

急性播散性脑脊髓炎与接种狂犬病疫苗关系的国内文献分析

梁建华

【导读】 探讨急性播散性脑脊髓炎(ADEM)发病与接种狂犬病疫苗的关联性。以关键词“急性播散性脑脊髓炎/脑炎/脊髓炎”检索1995—2011年中国期刊全文数据库、国家科技图书馆文献中心数据库的国内文献,搜索到符合分析条件的文献99篇,报道ADEM病例1368例,将病例及观察人群以是否接种狂犬病疫苗为暴露因素分为两队列进行队列研究,分析接种疫苗与ADEM发病关系。1995—2010年文献报道病例地区接种狂犬病疫苗人群ADEM标化发病率为9.41/100万人年,高于无接种人群标化发病率0.29/100万人年($u=428.35, P<0.01$), $RR=31.05$ (95% $CI: 26.33 \sim 36.62$),且 RR 值随狂犬病疫苗接种针次增加而增大。文献分析结果显示,接种狂犬病疫苗与ADEM发病存在高度关联。

【关键词】 急性播散性脑脊髓炎; 狂犬病疫苗; 疫苗异常反应

Review on domestic published papers regarding the acute disseminated encephalomyelitis and its relations with rabies vaccination LIANG Jian-hua. Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China

Corresponding author: LIANG Jian-hua, Email: liangjkh@163.com

【Introduction】 To explore whether the case of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) who had been inoculated with rabies vaccination reported in domestic literatures were related to the vaccination. Data on 1368 cases of ADEM (from 99 papers) were collected by computer from the Chinese Journal Full-text Database in CNKI and Wanfang database with the key words of acute disseminated encephalomyelitis/rabies vaccination/abnormal reaction in preventive vaccination during 1995 and 2011. All the cases were divided into the two queues according to the situation of rabies vaccination. Cohort study was used to analyze the relations between ADEM and vaccination. The incidence of ADEM, standardized by age that having received immunization with rabies vaccine, was 9.41/1 million person year, higher than 0.29/1 million person year ($u=428.35, P<0.01$) among those who had not. Among people who had been inoculated, the adjusted RR value of cause ADEM was 31.05 (95% $CI: 26.33 \sim 36.62$). RR values increased along with the times of rabies vaccine injection. Correlation was seen between inoculated rabies vaccine and ADEM.

【Key words】 Acute disseminated encephalomyelitis; Rabies vaccination; Abnormal reaction in preventive vaccination

急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)是一种免疫介导的主要发生在脑、脊髓白质出现的脱髓鞘病变,根据诱因主要分为由感染尤其是病毒感染引起的脑脊髓炎(postinfectious encephalomyelitis, PIE)和接种疫苗后引起的脑脊髓炎(postvaccinal encephalomyelitis, PVE),以儿童发病多见^[1-5]。国外有报道狂犬病、白喉-破伤风-脊髓灰质炎、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、流行性乙型脑炎、流行性感冒、乙型肝炎等疫苗均可导致PVE,大部分疫苗所致PVE发病率为0.1/10万~0.2/10万^[6,7]。国内PVE病例多由医疗机构

报道,疾病预防控制(疾控)机构及接种单位报道的较少,且多认为与疫苗接种无关^[8-12]。1995—2011年国内文献报道的PVE病例以接种狂犬病疫苗为诱因的比例最高,有关报道34篇,其中仅1篇(2.94%)由疾控机构报道,而对临床报告病例,相关疾控机构预防接种异常反应监测文献未见报道;接种狂犬病疫苗所致其他严重异常反应相关文献38篇,由疾控机构报道占84.21%,显示疾控机构较少注意ADEM病例与接种狂犬病疫苗关系。本研究旨在分析医疗机构报道接种狂犬病疫苗后发生的ADEM病例是否与接种疫苗关联,并对疾控机构是否应对临床报道的PVE问题引起关注进行探讨。

一、资料与方法

1. 资料来源:以关键词“急性播散性脑脊髓炎/

脑炎/脊髓炎”在中国期刊全文数据库、国家科技图书馆文献中心数据库中对1995—2011年国内文献进行检索,共检索到140篇,符合分析条件99篇。以“狂犬病暴露”、“动物/狗致伤”等关键词,检索有关文献79篇,采用能进行数据处理文献70篇。从观察地区人口普查资料中获取人口信息。

