

## 孕妇流感疫苗接种相关研究进展

范思萌<sup>1</sup> 杨孝坤<sup>1</sup> 赵宏婷<sup>1</sup> 秦颖<sup>1</sup> 郑建东<sup>1</sup> 彭质斌<sup>1</sup> 张彦平<sup>1</sup> 冯子健<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 中国疾病预防控制中心传染病管理处, 北京 102206; <sup>2</sup> 中国疾病预防控制中心, 北京 102206

通信作者: 冯子健, Email: fengzj@chinaCDC.cn

**【摘要】** 流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病, 妊娠期间因生理和免疫功能的变化, 孕妇罹患流感及发生相关并发症的风险较高。接种流感疫苗是预防流感的有效手段。WHO 和许多国家均将孕妇列为流感疫苗接种的优先推荐人群, 但目前我国孕妇流感疫苗接种率偏低, 且部分产品使用说明将孕妇列为接种禁忌人群, 推动孕妇流感疫苗接种工作仍存在诸多挑战。本文就近年来国内外流感对孕妇及其胎儿的影响以及孕妇接种流感疫苗研究进展进行综述, 并针对目前孕妇流感疫苗接种的现状, 提出促进孕妇接种流感疫苗的策略并进行探讨, 以期为我国相关工作的开展和政策制定提供参考。

**【关键词】** 流感; 孕妇; 流感疫苗

**基金项目:** 中美新发和再发传染病合作项目(6NU2GGH000961-05-02); 公共卫生应急响应机制运行项目(131031001000210001, 102393220020010000017)

### Progress in research of influenza vaccination in pregnant women

Fan Simeng<sup>1</sup>, Yang Xiaokun<sup>1</sup>, Zhao Hongting<sup>1</sup>, Qin Ying<sup>1</sup>, Zheng Jiandong<sup>1</sup>, Peng Zhibin<sup>1</sup>, Zhang Yanping<sup>1</sup>, Feng Zijian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division of Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>2</sup> Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Feng Zijian, Email: fengzj@chinaCDC.cn

**【Abstract】** Influenza is an acute respiratory infectious disease caused by influenza virus. Pregnancy is associated with physiologic and immunological changes that may increase the risk for influenza virus infection and influenza-related complications. Influenza vaccination is the most effective way to prevent influenza virus infection. WHO and many countries have classified pregnant women as a priority population for influenza vaccination, however, there are still many challenges for promoting influenza vaccination in pregnant women in China, influenza vaccination coverage in pregnant women remains low and some influenza vaccine package inserts list pregnancy as an absolute contraindication. In this paper, we summarize the research progress in the effects of influenza infection and influenza vaccination during pregnancy both at home and abroad, then discuss the strategies to promote influenza vaccination in pregnancy for the purpose of providing reference for the related research and policy development in China.

**【Key words】** Influenza; Pregnant women; Influenza vaccines

**Fund programs:** The China-US Collaborative Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (6NU2GGH000961-05-02); Public Health Emergency Response Mechanism Operation Program (131031001000210001, 102393220020010000017)

流感疫苗接种是预防流感及其并发症的有效措施之一。孕妇作为流感的高风险人群, 在 1960 年美国已将孕妇

列为流感疫苗接种的优先接种人群<sup>[1]</sup>, WHO 免疫策略咨询专家组在 2012 年的流感疫苗立场文件中建议, 考虑启动

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221012-00877

收稿日期 2022-10-12 本文编辑 斗智

引用格式: 范思萌, 杨孝坤, 赵宏婷, 等. 孕妇流感疫苗接种相关研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(7): 1157-1162. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221012-00877.

Fan SM, Yang XK, Zhao HT, et al. Progress in research of influenza vaccination in pregnant women[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(7): 1157-1162. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221012-00877.



或扩大季节性流感疫苗接种规划的国家,应将孕妇接种流感疫苗列为最高优先事项,并在 2022 年的流感疫苗立场文件中再次重申这一观点<sup>[2-3]</sup>。我国曾在应对 2009 年甲型 H1N1 流感大流行时,推荐孕妇接种甲型 H1N1 流感疫苗。自 2014 年以来,中国 CDC 发布的《中国流感疫苗预防接种技术指南》(《指南》),亦持续将孕妇列为高风险人群并推荐每年接种流感疫苗。但由于我国缺少孕妇接种流感疫苗的临床研究数据,部分获批上市使用的流感疫苗产品说明书将孕妇列为接种禁忌,严重阻碍了孕妇流感疫苗接种。现从孕妇流感疾病负担、疫苗应用研究以及使用情况进行综述,为推进孕妇的流感疫苗接种工作提供参考。

