

指南与规范

乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)

中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会

摘要:乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播是我国慢性乙型肝炎(乙肝)的主要原因,预防 HBV 母婴传播是控制慢性乙肝的关键。本指南在《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第 1 版)》基础上,更新了推荐建议,主要包括:(1)所有孕妇产前需筛查乙肝血清学指标;(2)HBsAg 阴性母亲,其新生儿按“0、1、6 月”方案接种乙肝疫苗,通常不需使用乙肝免疫球蛋白(HBIG);(3)HBsAg 阳性母亲,其新生儿出生后 12 h 内(越快越好)肌内注射 1 针 HBIG,并同时肌内注射第 1 针乙肝疫苗(越快越好),1 月和 6 月龄分别接种第 2 针和第 3 针疫苗;(4)为进一步减少母婴传播,孕妇 HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml 或 HBeAg 阳性,从妊娠 28 ~ 32 周可开始服用抗病毒药物,分娩当日停药;(5)不推荐以减少 HBV 母婴传播为目的的剖宫产术。

关键词:乙型肝炎病毒; 传染性疾病预防, 垂直; 免疫预防; 诊疗准则(主题)

中图分类号:R512.62 **文献标志码:**B **文章编号:**1001-5256(2020)07-1474-08

2020 clinical guidelines on prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association

Abstract: Mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV) is the main cause of chronic hepatitis B (CHB) in China, and the prevention of MTCT plays a critical role in controlling CHB. Based on Clinical guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (First Edition) issued in 2013, the current clinical guidelines have updated the recommendations, mainly including: (1) all pregnant women should undergo the prenatal screening for hepatitis B serological markers; (2) neonates whose mothers have negative HBsAg should receive hepatitis B vaccination according to the regimen of “0, 1, and 6 months”, and there is generally no need for hepatitis B immunoglobulin (HBIG); (3) neonates whose mothers have positive HBsAg need intramuscular injection of HBIG at one dose and the first dose of hepatitis B vaccine within 12 hours after birth (the sooner the better), followed by injection of the second and third doses of hepatitis B vaccine at the age of 1 and 6 months, respectively; (4) to further reduce MTCT of HBV, pregnant women with HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml or with positive HBeAg may start to take oral antivirals at the 28-32 weeks of gestation until the day of delivery; (5) cesarean section, with the purpose to reduce MTCT of HBV, is not recommended.

Key words: hepatitis B virus; infectious disease transmission, vertical; immunoprophylaxis; practice guideline as topic

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)母婴传播是我国慢性乙型肝炎(乙肝)的主要原因,预防 HBV 母婴传播是控制慢性乙肝的关键。诊断 HBV 感染的主要依据是 HBsAg 阳性。所有孕妇均需在产前检测 HBsAg 和其他乙肝血清学指标,目前,我国育龄期妇女 HBsAg 的总体阳性率为 5% ~ 6%。HBsAg 阳性孕妇的新生儿是 HBV 感染的高危人群,务必在出生后 12 h 内(越快越好)肌内注射乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和乙肝疫苗,即联合免疫预防接种。而 HBsAg 阴性孕妇的新生儿通常仅需接种乙肝疫苗。

中华医学会妇产科学分会产科学组于 2013 年发表了《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第 1 版)》^[1],对促进我国 HBV 母婴传播预防措施的落实,减少母婴传播发挥了重要作

用。近年来,在预防 HBV 母婴传播方面取得了较多进展,中华医学会妇产科学分会产科学组和围产医学分会组织相关专家,以妊娠前、妊娠期、分娩和分娩后这一临床时间顺序为主线,在第 1 版指南的基础上进行了修订,形成了本指南。

1 HBV 感染的临床诊断

1.1 诊断标准 孕妇 HBsAg 阳性,诊断为 HBV 感染。

1.2 相关名词含义 (1)慢性 HBV 感染:即 HBsAg 阳性持续 > 6 个月,肝功能正常,既往称慢性 HBV 携带。(2)慢性乙肝:即 HBsAg 阳性,肝功能异常且排除其他原因。慢性 HBV 感染与慢性乙肝为动态性疾病,慢性 HBV 感染者出现肝功能异常时,即使无临床表现,也已转为慢性乙肝。因此,慢性 HBV 感染者每 6 ~ 12 个月需复查病毒学指标、肝功能、AFP 和肝脏 B 超等。

1.3 乙肝血清学指标的临床意义 乙肝血清学指标包括 HBsAg 和乙肝表面抗体(抗-HBs)、HBeAg 和乙肝 e 抗体(抗-HBe)及乙肝核心抗体(抗-HBc),俗称“乙肝两对半”,可判断有无 HBV 感染和有免疫力,其诊断意义见文末附表。HBsAg 阳性即为 HBV 感染,HBeAg 阳性说明病毒水平高;抗-HBs 是中和抗体,阳性[≥ 10 IU/L(即 mIU/ml)]即具有保护力。国产

doi:10.3760/cma.j.cn112141-20200213-00101

收稿日期:2020-05-15;修回日期:2020-05-15。

通信作者:杨慧霞,电子邮箱:yanghuixia@bjmu.edu.cn;

胡娅莉,电子邮箱:glyyhuali@163.com;

刘兴会,电子邮箱:xinghui@163.com。

[本文首次发表于中华妇产科杂志,2020,55(5):291-299]

定性试剂检测即使抗-HBs弱阳性,其定量几乎都 ≥ 10 IU/L(即mIU/ml)。孕妇抗-HBs阳性,因母体IgG抗体能主动通过胎盘,故新生儿出生时抗-HBs也阳性。

1.4 HBV DNA定量检测 荧光实时定量PCR技术检测外周血HBV DNA水平,即病毒水平,可反映病毒复制是否活跃。通常认为HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml,病毒复制活跃,称高病毒水平,也称高病毒载量。孕妇HBsAg阳性,就存在病毒复制,有传染性。部分HBsAg阳性者HBV DNA水平低于检测下限,是因为检测方法不够灵敏,不能检测到低水平的病毒,而不是没有病毒,不是真正“阴性”。

