

河北省 2013—2017 年疑似预防接种异常反应监测分析

孙丽,王亚菲,王晶辉,许晓萌,崔世恒,张振国

河北省疾病预防控制中心,河北 石家庄 050021

摘要: 目的 了解河北省 2013—2017 年疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)的发生特征,评价所用疫苗的安全性和预防接种服务工作质量。方法 采用描述性流行病学方法分析河北省 2013—2017 年 AEFI 数据。结果 河北省 2013—2017 年报告 AEFI 病例 57 028 例,年均报告发生率为 44.48/10 万剂。男女性别比为 1.33:1,集中在 1 岁年龄组,报告时间集中在夏、秋两季;绝大多数 AEFI 报告已痊愈或好转,约 85% 的不良反应报告发生在接种后 24 h 内。一般反应、异常反应报告分别占 97.56%、2.00%。AEFI 报告发生率较高的疫苗是无细胞百白破联合疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP)(189.91/10 万剂)、23 价肺炎球菌多糖疫苗(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)(182.45/10 万剂)和无细胞百白破-灭活脊灰-b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenza* type b conjugate combined vaccine, DTaP-IPV-Hib)(150.67/10 万剂)。过敏性皮疹(5.48/10 万剂)是报告发生率最高的异常反应类型。结论 河北省 2013—2017 年 AEFI 监测工作质量逐年提高,所用疫苗安全性良好。

关键词: 疑似预防接种异常反应;报告发生率;安全性;监测

中图分类号: R186 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-3110(2020)10-1192-07 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.10.010

基金项目: 河北省 2020 年度医学科学研究课题(2020693)

作者简介: 孙丽(1981-),女,硕士,副主任医师,研究方向:疑似预防接种异常反应监测与处置。

通信作者: 张振国, E-mail: hbeipi@hotmail。

性行为。因此,对于脱离了家庭环境,在外求学或务工的青少年,学校和社区应给予足够的关注,提供及时、充分的性与生殖健康教育,帮助青少年尽早建立正确的性观念,获取科学的性知识,抵制不良思想和行为的影响,推迟首次性行为的年龄,提升自我保护意识。

综上所述,青少年高危性行为问题严峻,过早开始性行为是主要的危险因素。学校和社区应加强对青少年的生殖健康教育,推迟首次性行为年龄,减少高危性行为的发生,促进青少年身心的健康发展。本研究存在一些不足之处。由于性相关问题较为敏感,尽管采取匿名问卷的方式进行调查,被调查青少年在“首次性行为年龄”“多性伴”等敏感问题的应答上仍会存在顾虑,导致这些研究数据缺失较多。在今后同类研究中,应加强对被调查者的隐私保护,并在调查开始前充分做好知情同意,减少调查对象的顾虑,获得更为完整的数据。

参考文献

- [1] Alsubaie ASR. Exploring sexual behaviour and associated factors among adolescents in Saudi Arabia: a call to end ignorance[J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(1): 76-80.
- [2] 谭京广,刘小娜,杨峥嵘,等. 安全套推广干预措施在流动人口中的可及性调查研究[J]. 实用预防医学, 2016, 23(10): 1153-1155.
- [3] 李慧,韩丽晖,吴明辉. 北京地区青少年生殖健康情况调查报告

- [J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(1): 114-118.
- [4] 冯永亮,楼超华,程艳,等. 上海市未婚青少年非意愿首次性行为的调查研究[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(4): 358-361.
- [5] 韩璐,杨惠新,邓敏思,等. 广东某市青少年性与生殖健康知识、态度与行为调查[J]. 广东医学, 2016, 37(增刊): 185-187.
- [6] 孙昕震,史宇晖,纪颖,等. 天津、陕西两省市青年流动人口生殖健康及避孕现状调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(1): 22-25.
- [7] 张鹏. 亚洲三地未婚青少年性行为模式及其影响因素研究[D]. 上海:复旦大学, 2011.
- [8] 易艳萍,席露,黄丽芳,等. 青少年重复人工流产的原因分析与预防策略[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4468-4472.
- [9] 郭帅军,余小鸣,孙玉颖. 中国青少年高危性行为的 Meta 分析[J]. 中国性科学, 2012, 21(10): 69-71.
- [10] 范幸,聂雪晴,龙玲,等. 人工流产女性焦虑、抑郁情绪调查及其相关因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(10): 1241-1244.
- [11] Bountress KE, Metzger IW, Maples-Keller JL, et al. Reducing sexual risk behaviors: secondary analyses from a randomized controlled trial of a brief web-based alcohol intervention for underage, heavy episodic drinking college women[J]. Addict Res Theory, 2017, 25(4): 302-309.
- [12] 莫园园,苏丽西,蒋莉,等. 大学生伦理观与不安全性行为的研究现状[J]. 全科护理, 2019, 17(16): 1928-1931.
- [13] Heywood W, Patrick K, Smith AM, et al. Associations between early first sexual intercourse and later sexual and reproductive outcomes: a systematic review of population-based data[J]. Arch Sex Behav, 2015, 44(3): 531-569.
- [14] 宋逸,季成叶,星一,等. 中国大学生首次性行为年龄与危险性行为关系研究[J]. 中国学校卫生, 2011, 32(5): 538-539.
- [15] 黄亚阳,马迎华,胡翼飞,等. 我国 15 省大学生首次性行为发生年龄及影响因素[J]. 首都公共卫生, 2017, 11(3): 99-102.

