

·综述·

妊娠期疫苗的接种

胡昱¹ 任江萍² 陈恩富²¹浙江省疾病预防控制中心免疫规划所, 杭州 310051; ²浙江省疾病预防控制中心传染病防治所, 杭州 310051

通信作者: 陈恩富, Email: efchen@cdc.zj.cn

【摘要】 妊娠期是多种感染性疾病感染风险高发阶段, 接种疫苗已被证明是预防感染性疾病最经济、有效的措施。对于孕妇而言, 接种疫苗常面临受益与风险共存的问题。妊娠期接种疫苗可保护孕妇、胎儿、新生儿以及婴儿降低罹患感染性疾病的风险, 但同时也有因疫苗不良反应而影响孕妇和胎儿健康的潜在风险, 因此国内外关于妊娠期疫苗的接种指导意见或指南均较为谨慎。开展妊娠期疫苗有效性、安全性方面的评估, 不仅可保障妇幼健康, 同时还可减少疫苗不良反应引起的母婴不良事件。本文综述了最新妊娠期疫苗接种方面的研究数据以及权威公共卫生机构的指南, 为我国妊娠期免疫策略的完善提供循证依据。

【关键词】 妊娠期; 疫苗; 预防接种; 安全性; 有效性

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250101-00001

Progress on vaccination in pregnancy

Hu Yu¹, Ren Jiangping², Chen Enfu²¹Department of Immunization Program, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ²Department of Infectious Disease Prevention and Control, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding author: Chen Enfu, Email: efchen@cdc.zj.cn

【Abstract】 Pregnancy is a high-risk period for various infectious diseases, and vaccination has been demonstrated as the most cost-effective and effective intervention to prevent the infectious diseases. However, vaccination may present both risks and benefits for pregnant women. Vaccination during the pregnancy can protect the pregnant woman, fetus, newborn, and infant from infectious diseases, while it may simultaneously increase the risk of adverse pregnancy outcomes due to the vaccine adverse reactions. Therefore, vaccination guidelines or recommendations regarding pregnancy are generally cautious both domestically and internationally. Safety and effectiveness evaluation on vaccination in pregnancy not only can ensure the maternal and infant health but also can reduce the incidence of vaccine adverse reactions. This review summarizes the latest evidence on vaccination during pregnancy as well as updated guidelines from authoritative public health organizations, providing evidence-based support for improving immunization strategies for pregnant women in China.

【Key words】 Duration of pregnancy; Vaccine; Immunization; Safety; Effectiveness

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20250101-00001

孕妇、新生儿及婴幼儿较普通人群更容易受到感染性疾病的威胁。在妊娠期, 由于孕妇生理和免疫特征发生改变, 其感染性疾病的发生风险显著增高。孕妇在妊娠期接种疫苗, 不仅可以降低自身怀孕期间的感染风险, 还能通过被动免疫方式使 6 月龄之前的婴儿得到有效保护^[1]。尽管妊娠期接种疫苗的获益已得到广泛认可, 但理论上疫苗可能对孕妇健康

以及胎儿发育带来潜在风险, 导致公众对其安全性仍存在质疑, 进而使得孕妇妊娠期疫苗接种率处于较低水平。

WHO 根据现有疫苗的安全性、有效性以及疾病负担证据, 将妊娠期疫苗分为四类: 常规推荐的疫苗、高暴露风险时可接种的疫苗、暴露后预防的疫苗、不建议接种的疫苗。然而, 我国目前尚缺乏针对妊娠期疫苗的指南或规范。本文旨

在综述国内外关于妊娠期疫苗接种的建议及相关循证依据,以提高临床医疗及公共卫生人员这一重要议题的认知,更好地保障母婴健康。

一、妊娠期疫苗接种作用机制

早在 20 世纪,妊娠期接种疫苗以保护婴儿的获益就被证实,如在妊娠期接种全细胞百日咳疫苗、脊髓灰质炎疫苗、流感疫苗、A 群脑膜炎球菌疫苗和破伤风类疫苗均获得良好的效果^[2]。WHO 以及美国、部分欧洲国家、日本等已出台支持妊娠期疫苗接种的建议。但由于将孕妇纳入临床试验存在伦理争议,关于妊娠期疫苗接种的有效性、安全性证据相对有限。大多数相关建议是基于疫苗上市后的真实世界使用情况监测,以及孕妇无意接种疫苗后的随访证据制定的。对于证据不明确的新疫苗,国外建议医疗人员基于利弊评估后进行个体化推荐。考虑到妊娠期疫苗接种存在对孕妇健康以及胎儿发育的潜在风险,以及国内上市的绝大部分疫苗说明书的适用人群限制,我国尚无妊娠期疫苗接种的推荐意见、指南或规范(灭活流感疫苗除外)^[3]。

妊娠期疫苗接种的免疫机制包括两个方面^[4]:其一,预防孕妇在妊娠期发生感染,降低胎儿发生先天性感染或其他不良妊娠结局的风险;其二,借助母亲抗体转移机制,使胎儿或新生儿获得被动免疫保护。自妊娠中期开始,母体的 IgG 与胎儿血管内皮上的 Fc 受体结合,通过胎盘的合胞滋养层进入胎儿体内,至妊娠 33 周时胎儿体内 IgG 水平接近母体水平。同时,分泌型 IgA(sIgA)抗体从乳腺组织转移到母乳中,即 IgA 二聚体分子附着在乳腺上皮基底外侧膜上的聚合 Ig 受体上,并通过上皮细胞转入母乳中。

