

妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的疗效

姜树勤¹, 姜树萍², 吴彩花¹, 张丽¹, 周红霞³ (1.邯郸市传染病医院 感染产科, 河北 邯郸 056002; 2.邯郸市第四医院 妇产科, 河北 邯郸 056200; 3.邯郸市传染病医院 重症肝病科, 河北 邯郸 056002)

摘要: 目的 探讨妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床疗效及安全性。方法 选取2012年3月至2015年6月于邯郸市传染病医院治疗的慢性乙型肝炎妊娠晚期孕妇200例, 按照入院时间分为试验组和对照组, 每组100例。对照组患者采用常规治疗, 试验组在对照组的基础上加用替比夫定, 孕26周开始, 600 mg, 1次/天至分娩。分别比较治疗3周和6周后两组不同肝脏炎症程度患者的临床症状、ALT改善及不良反应。结果 治疗3周和6周时, 两组患者临床症状改善差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗3周后, 试验组和对照组中轻度乙型肝炎患者ALT改善率分别为86.7%和59.5%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.036$, $P = 0.040$), 治疗3周和6周时, 两组中度和重度乙型肝炎患者ALT改善率差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。两组患者均无严重不良反应, 不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.85$, $P = 0.45$)。结论 替比夫定在阻断妊娠晚期轻度乙型肝炎孕妇的母婴传播方面具有一定效果。

关键词: 替比夫定; 妊娠; 肝炎, 乙型; 母婴传播

Efficacy of telbivudine on blocking intrauterine infection of hepatitis B virus in late pregnancy

JIANG Shu-qin¹, JIANG Shu-ping², WU Cai-hua¹, ZHANG Li¹, ZHOU Hong-xia³ (1. Department of Infectious Obstetrics, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056002, Hebei Province, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Fourth Hospital, Handan 056002, Hebei Province, China; 3. Department of Severe Liver Diseases, Handan Infectious Disease Hospital, Handan 056002, Hebei Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of telbivudine on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in late pregnancy. **Methods** Total of 200 cases with chronic hepatitis B (CHB) in late pregnancy in Handan Infectious Disease Hospital from March 2012 to June 2015 were enrolled and divided into experimental group and control group according to the time of admission, 100 cases in each group. Patients in control group were given conventional treatment and patients in experimental group were given telbivudine (600 mg, one time per day) on the basis of control group. After treated for 3 weeks and 6 weeks, the clinical symptom, development of ALT and adverse reactions in patients with different degree of Hepatitis B between the two groups were compared. **Results** After 3 weeks and 6 weeks of treatment, there were no significant differences in clinical symptoms between the two groups ($P > 0.05$). After 3 weeks of trial, the improvement rate of ALT in patients with mild hepatitis B in experimental group and control group were 86.7% and 59.5%, respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.036$, $P = 0.040$). The improvement rate of ALT in patients with moderate and severe hepatitis B between experimental group and control group had no significant differences after treated for 3 weeks and 6 weeks ($P > 0.05$). There were no serious adverse reactions in both groups, the difference had no statistical significance ($\chi^2 = 1.85$, $P = 0.45$). **Conclusion** Telbivudine had a certain effect on blocking the mother-to-child transmission in patients with mild hepatitis B in late pregnancy.

Key words: Telbivudine; Pregnancy; Hepatitis B; Mother to child transmission

我国是乙型肝炎的高发国,HBV携带者数目庞大,且无论HBV携带者还是乙型肝炎患者均易在机体免疫功能发生问题时诱发产生活动性肝炎,尤其对患有乙型肝炎的孕妇来说,其肝脏负担加重,更需受到重视^[1-3]。母婴传播是我国乙型肝炎的重要传播途径之一,在妊娠期,孕妇肝脏的结构和功能会发生巨大变化来适应妊娠的需求^[4-7],而肝炎又是妊娠期孕妇常见的并发症,严重者可威胁到孕妇和胎儿的生命。慢性乙型肝炎多在围产期感染,与妊娠期产生的不良反应相互影响,易诱发多种疾病,导致各种不良后果。因此阻断乙型肝炎的母婴传播尤为重要。

