

上进行改变, 比如婴儿出生 24 小时内必须接种乙肝疫苗的规定, 是否可以改成乙肝病毒表面抗原阳性

或乙肝病毒表面抗原和 E 抗原双阳性的婴儿出生 24 小时内必须接种乙肝疫苗等。

参考文献

- 1 刘崇柏. 乙型病毒性肝炎的流行特征. 见: 刘锡光编, 病毒性肝炎实验诊断学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999 年. 107–110
- 2 中国卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 全国人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查报告. 北京: 人民卫生出版社, 2011
- 3 阮力. 基因工程亚单位疫苗. 见: 赵铠编. 疫苗研究与应用. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 396–400
- 4 国家卫生计生委、食品药品监管总局. 关于乙肝疫苗有关问题媒体通气会文字实录. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/95394.html>, 2013 年 12 月 24



阮力 博士, 研究员, 曾任中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所所长, 病毒病应急技术中心主任. 1980 年以来, 主要从事病毒遗传变异与免疫的研究, 并在此基础上进行病毒诊断、基因工程疫苗等生物技术的研究与开发. 近年来曾负责 SARS 监测检测及天花、猴痘等预防控制工作. 承担过国家科技攻关、国家高技术研究发展计划、科技重大专项、自然科学基金, 美国 NIH、欧盟及卫生部等 20 多个研究项目. 先后建立了哺乳动物细胞、重组痘苗病毒等基因表达系统, 研制成功乙肝基因工程疫苗, 5 个重组痘苗病毒疫苗进行了 I 期临床研究. 1986 年在美国获纽约西奈山医学院杰出客座科学家证书, 1991 年获国家做出突出贡献的优秀留学回国人员证书, 1991 年获政府特殊津贴, 1995 年获国家杰出青年科学基金, 1996 年获国家突出贡献

专家称号. 1993 年乙肝基因工程疫苗研制获国家科技进步一等奖, 1997 年天坛株痘苗病毒高效表达载体研究及应用获国家科技进步二等奖, 另获省部级奖 4 项. 负责和参与 20 余部著作编写, 申请专利 11 项, 发表论文 200 余篇.

英文版见: Ruan L. Thinking from event of Kangtai hepatitis B vaccination. *Sci China Life Sci*, 2014, 57: 555–556

科学对待疫苗接种后不良事件

吴婷, 张军, 夏宁邵*

厦门大学公共卫生学院, 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 福建 361102

* 联系人, E-mail: nsxia@xmu.edu.cn

收稿日期: 2014-01-03; 接收日期: 2014-01-06; 网络版发表日期: 2014-01-17

疫苗是延长人类平均寿命最有力的工具之一. 疫苗的应用成功地从地球上消灭了天花, 显著降低

脊髓灰质炎等多种传染病的发病率和死亡率, 是目前控制传染性疾病最有效的措施之一^[1]. 广泛接种疫

苗带来的健康效益,不论对群体或个体而言都是毋庸置疑的。

然而,疫苗的发展史也伴随着悲剧:在19世纪晚期,使用神经组织细胞生产的狂犬疫苗预防了大量死亡,但每接种230人中就有1人出现癫痫、麻痹和/或昏迷^[2];1942年,数十万美军士兵接种了包含人血清的黄热病疫苗,由于部分人血清中携带乙肝病毒,导致33万士兵被感染,5万例出现急性肝炎,62人死亡^[3];1955年,美国一家疫苗企业在生产灭活脊髓灰质炎疫苗时,由于灭活不够彻底,在12万接种该批次疫苗的儿童中,出现4万例轻度脊髓灰质炎,200例永久性麻痹和10例死亡^[4]。

没有任何一种医学干预措施是绝对安全的。即使按照规范的接种程序对健康状况符合要求的人群接种质量合格的疫苗,也可能发生虽然罕见但后果严重的不良反应。例如,减毒口服脊髓灰质炎疫苗导致的麻痹性脊髓灰质炎^[5];全细胞百日咳疫苗导致的急性脑炎^[6];风疹疫苗导致的急性关节炎^[7];某些流感疫苗导致的格林巴利综合征^[8];含有明胶的麻风腮疫苗引起的严重过敏反应等等^[9]。

