

## · 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

## 孕妇新型冠状病毒肺炎及疫苗的流行病学研究进展

杨君婷<sup>1,2</sup> 刘志科<sup>1,2</sup> 詹思延<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191;<sup>2</sup>北京大学国家药品监督管理局药物警戒研究与评价重点实验室,北京 100191;<sup>3</sup>北京大学第三医院临床流行病学研究中心,北京 100191;<sup>4</sup>北京大学人工智能研究院智慧公众健康研究中心,北京 100871

通信作者:詹思延,Email:siyan-zhan@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种由新型冠状病毒(新冠病毒)引起的急性呼吸道传染性疾病。由于妊娠期间的生理变化,孕妇易感 COVID-19,尤其是新冠病毒变异株流行期间,孕妇不良妊娠结局的发生风险可能更高。目前尚缺乏孕妇接种新冠病毒疫苗(新冠疫苗)的随机临床试验证据,各国关于孕妇接种新冠疫苗的推荐存在差异,这给孕妇 COVID-19 的防控带来了一定挑战。本文回顾了国内外妊娠期感染新冠病毒的重要研究进展,论述了妊娠期患 COVID-19 对孕妇、胎儿及婴儿的危害,以及真实世界研究中妊娠期接种新冠疫苗的有效性和安全性等,以期为今后开展孕妇相关研究,制定防控措施提供参考。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 孕妇; 新型冠状病毒变异株; 疫苗; 真实世界

**基金项目:**国家自然科学基金(91846303,81973146);中国中医药循证医学中心业务研究室主任专项(2020YJSZX-2)

**Progress in epidemiological research of 2019-nCoV infection and COVID-19 vaccination in pregnancy**Yang Junting<sup>1,2</sup>, Liu Zhike<sup>1,2</sup>, Zhan Siyan<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmacovigilance, National Medical Products Administration, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>3</sup>Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; <sup>4</sup>Center for Intelligent Public Health, Institute for Artificial Intelligence, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infectious disease caused by 2019-nCoV. Due to the physiological change in pregnancy, pregnant women are susceptible to COVID-19 and are at increased risk for adverse pregnancy outcomes, especially in the context of spread of novel variants. At present, less evidences have been obtained from randomized controlled trials on the effectiveness and safety of COVID-19 vaccine use in pregnant women, and the recommendations of COVID-19 vaccination for pregnant women vary with countries, posing challenge to the prevention and control of COVID-19 in pregnant women. This paper summarizes the progress in major research of 2019-nCoV infection in pregnancy conducted both at home and abroad, describes the harm of COVID-19 in pregnancy to pregnant women, fetuses and infants and

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20220323-00217

收稿日期 2022-03-23 本文编辑 张婧

引用格式:杨君婷,刘志科,詹思延.孕妇新型冠状病毒肺炎及疫苗的流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(8):1215-1221. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220323-00217.

Yang JT, Liu ZK, Zhan SY. Progress in epidemiological research of 2019-nCoV infection and COVID-19 vaccination in pregnancy[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(8):1215-1221. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220323-00217.



introduces the effectiveness and safety of COVID-19 vaccination in pregnancy revealed by real world studies in order to provide reference for the related research and development of COVID-19 prevention and control strategies in pregnant women.

**【Key words】** COVID-19; Pregnancy; 2019-nCoV variant; Vaccine; Real-world study

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (91846303, 81973146); Special Project for Director, China Center for Evidence Based Traditional Chinese Medicine (2020YJSZX-2)

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(新冠病毒)引起的急性呼吸道传染病,正在全球大流行。截至2022年5月6日,全球累计确诊COVID-19超过4.90亿例,死亡病例累计6 155 344例<sup>[1]</sup>。新冠病毒具有人群普遍易感、传染性强、传播途径广、易变异等特征,已有Alpha(B. 1.1.7)、Beta(B. 1.351)、Gamma(P. 1)、Delta(B. 1.617.2)及Omicron(B. 1.1.529)等变异株,给全球公共卫生保健系统和经济带来了巨大压力<sup>[2]</sup>。

孕妇因免疫、心血管、呼吸系统等生理变化,更易罹患COVID-19及严重合并症,导致不良妊娠结局<sup>[3]</sup>,在中、低收入国家,该风险更高<sup>[4]</sup>。多个国家的队列监测显示,相比野生株为主要流行株时期,各变异株流行时期,孕妇出现危急重症、并发症风险可能更高<sup>[5-7]</sup>。然而,由于新冠病毒疫苗(新冠疫苗)的紧急使用,目前仍缺乏孕妇接种疫苗安全性和有效性的随机临床试验证据,而各国关于孕妇群体接种新冠疫苗的推荐也不统一,这给孕妇的COVID-19疾病防控带来了更大挑战。本文以“COVID-19”“Vaccination/Inoculation/Administration”“Pregnancy/Maternal/Conception”等关键词,在PubMed上进行检索,检索范围为2019年12月至2022年4月30日,就妊娠期感染新冠病毒对孕妇、胎儿及婴儿的健康影响,孕期接种新冠疫苗的有效性和安全性真实世界研究等重要进展进行综述,以期今后开展相关研究,制定防控措施提供参考。

