

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.001

专家讲座

疑似预防接种异常反应及其与 预防接种的因果关系评估

姚开虎 杨永弘

(首都医科大学附属北京儿童医院 / 北京市儿科研究所微生物免疫室, 北京 100045)

[摘要] 2013年12月,媒体报道湖南、广东、四川等地出现接种乙肝疫苗接种后死亡事件,引起社会的普遍关注。当前,疫苗种类和使用的范围、目的更加广泛,临床医生,尤其儿科医生将会面临越来越多的与疫苗有关的临床问题,需要重视学习疫苗学知识。本文介绍了“疑似预防接种异常反应”和“预防接种异常反应”的定义和分类,以及疑似预防接种异常反应与预防接种因果关系评估的意义和结论等有关知识。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 1-4]

[关键词] 预防接种; 不良反应; 乙肝疫苗; 儿童

Adverse events following immunization and causality assessment of an adverse event following immunization

YAO Kai-Hu, YANG Yong-Hong. Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Yao K-H, Email: jiuhu2655@sina.com)

Abstract: Several fatal events occurred in Hunan, Guangdong and Sichuan Province in December, 2013. The events were reported by the news media, which followed growing public concern. Currently, more and more vaccines were developed and the immunization was adopted for more objectives. The clinicians, especially pediatricians will face a growing number of clinical problems related to the vaccine. The clinicians should pay attention to learn more knowledge about vaccines. This article describes the definition and classification of "adverse events following immunization" and "serious vaccine product-related reactions", and the significance and conclusion of causality assessment following immunization.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 1-4]

Key words: Immunization; Adverse event; Hepatitis B vaccine; Child

2013年12月,湖南、广东、四川等地出现接种乙肝疫苗后死亡病例,经过媒体报道,引起社会的普遍关注。12月24日,国家食品药品监督管理总局、卫生计生委联合召开发布会,就乙肝疫苗疑似致死事件进行通报。通报会上报告从2000年1月至2013年12月,接种乙肝疫苗后死亡的疑似异常反应病例已上报188例,其中,最终确定为疫苗异常反应的有18例,近年每年有4~5例^[1]。2014年1月3日,食品药品监督管理总局、国家卫生计生委再次联合通报调查结果,2013年12月13日至19日报告的5例怀疑与接种康泰乙肝疫苗

有关病例,4例死亡病例初步判断与接种疫苗无关;1例重症病例已康复出院,不排除疫苗引起的异常反应。各地报告的13例疑似致死病例,经诊断,9例已明确诊断与接种疫苗无关;其他4例初步判断也与接种疫苗无关;调查也没有发现涉事乙肝疫苗存在质量问题^[2]。这一事件也引起了世界卫生组织(WHO)的注意^[3]。

疫苗是为了预防、控制传染病的发生、流行,用于人体预防接种、使机体产生对某种疾病的特异免疫力的生物制品。疫苗与抗生素是医学科学的重大进展,对控制感染性疾病起着决定性作用。

[收稿日期] 2014-01-06; [接受日期] 2014-01-11

[基金项目] 北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设专项经费(2011-3-052);北京市卫生系统“十百千”卫生人才项目。

[通信作者] 姚开虎,男,博士,副研究员。

因为没有经过免疫或感染，儿童是常见感染性疾病的主要易感人群，因此，绝大部分疫苗在儿童阶段接种。是否需要接种疫苗，什么时候接种，怎样接种，接种后异常情况是否与疫苗有关，接种异常反应等等，患儿家属往往会垂询儿科医师。当前，更有治疗性疫苗出现。毫无疑问，临床医生将会面临越来越多的与疫苗有关的临床问题。

长期以来，国内疾病预防和治疗分别由不同部门承担，医院通常没有疫苗产品，临床医生也无法处方疫苗，因此，临床儿科医生实际上对疫苗特性、疫苗使用、预防接种异常反应等认识非常有限，有些认识甚至来源于媒体报道，但新闻媒体的报道中，有些专业名词使用不规范，传达信息片面、不准确。另一方面，预防接种后出现的一些异常表现，尤其是严重的医学状况，需要临床医生处理和救治。因此，儿科医生应加强对疫苗及其相关知识的学习。

1 预防接种异常反应的有关定义和分类

国务院和卫生部门已经颁布了几个与疫苗有关的法规：2005 年国务院颁布了《疫苗流通和预防接种管理条例》，同年卫生部颁发了《预防接种工作规范》，2008 年卫生部又颁布了《预防接种异常反应鉴定办法》，2010 年卫生部与国家食品药品监督管理局组织制定了《全国疑似预防接种异常反应监测方案》。上述文件有“疑似预防接种异常反应”和“预防接种异常反应”两个容易在意义上混淆的名词。

