

# 合并 HBV 感染孕妇口服替诺福韦对母婴传播阻断效果及安全性研究

刘玉琴, 盛 晴, 王冬梅, 陆黎娜

**[摘要]** **目的** 探讨合并 HBV 感染孕妇口服替诺福韦对母婴传播阻断效果及安全性研究。**方法** 选取 2014 年 1 月—2018 年 10 月来我院就诊的 80 例合并 HBV 感染的孕妇作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组 ( $n=40$ ) 和对照组 ( $n=40$ )。观察组给予口服替诺福韦至分娩, 对照组给予口服替比夫定至分娩。2 组新生儿出生后均给予标准免疫预防 (乙型肝炎人免疫球蛋白 100 IU+ 乙型肝炎疫苗), 对比 2 组孕妇血清 HBV DNA、ALT 及 CRE 水平, HBV 母婴传播阻断效果, 产后出血量、产后出血率、不良反应发生率。**结果** 分娩前, 观察组 HBV DNA 及 ALT 水平均明显低于对照组 [ $(2.87\pm 0.37)\times 10^6$  IU/ml vs.  $(4.27\pm 0.51)\times 10^6$  IU/ml,  $(27.03\pm 3.41)$  U/L vs.  $(45.21\pm 5.18)$  U/L], 同时 CRE 水平明显高于对照组 [ $(266.38\pm 31.34)$  mg/L vs.  $(183.93\pm 22.45)$  mg/L] ( $P$  均  $< 0.05$ ); 观察组母婴阻断成功率明显高于对照组 (100% vs. 87.5%) ( $P < 0.05$ ); 观察组产后出血量明显低于对照组 [ $(421.42\pm 49.28)$  ml vs.  $(493.17\pm 51.04)$  ml], 同时观察组产后出血率及不良反应发生率均明显低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 口服替诺福韦对合并 HBV 感染的孕妇可有效降低血清 HBV DNA、ALT 水平, 提高 CRE 水平, 母婴阻断成功率高, 安全性好, 在临床上值得推广及应用。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒感染; 孕妇; 替诺福韦; 母婴传播阻断; 不良反应; 安全性

**[中国图书资料分类号]** R978.7; R373.21; R714.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2019)06-0533-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.012

## Safety of oral tenofovir and efficacy on the prevention of mother-to-child transmission in pregnant women with HBV infection

LIU Yu-qin\*, SHENG Qing, WANG Dong-mei, LU Li-na

Department of Gynaecology and Obstetrics, Changzhou Third People's Hospital, 213000, China

\*Corresponding author, E-mail: 1046784910@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To explore the safety of oral tenofovir and efficacy of preventing mother-to-child transmission in pregnant women with hepatitis B infection. **Methods** Eighty pregnant women with hepatitis B virus infection admitted to our hospital from January 2014 to October 2018 were included in this study, and they were divided into observation group ( $n=40$ ) and control group ( $n=40$ ) according to random number table method. In the observation group, the patients were given oral tenofovir until delivery, while the patients in the control group were given oral telbivudine until delivery. The newborns in 2 groups received standard immunoprophylaxis (hepatitis B human immune globulin 200 IU + hepatitis B vaccine). Serum levels of HBV DNA, alanine aminotransferase (ALT) and creatinine (CRE), effect of preventing HBV mother-to-child transmission, postpartum blood loss, incidence of postpartum hemorrhage rate and adverse reactions were compared between 2 groups. **Results** Before delivery, HBV DNA and ALT levels in the observation group were significantly lower than those in the control group [ $(2.87\pm 0.37)\times 10^6$  IU/ml vs.  $(4.27\pm 0.51)\times 10^6$  IU/ml,  $(27.03\pm 3.41)$  U/L vs.  $(45.21\pm 5.18)$  U/L], and CRE levels were significantly higher than those in the control group [ $(266.38\pm 31.34)$  mg/L vs.  $(183.93\pm 22.45)$  mg/L] ( $P < 0.05$ ). The success rate of preventing mother-to-child transmission in the observation group was significantly higher than that in the control group (100% vs. 87.5%) ( $P < 0.05$ ). The amount of postpartum blood loss in the observation group was significantly lower than that in the control group [ $(421.42\pm 49.28)$  ml vs.  $(493.17\pm 51.04)$  ml], and the incidence of postpartum hemorrhage and adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Oral administration of tenofovir can effectively reduce serum HBV DNA and ALT levels, elevate CRE level in pregnant women combined with HBV infection, improve success rate of preventing mother-to-child transmission. It is a safe approach and worthy of promotion and application in clinical practice.

