



世界卫生组织

# 全球免疫接种后 不良事件监测手册

# 全球免疫接种后 不良事件监测手册



世界卫生组织

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Global manual on surveillance of adverse events following immunization.

1.Immunization Programs. 2.Adverse Drug Reaction Reporting Systems. 3.Vaccination – adverse effects. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 150776 9

(NLM classification: WA 115)

© 世界卫生组织，2014年（2016年3月修订）

版权所有。世界卫生组织出版物可从世卫组织网站（[www.who.int](http://www.who.int)）获得，或者自 WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland（电话：+41 22 791 3264；传真：+41 22 791 4857；电子邮件：bookorders@who.int）购买。

要获得复制许可或翻译世界卫生组织出版物的许可—无论是为了出售或非商业性分发，应通过世卫组织网站[http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)）向世界卫生组织出版处提出申请。

本出版物采用的名称和陈述的材料并不代表世界卫生组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位，或关于边界或分界线的规定有任何意见。地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

凡提及某些公司或某些制造商的产品时，并不意味着它们已为世界卫生组织所认可或推荐，或比其它未提及的同类公司或产品更好。除差错和疏忽外，凡专利产品名称均冠以大写字母，以示区别。

世界卫生组织已采取一切合理的预防措施来核实本出版物中包含的信息。但是，已出版材料的分发无任何明确或含蓄的保证。解释和使用材料的责任取决于读者。世界卫生组织对于因使用这些材料造成的损失不承担责任。

署名作者（或编辑，适当时）对本出版物所表达观点负责

印刷：瑞士日内瓦世卫组织文件编印服务处

封面设计：Denis Meissner-WHO – 版面设计：Jean-Claude Fattier

# 致谢

本手册在全球疫苗安全咨询委员会（Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS）指导下由世界卫生组织（WHO）编写。GACVS 成员包括 Ananda Amarasinghe（主笔）、Michael Gold、Robert Pless、Xavier Kurz、Gagandeep Kang、Ambrose Isah 和 Brigitte Keller-Stanislawski。国际医学科学组织委员会（CIOMS）疫苗安全工作组、布莱顿协作组，以及 WHO 区域办事处和驻国家代表处提供了重要投入。日内瓦 WHO 总部秘书处 Madhava Ram Balakrishnan 和 Patrick Zuber 对本手册的编写工作给予了支持。

本手册依据2012年世界卫生组织西太平洋区域出版的《the Guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization》（第二版）编写



# 目录

词汇表 .....	v
缩略语 .....	viii
<b>1. 目的 .....</b>	<b>1</b>
<b>2. 免疫接种原理和疫苗知识 .....</b>	<b>3</b>
2.1 免疫力 .....	4
2.1.1 主动免疫 .....	4
2.1.2 被动免疫 .....	4
2.1.3 群体免疫 .....	4
2.1.4 免疫接种如何发生作用 .....	5
2.2 疫苗 .....	6
2.2.1 疫苗的分类 .....	9
2.2.2 疫苗的其他成分（辅料）.....	10
2.3 禁忌证和慎用证 .....	13
<b>3. 免疫接种后不良事件.....</b>	<b>13</b>
3.1 疫苗反应 .....	14
3.1.1 按具体原因分类的疫苗反应 .....	14
3.1.2 按严重程度和发生频率分类的疫苗反应 .....	15
3.1.3 疫苗反应的预防和治疗 .....	16
3.2 免疫接种差错相关反应 .....	17
3.3 免疫接种焦虑相关反应 .....	20
3.4 偶合事件 .....	21
<b>4. 免疫接种安全监测系统 .....</b>	<b>25</b>
4.1 目标 .....	25
4.2 免疫接种安全监测的分类 .....	26
4.3 建立免疫接种安全监测系统的步骤 .....	27
4.4 国家药品监管部门在免疫接种安全监测中的角色和职责 .....	29
4.5 免疫规划部门在免疫接种安全监测中的角色和职责 .....	30
4.5.1 免疫接种服务提供者的角色和职责 .....	30

4.5.2 地方层级免疫接种服务的角色和职责 .....	31
4.5.3 国家层级免疫接种服务的角色 .....	33
4.5.4 私营机构免疫接种服务的角色 .....	34
4.6 国家免疫接种安全专家委员会的职 .....	35
4.7 免疫接种安全监测系统的监督和评价 .....	37
4.8 免疫接种后不良事件监测与其他医药产品不良事件监测的 .....	38
<b>5. 免疫接种后不良事件的报告 .....</b>	<b>43</b>
5.1 何种事件应报告 .....	43
5.2 何时报告 .....	45
5.3 如何报告 .....	45
5.4 大规模免疫接种活动中不良事件的报告 .....	47
5.5 影响免疫接种后不良事件报告的原因 .....	48
5.6 私营机构的报告 .....	48
5.7 疫苗不良事件信息管理系统 .....	48
<b>6. 免疫接种后不良事件的调查 .....</b>	<b>51</b>
6.1 为什么要对免疫接种后不良事件报告进行调查 .....	51
6.2 哪些免疫接种后不良事件报告需要进行调查 .....	51
6.3 应由谁对免疫接种后不良事件报告进行调查 .....	52
6.4 何时对免疫接种后不良事件报告进行调查 .....	52
6.5 如何对免疫接种后不良事件报告进行调查 .....	52
6.6 实验室检测：疫苗 .....	54
6.7 实验室检测：人体样本 .....	55
6.8 聚集性免疫接种后不良事件报告的调查 .....	57
6.9 死亡病例的调查 .....	59
<b>7. 免疫接种后不良事件的数据分析 .....</b>	<b>63</b>
7.1 由谁来分析数据 .....	64
7.2 如何分析和解释数据 .....	65
7.3 如何确定原因 .....	68
<b>8. 免疫接种后不良事件因果关系评估 .....</b>	<b>71</b>
8.1 不同层面的免疫接种后不良事件因果关系评估 .....	72
8.2 科学依据：因果关系的判断标准 .....	73

8.3 免疫接种后不良事件因果关系评估的病例选择 .....	74
8.4 因果关系评估开始前采取的步骤 .....	74
8.5 因果关系评估方法 .....	75
8.6 因果关系评估后采取的行动 .....	81
<b>9. 免疫接种后不良事件的后续工作.....</b>	<b>85</b>
9.1 患者照护 .....	85
9.1.1 疫苗接种后疑似严重过敏反应或休克的.....	85
9.2 后续工作.....	87
9.2.1 后勤支持 .....	88
9.3 疫苗安全培训和培训机会 .....	89
9.3.1 疫苗安全基础网络教育课程 .....	89
9.3.2 疫苗安全基础培训 .....	90
9.3.3 疫苗安全高级培训 .....	90
<b>10. 交流和沟通 .....</b>	<b>93</b>
10.1 与各利益相关方的交流和沟通 .....	94
10.2 与媒体的交流和沟通 .....	95
10.3 关键信息的准备 .....	97
10.4 危机管理 .....	98
<b>附件 1. 常用疫苗的不良反应发生频率 .....</b>	<b>100</b>
<b>附件 2. 免疫接种后不良事件报告表 .....</b>	<b>103</b>
<b>附件 3. 免疫接种后不良事件调查表 .....</b>	<b>104</b>
<b>附件 4. 免疫接种后不良事件病例列表 .....</b>	<b>108</b>
<b>附件 5. 因果关系评估：步骤2（不良事件检查清单） .....</b>	<b>109</b>



# 表和图

表 1	疫苗的分类
表 2	免疫接种后不良事件原因分类（2012）
表 3	报告不良反应的发生频率分级
表 4	免疫接种差错相关反应
表 5	部分国家婴儿免疫接种1月、1周及1日内可能与免疫接种（如，DPT/PVV）存在时间关联性的偶合死亡估算数
表 6	国家药品监管部门的关键控制职能（按疫苗来源）
表 7	免疫接种安全监测系统检查清单
表 8	应报告的免疫接种后不良事件实例列表
表 9	免疫接种后不良事件监测最低要求报告信息的核心变量
表 10	不同工作假设下不良事件调查的实验室检测
表 11	选定的不良事件的人体样本采集指导
表 12	不同原因免疫接种后不良事件的聚集性特点
表 13	调查期间保护公众的措施
表 14	监测系统不同层级数据分析的目的
表 15	免疫接种后不良事件发生率的分母选项
表 16	比较不良事件发生率时需考虑的因素
表 17	标准化病例因果关系评估的用处和局限性
表 18	不同层面的因果关系评估
表 19	因果关系评估检查清单
表 20	可能误诊为免疫接种后严重过敏反应的情况
表 21	完成免疫接种后不良事件调查/因果关系评估后需采取的行动
表 22	媒体传播计划

图 1	免疫规划实施的层级、职责和监测活动
图 2	免疫接种后不良事件的调查步骤
图 3	聚集性免疫接种后不良事件原因的确定
图 4	疫苗反应率、观察率和背景率
图 5	免疫接种后不良事件因果关系评估的适评条件
图 6	因果关系问题
图 7	免疫接种后不良事件因果关系评估的算法流程
图 8	免疫接种后不良事件因果关系评估的分类



# 词汇表

免疫接种后不良事件  
(AEFI)

免疫接种后发生的、不一定与疫苗使用有因果关系的任何不良医疗事件。不良事件可以是任何不利或意外的体征、异常实验室检测结果、症状或疾病。

因果关系

致病（风险）因素与结果之间的原因-结果关系。有因果关系的事件也有时间关联性（即事件发生于疫苗接种后），但是有时间关联性的事件不一定有因果关系。

因果关系评估

在AEFI监测工作中，因果关系评估是对AEFI个案数据进行系统性审核，以判断事件与所接种疫苗之间存在因果关系的可能性。

聚集性

发生与时间、地理位置（地点）和/或所接种疫苗相关的2例或2例以上相同或相似不良事件的病例。聚集性AEFI通常与某个特定疫苗供应方/接种者、卫生机构和/或某瓶疫苗或某批号疫苗有关。

偶合事件\*

除了疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种焦虑以外的其他原因所导致的AEFI。

禁忌证

由于安全的原因，不允许采取某项特定治疗措施或操作步骤的情况，例如某个特定疫苗的免疫接种。禁忌证可以是永久的（绝对禁忌证），如已知对疫苗某种成分严重过敏；也可以是暂时的（相对禁忌证），如急性或严重发热性疾病。

注射安全

涉及使用注射的各个方面（包括适当的供应、实施和废弃物处理）的公共卫生实践和政策，以便使注射操作者和接受者不暴露于可避免的不良事件的风险（如传染性病原体的传播），并防止产生危险性废弃物。所有注射，不论其使用目的，均涵盖于此术语（参见安全注射实践定义）。

免疫力

人体容纳“自身”物质（自体）和消除“外来”物质（异物）的能力。由于人体免疫系统将绝大部分微生物识别为外来物质，因此这种鉴别能力为机体免受感染性疾病的侵害提供了保护。

免疫接种安全	确保免疫接种各方面安全性的过程，包括疫苗质量、不良事件监测、疫苗的储存、运输和处理、疫苗接种、锐器处理和废弃物管理。
免疫接种安全监测	通过免疫接种后不良事件的发现、报告、调查和处理，确保免疫接种安全性的系统。
一般AEFI	不“严重”的、对受种者的健康无潜在危险的事件。对一般AEFI也应进行密切监测，因为这些事件可能提示疫苗或免疫接种有潜在的更大的问题，或通常可能会影响免疫接种的可接受性。
安全注射实践	确保注射过程风险最小的实践，不论注射的原因或所注射的产品是什么。
严重AEFI	导致死亡、危及生命、需要住院治疗或延长住院治疗的时间，造成持久的或严重残疾/失能，或先天性异常/出生缺陷的事件。 任何需要采取干预措施以防止上述任何一项结果出现的医学事件也可视为严重AEFI。
信号*（安全性信号）	提示某一干预措施与一起不良事件或一系列相关不良事件之间，存在新的潜在因果关系或已知因果关系新的表现形式的信息（来自一个或多个来源）。对此类（提示极有可能存在因果关系的）信息需要进行核查。
监测	连续、系统地收集数据，并对其进行分析和传播，以做出决策和采取行动，保护人群健康。
触发事件	发生于免疫接种后并引发响应行动（通常为病例调查）的医学事件。
疫苗	提高针对特定疾病免疫力的生物制剂。除抗原以外，疫苗还含有多种成分（辅料），每种成分可能有其独特的安全性影响。
疫苗药物警戒*	与AEFI和其他疫苗或免疫接种相关问题的发现、评价、理解、交流和沟通，以及与疫苗或免疫接种后不良作用预防有关的科学和活动。
疫苗产品相关反应*	由疫苗产品的一种或多种固有特性引起或促发的AEFI，这些特性可以是疫苗的活性组分或任何一种其他成分（如佐剂、防腐剂或稳定剂）所具有的。

疫苗质量缺陷相关反应\* 由疫苗产品（包括由疫苗厂商提供的接种器具）的一种或多种质量缺陷引起或促发的免疫接种后不良事件。

疫苗接种失败\* 疫苗接种失败可依据临床终点或是否存在疾病保护相关物或替代标记物的免疫学标准进行定义。需区别原发性失败（例如缺乏血清阳转或血清保护）和继发性失败（免疫力减弱）。疫苗接种失败的原因可能是由于(i)接种操作失败（即因任何原因未正确接种所述疫苗）或(ii)疫苗未能产生预期效果。

疫苗反应 由疫苗活性组分或任何其他成分引起或促发的事件，也可能与疫苗质量缺陷有关。

疫苗安全 通过对疫苗的生产、储存、运输和处理进行管理，保持疫苗最大效力、最小不良反应的过程。疫苗安全是免疫接种安全的一部分。

\*来源：Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2012 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf) 访问日期：2014年7月25日)。

## 缩略语

AEFI	免疫接种后不良事件
BCG	卡介苗
CIOMS	国际医学科学组织委员会
DT	白喉—破伤风疫苗
DTP	白喉—破伤风—百日咳疫苗
DTaP	白喉—破伤风—无细胞百日咳疫苗
DTwP	白喉—破伤风—全细胞百日咳疫苗
EPI	扩大免疫规划
HHE	低张力—低反应发作
Hib	b型流感嗜血杆菌疫苗
ICH	国际人用药品注册技术协调会
IPV	灭活脊髓灰质炎疫苗
LAV	减毒活疫苗
MMR	麻疹—腮腺炎—风疹疫苗
NRA	国家药品监管部门
NCL	国家质控实验室
OPV	口服脊灰疫苗
PCV	肺炎球菌结合疫苗
PVV	DTP-HepB-Hib五价疫苗
TSS	中毒性休克综合征
VAPP	疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎
VPD	疫苗可预防疾病
WHO	世界卫生组织



# 1

## 目的

免疫接种是保护个人和公众免受疫苗可预防疾病（VPD）危害的最有效公共卫生干预措施之一。免疫接种已挽救了数百万人的生命。现代疫苗是安全有效的。然而，与其他医疗产品一样，疫苗不可能完全没有不良反应。

疫苗极少引发严重不良反应，常见的反应较轻微且呈自限性。通过发现免疫接种后不良事件（AEFI）可以监测疫苗的安全性。AEFI有可能是疫苗反应所致，但通常情况下，特别是如果发生严重的事件，多为免疫接种的偶合事件。其他事件有可能是由于疫苗的接种操作或处理不当所致。无论具体原因是什么，AEFI可能会引起公众对疫苗的怀疑，家长可能会拒绝再为孩子接种疫苗，使儿童成为疫苗可预防疾病（VPD）的易感者，而这些疾病可能导致

残疾和危及生命。疫苗药物警戒，包括 AEFI 监测（即系统地收集免疫接种后重要医学事件相关数据，为调查提供信息，以便采取必要的后续行动），应成为所有免疫规划工作的重要部分，因其有助于维护公众对免疫规划的信心。

本手册为免疫规划管理人员（以及其他负责疫苗安全和工作质量的工作人员）提供如下指导：

- 确保疫苗质量和安全性的策略和系统；
- 疫苗和免疫接种安全监测的目的；
- AEFI监测系统：报告、调查、因果关系评估和新的AEFI原因分类；
- 了解疫苗反应，更好进行决策；
- 监测数据的最佳利用；
- 应对过程，包括与公众和媒体进行有关免疫接种安全信息的交流和沟通的策略。





得益于有效的免疫规划工作，VPD 已较少流行，而 AEFI 将更加受到公众关注。新疫苗正在不断加入免疫规划，免疫接种程序包含了更多的疫苗抗原，有些还是多价疫苗。例如，大多数国家现在已经开始使用四价（DTP-Hib 或 DTP-HepB）或五价（DTP-HepB-Hib）联合疫苗来替代三价（DTP）联合疫苗。随着新发疾病，如 H1N1 流行性感冒（流感）的出现，对季节性和大流行性流感疫苗的需求已在增长。疫苗接种数量的增加（例如大规模免疫接种活动）将导致更多的 AEFI，其中有些可能与疫苗或免疫接种有关，而其他的可能与之无关（即系偶合事件）。免疫接种差错相关反应（以前称“免疫规划差错”）也会相应增多。通过 AEFI 报告和调查可确定和纠正免疫接种差错相关反应，并可能有助于区分无关的偶合事件和疫苗反应，以及其他免疫接种相关事件。AEFI 监测可对免疫接种后不良事件进行妥善管理，避免对报告的 AEFI 的不恰当反应和由其产生的危机感。例如，如果没有免疫接种安全监测系统，有可能将偶合事件误认为疫苗反应，而导致不适当地暂停免疫规划工作。

公众通过互联网络、电视和其他媒体获取的信息日益增多，有关疫苗安全的意识不断增强。此外，由于加强了 AEFI 监测，卫生保健工作者对疫苗安全的警惕性也在提高。因此，人们更加关注疫苗的质量和安全性，公众和免疫规划工作人员都需要了解更多的信息。在这种日趋复杂的情况下，要确定疫苗是否与 AEFI 存在因果关系或者只是偶合发生，需要进行详细的调查和因果关系评估。为了保持和提高公众对国家免疫规划的信心，所有卫生保健工作者都应了解 AEFI 相关知识，并做好准备回应公众的担忧。及时回应公众对疫苗安全性的担忧并迅速进行交流沟通，可保护公众，维护免疫规划的公信力。

本指南的总目标是提高 AEFI 监测工作的效率和质量，并以此巩固国家和区域免疫规划工作的质量，确保所有疫苗受种者的免疫接种安全。

## 本手册的使用对象

本手册适用于免疫规划管理人员、国家和地方的国家药品监管部门（NRA）工作人员、医疗卫生机构和现场的免疫接种工作人员、药物警戒中心工作人员，以及其他与免疫接种工作有关的人员。

# 2

## 免疫接种原理和疫苗知识

### 2.1 免疫力

免疫力是指人体容纳“自身”物质（自体）和消除“外来”物质（异物）的能力。由于人体免疫系统将绝大部分微生物识别为外来物质，因此这种鉴别能力为机体免受感染性疾病侵害提供了保护。对微生物的免疫力通常表现为有该微生物（抗原，免疫原）的抗体存在。免疫力通常是非常特异性的针对单一的微生物或一组密切相关的微生物。

获得免疫力有两种基本机制：主动免疫和被动免疫。

#### 2.1.1 主动免疫

主动免疫是指刺激免疫系统产生抗原特异性的体液免疫（抗体）和细胞免疫，后者是与细胞相关的免疫保护功能。主动免疫通常能维持很多年，甚至终生。获得主动免疫的一种方式是通过感染可导致疾病的病原微生物并存活下来。当再次暴露于相同抗原时，免疫记忆细胞就开始复制并迅速产生抗体以重新获得保护。

更加安全的产生主动免疫的方法是进行疫苗接种。疫苗与免疫系统相互作用，通常会产生类似自然感染的免疫反应，但不会使受种者发生疾病和可能的并发症。

很多因素会影响对疫苗接种的免疫应答。这些因素包括母传抗体、抗原的特性和剂量、接种途径，以及添加到疫苗中提高免疫原性的佐剂（例如含铝物质）。宿主因素，如年龄、营养状况以及遗传和共病（合并存在的疾病）等也可能影响免疫应答。





### 2.1.2 被动免疫

被动免疫是将人或动物所产生的抗体输注给另一个人。这个过程可能是自然的（母婴传递）或是人工的<sup>1</sup>（将针对病原体或毒素的高滴度特异性抗体输注给无免疫力的个体）。被动免疫最常见的形式是婴儿从母体获得保护力。从母体获得的抗体可保护婴儿一年内免受某些特定疾病的侵害。然而，母传抗体可干扰疫苗病毒增殖，抑制活疫苗或减毒活疫苗的成功免疫。例如，麻疹减毒活疫苗需要在婴儿母传麻疹抗体衰减后的适当年龄（通常在9月龄）才可以接种。

人工被动免疫只能提供暂时的抗感染保护（可短至1-6周），这是因为抗体会随着时间衰减。

### 2.1.3 群体免疫

群体免疫是指对部分人群（“群体”）进行疫苗接种，可为未接种个体提供保护<sup>2</sup>。群体免疫理论认为，对于人与人之间传播的疾病来说，当人群中大多数人免疫后，其传播链就很难维持。因此，人群中免疫者的比例越高，易感人群接触到传染性病原体的可能性就越小。从理论和实践来看，疾病通常会在接种率水平达到100%之前就消失了，这正如人们在天花之所见，而脊髓灰质炎有望也是这样。“群体免疫阈值”是指免疫者在人群中所占的比例达到某个数值及以上时，疾病可能不会再持续传播。该阈值随着疾病的病原毒力和传播力、疫苗的效力和总体疫苗覆盖率、高危人群疫苗接种率，以及人群接触参数而不同。

### 2.1.4 免疫接种如何发生作用

疫苗有多种不同的类型，但其作用途径类似，即调动免疫系统来抗击感染。每种疫苗均含有与感染性微生物或病毒或多或少相似的组分，以使免疫系统就像对那个特定微生物感染一样产生应答。疫苗接种成功的最重要结果是，产生长寿的记忆淋巴细胞，能以更协调的方式，更迅速地对以后的感染产生免疫应答。因此，感染微生物被破坏得更快。免疫接种获得的保护并不总是完全的，感染也并不总是能预防的，但是疾病的严重程度通常会降低。

首次暴露于疫苗会刺激免疫应答（称为“初始免疫应答”）。免疫系统需要一定时间通过产生抗体和免疫细胞对抗原进行应答。最初，会产生免疫球蛋白M（IgM）抗体，但产生的量很少，且与抗原结合不是太好。几天后，免疫应答开始呈现免疫球蛋白G（IgG）抗体，该抗体对微生物更具有特异性，且持续时间比IgM更长。

同一种疫苗的后续剂次接种可刺激再次免疫应答，这比初始免疫应答要快得多，且主要产生IgG而不是IgM。疫苗接种的目的是产生足够的针对疫苗可预防微生物的特异性免疫细胞和抗体，以预防疾病，提供长期保护。

<sup>1</sup> The history of vaccines. Philadelphia (PA): The College of Physicians of Philadelphia (<http://www.historyofvaccines.org/content/articles/passive-immunization>, 访问日期: 2014年8月1日)。

<sup>2</sup> Community immunity («herd immunity»). Washington (DC): US Department of Health and Human Services (<http://www.vaccines.gov/basics/protection>, 访问日期: 2014年8月1日)。

## 2.2 疫苗

疫苗是生物制品，接种后可使机体产生并提高针对特定疫苗可预防疾病（VPD）的免疫力。疫苗含有致病微生物或病毒，或其一部分，通常使用减毒的微生物或灭活的（死的）微生物，或者其毒素或表面蛋白制成。

疫苗有单价或多价。单价疫苗含有单一抗原/免疫原的单一株（例如麻疹疫苗），而多价疫苗则含有相同抗原/免疫原的两种或以上的毒株/血清型（例如，tOPV 和 IPV 含有三种型别脊髓灰质炎病毒）。

联合疫苗含有两种或以上不同的抗原（如，DTwP、DTP-HepB-Hib）。联合疫苗的潜在优势包括：减少同时储存和接种多种疫苗的成本、减少额外的医疗就诊成本、提高疫苗接种的及时性，以及便于将新疫苗纳入免疫规划。

目前没有证据表明接种含多种抗原的联合疫苗会加重免疫系统的负担，免疫系统可以同时针对上百万种的抗原产生应答<sup>3</sup>。组合的多种抗原通常不会增加不良反应的风险，反而可使不良反应数量总体下降<sup>4</sup>。例如，可以减少免疫接种焦虑相关反应的数量和免疫接种差错相关反应的机会。

### 2.2.1 疫苗的分类

疫苗有不同的类型，如：减毒活疫苗、灭活疫苗（死抗原）、亚单位疫苗（纯化抗原）和类毒素（灭活的毒素化合物）。这些疫苗具有不同的特征，而这些不同的特征决定了疫苗的作用机理（表1）。

#### 2.2.1.1 减毒活疫苗

与灭活疫苗一样，减毒活疫苗（LAV）来源于“野生型”或致病性病毒或细菌。这些野病毒或细菌在实验室中通常经过反复传代培养，其毒性减小或变弱。活微生物可提供持续的抗原刺激，使疫苗受种者有足够的时间产生记忆细胞，并在宿主体内复制。人体对 LAV 的免疫应答实质上与自然感染产生的免疫反应几乎完全相同。

<sup>3</sup> Frequently asked questions about multiple vaccinations and the immune system. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/multiplevaccines.html>, 访问日期: 2014年8月1日)。

<sup>4</sup> Alberta immunization policy – general guidelines. Edmonton: Government of Alberta; 2014 (<http://www.health.alberta.ca/documents/AIP-General-Guidelines.pdf>, 访问日期: 2014年8月1日)。

表1. 疫苗的分类

减毒活疫苗 (LAV)	细菌： 卡介苗
	病毒： 乙脑减毒活疫苗、口服脊髓灰质炎疫苗 (OPV)、麻疹疫苗、 流行性腮腺炎疫苗、轮状病毒疫苗、风疹疫苗、黄热病疫苗
灭活疫苗 (死抗原)	细菌： 全细胞百日咳疫苗 (wP)
	病毒： 乙脑灭活疫苗、灭活脊髓灰质炎疫苗 (IPV)
亚单位疫苗 (纯化抗原)	蛋白质基质疫苗： 乙肝疫苗 无细胞百日咳疫苗 (aP)
	多糖疫苗： 脑膜炎球菌多糖疫苗 肺炎球菌多 糖疫苗 伤寒Vi多糖 疫苗
	结合疫苗： B型流感嗜血杆菌 (Hib) 结合疫苗、A群和B群脑膜炎球菌结 合疫苗 肺炎球菌结合疫苗 (PCV-7、PCV-10、PCV-13) 伤寒Vi结合疫苗
类毒素	破伤风类毒素 白喉类毒素

关于 LAV 有一些安全性和稳定性方面的担忧，包括减毒病原体存在极小的可能性发生毒力返祖而导致疾病，特别是那些免疫系统受损者<sup>5</sup>（如 HIV 感染者）或持续感染的病例（如 BCG 导致的局部淋巴结炎），或者发生免疫接种差错（疫苗复溶、冷链等）。

通常接种第一剂次 LAV 即可提供保护。例如，9 月龄时接种一剂次麻疹疫苗，82-95% 的受种者会产生免疫应答<sup>6</sup>。对首次疫苗接种未产生免疫应答者来说，第二剂次疫苗接种是一次额外的诱导产生免疫力的机会，可使 95% 以上的受种者获得免疫力。接种活疫苗后产生的免疫力持续时间长，不需要再接种加强免疫剂次，但 OPV 是例外，需要接种多个剂次才使血清阳转。LAV 不稳定，受热和光照可致其受损和破坏，因此其储存、运输和处理必须小心。目前市面使用的 LAV 包括流感（喷鼻剂型）、麻疹、流行性腮腺炎、OPV、轮状病毒、风疹、水痘和黄热病。减毒的活菌疫苗包括 BCG 和口服伤寒疫苗。

### 2.2.1.2 灭活（死）疫苗

灭活疫苗是利用培养基培养病毒（如脊灰疫苗）或细菌（如全细胞百日咳疫苗），之后再用热力或化学物质（通常用福尔马林）使之灭活而制成。由于这些疫苗不是活的，病毒不会在受种者的体内增殖，因此不会导致疾病（即使是接种于免疫缺陷者）。灭活疫苗一般较 LAVs 更加安全，没有致病风险。与 LAV 不同，灭活疫苗通常不会受到血液中循环的母传抗体的影响，可在婴儿体内产生免疫应答，通常也比 LAV 更加稳定。

