

乙肝疫苗的不良反应

陈丽芳^{1,2}, 邓云峰¹, 娄建石² (1. 天津市海河医院, 天津 300350; 2. 天津医科大学药理学教研室, 天津 300070)

中图分类号: R915.4

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2006)07-0615-04

乙肝疫苗的研制发展为预防和治疗乙肝起到了巨大的作用。目前, 乙肝疫苗已经得到了广泛的应用。乙肝疫苗的不良反应通常不是减毒的病毒感染所致, 就是接种后短暂出

现的过敏反应。自 80 年代, 乙肝疫苗问世以来, 陆续出现了不少非预期的可疑不良反应, 现在笔者就其接种引起的不良反应作一综述。

作者简介: 陈丽芳, 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 药物不良反应与安全用药。电话: 022-28552132。E-mail: clf222@eyou.com

1 变态反应

1.1 过敏反应 乙肝疫苗除了可引起皮疹^[1]、荨麻疹和猴头水肿^[2],还可以引起血管神经性水肿^[3]、疱疹^[4]等其他过敏反应。

1.2 过敏性休克^[5] 患者杨某,男,47d,接种第一针乙肝疫苗,无不良反应,于45d后接种第二针,约半小时后,患儿出现呼吸困难,哭声嘶哑,口唇发绀,全身皮肤出现花斑样改变,心跳无力。按过敏性休克抢救,1h后呼吸停止,行胸外按压、人工呼吸,仍抢救无效死亡。

1.3 新生儿银屑病 银屑病是一种常见的原因不明的红斑、丘疹、鳞屑慢性皮肤病,在红斑丘疹、斑片上覆有银白色鳞屑,以四肢、头皮和背部较多。田利等^[6]报道一例患儿,48d,出生后半月其头面部出现片状红斑,未经治疗。满月时注射第二针乙肝疫苗后次日,原湿疹部位及尿布疹周围出现粟粒大小丘疹、脓疱。皮肤科检查:头皮弥漫性干性脱屑性块状暗红斑,周边隆起,表面部分黄色厚痂,腋下、腘窝出现片状红斑,边缘清楚,周围可见黄色脂溢性痂,躯干、四肢散在数十个大小不等小片状暗红色斑块及点滴状丘疹,上有银白色鳞屑,刮之有刮蜡现象,薄膜现象及点状出血。面部可见无数粟粒大小丘疹,边界不清,臀部、下腹部、外阴、股部见大片红斑,边界清楚,皮疹高出皮面,边缘有较厚的鳞屑,甲无改变。诊断为寻常型银屑病。给予全身抗感染治疗一周,口服苯海拉明、维生素B₁、B₂,外用新轻松软膏、皮清霜,治疗5d后未再有新疹出现,并且全身皮疹逐渐变平,颜色变浅,20d后好转。

1.4 阿瑟氏反应 阿瑟氏反应即局部免疫复合物损伤,是由于局部再次注入相同抗原后,血液循环中的抗体与抗原反应,形成免疫复合物沉积于血管壁,引起粒细胞浸润,释放组织损伤因子,造成局部充血、水肿和出血。朱向军等^[7]报道1例接种乙肝疫苗后发生阿瑟氏反应,患者出生当日接种乙肝疫苗未发生任何异常反应。满月后接种第二针10d后,家长发现患儿接种部位出现皮肤青紫和硬结,约2cm×2cm,有触痛,家长自行热敷1月余,肿块增大至5.5cm×6.5cm,边缘不规则,触摸较硬,皮肤表面粗糙成条索状。给予口服激素、抗过敏药物,外用药,患处好转但恢复较慢。经专家会诊,确诊为接种乙肝疫苗引起的阿瑟氏反应,建议采用促进局部组织再生类药物进行治疗。

2 血液系统

2.1 血小板减少性紫癜 血小板减少性紫癜是一种自身免疫性疾病。常在病毒感染后2-3w发病,约1%因注射活疫苗而发病。解备卿等^[8]报道一例小儿,4mon,于接种乙肝疫苗后6d出现全身皮肤出血点伴皮下瘀斑,以面部及双下肢多见,不高出皮肤表面,压之不褪色,无发热,伴鼻衄。肝脾无肿大,凝血时间正常,骨髓象显示:血小板散在少见。诊断为血小板减少性紫癜。经静脉滴注地塞米松,同时口服维生素C、氨肽素、芦丁等药物及对症处理,18d后血小板恢复正常。

