

天津市 2011—2013 年疑似预防接种异常反应主动监测 分析与被动监测评价

李永成¹, 张颖^{1△}, 高志刚¹, 刘红英², 胡强³, 韩永刚⁴, 常利民⁵

摘要:目的 分析天津市疑似预防接种异常反应(AEFI)主动监测数据的发生特征,评价同期被动监测系统的敏感性。方法 2011—2013 年,分层选择 4 个区县的 8 家接种门诊作为主动监测点,通过主动回访收集到的 AEFI 为主动监测 AEFI 数据,通过全国信息系统收集全市范围自愿就医的被动监测数据。组织 AEFI 调查诊断专家组对除明确诊断为一般反应以外的 AEFI 开展调查诊断分类。结果 共有效主动监测 32 698 例,AEFI 病例 235 例,发生率为 718.70/10 万剂。3 年间 AEFI 主动监测发生率差异无统计学意义(849.01/10 万剂 vs 599.32/10 万剂 vs 686.72/10 万剂, $\chi^2=5.07$);被动监测 AEFI 4 164 例,发生率为 34.09/10 万剂;3 年间 AEFI 被动监测发生率逐年上升(20.05/10 万剂 vs 31.35/10 万剂 vs 50.51/10 万剂, $\chi^2=572.02$, $P < 0.05$);各年度主动监测 AEFI 发生率均高于被动监测(均 $P < 0.05$)。主动监测 AEFI 的一般反应所占比例(95.32%)高于被动监测(85.09%),异常反应低于被动监测(3.83% vs 13.32%, 均 $P < 0.05$),偶合症、心因性反应差异均无统计学意义。二者均未监测到疫苗质量事故和接种事故,AEFI 发生率居前 5 位的疫苗中均有 7 价肺炎、麻疹、进口百白破疫苗。结论 AEFI 主动监测可发现更多的轻微一般反应,天津市被动监测系统的敏感性逐年上升,能够满足工作需求。应建立针对严重 AEFI 病例的统一分类诊断标准。

关键词:疫苗;疑似预防接种异常反应;主动监测;被动监测;天津

中图分类号:R186 文献标志码:A DOI: 10.11958/j.issn.0253-9896.2015.11.029

Analysis of adverse events following immunization in Tianjin (2011–2013) evaluated by active surveillance and passive surveillance

LI Yongcheng¹, ZHANG Ying^{1△}, GAO Zhigang¹, LIU Hongying², HU Qiang³, HAN Yonggang⁴, CHANG Limin⁵

1 Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; 2 Tianjin Hebei District Center for Disease Control and Prevention; 3 Tianjin Jinnan District Center for Disease Control and Prevention; 4 Tianjin Binhai District Dagang Center for Disease Control and Prevention; 5 Tianjin Ninghe Country Center for Disease Control and Prevention

[△]Corresponding Author E-mail: tjcdcaefi@163.com

Abstract: Objective To analyze the occurrence features of the active surveillance of adverse events following immunization (AEFI) in Tianjin, and evaluate the sensitivity of passive surveillance systems over the same period. **Methods** The layered eight vaccination clinics of four counties were selected as active surveillance points. The data of active surveillance AEFI were collected through telephone investigation in 2011–2013. The data of passive surveillance was collected through the national AEFI information management system. The descriptive methodology and chi square test were used. **Results** A total of 235 cases were collected through active surveillance in 2011–2013. The AEFI incidence rate was 718.70 per 100 000 doses, no difference in the incidence between three years ($\chi^2=5.07$). A total of 4164 cases were collected through passive surveillance. The incidence rate was 34.09 per 100 000 doses, the incidence increased year by year ($\chi^2=572.02$, $P < 0.05$). In active surveillance cases, 95.32% was the common vaccine reaction, 3.83% was the rare vaccine reaction, no serious vaccine

作者单位: 1 天津市疾病预防控制中心传染病控制所(邮编 300011); 2 天津市河北区疾病预防控制中心; 3 天津市津南区疾病预防控制中心; 4 天津市滨海新区大港疾病预防控制中心; 5 天津市宁河县疾病预防控制中心

