

基于孕妇免疫策略的疫苗临床研究设计及应用

刘玥¹ 贾斯月² 马鑫模¹ 文凤¹ 朱凤才² 李靖欣¹

¹东南大学公共卫生学院,南京 210009;²江苏省疾病预防控制中心(江苏省预防医学科学院)/国家卫生健康委员会肠道病原微生物重点实验室/江苏省医学创新中心,南京 210009

通信作者:李靖欣,Email:jingxin42102209@126.com;朱凤才,Email:jszfc@vip.sina.com

【摘要】 孕妇免疫策略是一种高效的公共卫生策略,其通过为孕妇接种疫苗来提高经胎盘转移的母体特异性抗体水平,从而在保护母体自身的同时也保护胎儿、新生儿和婴儿早期免受相应病原体的感染。目前,百日咳、流感等疫苗的孕妇免疫策略已经在全世界范围内广泛应用,通过孕妇免疫平台来预防婴儿感染呼吸道合胞病毒也取得了积极的成果。而我国基于孕妇免疫策略的疫苗临床研究鲜有报道。因此,本文对随机对照试验、队列研究、病例对照研究以及监测数据研究设计类型的孕妇免疫策略临床研究进行梳理,总结了各种设计类型的优势和劣势,并讨论了孕妇免疫策略的应用前景,以期为今后我国开展相关方面的研究提供参考。

【关键词】 疫苗; 孕妇免疫; 临床研究

基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金(82222062);江苏省杰出青年基金(BK20220064)

Clinical research design and application of vaccines based on maternal immunization

Liu Yue¹, Jia Siyue², Ma Xinmo¹, Wen Feng¹, Zhu Fengcai², Li Jingxin¹

¹School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China; ²Jiangsu Provincial Medical Innovation Center, National Health Commission Key Laboratory of Enteric Pathogenic Microbiology, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (Jiangsu Provincial Academy of Preventive Medicine), Nanjing 210009, China

Corresponding authors: Li Jingxin, Email: jingxin42102209@126.com; Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com

【Abstract】 Maternal immunization is a highly effective public health strategy. The administration of vaccines to pregnant women increases the level of specific transplacental maternal antibodies, thereby protecting the pregnant fetuses, newborns, and early-life infants from the corresponding pathogens. Currently, maternal immunization strategies for pertussis, influenza, etc. have been widely used worldwide, and positive results have been achieved in preventing respiratory syncytial virus infection in infants. This article reviews different designs of maternal vaccination clinical studies, including randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies, and surveillance data studies. It summarizes the strengths and weaknesses of different study approaches and discusses the application of maternal immunization strategies to provide a reference for developing maternal immunization research in China.

【Key words】 Vaccine; Maternal immunization; Clinical studies

Fund programs: National Natural Science Foundation for Excellent Young Scholars of China (82222062); Jiangsu Provincial Science Foundation for Distinguished Young Scholars (BK20220064)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240712-00419

收稿日期 2024-07-12 本文编辑 万玉立

引用格式:刘玥,贾斯月,马鑫模,等.基于孕妇免疫策略的疫苗临床研究设计及应用[J].中华流行病学杂志,2025,46(2):345-351. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240712-00419.

Liu Y, Jia SY, Ma XM, et al. Clinical research design and application of vaccines based on maternal immunization[J]. Chin J Epidemiol, 2025, 46(2):345-351. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240712-00419.



婴幼儿比成年人更容易受到病原体的感染,这是由于其免疫系统发育尚不成熟,不能对抗原刺激做出完全反应^[1]。虽然许多病原体的感染可以通过接种疫苗来预防,但婴幼儿的免疫接种通常自出生后 2 个月才开始,并且可能需要多剂疫苗才能达到充分保护^[2-3]。在生命初期,婴幼儿更多是依靠被动转移的母体抗体来防御初次遇到的一系列病原体^[4]。然而,母体抗体转移的数量在个体之间有所差异,主要取决于母体的抗体浓度。由于孕妇对疫苗有完整的体液免疫反应,疫苗接种后产生的抗体可以通过胎盘中由受体介导的运输系统有效地转移给胎儿,从而为孕妇及胎儿提供双重保护,孕妇免疫策略的理念由此被提出^[5]。

孕妇免疫策略是一种高效的公共卫生策略。首先,它可以降低孕妇对病原体感染的易感性、减少围生期感染导致的不良妊娠结局,这反过来又能保护胎儿免受先天性感染和其他因孕妇感染而带来的有害影响。其次,经胎盘转移和乳汁分泌的母体特异性抗体可以保护婴儿在生命早期免受相应病原体的感染,尤其是那些没有可替代有效预防策略的疾病,这还弥补了无法进行疫苗接种的生命初期婴儿与年龄较大儿童之间的免疫差距^[6]。因此,通过应用孕妇免疫策略可以实现“一人接种两人受益”。

自 19 世纪以来,孕妇免疫接种是否能够保护自身和/或婴儿一直被考虑和评估。1879 年, Burkhardt^[7] 的研究表明妊娠期接种天花疫苗的女性分娩的婴儿在生命早期可以免受天花侵袭,孕妇免疫策略对婴儿的保护作用首次得到阐明。此后,该策略在许多传染病的防治领域得以成功运用,如 20 世纪 40 年代的全细胞百日咳疫苗^[8]、20 世纪 50 年代的流感疫苗^[9]以及 20 世纪 60 年代的破伤风类毒素^[10]。其中,预防孕妇和新生儿破伤风是应用孕妇免疫策略最成功的实例。面对 1988 年全球约 787 000 名新生儿破伤风死亡的严峻形势,WHO 于 1989 年发起了消除新生儿破伤风倡议,并于 1999 年将消除孕妇破伤风加入该倡议,并在其中强调孕妇破伤风免疫接种的至关重要性^[11]。该倡议成功实施后,尚未实现消除孕妇和新生儿破伤风状态的发展中国家数量从 2000 年的 59 个国家下降到 2019 年 7 月的 12 个国家^[12]。

