

· 综述 ·

# 妊娠合并乙型肝炎病毒感染研究进展

徐陈瑜, 徐娟

江苏大学附属第四人民医院妇产科, 江苏 镇江 212001

**摘要:** 母婴传播是乙型肝炎病毒(HBV)的主要传播途径,我国每年约有100万HBV感染的女性妊娠分娩。慢性HBV感染可能影响母儿围产期结局,对感染的女性孕前、孕期、分娩期及产后进行规范管理,可以有效降低HBV母婴传播。新生儿出生后12h内(越早越好)接种乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白(HBIG)联合免疫是阻断HBV母婴传播最重要的方式。对高病毒载量孕妇孕期进行抗病毒治疗,阻断母婴传播,已逐渐应用于临床,但用药的起始时间、纳入治疗的孕妇人群的选择等问题还未能达成共识。妊娠合并HBV感染不是剖宫产指征。乙肝表面抗原(HBsAg)阳性孕妇的新生儿联合免疫后可以母乳喂养。本文对妊娠合并HBV感染的母婴传播、免疫预防、抗病毒治疗、围产期管理等问题的研究进展作一综述。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 母婴传播; 免疫预防; 抗病毒治疗; 围产期管理

**中图分类号:** R714.251 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1561-04

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一种世界性传染病。据估计,全球范围约有2.57亿慢性HBV感染者,每年约有88.7万人死于HBV感染所致的各种肝脏疾病,如肝硬化、肝癌等<sup>[1]</sup>。我国HBV感染者占全球数量的三分之一<sup>[2]</sup>。2017年中国人十大死亡原因中肝癌排第五名<sup>[3]</sup>。因此,做好乙肝防控工作具有重大意义。

母婴传播是慢性HBV感染的主要原因,我国育龄期女性HBV阳性率达5%~6%<sup>[4]</sup>。感染HBV后是否发生慢性化的主要决定因素是年龄,感染年龄越小,慢性化率越高,围产期感染慢性化达80%以上,而10岁后感染慢性化小于5%<sup>[5]</sup>。因此,阻断母婴传播是预防HBV感染的重要环节。对HBV感染的育龄期女性,应向其普及乙型肝炎的相关知识,帮助其选择合适的妊娠时机,进行严格的围产期管理,完善各项母婴阻断措施,在保证母婴安全的前提下,进一步降低HBV母婴传播率。本文就HBV感染孕妇的围产期管理、妊娠结局、母婴阻断方面的研究进展综述如下。

## 1 慢性HBV感染孕妇围产期管理

**1.1 孕前管理** 乙型肝炎血清学标志检测已成为婚前检查的常规筛查项目,对于检测有HBV感染的育龄期女性应做到计划妊娠,建立相应的管理流程,妊娠前应进行详细咨询,根据HBV标志物情况、HBV DNA滴度、目前肝功能、既往有无乙型肝炎活动、是否合并其他病毒感染及肝脏彩超结果等情况,由专科医生评估其对妊娠的承受能力及母婴传播的风险,再决定是否妊娠。2020年我国的HBV母婴传播预防临床指南推荐<sup>[4]</sup>,肝功能正常、无肝炎临床症状者可以正常怀孕,肝功能异常应暂缓妊娠,肝纤维化的女性妊娠期及产后建议持续抗

病毒治疗,肝硬化女性不建议妊娠,肝硬化晚期的禁忌妊娠。

**1.2 孕期管理** 所有孕妇不管以前是否做过检查或接种过疫苗,必须在早孕期间第一次产前检查时进行HBV的筛查<sup>[4,6]</sup>,所有筛查出乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性的孕妇根据个体情况制定适当的母婴阻断治疗。HBV感染孕妇是高危人群,应适当缩短产前检查间隔时间和定期复查肝功能,以保证孕产妇安全。围产期筛选HBV已成为标准围产期保健的组成部分,未参加筛查或者具有HBV感染高危因素的妇女,产前至少也应进行一次检查。通过筛查孕妇HBV感染情况,对孕期有抗病毒治疗指征的孕妇选择合适的药物进行抗病毒治疗,有HBV感染产妇的高危新生儿进行主-被动免疫,接种乙型肝炎疫苗和乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)。