1.5 乙肝血清学指标与HBV DNA水平的关系 HBsAg阳性和(或)HBeAg阴性(俗称“小三阳”)孕妇,病毒复制不活跃,HBV DNA中位水平 $< 10^3$ IU/ml, $> 2 \times 10^5$ IU/ml的比例约1%;HBsAg和HBeAg双阳性(俗称“大三阳”)孕妇,病毒复制活跃,中位HBV DNA的水平为 $10^7 \sim 10^8$ IU/ml, $> 2 \times 10^5$ IU/ml者的比例约90%^[2-3]。因此,HBeAg阳性者传染性强,易发生母婴传播。无条件行定量检测HBV DNA时,如HBeAg阳性,则视为高病毒水平。

1.6 脐带血或新生儿检测 即使脐带血或新生儿外周血HBsAg阳性和(或)HBV DNA阳性,仅能确定暴露于病毒,而不能确诊宫内感染或母婴传播^[4-5],两者均阴性也不能排除母婴传播^[4]。不建议检测脐带血或新生儿外周血乙肝血清学指标。

2 HBV母婴传播

HBV母婴传播,指母体病毒进入子代,且在其体内复制繁殖,造成慢性HBV感染。HBV本身不直接致病,不引起胎盘损伤,通常不能通过胎盘,真正的宫内感染非常罕见,母婴传播预防失败并不说明是宫内感染^[6]。

(1)母婴传播的主要危险因素:孕妇高病毒水平,即HBV DNA水平 $> 2 \times 10^5$ IU/ml或HBeAg阳性。

(2)母婴传播的时机:通常发生在分娩过程和产后,宫内感染非常罕见。产程中(包括剖宫产术中),胎儿或新生儿暴露于母体的血液和其他体液中,病毒可进入新生儿体内;新生儿出生后

与母亲密切接触,也可发生传播。

(3)HBsAg阳性父亲的精液中可存在病毒,但精子细胞中无病毒,精液中的病毒也不能感染卵母细胞,HBV不能感染受精卵而引起子代感染。

3 慢性HBV感染妇女的妊娠时机

慢性HBV感染妇女计划妊娠前,最好由感染科或肝病科医师评估其肝脏的功能和全身状况,明确是否存在肝纤维化或肝硬化(表1)。

(1)无乏力、食欲减退等肝炎临床表现、肝功能正常、无肝纤维化或肝硬化者可正常妊娠。

(2)肝炎活动时,即有临床表现和(或)肝功能异常者,需暂时避孕,首先采取休息等治疗,暂不用抗病毒药物,临床表现消失,肝功能正常且稳定3个月后再妊娠。上述治疗3个月无效,需要抗病毒治疗,待肝功能正常后再妊娠。

(3)有生育需求但因乙肝活动需要抗病毒治疗的药物选择:有生育需求的慢性乙肝妇女,有抗病毒治疗适应证时,首选不易产生耐药的替诺福韦酯(妊娠B类药),待肝功能正常后再妊娠,同时继续服药。该药用于预防HIV母婴传播时,不增加新生儿出生缺陷^[7]。尽管如此,在使用任何抗病毒药物期间妊娠,必须充分告知药物的各种风险。

有生育需求的妇女应避免使用恩替卡韦和阿德福韦酯,因其对胎儿存在潜在的严重不良影响或致畸作用;对已经使用恩替卡韦或阿德福韦酯者,建议在妊娠前换为替诺福韦酯。抗病毒药物需要长期使用,不建议使用易产生耐药的拉米夫定和替比夫定;已使用拉米夫定或替比夫定者,最好换为替诺福韦酯。使用干扰素治疗疗程有限,停药后可妊娠,但使用干扰素期间,禁忌妊娠,必须采取避孕措施。

4 慢性HBV感染者妊娠期的管理

4.1 妊娠期随访 慢性HBV感染妇女妊娠后,须定期复查肝功能,尤其在妊娠早期和妊娠晚期。首次检测肝功能正常者,无肝炎症状时,每2~3个月复查1次。如丙氨酸转氨酶(ALT)水平升高但不超过正常值2倍(< 100 U/L)、无症状、无胆红素

表1 HBV感染妇女常见情况的妊娠建议^a

ALT水平	肝纤维化	肝硬化	妊娠建议
正常	无	无	定期复查肝功能正常者,正常妊娠
升高	无	无	暂时避孕。采用休息等保守治疗(不用抗病毒药)恢复正常,且稳定3个月以上者,正常妊娠。经保守治疗3个月仍异常,或正常后反复出现异常者,需抗病毒治疗,首选替诺福韦酯
正常	有	无	可妊娠,但妊娠期需要抗病毒治疗,产后继续抗病毒治疗
升高	有	无	暂时避孕。首先抗病毒治疗,首选替诺福韦酯,肝功能正常3个月后可妊娠;妊娠期、产后继续抗病毒治疗
正常	-	早期	一般不建议妊娠。强烈要求生育者,总体情况较好条件下(白蛋白 > 35 g/L、血小板 $> 100 \times 10^9$ /L等),同时请肝病科会诊,再决定是否妊娠,妊娠期、产后继续抗病毒治疗(首选替诺福韦酯),产后继续服药
升高	-	早期	必须避孕,抗病毒(首选替诺福韦酯)等综合治疗。强烈要求生育者,肝功能恢复正常且稳定3个月以上,总体情况较好的条件下,可考虑妊娠,同时妊娠期和产后继续服抗病毒药物
-	-	晚期	禁忌妊娠。肝硬化失代偿期,如脾功能亢进、食道和(或)胃底静脉曲张,或有肝性脑病、肝硬化腹水、消化道出血等病史者,禁忌妊娠。肝癌妇女禁忌妊娠

