



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Swelling**, initially published in English: **Kohl et al. Swelling at or near injection site: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 (2007) 5858–5874.**

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：肿胀。原文为英文，Kohl 等著，题目为注射部位或周围肿胀：病例定义和免疫安全性数据的收集、分析及报告指南。发表于《疫苗》25 卷（2007）5858-5874。

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。

# 注射部位或周围肿胀：病例定义和免疫安全性数据的收集、分析及报告指南

Katrin S. Kohla\*, Wikke Walop<sup>b</sup>, Jane Gidudu<sup>a</sup>, Leslie Ball<sup>c</sup>, Scott Halperin<sup>d</sup>,  
Sandra Jo Hammer<sup>e</sup>, Paul Heath<sup>f</sup>, Frederick Varricchio<sup>g</sup>, Edward Rothstein<sup>g</sup>,  
Anne Schuind<sup>h</sup>, Renald Hennig<sup>i</sup>,

Brighton协作中心注射部位或周围肿胀局部反应工作组<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

<sup>b</sup>Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ont., Canada

<sup>c</sup>Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

<sup>d</sup>Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

<sup>e</sup>California Department of Public Health, Richmond, CA, USA

<sup>f</sup>St. George's Hospital Medical School, London, UK

<sup>g</sup>Pennridge Pediatric Associates, Sellersville, PA, USA

<sup>h</sup>GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA

<sup>i</sup>Novartis vaccine, Marburg, Germany

2007年5月11日起可在线查阅

关键词：肿胀；不良事件；免疫；指南；病例定义

## 1. 前言

### 1.1. 有必要制定作为接种后不良事件的注射部位或周围肿胀的标准化病例定义和指南

注射部位肿胀是美国疫苗不良事件报告系统（VAERS）最常接获的接种后不良事件（AEFI）报告，也是疫苗临床试验中经常报告的AEFI[1–3]。但是，由于目前注射部位肿胀的评估缺乏规范化，不同研究和设计的数据很难具有可比性。在综述的100多篇文章中，我们发现了描述肿胀大小的11种不同的判定值，缺乏定义该不良反应的标准化指标[4–13]。

本文的第2和3节提出了Brighton协作中心局部反应工作组制定的病例定义和数据收集、分析及报告指南，用于规范地收集和评估注射部位或周围肿胀的信息。广泛采用本定义和指南，将提高数据的可比性，加深对不良事件的理解。本病例定义和指南旨在用于不同的地理、行政和文化条件、拥有不同卫生资源的地区。

### 1.2. 作为接种后不良事件的注射部位或周围肿胀的病例定义和指南的制定方法

按照概要所述的程序[14]，于2001年12月成立了由12名来自于公共卫生、监管、临床和学术、企业等领域的成员组成的Brighton协作中心局部反应工作组。工作组根据发生频率或严重程度选择了多种注射部位反应。工作组曾经发布了注射部位结节的病例定义和指南[15]。根据组员能否参加及其对主题是否感兴趣，每个定义工作组的成员组成略有不同。工作组此后又制定并在本卷中发布了另外四个病例定义和指南。了解工作组成员组成情况、参比小组网络调查结果和工作组随后的讨论结果，请登录

：<http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/workgroups.html>。

为指导病例定义及指南的决策工作，对与免疫接种有关的肿胀等各种局部反应的英文和非英文文章进行了文献检索结合（MEDLINE 1976–2001：检索词包括“肿胀”、“水肿”或“局部反应”或“炎症”和“注射部位”和“免疫接种”等）；检索还包括对教科书及研究规则的综述。对970多篇题目的题目和摘要进行筛选后，我们得到120多篇相关文章，并对其中的102篇文章进行了总结。如前所述，在我们检索的文献中，未见对注射部位或周围肿胀之定义的制定或评价曾开展系统性的工作。

### 1.3. 制定注射部位或周围肿胀病例定义的原理

工作组将注射部位或周围肿胀定义为注射部位出现尺寸或体积增大，严重时可延伸至整个肢体。作为一种AEFI，在临床上将其诊断为注射部位周围肿大，可蔓延至整个肢体，文献中对无细胞

百日咳疫苗强化免疫接种后的肿大就是如此报告的[16–20]。目前尚不清楚注射部位或周围局部肿胀与“全肢体或上肢或肢体广泛肿胀”从病生理角度是否为不同事件，但“广泛肿胀”和“整个肢体肿胀”的特征区分并不明显，人们认为它们是局部反应的局部扩大。工作组一致认为，目前的文献中支持将肢体广泛肿胀作为单独临床现象的证据尚不充分。因此，工作组决定将所有局部肿胀反应都定义为“注射部位或周围肿胀”。如果不是有预设研究方案的临床试验或前瞻性流行病学研究，往往很难对肿胀进行有效而标准化的客观测量（如，测量肿胀区域的周长或直径）。为使临床试验数据与监测系统数据的比较更加容易，为使肿胀定义和硬结定义具有可比性，工作组因此同意不要求定义中必须包含对局部反应的测量；相反，工作组决定只要有注射部位或周围肿大，有或无测量值均可，而且诊断确定性的两个不同级别依据的是将肿胀诊断和报告为AEFI的经验。但是，对肿胀等局部反应的测量是对不良反应的重要描述。如果要进行测量，工作组推荐了一套用于报告肿胀数据的标准化增量（见指南33），以便对不同试验和监测系统得出的测量数据进行比较。工作组认识到各研究中心内部或之间在局部反应的测量技术方面存在很大差异，而预设的增量不能将这些差异考虑在内。

工作组知道各种局部反应在症状和体征方面可能有所重叠（在时间上和临床方面）。因此，在选择最恰当的局部反应和诊断确定性级别时，一定要小心。肿胀作为独立的不良事件，应与硬结、脓肿、结节或蜂窝组织炎进行认真区分；仅仅根据临床表现，可能不易区分。此外，肿胀可以单独出现，也可伴随出现，或作为另一事件的组成部分（如，作为蜂窝组织炎初发体征/症状之一）。总体而言，任何人都可发现肿胀，但接受过如何发现局部反应专门训练的医务人员比非医务人员更能准确地做出注射部位或周围肿胀的诊断。应参考Brighton协作中心有关疾病定义的文件，将最符合相关描述的局部反应进行报告。例如，肿胀可以是不良事件，也可能是蜂窝组织炎的组成部分。工作组建议如果注射部位或周围出现某一体征或症状，要寻找有无其他局部体征/症状，并分别进行描述。然后，必要时，工作组建议应考虑一个涵盖性诊断（如，蜂窝组织炎）而非每个体征/症状（如，作为蜂窝组织炎诊断之组成部分的肿胀）。对于将每一体征/症状都分别编码（即使它们是另一种涵盖性诊断的组成部分）的监测系统，这点尤其重要。

