



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton

Collaboration's case definition **Fever**, initially published in English:

Marcy et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. Vaccine 22 (2004) 551–556.

The original document was translated in Chinese by a single professional translator in 2014 as an initiative from the WHO Representative Office in China.

此中文翻译（不包括参考文献）源于布莱顿协作的病例定义：发热。原文为英文，Marcy 等著，题目为发热作为接种后的不良反应事件：病例定义与数据的收集、分析与展示指南。发表于《疫苗》22 卷（2004）551- 565。

中文翻译由世界卫生组织驻中国代表处指定的一名专业翻译，在规定时间内完成。

发热作为接种后的不良反应事件：病例定义与数据的收集、分析与展示指南

1.前言

为了改善疫苗安全性数据的可比性，布莱顿协作发热工作小组制定了针对接种后发热的病例定义和指南，适用于有不同资源的研究设定，不同资源及医疗卫生条件的医疗设定，及不同的地理区域。

定义与指南都是经小组共识而制定的。它们均基于专家意见、对超过四百篇评估发热作为接种后不良反应事件的文章的审阅，及对人发热的诊断。

1.1. 发热的背景及关于病例定义决策制定的原则

发热被定义为超过正常的体温升高。通常由感染所致，但也与多数的免疫、肿瘤、遗传、代谢和毒性状况相关。发热是内部产生的，并且有别于过热，过热是身体因外界环境因素所致的体温升高。因为对温度的调节发生在下丘脑水平，血液浸没下丘脑的体温调节中心的温度也许能够最好的反映出真实的核心体温。肺动脉与上食道内记录的体温被认为是可接受的替代。这些部位对人体温的测量被普遍看作是“生理金标准”，它们只能在手术或实验条件下获得，并对于临床设定下的体温检测不切实际。

然而，普遍被接受的发热的临床定义（“临床金标准”）更难以定义。这大部分是因为正常的体温，界定发热所针对的衡量标准，并不是一个单一值，而是一系列的值会随着时间与时间、地点与地点在不同个体中发生波动。这些值同样会随解剖部位发生变化，直肠、口腔、腋下、颞动脉、鼓膜、脐、腹股沟或皮肤的温度都有不同的标准。当对比这些部位的温度时，可以观察到一般趋势（如：口腔温度较直肠低且高于腋下），不同部位量取的温度之间的关系被发现是不一致的。理解以下给出建议的基础是，没有可靠的数学公式能使得在一个解剖部位记录的温度直接预测另一个部位的温度。此外，临床设定中没有哪个测量发热的解剖部位能一直显示比另一个部位要好。

正常体温与发热通常通过症状或体征（如：皮肤温度）在临床上得到确认，并通过测热法得到确诊。对假定的热性疾病体征或症状确定其重要性或严重度，具有很高的主观性并能被广泛的解释，特别是在年幼儿童中，因为是通过触感确定皮肤体温。若干研究试着界定看护者通过触感诊断发热的能力。他们的结果显示，试着通过触感决定有无发热有显著的不准确性——过度诊断或未完全诊断的错误皆可出现。

决定测热法是否能准确的表明有无发热，需要考虑许多难以或不可能控制的影响。例如，健康婴幼儿、儿童及成人的体温受到活动水平、餐饮、当时情况，及环境条件的影响。对于年幼的婴儿，胎龄与出生后年龄同样对体温产生影响。口腔体温测量期间的经口呼吸；没有正确的放置直肠、腋下或耳腔体温计；匆忙的测量；及没有正确的规范并维护工具，均显示出对读数的准确性及重现性产生的负面影响。任何对个体中升高体温的完整描述须包括，除了解剖部位之外，体温在哪里测量的，该部位处的放置，及测量时间。应具体说明用于评估体温的装置：水银体温计、电子、红外线或热光趋向性液晶。只有从经过验证的装置获得的测量值才应被视为是可接受的。

1.2. 与接种的时序 vs 因果关联

经发热工作小组公认，并应向家长、患者、医疗服务提供者及所有其他与免疫安全性相关人士强调，接种灭活组分或活疫苗后出现的发热（或任何其它不良反应事件）可能会与疫苗的

接种有时序关系，但不一定是接种的结果。因为发热的已知高背景率，任何发热的发生应与对照组（最好是安慰剂对照双盲与随机对比）进行对比，或针对背景率。因为定义本身界定的是对已知暴露没有因果关系干扰的临床实体，接种与事件发作之间的时间间隔不能作为定义本身，但应按指南中所描述的进行评估。

