

成都市 HIV 感染孕产妇接受不同抗病毒治疗方案对早产的影响(2015—2020 年)

罗映娟 杨柳 巫霞 杨蕾 兰志鹏

电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 成都市妇女儿童中心医院保健部,成都 610091

通信作者:杨柳,Email:342657153@qq.com

【摘要】目的 探讨孕期接受不同抗病毒治疗方案的成都市 HIV 感染孕产妇的早产发生率及其对早产的影响。**方法** 以成都市 2015—2020 年已分娩的 HIV 感染孕产妇为研究对象,以不同抗病毒治疗方案为主要研究因素,采用多因素 Logistic 回归分析 HIV 感染孕产妇早产的相关因素。**结果** 共纳入 373 例 HIV 感染孕产妇,使用齐多夫定(zidovudine, AZT)+拉米夫定(lamivudine, 3TC)+洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r)、替诺福韦(tenofovir, TDF)+3TC+LPV/r 和 TDF+3TC+依非韦伦(efavirenz, EFV)治疗者分别占 52.6%(196/373)、28.4%(106/373)和 19.0%(71/373);早产发生率分别为 16.8%(33/196)、7.5%(8/106)和 15.5%(11/71)。基于蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)治疗方案与基于 EFV 的早产率差异没有统计学意义($\chi^2=0.18, P=0.675$)。经多因素 Logistic 回归分析,在控制了非本地居住、胎膜早破的影响下,HIV 感染孕产妇不同治疗方案对早产有影响,与 TDF+3TC+LPV/r 方案相比,使用 AZT+3TC+LPV/r 方案的感染孕产妇早产风险更高($OR_{调整后}=2.446, 95\%CI: 1.077\sim 5.622$)。**结论** 基于成都地区 HIV 母婴阻断的监测数据,使用 AZT+3TC+LPV/r 方案早产发生的风险最高,使用 TDF+3TC+LPV/r 方案早产发生的风险相对较低。

【关键词】 HIV;孕产妇;抗病毒治疗;早产;替诺福韦

基金项目:成都市卫健委课题(2021354、2022076)

DOI:10.3760/ema.j.cn331340-20221129-00255

Influence of different antiviral treatment options for preterm birth in HIV-infected pregnant women in Chengdu (2015-2020)

Luo Yingjuan, Yang Liu, Wu Xia, Yang Lei, Lan Zhipeng

Health Care Department, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, the Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610091, China

Corresponding author: Yang Liu, Email:342657153@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the preterm birth rate of HIV-infected pregnant women for different antiretroviral treatment options in Chengdu, and to identify the influencing factors. **Methods** HIV-infected women who had delivered in Chengdu from 2015 to 2020 were enrolled, and they accepted different antiviral treatment regimens during pregnancy. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors associated with prematurity. **Results** A total of 373 HIV-infected pregnant women were enrolled, among whom the proportions of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC)+ lopinavir/ritonavir (LPV/r) protocol, tenofovir (TDF)+3TC+LPV/r protocol, TDF+3TC+ efavirenz (EFV) protocol were 52.6% (196/373), 28.4% (106/373) and 19.0% (71/373), respectively. The incidence rates of preterm birth were 16.8% (33/196), 7.5% (8/106) and 15.5% (11/71), respectively. The difference of prematurity rates based on protease inhibitor versus EFV regimen was not statistically significant ($\chi^2=0.18, P=0.675$). By multivariate Logistic regression analysis, different treatment options affected preterm birth after controlling the influencing factors of non-local residence and premature rupture of fetal membranes. Compared with TDF+3TC+ LPV/r protocol, AZT+3TC+ LPV/r protocol had a higher risk of preterm birth ($OR_{adjusted}=2.446, 95\%CI: 1.077-5.622$). **Conclusions** Based on the monitoring data of blockade of mother to child transmission of HIV in Chengdu region, AZT+3TC+LPV/r protocol has the highest risk for preterm birth, while the risk of TDF+3TC+LPV/r protocol is low.

