

孕产妇流感及疫苗的流行病学研究进展

白 易¹, 刘志科¹, 詹思延^{1,2}

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (北京 100191)

2. 北京大学第三医院临床流行病学中心 (北京 100191)

【摘要】流行性感 冒 (以下简称“流感”) 每年呈季节性流行, 孕妇作为流感的高危人群, 感染后更易发展为严重疾病及并发症, 也可对胎儿和新生儿产生不良影响。我国研究提示, 孕妇对流感普遍易感, 与一般健康育龄女性相比, 孕妇出现严重疾病的风险增加至 3.3 倍 [95%CI (2.7, 4.0)]。妊娠女性感染流感可导致不良妊娠及分娩结局的发生, 主要表现在住院患者中, 特别是患有重症流感的妊娠女性。国外多项研究证实, 孕前或孕期免疫接种流感疫苗可以起到明显的预防效果, 妊娠期接种流感疫苗可降低其自身和新生儿流感发病率和死亡率。流感疫苗接种对妊娠结局也具有一定的保护作用, 可降低母体发生流感感染相关胎盘早剥、早产、低出生体重和小于胎龄儿等风险。国际上大量的临床试验、观察性研究、疫苗上市后不良反应报告系统数据和相关临床指南均证实孕妇接种流感疫苗的安全性, 但该人群流感疫苗的接种率一直很低, 主要影响因素包括对流感及疫苗认知态度、既往疫苗接种行为、付费意愿以及卫生保健专业人员的推荐等。我国尚缺乏孕妇流感疫苗接种安全性评价的数据, 部分流感疫苗产品说明书仍将孕产妇列为禁忌证。本文对孕产妇流感的流行特征及疫苗的流行病学研究进行综述, 为相关防控政策制定及研究等提供科学依据。

【关键词】孕产妇; 流感; 疫苗; 安全性; 有效性

Progress in epidemiological research of influenza and vaccine in pregnant women

Yi BAI¹, Zhi-Ke LIU¹, Si-Yan ZHAN^{1,2}

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

2. Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Si-Yan ZHAN, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】Influenza, also known as the flu, spreads in a seasonal pattern annually. Pregnant women are at high risk of influenza infection and are more likely to develop into severe illness and complications after infection. Influenza infection can also lead to adverse effects on the fetus and newborn. Studies in China suggest that pregnant women are generally susceptible to influenza. The risk of developing serious disease in pregnant women increased to 3.3 times (95%CI 2.7 to 4.0) compared with normal healthy women of childbearing age. Influenza infection in pregnant women is related to adverse pregnancy and delivery outcomes, mainly in hospitalized

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303009

基金项目: 比尔及梅琳达·盖茨基金 (INV-035024)

通信作者: 詹思延, 教授, 博士研究生导师, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

patients, particularly pregnant women with severe influenza. Numbers of foreign studies have confirmed that influenza vaccination during or before pregnancy can provide protective effect against flu, and vaccination during pregnancy can reduce the morbidity of influenza infection and mortality in pregnant women and their infants. Influenza vaccination also provides protection on maternal-fetal outcomes, reduces the risk associated with influenza infection such as placental abruption, preterm birth, low birth weight, small for gestational age infants and so on. Although a large number of international clinical trials, observational studies, data from post-marketing adverse events reporting system and related clinical guidelines have confirmed the safety of influenza vaccination in pregnant women, the coverage rate of influenza vaccine in this population remains low and the determinants mainly include cognitive attitudes towards influenza and the influenza vaccine, vaccination history, willingness to pay for the influenza vaccine and recommendations from healthcare professionals. The data of the safety evaluation of influenza vaccination for pregnant women is insufficient in China. Some influenza vaccine package instructions still list pregnancy as contraindications. This study reviews the epidemiological characteristics of influenza in pregnant women and epidemiological studies on influenza vaccines to provide scientific evidence for the formulation of relevant prevention and control policies and related research.

