

两种三联高效抗逆转录病毒治疗方案在妊娠合并人类免疫缺陷病毒感染治疗中的应用价值

吴彩花¹ 姜树勤¹ 张丽¹ 姜树萍² 肖献花³

【摘要】目的 比较含齐多夫定(AZT)和不含AZT的两种三联高效抗逆转录病毒治疗(HAART)方案在妊娠合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染治疗中的应用价值。**方法** 选择邯郸市传染病医院2014年1月至2018年12月收治的40例妊娠合并HIV感染孕妇为研究对象,使用简单随机数字表法将其分成观察组(20例)和对照组(20例)。其中观察组患者采用含AZT的三联HAART方案治疗,即AZT + 3TC(拉米夫定) + LPV/r(洛匹那韦利托那韦)/EFV(依非韦伦)/NVP(奈韦拉平),对照组患者采取不含AZT的三联HAART方案治疗,即TDF(替诺福韦酯) + 3TC + LPV/r/EFV/NVP。入组对象均于妊娠14周时开始用药,服药至产后第6周末。分别于用药前和产前1周时检测两组孕妇血浆HIV-1型核糖核酸(HIV-1 RNA)载量和外周血T淋巴细胞计数。采用Yates校正卡方检验比较两组孕妇妊娠期肝胆淤积症(ICP)、羊水污染、产后出血、产褥感染及新生儿低出生体重(LBW)发生率;采用Pearson卡方检验分别比较两组孕妇剖宫产率,孕妇及两组新生儿不同程度贫血的发生率;采用 t 检验比较两组新生儿出生体重和1 min Apgar评分等;采用Fisher确切概率法分析新生儿窒息率以及随访6个月后两组新生儿HIV感染率。**结果** 观察组与对照组孕妇产前1周时血浆HIV-1 RNA载量均较本组用药前显著降低(观察组: $t = 29.358$ 、 $P < 0.001$, 对照组: $t = 24.858$ 、 $P < 0.001$),且以产前1周观察组孕妇HIV-1 RNA载量显著低于对照组,差异有统计学意义($t = 7.203$ 、 $P < 0.001$)。观察组与对照组孕妇产前1周时外周血CD4⁺T淋巴细胞计数和CD4⁺/CD8⁺T均较本组用药前显著上升(P 均 < 0.05),而CD8⁺T淋巴细胞计数均较用药前显著降低(观察组: $t = 3.754$ 、 $P = 0.001$, 对照组: $t = 2.235$ 、 $P = 0.031$);且产前1周时观察组孕妇外周血CD4⁺T淋巴细胞计数和CD4⁺/CD8⁺T均显著高于对照组(CD4⁺T: $t = 2.199$ 、 $P = 0.034$; CD4⁺/CD8⁺T: $t = 2.168$ 、 $P = 0.037$),CD8⁺T淋巴细胞计数则显著低于对照组($t = 2.046$ 、 $P = 0.048$),差异均有统计学意义。观察组与对照组孕妇ICP、羊水污染、产后出血、产褥感染和剖宫产发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。观察组与对照组新生儿出生体重、LBW发生率、1 min Apgar评分和窒息率差异亦均无统计学意义(P 均 > 0.05)。观察组新生儿贫血率为60.00%(12/20),显著高于对照组新生儿[25.00%(5/20)],差异有统计学意义($\chi^2 = 5.013$ 、 $P = 0.025$)。观察组新生儿随访期间未发生HIV母婴传播,对照组中1例新生儿在出生后第5周时HIV核酸检测阳性,母婴传播率为5.00%,观察组与对照组差异无统计学意义($P = 1.000$)。**结论** 与不含AZT的三联HAART方案(TDF + 3TC + LPV/r/EFV/NVP)相比,妊娠合并HIV感染孕妇应用含AZT的三联HAART方案(AZT + 3TC + LPV/r/EFV/NVP)治疗能更有效地促进孕妇机体免疫功能的恢复,降低HIV RNA载量水平,但含AZT的三联HAART方案治疗的新生儿贫血率较高。

【关键词】 三联高效抗逆转录病毒治疗; 齐多夫定; 妊娠; 人类免疫缺陷病毒; 免疫重建; 妊娠结局

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.02.004

基金项目: 2018年度河北省医学科学研究重点课题(No. 20181699)

作者单位: 056002 邯郸市, 河北省邯郸市传染病医院感染产科¹; 056002 邯郸市, 河北省邯郸市第四医院妇科²; 056002 邯郸市, 河北省邯郸市第二医院妇科³

通信作者: 吴彩花, Email: wch001@163.com

Application value of two triple highly active antiretroviral therapy in treatment of pregnant women complicated with human immunodeficiency virus infection Wu Caihua¹, Jiang Shuqin¹, Zhang Li¹, Jiang Shuping², Xiao Xianhua³.