1. 孕妇是罹患流感及发生相关并发症的高危人群:妊娠期间,孕妇会发生一系列适应性变化,如呼吸和心血管系统功能改变<sup>[4-5]</sup>。由于胎儿生长发育需要,母体子宫增大,挤压横膈,导致膈肌上升,胸廓尺寸和形态出现代偿性改变,腹压增大而造成胸壁顺应性下降,肺总量降低,肺通气和换气功能发生改变<sup>[6]</sup>。加之孕期血容量大幅增加,每搏输出量和心率加快,导致肺血管阻力显著降低,孕妇出现呼吸困难和呼吸系统疾病的风险升高<sup>[7]</sup>。此外,妊娠期孕妇机体处于免疫抑制状态,由细胞介导的免疫反应出现衰退,肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、干扰素诱导蛋白 10 等细胞因子表达发生显著变化<sup>[8-9]</sup>。诸多生理和免疫系统改变使得孕妇对流感病毒的易感性升高,感染后临床症状相对较严重<sup>[10-12]</sup>。

## 2. 孕妇感染流感会引起沉重的疾病负担:

(1) 孕妇流感发病、重症和死亡风险高:在流感流行季,孕妇流感发病率以及感染后住院、发生严重并发症、转入重症监护病房(ICU)或死亡的风险均显著上升。我国苏州市一项纳入 18 724 名孕妇的前瞻性队列研究,通过每周两次随访实验室确诊流感的急性呼吸道感染(ARI)发病情况,发现 2015-2018 年连续 3 个流行季中,孕妇流感发病率逐年升高,分别为 0.7/100 人月、1.0/100 人月和 2.1/100 人月<sup>[13]</sup>。一项纳入 33 项队列研究和病例对照研究的 Meta 分析显示,孕妇感染流感后住院风险是非孕妇的 6.8 (95%CI: 6.0~7.7) 倍<sup>[14]</sup>。美国 CDC 对流感住院监测网络 2010-2011 流行季至 2017-2018 流行季的流感数据分析发现,孕妇在育龄女性流感相关住院中占比达到 24%~34%,而每年孕妇人口数仅占育龄女性的 9%<sup>[15]</sup>。美国一项重复横断面研究显示,2000-2018 年 7 470 万次住院分娩中,每 10 000 名孕妇中约有 23 人诊断为流感;在住院分娩期间,诊断为流感的孕妇出现严重并发症(插管和机械通气、败血症和休克、急性呼吸窘迫综合征、早产、孕期高血压和先兆子痫等)的风险是未诊断为流感孕妇的 2.2 (95%CI: 2.2~2.3) 倍<sup>[16]</sup>。我国研究显示,2009 年甲型 H1N1 流感大流行期间,虽然孕妇仅占育龄女性人口数的 3%,但在因感染甲型 H1N1 流感住院的育龄女性中,孕妇在严重(入住 ICU 或死亡)和非严重病例中的占比分别为 51% 和 31%;甲型 H1N1 流感住院孕妇中,仅 7% 患有慢性基础性疾病,但 15% 死亡,占甲型 H1N1 流感相

关死亡的 20%;无慢性基础性疾病的孕妇感染后出现严重疾病的风险是非孕健康育龄女性的 3.3 (95%CI: 2.7~4.0) 倍,有慢性基础性疾病的孕妇为 3.7 (95%CI: 2.2~6.3) 倍;与孕早期相比,孕中期 (OR=6.1, 95%CI: 3.1~11.9) 和孕晚期 (OR=7.6, 95%CI: 4.0~14.6) 出现严重疾病的风险进一步上升<sup>[17]</sup>。上述研究均提示,孕妇感染流感后,其住院和重症的风险高于非妊娠人群,应尽早、有效地采取干预措施预防孕期感染流感。

(2) 妊娠期间感染流感导致不良妊娠结局的风险升高:2017-2018 流感流行季,通过对印度、秘鲁和泰国 3 个中等收入国家的孕妇开展前瞻性队列研究,评估其感染流感病毒后对妊娠结局的影响,结果显示,孕妇感染流感后发生孕晚期流产的风险增加,胎儿的平均出生体重降低<sup>[10]</sup>。一项基于队列研究的系统综述显示,妊娠期感染流感会增加死产的风险 (RR=3.6, 95%CI: 1.6~8.2),但对早产、胎儿死亡、小于胎龄儿、低出生体重的影响未见统计学意义<sup>[12]</sup>。

