

· 现场调查 ·

接种麻疹疫苗后发热出疹性病例的流行病学调查

徐爱强 许青 宋立志 肖作奎 张丽 王常银 王同展 李仁鹏 李漫时 李震

【摘要】 目的 调查接种麻疹疫苗(MV)后发热出疹性疾病(RFIs)的发病情况。方法 对山东省1999~2002年通过麻疹监测专报系统报告的150例接种MV后RFIs病例进行流行病学调查和分析。结果 接种MV后RFIs多呈散发状态,且相互之间无流行病学联系,以MV投入量进行估算,报告发生率为0.14/10 000 ml~0.25/10 000 ml,年均报告发生率为0.20/10 000 ml,且各年份发生率之间差异有统计学意义($\chi^2 = 10.13, P < 0.05$);88.67%的病例发热在38.5℃以上,75.33%的病例接种MV后4~11天出疹(中位数为8天),皮疹较为典型,出疹顺序基本与野病毒引起的麻疹病例一致;68.67%的病例为首次接种MV,其中8~12月龄组占94.17%;风疹IgM均为阴性,麻疹IgM阳性率为45.65%。结论 接种MV可引起RFIs,主要原因是疫苗接种后的过敏反应和减毒活疫苗引起的疫苗相关病例,其发生率与疫苗接种剂次有关;RFIs病例是否与接种麻疹疫苗有因果关系,今后应从病毒的基因型上加以鉴别。

【关键词】 麻疹疫苗;发热出疹性疾病;流行病学分析

Epidemiological analysis of cases with rash and fever illness after measles vaccine inoculation during 1999 to 2002 in Shandong province, China XU Ai-qiang, XU Qing, SONG Li-zhi, XIAO Zuo-kui, ZHANG Li, WANG Chang-yin, WANG Tong-zhan, LI Ren-peng, LI Man-shi, LI Zhen. Shandong Center for Disease Control and Prevention Jinan 250014, China

【Abstract】 Objective To study the incidence of cases with rash and fever illness (RFIs) after measles vaccine (MV) inoculation. **Methods** During 1999 to 2002, 150 RFIs cases reported by the special measles surveillance system in Shandong province, China, were investigated and analyzed epidemiologically. **Results** 7 674 690 ml MV were distributed during 1999 to 2002 and the annual average incidence of RFIs cases after MV inoculation was 0.20/10 000 ml (0.2 ml per dose). There was significant difference of incidences each year ($\chi^2 = 10.13, P < 0.05$). All RFIs cases were sporadically distributed without epidemiological links. Clinical symptoms showed that 88.67% of the 150 RFIs cases having $> 38.5^\circ\text{C}$ fever and 75.33% of all cases appeared typical rash after 4 to 11 days (the medium was 8 days) after MV inoculation. The order of rash onset among RFIs cases was consistent with that of regular measles cases caused by wild virus. 68.67% of the RFIs cases had first MV inoculation and 94.71% were 8 to 12 month-olds. IgM sera antibody test from RFIs cases were rubella negative and 45.65% positive for measles. **Conclusion** RFIs due to allergic reaction or measles vaccine virus infection might occur after MV inoculation. There seemed to be a correlation between RFIs incidence and the doses of MV. Measles virus genotype analysis needs to be carried out to confirm if the onset of some RFIs cases is aetiologically associated to MV vaccine virus infection.

【Key words】 Measles vaccine; Rash and fever illness; Epidemiological analysis

开展发热出疹性疾病(rash and fever illness, RFIs)病例监测,是加速麻疹控制和消除麻疹的主要策略之一^[1]。随着山东省麻疹监测系统的不断完善,各地区在实际监测工作中发现个别儿童在接种麻疹疫苗(MV)后也出现RFIs,日渐引起我们的关

注。为了解此类病例的发病情况及其流行因素,现将山东省1999~2002年通过麻疹疫情监测专报系统报告的接种MV后RFIs病例分析报道如下。

资料与方法

1. 资料来源:来自山东省麻疹疫情监测专报系统。对报告的所有RFIs病例,均采用统一的麻疹疑似病例个案调查表进行调查,并采集血清标本。

2. 接种 MV 后 RFI_s 病例的筛选标准 :综合流行病学特征特别是 MV 接种史、临床、实验室检测结果 ,接种 MV 后 RFI_s 病例的筛选标准为 :发热伴皮疹病例 ,出疹前 3 周内(麻疹最长潜伏期)有明确的 MV 免疫史 ,发病呈散发 ,且当地无麻疹和风疹流行(麻疹疑似病例爆发的定义参见文献 2) ,血清风疹 IgM 为阴性 ,麻疹 IgM 多为阳性。

