

· 综述 ·

妊娠期疫苗接种安全性研究进展

宁茜因¹, 王春芳², 虞慧婷², 夏天²

1. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032;

2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336

通信作者: 虞慧婷, E-mail: yuhuiting@scdc.sh.cn; 夏天, E-mail: xiatian@scdc.sh.cn

【摘要】 孕妇是多种传染性疾病感染的高危人群, 接种疫苗是普通人群预防传染病最经济、有效的方式, 但对于孕产妇来说, 接种疫苗可能面临风险与受益并存的情况。一方面, 孕期接种疫苗可保护孕妇、胎儿及新生儿, 防止其受到疫苗可预防疾病的危害; 另一方面也可能导致发生不良事件的风险增加。因此, 开展妊娠期疫苗接种的安全性评估, 不仅可为免疫规划策略的制定提供循证依据, 同时对于保障妇幼健康、预防因疫苗接种引起的母婴不良事件也至关重要。本文根据各类指南中孕期疫苗的接种原则对相关疫苗进行分类, 并综述了国内外孕期疫苗接种安全性研究, 通过全面了解孕期疫苗接种安全性研究的现状, 为我国免疫策略的完善提供可靠依据。

【关键词】 妊娠期; 疫苗; 接种原则; 安全性

Progress in research on safety of vaccination in pregnancy: a review of the literature

NING Xinan¹, WANG Chunfang², YU Huiting², XIA Tian² (1. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China)

Corresponding authors: YU Huiting, E-mail: yuhuiting@scdc.sh.cn; XIA Tian, E-mail: xiatian@scdc.sh.cn

【Abstract】 Pregnant women are a high-risk group for several infectious diseases. Vaccination is the most economical and effective way to prevent infectious diseases in the general population, but for pregnant women, vaccination can present both risks and benefits. On one hand, vaccinated during pregnancy may protect the pregnant woman, fetus, and newborn from harm from vaccine-preventable diseases; on the other hand, it may also increase the risk of adverse events. Therefore, conducting safety assessments of vaccination during pregnancy not only provides evidence-based support for developing immunization program strategies but is also critical for ensuring maternal and infant health and preventing maternal and infant adverse events caused by vaccination. This article classifies relevant vaccines according to the principles of immunization during pregnancy in various guidelines and reviews national and international research on the safety of immunization during pregnancy. By comprehensively understanding the current status of research on the safety of immunization during pregnancy, it provides a reliable basis for improving China's immunization strategies.

【Keywords】 pregnancy; vaccine; vaccination principle; safety

孕妇是多种传染性疾病感染的高危人群, 孕期免疫接种不仅可以降低孕妇的感染风险, 还可以通过胎盘将抗体传递给胎儿, 为新生儿提供一定程度的免疫保护^[1]。鉴于疫苗可能对孕妇健康以及胎儿发育带来潜在风险, 因此其安全性评估便尤为重要^[2]。疫苗的安全性评估一般通过随机临床试验开展, 随后监管机构经全面审查疫苗厂商提供的临床证据评估效益风险, 只有在确定疫苗的益处超过其已知/潜在的风险时, 才会批准疫苗上市。疫苗上市后, 监管机构也将持续监测不良事件^[3-6]。尽管支持孕产妇参与免疫研究的卫

生政策已有所进展, 但将孕妇纳入临床试验依然备受争议, 这也导致了缺乏孕期疫苗接种的安全性证据^[7]。当前有关孕期疫苗的接种原则, 大多是以上市疫苗监测系统以及临床上无意接种的少量孕妇的数据作为指导制定的^[7], 对于安全性证据尚不明确的疫苗, 当前仍建议临床医生评估利弊后进行个体化决策^[8-9]。根据当前国际相关组织与机构提出的指南与建议, 可将孕期疫苗分为建议孕妇接种的疫苗、用于事后暴露预防的疫苗、在存在高暴露风险的情况下孕妇可接种的疫苗及不建议孕妇接种的疫苗^[10]。值得注意的

开放获取: CC BY-NC-ND 4.0 DOI: 10.11847/zgggws1144299

基金项目: 基于医疗卫生大数据的人群健康综合评估技术标准研究(22DZ2206000); 上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划(2023—2025年)重点学科建设项目(GWVI-11.1-35); 比尔和梅琳达·盖茨基金会支持的“疫苗与免疫服务提供创新实验室”项目(INV-034554)。

第一作者: 宁茜因(1997—), 硕士在读, 研究方向: 妇幼与社区保健。

收稿日期: 2024-02-28 修回日期: 2024-05-13 录用日期: 2024-05-21 责任编辑: 温娟

利益冲突: 不存在 伦理审查: 不需要 出版授权: 全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议



是,目前我国仅就孕期接种流感疫苗进行了明确推荐。

1 建议接种的疫苗及其安全性研究

1.1 流感及疫苗 流行性感冒(简称流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病。由于流感病毒抗原易发生变异,每年均可引起季节性流行,甚至每隔 10~15 年就可引起一次全球大流行^[11]。女性在怀孕后生理结构与机体免疫状态会发生改变,更易感染流感,且感染后出现严重并发症的风险增大^[12-13];同时,孕期感染流感还会增加自然流产、早产、死胎、小于胎龄儿和低出生体重的发生风险^[14]。孕期接种流感疫苗不仅可降低孕妇罹患流感及并发症的风险^[15],婴儿还可通过母传抗体获得被动免疫保护从而预防流感^[16]。对此国际上已有大量相关安全性研究。一项纳入了 63 项研究的系统综述表明,孕期接种流感疫苗与不良妊娠结局(包括早产、流产、死产、小于胎龄儿和先天畸形)和孕产妇非产科严重不良事件无关^[17]。日本的前瞻性队列研究也证实,与未接种疫苗相比,孕期接种流感疫苗与不良出生结局(包括流产、死产、早产、低出生体重和先天畸形)无明显关联^[18]。但我国对孕期接种流感疫苗的安全性评估尚不充分,未见高质量的相关研究报告,相关证据仍待补充。

2022 年 5 月,WHO 更新了流感疫苗的立场文件,其中再次强调了孕妇作为流感高风险人群的地位^[19]。文件中建议孕妇优先接种流感灭活疫苗,并补充了不同类型流感疫苗在孕妇人群的有效性及其安全性证据^[20]。从国家层面上看,美国疾控中心推荐孕妇接种流感灭活疫苗^[21];我国在《中国流感疫苗预防接种技术指南(2023—2024)》^[22]中也将孕妇或准备在流感季节妊娠的女性列为建议优先接种人群。然而,我国孕妇流感疫苗接种率并不理想。2017—2018 年流感流行时期,我国孕妇的流感疫苗接种率 < 2%^[23]。因此,当前亟需收集中国人群数据并进行安全性评估,以确保孕妇接种的安全性,从而为推广流感疫苗提供科学支持。

