

· 专题报道 —— 信任预防接种, 享受健康生活 ·

金华市 2016 — 2019 年 EV71 灭活疫苗接种安全性监测分析*



王凤英, 吴晓虹, 章光明, 陈梦安

【摘要】目的 分析肠道病毒 71 型灭活疫苗(EV71 疫苗)上市后的疑似预防接种异常反应(AEFI)发生情况, 评价疫苗安全性, 为疫苗的推广使用提供科学依据。**方法** 采用被动监测和主动监测相结合的方式, 通过 AEFI 信息管理系统和主动随访, 收集浙江省金华市 2016 年 9 月 — 2019 年 12 月接种 EV71 疫苗的 AEFI 病例资料, 对相关数据进行描述流行病学分析。**结果** 2016 年 9 月 — 2019 年 12 月, 金华市共接种 EV71 疫苗 401 505 剂次, 通过 AEFI 信息管理系统报告 AEFI 391 例, 报告发生率为 97.38/10 万剂。391 例 AEFI 病例中, 一般反应 365 例, 异常反应 15 例, 偶合症 11 例。82.86 % AEFI 发生在接种后 1d 内, 异常反应以过敏性皮疹为主。不同年度、不同地区、不同种类和不同剂次报告发生率差异有统计学意义(χ^2 分别为 80.835、71.920、31.609 和 19.955, P 均 < 0.001)。主动监测 6 084 名儿童, 接种疫苗 9 090 剂次, 发现 59 例 AEFI, 发生率为 649.06/10 万剂, 96.61 % 不良反应发生在接种后 30 min ~ 3 d, 72.88 % 表现为发热, 所有 AEFI 均在观察期内痊愈。不同性别、月龄、接种剂次的不良反应发生率差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 不同疫苗种类的不良反应发生率差异有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** EV71 疫苗接种后以 3 d 内发生一般反应为主, 具有较好的安全性。

【关键词】 肠道病毒 71 型灭活疫苗; 疑似预防接种异常反应; 安全性

中图分类号:R 512.5 文献标识码:A 文章编号:1001-0580(2021)03-0415-04 DOI:10.11847/zgggws1130143

Safety of inactivated enterovirus 71 vaccine among children in Jinhua city, 2016 – 2019: a surveillance data analysis

WANG Feng-ying, WU Xiao-hong, ZHANG Guang-ming, et al (Jinhua Municipal Center for Disease Control and Prevention, Jinhua, Zhejiang Province 321002, China)

【Abstract】Objective To analyze the occurrence of inactivated enterovirus 71 (EV71) vaccine-related adverse events following immunization (AEFI) among children and to evaluate the safety of the vaccine for providing evidences for the promotion and use of the vaccine. **Methods** Passive and active surveillance data on EV71 vaccine-related AEFI reported in Jinhua city, Zhejiang province from September 2016 through December 2019 were extracted from China Information System for Planned Immunization Management and analyzed with descriptive statistics. **Results** During the 4-year period in the city, totally 391 AEFI were reported among 401 505 doses of inactivated EV71 vaccine vaccination, with a reported incidence rate of 97.38 per 100 000 doses; the reported incidence rate differed significantly by year ($\chi^2 = 80.835$), administrative region ($\chi^2 = 71.920$), vaccine type ($\chi^2 = 31.609$), and dose time ($\chi^2 = 19.955$) ($P < 0.001$ for all); the most of the reported AEFI were general reactions ($n = 365$), only 15 were abnormal reactions and 11 were coincidence diseases; 82.86% of the AEFI occurred within one day after the inoculation, and the main abnormal reaction was allergic rash. For active surveillance among 6 084 children with a total of 9 090 doses of vaccination during the period, 59 AEFI were identified, and the detection rate was 649.06 per 100 000 doses; there were no significant gender, month age, and dose time differences in the detection rate (all $P > 0.05$) but the detection rate differed significantly by vaccine type ($P < 0.001$); the most (96.61%) of the AEFI occurred within 30 minutes to 3 days after the vaccinations and 72.88% of the AEFI were fever; all the AEFI recovered in the observation period. **Conclusion** Among the children in Jinhua city, the main inactivated EV71 vaccine-related AEFI are general reactions occurred within 3 days after vaccinations, indicating that the vaccination of the vaccine is safe for the children.