### 一、COVID-19对孕妇及新生儿的危害

1. 对孕妇的危害:孕妇由于妊娠期免疫、心血管和呼吸系统等特殊生理变化,更易罹患COVID-19且合并严重疾病,增加不良预后的发生风险。纳入研究截至2020年10月的Meta分析显示,与患有COVID-19的育龄非孕妇相比,患COVID-19孕妇的重症监护( $OR=2.13, 95\%CI: 1.53\sim 2.95$ )、有创通气( $OR=2.59, 95\%CI: 2.28\sim 2.94$ )、体外膜氧合治疗( $OR=2.02, 95\%CI: 1.22\sim 3.34$ )等风险增加<sup>[3]</sup>。2020年美国大型队列研究进一步发现,与患有COVID-19的非孕妇相比,患COVID-19孕妇的死亡风险增加( $aRR=1.7, 95\%CI: 1.2\sim 2.4$ )<sup>[8]</sup>。此外,

与未患COVID-19的孕妇相比,患COVID-19孕妇也更容易出现不良预后。一项纳入研究截至2021年6月的Meta分析显示,与未患COVID-19的孕妇相比,患COVID-19孕妇死亡风险增加( $OR=3.08, 95\%CI: 1.50\sim 6.34$ )<sup>[9]</sup>。2020年全法国家妊娠≥22周住院女性队列研究显示,与未患COVID-19的孕妇相比,患COVID-19孕妇的先兆子痫( $OR=2.00, 95\%CI: 1.46\sim 2.75$ )、妊娠高血压( $OR=1.65, 95\%CI: 1.05\sim 2.58$ )、羊膜感染( $OR=2.21, 95\%CI: 1.24\sim 3.92$ )、产前出血( $OR=2.94, 95\%CI: 1.46\sim 5.92$ )、产后出血( $OR=1.70, 95\%CI: 1.36\sim 2.13$ )等风险增加,而且患者的重症监护、死亡等发生率远高于非患者<sup>[10]</sup>。此外,2020年美国14 104名全妊娠周期孕妇的回顾性队列研究显示,与未患COVID-19的孕妇相比,中度或重症COVID-19会增加孕妇死亡和(或)严重合并症的风险( $OR=2.06, 95\%CI: 1.73\sim 2.46$ ),而轻度和无症状COVID-19与其的关联差异无统计学意义( $OR=1.11, 95\%CI: 0.94\sim 1.32$ )<sup>[11]</sup>。因此,在临床实践中,应密切关注患COVID-19孕妇合并疾病的发展,及时、尽早、有效地采取干预措施,尽可能避免COVID-19重症和不良预后的发生。

随着新冠病毒毒株的变异,变异株流行时期孕妇的预后发生了变化。一项意大利全国性前瞻性队列研究显示,与新冠病毒野生株流行时期相比,Alpha变异株流行时期孕妇需重症监护和(或)机械通气的风险增加( $OR=3.24, 95\%CI: 1.99\sim 5.28$ )<sup>[5]</sup>。基于英国产科监测系统的队列研究显示,与野生株流行时期比,Alpha、Delta变异株流行时期均会增加孕妇患COVID-19严重程度、呼吸支持、重症监护等风险<sup>[7]</sup>。基于全美国监测数据的多个横断面研究发现,与pre-Delta变异株时期相比,Delta变异株流行时期15~44岁育龄孕妇、非孕妇的重症监护风险增加( $RR=1.66, 95\%CI: 1.34\sim 2.06$ ;  $RR=1.23, 95\%CI: 1.12\sim 1.35$ ),死亡风险增加( $RR=3.40, 95\%CI: 2.36\sim 4.91$ ;  $RR=1.96, 95\%CI: 1.75\sim 2.18$ )<sup>[12]</sup>。一项美国费城、达拉斯的社区前瞻性研究显示,Delta、Omicron变异株主要流行时期,孕妇感染新冠病毒风险增加,并且发生COVID-19重症或更严

