

·综述·

疫苗上市后安全性的准实时主动监测

孙一鑫¹ 刘志科¹ 聂晓璐^{1,2} 詹思延¹

¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 100191; ²国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病学与循证医学中心,北京 100045

通信作者:詹思延, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【摘要】 疫苗上市后安全性监测是及时发现风险信号以确保疫苗安全的必要措施,包括被动监测与主动监测。其中,主动监测能够全面、持续的收集免疫接种后不良事件,及时发现并验证疫苗安全性信号,已经成为未来上市后安全性监测的主要发展趋势。随着信息时代的到来,主动监测可通过纵向链接多源电子医疗数据库开展分析,数据的快速传输与定期更新,使得接近实时的发现疫苗安全性信号成为可能,这种主动、及时、快速识别免疫接种后不良事件的准实时主动监测方法逐渐在国际上兴起。本文通过梳理既往文献,对目前疫苗准实时主动监测的发展现状与方法学原理进行综述,以为我国开展疫苗安全性的准实时主动监测提供借鉴。

【关键词】 疫苗; 安全性; 主动监测; 准实时; 序贯概率比检验

Review of near real-time vaccine safety surveillance

Sun Yixin¹, Liu Zhike¹, Nie Xiaolu^{1,2}, Zhan Siyan¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Center for Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Post-marketing vaccine safety surveillance, including both passive and active surveillances, aims to detect and alert to signals of adverse events following immunization (AEFI), and to further ensure public safety and public confidence in vaccination. Active surveillance could proactively seek information of AEFI and timely investigate the potential safety signals, therefore, it has become the main development trend of post-marketing surveillance worldwide. Nowadays, there is an ongoing interest in developing active surveillance systems that can incorporate and use existing electronic data such as administrative claims and electronic health records. Researchers have also began exploring ways of accruing data closer to "real-time" in order to speed the recognition of potential safety problems. This near real-time vaccine safety surveillance is gradually emerging worldwide. This study reviews the development and methodology of near real-time surveillance and aims to accelerate the foundation of the active surveillance system for vaccine safety in China.

【Key words】 Vaccine; Safety; Active surveillance; Near real-time; Sequential probability ratio test

近年来,疫苗安全问题引发公众关注。疫苗作为一种特殊的药品,安全性监测应贯穿其整个生命周期,尽管上市前临床试验中已经对疫苗安全性进行了评估,但由于临床试验的样本量较小,人群代表性有限,很难监测到罕见的、

长期的不良反应^[1],因此,疫苗上市后在大规模人群中开展安全性监测就显得尤为重要。

疫苗上市后安全性监测(post-marketing vaccine safety surveillance)包括被动监测与主动监测等模式^[2-3]。被动监

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200109-00024

收稿日期 2020-01-09 本文编辑 李银鸽

引用本文:孙一鑫,刘志科,聂晓璐,等.疫苗上市后安全性的准实时主动监测[J].中华流行病学杂志,2021,42(2): 351-356. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200109-00024.



测(passive surveillance)依靠于接种者、医务人员、疫苗生产企业等自发报告来收集免疫接种后不良事件(adverse events following immunization, AEFI),是目前全球广泛开展的一类上市后安全性监测模式^[4-5]。然而,被动监测具有一定局限性,例如存在漏报、迟报与潜在的报告偏倚,无法计算发病率,无法开展因果关联推断等^[6]。为弥补上述缺陷,部分发达国家的监测机构开始采用多种方法主动收集AEFI,从而及时、快速发现并验证疫苗安全性信号,称为主动监测(active surveillance)^[7]。美国食品药品监督管理局(FDA)对主动监测的定义是“从医疗健康系统中常规的定期的收集不良事件的病例报告”,强调了发现病例与信息收集的持续性和主动性^[8]。