【Keywords】 Pregnant women; Influenza; Vaccine; Safety; Effectiveness

流行性感 冒 (influenza) 简称流感, 是一种由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。由于流感病毒抗原易发生变异, 每年都可引起季节性流行, 甚至每隔 10~15 年就能引起一次全球大流行^[1]。据估计, 全球每年流感重症病例在 300~500 万例, 相关死亡病例为 29~65 万例^[2]。全人群普遍易感, 普通人群在感染流感病毒后, 通常表现为急性上呼吸道感染症状, 但对于高危人群, 则可能出现严重症状甚至威胁生命^[3]。作为流感的高危人群, 孕产妇患流感后, 合并严重疾病和发生死亡的风险均较高。因此, 掌握该特殊群体流感的流行特征, 对制定科学、有效的流感相关防治措施尤为重要。2012 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 在流感疫苗立场文件中建议, 全妊娠周期内, 孕妇均应接种流感疫苗^[4], 用于控制严重传染病所致孕妇及婴幼儿的发病、死亡, 该建议也日益被世界所重视^[5]。此外, 我国在《中国季节性流感疫苗应用技术指南 (2014—2015)》中已将孕妇列为流感疫苗接种的重点人群。但由于“缺乏孕妇流感疫苗安全性评价证据, 部分已上市流感疫苗仍将孕妇列为禁忌证”等, 我国孕妇流感疫苗有效性、安全性、接种意愿等相关问题仍未受到足够重视。本文将对孕产妇流感及疫苗的流行病学研究进行综述, 为相关防控政策制定及研究提供科学依据。

1 孕产妇流感的流行特征

目前, 全球关于孕妇流感的高质量研究较为缺乏, 无论是国外研究还是国内相关研究, 报告妊娠期间发病率的数据相对较少。2017 年 WHO 相关工作组评估了现有的系统综述和相关研究, 3 篇使用血清学方法研究流感发病率的文章显示每万名孕妇中有 483~1 097 人确诊感染季节性流感; 基于症状的流感发病率为每万名孕妇中有 0.1~486 人; 住院率为每万名孕妇中有 0.04~7.7 人; 重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 入院率为每万名孕妇中有 0.01~6.8 人; 死亡率为每万名孕妇中有 0.003~0.69 人^[6]。

从国际研究来看, 学者就孕妇对流感普遍易感达成共识。但处于不同妊娠期, 孕妇流感发病率存在一定差异。一项纳入 1961—2015 年 100 项相关研究的系统综述提示, 孕妇感染流感的风险升高, 特别是在妊娠晚期^[7]。英国利用 2016—2018 年产科监测数据进行的一项全国性队列研究同样发现, 妊娠晚期患季节性流感的比例最高, 占 79%^[8]。此外, 高龄孕妇流感发病率相对较高, 法国基于 2014—2015 年网络监控系统的研究显示, 孕妇季节性流感发病率为 16%, 年龄在 40~49 岁的孕产妇相比于 20~39 岁的发病率更高^[9]。就我国而言, 中华医学会围产医学分会 2019 年发布

的《孕产妇流感防治专家共识》指出,孕产妇对流感普遍易感,与未孕的健康育龄女性相比,孕妇出现严重疾病的风险增加至 3.3 倍 [95%CI (2.7, 4.0)],妊娠中期和妊娠晚期出现严重疾病的风险更高,与国外研究结论一致^[10]。一项针对北京市 2009—2010 年孕妇甲型 H1N1 流感流行病学特征的研究发现,孕妇相较于育龄期女性感染流感后病死率更高,危重症病例占 30.9% (25/81),其中危重症病例和死亡病例的职业主要为待业人员和外来务工人员^[11]。

在时间分布特征上,孕产妇与全人群基本一致,即流感流行也呈现一定的季节性和周期性。国际上,一项在印度、秘鲁和泰国等中等收入国家进行的前瞻性队列研究显示,按照每个国家育龄妇女人口数加权后,2017 年流感发病率为每万孕月 88.7 [95%CI (68.6, 114.8)],2018 年为每万孕月 69.6 [95%CI (53.8, 90.2)]。由于发病率随季节和地点而变化,印度和泰国 2018 年相较于 2017 年孕产妇流感发病率有所下降,但秘鲁 2018 年相较于 2017 年孕产妇流感发病率则有所上升,尚无明显的时间趋势^[12]。国内一项针对苏州市妊娠期流感发病率的研究提示,中国苏州孕妇的流感发病率呈逐年增长趋势,从 2016 年的 0.7/100 孕月,增加到 2018 年的 2.1/100 孕月^[13]。