重疾病的风险分别是 pre-Delta 变异株时期的 2.93 (95%CI: 1.18~7.69) 倍和 0.20 (95%CI: 0.05~0.83) 倍<sup>[13]</sup>。鉴于 Omicron 变异株为当前主要流行株, 其所致 COVID-19 严重程度与既往感染史、疫苗覆盖率、加强免疫率、病毒致病性的关系仍不明确<sup>[14]</sup>, 因此它对低感染率、低疫苗覆盖率、低加强免疫率孕妇人群的健康威胁仍应密切监测和高度重视。

2. 对妊娠与新生儿的危害: 既往一项 Meta 分析显示, 42 745 名患 COVID-19 孕妇的剖宫产率为 53.2%, 会阴侧切率为 6.4%, 早产率为 16.7%, 死产率为 1.9%, 新生儿死亡率为 3%。与未患 COVID-19 的孕妇相比, 患 COVID-19 孕妇的不良妊娠结局风险增加, 包括先兆子痫 ( $OR=1.6$ , 95%CI: 1.2~2.1)、早产 ( $OR=1.48$ , 95%CI: 1.22~1.80)、死产 ( $OR=2.36$ , 95%CI: 1.24~4.46)、新生儿死亡 ( $OR=3.35$ , 95%CI: 1.07~10.50) 等<sup>[9]</sup>。与 Meta 分析结果相似, 2020 年全法国妊娠  $\geq 22$  周孕妇队列研究发现, 孕妇感染新冠病毒均会增加剖宫产、自 22 周之后的早产、胎儿窘迫等风险 ( $P<0.001$ )<sup>[10]</sup>。纳入研究截至 2021 年 8 月的系统综述显示, 14 721 名患 COVID-19 孕妇的新生儿新冠病毒 RT-PCR 阳性检出率为 1.8% (95%CI: 1.2%~2.5%); 确诊为 COVID-19 的 800 名新生儿(胎儿)中有 8 名早孕期妊娠丢失、20 名死产、23 名出生后死亡<sup>[15]</sup>。目前, 尚未见新生儿感染新冠病毒的长期随访与危害评估。

尽管有研究显示, pre-Delta、Delta、Omicron 变异株流行期间新生儿新冠病毒感染率差异无统计学意义<sup>[13]</sup>, 但不同新冠病毒毒株对围产儿的影响发生了改变。土耳其队列研究显示, 与野生株相比, Alpha 变异株流行期间的早产率、新生儿重症监护率显著增加<sup>[16]</sup>。基于美国上百万名孕产妇监测数据显示, 与非 COVID-19 时期相比, pre-Delta、Delta 变异株流行期间的死产风险分别增加了 1.47 (95%CI: 1.27~1.71) 倍、4.04 (95%CI: 3.28~4.97) 倍<sup>[6]</sup>。目前, 尚未见 Omicron 变异株对妊娠与新生儿影响的其他报道。

3. COVID-19 的垂直传播: 新冠病毒可以入侵和感染胎盘。基于单细胞转录组学数据库研究显示, 妊娠早期的滋养外胚层细胞、合体滋养层细胞, 妊娠中期的胎盘绒毛外滋养层细胞均存在血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 受体和跨膜丝氨酸蛋白酶 2 受体 (TMPRSS2) 共表达, 说明妊娠早、中期的胎

盘具有新冠病毒易感性<sup>[17-18]</sup>。此外, Gengler 等<sup>[19]</sup>和 Faure-Bardon 等<sup>[20]</sup>还在孕妇的子宫内胎盘血管、间质细胞等母胎界面发现了 ACE2 和 TMPRSS2, 进一步提示胎盘感染新冠病毒风险。既往综述显示, 患 COVID-19 孕妇的胎盘新冠病毒 RT-PCT 阳性检出率为 16.54% (89/538)<sup>[15]</sup>。感染新冠病毒的胎盘可能出现新型冠状病毒胎盘炎(新冠胎盘炎), 它具有组织细胞绒毛间质炎、绒毛周围纤维蛋白沉积和滋养层细胞坏死等临床特征, 可导致胎儿发生窘迫或死亡<sup>[21]</sup>。

新冠病毒可通过垂直传播感染胎儿, 但较罕见。一项参考 WHO 关于新冠病毒垂直传播国际共识 (WHO 共识)<sup>[22]</sup> 的系统综述显示, 子宫内胎儿新冠病毒感染率为 1.56% (7/448), 分娩时胎儿感染率为 11.11% (2/18), 产后早期感染率为 7.14% (5/70), 而且孕妇患 COVID-19 的严重程度会增加围产儿新冠病毒的感染风险<sup>[15]</sup>。此外, 一项多国患 COVID-19 孕妇的死产与新生儿死亡的病理标本研究显示, 57.14% (16/28) 的标本可检测到新冠病毒, 包括鼻咽、口腔、胃、肺等部位<sup>[21]</sup>。新生儿感染新冠病毒途径较多, 可通过宫内垂直传播感染, 或可在分娩时、出生后水平传播感染<sup>[23]</sup>, 既往大多数研究并未阐明新生儿感染新冠病毒的途径, 后续研究应参照 WHO 共识<sup>[22]</sup>, 明确定义围产儿新冠病毒暴露时间, 详细阐明研究中样本类型、检测时间与检测方法等内容, 助力于后续对不同来源相关证据的比较与整合。