过去曾有学者提议在围产期对婴儿进行疫苗接种,以尽早使其获得主动免疫保护。但因新生儿免疫系统发育不成熟,产生中和抗体的能力较弱,难以通过接种疫苗获得预期保护效果^[5]。大部分疫苗(除卡介苗和乙型肝炎疫苗外)在婴儿满 6 周龄后才开始接种首剂次,且同种疫苗一般需接种 ≥ 2 剂次,这导致婴儿出生后存在一个明显的免疫空白窗口期。通过孕妇在妊娠期接种疫苗,可以有效提高母传抗体水平,缩短婴儿免疫空白窗口期,延长对某些感染性疾病的保护时间。目前尚无证据表明,孕妇在妊娠期接种灭活疫苗会对胎儿造成发育停滞、出生缺陷等危害。经胎盘抗体转移是一种自然、安全、经济的提高新生儿抗体水平的方法,因此,妊娠期接种疫苗已成为预防孕妇、新生儿、婴儿感染性疾病的重要组成部分。

二、妊娠期疫苗接种安全性与挑战

尽管支持孕妇参与疫苗研发的公共卫生政策已有所突破,但妊娠期疫苗接种的安全性数据仍非常匮乏。有关孕期

疫苗的接种原则,多以无意接种的少量孕妇的疫苗安全性数据为指导制定。妊娠期疫苗接种安全性评估需建立在了解不良妊娠、围产期结局发生率的基础上,监测疫苗接种后孕妇和新生儿不良健康结局的发生率变化。既往研究证明妊娠期接种灭活疫苗、蛋白亚单位疫苗、类毒素疫苗、多糖结合蛋白疫苗在大多数情况下是安全的。Moro 等^[6]利用美国疾病控制中心(以下简称“美国疾控中心”)建立的疫苗不良事件报告系统,分析 1990—2014 年间报告的孕妇接种疫苗后发生的不良事件,发现仅 50 例发生出生缺陷,且妊娠期疫苗接种并未导致出生缺陷发病率升高。减毒活疫苗因理论上存在先天性感染、流产风险增高的风险而不推荐在妊娠期接种,但一项 Meta 分析发现妊娠期接种减毒活疫苗(除天花疫苗外)并未发现不良妊娠结局发生率额外增高^[7]。对于安全性证据尚不明确的疫苗,当前建议开展疫苗接种获益、风险评估后进行个体化决策。特别是部分孕妇存在明确的疾病暴露风险,且孕妇或胎儿因疫苗接种获益超过疫苗不良反应带来的风险时,更需谨慎权衡。

由于缺乏对妊娠期疫苗接种信心,特别是疫苗安全性,孕妇疫苗接种率在许多国家和地区长期处于较低水平。Kilich 等^[8]提出,疫苗认知度、疫苗可预防疾病严重程度、易感程度、接种疫苗获益、不良反应、对胎儿发育的不良影响、既往疫苗接种史、孕期保健医生疫苗接种建议等均是孕妇妊娠期疫苗接种率的影响因素。因此,孕期保健医生主动向孕妇提出妊娠期疫苗接种建议,回应有关疫苗效果、安全性、疫苗可预防疾病方面的关切或提供其他重要信息,对于改善孕妇对疫苗的正确认知、形成积极态度、帮助她们作出疫苗接种知情决定、提高接种率非常重要。同时,加强对孕期保健医生有关妊娠期疫苗接种方面的培训,使其能更好地为孕妇提供疫苗接种建议或回复相关疑问。Buchy 等^[9]建议提高妊娠期疫苗接种信心及接种率的措施包括:增强卫生保健医生对疫苗的认可度,加强对孕期保健医生、孕妇有关疫苗接种获益的培训,规范疫苗接种流程,开展社区、大众媒体等多渠道社会宣传,向孕妇发送妊娠期疫苗接种获益的短信等。Adeyanju 等^[10]发现在社会边缘人群(如流动人口)中,妊娠期疫苗接种率显著低于普通孕妇群体,提出解决社会边缘人群的疫苗接种服务可及性对提高妊娠期疫苗接种率十分关键。

三、妊娠期常规推荐的疫苗

1. 流感疫苗

国内外推荐建议:WHO 推荐孕妇每年应优先接种季节性流感疫苗 1 剂次^[11]。美国疾控中心建议妊娠期任何时间均可接种灭活流感疫苗^[12]。《中国流感疫苗预防接种技术指南(2023—2024)》建议孕妇可在妊娠任何阶段接种流感疫苗,

