

· 问题与探讨 ·

病因推断原则在疫苗接种副反应认定中的应用

罗凤基 董春明

疫苗的广泛使用,对一些传染性疾病的控制发挥了重要的作用。但随着预防接种的不断深入,疫苗接种的副反应已成为制约其发展的一个重要因素。迄今为止,没有一种疫苗是绝对安全的。在疫苗的接种过程中,各种副反应的发生难以完全避免。对疫苗接种副反应的认定虽然非常重要,但却是非常复杂的,有时甚至非常困难,因为它涉及到许多方面的因素。疫苗接种副反应是疫苗群体接种行为的产物。从这个角度讲,流行病学的分析方法应作为疫苗接种副反应认定的一个重要手段。

流行病学病因推断思想对于疫苗接种副反应的认定有很大的启发。如果能够借鉴流行病学病因推断的原则,逐步探索出一个科学、完整的疫苗接种副反应的认定模式,或者是严谨的分析方法,对于预防接种工作来说无疑是非常重要的。但由于所推断的内容不同以及实际情况的限制,把经典的流行病学病因推断原则应用到疫苗副反应认定的工作中,还需做符合实际的分析或对其中的一些推断原则做出新的解释。

在经典的流行病学病因推断中,有 8 项公认的推断原则:即关联的强度、关联的特异性、关联的普遍性、关联的时间顺序、剂量反应关系、分布的一致性、实验验证和科学合理性^[1]。从理论上讲,这些原则在疫苗接种副反应的认定中都有其适用性。但意义和重要性有所不同。例如关联的强度和剂量反应关系原则在流行病学病因推断中被认为是首要的、有确定意义的原则,但在疫苗接种副反应认定中却有实际操作困难的局限。

1. 关联的强度:关联的强度是流行病学病因推断中的一个重要原则。在预防接种实践中,在实际情况允许的条件下,通过随机临床对照研究,比较接种与未接种人群的副反应发生率以求得关联的强度是很有效的方法。在经典的流行病学研究方法中,对于疫苗接种副反应的因果关系关联强度的判断,应优先选取的研究方法依次为随机临床对照研究、队列研究和病例-对照研究^[2]。但在预防接种的实践中往往是一旦发生了可疑的副反应,接种部门慑于由此造成的经济和社会影响而立即停止接种。另外,在大多数的疫苗接种中,严重副反应病例的发生例数极小,从而使这些方法难以进行。因此,关联强度指标及其研究方法如果在实际条件允许时,能够用于疫苗副反应的认定,其结论具有重要的确定意义,但在实际应用中却受到了较大的限制。

2. 剂量反应关系:同关联的强度指标一样,剂量反应关系在疾病的因果关系推断中十分重要。例如,在最初确定某

种新疫苗的接种剂量时,首先要进行不同接种剂量的比较,观察其免疫原性和副反应的大小,为最终确定接种于人体的剂量提供基本依据。同样,在疫苗副反应的认定实践中,也可以用发生副反应的疫苗在动物中做剂量反应研究,为疫苗副反应的认定提供重要的参考依据。但在人群接种中做剂量分级研究有一定的困难。

3. 关联的特异性:如果在疫苗接种中所发生的副反应有明确的生物学标志,例如疫苗相关性病例,诸如疫苗相关的麻痹性脊髓灰质炎,并发生在该疾病的理论发病时间内,或在以往的研究中已经确定的某种疫苗与某一副反应有唯一的或特定的关联,当然这种特异性在其因果关系的认定上是有决定意义的。对于一些未曾报告过的可能与疫苗接种有关的副反应,也应分析和考虑其内在的特异性关联,当这种特异关联存在时,对于确定和发现一种疫苗副反应的因果关系具有重要的意义。

4. 关联的时间顺序:这个原则在疫苗接种副反应的认定中有很强的实用性和说服力,首先一点是疫苗接种在前而发病在后,这虽然是最简单的但其否定意义极大。当两个可疑的原因系于一人时,也会给判断带来混淆,例如自然感染与疫苗接种同时发生或是偶合反应。二是副反应应该在接种疫苗后在该病的理论发病时间内发生,即在一个最短的潜伏期后的一定时间内发生,接种后时间过短或过长都很难认为其与接种有关。当然某些过敏反应是例外的,诸如过敏性休克。三是发病在时间上的聚集性分布,一些疾病的自然发生在时间顺序上应该是随机的,例如过敏性紫癜,如果在疫苗接种后短时间内某种疾病聚集发生而又没有找到其他明显的原因,则应高度考虑疫苗接种的可能性。四是在某种传染病流行季节外,在疫苗接种后发生的副反应,诸如流行性乙型脑炎。

关联的时间顺序不仅要近期是否接种过疫苗,还应分析以往的疫苗接种史,如接种 DPT 疫苗和多次接种含氢氧化铝佐剂的疫苗,近期内不一定能观察到副反应。

5. 关联的普遍性:某种疫苗接种的副反应在不同的时间、地点和人群中都有相同或重复的结果时,则应考虑其因果关系。例如过敏性紫癜,不仅在疫苗接种的流行病学研究中并且在临床研究上也多次得到证实,其因果关系是肯定的。

6. 分布的一致性:分布一致性是判定接种副反应因果关系的一个重要指标。特别是在对不同批次疫苗的接种副反应做比较时更有意义。如果接种同一批号疫苗的人发生不同程度的副反应,而其他批次的疫苗没有发生则应考虑其因果关系的可能性,特别是同一批号的疫苗在不同地区都有副反应发生则更有说服力。而同一批疫苗在某地发生了不同

