



李燕,女,博士,昆明医科大学副校长,兼国际教育学院院长,教授,主任医师,博士研究生导师.1984年毕业于昆明医学院,获学士学位,2000年获日本东京大学博士学位.

中国妇幼保健协会常务理事、中华预防医学会理事、中国营养学会理事、中国优生优育协会理事、云南省科协委员会常委、云南省高校学术委员会委员、云南省专业学位专家委员会(公共卫生)委员、昆明医科大学第六届学术委员会副主任委员、云南省营养学会理事长、云南省优生优育、妇幼保健协会副会长、云南省性病、艾滋病防治专家委员会委员、中华预防医学、中国妇幼保健等四份杂志编委、昆明医科大学学报编委会副主任.

主要负责或作为主要成员参加了9项妇幼卫生国际合作项目和国家项目业务技术指导和管理工作;主持完成或参与研究课题14项.近10年来,科研成果获云南省科学技术进步二等奖2项,三等奖2项,中华预防医学会科学技术三等奖1项,云南省教育科学成果二等奖1项,专利1项;分别于2008年和2010年荣获云南省有突出贡献的专业技术人才奖和中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖.公开发表论文70余篇,其中,国际英文杂志14篇,中文核心期刊50余篇.主编《早期儿童血压研究》、《艾滋病母婴传播阻断研究》、《乡村医生规范化培训实用教材》、《艾滋病与药物滥用》和《医科学院校学生就业指导教程》等专著及教材,培养博士生3名,硕士研究生23名.

预防艾滋病母婴传播进展

1 艾滋病母婴传播流行态势

据世界卫生组织(WHO)和联合国艾滋病规划署(UNAIDS)报道,2009年全球艾滋病病毒感染者数量为3300万,每天新增约1000名15岁以下艾滋病儿童,已累计达250万.从2009年后,虽然全球艾滋病疫情逐步趋于稳定,并开始呈下降趋势,由于感染者数量依然庞大,艾滋病感染者数量与新感染儿童数在不断上升.

截至2011年底,估计中国存活艾滋病病毒感染者和艾滋病病人(PLHIV)78万人,估计2011年当年新发HIV感染者4.8万人.全国报告的女性感染者和病人数占当年报告总数的比例从1998年的15.3%上升到2011年的28.6%,全国超40万儿童受艾滋病的影响.云南省1989年至2011年10月31日累计报告HIV/AIDS93,567例,其中,2011年报告10,544例,女性感染者占36.5%.女性感染比例的升高以及感染者的年轻化增加了母婴传播的可能,预示了儿童艾滋病病毒感染者人数增加的巨大危机.

2 预防艾滋病母婴传播进展

艾滋病母婴传播的主要途径有3条:一是HIV感染妇女在孕期艾滋病病毒经胎盘感染胎儿;二是在生产过程中胎儿通过母亲产道时感染;三是产后母乳喂养艾滋病病毒经母乳感染婴儿.据WHO估计,在不采取任何干预措施的情况下,艾滋病母婴传播率为20%~45%.2003年UNAIDS和WHO发布和推广四项预防婴幼儿HIV感染的综合策略,即:第一,HIV感染的一级预防,预防育龄夫妇感染HIV.可加强一级预防干预服务与生殖健康相关服务的结合,如产前保健、产后护理及其它健康保健服务,其中包括社区工作;第二,提供一级预防干预服务及生殖健康相关服务,使妇女对未来生育做出知情决定,防止非意愿妊娠;第三,对已经感染的孕妇,提供抗逆转录病毒药物,以防婴幼儿感染;并对婴儿最佳喂养方式提供适当指导;第四,对HIV抗体检测结果呈阳性的妇女及其家人提供更好的关怀、治疗和支持服务.

中国2002年在河南省上蔡县启动了预防艾滋病母婴传播试点项目,2003年试点扩大到河南、广西、云南等5个省(自治区)8个县(市、区).2004年至2007年,预防艾滋病母婴传播项目全面推广,国家制定了《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(2005版)》及国家《预防艾滋病母婴传播工作实施方案(试行)》.自2008年起,按

照《全国预防艾滋病母婴传播工作实施方案》(2008 版)和《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(2007 版)》预防艾滋病母婴传播全面开展。

2011 年,整合了艾滋病、梅毒和乙型肝炎母婴传播预防工作,国家卫生部出台了《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案》。2012 年,修订了《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》。

2.2 抗病毒用药预防艾滋病母婴传播

2.2.1 单一用药和二联抗病毒方案

1994 年 PACTC076 临床试验是应用抗病毒药物预防艾滋病母婴传播史上的里程碑,证明齐多夫定(AZT)对降低围生期 HIV 传播疗效显著,可把非母乳喂养妇女围生期 HIV 传播率降低 66%。1999 年在乌干达进行的 HIV NET012 研究首次表明,产时单剂量的奈韦拉平(sd-NVP)治疗也能阻断 HIV 母婴传播,产后 18 个月时母婴传播率为 15.7%,比 AZT 组低约 39%。

