

◆特邀专稿◆

新型冠状病毒疫苗潜在不良反应的研究进展*

冯基花,张剑锋**

(广西医科大学第二附属医院,广西南宁 530007)

摘要:新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease-2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)在全球流行暴发,严重威胁人类生命健康,给全球造成了巨大的医疗、经济和社会破坏。在目前缺乏特异性治疗方法的情况下,预防性疫苗是全球新冠肺炎防控最有效的手段,国内外已有17个(其中我国5个)新型冠状病毒疫苗(简称新冠疫苗)获批附条件上市或紧急使用。为了应对大规模疫苗接种潜在的不良反应挑战,本文对全球已投入使用的新冠疫苗的安全性进行总结,分析其潜在的不良反应,提出加强应对新冠疫苗接种不良事件及医疗应急保障的思考。

关键词:新型冠状病毒 新冠疫苗 疑似预防接种异常反应 不良反应 大规模疫苗接种 医疗保障

中图分类号:R186 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2021)02-0103-10

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20210609.001

0 引言

新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起了新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease-2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)的全球暴发、大流行^[1,2]。截至2021年5月28日,新冠肺炎已在全球200多个国家暴发、流行,累计报告确诊病例168 599 045例,死亡3 507 477例^[3],其中我国确诊病例110 263例,死亡4 973例^[4]。目前,新冠肺炎仍无特异性治疗手段,预防性接种疫苗是最有效的防控手段。

疫苗在人类健康史上具有里程碑意义,疫苗接种是迄今为止最成功的公共卫生干预措施之一^[5],天花的消灭就是最好的例证。新冠疫情暴发以来,世界各国均鼓励新型冠状病毒预防用疫苗的研发。截至2021年5月28日全球附条件上市或紧急授权使用的新新冠疫苗有17个,我国自主研发的有5个^[3,6]。疫苗接种如出现不良事件而没有恰当处理,尤其是严重不良事件,不仅对个体产生不良影响,也会对传染病防控造成不良后果^[7]。在大规模接种的背景下,疫苗接种的安全性和有效性同等重要。本文对全球已投入使用的新新冠疫苗的安全性进行总结,分析其潜在的

*广西重点研发项目(桂科 AB20058002)资助。

【作者简介】

冯基花(1987-),女,在读博士研究生,主治医师,主要从事急危重症和卫生应急救援研究。

【**通信作者】

张剑锋(1974-),男,主任医师,主要从事卫生应急救援和急诊急救研究,E-mail:zhangjianfeng930@163.com。

【引用本文】

冯基花,张剑锋.新型冠状病毒疫苗潜在不良反应的研究进展[J].广西科学,2021,28(2):103-112.

FENG J H, ZHANG J F. Research Progress on the Adverse Event Following Immunization of COVID-19 Vaccines [J]. Guangxi Sciences, 2021, 28(2):103-112.

不良反应,提出加强应对新冠疫苗接种不良事件及医疗应急保障的思考。

1 新冠疫苗接种的紧迫性

全球新冠疫情仍处在高发期或平台期。截至2021年5月28日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布全球24 h新增新冠肺炎确诊病例545 102例,新增死亡病例12 406例^[3]。流行病学研究显示,随着疫情的快速传播,新冠病毒的基本再生数(R_0)由起初推测的2.2-2.7上升到5.7^[8],意味着新冠病毒的传播能力明显高于1918年的流感大流行和2003年的SARS-CoV^[9](R_0 值为2.0-3.0)、MERS-CoV(R_0 值为0.9),以及2009年的流感大流行(R_0 值为1.5),与2003年的SARS病毒相比,SARS-CoV-2进入细胞的受体亲和力更高^[10]。已有研究显示,需要住院的新冠肺炎患者比例仍高达20%,需要重症监护的患者比例为1:1600,65岁以下患者的病死率为0.6%-2.8%,70岁以上的病死率为5.4%-16.6%^[9]。新冠肺炎的全球大流行,给全球造成了巨大的医疗、经济和社会破坏^[11,12]。新冠病毒是新发现的病毒,目前没有特异性抗病毒治疗手段,新冠病毒可能会持续人传人感染,长期影响社会发展,从而引起各种次生危害,故接种预防性新冠疫苗是当下形势最有效的防控策略。研究显示,完全控制新冠肺炎需免疫人群覆盖60%-70%才能达到群体免疫^[13]。截至2021年5月25日,全球接种15.46亿剂次,我国共接种新冠病毒疫苗5.47亿剂次^[3,14]。因而,紧急接种安全有效的新冠疫苗,将对遏制全球新冠疫情起决定性作用。

2 新冠疫苗的类型

截至2021年5月28日,WHO公布的统计数据和London School of Hygiene & Tropical Medicine追踪的数据显示^[3,6,15],全球共286项在研新冠疫苗,其中已上市17项,进入临床研究102项,处于临床前研究184项;进入临床研究的疫苗中,共有蛋白质亚单位疫苗、病毒载体(非复制)疫苗、DNA疫苗、灭活疫苗、RNA疫苗、病毒载体(复制)疫苗、病毒样颗粒疫苗、VVR抗原呈递细胞疫苗、减毒疫苗、Wnr抗原呈递细胞疫苗等10个平台研发的疫苗;进入临床试验1次给药的疫苗14项,2次的66项(0+14,0+21,0+28 d),3次的1项(0,28,56 d),给药次数不详的21项;口服疫苗3项,皮下注射疫苗5项,皮内注

