

HIV 感染孕妇抗逆转录病毒治疗预防母婴传播的效果和不良影响

姜佩佩 综述 周乙华 胡娅莉 审校
(南京大学医学院附属鼓楼医院,江苏 南京 210008)

【中图分类号】 R512.91 【文献标识码】 A

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 又称艾滋病, 是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染所致。HIV 感染/AIDS 是世界上严重的公共卫生问题, 尤其是在中低收入的国家。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 的数据, 截止到 2013 年末, 全世界有 3500 万人感染 HIV, 其中每年新发感染是 210 万人。迄今, 并无治愈 HIV 感染的方法, 而抗逆转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART) 可以控制病毒的数量, 从而延长寿命, 提高生活质量。

婴儿和儿童 HIV 感染有 90% 是通过母婴传播^[1,2]。若对 HIV 感染孕妇及其婴儿不采取干预措施, HIV 的母婴传播率高达 12.9%~34.8%^[3-5], 因此预防母婴传播显得尤为重要。ART 疗法于 2004 年推荐为 HIV 感染的妊娠妇女的标准治疗方法。2011 年, 联合国艾滋病规划署宣布 2015 年要消除新增的儿童 HIV 感染, 因此, 我们需要掌握 WHO 最新的指南, 规范地利用 ART 来阻止母婴传播, 并且减少 ART 的不良反应, 为实现目标而努力。2012 年, 超过 90 万的妊娠妇女使用抗逆转录病毒药物治疗; 2013 年, 近 70% 的妊娠合并 HIV 感染的妇女接受了 ART 治疗。本文将主要讨论妊娠合并 HIV 感染的妇女接受 ART 后的疗效, 包括对妊娠结局、对母婴健康近、远期的影响。

1 WHO 推荐的 HIV 感染的孕妇及哺乳妇女的诊疗指南

根据 2013 年 WHO 发布的《使用抗逆转录病毒

药物治疗和预防艾滋病病毒感染的综合指南》(以下简称《指南》)^[6], 所有感染 HIV 的孕妇及哺乳妇女, 不论其 CD4 细胞计数高低, 均应接受三联抗病毒药物的治疗, 并至少持续至母婴传播风险期结束, 符合治疗纳入标准的妇女应该继续进行终身抗病毒治疗, 对不符合抗病毒治疗条件的妇女, 可以在母婴传播风险的阶段结束后停止 ART, 其具体方案见表 1。

表 1 预防 HIV 母婴传播的抗病毒治疗方案

感染 HIV 的孕妇及哺乳妇女	HIV 暴露婴儿
对所有孕妇及哺乳妇女进行终身抗病毒治疗, 即 B+ 方案; 无论 WHO 临床分期或 CD4+T 细胞计数高低, 均启动抗病毒治疗, 并在分娩及哺乳期后继续治疗	若母乳喂养, 则每日一次 NVP, 婴儿预防用药共 6 周 若人工喂养, 则每日一次 NVP(或每日两次 AZT), 婴儿预防用药共 4~6 周
仅对达到治疗纳入标准的怀孕及哺乳妇女进行终身抗病毒治疗, 即 B 方案: · 若达到治疗纳入标准 ^a , 则启动抗病毒治疗, 并在分娩及哺乳期后继续治疗 ^b 。 · 若未达到治疗纳入标准 ^a , 则启动抗病毒治疗, 但在分娩及哺乳期后终止治疗 ^{b,c} 。	

^a CD4+T 淋巴细胞计数 ≤ 500/mm³, 或 WHO 临床 3 期或 4 期启动抗病毒治疗, 或者遵循各自国家指南

^b 对于达到临床或实验室治疗失败标准的孕期或哺乳期病人, 应当进行二线治疗评估

^c 对于哺乳妇女, 在哺乳期结束 1 周后终止抗病毒治疗; 对于采用人工喂养者, 在分娩后终止抗病毒治疗

《指南》推荐了一种由 3 种药物组成的一线固定剂量合剂单片。一线抗病毒治疗应当包括两种核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)以及一种非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)。对于怀孕及哺乳妇女(包括孕早期妇女), 建议采用每日一次的替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)/恩曲他滨(FTC)+依非韦伦(EFV)^[6]。该合剂服用方便, 毒性更小, 适用人群广泛。该建议既适用于终生治疗, 也适用于为预

防母婴传播的阶段性抗病毒治疗,具体方案见表2。若进行母乳喂养,则其婴儿应当接受每日一次奈韦拉平(NVP)婴儿预防用药,持续6周。若进行人工喂养,则婴儿应当接受每日一次NVP(或每日两次齐多夫定(AZT))预防用药,持续4至6周。婴儿预防用药应当从出生开始,或是从出生后发现HIV暴露时开始。

