

# 乙型肝炎疫苗预防接种与疑似不良反应

崔富强 杨维中

【关键词】 乙型肝炎; 疫苗; 不良反应

**The immunization of hepatitis B vaccine and adverse events following immunization** Cui Fuqiang<sup>1</sup>, Yang Weizhong<sup>2</sup>. 1 National Immunization Programme, 2 Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: Cui Fuqiang, Email: cuifuq@126.com; Yang Weizhong, Email: yangwz@chinacdc.cn

【Key words】 Hepatitis B; Vaccine; Adverse events following immunization

乙型肝炎(乙肝)是严重危害我国人群健康的传染病,按照 2006 年全国乙肝血清流行病学调查结果估算,我国总人群中 34% 的人感染过 HBV, 其中 HBsAg 携带者约为 9 300 万,每年有大约 26 万人由于感染 HBV 导致肝硬化和原发性肝癌死亡<sup>[1]</sup>。HBV 可通过母婴、血液和性接触三种途径传播,目前尚无有效治愈乙肝的药物,因此接种疫苗成为控制乙肝的关键。当前全世界广泛用于预防乙肝的疫苗是重组酵母乙型肝炎疫苗(乙肝疫苗)。乙肝疫苗生产经过层析、过滤等物理分离技术去除酵母成分,保留抗原表达作用,疫苗本身不具有致病性<sup>[2]</sup>。截止 2013 年在 WHO 的 195 个成员国中,有 181 个国家将乙肝疫苗纳入国家免疫规划,按免疫程序要求在出生时(24 h 内)接种首针乙肝疫苗的国家已有 107 个。

新生儿出生后应尽早接种乙肝疫苗,这主要与 HBV 感染的特征有关。在像我国这样 HBV 高感染率国家,围生期或幼儿期感染是导致 HBV 慢性感染的主要原因。感染 HBV 时的年龄越小,发展为慢性乙肝的风险越大<sup>[3]</sup>。特别是 HBsAg 和 HBeAg 双阳性母亲所生的新生儿,出生后 24 h 内接种乙肝疫苗,阻断失败率约为 4%;24 h 后接种,阻断失败率约为 20%,升高 5 倍<sup>[4]</sup>。因此出生 24 h 内接种乙肝疫苗对阻断 HBV 母婴传播十分重要。如果新生儿出生后接种疫苗的时间越晚,感染 HBV 的风险越高。

全球实施乙肝疫苗接种以来,使高感染率国家的 HBV 感染率大幅度下降,不仅证实乙肝疫苗可以预防 HBV 感染<sup>[5,6]</sup>,而且也证实可以通过接种乙肝疫苗预防 HBV 感染从而预防原发性肝癌的发生<sup>[7]</sup>。全球

近 30 年实施乙肝疫苗接种的经验表明,乙肝疫苗具有很好的安全性。按照 WHO 的估算,接种乙肝疫苗后发生过敏等严重异常反应的发生率仅为 1.1/100 万。美国在 1991—1998 年期间接种乙肝疫苗的总剂量超过 8 600 万剂次,研究者对其中 1 771 名新生儿进行回顾调查,共发现 18 例死亡。其中 17 例做了尸体解剖,确定 12 例为新生儿猝死、3 例因感染及出血性疾病、先天性心脏病意外死亡各 1 例。资料证明出生后 24 h 内接种首针乙肝疫苗不会增加新生儿死亡的风险<sup>[8]</sup>。

尽管接种乙肝疫苗相对比较安全,但还是有发生异常反应的风险,对极少数受种者而言,这种不幸却意味着 100% 的灾难。接种乙肝疫苗发生异常反应的原因包括①疫苗本身特性和受种者个体差异所致,即疫苗对人体是外来抗原,对极个别受种者可能引起不良反应;②受种者在接种时正处于某种疾病的潜伏期,接种疫苗后耦合发病;③受种者心理因素作用诱发;④接种过程中因操作失误引起;⑤疫苗质量不合格<sup>[9-12]</sup>。因此在判定接种疫苗发生的异常反应中,需要专业人员非常谨慎,要结合临床表现、流行病学调查及预防接种服务等结果综合判定,少数病例还需开展尸体解剖予以确定。