应特别注意将注射部位或周围的肿胀与硬结区分开来。如有疑问，应参考Brighton有关硬结的病例定义。两者并非总是很容易区分，尤其是两者既可单独出现，也可同时出现。本工作组将注射部位肿胀与注射部位硬结区分开，以便于区分这两种临床现象。肿胀通常是组织被液体浸润引起的。根据液体能够扩散的空间大小，肿胀摸起来可以是软的（典型情况）或硬的（较不典型），但可以通过观察和测量鉴别。硬结是硬化的组织，是注射部位（皮下组织、脂肪、筋膜或肌肉）可触摸到的坚实的硬结，通常边界清晰[11–13]，因此可通过触摸识别。在极少数情况下，如肿胀与硬结在同一部位完全重叠，应单独记录为硬结而不是肿胀。我们承认这一决定有些武断，但硬结优先于肿胀，因为触摸是更准确的评估手段。

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。

如本文概要所述[14]，病例定义的结构分为两个诊断确定性级别（从高到低），而指南的结构与开展研究的步骤相同，即，收集、分析及报告数据。要强调的是，虽然诊断确定性级别也可用于临床工作，但它是为流行病学目的设计的，而非治疗标准。

最后，与Brighton协作中心的所有病例定义和指南类似，将对本定义和数据收集、分析及报告指南定期（每3–5年）或根据需要更频繁地进行审议。应格外注意有关粘膜（口、鼻）部位接种后局部反应的最新科学信息。

## 2. 注射部位或周围肿胀的病例定义

### 诊断确定性1级<sup>a</sup>

- 肉眼可见的注射肢体肿大，有或没有客观测量值；
- 和
- 经过医务人员评估。<sup>b</sup>

### 诊断确定性2级<sup>a</sup>

- 肉眼可见的注射肢体肿大，有或没有客观测量值；

和

• 经过某人评估（未明确指明是医务人员）。<sup>b</sup>

### 诊断确定性3级

不适用。

#### 对所有级别：

针对诊断确定性的每一级别，应按以下对肿胀范围进行描述：

(a) 肿胀明确包括注射部位（大约在针刺点）。

(b) 局部肿胀，靠近但不明确包括注射部位。

(c) “关节到关节”或“跨关节”。“关节到关节”是指肿胀蔓延于关节之间的全部，如上臂（从肩到肘）；“跨关节”是指肿胀跨越至少一个关节（如肘关节）。

肿胀可伴有红斑和压痛。

肿胀应与脓肿、结节、蜂窝组织炎和硬结进行仔细区分。我们认识到，从临床进行区分有时很难。此外，肿胀可以单独存在、与其他事件共同存在或作为其他事件的组成部分。尤其应注意鉴别肿胀和硬结。肿胀往往是由液体浸润组织造成的；根据可供液体扩散的空间大小，肿胀可软（典型）可硬（不太典型），但其最佳描述手段为观察和测量。硬结通常有清晰可触摸的边界，肉眼可见（高于或低于周边皮肤），触摸常常有“木质感”，形状扁平（对照：结节形状更圆），最佳描述手段为触诊。可参考Brighton协作中心有关上述问题的文件（见：

<http://www.brightoncollaboration.org/en/index/aeft.html>），并根据最贴近的描述来决定为何种局部反应。

a 肿胀应尽可能用有效工具进行测量。人们认为，如果不是预设规程的对照性临床试验或前瞻性流行病学研究，很难获得有效的测量。可采用经过检测的标准工具和方法，如用卡尺或测量注射部位和/或肢体中点注射前、后的周长。用卷尺测量同侧和对侧肢体时，应注意其读数，因为惯用侧可能有所差别（参考指南21和33）。

b 由于各国情况有别，未对医务人员作进一步定义；各国将决定哪些人是合格的专业人员

## 3. 注射部位或周围肿胀数据的收集、分析及报告指南

Brighton协作中心局部反应工作组一致同意推荐本指南，以使注射部位或周围肿胀数据的收集、分析和报告更有意义和标准化。然而，并非所有场所都能执行所有的指南。信息的提供取决于资源情况、地理位置、信息来源是否为注射部位或周围肿胀的前瞻性临床试验、上市后监测或流行病学研究、或个案病例报告。如概述中所述[14]，工作组制定的本指南并非强制性地用于数据收集、分析或报告。

### 3.1. 数据收集

本指南提供了注射部位或周围肿胀数据收集的标准，以保证数据的可比性，建议作为根据研究问题及设计要求所收集数据的补充。本指南不用于指导向监测系统注射部位肿胀的基本报告，也不用于指导研究的监控。研究人员根据本数据收集指南数据开发收集工具时，还应参考本指南未再赘述的病例定义规定的标准。附录A提供了如何将病例定义和指南用于数据收集表的例子。

根据“人用药物注册技术要求国际协调会议（ICH）”[20]的药物安全通用指南和“国际医学科学组织理事会”（CIOMS）[21]的药物不良事件报告表中规定的不良事件信息收集要求，人们制定了以下的指南2、4、5、9、16–19、21–25来处理所收集的不良事件信息中的数据。这些数据包括可识别的报告人和患者、曾接受的一或多次免疫接种、不良事件（即注射部位或周围肿胀）的详细描述。

为更全面的了解注射部位或周围肿胀，还制定了收集其他信息的相应指南。

#### 3.1.1. 信息来源/报告者

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

(1) 报告日期。

(2) 根据该国数据保护法，肿胀报告者<sup>2</sup>和/或诊断者的姓名和联系方式。

(3) 与患者的关系（如，接种者[医生、护士]、家人[说明关系]、其他）。

#### 3.1.2. 被接种者/对照

<sup>2</sup> 如果报告单位和接种单位，应及时正确地就不良事件进行沟通。

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

### 3.1.2.1. 人口统计资料

- (4) 病例/研究对象识别符（如，姓名缩写）或编码或本国数据保护法规定的其他方式。
- (5) 出生日期、年龄和性别。
- (6) 对于婴儿：胎龄和出生体重。

### 3.1.2.2. 临床和免疫接种史

- (7) 过去史，包括住院史、基础病等，包括免疫性疾病、接种前（局部或全身）疾病、过敏史以及可能会影响到注射部位或周围肿胀之诊断的近期旅行史。
- (8) 接种（包括接种时间）前、中或后通过任何途径使用的任何药物（除对事件的治疗药物外），包括处方药和非处方药或半衰期较长的药物（如，免疫球蛋白、输血和免疫抑制剂）。
- (9) 免疫史，即，既往接种史和任何接种后不良事件，特别是既往发生的接种后肿胀。

