



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Persistent crying**, initially published in English: **Bonhoeffer et al. Persistent crying in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 22 (2004) 586–591.**

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：持续哭闹。原文为英文，Bonhoeffer 等著，题目为接种后不良事件的婴儿及儿童持续哭闹：病例定义和数据收集、分析与报告指南。发表于《疫苗》22 卷（2004）586-591。

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。

# 作为接种后不良事件的婴儿及儿童持续哭闹：病例定义和数据收集、分析与报告指南

Jan Bonhoeffer <sup>a,\*</sup>, Patricia Vermeer <sup>b</sup>, Scott Halperin <sup>c</sup>, Anne Kemped,

Stanley Music <sup>e</sup>, Judy Shindman <sup>f</sup>, Wikke Walop <sup>g</sup>,

Brighton协作中心 持续哭闹工作组<sup>h, i, 1</sup>

<sup>a</sup> University Children's Hospital, P.O. Box 4005, Basel, Switzerland

<sup>b</sup> National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, The Netherlands

<sup>c</sup> Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

<sup>d</sup> University Department of Paediatrics, Adelaide, Australia

<sup>e</sup> Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA

<sup>f</sup> Aventis Pasteur Ltd., Toronto, Ontario, Canada

<sup>g</sup> Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

<sup>h</sup> Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

<sup>i</sup> University Children's Hospital, Basel, Switzerland

**关键词：**哭闹；接种后不良事件；病例定义；指南

## 1. 前言

为提高疫苗安全性数据的可比性，“持续哭闹工作组”制定了持续哭闹的病例定义及指南，可用于资源情况不尽相同的各种研究机构、服务的提供和可及性不尽相同的卫生服务机构、以及不同的地理区域。

本定义和指南是根据小组的一致意见制定的，既参考了专家意见，也参考了对作为接种后不良事件的持续哭闹进行评估以及如何确定婴儿及儿童持续哭闹的有关文献的系统综述。据我们所知，关于作为接种后不良事件的任何类型哭闹的病例定义制定，尚未开展任何结构化的工作。

### 1.1. 有关持续哭闹的背景

哭闹是儿童对疼痛刺激的常见反应。注射疫苗后，有各种类型的哭闹。接种后立即发生的哭闹往往很短，平均持续0.5–2分钟，有着典型的声调，被家长和医务人员视为正常[1,2]。但是，过去20年来的研究提示，其他类型的哭闹会引起家长和医务人员的担心。人们将这类哭闹描述为长时间、持续、不寻常、过多、高而尖、无法控制的持久、无法安抚等等；事件还可能被描述为“严重易激惹”、“哭泣”、“剧烈哭叫”等[3–9]。观察者用“以前从未听到过孩子这样哭”等说法以及“脑性哭闹”等解释来表达自己的担心。然而，人们对此类哭闹的病生理知之甚少[10–12]。

在有关研究中，长时间、持续、不寻常和过度哭闹的发生率分别为0–17.5%、2–42%、7–72%和12–39% [4–6,13–17]。发病率差异很大的原因可能是所用病例定义的差别，而不是研究人群或所用疫苗的差别。然而，发病率似乎随之后的接种不断下降[4,7,16,17]。鉴于所用的病例描述不同，哭闹发生数据（2–8小时）和各种哭闹的时长（30分钟至21小时）的广泛差异，可能反映了不同的病因、病生理机制、事件的严重程度，或是所采用的不同时间判断值的结果 [3,11]。

### 1.2. 制定病例定义的原理

定义中包含了哭闹发生的时间有两个原因。首先，没有足够证据表明各种类型的哭闹都是由引发持续哭闹的同一事件引起的。局部反应引起的疼痛或发热引起的不适等各种原因都可能导致哭闹的发生。其次，由于定义本身仅确定了一种临床存在，而并未推断与某一暴露的因果关系，因此，接种与事件之间的间隔不能纳入定义，但应按指南所述进行评估。