3. 疫苗 :1999~2002 年使用的 MV 均为上海生物制品研究所产品 ,按卫生部《计划免疫技术管理规程》的规定逐级分发使用。

4. 试验方法 :采用抗体捕捉酶联免疫吸附试验(ELISA)法同时检测麻疹和风疹血清 IgM 抗体 ,试剂盒分别购自上海荣盛生物科技有限公司、中国疾病预防控制中心、北京高达公司和杭州埃弗朗生物有限公司 ,统一发放至各市麻疹血清学诊断监测网络实验室完成初步检测 ,省麻疹实验室进行复检。

5. 统计学分析 :所有数据均用 Excel 97 软件进行统计处理。

结 果

1. 监测概况 :1999~2002 年 ,通过山东省麻疹疫情监测专报系统共报告接种 MV 后 RFI_s 病例 150 例 ,占有麻疹疑似病例总数(6956 例)的 2.16%。其中 ,各年份的病例数分别为 39 例、28 例、50 例和 33 例 ,分别占当年麻疹疑似病例数的 2.20%(39/1776) 3.32%(28/843) 2.33%(50/2146)和 1.51%(33/2191) ,其差异具有统计学意义($\chi^2=10.13, P<0.05$)。

2. RFI_s 病例分布 :

(1) 病例地区分布 :150 例接种 MV 后 RFI_s 病例分布在 16 个市的 61 个县(市、区) ,呈高度散发和相对集中的分布特征。以市为单位进行分析 ,4 年中有 6 个市(占 35.29%) 报告 5~10 例 ,10 例以上的有 4 个市 ,占 23.53% ;以县(市、区)为单位进行分析 ,4 年中报告 2 例以上者有 20 个县(占 32.79%) ,10 例以上者有 2 个县(表 1) ;其中 ,同一年同一县(市、区)报告最多为 11 例(2001 年环翠区) ,分布于 4 个乡镇。

(2) 发病时间分布 :4 年中 3~5 月共报告接种 MV 后 RFI_s 病例 96 例(占 64.00%) ,呈明显的高峰期。各年也均以 3、4、5 月报告较多 ,其余各月多呈散发。

(3) 病例年龄、性别分布 :150 例接种 MV 后

表 1 山东省 16 个市的 61 个县(市、区)1999~2002 年接种 MV 后 RFI_s 病例地区分布

市	按县(市、区)分布(病例数)	合计
济南	历下(4) 市中(3) 天桥(7) 历城(4) 槐荫(1) 章丘(1) 长清(2)	22
青岛	市南(1) 四方(1) 李沧(3) 平度(1)	6
淄博	张店(4) 临淄(4) 沂源(1) 高青(1)	10
枣庄	滕州(2)	2
东营	东营(1) 广饶(1) 利津(2)	4
烟台	芝罘(12) 招远(1) 栖霞(2) 蓬莱(1) 牟平(1) 龙口(3) 莱州(3) 长岛(2)	25
潍坊	临朐(2) 寿光(3)	5
济宁	市中(4) 任城(2) 泗水(2) 嘉祥(1) 金乡(1)	10
泰安	泰山(3) 新泰(4) 郊区(1) 宁阳(5) 肥城(2) 东平(1) 岱岳(1)	17
威海	环翠(15) 乳山(5) 文登(1)	21
日照		0
莱芜	钢城(1)	1
临沂	苍山(1) 兰山(1) 蒙阴(1)	3
德州	陵县(1) 齐河(1) 禹城(1)	3
聊城	冠县(1) 莘县(1) 阳谷(1)	3
滨州	博兴(4) 阳信(1) 邹平(3)	8
菏泽	牡丹(2) 鄄城(1) 巨野(6) 曹县(1)	10
合计		150