由于疫苗的使用对象通常是健康人,而健康人对疫苗接种后不良事件的耐受度要明显低于需要体内用药、手术等其他医学干预措施的病人,因此疫苗的安全性标准明显高于其他医学干预措施。疫苗的安全性监控贯穿于疫苗研发、注册性临床试验和上市后的整个生命周期。在疫苗进入临床试验前,必须在多种动物模型中验证其安全性,如疫苗有可能用于育龄妇女,还必须包括充分的孕期安全性评估和对胚胎生长发育影响的生殖毒性评估。在I~III期临床试验中,疫苗通常需要循序渐进地在数千到数万甚至十万以上的自愿者中评估其安全性和有效性。在II/III期临床试验中通常采用随机对照双盲设计,自愿者随机分配为试验组和对照组,试验组给予疫苗,而对照组给予安慰剂(空白佐剂或是无关疫苗)。其中安全性观察的内容包括在接种后一段时间内(通常小于30天)接种部位的局部反应情况(如疼痛、红、肿、硬结等)、全身反应情况(如发热、过敏性皮疹、疲倦、乏力、头疼等),以及在整个临床试验观察期内(通常1~3年)的全部严重不良事件(住院治疗、死亡、永久性伤残、胎儿畸形等)的发生率、严重程度以及与疫苗接种的相关性。判断疫苗与不良事件的相关性通常需要考虑时间关联性、生物学合理性、关联特异性、

关联强度、关联一致性等原则,是一个非常复杂、涉及多个专业的过程。

由于与疫苗接种相关的严重不良反应通常十分罕见、有些不良反应可能延后发生、部分特殊亚人群可能具有更高的风险、临床试验中不可能无限制地扩大样本量等因素,罕见疫苗不良反应的发现非常困难。在历史上,罕见不良反应的评估主要依赖于疫苗上市后被动不良事件/反应报告体系的建立以及某些针对性的流行病学研究。最近,越来越多的国家建立起了疫苗IV期临床试验和疫苗上市后不良事件/反应常规报告体系,这些措施显著提高了人们发现疫苗严重不良反应的能力,以及发现某些厂家、某些批次疫苗异常的能力。但这一体系仍存在一些方法学上难以克服的缺陷,如一些严重不良事件的基础发生率不清楚,接种疫苗人群的社会经济状况与未接种者不同而导致的基础患病风险的天然差异不清楚等,这些差异导致难以判断疫苗接种者是否真的具有更高的风险。

通常疫苗决策部门会在科学评估并权衡疫苗接种后不良反应和疾病危害后决定疫苗的使用方式。现有欧美市场上轮状病毒疫苗在首剂接种后可能引起婴儿肠套叠,发生率大约为十万分之一至二,然而与疫苗预防轮状病毒感染导致的住院和死亡相比,利益大于风险,因此这两种疫苗仍然在使用中^[10]。

国内外的经验显示(图1,改自Stanley A等^[11]),在疫苗应用一段时间后,随着疫苗接种率的上升,大多数人群体内具有保护性抗体,易感人群减少,病原微生物在人群中的传播变得困难,从而疾病的发病率快速下降。这时,由于相关疾病越来越少见,而疫苗接种后不良事件得到越来越多的关注,导致接种意愿的下降。随之而来的是疾病死灰复燃,发病率重新抬头。惨痛的教训之后,是人们重新配合接种疫苗,接种率逐渐恢复到一定水平,如能继续维持一定时期后,最终疾病可能被消灭,疫苗也不再需要,使疾病和疫苗接种后不良事件同时被消灭。

历史上曾发生数次大规模的抵制疫苗运动,每次运动后都以发生疾病流行代价然后恢复接种疫苗而告终。20世纪70~80年代,基于全细胞百日咳疫苗的广泛接种,百日咳的发病率降低到十万分之一以下,由于疾病的罕见,人们开始怀疑接种疫苗的必要性^[11]。伴随着36例婴儿接种疫苗后出现神经系统症状的报告,英国专家和民众对这一疫苗的信心大大

