

# 孕期富马酸替诺福韦二吡呋酯 抗病毒治疗对孕妇骨代谢 及新生儿骨密度的影响

马晓鹏, 刘华仙, 朱云霞 (首都医科大学附属北京佑安医院 产科, 北京 100069)

**摘要:** 目的 分析妊娠合并乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染孕妇妊娠期服用富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 抗病毒治疗对骨代谢指标及新生儿骨密度的影响。方法 回顾性分析2020年5月至2020年10月于首都医科大学附属北京佑安医院产科门诊孕检并住院分娩的妊娠合并HBV感染孕妇223例, 按孕期是否接受抗病毒治疗分为TDF治疗组 (观察组, 73例) 和未抗病毒治疗组 (对照组, 150例)。采用独立样本 $t$ 检验比较两组孕妇分娩前血钙、血磷和碱性磷酸酶等骨代谢指标及新生儿骨密度 (Z值) 的差异。根据观察组孕妇开始抗病毒时间将其分为孕28周开始服药组 (56例) 和孕期全程服药组 (17例), 采用独立样本 $t$ 检验比较两组间骨代谢指标及新生儿骨密度的差异。结果 观察组和对照组孕妇血钙 [ $(2.29 \pm 0.09)$  mmol/L vs  $(2.26 \pm 0.11)$  mmol/L] 及血磷 [ $(1.21 \pm 0.14)$  mmol/L vs  $(1.20 \pm 0.12)$  mmol/L] 水平差异无统计学意义 ( $t = 1.697, 0.810, P = 0.091, 0.419$ ), 观察组孕妇碱性磷酸酶水平显著高于对照组 [ $(159.75 \pm 41.53)$  U/L vs  $(125.35 \pm 33.59)$  U/L;  $t = 6.609, P < 0.001$ ], 两组新生儿Z值差异无统计学意义 [ $(0.70 \pm 0.45)$  g/cm<sup>3</sup> vs  $(0.75 \pm 0.55)$  g/cm<sup>3</sup>;  $t = -0.654, P = 0.514$ ]。与孕28周开始服药组相比, 孕期全程服药组孕妇的血钙 [ $(2.27 \pm 0.09)$  mmol/L vs  $(2.32 \pm 0.09)$  mmol/L;  $t = 1.976, P = 0.052$ ]、血磷 [ $(1.21 \pm 0.14)$  mmol/L vs  $(1.25 \pm 0.16)$  mmol/L;  $t = 0.828, P = 0.410$ ] 及新生儿骨密度Z值 [ $(0.66 \pm 0.45)$  g/cm<sup>3</sup> vs  $(0.81 \pm 0.47)$  g/cm<sup>3</sup>;  $t = 0.917, P = 0.362$ ] 均略有下降, 碱性磷酸酶略有升高 [ $(161.59 \pm 42.05)$  U/L vs  $(153.77 \pm 40.75)$  U/L;  $t = -0.688, P = 0.494$ ], 但差异均无统计学意义。结论 HBV感染孕妇孕期服用TDF抗病毒治疗后碱性磷酸酶升高, 对新生儿骨密度无显著影响。

**关键词:** 妊娠合并乙型肝炎病毒感染; 富马酸替诺福韦二吡呋酯; 骨代谢; 碱性磷酸酶

## Effects of antiviral therapy with tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy on bone metabolism of pregnant women and bone mineral density of newborns

Ma Xiaopeng, Liu Huaxian, Zhu Yunxia (Department of Obstetrics, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of antiviral therapy with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) during pregnancy on bone metabolism of pregnant women with hepatitis B virus (HBV) infection and bone mineral density of newborns. **Methods** A total of 223 pregnant women with hepatitis B who underwent pregnancy examination and hospitalized delivery in Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University from May 2020 to October 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into TDF treatment group (observation

