

替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍

沈美龙, 徐洪涛, 咸建春, 杨秀珍, 江苏省泰州市人民医院肝病科 江苏省泰州市 225300

居红芳, 江苏省泰州市人民医院产科 江苏省泰州市 225300

沈美龙, 主任医师, 主要从事乙型肝炎基础与临床方面的研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2011538.

作者贡献分布: 沈美龙负责课题设计与论文撰写; 徐洪涛负责课题设计; 居红芳负责病例入组; 咸建春与杨秀珍负责试验研究与统计.

通讯作者: 沈美龙, 主任医师, 医学博士, 225300, 江苏省泰州市海陵南路399号, 泰州市人民医院肝病科.
shenml9326@126.com

收稿日期: 2016-06-07

修回日期: 2016-07-05

接受日期: 2016-07-29

在线出版日期: 2016-08-18

Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus

Mei-Long Shen, Hong-Tao Xu, Hong-Fang Ju, Jian-Chun Xian, Xiu-Zhen Yang

Mei-Long Shen, Hong-Tao Xu, Jian-Chun Xian, Xiu-Zhen Yang, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Hong-Fang Ju, Department of Obstetrics, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Jiangsu Province, No. BK2011538.

Correspondence to: Mei-Long Shen, Chief Physician, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital,

399 Hailing South Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Received: 2016-06-07

Revised: 2016-07-05

Accepted: 2016-07-29

Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To assess the value of sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin (HBIG) therapy in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus (HBV).

METHODS: One hundred and seventy-eight enrolled pregnant women were divided into a telbivudine group, a lamivudine group, an HBIG group and a non-preventive group, and they were given the respective drug for preventing mother-to-infant transmission of HBV. At gestational week 12, alanine aminotransferase, total bilirubin, HBsAg, HBeAg, HBV DNA, HBV genotyping, drug resistance related mutations and natural killer cells were detected. Newborns were routinely injected with hepatitis B vaccine, and the HBIG group was additionally given HBIG 200 IU at birth, 3 and 12 wk after birth. Serum levels of HBsAg and HBeAg were detected at birth and 24 wk after birth. The safety of telbivudine and lamivudine was evaluated.

RESULTS: At 12 wk after receiving antiviral drugs, HBV DNA level was significantly reduced in the telbivudine and lamivudine groups compared with the non-preventive group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in gestational age, mean weight or Apgar score of newborns in each group. In addition, no significant difference was observed in alanine

背景资料

乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率较高, 传统的新生儿注射免疫球蛋白和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)疫苗阻断HBV的母婴传播, 但研究认为仍有约40%-50%的HBV感染为母婴传播所致.

同行评议者

张婷, 副主任医师, 上海市儿童医院消化感染科

■同行评价
本文有一定的临床意义。

aminotransferase, total bilirubin, HBsAg, HBeAg, HBV DNA, HBV genotype, drug resistance related mutations or natural killer cells in each group.

CONCLUSION: HBV DNA level can be significantly inhibited by sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy in pregnant women with high viral load, which can prevent mother-to-infant transmission of HBV.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Telbivudine; Lamivudine; Hepatitis B immunoglobulin; HBV DNA; Mother-to-infant transmission

Shen ML, Xu HT, Ju HF, Xian JC, Yang XZ. Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3517-3522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3517.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3517>

摘要

目的: 探讨对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)进行母婴阻断的临床意义。

方法: 178例入选孕妇分为替比夫定组、拉米夫定组、HBIG组和拒绝阻断组分别阻断,妊娠12 wk进行ALT、总胆红素、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度、HBV DNA定量、基因分型、耐药及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞绝对值检测,新生儿出生后常规注射乙型肝炎疫苗,并在出生当天、2、4及12 wk时分别注射HBIG 200 IU,检测新生儿脐带血和出生24 wk时乙型肝炎标志物情况,并对药物安全性进行评估。

结果: 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降,在24 wk时与拒绝阻断组比较差异有统计学意义。替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组分别有2例、1例、4例出生时HBsAg阳性,24 wk复查时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组HBsAg阳性分别为0例、0例、