羊水穿刺,即羊膜腔穿刺,是围产期对于胎儿染色体异常、遗传代谢病等诊断的重要方法,是一种侵入性操作。HBV感染孕妇行羊水检查,理论上可能会因胎盘屏障破坏、母体细胞污染羊膜腔等增加HBV母婴垂直传播的风险。临床研究中,由于标本量较少,羊水穿刺与母婴传播的相关性尚未有统一的结论。冯静等<sup>[7]</sup>发现,40例行羊水穿刺的HBV感染孕妇,其中3例HBsAg及乙肝e抗原(HBeAg)双阳性,其子女在正规应用HBIG和乙型肝炎疫苗的情况下,7个月后随访无一例HBsAg阳性。2017年的一项纳入167名HBsAg阳性孕妇的Meta分析表明,当孕妇HBV DNA  $\geq 10^7$  iu/ml和(或)HBeAg阳性时,进行羊膜腔穿刺后胎儿宫内感染风险增加;在HBV DNA  $\leq 10^7$  iu/ml、HBeAg阴性HBV感染孕妇中,羊膜腔穿刺不增加感染风险<sup>[8]</sup>。Han等<sup>[9]</sup>对143例进行羊水穿刺HBV感染孕妇分娩后7~12个月随访发现,49例HBeAg阳性

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.11.029

基金项目: 江苏省镇江市重点研发计划项目(SH2019043)

通信作者: 徐娟, E-mail: 13052922179@139.com

孕妇女中有 4 例 (8.16%) 感染 HBV, 感染子女的母亲 HBV DNA 均  $\geq 10^7$  iu/ml; 94 例 HBeAg 阴性孕妇的子女, 无一例感染。熊盈等<sup>[10]</sup> 研究发现, 131 例行介入性产前诊断 (包括绒毛穿刺、羊水穿刺及脐血穿刺) 的 HBV 感染孕妇, HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性母亲的子女感染的几率分别为 5.71% (2/35) 和 1.09% (1/92), HBV DNA  $\geq 10^7$  iu/ml 的垂直传播率为 5.0% (1/20); 行羊水穿刺的孕妇发生垂直传播率为 1.11% (1/90), 这 1 例感染的婴儿其母亲 HBeAg 阴性; 作者认为包括羊水穿刺在内的介入性产前诊断是否会增加母婴传播的风险, 母亲 HBV DNA 高病毒载量或者 HBeAg 阳性是否为增加羊水穿刺感染的危险因素, 还需要进一步研究。相关研究均认为抗病毒治疗可以降低羊水穿刺的母婴传播风险, 但由于相关研究的样本量较小, 具体疗效同样需要更大样本量的研究探讨<sup>[9-10]</sup>。

**1.3 分娩期管理** 胎儿在通过产道时吞咽含有 HBV 的羊水、母亲血液、阴道分泌物等, 以及在分娩过程中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, 这些被认为是产时 HBV 传播的原因之一<sup>[11]</sup>。有研究者提出剖宫产可以减少母亲血液渗透到胎儿, 建议通过剖宫产减少 HBV 的母婴传播<sup>[11-12]</sup>。但大量临床资料表明, 新生儿联合使用 HBIG 和乙型肝炎疫苗后, 不同分娩方式间 HBV 母婴传播率比较差异无统计学意义<sup>[13-15]</sup>。妊娠合并 HBV 感染不是剖宫产指征, HBV 感染孕妇如果未合并产科相关的剖宫产手术指征, 建议选择阴道分娩, 分娩过程中注意防止产程延长, 做好防治产后出血的准备, 当胎儿娩出后及时加强宫缩, 降低出血风险, 同时分娩过程中严格执行消毒隔离制度, 避免交叉感染。但是对于妊娠合并重型肝炎患者, 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。但也有研究表明重症肝炎的围产结局不受分娩方式影响<sup>[16]</sup>。