随着信息时代的到来,主动监测可通过纵向链接医疗保险数据、电子医疗健康记录等多种数据源开展分析,极大提高了上市后安全性监测的效果与效率^[9]。电子医疗数据的实时更新与海量积累,也促使了一种及时、快速识别AEFI的主动监测方法——疫苗安全性的准实时监测(near real-time vaccine safety surveillance, NRTVSS)的产生与发展。本文通过梳理既往文献,介绍目前疫苗准实时主动监测的发展现状,阐述其方法学原理,以期为我国开展疫苗上市后安全性监测提供借鉴。

一、疫苗准实时主动监测的定义与发展

在开展疫苗安全性监测时,理想情况是医疗数据产生的同时就可被用于风险信号分析,从而及时发现疫苗安全性问题,即开展“实时监测”。但在现实世界里实时分析很难实现,数据往往需要间隔一段时间才被传输,这种按照一定的频率定期更新数据与分析信号的方式为“准实时监测”。目前,准实时监测的概念仍然较新,其定义也尚未明确。在一篇关于疫苗准实时监测的系统综述中,研究者总结“准实时监测为定期分析常规收集的电子医疗数据,接近实时的发现疫苗接种后发生某种预先设定的不良事件的风险信号,以实现疫苗上市后的快速、早期安全性评估”^[10]。通过准实时主动监测,决策者能够获得及时的信息,从而针对疫苗可能存在的新的或潜在的安全性问题尽早提出切实可行的指导建议。

疫苗安全性的准实时主动监测是21世纪初由美国疫苗安全数据链接系统(Vaccine Safety Datalink, VSD)首次提出的。VSD是美国CDC在1990年设计和创建的疫苗安全性主动监测系统,该系统通过链接多个大型医疗保健机构(Managed Care Organizations, MCOs)的数据,致力于监测疫苗上市后安全和开展免疫接种引起严重不良事件的研究^[11]。该系统已经纳入9个MCOs的免疫接种记录与电子医疗数据,覆盖约920万的全年龄组人群(约占美国总人口的3%)^[12-13]。自2005年以来,VSD的数据更新频率变更为每周一次,数据更新频率的提高和对新疫苗上市后迅速及时识别信号的需求,促使VSD开发了一套新的数据分析方法:快速循环分析(rapid cycle analysis, RCA),使得疫苗安全性信号的发现接近实时,即为准实时主动监测^[14-15]。目

前VSD已经将RCA方法用于包括H1N1流感与季节性流感疫苗、轮状病毒疫苗、4价人乳头瘤病毒疫苗(HPV4)等在内的8种新上市疫苗的常规监测中^[16-23],也发现了一些安全信号,例如发现了麻风腮-水痘四联疫苗(MMRV)可能增加惊厥的发生风险,经过进一步信号验证后^[24],美国CDC修改了MMRV疫苗的接种建议。

除了VSD,其他监测机构也进行了准实时主动监测的探索。美国FDA于2008年启动了哨点计划(FDA's Sentinel Initiative),利用常规收集的多源电子医疗保健数据,对医疗产品上市后安全性进行评估。其中上市后免疫安全快速监测系统(Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring Systems, PRISM)是用于开展疫苗安全性主动监测的哨点项目,该项目基于哨点系统中多家合作单位的数据资源,以流感疫苗为例探究了开展准实时主动监测的可行性^[25]。英国药品与健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)使用临床实践研究数据库(Clinical Practice Research Datalink, CPRD)对2价人乳头瘤病毒疫苗(HPV2)^[26]、H1N1流感与季节性流感疫苗开展了准实时主动监测^[27-28],还有研究者在CPRD中探究了数据更新延迟、诊断数据完整性等因素对准实时主动监测结果的影响^[29-30]。一项系统综述表明,2005-2015年全球共开展了31项疫苗准实时主动监测研究,其中美国23项、英国6项、中国台湾与新西兰各1项^[10],发达国家的探索与实践充分体现了准实时主动监测在疫苗安全性领域的优势与作用,而中国大陆目前无相关研究。

