



世界卫生组织

2019 年

# 免疫接种后不良事件 (AEFI) 因果关系评估

世界卫生组织分类 (修订) 用户手册  
(更新第二版)

免疫接种后不良事件 (AEFI) 因果关系评估: 世界卫生组织分类 (修订) 用户手册 (更新第二版) [Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update]

ISBN 978-92-4-000032-2

© 世界卫生组织 2020年

部分版权保留。本作品可在知识共享署名——非商业性使用——相同方式共享3.0政府间组织 (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.zh>) 许可协议下使用。

根据该许可协议条款, 可为非商业目的复制、重新分发和改写本作品, 但须按以下说明妥善引用。在对本作品进行任何使用时, 均不得暗示世卫组织认可任何特定组织、产品或服务。不允许使用世卫组织的标识。如果改写本作品, 则必须根据相同或同等的知识共享许可协议对改写后的作品发放许可。如果对本作品进行翻译, 则应与建议的引用格式一道添加下述免责声明: “本译文不由世界卫生组织 (世卫组织) 翻译, 世卫组织不对此译文的内容或准确性负责。原始英文版本为应遵守的正本。”

与许可协议下出现的争端有关的任何调解应根据世界知识产权组织调解规则进行。

**建议的引用格式。** 免疫接种后不良事件 (AEFI) 因果关系评估: 世界卫生组织分类 (修订) 用户手册 (更新第二版) [Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update]。日内瓦: 世界卫生组织; 2020年。许可协议: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.zh)。

**在版编目 (CIP) 数据。** 在版编目数据可查阅<http://apps.who.int/iris/>。

**销售、版权和许可。** 购买世卫组织出版物, 参见<http://apps.who.int/bookorders>。提交商业使用请求和查询版权及许可情况, 参见<http://www.who.int/about/licensing>。

**第三方材料。** 如果希望重新使用本作品中属于第三方的材料, 如表格、图形或图像等, 应自行决定这种重新使用是否需要获得许可, 并相应从版权所有方获取这一许可。因侵犯本作品中任何属于第三方所有的内容而导致的索赔风险完全由使用者承担。

**般免责声明。** 本出版物采用的名称和陈述的材料并不代表世卫组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位, 或关于边界或分界线的规定有任何意见。地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

凡提及某些公司或某些制造商的产品时, 并不意味着它们已为世卫组织所认可或推荐, 或比其它未提及的同类公司或产品更好。除差错和疏忽外, 凡专利产品名称均冠以大写字母, 以示区别。

世卫组织已采取一切合理的预防措施来核实本出版物中包含的信息。但是, 已出版材料的分发无任何明确或含蓄的保证。解释和使用材料的责任取决于读者。世卫组织对于因使用这些材料造成的损失不承担责任。

Printed in *add country in English for customs purposes*

## 目的:

本用户手册可作为对全球免疫接种后个体严重不良事件，进行系统的、标准化的因果关系评估的指南，旨在供国家级（如国家免疫接种后不良事件委员会成员）、省级工作人员，以及免疫规划管理者和其他人员使用。本手册也可作为培训和科研人员的教育工具，以及有关免疫接种后不良事件因果关系评估的快速参考工具。

## 致谢

本文件受世界卫生组织（WHO）委托编写，Madhava Ram Balakrishnan 和 Patrick Zuber（分别为世界卫生组织总部基本药物和卫生产品司（EMP）疫苗安全和警戒处的医学官员和团队领导）负责协调，澳大利亚阿德雷德大学的 Michael Gold 教授提供了支持。

特别感谢印度和津巴布韦的国家免疫接种后不良事件委员会专家组，他们于 2017 年分别经各自国家卫生部批准，开展了“WHO 免疫接种后不良事件因果关系评估方法学评估者间信度的跨国研究”，并帮助形成了现在的这份文件。该项研究得到了新德里的国际临床流行病学工作网络信托基金（INCLIN Trust International）和津巴布韦药品管理局（Medicines Control Authority of Zimbabwe, MCAZ）的支持。

2017 年 12 月全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）召开会议，进行文件最终审查前的编写阶段工作，GACVS 成员 Nick Andrews、Marion Gruber、Robert Pless、Xavier Kurz、Gagandeep Kang 和 Samin Akram 提供了非常有帮助的反馈意见。

Michael Gold, Noni McDonald, Meaghan McMurtry 女士，Robert Pless 和 Ulrich Heininger 博士提供了 2019 年更新的指南。

修订后的世界卫生组织免疫接种后不良事件因果关系评估方案的定义和概念主要改编自国际医学组织理事会（CIOMS）/世卫组织疫苗药物警戒工作组的报告，《疫苗药物警戒术语的定义和应用》。<https://cioms.ch/shop/product/definitions-and-applications-of-terms-for-vaccine-pharmacovigilance/>

## 2019 版更新的内容

### 背景

自 2013 年出版《免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估-WHO 分类（修订）用户手册》以来，全球广泛关注用于疫苗药物警戒系统的新修订的因果关系评估方法。世界卫生组织对各区域中希望使用新方法的国家提供了技术支持并帮助开展能力建设。已开发了 AEFI 因果关系评估软件，该软件已翻译成六种联合国官方语言，并可在线使用。

最近，对新方法进行了科学评估。2017 年 4 月，世卫组织协调在印度和津巴布韦两国开展一个名为“WHO 免疫接种后不良事件因果关系评估方法学评估者间信度和新的因果关系评估软件效用的跨国研究”的项目。该研究在定量方面确定了不同评估者的评估结果实际上有一致性。在定性方面确认了方法学的领域，并可通过采用更准确、更清晰的语言、语义和图表使之更为稳健坚实。

同时，来自监测系统和其他一些研究的反馈为该领域提供了新的证据，如“不合格疫苗和假疫苗”、“免疫接种焦虑”和“免疫接种应激相关反应”等，需要纳入新的指导文件。

### 新的内容

- “不符合适评条件病例”和“不可分类病例”的概念更加清晰；
- 在评估与免疫接种焦虑相关的 AEFI 因果关系时，对与免疫接种应激相关的反应所考虑的范围更广；
- 在 AEFI 因果关系评估时关注“假疫苗”问题；
- 检查清单中的问题使用了更清楚的语言和语义；
- 更好的算法流程图表，并强调了强制性路径；
- 根据最新信息，对文件中的案例进行了更新。

# 目录

致谢.....	iii
2019 版更新的内容.....	iv
目录.....	v
词汇表.....	vii
缩略词.....	ix
I. 引言和基本原理.....	1
免疫接种后不良事件的关键定义.....	2
一般定义.....	2
特定原因定义.....	2
II. 免疫接种后不良事件因果关系评估的考虑要点.....	3
免疫接种后不良事件因果关系评估的实践.....	3
III. 免疫接种后不良事件因果关系评估层面及其科学依据.....	5
1. 群体层面.....	5
2. 个体层面.....	6
3. 信号调查.....	7
IV. 免疫接种后不良事件因果关系评估的病例选择.....	8
因果关系评估的先决条件.....	8
应由谁来完成因果关系评估?.....	9
步骤 1: 适评条件.....	10
步骤 2: 检查清单.....	12
I. 是否有支持其他原因的有力证据?.....	13
II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?.....	14
II (时间): 第 II 部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内 (即上述第 II 部分中问题 II 1 至 II 11 的回答为“是”) ?.....	19
III. 是否有不支持因果关系的有力证据?.....	20
IV. 其他影响分类的因素.....	20
步骤 3: 算法流程.....	23
步骤 4: 病例分类.....	25
I. 有足够信息得出因果关系结论的病例.....	25
II. 缺乏足够信息无法得出因果关系结论的病例.....	26

VI. 免疫接种后不良事件因果关系评估的病例分类逻辑概述 .....	27
VII. 免疫接种后不良事件分类的基本机制 .....	28
A. 与免疫接种的因果关系一致 .....	28
A1 和 A2. 疫苗制品相关反应和疫苗质量缺陷相关反应 .....	28
A3. 免疫接种差错相关反应 .....	29
A4. 免疫接种焦虑相关反应（免疫接种应激相关反应，ISRR） .....	31
B. 不确定 .....	31
B1. 时间关系一致，但因果关系证据不足 .....	31
B2. 与免疫接种的因果关系是否一致有分歧 .....	32
C. 与免疫接种的因果关系不一致（偶合事件） .....	32
与疫苗有关的潜在的或新出现的疾病 .....	32
暴露于外部因素导致的疾病 .....	32
VIII. 免疫接种后不良事件因果关系评估后采取的行动 .....	33
A. 与免疫接种的因果关系一致（符合/有因果关系） .....	33
A1. 疫苗产品相关反应 .....	33
A2. 疫苗质量缺陷相关反应 .....	33
A3. 免疫接种差错相关反应 .....	33
A4. 免疫接种焦虑相关反应（免疫接种应激相关反应，ISRR） .....	33
B. 不确定 .....	34
B1. 时间关系一致，但缺乏因果关系的证据 .....	34
B2. 与免疫接种的因果关系是否一致有分歧 .....	34
C. 与免疫接种的因果关系不一致（不符合/无因果关系，偶合事件） .....	34
D. 不符合适评条件的病例和不可分类的病例 .....	34
IX. 结论 .....	35
附件 1: 免疫接种后不良事件（AEFI）因果关系评估工作表 .....	36
案例 1: 流行性脑膜炎球菌结合疫苗与癫痫 .....	38
案例 2: 口服脊髓灰质炎疫苗与急性弛缓性麻痹 .....	41
案例 3: 接种麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗免疫接种后不良事件 .....	44

## 词汇表

免疫接种后不良事件（AEFI）	免疫接种后发生的、不一定与疫苗使用有因果关系的任何不良医疗事件。不良事件可以是任何不利或意外的体征、异常实验室检测结果、症状或疾病。
因果关系	在没有其他因素介入的情况下，致病因素与疾病之间的因果关系。
CISA	临床免疫安全评估网络。
偶合事件	除了疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种焦虑以外的其他原因所导致的AEFI。
聚集性	发生与时间、地理位置（地点）和/或所接种疫苗相关的2例或2例以上相同或相似不良事件的病例。国家免疫规划管理者可决定更确切的定义。
数据挖掘	计算机科学和统计学交叉的领域，试图在大数据集中发现非显性模式。数据挖掘利用人工智能、机器学习、统计学和数据库系统的交叉方法。数据挖掘过程的总目标是从数据集中提取信息，并转化为可理解的结构供进一步使用。
假疫苗	被故意错误或欺骗性地描述其特性、成分或来源的疫苗。
免疫接种焦虑相关反应	由于对免疫接种的焦虑而引起的AEFI（见免疫接种应激相关反应）。
免疫接种差错相关反应（以前称“规划性差错”）	因不适当的疫苗处理、处方或接种操作导致的AEFI，其本质上是可预防的。
免疫接种安全性	涉及与正确接种疫苗有关的各个方面的公共卫生实践和政策，重点是尽量减少疫苗接种导致疾病传播的风险和最大限度地提高疫苗的效果。该术语包括从适当的生产到正确使用疫苗的各个方面。
免疫接种应激相关反应（ISRR）	在免疫接种之前、期间和之后可能出现的对免疫接种的应激反应。
轻度AEFI	不“严重”的并对疫苗受种者的健康无潜在危险的事件。
信号（安全性信号）	提示某一干预措施与一起事件或一系列相关不良事件（无论有利或不利）之间，存在新的潜在因果关系或已知因果关系的新的表现形式的信息（来自一个或多个来源）。对此类（提示极有可能存在因果关系的）信息需要进行核查。
不合格疫苗	获得许可但不符合质量标准或规格要求的疫苗。



监测	连续、系统地收集数据，并对其进行分析和传播，以做出决策和采取行动，保护人群健康。
疫苗	用于个体以产生对特定疾病免疫（保护）的生物物质。
疫苗接种失败	疫苗接种失败可依据临床终点或是否存在疾病保护相关物或替代标记物的免疫学标准确定。疫苗接种失败可能是由于疫苗无效（免疫应答不足的“原发性”失败或是免疫应答衰退的“继发性”失败）或疫苗接种操作失败（即所述的疫苗因各种原因接种不当）所致。
疫苗药物警戒	与AEFI和其他疫苗或免疫接种相关问题的发现、评价、理解、交流和沟通，以及与预防疫苗或免疫接种后不良作用有关的科学和活动。
疫苗产品	特定疫苗配方的所有成分，包括抗原（疫苗中刺激免疫应答的部分）和可能存在的其他成分，如佐剂、防腐剂和在生产过程中所用的其他添加物，这些添加物用于确认产品质量/稳定性（如钾或钠盐、白蛋白、明胶），支持特定抗原生长和纯化（如蛋或酵母蛋白、抗生素）或灭活毒素（如甲醛）。
疫苗产品相关反应	由疫苗产品（无论是活性成分还是某种其他成分，如佐剂、防腐剂或稳定剂）的一种或多种固有特性引起或促发的免疫接种后不良事件。
疫苗质量缺陷相关反应	由疫苗产品（包括疫苗厂商提供的接种器具）的一种或多种质量缺陷引起或促发的免疫接种后不良事件。

## 缩略词

ADR	药物不良反应
AEFI	免疫接种后不良事件
AFP	急性弛缓性麻痹
AIDS	获得性免疫缺陷综合征
BCG	卡介苗
CIOMS	国际医学科学组织委员会
DTP	白喉-破伤风-百日咳疫苗
GACVS	全球疫苗安全咨询委员会
GBS	吉兰-巴雷综合征
HIV	人类免疫缺陷病毒
IOM	美国医学研究所
IPV	灭活脊髓灰质炎疫苗
ITP	特发性血小板减少性紫癜
ISRR	免疫接种应激相关反应
LMIC	低收入和中等收入国家
MMR	麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗
NRA	国家药品监管部门
OPV	口服脊髓灰质炎疫苗
SAE	严重不良事件
VAPP	疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎
WHO	世界卫生组织

## I. 引言和基本原理

免疫接种是最成功和最有成本效益的公共卫生干预措施之一，现已实现全球根除天花和全球各地消除脊髓灰质炎。目前估计免疫接种在所有年龄组人群中，每年可防止 200 万~300 万人死于白喉、破伤风、百日咳和麻疹。现在接受免疫接种的人数比以往任何时候都要多。2017 年，全球约有 85% 的婴幼儿（1.162 亿婴幼儿）接种了 3 剂白喉-破伤风-百日咳（DTP3）疫苗，保护他们免受可能导致严重疾病、残疾或致命传染病的侵害。截至 2017 年，在 123 个国家，DTP3 疫苗覆盖率达到 90% 以上<sup>1</sup>。

免疫接种安全性已经与国家疫苗可预防疾病控制规划的效果同等重要。人们对疫苗的期望比药物高得多，由疫苗或免疫接种所引起的问题不太被公众所接受。疫苗通常用于健康人接种，包括整个婴儿出生队列，且人数众多，而实施免疫接种的场所各异，从高级的三级保健医院到边远、荒凉和难以到达地区的简陋场所。在许多国家，对入学学生和国际旅行者强制接种特定疫苗。面临新产品数量的不断增加、复杂的质量问题以及科学快速发展带来的新技术问题，对包括疫苗在内的生物医药产品的评估、许可、管理和监测给国家药品监管部门带来重大挑战。

免疫接种的益处往往难以察觉，尤其在目标疾病发病率低时更是如此。相反，免疫接种后发生的不良反应会立即引起关注，特别是受种者在接种时看起来健康时更是如此。虽然其他一些因素可能会引起或者甚至完全导致事件的发生，但这些因素可能并未被考虑或调查。由于害怕疫苗反应，不管是真实的还是想象的，都可阻碍人们接种疫苗。疫苗反应和不愿接种问题在发达国家已存在多年，而且往往是在从免疫接种获得大量好处之后才被提出。近几十年来，随着免疫规划在低收入和中等收入国家（LMICs）的扩大，这些问题也为当地所熟知。

疫苗或免疫接种导致不良事件的申诉必须得到及时有效的处理。如果不这样做，就会破坏人们对疫苗的信心，最终即使有证据表明不良事件不是由疫苗所致（例如自闭症与麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗，脑病与百日咳疫苗），但此后很长时间内，仍会对免疫接种覆盖率和发病率产生严重后果。另一方面，必须记住疫苗并非 100% 安全，免疫接种实施过程中发生差错可造成伤害。疫苗相关的不良反应和免疫接种差错相关的事件均可影响个体的健康，所以应及时确认以便采取进一步措施。必须采取适当的行动，对疫苗安全问题做出迅速、有效和科学严谨的反应。这样可将个体和整个人群的健康造成的负面影响降到最低，从而有助于使免疫规划的效益最大化。因此，免疫接种后不良事件的因果关系评估是 AEFI 风险评估、决策和采取行动的一个重要组成部分。

---

<sup>1</sup> Immunization coverage fact sheet updated in July 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）

## 免疫接种后不良事件的关键定义<sup>1</sup>

为清晰起见，将本文件所用的一些关键术语定义如下：

### 一般定义

**免疫接种后不良事件（AEFI）：**免疫接种后发生的、不一定与疫苗使用有因果关系的任何不良医疗事件。不良事件可以是任何不利或意外的体征、异常实验室检测结果、症状或疾病。

### 特定原因定义

**疫苗产品相关反应：**由疫苗产品的一种或多种固有特性引起或促发的免疫接种后不良事件。

**疫苗质量缺陷相关反应：**由疫苗产品（包括由疫苗厂商提供的接种器具）的一种或多种质量缺陷引起或促发的免疫接种后不良事件。

**免疫接种差错相关反应：**因不适当的疫苗处理、处方或接种操作导致的免疫接种后不良事件，其本质上是可预防的。

**免疫接种焦虑相关反应/免疫接种应激相关反应（ISRR）：**由于对免疫接种的焦虑而引起的免疫接种后不良事件。

**偶合事件：**除了疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种焦虑以外的其他原因所导致的免疫接种后不良事件。

---

<sup>1</sup> *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.* Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. 见：[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf)（访问日期：2019年3月26日）。

