

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2021.0038

· 党为人民谋健康的 100 年专栏 专家共识 ·

围妊娠期女性新型冠状病毒肺炎疫苗接种的专家共识

中华预防医学会生殖健康分会, 北京 100021

摘要: 在最初的新型冠状肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫苗 3 期临床试验中, 妊娠及哺乳期女性并未被纳入, 导致目前有关 COVID-19 疫苗接种在妊娠和哺乳期女性中的有效性和安全性方面的数据极有限。自 2020 年底以来, 国内外相关政府部门、学术协会等对 COVID-19 疫苗的接种已经发布了一些共识或指导意见, 其中包括对妊娠期、哺乳期或计划妊娠 (自然或借助辅助生殖技术) 的女性, 但由于发布时间有先后等原因, 对于上述特殊时期女性接种 COVID-19 疫苗的意见并不一致。本专家共识在参考国内外最新研究进展、相关机构推荐和我国相关政策规范, 经过各位专家讨论后形成, 其目的是对我国计划妊娠、妊娠期及哺乳期女性接种 COVID-19 疫苗提供指导性意见。

关键词: 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19); 新型冠状病毒 (SARS-COV-2); 疫苗; 妊娠期; 哺乳期; 围妊娠期; 疫苗接种; 免疫预防

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2021) 05-0330-04

Expert consensus on COVID-19 vaccination for peri-pregnancy women

Reproductive Health Branch of Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: WANG Hong-bo, E-mail: whbdf@yahoo.com;

LING Bin, E-mail: lingbin.ling@vip.sina.com

Abstract: Pregnant women were excluded from the initial phase 3 clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines resulting in limited data on their efficacy and safety during pregnancy and post-partum. Since the end of 2020, domestic and foreign government departments and academic associations have issued some consensus or guidelines on COVID-19 vaccination including women who are pregnant, lactating or planning a pregnancy (either natural or with assisted reproductive technologies). However, due to the timing of the release and other reasons, opinion on COVID-19 vaccination for women in this particular period has been inconsistent. This expert consensus was formed after discussion by experts in reference to the latest research progress, recommendations of relevant institutions and relevant policies and norms in China. The purpose of this consensus is to provide guidance for COVID-19 vaccination for planning pregnancy, pregnant and lactating women.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19); Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2); Vaccine; Pregnancy; Lactation; Peri-pregnancy; Vaccination; Immunoprophylaxis

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19, 新冠肺炎) 目前仍在全球肆虐。由于

作者简介: 李艳辉和梁静为并列第一作者。李艳辉, 博士研究生, 副教授, 副主任医师, 主要研究方向: 生殖医学与辅助生殖技术, 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科, 湖北 武汉 430022; E-mail: liyanhui251@163.com; 梁静, 博士, 主任医师, 主要研究方向: 生殖内分泌、妇科肿瘤, 中日友好医院妇产科, 北京 100029

通信作者: 汪宏波, 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科, 湖北 武汉 430022, E-mail: whbdf@yahoo.com; 凌斌, 中日友好医院妇产科, 北京 100029, E-mail: lingbin.ling@vip.sina.com

缺乏有效的治疗手段, 推广 COVID-19 疫苗接种是控制新冠肺炎疫情的重要策略。由于在最初 COVID-19 疫苗的 3 期临床试验中, 妊娠及哺乳期女性并未被纳入, 导致目前有关 COVID-19 疫苗在妊娠和哺乳期女性中的有效性和安全性方面的数据极有限^[1]。自 2020 年底以来, 国内外相关政府部门、学术协会等对 COVID-19 疫苗已经发布了一些共识或指导意见, 其中包括对妊娠期、哺乳期或计划妊娠 (自然或借助辅助生殖技术) 的女性, 但由于发布时间有先后等原因, 对于上述特殊时期女性

接种 COVID-19 疫苗的意见并不一致^[2]。本专家共识在参考国内外最新研究进展、相关机构推荐和我国相关政策规范, 经过各位专家讨论后形成, 其目的是为我国计划妊娠、妊娠期及哺乳期女性接种 COVID-19 疫苗提供指导性意见。