**[Key words]** HBV infection; pregnant women; tenofovir; prevent mother-to-child transmission; adverse reactions; security

HBV 感染严重威胁患者生命安全, 我国是 HBV 感染的高发区。母婴传播是感染 HBV 的主要途径, 探讨安全有效的母婴传播阻断措施具有重要的临床和社会意义<sup>[1-2]</sup>。研究证明, 合并 HBV 感染孕妇血清 HBV DNA 高载量是 HBV 母婴传播最重要的危险因素和

预测指标<sup>[3]</sup>。对 HBV DNA 高载量的孕妇, 需在孕期服用抗病毒药物来抑制 HBV 的复制, 减少病毒载量以降低母婴传播的风险, 同时有效阻止肝脏疾病的发生与发展<sup>[4]</sup>。目前临床上大多采用替诺福韦、替比夫定及拉米夫定等药物进行治疗<sup>[5]</sup>。本课题组分别采用替诺福韦和替比夫定治疗合并 HBV 感染孕妇, 观察 2 种治疗策略对母婴传播阻断的效果及安全性。现将研究结果总结如下。

**[作者单位]** 213000, 常州市第三人民医院妇产科 (刘玉琴、盛晴、王冬梅、陆黎娜)

**[通信作者]** 刘玉琴, E-mail: 1046784910@qq.com

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2014 年 1 月—2018 年 10 月在常州市第三人民医院妇产科就诊的合并 HBV 感染孕妇, 共 80 例, 作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组。观察组 40 例, 年龄 20 ~ 37 岁, 平均年龄 (29.78±4.15) 岁, 孕期 22 ~ 28 周, 平均 (26.18±3.51) 周; 对照组 40 例, 年龄 21 ~ 39 岁, 平均年龄 (30.48±4.73) 岁, 孕期 23 ~ 28 周, 平均 (25.98±3.93) 周。纳入标准: ①符合《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南 (第 1 版)》<sup>[6]</sup> 合并 HBV 感染诊断标准; ②怀孕前感染 HBV 者; ③孕 24 ~ 28 周血清 HBeAg 阳性、HBV DNA  $\geq 1 \times 10^6$  IU/ml, 且肝功能正常者; ④年龄在 20 ~ 40 岁之间。排除标准: ①接受过抗 HBV 治疗, 且使用过其他抗病毒药物或肾上腺皮质激素类药物者; ②孕早期有先兆流产、保胎等病史者; ③经三维超声检查发现胎儿畸形者; ④丈夫系 HBV 感染者。本研究获得伦理委员会批准, 所有孕妇及家属均签署知情同意书。

**1.2 方法** 观察组: 在孕 24 ~ 28 周起, 给予孕妇口服替诺福韦 (武汉拉那白医药化工有限公司, 300 mg/片, 批号 20160501) 治疗, 300 mg, 1 次/d。对照组: 在孕 24 ~ 28 周起, 给予孕妇口服替比夫定 (北京诺华制药有限公司, 600 mg/片, 批号 20160712) 治疗, 600 mg/次, 1 次/d。2 组分娩后是否停药请肝病科医生会诊后根据患者情况决定。新生儿出生后立即注射 100 IU 乙型肝炎 (乙肝) 免疫球蛋白, 严格按照免疫规划程序