不同国家和地区间,孕产妇流感发病率可存在较大差异。国内外关于孕产妇流感的研究大多数与 2009 年 H1N1 流感大流行有关,我国相关研究仅限于部分地区且数量较少,地区分布特征因缺乏全国性高质量研究,尚未发现明显的空间差异。中华人民共和国国家卫生健康委员会(原卫生部)通报,2009—2010 年针对孕妇甲型 H1N1 开展的研究显示,截止 2010 年 2 月 28 日,全国累计报告甲型 H1N1 流感确诊病例 12.7 万例,死亡 793 例。其中,孕妇重症病例和死亡病例所占比例分别为 10.5% 和 19.2%。另一项 2009—2010 年针对长春市 60 个社区及 7 080 例孕妇的研究发现,孕期甲型 H1N1 流感发病率为 16.85%^[14]。一项基于 2015—2018 年中国孕妇呼吸道疾病监测 (the China Respiratory Illness Surveillance among Pregnant Women, CRISP) 数据的研究发现,苏州实验室确认的流感发病率为每 100 孕月 0.31 [95%CI (0.25, 0.40)]^[15]。

2 孕产妇流感的健康危害

孕产妇受雌激素及某些特殊生理变化影响,更易感染流感病毒。作为高危人群,孕产妇患流感后合并严重疾病和发生死亡的风险较高,同时还可对胎儿和新生儿产生不良影响。

2.1 对孕产妇的危害

流感对孕产妇健康危害较为严重,既往季节性流感以及流感大流行的研究证实,孕产妇在感染流感病毒后,发生死亡、住院以及严重并发症的风险均高于非妊娠期育龄女性。

国际上,针对流感大流行期以及季节性流感开展的相关研究均提示孕产妇存在流感相关的超额死亡。2005 年发表的一项针对感染 2009A/H1N1 流感病毒的综述提出,孕产妇感染流感后重症病例(包括 ICU 住院以及孕产妇死亡)的报告率为 0~22%,较一般人群有所增加^[7]。1918 年大流行期间,针对 1 350 例孕产妇流感病例的研究发现其病死率高达 27%^[16]。1967 年流感大流行期间,美国明尼苏达州孕产妇流感相关死亡率近 20%,占育龄女性死亡总数的一半^[17]。美国一项关于孕产妇死于季节性流感的研究同样显示,1998—2005 年孕产妇流感相关平均死亡率为 3.1/100 万活产,并提示妊娠晚期流感相关死亡率最高^[18]。此外,与一般人群相比,孕产妇因流感病毒感染住院的风险更高,包括 ICU。一项包含 33 个队列和病例对照研究的系统综述显示,孕产妇因流感住院的风险是非妊娠期育龄女性的 6.8 倍^[19]。美国基于 2010—2018 年流感住院监测网络数据的研究,证实每年孕产妇在育龄女性中虽然仅占 9%,但 15~44 岁的女性因季节性流感住院的病例中,孕产妇高达 24%~34%^[20]。日本的一项研究也同样表明,孕产妇流感相关住院风险率为 2.54/万孕月,其住院风险是非妊娠期育龄女性的 4.3 倍^[21]。西班牙的一项队列研究结果显示,孕妇在孕晚期因流感住院风险显著增加^[22]。另有研究还表明,孕产妇因流感而住进重症监护室的风险为普通人群的 6.5 倍^[7]。

我国相关研究主要以流感大流行期间的数据为主,其结论与国外研究基本一致。针对 2009 年甲型 H1N1 流感大流行期间的一项研究表明,育龄女性流感相关住院重症病例中,孕妇占

51%^[10]。同时,有研究提示孕产妇感染流感后,更易出现严重并发症^[23]。我国2009年H1N1流感大流行期间的相关数据提示,与非妊娠期育龄女性相比,孕妇感染流感后出现严重并发症的风险升高至3.3倍^[24]。我国苏州地区的一项队列研究结果指出,感染流感的孕产妇中约4%的患者发生急性呼吸道感染事件,主要并发症以肺炎为主以及妊娠相关的并发症^[15]。

2.2 对妊娠结局的影响

妊娠女性感染流感可导致不良妊娠及分娩结局的发生,包括自发流产、死胎、早产、先天性异常及低出生体重等。其中,流感对妊娠结局的不良影响,主要表现在住院患者中,特别是患有重症流感的妊娠女性。