**1.4 产后管理** 无论产妇产后是否持续接受抗病毒治疗, 都应该继续监测肝功能情况<sup>[17]</sup>。分娩后及时给予新生儿乙型肝炎疫苗及 HBIG 联合免疫是阻断母婴传播的关键, 联合免疫后建议 HBsAg 阳性母亲的子女可以母乳喂养<sup>[4, 15]</sup>。对于产后需继续使用核苷酸类似物抗病毒治疗的产妇, 母乳喂养不是禁忌症, 已知口服的核苷酸类似物 (包括富马酸替诺福韦酯) 通过母乳排出的量很低<sup>[17]</sup>, 但仍需谨慎喂养。产妇抗病毒治疗过程中母乳喂养的安全性需要进一步研究证明。

## 2 HBV 感染与妊娠结局

**2.1 HBV 感染对孕妇的影响** 慢性 HBV 感染可能影响孕妇的妊娠结局, 妊娠也会对 HBV 感染产生影响, 如妊娠期慢性 HBV 感染急性发作, 极少数情况下可能发展为暴发性肝衰竭<sup>[18-19]</sup>。HBV 感染孕妇妊娠期间由于胎儿生长发育的需要, 母体会发生一系列生理变化, 如新陈代谢旺盛, 合成代谢增加, 营养物质消耗多, 这些合成和分解转化大部分在肝脏进行; 肝脏是性激素代谢及灭活的主要场所, 孕期母体产生大量的性激素需要在肝内代谢和灭活, 胎儿的代谢和解毒作用也要依靠母体肝脏来完成, 另外, 为了适应妊娠的需要, 循环系

统血液再分配使孕期的肝脏处于相对缺血状态、分娩期出血、能量消耗增加, 又会使肝脏相对缺血和营养不足<sup>[20]</sup>, 这些都可能加重原有肝病负担, 使肝损害加重, 发展为重型肝炎, 甚至肝衰竭风险增加, 一旦出现妊娠合并重症肝炎, 孕产妇常并发凝血功能障碍、肝性脑病、肝肾综合征、中毒性肠麻痹、感染等, 病死率达 80%<sup>[20]</sup>, 严重威胁母婴生命安全。

大量研究认为, HBV 感染会增加妊娠期高血压疾病的发生率<sup>[21-22]</sup>, 但两者之间相互影响的机制尚无统一认识。有学者认为可能与 HBV 的促进体内炎症反应, 肝功能受损, 白蛋白等产生不足, 机体渗透压改变导致妊娠期高血压疾病发生风险增加有关<sup>[22]</sup>。妊娠期高血压疾病导致全身小血管痉挛, 使得由于妊娠循环系统血液再分配处于相对缺血的肝脏、肾脏血流进一步减少, 同时肾功能损害, 代谢产物排泄受阻, 又进一步加重这些脏器的功能障碍<sup>[23-24]</sup>。另外, 肝脏是合成凝血因子的场所, 由于肝功能受损, 导致由肝脏合成的多种白蛋白和凝血因子缺乏, 致使产后出血的发生率也升高<sup>[22]</sup>。研究认为, 产时应注意缩短产程, 积极补充能量保持体力, 及时应用宫缩剂, 有效预防产后出血的发生。

有研究报道, 妊娠期合并 HBV 感染可能会增加妊娠期糖尿病<sup>[25-26]</sup>、肝内胆汁淤积症<sup>[25]</sup>、胎膜早破<sup>[22]</sup> 和剖宫产率增加<sup>[21]</sup> 等不良妊娠结局的发生风险, 其发生机制尚不明确, 可能与慢性 HBV 感染引起体内炎症细胞因子异常改变有关。