射疫苗4项,肌肉注射疫苗76项,滴鼻疫苗7项,给药途径不详的疫苗14项。

目前我国附条件上市或紧急使用的疫苗有5种,其中有国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司(北京所)、武汉生物制品研究所有限责任公司(武汉所)和北京科兴中维生物技术有限公司(科兴中维)等3家公司生产的3种灭活疫苗;康希诺生物股份公司(康希诺)生产的重组新冠病毒疫苗(5型腺病毒载体)、安徽智飞龙科马生物制药有限公司(智飞龙科马)生产的重组新冠病毒疫苗(CHO细胞);目前的适用人群为18岁及以上;给药途径均推荐为肌肉注射,3种灭活疫苗接种2剂,5型腺病毒载体接种1剂,重组新冠病毒疫苗(CHO细胞)接种3剂^[16]。

3 新冠疫苗接种潜在的不良反应

我国《全国疑似预防接种异常反应监测方案》中,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^[17]。按照发生原因,AEFI分为5种类型:疫苗不良反应、疫苗质量问题相关反应、接种差错相关反应、心因性反应、偶合症。

疫苗不良反应是合格的疫苗在实施规范接种后发生的、由疫苗本身特性引起的、与预防接种目的无关或意外的有害反应,是五大类AEFI中唯一真正由疫苗本身引起的,包括一般反应和异常反应。一般反应是指在免疫接种后发生的,由疫苗本身所固有的性质引起的,对机体仅造成一过性生理功能障碍的反应。主要有发热和局部红肿,同时可能伴有全身不适、倦怠、乏力、食欲不振等综合症状。异常反应是指合格的疫苗在实施规范接种过程中或者实施规范接种后造成受种者机体组织器官、功能损害,相关各方均无过错的药品不良反应。

按严重程度^[17],AEFI分为严重AEFI和非严重AEFI。严重AEFI是指导致死亡、危及生命、导致永久或显著的伤残或器官功能损伤的AEFI,包括过敏性休克、过敏性喉头水肿、过敏性紫癜、血小板减少性紫癜、局部过敏坏死反应(Arthus反应)、热性惊厥、癫痫、臂丛神经炎、多发性神经炎、格林巴利综合征、脑病、脑炎和脑膜炎、疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎、卡介苗骨髓炎、全身播散性卡介苗感染、晕厥、中毒性休克综合征、全身化脓性感染等。

WHO专家指南指出^[18],常见的疫苗不良反应反应轻微,严重AEFI比较罕见。2018年全国上报

的40种疫苗248 582例AEFI显示^[19],AEFI总报告发生率45.89/10万剂,严重AEFI发生率0.29/10万剂,非严重AEFI发生率45.59/10万剂(表1)。AEFI多为急性发作,69.80%的不良反应发生在接种后24 h内,97.91%发生在72 h内;81.53%的过敏性反应在接种后24 h内发生,78.18%的神经系统反应在接种后24 h内发生;治愈或好转率96.97%、加重或后遗症0.04%、死亡0.05%;在死亡病例中,81.75%为偶合症,异常反应18例(0.007%)。其他国家报告的严重AEFI为加拿大1.1/10万剂、智利1.22/10万剂、澳大利亚2.7/10万人口、意大利(1-20)/10万剂,加拿大、澳大利亚、意大利等报告的死亡率分别为0.18%、0.05%、0.14%^[20-23]。

表1 中国2018年疫苗AEFI报告发生率^[19]

Table 1 Reported incidence rate of vaccine of adverse events following immunization in China, 2018^[19]

变量 Variable	报告发生率(/10万剂) Reported incidence rate (per 100 000 doses)
总报告发生率 Overall AEFI reported rate	45.89
严重 AEFI Serious AEFI	0.29
非严重 AEFI Non-serious AEFI	45.59
一般反应 Common vaccine reactions	42.30
异常反应 Rare vaccine reactions	2.94
严重异常反应 Serious rare vaccine reactions	0.17
过敏性反应 Anaphylaxis	2.63
过敏性休克 Anaphylactic shock	0.02
喉头水肿 Laryngeal edema	0.01
血管性水肿 Angioedema	0.07
Arthus 反应 Arthus reaction	0.001
神经系统反应 Nervous system	0.07
热性惊厥 Febrile convulsion	0.05
抽搐 Convulsion	0.01
格林巴利综合征 Guillain-barre's syndrome	0.002
脑炎和脑膜炎 Encephalitis and meningitis	0.002

2021年5月28日,中国疾病预防控制中心在其官网发布了全国新冠病毒疫苗预防接种不良反应监测信息概况:2020年12月15日至2021年4月30日,31个省、直辖市、自治区以及新疆生产建设兵团