## 二、孕妇新冠疫苗接种

虽然孕妇是 COVID-19 的易感人群且易出现不良预后, 但由于新冠疫苗从研发到上市时间紧迫, 存在伦理学问题, 在进行疫苗临床试验时, 这一群体通常被排除在外。现阶段关于孕妇疫苗接种安全性和有效性证据多基于信使核糖核酸 (mRNA) 疫苗真实世界研究, 多为 BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗<sup>[24-27]</sup>, 尚缺乏随机对照试验结果。

1. 疫苗有效性: 就免疫应答而言, 孕妇和哺乳期女性在接种 mRNA 疫苗 (BNT162b2/mRNA-1273) 后产生的抗体水平与非妊娠期、非哺乳期女性相似, 高于自然感染 COVID-19 孕妇的抗体滴度 ( $P<0.001$ )<sup>[28]</sup>; 并且针对 Alpha、Beta 变异株, 仍可产生疫苗诱导的 T 细胞应答<sup>[28-29]</sup>。现有研究显示, 孕妇接种疫苗可预防 COVID-19 及其并发症<sup>[30]</sup>, 一项以色列马卡比的回顾性队列研究, 纳入 2020 年 12 月至 2021 年 2 月 15 060 名无 COVID-19

病史的孕妇,其中主要为妊娠中晚期孕妇(占 79%),按疫苗首针接种时间、年龄、孕周、居住地、种族、产次等进行 1:1 配对,随访 28~70 d 后,接种 BNT162b2 疫苗的保护效果为 78% (95%CI: 57%~89%)<sup>[31]</sup>。Dagan 等<sup>[32]</sup>纳入 2020 年 12 月至 2021 年 6 月(主要流行株为野生株和 Alpha 变异株) 21 722 名≥16 岁无 COVID-19 病史的孕妇,按照人口学特征、现患疾病情况(美国 CDC 提出的 COVID-19 危险因素)进行 1:1 配对,接种 2 剂次 BNT162b2 疫苗(7~56 d)对孕妇的保护效果为 96% (95%CI: 89%~100%),与一般人群的保护效果相似。Butt 等<sup>[33]</sup>纳入 2020 年 12 月至 2021 年 5 月(主要流行株为 Alpha 和 Beta 变异株)卡塔尔国家转诊医院孕妇,在调整年龄、国籍、孕周后,接种 2 剂次 BNT162b2 疫苗 14 d 后对孕妇的保护效果为 87.6% (95%CI: 44.1%~97.2%)。一项巴西的检测阴性设计研究填补了新冠病毒灭活疫苗(克尔来福, CoronaVac)孕妇人群有效性的证据空白,纳入 2021 年 3~10 月(主要流行株为 Gamma 和 Delta 变异株)19 838 名巴西 18~49 岁孕妇,接种 2 剂次疫苗后 14 d,对孕妇 COVID-19 有症状的保护效果为 41.0% (95%CI: 27.1%~52.2%),重症病例的保护效果为 85.4% (95%CI: 59.4%~94.8%)<sup>[34]</sup>。鉴于目前 Omicron 变异株为主要流行株,今后孕妇接种新冠疫苗对 Omicron 变异株的保护效果仍有待阐明。

除了对孕妇的保护作用外,孕妇接种新冠疫苗还有助于新生儿获得被动免疫。Gray 等<sup>[28]</sup>在无 COVID-19 病史,于妊娠晚期接种 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)孕妇所生 10 名新生儿脐带血中,检测到新冠病毒免疫球蛋白 G(IgG)抗体,这提示孕妇的 IgG 抗体可通过胎盘屏障转移给胎儿。Collier 等<sup>[29]</sup>开展的孕妇前瞻性队列研究,在 9 名无 COVID-19 病史且接种 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)孕妇的婴儿脐带血、母乳中发现了新冠病毒的结合抗体与中和抗体。此外,与自然感染新冠病毒孕妇的婴儿相比,妊娠期接种 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)的婴儿体内抗刺突保护性免疫球蛋白 G(anti-spike IgG)水平更持久( $P=0.005$ )<sup>[35]</sup>。美国 CDC 采用检测阴性设计,评估 2021 年 7 月至 2022 年 1 月 17 个州 20 家儿科医院妊娠期接种疫苗对孕妇及其子代的保护效果,孕妇在分娩前≥14 d 接种 2 剂次 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)对小于 6 月龄婴儿患 COVID-19 入院风险的保护效果为 61% (95%CI: 31%~78%);首针

