

一例接种流感疫苗后出现急性脊髓炎的调查

刘永胜, 王锐敏, 成晟

关键词: 流感疫苗; 急性脊髓炎

1 发病经过

患者刘**, 女, 1987 年出生, 居住地址: 郑州大学第一附属医院家属院。2005 年 10 月 1 日上午 8 时在该医院保健科, 接种上海葛兰素史克生物制品有限公司生产的成人流感疫苗一剂次 (0.5ml/支, 商品名福禄立适, 批号 AFLU113AA)。疫苗运转符合冷链规定要求, 接种人员均为取得上岗资格的医护人员, 接种时经预检, 健康状况良好, 亦无任何接种禁忌症, 有青霉素、阿莫西林过敏史, 约 6 周前有“感冒”、“腹泻”病史, 未诉既往有家庭史。

2005 年 10 月 2 日晚 8 时 30 分, 病人突然出现双下肢疼痛无力, 且无法站立, 晚 10 时急诊入住该医院神经内科。经查: (1) 胸椎棘突约 4、5 处压痛, 双下肢腓肠肌压痛; (2) 右侧普鲁普征 (+), 膝腱反射减弱, 跟腱反射减弱, 脑膜刺激征 (-), 双侧拉赛格征 (+), 腰以下痛觉减退; (3) 颈胸腰椎 MRI 提示: 约 C3—C5 水平颈髓及 T5—T8 胸髓轴位见长 T2 信号; 腰椎平扫增强未见明显异常; (4) 其余查检未见异常。

初步诊断为急性脊髓炎, 医院采取抗炎抗病毒治疗, 症状迅速得以缓解, d 2 患者虽有时仍感觉头痛, 已能下床活动, 但不能快行。入院 d 8, 经腰穿检查, 结果显示: 单纯疱疹型 IgG (-)、IgM (-), 单纯疱疹型 IgG (-)、IgM (-), 风疹病毒 IgG (+)、IgM (-), 巨细胞病毒 IgG (-)、IgM (-), EB 病毒 IgG (-)、IgM (-), 柯萨奇病毒 IgG (-)、IgM (-), 腮腺炎病毒 IgG (-)、IgM (-), 麻疹病毒 IgG (-)、IgM (-), 艾柯病毒 IgG (-)、IgM (-), 进一步提示为无菌性炎症。11 月 3 日患者痊愈出院。出院诊断为: 急性脊髓炎。

2 讨论

针对该病例如何定性, 是偶合反应还是异常反应?

观点一: 偶合反应。原因如下:

(1) 因急性脊髓炎为迟发型变态反应, 而该患者发病急, 仅 36 h 即发病, 不符合迟发型变态反应的基本特点。

《预防接种后异常反应和事故的处理试行办法》附件一: 预防接种后异常反应的诊断及处理细则, 第二条第 (二) 项异常反应在: (6) 变态反应性脑脊髓炎指出: 多见于接种含脑组织生物制品, 如现用狂犬疫苗。偶见于痘苗、百日咳疫苗等, 属细胞免疫反应引起迟发型过敏反应 (N 型变态反应)。其中诊断依据: 第 1 项明确指出迟发性异常反应应在接种后 1~4 周发病。该病例仅 36 h 即发病, 不应为迟发性异常反应。

作者简介: 刘永胜 (1969-), 男, 主管医师, 学士, 研究方向: 疾病防制

作者单位: 郑州市二七区疾病预防控制中心, 郑州, 450052

目前尚未见到接种疫苗后 36 h 即发生急性脊髓炎的报道。

(2) 现使用的流感疫苗为裂解疫苗, 所制备的疫苗无导致急性脊髓炎的成分。

流行性感冒裂解疫苗属于生物医药领域新型疫苗。流行性感冒裂解疫苗的技术创新点在于, 用鸡胚制备可以获得高滴度的流感病毒; 在全病毒浓缩纯化, 采取了超滤后调整离心浓缩初步纯化全病毒的方法; 流感病毒裂解采用 tritonx100 进行裂解, 裂解条件温和、裂解时间较短且裂解彻底; 在病毒裂解灭活后进行超滤, 纯化和保留了病毒中核蛋白和膜蛋白组成内部抗血凝和神经氨酸酶表面抗原等有效成分, 去除具有反应原性的病毒类脂部分和大量的蔗糖、福尔马林、去污剂等杂质, 因此, 该工艺生产所制备疫苗无导致急性脊髓炎的成分。