迄今,妊娠期流感感染与除死产外的其他不良妊娠结局关联研究尚无定论。国际上,2021年一项纳入17项队列研究的系统综述结果显示,流感感染增加了孕产妇发生死产的风险,但对于早产、胎儿死亡、小于胎龄儿、低出生体重的影响尚不确定^[25]。有关流感大流行的相关研究证据同样提示,孕产妇感染流感病毒会增加死产风险^[26]。但对于孕产妇感染流感病毒可能导致的其他不良妊娠及分娩结局,既往研究结论不一。一篇关于妊娠期甲型流感病毒感染与不良妊娠结局关联的系统综述提示,感染流感病毒的孕妇中,发生死产和新生儿低出生体重的风险有所增加^[27]。此外,2009年甲型H1N1大流行期间,多个研究均提示,妊娠期感染流感的孕妇发生早产的风险较一般孕妇有所增加,特别是患有严重疾病者^[28-30]。既往季节性流感以及流感大流行的研究还提示,母亲在妊娠期间感染过流感的新生儿患先天性异常的风险有所增加。2013年发表的一篇系统综述提示,妊娠早期感染流感会增加新生儿先天异常的发生风险,包括脑积水[OR=5.74, 95%CI(1.10, 30.00)]、神经管缺陷[OR=3.33, 95%CI(2.05, 5.41)]、唇裂[OR=3.12, 95%CI(2.20, 4.42)]以及先天性心脏缺陷[OR=1.56, 95%CI(1.13, 2.14)]等,未纳入Meta分析的生态学研究结果也报告了唇裂风险增加^[31]。还有研究表明,孕妇罹患流感可增加小于胎龄儿、低出生体重等的发生风险^[7,32]。就我国而言,目前尚缺乏相关领域研究证据,未来需进一步探索。

3 孕产妇接种流感疫苗的有效性与安全性

接种流感疫苗是预防流感及其并发症的最经济有效方法。鉴于妊娠期流感危害严重,目前国际上普遍推荐孕妇接种流感灭活疫苗。2005年,WHO发布了一份立场文件,建议所有孕妇都应在流感季节接种疫苗^[33],并于2012年进行了更新,将孕妇列为接种季节性流感疫苗的最优先高危人群。2007—2008年流感季,加拿大国家咨询委员会进一步建议,所有孕妇在其妊娠全程都应接种流感疫苗^[34]。2009年H1N1大流行期间,科学家针对流感免疫计划开展了深入研究,欧洲、美国、澳大利亚等国家的公共卫生机构在随后的十年内相继实施了孕妇季节性流感疫苗接种指导方针^[35]。英国自2010—2011年也在国家指导意见中指出,所有孕妇均应接受流感疫苗接种,并制定了该人群75%接种率的目标^[36]。就国内而言,《中国季节性流感疫苗应用技术指南(2014—2015)》首次将孕妇列为流感疫苗接种的重点人群,并在近期的《中国流感疫苗预防接种技术指南(2021—2022)》中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^[37]。尽管如此,对流感风险认识的不足以及对免疫有效性或安全性的担忧仍严重影响着流感疫苗在孕妇人群中的接种率^[38]。特别是因中国药典2015年版将“妊娠期妇女”列入流感病毒裂解疫苗接种禁忌证之一(中国药典2020年版中未再标注),致使目前仍有许多厂家将“妊娠期妇女”写入灭活流感疫苗说明书的禁忌之中(表1)。因此,有必要加强对妊娠期间流感疫苗接种的安全性和有效性的认识。

3.1 有效性

国外多项研究证实,妊娠期接种流感疫苗可降低其自身和新生儿流感发病率和死亡率。一项纳入11个国家共19项研究的系统综述显示,在流感季节接种疫苗的孕妇,预防实验室确诊流感(laboratory-confirmed influenza, LCI)以及流感样病例(influenza-like illness, ILI)的有效性均具有统计学意义。其中,随机对照试验显示,季节性流感疫苗可使孕妇LCI发病率降低53%;病例对照研究中也显示降低了63%;病原学检测证实,疫苗接种对孕妇流感预防的有效性为63.9%[95%CI(29.1%, 81.6%)],对6个月以下婴儿的有效性

表1 2021—2022年国内批签发的灭活流感疫苗对孕产妇使用的相关规定汇总
Table 1. Summary of relevant provisions on the use of inactivated influenza vaccines issued in China for pregnant women from 2021 to 2022