表2 成人的一线抗病毒治疗方案总结

成人(包括怀孕及哺乳妇女,以及合并其他感染)一线抗病毒治疗方案	
首选方案	TDF+3TC(或FTC)+EFV
备选方案	AZT+3TC+EFV(或NVP) TDF+3TC(或FTC)+NVP
特殊情况	包含ABC、d4T或增效PI

^a由于d4T具有代谢毒性,应当停止在一线治疗中使用d4T,而且d4T应当仅在无法使用其他抗病毒药物的情况下,在严密监督下使用且尽可能短时间的使用

^b包括因严重毒性、预期的药物间相互作用、药品采购、供应管理等原因,无法得到或不适用于采用首选口服方案的特殊情况

2 ART对预防HIV母婴传播的作用

ART对降低HIV母婴传播已经得到证实,国外研究表明ART可以将母婴传播率降低到低于1%^[7,8]。我国2011年颁布HIV诊疗指南,符合抗反转录病毒治疗标准的孕妇,直接按以下推荐方案尽早治疗,而一旦开始服药,分娩后必须继续服药,其一线方案是:① AZT+3TC+NVP;② AZT+3TC+LVP/r(CD4+细胞>250/mm²),未达到抗反转录病毒治疗标准的阳性孕妇,则从14周开始高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART),其一线方案是AZT+3TC+LVP/r。

2006~2008年在我国23个省市调查了1072例HIV感染孕妇及其18月龄婴幼儿,母婴传播率为2.9%,HIV感染孕产妇抗病毒治疗比例呈逐年递增趋势^[9]。2007~2010年在艾滋病高发地区实行的预防HIV母婴传播项目的数据表明,HIV感染孕产妇抗病毒治疗比例、孕期抗病毒治疗比例和应用三联抗病毒药物方案的比例增高,接受抗体检测的318例儿童中13例抗体检测阳性,艾滋病母婴传播水平为4.1%^[10]。这2.9%~4.1%的母婴传播率与孕期末抗病毒治疗母亲的婴儿的12.9%~

34.8%感染率^[3-5]相比明显下降。

HAART对预防HIV母婴传播具有很大的有效性和可行性。在1861例阳性孕妇中,1353例孕妇(72.7%)采用HAART;在有HIV检测结果的婴儿中阳性率为1.58%(25/1584),而其中采用HAART妇女所生的婴儿阳性率仅为0.8%(9/1168)^[11],这一研究结果与其他研究相符^[12]。HAART不仅能有效阻断HIV母婴传播,有效改善产妇及新生儿结局,而且在观察期内未发现对婴儿生长发育有影响^[13,14]。

我国政府于2003年实施的“四免一关怀”政策到今年已经是第11年了,从上数据来看,就预防母婴传播方面,的确是取得了显著进展,我国孕产妇的AIDS咨询率、HIV抗体检测率呈逐年上升趋势,抗病毒药物应用比例也逐年上升,ART对减少HIV母婴传播的作用也不断被证实^[15,16]。希望我国在今后能更新HIV的诊疗指南并广泛实施,同时开展大样本、多中心研究,为进一步减少HIV母婴传播提供新的经验。

3 感染HIV孕妇接受ART对母婴的不良影响

ART能明确降低HIV的母婴传播,但和其他任何药物一样,孕期服用的安全性仍需重视。ART是否会对母亲健康结局、妊娠结局(如死产、低出生体重及早产)、出生缺陷及婴幼儿的健康造成不利影响,已经引起诸多专家的关注,正在不断累积研究证据。

对于抗病毒治疗与婴儿先天畸形的关系,多个国家对此进行了大量研究。英国学者对接受ART孕妇所生的8242例婴幼儿随访,发现严重和轻微先天畸形率2.8%,在早孕、中孕、晚孕期间接受ART或者不接受治疗,其出生缺陷比例无明显差异,说明孕期接受ART并不增加胎儿畸形的风险,且不同治疗时机与畸形也无明显联系;即使在早孕期间接受不同类型的ART,其畸形率也无明显增加^[17]。美国学者研究了1993~2006年出生的1840例儿童,抗病毒治疗组儿童的精神和运动功能评分与未抗病毒治疗的儿童相似^[18]。意大利的科学家研究了2001~2011年1257例妊娠期间接受ART的孕

