



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.022

· 继续教育园地 ·

暴露前预防作为人免疫缺陷病毒单阳家庭生育支持技术的研究进展

章清 卢洪洲

[摘要] 随着人免疫缺陷病毒(HIV)感染者寿命不断延长,越来越多的患者表达出强烈的生育需求。在 HIV 单阳家庭中,如果阳性一方接受抗逆转录病毒治疗,其阴性伴侣被感染的机率很小。暴露前预防(PrEP)是一项重要的 HIV 预防策略,HIV 单阳家庭通过使用 PrEP 能降低发生无保护性交时传播 HIV 的风险,以避免阴性伴侣在妊娠期间发生 HIV 感染。因此,针对 HIV 单阳家庭,推荐使用 PrEP、抗逆转录病毒疗法及生育筛查相结合的医学辅助生殖技术,以满足其生育需求。

[关键词] 暴露前预防; 人免疫缺陷病毒单阳家庭; 生育支持

[中图分类号] R512.91

[文献标识码] A

近年来,随着 1 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)的治疗与护理方面取得较大进展,该疾病相关的发病率和病死率大幅下降,2019 年全球新发感染人数 170 万,死亡人数 69 万^[1],HIV 感染已转变为一种慢性、可控制的疾病,越来越多 HIV 感染者对生育表达了强烈的愿望。HIV 血清学不一致的夫妻是指夫妻双方中一人为 HIV 阳性,而另一人为阴性,也称为 HIV 单阳家庭^[2]。暴露前预防(PrEP)是指具有感染 HIV 风险的人群通过每天服用抗病毒药物(ARV)预防 HIV 感染,能够将通过性传播感染 HIV 的风险降低约 99%^[3]。相关研究发现^[4,5],PrEP 在 HIV 单阳异性性行为人群中安全有效,不同指南均对 HIV 单阳家庭中 HIV 阴性女性(包括妊娠期和哺乳期女性)提出了 PrEP 使用建议^[6,7],支持 HIV 单阳家庭中阴性一方伴侣接受 PrEP。在 HIV 单阳家庭中,如果阳性一方接受抗逆转录病毒治疗(ART),其性伴侣被感染的可能性较小^[8]。多项研究已经证明,对于寻求安全受孕方法的 HIV 单阳家庭来说,在 HIV 阳性一方接受 ART 的前提下,暴露前预防是一项可有效降低妊娠期间 HIV 传播风险的安全策略^[2,9-12]。

一、HIV 单阳家庭的生育支持

自从 1992 年 Semprini 等^[13]提出子宫内授精(IUI)以来,欧洲的一些诊所已采用经过处理的精液进行人工授精的方法^[14],以最大限度地降低 HIV 单阳家庭中 HIV 传播的风险。欧洲目前的实践结果表明,使用处理过的精液进行人工授精是大多数医生向患者建议的唯一方法,尽管这种方法操作复杂、费用较高,且单次 IUI 后其妊娠率仅为 15%^[15]。然而,体外授精或人工授精的经济负担仍较大,在资源较低的情况下其可用性有限,所提供的妊娠方式所带来的技术和经济上的障碍导致大部

分 HIV 单阳家庭难以进行抉择,其为人父母的愿望仍然无法实现。目前,PrEP 已被广泛认为是强有力和推荐的 HIV 预防策略,为具有妊娠和生育需求的 HIV 单阳家庭提供了更容易获得和可负担的选择^[2],特别是在 HIV 发病率极高的环境中。相比于人工授精,HIV 单阳家庭更愿意接受 PrEP,PrEP 实现了更自然、安全的受孕形式,增加了夫妻之间关系的亲密度,夫妻希望能够像正常家庭一样,经历怀孕分娩的过程和体验^[16]。