厂家	疫苗类型	妊娠期女性	哺乳期女性
三价灭活疫苗			
深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司	裂解	怀孕妇女使用流感疫苗的有限数据没有显示本疫苗对孕妇或胎儿会有不良影响，在怀孕的第4个月起，可以考虑接种本疫苗，对于处于流感并发症风险中的怀孕妇女，不管其怀孕处于什么阶段，推荐使用本疫苗	本产品可以在哺乳期使用
华兰生物疫苗有限公司	裂解	妊娠期妇女被列为禁忌	未提及
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解	妊娠期妇女被列为禁忌	未提及
北京科兴生物制品有限公司	裂解	妊娠期妇女被列为禁忌 怀孕期间是否接种，请遵循医生意见	哺乳不是本疫苗的禁忌证
中逸安科生物股份有限公司	亚单位	应向医生咨询	应向医生咨询
大连雅立峰生物制药有限公司	裂解	妊娠期妇女被列为禁忌	未提及
四价灭活疫苗			
华兰生物疫苗有限公司	裂解	目前尚未获得孕妇及哺乳期妇女使用本品的临床试验数据，若该人群需使用本品，建议与医生共同获益/风险评估后决定	
江苏金迪克生物技术股份有限公司	裂解		
长春生物制品研究所有限责任公司	裂解		
上海生物制品研究所有限责任公司	裂解		
武汉生物制品研究所有限责任公司	裂解		
北京科兴生物制品有限公司	裂解		

注：数据来源于中国食品药品检定研究院和各厂家产品说明书

为 56.8%[95%CI (25.0%, 75.1%)]^[39]。由于 6 月龄内的婴儿不适合接种流感疫苗，因此母亲免疫接种是其获得免疫力的唯一途径^[40]。2018 年的一项系统综述纳入了 4 项随机对照研究和 3 项观察性研究结果，指出孕妇接种流感疫苗可使小于 6 月龄的婴儿感染 LCI 的风险降低 48%[95%CI (33%, 59%)]^[41]。有研究证实，相比孕早期接种者，孕妇在孕晚期接种流感疫苗，更有利于将抗体传递给胎儿且孕妇自身和新生儿抗体滴度上升倍数更高^[42]。同时，既往研究证据提示免疫接种在高资源和低资源配置环境下都能有效预防孕妇及其婴儿的季节性流感^[43-46]。此外，流感疫苗接种对孕妇妊娠结局也具有一定的保护作用。Omer 等^[47]基于一项在美国乔治亚州开展的回顾性队列研究发现，在流感季出生的婴儿中，母亲在妊娠期间接种过三价流感灭活疫苗相较于同期生产未接受免疫接种的产妇，其早产率更低 [OR=0.60, 95%CI (0.38, 0.94)]。此外，妊娠期接种流感疫苗可保护孕妇，降低母体发生流感感染相关胎盘早剥、早产和小于胎龄儿等风险^[10,48]。

由于流感疫苗在我国孕产妇人群中的接种率仍

不理想，国内目前相关领域数据匮乏。一项在中国苏州开展的单中心研究提示小于 6 月龄婴幼儿其母亲接种流感疫苗，可有效减少婴幼儿流感相关住院率^[49]。但针对接种流感疫苗对孕妇自身以及妊娠结局影响的研究仍为空白，相关证据有待补充。

3.2 安全性

截至目前，国际上大量的临床试验、观察性研究、疫苗上市后不良反应报告系统数据和相关临床指南均证实孕妇接种流感疫苗的安全性。一篇纳入 2010—2019 年 4 月相关研究的系统综述发现，流感疫苗不会增加母婴不良结局的发生率，如流产、早产、死产、绒毛膜羊膜炎、先天畸形、新生儿死亡、低出生体重及孕产妇死亡等^[50]。2020 年日本的一项前瞻性队列研究进一步证实，与未接种疫苗相比，妊娠期接种流感疫苗与不良结局无明显关联 [OR=0.90, 95%CI (0.76, 1.07)]^[51]。此外，Nordin 等^[52]基于一项大样本回顾性队列研究提示，妊娠期间接种三价灭活流感疫苗与接种后 42 d 不良事件风险增加无关。一项在美国开展的前瞻性研究同样证实了妊娠中晚期

接种季节性三价灭活流感疫苗的安全性^[53]。尽管 Zerbo 等^[54]在先前的研究中提示妊娠前期接种流感疫苗可能导致后代患自闭症谱系障碍 (autistic spectrum disorder, ASD) 增加 [HR=1.20, 95%CI (1.04, 1.39)], 2020 年发表的一篇使用瑞典国家健康登记数据进行的大型队列随访研究结果提示, 母亲在怀孕期间接种 H1N1 流感疫苗与后代患 ASD 的风险之间没有关联^[55]。2020 年发表的一篇系统综述, 同样提示未发现妊娠期接种流感疫苗与 5 岁以下儿童不良健康结局直接存在关联^[56]。