替比夫定是人工合成的多聚酶药物,具有较强的抗病毒效果,还可在一定程度上抑制HBV的活性。替比夫定中的腺苷通过与HBV DNA多聚酶天然底物进行竞争抑制其活性,进而抑制HBV的复制,使ALT恢复到正常水平。替比夫定具有较高的特异性识别能力,安全性良好。替比夫定比拉米夫定的耐药率更低,且未见胎儿畸形等不良反应,故被广泛应用于阻断乙型肝炎母婴传播^[8]。但目前对于替比夫定阻断乙型肝炎母婴传播的研究尚未深入,相关医学证据较少。妊娠晚期胎儿已具备基本生理功能,神经系统发达,且有一定的宫外生存能力,造成胎儿不良状况的可能性大大减少,因此本研究选取妊娠晚期的孕妇以研究应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 随机选取2012年3月至2015年6月于本院治疗的慢性乙型肝炎妊娠晚期孕妇200例,慢性乙型肝炎的诊断符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[9]。依据患者入院时间随机分为试验组和对照组,各100例。试验组年龄23~33岁,平均 (28.28 ± 4.36) 岁,平均孕龄28.5周。对照组患者年龄21~34岁,平均 (28.45 ± 4.35) 岁,平均孕龄28.0周。纳入标准:①妊娠至少28周的妊娠晚期孕妇;②未服用过抗乙型肝炎病毒药物;③孕妇年龄20~35岁;④签署知情同意书。排除标准:①治疗期间发生其他并发症,如高血压等;②未能按照医嘱定时定量服用替比夫定者;③未能按时进行ALT和血清HBsAg等检查者;④出现早产、胎儿畸形等异常症状。本研究获院伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 轻度、中度和重度乙型肝炎的诊断标准 依据中华医学会传染病与寄生虫病学分会制定的《病毒性肝炎防治方案》^[10]将乙型肝炎分为轻度、中度和重度。具体分级情况如下:①轻度乙型肝炎:

ALT: 40~120 U/L, TBil: 17.1~34.2 $\mu\text{mol/L}$, ALB > 35 g/L, A/G: 1.3~1.5, γ -球蛋白 < 20%, PTA逐渐下降为70%~71%;②中度乙型肝炎: ALT: 120~400 U/L, TBil: 34.2~85.5 $\mu\text{mol/L}$, ALB: 33~34 g/L, A/G: 1.0~1.2, γ -球蛋白: 22%~25%, PTA: 61%~70%;③重度乙型肝炎: ALT > 400 U/L, TBil > 85.5 $\mu\text{mol/L}$, ALB < 32 g/L, A/G < 0.9, γ -球蛋白 > 26%, PTA: 40%~60%。

1.3 研究方法及注意事项 试验组患者在常规治疗的基础上加用替比夫定片(北京诺华制药有限公司,国药准字H20070028),孕26周开始口服替比夫定600 mg,1次/天至分娩,对照组按照常规治疗(妊娠第26周、30周、34周肌内注射免疫球蛋白200 IU并注射10 μg 乙肝疫苗,孕期共3次),不加用替比夫定片。观察记录各组患者的临床症状、不良反应、血清HBsAg及血清HBV DNA等指标的变化。

试验组治疗过程中应及时监测肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平,服用替比夫定发生肌酸激酶升高的患者大部分无自觉症状,可自行恢复,无需停药。如治疗过程中出现肌肉酸痛,血清CK水平上升到正常值上限5倍以上,应警惕肌炎的发生,须进行心电图和肌肉病理学检查。一旦确诊,应立即停用替比夫定,改为其他抗病毒药物继续治疗,同时将其从试验组排除。

1.4 ALT水平改善标准 改善:ALT水平显著下降(下降程度> 10 U/L);未改善:ALT水平未显著下降或升高^[11]。

1.5 统计学处理 本研所得数据采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者的年龄、性别及肝炎严重程度差异无统计学意义(P 均> 0.05),见表1。

2.2 两组患者临床症状的比较

2.2.1 轻度乙型肝炎患者的临床症状比较 两组中轻度乙型肝炎患者无显著临床表现,也未产生肝区压痛或肝区叩击痛等不良症状。

2.2.2 中度乙型肝炎患者的临床症状比较 治疗前部分中度乙型肝炎患者在临床上即有不适症状,试验组中19例食欲不振,7例有呕吐、恶心等症状;对照组中18例食欲不振,8例出现恶心、呕吐等症状。治疗3周后,试验组临床症状改善率为87.5%(21/24),对照组患者临床症状改善率为80.0%

(20/25), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.558$, $P = 0.463$)。治疗6周后, 试验组和对照组患者临床症状改善率均为100%, 见表2。