### 3.1.3. 免疫接种详情

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

- (10) 接种日期和时间。
- (11) 对疫苗的描述（疫苗的名称、厂家、批号、多剂次或单剂次包装瓶、剂量[如，0.25、0.5 mL等]和剂次（如果是针对同一疾病的一系列接种之一）。
- (12) 疫苗的储存条件：疫苗应在厂家推荐的温度下保存。可能的话，应审查并注意温度和疫苗保存条件。温度出现偏差，特别是佐剂灭活疫苗受冻，会增加局部反应的可能，疫苗的免疫原性也会下降。在前瞻性研究中，应谨慎监控并记录疫苗储存条件[22,23]。
- (13) 提供免疫接种的人（如，医生、护士、其他医务人员）。
- (14) 接种途径和方法，如，肌内、皮内、皮下和无针[包括种类和大小]，其他注射器具。
- (15) 针的长度和容量刻度。

### 3.1.4. 不良事件

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

- (16) 病例定义的标准、符合病例定义的哪条标准的记录，肿胀的其他症状和体征。
- (17) 肿胀的临床描述，包括肿胀的特征（如，质软、压痛、红斑、颜色等），必要时局部反应的照片。
- (18) 肿胀的解剖部位（包括左或右）和准确位置（见附录B，必要时，可作为尽可能准确描述反应部位的有用模板）。
- (19) 发生日期/时间<sup>3</sup>、首次观察日期/时间<sup>4</sup>和诊断日期/时间<sup>5</sup>。
- (20) 同时出现的症状、体征和疾病。
- (21) 肿胀的测量（如，厘米或毫米），包括测量日期等下列参数。肿胀的测量很重要，应利用以下信息进行标准化。应记录测量方法，如，
  - 注射肢体和对侧肢体中部的周长。
  - 注射前、后周长的测量值（注射部位水平；不明或未知时，采用肢体中点[不同建议的注射部位]，见以下具体要求）。
  - 用卡尺或其它工具测量局部肿胀的最大直径。
  - 解剖描述（如，“关节到关节”或“跨越≥1个关节”）。
  - 如果没有卷尺或卡尺测量值，可用类似物或图描述大小（如，硬币、水果或球的大小）；如果采用硬币等大小可知的描述，应尽量用厘米等单位进行估测。
  - 如果不同于最大直径，肿胀的纵向测量值。

<sup>3</sup> 发生日期和/或时间是指接种后注射部位或周围首次出现肿胀的时间。可能只能通过回顾来确定。

<sup>4</sup> 如果发生日期/时间不明，可采用首次观察到肿胀的日期和/或时间。

<sup>5</sup> 诊断日期是指事件符合病例定义的日期。

可考虑采用肢体（或肢体的一部分）的长度，将肿胀大小与肢体大小相关联。

### 3.1.4.1. 如何测量

3.1.4.1.1. **上臂围**。上臂围是肩峰（上臂最高点）和肘尖距离的中点。上臂应与躯体平行，前臂应在肘部弯曲90°，手掌朝向躯体。测量时手臂应裸露。测量时三角肌不应收缩[24]。

3.1.4.1.2. **大腿围**。腹部-大腿皱褶中点到髌骨近端之间距离的一半为大腿中点；找到中点测量周长。还可用骨骼突起部分作为测量参考点，用大转子或股骨上髁计算测量位置。

3.1.4.1.3. **直径**。肿胀的最大直径用卷尺或卡尺测量，以厘米或毫米记录。

（22）注射后测量的频率应头4天为至少每天一次，之后为每周一次，直至临床过程或研究期结束。可根据临床过程决定是否应增加测量频率。

（23）测量方法和部位（如，工具和解剖部位）。

（24）针对肿胀所给予的治疗（包括治疗日期）。

（25）最后一次随访时的转归、相对于接种的时间以及损害发展的时程（包括最终转归或最终观察日期）。可采用以下词汇：

- 未经治疗痊愈；
- 治疗后痊愈（即，采取了任何干预措施，如抗菌剂、抗炎药、局部治疗、洗浴、其他）；
- 肿胀仍存在；
- 转归不明/无报告；
- 描述其他任何转归，如：有进展（说明）。

如果在报告时或到预设的研究期结束时，肿胀未痊愈，可根据临床需要进行随访，并鼓励作进一步的报告，以便对进展情况进行描述，直至得到最终转归。

（26）如果肿胀附近区域还有其他临床现象（如，硬结、蜂窝组织炎、脓肿），则应分别测量和记录两者的大小及其他特征。

### 3.1.5. 其他/一般事项

（27）肿胀作为临床试验中预设的不良事件，其监测时程在某种程度上是人为规定的，取决于：

- 疫苗的生物学特征（如，减毒活疫苗与灭活组分疫苗）；
- 疫苗的组分（如，佐剂）；
- 疫苗所针对疾病的生物学特征；
- 肿胀的生物学特征，包括既往试验发现的规律（如，早期试验）；
- 接种疫苗者的生物学特征（如，营养、免疫抑制性疾病等潜在疾病）。

（28）数据收集方法，包括测量方法（如，卡尺和卷尺），应在组内和组间保持一致。

（29）对病例进行随访时，应按指南1-26的要求核实并完善有关信息。

## 3.2. 数据分析

本指南提供了注射部位或周围肿胀数据分析的适当标准，以保证数据的可比性。建议作为研究问题及设计所要求的数据分析的补充。

（30）报告的事件应分为以下四类中的一种，包括诊断确定性的两个级别。符合病例定义的事件应按照病例定义规定的诊断确定性级别进行分类。不符合病例定义的事件应在分析时分类为其他类别。病例分类规则可见附录。

注射部位或周围肿胀分为四类：<sup>6</sup>

<sup>6</sup> 要进行正确分类，用户首先应确定报告的事件是否符合可适用的最低诊断确定性级别的标准，如，级别2。如果符合病例定义规定的诊断确定性最低级别，且有证据表明同时符合诊断确定性上一级的标准，则该事件应分类为上一类别。应持续采用这种方法，直到该事件可被确定为诊断确定性的最高级别。如果不符合病例定义的最低级别，则应排除该事件符合诊断确定性的任何更高级别，该事件应被分类为第3类或第4类。应注意区分信息缺失和“已知无信息”。

## 符合病例定义的事件

### 主要类别和亚类

- (1) 1级 (a、b或c)：如注射部位或周围肿胀病例定义所述。
- (2) 2级 (a、b或c)：如注射部位或周围肿胀病例定义所述。

## 不符合病例定义的事件

### 用于分析的其他类别

- (3) 报告为肿胀事件，但符合病例定义的证据不足<sup>7</sup> (如，报告者自己未见到肿胀或缺乏有关肿胀范围的信息)。
- (4) 不是注射部位或周围肿胀病例。<sup>8</sup>

