

# 艾滋病病毒母婴传播流行病学研究进展

毛宇嵘 郑锡文

## 一、流行情况

联合国艾滋病规划署和 WHO 的最新估计,截止到 1999 年底,全世界 HIV 感染者中,1 480 万为妇女,120 万是 15 岁以下儿童;1999 年新感染者中,230 万是妇女,57 万是儿童。估计到 2000 年,将有约 600 万孕妇和 500 万至 1 000 万儿童感染 HIV,其中绝大多数儿童在分娩前后通过母婴传播感染。现在认为,HIV 阳性孕妇约 11%~60% 会发生母婴传播。不同国家母婴传播率大不相同,美国为 20%~30%,欧洲为 15%,非洲约为 50%<sup>[1]</sup>。

## 二、传播的时间

1. 宫内感染:从脐带血或出生后 48 h 内从新生儿外周血培养到艾滋病病毒(HIV)或在淋巴组织内检测到 HIV,被认为是宫内感染。对血清 HIV 阳性的 74 名妇女分娩的婴儿在产后 48 h 至 6 个月进行了前瞻性研究。11 例被证明在怀孕 8 周时胎儿已感染了 HIV。其中,5 例脐带血标本和新生儿期血标本证实感染了 HIV,提示为宫内感染。

胎儿 HIV 感染常呈弥散性,现在除了从脐带血中能分离出病毒外,在羊水、胎盘和其胚胎组织中也能发现 HIV,进一步证实了胎儿宫内感染的可能。HIV 可感染胎盘细胞,特别是胎盘中巨噬细胞,此外尚可能存在破坏胎盘屏障的其它因素。多数人认为胎儿宫内感染多发生在妊娠晚期,因为此时期母体细胞在胎儿血中出现最多。

2. 分娩时经产道感染:出生后第一周外周血培养 HIV 阴性和/或用 PCR 检测血标本阴性,后来又转为阳性,且患儿母亲妊娠时血清 HIV 阳性,则可认为系分娩过程感染。研究表明,11 例患儿有

6 例在出生后 48 h 内血标本呈阴性,而 8 周龄时转为阳性,为分娩时感染。

40% HIV 抗体阳性孕妇的宫颈分泌物中可检测到 HIV 病毒。从破膜到胎儿产出,产程超过 4 h 的婴儿 HIV 感染的危险率高于产程不足 4 h 的婴儿。双生子间垂直传播的危险度存在差异,第一胎由于在产道内暴露于宫颈分泌物的时间相对较长,因而增加了感染 HIV-1 的机会。

3. 产后感染:产妇乳汁中可检测到 HIV。估计到 2000 年所有感染的儿童中 30%~50% 是通过母乳喂养获得。非洲产后感染率高被认为与母乳喂养有关。这种传播方式与病毒感染细胞的出现以及乳汁中缺乏抗-HIV 的 IgM 和 IgA 有关。

## 三、HIV 母婴传播的影响因素

1. 母体 HIV 感染状况:影响母婴传播的母体因素有:血清中缺乏抗 gp120(V3 loop)的抗体;CD4<sup>+</sup> 细胞计数低;分娩时母体处于 HIV 高病毒载量(P24 抗原);血清中缺乏中和性抗体;血清中抗体的增加;血液中病毒复制的增加(合胞体诱导);体内低水平的或缺乏针对病毒外壳特别是 gp120 的第三可变区(V3 loop)产生的抗体;母体内低水平的或缺乏针对 gp41 的天冬氨酸区域产生的抗体。

病毒载量高的妇女较病毒载量低的妇女更易将 HIV 传给孩子,血浆 HIV-1 RNA 的几何平均水平不断增长与母婴传播率的增高有关。多因素分析显示,母体 HIV-1 RNA 水平为独立的母婴传播危险因素。产科并发症的出现,增加了胎儿暴露于母体血液的机会,进而增加 HIV-1 的垂直传播。

