

• 综述 •

HIV 阳性育龄妇女的抗病毒治疗及 HIV 母婴阻断

王敏

【摘要】 随着艾滋病在全球范围的迅速蔓延, 妇女儿童中 HIV 的感染流行情况以及如何控制其进一步传播扩散也受到越来越多的关注。目前, 全球存活的 HIV 感染者中约有 50% 为育龄妇女, 而 15 岁以下儿童感染 HIV 的 90% 经母婴垂直传播。鉴于 HIV 阳性育龄妇女的抗病毒治疗对于阻断 HIV 的母婴传播以及控制 HIV 感染进一步扩散蔓延具有极其重要的作用, 本文将从育龄妇女 HIV 感染及母婴传播情况、HIV 阳性育龄妇女的抗病毒治疗以及 HIV 母婴阻断等方面进行综述。

【关键词】 HIV; HIV 阳性育龄妇女; 抗病毒治疗; 母婴阻断

Antiretroviral therapy in HIV positive women and prevention of mother-to-child HIV transmission WANG Min. *The Institute of HIV/AIDS of the First Hospital in Changsha, Changsha 410011, China*
Email: wangmin2828@163.com

【Abstract】 Along with the rapid spread of AIDS globally, the prevalence of HIV infection in women and children and how to control the further spread has also been paid more and more attention. At present, women now comprise approximately 50% of the HIV-infected population and 90% of children under the age of 15 be infected by Mother-to-Child vertical transmission. In view of the antiretroviral therapy in HIV positive women plays an extremely important role in prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) and HIV spread control. This article will review the prevalence of HIV infection in women and maternal infant transmission, antiretroviral therapy in HIV positive women, as well as prevention of mother-to-child HIV transmission.

【Key words】 HIV; HIV positive women; Antiretroviral therapy; Prevention of mother-to-child HIV transmission

人类免疫缺陷病毒 (human immuno-deficiency virus, HIV) 主要通过性接触, 共用注射器、输注血液和血液制品以及母婴垂直传播。有研究显示妇女感染 HIV 的机会是同龄男性的 2.5 倍^[1], 而育龄妇女一旦感染了 HIV, 一方面其自身细胞免疫功能遭到破坏而最终发展成艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 另一方面还可以通过怀孕、分娩、哺乳等途径将 HIV 传播给下一代造成母婴传播。据统计母婴传播占 15 岁以下儿童感染 HIV 的 90%^[2], 感染了 HIV 的婴幼儿在其成长过程中, 一部分在一段时间后发展为 AIDS 而夭折, 另一部分由于携带 HIV 而成为重要的传染源, 从而导致感染 HIV 的人群日益增多。因此, 及时发现 HIV 阳性孕妇, 并为其提供安全有效的母婴阻断综合干预措施, 是控制儿童 HIV/AIDS 流行的关键。

一、育龄妇女 HIV 感染及母婴传播情况

联合国艾滋病规划署 2009 年底发布的报告显示^[3], 全球存活的 HIV 感染者约 3340 万人, 其中育龄妇女约 1570 万 (1420~1720 万), 占全球 HIV 感染者的一半, 在撒哈拉沙漠以南的非洲地区, 女性感染者甚至为男性的 1.4 倍, 而亚洲 170 万例感染 HIV 的妇女中, 有 90% 是和丈夫或男友进行性行为时被感染的, 表明女性比男性更容易通过性传播感染 HIV。全球 15 岁以

下儿童 HIV 感染者约为 210 万 (120~290 万), 其中 90% 经母婴传播, 由于免疫功能缺陷, 感染了 HIV 的儿童易并发严重的细菌感染, 2008 年全球因 AIDS 死亡人数约 200 万 (170~240 万), 其中 15 岁以下儿童约 28 万 (15~41 万), AIDS 是全球儿童死亡的一个重要原因。