作者简介: 李永成(1971), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事传染病控制、免疫规划方面的研究

[△]通讯作者 E-mail: tjcdcaefi@163.com

- ute to the pathogenesis of coronary heart disease[J]. Genet Test Mol Biomarker, 2014, 18(7):497–504. doi: 10.1089/gtmb.2014.0034.
- [9] Guo S, Zhu J, Yang Z, et al. Reduction of connexin37 expression by RNA interference decreases atherosclerotic plaque formation[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4):2664–2670. doi: 10.3892/mmr.2014.3053.
- [10] Le Gal L, Alonso F, Mazzolai L, et al. Interplay between Cx40 and Nitric oxide signaling during hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(4): 910–915. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04775.
- [11] Sandow SL, Tare M, Coleman HA, et al. Involvement of myoendothelial gap junctions in the actions of endothelium-derived hyperpolarizing factor[J]. Circ Res, 2002, 90(10):1108–1113.
- [12] Wang EB, He F. The progress of gap junctions and Hypertension[J]. Modern Medicine Journal of China, 2010, 12(9):122–124. [王恩帮, 何芳. 缝隙连接与高血压的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(9):122–124].

(2015-02-13 收稿 2015-04-01 修回)

(本文编辑 陆荣展)

reaction. In passive surveillance cases, the common vaccine reaction, the rare vaccine reaction were 85.09% and 13.32%. The serious vaccine reaction was found in 44 cases. **Conclusion** The more slightly common vaccine reaction can be found by active surveillance. The sensitivity of Tianjin passive surveillance system is increasing year by year, which can meet the requirements for job. The classification and diagnostic criteria of the serious vaccine reaction need to be established.

Key words: vaccines; adverse events following immunization; active surveillance; passive surveillance; Tianjin

预防接种是预防控制疫苗针对传染病最经济、有效的干预措施之一。为保障预防接种的安全、提高服务质量,卫生部和国家食品药品监督管理局在 2010 年 6 月联合下发了《全国疑似预防接种异常反应监测方案》。为评估监测系统敏感性和疫苗安全性,天津市于 2011—2013 年在 4 个区县的部分接种单位开展了疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)的主动监测工作,现将天津市主动监测分析与被动监测评价如下。

1 对象与方法

1.1 监测地区 分层筛选市区的河北区、环城地区的津南区、滨海新区的大港管委会和远郊县的宁河县,每个区县随机选择 2 家接种门诊作为主动监测点。被动监测地区为天津市范围内所有行政区域。

1.2 监测对象 2011—2013 年,所有到主动监测点接种的人群均作为本次主动监测对象,在天津市范围内接种人群均作为被动监测对象。

1.3 监测范围 凡是接种疫苗后出现发热(腋温 $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$),接种部位红肿(直径 $\geq 1.5\text{ cm}$)、硬结(直径 $\geq 1.5\text{ cm}$)、无菌性脓肿、过敏性休克、血管性水肿、过敏性皮疹、过敏性紫癜、血小板减少性紫癜、局部过敏坏死反应(Arthus 反应)、热性惊厥、癫痫、多发性神经炎、臂丛神经炎、脑病、脑炎、脑膜炎、格林巴利综合征、疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎、淋巴管炎或淋巴管炎、骨髓炎、全身播散性卡介苗感染、中毒性休克综合征、晕厥、瘰疬、局部化脓性感染、全身化脓性感染及怀疑与预防接种有关的其他严重 AEFI^[1]均属于监测范围。

1.4 监测方法

1.4.1 主动监测 主动监测点医生接种后的 3 d 内(接种当天为第 1 天),每天 1 次电话回访受种者的健康状况,如果 3 d 内电话回访无法联系的作为失访对象。回访中发现符合监测范围的病例则进行记录,并按照《天津市疑似预防接种异常反应处置工作程序》^[1]开展调查,填写个案调查表。个案信息通过全国 AEFI 信息管理系统进行网络报告,监测方式选择主动监测。

