

2009—2012 年江苏省预防接种后死亡病例病因分析

汪志国 张晋琳 马福宝

2013 年底媒体报道了中国多起乙型肝炎(简称乙肝)疫苗接种后婴儿死亡事件,引起公众的高度关注,并对预防接种安全性产生巨大质疑。受种者接种疫苗后死亡极为罕见,但疫苗接种和死亡时间偶合,如未进行正确应对,将会对正常开展免疫规划工作造成冲击。因此,准确评估预防接种后死亡病例与疫苗接种关系十分重要。笔者对 2009—2012 年全国疑似预防接种异常反应(adverse event following immunization, AEFI)监测系统江苏省报告的预防接种后死亡病例进行分析,以期制定应对措施和评估疫苗接种安全性提供参考。

一、资料与方法

(一)资料来源

疫苗接种后死亡病例基本资料、死因调查报告来源于全国 AEFI 监测信息管理系统,本研究资料为 2013 年 12 月 9 日下载汇总的江苏省 2009—2012 年接种疫苗后报告发生死亡病例及 AEFI 监测数据。2009—2012 年江苏省疫苗接种数据来源于接种单位每月逐级上报所有疫苗接种种类和接种剂次的月报,每年 1 月对上年接种数据进行校正。人口资料来源于 2009—2013 年江苏省统计年鉴。

(二)调查内容

整理分析每例死亡病例的相关信息,包括病例基本情况、疾病既往史、接种单位和接种人员资质、疫苗接种种类与剂次、疫苗生产厂家、疫苗批号、接种途径、接种前告知与禁忌证筛查、疫苗效期、接种时间、反应发生时间、死亡时间、主要症状体征、调查诊断结果等,进而判定死亡病例与接种疫苗的关系。

(三)统计学分析

将 AEFI 监测个案从全国 AEFI 监测信息管理系统导出,应用 Excel 2010 软件建立数据库,采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计算接种可疑疫苗后 AEFI 报告发生率、异常反应报告发生率、死亡报告发生率及其 95% CI 值,分析死亡病例流行病学特征和疫苗接种特征;采用秩相关系数(correlation of coefficient, CC)检验,推断可疑疫苗 AEFI 报告发生率、异常反应报告发生率和死亡报告发生率有无相关性。疫苗接种后 24 h 偶合死亡估算例数 = (当年出生儿童数 × 当年婴儿死亡率) / 365 × 100%; 疫苗接种后 30 d 偶合

死亡估算例数 = 疫苗接种后 24 h 偶合死亡估算例数 × 30。

二、结果

(一)死亡病例基本情况

2009—2012 年江苏省共报告 18 例预防接种后死亡病例,2009 年 3 例,2010 年 6 例,2011 年 2 例,2012 年 7 例。其中男性 8 例,女性 10 例。死亡年龄最小为出生当天,最大为 10 周岁; <1 周岁 13 例,1~3 周岁 3 例, >3 周岁 2 例。在 18 例死亡病例中,除 1 月份和 8 月份无报告外,其余月份均有病例报告,以 9 月份(6 例)和 11 月份(3 例)居多。18 例死亡病例分布在全省 8 个市中,3 个市(南京、苏州和盐城)各报告 4 例,1 个市(常州)报告 2 例,4 个市(无锡、南通、泰州和宿迁)各报告 1 例。

(二)死亡病例调查与死因分析结果

1. 可疑疫苗种类与剂次:18 例死亡病例共接种 22 剂次疫苗,涉及到 6 种疫苗,其中 4 例同时接种 2 种疫苗。4 例接种第 2 剂重组乙型肝炎疫苗(HepB2),3 例接种卡介苗(BCG),2 例接种首剂 HepB(HepB1);接种第 1 剂口服脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV1)、第 3 剂吸附无细胞百白破联合疫苗(DTaP3)、第 2 剂麻疹减毒活疫苗(MV2)、第 4 剂 MV(MV4)和第 1 剂 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(MPV-AC1)各 1 例;同时接种 OPV2 + DTaP1、BCG + HepB2、BCG + HepB1、OPV1 + DTaP1 各 1 例。