1.3. 对数据收集、分析与展示指南的使用

认识到许多变量与不确定性影响正常与升高体温的定义与确定，布莱顿协作发热工作小组试着建立有用且实际的指南，以规范在许可前与许可后临床试验、监测，与疫苗安全性的回顾性流行病学研究的设定中对体温测量数据的收集、分析与展示。该指南不旨在建立管理患病婴幼儿、儿童或成人的标准。因为它们代表的是最低标准，研究人员可能认为有必要收集、分析与展示额外的数据。这特别与监测发热作为针对慢性疾病（如：糖尿病与类风湿性关节炎）与治疗性疫苗（如：肿瘤疫苗），以及基因工程疫苗、粘膜疫苗或带有缓释投递系统的疫苗的不良反应事件相关。

1.4. 定期审查

布莱顿协作发热工作小组建议，如本文件所描述，特别设计许可前与许可后的研究以调查发热作为接种后不良反应事件。应定期（即：每 3-5 年）或按需安排对定义与指南的审查与修订（当需要时）。

2. 发热作为接种后不良反应事件的病例定义

- **1 级诊断确实性**
发热被定义为至少一次测得的体温的内源性升高 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 。^{2,3}
- **2 级诊断确实性**
不适用。
- **3 级诊断确实性**
不适用。

3. 发热作为接种后不良反应事件数据的收集、分析与展示指南

布莱顿协作发热工作小组一致推荐以下指南，以使关于接种后发热的信息的收集、分析与展示有意义且标准化。然而，不可能在所有设定下执行所有的指南。信息的可及性可以随资源、地理区域、及是否信息来源为前瞻性设计的临床试验、上市后监测或流行病学研究，或体温升高的个案报告而改变。

3.1 数据收集

这些指南代表了关于发热数据收集的最低标准，以便于数据的可比性。可能基于研究问题与设定收集额外的信息。

² $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的值被视作反应体温的异常升高，无关装置、接种部位、年龄，或环境条件。

³ 要认识到的是该值在一定程度上是任意的，它是基于临床医师、研究人员及公众对定义的保守诠释与使用。

- (1) 应有疫苗受种者 *接种前健康状况* 的记录, 包括体温测量, 以记录有无体温升高的情况。
- (2) 对发热的 *触感确定* 不是可接受的测量形式, 除非经测热法确认。
- (3) 临床试验中, 在疑似发热的任何时候, 应进行 *体温测量*, 即使在没有疑似发热的情况下每天应不少于一次测量。如果查出发热, 每天应至少记录两次体温 (早上与晚上) 或临床上酌情记录直到两次连续的测量值 $<38^{\circ}\text{C}$ 。
- (4) 任何 *装置经验证* 能提供准确且可重复性的结果对于测量体温是可以接受的。应针对每种装置具体规定适宜的解剖部位、测量的持续时间, 及维护/规范安排并在每日记录卡上进行记录。
- (5) 对发热 *监测的持续时间*, 当作为预先设定的许可前与许可后临床试验中不良反应事件在每日记录卡上被收集时, 在一定程度上是任意的并基于
 - 疫苗的生物特性 (如: 活减毒 vs 灭活组分疫苗);
 - 疫苗所针对疾病的生物特性; 及
 - 发热的生物特性包括先前试验中所识别的模式 (如: 早期试验)。对随访最后一天仍存在的发热的监测应被延长至病情消退。
- (6) 对所有病例及/或所有研究参与者, *应酌情记录一下信息*。
 - 体温。
 - 体温测量的方法, 即: 途径与装置。
 - 生日、性别、种族。
 - 接种日期与时间。
 - 疫苗的描述 (即: 疫苗的名称、生产商、疲劳、剂量与剂次)。
 - 接种方法与途径 (如: 肌内、皮内、皮下、口服、鼻内、与无针或其它注射装置)。
 - 针长与针规。
 - 接种的解剖部位 (包括左侧或右侧) (如: 疫苗 A 在左大腿近端外侧, 疫苗 B 在左三角肌)。
 - 升高体温的模式的具体临床描述。
 - 并发体征、症状与疾病。
 - 同时给予的生物、处方与非处方治疗药物, 特别是退热药。
 - 实验室检查及/或病理学结果与诊断。
 - 报告及/或测量体温的人 (如: 医疗服务提供者、家长/患者、及其他第三方报告人), 包括联系信息。
 - 诊断的日期/时间⁴ 与发病的结束。⁵
 - 接种史 (即: 先前的接种及任何接种后的不良反应事件)。
- (7) *额外期望的但不是必需的待收集信息* 包括:
 - 测量装置在解剖部位之内或之上的放置位置;
 - 先前活动的水平, 与餐饮的关系;
 - 当天情况、环境条件;
 - 测量的持续时间;
 - 婴儿的胎龄与出生体重 (妊娠 <37 周)
 - 对于新生儿接种, 出生与接种之间的时间间隔; 及
 - 有无并发的局部疾病暴发。
- (8) 装置、途径、方法、测量的持续时间, 及当天情况应在 *研究组内与组间保持一致*, 如适用。

