

· 临床论著 ·

HIV感染孕妇母婴传播的阻断效果及时机的临床研究

周敏 陈竹 曾义岚 何克静 黄海霞

【摘要】目的 探讨妊娠合并HIV感染孕妇的母婴阻断效果及阻断时机。**方法** 将2010年1月至2013年6月本院收治的126例妊娠合并HIV感染孕妇,按照开始抗反转录病毒治疗的时间,分为孕期治疗组、产前治疗组及未治疗组。并将孕期治疗组分为早中孕治疗组和晚孕治疗组。所有患者均给予三联高效抗反转录病毒药物治疗(HAART),同时采取安全分娩及人工喂养等综合干预措施。观察各组的不良妊娠结局、新生儿不良结局及母婴阻断效果。**结果** 孕期治疗组的不良妊娠结局发生率(3.95%, 3/74)显著低于产前治疗组(20.00%, 8/45)及未治疗组(42.86%, 3/7),差异均具有统计学意义($\chi^2 = 14.448$, $P < 0.05$)。孕期治疗组的新生儿不良结局发生率(9.46%, 7/74)显著低于产前治疗组(22.22%, 10/45)及未治疗组(50%, 3/6),差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.742$, $P < 0.05$)。对82例存活婴儿完成随访,孕期治疗组无1例婴儿感染HIV,产前治疗组的婴儿HIV感染率(9.68%, 3/31)显著低于未治疗组(33.33%, 1/3),差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.235$, $P < 0.05$)。早中孕治疗组的不良妊娠结局发生率、新生儿不良结局发生率及婴儿感染HIV率与晚孕治疗组相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 妊娠合并HIV感染的患者,其妊娠结局及新生儿预后与患者开始HAART的时间密切相关,孕期采用HAART治疗者显著优于产前治疗者和未治疗者,且HAART对胎儿的生长发育未见明显不良影响。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; HIV阳性孕产妇; 母婴传播; 阻断措施

Clinical study of the effects and time of interventions to prevent HIV mother-to-child transmission

Zhou Min, Chen Zhu, Zeng Yilan, He Kejing, Huang Haixia. Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China.

Corresponding author: Chen Zhu, Email: chen-zoey@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects and time of interventions to prevent HIV mother-to-child transmission. **Methods** Total of 126 pregnant women infected with HIV from January 2010 to June 2013 in our hospital were divided into three groups according to the time of antiretroviral therapy, including pregnancy-treated group, prenatal-treated group and un-treated group. Moreover, pregnancy-treated group was divided into early-pregnancy-treated group and late-pregnancy-treated group. All patients were given triple highly active antiretroviral therapy (HAART), safety delivery, artificial feeding and other integrated intervention measures. Adverse pregnancy outcomes, newborn's adverse outcomes and effects of mother-infant block were analyzed, respectively. **Results** The rate of adverse pregnancy outcomes in pregnancy-treated group (3.95%, 3/74) was significantly lower than prenatal-treated group (20.00%, 8/45) and un-treated group (42.86%, 3/7) ($\chi^2 = 14.448$, $P < 0.05$). The rate of newborn's adverse outcomes in pregnancy-treated group (20.00%, 8/45) was also significantly lower than prenatal-treated group (22.22%, 10/45) and un-treated group (50.00%, 3/6) ($\chi^2 = 8.742$, $P < 0.05$). Among 82 cases of survived infants followed-up, no HIV infection in pregnancy-treated group. While, the infection rate of infants in prenatal-treated group (9.68%, 3/31) was evidently lower than un-treated group (33.33%, 1/3) ($\chi^2 = 9.235$, $P < 0.05$). Furthermore, there was no significant differences in the rate of adverse pregnancy outcomes, newborn's adverse outcomes and mother-to-child transmission in early-pregnancy-treated group and late-pregnancy-treated group. **Conclusions**

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.012

基金项目: 四川省卫计委课题 (No. 100009)