2.2.3 重度乙型肝炎患者的临床症状比较 治疗3周后, 试验组仅4例患者食欲欠佳, 其他患者无明显症状; 对照组中10例患者食欲欠佳, 其余患者并无明显症状。治疗6周后, 试验组和对照组患者均无明显症状, 见表2。

2.3 两组患者ALT改善情况比较

2.3.1 轻度乙型肝炎患者ALT改善情况比较 治疗前两组患者的ALT均有轻度升高, 无黄疸。治疗3周后, 试验组中6例患者ALT ≤ 60 IU/ml, 其余患者ALT正常。对照组中10例患者ALT为60~80 IU/ml, 6例ALT ≤ 60 IU/ml。试验组ALT改善率为86.7% (39/45), 对照组为59.5% (25/42), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.036$, $P = 0.040$)。治疗6周后, 试验组患者肝功能均正常, 对照组中4例患者ALT ≤ 60 IU/ml, 试验组ALT改善率为100% (45/45), 对照组有效率为88.1% (37/42), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.125$, $P = 0.162$), 见表3。

2.3.2 中度乙型肝炎患者ALT改善情况的比较 治疗前两组患者的ALT均有中度升高, 无黄疸。治疗3

周后, 试验组中17例患者ALT ≤ 60 IU/ml, 其余患者ALT正常。对照组中12例ALT为60~80 IU/ml, 11例ALT ≤ 60 IU/ml。试验组ALT改善率为55%, 对照组为40%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.065$, $P = 0.340$)。治疗6周后, 试验组患者ALT均正常, 对照组中2例患者ALT ≤ 60 IU/ml。试验组ALT改善率为100%, 对照组为95%, 差异并无统计学意义, ($\chi^2 = 2.025$, $P = 0.152$), 见表3。

2.3.3 重度乙型肝炎患者ALT改善情况比较 治疗前两组患者ALT均有重度升高, 试验组3例出现黄疸 (TBil均 < 2 倍正常值上限)。治疗3周后, 试验组中4例患者ALT ≤ 60 IU/ml, 对照组中有10例患者ALT ≤ 60 IU/ml。试验组ALT改善率为87.1% (27/31), 对照组为69.7% (23/33), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.12$, $P = 0.136$)。治疗6周后, 试验组患者ALT均正常, 对照组中3例患者的ALT ≤ 60 IU/ml, 试验组ALT改善率为100% (31/31), 对照组为90.0% (30/33), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.19$, $P = 0.254$), 见表3。

2.4 血清HBeAg、HBsAg的变化 试验组和对照组患者均未出现血清HBeAg或HBsAg转阴。

2.5 两组患者临床不良反应比较 试验组5例患者出现

表1 两组患者基本资料比较

| 组别 | 例数 | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 孕龄 ($\bar{x} \pm s$, 周) | 肝炎程度 (例) | | |
|------|-----|---------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | 轻度 | 中度 | 重度 |
| 试验组 | 100 | 28.28 \pm 4.36 | 28.5 \pm 3.2 | 45 | 24 | 31 |
| 对照组 | 100 | 28.45 \pm 4.35 | 28.0 \pm 3.7 | 42 | 25 | 33 |
| 统计量值 | - | $t = 1.35$ | $t = 1.05$ | $\chi^2 = 1.25$ | $\chi^2 = 1.20$ | $\chi^2 = 1.48$ |
| P值 | - | 0.85 | 0.76 | 0.67 | 0.58 | 0.61 |

注: “-”为无相关数据

表2 中度和重度乙型肝炎患者治疗后临床症状比较 [例 (%)]

| 组别 | 治疗3周后 | | 治疗6周后 | |
|--------------|-----------|-----------|------------|----------|
| | 改善 | 未改善 | 改善 | 未改善 |
| 中度乙型肝炎 | | | | |
| 试验组 (n = 24) | 21 (87.5) | 3 (12.5) | 24 (100.0) | 0 (0.0) |
| 对照组 (n = 25) | 20 (80.0) | 5 (20.0) | 25 (100.0) | 0 (0.0) |
| χ^2 值 | 0.558 | | 0.432 | |
| P值 | 0.463 | | 0.325 | |
| 重度乙型肝炎 | | | | |
| 试验组 (n = 31) | 27 (87.1) | 4 (12.9) | 31 (100.0) | 0 (0.0) |
| 对照组 (n = 33) | 23 (69.7) | 10 (33.3) | 28 (85.0) | 5 (15.0) |
| χ^2 值 | 3.12 | | 2.19 | |
| P值 | 0.136 | | 0.254 | |