## 3. 孕妇接种流感疫苗相关研究进展:

(1) 孕妇接种流感疫苗安全性证据充分:尽管我国尚缺乏孕妇接种流感疫苗安全性的证据,但国外开展的多项临床试验和观察性研究均提示,孕妇在孕期任何阶段接种流感灭活疫苗(IIV)的安全性良好<sup>[18]</sup>。2014 年,WHO 全球疫苗安全咨询委员会对近 10 年的研究进行综述,提示未见孕期接种流感疫苗发生并发症和不良反应的风险增加,认为孕期接种流感疫苗的安全性证据充分<sup>[19]</sup>。2020 年美国一项评估孕妇接种 IIV 安全性的随机对照试验(RCT)研究显示,孕妇接种流感疫苗后最常见的不良反应为注射部位疼痛、头痛和不适,多表现轻微,未出现发热及其他严重的不良反应,且上述不良反应发生率在孕妇和非孕妇之间差异无显著性<sup>[20]</sup>。澳大利亚对 2015 年 8 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日近 2 万名接种季节性 IIV 和(或)百日咳疫苗的孕妇监测不良反应发现,有 4.9% 的孕妇在接种流感疫苗后出现不良反应,多为注射部位疼痛、疲劳和头痛<sup>[21]</sup>。美国对 2002-2009 年 7 万余名接种三价 IIV 的孕妇和 1 万余名未接种流感疫苗的孕妇开展的大规模回顾性队列研究显示,孕妇接种流感疫苗的 42 h 内未见格林-巴利综合征等严重神经系统并发症,妊娠高血压、妊娠糖尿病、先兆子痫、宫内感染、围产期心肌病等妊娠合并症的风险亦未见增加<sup>[22-23]</sup>。澳大利亚的 IIV 上市后监测提示,接种流感疫苗的孕妇中仅有 <1% 会出现需要医疗干预的不良反应事件,其发生率与一般人群无明显差异<sup>[24-26]</sup>。

多项综述研究显示,孕期接种流感疫苗发生不良妊娠结局的风险未见增加<sup>[18, 27-29]</sup>。2019 年一项纳入 48 项研究的 Meta 分析亦显示,孕期接种流感疫苗未发现早产 (OR=0.95, 95%CI: 0.74~1.35)、低出生体重 (OR=0.93, 95%CI: 0.43~2.11)、小于胎龄儿 (OR=0.97, 95%CI: 0.25~4.22)、先天性畸形 (OR=1.03, 95%CI: 0.69~1.60) 和胎儿死亡 (OR=0.94, 95%CI: 0.56~1.95) 的风险升高<sup>[30]</sup>。2020 年对尼泊尔、马里和南非 3 项 RCT 研究的合并分析显示,未发现母亲孕期接

种流感疫苗与低出生体重( $RR=0.96$ ,  $95\%CI:0.87\sim1.06$ )、死胎( $RR=1.02$ ,  $95\%CI:0.74\sim1.42$ )、早产( $RR=0.97$ ,  $95\%CI:0.87\sim1.08$ )和小于胎龄儿( $RR=0.99$ ,  $95\%CI:0.93\sim1.06$ )有关,未发现与6月龄婴儿的低体重( $RR=0.99$ ,  $95\%CI:0.87\sim1.12$ )、发育迟缓( $RR=0.93$ ,  $95\%CI:0.83\sim1.05$ )和消瘦( $RR=1.02$ ,  $95\%CI:0.89\sim1.18$ )有关<sup>[31]</sup>。2012–2015年,美国CDC基于流感疫苗安全性监测数据,开展了两项匹配病例对照研究,发现孕期接种流感疫苗与自然流产( $aOR=0.9$ ,  $95\%CI:0.6\sim1.5$ )和死产( $aOR=0.95$ ,  $95\%CI:0.79\sim1.14$ )并无关联<sup>[32-33]</sup>。此外,2021年,一项平均随访时间为3.6年的回顾性队列研究表明,母亲在孕期接种流感疫苗不会增加婴幼儿出现哮喘( $aHR=1.22$ ,  $95\%CI:0.94\sim1.59$ )、肿瘤( $aHR=1.26$ ,  $95\%CI:0.57\sim2.78$ )、感觉功能障碍( $aHR=0.82$ ,  $95\%CI:0.49\sim1.37$ )等不良健康状况的风险<sup>[34]</sup>。

