

• 综述 •

艾滋病病毒-1 母婴传播及阻断措施的研究进展

马桂林 代涛 乌正赉

艾滋病病毒(HIV)分为 HIV-1 和 HIV-2 两种。HIV-1 的感染力较强,是当今世界 HIV 流行的主要病毒株,并可引起母婴传播,母亲感染后可在产前、产中或产后将其传播给婴儿。HIV-2 的感染力较弱,引起母婴传播的危险性较低,关于 HIV-2 母婴传播的报道也较少。母婴传播是儿童和婴儿 HIV-1 感染的主要方式,占儿童和婴儿 HIV 感染者的 90% 以上^[1]。近年来,关于 HIV-1 母婴传播的方式、影响因素和干预措施等方面的研究进展较快。本文对近 5 年来国外相关研究进行综述。

1. HIV-1 母婴传播的方式:包括宫内传播、分娩期传播、产后经哺乳途径传播。HIV-1 母婴传播方式界定的最好依据是婴儿感染 HIV-1 的时间。但在实际研究中,HIV-1 的感染时间较难获得,一般都根据血液 HIV-1 检测首次阳性时间来估计。有鉴于此,美国艾滋病临床研究小组对 HIV-1 母婴传播方式的界定为^[2]:母亲血液 HIV-1 阳性,婴儿出生后 48 h 血液 HIV-1 检测(病毒培养分离或 PCR 法检测病毒基因组)阳性,则认为是宫内感染;未接受母乳喂养的婴儿,出生后 7 天内血液 HIV-1 检测阴性,7~90 天转为阳性,则认为是分娩过程中感染;母乳喂养的婴儿,出生后 90 天内血液 HIV-1 检测阴性,90 天后转为阳性,则认为是产后经哺乳途径传播。这种界定方法,被后来的研究广泛采用。

HIV-1 母婴传播率在主要采用母乳喂养的婴儿中约为 25%~48%^[3]。其中,产后经母乳途径传播的约占 30%~35%。HIV-1 在产前不同阶段的传播率较难确定。Kourtis 等^[4]估计,产前 HIV-1 传播发生在孕 38 周至产前这段时间的约占 50%,发生在产时的约占 30%,而发生在孕 38 周前的仅占 20%。

2. 影响 HIV-1 母婴传播的因素:

(1) 母亲的因素:包括病毒和免疫两个方面。一般认为,母亲病毒载量越高、免疫水平越低,发生 HIV-1 母婴传播的危险性就越大。一项在非洲进行的研究显示,发生 HIV-1 母婴传播的 55 名妇女在研究开始时的平均病毒载量(4.6 log₁₀ 拷贝/ml)明显高于 117 名未发生母婴传播的妇女(3.7 log₁₀ 拷贝/ml),且两组间的差异具有高度统计学意义($P=0.0001$)^[5]。另一项对 HIV-1 C 型病毒母婴传播的研究显示,母亲病毒载量和抗体水平是 HIV-1 C 型病毒母婴传播的独立影响因素,病毒载量越高、抗体水平越低,发生母婴传

播的危险性就越大^[6]。

母亲 HIV-1 病毒载量和 CD4+ 细胞计数也与 HIV-1 经哺乳途径传播的关系密切。一项对 275 名妇女的追踪调查显示,母亲高病毒载量、低 CD4+ 细胞计数及阴道分泌物 HIV-1 DNA 检测阳性,与母乳中高水平的 HIV-1 RNA 显著相关^[7]。进一步研究还发现,母乳中的病毒载量每增加 10 倍,HIV-1 经哺乳途径传播的危险性就增加 2 倍。Fawzi 等^[8]进行的另一项研究也显示,母亲高病毒载量、低 CD4+ 细胞计数和高红细胞沉降率是 HIV-1 经哺乳途径传播的主要危险因素。

