

# 阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床管理及其研究进展

黄海霞<sup>1</sup> 高 谨<sup>2\*</sup>

1. 重庆市公共卫生医疗救治中心妇产科 重庆 630000

2. 微医集团成都中心 成都 610091

**摘要:** 本文概述近年来乙肝母婴阻断工作的简要进程和取得的巨大成就, 按照阻断乙肝病毒母婴传播的临床管理过程, 从孕前、孕中、产时和产后几个阶段, 系统地综述相关的母婴阻断临床诊治策略及其最新进展, 对实施乙肝母婴阻断的孕前管理、孕期抗病毒治疗和临床诊治、产时临床处理以及产后监测与随访等重点环节及其存在问题进行了阐述, 对提高临床医务人员实施乙肝母婴阻断的主观认识和开展精准临床管理工作具有较好的指导意义。

**关键词:** 乙型肝炎; 病毒; 妊娠; 母婴传播; 乙肝疫苗; 核苷类药物; 母乳喂养

随着现代生物医学技术进步, 曾经长期缺乏特异性诊治手段的病毒感染性疾病, 临床诊治手段日益丰富并且卓有成效。乙型肝炎病毒 (hepatic B virus, HBV) 在世界范围广泛流行, 导致受感染者发生乙型肝炎、肝纤维化, 甚至进展为肝硬化、肝细胞性肝癌以及其他严重并发症, 给患者、家庭和社会带来了沉重疾病负担。近20多年来, 由于乙肝疫苗、抗病毒核苷类似物 (NAs)、免疫调节药物等应用, 以及采取精准有效的传染病防治等综合措施<sup>[1]</sup>, 人类控制乙肝病毒的传播和流行已经曙光初露。2016年世界卫生大会提出到2030年全球消除病毒性肝炎公共卫生威胁的终极目标, 这将使新发病毒性肝炎感染率比2015年下降90%, 使病毒性肝炎导致的死亡降低65%; 在消除乙肝威胁目标中, 将采取行动使5岁以下儿童HBV感染率降至0.1%<sup>[2, 3]</sup>。

据WHO统计, 2015年全球慢性乙肝感染者占比3.5%即2.57亿人, 当年死于HBV感染及其相关疾病者达88.7万人; 非洲和亚太地区为高流行地区, 感染者占全球2/3<sup>[2, 4]</sup>; 我国是乙肝的中高流行区, 一般人群乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性率约为6.1%, 孕产妇中约为6.3%<sup>[5, 6]</sup>。在HBV新发感染者中, 经母婴传播 (Mother-to-child transmission, MTCT) 占比30%~50%, 是最主要的传播途径<sup>[4]</sup>。

因此阻断乙肝病毒母婴传播是控制乙肝流行的重点, 我国自1992年开始对新生儿实施乙肝疫苗接种, 2005年将乙肝疫苗纳入计划免疫并实施免费接种; 由于新生儿乙肝疫苗接种存在免疫窗口期<sup>[7]</sup>, 临床上进一步普遍实施了对新生儿注射乙肝免疫球蛋白 (Hepatic B

Immunoglobulin, HBIG) 的联合免疫措施; 2006年以来, NAs用于妊娠期抗病毒治疗和阻断MTCT; 从2015年开始, 我国政府专项公共卫生项目广泛实施艾梅乙防治; 这一系列旨在阻断乙肝病毒母婴传播的综合管理措施, 得以逐步落实和推广应用, 乙肝病毒感染防治取得显著成效<sup>[1, 3, 4, 7]</sup>。

中国CDC调查结果表明, 2014年我国1~4岁、5~14岁、15~29岁人群的HBsAg阳性率分别为0.32%、0.94%和4.38%, 分别比1992年下降了96.7%、91.2%和55.1%<sup>[8]</sup>。而在一些国内先进医院, 乙肝母婴阻断成功率达到99.7%, 使乙肝母婴传播感染率从2010年的8%~10%降低到2020年的0.3%<sup>[3]</sup>。这些显著进步, 从宏观上证明了阻断乙肝母婴传播综合防治措施的巨大作用, 但在微观的临床管理上, 涉及政策推进、基层卫生、住院分娩及其监测随访等诸多细节, 一些实施效果较差的地区和对乙肝母婴阻断系统管理缺乏认识的医务工作者还较大量地存在<sup>[1]</sup>, 因此, 系统地总结和归纳乙肝母婴阻断的临床管理策略及其进展具有相当的必要性。