报告接种新冠病毒疫苗2.65亿剂次,报告预防接种不良反应发生率为11.86/10万剂次,其中一般反应9.84/10万剂次,异常反应2.02/10万剂次,严重异常反应发生率为0.07/10万剂次,发生概率在极其罕见(低于万分之一)的范围以内^[24];异常反应报告发生率低于既往疫苗不良反应。国外新冠疫苗现有的临床研究结果显示,疫苗不良反应绝大多数为预期内所监测的,非预期内的不良反应发生率低,7 d或28 d内不良反应率与既往疫苗不良反应相似,绝大部分为轻至中度,且以局部反应为主。常见的局部不良反应主要为注射部位疼痛、红肿、皮疹、硬结、痒等;系统性不良反应主要为疲劳、发热、腹泻、咳嗽、肌肉疼痛、头痛、恶心、食欲减退、寒战等。但目前已有严重罕见不良反应的报道,如Pirer/BioNTech(辉瑞制药有限公司)生产的新型mRNA疫苗出现严重的过敏反应^[25],AstraZeneca(阿斯利康制药有限公司)和Jansen Pharmaceutical (Johnson & Johnson)(强生公司)生产的腺病毒载体疫苗出现严重血栓事件,并且出现死亡事件^[26-29]。多数不良反应具有自限性并在数天内痊愈,罕见严重不良反应,如过敏性休克、喉头水肿、血栓等需要及时救治。我国投入使用的5款疫苗目前未见有疫苗相关威胁生命的严重不良反应和死亡病例报道(表2)。

不同制造商生产的疫苗引起不良反应的发生率和程度略有差异,不良反应分类及程度评估方法亦有差异。新冠疫苗大规模接种期间,应继续密切监测疫苗的AEFI,重点是罕见、特别关注的安全事件(Adverse Events of Special Interest, AESI)^[30]。针对此,应急疫苗安全平台(Safety Platform for Emergency vACCines, SPEAC)拟定了AESI清单^[31]。另外,现有研究显示抗体滴度与疾病严重程度呈正相关,如更高滴度的抗S、抗NigG、抗GgM与患者病情严重程度、年龄大相关,在症状开始时病情严重的患者抗NIGM和IGG更高^[32-35]。SARS-CoV和MERS-CoV疫苗的研究过程结果显示,动物在疫苗免疫后再次暴露于活病毒的情况下,接种疫苗的动物出现疾病加重的情况^[36-38],这些提示SARS-CoV-2感染后可能存在抗体增强效应(Antibody-Dependent Enhancement, ADE)。目前尚无明确的临床特征或通过检测抗体、T细胞或固有免疫应答的免疫学检测方法或生物标记物,可将任何严重的COVID-19与ADE疾病区分开^[39];且抗体下降是否会出现ADE也尚未清楚,需要更多的数据^[40]。