group, 73 cases) and unantiviral therapy group (control group, 150 cases) according to whether accepted antiviral treatment during pregnancy or not. The bone metabolism indexes including serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase of patients before delivery and the bone mineral density (Z value) of newborns were analyzed by independent-samples *t* test. Pregnant women in observation group were divided into antiviral therapy from 28 weeks of pregnancy group (56 cases) and antiviral therapy for the whole pregnancy course group (17 cases). The bone metabolism indexes of patients before delivery and the bone mineral density of newborns were analyzed by independent-samples *t* test. **Results** There were no significant difference between patients in observation group and control group in the levels of serum calcium  $[(2.29 \pm 0.09) \text{ mmol/L vs } (2.26 \pm 0.11) \text{ mmol/L}; t = 1.697, P = 0.091]$  and phosphorus  $[(1.21 \pm 0.14) \text{ mmol/L vs } (1.20 \pm 0.12) \text{ mmol/L}; t = 0.810, P = 0.419]$ . The alkaline phosphatase level of patients in observation group was significantly higher than that of control group  $[(159.75 \pm 41.53) \text{ U/L vs } (125.35 \pm 33.59) \text{ U/L}; t = 6.609, P < 0.001]$ . There was no significant differences in Z value of newborns between the two groups  $[(0.70 \pm 0.45) \text{ g/cm}^3 \text{ vs } (0.75 \pm 0.55) \text{ g/cm}^3; t = -0.654, P = 0.514]$ . Compared with those in antiviral therapy from 28 weeks of pregnancy group, the blood calcium  $[(2.27 \pm 0.09) \text{ mmol/L vs } (2.32 \pm 0.09) \text{ mmol/L}; t = 1.976, P = 0.052]$ , phosphorus  $[(1.21 \pm 0.14) \text{ mmol/L vs } (1.25 \pm 0.16) \text{ mmol/L}; t = 0.828, P = 0.410]$  and neonatal bone mineral density  $[(0.66 \pm 0.45) \text{ g/cm}^3 \text{ vs } (0.81 \pm 0.47) \text{ g/cm}^3; t = 0.917, P = 0.362]$  of pregnant women in antiviral therapy for the whole pregnancy course group decreased slightly, while alkaline phosphatase increased slightly  $[(161.59 \pm 42.05) \text{ U/L vs } (153.77 \pm 40.75) \text{ U/L}; t = -0.688, P = 0.494]$ , however, the differences were not statistically significant. **Conclusions** The serum alkaline phosphatase of pregnant women with HBV infection can be increased after taking TDF antiviral therapy during pregnancy, which has no significant effect on neonatal bone mineral density.

**Key words:** Pregnancy complicated with hepatitis B virus infection; Tenofovir disoproxil fumarate; Bone metabolism; Alkaline phosphatase

乙型肝炎是威胁全球健康的重要公共卫生问题,我国属于乙型肝炎中流行区,母婴传播约占30%~50%<sup>[1,2]</sup>,1岁以下婴儿感染后超90%将发展成为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染。为达到2030年“消灭乙型肝炎”的目标,阻断HBV母婴传播非常关键<sup>[3]</sup>。加强对慢性HBV感染孕妇及其分娩新生儿的规范化管理是目前切断母婴传播的有效途径。中华医学会围产医学分会制定的《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020版)》推荐富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)为妊娠期应用抗病毒治疗预防母婴传播的首选药物<sup>[4]</sup>。TDF属于核苷(酸)类逆转录酶抑制剂,其主要不良反应是肾功能损伤<sup>[5]</sup>,骨代谢异常是肾损伤的特殊表现形式。随着TDF在孕期的广泛应用,其对孕妇骨代谢及新生儿骨密度的影响也成为临床关注问题之一,TDF对骨代谢的影响目前报道较多。本研究分析了孕期服用TDF后对孕妇血磷、血钙和碱性磷酸酶等骨代

谢指标及新生儿骨密度的影响,并进一步分析孕期行TDF抗病毒治疗的安全性,以期对孕期TDF抗病毒治疗过程中对孕产妇和新生儿的监测提供思路。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2020年5月至2020年10月于首都医科大学附属北京佑安医院产科门诊孕检并住院分娩的223例HBV感染孕妇。纳入标准:①年龄25~40岁,单胎妊娠,孕妇血清HBV表面抗原阳性;②既往无肝硬化病史;③于本院建档产检并分娩,依从性好,可以配合相应治疗者。排除标准:①合并丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、EB病毒及巨细胞病毒等感染者;②长期应用激素或免疫抑制剂者;③吸毒或酗酒者;④对核苷类似物或其成分过敏者;⑤合并肝硬化及其他系统严重疾病者。本研究经伦理委员会批准,批号:京佑科伦字[2020]111号。