(2) 孕妇接种流感疫苗可以有效预防流感:疫苗的效力通常是指其在上市前RCT获得的有效性;疫苗的效果则指其在人群实际应用的有效性。在尼泊尔、南非和马里开展的RCT研究显示,孕期接种流感疫苗可以预防实验室确诊流感,疫苗效力分别为31.0%、70.3%和50.4%<sup>[35]</sup>。美国一项病例对照研究,纳入2010–2012流行季100例实验室确诊流感孕妇,根据居住地、孕龄和纳入时间进行1:2配对,发现孕妇接种三价IIV对预防实验室确诊流感和ARI的保护效果分别为44% ( $95\%CI:5\%\sim67\%$ )和53% ( $95\%CI:24\%\sim72\%$ )<sup>[36]</sup>。Thompson等<sup>[37]</sup>开展的一项检测阴性病例对照研究,纳入2010–2016流行季来自4个国家约2万名因急性呼吸道感染或发热疾病住院的孕妇,在调整国籍、住院时间、慢性基础性疾病后,孕期接种IIV对流感相关住院的保护效果为40% ( $95\%CI:12\%\sim59\%$ )。此外,澳大利亚一项纳入34701名孕妇的回顾性队列研究发现,孕妇接种IIV3对ARI住院的保护效果为65% ( $95\%CI:3\%\sim87\%$ )<sup>[38]</sup>。孕妇接种流感疫苗,不仅降低孕妇孕期罹患流感、发热、子痫前期、胎盘早破的风险,亦可将保护性抗体通过胎盘转移给6月龄以内新生儿,保护新生儿免于罹患流感<sup>[31,39-40]</sup>。多项RCT和观察性研究提示,孕妇接种流感疫苗可能会减少胎儿早产、低出生体重和死亡的风险<sup>[27,41-45]</sup>。Steinhoff等<sup>[46]</sup>对来自不同国家累计观察超过35万人的多项回顾性队列研究进行合并分析,结果显示,产前接种流感疫苗可降低早产发生率( $OR=0.78$ ,  $95\%CI:0.74\sim0.82$ )和小于胎龄儿的发生率( $OR=0.83$ ,  $95\%CI:0.79\sim0.87$ )<sup>[46]</sup>,但各研究关于降低早产或小于胎龄儿发生率的结果存在异质性,这可能与研究对象的选择偏倚、未调整接种和暴露时间间隔、接种时的孕期、疫苗组分与流行株匹配程度等因素有关<sup>[46]</sup>。

(3) 孕妇接种流感疫苗对婴儿形成保护:疫苗的免疫原性是指接种疫苗后能够刺激机体使免疫细胞活化、增殖、分化而产生特异抗体或致敏淋巴细胞的能力,通过血凝抑制试验,计算接种疫苗后特异性抗体的阳转率、抗体保护率、血清保护率等指标进行评价。孕妇接种流感疫苗可以通过免疫反应对自身起到保护作用;同时其接种疫苗后产生的

IgG特异性抗体,能够通过胎盘屏障转移到胎儿体内,对婴儿出生后起到一定保护作用<sup>[47]</sup>;此外,接种疫苗可能会提高产妇产乳中分泌IgA特异性抗体含量,并通过母乳喂养的方式为婴儿提供更多的黏膜免疫保护<sup>[48]</sup>。一项纳入93项孕妇接种流感疫苗效果的系统综述发现,孕妇接种IIV3具有较好的免疫原性,血清保护率达到65%~96%,孕妇产生的特异性抗体亦可以传递给新生儿<sup>[49]</sup>。2017年9月至2018年6月,芬兰一项孕妇接种IIV4的IV期RCT研究,其中230名孕妇接种一剂次IIV4,116名孕妇接种一剂次IIV3,结果发现,在接种21h后,IIV4和IIV3共同的疫苗株的特异性抗体(A/H1N1、A/H3N2和B/Victoria)增加相似,IIV4特有的B/Yamagata疫苗株的特异性抗体能达到额外保护作用,且在孕妇分娩时,两组孕妇脐带血清抗体滴度均比母体血清抗体滴度高1.5~1.9倍,提示对6月龄以内的婴儿具有一定的保护作用<sup>[50]</sup>。2018年,一篇对纳入4项RCT研究和3项观察性研究的Meta分析估计,孕期接种流感疫苗对6月龄以内婴儿实验室确诊流感的保护效果为48% ( $95\%CI:33\%\sim59\%$ );对4项观察性研究的Meta分析显示,孕期接种流感疫苗对≤6月龄婴儿实验室确诊的流感相关住院的保护效果为72% ( $95\%CI:39\%\sim87\%$ )<sup>[51]</sup>。另有两项RCT研究显示,在孕期接种IIV3对≤6月龄婴儿重症肺炎的保护效力为31% ( $95\%CI:6\%\sim50\%$ )<sup>[52]</sup>,对3月龄以下婴儿急性下呼吸道感染住院的保护效力为57% ( $95\%CI:7\%\sim81\%$ )<sup>[53]</sup>。

另有研究显示,孕妇接种流感疫苗的时间会影响母体及其新生儿的免疫原性。2019年一项Meta分析发现,相比于孕早期接种流感疫苗,孕晚期接种流感疫苗的孕妇及其新生儿体内血凝抑制抗体滴度上升倍数更高,更有利于将抗体传递给胎儿<sup>[54]</sup>。另一项英国的观察性研究也发现,与孕早期相比,孕中期或孕晚期接种流感疫苗的孕妇,其婴儿出生时体内的抗体滴度会更高<sup>[55]</sup>。此外,有研究发现,感染HIV的孕妇需要接种两剂次流感疫苗才能到达较好免疫原性以及胎盘转运特异性抗体的效果<sup>[56]</sup>。