接种时间为妊娠 21 周至分娩前 14 d 时,有效性上升至 80% (95%CI: 55%~91%);首针接种时间为妊娠≤20 周时,有效性下降至 32% (95%CI: -43%~68%)<sup>[36]</sup>。由于受限于样本量,预防婴儿感染新冠病毒的妊娠期最佳接种窗口、剂次等仍有待验证。

2. 疫苗安全性:既往纳入≥10 000 名孕妇的研究较一致表明,妊娠期接种新冠疫苗不会增加不良妊娠结局的发生风险。基于美国被动监测和注册登记的研究显示,孕妇接种 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)后的不良妊娠结局发生率与 COVID-19 流行前的背景率相同<sup>[24]</sup>;Zauche 等<sup>[37]</sup>将 2 456 名至少接种 1 剂次 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)的妊娠早期孕妇年龄标化后,接种疫苗产生的自然流产累积风险不高于历史队列对照。Kharbanda 等<sup>[38]</sup>基于 2020 年 12 月至 2021 年 6 月美国疫苗安全数据链项目(VSD),采用病例对照研究设计,调整年龄、孕期、种族等后,接种 mRNA 疫苗(BNT162b2/mRNA-1273)不会增加 28 d 内自然流产的发生风险;另一项基于 VSD 的队列研究显示,孕妇接种新冠疫苗未增加早产、低出生体重的发生风险<sup>[39]</sup>。Goldshtein 等<sup>[40]</sup>对以色列 24 288 名孕妇的单胎妊娠队列研究发现,接种 BNT162b2 疫苗不会增加新生儿早产、低出生体重、新生儿死亡、入院、先天性畸形等不良妊娠结局发生风险。与之相似,瑞典和挪威 157 521 名单胎妊娠队列研究发现,妊娠期接种新冠疫苗(BNT162B2 接种率为 12.9%、mRNA-1273 为 4.8%、AZD1222 为 0.3%)不会增加早产、死产、低出生体重、低阿氏评分、新生儿重症监护等发生风险<sup>[41]</sup>。加拿大的大型队列研究还发现妊娠期接种至少 1 剂次新冠疫苗(BNT162B2 接种率为 18.38%、mRNA-1273 为 4.58%、AZD1222 为 0.24%)可降低新生儿重症监护、5 分钟低阿氏评分等风险<sup>[42]</sup>。

此外,既往临床试验中因意外妊娠而纳入的孕妇,包括 NT162b2<sup>[25]</sup>、Ad26.COV2.S<sup>[26]</sup>和 mRNA-1273<sup>[27]</sup>疫苗等,尚未发现与接种新冠疫苗存在因果关系的妊娠不良事件。全球多个机构正在或计划进行临床试验或队列研究,致力于补充妊娠期接种新冠疫苗的安全性和有效性的证据,包括辉瑞公司 2021 年 2 月发布的随机、安慰剂对照、三盲试验(NCT04754594);莫德纳公司在 2021 年 9 月拟开展的队列研究(NCT04958304);华盛顿大学<sup>[43]</sup>、杜克大学(NCT04826640)、哈佛大学公共卫生学院(NCT04694664)、新冠疫苗国际妊娠暴露登记

(NCT04705116)等建立妊娠期、哺乳期等新冠疫苗接种后不良反应监测系统。目前,这些研究的暴露均为 mRNA 疫苗,其他技术路线的新冠疫苗鲜少见;而且,妊娠期接种新冠疫苗对婴儿不同时期生长和发育的影响等仍有待评估。

3. 妊娠期疫苗接种现状:2021 年 6 月 WHO 的更新指南建议,在接种新冠疫苗益处大于风险的情况下推荐孕妇接种;不建议育龄女性在接种疫苗前进行妊娠检查,不建议因接种疫苗而推迟或终止妊娠<sup>[44]</sup>。截至 2021 年 6 月,已有 41 个国家(含中国)建议孕妇暂缓接种疫苗;91 个国家的疫苗接种指南允许孕妇接种新冠疫苗,包括推荐接种(澳大利亚、加拿大、以色列等 17 个国家)、允许接种(美国、英国、安哥拉等 28 个国家)、有资质的情况下允许接种(阿根廷、智利等 29 个国家)和特殊情况下允许接种(乌克兰等 17 个国家)<sup>[45]</sup>。随着流行病学数据的增多,各国指南仍在更新,美国 CDC<sup>[46]</sup>和英国疫苗接种和免疫联合会(JCVI)<sup>[47]</sup>对孕妇接种建议由允许接种更新为推荐接种。当前我国孕妇仍是新冠疫苗接种的禁忌人群<sup>[48]</sup>。