最好也回顾一下注射部位或周围的其他反应 (如蜂窝组织炎、结节、脓肿和硬结等) 的标准，以及荨麻疹或关节炎等的标准。

(31) 接种与注射部位或周围肿胀事件的间隔是指接种日期到发生日期/时间<sup>1</sup>和/或首次观察日期/时间<sup>2</sup>和/或诊断日期/时间<sup>3</sup>之间的时间间隔，采用任何一个已知日期都可。无论采用哪个日期，均应在组内和组间保持一致。如果病例数量有限，可分析每个病例的准确时程；如果病例数量很多，则可按以下预设增量进行数据分析。

根据目前对此事件时程的了解，我们提出了以下的预设时间间隔，其中n为新发肿胀的人数 (发生日期或首次观察日期或诊断日期)，N为肿胀总人数。

时间间隔	在特定时间间隔内新发肿胀的人数/肿胀总人数 (%) 或研究对象总人数 (说明采用了哪一种)
>0-24小时	$n/N$ _____ (%)
>24-48小时	$n/N$ _____ (%)
>48-72小时	$n/N$ _____ (%)
>72-96小时	$n/N$ _____ (%)
>96-168小时 (7天)	$n/N$ _____ (%)
>7-14天 (第2周)	$n/N$ _____ (%)
>14-21天 (第3周)	$n/N$ _____ (%)
第n周	$n/N$ _____ (%)

如果病例数不多或其他方式不可行，我们建议将间隔分为 $\leq 7$ 天或 $> 7$ 天两类。

(32) 注射部位或周围肿胀的持续时间是指发生日期<sup>1</sup> (或首次观察日期<sup>2</sup>或诊断日期<sup>3</sup>) 与最后一次随访结果之间的日期。无论采用哪种日期，都应在组内和组间保持一致。可按指南31所列的预设时间增量对持续时间进行分析。

(33) 如果有多次测量和记录结果，分析时应采用最大直径。

可按预设增量对直径 (以厘米为单位) 进行分析，以最大直径落在某特定增量区间的人数的百分比表示。

大小增量	在特定增量内发生肿胀的人数/发生 $> 0$ cm肿胀的 总人数或研究对象总人数 (说明采用了哪一种)
$> 0.0 - < 2.5$ cm	_____ (%)
$\geq 2.5 - < 5.0$ cm	_____ (%)
$\geq 5.0 - < 10.0$ cm	_____ (%)
$\geq 10.0 - < 15.0$ cm	_____ (%)
$\geq 15.0 - < 20.0$ cm	_____ (%)
$\geq 20.0 - < 30.0$ cm	_____ (%)
$\geq 30.0$ cm	_____ (%)

<sup>7</sup> 如果因信息缺失造成事件的现有证据不足，无法决定诊断确定性的级别，则该事件应分类为“报告为注射部位或周围肿胀事件，但符合病例定义的证据不足”。

<sup>8</sup> 如1级和2级分类的某必要标准的调查结果阴性，则该事件不符合病例定义；此类病例应分类为“不是注射部位或周围肿胀病例”。

如果没有按增量的详细分析（如，监测系统不能提供）或用处不大，至少应对 $<2.5\text{ cm}$ 、 $\geq 2.5\text{ cm}$ 至 $<5.0\text{ cm}$ 和 $\geq 5.0\text{ cm}$ 三个段人数的百分比（ $n/N$ ）进行分析。

如果临床描述中有“跨（1和/或2个）“关节”或“关节到关节”的描述，可按以下进行分析：

近端肢体肿胀（髌到膝或肩到肘）	_____（%）
超出近端肢体（髌到膝或肩到肘，同时远端部位肿胀未提到肿胀蔓延至手或足）	_____（%）
整个肢体肿胀（髌到脚趾或肩到手指）	_____（%）

最好将肿胀的临床描述或图片与其测量值分别进行分析。如果按上述肿胀大小增量对临床描述进行分析，则应明确记录在何种大小增量范围内对哪些描述进行了分析。

（34）周长可用同一肢体的周长从接种前到接种后增加的%来表示，即，相对于基线的变化。也可用实际周长来表示。

（35）如果病例报告包括的多种症状和体征可被视为某一诊断的组成部分（如，肿胀+硬结+压痛=蜂窝组织炎），应避免分别重复计算作为涵盖性诊断组成部分的体征/症状。分析时最好采用包含了所报告体征/症状的涵盖性诊断。<sup>9</sup>

（36）接种疫苗的研究对象的肿胀数据最好与恰当选出的比较组的数据进行比较，并按分组和剂量进行分析。

### 3.3. 数据报告

本指南提出了报告及发表注射部位或周围肿胀数据的适当标准，以保证不同研究之间的可比性，并建议作为具体研究问题和设计所要求的数据报告的补充。此外，建议参考有关报告及发表随机对照试验、流行病学观察性研究的系统综述和荟萃分析的现有通用指南（如，报告试验的综合标准陈述[CONSORT]、提高随机对照试验荟萃分析报告质量的陈述[QUORUM]和流行病学观察性研究的荟萃分析陈述[MOOSE]等）[25–27]。

（37）所有上报的注射部位或周围肿胀事件都应按指南30列出的类别进行报告。

（38）应根据数据收集指南1–26和数据分析指南30–36对注射部位或周围肿胀的数据进行报告。

（39）报告数据时应有分子和分母（ $n/N$ ），不能仅有百分比。

尽管在免疫安全性监测系统中往往不易获得分母，但应努力找出近似分母值。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，来自生产商、卫生部、接种率/人口数据等等）。

（40）数据（分子和分母的数据）的分布应按分析指南31和33所列举的预设增量（如，测量值、时间等）进行报告。如果病例数很少，可报告每例的准确时程。

（41）文章中应明确报告和指明研究人群中病例的发病数<sup>10</sup>和患病数<sup>11</sup>。

（42）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，但也应提供均值和标准差。

（43）发表注射部位或周围肿胀数据时，应详细描述数据收集和分析方法。一定要说明：

- 研究设计；
- 监测系统；
- 监测种类（如，被动或主动监测）；
- 监测系统特征（如，服务人口、报告请求方式）；
- 监测数据库的检索策略；

<sup>9</sup> 对既包括了涵盖性诊断（如，蜂窝组织炎）也包括了某一特定不良事件的每个体征（如，肿胀）和症状的数据库，可通过编程使肿胀编码自动链接至蜂窝组织炎编码（如果肿胀是蜂窝组织炎的组成部分的话）；之后，可考虑肿胀和蜂窝组织炎相应的诊断确定性级别，并根据研究问题作出决定。最好使用一个涵盖性诊断。