下降, 疫苗接种率从83%下降到31%, 伴随而来是百日咳的流行, 发病率超过十万分之一, 出现超过100000病例, 病死36例. 英国政府采取积极的措施重新评估疫苗的防病效果以建立民众的信心, 在接种率提高到93%之后, 百日咳的发病率恢复到从前的低水平^[11,12]. 与此同期, 日本因为相同的原因将 DTP (白喉、破伤风和百日咳)三联疫苗改为 DT(白喉和破伤风)二联疫苗, 在发生2名婴儿接种全细胞百日咳疫苗死亡之后, 日本卫生部停止为婴儿接种该疫苗. 疫苗接种率从1974年的80%下降到1976年的10%, 1979年随即发生超过13000例百日咳病例, 死亡41人^[11]. 在英国, 麻疹疫苗是另一个备受争议的疫苗. 1998年国际顶级医学期刊 *Lancet* 发表 Wakefield 博士的论文显示接种麻风腮三联(Measles Mumps Rubella, MMR)疫苗可能与儿童自闭症相关^[13]. 电视和媒体进行了大量的宣传报道. MMR 疫苗接种率从1995~1996年的92%下降到2003~2004年的80%^[14]. 自1999年起, 英国不断发生麻疹的暴发^[15]. 与此同时, 科学界开展大量研究求证 MMR 疫苗与自闭症的关系, 2003年充足的科学数据表明, 接种 MMR 疫苗不会导致自闭症^[16,17]. 之后, MMR 疫苗的接种率逐渐上升, 2010年升至近13年的最高点90%, 但这一比例仍低于世界卫生组织(World health Organization, WHO)推荐的95%的麻疹疫苗接种率. 2010年, Wakefield 博士的论文被 *Lancet* 撤销.

乙型肝炎(乙肝)疫苗是一个十分成熟的疫苗. 中

国从 1986 年开始使用乙肝疫苗, 从 1992 年开始将乙肝疫苗纳入儿童计划免疫, 在控制乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的感染方面成就斐然. 从 1992~2006 年间, 中国 1~59 岁人群乙肝病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性率从 9.75% 下降到 7.2%^[18], 减少了 1600 万~2000 万 HBsAg 携带者和 280 万~350 万因 HBV 感染而导致的死亡. 而在 <5 岁的人群中, HBsAg 阳性率仅为 1.0%, 下降了 90%. 乙肝疫苗在世界范围内广泛接种新生儿和婴幼儿, 安全性良好. 国外曾有报道认为乙肝疫苗与多发性硬化症及其他自身免疫性疾病可能有关, 美国和欧洲科学家随后通过病例对照研究^[19]及对欧洲多发性硬化症数据库内病例的回顾性分析^[20]均未发现接种乙肝疫苗会提高发生多发性硬化症的风险. 中国 2006 年 1 月~2007 年 3 月期间突发公共事件监测系统报告 10 例接种乙肝疫苗后死亡的事件, 其中仅 2 例不能排除接种疫苗后的急性过敏性休克, 其余 8 例根本死因均与接种乙肝疫苗无关^[21]. 从历史数据来看, 乙肝疫苗的安全性和有效性是确定的.

近期中国多个地区报道了接种乙肝疫苗后死亡事件, 引起媒体广泛关注. 究竟是偶合事件、某些厂家某些批次疫苗的质量问题还是乙肝疫苗本身的问题, 还在等待进一步的调查结果. 结合此前社会广泛关注的脊髓灰质炎疫苗不良反应事件等迹象, 特别需要警惕社会反疫苗意识抬头的局面, 避免国外惨痛历史教训在中国的重演. 中国绝大多数的慢性乙

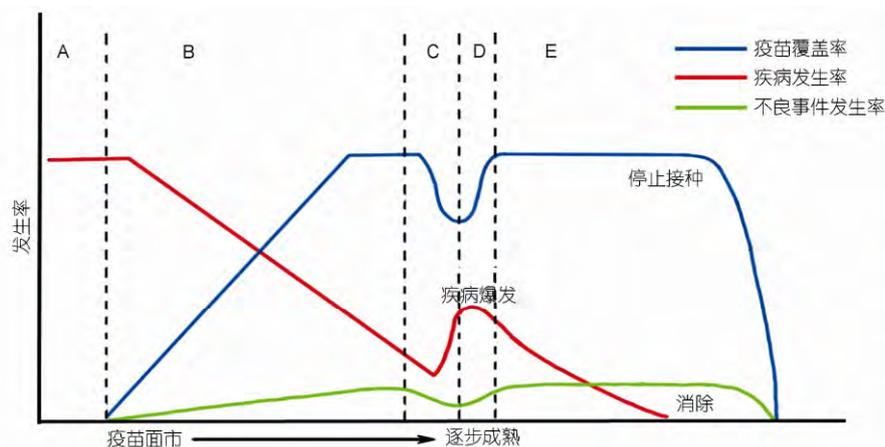


图1 疫苗免疫规划的推进和疾病的变化^[1]