尽管大部分接种疫苗后发生的严重异常反应(死亡)与疫苗无关,但公众仍难以理解。如 2013 年卫生和计划生育统计年鉴中,2012 年我国新生儿(<28 日龄)死亡数约为 11 万人,即平均每天为 302 人<sup>[13]</sup>。假设这些儿童中 90% 要在出生 24 h 内接种乙肝疫苗,如此计算每天即有 272 例死亡病例与接种乙肝疫苗相关。这种情况下,接种疫苗很大程度同死亡看似相关,而实际上大部分只是偶合发病。

我们需要告诉大众的是,接种乙肝疫苗后,个别受种者在 24 h 内注射部位出现疼痛、红肿,72 h 内可能出现的一过性发热反应,均是疫苗接种后的一般反应,可自行缓解,不需处理。在极罕见情况下接种乙肝疫苗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.01.001

作者单位: 100050 北京, 中国疾病预防控制中心免疫规划中心(崔富强); 中国疾病预防控制中心(杨维中)

通信作者: 崔富强, Email: cuifuq@126.com; 杨维中, Email: yangwz@chinacdc.cn

可能发生局部无菌性化脓、过敏反应等,应及时就医。尽管 WHO 关于乙肝疫苗立场文件中认为疫苗很安全,几乎没有禁忌症,但出于对健康的考虑,我国药典还是将那些可能怀疑导致发病的疾病列为禁忌症。其中包括已知对该疫苗所含任何成分(佐剂以及甲醛)过敏者;患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病急性发作期和发热者;妊娠期妇女;临床治疗尚未控制的癫痫和其他进行性神经系统疾病者。因此在接种疫苗前,家长需配合接种医生,做好对儿童健康状况的问诊和一般健康检查,如实提供儿童健康状况等,以便接种医生正确掌握接种的禁忌症。儿童接种疫苗后应在预防接种点置留观察至少 30 min,如果发现异常可及时诊治。

预防接种在控制传染病方面发挥了巨大作用,被认为是 20 世纪十大公共卫生成就之一<sup>[14, 15]</sup>。但是随着疫苗接种率的提高和疫苗可预防传染病发病的下降,公众对疫苗安全性的关注度增高,进而对接种疫苗的信心下降<sup>[16]</sup>。20 世纪 70 年代末,瑞典一名颇具影响力的医学专家曾质疑百日咳疫苗接种的必要性,由此导致很多儿科医生对接种百日咳疫苗丧失信心,百日咳、白喉、破伤风混合疫苗(DPT)接种率从 1974 年的 90% 下降至 1979 年的 12%,瑞典政府也于 1979 年改变了国家计划免疫策略,并放弃 DPT 接种,几年后导致每年超过 1 万例百日咳病例流行,且出现死亡病例。该事件提示公众领袖的意见对免疫规划策略的影响,以及消除公众疑虑的重要性。在总结历史教训后,瑞典于 1996 年重新将百日咳疫苗引入免疫规划<sup>[17]</sup>。无独有偶,英国也曾出现怀疑接种麻疹、腮腺炎和风疹联合疫苗(MMR)与儿童自闭症有关,从而导致疫苗接种率陡然下降,随后麻疹病例数量飞速上升的事件<sup>[18]</sup>。2000 年 *Lancet* 发表论文,证实目前尚无证据表明接种 MMR 与儿童自闭症相关<sup>[19]</sup>。越南自 2002 年引进乙肝疫苗,并于 2003 年开展首剂疫苗接种,2006 年首剂乙肝疫苗及时接种率已接近 65%。然而自 2007—2008 年出现乙肝疫苗出生后接种引发不良反应事件的报道后,疫苗首剂接种率急剧下降,据 2009 年 4 月国际扩大免疫规划实施接种率调查结果显示,乙肝疫苗首剂平均接种率在抽样的 6 省中仅为 17%,此后随着公众对新生儿出生及时接种首剂乙肝疫苗的认识提高,越南乙肝疫苗接种率自 2009 年开始回升,2012 年接种率调查显示出生首剂及时接种率已恢复到 75%<sup>[20]</sup>。2006 年以色列在接种流感疫苗后 3 h 至 6 d 内报告 4 例疑似异常反应导致死亡事件,该国卫生部暂时性停止了流感疫苗接种,之后的异常反应调查结果表明该 4 例死亡与疫苗无