二、准实时主动监测在疫苗上市后安全性监测的作用

疫苗上市后安全性监测可分为3个阶段:信号发现、信号确认与信号验证^[31]。信号发现过程往往依赖于人口覆盖面广泛的被动监测系统,通过自发呈报会发现大量潜在且未知的不良反应信号,但对检测的信号未产生任何假设。信号确认阶段是对上述潜在信号的进一步提炼,通过假设检验等方法,对多个可疑“疫苗-不良事件对”的预假设进行信号判断。在信号确认的基础上,信号验证阶段对某个“疫苗-不良事件对”进行更深入且细致的评估,通过传统流行病学方法进行关联研究与因果推断。

准实时主动监测就属于信号确认这个中间环节,依据于既往文献与被动监测系统中报告的AEFI,为每种疫苗预先设定了需要监测的不良结局事件,从而针对每组“疫苗-不良事件对”进行实时监测。通过对定期更新数据的连续分析,能够从第一阶段发现的大量潜在信号中,及时提炼出少数重要信号,为下一步开展验证研究提供了依据,极大提高了安全性监测的效率。

三、准实时主动监测的组织与实施

目前,准实时监测的理论和方法尚处于初步发展中,其中VSD对该方法的探索时间最长且研究较多,因此以该系统为例介绍准实时监测的组织与实施(图1)。

1. 数据来源与更新:在美国CDC的管理下,VSD的数据来源于9家合作的MCOs。基于VSD开发的分布式数据

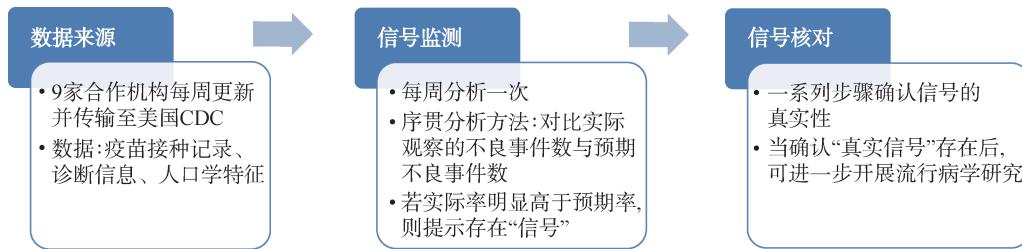


图 1 VSD 开展准实时主动监测的过程

模型 (distributed data model, DDM) 与 动 态 数据 文件 (dynamic data files, DDFs), 各个 MCOs 的健康医疗数据每周更新并传输到 CDC 开展分析, 即实现了数据的及时传输与定期更新^[15]。每周更新的数据包括疫苗接种记录、医疗就诊信息与某些人口学特征信息, 采用统一的数据字典以保证变量的标准化。

2. 快速循环分析 (rapid cycle analysis, RCA): 是美国 CDC 针对某种疫苗与几种预先设定的不良事件的潜在关联进行准实时监测的过程。基于每周更新的数据, 研究者将实际观察到的不良事件数与预期的不良事件数进行对比, 计算疫苗接种后窗口期内发生不良事件的信号强度, 进行每周一次的信号监测和分析。由于数据是不断累积且连续监测的, RCA 使用序贯分析方法 (sequential analysis methods) 调整多重检验的问题, 避免增大 I 型错误而产生的过多错误信号^[13, 15]。

当开展 RCA 时, 如果疫苗接种后不良事件的实际发生

率明显高于预期率, 则提示存在“信号”, 此时需要核对信号的真实性, 即确认信号的存在是否由疫苗接种后不良事件风险增高所引起。VSD 设定了一系列步骤来核对信号, 包括核查数据与分析程序、回顾病历以验证不良事件结局、修改疫苗接种窗口期、调整其余混杂因素、选取其他对照组等^[13]。当确认“真实信号”存在后, 可进一步开展传统流行病学研究进行关联研究与因果推断。