注:a,有生育需求妇女,如因病情需要进行抗病毒治疗时,前提是HBV DNA阳性,DNA阴性则不予治疗;因需长期治疗,不轻易停药,首选替诺福韦酯。-无此项。

升高者,无需治疗,但需休息,间隔1~2周复查。如ALT水平升高超过正常值2倍(≥ 100 U/L),但无胆红素升高、无症状者,无需治疗,但需休息,间隔3~5 d复查;如ALT水平升高超过正常值2倍(≥ 100 U/L),且有肝炎症状或胆红素升高,需请感染科或肝病科医师会诊,必要时(ALT水平 > 400 U/L)住院治疗。绝大部分HBsAg阳性孕妇肝功能异常程度较轻,经休息等保守治疗后能好转或完全恢复。如保守治疗后肝功能异常继续加重,或出现明显临床表现,应考虑使用抗病毒治疗,首选替诺福韦酯,以预防由妊娠诱发的重型肝炎。

HBsAg阳性孕妇肝功能异常者,分娩后绝大多数可恢复正常^[8]。因此,不需要对肝功能异常者进行常规抗病毒治疗,抗病毒治疗应掌握适应证。

4.2 侵入性产前诊断和胎儿宫内手术是否增加母婴传播有待研究 妊娠期侵入性产前诊断包括绒毛穿刺取样术、羊膜腔穿刺术和脐静脉穿刺术。根据现有报道^[9-12],对HBsAg阳性和HBeAg阴性孕妇行羊膜腔穿刺术不增加母婴传播的概率,且各项研究的结果一致。因此,对HBeAg阴性孕妇,有行羊膜腔穿刺术指征时,不必担心HBV母婴传播。对孕妇HBeAg阳性或高病毒水平,羊膜腔穿刺术是否增加HBV母婴传播,由于研究纳入的病例数量较少,且报道的结果不一^[9-12],是否增加HBV母婴传播,尚不能提出明确建议,有待进一步研究。如果确实有羊膜腔穿刺术的指征,权衡利弊后再决定。

妊娠期行绒毛穿刺取样术、脐静脉穿刺术和胎儿宫内治疗,是否引起胎儿HBV宫内感染,尚未检索到相关报道。但这些检查或治疗,均能将母体血液成分带入胎儿体内,理论上可引起胎儿宫内感染。因此,HBsAg阳性孕妇,如果确实有侵入性产前诊断或宫内治疗的适应证,需权衡利弊后再决定。如果实施了侵入性产前诊断或胎儿宫内治疗,尽可能随访其子代,观察有无感染,同时积累证据。

4.3 妊娠晚期使用HBIG不能减少母婴传播 因母体内存在大量HBsAg,绝对浓度可高达5~200 mg/L(即 $\mu\text{g/ml}$)。孕妇使用HBIG,其中的抗-HBs进入母体后迅速与HBsAg结合形成免疫复合物,因此抗-HBs既不能进入胎儿,也不能降低母体的病毒水平,不能减少母婴传播。因此,妊娠晚期不应该使用HBIG^[1]。

4.4 妊娠晚期使用抗病毒药物预防母婴传播

4.4.1 妊娠晚期使用抗病毒药物预防的HBV DNA的阈值 多项前瞻性临床研究^[13-19]表明,对HBV DNA水平 $> 10^6$ IU/ml或HBeAg阳性孕妇妊娠晚期(妊娠28~32周)开始服用抗病毒药物,使孕妇分娩时病毒水平降低,同时新生儿正规免疫接种预防,几乎可完全阻断HBV母婴传播。目前尚无引起母婴传播的母体病毒水平的确切阈值,在查阅国内外相关资料^[3,6,13-26]的基础上,结合国产试剂检测结果综合考虑,本指南推荐以HBV DNA水平 $> 2 \times 10^5$ IU/ml为口服抗病毒药物预防母婴传播的阈值。

研究^[3,6,9,25-26]证明,HBV DNA水平 $\leq 10^6$ IU/ml的孕妇的新生儿经及时、正规的免疫预防后,几乎不发生母婴传播。因此,将HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml作为口服抗病毒药物预防母婴传播的阈

值是保守的,对HBV DNA $\leq 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇无需口服抗病毒药物。HBV DNA水平 $\leq 2 \times 10^5$ IU/ml孕妇的新生儿发生母婴传播,绝大部分是因为没有及时行正规免疫预防。因此,即使孕妇口服抗病毒药物,新生儿及时接受正规的免疫预防仍然是关键。

对不常规开展HBV DNA定量检测的地区,建议以HBeAg阳性作为口服抗病毒药物的指征,以预防母婴传播。因HBeAg阳性孕妇中,HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml的比例约90%^[2-3]。HBeAg阴性孕妇的中位HBV DNA水平 $< 10^3$ IU/ml^[2-3],新生儿经正规预防后,几乎无感染^[3-5,9,25-28],因此,HBeAg阴性孕妇,无需常规定量检测HBV DNA,也无需服用抗病毒药物。

4.4.2 抗病毒药物的选择 替诺福韦酯、替比夫定和拉米夫定任何1种均能有效降低孕妇的病毒水平,无需联合用药。因替诺福韦酯不易产生耐药,建议首选。孕妇有肾损害或骨质疏松时,可选用替比夫定或拉米夫定。

4.4.3 抗病毒药物开始服用的时机 研究^[13-19]显示,妊娠28~32周开始服用抗病毒药物,同时新生儿联合免疫预防,几乎能完全阻断母婴传播。因此,本指南推荐高病毒载量孕妇从妊娠28~32周开始服用抗病毒药物;但不推荐在妊娠28周前开始用药,更无需从妊娠24周开始服药。

从经济和安全的角度出发,在确保不发生母婴传播的前提下,妊娠期使用抗病毒药物的时间越短越好。孕妇HBV DNA水平 $\leq 10^6$ IU/ml,新生儿免疫预防后几乎无母婴传播。因此,可研究使孕妇病毒水平降至 $\leq 10^6$ IU/ml所需用抗病毒药物的最短时间,在此基础上探索合适的服用抗病毒药物的开始时间。研究^[16-17]显示,妊娠30~32周开始服用抗病毒药物,其子代几乎无母婴传播。在妊娠28~32周开始服用抗病毒药物的研究中,部分孕妇是从妊娠32周才开始用药^[13,15,19],其子代几乎未发生母婴传播,因此值得研究妊娠32~33周开始服药的预防效果。