<sup>10</sup> 例如，在2000名研究对象中共有10例注射部位或周围肿胀病例。

<sup>11</sup> 例如，注射部位或周围肿胀病例：第1天有2例；第2天有10例；第3天有3例等。

- 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；
- 比较组（如果用于分析的话）；
- 分析时接种日期作为“第1天”还是“第0天”；
- 分析时采用发生日期<sup>1</sup>和/或首次观察日期<sup>2</sup>和/或诊断日期<sup>3</sup>；
- 文章的摘要或方法部分提及采用了（Brighton协作中心或其他的）病例定义。<sup>12</sup>

（44）“轻度”、“中度”、“重度”、“广泛”或“严重肿胀”等描述肿胀的术语具有高度主观性，解释起来差异很大，因此，如果未经验证或明确定义，应尽量避免。

## 致谢

作者感谢Brighton协作中心指导委员会成员（Robert T. Chen、Philippe Duclos、Katrin S. Kohl、Elisabeth Loupi、S. Michael Marcy、Ulrich Heininger、Miles Braun、Brigitte Keller Stanislowski）的支持和有见地的意见，感谢工作组的其他成员Cynthia Kleppinger和Joanne Wolter、医学插图家Patty Chen、外部顾问Lisa Jackson、Margaret Rennels、Jane Woo和William Weston教授。还感谢参比小组成员Antonio J. Alonso Navarro、Maria L. Avila-Aquero、Raymundo Azevedo、Michael Blum、Catherine Bourquin、Dominique Delattre、Delia A Enria、Bernard Hoet、Michael Hudson、Najwa Khuri-Bulos、Noni MacDonald、Gabriele Poerschke、Ioulia Appelskog、James Jones、Jerry Labadie、Gillian Stoltman Mailfait Sandrine、Ines Schöndorf、Shy Shorer、Terhi Tapiainen和Vytautas Usonis。最后，我们感谢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)）成员对本文进行审阅、提出建设性意见并批准了本文。

## 附录A

### A. 1. 数据收集清单

本清单是根据病例定义和数据收集指南所列标准作出的，旨在作为数据收集模板，用于研究流程和监测系统的主动随访。根据研究问题和设计要求，可能需要其他信息或不同的格式。

#### A. 1. 1. 信息来源/报告者

1. 记录注射部位或周围肿胀的记录者和/或测量者和/或诊断者和/或报告者及其联系方式					
	记录	测量	诊断	报告	不明
a. 医务人员及专业级别					
b. 家长/患者					
c. 其他					
2. 可能的话，提供事件报告者的联系方式（姓名、电话、地址、电子信箱）					

#### A. 1. 2. 被接种者/对照

1. 人口统计资料			
a. 患者姓名或编码			
b. 出生日期	--/--/----	（月/日/年）	
c. 年龄	----岁----月	不明	
d. 性别	男--女--	不明	
e. 婴儿	胎龄----	出生体重----	
2. 临床/免疫史			
a. 既往病史（包括全身或局部基础病）、免疫疾病、过敏史、旅行史等任何影响对作为不良事件的注射部位或周围肿胀之评估的因素？	是--	否--	不明

<sup>12</sup> 使用本文最好参考Brighton协作中心网站（<http://www.brightoncollaboration.org>）的相应链接。

如为“是”，请说明：				
b. 接种前、中、后的用药史（不包括对不良事件的治疗），包括处方、非处方药和半衰期较长的药物（如，免疫球蛋白、输血、免疫抑制剂等）	是--	否--	不明	
如为“是”，请说明（可能的话指明用药日期和/或时间）：				
c. 免疫接种史（附上接种记录或提供疫苗的准确信息，例如，若为联合疫苗，列出所有组分）				
d. 事件复发：患者曾否发生过注射部位或周围肿胀？	是--	否--	不明	
如为“是”，请说明涉及的疫苗并描述不良反应：				
e. 测量要注射肢体和对侧肢体的基线周长，以便进行接种前后对比。				
测量日期	注射前肢体周长	对侧肢体周长	测量工具（如卷尺）	没有数据
--/--/---- （月/日/年）	-----cm	-----cm		

### A. 1. 3. 接种详细情况

<b>1. 时间</b>				
a. 接种日期	--/--/---- （月/日/年）			不明
b. 接种时间	----- 上午/下午（选择相应项目）			不明
<b>2. 疫苗详情</b>				
如果受累肢体接种了不止一种疫苗，且无法确定可疑疫苗（暂时与不良事件有关）的具体注射位置，则报告该肢体接种的所有疫苗。				
<b>疫苗</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
商标名称				
生产商				
批号				
疫苗类型				
剂量（ml）				
剂次				
佐剂				
a. 注射器具 （列出名称）				
b. 接种途径	皮内[ ] 肌内[ ] 皮下[ ] 其他（说明）[ ] 不明[ ]			
c. 针长	cm 不明	cm 不明	cm 不明	cm 不明
d. 针头规格	g 不明	g 不明	g 不明	g 不明
e. 接种者	医生[ ] 护士[ ] 其他医务人员（说明）[ ] 不明[ ]			
f. 描述疫苗保管条件，包括温度记录或任何差异：				
g. 用病例定义与指南文件附录B中的插图标明注射部位的解剖位置，或将注射部位的解剖位置列举在下：（如，疫苗A在左大腿外侧近端）				