关,即恢复了流感疫苗的使用<sup>[21]</sup>。

综上所述,由接种疫苗引发的疫苗相关安全性问题而导致死亡的病例实属罕见,预防接种仍然是预防某些传染性疾病预防最经济和有效的措施。调查发现,1992—2009 年我国通过接种乙肝疫苗预防了 2 400 万例慢性 HBV 感染和 430 万例与肝硬化、肝癌及急性肝炎相关的死亡,成就斐然<sup>[22]</sup>。接种疫苗不仅是保护接种者本人,还可以保护他人<sup>[22, 23]</sup>。因此公众应正确认识预防接种及其意义,公共卫生工作者也需要开展必要的健康教育并不断加强常规免疫接种质量,这样才能使公众对接种疫苗更有信心。

参 考 文 献

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. *Vaccine*, 2009, 27(47): 6550–6557.
- [2] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*[M]. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 2013.
- [3] WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper—recommendations[J]. *Vaccine*, 2010, 28(3): 589–590.
- [4] 国家食品药品监督管理局, 国家卫生和计划生育委员会. 关于乙肝疫苗有关问题媒体通气会文字实录[EB/OL]. <http://www.nhfc.gov.cn/kj/s3582/201312/399f93b86a3041e2b4791231f61ab6b0.shtml>. 2013.
- [5] Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhner W, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(2): 192–201.
- [6] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992–2005 in China[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1): 39–47.
- [7] Chang MH. Hepatitis B vaccination: disease and cancer prevention—a Taiwanese experience[J]. *Clin liver Dis*, 2010, 14(3): 521–530.
- [8] Niu MT, Salive ME, Ellenberg SS. Neonatal deaths after hepatitis B vaccine: the vaccine adverse event reporting system, 1991–1998[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999, 153(12): 1279–1282.
- [9] Patil RR. Vaccine quality and safety: scrutinizing the reported 3-fold increase in adverse effects following immunization (AEFI) in India[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 10(3). [Epub ahead of print]
- [10] Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, et al. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use[J]. *Vaccine*, 2013, 31(44): 5041–5046.
- [11] Schumacher Z, Bourquin C, Heininger U. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland—1991–2001[J]. *Vaccine*, 2010, 28(24): 4059–4064.
- [12] Bonhoeffer J, Heininger U, Kohl K, et al. Standardized case definitions of adverse events following immunization(AEFI)[J]. *Vaccine*, 2004, 22(5/6): 547–550.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会. 2013 年中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- [14] WHO. Ten great public health achievements—United States, 2001–2010[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60(19): 619–623.
- [15] WHO. Ten great public health achievements—United States, 1900–1999[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, 48(12): 241–243.
- [16] Begue P. Vaccine refusal and implications for public health in 2012[J]. *Bull Acad Natl Med*, 2012, 196(3): 603–617, 620.
- [17] Taranger J. Why was whooping cough vaccination in Sweden interrupted between 1979–1996? [J]. *Lakartidningen*, 2005, 102(39): 2788.
- [18] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children[J]. *Lancet*, 1998, 351(9103): 637–641.
- [19] Altmann D. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine[J]. *Lancet*, 2000, 355(9201): 409–410.
- [20] WHO. Adverse Event Following Immunization (AEFI) associated with hepatitis B vaccine[J]. *Viet Nam*, 2013.
- [21] [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/influenza/aefi\\_elderly/Israel\\_jun\\_2007/en/index.html#](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/aefi_elderly/Israel_jun_2007/en/index.html#). December 31.
- [22] Hadler SC, Fuqiang C, Averhoff F, et al. The impact of hepatitis B vaccine in China and in the China GAVI Project[J]. *Vaccine*, 2013, 31 Suppl 9: J66–72.
- [23] Quadri-Sheriff M, Hendrix KS, Downs SM, et al. The role of herd immunity in parents' decision to vaccinate children: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): 522–530.

(收稿日期: 2013-12-31)  
(本文编辑: 张林东)