4.4.4 抗病毒药物的停药时间 以预防母婴传播为目的的妊娠期抗病毒药物治疗,本指南建议分娩当日停药,同时孕妇于产后每2~3个月复查1次肝功能,至产后6个月,观察产后立即停药是否引起明显肝损害。既往研究^[13-19]中绝大部分在产后4~12周停药,没有诱发肝脏严重损害和重型肝炎。部分孕妇停药后的肝功能异常,与停药并无因果关系,因没有服用抗病毒药物的孕妇产后也可发生肝功能异常^[8,13]。已有研究^[16,18]显示,孕妇产后立即停药对母婴均未产生不良影响。

4.4.5 药物对子代的安全性 替诺福韦酯或拉米夫定均可通过胎盘,替比夫定尚未见相关报道。通常认为,宫内暴露于这些药物,不增加胎儿或新生儿的不良事件发生率。但妊娠期服用这些抗病毒药物,早产、低出生体重、严重出生缺陷(先天性巨结肠、先天性胆道闭锁、缺耳)、脑瘫、肌肉运动系统发育障碍、死胎等不良事件的发生概率高于对照组^[13-14,17,28-33],尽管差异没有统计学意义,但提示抗病毒药物对胎儿的安全性需要进一步研究。因此,服用抗病毒药物的孕妇,必须密切观察妊娠和分娩结局,并随访其子代至少至1岁,观察有无严重不良事件。药物对儿童的远期影响也值得观察^[34-35]。

4.4.6 停药后肝功能异常的处理 高病毒水平或HBeAg阳性孕妇绝大多数处于免疫耐受期,妊娠晚期服用抗病毒药物的目

的是为了预防 HBV 母婴传播。妊娠期服药者产后停药,病毒量通常将恢复到原来水平^[13,16,18],约 20% 可出现肝功能异常 (ALT > 40 U/L)^[13],而妊娠期未服用抗病毒药物的孕妇,20% ~ 25% 产后也出现肝功能异常^[8,13]。总体上,这些肝损害较轻的孕妇,经休息等保守治疗即可恢复正常^[8,13]。因此,停药后出现肝功能异常时,若无重型肝炎倾向,应首先考虑休息等保守治疗,抗病毒药物治疗应严格掌握其适应证^[21-22]。

5 行剖宫产术分娩不能减少母婴传播

尽管有研究^[36]提出,对高病毒水平孕妇选择行剖宫产术能减少母婴传播;但更多研究^[37-38]显示,行剖宫产术分娩和自然分娩的新生儿 HBV 感染率比较,差异无统计学意义。说明,行剖宫产术并不降低 HBV 母婴传播率。因此,本指南不推荐以预防 HBV 母婴传播为目的而选择剖宫产术。

6 HBV 母婴传播的免疫预防

HBsAg 阳性孕妇,分娩过程中其新生儿已经暴露于病毒,出生后必须尽快注射 HBIG 和乙肝疫苗,这是预防母婴传播的关键,即使孕妇妊娠期接受了抗病毒预防治疗。HBIG 的有效成分是抗-HBs,注射后 15~30 min 后即开始发挥作用,我国对 HBsAg 阳性孕妇的新生儿提供 1 针免费的 HBIG (100 IU)。

制备 HBIG 的原料为合格献血员的血液,其生产工艺与普通免疫球蛋白相同,几乎无副作用。虽然理论上可能存在过敏,但新生儿首次使用,几乎不产生不良事件,因此无使用禁忌证,即使新生儿(包括早产儿)需要抢救,也可以使用。

乙肝疫苗是将 HBsAg 吸附于氢氧化铝凝胶,为均匀的乳白色混悬液制剂。乙肝疫苗的安全性极高,除引起局部轻微红肿外,几乎无其他严重副作用,过敏的发生率为 1/(50 万~60 万),这与个体的特殊体质有关。新生儿(包括早产儿)存在窒息、吸入性肺炎等严重不良状况需要抢救时,应暂停接种乙肝疫苗,待身体状况稳定后 1 周可开始接种。接种第 2 针或第 3 针疫苗时,如存在发热、呼吸道(咳嗽)或消化道(腹泻)感染、其他全身性感染、不明原因烦躁、哭闹、拒奶、睡眠不佳等,需延期接种,待身体恢复后 1 周可接种。新生儿黄疸,但无发热、咳嗽或腹泻等感染情况,能正常喝奶、睡眠,无烦躁、哭闹等,可接种乙肝疫苗。我国国产乙肝疫苗的效果和安全性与进口疫苗完全相同。

自 2000 年后,我国均使用重组乙肝疫苗。新生儿和儿童使用的绝大多数疫苗含 10 μg 重组酵母 HBsAg,少数是哺乳动物细胞 HBsAg,刺激机体主动产生抗-HBs,按“0、1、6 月”方案接种 3 针。接种第 1 针疫苗后,大部分婴儿抗-HBs 仍为阴性或低于检测下限,接种第 2 针后 1 周左右抗-HBs 阳性,即接种第 1 针疫苗后 35~40 d 可保护机体免受 HBV 感染;接种第 3 针疫苗是为了延长保护期限,可达 30 年以上^[39-40]。普通新生儿全程接种 3 针疫苗后抗-HBs 阳转率高达 97%~100%^[41]。人体主动产生抗-HBs 后,具有免疫记忆,即使抗-HBs 阴转,机体仍具有免疫力,再次接触 HBV,也不会感染。因此,非高危人群无需加强接种乙肝疫苗^[42-43]。

6.1 足月新生儿的免疫预防 孕妇 HBsAg 阴性时,其新生儿按“0、1、6 月”方案接种 3 针疫苗即可,不必使用 HBIG。孕妇 HBsAg 阳性时,无论 HBeAg 是阳性还是阴性,其新生儿必在