注射乙肝疫苗。

**1.3 观察指标** 所有孕妇均在服药前及分娩前采集其肘正中静脉血 5 ml, 以 2000 r/min 离心 15 min, 完成后将血清置于 -50℃ 的环境中待检。HBV DNA 采用罗氏 Lighcycler 实时荧光定量 PCRE 仪检测; ALT 采用速率法检测; CRE 采用苦味酸法检测; HBsAg 采用 ELISA 法检测。以上均严格按照说明书操作。观察并记录所有孕妇产后出血量、产后出血率、不良反应 (指用药后患者发生的头晕、乏力、恶心、食欲减退等) 情况。母婴阻断效果: 孕妇体内 HBsAg 水平及 HBV DNA 水平较治疗前降低  $\geq 5$  IU/ml 表示阻断成功; 孕妇外周血 HBsAg 水平及 HBV DNA 水平下降  $< 5$  IU/ml 表示为阻断失败。母婴阻断成功率 = (本组总例数 - HBsAg 阳性例数) / 本组总例数  $\times 100\%$ 。

**1.4 统计学处理** 数据处理用 SPSS 19.0 软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较选用独立样本  $t$  检验, 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较选用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清 HBV DNA、ALT 及 CRE 水平比较** 用药前, 2 组孕妇 HBV DNA、ALT 及 CRE 水平比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 分娩前, 观察组 HBV DNA 及 ALT 水平均明显低于对照组, 而 CRE 水平明显高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组血清 HBV DNA、ALT 及 CRE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum HBV DNA, ALT and CRE levels between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | HBV DNA ( $\times 10^6$ IU/ml) |           | ALT (U/L)  |            | CRE (mg/L)   |              |
|-------|----|--------------------------------|-----------|------------|------------|--------------|--------------|
|       |    | 用药前                            | 分娩前       | 用药前        | 分娩前        | 用药前          | 分娩前          |
| 观察组   | 40 | 7.51±0.84                      | 2.87±0.37 | 69.37±7.17 | 27.03±3.41 | 133.21±16.45 | 266.38±31.34 |
| 对照组   | 40 | 7.49±0.81                      | 4.27±0.51 | 68.18±7.05 | 45.21±5.18 | 134.49±17.18 | 183.93±22.45 |
| $t$ 值 |    | 0.108                          | 14.053    | 0.749      | 18.540     | 0.564        | 13.526       |
| $P$ 值 |    | 0.915                          | 0.000     | 0.456      | 0.000      | 0.574        | 0.000        |

**2.2 传播阻断效果比较** 观察组母婴阻断成功率 (100%) 明显高于对照组 (87.5%), 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 用药后分娩安全性比较** 观察组产后出血量

明显低于对照组, 同时观察组产后出血率 (12.5%) 及不良反应发生率 (5.0%) 均明显低于对照组, 组间比较差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。所有孕妇在服药期间均未出现肝、肾功能损害等情况。见表 3。

表 2 2 组 HBV 母婴传播阻断效果比较 [例 (%)]

Table 2 Comparison of effects of preventing HBV mother-to-child transmission between 2 groups [cases (%)]

| 组别         | 例数 | HBsAg 阳性 | HBV DNA 阳性 | 母婴阻断成功率  |
|------------|----|----------|------------|----------|
| 观察组        | 40 | 0(0)     | 0(0)       | 40(100)  |
| 对照组        | 40 | 5(12.5)  | 4(10.0)    | 35(87.5) |
| $\chi^2$ 值 |    | 5.333    | 4.211      | 5.333    |
| $P$ 值      |    | 0.021    | 0.040      | 0.021    |

## 3 讨论

HBV 感染是一个全球性公共卫生问题, 我国为 HBV 感染高发区, 目前为止约有 9300 万例 HBV 感染者, 严重影响患者的身体健康和生活质量<sup>[7]</sup>。母婴传播是我国 HBV 感染的主要传播途径之一。据报道, 我国孕龄期女性的 HBsAg 携带率

表 3 2 组用药后分娩安全性比较  
Table 3 Comparison of maternal safety after medication between 2 groups

| 组别                       | 例数 | 产后出血量(ml)    | 产后出血率<br>[例(%)] | 不良反应发生率<br>[例(%)] |
|--------------------------|----|--------------|-----------------|-------------------|
| 观察组                      | 40 | 421.42±49.28 | 5(12.5)         | 2(5.0)            |
| 对照组                      | 40 | 493.17±51.04 | 17(42.5)        | 12(30.0)          |
| <i>t/χ<sup>2</sup></i> 值 |    | 6.396*       | 9.028           | 8.658             |
| <i>P</i> 值               |    | 0.000        | 0.003           | 0.003             |