(4) 孕妇接种流感疫苗具有成本效果:孕期接种流感疫苗可有效降低孕妇及其婴儿的流感疾病负担,减少医疗保健费用,提供潜在的经济效益。研究发现,在流感大流行以及季节性流感流行期间,孕妇接种流感疫苗具有成本效果<sup>[57-60]</sup>,尤其是在流感高罹患率的前提下,对孕妇接种流感疫苗产生的成本效果较高<sup>[58]</sup>。美国基于400万例孕妇队列开展的流感疫苗成本效果模型研究提示,对所有孕妇接种IIV3可以减少死胎1632例、孕产妇死亡120例,婴儿死亡340例、早产32856例;与不接种疫苗相比,所有孕妇接种流感疫苗可节省37亿美元,并增加81696个质量调整生命年(QALY)<sup>[59]</sup>。日本的研究通过构建经济学模型,从全社会角度评估流感流行季孕妇接种流感疫苗的经济学效果,结果发现,与不接种疫苗相比,每年对孕龄>12周的孕妇接种流感疫苗,可以使孕产妇及其6月龄以内婴儿平均增加0.00009个QALYs,其中84.2%来自6月龄以内婴儿,接种流感疫苗可以降低疾病治疗费用,增量成本效果比为70721美元/

QALY, 低于 3 倍人均 GDP 意愿支付阈值, 具有成本效果<sup>[61]</sup>。

#### 4. 孕妇接种流感疫苗的挑战与展望:

2012 年 WHO 流感立场文件中, 将孕妇作为季节性流感疫苗的优先接种人群<sup>[2]</sup>。美国自 1960 年开始推荐孕妇常规接种 IIV 以预防孕妇自身及其婴儿感染流感病毒<sup>[1]</sup>。不同国家孕妇流感疫苗接种率差异较大, 欧盟有 9 个国家在 2016–2017 流行季的孕妇流感疫苗平均接种率为 25.0% (范围: 0.5%~58.6%)<sup>[62]</sup>, 美国 2019–2020 流行季孕妇流感疫苗接种率为 61.2%<sup>[63]</sup>。中国 CDC 在历年发布的《指南》中根据流感的流行病学特点、疾病负担、流感疫苗的免疫原性、有效性、安全性和成本效果等国内外最新研究进展、疫苗供应以及疫苗抗原组分等多种因素综合考虑, 基于科学证据提出指导流感疫苗接种建议, 将孕妇和备孕女性列为优先接种人群, 并建议在妊娠任何阶段均可接种。然而既往研究显示, 我国孕妇流感疫苗总体接种率偏低。2004–2014 年一项调查研究显示, 我国孕妇流感疫苗接种率低于 1.5%<sup>[64]</sup>。2013 年和 2015–2018 年对中国苏州市孕妇开展的两项调查表明, 仅有 <1% 的孕妇在孕期接种季节性流感疫苗<sup>[13, 65]</sup>。

我国在推动孕妇流感疫苗接种方面仍存在诸多障碍。一是我国关于孕妇流感疫苗的临床试验研究几乎为空白, 缺乏孕妇接种流感疫苗安全性、免疫原性和有效性的相关数据。二是尽管一些举措可能在一定程度对孕妇流感疫苗接种工作的推动具有积极作用, 例如《中华人民共和国药典》(2020 年)的《全病毒流感疫苗使用说明》和《流感病毒裂解疫苗使用说明》未再将孕妇列为流感疫苗接种禁忌<sup>[66]</sup>; 近年我国新批准的流感疫苗产品说明书中亦不再将孕妇列为禁用人, 而是增加“孕妇与哺乳妇女用药”项描述, 即“目前本品尚未获得孕妇及哺乳期妇女的临床试验数据, 若使用, 建议与医生共同进行风险-获益评估”。三是孕妇对孕期感染流感病毒的风险和危害重视程度不够, 对流感以及流感疫苗普遍缺乏足够的认识, 尤其是对疫苗安全性的担心使得许多孕妇拒绝接种流感疫苗, 孕妇对流感疫苗的接种意愿亦普遍较低<sup>[65]</sup>。四是由于孕妇人群的特殊性, 医务人员往往不愿向孕妇人群建议接种流感疫苗<sup>[65]</sup>, 以避免可能的不必要风险。