一、妊娠期女性新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染的相关风险

孕前期女性及哺乳期女性感染 SARS-CoV-2 的疾病进展及并发症风险与普通人群并无差异。但需要关注妊娠期女性 SARS-CoV-2 感染的相关风险。现有的证据表明: 与非孕女性比较, 妊娠期女性感染 SARS-CoV-2 时进展为重型 COVID-19 的风险更高, 特别是当感染发生在妊娠晚期时^[3-5]。妊娠期女性患 COVID-19 时需入住重症加强护理病房 (intensive care unit, ICU) 概率约为 1%, 需要进行有创机械通气的风险约为 0.3%^[4-5], 大约均是同龄非孕女性的 3 倍。虽然妊娠期女性因 COVID-19 死亡的绝对风险仍然很低 (有症状者的绝对死亡风险约为 0.15%), 但相比同龄非妊娠女性其绝对死亡风险还是提高约 70%^[4-5]。女性年龄 >40 岁, 合并有肥胖、慢性高血压和既往糖尿病等, 均是 COVID-19 妊娠期女性预后不良的危险因素^[4-6]。另外临床研究结果表明: 妊娠期间感染 COVID-19 会使早产风险增加约 3 倍, 其中绝大部分早产为医源性因素^[4-5]。SARS-CoV-2^[7] 垂直传播发生在大约 2.5% 的孕妇中, 似乎主要限于妊娠晚期感染病例^[8]。由于上述原因, 孕妇应被视为 COVID-19 流行期间的高危人群。降低妊娠期间 SARS-CoV-2 的感染率和重症转化率对母儿都有明显的好处^[7-8]。

二、COVID-19 疫苗种类

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 属于单股正链 RNA 包膜病毒, 其暴露在表面的刺突蛋白 (spike protein, S 蛋白) 和 S 蛋白上的受体结合区域 (receptor binding domain, RBD) 是目前新冠疫苗设计的主要靶标^[9]。目前国内外研究的 COVID-19 疫苗主要包括以下几种:

(1) 灭活疫苗: 灭活疫苗制备原理是对扩增培养的病毒进行物理或化学方法灭活, 使其失去致病力而保留免疫原性^[9]。灭活疫苗具有生产工艺简单、制备和产业化技术平台成熟、稳定性好、使用安全、质量标准可控等优势; 但多数灭活疫苗需要

通过添加佐剂增加免疫原性, 且需要多次接种以维持免疫原性^[10]。

(2) mRNA 疫苗: 以 mRNA 为基础的疫苗含有选定的病毒抗原基因组, 接种后抗原基因组可在宿主细胞中翻译^[11]。mRNA 疫苗具有生产周期短、生产成本低和转运安全, 被认为是传统疫苗的极具潜力的替代品^[12]。

(3) DNA 疫苗: DNA 疫苗通过直接注射编码病毒抗原的质粒来产生广泛的免疫反应, 其可用于预防性和治疗性疫苗^[13]。DNA 疫苗在稳定性和转运效率上显著优于 mRNA 疫苗。然而, DNA 疫苗必须进入细胞核, 存在与宿主基因组整合和诱发基因突变的风险^[14]。

(4) 减毒活疫苗 (LAVs): 减毒活疫苗是对病原体进行处理, 使其发生变异, 通过传代培养方式获得毒性减弱甚至无毒性, 且保留免疫原性的病原体变异株, 将减毒活病毒变异株接种到人体, 不会引发疾病, 但可以诱导免疫反应。而减毒活疫苗需要在体内复制繁殖, 存在毒力返祖感染或传播的风险, 如疫苗相关的麻痹性脊髓灰质炎。免疫系统较弱的人, 如 HIV 感染者, 也无法接受 LAVs。