四、准实时主动监测的统计学方法

目前大多数准实时主动监测研究使用的是连续序贯分析方法 (continuous sequential methods)^[32], 包括经典序贯概率比检验 (sequential probability ratio test, SPRT)、最大化序贯概率比检验 (maximized sequential probability ratio test, MaxSPRT) 及其衍生方法、条件最大化序贯概率比检验 (conditional maximized sequential probability ratio test, CMaxSPRT) 等, 其中 MaxSPRT 方法已经成为 VSD 系统常规、准实时监测新上市疫苗的标准分析方法^[14]。见表 1。

表 1 用于疫苗安全性准实时主动监测的连续序贯分析方法

方法	基本原理	适用条件与对照选择	优势	局限
Wald's SPRT	$H_0: RR=1, H_1: RR=r$ 根据事先设定的检验水准 α 和检验效能 $1-\beta$ 可以计算出检验的上下限。 1) 统计量在检验上下限范围内, 继续监测; 2) 统计量 > 检验上限, 拒绝 H_0 并停止监测, 说明接种疫苗会增加某种不良事件的发生风险; 3) 统计量 < 检验下限, 拒绝 H_1 并停止监测, 说明接种疫苗发生不良事件的风险没有达到 r 。	可用于多种不同概率分布的数据资料, 在疫苗安全性领域多使用泊松分布模型。	1) 调整了多重检验问题; 2) 模型简单, 方法容易实现。	备择假设中需要预先设定 r 值, 如果设定不当可能得到错误结果, 导致信号检出延迟, 甚至无法检出。
PMaxSPRT	$H_0: RR=1, H_1: RR>1$ 根据事先设定的单侧/双侧检验、检验水准 α 、监测时间上限 (T) 计算出信号识别的临界值 (CV) 1) 统计量 $LLR < CV$ 且监测时间未达到 T , 继续监测; 2) 统计量 $LLR \geq CV$, 拒绝 H_0 并停止监测, 说明接种疫苗会增加某种不良事件的发生风险; 3) 统计量 $LLR < CV$ 且若监测时间达到 T , 不拒绝 H_0 并停止监测, 说明接种疫苗不会增加某种不良事件的发生风险。	适用于泊松分布资料, 对罕见事件的监测。 以历史资料作为对照, 对比实际观察到的不良事件数与预期的不良事件数。	1) 模型简单, 方法容易实现; 2) 检验效能高。	依赖于对预期事件数的准确估计; 如果不良事件的发病存在变化, 基于小样本历史资料的背景发生率估算出预期事件数可能是不准确的, 就会导致信号检出错误。
BMaxSPRT	$H_0: RR=1, H_1: RR>1$ 根据事先设定的单侧/双侧检验、检验水准 α 、监测时间上限 T 、暴露组和非暴露组的匹配比例计算出信号识别的 CV 信号监测过程与 PMaxSPRT 类似。	适用于二项分布资料, 较常见事件的监测。 以匹配的同期非暴露人群作为对照或自身对照, 对比暴露人群 (或风险期) 与非暴露人群 (或对照期) 的不良事件发生数。	1) 可用于历史资料空缺时; 2) 使用匹配的对照或者自身对照, 能够更好的控制偏倚。	1) 选择与匹配恰当的对照较为困难; 2) 对于罕见事件, 可能导致信号检出延迟。
CMaxSPRT	$H_0: \lambda_a = \lambda_b, H_1: \lambda_a > \lambda_b$ 根据事先设定的单侧/双侧检验、检验水准 α 、不良事件数上限 K 等因素计算出信号识别的 CV。 信号监测过程与 PMaxSPRT 类似。	适用于泊松分布资料, 对罕见事件的监测。 以历史资料作为对照。	解决使用历史数据的背景发生率估算预期事件数不准确的问题。	存在历史数据与实际监测数据中的不良事件率恒定的假设。