但不推荐接种减毒流感活疫苗^[3]。

女性在妊娠期间感染流感较常见,一项在多个中等收入国家开展的前瞻性队列研究发现^[13],流感季孕妇每个妊娠月的流感发病风险在 0.7%~0.9%,发病率在(69.6~88.7)/10 000 人月。国内外已有研究证实孕妇罹患流感后发生重症、死亡和不良妊娠结局的风险更高。美国 2009 年流感大流行期间^[14],孕妇罹患流感后住院发生率比未怀孕女性高出 7.2%。我国 2009 年流感大流行期间^[15],因感染甲型 H1N1 流感死亡的育龄女性中 20%为孕妇,相较于未怀孕育龄女性,孕妇发生重症的风险增加 3.3 倍(95%CI: 2.7~4.0)。在疫苗保护效果方面,一项 Meta 分析结果显示,妊娠期接种流感疫苗对<6 月龄婴儿流感相关住院的保护率达到 72%^[16]。妊娠期接种灭活流感疫苗后未见孕妇不良反应、不良妊娠结局等发生风险增高^[17]。

目前关于妊娠期接种流感疫苗的最佳时间学界尚无共识,美国疾控中心建议孕妇在流感季到来前接种流感疫苗^[18]。一项系统综述和 Meta 分析发现,孕妇在不同妊娠时段内接种流感疫苗其血清阳转率并无显著差异,但妊娠晚期接种流感疫苗的孕妇所生新生儿的脐带血中流感病毒中和抗体的几何平均滴度是妊娠早期接种流感疫苗的孕妇的 1.44 倍^[19]。值得注意的是,妊娠早期感染流感后发生胎儿死亡或其他不良妊娠结局的概率较妊娠中晚期更高,因此在妊娠早期接种流感疫苗十分必要。由于存在母亲抗体转移机制,妊娠期接种流感疫苗后,新生儿、婴儿可获得母传 IgG 抗体和母乳中 sIgA 以达到被动免疫的目的。Schlaudecker 等^[20]在一项随机对照研究中发现孕妇在妊娠期接种流感疫苗后,其母乳中流感特异性 sIgA 在胎儿出生 6 个月后仍维持在较高水平。

2. 含破伤风成分疫苗

国内外推荐建议:WHO 推荐孕妇如既往接种过含破伤风类毒素疫苗则在分娩 2 周前接种 1 剂次,如既往未接种过或接种情况不详则接种 2 剂次(间隔≥4 周),且第 2 剂应在分娩 2 周前完成^[21]。美国疾病预防控制中心推荐妊娠晚期接种 1 剂次成人无细胞百日咳、白喉、破伤风联合疫苗(adult acellular pertussis, diphtheria and tetanus combined vaccine, Tdap)^[22]。国内吸附破伤风疫苗说明书推荐妊娠期妇女可在妊娠第 4 个月、第 6~7 个月各接种 1 剂次^[23]。

破伤风是一种由破伤风梭菌引起的急性传染病,感染后在未接种含破伤风类毒素疫苗的新生儿和产妇中病死率很高。目前,新生儿破、产妇破伤风在高收入国家已十分罕见,但在许多中、低收入国家的发病率和死亡率仍较高。1999 年,WHO 发起了消除产妇和新生儿破伤风行动计划,主要在一些高风险国家开展含破伤风类毒素疫苗接种和改善卫生分娩方式两项措施以降低产妇及新生儿破伤风发病率和死亡率。

国际上现有 4 种含破伤风类毒素疫苗:破伤风类毒素疫苗(tetanus toxoid, TT),成人破伤风、白喉类毒素联合疫苗(adult tetanus and diphtheria toxoids, Td),Tdap,以及成人无细胞百日咳、灭活脊髓灰质炎联合疫苗(adult acellular DPT and inactivated poliomyelitis combined vaccine, Tdap/IPV)。含 TT 疫苗可激发 IgG1 型免疫应答,胎盘对该抗体的主动转运效率可达到 100%,同时在新儿出生后,母乳喂养可持续传递 sIgA,提供黏膜免疫保护^[24]。尚无证据表明孕期接种 TT 疫苗会增加不利的妊娠结局或风险^[25]。WHO 推荐育龄期妇女在怀孕前至少接种 5 剂次 TT 或 Td 以获得完全免疫保护^[26]。在部分已经消除新生儿破伤风的高收入国家中一般推荐在妊娠期接种 Tdap 或 Tdap/IPV 以控制婴儿百日咳发病。国内因缺乏相应的疫苗,故暂无妊娠期接种 Tdap Tdap/IPV 的建议。

3. 含百日咳成分疫苗

国内外推荐建议:WHO 推荐在婴儿百日咳发病率、死亡率较高的国家应考虑将孕妇接种含百日咳成分疫苗纳入免疫规划,作为儿童含百日咳成分疫苗常规免疫策略的有效补充^[27]。美国疾控中心推荐孕妇在 27~36 孕周之间接种 1 剂次 Tdap^[28]。中国百日咳行动计划专家共识推荐孕妇开展含百日咳成分疫苗的加强免疫^[29],但因缺乏相应的疫苗,故暂无可实施的免疫策略建议。