表3 轻度、重度和重度乙型肝炎患者 ALT 改善情况比较 [例 (%)]

| 组别 | 治疗3周后 | | 治疗6周后 | |
|------------|-----------|-----------|------------|----------|
| | 改善 | 未改善 | 改善 | 未改善 |
| 轻度乙型肝炎 | | | | |
| 试验组 (n=45) | 39 (86.7) | 6 (13.3) | 45 (100.0) | 0 (0.0) |
| 对照组 (n=42) | 25 (59.5) | 17 (40.5) | 37 (88.1) | 5 (11.9) |
| χ^2 值 | 4.036 | | 2.125 | |
| P值 | 0.040 | | 0.162 | |
| 中度乙型肝炎 | | | | |
| 试验组 (n=24) | 13 (54.2) | 11 (45.8) | 24 (100.0) | 0 (0.0) |
| 对照组 (n=25) | 11 (44.0) | 24 (56.0) | 23 (92.0) | 2 (8.0) |
| χ^2 值 | 1.065 | | 2.025 | |
| P值 | 0.340 | | 0.152 | |
| 重度乙型肝炎 | | | | |
| 试验组 (n=31) | 27 (87.1) | 4 (12.9) | 31 (100.0) | 0 (0.0) |
| 对照组 (n=33) | 23 (69.7) | 10 (30.3) | 30 (90.0) | 3 (10.0) |
| χ^2 值 | 3.12 | | 2.19 | |
| P值 | 0.136 | | 0.254 | |

不良反应, 对照组7例患者出现不良反应, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.85$, $P = 0.45$), 试验组孕妇发生不良反应的几率与该病在一般人群中发病率无显著差异, 说明替比夫定并未提高临床不良反应发生率。

3 讨论

HBV传播方式主要有血液传播、母婴传播和性传播, 其中母婴传播主要在围产期发生^[12]。妊娠是一个极其复杂的生理过程, 妊娠期孕妇为适应妊娠的需要, 肝脏等器官功能均会发生一系列变化^[13-15]。乙型肝炎是妊娠期极易引发的并发症, 且在妊娠晚期发病率较高, 因此阻断妊娠晚期乙型肝炎的母婴传播便显得尤为重要。HBV主要通过宫内感染、产时感染和产后感染进行母婴传播, 其中宫内感染是最主要的途径^[16,17]。抗病毒治疗是针对慢性乙型肝炎最直接、最有效的方法, 在条件允许的情况下, 首选抗病毒治疗^[18]。之所以应用替比夫定作为阻断乙型肝炎母婴传播的药物, 主要是因为替比夫定是人工合成的多聚酶药物, 具有很强的抗病毒效果, 且在大量动物和部分人群中进行过实验, 未显示出发育方面的缺陷或其他问题, 在临床上未发现致癌或致畸症状, 安全性良好^[19-22]。替比夫定中的腺苷通过与HBV的天然底物进行竞争, 抑制HBV DNA多聚酶活性, 进而抑制HBV的复制过程^[23-25], 具有较高的特异性识别能力^[26,27], 还可在一定程度上致HBV的活性。替比夫定通过这种方法抑制HBV复

制, 使得ALT恢复到正常水平。

本研究主要目的是探讨妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎母婴传播的临床疗效及安全性, 为临床上慢性乙型肝炎妊娠晚期孕妇提供更好的治疗方法。本研究选取的病例均为妊娠晚期孕妇, 此时胎儿的身体发育已经基本完成, 内脏功能健全, 肌肉发达, 神经系统的发育也基本完成, 在一定程度上已具备了宫外生存的能力, 不易造成胎儿畸形。两组患者在年龄、孕期等方面均无统计学差异。两组患者临床症状改善的差异无统计学意义, 且与肝炎程度无关。治疗3周时, 试验组和对照组中轻度乙型肝炎患者ALT改善的差异有统计学意义。临床上替比夫定并未提高不良反应的发生率, 但替比夫定组孕妇血清CK值的升高值得注意, 严重者可能导致心肌炎等疾病。同时由于替比夫定应用于临床的时间较短, 且未进行相关干预处理, 因此无法判断应用替比夫定的最佳孕期。

综上所述, 替比夫定作为一种抗病毒药物, 能够显著改善肝脏状态, 符合乙型肝炎的基本治疗原则, 在治疗乙型肝炎方面具有较好的疗效, 在妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染具有较好的疗效, 但其不良反应方面尚需进一步观察。

参考文献

- [1] 彭美莲, 刘玮, 吕雯, 等. 替比夫定与乙型肝炎疫苗及免疫球蛋白联合阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 15-16, 33.