收稿日期: 2019-11-29

Surveillance of adverse events following immunization in Hebei province, 2013–2017

SUN Li, WANG Ya-fei, WANG Jing-hui, XU Xiao-meng, CUI Shi-heng, ZHANG Zhen-guo

Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang, Hebei 050021, China

Corresponding author: ZHANG Zhen-guo, E-mail: hbepi@hotmail

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of adverse events following immunization (AEFI) in Hebei province from 2013 to 2017, and to evaluate the safety of vaccines and the quality of immunization service. **Methods** Descriptive epidemiology method was used to analyze the data about AEFI in Hebei province from 2013 to 2017. **Results** A total of 57,028 AEFI cases were reported in Hebei province in 2013–2017, and the average annual reported incidence rate was 44.48 per 100,000 doses. The male-to-female ratio was 1.33 : 1. Most of the AEFI cases were children aged 1 year, and were reported in summer and autumn. The majority of the AEFI cases were reported to be recovered or improved, and about 85% of the AEFI cases occurred within 24 hours after vaccination. General reactions and rare reactions accounted for 97.56% and 2.00%, respectively. Vaccines associated with higher reported rates of AEFI included diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine (189.91 per 100,000 doses), 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (182.45 per 100,000 doses), and DTaP-IPV-Hib (diphtheria, tetanus and acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenza* type b conjugate combined vaccine) (150.67 per 100,000 doses). The reported incidence rate of allergic rash was found to be the highest in the adverse reactions (5.48 per 100,000 doses). **Conclusions** The quality of AEFI surveillance in Hebei province during 2013–2017 was gradually improved, and the safety of the vaccines used was good.

Key words: adverse events following immunization; reported incidence rate; safety; surveillance

疫苗是预防针对性传染病最经济和最有效的手段,随着我国扩大免疫规划工作的进展,使用疫苗的种类和数量逐渐增多。虽然疫苗针对性的传染病已大幅度下降,但是因接种疫苗引发的疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization,AEFI)却备受社会各界关注。为了能够全面的了解我省预防接种工作以及 AEFI 的发生特征,本文分析了河北省 2013—2017 年报告的 AEFI 数据,现将结果分析如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 AEFI 案例来源于中国免疫规划信息管理系统中的 AEFI 系统;疫苗接种剂次来源于中国免疫规划信息管理系统中的预防接种信息管理系统和接种数据报表。

1.2 报告 AEFI 的疫苗 按照扩大国家免疫规划方案^[1]要求,监测疫苗涉及国家免疫规划疫苗和非免疫规划疫苗。2013—2017 年河北省报告 AEFI 涉及到 35 余种疫苗,包括:卡介苗(bacilli calmette - guérin vaccine,BCG)、儿童白喉破伤风联合疫苗(diphtheria and tetanus combined vaccine for children,DT)、乙型肝炎(乙肝)疫苗(hepatitis B vaccine,HepB)、三价脊髓灰质炎(脊灰)减毒活疫苗(trivalent oral poliomyelitis attenuated live vaccine,tOPV)、二价脊灰减毒活疫苗(bivalent oral poliomyelitis attenuated live vaccine,bOPV)、脊灰灭活疫苗(inactivated poliomyelitis vaccine by Sabin strain,IPV)、无细胞百白破联合疫苗

(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine,DTaP)、麻疹风疹联合减毒活疫苗(measles and rubella combined attenuated live vaccine,MR)、麻腮风联合减毒活疫苗(measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine,MMR)、麻疹减毒活疫苗(measles attenuated live vaccine,MV)、麻疹腮腺炎联合减毒活疫苗(measles and mumps combined attenuated live vaccine,MM)、A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A meningococcal polysaccharide vaccine,MPV-A)、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A and C meningococcal polysaccharide vaccine,MPV-AC)、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗(group A and C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine MPCV-AC)、甲型肝炎(甲肝)减毒活疫苗(hepatitis A attenuated live vaccine,HepA-L)、流行性乙型脑炎(乙脑)减毒活疫苗(Japanese encephalitis attenuated live vaccine,JEV-L)、Salk 株脊灰灭活疫苗(inactivated poliomyelitis vaccine by salk strain,IPV-Salk)、ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A, C, Y and W135 meningococcal polysaccharide vaccine,MPV-ACYW135)、乙脑灭活疫苗(Japanese encephalitis inactivated vaccine,JEV-I)、甲肝灭活疫苗(hepatitis A inactivated vaccine,HepA-I)、甲型乙型肝炎联合疫苗(hepatitis A and B combined vaccine,HepAB)、流感疫苗(influenza vaccine,InfV)、水痘减毒活疫苗(varicella vaccine,VarV)、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗(*Haemophilus*

influenza type b polysaccharide conjugate vaccine, Hib)、口服轮状病毒减毒活疫苗(oral rotavirus attenuated live vaccine, RotV)、无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis and *Haemophilus influenza* type b conjugate combined vaccine, DTaP-Hib)、无细胞百白破-灭活脊灰-b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenza* type b conjugate combined vaccine, DTaP-IPV-Hib)、23 价肺炎球菌多糖疫苗(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)、7 价肺炎球菌多糖结合疫苗(7-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, PPCV7)、狂犬病疫苗(rabies vaccine, RabV)、A 群 C 群脑膜炎球菌 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(group A and C meningococcal and *Haemophilus influenza* type b conjugate combined vaccine, MPV-AC-Hib)、肠道病毒 71 型灭活疫苗(enterovirus type 71 inactivated vaccine, EV71)等。

