

# HIV母婴传播抗病毒试剂研究进展

欧阳冰清 综述,曹云霞 审校

[关键词] 获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒; 母婴传播; 抗病毒试剂; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 512.94; R 373.51 [文献标识码] A

近几年人获得性免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 母婴传播防治研究取得重要进展, 发达国家采用抗逆转录病毒的策略使 HIV 母婴传播率从 42% 下降到 2%<sup>[1]</sup>, 但并非所有妊娠妇女都能获得产期保健或知道她们分娩时 HIV 的状态, 因此, HIV 母婴传播仍在继续, 且发展中国家更为严重<sup>[2]</sup>, 因为她们缺少发达国家所拥有的条件和基础。研究开发有效价廉的降低 HIV 母婴传播的药物具有很好的应用前景。尽管在 HIV 母婴传播的时机问题上还有争论, 但大部分的临床研究认为约 50% 的 HIV 母婴传播发生在分娩的前几天, 特别是胎盘剥离时; 约 30% 发生在分娩时, 推测可能与婴儿暴露在母血和产道中有关; 而妊娠 3 个月时发生的可能性 < 4%, 妊娠 9 个月时发生的可能性 < 20%<sup>[3]</sup>。在 HIV 母婴传播的防治策略中, 抗病毒措施具有很高的效率; 选择性剖腹产和避免母乳喂养也可有效的干预 HIV 母婴传播; 但在选择合适的抗病毒药物、使用时间、长期使用的安全性、预防经母乳途径传播等方面有待继续深入研究。本文主要对抗病毒试剂的应用及发展方向进行综述。

## 1 叠氮胸苷

在 AIDS076 临床试验方案中<sup>[4]</sup>, 给予妊娠妇女叠氮胸苷 (一种核苷逆转录酶抑制剂) 治疗, 从妊娠 14~36 周, 一直持续到分娩及新生儿出生后 6 周, HIV 母婴传播率从 25.5% 下降到 8.3%, 下降了 66%。其用法是: 妊娠期间给叠氮胸苷每天 100 mg 口服, 5 次/天; 分娩前给 2 mg/kg 静脉滴注, 1 小时内注射完, 然后 1 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 连续静脉滴注直到分娩; 婴儿从生后 8~12 h 开始给予 2 mg/kg 的叠氮胸苷口服, 4 次/天, 持续 6 周。接受试验的妇女 CD4<sup>+</sup> 细胞的数量 > 200/mm<sup>3</sup>, 无症状且未接受任何抗逆转录病毒治疗, 未进行母乳喂养。尽管叠氮胸苷减少 HIV 母婴传播率的机制还未被充分解释, 但所观察到的效果要比想象的高。在婴儿中观察到的主要副作用是短暂的贫血, 先天异常的发生率与安慰剂组相比并无差异。法国研究者报道 8 例因应用叠氮胸苷引起线粒体功能异常, 其中 2 例死于严重的神经系统疾病, 3 例具有轻至中度的疾病, 2 例有短暂的实验室检查异常<sup>[5]</sup>, 此报道引起了研究者的重视。在美国开展更为广泛的达到 20 000 例的研究, 未发现因线粒体功能异常而死亡的病例<sup>[6]</sup>。076 试验方案投入临床应用后达到了降低 HIV 母婴传播的目的。美国和欧洲也可见同样的研究结果, 尽管有些

妊娠妇女在分娩之前接受过这样或那样的抗逆转录病毒治疗, 但类似于 076 的方案仍被美国或欧洲认为是降低 HIV 母婴传播的标准监护方案, 不过它的复杂性和高费用限制了它的推广应用。泰国的研究采用简化的 076 方案 (PEIRA)<sup>[7]</sup>, 使母婴传播率从 18.9% 下降到 9.4%, 下降了 50%。具体方法是: 从妊娠 36 周起给叠氮胸苷每次 300 mg 口服, 2 次/天。分娩开始到结束, 300 mg 口服, 每 3 h 1 次。此方案推荐为发展中国家采用, 在布基纳法索母乳喂养妇女中采用此方案的效率稍低<sup>[8]</sup>。泰国的研究观察了给药开始的时间对传染率的影响, 如果从妊娠 36 周起给药, 传染率为 8.6%~10.5%, 如果从妊娠 28 周起给药, 传染率为 4.7%~6.5%<sup>[11]</sup>。在新生儿中研究结果似有矛盾之处。美国卡罗莱纳州研究报道单独给新生儿叠氮胸苷治疗并不能降低 HIV 母婴传播率<sup>[9]</sup>; 而美国纽约的研究认为如果新生儿出生后 12~24 h 即给叠氮胸苷治疗对降低 HIV 母婴传播率有潜在益处<sup>[10]</sup>。

