

HBV感染产妇应用替诺福韦酯期间哺乳婴儿安全性观察

石跃, 朱丽影, 于雷, 钟丽华, 卢宝玲, 程昱 (哈尔滨医科大学附属第四医院 感染科一病区, 哈尔滨 150000)

摘要: 目的 观察乙型肝炎病毒 (hepatitis B Virus, HBV) 感染产妇应用替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 期间哺乳婴儿的安全性, 为乙型肝炎母婴阻断流程的完善提供依据。方法 选取妊娠期服用TDF行乙型肝炎母婴阻断且产后继续服用的产妇70例为研究对象, 产后按照有无哺乳意愿分为哺乳组 (42例) 和人工喂养组 (28例), 观察两组产妇与新生儿围产期不良事件的发生率。随访至产后72周, 观察不同喂养方式婴儿产后28周乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 及HBV DNA阳性率、乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb) 水平和不良事件发生率; 观察产后28周、48周与72周婴幼儿的智力发育指数 (mental development index, MDI)、精神运动发育指数 (psychomotor development index, PDI) 等智力发育指标与身长、头围等体格发育指标。**结果** 产后28周两组婴儿HBsAg和HBV DNA阳性率均为0%, 哺乳组与人工喂养组婴儿HBsAb滴度差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.230, P = 0.267$)。哺乳组女婴28周和48周身长显著高于中国标准值, 28周、48周和72周体重数值均高于中国标准值, 哺乳组男婴48周体重高于中国标准值, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各时间点体格发育指标与中国标准值相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同喂养方式婴幼儿上述指标的差异也无统计学意义 ($P > 0.05$); 产后28周不同喂养方式婴儿骨密度差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.12, P = 0.732$)。哺乳组婴儿产后28周和48周的MDI及PDI值高于人工喂养组, 产后72周两组幼儿的MDI和PDI差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 应用替诺福韦酯抗HBV治疗的产妇哺乳不增加HBV母婴传播率, 且初步显示婴幼儿安全性良好。

关键词: 肝炎病毒; 乙型; 替诺福韦酯; 母婴传播; 哺乳; 安全性

Safety of breast-feeding infants during the use of tenofovir disoproxil fumarate in parturient with HBV infection

SHI Yue, ZHU Li-ying, YU Lei, ZHONG Li-hua, LU Bao-ling, CHENG Yu (Department of Infectious Diseases, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract: To investigate the safety of breast-feeding infants during the use of tenofovir disoproxil fumarate in parturient with HBV infection to provide evidence for the improvement of HBV blocking process. **Methods** Total of 70 pregnant women infected with HBV who received TDF therapy during pregnancy and postpartum to block the mother to child transmission (MTCT) were selected and divided into breast feeding group (42 cases) and artificial feeding group (28 cases) according to breast-feeding intention. The incidence of maternal and neonatal adverse perinatal events were observed. The positive rate of HBsAg, HBV DNA and the level of HBsAb of babies in 28 weeks between the two groups were compared. Mental development index (MDI), psychomotor development index (PDI), length and head circumference of infants at the 28th week, 48th week and 72nd week after delivery were also compared. **Results** At the 28th week after delivery, the positive rate of HBsAg and HBV DNA were both 0% in two groups and the level of HBsAb of infants between the two group was not statistically significant ($\chi^2 = 1.230, P = 0.267$). Length and weight of girl infant in breast feeding group at the 28th week and 48th week were significantly higher than the Chinese standard value and the weight at the 28th week, 48th week and 72nd week were

also significantly higher than the Chinese standard value, the weight of boy infant in breast feeding group at the 48th week were significantly higher than the Chinese standard value ($P < 0.05$). Compared with Chinese standard values, there were no significant differences in physical development indexes at other time points ($P > 0.05$). The above indexes of infants with different feeding patterns had no statistically significant differences ($P > 0.05$). Bone mineral density of infants with different feeding patterns at the 28th week after delivery was not statistically significant ($\chi^2 = 0.12, P = 0.732$). Compared with the artificial feeding group, the MDI and PDI of infants in the breast feeding group increased significantly at the 28th week and 48th week after delivery. There was no significant difference in MDI and PDI between the two groups at the 72nd week after delivery ($P > 0.05$). **Conclusions** Maternal with application of tenofovir anti-HBV treatment during lactation does not increase the rate of mother to child transmission, and preliminarily showed good safety for infants.

