

福建省 2008—2011 年疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎发生率及其影响因素研究

林志强 吴瑞红 吴江南 周勇 潘伟毅 萧剑雄 杨秀惠 郑金凤 严延生

【关键词】 脊髓灰质炎减毒活疫苗; 疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎; 影响因素

Study on the incidence of vaccine-associated paralytic poliomyelitis and its influencing factors in Fujian province, 2008—2011 LIN Zhi-qiang, WU Rui-hong, WU Jiang-nan, ZHOU Yong, PAN Wei-yi, XIAO Jian-xiong, YANG Xiu-hui, ZHENG Jin-feng, YAN Yan-sheng. Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350004, China
Corresponding author: WU Jiang-nan, Email: wujn1981@gmail.com

【Key words】 Oral poliovirus vaccine; Vaccine-associated paralytic poliomyelitis; Influencing factors

儿童服用脊髓灰质炎(脊灰)疫苗(OPV)后有可能发生疫苗相关麻痹型脊灰(VAPP)病例,虽然发生率极低,但随着OPV大量使用,在无脊灰国家和地区,VAPP的重要性日渐凸显,因此对VAPP的发生及其影响因素研究日益重要^[1]。本研究通过免疫规划监测信息管理系统福建省2008—2011年OPV常规免疫以及历年强化免疫/查漏补种OPV数据估算VAPP发生率,并对2004—2011年急性弛缓性麻痹(AFP)病例监测系统病例资料进行分析,探讨VAPP发生的影响因素。

1. 对象与方法:研究对象为2004—2011年福建省AFP监测系统报告的所有AFP病例。按照中国疾病预防控制中心(CDC)规定的AFP病例报告与个案管理流程,对于报告病例,由县(市、区)CDC的AFP管理员核实病例后进行流行病学调查,并在规定时间内采集粪便标本送福建省CDC按WHO标准操作规程进行检测。专家组定期对AFP病例随访。省级专家组根据《疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎病例诊断依据及治疗参考意见》对AFP病例作出诊断。临床诊断符合VAPP(临床VAPP)是指服苗后4~35 d内发热,6~40 d出现AFP,无明显感觉丧失的病例。对临床VAPP且粪便标本分离出脊灰疫苗病毒株者,定义为确诊VAPP。本研究将除

VAPP外的AFP病例均设为对照组。考虑到残留麻痹、实验室检测结果在AFP病例诊断中的意义,将对对照组中60 d随访时残留麻痹或粪便检出脊灰病毒的AFP病例归为阳性对照组,其余的AFP病例(即无残留麻痹且粪便未检出脊灰病毒的AFP病例)归为阴性对照组。2008—2011年OPV常规免疫(基础、加强免疫)数据取自中国免疫规划监测信息管理系统;强化免疫和查漏补种数据取自福建省各年度OPV强化免疫和查漏补种工作总结。所有资料均以SPSS 13.0软件完成分析, χ^2 检验比较组间构成比差异,二分类logistic回归分析研究VAPP影响因素。

2. 结果:

(1)VAPP发生情况:2008—2011年共确定临床VAPP 10例,其中5例为确诊VAPP,临床、确诊VAPP发生率分别为0.75/100万剂次和0.38/100万剂次。首剂服苗者发生临床、确诊VAPP分别为8例和4例,首剂临床、确诊VAPP发生率分别为3.70/100万剂次和1.85/100万剂次(表1)。

(2)组间相关因素分布: χ^2 检验显示,VAPP组与阳性对照组、阴性对照组、对照组在麻痹时月龄、OPV服苗数、服苗至麻痹间隔时间分布的差异有统计学意义(P 值均 <0.01),在发热史、注射史和儿童居住地区分布的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。VAPP组在小月龄(<4 、 $4\sim 12$ 月龄)、首剂服苗、服苗后2~5周麻痹的比例均要高于各对照组。VAPP与阳性对照组性别的差异有统计学意义($P=0.03$),但与阴性对照组、对照组性别的差异则无统计学意义(P 值分别为0.08、0.07)(表2)。

(3)logistic回归分析:VAPP与阴性对照组的回归分析表明,麻痹时小月龄、首剂服苗和服苗后2~5周麻痹是VAPP的影响因素(表2)。相比12月龄以上儿童, <4 、 $4\sim 12$ 月龄发生VAPP的OR值(95%CI)分别为55.62(95%CI:2.14~1446.59)和19.40(95%CI:1.35~279.78);相比 ≥ 2 剂次OPV