(2) 分娩和哺乳因素: HIV-1 分娩期传播可能是胎儿在通过产道时直接接触病毒所致^[9]。在分娩过程中,胎儿皮肤、黏膜均暴露于母体受病毒污染的血液、羊水和宫颈、阴道分泌物中,此时如因感染、挤压等造成婴儿物理性损伤,就易形成母婴传播。宫颈、阴道分泌物中有无 HIV-1 感染细胞以及 HIV-1 感染细胞的多少,是 HIV-1 母婴传播的决定性因素之一^[10]。选择性剖腹产可减少分娩时胎儿的物理性损伤和与 HIV-1 感染细胞接触的机会,因而可降低 HIV-1 的母婴传播率。由欧洲分娩方式协会进行的一项随机对照研究显示,选择性剖腹产组的 HIV-1 母婴传播率为 1.8%,远低于自然分娩组(10.5%)^[11]。

HIV-1 感染母亲的乳汁中含有游离的 HIV-1^[12]。婴儿出生后如接受母乳喂养,就有可能因此而感染 HIV-1,而且喂养的时间越长,传播的可能性就越大。在坦桑尼亚进行的一项研究显示,1078 名产后 6 周没有感染 HIV 的婴儿,感染 HIV-1 的危险随着哺乳时间的延长而增加;接受母乳喂养的婴儿,4 月龄时的 HIV-1 感染率是 3.8%,24 月龄时的 HIV-1 感染率为 17.9%^[8]。

(3) 婴儿的因素: Kuhn 等^[13]的研究显示,新生儿早产或低出生体重(<2500 g)是 HIV-1 母婴传播的危险因素。早产儿、低出生体重儿免疫系统发育不成熟、胎盘屏障不健全以及从母体获得的抗体水平低等,均可能是导致这些婴儿对 HIV-1 易感性上升的因素。母亲感染 HIV-1 时,导致新生儿早产或低出生体重的因素,有待于进一步研究。

(4) 维生素 A: 维生素 A 缺乏与 HIV-1 母婴传播较高的危险性相关联^[14-16]。形成上述关联的可能原因有:①维生素 A 在保持黏膜完整性方面具有重要意义,因而影响到母体黏膜的病毒排放和婴儿黏膜对 HIV-1 的防护性;研究显示,维生素 A 缺乏的 HIV-1 女性感染者相对于维生素 A 正常的女性感染者,宫颈、阴道分泌物 HIV-1 检出率显著增高($P<0.001$)^[10]。②维生素 A 在免疫反应中具有重要的作用,维

生素 A 缺乏可引起母亲免疫抑制或感染,从而增加 HIV-1 母婴传播的危险性^[17,18]。

(5) 其他因素: 研究显示, 分娩前胎膜破裂时间长 (>4 h)^[13]、乳腺感染(如乳腺炎)^[19]等都是 HIV-1 母婴传播的危险因素。

3. 阻断 HIV-1 母婴传播的干预措施:

(1) 抗病毒治疗: 目前最常见的抗 HIV 药物是齐多夫定和拉米夫定^[20,21]。抗 HIV 药物在预防 HIV-1 母婴传播中效果显著^[22,23]。1998~1999 年在美国进行的一项研究显示, 在 1993~1999 年期间, 随着抗 HIV 药物(齐多夫定、拉米夫定治疗或齐多夫定、拉米夫定和奈韦拉平联合治疗)在孕产妇中的广泛应用, HIV-1 母婴传播率从 1993 年的 24.5% 下降到了 1999 年的 3.5%^[20]。

但是, 这种预防 HIV-1 母婴传播的措施, 由于花费较高, 在经济落后的发展中国家较难推广^[23,24]。因此, 药物预防 HIV-1 母婴传播, 还应有高效、低成本的抗 HIV 治疗方案。Chaisilwattana 等^[25]在泰国进行的一项研究显示, 对围产期孕妇和新生儿进行齐多夫定、拉米夫定联合治疗, HIV-1 的母婴传播率为 2.83% (95% CI: 1~8), 远低于非洲没有干预时的 25%~45% 水平^[26]。1999 年在乌干达进行的一项研究显示, 母亲分娩时和婴儿产后 72 h 内服用奈韦拉平, 也可有效地降低 HIV-1 母婴传播率^[27]。1996~2000 年在乌干达和坦桑尼亚进行的一项随机对照研究显示, 母亲围产期接受短程抗 HIV-1 治疗, 可有效降低 HIV-1 母婴传播的危险性, 治疗组相对于对照组 HIV-1 母婴传播率最高可降低 9.6%^[28]。上述研究以及同期进行的另外一些研究^[29-31]均表明, 短程、低成本的抗 HIV 治疗方案在预防 HIV-1 母婴传播中效果显著。