[Key words] HIV; Maternal; Antiretroviral therapy; Preterm birth; Tenofovir

Fund program Project of Chengdu Municipal Health Commission (2021354, 2022076)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20221129-00255

我国从 2010 年提出艾滋病、梅毒、HBV 母婴传播阻断综合策略至今, HIV 母婴传播率已经下降到 2020 年的 3.6%^[1]。尽管抗病毒治疗对母亲和婴儿的健康有积极作用, 但仍有潜在的风险, 可能增加早产、低出生体重等不良妊娠结局。目前国内关于不同治疗方案对早产的影响研究较少。我国《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案(2015 年版)》^[2]推荐使用替诺福韦(tenofovir, TDF), 推荐治疗方案有 2 种: TDF+拉米夫定(lamivudine, 3TC)+依非韦伦(efavirenz, EFV)和齐多夫定(zidovudine, AZT)+3TC+洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r), 而 2020 版方案^[3]新增 1 种推荐治疗方案, 为 TDF+3TC+LPV/r。随着治疗方案的丰富, 哪种治疗方案对早产影响最小尚需研究。本研究基于 2015—2020 年成都市 HIV 母婴阻断监测数据, 探索 AZT+3TC+LPV/r、TDF+3TC+EFV 和 TDF+3TC+LPV/r 三种方案对早产的影响。

对象与方法

一、研究对象

来源于 2015—2020 年“全国预防艾滋病、乙肝、梅毒母婴传播管理信息系统”中来自成都地区的个案。研究对象纳入标准: ①在成都市助产机构分娩个案; ②分娩孕周 ≥ 28 周; ③治疗方案为我国《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020 版)》^[3]推荐的 3 种使用治疗方案之一, 即: AZT+3TC+LPV/r、TDF+3TC+EFV、TDF+3TC+LPV/r。排除标准: ①多胎妊娠; ②未治疗; ③产时/产后开始抗病毒治疗; ④未使用国家 2020 版方案推荐治疗方案; ⑤死胎死产。按照使用不同抗病毒治疗方案将 HIV 感染孕产妇分为 3 个研究组别, 以是否早产为研究结局, 观察每组孕产妇早产的发生情况。

二、研究方法

本研究收集信息系统中相关监测信息, 如孕妇

的人口学特征、治疗方案、开始抗病毒治疗时间、孕次、产次、妊娠合并症/并发症、免疫水平、分娩情况等信息。根据 3 种治疗方案将 HIV 感染孕产妇分组, 分析不同方案组与早产之间的关联。本研究通过成都市妇女儿童中心医院伦理委员会审核批准 [审批号: 科研伦审 2021(97)号]。

观察指标及定义: ①早产儿指出生孕周 < 37 周的婴儿; ②开始抗病毒治疗时间指孕早期开始指开始抗病毒治疗孕周 < 13 周、孕中晚期开始指开始抗病毒治疗孕周 ≥ 13 周; ③妊娠合并中重度贫血指妊娠期血红蛋白 < 100 g/L; ④妊娠合并糖尿病指妊娠期发生不同程度的糖代谢异常; ⑤妊娠合并 HBV 指孕产妇 HBsAg 阳性。

三、统计学分析

采用 SPSS25.0 进行统计描述和分析。定量资料符合正态分布的采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述, 采用方差分析进行组间比较。定性资料采用例数、构成比或率(%)进行描述, 采用 χ^2 检验进行组间比较。以是否早产作为因变量进行单因素 Logistic 回归分析, 单因素分析结果有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

本研究共纳入成都市 2015—2020 年 HIV 感染孕产妇 373 例, 年龄(28.6 ± 4.8)岁, 基本情况详见表 1。373 例孕产妇中, 汉族占 83.1%(310/373); 在婚占 82.0%(306/373); 中学学历占 60.7%(224/369); 本地居住占 81.5%(304/373); 怀孕次数 > 2 次者最多, 占 53.4%(199/373); 初产妇占 55.8%(208/373); CD4 水平 > 200 个/ μL 居多, 占 85.6%(292/341); 剖宫产占 67.3%(251/373); 开始抗病毒治疗时间为孕早期者占 56.6%(211/373)。妊娠合并症中, 妊娠合并乙型