表1 2008—2011年福建省OPV使用与VAPP发生情况

年份	VAPP例数		脊灰疫苗接种(100万剂次)					发生率(/100万剂次)	
	首剂临床VAPP (确诊VAPP)	临床VAPP (确诊VAPP)	基础免疫		加强免疫	强化/查漏	合计	首剂临床VAPP (确诊VAPP)	临床VAPP (确诊VAPP)
			首剂	3剂次					
2008	2(0)	2(0)	0.52	1.57	0.41	1.77	3.75	3.85(0.00)	0.53(0.00)
2009	2(1)	2(1)	0.54	1.62	0.38	1.09	3.09	3.70(1.85)	0.65(0.32)
2010	2(2)	4(3)	0.53	1.63	0.40	1.65	3.68	3.77(3.77)	1.09(0.82)
2011	2(1)	2(1)	0.57	1.68	0.50	0.60	2.78	3.51(1.75)	0.72(0.36)
合计	8(4)	10(5)	2.16	6.50	1.69	5.11	13.30	3.70(1.85)	0.75(0.38)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.024

作者单位:350004 福州,福建省疾病预防控制中心

通信作者:吴江南, Email: wujn1981@gmail.com

表 2 2004—2011 年福建省 VAPP 与对照组特征分布及 VAPP 影响因素的 logistic 回归分析

自变量	VAPP	对照组[例数(构成比, %)]			OR 值(95%CI)		
		阳性对照	阴性对照	合计	VAPP vs. 阳性对照	VAPP vs. 阴性对照	VAPP vs. 对照合计
性别							
男	12(92.3)	95(62.1)	576(70.1)	671(68.8)	1	1	1
女	1(7.7)	58(37.9)	246(29.9)	304(31.2)	0.23(0.03 ~ 2.22)	0.77(0.05 ~ 11.56)	0.33(0.04 ~ 2.99)
麻痹时月龄							
>12	1(7.7)	103(67.4)	770(93.7)	876(89.6)	1	1	1
<4	9(69.2)	25(16.3)	6(0.7)	31(3.2)	4.12(0.20 ~ 85.31)	55.62(2.14 ~ 1446.59)	15.77(0.84 ~ 297.62)
4~12	3(23.1)	25(16.3)	46(5.6)	71(7.2)	4.27(0.25 ~ 72.81)	19.40(1.35 ~ 279.78)	11.35(0.80 ~ 161.82)
OPV 疫苗剂次							
≥2	4(30.8)	113(73.9)	777(95.5)	890(91.3)	1	1	1
1	9(69.2)	28(18.3)	11(1.4)	39(4.0)	1.90(0.32 ~ 11.31)	95.40(3.44 ~ 2646.95)	3.40(0.54 ~ 21.34)
未知	0(0.0)	12(7.8)	34(4.1)	46(4.7)	-	-	-
服苗至麻痹间隔时间(周)							
>5	1(7.7)	94(61.4)	704(85.6)	798(81.8)	1	1	1
<2	2(15.4)	7(4.6)	17(2.1)	24(2.5)	7.91(0.34 ~ 182.48)	28.85(0.52 ~ 1596.44)	12.88(0.68 ~ 244.93)
2~5	10(76.9)	36(23.5)	35(4.3)	71(7.3)	7.80(0.53 ~ 114.12)	51.71(3.13 ~ 854.80)	12.47(0.97 ~ 160.51)
未知	0	16(10.5)	66(8.0)	82(8.4)	-	-	-
麻痹前 3 d 内注射史							
否	8(61.5)	110(71.9)	634(77.1)	744(76.3)	1	1	1
是	5(38.5)	43(28.1)	188(22.9)	231(23.7)	1.37(0.32 ~ 5.91)	5.82(0.35 ~ 96.44)	1.81(0.43 ~ 7.67)
麻痹前发热史							
是	10(76.9)	90(58.8)	431(52.4)	521(53.4)	1	1	1
否	3(23.1)	63(41.2)	391(47.6)	454(46.6)	2.02(0.34 ~ 11.89)	2.50(0.22 ~ 28.91)	1.87(0.32 ~ 10.82)
居住地区							
县城	9(69.2)	110(71.9)	586(71.3)	696(71.4)	1	1	1
城区	4(30.8)	43(28.1)	236(28.7)	279(28.6)	1.97(0.43 ~ 9.00)	14.27(0.96 ~ 213.03)	2.20(0.51 ~ 9.49)