本文拟重点针对阻断乙肝病毒母婴传播的综合管理策略及其进展, 按照工作开展的孕前、孕中、产时及产后几个阶段进行综述, 以帮助同行们提高认识, 把握规范系统的诊治技术, 促进乙肝母婴阻断工作迈向更高层次。

## 1、孕前管理

孕前管理的两大环节分别是婚前检查和孕前咨询。2004年以来, 我国各地普遍实施了免费自愿婚检制度, 并设立专门婚检定点机构和规范的婚检内容与流程; 其中乙型肝炎血清标志物检查是基本项目。但是婚检对HBsAg阳性生育女性的发现远远达不到理想状态, 据统

\*通信作者, 邮箱: drcwx@qq.com.

计目前总体婚检率在50%~98%左右,各地差不很大;婚检中疾病检出率达12%~18%,且以生殖道疾病、制定传染病和内科疾病位列前三;婚检女性存在较高的未婚先孕现象和普遍缺乏优生知识<sup>[9]</sup>。因此,在婚检中应建立标准化流程,加强对乙肝标志物阳性患者的发现和指导。

近年来,孕前咨询门诊普遍得到开展,但临床上缺乏标准流程,重点多集中在遗传性疾病、药物应用、常规体检等方面,应加强对育龄期妇女计划妊娠、生育力管理方面的指导与服务,建立针对HBV感染的常规检查,并应在专科医生配合下,依据HBV标志物情况进一步判定HBV DNA滴度和肝功能、既往乙型肝炎病史、是否合并其他疾病等,评估是否适宜怀孕以及乙肝母婴传播的风险,提供怀孕恰当时机的指导建议<sup>[10, 11]</sup>。根据最新指南建议,慢性HBsAg阳性但肝功能正常、无肝炎临床症状的育龄女性可以正常怀孕,肝功能异常者则应暂缓怀孕;有肝纤维化的女性妊娠期及产后建议持续抗病毒治疗;肝硬化者则不建议妊娠,肝硬化晚期更应禁忌妊娠<sup>[11]</sup>。

## 2、孕期的病人管理

对于进入妊娠阶段妇女,我国普遍建立了孕产妇系统管理和住院分娩制度,对保障阻断乙肝病毒母婴传播带来了极大的便利。自2015年以来,以国家基本公共卫生项目的形式建立了预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播项目,其中细化了孕产妇HBV检查服务流程,并对乙肝标志物筛查和感染乙肝孕妇所生婴儿注射HBIG进行免费<sup>[3, 13]</sup>。在孕早期,孕妇初次就诊,确诊怀孕和建立系统管理保健卡的阶段,要求对所有孕妇无论是否做过检查或接种疫苗,都应进行HBV筛查,发现HBsAg阳性的孕妇,进一步根据肝功能等个体情况制定适当的母婴阻断治疗<sup>[11]</sup>。在孕期中,HBV感染孕妇是高危人群,应缩短产前检查间隔时间并定期监测肝功能和乙肝血清标志物,以确定是否采取干预措施。当前,孕期筛查HBV已成为标准围产保健的组成部分,未筛查或者具有HBV感染高危因素的孕妇,产前至少也应进行一次检查;对于HBsAg阳性孕妇,除了初诊和产时须检测乙肝标志物及肝功能等情况外,在整个孕期中都应定期进行跟踪监测,以确定及时的孕期诊治措施<sup>[11, 12]</sup>。

### 2.1 孕期乙肝病毒感染的抗病毒治疗

最新指南建议,筛查HBsAg阳性或怀孕后新发现HBsAg阳性孕妇,应进一步检查乙肝标志物、HBV DNA载量、肝功能生化指标和超声影像,判断乙肝感染有无肝炎活动、肝纤维化程度以及肝硬化可能,并根据不同

