儿科研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000187

31例婴幼儿预防接种后死亡原因分析

宋 涛[1],聂世昌[2],李 敏[1],朱 英[1],刘明博[1],刘云志[1],李剑波[1],唐任宽[1]
(1. 重庆医科大学基础医学院法医学教研室、重庆市刑事侦查工程技术研究中心,重庆 400016;
2. 重庆市公安局永川区分局刑警支队,重庆 402160)

【摘 要】目的:探讨婴幼儿注射疫苗后死亡原因及与疫苗的关系,为减少偶合症及安全的预防接种提供参考。**方法**:对注射疫苗后 8 d 内死亡的 31 例婴幼儿尸体解剖资料进行回顾性分析。**结果**:男女比例为 2.9:1,年龄最大 2 岁,最小为胎儿(32 孕周);31 例死亡病例均属于偶合症;其中 21 例系感染后无典型症状的情况下注射疫苗,加重潜在疾病引起死亡;10 例偶合疾病与预防接种无任何关联。**结论**:加强注射疫苗前的问诊及体检是预防偶合症发生的重要方法之一,通过尸体解剖明确死因是解决此类纠纷的关键。

【关键词】疫苗;预防接种;偶合症;肺炎;尸体解剖
【中图分类号】R89 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2013-04-05

Death cause analysis of 31 infants with vaccination

Song Tao[1], Nie Shichang[2], Li Min[1], Zhu Ying[1], Liu Mingbo[1], Liu Yunzhi[1], Li Jianbo[1], Tang Renkuan[1]
(1. Teaching and Research Section of Forensic Medicine, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing Engineering Research Center for Criminal Investigation Technology;
2. Criminal Department, Public Security Bureau of Yongchuan District)

【Abstract】*Objective*: To explore the relationship between death cause and vaccine injection and to provide references for coincidental event prevention and vaccination safety. ***Methods***: Data of 31 infants died within 8 d after vaccination were analyzed retrospectively. ***Results***: Male:female ratio was 2.9:1. Minimum age was 32 gestational weeks and maximum age was 2 years. All 31 cases were coincidental event; 21 infants died due to vaccination exacerbating the potential infectious diseases without typical symptom and 10 cases had no relationship with vaccination. ***Conclusion***: Intensifying physical examination and inquiry before vaccination is an important method for decreasing coincidental event. It is the key measure to deal with the disputes by autopsy.

【Key words】vaccine; vaccination; coincidental event; pneumonia; autopsy

作者介绍:宋 涛,Email:Song_xinan@163.com,
研究方向:法医病理学。
通信作者:唐任宽,Email:renktang2013@163.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxb.000187.html

[8] Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. a study of eight cases[J]. Circulation, 1990, 82(2): 507-513.
[9] Wald R, Veldtman G, Golding F, et al. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(12): 1581-1584.
[10] 马菊兰,张兆奎,叶俊玲,等.国内心肌致密化不全患者心电图分析[J].实用心电杂志,2009,18(1):39-40.
[11] Iwashina S, Ishikama T, Ohzeki T. Delayed enhancement cardiac MRI in isolated noncompaction of the biventricular myocardium in a child: a case report[J]. Cire J, 2008, 72(4): 676-678.
[12] 蔡华波,李志川,徐明国,等.先天性心脏病伴心内膜弹力纤维增生症和心肌致密化不全 6 例[J].实用儿科临床杂志,2010,25(7):530-531.
[13] 张盛敏,许幼峰,陈伟英,等.成人孤立型心肌致密化不全与特发性扩张型心肌病的超声心动图对比分析[J].医学影像学杂志,2008,18(7):742-744.
[14] 闫朝武,赵世华,陆敏杰,等.左室心肌致密化不全的临床特征和磁共振成像表现[J].中华心血管病杂志,2006,34(12):1081-1084.
[15] Stöllberger C, Blazek G, Wegner C, et al. Neuromuscular and cardiac comorbidity determines survival in 140 patients with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(1): 71-74.
[16] Stöllberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, et al. Prognosis of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction is dependent on cardiac and neuromuscular comorbidity[J]. Int J Cardiol, 2007, 121(2): 189-193.