1.2 呼吸道合胞病毒(RSV)及疫苗 RSV 感染是引起儿童严重下呼吸道感染的重要原因,与儿童喘息性疾病的发病有关^[24]。因在 RSV 住院的人群中,6 个月以下的婴儿占比最高,尤其是 1 月龄的婴儿^[25]。辉瑞公司纳入妊娠第 24~第 36 周的 7358 名孕妇,开展 RSV 疫苗 Abrysvo(RSVpreF)的有效性和安全性评估。结果显示,孕期接种该疫苗可有效预防婴儿因 RSV 引起的严重下呼吸道疾病,且无安全问题^[26]。2023 年 8 月,美国食品

和药物管理局(FDA)批准了该疫苗上市,上市后的疫苗效果和安全性研究仍在进行中^[27]。

2023 年 9 月 22 日,美国疾控中心的免疫咨询委员会(ACIP)发布了一项新的建议,推荐孕妇在妊娠第 32~第 36 周接种辉瑞公司的 RSVpreF 疫苗,用于预防 < 6 个月婴儿发生与 RSV 相关的下呼吸道感染^[28]。

1.3 破伤风、百日咳及疫苗 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孕妇中致死率极高。2023 年 7 月,WHO 声明仍有 11 个国家未消除孕产妇和新生儿破伤风^[29]。百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病,可导致包括婴儿中耳炎、肺炎、肺动脉高压等并发症^[30]。大规模接种百日咳疫苗后,百日咳的发病率曾一度显著降低,但近年来又出现了百日咳再现的现象^[31]。孕期接种相关疫苗具有积极的效益风险比,是预防婴儿百日咳、新生儿破伤风,降低新生儿住院率和死亡风险的有效措施^[32-33]。破伤风类毒素疫苗(TT)可以单独接种,也常作为混合制剂联合接种。可在孕期安全使用的相关疫苗共 4 种:破伤风类毒素疫苗(TT),破伤风类毒素和减量白喉类毒素联合疫苗(Td),破伤风类毒素、减量白喉类毒素和无细胞百日咳三联疫苗(Tdap),Tdap 与灭活脊髓灰质炎(Tdap/IPV)联合疫苗^[34]。百日咳疫苗可分为由灭活百日咳鲍特菌制成的全细胞疫苗与由高度纯化的选择性细菌抗原制成的无细胞疫苗。常用的无细胞疫苗包括白喉类毒素、破伤风类毒素、无细胞百日咳疫苗三联混合制剂(DTap)和 Tdap 两种^[35]。

一项基于美国疾控中心的疫苗安全数据链(vaccine safety datalink, VSD)开展的回顾性队列研究,使用了 2016 年 10 月—2018 年 9 月的 8 个站点数据,共纳入了 118 211 名单胎妊娠并成功分娩的孕妇。研究证实,孕期接种 Tdap 疫苗与绒毛膜羊膜炎、早产以及相关不良婴儿结局无关^[36]。加拿大开展的一项回顾性队列研究纳入了 2012 年 4 月 1 日—2017 年 3 月 3 日安大略省所有医院的院内分娩母婴记录,在孕期接种 Tdap 疫苗后,早产、极早产、死产、小于胎龄儿的发生风险未增加,且接种该疫苗与孕妇发生绒毛膜羊膜炎、产后出血或严重产后出血无关,甚至还降低了妊娠期高血压的发生风险^[37]。目前,国外孕期接种百白破疫苗的安全性研究较为全面,其安全性也已得到普遍认可。WHO 建议孕妇在妊娠第 2 或第 3 个月,最好不晚于妊娠结束前 15 天接种 Tdap^[38]。美国疾控中心建议在妊娠 27~36 周接种 Tdap^[34]。在我国,百白破疫苗的接种主要针对儿童,相关疫

苗说明书上接种对象也多局限于儿童适用^[6, 39-40]。由于缺少相应的疫苗, 孕妇接种 Tdap 疫苗相关的免疫策略尚未推广^[41], 安全性研究证据仍需补充完善。

1.4 新型冠状病毒感染及 COVID-19 疫苗 2019 年底, 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒感染疫情在全球迅速蔓延, 并成为一场大规模的公共卫生危机。研究表明, 孕妇感染 SARS-CoV-2 后病情较正常人群更为严重、死亡风险更大, 并会增加不良妊娠结局的发生风险^[42]。COVID-19 疫苗主要包括灭活疫苗、mRNA 疫苗、病毒载体疫苗与重组蛋白疫苗^[43]。针对孕期接种 COVID-19 疫苗的安全性研究较多, 2021 年 12 月—2022 年 3 月在我国广东省开展的一项纳入 873 名 18~45 岁孕妇的多中心研究显示, 孕期接种灭活 COVID-19 疫苗可产生良好的免疫持久性, 且并未发现与疫苗相关的严重不良事件^[44]。国内外多项系统综述也已论证了孕妇接种 COVID-19 疫苗的有效性与安全性^[45-46]。

基于当前的安全性研究证据, WHO 建议孕妇接种 COVID-19 疫苗^[47-48]。在国家层面上, 美国疾控中心建议孕妇接种 COVID-19 疫苗^[49-50]。我国在 2021 年发布的《新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)》^[51]中提出, 备孕期、哺乳期的感染高风险女性可以接种新冠疫苗, 但妊娠仍作为我国新冠疫苗接种的禁忌证之一, 后续未再对该表述予以更新。

2 高暴露风险时可接种的疫苗及其安全性研究

当孕妇存在较高的病原体暴露可能性且感染疾病的风险超过接种疫苗的风险时, 可经医师评估后考虑是否接种相关疫苗。此类疫苗包括甲肝疫苗、乙肝疫苗、肺炎球菌疫苗、脑膜炎球菌疫苗、黄热病疫苗、霍乱疫苗、日本脑炎疫苗、伤寒疫苗等^[8, 52-53]。

2.1 肝炎及疫苗 甲型肝炎病毒(HAV)感染引起的甲型肝炎是世界大部分地区最常见的急性病毒性肝炎; 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染则是导致肝硬化和肝癌的主要因素, 母婴传播是婴幼儿感染的主要原因^[54]。在婴儿期与幼儿期感染的乙肝患者中, 95% 可能会进展为慢性肝炎^[55], 2 者均可以通过接种疫苗进行有效预防^[56-57]。有证据表明, 甲型肝炎和乙型肝炎与不良妊娠事件密切相关。一项回顾性研究纳入了 79 458 名孕妇, 结果显示, 孕晚期急性 HAV 感染可能与子宫过早收缩、胎盘早剥、胎膜早破及早产有关^[58]; 一项纳入了 85 190 名女性的回顾性队列研究发现, 乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的孕妇出现妊娠期肝