据报道, 泰国两家医院的产科门诊对所有孕妇的筛查显示, 1991 年至 1996 年产科门诊孕妇 HIV 感染率为 1.0%~2.3%^[4]; 邱绣等^[5]对国内 4 个 HIV/AIDS 相对高流行地区的女性 HIV 感染水平进行了调研, 发现 1990~2006 年 4 地区育龄女性 HIV 新发感染率从 8.276/10 万上升至 175.761/10 万, 显示出育龄女性 HIV 感染率在逐年上升, 因此, 全国 HIV 感染病例中, 母婴传播率由 1998 年的 0.1% 上升至 2003 年的 0.6%。关于 HIV 母婴传播情况, 不同地区有所不同, 在未干预情况下, 发达国家母婴传播率为 15%~25%, 发展中国家为 25%~35%, 欧洲为 10%~15%, 美国为 20%~30%, 非洲为 25%~50%^[6]。

二、HIV 阳性育龄妇女的抗病毒治疗

女性 HIV 感染者从流行病学意义来讲是非常重要的传染源, 不仅可以将病毒传播给其性伴侣, 育龄妇女还通过怀孕、分娩和哺乳将 HIV 传播给其婴儿, 从而造成 HIV 感染的迅速扩散。因此, 采取有效措施阻止女性 HIV 感染者将 HIV 病毒传播给其性伴及其下一代, 是控制 HIV 感染进一步扩散蔓延的关键。众所周知, 高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 可以有效地抑制 HIV 的复制, 不仅可以部

分或全部恢复 AIDS 患者的免疫功能, 延长患者的生命、提高其生活质量, 还能将血液中的病毒量控制在检测不出的水平以减少其传染性, 很多观察性研究显示其可以明显减少新发感染^[7-9]。如在乌干达 Rakai 进行的一项有关单阳家庭夫妻间传播的研究显示, 如果阳性一方接受 HAART 后病毒复制得到很好的抑制, 血液中的病毒载量小于 400 copies/ml, 则没有观察到夫妻间的 HIV 传播^[8]。而一项国际大型研究 (HPTN052) 的结果表明, 及时启动 HAART (发现即治疗) 可以使得单阳家庭中 HIV 经性途径传播的风险降低 96%^[10]。另外一个非洲国家进行的单阳家庭夫妻间传播研究, 发现接受 HAART 治疗组中性伴侣的 HIV 新发感染减少了 92%^[11]。

虽然 HAART 能有效预防并阻断 HIV 的传播, 但是仍然有许多需要治疗的 HIV 感染者, 尤其是女性感染者无法获得抗病毒治疗。多项研究显示影响女性 HIV 感染者接收 HAART 治疗的高危因素是: 居住在资源贫乏或边远地区、收入及社会地位低、受教育程度低以及女性常见的抑郁^[12-19]。另外, 与男性相比女性 HIV 感染者出现某些并发症的风险也增加, 这包括胰腺炎、脂肪肝变性、乳酸酸中毒、脂肪堆积、骨密度降低、皮疹等。同时, 女性由于体脂含量不同、激素差异、低体重、妊娠、肝脏代谢不同及与避孕药等药物相互作用等导致药代动力学方面的差异, 出现的药物毒副反应也不同, 从而影响到 HAART 治疗方案的选择^[20-22]。如: 服用奈韦拉平 (nevirapine, NVP) 而出现的皮疹和肝毒性, 女性高于男性; 使用核苷类药物 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 导致的外周神经病变的比例, 女性高于男性; 另外, 出现脂质异常的比例女性也高于男性, 而且脂质异常的分布男女也有所不同。但有研究表明用克力芝 (lopinavir-ritonavir, LPV/r) 方案的女性与男性相比, 发生 3~4 级甘油三酯升高的比例较低^[23-24]。Hermes 等^[25]荟萃研究也表明无论是初治还是经治患者以 LPV/r 为基础的方案在疗效方面没有性别差异, 不同体重指数的妇女接受以 LPV/r 为基础的方案后疗效也没有差异。因此, 及时发现 HIV 阳性育龄妇女为其提供有效的抗病毒治疗, 并根据女性特点选择适合的 HAART 方案是阻断 HIV 进一步传播并保障治疗成功的关键。