(5) 病毒样颗粒疫苗 (VLPs): 由病毒的一种或几种衣壳蛋白在异源系统内自我组装成的与天然病毒粒子结构相同或相似, 但不含病毒遗传物质的高度结构化的空心颗粒^[15]。VLPs 模仿原生病毒的构象, 但由于其不携带遗传物质而不具有传染性^[9]。VLPs 可以在 170 多个宿主体内产生, 包括细菌、昆虫、真菌、哺乳动物细胞, 甚至植物细胞。当进入宿主免疫系统时, VLPs 会诱导免疫反应, 而不会引发与原病毒类似的副作用。目前已有的一些基于 VLPs 的疫苗, 如 HBV 和 HPV 疫苗。

(6) 蛋白亚单位疫苗: 蛋白亚单位疫苗是将病毒目的抗原基因通过重组方式构建在表达载体上, 再转化到细菌、酵母、哺乳动物或昆虫的细胞中, 诱导表达出抗原蛋白, 纯化后制成的疫苗。已上市的蛋白亚单位疫苗包括流感疫苗、乙肝疫苗等。蛋白亚单位疫苗的安全性高 (甚至高于灭活疫苗)^[16]。2021 年 3 月 10 日重组蛋白亚单位疫苗获批在中国国内紧急使用, 是国内第四款获准紧急使用的新冠病毒疫苗, 也是国际上首个获批临床使用新冠重组亚单位蛋白疫苗。

(7) 载体疫苗: 载体疫苗是将保护性抗原嵌入其他特定的载体上 (如腺病毒、流感病毒、沙门菌等) 构建的疫苗。病毒载体疫苗根据能否产生生活的子代病毒分为复制型和复制缺陷型 (即非复制型)

病毒载体^[17]。载体疫苗载体来源丰富,易生产制备,可以同时刺激体液免疫和细胞免疫,用量少,免疫原性接近天然,且载体本身可以发挥佐剂效应。

截至本共识发布前,目前获批在我国附条件上市或紧急使用的新冠病毒肺炎疫苗共有 7 个,分别为国药集团中国生物所属北京生物制品研究所(BIBP)新冠病毒灭活疫苗、武汉生物制品研究所(WIBP)新冠病毒灭活疫苗、北京科兴中维生物技术有限公司的新冠病毒灭活疫苗克尔来福®、康希诺生物股份公司/军事医学研究院研发的腺病毒载体疫苗克威莎™、安徽智飞龙科马生物制药有限公司重组亚单位新冠病毒疫苗智克威得™和深圳康泰生物制品股份有限公司新型冠状病毒灭活疫苗(KCONVAC)、中国医学科学院医学生物学研究所(昆明所)新冠病毒灭活疫苗。

三、妊娠期哺乳期接种 COVID-19 疫苗的安全性及有效性

目前,我国批准可于妊娠期间接种的疫苗仅限于类毒素和灭活疫苗,如百日咳、破伤风、白喉、脊髓灰质炎、狂犬病和季节性流感疫苗等。迄今应用这些非活体病毒疫苗进行免疫接种,均未显示会增加妊娠期和哺乳期女性的相关风险^[18]。

对于 COVID-19 疫苗,现有的 COVID-19 疫苗不会与人体的 DNA 相互作用或导致基因突变^[18-19]。动物研究中,未发现 COVID-19 疫苗接种与任何女性生殖、胚胎-胎儿或新生儿发育相关的安全问题^[18]。国内批准紧急使用或附条件上市的 COVID-19 疫苗均在随机对照试验中进行了严格的评估,但纳入的研究对象中均排除了妊娠期和哺乳期女性。目前有关妊娠期女性接种 COVID-19 的安全性及有效性证据主要来自于无意中参与这些试验的孕妇的数据;而这些数据均显示在妊娠期接种 COVID-19 疫苗的安全性方面是令人放心的^[20]。美国 COVID-19 疫苗接种的自我报告信息显示,截至 2021 年 4 月 12 日共有 86 956 名孕妇接种了 COVID-19 疫苗,并未披露任何安全问题^[21]。但由于随访时间过短,疫苗的长期安全性仍需要密切观察。