1.4.2 被动监测 又称常规监测,指受种人群在接种后,自愿到医疗机构、预防接种单位就医或报告发现 AEFI 的监测方式。区县疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)将调查的个案信息进行网络报告,监测方式选择被动监测。

1.5 调查诊断 区县 CDC 或天津市 CDC 组织 AEFI 调查诊断专家组对除明确诊断为一般反应以外的 AEFI 开展调查诊

断分类。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]。

1.6 疫苗分布 某种疫苗 AEFI 发生率/(10 万剂) = 该疫苗报告 AEFI 数/该疫苗接种剂次数 $\times 10$ 万剂。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行统计分析。不同监测方法及各年度之间 AEFI 流行病学特征比较采用卡方检验、校正卡方检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 监测情况 (1)主动监测。主动监测 32 859 例,有效主动监测 32 698 例,失访率 0.49%。共监测到 AEFI 病例 235 例,AEFI 发生率为 718.70/10 万剂。3 年间 AEFI 主动监测发生率差异无统计学意义($P=0.079$)。(2)被动监测。被动监测 12 215 193 例,收到 AEFI 个案 4 164 例,AEFI 发生率为 34.09/10 万剂;3 年间 AEFI 被动监测发生率逐年上升($P < 0.05$)。(3)两者比较。各年度主动监测 AEFI 发生率均高于被动监测(均 $P < 0.05$)。主动监测与被动监测 AEFI 发生率之间的比值均在 10 以上,3 年间逐步下降,分别是 42.34、19.12、13.60。见表 1。

Tab.1 The AEFI occurrence of active surveillance and passive surveillance in Tianjin, 2011—2013

表 1 天津市 2011—2013 年主动监测与被动监测

组别	AEFI 发生情况 (1/10 万剂)					
	2011 年		2012 年		2013 年	
	n	发生率	n	发生率	n	发生率
主动监测	102	849.01	62	599.32	71	686.72
被动监测	816	20.05	1 253	31.35	2 095	50.51
χ^2	3 661.75*		1 014.31*		801.69*	

* $P < 0.05$

2.2 临床诊断

2.2.1 主动监测 235 例病例中,发热/红肿/硬结 210 例(89.36%),其他一般反应 14 例(5.96%),轻度过敏性皮疹 8 例(3.40%),血管性水肿 1 例(0.43%),偶合感冒 2 例(0.85%)。未发现严重 AEFI 病例。

2.2.2 被动监测 4 164 例病例中,发热/红肿/硬结 3 204 例(76.95%),其他一般反应 339 例(8.14%),过敏性皮疹 354 例(8.50%),其他临床诊断 267 例(6.41%)。属于严重 AEFI 病例共 44 例,发生率

0.36/10 万剂,其中热性惊厥 21 例,发生率 0.17/10 万剂;血小板减少性紫癜 12 例(其中 4 例为偶合症),发生率 0.1/10 万剂;其他严重反应共计 11 例,发生率均在 0.1/10 万剂以下。

2.3 分类诊断 主动监测 AEFI 病例中一般反应所占比例高于被动监测,异常反应所占比例低于被动监测(均 $P < 0.05$),偶合症、心因性反应所占比例差异均无统计学意义。2 种监测方式均未监测到疫苗质量事故和接种事故。见表 2。

Tab.2 The AEFI classification of active surveillance and passive surveillance in Tianjin, 2011—2013

表 2 天津市 2011—2013 年主动监测与被动监测 AEFI 分类诊断情况 例(%)

组别	n	一般反应	异常反应	偶合症	心因性反应
主动监测	235	224(95.32)	9(3.83)	2(0.85)	0
被动监测	4 164	3 543(85.09)	551(13.32)	65(1.56)	5(0.12)
χ^2 或 P		18.93*	17.70*	0.35*	1.00 [△]