## 2 奈韦拉平

考虑到叠氮胸苷治疗方案的费用和复杂性, 不易在发展中国家推广应用, 因此采用奈韦拉平的方案则成为降低 HIV 母婴传播率的重要一步。奈韦拉平是一种非核苷逆转录酶抑制剂, 它具有长半衰期, 可以单剂量治疗, 是一种优秀的预防 HIV 母婴传播的药物<sup>[11]</sup>。在乌干达 (98.8% 的妇女进行母乳喂养) 进行的临床试验中 (HIVNET 012)<sup>[12]</sup>, 在分娩开始时给母亲单剂量奈韦拉平 200 mg 新生儿在出生后 72 h 内给 2 mg/kg 的奈韦拉平悬液, 可以使生后 4 个月内 HIV 母婴传播率和死亡率下降 47%, 但由于母乳喂养的缘故, 随着时间的延长, 疗效下降, 到 12 个月时, 有 16% 的婴儿感染了 HIV。在母亲和婴儿中未见严重副作用的报道, < 2% 的母亲和婴儿中可见轻度的皮疹。从效价比上看, 奈韦拉平的 HIVNET 012 方案比泰国的叠氮胸苷的 PEIRA 方案在降低 HIV 母婴传播率上具有更高的效价比, 由于母乳喂养的缘故, 使得奈韦拉平抗 HIV 传播的效果下降, 因此未来尚需要对母体抗 HIV 传播的方案进行优化。对那些 HIV 高流行且 HIV 健康教育和检测没有得到广泛应用的国家, 常规给予分娩的妇女奈韦拉平口服是值得推荐的措施, 当然大量婴儿出生时受到奈韦拉平影响, 其长期的风险需要进一步研究。

## 3 联合抗病毒药物

在非洲进行的 PEIRA 方案<sup>[13]</sup> 多中心研究中, 从妊娠 36 周开始到分娩及婴儿出生后 1 周, 联合应用叠氮胸苷和拉米呋定, 与安慰剂比较, HIV 母婴传播率降低了 63%; 如果只持续到分娩阶段, 传染率下降到 42%; 如果只用在产时, 则无效果。剂量应用为: 分娩开始时口服叠氮胸苷 300~600 mg 分娩过程中每 3 h 口服叠氮胸苷 300 mg 分娩后 1 周内口服叠氮胸苷 300 mg 2 次/天, 新生儿在生后 1 周内每 12 h 口服叠

[收稿日期] 2005-06-03

[作者单位] 1 安徽省萧县人民医院 妇产科, 230052 2 安徽医科大学  
第一附属医院 妇产科, 安徽 合肥, 230022

[作者简介] 1 欧阳冰清 (1969—), 女, 主治医师, 在读硕士研究生。

氮胸苷 4 mg/kg 拉米夫定的剂量为分娩开始时及生后 1 周内口服 150 mg 2 次/天; 新生儿在生后 1 周内每 12 小时口服拉米夫定 2 mg/kg 由于母乳喂养的缘故, 18 个月后在婴儿中抗 HIV 的效果下降。在 ANRS075 方案<sup>[14]</sup> 研究中, 从妊娠 32 周开始到分娩, 在 AIDS 076 临床试验方案基础上加用拉米夫定, 150 mg 口服, 2 次/天; 新生儿 2 mg/kg 2 次/天, 持续 6 周, HIV 母婴传播率降低到 1.6%, 大约是经典的 076 方案的 1/5, 这个研究是欧洲非母乳喂养的妇女中进行, 是迄今得到的抗逆转录病毒方案中 HIV 母婴传播率最低的。在新生儿中出现的主要副作用为: 中度到重度贫血、嗜中性白细胞减少症、肝功能异常、线粒体功能异常, 其发生率与使用叠氮胸苷基本类似, 停药后血象及肝功能可转为正常。目前, 发达国家许多 HIV 感染妊娠妇女都是采用联合抗逆转录病毒的策略治疗她们的感染, 并且临床观察到的结果也证实此法能很好降低 HIV 母婴传播率, 这主要是因为这些方法显著减少病毒的载量和复制<sup>[15, 16]</sup>。此外, 在正规标准的抗逆转录病毒的基础上加用单剂量的奈韦拉平并不能增加效率<sup>[15]</sup>。需要引起注意的是: 这些药物和方法都是近些年才使用的, 其长期效果及风险仍未完全明了, 因此需要加强对妊娠妇女特别是在妊娠前 3 个月时的观察和照料。