1.3 资料整理 将河北省 2013—2017 年报告的 AEFI 个案数据导出为 Excel 文件后进行整理。如存在 ≥ 2 种疫苗同时接种的情况,均列入统计分析。

1.4 AEFI 报告、调查诊断及鉴定 按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》^[2] 要求,接种疫苗后发生的怀疑与预防接种有关的反应或者事件均可报告到 AEFI 信息管理系统。由省、市或县级疾控机构组织预防接种异常反应调查诊断专家组进行调查和诊断。如果对调查诊断结论有异议,可以根据《预防接种异常反应鉴定办法》^[3],由市或省级医学会组织鉴定。依据 AEFI 的发生原因分为五大类,即不良反应(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。

1.5 统计学分析 将 Excel 文件导入某统计软件,对 AEFI 分类的构成及报告发生率等流行病学特征等指

标进行描述性分析。AEFI 报告发生率(1/10 万剂)=AEFI 报告例数/疫苗接种剂次数 $\times 10$ 万剂。

2 结果

2.1 总体概况 河北省 2013—2017 年共接种疫苗 12 821 万余剂次,报告 AEFI 个案 57 028 例,年均报告发生率约为 44.48/10 万剂;随着 AEFI 监测工作质量的提高,AEFI 年报告例数及估算报告发生率总体上是呈上升趋势,见图 1。

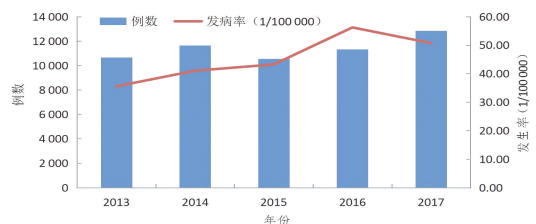


图 1 2013—2017 年河北省 AEFI 报告数及发生率

2.2 流行病学特征

2.2.1 AEFI 分类 所有 AEFI 个案报告中,一般反应 55 638 例(构成比 97.56%,下同)、异常反应 1 140 例(2.00%)、偶合症 225 例(0.39%)、心因性反应 7 例(0.01%)、待定 18 例(0.03%)。无疫苗质量事故、接种事故及群体性 AEFI 报告。一般反应、异常反应估算报告发生率分别为 43.40/10 万剂和 0.89/10 万剂,见图 2。

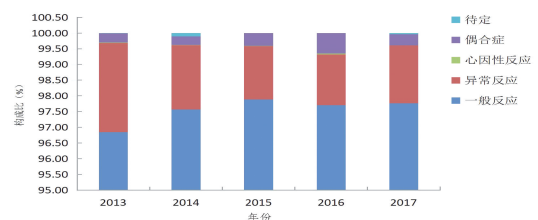


图 2 2013—2017 年河北省 AEFI 构成情况

2.2.2 地区分布 2013—2017 年全省 11 个地市、华北油田、辛集和定州市均有病例报告,全省每年县级 AEFI 覆盖率均为 100%。报告 AEFI 最多的 3 个地市为沧州市 9 655 例(16.93%)、保定市 7 798 例(13.68%)、邯郸市 6 718 例(11.78%),见表 1。

表 1 2013—2017 年河北省 AEFI 报告地区分布(n,%)

地区	2013 年		2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		合计	
	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比
石家庄	1 168	10.94	1 189	10.22	859	8.14	868	7.67	799	6.22	4 883	8.56
唐山	701	6.56	857	7.36	722	6.85	749	6.62	747	5.82	3 776	6.62
秦皇岛	375	3.51	457	3.93	278	2.64	308	2.72	449	3.50	1 867	3.27
邯郸	1 432	13.41	1 397	12.00	1 106	10.49	1 206	10.65	1 577	12.28	6 718	11.78
邢台	893	8.36	947	8.14	780	7.40	889	7.85	1 101	8.57	4 610	8.08
保定	702	6.57	1 273	10.94	1 536	14.56	1 997	17.64	2 290	17.83	7 798	13.67
张家口	662	6.20	668	5.74	494	4.68	496	4.38	541	4.21	2 861	5.02
承德	1 057	9.90	1 084	9.31	907	8.60	956	8.45	1 062	8.27	5 066	8.88
沧州	1 994	18.67	2 013	17.30	1 839	17.44	1 834	16.20	1 975	15.38	9 655	16.93
廊坊	857	8.03	889	7.64	666	6.31	869	7.68	993	7.73	4 274	7.49
衡水	838	7.85	865	7.43	1 344	12.74	1 126	9.95	1 292	10.06	5 465	9.58
华北油田	0	0.00	0	0.00	16	0.15	21	0.19	18	0.14	55	0.10
合计	10 679	100.00	11 639	100.00	10 547	100.00	11 319	100.00	12 844	100.00	57 028	100.00