⁴ 发病的诊断日期与时间为事件符合病例定义的时间。

⁵ 发病的结束被定义为该事件无法符合病例定义的时间 (即: 体温测量值 $<38^{\circ}\text{C}$)

(9) 病例的随访应试图核实并完成指南 1-7 所概述的收集信息。

3.2. 数据分析

这些指南代表发热数据分析的最低标准以便于数据的可比性。可能基于研究问题与设定分析额外的信息。

(10) 报告的事件应被归类为以下两个类别之一。符合病例定义的事件应根据病例定义中规定的被分类为 1 级诊断确实性；2 级与 3 级对发热不适用。不符合病例定义的事件应被归类为额外的类别用于分析。

两个类别的事件分类

符合病例定义的事件

(1) 1 级：如发热病例定义中所规定的

不符合病例定义的事件

用于分析的额外类别

(2) 报告的发热事件没有符合病例定义的充分证明

该项适用于当一个事件的现有证据因为信息缺失（如：只提供了触感的体温信息，没有通过经验证的装置实际测量出体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）而不充分时。

(11) 应在规定的时间增量中对临床试验，及在监测系统中任何可能的时候，对体温测量值进行分析。这些可能根据研究中的疫苗的生物活性而改变。接种与发热之间的时间间隔应使用接种日期与诊断日期进行确定。

例如：

有发热的受试者数量 (n/N (%))

0 时（接种时间）到 24:00 时（第 1 天）

00:01–24:00 时（第 2 天）

第 3–7 天

第 8–14 天

第 15–21 天

第 22–28 天，等

(12) 发热的持续时间应被分析为出现一个或多个体温读数 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的天数。

(13) 体温测量值应以 0.5°C 的增量进行分析，并作为在规定时间跨度内，最高体温落在该增量范围内的受试者的百分比。

体温增量		在增量范围内的受试者 ($n/N(\%)$)
$^{\circ}\text{C}$	$^{\circ}\text{F}$	
<38.0	<100.4	n/N
38.0–38.4	100.4–101.1	n/N
38.5–38.9	101.3–102.0	n/N
39.0–39.4	102.2–102.9	n/N
39.5–39.9	103.1–103.8	n/N
40.0–40.4	104.0–104.7	n/N
40.5–40.9	104.9–105.6	n/N
>41.0	>105.8	n/N

如果不可能以增量进行详细的分析,最少应使用体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的受试者的整体数量作为分析发病率与患病率的基础。

(14) 在临床试验中,应按研究组与剂量对测得的体温进行分析。

(15) 理想情况下,从研究中接种疫苗的受试者获得的结果应与一个或多个对照组所获的结果进行对比。

3.3. 数据展示

这些指南代表对发热数据展示及发表的预期标准,以便于数据的可比性。可能会基于研究问题与设定展示收集与分析的额外信息。该指南**不是**向监测系统或研究监控器对发热进行初报的指南。同时建议参考现有的针对疫苗安全性研究的展示与发表的指南(如: CONSORT 与 MOOSE)。

(16) 所有上报的发热事件应根据指南 12 中列出的类别进行展示。

(17) 发热的数据应按照数据收集指南 1-7 与数据分析指南 10-15 进行展示。

(18) 描述发热的词语(如:“低度”、“轻微”、“中度”、“高度”、“重度”,或“显著”)具有高度的主观性并易被广泛解读,因此应被避免。

(19) 数据应以分子与分母(n/N)进行展示而不仅是个百分比。

因为在免疫安全监测系统中分母通常不易获得,应试图鉴别大概的分母。应报告分母数据的来源并描述估值的计算(如:从生产商、卫生部、基于接种率/人群数据等获得)。

(20) 如果数据分布偏斜,则中位值和范围较平均值更适合作为统计学描述符,也应提供平均值和标准差以便于荟萃分析。众数值会对接种后发热的病原学提供有用的观点,尤其是对于带有双峰分布的发热分析。