1. PrEP 的安全性和有效性

对于 HIV 单阳异性性行为人群,多项 PrEP 疗效研究显示,基于替诺福韦的 PrEP 方案在降低异性性行为人群中 HIV 传播风险方面效果显著。肯尼亚和乌干达的一项随机双盲 II 期试验报告了在 HIV 单阳异性性行为伴侣中疗效的最强证据^[4],该试验将 4 747 对性伴侣随机分为富马酸替诺福韦二吡啶酯(TDF)组、复方片剂富马酸替诺福韦二吡啶酯/恩曲他滨(TDF-FTC)组和安慰剂组,随访 36 个月结果显示,TDF-FTC 组 PrEP 治疗有效率为 75% (95% CI 0.55 ~ 0.87, $P < 0.001$)、TDF 组为 67% (95% CI 0.44 ~ 0.81, $P < 0.001$),PrEP 显著降低了 HIV 阴性伴侣中 HIV-1 感染率。一项随机双盲安慰剂对照试验选取了 2008 年 7 月 ~ 2010 年 9 月来自肯尼亚和乌干达的同性恋 HIV 单阳家庭,将 HIV-1 阴性性伴侣按照 1:1:1 随机分配为 TDF 组(1 584 例)、TDF-FTC 组(1 579 例)和安慰剂组(1 584 例),在随访期间总共发生了 64 例 HIV-1 感染,其中 39 例来自 TDF 组,25 例来自 TDF-FTC 组,TDF-FTC 使 HIV-1 感染的相对风险降低了 93% ($HR = 0.07$, 95% CI 0.02 ~ 0.23, $P < 0.000 1$)^[5]。

(1)妊娠前使用 PrEP 的安全性和有效性:在男阳女阴的 HIV 单阳家庭中,当夫妻发生无保护性交并自然受孕时,此时 HIV 阴性女性有较高 HIV 感染风险,使用 PrEP 能有效降低风险,对妊娠率无不良影响。Vernazza 等^[9]于 2007 年首次通过对 HIV 单阳家庭使用 PrEP 和定时性交来进行自然受孕并探究其妊娠率,53 对夫妻在观察期间共记录了 244 例无保护的阴道性交事件,其中无人因感染 HIV 而发生血清转化;自然受孕后妊娠率在第 12 次尝试后达到 75% 的稳定水平,远高于通过 IUI 后的妊娠率^[13]。一项研究报告了英国首次使用暴露前预防受孕的数

基金项目:上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20MC1920100)

作者单位:201508 上海,复旦大学附属公共卫生临床中心(章清、卢洪洲);复旦大学护理学院(章清)

通讯作者:卢洪洲, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

据,该项研究于 2008 年 1 月~2012 年 10 月期间对 32 对 HIV 单阳家庭使用定时排卵期性交(TOI) 和 PrEP, 最终妊娠事件为 10 例, 在整个用药过程中, 无因不良反应而停药和 HIV 感染发生, 表明 PrEP-C 安全有效^[10]。此外, 我国也报告了类似研究。张勇等^[11]筛选了 15 例具有妊娠期待的夫妻或性伴侣进行研究, HIV 阴性女性在发生无保护性交前 24 小时口服齐多夫定(AZT)、拉米夫定(3TC) 和洛匹那韦/利托那韦(LPV/r) 进行预防, 在第 2 次授精后停止用药, 结果发现妊娠率为 47% 且无女性感染 HIV。

在男阴女阳的 HIV 单阳家庭中, PrEP 的有效性和安全性也得到证明。一项随机安慰剂对照试验结果表明, PrEP 可预防单阳家庭中 HIV 阴性男性获得 HIV-1 感染, 而不会对其生育能力或 HIV 阳性女性的妊娠结局产生影响, 该试验将 2 962 对 HIV 单阳家庭中的 HIV 阴性男性随机分组, 其中 TDF 组 986 例, TDF-FTC 组 1 013 例, 安慰剂组 963 例, 随访期间共发生了 583 例妊娠事件, 男性生殖能力未受 PrEP 用药影响^[12]。Heffron 等^[2]于 2012 年 11 月~2014 年 8 月对来自于肯尼亚和乌干达的 1 013 对 HIV 单阳家庭开展了一项关于综合提供 PrEP 和 ART 的开放标签试验, 结果显示, 82.9% 的夫妻使用了 PrEP 和 ART 且未出现 HIV 血清学转化; 在随访期间, 未感染 HIV 的女性总妊娠率为 18.5/100 人年, 感染 HIV 的女性总妊娠率为 18.7/100 人年, 两者之间比较差异无统计学意义。

(2) 妊娠期及哺乳期使用 PrEP 的安全性和有效性: 有研究发现妊娠期使用 PrEP 不会对女性妊娠结局产生不良影响。FEM-PrEP 研究纳入来自肯尼亚、南非和坦桑尼亚的 2 120 例 HIV 阴性女性, 随机分为 TDF-FTC 组 1 062 例和安慰剂组 1 058 例, TDF-FTC 组女性在随访期间未出现妊娠相关的安全性问题^[17]; Partners PrEP 研究评估了围产期女性使用 PrEP 的妊娠发生率和结局, 该研究共纳入了来自肯尼亚和乌干达的 1 785 例 HIV 单阳伴侣中 HIV 阴性女性, 随机分为每日口服 TDF 组(598 例)、TDF-FTC 组(566 例) 和安慰剂组(621 例) 进行随访, 在该研究中共 431 例妊娠, 3 组之间妊娠率、早产发生率、先天性异常或婴儿生长发育情况比较差异无统计学意义, 表明口服 PrEP 不会对妊娠、分娩结局产生不良反应, 支持具有感染 HIV 风险的女性在妊娠期间进行 PrEP^[18]。