2.2.3 严重 AEFI 与非严重 AEFI 在所有 AEFI 中,非严重 AEFI 56 713 例 (99.45%),报告发生率为 44.24/10 万剂;严重 AEFI 315 例 (0.55%),报告发生率为 0.25/10 万剂。

2.2.4 性别、年龄及季节分布 在所有 AEFI 报告中,男性 32 527 例,女性 24 501 例,男女性别比例为 1.33 : 1;报告年龄集中在 1 岁以内,≤1 岁婴幼儿 45 884 例 (80.46%);夏季、秋季报告较多,共计 33 288 例 (58.37%),见表 2。

2.2.5 转归情况 在所有报告的 AEFI 中,痊愈或好转的病例 55 691 例 (97.66%)。在严重 AEFI 中,死亡 34 例 (0.16%),后遗症 15 例 (0.03%)。其中异常反应死亡病例 8 例 (23.58%)、偶合症死亡 24 例 (70.59%),不明原因死亡 2 例 (5.89%);在异常反应死亡病例中,过敏性休克 3 例,其他过敏反应 2 例,急性播散性脑脊髓膜炎、脑炎和肝损害各 1 例,见表 2。

2.3 时间间隔 在所有不良反应中,接种到发生反应时间间隔主要集中在接种后 24 h 内,接种后 ≤1 d 报告 48 723 例 (85.81%)。其中一般反应,47 950 例

(86.18%) 发生在接种后 ≤1 d;异常反应中,773 例 (67.81%) 发生在接种后 ≤1 d;过敏性皮疹中,537 例 (86.61%) 发生在接种后 ≤1 d;BCG 淋巴结炎中,116 例 (98.31%) 发生在接种后 ≥15 d,见表 3。

表 2 2013—2017 年河北省 AEFI 报告在性别、年龄、季节和转归情况的分布 (n, %)

特征	分类	非严重 AEFI		严重 AEFI		合计	
		例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比
性别	男	32 339	57.02	188	59.68	32 527	57.04
	女	24 374	42.98	127	40.32	24 501	42.96
年龄 (岁)	≤1	45 663	80.52	221	70.16	45 884	80.46
	2~	10 490	18.50	80	25.40	10 570	18.53
	≥7	557	0.98	14	4.44	571	1.00
月份 (月)	1—3	12 503	22.05	67	21.27	12 570	22.04
	4—6	17 093	30.14	73	23.17	17 166	30.10
	7—9	16 031	28.27	91	28.89	16 122	28.27
	10—12	11 086	19.55	84	26.67	11 170	19.59
转归	好转	18 195	32.08	117	37.14	18 312	32.11
	后遗症	1	0.00	14	4.44	15	0.03
	加重	2	0.00	3	0.95	5	0.01
	痊愈	37 284	65.74	95	30.16	37 379	65.54
	死亡	0	0.00	34	10.79	34	0.06
	治疗	946	1.67	44	13.97	990	1.74
	不详	285	0.50	8	2.54	293	0.51
	合计	56 713	100.00	315	100.00	57 028	100.00

表 3 2013—2017 年河北省 AEFI 反应发生的时间间隔分布 (n, %)

不良反应	<1 d		1 d		2~6 d		7~14 d		≥15 d		合计
	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比	例数	构成比	
一般反应											
发热	20 294	75.91	13 874	65.39	3 830	56.52	388	64.88	146	46.50	38 532
红肿	9 030	33.78	10 355	48.81	3 838	56.64	546	91.30	207	65.92	23 976
硬结	3 948	14.77	4 682	22.07	1 934	28.54	193	32.27	163	51.91	10 920
小计	26 733	100.00	21 217	100.00	6 776	100.00	598	100.00	314	100.00	55 638
异常反应											
过敏性皮疹	416	71.72	121	62.69	56	50.00	26	44.83	1	0.51	620
过敏性休克	22	3.79	—	—	—	—	—	—	—	—	22
过敏性紫癜	11	1.90	9	4.66	9	8.04	1	1.72	1	0.51	31
喉头水肿	2	0.34	—	—	—	—	—	—	—	—	2
血小板减少性紫癜	6	1.03	8	4.15	10	8.93	13	22.41	16	8.12	53
局部过敏坏死反应 (Arthus 反应)	1	0.17	2	1.04	—	—	—	—	2	1.02	5
其他过敏反应	8	1.38	1	0.52	1	0.89	0	0.00	1	0.51	11
血管性水肿	28	4.83	21	10.88	5	4.46	0	0.00	1	0.51	55
其它	30	5.17	14	7.25	18	16.07	6	10.34	27	13.71	95
急性播散性脑脊髓炎	—	—	—	—	—	—	1	1.72	1	0.51	2
热性惊厥	44	7.59	11	5.70	3	2.68	1	1.72	—	—	59
癫痫	1	0.17	1	0.52	2	1.79	—	—	1	0.51	5
脑病	—	—	—	—	1	0.89	—	—	—	—	1
疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎	—	—	—	—	—	—	2	3.45	4	2.03	6
脑炎和脑膜炎	1	0.17	—	—	—	—	—	—	—	0.00	1
格林巴利综合征	—	—	—	—	—	—	2	3.45	—	—	2
淋巴管炎和淋巴结炎	1	0.17	1	0.52	—	—	—	—	2	1.02	4
无菌性脓肿	3	0.52	4	2.07	6	5.36	5	8.62	23	11.68	41
卡介苗淋巴结炎	—	—	—	—	1	0.89	1	1.72	116	58.88	118
全身播散性卡介苗感染	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0.51	1
晕厥	6	1.03	—	—	—	—	—	—	—	—	6
小计	580	100.00	193	100.00	112	100.00	58	100.00	197	100.00	1 140
合计	27 313	48.10	21 410	37.71	6 888	12.13	656	1.16	511	0.90	56 778