## II. 免疫接种后不良事件因果关系评估的考虑要点

因果关系是两个事件（原因和结果）之间的关系，其中第二个事件是第一个事件的结果。直接原因是缺乏该因素时不发生结果（必要原因）。有时，有多个因素促成结果（事件）或作为协同因素发生作用，从而导致结果（事件）的发生。在确定不良事件是否真正由疫苗所致时面临许多挑战。儿童接种疫苗时往往正值多种基础性疾病变得明显的年龄。成人接种疫苗时也可能同一个与事件完全无关的危险因素发生偶合。在发生事件的合理时间段内，接种疫苗这一事实并非一定提示是疫苗导致或促成了事件的发生。

疫苗作为可能的原因，与特定事件之间存在联系的证据来自流行病学研究，这些研究遵循科学的方法，力图避免偏倚和混杂因子。例如，对一个既吸烟又有乳腺癌家族史的患者，吸烟是导致癌症的原因或仅是协同因素？同样，对个体病例，疫苗接种后进行因果关系评估时，虽然某些疫苗与接种后不良事件（如麻疹疫苗与血小板减少症）之间存在因果关系的证据，但重要的是将事件归因于疫苗产品、疫苗质量缺陷、免疫接种差错、免疫接种焦虑/免疫接种应激等相关或偶合事件之前，要考虑对事件所有可能的解释以及每种解释可能性的大小。

### 免疫接种后不良事件因果关系评估的实践

因果关系评估是对免疫接种后不良事件病例数据进行系统性审核，其目的是确定事件与所接种疫苗之间存在因果关系的可能性；对于个体病例，人们试图根据病史和事件的时间框架所获得的证据来得出因果关系的概率。因果关系评估的质量取决于下列因素：

- 免疫接种后不良事件报告系统在调查和报告的响应性、有效性和质量；
- 适当的医疗和实验室服务的可获得性以及背景信息的可利用性；
- 因果关系审核过程的质量。

因果关系评估一般不会证实或否定不良事件与免疫接种之间存在关联性，但其有助于判定这种关联性的确定性水平。对于个案事件，通常难以确定是否有明确的因果关系。

如果某个免疫接种后不良事件的数据不充分或不完整，可视为不符合因果关系适评条件或不能分类。然而，也应该注意到，由于缺乏因果关系的确凿证据、或因果关系是否一致有分歧，或与免疫接种的因果关系不一致，故免疫接种后不良事件因果关系可能难以确定。然而，重要的是不要忽视上述接种后不良事件的报告，因为在某种情况下他们可被认为是一种信号，并可引入关于疫苗与相关事件之间存在联系的假设，故应进行专题研究来检验因果关系。整合个体病例的数据对提出假设非常有用。轮状病毒疫苗与肠套叠的案例就是一个很好的示例。1998年轮状病毒疫苗（RotaShield®）获得许可在美国使用。疫苗的初步临床试验显示，该疫苗对预防由轮状病毒A群引起的严重腹泻是有效的，而且研究者发现发生的严重不良反应在统计学上无显著差异。然而，在轮状病毒疫苗（RotaShield®）获准使用后，一些婴儿受种后发生了肠套叠。起初并不清楚是疫苗还是某种其他因素导致了肠套叠。调查结果表明，12月龄以下健康婴儿接种该轮状病毒疫苗后发

生肠套叠的风险较高。因为该疫苗与肠套叠之间存在关联，美国免疫实施咨询委员会（ACIP）于 1999 年 10 月 22 日经投票决定，不再建议对婴儿接种轮状病毒疫苗（RotaShield®）<sup>1</sup>。

---

<sup>1</sup> 见：<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

### III. 免疫接种后不良事件因果关系评估层面及其科学依据

免疫接种后不良事件因果关系评估应在几个不同的层面上进行。首先是在群体层面，有必要检验疫苗的使用与人群中的某种免疫接种后不良事件之间是否存在因果关系。其次在个体免疫接种后不良事件病例报告层面，应该审查以前的证据，根据逻辑推导来确定某个体免疫接种后不良事件是否与使用疫苗有因果关系。本手册将重点介绍这方面的内容。第三，评估应包括对信号的调查。

#### 1. 群体层面

在群体层面，评估的目的是要回答问题：“所接种的疫苗是否会引起特定的不良事件？（即，会吗？）”。群体层面评估可通过流行病学调查来进行。确立因果关系有几个标准，但只有第一项标准是绝对必需的：

- 时间关联性：接种疫苗必须在事件发生之前。
- 关联性强度：为了显示不是简单地由偶然的机所致，关联性应在统计学上达到显著性要求。
- 剂量-反应关系：如有证据显示增加暴露会提高事件发生的风险，则提示存在因果关系。然而，人们应记住，就疫苗来说，剂量和频率往往是固定的。
- 证据的一致性：如在不同地方使用不同方法进行研究所得出的结果相似或相同，则支持存在因果关系。
- 特异性：疫苗是所发生事件的唯一原因。
- 生物学合理性和一致性：疫苗与不良事件之间的关联应该有合理性，并与疫苗和不良事件的现有生物学知识相一致。

人们也应考虑研究方法存在的系统性偏倚（分析性偏倚），因这种偏倚会减弱存在因果关系的结论。

美国医学研究所(IOM)已使用上述这些标准，并已出版专著，详细介绍了在修订的世界卫生组织(WHO)因果关系评估算法流程中的两个重要问题，即“即使正确地接种疫苗，这种疫苗也会引起所报告的事件，这在已发表的同行评议文献中有证据吗？”和“事件发生在接种疫苗后合理的时间窗口期内吗<sup>1</sup>？”

重要的是，要考虑发生相关事件的背景率，以及在人群接种疫苗后，要确定该事件的观察率是否超过背景率。《WHO 疫苗反应观察发生率信息表》总结了现有单一抗原疫苗或联合疫苗的已知反应情况，该信息可在线获取<sup>2</sup>。

---

<sup>1</sup> 详细文件可访问以下网址免费下载：<https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> 见：[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/Guide\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet.pdf)（访问日期：2019年3月26日）。



## 2. 个体层面

在个体层面，根据单个免疫接种后不良事件的病例报告，通常难以确定特定免疫接种后不良事件与特定疫苗之间是否存在确切的因果关系。然而，重要的是要试图评估这种关系，以确定可能由新疫苗产品导致的不良反应，以及要确定该事件是否可以预防或者有补救措施，如疫苗产品相关的质量缺陷或免疫接种差错导致的事件。能识别被错误地归因于疫苗产品的偶合性免疫接种后不良事件是非常重要的，因为偶合事件可导致公众丧失对疫苗的信心，从而导致疫苗可预防疾病的回潮。

在个体层面进行因果关系评估的目的是要回答问题：“特定的个体所接种的疫苗是否会导致所报告的特定事件？（即，会吗？）”。如上所述，能直接获得这个问题的答案的可能性很小。因此，在大多数情况下，评估应全面考虑免疫接种后不良事件所有可能的原因，最后得出结论，即，有证据表明疫苗是病因，或者与这个结论不符，或者不确定。

在这个过程中作为评估标准的科学基础包括：

- 时间关联性：疫苗接种必定在事件发生之前。
- 疫苗引发事件的确凿证据：疫苗引发事件的临床和实验室证据以减毒活疫苗最为常见（例如，在接种流行性腮腺炎病毒 Urabe 株疫苗后发生无菌性脑膜炎者中，从其脑脊液分离出流行性腮腺炎病毒 Urabe 株，可作为疫苗导致脑膜炎的确凿证据。另一个例子是从骨髓炎病灶中分离出卡介苗细菌）。
- 基于群体的因果关系证据—即，要知道的是“能引起吗？”
  - 在群体层面的肯定回答“是”，即在个体层面的因果关系一致。
  - 在群体层面的否定回答“否”，即在个体层面的因果关系不一致。
  - 如果在群体层面对问题还没有明确的答案，通常会在个体层面导致结论“不确定”。然而，如果有许多个体病例发生，则明显地认为有必要试图在群体层面回答这一问题。
- 生物学合理性：在对“能引起吗？”这个问题还没有“是”或“否”答案的情况下，生物学合理性可为支持或反对疫苗因果关系提供依据。换言之，这种关联与现有疫苗如何发生作用的相关理论和知识相一致。
- 考虑其他解释：对个案病例报告进行因果关系评估时，必须记住实质是在进行鉴别诊断。因此，重要的是要考虑“偶合的免疫接种后不良事件”，即由于疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种焦虑以外的原因所致的免疫接种后不良事件。应该考虑所有合理的其他病因学解释，包括：
  - 原有的疾病；
  - 新得的疾病；
  - 没有已知危险因素却自然发生的事件；
  - 新出现的基因疾病；
  - 在发生事件之前暴露于其他药物或毒素；



- 导致并发症的外伤或其他创伤；
  - 在接种前或接种时出现的，或在接种时已潜伏但还未出现的偶合感染的临床表现或并发症。
- 以前的证据显示问题疫苗可引起受种者的类似事件发生。“再激发”的概念较常见用于药物因果关系评估，也有助于对疫苗-不良事件的考虑（例如，同一个体在接种破伤风类毒素疫苗后，数周内分别发生了3次吉兰-巴雷综合征）<sup>1</sup>。

### 3. 信号调查

在评估特定的疫苗是否可能引起特定的免疫接种后不良事件时，要考虑到每个免疫接种后不良事件病例的所有证据以及监测数据，如有可能，还要考虑聚集性病例调查和非临床数据。应对相应的不良事件病例报告进行审核，证实现有的数据是否足以表明有新的潜在因果关系或者已知因果关系的新的表现形式，以便为进一步评估该信号提供依据。信号评估的目的是获得结论，确定不良事件与疫苗之间有无所怀疑的因果关系，并确定是否需要收集其他数据或采取措施来减少风险。同时这也可促使监管部门要求药品上市许可持有人对所调查特定事件的现有数据做进一步分析。

---

<sup>1</sup> Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. Report of a case. J Neurol Sci. 1978 Jun;37(1-2):113-25. Pollard JD, Selby G. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/308529>（访问日期：2019年3月26日）。

## IV. 免疫接种后不良事件因果关系评估的病例选择

对因果关系评估的病例选择应着重于：

- 导致死亡和危及生命的、需要住院或延长住院时间的，导致永久或严重残疾/失能的，或先天性畸形/出生缺陷的严重免疫接种后不良事件<sup>1</sup>；
- 事件的发生率高于预期或非常严重；
- 散发病例或聚集性病例所产生的信号，因为这些病例可提示有重大公共卫生影响的可能性。

世界卫生组织建议，对其他免疫接种后不良事件，如果审核小组或审核委员会决定作为特例而需要确定因果关系或需要进行专题研究时，也应进行评估。这类免疫接种后不良事件可包括：

- 可能由免疫接种差错导致的免疫接种后不良事件（如细菌性脓肿、严重局部反应、高热或脓毒血症、卡介苗性淋巴腺炎、中毒性休克综合征）；
- 免疫接种后 30 天内发生的不明原因重大事件（和产品标签说明上未列出的事件）；
- 引起家长和社会高度关注的事件（如低张力-低反应发作（HHE）、热性惊厥）。

### 因果关系评估的先决条件

免疫接种后不良事件通常经由被动或加强的被动监测系统报告，而通过主动监测系统报告者较少。及时报告免疫接种后不良事件并进行恰当和详尽的调查非常重要。高质量的免疫接种后不良事件调查中所收集到的信息和证据，是成功评估事件及其发生情况的关键，并为事件发生的可能原因提供了重要线索。

世界卫生组织标准调查表<sup>2</sup>和世界卫生组织免疫接种后不良事件调查备忘录<sup>3</sup>可用于指导调查。然而，要牢记这些指导手册并未包括调查期间可能出现的所有情况和状况。优秀的调查人员可通过他们的批判性思维和解决问题的能力以及对细节的密切关注，为评估者提供更多的证据，并确保无遗漏；相关人员调查时有良好的口头沟通能力，并具备记录和编写调查报告及调查档案的能力。

对免疫接种后不良事件报告进行因果关系评估前，应满足四个先决条件，即：

- 应已完成免疫接种后不良事件病例调查。信息不足、过早评估可误导事件的分类。

---

<sup>1</sup> *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.* Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. 见：[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/investigation/AEFI\\_Investigation\\_form\\_2Dec14.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/AEFI_Investigation_form_2Dec14.pdf)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>3</sup> [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/investigation/New\\_aide-memoire\\_AEFI.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/New_aide-memoire_AEFI.pdf)（访问日期：2019年3月26日）。

- 在评估时应获得病例的所有详尽资料。这些资料应包括与调查相关的文件，必要时还需实验室检测和尸检结果。
- 对于不利或意外的体征、异常实验室检测结果、相关的症状或疾病，必须有“有效的诊断”（如下文解释）。
- 应确定事件发生前接种的所有疫苗。

## 应由谁来完成因果关系评估？

为了确保符合上述先决条件的标准，确保结果的广泛认可，免疫接种后不良事件因果关系评估最好由相关专业人员（包括儿科学、神经学、内科学、法医学、病理学、微生物学、免疫学和流行病学等学科）组成的审核小组或委员会进行评估，也应邀请外部的其他医学专家参加特定事件的审核<sup>1</sup>。该委员会需保持独立，得到免疫规划部门和国家药品监管部门（NRA）的支持，并与他们保持密切的交流和沟通。然而，在许多国家和许多情况下，可能没有那么多专家，需根据现有人力资源进行免疫接种后不良事件因果关系评估。

评估药品不良反应的药品安全委员会，在获得足够的有关免疫接种后不良事件因果关系评估的专业知识之前，可能需要接受关于免疫接种后不良事件因果关系评估的专门培训。

在因果关系评估时需要特殊技术的国家，应联系所在国的世界卫生组织国家代表处或世界卫生组织区域办事处，也可从世界卫生组织总部获得帮助<sup>2</sup>。

---

<sup>1</sup> WHO | Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following immunization [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aeft\\_surveillance/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_surveillance/en/)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> 请联系：Department of Essential Medicines and Health Products, World Health Organization, 20 avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Tel: +41 22 791 4468; Fax: +41 22 791 4227; e-mail: [gvsf@who.int](mailto:gvsf@who.int). 网站链接：[http://www.who.int/immunization\\_safety/en/](http://www.who.int/immunization_safety/en/)。

## V. 个体免疫接种后不良事件因果关系评估的步骤

修订后的程序关注免疫接种后不良事件个案与特定疫苗因果关系的评估。如果同时接种多种疫苗，审核者必须对每一种可疑疫苗分别进行因果关系评估。

因果关系评估有以下四个步骤：

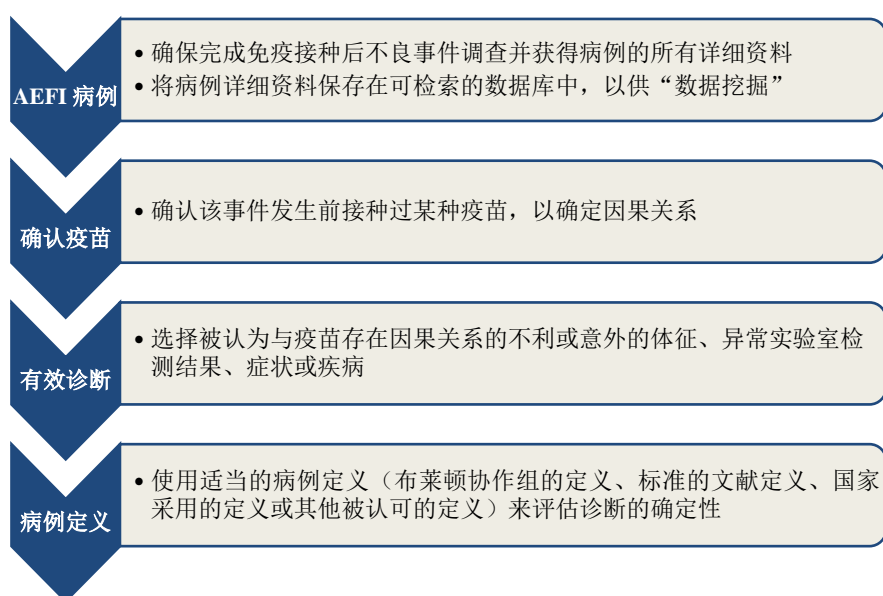
- 步骤 1：适评条件。第一步旨在确定这种免疫接种后不良反应病例是否符合下述因果关系评估的最低标准。
- 步骤 2：检查清单。第二步是系统地审核可获得的相关信息，提出引起免疫接种后不良事件的可能原因。
- 步骤 3：算法流程。第三步根据检查清单中的相关信息获得因果关系的流程指向。
- 步骤 4：病例分类。第四步是根据评估流程中确定的流程指向，对免疫接种后不良事件与疫苗或免疫接种的关系进行分类。

用于免疫接种后不良反应病例因果关系评估的工作表如附件 1 所示。审核者可使用该表以判断因果关系。世界卫生组织开发了一种电子工具，可帮助评估者在网上（计算机上）和在平板电脑和 iPad 上进行在线和离线模式的免疫接种后不良事件因果关系评估，详情可从以下网站获取 [http://www.who.int/vaccine\\_safety/causality-assessment-software-EN/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/causality-assessment-software-EN/en/)。

### 步骤 1：适评条件

在进行因果关系评估之前，首先需要确定在事件发生之前使用过疫苗（图 1）。这可以从相关信息提供者获取详细病史及体检结果来确认。对报告的免疫接种后不良事件进行有效的诊断是必不可少的，这可以是不利的或意外的体征、异常的实验室检测结果、症状或疾病。

有效的诊断是指要确定这些不利的或意外的体征、异常的实验室检测结果、症状或疾病的程度，以及诊断是否有充分依据，是



否与所评估的事件准确对应。诊断的有效性有助于确定采用哪种类型的测试和工具，有助于确保所采用的方法不仅是正确的，而且能对所怀疑的事件进行准确的评测。

例如，诊断“意识障碍”时，不同观察者可能会采用不同的术语。这些术语包括：意识模糊、意识模糊状态、谵妄、昏睡、木僵、失智、嗜睡、植物人状态、昏迷和脑死亡。对不同的人来说，这些术语有不同的含义<sup>1</sup>。为了客观可靠地记录某人的意识状态，临床医生会使用标准的评估工具，比如格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale）。

有效的诊断应该与标准病例定义（或者也可以是一个综合征病例定义）相符。如果可能的话，最好采用布莱顿（Brighton）协作组的病例定义，该定义可从网上获得<sup>2</sup>。然而，有时虽已做出了有效的诊断，但还缺乏病例定义，这时审核者可以采用标准医学文献或国家指南中的病例定义，或者也可以采用当地的病例定义。如果报告的免疫接种后不良事件没有有效的诊断，则无法对事件进行分类。因此应该收集更多的信息以得出有效的诊断。

不适合进行因果关系评估的病例包括初始提供给评估者的信息量不足，致使无法进行评估的病例。例如，如果在评估时无法提供疫苗名称或有效的诊断。

不可分类病例是指审核者虽能启动评估，但在评估时缺乏合理分类所需的一些关键要素的病例。

无论出现上述哪种情况，必须提供不能进行分类的理由。

在这个阶段，审核者也有必要确定一些“因果关系问题”（图 2）。这些因果关系问题的例子有：

- “疫苗 A 会引起肝肿大吗？”（不利或意外体征的例子）。
- “疫苗 B 会导致血小板减少症吗？”（实验室检查结果例子）。
- “患者曾诉说疫苗 C 引起瘙痒吗？”（症状的例子）。
- “疫苗 D 会引起脑膜炎吗？”（疾病的例子）。

图 2. 因果关系问题

在此处提出你的因果关系问题

\_\_\_\_\_ 疫苗/疫苗接种是否会引起 \_\_\_\_\_? (步骤 2 中审核的事件—有效诊断)

重要的是，如果报告的免疫接种后不良事件不符合适评条件，则应该尝试收集更多的信息来确保其符合要求。如果评估者不能提出因果关系问题，则发生免疫接种后不良事件的病例被归类为“不符合适评条件”。此外，所有报告病例（包括不符合适评条件的病例）的信息都应该保存在资料存储库（最好是电子的），以便在有相似病例报告或通过定期数据挖掘获得更多信息时，可以查询和利用这些资料。

<sup>1</sup> Tindall SC. Level of consciousness. Chapter 57 in: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations*, 3rd edition. Boston, MA, Butterworths, 1990.