1. Wald's SPRT: VSD最初开展的准实时主动监测使用的是统计学家Wald在1947年提出的经典序贯概率比检验(Wald's SPRT)^[33-34]。作为一种基于似然比的假设检验方法,SPRT适用于多种不同概率分布的数据资料。该方法设定零假设(H_0)为疫苗接种后风险期内发生不良事件的相对危险度 $RR=1$,备择假设(H_1)为相对危险度 $RR=r$ (r 为预估的相对危险度,例如 $r=2$)。根据事先设定的检验水准 α 和检验效能 $1-\beta$ 可以计算出检验的上下限。

SPRT方法可以持续的进行检验,每周数据更新后就可计算一次检验统计量,即为对数似然比(loglikelihood ratio, LLR)。若统计量在检验上下限范围内,则继续监测;若统计量超过检验上限,则拒绝 H_0 并停止监测,说明接种疫苗会增加某种不良事件的发生风险;若统计量超过检验下限,则拒绝 H_1 并停止监测,说明接种疫苗发生不良事件的风险没有达到 r 。

经典SPRT方法的最大局限性在于备择假设中需要预先设定一个 r 值,如果 r 的设定不当就可能得到错误结果,从而高估风险或者导致信号检出延迟,甚至无法检出^[14]。VSD在实际监测过程中也发现了这一问题,因此2007年统计学家Kulldorff等在SPRT的基础上进行了改进,提出了MaxSPRT方法^[35]。

2. MaxSPRT:与经典SPRT相比,MaxSPRT方法最大的不同在于设定零假设(H_0)为疫苗接种后风险期内发生不良事件的相对危险度 $RR=1$,备择假设(H_1)为相对危险度 $RR>1$ (而非某个特定数值)。根据事先设定的单侧/双侧检验、检验水准 α 、监测时间上限 T 等因素计算出信号识别的临界值(Critical Value, CV)。Kulldorff等^[36]已经通过数据模拟给出了各种条件组合下的CV值,因此CV值不需要研究者自己计算,查表即可获得。

每周数据更新后就可计算一次检验统计量,依然采用对数似然比LLR。若统计量 $LLR < CV$ 且监测时间未达到 T ,则继续监测;当统计量LLR首次超过CV时,则拒绝 H_0 并停止监测,说明接种疫苗会增加某种不良事件的发生风险;若监测直至 T 时间,统计量仍未超过临界值,则不拒绝 H_0 并停止监测,说明接种疫苗不会增加某种不良事件的发生风险。

根据适用条件的不同,MaxSPRT方法可分为适用于泊松分布资料的PMaxSPRT(Poisson-based MaxSPRT)和适用于二项分布资料的BMaxSPRT(Binomial-based MaxSPRT)^[36]。PMaxSPRT多用于罕见事件(发生数<50)的监测,使用历史资料作为对照,基于背景发生率估算出预期的不良事件发生数,与实际观察到的不良事件数进行对比。BMaxSPRT用于背景发生率无法获得的情况下,使用匹配的同期非暴露人群作为对照或自身对照,通过比较暴露人群(或暴露时间窗)的不良事件的发生数与非暴露人群(或对照时间窗)的不良事件发生数,来监测疫苗安全性信号。

3. CMaxSPRT:在上述方法的基础上,有研究者发现,如果某种不良事件的发生随时间或地点的不同存在变化,基于小样本历史资料中的背景发生率估算出的预期不良事件

发生数可能是不准确的,从而导致结果存在偏差。为解决这一问题,2010年Li等^[37]又提出了CMaxSPRT方法。

CMaxSPRT方法通过限定拟监测到的不良事件数(例如 k),将发生 k 个不良事件所需观察的累积人时(或累积疫苗接种人数)作为随机变量,从而直观的比较实际监测数据与历史数据中的不良事件发生率。如果与历史资料相比,在监测人群中更快的发生了 k 个不良事件,也就是说观察更少的人时(或疫苗接种人数)即可发生 k 个不良事件,则说明疫苗接种存在风险。因此,CMaxSPRT设定零假设(H_0)为实际监测数据与历史数据中的不良事件发生率相等 $\lambda_e=\lambda_h$,备择假设(H_1)为 $\lambda_e > \lambda_h$ 。与MaxSPRT方法中设定监测时间上限 T 不同,CMaxSPRT设定的是拟监测到的不良事件数量上限 K ,并根据事先设定的单侧/双侧检验、检验水准 α 、不良事件数上限 K 等因素计算出信号识别的临界值。信号监测过程与PMaxSPRT方法类似,检验统计量依然采用对数似然比LLR。