2.4 不同疫苗 AEFI 按照报告 AEFI 的疫苗的顺序,根据最可疑疫苗进行分析;河北省接种所有疫苗报告 AEFI 的估算发生率为 50.38/10 万剂。其中 AEFI 报告发生率较高的疫苗分别是 DTaP、PPV23 和 DTaP-

IPV-Hib,报告发生率分别为 189.91/10 万剂、182.45/10 万剂、150.67/10 万剂。异常反应报告发生率最高的疫苗是 InfV 80.78/10 万剂次,其次是 PPCV7 21.08/10 万剂次,见表 4。

表 4 2013—2017 年河北省接种所有疫苗的

AEFI 报告例数和报告发生率(1/10 万剂)

疫苗	一般反应		异常反应		AEFI	
	例数	发生率	例数	发生率	例数	发生率
DT	2 323	89.28	22	0.85	2 350	90.32
DTP	62	88.49	—	—	62	88.49
DTaP	28 607	186.39	190	1.24	28 841	187.91
iOPV	796	4.70	36	0.21	854	5.04
BCG	575	3.73	20	0.13	604	3.92
bOPV	153	9.60	9	0.56	164	10.29
HepA-L	1 504	65.20	220	2.98	1 748	68.68
MPV-AC	1 419	21.85	25	0.38	1 449	22.31
MPV-A	4 440	58.82	51	0.68	4 505	59.68
MR	3 310	73.92	193	4.31	3 521	78.63
MMR	1 689	41.60	47	1.16	1 741	42.88
HepB	2 589	16.38	68	0.47	2 686	17.00
JEV-L	3 769	49.29	52	0.68	3 837	50.18
HepA-I	79	19.38	3	0.74	86	21.10
InfV	213	15.26	13	80.78	238	80.78
HepAB	22	52.16	2	4.74	25	59.27
RahV	328	11.53	39	1.37	372	13.08
MPCV-AC	87	47.79	4	2.20	91	49.99
MPV-ACYW135	121	30.97	8	2.05	132	33.79
RotV	61	19.64	5	1.61	67	21.57
MM	4	7.46	—	—	4	7.46
MV	404	39.91	17	1.68	421	41.59
MuV	42	26.93	1	0.64	44	28.21
VarV	423	31.09	26	1.91	456	33.52
PPV23	450	145.50	12	3.88	466	150.67
PPCV7	10	52.71	4	21.08	14	73.79
Hib	974	51.45	39	2.06	1 020	53.88
HFV	3	73.33	—	—	3	73.33
RV	7	21.48	1	3.07	8	24.55
IPV	619	43.20	20	1.40	648	45.23
JEV-I	80	44.61	4	2.23	86	47.95
DTaP-Hib	12	46.08	0	0.00	12	46.08
DTaP-IPV-Hib	225	180.84	2	1.61	227	182.45
MPV-AC-Hib	115	63.46	3	1.66	119	65.67
EV71	121	60.96	3	1.51	124	62.47
Others	2	21.57	1	10.78	3	32.35
合计	55 638	49.15	1 140	1.01	57 028	50.38

2.5 异常反应临床诊断 在 1 140 例异常反应中,过敏性皮疹 620 例(5.48/10 万剂)、BCG 淋巴结炎 118 例(1.04/10 万剂)、热性惊厥 59 例(0.52/10 万剂)、血管性水肿 55 例(0.49/10 万剂)、TP 53 例(0.47/10 万剂),其他临床诊断报告发生率,见表 5。

表 5 2013—2017 年河北省 AEFI 临床诊断情况

临床诊断	例数	构成比	报告发生率(1/10 万剂)
过敏性皮疹	620	54.39	5.48
卡介苗淋巴结炎	118	10.35	1.04
其它疾病	93	8.16	0.82
热性惊厥	59	5.18	0.52
血管性水肿	55	4.82	0.49
TP	53	4.65	0.47
无菌性脓肿	41	3.60	0.36
HSP	31	2.72	0.27
过敏性休克	22	1.93	0.19
其他过敏反应	11	0.96	0.10
淋巴管炎和淋巴结炎	11	0.96	0.10
疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎	6	0.53	0.05
局部过敏坏死反应	5	0.44	0.04
癫痫	5	0.44	0.04
喉头水肿	2	0.18	0.02
急性播散性脑脊髓炎	2	0.18	0.02
格林巴利综合征	2	0.18	0.02
其他局部反应	1	0.09	0.01
脑病	1	0.09	0.01
脑炎和脑膜炎	1	0.09	0.01
播散性卡介苗感染	1	0.09	0.01
合计	1 140	100.00	10.07