3例,与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异($P<0.05$)。各组新生儿胎龄、平均体质量、Apgar评分比较差异均无统计学意义,各组的婴儿随访至12月龄时,未发生畸形,与拒绝阻断组相比,差异无统计学意义。HBsAg、HBeAg、基因分型、基因耐药和NK细胞数与阻断均无明显相关性。

结论: HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射HBIG能通过抑制高病毒载量,达到母婴阻断的效果。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 替比夫定; 拉米夫定; 免疫球蛋白; HBV DNA; 母婴阻断

核心提示: 我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区,乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率仍较高,本文主要对HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白进行母婴阻断效果进行研究。

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍. 替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3517-3522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3517.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3517>

0 引言

我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区,乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率仍较高^[1]。传统的新生儿注射免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和HBV疫苗阻断HBV的母婴传播,但研究认为仍有约40%-50%的HBV感染为母婴传播所致^[2,3]。近年来,母婴传播越来越受到重视,研究^[4]表明,HBV母婴传播主要发生在妊娠后期及哺乳期,以前的阻断更加关注妊娠妇女,我们在此基础上对新生儿进行保护性免疫治疗,对HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射HBIG进行临床研究,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经泰州市人民医院伦理委员会

表 1 分组及阻断情况

| 分组 | <i>n</i> | 用药情况 |
|-------|----------|---------------------------------------|
| 替比夫定组 | 60 | 26 wk起替比夫定600 mg <i>qd</i> , 至产后4 wk |
| 拉米夫定组 | 60 | 26 wk起拉米夫定 100 mg <i>qd</i> , 至产后4 wk |
| HBIG组 | 30 | 26 wk起HBIG 200 IU/4 wk, 共3次 |
| 拒绝阻断组 | 28 | 不进行任何临床干预 |

HBIG: 免疫球蛋白.

批准, 所有入选孕妇知情并签署知情同意书. 178例孕妇为2010-09/2014-04在泰州市人民医院产科接受产检的慢性HBV携带者, 其诊断皆符合2010年制订的慢性乙型肝炎的诊断标准^[5]. 入选孕妇HBV DNA均 $>10^5$ copies/mL, 未使用干扰素及核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 均排除原发性肝癌、他病毒性肝炎、脂肪性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎及自体免疫性肝炎.

1.2 方法

1.2.1 实验分组及处理: 患者入组后根据意愿分为替比夫定组、拉米夫定组、HBIG组和拒绝阻断组, 各组孕妇年龄、身高、体质量均具有可比性. 各组基本情况和用药如表1. 入组后常规行谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度、HBV DNA定量检测, 并每12 wk复查1次, 取妊娠12 wk数据为研究数据, 进行基因分型及耐药检测, 妊娠12 wk时血中自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的百分比及绝对值检测, 新生儿出生后常规注射乙型肝炎疫苗, 并在出生当天, 2 wk、4 wk及12 wk时分别注射HBIG 200 IU, 检测新生儿脐带血和出生24 wk时乙型肝炎标志物情况, 并对药物安全性进行评估. 所有入组者及新生儿均至少随访1年.

1.2.2 HBV DNA的检测: HBV DNA用美国Applied Biosystems公司7300 Real time PCR仪及试剂盒(中山医科大学达安基因诊断中心提供)检测, 按说明书操作.

1.2.3 HBsAg、HBeAg滴度测定: 采用Abbott AxSYM(美国雅培公司)试剂和仪器, 为全自动免疫分析系统, HBsAg滴度结果以S/N表示, 即标本(S)与阴性对照(N)的吸光度(A)值之比. 当S/N ≥ 2.0 为阳性. HBeAg检测结果以样本值与

临床界值(cutoff值)比例(S/CO)为单位, 当S/N ≥ 1 为阳性.