鉴于目前我国孕妇流感疫苗接种率低, 为降低流感对孕妇的健康危害和经济负担, 应采取综合政策措施积极推动孕妇流感疫苗预防接种工作。虽然我国仍缺乏孕妇接种季节性流感疫苗的安全性数据, 但在 2009 年甲型 H1N1 流感大流行期间, 曾根据 WHO 建议, 并参考国外现有孕妇人群接种甲型 H1N1 流感疫苗安全性资料, 将孕妇列为甲型 H1N1 流感疫苗的重点接种人群<sup>[67]</sup>, 在此期间约有 3.5 万例孕妇接种甲型 H1N1 流感疫苗, 且未监测到疫苗对孕妇和胎儿的健康安全造成损害<sup>[68]</sup>。此外, 我国法规要求疫苗产品说明书“禁忌”项是基于风险-获益的考虑<sup>[69-70]</sup>, 不应因缺乏研究数据而将某项列为禁忌, 加之国外具有充分的孕妇接种季节性流感疫苗安全性和有效性的科学证据, 因此建议完善流感疫苗产品说明书中关于“禁忌”“注意事项”和“特

殊人群”等相关安全性内容, 并考虑启动和推进孕妇有关流感疫苗临床试验的开展及有关流感疫苗产品说明书的修订, 继而推动我国孕妇流感疫苗接种项目的实施。另外, 国家卫生健康委员会发布的《非免疫规划疫苗使用指导原则(2020 年版)》中提出: 接种非免疫规划疫苗应当遵守预防接种工作规范、本指导原则、非免疫规划疫苗使用技术指南(由中国 CDC 组织制定)和各省(自治区、直辖市)卫生健康行政部门制定的接种方案。上述文件尚未制定或未作规定的非免疫规划疫苗则按照疫苗说明书使用<sup>[71]</sup>。因此, 根据此指导原则, 医务人员面对流感疫苗产品说明书和《指南》的接种推荐不完全一致时完全可以遵照《指南》执行, 但同样也需要完善疫苗不良反应有关补偿机制, 减少医务人员对孕妇疫苗推荐和接种的顾虑。最后, 应积极开展孕妇流感疫苗接种的社会宣教, 宣传流感防控知识, 普及流感疫苗接种对孕妇及 6 月龄以内婴儿的益处, 地方政府也应考虑在流感流行季前在医院设置临时接种点为孕妇提供更为便利的流感疫苗接种服务, 鼓励孕妇及备孕者尽早接种流感疫苗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Burney LE. Influenza immunization: statement[J]. Public Health Rep (1896), 1960, 75(10): 944. DOI: 10.2307/4590965.
- [2] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper-November 2012[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(47):461-476.
- [3] World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper-May 2022[EB/OL]. (2022-05-13) [2022-08-23]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>.
- [4] Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, et al. Anatomical and physiological alterations of pregnancy[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2020, 47(4):271-285. DOI: 10.1007/s10928-020-09677-1.
- [5] Maudhoo A, Khalil A. Viral pulmonary infection in pregnancy-Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022, 85: 17-25. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.06.006.
- [6] Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, et al. Influenza in pregnancy[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2013, 7(6): 1033-1039. DOI:10.1111/irv.12055.
- [7] van Riel D, Mittrücker HW, Engels G, et al. Influenza pathogenicity during pregnancy in women and animal models[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(6): 719-726. DOI:10.1007/s00281-016-0580-2.
- [8] Somerville LK, Basile K, Dwyer DE, et al. The impact of influenza virus infection in pregnancy[J]. Future Microbiol, 2018, 13(2):263-274. DOI:10.2217/fmb-2017-0096.
- [9] Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, et al. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 575197. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197.
- [10] 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.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.012.
- [12] Wang RT, Yan WX, Du M, et al. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 105: 567-578. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.095.
- [13] Chen LL, Zhou SZ, Bao L, et al. Incidence rates of influenza illness during pregnancy in Suzhou, China, 2015-2018[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2022, 16(1): 14-23. DOI: 10.1111/irv.12888.
- [14] Mertz D, Lo CKF, Lytvyn L, et al. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 683. DOI: 10.1186/s12879-019-4318-3.
- [15] Lindley MC, Kahn KE, Bardenheier BH, et al. *Vital signs*: burden and prevention of influenza and pertussis among pregnant women and infants-United States[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(40): 885-892. DOI: 10.15585/mmwr.mm6840e1.
- [16] Wen T, Arditi B, Riley LE, et al. Influenza complicating delivery hospitalization and its association with severe maternal morbidity in the United States, 2000-2018[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(2): 218-227. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004462.
- [17] Yu HJ, Feng ZJ, 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.
- [18] Regan AK, Munoz FM. Efficacy and safety of influenza vaccination during pregnancy: realizing the potential of maternal influenza immunization[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(6): 649-660. DOI: 10.1080/14760584.2021.1915138.
- [19] World Health Organization. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence: global advisory committee on vaccine safety[EB/OL]. (2021-04-16) [2022-10-19]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-2014.07>.
- [20] Munoz FM, Patel SM, Jackson LA, et al. Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants[J]. *Vaccine*, 2020, 38(33): 5355-5363. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.05.059.