4. 其他方法:除了上述连续序贯分析方法以外,有少数准实时主动监测研究使用了成组序贯分析(group sequential method)^[23],以及例如累积和(cumulative sum, CUSUM)^[38]等基于统计控制过程(statistical process control, SPC)的方法。

成组序贯分析是根据一组受试者进入研究的顺序,按照一定时间间隔重复(定期)分析数据直至得出接受或者拒绝零假设的结论,即终止研究。该方法过去多用于临床试验,近年来在药品上市后安全性监测中开始受到关注^[39]。在药品安全性领域应该采用连续还是成组序贯分析是学界讨论的热点问题,有研究者认为当数据更新不是严格连续时(例如每周1次),使用成组序贯分析更为恰当;但也有研究者通过模拟研究,发现连续序贯分析的性能总是优于成组序贯分析^[31,39]。目前,该方法在疫苗准实时主动监测的应用仍然较少,有关监测频率、统计量计算、界值分布以及混杂控制等方面都需进一步探索。而CUSUM等方法的主要目的是监测已经存在的安全问题而非发现新问题,用于监测新上市疫苗的安全信号可能不太恰当,因此在疫苗安全性领域应用也较少^[10]。

五、展望

实时监测已经成为疫苗上市后安全性监测的发展趋势。目前,美国等发达国家已经将准实时主动监测方法用于新上市疫苗的常规监测中,以确保及时迅速的发现安全风险信号,保障人群健康与疫苗安全。但我国现有的疫苗安全监测系统仍以被动监测为主,即中国CDC在2005年建立的全国AEFI信息管理系统(China National AEFI Information System, CNAEFIS)^[5],尚未建立覆盖全国的有效主动监测机制,更缺乏对准实时主动监测先进方法和技术的研究应用。

