

# 1例接种EV71 (Vero) 疫苗后偶合免疫性血小板减少案例分析

崔越

无锡市梁溪区疾病预防控制中心 江苏无锡 214011

**摘要:**目的: 对接种EV71 (Vero) 疫苗后出现的免疫性血小板减少案例进行因果关联评估, 为今后判定预防接种后出现免疫性血小板减少提供参考。方法: 根据受种者调查诊断申请, 按《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的要求进行个案上报, 并启动预防接种异常反应调查诊断专家组, 专家组参照预防接种不良事件个案因果关联评估法则对病例进行诊断。结果: 经调查诊断专家组研究认定, 本例接种EV71 (Vero) 疫苗后发生的免疫性血小板减少与本次疫苗接种无关, 属于偶合症。结论: 1例接种EV71 (Vero) 疫苗后出现的免疫性血小板减少与预防接种无因果关联。

**关键词:** EV71 疫苗; 免疫性血小板减少; 预防接种; 因果关联

免疫性血小板减少是一种儿童期常见的、以皮肤黏膜出血为主要症状的出血性疾病。免疫性血小板减少症的病因至今未明, 但普遍认为与机体的免疫功能异常造成血小板破坏增加、生成减少所致<sup>[1, 2]</sup>。接种疫苗后偶合免疫性血小板减少的报道, 主要涉及到百白破疫苗、麻腮风疫苗等<sup>[3, 4]</sup>。

近年来, 随着新疫苗的研发上市和群众接种意识的提高, 疫苗品种及接种剂次不断增多, 接种后出现不良反应的情况也呈现上升趋势, 引起群众高度关注。如处置不当易引发纠纷, 疫苗不信任问题接踵而来。肠道病毒71型 (enterovirus 71, EV71) 疫苗是我国用于预防手足口病的主要疫苗, 于2016年在适龄儿童中开展接种, 在疫苗Ⅲ期临床试验和上市后安全性观察中, 其不良反应发生率较低, 具有较好的安全性<sup>[5-7]</sup>。本文对1例接种EV71 (Vero) 疫苗后出现的免疫性血小板减少病例进行因果关联分析, 以提高接种疫苗后发生不良反应的处置和诊断能力, 为今后判定预防接种后出现免疫性血小板减少提供参考。

## 一、材料与方法

### 1. 资料

病例临床资料来源于2022年梁溪区某社区卫生服务

中心预防接种门诊接种EV71疫苗后出现免疫性血小板减少的患儿病历, 预防接种相关资料及实施经过由接种单位提供。

### 2. 方法

按《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的要求进行个案上报, 并启动预防接种异常反应调查诊断专家组并对个案进行调查诊断。

## 二、结果

### 1. 基本情况

患儿, 女, 2021年11月30日出生, 住梁溪区某街道, 母亲产检时未见异常, 监护人否认过敏史、感染史及家族遗传史, 既往无免疫相关疾病患病史。出生后接种卡介苗、乙肝、脊灰、百白破、麻腮风等疫苗, 未发生过预防接种异常反应。2022年8月17日9:00左右, 患儿由监护人带到当地社区卫生服务中心预防接种门诊, 于上臂三角肌处肌肉注射EV71 (Vero) 疫苗第二剂次, 实施接种前, 接种人员按照工作规范要求, 向患儿监护人询问患儿身体状况, 并告知接种EV71 (Vero) 疫苗的禁忌症和注意事项。接种后按规范要求进行留观, 未见异常反应。

### 2. 发病及诊治经过

患儿于2022年8月17日9时接种EV71 (Vero) 疫苗第二剂后, 无不良反应回家。8月26日上午发热, 体温39.5℃, 自服美林。8月27日监护人带其至市级儿童医院就诊, 血常规提示血小板减少, 门诊初步诊断为急性上呼吸道感染、血小板减少性紫癜。为进一步诊治收