卡麦隆的研究提示 AZT+sd-NVP 方案能有效降低 72% 的母婴传播;在泰国和云南等地的研究提示在孕 28 周起服用 AZT+sd-NVP 均将艾滋病母婴传播率降至 2% 以下;法国 ANRS 075 研究和泰国产前及产时均服用 AZT+3TC 方案,并人工喂养婴儿,其母婴传播率分别仅为 1.6% 和 2.8%。

2.2.2 高效抗逆转录病毒治疗(HAART)方案

在 HAART 中普遍使用基于 2 种核苷类抗逆转录病毒药(NRTIs)+1 种非核苷类抗逆转录病毒药(NNRTIs)或 2 种 NRTIs+1 种蛋白类抗逆转录病毒药(Pis)的方案。无论以 PIs 或是 NNRTIs 为基础的 HAART 方案都被证明能较长时间地有效抑制 HIV 病毒。大部分观点支持依非韦仑(EFV)+2 种 NRTIs 方案在抗病毒方面优于克力芝(LPV/r)+2 种 NRTIs 方案。但在西非地区 HIV 感染孕妇初始 HAART 治疗的研究中,与以 PIs 为基础的抗病毒方案相比,以 NVP 为基础的 HAART 方案成功抑制病毒载量的时间却较短。在非洲以外,无论在中国或其他发达国家,接受 HAART 方案治疗的 HIV 母婴传播率是最低的,低于 1%~2%。

无论抗病毒的目的是 HIV 感染治疗还是预防艾滋病母婴传播,联合抗病毒治疗方案是公认 HIV 感染孕妇标准的治疗方案。

2.2.3 主要现行的预防艾滋病母婴传播抗病毒药物方案

欧洲指南要求视妇女的妊娠情况而界定治疗时机:HIV 感染孕妇 $CD4^+ < 350/mm^3$ 但未进行过抗病毒治疗的最好从孕中期开始治疗;当 $CD4^+ > 350/mm^3$ 时从孕 28 周开始抗病毒治疗(最迟在分娩前 12 周开始);如果有早产的可能或病毒载量高

应尽早开始治疗;在孕 28 周后才发现的 HIV 感染孕妇,应立即开始治疗。HIV 感染孕妇抗病毒治疗方案同未怀孕者,除了避免使用 EFV,在可选择的条件下,AZT 应作为抗病毒治疗方案中组成药物之一,PIs 首选 LPV/r 或沙奎那韦(SQV/r),不推荐分娩时采用单一剂量的 NVP。

美国卫生与公共服务部(DHHS)要求,无论病载、免疫状况和临床状况如何,所有 HIV 感染的妇女都应推荐使用联合抗病毒方案;美国艾滋病协会 2010 年服药指南提出 HIV 感染孕妇无论其 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数高低均应及时接受治疗,应从孕中期开始治疗,推荐 2 种 NRTIs 和另外 1 种其他类药物组合,每天服药 1 次的固定剂量是初始治疗的首选。

WHO 2010 年治疗孕产妇和预防儿童感染艾滋病指南提出,针对 HIV 感染母亲自身健康的终生抗病毒治疗,同时有效减低艾滋病母婴传播。对尚不必抗病毒的 HIV 感染母亲可在孕期、产时和哺乳期预防性服三联抗病毒药预防艾滋病母婴传播,婴儿服抗病毒药至出生,或至生后 4 周或 6 周,若母乳喂养小儿服药至断乳后 1 周。

近年来,中国在母婴阻断抗病毒药物方案的选择上,从单一 NVP 用药,过渡到 AZT+NVP 两联方案,现已转向三联抗病毒药物方案。预防性三联抗病毒药物与治疗性抗病毒药物方案预防 HIV 母婴传播效果未显示明显差异。云南、广西报道 HIV 感染孕产妇应用 HAART 方案,结合安全助产和婴儿人工喂养,预防 HIV 母婴传播效果明显,母婴传播率低至 1% 及以下。

中国 2011 年发布的预防艾滋病母婴传播的抗病毒药物方案可分为预防性抗病毒用药方案和治疗性抗病毒用药方案:对于处于艾滋病临床 I 期或 II 期,免疫功能相对较好, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $> 350/mm^3$ 的艾滋病感染孕产妇,建议采用预防性抗病毒用药方案;对于处于艾滋病临床 III 期或 IV 期, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $\leq 350/mm^3$ 的艾滋病感染孕产妇,建议采用治疗性抗病毒用药方案。该方案首次提出婴儿选择母乳喂养的母婴抗病毒用药方案。

2012 年 7 月 22~27 日在美国华盛顿召开的第 19 届世界艾滋病大会上,世界卫生组织建议考虑改变现行做法,防止艾滋病病毒母婴传播,向所有艾滋病病毒感染孕妇(包括免疫系统尚好的孕妇)提供抗逆转录病毒治疗,并要求她们终生服药,既可治疗感染艾滋病病毒的妇女和防止其传给婴儿,还可保护其配偶。全球预防艾滋病母婴传播的目标是到 2015 年消除新发儿童艾滋病感染,并