出生后 12 h 内肌内注射 HBIG (越快越好,最好在数分钟内),同时在不同部位肌内注射第 1 针乙肝疫苗(越快越好,最好在数分钟内);并于 1 月和 6 月龄分别接种第 2 针和第 3 针疫苗。孕妇 HBeAg 阳性时,100 IU 和 200 IU 的 HBIG 对新生儿的保护作用相同,仅使用 100 IU 的 HBIG 即可,无需使用 200 IU^[41,44],也无需在新生儿 2~4 周龄时注射第 2 针 HBIG,因为注射 100 IU HBIG 的保护期限至少可以维持 42~63 d,此时已经接种了第 2 针疫苗,体内已主动产生抗-HBs 抗体(表 2)。

采取上述联合免疫预防后,对 HBeAg 阴性孕妇的新生儿,保护率几乎为 100%,几乎不再感染;对 HBeAg 阳性孕妇的新生儿,保护率为 90%~97%,感染率为 3%~10%^[6,9,25-28],如果在新生儿出生后 1 h 内使用联合预防,保护率可达 97%以上,感染率 < 3%^[13-14],如果不使用 HBIG,仅使用乙肝疫苗,保护率仅为 55%~85%。因此,务必联合使用 HBIG 和乙肝疫苗,新生儿出生后越快使用越好。

6.2 足月新生儿出生状况不佳时的免疫预防 新生儿身体状况不佳需要抢救时,如羊水吸入、窒息等,如果孕妇 HBsAg 阴性,暂缓接种疫苗,待病情恢复且稳定 1 周后再开始按“0、1、6 月”方案接种。

如果孕妇 HBsAg 阳性,暂缓接种疫苗,但务必在新生儿出生后 12 h 内(越快越好,最好在数分钟内)肌内注射 HBIG。HBIG 几乎无副作用,新生儿抢救不影响 HBIG 的应用。乙肝疫苗待病情恢复且稳定 1 周后再开始接种。如果第 1 针疫苗延迟接种 ≥ 4 周,第 2 针疫苗也将相应延迟,导致婴儿主动产生免疫力的时间也延迟,因此,建议新生儿 4 周龄左右注射第 2 针 HBIG (表 2)。

6.3 早产儿的免疫预防 孕妇 HBsAg 阴性,早产儿生命体征稳定,出生体重 ≥ 2000 g 时,按“0、1、6 月”方案接种。早产儿生命体征不稳定,先处理相关疾病,待稳定 1 周再按上述方案接种。早产儿出生体重 < 2000 g,待体重 ≥ 2000 g 后接种第 1 针(出院前未达到 2000 g,在出院前接种第 1 针),间隔 1 个月接种第 2 针疫苗,再间隔 5 个月接种第 3 针疫苗(表 2)。

孕妇 HBsAg 阳性,早产儿无论身体状况如何,在 12 h 内(越快越好)必须肌内注射 HBIG;如果首针疫苗接种延迟 ≥ 4 周,间隔 4 周左右需再注射 1 次 HBIG。如早产儿生命体征稳定,无需考虑体重,尽快接种第 1 针乙肝疫苗;如果生命体征不稳定,待稳定 1 周左右,尽早接种第 1 针乙肝疫苗。1 个月或者体重 ≥ 2000 g 后,再重新按“0、1、6 月”方案全程接种 3 针乙肝疫苗。

7 孕妇 HBsAg 阴性而家庭其他成员 HBsAg 阳性的子代预防

孕妇 HBsAg 阴性,但新生儿父亲或祖辈 HBsAg 阳性,因照料新生儿而密切接触时,需要注意预防 HBV 传播。如果孕妇抗-HBs 阳性,新生儿出生时就有免疫力,无需特殊处理,正常接种乙肝疫苗即可。

如果孕妇抗-HBs 阴性,大部分新生儿在接种第 2 针乙肝疫苗后 1 周左右才产生抗体,在此之前对 HBV 易感。如果家庭成员 HBsAg 阳性,尤其是 HBeAg 阳性者,注意与新生儿不要密切接触。如果 HBsAg 阳性(尤其 HBeAg 阳性)者必须与新生儿密切接触(如照料),新生儿最好注射 1 针 HBIG。

表2 新生儿的乙肝免疫预防方案^a

新生儿	乙肝免疫球蛋白 (100 IU)接种方案 ^c	乙肝疫苗 (10 μg/0.5 ml/支)接种方案 ^d	乙肝随访
足月或早产但出生 体重≥2000 g			
母亲 HBsAg 阴性	不需要	3针:0、1、6月方案	不需要
母亲 HBsAg 阳性	必须,出生后12 h内(越快越好)接种。 按时接种第2针疫苗者,无需重复使用;第2针疫苗延迟接种超过1个月者,重复使用1次	3针:0、1、6月方案;首针出生后 12 h内(越快越好)	需要,最后1针后 1~6个月
早产且出生体重 <2000 g ^b			
母亲 HBsAg 阴性	不需要	3针: 出生体重≥2 000 g时,出生 后第1针、间隔1个月第2针、再 隔5个月第3针	不需要
母亲 HBsAg 阳性	必须,出生后12 h内(越快越好)接种。 极早或极低体重早产儿,1月龄左右可重复1次	4针: 出生12 h内第1针,3~4周 第2针、再隔1个月第3针、再隔 5个月第4针	需要,最后1针后 1~6个月

注:a,如果孕妇HBsAg不明,建议按HBsAg阳性处理,特别是有乙肝家族史者。b,孕妇HBsAg阴性,新生儿出生体重<2000 g,待达到2000 g后接种第1针乙肝疫苗,如出院前未达到2000 g,在出院前接种第1针;孕妇HBsAg阳性,新生儿身体稳定,需尽快接种第1针,无需待体重达到2000 g。c,孕妇HBsAg阳性时,不管新生儿是否早产、状况如何(包括抢救),需12 h内注射1针乙肝免疫球蛋白,越快越好,尽可能在数分钟内完成。d,孕妇HBsAg阳性时,不管新生儿是否早产和出生体重,只要身体状况稳定,需尽快注射第1针乙肝疫苗,如果需要抢救或状况不佳,疫苗延迟接种,待病情稳定1周后接种第1针。