灭活疫苗通常需要接种多个剂次。初次接种一般不会产生保护性免疫力，只是“启动”了免疫系统。保护性免疫应答要在继续接种多个剂次疫苗后才会产生。与对活疫苗产生近似自然感染的免疫应答不同，对灭活疫苗的免疫应答主要为体液免疫，很少或没有细胞介导免疫。针对灭活抗原的抗体滴度随着时间而衰减。因此，有些灭活疫苗可能需要定期接种补充剂次，以增加或“提升”抗体滴度。

### 2.2.1.3 亚单位疫苗

利用培养基培养全病原微生物，之后经过进一步处理，加以纯化，仅保留疫苗含有的那些组分。亚单位疫苗可分为三种：蛋白质基质疫苗、多糖疫苗和结合疫苗。

<sup>5</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3–4 December 2009. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85(5):29-36 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/Dec\\_2009/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2009/en/index.html), 访问日期：2014 年 8 月 1 日)。

<sup>6</sup> Measles vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(35):349–360 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8435.pdf>, 访问日期：2014 年 8 月 1 日)。

## 蛋白质基质疫苗

亚单位疫苗可以是以蛋白质为基质的。例如，乙肝疫苗是将乙肝病毒基因片段插入酵母细胞制成。改良的酵母细胞可产生大量乙肝表面抗原，经纯化、收获后用于生产疫苗。重组乙肝疫苗抗原与自然感染乙肝表面抗原相同，但不含病毒DNA，无法复制和造成感染。蛋白质基质亚单位疫苗为免疫系统提供了不含病毒颗粒的抗原。

另一种蛋白质基质疫苗是含灭活百日咳毒素（蛋白质）的无细胞百日咳疫苗，可能含有一种或更多其他百日咳组分。百日咳毒素可通过化学处理或采用分子基因技术脱毒。

## 多糖疫苗

一些细菌在感染人类时，靠自身多糖（糖）荚膜获得保护，细菌荚膜有助于其逃避人体防御系统，特别是在婴幼儿中。多糖疫苗可引起对荚膜的免疫应答。但是，多糖疫苗免疫原性不够强，只能产生短期免疫力，尤其是婴幼儿。属于此类疫苗的例子有：脑膜炎球菌和肺炎球菌多糖疫苗，这些多糖疫苗含有经过提纯且无感染性的有荚膜细菌体的多糖外壳或荚膜。

## 结合疫苗

多糖疫苗通过 T 细胞非依赖机制产生抗体，因此婴幼儿对其不能够产生充分的免疫应答。如果这些多糖抗原通过化学方法与 T 细胞可识别的蛋白质共价连接（结合），这样的结合疫苗就能在幼儿中引发高强度的免疫应答和免疫记忆。b 型流感嗜血杆菌（Hib）<sup>7</sup>、肺炎球菌（PCV-7、PCV-10、PCV-13）<sup>8</sup> 和 A 群脑膜炎球菌均为结合疫苗。目前这些疫苗已广泛应用，可提供更长久的保护力，即使用于幼儿也是如此。

### 2.2.1.4 类毒素疫苗

在某些细菌感染中（例如白喉、破伤风），其疾病的临床表现并不是由细菌本身引起的，而是由其分泌的毒素所致。类毒素疫苗通过对毒素的纯化、化学修饰制成。虽然类毒素不再具有毒性，但仍然能诱导特异性免疫应答，保护机体免受毒素的影响。为了增强免疫应答，可将类毒素与佐剂（如铝盐）联合使用。类毒素免疫原性较低，需要给予加强剂次。类毒素疫苗稳定、保存期长，且安全性良好<sup>9</sup>。

<sup>7</sup> WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2006; 81(47):445—452 (<http://www.who.int/immunization/topics/hib/en/>, 访问日期：2014年8月1日)。

<sup>8</sup> Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82(12):93-104 (<http://www.who.int/wer/2007/wer8212/en/>, 访问日期：2014年8月1日)。

<sup>9</sup> Tetanus vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81(20):197-208 (<http://www.who.int/wer/2006/wer8120/en/>, 访问日期：2014年8月1日)。



## 2.2.2 疫苗的其它成分（辅料）

### 佐剂

有时会在疫苗中加入某种成分来加强免疫应答的强度和/或持续时间，这样可以减少每剂次使用的抗原（免疫原）剂量，或为获得免疫力所需接种的总剂次数。佐剂有助于抗原在注射部位缓慢消散，以延长抗原和免疫系统接触的时间。最常用的佐剂是铝盐（磷酸铝钾或硫酸铝钾），主要的作用是增强机体对蛋白质的免疫应答。经过数十年的使用，已证明这些佐剂是安全的。近年来，水包油乳化剂（ASO3 和 ASO4）作为佐剂开始用于疫苗研发。罕见情况下，尤其在接种技术出现差错时（如给予皮下接种），佐剂可能会引起接种部位反应，包括皮下硬结、无菌性脓肿、肉芽肿性炎症和接触性超敏反应。含佐剂疫苗应该以肌肉注射方式接种。

### 抗生素

抗生素在生产阶段使用，以防止细菌污染培养病毒的组织培养细胞。例如，MMR 疫苗和 IPV 疫苗每剂次含有新霉素  $<25\mu\text{g}$  ( $<0.000025\text{g}$ )。已知对新霉素过敏的人在接种疫苗后应严密观察，以便在发生过敏反应时立即处理。不过，新霉素过敏极为罕见。

### 防腐剂

在灭活疫苗或亚单位疫苗中添加化学物质（如硫柳汞，苯酚衍生物），以使病毒失去活性、细菌毒素去毒，并预防因细菌或真菌污染多人份瓶装疫苗而致严重继发感染。硫柳汞含有乙基汞，因而一直受到公众的严密审视，但目前没有证据表明疫苗中的硫柳汞具有任何毒性<sup>10</sup>。

（福尔马林是一种灭活剂，用于疫苗生产过程中灭活病毒和细菌、将毒素去毒，并在纯化过程中几乎被完全去除。）

### 稳定剂

稳定剂用于使疫苗在储存过程中保持其有效性。为确认产品质量（抗原性）或稳定性，可将化合物添加于疫苗中，以解决酸碱度（pH）、稳定性和温度等问题。

疫苗的稳定性和非常重要，特别是在冷链不可靠的情况下。疫苗不稳定可导致 LAV 感染力下降，疫苗抗原性丧失。水解作用、蛋白质和碳水化合物分子凝集可导致细菌性疫苗不稳定。稳定剂包括氯化镁（ $\text{MgCl}_2$ ）、硫酸镁（ $\text{MgSO}_4$ ）、乳糖——山梨醇（lactose-sorbitol）以及山梨醇-明胶（sorbitol-gelatine）。

<sup>10</sup> WHO Global vaccine safety webpage ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/thiomersal/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/en/) 访问日期：2014年8月22日)。

因各种不同目的会在疫苗中加入其他成分（辅料），有些辅料在后续生产过程中会加以去除，但在疫苗最终产品中仍然可能会有微量残留。只有那些对微量残留成分过敏者才会受到影响。

### 2.3 禁忌证和慎用证

疫苗接种禁忌证是指受种者有罕见的能增加严重不良反应风险的特性。忽视禁忌证会导致那些本可避免的疫苗反应发生。疫苗接种后最危急的不良反应之一是严重过敏反应，这是之后再接种同种疫苗时的唯一禁忌证。大多数禁忌证，诸如严重急性疾病（如急性呼吸道感染）或正在接受类固醇治疗等是暂时性的，疫苗接种可以在以后进行。这些称之为暂时性或相对禁忌证。

慎用证并不是禁忌证，是指在确定疫苗接种的获益是否大于其可能带来的风险时，需要考虑的事件或身体状况（尤其当受种者免疫功能低下或是孕妇时）。产品说明书中所述的注意事项（慎用证）有时可能会被不适当地解释为禁忌证，以致错失疫苗接种机会。

目前没有证据表明孕妇接受灭活病毒疫苗、细菌疫苗或类毒素接种会给胎儿带来风险。理论上来说，为孕妇接种 LAV 会给胎儿带来风险。但是，当暴露于疾病的可能性很高、感染性疾病对母亲和胎儿造成危险，以及疫苗不太可能产生危害时，孕妇接种疫苗的获益通常大于潜在的风险<sup>11</sup>。

免疫功能低下者接种疫苗的安全性和有效性取决于免疫缺陷的类型和免疫抑制的程度。免疫功能低下者的情况各不相同，在考虑其免疫接种问题时也有所不同。如果免疫功能低下者未能很好免疫，就可能发生严重疾病和死亡，因此应尽全力通过免疫接种使其得到充分的保护。但是，如果 LAV 使用不当，在一些免疫功能低下者中可因疫苗病毒复制或细菌增殖失控，而导致免疫接种后严重不良事件<sup>12</sup>。

<sup>11</sup> 见: Immunization during pregnancy. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/influenza/pregnancy/Jun\\_2013/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pregnancy/Jun_2013/en/index.html), 访问日期: 2014年8月1日)；

<sup>12</sup> Canadian immunization guide. Vaccination of specific populations. Ottawa: Public Health Agency of Canada (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>, 访问日期: 2014年8月1日)。

## 小结

免疫力是机体抵御疾病、保护自己的先天能力。获得免疫力有两种基本机制：主动免疫和被动免疫。

- 主动免疫既可通过自然感染获得并能持续终生，也可通过疫苗接种获得并长期维持。
- 被动免疫可以通过自然或人工方式获得，但维持时间均相对较短。
- 疫苗是一种生物制品，接种后可提高机体对特定疾病的免疫力。疫苗可分为四种类型：减毒活疫苗、灭活疫苗（死疫苗）、亚单位疫苗和类毒素疫苗。
- 疫苗中的辅料（抗生素和稳定剂）罕见导致不良反应。
- 了解疫苗所含成分对免疫接种安全监测非常重要。

## 参考文献：

Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, sixth edition. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2013.

WHO has developed position papers for vaccines which are periodically reviewed and updated. These position papers provide details of vaccines, including their safety profiles.

见：<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>, 访问日期：2014年8月1日。



# 3 免疫接种后不良事件

虽然国家免疫规划所使用的疫苗都十分安全有效，但没有一种疫苗是绝对安全的，有可能会发生不良反应。除了疫苗本身，免疫接种过程也是不良反应的潜在原因

免疫接种后不良事件（AEFI）是在免疫接种后发生的、不一定与疫苗使用有因果关系的任何不良医疗事件。不良事件可以是任何不利或意外的体征、异常实验室检测结果、症状或疾病。报告的不良事件可能确实是由疫苗或免疫接种过程导致的不良事件，也可能是偶合事件，即不是由疫苗或免疫接种过程引起的，而只是与免疫接种存在时间关联性。

2012年，国际医学科学组织委员会（CIOMS）和世界卫生组织（WHO）对已有的AEFI具体原因的分类方法进行了修订，提出了新的分类意见（表2）。



表2. 免疫接种后不良事件原因分类（CIOMS/WHO 2012）

AEFI具体原因类别	定义
疫苗产品相关反应	由疫苗产品的一种或多种固有特性引起或促发的AEFI。
疫苗质量缺陷相关反应	由疫苗产品（包括由疫苗厂商提供的接种器具）的一种或多种质量缺陷引起或促发的AEFI。
免疫接种差错相关反应（以前称“规划性差错”）	由于疫苗的储存、运输和处理、处方或接种操作不当导致的AEFI，因此就其性质来说，是可以避免的。
免疫接种焦虑相关反应	因对免疫接种产生焦虑而引发的AEFI。
偶合事件	除了疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种焦虑以外的其它原因所导致的AEFI，与免疫接种存在时间关联性。

注：上述定义中的“免疫接种”是指使用疫苗以使个体获得免疫。“使用”包括疫苗产品在离开生产/包装地点后所发生的所有过程，即疫苗的储存、运输和处理、处方和接种操作。

### 3.1 疫苗反应

按照原因以及严重程度和发生频率，疫苗反应可分为两大类：

1. 按具体原因分类的疫苗反应：
  - 疫苗产品相关反应；
  - 疫苗质量缺陷相关反应；
2. 按严重程度和发生频率分类的疫苗反应：
  - 常见或轻微反应；
  - 罕见或严重反应；

#### 3.1.1 按具体原因分类的疫苗反应

新的按具体原因对疫苗反应进行分类的方法对疫苗产品的决策非常重要，因其明确区分了可能与疫苗成分相关的疫苗反应类型。

第一类反应，即疫苗产品相关反应，是个体对疫苗固有特性的反应，即使疫苗的制备、储存、运输和处理以及接种操作均正确也可能发生。大多数情况下，对疫苗产品相关反应的确切机制不清楚。这可能是由于特异体质免疫介导反应（例如，严重过敏反应）或疫苗相关病原体的复制（例如，接种含减毒活病毒的OPV后的疫苗相关脊髓灰质炎）所致。然而，需要注意的是，在某些高危个体中这些罕见的疫苗产品相关反应的发生概率较高，而在绝大多数受种者中则不会发生。

第二类反应，即疫苗质量缺陷相关反应，是在疫苗生产过程中发生的疫苗（或其接种器具）本身的缺陷所致。这样的缺陷可对个体的反应产生影响，从而增加疫苗不良反应的风险。在生产过程中野生型疫苗病原未完全灭活（例如，脊髓灰质炎野病毒），或者在生产过程中发生污染，都能造成疫苗产品质量缺陷相关反应。在免疫规划早期，曾报道过一些严重的疫苗质量缺陷相关反应事故。然而，随着药品生产质量管理规范（GMP）的引入，质量缺陷现在已经非常罕见。随着疫苗生产企业开始遵循GMP以及国家药品监管部门（NRA）的加强，现在这类质量缺陷的潜在风险极小。

#### 案例分析

1955年，接种了美国卡特实验室生产的灭活脊髓灰质炎疫苗后，4万人发生脊髓灰质炎，造成200人永久残疾和10人死亡。调查显示，两个产品罐中的12000剂次疫苗含活病毒。

原因：疫苗质量缺陷相关反应

见：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383764/>

### 3.1.2 按严重程度和发生频率分类的疫苗反应

绝大多数疫苗反应较轻微，且可自行消退。严重反应非常罕见，且一般情况下，不会造成死亡或长期残疾（表 3）。

表3. 报告不良反应的发生频率分级

发生频率级别	频率（率）	频率（%）
很常见	≥ 1/10	≥ 10%
常见（经常）	≥ 1/100并< 1/10	≥ 1%并< 10%
不常见（较少）	≥ 1/1000并< 1/100	≥ 0.1%并< 1%
罕见	≥ 1/10 000并<1/1000	≥ 0.01%并< 0.1%
极罕见	< 1/10 000	< 0.01%

#### 3.1.2.1 常见、轻微的疫苗反应

接种疫苗的目的是通过受种者免疫系统对疫苗抗原的应答，而使之产生免疫力。局部反应、发热和全身症状可以是免疫反应的一部分。另外，疫苗的某些成分（如佐剂、稳定剂或防腐剂）也可引起反应。有效、安全的疫苗能产生最强的免疫力，并使这些反应降至最低限度。附件 1 列出了最常用疫苗中可能观察到的这些反应的发生比例。

注射部位发生的局部反应，如疼痛、肿胀和/或发红，因抗原类型不同而异。例如，这些局部反应的报告在 DTwP 中很常见（>10%），而在 DTaP 中仅为常见反应，发生频率为 1-10%。BCG 可引起特殊的局部反应，起初是免疫接种后 2 周及以上出现突起的丘疹（肿块），数月后形成溃疡并愈合，留下瘢痕。BCG 引起的瘢痕疙瘩（增厚的瘢痕组织）损害在亚洲和非洲人中较常见。

全身反应的发生也因抗原类型不同而异。发热在大多数疫苗抗原报告中是很常见（>10%）的全身反应。其它一些常见的全身反应（例如易激惹、不适、食欲不振），许多抗原在接种后都可出现，而 DTwP 报告中发生的全身性反应要多于 DTaP。诸如麻疹/MMR 和 OPV 等减毒活疫苗，其全身反应是由疫苗病毒感染造成的。麻疹疫苗可引起发热、皮疹和/或结膜炎，这些反应相对野病毒麻疹来说非常轻微。然而，对于严重免疫功能低下者来说，反应可以很严重，甚至会造成死亡。流行性腮腺炎疫苗的反应（腮腺炎、腮腺肿胀）和风疹疫苗的反应（关节疼和淋巴结肿大）不常见，可影响<1%的儿童。风疹疫苗引起的症状在成人中较常见，15%的受种者有关节痛。OPV 引起的全身反应不常见，可影响<1%的受种者，症状为腹泻、头疼和/或肌肉疼痛。

需要注意的是，这些疫苗反应发生率是相应疫苗抗原的预期数值。然而，对任何疫苗来说，如果观察到的疫苗反应发生率明显高于其预期数值，就有必要开展调查并做出解释。（将在后面的第6和第7章描述。）

### 3.1.2.2 罕见、严重的疫苗反应

“严重”（serious）和“重度”（severe）经常是互换使用的名词，但它们的含义不同。AEFI如果导致死亡、危及生命、需要住院治疗或延长已在住院治疗的时间、造成持续的或严重残疾/失能、或先天性异常/出生缺陷，或需要采取干预措施来预防永久性损伤或损害，即视为“严重”AEFI。“重度”是用来描述特定事件的强度（如轻度、中度或重度），而事件本身的医学意义可能相对较小。例如，发热是常见且相对较小的医学事件，但根据其严重程度，可以分级为轻度发热或中度发热。而另一方面，严重过敏反应永远是严重的事件且危及生命。大多数罕见的、较为严重的疫苗反应 [例如惊厥、血小板减少症、低张力-低反应发作（HHE）、持续的无法安慰的尖叫]不会造成长期的问题。尽管严重过敏反应可能致命，但它是可以治疗的。脑病虽然被列为麻疹或DTP疫苗的罕见反应，但实际上这些疫苗是否会引起脑病目前尚无定论<sup>13</sup>。

### 3.1.3 疫苗反应的预防和治疗

疫苗很少有禁忌证，但核实是否有禁忌证以避免发生严重反应是很重要的。例如，如果在以前的疫苗接种中有对某个疫苗或其成分的过敏反应史，则应禁忌接种该疫苗。

应向家长提供有关如何处理常见的轻微疫苗反应的建议，同时还要向家长说明，在出现较严重症状时，如何寻求适当的医疗护理。这样做将有助于消除家长对免疫接种的疑虑，并使他们做好应对常见疫苗反应的准备。

可根据开处方医生（或生产厂商）的推荐，按照所建议的剂量和用药方案使用退热药。例如，扑热息痛对常见轻微疫苗反应很有效，剂量最多为每6-8小时15mg/kg，24小时内最多4剂次，能缓解疼痛和退热。但十分重要的是，应建议不要过量使用扑热息痛或任何其他退热药，因为超剂量使用可能对受种者有危害。发热儿童可以使用温水擦身或淋浴降温，穿着轻薄宽松透气的衣服。还需要注意给发热儿童额外补充液体。针对局部反应，可在接种部位冷敷以减轻疼痛。

<sup>13</sup> Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination. Lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2006;25(9) ([http://www.rima.org/web/medline\\_pdf/EncephalopathyAfterVaccination.pdf](http://www.rima.org/web/medline_pdf/EncephalopathyAfterVaccination.pdf).-访问日期：2014年8月1日访问日期：2014年8月1日)。



对于任何严重疫苗反应都不提倡采取土办法处理，因为这样做可能会危及受种者的健康和生命。由合格的临床医生尽早给予医学治疗，将最大限度减少任何不希望出现的后果，确保患者早日康复，并可能挽救生命。

疫苗严重过敏反应极罕见，但是，建议所有诊所必需随时准备提供针对疫苗严重过敏反应的急救治疗。需要培训所有免疫接种人员，培养其识别和处理疫苗严重过敏反应的能力（详见第9章）。

### 3.2 免疫接种差错相关反应<sup>14</sup>

“免疫接种”在这里是指以个体免疫为目的的疫苗使用。“使用”包括疫苗产品在离开生产/包装地后发生的所有过程，即疫苗的运输、储存和处理，以及处方和实施接种。

免疫接种差错相关反应是可以预防的，这些差错分散了人们对免疫规划效益的注意（表4）。因此及时发现和纠正这些错误具有十分重要的意义。

免疫接种差错相关反应有时可能会导致免疫接种相关聚集性事件。这些聚集性事件通常与某个特定的接种人员或卫生机构，或甚至与准备不当或已受到污染的某瓶或多瓶疫苗有关。例如，运输中疫苗冻结可引起局部反应增多。

过去最常见的免疫接种差错是由于疫苗或稀释液瓶或注射器具（注射器和/或针头）的污染等非无菌注射所致感染。感染可表现为局部反应（例如化脓、脓肿），或严重的全身反应（例如脓毒血症、中毒性休克综合征）。此外，有观点认为经血传播感染与免疫接种风险相关。随着自毁（AD）式注射器的推广使用，此类感染已显著减少。尽管如此，在大规模免疫接种活动中或灾害情况下，尤其是出现供应品短缺或后勤问题时。感染仍可发生。这可以通过免疫规划管理人员适当的计划和准备加以避免。

免疫接种差错引起的症状有助于识别可能的原因。例如，接种了污染疫苗（通常是金黄色葡萄球菌）的儿童，会在数小时内发病，出现注射部位的反应（局部压痛、发红和肿胀），之后发展为全身症状（呕吐、腹泻、高热、寒战和循环衰竭）。如能获得疫苗瓶，可进行细菌学检查，确认感染的来源和类型。

<sup>14</sup> 注：这类AEFI以前分类为“规划性差错”（见表2）

表4. 免疫接种差错相关反应

免疫接种差错		相关反应
疫苗处理差错	由于运输、储存或处理不适当，疫苗（适用时，包括稀释液）暴露于过热或过冷环境。	全身或局部反应。因疫苗的物理性状改变，例如对冷冻敏感的疫苗中铝剂辅料凝集所致。
	使用过期产品。	接种后无保护效果。因减毒活疫苗失去效力或活性所致。
疫苗处方错误或未遵循使用建议	未遵循禁忌证。	严重过敏反应、减毒活疫苗的播散性感染。
	未遵循疫苗使用的适应症或处方说明（剂量或程序）。	全身和/或局部反应，神经、肌肉、血管或骨骼伤害。因不正确的接种部位、器具或技术等原因所致。
接种操作差错	使用了错误的稀释液或注射了处方疫苗外的其他产品。	因使用了不正确的稀释液导致疫苗接种失败，因所注射的其他任何产品（而非打算使用的疫苗或稀释液）的固有特性导致反应。
	无菌技术操作不正确或使用多人份瓶装疫苗时操作程序不当。	注射部位/其他部位的感染。

无菌性脓肿是含铝疫苗尤其是 DTP 的罕见局部反应（~1 例/100 000 剂）。使用前疫苗没有充分摇匀、注射浅表部位以及使用冻结疫苗，可增加无菌性脓肿和局部反应风险。疫苗或注射器具的污染还可引起细菌性脓肿。BCG 注射操作不当（皮下注射而非皮内注射）可造成注射性脓肿。

忽视禁忌证会导致严重的疫苗反应，应视为免疫接种差错。免疫接种工作人员应清楚的了解绝对禁忌证和相对禁忌证。如有任何无法确定的情况，均应咨询上级免疫规划管理人员、儿科医生或内科医生。但是，同样重要的是不对那些非禁忌证过度担忧，否则会导致错失接种机会、降低免疫接种覆盖率，从而增加个人和社区的疾病风险。

卫生保健工作人员也需要清楚的了解禁忌证和慎用证。慎用证不是禁忌证，但是，决定是否接种疫苗需要进行个案评估，权衡疫苗接种的风险和可能的获益。孕期接种减毒活疫苗就是很好的例子。推荐在孕期使用的疫苗将有益于母亲和新生儿，使之得到保护。然而，孕期使用疫苗受到限制主要是因为担心疫苗有危害胎儿的潜在风险。这种风险限于理论上存在感染胎儿风险的 LAV。疫苗生产厂商在产品说明书中将怀孕作为禁忌证，并不是因为已有证据证明其有害，而是作为一项防范措施。这是由于几乎没有关于孕妇接种疫苗许可方面的研究，而证明对胎儿安全或有危害的信息也都十分有限。

为了避免/减少免疫接种差错，需注意以下几点：

- 在各层级，维持疫苗冷链是十分重要和非常必要的。
- 必须用生产厂商提供的稀释液进行疫苗复溶。
- 复溶后的疫苗应在6小时内使用；并必须在每次免疫接种活动结束后丢弃，不应留存。
- 在免疫接种中心的冰箱中不应储存除疫苗外的其他药品或物质。
- 必须对免疫接种工作人员进行充分培训和密切监督，以确保其遵循正确的工作程序。
- 需要对每例AEFI进行仔细的流行病学调查，以查明原因，纠正免疫接种实践中的错误操作。
- 实施免疫接种前，必须对禁忌证给予足够的关注。

应基于调查结果对免疫接种差错相关反应进行随访并采取纠正措施。根据免疫接种差错的性质，相关行动可以是一般性的措施（例如培训和提高认识）和具体有针对性的措施（例如，如果调查发现的问题与冷链有关，则加强冷链的维护）。持续的监测和支持性督导有助于将这些不良事件减少至最低限度。

## 案例分析

- 1992年，A国医院，5名新生儿在接种BCG数分钟后出现休克，其中4名恢复知觉，1名死亡。在保存疫苗的冰箱里发现有肌肉松弛药物。
- 原因：免疫接种差错相关反应。误将肌肉松弛药物当稀释液使用。
- 2008–2009年，B国在开展学校风疹疫苗免疫接种活动中，2名14岁女孩在免疫接种后不到15分钟出现休克。休克前她们出现了全身性皮炎（风团或荨麻疹）、持续性咳嗽伴哮鸣音。两起事件发生在两个不同的地点和不同的时间。两名女孩均住院抢救，后不治死亡。经调查发现，两名女孩都已告知免疫接种工作组，她们有对某些动物性食物的过敏反应史，但免疫接种人员忽略了此事。同时，现场也没有任何处理严重过敏反应的准备。
- 原因：免疫接种差错相关反应。未注意禁忌证，且缺乏处理严重过敏反应的准备。
- 疫苗产品相关反应。严重过敏反应是风疹疫苗的已知疫苗反应（该国使用的风疹疫苗含明胶。有医学文献记录，明胶和红肉有关，会导致严重的过敏反应）
- 1997年，C国，据称接种了DTP疫苗的70名婴儿中，有21名死亡。储存胰岛素的药瓶与DTP疫苗瓶相似，且储存于同一冰箱内。
- 原因：免疫接种差错相关反应。误将胰岛素当作DTP接种。

### 3.3 免疫接种焦虑相关反应

个人和群体面对预期接受的任何类型的注射时，会感到有压力，并可能导致出现反应。这种反应与疫苗的成分无关。晕厥（血管迷走神经性晕厥或晕厥）是相对常见的反应，尤其是5岁以上的儿童和青少年。晕厥不需要任何临床处理，仅需让患者平卧。有些发生晕厥的孩子可能会出现晕厥缺氧性痉挛。这是短暂的全身性强直阵挛发作。处理方法是让儿童躺下，使其保持“昏迷”体位（稳定侧卧位）以确保气道通畅。惊厥一般会自动结束，但如果抽搐时间延长或出现局灶性发作，可能需要进一步检查。当为年龄较大的儿童进行免疫接种时，应预料到发生晕厥的可能性。可以通过减少等待接受疫苗注射者的心理压力来减少晕厥的发生，如采取缩短等候时间、保持舒适的房间温度、不让受种者看见疫苗接种的准备工作，以及接种时注意私密性等措施。

因为对免疫接种的焦虑而造成的过度换气会导致某些特殊的症状，如轻微头疼、头晕、口周和手部发麻。这在大规模免疫接种活动中也较常见。

年幼儿童对疫苗接种的反应形式往往不同，呕吐是常见的焦虑症状。也可能是屏气发作，导致短暂的意识丧失，随之呼吸恢复。他们还可能尖叫或跑开以逃避注射。这些反应与疫苗无关，而是与注射有关。一些人可能有“恐针症”（晕针），会加重此类反应。在开展群体免疫接种活动时，可能会出现群体性癔症，尤其是当看到有受种者晕厥或出现瘙痒、肢体发软等其他反应时。有时，这些病例可能需要住院治疗，并有可能引起公众的关注。清晰地讲解什么是免疫接种，并镇静、自信的实施疫苗接种，可降低受种者对疫苗注射的焦虑程度，从而减少发生此类事件的可能性。

值得注意的是晕厥发作可能被误诊为严重过敏反应。卫生工作人员需要学会区分这两种情况。必须仔细观察，并做出临床判断。不过，如果卫生保健工作人员错误地给一位只是发生晕厥的受种者注射了一针肾上腺素（肌注），这并不会给受种者带来危害。因此，有必要加强培训和提高认识，使得卫生工作人员能够恰当的识别和处理医学紧急情况（更多内容见第9章）。