百日咳是一种具有很强传染性的呼吸道疾病,小婴儿感染后症状严重。自 1980 年以来,许多百日咳疫苗高接种率的国家,在发病率保持多年低水平后再次呈上升趋势,甚至出现暴发疫情^[29]。2006 年,全球百日咳行动计划建议对妊娠晚期的孕妇接种 Tdap,以提高母传抗体水平,或对产后母亲及其家庭成员和新生儿密切接触者进行含百日咳成分疫苗接种,形成“茧策略”^[27]。妊娠期接种含百日咳成分疫苗,可使婴儿出生后 2~3 月内体内抗体维持在较高水平。此外,妊娠期接种含百日咳成分疫苗的孕妇,其初乳中可检测到高水平的百日咳特异性 IgA,并维持至产后 8 周^[30]。国外妊娠期接种含百日咳疫苗的安全性研究比较全面,其安全性已得到普遍认可。英国通过随访近 2 万名接种 Tdap 孕妇,未发现接种 Tdap 会对孕妇和婴儿产生不良影响^[31]。美国一项临床对照研究显示,孕妇接种 Tdap 疫苗不会影响婴儿期对百日咳疫苗的免疫应答^[32]。

4. 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)疫苗

国内外推荐建议:美国疾控中心推荐孕妇在 32~36 孕周接种辉瑞公司的 RSV 疫苗 Abrysvo,用于预防<6 月龄婴儿发生与 RSV 相关的下呼吸道感染^[33]。中国因缺乏相应的疫苗,故暂无可实施的免疫策略建议。

RSV 是引起儿童毛细支气管炎、肺炎等严重下呼吸道感染

染的重要病原体,<6 月龄婴儿发病占比高。2015 年估计,全球<5 岁儿童 RSV 相关下呼吸道感染的病例可达 3 300 万例,住院约 360 万例,死亡病例超 10 万例^[34]。2019 年数据显示,我国儿童 RSV 感染率为 3.1%,<5 岁儿童 RSV 相关下呼吸道感染发病病例达 350 万例,住院病例为 62 万~95 万例^[35]。2023 年 8 月美国食品和药物管理局批准 Abrysvo 上市,可用于妊娠期接种以预防新生儿、婴儿 RSV 感染^[36]。一项来自 18 个国家的 Abrysvo III 期临床试验结果显示,妊娠第 24~36 周的孕妇接种 RSV 疫苗后,对出生 90 d 内和 180 d 内的婴儿预防 RSV 相关下呼吸道感染的疫苗效力分别为 81.8%和 69.4%。该研究在疫苗接种后至婴儿出生后 12 个月的时间段内,对孕妇和婴儿的疫苗不良反应进行监测,结果发现疫苗接种组早产发生率为 5.7%(对照组为 4.7%),低出生体重发生率为 5%(对照组为 4.1%),胎儿发育滞后发生率为 0.3%(对照组为 0.3%),新生儿黄疸发生率为 7.2%(对照组为 6.7%),孕妇发生的不良反应(如湿疹、哮喘和胃肠道反应)组间并无差异^[36]。美国疾控中心疫苗不良事件报告系统对 2023 年 1 月 1 日至 2024 年 4 月 12 日之间收到的 199 例 Abrysvo 相关不良反应报告进行分析发现,报告最多的是早产(28 例,14.1%),其次是胎膜早破(6 例,3%)^[37]。

四、高暴露风险时可接种的疫苗

1. 乙型肝炎疫苗

HBV 母婴传播是婴幼儿感染的主要原因,在婴儿期与幼儿期感染 HBV,95%患者可能会进展为慢性肝炎。一项回顾性队列研究发现,HBsAg 阳性的孕妇发生妊娠期肝内胆汁淤积症、产后出血、胎盘早剥和早产的风险高于健康孕妇^[38]。一项研究回顾了 2004—2014 年间美国疫苗安全数据链系统的不良反应数据,证实了妊娠期接种乙型肝炎疫苗与妊娠期高血压、糖尿病、早产、低出生体重等不良事件之间无显著相关性^[39]。乙型肝炎疫苗中 HBsAg 不具有传染性,不会对胎儿造成宫内感染。因此如存在 HBV 感染风险的孕妇(多性伴、性病既往史、吸毒史等)可考虑接种乙型肝炎疫苗。WHO 提出妊娠期不是接种乙型肝炎疫苗的禁忌证^[40]。美国疾控中心建议当孕妇感染风险超过接种疫苗的风险时可考虑接种乙型肝炎疫苗^[41]。我国常见肝炎疫苗的说明书中未明确妊娠期是否适宜接种,孕妇能否接种乙型肝炎疫苗尚未达成共识。

2. 甲型肝炎疫苗

研究表明,孕晚期急性甲型肝炎感染可能与子宫过早收缩、胎盘早剥、胎膜早破及早产有关。对 25 年来葛兰素史克安全数据库的一项检索发现,妊娠期接种甲型肝炎疫苗、甲乙型肝炎联合疫苗与自然流产、早产、出生缺陷等不良事件无关^[42]。美国疾控中心认为甲型肝炎疫苗在妊娠期接种的安

全性尚未确定,但灭活甲型肝炎疫苗对胎儿发育的危害风险低,对于甲型肝炎感染风险较高的孕妇,须权衡疫苗接种和感染的风险,可以接种甲型肝炎灭活疫苗,但不推荐接种甲型肝炎减毒活疫苗^[43]。