此外, 基于替诺福韦的 PrEP 方案在哺乳期女性及其婴儿中使用的安全性已经得到证实, Mofenson 等^[19]对感染和未感染 HIV 的女性在妊娠期或哺乳期使用 TDF 的安全性相关数据进行系统回顾, 共纳入 26 篇文献, 结果发现接受和未接受 TDF 治疗的女性在妊娠率、死产/流产、早产、低出生体重、小于胎龄儿、出生缺陷、婴儿(>14 天) 或产妇死亡率、婴儿生长发育、骨骼发育和肾功能等方面比较差异无统计学意义。为探究使用 TDF 和 FTC 进行 PrEP 是否会通过母乳喂养而对婴儿造成影响, 一项前瞻性短期开放标记研究纳入了来自南非的 50 例妊娠后 1~24 周、HIV 阴性哺乳期女性, 均口服 TDF-FTC 并进行母乳喂养, 结果发现替诺福韦和恩曲他滨的母乳估计剂量和由此产生的婴儿血浆药物浓度分别比各自建议的婴儿治疗剂量低 12 500 倍及 >200 倍, 而替诺福韦在 94% 的婴儿血浆样本中未检出, 进一步表明口服 TDF-FTC 对母乳喂养的女性及其婴儿是安全的, 支持哺乳期女性进行 PrEP^[20]。

2. 使用 PrEP 的方法与建议

对使用 PrEP 的 HIV 单阳家庭, 在通过自然性交进行受孕时需要对其提出减少 HIV 传播风险的指导建议^[2,9,21]: (1) 对 HIV 单阳家庭来说, 阳性一方接受高效联合抗逆转录病毒治疗(HARRT) 且病毒载量达到持续抑制状态是备孕的关键, HIV 阳性一方接受 HARRT 超过 6 个月且病毒载量已控制的情况下(<40 copies/ml), 传播 HIV 的风险较低; (2) HIV 阳性男性未达到病毒抑制而试图自然受孕时, HIV 阴性女性应该在排卵期、无保护性交前后各服用 TDF/FTC (或 TDF + 3TC) 1 个月来进行暴露前和暴露后预防; (3) 如果 HIV 阳性伴侣病毒载量检测受限或不可及的情况下, 建议进行 HARRT 半年以上再进行受孕; (4) HIV 阴性伴侣肾功能正常, 肌酐清除率 >60 ml/min, 无乙型肝炎病毒感染。

在男阳女阴的 HIV 单阳家庭中, 不同研究对 HIV 阴性女性如何口服 PrEP 进行自然受孕提出了不同方法: (1) HIV 阴性女性使用两剂 TDF, 在出现促黄体生成素(LH) 峰值当天早晨服用第一剂 TDF, 24 小时后继续服用第二剂 TDF, 并在服用第二剂 TDF 后的晚上进行性交, 每天测定尿液中的 LH 峰值^[9]; (2) 在无保护性交前 24~32 小时给予 HIV 阴性女性 1~2 剂特鲁瓦达(TDF + FTC 复合制剂) 或 TDF, 性交后 2 小时内再给予一剂, 连续给药不超过 3 天^[10]; (3) HIV 阴性女性在每个排卵周期授精 2 次, 在无保护性交前 24 小时服用齐多夫定(300 mg, 每日 2 次) + 拉米夫定(300 mg, 每日 1 次) + 洛匹那韦/利托那韦(500 mg, 每日 2 次), 第二次授精后 24 小时停止 PrEP^[11]。