2. 反应间隔时间及死亡间隔时间:(1)反应间隔时间:是指疫苗接种后首发症状出现时间和接种时间的间隔。18 例死亡病例反应时间间隔是 25 min ~ 26 d,其中 1 例 < 0.5 h,7 例 0.5 ~ 11 h,5 例 12 ~ 23 h,5 例 ≥ 24 h。(2)死亡间隔时间:是指死亡确认时间和疫苗接种的间隔。18 例死亡病例死亡间隔时间是 3 h ~ 355 d,其中 5 例 ≤ 11 h,5 例 12 ~ 23 h,8 例 ≥ 24 h。

3. 接种实施情况:实施预防接种单位和接种人员资质合格,经药品监督管理部门审查,所有疫苗均无质量问题。死亡个案所接种疫苗、稀释液和注射器运输、储存、接种过程及免疫程序符合《疫苗储存和运输管理规范》、《预防接种工作规范》要求。所有疫苗均查到生产厂家和生产批号,共包括 6 家疫苗生产企业和 20 个批号疫苗,其中 2 例所用 OPV 和 2 例所用 BCG 为同一厂家同一批号疫苗,其余 14 例均为接种不同批号疫苗。

4. 调查诊断分类:18 例死亡病例均由市级以上预防接种异常反应调查诊断专家组进行调查诊断。17 例为偶合症,其中婴儿猝死综合征 3 例,窒息 6 例,脑炎、维生素 K 缺乏症各 2 例,先天性心脏病、原发性免疫缺陷病合并细菌感

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.06.022

基金项目:国家科技重大专项(2012ZX10004-703)

作者单位:210009 南京,江苏省疾病预防控制中心免疫规划所

通信作者:汪志国,Email:njwang1718@163.com

染、新生儿败血症、脑血管畸形各 1 例,1 例为死因不明。

(三)可疑疫苗 AEFI 监测数据分析结果

1. AEFI 调查诊断原因分类:2009—2012 年江苏省通过全国 AEFI 监测系统报告 18 例死亡病例所接种 6 种可疑疫苗 AEFI 个案 32 895 例,按照调查诊断原因分类,构成比从高到低依次为一般反应(91.89%)、异常反应(7.46%)、偶合症(0.46%)、心因性反应(0.18%)、接种差错事故(0.01%),无疫苗质量事故报告(表 1)。

2. AEFI 报告数与死亡病例情况:6 种可疑疫苗接种后 AEFI 报告人次数和发生率见表 2。AEFI 报告发生率从高到低的疫苗依次为 DTaP、MPV-AC、MV、HepB、BCG 和 OPV, AEFI 平均报告发生率为 43.90/10 万剂(95% CI 值:43.42/10 万剂~44.37/10 万剂)。接种后异常反应报告发生率从高到低的疫苗依次为 BCG、DTaP、MV、MPV-AC、HepB 和 OPV,接种疫苗后异常反应平均报告发生率为 3.27/10 万剂(95% CI 值:3.14/10 万剂~3.40/10 万剂)。接种后死亡病

例报告率从高到低的疫苗依次为 BCG、HepB、MPV-AC、DTaP、OPV 和 MV,接种疫苗后死亡病例平均报告发生率为 0.02/10 万剂(95% CI 值:0.01/10 万剂~0.04/10 万剂)。在 18 例死亡病例中,有 3 例是因为呛奶导致窒息死亡。死亡病例所接种疫苗 AEFI 报告发生率与异常反应报告发生率相关性无统计学意义($CC = 0.371, P > 0.05$); AEFI 报告发生率与死亡报告发生率相关性无统计学意义($CC = -0.143, P > 0.05$);异常反应报告发生率与死亡报告发生率相关性无统计学意义($CC = 0.314, P > 0.05$)。

