

2011—2018 年郴州市乙型脑炎减毒活疫苗 预防接种不良反应监测分析

黄凯^{1,2}, 段良松¹, 刘晓峰¹, 李映霞¹, 刘鸽群¹, 李成华¹

1. 郴州市疾病预防控制中心, 湖南 郴州 423000; 2. 深圳市罗湖区疾病预防控制中心, 广东 深圳 518000

摘要: **目的** 分析 2011—2018 年郴州市乙型脑炎减毒活疫苗(Japanese encephalitis attenuated live vaccine, JEV-L)预防接种不良反应的发生特征和预防接种安全性。**方法** 通过国家疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)信息管理系统收集郴州市 2011—2018 年报告的 JEV-L 预防接种不良反应个案数据,采用描述流行病学方法进行分析。**结果** 2011—2018 年郴州市共报告 JEV-L 预防接种不良反应 421 例,年平均报告发生率为 43.55/10 万剂。其中一般反应 404 例(95.96%, 41.79/10 万剂);异常反应 17 例(4.04%, 1.76/10 万剂);男女性别比为 1.38 : 1; <3 岁的儿童占 92.16%;个案报告主要集中在第二季度,占 42.99%;第 1 剂次不良反应发生率高于第 2 剂次,差异有统计学意义($\chi^2 = 37.22, P < 0.01$);98.81% 的不良反应发生在接种后 24 h 之内。**结论** JEV-L 具有较好的安全性,仍需加强 JEV-L 不良反应监测工作。

关键词: 乙型脑炎减毒活疫苗;预防接种;不良反应;监测

中图分类号:R512.32 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2020)09-1086-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.09.016

Surveillance of adverse reactions following immunization with live attenuated Japanese encephalitis vaccine in Chenzhou city, Hunan province, 2011–2018

HUANG Kai^{1,2}, DUAN Liang-song¹, LIU Xiao-feng¹, LI Ying-xia¹, LIU Ge-qun¹, LI Cheng-hua¹

1. Chenzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Chenzhou, Hunan 423000, China;

2. Luohu District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong 518000, China;

Corresponding author: LI Cheng-hua, E-mail: 539876325@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics of adverse reactions for live attenuated Japanese encephalitis vaccine (JEV-L) and the safety profile of JEV-L in Chenzhou city from 2011 to 2018. **Methods** The data regarding adverse events following immunization of JEV-L in Chenzhou during 2011–2018 were collected from the National Adverse Events Following Immunization Surveillance System, and then descriptive epidemiological method was used for analysis. **Results** A total of 421 cases of adverse reactions caused by JEV-L were reported in Chenzhou city during 2011–2018, with an average annual reported incidence rate of 43.55 per 100,000 doses administered. Among the cases reported, 404 cases (95.96 %, 41.79/100,000 doses) were common reactions, and 17 (4.04 %, 1.76/100,000 doses) were abnormal reactions. The male to female ratio was 1.38 : 1, and children aged < 3 years accounted for 92.16 %. Most of the reported cases occurred in the second quarter, accounting for 42.99%. The incidence rate of adverse reactions of the first dose was significantly higher than that of the second dose, with a statistically significant difference ($\chi^2 = 37.22, P < 0.01$). 98.81 % of adverse reactions occurred within 24 hours after the vaccination. **Conclusions** JEV-L has a good safety profile; however, surveillance of adverse reactions for JEV-L still should be strengthened.

Key words: live attenuated Japanese encephalitis vaccine; prophylactic vaccination; adverse reaction; surveillance

流行性乙型脑炎是由乙型脑炎病毒引起的以脑实质炎症为主要病变的中枢神经系统急性传染病。人群对乙型脑炎病毒普遍易感,预防接种是保护易感人群的根本措施^[1]。近年来国内外疫苗事件频发,预防接种安全性问题日渐突出,疫苗上市后的预防接种不良

反应监测越来越受到公众的关注。为了解乙型脑炎减毒活疫苗(live attenuated Japanese encephalitis vaccine, JEV-L)预防接种不良反应的发生特征,评价疫苗上市后的接种安全性,现对 2011—2018 年郴州市 JEV-L 预防接种不良反应监测数据进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本文中 JEV-L 预防接种不良反应监