3. 流行性脑膜炎(流脑)疫苗

脑膜炎奈瑟菌引起的流脑或其他侵袭性疾病的病死率可达 10%,是威胁婴幼儿健康的重要病原体,致病血清群主要是 A、B、C、Y、X 和 W,各国脑膜炎奈瑟菌菌群呈现多元化流行趋势。流脑主要发生在≤5 岁儿童中,<1 岁婴儿发病率最高。目前已有覆盖 A、C、Y 和 W 群的脑膜炎奈瑟菌多糖或多糖结合蛋白疫苗在上市,欧洲研发的预防 B 群脑膜炎奈瑟菌的疫苗也已上市。从有限的该类疫苗妊娠期接种的研究来看,尚无证据证明在妊娠期接种脑膜炎奈瑟菌疫苗会影响疫苗免疫原性和保护效果^[44]。美国疫苗不良事件报告系统监测数据,加纳和马里等国开展的前瞻性研究等均证明^[45-46],妊娠期接种脑膜炎奈瑟菌疫苗与母婴不良健康事件之间无因果关联。美国疾控中心提出如孕妇感染风险增高,应咨询专业人员,权衡患病与接种疫苗风险后作出选择,必要情况下孕妇和哺乳期妇女可接种脑膜炎奈瑟菌多糖结合蛋白疫苗。我国脑膜炎球菌疫苗主要针对适龄儿童开展,暂无对妊娠期接种的说明。

4. 肺炎疫苗

肺炎链球菌可引起脑膜炎、肺炎、菌血症和中耳炎等疾病,婴儿感染肺炎链球菌的病死率较高,并发症也较严重。已上市的肺炎链球菌疫苗包括多糖疫苗和多糖结合蛋白疫苗两种。美国疾控中心推荐婴儿接种 4 剂次肺炎链球菌多糖结合蛋白疫苗。在一项在美国开展的随机双盲研究中^[47],对妊娠晚期 60 名孕妇接种肺炎链球菌多糖疫苗后发现疫苗安全性与免疫原性良好,且异抗体可经胎盘传递给胎儿。通过对美国疫苗不良事件报告系统报告的数据分析发现^[48],孕妇接种 23 价肺炎链球菌多糖疫苗后不存在安全性问题。目前,有关肺炎链球菌多糖结合蛋白疫苗安全性、效果方面的文献较少,仅有的一篇文献发现孕妇接种 9 价肺炎链球菌多糖结合蛋白疫苗后,其所生婴儿急性中耳炎发病率升高^[49]。美国、比利时、丹麦和德国等国家在相关技术指南中建议感染高风险人群于妊娠期可以接种肺炎链球菌疫苗^[50]。我国暂无对妊娠期接种肺炎链球菌疫苗的说明。

5. 黄热病疫苗

黄热病是由黄热病病毒引起的一种蚊媒传播疾病,流行于撒哈拉以南非洲和南美洲热带地区。目前预防黄热病的疫苗仅有一种减毒活疫苗,一般不推荐在妊娠期接种,但感染黄热病病毒对孕妇、胎儿的威胁较高,因此通过接种疫苗预

防黄热病成为降低其导致孕妇发病与死亡的唯一措施。尼日利亚在 20 世纪 80 年代黄热病流行期间,对部分妊娠期孕妇接种黄热病病毒疫苗,仅 39% 的孕妇在妊娠晚期接种该疫苗后血清阳转,未发现与疫苗接种存在因果关联的不良事件^[51]。巴西有 480 名孕妇无意中接种了黄热病病毒疫苗,95% 的妇女出现了特异性 IgG 抗体,但未增加流产、胎儿畸形或死亡的风险^[52]。考虑到孕妇感染黄热病后的严重不良妊娠结局,WHO 和美国疾控中心均建议妊娠期和哺乳期妇女接种该疫苗前应进行风险-利益评估。在黄热病呈地方性流行的地区,或在黄热病暴发期间,或需前往黄热病流行区旅行时,接种黄热病病毒疫苗获益远远超过疫苗病毒可能传至胎儿的风险,应向妊娠期和哺乳期女性推荐黄热病病毒疫苗,同时仍建议育龄期女性在接种该疫苗后应至少避孕 4 周^[53]。我国黄热病疫苗说明书中仍将妊娠期和哺乳期女性作为接种禁忌证。

6. 霍乱疫苗

霍乱是一种由霍乱弧菌引起并导致严重腹泻的疾病,孕妇感染霍乱可导致脱水、流产等不良事件。接种霍乱疫苗对预防霍乱和产毒性大肠杆菌感染性腹泻有保护作用,霍乱疫苗分为灭活菌体/肠毒素 B 亚单位,减毒活疫苗两种。多国开展的妊娠期接种霍乱疫苗的安全性研究已经证实霍乱疫苗(灭活菌体/肠毒素 B 亚单位)不会导致不良妊娠结局的发生风险增高^[54]。WHO 建议当妊娠期或哺乳期女性存在高暴露风险时,可接种霍乱疫苗(灭活菌体/肠毒素 B 亚单位),但不推荐接种霍乱减毒活疫苗^[55]。我国霍乱疫苗说明书将孕妇作为禁忌人群。