随着信息技术在我国卫生领域的快速发展和普遍应用,医疗健康大数据呈现爆炸式增长,多种来源的医疗健康数据为开展疫苗安全性主动监测提供了可能性。根据疫苗

安全性监测的需求,我国可用的现有数据资源包括全国儿童预防接种信息管理系统、各级医院的电子病历系统、以及部分地市的区域医疗信息平台。今后研究可通过链接现有资源,探索基于我国多源电子医疗数据库开展准时主动监测方法的可行性,建立更为及时可靠的疫苗安全性主动监测模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, et al. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe[J]. *Biologicals*, 2012, 40(5): 393-397. DOI: 10.1016/j.biologicals.2012.07.007.
- [2] Griffin MR, Braun MM, Bart KJ. What should an ideal vaccine postlicensure safety system be? [J]. *Am J Public Health*, 2009, 99 Suppl 2:S345-350. DOI: 10.2105/AJPH.2008.143081.
- [3] 蔡婷, 杨羽, 王亚丽, 等. 疫苗上市后安全性主动监测模式分析 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(8): 464-469. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2017.08.005.
Cai T, Yang Y, Wang YL, et al. Review and analysis of active post-marketing surveillance modes for vaccine safety[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2017, 14(8):464-469. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2017.08.005.
- [4] Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, et al. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system[J]. *Vaccine*, 1999, 17(22):2908-2917. DOI:10.1016/S0264-410X(99)00132-2.
- [5] Liu DW, Wu WD, Li KL, et al. Surveillance of adverse events following immunization in China: past, present, and future[J]. *Vaccine*, 2015, 33(32): 4041-4046. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.060.
- [6] Moro PL, Haber P, Mcneil MM. Challenges in evaluating post-licensure vaccine safety: observations from the centers for disease control and prevention[J]. *Exp Rev Vacc*, 2019, 18(10): 1091-1101. DOI: 10.1080/14760584.2019.1676154.
- [7] Crawford NW, Clothier H, Hodgson K, et al. Active surveillance for adverse events following immunization [J]. *Exp Rev Vacc*, 2014, 13(2): 265-276. DOI: 10.1586/14760584.2014.866895.
- [8] Weaver J, Willy M, Avigan M. Informatic tools and approaches in postmarketing pharmacovigilance used by FDA[J]. *AAPS J*, 2008, 10(1):35-41. DOI:10.1208/s12248-007-9004-5.
- [9] Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(8):581-596. DOI:10.1007/s40264-014-0194-3.
- [10] Leite A, Andrews NJ, Thomas SL. Near real-time vaccine safety surveillance using electronic health records-a systematic review of the application of statistical methods [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(3): 225-237. DOI:10.1002/pds.3966.
- [11] Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, et al. Vaccine Safety Datalink project:a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States[J]. *Pediatrics*, 1997, 99(6): 765-773. DOI:10.1542/peds.99.6.765.
- [12] McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, et al. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety[J]. *Vaccine*, 2014, 32(42):5390-5398. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.07.073.
- [13] Yih WK, Kulldorff M, Fireman BH, et al. Active surveillance for adverse events: the experience of the Vaccine Safety Datalink project[J]. *Pediatrics*, 2011, 127 Suppl 1:S54-64. DOI:10.1542/peds.2010-1722I.
- [14] Davis RL. Vaccine safety surveillance systems: critical elements and lessons learned in the development of the US Vaccine Safety Datalink's Rapid Cycle Analysis capabilities[J]. *Pharmaceutics*, 2013, 5(1): 168-178. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010168.
- [15] Baggs J, Gee J, Lewis E, et al. The Vaccine Safety Datalink:a model for monitoring immunization safety[J]. *Pediatrics*, 2011, 127 Suppl 1: S45-53. DOI: 10.1542/peds.2010-1722H.
- [16] Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(6): 513-519. DOI: 10.1056/NEJMoa1311738.
- [17] Daley MF, Yih WK, Glanz JM, et al. Safety of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus (DTaP-IPV) vaccine[J]. *Vaccine*, 2014, 32(25):3019-3024. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.03.063.
- [18] Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the Vaccine Safety Datalink Project[J]. *Am J Prev Med*, 2011, 41(2):121-128. DOI:10.1016/j.amepre.2011.04.004.
- [19] Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, et al. Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: proof-of-concept in the Vaccine Safety Datalink Project[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(2):177-188. DOI:10.1093/aje/kwp345.
- [20] Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink[J]. *Vaccine*, 2011, 29(46): 8279-8284. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.106.
- [21] Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, et al. Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events[J]. *Med Care*, 2007, 45(10 Suppl 2):S89-95. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3180616c0a.
- [22] Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M, et al. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus- diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink[J]. *Vaccine*, 2009, 27(32):4257-4262. DOI:10.1016/j.vaccine.2009.05.036.
- [23] Nelson JC, Yu O, Dominguez-Islas CP, et al. Adapting group sequential methods to observational postlicensure vaccine safety surveillance: results of a pentavalent combination DTaP-IPV-Hib vaccine safety study[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(2): 131-141. DOI: 10.1093/aje/kws317.
- [24] Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(1):e1-8. DOI: 10.1542/peds.2010-0665.
- [25] Yih WK, Kulldorff M, Sandhu SK, et al. Prospective influenza vaccine safety surveillance using fresh data in the Sentinel System[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(5):481-492. DOI:10.1002/pds.3908.