作者简介:黄凯(1991-),男,硕士研究生,医师,研究方向:免疫规划管理和传染病管理等工作。

通信作者:李成华, E-mail: 539876325@qq.com。

测数据来源于国家疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)信息管理系统, JEV-L预防接种数据来源于国家免疫规划监测信息管理系统报告的疫苗接种剂次数。

1.2 预防接种不良反应的调查诊断和分类 根据《全国疑似预防接种异常反应监测方案》^[2], 县级疾病预防控制中心负责对各级医疗机构、接种单位等上报的 AEFI 监测个案进行调查核实, 并组织异常反应调查诊断专家组对 AEFI 进行调查诊断; 怀疑与预防接种有关的死亡、严重残疾、群体性 AEFI、对社会有重大影响的 AEFI, 由市级或省级组织预防接种异常反应调查诊断专家组进行调查诊断。AEFI 按发生原因分为不良反应、疫苗质量事故、接种事故、偶合症和心因性反应。预防接种不良反应是指合格的疫苗在实施规范接种后, 发生的与预防接种目的无关或意外的有害反应, 包括一般反应和异常反应。

1.3 统计学分析 将国家 AEFI 信息管理系统中 2011—2018 年郴州市 JEV-L 预防接种不良反应监测数据导出, 利用 Excel 2007 软件整理数据资料, 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 2011—2018 年郴州市共报告接种 JEV-L 不良反应个案 421 例, 各年度报告发生率为 21.84/10 万剂~65.95/10 万剂, 年均报告发生率为 43.55/10 万剂。在所有 JEV-L 不良反应中, 一般反应 404 例(95.96%), 报告发生率 41.79/10 万剂; 异常反应 17 例(4.04%), 报告发生率 1.76/10 万剂, 见表 1。

表 1 2011—2018 年郴州市 JEV-L 预防接种不良反应报告例数和报告发生率(1/10 万剂)

年份	接种剂次	一般反应		异常反应		合计	
		报告数	发生率	报告数	发生率	报告数	发生率
2011	114 465	25	21.84	0	0.00	25	21.84
2012	105 811	49	46.31	4	3.78	53	50.09
2013	119 790	76	63.44	3	2.50	79	65.95
2014	127 696	58	45.42	0	0.00	58	45.42
2015	117 975	55	46.62	2	1.70	57	48.32
2016	112 038	52	46.41	4	3.57	56	49.98
2017	133 210	48	36.03	1	0.75	49	36.78
2018	135 787	41	30.19	3	2.21	44	32.40
合计	966 772	404	41.79	17	1.76	421	43.55

2.2 不良反应的一般特征分布 421 例 JEV-L 预防接种不良反应中, 男性 244 例, 女性 177 例, 男女性别比为 1.38 : 1; 0~2 岁儿童 388 例(92.16%), ≥3 岁儿童 33 例(7.84%); 第一季度累计报告数最少为 43 例(10.21%), 第二季度累计报告数最多为 181 例(42.99%), 见表 2。

表 2 2011—2018 年郴州市 JEV-L 预防接种不良反应报告病例的一般特征分布

特征	一般反应		异常反应		合计	
	例数	%	例数	%	例数	%
性别						
男	235	58.17	9	52.94	244	57.96
女	169	41.83	8	47.06	177	42.04
年龄(岁)						
0~	170	42.08	13	76.47	183	43.47
1~	65	16.09	0	0.00	65	15.44
2~	137	33.91	3	17.65	140	33.25
≥3	32	7.92	1	5.88	33	7.84
季度						
第一季度	37	9.16	6	35.29	43	10.21
第二季度	177	43.81	4	23.53	181	42.99
第三季度	89	22.03	4	23.53	93	22.09
第四季度	101	25.00	3	17.65	104	24.70
合计	404	95.96	17	4.04	421	100.00

2.3 不良反应的临床诊断分布 404 例 JEV-L 一般反应中, 发热 379 例, 报告发生率 39.20/10 万剂, 发热者中重度发热($\geq 38.6^{\circ}\text{C}$)占 96.83%; 局部红肿 42 例, 报告发生率 4.34/10 万剂, 轻中度红肿($\leq 5.0\text{ cm}$)占 95.24%; 局部硬结 13 例, 报告发生率 1.34/10 万剂, 轻中度硬结($\leq 5.0\text{ cm}$)占 92.31%。17 例 JEV-L 异常反应中, 热性惊厥、过敏性皮疹和荨麻疹各 4 例、斑丘疹 2 例、过敏性紫癜、麻疹猩红热样皮疹和其他过敏反应各 1 例, 见表 3。