### A. 1. 4. 不良事件

<b>1. 注射部位是否肿大？</b> 如果是，继续回答下面的问题	是	否	不明
a.	是	否	不明
b.	是	否	不明

如果是，记录大小： <input type="text"/> cm/mm （选择正确单位）			
c. 有无对大小的相应描述？			
如果有，请描述：			
e. 如果有，是否由医务人员评估的？			
f.		是	否
2. 详细描述肿胀，如，是否有红斑、柔软、压痛、波动感？如果肿胀部位硬、实、红、痛，颜色有变，应分别测量并报告（另请登录 <a href="http://www.brightoncollaboration.org/en/index/aefi.html">http://www.brightoncollaboration.org/en/index/aefi.html</a> 参考其它局部反应的病例定义）。可能的话，提供照片。			
3. 尽可能准确地描述解剖位置（包括左、右）及肿胀的准确位置（见附录B可供使用的插图）			
4. 肿胀时间	日期	时间（选择上午或下午）	
a. 肿胀发生	--/--/---- （月/日/年）	----- 上午/下午	
b. 第1次观察	--/--/---- （月/日/年）	----- 上午/下午	
c. 诊断	--/--/---- （月/日/年）	----- 上午/下午	
5. 除肿胀外，患者是否伴有不同于问题B. 2所列的其他体征、症状和/或疾病？		是	否
如有，请列出：			
6. 肿胀的（接种后）测量值			
a. 测量日期	--/--/---- （月/日/年）		不明
b. 注射肢体的周长	-----cm		不明
c. 对侧肢体的周长	-----cm		不明
d. 肿胀最大直径	-----cm		不明
e. 解剖描述	-----关节到关节 -----膝关节		不明
f. 大小的形象描述（如，硬币、水果、球）			不明
7. 记录对肿胀的治疗（包括日期/时间）			
药物		日期/时间	
1. 药物1			
2. 药物2			
8. 记录测量方法和位置（如，测量工具和解剖位置）			
9. 最后一次随访时的转归			
a. 最后一次随访转归的日期	--/--/---- （月/日/年）		不明
b. 最后一次随访时转归是什么？	是	否	不明
未经治疗自行痊愈			
治疗后痊愈			
仍有肿胀			
未报告			
恶化			
需要住院			
其他（请说明）：			
10. 肿胀区域是否还有其他局部反应？		是	否
如有，请描述：			