2. 入选病例及有关定义:排除未对病例进行诱因分析和由疾控中心报道的文献。最终入选文献99篇,共报告ADEM 1368例。发病前1个月内曾接种狂犬病疫苗者定为疫苗相关病例^[13,14],共62例,死亡4例,死亡病例没有狂犬病典型表现。报告病例均为县级以上医院,分布在25个省(自治区、直辖市)的57个地级及以上城市和另外15个县。本文将这些医院服务覆盖范围称“观察地区”;为比较狂犬病暴露情况,将观察地区之外称“非观察地区”。

3. 分析方法及数据处理:采取历史性队列研究方法,比较观察地区接种狂犬病疫苗人群与未接种人群ADEM发病率,以相对危险度(RR)、归因危险度百分比(AR%)评价接种狂犬病疫苗与ADEM关联程度,分析发病风险与接种疫苗针次数的剂量反应效应。接种狂犬病疫苗人群不同针次则观察时间不同,全程接种5针次,接种时间分别是暴露后的0、3、7、14和28 d,观察期为接种最后1针次疫苗后1个月,接种疫苗人数按2004年全国疫苗使用量1100万人份^[15],以人口权重(占全国人口20.28%)计算观察地区当年使用狂犬病疫苗223.08万人份,以此推算1995—2010年共使用3569.28万人份,根据文献报道针次依从度计算各针次接种人数,乘以各针次观察时间计算该人群观察人年;未接种疫苗人群为常住人口数减接种疫苗人数,人年计算采用近似法,观察期16年(忽略观察期间因出生、迁入、死亡、迁出人数),以观察期平均人口数(2004年人口数)×观察期,计算该队列人年。人时发病率(100万人年)=(观察期内发病数/所有研究对象观察人年总和)×100万。以全国人口普查资料进行标化后比较两队列人群发病率,用Excel 2003及SPSS 11.5软件进行统计分析。

二、结果

1. 病例诱因分析:对文献报道的1368例ADEM

病例发病前1个月内发生的可能致病因素进行分析,其中感染724例、接种疫苗266例,两者共占72.37%,与国外报道一致^[6,16]。此外,服驱虫药、蜂蜇虫咬、手术、输血、分娩等占8.56%,无明显诱因占19.08%。其中涉及疫苗18种,前5位的疫苗分别是狂犬病疫苗(22.96%)、流行性乙型脑炎疫苗(17.04%)、麻疹疫苗(11.85%)、乙型肝炎疫苗(8.52%)、流行性脑脊髓膜炎疫苗(8.15%),其他疫苗所占比例均<5%。

2. 狂犬病暴露及疫苗免疫情况:有70篇文献报道18个省(直辖市、自治区)部分地区狂犬病暴露监测情况。其中报道观察地区12篇,监测人数占该地区人口数23.19%;非观察地区58篇,监测人口占非观察区人口28.36%,结果有一定代表性(表1、2)。

3. 接种狂犬病疫苗与ADEM关联程度:

(1)接种狂犬病疫苗与未接种人群ADEM发病率比较:接种狂犬病疫苗人群标化发病率9.41/100万,未接种人群标化发病率0.29/100万,差异有统计学意义($u=428.35, P<0.01$)。接种疫苗人群与未接种人群发生ADEM的年龄调整RR值为31.05(95%CI: 26.33 ~ 36.62),AR%为95.86%,即62例接种狂犬病疫苗的ADEM病例95.86%为预防接种异常反应。经年龄分层分析,接种狂犬病疫苗后成人发生ADEM的RR值高于儿童($\chi^2_{M-H}=1691.63, P=0.000$),即成人接种狂犬病疫苗后更容易诱发ADEM(表3)。

(2)ADEM发病风险与接种狂犬病疫苗剂次关系:仅获得22名病例接种狂犬病疫苗针次的信息,分别是1、2针次各1例,3针次2例,4针次12例,5针次6例,均匀度检验显示各针次病例分布不均匀($P=0.000$),高针次病例多于低针次。从接种各针次人群ADEM发病率可见,随着针次递增ADEM人年发病率也上升(趋势检验 $\chi^2=11.50, P<0.01$);与首针次比较RR值也随针次相应升高,存在明显剂量反应关系,且第4针次RR值升高明显(表4)。

三、讨论

本研究结果显示,接种狂犬病疫苗与ADEM发病存在高度关联。但因为是文献分析,数据精确度较低,尚需评估这些因素对分析结果的影响。低估

表1 观察地区与非观察地区人群狂犬病疫苗接种情况

地区	狂犬病暴露率			接种狂犬病疫苗		接种疫苗年龄构成比(%)		
	监测人口	暴露人数	暴露率(/10万)	接种人数	暴露者接种率(%)	全人群接种率(%)	≥0岁	≥15岁
观察区	61 136 128	196 870	322.02	194 153	98.62	0.32	24.09	75.91
非观察区	283 598 337	1 342 759	473.47	1 249 706	93.07	0.44	27.63	72.37
合计	344 734 465	1 539 629	446.61	1 443 859	93.78	0.42	27.42	72.58