1.2 研究方法 按照孕期是否接受TDF抗病毒治疗分为TDF治疗组(观察组,73例)和未予抗病毒治

疗组(对照组, 150例)。根据孕妇及家属自愿原则, 孕期检测HBV DNA  $> 10^6$  IU/L的患者, 签署核苷(酸)类似物治疗知情同意书, 予TDF(葛兰素史克, 批号EB6E) 300 mg/d口服作为观察组, 其中孕28周开始服药者56例, 孕期全程服药者17例。

1.3 观察指标 两组孕妇均于住院分娩前抽取静脉血, 检测血钙、血磷及碱性磷酸酶水平, 新生儿出生后24 h内行骨密度测定。骨密度检测采用YOZMA BMTECH公司的OsteoPro UBD2002A超声骨密度仪, 取新生儿胫骨中段部位进行检查, 通过计算机中儿童骨密度参考数据库自动计算出Z值。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行数据分析, 年龄、分娩孕周, 新生儿头围、腹围、出生体质量, 血钙, 血磷, 碱性磷酸酶及Z值为正态分布的计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立本t检验。并发症发生情况为计数资料, 以例数和百分数表示, 两组间妊娠期糖尿病和胎膜早破的比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验, 两组间甲状腺功能减退、产后出血和妊娠期肝内胆汁淤积症的比较采用连续校正 $\chi^2$

检验, 两组间早产和子痫前期的比较采用Fisher检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料及并发症 两组孕妇的年龄、分娩孕周, 新生儿头围、腹围及出生体质量间差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 见表1。两组孕妇妊娠期糖尿病、早产、胎膜早破、甲状腺功能减退及产后出血等孕期并发症差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 见表2。

2.2 两组孕妇分娩前骨代谢指标及新生儿骨密度 两组孕妇血钙及血磷水平差异无统计学意义( $t = 1.697$ 、 $0.810$ ,  $P = 0.091$ 、 $0.419$ ), 观察组孕妇碱性磷酸酶水平显著高于对照组( $t = 6.609$ ,  $P < 0.001$ )。两组新生儿骨密度Z值差异无统计学意义( $t = -0.654$ ,  $P = 0.514$ )。见表3。

2.3 全程服药与孕晚期开始服药孕妇骨代谢指标及新生儿骨密度 与孕28周开始服药组相比, 孕期全程服药组孕妇的血钙、血磷及新生儿骨密度Z值均略有下降, 碱性磷酸酶略有升高, 但差异均无统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表4。

表1 观察组和对照组 HBV 感染孕妇一般资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组 (73例)	对照组 (150例)	t值	P值
年龄 (岁)	31.73 $\pm$ 3.62	31.99 $\pm$ 4.04	-0.443	0.658
孕周 (周)	38.95 $\pm$ 1.01	39.26 $\pm$ 0.99	-1.250	0.215
孕次 (次)	1.97 $\pm$ 1.08	2.17 $\pm$ 1.17	-1.229	0.220
产次 (次)	1.51 $\pm$ 0.63	1.49 $\pm$ 0.63	0.150	0.881
新生儿头围 (cm)	33.83 $\pm$ 1.65	34.09 $\pm$ 1.39	-1.152	0.252
新生儿腹围 (cm)	32.36 $\pm$ 1.85	32.71 $\pm$ 1.81	-1.347	0.179
新生儿出生体质量 (g)	3414.11 $\pm$ 344.63	3458.60 $\pm$ 355.28	-0.886	0.377

注: 观察组孕妇予 TDF 300 mg/d 口服, 对照组未行抗病毒治疗。

表2 观察组和对照组 HBV 感染孕妇孕期并发症 [例 (%)]