定义中纳入了哭闹的时长，因为近期一项关于婴儿过度哭闹（婴儿肠绞痛）各种定义一致性的研究显示，基于时长的定义具有很好的一致性，而基于可安慰性和对照顾者影响的定义一致性较差[18]。至于事件持续的性质，我们规定超过3小时为持续。我们知道这是人为设定的判定值，但为保证与既往研究数据具有可比性，将此类哭闹与其他非特异哭闹明确区分开来，3小时的判断值似乎也是合理的。认识到文化差异和对哭闹描述的主观性（如，强烈而高调），我们未在

定义中包含这类内容。如在前瞻性设计的临床试验中认为有必要，可对不同评估员之间对主观术语的信度进行评价。

我们同意选用“持续哭闹”一词有两个原因。首先，它提示孩子有明显不适，哭闹时间较长，用各种办法安慰孩子无效。其次，正是上述特点的综合令家长担心，从而因害怕长期后遗症而影响到他们对接种利弊权衡的判断。

### 1.3. 与疫苗接种的时间关联和因果关联

“持续哭闹工作组”认识到、同时也应向家长、患者、医务人员及与接种安全有关的其他各方强调，接种灭活组分疫苗或活疫苗后的持续哭闹（或其他任何不良事件）可能与接种疫苗在时间上有联系，但不一定就是接种疫苗的结果。被接种者发生的持续哭闹应与对照组比较，最好采用随机双盲安慰剂对照试验或与基础率相比较。

### 1.4. 将指南用于数据的收集、分析和报告

认识到有许多变量和不确定性会影响到持续哭闹的定义和诊断，Brighton协作中心工作组努力制定实用的指南，在注册前和注册后临床试验、监测和疫苗安全性回顾性流行病学研究中用于持续哭闹数据的收集、分析和报告标准化。本指南并非要设定患病婴儿、儿童或成人的管理标准。因为这是最基本标准，调查员根据需要可能要收集、分析和报告更多的数据。对于接种慢病新疫苗（如，糖尿病和风湿性关节炎）、治疗性疫苗（如，肿瘤疫苗）、基因工程疫苗、粘膜疫苗或缓释疫苗后出现作为不良事件的持续哭闹，其监测尤其如此，因为它们可能需要不同的标准。

### 1.5. 定期审议

“持续哭闹工作组”建议，设计专门的注册前和注册后研究来调查本文所述的持续哭闹。计划对本定义和指南定期（每3-5年）或“根据需要”进行审议和修订。

## 2. 婴儿及儿童持续哭闹<sup>2</sup>作为接种后不良事件的病例定义

### • 诊断确定性一级

有以下特征的哭闹<sup>3</sup>

- 持续<sup>4</sup>，且
- 不变 ≥3小时。

### • 诊断确定性二级

有以下特征的哭闹

- 持续，且
  - 可能不变 >3小时
- 或
- 不变 >3小时，且
  - 可能持续。

### • 诊断确定性三级

不适用

## 3. 作为接种后不良事件的婴儿及儿童持续哭闹数据的收集、分析和报告指南

---

<sup>2</sup> 尖声哭闹为更大声的哭闹。

<sup>3</sup> 家长或其他看护者可将哭闹的性质描述为“害怕”、“发怒”、“难过”、“痛苦”、“疼痛”、“以前从未听到过孩子这样哭”等。

<sup>4</sup> 三小时内持续不断（如，中间没有打盹）。

Brighton协作中心“持续哭闹工作组”一致同意推荐以下指南，以使持续哭闹信息的收集、分析和报告更有意义和标准化。但不一定所有指南都能在所有机构得到实施。信息的获得取决于资源、地理位置、信息来源是否为前瞻性设计的临床试验或是售后监测或流行病学研究，或是持续哭闹的个案报告。

