

• 评价与分析 •

浙江省吸附无细胞百白破联合疫苗 疑似预防接种异常反应监测分析 (2020—2023 年)

梁辉 戚小华 严睿 唐学雯 陈雅萍 吕华坤 潘雪娇

浙江省疾病预防控制中心免疫规划所, 杭州 310051

通信作者: 潘雪娇, Email: xjpan@cdc.zj.cn

【摘要】 目的 评价浙江省吸附无细胞百白破联合疫苗(DTaP)预防接种的安全性。**方法** 通过中国免疫规划信息管理系统疑似预防接种异常反应信息管理子系统收集 2020—2023 年浙江省接种 DTaP 后报告的疑似预防接种异常反应(AEFI)数据,通过浙江省免疫规划信息系统收集接种数据,采用描述性流行病学方法进行分析。**结果** 2020—2023 年浙江省累计接种 DTaP 成分疫苗 484.97 万剂次,报告 AEFI 个案 9 888 例(203.89/10 万剂);其中一般反应、异常反应分别报告 9 612 例(198.20/10 万剂)、246 例(5.07/10 万剂)。季节分布集中在 5~8 月,占 48.39%(4 785/9 888),男女性别比为 1.39:1。基础免疫的 3 剂次累计报告 AEFI 4 407 例(127.82/10 万剂),加强免疫报告了 5 481 例(387.56/10 万剂),加强免疫 AEFI 报告发生率显著高于基础免疫,差异有统计学意义($\chi^2=3\ 309.96, P<0.001$)。异常反应以过敏性皮疹为主,报告发生率 3.84/10 万剂,60.10%(5 943/9 888 例)的 AEFI 发生在接种后 24 h 内,61.59%(6 090/9 888)的 AEFI 个案结局为治愈。**结论** DTaP 在大规模人群中使用具有良好的安全性,异常反应发生率在预期范围内。

【关键词】 疫苗接种反应;吸附无细胞百白破风联合疫苗;安全性;监测分析

基金项目: 浙江省疾病预防控制中心科技计划项目(2025JK010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240607-00120

Surveillance of suspected adverse events following immunization of diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine in Zhejiang Province, 2020-2023

Liang Hui, Qi Xiaohua, Yan Rui, Tang Xuwen, Chen Yaping, Lyu Huakun, Pan Xuejiao

Department of Immunization Program, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding author: Pan Xuejiao, Email: xjpan@cdc.zj.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety of diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine (DTaP) in Zhejiang Province. **Methods** Suspected adverse event following immunization (AEFI) data reported in Zhejiang from 2020 to 2023 after DTaP vaccination were collected through the Chinese Adverse Event Following Immunization Information System. Vaccination data were gathered from the Zhejiang Province Immunization Information System. Epidemiological descriptive methods were used for analysis. **Results** From 2020 to 2023, a total of 4.8497 million doses of DTaP were administered in Zhejiang Province, with 9 888 cases of AEFI reported (203.89 per 100 000 doses). Among these cases, common adverse reactions and rare adverse reactions were reported in 9 612 cases (198.20 per 100 000 doses) and 246 cases (5.07 per 100 000 doses), respectively. Seasonal distribution was concentrated from May to August, accounting for 48.39% (4 785/9 888), with a male-to-female ratio of 1.39:1. AEFI was reported in 4 407 cases (127.82 per 100 000 doses) for the three-dose basic immunization and 5 481 cases (387.56 per 100 000 doses) for the enhanced immunization. The incidence rate of AEFI after enhanced immunization was significantly higher than after basic immunization ($\chi^2=3\ 309.96, P<0.001$). Abnormal reactions were primarily allergic rashes, with an incidence rate of 3.84 per 100 000 doses. Of all AEFI cases, 60.10% (5 943/9 888) occurred

within 24 hours after vaccination, and 61.59% (6 090/9 888) of cases were cured. **Conclusions** The DTaP vaccine has good safety in large populations, with the incidence of abnormal reactions within the expected range.