注：\*.*t* 值

较高，其中>5%妊娠女性为慢性HBV感染者，50%以上为HBeAg阳性<sup>[8]</sup>。因此，母婴阻断是目前妇产科和感染科的工作重点，如何采用母婴阻断的方法也是临床实践和研究的热点问题<sup>[9]</sup>。HBV的母婴传播可分为宫内感染、产时感染及产后感染三大类。研究数据显示，产时保护及产妇产后应尽早对新生儿采取免疫措施（产后新生儿注射乙肝疫苗联合乙肝高效价免疫球蛋白），可有效避免和降低新生儿HBV感染，在HBV的母婴阻断中具有重要作用<sup>[10]</sup>。同时研究也发现经前处理仍有部分新生儿未能获得阻断，从而考虑到胎儿宫内感染可能存在<sup>[11]</sup>。而由于宫内感染在HBV母婴传播中占有重要比例，因此于孕期采取相应药物控制HBV复制，对避免发生感染至关重要<sup>[12-13]</sup>。

替诺福韦是一种新型抗反转录酶抑制剂，可对病毒转录起到阻断作用，主要是通过抑制病毒聚合酶的方式来进行，以达到抑制HBV复制的效果，是临床上常用的抗HBV治疗的一线用药<sup>[14]</sup>。替诺福韦对合并HBV感染的孕妇具有2种作用，其一可改善孕妇肝功能异常，增强孕妇对妊娠及分娩耐受力，降低其相关并发症；其二可降低孕妇分娩前血清HBV DNA载量，减少婴儿HBV感染的发生，减轻因HBV感染造成肝细胞炎性损害，最终改善患者肝功能<sup>[15-16]</sup>。替比夫定药物是一种用于治疗慢性乙肝的左旋核苷类似物，具有抑制HBV的作用。国外研究显示，替比夫定被认定为妊娠B级的抗病毒药物，对胚胎和胎儿发育无不良作用，对人类DNA聚合酶没有影响<sup>[17-18]</sup>。

本研究发现，采用替诺福韦治疗的孕妇血清HBV DNA、ALT水平明显降低，而CRE水平明显升高，与替比夫定相比，具有更强的病毒抑制作用，且替诺福韦母婴阻断成功率为100%，明显高于替比夫定（87.5%），效果确切。相关文献显示，妊娠期母体会发生一系列生理变化，产生大量的性激素需要在肝脏内代谢和灭活，胎儿的代谢和解毒作用也要依靠母体的肝脏来完成，分娩时的大量出血及劳累等因素也会增加肝脏负担，从而引起HBV活跃，严重破坏机体免疫系统<sup>[19]</sup>。这一结果说明控制出血量对产妇和新生儿的安全尤为

重要。本研究发现，采用替诺福韦治疗的孕妇产后出血量、产后出血率及不良反应发生率均明显低于采用替比夫定治疗的孕妇，说明替诺福韦药物的有效性及安全性更高，不良反应更少。

综上所述，合并HBV感染孕妇口服替诺福韦能有效阻断HBV母婴传播，有效降低孕妇血清HBV DNA、ALT水平，同时提高CRE水平，减少不良反应发生，安全性好，值得在临床上推广及应用。

【参考文献】

[1] 陈文静, 宋淑荣, 何虹, 等. 替诺福韦、替比夫定妊娠期口服对HBV母婴传播的阻断效果及安全性比较[J]. 山东医药, 2017, 57(22):73-75.

[2] Ahmad AE, Bakari AG, Musa BOP, *et al.* Haematological and immunological parameters in patients with chronic hepatitis B infection in Zaria, Nigeria [J]. Sokoto J Med Lab Sci, 2018, 3(4):84-88.

[3] 替诺福韦阻断乙型肝炎母婴传播的疗效及安全性研究[J]. 中国药物依赖性杂志, 2018, 27(5):69-73.