(责任编辑:冉明会)

免疫接种在预防传染性疾病方面发挥了巨大作用，也是成本效益最好的健康措施之一[1-2]。随着计划免疫的普及，疫苗预防接种率显著提高，同时各种与疫苗相关的不良事件报道也随之增多，这些不良事件增加了人们对疫苗安全性的担心[3]，也较易引起医疗纠纷。文献报道大部分预防接种后死亡案例属于单纯偶合[4-5]，亦有报道认为疫苗是诱发或加重潜在疾病的可能因素[6]。本文通过对 31 例预防接种后死亡婴幼儿进行尸体解剖，明确死亡原因及疫苗与死亡的关系，对处理相关医疗纠纷提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料来源

收集重庆医科大学法医学教研室从 2002 年 1 月至 2011 年 2 月共 31 例涉及疫苗注射后死亡的尸检资料作为研究对象。每例均有完整的案情介绍，系统的尸体解剖及病理检查，部分案例做相应的毒化分析与实验室检查。

1.2 方法

选材条件：疫苗注射后 8 d 内死亡的案例，所有案例均排除暴力和外源性中毒死亡。

2 结 果

2.1 基本情况

本文共统计 31 例疫苗注射后死亡的病例，占同期尸体解剖的 5.41%(31/573)；其中男性 23 例，女性 8 例；年龄最大 2 岁，最小为出生时已死亡（孕妇孕期注射乙肝疫苗，胎儿孕期 32 周）。死者家属怀疑疫苗直接导致死亡的有 18 例，未提到死因与疫苗有关的占 13 例。

临床表现：31 例均无明显禁忌证（如发烧，咳嗽等）。

2.2 所用疫苗种类

所用疫苗均为正规的生产厂家生产；运输、保存条件均符合国务院《疫苗流通和预防接种管理条例》的规定。具体见表 1。

表 1 疫苗种类和例数

Tab.1 Cateory of vaccine and cases

疫苗种类	例数（n）
乙肝疫苗	24
乙肝疫苗和卡介苗	2
卡介苗	1
百白破	1
流脑疫苗	1
轮状病毒疫苗	1
麻疹疫苗	1

2.3 疫苗注射到死亡经历时间

注射疫苗后死亡最短时间为 1.5 h，最长为 192 h，多数在 48 h 内，平均 25 h(20,51) h。

2.4 死亡原因

详见表 2。

表 2 死亡原因

Tab.2 Cause of death

死亡原因	例数（n）
急性间质性肺炎（其中 1 例注射部位有感染）	10
先心病并发新生儿肺炎	7
羊水吸入性肺炎	4
新生儿肺透明膜病	2
脑动、静脉血管畸形（以静脉为主）破裂、出血	2
胃平滑肌发育不良伴胃破裂、出血	2
肝包膜下血肿破裂	1
呼吸道异物吸入	1
先天性左侧胸腹裂孔疝	1
胎盘病变	1

3 讨 论

世界卫生组织将注射疫苗后发生的不良事件分为疫苗反应、注射反应、实施程序差错、偶合反应和原因不明反应[7]。全球疫苗安全顾问委员会对认定注射疫苗后不良事件与注射疫苗因果关系上给出了以下几点参考标准：关联的一致性、关联的强度、关联的特异性、关联的时间关系及关联的生物学似真性[8]。

根据国务院《疫苗流通和预防接种管理条例》，偶合症是指受种者在接种时恰处于某种疾病的潜伏期或前驱期接种以后偶合发病，它不是由疫苗的固有特性引起的，在我国，偶合、诱发或加重潜在疾病都被称为偶合症[6]。本文 31 例死亡病例中死于脑动、静脉血管畸形（以静脉为主）破裂，肝包膜下血肿破裂，呼吸道异物吸入等 10 例死亡病例与预防接种只是单纯时间上的偶合，与预防接种无因果关系，被认定为单纯的偶合症，这些案例因为有明确的尸检结果而不会引起进一步纠纷。

纠纷中未提到死因与疫苗有关的 13 例死亡婴幼儿家属怀疑其它原因死亡（如用药错误、抢救不及时等）。这 13 例均为出生后不久死亡，医生根据预防接种常规对出生后的新生儿注射乙肝疫苗，但未仔细观察患儿的症状、体征，其中有 11 例为新生儿肺炎或羊水吸入性肺炎。结合病例资料及案情，

这 11 例在注射疫苗前就已处于感染状态，但因新生儿病情的特殊性，不一定有发热、咳嗽等典型的临床表现，预防接种后患儿死亡。尸体解剖无疑会对此类纠纷的解决提供帮助。