表 1 成都市 HIV 感染孕产妇早产的单因素 Logistic 回归分析(n=373)

影响因素	孕产妇数	早产例数[例(%)]	OR 值(95%CI)	P 值
治疗方案				
替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦	106	8(7.5)		
齐多夫定+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦	196	33(16.8)	2.480(1.101~5.586)	0.028
替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦	71	11(15.5)	2.246(0.855~5.899)	0.101
民族				
汉族	310	46(14.8)		
其他	63	6(9.5)	0.604(0.246~1.482)	0.271
婚姻状况				
在婚	306	44(14.4)		
非婚	67	8(11.9)	0.807(0.361~1.805)	0.602
文化程度 ^a				
大专及以上	70	10(14.3)		
中学	224	31(13.8)	0.964(0.446~2.080)	0.925
文盲/小学	75	10(13.3)	0.923(0.359~2.373)	0.868
是否本地居住				
是	304	36(11.8)		
否	69	16(23.2)	2.247(1.163~4.342)	0.016
孕次(次)				
>2	199	33(16.6)		
2	94	12(12.8)	0.736(0.361~1.500)	0.399
1	80	7(8.8)	0.482(0.204~1.141)	0.097
初产妇				
是	208	26(12.5)		
否	165	26(15.8)	1.309(0.728~2.354)	0.368
CD4 水平(个/μL) ^a				
>200	292	33(11.3)		
≤200	49	10(20.4)	2.012(0.919~4.405)	0.080
开始治疗时间				
孕早期(孕周<13 周)	211	30(14.2)		
孕中晚期(孕周≥13 周)	162	22(13.6)	0.948(0.524~1.715)	0.860
妊娠合并 HBV ^a				
否	333	44(13.2)		
是	38	7(18.4)	1.483(0.616~3.573)	0.380
妊娠合并中重度贫血				
否	310	38(12.3)		
是	63	14(22.2)	2.045(1.032~4.053)	0.040
妊娠合并糖尿病				
否	336	47(14.0)		
是	37	5(13.5)	0.961(0.356~2.590)	0.937
妊娠梅毒				
否	356	50(14.0)		
是	17	2(11.8)	0.816(0.181~3.677)	0.791
胎膜早破				
否	333	42(12.6)		
是	40	10(25.0)	2.310(1.053~5.065)	0.037

注:^a:由于历史数据缺失,该变量样本例数小于研究对象例数

肝炎占 10.2% (38/371), 妊娠合并中重度贫血占 16.9% (63/373), 妊娠合并糖尿病占 9.9% (37/373), 妊娠合并梅毒占 4.6% (17/373), 胎膜早破占 10.7% (40/373)。抗病毒治疗方案中, 使用 AZT+3TC+LPV/r 方案占 52.6% (196/373), 使用 TDF+3TC+LPV/r 方案占 28.4% (106/373), 使用 TDF+3TC+EFV 方案占 19.0% (71/373)。

二、HIV 感染孕产妇早发的单因素分析

373 例 HIV 感染孕产妇中, 发生早产 52 例, 早产率 13.9% (52/373), 其中基于蛋白酶抑制剂 (PI) 的 LPV/r 治疗方案共 302 例, 早产率为 13.6% (41/302), 基于非 PI (EFV) 的治疗方案共 71 例, 早产率 15.5% (11/71), 差异没有统计学意义 ($\chi^2=0.18, P=0.675$)。

对治疗方案及其他可能影响早产的因素进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 与 TDF+3TC+LPV/r 相比, AZT+3TC+LPV/r 早产风险增加 ($OR=2.480, 95\%CI: 1.101\sim 5.586$); TDF+3TC+EFV 与 TDF+3TC+LPV/r 早产的风险差异没有统计学意义 ($OR=2.246, 95\%CI: 0.855\sim 5.899$)。此外, 非本地居住 ($OR=2.247, 95\%CI: 1.163\sim 4.342$)、妊娠合并中重度贫血 ($OR=2.045, 95\%CI: 1.032\sim 4.053$) 和胎膜早破 ($OR=2.310, 95\%CI: 1.053\sim 5.065$) 的孕产妇早产风险增加。具体结果见表 1。