抗 HIV 治疗可降低母亲体液中的病毒载量, 从而可减少 HIV-1 感染细胞从宫颈、阴道排放或通过母乳传播。这是抗 HIV 治疗降低 HIV-1 母婴传播的可能机制之一。在泰国进行的一项研究显示, 接受齐多夫定、拉米夫定联合治疗的 106 名孕妇, 到分娩时可见 HIV-1 病毒载量有明显的下降(平均下降 1.55 log₁₀ 拷贝/ml) 和 CD4⁺ 细胞计数上升(平均上升 93 个细胞/mm³)^[25]。

(2) 与哺乳有关的措施: 一般认为, 如母亲是 HIV-1 感染者, 婴儿出生后应尽量避免母乳喂养。但在一些贫困地区, 由于代乳品缺乏, 非母乳喂养婴儿因营养不良或感染而死亡的危险性也较高^[32]。因此, 应对 HIV-1 感染的母亲提供必要的咨询和指导, 以便她们根据自身条件选择最佳的喂养方式。只有在代乳品的可接受性、可行性、安全性和支付能力等方面均能得到保障时, 才可考虑完全避免母乳喂养。另外, 还可以通过改变母乳喂养的方式、对哺乳母亲进行抗 HIV-1 治疗以及对婴儿采取适当的预防措施, 来减少 HIV-1 经母乳途径传播^[32]。改变母乳喂养的方式包括: 早期停止母乳喂养、对母乳进行消毒以及在乳房脓肿或乳头皲裂时停止母乳喂养等。

(3) 选择性剖腹产: 选择性剖腹产虽可降低 HIV-1 的母婴传播率, 但在决定是否采取剖腹产时, 还应综合权衡剖腹

产的有利性和危险性。只有在母亲未接受抗 HIV-1 治疗, 经产道分娩传播 HIV-1 的风险高、手术可行性好、并发症发生率低的情况下, 才可考虑采取剖腹产。剖腹产减少 HIV-1 母婴传播的机制尚需进一步探讨。一般认为, 剖腹产胎儿不用通过产道, 从而避免了在产道与 HIV-1 病毒株的直接接触, 是剖腹产可减少 HIV-1 母婴传播的主要原因。另外, 自然分娩时可能发生的其他感染也可增加 HIV-1 母婴传播的危险性。Bernstein 等^[33]在研究后认为, 自然分娩较选择性剖腹产 HIV-1 母婴传播率高, 与自然分娩时发生感染(如绒毛膜羊膜炎)有关。

(4) 其他措施: 补充维生素 A, 维生素 A 缺乏与 HIV-1 母婴传播危险性较高有关^[13-15]。但是, 对于维生素 A 正常的孕妇, 不应采取该办法预防 HIV-1 母婴传播。研究显示, 对 HIV-1 感染、维生素 A 正常的孕妇补充维生素 A, 并不能降低 HIV-1 母婴传播的危险性^[34,35]。① 冲洗产道: 这项措施是针对产道感染和产道排出 HIV-1 感染细胞提出的, 但效果有待于进一步证实。Gaillard 等^[36]进行的研究显示, 用氯己定(chlorhexidine)溶液冲洗产道并不能减少 HIV-1 母婴传播; 但在胎膜破裂前用较高浓度的氯己定溶液冲洗产道可能有用。② 治疗感染: 及时治疗产道或乳腺感染, 防止溃疡, 可减少 HIV-1 经产道和乳腺排放。