表2 已投入使用的新冠疫苗不良反应一览表

Table 2 List of the adverse reactions of COVID-19 vaccines approved for use

名称 Name	类型 Type	制造商 Manufacturer	接种剂次 Number of doses	总发生率 Total rate [% (n/N)]		不良反应的表现 Symptom of adverse reactions		观察不良反应 发生时间 Duration and follow up	预后 Prognosis	数据来源 Data sources
				不良反应 Adverse reactions	严重不良 反应* Severe adverse reactions	局部 Local reactions	系统性 Systemic reactions			
众康可维: 新型冠状病毒灭活疫苗(Vero细胞) Zhongkang Ke-wei; COVID-19 vaccine (vero cell), inactivated	灭活疫苗 Inactivated vaccine	武汉生物制品研究所有限责任公司 Wuhan Institute of Biological Products	2	15.0(48/320)	0(0/240)	注射部位疼痛、瘙痒、红肿 Vaccination site pain, itch, redness and swelling	发热、咳嗽、腹泻、疲劳、头痛、恶心、呕吐、非接种部位瘙痒 Fever, coughing, diarrhea, fatigue, headache, nausea, vomiting, pruritus (noninoculated site)	接种后7 d内, 8-28 d Within 7 d of each injection, 8-28 d after the whole-course vaccination	轻微、短暂、自限性, 均痊愈 Mild, transient, self-limiting, cure	I/II期临床试验 Phase I/II clinical trial
克尔来福: 新型冠状病毒灭活疫苗(Vero细胞) CoronaVac; COVID-19 vaccine (vero cell), inactivated	灭活疫苗 Inactivated vaccine	北京科兴中维生物技术有限公司 Sinovac Life Sciences (Beijing, China)	2	Phase I/II: 24.2 (180/743) Phase III: 71.74 (8 893/12 396)	Phase I/II: 0.1 (1/743) Phase III: 1.82(226/12 396)	注射部位疼痛、红肿、瘙痒、硬结 Vaccination site pain, redness and swelling, itch, induration	疲劳、发热、腹泻、咳嗽、肌肉疼痛、头痛、恶心、食欲减退、寒战、过敏反应 Fatigue, fever, diarrhoea, coughing, muscle pain, headache, nausea, decreased appetite, chills, hypersensitivity	接种后28 d内 Within 28 d of each injection	轻微, 绝大部分48 h内恢复, 1例过敏反应经治疗3 d后痊愈, 无疫苗相关不良反应死亡病例 Mild, majority recovered within 48 h; only one case of acute hypersensitivity with manifestation of urticaria recovered within 3 d	I/II期、III期临床试验 Phase I/II, III clinical trial
众爱可维: 新型冠状病毒灭活疫苗(Vero细胞) Bbibp-Cov; Covid-19 vaccine (vero cell), inactivated	灭活疫苗 Inactivated vaccine	北京生物制品研究所有限责任公司 Beijing Institute of Biological Products (Beijing, China)	2	Phase I: 29.2 (42/144) Phase II: 23.0 (76/336)	Phase I: 0 (0/144) Phase II: 0 (0/336)	注射部位疼痛、红肿、瘙痒、硬结 Vaccination site pain, redness and swelling, itch, induration	发热、疲劳、食欲不振、恶心、便秘、黏膜与皮肤异常、头痛、呕吐、非接种部位瘙痒、腹泻、关节疼痛、肌肉疼痛、轻微过敏、嗜睡、头晕 Fever, fatigue, inappetence, nausea, constipation, mucocutaneous abnormalities, headache, vomiting, pruritus (noninoculated site), diarrhoea, joint pain, muscle pain, anaphylaxis, drowsiness, dizziness	接种后28 d内 Within 28 d of each injection	轻微至中等痊愈, 均痊愈 Mild or moderate, cure	I/II期临床试验 Phase I/II clinical trial
克威莎: 重组新型冠状病毒疫苗(5型腺病毒载体) Keweisha; Recombinant COVID-19 vaccine (adenovirus type 5 vector)	腺病毒载体(非复制)疫苗 Viral vector (Non-replicating)	康希诺生物股份公司, 澳斯康生物制药有限公司(南通)有限公司 CanSino Biologics (Tianjin, China), Beijing Institute of Biotechnology (Beijing, China)	1	Phase I: 0.81(87/108) Phase II: 64.0(325/508)	Phase I: 0 (0/108) Phase II: 4.9(25/508)	注射部位疼痛、硬结、红肿、瘙痒 Vaccination site pain, induration, redness and swelling, itch	发热、疲劳、头痛、肌肉酸痛、关节疼痛、呼吸困难、乏力、呕吐、腹泻、咽痛、咳嗽、恶心、胃肠道功能障碍、头晕、粘膜异常、瘙痒、过敏反应、晕厥 Fever, fatigue, headache, muscle pain, joint pain, dyspnoea, weakness, vomiting, diarrhoea, throat pain, cough, nausea, functional GI disorder, dizziness, mucosal abnormality, itch, hypersensitivity, syncope	I期接种后7 d内, II期接种后14 d内; I期接种后28 d内无严重不良反应 Phase I: Within 7 d of each injection, phase II: Within 14 d of each injection, phase I: Within 28 d of each injection	I期轻微至中等, II期常见严重反应为发热, 全部内痊愈96 h Phase I: Mild or moderate, phase II: Fever was the comment severe adverse reactions, recovered within 96 h	I期、II期临床试验 Phase I/II clinical trial
ZF2001	亚单位蛋白疫苗 Protein subunit vaccine	安徽智飞龙科马生物制药有限公司 Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical	3	0.37(352/950)	2.11 (20/950)	注射部位疼痛、红肿、痒、硬结、皮疹 Vaccination site pain, redness and swelling, itch, induration, rash	发热、头痛、疲劳、乏力、咳嗽、食欲减退、恶心、肌痛、横纹肌溶解 Fever, headache, fatigue, weakness, cough, impaired appetite, nausea, muscle pain, rhabdomyolysis	接种后30 d内 Within 30 d of each injection	绝大部分轻微至中度, 全部治愈或缓解 Majority were mild or moderate; Cure/alleviation	I/II期临床试验 Phase I/II clinical trial