(21) 任何对接种后发热的数据的发表,应包括对数据收集与分析所用方法的尽可能详细的描述。有必要具体说明:

- 临床试验的研究设计;
- 监测数据库中的检索策略;
- 试验情况,表明研究期间参与者的动向,包括中途撤出与退出,以表明研究中相应小组的大小与性质;
- 对比组,如用于分析;及
- 在分析中,接种日是否被考虑为“第 1 天”或“第 0 天”。

(22) 应展示并能在文中清楚识别研究人群中病例的发病率与患病率。

(23) 布莱顿协作发热病例定义的使用应在发表作品的摘要或方法章节提及,并引用参考本文件。

布莱顿协作修订——发热

发热作为接种后不良反应事件的布莱顿病例定义&指南的附录发表于 2004 年疫苗期刊: S. Michael Marcy, Katrin S. Kohl, Ron Dagan, David Nalin, Michael Blum, Marcy Connell Jones, John Hansen, Jerry Labadie, Lucia Lee, Bryan L. Martin, Katherine O'Brien, Edward Rothstein, Patricia Vermeer 与布莱顿协作发热工作小组。发热作为接种后不良反应事件: 病例定义与数据收集、分析与展示指南。Vaccine 2004;22:551-556。

发热作为接种后不良反应事件的布莱顿病例定义&指南附录中的修订基于 WHO/CIOMS 疫苗药物警戒工作小组的审阅。

(http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)。

1. 病例定义中的脚注 2 从“ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的值被视作反应体温的异常升高, 无关装置、接种部位、年龄, 或环境条件”到“ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的值被视作反应体温的异常升高, 无关装置、接种部位、年龄”, 即: “或环境条件”被删除因为会与发热定义为一种内源性情况产生冲突。
2. 指南 11 应就以下变更进行澄清 (修订部分用粗体与黄色进行高光显示):

应在规定的时间增量中对临床试验, 及在监测系统中任何可能的时候, 对体温测量值进行分析。这些可能根据研究中的疫苗的生物活性而改变 (如: **活减毒 vs 其它疫苗**)。接种与发热之间的时间间隔应使用接种日期与诊断日期进行确定。

例如:

有发热的受试者数量 ($n/N(\%)$)

0 时 (接种时间) 到 24:00 时 (第 1 天)

00:01 - 24:00 时 (第 2 天)

第 3 - 7 天

第 8 - 14 天

第 15 - 21 天

第 22 - 28 天, 等

3. 指南 13 应被扩大以便于对所有记录的体温 (升高或没有) 的分析 (修订部分用粗体与黄色进行高光显示):

应以 0.5°C 的增量分析体温测量值, 并作为在规定时间跨度内, 最高体温落在该增量范围内的受试者的百分比。

体温增量		在增量范围内的受试者 ($n/N(\%)$)
摄氏度	华氏度	
36.0-36.4	96.8 - 97.5	n/N
36.5-36.9	97.7 - 98.4	n/N
37.0-37.4	98.6 - 99.3	n/N
37.5-37.9	99.5 - 100.2	n/N
38.0-38.4	100.4-101.1	n/N
38.5-38.9	101.3-102.0	n/N
39.0-39.4	102.2-102.9	n/N

39.5–39.9	103.1–103.8	<i>n/N</i>
40.0–40.4	104.0–104.7	<i>n/N</i>
40.5–40.9	104.9–105.6	<i>n/N</i>
>41.0	>105.8	<i>n/N</i>

如果不可能以增量进行详细的分析,最少应使用体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的受试者的整体数量作为分析发病率与患病率的基础。

4. 指南 18 应就以下变更进行澄清 (修订部分用粗体与黄色进行高光显示):

描述发热的词语 (如: “低度”、“轻微”、“中度”、“高度”、“重度”, 或“显著”) 有高度的主观性并易被广泛解读, 因此, **除非经过验证或被明确定义**, 否则应被避免。

5. 鸣谢部分应包括以下:

最后, 我们想要感谢 WHO/CIOMS 疫苗药物警戒工作小组的成员 (http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)对本文件的审查, 提出的建设性意见与认同。