参 考 文 献

- 1 Luo C. Strategies for prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Reprod Health Matters*, 2000, 8: 144-155.
- 2 Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1246-1247.
- 3 DeCock K, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in resource poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283: 1175-1182.
- 4 Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, et al. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA*, 2001, 285: 709-712.
- 5 Perre PV, Dabis F, Msellati P, et al. Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: DITRAME ANRS 049a trial. *AIDS*, 2001, 15: 517-522.
- 6 Guevara H, Casseb J, Zijenah LS, et al. Maternal HIV-1 antibody and vertical transmission in subtype C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29: 435-440.
- 7 Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis*, 2003, 187: 741-747.
- 8 Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, et al. Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31: 331-338.
- 9 Ajaka IL, Mandelbrot L, Delmas MC, et al. HIV-1 detection in

- cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS*, 1997, 11 : 1575-1581.
- 10 Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, et al. Hormonal contraception vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet*, 1997, 350 : 922-927.
- 11 European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet*, 1999, 353 : 1035-1039.
- 12 Pillay K, Coutoudis A, York D, et al. Cell-free virus in breast milk of HIV-1 seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 24 : 330-336.
- 13 Kuhn L, Abrams EJ, Matheson PB, et al. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. *AIDS*, 1997, 11 : 429-435.
- 14 Burger H, Kovacs A, Weiser B, et al. Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14 : 321-326.
- 15 Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, et al. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. South African Vitamin A Study Group. *AIDS*, 1999, 13 : 1517-1524.
- 16 Semba RD. Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1. *Acta Paediatr Suppl*, 1997, 421 : 107-112.
- 17 Braesco VA, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(suppl 5) : s1325-s1333.
- 18 Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev*, 1998, 56(1 pt 2) : s38-s48.
- 19 Semba RD, Kumwenda N, Hoover D, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 1999, 180 : 93-98.
- 20 Sleasman JW, Goodenow MM. HIV-1 infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(suppl 2) : s582-s592.
- 21 Katz A. The evolving art of caring for pregnant women with HIV infection. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2003, 32 : 102-108.
- 22 Fiscus SA, Adimora AA, Funk ML, et al. Trends in interventions to reduce perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission in North Carolina. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21 : 664-668.
- 23 Livingston EG. Management of HIV in pregnancy. *Curr Womens Health Rep*, 2002, 2 : 245-252.
- 24 Luzuriaga K, Sullivan JL. Pediatric HIV-1 infection: advances and remaining challenges. *AIDS Rev*, 2002, 4 : 21-26.
- 25 Chaisilwattana P, Choekphaibulkit K, Chalermchockcharoenkit A, et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis*, 2002, 35 : 1405-1413.
- 26 Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet*, 2002, 359 : 2097-2104.
- 27 Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev*, 2002, 4(2) : 59-63.
- 28 The Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 359 : 1178-1186.
- 29 Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 2003, 187 : 725-735.
- 30 Hashimoto H, Kapiga SH, Murata Y, et al. Mass treatment with nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV/AIDS in sub-Saharan African countries. *J Obstet Gynaecol Res*, 2002, 28 : 313-319.
- 31 Abdullah MF, Young T, Bitalo L, et al. Public health lessons from a pilot programme to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 in Khayelitsha. *S Afr Med J*, 2001, 91 : 579-583.
- 32 Farley T, Gaillard P, Vincenzi I, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet*, 2002, 360 : 1974-1975.
- 33 Bernstein HB, Jackson RW, Anderson J, et al. The effect of elective cesarean delivery and intrapartum infection on fetal lymphocyte activation and susceptibility to HIV infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187 : 1283-1289.
- 34 Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 23 : 246-254.
- 35 Baeten JM, McClelland RS, Overbaugh J. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus type 1 shedding in women: results of a randomized clinical trial. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 1187-1191.
- 36 Gaillard P, Mwanjumba F, Verhofstede C, et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS*, 2001, 15 : 389-396.

(收稿日期:2003-08-14)

(本文编辑:尹廉)