¹Department of Obstetrics of Infection, Infectious Diseases Hospital, Handan 056002, China; ²Department of Gynecology, the Fourth Hospital, Handan 056002, China; ³Department of Gynecology, Second Hospital, Handan 056002, China

Corresponding author: Wu Caihua, Email: wch001@163.com

【Abstract】 Objective To compare the application value of two kinds of triple highly active antiretroviral therapy (HAART) with and without zidovudine (AZT) in the treatment of pregnant women complicated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Methods** Total of 40 pregnant women with HIV infection who were admitted to Handan Infectious Diseases Hospital from January 2014 to December 2018 were selected, and were divided into two groups randomly by random number table method: observation group (20 cases) and control group (20 cases). The cases in observation group were treated with triple HAART containing AZT, which contained AZT + 3TC (lamivudine) + LPV/R (lopinavir ritonavir)/EFV (efavirenz)/NVP (nevirapine). The cases in control group were treated with triple HAART without AZT, which contained TDF (tenofovir disoproxil) + 3TC + LPV/R/EFV/NVP. All the patients began to take the medicine at the 14th week of pregnancy, and took medicine till the 6th week of postpartum. The load of plasma HIV-1 ribonucleic acid (HIV-1 RNA) and peripheral blood T-lymphocyte counts were tested before medication and one week before delivery separately. The incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), amniotic fluid contamination, postpartum hemorrhage, puerperal infection of pregnant women and low birth weight (LBW) between the two groups were analyzed by Yates calibration square test. The cesarean section rates and incidence of different degrees anaemia of pregnant women and newborns of the two groups were compared by Pearson chi-square test, respectively. The birth weight and 1 min Apgar score etc. of the two groups of newborns were analyzed by *t* test. The incidence of neonatal asphyxia and HIV infection in the two groups of newborns after 6 months of follow-up were analyzed by Fisher exact probability method. **Results** The levels of plasma HIV-1 RNA load of cases in observation group and control group at the first week before delivery were significantly lower than those before treatment (observation group: $t = 29.358$, $P < 0.001$, control group: $t = 24.858$, $P < 0.001$), and HIV-1 RNA load of pregnant women in observation group one week before delivery was significantly lower than that of the control group, with significant difference ($t = 7.203$, $P < 0.001$). The peripheral blood CD4⁺ T lymphocyte counts and CD4⁺/CD8⁺ T of pregnant women one week before delivery in the two groups were significantly higher than those before treatment (all $P < 0.05$), while CD8⁺ T lymphocyte counts were significantly lower than those before treatment (observation group: $t = 3.754$, $P = 0.001$, control group: $t = 2.235$, $P = 0.031$). The peripheral blood CD4⁺ T lymphocyte count and CD4⁺/CD8⁺ T of pregnant women one week before delivery in observation group were significantly higher than those of the control group (CD4⁺ T: $t = 2.199$, $P = 0.034$; CD4⁺/CD8⁺ T: $t = 2.168$, $P = 0.037$), while the CD8⁺ T lymphocyte count was significantly lower than that of the control group ($t = 2.046$, $P = 0.048$), with significant differences. There was no significant difference in incidence of ICP, amniotic fluid pollution, postpartum hemorrhage, puerperal infection and cesarean section between the two groups (all $P > 0.05$). There were also no significant differences in newborns birth weight, LBW incidence, 1 min Apgar score and asphyxia rate between newborns of the two groups (all $P > 0.05$). The neonatal anaemia rate in the observation group was 60.00% (12/20), which was significantly higher than that in the control group [25.00% (5/20)], and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.013$, $P = 0.025$). During the follow-up period of newborns, there was no mother-to-child transmission of HIV in observation group, while in control group, there was one newborn with positive HIV nucleic acid test at the 5th week after birth. The mother-to-child transmission rate was 5.00%, without significant difference between the two groups ($P = 1.000$). **Conclusions** Compared with the triple HAART without AZT (TDF + 3TC + LPV/R/EFV/NVP), the triple HAART with AZT (AZT + 3TC + LPV/R/EFV/NVP) could effectively promote the recovery of immune function of pregnant women and reduce the level of HIV viral load, but the triple HAART with AZT had a higher rate of neonatal anemia.