三、HIV 感染孕产妇早产的多因素分析

将单因素有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示与早产相关的风险因素包括: 治疗方案、非本地居住、胎膜早破。校正是否本地居住、胎膜早破的影响后, 与 TDF+3TC+LPV/r 方案相比, 服用 AZT+3TC+LPV/r 方案的 HIV 感染孕产妇早产风险增加 ($OR=2.461, 95\%CI: 1.077\sim$

5.622)。具体结果见表 2。

讨 论

随着新药物的引入, 抗逆转录病毒疗法变得越来越复杂, 需要更多的研究来了解不同的抗逆转录病毒治疗方案对早产及围产期妊娠结局的影响, 证明不同的抗逆转录病毒治疗方案在妊娠期的相对安全性和有效性。鉴于目前国内对不同治疗方案与早产的关联研究还非常有限, 本研究对成都市 HIV 母婴阻断数据进行回顾性分析。

一、成都市 HIV 感染孕产妇早产率高于中国城市孕产妇早产发生率

本研究 81.0% (302/373) 接受 LPV/r 的 PIs 治疗方案, 是主要的用药选择方案。结果显示, HIV 感染孕产妇早产率为 13.9% (52/373), 高于中国城市孕产妇早产发生率^[4-5]。究其原因, 一方面可能与 HIV 感染有关, 另一方面与抗逆转录病毒治疗对胎盘功能障碍有关^[6-7]。

二、AZT+3TC+LPV/r 方案早产发生的风险增加

本研究结果显示, HIV 感染孕产妇基于 PI 方案与基于非 PIs 治疗方案发生早产的差异没有统计学差异。关于 PIs 对早产的影响国外研究结果仍然存在争议^[8-11]。但本文多因素分析结果显示, 校正混杂因素后治疗方案仍与 HIV 感染孕产妇早产发生有相关, 与 TDF+3TC+LPV/r 比较, 使用 AZT+3TC+LPV/r 方案早产发生的风险增加, 调整后 OR 值为 2.461 (1.077~5.622), 与 Zash 等^[12]的研究结果一致。但一项来自两个美国多中心观察队列研究, 相较于 AZT+3TC+LPV/r, 没有发现 TDF +FTC+LPV/r 有更高的早产风险^[13]。这些差异的原因可能包括方案启动的时间 (即在怀孕期间与怀孕前)、抗逆转录病毒

表 2 HIV 感染孕产妇早产风险的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	Wald χ^2	OR 值 (95%CI)	P 值
治疗方案为齐多夫定+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦 ^a	0.901	0.421	4.566	2.461 (1.077~5.622)	0.033
非本地居住	0.907	0.360	6.341	2.477 (1.223~5.017)	0.012
妊娠合并中重度贫血	0.639	0.365	3.605	1.895 (0.926~3.874)	0.080
胎膜早破	1.135	0.423	7.188	3.112 (1.357~7.137)	0.007

注:^a:与治疗方案为替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦比较

治疗时的相对免疫缺陷、剂量差异、治疗组之间的混淆、产前护理和不良围产期结局的差异以及研究纳入标准差异等。目前较为明确的是 LPV/r 会增加早产风险,可降低妊娠期间孕酮水平从而影响子宫内环境^[14],妊娠早期蜕膜成熟不足或缺陷,损害妊娠早期子宫重塑的过程,导致胎盘不足,从而引起不良的妊娠结局^[15]。基于目前流行病学结果的差异,尚需要进一步的研究来阐明使用抗病毒治疗方案和早产之间可能的生物学机制。

三、非成都本地居住和胎膜早破是早产发生的独立危险因素

本研究结果提示抗病毒治疗开始时间不是早产的危险因素,而非本地居住和胎膜早破是早产发生的独立危险因素。本地居住 HIV 孕产妇相对于非本地居住孕产妇,可能由于成都在预防 HIV 母婴传播政策、卫生资源、产前护理等方面医疗条件较好,及个人健康意识相对较高,因此本地居住是早产的保护因素。大量临床研究已经证明胎膜早破是导致早产的主要原因之一^[16],与本文结果一致。