RFI_s 病例年龄最小为 8 月龄 ,最大为 15 岁 ,主要集中在 8~12 月龄组 ,占 64.67% ;其中 8 月龄(61 例) 9 月龄(27 例) 10 月龄(4 例) 11 月龄(5 例) ≥ 12 月龄(53 例) ,各占 40.67%、18.00%、2.67%、3.33%、35.33%。病例男女性别比为 1.34:1(86/64)(表 2)。

表 2 山东省 1999~2002 年接种 MV 后 RFI_s 病例年龄、性别分布

月龄	男性例数	女性例数	合 计	
			例数	构成比 (%)
8~	32	29	61	40.67
9~	13	14	27	18.00
10~	4	0	4	2.67
11~	4	1	5	3.33
12~24	11	4	15	10.00
>24	22	16	38	25.33
合计	86	64	150	100.00

3. MV 接种情况 :接种 MV 后 RFI_s 病例中主要为首次接种者 ,占 68.67%(103/150) ,其中 8~12 月龄组占 94.17%(97/103) ;21 例为第 2 次接种(占 14.00%) ,17 例为第 3 次接种(占 11.33%) ,2 例为第 4 次接种 ,7 例接种次数不详。

1999~2002 年麻疹疫苗投入量分别为 1 997 900 ml、1 963 300 ml、2 020 750 ml 和 1 692 740 ml ,如以疫苗投入量进行估算 ,接种 MV

后 RFI_s 病例报告发生率为 0.14/10 000 ml~0.25/10 000 ml(年均均为 0.20/10 000 ml), 与疫苗投入量不成比例。从使用的 MV 批号来看较为广泛, 以 2001 年报告病例较集中的环翠区为例, MV 批号分别为 9907004(1 例)、9909047(1 例)、0004002(3 例)、0004068(3 例) 和 0005103(3 例)。

4. 流行病学接触史: 所有病例在出疹前 3 周均未到过麻疹和风疹流行区, 也未与相应的确诊病例接触过; 接种 MV 后 RFI_s 病例之间亦无流行病学联系。

5. 临床特征:

(1) 发热: 所有病例均有发热, 发生在接种 MV 后 0~17 天(中位数为 6 天), 呈两个高峰, 第 1 峰出现在接种 MV 后 1~2 天(占 19.60%), 第 2 峰出现在 6~9 天(占 51.35%) (图 1); 体温最低 37.2℃, 最高达 41.7℃, $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 者占 88.67%(133/150), $\geq 39^\circ\text{C}$ 以上者占 76.00%(114/150), 发热持续最短 1 天, 最长 11 天(中位数为 4 天)。

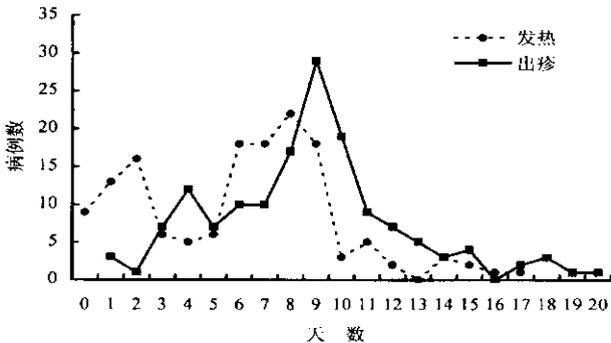


图 1 接种 MV 后 RFI_s 病例发热与出疹的时间分布

(2) 皮疹及其他症状: 所有病例在发热后或发热时出现皮疹, 多数呈斑丘疹, 出现最早者为接种 MV 后 1 天, 最晚 20 天(中位数为 8 天), 多数出现在 4~11 天, 占 75.33%(113/150), 3 天内出疹者占 2.67%(4/150), 11 天以上出疹者占 17.33%(26/150), 出疹时间一般较发热为晚(图 1)。多数病例的出疹顺序为: 面(耳后-发际)-躯干-四肢(手足心), 伴有咳嗽、卡他性鼻炎、结膜炎及黏膜斑等症状之一者占 64.00%(96/150), 其中, 同时具有前三种症状者占 10.00%(15/150), 有 9 例出现肺炎症状, 占 6.00%。