疑似预防接种异常反应在《预防接种工作规范》中定义为“在预防接种过程中或接种后发生的可能造成受种者机体组织器官、功能损害，且怀疑与预防接种有关的反应”；《全国疑似预防接种异常反应监测方案》则定义为“在预防接种后发生的怀疑与预防接种有关的反应或事件”。这两个定义与 WHO 定义的预防接种不良事件（adverse event following immunization, AEFI）相似。AEFI 的定义也有时间变化，最新的定义为：随预防接种发生的、意料外的、棘手的所有医学状况，不一定与疫苗使用存在因果关系，可以是不利和非预期的表现、实验室检测异常、症状或疾病（Any untoward medical occurrence which follows

immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease.）^[4]。在我国，疑似预防接种异常反应包括不良反应（一般反应和异常反应）、疫苗质量事故、接种事故、偶合症和心因性反应，还包括部分原因不明反应，上述各个名称均具有严格的定义^[5]。

《疫苗流通和预防接种管理条例》和《预防接种异常反应鉴定办法》中明确预防接种异常反应是指合格的疫苗在实施规范接种过程中或实施规范接种后造成受种者机体组织器官、功能损害，相关各方均无过错的药品不良反应。虽然属于药品不良反应，但因为疫苗和药品在使用制剂性质、使用对象等诸多方面有所不同，导致出现不良反应时的影响等也明显不同，见表 1。

表 1 疫苗和药品及其所致不良反应的差异

项目	疫苗	药品
性质	生物制剂	多为化学药品*
使用目的	免疫预防为主	治疗为主
使用对象	健康人群	患病个体
对象年龄	学龄前儿童为多	各个年龄组
替代选择	少有	多有
使用方式	计划免疫内义务接种，具有一定强制性，计划外疫苗为自愿接种*。	自愿，同时具有被动性*
使用规划	有*	一般无
管理	政府卫生机构为主管理 不许做广告* 药店不能销售*	医院和药房管理 部分药品允许做广告* 药店可销售*
冷链	必须	不一定
不良反应的公众耐受性	低	较高
不良反应的社会影响	大	较小
不良反应监测	必要	大部分要
不良反应的因果判定	较难	一般容易

注：表格主要内容引自文献^[5]。*表示笔者修改过相应内容。

预防接种异常反应具有以下特点：由疫苗固有性质引起；发生率极低，但反应较重，需要临床处置；虽然极少发生，但可能留下永久性损害；接种的疫苗为合格产品；接种实施过程正确^[5]。预防接种后出现的下列情况，不能认为是异常反应：

(1) 因疫苗本身特性引起的一般反应；(2) 因疫苗质量不合格给受种者造成的损害；(3) 因接种单位违反预防接种工作规范、免疫程序、疫苗使用指导原则、接种方案给受种者造成的损害；(4) 受种者在接种时正处于某种疾病的潜伏期或者前驱期，接种后偶合发病；(5) 受种者有疫苗说明书规定的接种禁忌，在接种前受种者或者其监护人未如实提供受种者的健康状况和接种禁忌等情况，接种后受种者原有疾病急性复发或者病情加重；(6) 因心理因素发生的个体或者群体的心因性反应。从该定义也可以看出预防接种异常反应的是经过调查分析后的结论性的诊断名称，它已经不包括一般反应、疫苗生产事故、运输或保存事故等等。这些特点也决定了我国对异常反应的补偿采用的是一种无过错补偿机制。

需要指出的是，预防接种异常反应与预防接种存在因果关系，但存在因果关系并不能确定不良事件属于预防接种异常反应，这是媒体报道中经常隐含的错误逻辑信息。

2 预防接种与疑似预防接种异常反应的因果关系评估

因果关系的判断不仅对确定疑似疫苗接种异常反应的类型有意义，而且是卫生部门应对不良事件采取不同公共卫生措施的重要依据^[6]。评估疑似预防接种异常反应与预防接种之间的因果关系有两个层面，一个是对预防接种在一般人群中导致特定异常反应的因果评估；一个是对个案进行因果关系评估^[4]。前者需要设计良好的流行病学研究，证明预防接种疫苗后发生异常反应的风险较未接种人群明显增高，并且/或者具有实验室调查等发病机制的研究提示，或在感染病例中检测到疫苗成分。接种部位的局部反应，无其他暴露因素下发生的速发型过敏反应，以及接种同种疫苗后反复出现的不良反应，是支持因果关系的证据^[7]。