Key words: Hepatitis B virus; Tenofovir; Mother-to-child transmission; Lactation; Safety

目前替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 用于阻断HBV母婴传播的有效性及安全性已得到广泛证实^[1-3], 但针对产后继续抗病毒治疗的产妇哺乳对婴幼儿安全性的临床研究国内外报道很少。有研究证实人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染母婴阻断产妇服用TDF哺乳安全性良好^[4]且该类产妇乳汁中TDF含量极低^[5]。为此, 本研究拟通过观察HBV感染产妇应用TDF期间哺乳对婴幼儿体格发育和智力发育的影响, 评价慢性HBV感染产妇应用TDF期间哺乳对婴幼儿的安全性, 为乙型肝炎母婴阻断流程的完善提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年10月至2017年11月在哈尔滨医科大学附属第四医院就诊的高病毒载量 (HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml) 慢性HBV感染孕妇70例及其所分娩的新生儿70例为研究对象, 所有孕妇在妊娠24周或从初次就诊时开始应用TDF治疗且产后持续服用。按照产后哺乳意愿分为哺乳组 (42例) 和人工喂养组 (28例), 随访至产后72周。对所有产妇充分告知哺乳期间应用TDF的相关获益和风险, 并签署知情同意书。排除代偿期或失代偿期肝硬化患者, 排除合并HIV、梅毒螺旋体、疱疹病毒、丙型肝炎、巨细胞病毒和弓形体感染的患者。

1.2 方法 TDF用量为300 mg口服, 每日1次, 用药期间监测HBV DNA载量、HBV表面标志物等有效性指标及肝功能、肾功能、血磷和血尿常规等安全性指标。记录剖宫产率、不良事件的发生情况、妊娠和分娩并发症。所有孕妇分娩的新生儿出生12小时内及出生后15天分别臀大肌注射乙肝免疫球蛋白200 IU, 0个月、1个月、6个月每次三角肌注射基因工程乙肝疫苗10 μ g。两组孕妇分别于产时检测HBV DNA和丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)。两组新生儿出生后28周时检测HBV表面

标志物、HBV DNA载量和骨密度。以婴儿28周时HBV DNA或HBsAg阳性认为HBV母婴阻断失败。记录两组婴幼儿28周、48周和72周时体格发育指标 (身高、体重、头围), 并与《中国7岁以下儿童生长发育参照标准》^[6]进行比较。运用中国标准化的贝来量表 (CDCC测量法) 测定产后28周、48周与72周婴幼儿的智力发育指数 (mental development index, MDI) 和精神运动发育指数 (psychomotor development index, PDI), MDI < 70 分为智力发育落后, PDI < 70 分为精神运动发育落后^[7]。

1.3 仪器与试剂 血清HBV表面标志物采用电化学发光法检测, 试剂盒由雅培诊断产品 (美国) 有限公司生产, 参考值范围为HBsAg: 阴性 < 1.0 COI, HBsAb: 阴性 < 10 IU/L, HBeAg: 阴性 < 1.0 COI, HBeAb: 阴性 > 1.0 COI, HBcAb: 阴性 > 1.0 COI; 血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR法, 试剂盒由深圳凯杰生物有限公司生产, 检测下限为 5×10^2 拷贝/ml; 血清生物化学指标检测采用罗氏8000型自动生化仪, ALT参考范围为7~40 U/L, Cr参考范围为42~104 μ mol/L。采用超声骨密度检测仪检测婴儿左胫骨中段骨密度, 仪器由北京泽澳医疗科技有限公司生产。

1.4 统计学处理 所有数据均采用SAS9.3国际标准统计学软件进行统计分析。计数资料采用频数和百分比描述, 统计检验采用 χ^2 检验, 不满足卡方检验条件的采用Fisher精确概率法; 计量资料不满足正态分布采用中位数和上下四分位数描述; 两组间比较采用秩和检验; 多次测量的数据服从正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分析采用重复测量方差分析, 交互效应如无统计学意义后则以主效应 (即组效应和时间效应) 为准。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇一般资料比较 本研究共纳入70例孕妇, 所有孕妇分娩的婴儿均为单胎, 共分娩70例新生儿。

产后42例产妇选择哺乳, 28例产妇选择人工喂养。所有产妇口服药物期间肝功能、肾功能、血磷及血尿常规均无明显异常改变, 无严重不良反应发生。两组产妇的年龄、孕次、HBV DNA水平、ALT水平、剖宫产率、妊娠及分娩并发症等差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。