### 3.1. 数据收集

本指南提出了收集持续哭闹数据的最基本标准，以保证数据的可比性。可根据研究问题和设计收集其他信息。

(1) 应提供被接种者接种前健康状况的文件记录，以确定有无持续哭闹。

(2) 在临床试验中将持续哭闹作为预设的不良事件进行监测时，其监测时程在某种程度上是人为规定的，取决于：

- 疫苗的生物特征（如，减毒活疫苗还是灭活组分疫苗）；
- 疫苗所针对疾病的生物学特征；和
- 持续哭闹的生物特征，包括既往试验（如早期试验）所发现的规律。

随访最后一天仍有持续哭闹的，应将监控延续至康复或得到最终转归<sup>5</sup>时。

(3) 对于所有病例和/或所有研究对象，应记录以下信息：

- 出生日期、性别和种族。
- 婴儿早产史（胎龄<37周）。
- 接种时儿童的发育年龄。
- 出生日期与新生儿接种之间的间隔。
- 接种日期和时间。
- 描述疫苗（疫苗名称、厂家、批号、剂量和剂号）。
- 注射针长度和规格。
- 所有接种的解剖位置（包括左侧或右侧）（如：疫苗A在左大腿外侧近端、疫苗B在左三角肌）。
- 给药途径和方法（如，肌内、皮内、皮下、口服、鼻内、无针或其他注射用具）。
- 对持续哭闹详细的临床描述，包括症状的性质（如，哭声“高而尖”）。
- 同时发生的体征、症状和疾病。
- 同时使用的药物，包括处方药和非处方药（如，草药或顺势疗法药物）以及半衰期较长的药物（如，免疫球蛋白、输血）。
- 实验室检查、外科和/或病理发现、诊断。
- 报告和/或诊断和/或观察接种后不良事件的人（如，医务人员、父母/患者、其他第三方报告者）包括联系方式。
- 最后的转归。<sup>5</sup>
- 常规测量参数值（cm，°C，等等）。
- 日期/时间：发病<sup>6</sup>，首次发现<sup>6</sup>，诊断<sup>7</sup>，结束<sup>8</sup>，转归<sup>5</sup>。
- 接种史（即，既往接种和任何接种后不良事件）。
- 接种前或上次接种时事件再次发生或发生类似事件。

<sup>5</sup> 例如，恢复到接种前健康状态，自行缓解，治疗干预，以及任何其他转归的描述。

<sup>6</sup> 发生日期和/或时间是指接种后首次出现持续哭闹的症状或体征的时间。可能只能通过回顾来确定。如果发生日期和时间不明，可采用首次观察到持续哭闹的症状或体征的日期和/或时间。

<sup>7</sup> 诊断日期为事件首次符合病例定义的日期。

<sup>8</sup> 结束时间为哭闹中断的时间。

- (4) 进行持续哭闹的常规监控时，数据收集方法应该组内和组间保持一致。
- (5) 对所有任何诊断确定性级别疾病的病例以及证据不足的报告事件，均应记录所有符合病例定义标准的指标及其他指示持续哭闹的症状。
- (6) 对报告事件进行随访时，应尽可能核实并完善指南1-5所要求收集的信息。

### 3.2. 数据分析

本指南提出了持续哭闹数据分析的最低标准，以保证数据的可比性。根据研究问题和设计，可对收集的其他信息进行分析。

(7) 报告的事件应分为以下四类中的一种。符合病例定义的事件应分类为持续哭闹病例（病例定义二级和三级不适用）。不符合病例定义的事件应在分析时分类为其他类别。

事件分为四类

*符合病例定义的事件*

- (1) 1级：如持续哭闹的病例定义所述。
- (2) 2级：如持续哭闹的病例定义所述。

*不符合病例定义的事件*

用于分析的其他类别

- (3) 报告为持续哭闹，但符合病例定义的证据不足。<sup>9</sup>
- (4) 不是持续哭闹病例。<sup>10</sup>

(8) 接种和持续哭闹之间的间隔应采用接种日期/时间与发病<sup>6</sup>和/或首次发现<sup>6</sup>的日期/时间（有任何一项即可）之间的间隔，以分析研究人群中持续哭闹的发病数和患病数。无论使用何种日期形式，应在组内和组间保持一致。如果报告病例数量很少，则应分析每例的具体时间；如果病例数量很多，则应按照以下增量进行数据分析：