#### 4 展望

目前, 大量的研究建议预防 HIV 母婴传播的抗病毒疗法应从妊娠 3 个月时起, 一直延续到婴儿出生后几周。然而许多经济条件差的国家, 如在非洲和一些发展中国家, HIV 感染的妇女即使到分娩时都未能接受过任何抗病毒治疗, 因此迫切需要评估那些在分娩前和分娩时未接受抗病毒治疗的妇女, 其分娩的婴儿接受紧急抗病毒预防措施的效果<sup>[17]</sup>。类似于围生期婴儿乙型肝炎的预防措施, 可能对预防 HIV 感染具有良好的效果。

在任何旨在减少 HIV 母婴传播的方案中, 对怀孕妇女进行常规 HIV 知识的教育及 HIV 检测都是优先要做的工作。对那些到分娩时都不知道自己 HIV 状况的妇女进行 HIV 检测也是方案中的重要一环。如果抗病毒药物的长期效果是安全的, 在 HIV 高流行地区常规给予分娩妇女及其婴儿短期抗病毒治疗是一个可以选择的措施。在婴儿喂养期用替代母乳的安全喂养方法是必需的, 这对于阻断经母乳的 HIV 传播非常重要, 但却是全世界范围内与 HIV 母婴传播进行斗争所面临的巨大挑战。有报道母乳中积聚的抗疟药氯奎具有抗病毒活性, 可能是一种有前景的阻断经母乳 HIV 传播的药物<sup>[18]</sup>。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Lallmant M, Jourdain G, Le Cocur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1 [ J ]. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 982-991.
- [ 2 ] Arbona SJ, Melville SK, Hanson C, et al. Mother to child transmission of the human immunodeficiency virus in Texas [ J ]. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6): 602-606.
- [ 3 ] Kourtis AP, Buljevs M, Nesheim SR, et al. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant [ J ]. *JAMA* 2001; 285(6): 709-712.
- [ 4 ] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-

- infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment [ J ]. *N Engl J Med* 1994; 311(18): 1173-1180.
- [ 5 ] Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues [ J ]. *Lancet* 1999; 354(9184): 1084-1089.
- [ 6 ] Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs [ J ]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(3): 261-268.
- [ 7 ] Shaffer N, Chuachowong R, Mock PA, et al. Short course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand [ J ]. *Lancet* 1999; 353(9155): 773-780.
- [ 8 ] Dabis F, Mselati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso [ J ]. *Lancet* 1999; 353(9155): 786-792.
- [ 9 ] Fiscus S, Adimora A, Schoenbach VJ, et al. Trends in HIV counseling, testing, and antiretroviral treatment of HIV-infected women and perinatal transmission in North Carolina [ J ]. *J Infect Dis* 1999; 180(1): 99-105.
- [ 10 ] Wade N, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus [ J ]. *N Engl J Med* 1998; 339(20): 1409-1414.
- [ 11 ] Bardsley E, Elliott A, Perly CM, Nevirapine A. A review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection [ J ]. *Pediatr Drugs* 2000; 2(5): 373-407.
- [ 12 ] Guay L, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial [ J ]. *Lancet* 1999; 354(9181): 795-802.
- [ 13 ] 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) [ J ]. *Lancet* 2002; 359(9313): 1178-1186.
- [ 14 ] Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 [ J ]. *JAMA* 2001; 285(16): 2083-2093.
- [ 15 ] Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission [ J ]. *JAMA* 2002; 288(2): 189-198.
- [ 16 ] Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission [ J ]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5): 484-494.
- [ 17 ] Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States [ J ]. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1998; 47(RR-2): 1-29.
- [ 18 ] Boelart R, Yaro S, Augustins P, et al. Chloroquine accumulates in breast milk cells [ J ]. *AIDS* 2001; 15(16): 2205-2207.