<sup>2</sup> 见：<https://www.brightoncollaboration.org>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。



对于特定的评估，一次只能评估一项有效诊断和一种所接种的疫苗。如果患者同时接种了多种疫苗，则应对每种疫苗分别进行评估；如果有多个假定的诊断，审核者应考虑对每项诊断进行单独的因果关系评估。同样地，对于聚集性免疫接种后不良事件，每个病例都必须单独进行评估。不能在聚集性事件中收集一组病例，并试图对聚集性病例中这样的一组病例进行集体因果关系评估。

在此评估步骤，评估者必须判定，手头现有的信息是否足以进行评估。否则应暂时中止评估（因不符合适评条件），直至获得基本信息。

## 步骤 2: 检查清单

评估用的检查清单包含了下列要点，可用于指导审核者核对病例审核所需的证据（表 1）。

**表 1. 因果关系评估检查清单**

I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y N UK NA	备注
1. 在此患者，病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因?	□□□□	
<b>II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?</b>		
<b>疫苗产品</b>		
1. 已发表的同行评议文献中是否有证据显示，即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件?	□□□□	
2. “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性?	□□□□	
3. 在此患者，是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系?	□□□□	
<b>疫苗质量</b>		
4. 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒?	□□□□	
<b>免疫接种差错</b>		
5. 在此患者，是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议（如使用过期疫苗、接种对象错误等）?	□□□□	
6. 在此患者，接种的疫苗（或稀释液）是否未能做到无菌操作?	□□□□	
7. 在此患者，接种时疫苗的物理性状（如颜色、浑浊度、异物等）是否有异常?	□□□□	
8. 此患者接种时，接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误（如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等）?	□□□□	
9. 在此患者，疫苗处理过程中是否有错误（如在运输、储存和/或免疫接种活动过程中冷链中断等）?	□□□□	
10. 在此患者，疫苗接种操作过程中是否有不正确处（如接种剂量、接种部位和接种途径错误；注射针具规格错误等）?	□□□□	
<b>免疫接种焦虑（免疫接种应激相关反应，ISRR）</b>		
11. 在此患者，该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应（如急性应激反应、血管迷走神经性反应、过度换气或分离性神经症状障碍）?	□□□□	
<b>II（时间）：在第 II 部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内？即对上述第 II 部分中问题的回答为“是”</b>		
12. 在此患者，该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内?	□□□□	
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>		
1. 是否有许多已发表的证据（系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等）不支持疫苗与事件之间存在因果关系?	□□□□	
<b>IV. 其他影响分类的因素</b>		
1. 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件?	□□□□	
2. 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关?	□□□□	
3. 如果没有接种疫苗，该患者是否会发生目前的事件（背景发病率）?	□□□□	
4. 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素?	□□□□	
5. 在疫苗接种前，患者是否在使用任何药物?	□□□□	
6. 该患者在事件发生前是否接触过（除疫苗外的）潜在的危险因素（如过敏原、药物、草药产品等）?	□□□□	

注：Y: 是；N: 否；UK: 不知道；NA: 不适用

检查清单旨在从以下关键领域收集有关受种者—免疫接种—免疫接种后不良事件关系的信息：

- 其他原因的证据；
- 事件以及疫苗/疫苗接种与疫苗产品、免疫接种差错或免疫接种焦虑的关系（如果有关联，重要的是查明事件是否发生在合理的时间窗口期内）；
- 不支持因果关系的证据；
- 其他与分类有关的因素，如以前发生过类似事件、事件的背景发生率、原有疾病、目前和既往的健康状况、潜在的危险因素、其他用药情况、暴露于触发因素等。

表 1 介绍了检查清单和问题，并列举了一些示例。对检查清单中的所有问题，需在“是”、“否”、“不知道”或“不适用”4 个选项中选择 1 项作答，这是非常重要的。当对任何一个问题的回答为“是”时，需要在相应行的备注栏中给予解释。可以看到，有时其他回答（“否”、“不知道”或“不适用”）对确定因果关系也很重要。因此有必要在“备注”栏中详细说明理由。请注意，这里所提供的一些示例和说明并不是很详尽的。

### I. 是否有支持其他原因的有力证据？

在判断所报告的关系是否为因果关系时，需要确定研究者在多大程度上已考虑到其他可能的解释，以及是否已经有效排除了这些解释。

#### I.1 在此患者，病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因？

详细的病史、临床检查和包括实验室检测在内的调查可能有助于确定患者的其他疾病，如能引起此种事件的其他疾病和先天性畸形。例如：

- 英国一名少女在接受人乳头瘤病毒（HPV）疫苗接种后发生死亡，原先认为由疫苗接种所致，但是尸体解剖发现死因为恶性纵隔肿瘤<sup>1</sup>。
- 大约有四分之一的吉兰-巴雷综合征患者近期有空肠弯曲菌感染<sup>2</sup>。接种疫苗前 1、2 周有腹泻史可能提示吉兰-巴雷综合征是与免疫接种相关的偶合事件，因为该综合征与疫苗接种前引起腹泻病的病原体相同。
- 乙型脑炎疫苗曾被指责是 2007 年印度北方邦病毒性脑炎暴发的元凶。后来的调查（病例的季节性以及流行病学、临床和实验室资料）证实，相关儿童误食草决明（*Cassia occidentalis*）是其病因，而该病并不是原先认为的脑炎，而是急性肝性肌脑病综合征<sup>3</sup>。
- 在美国，对 2014-2015 年疫苗不良事件报告系统（VAERS）资料的研究综述显示，麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗接种后发生的许多死亡病例报告与儿童原先存

<sup>1</sup> 见：HPV vaccine in the clear at: <http://www.nhs.uk/news/2009/09September/Pages/Cervical-cancer-vaccine-QA.aspx>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>2</sup> Hughes RAC et al. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*, 2005, 366(9497):1653–1666. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271648>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>3</sup> Correspondence: *Cassia occidentalis* toxicity causes recurrent outbreaks of brain disease in children in Saharanpur. *Indian Journal of Medical Research*, 2008, 127:413–414. 见: <http://medind.nic.in/iby/t08/i4/ibyt08i4p413.pdf>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

在的严重疾病有关，而可能与疫苗接种无关（如偶合事件）。美国食品药品监督管理局和美国疾病控制与预防中心的医生在全面审核病案、尸检报告和死亡证书后，认为麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗与死亡不存在因果关系<sup>1</sup>。

## II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系？

- 如要确定事件与疫苗或免疫接种有无已知的因果关系，所有相关信息，包括调查期间从患者、其父母或监护人、主治医生或卫生保健人员、监管人员、社区成员获得的陈述都是很有价值的。此外，调查人员所收集的病历及实验室记录、免疫接种证明文件、照片等真凭实据也至关重要。疫苗说明书、WHO疫苗反应率信息表也提供了支持性信息<sup>2</sup>。这些将帮助评估者确定事件是否与疫苗产品、疫苗质量缺陷、免疫接种差错、焦虑/应激有关，或只是偶合事件。重要的是，对于新研发的并在一些国家许可使用的新疫苗（如疟疾疫苗、登革热疫苗等）要特别提高警惕，以便发现与这些疫苗之间具有未知因果关系（信号）的新事件。

### 疫苗产品

#### II.1 已发表的同行评议文献中是否有证据显示，即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件？

接种疫苗的目的是通过引发受种者免疫系统对疫苗的反应而产生免疫。世界卫生组织（WHO）的疫苗反应率信息表和疫苗说明书描述了可能发生的一些常见接种反应。轻度免疫接种后不良反应，如接种部位的红肿、疼痛等反应以及不适、发热等全身症状，作为免疫反应的一部分是较常见的。此外，某些疫苗成份（如佐剂）也可导致轻度反应。引起卫生保健系统关注的轻度 AEFI 是需要报告的，但对这类病例无需进行详细的免疫接种后不良事件调查和因果关系评估，除非怀疑发生了聚集性病例。

在正确使用疫苗时，由于疫苗的固有特性而导致的严重不良事件非常罕见。例如：

- 与口服脊髓灰质炎疫苗（OPV）相关的极为罕见的不良事件是与疫苗相关的麻痹型脊髓灰质炎（VAPP），该不良事件可能发生于疫苗受种者或其接触者。使用三价口服脊髓灰质炎疫苗者中，麻痹型脊髓灰质炎的总发生率估计为1-2.9例/100万剂<sup>3</sup>。
- 使用免疫接种/住院记录链接可以确定在麻疹-流行性腮腺炎-风疹（MMR）疫苗与特发性血小板减少性紫癜（ITP）之间存在因果关系。在疫苗接种后6周内该病发生的绝对风险为22,300剂中发生1例<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Elaine R. Miller et al. Deaths following vaccination: What does the evidence show? *Vaccine*. 2015 Jun 26 ; 33(29): 3288–3292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599698/>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>3</sup> WHO vaccine reaction rate information sheet – Polio [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/polio\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/polio_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1)

<sup>4</sup> Miller E et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Archives of Disease in Childhood*, 2001, 84:227–229 (doi:10.1136/adc.84.3.227) <http://adc.bmj.com/content/84/3/227>（访问日期：2019年3月26日）。



世界卫生组织编写的信息表提供了有关一些选定疫苗（包括单价、多价和结合疫苗）的预期不良反应发生率和免疫接种后轻度和严重不良反应（局部和全身的反应）的详细信息。可获得的已发表文献中的预期疫苗反应发生率均已包括在内。信息表是很方便的评估参考资料，可从以下网站获得：[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/)。

## II.2 “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性？

生物学合理性或生物学机制是另一个影响因果关系评估分类的因素。只有实验室结果或症状/体征相似，且与感染或抗原的自然史和病理生理学相符，才会加以考虑。然而，有关生物学合理性的证据，永远无法证明因果关系。充其量生物学合理性只是增加了一个支持性证据。例如：

- 急性小脑共济失调是已被证明的野生型水痘带状疱疹病毒感染的并发症，在5岁及以下儿童，估计发病率为5/10万<sup>1</sup>。由于野生型病毒可引起急性小脑共济失调，从生物合理性角度讲，减毒疫苗病毒在某些受种者也可引起水痘带状疱疹病毒感染的这种并发症。然而，现有证据尚不足以证实或否定这一假设，因此这仍然是一种基于生物学合理性的理论上的可能性<sup>2</sup>。
- 如同流行性腮腺炎疾病一样，有些减毒流行性腮腺炎疫苗与无菌性脑膜炎的发生有关。由于无菌性脑膜炎缺乏标准化临床病例定义和脑脊液的评价标准，使现有资料的解释复杂化，同时由于受疫苗株以外因素的影响，增加了确定为“病例”的可能性<sup>3</sup>。

## II.3 在此患者，是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系？

- 例如，无菌性脑膜炎一直被认为是流行性腮腺炎疫苗接种的并发症。在630,157人中接种了含有Urabe Am9株流行性腮腺炎疫苗的三价MMR疫苗后，至少有311例脑膜炎病例疑似与疫苗相关，其中有96名患者从脑脊液分离到Urabe Am9株流行性腮腺炎病毒<sup>4</sup>。
- 在因为接种于非推荐部位或接种技术不当而发生化脓性淋巴腺炎的患儿中，可分离到卡介苗中的牛结核分枝杆菌疫苗株<sup>5</sup>。

---

<sup>1</sup> Van der Maas NA et al. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. *Vaccine*, 2009, 27(13):1970–1973 (Epub 2009 Jan 30). 见：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186201>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> Institute of Medicine. *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. Washington, DC, National Academies Press, 2012. See: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13164](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>3</sup> Bonnet M-C et al. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine*, 2006, 24(49–50):7037–7045. See: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.049>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>4</sup> Sugiura A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991, 10(3):209–213. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2041668>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>5</sup> Francesco d’Aleo, Roberta Bonanno, Antonella Lo Presti Costantino, Salvatore Arena, Angelina Midiri, Giuseppe Mancuso, Carmelo Biondo, and Concetta Beninati. *JMM Case Reports* (2015). A case of abscess after BCG vaccine in an immunocompetent child without other clinical signs <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmmcr/2/6/jmmcr000103.pdf?expires=1514904704&id=id&accname=guest&checksum=40770A8F97BF8B4BA10F7FA8956CDE7D>（访问日期：2019年3月26日）。

## 疫苗质量

### II.4 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒？

疫苗质量缺陷相关反应是由疫苗产品（包括疫苗厂商提供的接种器具）的一项或多项质量缺陷导致或引起的免疫接种后不良事件。

在新加坡，对某个特定品牌卡介苗引起的化脓性淋巴腺炎暴发的调查显示，在确诊的 283 例淋巴腺炎病例中，76%为化脓性的。在 2011 年接种队列中化脓性淋巴腺炎病例激增，发病率为 3.16%，而 2009、2010 和 2012 年受种队列的发病率为 0.71%~0.85%。经过详细的调查，在排除与疫苗接种相关和与受种者相关的因素后，发现此次暴发可能与疫苗批次有关，由厂商遇到的生产问题而引起<sup>1</sup>。

从历史来看，因疫苗质量缺陷引起的死亡很少发现，主要是由于活疫苗的灭活不完全所致<sup>2</sup>。几乎所有这些病例都发生在 60 多年前。例如，1929 年在德国吕贝克市（Lubeck），因为疫苗被未灭活的人结核病菌株污染，接种卡介苗的 252 名婴儿中有 72 名发生死亡。1955 年美国卡特事件（Cutter incident）中，因口服脊髓灰质炎疫苗灭活不完全而导致 56 例麻痹性脊髓灰质炎和 5 例死亡。该事件促进和加强了对全球疫苗生产的管控措施，并进行严格的监控<sup>3</sup>。

有时疫苗是假冒的，专门设计用来欺骗患者、卫生保健专业人员和采购员，使他们以为疫苗是真的。另一些疫苗因生产管理不规范或在分发或储存期间发生降解而未达到标准。重要的是，要采取所有措施来确保所有接种的疫苗是真的，是从可信的和获得许可的销售点采购的。在疫苗接种前，负责免疫接种的工作人员应该：

- 检查包装是否完好、有无拼写错误或语法错误等
- 检查标签上所示的登记号、生产日期和失效日期
- 确保产品外观正常，无变色、无降解等问题

---

<sup>1</sup> Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI® in Singapore, Sally Bee Leng Soh et al Vaccine 32 (2014) 5809–5815 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173482>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>2</sup> An approach to death as an adverse event following immunization, Michael S. Gold Vaccine 34 (2016) 212–217 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608326>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>3</sup> Offit, Paul A, MD. The Cutter Incident, 50 Years Later. The New England Journal of Medicine; Boston 352.14 (Apr 7, 2005): 1411-2. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp048180>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

不合格的（已批准但未达到质量标准或规格的疫苗）或假冒的疫苗（故意或欺骗性地谎报其标识、成分或来源）在世界各地都有发现。世界卫生组织已收到关于假冒的黄热病疫苗<sup>1</sup>、脑膜炎疫苗<sup>2、3、4</sup>以及五价疫苗和狂犬病疫苗的报告<sup>5</sup>。

## 免疫接种差错

免疫接种差错描述了由于疫苗的储存、运输和处理、处方或接种操作不当导致的免疫接种后不良事件，因此就其性质来说，是可以避免的。在许多国家，有些严重免疫接种后不良事件是由免疫接种差错引起的。在这种情况下，进行免疫接种后不良事件调查时，必须首先排除免疫接种差错。免疫接种差错相关反应可能导致与免疫接种相关的孤立事件或聚集性事件的发生。