* $P < 0.05$; *连续性校正 χ^2 值, [△]Fisher 确切概率法 P 值

2.4 疫苗分布 (1)主动监测。7 价肺炎的 AEFI 发生率最高,白破疫苗、B 型流感嗜血杆菌疫苗(HIB)、麻疹疫苗、进口百白破疫苗、百白破疫苗的

AEFI 发生率也均超过 1 000/10 万剂。监测疫苗数较少的卡介苗和霍乱疫苗未见到 AEFI 的发生。(2)被动监测。AEFI 发生率居前 5 位的疫苗分别是进口百白破疫苗、7 价肺炎、23 价肺炎、百白破、麻疹。见表 3。

3 讨论

本调查结果显示,天津市 2011—2013 年主动监测 AEFI 发生率为 718.70/10 万剂,且 3 年间差异无统计学意义。同期被动监测 AEFI 发生率虽逐年升高,但仍低于主动监测 13~40 倍。本调查主动监测结果高于余峰等^[2]在上海闵行区开展主动监测发生率 276.56/10 万剂,但低于新疆 AEFI 主动监测发生率 2 091.19/10 万剂^[3],原因可能是在新疆地区的医疗机构进行主动监测时将部分主动就诊的受种者也纳入主动监测范围中。因目前报道的 AEFI 主动监测数据不多,数据可比性有待进一步评估,但通过主动监测可以发现更多的 AEFI 一般反应病例是明确的。本调查被动监测 AEFI 发生率略高于全国监测结果(2011 年 15.56/10 万剂,2012 年 21.71/10 万剂)^[4-5]。因主动监测点的示范效应和逐步规范的

Tab.3 The incidence rate of AEFI surveillance by vaccines in Tianjin, 2011—2013

表 3 天津市 2011—2013 年 AEFI 监测疫苗分布情况

(1/10 万剂)

疫苗	主动监测人数	主动监测(发生率)			被动监测人数	被动监测(发生率)		
		一般反应	异常反应	总反应		一般反应	异常反应	总反应
7 价肺炎疫苗	166	2 409.64	0	2 409.64	67 484	121.51	22.23	145.22
白破疫苗	610	1 639.34	0	1 639.34	339 511	50.07	2.06	53.02
HIB	1 629	1 411.91	0	1 411.91	612 966	37.03	2.28	39.64
麻疹疫苗	1 531	1 045.07	261.27	1 306.34	799 522	54.16	22.01	78.80
进口百白破疫苗	475	1 263.16	0	1 263.16	13 787	217.60	21.76	239.36
百白破疫苗	4 494	1 201.60	22.25	1 223.85	1 592 258	79.32	5.90	85.41
水痘疫苗	928	754.31	0	862.07	372 973	25.20	6.43	32.44
麻腮风疫苗	2 373	758.53	84.28	842.82	865 613	19.29	3.70	23.68
流感疫苗	1 352	739.64	0	739.64	188 516	12.73	3.71	16.97
进口乙肝疫苗	848	589.62	0	589.62	—	—	—	—
A+C 群流脑疫苗	1 788	503.36	0	559.28	694 817	11.23	2.73	14.54
轮状病毒疫苗	1 280	546.88	0	546.88	364 981	12.06	1.37	13.70
A 群流脑疫苗	2 595	539.50	0	539.50	844 598	18.83	1.42	20.72
甲肝灭活疫苗	2 317	431.59	43.16	474.75	828 353	10.74	1.69	12.68
23 价肺炎疫苗	522	383.14	0	383.14	174 342	99.80	4.02	104.39
乙脑疫苗	3 412	351.7	29.31	381.01	1 176 198	17.68	2.64	20.83
乙肝疫苗	1 829	328.05	0	328.05	1 346 681	13.59	2.23	16.26
脊灰减毒活疫苗	3 980	251.26	0	251.26	1 371 961	5.90	1.60	7.87
脊灰灭活疫苗	439	227.79	0	227.79	203 458	15.24	1.97	17.20
卡介苗	22	0	0	0	324 109	1.23	10.18	11.42
霍乱疫苗	108	0	0	0	32 262	3.10	3.10	9.30
合计	32 698	685.06	27.52	718.70	12 214 390	29.00	4.51	34.09