目前,国外的孕妇免疫策略临床研究日益增多。随着研究不断深入,一些国家已将产前常规疫苗接种纳入国家免疫规划。多数低收入和中等收入国家长期建议孕妇接种破伤风疫苗,美国和英国等在内的一些高收入国家建议女性在妊娠期应接种百日咳、流感和新型冠状病毒感染(COVID-19)疫苗^[2]。此外,通过为孕妇进行免疫接种来预防婴儿感染呼吸道合胞病毒(RSV)和 B 组链球菌已成为试验和开发新疫苗的优先事项和目标^[13]。然而,我国孕妇免疫策略的临床实践却罕见报道。尽管《中国流感疫苗预防接种技术指南(2023-2024)》推荐孕妇优先接种流感疫苗^[14],但我国孕妇人群流感疫苗的关注度仍然不够理想,相关的有效性和安全性的证据也有待进一步补充^[15]。至今为止,孕妇在我国通常仍被视为疫苗接种的禁忌人群,鲜有基于孕妇免疫策略的疫苗临床研究。

因此,本文结合实例对随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究以及监测数据研究设计类型的孕妇免疫策略临床研究进行梳理,分析各种设计类型的优势和劣势,探讨孕妇免疫策略的应用前景,为今后我国相关研究的开展及卫生政策的制定提供参考。

1. RCT:

(1)设计方法及应用实例:RCT是在人群中进行的、前瞻性的、用于评估医学干预措施效果的试验性对照研究,最常用于某种疗法或药物的评价。RCT研究因采用随机、盲法和对照原则,极大程度地避免了试验实施过程中可能出现的偏倚^[16],是疫苗临床研究的标准设计类型。在应用于孕妇免疫策略疫苗研究时,研究对象通常选取某段时间内一组相同或相近孕周的妊娠期女性,采取严格的纳入排除标准,包括但不限于对孕妇年龄、妊娠风险、疾病史、生产史、疫苗接种史、疫苗不良反应史以及一些生活习惯(如吸烟)的限制。将符合条件的研究对象随机分配至试验疫苗组或对照组实施不同的干预措施,并常采用盲法来避免实施偏倚和测量偏倚对试验结果的影响(图 1)。

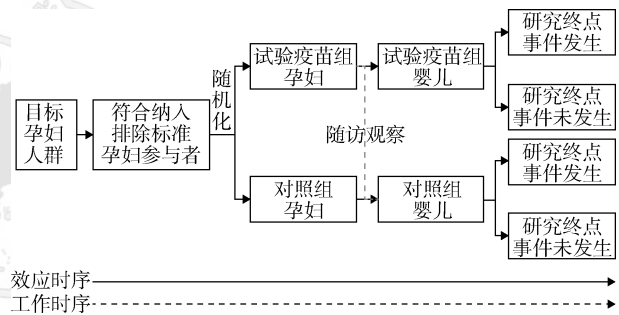


图 1 随机对照试验设计原理示意图

由于研究的主要目的通常为验证某种基于孕妇免疫策略疫苗的有效性,因此 RCT 研究中对照组的干预措施大多数为安慰剂。研究的主要安全性终点一般为孕妇、新生儿不良事件的发生情况;主要有效性终点一般为婴儿的免疫反应或所研究疫苗可预防疾病的发生。通过随访至孕妇完成分娩及婴儿出生后一段时间,前瞻性观察试验疫苗组和对照组转归结局的差别,分析疫苗的安全性和(或)有效性。

采用 RCT 评价孕妇免疫策略,需要在研究设计时基于研究目的和假设、研究组别和分配比例、研究终点指标(通常设定为关键终点事件,如疫苗所针对的疾病或感染事件的发生率或发生风险)以及预估的脱落率等计算样本量^[17]。例如,一项在 18 个国家开展的 III 期、双盲、随机、安慰剂对照试验中^[18],拟评估孕妇 RSV 融合前 F 蛋白疫苗接种预防婴儿 RSV 相关下呼吸道疾病的有效性和安全性。2 个主要疗效终点分别是婴儿出生后 180 d 内的 RSV 相关严重下呼吸道疾病和 RSV 相关下呼吸道疾病。为保证 2 个主要终点的假设中至少 1 个可以成立(把握度>90%),在预计 RSV 疫苗效力为 60% 的情况下,共需要 124 名出生后 90 d 内的 RSV 相关下呼吸道感染婴儿病例。美国等国家的发病率估计为 1.75%,其他地区约为 3.90%。根据这些假设,并考虑

10% 的脱落率, 整个研究计划招募 6 900 名参与者, 累积病例目标所需的确切参与者人数可能高于或低于该数据, 这取决于发病率、观察到的疫苗效力和可评估参与者的比例。