### II.5 在此患者，是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议（如使用过期疫苗、接种对象错误等）？

一定要根据包装说明书所述的适应证、禁忌证、剂量、储存条件、复溶方法等使用疫苗，这一点非常重要。不同厂家生产的相同疫苗可能有不同的规格。如果不遵从这些要求，会导致免疫接种后不良事件的发生。例如：

- 接种剂量错误会引起全身和/或局部的反应；
- 接种的疫苗错误或接种的年龄组错误，会引起全身和/或局部的反应；
- 储存在非推荐储存条件下的疫苗，接种后可导致疫苗接种失败、全身和/或局部的反应；
- 如果在输注血液制品后，很快就接种活的减毒疫苗或在有母传抗体的年龄时接种活的减毒疫苗，会干扰疫苗病毒的复制和影响诱生免疫反应，从而导致疫苗接种失败；
- 未筛查和确定可能导致免疫接种后不良事件的绝对禁忌证。

### II.6 在此患者，接种的疫苗（或稀释液）是否未能做到无菌操作？

疫苗接种技术差（如接触皮下注射针头）可导致脓肿。接种污染疫苗（通常为金黄色葡萄球菌）的儿童可在数小时内发病。可发生接种部位炎症（发红、肿胀和疼痛）、高热、寒战、呕吐、腹泻、皮疹和感染性休克（中毒性休克综合征）。已有感染性休克导致死亡

---

<sup>1</sup> World Health Organization: Medical Product Alert No. 2/2016: Falsified AMARIL yellow fever vaccines circulating in South East Asia [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert2\\_2016\\_Fev\\_Falsified\\_AMARIL\\_yellow-fever-vaccine\\_searo\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert2_2016_Fev_Falsified_AMARIL_yellow-fever-vaccine_searo_en.pdf?ua=1)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> World Health Organization: Medical Product Alert No. 2/2015: Falsified Meningitis Vaccines circulating in West Africa [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/AlertWHO2.2015MENCEVAX\\_EN.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/AlertWHO2.2015MENCEVAX_EN.pdf?ua=1)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>3</sup> World Health Organization: Medical Product Alert No. 1/2017: Falsified Meningococcal ACWY Vaccine circulating in West Africa [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug\\_alert1-2017/en/](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert1-2017/en/)（访问日期：2018年1月2日）。

<sup>4</sup> World Health Organization: Medical Product Alert No. 3/2015: Falsified Meningitis Vaccines circulating in West Africa UPDATE [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/VF\\_MenomuneAlertENversion.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/VF_MenomuneAlertENversion.pdf?ua=1)（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>5</sup> Reemerging Rabies and Lack of Systemic Surveillance in People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2009 Aug; 15(8): 1159–1164. Xianfu Wu et al, [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1426\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1426_article)（访问日期：2019年3月26日）。

的报告。如仍有可能进行疫苗（或稀释液）瓶的内容物或局部组织细菌培养，可确认感染的来源<sup>1</sup>

## II.7 在此患者，接种时疫苗的物理性状（如颜色、浑浊度、异物等）是否有异常？

颜色异常、浑浊或可见污染物的存在可能是疫苗成分异常或未灭菌的最早提示，可能会引起免疫接种后不良事件，如注射部位脓肿。

## II.8 此患者接种时，接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误（如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等）？

意外误用疫苗或误用稀释液可引起免疫接种后不良事件，甚至死亡。这种情况可能是由于储存和/或选择不当造成的<sup>2</sup>。使用冻干疫苗时疫苗成分没有全部溶解，或者冷链未能得到适当维护，都会导致疫苗接种失败。使用注射器抽取疫苗时，抽取量过多也可导致免疫接种后不良事件，或者由于抽取量不足而导致疫苗接种失败。

## II.9 在此患者，疫苗处理过程中是否有错误（如在运输、储存和/或免疫接种活动过程中冷链中断等）？

由于运输、储存或处理疫苗（及其稀释液，如适用）不当而使疫苗暴露于过热或过冷的环境，可能会导致以下情况：

- 活性疫苗成分的灭活而致疫苗接种失败；
- 疫苗物理性状发生变化，如冷冻敏感型疫苗中含铝赋形剂的凝集，会引起接种后全身或局部的反应。

使用复溶疫苗时，如超过规定的时间和推荐的保存条件，会导致疫苗接种失败和/或受种者发病（如中毒性休克综合征）。

## II.10 在此患者，疫苗接种操作过程中是否有不正确处（如接种剂量、接种部位和接种途径错误；注射针具规格错误等）？

不正确的疫苗接种操作可引起多种免疫接种后不良事件。例如：

- 注射部位错误、接种器具或技术错误可导致神经、肌肉、血管或骨骼损伤；
- 接种剂量错误可引起全身和/或局部反应；
- 皮下注射（而非肌内注射）含铝佐剂的疫苗，可引起无菌性脓肿——这通常是由于使用的注射针头太短无法到达肌层所致。

## 免疫接种焦虑（免疫接种应激相关反应，ISRR）

“免疫接种焦虑相关反应”是目前用于描述由免疫接种焦虑所引起的免疫接种后不良事件的各种症状和体征的术语。然而，该术语并不能涵盖这类事件的所有要素，以及一些

---

<sup>1</sup> Simon PA et al. Outbreak of pyogenic abscesses after diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1993, 12(5):368–371. 见: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327295>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> Bundy DG et al. Pediatric vaccination errors: application of the "5 rights" framework to a national error reporting database. *Vaccine*, 2009, 27(29):3890–3896 (Epub 2009 Apr 23). 见: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442422>（访问日期：2019年3月26日）。

不表现为典型焦虑症状的免疫接种后不良事件<sup>1</sup>。世界卫生组织建议将这类事件称为“免疫接种应激相关反应（ISRR）<sup>2</sup>”。术语ISRR的描述如下：

- 在本文中，**免疫接种**一词是指接种疫苗的过程，包括疫苗接种之前、期间和之后的时间段。**应激（反应）**包括可能出现的各种症状和体征。
- **反应**是指应激的表现和对应激的反应。这是复杂的，并涉及到发生在个体的各种生物学因素以及在特定社会背景下（生物-心理-社会环境）他或她自己的心理优势和弱点。

## II.11 在此患者，该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应？

免疫接种相关应激反应的类型包括但不限于急性应激反应、血管迷走神经性反应、分离性神经症状反应，可伴有或不伴有非癫痫性发作（之前称之为转换障碍）。例如：

- 1998年9月，约旦有800多名年轻人认为自己在学校接种破伤风-白喉类毒素疫苗后发生不良反应，如发热、虚弱、头痛和头晕、胸闷和低血压；其中122名接受住院治疗。绝大多数年轻人的症状并不是由疫苗引起，而是由群体性心因性疾病所致。然而，文献回顾显示，这种群体性心因性疾病与既往的暴发在许多方面非常相似，尽管引起的原因各不相同<sup>3</sup>。
- 2007年5月7日，墨尔本市区一所女子学校中，720名12-17岁女孩接种了4价人乳头瘤病毒疫苗。在接种后2小时，有26名女孩向学校医务室报告出现了多种症状，如头晕、晕厥和神经系统症状，其中4人出现心悸、头晕、晕厥或虚脱、衰弱和失语等症状而住院。因无器质性疾病的证据，也没有其他地区人群接种同一批号4价人乳头瘤病毒疫苗后类似的免疫接种后不良事件的报告，这些集聚性病例极可能是在学校环境中集体接种疫苗后的免疫接种应激相关反应所致<sup>4</sup>。其他有关青少年接种人乳头瘤病毒疫苗的研究也有类似的结果<sup>5</sup>。

青少年，尤其是在临床机构中进行大规模免疫接种，更容易出现免疫接种应激相关反应，可能表现为非癫痫性发作<sup>6</sup>。

## II（时间）：第II部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内（即上述第II部分中问题II 1至II 11的回答为“是”）？

### II.12 在此患者，该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内？

<sup>1</sup> Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness. Anagha Loharikar et al, Vaccine 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198916>（访问日期：2018年1月2日）。

<sup>2</sup> Weekly epidemiological record 25 JANUARY 2019, No. 4, 2019, 94, 45–52. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279829/WER9404.pdf?ua=1>（访问日期：2019年4月3日）。

<sup>3</sup> Kharabsheh S et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccination in Jordan. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79(8):764–770. 见：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545334>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>4</sup> Jim P Buttery et al. Mass psychogenic response to human papillomavirus vaccination, *The Medical Journal of Australia* Volume 189 Number 5 1 September 2008 <https://www.mja.com.au/journal/2008/189/5/mass-psychogenic-response-human-papillomavirus-vaccination>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>5</sup> Diana M Bernard et al. The domino effect: adolescent girls' response to human papillomavirus vaccination *Med J Aust* 2011; 194 (6): 297-300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426284>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>6</sup> Syncope after vaccination – United States, January 2005–July 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(17):457–460. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451756>（访问日期：2019年3月26日）。

重要的是要确认该事件是否发生在风险增高的“合理”时间窗口期内。这适用于第II部分中的所有问题。例如：

- 脊髓灰质炎疫苗相关病例（VAPP）“合理”的时间窗口期是 4~40 天。归类为受种者 VAPP 的病例是指口服脊髓灰质炎疫苗后 4~40 天出现急性弛缓性麻痹（AFP）且分离到 Sabin 病毒，并在发生麻痹后 60 天出现与脊髓灰质炎相符的神经系统后遗症<sup>1</sup>。因此，口服脊髓灰质炎疫苗后 4 天以内或 40 天以后出现 AFP 的病例，即使从粪便中分离到 Sabin 病毒，也不能归类为受种者 VAPP。
- 晕厥通常在免疫接种后很快发生。美国开展了一项历时 6 年的大规模病例系列调查，在评价的 697 例晕厥病例中，63% 发生在接种后 5 分钟或以内，89% 发生在接种后 15 分钟或以内，98% 发生在接种后 30 分钟或以内<sup>2</sup>。

### III. 是否有不支持因果关系的有力证据？

#### III.1 是否有许多已发表的证据（系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等）不支持疫苗与事件之间存在因果关系？

原先认为是疫苗引起的免疫接种后不良事件，经过调查后发现可以用引起相似临床表现的另一个原因来解释。例如：

- 近年来，一些研究者推测麻疹疫苗可能与自闭症有关。全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）和美国医学研究所（IOM）委员会回顾了一系列研究以审查疫苗的不良反应。两个组织所得出的结论认为，没有证据表明麻疹-腮腺炎-风疹疫苗与自闭症或自闭性疾病之间存在因果关系<sup>3、4</sup>。
- 2003 年美国医学研究所报告了“免疫接种安全述评：疫苗接种与婴儿猝死（SIDS）”。委员会审查了有关婴儿猝死的科学证据，并寻找婴儿猝死综合征与疫苗间可能存在的关联。基于所审查的所有研究结果，委员会认为疫苗不会导致婴儿猝死综合征<sup>5</sup>。

### IV. 其他影响分类的因素

第I部分到第III部分概述了支持或反对绝大部分免疫接种后不良事件病例的因果关系的有力证据。以下是一些额外的支持上述观察结果的因素。如果免疫接种后不良事件仍然难以分类，则下述这些影响分类的因素可为审核者提供因果关系方面的指示。

#### IV.1 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件？

<sup>1</sup> Case definition: poliomyelitis. Pan American Health Organization. 见：<http://www.paho.org/english/ad/fch/im/PolioCaseDefinition.htm>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>2</sup> Syncope after immunization. Braun MM et al Arch Pediatr Adolesc Med. 1997 Mar;151(3):255-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080932>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>3</sup> MMR and autism. World Health Organization. 见：[http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/mmr/mmr\\_autism/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/mmr/mmr_autism/en/)（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>4</sup> Adverse effects of vaccines: evidence and causality. United States Institute of Medicine. 见：<https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>5</sup> Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2003/Immunization-Safety-Review-Vaccinations-and-Sudden-Unexpected-Death-in-Infancy.aspx>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

如果以前接种类似疫苗后发生过免疫接种后不良事件，应谨慎处理。在专业机构，可以继续疫苗接种程序并采取适当的预防措施。例如：

- 在疫苗接种后有过敏史的患者，应避免再次接种，因为有再次发生过敏的潜在风险。然而，如果不进行诊断检查，疫苗过敏仍然是一个假设，而必要的疫苗接种可能会被无理地拒绝。在怀疑疫苗诱发过敏反应时，应进行诊断试验，以排除IgE介导的对疑似疫苗及其成分的过敏反应，使今后可以接种已测试过的疫苗成分。因此，疫苗接种后发生过敏的病史可能不是再次接种疫苗的绝对禁忌证<sup>1</sup>。
- 有免疫接种后不良事件既往史的儿童，再次接种疫苗似乎是安全的（但过敏反应和脑病除外）。特殊免疫接种服务应成为综合性免疫规划的一部分<sup>2</sup>。

#### IV.2 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关？

重要的是要核实该受种者和家庭中过去发生的类似事件是否与免疫接种无关。例如：

- 特应性皮炎是一种慢性炎症性皮肤病，受影响儿童的比例为 10%~20%。据报告，麻疹疫苗接种对儿童特应性皮炎的发病有相互矛盾的影响。一项旨在确定麻疹疫苗接种对婴儿特应性皮炎影响的研究显示，麻疹疫苗接种不仅不会加重特应性皮炎，而且可能还会改善这种过敏性疾病的一些免疫学指标。因此，如果一名 24 月龄儿童接种了麻疹-腮腺炎-风疹疫苗，2 天后被诊断为特应性皮炎，详细的临床病史可能显示该儿童以前可能患过特应性皮炎，并在过去曾多次复发<sup>3</sup>。

#### IV.3 如果没有接种疫苗，该患者是否会发生目前的事件（背景发病率）？

了解与疫苗在时间上可能相关的事件背景发生率，对根据其可能提供的信号强度来评估聚集性事件是非常重要的。例如：

- 为确定人群中的背景发病率，丹麦开展了一项全国性的基于人群的队列研究，以评估疫苗在儿童和大规模人群免疫接种中的安全性。该研究显示，结果性诊断的发生率从自身免疫性血小板减少症的 0.32 例/10 万患者年到惊厥的 189.82 例/10 万患者年。过敏性休克、惊厥和多发性硬化症的季节性差异非常明显。即使对于罕见的结果，在假设的疫苗队列中，也可望发生许多事件。例如，在每 100 万儿童

---

<sup>1</sup> Seitz CS et al. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*, 2009, 27(29):3885–3889. 见: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428162> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。

<sup>2</sup> Gold M et al. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunization service. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 83:128–131 (doi:10.1136/adc.83.2.128). 见: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906018> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。

<sup>3</sup> Hennino A et al. Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2007, 18:385–390. 见: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617807> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。



中，疫苗接种后 42 天内可发生 1 型糖尿病 20 例、青少年类风湿性关节炎 19 例、面神经麻痹 8 例，以及 5 例多发性硬化症<sup>1</sup>。

- 2006 年 10 月，在以色列开展每年流感免疫接种活动的早期阶段，出现了 4 例老年受种者死亡事件，该活动被迫暂停并接受调查。据确定，在年龄相仿的受种者中，接种疫苗后 7 天内的预期死亡率是 0.01%~0.02%。在出现明显信号之前的数年间，这一死亡率一直保持稳定。由于年龄 (>75 岁) 和共病情况 (如糖尿病、心血管疾病或病卧在家) 的原因，该人群的背景死亡率相对较高<sup>2</sup>。

#### IV.4 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素？

在免疫接种后不良事件调查中，通过获取患者的详细病史、临床检查和实验室检测结果，可能发现其他内在的原有疾病、健康问题或危险因素，而这些都有可能导致免疫接种后不良事件的发生。例如：

- 婴儿严重肌阵挛性癫痫 (SMEI, 或 Dravet 综合征) 是一种耐药性癫痫，可发生在 1 周岁内既往健康的儿童。其主要临床特征为迁延、反复发热和无发热的全身性或单侧性惊厥发作。发生癫痫时，认知能力明显恶化，癫痫发作间期出现肌阵挛、动作笨拙和共济失调。三分之一的严重肌阵挛性癫痫患儿表现为 SCN1A 基因的新生突变，且带有家族基因的可能引起表型<sup>3</sup>。疫苗接种可能会引发儿童的早期 Dravet 综合征，由于发生 SCN1A 突变，这些儿童必定会发病。然而，对这些带有 SCN1A 突变的儿童不应停止免疫接种，因为尚无证据表明在发病前或发病后接种疫苗会对结果有影响<sup>4</sup>。
- 业已发现，与未感染 HIV 婴儿的有文献记录的风险相比，感染 HIV 婴儿发生播散性卡介苗疾病的风险增加了数百倍。新近的证据显示，在出生时接种 BCG 的 HIV 儿童感染者，且后来发展为艾滋病 (AIDS) 的，其罹患播散性卡介苗疾病的风险增高。由于对已知感染 HIV 的儿童，无论其是否有 HIV 感染的体征或报告有 HIV 感染的症状，接种卡介苗的风险大于利益，世界卫生组织建议，这些婴儿不应接种卡介苗<sup>5</sup>。

---

<sup>1</sup> Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study. Thomas A Rasmussen et al BMJ. 2012; 345: e5823. Published online 2012 Sep 17. doi: 10.1136/bmj.e5823 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444137/> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。

<sup>2</sup> Kokia ES et al. Deaths following influenza vaccination – background mortality or causal connection? *Vaccine*, 2007, 25(51):8557–8561. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006121> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。

<sup>3</sup> Markus Wolff, Catherine Cass'e-Perrot and Charlotte Drave; *Epilepsia*, 47(Suppl. 2):45–48, 2006 Blackwell Publishing, Inc. International League Against Epilepsy Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105460> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。

<sup>4</sup> Anne M McIntosh et al, *The Lancet* Volume 9, No. 6, p592–598, June 2010; Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447868> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。

<sup>5</sup> *Weekly Epidemiological Record*, NO. 21, 25 MAY 2007 <http://www.who.int/wer/2007/wer8221.pdf> (访问日期: 2019 年 3 月 26 日)。