7. 伤寒疫苗

伤寒是一种由伤寒沙门菌引起的疾病,WHO 估计全球每年有 900 万人患病,约 11 万人死亡^[56]。接种伤寒疫苗是预防伤寒的有效措施,伤寒疫苗包括 Ty21a 减毒活疫苗,以及伤寒 Vi 多糖疫苗、伤寒结合疫苗等两种灭活疫苗。目前,尚不清楚孕妇接种 Ty21a 减毒活疫苗是否会对胎儿造成损害,WHO 不推荐妊娠期接种 Ty21a 减毒活疫苗。此外,两种灭活疫苗在妊娠期接种的安全性也未明确,但从理论角度来看,灭活疫苗在妊娠期接种安全风险较低,可考虑在评估感染、接种风险的基础上进行推荐^[57]。我国尚未对妊娠期接种伤寒疫苗做出明确说明,但伤寒 Vi 多糖疫苗的说明书将孕妇列为接种禁忌。

8. 乙型肝炎(乙脑)疫苗

乙脑是经蚊虫叮咬感染乙脑病毒而引起的大脑中枢神经系统疾病,也是目前亚洲已知发病人数最多的病毒性脑炎,病死率高达 20%~30%,且 30%~50% 的幸存者会出现失语、意识障碍、肢体瘫痪等后遗症。全球每年乙脑病例约 67 900

例,死亡约 10 000 例,我国年均约发病 31 000 例,死亡 3 700 例^[58]。接种乙脑减毒活疫苗或灭活疫苗可预防乙脑,但尚无充足证据说明两种乙脑疫苗对孕妇及胎儿的安全性或有效性。WHO 建议当孕妇感染乙型脑炎病毒的风险较大时,可考虑接种疫苗,且应选择乙脑灭活疫苗,不推荐妊娠期接种乙脑减毒活疫苗^[59]。我国将孕妇作为乙脑疫苗接种禁忌证^[60]。

五、暴露后预防的疫苗

狂犬病由狂犬病毒感染引起,一旦发病,病死率接近 100%,严重威胁人类安全。全球每年约有 5.9 万人死于狂犬病,死亡病例大多发生在亚洲和非洲的部分发展中国家。狂犬病尚无有效的治疗方法,但可以通过及时接种狂犬病灭活疫苗来预防。泰国一项前瞻性研究纳入 202 名孕妇,妊娠期接种狂犬病灭活疫苗不会使早产、流产、胎儿畸形风险增高^[61]。我国一项随访研究也证明,在妊娠期接种狂犬病灭活疫苗进行暴露后预防是安全的^[62]。WHO 建议孕妇可通过接种狂犬病灭活疫苗和狂犬病免疫球蛋白进行暴露后预防,同时建议有暴露风险的孕妇可进行狂犬病疫苗暴露前免疫^[63]。我国在《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023 年版)》^[64]指出暴露后狂犬病疫苗接种没有禁忌证。

六、不建议接种的疫苗

1. HPV 疫苗

宫颈癌在全球癌症的患病排名中位居第四,HPV 感染是罹患宫颈癌的必要原因,接种 HPV 疫苗能诱导机体产生持久稳定的免疫应答,是宫颈癌一级预防的重要措施。基于真实世界中孕期接种 HPV 疫苗的系统综述,发现接种 HPV 疫苗后流产、死产、早产、低体重儿、出生缺陷的发生风险未增加。虽然国外有关妊娠期接种 HPV 疫苗的研究并未发现疫苗存在安全性问题,但 WHO 仍然不建议在妊娠期间接种 HPV 疫苗^[65]。国内指导意见是妊娠期应避免接种 HPV 疫苗,若女性已怀孕则建议推迟至妊娠期结束后再接种^[66]。

2. 麻腮风疫苗

妊娠期感染麻疹病毒可增加孕妇和新生儿的死亡风险,感染风疹病毒可导致流产、死产和先天性风疹综合征(CRS,表现为多种出生缺陷,常包括白内障、听力损失、智力低下和先天性心脏病等),感染腮腺炎病毒可引起病毒性脑炎而导致孕妇死亡^[67]。妊娠期接种麻腮风疫苗的安全性研究罕见,仅有的研究多针对风疹疫苗。对 3 万名无意接种风疹疫苗的孕妇进行随访,未见新生儿患先天性风疹综合征的风险增高^[68]。鉴于妊娠期接种活病毒疫苗可能会对胎儿产生潜在危害,WHO 当前不建议孕期接种麻腮风疫苗,并建议育龄女性在接种后的 28 d 内避孕^[69]。我国目前也明确妊娠为接种麻腮风疫苗的禁忌证,如果妊娠期不慎接种麻腮风疫苗,或育龄妇女接种