**2.2 HBV 感染对围生儿的影响** 孕妇慢性 HBV 感染与围生儿不良结局的研究结果存在争议。有研究显示, HBV 感染不仅增加孕妇早产、新生儿窒息的发生, 且影响胎儿出生体质量<sup>[27]</sup>。一篇对 2001—2011 年在瑞士分娩的 2 990 名 HBV 感染孕妇的研究表明, HBV 携带增加了早产风险及晚期新生儿死亡的风险, 但对新生儿出生体重无明显影响<sup>[28]</sup>。李飞凤等<sup>[29]</sup> 研究表明 HBV 感染孕妇中, HBeAg 阳性的分娩早产儿的风险增加, 但 HBeAg 阴性者不良围产结局不增加。Unal 等<sup>[30]</sup> 研究表明, 慢性 HBV 感染孕妇的病毒载量对妊娠结局产生影响, 病毒载量  $> 17 515$  iu/ml 的孕妇, 早产儿、胎儿生长受限及新生儿窒息发生率显著高于低病毒载量组。但也有研究认为, 孕妇慢性 HBV 感染并不会增加围产儿不良结局的发生率<sup>[31-32]</sup>。

## 3 HBV 感染的母婴阻断措施

**3.1 乙型肝炎疫苗联合 HBIG 免疫阻断** 母婴传播是形成我国慢性 HBV 感染者的重要原因。在实施乙型肝炎疫苗接种以前, HBsAg 阳性、HBeAg 阴性母亲所产的婴儿 HBsAg 阳性率为 10%~30%, HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲的婴儿母婴传播率可高达 70%~90%<sup>[33-34]</sup>。受其感染的子女进入成年期可呈现一直带着病毒而不发病或步入慢性感染状态。

我国 1992 年起开始实施乙型肝炎疫苗计划免疫, 2002 年将 HBV 疫苗纳入常规免疫接种程序并免费提供疫苗。近年来, 针对 HBsAg 阳性母亲的新生儿, 国内外已全面推广应用 HBIG 联合乙型肝炎疫苗的被动-主动免疫模式。HBIG 为一种被动抗体, 主要作用为中和体内 HBV, 防止和减少正常细胞

感染。但 HBIG 仅在体液中发挥效能,不能中和已侵入细胞内的病毒,因此,注射 HBIG 的时间非常关键。2005 年我国《慢性乙型肝炎防治指南》中提出 HBV 母婴阻断方案之一是新生儿出生 24 h 内,最好 12 h 内同时接种 10  $\mu$ g 重组酵母乙型肝炎疫苗和  $\geq 100$  iu 的 HBIG,并按程序完成第 2、3 针乙型肝炎疫苗接种。HBsAg 阳性母亲的子女联合免疫后,HBsAg 阴性母亲的子女 HBV 感染率小于 0.1%,HBeAg 阳性母亲的子女感染率为 5%~10%<sup>[35-37]</sup>,使 HBV 感染得到有效的预防和阻断,但仍有部分婴儿免疫阻断失败,需寻求更进一步的治疗方法。2018 年泰国发表的一项研究中,HBeAg 阳性母亲的子女出生后给予 HBIG 的中位时间为 1.3 h,给予乙型肝炎疫苗中位时间 1.2 h,婴儿 HBV 感染率为 2%<sup>[38]</sup>。国内也有研究显示,早期使用 HBIG 和出生剂量乙肝疫苗(出生后 1 h 内),HBeAg 阳性母亲的子女母婴传播率为 2.4%<sup>[39]</sup>。上述研究均表明,新生儿出生后尽早联合免疫接种对进一步阻断 HBV 母婴传播有益,可提高免疫阻断率。2020 年 CSOG-MFM 委员会指南<sup>[15]</sup>也建议母亲 HBsAg 阳性时,无论 HBeAg 阳性还是阴性,新生儿务必在出生后 12 h 内肌肉注射 HBIG(越快越好,最好在数分钟内),同时在不同部位肌肉注射第 1 针乙型肝炎疫苗。

3.2 妊娠期抗病毒治疗 免疫阻断失败与母体病毒载量、免疫接种程序、宫内感染、病毒变异以及机体免疫应答有关。研究表明 HBV DNA 高水平复制与 HBV 宫内传播和围产期传播率升高有明确的相关性<sup>[40]</sup>,因此,从理论上推测,降低孕妇体内的病毒量,可减少母婴传播。多项研究表明,高病毒载量的 HBV 感染孕妇口服抗病毒药物,降低分娩前外周血 HBV DNA 滴度,可提高 HBV 母婴传播的阻断率<sup>[41-43]</sup>。