- 接种后0-60分钟：接种后大约分钟数。例如：

间隔（分钟）	特定间隔时持续哭闹的人数/ 研究人群中持续哭闹人数
≤1	n/N (%)
>1-2	n/N (%)
>2-3	n/N (%)

- 接种后1-48小时。接种后大约小时数。例如：

间隔（小时）	特定间隔时持续哭闹的人数/ 研究人群中持续哭闹人数
≤1	n/N (%)
>1-2	n/N (%)
>2-3	n/N (%)

- 接种后48小时：接种后发病日。例如：

间隔（小时）	特定间隔时持续哭闹的人数/ 研究人群中持续哭闹人数
>48-72	n/N (%)
>72-96	n/N (%)

(9) 持续哭闹的时长应为发病日期/时间<sup>6</sup>和/或诊断日期<sup>7</sup>和结束日期<sup>8</sup>和/或最终转归<sup>5</sup>之间的间隔。无论使用何种起始规定，应在组内和组间保持一致。如病例数量不多，应分析每例的具体时程；如病例数量很大，应按小时分析数据，例如：

时长（分钟）	持续了特定时间的持续哭闹人数/研究人群中持续哭闹人数
--------	----------------------------

<sup>9</sup> 如果因信息（即，纳入标准和/或排除标准）缺失而导致事件证据不足，则此类事件应被分类为“报告为持续哭闹，但符合病例定义的证据不足”。

<sup>10</sup> 如调查结果显示，一级或二级分类的必要标准为阴性，则事件不符合定义。此类事件不应纳入，而应分类为“不是持续哭闹病例”。

≤0–60	n/N (%)
>60–120	n/N (%)

(10) 在间歇性哭闹时，如注意到发生病例定义描述的持续哭闹，则应将最长的时长 (>3小时) 作为分析的基础。

(11) 其他测量值 (如，局部反应、发热) 应按预设的增量分别进行分析。应采用相应的“Brighton病例定义文件”规定的增量。

(12) 在临床试验中，应按研究分组和剂次对持续哭闹数据进行分析。

(13) 理想情况下，应将接种组的结果与一或多个对照组的结果进行比较。

### 3.3. 数据报告

本指南提出了持续哭闹数据的报告与发表的最低标准，以保证数据的可比性。可根据研究问题和设计对收集和分析的其他信息进行报告。本指南不用于指导向监测系统的的基本报告，也不用于指导研究监控。有关疫苗安全性研究的报告和发表，还建议参考现有的指南 (如，CONSORT和MOOSE) [19]。

(14) 所有报告的持续哭闹事件均应按照指南7列举的分类进行报告。

(15) 持续哭闹数据应按数据收集指南1–5和数据分析指南7–13进行报告。

(16) “低”、“轻度”、“中度”、“重度”或“明显”等描述持续哭闹的术语，具有高度主观性，解释起来差异很大，应予避免。

(17) 持续哭闹同时伴有体征、症状和疾病的病例，应与无相关体征的病例分开报告。对其他形式的哭闹，应按本指南进行精确描述、记录和报告。

(18) 报告数据时应有分子和分母 (n/N; 不能仅有%)。

与监测系统的情况相同，分母数据往往不易得到，应尽可能找出近似分母值。应报告分母数据的来源以及如何计算出所描述的估算值 (如，厂商数据、卫生部报告的数据、接种率/人群数据)。

(19) 如果数据呈偏态分布，更宜使用中位值和范围进行统计描述，而不是平均值；还应提供均值和标准差以便于进行荟萃分析。

(20) 发表有关持续哭闹文章时，应尽可能详细描述数据收集及分析方法。明确以下内容十分重要：

- 临床试验的研究设计；
- 监测数据库的检索策略；
- 简单介绍试验，说明参加者在研究中的流程，包括丢失和退出情况，指出各研究组的规模和性质；
- 对比组，如果分析中有的话；
- 分析时接种日期作为“第1天”还是“第0天”；
- 分析是否采用了发病日期<sub>5</sub>和/或首次发现日期<sub>6</sub>和/或诊断日期<sub>7</sub>。