作者单位: 610066 成都市, 成都市公共卫生临床医疗中心

通讯作者: 陈竹, Email: chen-zoey@163.com

Pregnancy outcomes and newborn's prognosis in HIV-infected mother treated during pregnancy were better than those prenatal-treated or un-treated, which are closely related to the time of starting HAART. HAART seems to have not obvious side effects on newborn's growth and development.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; HIV positive pregnant mothers; Mother-to-child transmission; Interventions

我国感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的人数以每年40%的速度增长,孕妇感染HIV的人数亦逐年增多,母婴传播日渐引起人们的重视。高效抗反转录病毒药物治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)是目前公认的对艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者或HIV感染者最有效的治疗手段,能够最大限度地抑制HIV复制,从而阻断母婴传播的机会^[1]。我国推荐HIV感染孕妇采用HARRT治疗,并建议治疗时机选择在妊娠14周以后^[2]。本研究通过对不同孕期行HAART治疗的HIV感染孕妇的妊娠结局、新生儿预后及母婴阻断效果等方面进行比较,观察艾滋病母婴传播干预措施的效果,探讨母婴阻断的最佳时机。

资料与方法

一、研究对象

本研究经本院医学伦理学委员会批准同意,选取2010年1月至2013年6月本院收治的126例选择生育的妊娠合并HIV感染的孕妇纳入研究,年龄22~35岁,其中22~30岁的孕妇81例,占64.3%;初产妇103例,经产妇23例;平均孕产次3.2次;HIV感染无症状期105例,AIDS无症状期21例;合并乙

型肝炎6例,合并丙型肝炎3例,合并乙型肝炎及丙型肝炎1例,合并隐形梅毒6例,合并乙型肝炎及隐形梅毒2例,合并丙型肝炎及隐形梅毒1例,合并尖锐湿疣1例。按照患者开始HAART的时间,分为3组:孕期治疗组74例(孕期开始抗反转录病毒治疗,且服药时间>1个月)、产前治疗组45例(临产前开始抗病毒治疗)及未治疗组7例(产前未行抗病毒治疗)。并将孕期治疗组分为早中孕治疗组56例(抗病毒治疗时的孕期<28周)和晚孕组18例(抗病毒治疗时的孕期≥28周,且服药时间>1个月)。各组患者均给予HAART,同时采取安全分娩及人工喂养等综合干预措施。

二、诊断标准

1. HIV感染孕妇的诊断标准:抗-HIV-1阳性均经四川省或成都市疾病预防控制中心蛋白印证试验确证,诊断均符合《艾滋病诊疗指南(2011版)》的诊断标准^[3]。

2. HIV感染儿童的诊断标准:HIV感染孕产妇所产的婴儿未满18个月时,在不同时间的两次HIV核酸检测均为阳性,判定为HIV感染^[4];婴儿满18个月时,抗-HIV-1确认试验阳性者,诊断艾滋病感染^[3]。

三、艾滋病的母婴传播干预措施

1. HAART^[3]:在充分知情同意的基础上,对

表1 各组患者的不良妊娠结局比较[例(%)]

组别	例数	早产	死胎	死产	新生儿先天畸形	合计
孕期治疗组	74	3 (4.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.95)
产前治疗组	45	8 (17.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.22)	9 (20.00)
未治疗组	7	2 (28.57)	1 (14.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (42.86)
χ^2		8.299	17.000	0.000	1.800	14.448
P		0.016	0.000	1.000	0.407	0.001

表2 不同孕期治疗时间的不良妊娠结局比较[例(%)]

组别	例数	早产	死胎	死产	新生儿先天畸形	合计
早中孕治疗组	56	2 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.57)
晚孕治疗组	18	1 (5.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.56)
χ^2		0.136	0.000	0.000	0.000	0.136
P		0.712	1.000	1.000	1.000	0.712

表3 各组的新生儿不良结局的比较[例(%)]

