

金华市 2017—2018 年肠道病毒 71 型灭活疫苗疑似预防接种异常反应分析

吴晓虹, 陈梦安

浙江省金华市疾病预防控制中心, 浙江 金华 321002

摘要: **目的** 分析 2017—2018 年金华市肠道病毒 71 型 (enterovirus type 71, EV71) 灭活疫苗疑似预防接种异常反应 (adverse events following immunization, AEFI) 监测结果, 评价该疫苗的安全性。 **方法** 通过中国和浙江省免疫规划信息管理系统分别收集 2017—2018 年金华市报告的 EV71 疫苗 AEFI 个案和 EV71 疫苗接种剂次数, 对数据进行描述性分析。 **结果** 2017—2018 年金华市共接种 EV71 疫苗 250 811 剂次, 报告 AEFI 307 例, 报告发生率为 122.40/10 万剂。307 例 AEFI 病例中, 一般反应 286 例, 异常反应 12 例, 偶合症 9 例。报告发生率前三位是义乌市、武义县和东阳市, 分别为 194.86/10 万剂、147.50/10 万剂和 117.10/10 万剂。不同年度 ($\chi^2 = 27.29, P < 0.05$)、不同企业 ($\chi^2 = 44.75, P < 0.05$) 和不同剂次报告发生率 ($\chi^2 = 9.46, P < 0.05$) 差异均有统计学意义。绝大部分 AEFI 发生在接种后 0~1 d 内。异常反应以过敏性皮疹为主, 所有 AEFI 病例均已治愈。 **结论** EV71 疫苗具有较好的安全性, 要进一步加强健康教育, 提高疫苗接种率, 保护儿童身体健康。

关键词: 肠道病毒 71 型灭活疫苗; 预防接种; 异常反应

中图分类号: R186 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)02-0202-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.02.020

手足口病是由多种肠道病毒引起的全球性常见传染病, 以肠道病毒 71 型 (EV71) 和柯萨奇病毒 A16 型 (CA16) 最为常见, 可通过胃肠道、呼吸道和密切接触传播, 多发于 5 岁及以下儿童, 常出现暴发或流行。其中, EV71 病毒是引发手足口病重症和死亡病例最主要的病原^[1]。中国三个企业研发的 EV71 疫苗先后于 2015 年底和 2016 年获国家食品药品监督管理总局批准上市^[2-3], 2016 年 9 月在金华市开始使用。为进一步评价该疫苗上市后常规接种的安全性, 本文对 2017—2018 年金华市接种 EV71 疫苗后疑似预防接种异常反应 (adverse events following immunization, AEFI) 的发生特征进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源 EV71 疫苗 AEFI 监测数据来源于中国免疫规划信息管理系统中 AEFI 信息管理系统; EV71 疫苗接种剂次数来源于浙江省免疫规划信息管理系统。

1.2 方法 按照《全国 AEFI 监测方案》, 医疗机构、预防接种单位等责任报告单位和报告人发现 AEFI 后, 及时向县级疾病预防控制中心 (CDC) 报告, 县级

CDC 将 AEFI 个案报告和个案调查数据通过 AEFI 信息管理系统进行网络报告。经免疫规划专业人员或相关专家组进行调查诊断, AEFI 按发生原因分类为不良反应 (包括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。

1.3 统计分析 采用 Excel 2007 整理数据, 分别对 EV71 疫苗 AEFI 的报告发生率、EV71 疫苗 AEFI 分类的构成比及其流行病学特征进行描述性分析, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEFI 报告情况 2017—2018 年金华市共接种 EV71 疫苗 250 811 剂次, 报告 AEFI 307 例, 报告发生率为 122.40/10 万剂; 2017 年和 2018 年的报告发生率分别为 165.63/10 万剂 (173/104 450) 和 91.55/10 万剂 (134/146 361), 两年报告发生率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 27.29, P < 0.05$), 未报告严重 AEFI 和群体性 AEFI。

2.2 AEFI 分类 307 例 AEFI 中, 一般反应 286 例 (93.16%, 113.63/10 万剂), 异常反应 12 例 (3.91%, 4.78/10 万剂), 偶合症 9 例 (2.93%, 3.59/10 万剂), 无疫苗质量事故、接种事故和心因性反应报告。

2017—2018 年金华市有三家企业生产的 EV71 疫苗使用, 其中接种 A 企业 EV71 疫苗 26 315 剂次, 报告 AEFI 68 例, 报告发生率为 258.41/10 万剂; 接种 B 企

基金项目: 金华市科学技术研究计划项目 (2018-4-086); 浙江省医药卫生科技计划 (2019KY751)