三、HIV 母婴阻断

HIV 母婴阻断是通过抗病毒治疗、选择适宜的分娩方式、及婴儿出生以后采用人工替代喂养等综合干预措施阻止 HIV 阳性孕产妇将病毒传播给其下一代。

1. 抗病毒治疗: 抗病毒治疗在阻断 HIV 母婴传播中的作用毋庸置疑, 有研究显示: HAART 使得母乳喂养儿童 HIV 感染率从 35% 降低到 5% 以下, 而人工喂养儿童 HIV 感染率从 25% 降低到 2% 以下^[26]。根据联合国艾滋病规划署 2012 年发布的报告, 自 2009 到 2011 年, 在中低收入国家开展 HAART 后使得接近 49 万个儿童免受 HIV 感染。儿童感染 HIV 的人数急剧下降, 加勒比海地区下降 32%, 大洋洲下降 36%, 而在亚洲这一数据为 12%。尽管成人感染 HIV 人数的减少有助于减少儿童感染 HIV 的风险, 但为 HIV 阳性孕产妇提供 HAART 以及为其婴幼儿提供 HIV 母婴阻断综合干预仍是儿童新发 HIV 感染急剧下降的首要原因^[27]。因此, HIV 母婴阻断的关键就是应该为所有

HIV 阳性孕妇提供 HAART 治疗。

2. 抗病毒治疗药物的选择: 我国第三版《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[28]及卫生部《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案》^[29]对于 HAART 预防 HIV 母婴传播均有建议 (表 1): 对于围产期妇女推荐使用齐多夫定 (zidovudine, AZT) + 拉米夫定 (lamivudine, 3TC) + LPV/r 作为首选方案。由于 AZT 在预防 HIV 母婴传播中有不可替代的优点, 因此抗病毒治疗方案应该尽量包括 AZT, 但 AZT 不能用于血红蛋白 (Hb) 低于 90 g/L 或者中性粒细胞低于 $0.75 \times 10^9/L$ 的患者。而对于既往接受过预防 HIV 母婴传播的妇女, 过去使用的为单一药物 (如 NVP) 或两个药物的预防方案, 很有可能已经对非核苷类药物 (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) 产生耐药, 则应选择蛋白酶抑制剂 (protease inhibitor, PI) 如 LPV/r。在 ARV 暴露婴儿中进行的最大型前瞻性研究显示^[30], 法国围产期队列显示依非韦伦 (efavirenz, EFV) 在孕早期应用则出生患儿出现神经缺陷 (巨脑回、胼胝体发育不全、脑积水及脑囊肿) 的比率较高, 因此, 在怀孕前 3 个月应慎用或避免使用 EFV。如果正在使用的 HAART 方案中含有 NVP 的可以在怀孕后继续使用, 但是如果原有方案中使用的是 EFV, 则应该在准备怀孕前将其更换为 LPV/r, 目前已有大量的研究表明 LPV/r 用于 HIV 阳性孕妇进行母婴阻断是安全而有效的^[31]。

表 1 HIV 母婴阻断抗病毒用药方案

对象	方案
孕妇	抗病毒治疗从孕 14 周开始, 如果选择母乳喂养, 产妇应持续应用抗病毒药物至少至停止母乳喂养后 1 周
	推荐方案: AZT ^a +3TC+LPV/r
	替代方案: AZT+3TC+NVP ^b 或 AZT+3TC+EFV ^c
婴儿	不论何种喂养方式, 每日 1 次 NVP 或每日 2 次 AZT 4~6 周或至母乳喂养停止后 1 周