1.2.4 流式细胞仪NK细胞检测: 妊娠12 wk时取2只FALCON试管, 依次编号. 按顺序依次加入检测抗体CD3/CD4/CD8/CD45、CD16+56/CD19/CD3/CD45各5 μ L试剂. 将EDTAK2抗凝全血混匀, 每管加标本50 μ L, 置室温避光15 min. 溶解红细胞后用生理盐水1500 r/min、5 min洗涤1遍. 上机检测, 先以前向角为横坐标、侧向角为纵坐标画图, 选择淋巴细胞群进行分析, 再以CD3为横坐标、CD16+56为纵坐标画图, 分析总NK细胞(CD3⁺, CD16+56⁺)所占淋巴细胞的百分比, 同时行血常规检测, 根据淋巴细胞数据计算得出NK细胞绝对数.

1.2.5 HBV基因分型、耐药基因检测: 采用多对型特异性引物巢式PCR对HBV作基因分型, 通过巢式PCR扩增处理, 将PCR产物分别在3%琼脂糖凝胶中进行电泳, 根据电泳条带的长度来确定基因型. 取2 μ L作为PCR反应液; 扩增后放入美国ABI310型全自动DNA测序仪和HBV基因突变P区检测试剂盒; 具体操作步骤按照试剂盒说明书进行.

统计学处理 各组之间的指标比较计数资料采用 χ^2 检验分析, 计量资料采用两样本 t 检验分析. 统计分析用SPSS16.0软件进行, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 阻断情况 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降, 在38 wk时与拒绝阻断组比较差异有统计学意义(表2). 替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组分别有2例、1例、4例出生时HBsAg阳性, 24 wk复查时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组HBsAg阳性分别为0例、0例、3例, 与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异

表 2 入选孕妇DNA下降情况(log, mean ± SD)

| 分组 | n | 12 wk | 24 wk | 36 wk |
|-------|----|-------------|-------------|--------------------------|
| 替比夫定组 | 60 | 6.89 ± 1.42 | 6.69 ± 1.72 | 2.18 ± 1.35 ^a |
| 拉米夫定组 | 60 | 6.91 ± 1.57 | 6.80 ± 1.59 | 2.34 ± 1.44 ^a |
| HBIG组 | 30 | 6.72 ± 1.63 | 6.77 ± 1.51 | 5.17 ± 1.83 |
| 拒绝阻断组 | 28 | 6.83 ± 1.58 | 6.72 ± 1.64 | 6.80 ± 1.56 |

^a*P*<0.05 vs 拒绝阻断组. HBIG: 免疫球蛋白.

表 3 入选孕妇新生儿HBsAg、HBeAg阳性情况

| 分组 | n | 出生时 | | 出生后24 wk | |
|--------------------|----|-------|-------|-----------------|------------------|
| | | HBsAg | HBeAg | HBsAg | HBeAg |
| 替比夫定组 ¹ | 61 | 2 | 30 | 0 ^{bc} | 13 ^{ac} |
| 拉米夫定组 | 60 | 1 | 33 | 0 ^{bc} | 15 ^{ac} |
| HBIG组 ¹ | 31 | 4 | 16 | 3 ^a | 11 ^a |
| 拒绝阻断组 | 28 | 12 | 20 | 11 | 20 |

¹替比夫定组和HBIG组均有1对双胞胎新生儿. ^a*P*<0.05 vs 同期拒绝阻断组; ^b*P*<0.05 vs 同期HBIG组. HBIG: 免疫球蛋白; HbsAg: 乙肝表面抗原; HbeAg: 乙型肝炎e抗原.

表 4 入选孕妇新生儿出生时一般情况评估

| 分组 | n | 新生儿胎龄 | 体质量(g) | 剖腹产率(%) | Apgar评分(分) |
|-------|----|--------------|-------------|---------|-------------|
| 替比夫定组 | 60 | 39.41 ± 0.86 | 3.51 ± 0.50 | 8/60 | 9.41 ± 0.46 |
| 拉米夫定组 | 60 | 39.53 ± 0.91 | 3.63 ± 0.51 | 7/60 | 9.40 ± 0.47 |
| HBIG组 | 30 | 39.46 ± 0.84 | 3.52 ± 0.67 | 3/30 | 9.38 ± 0.52 |
| 拒绝阻断组 | 28 | 39.57 ± 0.82 | 3.56 ± 0.48 | 3/28 | 9.42 ± 0.52 |

HBIG: 免疫球蛋白.