内胆汁淤积症、产后出血的风险较高, 且经阴道分娩时更容易发生胎盘早剥和早产^[59]。

当前针对孕期接种甲型肝炎和乙型肝炎疫苗的安全性评估较少。一项基于 1996 年 1 月 1 日—2013 年 4 月 5 日美国疫苗不良事件报告系统(The Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)报告数据开展的研究, 全面回顾了孕妇接种甲肝疫苗或甲乙型肝炎联合疫苗后不良事件的发生情况, 表明并未发现接种肝炎疫苗与自然流产、早产等母婴不良事件存在关联^[60]。有一项调查系统检索了 25 年来葛兰素史克(GSK)安全数据库中, 孕妇接种甲肝疫苗、乙肝疫苗或甲乙型肝炎联合疫苗后不良事件的发生情况, 发现接种相关疫苗与自然流产、早产、出生缺陷等不良事件无关^[61]。一项队列研究分析了覆盖美国 5 个州、参与疫苗安全数据链(VSD)项目的 6 个医疗系统的数据, 回顾了 2004—2014 年 12~55 岁女性的妊娠情况, 证实了孕期接种乙肝疫苗与妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、早产、低出生体重、小于胎龄儿等不良事件之间无显著相关性^[62]。WHO 提出妊娠并不是接种乙型肝炎疫苗的禁忌证^[63]。美国疾控中心建议, 当孕妇感染 HAV 和/或 HBV 风险超过接种灭活疫苗的理论风险时, 可以权衡考虑是否接种肝炎疫苗^[64]。虽然某些常见肝炎疫苗的说明书中未对孕妇是否适用有明确说明^[65-66], 但我国当前仍不建议孕妇接种肝炎疫苗^[6]。

2.2 肺炎链球菌及疫苗 肺炎链球菌(肺炎球菌)是一种革兰氏阳性细菌, 可引起肺炎、菌血症、中耳炎等疾病, 通过接种疫苗可以有效预防^[67]。1995 年 3 月—1996 年 6 月, 一项在美国得克萨斯州休斯敦开展的、招募了孕晚期的 60 名健康女性的随机双盲研究表明, 孕期接种肺炎球菌疫苗具有安全性与免疫原性, 且疫苗特异性抗体可经胎盘传播^[68]。2006—2011 年, 澳大利亚开展了一项随机对照试验, 纳入了 227 名妊娠 30~36 周的孕妇, 发现与未接种肺炎球菌多糖疫苗(PPSV23)的孕妇相比, 接种组的早产率略高, 但差异不显著^[69]。此外, 有学者分析了 1990—2013 年孕妇接种 PPSV23 后提交给疫苗不良事件报告系统(VAERS)的 25 168 份相关报告, 显示孕期接种 PPSV23 不存在安全性问题^[70]。

美国妇产科医师学会(ACOG)在实践指南中提出, 肺炎球菌感染高危人群于孕期可以接种肺炎球菌疫苗^[8]。对于具有高风险的孕妇人群, 比利时、丹麦、德国等欧洲国家推荐接种肺炎球菌疫苗^[71]。在我国, 肺炎疫苗主要有两种, 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(PCV13)和 23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPV23), 前者适用对象为婴幼儿, 后

者适用于 ≥ 50 岁人群^[6]。

2.3 脑膜炎球菌及疫苗 脑膜炎奈瑟菌可根据其多糖荚膜的组成为 12 个血清群,且大部分疾病是由血清群 A, B, C, W, X 和 Y 引起的^[72]。脑膜炎球菌病包括由脑膜炎奈瑟菌(一种革兰阴性双球菌)引起的一系列侵袭性感染,其中脑膜炎和/或败血症是最常见的表现形式^[73],可造成严重后果,当前的疫苗能为常见类型的脑膜炎提供最佳保护^[74]。目前美国许可使用的脑膜炎球菌疫苗主要为四价脑膜炎球菌结合疫苗(MenACWY)^[75],该类疫苗研究较为有限,但疫苗不良事件报告系统(VAERS)中并未发现由其引发的安全性问题^[75-76]。2012 年在加纳开展的研究共纳入了 1 730 名接种了脑膜炎球菌疫苗的孕妇,显示该疫苗没有安全问题^[77]。马里巴马科自 2011 年 9 月 12 日—2014 年 1 月 28 日开展了一项孕晚期接种脑膜炎球菌疫苗的研究,共纳入了 4 193 名孕妇,同样显示没有与接种疫苗相关的严重母婴不良事件^[78]。

ACOG 提出孕妇可以接种脑膜炎球菌疫苗^[8]。ACIP 提出应在咨询专业人员并权衡患病风险与接种疫苗风险后再做出选择,在有需要的情况下,孕妇和哺乳期妇女可接种 MenACWY 疫苗^[75]。我国脑膜炎球菌疫苗主要针对适龄儿童开展,暂无对孕期接种的说明,只建议在流行性脑膜炎流行区旅行、工作或居住者在出发前接种脑膜炎球菌疫苗^[79]。

2.4 黄热病及疫苗 黄热病是一种蚊媒病毒性疾病,是撒哈拉以南非洲和南美洲热带地区流行的疾病,且无治疗方法。黄热病疫苗是一种减毒活疫苗,理论上在怀孕期间不宜接种,但是通过接种疫苗预防黄热病病毒感染,是降低其导致孕产妇发病与死亡的唯一策略^[80]。关于孕期接种黄热病疫苗的有效性和安全性的研究十分有限。在 1986—1987 年尼日利亚暴发黄热病期间,由于担心患病等原因,不同妊娠阶段的女性接种了黄热病疫苗。学者们据此开展了一项随访 4 年的前瞻性研究,结果并未发现归因于黄热病疫苗的不良事件^[81]。2000 年 2—3 月,巴西圣保罗州坎皮纳斯地区的 480 名孕妇意外接种了黄热病疫苗,一项据此开展的研究表明,黄热病疫苗与畸胎、自然流产或早产无关联^[82]。

鉴于黄热病后果严重,ACIP 提出,如果暴露于黄热病病毒的风险超过接种疫苗的风险,则孕妇应该接种疫苗;不过仍建议育龄妇女在接种该疫苗后 4 周内避孕^[83]。当前常见的黄热病疫苗(stamaril pasteur)说明书中仍可见禁止孕妇与哺乳期妇女接种的声明^[84]。