8 鼓励 HBV 感染孕妇的新生儿母乳喂养

虽然 HBsAg 阳性孕妇的乳汁存在病毒,但母乳喂养不增加额外的 HBV 母婴传播风险,这与新生儿出生后立即免疫预防有关,也可能与母乳能与 HBsAg 结合有关^[45-46]。无论孕妇 HBeAg 阳性还是阴性,都应鼓励新生儿母乳喂养,且在预防接种前就可以开始哺乳。新生儿出生后 12 h 内已完成免疫预防,具有免疫力,乳头皲裂或损伤出血、婴儿口腔溃疡或舌系带剪开造成口腔损伤等,均可哺乳。无需检测乳汁 HBV DNA 水平。

孕妇妊娠期抗病毒预防治疗,产后立即停药者,鼓励母乳喂养。产后继续服药者,药物可通过乳汁分泌,虽然药物说明书建议服药期间不能哺乳,但研究显示,婴儿经母乳而吸收的替诺福韦酯和拉米夫定的血药浓度仅为孕妇血药浓度的 2%~27%,远低于妊娠期服药者的宫内暴露浓度^[20];孕妇产后短期服药且母乳喂养的新生儿,并没有出现额外的不良反应^[13,16]。因此,建议产后短期继续服药者(如产后 1 个月)坚持母乳喂养,而不是放弃母乳喂养。如果产后需要持续服药者,母乳喂养对婴儿是否产生不良影响的研究资料有限,但结合母乳喂养的益处和婴儿曾经长期宫内暴露于药物未产生严重不良影响,可考虑母乳喂养,同时须密切观察药物对婴儿是否存在不良影响。

9 婴幼儿随访

HBsAg 阴性孕妇的婴幼儿,正规免疫预防后抗体应答率 > 97%,几乎不再发生慢性 HBV 感染,无需检查乙肝血清学指标。HBsAg 阳性孕妇的婴幼儿,需随访乙肝血清学指标,其目的:(1)免疫预防是否成功,有无感染 HBV;(2)是否需要重新接种乙肝疫苗。

随访的适当时间为 7~12 月龄,即接种第 3 针乙肝疫苗后

1~6 个月;如果未随访,12 月龄后仍需随访。接种第 3 针乙肝疫苗后 1~2 个月,抗-HBs 滴度最高,是随访的最佳时机。随访结果有:(1)HBsAg 阴性、抗-HBs 阳性,说明预防成功,无需特别处理。(2)HBsAg 阴性、抗-HBs 也阴性,说明暂时没有感染,但对疫苗无应答,尽快再次按“0、1、6 月”方案全程接种 3 针乙肝疫苗,然后再复查;如果仍然没有应答,通常无需再次接种。(3)HBsAg 阳性、抗-HBs 阴性,初步说明免疫预防失败;6 个月后复查 HBsAg 仍阳性,可确定预防失败,已为慢性感染。妊娠期抗病毒预防治疗孕妇的子代,还需要观察其生长发育情况以及是否存在其他情况。

因母体 IgG 抗体能通过胎盘,婴儿体内的母源性抗-HBc 最长可持续 2 年。但只要婴儿 HBsAg 阴性、抗-HBs 阳性,就说明没有感染,而且具有免疫力。确定免疫预防成功、抗-HBs 阳性后,无需每年随访。如果抗-HBs 转为阴性,因机体具有免疫记忆,仍具有免疫力,无需重复接种乙肝疫苗^[42-43]。

10 预防 HBV 母婴传播的其他推荐建议

(1)妊娠前筛查乙肝血清学指标均阴性,最好在妊娠前接种乙肝疫苗。若在接种期间妊娠,无需特别处理,且可完成全程接种。乙肝疫苗对孕妇和胎儿均无不良影响。

(2)妊娠期没有筛查 HBsAg,分娩时尽快检测。如果新生儿娩出后仍无法确定孕妇 HBsAg 状态,最好给新生儿注射 HBIG;如有乙肝家族史,强烈建议注射 HBIG。

(3)产房备有 HBIG 和乙肝疫苗,使新生儿出生后能迅速接受免疫预防。

(4)HBIG 为血制品,分娩前预先完成知情同意签名,避免延误使用。

(5)分娩时新生儿曾“浸泡”在含有病毒的液体中,清理新生儿口腔、鼻道时,尽可能轻柔操作,避免过度用力,以避免皮肤黏

膜损伤而将病毒带入新生儿体内。

(6)新生儿皮肤表面可能存在 HBV,任何有损皮肤的处理前,务必充分消毒。尽可能先注射 HBIG,再进行其他注射治疗等。

(7)HBsAg 阳性的不孕妇女,无论 HBeAg 是否阳性,不影响辅助生殖技术的实施效果。

11 预防 HBV 母婴传播的推荐建议总结

(1)所有孕妇产前需要筛查乙肝血清学指标:HBsAg 阳性即为 HBV 感染,有传染性;HBeAg 阳性,传染性强;抗-HBs 阳性,有免疫力。

(2)孕妇 HBsAg 阴性:新生儿按“0、1、6 月”方案接种乙肝疫苗,通常不必注射 HBIG。

(3)孕妇 HBsAg 阳性:新生儿出生 12 h 内(越快越好)肌内注射 1 针 HBIG(通常无需第 2 针),并同时肌内注射第 1 针乙肝疫苗(越快越好),1 月和 6 月龄分别接种第 2 针和第 3 针疫苗。

(4)孕妇 HBeAg 阳性或 HBV DNA 水平 $> 2 \times 10^5$ IU/ml:妊娠 28~32 周开始服用抗病毒药物,首选替诺福韦酯,密切观察妊娠和分娩结局,分娩当日停药。新生儿及时联合免疫预防,并随访子代,观察有无严重不良事件。孕妇 HBeAg 阴性或 HBV DNA 水平 $\leq 2 \times 10^5$ IU/ml,无需服用抗病毒药物预防母婴传播。