【Key words】 Vaccinal inoculation response; Diaphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine; Safety; Surveillance

Fund program: Disease Prevention and Control Technology Plan of Zhejiang (2025JK010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240607-00120

百日咳是一种由百日咳鲍特菌引起的具有高度传染性的呼吸道疾病^[1],疫苗接种是预防百日咳最经济、最有效的手段之一^[2]。中国疾病预防控制中心统计数据显示,中国新生儿破伤风和白喉发病率逐年降低,但是百日咳发病率近几年快速上升,2018—2022 年中国百日咳发病率为 (0.32~2.71)/10 万,2018 年、2019 年和 2021 年中国百日咳报告病例数居全球首位^[3]。近几年疫苗事件时有报道,公众对及时、全程、规范接种疫苗存在一定犹豫,一定程度上影响含百日咳成分疫苗的接种。维持高水平疫苗接种率对疾病的防控具有重要意义,而这离不开公众对免疫规划的信任与支持,尤其对疫苗安全性担忧的合理解释。基于此,本文收集分析浙江省 2020—2023 年接种吸附无细胞百白破联合疫苗 (diaphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP) 后报告的疑似预防接种异常反应 (adverse events following immunization, AEFI) 个案并进行安全性评价,为疫苗接种程序的调整提供依据。

资料与方法

一、资料来源

AEFI 个案信息来源于中国免疫规划信息管理系统—疑似预防接种异常反应监测管理子系统中浙江省 2020—2023 年接种 DTaP 后报告的病例,按发生日期统计,并对个案进行整理、核实。接种剂次数来源于浙江省免疫规划监测信息管理系统同期接种的 DTaP。

二、AEFI 监测范围

AEFI 是指接种疫苗后发生的,怀疑与疫苗有关的反应或者事件。按发生原因分类为不良反应(包括一般反应、异常反应)、疫苗质量事故、接种事故、偶合症和心因性反应^[4]。

三、AEFI 报告方式

医疗机构、接种单位、疾病预防控制机构、药品不良反应监测机构、疫苗生产企业、疫苗批发企业等责任报告单位和报告人发现 AEFI 后,及时向县(区、市)疾病预防控制中心报告,由其将个案信息通过全国 AEFI 信息管理系统进行网络直报。各级疾病预防控制中心对报告的个案进行调查、审核、管理。部分个案由疾控机构分类,其余根据严重程度由疾控机构组织县级、市级、省级专家委员会(一般包含临床和流行病学等专业)进行因果关联评估及诊断分类^[5]。

四、个案处理

由于 DTaP 可以与多种疫苗(常见有肺炎疫苗和脊灰疫苗等)同时接种,本次研究中,仅其它疫苗注射部位的局部反应,如红肿、硬结等,且不伴有全身其他症状的个案,明确考虑为同时注射的其他疫苗引起的个案,做剔除处理,其余均列入 AEFI 个案进行分析。

五、统计学分析

将个案数据导出为 Excel 文件整理后,使用 SPSS22.0 软件进行数据统计,采用描述性流行病学方法分析,评价指标中 AEFI 报告发生率(/10 万剂)=AEFI 报告数/接种剂次数×10 万剂。率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、AEFI 报告情况分析

2020—2023 年浙江省累计接种 DTaP 484.97 万剂次,报告 AEFI 个案 9 888 例,报告发生率 203.89/10 万剂;严重 AEFI 报告 12 例,报告发生率 0.25/10 万剂。其中一般反应、异常反应和偶合症分别报告了 9 612 例(198.20/10 万剂)、246 例(5.07/10 万剂)

和 30 例(0.62/10 万剂)。无疫苗质量事故和接种事故报告,无死亡和群体性反应报告。

二、流行病学特征分布

浙江省各个地市均有 AEFI 报告, 其中报告数较多的地区为杭州市 2 138 例、温州市 1 421 例、金华市 1 311 例、宁波市 1 294 例、台州市 1 099 例。报告发生率最高的是杭州市 311.15/10 万剂, 最低为金华市 61.97/10 万剂。具体见表 1。

1~4 季度分别报告 1 228、3 489、2 966 和

2 205 例。按月分布集中在 5—8 月, 共报告 4 785 例, 占全年报告总数的 48.39%(4 785/9 888)。见图 1。

报告的 AEFI 个案数男女性别比为 1.39:1。以 1 岁以下儿童为主, 可能与接种程序有关, 累计报告 9 066 例, 占 91.67%(9 066/9 888)。

三、接种剂次分布

第 1、2、3 剂次基础免疫 AEFI 报告数 (报告发生率) 分别为 1 329 例(121.83/10 万剂)、1 229 例(106.93/10 万剂)、1 849 例(154.69/10 万剂), 第 4 剂