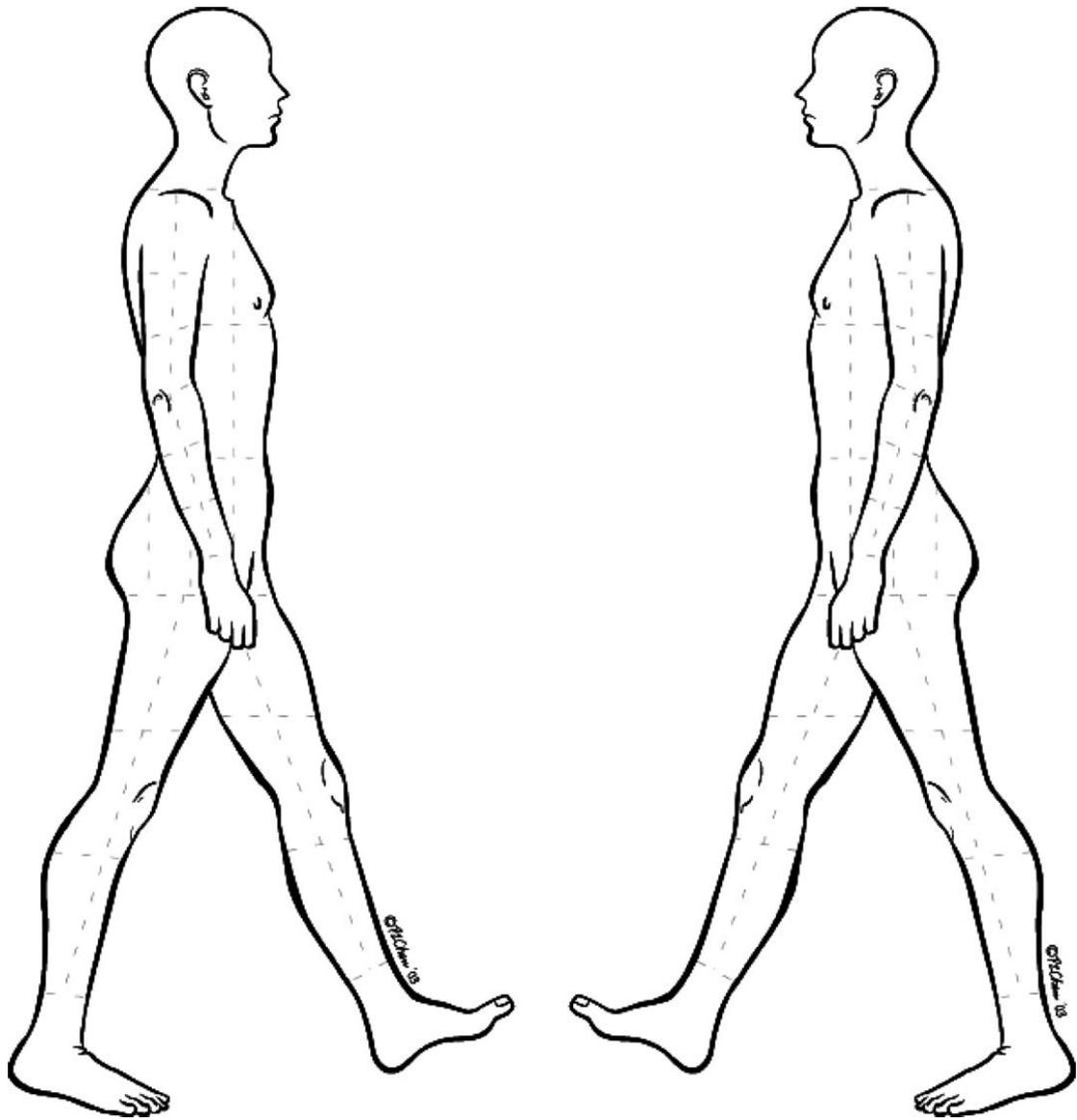
#### A. 1. 5. 其他

补充其他有助于了解不良事件的临床过程或病生理的意见或临床描述。可以附上事件相关的病历复印件。

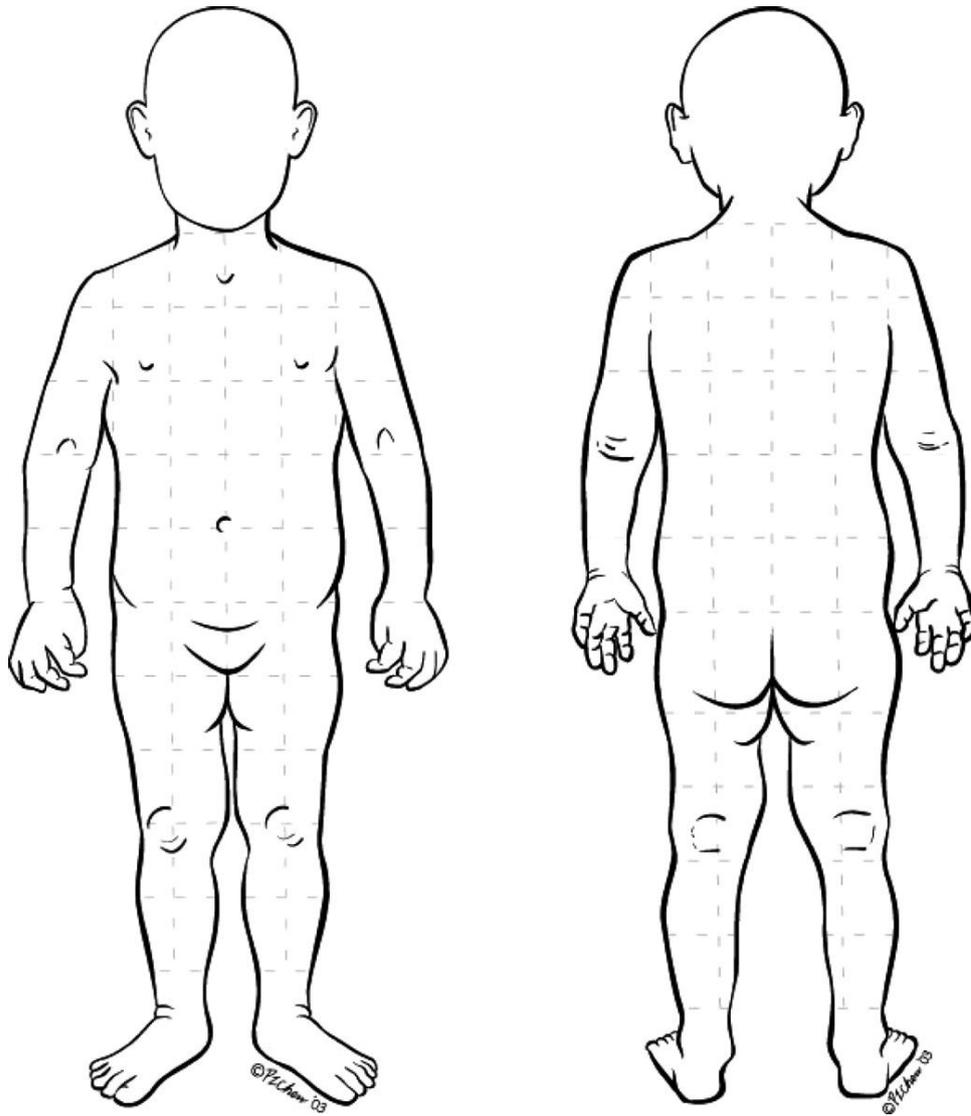
意见可发至Brighton协作中心秘书处：[secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org)。



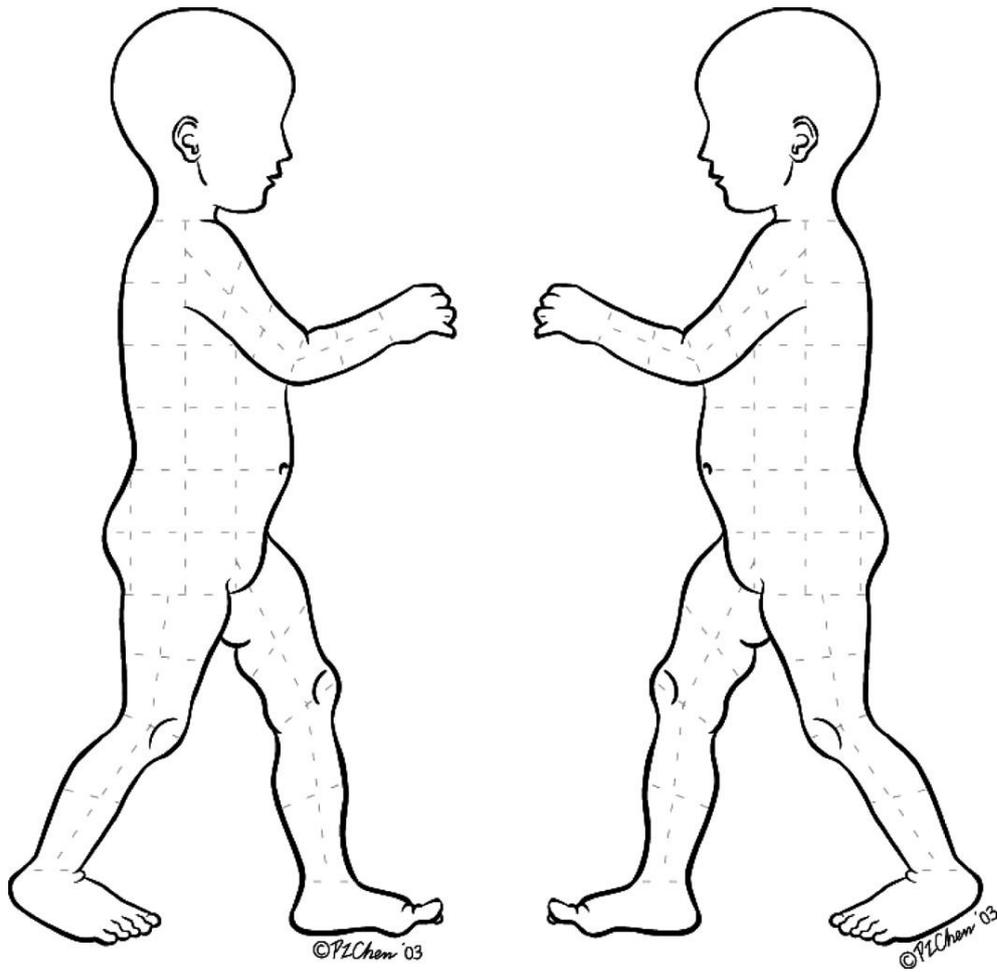
B. 2. 用于标记相关疫苗的注射部位以及注射部位或周围肿胀位置的成人左、右侧面图。