服苗数的儿童,首剂服苗的 OR 值高达 95.40(95%CI: 3.44 ~ 2646.95);服苗后 2~5 周发生麻痹的儿童, VAPP 的可能性为 5 周以上发生麻痹儿童的 51.71 倍(95%CI: 3.13 ~ 854.80)。VAPP 组与阳性对照组、对照组的回归分析结果和与阴性对照组类似,但各自变量均无统计学意义。

3. 讨论:福建省 2008—2011 年 VAPP 发生率为 0.38/100 万~0.75/100 万,首剂服苗者 VAPP 发生率为 1.85/100 万~3.70/100 万。2004—2011 年福建省 AFP 监测系统病例调查资料分析显示,首剂服苗和小月龄麻痹是 VAPP 的影响因素,而服苗后 2~5 周发生麻痹, VAPP 的可能性也越高。

福建省 VAPP 发生率与既往相关研究相当,但低于北京市的 1.6/100 万^[2];首剂 VAPP 发生率与除北京市外的其他省市相当,但高于国外相关研究。北京市 VAPP 高发生率可能与外省 AFP 病例抵京就医比例高有关^[3],国外首剂 VAPP 发生率较低则可能在于脊灰灭活疫苗(IPV)使用较为广泛,儿童接种首剂 OPV 前接种 IPV 或者本身拥有较高母体抗体保护等原因,可能减少首剂 VAPP 发生^[4]。

本研究验证了首次服苗是 VAPP 的影响因素,这与之前研究一致。此外,本研究还发现麻痹时月龄越小, VAPP 危险性越高。一般而言, <4 月龄应该有来自母体抗体的保护,敏感性较低。出现这种情况可能是由于缺乏常规免疫以及因长期无脊灰状态而缺少野毒株的刺激,导致母体抗体水平下降甚至消失,无法保护低月龄婴儿^[1];同时,还可能与低月龄婴儿自身免疫系统尚处不成熟阶段,对 OPV 较敏感有关。服苗后 2~5 周发生麻痹的 AFP 病例更可能被诊断为 VAPP,这意味着 VAPP 潜伏期主要集中在 2~5 周。

本研究主要有三个缺点。首先,由于强化免疫和查漏补种数据中包含了首剂 OPV 服苗儿童,但因无法区分,研究中

仅采用 OPV 基础免疫首剂数据计算首剂服苗者 VAPP 发生率,可能导致高估首剂 VAPP 发生率。这可能也是首剂 VAPP 发生率比国外高的原因之一。其次, VAPP 仅有 13 例,这可能导致结果 OR 值的区间较大,影响对研究结果的解读。最后,本研究取样于 AFP 监测系统,结果可能仅反映 VAPP 的一些特征,而非 VAPP 的危险因素,对于如何预防 VAPP 的发生可能意义相对有限。

综上所述,鉴于首剂服苗的小月龄(特别是 <4 月龄)婴儿发生 VAPP 的可能性较大,结合国外 IPV 使用后明显减少 VAPP 发生的成功经验,建议有条件的家庭按照中国 CDC 推荐的 IPV 和 OPV 序贯免疫程序为婴儿进行免疫。同时 AFP 监测人员应重视首剂服苗后间隔 2~5 周发生麻痹的小月龄婴儿,及早进行流行病学调查、实验室检测等处置,减少或避免可能因此造成的病例扩散。

参 考 文 献

- [1] Estivariz CF, Molnár Z, Venczel L, et al. Paralytic poliomyelitis associated with sabin monovalent and bivalent oral polio vaccines in hungary. Am J Epidemiol, 2011, 174(3): 316-325.
- [2] Liu DW, Sun MP, Chen LJ, et al. Surveillance of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Beijing, 1989-2002. Chin J Vaccin Immun, 2003, 9(4): 201-204. (in Chinese)
刘大卫,孙美平,陈丽娟,等.北京市 1989-2002 年疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎病例的监测. 中国计划免疫, 2003, 9(4): 201-204.
- [3] Zeng Y, Zhang ZJZ, Li XM, et al. Analysis on acute flaccid paralysis case among migrant population in Beijing from 2007 to 2010. Chin J Vaccin Immun, 2012, 18(3): 222-224. (in Chinese)
曾阳,张朱佳子,李晓梅,等. 2007-2010 年外省来京就医急性弛缓性麻痹病例监测分析. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(3): 222-224.
- [4] Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA, 2004, 292(14): 1696-1701.

(收稿日期: 2012-11-09)

(本文编辑: 张林东)