**作者简介:** 崔越, 出生年月: 1994.08, 性别: 女, 民族: 汉, 籍贯: 辽宁省抚顺市, 学历: 硕士研究生, 职称: 研究实习员, 主要研究方向: 免疫规划, 单位: 无锡市梁溪区疾病预防控制中心。

入血液科。入院后查体：左踝部可见一枚瘀斑，其余未见阳性体征。辅助检查：8月27日血常规白细胞计数（WBC） $3.23 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞（NE）43%，单核细胞（MO）14.9%，嗜酸性粒细胞（EO）0.3%，淋巴细胞（L）41.5%，红细胞计数（RBC） $4.76 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白（Hb）119g/L，血小板（PLT） $36 \times 10^9/L$ ，CRP2.9mg/L，中性粒细胞计数、嗜酸细胞计数、平均红细胞血红蛋白含量、平均红细胞血红蛋白浓度均降低，APTT43.6S，D-D572ug/L，肌酐25.3umol/L，肾小球滤过率193.3ml/min，葡萄糖7.09mmol/L，巨细胞病毒IgG抗体1.38U/ml，补体C4为430mg/L，血生化总胆红素、前白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷草转氨酶同工酶、乳酸脱氢酶、腺苷脱氨酶、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白A1、载脂蛋白B均异常。心电图提示窦性心动过缓、下壁导联ST段J点抬高（早期复极可能）骨髓细胞检查提示粒系成熟障碍、血小板减少。入院后予头孢他啶抗感染、酚磺乙胺预防出血、地榆升白片口服升白细胞等对症治疗，经治疗体温正常，血象好转，左踝部可见一枚瘀斑基本消退。9月2日出院，出院诊断为免疫性血小板减少、急性上呼吸道感染、白细胞减少。出院后两次在社区卫生服务中心进行血常规检查血小板计数均在正常范围内。

### 3. 调查处置及诊断

#### （1）调查处置

该街道社区卫生服务中心预防接种门诊为梁溪区卫生健康委员会指定的标准化预防接种门诊，参与预防接种工作的医护人员均取得执业资格证书和《江苏省预防接种上岗证》，每年接受梁溪区疾病预防控制中心组织的业务培训并考核合格。预防接种门诊管理制度齐全，疫苗使用、冷链管理记录完整。患儿接种的EV71（Vero）疫苗由北京科兴生物制品有限公司生产，批号202101003，有效期至2024年1月20日。该批号疫苗有疫苗生物制品批签发合格证，在有效期内使用，疫苗储运、使用过程均可溯源，符合冷链要求。预防接种证信息与免疫规划信息系统记录核查一致，符合预防接种工作规范要求。辖区内接种同批次EV71（Vero）疫苗共383剂次，未见异常反应报告。

#### （2）诊断

该例疑似预防接种异常反应诊断会于2022年10月19日在梁溪区疾病预防控制中心召开。调查诊断专家组对受种方、接种方、生产企业方提供的就诊资料、接种

过程、所种疫苗等相关信息进行综合研判，每位专家分别发表了意见，最终形成了调查诊断结论。本起案例调查诊断主要结果如下：①免疫性血小板减少症的病因与发病机制尚未完全明确，感染、免疫因素、遗传等因素都可能会诱发发病；②免疫性血小板减少症起病前多有呼吸道或其他病毒感染史，患儿有发热、咽部充血、白细胞降低等症状，抗感染治疗后迅速好转提示发病与感染高度相关；③EV71（Vero）疫苗运输、冷链均符合要求，疫苗接种前告知到位，疫苗接种操作等均符合规范。根据上述结果，专家诊断组的调查诊断结论为“本起案例与本次疫苗接种无关，不属于预防接种异常反应，属于偶合症”。

### 三、讨论

免疫性血小板减少症为一种自身免疫性疾病，主要由于免疫功能失衡导致的水小板破坏增多或生成减少，从而引发以皮肤、黏膜出血为主要临床特征的疾病<sup>[8]</sup>。目前认为机体免疫功能紊乱、病毒感染等多种因素与其发病有关。近年来也有报道称预防接种与免疫性血小板减少症发病有关。病毒感染和预防接种可触发自身免疫反应，产生的抗体与血小板发生交叉反应可引起血小板的一过性破坏<sup>[9]</sup>。常见于病毒感染和预防接种后数天或数周起病<sup>[10]</sup>。

曾有一项关于婴幼儿接种EV71疫苗的安全性观察，研究共接种EV71（Vero）疫苗881剂次，不良反应15例，发生率为1.70%。根据不良反应严重程度分级，1级4例、2级9例、3级2例，4级未发现，该研究监测结果显示接种EV71疫苗后不良反应发生率高于我国AEFI报告发生率，可能与主动监测灵敏性高有关，但接种后未出现罕见和严重的不良反应，说明EV71疫苗具有较好的安全性<sup>[11]</sup>。