#### 案例分析

2004年，D国在学校开展大规模麻疹——风疹疫苗免疫接种活动，为12-19岁的青少年接种疫苗。免疫接种的第一天有44人因出现过度换气或/和呕吐住院。调查发现，90%以上的病例是焦虑反应，除了两名学生外，其余学生均在当天出院。

**原因：**免疫接种焦虑相关反应。

### 3.4 偶合事件

与免疫接种巧合发生的事件，有时被错误的归因于疫苗。换言之，一个偶然发生的时间关联性（即事件发生在免疫接种后）事件被错误地认为是由免疫接种造成的。这样的时间关联性事件在进行大量疫苗接种时是不可避免的，尤其是在开展大规模免疫接种活动时更是如此。

疫苗接种的时间通常为生命早期年龄较小时，在这一阶段感染和其他疾病很常见，包括一些潜在的先天性或神经性疾患的临床表现。因此，可能会遭遇到许多事件，包括死亡，且因为碰巧存在时间关联性而被错误地归因于疫苗接种。

例如，婴儿猝死综合征（SIDS 或婴儿猝死）发生率正好在儿童早期免疫接种的年龄段达到高峰。因此，许多 SIDS 病例会发生在最近接种过疫苗的儿童中。但是多个设计良好的研究显示，SIDS 与免疫接种的关联性是偶合性的，无因果关系<sup>15</sup>。

对偶合不良事件是有可能进行预测的。这些事件的预期发生数取决于人群数量大小和社区疾病或死亡的发生率。如果知道这些疾病和死亡发生率的基础数据，尤其是年龄别发病率，就可以估算偶合事件的预期发生数。

类似的计算结果如表 5 所示：部分国家婴儿（1 岁以下）死亡数及与 DTP 或五价疫苗（PVV，DTP-HepB-Hib）常规接种有时间关联性的婴儿死亡数。免疫接种后 1 天、1 周和 1 月内会发生不少偶合死亡，但仅仅是时间上与免疫接种有关联性。实际的偶合死亡数取决于人群大小、婴儿死亡率、免疫接种轮次数量和接种率。

在比较估算的和实际的事件发生数时，可能需要进行统计学分析，以确定差异并非仅仅是巧合的结果。一般来说，对于与免疫接种明显不相关的偶合事件可能也还是需要开展调查，因为家长、公众或媒体可能会因为其与免疫接种存在密切的时间关联性而将某些严重事件归咎于疫苗，尤其在接种前儿童是健康的情况下。需要对这样的病例进行调查以减轻公众的恐惧心理和维护免疫规划的公信力。回应公众对免疫接种安全性的担忧，对于维护免疫规划的公信力非常重要。获得所报告的偶合事件的基础发生率信息可能有助于 AEFI 的调查。

<sup>15</sup> For current issues and SIDS, 见 the American SIDS Institute (Naples, FL)网页:<http://sids.org/category/news/> (访问日期: 2014年8月1日)。另见:

- Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, Vennemann M, Fleming P, Blair PS et al. Reanalyses of case-control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. *Vaccine*. 2012;30(13):2349-56 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289512>, 访问日期: 2014年8月1日)。
- Maturri L, Del Corno G, Lavezzi AM. Sudden infant death following hexavalent vaccination: a neuropathologic study. *Curr Med Chem*. 2014;21(7):941-6 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083600>, 访问日期: 2014年8月1日)。

- 1996年，E国为了应对一起严重白喉暴发，在儿童中开展了DT大规模免疫接种活动。报告1例7岁女孩在免疫接种后2-3天死亡。所报告的症状包括可能为疫苗反应的惊厥。调查后发现，该女孩有与免疫接种无关的惊厥和神经系统症状病史。这是一起偶合事件。
- 2010年，F国6名婴儿在接种五价疫苗（DTP-HepB-Hib）后48小时内死亡。该疫苗被暂停使用。由于死亡事件引起了公众的关注，且卫生工作人员不愿再使用这一疫苗，于是组织进行了高级别的调查。调查和评估显示，6例死亡中，3例被确定为偶合事件：其中1例是窒息，2例因感染性基础疾病所致。其余3例死亡病例中，1例诊断为严重过敏反应，另外2例无确定性结论。
- 2010年，G国报告1例四个月婴儿在接种DTwP疫苗后死亡。1周之内，又报告6例在接种同一批号DTwP疫苗后发生重度局部反应，引起了公众和媒体的高度关注。该批号疫苗被暂停使用，以另一批号疫苗替代。同时开展了全面的调查，包括在国家实验室和WHO认可实验室进行毒性试验和无菌试验。因果关系评估确认死亡为偶合事件，而报道的6例严重局部反应很可能是免疫接种差错相关反应。

表5. 部分国家婴儿免疫接种后1个月、1周及1日内可能与免疫接种（如，DPT/PVV）存在时间关联性的偶合死亡估算数

国家	婴儿死亡率 (每千活产儿) (IMR)	年出生数 (N)	婴儿死亡估算数			PVV/DTP 免疫接种估算数*		
			1月	1周	1天	1月	1周	1天
不丹	42	15 000	53	12	2	3233	746	106
加拿大	5	388 000	162	37	5	86 864	20 045	2856
中国	13	16 364 000	17 728	4091	583	3 634 035	838 624	119 475
印度尼西亚	25	4 331 000	9023	2082	297	950 113	219 257	31 237
伊朗	21	1 255 000	2196	507	72	276 445	63 795	9089
墨西哥	13	2 195 000	2378	549	78	487 455	112 490	16 026
苏丹	57	1 477 000	7016	1619	231	313 382	72 319	10 303
英国	4	761 000	254	59	8	170 540	39 355	5607

注：假设死亡数和免疫接种数在这段时间中均匀分布。

来源：Infant mortality and births from 2011 immunization summary. New York (NY) and Geneva: United Nations Children's Fund and World Health Organization; 2013 (<http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/EN-ImmSumm-2013.pdf>, 访问日期：2013年12月7日)。

\*此处假设DTP或PVV为3剂次接种程序，每剂次接种率为90%。

如果在同一时间段，同年龄组未接种可疑疫苗的人群中也发生相同或相似的事件，那么该事件更有可能是偶合事件。也还可能会有别的证据显示该事件与免疫接种无关。

随着 AEFI 监测意识的提高，卫生工作人员可能会报告更多的偶合事件。另外，引入一种新疫苗时，也会倾向于报告任何 AEFI，包括偶合事件。区分所报告的是偶合事件还是潜在的疫苗安全性信号至关重要。

## 小结

- 疫苗不良反应的发生可能是由于疫苗的一些固有特性（疫苗产品相关反应），或质量缺陷（疫苗质量缺陷相关反应）所致，或是免疫接种差错相关反应所引起。
- 有时发生的事件可能与免疫接种无关，但两者存在时间关联性（偶合事件）。
- 免疫接种焦虑相关反应较为常见，这是因为对注射害怕或由注射引起的疼痛所致，而非疫苗本身所引起。某些病例发生 AEFI 的原因尚不清楚。
- 免疫接种差错相关反应（以前称“规划性差错”）是可以避免的。
- 特定抗原/疫苗的疫苗反应背景发生率信息对于指导针对疫苗相关反应的决策活动非常有用（[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html)）。
- 轻微疫苗反应常见，无需特殊处理。罕见、严重的疫苗反应需要由合格的医疗人员及时进行治疗。

## 参考文献：

- Black S, Escola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*. 2009;374(9707):2115-2122. doi:10.1016/S0140-6736(09)61877-8.
- Duclos P, Bentsi-Enchill AD, Pfeifer D. Vaccine safety and adverse events: lessons learnt. In: Kaufmann SHE, Lamert PH, editors. *The grand challenge for the future*. Basel: Birkhäuser Verlag; 2005:209–29.
- Supplementary information on vaccine safety 2000. Geneva: World Health Organization; 2000 (WHO/V&B/00.24).
- WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2009 global summary. Geneva: World Health Organization; 2009 (WHO/IVB/2009).
- 世卫组织已编制了部分疫苗的疫苗反应信息表，包括轻微的和严重的 AEFI（局部和全身反应）的详细内容。见：[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html)（访问日期：2014年8月1日）。可获得的已发表文献的预期疫苗反应率均已包括在内。

# 4 免疫接种安全监测系统

药物警戒是指发现、评价、理解、应对和预防药物不良反应，包括疫苗不良反应的实践活动<sup>16</sup>。药物警戒现在是药品和疫苗安全性监管整体的一个组成部分。尽管药品监管部门和公共卫生机构对药品和疫苗的药物警戒工作都是强有力的，但 AEFI 监测常依赖于不同的系统和工作程序。免疫接种安全是确保和监测免疫接种所有方面安全性的过程，包括不良事件的发现和调查、疫苗质量、疫苗储存、运输和处理、疫苗接种、针头等锐器物的处置以及废弃物的管理。



## 4.1 目标

建立免疫接种安全监测有几个潜在的目标。在建立监测系统时，清晰的说明和书面记录监测系统最重要的目标，将有助于系统及其运行实施的设计。目标的相对重要性取决于免疫规划状况和当地情况。目标也可随时间而变化。

免疫接种安全监测的主要目的是早期发现和分析不良事件，并做出适当和迅速的反应，以减少对个体健康和免疫规划的负面影响。

在建立免疫接种安全监测时，应清晰阐明目标以得到卫生工作人员的支持，并鼓励他们报告 AEFI。如果资源有限，建议明确优先或重点的目标。

重要的是，要及时评估和分析通过免疫接种安全监测获得的信息，以确定问题并做出反应。而反应也正是免疫接种安全监测的一个重要方面。

<sup>16</sup> Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2012 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf) 访问日期：2014年8月1日)。



### 免疫接种安全监测的具体目标

免疫接种安全监测的具体目标如下：

- 发现和确定可能是由于疫苗固有特性或质量缺陷造成的问题，并发现、纠正和预防免疫接种差错相关反应；
- 确定观察到的疫苗反应发生率，并与国家、区域和全球的人群预期疫苗反应发生率进行比较；
- 确保不会将偶合事件误判为疫苗反应而对免疫规划造成负面影响；
- 确保和协助对 AEFI 个案报告（病例）进行因果关系评估；
- 确认聚集性 AEFI 或异常增高的 AEFI 发生率，即使被认为是一般的 AEFI；
- 确认那些可能表明是以前未知的和可能的疫苗反应（即信号），形成事件和疫苗因果关系的新假设（这将需要进一步调查以支持或反驳该假设）；
- 通过适当和及时地回应各方对免疫接种安全性的担忧，维护社区和卫生工作人员对免疫规划的信心；
- 树立家长、社区、媒体和其他利益相关方的疫苗安全意识，并注意不影响免疫规划的实施；
- 与药品监管部门开展协作并共享信息，以确保疫苗安全；
- 确保国家药品监管部门和免疫规划部门之间的 AEFI 信息交流和沟通的渠道通畅，并由负责免疫接种安全监测的单位定期提供信息；
- 与全球和 WHO 区域办事处合作并共享信息，以生成更多有关疫苗安全的信息。

## 4.2 免疫接种安全监测的分类

**被动监测：**包括由免疫接种服务提供者/医院/患者，向监测系统的第一级行政管理部门（例如地区、县市、乡）自发报告所有的 AEFI。然后，报告送至省级机构（地方层面），最终送至国家级单位和全球负责 AEFI 监测的机构。理论上被动监测系统允许国家中任何人报告 AEFI，且因为其覆盖面广，可以提供非预期 AEFI 的第一个指示信息。因此，被动监测的主要优势是早期发现未知的严重 AEFI（信号）。但是，被动监测也存在许多局限性，包括漏报。因而被动监测在确定某个不良事件发生率是否增高时往往用处不大。所以，在新引入疫苗时和/或特殊的大规模免疫接种活动中应增加主动监测和/或流行病学研究，以最大限度地提高 AEFI 被动监测的有效性（例如，在特殊的大规模免疫接种活动中加强自发监测，鼓励服务提供者和受种者报告 AEFI）。

**主动监测：**主要用于描述 AEFI 的概况、发生率和危险因素，但受到后勤和资源方面的限制，难以广泛应用。国家可以仅针对选定的 AEFI 在选定的机构（哨点）开展 AEFI 主动监测，也可以在社区进行主动监测（例如队列事件监测）。

**专项研究：**为进一步扩展免疫接种安全监测活动，可开展流行病学研究（例如，队列研究、病例对照研究、病例系列研究）。这些研究的重点是疫苗的安全性问题（例如验证因果关系假设）。

本手册的重点是常规免疫接种安全问题，即在 AEFI 的应对中，省级、国家级和国际层面的被动监测系统能确保有效监测、快速行动。但是，针对特定时间段的特定目标，在自发报告的被动监测系统中或与之平行，可建立主动监测系统。免疫接种安全监测需要免疫规划部门和 NRA（如果有的话）之间的合作，因为这两方都是负责疫苗安全的部门。根据各国的管理和运行结构，需要有某个单位/机构作为免疫接种安全监测的联络点。由于该单位的独立性非常重要，可将此项任务委派给另一个组织或药物警戒中心（例如大学的系），只要其与 NRA 和国家级免疫规划部门保持联系。必须注意的是，保持高度透明和独立性是建立和维护公众对 AEFI 监测系统信任的关键因素。

免疫接种安全的报告系统应在现有的信息报告系统基础上建立并相互加强（例如，免疫接种覆盖率报告、发病率报告和药品不良反应报告）。最好的 AEFI 报告系统应鼓励合适的、高水平的报告，并对报告采取及时的应对行动。

### 4.3 建立免疫接种安全监测系统的步骤

建议各国在建立免疫接种安全监测系统时，考虑以下步骤：

1. 明确免疫规划部门和 NRA 在免疫接种安全监测中各自的角色和职责并达成一致意见。指定一个实施免疫接种安全监测的机构非常重要。应明确界定参与免疫接种安全监测的不同类别工作人员的角色和职责。在有运行良好的药物警戒中心的国家，需确定该中心在免疫接种安全监测中的角色和职责。
2. 制订目标明确的免疫接种安全监测方案，包括策略、构架、活动和资源。
3. 获得疫苗药物警戒和政府承诺的法规文件。
4. 成立国家（中心）专家委员会，开展因果关系评估、高级技术支持和决策等方面的工作。较大的国家可以为类似目的成立州级或省级区域性专家委员会。较小的国家如果缺乏上述专家，可以在该区域内确定支持单位。
5. 制订和分发需要报告（和调查）的事件的清单或标准（参见 5.1 节）、病例定义、标准的调查程序、以及 AEFI 报告和调查表。
6. 确保工作人员认识到监测和评估活动的重要性和必要性。根据工作人员不同的级别和职责，开展 AEFI 报告、数据分析，以及调查和报告撰写等方面的培训。



7. 开发适合本国免疫接种和安全监测规划的培训资料和培训模块。
8. 建立反馈系统，定期更新AEFI监测系统的信息（包括统计资料、调查结果、新进展）。
9. 制订信息交流和沟通计划，处理与免疫接种和安全监测有关的问题和信息。
10. 酌情考虑建立补偿机制或社会支持计划的法律框架。如果建立法律框架，应确保其纳入政府的卫生和/或社会福利政策。

一旦决定建立免疫接种安全监测系统，必需描述该系统的构架和报告机制。监测系统通常包括免疫接种服务提供者（公立部门和私营机构），负责向当地卫生管理部门提交 AEFI 报告。除了卫生系统外围的免疫接种服务或卫生服务提供者外（可能在私营机构工作），所有负责数据清理、AEFI 管理、纠正措施和反馈的其他关键工作人员和机构，通常都属于政府部门。根据国家卫生保健的管理结构，通常在免疫接种服务提供者和国家免疫接种安全监测机构之间存在一层或多层中间层级。中间层级负责向国家级报告，NRA 和免疫规划部门之间的联系通常在国家一级进行。

需要强调的是，下述对各利益相关方或其相应层级的功能描述仅为举例。各国需采用适合各自情况的形式，确定各利益相关方或其相应层级的功能以及各自的职责。

#### 4.4 国家药品监管部门在免疫接种安全监测中的角色和职责

国家药品监管部门（NRA）负责确保在本国使用的包括疫苗在内的任何医药产品，针对其用途或所建议的用途，是(i)高质量、(ii)有效和(iii)安全的。尽管在批准疫苗使用之前，产品必须符合前两项标准的要求，但安全性问题更具有挑战性。必须加强 NRA 的工作以确保疫苗安全使用，并在许可前和上市后阶段监测安全性事件。

免疫规划部门和 NRA 对免疫接种安全监测负有共同的责任，并发挥具体作用。WHO 建议，在所有疫苗生产国和其他已有 NRA 的国家中，NRA 必须参与免疫接种安全监测工作。WHO 界定了 NRA 需要实施的 6 项职能，包括：

- 上市审批和许可，有明确的关于产品和生产企业许可的书面说明；
- 药物警戒，包括 AEFI 监测；
- NRA 批签发，有疫苗批签发制度；
- 实验室使用，需要时使用实验室；
- 监管检查，定期检查生产企业的 GMP 符合情况；
- 临床试验监管监督，通过批准的临床试验，评价临床效果。

所有国家都应有具备一定功能的 NRA，但疫苗生产国的 NRA 必须发挥上述六项关键的控制功能（表 6）。控制功能必须以透明、技术主管和独立的方式实施，并有责任和权力，在认为有必要的时候强制要求改变。WHO 定期在各国开展 NRA 功能评估工作，以使其职能不断得到加强。WHO 还出版了国家疫苗监管体系功能评估手册。可通过专门设计的工具，对监管体系整体，特别是上述六项功能进行评估<sup>17</sup>。每项职能均制定了绩效指标和二级指标。某些指标和二级指标是“关键性的”（即 NRA 需强制性达到这些指标，以证明其功能已充分发挥）。AEFI 药物警戒监测有 7 项指标，其中 6 项为关键指标。在 6 项职能中，许可、上市监管和疫苗药物警戒功能对所有国家均为强制要求，不论其是否生产疫苗。此外，WHO 建议所有不生产疫苗的国家，必须为其所使用的疫苗制定最低的产品规格要求。还应建立上市后监测系统，以发现疫苗使用方面的问题。所有国家都应开展 AEFI 的监测、报告和调查工作。

<sup>17</sup> Regulation and quality control of vaccines. Geneva: World Health Organization [http://www.who.int/biologicals/vaccines/regulation\\_and\\_quality\\_control\\_vaccines/en/](http://www.who.int/biologicals/vaccines/regulation_and_quality_control_vaccines/en/), 访问日期：2014年8月1日。

表6. 国家药品监管部门的关键控制职能（按疫苗来源）

国家的疫苗来源	NRA 职能					
	上市审批和许可	药物警戒包括监测	批签发	实验室使用	监管和GMP检查	临床评估
联合国机构	X	X				
采购	X	X	X	X		
生产	X	X	X	X	X	X

NRA 在调查和适当随访中的作用和责任，应是国家 AEFI 监测系统的一部分。为此，在 NRA 和免疫规划部门之间应开展密切而清晰的交流和沟通以及信息共享。需明确这两个国家级重要职能部门的角色和工作模式。在较大的国家，NRA 的功能延伸到地方层级（省及以下），应明确界定这些层级 NRA 的角色和职责。

#### 4.5 免疫规划部门在免疫接种安全监测中的角色和职责

有效的免疫接种安全监测系统要求免疫规划的各级卫生工作人员的参与。本节明确了监测系统各个层级的关键人员，概述了其在监测工作中的角色和职责。然而，他们的角色和职责取决于在不同国家中所处的运行层级。

本手册假设一个国家的免疫接种安全监测系统应有三个层级：国家级（中央级）、地方层级或中间层级（州/省/区域/地区）和服务提供层级。然而，在较小的国家，监测工作可能仅有两个层级。当一个国家有三个层级时，根据国家的大小及其医疗卫生保健系统的结构，职能和责任在中间层级和国家层级之间会有不同程度的分担。

##### 4.5.1 免疫接种服务提供者的角色和职责

在本手册中，免疫接种服务提供者层级是指国家中最低的管理层级，该级工作人员向公众提供免疫接种服务。他们的任务如下：

## 发现AEFI

诊所和医院应鼓励受种者或受种者家长/监护人报告 AEFI。诊所和医院工作人员的职责是发现和报告 AEFI 病例。如果出现需要治疗的特殊情况，应将发生 AEFI 的儿童就近送至医院/医疗卫生机构。

## 记录AEFI

应提供和保存所需的免疫接种安全监测表格和登记册。所有必要的的数据均应录入表格/记录本/登记册。

## 报告AEFI

所有严重事件（包括死亡）和/或异常 AEFI 均应立刻向上一级管理/执行层级报告。

应在上级管理/执行层级的指导下，常规报告其他病例。

## 调查AEFI

如果具备开展调查的能力，本级可进行病例调查。对国家手册中列出的需要调查的 AEFI 报告病例，需尽早开展调查。调查工作应得到适当的实验室检测的支持（见 6.6 和 6.7 节）。与工作人员和社区的信息交流和沟通十分重要。应当告知公众调查期间正在开展哪些工作，一旦调查结束，应与团队的其他成员和社区共享结论和结果。调查结果应与免疫接种服务提供者共享，并提交给上一层级管理/执行主管机构。

## 纠正措施

根据调查结果应立即采取纠正措施，尤其是与免疫接种差错相关的事件。

## AEFI资料分析

建议分别保存登记列表和详细信息。根据本级现有人员的能力，可限于分析一些基本的变量。

## 公众教育/交流和沟通

无论何时，只要有机会，应告知公众目前正在开展的有关 AEFI 的工作，并对公众进行宣传教育。

### 4.5.2 地方层级免疫接种服务的角色和职责

本手册中所使用的“地方层级”的含义随各国医疗卫生保健服务的管理结构不同而异。“地方层级”可指一个或多个管理层级。因此，“地方层级”表示的是某个特定国家中，介于国家层级和最低管理层级之间的所有中间层级。

（例如，A 国的管理结构可能有 4 个层级：国家、省、地区和分区。省和地区层级就是该国的中间层级）。

### **报告AEFI**

地方层级应立即向国家层级报告严重事件（包括死亡）和/或异常 AEFI。并按照国家主管部门的规定，应常规报告其他病例。应妥善保存所有 AEFI 监测的记录。

### **调查AEFI**

对国家手册中列出的需要调查的 AEFI 报告病例，需尽早进行调查。由于在大多数情况下，免疫接种服务提供者这一层级不具备开展全面调查的能力，进行详细调查的初步信息收集，经常是地方层级（中间层级）的职责。因此，各国给予投入，致力于地方层级 AEFI 调查的能力建设是十分重要的。调查结果应与免疫接种服务提供者共享，并提交给国家主管部门。

### **因果关系评估**

在有专家、专业技术和资源的大国，地方层级可开展初步的因果关系评估，并可确定严重 AEFI 与免疫接种的因果关系。但是，对结论不能确定的 AEFI 病例，可将其转至国家层级进行进一步的评价和最终分类。

### **纠正和预防措施**

应尽早采取纠正和预防措施。然而，此类行动应该以调查结果为依据。在工作实践中，就落实纠正措施的后勤和管理方面而言，地方层级负有的责任最大。例如，如果观察到任何免疫接种差错相关反应，这一层级主管单位应采取诸如加强支持性督导、培训，甚至后勤设备替换等预防措施。

### **分析AEFI**

分析与本层级相关的数据非常必要。需根据数据分析和调查结果撰写报告。

### **监测、督导和培训**

监测、督导和培训是本层级的关键职能。本层级主管单位需要开展能力建设，高效率和有效地履行这些职能。在必要时，国家层级可协助地方层级开展这些活动，包括提供标准格式的支持性督导、指南和培训材料。

### **公众教育/信息交流和沟通**

无论何时，只要有机会，应告知公众目前正在进行的工作，并开展有关 AEFI 的宣传教育。



### 4.5.3 国家层级免疫接种服务的角色和职责

#### AEFI 调查和因果关系评估

需国家级专家开展的调查应列为优先重点（例如严重病例、死亡、引起公众关注的 AEFI）。免疫规划的各个层级、NRA 和政府应协助国家专家委员会开展因果关系评估。如有必要，应开展进一步的研究，以检验由监测系统/调查所形成的假设。

#### 纠正和预防措施

应尽早采取纠正和预防措施。然而，此类行动应该以调查结果为依据。只有在已有资料强烈支持 AEFI 与疫苗存在因果关系时，才应考虑召回疫苗或暂停接种。预防措施可致政策或/和免疫规划策略的改变。

#### AEFI 数据分析和共享

应根据数据分析和调查结果撰写报告。AEFI 数据必须定期与负责国家免疫规划的相关各方分享，包括免疫规划管理人员、NRA、国家质控实验室（NCL）、学术界，必要时，还有生产厂商和公众（图 1）。鼓励各国通过 WHO 国际药品监测规划，实现区域性和全球性的数据共享，以期获得更多有关疫苗安全的新信息。

#### 反馈

反馈是任何监测系统最重要的组成部分之一。通过反馈吸引地方层级和服务提供层级工作人员持续关注，确保并鼓励进行 AEFI 报告，而这正是 AEFI 监测工作的基础。另外，反馈对服务提供层级来说，是一个学习的过程，有助于工作人员改进免疫接种服务。发布包含统计数据、最新资料、新进展、调查结果和经验教训等内容的周报、月报、季度和年度报告是 AEFI 监测的有效反馈方法。

#### 公众教育/信息交流和沟通

无论何时，只要有需要，通过专门的意识教育活动，告知公众和媒体有关信息很有必要。制定信息交流和沟通计划也至关重要。

#### 监测、督导和培训

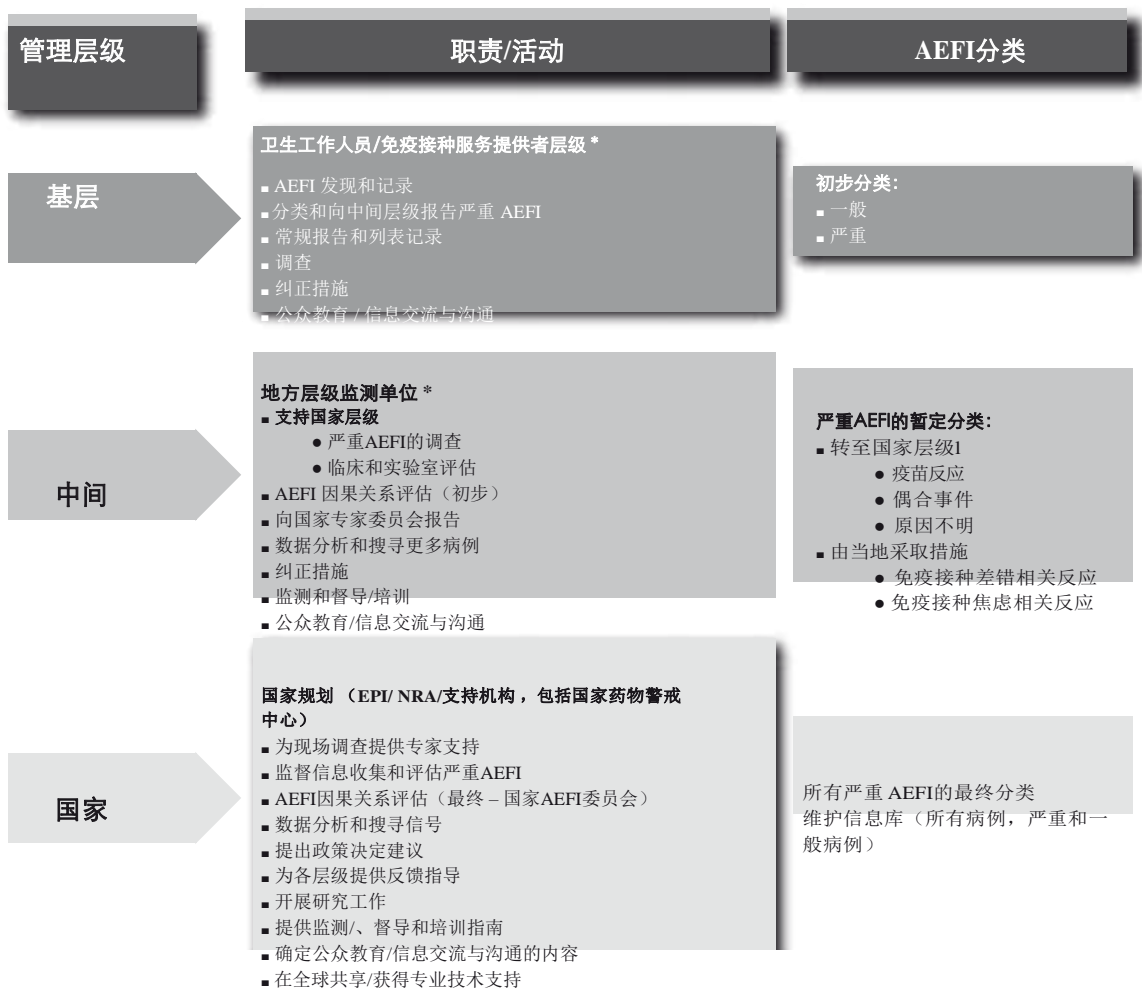
在监测和督导免疫接种服务时，应就工作人员对 AEFI 的认识进行评估。应向工作人员提供有关如何开展 AEFI 监测和有关优质免疫接种服务实践的指导和适当的培训。必要时还需对工作人员进行再培训。应开发培训资料，必要时可寻求 WHO 的协助。