注: ^a: 如果孕妇出现 Hb ≤ 90 g/L, 或者基线时中性粒细胞低于 $0.75 \times 10^9/L$, 可使用 TDF 替换 AZT, 使用 TDF 的患者应注意监测肾功能; ^b: NVP 只可以用于 CD4 < 250/mm³ 的女性; ^c: 妊娠 3 个月内禁用 EFV

3. 分娩方式及婴儿喂养: 影响母婴传播的因素有很多, 其中最主要的是: 母亲血液中的 HIV 病毒载量及 CD4 淋巴细胞计数、分娩方式、婴儿喂养方式等。早期的研究已经证明: 病毒载量越高、CD4 淋巴细胞计数越低, 则母婴传播的概率越大, 当母亲 CD4 细胞计数 < 200 个/μl 时, 将会增加 HIV 母婴传播并加速 AIDS 疾病进程^[32]。尤其是阴道分娩时, 产程过长, 采用侧切、人工破膜、胎吸、产钳操作都可能增加母婴传播的风险。有研究显示^[33]: 选择剖宫产可使母婴传播的风险降低 50%, 但剖宫产时可能出现外科并发症, 如发热、子宫内膜炎、切口感染等。因此, 应全面评估剖宫产与阴道分娩之间的优劣势, 从而为产妇选择合适的分娩方式, 特别是对于那些已经接受了抗病毒治疗的孕妇。我们知道有效的抗病毒治疗不仅可以部分或全部恢复 HIV 感染者/AIDS 患者的免疫功能, 还能将其血液中的病毒量控制在检测不出的水平以减少其传染性, 从而大大降低母婴传播的几率。一项英国和爱尔兰的母婴传播研究结果

显示: 在 2000 年至 2006 年接受 HAART 的 HIV 阳性孕妇中, 选择剖宫产 (0.7%, 17/2286) 和按计划阴道分娩 (0.7%, 4/559) 的方式间母婴传播的比率没有差别^[34]。另外, 为避免 HIV 病毒经母乳传播, 婴儿应选择人工喂养方式, 并在婴儿出生后给予抗病毒药物进行母婴传播的阻断 (表 1)。

综上所述, 及时发现 HIV 阳性的育龄妇女并为她们提供安全有效的 HAART 方案, 通过抗病毒治疗、选择合适的分娩方式、给婴儿进行人工喂养来阻断 HIV 的母婴传播, 是减少艾滋病二代传播, 控制儿童 HIV/AIDS 流行的关键。另外, 如何进一步提高 HIV 抗病毒治疗的可行性以及感染者的依从性, 保证治疗的有效性也是我们需要继续研究的课题。