B. 3. 用于标记相关疫苗的注射部位以及注射部位或周围肿胀位置的婴儿正、背面图。

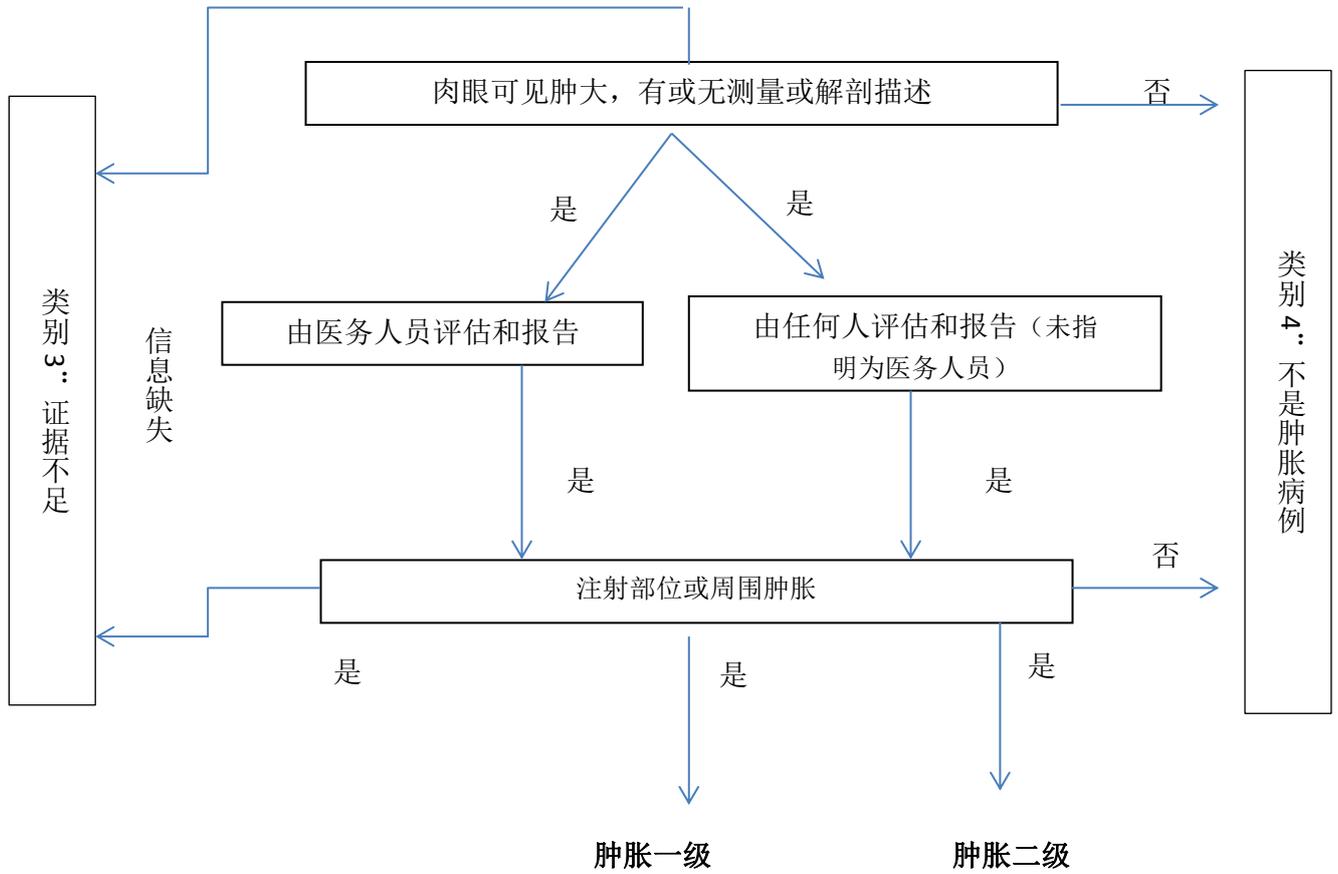


B. 4. 用于标记相关疫苗的注射部位以及注射部位或周围肿胀位置的婴儿左、右侧面图。



附录C. 流程

注射部位或周围肿胀



## 参考资料

- [1] Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Rev Article Drugs* 2005;65(10):1367–89.
- [2] Scheifele DW, Halperin SA, Rubin E, Tapiero B, Guasparini R, Meekison W, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent combination vaccine (diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio, and haemophilus influenzae type b conjugate) when administered as a fourth dose at 15 to 18 months of age. *Hum Vaccines* 2005;1:180–6.
- [3] Jefferson T, Rudin M, Pietrantonj S D. Adverse events after immunization with aluminium-containing DPT vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet* 2004;4:84–90.
- [4] Lee CY, Thipphawong J, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Lin W, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae Type b-Tetanus Toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999;103:25–30.
- [5] Mills E, Gold R, Thipphawong J, Barreto L, Guasparini R, Meekison W, et al. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus b conjugate vaccine administered to infants at two, four, six months of age. *Vaccine* 1998;16:576–85.
- [6] Nolan T, Hogg G, Darcy MA, Carlin JB, Skeljo M, Varigos J. Immunogenicity and reactogenicity associated with an 18-month booster dose of a new diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine. *J Pediatr Child Health* 1998;34:346–8.
- [7] Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997;100:772–88.
- [8] Ramsay M, Joice R, Whalley J. Adverse events after school leavers received combined tetanus and low dose diphtheria vaccine. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997;7:R65–7.
- [9] Scheifele DW, Dobson S, Kallas A, Bjornson G, Ochnio JJ. Comparative safety of tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in Grades 6 and 9. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1121–6.
- [10] West DJ, Hesley TM, Jonas LC, Feeley LK, Bird SR, Burke P, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent Haemophilus influenzae type b/hepatitis B vaccine in healthy infants. Hib-HB Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:593–9.
- [11] Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992;10(suppl. 1):S160–8.
- [12] Araujo OO, Forleo-Neto E, Vespa GN, Puccini RF, Weckx LW, Carvalho ES, et al. Associated or combined vaccination of Brazilian infants with a conjugate Haemophilus influenzae type B (Hib) vaccine, a diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis vaccine and IPV or OPV elicits protective levels of antibodies against Hib. *Vaccine* 2001;19:367–75.
- [13] Blum MD, Dagan R, Mendelman PM, Pinsk V, Giordani M, Li S, et al. A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers. *Vaccine* 2000;18:2359–67.
- [14] Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Michael Buettcher M, Chen RT, et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine* 2007;25:5671–4.
- [15] Rothstein E, et al. Nodule at injection site as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:575–85.
- [16] Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, et al. Safety and immunogenicity of six 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.
- [17] Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12.
- [18] Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, Knuf M, Wagner S, Muschenborn S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997;130: 616–23.
- [19] Blennow M, Granström A. Adverse reactions after diphtheria-tetanus booster in 10-year-old schoolchildren in relation to the type of vaccine given for the primary vaccination. *Vaccine* 1994;12:427–30.
- [20] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Guidelines for Clinical Safety assessment (E2a–e). Available on the world wide web: <http://www.ich.org/> [last accessed February 9, 2006].
- [21] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), Reporting form for International Reporting of Adverse Drug Reactions. Available on the world wide web: [http://www.cioms.ch/frame\\_what\\_is\\_cioms.htm](http://www.cioms.ch/frame_what_is_cioms.htm) [last accessed February 9, 2006].
- [22] CDC. Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain. *MMWR* 2003;52:1023–5. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5242a6.htm> [Last accessed January, 26, 2007].
- [23] CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR 15):1–48. Also available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm> [Last accessed January, 26, 2007].
- [24] CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR13):1–8.
- [25] The CONSORT statement, revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285(15):1987–91. Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Statement/revisedstatement.htm> [last accessed February 9, 2006].
- [26] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354(November (9193)):1896–900. Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm> [last accessed February 9, 2006].
- [27] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283(15):2008–12. Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm> [last accessed February 9, 2006].