2. HIV-1 和 HIV-2 感染: HIV-2 的母婴垂直传播较 HIV-1 的母婴垂直传播发生的机率小,可能是由于

HIV-2 型再行传播中感染力弱。

3. 母体 HIV-1 变异:体内 HIV-1 的基因改变明显地影响病毒的特征和致病性。能够产生较多病毒拷贝的 HIV-1 亚型可增加垂直传播。发生垂直传播的 HIV-1 毒株比不发生垂直传播的 HIV-1 毒株在外周血单核细胞中病毒复制效率高,而且可感染一个或多个 T 淋巴细胞系。

4. 产科因素:产程越长,新生儿感染 HIV 的危险性也越大。而破膜时间以 4 h 为界,大于此界者比小于 4 h 者母婴垂直传播的危险度约高出 2 倍。双生子中第一胎较第二胎更易发生 HIV 感染,因第二胎产程短, HIV 阳性的初产妇可能较 HIV 阳性的经产妇更易将病毒传染给婴儿。

5. 营养因素:营养状况特别是维生素 A 的缺乏可影响粘膜的完整性,并促进宫颈与阴道中 HIV-1 感染细胞的排放。维生素 A 低浓度组垂直传播率较高浓度组高,而且维生素 A 浓度下降婴儿的死亡率增加,并在生后一年里影响婴儿的发育。维生素 A 缺乏增加垂直传播;通过胎膜和子宫粘膜的病理改变破坏胎盘的完整性,降低 T 细胞活性,从而产生较高的病毒效价,进而增加垂直传播,产道易损伤性增高。此外,母体维生素 A 缺乏与母乳中 HIV DNA 关系密切。

6. HIV 与 STD 合并感染:STD 可能会增加 HIV 的垂直传播。因 STD 可使生殖器发生溃疡,损坏生殖器粘膜的完整性,增加了胎儿娩出时接触产道中体液的机会。

7. HIV 与丙型肝炎病毒合并感染:合并感染的母亲较单一感染 HIV 的母亲 HIV 的垂直传播率高。另外,产前丙型肝炎病毒感染可能会导致 HIV 疾病进展迅速。

8. 母乳喂养: 70%以上感染 HIV-1 的产妇乳汁中分离出 HIV-1, 而且初乳中含量最高。有学者认为母亲处于 HIV 感染初期时通过母乳 HIV 传播率最高<sup>[2]</sup>。另外, 母亲产后感染通过乳汁发生传播的危险也很高。此时乳汁中感染性病毒的含量高可能是由于缺乏确实的母体抗病毒免疫反应。

9. 早产儿和低出生体重儿: HIV 感染的母亲所产婴儿的体重比无 HIV 感染的母亲产出的婴儿体重要轻。34 周前出生的婴儿比此后出生的婴儿更易被母体 HIV 传染。这两个因素常常相互作用, 提示胎儿自身因素也影响垂直传播。

10. 毒品使用: 多数结果表明毒品使用与母婴垂直传播无关联。但美国的研究表明: ① HIV 阳性母亲妊娠期间静脉注射毒品与新生儿体重的降低有很大关联; ② 体外研究发现, 可卡因和鸦片可增加 HIV 的复制, 所以有可能增加母体的病毒载量; ③ 母亲使用毒品, 与胎盘损伤和代谢功能障碍有关; ④ 可卡因和鸦片具有免疫调节的功能。在妊娠期间母亲使用可通过胎盘的毒品, 可能会为胎儿提供一个微环境, 从而在宫内或分娩时提高了胎儿细胞对 HIV 的敏感性。

11. 分娩方式: 大型队列研究表明, 婴儿 HIV-1 感染率明显地受到分娩方式的影响。剖腹产避免了胎儿与产道接触。双生子研究中产道分娩第一胎感染 HIV-1 的危险率较产道分娩第二胎至少高 2 倍, 较剖腹产产出的第二胎高 4 倍。

12. 叠氮胸苷(AZT)的使用: 在妊娠期间使用叠氮胸苷能够降低 HIV 母婴传播的危险性, 并增加母体对 HIV-1 的抵抗力。CD4 淋巴细胞衰竭程度越低, 则叠氮胸苷使用效果越好。