#### IV.5 在疫苗接种前，患者是否在使用任何药物？

已知药物会引起不良反应。在接种疫苗的同时使用药物时，必须要考虑到药物可能是所观察到的免疫接种后不良事件的偶合原因。例如：

- 一位接受磺胺类抗菌药物治疗的患者在疫苗接种后 9 天出现斯-约综合征（Stevens-Johnson syndrome），这可能是一个偶合事件（由磺胺类药物引起），但也可能是疫苗产品相关反应所致（由疫苗引起）。

#### IV.6 该患者在事件发生前是否接触过（除疫苗外的）潜在的危险因素（如过敏原、药物、草药产品等）？

有暴露于外在危险因素/毒素的既往史，可为免疫接种后不良事件系偶合事件的可能性提供线索。还应考虑到危险因素/毒素与疫苗之间的相互作用引起免疫接种后不良事件的可能性。例如：

- 一位患者在疫苗接种前 1 周接受过外科手术（术后期明显正常），在免疫接种后第二天可能出现发热。于是需要确定发热（属于免疫接种后不良事件）是否为术后并发症，只是一个偶合事件（对疫苗接种），或者是由疫苗或疫苗接种（与疫苗产品、疫苗质量缺陷或免疫接种差错相关）所致。
- 正在接受化疗的患者接种乙型肝炎疫苗后出现涉及脱发的免疫接种后不良事件，这可能是由于化疗导致的偶合事件，也可能是接种乙型肝炎疫苗后疫苗产品相关反应<sup>1</sup>。
- 已知误服和药物相互作用是卡马西平中毒的原因。但只有较少人知道流感疫苗接种可能会显著增加血液卡马西平的浓度<sup>2</sup>。

### 步骤 3：算法流程

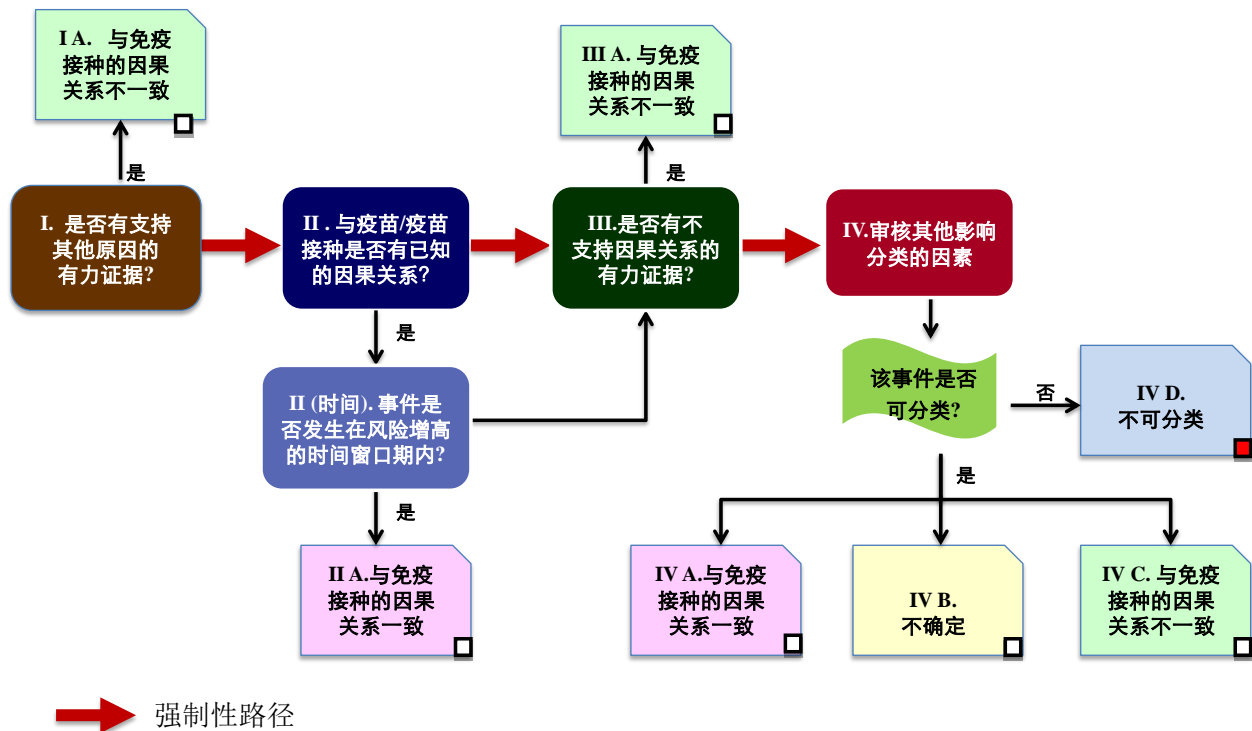
在完成检查清单后，就要准备将所调查的因果关系相关资料用于算法流程。算法流程的目的是要成为审核者决策的技术路线图，但它不会、也不应该排除专家和将诊断与事件可能原因联系起来的内在推导逻辑过程。循序渐进的算法流程有助于判定免疫接种后不良事件与免疫接种的因果关系一致（符合/有因果关系）、不一致（不符合/无因果关系）、不确定或不可分类（图3）。

---

<sup>1</sup> Wise RP et al, Hair loss after routine immunizations. *JAMA*. 1997 Oct 8;278(14):1176-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326478>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> Robertson WC Jr. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatric Neurology*, 2002, 26(1):61–63. 见：<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899401003320>（访问日期：2019年1月2日）。

图 3. 因果关系算法流程



算法流程可使审核者有条理地集中精力并记录他们的观察结果，得出适当的结论。对检查清单中“是”的回答，应该在算法流程中有相应的结论。强制路径（红色箭头）上的方框与检查清单中（I至IV）的四个主要部分相对应。重要的是审核者要根据检查清单中的回答来评价全部的 4 种方框。如果结论是与免疫接种的因果关系不一致，则结论的彩色标记为绿色；如果是与免疫接种的因果关系一致，则为红色；如果是不确定，则用黄色；如果该事件不可分类，则为蓝色。

在考虑适评条件（步骤 1）的评估初始阶段，审核者可能认为现有信息足以启动因果关系评估过程。然而，在完成检查清单（步骤 2）后，可能会发现信息不足，不能得出明确的结论。在这个审核阶段，审核者可能决定将病例归类为“不可分类”（图 3 中红色标记的复选框），并详细说明使该病例无法分类的缺失信息。

概述检查清单中与相应结论有关的回答，或在此作为总结性说明，从而使审核者对他们的结论和推导结论的逻辑有一个透明的“仪表盘视图”。

对IA、IIA和IIIA的回答有更大的说服力，其结论具有更大的权重。当结论为“不可分类”时，审核者应该确定原因和记录为什么无法分类，并应尽一切努力获得分类所需的支持性证据。

## 步骤 4: 病例分类

最终分类的依据是 CIOMS/WHO 疫苗药物警戒工作组的报告《疫苗药物警戒术语的定义和应用》<sup>1</sup>。病因特异性定义为“**A.与免疫接种的因果关系一致**”、“**C.与免疫接种的因果关系不一致**”（偶合事件）提供了明确的说明。虽然有足够的免疫接种后不良事件的信息，但无法将其归于上述任何一类时，则将这种关联性考虑为“**B.不确定**”。详细内容参见图 4。

图 4. 因果关系评估分类



最终的分类取决于是否能够获得足够的信息。

### I. 有足够信息得出因果关系结论的病例

有足够信息得出因果关系结论的病例可以分类如下：

#### A. 与免疫接种的因果关系一致（符合/有因果关系）

- A1. 疫苗产品相关反应；或
- A2. 疫苗质量缺陷相关反应；或
- A3. 免疫接种差错相关反应；或

<sup>1</sup> Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf)（访问日期：2019年3月26日）。

A4. 免疫接种焦虑/应激相关反应（ISRR）。

## **B. 不确定**

B1. 时间关系一致，但缺乏疫苗导致事件的明确证据（可能是新的与疫苗相关的事件）。这是一个潜在的信号，需要考虑作进一步的调查。

B2. 审核的其他影响分类的因素导致事件与免疫接种的因果关系是否一致有分歧（即可能与疫苗相关或是偶合事件，且无法明确地支持任何一个）

**C. 与免疫接种的因果关系不一致（偶合事件，不符合/无因果关系）：**这可能是由于潜在的或新出现的疾病，或者是暴露于疫苗之外的其他因素所引起的疾病。

## **II. 缺乏足够信息无法得出因果关系结论的病例**

如上所述，这类病例被归类为“不可分类”，还需要更多的信息才能再进行因果关系审核。应该将无法分类病例的现有信息保存在资料库或电子数据库，并对其进行定期审核，了解是否可以得到更多的信息用于病例分类和进行分析以识别信号。

## VI. 免疫接种后不良事件因果关系评估的病例分类逻辑概述

因果关系的评估由审核者在既定时间根据现有的信息和资源来进行。供评估的信息和资源可能足够，也可能不够。原先评估为符合分类条件的病例，如果审核时发现信息不够，则无法进行因果关系评估，而应将其归为不可分类。即使有足够的信息，因果关系的正确性在很大程度上仍取决于审核者的专业知识、经验和技能（图 5）。

必须牢记，在个体水平，通常不可能根据单一个体的接种后不良反应病例报告来确定特定的免疫接种后不良事件与特定疫苗之间有明确的因果关系。对不同病例进行系统审核时，可能会发现相互矛盾的结果，需由专家组认真讨论后，才能得出因果关系的清晰脉络。也可能同一批审核者对因果关系有一个以上的结论。经过讨论并达成共识后，需对合理选项进行优先考虑并作出最终决定。

“与免疫接种因果关系一致”（符合/有因果关系）和“与免疫接种因果关系不一致”（不符合/无因果关系，偶合）的分类已经在 CIOMS/WHO 疫苗药物警戒工作组报告中作了明确的概述<sup>1</sup>，这将在下一章节介绍。根据现有证据，有几种情况应该归类为“不确定”。这必须由评估小组讨论来决定是否有信号，或是否需要进一步调查或做特异性检测。

### 图 5. 病例分类逻辑的总结

#### 按优先顺序分类逻辑的总结

根据现有证据，我们可以得出结论：最可能的分类为\_\_\_\_\_因为：

- 1.
- 2.

根据现有证据，我们**无法**对病例进行分类，因为：\_\_\_\_\_

不论是对于同一病例或者类似病例，当可以获得更多的信息时，因果关系的结论可能会发生改变。例如，在接种甲型 H1N1 流感疫苗后出现嗜睡症的病例，目前可归入可能与疫苗产品相关的免疫接种后不良事件，而在 2010 年根据科学证据确定发作性睡眠与流感疫苗之间存在关联之前<sup>2</sup>，同样的病例会归类为偶合病例或不确定病例。资源受到限制时，如无尸检条件和不能进行特异性实验室检测（例如作为检验过敏反应中肥大细胞活性指标的类胰蛋白酶检测），可能会影响解释。

<sup>1</sup> *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.* Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf)（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

<sup>2</sup> Markku Partinen et al. Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland. *Plos One* Published: March 28, 2012 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033723>（访问日期：2019 年 3 月 26 日）。

## VII. 免疫接种后不良事件分类的基本机制

### A. 与免疫接种的因果关系一致

#### A1 和 A2. 疫苗制品相关反应和疫苗质量缺陷相关反应

疫苗被设计用于诱导免疫系统产生应答，涉及到疫苗抗原、佐剂（如果有的话）、抗原呈递细胞、淋巴细胞和多种免疫介质（细胞因子）之间复杂的相互作用。这种相互作用对产生所需的免疫力来预防特定的疫苗可预防疾病至关重要。然而，受种者的免疫反应可能表现为对疫苗的相对常见和轻微的不良反应，如接种部位红肿和发热。体内平衡机制通常限制了炎症反应，所以这些反应是短暂的，无长期后果。对一种或多种疫苗成份的免疫反应可以导致长期的、更严重的不良反应，但非常少见。免疫反应导致危及生命的过敏反应则更为罕见。

值得注意的是，疫苗产品相关反应可能揭示某些高危人群有易于发生其他不良事件的倾向，但这些事件在大多数受种者则不会发生。例如，发热是免疫接种后相当常见的炎症反应。对大多数受种者来说，发热持续时间短，不会引起相关的不良反应。然而，在有潜在癫痫的儿童或有热性惊厥倾向的婴幼儿，发热也可引发癫痫的发作。其他引起发热的事件，如呼吸道感染，也可能引发癫痫的发作。在这种情况下，导致发热的疫苗本身特性加上受种者与发热相关的癫痫阈值下降的潜在因素，就可能引起癫痫发作。

疫苗产品相关和疫苗质量缺陷相关反应如下：

- 与疫苗产品接种途径和/或接种部位或受种者个体特质相关的反应：
  - 灭活流感疫苗鼻腔接种后导致面神经麻痹<sup>1</sup>，其致病机理是由疫苗成份和接种途径共同作用所致；
  - 接种时疼痛和相关的生理反应。
- 免疫介导的疫苗反应：
  - 由一种或多种疫苗成份导致接种部位的局部反应，即：
    - 伴有或不伴有局部淋巴腺炎的非肉芽肿性炎症
      - 如接种无细胞百日咳-白喉-破伤风疫苗后的广泛性肢体肿胀<sup>2</sup>，

---

<sup>1</sup> Margot Mutsch et al, Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland. N Engl J Med 2004; 350:896-903 February 26, 2004 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985487>（访问日期：2019年3月26日）。

<sup>2</sup> Margaret B. Rennels et al, Extensive Swelling After Booster Doses of Acellular Pertussis–Tetanus–Diphtheria Vaccines Pediatrics January 2000, Volume 105 / Issue 1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617749>（访问日期：2019年3月26日）。



- 轻度、中度、重度的局部炎症，表现为局部肿胀、发红、疼痛、局部触痛和硬结中的一种或多种症状。[例如，引起更严重反应的机制包括
  - 皮下注射了推荐肌肉注射的疫苗（如铝吸附疫苗），
  - 局部抗原-抗体反应（抗体过量），
  - 铝佐剂过敏，以及
  - 感染]
- 注射部位出现肉芽肿性炎症，伴有或不伴有局部淋巴腺炎（与卡介苗有关的最常见）；
- 由一种或多种疫苗成份引起的多系统（全身）反应，即：
  - 全身炎症反应（例如，发热或嗜睡）
  - 肥大细胞脱颗粒
    - IgE介导的超敏反应（过敏反应），
    - 非IgE介导的超敏反应（这类反应通常称为过敏样反应），
  - 播散性肉芽肿反应（例如，免疫缺陷者的卡介苗播散）
  - 免疫复合物介导的反应（血清病反应）；
- 由一种或多种疫苗成份导致的器官特异性反应，即：
  - 自身免疫或机制未确定
    - 中枢神经系统（例如，流感疫苗接种后出现吉兰-巴雷综合征等脱髓鞘疾病），
    - 血液（例如，麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗接种后发生血小板减少症），
    - 皮肤（例如，疫苗接种后皮疹，包括荨麻疹）。
- 在受种者或其密切接触者中由疫苗相关微生物制剂复制引起的反应。这些微生物制剂可能是：
  - 减毒疫苗制剂；
  - 在生产过程中未完全灭活的野生型疫苗制剂；
  - 生产过程中疫苗发生污染。

### A3. 免疫接种差错相关反应

对这类免疫接种后不良事件应强调其可预防性。因此，分类机制注重差错的性质，而非导致特定免疫接种后不良事件的生物过程。然而，很多这类免疫接种后不良事件与疫苗产品相关反应和疫苗质量缺陷相关反应的发生过程相同或相似。免疫接种差错相关反应描述如下：

- 疫苗处理方面的差错：

- 由于疫苗（及其稀释剂，如适用）运输、储存和处理不当，暴露于过热、过冷环境下，会导致下列情况：
  - 因疫苗活性成份失活，不能引发足够的免疫反应；
  - 因疫苗物理特性发生改变，如冷冻敏感疫苗中含铝辅料的凝集，可导致全身或局部反应；
- 使用过期产品，导致下列情况：
  - 因减毒制剂失效或失活，不能引发足够的免疫反应。
- 疫苗处方错误或未遵循疫苗使用建议：
  - 没有遵从疫苗禁忌证，可导致下列情况：
    - 已知对一种或多种成份有免疫介导的超敏反应的个体，接种疫苗后可产生过敏反应
    - 已知有免疫缺陷的个体属接种活疫苗的禁忌证，如果接种疫苗后，会产生减毒活疫苗制剂的播散性感染
    - 儿童口服脊髓灰质炎疫苗后，免疫功能低下家庭的接触者可发生疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎；
  - 未适当考虑疫苗使用说明中的警告信息和注意事项；
  - 没有遵从疫苗适应证或处方（剂量或程序）接种，导致：
    - 接种剂量不正确，产生全身和/或局部反应
    - 接种的疫苗错误或接种对象的年龄组不正确，产生全身和/或局部反应
    - 输入血液制品后很快接种减毒活疫苗，或接种减毒活疫苗时，因母传抗体干扰复制而不能诱生免疫应答，都可导致疫苗接种失败
    - 因接种部位、接种器具或技术错误，导致神经、肌肉、血管或骨骼损伤。
- 接种差错：
  - 使用的稀释液不正确或注射了其他产品而不是预期接种的疫苗，可导致下列情况：
    - 由于稀释液错误，导致疫苗接种失败
    - 接种了其他产品而不是预期接种的疫苗或稀释液，由于产品的固有特性而引发反应；
  - 在处理多人份瓶装疫苗时无菌技术不正确或操作程序不当，可导致下列情况：
    - 因疫苗接种过程中发生微生物污染，导致接种部位感染
    - 因疫苗接种过程中发生微生物污染，导致接种部位以外的其他感染
  - 在接种疫苗期间或之后即时，由于未能确保环境的安全，导致：
    - 免疫接种后发生晕厥，导致头部和身体其他部位受伤；
  - 因疏忽接种了疫苗，而受种者并非该疫苗的接种对象（如发生针刺伤或溅到眼睛，取决于受种者特性）。