(5)行剖宫产术分娩不能减少 HBV 母婴传播。

(6)身体状况不佳的足月儿和早产儿:母亲 HBsAg 阳性,无论新生儿身体状况如何,务必在出生后 12 h 内(越快越好)肌内注射 1 针 HBIG,身体稳定后尽早接种乙肝疫苗。

(7)家庭其他成员 HBsAg 阳性:孕妇抗-HBs 阳性,无需特殊处理。孕妇抗-HBs 阴性,新生儿接种第 2 针疫苗前,HBsAg 阳性(尤其 HBeAg 阳性)者避免与新生儿密切接触;如果必须密切接触,新生儿最好注射 HBIG;不密切接触时,新生儿不必注射 HBIG。

(8)母乳喂养:无论孕妇 HBeAg 阴性还是阳性,无论新生儿口腔有无损伤,均可母乳喂养。孕妇产后服用抗病毒药物,建议

母乳喂养,同时观察对新生儿是否产生不良影响。

(9)新生儿随访:仅需随访 HBsAg 阳性孕妇的子代,7~12 月龄时检测乙肝血清学指标。若 HBsAg 和抗-HBs 都阴性,尽快再次按“0、1、6 月”方案接种 3 针乙肝疫苗。孕妇妊娠期或产后口服抗病毒药物者,需观察对婴儿有无不良影响。

顾问:庄辉(北京大学基础医学院)、董悦(北京大学第一医院)

本指南的执笔专家:周乙华(南京大学医学院附属鼓楼医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)

参与本指南讨论的专家(按姓氏笔划排列):丁依玲(中南大学湘雅二医院)、马润玫(昆明医科大学第一附属医院)、王子莲(中山大学附属第一医院)、王临虹(中国疾病预防控制中心慢病中心)、王前(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)、王潇滢(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)、王爱玲(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)、王富珍(中国疾病预防控制中心免疫规划中心)、王谢桐(山东省立医院)、朴梅花(北京大学第三医院)、乔亚萍(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)、刘志华(南方医科大学南方医院)、刘喆(北京大学第一医院)、孙路明(上海市第一妇婴保健院)、李力(陆军军医大学附属大坪医院)、李杰(北京大学基础医学院)、李笑天(复旦大学附属妇产科医院)、肖梅(湖北省妇幼保健院)、时春艳(北京大学第一医院)、张卫社(中南大学湘雅医院)、张为远(首都医科大学附属北京妇产医院)、陈叙(天津市中心妇产科医院)、陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、其木格(内蒙古医科大学附属医院)、赵扬玉(北京大学第三医院)、俞惠民(浙江大学医学院附属儿童医院)、贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院)、贾继东(北京友谊医院)、徐友娣(南京第一医院)、程蔚蔚(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、漆洪波(重庆医科大学附属第一医院)、樊尚荣(北京大学深圳医院)、戴毅敏(南京大学医学院附属鼓楼医院)

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

附表 乙肝血清学指标检测及其诊断意义

乙肝血清学指标					诊断意义
HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	
+	-	+	-	+/-	HBV 感染、传染性强
+	-	-	+/-	+	HBV 感染、有传染性
+	-	-	+	-	HBV 感染、有传染性
+	+	+/-	+/-	+/-	HBV 感染、有传染性、病毒可能变异
+	-	-	-	-	HBV 感染潜伏期、有传染性
-	+	-	+/-	+	既往感染已恢复、无传染性、有保护力
-	+	-	+	-	既往感染已恢复、无传染性、有保护力
-	+	-	-	-	接种疫苗或既往感染已恢复、无传染性、有保护力
-	-	-	+/-	+	既往感染已恢复、无传染性
-	-	-	+	-	既往感染已恢复、无传染性
-	-	-	-	-	既往无感染、易感人群

注: + 表示阳性; - 表示阴性; +/- 表示阳性或阴性。

参考文献:

- [1] Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Clinical guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (First Edition) [J]. Chin J Obstetr Gynecol, 2013, 48(2): 151-154. (in Chinese)
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.
- [2] XU CY, LIU JL, LIU LH, et al. Levels of hepatitis B virus and its antigen in pregnant versus non-pregnant women of child-bearing age[J]. Chin J Perinatal Med, 2015, 18(11): 828-831. (in Chinese)
徐陈瑜, 刘景丽, 刘兰华, 等. 妊娠和非妊娠育龄妇女体内乙型肝炎病毒及其抗原水平比较[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(11): 828-831.
- [3] 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 Pt B): 6627-6633.
- [4] LIU JL, LIU LH, XU CY, et al. Limitation of hepatitis B markers in cord blood for diagnosing intrauterine infection of hepatitis B virus[J]. Chin J Perinatal Med, 2015, 18(11): 812-817. (in Chinese)
刘景丽, 刘兰华, 徐陈瑜, 等. 脐血乙型肝炎病毒血清学标记物诊断宫内感染的局限性[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(11): 812-817.
- [5] ZHANG L, GUI XE, WANG B, et al. Serological positive markers of hepatitis B virus in femoral venous blood or umbilical cord blood should not be evidence of in-utero infection among neonates[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 408.
- [6] LIU J, XU B, CHEN T, et al. Presence of hepatitis B virus markers in umbilical cord blood: Exposure to or infection with the virus? [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(6): 864-869.
- [7] WANG L, KOURTIS AP, ELLINGTON S, et al. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: A systematic review[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(12): 1773-1781.
- [8] GILES M, VISVANATHAN K, LEWIN S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B[J]. Gut, 2015, 64(11): 1810-1815.
- [9] YI W, PAN CQ, HAO J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 523-529.
- [10] 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.
- [11] ZHU YY, MAO YZ, WU WL, et al. Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? [J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(12): 1836-1841.
- [12] FENG J, LI J, LIU JL, et al. Influence of amniocentesis on risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. Chin J Perinatal Med, 2015, 18(11): 823-827. (in Chinese)
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.
- [13] HU Y, XU C, XU B, et al. Safety and efficacy of telbivudine in late pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A multicenter prospective cohort study[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(4): 429-437.
- [14] JOURDAIN G, NGO-GIANG-HUONG N, HARRISON L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2018, 378(10): 911-923.
- [15] ZHANG H, PAN CQ, PANG Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice [J]. Hepatology, 2014, 60(2): 468-476.
- [16] CHEN HL, LEE CN, CHANG CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 375-386.
- [17] PAN CQ, DUAN Z, DAI E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2324-2334.
- [18] ZENG QL, XU GH, WANG B, et al. Prophylactic antiviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus can be stopped at delivery[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5): 612-613.
- [19] GREENUP AJ, TAN PK, NGUYEN V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 502-507.
- [20] ZHOU YH, HU YL. Prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B: Advances and challenges[J]. Chin J Perinatal Med, 2018, 21(8): 505-509. (in Chinese)
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.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [22] TERRAULT NA, LOK ASF, McMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [23] CUI FQ, ZHUANG H. Achievements and prospects for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus in newborns in China[J]. Chin J Viral Dis, 2019, 9(5): 321-326. (in Chinese)
崔富强, 庄辉. 我国新生儿乙型肝炎母婴阻断成就和展望[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(5): 321-326.
- [24] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2648-2669. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [25] CHEUNG KW, SETO M, KAN A, et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16