【Key words】 Triple highly active antiretroviral therapy; Zidovudine; Pregnancy; Human immunodeficiency virus; Immune reconstitution; Pregnancy outcome

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染主要损害CD4⁺T淋巴细胞,若未得到有效治疗,CD4⁺T淋巴细胞被大量破坏后可发展成获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)。流行病学调查显示^[1-4],近年来新发HIV感染者中女性患者逐渐增加,由此导致的母婴传播也随之增加。我国2017年新发15岁以下HIV感染者638例,AIDS患者161例,新发HIV感染者/AIDS患者中母婴传播592例,母婴传播是儿童感染HIV的最主要途径^[5]。感染HIV的孕妇不仅自身健康受到严重影响,还可增加胎儿或新生儿感染HIV的风险,影响胎儿或新生儿预后^[6-7]。治疗HIV/AIDS的主要方法是抗病毒,应用高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)预防HIV传播是近20年来AIDS防治最具革命性的进展。但对于妊娠合并HIV感染孕妇而言,在选择抗病毒治疗方案时需要兼顾抗病毒效果和安全性^[8]。我国2011年以来关于预防AIDS母婴传播方案中指出,对于HIV阳性孕妇推荐使用以齐多夫定(Zidovudine, AZT)为基础的三联HAART方案阻断HIV母婴传播^[9]。但也有不少研究认为,对HIV阳性孕妇须放弃采用以AZT为基础的三联HAART方案,从而避免AZT造成的血液毒性,但我国近年来HIV诊疗指南并未明确提出避免使用AZT,故是否选择以AZT为基础的三联HAART方案目前仍存在争议^[10-11]。为此本研究对邯郸市传染病医院近年来收治的妊娠合并HIV感染孕妇的临床资料进行分析,比较含AZT的三联HAART方案与不含AZT的三联HAART方案在阻断HIV母婴传播上的效果与安全性,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选择邯郸市传染病医院2014年1月至2018年12月收治的40例妊娠合并HIV感染者为研究对象,本研究经本院医学伦理委员会审批(批号:202010)。使用简单随机数字表法将入组40例孕妇随机分成观察组和对照组,每组各20例。

纳入标准:①孕14周前检出抗-HIV阳性;②于妊娠14周开始接受三联HAART方案治疗,且依从性好;③孕前无抗病毒治疗史;④自愿签订知情同意书;⑤单胎妊娠;⑥无地中海贫血或其他免疫系统疾病。

排除标准:①合并严重心、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍;②伴有精神疾病,智力异常,无法正常沟通;③患有糖尿病等妊娠并发症;④既往有药物或酒精依赖史。

二、研究方法

1. 观察组:采取含AZT的三联HAART方案治疗,具体为口服齐多夫定胶囊(AZT, 山东新时代药业,规格0.1 g/粒,产品批号131005、150401、160907、180115) 0.3 g/次,2次/d + 拉米夫定片(3TC, 山东罗欣药业,规格0.3 g/片,产品批号131102、150308、160905、180209) 0.3 g/次,1次/d + 洛匹那韦利托那韦片(LPV/r, 德国AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,规格每片含洛匹那韦200 mg + 利托那韦50 mg,产品批号131007、150406、161009、180205) 2片/次,2次/d;依非韦伦片(EFV, 浙江华海药业,规格600 mg/片,产品批号130908、150302、160906、180104) 600 mg/次,1次/d;奈韦拉平片(NVP, 山东新华制药,规格0.2 g/片,产品批号131104、150503、161109、180305) 0.2 g/次,2次/d。对照组:给予不含AZT的三联HAART方案治疗,具体是富马酸替诺福韦二吡呋酯片[TDF, 南非Aspen Port Elizabeth (Pty) Ltd,规格300 mg/片,产品批号131005、150402、161007、180209]300 mg/次,1次/d + 拉米夫定片(3TC) + LPV/r/EFV/NVP。入组孕妇均于妊娠14周开始用药,连服至产后第6周末。新生儿采取人工喂养,并于出生后6~12 h开始应用AZT治疗,0.4mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2次服用,连用至出生后4~6周。