并发症	观察组 (73例)	对照组 (150例)	$\chi^2$ 值	P值
妊娠期糖尿病	8 (10.96)	29 (19.33)	2.488	0.115
早产	1 (1.37)	1 (0.67)	-	0.327
胎膜早破	11 (15.07)	28 (18.67)	0.441	0.507
甲状腺功能减退	4 (5.48)	6 (4.00)	0.024*	0.876
产后出血	5 (6.85)	9 (6.00)	0.000*	1.000
子痫前期	1 (1.37)	2 (1.33)	-	1.000
妊娠期肝内胆汁淤积症	3 (4.11)	4 (2.67)	0.029*	0.864

注: 观察组孕妇予 TDF 300 mg/d 口服, 对照组未行抗病毒治疗; \* 为采用连续校正 $\chi^2$ 检验, “-”为采用 Fisher 检验, 无具体统计量值。

表3 观察组和对照组 HBV 感染孕妇分娩前骨代谢指标及新生儿骨密度 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	新生儿骨密度Z值 (g/cm <sup>3</sup> )
观察组	73	2.29 ± 0.09	1.21 ± 0.14	159.75 ± 41.53	0.70 ± 0.45
对照组	150	2.26 ± 0.11	1.20 ± 0.12	125.35 ± 33.59	0.75 ± 0.55
t值		1.697	0.810	6.609	-0.654
P值		0.091	0.419	< 0.001	0.514

注: 观察组孕妇予 TDF 300 mg/d 口服, 对照组未行抗病毒治疗。

表4 孕晚期开始服药与孕期全程服药 HBV 感染孕妇骨代谢指标及新生儿骨密度 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	新生儿骨密度Z值 (g/cm <sup>3</sup> )
孕28周开始服药组	56	2.32 ± 0.09	1.25 ± 0.16	153.77 ± 40.75	0.81 ± 0.47
孕期全程服药组	17	2.27 ± 0.09	1.21 ± 0.14	161.59 ± 42.05	0.66 ± 0.45
t值		1.976	0.828	-0.688	0.917
P值		0.052	0.410	0.494	0.362

注: 观察组孕妇予 TDF 300 mg/d 口服, 对照组未行抗病毒治疗。

### 3 讨论

母婴传播是HBV传播的重要途径之一, 孕期较高HBV DNA载量是HBV母婴垂直传播的主要因素之一<sup>[6-9]</sup>。降低孕期HBV复制水平是目前阻断母婴传播的重要方法, 孕晚期应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 降低HBV DNA载量, 从而降低HBV母婴传播风险已达成共识<sup>[10-13]</sup>。《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020版)》推荐TDF为妊娠期应用抗病毒治疗预防母婴传播的首选药物<sup>[4]</sup>。越来越多的临床资料表明, 孕期应用TDF可降低高病毒载量孕妇血清中HBV DNA载量, 显著降低母婴传播率<sup>[14-18]</sup>, 且对胎儿胎龄、出生体质量、Apgar评分及头围等无显著影响, 对早产和产后出血等并发症的发生也无显著影响, 安全性较高<sup>[19,20]</sup>。目前, TDF已成为孕期母婴阻断最主要的治疗药物。

TDF是核苷类逆转录酶抑制剂, 进入人体后水解生成替诺福韦, 通过与正常单核苷酸竞争与模板的结合抑制DNA合成, 从而抑制病毒复制。TDF的抗病毒疗效、长期耐受性及安全性均较好<sup>[21]</sup>。2014年我国批准TDF用于慢性乙型肝炎患者的抗病毒治疗, 推荐剂量为300 mg/d<sup>[22]</sup>, 但在长期应用时, 有较高的骨相关不良反应及潜在的肾毒性, 随着TDF的广泛应用, 关于其对骨密度和骨代谢影响的报道较多<sup>[23,24]</sup>。替诺福韦在体内主要聚集在肾近曲小管, 肾小管功能受损可影响钙和磷的代谢, 多数学者认为骨代谢异常是其肾损伤的特殊表现形式, 通过影响肾功能间接影响骨代谢, 也有观点认为替诺福韦对骨代谢的影响和免疫持续激活状态有关, 可能与肿瘤坏死因子等炎症因子的过度表达有