组别	例数	足月小样儿	窒息新生儿	死亡新生儿	合计
孕期治疗组	74	3 (4.05)	4 (5.41)	0 (0.00)	7 (9.46)
产前治疗组	45	4 (8.89)	5 (11.11)	1 (2.22)	10 (22.22)
未治疗组	6	1 (16.67)	1 (16.67)	1 (16.67)	3 (50.00)
χ^2		2.183	1.866	9.885	8.742
P		0.336	0.393	0.007	0.013

符合抗反转录病毒治疗标准的孕妇, $CD4^+$ T细胞 $> 250/mm^3$ 者, 予齐多夫定 (zidovudine, AZT) + 拉米夫定 (lamivudine, 3TC) + 洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir/ritonavir, LPV/r), $CD4^+$ T细胞 $< 250/mm^3$ 者, 予AZT + 3TC + 奈韦拉平 (nevirapine, NVP) 治疗; 未达到抗反转录病毒治疗标准的孕妇, 孕14周开始予AZT + 3TC + LPV/r; 临产才发现感染HIV的孕妇, 于产前给予AZT + 3TC + NVP。所有孕妇所产新生儿出生后即予NVP或AZT 4~6周。

2. 安全分娩: 避免产科损伤性操作, 如会阴侧切术、人工破膜、产钳、吸引器助产、宫内胎头头皮电极监测等, 或实施选择性剖宫产分娩。对于产前HIV RNA阳性的孕妇, 或者HIV RNA情况不详、孕期未行HAART或者行HAART不足1个月的临产孕妇, 采取剖宫产术。

3. 人工喂养: 本研究所有孕产妇对其所产新生儿均要求人工喂养。

四、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。本文数据均为计数资料, 采用例数和率表示, 统计分析采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、不良妊娠结局比较

早产、死胎、死产及新生儿先天畸形等不良妊娠结局的发生率在孕期治疗组、产前治疗组及未治疗组分别为3.95% (3/74)、20.00% (8/45) 和42.86% (3/7), 孕期治疗组的不良妊娠结局发生率显著低于产前治疗组及未治疗组, 其差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.448$, $P < 0.05$)。早孕治疗组与晚孕治疗组的不良妊娠结局发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.136$, $P > 0.05$), 见表1~2。

二、新生儿的不良结局比较

除去未治疗组发生死胎1例, 足月小样儿、新生儿窒息及死亡等活产新生儿不良结局的发生率在孕期治疗组、产前治疗组及未治疗组分别为9.46% (7/74)、22.22% (10/45) 和50.00% (3/6), 孕期治疗组的新生儿不良结局发生率显著低于产前治疗组及未治疗组, 其差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.742$, $P < 0.05$)。早孕治疗组与晚孕治疗组的新生儿不良结局的发生率比较无统计学差异 ($\chi^2 = 0.075$, $P > 0.05$), 见表3~4。

三、分娩方式的比较

剖宫产率在孕期治疗组、产前治疗组及未治

表4 不同孕期治疗时间的新生儿不良结局的比较 [例 (%)]

组别	例数	足月小样儿	窒息新生儿	死亡婴儿	合计
早中孕治疗组	56	2 (3.57)	3 (5.36)	0 (0.00)	5 (8.93)
晚孕治疗组	18	1 (5.56)	1 (5.56)	0 (0.00)	2 (11.11)
χ^2		0.136	0.001	0.000	0.075
P		0.712	0.974	1.000	0.785

表5 各组的分娩方式比较 [例 (%)]

组别	例数	剖宫产	阴道分娩
孕期治疗组	74	50 (67.57)	24 (32.43)
产前治疗组	45	44 (97.78)	1 (2.20)
未治疗组	7	3 (42.86)	4 (57.14)
χ^2		19.132	19.132
P		0.000	0.000

表6 不同孕期治疗时间对分娩方式的影响 [例 (%)]

组别	例数	剖宫产	阴道分娩
早中孕治疗组	56	37 (66.07)	19 (33.93)
晚孕治疗组	18	13 (72.22)	5 (27.78)
χ^2		0.232	0.232
P		0.630	0.630