表 2 观察地区 1995—2010 年接种狂犬病疫苗人群观察人年

接种针次	接种人数	年龄别观察人年			
		年/人	≥0 岁	≥15 岁	合计
1	703 148(1.97)	0.08	13 551	42 701	56 252
2	906 597(2.54)	0.09	19 656	61 938	81 594
3	1 309 926(3.67)	0.10	31 556	99 436	130 993
4	1 402 727(3.93)	0.12	40 550	127 777	168 327
5	3 137 040(87.89)	0.16	1 209 141	3 810 124	5 019 264
合计	35 692 800(100.00)		1 314 454	4 141 976	5 456 430

注: 括号外数据为接种该针次人数, 括号内数据为构成比(%)

接种狂犬病疫苗人数会导致该队列 ADEM 发病率虚高, 直接影响结论。本研究以人口权重推算的前提条件是全国暴露率基本相同, 或至少观察地区不比其他地区高。表 1 显示观察地区狂犬病暴露率并不高于其他地区, 表明用全国使用疫苗量按人口权重估算观察地区接种人数的方法是适用的, 不存在低估情况。从疾控部门对 3.45 亿人口狂犬病暴露率监测显示平均为 446.61/10 万; 广东省狂犬病发病率是全国较高地区之一, 在 2005—2007 年全省所有接种门诊监测数据汇总显示平均暴露率为 473/10 万^[17]。本研究以中国药品生物制品检定所报告的疫苗用量反推全国平均暴露率为 880.00/10 万, 观察地区为 846.16/10 万, 远比疾控部门监测结果高。估计除极少数暴露前免疫外, 部分疫苗在流通过程、库存、甚至报废等均计算为接种人数, 因此, 高估狂犬病疫苗接种人数的可能性大。因此, 与接种狂犬病疫苗相关的 ADEM 实际发病率可能会更高。

2000 年以来国外文献报道由狂犬病等 8 种疫苗所致 ADEM 病例, 有研究认为 ADEM 主要是因感染或接种疫苗后触发了细胞免疫介导的自身免疫损害疾病, 病理机制主要是 TNF- α , 其次 IL-1 β 等炎症因子破坏髓鞘及诱导髓鞘前体细胞少突胶质细胞凋亡^[5, 18, 19]。从免疫机制上提示接种疫苗可能导致发生 ADEM。

2005—2009 年国家疾控中心报告全国疑似预

表 3 1995—2010 年接种与未接种狂犬病疫苗队列 ADEM 发病率比较

年龄(岁)	接种		未接种		u(P)值	RR 值(95%CI)
	观察人年	病例数	观察人年	病例数		
0~	1 314 454	41(31.19)	763 759 152	814(1.07)	32.64(<0.01)	29.27(21.39 ~ 40.05)
15~	4 141 976	21(5.07)	3 418 776 080	492(0.14)	25.88(<0.01)	35.23(22.76 ~ 54.52)
合计	5 456 430	62(11.36)	4 182 535 232	1306(0.31)	45.13(<0.01)	31.05(24.06 ~ 40.06)
u(P)值	7.74(<0.01)		41.22(<0.01)		$\chi^2_{M-H} = 1691.63(P = 0.000)$	
RR 值(95%CI)	6.15(3.64 ~ 10.41)		7.64(6.83 ~ 8.54)			
标化	9.41		0.29		428.35(<0.01) 31.05(26.33 ~ 36.62)*	

注: 括号外数据为观察人年内的病例数, 括号内数据为百万人年发病率; * 为调整相对危险度

表 4 接种狂犬病疫苗针次与 ADEM 发病趋势分析

接种针次	针次依从度(%)	接种人数	病例数	RR 值
1	100.00	35 692 800	1(0.03)	-
2	98.03	34 989 652	1(0.03)	1.02
3	95.49	34 083 055	2(0.06)	2.09
4	91.82	32 773 129	12(0.37)	13.07
5	87.89	31 370 402	6(0.19)	6.83