#### A4. 免疫接种焦虑相关反应（免疫接种应激相关反应，ISRR）

对免疫接种的应激反应可在免疫接种之前即时、期间和之后被引发，并出现临床特征。该反应也称免疫接种应激相关反应（ISRR），包括：

##### 1. 急性应激反应，包括血管迷走神经性反应

- 大多数免疫应激相关反应（如晕厥、心悸、换气过度等）发生在以注射方式接种疫苗的接种期。症状可在免疫接种之前、期间和之后即时出现。与总是在免疫接种后发生的其他类型 AEFI 不同，免疫应激相关反应可能发生于免疫接种之前的等待过程中。引起这类反应的原因可能是疼痛、害怕、长时间站立、见到针、看到血、照护人员和同伴的行为或反应、甚至是免疫接种场所拥挤和/或过热的环境。急性应激反应或血管迷走神经反应通常是短暂的，并会自行消退。

##### 2. 分离性神经症状反应，包括非癫痫性发作

- 分离性障碍的神经症状体征可包括无力或瘫痪、异常的运动或肢体姿势、步态异常、言语障碍和无明显生理基础的非癫痫性发作。症状和体征可能在免疫接种后数小时至数天才出现。分离性神经症状反应或障碍在女性中更为常见，通常不会在婴儿中做出诊断。在儿童中，分离性神经症状反应更典型地表现为单一症状。分离性神经症状反应/障碍被认为是多种因素在不同水平上相互作用的结果：心理因素（如创伤经历）、脆弱性（如年龄、个性因素、性别、先前存在的焦虑或抑郁）、影响症状表现的因素（如目睹他人的症状）、触发因素（如情景、环境），以及解释症状为何持续存在的因素（如应对策略）。
- 分离性神经症状反应的一种表现形式为非癫痫性发作。非癫痫性发作也常被称为假性发作或心因性发作。非癫痫性发作是类似于癫痫发作的事件，但没有与癫痫相关的典型神经放电。非癫痫性发作被认为是无意识的，可能是对高度自主神经兴奋的反应。非癫痫性发作的个体在发作前可能有、也可能没有恐惧或焦虑的感觉。它们可以表现为多种运动和感觉症状，但没有任何神经学上的体征来证明其有器质性疾病的基础。非癫痫性发作在儿童早期较少发生（据报道最年轻的年龄为 5 岁），而在青少年发病似乎有所增加。其诊断采用的是典型的“排除法”。

## B. 不确定

### B1. 时间关系一致，但因果关系证据不足

在这种情况下，虽然时间关系一致，但缺乏疫苗导致事件的明确证据（可能是新的与疫苗相关的事件）。这类免疫接种后不良事件病例的详细资料应该保存在国家数据库。随着时间的推移，类似疫苗也使用得越来越多，如果从一个或多个来源报告的事件相似，则这些记录下来的病例有助于确定一种信号，提示疫苗与某个事件或一系列相关事件之间存在新的潜在的因果关系，或是已知因果关系的一个新的表现形式。

## B2. 与免疫接种的因果关系是否一致有分歧

审核的因素可能会造成与免疫接种因果关系是否一致有分歧。尽管有足够的信息，但因为调查结果可能得出相互矛盾的结果，导致这些免疫接种后不良事件病例无法明确归类。可能有明确的证据提示事件与疫苗或疫苗接种有关，同时也可能有明确的证据显示疫苗不是事件的原因。

## C. 与免疫接种的因果关系不一致（偶合事件）

免疫接种后不良事件可由疫苗潜在的或新出现的疾病所致，也可由造成损害但与免疫接种无关的外部暴露因素所致。这些事件包括但不限于下列情况：

### 与疫苗有关的潜在的或新出现的疾病

这些潜在的或新出现的疾病可包括：

- 先天性或遗传性基础疾病或产伤的临床表现或并发症；
- 免疫接种前可能已诊断或未诊断的获得性基础疾病的临床表现或并发症；
- 心理性疾病。

### 暴露于外部因素导致的疾病

由疫苗以外的因素导致的疾病包括：

- 由细菌、病毒、真菌或寄生虫等病原体引起的感染；
- 近期或同时使用药物或使用非法药物导致的不良反应；
- 暴露于疫苗以外的过敏原导致的过敏或其他超敏反应；
- 暴露于环境毒素导致的伤害；
- 创伤（包括外科手术）导致的伤害。

## VIII. 免疫接种后不良事件因果关系评估后采取的行动

确定因果关系本身并不是目的。从评估中获得的经验教训有助于负责技术、免疫规划和行政管理的人员深入理解原因并指导合理的后续行动（包括培训、研究、改良系统、改进工具等），以避免或减少不良事件的再次发生。

### A. 与免疫接种的因果关系一致（符合/有因果关系）

国家免疫规划部门需要制定标准的免疫接种后不良事件应对方案。这些方案需由国家委员会决定，并由国家现有的决策系统核准。

#### A1. 疫苗产品相关反应

- 这类病例经确认后，各国必需遵照所采用的应对方案的规定处理。

#### A2. 疫苗质量缺陷相关反应

- 如果不良反应与特定批号或批次的疫苗有关，必须查明该批号或批次疫苗的去向和分配情况，并须明确指示是否可以使用这些疫苗。
- 重要的是，要向国家药品监管部门和上市许可持有人通报免疫接种不良事件。
- 应通过世界卫生组织驻国家代表处或世界卫生组织国际药物监测合作中心（乌普萨拉监测中心，<http://www.who-umc.org/>）与世界卫生组织总部取得联系，并交流和沟通相关信息，以确保其他使用该疫苗的国家对此保持警惕。
- 如果发现不符合标准和/或假冒的疫苗，应报告当地卫生部门、国家药品监督管理部门、国家药物警戒中心及世界卫生组织全球不合格和伪劣医药产品监测和监督系统（[rapidalert@who.int](mailto:rapidalert@who.int)）。欲获取详细信息，可访问：[www.who.int/medicines/regulation/ssffc/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/en/)。

#### A3. 免疫接种差错相关反应

- 培训和能力建设是避免此类事件再次发生的关键措施。

#### A4. 免疫接种焦虑相关反应（免疫接种应激相关反应，ISSR）

- 根据 ISSR 的散发性或聚集性，采取不同的针对预防、诊断和处理（包括信息沟通和交流、培训和能力建设）的措施，以避免这些事件的再次发生。疫苗接种前快速和有针对性地询问既往史、识别易感人员，有助于发现具有易于引发免疫接种应激相关反应的危险因素个体。考虑和处理某些因素，如免疫接种环境、卫生保健提供人员与家庭成员的沟通和交流、疫苗接种体位和心理策略（通过分散注意力来减少疼痛）等是很有帮助的。所有的免疫接种活动都应该在安静、私密和事先安排好的环境中进行。疫苗受种者和照护人员对免疫接种的信任来自卫生保健工作人员表现出来的能力和同情心，这更有可能成功地使他们减轻或消除恐惧和焦虑。交流和沟通应针对疫苗受种者及其陪同的父母或监护人（视情况定）。另外，必须采用适当的疼痛处理方法。

## B. 不确定

### B1. 时间关系一致，但缺乏因果关系的证据

- 应将这些免疫接种后不良事件病例的详细信息保存于国家数据库。这样做可能会有助于以后识别信号，该信号将提示在某个疫苗和某种事件或一系列相关事件之间，存在新的潜在的因果关系，或是已知因果关系的新的表现形式。

### B2. 与免疫接种的因果关系是否一致有分歧

- 根据现有证据对这些病例进行分类。如果能获得更多的信息，病例可重新分类，归入更明确的类别。在评估过程中，审核者应弄清哪些附加信息会有助于最终完成因果关系评估，并应从国家或国际资源中收集信息和获得专业知识。可通过世界卫生组织向全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）寻求指导，尤其是在不良事件很可能会严重影响免疫规划时。

## C. 与免疫接种的因果关系不一致（不符合/无因果关系，偶合事件）

- 应当向患者及其亲属、照护人员和社区提供信息并加以确认。

## D. 不符合适评条件的病例和不可分类的病例

不符合因果关系适评条件的病例是指评估者可获得的信息量有限，以致无法提出因果关系问题。例如，审核者没有关于患者所接种疫苗的信息，或临床资料不足无法提出因果关系问题。如果在评估前病例的调查不完整，未获得必要的信息，则也可能被认为是不符合适评条件，而不对其进行评估。

不可分类病例是指审核者能提出因果关系问题，但在评估过程中发现还缺少一些评估所需的要素，以致无法进行逻辑分类。

对于不符合适评条件的病例和不可分类的病例，重要的是要具体说明缺失的要素，并努力获取有关信息，以便能够再次尝试进行因果关系评估。关键是应将这些病例的可获得的详细信息贮存在中央资料库，一旦获得对因果关系评估有帮助的其他信息，调查者可回溯分析。

## IX. 结论

对个体病例进行免疫接种后不良事件因果关系评估，也是一种医学鉴别诊断的训练，认识到这一点很重要。因为一位优秀的临床医生不会根据相互矛盾或含糊不清的信息，来诊断糖尿病或冠心病。同样，如果没有足够的信息，也不应确定免疫接种后不良事件与疫苗有因果关系。

在世界卫生组织修订的免疫接种后不良事件因果关系评估过程中，鼓励终端用户确定是否符合因果关系评估适评条件的最低要求，使用检查清单来确定可能引起事件发生的因素，通过算法流程来识别不同的模式，最终由人来判定因果关系。

在评估免疫接种后不良事件因果关系时，经验、专业水平、专家资源和团队合作等人的因素显然发挥着重要的作用。采用上述工具，能使调查者思考评估的基本原理，收集相关资料，帮助提高评估工作的一致性。世界卫生组织（WHO）已经开发了一套电子软件，可以使用本手册所描述的方法，帮助进行免疫接种后不良事件的因果关系评估工作。同样的信息可以通过访问网站在线获取：<http://gvti-aeft-tools.org/>。

目前有数种模型、算法流程和工具（包括软件包）可用于因果关系评估。每种都有各自的优点，且具有不同的敏感度和特异度。在全面评审现有的评估药物不良反应和免疫接种后不良事件因果关系的不同方法后，对多种方法（包括评分量表、算法流程、问卷调查表等）进行了小规模试验，全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）工作组与来自世界各地的专家进行磋商之后，制定了本修订版的方案。

要创建一个完善的系统来明确认定免疫接种后不良事件因果关系是非常困难的，对此已达成共识。全球疫苗安全咨询委员会工作组采用了由临床免疫安全评估（Clinical Immunization Safety Assessment, CISA）网络制定的算法流程的基本步骤，并将其开发为本方案，以期适用于不同的情况和环境<sup>1</sup>。

---

<sup>1</sup> Halsey NA et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*, 2012, 30(39):5791–5798 (Epub 2012 Apr 14). 见: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507656>（访问日期：2019年3月26日）。



# 附件 1: 免疫接种后不良事件 (AEFI) 因果关系评估工作表

患者身份证号/姓名:

出生日期/年龄:

性别: 男/女

## 步骤 1 (适评条件)

事件发生前所接种的疫苗名称	有效诊断是什么?	该诊断是否符合病例定义?

**在此处提出因果关系问题**

\_\_\_\_\_ 疫苗 / 疫苗接种是否会引起 \_\_\_\_\_ ? (步骤 2 中要审核的事件 – 有效诊断)

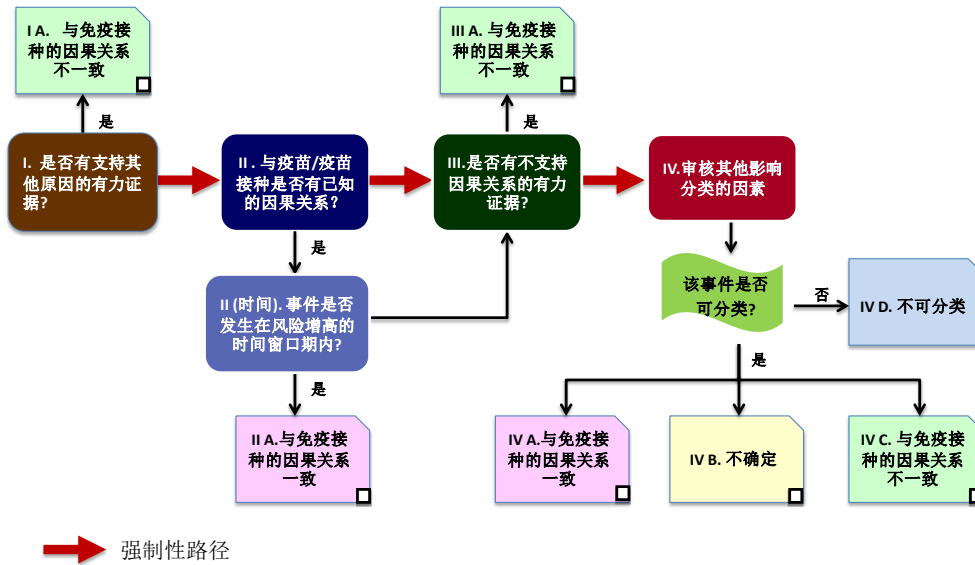
**该病例是否符合因果关系评估的适评条件? 是/否, 如果“是”, 进行步骤 2**

## 步骤 2 (检查清单) 在所有符合选项的小方框内勾选 (✓)

I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y N UK NA	备注
1. 在此患者, 病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?</b>		
<b>疫苗产品</b>		
1. 已发表的同行评议文献中是否有证据显示, 即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 在此患者, 是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>疫苗质量</b>		
4. 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>免疫接种差错</b>		
5. 在此患者, 是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议 (如使用过期疫苗、接种对象错误等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. 在此患者, 接种的疫苗 (或稀释液) 是否未能做到无菌操作?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7. 在此患者, 接种时疫苗的物理性状 (如颜色、浑浊度、异物等) 是否有异常?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. 此患者接种时, 接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误 (如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
9. 在此患者, 疫苗处理过程中是否有错误 (如在运输、储存和/或免疫接种活动过程中冷链中断等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. 在此患者, 疫苗接种操作过程中是否有不正确处 (如接种剂量、接种部位和接种途径错误; 注射针具规格错误等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>免疫接种焦虑 (免疫接种应激相关反应, ISRR)</b>		
11. 在此患者, 该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应 (如急性应激反应、血管迷走神经性反应、过度换气或分离性神经症状障碍)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II (时间): 在第 II 部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内?即对上述第 II 部分中问题的回答为“是”</b>		
12. 在此患者, 该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>		
1. 是否有许多已发表的证据 (系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等) 不支持疫苗与事件之间存在因果关系?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>IV. 其他影响分类的因素</b>		
1. 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 如果没有接种疫苗, 该患者是否会发生目前的事件 (背景发病率)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4. 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
5. 在疫苗接种前, 患者是否在使用任何药物?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. 该患者在事件发生前是否接触过 (除疫苗外的) 潜在的危险因素 (如过敏原、药物、草药产品等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Y: 是 N: 否 UK: 不知道 NA: 不适用或未获得

**步骤 3 (算法流程) 审核所有步骤并在所有适合的方框内勾选 (✓)**



**步骤 3 的说明:**

**步骤 4 (病例分类) 在所有适合的方框内勾选 (✓)**

已获得足够的信息	<input type="checkbox"/> A. 与免疫接种的因果关系一致 <input type="checkbox"/> A1. 疫苗产品相关反应 (根据已发表的文献) <input type="checkbox"/> A2. 疫苗质量缺陷相关反应 <input type="checkbox"/> A3. 免疫接种差错相关反应 <input type="checkbox"/> A4. 免疫接种焦虑相关反应 (ISRR**)	<input type="checkbox"/> B. 不确定 <input type="checkbox"/> B1. *时间关系一致, 但缺乏疫苗导致事件的明确证据 (可能是新的与疫苗相关的事件) <input type="checkbox"/> B2. 审核的其他影响分类的因素导致与免疫接种因果关系是否一致有分歧	<input type="checkbox"/> C. 与免疫接种的因果关系不一致 <input type="checkbox"/> C. 偶合事件 由于潜在的或新出现的疾病, 或者是暴露于疫苗之外的其他因素所致
	<input type="checkbox"/> 不可分类 详细说明进行分类所需要的其他信息: <input type="text"/>		

\*B1: 这是潜在的信号, 可能需要考虑进行调查  
 \*\*免疫接种应激相关反应

**按优先顺序逻辑分类的总结:**  
 根据现有证据, 我们可以得出结论: 病例分类为 \_\_\_\_\_ 因为:  
 根据现有证据, 我们无法对病例进行分类, 因为: \_\_\_\_\_



## 案例 1：流行性脑膜炎球菌结合疫苗与癫痫

**提出的问题：**5 月龄男孩，姓名 PQ，接种了第 2 剂流行性脑膜炎球菌结合疫苗（首剂于 3 月龄接种）。在免疫接种后 2 天出现发热，但并未做记录。接种后 5 天该婴儿出现右侧局灶性癫痫发作，并有意识改变。记录的体温为 39°C。患儿接受了抗惊厥药物治疗并住院。入院第 3 天和第 4 天患儿出现持续性癫痫发作，遂将其转诊至三级儿科医院，因呈癫痫持续状态而入住重症监护病房，24 小时内癫痫发作得到控制。

**既往史：**一般健康状况良好；无免疫缺陷的证据

- 既往无癫痫病史。

**调查情况：**

- 脑脊液：红细胞  $61 \times 10^6/L$ ；白细胞  $144 \times 10^6/L$ ；中性粒细胞 57%；淋巴细胞 26%；
- 蛋白质 1.2g/L；葡萄糖 3.1mmol/L；
- 脑脊液、咽拭子和粪便培养均为阴性；
- PCR 检测：单纯疱疹病毒阳性；
- MRI 检查显示：右额叶、顶叶和颞叶广泛炎症，左颞叶少量出血；
- 脑电图显示：阵发性单侧性癫痫样放电。