表 3 2011—2018 年郴州市 JEV-L 预防接种不良反应临床诊断和接种剂次分布

临床诊断	接种剂次				合计	
	第 1 剂		第 2 剂		报告数	发生率 (1/10 万剂)
	报告数	发生率 (1/10 万剂)	报告数	发生率 (1/10 万剂)		
一般反应	272	52.99	132	29.11	404	41.79
发热($^{\circ}\text{C}$)	255	49.67	124	27.35	379	39.20
37.1~	1	0.19	0	0.00	1	0.10
37.6~	9	1.75	2	0.22	11	1.14
≥ 38.6	245	47.73	122	26.91	367	37.96
红肿(cm)	27	5.26	15	3.31	42	4.34
≤ 2.5	7	1.36	3	0.66	10	1.03
2.5~5.0	18	3.51	12	2.64	30	3.10
> 5.0	2	0.39	0	0.00	2	0.21
硬结(cm)	9	1.75	4	0.88	13	1.34
≤ 2.5	5	0.97	2	0.44	7	0.72
2.5~5.0	3	0.58	2	0.44	5	0.52
> 5.0	1	0.19	0	0.00	1	0.10
异常反应	14	2.72	3	0.66	17	1.76
热性惊厥	3	0.58	1	0.22	4	0.41
过敏性皮疹	4	0.78	0	0.00	4	0.41
荨麻疹	3	0.58	1	0.22	4	0.41
斑丘疹	2	0.39	0	0.00	2	0.21
过敏性紫癜	0	0.00	1	0.22	1	0.10
麻疹猩红热样皮疹	1	0.19	0	0.00	1	0.10
其他过敏反应	1	0.19	0	0.00	1	0.10
合计	286	55.71	135	29.77	421	43.55

2.4 不良反应的接种剂次分布 421 例 JEV-L 不良反应中, 第 1 剂报告总数为 286 例(67.93%), 报告发

生率为 55.71/10 万剂;第 2 剂报告总数为 135 例 (32.07%),报告发生率为 29.77/10 万剂;经 χ^2 检验,第 1 剂和第 2 剂 JEV-L 不良反应的报告发生率之间差异有统计学意义($\chi^2=37.22,P<0.01$),见表 3。

2.4 不良反应的发生时间间隔分布 421 例 JEV-L 不良反应中,接种后 0~1 d 发生 416 例(98.81%),2~3 d 发生 4 例(0.95%),4~7 d 发生 1 例(0.24%),见表 4。

表 4 2011—2018 年郴州市 JEV-L 预防接种不良反应报告病例的发生时间间隔分布

临床诊断	报告数	发生时间间隔(d)					
		0~1		2~3		4~7	
		报告数	构成比(%)	报告数	构成比(%)	报告数	构成比(%)
一般反应	404	400	99.01	3	0.74	1	0.25
发热	379	375	98.94	3	0.79	1	0.26
红肿	42	42	100.00	0	0.00	0	0.00
硬结	13	13	100.00	0	0.00	0	0.00
异常反应	17	16	94.12	1	5.88	0	0.00
热性惊厥	4	4	100.00	0	0.00	0	0.00
过敏性皮疹	4	4	100.00	0	0.00	0	0.00
荨麻疹	4	4	100.00	0	0.00	0	0.00
斑丘疹	2	2	100.00	0	0.00	0	0.00
过敏性紫癜	1	1	100.00	0	0.00	0	0.00
麻疹猩红热样皮疹	1	1	100.00	0	0.00	0	0.00
其他过敏反应	1	0	0.00	1	100.00	0	0.00
合计	421	416	98.81	4	0.95	1	0.24

3 讨 论

2011—2018 年郴州市共报告接种 JEV-L 预防接种不良反应 421 例,报告发生率 21.84/10 万剂~65.95/10 万剂,年平均报告发生率为 43.55/10 万剂,高于成都市武侯区 2011—2015 年平均水平(23.80/10 万剂)^[3]和湖南省 2014—2015 年平均水平(33.32/10 万剂)^[4],略高于全国 2015 年 JEV-L 的 AEFI 报告发生率(41.48/10 万剂)^[5]。这提示郴州市 AEFI 监测敏感性相对较高,但仍有较大的提升空间,需进一步加强 AEFI 主动监测报告工作。