(2) 优点及局限性: 基于孕妇免疫策略疫苗的 RCT 能够获得最高级别的相关循证证据。然而, 由于孕妇免疫策略的疫苗 RCT 需要对孕妇这一特殊群体施加干预措施, 这在伦理学上面临着较大的挑战。此外, 妊娠属于一种特殊又复杂的生理状态, 而 RCT 研究对纳入孕妇的妊娠特征设有严格的筛选标准, 使其单一化和简单化。但在现实生活中, 往往不存在这样理想化的情况, 所以孕妇免疫的 RCT 研究结果外推性可能存疑, 需要通过后续的真实世界研究来进一步获得证据。不仅如此, RCT 的研究终点需要通过对孕妇随访至其婴儿出生后一段时间来得到, 这不仅要求研究方需要有足够的人力、物力和财力, 而且也增加了观察时间和依从性的要求, 使得孕妇免疫策略疫苗 RCT 的实施具有较高的难度。

2. 回顾性队列研究:

(1) 设计方法及应用实例: 回顾性队列研究可用于评估孕妇免疫接种对自身和/或婴儿的安全性及有效性^[19-21]。研究首先选取在过去某个时间段完成妊娠的孕妇及其分娩的婴儿纳入队列, 通常仅纳入单胎妊娠的孕妇进入研究, 也可能考虑排除其他一些影响因素, 对纳入回顾性队列孕妇的生育年龄、疾病史、其他疫苗接种史、地区、婴儿出生胎龄和体重等特征设定限制。随后根据孕妇在妊娠期间某目标疫苗的接种史进行分组, 疫苗的接种信息应有明确记录, 包括接种日期、接种剂次和剂型等。而研究所关注的终点结局在研究开始时已经发生并通过查阅病例记录等资料确定, 通常的研究终点为婴儿出生后 6 个月内的结局和(或)孕妇的妊娠结局(图 2)。通过比较不同组中结局事件的发生率, 从而评价孕妇免疫接种与结局之间的关系。值得注意的是, 由于在回顾性队列研究中, 疫苗接种组与未接种组的人群特征通常并不可比, 因此常常需要采取倾向性评分、分层分析或多因素回归分析方法来控制混杂因素的影响, 从而提高研究结论的稳健性。

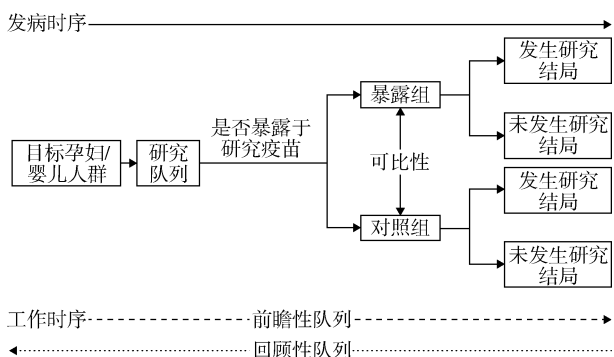


图 2 回顾性和前瞻性队列研究设计原理示意图

2023 年, Jorgensen 等^[21]在加拿大安大略省开展了一项基于人群的回溯性队列研究, 使用了多个相链接健康管理数据库中的信息, 用以确定孕妇在妊娠期间的 COVID-19

mRNA 疫苗接种是否与新生儿和婴儿早期不良结局风险增加相关。研究队列选取在 2021 年 5 月 1 日至 2022 年 9 月 2 日之间出生的 182 324 名单胎活产婴儿, 随后排除了胎龄 < 20 周或出生体重 < 500 g 的婴儿、在妊娠前一年内没有安大略健康保险资格的孕妇分娩的婴儿、出生记录不完整或不能与数据库链接的婴儿、生育年龄在 12 岁以下或 50 岁以上的孕妇分娩的婴儿以及接种了基于病毒载体或非加拿大卫生部批准的 COVID-19 疫苗孕妇分娩的婴儿。研究根据孕妇从妊娠至分娩前 1 天是否接种过至少 1 剂 COVID-19 mRNA 疫苗, 将婴儿分为暴露组和未暴露组。通过采用倾向性评分法对包括婴儿性别、婴儿出生时孕妇的年龄、孕妇的流感疫苗接种史以及孕妇的疾病史等协变量进行调整, 计算疫苗接种加权 RR 的逆概率, 并拟合加权 Cox 比例风险回归模型, 来比较暴露组和未暴露组婴儿的结局。该研究中共纳入了 142 006 名婴儿, 孕妇于妊娠期间接种过 COVID-19 mRNA 疫苗分娩的婴儿新生儿重症发病率风险较低(暴露组 7.3% vs. 未暴露组 8.3%; aRR=0.86, 95%CI: 0.83~0.90)、新生儿死亡率较低(0.09% vs. 0.16%; aRR=0.47, 95%CI: 0.33~0.65), 并且新生儿重症监护入院率也较低(11.4% vs. 13.1%; aRR=0.86, 95%CI: 0.83~0.89)。研究结果表明, COVID-19 mRNA 疫苗孕妇免疫接种与新生儿和婴儿早期不良结局风险增加无关, 并且可能对一些新生儿不良结局具有保护作用。

(2) 优点和局限性: 由于孕妇免疫策略疫苗的回溯性队列研究通常是基于数据库而开展的, 可以在短时间内收集到大量孕妇及婴儿的信息, 不仅效率高, 而且相对容易实施。这也使得回顾性队列研究能够更好地研究特定情况下(如流感流行季)孕妇免疫接种的影响, 因为其可以在大量的历史数据中找到足够多的暴露人群, 进而快速形成研究队列。但是正因为研究工作的性质是回顾性的, 所以有时可能很难确定一些关注的研究结局与疫苗接种之间的先后关系, 如妊娠并发症。除此之外, 由于研究人员未与孕妇直接接触收集信息, 而是依赖于既往的数据内容, 这可能会导致信息偏倚, 从而影响研究结论的准确性。