二、HIV 单阳家庭中 PrEP 的使用意愿

研究发现, HIV 单阳家庭愿意选择尝试妊娠, 其怀孕生育愿望超过了其对 HIV 传播的恐惧和担忧, PrEP 使用意愿很高, 但在单阳家庭中 PrEP 的知晓率却较低^[22-25]。Adilo 等^[22]对 442 例育龄 HIV 阳性患者进行了一项横断面调查, 超过一半的人表达了生育需求, 其中男性、女性和两性的生育意愿比例分别为 60.8%、56.2% 和 54.6%。Joseph 等^[23]对南非具有 HIV 感染风险的妊娠女性或产后女性进行了深入访谈, 发现大部分女性并不知晓 PrEP, 在介绍 PrEP 后其兴趣很高, 愿意在妊娠和哺乳期间使用 PrEP 以防止感染 HIV, 但对 PrEP 的有效性、妊娠或哺乳期间服用 PrEP 对婴儿潜在影响的担忧及尴尬感限制了其对 PrEP 的使用意愿。为了解我国 HIV 单阳家庭的 PrEP 接受意愿及其影响因素, 覃寿学等^[24]于 2013 年 6 月~2016 年 11 月采用整群随机抽样方法, 调查了广西 526 例 HIV 单阳家庭中的阴性女性, 结果发现基于生育需求为目的, 93.3% 的女性愿意接受 PrEP, 不愿意接受 PrEP 的原因包括担心药物对胎儿不利、认为短期无保护性行为感染风险小及怀疑 PrEP 的效果。Mijiti 等^[25]于 2009 年 11 月~2010 年 12 月对来自新疆 3 个城市的 351 例 HIV 单阳异性恋家庭中 HIV 阴性伴侣进行了一项横断面研究, 发现只有 2.8% 听说过 PrEP, 2 人使用过 PrEP; 如果 PrEP 安全且有效, 84.6% 愿意使用 PrEP, 不愿意使用 PrEP 的原因包括个人认为自身没有感染 HIV 的风险、担心 PrEP 的安全性和怀疑 PrEP 的有效性。

三、总结

PrEP 是一项重要的 HIV 预防策略, HIV 单阳家庭通过使用 PrEP 能降低发生无保护性交时传播 HIV 的风险, 从而避免阴性伴侣发生 HIV 感染。此外, 临床试验数据并未发现妊娠或哺乳期女性、男性使用 PrEP 会对妊娠结局或婴儿产生任何损害, 考虑到女性妊娠和产后高 HIV 发病率的各种危险因素, 有效使用 PrEP 可帮助孕产妇减少 HIV 感染风险, 从而减少 HIV 母婴垂直传播^[23]。因此, 针对 HIV 单阳家庭, 推荐使用 PrEP、ART 及生育筛查相结合的医学辅助生殖技术, 以满足其生育需求。

目前, 我国总体上对单阳家庭生育咨询和干预服务能力尚有不足, 难以提供规范化的生育咨询与指导, 对 HIV 单阳家庭从确诊阳性到女方妊娠这一时段的干预仍处空白, 尚无针对单阳家庭阴性一方的干预技术和模式^[24,26]。然而, 随着 HIV 感染者寿命和生活质量的提高, HIV 单阳家庭生育需求也逐渐增加, 迫切需要将关于生育意愿的讨论纳入 HIV 预防咨询服务, 为 HIV 单阳家庭提供和推广更安全的受孕咨询和服务, 增加 HIV 单阳家庭中 PrEP 和 ART 的使用。HIV 单阳家庭从确诊 HIV 到女方妊娠这一过程中, 医疗保健工作者应根据其心理状态和实际需求来提供相应的干预和服务。实际上, 当性伴侣一方确诊为 HIV 阳性患者时, 对家庭精神打击大, 夫妻之间稳定的关系受到影响, 尚未考虑生育选择的问题, 在了解 HIV 并接受后, 由于社会、朋友或家人对 HIV 的认识和接受程度较低, 夫妻难以依赖社区或家庭成员的社会支持^[16]。即使家庭具有相关的需求, 由于缺乏相关 PrEP 对生育支持的知识, 大部分家庭出于担忧、害怕, 而放弃进行备孕。此外, 研究发现经济压力是妊娠选择的主要障碍, 体外或人工授精费用负担大而无法普遍应用, 在介绍 PrEP 之后, 大多数夫妇认为 PrEP 是一种自然、接受性高和更容易负担得起的辅助生殖技术^[25]。因此, 医疗保健工作者应加大 HIV 和 PrEP 相关知识的宣传力度, 提高公众对 PrEP 促进安全受孕的认识, 减少大众对 HIV 的污名化与歧视、增加单阳家庭生育需求的理解, 有助于 HIV 单阳家庭关系正常化、和谐化, 从而提高 PrEP 在单阳家庭中的知晓程度和接受度, 满足单阳家庭的生育需求。在服药依从性方面, 担心 PrEP 药物不良反应、对疗效的不确定或个人感知不具备 HIV 感染风险的夫妻来说, 坚持服药具有挑战性^[24-25], 因此, 在夫妻决定使用 PrEP 进行自然受孕时, 医务工作者有必要向其介绍服药依从性的重要性, 讲解 ARV 相关知识, 提高个人对 HIV 感染风险的认知, 减轻夫妻对 PrEP 用药的担忧及不确定感, 以提高其 PrEP 使用依从性和使用效果, 避免单阳家庭由于生育而导致 HIV 在配偶间发生性传播和母婴传播。

参 考 文 献

[1] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS data 2020 [EB/OL]. (2020-07-06). [2020-08-09]. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>

[2] Heffron R, Thomson K, Celum C, et al. Fertility Intentions, Pregnancy, and Use of PrEP and ART for Safer Conception Among East African HIV Serodiscordant Couples [J]. *AIDS Behav*, 2018, 22 (6) : 1758-1765.