续表 2

Continued table 2

名称 Name	类型 Type	制造商 Manufacturer	接种剂次 Number of doses	总发生率 Total rate [% (n/N)]		不良反应的表现 Symptom of adverse reactions		观察不良反 应发生时间 Duration and follow up	预后 Prognosis	数据 来源 Data sources
				不良反应 Adverse reactions	严重不 良反应* Severe ad- verse reac- tions	局部 Local reac- tions	系统性 Systemic reactions			
COVID-19 Vaccine AstraZen- eca (AZD1222) ChAdOx1- S1	腺病毒 载体 疫苗 Ade- novirus vac- cine	阿斯利康、 牛津大学 AstraZen- eca, uni- versity of Oxford	1/2	不详 No date	Phase II / III : 0.71 (168/ 23 745)	注射部 位疼痛 Vaccination site pain	寒战、疲劳、头痛、发热、 关节痛、不适感、肌肉疼 痛、恶心、溶血性贫血、横 贯性脊髓炎；心血管系 统、消化系统、感染、神经 系统、血液体系、免疫系 统等均有个案发生；血栓 形成 Chills, fatigue, headache, fever, joint pain, malaise, muscle ache, nausea, au- toimmune haemolytic a- naemia, myelitis trans- verse; cardiac disorders, gastrointestinal disor- ders, infections, nervous system disorders, blood and lymphatic system disorders, immune sys- tem disorders and so on; thrombogenesis	I / II 期接 种后 7 d 内 和 28 d 内, II / III 期 不详 Phase I / II : Within 7/28 d of each in- jection, Phase II / III : No data	绝大部分治 愈或病情稳 定, 出现血 栓事件死亡 病例 Majority were recov- ered, death related to thrombotic event of vac- cination.	I / II、 II / III 期 临床 试验、 个案 报道 ^[26,29] Phase I / II, II / III clinical trial, case repor- ted ^[26,29]
Comirnaty (BNT162b2)	mRNA 疫苗 mRNA based vaccine	辉瑞制药 有限公司 Pirer/ BioNTech + Fosun Pharma	2	Phase I : 26.67 (24/90) Phase II / III : 27.0 (Placebo 12.0)	Phase I : 3.33 (3/90) Phase II / III : 不详 No data	注射部位疼 痛、红肿 Vaccination site pain, redness and swelling	疲劳、头痛、发热、寒战、 右腋窝淋巴结病、阵发性 室性心律失常、右腿感觉 异常、关节疼痛、肌肉疼 痛、恶心、肺栓塞、过敏 反应 Fatigue, headache, fever, chills, right axillary lymphadenopathy, parox- ysmal ventricular ar- rhythmia, right leg par- esthesia, arthralgia, my- algia, nausea, pulmonary embolism, anaphylactic reaction	接种后 7/ 28 d 内 Within 7/28 d of each in- jection	绝大部分 1-2 d 内痊 愈, 出现严 重过敏反 应有死亡 事件 Majority were recov- ered within 1-2 d, Death relat- ed to ana- phylactic re- action of vaccination	I 期、II / III 期临床 试验、 病例 报道 ^[25] Phase I, II / III clinical trial, case repor- ted ^[25]
Moderna COVID-19 vaccine (mRNA- 1273)	mRNA 疫苗 mRNA based vaccine	莫德那、美 国国家过 敏和传染 病研究所 (NIAID) Moderna + National Institute of Allergy and Infec- tious Dis- eases (NIAID)	2	Phase I : >50.00 (18-55 years); Phase II : 27.33 (164/ 600); Phase III, first in- jection: 69.95 (20 603/ 30 323) Phase III, second in- jection: 67.59 (19 766/ 29 243)	Phase I : 5.00(2/ 40) (> 55 years); Phase II : 2.67 (16/600) Phase III, first in- jection: 4.02 (1 220/ 30 323) Phase III, second in- jection: 11.09 (3 242/ 29 243)	注射部位疼 痛、红斑、红 肿、硬结、淋 巴结病 Vaccination site pain, er- ythema, red- ness and swelling, in- duration, lymphade- nopathy	发热、头痛、疲劳、肌肉疼 痛、关节痛、恶心/呕吐、 寒战、过敏反应、贝尔麻 痹、咳嗽、咽痛、腹泻、心 房颤动、心动过缓、背痛、 血压升高、呼吸困难、肺 栓塞 Fever, headache, fatigue, myalgia, arthralgia, nau- sea/vomiting, chills, ana- phylactic reaction, Bell's palsy, cough, sore throat, diarrhoea, atrial fibrillation, bradycardia, back pain, hypertension, dyspnoea, pulmonary embolism	接种后 7/ 28 d 内 Within 7/28 d of each in- jection	绝大部分 2-3 d 好 转, 无疫苗 相关不良反 应死亡病例 Majority were recov- ered within 2-3 d, no death related to vaccina- tion.	I 期、II 期、III 期 临床 试验 Phase I, II, III clinical trial
Ad26. COV2. S	腺病毒 载体 疫苗 (非 复制) 疫苗 Viral vector (Non- replic- ating)	强生公司 杨森制药 公司 Janssen Pharma- ceutical	1/2	64.10 (516/805)	6.34 (51/ 805)	注射部位疼 痛、红肿 Vaccination site pain, redness and swelling	疲劳、头痛、肌肉疼痛、恶 心、发热、不适感、背痛、 血压低/高、头晕、呕吐、 血栓形成 Fatigue, headache, myal- gia, nausea, pyrexia, ma- laise, back pain, hypoten- sion/hypotension, dizzi- ness, vomiting, throm- botic complications	接种后 7/ 28 d 内 Within 7/28 d of each in- jection	绝大部分 1-2 d 好 转, 出现血 栓事件死亡 病例 Majority were recov- ered within 1-2 d, death related to thrombo- tic event of vaccination	I / II 期 临床试 验、病例 报道 ^[27,28] Phase I / II clinical trial, case repor- ted ^[27,28]