3. 前瞻性队列研究:

(1) 设计方法及应用实例: 与回顾性队列相比, 前瞻性队列研究是在确定研究目的之后建立队列并进行前瞻性随访收集研究结局, 因此能够获得更高质量的循证医学证据。在实际应用中, 前瞻性队列研究也可以评估孕妇免疫接种的安全性^[22-24]或疫苗基于孕妇免疫策略对婴儿的保护效果^[25-27]。

当研究目的为评估孕妇免疫接种的安全性时, 前瞻性队列纳入的人群是某段时间内一组相同或相近孕周的妊娠期女性或特定时间内出生的一组新生儿, 通过随访直至其完成分娩或更长时间/婴儿至一定年龄来收集孕妇于妊娠期间的疫苗接种情况以及所研究结局的发生情况进行分析(图 2)。例如, 2020 年, Mohammed 等^[24]发表的一项前瞻性队列研究, 用以评估澳大利亚南澳大利亚州孕妇流感疫苗

接种对妊娠和分娩的安全性。研究队列选取 2015 年 3 月至 2017 年 12 月 2 家妇产医院中妊娠 9^周~16^周 的首次产检的单胎妊娠未分娩女性,排除了被认为有高妊娠并发症风险的孕妇(≥3 次流产史、高血压或糖尿病病史等)。研究的暴露因素为妊娠期间的三价灭活流感疫苗接种,定义为在最后一次月经期的第 1 天到完成分娩之间的疫苗接种。由助产士前瞻随访收集疫苗接种状况、妊娠和分娩结局数据,包括因流感样疾病入院、自然流产、妊娠糖尿病、妊娠高血压、子痫前期、严重子痫前期、绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、自发性早产、早产和死产。研究关注的出生结局包括先天性异常、小于胎龄儿、低出生体重(<2 500 g)、足月低出生体重(妊娠 37 周)、1 min 和 5 min 的阿普加评分、新生儿护理病房入院、呼吸窘迫和机械通气。研究结果支持了孕妇流感疫苗接种的安全性,并表明其可能在减少低出生体重和小于胎龄儿方面具有保护作用。

当研究目的为评估孕妇免疫接种的保护效果时,此时研究人群通常为特定时间内出生的一组新生儿。根据孕妇在妊娠期是否接种某研究疫苗分为暴露组和非暴露组,随访尽量自出生之日开始,期限一般不超过 6 个月。主要研究结局为目标疫苗可预防疾病或感染的发生,通常选择特异性实验室检测来判定,如经核酸检测或抗原检测确诊的 COVID-19。通过比较各组婴儿终点事件的发生率,从而评价孕妇免疫接种的保护效果。例如,2022 年,Carlsen 等^[27]发表的一项基于挪威全国登记系统的前瞻性队列研究,用以评估在 Delta 变异株和 Omicron 变异株主导的 COVID-19 大流行期间,孕妇在妊娠期接种 COVID-19 疫苗是否与 <4 月龄婴儿 COVID-19 风险降低相关。研究队列选取 2021 年 9 月 1 日至 2022 年 2 月 28 日挪威出生的所有活产婴儿。研究的暴露因素是孕妇在妊娠中期或晚期的 COVID-19 mRNA 疫苗接种,定义为在妊娠第 83 天后至分娩前 14 天期间接种了第 2 或第 3 剂 COVID-19 mRNA 疫苗。研究的主要结局为婴儿出生后 4 个月内的 COVID-19,衡量标准为新型冠状病毒 PCR 检测结果呈阳性。随访期限为婴儿出生至满 4 月龄,并根据 Delta 变异株(2021 年 9 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日)和 Omicron 变异株(2022 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 4 日研究结束)流行期进行分层分析。采用 Cox 比例风险回归模型进行分析,对孕妇的年龄、既往分娩次数、文化程度、出生国和居住地进行了调整。在纳入研究的 21 643 名婴儿中,9 739 名(45.0%)婴儿出生于妊娠期间接受了第 2 剂或第 3 剂 COVID-19 疫苗的女性。研究结果表明,妊娠期接种了 COVID-19 疫苗孕妇分娩的婴儿在出生前 4 个月新型冠状病毒阳性的风险较低。COVID-19 疫苗的孕妇免疫策略可能会为婴幼儿提供被动保护。

(2) 优点和局限性:前瞻性队列研究中信息的收集更具完整性和灵活性,能够更好地控制各种偏倚并且可获得额外的信息,从而获得更高质量的观察性研究证据。因此,前瞻性队列研究能够准确确定孕妇接种疫苗除了可以预防自身及其婴儿相应疾病之外,是否还存在其他益处或潜在的

风险。但与 RCT 研究类似,研究结局也需要进行较长时间的随访观察得到,这往往会耗费较高的时间和经济成本,因此前瞻性队列研究在资源匮乏的地区可能难以开展。

4. 病例对照研究:

(1) 设计方法及应用实例:病例对照研究常应用于孕妇免疫策略的保护效果研究^[28-30]。从社区中招募一组符合病例定义的一定年龄婴儿通常较为困难,而基于医院来源较易实施。因此可将一所或者几所医院中符合病例定义的婴儿纳入病例组,将同一医院中不符合病例定义但有可比性的婴儿作为对照组。或采用检测阴性设计,将一类症状相似的疑似病例在通过特异性的实验室检测方法进行确诊后,将符合目标疾病的病原体检测阳性的婴儿纳入病例组,检测阴性的婴儿则纳入对照组^[31](图 3)。

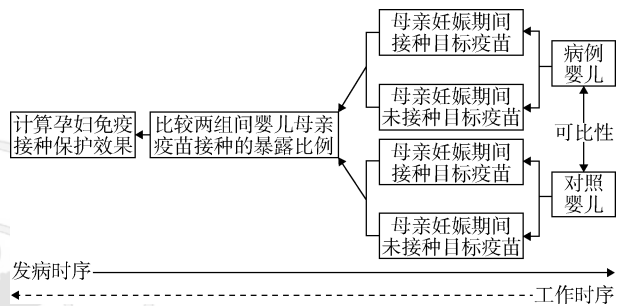


图 3 病例对照研究设计原理示意图

由于需保证样本的代表性,最好将不同水平、不同种类的医院纳入研究地点。对照的选择经常采取按一定比例匹配的方法以提高分析的统计效率,匹配通常在个体层面进行,也即每个登记的对照根据特定标准与特定病例进行匹配。随后通过了解婴儿母亲在妊娠期间的目标疫苗接种史,测量并比较病例组与对照组婴儿母亲疫苗接种的暴露比例,常应用 logistic 回归模型对 OR 值进行估计,计算疫苗的保护效果,一般表示为(1-OR)×100%。

Romanin 等^[30]于 2020 年发表的一项匹配病例对照研究,评估了阿根廷的孕妇接种破伤风类毒素、减量白喉类毒素和无细胞百日咳(Tdap)疫苗后预防 <2 月龄婴儿百日咳的有效性。该研究的病例组纳入了 2012 年 9 月至 2016 年 3 月 6 家医院中符合阿根廷百日咳临床病例定义,并通过常规或实时 PCR 确诊为百日咳的 <2 月龄婴儿。根据医院地点和婴儿母亲的卫生区,招募 5 名对照与每名病例进行匹配。从疫苗接种卡和免疫接种登记处收集婴儿母亲的 Tdap 疫苗接种史,妊娠至分娩前 2 周期间的 Tdap 疫苗接种被视为有效接种。使用条件 logistic 回归来计算 OR 值,疫苗的保护效果估计为(1-OR)×100%。最终 71 名病例和 300 例对照被纳入分析,总体 Tdap 疫苗孕妇免疫接种对婴儿百日咳的保护效果估计为 80.7%(95%CI:52.1%~92.2%)。研究结果表明,妊娠期接种 Tdap 疫苗对预防 <2 月龄的婴儿百日咳有效,孕妇免疫公共卫生策略可以为婴儿在初级免疫接种前的易感期提供保护。

(2) 优点和局限性:病例对照研究凭借其无需构建稳定

的疾病监测基线及无需对孕妇和婴儿进行持续随访的特点,实现了资源的充分利用和组织实施的简便易行。此外,检测阴性设计的病例对照研究还具有一些因其设计特点而产生的独特优势:病例和对照来自同源人群,减少了求医行为偏倚^[32];简化对照选择流程,操作更加便捷高效;通过实验室诊断区分病例和对照,一定程度上规避了错误分类偏倚。但无论是传统的病例对照还是检测阴性设计,它们在获取婴儿母亲妊娠期目标疫苗接种史时均难以避免回忆偏倚。不仅如此,所研究疫苗的覆盖率需适中,过高或过低均可能削弱疫苗与疾病关联的研究效力,并增加样本需求^[33]。虽然病例对照研究不直接评估疫苗接种在人群中的实际效应,然而当结合有关疫苗引入前婴儿目标疾病负担和疫苗覆盖率的数据时,可用于深入了解孕妇免疫策略对公共卫生的影响。

5. 安全性监测数据研究:免疫接种后不良事件(AEFI)监测是国家免疫规划的一个重要组成部分^[34]。针对孕妇及其婴儿进行 AEFI 监测将为这些脆弱人群提供有关疫苗安全的重要信息从而使其建立起免疫接种的信心^[35]。

(1) 被动监测:2011 年 10 月,美国免疫实践咨询委员会发布了最新的建议,要求所有孕妇常规接种 Tdap 疫苗^[36]。Moro 等^[37]在 2016 年发表了一项监测数据研究,利用美国国家自发报告疫苗不良事件系统中的数据,分析了更新建议后(2011-2015 年)孕妇接种 Tdap 疫苗后的不良事件报告特征,并将不良事件模式与更新建议前(2005-2010 年)进行比较。研究共分析了 392 份来自更新建议之后的报告,其中有 1 名新生儿死亡,但无孕妇死亡报告。在更新建议之前,没有孕妇或新生儿死亡报告。更新建议后的死产(从 1.5% 增加至 2.8%)和注射部位反应/手臂疼痛(从 4.5% 增加至 11.9%)的报告比例有所增加,自然流产的报告减少(从 16.7% 减少至 1.0%)。研究结果表明,在建议孕妇常规接种 Tdap 疫苗后未发现新的或意外的疫苗不良事件,这说明妊娠期使用 Tdap 疫苗具有良好的安全性,支持了孕妇常规接种 Tdap 疫苗的可行性。