虽然不同群体调查出现一致结果是因果关系的重要证据，但有时单个病例也可能提供充分的因果关系证据。例如，一名人类免疫缺陷病毒感染者接种麻疹疫苗后发生进行性加重的肺组织病变，从肺组织中检测出麻疹疫苗病毒，支持接种疫苗导致该病^[5]。

处理已明确特定异常反应与某疫苗预防接种的因果关系后发生的个案，也需要谨慎调查，以证明后续发生的个案与预防接种存在因果关系。评估的证据包括接种疫苗的资料、确定诊断、对其他可能原因的评估、异常反应是否在已知的与风险增高有关的时间窗内和医学文献相关资料。WHO对AEFI与预防接种因果关系的评估有详细的推荐方案^[4,7]。

WHO对AEFI与预防接种的因果关系个案评估的结论分为两种情况^[4]：有足够信息支持因果关系的案例和没有足够信息支持因果关系的案例。有足够信息支持因果关系的案例包括：

(1) 与预防接种有因果关系：① 疫苗产品相关的反应（包括预防接种一般反应和异常反应，笔者注）；② 疫苗质量缺陷相关反应（相当于我国相关规定中的疫苗质量事故，但含义更广，笔者注）；③ 接种差错；④ 心因性反应。(2) 不确定：时间上符合，但还没有充分的确定性证据支持是疫苗导致的事件，可能是疫苗有关的新事件，需要考虑进一步调查研究；调查结果中存在支持和不支持与预防接种因果关系的矛盾因素，比如可能是预防接种有关的反应，同时也可能是偶合症，还没有证据明确支持是哪一种情况。(3) 与预防接种无因果关系（偶合症）：是因为基础状况、新发状况或暴露于非疫苗因素导致的结果。没有足够信息支持因果关系的案例需要进一步的因果关系调查研究，这些“不能分类”的案例应该放在特定数据库，并定期分析，以确认增加信息后是否可进行分类。

临床预防接种安全性评价（Clinical Immunization Safety Assessment, CISA）在判断AEFI与预防接种因果关系时，采用了符合因果关系、不符合因果关系和不确定来描述病例个案的因果关系^[7]。

当前，绝大多数临床医生没有机会参与疑似疫苗接种异常反应报告和鉴定工作，实际工作中也很少使用到疫苗。但又存在临床医生给患儿及家属提供错误信息的情况，比如一些诊断为哮喘、免疫缺陷、肾病综合征、再生障碍性贫血、白血病、人类免疫缺陷病毒感染等慢性疾病，以及具有先天异常（如心脏病等）的患儿家属，被错误地告知“不要再考虑接种疫苗”；临床医生更没有主动为适宜的患儿规划、推荐疫苗预防接种的习惯；

当疫苗接种人员需要临床医生判断患儿疾病状态是否适宜进行疫苗接种时常常得不到可靠的帮助。上述原因致使我国相当一部分儿童没有接种疫苗或停止疫苗接种,根本没有开始或没有完成计划免疫。虽然存在体制方面的原因,但临床医生对此不重视,指导不科学也是重要原因之一。2007年以后,我国计划免疫已扩大为14苗防15病,民众还可以获得更多计划外的疫苗。临床医生,尤其儿科医生需要对此加以重视,不仅要学习各种疫苗的知识,还要了解预防接种基础知识,以及相关法律法规,才能及时准确地回答患者及其家属的疑问,科学地指导儿童疫苗接种,且有助于避免或减少不必要的纠纷和社会恐慌。

[参 考 文 献]

- [1] 新浪网. 两部委回应婴儿接种疫苗后死亡6大质疑 [EB/OL]. [2013-12-26]. <http://news.sina.com.cn/c/2013-12-25/021929072312.shtml>.
- [2] 新浪网. 官方: 未发现深圳康泰乙肝疫苗存在质量问题 [EB/OL]. [2014-1-6]. <http://finance.sina.com.cn/stock/y/20140103/124017836087.shtml>.
- [3] 世界卫生组织. 世卫组织关注和支持对疑似预防接种异常反应的调查 [EB/OL]. [2014-1-6]. <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/releases/2013/20131227/zh/>.
- [4] World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the WHO revised classification [EB/OL]. [2013-12-26]. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/.
- [5] 预防接种的反应和分类 [M] // 谢广中, 刁连东, 王树巧, 等. 预防接种的反应和处理. 第三版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 22-40.
- [6] Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, et al. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use[J]. Vaccine, 2013, 31(44): 5041-5046.
- [7] Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations[J]. Vaccine, 2012, 30(39): 5791-5798.

(本文编辑: 邓芳明)