据厂家表述: 此病例为该公司进入中国市场以来所使用 1 500 多万人份流感疫苗发生的第 1 例。

观点二: 该患者所患急性脊髓炎属异常反应。理由:

(1) 疫苗成分存在致病危险性。

流感疫苗在生产过程中采用鸡胚培养, 该成分有可能与神经组织的抗原结构相似, 因此可能引起神经免疫疾病。根据美国 CDC 的监测, 多种神经免疫疾病均有在接种流感疫苗后发生的报告, 包括 BGS、CIDP、脊髓炎、ADEM 和 MS。其中最著名的是 1976 年美国曾经出现过接种猪流感疫苗后 GBS 发病率增高的情况, 但 1992~1993 年美国的流感疫苗接种并未引起 GBS 发病率增高。与流感疫苗接种相关的 BGS 发生率也很低, 大约在 1~2/100 万左右。

疫苗引起急性脊髓炎的原因可能是疫苗进入人体后经潜伏期后分解产物成为抗原, 使人体产生了对中枢神经系统组织具有特异性的抗体, 从而使脑和脊髓出现抗原抗体反应^[1]。

该流感疫苗是由纯化的全病毒粒子疫苗进一步裂解而成, 其添加的裂解剂主要包括乙醚、3-N-丁基磷酸盐 (Tri-N-butyl phosphate)、聚山梨酸酯 80 (Polysorbate 80)、脱氧胆酸钠 (Sodium deoxycholate) 及三硝基苯 X100 (TritonX100) 等成份^[2], 虽经超滤, 难以保证完全去除了有害成分, 因此能排除流感疫苗中含有致病危险成分的存在。

(2) 急性脊髓炎一般为 1 周左右发病, 多例报道 5 d 发病, 但尚无低于 5 d 不可能病的直接证据。国外有作者报道 1 例急性脑脊髓膜炎和一例急性横断性脊髓炎患者^[3], 2 者均是男性, 前者是 62 岁, 接种后 5 d 发病, 表现为惊厥; 后者 70 岁, 在接种后 5 d 发病, 表现偏瘫, 均给予类固醇及丙种球蛋白治疗。另有 1 例接种流感疫苗后在脊髓 MRI 上呈阳性^[4]。

(3) 《预防接种异常反应事故处理试行办法》附件一: 预防接种后异常反应在诊断及处理细则, 第 2 条第 (二) 项异常反应在: (6) 变态反应性脑脊髓炎其中诊断依据: 第 1 项明

(下转第 374 页)

2.5 居民调查

2005 年 9 月对棉纺东路社区、裕华社区的居民开展了腹泻情况调查, 分别调查 500 人共计 1 000 人, 9 月份前各有 23 人、27 人发生腹泻, 最小 8 个月, 最大 77 岁, 其中男性 32 人, 去市级医院就诊的 7 人, 去区级医院 3 人, 去社区卫生服务站和个体诊所 5 人, 自备药品治疗的 35 人。

2.6 主动监测

2005 年 5~10 月分别在金水区、中原区、管城区、二七区、惠济区采集腹泻病人粪便 185 份, 男性 118 份, 女性 67 份, 其中检出福氏痢疾杆菌 41 株、宋内氏痢疾杆菌 3 株、志贺氏痢疾杆菌 1、2 型 2 株、产毒性大肠杆菌 O78.K805 株、产毒性大肠杆菌 O25.K191 株、致病性大肠杆菌 O111.K58、O86.K61 和 O55.K59 各 1 株、奇异变形杆菌 1 株、侵袭大肠杆菌多价 2 株、产毒性肠出血性大肠杆菌 O157:H72 株共 61 株, 检出率为 32.93%。监测结果显示我市 5~10 月份腹泻病人中福氏痢疾杆菌检出率最高, 占所检出病菌的 67.21%。

3 讨论

感染性腹泻是常见而复杂的疾病, 引起感染性腹泻的病原微生物及寄生虫种类非常繁多^[1]。通过对我市 2004~2005 年资料统计分析, 感染性腹泻主要高发于婴幼儿, 高发期为每年的 6~8 月份和 10~12 月份, 其中夏季以细菌性腹泻为主, 监测结果显示主要以福氏痢疾杆菌和致病性大肠杆菌为主。秋冬季以病毒感染为主, 根据有关报道轮状病毒是引起儿童秋冬季腹泻的主要病毒^[2,3]。WHO 估计, 全世界每年发生腹泻病例达 30~50 亿例次, 特别在婴幼儿, 不仅发病率甚高, 而且是其死亡的主要原因。因此, 婴幼儿及学生是今后感染性腹泻的防治重点。