2. 观察指标:①T淋巴细胞计数:使用美国BD公司产的BD FACSCalibur型流式细胞仪测定孕妇用药前和产前1周时外周血CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞计数,并计算CD4⁺/CD8⁺T。②HIV 1型-核糖核酸(HIV-1 RNA)载量水平测定:采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测孕妇用药前和产前1周时血浆中HIV-1 RNA载量水平,采用HIV-1 Monitor 1.5 (Roche)试剂盒,仪器为COBAS Amplisensor-PCR仪。③妊娠并发症及分娩情况:统计两组孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis during pregnancy, ICP)、羊水污染、产后出血、产褥感染和剖宫产的发生率。④新生儿指标:分析两组新生儿体重和窒息发生率。其中新生儿低出生体重(low birth weight, LBW)标准:出生体重< 2 500 g。新生儿窒息标

准：出生后1 min内Apgar评分 ≤ 7 分。⑤贫血：统计两组孕妇和新生儿的贫血严重程度和发生率，新生儿贫血检查采用脐带血。妊娠期贫血标准：轻度贫血为血红蛋白（hemoglobin, Hb）：100~109 g/L；中度贫血为Hb：70~99 g/L；重度贫血为Hb：40~69 g/L；极重度 < 40 g/L。新生儿贫血标准：轻度贫血为Hb：120~144 g/L；中度贫血为Hb：90~120 g/L；重度贫血为Hb：60~89 g/L。⑥对两组新生儿进行至少为期6个月的追踪随访，汇总随访6个月内两组HIV母婴传播发生率。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析，患者年龄、HIV-1 RNA载量、T淋巴细胞计数等为计量资料且呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用成组设计 t 检验，用药前后比较采用配对设计 t 检验；ICP、羊水污染、产后出血、产褥感染、剖宫产、LBW、新生儿窒息、孕妇贫血、新生儿贫血、母婴传播为计数资料，以例（%）表示。其中新生儿窒息和HIV母婴传播发生率采用Fisher精确概率检验，孕妇和新生儿贫血发生率、剖宫产率采用Pearson卡方检验，其余计数资料比较均采用Yates校正卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、观察组与对照组HIV感染孕妇的一般资料

两组HIV感染孕妇的平均年龄、生产史、HIV感染途径、其他病毒合并感染等一般资料差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。见表1。

二、观察组与对照组孕妇用药前和产前1周时HIV-1 RNA载量及T淋巴细胞计数

观察组与对照组孕妇用药前HIV-1 RNA载量[观察组（ 3.90 ± 0.57 ） \log_{10} 拷贝/ml、对照组（ 3.84 ± 0.62 ） \log_{10} 拷贝/ml]差异无统计学意义（ $t = 0.319$ 、 $P = 0.752$ ）。观察组与对照组孕妇产前1周时血浆

HIV-1 RNA载量[观察组（ 0.13 ± 0.07 ） \log_{10} 拷贝/ml、对照组（ 0.34 ± 0.11 ） \log_{10} 拷贝/ml]均较本组用药前显著降低（观察组： $t = 29.358$ 、 $P < 0.001$ ，对照组： $t = 24.858$ 、 $P < 0.001$ ），且产前1周观察组孕妇HIV-1 RNA载量显著低于对照组，差异有统计学意义（ $t = 7.203$ 、 $P < 0.001$ ）。

观察组与对照组孕妇用药前 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T淋巴细胞计数以及 $CD4^+/CD8^+$ T差异无统计学意义（ $CD4^+$ T： $t = 0.319$ 、 $P > 0.05$ ， $CD8^+$ T： $t = 0.285$ 、 $P > 0.05$ ， $CD4^+/CD8^+$ T： $t = 0.234$ 、 $P > 0.05$ ）。观察组与对照组孕妇产前1周时外周血 $CD4^+$ T淋巴细胞计数和 $CD4^+/CD8^+$ T均较本组用药前显著上升（ P 均 < 0.005 ），而 $CD8^+$ T淋巴细胞计数均较用药前显著降低（观察组： $t = 3.754$ 、 $P = 0.001$ ，对照组： $t = 2.235$ 、 $P = 0.031$ ）；且产前1周时观察组孕妇外周血 $CD4^+$ T淋巴细胞计数和 $CD4^+/CD8^+$ T均显著高于对照组（ $CD4^+$ T： $t = 2.199$ 、 $P = 0.034$ ； $CD4^+/CD8^+$ T： $t = 2.168$ 、 $P = 0.037$ ）， $CD8^+$ T淋巴细胞计数则显著低于对照组（ $t = 2.046$ 、 $P = 0.048$ ），差异均有统计学意义。见表2。