治疗乙型肝炎的抗病毒药物公认有效已经上市的有干扰素和核苷(酸)类似物两大类。目前美国 FDA 将干扰素、拉米夫定、阿德福韦和恩替卡韦定为孕期 C 类用药,替诺福韦、替比夫定为孕期 B 类用药。干扰素有增殖抑制作用,能抑制胎儿生长,孕妇禁用,应用者停药半年后方可怀孕。核苷(酸)类似物中的阿德福韦和恩替卡韦能导致胎儿畸形或死胎,孕妇也禁用。目前,我国用于母婴阻断的抗病毒药物有拉米夫定、替比夫定及替诺福韦酯三种。临床研究发现,孕妇孕期服用这三种抗病毒药物,未发生母婴不良事件。三种药抗病毒效果相似,但替诺福韦酯不易产生耐药,被更广泛应用。

HBV 感染孕妇孕期抗病毒的疗效已得到大多数学者的认同,但对抗病毒治疗的 HBV DNA 阈值及抗病毒治疗开始时间尚有争议。2020 年 WHO《孕期抗病毒预防 HBV 母婴传播指南》<sup>[44]</sup>推荐从孕 28 周开始接受替诺福韦酯口服抗病毒预防 HBV 母婴传播,2020 年我国的指南<sup>[4]</sup>推荐从妊娠第 28~32 周之间开始服用抗病毒药物,欧洲肝脏研究协会<sup>[45]</sup>推荐的用药时间为妊娠第 24~28 周。抗病毒治疗的 HBV DNA 阈值,2017 年发表的一项前瞻性的研究认为病毒量在  $10^7$  iu/ml 以上可使用抗病毒治疗阻断母婴传播<sup>[46]</sup>;WHO 推荐的治疗阈值为 HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  iu/ml;我国的指南推荐以 HBV DNA  $\geq 10^6$  iu/ml 为抗病毒治疗的阈值。

抗病毒治疗的有效性已有多项临床研究证实,但抗病毒治疗中还有许多问题未能达成共识,如(1)哪些 HBV 感染孕妇需要使用抗病毒治疗;(2)如何从经济和有效两个方面考虑孕期抗病毒治疗的开始时间;(3)抗病毒药物对儿童的远期影响。因此,需要开展更为严格和深入的研究,为孕妇抗病毒治疗提供理论依据。

#### 4 结 语

慢性 HBV 感染可能影响妊娠结局,围生期阻断母婴传播是控制 HBV 感染率的关键,乙型肝炎疫苗联合 HBIG 阻断 HBV 母婴传播效果显著,但仍有 5%~10% 的免疫失败率,建议在新生儿出生后尽快实施联合免疫。HBV 感染孕妇,行羊水穿刺等介入性产前诊断时,应告知高病毒量的孕妇介入性操作可能会增加 HBV 的母婴传播。通过妊娠晚期抗病毒治疗降低孕妇体内病毒载量,提高母婴传播的阻断率的方式,被多个指南推荐,但抗病毒治疗用药时机、纳入标准等相关问题还需要进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] WHO(2017) Global Hepatitis Report [EB/OL].[2021-03-18].<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/en/>.
- [2] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10049): 1081-1088.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [4] 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.
- [5] 徐陈瑜, 陈洁, 温坚, 等. 乙型肝炎疫苗和乙肝免疫球蛋白阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果 [J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(1): 1-5.
- [6] Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-hepatitis B and pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(3): 181-190.
- [7] 冯静, 李洁, 刘景丽, 等. 羊膜腔穿刺对乙型肝炎病毒母婴传播的影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(11): 823-827.
- [8] 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.
- [9] Han Z, Zhang Y, Bai X, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: a retrospective matched cohort study [J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(6): 431-440.
- [10] 熊盈, 方利元, 朱娟, 等. 131 例乙型肝炎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.
- [11] 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.
- [12] Pan YC, Jia ZF, Wang YQ, et al. The role of Caesarean section and nonbreastfeeding in preventing mother-to-child transmission of