【Key words】 inactivated enterovirus 71 vaccine; suspected adverse events following immunization; safety

手足口病是一种儿童常见传染病, 可由多种肠道病毒引起, 常出现暴发或流行。其中肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)是主要病原体之一, 更是引发手足口病重症和死亡病例的最主要病原^[1], 2011 — 2017 年浙江省金华市手足口病病例中 EV71 占 24.60 %, 重症和死亡病例中 EV71 的构成比分别为 82.35 % 和 92.86 %^[2]。为了有效预防 EV71 引起的手足口病, 我国 3 个企业自主研发的 EV71 疫苗先后获批上市^[3], 2016 年 9 月起 3 个产品陆续在金

华市开始接种^[4]。为评价该疫苗上市后的接种安全性, 本研究对 2016 年 9 月 — 2019 年 12 月浙江省金华市接种 EV71 疫苗后 391 例疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)的发生情况进行分析。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过中国免疫规划信息管理系统中 AEFI 信息管理系统收集 2016 年 9 月 — 2019 年

* 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划(2019KY751); 金华市科学技术研究计划项目(2018-4-086)
作者单位: 金华市疾病预防控制中心, 浙江 金华 321002
作者简介: 王凤英(1966-), 女, 浙江东阳人, 主任医师, 本科, 研究方向: 免疫规划。

12 月金华市接种 EV71 疫苗后发生的 AEFI 病例资料, EV71 接种剂次数来源于浙江省免疫规划信息管理系统。主动监测资料来源于金华市 33 家预防接种门诊调查人员随访填写的《EV71 疫苗安全性主动监测随访观察记录表》。

1.2 疫苗种类 共有 A、B、C 3 种 EV71 灭活疫苗, 其中 A 和 B 为 EV71 灭活疫苗(Vero 细胞), C 为 EV71 灭活疫苗(人二倍体细胞)。所有疫苗均经中国食品药品检定研究院检定合格, 并在有效期内使用。

1.3 方法

1.3.1 被动监测 在金华市 9 个县(市、区)所有预防接种门诊全面开展。按照《全国 AEFI 监测方案》, 受种者主动向接种门诊或疾病预防控制中心报告 AEFI, 所有搜集到的个案填写个案报告卡, 需要调查的个案开展现场调查并填写个案调查表, 通过 AEFI 信息管理系统逐级报告。AEFI 经免疫规划专业人员或相关专家组进行调查诊断后, 按发生原因分类为不良反应(包括一般反应和异常反应)、疫苗质量事故、接种事故、偶合症和心因性反应。

1.3.2 主动监测 选取金华市 4 个县(市)共 33 家预防接种门诊开展。由经过专门培训的调查人员分别在疫苗接种后 30 min、3 d 和 30 d 通过面访、电话等方式, 对儿童基本信息、不良反应事件种类、发生时间和判定标准等进行主动随访, 填写《EV71 疫苗安全性主动监测随访观察记录表》。对监测发现的不良反应与疫苗接种之间的相关性, 由县级 AEFI 调查诊断专家组进行判定。

1.4 统计分析 用 Epi Data 3.0 和 Excel 2007 软件建立数据库, 用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 两两比较用 Bonferroni 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 被动监测

2.1.1 AEFI 报告情况 2016 年 9 月—2019 年 12 月, 金华市共接种 EV71 疫苗 401 505 剂次, 报告 AEFI 391 例, 报告发生率为 97.38/10 万剂, 2016—2019 年的报告发生率分别为 121.49/10 万剂(9/7 408)、165.63/10 万剂(173/104 450)、91.55/10 万剂(134/146 361)和 52.34/10 万剂(75/143 286), 未报告严重 AEFI 和群体性 AEFI。2016—2019 年 AEFI 报告发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 80.835, P < 0.001$)。391 例

AEFI 中, 一般反应 365 例(占 93.35 %, 发生率为 90.91/10 万剂), 异常反应 15 例(占 3.84 %, 发生率为 3.74/10 万剂), 偶合症 11 例(占 2.81 %, 发生率为 2.74/10 万剂), 无疫苗质量事故、接种事故和心因性反应报告。365 例一般反应中以发热为主(305 例, 占 83.56 %); 15 例异常反应中, 热性惊厥 2 例、过敏反应 13 例(过敏性皮疹 10 例、血小板减少性紫癜 1 例、血管性水肿 2 例); 11 例偶合症中, 手足口病 5 例、肠胃炎 3 例、热性惊厥 1 例、荨麻疹 1 例、急性扁桃体炎 1 例。