### 资源分配

可持续性取决于监测系统各层级是否有充足的资源。因此，国家级（也可能地方层级）确定和分配资源十分重要。

注：旨在确保医疗产品安全的国家药物警戒中心，可以在本国免疫接种安全工作中发挥主动和重要的作用。药物警戒中心的优势在于他们的独立性以及拥有的专家，在国家药品监管部门需要加强免疫接种安全工作方面的合作时更是如此。

图 1. 免疫规划实施的层级、职责和监测活动



#### 4.5.4 私营机构免疫接种服务的角色和职责

##### 病例发现和报告

私营机构提供卫生保健服务增加了发现和报告AEFI个案的机会。在公立部门接种疫苗者，可能会在私营机构因AEFI接受医疗保健服务。因此，有必要建立由私营机构向公共卫生机构报告AEFI的关系。有些国家已经整合了公立部门和私营机构的法定传染病报告系统。建议各国采用类似的系统，以确保私营机构开展AEFI报告。建议报告时使用WHO推荐的包括最少协变量的标准报告表格。

## AEFI调查

如国家指南所述，私营机构报告的所有 AEFI 均需进行调查。当出现严重 AEFI 或公众关注度增加时，公立部门-私营机构进行联合调查是必要的。应将调查结果与免疫接种工作人员和社区进行交流和沟通。

## 纠正措施

与公立部门一样，私营机构应基于调查结果立即采取纠正措施，尤其是在涉及免疫接种差错时。

### 关键点

免疫接种安全是确保和监测免疫接种各方面安全性的过程，包括疫苗质量、不良事件、疫苗储存、运输和处理、疫苗接种、锐器物处理和废弃物管理。

- AEFI 监测系统涉及不同的利益相关方（免疫规划部门、NRA 和 NCL），以及从基层提供服务到国家级的不同层级的职能。
- 向免疫接种所有层级和报告系统进行反馈，如果有必要，需向公众反馈，建立对免疫规划信任至关重要。

## 4.6 国家免疫接种安全专家委员会的职责

免疫接种安全专家委员会在确认所选调查病例的因果关系评估结论，以及对那些调查人员不能判定的病例确定其是否存在因果关系时，起着关键作用。

如何保持专家委员会有效工作是一项挑战。建议只将那些最重要的病例提交给委员会，尤其是那些需要进行因果关系评估，或那些公众或国家关注的病例。

委员会应包含不同领域的专家，其专业知识对 AEFI 的审核十分重要。专业领域可包括儿科学、神经学、内科学、法医学、病理学、微生物学、免疫学和流行病学。应邀请医学专家参与对特殊事件的审核。委员会需保持独立，得到免疫规划部门和 NRA 的支持，并与他们保持密切的交流和沟通。

可调整采用如下国家免疫接种安全专家委员会职责通用内容：

- 评估 AEFI 和疫苗之间可能存在的因果关系；
- 监测 AEFI 报告数据，注意有无之前未被发现的可能是疫苗相关不良事件的信号；
- 审核所有提交征询专家意见的严重 AEFI 报告，并安排进一步调查，以证实因果关系、对有关问题提出必要的整改建议（专家委员会可以使用 WHO 关于因果关系评估的备忘录作为资料来源<sup>18</sup>，并鼓励在调查时使用由布莱顿合作组制定的综合病例定义<sup>19</sup>）；
- 对尚无结论的调查病例做出因果关系评估的最终结论，并确保免疫接种监测系统的质量控制；
- 需要时，为明确因果关系和解决疫苗质量问题，与其他国内和国际专家进行交流与沟通；
- 在国家免疫规划部门（管理人员）和 NRA 要求时，提供 AEFI 相关问题的建议；
- 在卫生部要求时，提供疫苗和免疫接种安全相关事项的建议。

### 国家免疫接种安全专家委员会的管理和职能

**独立性和透明度：**要做到相关专家完全独立于政府和企业是不太可能的，因为这样会失去许多潜在的专业技术资源。因此，委员会应讨论如何声明利益/竞争性利益冲突，决定哪些冲突可能会妨碍某个专家参加对某个特定疫苗的某个特定事件进行因果关系评估，而哪些利益冲突却不会有影响。

**免疫规划部门和 NRA 的作用：**免疫规划部门和国家药品监管部门的工作人员发挥的作用都十分关键，他们应支持专家委员会，作为秘书处协助专家委员会的审核工作（包括准备需审核的文件），但不得参与专家委员会关于因果关系的决定。

**企业不得参与：**重要的是需要强调疫苗生产厂商的雇员不能成为专家委员会成员。这是因为他们有利益冲突，而这种情况会影响专家委员会结论的可信度和可接受度。但是，如果某个企业是某些信息的最佳来源，委员会可以向该公司代表提出询问。例如，委员会可以邀请企业代表在某次会议上描述某个具体产品的生产过程。

<sup>18</sup> Aide-mémoire on causality assessment. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_aide\\_memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf), 访问日期：2014年8月1日)。

<sup>19</sup> Standardized case definitions for global use. Basel: Brighton Collaboration (<https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>, 访问日期：2014年8月1日)。

## 4.7 免疫接种安全监测系统的监督和评价

应持续监督免疫接种安全监测系统，并进行定期评估。目的是发现不足之处并加以纠正，以加强国家免疫接种安全监测系统。评价工作应基于工作绩效、质量和应对情况：

### 1. 监督AEFI监测系统的**绩效**：

- a. AEFI报告率（每100 000人口）
- b. 5岁以下人群AEFI报告率（每100 000<5岁以下人口）
- c. AEFI报告率（每1 000 000 疫苗分发剂次数）
- d. AEFI报告率（每1 000 000 疫苗接种剂次数）
- e. 严重AEFI病例占AEFI总报告数的百分比；

### 2. 监督AEFI报告的**质量**：

- f. 报告的完整性（关键信息填报完整的AEFI报告表所占比例%）；
- g. 报告的及时性（在特定时间内收到的严重AEFI报告所占比例%）；

### 3. 监督严重AEFI的应对情况：

- h. 病例调查的及时性（48小时内调查的严重AEFI 病例所占比例%）。

注：目前，WHO工作组正在制订更多特定指标。一旦指标最终确定，将会纳入本手册。

## 关键点

### 年度数据报告应包括：

- AEFI报告病例数，按反应类型、疫苗和因果关系评估分类（以接种的疫苗剂次数作为分母）；
- 全国以及分地区、分疫苗的每一类不良事件发生率；
- 罕见或异常严重事件或大量聚集性反应；以及
- 重要调查结果和经验教训总结。

通过向卫生工作人员提供年度报告，鼓励他们报告AEFI病例，并给予积极的反馈。数据的发布还使得国际比较成为可能。

#### 4.8 免疫接种后不良事件监测与其他医药产品不良事件监测的差别

疫苗用于健康人以预防疾病，而大多数药物用于治疗或控制病人的疾病。因此，与疫苗相比，药物的风险可接受程度要比疫苗高得多。一般认为，非自愿的风险要大于自愿承担的风险。如果免疫规划带有任何强制的因素，会降低人们对 AEFI 的容许程度。而且，疫苗主要给婴儿接种，大量接种时（尤其是在开展大规模免疫接种活动时）会引起公众对疫苗特别关注或敏感。此外，与药品不同（除寄生虫驱虫、疟疾和维生素补充等公共卫生规划外），接种疫苗不仅有益于个人，还有益于社区。所以，与药品不良反应不同，AEFI 可能被视为是社区的责任。

这些差别不会妨碍将药品不良反应监测系统用于 AEFI 监测。但该系统必须是对特定疫苗敏感的。而且，许多国家仅有单一的监测系统，AEFI 监测常常被忽视。如果要共享系统的资源，需在现有的药品不良反应监测系统中建立起不同的 AEFI 报告路径和反应机制。

免疫规划的 AEFI 报告可能不是通常的药品不良反应报告途径的一个部分。此外，收集和报告可能与免疫接种有时间关联性的偶合事件，需要具备对这些事件开展全面调查和做出正确解释的专门领域的知识。免疫接种安全监测的重点是确定和纠正免疫接种差错相关事件（尤其是在资源匮乏的国家）和最大限度地减少其他可能的 AEFI，包括疫苗不良反应（表 7）。

与药品仅以治疗为目的、用于数量相对较少的个体相比，疫苗是用于整个人群队列的，其不良事件的影响范围也是完全不同的。因此，AEFI 的应对和信息交流与沟通很可能对人群的健康更重要、更有意义，也更具挑战性。

表 7. 免疫接种安全监测系统检查清单

## 免疫接种安全监测系统检查清单

### 1. 准备工作

- 明确NRA和免疫规划部门各自的角色，并就监测系统的总体目标和具体目标达成一致。
- 确定可获得的和所需要的资源，确立对免疫接种安全监测的政治承诺。
- 委派或指定区域/国家免疫接种安全的审核专家。
- 建立区域/国家免疫接种安全专家委员会。
- 制订并分发报告事件的列表、病例定义、标准调查流程、AEFI报告和调查表格。
- 指定并对各层级工作人员进行培训，包括撰写报告、完成AEFI报告表格和调查。
- 通知所有卫生工作人员/临床医生需立即报告AEFI，并指出哪些病例应该报告。
- 考虑建立针对特定AEFI的补偿方案。

### 2. (调查管理部门) 接到报告后

- 根据病例定义确定报告的事件是否为真正的AEFI，确定是否需要进行调查，和/或是否需要向公众/媒体提出建议。
- 前往AEFI现场，或将工作委派给另一受过培训的人员或小组。
- 确定是否有必要与社区和/或媒体进行交流与沟通，以减轻担忧。

### 3. 调查和收集数据

- 询问与患者、事件和疫苗有关的情况。
- 询问免疫接种服务，并观察其工作情况（需强调目的是发现系统错误，而不是责备某个人）。
- 制订有关AEFI发生原因的工作假设。
- 如果适合，收集并将样本送至实验室。

### 4. 分析数据

- 审核现场调查、临床发现和实验室结果（如果有的话）。
- 审核流行病学结果（例如，病例按时间、或地点、或疫苗生产厂商、或疫苗产品批号的聚集性）。
- 总结调查结果并完成调查表。

### 5. 反馈

- 定期（周/月/季度）向卫生系统的实施层级以及其他利益相关方提供反馈。
- 反馈形式可以是新闻、简报或专题说明等，在特殊事件中，也鼓励口头反馈。

## 6. 随访工作

- 与卫生工作人员（如治疗、信息和利益相关各方）交流和沟通。
- 与家长和公众（及媒体）交流和沟通有关调查结果和采取行动的情况。
- 针对不同的原因，通过改进培训、督导，和/或疫苗/注射器的配置纠正所发现的问题。

## 7. 评价

- 有必要对免疫接种安全监测系统进行评估，以监督其对疫苗安全和国家免疫规划工作的影响。
- 国家应建立用于对监测系统进行监督的评价指标。

## 小结

- 在有国家药品监管部门（NRA）的国家，免疫接种安全监测应是免疫规划部门和 NRA 之间的一项协同工作，因为双方均对疫苗安全负有责任。在这两个部门都已发挥作用的 国家，药物警戒中心也应是国家免疫接种安全监测系统的一部分。
- 重要的是要设定明确的目标、并遵循建立监测系统的每一个步骤。
- 在一个国家，要实现有效的免疫接种安全监测，必需明确界定不同层级各相关方的角色和职责。
- 为了确保疫苗接种人员、免疫接种主管人员和免疫接种安全专家委员会的能力建设，应开展国家级培训，并利用国际资源的支持，如全球疫苗安全倡议行动的培训资料。
- 对免疫接种安全监测系统的绩效评价有三个标准：(1)AEFI 报告率；(2)信息质量；(3)审核 AEFI 应对情况。

## 参考文献：

- Aide-mémoire: strengthening national regulatory authorities. Geneva: World Health Organization ([http://who.int/immunization/topics/nra\\_aidememoire\\_2003.pdf](http://who.int/immunization/topics/nra_aidememoire_2003.pdf), 访问日期：2013年7月31日)。
- Chen RT, Glasser J, Rhodes P, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics*. 1997; 99(6):765-73.
- Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/ WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Services; 2012 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf), 访问日期：2014年8月1日)。
- Davis RL, Kolczak M, Lewis E, Nordin J, Goodman M, Shay DK et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*. 2005;16(3): 336-41.
- Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 2004;22:2059-63.
- Duclos P, Bentsi-Enchill A. Current thoughts on the risks and benefits of immunization. *Drug Safety*. 1993;8:404-13.
- Editorial. The development of standard case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2007;25:5671-4.



- Surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 1997 (WHO/EPI/TRAM/93.02REV.1; <http://www.measlesrubellainitiative.org/wp-content/uploads/2013/06/Surveillance-for-AEFI-Field-Guide.pdf>, 访问日期: 2013年7月31日) ,
- Pless R, Duclos P. Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events: the Advisory Committee on Causality Assessment. *Can J Infect Dis.* 1996;7:98–9.
- The Brighton Collaboration has developed standardized, widely-disseminated and globally-accepted case definitions and associated guidelines for the purpose of enhancing data comparability within and across clinical trials, surveillance systems and post-licensure clinical studies. The case definitions are designed to define the levels of diagnostic certainty of reported AEFI. 见: <https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>, 访问日期: 2013年7月31日,
- General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2011;60(No.RR-02):1–60 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>, 访问日期: 2014年8月23日) 。



# 5

## 免疫接种后不良事件的报告

发现病例是免疫接种后不良事件（AEFI）监测工作中重要的第一步。初始报告人（即第一个报告 AEFI 者）可能是现场卫生工作者、门诊或医院的工作人员、志愿者、家长或任何其他发现 AEFI 的人。

仅凭怀疑即可报告，且不需要初始报告人评估是否存在因果关系。快速发现和评价 AEFI 是否与疫苗有关，对确保疫苗持续安全非常重要。因此，一旦怀疑是 AEFI，最好及时向合适的技术管理机构提交报告，而不必等待全部调查完成，对严重事件的报告更是如此。在许多情况下，初始报告人将报告提交给最近的报告管理机构，通常是当地的公共卫生机构。然后通过中间层级上报至国家层级，直至中央免疫规划部门和/或 NRA。在报告上报之前，不同层

级的报告人可能会设法澄清或要求补充信息。这一报告流程随各国政府的相关组织结构不同而异。

为了提高发现病例的水平，基层报告单位的工作人员应很好掌握不同类型 AEFI 的知识，并充分认识 AEFI 监测的目的。为使初始报告人的知识不断更新和保持报告的热情，有必要定期介绍情况、开展培训和意识教育活动。

### 5.1 何种事件应报告

任何引起家长或卫生保健人员担忧的 AEFI 均应报告。特别是卫生工作人员必须报告以下病例：

- 严重AEFI；
- 与新引入疫苗有关系的信号或事件；
- 可能与免疫接种差错相关的AEFI；
- 疫苗接种后30天内发生的原因不明的重大事件；  
以及
- 显著引起家长或社区关注的事件。

对高热和轻微局部反应等所有轻微 AEFI 的报告，并非强制性的，可以灵活选择。这些疫苗反应是预期会发生的，如果都报告的话，报告的数量可能使监测系统不堪重负，而获得的信息价值却很有限。然而，这类报告有助于原始数据的



监测和记录，并可将其与背景发生率进行比较，这样就可能会发现疫苗产品质量缺陷或免疫接种差错，甚至特定人群中疫苗反应的敏感性升高。

表 8. 应报告的免疫接种后不良事件实例列表

应报告的AEFI	发生时间*
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OPV受种者急性弛缓性麻痹</li> <li>▪ OPV受种者的接触者急性弛缓性麻痹</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 免疫接种后 4-30 天</li> <li>▪ 免疫接种后 4-75 天</li> </ul>
严重过敏反应（任何疫苗接种后）	免疫接种后48小时内
臂丛神经炎（含破伤风组分疫苗接种后）	免疫接种后2-28 天
播散性BCG感染（BCG接种后）	1至12个月
脑病 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 麻疹/MMR疫苗接种后</li> <li>▪ DTP 疫苗接种后</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 免疫接种后6-12 天</li> <li>▪ 免疫接种后0-2天</li> </ul>
低张力-低反应发作（HHE）（DTP/PVV疫苗接种后）	时间中位数为接种后3-4小时，但范围是接种后立即至48小时。甚至也可在 48小时以后
注射部位脓肿（细菌性/无菌性）（任何疫苗注射后）	无特定时间。但通常在接种后14天内
肠套叠（轮状病毒疫苗接种后）	通常在21天内，接种后7天始，且通常在第1剂次后风险增高
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 淋巴结炎（BCG接种后）</li> <li>▪ 骨炎/骨髓炎（BCG接种后）</li> </ul>	1至12 个月
持续性（超过3小时）无法抚慰的尖叫（DTP/PVV疫苗接种后）	通常接种后立即至48小时内，甚至也可在48小时以后
脓毒血症（任何疫苗注射后）	免疫接种后7天内
惊厥，包括热性惊厥	
麻疹/MMR疫苗接种后	免疫接种后6-12天
DTP/PVV疫苗接种后	免疫接种后0-2天
严重局部反应（任何疫苗注射后）	免疫接种后7天内
血小板减少症（麻疹/MMR疫苗接种后）	时间中位数为接种后12-25天，范围是1-83天
中毒性休克综合症（TSS）（任何疫苗注射后）	通常接种后72小时内
死亡	无特定时间。但通常在任何疫苗接种后30天内
住院	
残疾	
卫生工作人员或公众认为与免疫接种有关的任何其他严重和异常事件	

\* 发生时间间隔取决于抗原和不良反应。关于抗原或不良反应特定的发生时间间隔的详细信息，参见布莱顿协作组的病例定义（<https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>），WHO立场文件和观察发生率信息表（[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html)，访问日期：2014年8月1日）。



表 8 为应报告事件的建议清单。各国应决定哪些事件适合纳入本国报告系统。但是，鼓励各国报告的事件涵盖较宽范围，以增加全球 AEFI 数据的一致性。

需要重点注意的是，免疫接种和不良事件发生之间的时间间隔有可能不太准确或不明确。因此，建议清单只是针对选定的不良反应，保留了监测病例定义中包括的时间间隔。建议监测病例定义应该简单，布莱顿协作组制定的病例定义为分级确诊，并已广泛应用。但是，如果有些国家难以使之适用于当地情况，他们可以采用本国有效的监测病例定义用于报告目的。

如果局部反应发生频率增高，即使并不严重，也应予以报告。因为这可能意味着免疫接种差错或某个特定疫苗批号出现了问题。

## 5.2 何时报告

立即报告。必须尽早报告，以便立即做出是否需要采取措施和开展调查的决定。在出现许多病例或社区表示高度关注时，适当的做法是通过电话/传真/邮件，紧急向有决策权的管理/实施机构报告。

## 5.3 如何报告

报告时应使用标准 AEFI 报告表<sup>20</sup>。附件 2 是此类表格的列表。免疫接种服务单位负责提供这些表格。报告表应力求简单，但需确保卫生工作人员能录入必要的信息。重要的是要将所有最低要求的信息录入报告表，因为这是决定是否需要进一步开展调查的依据。强烈鼓励各国至少保持最低要求的信息。这样，通过 WHO 国际药品监测规划，就可与区域和全球伙伴共享数据。

为了开展最佳的疫苗安全监测和有意义的 AEFI 数据分析，系统、标准化收集关键参数非常重要。要妥善管理 AEFI 信息，所需变量的数量是有限的，包括报告的唯一识别码、信息初始来源、患者特征、事件详细情况、所关注的疫苗，以及必要时需收集的额外信息。任何额外收集的信息对调查都是有用的。

世卫组织工作组制定了包含 25 个变量的核心数据库<sup>21</sup>（表 9）。这一简单框架提供了统一的模板，简化了 AEFI 报告，并允许对必要的信息进行比较和汇总，以采取措施。

<sup>20</sup> Reporting form for adverse events following immunization (AEFI). Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/REPORTING\\_FORM\\_FOR\\_ADVERSE\\_EVENTS\\_FOLLOWING\\_IMMUNIZATION.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/REPORTING_FORM_FOR_ADVERSE_EVENTS_FOLLOWING_IMMUNIZATION.pdf), revised December 2015).

<sup>21</sup> AEFI core variables. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/AEFI\\_Core\\_Variables.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/AEFI_Core_Variables.pdf), revised December 2015).

表 9. 免疫接种后不良事件监测最低要求报告信息的核心变量

建议使用的变量标题		基本核心变量描述
识别	国家层级首次收到AEFI报告的日期	AEFI病例信息首次报告到国家层级的日期
	发生AEFI的国家	发生不良事件的国家名称
	地点（地址）	病例的地理位置（地址）
	报告的唯一识别码	用于交流和沟通病例详细信息的唯一识别码
病例	患者身份识别	患者姓名或姓名缩写（由所在国定）
	出生日期（或）	患者出生日期
	发病时年龄（或）	发病时年龄
	发病时年龄组别	年龄组（<1岁、1-5岁、>5岁）
	性别	男或女
疫苗	病史	自由文本信息（例如，过敏、同时使用的药物等）
	主要怀疑疫苗的名称	怀疑导致AEFI的疫苗
	AEFI发生前接种的其他疫苗	AEFI发生前接种的其他疫苗
	疫苗批号	上述所有疫苗的批号
	受种者的疫苗接种剂次数	该特定受种者的接种剂次数
事件	稀释液批号	稀释液批号（如适用）
	接种日期和时间	疫苗接种的日期和时间
	AEFI发生日期和时间	AEFI发生的日期和时间
	不良事件	病例诊断+体征和症状
	AEFI的转归	反应的转归：恢复中/治愈中； 恢复/治愈； 恢复/治愈，但留有后遗症 未恢复/未治愈； 死亡； 不知道
	严重病例	如果病例严重，并导致死亡、危及患者生命、导致永久性的或严重残疾、住院、先天性异常或任何其他可能损害患者或可能需要干预措施以防止上述任何一项结果出现的医学事件。
报告人	AEFI病例初始报告人姓名	AEFI病例报告人姓名
	机构/地点	报告人的地点（地址）（包括国家名称）
	职位/部门	报告人的职位和工作部门
	电子邮箱	报告人的电子邮箱地址
	电话	报告人的电话号码
	报告日期	报告人撰写报告的日期
其他	说明（如有任何其他意见）	自由文本，关于病例的其他细节（包括文件/附件）

**重要提示：** 关键变量为斜体



如果发现安全性信号或严重病例，需要获得更多数据以确定事件与疫苗之间是否存在因果关系。为开展更详细的病例评估，额外制定了33个相关的变量。建议各国使用的报告工具中应包括标准化术语字典，用于记录体征、症状或诊断，以及疫苗字典，用于确定在国家或全球层面所怀疑的疫苗。

## 关键点

### 家长或卫生保健工作人员担忧的任何AEFI均需报告。

- 通过收集定义统一的AEFI数据，能够对来自疫苗安全监测系统的结果，进行更好的比较和汇总分析。因此，建议各国在报告表格中应至少包含25个核心变量，使该表格在本国和全球都有用。

## 5.4 大规模免疫接种活动中不良事件的报告

大规模免疫接种活动是加强或建立免疫接种安全监测的机会。通过制订适当的计划减少免疫接种差错相关反应、监测和应对AEFI，可最大限度地减少疫苗接种活动期间发生的不良事件及其影响。认真细致的计划还将限制可能出现的对AEFI的负面宣传。

在大规模免疫接种或特殊的免疫规划活动开展期间，确保AEFI报告至关重要，原因有二：

- 大规模免疫接种和特殊的免疫规划活动，在特定时间段覆盖了特定目标人群中的大量个体，因此在短时间内可能会出现超量的不良事件报告。不良事件发生率并未改变，但事件数量的增加会引起工作人员和公众的注意，尤其是在使用注射类疫苗和大力开展社会动员的时候。如果不对不良事件进行恰当的调查或分析，可能会引起公众的担忧，并影响免疫接种规划的实施。
- 在实施特殊的免疫规划活动期间，可能会引入某个新疫苗，而对其不良反应并无任何经验或几乎没有什么相关信息。在此期间，通过加强监测有可能会发现疫苗安全性信号。例如，美国在1998-1999年引入新的口服轮状病毒疫苗（Rotashield）时，报告了接种后发生肠套叠的病例<sup>22</sup>。

<sup>22</sup> Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2001;344:564–572. doi:10.1056/NEJM200102223440804.