2.2 产时两组新生儿一般资料比较 两组新生儿均未观察到出生缺陷和病理性黄疸。两组新生儿的身长、低体重儿发生率和Apgar评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2。

2.3 产后28周不同喂养方式母婴阻断效果比较 产后28周两组婴儿HBsAg均为阴性, HBV DNA均低于检测下限, 母婴阻断均成功。哺乳组与人工喂养组婴儿HBsAb滴度分别为994.5 (318, 1000) mIU/ml、700.5 (317.5, 949.5) mIU/ml, 两组婴儿HBsAb阳性率和HBsAb滴度的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),

见表3。

2.4 不同喂养方式婴幼儿的体格发育比较 哺乳组女婴28周和48周身高大于中国标准值, 28周、48周和72周体重数值均大于中国标准值, 哺乳组男婴48周体重大于中国标准值, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各时间点体格发育指标与中国标准值相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表4。产后28周、48周、72周哺乳组与人工喂养组婴幼儿身长、体重和头围的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 产后28周不同喂养方式婴儿骨密度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表5、表6。

2.5 不同喂养方式婴幼儿智力发育与精神运动发育比较 哺乳组婴儿产后28周和48周的MDI和PDI均显著高于人工喂养组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 产后72周两组幼儿MDI和PDI的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表7。

表1 两组产妇一般资料比较

组别	年龄[M (p25, p75), 岁]	初产/经产 (例)	HBV DNA [M (p25, p75), 拷贝/ml]	ALT [M (p25, p75), U/L]
哺乳组 (n=42)	29 (26.5, 30.5)	38/4	1490 (500, 18700)	16 (11, 25)
人工喂养组 (n=28)	30 (28.0, 32.0)	26/2	821.5 (500, 12250)	23.5 (16, 38)
统计量值	2.702	-	0.243	3.573
P值	0.100	1	0.622	0.059

组别	剖宫产[例 (%)]	早产[例 (%)]	产后出血[例 (%)]	胎盘早剥[例 (%)]
哺乳组 (n=42)	26 (61.9)	2 (4.76)	2 (4.76)	0 (0.00)
人工喂养组 (n=28)	17 (60.71)	3 (10.71)	1 (3.57)	0 (0.00)
统计量值	0.010	-	-	-
P值	0.920	0.382	1	-

注: M 中位数; p25 下四分位数; p75 上四分位数; “-” 为无相关数据

表2 产时两组新生儿一般资料比较

组别	身长[M (p25, p75), cm]	低体重儿 [例 (%)]	Apgar评分[M (p25, p75), 分]	出生缺陷 [例 (%)]	病理性黄疸 [例 (%)]
哺乳组 (n=42)	50 (50, 52)	0 (0.00)	10 (9, 10)	0 (0.00)	0 (0.00)
人工喂养组 (n=28)	51 (50, 53)	1 (3.57)	10 (9, 10)	0 (0.00)	0 (0.00)
统计量值	3.525	-	0.591	-	-
P值	0.060	0.400	0.442	-	-

注: M 中位数; p25 下四分位数; p75 上四分位数; “-” 为无相关数据

表3 产后28周不同喂养方式母婴阻断效果比较

组别	HBsAg阳性率 [例 (%)]	HBV DNA阳性率 [例 (%)]	HBsAb阳性率 [例 (%)]	HBsAb滴度[M (p25, p75), mIU/ml]
哺乳组 (n=42)	0 (0)	0 (0)	42 (100)	994.5 (318, 1000)
人工喂养组 (n=28)	0 (0)	0 (0)	28 (100)	700.5 (317.5, 949.5)
χ^2 值	-	-	-	1.230
P值	-	-	-	0.267