三、观察组和对照组孕妇的母婴结局

观察组与对照组孕妇ICP、羊水污染、产后出血、产褥感染和剖宫产发生率差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。观察组与对照组新生儿出生体重、LBW发生率、1 min Apgar评分和窒息率差异亦均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。见表3。

四、观察组和对照组孕妇和新生儿贫血程度和发生率

观察组与对照组孕妇贫血发生率差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.404$ 、 $P = 0.525$ ），两组孕妇贫血程度（轻、中、重度）分布差异无统计学意义（ $U_c = 0.924$ 、 $P = 0.356$ ）。观察组新生儿贫血发生率为60.00%（12/20），显著高于对照组新生儿的25.00%（5/20），差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.013$ 、 $P = 0.025$ ）；观察组和对照组新生儿贫血程度

表1 观察组和对照组 HIV 感染孕妇的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	生产史 [例 (%)]		HIV感染途径 [例 (%)]		合并感染 [例 (%)]			
			初产	经产	性传播	静脉吸毒	HBV	HCV	梅毒螺旋体	发生率
观察组	20	29.2 ± 4.5	16 (80.00)	4 (20.00)	18 (90.00)	2 (10.00)	3 (15.00)	1 (5.00)	1 (5.00)	5 (25.00)
对照组	20	30.5 ± 4.3	18 (90.00)	2 (10.00)	20 (100.00)	0 (0.00)	4 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (20.00)
统计量		$t = 0.934$	$\chi^2 = 0.196^a$		$\chi^2 = 0.526^a$		—		$\chi^2 = 0.000^a$	
P值		0.356	0.658		0.468		—		1.000	

注：^a：Yates 校正卡方检验；“—”：未行统计学分析

(轻、中、重度)分布差异有统计学意义 ($U_c = 2.443$ 、 $P = 0.015$)。见表4。

五、两组孕妇HIV母婴传播发生率

两组新生儿出生后均进行至少6个月的追踪随访。其中观察组新生儿随访期间未出现HIV母婴传

播, 母婴传播率为0% (0/20), 对照组中1例新生儿出生后第5周时HIV核酸检测阳性, 母婴传播率为5.0% (1/20)。采用Fisher确切概率法分析观察组和对照组HIV母婴传播率, 差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。见表5。

表2 观察组和对照组孕妇用药前和产前1周时 HIV-1 RNA 载量及 T 淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HIV-1 RNA (\log_{10} 拷贝/ml)	CD4 ⁺ T (/ml)	CD8 ⁺ T (/ml)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T
观察组				
用药前	3.90 ± 0.57	415.67 ± 86.23	1 305.45 ± 337.42	0.32 ± 0.13
产前1周	0.13 ± 0.07	557.84 ± 121.34	986.23 ± 175.45	0.57 ± 0.18
t 值	29.358	4.271	3.754	2.235
P 值	< 0.001	< 0.001	0.001	0.031
对照组				
用药前	3.84 ± 0.62	406.75 ± 90.71	1 276.46 ± 304.56	0.33 ± 0.14
产前1周	0.34 ± 0.11	479.10 ± 104.52	1 100.34 ± 177.25	0.45 ± 0.17
t 值	24.858	2.338	2.235	2.437
P 值	< 0.001	0.025	0.031	0.020
t_1 值	0.319	0.319	0.285	0.234
P_1 值	0.752	0.752	0.777	0.816
t_2 值	7.203	2.199	2.046	2.168
P_2 值	< 0.001	0.034	0.048	0.037