表 1 2020—2023 年浙江省吸附无细胞百白破联合疫苗疑似预防接种异常反应地区分布情况

地区	2020 年		2021 年		2022 年		2023 年		报告数	合计	
	报告数	构成比 (%)	报告数	构成比 (%)	报告数	构成比 (%)	报告数	构成比 (%)		接种剂次数(万)	报告发生率(/10 万)
杭州市	735	25.08	526	20.22	455	21.59	422	18.77	2 138	68.71	311.15
宁波市	371	12.66	381	14.64	269	12.77	273	12.14	1 294	65.07	198.88
温州市	451	15.39	339	13.03	286	13.57	345	15.35	1 421	81.88	173.54
湖州市	133	4.54	118	4.53	92	4.37	116	5.16	459	24.13	190.20
嘉兴市	169	5.77	187	7.19	162	7.69	141	6.27	659	38.84	169.68
绍兴市	161	5.49	185	7.11	128	6.07	143	6.36	617	32.94	187.33
金华市	355	12.11	342	13.14	297	14.10	317	14.10	1 311	80.94	161.97
衢州市	122	4.16	88	3.38	67	3.18	70	3.11	347	17.05	203.49
舟山市	31	1.06	22	0.85	33	1.57	35	1.56	121	5.29	228.84
台州市	317	10.82	294	11.30	226	10.73	262	11.65	1 099	52.54	209.17
丽水市	86	2.93	120	4.61	92	4.37	124	5.52	422	17.58	240.08
合计	2 931	100.00	2 602	100.00	2 107	100.00	2 248	100.00	9 888	484.97	203.89

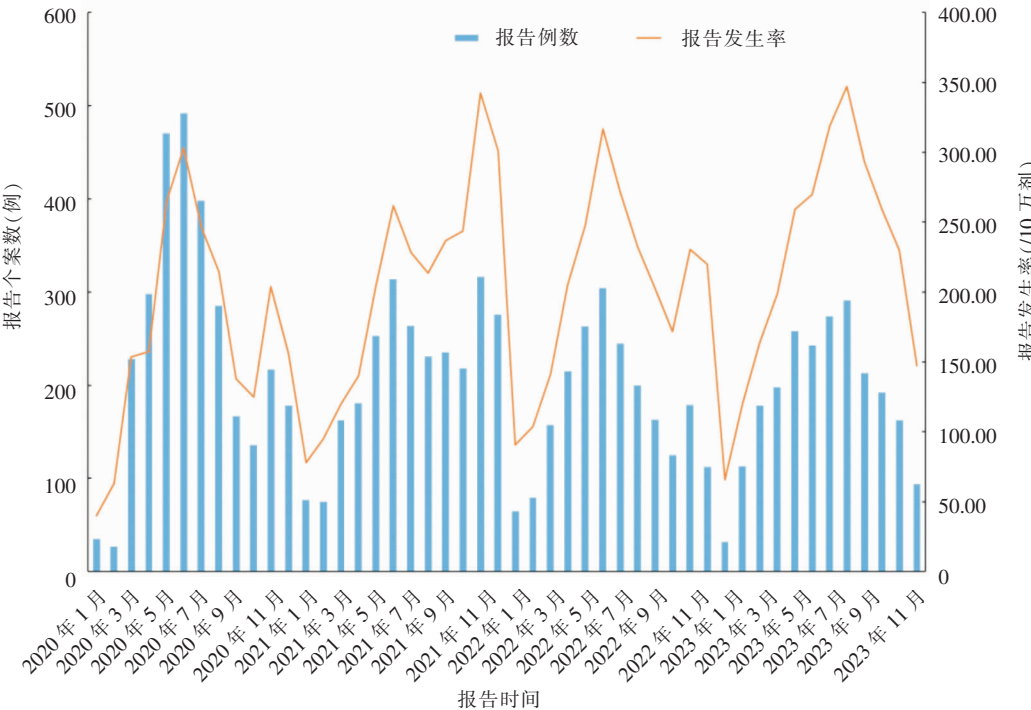


图 1 浙江省 2020—2023 年吸附无细胞百白破联合疫苗疑似预防接种异常反应个案数按月分布图

次加强免疫 AEFI 报告数 5 481 例(387.56/10 万剂), 加强免疫 AEFI 报告发生率显著高于基础免疫, 差异有统计学意义($\chi^2=3\ 309.96, P<0.001$)。

四、临床诊断分布

99.70%(9 858/9 888)的 AEFI 个案被分类为不良反应,即与疫苗相关,其中一般反应 9 612 例,异常反应 246 例。一般反应中报告发热(腋温)2 956 例,其中 $\geq 38.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 报告 1 234 例(42.46%为第 4 剂次,524/1 234);局部红肿 6 737 例,其中 $>2.5\text{ cm}$ 报告 5 481 例(69.04%为第 4 剂次,3 784/5 481);局部硬结 3 851 例,其中 $>2.5\text{ cm}$ 报告 2 215 例(62.98%为第 4 剂次,1 395/2 215)。此外,还有 208 例出现了乏力、1 688 例哭闹、240 例食欲不振、280 例皮疹。