情况进行干预或选择是否进行抗病毒治疗,以达到治疗乙型肝炎、阻断或减少母婴传播目的<sup>[4, 6, 11]</sup>。

#### 2.1.1 抗病毒治疗指征

如果患者HBV DNA阳性伴有肝功能异常:(1)如丙氨酸转移酶(ALT)高于5倍以上正常值上限(ULN)或诊断为肝硬化,排除其他原因引起的ALT升高,则说明HBV复制活跃,肝脏炎症明显,应在患者知情同意基础上予以抗病毒治疗;(2)如HBV DNA阳性但ALT小于5倍ULN,且总胆红素(TBil)大于2倍ULN,则也应进行抗病毒治疗;(3)如患者检查指标达不到上述用药指征,则应加强孕期观察,在达到上述指标时及时给予抗病毒治疗;(4)如孕妇在随访至孕24周时,仍无前述抗病毒治疗指征,但伴有HBV DNA阳性和肝功能异常,则在除外HBV DNA阴性可以不予干预外,应从24周开始进行抗病毒治疗,直到分娩<sup>[4, 6]</sup>。

对于HBV DNA阳性但是肝功能正常孕妇,若孕早中期未进行抗病毒治疗者,则应当在孕中期12~24周开始定量测定病毒载量或无定量条件时测定HBeAg<sup>[6]</sup>。(1)如果发现HBV DNA高于 $2 \times 10^5$  IU/ml或HBeAg阳性时,则应在孕妇知情同意条件下于孕28周开始予以抗病毒治疗直到分娩;(2)超过28周才进行首诊的孕妇满足前述条件也应予以抗病毒治疗;(3)若病毒载量低于 $2 \times 10^5$  IU/ml或HBeAg阴性,则发生母婴传播可能性低,可以不用抗病毒药物<sup>[4, 6, 16]</sup>。

以上两类抗病毒的治疗目的,分别是治疗(乙型肝炎)和预防(乙型肝炎),均有阻断乙肝病毒母婴传播的积极作用,而且对指导产后是否继续抗病毒治疗有重要意义<sup>[14, 15]</sup>。研究表明,孕期抗病毒治疗不仅可以有效降低HBV载量,治疗HBV感染,而且能够减少胎儿宫内感染可能性,降低分娩前外周血HBV DNA滴度,提高HBV母婴阻断成功率<sup>[17, 18]</sup>。

对于在进行抗乙肝病毒治疗期间意外怀孕的患者,如果选用的是替诺福韦(TDF)、替比夫定(LdT)或拉米夫定(LAV),可继续用药和妊娠,进行孕期监测;如应用其他抗病毒药物如阿德福韦(ADV)或恩替卡韦(ETV),则可建议孕妇换用TDF后继续妊娠;但若确诊怀孕前已使用干扰素制剂者,应告知患者妊娠风险,根据其意愿选择继续妊娠并换用TDF。

#### 2.1.2 抗病毒药物选择

孕期应用抗乙肝病毒药物,应选择强效低耐药的核苷酸类似物(NAs),而不宜选择干扰素类药物<sup>[4, 19]</sup>,目前我国指南推荐用于母婴阻断的抗病毒药物有LAV、LdT

及TDF,这三种药物孕期应用,未发生母婴不良事件,而且效果相似,但替诺福韦酯不易产生耐药,已普遍被推荐为首选药,在患者存在骨质疏松或肾损伤或消化道症状严重时,建议改用富马酸丙酚替诺福韦(TAF)或LdT<sup>[4, 6]</sup>。干扰素类制剂因有抑制增殖作用,影响胎儿生长和安全,孕期抗病毒应禁用,而且孕前用药者应在停药半年后方可怀孕<sup>[19]</sup>。其他NAs药物如ADV和ETV,存在致畸或死胎风险,孕期须禁用<sup>[19]</sup>。

值得注意的是,作为TDF的改进药物TAF,2018年被我国批准用于治疗慢性乙肝,目前已被国内外指南推荐用于抗HBV一线治疗<sup>[4, 6]</sup>,其在孕期抗病毒治疗的效果和安全性获得初步研究证实<sup>[20]</sup>,有潜力成为乙肝病毒母婴阻断抗病毒一线治疗用药<sup>[6]</sup>。