(*P*<0.05)(表3).

2.2 药物安全性比较 治疗组孕妇治疗期间未发生不良反应: 替比夫定和拉米夫定组各1例有一过性血清肌酸激酶轻度升高, 但无肌肉酸痛、胸闷、气憋等症状, 休息2 wk后复查恢复正常. 各组新生儿胎龄、平均体质量、Apgar评分比较差异均无统计学意义(表4). 各组新生儿无胎儿窘迫、新生儿窒息、羊水污染、发育异常或畸形等并发症. 各组的婴儿随访至12月龄时, 未发生畸形, 与拒绝阻断组相比, 差异无统计学意义.

2.3 影响阻断因素的相关性 本研究入选患者均为基因B和C型, 以C型为主. 我们的结果显示, 患者HBsAg、HBeAg、基因分型、基因耐药

和NK细胞数与阻断均无明显相关性(表5).

3 讨论

母婴垂直传播仍是我国目前HBV感染的主要传播途径, 新生儿感染HBV后, 有90%-95%发展为慢性乙型肝炎携带状态^[6,7]. 而经母婴途径传播的婴儿可携带HBV超过10年以上^[4]HBV DNA高载量以及肝功能异常导致了高母婴传播率及妊娠不良事件的发生^[8]. 目前采用新生儿主、被动双重免疫预防仍无法完全阻断母婴垂直传播, 其中宫内感染是免疫失败的重要原因.

高HBV DNA载量易导致胎盘发育不良, 使胎盘滋养细胞失去了屏障保护作用, 出现

表 5 相关影响阻断因素的比较

| 分组 | n | HBsAg(S/N) | HBeAg(S/CO) | 基因型(B/C) | 耐药 | NK细胞(/ μ L) |
|-------|----|---------------------|-------------------|----------|----|-------------------|
| 替比夫定组 | 60 | 2076.3 \pm 1729.2 | 467.4 \pm 213.6 | 24/36 | 0 | 361.1 \pm 135.8 |
| 拉米夫定组 | 60 | 1985.6 \pm 1833.8 | 456.2 \pm 274.1 | 22/38 | 0 | 352.6 \pm 148.3 |
| HBIG组 | 30 | 2186.3 \pm 1726.4 | 470.4 \pm 251.3 | 9/21 | 0 | 348.2 \pm 145.0 |
| 拒绝阻断组 | 28 | 2085.6 \pm 1843.9 | 457.5 \pm 264.0 | 8/20 | 0 | 347.0 \pm 161.0 |

HBIG: 免疫球蛋白。

了HBV经胎盘的血源性和细胞源性的宫内感染^[4,7]。故此,降低HBV DNA载量是恢复胎盘屏障、减少HBV母婴宫内传播的关键^[9,10]。近来研究^[11]表明,替比夫定和拉米夫定能有效降低孕妇体内HBV DNA载量。我们的研究表明,替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降,达到了母婴阻断的目的,与研究^[12]相符。本结果显示,产后24 wk时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组新生儿HBsAg阳性分别为0例、0例、3例,与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异,具有较好的阻断效果。

HBIG作用是用经乙型肝炎疫苗免疫的人血浆制备的含抗HBV的浓缩的预防乙型肝炎的被动免疫制剂^[13],可以使机体的补体系统激活,体液免疫能力增强,有人认为在感染细胞将HBV释放出并进入未感染的细胞前即被有效地清除,从而使孕妇体内的HBV载量明显减少^[14],但存在一定争议。我们的结果显示,妊娠36 wk时,HBIG组HBV载量较用药前下降,但与同期拒绝阻断组无明显差异。HBIG组出生后24 wk后31例新生儿中3例HBsAg阳性,与同期替比夫定组(0/61)和拉米夫定组(0/60)比较有统计学差异。结果表明HBIG可能有效达到母婴阻断效果,其具体机制不完全明了,通有待进一步研究。与HBIG相比,替比夫定和拉米夫定具有抑制HBV能力的更强,更加有效。