我国目前尚缺乏孕妇流感疫苗接种安全性评价的数据, 母体在妊娠期接种流感疫苗后, 包括自身或其胎儿、新生儿出现严重不良反应事件, 均应客观及时地上报, 从而丰富我国乃至世界的相关证据。

4 孕产妇流感疫苗接种意愿

尽管孕妇感染流感病毒后, 较一般人群发生重症流感和产生严重并发症的风险更高, 同时还可能对胎儿和新生儿产生不良影响, 但长期以来该人群流感疫苗的接种率一直很低。例如, 法国 2015—2016 年的一项全国性调查数据显示, 孕妇流感疫苗接种率为 7.4% [95%CI (6.9%, 7.9%)]^[57]; 2017 年 9—11 月新加坡的一项横断面调查显示, 孕妇流感疫苗接种率为 9.8% [95%CI (7.3%, 12.7%)]^[58]; 2012—2018 年基于美国国民健康访问调查 (National Health Interview Survey, NHIS) 数据的横断面研究显示, 2018 年孕妇流感疫苗接种率为 38%, 相较于 2012 年增长率为 8%^[59]。我国由于缺乏孕产妇流感疫苗接种安全性评价的相关数据, 同时中国药典 2015 年版和北京科兴等企业生产的流感疫苗说明书中, 将妊娠期妇女列入流感疫苗禁忌人群, 因此, 针对我国孕产妇流感疫苗的安全性及关注度的研究, 都亟需加强。

近年来, 国内外针对影响妊娠期间流感疫苗接种的因素, 包括孕产妇教育程度、收入水平、种族、信仰、是否为初产妇、既往疫苗接种行为、卫生保健专业人员的建议等, 开展了相关研究。2020 年发表的一项关于孕产妇疫苗接种决策影响因素的系统综述提示, 对疫苗安全性和有效性的认知、对疾病易感性和严重程度的感知以及既往疫苗接种行为对孕产妇妊娠期免疫接种影响较大。该研究还显示, 对疫苗信息来源的信任也是影响孕

产妇免疫接种的一个重要因素, 卫生保健专业人员的建议往往会影响该人群疫苗接种率^[35]。有研究提示, 既往有疫苗接种行为、具备丰富流感疫苗相关知识的医务人员更倾向于推荐孕产妇接种流感疫苗^[60]。Dudley 等^[61]在美国乔治亚州和科罗拉多州开展的研究显示, 初产妇相较于经产妇来说, 由于缺乏对疫苗安全性的认知, 妊娠期免疫接种的可能性更低。因此, 对于初产妇妊娠期免疫接种的健康教育行为, 有助于提高疫苗接种信心和意愿。

我国目前流感疫苗在大部分地区仍属于非免疫规划疫苗。孕产妇除对流感疫苗有效性、安全性和必要性认知不足之外, 对于费用的顾虑也是影响孕产妇免疫接种的影响因素。2010 年在广州市进行的一项针对 251 名孕妇的调查结果, 有 62.55% 的孕妇表示, 愿意接种免费的甲流疫苗^[62]。

5 展望

流感疫苗免疫接种是预防流感的最有效手段, 并且具有良好的成本效益。近年来, 随着对流感疫苗安全性、有效性研究的不断增多, 流感疫苗在全球范围内已得到广泛认可。孕产妇作为流感的高危人群, 该群体的免疫接种尤为重要。我国对孕产妇流感疫苗的关注度仍较低, 尚缺乏孕产妇流感疫苗接种安全性评价的数据, 部分流感疫苗产品说明书仍将孕妇列为禁忌证。今后, 应客观监测孕产妇流感疫苗接种的有效性和安全性, 包括母亲在妊娠期接种流感疫苗后, 自身或其胎儿、新生儿出现严重不良反应事件, 实时更新相关领域数据并及时做出反馈, 可为我国自主研发流感疫苗提供基础数据, 丰富我国乃至世界的相关证据, 也有利于为我国制订孕产妇流感疫苗接种策略提供科学依据。在此基础上, 针对孕产妇开展健康教育、科普宣传工作, 提高其接种意愿, 并对相关领域医务工作者进行专业培训, 将有利于更好地开展流感疫苗免疫接种工作。

参考文献

- 1 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. [Li WJ, Wang DY. Research progress on the disease burden of influenza in China[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2019, 35(10): 928-933.] DOI: 10.3969/