2.1.2 地区分布(表 1) 2016—2019 年金华市 9 个县(市、区)均有 AEFI 报告, 其中义乌市、武义县和东阳市报告发生率较高, 分别为 141.76/10 万剂、121.03/10 万剂和 100.75/10 万剂。各县(市、区)报告发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 71.920, P < 0.001$)。

表 1 金华市 2016—2019 年 EV71 疫苗 AEFI 地区分布

地区	接种剂次	报告例数	报告发生率(/10 万剂)
婺城区	48 102	24	49.89
金东区	11 898	4	33.62
兰溪市	24 024	20	83.25
义乌市	153 778	218	141.76
东阳市	47 643	48	100.75
永康市	53 623	28	52.22
武义县	29 744	36	121.03
浦江县	24 646	10	40.57
磐安县	8 047	3	37.28
合计	401 505	391	97.38

2.1.3 不同疫苗 AEFI(表 2) 2016 年 9 月—2019 年 12 月, 金华市使用了 A、B、C 3 种 EV71 疫苗, 其中 A 疫苗接种 42 070 剂次, 报告 AEFI 75 例, 报告发生率为 178.27/10 万剂; B 疫苗接种 148 354 剂次, 报告 AEFI 130 例, 报告发生率为 87.63/10 万剂; C 疫苗接种 211 081 剂次, 报告 AEFI 186 例, 报告发生率为 88.12/10 万剂。3 种疫苗的 AEFI 报告发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 31.609, P < 0.001$)。两两比较提示, A 疫苗报告发生率高于 B 疫苗或 C 疫苗, 差异有统计学意义($P < 0.05$), B 疫苗和 C 疫苗报告发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中 EV71 灭活疫苗(Vero 细胞)接种 190 424 剂次, 报告 AEFI 205 例, 报告发生率为 107.65/10 万剂, EV71 灭活疫苗(人二倍体细胞)接种 211 081 剂次, 报告 AEFI 186 例, 报告发生率为 88.12/10 万剂, 两者报告发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 3.928, P = 0.048$)。

表 2 不同疫苗 AEFI 分类报告发生率(1/10 万剂)

疫苗种类	接种数	一般反应		异常反应		偶合症		合计	
		例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率	例数	报告发生率
A	42 070	74	175.90	0	0.00	1	2.38	75	178.27
B	148 354	122	82.24	7	4.72	1	0.67	130	87.63
C	211 081	169	80.06	8	3.79	9	4.26	186	88.12
合计	401 505	365	90.91	15	3.74	11	2.74	391	97.38

2.1.4 不同接种剂次 AEFI(表 3) 391 例 AEFI 中, 于第 1 剂次接种后发生的 251 例(占 64.19 %), 报告发生率为 118.12/10 万剂; 第 2 剂次接种后发生的 140 例(占 35.81 %), 报告发生率为 74.07/10 万剂。A、B、C 3 种 EV71 疫苗不同剂次的 AEFI 报告发生率差异均有统计学意义($\chi^2=19.955, P<0.001$)。

表 3 不同疫苗 AEFI 接种剂次分布

疫苗种类	接种数		第1剂次		第2剂次		χ^2 值	P值
	第1剂次	第2剂次	例数	报告发生率(/10万剂)	例数	报告发生率(/10万剂)		
A	22 124	19 946	49	221.48	26	130.35	4.895	0.027
B	78 422	69 932	84	107.11	46	65.78	7.214	0.007
C	111 945	99 136	118	105.41	68	68.59	8.094	0.004
合计	212 491	189 014	251	118.12	140	74.07	19.955	<0.001

2.1.5 发生时间(表 4) 365 例一般反应中 301 例(占 82.47 %)发生在接种后 0~1 d。15 例异常反应中, 13 例发生在接种后 0~1 d, 2 例过敏性皮疹分别发生在接种后 2 d 和 5 d。11 例偶合症中, 10 例发生在接种后 0~1 d, 1 例手足口病发生在接种后 13 d。不同疫苗 AEFI 发生时间分布差异无统计学意义($\chi^2=11.018, P=0.123$)。

表 4 不同疫苗 AEFI 发生时间分布

疫苗种类	0~1 d	2~3 d	4~7 d	8~14 d	≥15 d	合计
A	56	15	2	1	1	75
B	109	15	5	0	1	130
C	159	16	9	2	0	186
合计	324	46	16	3	2	391