6. 标本检测情况: 150 例 RFI_s 病例中有 138 例(占 92.00%) 采集了血清标本并同时检测麻疹和风疹 IgM 抗体。结果显示, 风疹 IgM 均为阴性; 麻疹 IgM 63 例为阳性(阳性率为 45.65%), 其中合格标本中麻疹 IgM 阳性率为 52.58%(51/97), 不合格标

本为 29.27%(12/41)。

讨 论

20 世纪 60 年代, 我国先后研制出麻疹沪₁₉₁株、长₄₇株、京₅₅株减毒活疫苗, 其中沪₁₉₁株 MV 以其良好的免疫原性和反应原性得到广泛应用, 目前山东省一直使用的是沪₁₉₁株 MV。通过有计划地进行 MV 接种, 我省麻疹发病率大幅下降, 从疫苗前时代(1951~1966 年) 的 1245.86/10 万~60.04/10 万(平均为 655.05/10 万) 降至目前(1994~2002 年) 的 1.76/10 万~0.56/10 万(平均为 1.05/10 万), 病死率也从疫苗前时代的 5.39%~0.89%(平均为 1.74%) 降至目前的 0.12%~0%(平均为 0.07%)^[3]。尽管沪₁₉₁株 MV 具有良好的免疫效果, 但作为异体抗原进入机体, 难免出现发热和/或皮疹等一般反应^[4,6], 甚至发生罕见的较为严重的异常反应^[6,8]。接种 MV 的副反应, 过去仅限于疫苗临床试验阶段的观察结果或实际应用过程中的个案报道, 缺乏疫苗投入市场广泛应用的现场流行病学系统分析。本文通过山东省麻疹监测专报系统, 首次对 4 年中报告的接种 MV 后 RFI_s 病例进行了分析, 旨在了解接种 MV 后 RFI_s 病例的发生情况及其影响因素, 并对沪₁₉₁株 MV 的安全性追踪进行市场后监测评价。

据资料报告, 一些儿童在接种 MV 后 6~12 天可出现短暂的发热和一过性皮疹^[5]。究其原因, 除偶合情况外, 一般与接种疫苗引起的过敏反应(主要为 I 型和 III 型变态反应) 有关, 其他疫苗也常发生这类现象。同时, MV 作为减毒活疫苗, 其免疫学机理类似轻度的人工感染, 部分接种者可能出现类似麻疹野病毒感染的轻度症状, 重者可出现发热、皮疹等典型麻疹病例的症状和体征, 临床上难以与普通的麻疹相鉴别, 即使检测血清麻疹 IgM 抗体, 也因机体刚刚接种 MV 后产生免疫应答的混淆, 难以从病原学上予以辨别。由于 MV 减毒活疫苗在体内繁殖需要一定的时间, 因而此类病例需要经过数天的“潜伏期”后才出现发热, 而皮疹一般在接种后 1~2 周出现, 比过敏性皮疹出现的时间要晚。

依据接种 MV 后 RFI_s 病例的筛选标准, 我们对 1999~2002 年全省报告的 150 例病例进行了分析, 结果显示, 发病呈散发状态, 且相互之间无流行病学联系; 麻疹监测工作较好的市报告病例相对较多, 以疫苗投入量估算, 年均报告发生率为 0.20/

10 000 ml, 是否与疫苗不同批号有关今后需进一步观察, 发病集中在每年 3~5 月, 可能与近几年在春季开展 MV 强化免疫有关, 病例主要为首次接种的儿童, 以基础免疫儿童为主, 是否与婴儿的健康状况有关值得进一步探讨, 接种 MV 后 4 天及以上出疹者占 92.66%, 估计多为 MV 疫苗株病毒引致的麻疹疫苗相关病例, 而其他 <4 天出疹者, 可能多与过敏反应有关。从临床表现来看, 全身症状一般较重, 体温超过 38.5℃ 者占 88.67%, 且发热持续时间较长, 平均为 4~5 天, 出疹顺序也较为典型, 个别病例甚至并发肺炎。分析临床症状较重的原因, 主要与麻疹疫苗相关病例所占比例较高有关, 特别是无麻疹免疫力而初次接种 MV 的婴儿, 可能出现较为典型麻疹发病的人工感染过程, 其次可能与就诊率有关。一般症状较重的病例就诊率高, 监测系统不会漏报, 症状较轻的病例因不去医疗单位就诊而漏报, 这可能也是麻疹监测工作较好的市报告病例较多的原因之一。鉴于麻疹监测灵敏性和其他因素的影响, 本次我们难以深入研究和分析接种 MV 后 RFIs 病例的发病特征及其影响因素, 今后应在加强监测工作的基础上, 从流行病学、临床和病毒学等方面进一步开展研究工作。

