

育龄期慢性乙型肝炎女性患者的抗病毒治疗

祁丹, 易建华, 沈贵月

■背景资料

育龄期慢性乙型肝炎女性通常需要考虑妊娠期间抗病毒治疗对自身及胎儿安全性的影响。但是由于抗病毒药物妊娠安全性的研究有限, 大多来自于动物实验研究, 部分来自人类免疫缺陷病毒(HIV)/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的临床实践, 缺乏大样本量的核苷(酸)类药物治疗育龄女性慢性乙型肝炎的数据, 因而核苷(酸)类药物被WHO定为妊娠B/C级药物。

祁丹, 易建华, 沈贵月, 华中科技大学同济医学院附属协和医院感染病科 湖北省武汉市 430022

易建华, 主任医师, 主要从事病毒性肝炎与肝衰竭方向的研究。

作者贡献分布: 本文综述主要由祁丹与沈贵月完成; 易建华审核。

通讯作者: 易建华, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院感染病科。

doctor_yjh@yahoo.com.cn

电话: 027-85726783

收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-13

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-05-28

Antiviral therapy of chronic hepatitis B in women of childbearing age

Dan Qi, Jian-Hua Yi, Gui-Yue Shen

Dan Qi, Jian-Hua Yi, Gui-Yue Shen, Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Yi, Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. doctor_yjh@yahoo.com.cn

Received: 2011-01-17 Revised: 2011-05-13

Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-05-28

Abstract

This paper introduces the recent research results about antiviral therapy of chronic hepatitis B in women of childbearing age. It addresses several key issues, including the application of interferon in women of childbearing age; clinical evidence and treatment problems for the application of nucleoside analogues in pregnant patients; and significance of nucleoside analogues in blocking mother-to-child transmission and breastfeeding problems. Interferon-based therapy is preferable for women of childbearing age. Pregnant women may choose relatively safe nucleoside analogues to reduce perinatal transmission and liver injury.

Key Words: Chronic hepatitis B; Childbearing age; Antiviral therapy

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学第二医院感染科

Qi D, Yi JH, Shen GY. Antiviral therapy of chronic hepatitis B in women of childbearing age. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(15): 1634-1638

摘要

本文介绍了近年来育龄期慢性乙型肝炎女性患者抗病毒治疗的一些研究结果, 分析了育龄期女性干扰素的应用、核苷(酸)类药物在妊娠患者中应用的临床依据以及核苷(酸)类药物在阻断乙型肝炎病毒母婴传播中的意义及母乳喂养问题, 指出对于育龄期未怀孕患者来说首选干扰素治疗, 同时对于妊娠的患者来说, 选择相对安全的核苷(酸)类药物抗病毒治疗可以起到降低宫内感染, 降低肝脏病变等作用。

关键词: 慢性乙型肝炎; 育龄期; 抗病毒治疗

祁丹, 易建华, 沈贵月. 育龄期慢性乙型肝炎女性患者的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19(15): 1634-1638

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1634.asp>

0 引言

育龄期慢性乙型肝炎女性通常需要考虑妊娠期间抗病毒治疗对自身及胎儿安全性的影响。但是由于抗病毒药物妊娠安全性的研究有限, 大多来自于动物实验研究, 部分来自人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的临床实践, 缺乏大样本量的核苷(酸)类药物治疗育龄女性慢性乙型肝炎的数据, 因而核苷(酸)类药物被WHO定为妊娠B/C级药物。但目前已有的研究表明, 拉米夫定等在孕晚期应用能够抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制, 减轻肝脏病变, 降低宫内感染, 且并不会影响胎儿的发育。因此, 对于育龄期女性是否需要抗病毒治疗应权衡利弊, 合理应用。本文主要从育龄期女性干扰素的应用、核苷(酸)类药物在妊娠患者中应用的临床证据、妊娠慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类药物治疗、围产期HBV母婴传播及其阻断措施、HBV感染母亲母乳喂养的安全性等问题来一一讨论。