续表 2

Continued table 2

名称 Name	类型 Type	制造商 Manufacturer	接种剂次 Number of doses	总发生率 Total rate [% (n/N)]		不良反应的表现 Symptom of adverse reactions		观察不良反应发生时间 Duration and follow up	预后 Prognosis	数据来源 Data sources
				不良反应 Adverse reactions	严重不良反应* Severe adverse reactions	局部 Local reactions	系统性 Systemic reactions			
NVX-CoV2373 Novavax Covavax	重组刺突蛋白纳米颗粒疫苗 Glyco-protein nanoparticle	Novavax and Manufactured at Emergent Biosolutions	2	不详 No data	9.92 (13/131)	注射部位疼痛、红肿、红斑、硬结 Vaccination site pain, redness and swelling, erythema, induration	发热、关节痛、头痛、疲劳、不适感、肌肉疼痛、恶心、呕吐 Fever, arthralgia, headache, fatigue, malaise, myalgia, nausea, vomiting	接种后 7/28 d 内 Within 7/28 d of each injection	平均 2 d 好转 Recovered within 2 d	I / II 期 临床 试验 Phase I / II clinical trial
Gam - CO-VID- Vac/ Sputnik V rAd26/ rAd5	腺病毒载体 (非复制) 疫苗 Viral vector (Non-replicating)	Gamaleya 研究所, 俄罗斯联邦卫生部 Gamaleya Research Institute, Health Ministry of the Russian Federation	2	Phase I / II : 不详 No data Phase III : 64.79 (7 966/12 296)	Phase I / II : 0 (0/76) Phase III : 0.24(30/12 296); Phase 4 : 0.31 (68/21 862)	注射部位疼痛、红肿、痒、皮肤温度高 Vaccination site pain, redness and swelling, itch, increased skin temperature	发热、乏力、肌肉疼痛、关节痛、头痛、心悸、腹泻、流涕、食欲减退、咽痛、不适感、荨麻疹、鼻塞咳嗽、打喷嚏、流感样症状、深静脉血栓、心房颤动、过敏反应、淋巴结炎 Fever, asthenia, muscle ache, joint pain, headache, heartbeat (subjective palpitation), diarrhoea, rhinorrhoea, impaired appetite, pain in the oropharynx (pharyngalgia), malaise, urticaria, nasal congestion and cough, sneezing, influenza-like symptoms, deep vein thrombosis, atrial fibrillation, hypersensitivity, lymphadenitis	接种后 7/28 d 内 Within 7/28 d of each injection	无疫苗相关不良反应死亡病例 No death related to vaccination.	I / II 期、III 期 临床 试验 Phase I / II , III clinical trial
EpiVacCov-rona	亚单位蛋白疫苗 Protein subunit vaccine	俄国国家病毒学与生物技术研究中心 Federal Budgetary Reserh ntu-ton State Resereh Center of Virolov and Biotechnology "Vector" (Russia)	2	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	未检索到相关 AEFI 报道 No relevant literature retrieved
Covaxin (BBV152)	灭活疫苗 Inactivated vaccine	印度巴拉特生物技术公司, ICMR Bharat Biotech International Limited (India)	2	Phase I : 16.53(62/375) Phase II : 20.53(78/380)	Phase I : 0 (0/375) Phase II : 0 (0/380)	注射部位疼痛、红肿、痒、注射肢体无力 Vaccination site pain, redness and swelling, itch, weakness in injection arm	疲劳、发热、头痛、恶心、呕吐、疼痛、不适感、乏力、皮疹 Fatigue, fever, headache, nausea, vomiting, body ache, malaise, weakness, rashes	接种后 7 d 内 Within 7 d of each injection	轻微到中度, 全部痊愈 Mild or moderate, cure	I 期、II 期 临床 试验 Phase I , II clinical trial

续表 2

Continued table 2

名称 Name	类型 Type	制造商 Manufacturer	接种剂次 Number of doses	总发生率 Total rate [% (n/N)]		不良反应的表现 Symptom of adverse reactions		观察不良反应 发生时间 Duration and follow up	预后 Prognosis	数据来源 Data sources
				不良反应 Adverse reactions	严重不良 反应* Severe adverse reactions	局部 Local reactions	系统性 Systemic reactions			
SII-Co-vishield	腺病毒载体(非复制)疫苗 Viral vector (Non-replicating)	印度血清研究所、阿斯利康 + 牛津大学 Serum Institute of India, AstraZeneca + University of Oxford	1/2	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	未检索到相关 AEFI 报道 No relevant literature retrieved
RIBSP-QazCovid-in-COVID-19 inactivated vaccine	灭活疫苗 Inactivated vaccine	哈萨克斯坦共和国生物安全问题研究所 Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	2	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	未检索到相关 AEFI 报道 No relevant literature retrieved
Soberana 2, FINLAY-FR-2 anti-SARS-CoV-2 Vaccine	亚单位蛋白疫苗 Protein subunit vaccine	Instituto Finlay de Vacunas	2	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	未检索到相关 AEFI 报道 No relevant literature retrieved
Abdala, CIGB-66 (RBD + aluminium hydroxide)	亚单位蛋白疫苗 Protein subunit vaccine	基因工程与生物技术研究中心(古巴) Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	3	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	不详 No data	未检索到相关 AEFI 报道 No relevant literature retrieved

注: * 严重不良反应指根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)局部和全身不良事件的毒性分级表反应等级为 Grade 3 及以上的反应

Note: * means severe adverse reactions which are reactions graded Grade 3 and above according to the Food and Drug Administration (FDA)

4 新冠疫苗接种 AEFI 的监测

AEFI 监测对评估疫苗的安全性极其重要。美国从 1990 年开始建立疫苗不良反应的报告系统 (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS, <https://vaers.hhs.gov/index.html>), 责任报告人和受种者均可进行网上报告并获取 AEFI 相关信息, 但该系统未包含 AEFI 的因果关系分析和判断。我国建立了覆盖疫苗“研发-生产-流通-接种”的全生命周期监管体系, 建立有覆盖全国疫苗接种后的 AEFI 监测系统, 可以在信息系统进行网络直