- [26] Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK[J]. Vaccine, 2013, 31(43): 4961-4967. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.08.024.
- [27] Bryan P, Seabroke S, Davies C. H1N1 vaccine safety: real-time surveillance in the UK[J]. Lancet, 2010, 376(9739):417-418. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61221-4.
- [28] Bryan P, Seabroke S. No increased risk of febrile convulsions after seasonal influenza immunisation in UK [J]. Lancet, 2011, 377(9769): 904. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)60352-8.
- [29] Leite A, Thomas SL, Andrews NJ. Implementing near real-time vaccine safety surveillance using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) [J]. Vaccine, 2017, 35(49):6885-6892. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.09.022.
- [30] Leite A, Andrews NJ, Thomas SL. Assessing recording delays in general practice records to inform near real-time vaccine safety surveillance using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017, 26(4):437-445. DOI:10.1002/pds.4173.
- [31] Nelson JC, Cook AJ, Yu O, et al. Methods for observational post-licensure medical product safety surveillance[J]. Stat Methods Med Res, 2015, 24(2): 177-193. DOI: 10.1177/0962280211413452.
- [32] Mesfin YM, Cheng A, Lawrie J, et al. Use of routinely collected electronic healthcare data for postlicensure vaccine safety signal detection: a systematic review[J]. BMJ Glob Health, 2019, 4(4): e001065. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001065.
- [33] Davis RL, Kolczak M, Lewis E, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events[J]. Epidemiology, 2005, 16(3): 336-341. DOI: 10.1097/01.ede.0000155506.05636.a4.
- [34] 张新佶, 郭晓晶, 叶小飞, 等. 药品不良反应监测中的序贯概率比检验方法[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(4):221-225. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2018.04.007.
- Zhang XJ, Guo XJ, Ye XF, et al. Sequential probability ratio analysis in post-market drug safety surveillance[J]. Chin J Pharmacovigil, 2018, 15(4):221-225. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.04.007.
- [35] 武珊珊, 陈延. MaxSPRT 在药品/疫苗不良反应信号检测中的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(10):514-516, 522.
- Wu SS, Chen Y. The application of MaxSPRT in the detection of adverse drug reaction signals[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2012, 21(10):514-516, 522.
- [36] Kulldorff M, Davis RL, Kolczak M, et al. A maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance[J]. Seq Anal, 2011, 30(1): 58-78. DOI: 10.1080/07474946.2011.539924.
- Li LL, Kulldorff M. A conditional maximized sequential probability ratio test for pharmacovigilance[J]. Stat Med, 2010, 29(2):284-295. DOI:10.1002/sim.3780.
- Pillsbury A, Cashman P, Leeb A, et al. Real-time safety surveillance of seasonal influenza vaccines in children, Australia, 2015[J]. Euro Surveill, 2015, 20(43):pii=30050. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.43.30050.
- Silva IR, Kulldorff M. Continuous versus group sequential analysis for post-market drug and vaccine safety surveillance[J]. Biometrics, 2015, 71(3): 851-858. DOI: 10.1111/biom.12324.

中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

顾问	刘天锡	汪华	陆林	姜庆五	贺雄
名誉主任委员	李立明				
主任委员	詹思延				
副主任委员	叶冬青	冯子健	何纳	何耀	沈洪兵
常务委员	王岚	王子军	王全意	王素萍	胡永华
	许国章	李立明	李亚斐	杨晓明	代敏
	张建中	陈坤	赵根明	胡志斌	吕筠
	曹务春	谭红专			朱凤才
委员	丁淑军	么鸿雁	王蓓	王建明	江宇
	白亚娜	吕繁	庄贵华	刘玮	汪宁
	孙业桓	苏虹	李琦	李文庆	段广才
	吴尊友	吴寰宇	邱洪斌	余宏杰	俞敏
	陈可欣	陈维清	邵中军	欧剑鸣	毛琛
	赵亚双	胡东生	施榕	姜勇	仇小强
	高立冬	郭卫东	郭秀花	曹广文	方向华
	程锦泉	程慧健	曾小云	雷立健	田文静
	魏文强				许汴利
秘书长	王岚				刘殿武
秘书	余灿清	李银鸽			杨敬源
					张毓洪
					张卫东
					项永兵
					贾崇奇
					韩秀敏
					戴江红
					潘安