1 育龄期女性干扰素的应用

亚太肝脏研究协会2008年亚太地区乙型肝炎

治疗指南就育龄期女性未怀孕患者,建议首选干扰素治疗^[1]。这是由于干扰素相对于核苷(酸)类药物有明确的治疗疗程(48 wk),并且可以获得更多的血清学应答^[2]。有研究表明,聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者48 wk后,随访至第24周时,ALT $>5\times$ ULN患者的HBeAg血清转换率达41%、HBV DNA $\leq 9.0 \log_{10}$ copies/mL患者的HBeAg血清转换率达53%。HBeAg血清转换患者随访1年仍继续维持HBeAg血清转换者达86%,HBV DNA $<10^5$ copies/mL患者的HBeAg血清转换率仍达80%^[3]。聚乙二醇干扰素 α -2a或联合拉米夫定治疗HBeAg阴性患者48 wk后停药随访3年,HBsAg消失者达8%^[4]。育龄期女性可以选择抗病毒治疗后再行妊娠。然而干扰素有抗增殖和致畸作用,因此禁用于妊娠期女性。Li等^[5]将35只HBV转基因孕鼠小鼠分为5组,分别给予拉米夫定(孕早期、孕中期)、干扰素(孕早期、孕中期)和生理盐水,结果两种药物均降低了HBV母婴传播的危险性且对母鼠及子代的安全性无明显影响。但是由于干扰素在妊娠期应用的研究有限,相对的拉米夫定、替诺福韦的研究要充分的,因此可以考虑确有必要抗病毒治疗者可在妊娠期使用更为安全的拉米夫定或替诺福韦等抗病毒治疗。

2 核苷(酸)类药物在妊娠患者中应用的临床证据

美国药品食品监督管理局(FDA)按妊娠安全性将替诺福韦和替比夫定分类为“B级”,表明已经证实动物模型中应用是安全的,但在人的应用资料有限;动物实验研究结果显示,拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦有胚胎致畸作用,但未做关于人类的对照研究,因而被分类为“C级”。

2.1 拉米夫定 临床前的家兔实验中发现,拉米夫定可能透过妊娠兔胎盘进入胎儿体内,因此认为在妊娠早期使用拉米夫定可能导致胚胎死亡。但在临床实验中,美国抗逆转录酶药物妊娠登记处(antiretroviral pregnancy registry)2008年的数据显示与普通人群相比,妊娠期间应用拉米夫定的孕妇所生新生儿的出生缺陷无明显差异^[6]。Su等^[7]的一项队列研究发现,38名感染HBV的女性在服用拉米夫定期间怀孕并选择在妊娠期间继续治疗,结果均未发生围产期的母婴传播、无畸胎和妊娠并发症。这与既往相同人群仅采取主、被动免疫后发生母婴传播的结果相比更佳。Xu等^[8]进行的一项多中心对照双盲研究中,有

150例HBV DNA阳性妊娠女性参与,分为拉米夫定组89例、对照组61例,141名婴儿接受主被动免疫,并在婴儿出生后52 wk检测HBV相关指标。结果发现,拉米夫定组HBsAg和HBV DNA阳性率分别为18%和20%,而对照组为39%和46%。两组母婴不良事件发生率相似,未发现胎儿畸形。研究表明,拉米夫定在孕晚期应用是安全的,可能因为拉米夫定属于左旋核苷类似物,对人体的核酸无作用^[9]。

2.2 替诺福韦 替诺福韦属FDA妊娠安全性B级药物,临床前的猴子实验中证实安全、有效。替诺福韦具有高效的胎盘运输功能,猿免疫缺陷病毒(SIV)感染的猴子服用后可极大的减低病毒载量,最终获得健康后代。但是30 mg/(kg·d)的剂量在妊娠期间短暂影响了母猴骨生物学标记和一些胎儿参数^[10]。Mi等^[11]研究了8名使用替诺福韦的孕妇和胎儿的数据,每位患者接受替诺福韦300 mg/d,其中有1例患者是在服用替诺福韦过程中发生妊娠,另外有3例是用于控制活动性的肝病,4例用来预防HBV母婴传播,所有病例在分娩后都选择继续服用替诺福韦。结果发现,所有患者HBV DNA在最初4 wk减少了2-4 \log_{10} copies/mL,分娩后HBV DNA $\leq 10^4$ copies/mL;服药过程中未发现HBV DNA的反弹和病情继续进展,所有胎儿均未发生HBV感染、发育正常。结果表明,替诺福韦在孕晚期应用安全且耐受性良好。替诺福韦易于耐受,能有效抑制病毒复制,目前已成为孕晚期抗病毒治疗的研究重点。

2.3 替比夫定 替比夫定同样属于FDA妊娠安全性B级药物,临床前研究中无致畸性,且显示其对胚胎和胎仔发育无不良作用。张丽菊等^[12]选取61例妊娠后期慢性乙型肝炎患者,31例给予替比夫定治疗,其余作为对照。产后替比夫定组母体HBV DNA水平较治疗前明显下降($P<0.01$),且分娩前HBV DNA水平也明显低于对照组($t=23.64, P<0.01$)。两组新生儿7月龄时HBV感染率分别为0.0%和13.3%(4/30)。所有婴儿都接受了主、被动免疫,替比夫定组婴儿的HBV感染率为0,而对照组为13.3%。刘敏等^[13]在5例孕妇(HBV DNA $>1\times 10^7$ copies/mL)孕晚期给予替比夫定治疗,结果4例产后HBV DNA $<5\times 10^2$ copies/mL,1例HBV DNA降至 4.56×10^3 copies/mL,胎儿发育正常、HBsAg阴性。以上研究表明,替比夫定在孕晚期使用是安全的,耐受性良好,可以作为孕晚期抗病毒治疗的选择之一。