麻腮风疫苗后 28 d 内怀孕,也不是终止妊娠的指征。

七、展望

本文根据妊娠期疫苗分类综述了疫苗有效性、安全性以及国内外接种建议,推荐妊娠期接种流感疫苗,狂犬病疫苗适用妊娠期妇女暴露后免疫,但现有证据不足以支持妊娠期接种其他疫苗。建议今后加强开展妊娠期接种疫苗的安全性和有效性的研究,为制定妊娠期疫苗推荐和免疫策略技术指南、优化疫苗说明书提供科学依据。同时加强国际疫苗研发和合作,借鉴国外妊娠期疫苗接种技术指南,明确妊娠期疫苗接种的重点推荐对象、禁忌证、免疫程序以及接种时机,为公共卫生实践提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Arora M, Lakshmi R. Vaccines-safety in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 76: 23-40. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.02.002.
- [2] Munoz FM, Jamieson DJ. Maternal Immunization[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(4): 739-753. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003161.
- [3] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023-2024)[EB/OL]. [2024-12-02]. https://www.chinacdc.cn/jkyj/crb2/bl/lxxgm/jswj_lg/202309/P020240907600567334953.pdf.
- [4] Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: A review of current evidence and recommendations[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4): 459-474. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.041.
- [5] Wolfe DM, Fell D, Garritty C, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy: A systematic review[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(9): e066182. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066182.
- [6] Moro PL, Cragan J, Lewis P, et al. Major Birth Defects after Vaccination Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990 to 2014[J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109(13): 1057-1062. DOI: 10.1002/bdr2.23622.
- [7] Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: A review of current evidence and recommendations[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4): 459-474. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.041.
- [8] Kilich E, Dada S, Francis MR, et al. Factors that influence vaccination decision-making among pregnant women: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0234827. DOI: 10.1371/journal.pone.0234827.
- [9] Buchy P, Badur S, Kassianos G, et al. Vaccinating pregnant women against influenza needs to be a priority for all countries: An expert commentary[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 1-12. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.12.019.
- [10] Adeyanju GC, Engel E, Koch L, et al. Determinants of influenza vaccine hesitancy among pregnant women in Europe: A systematic review[J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26(1):116. DOI: 10.1186/s40001-021-00584-w.
- [11] Vaccines against influenza WHO position paper-November 2012 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2012, 87(47): 461-476.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu) vaccine and pregnancy. 2019 [EB/OL]. [2025-01-01].<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/flu-vaccine-pregnancy.html>.
- [13] Dawood FS, Kittikraisak W, Patel A, et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: A multisite prospective longitudinal cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(1): 97-106. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30592-2.
- [14] Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115 (4): 717-726. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d57947.
- [15] Yu H, Feng Z, Uyeki TM, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4): 457-465. DOI: 10.1093/cid/ciq144.
- [16] Cunningham W, Geard N, Fielding JE, et al. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2019, 13(5): 438-452. DOI: 10.1111/irv.12649.
- [17] Gunnes N, Gjessing HK, Bakken IJ, et al. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: A Norwegian registry-based cohort study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(4): 371-379. DOI: 10.1007/s10654-020-00600-z.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccine safety and pregnancy[EB/OL]. [2024-12-20]. <https://www.cdc.gov/flu/vaccine-safety/vaccine-pregnant.html>.
- [19] Cunningham W, Geard N, Fielding JE, et al. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2019, 13(5): 438-452. DOI: 10.1111/irv.12649.
- [20] Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza a virus in human milk: A randomized trial of antenatal influenza immunization[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70867. DOI: 10.1371/journal.pone.0070867.
- [21] World Health Organization. Validation of maternal and neonatal tetanus elimination [EB/OL]. [2024-12-02]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/tetanus/lqa_cs_survey_guides_en.pdf?sfvrsn=ed592dcf_4&download=true.
- [22] CDC. Tetanus vaccine recommendations [EB/OL]. [2024-12-02]. <https://www.cdc.gov/tetanus/vaccines/recommendations.html>.
- [23] 武汉生物制品研究所有限责任公司. 吸附破伤风疫苗说明书 [EB/OL]. [2024-12-02]. <http://www.wibp.com.cn/manage/upload/202401181711260006628562646.pdf>.
- [24] Zegeye AF, Tamir TT, Mekonen EG, et al. Number of tetanus toxoid injections before birth and associated factors among pregnant women in low and middle income countries: Negative binomial poisson regression[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20 (1): 2352905. DOI: 10.1080/21645515.2024.2352905.