注: M 中位数; p25 下四分位数; p75 上四分位数; “-” 为无相关数据

表 4 哺乳组婴幼儿身长、体重、头围与中国标准值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	身长 (cm)	中国标准值 (cm)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	体重 (kg)	中国标准值 (kg)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
产后28周								
女 (<i>n</i> = 20)	69.57 ± 2.21	68.2 ± 2.40	3.666	0.009	8.86 ± 0.68	8.11 ± 0.95	6.504	< 0.001
男 (<i>n</i> = 22)	69.62 ± 2.32	69.8 ± 2.50	-0.460	0.649	8.74 ± 0.97	8.76 ± 0.99	-0.131	0.896
产后48周								
女 (<i>n</i> = 20)	77.09 ± 2.82	75.0 ± 2.70	4.369	0.0001	10.11 ± 0.58	9.40 ± 1.01	7.301	< 0.001
男 (<i>n</i> = 22)	76.69 ± 2.88	76.5 ± 2.80	0.400	0.692	10.41 ± 0.82	10.05 ± 1.20	2.561	0.015
产后72周								
女 (<i>n</i> = 20)	81.79 ± 1.61	81.5 ± 3.10	1.074	0.291	11.16 ± 0.46	10.65 ± 1.23	6.492	< 0.001
男 (<i>n</i> = 22)	82.94 ± 2.05	82.7 ± 3.10	0.176	0.637	11.34 ± 0.58	11.29 ± 1.22	0.520	0.606

项目	头围 (cm)	中国标准值 (cm)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
产后28周				
女 (<i>n</i> = 20)	43.45 ± 1.09	43.10 ± 1.30	1.231	0.222
男 (<i>n</i> = 22)	44.54 ± 1.28	44.20 ± 1.30	1.961	0.055
产后48周				
女 (<i>n</i> = 20)	45.34 ± 1.24	45.10 ± 1.40	1.901	0.060
男 (<i>n</i> = 22)	46.32 ± 1.22	46.40 ± 1.30	-0.684	0.495
产后72周				
女 (<i>n</i> = 20)	46.34 ± 0.66	46.40 ± 1.30	-0.033	0.974
男 (<i>n</i> = 22)	47.84 ± 1.34	47.60 ± 1.30	1.580	0.118

表 5 产后 28 周、48 周和 72 周不同喂养方式婴幼儿体格发育情况

组别	产后28周				产后48周	
	身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	骨密度 (Z值) [M (p25, p75)]	身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
哺乳组 (n=42)	69.54 ± 2.25	8.79 ± 0.83	43.93 ± 0.65	-0.71 (-0.85, 0.54)	76.86 ± 2.95	10.21 ± 0.74
人工喂养组 (n=28)	69.68 ± 2.29	8.81 ± 0.85	44.09 ± 0.84	-0.7 (-0.83, 0.54)	76.93 ± 2.71	10.33 ± 0.70
组别	产后48周		产后72周			
	头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	骨密度 (Z值)	身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	骨密度 (Z值)
哺乳组 (n=42)	45.89 ± 1.23	-	81.88 ± 1.93	11.24 ± 0.57	47.33 ± 0.49	-
人工喂养组 (n=28)	45.99 ± 1.22	-	81.85 ± 1.72	11.26 ± 0.47	47.41 ± 0.67	-

注: M 中位数; p25 下四分位数; p75 上四分位数; “-” 为无相关数据

表 6 产后 28 周、48 周、72 周不同喂养方式婴幼儿体格发育情况比较

项目	身长			体重			头围			骨密度 (产后28周)
	组效应	时间效应	时间*组	组效应	时间效应	时间*组	组效应	时间效应	时间*组	
χ^2 值	0.02	576.29	0.03	0.13	398.99	0.22	0.15	454.63	0.19	0.12
P值	0.887	< 0.001	0.972	0.717	< 0.001	0.801	0.692	< 0.001	0.859	0.732

注: 组效应 $P > 0.05$ 表示两组间该指标在 3 个时间点的差异无统计学意义; 时间效应 $P < 0.05$ 表示组间该指标在 3 个时间点的差异有统计学意义; 时间 * 组, 即交互效应, $P > 0.05$ 表示随时间推移两组的变化趋势基本相同

3 讨论

对于慢性HBV感染孕妇产后是否能够哺乳, 我国2015版中华医学会肝病学分会和感染病学分会发表的《慢性乙型肝炎防治指南》^[8]与《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》^[9]均明确指出: 新生

儿在出生12小时内注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗后, 可接受乙型肝炎母亲的母乳。但也有研究者认为哺乳过程中母亲患乳腺炎或乳头破损时, 婴儿口腔皮肤黏膜或消化道黏膜有损伤或因炎症引起通透性增加的情况下可能通过哺乳感染HBV^[10]。然而研