免疫接种点现场的调查证实，疫苗接种过程中的疫苗质量合格，接种程序和技术方法正确。

**治疗和病程：**使用抗生素和抗病毒药物（阿昔洛韦）治疗。获知 PCR 检测结果后停用抗生素治疗，抗病毒治疗持续 21 天。住院治疗后恢复良好。出院时患儿机灵活泼，肌张力正常。回家用抗惊厥药治疗。

注：该案例符合 Brighton 协作组的脑炎病例定义—诊断确定性 2 级[（有脑病证据，伴意识模糊和癫痫；显示有中枢神经系统炎症的多项指标（体温 39°C；脑脊液细胞增多；脑电图检查结果符合脑炎诊断；神经学影像结果符合脑炎诊断）]。

## 步骤 1 (适评条件)

患者身份证号/姓名:PQ

出生日期/年龄:5 月龄

性别: ✓男/女

事件发生前所接种的疫苗名称	有效诊断是什么?	该诊断是否符合病例定义?
流行性脑膜炎球菌结合疫苗(Menjugate)	脑膜脑炎	是 (Brighton 协作组定义, 2 级)

在此处提出因果关系问题

流行性脑膜炎球菌结合疫苗/疫苗接种是否会引起来脑膜脑炎 (步骤 2 中要审核的事件 - 有效诊断)

该病例是否符合因果关系评估的适评条件? ✓是/否, 如果“是”, 进行步骤 2

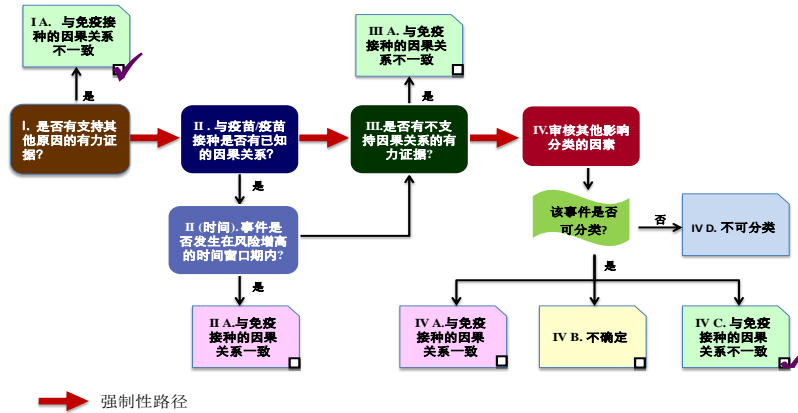
## 步骤 2 (检查清单) 在所有符合选项的小方框内勾选 (✓)

I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y N UK NA	备注
1. 在此患者, 病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	是, 脑脊液 PCR 检测显示单纯疱疹病毒阳性
<b>II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?</b>		
<b>疫苗产品</b>		
1. 已发表的同行评议文献中是否有证据显示, 即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	否, 迄今尚无文献报告
2. “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	含有脑膜炎奈瑟菌 C 群的灭活提取物
3. 在此患者, 是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	否, 脑脊液 PCR 检测单纯疱疹病毒阳性
<b>疫苗质量</b>		
4. 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
<b>免疫接种差错</b>		
5. 在此患者, 是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议 (如使用过期疫苗、接种对象错误等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
6. 在此患者, 接种的疫苗 (或稀释液) 是否未能做到无菌操作?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
7. 在此患者, 接种时疫苗的物理性状 (如颜色、浑浊度、异物等) 是否有异常?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
8. 此患者接种时, 接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误 (如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
9. 在此患者, 疫苗处理过程中是否有错误 (如在运输、储存和/或免疫接种活动中冷链中断等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
10. 在此患者, 疫苗接种操作过程中是否有不正确处 (如接种剂量、接种部位和接种途径错误; 注射针具规格错误等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
<b>免疫接种焦虑 (免疫接种应激相关反应, ISRR)</b>		
11. 在此患者, 该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应 (如急性应激反应、血管迷走神经性反应、过度换气或分离性神经症状障碍)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	焦虑不会导致脑膜脑炎
<b>II (时间): 在第 II 部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内? 即对上述第 II 部分中问题的回答为“是”</b>		
12. 在此患者, 该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	由于上述第 II 部分的问题中没有“是”的回答
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>		
1. 是否有许多已发表的证据 (系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等) 不支持疫苗与事件之间存在因果关系?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	不知道, 尚未进行研究
<b>IV. 其它影响分类的原因</b>		
1. 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	首剂疫苗接种后儿童健康
2. 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	既往健康
3. 如果没有接种疫苗, 该患者是否会发生目前的事件 (背景发病率)?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	多种病因可致婴儿脑膜脑炎
4. 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

5. 在疫苗接种前，患者是否在使用任何药物？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	在这里也可用“否”
6. 该患者在事件发生前是否接触过（除疫苗外的）潜在的危险因素（如过敏原、药物、草药产品等）？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Y: 是 N: 否 UK: 不知道 NA: 不适用或未获得

### 步骤 3（算法流程）审核所有步骤并在所有适合的方框内勾选（✓）



步骤 3 的说明：I A: 因为 PCR 显示单纯疱疹病毒阳性。

IV C: 因为有多种原因可致婴儿脑膜脑炎。可以是多种不同感染中的一种。

### 步骤 4（病例分类）在所有适合的方框内勾选（✓）

已获得足够的信息	<p><b>A. 与免疫接种的因果关系一致</b></p> <p><input type="checkbox"/> A1. 疫苗产品相关反应 (根据已发表的文献)</p> <p><input type="checkbox"/> A2. 疫苗质量缺陷相关反应</p> <p><input type="checkbox"/> A3. 免疫接种差错相关反应</p> <p><input type="checkbox"/> A4. 免疫接种焦虑相关反应 (ISRR**)</p>	<p><b>B. 不确定</b></p> <p><input type="checkbox"/> B1. *时间关系一致，但缺乏疫苗导致事件的明确证据 (可能是新的与疫苗相关的事件)</p> <p><input type="checkbox"/> B2. 审核的其他影响分类的因素导致与免疫接种因果关系是否一致有分歧</p>	<p><b>C. 与免疫接种的因果关系不一致</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 偶合事件 由于潜在的或新出现的疾病，或者是暴露于疫苗之外的其他因素所致</p>
	<p>未获得足够的信息</p> <p><input type="checkbox"/> 不可分类</p> <p>详细说明进行分类所需要的其他信息:</p>		

\*B1: 这是潜在的信号，可能需要进行调查  
\*\*免疫接种应激相关反应

#### 按优先顺序逻辑分类的总结:

根据现有证据，我们可以得出结论：病例分类为该病与免疫接种的因果关系不一致（偶合事件）。  
因为：对脑膜脑炎有明确的其他解释（证实由单纯疱疹病毒引起）。

## 案例 2：口服脊髓灰质炎疫苗与急性弛缓性麻痹

MA，男孩，2006年12月29日出生于脊髓灰质炎呈地方性流行国家的农民家庭。2009年7月1日，患儿突然发生左上肢无力。当地卫生人员当天即向卫生官员报告了该病例，并于7月2日进行调查。

卫生官员从患儿的父母处得到了目前疾病的详细情况。患儿于2009年7月1日突然发生左上肢弛缓性麻痹。麻痹当天并无发热，麻痹症状也无变化（未出现上行性或下行性麻痹），无感觉障碍。发病前35天无外出史，无外伤史，无意识障碍及抽搐。发病前30天内，患儿有臀部注射史。

患儿有卡介苗疤痕（卡疤）。卫生人员说该患儿已通过常规免疫接种过3剂口服脊髓灰质炎疫苗（OPV），其父母也诉说在大规模免疫活动中（补充免疫活动）至少服过10剂OPV。麻痹前最后一次服用OPV（和采集粪便标本）的时间是2009年6月7日（补充免疫活动期间）。

通过临床检查发现，患儿左上肢肌张力显著减弱。手腕肌肉、前臂及上臂的肌力仅为0级（0/5），肱二头肌、肱三头肌和旋后肌反射减弱。经检查，所有其他肢体临床上均正常。用卷尺测量了四肢围度（circumference）并作了记录。

于2009年7月2日和7月4日分别收集了大便标本作肠道病毒检测。2份标本足量并在良好条件下（即，不干燥，无泄漏，记录详细，有冷链维护的证据）被送往WHO认可的实验室进行检测。从第二份大便标本中分离出脊髓灰质炎病毒Sabin I型和II型。

卫生官员于2009年9月9日再次对患儿进行检查，结果显示：与右上肢相比，患儿左上肢肌张力减弱；手腕肌力（4/5）、前臂肌力（2/5）和上臂肌力（2/5）均有所增强；肱二头肌、肱三头肌和旋后肌反射仍减弱。检查还显示所有其他肢体临床上均正常。通过测量四肢围度，确定为左上肢肌萎缩。

患者身份证号/姓名:MA

出生日期/年龄:2006.12.29

性别:✓男/女

**步骤 1 (适评条件)**

事件发生前所接种的疫苗名称	有效诊断是什么?	该诊断是否符合病例定义?
口服脊髓灰质炎疫苗 (OPV)	急性弛缓性麻痹 (AFP)	是*

**在此处提出因果关系问题**  
 口服脊髓灰质炎 疫苗/疫苗接种是否会引起来急性弛缓性麻痹 (AFP)? (步骤 2 中要审核的事件 - 有效诊断)

病例是否符合因果关系评估的适评条件? ✓Y 是/否, 如果“是”, 进行步骤 2

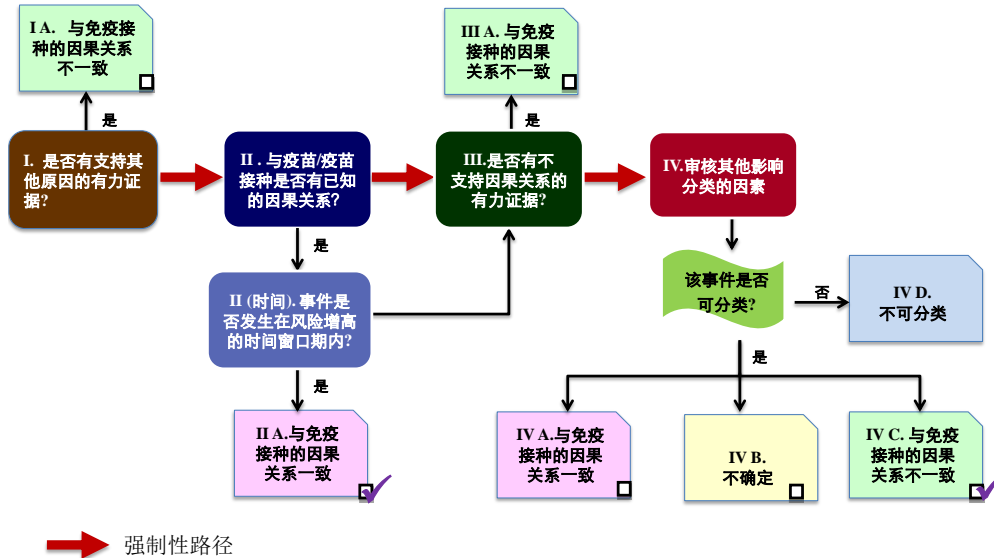
**步骤 2 (检查清单) 在所有符合选项的小方框内勾选 (✓)**

I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y N UK NA	备注
1. 在此患者, 病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	无其他检测的详细信息
<b>II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?</b>		
<b>疫苗产品</b>		
1. 已发表的同行评议文献中是否有证据显示, 即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	VAPP 是已认识到的事件
2. “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	脊髓灰质炎病毒 Sabin 株可引起急性弛缓性麻痹
3. 在此患者, 是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	从粪便中分离到 Sabin 病毒 I 型和 II 型
<b>疫苗质量</b>		
4. 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	OPV 补充免疫活动中不太可能
<b>免疫接种差错</b>		
5. 在此患者, 是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议 (如使用过期疫苗、接种对象错误等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	未获得详细资料
6. 在此患者, 接种的疫苗 (或稀释液) 是否未能做到无菌操作?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	未获得详细资料
7. 在此患者, 接种时疫苗的物理性状 (如颜色、浑浊度、异物等) 是否有异常?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	未获得详细资料
8. 此患者接种时, 接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误 (如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	OPV 不需复溶
9. 在此患者, 疫苗处理过程中是否有错误 (如在运输、储存和/或免疫接种活动中冷链中断等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	未获得详细资料
10. 在此患者, 疫苗接种操作过程中是否有不正确处 (如接种剂量、接种部位和接种途径错误; 注射针具规格错误等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	未获得详细资料
<b>免疫接种焦虑 (免疫接种应激相关反应, ISRR)</b>		
11. 在此患者, 该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应 (如急性应激反应、血管迷走神经性反应、过度换气或分离性神经症状障碍)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II (时间): 在第II部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内?即对上述第II部分中问题的回答为“是”</b>		
12. 在此患者, 该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	是, 口服 OPV 后 24 天
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>		
1. 是否有许多已发表的证据 (系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等) 不支持疫苗与事件之间存在因果关系?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>IV. 其他影响分类的因素</b>		
1. 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 如果没有接种疫苗, 该患者是否会发生目前的事件 (背景发病率)?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	有许多原因可导致 AFP
4. 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	30 天内曾患过未知疾病

5. 在疫苗接种前，患者是否在使用任何药物?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	30天内曾有未知注射史
6. 该患者在事件发生前是否接触过（除疫苗外的）潜在的危险因素（如过敏原、药物、草药产品等）?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	发病前30天曾肌肉注射，是VAPP的危险因素

Y: 是 N: 否 UK: 不知道 NA: 不适用或未获得 \*http://www.who.int/immunization\_monitoring/diseases/poliomyelitis

### 步骤3 (算法流程) 审核所有步骤并在所有适合的方框内勾选 (✓)



**步骤3的说明:** II A: 根据现有信息，可能是疫苗导致该事件发生。因为已知OPV会引起AFP，且发病在时间窗口期内。IV C: 还有其他一些病因可导致弛缓性麻痹，且患儿在麻痹前30天曾患病接受过治疗；然而，该案例缺乏这方面的信息。

### 步骤4 (病例分类) 在所有适合的方框内勾选 (✓)

已获得足够的信息	<input checked="" type="checkbox"/> A. 与免疫接种的因果关系一致 <input checked="" type="checkbox"/> A1. 疫苗产品相关反应 (根据已发表的文献) <input type="checkbox"/> A2. 疫苗质量缺陷相关反应 <input type="checkbox"/> A3. 免疫接种差错相关反应 <input type="checkbox"/> A4. 免疫接种焦虑相关反应 (ISRR**)	<input type="checkbox"/> B. 不确定 <input type="checkbox"/> B1. *时间关系一致，但缺乏疫苗导致事件的明确证据 (可能是新的与疫苗相关的事件) <input type="checkbox"/> B2. 审核的其他影响分类的因素导致与免疫接种因果关系是否一致有分歧	<input checked="" type="checkbox"/> C. 与免疫接种的因果关系不一致 <input checked="" type="checkbox"/> C. 偶合事件 由于潜在的或新出现的疾病，或者是暴露于疫苗之外的其他因素所致
	<input type="checkbox"/> 不可分类 详细说明进行分类所需要的其他信息:		

\*B1: 这是潜在的信号，可能需要考虑进行调查  
 \*\*免疫接种应激相关反应

**按优先顺序逻辑分类的总结:**  
 根据现有证据，我们可以得出结论：病例分类为该病与免疫接种的因果关系一致。因为：根据所获得的信息，很可能是疫苗导致此事件（但需记住的是，疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎更可能发生在首剂疫苗接种之后，而不是后续剂次）。然而，即使事件与免疫接种的因果关系一致（符合/有因果关系），也不能完全排除因果关系不一致（不符合/无因果关系，偶合事件），因为缺乏其他致病原因的相关信息。



### 案例 3:接种麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗免疫接种后不良事件

XX, 南亚女孩, 2010 年 12 月 1 日出生, 子宫下段剖宫产分娩 (孕期 38 周 2 天), 是其父母的长女。出生体重 3200 克, 出生时新生儿评分 (Apgar Score) 10 分。

2012 年 5 月 22 日 (18 月龄) 上午 9 点半到 10 点时, 在她左手臂接种了 0.5ml 麻疹-流行性腮腺炎-风疹 (MMR) 疫苗, 注射器针头型号为 25 nm 23G (6 号)。该患儿在疫苗接种后 10 天死亡。

患儿当时没有使用其他任何药物, 无产前并发症, 也无食物过敏史, 饮食和活动都正常。患儿没有住院史, 无潜在的先天性或获得性疾病或紊乱, 没有任何证据表明患儿受虐待、伤害、忽视、意外伤害或之前需要儿童保护。

既往免疫史: 2011 年 8 月 9 日接种第 1 剂五联苗 (百日咳、白喉、破伤风、乙型肝炎和 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗) 和第 1 剂口服脊髓灰质炎疫苗; 2011 年 10 月 25 日接种第 2 剂五联苗和第 2 剂口服脊髓灰质炎疫苗; 2012 年 1 月 10 日接种乙型脑炎减毒活疫苗。

免疫接种前患儿的饮食和活动正常。接种前一周有发热, 随后消退。疫苗接种时没有接受任何药物治疗。

接种麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗后, 当天 (2012 年 5 月 22 日) 出现轻度发热。接种后第 3 天 (2012 年 5 月 25 日), 开始出现咳嗽、高热、呕吐和面部潮红。接种后第 8 天 (2012 年 5 月 30 日), 被当地的地区医院初步诊断为下呼吸道感染而住院治疗。血常规检查显示, 初始白细胞计数  $3.8 \times 10^9/L$ , 血小板  $15.2 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 。所开处方药包括对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、头孢氨苄、沙丁胺醇、茶碱和双氯芬酸钠栓剂。