[4] 周艳, 周华红, 林莹玉, 等. 妊娠中晚期使用替诺福韦阻断HBV母婴传播的临床效果及安全性分析[J]. 中国热带医学, 2018, 49(11):94-96, 122.

[5] 万建玉, 蔡秋娥, 王森. 替诺福韦对妊娠晚期HBV高载量母婴阻断的效果分析[J]. 中国热带医学, 2017, 17(8):828-830.

[6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版)[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(2):151-154.

[7] 肖献花, 高翔. 替比夫定与替诺福韦在乙型肝炎病毒感染女性孕晚期中的应用效果[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18):4567-4570.

[8] 门可, 徐德忠. 血HBsAg, HBeAg阳性孕妇外周血单个核细胞HBV感染的研究[J]. 中华妇产科杂志, 31(10):597-599.

[9] 王岁晶, 盛秋菊, 吴宇宇, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇血清学及病毒学特征——沈阳部分地区2016年与2010年对比研究[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(12):1079-1081.

[10] Archampong TN, Boyce CL, Lartey M, *et al.* HBV genotypes and drug resistance mutations in antiretroviral treatment-naïve and treatment-experienced HBV-HIV-coinfected patients [J]. Antivir Ther, 2017, 22(1):13-20.

[11] 齐丽韞, 赵志军, 刘加群. 替诺福韦酯治疗妊娠慢性乙肝患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(2):176-177.

[12] Wang H, Xu H, Qu L, *et al.* Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(9):997-1002.

[13] 张丽, 管庆虎, 刘淳婷, 等. 贵州省乙型肝炎联合免疫策略母婴阻断的效果分析[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(8):736-739.

[14] Garcia M, Le Moal G, Godet C, *et al.* First case report of renal improvement on tenofovir alafenamide in an HIV/hepatitis B virus-coinfected patient with adefovir-induced Fanconi's syndrome [J]. AIDS, 2016, 30(9):1487-1488.

[15] 邓娟, 陈瑜, 贾桂. 替诺福韦酯治疗乙肝孕妇的疗效及对母婴HBV垂直传播的影响[J]. 中国现代医生, 2017, 55(18):24-26.

[16] Goyal A, Murray JM. Cost-effectiveness of peg-interferon, interferon and oral nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B and D infections in China [J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(8):637-648.

(下转第538页)

我国, HBV 感染仍是肝癌发生的首要原因, 显著区别于西方国家<sup>[5]</sup>。HBV 感染严重威胁人民的生命健康, 亦给医疗卫生事业带来沉重的负担, 因此, 如何降低 HBV 感染率, 控制疾病传播, 是传染病防治工作中的重要问题。

我国自 1992 年开始提倡乙肝疫苗注射, 2005 年, 国家正式将免费乙肝疫苗预防接种纳入了公共卫生事业的管理条例。这些工作取得了显著的成效, 我国 HBV 感染率显著降低<sup>[6]</sup>。目前, 我国广泛使用的乙肝疫苗为基因工程疫苗: 即将含有乙肝疫苗表面抗原基因的重组质粒转入酵母菌, 细菌在增殖过程中完成基因转录及翻译过程, 合成并分泌的表面抗原多肽, 经过人工提纯和修饰制成疫苗。与传统的病毒灭活疫苗相比, 基因工程疫苗具有抗体阳性率高、成本低、安全性好等优点, 能够在发挥免疫预防作用的同时有效避免血源性疫苗带来的疾病传播风险<sup>[7]</sup>。目前仍有部分儿童在注射乙肝疫苗后免疫反应较弱, 甚至出现无免疫状态。初始预防接种后诱导的免疫反应最长可以持续 15 年, 但有研究认为随着年龄增加, 乙肝抗体滴度逐渐下降<sup>[6-7]</sup>。