表 7 不同喂养方式婴幼儿智力发育指标、精神运动发育指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	产后28周		产后48周		产后72周	
	MDI	PDI	MDI	PDI	MDI	PDI
哺乳组 ($n=42$)	110.30 \pm 10.69	109.10 \pm 9.89	104.74 \pm 12.06	107.60 \pm 10.77	114.34 \pm 8.69	113.40 \pm 4.57
人工喂养组 ($n=28$)	103.30 \pm 7.85	101.80 \pm 14.90	95.00 \pm 18.60	96.30 \pm 7.30	112.51 \pm 5.85	115.80 \pm 10.22
<i>t</i> 值	-2.660	-2.710	-2.619	-2.240	1.528	0.095
<i>P</i> 值	0.013	0.033	0.035	0.038	0.216	0.758

究显示通过消化道传播需要50倍于血液传播的接种量才可能发生,且需同时伴有新生儿消化道黏膜微小破损,因此在适当的免疫预防措施下,哺乳并不是HBV母婴阻断失败的危险因素^[10,11],联合免疫后仍存在的母婴传播主要由宫内感染所致^[1]。

研究证实高病毒载量是HBV母婴传播的独立危险因素。HBV DNA高载量孕妇接受TDF治疗可有效抑制HBV复制,降低出生时新生儿的HBV DNA阳性率和出生后24周的HBsAg阳性率,同时可促进母体的ALT复常^[12]。一项研究将TDF作为拉米夫定或替比夫定耐药妊娠期妇女的挽救治疗措施,得到较好的效果且安全性良好^[13,14]。2017年欧洲肝病学会^[12]建议所有高病毒载量的妊娠女性应在孕24~28周开始TDF抗病毒治疗以预防母婴垂直传播,并持续到产后12周。本研究70例产妇中,有42例实施了哺乳,其所分娩的42例婴儿产后28周时HBsAg及HBV DNA均为阴性,即HBV母婴阻断失败率为0。与人工喂养组相比,哺乳组婴儿感染HBV的风险未增加。进一步证实了新生儿在出生后尽快注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗等联合免疫措施下,接受HBV感染产妇的哺乳并不增加HBV母婴阻断失败的风险。

为阻断HBV母婴传播于妊娠期应用TDF等抗病毒治疗的有效性已得到认同^[15,16],而其应用于妊娠期及哺乳期的安全性日益受到关注。TDF的安全问题主要在于对肾脏及骨密度的影响。对于成年人及年龄较大儿童的研究证实TDF可增加成年人骨折的风险,但并未显示出对儿童此方面的影响^[17]。一项研究中,成人TDF治疗7年因不良事件而停止用药的患者< 2.5%;肾脏不良事件发生率 \leq 1.7%;从第4年开始,每年均通过双能X线吸收(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)扫描对骨密度(bone mineral density, BMD)进行评估,结果显示平均BMD(T评分)持续保持稳定^[17]。来自非洲的一项研究^[4]发现,248例感染HIV的妊娠女性应用TDF后其分娩的婴儿肾功能损伤、出生缺陷或发育异常的风险与未用药组相比并未增加。然而,SMARTT

(safety monitoring for ART toxicity)和PHACS(pediatric HIV/AIDS cohort study)发现HIV感染TDF暴露组孕妇分娩的婴儿1岁时头围和身长与非暴露组相比显著下降^[16],提示TDF可能会对婴儿的生长造成延迟影响,但这仅是个别报道。对乳汁中TDF的定量研究数据表明,婴儿通过哺乳得到的TDF药物剂量很低。对2只哺乳猕猴的研究^[18]发现,TDF在乳汁中的峰浓度约为血清的2%~4%,乳汁的AUC值仅为血清的20%。5例感染HIV的伊瓦妇女在不同时间点收集了乳汁标本,其在分娩开始时服用1片奈韦拉平(200 mg)及2片TDF(300 mg)/恩曲他滨(200 mg),产后7天每日1片TDF/恩曲他滨,乳汁中TDF最大浓度中位数为14.1 ng/ml,低于母体血清或脐带血中的TDF浓度,从乳汁中吸收的TDF量仅相当于新生儿推荐剂量的0.03%^[5]。药物代谢动力学证明TDF的胎盘转运率为60%,而乳汁中浓度极低,所以子宫暴露剂量更大。针对动物及人的研究均已证实妊娠期应用TDF抗病毒治疗安全性良好,因此推测其应用于哺乳相对安全性更好。本研究中,哺乳组女婴28周和48周身长显著高于中国标准值,28周、48周和72周体重也显著高于中国标准值,哺乳组男婴48周体重显著高于中国标准值,差异均具有统计学意义,其余各时间点体格发育指标差异无统计学意义,两组婴幼儿体格发育指标差异也无统计学意义,初步表明HBV感染产妇应用TDF期间哺乳并未明显影响婴幼儿的体格发育。