- j.issn.1002-2694.2019.00.110.
- 2 World Health Organization. Influenza (Seasonal)[EB/OL]. (2018-11-13) [2021-11-08]. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
 - 3 Walter K. Influenza vaccine[J]. JAMA, 2020, 324(14): 1476-1476. DOI: 10.1001/jama.2020.16846.
 - 4 冯录召, 姜明月, 伊赫亚, 等. 世界卫生组织流感疫苗立场文件(2022年版)解读[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(30): 2315-2318. [Feng LZ, Jiang MY, Yi HY, et al. Introduction and implications of WHO position paper: vaccines against influenza, May 2022[J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(30): 2315-2318.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220518-01090.
 - 5 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: e1282. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01282
 - 6 Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: final report of a world health organization working group[J]. Vaccine, 2017, 35(43): 5738-5750. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.08.037.
 - 7 Meijer WJ, Van Noortwijk AGA, Bruinse HW, et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(8): 797-819. DOI: 10.1111/aogs.12680.
 - 8 Vousden N, Bunch K, Knight M. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: a national cohort study[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0244986. DOI: 10.1371/journal.pone.0244986.
 - 9 Loubet P, Guerrisi C, Turbelin C, et al. Influenza during pregnancy: Incidence, vaccination coverage and attitudes toward vaccination in the French web-based cohort G-GrippeNet[J]. Vaccine, 2016, 34(20): 2390-2396. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.034
 - 10 中华医学会围产医学分会, 《中华围产医学杂志》编辑委员会. 孕产妇流感防治专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(2): 73-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.02.001.
 - 11 田丽丽, 石伟先, 崔淑娟, 等. 2009-2010 年北京市孕妇甲型 H1N1 流感流行病学特征[J]. 首都公共卫生, 2011, 5(2): 56-59. [Tian LL, Shi WX, Cui SJ, et al. Epidemiological features of pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women during 2009 to 2010[J]. Capital Journal of Public Health, 2011, 5(2): 56-59.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7830.2011.02.003.
 - 12 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.
 - 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 杨晓智, 陶育晖, 徐鑫. 甲型 H1N1 流感流行期间长春市孕妇流感发病情况与甲流疫苗接种意愿调查[J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(6): 734-736. [Yang XZ, Tao YH, Xu X. Investigation on incidence of influenza and intention of influenza a vaccination in pregnant women during an epidemic of influenza H1N1 in Changchun, China[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2012, 25(6): 734-736.] DOI: CNKI:SUN:SWZP.0.2012-06-021.
 - 15 Chen LL, Zhou SZ, Zhang ZW, et al. Cohort profile: China respiratory illness surveillance among pregnant women (CRISP), 2015-2018[J]. BMJ Open, 2018, 8(4): e019709. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019709.
 - 16 Harris JW. Influenza occurring in pregnant women - a statistical study of thirteen hundred and fifty cases[J]. JAMA, 1919, 72(14): 978-980. DOI: 10.1001/jama.1919.02610140008002.
 - 17 Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1959, 78(6): 1172-1175. DOI: 10.1016/0002-9378(59)90570-8.
 - 18 Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(5): 919-923. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d99d85.
 - 19 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): e683. DOI: 10.1186/s12879-019-4318-3.
 - 20 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.
- 21 Ohfujii S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method[J]. *Vaccine*, 2017, 35(36): 4811–4816. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.006.
 - 22 Vilca LM, Verma A, Bonati M, et al. Impact of influenza on outpatient visits and hospitalizations among pregnant women in Catalonia, Spain[J]. *J Infect*, 2018, 77(6): 553–560. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.06.015.
 - 23 Maltezou HC, Rodolakis A. Vaccination of pregnant women against influenza: what is the optimal timing?[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(8): 2723–2727. DOI: 10.1080/21645515.2021.1889934.
 - 24 张萌, 唐军, 何洋, 等. 2009年H1N1全球大流行孕产妇和儿童感染患者流行病学特征的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(6): 661–671. [Zhang M, Tang J, He Y, et al. Epidemiological characteristics of pregnant females and children with H1N1-infected during the global pandemic in 2009: a systematic review[J]. *Chinese Journal of Evidence-based Medicine*, 2020, 20(6): 661–671. DOI: 10.7507/1672–2531.202002105.
 - 25 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.
 - 26 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(3 Suppl): S3–S8. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.06.068.
 - 27 He J, Liu ZW, Lu YP, et al. A systematic review and meta-analysis of influenza a virus infection during pregnancy associated with an increased risk for stillbirth and low birth weight[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(2): 232–243. DOI: 10.1159/000477221.
 - 28 Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 342: d3214. DOI: 10.1136/bmj.d3214.
 - 29 Yates L, Pierce M, Stephens S, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant[J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14(34): 109–182. DOI: 10.3310/hta14340-02.
 - 30 Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(1): 10–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.033.
 - 31 Lutein JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4): 809–823. DOI: 10.1093/humrep/det455.
 - 32 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, April 2009–August 2010[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60(35): 1193–1196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900872/>.
 - 33 WHO. Influenza vaccines[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005, 80(33): 279–287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16171031/>.
 - 34 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2007–2008 season. An Advisory Committee Statement (ACS)[J]. *Can Commun Dis Rep*, 2007, 33(Acs-7): 1–38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17663034/>.
 - 35 Kilich E, Dada S, Francis MR, et al. Factors that influence vaccination decision-making among pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0234827. DOI: 10.1371/journal.pone.0234827.
 - 36 Influenza: the green book, chapter 19[EB/OL]. (2022–09–16) [2022–11–26]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1107978/Influenza-green-book-chapter19-16September22.pdf.
 - 37 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(2021–2022)[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(10): 1722–1749. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338–20210913–00732.
 - 38 Yuen CYS, Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women – a systematic review[J]. *Vaccine*, 2014, 32(36): 4602–4613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.067.
 - 39 Molgaard-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 Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Protective effect of maternal influenza vaccination on influenza in their infants: a prospective cohort study[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(6): 878–886. DOI: 10.1093/infdis/jix629.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1555–1564. DOI: 10.1056/NEJMoa0708630.
- 44 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]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9): 1026–1035. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30054-8.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(5): e1000441. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000441.
- 48 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.
- 49 World Health Organization. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [EB/OL]. (2017–12–14) [2021–11–28]. <http://www.who.int/en/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>.
- 50 Saint-Gerons DM, Arnau IS, 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–B2. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.048.
- 51 Ohfuji 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]. *Int J Infect Dis*, 2020, 93: 68–76. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.033.
- 52 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.
- 53 Munoz FM, Jackson LA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in pregnant women[J]. *Vaccine*, 2018, 36(52): 8054–8061. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.10.088.
- 54 Zerbo O, Qian YG, Yoshida C, et al. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(1): e163609. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3609.
- 55 Ludvigsson JF, Winell H, Sandin S, et al. Maternal influenza A(H1N1) immunization during pregnancy and risk for autism spectrum disorder in offspring: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(8): 597–604. DOI: 10.7326/M20-0167.
- 56 Foo DYP, Sarna M, Pereira G, et al. Early childhood health outcomes following in utero exposure to influenza vaccines: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(2): e20200375. DOI: 10.1542/peds.2020-0375.
- 57 Descamps A, Launay O, Bonnet C, et al. Seasonal influenza vaccine uptake and vaccine refusal among pregnant