10 例死于间质性肺炎的患儿虽被归为偶合症中诱发或加重死亡的情况，但值得关注的是此前不乏注射疫苗后偶合间质性肺炎死亡的报道[5,9]。如此多的案例不得不怀疑疫苗与间质性肺炎的某种关联性。间质性肺炎是 1 种发病原因不明确，但常被认为是与感染和自身免疫等相关的肺部疾病[10-13]，有报道间质性肺炎在风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫相关性疾病中有较高的发病比率[14]。疫苗（减毒活疫苗和死疫苗）作为 1 种异物，它模仿真正的细菌、病毒感染人体的过程，进入体内通过模式识别受体激活先天性免疫，然后通过抗原提呈细胞的作用提呈给相关的 T 细胞或 B 细胞激活特异性免疫，使人体产生针对此抗原的效应细胞、记忆细胞和抗体[15]。在激活先天性及特异性免疫过程中会引起细胞因子及免疫介质的级联反应[16]。同时疫苗中加入的各种佐剂，通过扮演 TOLL 样受体的配体等作用来加强疫苗的免疫原性和改变疫苗的免疫模式[17-18]，同样会引起各种免疫物质的释放。正常情况下，免疫系统有着精确的调节体制来控制免疫强度，而当免疫不全或缺陷时，正常的级联反应就不易被控制导致免疫过强或免疫抑制，从而导致自身免疫性疾病的发生和发展。本文中 10 例死于急性间质性肺炎的案例，从出生情况看均有不同程度的免疫系统不健全的表现，符合疫苗触发或加重自身免疫性疾病的条件。因此支持了疫苗加重间质性肺炎发生的观点。

为减少注射疫苗引起的医疗纠纷及偶合症，提高预防接种的安全性，从事预防接种的医务工作者在对婴幼儿施行免疫接种时要做到：(1)详细询问婴幼儿的出生情况，了解近期患病情况并尽可能的掌握接种对象的免疫状态；(2)做好预防接种前的体格检查，判断是否有接种禁忌证，尤其当怀疑婴幼儿可能处于感染时更要慎重对待，必要时可行血常规及胸片等检查；(3)尽可能避免在传染性疾病流行期实施预防接种。这样可以有效地减少预防接种偶合症的发生，从而减少纠纷的发生。

参 考 文 献

[1] Bedford H, Elliman D. Concerns about immunisation[J]. BMJ, 2000, 320(7229): 240-243.

[2] Sayers S, Ulysse G, Xiang ZS, et al. Vaxjo: a web-based vaccine adjuvant database and its application for analysis of vaccine adjuvants and their uses in vaccine development[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012: 831486.

[3] Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, et al. Parental vaccine safety concerns in 2009[J]. Pediatrics, 2010, 125(4): 654-659.

[4] 吴 坤，刁天喜，李丽娟. 预防接种后死亡原因相关性分析[J]. 解放军药学学报，2011，27(5)：456-458.

[5] 王富珍，崔富强，刘大卫，等. 接种乙型肝炎疫苗后 10 例婴儿死亡的疑似预防接种异常反应分析[J]. 中国疫苗和免疫，2009，15(1)：52-57.

[6] 谢广中. 预防接种与偶合症[J]. 上海预防医学，2008，20(5)：260-262.

[7] 都丽萍，梅 丹. 免疫接种的安全性及不良事件[J]. 药物不良反应杂志，2010，12(4)：255-261.

[8] Folb PI, Bernatowska E, Chen R, et al. A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety[J]. Am J Public Health, 2004, 94(11): 1926-1931.

[9] 胡家瑜，黄卓英，陶黎纳，等. 上海市 2006~2008 年预防接种后死亡病例分析[J]. 中国疫苗和免疫，2010，16(2)：165-168.

[10] 李惠萍. 间质性肺疾病与感染[J]. 同济大学学报（医学版），2008，29(6)：1-3.

[11] Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an 'autoimmune interstitial pneumonia'[J]. Respir Med, 2005, 99(2): 234-240.

[12] Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders?[J]. Eur Respir J, 2011, 38(2): 384-391.

[13] Shum AK, Devoss J, Tan CL, et al. Identification of an autoantigen demonstrates a link between interstitial lung disease and a defect in central tolerance[J]. Sci Transl Med, 2009, 1(9): 9-20.

[14] Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung disease in children [J]. J Pediatr (Rio J), 2007, 83(3): 233-240.

[15] Ovsyannikova IG, Poland GA. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development[J]. AAPS J, 2011, 13(3): 438-444.

[16] Buonaguro L, Pulendran B. Immunogenomics and systems biology of vaccines[J]. Immunol Rev, 2011, 239(1): 197-208.

[17] Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work[J]. Immunity, 2010, 33(4): 492-503.

[18] Baz M, Samant M, Zekki H, et al. Effects of different adjuvants in the context of intramuscular and intranasal routes on humoral and cellular immune responses induced by detergent-split A/H3N2 influenza vaccines in mice[J]. Clin Vaccine Immunol, 2012, 19(2): 209-218.

（责任编辑：冉明会）