2.2 主动监测

2.2.1 AEFI 发生情况 共主动监测 6 084 名儿童, 接种疫苗 9 090 剂次, 其中接种第 1 剂次和第 2 剂次分别为 5 630 剂次和 3 460 剂次。主动监测共发

现 59 例 AEFI, 发生率为 649.06/10 万剂。59 例 AEFI 中发热 43 例(72.88 %)、腹泻 16 例(27.12 %)、恶心呕吐 6 例(10.17 %)、食欲下降 4 例(6.78 %)、皮疹和烦躁各 2 例(3.39 %)、疲乏 1 例(1.69 %), 其中有 12 例同时出现 ≥2 种症状。所有 AEFI 均在观察期内痊愈。

2.2.2 发生时间 接种后 30 min 内无 AEFI 发生。57 例(占 96.61 %)发生在 30 min~3 d, 有 14 例症状持续>3 d。2 例发生在 3~30 d, 其中 1 例于接种后第 4 d 出现发热, 3 d 内痊愈; 另 1 例于接种后第 4 d 出现发热伴皮疹, 第 4 d 痊愈。

2.2.3 AEFI 特征分布(表 5) 不同性别、月龄的 AEFI 发生率差异无统计学意义(P 均>0.05)。A、B、C 3 种 EV71 疫苗的 AEFI 发生率分别为 1 232.92/10 万剂、374.91/10 万剂和 335.25/10 万剂, 差异有统计学意义($\chi^2=23.717, P<0.001$)。第 1 剂次和第 2 剂次的 AEFI 发生率分别为 728.24/10 万剂和 520.23/10 万剂, 差异无统计学意义($\chi^2=1.438, P=0.230$)。

表 5 EV71 灭活疫苗 AEFI 主动监测情况

项目	接种剂次数	AEFI例数	发生率(/10万剂)	χ^2 值	P 值
性别				0.080	0.778
男性	4 764	32	671.70		
女性	4 326	27	624.13		
月龄(月)					0.054 ^a
<12	2 960	25	844.60		
12~	4 338	29	668.51		
24~	1 674	4	238.95		
36~47	118	1	847.46		
疫苗种类				23.717	<0.001
A	3 001	37	1 232.92		
B	4 001	15	374.91		
C	2 088	7	335.25		
接种剂次				1.438	0.23
1	5 630	41	728.24		
2	3 460	18	520.23		

注: a采用精确概率法计算P值。

3 讨 论

接种 EV71 疫苗是预防由 EV71 感染所致手足口病最有效的手段。上市前国内临床试验表明, 3 种 EV71 疫苗均具有良好的安全性^[5-7]。上市后的相关研究结果也显示 EV71 疫苗具有较好的安全性^[8-9]。本研究采用主动监测和被动监测相结合的方法, 对 EV71 疫苗连续 3 年多较大规模使用后的安全性进行分析。

被动监测结果显示, 2016 年 9 月—2019 年 12 月, 金华市共接种 EV71 疫苗 401 505 剂次, 报告 AEFI 391 例, 报告发生率为 97.38/10 万剂, 高于湖北省^[9]、广西壮族自治区^[10]、温州市^[11]的研究结果, 但低于潘雪娇等^[12]、王一军等^[13]的报道。全市 9 个县(市、区)的报告发生率差别较大, 这与不同地区监测敏感性 & 是否开展主动监测工作有关。主动监测结果显示, AEFI 报告发生率为 649.06/10 万剂, 高于被动监测发生率和潘雪娇等^[12]报道发生率为 526.26/10 万剂的浙江省主动监测结果, 但远低于张文静等^[8]报道的上市后Ⅳ期临床试验不良反应发生率为 3 310/10 万剂, 也远远低于 Li 等^[7]报道的上市前Ⅲ期临床试验 28 d 内的总不良事件发生率为 47.4 %。

从 AEFI 分类和发生时间看, 通过 AEFI 信息管理系统报告的 391 例 AEFI 中, 93.35 % 为发热、局部红肿等一般反应, 82.86 % 在接种后 1 d 内出现症状, 不同疫苗的 AEFI 发生时间无统计学差异。主动监测发现 72.88 % 为发热, 96.61 % 的不良反应发生在接种后 3 d 内, 所有病例预后良好, 随访时均已痊愈, 这与吴晓虹等^[14]、孙肖瑜等^[11]研究结果一致, 提示应重点加强 3 d 内的不良反应监测。