注: 括号外数据为观察人年内的病例数, 括号内数据为百万人年发病率

防接种异常反应监测结果, 仅 2009 年发生 2 例 ADEM 病例, 但未提及相关疫苗^[20-22]。研究显示 62 例接种狂犬病疫苗后发生的 ADEM 病例与接种疫苗有关, 其中 22 例在 2005—2009 年发病, 此外, 广西区贵港市疾控中心报道 2009 年发生 2 例接种狂犬病疫苗导致 ADEM^[23]。由此可见, 疾控监测系统未把临床报道的接种狂犬病疫苗相关的 ADEM 病例作为疫苗异常反应报告。

狂犬病疫苗所致 ADEM, 除病死率、致残率较高外, 其危害性还表现在容易与不典型狂犬病混淆。国外有学者认为不典型狂犬病(以麻痹表现为主)与疫苗引致 ADEM 临床表现相似, 应注意鉴别。并提出两者脑部核磁共振成像(MRI)特点有不同之处, 可利用 MRI 鉴别^[24, 25]。有报道 1 例犬伤患者接种狂犬病疫苗后, 出现神经系统症状, MRI 显示脑脊髓炎, 在未确定是狂犬病毒感染还是接种疫苗所致时, 按 PVE 进行积极治疗, 结果痊愈^[26]。另有报道 1 例犬伤者接种第 4 针疫苗后出现发热, 伴有感觉改变, 继而昏迷, 没有狂犬病恐水及行为改变等特有表现, 第 10 天时脑脊液狂犬病抗原及其复合物呈强阳性, 双份血清及脑脊液检测到对标准病毒株中和抗体才排除 PVE, 确诊狂犬病^[27], 提示对不典型狂犬病诊断要慎重, 避免误诊而延误对 PVE 治疗。

从本文分析可见, ADEM 主要发生在接种狂犬病疫苗第 4 针次以后, 推广 WHO 推荐的 Zagreb 免疫方案 2-1-1 三针次免疫程序^[28], 可降低狂犬病疫苗所致 ADEM 发生率。此外, 从目前报道的病例看, 对已出现 ADEM 前驱症状仍继续接种后续针次狂犬病疫苗可能导致病情加重。因此, 重视疫苗接种与 ADEM 关系, 可减少 ADEM 发病或损害程度。此外, 作为疫苗疑似不良反应监测, 建议把医疗机构也纳入报告终端, 以提高敏感度。