注: t_1 、 P_1 : 用药前观察组 vs. 对照组, t_2 、 P_2 : 产前1周观察组 vs. 对照组

表3 观察组和对照组孕妇的母婴结局

组别	例数	ICP [例 (%)]	羊水污染 [例 (%)]	产后出血 [例 (%)]	产褥感染 [例 (%)]	剖宫产 [例 (%)]
观察组	20	2 (10.00)	3 (15.00)	3 (15.00)	2 (10.00)	11 (55.00)
对照组	20	1 (5.00)	4 (20.00)	4 (20.00)	3 (15.00)	13 (65.00)
χ^2 值		0.002 ^a	0.000 ^a	0.000 ^a	0.000 ^a	0.417 ^c
P 值		0.967	1.000	1.000	1.000	0.519
组别	例数	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	LBW [例 (%)]	1 min Apgar评分 ($\bar{x} \pm s$, min)	新生儿窒息 [例 (%)]	
观察组	20	2 886.24 ± 402.45	2 (10.00)	9.52 ± 1.34	1 (5.00)	
对照组	20	2 847.24 ± 376.28	3 (15.00)	9.44 ± 1.29	0 (0.00)	
统计量		$t = 0.317$	$\chi^2 = 0.000^a$	$t = 0.192$	— ^b	
P 值		0.753	1.000	0.849	1.000	

注: ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症, LBW: 新生儿低出生体重; ^a: Yates 校正卡方检验, ^b: Fisher 确切概率法检验, ^c: Pearson 卡方检验

表4 观察组和对照组孕妇和新生儿贫血程度和发生率 [例 (%)]

组别	例数	孕妇				新生儿			
		轻度	中度	重度	发生率	轻度	中度	重度	发生率
观察组	20	6 (30.00)	4 (20.00)	0 (0.00)	10 (50.00)	8 (40.00)	4 (20.00)	0 (0.00)	12 (60.00)
对照组	20	7 (35.00)	1 (5.00)	0 (0.00)	8 (40.00)	5 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (25.00)
统计量		$U_c = 0.924$		$\chi^2 = 0.404$		$U_c = 2.443$		$\chi^2 = 5.013$	
P 值		0.356		0.525		0.015		0.025	

注: 发生率比较采用 Pearson 卡方检验, 贫血程度无 / 轻 / 中 / 重等级资料比较采用秩和检验

表5 观察组 and 对照组 HIV 母婴传播发生率 [例 (%)]

组别	例数	发生母婴传播	未发生母婴传播
观察组	20	0 (0.0)	20 (100.0)
对照组	20	1 (5.0)	19 (95.0)
P值		1.000	

注: 统计学分析采用 Fisher 确切概率法

讨 论

婴儿及儿童感染HIV的途径主要为母婴传播, 90%的HIV感染患儿是通过母婴传播途径感染^[12]。抗病毒治疗是HIV感染或AIDS的基本治疗思路, 核苷类反转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 是最早用于治疗AIDS的抗病毒药物, 对于HIV复制可起到一定的抑制作用, 但单用时易出现耐药, 影响疗效。非核苷类反转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) 以及蛋白酶抑制剂 (protease inhibitor, PIs)、整合酶抑制剂等是随后发展起来的一系列抗病毒药物, 单用时疗效同样有限^[13]。近年研究表明^[14-15], 对于合并HIV感染的孕妇早期接受HAART可有效降低HIV母婴传播率。HAART主张采用至少3种抗病毒药物治疗AIDS, 与单一抗病毒药物治疗相比, 其能减少耐药, 有效抑制病毒复制, 促进免疫功能恢复, 并延缓病程进展^[16-17]。

1997年Autran等^[18]在晚期AIDS患者中首次提出了免疫重建, 即通过治疗增加体内CD4⁺T淋巴细胞计数, 进而促使其发挥正常的免疫功能。HIV感染人体后可导致CD4⁺T淋巴细胞数进行性减少, 造成黏膜屏障功能受损, 引起异常免疫激活^[19]。CD4⁺T淋巴细胞数是评估HIV感染者机体免疫功能的重要指标。近年来越来越多的研究表明, HIV感染者在接受抗病毒治疗后可获得免疫重建, CD4⁺T淋巴细胞数接近正常水平, 但即使如此, 患者体内仍呈现免疫异常状态, 表现为异常的免疫激活、非AIDS相关并发症等, CD4⁺/CD8⁺T则能更好地评估HIV感染者机体免疫状态^[20]。HIV感染后可造成CD4⁺T淋巴细胞数减少, CD8⁺T淋巴细胞增加, 进而引起CD4⁺/CD8⁺T倒置^[21]。目前认为CD4⁺T淋巴细胞数减少的机制可能是HIV感染导致CD4⁺T淋巴细胞破坏, 使其增殖减少, 并可造成胸腺功能受损, 淋巴组织T细胞滞留。不同于其他病毒感染, CD8⁺T淋巴细胞在HIV感染急性期过后仍居高不