- women in France: results from a national survey[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(5): 1093–1100. DOI: 10.1080/21645515.2019.1688035.
- 58 Offeddu V, Tam CC, Yong TT, et al. Coverage and determinants of influenza vaccine among pregnant women: a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): e890. DOI: 10.1186/s12889-019-7172-8.
- 59 Cambou MC, Copeland TP, Nielsen-Saines K, et al. Insurance status predicts self-reported influenza vaccine coverage among pregnant women in the United States: a cross-sectional analysis of the National Health Interview Study Data from 2012 to 2018[J]. *Vaccine*, 2021, 39(15): 2068–2073. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.03.026.
- 60 Silverman NS, Greif A. Influenza vaccination during pregnancy. Patients' and physicians' attitudes[J]. *J Reprod Med*, 2001, 46(11): 989–994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762156/>.
- 61 Dudley MZ, Limaye RJ, Omer SB, et al. Characterizing the vaccine knowledge, attitudes, beliefs, and intentions of pregnant women in Georgia and Colorado[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(5): 1109–1117. DOI: 10.1080/21645515.2020.1717130.
- 62 云雪霞, 许建雄. 广州市孕妇甲型 H1N1 流感疫苗接种意愿调查分析 [J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(9): 1136–1137, 1140. [Yun XX, Xu JX. Survey of attitude toward immunization of H1N1 influenza a vaccine of pregnant women in Guangzhou[J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2010, 10(9): 1136–1137, 1140.] DOI: CNKI:SUN:RDYZ.0.2010-09-036.

收稿日期: 2022 年 10 月 24 日 修回日期: 2023 年 01 月 20 日
本文编辑: 洗静怡 杨 燕