2.4 阿德福韦酯与恩替卡韦 阿德福韦酯对孕妇

■ 研发前沿

目前尚没有足够的大样本的前瞻性对照研究证明对HBsAg阳性母亲进行抗病毒治疗可减少HBV母婴传播的可能性,尤其是对新生儿已采用HBIG加乙型肝炎疫苗的预防方案时。

■应用要点

目前没有关于替诺福韦的对照研究,但是替诺福韦的安全性应该和拉米夫定相当,因此可以作为孕晚期抗病毒的选择药物之一。

用药研究不充分。国外动物实验研究结果显示,恩替卡韦有致畸性或胚胎毒性,但尚无女性的对照研究,孕妇用药同样应慎重。

总之,目前研究最多的仍然是拉米夫定,虽然FDA定为妊娠C级药物,但是目前尚未发现不良反应。除了拉米夫定,替比夫定和替诺福韦也可作为选择。在2010年版慢性乙型肝炎防治指南妊娠相关情况处理中提到,未妊娠者若有治疗适应证,可应用干扰素或者核苷(酸)类药物治疗并在治疗期间采取可靠的避孕措施;妊娠者如确有必要可以选择拉米夫定或其他妊娠B级药物(替比夫定或替诺福韦),并充分告知患者治疗风险。这为育龄期女性选择抗病毒治疗提供了一定的依据。

3 妊娠慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类药物治疗

所有育龄期女性在妊娠前都应进行HBsAg筛查。HBV复制阳性,肝功能正常的育龄女性不要在妊娠前盲目抗病毒治疗。妊娠后,应先检测血清HBV DNA;对HBV DNA载量较高的妊娠女性,或在妊娠期间发生肝功能异常者,可在妊娠晚期(28 wk后)使用抗病毒治疗,以达到抑制病毒复制,减轻肝脏病变,降低宫内感染,提高母婴传播阻断率的目的。而HBV DNA水平较低且肝功能正常的妊娠女性则暂不必抗病毒治疗。

妊娠前肝功能轻度受损的育龄女性可先保肝治疗,待肝功能恢复正常后再妊娠。由于这类女性的肝功能较差,且病毒复制阳性,如果在妊娠期间给予抗病毒治疗,可达到抑制病毒复制、缓解肝脏病变和阻断HBV母婴传播的双重目的。但为了母胎安全,应严密监测肝功能变化,尽量将治疗推迟到妊娠晚期使用。

肝功能中重度受损的育龄女性如不经治疗,妊娠后有较大风险,很可能在妊娠期间肝病加重,威胁母婴生命。因此,应动员患者进行积极的抗病毒治疗,应用拉米夫定或替比夫定等,待达到完全应答的疗效(肝功能恢复正常、HBV DNA不可测,HBsAg血清转换)后,继续治疗6-12 mo,停药观察半年,病情平稳方可妊娠;在妊娠期间仍要继续观察肝功能和HBV DNA水平,如果发生病情反复,仍需考虑再次应用拉米夫定或替比夫定等抗病毒治疗^[14]。出现病情反复的患者,若确实不适宜继续妊娠,则应及时终止妊娠。

在拉米夫定、替诺福韦、替比夫定治疗过程中偶然妊娠的女性,由于妊娠早期的安全性数据尚不充分,仍应告知患者拉米夫定等治疗

的可能风险,动员患者中止妊娠。如果患者坚持妊娠,则应加强随访。阿德福韦酯、恩替卡韦治疗过程中偶然妊娠的女性由于这些药物妊娠安全性的数据更加缺乏,建议患者中止妊娠,或者换用以上较为安全的抗病毒药物。使用拉米夫定或其他核苷(酸)类药物治疗的患者分娩后应当继续治疗,直到达到停药标准后方可停药观察。