表7 存活婴儿的 HIV 感染情况比较 [例 (%)]

组别	例数	未满 18 个月的婴儿 HIV 核酸检测两次均阳性	已满18月的婴儿抗-HIV阳性	存活婴儿的HIV感染率
孕期治疗组	48	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
产前治疗组	31	1 (3.23)	2 (6.45)	3 (9.68)
未治疗组	3	0 (0.00)	1 (33.33)	1 (33.33)
χ^2		9.123	9.882	9.123
P		0.010	0.007	0.010

疗组分别为67.57% (50/74), 97.8% (44/45) 和 42.86% (3/7), 产前治疗组的剖宫产率最高 ($\chi^2 = 19.132$, $P < 0.05$), 考虑原因可能与样本量较少有关。早孕治疗组与晚孕治疗组的剖宫产率比较无统计学差异 ($\chi^2 = 0.630$, $P > 0.05$), 见表5~6。

四、存活婴儿的HIV感染情况比较

本研究中, 除去1例死胎和2例新生儿死亡, 存活婴儿123例, 对其进行管理、治疗和随访, 共完成82例存活婴儿的随访。存活婴儿的HIV感染率在孕期治疗组、产前治疗组及未治疗组分别为0%、9.68% (3/31) 和33.33% (1/3), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.123$, $P < 0.05$), 孕期治疗组无1例婴儿感染HIV, 且产前治疗组的婴儿HIV感染率显著低于未治疗组 ($\chi^2 = 9.235$, $P < 0.05$), 见表7。

讨 论

HIV感染的广泛流行及快速增长是全球的公共卫生问题之一。HIV感染的孕妇不仅发生自然流产、早产、胎儿宫内生长受限及围产儿死亡率等增加^[5-6], 还可通过母婴传播而导致新生儿感染HIV, 严重影响新生儿质量, 因此, 建立有效的母婴阻断措施, 是当前产科面临的重要课题^[7]。HIV母婴传播可发生在宫内、分娩过程中和产后母乳喂养等多个环节。研究表明, 如果没有任何干预措施, 发展中国家的HIV母婴传播几率是25%~35%^[8]; 而孕产期应用HAART干预, 可使HIV母婴传播的发生率降低约68%; 如果再结合安全分娩、人工喂养等综合措施, 可使HIV母婴传播的几率下降到4%~6%, 甚至低于2%^[9]。因此, 规范的HAART治疗对预防艾滋病母婴传播起到了关键的作用。

本研究显示, 孕期选择HAART的HIV感染孕妇发生不良妊娠结局及新生儿不良结局的几率明显低于产前治疗者 ($P < 0.05$), 而产前治疗者发生不良妊娠结局及新生儿不良结局的几率显著低于未治疗者 ($P < 0.05$), 提示HAART可有效改善HIV感染孕妇的妊娠结局及新生儿预后^[10]。早中孕治疗者与晚孕治疗者比较, 不良妊娠结局及新生儿不良结局的发生率差异并无统计学意义, 说明长期HAART治疗对胎儿宫内发育及新生儿结局无明显不良影响。因此, 在临床工作中, 即使在妊娠晚期甚至临产前发现HIV感染, 也应及时采取挽救措施, 通过HAART及规范的产科干预, 尽可能地改善妊娠结局, 改善新生儿预后。

目前认为, 择期剖宫产可降低母婴传播机会,

在有条件地区可选择择期剖宫产以终止妊娠; 但不主张在条件有限地区将抗-HIV阳性作为剖宫产的指征。对临产后、胎膜早破后, 或病毒载量 $< 1\ 000$ 拷贝/ml的HIV感染孕妇, 剖宫产对HIV母婴阻断无显著作用^[11]。本研究中, 孕期及产前采取HAART治疗的孕妇, 剖宫产率分别为67.58%和97.80%, 差异具有统计学意义, 考虑原因可能是孕期采取HAART治疗后, 孕妇的HIV病毒载量显著下降, 从而降低了剖宫产率。未行HAART治疗的孕妇的剖宫产率为42.86%, 低于其他两组, 考虑原因可能是由于此类患者入院时多已进入产程中后期, 短时间即分娩, 故剖宫产率低。