- [2] Bentley ME, Corneli AL, Piwoz E, et al. Perceptions of the role of maternal nutrition in HIV-positive breast-feeding women in Malawi[J]. *J Nutr*,2015,135(4):945-949.
- [3] 陈川英, 涂相林, 程全红, 等. 慢性乙型肝炎患者妊娠早期替比夫定抗病毒治疗的疗效及母婴阻断的临床观察[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(1):9-12.
- [4] Mahmoud MI, Morsi TS, Gharraf HS, et al. Study of sleep-related breathing disorders in patients admitted to respiratory intensive care unit[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*,2016,65(1):89-98.
- [5] 江宇杰, 黄成, 石小枫. 替比夫定治疗活动性乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. *重庆医科大学学报*,2014,38(7):1023-1026.
- [6] Persico N, Boito S, Ischia B, et al. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first trimester combined screening[J]. *Prenat Diagn*,2016,36(3):232-236.
- [7] 申婷, 游晶, 范晶华, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J]. *实用医学杂志*,2014,30(3):339-341.
- [8] LI Y, HOU Z, FAN Y. The simulation study on optical target laser active detection performance[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2014,35(3):410-418.
- [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2011,3(1):40-56.
- [10] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*,2000,8(6):324-329.
- [11] 黄希田, 毛文忠, 刘雪峰, 等. HBeAg水平对替比夫定治疗慢性乙型肝炎疗效的预测意义[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(4):305-306.
- [12] 李伟, 张大志. 替比夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者对肾脏功能影响的比较[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(6):407-411.
- [13] Anderberg E, Källén K, Berntorp K. The impact of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome comparing different cut-off criteria for abnormal glucose tolerance[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2010,89(12):1532-1537.
- [14] 张雪峰. 乙型肝炎病毒母婴传播阻断策略[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2014,29(14):1051-1054.
- [15] Marcellin P, Wurstthorn K, Wedemeyer H, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy[J]. *J Hepatol*,2015,62(1):41-47.
- [16] Gilda S, Finer LB, Akinrinola B, et al. Adolescent pregnancy, birth, and abortion rates across countries: levels and recent trends[J]. *J Adolesc Health*,2015,56(2):223-230.
- [17] Selton D, Andre M, May T, et al. Hepatitis B e antigen positive mother hepatitis B e antigen long persistence in her non-infected baby[J]. *Acta Paediatrica*,2010,96(2):314-316.
- [18] 唐洁, 许联红, 陈洁, 等. 新生儿免疫预防乙型肝炎病毒母婴传播的效果及传播易患因素分析[J]. *中国妇幼保健*,2014,29(21):3427-3430.
- [19] Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. *Cancer*,2015,121(20):3631-3638.
- [20] Valiño N, Giunta G, Gallo DM, et al. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2016,47(2):194-202.
- [21] Blair EM, Nelson KB. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2015,212(4):520.
- [22] Grill A, Olischar M, Weber M, et al. Type of delivery onset has a significant impact on post-natal mortality in preterm infants of less than 30 weeks' gestation[J]. *Acta Paediatrica*,2014,103(7):722-726.
- [23] Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al. A proactive approach to neonates born at 23 weeks of gestation[J]. *Obstet Gynecol*,2015,126(5):939-946.
- [24] Xu H, Zeng T, Liu JY, et al. Measures to reduce mother-to-child transmission of Hepatitis B virus in China: a meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*,2014,59(2):242-258.
- [25] Liu CP, Zeng YL, Zhou M, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis[J]. *Intern Med*,2015,54(7):711-716.
- [26] 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.
- [27] da Silva Bastos Vde A, Freitas-Fernandes LB, Fidalgo TK, et al. Mother-to-child transmission of *Streptococcus mutans*: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dent*,2015,43(2):181-191.

收稿日期: 2016-08-23

姜树勤, 姜树萍, 吴彩花, 等. 妊娠晚期应用替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的疗效[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017,9(4):69-73.