### 2.1.3 孕期抗病毒治疗存在的争议

目前,孕期抗病毒治疗的疗效已被广泛接受,但对于治疗开始的时机与病毒载量的阈值判断上、以及抗病毒治疗对胎儿的远期影响等方面,存在一些认识差异<sup>[19]</sup>。(1)我国最新指南<sup>[4, 6, 11]</sup>与WHO的推荐<sup>[16]</sup>一致,用于预防性乙肝病毒母婴阻断目的时,抗病毒药物从孕28周开始,欧洲肝脏研究协会推荐则是24~28周<sup>[21]</sup>;用于孕期治疗性目的时可以在孕期必要时应用或从24周开始应用<sup>[6, 11]</sup>。(2)对于HBV DNA 阈值选择,我国早期指南推荐 $\geq 10^6$  IU/ml,最新指南调整为与WHO指南<sup>[16]</sup>一致,即以 $\geq 10^5$  IU/ml作为实施母婴阻断抗病毒治疗的指征<sup>[4, 6]</sup>,实际是采取了更积极的母婴阻断;但我国一项针对条件较差地区孕妇的大样本前瞻性研究认为,病毒量在 $10^7$  IU/ml以上实施抗病毒治疗也具有较好的母婴阻断效果<sup>[22]</sup>。(3)此外,如何结合抗病毒药物的经济成本和有效性以及药物对胎儿带来的远期影响,选择用药的种类和起始时间<sup>[23, 24]</sup>;研究更多高效、孕期安全性更好的新药用于临床;对孕期实施抗病毒治疗预防胎儿宫内感染的实际效果进行更有说服力的研究或数据收集<sup>[25]</sup>,等等,也值得开展更多的深入研究。

### 2.2 HBV感染者孕期中介入诊治手段的选择

HBsAg阳性孕妇在孕期中,遇到需要进行涉及母婴的介入诊治时,特别是在排除遗传疾病、胎儿染色体异常等时的产前诊断,如绒毛穿刺、羊水穿刺和脐带学穿刺,往往是产前诊断的必要手段,需要考虑该项诊治手段引起母婴传播的风险。因为这些操作会破坏胎盘屏障、母血污染羊膜腔甚至与胎儿血液混合,增加胎儿宫内感染风险<sup>[19]</sup>。研究表明,HBsAg和HBeAg双阳性或HBV DNA滴度高于 $10^7$  IU/ml,在同样进行孕

期抗病毒治疗和胎儿联合免疫等母婴阻断措施的情况下,有介入性产前诊断孕妇所生婴儿HBsAg阳性率仍可达到5.7%~8.2%,显著高于HBeAg阴性或病毒滴度低于 $10^7$  IU/ml的孕妇所生婴儿,提示应慎重对病毒载量高的孕妇进行介入诊断<sup>[26-28]</sup>;但是由于这些研究样本量较小,介入性操作与母婴传播或宫内感染的关系还需深入研究,而对高病毒载量孕妇进行介入性产前诊断目前也缺乏标准规范,在临床上应至少做好防范并进行充分的病情告知<sup>[19]</sup>。

### 3、分娩期管理

分娩过程中,胎儿吞咽含有HBV的羊水、母亲血液、阴道分泌物等,以及因宫缩导致胎盘绒毛血管破裂,胎盘屏障受损,使少量母体血液渗入胎儿血循环等,都是潜在的母婴传播高危因素<sup>[29]</sup>,因此产时新生儿护理、婴儿联合免疫接种等是阻断乙肝病毒母婴传播的关键环节;此外,分娩期还涉及对HBsAg阳性产妇进行分娩方式选择、抗病毒药物应用效果监测、判断是否继续用药、母乳喂养指导等,涉及产妇和新生儿健康安全<sup>[6, 11]</sup>。

#### 3.1 分娩方式选择

最新指南建议,不应依据HBeAg阳性或HBV DNA定量确定HBsAg阳性孕妇的分娩方式特别是剖宫产,而主要依据产科条件和其他社会因素<sup>[6, 11]</sup>。曾有研究表明剖宫产能够减少高病毒载量孕妇的乙肝病毒母婴传播率<sup>[30, 31]</sup>,但是新近研究发现,在实施婴儿联合免疫后,不同分娩方式间HBV母婴传播率比较无统计学差异<sup>[32, 33]</sup>,因此国内外最新指南不推荐因HBV感染情况而选择分娩方式。但是对于合并重型肝炎者,由于阴道分娩过程的精神刺激和体能消耗,可能加重肝功能损害,临床积极处理后多选择剖宫产终止妊娠<sup>[19, 29]</sup>。