2.5 霍乱及疫苗 霍乱是一种由霍乱弧菌引起

的、会导致严重腹泻的疾病,在许多国家仍然是重要的公共卫生问题。孕产妇感染霍乱可导致严重脱水、流产等不良事件^[10]。目前常使用口服霍乱疫苗(OCVs),其有效性已得到证实^[85]。在几内亚^[86]、马拉维^[87]等国开展了孕期接种霍乱疫苗的安全性研究,均未记录到不良妊娠结局。一项系统综述也表明并未发现孕期接种霍乱疫苗与不良妊娠事件之间存在关联^[88]。WHO 提出,当孕妇存在高暴露风险时,可接种霍乱疫苗^[89]。目前我国未见明确指南,但常见的霍乱疫苗(可唯适)说明书中强调孕妇和 <2 岁婴幼儿禁用^[90]。

2.6 乙型脑炎病毒及疫苗 乙型脑炎(JE)病毒是一种蚊媒黄病毒,是导致亚太地区脑炎的最常见的病原体之一。感染一旦发生,可迅速发展为伴有精神障碍的严重脑炎、全身或局灶性神经异常,从而导致意识下降与昏迷,约有 20%~30% 的患者死亡^[91]。乙型脑炎可通过接种疫苗预防^[92],然而,目前尚无足够的研究评估乙型脑炎疫苗对孕妇及胎儿的安全性或有效性^[93]。WHO 提出,当孕妇感染乙型脑炎病毒的风险很大时,可考虑接种相关疫苗,且应优先接种由灭活的 Vero 细胞培养物衍生的乙脑疫苗(JEVC)^[94]。当前我国仍将妊娠作为接种乙脑疫苗的禁忌证^[6]。

2.7 伤寒沙门菌及疫苗 伤寒是一种由伤寒沙门菌引起的危及生命的疾病。2019 年估计每年有 900 万人患伤寒,约 11 万人因此死亡^[95]。接种伤寒疫苗是预防伤寒的有效措施,主要有 3 种伤寒疫苗:Ty21a 减毒活疫苗、非结合 Vi 多糖疫苗(ViPS)与伤寒结合疫苗(TCV)。WHO 提出,当前尚缺乏妊娠人群接种伤寒疫苗的安全性数据,从理论上讲,ViPS 和 TCV 不存在安全问题,但应避免在怀孕期间接种 Ty21a 减毒活疫苗^[96]。目前我国未对孕期接种伤寒疫苗做出明确规定与说明,但在武汉生物制品研究所生产的伤寒 Vi 多糖疫苗的说明书中可见孕期禁用的声明^[97]。

3 用于暴露后预防的疫苗及其安全性研究

暴露后预防(post-exposure prophylaxis, PEP)是一种预防策略,主要用于暴露于某些病原体(如天花病毒、狂犬病病毒等)后的人群,通过使其尽早使用特定的药物或接种疫苗来降低感染的风险^[98-100]。

3.1 天花及疫苗 天花是一种由天花病毒引起的发热性皮疹疾病,曾是人类历史上最致命的疾病之一。虽然目前天花已被消灭,但仍有少量的天花病毒样本保存在实验室中,因此存在意外泄漏导致天花再次暴发的风险^[101]。接种天花疫苗可以有效预防天花感染^[102],但孕期接种天花疫苗

可能诱发胎儿感染天花病毒。一篇纳入了 37 项研究的系统综述报告,虽未发现孕期接种天花疫苗与自然流产、早产、死产之间存在关联,但发现孕早期接种天花疫苗可能导致新生儿先天缺陷的风险增加^[103]。考虑到感染天花病毒可能带来的严重后果,美国疾控中心建议在孕妇暴露后再接种相关疫苗^[101]。

3.2 狂犬病及疫苗 狂犬病是一种人畜共患病毒性疾病,一旦出现临床症状,几乎 100% 致死。虽然尚无有效的治疗方法,但可以通过及时接种相关疫苗来预防感染^[104-105]。目前孕期接种狂犬病疫苗的安全性研究较少,一项在泰国开展的前瞻性研究共纳入了 202 名孕妇,显示孕期接种人用狂犬病疫苗与自然流产、畸胎或早产之间无关联^[100]。在我国广州市开展的一项随访研究也表明,孕妇通过接种人用狂犬病疫苗进行暴露后预防是安全的^[106]。WHO 提出,孕妇可通过接种人用狂犬病疫苗和狂犬病免疫球蛋白(RIG)进行暴露后预防^[99]。2023 年,我国在《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023 年版)》^[107]中指出,由于狂犬病的病死率几乎达到 100%,因此暴露后狂犬病疫苗接种没有禁忌证。

4 妊娠期禁忌接种疫苗及其安全性研究

4.1 子宫颈癌及人乳头瘤病毒疫苗 子宫颈癌在全球癌症的患病排名中位居第 4,也是导致女性因癌死亡的第 4 大原因^[108]。人乳头瘤病毒(HPV)感染是罹患宫颈癌的必要原因,当前已有 12 种 HPV 被国际癌症研究中心(IARC)列为第 I 类致癌物。HPV 感染与口咽、皮肤结膜、肛门生殖器等多处患癌密切相关,还可导致乳头状瘤等临床病变^[109]。接种 HPV 疫苗能诱导机体产生持久稳定的抗体免疫应答^[110],对于预防宫颈癌至关重要。一项随机对照试验对 3 006 名中国女性随访了 90 个月,比较了接种组与未接种组之间严重不良事件的发生率,发现两组结果相似,支持了 HPV 疫苗的安全性^[111]。一篇纳入 8 项研究、评估了两种 HPV 疫苗的系统综述,证实了围

孕期/孕期接种 HPV 疫苗与不良妊娠结局(包括自然流产、死产、小于胎龄儿、早产和出生缺陷)风险增加无关^[112]。基于真实世界中孕期接种 HPV 疫苗的研究的系统综述共纳入了 12 项研究,发现接种 HPV 疫苗后不良妊娠结局(包括自然流产、死产、早产、低体重儿、出生缺陷和重大出生缺陷)的发生率未增加^[113]。

虽然国外针对孕期接种 HPV 疫苗开展的安全性研究较多,且并未发现该疫苗存在安全性问题,但 WHO 在 2022 年发布的立场文件中仍然声明不建议在妊娠期间接种 HPV 疫苗^[114]。当前我国推荐 9~45 岁女性接种 HPV 疫苗,从而实现子宫颈癌的一级预防^[115]。国内相关研究有限,已有研究的数据多来源于育龄期女性在接种期内意外妊娠或在不知己妊娠的情况下接种疫苗^[116]。目前我国的指导意见是孕期应避免接种 HPV 疫苗,若女性已怀孕,建议推迟或中断接种,在妊娠结束后再接种。