3 讨论

2005 年,河北省作为全国 AEFI 监测试点开展监测工作,随后在全省全面铺开,直到 2010 年《全国疑似预防接种异常反应监测方案》^[2] 出台,AEFI 监测工作质量得到了进一步提高。由于 2015 年 AEFI 信息管理系统替换,系统不稳定及人员不太熟悉操作等原因,使得河北省 AEFI 报告病例数和报告发生率略有下降,其它年份的 AEFI 报告例数和报告发生率基本呈逐年上升趋势。总的报告病例数和报告发生率分别从 2013 年的 10 679 例(35.55/10 万剂)增加到 2017 年的 12 844 例(50.71/10 万剂)。全省每年县级 AEFI 报告比例均为 100%。各年 AEFI 总报告中,一般反应占 97.56%,异常反应占 2.00%。2013—2017 年报告的一般反应所占比例基本呈逐年上升趋势,而异常反应所占比例却基本呈逐年下降趋势,这种趋势变化与全国监测分析结果类似,这也说明河北省发现、报告 AEFI 病例的能力和报告工作质量在逐年加强,监测敏感性不断提高。

河北省 AEFI 报告病例在地区分布上存在比较明显的不同。沧州、保定和邯郸等地报告病例较多,共计 24 171 例,占总 AEFI 报告的 42.38%,考虑可能与人口数、接种数以及开展 AEFI 监测工作的敏感性不同等原因有关。在所有报告的 AEFI 病例中,男性多于女性,与自然人群的出生人口比例有关,也与全国 2010—2016 年 AEFI 的报道一致^[4-10]。AEFI 病例集中在 1 岁以内的婴幼儿,占 80.46%,与接种对象年龄分布及《预防接种工作规范》的免疫程序基本一致,与中国^[9-11]及河北省^[12-13]以往的类似报道相一致。夏秋两季 AEFI 报告病例相对较集中,与全国 2010—2016 年^[4-10]季节分布及许瀛月等^[14]的报道特征相一致,可能与夏秋季节接种部位暴露在外、当出现接种反应时容易被家长或其他监护人及时发现等原因有关^[15],具体原因需进一步探讨。

从接种疫苗到发生不良反应的时间间隔来看,85% 以上的不良反应发生在接种后 24 h 内,其中有 51.85% 的一般反应和 67.80% 的异常反应集中在接种后 1 d 内报告,此比例低于湖北省^[16]2010—2016 年 AEFI 的报道,但总体趋势都是随着反应发生时间间隔越长,发生反应比例逐渐降低,这与武文娣等^[6]的研究报道一致。多数不良反应发生在接种后 1 d 内,这与 Nzolo 等^[17]的报道类似,提示预防接种人员及受种者或者监护人应密切关注疫苗接种后 1 d 内 AEFI 的发生情况,尤其是疫苗说明书未记载的不良反应类型。异常反应所占比重较大的过敏反应也多数发生在接种后 1 d 内,尤其是过敏性休克和热性惊厥等严重异常反应发生在

接种当天较多。因此,务必要与受种者或监护人积极沟通,明确接种后 30 min 留观的重要性^[18];同时,加强接种医生急救知识和技能的培训也显得尤为重要。但是,对于潜伏期较长的异常反应,仍需要加强 AEFI 长时间间隔的观察,这也给预防接种异常反应调查诊断专家组明确是否是由疫苗引起的异常反应提出了更高的工作要求。

AEFI 病例 97% 以上都能痊愈或好转,不到 3% 的病例出现后遗症或死亡等现象。死亡病例都是严重的 AEFI,其中约 70% 是由偶合症造成的。偶合症导致死亡的病例都是自身存在潜在的基础性疾病,提示接种人员务必尽到对受种者(或监护人)接种前的健康询问和告知义务,并严格做到“三查七对一验证”要求,尽量减少因接种人员、受种者(或监护人)疏忽而导致的死亡事件发生。死亡病例中约 1/5 诊断为异常反应病例,此构成比例略高于湖北省^[13]、山东省^[19]既往研究结果,但低于浙江省^[20]、河南省^[21]的研究结果;其中 62.5% 为过敏反应,该比例高于中国 2012 年^[6]的报道,而且以过敏性休克反应为主,这种现象提示接种人员务必掌握过敏反应,尤其是过敏性休克的急救措施,以降低因过敏性休克导致死亡事件的发生。

2013—2017 年河北省 AEFI 报告发生率为 44.48/10 万,高于全国 2012—2016^[6-10] 年文献报告水平(25.60 ~ 39.01/10 万)、河北省既往报道^[12,22](23.34/100 万剂 ~ 35.94/10 万剂次)、湖北省^[16]2010—2016 年均水平(24.79/10 万剂)及重庆市^[14]2011—2016 年均水平(10.57/10 万剂),可能由于本省 AEFI 监测工作开展较早、设有监测试点市及监测敏感性较高等原因有关。AEFI 报告发生率基本呈逐年上升趋势,但是 2015 年 AEFI 报告发生率稍有降低,可能与更换的 AEFI 信息管理系统不稳定,导致各地市报告不及时、使用又不熟练等原因有关。异常反应报告发生率 1.01/10 万,低于全国 2011—2016 年水平(1.27 ~ 2.41/10 万)^[5-10];严重 AEFI 报告发生率 0.25/10 万,高于全国 2012—2015 年水平(0.18 ~ 0.21/10 万)^[6-9],但低于 2016 年全国水平(0.3/10 万)^[10]。