- [25] World Health Organization. Progress towards global MNT elimination [EB/OL]. [2024-12-02]. [https://www.who.int/initiatives/maternal-and-neonatal-tetanus-elimination-\(mnte\)/progress-towards-global-mnt-elimination](https://www.who.int/initiatives/maternal-and-neonatal-tetanus-elimination-(mnte)/progress-towards-global-mnt-elimination).
- [26] World Health Organization. Validation of maternal and neonatal tetanus elimination [EB/OL]. [2024-12-02]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/tetanus/lqa_cs_survey_guides_en.pdf?sfvrsn=ed592dcf_4&download=true.
- [27] World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals [EB/OL]. [2024-12-02]. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/pertussis>.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62(7):131-135.
- [29] 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 中国百日咳行动计划专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(6): 709-719. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210308-00230.
- [30] Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second global pertussis Initiative roundtable meeting [J]. *Vaccine*, 2007, 25(14): 2634-2642. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.12.017.
- [31] National Health Service (NHS). Whooping cough vaccination in pregnancy [EB/OL]. [2024-12-02]. <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/whooping-cough-vaccination>.
- [32] Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(17):1760-1769. DOI: 10.1001/jama.2014.3633.
- [33] Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: Recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2023 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72 (41): 1115-1122. DOI: 10.15585/mmwr.mm7241e1.
- [34] Barr R, Green CA, Sande CJ, et al. Respiratory syncytial virus: Diagnosis, prevention and management[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2019, 6: 2049936119865798. DOI: 10.1177/2049936119865798.
- [35] Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10340): 2047-2064. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
- [36] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion f vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1451-1464. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480.
- [37] CDC.RSV Vaccine guidance for pregnant people [EB/OL]. [2024-12-02]. <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/pregnant-people.html>.
- [38] Zhang Y, Chen J, Liao T, et al. Maternal HBsAg carriers and pregnancy outcomes: A retrospective cohort analysis of 85,190 pregnancies[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1):724. DOI: 10.1186/s12884-020-03257-4.
- [39] Moro PL, Museru OI, Niu M, et al. Reports to the vaccine adverse event reporting system after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(6): 561.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.12.036.
- [40] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017-Recommendations[J]. *Vaccine*, 2019, 37(2): 223-225. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.046.
- [41] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67(1): 1-31. DOI: 10.15585/mmwr.rr6701a1.
- [42] Celzo F, Buyse H, Welby S, et al. Safety evaluation of adverse events following vaccination with Havrix, Engerix-B or Twinrix during pregnancy[J]. *Vaccine*, 2020, 38(40): 6215-6223. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.041.
- [43] Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 1999, 48(RR-12): 1-37.
- [44] Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: A review of current evidence and recommendations[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4): 459-474. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.041.
- [45] Myers TR, McNeil MM, et al. Adverse events following quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine (Menveo®) reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2010-2015[J]. *Vaccine*, 2017, 35(14): 1758-1763. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.030.
- [46] Wak G, Williams J, Oduro A, et al. The safety of PsA-TT in pregnancy: An assessment performed within the navrongo health and demographic surveillance site in Ghana[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (Suppl 5): S489-S492. DOI: 10.1093/cid/civ625.
- [47] Munoz FM, Englund JA, Cheesman CC, et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation[J]. *Vaccine*, 2001, 20(5-6): 826-837. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00397-8.
- [48] Miller ER, Moro PL, Cano M, et al. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013[J]. *Vaccine*, 2016, 34(25): 2841-2846. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.021.
- [49] Daly KA, Scott Giebink G, Lindgren BR, et al. Maternal immunization with pneumococcal 9-valent conjugate vaccine and early infant otitis media[J]. *Vaccine*, 2014, 32(51): 6948-6955. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.10.060.
- [50] Maltezos HC, Effraïmidou E, Cassimos DC, et al. Vaccination programs for pregnant women in Europe, 2021[J]. *Vaccine*, 2021, 39(41): 6137-6143. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.074.

- [51] Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: A four-year prospective study[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, 87 (3): 337-339. DOI: 10.1016/0035-9203(93)90156-k.
- [52] Suzano CE, Amaral E, Sato HK, et al. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil[J]. *Vaccine*, 2006, 24(9): 1421-1426. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.09.033.
- [53] World Health Organization. Yellow fever vaccine. WHO position paper[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2003, 78(40): 349-359.
- [54] Grout L, Martinez-Pino I, Ciglenecki I, et al. Pregnancy outcomes after a mass vaccination campaign with an oral cholera vaccine in Guinea: A retrospective cohort study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(12):e0004274. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004274.
- [55] Cholera vaccines: WHO position paper-August 2017[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92(34): 477-498.
- [56] World Health Organization. Typhoid[EB/OL]. [2024-12-03]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>.
- [57] World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018-Recommendations[J]. *Vaccine*, 2019, 37(2): 214-216. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.022.
- [58] Chen XJ, Wang HY, Li XL, et al. Japanese encephalitis in China in the period of 1950-2018: From discovery to control [J]. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34(3): 175-183. DOI: 10.3967/bes2021.024.
- [59] WHO. Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper, February 2015—recommendations[J]. *Vaccine*, 2016, 34(3): 302-303. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.057.
- [60] 国家药品监督管理局. 中国家庭用药手册 (疫苗和免疫接种) [EB/OL]. [2024-12-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzhsh/kpzhshyp/20191105120001286.html>.
- [61] World Health Organization. Rabies [EB/OL]. [2024-12-02]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>.
- [62] Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: Effect on 202 women and their infants[J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(4): 818-820. DOI: 10.1093/clinids/20.4.818.
- [63] Huang G, Liu H, Cao Q, et al. Safety of post-exposure rabies prophylaxis during pregnancy: A follow-up study from Guangzhou, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(1): 177-183. DOI: 10.4161/hv.22377.
- [64] 国家疾病预防控制中心, 国家卫生健康委员会. 狂犬病暴露预防处置工作规范 (2023 年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(5): 301-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230919-00048.
- [65] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper[J]. *Biologicals*, 2009, 37(5): 338-344. DOI: 10.1016/j.biologicals.2009.04.005.
- [66] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.01.001.
- [67] Takashima Y, Aslam SK, Evans R, et al. Measles and rubella elimination in the western pacific region in 2013-2022: Lessons learned from progress and achievements made during regional and global measles Resurgences[J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(7):817. DOI: 10.3390/vaccines12070817.
- [68] Castillo-Solórzano C, Reef SE, Morice A, et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001-2008[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204 Suppl 2: S713-717. DOI: 10.1093/infdis/jir489.
- [69] World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017-recommendations [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (2): 219-222. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.066.

(收稿日期:2025-01-01)