2012 年 5 月 30 日, 患儿被转送到地区综合医院。第二天出现发热、右季肋部压痛和肝触痛 (肝大 1cm)。尽管血流动力学稳定, 但患儿白细胞计数  $1.3 \times 10^9/L$  和血小板  $11.2 \text{ 万}/\text{mm}^3$ , 当时被诊断为疑似登革热。患儿还出现水样腹泻和惊厥, 作为急性胃肠炎进行治疗, 静脉注射抗生素和补液。傍晚, 血小板计数从上午 5 点的  $11.2 \text{ 万}/\text{mm}^3$  降至下午 5 点的  $7.7 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 。尽管没有发现出血的证据, 但临床医生认为可能已进入登革出血热极期。晚上 8 时血小板计数进一步下降到  $5.4 \text{ 万}/\text{mm}^3$ , 临床医生认为已进入极期, 伴血液动力学不稳定 (心率  $>200 \text{ 次}/\text{min}$ ; 收缩压  $-60 \text{ mmHg}$ )。然后对其静脉输液 6 个多小时, 超额补充液体 (已输注 1330ml, 达配额的 90.5%)。

在免疫接种后第 10 天, 患儿被转到重症监护室。心率仍然较快, 血流动力学一直不稳定, 瞳孔扩大, 呼吸急促, 外周性发绀和体液滞留。患儿于 2012 年 6 月 1 日上午 9 点死亡。



虽然考虑了疾病的诊断是登革热，但没有客观的登革出血热证据（超声波检查、胸部 X 射线检查或病毒学检查）。考虑死亡的主要原因是长时间休克和体液滞留。之后进行了尸体解剖。

未获得尸体解剖的书面报告。在写本报告时还在等待该病例的病理报告。进行尸体解剖的卫生官员非正式地告知免疫规划管理者：外观符合病毒性感染，但没有肉眼可见的出血或液体渗出的证据。

### **免疫规划部门开展的现场调查**

对卫生部门的疫苗冷链和疫苗接种技术的调查显示，接种的疫苗为麻疹-流行性腮腺炎-风疹（MMR）疫苗，批号 065004，有效期至 2014 年 2 月。疫苗生产商为 xyz。根据每日温度记录，在国家层面收到疫苗并储存后未出现冷链故障。疫苗温度指示标签（也称热标签）显示处于第 1 阶段。

进一步调查表明，同一天在同一诊所接种的其他 30 名儿童中，有 3 名接种了相同疫苗，但均未发生类似事件。

## 步骤 1 (适评条件)

### 选择 1- 麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗与血小板减少症

患者身份证号/姓名: XX

出生日期/年龄: 2010.12.1

性别: 男/✓女

事件发生前所接种的疫苗名称	有效诊断是什么?	该诊断是否符合病例定义?
麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗 (MMR)	血小板减少症	是, (Brighton 协作组定义, 2 级)

在此处提出因果关系问题在此处提出因果关系问题

麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗/疫苗接种是否会引起血小板减少症? (步骤 2 中要审核的事件 - 有效诊断)

该病例是否符合因果关系评估的适评条件? ✓是/否, 如果“是”, 进行步骤 2

## 步骤 2 (检查清单) 在所有符合选项的小方框内勾选 (✓)

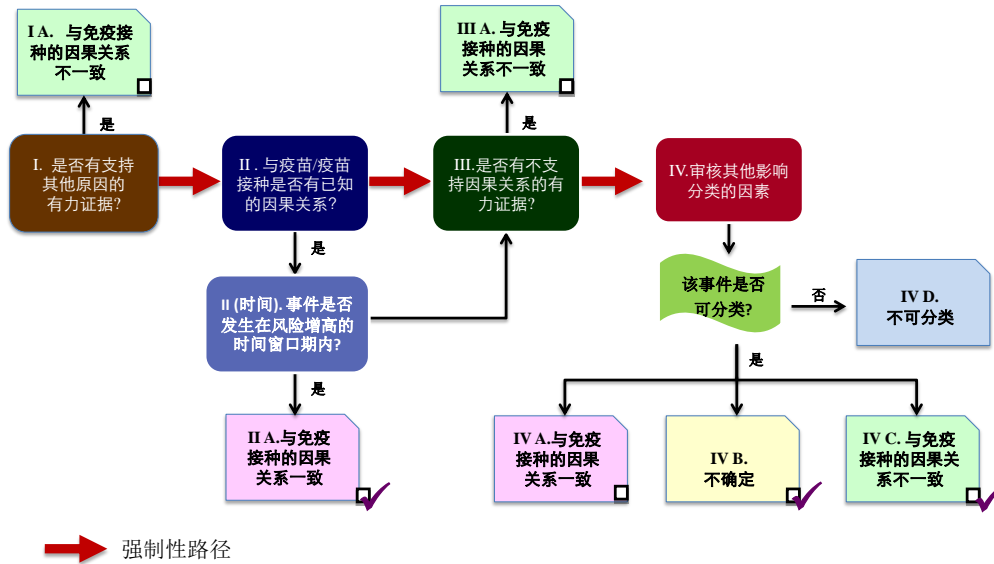
I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y N UK NA	备注
1. 在此患者, 病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	血小板计数下降, 肝大, 血白细胞总数下降, 这些可能支持登革热的诊断, 但不能确诊。
<b>II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?</b>		
<b>疫苗产品</b>		
1. 已发表的同行评议文献中是否有证据显示, 即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	麻疹疫苗可导致血小板减少症
2. “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	许多病毒感染都可导致血小板减少症
3. 在此患者, 是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>疫苗质量</b>		
4. 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
<b>免疫接种差错</b>		
5. 在此患者, 是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议 (如使用过期疫苗、接种对象错误等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
6. 在此患者, 接种的疫苗 (或稀释液) 是否未能做到无菌操作?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
7. 在此患者, 接种时疫苗的物理性状 (如颜色、浑浊度、异物等) 是否有异常?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. 此患者接种时, 接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误 (如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
9. 在此患者, 疫苗处理过程中是否有错误 (如在运输、储存和/或免疫接种活动中冷链中断等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
10. 在此患者, 疫苗接种操作过程中是否有不正确处 (如接种剂量、接种部位和接种途径错误; 注射针具规格错误等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
<b>免疫接种焦虑 (免疫接种应激相关反应, ISRR)</b>		
11. 在此患者, 该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应 (如急性应激反应、血管迷走神经性反应、过度换气或分离性神经症状障碍)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II (时间): 在第 II 部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内? 即对上述第 II 部分中问题的回答为“是”</b>		
12. 在此患者, 该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6 周内-见下面的参考文献 <sup>1</sup>
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>		
1. 是否有许多已发表的证据 (系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等) 不支持疫苗与事件之间存在因果关系?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>IV. 其他影响分类的因素</b>		
1. 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
2. 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	她在事件发生前 1 周有发热
3. 如果没有接种疫苗, 该患者是否会发生目前的事件 (背景发病率)?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	当地是登革热地方性流行国家

<sup>1</sup> Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine; E. Miller et al <http://adc.bmj.com/content/84/3/22>

4. 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	其他病毒感染 (既往史有发热, 现病史为发热、面部潮红、咳嗽和呕吐, 腹泻)
5. 在疫苗接种前, 患者是否在使用任何药物?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. 该患者在事件发生前是否接触过 (除疫苗外的) 潜在的危险因素 (如过敏原、药物、草药产品等)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Y: 是 N: 否 UK: 不知道 NA: 不适用或未获得

### 步骤 3 (算法流程) 审核所有步骤并在所有适合的方框内勾选 (✓)



**步骤 3 的说明:** IIA: 因为麻疹疫苗可导致血小板减少症 (但是不会严重到因出血而死亡)。接种后发病的时间窗口期符合。然而, 尸检没有发现出血的证据。IVB: 因为其他病毒感染 (既往史有发热, 现病史为发热、面部潮红、咳嗽和呕吐)。IVC: 因为需要考虑到其他病毒性感染 (不能排除登革热)。

**步骤 4 (病例分类) 在所有适合的方框内勾选 (✓)**

已获得足够的信息	<b>A. 与免疫接种的因果关系一致</b> <input checked="" type="checkbox"/> A1. 疫苗产品相关反应 (根据已发表的文献) <input type="checkbox"/> A2. 疫苗质量缺陷相关反应 <input type="checkbox"/> A3. 免疫接种差错相关反应 <input type="checkbox"/> A4. 免疫接种焦虑相关反应 (ISRR**)	<b>B. 不确定</b> <input type="checkbox"/> B1. *时间关系一致, 但缺乏疫苗导致事件的明确证据 (可能是新的与疫苗相关的事件) <input checked="" type="checkbox"/> B2. 审核的其他影响分类的因素导致与免疫接种因果关系是否一致有分歧	<b>C. 与免疫接种的因果关系不一致</b> <input checked="" type="checkbox"/> C. 偶合事件 由于潜在的或新出现的疾病, 或者是暴露于疫苗之外的其他因素所致
	未获得足够的信息 <input type="checkbox"/> 不可分类 详细说明进行分类所需要的其他信息:		

\*B1: 这是潜在的信号, 可能需要考虑进行调查  
 \*\*免疫接种应激相关反应

**按优先顺序逻辑分类的总结:**

根据现有证据, 我们可以得出结论: 病例分类为该病与免疫接种的因果关系不确定/不一致 (偶合事件)。因为: 目前对血小板减少症是由疫苗, 还是由登革热或其他病毒性疾病所致的问题, 不可能得出结论。但是尸检未发现出血的证据。因此, 即使麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗 (MMR) 能导致血小板减少症, 但不会导致死亡, 而输液过量却可能导致死亡。

**选择 2- 麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗与败血症**

患者身份证号/姓名: XX      出生日期/年龄: 2010.12.1      性别: 男/✓女

**步骤 1 (适评条件)**

事件发生前所接种的疫苗名称	有效诊断是什么?	该诊断是否符合病例定义?
麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗 (MMR)	败血症	是, 网址: <a href="http://www.bmj.com/content/335/7625/879">http://www.bmj.com/content/335/7625/879</a>

**在此处提出因果关系问题**

麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗/疫苗接种是否会引起 败血症? (步骤 2 中要审核的事件 – 有效诊断)

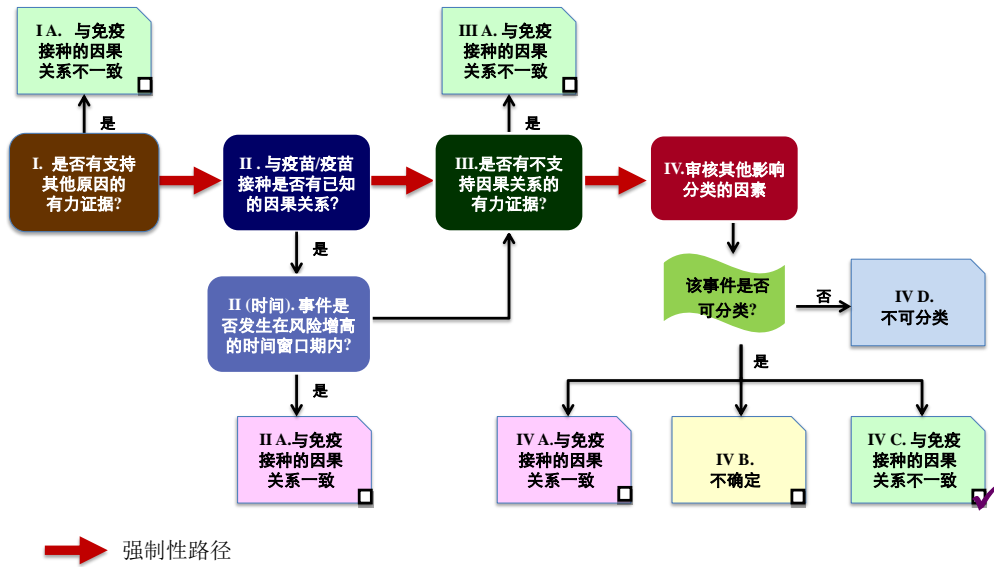
该病例是否符合因果关系评估的适评条件? ✓是/否, 如果“是”, 进行步骤 2

## 步骤 2 (检查清单) 在所有符合选项的小方框内勾选 (✓)

I. 是否有支持其他原因的有力证据?	Y N UK NA	备注
1. 在此患者, 病史、临床检查和/或检测结果是否能确认别的原因?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	怀疑登革热但不能确认 (血小板下降, 白细胞计数下降, 肝肿大++), 未进行 X 光检查、细菌培养、IgM 检测和病毒分离
<b>II. 是否与疫苗或疫苗接种有已知的因果关系?</b>		
<b>疫苗产品</b>		
1. 已发表的同行评议文献中是否有证据显示, 即使正确使用这种疫苗也会引起此类事件?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. “该疫苗导致此类事件发生”是否符合生物学合理性?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 在此患者, 是否有特定的检测证明该疫苗与事件有因果关系?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>疫苗质量</b>		
4. 给该患者接种的疫苗是否可能有质量缺陷、不合格或假冒?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
<b>免疫接种差错</b>		
5. 在此患者, 是否有处方错误或未遵循疫苗使用建议 (如使用过期疫苗、接种对象错误等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
6. 在此患者, 接种的疫苗 (或稀释液) 是否未能做到无菌操作?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
7. 在此患者, 接种时疫苗的物理性状 (如颜色、浑浊度、异物等) 是否有异常?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. 此患者接种时, 接种人员在疫苗复溶/准备工作中是否有错误 (如疫苗错误、稀释液错误、混合不当、注射器抽吸不当等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
9. 在此患者, 疫苗处理过程中是否有错误 (如在运输、储存和/或免疫接种活动过程中冷链中断等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
10. 在此患者, 疫苗接种操作过程中是否有不正确处 (如接种剂量、接种部位和接种途径错误; 注射针具规格错误等)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	根据调查报告
<b>免疫接种焦虑 (免疫接种应激相关反应, ISRR)</b>		
11. 在此患者, 该事件是否可能是免疫接种引发的应激反应 (如急性应激反应、血管迷走神经性反应、过度换气或分离性神经症状障碍)?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II (时间): 在第II部分中所列的事件是否发生在风险增高的时间窗口期内? 即对上述第II部分中问题的回答为“是”</b>		
12. 在此患者, 该事件是否发生在疫苗接种后合理的时间窗口期内?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	因为第II部分的问题中没有“是”的回答
<b>III. 是否有不支持因果关系的有力证据?</b>		
1. 是否有许多已发表的证据 (系统综述、全球疫苗安全咨询委员会综述、Cochrane 综述等) 不支持疫苗与事件之间存在因果关系?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>IV. 其他影响分类的因素</b>		
1. 该患者以前在接种类似疫苗后是否发生过类似事件?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	
2. 该患者过去发生此类事件是否与疫苗接种无关?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 如果没有接种疫苗, 该患者是否会发生目前的事件 (背景发病率)?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	在这种情况下, 败血症可能是呼吸道感染的并发症
4. 该患者是否有导致此种事件发生的疾病、原有疾病或危险因素?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	免疫接种前一周有发热
5. 在疫苗接种前, 患者是否在使用任何药物?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. 该患者在事件发生前是否接触过 (除疫苗外的) 潜在的危险因素 (如过敏原、药物、草药产品等)?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	免疫接种前一周有发热

Y: 是 N: 否 UK: 不知道 NA: 不适用或未获得

**步骤 3 (算法流程) 审核所有步骤并在所有适合的方框内勾选 (✓)**



**步骤 3 的说明:** IV C:在这种情况下, 可导致死亡的败血症作为呼吸道感染的并发症是有可能的。其他感染, 如登革热 (未确认) 等也可能需要考虑, 因为疫苗接种前 1 周有发热, 提示很有可能在疫苗接种时健康状况已不是很好。

**步骤 4 (病例分类) 在所有适合的方框内勾选 (✓)**

已获得足够的信息	<p><b>A. 与免疫接种的因果关系一致</b></p> <p><input type="checkbox"/> A1. 疫苗产品相关反应 (根据已发表的文献)</p> <p><input type="checkbox"/> A2. 疫苗质量缺陷相关反应</p> <p><input type="checkbox"/> A3. 免疫接种差错相关反应</p> <p><input type="checkbox"/> A4. 免疫接种焦虑相关反应 (ISRR**)</p>	<p><b>B. 不确定</b></p> <p><input type="checkbox"/> B1. *时间关系一致, 但缺乏疫苗导致事件的明确证据 (可能是新的与疫苗相关的事件)</p> <p><input type="checkbox"/> B2. 审核的其他影响分类的因素导致与免疫接种因果关系是否一致有分歧</p>	<p><b>C. 与免疫接种的因果关系不一致</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 偶合事件 由于潜在的或新出现的疾病, 或者是暴露于疫苗之外的其他因素所致</p>
	<p>未获得足够的信息</p> <p><input type="checkbox"/> 不可分类</p> <p>详细说明进行分类所需要的其他信息: _____</p>		

\*B1: 这是潜在的信号, 可能需要进行调查  
\*\*免疫接种应激相关反应

**按优先顺序逻辑分类的总结:**

根据现有证据, 我们可以得出结论: 病例分类为偶合事件/与免疫接种的因果关系不一致。因为: 导致一系列事件并最终导致患儿死亡的败血症, 可能是由呼吸道感染的并发症或其他病毒性感染 (怀疑为登革热) 所致。尸检结果可以提供更详细资料。麻疹-流行性腮腺炎-风疹疫苗不是死亡的原因。

有关免疫接种后不良事件的监测、调查、管理和因果关系评估，以及疫苗安全通讯的更多信息，可访问以下网址：

[http://www.who.int/immunization\\_safety/en/](http://www.who.int/immunization_safety/en/)。

您也可以通过以下地址与我们联系：

Safety and Vigilance (SAV)  
Essential Medicines and Health Products (EMP) Department  
World Health Organization  
20 Avenue Appia  
1211 Geneva 27  
Switzerland  
Tel:+41 22 791 4468  
Fax:+41 22 791 4227  
E-mail: vaccines@who.int