程度的副反应而在另一地没有发生时,则更应该考虑疫苗储运和接种过程中的问题。对于不同批次、不同地区和不同人群的疫苗副反应发生率做比较时,可用卡方检验或 Poisson 分布等统计学方法从数理统计学的角度来分析差别的显著性,其结果对于接种副反应的认定也有一定的参考意义^[3]。

7. 实验验证:实验验证是从临床实验室的角度来认定疫苗副反应。通过化验、病原体分离甚至尸检等手段来确定副反应。这也是目前确定疫苗接种副反应最常用的方法。特别是对于极为罕见的副反应的认定更有意义。从流行病学的角度来看,现场人群的流行病学实验结果对于其因果关系的认定是非常重要的,但除了新疫苗研制外,特别是在发生了接种副反应以后,这种方法实际上较难开展。

8. 科学合理性:如前所述,没有一种疫苗是绝对安全的,但反过来说,任何一种疫苗的副反应也是有限的。对于一种疫苗副反应的认定首先应考虑其科学合理性,也就是科学上的言之有理。所谓言之有理是指对疫苗副反应的认定要有科学的依据,应符合医学和生物学原理。就减毒活疫苗来说,其相关病例是由疫苗中所含的病原体所致,过敏反应则多是由疫苗中的蛋白质成分或佐剂所致^[4]。在此范围之外时,至少要参考以前的文献报道。对于一种从未报道过的疫苗副反应的认定应十分慎重。

总之,从流行病学的角度看,在疫苗的接种过程中如果发生的可疑副反应的例数越多,则其流行病学认定的意义越大。而在发生例数极少时,流行病学方法的认定作用则受到一定的局限。因此,对于疫苗副反应的认定应与传染病的诊断方法一样,结合临床、实验室和流行病学三个方面来综合考虑。

流行病学病因推断原则是疫苗副反应认定的思想基础,对疫苗接种副反应的认定有着重要的指导意义。尽管目前流行病学的一些原则和方法在疫苗副反应的认定中尚未形成一套完整的认定模式,但随着预防接种工作的深入,相信这个完整的认定模式一定能够建立并在实践中逐步完善。

参 考 文 献

- 1 钱宇平,主编. 流行病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1988. 41.
- 2 王真行. 疫苗接种后不良反应的因果关系评定. 国外医学生物制品分册, 2001, 5:214.
- 3 杨树勤,主编. 卫生统计学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1990. 78.
- 4 连文远,主编. 计划免疫学. 第 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社, 2001. 104-128.

(收稿日期 2002-03-06)

(本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

乌兰浩特市 1998~2001 年炭疽疫区监控效果评价

陈卫民 宫玉兰 蔡洪涛 田忠跃 张海霞 马力 王丽娟

为了解和掌握炭疽疫区疫情的消长规律和流行动态,及时预防和控制炭疽的发生和流行,对 1998~2001 年两炭疽疫区监控结果进行全面分析评价。为今后控制人畜间炭疽发生流行提供科学依据。

1. 监控内容及方法:①对疫区病原学监控,重点对因炭疽造成的死畜埋葬地、畜尸污染的草地、井、田、屠剥病死畜的场所、病死畜的厩圈进行长期的监测。在该病流行季节前,对污染区的土壤、植被、水源等根据污染区面积范围定期采样,每 2 个月采样 1 次,每年不少于 6 次,每次土壤分深浅各采样 10 份做炭疽杆菌病原分离检验。②疫区畜间的监控,对疫区内食草动物进行监测是及时发现疫情,控制人间疫情发生的重要环节。协调畜牧、工商等部门把好牲畜购进、输出、调运、屠宰、出售五个重要关卡。③人间疫情的监控:建立健全三级疫情报告网,迅速核实疫情,明确诊断,追索调查传染源及可能的传播途径。

2. 结果:①监测范围:选择 2 个炭疽疫区为监测点,一个是 1981 年曾发生炭疽疫情并在 1998 年复发疫情的老疫点;另一个是 1998 年新发生的疫点,监测范围总计 190 公顷。②土壤监测:从 1998 年 10 月至 2001 年 10 月,共采集土样 920 份。分离阳性菌株 4 株,检出率 0.43%。该阳性菌均在深层(15 cm)土样中检出,并经原中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所复判确定。③共采集疫区草样 160 份,羊血液、内脏、羊毛等 16 份,检验结果均为阴性。

3. 讨论:①通过 3 年监测结果表明,两炭疽监测点仅在土壤中检出 4 株阳性菌株,说明在处理疫区过程中终末消毒比较彻底,效果明显;疫区流行时污染较轻,污染范围局限;疫情发生后报告及时,诊断准确,迅速扑灭了疫情,坚持了连续的预防性消毒工作。② 4 份阳性土样均为深层土壤,这一结果提示我们表层土壤与深层土壤菌株检出率有明显的差别。说明表层土壤消毒效果是肯定的。但深层土壤很难采取消毒办法,是发生炭疽爆发的潜在隐患,所以水灾之后要重点加强预防炭疽流行。

作者单位:137400 内蒙古乌兰浩特市卫生防疫站检验科(陈卫民、蔡洪涛、田忠跃、张海霞),内蒙古兴安盟卫生防疫站流行病科(宫玉兰、马力、王丽娟)

(收稿日期 2002-07-20)

(本文编辑:尹廉)