(2) 主动监测:指研究人员主动深入目标人群搜集不良事件,在研究孕妇免疫接种的安全性时,通常通过家访、电话询问或短信调查监测一组使用疫苗孕妇的 AEFI 来实现。主动监测可以弥补被动监测中潜在不一致的诊断标准、漏报、缺乏建立分母的数据以及数据质量不一的问题,当一种新疫苗被引入时,这种方法会发挥特别重要的作用^[38]。

(3) 优点和局限性:监测孕妇免疫接种对孕妇和婴儿的安全性对于制定孕妇免疫公共卫生策略以及建立公众对疫苗的信任至关重要。疫苗安全的主动监测有健全的卫生信息系统,能够准确估计背景率、记录孕妇接种疫苗的情况,并将母婴两组中观察到的结果与孕妇疫苗接种联系起来,因此它能够更可靠地确定 AEFI 的发生率,报告的信息更完整^[35]。然而,主动监测有可能会比被动监测报告更多的轻微不良反应,并且对财力、人力的耗费也较多。中低收入国家更常使用被动监测系统,但由于被动监测依赖于卫生保

健人员和疫苗接种者等的自愿报告,因此漏报和报告偏倚是不可避免的。但被动监测系统在检测罕见或严重的不良事件时可能极其敏感并更具有成本效益^[34]。

6. 讨论:随着全世界范围内孕妇免疫策略临床研究的不断进展,越来越多的证据表明,孕妇免疫接种是防治疫苗可预防疾病的一种安全和有效的公共卫生策略^[39]。本文系统梳理了前期报道的孕妇免疫接种评价研究设计,发现评价孕妇免疫策略疫苗的保护效果,常采用 RCT、前瞻性队列研究及病例对照研究,而回顾性队列研究和安全性监测数据研究更常被用来评估孕妇免疫接种安全性。RCT 和前瞻性队列研究虽然能够得到较高质量的研究证据,但是具有较高的实施难度。病例对照研究虽资源消耗较少且实施便捷,但易受多种偏倚影响。回顾性队列与安全性监测数据研究的核心在于获取到足够规模的孕妇及其婴儿人群中孕妇疫苗接种的安全性证据。在实践中,研究者可根据研究目的和实际情况,在权衡利弊后选择最适宜的方法。

需要指出的是,鉴于研究对象的独特敏感性,研究人员与机构必须高度重视伦理设计的严谨性与执行的细致性,全方位保障孕妇及其胎儿的健康、安全及隐私权益。研究设计需严格遵守各国和地区有关将孕妇纳入临床研究的政策、法规以及指导原则,保证研究既符合伦理标准又兼顾地域特性^[40-43]。在研究启动前,须通过伦理审查并获得正式批准。在招募过程中,应遵循详尽的信息披露和知情同意流程,保障孕妇完全知情并自主决策^[44]。同时尊重文化差异,必要时将家庭成员的意见和同意纳入考量,但这必须建立在孕妇本人拥有最终决定权的基础之上^[45]。在研究实施过程中,需为孕妇和(或)婴儿提供标准护理,并安排专人负责定期审查研究进展,确保所有数据收集和分析过程符合最高的伦理和科学标准^[46-47]。隐私保护原则应贯穿研究全过程,确保孕妇及其婴儿的个人信息和医疗记录得到妥善保护。

在孕妇免疫的临床试验中,除应满足上述伦理原则之外,考虑到试验疫苗可能尚未获准用于孕妇,因此在试验前需完成充分的非临床研究,特别是生殖和发育毒性研究,同时在健康非孕成年人的 I、II 期临床试验中获得了关于剂量、安全性和免疫原性评估的指导^[41,48]。此外,应仔细权衡干预措施对母婴的潜在风险和预期益处,并使孕妇充分知晓。在面对政策法规或文化习俗限制孕妇参与临床试验的情况下,若没有证据表明所采取的干预措施对早期妊娠构成潜在风险,那么允许育龄期女性孕前接受干预且不使用避孕措施,从而观察围生期的干预效果或许在伦理上更为人们接受,且有助于提升试验的参与度和公平性^[49]。

值得注意的是,孕妇免疫策略的安全性,即其对妊娠结局和婴儿健康的影响是至关重要的。2023 年 8 月,美国食品和药物管理局正式批准辉瑞 RSV preF 疫苗用于孕妇人群以预防婴儿 RSV 感染^[50]。然而,另外一种孕妇免疫 RSV 候选疫苗,葛兰素史克 RSV preF3-Mat 的 III 期临床试验却因早产风险问题提前终止^[51]。同时,即使某些疫苗在一般人群

中已经广泛使用,其在妊娠期间接种也未必总是安全的。例如,HPV 重组病毒样颗粒疫苗、水痘减毒活疫苗和麻疹-腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗等因潜在风险而被多国限制在妊娠期使用^[6]。另外,尽管孕妇一直被建议接种流感、百日咳和 COVID-19 疫苗,但接种率并不理想。如 2022–2023 年流感季,美国孕妇的流感、Tdap 和 COVID-19 疫苗接种的覆盖率仅为 47.2%、55.4% 和 27.3%^[52]。而在我国,孕妇免疫策略研究极其缺乏,这主要归因于伦理考量、传统观念以及对疫苗偶合反应的担忧,导致一些孕妇和医疗人员认为应避免在妊娠期间接种疫苗。