4.2 麻疹-腮腺炎-风疹及麻疹-腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗(表 1) 孕期感染麻疹可增加孕产妇和新生儿的死亡风险,也易导致严重的妊娠并发症^[117];孕妇感染风疹可导致流产、死产和先天性风疹综合征(CRS): CRS 可能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^[118];腮腺炎相关脑炎也可能导致孕妇死亡^[118]。接种相关疫苗是一项有效的预防措施,麻疹-腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗(MMR 疫苗)的有效性已被证实^[119]。孕期接种 MMR 疫苗的安全性研究罕见,仅有的研究多针对风疹疫苗。2001—2008 年美洲地区开展的无意接种风疹疫苗的 30 139 名孕妇研究表明,孕前/孕期接种风疹疫苗不会导致新生儿患 CRS 的风险增高^[120],但对于 MMR 疫苗中的腮腺炎与麻疹成分的安全性知之甚少^[121]。WHO 当前不建议孕期接种 MMR 疫苗,并建议育龄女性在接种 MMR 疫苗后的 28 天内避孕^[122-123]。我国目前也明确妊娠为接种 MMR 疫苗的禁忌证^[6]。相关免疫建议及安全性研究结果分类总结见表 1。

表 1 妊娠期疫苗接种策略及国内外疫苗安全性研究现状

Table 1 Vaccination strategies during pregnancy proposed by various global and national institutions, including types of vaccines for disease prevention, post-exposure prophylaxis, and specific treatment, as well as those that are not recommended. In addition, the estimated risk of adverse pregnancy outcomes associated with the vaccinations in published studies

疫苗种类	各国指南	接种后不良妊娠结局发生风险
建议接种		
流感疫苗	美国疾控中 ^[124] , WHO ^[20] , ECDC a ^[71, 125] , ACOG b ^[8] , 中国疾控中心 ^[22]	早产: aHR = 1.09(95%CI = 0.89~1.33) ^[17] 低出生体重: (流感高发期)aHR = 0.46(95%CI = 0.23~0.94) ^[126] 小于胎龄儿: aRR = 0.99(95%CI = 0.95~1.04) ^[17] 流产: aHR = 0.77(95%CI = 0.31~1.89) ^[17] 死产: aRR = 1.18(95%CI = 0.64~2.18; n = 11 955) ^[127]

续表 1
Table 1 Continued

疫苗种类	各国指南	接种后不良妊娠结局发生风险
呼吸道合胞病毒(RSV)疫苗	美国疾控中心 ^[124] , ACOG ^{b[8]}	早产: $RR = 1.15(95\%CI = 0.82 \sim 1.61)$ ^[28] 孕妇的严重不良事件: $RR = 1.02(95\%CI = 0.87 \sim 1.20)$ ^[28] 婴儿严重不良事件: $RR = 1.04(95\%CI = 0.90 \sim 1.20)$ ^[28]
COVID-19疫苗	美国疾控中心 ^[124] , WHO ^[47-48] , ACOG ^{b[8]}	早产: $aOR = 0.90(95\%CI = 0.66 \sim 1.23)$ ^[128] 小于胎龄儿: $aOR = 1.00(95\%CI = 0.55 \sim 1.82)$ ^[128] 流产: $aOR = 1.09(95\%CI = 0.84 \sim 1.40)$ ^[128] 死产: $aOR = 0.50(95\%CI = 0.05 \sim 5.51)$ ^[128]
百日咳疫苗(百白破疫苗 Tdap等)	美国疾控中心 ^[124] , WHO ^[38] , ECDC ^{a[71, 125]} , ACOG ^{b[8]}	孕妇的严重不良事件: $OR = 1.26(95\%CI = 0.78 \sim 2.05)$ ^[129] 婴儿的严重不良事件: $OR = 0.61(95\%CI = 0.37 \sim 1.01)$ ^[129]
事后暴露预防(PEP)		
天花疫苗	美国疾控中心, ACIP ^{c[124]}	早产: $RR = 0.84(95\%CI = 0.62 \sim 1.15)$ ^[103] 死产: $RR = 1.03(95\%CI = 0.75 \sim 1.40)$ ^[103] 流产: $RR = 1.03(95\%CI = 0.76 \sim 1.41)$ ^[103]
人用狂犬病疫苗	WHO ^[99]	研究罕见, 未见报告安全性问题 ^[100, 106]
不建议接种		
麻疹腮腺炎风疹联合减毒活疫苗(MMR疫苗)	WHO ^[123] , 美国疾控中心 ^[124] , ECDC ^{a[71, 125]} , ACOG ^{b[8]}	研究罕见, 安全性有待评估; 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[120]
人类乳头瘤病毒疫苗(HPV疫苗)	WHO ^[114] , ACOG ^{b[8]}	早产: $RR = 1.04(95\%CI = 0.91 \sim 1.18)$ ^[112] 死产: $RR = 1.16(95\%CI = 0.71 \sim 1.90)$ ^[112] 流产: $RR = 0.99(95\%CI = 0.90 \sim 1.08)$ ^[112] 小于胎龄儿: $RR = 0.96(95\%CI = 0.86 \sim 1.07)$ ^[112] 出生缺陷: $RR = 1.18(95\%CI = 0.97 \sim 1.43)$ ^[112]
水痘疫苗	WHO ^[130] , 美国疾控中心 ^[124] , ACOG ^{b[8]}	研究罕见, 安全性有待评估; 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[131]
特殊情况可接种(当存在高暴露可能, 感染后疾病风险超过疫苗的接种风险时, 经医师评估后决定是否接种)		
甲型肝炎病毒疫苗	美国疾控中心 ^[124] , ACOG ^{b[8]}	研究罕见, 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[60]
乙型肝炎病毒疫苗	美国疾控中心 ^[124] , WHO ^[63] , ACOG ^{b[8]}	研究较少, 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[61-62]
肺炎球菌疫苗	ACOG ^{b[8]}	研究较少, 有研究发现孕期接种PPSV23的女性早产率更高 ^[69] , 也有研究表示未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[70]
脑膜炎球菌疫苗	ACIP ^{c[75]} , ACOG ^{b[8]}	研究较少, 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[76]
黄热病疫苗	ACIP ^{c[83]}	研究罕见, 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[82]
霍乱疫苗	WHO ^[89]	研究较少, 已有研究未发现妊娠期接种该疫苗与不良事件相关 ^[88, 132]
乙脑疫苗	WHO ^[94]	研究罕见, 安全性有待评估 ^[93]
伤寒灭活疫苗	WHO ^[96]	研究罕见, 安全性有待评估 ^[96]

注: a ECDC: 欧洲疾控中心(European Centre for Disease Prevention and Control); b ACOG: 美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists); c ACIP: 美国疾病控制和预防中心免疫咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices)。

5 小结与展望

本文旨在探讨孕期接种疫苗的安全性, 在根据指南建议将孕期疫苗分类的同时, 综述了相关研究。文献表明, 流感疫苗、Tdap 疫苗和 COVID-19 疫苗已在国外获得了大量的安全性和有效性证据。RSV 疫苗作为一种新型疫苗, 在临床试验中也显示了其在孕期接种的可行性。研究证实上述疫苗不会增加妊娠期并发症、不良妊娠结局等不良事件的发生风险, 因此被推荐在孕期接种, 以预防孕妇和胎儿感染相关疾病。肝炎疫苗、脑膜