参 考 文 献

- [1] 戴志澄. 全球/中国 HIV/AIDS 流行状况及预防与控制策略. 中国学校卫生, 2005, 26: 84-88.
- [2] Pancharoen C, Thisgakorn U. Stuart gan me morial lecture 2002. HIV/AIDS in children. Ann Acad Med Singapore, 2003, 32: 235-238.
- [3] UNAIDS/ WHO. AIDS epidemic update : December 2009.
- [4] 毛宇蝶, 热孜艳, 郑锡文, 等. 新疆伊宁市孕妇 HIV 流行情况及 KABP 调查. 中国性病艾滋病防治, 2002, 8: 91-93.
- [5] 邱绣, 王临虹, 孙江平. 女性 HIV 感染水平与预防母婴传播政策资源关系的分析. 中国性病艾滋病防治, 2008, 14: 108-110.
- [6] 王临虹, 王爱玲, 方利文, 等. 爱滋病母婴传播的流行情况及预防. 中国妇幼保健, 2005, 20: 350-352.
- [7] Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. Lancet, 1997, 349: 1868-1873.
- [8] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med, 2000, 342: 921-929.
- [9] Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, et al. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 42: 584-587.
- [10] HIV treatment as prevention-it works. Lancet, 2011, 377: 1719.
- [11] Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. Lancet, 2012, 375: 2092-2098.
- [12] Bhatia R, Hartman C, Kallen MA, et al. newly diagnosed with HIV infection are at high risk for depression and poor linkage to care: results from the Steps Study. AIDS Behav, 2011, 15: 1161-1170.
- [13] Cavaleri M, Kalogerogiannis K, McKay M, et al. Barriers to HIV care: an exploration of the complexities that influence engagement in and utilization of treatment. Soc Work Health Care, 2010, 49: 934-945.
- [14] Duff P, Kipp W, Wild TC, et al. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. J Int AIDS Soc, 2010, 13: 37.
- [15] Moneyham L, McLeod J, Boehme A, et al. Perceived barriers to HIV care among HIV-infected women in the Deep South. J Assoc Nurses AIDS Care, 2010, 21: 467-477.
- [16] Kempf MC, McLeod J, Boehme AK, et al. A qualitative study of the barriers and facilitators to retention-in-care among HIV-positive women in the rural southeastern United States: implications for targeted interventions. AIDS Patient Care STDS, 2010, 24: 515-520.
- [17] Stevens PE, Keigher SM. Systemic barriers to health care access for U. S. women with HIV: the role of cost and insurance. Int J Health Serv, 2009, 39: 225-243.
- [18] Saint-Jean G, Metsch L, Gomez-Marin O, et al. Use of HIV primary care by HIV-positive Haitian immigrants in Miami, Florida. AIDS Care, 2011, 23: 486-493.
- [19] Sarnquist CC, Soni S, Hwang H, et al. Rural HIV-infected women's access to medical care: ongoing needs in California. AIDS Care, 2011, 23: 792-796.
- [20] Krishnan A, Levine AM. Malignancies in women with HIV infection. Womens Health (Lond Engl), 2008, 4: 357-368.
- [21] Cook JA, Grey DD, Burke-Miller JK, et al. Illicit drug use, depression and their association with highly active antiretroviral therapy in HIV-positive women. Drug Alcohol Depend, 2007, 89: 74-81.
- [22] Turner BJ, Laine C, Cosler L, et al. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. J Gen Intern Med, 2003, 18: 248-257.
- [23] Aweeka FT, Stek A, Best BM, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. HIV Med, 2010, 11: 232-238.
- [24] Umeh OC, Currier JS, Park JG, et al. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. J Clin Pharmacol, 2011, 51: 1665-1673.
- [25] Hermes A, Squires K, Fredrick L, et al. Meta-analysis of the safety, tolerability, and efficacy of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral therapy in HIV-1-infected women. HIV Clin Trials, 2012, 13: 308-323.
- [26] Mrus JM, Tsevat J. Cost-effectiveness of interventions to reduce vertical HIV transmission from pregnant women who have not received prenatal care. Med Decis Making, 2004, 24: 30-39.
- [27] 2012 年联合国规划署全球艾滋病流行报告. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf.
- [28] 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第三版). 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [29] 预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案. http://www.gov.cn/zwgk/2011-02/24/content_1809480.htm
- [30] Sibiude J. "Birth defects and ART in the French perinatal cohort, a prospective exhaustive study among 13, 124 live births from 1994 to 2010" CROI 2013: Paper #81.
- [31] Pasley MV, Martinez M, Hermes A, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir during pregnancy: A systematic review. AIDS Rev, 2013, 15: 38-48.
- [32] Abrams EJ, Weinner J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of prenatal HIV-1 disease progression in children. AIDS, 2003, 17: 867-877.
- [33] Kind C, Rudin C, Siegrist CA, et al. Prevention vertical HIV transmission: Additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS, 1998, 12: 205-210.
- [34] Briand N, Jasseron C, Sibiude J, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209: 335. e1-335, e12.

(收稿日期: 2013-11-12)

(本文编辑: 马超)