研究表明,良好的产时护理,如严格执行消毒隔离制度,避免交叉感染,清除产时污染,婴儿安全断脐,及时脱离分娩环境;尽量缩短产程,防止产程延长,特别是应控制第二、第三产程时长;防止产后出血,胎儿娩出后及时加强宫缩,降低出血风险;避免过期妊娠等综合措施<sup>[6, 11, 29]</sup>,对减少母婴传播具有更大的积极作用。

#### 3.2 抗病毒药物停用时机

HBsAg阳性孕妇分娩前与分娩后,无论是是否抗病毒治疗,均需检查乙肝病毒学指标和肝功能情况,以评价抗病毒疗效和母婴传播风险,并结合孕期抗病毒母婴阻断目的不同,决定产后抗病毒药物的停药时机<sup>[6, 11, 15]</sup>。

根据最新指南建议,对于以母婴阻断为目的进行的抗病毒治疗,根据分娩前后HBsAg和HBeAg定量对比,

若HBsAg或HBeAg水平明显下降,表明抗病毒治疗效果好,可继续用药;若HBsAg或HBeAg水平下降不明显,则应考虑产后即刻或在3月内停药。孕期以治疗乙肝为目的的抗病毒治疗患者,产后则仍应继续应用抗病毒药物<sup>[6, 11]</sup>。

### 3.3 婴儿联合免疫

研究表明,MTCT感染在孕早期风险约为10%,而孕晚期高达60%<sup>[34]</sup>;而经MTCT感染的新生儿90%处于免疫耐受期,病毒复制活跃但肝功能正常,呈现慢性HBV感染而无临床症状,而且可延续到成人期<sup>[35]</sup>。若未经乙肝疫苗注射等措施干预,HBsAg阳性孕产妇所生儿童感染HBV风险因HBeAg是否阳性不同,可以高达10%~90%<sup>[36]</sup>。

新近的国内外指南,均强调新生儿免疫接种对阻断乙肝母婴传播的重要性,而由于HBIG是一种被动的体液免疫抗体,难以中和细胞内病毒,首次对分娩新生儿进行乙肝疫苗和HBIG接种的时机非常关键,一般要求在产后12小时内完成<sup>[6, 11, 16]</sup>。

我国最新的乙肝母婴阻断项目实施方案和国内外指南,均要求对无论HBsAg阴性或阳性暴露的新生儿在出生后12h内注射100 IU HBIG,并完成出生后12h内及1月龄和6月龄儿童的3剂次10 μg HBV疫苗(HepB)接种;对低体重、危重抢救等特殊情况的新生儿也应尽量在12小时内接种或生命体征平稳后尽早接种<sup>[6, 11, 37, 38]</sup>。

关于联合免疫的接种时机,有研究认为新生儿出生后越早越好,最好在数分钟或者1~2小时以内,同时在身体不同部位注射HBIG和HepB<sup>[39, 40]</sup>;但对于是否增加剂量采取含20 μg乙肝疫苗的联合免疫,临床上存在一定不同意见,需进一步跟踪研究并结合相关卫生经济学评价结果<sup>[13, 19]</sup>。

据研究,实施规范的联合免疫后,HBeAg阴性孕妇所生新生儿HBV感染率小于0.1%,HBeAg阳性暴露新生儿HBV感染率为5%~10%,HBV母婴传播的风险显著下降,但仍有部分婴儿免疫阻断失败,需进一步改完善母婴阻断策略<sup>[11, 19]</sup>。

### 3.4 母乳喂养问题

研究表明,HBsAg阳性暴露婴儿实施母乳喂养并不增加HBV感染率,分娩后可以按照实施母乳喂养原则早期开奶和哺乳,并且不必检测乳汁中HBsAg或HBV DNA<sup>[6, 41]</sup>。此外,母乳喂养期间接受抗病毒治疗的母亲,建议选择TDF,因其排泄到乳汁含量极少,仍可进行母乳喂养<sup>[11, 13, 19]</sup>。

## 4、产后管理

产后临床管理主要涉及母婴的乙肝感染状态定期监测与产后抗病毒治疗,婴儿的乙肝母婴阻断效果监测等问题。按照我国规范要求,对HBsAg阳性产妇进行产后病毒和肝功能状态定期监测、访视时间不应少于6~12月;对有母亲HBsAg阳性暴露的婴儿临床管理应当持续到1~2年<sup>[13, 37]</sup>。