## 5.5 影响免疫接种后不良事件报告的原因

免疫接种服务人员可能会因为许多原因不报告 AEFI，例如：

- 认为免疫接种后没有发生事件（但是根据定义，所有免疫接种后发生的事件均需报告）；
- 缺乏有关报告系统和报告程序的知识；
- 不关心、拖延、缺少兴趣或没有时间、找不到报告表格；
- 害怕报告会对个人产生影响；
- 对事件导致了伤害和需要对其负责而感到负罪感；
- 对诊断不自信时，对报告事件也缺乏信心。

需要强调的是，如果社区层级的免疫接种服务人员/单位不能生成报告并适当加以处理，就不可能有合格的免疫接种安全监测系统。必须鼓励工作人员报告不良事件，不用担心会受到处罚。其目的是改进监测系统或提供进一步的培训，而不是去责备个人。

积极向卫生工作人员进行反馈是非常重要的。反馈内容应包括调查或因果关系评估的结果，以及对受种者管理的建议，特别是关于今后疫苗接种的要求。

必须提供充足的报告表格。在一些国家，尤其是对私人医生，提供预填地址和邮资已付的表格可以促进 AEFI 的报告。

## 5.6 私营机构的报告

如同在政府机构一样，所有从事免疫接种服务和 AEFI 病例治疗的私营医疗机构，应分别向免疫接种安全监测联络点或国家药物警戒中心报告所有的 AEFI。鼓励私营机构报告 AEFI 有两个原因：

- 个人在公共机构接种疫苗后，可能向私营机构寻求医疗保健服务。
- 对私营机构使用的疫苗进行监测很重要，因此有必要报告所有的 AEFI。

为了保持报告数据的一致性，应向私营机构提供 AEFI 监测系统使用的 AEFI 报告表。

## 5.7 疫苗不良事件信息管理系统

疫苗不良事件信息管理系统（VAEIMS）是由国际疫苗研究所与 WHO 协作开发的一款软件。该软件的目的是将 AEFI 核心变量数据，从卫生保健系统的外围（基层）层级，高效率并有效地传输到中央数据库进行处理，并转换为可以指导行动的信息。VAEIMS 的设计考虑了不同国家数据收集、整理、传输、分析和反馈的不同系统。它是针对当地情况“量身定做”的，能够向一个国家不同层级的决策者和全球受众提供快速而可靠的信息。

VAEIMS 可将每个国家数据库中的数据转换成 Vigibase（全球数据库）格式，因为其与 E2B 兼容[国际人用药品注册技术协调会（ICH）关于不良事件电子报告指南]，用于全球 AEFI 数据共享。所有国家都可免费获得 VAEIMS 的网络版或离线版。网络版 VAEIMS 的特点包括“实时”数据上传、数据共享和分析功能。在 VAEIMS 的后期发展阶段，通过使用移动电话收集数据，将会促进从基层到国家层级的 AEFI 数据报告。

### 小结

- 应提供需报告的 AEFI 列表。
- 对每个需要报告的事件均应提供病例定义（例如布莱顿协作组的定义）。
- AEFI 报告应使用标准化的报告表格，使用最少数量的核心变量，以确保对信号进行全球性评估成为可能，这样也利于各国的 AEFI 评估。
- 鼓励私营机构报告。
- 鼓励区域性和全球范围[通过 WHO 国际药品监测规划/乌普萨拉监测中心（UMC）]共享报告数据。
- 发现影响报告的原因，并采取适当措施加以解决，将改进 AEFI 报告工作

### 参考文献：

- Rosenthal S, Chen RT. Reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*. 1995;85:1706–9
- Varricchio F, Iskander J, Destefano F et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):287–94.
- Zhou W, Pool V, Iskander JK et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991-2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2003;52(ss01):1–24.
- ICH efficacy guidelines. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>, 访问日期：2014年8月23日)
- Pharmacovigilance and drug safety for the UK and Europe (blog) (<http://www.pharmacovigilance.org.uk/tag/e2b/>, 访问日期：2014年8月23日)



# 6

## 免疫接种后不良事件的调查

### 6.1 为什么要对免疫接种后不良事件报告进行调查

病例调查的最终目的是发现 AEFI 的原因，并采取后续行动。通过调查应可确定任何与免疫接种差错相关或与疫苗产品相关的反应，因为这些是可以预防的。如果认为是偶合事件，则如何加以证明？这对维护公众对免疫规划的信心十分重要。

调查 AEFI 病例的目的如下：

- 确认所接种疫苗的相关细节，并确定接种疫苗至发生事件的时间间隔；
- 确认所报告病例的临床诊断，或做出临床诊断；
- 记录所报告的不良事件的转归；
- 确认 AEFI 的原因；
- 确定报告的事件是单个案例事件还是聚集性事件。如果属于聚集性事件，需确定所怀疑的免疫接种是在哪里进行的，以及使用的是何种疫苗；
- 检查免疫规划专业操作方面的情况（即使事件看似是疫苗所致或偶合发生，但免疫接种相关差错可能会增加其严重性），并预防发生免疫接种相关差错；
- 确定那些未接种相同疫苗的人是否发生了类似事件。

这里使用的“调查”一词，可以是对所报告的 AEF 病例进行简单评估，也可以是进行更加严格的科学评估，以便发现其可能的原因。调查范围取决于所报告 AEFI 病例的性质或/和国家的调查实施方案。本手册描述了如何对监测系统所报告的较严重的 AEFI 进行科学调查，因此，手册使用者需要根据本国的具体情况和要求对调查进行调整，而不是绝对遵从本手册。

### 6.2 哪些免疫接种后不良事件报告需要进行调查

并非所有的 AEFI 报告都需要进行调查。一旦接到报告，应进行评估，以决定是否需要进行调查。





报告的 AEFI 属于下列情形时，必须进行调查：

- 可能是已知或未知原因的严重事件（依据 WHO 的定义）；
- 属于聚集性 AEFI；
- 之前未被认识的与已有疫苗或新引进疫苗相关的事件；
- 涉及已知原因病例的数量或发生率升高；
- 疑似免疫接种差错所致；
- 列入 AEFI 监测定义的实例列表中的事件；以及
- 引起家长或公众高度关注的事件。

改进报告可能会导致更多的 AEFI 病例报告，而非疫苗不良反应率的实际升高或者对疫苗产品或质量的担忧增多。调查者应确定这些反应率是否是真实升高，并查找其升高的原因。例如，疫苗生产厂商或疫苗批次的改变可导致反应率的变化。

应通过制定标准，明确需要调查的 AEFI 的类别。负责 AEFI 监测的中间层级和国家层级机构需要制定具体方案，以保证所有需要调查的 AEFI 均得到充分调查。

### 6.3 应由谁对免疫接种后不良事件报告进行调查

由谁进行 AEFI 现场详细调查，取决于各国监测系统的运行结构和可获得的专业知识和技术。很多发达国家具备国家层级调查能力以及专业知识和技术，并可延伸直至卫生系统最低层级，但这在很多低收入和中等收入国家可能无法做到。各国制定针对严重 AEFI 的应对计划时，需要确定适合各自特殊情况的足够的专业知识和技术。

有时，报告的 AEFI 的原因非常清楚，如免疫接种差错相关事件。当地免疫规划管理人员进行基本的初步调查就可能足以查明原因。

### 6.4 何时对免疫接种后不良事件报告进行调查

调查的紧迫性视情况而定。如上所述，并不是所有的 AEFI 都需要详细的现场调查。但是，如果根据初步信息确定需要开展详细的现场调查，则应尽早开始。在对监测系统的评价中纳入“及时性”这一标准可能会有所帮助。例如，启动调查的时间标准可以定为：对严重不良事件的调查在 2 个工作日内开始，对一般不良事件的调查在 5 个工作日内开始。应预先明确调查的标准和时间安排（例如持续时间问题、社区高度关注等）。

## 6.5 如何对免疫接种后不良事件报告进行调查

AEFI 调查应该依据标准的流行病学调查原则（图 2）进行。对可疑的不良事件进行迅速、彻底的调查十分重要。调查者需主要关注所报告的反应，并从患者/家长、卫生工作人员和监督管理人员以及社区成员处收集信息。收集到的信息（以及结论）应录入 AEFI 调查表（附件 3）。

在低收入和中等收入国家，免疫接种差错事件和偶合事件是最常见的 AEFI。因此，在考虑为免疫接种差错相关事件时，调查者应认真检查临床诊断以及疾病的背景发生率，并调查是否有疫苗储存、运输和处理方面的问题或者与免疫接种操作相关的任何差错的证据。然后注意力可集中于查找出更多的特定错误，并采取必要的纠正措施。调查者应力图发现监测系统存在的问题，而不是责备个人。例如，如果调查显示大多数的脓肿报告来自某个免疫接种门诊，系因某位卫生保健人员的免疫接种技术错误所致，调查人员不应责备工作人员，而应努力查找原因，为什么卫生保健人员会出现这样的技术错误。潜在的原因可能是由于系统性失误，例如培训不足或缺乏支持性督导等，这些问题均应予以解决。

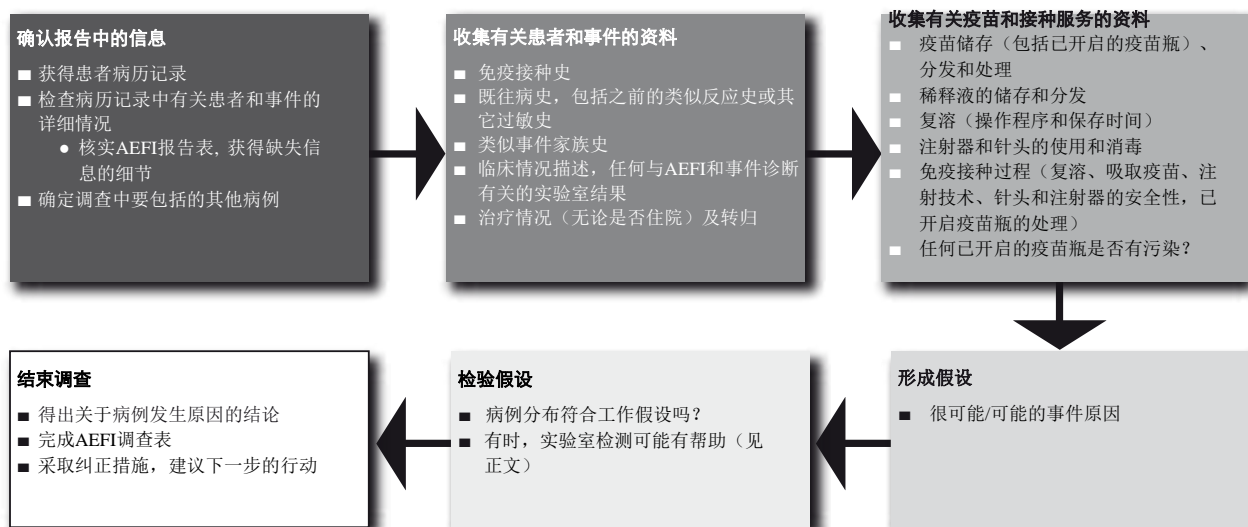
世卫组织列出的病例报告核心变量（表 9）不足以达到全面调查的目的。因此，鼓励各国使用专门设计的用于调查的信息收集表格。AEFI 调查样表（附件 3）可依据各国具体需求状况进行调整。

调查人员可以使用 WHO 的 AEFI 调查备忘录作为资源材料。<sup>23</sup> 该备忘录提供了关键定义和有关调查工作准备的指导，以及针对每一步调查相关信息的核对清单。

<sup>23</sup> Aide-mémoire on AEFI investigation. Geneva : World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_Investigation\\_Aide\\_Memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_Investigation_Aide_Memoire.pdf), 访问日期：2014年8月1日)。



图2. 免疫接种后不良事件的调查步骤



明确的可操作的病例定义是必不可少的, 该定义或引自关于病例报告的指南, 或在调查初期已确定。鼓励各国使用布莱顿协作组的病例定义, 可加以调整使之适用于本国监测系统。采用共同的病例定义, 可以使在区域或全球层面使用来自不同国家的数据更有意义 (如疫苗反应率的比较)。通过调查应确认社区中的所有病例, 查明所有可疑疫苗受种者的转归。应比较接种疫苗者和未接种疫苗者间的疾病风险。

适当的调查需要有工作假设, 只要有足够的信息就应尽快形成假设。这个工作假设可能是与所报告的 AEFI 可疑病因有关的简单陈述。例如, 免疫接种后出现脓肿可能基于下述假设启动调查: “因接种技术不正确而导致免疫接种后脓肿”。在调查过程中, 工作假设有可能发生改变。在本例中, 另外的信息可能显示其他的门诊也有类似的病例发生, 因此, 工作假设可能要修改为“疫苗储存过程中冷链失效所致免疫接种后脓肿”。调查的重点应是力图确认工作假设。

## 6.6 实验室检测: 疫苗

实验室检测有时可确认或排除可疑的原因。但是, 应在有明确怀疑的基础上要求进行实验室检测, 而不是作为常规程序, 且绝不可在工作假设形成之前进行。实验室检测费用总是较为昂贵的。重要的是应注意到, 需要有良好的实验室网络 (包括生产厂商) 来支持免疫接种安全监测工作。需要确定检测哪些样本 (如果有的话) 取决于针对事件原因的工作假设 (表 10)。WHO 关于疫苗的非临床评估指南可提供帮助。<sup>24</sup> 对疫苗可以进行无菌、毒性和成分 (如铝成分) 的检测, 对稀释液可进行无菌和化学成分的检测, 而对针头和注射器可进行无菌检测。对于可疑疫苗冷链的监测非常重要, 无论其是否需要实验室检测。

<sup>24</sup> WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No 927; [http://www.who.int/biologicals/publications/nonclinical\\_evaluation\\_vaccines\\_nov\\_2003.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/nonclinical_evaluation_vaccines_nov_2003.pdf), 访问日期: 2014年8月1日)

## 6.7 实验室检测：人体样本

对于生化、组织病理及微生物学实验室检测，样本应在当地医院处理。如果当地没有条件，应将样本送至本国最合适的实验室，甚至在必要时，可将样本送至国外的认可实验室。

表 10. 不同工作假设下不良事件调查的实验室检测

工作假设	送检样本	实验室检测
疫苗运输或储存	疫苗瓶	目视检查透明度，是否有异物、浑浊、变色或絮状物（在放大镜下检查）
复溶错误	疫苗瓶和/或稀释液	异常物质的化学成分分析（例如，怀疑是药物，而不是疫苗或稀释液），或微生物培养确定是否有细菌污染
未做到无菌注射	针头、注射器、疫苗瓶和稀释液	无菌，如怀疑原因为感染
疫苗问题	疫苗瓶	化学成分分析：防腐剂、佐剂水平等（例如，铝含量），或怀疑毒性异常时，进行异物或毒素的生物学检测

应记录采样日期和时间以及所收集的每份样本的类型，并与该事件有关的临床调查和病历记录一并保存。必需获得详细的病史，包括既往病史、用药史、免疫接种史、过敏史和病历记录结果等。建议咨询治疗患者的临床医生，以决定所要检测的样本（见表 11）。

收集和储存严重 AEFI（如死亡、严重过敏反应、中毒性休克综合征）病例的标本十分重要。因此，一旦获得疑似 AEFI 的信息，建议医院工作人员或卫生保健人员（在社区环境）收集所有相关样本，如血液、尿液、脑脊液（CSF）、呕吐物、粪便、唾液、咽拭子等。如果不能立即将样本运送至实验室，则应根据样本的类型和现有设备条件，将其置于冰箱内，并在建议的温度下保存。

### 关键点

#### 实验室检测并非常规要求，但可能是病例调查的一部分

- 实验室检测费用较为昂贵，建议仅在必要时开展。
- 然而，保护好样本（疫苗瓶、注射器、血液等）很重要，因为后续调查可能有用。
- 因此，建议妥善保存和运输可疑样本。

表 11. 选定的不良事件的人体样本采集指导

假设	样本	检测	样本采集
疑似细菌性脓毒症： 疫苗瓶污染、针头污染、偶合事件	全血	细菌培养	2 个血液培养瓶，每瓶采血 8-10ml
	脑脊液	分类细胞计数，生化检验，细菌和病毒培养，PCR（单纯疱疹病毒 1/2 型、肠道病毒、其他）	无菌容器 病毒培养基
疑似病毒血症： 疫苗病毒或偶合疾病	血清	病毒病原体 IgM 和 IgG 抗体	凝固血 5-10ml
	脑脊液	分类细胞计数，生化检验，细菌和病毒培养，PCR（单纯疱疹病毒 1/2 型、肠道病毒、其他）	无菌容器 病毒培养基
	皮肤疱疹液	病毒培养	无菌容器 病毒培养基
疑似严重过敏反应	血清	肥大细胞类胰蛋白酶	凝固血 5-10 ml
疑似毒素或药物注射/摄入，或是“规划性差错”，或是偶合事件	尿液	药物检测	无菌容器 1ml
	血液	有提示时：化学检测，肝酶，葡萄糖或电解质	凝固血或肝素管 5-10 ml
疑似疫苗相关麻痹型脊灰（VAPP）或偶合性脑炎	粪便	肠道病毒和病毒培养	无菌容器

## 6.8 聚集性免疫接种后不良事件报告的调查

聚集性 AEFI 定义为，发生与时间、地点或所接种疫苗相关的 2 例或 2 例以上相同的不良事件。除检查这三方面因素外，调查者应在相似年龄组和有遗传倾向或疾病的人群中搜索出现的 AEFI 病例。

聚集性病例调查首先要建立 AEFI 的病例定义并了解相关情况，发现符合病例定义的所有病例。通过调查应迅速描述所有已知病例的情况并调查类似的病例（图 3）。

通过收集接种疫苗的详细信息（何人、何时、何地）可以发现聚集性病例（即，具有共同特征的病例）。这可通过收集和记录以下信息做到：

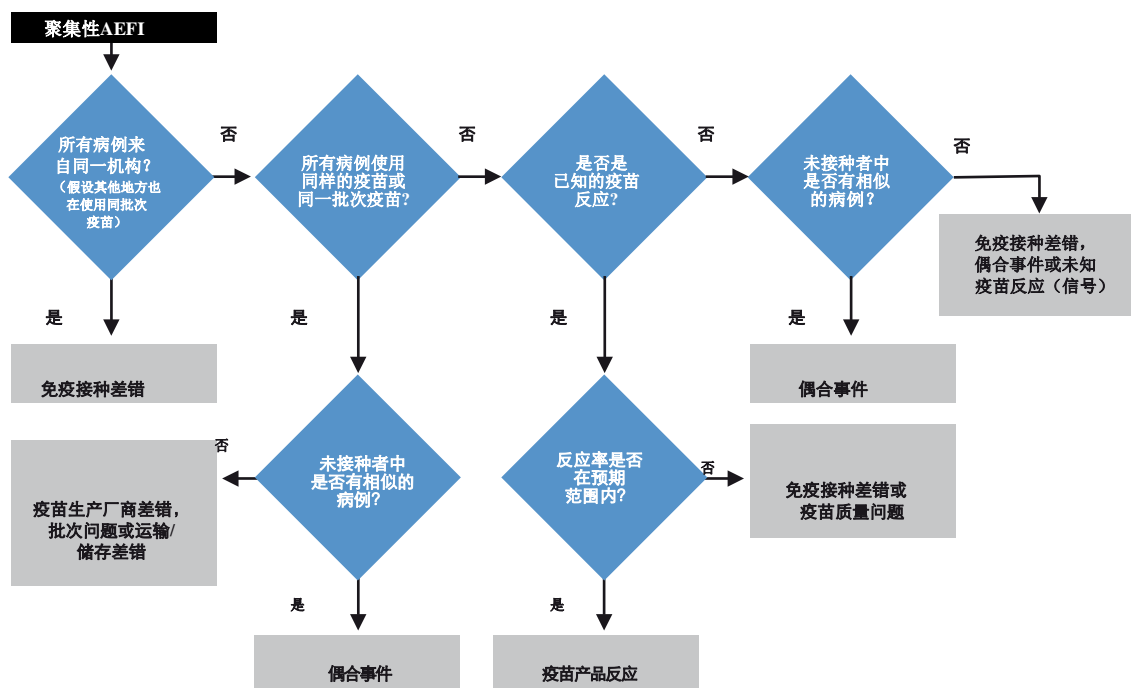
- 每个患者的详细资料；
- 与免疫接种规划相关的资料（储存、运输和处理等）；以及
- 免疫接种实践和相关卫生工作人员的做法。

通过回顾以下资料可以确定病例中是否有共同的风险暴露：

- 有关所使用疫苗的所有资料（名称、批次等）；
- 该地区的其他人群（也包括未暴露者）的资料；以及
- 社区内任何可能的偶合因素。

确认聚集性 AEFI 后，特定原因的 AEFI 定义提供了病例调查和因果关系评估的框架。通常主要的考虑是调查有无疫苗质量缺陷或免疫接种差错相关 AEFI 的可能性。对于相对较新的疫苗或用于新目标人群的疫苗，聚集性可能提示出现了之前尚未认识的疫苗产品相关反应（即，是一个安全性信号）。了解疫苗反应率和所报告不良事件的背景发生率，对于依据可能提供的信号强度来评估聚集性病例是十分重要的。

图3. 聚集性免疫接种后不良事件原因的确定



如果所有病例的疫苗均由同一名卫生工作人员/机构接种，且无其他病例发生，则很可能是免疫接种差错所致。如果所有病例均接种了同样的疫苗或同一批次疫苗，而社区中无类似病例发生，则很可能是疫苗或相应批次疫苗的问题。如果事件是已知的疫苗反应，但是发现其发生率升高，则很可能是免疫接种差错或疫苗的问题。最后，如果在未接种人群中病例的发生率/比例，与同一地区相同年龄组接种者中基本相同，则不良事件可能只是巧合（表 12）。

表 12. 不同原因免疫接种后不良事件的聚集性特点

特定原因AEFI	聚集性特点
疫苗反应（产品相关或质量缺陷相关）	如果所有病例均接种了同样的疫苗或同一批次疫苗，而社区中无类似病例发生 如果多个地方都报告了事件发生频率升高
免疫接种差错相关	如果所有病例的疫苗均由同一名卫生工作人员/机构接种，且无其他病例发生
偶合事件	如果病例中包括了同一地区、同一年龄组未接种疫苗者
免疫接种焦虑相关反应	在针对女性青少年的免疫接种活动中，免疫接种后出现聚集性晕厥病例，一般认为是免疫接种焦虑相关反应



在聚集性病例分析中，如果仅在接种组中报告了之前未认识的事件，且排除了免疫接种差错相关反应和偶合事件，则可能是一个潜在的安全性信号，需要对这些 AEFI 进行全面的评估和深入研究，以便了解真正的因果关系（图 3）。

## 6.9 死亡病例的调查

必须毫不迟疑地开展免疫接种后死亡病例的现场调查，因为死亡会引起社会严重关注（表 13）。应向所有管理层级，包括国家免疫规划部门，通报死亡病例。建议由临床、实验室和法医专家组成工作组对死亡病例进行调查。免疫规划管理人员应支持调查组的工作，并应向调查组提供所有与事件相关的信息。

对于所有怀疑是疫苗或免疫接种引起死亡的病例，建议优先考虑进行尸检。然而，应根据本国的宗教、文化背景和法律体制做出是否进行尸检的决定。

尸检时，应向尸检医师提供详细的有关临床前和临床病史的文件资料，包括实验室和放射学检查结果；在可能的情况下，到死亡现场收集其他证据；放射学检查、组织病理学检验、毒理学和微生物学检验会有所帮助。应按照相关实验室的指导和要求，采集微生物学、免疫学、组织病理学和病毒学样本。遵守标准的尸检指南十分重要，且也是必要的，这样做才可能对所报告的免疫接种后死亡病例进行全面的因果关系评估。

如果不可能进行尸检，可根据已经制定的指南和方案，开展死因推断。WHO 的死因推断标准很有参考价值。

表 13. 调查期间保护公众的措施

调查阶段	措施
发现事件	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 适当紧急程度的评估和调查</li> <li>■ 可能需要封存检查可疑疫苗，并酌情立即采取其他应对措施</li> <li>■ 开始与有关各方交流和沟通</li> </ul>
开始调查	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 确保调查者拥有足够资源，如需要，可提供更多资源</li> <li>■ 加强监测的力度以发现区域内的相似病例：有时需开展加强被动监测或主动监测以收集更多信息/数据</li> <li>■ 明确任何可疑疫苗</li> <li>■ 与所有相关各方保持关于调查进展信息的交流和沟通：不提出任何假设</li> </ul>
调查者形成工作假设	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 工作假设确认前不要通报（工作假设仅针对调查组，而不是针对公众 如果调查揭示的情况与工作假设不同，可能会影响公众的信任）</li> <li>■ 如工作假设是免疫接种差错，则纠正错误</li> <li>■ 如怀疑是疫苗问题，则封存检查可疑疫苗</li> </ul>
调查者确认工作假设	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 告知社区事件发生的原因和应对计划</li> <li>■ 与所有相关各方交流和沟通调查结果</li> </ul>

## 小结

- 病例调查应及时、全面、系统。
- 实验室调查很重要，但不应作为常规。仅在指征或必要时进行。
- 建议在合适的条件下安全保存调查物品（疫苗、注射器、血样等），以防之后可能需要用于实验室调查。
- 为排除AEFI是任何原因所致的偶合事件，尸检调查常常是很有必要的。



## 参考文献:

- Surveillance for adverse events following immunization using the vaccine adverse event reporting system (VAERS). In: Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases, second edition. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2011: Chapter 21 (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt21-surv-adverse-events.html>,访问日期: 2014年8月1日)。
- Verbal autopsy standards: ascertaining and attributing cause of death. Geneva: World Health Organization;2007 (<http://www.who.int/healthinfo/statistics/verbalautopsystandards/en/index1.html>,访问日期: 2014年8月1日)。



# 7

## 免疫接种后不良事件的数据分析

免疫接种和疫苗安全监测工作应纳入有组织的、系统的、持续的收集数据的固定机制。需要对数据进行流行病学分析，以衡量国家免疫规划所使用疫苗的影响，并发布分析结果，为免疫规划管理人员、国家药品监管部门（NRA）和其他利益相关方（包括生产厂商）提供建议。

疫苗产品相关反应的发生数，会随着疫苗使用数量的增加而自然增加。因此，计算特定抗原（疫苗）不良反应报告率是很重要的。在考虑特定疫苗批次问题时，尽可能获得作为分母的准确的疫苗使用数量十分重要，因为应该评估的始终是率而不是报告的数量（与已知的疫苗产品相关不良反应发生率进行比较，分不同批次、不同生产厂商产品以及历史发生率）。欲获得更多信息，可参考《WHO 疫苗反应观察发生率信息表指南》<sup>25</sup>。

进行 AEFI 数据分析时应考虑以下各项：

- 报告来源（不同来源的 AEFI 报告可能会提供更广泛的信息）；
- 提交的 AEFI 报告表的完整性；
- 数据准确性的核实和再确认；
- 确认未报告 AEFI 的卫生机构（确定是漏报还是确实没有需要报告的 AEFI），检查“零病例报告”或“无报告”；
- 开展因果关系评估，进行 AEFI 分类；
- 估算 AEFI 报告率（评价 AEFI 的报告数，以及在特定时间段内每接种 1000、10000 或 100000 剂次疫苗的发生率）；
- 分 AEFI 和抗原类别估算报告率（评价不同特定原因的 AEFI 报告数，以及在特定时间段内每接种 1000、10000 或 100000 剂次疫苗的发生率）；
- 将这些观察到的率与现有的或预期已知事件的发生率进行比较，如疫苗反应率或背景率，或历史报告趋势。



<sup>25</sup> Guide to the WHO information sheets on observed rates of vaccine reactions. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/entity/vaccine\\_safety/initiative/tools/Guide\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet.pdf), 访问日期：2014年8月1日)。

## 7.1 由谁来分析数据

免疫接种安全性监测系统的各个层级工作人员均可进行数据分析：免疫规划实施层级、中间层级和国家层级。不同层级进行数据分析的范围和目的也不相同。接种服务提供层级的数据分析对于确认免疫接种差错和确保及时采取纠正措施是极其重要的。较高层级进行数据分析的分母较大，这对于确认罕见的疫苗安全事件和侦测到信号十分重要。表 14 描述了详细的内容。

表 14. 监测系统不同层级数据分析的目的

免疫规划实施层级	分析的数据	各层级分析数据的目的
地方层级（免疫接种服务提供层级）	在特定时间内，诊所、医院、村庄报告的病例数	这些是免疫规划实施/监测的绩效指标（及时性、完整性）
	按地点（诊所、医院）、人员和时间报告的AEFI病例	确认免疫接种差错相关事件并采取纠正措施
	按抗原报告的AEFI病例	确认是否是疫苗反应，或是偶合事件
地方层级（区域/省/地区/乡镇）	地方层级报告的病例数	这些是地方层级的免疫规划实施/监测的绩效指标（及时性、完整性）
	按地点（诊所、医院）、人员和时间报告的AEFI病例	确认免疫接种差错相关事件并采取纠正措施
	病例聚集性分析	通过病例聚集性分析，确认是否是免疫接种差错相关反应、偶合事件、或疫苗反应
国家层级	按抗原报告的AEFI病例	确认是否是疫苗反应，或是偶合事件
	中间层级报告的病例数	这些是中间层级的免疫规划实施/监测的绩效指标（及时性、完整性）
	按地点（诊所、医院）、人员和时间报告的AEFI病例	通过病例聚集性分析，确认是否是免疫接种差错相关反应、偶合事件、或疫苗反应
	病例聚集性分析	确认疫苗反应，包括发现信号
	按抗原报告的AEFI病例	国家在实施和政策方面做出决定

## 7.2 如何分析和解释数据

**步骤 1:** 核实病例后，应将所有的 AEFI 报告数据进行列表和/或录入数据库。列表有助于初步确认需要进一步分析的聚集性、任何异常或重大的报告事件（附件 4）。

**步骤 2:** 将 AEFI 数据按地点、人、时间、抗原和事件类型（例如高热、脓肿）列成表格。本步骤进一步对 AEFI 按照不同变量进行筛选，并帮助免疫规划管理人员为进一步的分析提供线索。本步骤甚至可能确定常见的免疫接种差错。例如，某个疫苗接种中心的脓肿病例数增加更可能是由于免疫接种相关差错所致。但是，为确认是否存在因果关系，还需要开展进一步的调查。

**步骤 3:** 应该计算 AEFI 发生率。每种抗原的使用剂次数是计算该抗原在一定期间内（月、季度或年）所报告的 AEFI 发生率的分子。当接种多剂次抗原时，分析应扩展到第一、第二或第三剂次的 AEFI 发生率。这时，该抗原第一、第二或第三剂次的使用剂次数应为分母。

例如，假设在 X 国，<1 岁儿童登记数是 5000 人，麻疹疫苗的覆盖率是 90%。同年报告了 20 例接种麻疹后的热性惊厥。该疫苗反应（热性惊厥）的分子是 20。

如何选择恰当的分母很有挑战性。表 15 列出了可以考虑的几种选择及其局限性。

表 15. 免疫接种后不良事件发生率的分母选项

分母	局限性
疫苗接种剂次数	最为可靠，但数据常常得不到
疫苗分发剂次数	多于接种剂次数，所以可能会低估发生率
接种率X人口数	可能不够准确，因为估计接种率的可变性
目标人群数量	间接法估算需接种人口数（也有可能低估）