- (1): 144–145.
- [26] LOU HQ, ZHU JH, WANG ZH, et al. Real-world efficacy of immunoprophylaxis against mother-to-infant transmission of hepatitis B virus based on puerperant population[J]. *Chin J Perinatal Med*, 2019, 22(8): 591–596. (in Chinese)
娄海琴, 朱继华, 王志红, 等. 以产妇人群为基础的免疫预防乙型肝炎病毒母婴传播的现实世界效果[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(8): 591–596.
- [27] QIAO YP, SU M, SONG Y, et al. Outcomes of the national programme on prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China, 2016–2017[J]. *Infect Dis Poverty*, 2019, 8(1): 65.
- [28] ZHOU YH. Issues meriting further study in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B by antiviral therapy during pregnancy[J]. *Maternal Fetal Medicine*, 2019, 1(1): 43–47.
- [29] LIN XQ, HU YL, ZHOU YH. Efficacy and adverse events of nucleos(t)ide analogues in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B during pregnancy[J]. *Chin J Viral Dis*, 2015, 5(3): 161–166. (in Chinese)
林晓倩, 胡娅莉, 周乙华. 孕期使用核苷(酸)类药物预防乙型肝炎病毒母婴传播的效果和不良事件[J]. *中国病毒病杂志*, 2015, 5(3): 161–166.
- [30] HAN GR, JIANG HX, WANG CM, et al. Long-term safety and efficacy of telbivudine in infants born to mothers treated during the second or third trimesters of pregnancy[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(6): 514–521.
- [31] CHEN ZX, GU GF, BIAN ZL, et al. Clinical course and perinatal transmission of chronic hepatitis B during pregnancy: A real-world prospective cohort study[J]. *J Infect*, 2017, 75(2): 146–154.
- [32] WANG R, FANG S, SUN Q, et al. Congenital biliary atresia in an infant born to hepatitis B mother treated with telbivudine before and during pregnancy[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(10): 1097–1098.
- [33] HE T, BAI Y, CAI H, et al. Safety and efficacy of lamivudine or telbivudine started in early pregnancy for mothers with active chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(2): 118–125.
- [34] ZHOU C, YU Y, YANG Q, et al. Motor development delay in offspring is associated with prenatal telbivudine exposure[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(9): e0053.
- [35] KOURTIS AP, WIENER J, WANG L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy and infant bone health: The Tenofovir in pregnancy pilot study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(11): e264–e268.
- [36] 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*, 2013, 11(10): 1349–1355.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] BRUCE MG, BRUDEN D, HURLBURT D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: Results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(1): 16–22.
- [40] SIMONS BC, SPRADLING PR, BRUDEN DJ, et al. A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(2): 273–280.
- [41] WEI KP, ZHU FC, LIU JX, et al. The efficacy of two different dosages of hepatitis B immunoglobulin combined with hepatitis B vaccine in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A prospective cohort study[J]. *Vaccine*, 2018, 36(2): 256–263.
- [42] Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity [J]. *Lancet*, 2000, 355(9203): 561–565.
- [43] ZHAO H, ZHOU YH. Revaccination against hepatitis B in late teenagers who received vaccination during infancy: Yes or no? [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(2): 456–463.
- [44] ZHOU YH, HU YL. An appropriate dose of hepatitis B immunoglobulin for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B: A single injection of 100 U [J]. *Chin J Perinatal Med*, 2018, 21(2): 109–111. (in Chinese)
周乙华, 胡娅莉. 预防乙型肝炎母婴传播的乙肝免疫球蛋白合理剂量: 100U 单次注射[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(2): 109–111.
- [45] LIU JL, FENG J, LIN XQ, et al. Characterization of binding capability of human breast milk to hepatitis B surface antigen [J]. *Chin J Perinatal Med*, 2016, 19(2): 114–118. (in Chinese)
刘景丽, 冯静, 林晓倩, 等. 母乳与乙型肝炎表面抗原的结合特性[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(2): 114–118.
- [46] ZHANG SP, LIU JL, FENG J, et al. Screening and identification of hepatitis B surface antigen binding to lactoferrin in human milk [J]. *Chin J Perinatal Med*, 2019, 22(7): 457–460. (in Chinese)
张昭萍, 刘景丽, 冯静, 等. 乙型肝炎表面抗原结合人乳中乳铁蛋白的筛选与鉴定[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(7): 457–460.

引证本文: Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association. 2020 clinical guidelines on prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(7): 1474–1481. (in Chinese)

中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 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.

(本文编辑: 王亚南)