下, 其机制目前尚不十分明确, 可能与残余病毒成分刺激等因素有关。研究证实^[22], 抗病毒治疗能有效增加CD4⁺T淋巴细胞计数, 促进免疫功能重建, 并以HAART更为明显。经HAART治疗后, HIV感染者血浆HIV病毒载量显著降低, 且CD4⁺T淋巴细胞明显增加, HAART能有效抑制HIV复制, 促进患者免疫功能重建。有研究表明^[23], 在高CD4⁺T淋巴细胞计数条件下, 接受单一抗病毒治疗或HAART治疗, 母婴传播率差异并无统计学意义, 表明CD4⁺T淋巴细胞计数直接影响母婴传播。故在选择HAART方案时, 应充分考虑到用药方案能否改善HIV感染者的机体免疫功能^[24]。

本研究通过比较两组孕妇用药前和产前1周时T淋巴细胞计数变化得出, 两组孕妇产前1周时外周血CD4⁺T淋巴细胞计数和CD4⁺/CD8⁺T均较本组用药前显著上升, CD8⁺T淋巴细胞计数均较本组用药前显著降低, 但均以观察组的改善更显著。该结果表明, 妊娠期采用以AZT为基础的三联HAART方案治疗, 相对于以TDF为基础的三联HAART方案治疗能更有效地提高HIV感染孕妇体内CD4⁺T淋巴细胞计数, 促进孕妇细胞免疫功能的恢复。另外, 本研究结果显示, 观察组产前1周时血浆HIV-1 RNA载量较本组用药前显著降低, 对照组也有显著下降, 但以观察组降低更显著。抑制HIV复制是促进HIV感染者免疫重建的关键因素, 患者体内CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞计数和CD4⁺/CD8⁺T逐渐恢复, 病毒载量显著下降, 通过胎盘屏障进入胎儿体内的病毒就随之减少, 因而有助于降低HIV母婴传播率。本研究通过对两组新生儿进行为期至少6个月的追踪随访发现, 观察组新生儿随访期内未发生HIV母婴传播, 对照组有1例新生儿在出生后第5周时HIV核酸检测阳性, 母婴传播率为5.00%。该母婴传播率与董昱等^[25]报道的2014至2015年、2016至2017年的HIV母婴传播率基本一致 (分别为4.36%和4.17%)。但考虑到本研究纳入的病例数有限, 仍有待后续进一步研究。经上述研究结果可以得出, 以AZT为基础的三联HAART方案相对于以TDF为基础的三联HAART方案能在孕妇机体免疫功能重建以及降低病毒载量水平方面的疗效更佳。王丽等^[26]研究也证实了含AZT的治疗方案相对于含TDF的治疗方案能更有效地抑制体内HIV复制, AZT具有更快的病毒学应答特征。但AZT易引起或加重HIV感染者贫血状况, 本研究中观察组孕

妇贫血率较对照组略低,但差异无统计学意义,而观察组新生儿贫血率为60.00%,显著高于对照组。两组均未见其他严重不良反应。此外,本研究中两组孕妇妊娠并发症及分娩、新生儿体重及窒息情况比较亦均无明显差异。