四、存在的不足

本研究尚存在不足之处:首先,本研究属于回顾性观察研究,在设计上对混杂因素的控制有限,结论的强度低于前瞻性干预研究;其次,虽然收集了既往 5 年的监测数据,但是样本量仍然有限,特别是基于 EFV 治疗方案的样本较小,可能统计检验效能较低。此外,由于既往监测数据部分变量缺失较多,可能导致与 HIV 感染孕产妇早产相关的高危因素未全部纳入,比如孕妇 HIV 感染途径、孕期体重变化等,有必要进行前瞻性的队列设计。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 罗映娟:论文撰写和数据分析;杨柳:论文指导;巫霞:项目实施;杨蕾:数据收集;兰志鹏:数据清理

参 考 文 献

[1] 韩孟杰,陈清峰,徐鹏,等.砥砺前行“十三五”艾滋病防控迈向新征程——我国艾滋病防治回顾与展望[J].中国艾滋病性病,2021,27(12):1327-1331. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.12.01.

[2] 国家卫生和计划生育委员会妇幼健康服务司,中国疾病预防控制中心妇幼保健中心.《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作实施方案(2015 年版)》解读[J].中国妇幼卫生杂志,2015,6(6):

1-2. DOI: 10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2015.06.001.

[3] 中华人民共和国卫生健康委员会.预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020 年版)[J].中国实用乡村医生杂志,2021,28(2):10-11,20.

[4] 李娟,王庆红,吴红敏,等.2005 年中国城市产科新生儿出生状况调查[J].中国当代儿科杂志,2012,14(1):7-10.

[5] 石英杰,湛永乐,陈云利,等.早产影响因素的前瞻性队列研究[J].中华疾病控制杂志,2021,25(2):143-148. DOI: 10.16462/j.cnki.zbjbkz.2021.02.005.

[6] Mohammadi H, Papp E, Cahill L, et al. HIV antiretroviral exposure in pregnancy induces detrimental placenta vascular changes that are rescued by progesterone supplementation[J]. Sci Rep, 2018, 8: 6552. DOI: 10.1038/s41598-018-24680-w.

[7] Wt A, Kwiek JJ. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women[J]. J Nippon Med Sch, 2013, 80:90-94. DOI: 10.1272/jnms.80.90.

[8] Favarato G, Townsend CL, Bailey H, et al. Protease inhibitors and preterm delivery: Another piece in the puzzle [J]. AIDS, 2018, 32(2): 243-252. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001694.

[9] Floridia M, Dalzero S, Giacomet V, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: An observational study[J]. Infection, 2020, 48(2): 249-258. DOI: 10.1007/s15010-019-01384-5.

[10] Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: A cohort study[J]. Reprod Health, 2018, 15(1):76. DOI: 10.1186/s12978-018-0513-8.

[11] Montgomery-Taylor S, Hemelaar J. Management and outcomes of pregnancies among women with HIV in Oxford, UK, in 2008-2012 [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 130(1): 59-63. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.019.

[12] Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy[J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(10): e172222. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2222.

[13] Rough K, Seage GR 3rd, Williams PL, et al. Birth outcomes for pregnant women with HIV using tenofovir-emtricitabine[J]. NEJM, 2018, 378: 1593-1603. DOI: 10.1056/NEJMoa1701666.

[14] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: Role of the ritonavir boost?[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(9): 1348-1360. DOI: 10.1093/cid/cis198.

[15] Kala S, Dunk C, Acosta S, et al. Periconceptional exposure to lopinavir, but not darunavir, impairs decidualization: A potential mechanism leading to poor birth outcomes in HIV-positive pregnancies[J]. Hum Reprod, 2020, 35(8):1781-1796. DOI: 10.1093/humrep/deaa151.

[16] 段顺艳,孔祥永,徐凤丹等.胎膜早破对胎龄<37 周早产儿并发症的影响[J].南方医科大学学报,2016,36(7):887-891.