(四)估算婴儿偶合死亡

根据 2013 年江苏省统计年鉴,江苏省 2009—2012 年婴儿死亡率分别为 0.44%、0.42%、0.40% 和 0.38%,估算婴儿疫苗接种后 24 h 内偶合死亡人数分别为 9、9、8 和 8 例,估算疫苗接种后当月死亡人数分别为 270、270、240 和 240 例(表 3)。

三、讨论

在本调查中,18 例预防接种后死亡病例中 17 例为偶合

表 1 2009—2012 年江苏省 6 种疫苗相关的疑似预防接种异常反应的诊断结果(例)

疫苗	一般反应	异常反应	疫苗质量事故	接种事故	偶合症	心因性反应	待定	合计
BCG	241	222	0	2	9	0	1	475
OPV	644	133	0	0	15	0	0	792
HepB	1 850	193	0	0	17	7	0	2 067
DTaP	20 577	803	0	1	36	1	0	21 418
MV	4 858	992	0	0	67	49	0	5 966
MPV-AC	2 057	110	0	0	7	3	0	2 177
合计	30 227	2 453	0	3	151	60	1	32 895

注:BCG:卡介苗,OPV:口服脊髓灰质炎减毒活疫苗,HepB:重组乙型肝炎疫苗,DTaP:无细胞百白破联合疫苗,MV:麻疹减毒活疫苗,MPV-AC:A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗。接种两种疫苗计算报告人次数和死亡人次时每种疫苗按 0.5 人次计算

表 2 2009—2012 年江苏省 6 种疫苗相关的疑似预防接种异常反应及死亡病例情况

疫苗	接种剂次(万剂)	AEFI		异常反应		死亡病例	
		人次	发生率及其 95% CI 值(/10 万剂)	人次	发生率及其 95% CI 值(/10 万剂)	人次	发生率及其 95% CI 值(/10 万剂)
BCG	369	475	12.87(11.72 ~ 14.03)	222	6.04(5.22 ~ 6.81)	4	0.11(0.00 ~ 0.21)
OPV	1 638	792	4.84(4.50 ~ 5.17)	133	0.81(0.67 ~ 0.95)	2	0.01(0.00 ~ 0.03)
HepB	1 414	2 067	14.62(13.99 ~ 15.25)	193	1.36(1.17 ~ 1.56)	7	0.05(0.01 ~ 0.09)
DTaP	1 508	21 418	142.03(140.13 ~ 143.93)	803	5.32(4.96 ~ 5.69)	2	0.01(0.00 ~ 0.03)
MV	1 936	5 966	30.82(30.03 ~ 31.60)	992	5.12(4.81 ~ 5.44)	2	0.01(0.00 ~ 0.02)
MPV-AC	629	2 177	34.61(33.16 ~ 36.06)	110	1.75(1.42 ~ 2.08)	1	0.02(0.00 ~ 0.05)
合计	7 494	32 895	43.90(43.42 ~ 44.37)	2 453	3.27(3.14 ~ 3.40)	18	0.02(0.01 ~ 0.04)

注:AEFI:疑似预防接种异常反应,BCG:卡介苗,OPV:口服脊髓灰质炎减毒活疫苗,HepB:重组乙型肝炎疫苗,DTaP:无细胞百白破联合疫苗,MV:麻疹减毒活疫苗,MPV-AC:A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗。接种两种疫苗计算报告人次数和死亡人次时每种疫苗按 0.5 人次计算

表 3 2009—2012 年江苏省婴儿估算死亡数

年份	出生儿童数(万名)	死亡数(万例)	死亡率(%)	疫苗接种后 24 h 偶合死亡估算例数	疫苗接种后 30 d 偶合死亡估算例数
2009	74.36	0.33	0.44	9	270
2010	76.31	0.32	0.42	9	270
2011	75.61	0.30	0.40	8	240
2012	74.67	0.28	0.38	8	240