- [21] Glover C, Crawford N, Leeb A, et al. Active SMS-based surveillance of adverse events following immunisation with influenza and pertussis-containing vaccines in Australian pregnant women using AusVaxSafety[J]. *Vaccine*, 2020, 38(31): 4892-4900. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.056.
- [22] Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, et al. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(3): 659-667. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a1118a.
- [23] Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(3): 519-525. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182831b83.
- [24] Regan AK, Blyth CC, Effler PV. Using SMS technology to verify the safety of seasonal trivalent influenza vaccine for pregnant women in real time[J]. *Med J Aust*, 2013, 199(11): 744-746. DOI: 10.5694/mja13.10712.
- [25] Leeb A, Regan AK, Peters IJ, et al. Using automated text messages to monitor adverse events following immunisation in general practice[J]. *Med J Aust*, 2014, 200(7): 416-418. DOI: 10.5694/mja13.11166.
- [26] Pillsbury A, Quinn H, Cashman P, et al. Active SMS-based influenza vaccine safety surveillance in Australian children[J]. *Vaccine*, 2017, 35(51): 7101-7106. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.091.
- [27] Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, et al. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(3): 687-699. DOI: 10.1080/21645515.2018.1540807.
- [28] Foo D, Sarna M, Pereira G, et al. Maternal influenza vaccination and child mortality: longitudinal, population-based linked cohort study[J]. *Vaccine*, 2022, 40(27): 3732-3736. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.05.030.
- [29] Mak TK, Mangtani P, Leese J, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies[J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(1): 44-52. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70311-0.
- [30] Jeong S, Jang EJ, Jo J, et al. Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: a systematic review and Bayesian meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220910. DOI: 10.1371/journal.pone.0220910.
- [31] 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]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6): 597-608. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30479-5.
- [32] Donahue JG, Kieke BA, King JP, et al. Inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion in the vaccine safety datalink in 2012-13, 2013-14, and 2014-15[J]. *Vaccine*, 2019, 37(44): 6673-6681. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.035.
- [33] Panagiotakopoulos L, McCarthy NL, Tepper NK, et al. Evaluating the association of stillbirths after maternal vaccination in the vaccine safety datalink[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(6): 1086-1094. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004166.
- [34] Mehrabadi A, Dodds L, Macdonald NE, et al. Association of maternal influenza vaccination during pregnancy with early childhood health outcomes[J]. *JAMA*, 2021, 325(22): 2285-2293. DOI: 10.1001/jama.2021.6778.
- [35] Omer SB. Maternal immunization[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2496-2497. DOI: 10.1056/NEJMc1705482.
- [36] Thompson MG, Li DK, Shifflett P, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(4): 449-457. DOI: 10.1093/cid/cit750.
- [37] Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated hospitalizations during pregnancy: a multi-country retrospective test negative design study, 2010-2016[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(9): 1444-1453. DOI: 10.1093/cid/ciy737.
- [38] Regan AK, de Klerk N, Moore HC, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: a retrospective cohort study[J]. *Vaccine*, 2016, 34(32): 3649-3656. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.05.032.
- [39] Mølgaard-Nielsen D, Fischer TK, Krause TG, et al. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants[J]. *J Intern Med*, 2019, 286(4): 469-480. DOI: 10.1111/joim.12947.
- [40] Maltezos HC, Stavros S, Asimakopoulos G, et al. Effectiveness of maternal vaccination with quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants in 2019-2020[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2022, 21(7): 983-992. DOI: 10.1080/14760584.2022.2013820.
- [41] Macias Saint-Gerons D, Solà Arnau I, de Mucio B, et al. Adverse events associated with the use of recommended vaccines during pregnancy: an overview of systematic reviews[J]. *Vaccine*, 2021, 39 Suppl 2: B12-26. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.048.
- [42] Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, et al. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth

- and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(5):e11-19. DOI: 10.1093/cid/ciu915.
- [43] Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, et al. The effects of influenza vaccination during pregnancy on birth outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(11):1104-1114. DOI:10.1055/s-0036-1586101.
- [44] Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(9): 981-989. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30252-9.
- [45] Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial[J]. *CMAJ*, 2012, 184(6): 645-653. DOI:10.1503/cmaj.110754.
- [46] Steinhoff MC, Macdonald N, Pfeifer D, et al. Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies[J]. *Lancet*, 2014, 383(9929): 1611-1613. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60583-3.
- [47] Calvert A, Jones CE. Placental transfer of antibody and its relationship to vaccination in pregnancy[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(3): 268-273. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000372.
- [48] 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.
- [49] Bansal A, Trieu MC, Mohn KGI, et al. Safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness of inactivated influenza vaccines in healthy pregnant women and children under 5 years: an evidence-based clinical review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 744774. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744774.
- [50] Vesikari T, Virta M, Heinonen S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(3): 623-629. DOI: 10.1080/21645515.2019.1667202.
- [51] Nunes MC, Madhi SA. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(3): 758-766. DOI: 10.1080/21645515.2017.1345385.
- [52] Omer SB, Clark DR, Aqil AR, et al. Maternal influenza immunization and prevention of severe clinical pneumonia in young infants: analysis of randomized controlled trials conducted in Nepal, Mali and South Africa[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(5): 436-440. DOI: 10.1097/INF.0000000000001914.
- [53] Nunes MC, Cutland CL, Jones S, et al. Efficacy of maternal influenza vaccination against all-cause lower respiratory tract infection hospitalizations in young infants: results from a randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(7):1066-1071. DOI:10.1093/cid/cix497.
- [54] Cuningham 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.
- [55] Zhong Z, Haltalli M, Holder B, et al. The impact of timing of maternal influenza immunization on infant antibody levels at birth[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(2): 139-152. DOI:10.1111/cei.13234.
- [56] Nunes MC, Cutland CL, Moultrie A, et al. Immunogenicity and safety of different dosing schedules of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women with HIV: a randomised controlled trial[J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(2):e91-103. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30322-4.
- [57] Beigi RH, Wirringa AE, Bailey RR, et al. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(12): 1784-1792. DOI:10.1086/649013.
- [58] Xu J, Zhou FJ, Reed C, et al. Cost-effectiveness of seasonal inactivated influenza vaccination among pregnant women [J]. *Vaccine*, 2016, 34(27): 3149-3155. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.04.057.
- [59] Chaiken SR, Hersh AR, Zimmermann MS, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination during pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 5244-5252. DOI:10.1080/14767058.2021.1876654.
- [60] Jit M, Cromer D, Baguelin M, et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales[J]. *Vaccine*, 2010, 29(1): 115-122. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.08.078.
- [61] Hoshi SL, Shono A, Seposo X, et al. Cost-effectiveness analysis of influenza vaccination during pregnancy in Japan[J]. *Vaccine*, 2020, 38(46):7363-7371. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.09.024.
- [62] European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA member states[EB/OL]. (2018-12-18) [2022-09-01]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-eu-eea-member-states>.
- [63] Razzaghi H, Kahn KE, Black CL, et al. Influenza and tdap vaccination coverage among pregnant women-United States, April 2020[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(39):1391-1397. DOI:10.15585/mmwr.mm6939a2.
- [64] Yang J, Atkins KE, Feng LZ, et al. Seasonal influenza vaccination in China: landscape of diverse regional reimbursement policy, and budget impact analysis[J]. *Vaccine*, 2016, 34(47):5724-5735. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.10.013.
- [65] Song Y, Zhang T, Chen LL, et al. Increasing seasonal influenza vaccination among high risk groups in China: do community healthcare workers have a role to play? [J]. *Vaccine*, 2017, 35(33):4060-4063. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.06.054.
- [66] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2020年版[M]. 中国医药科技出版社, 2020.
- [67] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2020 Edition[M]. China Medical Science Press, 2020.
- [68] 中华人民共和国中央人民政府. 卫生部发布关于孕产妇接种甲流疫苗指导意见通知[EB/OL]. (2009-12-11) [2022-08-23]. [http://www.gov.cn/gzdt/2009-12/11/content\\_1485355.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2009-12/11/content_1485355.htm).
- [69] 中华人民共和国中央人民政府. 我国约 3.5 万名孕产妇接种甲流疫苗无严重不良反应[EB/OL]. (2010-03-11) [2022-08-23]. [http://www.gov.cn/jrzg/2010-03/11/content\\_1553357.htm](http://www.gov.cn/jrzg/2010-03/11/content_1553357.htm).
- [70] 国家食品药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[EB/OL]. (2006-05-10) [2022-11-19]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/cb5923d6cdaf25faa695d47d90069072>.
- [71] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》的通告(2022年第28号)[EB/OL]. (2022-05-23) [2022-11-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f181ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb>.
- [72] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发非免疫规划疫苗使用指导原则(2020年版)的通知[EB/OL]. (2020-12-14) [2022-11-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3581/202012/9b76584336a1483cbece7edd0abb2a7e.shtml>.