[3] Center for Disease Control and Prevention. HIV basics: PrEP [EB/OL]. (2020-05-13) [2020-07-06]. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prep.html>

[4] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV

prevention in heterosexual men and women [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (5) : 399-410.

[5] Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (11) : 1055-1064.

[6] Brady M, Rodger A, Asboe D, et al. BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018 [J]. *HIV Med*, 2019, 20 Suppl 2 : s2-s80.

[7] Hughes C, Yoong D, Giguère P, et al. Canadian guideline on HIV preexposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis for pharmacists [J]. *Can Pharm J Ott*, 2019, 152 (2) : 81-91.

[8] Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study [J]. *Lancet HIV*, 2018, 5 (8) : e438-e447.

[9] Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, et al. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child [J]. *AIDS*, 2011, 25 (16) : 2005-2008.

[10] Whetham J, Taylor S, Charwood L, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK [J]. *AIDS Care*, 2014, 26 (3) : 332-326.

[11] 张勇, 卢瑞朝, 蒙志好, 等. 暴露前预防对 HIV 阴性妇女行无保护性交妊娠的结果分析 [J]. *中国临床新医学*, 2010, 3 (11) : 1102-1103.

[12] Were EO, Heffron R, Mugo NR, et al. Pre-exposure prophylaxis does not affect the fertility of HIV-1-uninfected men [J]. *AIDS*, 2014, 28 (13) : 1977-1982.

[13] Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners [J]. *Lancet*, 1992, 340 (8831) : 1317-1319.

[14] Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAtE network [J]. *AIDS*, 2007, 21 (14) : 1909-1914.

[15] Bujan L, Sergerie M, Kiffer N, et al. Good efficiency of intrauterine insemination programme for serodiscordant couples with HIV-1 infected male partner: a retrospective comparative study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 135 (1) : 76-82.

[16] Bazzi AR, Leech AA, Biancarelli DL, et al. Experiences Using Pre-Exposure Prophylaxis for Safer Conception Among HIV Serodiscordant Heterosexual Couples in the United States [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2017, 31 (8) : 348-355.

[17] Callahan R, Nanda K, Kapiga S, et al. Pregnancy and contraceptive use among women participating in the FEM-PrEP trial [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68 (2) : 196-203.

[18] Mugo NR, Hong T, Celum C, et al. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312 (4) : 362-367.

[19] Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzi I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding [J]. *AIDS*, 2017, 31 (2) : 213-232.

[20] Mugwanya KK, Hendrix CW, Mugo NR, et al. Pre-exposure Prophylaxis Use by Breastfeeding HIV-Uninfected Women: A Prospective Short-Term Study of Antiretroviral Excretion in Breast Milk and Infant Absorption [J]. *PLoS Med*, 2016, 13 (9) : e1002132.

[21] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4 (2) : 65-84.

[22] Adilo TM, Wordofa HM. Prevalence of fertility desire and its associated factors among 15- to 49-year-old people living with HIV/AIDS in Addis Ababa, Ethiopia; a cross-sectional study design [J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2017, 9 : 167-176.

[23] Joseph Davey D, Farley E, Towriss C, et al. Risk perception and sex behaviour in pregnancy and breastfeeding in high HIV prevalence settings: Programmatic implications for PrEP delivery [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5) : e0197143.

[24] 覃寿学, 谭健坤, 农燕丽, 等. 人类免疫缺陷病毒单阳家庭阴性配偶基于不同性目的暴露前预防用药接受意愿及其影响因素 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35 (8) : 460-466.

[25] Mijiti P, Yahepu D, Zhong X, et al. Awareness of and willingness to use oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among HIV-serodiscordant heterosexual couples: a cross-sectional survey in Xinjiang, China [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7) : e67392.

[26] 汤后林, 刘玉芬. 夫妇单方艾滋病病毒感染家庭生育问题研究 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27 (4) : 535-538.

(收稿日期: 2020-09-04)

(本文编辑: 余晓曼)