疑似预防接种异常反应（adverse event following immunization, AEFI）是指在预防接种后发生的怀疑与预防接种有关的反应或事件，造成AEFI的成因非常复杂，因此需考虑诸多因素进行综合临床评估和判断。从流行病学角度看，即使某个因素与发病具有时间关联，也不能确定此因素与患病有直接相关，因此对每个案例仍需进行全面评估<sup>[12]</sup>。

武汉市2019年曾报告一例接种EV71灭活疫苗后发生免疫性血小板减少症的案例<sup>[13]</sup>，该患儿接种疫苗后一天身上出血点增多并可见紫斑，伴有血小板降低，被诊断为免疫性血小板减少症。临床给予丙球冲击治疗效果

明显,且患儿诊疗资料、流行病学调查等均未发现存在感染的证据,专家组对这期案例的最终诊断为不能排除预防接种异常反应。而北京市2021年报道过1例接种百白破疫苗偶合免疫性血小板减少症的调查分析<sup>[14]</sup>,患儿接种当天出现全身皮肤散在针尖样出血点,散在瘀斑,血小板降低,诊断为免疫性血小板减少症。在对既往情况进行流行病学调查时发现患儿发病前1个月曾有支原体感染,不排除与此次发病有关。由此可见,专家在判断免疫性血小板减少症与预防接种的因果关联时,专家都需要判断是否有提示感染存在的潜在证据,在感染与接种疫苗同时存在的情况下,更倾向于免疫性血小板减少症是由病原体感染引起的。本例患儿发病前有发热、咽部充血、白细胞降低等症状,提示可能存在病原体感染,并且经过抗感染治疗后病情迅速好转,说明发病可能与感染相关。而接种EV71(Vero)疫苗与发病时间间隔较长,未进行免疫治疗即好转,更有理由相信发病是由感染引起而非疫苗接种。

综上所述,本文案例并非预防接种异常反应,为偶合症。随着免疫规划的实施,疫苗可预防传染病的发病率逐年降低,取得了显著成效。公众对疫苗可预防传染病危害性的认识逐渐淡化,而对预防接种后出现的不良事件关注度逐渐升高,导致疫苗不信任情况加重。因此,做好AEFI监测处置工作,及时作出诊断,回应群众关切至关重要。

#### 参考文献

[1] 崔清彦, 颀迎新, 王文欣, et al. 免疫性血小板减少症发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(04): 102-5.

[2] 王峰, 娜斯曼·尼加提, 黎瞳, et al. 影响儿童原发性免疫性血小板减少症临床预后因素的研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(02): 93-7.

[3] 高君, 汤奋扬, 张晋琳, et al. 江苏省2009—2016年预防接种后免疫性血小板减少症监测分析[J]. 江苏预防

医学, 2018, 29(01): 34-7.

[4] 黄玉红, 解琴梅. 接种脊髓灰质炎减毒活疫苗和吸附无细胞百白破疫苗引发免疫性血小板减少症1例报告[J]. 中国社区医师, 2017, 33(06): 158-9.

[5] RONGCHENG L, LONGDING L, ZHAOJUN M, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. The New England journal of medicine, 2014, 370(9): 829-37.

[6] 王雷, 王四全, 胡樱, et al. 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(04): 471-4.

[7] 白云骅, 李丽, 张军楠, et al. 肠道病毒71型灭活疫苗上市后安全性主动监测[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(07): 1045-7.

[8] 黄炜祺, 周咏明. 原发免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(04): 1321-4.

[9] 潘旭旭, 孙若文, 王弘. 原发性免疫性血小板减少症的发病机制及治疗进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(02): 181-5.

[10] 徐倩, 刘文君. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(09): 646-52.

[11] 刘世科, 陈伟, 王帆, et al. 婴幼儿接种EV71疫苗的安全性观察[J]. 预防医学, 2019, 31(05): 505-7.

[12] XIN L, YANG L, GANG Y, et al. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure[J]. Current Neuropharmacology, 2017, 16(1): 59-65.

[13] 王倩, 陶志阳, 赵德峰. 接种肠道病毒71型灭活疫苗后发生免疫性血小板减少症1例报告[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(05): 733-4.

[14] 付慧英, 曹殿起, 周冰. 1例接种吸附无细胞百白破联合疫苗偶合免疫性血小板减少症的调查分析[J]. 首都公共卫生, 2021, 15(02): 117-8.