评价,天津地区 AEFI 被动监测系统的敏感性逐年上升,符合全国监测系统敏感性逐步上升的趋势特征。

本调查结果显示,主动监测中一般反应所占比例高于被动监测,异常反应所占比例明显低于被动监测,原因可能是受种者对于异常反应高度重视,出现后主动进行报告,而出现轻微的一般反应不再去报告,从而常规监测无法监测到这部分病例。2 种监测方法发现 AEFI 发生率居前 5 位的疫苗中均有 7 价肺炎、麻疹、进口百白破疫苗。武文娣等^[4-5]报道全国 2011、2012 年 AEFI 发生率前 5 位的疫苗分别是 7 价肺炎、百白破、麻疹、23 价肺炎、A+C 群流脑(2012)、出血热疫苗(2011)。天津地区 AEFI 监测发生反应疫苗排位情况与全国基本一致。现行被动监测能够发现绝大多数的异常反应病例。由于本次主动监测单一疫苗的监测总数较少,分疫苗的 AEFI 发生率应参考被动监测数据。

本次调查结果显示,被动监测严重异常反应发生率为 0.36/10 万剂,略高于全国 2012 年的 0.11/10 万剂^[5],这可能与全国各地区监测水平不均衡有关。引起血小板减少性紫癜的疫苗种类在国内、外也均有报道^[6]。本次调查中有 12 例血小板减少性紫癜病例,虽均经过异常反应调查诊断专家组诊断,但因不同专家所持观点不同,同种疫苗引起的反应有的判定为异常反应,有的判定为偶合症,故有必要统一分类诊断标准,确保分类诊断结论的科学、公正,减少不必要的纠纷发生。

综上所述,AEFI 主动监测可以发现更多的轻微一般反应,被动监测系统的敏感性逐年上升。通过被动监测能够发现绝大多数的异常反应,尤其是严重 AEFI 病例,天津市现行 AEFI 被动监测能够满足工作要求。应建立针对严重 AEFI 病例的统一分类

诊断标准。

参考文献

- [1] Tianjin Municipal Health Bureau. The disposal program of Adverse Events Following Immunization in Tianjin (2014 Year Edition) [S]. 2014-3-4.[天津市卫生局. 天津市疑似预防接种异常反应处置工作程序(2014 年版)[S].2014-3-4].
- [2] Yu F, Yu CP, Ji MR, et al. To establish and evaluation of active surveillance system of adverse events following immunization in community[J]. Shanghai Journal of Preventive Medicine, 2010, 22(9): 490-493.[余峰, 余翠萍, 吉美蓉, 等. 社区疑似预防接种异常反应主动监测体系建立与评价[J]. 上海预防医学杂志, 2010, 22(9): 490-493].
- [3] Xin XM, Zhang JF, Re WZ, et al. Analysis on the results of suspected active monitoring items of suspected Adverse Events Following Immunization in Xinjiang [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2012, 27(24):3747-3749.[辛秀梅, 张金凤, 热万孜, 等. 新疆疑似预防接种异常反应主动监测项目结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(24): 3747-3749].
- [4] Wu WD, Li KL, Zheng JS, et al. Analysis on surveillance data of adverse events following immunization in China, 2011[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2013, 19(2):97-109. [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].
- [5] Wu WD, Liu DW, Li KL, et al. Analysis on surveillance data of adverse events following immunization in China, 2012[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2014, 20(1):1-12.[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].
- [6] Li KL, Liu DW, Wu WD, et al. Study on the incidence of hospitalized thrombocytopenic purpura cases in 6 cities in China, 2007-2009[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2012, 18(2):139-143.[李克莉, 刘大卫, 武文娣, 等. 2007-2009 年中国六个市血小板减少性紫癜住院病例发生情况分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(2):139-143].

(2015-01-06 收稿 2015-05-13 修回)

(本文编辑 陈丽洁)