从接种剂次分析, 主动监测结果显示第 1 剂次和第 2 剂次的 AEFI 发生率差异无统计学意义, 但被动监测结果显示接种第 1 剂次后 AEFI 报告发生率高于第 2 剂次, 这与相关研究结果一致^[8-9, 12, 14], 分析原因可能是家长在接种第 1 剂次时较为关注, 若接种第 1 剂次发生了不良反应, 会拒绝接种第 2 剂次, 致使更容易出现不良反应的个体在第 2 剂次被排除。

主动监测和被动监测均显示 3 种疫苗的不良反应发生率差异有统计学意义, 与吴晓虹等^[14]的报道一致。关于不同疫苗的不良反应, 有研究报道 EV71 灭活疫苗(Vero 细胞)和 EV71 灭活疫苗(人二倍体细胞)的不良反应发生率差异无统计学意义^[15-16], 但湖北地区的研究结果显示, EV71 疫苗(Vero 细胞)

不良反应发生率高于 EV71 疫苗(人二倍体细胞)^[17]。

主动监测结果显示, 不同性别、月龄的不良反应发生率差异无统计学意义, 与戴济安^[18]的研究结果一致。但王雷等^[9]报道 6 月龄~1 岁低年龄组更易发生 AEFI。

本次研究结果显示, EV71 灭活疫苗接种后 AEFI 发生率低, 未报告严重 AEFI, 以 3 d 内发生一般反应为主, 所有病例预后良好, 具有较好的安全性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 罗莉, 邢薇佳, 廖巧红, 等. 儿童肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A16 型感染血清流行病学研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(2): 184-188.
- [2] 庞志峰, 金祝平, 章光明, 等. 2011—2017 年浙江省金华市手足口病流行特征分析 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(1): 53-56.
- [3] 中国疾病预防控制中心. 肠道病毒 71 型灭活疫苗使用技术指南 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(4): 458-464.
- [4] 章光明, 吴晓虹, 金祝平, 等. 金华市 EV71 灭活疫苗接种水平分析 [J]. *预防医学*, 2019, 31(10): 1022-1024.
- [5] Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjutant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2013, 381(9882): 2024-2032.
- [6] Zhu FC, Xu WB, Xia JL, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(9): 818-828.
- [7] Li RC, Liu LD, Mo ZJ, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(9): 829-837.
- [8] 张文静, 时念民, 张彦利, 等. 国产 EV71 灭活疫苗上市后大人群众接种安全性分析 [J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(4): 385-387.
- [9] 王雷, 王四全, 胡樱, 等. 湖北省 2016—2017 年肠道病毒 71 型灭活疫苗上市后安全性 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(4): 471-474.
- [10] 杜进发, 钟革, 陆伟才, 等. 2016—2017 年广西肠道病毒 71 型灭活疫苗疑似预防接种异常反应监测结果分析 [J]. *应用预防医学*, 2018, 24(5): 384-386.
- [11] 孙肖瑜, 魏晶娇, 李万仓, 等. 温州市 EV71 灭活疫苗的疑似预防接种异常反应分析 [J]. *预防医学*, 2018, 30(6): 629-630, 632.
- [12] 潘雪娇, 符剑, 沈灵智, 等. EV71 疫苗疑似预防接种异常反应监测结果 [J]. *预防医学*, 2019, 31(11): 1097-1099, 1104.
- [13] 王一军, 潘海燕, 臧霞, 等. 肠道病毒 71 型灭活疫苗(Vero 细胞)安全性分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2019, 30(1): 10-13.
- [14] 吴晓虹, 陈梦安. 金华市 2017—2018 年肠道病毒 71 型灭活疫苗疑似预防接种异常反应分析 [J]. *实用预防医学*, 2020, 27(2): 202-204.
- [15] 刘世科, 陈伟, 王帆, 等. 婴幼儿接种 EV71 疫苗的安全性观察 [J]. *预防医学*, 2019, 31(5): 505-507.
- [16] 黄巍, 周晓红, 席胜军, 等. 两种 EV71 型灭活疫苗安全性比较 [J]. *预防医学*, 2018, 30(4): 356-358, 363.
- [17] 赵采红. 湖北地区 6 月龄~5 岁儿童接种 EV71 疫苗的安全性观察研究 [D]. 武汉: 武汉科技大学, 2018.
- [18] 戴济安. 北京市朝阳区 EV71 灭活疫苗安全性研究及相关病例监测 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2018.

收稿日期: 2020-04-26

(吴少慧编校)