在一项小型前瞻性研究中^[22],对接种 mRNA 疫苗的 84 名孕妇、31 名哺乳期妇女和 16 名非孕妇进行了比较,疫苗诱导的免疫应答相似,而且接种疫苗后的抗体滴度高于妊娠期感染后的抗体滴度。此外,在脐带血和母乳样本中发现了疫苗产生的抗体,显示在母体接种疫苗后胎儿和新生儿产生免疫的潜力。

最近已报道了几例接种 COVID-19 病毒载体疫苗(阿斯利康和强生)后发生脑血管血栓性事件的病例,这些病例多见于女性。尽管如此,脑血管血栓仍属一种罕见的事件,发病率约为百万分之 4.1^[23]。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和英国药品和保健产品监管局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)已经指出,接种疫苗的好处明显大于风险。目前没有证据表明孕妇接种 COVID-19 病毒载体疫苗后发生血栓事件的病例报道,但由于妊娠期、产褥期女性处于血液高凝状态,仍需特别关注妊娠期女性接种 COVID-19 疫苗(特别是病毒载体疫苗)相关血栓栓塞风险。接种女性应被告知这一潜在风险,如果怀疑有血栓事件,医务人员应提高警惕,及时进行筛查。

四、孕前、妊娠及哺乳期女性接种新冠疫苗的专家共识

(一) 医务工作者应就妊娠期间感染 COVID-19 的风险,以及依据现有的有关疫苗接种益处和潜在风险数据向女性提供咨询和建议;在向妊娠期及哺乳期女性提供疫苗接种咨询时内容应包括:(1)告知目前临床获得数据主要来自动物研究和在疫苗临床试验期间意外妊娠孕妇的报告结果;(2)妊娠期间接种其他非活体疫苗的安全性证据,以及妊娠期女性罹患 COVID-19 时的相关风险;(3)接种新冠疫苗的不良反及其对母儿的潜在风险;(4)目前仍无妊娠期何时接种疫苗的数据,故推荐有暴露风险且有接种意愿的妊娠期女性及时接种。

(二) 本专家共识仍认为由于缺乏妊娠期间接种 COVID-19 疫苗的长期安全性证据,将其推荐给所有孕妇仍缺乏依据。然而在充分了解疫苗的益处和风险后,应保证所有妊娠期、哺乳期女性对疫苗接种的可及性,特别是对于合并上述不良危险因素的女性,以及处于疫情高风险地区妊娠期和哺乳期女性,其益处可能超过可预测的风险,因此,在没有禁忌证的情况下,应建议这些女性接种疫苗。

(三) 目前对于妊娠期和哺乳期女性应优先使用何种非活体 COVID-19 疫苗的证据不足;依据疫苗的可及性,灭活疫苗、蛋白亚单位疫苗均可应用,而对于 mRNA 疫苗、载体疫苗的应用,依据我国现行的疫苗接种规范暂不推荐。

(四) 对于有备孕计划的女性,不必仅因接种新冠病毒疫苗而延迟怀孕计划^[24];如果在接种后怀孕或在未知怀孕的情况下接种了疫苗,基于对上

述疫苗安全性的理解, 不推荐仅因接种新冠病毒疫苗而终止妊娠, 建议做好孕期检查和随访。

(五) 由于目前缺乏 COVID-19 疫苗对人体生殖系统、配子、胚胎及母婴远期影响的证据, 对于拟进行辅助生殖技术治疗的夫妇, 建议接种疫苗 1 个月待免疫反应稳定后再进入助孕周期。疫苗接种时出现严重不良反应的育龄夫妇, 需暂停启动^[1,25]。

美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)、美国妇产科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 和母胎医学学会 (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) 等均发布了指导, 支持向孕妇提供 COVID-19 疫苗。由于 COVID-19 疫苗正在全球范围内大规模接种过程中, 关于其安全性和有效性的证据正在不断地被总结; 同时新的 COVID-19 疫苗也在不断地被批准临床应用, 妇产科医生需要不断地关注相关的研究进展, 我们的专家共识也将根据最新的研究成果进行更新。