全球孕妇新冠疫苗覆盖率较低。苏格兰、以色列等调查显示,孕妇的新冠疫苗接种率远低于一般成年人<sup>[49-50]</sup>。这与初始临床试验将孕妇排除在外,孕妇群体的疫苗犹豫程度更高密切相关。Skjefte 等<sup>[51]</sup>对 2020 年来自 16 个国家 17 871 名研究对象进行疫苗犹豫问卷调查,结果显示,假设新冠疫苗效力为 90% 且免费接种,非孕妇、孕妇的接种意愿分别为 73.4%、52.0%;孕妇疫苗犹豫存在地区差异,墨西哥的接种意愿最高为 84.4%,俄罗斯最低为 28.8%。一项截至 2021 年 7 月的 Meta 分析也阐述了孕妇疫苗犹豫的地区差异,32 个国家孕妇疫苗接种率为 27%~85%,其中接受率最低的是俄罗斯和印度尼西亚,而印度和墨西哥则达 85%,中国、巴西、南非等国家的接受率在 60%~80%<sup>[52]</sup>。除疫苗的有效性和安全性之外,低社会经济地位、低文化程度、失业、年龄较小、没有医疗保险等会增加孕妇疫苗犹豫率<sup>[53-54]</sup>。

### 三、展望

COVID-19 的全球大流行已给孕妇、胎儿、婴儿的健康造成严重危害。除应积极预防孕妇感染新冠病毒外,对患 COVID-19 孕妇应及时、尽早地干预包括先兆子痫、妊娠高血压、羊膜感染、产前/产后出血等合并症,避免重症 COVID-19 或更严重疾病的发生。新冠病毒可感染胎盘和垂直传播,新冠胎

盘炎可致胎儿窘迫和窒息,减少胎盘感染、垂直传播的有效临床干预措施及时间窗口仍待探索。此外,产生变异且主要流行的新冠病毒毒株,如 Omicron 变异株,对孕妇、胎儿、婴儿的不良预后影响仍应密切监测。

已发表的真实世界证据均表明孕妇接种新冠疫苗具有良好的安全性和有效性,但这些证据主要局限于 mRNA 疫苗、欧、美洲地区发达国家、非 Omicron 变异株。鉴于新冠病毒灭活疫苗也已在全球广泛使用,今后应充分利用电子医疗、注册登记等数据资源,加快孕妇接种其他技术路线新冠疫苗真实世界证据的产出。除疫苗本身外,孕妇疫苗犹豫还受到种族、是否免费提供、文化程度等影响,及时更新孕妇新冠疫苗接种指南、制定针对孕妇疫苗犹豫的免疫规划策略将是提升孕妇新冠疫苗覆盖率,促进 COVID-19 疫情下妇幼健康的重要保障。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨君婷、刘志科:研究设计、查阅文献、文章撰写、论文修改;詹思延:研究指导、工作支持

### 参 考 文 献

- [1] WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. (2019-12-31)[2022-05-06]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] Mahler DG, Yonzan N, Lakner C, et al. Updated estimates of the impact of COVID-19 on global poverty:Turning the corner on the pandemic in 2021?[EB/OL]. (2021-06-24)[2022-05-06]. <https://blogs.worldbank.org/opendata/updated-estimates-impact-covid-19-global-poverty-turning-corner-pandemic-2021>.
- [3] 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. DOI:10.1136/bmj.m3320.
- [4] Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Global Health*, 2021, 9(6):e759-772. DOI:10.1016/S2214-109X(21)00079-6.
- [5] Donati S, Corsi E, Maraschini A, et al. SARS-CoV-2 infection among hospitalised pregnant women and impact of different viral strains on COVID-19 severity in Italy: a national prospective population-based cohort study[J]. *BJOG*, 2022, 129(2): 221-231. DOI: 10.1111/1471-0528.16980.
- [6] Desisto CL, Wallace B, Simeone RM, et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization-United States, March 2020-September 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(47):1640-1645. DOI:10.15585/mmwr.mm7047e1.
- [7] Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort[Z]. medRxiv, 2021. DOI:10.1101/2021.07.22.21261000.
- [8] Zambrano LD, Ellington S, Sreid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(44):