参 考 文 献

- [1] Hu XQ, Lu ZQ. Recognition of acute disseminated encephalomyelitis. *Chin J Neurol*, 2010, 43(1): 7-10. (in Chinese)
胡学强, 陆正齐. 对急性播散性脑脊髓炎的再认识. *中华神经科杂志*, 2010, 42(1): 7-10.
- [2] Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*, 2005, 62 (11) : 1673-1680.
- [3] Visudtibhan A, Tuntiyathorn L, Vaewpanich J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a 10-year cohort study in Thai children. *Eur Paediatr Neurol*, 2010, 14(6): 513-518.
- [4] Behan PO. Acute disseminated encephalomyelitis: postinfectious, postimmunization and variant forms. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(9): 1321-1329.
- [5] Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*, 2001, 56(10): 1313-1318.
- [6] Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, et al. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(12): 1315-1322.
- [7] Menge T, Kieseier BC, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20(3): 247-254.
- [8] Wen MZ, Ye XH, Lu GP, et al. Diagnosis and analysis of 4 accidental viral encephalitis patients due to vaccination. *Chin Trop Med*, 2006, 6(9): 1599, 1607. (in Chinese)
文美贞, 叶秀华, 卢关平, 等. 4例预防接种偶合病毒性脑炎的鉴定分析. *中国热带医学*, 2006, 6(9): 1599, 1607.
- [9] Li SH, Chen GY, Li Q, et al. Monitoring of adverse reactions in prophylactic vaccination in Hubei province in 2005. *Chin Trop Med*, 2007, 7(1): 136-138. (in Chinese)
李书华, 陈国英, 李琼, 等. 湖北省2005年预防接种副反应监测分析. *中国热带医学*, 2007, 7(1): 136-138.
- [10] Yang LH, Wang CB. A case report of coincidental acute myelitis after inoculation with group A meningococcal polysaccharide vaccine. *Public Medical Forum Magazine*, 2003, 7(6): 546. (in Chinese)
杨琳花, 王存保. 接种A群脑膜炎球菌多糖疫苗偶合急性脊髓炎一例报告. *基层医学论坛*, 2003, 7(6): 546.
- [11] Li LH, Qi HX, Zhang YM. A case report of coincidental aplastic anemia and acute myelitis After Inoculation with meningitis vaccine. *J Qilu Nursing*, 2005, 11(9): 1252. (in Chinese)
李丽红, 齐焕香, 张岳梅. 接种流脑疫苗后偶合再生障碍性贫血+急性脊髓炎1例报告. *齐鲁护理杂志*, 2005, 11(9): 1252.
- [12] Xia WT, Dong DA, Li Y. Analysis of dispute that the person with persistent vegetative state then death after rabies vaccination. *Chin J Clin*, 2010, 38(6): 75-76. (in Chinese)
夏文涛, 董大安, 李瑜. 犬咬伤、狂犬病疫苗注射与植物状态及死亡纠纷分析. *中国临床医生*, 2010, 38(6): 75-76.
- [13] Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin*, 2008, 2(3): 759-780.
- [14] Zuo QH. Disease of nervous system in children. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 635-638. (in Chinese)
左启华. 小儿神经系统疾病. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 635-638.
- [15] Yu YX. Consideration on the prevention and control of rabies in China. *Chin J Vacc Immun*, 2007, 13(4): 391-398. (in Chinese)
俞永新. 中国预防控制狂犬病降低发病率的思考. *中国计划免疫*, 2007, 13(4): 391-398.
- [16] Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002, 59(8): 1224-1231.
- [17] He JF, Kang M, Li LH, et al. Exposure to human rabies and the related risk factors in Guangdong. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(5): 532-533. (in Chinese)
何剑峰, 康敏, 李灵辉, 等. 广东省人群狂犬病暴露及其与狂犬病流行相关因素分析. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(5): 532-533.
- [18] Taupin V, Renno T, Bourbonniere L, et al. Increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis, chronic macrophage/microglial reactivity, and demyelination in transgenic mice producing tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system. *Eur J Immunol*, 1997, 27(4): 905-913.
- [19] Kadhim H, De Prez C, Gazagnes MD, et al. In situ cytokine immune responses in acute disseminated encephalomyelitis: insights into pathophysiologic mechanisms. *Hum Pathol*, 2003, 34(3): 293-297.
- [20] Liu DW, Guo B, Cao LS, et al. Study on the surveillance of adverse events following immunization in China, 2005-2006. *Chin J Vacc Immun*, 2007, 13(6): 505-513. (in Chinese)
刘大卫, 郭飏, 曹玲生, 等. 全国2005-2006年疑似预防接种异常反应监测分析. *中国计划免疫*, 2007, 13(6): 505-513.
- [21] Wu WD, Liu DW, Wu BB, et al. Analysis on the surveillance of adverse events following immunization in China, 2007-2008. *Chin J Vacc Immun*, 2009, 5(6): 481-490. (in Chinese)
武文娣, 刘大卫, 吴冰冰, 等. 全国2007-2008年疑似预防接种异常反应监测分析. *中国疫苗和免疫*, 2009, 5(6): 481-490.
- [22] Wu WD, Liu DW, Li KL, et al. Analysis on the surveillance of adverse events following immunization in China, 2009. *Chin J Vacc Immun*, 2011, 17(2): 99-108. (in Chinese)
武文娣, 刘大卫, 李克莉, 等. 全国2009年疑似预防接种异常反应监测分析. *中国疫苗和免疫*, 2011, 17(2): 99-108.
- [23] Qin XL. Investigation on 4 death cases of adverse events following immunization. *Applied Prev Med*, 2009, 15(4): 224-225. (in Chinese)
覃雄林. 贵港市4例疑似预防接种后死亡病例调查. *应用预防医学*, 2009, 15(4): 224-225.
- [24] Mani J, Reddy BC, Borgohain R, et al. Magnetic resonance imaging in rabies. *Postgrad Med J*, 2003, 79(932): 352-354.
- [25] Desai RV, Jain V, Singh P, et al. Radiculomyelitic rabies: can MR imaging help? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23(4): 632-634.
- [26] Kulkarni V, Nadqir D, Tapiawala S, et al. Biphasic demyelination of the nervous system following anti-rabies vaccination. *Neurol India*, 2004, 52(1): 106-108.
- [27] Mohite A, Prasad V, Rajam L, et al. Rabies Encephalitis. *Indian Pediatr*, 2007, 44(9): 702-704.
- [28] Deborah Briggs. Immunization strategies of the rabies vaccine: progress on means for the prevention of rabies in people who exposed to rabies. *Chin J Vacc Immun*, 2010, 16(5): 476-478. (in Chinese)
Deborah Briggs. 人用狂犬病疫苗免疫策略: 暴露后预防进展. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(5): 476-478.

(收稿日期: 2012-04-22)

(本文编辑: 卢亮平)