妊娠早期是胎儿生长的关键时期,因此服用替比夫定及拉米夫定的安全性备受关注^[15,16]。替比夫定属于妊娠期安全程度B类的药物^[17],LAM虽为妊娠C类药物,但由于HIV感染孕妇用该药史较长,有研究他的致畸率与一般人群无差别,故相对安全。Han等^[11]提出LAM用在高e抗原阳性血症的孕妇能安全地降低HBV母婴传播,短期随访LAM耐受性好、对母亲、婴儿皆安全。我们的结果显示替比夫定和拉米夫

定具有较好的安全性,与文献相符合^[18,19]。

新生儿出生后相应的抗原抗体系统未完全形成,由于HBV主要是在肝细胞内繁殖,而HBIG不能进入肝细胞,因此保护新生儿必须在HBV进入肝细胞前使用^[14,20]。为避免出生后新生儿与乙型肝炎携带者母亲接触后HBV感染,我们对母婴阻断新生儿序贯以出生当天、2 wk、1 mo及3 mo时分别注射HBIG。达到保护新生儿的目的,效果令人满意。由于母婴阻断各组均有较好阻断效果,我们试图探讨阻断失败的相关因素,但基因分型及耐药、NK细胞绝对值及乙型肝炎携带者孕妇HBsAg和HBeAg均与母婴阻断无明显相关性,也进一步说明高HBV DNA载量是母婴传播的重要因素。

总之,我们的结果显示,HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白能通过抑制高病毒载量,达到母婴阻断的良好效果,其具体机制有待进一步研究。

4 参考文献

- Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 531-540 [PMID: 22114089 DOI: 10.1093/occmed/kqr136]
- Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 16-26 [PMID: 23660419 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.036]
- Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13264 [PMID: 21913139 DOI: 10.4414/sm.w.2011.13264]
- Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 655-662 [PMID: 21860297]
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)].

- Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi 2011; 32: 405-415 [PMID: 21569677]
- 6 Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014; 61: 1407-1417 [PMID: 25178562 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033]
- 7 Tujios SR, Lee WM. Update in the management of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 250-256 [PMID: 23519135]
- 8 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845]
- 9 Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 428-434 [PMID: 24372662 DOI: 10.1111/jgh.12499]
- 10 Murad EA, Babiker SM, Gasim GI, Rayis DA, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in pregnant women in Sana'a, Yemen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 127 [PMID: 23758990 DOI: 10.1186/1471-2393-13-127]
- 11 Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4517-4521 [PMID: 22969224 DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4517]
- 12 Guclu E, Karabay O. Choice of drugs in the treatment of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1671-1672 [PMID: 23539671 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1671]
- 13 Jeong SW, Choi Y, Kim JW. Management of viral hepatitis in liver transplant recipients. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 338-344 [PMID: 25548738 DOI: 10.3350/cmh.2014.20.4.338]
- 14 Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e622-e634 [PMID: 20106694 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.09.008]
- 15 Lai CL, Yuen MF. Management of chronic hepatitis B in patients from special populations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: pii a021527 [PMID: 26033083 DOI: 10.1101/cshperspect.a021527]
- 16 Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 1215-1221 [PMID: 21703206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032]
- 17 But DY, Yuen MF, Fung J, Lai CL. Safety evaluation of telbivudine. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 821-829 [PMID: 20662545 DOI: 10.1517/14740338.2010.507190]
- 18 Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, Yang YF. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 754-762 [PMID: 25641421 DOI: 10.1111/jvh.12379]
- 19 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, Yue X, Wang GJ. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 520-526 [PMID: 22343511 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.019]
- 20 Varghese J, Sachan D, Reddy MS, Cherian T, Jothimani D, Venugopal K, Arikichenin O, Perumalla R, Narasimhan G, Shanmugam V, Vijaya S, Venkataraman J, Rela M. Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis after liver transplantation: experience in a tertiary transplant centre. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 209-213 [PMID: 25755562 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.07.007]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