妇所产胎儿出生缺陷的情况,表明早孕期间使用抗病毒药物并未增加胎儿先天异常的风险^[19]。

虽然很多大样本的研究证明 ART 与先天畸形并无明显的联系,但抗 HIV 治疗药物具有一定副作用。欧洲多中心研究发现,无论在联合抗病毒治疗中使不使用蛋白酶抑制剂,其都与早产有关;在生命早期,还与儿童贫血有关^[20]。妊娠期间长时间应用 ART,尤其是 HAART,与早产、小于胎龄儿及包括高血压在内的妊娠合并症有关^[21,22]。暴露于 ART 的儿童,其线粒体功能有所改变,包括异常线粒体形态和 DNA 含量、神经元的缺损和死亡^[23]。在我国,目前认为妊娠期应用 ART 预防 HIV 母婴传播的大部分 ART 药物无确切人类致畸证据,新生儿出生缺陷发生率与正常产妇新生儿出生缺陷发生率无明显差别^[24]。

关于齐多夫定的毒性,法国学者对 13 124 例新生儿随访 2 年,发现早孕期间运用齐多夫定与子代先天性心脏病有关,所以目前 WHO 指南不再推荐该药为预防 HIV 母婴传播的一线用药^[25]。美国学者发现早孕期间使用齐多夫定能增加心脏畸形的风险^[26]。胎儿或新生儿期接触齐多夫定可能与线粒体功能异常有关,法国曾报道过 8 个暴露于齐多夫定的未受 HIV 感染的儿童线粒体功能异常,最后有 2 人死亡^[27],但是临床上与此相关的线粒体疾病的病例比较少,在大样本的队列研究中也并没有发现死亡率因此增加,所以仍需要继续监测。

关于依非韦伦的毒性,灵长类动物实验显示,在子宫内暴露于依非韦伦能造成无脑畸形、小眼畸形、腭裂等缺陷^[28]。早孕期间孕妇运用该药能显著增加先天畸形的风险,尤其是心血管系统方面的畸形^[29],它还和新生儿神经系统先天缺陷有关^[25],所以 WHO 指南强调产前暴露于依非韦伦的儿童一定要认真做好临床随访。但 Meta 分析提示在 23 项研究中,有 12 项研究了早孕期间抗病毒治疗中包含与不包含依非韦伦与婴儿先天畸形之间的联系,结果表明是否运用依非韦伦与先天畸形率无关^[30]。母亲早孕期间接受依非韦伦治疗,23 项研究 2026 例活产婴儿中 42 名婴儿有先天畸形,只有 1 例是神经管畸形^[30],研究中的神经管畸形的发生率

(0.05%)非常低,和美国正常一般人群中发生率(0.02%~0.2%)类似。该项研究认为并没有证据表明,早孕期间运用依非韦伦造成中枢神经系统先天性畸形风险增加,因此它可以作为抗逆转录病毒治疗的一线用药,包括妊娠的早孕期间。但是,一般人群中中枢神经系统先天畸形的发生率很低,目前报道的文献较少,所以必须持续前瞻性监测新生儿的出生结果。

替诺福韦对肾脏和骨骼有毒性。在动物实验中,妊娠期间大剂量使用替诺福韦会导致骨质脱钙、影响肾功能以及后代生长。在临床试验中,替诺福韦可引起肾近端小管功能障碍,这可能与急性肾损伤或慢性肾脏疾病有关^[31]。但也有实验表明,婴儿先天畸形率和胎儿死亡率和子宫内替诺福韦暴露没有关联,在随访阶段,并没有发现骨折和肾脏方面大的问题,也没有证据表明子宫内暴露于替诺福韦影响 2 年后婴儿的生长,这些儿童身高、体重随着年龄的增长其变化是与一般正常儿童相似^[32-34]。

孕妇使用奈韦拉平可出现皮疹和肝脏损害^[35-37]。对 14 个国家的 20 项研究(3582 例孕妇)的 Meta 分析显示,3.2%发生严重肝损,3.3%出现严重皮疹,6.1%因严重副反应而需停止使用。这些结果与一般成年人群的结果、同一队列中非妊娠妇女的结果相比,都有显著差异^[38,39]。如果 CD4 细胞计数大于 250/mm² 的孕妇,则严重皮疹、严重肝毒性的倾向会增加^[38,39]。但奈韦拉平对 HIV 感染的孕妇的确切不良影响有待于大样本、前瞻性研究。

4 结 语

HIV 母婴传播是婴幼儿和儿童感染 HIV 的重要原因,ART 治疗能显著降低 HIV 的母婴传播。我国通过对 HIV 感染孕产妇 ART 治疗,HIV 母婴传播率也明显下降。虽然许多研究表明 ART 并不增加胎儿先天畸形的风险,但也有研究提示某些抗逆转录病毒药物能增加某些先天畸形的风险,如先天性心脏畸形、先天性神经管畸形,药物可能会对婴儿肾脏和骨骼有一定的影响,使孕妇出现严重的皮疹和肝功能损害。但这些风险远远小于它们在阻止 HIV 母婴垂直传播方面起到的作用。诚然,更安