迄今为止,在孕妇免疫研究方面取得的成就促进了这一领域的发展,但在世界范围内推进孕妇免疫策略的实施仍存在一些阻碍,有必要将孕妇接种疫苗的范式转变为“优化证据、降低风险、沟通认识”,从而降低孕妇、新生儿和婴儿的发病率和死亡率,实现在全生命周期中促进健康的目标。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Faucette AN, Pawlitz MD, Pei B, et al. Immunization of pregnant women: Future of early infant protection[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(11):2549-2555. DOI: 10.1080/21645515.2015.1070984.
- [2] Kurasawa K. Maternal vaccination-current status, challenges, and opportunities[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(2):493-509. DOI:10.1111/jog.15503.
- [3] Kachikis A, Englund JA. Maternal immunization: Optimizing protection for the mother and infant[J]. *J Infect*, 2016, 72 Suppl: S83-90. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.027.
- [4] Langel SN, Blasi M, Permar SR. Maternal immune protection against infectious diseases[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(5):660-674. DOI:10.1016/j.chom.2022.04.007.
- [5] Albrecht M, Arck PC. Vertically transferred immunity in neonates: Mothers, mechanisms and mediators[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:555. DOI:10.3389/fimmu.2020.00555.
- [6] Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4): 459-474. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.041.
- [7] Burkhardt AE. Zur intrauterinen vaccination[J]. *Arch Klin Med*, 1879, 24:506.
- [8] Lichty JA, Slavin B, Bradford WL. An attempt to increase resistance to pertussis in newborn infants by immunizing their mothers during pregnancy[J]. *J Clin Invest*, 1938, 17(5):613-621. DOI:10.1172/JCI100987.
- [9] Burney LE. Influenza immunization: Statement[J]. *Public Health Rep* (1896), 1960, 75(10): 944. DOI: 10.2307/4590965.
- [10] Schofield FD, Tucker VM, Westbrook GR. Neonatal tetanus in New Guinea. Effect of active immunization in pregnancy [J]. *Br Med J*, 1961, 2(5255):785-789. DOI:10.1136/bmj.2.5255.785.
- [11] Dhir SK, Dewan P, Gupta P. Maternal and neonatal tetanus elimination: Where are we now? [J]. *Res Rep Trop Med*, 2021, 12:247-261. DOI:10.2147/RRM.S201989.
- [12] Sebghati M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 76: 53-65. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007.
- [13] Abu-Raya B, Maertens K, Edwards KM, et al. Global perspectives on immunization during pregnancy and priorities for future research and development: An international consensus statement[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1282. DOI:10.3389/fimmu.2020.01282.
- [14] 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, 44(10): 1507-1530. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230908-00139.
- [15] National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group (TWG), Influenza Vaccination TWG. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2023-2024) [J]. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44(10): 1507-1530. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230908-00139.
- [15] 白易, 刘志科, 詹思延. 孕产妇流感及疫苗的流行病学研究进展[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(3):313-322. DOI:10.19960/j.issn.1005-0698.202303009.
- [16] Bai Y, Liu ZK, Zhan SY. Progress in epidemiological research of influenza and vaccine in pregnant women[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2023, 32(3):313-322. DOI:10.19960/j.issn.1005-0698.202303009.
- [16] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(2):127-133. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2008.02.012.
- [17] Chen YL, Li YP, Du L, et al. Evolution of levels of evidence and strength of recommendations in medical research[J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2008, 8(2):127-133. DOI:10.3969/j.issn.1672-2531.2008.02.012.
- [17] 陶刚, 郑小卫, 张铁雯, 等. 随机对照试验设计及实践心得 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(24):3280-3283. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.014.
- [18] Tao G, Zheng XW, Zhang YW, et al. Experience in the design and implementation of randomized controlled trials[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39(24): 3280-3283. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.014.
- [18] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1451-1464. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480.
- [19] Piekos SN, Hwang YM, Roper RT, et al. Effect of COVID-19 vaccination and booster on maternal-fetal outcomes: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(9):e594-e606. DOI:10.1016/S2589-7500(23)00093-6.
- [20] Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 378: e071416. DOI:10.1136/bmj-2022-071416.
- [21] Jorgensen SC, Drover SSM, Fell DB, et al. Newborn and early infant outcomes following maternal COVID-19 vaccination during pregnancy[J]. *JAMA Pediatr*, 2023, 177(12): 1314-1323. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2023.4499.
- [22] Norman M, Magnus MC, Söderling J, et al. Neonatal outcomes after COVID-19 vaccination in pregnancy[J]. *JAMA*, 2024, 331(5): 396-407. DOI: 10.1001/jama.2023.26945.
- [23] Jaswa EG, Cedars MI, Lindquist KJ, et al. In utero exposure to maternal COVID-19 vaccination and offspring neurodevelopment at 12 and 18 months[J]. *JAMA Pediatr*, 2024, 178(3): 258-265. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2023.5743.
- [24] 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]. *EclinicalMedicine*, 2020, 26: 100522. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100522.
- [25] Zerbo O, Ray GT, Fireman B, et al. Maternal SARS-CoV-2 vaccination and infant protection against SARS-CoV-2 during the first six months of life[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):894. DOI:10.1038/s41467-023-36547-4.
- [26] Lipschuetz M, Guedalia J, Cohen SM, et al. Maternal third dose of BNT162b2 mRNA vaccine and risk of infant