13. 口服避孕药: 口服或注射避孕药者宫颈分泌物中 HIV-1 DNA 检出率较未服者明显增高。服甲孕酮激素避孕药较服非激素避孕剂的 HIV-1 DNA 的

检出率高, 而且宫颈分泌物中的 HIV-1 DNA 检出率与 CD4<sup>+</sup> 细胞减少密切相关。

14. Rh 血型与种族: 母亲与胎儿 Rh 血型一致不影响垂直传播, 但 Rh 阴性的孩子较 Rh 阳性的孩子易感染 HIV-1。研究发现, 白人较黑人明显易发生垂直传播。某些人类白细胞抗原在 HIV-1 感染的婴儿中出现频率较未感染者高。婴儿体内高危险度的等位基因与 HIV-1 垂直传播的增加有关。

15. (经腹壁)羊膜穿刺术: 孕晚期羊膜穿刺术(用来评价胎儿肺的成熟程度)后垂直传播的危险度增高了 4 倍。

#### 四、预防与治疗

1. 监测: 预防 HIV 母婴传播的首要问题是识别 HIV 感染的妇女。英国卫生部建议, 在高感染率的地区应对所有的妊娠妇女进行 HIV 检测, 所有 HIV 阳性母亲分娩的婴儿均需进行常规临床、免疫学和病毒学监测。

2. 抗逆转录病毒药物预防与治疗:

(1)AZT: 美国和欧洲应用 AZT 对 HIV 阳性孕妇临床治疗, 结果证明 AZT 可以减少 66% 的 HIV 垂直传播。现在, AZT 已被确定为治疗艾滋病患者的一线药物和唯一在儿童中广泛使用的抗 HIV 药物。研究认为, 通过抗逆转录病毒治疗使 HIV-1 RNA 水平下降到 500 拷贝/ml 以下可能降低围产期母婴传播的危险, 并有助于提高母体的健康。

现在比较关注的是对没有症状的怀孕妇女广泛使用 AZT 会产生耐 AZT 的 HIV 病毒株的问题。

(2)新的核苷酸拮抗剂: ddI 和 ddC 的胎盘通过率约为 AZT 的一半, 因此它们在提供了孕期对母体治疗的同时减少胎儿暴露于药物的机会。

(3)中药: 有些研究发现中药在对 HIV 感染者的治疗中已显示出了明显的抗病毒和免疫重建作用。

3. 分娩方式: 应尽量减少采用复杂的分娩方式, 特别应避免增加胎儿暴露

于母体血液和体液的分娩过程。采用剖腹产分娩可能对婴儿有益。特别是对初产妇来说, 经产道分娩很可能会延长分娩过程或发生分娩困难, 从而增加垂直传播的危险。但决定剖腹产时须权衡母亲的危险性。

目前, 正在研究剖腹产和抗逆转录病毒药物对预防 HIV-1 的联合作用, 这对于较晚诊断为 HIV 感染以至不符合 AZT 治疗方案的孕妇很有意义。

4. 喂养方式与营养: 如果在早期初乳中含有传染力水平高的毒株或新生儿对感染的敏感性增高, 阻止初乳喂养将有效地减少母婴传播的发生。在一些国家有充足的安全廉价的瓶装奶, 可取代母乳喂养。但在不发达国家, 瓶装奶供应不足, 价格相对较高, 而且饮水常被污染, 由于营养不良或其它感染造成的婴儿死亡率可能会超过 HIV 感染造成的死亡率。因此, 在少数不发达国家的农村地区, 仍提倡母乳喂养, 而且还可以采用经巴氏消毒的瓶装人奶喂养婴儿。

适当给母亲补充维生素 A 可能减少母婴垂直传播。

5. 抗菌预防: 目前认为, 一个月以上的婴儿 CD4<sup>+</sup> 细胞数降到与年龄相适应的阈值以下时, 应使用复方磺胺甲基异恶唑进行卡氏肺囊虫肺炎(PCP)预防。聚烯被认为是预防 HIV 感染的婴儿感染念珠菌最适宜的药物。

#### 参 考 文 献

- 1 Scarlatti G. Paediatric HIV infection. *Lancet*, 1996, 348:863-868.
- 2 Goldfarb J. Breastfeeding, AIDS and other infectious diseases. *Clin Perinatol*, 1993, 20: 225-243.
- 3 Garcia P, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*, 1999, 341: 392-402.

(收稿日期: 1999-09-28)