母乳具有丰富的营养,可满足不同月龄婴儿的营养需求,且有利于促进婴幼儿心理与社会适应性发育及母亲产后康复,减轻家庭经济负担。关于母乳对婴幼儿智力、精神运动发育的影响因样本量较小或影响因素繁多等原因,得出的结论并不十分一致。霍志等^[20]对298例6~18个月婴幼儿按不同喂养方式分组并进行统计学分析,发现各组婴儿在各个月龄MDI和PDI无显著差异。Sacker等^[21]对14660例正常的足月儿进行随访研究,发现哺乳时间越长,婴幼儿的发育水平尤其是运动能区的发育尤为显

著。Makrides^[22]等对不同喂养方式的婴幼儿进行随机双盲试验发现,除去环境等混杂因素后,到2岁时哺乳幼儿的智能发育水平显著增高。本研究进一步探讨了不同喂养方式对婴幼儿智力和精神运动发育的影响,在产后28周和48周两个时间点哺乳组婴幼儿与人工喂养组相比MDI与PDI均升高,差异有统计学意义,初步显示哺乳比人工喂养对产后48周内婴儿的智力和运动发育具有一定优势,也表明产妇哺乳期应用TDF并未对婴儿智力和精神运动发育造成明显影响。在产后72周两组幼儿MDI和PDI差异无统计学意义,可能是因为不论何种喂养方式的婴儿6个月均开始添加辅食,并随月龄增长逐渐加量,对母乳的依赖度逐渐下降,哺乳的优势不再明显;另外该研究样本量偏小,存在一定的局限性。

本研究显示慢性HBV感染产妇应用TDF进行母婴阻断治疗产后哺乳并未增加HBV母婴传播风险,且初步显示婴幼儿体格发育与智力发育等方面安全性良好。本研究的不足之处在于样本量较少,有待进一步扩大样本例数;另外,本研究仅观察了72周以内的婴儿发育情况,尚需进行较长期的随访研究,进一步探讨服用TDF期间哺乳对婴幼儿的远期影响。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017,45(12):1493-1505.
- [3] WHO. Hepatitis B World Health Organisation Fact Sheet [EB/OL]. (2016-09-03)[2018-02-07]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [4] Gibb DM, Kizito H, Russell EC, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial[J]. *PLoS Med*, 2012,9(5):e1001217.
- [5] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA study, step 2[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011,55(3):1315-1317.
- [6] 卫生部发布7岁以下儿童生长发育参照标准[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2009,17(3):309.
- [7] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2002:421-428, 1032-1033.
- [8] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015,7(3):1-18.
- [9] 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.
- [10] Chen X, Chen J, Wen J, et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *PLoS One*, 2013,8(1):e55303.
- [11] Zhang L, Gui X, Fan J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014,27(2):182-186.
- [12] 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.
- [13] Wang J, Liu J, Qi C, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate to prevent vertical transmission in mothers with lamivudine-resistant HBV[J]. *Antivir Ther*, 2015,20(7):681-687.
- [14] Wen WH, Huang CW, Chie WC, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2016,64(5):1451-1461.
- [15] Hu YH, Liu M, Yi W, et al. Tenofovir rescue therapy in pregnant females with chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(8):2504-2509.
- [16] 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.
- [17] Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2015,61(6):996-1003.
- [18] Marcellin P, Gane EJ, Tsai N, et al. Seven years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance[J]. *Hepatology*, 2013,58(4 Suppl):649a.
- [19] Van Rompay KK, Hamilton M, Kearney B, et al. Pharmacokinetics of tenofovir in breast milk of lactating rhesus macaques[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005,49(5):2093-2094.
- [20] 霍志, 杜昆, 李立新, 等. 不同喂养方式对6-18个月婴儿身体发育的影响[J]. *医学研究杂志*, 2009,38(10):61-63.
- [21] Sacker A, Quigley MA, Kelly YJ. Breastfeeding and developmental delay: findings from the millennium cohort study[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3):e682-e689.
- [22] Angelse, Vik T, Jacobsen G, et al. Breastfeeding and cognitive development at age 1 and 5 years[J]. *Arch Dis Child*, 2001,85(3):183-189.

收稿日期: 2018-02-07

石跃, 朱丽影, 于雷, 等. HBV感染产妇应用替诺福韦酯期间哺乳婴儿安全性观察[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(2):37-42.