河北省 2013—2017 年 AEFI 报告发生率最高的是 DTaP(187.91/10 万),高于全国 2012—2016 年水平(55.27 ~ 78.69/10 万)^[6-10]、山西省^[23]2010—2017 年(21.33/10 万剂),高于河南省(28.14/10 万剂)^[24],且以一般反应为主,与 DTaP 本身含有铝佐剂可能引起红肿、硬结等反应有关;另外在 1 岁以内接种剂次多是主要原因,骆晓艳等^[25]曾报道过接种 DTaP 硬结发生率随着接种剂次的增加而增高。其次是 PPV23

(150.67/10 万),接近湖北省^[26]上市后大规模接种的 AEFI 被动监测的报告水平(153.64/10 万)。DTaP-IPV-Hib 报告发生率为 182.45/10 万,远低于吴琳琳等^[27]2015—2017 年上海报道(1 189.05/10 万)。异常反应报告发生率最高的 InfV 为 80.78/10 万,高于中国 2012—2016 年^[6-10]流感疫苗的(1.46 ~ 1.84/10 万)。PPCV7 的异常反应报告发生率为 21.08/10 万,低于中国 2012—2014 年^[6-8]的(25.02 ~ 34.38/10 万),但是高于中国 2015—2016 年^[9-10](13.64、4.21/10 万)。MR 异常反应报告发生率也相对较高为 4.31/10 万,高于梁雪枫等^[28]的报道(28.16/100 万),但是仍低于中国 2012—2016 年^[6-10]的报道(8.91 ~ 22.41/10 万)。HepA-L 的异常反应报告发生率为 2.98/10 万剂次,高于中国 2011—2016 年(0.93 ~ 1.87/10 万剂次)^[5-10]同类疫苗的报道,结合中国 2012—2016 年 HepA-L 的报告发生率呈逐年上升的趋势,提醒本省应关注甲肝减毒活疫苗异常反应的发生情况。

从异常反应的临床诊断分布来看,54% 诊断为过敏性反应,其构成比低于湖北省^[16]类似报道(87.17%),其报告发生率为 5.48/10 万剂次,过敏性反应无论是临床诊断分类的构成还是其报告发生率均是异常反应临床诊断中比重最大的一部分。其次,卡介苗淋巴结炎 1.04/10 万,略低于河北省^[22]既往报道(11.87/100 万剂)、低于全国 2012—2015 年^[6-9]监测范围(1.5 ~ 4.36/10 万)、李克莉等^[29](52.50/100 万剂)、胡冉等^[30](24.93/100 万剂)、许瀛月等^[14]的报道(1.14/10 万剂),也低于世界卫生组织估算水平^[31]。血管性水肿的报告发生率为 0.49/10 万,高于中国 2013—2016 年^[7-10]的报告(0.06 ~ 0.19/10 万)。在严重异常反应中,热性惊厥报告发生率最高,为 0.52/10 万,高于中国 2011—2015 年^[5-9]全国 AEFI 监测分析(0.02 ~ 0.04/10 万剂);TP 报告发生率为 0.47/10 万,高于武文娣等^[32]的报道(0.20/100 万剂 ~ 0.35/100 万剂),但是低于北欧估算的发生率(4.8/10 万)^[33]。无菌性脓肿的报告发生率为 0.36/10 万,高于重庆市 2011—2016 年^[14]的报道(0.03/10 万)。过敏性休克报告发生率为 0.19/10 万,高于湖北省(0.03/10 万)^[16]及全国 2010—2016 年^[4-10]的监测结果范围(0.01/10 万 ~ 0.02/10 万),但低于 Bohlke^[34]报道的(0.65/100 万剂 ~ 1.53/100 万剂)。在严重的神经系统反应中,HSP 的报告发生率为 0.27/10 万,喉头水肿、ADEM、GBS 的报告发生率均为 0.02/10 万剂。其中 ADEM 的报告发生率高于全国 2010—2016 年^[4-10]监测结果范围(0.001/10 万 ~ 0.01/10 万);喉头水肿报告发生率高于

全国 2011—2014 年^[4-8]监测结果范围(0.004—0.01/10 万剂次),与 2015 年^[9]全国同类反应报告发生率持平;GBS 的报告发生率高于全国 2011—2014 年^[4-8]监测结果范围(0.0002~0.01/10 万剂次),与 2015 年^[9]全国同类反应报道一致。播散性 BCG 感染报告发生率 0.01/10 万,低于世界卫生组织估算水平^[31];VAPP 报告发生率为 0.05/10 万,高于全国 2010—2016 年^[4-10]监测结果范围(0.01/10 万~0.04/10 万),高于张振国等^[35]2008—2011 年河北省的报道(0.28/100 万),低于河南省 2004—2015 年^[36]年平均发生率(0.16/100 万剂次)。

综上所述,河北省 AEFI 监测工作及时性和敏感性稳步提高,AEFI 病例报告覆盖全省 11 个设区、市及直管县,主要集中在 1 岁年龄组,男性略高于女性,夏秋季高于冬春季;不良反应主要发生在接种后 24 h 内,且大多数病例已痊愈或好转;异常反应主要以过敏性皮疹为主,严重异常反应报告发生率极低。因此,河北省所用疫苗安全性良好。