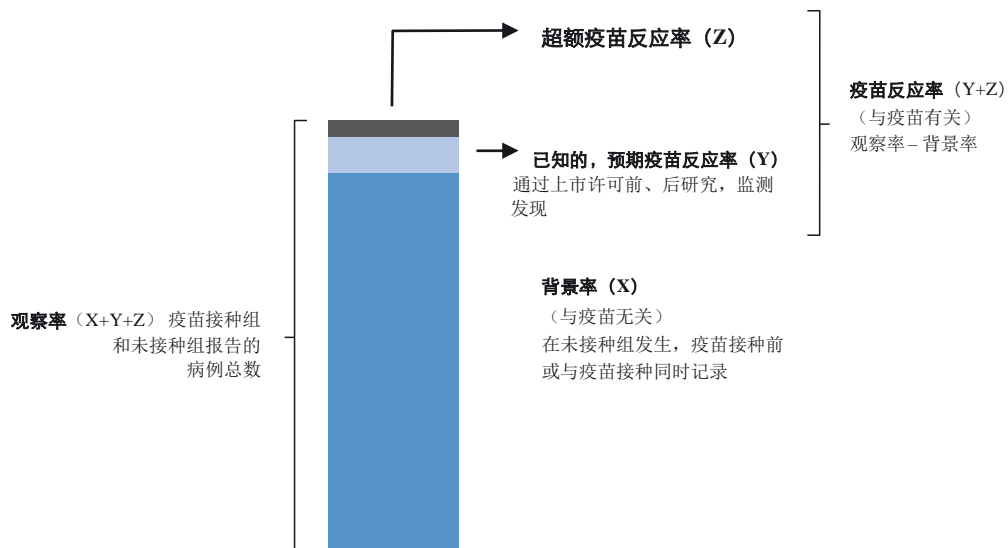
在前述X国的案例中，因无法获得其他数据，可以通过接种率获得分母。因此，分母=人口数×接种率=5000×90%=4500。热性惊厥报告率(%)为： $20$ （分子）/ $4500$ （分母）\* $100$ （乘数）=0.44%。

因分析的目的和层级不同，使用适当的乘数很重要。在地方层级（基层），使用百分率（%）是最好的选择，中间层级和国家层级可用 1000、10 万或 100 万作为乘数。对常见的轻微疫苗反应，建议使用百分率，对罕见的严重反应，可用 10 000 (104)、100 000 (105)或 1 000 000 (106)作为乘数（表 3）。

**步骤 4:** 应对率进行比较并加以解释。现已获得不同抗原的各类 AEFI 预期疫苗反应率（见附件 1 和 WHO 疫苗反应信息表），这些率为如何针对所报告的 AEFI 做出决策、采取纠正措施提供了指引。了解本国所报告的医学事件的背景率也很重要。背景率是独立的，与疫苗无关。观察（报告的）率包括背景率和与疫苗有关的率。比较背景率与 AEFI 报告（观察）率，可以为得出这些事件是否是疫苗反应所致，即两者是否存在因果关系的结论提供支持（表 16）。

图 4 表明某个事件的背景率与观察率之间的比较，以确定疫苗反应率（即，实际由疫苗引起的事件的发生率）。

图4. 疫苗反应率、观察率和背景率



\*率可用每1000、10000或100 000表示

注：疫苗反应率=观察（报告）率——背景率（与疫苗无关）

疫苗反应率可进一步分为两类：预期疫苗反应率和超额疫苗反应率。WHO 疫苗反应信息表 26 提供了依据上市许可前、后数据得到的疫苗预期反应率（图 4 中的 Y 部分），由于是疫苗固有的特性所致和受种者的反应，这些预期疫苗反应率是已知的。如果观察到的值超过了“预期的”疫苗反应率，就应考虑是疫苗反应确实增多了，还是由于其他因素所致。

此外，这些报告的疫苗反应率取决于报告的来源，如监测的类型（主动、被动、加强被动）或专题研究等。这些报告本身也可能有不同，如生产厂商的疫苗说明书信息所概述，因此，应谨慎地解释这些率。

**表 16. 比较不良事件发生率时需考虑的因素**

#### 疫苗

尽管一种疫苗可能与另一种疫苗有相同抗原，但不同生产厂商生产的疫苗（或同一疫苗的不同批次）在疫苗制剂成分上有很大差异，包括含有（或不含）佐剂或其他成分。这些差异导致疫苗具有不同的反应原性（产生疫苗反应的能力），反过来又影响与疫苗归因率的比较。

#### 年龄

相同疫苗接种于不同年龄组人群可能会导致不同的疫苗归因率。例如，MMR 疫苗接种于婴儿可能导致热性惊厥，而青少年接种相同疫苗则不会发生该症状。

#### 疫苗剂次

相同疫苗接种“基础剂次”和“加强剂次”可能会产生不同的反应原性。例如，接种DTaP基础剂次与接种其加强剂次相比，导致广泛性肢体水肿的可能性较小。

#### 病例定义

在未采用相同病例定义的监测/调查研究中，“不良事件”的定义可能有所不同。不使用标准化的病例定义可能会影响对AEFI率的估计。布莱顿协作组已经就很多疫苗反应制定了病例定义（[www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org)）。

#### 时间段

为进行有效比较，对 AEFI 率的估计应限于特定时间段内（如季度、年度），这点很重要。这有助于解释因可能的疫苗反应或偶合事件所致的 AEFI 率。因为分母（特定时间内疫苗接种剂次数）的估算更加准确，也增加了率的可信性。

#### 监测方法

率可因监测数据收集方式的不同而有所改变。例如，监测数据的收集是主动或是被动，使用的是上市许可前还是上市许可后的临床试验数据，有无随机和安慰剂对照等。

#### 背景情况

不同社区之间某些不良事件的背景率可能不同。这可能会影响到观察率，即使两个社区的疫苗归因率是相同的。例如，偶合感染所致死亡背景率较高的国家，其免疫接种后死亡的报告也可能较高。

<sup>26</sup> WHO vaccine reaction rates information sheets. Geneva: World Health Organization ([www.who.int/vaccine-safety/initiative/tools/vaccinfosheets](http://www.who.int/vaccine-safety/initiative/tools/vaccinfosheets), 访问日期：2014年8月1日)。

在这里所提到的情形中，我们可以对 X 国报告的 0.44% 的热性惊厥观察率与接种含麻疹疫苗后热性惊厥预期率 0.03% 进行比较，结论是 0.44% 的观察（报告）率高于 0.03% 的预期疫苗反应率，这证明需要进行调查。我们要自问：病例定义是否正确？发生的时间间隔是否在接种疫苗后报告热性惊厥的间隔范围内？或者疫苗产品本身是否有问题？在任何疫苗不良事件分析中，应考虑混杂因素或偏倚的来源，包括（但不限于）年龄、性别、种族/民族、季节（如流感疫苗）和国家/区域。

在国际层面，数据分析的目的主要是识别信号，比较上市许可前与许可后的安全性数据，并与各国共享所获结果，以支持做出决策。数据分析还有助于生产厂商在疫苗生产过程中确保其安全性。

### 7.3 如何确定原因

只有到调查完成，才能形成工作假设。之后可进行数据分析、确定原因，并进行 AEFI 分类。对于某些医学事件来说，其诊断本身可以表明原因是属于免疫接种差错相关、疫苗相关、偶合事件或者是对注射的反应。在其他一些情况，则需要更多的信息和证据来确定原因。

比较背景数据与报告（所观察到的）数据并不能得出因果关系的调查结论，而仅能形成假设。要判定某个疫苗导致某种特定的疫苗反应，必须在假设已排除混杂因素和偏倚的影响下，证明疫苗接种人群的风险高于未接种人群。有必要估计相对危险度和归因危险度，对现有数据的回顾性或前瞻性分析或者流行病学研究设计（病例序列、病例对照、队列研究），可加强因果关系的结论。



## 小结

**数据分析对于确定问题、形成假设和之后的验证假设十分重要。**

- 需谨慎解释数据：比较的是率而非绝对数，应注意病例定义，且如果有的话，使用准确的分子数据。WHO疫苗反应率信息表提供了特定疫苗的反应率，这在进行率的比较时很有帮助。报告的疫苗反应率取决于报告的来源，如监测的类型、专题研究，因此，必须谨慎解释这些率。
- 将背景率与观察率进行比较并不能证明因果关系，仅能形成假设。要得出某个疫苗导致疫苗反应的结论，必须证明已接种个体的风险高于未接种个体。
- 通过报告率的分析 and 解释，将可以确认是否是疫苗或疫苗接种的问题。因此，具有较高报告覆盖率的综合报告系统是很重要的。为此，需要搜寻更多的病例，尤其是在调查期间，因为漏报在被动/自发监测系统中是很常见的。

## 参考文献：

- Bonhoeffer J, Bentsi-Enchill A, Chen RT, Fisher MC, Gold MS, Hartman K et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in pre- and post-licensure clinical studies. *Vaccine*. 2009;27:2282–88.
- LeBaron CW, Daoling Bi, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles- mumps-rubella vaccine. *Pediatrics*. 2006;118:1422–30.
- WHO vaccine reaction rates information sheets. Geneva: World Health Organization; 2012
  - List of information sheets with links: [www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets). 访问日期：2014年8月1日。
  - Guide to the WHO information sheets on observed rates of vaccine reactions: [http://www.who.int/entity/vaccine\\_safety/initiative/tools/Guide\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet\\_.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet_.pdf), 访问日期：2014年8月1日。



## 8

## 免疫接种后不良事件 因果关系评估

因果关系评估是对所获得的免疫接种后不良事件（AEFI）个案信息进行系统性评价，以确定该事件是否可能因疫苗接种所致。因果关系评估不一定需要确认是否存在明确的关联性，但一般需要确定报告的不良事件与疫苗/疫苗接种两者之间的关联程度（表17）。不过，因果关系评估是AEFI监测的重要部分，可以增强人们对国家免疫规划的信心。疫苗受种者想知道他们所遭遇的事件是否与疫苗有关。他们可能认为，因为一起事件在另一起事件后发生，这就表明是有因果关系的。而要解释“这可能不是事实”则不是一件容易的事。因果关系评估也许可以提供更具说明性的解释，这可以使疫苗受种者消除疑虑，并更好的处理不良事件，最终将有助于受种者。其实，通过确定AEFI是否归因于疫苗或疫苗接种，也决定了应对该事件所需采取的措施。

与本章内容配套的文件是WHO出版的《免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估-WHO分类（修订）用户手册》（见文献目录），该文件应作为本手册的补充。

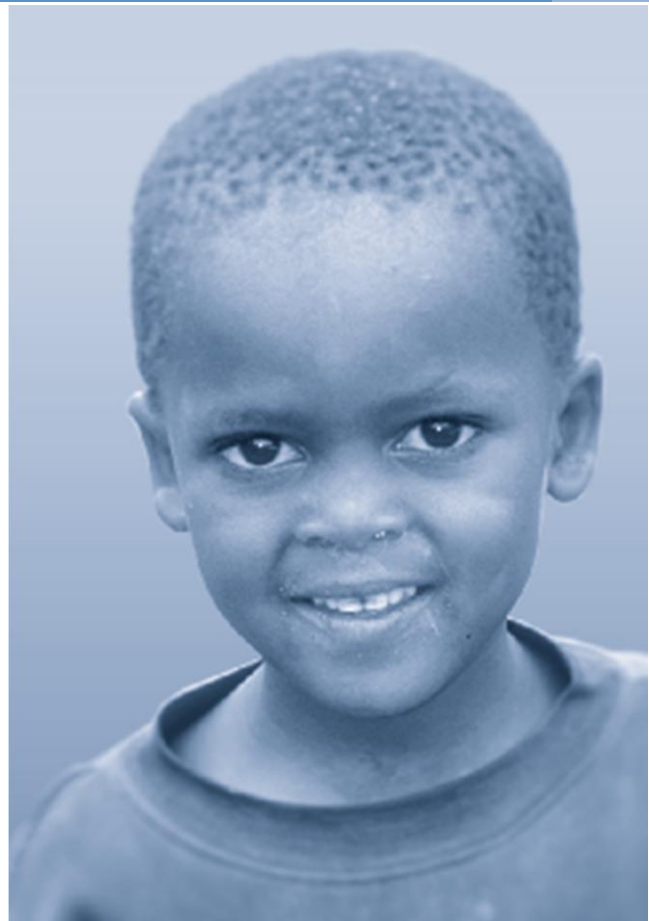


表 17. 标准化病例因果关系评估的用处和局限性

因果关系评估可以做的事	因果关系评估无法做的事
对关联的可能性进行分类	变不确定为确定 证明疫苗和事件之间的关系
减少病例评估者之间意见的不一致	准确/定量测量关联的可能性
改进对病例的科学评估；教育	量化疫苗对不良事件发生所起的作用
记录个案病例报告	区分可分类和不可分类病例

因果关系评估的重要性在于：

- 识别与疫苗相关的问题；
- 识别免疫接种差错相关问题；
- 排除偶合事件；
- 侦测“信号”，可能对其进行随访、检验假设和开展研究工作；以及
- 验证批准上市前的安全性资料，并将其与上市后监测的安全性资料进行比较。

因果关系评估的质量取决于以下三个因素：

1. AEFI报告系统的实施情况，包括应对能力、有效性（病例报告和随访调查的质量）；
2. 用于病例调查和随访的，适当的医疗和实验室服务的可获得性和在未接种疫苗的情况下，人群疾病/病患发生率的背景信息的可利用性；以及
3. 因果关系审核过程的质量，包括合适专家资源的可利用性。

缺乏足够的或完整的病例信息，就无法开展充分的因果关系评估，或者说如果尝试去做，则因信息缺失可能导致 AEFI 无法分类或无法评估。另一方面，即使获得了完整信息，由于缺乏因果关系的明确证据，或外部证据相互矛盾或在其他方面的不一致，AEFI 仍可能被分类为“不确定”。但是，应记录这些评估情况，因为如有更多的病例报告，可能会获得更强的信号和可能合理的假设，或对任何关联性更明确的否定。

总之，因果关系评估一般不会证实或否定不良事件与免疫接种之间存在关联性，但其有助于判定这种关联性的确定性水平。对于个案不良事件，通常难以确定是否有明确的因果关系。

## 8.1 不同层面的免疫接种后不良事件因果关系评估

AEFI 因果关系评估适用于在三个层面上调查疫苗和不良事件之间的关系：即，人群水平、AEFI 个案病例报告水平，以及相关背景下的信号调查。所有这些均有赖于 AEFI 个案病例的因果关系评估。具体细节见表 18。

表 18. 不同层面的因果关系评估

**人群水平：**通过使用监测数据和适当的统计学方法，验证“所用疫苗与特定 AEFI 之间存在因果关系”的假设。在人群水平上，评估的目的是回答：所接种的疫苗是否会引起特定的不良事件？有时可能需要与个体水平（系统内收集到的 AEFI）的因果关系评估相结合。对部分或全部所关注病例，在纳入群组分析前，即进行个案审核和因果关系评估。

**AEFI 个案报告：**目的是估计某一特定个案报告的 AEFI 发生与所用疫苗存在因果关系的可能性。个案水平因果关系评估的目的是回答：特定个案所接种的疫苗是否会导致所报告的特定事件发生？通常不可能仅根据单一的 AEFI 个案病例报告，在特定 AEFI 与特定疫苗之间建立明确的因果关系。

**信号调查：**评估某个特定疫苗是否可能引起某种特定 AEFI，应考虑所有方面的证据：AEFI 个案病例、监测数据、以及如适用，聚集性病例调查和非临床数据。

## 8.2 科学依据：因果关系的判断标准

一般认为，因果关系的判断标准源于 1965 年 Bradford Hill 的研究，并作为提供足够证据支持因果关系所必须的最低条件。当时 Hill 提出 8 条标准，与“某个特定疫苗是否会引起某种特定事件”这个问题最为相关的内容如下，其中第一条是必要条件。

**时间关联性：**接种疫苗必须先于事件发生，暴露总是先于结果。如果认为因素“A”可能导致某种疾病，那么很显然，因素“A”必定先于疾病发生。这是因果关系的唯一绝对的必要标准。

**生物学合理性：**生物学合理性可提供支持或反对疫苗因果关系的证据。换言之，因果关系应符合关于疫苗如何发生作用的现有理论和知识。

**关联性的强度：**（统计学的）关联性越强，存在因果关系的可能性就越大。

**关联性的一致性：**当结果在不同地点、不同人群，以及采用不同方法的研究中均可重复时，这种关联性就是一致的。

**特异性：**能够表明疫苗是不良事件唯一的原因。

**疫苗引发事件的确凿证据：**有疫苗引发事件的临床或实验室证据。

**考虑其他可能的解释：**在进行因果关系评估时，需要考虑所有其它合理的病因学解释。

**先前的证据表明，可疑疫苗可能导致类似的事件：**“再激发”的概念较常见用于药物因果关系评估，但这也有助于某些特定疫苗-不良事件的判断[例如，同一个体在破伤风疫苗接种后数周内，发生了三次格林-巴利综合症或称作GBS（每次接种后均发生）]。

### 8.3 免疫接种后不良事件因果关系评估的病例选择

并非所有报告的AEFI事件都需要进行正式的因果关系评估，即使有的已经做了详细调查。在某些病例，症状显然是在疫苗接种之前出现的。通常建议对以下情况进行因果关系评估：

- 严重 AEFI，根据监管采用的严重 AEFI 的定义为：危及生命或导致死亡、住院、严重残疾或先天异常的事件，重要的是评估疫苗是否会导致事件发生；
- 超过预期发生率或严重程度的聚集性事件，重要的是确定与接种疫苗有关的病例数是否真正升高，并因此需要采取行动；以及
- 出现来自一个异常的个案病例或一组聚集性病例的“信号”，显示需要开展进一步的分析或调查。

对其他AEFI，如考虑可能需要进行详细调查或随访、有必要进行更详细评估时，也应开展因果关系评估，此类情况概述如下：

- 可能因免疫接种差错导致的 AEFI（如，细菌性脓肿、严重局部反应、高热或脓毒血症、BCG 淋巴结炎、中毒性休克综合征）；
- 疫苗接种后 30 天内发生的原因不明的重大事件（且未在产品说明书中列出）；以及
- 引起家长和社区高度关注的事件，正规的病例评估可以向家长和/或社区提供详细的、更加可靠的解释（如，HHE、热性惊厥）。

### 8.4 因果关系评估开始前采取的步骤

开展因果关系评估前有3个先决条件，即：

1. 应已完成AEFI个案调查。如调查未完成、过早进行评估，可能会导致对不良事件的错误分类。当调查资料不完整时，应努力进行随访以获得更多的信息和文件。

2. 在评估时应已经获得病例的所有详细信息，包括与调查有关的文件，以及适当的实验室和尸检结果。
3. 对于不良事件、临床体征、异常实验室结果、可疑的症状和/或疾病，必须采用公认的或广泛接受的判断标准做出“诊断”（见下文）。换言之，应清晰理解何种疫苗与报告的哪个具体事件有关系。

## 8.5 因果关系评估方法

世界卫生组织出版物《免疫接种后不良事件(AEFI) 因果关系评估-WHO 分类（修订）用户手册》，是由 WHO 开发的，作为协助国家委员会进行 AEFI 病例审核和因果关系评估的方法。该方法是基于美国临床免疫安全性评估网络开发的评估算法以及国际医学科学组织委员会（CIOMS）提出的新的 AEFI 定义而建立的模式。

修订后的 WHO 因果关系评估算法关注两个关键问题：“文献中是否有证据显示即使正确使用这种（些）疫苗，也会引起所报告的事件发生？”和“该事件是在疫苗接种后适当的时间窗口期内发生的吗？”WHO 关于因果关系评估的备忘录列出了逻辑推导方法并概述了程序，应能随时方便使用<sup>27</sup>。

因果关系评估分为四个步骤，各步骤及其目的概述如下：

**步骤1. 适评条件：**确定 AEFI 病例是否满足如下所述的因果关系评估的最低条件。

**步骤2. 检查清单：**系统审核相关的可以获得的信息，提出引起 AEFI 的可能原因（附件1）。

**步骤3. 算法流程：**利用检查清单所收集的信息，获得因果关系分析的流程指向。

**步骤4. 病例分类：**基于评估流程所确定的方向，对 AEFI 与疫苗/疫苗接种的因果关系进行分类。

### 步骤 1: 适评条件

不言而喻，要进行因果关系评估，首先必需确认疫苗接种是在不良事件发生之前（图 5）。这可通过利益相关方提供详实的历史记录进行确认，以确定疫苗接种的时间以及任何与所评估事件相关的体征和/或症状。对报告的 AEFI 的“诊断”必须明确。有效诊断可以是某个临床体征、症状、异常实验室结果或疾病，并有明确的发病详细情况。诊断还应符合正在评估的疾病的标准病例定义。如果可以获得，最好采用布莱顿协作组的病例定义（参见参考文献）。然而，如果不可行，病例定义可根据已出版的医学文献、国家指南或当地的临床实践加以改编。如报告的事件没有有效的诊断，就不太可能对 AEFI 进行适当分类。应该收集更多的信息以做出有效诊断或明确定义，即正在针对特定的疫苗接种，对何种不良事件进行因果关系评估。

<sup>27</sup> WHO Aide-mémoire on causality assessment. Geneva, World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_aide\\_memoire.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf), 访问日期：2014年8月1日)。

另一个需要注意的问题是，尽管修改后的流程设想了 AEFI 个案与特定疫苗之间的因果关系评估，但在同时接种多种疫苗的事件中，必须考虑分别对每一种疫苗进行因果关系评估。

### 图5. 免疫接种后不良事件因果关系评估的适评条件

来源：免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估-WHO分类（修订）用户手册。日内瓦：世界卫生组织，2013。



重要的是，如果报告的 AEFI 可能因为信息不足而看似不符合适评条件，应努力收集更多所需要的信息，以确保病例符合适评条件。另外，应将所有报告病例（包括认可的、最终认可的以及不符合适评条件的）的信息保存在资料存储库（最好是电子的），以便在通过类似病例的报告、新的文献证据或定期的数据库分析获得更多其他信息后，能对其加以利用。

这个阶段完成后，评估者应明确“因果关系问题”（图6）



图6. 因果关系问题

**此处提出你的因果关系问题：**

\_\_\_\_\_疫苗/疫苗接种是否会引起\_\_\_\_\_?  
(步骤2中审核的事件)

来源：免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估-WHO分类（修订）用户手册。日内瓦：世界卫生组织，2013

## 步骤2: 检查清单

检查清单包括的各项要素可用以指导评估员或评审委员会核对病例审核所需的证据（表19）。该清单设计汇总了下述关键问题中有关患者—免疫接种—AEFI关系的信息：

1. 是否有支持其他原因的证据？
2. 医学文献中是否有与疫苗/疫苗接种已知的关联性的记载？如果有，所评估的事件是发生在适当的时间窗口期内？如果是，是否与疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种相关的焦虑有关？
3. 是否有任何不支持因果关系的有力证据？
4. 其他与分类有关的因素（如，事件的背景发生率、目前和既往健康状况、潜在的风险因素、药物治疗情况、生物学合理性等）。

表 19. 因果关系评估检查清单

<b>I. 是否有支持其它原因的有力证据?</b>
■ 患者的临床检查或实验室检测结果能确认别的原因吗?
<b>II. 与疫苗或免疫接种是否有已知的因果关系?</b>
<b>疫苗产品</b>
■ 文献中是否有证据显示, 即使正确使用这种(些)疫苗也会引起所报告的事件发生?
■ 是否有特定检测证明该疫苗或其中任何成分与事件有因果关系?
<b>免疫接种差错</b>
■ 是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议?
■ 疫苗(或其任何成分)接种是否未能做到无菌操作?
■ 接种时疫苗的物理性状是否有异常?
■ 接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误?
■ 疫苗处理过程中是否有错误?
■ 疫苗接种操作过程中是否有不正确之处?
<b>免疫接种焦虑</b>
■ 事件是否由于对免疫接种产生焦虑而引起?
<b>II. (时间) 如果对部分 II 中任一问题的回答为“是”,</b>
■ 事件是否发生在接种后风险增高的时间窗口期内?
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>
■ 是否有不支持因果关系的有力证据?
<b>IV. 其他影响分类的因素</b>
■ 如不接种疫苗, 事件是否也会发生(背景发生率)?
■ 事件是否有可能是别的健康问题的表现?
■ 前一剂次疫苗接种后是否发生过类似事件?
■ 事件发生前是否接触过潜在的危险因素/毒素?
■ 事件发生前是否罹患急性疾病?
■ 过去未接种疫苗时, 是否发生过此类事件?
■ 在接种疫苗前, 患者是否在使用任何药物?
■ “疫苗导致事件发生”是否符合生物学合理性?

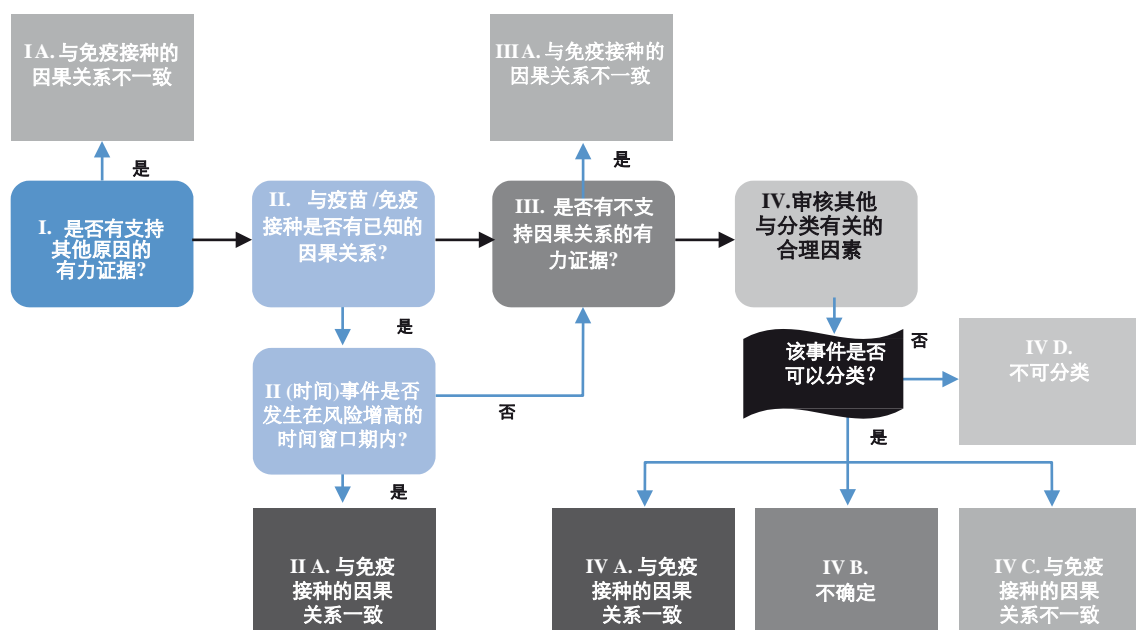
来源: 免疫接种后不良事件(AEFI)因果关系评估-WHO分类(修订)用户手册。日内瓦: 世界卫生组织, 2013。(检查清单的标准模板见附件5)。

### 步骤3: 算法流程

按照检查清单中的关键问题和相关答案确定算法流程（图 7）。使用循序渐进的方法有助于确定 AEFI 与免疫接种之间的关联性是否一致，抑或是不确定、不可分类的。

该流程图算法引自 WHO 的用户手册，手册中对该算法及其如何使用有详细描述。特别是对部分问题的应答更为有力，结论更有分量，如 IA、IIA 和 IIIA。当结论为“不可分类”时，评估者应确定不可分类的理由，并尽一切努力获得必要的缺失信息或证据，以便进行原因分类

图7. 免疫接种后不良事件因果关系评估的算法流程



来源：免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估-WHO分类（修订）用户手册. 日内瓦：世界卫生组织，2013。

### 步骤 4: 病例分类

基于获得如上所述的足够的信息，可对病例进行最终分类。完成算法流程后，病例可分类如下（图 8）：

#### A 与免疫接种的因果关系一致

- A1: 疫苗产品相关反应，或
- A2: 疫苗质量缺陷相关反应，或
- A3: 免疫接种差错相关反应，或
- A4: 免疫接种焦虑相关反应。

## B 不确定

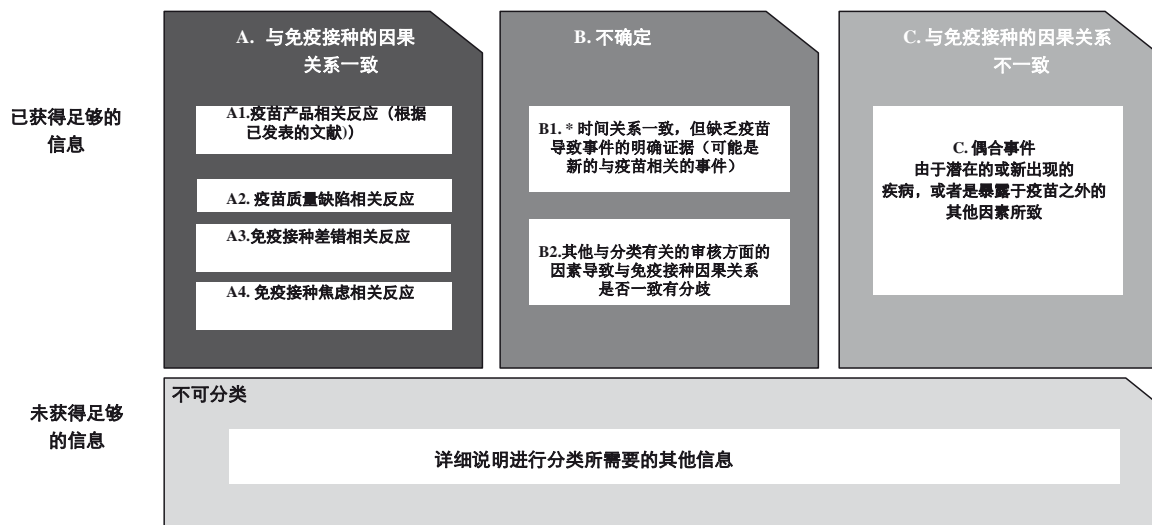
B1. 时间关联性一致，但缺乏足够的有关疫苗导致事件发生的明确证据。这可能是新的与疫苗相关的事件。这也是一个潜在的信号，需要考虑开展进一步的调查；