A: 疫苗接种前; B: 疫苗面市后, 覆盖率显著上升期; C: 公众接种意愿波动期; D: 接种意愿恢复期; E 病原体和相关疾病消除期

肝是由母婴传播或儿童期感染所致。假设中国新生儿乙肝疫苗的接种率从 90% 下降到 70%，则意味着每年 1600 万新生儿中有 320 万面临着 HBV 感染的风险。按中国育龄妇女 HBsAg 阳性率为 7%、HBsAg 阳性母亲的围产期传播率为 40%、阳性母亲的新生儿接种乙肝疫苗保护率为 90% 计算，如乙肝疫苗接种

率每下降 10%，每年将新增 4 万新生儿(1600 万×7%×40%×90%×10%=4 万)被感染，而其中 90%(3.6 万)将发展成慢性感染，25%(1 万)将发展成慢性肝病(包括肝硬化和肝癌)。因此，应该科学对待疫苗接种后不良事件的发生，积极查明产生不良事件的相关性和原因，采取恰当的应对措施将伤害降低到最小的程度。

参考文献

- 1 Stanley A, Plotkin W O, Paul A Offit. Vaccines. 6rd ed. New York: Elsevier, 2013. 1464–1480
- 2 Bahri F, Letaief A, Ernez M, et al. Neurological complications in adults following rabies vaccine prepared from animal brains. *Presse Med*, 1996, 25: 491–493
- 3 Seeff L B, Beebe G W, Hoofnagle J H, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med*, 1987, 316: 965–970
- 4 Offit P A. The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis. New Haven: Yale University Press, 2005
- 5 Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control*. 1997, 46: 1–25
- 6 Miller D, Wadsworth J, Diamond J, et al. Pertussis vaccine and whooping cough as risk factors in acute neurological illness and death in young children. *Dev Biol Stand*, 1985, 61: 389–394
- 7 Peltola H, Heinonen O P. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*, 1986, 1: 939–942
- 8 Schonberger L B, Bregman D J, Sullivan-Bolyai J Z, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*, 1979, 110: 105–123
- 9 Kelso J M, Jones R T, Yunginger J W. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 91: 867–872
- 10 Rotavirus vaccines: WHO position paper-January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*, 2013, 88: 49–64
- 11 Gangarosa E J, Galazka A M, Wolfe C R, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998, 351: 356–361
- 12 Velan B. Acceptance on the move: public reaction to shifting vaccination realities. *Hum Vaccin*, 2011, 7: 1261–1270
- 13 Wakefield A J, Murch S H, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 1998, 351: 637–641
- 14 Health Protection Agency. Annual COVER report: 2005/06 Summary of trends in vaccination coverage in the UK. Available: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947367316
- 15 Jansen V A, Stollenwerk N, Jensen H J, et al. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science*, 2003, 301: 804
- 16 Madsen K M, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1477–1482
- 17 Taylor B, Miller E, Farrington C P, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*. 1999, 353: 2026–2029
- 18 崔富强. 中国人群乙型肝炎血清流行病学调查——乙型肝炎疫苗接种降低乙型肝炎病毒感染率. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16: 341, 353
- 19 Ascherio A, Zhang S M, Hernan M A, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 327–332
- 20 Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med*, 2001, 344: 319–326
- 21 王富珍 崔富强 刘大卫, 等. 接种乙型肝炎疫苗后 10 例婴儿死亡的疑似预防接种异常反应分析. *中国疫苗和免疫*, 2009, 15: 53–57



夏宁邵 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心主任, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室主任, 厦门大学公共卫生学院院长, 博士生导师, 闽江学者特聘教授, 入选中组部“万人计划”。担任中国证券监督管理委员会第四届创业板发行审核委员会兼职委员, “传染病诊断试剂产业技术创新战略联盟”理事长, 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”总体专家组成员、肝炎组组长, 国家高技术研究发展计划医药生物技术主题专家组成员, 国家自然科学基金委员会医学科学部专家评审组成员。主要从事生物医药研究。先后主持承担国家高技术研究发展计划等多项国家重大重点课题。主持研制出世界上第一个戊型肝炎

疫苗, 研制出艾滋病、流感、手足口病和肝炎等系列诊断产品。主持获得国家技术发明二等奖、国家科技进步二等奖、中国专利金奖等科技奖励, 获授权专利 22 项、新药/械证书 37 项(其中 1 项一类新药、5 项获欧盟认证、1 项获台湾认证), 在 *Lancet* 和 *Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America* 等 SCI 刊物发表论文 90 余篇。

英文版见: Wu T, Zhang J, Xia N S. Rationally respond to post-vaccination adverse events. *Sci China Life Sci*, 2014, 57: 557-560