研究表明,HBV感染母亲产后可能出现ALT升高,约28%的产妇可在产后244周内出现肝功能异常,而HBV DNA高载量是高危因素<sup>[42]</sup>。对于产后需继续使用NAs抗病毒治疗的产妇,应参照普通成人慢性乙肝治疗指南进行,每3月监测1次乙肝标志物和肝功能情况,必要时调整用药<sup>[4, 6]</sup>。产后未使用抗病毒治疗的母亲,在监测过程中发现乙肝病毒活跃,应根据一般成人慢性乙型肝炎指南进行管理<sup>[6, 13]</sup>。

对于HBsAg阳性暴露婴儿,在完成全程联合免疫接种后的1~2月,应检查HBsAg和抗HBsAg(Anti-HBs),若HBsAg阳性而未产生抗体,表明母婴阻断失败,需进一步检查乙肝标志物和肝功能情况,并定期随访<sup>[6, 37]</sup>;但在我国,因产儿科与儿童保健的专业分工或管理连续性问题,常导致产后儿童乙肝标志物监测比例较低<sup>[13, 43]</sup>。研究者建议,参考产后系统管理先进地区经验,加强应用随访系统信息化平台开展管理的活动<sup>[3]</sup>。

## 5、结束语

孕妇慢性HBV感染可能影响妊娠结局,是乙型肝炎病毒母婴传播而导致慢性乙型肝炎和肝纤维化甚至肝细胞肝癌等相关疾病流行的重要原因,实施围生期母婴阻断母婴是控制HBV感染率的关键。通过实施孕前咨询和计划生育标准化流程,孕期择时进行抗病毒治疗降低病毒载量,慎重开展涉及母婴的介入性诊治行为,开展乙型肝炎疫苗联合HBIG规范接种,产后婴幼儿系统随访与监测,建立乙肝母婴阻断临床系统管理信息化平台等一系列综合策略<sup>[1, 3, 14]</sup>,能够有效降低乙肝母婴传播率。

在实际工作中,由于乙肝病毒母婴阻断临床管理涉及众多工作环节,尤其是这些系统管理措施需要在不同单位和层级的医务人员中得到落实,医务人员掌握和执行规范的临床管理手段是此项系统工程的关键<sup>[3, 43]</sup>。各级医务工作者应当秉持高度责任心,认真学习领会并保障落实这些管理措施,才能实现高效率的乙肝病毒母婴阻断,为减少慢性乙肝传播做出贡献,也为实现WHO提出的2030年消除病毒性肝炎全球公共卫生威胁做出实际的贡献。