本研究仍存在不足,一是各地市 AEFI 监测报告质量不同,用疫苗的接种数据可能高估或者低估 AEFI 报告发生率;尤其是第二类疫苗由县区疾控直接采购,上报给省级的接种剂次数可能存在漏报;建议长期、连续性的监测和分析疫苗的报告发生率。二是目前全国没有统一的诊断标准,各市、县(区)预防接种异常反应调查诊断专家组的诊断能力不同,对 AEFI 的分类以及报告发生率也会有影响。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 扩大国家免疫规划实施方案[Z]. 2007-12-29.
- [2] 中华人民共和国卫生部办公厅, 国家食品药品监督管理局办公室. 全国疑似预防接种异常反应监测方案[Z]. 2010-06-03.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 预防接种异常反应鉴定办法[Z]. 2008-09-11.
- [4] 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 中国 2010 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, 2012, 18(5): 385-397.
- [5] 武文娣, 李克莉, 郑景山, 等. 中国 2011 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, 2013, 19(2): 97-109.
- [6] 武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 中国 2012 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, 2014, 20(1): 1-12, 66.
- [7] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2013 年疑似预防接种异常反应信息管理系统数据分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(2): 121-131, 200.
- [8] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2014 年疑似预防接种异常反应信息管理系统数据分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(2): 125-137.
- [9] 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分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(5): 481-492, 511.
- [10] 许涤沙, 李克莉, 武文娣, 等. 中国 2016 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, 2018, 24(3): 299-309, 322.
- [11] 李克莉, 叶家楷, 许涤沙, 等. 中国 2011—2013 年灭活脊髓灰质炎病毒疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(2): 139-146.
- [12] 孙丽, 张富斌, 张振国, 等. 2010—2012 年河北省疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 河北医药, 2014, 36(23): 3646-3648.
- [13] 孙丽, 张振国, 张富斌. 2011 年河北省疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 河北医药, 2013, 35(23): 3631-3634.
- [14] 许瀚月, 周颖, 韩真明, 等. 2011—2016 年重庆市疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(2): 273-276, 313.
- [15] 李永成, 曲江文, 梁苗, 等. 2011—2013 年天津市疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(10): 1860-1863.
- [16] 王四全, 张迟, 王雷, 等. 2010—2016 年湖北省疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(3): 310-323.
- [17] Nzolo D, Ntiani AM, Mpiempie NT, et al. Adverse events following immunization with oral poliovirus in Kinshasa, Democratic Republic of Congo: preliminary results[J]. Pathog Glob Health, 2013, 107(7): 381-384.
- [18] 国家卫生和计划生育委员会. 预防接种工作规范(2016 版)[Z]. 2016-12-06.
- [19] 张英洁. 2011—2016 年山东省疑似预防接种异常反应监测系统报告死亡病例分析[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(8): 723-727.
- [20] 戚小华, 李倩, 潘雪娇, 等. 浙江省 2008—2014 年预防接种后死亡病例分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(5): 506-510.
- [21] 叶莹, 史鲁斌, 李军, 等. 河南省 2009—2014 年疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2016, 51(2): 258-262.
- [22] 张富斌, 张振国, 孙印旗, 等. 河北省 2005—2007 年疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(6): 538-542.
- [23] 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, 676.
- [24] 史鲁斌, 姬艳芳, 杨建辉, 等. 2011—2016 年河南省无细胞百白破联合疫苗预防接种不良反应监测分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(2): 180-184.
- [25] 骆晓艳, 高志刚, 李永成, 等. 无细胞百白破联合疫苗/白喉破伤风联合疫苗接种后硬结反应观察及消退影响因素分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(2): 191-195.
- [26] 陈红缨, 黄婷, 杨启红. 23 价肺炎球菌多糖疫苗上市后在湖北省大规模使用的安全性评价[J]. 中国公共卫生管理, 2019, 35(3): 324-327.
- [27] 吴琳琳, 刘捷宸, 邵慧勇, 等. 2015—2017 年上海市含无细胞百日咳、白喉和破伤风成分联合疫苗预防接种安全性[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(1): 72-75, 87.
- [28] 梁雪枫, 安婧, 唐宇. 国产含麻类疫苗多剂次接种的安全性评价[J]. 中国初级卫生保健, 2019, 33(4): 65-66.
- [29] 李克莉, 刘大卫, 武文娣, 等. 2009—2010 年全国卡介苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(3): 252-260.
- [30] 胡冉, 刘元宝, 康国栋, 等. 2015—2017 年江苏省卡介苗不良反应监测分析[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(2): 193-194.
- [31] WHO & WPRO. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization program managers on surveillance of adverse events following immunization (third edition) [R]. Manila, Philippines, 2016.
- [32] 武文娣, 李克莉, 许涤沙, 等. 2010—2015 年中国血小板减少性紫癜疑似预防接种异常反应监测[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(2): 186-192, 216.
- [33] Black S, Eskola J, Siegrist CA, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines[J]. Lancet, 2009, 374(9707): 2115-2122.
- [34] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents[J]. Pediatrics, 2003, 112(4): 815-820.
- [35] 张振国, 李静, 张富斌, 等. 2008—2011 年河北省脊髓灰质炎疫苗接种相关病例流行病学分析[J]. 预防医学情报杂志, 2013, 29(12): 1065-1067.
- [36] 张肖肖, 史鲁斌, 王燕, 等. 河南省 2004—2015 年疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎病例分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(5): 511-514.