报 (<https://10.249.6.18:8880/portal> 或 <https://10.249.6.18:8881/cdc/login>)。目前我国 AEFI 监测主要是被动监测, 国家尚未建立可持续的主动监测^[41]。另一方面, 目前我国 AEFI 的诊断和分类由疾控机构组织成立调查诊断专家组进行调查和诊断, 一线临床医师参与相对较少, 一定程度上限制了对于 AEFI 的快速识别、救治和监测。

5 新冠疫苗接种 AEFI 医疗保障和救治

虽然严重 AEFI 极为罕见, 发生率极低, 但在短时间大规模疫苗接种的背景下, 仍会有一定病例数的

严重 AEFI 发生, 比如过敏性休克、急性喉头水肿等, 需要及时有效救治, 保障受种者的生命安全。为此, 国家制定并印发新冠疫苗接种系列技术规范, 遵循“边临床救治、边调查核实, 及时沟通、妥善处置”的原则; 由二级以上医院派驻的急诊急救医务人员做好现场医疗保障, 临时接种点现场配置救护车提供转运保障^[42]。已发布《疫苗接种不良事件紧急处理中国急诊专家共识》, 强调严重 AEFI 紧急处理原则: 患者发生 AEFI, 第一时间都应该进行急诊气道呼吸循环(ABC)评估, 在此基础上采取进一步的紧急处理措施^[7], 强调肾上腺素注射液在不良反应中的核心地位, 推荐 AEFI 严重过敏反应如过敏性休克等, 第一时间肌肉注射肾上腺素^[7, 18, 43]。新冠疫苗接种后可能会发生急性喉头水肿, 其紧急处理除了遵循过敏性休克处理原则给予肾上腺素外, 最为关键的是保持气道通畅, 有条件时对成人优选紧急环甲膜穿刺或紧急气管切开, 基层医疗机构可使用 50 mL 注射器针头替代。影响严重 AEFI 成功救治的关键因素和环节主要有: (1) 相关制度、流程和管理是否安全化; (2) 接种点现场或到达现场的急救人员能否早期识别和规范救治; (3) 能否通过救治体系快速处置与分流病人; (4) 接种点及就近保障医疗机构是否具备相关急救能力和设备。目前尚缺乏快速识别严重 AEFI 的系统和严重 AEFI 程序化救治流程, 且医务人员对 AEFI 紧急救治处置的水平参差不齐, 急需加强各级医务人员严重 AEFI 救治的培训和队伍建设。

6 展望

新冠肺炎疫情防控形势仍异常严峻, 新冠疫苗接种率仍较低, 故大量生产安全有效的疫苗并推广接种是当务之急。目前虽有疫苗相关严重过敏、严重血栓事件报道, 但绝大部分不良反应为轻中度, 具有自限性, 无需特殊治疗, 数天内可痊愈; 严重不良反应发生率极低。在大规模接种背景下, 我国已采取多种措施保障安全有效的疫苗接种和 AEFI 监测。新冠疫苗短期内在人群中附条件上市或授权紧急使用, 仍存在不少难点, 如罕见 AEFI 和严重 AEFI 的防治和长期的安全监测, 尤其是 mRNA 疫苗既往无人群接种经验, 新冠疫苗潜在的不良反应机制及医疗救治等领域有待进一步研究。

参考文献

- [1] LI Q, GUAN X H, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(13): 1199-1207.
- [2] WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 470-473.
- [3] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [EB/OL]. [2021-05-29]. <https://covid19.who.int/>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截至 5 月 28 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2021-05-29). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202105/8832976884324dafb7f26abf243ce662.shtml>.
- [5] REN J J, SUN T N, HE Y Q, et al. A statistical analysis of vaccine-adverse event data [J]. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2019, 19(1): 101.
- [6] World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [EB/OL]. [2021-05-29]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [7] 徐胜勇, 张秋彬, 李克莉, 等. 疫苗接种不良事件紧急处理中国急诊专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41(2): 93-100.
- [8] STEVEN S C, LIN Y T, XU C G, et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26(7): 1470-1477.
- [9] ESKILD P, MARION K, UNYEONG G, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(9): e238-e244.
- [10] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [11] International Monetary Fund. A crisis like no other, an uncertain recovery [EB/OL]. [2021-04-13]. <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/06/24/WEOUpdateJune2020>.
- [12] GEORGIEVA K. High level plenary - remarks as delivered [EB/OL]. (2021-03-23)[2021-04-13]. <https://www.imf.org/en/News/Articles/2021/03/23/sp032321-md-high-level-plenary-wto>.
- [13] GOMES M G M, AGUAS R, CORDER R M, et al. Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold [J]. *MedRxiv*, 2020, DOI:10.1101/2020.04.27.20081893.