炎球菌疫苗、肺炎球菌疫苗等疫苗现有安全性研究较少, 还不足以支持开展孕妇的广泛接种, 应根据孕妇的暴露风险进行个体化评估, 权衡利弊后决定是否接种。狂犬病疫苗等适用于事后暴露预防, 用以降低感染病毒后严重后果的发生风险。对于目前禁止接种的 HPV 疫苗和 MMR 疫苗, 应严格遵循相关指南, 避免在孕期接种, 如有意外接种, 应及时评估和处理。与国外相比, 我国对于孕期疫苗的安全性评估仍然不足, 需要加强相关研究, 为制定合理的免疫策略提供科学依据。

5.1 完善孕期疫苗接种的监测和评估体系 为保证孕期疫苗接种的安全性,应合理利用有关部门现有的监测数据,全面汇聚贯通疫苗接种和不良反应报告数据、孕期保健等多部门监测数据,以开展孕妇接种疫苗后不良事件和妊娠结局的系统分析,完善监测疫苗的安全性评估与效果评价,从而为公众和专业人士的相关决策提供科学依据。同时,建议开展针对孕妇意外接种疫苗后的真实研究,并酌情考虑面向孕妇人群开展上市后 IV 期临床研究,以进行系统的循证医学评估。

5.2 加强国际合作和交流,完善国内的指南和政策 孕期疫苗接种是保护孕妇和胎儿免受感染的重要措施。由于缺乏安全性评估证据,不同国家地区对于孕期疫苗接种的指南与政策存在较大差异,影响了疫苗的覆盖率和防控效果。应加强国际合作交流,积极参与多中心研究;且应借鉴国外的经验和做法,及时更新指南与政策,明确孕期疫苗接种的适应证、禁忌证、时机、剂量、间隔等细节,为孕妇和医务人员提供更为清晰的指导。

参考文献

- [1] Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses[J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2007, 137(Suppl 1): S16 – S19.
- [2] Badell ML, Dude CM, Rasmussen SA, et al. Covid-19 vaccination in pregnancy[J]. *BMJ*, 2022, 378: e069741.
- [3] News U. 世卫组织: 医护人员对宣传新冠疫苗安全性和有效性发挥着核心作用 [EB/OL]. (2021 – 06 – 11) [2024 – 05 – 11]. <https://news.un.org/zh/story/2021/06/1085822>.
- [4] Kochhar S, Izurieta HS, Chandler RE, et al. Benefit-risk assessment of vaccines[J]. *Vaccine*, 2024, 42(4): 969 – 971.
- [5] World Health Organization. Statement for healthcare professionals: How COVID-19 vaccines are regulated for safety and effectiveness (Revised March 2022)[EB/OL]. (2022 – 05 – 17) [2024 – 05 – 11]. <https://www.who.int/news/item/17-05-2022-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>.
- [6] 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]. (2019 – 11 – 05) [2024 – 5 – 11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzsh/kpzshyp/20191105120001286.html>.
- [7] Mutanga JN, Whitaker BI, Forshee RA. Regulatory considerations for study of infant protection through maternal immunization[J]. *Vaccine*, 2022, 40(26): 3556 – 3565.
- [8] The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Vaccine safety during pregnancy[EB/OL]. (2024 – 01) [2024 – 05 – 11]. <https://www.acog.org/womens-health/faqs/vaccine-safety-during-pregnancy>.
- [9] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines and vaccine safety[EB/OL]. (2023 – 12 – 05) [2024 – 05 – 11]. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines).
- [10] Arora M, Lakshmi R. Vaccines – safety in pregnancy[J]. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2021, 76: 23 – 40.
- [11] 李文娟, 王大燕. 我国流感疾病负担相关研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(10): 928 – 933.
- [12] Mertz D, Geraci J, Winkup J, et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Vaccine*, 2017, 35(4): 521 – 528.
- [13] Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women[J]. *CMAJ*, 2007, 176(4): 463 – 468.
- [14] Meijer WJ, Van Noortwijk AGA, Bruinse HW, et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2015, 94(8): 797 – 819.
- [15] Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 207(S3): S3 – S8.
- [16] Omer SB, Clark DR, Madhi SA, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8(6): 597 – 608.
- [17] Wolfe DM, Fell D, Garrity C, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(9): e066182.
- [18] Ohfujii S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Safety of influenza vaccination on adverse birth outcomes among pregnant women: a prospective cohort study in Japan[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 93: 68 – 76.
- [19] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012[J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2012, 87(47): 461 – 476.
- [20] World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper-May 2022[EB/OL]. (2022 – 04 – 01) [2024 – 05 – 11]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu) vaccine and pregnancy[EB/OL]. (2019 – 12 – 12) [2024 – 05 – 11]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/flu-vaccine-pregnancy.html>.
- [22] 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)[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 43(10): 1515 – 1544.
- [23] 徐瑞怡, 凌云, 郝轶. 妊娠期流行性感冒病毒感染及疫苗接种预防新进展 [J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(4): 318 – 321.
- [24] Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study[J]. *The Lancet*, 2023, 401(10389): 1669 – 1680.
- [25] Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(2): e341 – e348.
- [26] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent pre-refusion f vaccine in pregnancy to prevent rsv illness in infants[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 388(16): 1451 – 1464.
- [27] FDA news release. FDA approves first vaccine for pregnant individuals to prevent RSV in infants[EB/OL]. (2023 – 08 – 21) [2024 – 05 – 11]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>.
- [28] 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 Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2023, 72(41): 1115 – 1122.
- [29] World Health Organization. Tetanus[EB/OL]. (2023 – 08 – 24) [2024 – 05 – 11]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>.
- [30] Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 63(S4): S119 – S122.
- [31] 中华预防医学会, 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]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(11): 801 – 810.
- [32] Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a