- COVID-19 hospitalization[J]. *Nat Med*, 2023, 29(5): 1155-1163. DOI:10.1038/s41591-023-02270-2.
- [27] Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, et al. Association of COVID-19 vaccination during pregnancy with incidence of SARS-CoV-2 infection in infants[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(8): 825-831. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.2442.
- [28] Juscamayta-López E, Valdivia F, Soto MP, et al. Case-control study to estimate the association between Tdap vaccination during pregnancy and reduced risk of pertussis in newborn infants in Peru, 2019-2021[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(7): ofad325. DOI: 10.1093/ofid/ofad325.
- [29] Fernandes EG, Sato APS, Vaz-De-Lima LRA, et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil:A case-control study [J]. *Vaccine*, 2019, 37(36): 5481-5484. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.03.049.
- [30] Romanin V, Acosta AM, del Valle Juarez M, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants <2 months of age[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(3):380-387. DOI:10.1093/cid/ciz217.
- [31] Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Maternal vaccination and risk of hospitalization for Covid-19 among Infants[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 109-119. DOI: 10.1056/NEJMoa2204399.
- [32] Chua H, Feng S, Lewnard JA, et al. The use of test-negative controls to monitor vaccine effectiveness: A systematic review of methodology[J]. *Epidemiology*, 2020, 31(1): 43-64. DOI:10.1097/EDE.0000000000001116.
- [33] Verani JR, Baqui AH, Broome CV, et al. Case-control vaccine effectiveness studies: Preparation, design, and enrollment of cases and controls[J]. *Vaccine*, 2017, 35(25):3295-3302. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.04.037.
- [34] Isaacs D, Lawrence G, Boyd I, et al. Reporting of adverse events following immunization in Australia[J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(4): 163-166. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00580.x.
- [35] Izulla P, Wagai JN, Akelo V, et al. Vaccine safety surveillance in Kenya using GAIA standards: A feasibility assessment of existing national and subnational research and program systems[J]. *Vaccine*, 2023, 41(39): 5722-5729. DOI:10.1016/j.vaccine.2023.07.063.
- [36] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60(41):1424-1426.
- [37] Moro PL, Cragan J, Tepper N, et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011-2015[J]. *Vaccine*, 2016, 34(20):2349-2353. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.03.049.
- [38] Berrueta M, Ciapponi A, Bardach A, et al. Maternal and neonatal data collection systems in low- and middle-income countries for maternal vaccines active safety surveillance systems: A scoping review[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 217. DOI: 10.1186/s12884-021-03686-9.
- [39] de Bruin O, Phijffer E, Ahmadizar F, et al. Are maternal vaccines effective and safe for mothers and infants? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Glob Health*, 2023, 8(10): e012376. DOI:10.1136/bmjgh-2023-012376.
- [40] Munoz FM, Sheffield JS, Beigi RH, et al. Research on vaccines during pregnancy: protocol design and assessment of safety[J]. *Vaccine*, 2013, 31(40): 4274-4279. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.07.042.
- [41] Center for Drug Evaluation and Research. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials[EB/OL]. Food and Drug Administration (FDA), 2018. (2018-04) [2024-08-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnant-women-scientific-and-ethical-considerations-inclusion-clinical-trials>.
- [42] Center for Drug Evaluation and Research. Postapproval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry[EB/OL]. Food and Drug Administration (FDA), 2019. (2019-05) [2024-08-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-pregnancy-safety-studies-guidance-industry>.
- [43] European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or Population-Specific Considerations III : Pregnant and breastfeeding women[EB/OL]. (2019-12-04) [2024-08-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-or-population-specific-considerations-iii-pregnant-and-breastfeeding-women_en.pdf.
- [44] Verweij M, Lambach P, Ortiz JR, et al. Maternal immunisation:ethical issues[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(12):e310-314. DOI:10.1016/S1473-3099(16)30349-8.
- [45] Hunt A, Banner N, Littler K. The global forum on bioethics in research meeting, "ethics of research in pregnancy": emerging consensus themes and outputs[J]. *Reprod Health*, 2017, 14 Suppl 3:158. DOI:10.1186/s12978-017-0431-1.
- [46] Cutland CL, Cunnington M, Olugbosi M, et al. Lessons learnt from enrolment and follow up of pregnant women and their infants in clinical trials in South Africa, a low-middle income country[J]. *Vaccine*, 2015, 33(47): 6406-6412. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.08.040.
- [47] Kochhar S, Bonhoeffer J, Jones CE, et al. Immunization in pregnancy clinical research in low- and middle-income countries-Study design, regulatory and safety considerations[J]. *Vaccine*, 2017, 35(48):6575-6581. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.103.
- [48] Sewell CA, Sheehan SM, Gill MS, et al. Scientific, ethical, and legal considerations for the inclusion of pregnant people in clinical trials[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(6):805-811. DOI:10.1016/j.ajog.2022.07.037.
- [49] Kons KM, Wood ML, Peck LC, et al. Exclusion of reproductive-aged women in COVID-19 vaccination and clinical trials[J]. *Womens Health Issues*, 2022, 32(6): 557-563. DOI:10.1016/j.whi.2022.06.004.
- [50] Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: Recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2023[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(41):1115-1122. DOI:10.15585/mmwr.mm7241e1.
- [51] Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, et al. RSV Prefusion F protein-based maternal vaccine - Preterm birth and other outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(11): 1009-1021. DOI:10.1056/NEJMoa2305478.
- [52] Razzaghi H, Kahn KE, Calhoun K, et al. Influenza, Tdap, and COVID-19 vaccination coverage and hesitancy among pregnant women - United States, April 2023[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(39):1065-1071. DOI:10.15585/mmwr.mm7239a4.