综上,三联HAART治疗在抑制HIV复制、降低病毒载量水平、重建孕妇机体免疫功能、预防HIV母婴传播等方面均有良好的应用价值,其中以AZT为基础的三联HAART方案相对于以TDF为基础的三联HAART方案抗病毒疗效更佳,但AZT暴露相关的新生儿贫血更多见,临床工作中应针对妊娠合并HIV感染孕妇的具体情况进行选择,考虑到本研究样本量较小,仍有待于后续进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 赵丽娜,王大勇,叶振森,等. 2013-2017年温州市报告15岁以上女性HIV/AIDS病例流行病学特征分析[J]. 实用预防医学,2019,26(5):613-615.
- [2] 汤柳英,张畅斌,高爽,等. 广东省2014-2017年HIV感染孕产妇及暴露婴儿流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(11):1392-1397.
- [3] 付小凤,汤杰,周芸,等. 感染艾滋病育龄妇女流行病学概况[J]. 医学动物防制,2019,35(3):255-258.
- [4] 杨蓉蓉,桂希恩,熊勇,等. 经联合抗反转录病毒治疗的因献血感染人类免疫缺陷病毒者肝病相关死亡分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(5):377-381.
- [5] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心,性病控制中心. 2017年12月全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(2):111.
- [6] 吴国敏,桂希恩,李家兵,等. 2004-2016年湖北省520例HIV阳性孕妇流行病学特征及终止妊娠情况分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(2):405-410.
- [7] 周信娟,沈智勇,阮玉华,等. 经母婴传播艾滋病患者生存分析[J]. 流行病学研究,2018,34(7):964-967.
- [8] 唐琪,齐唐凯,卢洪洲,等. 抗逆转录病毒药物治疗HIV感染新进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2018,45(3):200-203.
- [9] 李燕. 艾滋病母婴传播预防进展[J]. 昆明医科大学学报,2012,33(11):1-3.
- [10] Ramirez-Ramirez A, Sánchez-Serrano E, Loaiza-Flores G, et al. Simultaneous quantification of four antiretroviral drugs in breast milk samples from HIV-positive women by an ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method[J]. PLoS One,2018,13(1):e0191236.
- [11] 陈悦,邝晓聪,李慕军,等. 妊娠期齐多夫定干预对新生儿、新生儿造血干/祖细胞活性的影响[J]. 广西医科大学学报,2018,35(3):306-310.
- [12] van Lettow M, Landes M, van Oosterhout JJ, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: a cross-sectional study in Malawi[J]. B World Health Organ,2018,96(4):256-265.
- [13] 张秋月,张彤. 艾滋病抗病毒治疗现状及其研究进展[J]. 中国病毒病杂志,2018,8(2):103-108.
- [14] 何艳,罗艳丁,依玲郑,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] 陈巧佩,张园园,王前,等. HIV阳性孕产妇HAART治疗后的病毒载量变化及母婴阻断效果分析[J]. 国际病毒学杂志,2018,25(4):271-274.
- [16] 何惠达,李玉枝,何瑞英,等. 高效抗逆转录病毒治疗对HIV感染者外周血病毒储存库的影响[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2018,45(1):4-8.
- [17] Low YS, Islahudin F, Razali KAM, et al. Modification of initial highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in paediatric HIV patients[J]. Open AIDS J,2018,12:11-19.
- [18] Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease[J]. Science,1997,277(5322):112-116.
- [19] 李静,周明菊,张和倩,等. CD4⁺细胞毒性T细胞在临床HIV感染中的研究进展[J]. 传染病信息,2018,31(6):516-540.
- [20] 荆凡辉,吕玮,李太生. HIV感染者免疫功能重建新视角: CD4/CD8比值[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(6):643-646.
- [21] 杨科,杨再东. HIV/AIDS病人CD4⁺ T淋巴细胞检测结果分析[J]. 中国艾滋病性病,2019,25(11):1170-1171.
- [22] 汪玲琴,蒋忠胜,蒙达礼,等. 柳州市接受HAART艾滋病患者随访8年的生存分析[J]. 疾病预防控制,2019,46(11):2053-2057.
- [23] 徐鹏飞,邓慧玲,王小燕,等. 六例慢性乙型肝炎儿童患者抗病毒治疗短期疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(6):518-522.
- [24] Nash D, Robertson M. How to evolve the response to the global HIV epidemic with new metrics and targets based on pre-treatment CD4 counts[J]. Curr HIV/AIDS Rep,2019,16(4):304-313.
- [25] 董昱,桂希恩,陈静,等. 2004-2017年湖北省部分地区HIV阳性孕妇抗病毒治疗及母婴传播率分析[J]. 中国艾滋病性病,2019,25(5):445-450.
- [26] 王丽,解洪明,金春英,等. 含齐多夫定或替诺福韦的两组治疗方案的早期疗效评价[J]. 国际免疫学杂志,2018,41(2):154-157.

(收稿日期: 2020-05-04)

(本文编辑: 孙荣华)

吴彩花,姜树勤,张丽,等. 两种三联高效抗逆转录病毒治疗方案在妊娠合并人类免疫缺陷病毒感染治疗中的应用价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2021,15(2):92-98.