(21) 本章中应明确报告和指明研究人群的发病数和患病数。

(22) 发表时应提及使用了Brighton协作中心的持续哭闹病例定义 (如，在摘要或方法中)。

## 致谢

## 参考文献<sup>11</sup>

- [1] Johnston CC, Strada MA. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain* 1986;24:373–82.
- [2] Pellissier JM, Coplan PM, Jackson LA, May JE. The effect of additional shots on the Vaccine Administration Process: results of a time-motion study in 2 settings. *Am J Man Care* 2000;6:1038–44.
- [3] Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650–60.

<sup>11</sup> Brighton协作中心秘书处可提供完整的文献检索: [secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org).

- [4] Amir J, Melemed R, Bader J, et al. Immunogenicity and safety of a liquid combination of DTaP-T vs. lyophilized PRP-t reconstituted with DTP. *Vaccine* 1997;15:149–54.
- [5] Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD, et al. Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(8): 502–7.
- [6] Englund J, Glezen W, Barreto L. Controlled study of a new five component acellular pertussis vaccine in adults and young children. *J Infect Dis* 1992;166:1436–41.
- [7] Feery B. Incidence and type of reactions to triple antigen (DTP vaccine) and CDT vaccine (DT vaccine). *Med J Aust* 1982;2:511–5.
- [8] Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Hexavalent vaccine trial study group. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licenced vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1119–27.
- [9] Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rumke HC. Adverse events following immunisations under the National Vaccination Programme of The Netherlands. Part II-reports in 1995. RIVM, Bilthoven, The Netherlands.
- [10] Blumberg DA, Morgan CA, Lewis K, et al. An ongoing surveillance study of persistent crying and hypotonic-hyporesponsive episodes following routine DTP immunization: a preliminary report. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;131:133–6.
- [11] Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria–tetanus–pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic–hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993;91:1158–65.
- [12] Howson C, How C, Fineberg H. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. A [IOM] report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. National Academy Press, Washington, DC, 1991.
- [13] Long SS, Deforest A, Smith DG, Lazaro C, Wassilak GF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria–tetanus–pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990;85:294–302.
- [14] Pichiero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of 6 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four to six year old children. *Pediatrics* 2000;105:e11.
- [15] Langue J, Ethevenaux C, Champsaur A, Bégué P, Saliou P. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate. *Eur J Pediatrics* 1999;158:717–22.
- [16] Dagan R, Melamed R, Zamir O, et al. Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F, and 23F polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1053–9.
- [17] Gold R, Scheiffele D, Barreto L, et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at 2, 4 and 6 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:348–55.
- [18] Reijneveld SA, Brugman E, Hirasig RA. Excessive infant crying: the impact of varying definitions. *Pediatrics* 2001;108:893–997.
- [19] The CONSORT statement and MOOSE, available at: <http://www.consort-statement.org/>.

2004年《疫苗》发布的哭闹病例定义及指南补遗

### **Brighton协作中心修订内容 – 持续哭闹**

2004年，《疫苗》杂志发布了Brighton协作中心作为接种后不良事件的持续哭闹的病例定义及指南补遗（Bonhoeffer J, Vermeer P, Halperin S, Kempe A, Music S, Shindman J, Walop W; 协作中心持续哭闹工作组）。作为接种后不良事件的婴儿及儿童持续哭闹：病例定义和数据收集、分析与报告指南。Vaccine. 2004 Jan 26;22(5-6):586-91。

本病例定义及指南补遗中所列修订内容依据的是WHO/CIOMS疫苗药物警戒工作组的审议结果（[http://www.cioms.ch/frame\\_current\\_programme.htm](http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)）。

1. 对“不变”一词以脚注4a做了澄清：“哭闹性质在整个过程中没有变化。”
2. 致谢应包括以下内容：

最后，我们对WHO/CIOMS疫苗药物警戒工作组

（[http://www.cioms.ch/frame\\_current\\_programme.htm](http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)）成员对本文的审议、建设性意见和批准表示感谢。