421 例 JEV-L 不良反应中,男女性别比为 1.38:1,可能与适龄儿童性别比和男孩更受关注有关。2 岁以内病例占 58.91%,2~3 岁占 33.25%,与健康儿童需在 8 月龄、2 周岁完成两剂次 JEV-L 预防接种免疫程序有关,也可能与小年龄组免疫系统不成熟,疫苗刺激产生的抗体应答强度存在个体差异有关。全年各月均有 JEV-L 预防接种不良反应报告,病例报告主要集中在第二季度,第一季度报告数较少,与李波等^[6]研究发现一致,可能与春节前后接种人数相对较少,冬春季节接种部位不易暴露,出现红肿硬结等局部反应难以被家长及时发现等因素有关。本文监测结果显示:两剂次 JEV-L 不良反应报告发生率不同,第 1

剂报告发生率高于第 2 剂报告发生率,差异有统计学意义($\chi^2=37.22,P<0.01$),与刘大卫等^[7]和李波等^[6]研究一致,可能与机体再次接种 JEV-L 时对疫苗抗原的耐受性增加有关。

JEV-L 预防接种不良反应以发热、局部红肿、硬结等一般反应为主,症状较轻且多为一过性反应,主要是由疫苗本身固有特性引起的。一般反应中以发热最为常见,其中重度发热($\geq 38.6\text{ }^{\circ}\text{C}$)病例的报告发生率为 37.96/10 万剂,远高于无细胞百白破联合疫苗^[8]和含麻疹成份疫苗^[9],提示发生 JEV-L 不良反应后,应密切关注受种者的体温变化,及时对症处理和治理。JEV-L 一般反应中,局部红肿发生率 4.34/10 万剂,局部硬结发生率 1.34/10 万剂,主要为轻中度红肿和硬结($\leq 5.0\text{ cm}$),重度红肿和硬结($>5.0\text{ cm}$)仅分别占不良反应的 0.48%和 0.24%。JEV-L 异常反应中,主要的临床损害为热性惊厥、过敏性皮疹、荨麻疹和斑丘疹等,未出现严重异常反应,年均报告发生率为 1.76/10 万剂,略低于扬州市 2008—2014 年 JEV-L 异常反应平均水平(2.14/10 万)^[10]。99.01%的一般反应和 94.12%的异常反应发生在接种后 1 d 内,表明 JEV-L 预防接种不良反应主要发生接种后短时间内,提示接种门诊需做好接种后现场留观 30 min,并对受种者或儿童家长充分告知接种后注意事项。

综上所述,郴州市 JEV-L 预防接种安全性良好,异常反应发生率未超过预期。今后仍需加强对辖区 AEFI 监测的培训和业务技术指导,提升 AEFI 监测和调查处置工作质量。

参考文献

[1] 李兰娟,任红. 传染病学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 86

[2] 卫生部. 全国疑似预防接种异常反应监测方案[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(1): 72-81.

[3] 朱涛英, 栾荣生, 鲁斌, 等. 成都市武侯区 2011—2015 年疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(6): 684-688.

[4] 张淑君, 颜洁, 李放军, 等. 湖南省 2014—2015 年疑似预防接种异常反应监测结果分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2016, 22(6): 415-419.

[5] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2015 年疑似预防接种异常反应监测数据分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(6): 481-492, 511.

[6] 李波, 郝凤, 崔伟红, 等. 2012—2016 年山东省烟台市乙型肝炎减毒活疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(1): 73-77.

[7] 刘大卫, 郭飏, 曹玲生, 等. 流行性乙型肝炎减毒活疫苗和灭活疫苗上市后预防接种安全性的比较分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(4): 292-296.

[8] 王晓芳, 常少英, 李太生, 等. 2010—2017 年山西省无细胞百白破联合疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 预防医学论坛, 2018, 24(9): 664-667.

[9] 陈玉娟, 龚琼宇, 李琼芬, 等. 云南省 2011—2015 年含麻疹成分疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(1): 69-72.

[10] 杨冬梅, 朱道建, 梁杰, 等. 扬州市 2008—2014 年预防接种异常反应监测分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(9): 1119-1122.