- systematic review[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(1): 136.
- [33] Kim G, Berry JG, Janes JL, et al. Association of maternal tdap recommendations with pertussis hospitalizations of young infants [J]. *Hospital Pediatrics*, 2022, 12(3): e106 – e109.
- [34] Eti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, 226(4): 459 – 474.
- [35] World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015[J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2015, 90(35): 433 – 458.
- [36] Greenberg V, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, et al. Tdap vaccination during pregnancy and risk of chorioamnionitis and related infant outcomes[J]. *Vaccine*, 2023, 41(22): 3429 – 3435.
- [37] Fakhraei R, Crowcroft N, Bolotin S, et al. Obstetric and perinatal health outcomes after pertussis vaccination during pregnancy in Ontario, Canada: a retrospective cohort study[J]. *CMAJ Open*, 2021, 9(2): E349.
- [38] WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 – Recommendations[J]. *Vaccine*, 2016, 34(12): 1423 – 1425.
- [39] 国家药品监督管理局. 疫苗科普 19 – 百日破你真的了解吗? [EB/OL]. (2018 – 08 – 04) [2024 – 05 – 11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzsh/kpzshyp/20180804140301762.html>.
- [40] 成都生物制品研究所有限责任公司. 吸附无细胞百日破联合疫苗说明书 [EB/OL]. (2022 – 03 – 16) [2024 – 05 – 11]. <http://cdibp.com/dat/cms/file/20240108/20240108162052245224.pdf>.
- [41] 朱频频, 吴丹, 李艺星, 等. 2022 年 8 月世界卫生组织 194 个成员国百日破疫苗免疫程序现状 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(6): 650 – 658.
- [42] Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 370: m3320.
- [43] Garg I, Shekhar R, Sheikh AB, et al. COVID-19 vaccine in pregnant and lactating women: a review of existing evidence and practice guidelines[J]. *Infectious Disease Reports*, 2021, 13(3): 685 – 699.
- [44] Gong YJ, Zhang X, Han X, et al. Immune response and safety of inactivated SARS-CoV-2 vaccines during pregnancy: a real-world observational study[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2023, 22(1): 956 – 963.
- [45] Kontovazainitis CG, Katsaras GN, Gialamprinou D, et al. Covid-19 vaccination and pregnancy: a systematic review of maternal and neonatal outcomes[J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2023, 51(7): 823 – 839.
- [46] 罗梦娇, 陈瑜, 胡志斌, 等. 孕前、孕期及哺乳期新冠疫苗接种的安全性研究进展 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2023, 43(1): 122 – 130.
- [47] World Health Organization. The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine: What you need to know[EB/OL]. (2022 – 08 – 18) [2024 – 05 – 11]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
- [48] World Health Organization. The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: what you need to know[EB/OL]. (2022 – 08 – 18) [2024 – 05 – 11]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>.
- [49] Meghani M, Von Essen BS, Zapata LB, et al. COVID-19 vaccination recommendations and practices for women of reproductive age by health care providers – fall doctypes survey, United States, 2022[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2023, 72(39): 1045 – 1051.
- [50] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding[EB/OL]. (2024 – 03 – 08) [2024 – 05 – 11]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.
- [51] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种技术指南 (第一版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(4): 291 – 292.
- [52] Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2015, 125(1): 212 – 226.
- [53] Omer SB. Maternal immunization[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(13): 1256 – 1267.
- [54] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. (2023 – 07 – 18) [2024 – 05 – 11]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [55] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 773 – 781. e2.
- [56] Koff RS. Hepatitis A[J]. *The Lancet*, 1998, 351(9116): 1643 – 1649.
- [57] Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP evidence to recommendations for a universal hepatitis B (HepB) vaccination strategy in adults[EB/OL]. (2022 – 03 – 30) [2024 – 05 – 11]. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hepb-adults-etr.html>.
- [58] Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(4): 1129 – 1134.
- [59] Zhang YL, Chen JC, Liao TT, et al. Maternal HBsAg carriers and pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis of 85, 190 pregnancies[J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020, 20(1): 724.
- [60] 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]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014, 210(6): 561. e1 – 561. e6.
- [61] Celzo F, Buysse 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.
- [62] Groom HC, Irving SA, Koppolu P, et al. Uptake and safety of Hepatitis B vaccination during pregnancy: a vaccine safety datalink study[J]. *Vaccine*, 2018, 36(41): 6111 – 6116.
- [63] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017[J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2017, 92(27): 369 – 392.
- [64] Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2006, 55(Rr-7): 1 – 23.
- [65] 默沙东 (中国) 投资有限公司. 甲型肝炎灭活疫苗 (人二倍体细胞) 说明书 [EB/OL]. (2023 – 09 – 01) [2024 – 05 – 11]. <https://www.msdcchina.com.cn/wp-content/uploads/2023/10/%E7%BB%B4%E5%BA%B7%E7%89%B9Vial-%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6-V09-%E8%BF%9B%E5%8F%A3semi-%E7%AE%80%E7%89%88%E7%BC%88%E6%96%B9%E6%AD%A3%E9%BB%91%E7%BC%89-23.9.18-%E6%9B%B2%E7%BA%BF.pdf>.
- [66] 葛兰素史克股份有限公司. 重组乙型肝炎疫苗 (酿酒酵母) 说明书 [EB/OL]. (2020 – 07 – 12) [2024 – 05 – 11]. https://www.gsk-china.com/media/6246/engerix-leaflet_ppc-0012599.pdf.
- [67] Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease [EB/OL]. (2023 – 09 – 29) [2024 – 05 – 11]. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html>.
- [68] 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.
- [69] McHugh L, Binks M, Ware RS, et al. Birth outcomes in aboriginal mother-infant pairs from the Northern Territory, Australia, who received 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccination during pregnancy, 2006 – 2011: the PneuMum randomised controlled trial[J]. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 60(1): 82 – 87.
- [70] 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.
- [71] Maltezos HC, Effraimidou E, Cassimos DC, et al. Vaccination programs for pregnant women in Europe, 2021[J]. *Vaccine*, 2021, 39(41): 6137 – 6143.
- [72] Borrow R, Alarcón P, Carlos J, et al. The global Meningococcal initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on menin-