- hepatitis B virus in HBsAg-and HBeAg-positive mothers: results from a prospective cohort study and a meta-analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(10): 1032-1043.
- [13] Hu Y, Chen J, Wen J, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13: 119.
- [14] Chen HL, Cai JY, Song YP, et al. Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Midwifery*, 2019, 74: 116-125.
- [15] 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) [J]. *Matern Fetal Med*, 2021, 3(1): 7-17.
- [16] Deng L, Li X, Shi Z, et al. Maternal and perinatal outcome in cases of fulminant viral hepatitis in late pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 119(2): 145-148.
- [17] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(10): 1410-1415.
- [18] Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2021, 256: 287-296.
- [19] Kimmich N, Dutkowsky P, Krähenmann F, et al. Liver transplantation during pregnancy for acute liver failure due to HBV infection: a case report [J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 356560.
- [20] 蒋佩茹, 李笑天. 妊娠合并病毒性肝炎的产科处理 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(4): 246-249.
- [21] Wan ZH, Zhou AF, Zhu HP, et al. Maternal hepatitis B virus infection and pregnancy outcomes [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(1): 73-78.
- [22] 高汇波, 代振英. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染对母子结局的影响及相关因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(9): 1841-1844.
- [23] 缪频, 丁慧青. 妊娠期高血压危险因素分析 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2016, 10(5): 416-419.
- [24] 陈红燕, 李秀, 彭松绪, 等. 慢性乙型肝炎及 HBeAg 状态对母婴结局的影响研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(6): 617-620.
- [25] Wu K, Wang H, Li S, et al. Maternal hepatitis B infection status and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(3): 595-602.
- [26] 何煜暉, 祁红英, 韩彦渊, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病及妊娠结局的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(16): 3179-3182.
- [27] 唐浩伦. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染对妊娠结局的影响 [J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2017, 4(35): 55-56.
- [28] Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R, et al. Pregnancy outcome in more than 5 000 births to women with viral hepatitis: a population-based cohort study in Sweden [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(7): 617-625.
- [29] 李飞凤, 黄启涛, 马思原, 等. 慢性乙型肝炎孕妇 HBeAg 阳性与不良妊娠结局关系研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(7): 680-684.
- [30] Unal C, Tanacan A, Ziyadova G, et al. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(9): 1837-1842.
- [31] Chen J, Zhang S, Zhou YH, et al. Minimal adverse influence of maternal hepatitis B carrier status on perinatal outcomes and child's growth [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(18): 2192-2196.
- [32] Bierhoff M, Angkurawanon C, Myat Min A, et al. Maternal hepatitis B infection burden, comorbidity and pregnancy outcome in a low-income population on the Myanmar-Thailand border: a retrospective cohort study [J]. *J Pregnancy*, 2019, 2019: 8435019.
- [33] Thio CL, Guo N, Xie C, et al. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(8): 981-985.
- [34] Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics [J]. *Hepatology*, 2020, 4(2): 157-171.
- [35] 周乙华, 胡娅莉. 我国预防乙型肝炎母婴传播的进展和亟待研究的问题 [J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(8): 505-509.
- [36] Zhou YH. Issues meriting further study in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B by antiviral therapy during pregnancy [J]. *Matern Fetal Med*, 2019, 1(1): 43-47.
- [37] Cheung KW, Seto MTY, Kan ASY, et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(1): 144-145.
- [38] 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.
- [39] 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-e3323.
- [40] Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(4): 805-816.
- [41] 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.
- [42] Xu J, Tao LL, Ma LX. Efficacy and safety of telbivudine to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in middle-and late-stage pregnancy with high viral loads [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(12): 2153-2157.
- [43] 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.
- [44] WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [EB/OL]. [2021-03-18]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333453>.
- [45] 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.
- [46] 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 cohort study in China [J]. *Vaccine*, 2017, 35(48): 6627-6633.