根据居民调查, 城区居民的腹泻发生率为 5% (仅是 1~9

月份城区居民的调查情况), 按照这个概率推算, 郑州市 700 余万人口每年腹泻病人要超过 35 万例, 据有关报道腹泻中有 80% 为感染性腹泻, 那么郑州市感染性腹泻每年要超过 28 万, 远远超过目前上报的任何一种传染病, 其所带来的经济损失是相当大的, 为了更好的预防和控制该病, 我们提出以下建议:

做好“三管一灭”(管水、管粪、管饮食卫生和消灭苍蝇) 工作, 改善卫生条件; 加强食品卫生监测和监督管理, 对食品加工及流通环节进行经常性监督, 保证食品的安全; 加强食品从业人员的健康体检, 做到持证上岗; 有组织地做好卫生防病知识的宣传工作, 提高人群自我保护意识; 加强感染性腹泻的日常监测, 做好暴发疫情的及时处理, 避免疫情的扩散; 加强抗生素药品的销售监管, 避免长期使用广谱抗生素导致肠道正常菌群失调后引起的与抗生素相关性腹泻, 比如具有代表性的假膜性肠炎; 加强医疗部门及个体诊所的监督检查, 减少漏报, 更好的掌握与分析疫情, 指导工作; 加强医务人员关于感染性腹泻知识及《传染病防治法》的学习, 提高业务素质 and 法律意识, 保证感染性腹泻报告的准确性与及时性; 对重点人群进行疫苗接种。

(致谢: 在此对棉纺东路社区卫生服务站、裕华社区卫生服务站全体医务人员表示感谢!)

参考文献:

- [1] 罗红, 聂青和. 感染性腹泻研究进展[J]. 寄生虫病与感染性疾病 2003, 1 (1): 37-40.
- [2] 聂青和. 感染性腹泻研究现状[J]. 中国实用内科杂志. 2003, 23 (10): 631-633.
- [3] 常如虚, 潘瑞芳, 朱冰, 等. 广州地区婴幼儿腹泻轮状病毒感染及其性别研究[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40 (7): 405-409.

(收稿日期: 2006-01-05)

(上接第 371 页)

确指出: 脊髓炎型: 起病常有轻重不等的发热、头痛或头昏, 全身不适。1~3 d 后出现脊髓症状, 横贯型者表现截瘫或四肢瘫痪, 常有一感觉障碍平面, 平面以下有运动感觉, 括约肌功能障碍。

说明急性脊髓炎可有可无轻重不等的发热、头痛或头昏, 全身不适。1~3 d 后即可出现脊髓症状, 因此本病例符合该项诊断依据。

(4) 经预防接种预检: 患者近期身体健康, 1 个月以来未患感冒等疾病 (8 月 17 日曾患感冒, 低热、腹泻, 2 d 即痊愈, 可排除与此次急性脊髓炎的因果关系), 不处于某种的疾病潜伏期。不符合偶合反应的诊断要点。

(5) 观点一存在自相矛盾之处, 观点一既强调潜伏期太短, 有强调不存在导致急性脊髓炎的物质成分, 如果果真不存在导致急性脊髓炎的物质成分的话, 所附说明书绝没必要注明此极为罕见的不良反应, 更何论潜伏期之长短。

(6) 既为极为罕见之不良反应, 相关病例报告必然极少,

难以对潜伏期长短进行科学判断。

(7) 无直接证据否定患者接种后所患的急性脊髓炎不为异常反应。

综上所述, 作者倾向于观点二, 应当认为该病例为接种后异常反应。

参考文献:

- [1] 方思羽. 神经内科疾病指南 [M]. 北京: 北京科学出版社, 1995. 547-548.
- [2] 戚凤春. 流行性疫苗研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志, 2004, 17 (3): 190-192.
- [3] Nakamura N, nokura K, Zettsu T, et al. Neurologic complications associated with influenza vaccination: two adult cases [J]. Intern Med, 2003, 42 (2): 139.
- [4] Bakshi R, Mazzotta JC. Acute transverse myelitis after influenza vaccination; magnetic resonance imaging findings [J]. J Neuroimaging, 1996, 6 (4): 248-250.

(收稿日期: 2005-12-26)