本次异常反应则以过敏性皮疹为主,共报告 186 例,报告发生率 3.84/10 万剂;荨麻疹 26 例,报告发生率 0.54/10 万剂;其他临床诊断 12 例,报告发生率 0.25/10 万剂;血管性水肿 8 例,报告发生率 0.16/10 万剂;麻疹猩红热样皮疹 4 例,报告发生率 0.08/10 万剂;热性惊厥 3 例,报告发生率 0.06/10 万剂;斑丘疹 2 例,报告发生率 0.04/10 万剂;癫痫、局部过敏坏死反应(Arthus 反应)、惊厥、无菌性脓肿、血小板减少性紫癜(症)各 1 例,报告发生率为 0.02/10 万剂。

五、间隔及转归分布

5 943 例 AEFI 发生在接种后 24 h 内,占 60.10%(5 943/9 888);3 483 例发生在接种后 1~3 d,占 35.22%(3 483/9 888);198 例发生在接种后 4~7 d;8 d 以上 264 例。9 888 例 AEFI 中结局为治愈的 6 090 例,占 61.59%(6 090/9 888);好转 3 450 例,占 34.89%(3 450/9 888);治疗后痊愈 327 例,不详 21 例。246 例异常反应中,175 例治愈、64 例好转、7 例治疗后痊愈。

讨 论

百白破成分疫苗是一种传统的免疫规划疫苗,浙江省 1953 年即开始使用,2007 年我国将安全性更好的 DTaP 纳入国家免疫规划以取代吸附全细胞百白破联合疫苗^[9],免疫程序为 3、4、5、18 月龄各接

种 1 剂 DTaP,6 周岁接种 1 剂白破疫苗(DT)。通常疫苗接种 3~5 年后保护性抗体水平下降,12 年后抗体几乎消失。国内外多项研究证实,婴幼儿接种无细胞百日咳疫苗的保护效力从接种后的 100%逐渐衰减,到 4~5 岁时保护效力下降至 50%左右^[7]。美国免疫实施咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices,ACIP)推荐 11 岁以上的青少年和 19~64 岁的成人接种减少抗原含量的百白破联合疫苗^[8]。

2020—2023 年浙江省接种 DTaP 后报告的 AEFI 发生率为 203.89/10 万,异常反应报告发生率 5.07/10 万,AEFI 报告发生率高于全国监测结果的 110.74/10 万^[9],可能与浙江省报告标准及监测敏感性较高有关。但是异常反应报告发生率低于上海市 2015—2017 年的 7.80/10 万^[10]、广州市越秀区 2020—2022 年的 7.96/10 万^[11],AEFI 报告发生率比 2013 年的 42.57/10 万明显升高^[12],异常反应报告发生率相对稳定,可能与近几年公众更加关注疫苗的不良反应以及监测管理工作加强有关。报告的反应以轻微的一般反应为主,显示疫苗具有较好的安全性。

男性报告数略多于女性,由于现有接种程序,报告的 AEFI 以 1 岁以下人群为主,60.10%(5 943/9 888)发生在接种后 24 h 内,全年各月份均有报告,呈现出夏季高发的态势,与其他所有疫苗的监测结果类似^[13-14],可能炎热季节容易出汗、蚊虫叮咬、皮肤裸露和摩擦刺激等因素导致局部反应与皮疹反应,可以从提供适温环境、严格冷链、充分摇匀、细致接种、缓慢注射、充分休息以及加强家庭护理方面改善。浙江省各地市均有 DTaP 接种后 AEFI 报告,但是报告敏感性存在较大差异,报告发生率较高与较低的地市相差近 2 倍,因此运行良好的监测系统、及时完整的个案报告、科学规范的调查诊断对所有疫苗在大规模人群中长时间使用后安全性监测具有重要意义,应当通过培训督导、技术指导增强各级 AEFI 监测处置能力。

本报告的 AEFI 中 97.21%(9 612/9 888)为一般反应,异常反应中 75.61%(186/246)为过敏性皮疹,

基础免疫接种 DTaP 者加强接种后报告数明显上升,超过 50%的 AEFI 集中在第 4 剂次,与有关报道提到的儿童连续接种 4 剂后,出现发热、注射部位红、肿、痛的频率及程度较前 3 剂大幅增加^[15]一致,可能与其吸附剂成分、接种途径、几种抗原成分累积增长的免疫应答水平有关,但缺乏可靠证据,有待进一步研究。其他全身反应如哭闹、食欲不振和乏力等也有报告,以自限性为主,一般无需特殊治疗。