B2. 其他与分类有关的审核方面的因素导致与免疫接种的因果关系是否一致有分歧。

### 与免疫接种的因果关系不一致（偶合事件）

这可能是由于潜在的或新出现的疾病，或者是因为暴露于疫苗之外的其他因素所引起。因缺乏足够信息而无法做出因果关系结论的病例定为“不可分类”，这些病例需要获得更多的信息以便进一步审核。应将无法分类病例的现有信息保存在资料存储库或电子数据库，并定期进行审核，查看是否能获得其他信息用于分类和分析以识别信号。

图8. 免疫接种后不良事件因果关系评估的分类



\*B1: 潜在的信号，可能需要考虑进行调查

来源：免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估-WHO分类（修订）用户手册。日内瓦：世界卫生组织，2013。

鼓励各国专家委员会在进行审核时采用新修订的因果关系评估程序。最终的原因分类（步骤 4）十分关键，因为它为后续行动指示了方向。需要注意的是，对某个给定的 AEFI 的最终分类可能会随着知识和信息的更新而改变。

当发生聚集性 AEFI 时，重要的是应分别考虑每个病例，并对聚集性事件中的每个病例进行独立的因果关系评估和分类。完成分类后，应将所有病例列表，查看是否呈现某种模式特征。模式识别对于指导将要采取的行动和识别信号具有重要意义

## 8.6 因果关系评估后采取的行动

无论因果关系评估的结果如何，所获经验教训将会使相关的技术和管理人员对免疫规划有更深入的理解。应及时、清晰地传达调查结果，关于采取任何后续步骤的信息也应该十分清楚。这些措施应包括通过交流和沟通消除公众疑虑，了解免疫规划所采取的具体行动的必要性，如培训、研究、改进系统、改善工具等，以避免和/或减少事件再次发生。

国家免疫规划需建立标准的 AEFI 应对方案。这些方案必须由国家委员会决定并由国家现有的决策系统核准。以下提供了一些例子，针对不同的因果关系评估结论可采取的各类应对措施。

### A. 与免疫接种的因果关系一致

#### A1. 疫苗产品相关反应

这类病例经确认后，必须遵照各国所采用的应对方案的规定处理。

#### A2. 疫苗质量缺陷相关反应

如果不良反应与特定批号或批次的疫苗有关，必须查明该批号或批次疫苗的去向和分配情况，并须明确指示是否可以使用这些疫苗。十分重要的是，要向国家药品监管部门（NRA）和销售许可证持有者通报 AEFI 事件，并通过他们与生产厂商交流和沟通有关所发生事件的情况。

应通过 WHO 驻国家代表处或 WHO 乌普萨拉（Uppsala）监测中心（<http://www.who-umc.org/>）与 WHO 总部取得联系，并交流和沟通相关信息，以确保使用该疫苗的其他国家对此保持警惕。

#### A3. 免疫接种差错相关反应

要避免这类不良反应再次发生，培训和能力建设至关重要。

#### A4. 免疫接种焦虑相关反应

疫苗接种应在周围情况安全的环境中进行。

### B. 不确定

#### B1. 时间关联性一致，但缺乏足够的因果关系证据。

应将这些 AEFI 病例的详细信息保存于国家数据库。这样做可能会有助于以后识别信号，该信号将提示在某个疫苗和某种事件或一系列相关事件之间，存在新的潜在的因果关系，或是已知因果关系的新表现。

## B2. 因果关系是否一致有分歧

根据现有证据对这些病例进行分类。如果可获得其他信息，病例可重新分类，归入更明确的类别。在评估过程中，评估人员应弄清哪些附加信息会有助于最终完成因果关系评估，并从国家和国际资源中收集信息和获得专业知识。可通过 WHO 向全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）<sup>28</sup> 寻求指导，尤其是在不良事件很可能会严重影响免疫规划时。

## C. 与免疫接种的因果关系不一致（偶合事件）

应当向患者、他们的亲属、免疫接种服务人员和社区提供信息并加以确认。

### 小结

- 因果关系评估是对有关AEFI病例的个体或人群数据进行系统审核，以判断事件与所接种疫苗之间存在因果关系的可能性。
- 因果关系评估的质量取决于诸如报告系统的有效性以及因果关系审核过程的质量等因素。
- 无论某种AEFI是否可以归因于疫苗或疫苗接种规划，因果关系评估决定了需要采取哪些步骤来处理该起不良事件。

<sup>28</sup> For the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 见: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/en/)。

## 参考文献:

- Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington (DC): Institute of Medicine; 2100 ( [www.iom.edu/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx](http://www.iom.edu/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx), 访问日期: 2014年8月1日)。
- Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, Larussa P et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*. 2012;30(39):5791-8. Epub 2012 Apr 14.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
- Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2007;25:5671-4. Epub 2007 Mar 12.
- Standard case definitions by the Brighton Collaboration ( <https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions.html>, 访问日期: 2014年8月23日)。
- Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, editors. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington (DC): Institute of Medicine, National Academy Press; 1994.
- Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) – user manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Geneva: World Health Organization; 2013 ( [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aevi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf), 访问日期: 2014年8月1日)。
- Causality assessment of adverse events following immunization. *Wkly Epidemiol Rec*. 2001;76:85-92.

# 9

## 免疫接种后不良事件的后续工作

对AEFI的应对可包括即时的短期措施，或/和长期的后续行动。后续行动应以调查/专家委员会的调查结果、因果关系评估和建议为基础。

重大的后续行动可能会对国家免疫规划以及区域和全球免疫规划和计划制定产生影响。

### 9.1 患者照护

无论是什么诊断，最重要的是确保受影响的受种者（患者）能得到恰当的早期治疗。轻微的症状，如轻度发热、疼痛很可能是短暂的，可以通过在免疫接种时宽慰和指导家长来处理。卫生工作人员需要知道如何识别免疫接种后不良事件（AEFI），以及如何治疗患者或向他们介绍临床医生/医院，且必须尽快报告 AEFI 病例（按照国家指南的建议）。

#### 9.1.1 疫苗接种后疑似严重过敏反应或休克的处理

疫苗接种后突然发生的严重事件，特别是晕厥，常常报告为严重过敏反应。然而，一般认为疫苗接种后的严重过敏反应极其罕见，其风险（通常）为 1-2 例/每 100 万剂次疫苗接种。

严重过敏反应可发生在疫苗接种后数分钟（>5 分钟），但罕见于接种后 2 小时。症状进展迅速，通常累及机体多个系统，几乎总是会累及皮肤（广泛性红斑和/或荨麻疹），以及出现上呼吸道和/或下呼吸道阻塞症状和/或循环衰竭。幼儿（尽管严重过敏反应可发生在任何年龄）出现疲倦、面色苍白、意识丧失，可能提示低血压。通常发作越快、反应越严重。症状可能仅累及一个系统，以致耽搁诊断。曾有记述，双相反应中症状可在初次发作后 8-12 小时再次发作，延迟发作可持续至 48 小时。

事件发生前毫无征兆。因此，无论何时进行免疫接种，急救设备必须随手可得。所有接种人员必须熟悉发生严重过敏反应后抢救生命所必需的实际操作步骤。29 每个疫苗接种中心必须配置有肾上腺素针剂的应急包。应急包外面要注明肾上腺素针剂的有效期，每年应检查全套应急包 3 至 4 次。需要注意的是，卫生保健人员可能会将晕厥误诊为严重过敏反应，并将肾上腺素注射作为急救治疗的一部分。如果按照年龄和体重正确计算肾上腺素的使用剂量，并通过肌肉注射给药，不太可能引起任何危害。但过量使用、静脉注射或心脏内使用，或多次使用肾上腺素，则可能会造成伤害。





表 20. 可能误诊为免疫接种后严重过敏反应的情况

诊断	发作：症状和体征
血管迷走神经反应	一般立即出现症状（<5分钟），在注射过程中开始发作。无皮疹，心动过缓，无心动过速，不累及呼吸系统，保持卧位可自行缓解。
低张力-低反应发作	免疫接种后2-6小时发作，突然面色苍白、张力减退、无反应，通常发生在婴幼儿。无皮疹，无呼吸系统或心血管系统受损。
惊厥	一般在免疫接种灭活疫苗后至少6-8小时发作。突然无反应，通常伴有强直性痉挛，发热，无心血管系统受损，除窒息和误吸外无呼吸系统受损。
误吸口服疫苗（如OPV或轮状病毒疫苗）	疫苗接种时，立即发作的呼吸系统症状（咳嗽，恶心呕吐，喘鸣或喘息）。通常发生于婴幼儿，无皮疹，无心血管系统受损。
体细胞转化症状	急性或延迟的呼吸道症状，晕厥，神经系统症状，无客观的呼吸系统或神经系统体征。
严重偶合性疾病	通常是由于巧合-未发现的先天性心脏病或隐性感染所致。可能有呼吸系统或心血管系统受损，但常有症状、体征，或调查提示有其他的病因。
免疫接种差错相关	因药物毒素所致的急性中毒性药物反应症状和体征。曾有报告因疏忽，误用肌肉松弛剂或胰岛素，而导致免疫接种差错相关反应的案例。

<sup>29</sup>. Protocol for management of suspected anaphylactic shock. Winnipeg, Government of Manitoba; 2007 (<http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/anaphylactic.pdf>, 访问日期: 2014年8月1日).

十分重要的是，对于所有可疑的严重过敏反应病例，卫生保健服务提供人员需详细记录所有症状和体征（如免疫接种服务提供人员姓名，救护车记录，急诊室临床记录）。应查询布莱顿协作组病例定义中关于严重过敏反应可能出现的症状和体征，后续的审核可确定其是否符合严重过敏反应的病例定义。病例定义中包括了肥大细胞类胰蛋白酶升高，这可能会有所帮助，但在基层保健或急诊室很少考虑到这个问题，而在这些地方的免疫接种后儿童很可能会出现这种情况。

因为严重过敏反应非常罕见，其他原因所致的免疫接种后突发严重症状较其更为常见，需要认真加以考虑。表 20 列出了那些可能会误诊为严重过敏反应的疾病。

## 9.2 后续工作

根据事件的性质、受影响人数以及社区认知情况，可启动调查。在等待调查结果期间，一般不建议中断免疫接种规划。如果 AEFI 因果关系的结论不能成立，根据事件性质、波及范围及是否还在继续发生，可能有必要开展进一步的调查或流行病学研究（表 21）。然而，必须接受的情况是，某些病例与疫苗的关系永远无法弄清。

表 21. 完成免疫接种后不良事件调查/因果关系评估后需采取的行动

AEFI 类型	后续行动
疫苗相关反应	<p>如果某个特定疫苗或某个批次疫苗的反应发生率超过预期，需从生产厂商获取信息，并咨询WHO区域办事处，考虑：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 召回该批次疫苗；</li> <li>▪ 与生产厂商一起进行调查；</li> <li>▪ 从另一家不同生产厂商获得疫苗。</li> </ul>
免疫接种差错相关反应	<p>纠正发生差错的原因。这可能意味着要采取以下一项或几项措施：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 改变疫苗供应的后勤保障；</li> <li>▪ 改变卫生机构的工作程序；</li> <li>▪ 培训卫生工作人员；</li> <li>▪ 加强督导。</li> </ul> <p>无论采取何种行动，重要的是之后要检查核实免疫接种相关差错是否已经纠正。</p>
偶合事件	<p>主要目的是提出证据，说明没有迹象表明AEFI是疫苗相关反应或免疫接种差错相关反应，而最有可能的解释是事件与疫苗/疫苗接种之间存在时间关联性。当人们普遍认为该事件是由免疫接种引起时，这样的交流和沟通就会变得很有挑战性。</p> <p>有时，开展进一步的专家调查可能是有用的，这样做可以确保该事件是真正的偶合事件。误将偶合事件归因于疫苗接种，可能会对免疫规划造成严重影响。</p>

交流和沟通以及培训是两项重要的具有长期影响的后续行动。这些措施不一定要专注于某个事件，而是应该强调项目管理人员和其他免疫规划相关人员的需求，以引起关注。交流和沟通详见第10章。

### 9.2.1 后勤支持

免疫接种供应链、注射安全性及废弃物管理均属于免疫接种安全监测的内容。鼓励各国改进其供应链系统，确保安全注射实践。

有关疫苗相关反应的决策应谨慎。决策所依据的证据的可靠性，对免疫接种规划的影响，以及可用的疫苗替代资源，均需加以仔细审视。建议在做出任何仓促决定之前，与疫苗生产厂商和 WHO 进行交流和沟通。

AEFI 调查为工作人员提供了培训和提高相关意识的机会。无论 AEFI 的类别和结局如何，通过调查可促进工作人员更新知识、发展技能、提高信心。且这种意识可进一步扩展到所有免疫接种规划的利益相关方，包括学术界、教师、志愿者、非政府组织、决策者、政治人物和媒体。

免疫接种安全监测应包括培训，使得系统各层级能够恰当应对 AEFI 事件。从过去的经验中了解更多关于免疫接种安全的过程和结果也很重要。

### 9.3 疫苗安全培训和培训机会

世卫组织已经开发了针对不同层级免疫接种服务人员的培训项目。培训模块会定期更新，并为教师和受训者提供了印刷版和电子版的教学指南。WHO 支持各国开展基础培训和高级因果关系评估培训项目。

为加强国家层级人员在疫苗安全方面的能力，WHO 开发了一个在线平台，向国家公共卫生官员、免疫规划管理人员、疫苗接种工作人员和 AEFI 审核委员会成员提供培训<sup>30</sup>。2012 年，WHO 为从事免疫接种安全监测的工作人员开发了电子学习课程<sup>31</sup>。

#### 9.3.1 疫苗安全基础网络教育课程

疫苗安全基础知识电子学习课程，是由 WHO 与国际疫苗安全专家合作开发的旗舰课程，旨在为所有从事疫苗安全相关问题的工作人员和官员建立共识。

鼓励免疫规划管理人员以及所有积极参与和负责免疫接种服务的人员使用免费在线课程。因为培训课程是自我指导和用户友好型的，可以在任何环境、任何时间段内上线学习。电子学习课程资料可通过指示的网络链接获取。课程包括 6 个模块，通过该课程，学习者能够获得有关疫苗安全免疫学、AEFI 特点、疫苗药物安全警戒、监测系统、国家和国际疫苗安全机构及其服务等方面的详细信息。课程还包含有关交流和沟通的模块，包括与受种者、他们的家长和所在社区的风险信息交流和沟通，以及如何与媒体进行有效交流和沟通的建议。教学模块包括了案例研究、总结和评估。

<sup>30</sup> Technical support and trainings. WHO Global Vaccine Safety Resource Centre. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/entity/vaccine\\_safety/initiative/tech\\_support/en/index.html](http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tech_support/en/index.html), 访问日期：2014年8月1日)。

<sup>31</sup> The WHO e-learning course on vaccine safety basics. Geneva: World Health Organization (<http://www.vaccine-safety-training.org>, 访问日期：2014年8月1日)。

### 9.3.2 疫苗安全基础培训

基础课程设计为 3 天的培训。由 6 个模块组成，涵盖了以下领域：疫苗安全介绍、疫苗的种类及其他成分、AEFI 及相关资料分析、AEFI 监测（报告、调查和因果关系评估）、疫苗安全机构和机制以及信息交流和沟通。此外，课程还包括了团队工作以及对每一模块和整个课程的评价，并有教员手册和受训人员工作手册。

以下人员可从该培训中受益：

- 处理生物制品和疫苗临床评价事务的国家药品监管部门（NRA）工作人员；
- 负责药物警戒（最好是专门负责疫苗安全）的 NRA 工作人员；
- 负责疫苗上市后监测，特别是与 AEFI 监测有关的国家免疫规划管理人员和卫生部工作人员；
- 负责疾病监测管理的国家免疫规划工作人员；
- 在药物警戒和/或免疫接种领域有经验以及关注疫苗和药物政策的内科医生；
- 卫生部负责媒体信息发布/媒体报告或应对媒体报导的工作人员；
- 卫生部负责疫苗接种相关的公众健康教育、社会动员和支持的工作人员，尤其是与国家免疫规划有关的人员；
- 支持区域和国家疫苗安全工作的机构代表；

### 9.3.3 疫苗安全高级培训

高级课程设计为 5 天的培训。包括 10 个模块，涵盖了以下领域：课程介绍、AEFI 基本概念，AEFI 监测的方法和实施，AEFI 调查，疫苗安全性数据分析，AEFI 因果关系评估以及病例定义和案例研究，支持监测和因果关系评估全球倡议行动，因果关系评估后续行动，以及有关疫苗风险的信息交流和沟通。此外，课程还包括了团队工作以及对每一模块和整个课程的评价，并有教员手册和受训人员工作手册。

## 小结

- 治疗病例是发生AEFI后的首要优先任务。做好处理严重不良事件的准备工作是十分重要和必须的。所有疫苗接种中心应具有处理严重过敏反应的最基本条件（急救箱和受过培训的人员）。
- 严重过敏反应极其罕见。晕厥发作很常见，且经常误诊为严重过敏反应。单次肌肉注射正确剂量的肾上腺素，即使是给误诊为严重过敏反应的晕厥病例使用，也不会造成危害。
- AEFI的应对和后续行动取决于调查结果。
- 发布调查结果是值得的，这样其他人就可以从经验中学习，也可以在未来培训调查员时将其作为有用的教学资源。
- 需要纠正免疫接种错误。应建立检查机制，以确保此类事件不再发生。
- 对于偶合事件，主要任务是进行信息交流和沟通，以保持对免疫接种规划的信心。
- 培训是免疫接种安全监测系统及其后续活动的重要组成部分，免疫规划管理人员应将培训作为加强国家免疫规划的机会。

## 参考文献：

- Emergency treatment of anaphylactic reactions. London: Resuscitation Council; 2008.
- Global learning opportunities for vaccine quality. Geneva: World Health Organization ([www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/gtn\\_index](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/gtn_index), 访问日期：2014年8月1日)。
- Good information practices for vaccine safety web sites. Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/communication/network/vaccine\\_safety\\_websites/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/vaccine_safety_websites/en/), 访问日期：2014年8月1日)。
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):477–80.
- Nokleby H. Vaccination and anaphylaxis. Current Allergy Asthma Reports. 2006;6:9–13.
- WHO/EPI manual Training for mid-level managers. Making disease surveillance work. Geneva: World Health Organization; 2008 (WHO/IVB/08.08; [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_IVB\\_08.08\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.08_eng.pdf), 访问日期：2014年8月1日)。
- WHO Global Vaccine Safety Resource Centre (GVS RC). Geneva: World Health Organization ([http://www.who.int/entity/vaccine\\_safety/initiative/tech\\_support/en/index.html](http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tech_support/en/index.html), 访问日期：2014年8月1日)。



# 10

## 交流和沟通

虽然管理国家免疫规划需要深入了解疫苗接种技术方面的知识，但是越来越经常地要求规划管理人员对真正的或视为 AEFI 所引起的信息交流和沟通问题做出回应。从推出新疫苗、开展大规模的免疫接种活动，到发布疫苗接种的最新消息，在很多情况下都需要与家长、社区、卫生工作人员和媒体进行交流和沟通。接到 AEFI 报告，正在进行疫苗安全性调查时，需交流与沟通的信息包括让公众了解调查的情况、结果以及已经采取或即将采取的针对 AEFI 的行动。与此同时，至关重要的一点是，即使在交流和沟通调查情况时，也要强调免疫接种的好处。



免疫规划各层级开展信息交流的关键是信任。任何对风险估计的过度自信，而之后证明是不正确的，都会导致相关人员之间丧失信任感。应该承认 AEFI 的不确定性、开展充分的调查，并保持社区知情。应避免在调查结束前就对事件原因过早发表声明。如果确定原因是免疫接种差错，重要的是不要将责任推给任何个人，而是应该重点关注导致这些差错的与工作系统相关的问题，以及纠正这些问题需要采取的措施。

在与社区交流和沟通时，与社区领导人和当地卫生工作人员建立联系有利于迅速传播信息。在整个调查过程中，保持与社区的信息交流和沟通十分重要。在调查完成之后，必须就事件的原因与社区进行交流和沟通。如需要采取措施，则交流和沟通的内容必须包括正在采取的补救措施和如何防止事件再次发生的信息。

本手册中包括的任何建议或措施都表明关于疫苗安全信息的交流和沟通并非易事。在这个即时通讯的时代，正如 WHO 欧洲区域办事处的手册所述，“现在，信息传播的便捷性意味着有关疫苗的负面评论，如果没有专业意见适当加以制衡，就会像‘病毒’一样在互联网上传开。结果是媒体发现了大量疫苗安全问题的新闻”<sup>32</sup>。采取强有力的信息交流和沟通原则及策略并不能代替基于证据的风险分析，但制定快速实施的传播计划可防止对疫苗安全问题的恐慌演变成危机。

<sup>32</sup> Vaccine safety events: managing the communications response. A guide for Ministry of Health EPI managers and health promotion units. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2013(<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2013/vaccine-safety-events-managing-the-communications-response>).



## 10.1 与各利益相关方的交流和沟通

需要与多方进行量身定做的交流和沟通，以满足各方的特殊需求。他们包括：

- 家长和社区；
- 卫生工作人员；
- 特定利益相关方，如卫生部、国家药品监管部门、国家质控实验室、政治人物、专业人员、学术界、国际机构、世卫组织、儿童基金会和生产厂商；
- 媒体。

另外，还有适用于大多数情况（即使并非所有受众）的信息交流和沟通原则。这些包括需要：

- 同情地倾听诉说；
- 给予安慰和支持，但不要做出虚假承诺；
- 经常进行交流和沟通；
- 建立并保持与利益相关方之间的联系；
- 告知受众有可能发生的常见不良事件及其处理办法；
- 为所有受众提供关于不良事件的情况说明以及其他的关键信息；
- 在调查期间不断进行交流和沟通，以确保对事态和疫苗接种风险与获益之间平衡关系的理解。不要追究责任，尤其不要责备卫生工作人员，而应关注纠正措施和国家免疫规划系统的质量。

卫生工作人员由于其工作性质，应接受一定的培训，或至少要有交流和沟通方面技能的经验。应通过公共卫生当局和调查者与工作人员进行沟通，以便了解他们的需求。因此：

- 交流和沟通应包括各级相关的卫生机构；
- 使工作人员对其知识、能力、技能和表现恢复信心；
- 不责备卫生工作人员，而是关注纠正措施和国家免疫规划系统的质量；
- 使卫生工作人员了解最新的调查过程、进展和结果。

需要与其他利益相关方共享疫苗安全性信息，以确保正确信息的传播，这样做还可以确保国家免疫规划的顺利实施。这可以分两个阶段完成：在初期共享基础信息，而在调查或因果关系评估结束后共享最终的数据/报告。

## 10.2 与媒体的交流和沟通

媒体（报纸、广播、电视以及网络）对公众的看法起着重要作用。了解媒体想从新闻报道中得到什么，将有助于与他们的沟通。在某些情况，媒体报道可导致公众对免疫接种的关注。此类情形中，对媒体做出回应或讲话之前，与专业组织、卫生专业人员和卫生保健人员的协调十分重要。协调工作应包括准备如何处理公众关注的问题，以便尽可能减少对免疫规划的任何潜在损害。请一些受公众尊敬的团队和个人以及管理部门出面公开支持和加强关键的免疫规划信息宣传也很有效。

与媒体进行交流和沟通，需要经过培训并掌握特殊技巧。记者是训练有素的专业人员，必须正确理解他们的观点。媒体对能引起注意的报道很感兴趣。成功的疫苗接种规划可以引起注意，而规划未能按计划实施也会引起注意。无论 AEFI 是否与免疫接种无关（偶合事件），或者是由于当地免疫接种差错所致，戏剧性和个性化的事件既可渲染成功，也可引起对特定疫苗产品 AEFI 的恐慌。另一个重要的事实是媒体希望尽早回答他们的问题，因此要他们等待调查结果是不太可能的。需要早一些并经常发布信息，对于知道什么、不知道什么，诚实是至关重要的，应避免推卸责任和不予回应。

同时，可以利用媒体肯定免疫接种的获益。健康话题深受公众欢迎，因此，媒体喜欢给予报道。在传播公共卫生信息方面，媒体可以成为有益的盟友。在提醒公众免疫接种风险和获益方面，他们也可以成为有益的盟友。与主要的卫生记者建立个人关系，将有助于他们理解公共卫生观点。

与媒体的有效交流和沟通应包括事前准备。这是传播计划的一个部分，且在新疫苗引入前或大规模免疫接种活动前和开展期间尤其重要，传播计划还可以不断为常规免疫规划活动提供信息交流和沟通方面的支持。表 22 列出了良好的媒体传播计划的要素。

表 22. 媒体传播计划

记者数据库	<ul style="list-style-type: none"> <li>保留纸质和电子版卫生媒体记者（当地、国家、国际）及其联系方式的信息清单。</li> <li>使用可以立即更新的数据库。</li> <li>定期更新媒体清单。</li> </ul>
信息包	<p>信息包可包括以下纸质和电子文件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>关于免疫接种、特定疾病和 AEFI 的常见问题及回答（FAQ）。</li> <li>针对特定疫苗可预防疾病（VPD）的情况说明或技术简介，包括疾病负担、AEFI 背景发生率和预期发生率。</li> <li>新近更新的信息：如统计数据，国家和全球所取得的进展。</li> <li>卫生部新闻发言人（专家）的联系地址。</li> </ul> <p>该信息包应定期更新。</p>
媒体发布	<p>必须明确回答记者的 6 个以英文 W 字母开头的问题：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>谁受到影响/谁负责？</li> <li>发生了什么事？正在做什么？</li> <li>在哪里发生的？</li> <li>何时发生的？</li> <li>为什么会发生？</li> <li>会再次发生吗？</li> </ul>
专门针对媒体特点的信息	<ul style="list-style-type: none"> <li>与国家级媒体相比，在社区有更多的人阅读和相信当地媒体。</li> <li>国家级媒体覆盖面广，并影响国家议程。</li> <li>国际媒体可影响国家议程。</li> </ul>
新闻发言人机制	<ul style="list-style-type: none"> <li>预先确定一名合适的新闻发言人（或不同机构的几名新闻发言人）。</li> <li>与所有各层级免疫规划实施相关联络点共享有关新闻发言人联系方式的详细信息。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>确保新闻发言人有与媒体打交道的经验或接受过一定的培训。</li> </ul>

### 需要记住的其他建议

媒体的兴趣通常在刚开始的时候最高，因为那时人们知之甚少。在这种情况下，谣言四处传播，潜在危害很大。即使只能提供非常有限的信息，也应早期召开媒体发布会；同时，应向所有人提供统一的信息，以避免出现相互矛盾的信息。这样可以防止谣言传播，并与记者建立关系。在新闻发布会结束时，告知大约一天后会再召开发布会，届时将提供事件的所有细节和调查情况。媒体或新闻发布会需要有专家参与策划，并安排与专家交流和沟通的内容，以确保信息清晰、明确；所有的专家发言人均应事前做好充分的准备。

专业组织和其他利益相关方可能比政府具有更高的信誉，尤其是在出现危机时，如果他们有机会一致表示支持免疫接种以及为处理/调查问题所采取的措施，将会大有帮助。

### 10.3 关键信息的准备

信息应尽可能简单。要使用简单的单词和短句。如可能，采用讲故事的方式很有帮助。可制作“文字图片”（一种图形或形象的文字描述）来传播信息。关键信息应尽量减少并应包括以下一些事实：

- 免疫接种可以预防某些疾病，其获益已得到充分证明。在引入疫苗之前，疫苗可预防疾病（VPDs）导致数百万人死亡和大量的残疾，如果不继续使用疫苗，这一悲剧将会重演。
- 不接种疫苗有风险（疾病和并发症的风险）。
- 疫苗可能/确实会引起不良反应，但严重反应者极少。
- 免疫接种安全至关重要，保持对免疫规划的信心有赖于此。
- 对任何怀疑的问题都要进行调查（是很好建立了免疫接种安全监测系统的一个优点）。本次调查就是采取这样行动的一个实例。

像这样的关键信息有很多来源，应进行咨询和改编，以适应当地的文化和人们的理解。

在调查期间，极少有必要暂停免疫规划接种活动，除非发现疫苗明显有问题，才需要采取如此严厉的措施。绝大多数情况证明是偶合事件或者是非常局限的问题（取决于不良事件的类型），免疫规划必须继续保护人群健康，使之免受疾病侵害。

#### 准备新闻声明

媒体发布会上要传达的所有信息都应事先准备好，并列入新闻公报或新闻稿内容。一篇有效的新闻公报/新闻稿必须明确回答前述以英文 W 字母开头的 6 个问题，并且应该包括一页以短句概述的书面说明（最多 400-500 个单词）：

- 根据事件发生背景对其进行完整描述（如一起独立的事件或聚集性 AEFI，或偶合事件）；
- 不用专业术语；
- 概述已采取的或计划采取的行动（如 AEFI 调查）；
- 描述事件发生的可能原因；

- 保证将采取纠正措施，以及已经采取的措施；
- 欲获取更多信息可参考的任何相关出版物或网页；
- 发布者的姓名和新闻发言人的详细资料；
- 征得主管官员同意后，引述其意见（引述必须正面，并附有关键信息）；
- 重复关键信息。

## 后续行动的交流和沟通

**遵守承诺：**如已承诺将要发布最新调查结果，就应确保在承诺日期前完成。如果调查结果未按期获得，应确保与媒体已经交流和沟通延迟事宜。

**回答之前未回答的问题：**如果有因任何原因而无法回答的问题，应尽快将答案反馈给提问者。

**告知公众后续进展：**在 AEFI 调查后或调查过程中，如果最高层级采取了任何决定或行动，必须让公众了解有关情况，可通过媒体发布新闻或其他适合当地情况的方式告知公众

## 10.4 危机管理

危机是指由相关 AEFI 信息触发的、实际或可能导致对疫苗或免疫规划丧失信任的状况。危机经常可以通过预见、关怀和培训加以避免。如果管理得当，对疫苗安全状况的调查和管理将提高公众信任度和对疫苗的接受程度，并最终会加强免疫规划的实施。

### 如何管理危机？

- 有预见性。不要坐等危机发生。要准备应对无法避免的情况；与媒体建立良好关系；公众对免疫规划的良好意识和理解是十分重要的。
- 充分培训各层级工作人员，以妥善应对危机。建立信任，适当和正确地应对公众和媒体（特别是当地媒体）。
- 发布任何公开意见之前，应确认所有事实并做好准备工作（参见有关新闻发布会或新闻稿的步骤）。
- 当危机出现时，准备制定应对危机的计划。这必须事前准备好，确定处理危机的负责人，准备所有的支持文件和信息。

## 小结

- 与家长、社区、工作人员、其他利益相关方和媒体进行交流和沟通是非常必要和重要的。
- 在交流和沟通过程中，确保建立对免疫规划的信心，清楚了解免疫接种的风险和获益以及调查的进展和结果。
- 交流和沟通需要来自权威人士的保证，该人士有相关问题方面的知识和专业技能。
- 建议提前准备好传播计划，这样可以尽可能减少AEFI相关事件的负面影响。

## 参考文献：

- Hugman B, Labadie J. Expecting the worst – anticipating, preventing, and managing medical product and other health care crises, second edition. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2010.
- Paling J. Strategies to help patients understand risks. BMJ. 2003;327:745–8.
- Vaccine safety events: managing the communications response. A guide for Ministry of Health EPI managers and health promotion units. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2013 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2013/vaccine-safety-events-managing-the-communications-response>).