本次研究纳入 84 例 1~7 岁出生后首轮免疫未产生保护性抗体或抗体滴度较低儿童作为研究对象, 分别对不同年龄段的儿童再次免疫后的乙肝表面抗体滴度的检测。结果显示, 1~3 岁儿童抗体滴度明显高于 4~7 岁儿童。既往研究发现, 乙肝疫苗接种后抗体阳性率与年龄呈负相关, 3 岁以下儿童抗体阳性率最高, 其主要原因为低龄儿童正处于生理发育的关键时刻, 代谢最为活跃, 免疫系统功能正处于快速建立与完善过程, 接种疫苗后免疫反应最强, 抗体滴度高<sup>[8]</sup>。随着年龄的增长, 机体免疫功能趋于稳定, 代谢也逐渐平稳, 因此免疫反应相对较弱。

本研究显示, 年龄 $\geq 4$ 岁是接种疫苗后低反应的危险因素, 母乳喂养时间越长、体质量百分位数越大、血清总蛋白越高, 低免疫反应发生率越低。母乳中含有大量的免疫球蛋白、乳铁蛋白

及维生素, 对于免疫系统完善具有重要意义<sup>[9]</sup>, 本次研究中, 母乳喂养的时间与抗体产生呈负相关, 提示母乳喂养不足可能是低免疫反应的危险因素。白蛋白是血清中含量最高的蛋白质, 由肝脏合成, 主要用以维持血液胶体渗透压、维持能量和转运代谢物质。白蛋白是评估肝脏功能和机体营养状态的常用指标<sup>[10]</sup>。体质量百分位数越低, 儿童出现免疫后低反应性的风险越高, 说明营养状态较差的儿童注射乙肝疫苗后免疫反应较弱。

综上所述, 本次研究显示年龄是儿童乙肝疫苗接种后抗体滴度的危险因素, 母乳喂养及营养状态亦对免疫反应产生影响。这一结果提示临床上应尽早完成儿童的免疫预防工作, 并注意加强营养。

#### 【参考文献】

- [1] 黄昂, 孙颖, 邹正升. 《2017 年 EASL 临床实践指南: 乙型肝炎病毒感染的管理》要点解读 [J]. 传染病信息, 2017, 30(3):129-132.
- [2] 延芸, 王刚. 新生儿接种乙肝疫苗效果评价及低、无应答者再免疫效果的预防分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(8):354-355.
- [3] 王富珍, 郑徽, 张国民, 等. 中国 2014 年 HBsAg 阳性母亲所生 1~14 岁儿童乙型肝炎血清流行病学特征分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(4):457.
- [4] 叶健翔, 温宝欣, 胡雅, 等. 原发性肝癌乙肝两对半及抗-HCV 检测结果探析 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(11):2126-2128.
- [5] 郭艺玮, 王溪, 白倩, 等. 乙肝疫苗接种成本-效用现状分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(9):77-82.
- [6] 缪宁, 王富珍, 张丽杰, 等. 中国 2013-2015 年乙型肝炎监测试点实施效果评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(12):1645-1648.
- [7] 朱万英, 彭力科. 基因工程乙型肝炎疫苗免疫效果研究进展 [J]. 中国校医, 2014, 28(10):782-783.
- [8] 孟凡萍, 郝坡. 慢性乙型肝炎病毒感染患者 DNA 载量与机体免疫状态的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(20):114-115.
- [9] 荫士安. 母乳喂养与新生儿早期免疫的启动与建立 [J]. 中国新生儿科杂志, 2017, 32(5):321-324.
- [10] 顾园, 龚攀. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒重叠感染者生化免疫指标检测结果及其临床意义分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(8):863-865.

(2019-08-25 收稿 2019-11-18 修回)

(本文编辑 张云辉)

(上接第 535 页)

- [17] 周佩, 钟晓祝, 廖慧华, 等. 替诺福韦与替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播效果比较 [J]. 山东医药, 2017, 57(42):97-99.
- [18] Huang X, Zhou L, Mu LH, *et al*. Efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis in children at high risk of hepatitis B and risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis B virus [J].

Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2016, 18(5):410-414.

- [19] Huang YW, Lee CL, Yang SS, *et al*. Statins reduce the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients: a nationwide cohort study [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(7):976-985.

(2019-11-15 收稿 2019-12-05 修回)

(本文编辑 赵雅琳)