本次研究也存在一定局限性,由于数据来源于被动监测系统,可能存在敏感性不足;未能根据不同生产工艺、不同企业、不同含百日咳成分的联合疫苗进行多向比较;传统的监测分析报道仅描述性研究发现的病例情况,未进行追踪随访及队列研究,未对严重病例接种其他疫苗后不良反应报告情况进行对比。

总体来说,建议适龄儿童、重点人群接种含百日咳成分疫苗^[16]。DTaP 具有较好的安全性,不良反应以接种部位的红肿、硬结等一般症状为主,未发现严重损害病例,有研究显示含 DTaP 成分疫苗接种大腿比接种手臂发生局部反应的风险更低^[17],可以进一步研究其他部位接种。此外,研发新型疫苗,改进疫苗质量,改善预防接种服务,尽可能减少疫苗接种后不良反应发生的风险,开展高风险人群接种后安全性主动监测研究,提升群众对疫苗信心,从而为国家提高疫苗接种率、优化免疫策略提供科学依据,最终实现疫苗针对疾病的有效防控。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明 梁辉:论文撰写;戚小华:病例整理;严睿、唐学雯、陈雅萍:文献检索;吕华坤:个案审核;潘雪娇:统计分析

参 考 文 献

- [1] Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, et al. Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention [J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(3): 449-486. DOI: 10.1128/CMR.00083-15.
- [2] Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, et al. *Bordetella pertussis* pathogenesis: Current and future challenges[J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(4): 274-288. DOI: 10.1038/nrmicro3235.
- [3] 张伟, 万鹏, 黄丽莉, 等. 2 月龄-6 岁儿童接种吸附无细胞百日咳(三组分)白喉破伤风联合疫苗的安全性 I 期临床试验[J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29(6): 635-643. DOI: 10.19914/j.CJVI.2023111.
- [4] 中华人民共和国卫生部, 国家食品药品监督管理局. 全国疑似预防接种异常反应监测方案[Z]. 2010-06-03.
- [5] 蔡路奎, 李婧妍, 姬秋彦, 等. 2004-2019 年我国百日咳报告病例流行病学特征分析[J]. 预防医学情报杂志, 2021, 37(8): 1036-1043.
- [6] 潘雪娇, 李倩, 戚小华, 等. 浙江省水痘减毒活疫苗安全性研究[J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(3): 173-175. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2016.03.004.
- [7] 兰蓓, 姜晓飞, 孟繁超, 等. 2010-2020 年北京市丰台区含无细胞百日咳成分联合疫苗预防接种安全性评价[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(4): 577-579. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2022.04.015.
- [8] Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(2): 1-44. DOI: 10.15585/mmwr.r6702a1.
- [9] 张丽娜, 李克莉, 杜雯, 等. 2019 年中国疑似预防接种异常反应监测 [J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27 (4): 438-445. DOI:10.19914/j.CJVI.2021075.
- [10] 吴琳琳, 刘捷宸, 邵慧勇, 等. 2015-2017 年上海市含无细胞百日咳、白喉和破伤风成分联合疫苗预防接种安全性 [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25 (1): 72-75. DOI:10.19914/j.cjvi.2019.01.017
- [11] 贺娟娟, 赖志胜, 辜洁妮, 等. 广州市越秀区疑似预防接种异常反应监测分析 (2020—2022 年)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2024, 51(4): 245-250. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240122-00017.
- [12] 潘雪娇, 李倩, 戚小华, 等. 浙江省 2013-2014 年疑似预防接种异常反应监测数据分析[J]. 浙江预防医学, 2015, 27(11): 1128-1130.
- [13] 张丽娜, 李克莉, 杜雯, 等. 2018 年中国疑似预防接种异常反应监测 [J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26 (4): 363-371. DOI:10.19914/j.cjvi.2020.04.002.
- [14] 王四全, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国 2015-2017 年无细胞百日咳联合疫苗疑似预防接种异常反应监测 [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(6): 692-699. DOI:10.19914/j.cjvi.2019.06.017.
- [15] Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15-to 20-month-old children[J]. Pediatrics, 1997, 100(5): 772-788. DOI: 10.1542/peds.100.5.772.
- [16] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 百日咳诊疗方案 (2023 年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2024, 51(1): 1-3. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240117-00012.
- [17] Moro PL, Perez-Vilar S, Lewis P, et al. Safety surveillance of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccines[J]. Pediatrics, 2018, 142(1): e20174171. DOI: 10.1542/peds.2017-4171.

(收稿日期: 2024-06-07)