- 1641-1647. DOI:10.15585/mmwr.mm6944e3.
- [9] Marchand G, Patil AS, Masoud AT, et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021[J]. *AJOG Glob Rep*, 2022, 2(1):100049. DOI:10.1016/j.xagr.2021.100049.
- [10] Epelboin S, Labrosse J, de Mouzou J, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(11): e1003857. DOI:10.1371/journal.pmed.1003857.
- [11] Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications[J]. *JAMA*, 2022, 327(8):748-759. DOI:10.1001/jama.2022.1190.
- [12] Strid P, Zapata LB, Tong VT, et al. COVID-19 severity among women of reproductive age with symptomatic laboratory-confirmed SARS-CoV-2 by pregnancy status—United States, Jan 1, 2020–Sep 30, 2021, 18 November 2021[Z]. DOI:10.21203/rs.3.rs-1090075/v1.
- [13] Adhikari EH, Macdonald L, Sorelle JA, et al. COVID-19 cases and disease severity in pregnancy and neonatal positivity associated with delta (B.1.617.2) and omicron (B.1.1.529) Variant Predominance[J]. *JAMA*, 2022, 327(15):1500-1502. DOI:10.1001/jama.2022.4356.
- [14] Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo [J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 715-720. DOI: 10.1038/s41586-022-04479-6.
- [15] Allotey J, Chatterjee S, Kew T, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 376:e067696. DOI:10.1136/bmj-2021-067696.
- [16] Sahin D, Tanacan A, Anuk AT, et al. Comparison of clinical features and perinatal outcomes between pre-variant and post-variant periods in pregnant women with SARS-CoV-2: analysis of 1 935 cases[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022. DOI:10.1007/s00404-022-06493-5.
- [17] Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, et al. Single-cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-CoV-2[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:783. DOI: 10.3389/fcell.2020.00783.
- [18] Chen W, Yuan P, Yang M, et al. SARS-CoV-2 entry factors: *ACE2* and *TMPRSS2* are expressed in peri-implantation embryos and the maternal-fetal interface[J]. *Engineering*, 2020, 6(10):1162-1169. DOI:10.1016/j.eng.2020.07.013.
- [19] Gengler C, Dubruc E, Favre G, et al. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(3):489-490. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.049.
- [20] Faure-Bardon V, Isnard P, Roux N, et al. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV-2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 57(2): 242-247. DOI: 10.1002/uog.22178.
- [21] Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: a study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentalitis from 12 countries[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA. (published online ahead of print).
- [22] WHO. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2[EB/OL]. (2021-02-07) [2022-05-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>.
- [23] Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(5):277-282. DOI:10.1038/s41577-022-00703-6.
- [24] Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(24):2273-2282. DOI: 10.1056/NEJMoa2104983.
- [25] FDA. Vaccines and related biological products advisory committee meeting December 10, 2020: FDA briefing document, Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine[EB/OL]. (2020-12-10)[2022-05-06]. <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
- [26] FDA. Vaccines and related biological products advisory committee meeting February 26, 2021[EB/OL]. (2021-03-26)[2022-05-06]. <https://www.fda.gov/media/146218/download>.
- [27] FDA. Vaccines and related biological products advisory committee December 17, 2020[EB/OL]. (2020-12-10) [2022-05-06]. <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
- [28] Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(3):303.e1-303.e17. DOI:10.1016/j.ajog.2021.03.023.
- [29] Collier ARY, McMahan K, Yu JY, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women[J]. *JAMA*, 2021, 325(23):2370-2380. DOI:10.1001/jama.2021.7563.
- [30] Ma YR, Deng J, Liu Q, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccine among pregnant women in real-world studies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(2): 246. DOI: 10.3390/vaccines10020246.
- [31] Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women[J]. *JAMA*, 2021, 326(8):728-735. DOI:10.1001/jama.2021.11035.
- [32] Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1693-1695. DOI: 10.1038/s41591-021-01490-8.
- [33] Butt AA, Chemaitelly H, Al Khal A, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in preventing confirmed infection in pregnant women[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(23):e153662. DOI:10.1172/JCI153662.
- [34] Paixao ES, Wong KLM, Alves FJO, et al. CoronaVac vaccine is effective in preventing symptomatic and severe COVID-19 in pregnant women in Brazil: a test-negative case-control study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 146. DOI: 10.1186/s12916-022-02353-w.
- [35] Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, et al. Durability of anti-spike antibodies in infants after maternal COVID-19 vaccination or natural infection[J]. *JAMA*, 2022, 327(11): 1087-1089. DOI:10.1001/jama.2022.1206.
- [36] Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Effectiveness of maternal vaccination with mRNA COVID-19 vaccine during pregnancy against COVID-19-associated hospitalization in infants aged <6 Months - 17 States, July 2021-January 2022[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(7):264-270. DOI:10.15585/mmwr.mm7107e3.
- [37] Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1533-1535. DOI: 10.1056/NEJMc2113891.
- [38] Kharbada EO, Haapala J, de Silva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1629-1631. DOI: 10.1001/jama.2021.15494.
- [39] Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 vaccine during pregnancy and preterm or small-for-gestational-age at birth - eight integrated health care organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(1):26-30. DOI:10.15585/mmwr.mm7101e1.
- [40] Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, et al. Association of

BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(5): 470-477. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.0001.