感染HIV的孕妇生产后, 医师都应应对产妇及其婴儿进行治疗及追踪随访, 以确保产妇继续HAART治疗, 判断婴儿的HIV感染率, 评估母婴阻断的效果。若婴儿出生时检测抗-HIV阳性, 并不能证明婴儿感染了HIV, 高滴度的抗-HIV-IgG可通过胎盘传给婴儿, 这种胎传抗体需要18个月才能完全消失, 目前可通过PCR检测HIV核酸, 两次HIV核酸阳性可判定婴儿感染HIV^[14]。本研究发现, 通过孕期、产时及产后的综合干预方案, 可将母婴传播的几率从33.33%降至0%。换言之, 应重视HIV感染孕妇的早期筛查和早期诊断, 尽早对孕妇开展HAART治疗可显著降低HIV母婴传播率。但在本研究中, 孕早中期治疗与孕晚期治疗的母婴传播率差异无统计学意义, 考虑与样本量较少有关, 尚需扩大样本量进一步研究。既往研究提示, HAART对预防母婴传播所产生的作用是持续的^[12]。因此, 孕期尽早开始HAART治疗, 不仅可以降低宫内传播的危险, 还能减少因产时分娩及产后哺乳的传播几率, 尤其适用于高病毒载量的孕妇。

综上所述, 孕前及孕期HIV筛查对于改善妊娠结局和降低婴儿HIV感染率有至关重要的作用, 早期发现妊娠合并HIV感染并进行规范的HAART治疗, 结合产科干预、人工喂养及产后新生儿预防性服药等综合措施, 不仅可显著降低流产、早产、死胎、死产和胎儿畸形等不良妊娠结局的发生率, 改善新生儿预后, 还可以减少HIV母婴传播的风险, 提高出生人口质量。

参 考 文 献

- 1 Morgan MC, Masaba RO, Nyikuri M, et al. Factors affecting breastfeeding cessation after discontinuation of antiretroviral therapy to prevent mother-to-child transmission of HIV[J]. *AIDW Care*, 2010, 22(7): 866-873.
- 2 张福杰, 王健, 王福生主编. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 81.

- 3 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(6): 321-330.
- 4 中国疾病预防控制中心. 全国艾滋病检测技术规范(2009年修订版)[EB/OL]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/azb/jszl_2219/201003/t20100322_24507.htm.
- 5 Aqmon-Levin N, Eibirt D, Asher I, et al. Prevention of human immunodeficiency virus mother-to-child transmission in Israel[J]. Int J STD AIDS, 2009, 20(7): 473-476.
- 6 庞俊, 黄绍标, 韦淑珍. 艾滋病患者与艾滋病病毒感染者孕期抗病毒治疗对新生儿结局的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(2): 100-101.
- 7 张兴权. 抗人类免疫缺陷病毒1型化学治疗方案的新进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(2): 81-87.
- 8 王临虹, 王爱玲, 方利文, 等. 艾滋病母婴传播的流行情况及预防[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(3): 350-352.
- 9 Miotti PG, Taha TE, Kum Wenda NT, et al. HIV transmission from breastfeeding: a study in Melawi[J]. JAMA, 1999, 282(8): 744-749.
- 10 胡海梅, 郭光萍, 陶莹, 等. 两种高效抗反转录病毒方案预防艾滋病母婴传播的效果[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(17): 2627-2630.
- 11 王临虹主编. 预防艾滋病母婴传播技术指导手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 31.
- 12 British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV, 2005[EB/OL]. <http://www.bhiva.org>.

(收稿日期: 2014-10-29)

(本文编辑: 孙荣华)

周敏, 陈竹, 曾义岚, 等. HIV感染孕妇母婴传播的阻断效果及时机的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 485-489.