# 附件

## 附件 1. 常用疫苗的不良反发生频率

### 卡介苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 接种部位反应-丘疹、轻微溃疡或疤痕	很常见
■ 局部脓肿、瘢痕疙瘩、淋巴结炎、化脓	不常见、罕见
■ 骨髓炎	罕见、极罕见
■ 播散性BCG感染	极罕见
■ 免疫重建炎症综合征 (IRIS)	极罕见

### 甲型肝炎疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 疼痛-儿童	很常见
■ 疼痛-成人	很常见
■ 接种部位硬结	常见
■ 加强剂次接种部位红斑伴疼痛-儿童	常见
■ 加强剂次接种部位红斑伴疼痛-成人	很常见
■ 头痛-儿童	常见
■ 头痛-成人	很常见
■ 不适	常见
■ 进食问题	常见
■ 疲劳、发热、腹泻、呕吐	常见

### 乙型肝炎疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 疼痛	很常见、常见
■ 红斑	常见
■ 肿胀	常见
■ 发热超过37.7°C	常见
■ 头疼	常见
■ 严重过敏反应	极罕见

### 百白破疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
<b>全细胞疫苗</b>	
■ 发热 37.8-38.3°C	很常见
■ 发热 38.4-38.9°C	很常见
■ 发热 > 38.9°C	常见
■ 皮肤发红 1 - 20 mm	很常见
■ 皮肤发红 > 20 mm	很常见
■ 局部肿胀 1 - 20 mm	很常见
■ 局部肿胀 > 20 mm	很常见
■ 中度疼痛	很常见
■ 重度疼痛	很常见
■ 中度烦躁不安	很常见
■ 重度烦躁不安	很常见
■ 嗜睡	很常见
■ 厌食	很常见
■ 呕吐	很常见
■ 持续尖叫	常见
■ 低张力-低反应发作 (HHE)	罕见
■ 惊厥	极罕见
■ 脑病	极罕见
■ 严重过敏反应	极罕见

疫苗不良反应	频率分级
<b>无细胞疫苗</b>	
■ 发热37.8-38.3°C	很常见
■ 发热38.4-38.9°C	常见
■ 发热 > 38.9°C	不常见
■ 皮肤发红1-20 mm	很常见
■ 皮肤发红 >20 mm	常见
■ 局部肿胀1 - 20 mm	很常见
■ 局部肿胀 > 20 mm	常见
■ 中度疼痛	常见
■ 重度疼痛	不常见
■ 中度易激惹	很常见
■ 重度易激惹	常见
■ 嗜睡	很常见
■ 厌食	很常见
■ 呕吐	很常见
■ 持续尖叫	不常见
■ 低张力-低反应发作 (HHE)	罕见
■ 惊厥	极罕见
■ 脑病	风险无文献纪录
■ 严重过敏反应	发生率无文献纪录

## 乙脑疫苗概要

## 疫苗类型 频率分级

## 灭活疫苗 (Vero 细胞- Vi-TT)

- |   |     |
|---|-----|
| ■ 注射部位疼痛、发红、硬结、肿胀和压痛                    | 很常见 |
| ■ 皮疹和其他皮肤损害                             | 很常见 |
| ■ 发热、头痛和其它轻微的神经系统状况                     | 很常见 |
| ■ 胃肠功能紊乱                                | 很常见 |
| ■ 急性播散性脑脊髓炎 (ADEM)                      | 极罕见 |
| ■ 神经系统事件: 脑炎、脑病、抽搐、周围神经病患、横贯性脊髓炎、无菌性脑膜炎 | 极罕见 |

## 灭活疫苗 (鼠脑)

- |                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| ■ 注射部位反应: 疼痛、发红、硬结、肿胀和压痛        | 很常见    |
| ■ 头痛、不适、肌痛、低热、恶心、呕吐、腹痛、皮疹、寒战和头晕 | 很常见、常见 |
| ■ 超敏反应                          | 极罕见    |
| ■ 严重过敏反应                        | 极罕见    |

## 减毒活疫苗 (SA-14-14-2株)

- |                          |     |
|--------------------------|-----|
| ■ 注射部位反应                 | 很常见 |
| ■ 发热、呕吐、异常哭闹、嗜睡、食欲减退、易激惹 | 很常见 |
| ■ 超敏反应                   | 无报告 |

## 重组活疫苗

- |                          |     |
|--------------------------|-----|
| ■ 注射部位反应                 | 很常见 |
| ■ 发热、呕吐、异常哭闹、嗜睡、食欲减退、易激惹 | 很常见 |
| ■ 超敏反应                   | 无报告 |

## 水痘带状疱疹疫苗概要

## 疫苗不良反应 频率分级

## 单价水痘疫苗

- |          |        |
|----------|--------|
| ■ 发热     | 很常见    |
| ■ 注射部位反应 | 很常见、常见 |
| ■ 注射部位皮疹 | 常见     |
| ■ 全身性皮疹  | 常见     |

## 麻风腮水痘 (MMRV) 联合疫苗

- |      |     |
|------|-----|
| ■ 发热 | 很常见 |
| ■ 皮疹 | 很常见 |

## 单价水痘疫苗

- |                          |    |
|--------------------------|----|
| ■ 高热惊厥 (与MMRV同时, 不同部位注射) | 罕见 |
|--------------------------|----|

## 麻风腮水痘 (MMRV) 联合疫苗 (12-23月龄)

- |        |    |
|--------|----|
| ■ 高热惊厥 | 罕见 |
|--------|----|

## B型流感嗜血杆菌 (Hib) 疫苗概要

## 疫苗不良反应 频率分级

- |          |     |
|----------|-----|
| ■ 发热     | 常见  |
| ■ 注射部位反应 | 很常见 |

## 肺炎球菌 (结合与非结合) 疫苗概要

## 疫苗不良反应 频率分级

- |          |     |
|----------|-----|
| ■ 注射部位反应 | 很常见 |
| ■ 发热     | 不常见 |

## 脊髓灰质炎疫苗概要

## 疫苗不良反应 频率分级

## 口服脊灰疫苗 (OPV)

- |                |     |
|----------------|-----|
| ■ 疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎 |     |
| - 受种者VAPP      | 极罕见 |
| - 总VAPP        | 极罕见 |

## 灭活脊灰疫苗 (IPV)

- |          |        |
|----------|--------|
| ■ 注射部位红斑 | 常见     |
| ■ 硬结     | 常见、很常见 |
| ■ 压痛     | 很常见    |

## 人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗概要

## 疫苗不良反应 频率分级

## 二价HPV疫苗

- |                |     |
|----------------|-----|
| ■ 注射部位反应、红斑、肿胀 | 很常见 |
| ■ 发热           | 常见  |
| ■ 荨麻疹          | 常见  |
| ■ 头痛           | 很常见 |
| ■ 肌痛           | 很常见 |
| ■ 关节痛          | 很常见 |
| ■ 胃肠功能紊乱       | 很常见 |
| ■ 疲倦           | 很常见 |
| ■ 皮疹           | 常见  |

## 四价HPV疫苗

- |                |        |
|----------------|--------|
| ■ 注射部位反应、红斑、肿胀 | 常见、很常见 |
| ■ 发热           | 很常见    |
| ■ 荨麻疹          | 常见     |
| ■ 头痛           | 很常见    |
| ■ 肌痛           | 常见     |
| ■ 关节痛          | 常见     |
| ■ 胃肠功能紊乱       | 很常见    |
| ■ 严重过敏反应       | 极罕见    |



## 伤寒疫苗概要

疫苗类型	频率分级
<b>Ty21a</b>	
■ 发热	不常见、常见
■ 呕吐	不常见、常见
■ 腹泻	常见
<b>ViCPS</b>	
■ 低热 (<39°C)	常见
■ 局部红斑	常见、很常见
■ 疼痛	常见、很常见
■ 肿胀	常见、很常见
<b>Vi-TT</b>	
■ 注射部位疼痛	仅有临床试验数据
■ 发热	仅有临床试验数据

## 轮状病毒疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 肠套叠	首剂次：极罕见 后续剂次：无

## 麻疹疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 注射部位反应	很常见
■ 发热	常见、很常见
■ 皮疹	常见
■ 热性惊厥	罕见
■ 脑脊髓炎	极罕见
■ 血小板减少症	极罕见
■ 严重过敏反应	极罕见

## 风疹疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 发热	常见
■ 注射部位反应	很常见
■ 急性关节痛	很常见
■ 急性关节炎	很常见

## 腮腺炎疫苗概要

疫苗不良反应	频率分级
■ 注射部位反应	很常见
■ 腮腺肿胀	常见
■ 无菌性脑膜炎	很常见
■ 睾丸炎，感觉神经性耳聋，急性肌炎	有病例报告

## 疫苗不良反应发生频率分级关键信息

很常见	≥ 1/10	≥ 10%
常见	≥ 1/100至 < 1/10	≥ 1% 至 < 10%
不常见	≥ 1/1,000至 < 1/100	≥ 0.1% 至 < 1%
罕见	≥ 1/10,000至 < 1/1,000	≥ 0.01% 至 < 0.1%
极罕见	< 1/10,000	< 0.01%

来源：WHO Fact sheets [www.who.int/vaccines-safety/initiative/tools/vaccinfosheets](http://www.who.int/vaccines-safety/initiative/tools/vaccinfosheets)

## 附件 2. 免疫接种后不良事件报告表

## 免疫接种后不良事件报告表

<p><b>*患者姓名:</b></p> <p><b>*患者详细地址:</b></p> <p>电话: :</p> <p>性别 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女</p> <p><b>*出生日期:</b> __/__/__</p> <p>或发病时年龄: <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> 岁 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> 月 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> 天</p> <p>或发病时年龄组: <input type="checkbox"/> &lt;1岁 <input type="checkbox"/> 1至5岁 <input type="checkbox"/> &gt;5岁</p>	<p><b>*报告人姓名:</b></p> <p>机构:</p> <p>职称和部门:</p> <p>地址:</p> <p>电话和电子邮箱:</p> <p>向卫生系统报告事件的时间: __/__/__</p> <p>今天日期: _ / _ / _</p>
--	--

卫生机构（地方或疫苗接种中心）名称和地址:									
疫苗					稀释液（如适用）				
*疫苗名称	*接种日期	*接种时间	剂次（第1、第2等）	*批次/批号	有效期	稀释液名称	*批次/批号	有效期	复溶日期和时间

<p><b>*不良事件:</b></p> <p><input type="checkbox"/> 重度局部反应 <input type="checkbox"/> &gt;3天 <input type="checkbox"/> 超过最近的关节部位</p> <p><input type="checkbox"/> 惊厥 <input type="checkbox"/> 发热 <input type="checkbox"/> 未发热</p> <p><input type="checkbox"/> 脓肿</p> <p><input type="checkbox"/> 脓毒症</p> <p><input type="checkbox"/> 脑病</p> <p><input type="checkbox"/> 中毒性休克综合症</p> <p><input type="checkbox"/> 血小板减少</p> <p><input type="checkbox"/> 严重过敏反应</p> <p><input type="checkbox"/> 发热≥38°C</p> <p><input type="checkbox"/> 其他（请注明）.....</p>	<p>AEFI发病日期: __/__/__</p> <p>时间: _____</p> <p>描述AEFI（症状和体征）:</p>
<p><b>*严重: 是/否;</b> ⇨如“是” <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 危及生命 <input type="checkbox"/> 永久或严重残疾 <input type="checkbox"/> 住院 <input type="checkbox"/> 先天性异常</p> <p><input type="checkbox"/> 其他重要医学事件（请注明）.....</p>	
<p><b>*转归:</b> <input type="checkbox"/> 恢复中 <input type="checkbox"/> 痊愈 <input type="checkbox"/> 痊愈但留有后遗症 <input type="checkbox"/> 未痊愈 <input type="checkbox"/> 不详</p> <p><input type="checkbox"/> 死亡 如死亡, 死亡日期: __/__/__ 尸检: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 不详</p>	
<p>既往病史（包括类似反应或其他过敏史），合并用药和其他相关信息（如，其他发病情况）。如需要，请另加附页:</p>	

决策层级填写完成:

需要调查: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	如需要调查, 计划调查日期 __/__/__
---	------------------------

国家层级填写完成:

国家层级收到报告日期 __/__/__	AEFI 全球唯一身份编号 (ID):
意见:	

\*必填项



## 附件3. 免疫接种后不良事件调查表

## 免疫接种后不良事件调查表

(仅用于严重不良事件—死亡/残疾/住院/聚集性病例)

A 部分		基本信息			
省/州	区	病例身份编号 (ID)			
疫苗接种地点(✓): <input type="checkbox"/> 政府卫生机构 <input type="checkbox"/> 私营卫生机构 <input type="checkbox"/> 其他(请注明) _____					
疫苗接种活动(✓): <input type="checkbox"/> 大规模接种 <input type="checkbox"/> 常规接种 <input type="checkbox"/> 其他(请注明) _____					
疫苗接种点地址:					
报告人姓名:		调查日期	/ / _____		
职务/职位:		填表日期	/ / _____		
电话#固话(区号):		本报告是:	<input type="checkbox"/> 首次 <input type="checkbox"/> 中期 <input type="checkbox"/> 最终		
		手机:	电子邮箱:		
患者姓名					性别: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
(聚集性病例每例分别填表)					
出生日期(日/月/年): ____/____/____					
或 发病年龄 岁 月 日 或 年龄组: <input type="checkbox"/> <1岁 <input type="checkbox"/> 1-5岁 <input type="checkbox"/> >5岁					
患者详细地址及地标物(街道, 门牌号, 位置, 电话号码等):					
患者接种的疫苗/稀释液名称	疫苗接种日期	疫苗接种时间	疫苗剂次(如第1、第2剂次等)	批次/批号	有效期
				疫苗	疫苗
				稀释液	稀释液
				疫苗	疫苗
				稀释液	稀释液
				疫苗	疫苗
				稀释液	稀释液
				疫苗	疫苗
				稀释液	稀释液
				疫苗	疫苗
				稀释液	稀释液
接种点类型(✓) <input type="checkbox"/> 固定点 <input type="checkbox"/> 流动 <input type="checkbox"/> 上门 <input type="checkbox"/> 其他 _____					
首发/主要症状发生日期(日/月/年): ____/____/____ 首发症状发生时间(时/分) / _____					
住院日期(日/月/年): ____/____/____					
向卫生机构首次报告日期(日/月/年): ____/____/____					
调查时状况: <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 残疾 <input type="checkbox"/> 恢复中 <input type="checkbox"/> 痊愈 <input type="checkbox"/> 不详					
如死亡, 死亡日期和时间(日/月/年/): ____/____/____ (时/分): ____/____					
是否尸检? <input checked="" type="checkbox"/> 是(日期) ____/____/____ <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 计划尸检(日期) ____/____/____ 时间 ____					
附加报告(如有):					

B 部分 免疫接种前患者相关信息		
判断标准	结果	备注(如是, 请提供详细说明)
类似事件的既往史	是/否/不知道	
之前接种疫苗后曾发生不良事件	是/否/不知道	
疫苗、药物或食物过敏史	是/否/不知道	
之前已患疾病(30天内)/先天性异常	是/否/不知道	
最近30天内住院史, 原因	是/否/不知道	
病人目前是否正在接受药物治疗? (如是, 药名、适应症、剂量、治疗日期)	是/否/不知道	
任何疾病(与AEFI相关)或过敏的家族史	是/否/不知道	
如为成年女性		
• 目前是否怀孕? 是(周): _____/否/不知道		
• 目前是否哺乳? 是/否		
如为婴儿		
出生时: <input type="checkbox"/> 足月 <input type="checkbox"/> 早产 <input type="checkbox"/> 过预产期.	出生体重	
分娩过程: <input type="checkbox"/> 顺产 <input type="checkbox"/> 剖腹产 <input type="checkbox"/> 助产(产钳、真空吸引等)	<input type="checkbox"/> 并发症(详细说明)	

姓名 \_\_\_\_\_ 病例身份编号 (ID) \_\_\_\_\_ AEFI 调查表页码2/4

C 部分 严重AEFI病例首次体检详细信息**		
信息来源: (✓多选): <input type="checkbox"/> 调查员检查 <input type="checkbox"/> 文件 <input type="checkbox"/> 死因推断		
<input type="checkbox"/> 其他 _____ 如为死因推断, 请说明来源 _____		
对患者首次检查/治疗者姓名: _____		
其他治疗者姓名: _____		
所提供信息的其它来源 (具体说明): _____		
接种疫苗后按时间先后顺序出现的体征和症状:   		
临床资料填写者姓名和联系方式:	职务:	日期/时间
<p><b>**说明—附上所有可获得文件的复印件 (包括病案表、出院小结、病历记录、实验室报告和尸检报告), 然后补充完成现有文件中没有的信息等, 即:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>如果患者已经接受医疗服务</b>——附上所有可获得文件的复印件 (如可获得, 包括病案表、出院小结、病历记录、实验室报告和尸检报告), 仅在下面填写所附文件中没有的信息。</li> <li>• <b>如果患者尚未接受医疗服务</b>——获取病史、检查患者并在下面填写你的发现 (如有必要可另加附页):</li> </ul>		
暂定/最终诊断:		

姓名

病例身份编号 (ID)

AEFI调查表页码3/4

D 部分 与AEFI有关的、当日接种点所提供疫苗的详细信息										
接种点的每种疫苗 接种数量。如有， 请附上记录。	疫苗名称									
	剂次数									
a) 患者何时接种的疫苗? <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 打勾回答以下所有问题										
<input type="checkbox"/> 疫苗接种活动开始阶段 <input type="checkbox"/> 疫苗接种活动结束阶段 <input type="checkbox"/> 不知道										
如系多人份瓶装疫苗，接种时间为： <input type="checkbox"/> 同一瓶疫苗的前几剂 <input type="checkbox"/> 后几剂 <input type="checkbox"/> 不知道										
b) 是否有疫苗处方错误或未遵循该疫苗的使用建议?										是*/否
c) 根据你的调查，你是否认为疫苗（成分）接种未能做到无菌操作?										是*/否/无法评估
d) 根据你的调查，你是否认为接种时疫苗的物理性状（如颜色、浑浊度、异物等）有异常?										是*/否/无法评估
d) 根据你的调查，你是否认为接种人员在疫苗复溶/准备工作中有差错（如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等）?										是*/否/无法评估
f) 根据你的调查，你是否认为疫苗处理方面有错误（如在疫苗的运输、储存和/或免疫接种活动等过程中冷链中断）?										是*/否/无法评估
g) 根据你的调查，你是否认为疫苗接种操作不正确（如接种的剂量、部位和途径错误，针头大小，未遵从良好的注射操作规范等）?										是*/否/无法评估
h) 相关疫苗瓶/安瓿免疫接种的人数										
i) 相关疫苗同一轮次免疫接种的人数										
j) 同一批号相关疫苗在其他地方的免疫接种人数 请注明地点：										
k) 病例是否为聚集性病例?										是*/否/不知道
i 如“是”，发现多少其他的聚集性病例?										
a. 是否所有聚集性病例接种的疫苗均来自同一瓶疫苗?										是*/否/不知道
b. 如“否”，该聚集性病例使用的疫苗瓶数量（请分别填写详细信息）										

\*你须对所述回答分别进行解释

E 部分 相关疫苗接种地点的免疫接种操作实践 (通过询问和/或观察完成本部分内容)			
使用的注射器和针头:			
• 免疫接种是否使用自毁型注射器?			是*/否/不知道
如“否”，请注明使用的注射器类型是： <input type="checkbox"/> 玻璃 <input type="checkbox"/> 一次性 <input type="checkbox"/> 可回收一次性 <input type="checkbox"/> 其他_____			
特别重要的调查结果/另外的观察结果和意见:			
复溶: (仅在适用时填写, 打勾✓ NA如不适用) ✓			
• 复溶过程(✓)		情况	
同一复溶注射器是否用于相同疫苗的多个疫苗瓶复溶?		是	否 不适用
同一复溶注射器是否用于不同疫苗的复溶?		是	否 不适用
每瓶疫苗是否使用单独的注射器进行复溶?		是	否 不适用
每次疫苗接种是否使用单独的注射器进行复溶?		是	否 不适用
• 使用的疫苗和稀释液与生产厂商建议的是否相同?		是	否 不适用
特别重要的调查结果/另外的观察结果和意见:			

姓名

病例身份编号 (ID)

AEFI 调查表页码4/4

F 部分 冷链和运输 (通过询问和/或观察完成本部分内容)	
<b>最终的疫苗储存地点:</b>	
● 是否对疫苗储藏冰箱的温度进行监测?	是/否
○ 如“是”, 疫苗放入冰箱后, 是否有温度未保持在2-8°C的情况?	是/否
○ 如“是”, 请分别提供详细的监测信息	
● 是否按照正确的操作程序存储疫苗、稀释液和注射器?	是/否/不知道
● 冰箱或冷库中是否存有EPI疫苗和稀释液以外的任何其他物品?	是/否/不知道
● 冰箱中是否有复溶后未使用完的疫苗?	是/否/不知道
● 冰箱中是否有不能使用的疫苗(过期、无标签、疫苗有效性监测卡VVM已显示在3或4阶段或已冻结的)?	是/否/不知道
● 是否存有不能使用的稀释液(过期的, 与疫苗生产厂商不匹配的, 破裂的, 安瓿瓶不干净的)?	是/否/不知道
特别重要的调查结果/另外的观察结果和意见:	
<b>疫苗运输:</b>	
● 使用的疫苗运输箱的类型	
● 疫苗运输箱是否在接种日当天送到接种点?	是/否/不知道
● 疫苗运输箱是否在接种日当天从接种点送回?	是/否/不知道
● 使用的冰袋是否符合疫苗储存温度条件?	是/否/不知道
特别重要的调查结果/另外的观察结果和意见:	

G 部分 社区调查 (请访问当地社区并访谈家长/其他人)
在同一地点相同时段内, 是否有其他与该不良事件类似的病例报告? 是/否/不知道 如“是”, 请描述:
如“是”, 多少起事件/发作?
受影响者中, 多少是: ● 接种过疫苗的: _____ ● 未接种疫苗的: _____ ● 不知道: _____
其他意见:

H 部分 其他调查结果/观察结果/意见





## 附件 5. 因果关系评估：步骤2（不良事件检查清单）

(在适用的方框内打√)

I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y	N	UK	NA	备注
患者的临床检查或实验室检测结果是否能确认另一个原因?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>II. 与疫苗或疫苗接种是否有已知的因果关系?</b>					
<b>疫苗产品</b>					
文献中是否有证据显示即使正确使用这种（些）疫苗，也会引起所报告事件的发生?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
是否有特定的检测证明该疫苗或其中任何成分与事件有因果关系?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>免疫接种差错</b>					
是否有疫苗处方错误或未遵循疫苗使用建议（如使用过期疫苗、接种对象错误等）?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
疫苗（或其任何成分）接种是否未能做到无菌操作?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
接种时疫苗的物理性状（如颜色、浑浊度、异物等）是否有异常?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有差错（如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等）?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
在疫苗处理方面是否有错误（如在疫苗的运输、储存和/或免疫接种活动等过程中冷链中断）?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
疫苗接种操作过程中是否有不正确之处（如接种剂量、部位和途径错误、注射针头大小等）?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>免疫接种焦虑</b>					
事件是否由于对免疫接种产生焦虑而引起（如，血管神经性反应、过度换气或与压力相关的功能紊乱）?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>III（时间）。如果对部分II中的任一问题回答“是”，该事件是否发生于风险增加的时间窗口期内）?</b>					
事件是否发生在疫苗接种后适当的时间窗口期内?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>IV. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>					
是否有不支持因果关系的有力证据?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>V. 其他影响分类的因素</b>					
如不接种疫苗，事件是否也会发生（背景发生率）?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
事件是否有可能是别的健康问题的表现?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
前一剂次疫苗接种后是否发生过类似事件?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
事件发生前是否接触过潜在的危险因素/毒素?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
事件发生前是否罹患急性疾病?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
过去未接种疫苗时，是否发生过此类事件?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
接种疫苗前，患者是否正在使用（任何）药物?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
“疫苗导致事件发生”是否符合生物学合理性?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Y: 是 N: 否. UK: 不知道 NA: 不适用





世界卫生组织

全球免疫接种后不良事件监测手册（AEFI）由全球专家小组编写。该文件为国家 and 地方层级的免疫规划管理人员、国家药品监管部门（NRA）工作人员、免疫接种服务提供者、药物警戒中心工作人员和免疫接种服务其他利益相关方，就提高 AEFI 监测工作的质量和效率提供了指导。

本手册提供了关于免疫和疫苗基本原理的信息，并清晰阐明了建立 AEFI 监测系统的新概念，包括 AEFI 报告与调查的方法学和工具，以及采用修订的 AEFI 原因分类方法，进行因果关系评估。在知情决策方面，手册概述了如何充分利用监测数据以及应对危机的过程，包括与公众和媒体就免疫接种安全问题进行交流和沟通的策略。



ISBN 978 92 4 150776 9



9 789241 507769