**参考文献:**

- [1]郑徽, 王富珍, 张国民, 等: 中国1992-2019年乙型肝炎疫苗及母婴阻断策略的成本效益分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(9):
- [2]WHO: Global hepatitis report, 2017[M], P2-4.
- [3]韩国荣, 陈超, 周冠伦, 等: 育龄期女性慢性乙型肝炎的管理及母婴传播防治措施和成效[J]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 270-274.
- [4]中华医学会儿科学分会, 中华医学会儿科学分会: 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 肝脏, 2019, 24(12): 1335-1356.
- [5]Polaris Observatory Collaborators: Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 383-403.
- [6]中国肝炎防治基金会, 中华医学会儿科学分会, 中华医学会儿科学分会: 阻断乙肝病毒母婴传播临床管理流程(2021年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 527-531.
- [7]霞国良, 龚健, 王继杰, 等: 重组乙肝疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价[J]. 中华流行病学杂志, 2003, (5): 362-365.
- [8]Liu J, Liang W, Jing W, et al: Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97: 230-238.
- [9]汪奕名, 周学馨, 何中臣, 等: 我国婚前医学检查实施现状及改善对策[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(4): 586-589.
- [10]董艳玲, 漆洪波: ACOG“孕前咨询(2019)”解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(2): 145-149.
- [11]周乙华, 杨慧霞, 胡娅莉, 等. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1474-1481.
- [12]汤柳英, 邓奕岚, 罗灿, 等: 乙型肝炎母婴传播干预策略研究进展[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2021, 12(4): 84-89.
- [13]国家卫计委妇幼司, 中国CDC妇幼保健中心: 预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案(2015年版)解读[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2015, 6(6): 1-2.
- [14]刘志华, 尹雪如, 姜荣龙, 等: 阻断乙型肝炎母婴传播临床管理流程(2021年版)更新要点解读[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(6): 325-327.
- [15]盛秋菊, 韩超, 丁洋, 等: 慢性乙型肝炎病毒治疗与疾病长期预后[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(6): 441-445.
- [16]WHO: Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy (2020)[EB/OL]. [Http://www.who.int/publications/item/978-92-4-000270-8](http://www.who.int/publications/item/978-92-4-000270-8). (2022-01-09).
- [17]Zhao P, Qian X, Su C, et al: Lamivudine vs placebo or no treatment in preventing the transmission of hepatitis B virus during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2020, 114(2): 121-130.
- [18]Piratvisuth T, Han GR, Pol S, et al: Comprehensive review of telbivudine in pregnant women with chronic hepatitis B[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(9): 452-460.
- [19]徐陈瑜, 徐娟: 妊娠合并乙型肝炎病毒感染研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(11): 1561-1564.
- [20]Ding Y, Cao L, Zhu L, et al: Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(8): 1377-1386.
- [21]Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al: EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [22]Lu Y, Zhu FC, Liu JX, et al: The maternal viral threshold for antiviral prophylaxis of perinatal hepatitis B virus transmission in settings with limited resources: a large prospective study in China[J]. *Vaccine*, 2017, 35(48): 6627-6633.
- [23]冉冉, 王明, 张华, 等: 不同孕周口服替比夫定阻断乙型肝炎母婴传播比较[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(10): 744-747.
- [24]韩白乙拉, 索淑一, 魏冬梅, 等: 替诺福韦酯与替比夫定阻断乙型肝炎病毒携带孕妇病毒母婴传播的疗效和安全性比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(2): 192-195.
- [25]杜鹃, 郑维平, 冯银宏: 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(16): 813-818.
- [26]李桃源, 何京, 卢永平, 等. 羊膜腔穿刺对母婴HBV垂直传播的Meta分析[J]. 分子影像学杂志, 2017, 40(3): 299-303.
- [27]熊盈, 方利元, 朱娟, 等. 131例乙肝孕妇行介

入性产前诊断的垂直传播风险分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(1): 1-5.

[28] Han Z, Zhang Y, Bai X, et al: Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: a retrospective matched cohort study. *Prenat Diagn*, 2019, 39(6): 431-440.

[29] 蒋黎, 毛青: 阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床管理[J]. *重庆医学*, 2017, 46(1): 1-4.

[30] Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al: Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 11(10): 1349-1355.

[31] Peng S, Wan Z, Liu T, et al: Cesarean section reduces the risk of early mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(10): 1076-1080.

[32] Zhou YH, Hu YL, Liu XH, et al: CSOG MFM committee guideline: management of hepatitis B during pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (2020). *Matern Fetal Med*, 2021, 3(1): 7-17.

[33] Chen HL, Cai JY, Song YP, et al: Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Midwifery*, 2019, 74: 116-125.

[34] Lok AS: Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection [J]. *Dig Dis*, 1992, 10(1): 46-52.

[35] Fanning GC, Zoulim F, Hou J, et al: Author correction: Therapeutic strategies for hepatitis B virus

infection: towards a cure [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(4): 291.

[36] Joshi SS, Coffin CS: Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics [J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(2): 157-171.

[37] 国家卫健委: 关于印发预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)的通知[EB/OL]. (2022-01-05. <http://health.people.com.cn/nl/2020/1130/c14739-31949917.html>).

[38] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of Hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67(1):1-31.

[39] Jourdain G, Ngo-Giang-huong N, Harrison L, et al: Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B [J]. *Obstet Anesth Dig*, 2018, 38(3): 151-152.

[40] Huang HY, Xu CY, Liu LH, et al: Increased protection of earlier use of immunoprophylaxis in preventing perinatal transmission of hepatitis B virus [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e3317-3323.

[41] Chen X, Chen J, Wen J, et al: Breastfeeding is not a risk factor for MTCT of hepatitis B virus [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55303.

[42] Yi W, Pan CQ, Li MH, et al: The characteristics and predictors of postpartum hepatitis flares in women with chronic hepatitis B [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(5): 686-693.

[43] 王维, 罗雅丽, 唐伟平, 等: 深圳市宝安区 HBsAg 阳性产妇所生儿童免疫后血清学检测现状. *中国健康教育*, 2021, 37(10): 880-883.