4 围产期HBV母婴传播及其阻断措施

目前推荐HBsAg阳性母亲出生的新生儿应用HBIG加乙型肝炎疫苗进行联合预防。HBIG和第一针疫苗应在出生12 h以内给予,后两针疫苗在出生第1个月和第6个月时给予。该方案对95%以上的新生儿都可以起到预防HBV传播的作用,失败的5%发生HBV感染通常是那些未能全程接种疫苗、未能产生抗-HBs者或者是那些HBV DNA水平非常高($>8 \log_{10}$ IU/mL)的母亲出生的新生儿。因此,除了对新生儿应用HBIG加乙型肝炎疫苗进行预防外,已有提议对高病毒血症水平的HBsAg阳性母亲在妊娠最后3 mo给予抗病毒治疗,以降低分娩时的HBV DNA水平,从而进一步减少HBV母婴传播的风险。

有研究认为,妊娠早、中期如无明显损害胎盘屏障的因素如先兆流产等,乙型肝炎病毒通过胎盘由母体传给胎儿的机会较小,而妊娠晚期由于损害胎盘屏障的因素明显增多,且胎盘本身的通透性增高,病毒传播的机会则明显增加。一般认为宫内感染的发生主要是在孕晚期,而此时胎儿各主要器官已成型,因此孕晚期给予一定的干预措施成为阻断HBV宫内感染的另一选择^[15]。在已知的HIV感染母亲中,抗病毒药物已经被证实可以显著降低母婴传播率。同时,抗病毒药物还被用于孕晚期预防新生儿疱疹^[2]。

已有一些无对照的研究提示,拉米夫定治疗可减少母婴传播的可能性,并且对母亲和新生儿都是安全的。荷兰的一项研究中,HBV DNA高水平($>10^9$ 基因组当量/mL)的8例孕妇在孕34周给予拉米夫定治疗,新生儿均接受了HBIG加乙型肝炎疫苗联合预防。结果8例新生儿中只有1例发生HBV感染;与历史对照比较,而同样HBV DNA水平的母亲出生的25例新生儿中有7例(28%)发生了HBV感染^[16]。我国进行的一项随机对照研究,对HBsAg阳性、HBV DNA高水平($>10^9$ 基因组当量/mL)的孕妇从妊娠第32周至产后4 wk随机给予拉米夫定或安慰剂治疗。在ITT分析中,拉米夫定组的HBsAg阳性率低于安慰

剂组(10/56、18% vs 23/59、39%, $P = 0.014$); 剔除失访的病例, 则在给予拉米夫定治疗的母亲所生的新生儿中3/49例(6%) 在1岁时有HBV传播的证据, 而安慰剂组母亲所生的新生儿中5/41例(12%) 有HBV传播的证据, 差异无显著性($P = 0.368$); 两组的不良事件相似, 没有明显的安全性问题^[8]。

替比夫定是FDA妊娠安全性B级药物, 其原发治疗无效率和治疗第1年后的病毒耐药率均明显低于拉米夫定, 而HBeAg血清转换率高于拉米夫定。刘敏等^[13]对5例HBV感染妊娠女性在孕晚期给予替比夫定治疗, 结果产后5例患者均有血清学应答, 5例新生儿发育正常、HBV DNA阴性。张丽菊等^[12]选取61名妊娠后期慢性乙型肝炎患者, 31例给予替比夫定治疗, 其余作为对照, 产后两组新生儿7月龄时HBV感染率分别为0和13.3%(4/30)。Han等^[17]选择了186名HBeAg阳性且HBV DNA > 6 log₁₀ copies/mL的孕晚期(20-32周)患者, 94例给予替比夫定, 92例作为对照。在给予替比夫定治疗4 wk后, 替比夫定组胎儿HBsAg阳性为0, 而对照组为8.7%。替比夫定治疗组胎儿均发育正常, 无不良反应。

目前没有关于替诺福韦的对照研究, 但是替诺福韦的安全性应该和拉米夫定相当, 因此可以作为孕晚期抗病毒的选择药物之一。

此外, 虽然高病毒载量的重要性已经明确, 但这并不是唯一导致主被动免疫失败的原因。有一个突出的例子是一位低HBV DNA载量的孕妇在接受拉米夫定及主被动免疫后仍然发生HBV母婴传播^[18]。这说明即使是低水平的HBV DNA仍然有可能发生母婴传播。

目前尚没有足够的大样本的前瞻性对照研究证明对HBsAg阳性母亲进行抗病毒治疗可减少HBV母婴传播的可能性, 尤其是对新生儿已采用HBIG加乙型肝炎疫苗的预防方案时。研究确实表明, 拉米夫定等可以安全地用于妊娠期治疗, 但一个重要而尚未解决的问题是该治疗对母亲是否安全, 包括停药后的病情活动以及HBV DNA高水平的患者由于应用低耐药基因屏障的核苷(酸)类药物而发生病毒耐药的可能性。