作者简介: 吴晓虹 (1976-), 女, 本科学历, 主任医师, 研究方向: 免疫规划。

业 EV71 疫苗 95 122 剂次,报告 AEFI 97 例,报告发生率为 101.97/10 万剂;接种 C 企业 EV71 疫苗 12 9374 剂次,报告 AEFI 142 例,报告发生率为 109.76/10 万

剂。三家企业的 AEFI 报告发生率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 44.75, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 金华市 2017—2018 年不同企业 EV71 疫苗 AEFI 分类报告发生率(1/10 万剂)

AEFI 分类	A 企业		B 企业		C 企业		合计	
	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率
一般反应	67	254.61	90	94.62	129	99.71	286	114.03
异常反应	0	0	7	7.36	5	3.86	12	4.78
偶合症	1	3.80	0	0	8	6.18	9	3.59
合计	68	258.41	97	101.97	142	109.76	307	122.40

2.3 地区分布 2017—2018 年金华市下辖 9 个县(市、区)均有 AEFI 报告,报告发生率前三位是义乌市、武义县和东阳市,分别为 194.86/10 万剂、147.50/10 万剂和 117.10/10 万剂。见表 2。

管性水肿 2 例。9 例偶合症中,荨麻疹 1 例,手足口病 5 例,肠胃炎 3 例。所有 AEFI 病例均痊愈。见表 3。

表 2 金华市 2017—2018 年 EV71 疫苗 AEFI 地区分布情况

地区	接种剂次	报告例数	发生率(/10 万剂)
婺城区	30 280	17	56.14
金东区	7 218	1	13.85
兰溪市	15 520	13	83.76
义乌市	101 611	198	194.86
东阳市	28 182	33	117.10
永康市	26 641	9	33.78
武义县	18 983	28	147.50
浦江县	16 712	5	29.92
磐安县	5 664	3	52.97
合计	250 811	307	122.40

2.4 接种剂次分布 307 例 AEFI 中, EV71 疫苗第一剂次接种后发生 191 例(62.21%, 142.47/10 万剂),第二剂次接种后发生 116 例(37.79%, 99.36/10 万剂),不同剂次的 AEFI 报告发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 9.46, P < 0.05$)。A 企业、B 企业和 C 企业 EV71 疫苗第一剂次接种后 AEFI 报告发生率分别为 307.41/10 万剂、119.30/10 万剂和 125.25/10 万剂,第二剂次接种后 AEFI 报告发生率分别为 199.97/10 万剂、82.54/10 万剂和 91.80/10 万剂。

2.5 临床损害分布 286 例一般反应以发热、红、肿为主。12 例异常反应中,热性惊厥 1 例,过敏反应 11 例,其中过敏性皮疹 8 例、血小板减少性紫癜 1 例、血

表 3 金华市 2017—2018 年不同企业 EV71 疫苗 AEFI 报告发生率(1/10 万剂)临床损害分布

临床损害	A 企业		B 企业		C 企业		合计	
	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率
热性惊厥	0	0	1	1.05	0	0	1	0.40
荨麻疹	0	0	2	2.10	3	2.32	5	1.99
血小板减少性紫癜	0	0	1	1.05	0	0	1	0.40
血管性水肿	0	0	2	2.10	0	0	2	0.80
过敏性皮疹	0	0	1	1.05	3	2.32	4	1.59
手足口	1	3.80	0	0	4	3.09	5	1.99
肠胃炎	0	0	0	0	3	2.32	3	1.20
一般反应(发热/红/肿/硬结等)	67	254.61	90	94.62	129	99.71	286	114.03
合计	68	258.41	97	101.97	142	109.76	307	122.40

2.6 发生时间 79.72% 的一般反应发生在接种后 0~1 d, 12 例异常反应均发生在接种后 0~1 d, 8 例偶合症发生在接种后 0~1 d, 1 例偶合症(手足口病)发

生在接种后 13 d。

3 讨论

EV71 疫苗是全球首支预防由 EV71 感染引起的手足口病的新疫苗,疫苗上市前国内临床试验表明,三家企业生产的 EV71 疫苗均具有良好的安全性^[4-6],但疫苗大规模使用后的安全性公开报道却较少,本研究是对金华市 EV71 疫苗安全性监测数据的综合评价。

本次结果显示:2017—2018 年金华市 EV71 疫苗接种后 AEFI 报告发生率为 122.40/10 万剂,高于安阳市、广西^[7-8]等地的报道,但低于江苏省和杭州市^[9-10]的报道,且远低于上市前国内临床试验数据。从地区分布来看,各县(市、区)的报告发生率差别很大,最高的报告发生率高达 194.86/10 万剂(义乌市),最低的只有 13.85/10 万剂(金东区)。说明不同地区间的监测敏感性存在差异,部分地区的监测敏感性有待进一步提高,应加强针对 AEFI 监测薄弱的培训和指导。