关, 抑制骨形成、促进骨吸收, 减少骨基质钙化、降低成骨细胞碱性磷酸酶的活性, 造成骨代谢异常、骨密度下降<sup>[25,26]</sup>。之前关于TDF对骨代谢和骨密度影响的研究发现, 其可导致骨密度下降, 是骨质疏松性骨折的危险因素<sup>[27,28]</sup>, 且在对儿童的相关研究中, 患儿年龄越小, 骨密度下降越明显<sup>[29-31]</sup>。胎儿期是骨骼的形成时期, 故本研究除分析替诺福韦对孕妇骨代谢的影响, 还分析了其对新生儿骨密度的影响。

骨代谢指标在骨骼的新陈代谢中发挥重要作用, 骨代谢的生物化学指标包括钙磷代谢调节指标、骨形成标志物、骨吸收标志物、激素与细胞因子<sup>[32]</sup>。碱性磷酸酶在成骨过程中水解磷酸酶, 为羟基磷灰石的沉积提供磷酸, 同时水解焦磷酸盐, 解除其对骨盐形成的抑制作用, 利于成骨, 在骨代谢异常的早期即可出现碱性磷酸酶升高, 也可作为动态观察骨形成状态的重要参数, 对骨代谢异常的判断提供可靠依据。本研究表明, 与对照组相比, 观察组孕期服用TDF后碱性磷酸酶水平显著升高, 血钙、血磷无显著变化, 这可能是由于孕期用药时间较短, 多在3个月左右, 血钙和血磷水平尚未出现明显变化, 这与既往研究结果一致。服用TDF后, 碱性磷酸酶表达显著升高, 且其变化出现在血钙、血磷前, 考虑可将其作为孕期应用TDF对骨代谢影响的观察指标之一。对有碱性磷酸酶升高的孕妇, 尤其是需长期用药的孕妇, 可在孕期推荐的钙剂摄入范围内, 适当增加摄入量, 指导膳食, 必要时加强对血钙、血磷及骨密度等的监测, 以预防和早期发现骨质疏松。同时, 后续也需进一步扩大样本

量,加强随访,对HBV感染孕妇孕期抗病毒药物的选择提供更多的临床数据支持。

胎儿期是骨骼形成时期,孕妇骨代谢异常可能会影响胎儿骨骼形成。本研究表明观察组和对照组新生儿的骨密度无显著差异,提示孕期短期服用TDF对新生儿骨密度无显著影响,安全可靠。本研究中进一步分析了孕期全程用药和孕晚期用药对骨代谢的影响,结果表明两组间碱性磷酸酶、血钙、血磷及新生儿骨密度值差异无统计学意义。但由于本研究中全程服药病例数较少,对于孕期全程服用TDF尤其是需长期用药孕妇及新生儿骨代谢的影响仍需进一步探讨。

综上,随着对乙型肝炎防控工作的加强,对HBV母婴阻断工作提出了更高的要求,在应用药物阻断的同时,也需关注药物对孕产妇及新生儿的潜在影响。碱性磷酸酶可作为TDF对孕妇骨代谢影响的监测指标之一,对于长期用药者,需进一步关注血钙、血磷的变化及对新生儿骨密度的影响,必要时予以营养干预。