5 HBV感染母亲母乳喂养的安全性

WHO就HBV感染的母亲是否能母乳喂养给出了一个肯定的答案, 目前没有实验证明母乳喂养导致垂直传播。相反, 母乳中存在多种具有不同生物学作用的蛋白质如乳铁传递蛋白, 对

HCV、腺病毒、HIV、单纯疱疹病毒、轮状病毒和巨细胞病毒都有抗病毒活性。有研究表明乳铁传递蛋白、铁和锌饱和乳铁蛋白可以显著减少HBV感染的HepG2细胞中HBV DNA的载量^[19]。AAP(美国儿科学会)推荐, 对于接受HBIG和HBV疫苗的婴儿而言, HBV感染的母亲母乳喂养并非禁忌^[20]。另外, 母乳喂养也不会对乙型肝炎疫苗的免疫反应有影响。有一项研究入组了230名婴儿, 在仅接受乙型肝炎疫苗接种的婴儿中, 80.9%接受母乳喂养的婴儿在1岁时产生了表面抗体, 人工喂养的婴儿有73.2%产生表面抗体; 而同时接种乙型肝炎疫苗和HBIG的婴儿, 母乳喂养与人工喂养产生表面抗体率分别为90.9%和90.3%^[21]。当然, 口服核苷(酸)类抗病毒药物的哺乳期女性还是建议其不要采取母乳喂养, 因为乳汁中药物浓度对婴儿的安全性研究尚不充分。

6 结论

是否应该使用核苷(酸)类药物阻断HBV母婴传播, 降低HBV DNA水平, 必须考虑到潜在的风险。一般来说, 妊娠早期的风险大于妊娠中晚期, 肝炎发作时治疗利益大于单纯阻断HBV母婴传播的预防, 妊娠B级药物的安全性可能大于妊娠C级药物。临床实践中应当告诫使用这类药物的育龄女性患者采取可靠的避孕措施, 对于有抗病毒治疗指征的妊娠患者在经过权衡确定利益大于风险时可选择安全性较高的药物治疗, 尽量避免为了单纯预防HBV母婴传播目的而使用这类药物。今后, 随着这类临床研究的增多, 对于育龄期女性患者抗病毒治疗的安全性评估必将更加规范和可靠。

7 参考文献

- 1 Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S; for the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283
- 2 Bzowej NH. Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 197-204
- 3 Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alfa-A (40kD) [Pegasys] one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2006; 44 (suppl 2): S23-S24
- 4 Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Jin R, Gurel S, Lu ZM, Wu J, Popescu M, Hadziyannis S. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment

同行评价

本文文献复习全面, 是一篇实用性较强, 临床参考意义较大的论文。

- with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169-2179.e1-e4
- 5 Li D, Xu DZ, Choi BC, Men K, Zhang JX, Lei XY, Yan YP. Preliminary study on the efficacy and safety of lamivudine and interferon alpha therapy in decreasing serum HBV DNA level in HBV positive transgenic mice during pregnancy. *J Med Virol* 2005; 76: 203-207
- 6 The antiretroviral pregnancy registry steering committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2008. Registry Coordinating Center, 2008, Wilmington, NC
- 7 Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 910-912
- 8 Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, Zhang SL, Qiao FY, Campbell F, Chang CN, Gardner S, Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94-103
- 9 Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 41-66
- 10 Reynaud L, Carleo MA, Talamo M, Borgia G. Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 177-185
- 11 Mi L, Karsdon J, Huang WM. Outcomes of eight Chinese-Americans pregnant patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir DF (TDF) during pregnancy. From the 61st Annual Meeting of AASLD, 2010
- 12 张丽菊, 王玲. 替比夫定对妊娠后期乙型肝炎病毒宫内感染的阻断作用. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 561-563
- 13 刘敏, 李丽, 王玲, 蔡浩东. 替比夫定阻断5例乙型肝炎病毒感染妊娠妇女母婴HBV垂直传播疗效和安全性的初步观察. *药物不良反应杂志* 2008; 10: 19-21
- 14 蔡皓东, 王玲, 刘敏. 乙型肝炎病毒感染妊娠妇女拉米夫定的应用及安全性. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 151-153
- 15 李端. 孕期抗病毒治疗研究现状. *国外医学·病毒学分册* 2004; 11: 33-36
- 16 van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 294-297
- 17 Han G, Zhao W, Cao M. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine(Ltd)in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants. From the 61st Annual Meeting of AASLD, 2010
- 18 Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002; 359: 1488-1489
- 19 Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5042-5046
- 20 Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506
- 21 Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 100-102

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)