- gococcal disease and the importance of herd protection[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2017, 16(4): 313 – 328.
- [73] Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae[J]. *Vaccine*, 2012, 30(S2): B3 – B9.
- [74] World Health Organization. Meningitis[EB/OL]. (2023 – 04 – 17) [2024–05–11].<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail-meningitis>.
- [75] Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020, 69(9): 1 – 41.
- [76] Myers TR, McNeil MM, Ng CS, 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.
- [77] 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]. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 61(S5): S489 – S492.
- [78] Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016, 16(9): 1026 – 1035.
- [79] 中华预防医学会. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识 (2023 年版)[J]. *中国疫苗和免疫*, 2023, 29(1): 90 – 101.
- [80] Staples JE, Bocchini Jr JA, Rubin L, et al. Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2015[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015, 64(23): 647 – 650.
- [81] Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study[J]. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 87(3): 337 – 339.
- [82] Suzano CES, 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.
- [83] Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2010, 59(RR-7): 1 – 27.
- [84] Sanofi Pasteur. stamaril – powder and solvent for suspension injection, yellow fever vaccine (live)[EB/OL]. (2022–02) [2024–05–11]. <https://www.sanofi.com/assets/countries/singapore/docs/Stamaril-SG-0222.pdf>.
- [85] Song KR, Lim JK, Park SE, et al. Oral cholera vaccine efficacy and effectiveness[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(12): 1482.
- [86] 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 Neglected Tropical Diseases*, 2015, 9(12): e0004274.
- [87] Ali M, Nelson A, Luquero FJ, et al. Safety of a killed oral cholera vaccine (Shanchol) in pregnant women in Malawi: an observational cohort study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, 17(5): 538 – 544.
- [88] El Hayek P, Boueri M, Nasr L, et al. Cholera infection risks and cholera vaccine safety in pregnancy[J]. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2023, 2023: 4563797.
- [89] World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017[J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2017, 92(34): 477 – 498.
- [90] 上海联合赛尔生物工程有限公司. 重组 B 亚单位/菌体霍乱疫苗 (肠溶胶囊) 说明书 [EB/OL]. (2020 – 10 – 15) [2024 – 5 – 11]. <http://www.unitedbiotech.com.cn/sites/default/files/%E8%AF%B4%E6%98%E4%B9%A6%E5%92%8C%E6%A0%87%E7%AD%BE.pdf>.
- [91] 邓璇, 何寒青, 周洋, 等. 乙型肝炎灭活疫苗与灭活疫苗序贯免疫的研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(5): 554 – 560.
- [92] Heffelfinger JD, Li X, Batmunkh N, et al. Japanese encephalitis surveillance and immunization – Asia and western pacific regions, 2016[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2017, 66(22): 579 – 583.
- [93] Hills SL, Walter EB, Atmar RL, et al. Japanese encephalitis vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2019, 68(2): 1 – 33.
- [94] World Health Organization. Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper, February 2015 – recommendations[J]. *Vaccine*, 2016, 34(3): 302 – 303.
- [95] World Health Organization. Typhoid[EB/OL]. (2023 – 03 – 30) [2024–05–11].<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail-typhoid>.
- [96] World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018 – recommendations[J]. *Vaccine*, 2019, 37(2): 214 – 216.
- [97] 武汉生物制品研究所有限责任公司. 伤寒 Vi 多糖疫苗说明书 [EB/OL]. (2021 – 12 – 01) [2024 – 05 – 11]. <http://wibp.com.cn/manage/upload/202401181712020032091217401.pdf>.
- [98] Ford N, Mayer KH, World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 60(S3): S161 – S164.
- [99] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 – recommendations[J]. *Vaccine*, 2018, 36(37): 5500 – 5503.
- [100] Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20(4): 818 – 820.
- [101] Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, et al. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program[J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2015, 64(RR02): 1 – 26.
- [102] Malone SM, Mitra AK, Onumah NA, et al. Safety and efficacy of post-eradication smallpox vaccine as an mpox vaccine: a systematic review with meta-analysis[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(4): 2963.
- [103] Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, et al. Risks associated with smallpox vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2015, 125(6): 1439 – 1451.
- [104] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper [J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85(32): 309 – 320.
- [105] World Health Organization. Rabies[EB/OL]. (2023 – 09 – 20) [2024–05–11].<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail-rabies>.
- [106] Huang GH, Liu HZ, Cao Q, et al. Safety of post-exposure rabies prophylaxis during pregnancy: a follow-up study from Guangzhou, China[J]. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2013, 9(1): 177 – 183.
- [107] 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.
- [108] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209 – 249.
- [109] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses[J]. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2007, 90: 1 – 636.
- [110] Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, et al. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the finnish maternity cohort[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2019, 219(4): 582 – 589.
- [111] Chen W, Zhao Y, Xie X, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up[J]. *Vaccine*, 2019, 37(6): 889 – 897.
- [112] Wang AS, Liu C, Wang YN, et al. Pregnancy outcomes after human papillomavirus vaccination in periconceptional period or

- during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2020, 16(3): 581 – 589.
- [113] 郑彩云, 余国珍, 李晓燕, 等. 真实世界中接种人乳头瘤病毒疫苗对不良妊娠结局影响的 Meta 分析 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48(11): 1976 – 1982.
- [114] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)[J]. *Weekly Epidemiological Record*, 2022, 97(50): 645 – 672.
- [115] 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.
- [116] 赖婷, 王艳萍, 李小洪, 等. 预防性接种人乳头瘤病毒疫苗对妊娠结局的影响 [J]. *中华妇幼临床医学杂志 (电子版)*, 2018, 14(6): 621 – 628.
- [117] Ragusa R, Platania A, Cuccia M, et al. Measles and pregnancy: immunity and immunization-what can be learned from observing complications during an epidemic year[J]. *Journal of Pregnancy*, 2020, 2020: 6532868.
- [118] McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recommendations and Reports*, 2013, 62(RR-04): 1 – 34.
- [119] Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 2012(2): Cd004407.
- [120] 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]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, 204(S2): S713 – S717.
- [121] Nasser R, Rakedzon S, Dickstein Y, et al. Are all vaccines safe for the pregnant traveller? A systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 27(2): taz074.
- [122] Krow-Lucal E, Marin M, Shepersky L, et al. Measles, mumps, rubella vaccine (PRIORIX): recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2022[J]. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2022, 71(46): 1465 – 1470.
- [123] World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017 – recommendations[J]. *Vaccine*, 2019, 37(2): 219 – 222.
- [124] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines during and after pregnancy[EB/OL]. (2023 – 09 – 29) [2024 – 05 – 11]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/vacc-during-after.html>.
- [125] European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA[EB/OL]. (2024) [2024 – 05 – 11]. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
- [126] Mohammed H, Roberts CT, Grzeskowiak LE, et al. Safety and protective effects of maternal influenza vaccination on pregnancy and birth outcomes: A prospective cohort study[J]. *EClinical Medicine*, 2020, 26: 100522.
- [127] Speake HA, Pereira G, Regan AK. Risk of adverse maternal and foetal outcomes associated with inactivated influenza vaccination in first trimester of pregnancy[J]. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2021, 35(2): 196 – 205.
- [128] Ciapponi A, Berrueta M, Parker EPK, et al. Safety of COVID-19 vaccines during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2023, 41(25): 3688 – 3700.
- [129] Simayi A, Zhu LG, Jin H. Safety and immunogenicity of pertussis vaccine immunization during pregnancy: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2022, 2022: 4857872.
- [130] World Health Organization. Varicella vaccines. WHO position paper [J]. *Weekly Epidemiological Record*, 1998, 73(32): 241 – 248.
- [131] Willis ED, Marko AM, Rasmussen SA, et al. Merck/centers for disease control and prevention varicella vaccine pregnancy registry: 19-year summary of data from inception through closure, 1995 – 2013[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022, 226(S4): S441 – S449.
- [132] Zhang Y, Zhang H, Wang B, et al. Pregnancy outcomes after a mass vaccination campaign with an oral cholera vaccine: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 127(9): 1066 – 1073.