执笔专家: 李艳辉 (华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科)、梁静 (中日友好医院妇产科)、况燕 (广西医科大学第一附属医院妇科)、杜欣 (湖北省妇幼保健院妇科)、徐亚辉 (河南省人民医院妇产科)、吴小华 (河北省医科大学第四医院)、卫兵 (安徽医科大学第二附属医院妇产科)、陈晓军 (复旦大学附属妇产科医院妇科)、李小毛 (中山大学附属第三医院妇产科)、申硕 (武汉生物制品研究所)、陈红 (武汉大学中南医院妇产科)、凌斌 (中日友好医院妇产科)、汪宏波 (华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科)

参考文献

- [1] Brillo E, Tosto V, Gerli S, *et al.* COVID-19 vaccination in pregnancy and postpartum [J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2021 (6): 1-20.
- [2] Wang EW, Parchem JG, Atmar RL, *et al.* SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy: a complex decision [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8 (5): ofab180.
- [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.
- [4] Zambrano LD, Ellington S, Strid 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.
- [5] Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, *et al.* Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19—COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69 (38): 1347-1354.
- [6] Panagiotakopoulos L, Myers TR, Gee J, *et al.* SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: reasons for admission and pregnancy characteristics—Eight U. S. Health Care Centers, March 1–May 30, 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69 (38): 1355-1359.
- [7] Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, *et al.* Vertical transmission of SARS-CoV-2: what is the optimal definition [J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37 (8): 769-772.
- [8] Goh XL, Low YF, Ng CH, *et al.* Incidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: a meta-analysis [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, 106 (1): 112-113.
- [9] Sumirtanurdin R, Barliana MI. Coronavirus disease 2019 vaccine development: an overview [J]. *Viral Immunol*, 2021, 34 (3): 134-144.
- [10] Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report [J]. *Virus Res*, 2020, 288: 198114.
- [11] Zhang C, Maruggi G, Shan H, *et al.* Advances in mRNA vaccines for infectious diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 594.
- [12] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, *et al.* mRNA vaccines—a new era in vaccinology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17 (4): 261-279.
- [13] Yang ZY, Kong WP, Huang Y, *et al.* A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice [J]. *Nature*, 2004, 428 (6982): 561-564.
- [14] Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies [J]. *Vaccines (Basel)*, 2019, 7 (2): 37.
- [15] Kushnir N, Streatfield SJ, Yusibov V. Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: diversity of targets and production systems and advances in clinical development [J]. *Vaccine*, 2012, 31 (1): 58-83.
- [16] 王璐, 范俊平, 徐燕, 等. 新型冠状病毒疫苗的研发现状与挑战 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (5): 492-496. Wang L, Fan JP, Xu Y, *et al.* Development and challenge of coronavirus disease 2019 vaccine [J]. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi*, 2021, 44 (5): 492-496.
- [17] Robert-Guroff M. Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18 (6): 546-556.
- [18] Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137 (3): 408-414.
- [19] Martins I, Louwen F, Ayres-de-Campos D, *et al.* EBCOG position statement on COVID-19 vaccination for pregnant and breastfeeding women [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 262: 256-258.
- [20] CDC COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding [EB/OL]. [2021-08-01]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
- [21] CDC. V-safe COVID-19 vaccine pregnancy registry [EB/OL]. [2021-08-01]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
- [22] 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): e1-e17.
- [23] Torjesen I. Covid-19: risk of cerebral blood clots from disease is 10 times that from vaccination, study finds [J]. *BMJ*, 2021, 373: n1005.
- [24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种技术指南 (第一版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2021, 11 (3): 161-162. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines of vaccination for COVID-19 vaccines in China (First editon) [J]. *Zhongguo Bingdubing Zazhi*, 2021, 11 (3): 161-162.
- [25] 北京市人类辅助生殖技术质量控制和改进中心专家组. 关于准备妊娠和辅助生殖技术助孕人群新型冠状病毒疫苗接种的专家建议 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (4): 296-299. Expert Group of Beijing Human Assisted Reproductive Technology Quality Control and Improvement Center. COVID-19 vaccination strategy for planning pregnancy and assisted reproductive technology treatment: expert recommendations [J]. *Zhonghua Shengzhi Yu Biyun Zazhi*, 2021, 41 (4): 296-299.