#### 参考文献

- [1] ZHENG H, CUI F Q, WANG F Z, et al. The epidemiology of hepatitis B virus infection in women of reproductive age in highly endemic areas in China[J]. *J Viral Hepat*,2018,25(1):88-96.
- [2] 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/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(4):5-27.
- [3] CHEUNG K W, SETO M, LAO T T. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2019,300(2):251-259.
- [4] 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版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2020,36(7):1474-1481.
- [5] JABONOWSKA E. Urine liver-type fatty acid-binding protein and kidney injury molecule-1 in HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment based on tenofovir[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2014,30(4):363-369.
- [6] PAN C Q, 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.
- [7] THILAKANATHAN C, WARK G, MALEY M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B: examining viral cut-offs, maternal HBsAg serology and infant testing[J]. *Liver Int*,2018,38(7):1212-1219.
- [8] 雷雨,刘园园,刘龙,等.基于“精准医疗”理念的HBV母婴传播阻断[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(3):22-25.
- [9] 汪雪玲,万钢.乙型肝炎病毒母婴传播婴儿11例感染因素分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2018,12(3):282-287.
- [10] 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(2015年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(3):1-18.
- [11] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2016,63(1):261-283.
- [12] ZENG Q L, XU G H, 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.
- [13] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*,2016,10(1):1-98.
- [14] 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.
- [15] 李丽,易为,胡玉红,等.慢性乙型肝炎病毒感染女性孕晚期应用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究[J]. *中华实验和临床感染病杂志*,2016,30(4):393-397.
- [16] WU Q, HUANG H, SUN X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(6):1170-1176.
- [17] 彭凌,杨柳青,彭婷婷,等.替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播不同停药时间的安全性评价[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(1):12-18.
- [18] 尹迎辉,王玫. HBV感染免疫耐受期孕妇不同孕周应用核苷(酸)类似物阻断母婴传播的疗效[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2018,12(2):169-173.
- [19] 王彦会,孙丽,黄显娇,等.妊娠晚期服用替诺福韦酯阻断HBV DNA高载量孕妇母婴传播的疗效和安全性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(2):37-41.
- [20] 张丽,姜树勤,吴彩花,等.替诺福韦酯和替比夫定阻断HBV母婴传播的疗效和安全性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2018,10(4):101-104.
- [21] KAYAASLAN B, AKINCI E, ARI A, et al. A long-term multicenter study: entecavir versus tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2018,42(1):40-47.
- [22] 替诺福韦酯治疗慢性HBV感染临床应用专家委员会.替诺福韦酯治疗慢性HBV感染临床应用专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,9(1):120-125.
- [23] MARKOWITZ M, ZOLOPA A, SQUIRES K, et al. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults[J]. *J Antimicrob Chemother*,2014,69(5):1362-1369.
- [24] GUPTA S K, POST F A, ARIBAS J R, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate[J]. *AIDS*,2018,33(9):1455-1465.
- [25] NORRIS P J, PAPPALARDO B L, CUSTER B, et al. Elevations in IL-10, TNF-alpha, and IFN-gamma from the earliest point of HIV type-1 infection[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2006,22(8):757-762.
- [26] ZHAO B, GRIMES S N, LI S, et al. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J[J]. *J Exp Med*,2012,209(2):319-334.
- [27] LIU A Y, VITINGHOFF E, SELLMAYER D E, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco[J]. *PLoS One*,2011,6(8):e23688.
- [28] BERNARDINO J I, MOCROFT A, MALLON P W, et al. Bone

- mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial[J]. Lancet HIV,2015,2(11):e464-e473.
- [29] COTTER A G, VROUENRAETS S M, BRADY J J, et al. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients: a substudy of the prepare study[J]. J Clin Endocrinol Metab,2013,98(4):1659-1666.
- [30] MCCOMSEY G A, O'RIORDAN M, CHOI J, et al. Mitochondrial function, inflammation, fat and bone in HIV lipodystrophy: randomized study of uridine supplementation or switch to tenofovir[J]. Antivir Ther,2012,17(2):347-353.
- [31] GAFNI R I, HAZRA R, REYNOLDS J C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children[J]. Pediatrics,2006,118(3):e711-e718.
- [32] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796.
- 收稿日期: 2020-12-21

马晓鹏, 刘华仙, 朱云霞. 孕期富马酸替诺福韦二吡呋酯抗病毒治疗对孕妇骨代谢及新生儿骨密度的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(2):34-39.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国肝脏病杂志（电子版）》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单，仅少数几个统计数字，用简洁文字可表达清楚的，可删去表格，选用文字描述；若文字叙述冗长烦琐，而用表格表达便于理解，则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了，主谓分明、层次清楚，结构完整、有自明性。自明性即只看表，不阅读正文，即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表，即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题，居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时，表序号为“表1”。表题说明表的内容，应简明扼要，突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成，表明表格内的项目。所谓主语、谓语，是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志，或者说是分组标志，一般作为主语；而各类统计指标，一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧，谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置，影响表格的表达效果。

本刊编辑部