接种 MV 后 RFIs 病例特别是 MV 疫苗株病毒直接引致的麻疹疫苗相关病例, 虽不像脊髓灰质炎疫苗相关病例引起人们的高度重视, 但在实际工作中因涉及到计划免疫保偿等问题, 一直困扰着基层工作人员, 且随着麻疹发病率的进一步下降, 这类病

例在报告的所有麻疹疑似病例中所占的比例愈显增多, 如何从病原学上进行鉴别并予以妥善处理, 将是今后值得探讨的新课题。我们认为, 在血清学排除其他发热出疹性疾病诊断的基础上, 应尽早采集所有接种 MV 后 RFIs 病例的合格咽拭子标本, 通过病毒分离和基因型分析等方法鉴别病毒株来源, 以确定病例发病与 MV 接种之间是否存在直接的因果关系。为防止和减少接种 MV 后 RFIs 病例的发生, 建议在开展 MV 接种前, 各基层接种单位应严格掌握疫苗接种的禁忌症, 做好健康查体工作, 同时建立健全预防接种副反应鉴定和处理的各项规章制度, 使计划免疫管理工作进一步得到规范。

参 考 文 献

- 1 杨志伟, 张兴录, 傅炳南, 等. 发热和出疹性疾病(RFIs)与麻疹监测. 中国计划免疫, 1997, 3:85-89.
- 2 徐爱强, 许青, 宋立志, 等. 山东省 1999 年麻疹疑似病例监测分析. 中国计划免疫, 2000, 6:345-347.
- 3 徐爱强, 刘桂芳, 宋立志, 等. 山东省利用急性弛缓性麻痹病例监测系统开展麻疹疫情监测的结果分析. 中国计划免疫, 1998, 4:134-138.
- 4 谢广中, 主编. 免疫接种的反应和处理. 第 2 版. 上海:上海科学技术出版社, 1988. 141-157.
- 5 刁连东, 主编. 麻疹. 第 1 版. 上海:上海科学技术文献出版社, 2001. 219-231.
- 6 Redd SC, Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. In Plotkin AS, Orenstein WA, eds. Vaccines. Third Edition. Philadelphia:W. B. Saunders Company Press, 1999. 222-266.
- 7 萧祖健. 两例麻疹疫苗异常反应. 中国计划免疫, 1998, 4:76-77.
- 8 孙乐友, 王建英. 接种麻疹疫苗引起免疫溶血性贫血 1 例报告. 中国计划免疫, 2000, 6:71-72.

(收稿日期 2003-07-09)

(本文编辑:尹廉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于文稿申请“快速通道”发表的规定和要求

为了使反映我国流行病学领域中, 有重大研究成果内容的论文尽快、及时在我刊发表, 本刊自 2003 年起, 对作者的来稿从审查到正式发表的程序, 开辟了“快速通道”。为了使广大作者、读者了解文稿申请“快速通道”的规定和要求, 特将申请“快速通道”的规定和要求公布如下: (1) 凡内容涉及有重大创新和为国内首创, 达到或超过国内或国际先进水平的论文, 均可申请进入“快速通道”, 以使论文快速发表; (2) 作者本人提出进入“快速通道”申请; (3) 作者提供国内外数据库的查新报告; (4) 作者提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的导师应回避)的推荐信, 推荐信内容应包括本研究为“最新”、“首创”, 及申请快速发表论文的理由; (5) 作者提供申请快速发表论文的作者署名无争议、发明权(即首创权)无争议的证明; (6) 作者提供论文一式 3 份(包括软盘); (7) 作者提供由作者单位科研部门开具的介绍信。

凡符合上述规定和要求, 获准进入“快速通道”的论文, 将由本刊编委会总编辑、相关专业编委共同审议决定是否刊登(每篇论文需交纳快速审稿费 200 元, 并请通过邮局汇款), 如编委会审查后同意论文发表, 本刊郑重承诺, 该论文于收稿后 4 个月内正式刊出。