保持其母亲存活。对所有受艾滋病影响的孕产妇实施检测 - 治疗策略能最大限度地保护母亲健康, 减少艾滋病母婴传播及性传播。

3 预防艾滋病母婴传播抗病毒治疗药物不良反应

3.1 NRTIs 的不良反应

NRTIs 主要引起骨髓抑制、贫血、中性粒细胞减少症、肝功能损伤等不良反应。短期服用 AZT 对 HIV 感染孕妇的影响主要是轻度贫血, 严重贫血和肝损伤并不常见。在灵长类动物实验研究中 EFV 有致畸作用, 有在妊娠早期暴露于 EFV 导致胎儿神经管畸形的案例报道, 但目前数据不足以证明胎儿神经管缺陷是由孕早期暴露 EFV 引起的。大部分国家建议在妊娠早期避免服用 EFV。

3.2 NNRTIs 的不良反应

NVP 有潜在的肝毒性作用, 在初始治疗的人群中易出现急性肝炎, 对于 $CD4^+ > 250/mm^3$ 的妇女有较大的风险。但有两个前瞻性研究认为怀孕本身就是导致肝酶升高的一个危险因素, NVP 与肝酶升高无关联。其他队列研究发现在孕妇与非孕妇采用以 NVP 为基础的治疗, 其肝毒性反应和皮疹的发生是类似的, 与 $CD4^+ > 250/mm^3$ 无关。在美国, 鉴于妇女怀孕时接受 NVP 方案的耐受性好, 不论 $CD4^+$ 计数高低, 仍选择继续治疗。

3.3 PIs 的不良反应

PIs 主要不良反应包括胰岛素抵抗和高脂血症, 有导致心血管疾病增加的风险。虽有报道服用含 PIs 的方案会导致高糖血症, 但到目前为止, 在怀孕期间接受以 PIs 为基础方案的孕妇绝大多数都没有显示出葡萄糖不耐受增加的风险, 含 PIs 的和不含 PIs 的方案比较并没有发现不同。有研究认为, 含 PIs 联合方案分娩早产儿的风险是其他联合方案的 1.8 倍, 但在最近的 meta 分析中却未发现这种风险存在。

4 预防艾滋病母婴传播婴儿喂养

母乳喂养曾被作为婴儿最好的喂养方式广泛提倡, 在过去的 20 a 里, 一直是儿童健康与生存策略的基石, 并在世界许多地方的降低婴儿死亡率方面起到了主要作用。但母乳喂养是第一个被证实也是一直被关注的始终与传播率上升相关的危险因素。即使宫内感染和产时感染已经被显著的降低, 由母乳喂养所带来的产后感染仍然可导致 10% ~

15% 的母婴传播几率。艾滋病病毒感染孕妇的乳汁中艾滋病病毒的检出率高达 58%, 当产妇患有乳腺炎、乳头皲裂、乳房脓肿等乳腺疾病时, 母婴传播的几率明显增加。混合喂养母婴传播高于纯母乳喂养。

为减少母乳喂养增加的危险因素, 有专家主张在发达国家进行母乳替代疗法, 而在经济欠发达国家, 缩短母乳喂养的时间 (大约 4~6 个月), 并强调单纯母乳喂养。决定替代喂养前需要对当地替代喂养条件是否安全作合理的评估, 只有在替代喂养条件很安全并有保障的情况下才能够推荐替代喂养。

有研究提示在怀孕和哺乳期间使用 HAART 疗法, 可以显著地降低血浆中的游离病毒载量, 还可以降低乳汁中的游离病毒载量, 艾滋病母婴传播率未见明显的增高。母乳喂养在降低婴儿感染性疾病的患病率和死亡率有很大的优势, 而且具有既经济又可避免被人怀疑感染艾滋病而被歧视的优势, 在 2010 年指南中, WHO 明确了在母亲继续抗病毒用药并延长婴儿抗病毒用药的基础上可选择母乳喂养。

5 HIV 感染母亲心理压力

怀孕、分娩作为女性一生中的重大生活事件, 对个体会带来重大的应激反应。HIV 感染又是另外一个重大的应激源。所以 HIV 感染孕产妇是非常特殊的一个群体, 既有作为一个 PLWHA 的心理, 也有作为一个孕产妇的心理, 心理问题更加错综复杂。

国外有研究表明, HIV 的确诊对那些处于妊娠期的妇女有较大的影响, 容易发展成为严重的抑郁, HIV 感染孕产妇抑郁发生率多在 13% 至 53% 之间, 2002 年, 在赞比亚的卢萨卡进行的一项调查结果提示, 85% 的 HIV 感染妇女表现有抑郁症及自杀的念头。

国内相关研究提示 HIV 感染孕产妇发生抑郁症状的比例子在 37.8% ~ 59% 之间。采用 SCL-90 症状自评量表进行心理状况调查, 结果显示, HIV 感染孕产妇躯体化、强迫、人际关系、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执 8 个因子分均高于国内常模; 采用抑郁、焦虑自评量表 (SDS、SAS) 评分, 结果提示, HIV 感染孕产妇的抑郁、焦虑评分均高于国内常模, HIV 感染孕产妇的抑郁症患病率较高。

(2012 - 10 - 10 收稿)