症,疫苗接种后报告死亡病例死因以偶合症为主,与上海^[1]、广东^[2]报道一致。中国新生儿死亡率、婴儿死亡率和 5 岁以下儿童死亡率分别为 0.69%、1.03% 和 1.32%^[3],表明 0~5 岁年龄段婴幼儿死亡率较高,免疫规划疫苗主要安排在此年龄段接种,易与其他死因致婴幼儿死亡发生时间偶合。江苏省 2013 年统计年鉴表明,全省平均每天婴儿死亡 8 例。而每天给婴儿接种疫苗约 2.86 万剂,容易产生接种疫苗后偶合死亡病例现象。

在 18 例死亡病例中,11 例最近接种 HepB 和(或)BCG,死因均与接种 HepB 和(或)BCG 无关,主要是与 HepB 和 BCG 免疫接种程序主要对象是新生儿和婴儿,更易偶合其他疾病而死亡有关。

本研究中的 18 例死亡病例死因与婴幼儿常见死因相符^[4-6];其中因呛奶导致窒息 3 例死亡,值得关注。年轻妈妈对护养婴幼儿的常识与经验不足,尤其在农村,呛奶窒息、蒙被综合征等导致婴儿死亡案例时有报道^[5-6]。

本研究结果显示,死亡病例涉及的疫苗 AEFI、异常反应和死亡病例的报告发生率相关性无统计学意义,从另一方面佐证疫苗接种并未增加死亡的概率。在现代疫苗生产的批次管理体系下,如果是疫苗质量问题,一般表现为同一批号发生多起,或者批次相连;本研究未发现接种可疑批号疫苗

聚集死亡病例现象,也无因疫苗质量事故引起 AEFI 个案,表明因疫苗本身质量引起死亡概率较低。

随着公众对疫苗的 AEFI 关注度增加,特别是对婴儿接种疫苗后死亡的“零容忍”,做好 AEFI 监测和调查诊断,加强疫苗接种风险沟通,重视疫苗知识宣传,树立公众对疫苗的信心尤为关键。

参 考 文 献

- [1] 胡家瑜,黄卓英,陶黎纳,等.上海市 2006~2008 年预防接种后死亡病例分析[J].中国疫苗和免疫,2010,16(2):165-168.
- [2] 赵占杰,刘宇,郑慧贞,等.婴儿接种疫苗后死亡的疑似预防接种异常反应特征分析[J].中国疫苗和免疫,2013,19(4):349-353.
- [3] 中华人民共和国国家统计局.中国统计年鉴[M],北京:中国统计出版社,2013.
- [4] 刘霞.山东省 2000~2009 年婴儿主要死因变化趋势及干预措施的研究[D].济南:山东大学,2010:10-12.
- [5] 张晋琳,丁筱竹,陈敏,等.一例接种疫苗后偶合呛奶窒息死亡分析[J].江苏卫生保健,2013,15(3):11.
- [6] 高丽,陈子萌,徐建荣,等.口服脊髓灰质炎减毒活疫苗后偶合窒息死亡 1 例报告[J].中国疫苗和免疫,2013,19(1):73-77.

(收稿日期:2014-01-16)

(本文编辑:吕相征)

《中华预防医学杂志》第十届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

宝福凯 曹承建 陈恩富 陈伟伟 戴宇飞 邓 瑛 丁 辉 董建群 冯福民 府伟灵 高彦辉
 何 云 胡余明 黄 芳 计 融 季 伟 阚海东 赖建强 李 峰 李 辉 李 霓 李增宁
 梁 娟 刘 惠 刘建军 刘 楠 陆家海 吕嘉春 马爱国 马家奇 潘雪莉 裴晓方 邱茂锋
 曲 毅 舒晓春 王 慧 王建东 王建生 王 健 王 宁 王志敏 吴 凡 武 鸣 肖 洪
 邢金良 薛长勇 严卫丽 尹卫东 于雅琴 余晓林 袁正宏 曾 勇 詹 军 张 济 张茂俊
 张勤丽 张晓燕 张之伦 张志勇 郑 惠 周翊峰