[41] Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlgvist E, et al. Association of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes[J]. JAMA, 2022, 327(15):1469-1477. DOI:10.1001/jama.2022.3271.

[42] Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, et al. Association of COVID-19 vaccination in pregnancy with adverse peripartum outcomes[J]. JAMA, 2022, 327(15): 1478-1487. DOI: 10.1001/jama.2022.4255.

[43] University of Washington. COVID-19 vaccine in pregnancy and lactation: registry to explore immunization practices, outcomes and quality improvement initiatives[EB/OL]. [2022-05-06]. <https://redcap.iths.org/surveys/?s=87JFRCL8R8&fbclid=IwAR0w8QJ74h21LRp71cShX371fom-9gPk9FmsDgYp9z0fleGZnZkONMVN3g>.

[44] WHO. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19: interim guidance [EB/OL]. (2022-02-23) [2022-05-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-mRNA-1273-2021.3>.

[45] Johns Hopkins University. Global policies on COVID-19 vaccination in pregnancy vary widely by countrys[EB/OL]. [2022-05-06]. <https://www.comitglobal.org/explore/public-health-authorities/pregnancy>.

[46] The Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States [EB/OL]. (2022-04-21) [2022-05-06]. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>.

[47] UK Health Security Agency. COVID-19 vaccination:a guide on pregnancy and breastfeeding[EB/OL]. (2022-04-11) [2022-05-06]. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding/covid-19-vaccination-a-guide-for-women-of-childbearing-age-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding>.

[48] 中国疾病预防控制中心新冠病毒疫苗工作组. 新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版) [EB/OL]. (2021-03-29) [2022-05-08]. [http://www.gov.cn/xinwen/2021-03/29/content\\_5596577.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2021-03/29/content_5596577.htm).

[49] Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, et al. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes[J]. Vaccine, 2021, 39(41):6037-6040. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.09.012.

[50] Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, et al. Author correction: SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland[J]. Nat Med, 2022, 28(3): 599. DOI:10.1038/s41591-022-01730-5.

[51] Skjefte M, Ngirbabul M, Akeju O, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children:results of a survey in 16 countries[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(2): 197-211. DOI: 10.1007/s10654-021-00728-6.

[52] Nikpour M, Sepidarkish M, Omidvar S, et al. Global prevalence of acceptance of COVID-19 vaccines and associated factors in pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Vaccines, 2022: 1-9. DOI: 10.1080/14760584.2022.2053677. (published online ahead of print).

[53] Januszek SM, Faryniak-Zuzak A, Barnaś E, et al. The approach of pregnant women to vaccination based on a COVID-19 systematic review[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(9):977. DOI:10.3390/medicina57090977.

[54] 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]. Infect Dis Rep, 2021, 13(3):685-699. DOI:10.3390/idr13030064.

## 中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

顾问	刘天锡	汪 华	陆 林	姜庆五	贺 雄				
名誉主任委员	李立明								
主任委员	詹思延								
副主任委员	叶冬青	冯子健	何 纳	何 耀	沈洪兵	胡永华			
常务委员	王 岚	王子军	王全意	王素萍	代 敏	吕 筠	朱凤才	江 宇	
	许国章	李立明	李亚斐	杨晓明	杨维中	吴 凡	吴先萍	汪 宁	
	张建中	陈 坤	赵根明	胡志斌	段广才	俞 敏	施小明	唐金陵	
	曹务春	谭红专							
委 员	丁淑军	么鸿雁	王 蓓	王建明	毛 琛	仇小强	方向华	田文静	
	白亚娜	吕 繁	庄贵华	刘 玮	刘运喜	刘雅文	刘殿武	许汴利	
	孙业桓	苏 虹	李 琦	李文庆	李石柱	李佳圆	杨西林	杨敬源	
	吴尊友	吴寰宇	邱洪斌	余宏杰	张 本	张 军	张卫东	张毓洪	
	陈可欣	陈维清	邵中军	欧剑鸣	周宝森	官旭华	孟 蕾	项永兵	
	赵亚双	胡东生	施 榕	姜 勇	姜 晶	袁 萍	贾存显	贾崇奇	
	高立冬	郭卫东	郭秀花	曹广文	梁 娴	寇长贵	彭 霞	韩秀敏	
	程锦泉	程慧健	曾小云	雷立健	蔡建芳	缪小平	潘 安	戴江红	
	魏文强								
秘书长	王 岚								
秘 书	余灿清	李银鸽							