[1] LI Q, GUAN X H, WU P, et al. Early transmission dy-

- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种情况[EB/OL]. (2021-05-26)[2021-05-29]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqjzqk/202105/993e4d140563489581ae4c6f46589cd3.shtml>.
- [15] London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker 2021 May 28 [EB/OL]. [2021-05-29]. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/.
- [16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)[EB/OL]. (2021-03-29)[2021-04-13]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/gzccwj/202103/c2febfd04fc5498f916b1be080905771.shtml>.
- [17] 卫生部办公厅、国家食品药品监督管理局办公室关于印发《全国疑似预防接种异常反应监测方案》的通知[Z]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报,2010(7):44-55.
- [18] World Health Organization. Immunization safety surveillance: Guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization [M]. 3 edition. World Health Organization; World Health Organization Regional Office for the Western Pacific,2015.
- [19] 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.
- [20] DEY A, WANG H, QUINN H, et al. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia: Annual report,2018 [J]. Communicable Diseases Intelligence (2018), 2020(44). DOI: 10.33321/cdi.2020.44.12.
- [21] JOHNSON K, ANYOTI H, COULBY C. Vaccine safety surveillance in Canada: Reports to CAEFISS, 2017 [J]. Canada Communicable Disease Report, 2018, 44(12):324-330.
- [22] OLIVA T P, ADIELA S V, JAIME C L, et al. Vaccine safety: Description of the adverse events reported to the surveillance system in Chile, 2014 to 2016 [J]. Revista Chilena de Infectología, 2019, 36(4):461-468.
- [23] LOMBARDI N, CRESCIOLI G, BETTIOL A, et al. Vaccines safety in children and in general population: A pharmacovigilance study on adverse events following anti-infective vaccination in Italy [J]. Frontiers in Pharmacology, 2019(10):948. DOI: 10.3389/fphar.2019.00948.
- [24] 中国疾病预防控制中心. 全国新冠病毒疫苗预防接种不良反应监测信息概况(截至2021年4月30日)[EB/OL]. (2021-05-28)[2021-05-28]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/yymyz/yymyjjz_6758/202105/t20210528_230911.html.
- [25] SHIMABUKURO T, NAIR N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine [J]. The Journal of the American Medical Association, 2021, 325(8):780-781.
- [26] SCHULTZ N H, SØRVOLL I H, MICHELSEN A E, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination [J]. The New England Journal of Medicine, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
- [27] SADOFF J, DAVIS K, DOUGUIH M. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination- response from the manufacturer [J]. The New England Journal of Medicine, 2021, 384(20):1965-1966.
- [28] MUIR K L, KALLAM A, KOEPESELL S A, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination [J]. The New England Journal of Medicine, 2021, 384(20):1964-1965.
- [29] GREINACHER A, THIELE T, WARKENTIN T E, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination [J]. The New England Journal of Medicine, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
- [30] Global Pharmacovigilance. Glossary of Drug Safety Terms 2021 [EB/OL]. [2021-04-22]. https://globalpharmacovigilance.tghn.org/resources/glossary/#link_seven.
- [31] Sturkenboom Barbara Law. Priority list of adverse events of special interest: COVID-19, 2021 [EB/OL]. [2021-04-22]. <https://brightoncollaboration.us/covid-19/>.
- [32] ZHANG B C, ZHOU X Y, ZHU C L, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and igg level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 [J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2020(7):157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157. eCollection 2020.
- [33] LEGROS V, DENOLLY S, VOGRIG M, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity [J]. Cellular & Molecular Immunology, 2021, 18(2):318-327.
- [34] JIANG H W, LI Y, ZHANG H N, et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray [J]. MedRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03>.

20. 20039495.
- [35] TAN W T, LU Y Q, ZHANG J, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19 [J]. MedRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
- [36] WAN Y S, SHANG J, SUN S H, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry [J]. Journal of Virology, 2020, 94(5): e02015-19. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.
- [37] TSENG C T, SBRANA E, IWATA-YOSHIKAWA N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35421. DOI: 10.1371/journal.pone.0035421.
- [38] AGRAWAL A S, TAO X R, ALGAISSI A, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2016, 12(9): 2351-2356.
- [39] ARVIN A M, FINK K, SCHMID M A, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 [J]. Nature, 2020, 584(7821): 353-363.
- [40] LAMBERT P H, AMBROSINO D M, ANDERSEN S R, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines [J]. Vaccine, 2020, 38(31): 4783-4791.
- [41] 左树岩. 如何加强中国新型冠状病毒疫苗上市后的安全性警戒[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 766-772.
- [42] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种培训大纲[EB/OL]. (2021-04-02). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202104/1619f941de034452a4b9bcaf307afd79.shtml>.
- [43] TUYLS S, BREMPT X V D, FABER M, et al. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: Statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BelSACI) [J]. Acta Clinica Belgica, 2021. DOI: 10.1080/17843286.2021.1909447.

Research Progress on the Adverse Event Following Immunization of COVID-19 Vaccines

FENG Jihua, ZHANG Jianfeng

(The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530007, China)

Abstract: Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) outbreak worldwide, which seriously threatens human life and health have caused enormous medical, economic and social damage to the world. In the absence of specific therapy at present, the prophylactic vaccine is the most effective method of preventing and controlling COVID-19 in the world. Seventeen COVID-19 vaccines have been approved for conditional listing or emergency use at home and abroad, including 5 in China. In order to cope with the adverse event following immunization (AEFI) of large-scale vaccination, the safety of new coronavirus vaccines in use worldwide was summarized in this article. The adverse event following immunization was analyzed, and some thoughts on strengthening the response to adverse events of new coronavirus vaccination and medical emergency support were also put forward.

Key words: Coronavirus Disease-2019, COVID-19 vaccines, adverse event following immunization, adverse reactions, large-scale vaccination, health care

责任编辑: 陆雁