本次结果显示:307 例 AEFI 中,93.16% 的为发热、红、肿等一般反应;且症状多在接种后 1 d 内出现;所有病例预后良好,随访时均已经痊愈。这与白云桦等^[11]和孙肖瑜等^[12]研究结果一致,也与 EV71 疫苗的一些临床研究安全性监测数据一致。接种第一剂次 EV71 疫苗后 AEFI 的报告发生率高于第二剂次,这与王雷等^[13]和张文静等^[14]研究结果一致,可能由于接种第一剂次后出现不良反应,监护人由于各种原因拒绝接种第二剂次,致使更容易出现不良反应的个体被排除。三家企业的 EV71 疫苗接种后 AEFI 报告发生率存在差异,具体原因有待进一步分析。

专家认为 EV71 疫苗接种率需要达到 96%,才能消除手足口病持续循环^[15]。2017—2018 年金华市 EV71 疫苗全程估算接种率为 15% 左右。影响 EV71 疫苗接种率的主要是家长对手足口病的认知、对 EV71 疫苗安全性和接种效果的担心等因素^[16-18],笔者认为疫苗接种是目前预防手足口病最为经济、有效的方式,而 EV71 疫苗的预防接种具有较好的安全性和有效性,值得推广与普及。因此要进一步提高家长对手足口病的认识,加强对 EV71 型疫苗安全性和保护效果的宣传力度,从而提高疫苗的接种率,保护儿童的身体健康。

参考文献

[1] Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, et al. Genetic evolution of enterovirus 71: epidemiological and pathological implications[J]. Rev Med Virol, 2007, 17(6): 371-379.

[2] 中国生物工程杂志编辑部. 我国自主研发的肠道病毒 EV71 灭活疫苗获批上市[J]. 中国生物工程杂志, 2015, 35(12): 116.

[3] 中国疾病预防控制中心. 肠道病毒 71 型灭活疫苗使用技术指南[S]. 2016-3-12.

[4] Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjunct enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 2024.

[5] Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. New England J Med, 2014, 370(9): 818-828.

[6] Li RC, Liu LD, Mo ZJ, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. New England J Med, 2014, 370(9): 829-837.

[7] 丁武号, 余要勇, 张萍, 等. 2015—2017 年安阳市疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学, 2019, 16(5): 921-924, 933.

[8] 杜进发, 钟革, 陆伟才, 等. 2016—2017 年广西肠道病毒 71 型灭活疫苗疑似预防接种异常反应监测结果分析[J]. 应用预防医学, 2018, 24(5): 384-386.

[9] 王一军, 潘海燕, 臧霞, 等. 肠道病毒 71 型灭活疫苗(Vero 细胞)安全性分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2019, 30(1): 10-13.

[10] 陆云峰. 2017 年两种市场主流 EV71 疫苗的安全性观察研究[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(5): 693-695.

[11] 白云桦, 李淑萍, 李丽, 等. 北京市朝阳区婴幼儿接种 EV71 疫苗的安全性调查[J]. 中国热带医学, 2017, 17(12): 1234-1236, 1246.

[12] 孙肖瑜, 魏晶娇, 李万仓, 等. 温州市 EV71 灭活疫苗的疑似预防接种异常反应分析[J]. 预防医学, 2018, 30(6): 629-630.

[13] 王雷, 王四全, 胡樱, 等. 湖北省 2016—2017 年肠道病毒 71 型灭活疫苗上市后安全性[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(4): 471-474.

[14] 张文静, 时念民, 张彦利, 等. 国产 EV71 灭活疫苗上市后大人接种安全性分析[J]. 中国公共卫生, 2018, 10(8): 1-3.

[15] Takahashi S, Liao Q, Van Boeckel TP, et al. Hand, foot and mouth disease in China: modeling epidemic dynamics of enterovirus serotypes and implications for vaccination[J]. PLoS Med, 2016, 13(2): e1001958.

[16] 高丽, 陈爱女, 赖耀荣, 等. 2016 年浙江省象山县 5 岁及以下幼儿家长手足口病认知和 EV71 疫苗接种意愿调查[J]. 实用预防医学, 2018, 25(4): 474-477.

[17] 高志英, 乔学农. 2017 年北京市西城区什刹海社区卫生服务中心接种门诊肠道病毒 EV71 型疫苗接种率及其影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 600-603.

[18] 黄灵, 张月华, 林晓, 等. 海口地区儿童家长手足口病认知情况与 EV71 疫苗接种意愿及影响因素调查[J]. 实用预防医学, 2018, 25(8): 995-998.

收稿日期: 2019-05-28