全、有效的抗逆转录病毒药物的研发,对进一步降低 HIV 的母婴传播具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 庄柯,桂希恩,骆嘉拉,等. 艾滋病高发农村儿童人类免疫缺陷病毒感染与艾滋病发病的关系[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41: 586-589.
- [2] Reshi P, Lone IM. Human immunodeficiency virus and pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281: 781-792.
- [3] Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial[J]. Lancet, 2003, 362: 859-868.
- [4] Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 217-228.
- [5] 梁科,桂希恩,张元珍,等. 孕前或孕期感染人类免疫缺陷病毒后的母婴传播[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15: 10-15.
- [6] Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. Geneva: World Health Organization. 2013.
- [7] Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators[J]. N Engl J Med, 2000, 343: 982-991.
- [8] Hawkins D, Blott M, Clayden P, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV[J]. HIV Med, 2005, 6: 107-148.
- [9] 王临虹,方利文,王前,等. 我国部分地区预防 HIV 母婴传播不同用药方案效果分析[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44: 1007-1011.
- [10] 乔亚萍,王爱玲,王临虹,等. 艾滋病高发地区预防 HIV 母婴传播项目实施效果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 5: 343-345.
- [11] 周曾全,劳云飞,陈庆玲,等. HAART 预防艾滋病母婴传播的可行性和有效性[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 2: 76-79.
- [12] Zhou ZQ, Meyers K, Li X, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 using highly active antiretroviral therapy in rural Yunnan, China[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 53: 15-22.
- [13] 周敏. 高效抗逆转录病毒治疗妊娠合并 HIV 对婴儿生长发育的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 3: 63-66.
- [14] 何艳,罗艳,丁依玲,等. 高效抗逆转录病毒治疗阻断母婴 HIV 传播及对婴儿生长发育的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(10): 912-915.
- [15] 郝阳,孙新华,夏刚,等. “四免一关怀”政策实施 10 年中国艾滋病防治主要进展[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 4: 228-232.
- [16] 方利文,王临虹,王潇滢,等. 2005-2009 年我国预防 HIV 母婴传播干预服务状况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44: 1003-1006.
- [17] Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, et al. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007[J]. AIDS, 2009, 23: 519-524.
- [18] Williams PL, Marino M, Malee K, et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants[J]. Pediatrics, 2010, 125: 250-260.
- [19] Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001-2011[J]. BJOG, 2013, 120: 1466-1476.
- [20] European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 32: 380-387.
- [21] Newell ML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2013, 8: 504-510.
- [22] Short CE, Taylor GP. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12: 293-306.
- [23] Jao J, Abrams EJ. Metabolic complications of in utero maternal HIV and antiretroviral exposure in HIV-exposed infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33: 734-740.
- [24] 许丽璇,樊尚荣. 抗逆转录病毒治疗预防人类免疫缺陷病毒母婴传播的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15: 455-458.
- [25] Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11)[J]. PLoS Med, 2014, 11: 1001635.
- [26] Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Protocols 219 and

- 219C[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29: 721-727.
- [27] Thorne C, Newell ML. Antenatal and neonatal antiretroviral therapy in HIV-infected women and their infants: a review of safety issues[J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2003, 7: 425-436.
- [28] Nightingale SL. From the Food and Drug Administration[J]. *JAMA*, 1998, 280: 1817.
- [29] Knapp KM, Brogly SB, Muenz DG, et al. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31: 164-170.
- [30] Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS*, 2014, 28: 123-131.
- [31] Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update[J]. *AIDS Res Treat*, 2011, 2011: 354908.
- [32] Vigano A, Mora S, Giacomet V, et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers[J]. *Antivir Ther*, 2011, 16: 1259-1266.
- [33] Siberry GK, Williams PL, Mendez H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants[J]. *AIDS*, 2012, 26: 1151-1159.
- [34] 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: 1001217.
- [35] Aaron E, Kempf MC, Criniti S, et al. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication[J]. *PLoS One*, 2010, 5: 12617.
- [36] Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women[J]. *HIV Med*, 2007, 8: 357-366.
- [37] Jamisse L, Balkus J, Hitti J, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44: 371-376.
- [38] Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, et al. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS*, 2013, 27: 1135-1143.
- [39] Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis[J]. *S Afr Med J*, 2012, 102: 855-859.

(收稿日期:2014-11-25)

编辑:宋文颖

读者 · 作者 · 编者

本刊对照片及图像的要求

照(图)片每 3 张图单独占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过 50 字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用 jpg 格式,分辨率不低于 300 像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪接顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用 AVI 格式,大小在 5M 以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部