2.2 偶合晚发性维生素K₁缺乏^[9] 患儿,男,出生后24h接种乙肝疫苗5μg,无不良反应。满月时接种第二针乙肝疫苗,于当日下午7时,右上臂注射处出血不止,形成血肿,诊断:晚发性维生素K₁缺乏症。予以维生素K₁5mg肌注,入院

后静脉给予维生素K₁,压迫止血,预防感染治疗。4d后出院。

3 神经系统

3.1 末梢神经炎^[10] 患者,男,35岁,注射乙肝疫苗后23h,出现双下肢膝关节上3cm界面以下深浅、感觉均减退,局部发凉,右侧重于左侧,双腿皮肤颜色无变化,肌肉无萎缩,肌张力低,膝腱反射均未引出。心电图正常,腰穿脑脊液常规生化正常。诊断为末梢神经炎。经神经营养、扩血管、改善微循环、理疗等治疗,21d后行动自如。

3.2 中毒性脑病^[11] 患儿,男,12岁,接种乙肝疫苗10μg后约2min,患儿诉局部肿胀、疼痛、瘙痒。回家约20min,全身出现风团状荨麻疹,上臂以针眼为中心,周围红肿、剧烈疼痛。体检:面色苍白,口唇发绀,四肢湿冷,意识模糊,血压测不到,心音无力。经吸氧、抗休克、强心、脱敏治疗后,患儿血压12/9kPa,谵妄状态。无脑膜刺激征及病理反射。诊断:过敏性休克,中毒性脑病。

3.3 脱髓鞘脑炎 乙肝疫苗引起脱髓鞘脑炎比较罕见,徐文安^[12]报道一例男性患者,注射乙肝疫苗后20d,出现昏睡,呼之不应,小便失禁,急送医院。入院体检,神志浅昏迷,皮肤无黄染,双侧瞳孔等大等圆,光反应灵敏,口角无偏斜,四肢肌张力略低。入院当天头颅CT正常,入院后6d头颅MRT₂加权见双侧额、顶叶白质弥漫性稍高信号,边缘模糊,提示:双侧额、顶叶白质脱髓鞘脑炎。给予甘露醇、地塞米松等药物治疗,病情逐渐好转。

3.4 偶合颅内出血^[13] 患儿,男,于出生后22d接种乙肝疫苗,4h后发现注射部位不能自行止血,伴低热,未作处理,次日未见好转,并出现烦躁、呕吐。查体:体温38.4℃,呼吸50次/分,神清、反应稍差,全身皮肤轻度黄染,无皮疹,注射部位5cm×5cm瘀肿,前卤饱满、稍紧,CT显示,左额叶脑出血,两额、颞硬膜下出血。专家会诊后考虑为全身凝血机制障碍,颅内出血。采取止血、补充维生素K₁、颅内脱水减压等措施,8d后患儿平安出院。

3.5 格林-巴利综合征 格林-巴利综合征属病毒感染引起的迟发性自身免疫性疾病,与多种病毒感染有关。主要是E细胞病毒、EB病毒及乙肝病毒、风疹病毒等。胡健^[14]报道1例患儿注射乙肝疫苗一周后出现跛行,左下肢无力并疼痛,继之出现双下肢无力,双手无力,以夜间为重,按揉后可好转。检查,颅神经未见异常,四肢肌张力低,肌肉有压痛,四肢浅感觉手套、袜套状减退,腱反射消失,肌电图显示,四肢远端肌呈失神经状态。给予激素、神经营养药及抗感染治疗,15d后,病情好转。

4 泌尿系统

肾小球肾炎 韩永波等^[15]报道1例因接种乙肝疫苗引起过敏性紫癜并发肾炎,患者,男,10岁,接种乙肝疫苗后5h出现全身瘙痒,红色小丘疹,抗过敏治疗,于第5d皮疹消退,但患儿出现眼睑浮肿,倦怠嗜睡。尿常规红细胞++,白细胞+,蛋白+++,第6d出现血尿,经住院给予抗炎、抗过敏等综合治疗30d痊愈。

5 心血管系统

心肌损害^[16] 某男,17岁,注射乙肝疫苗后2h出现全身瘙痒,心率70次/分,律齐,其他无异常。给予抗过敏处理

后皮疹减轻,第三天,皮疹又加重,给予 10% 葡萄糖 250mL 氯化可的松 100mg,快滴至一半时,病人感胸闷、心悸、气急。此时心率 52 次/分,律稍不齐,EKG 示窦性心动过缓、律不齐。初步诊断为荨麻疹,心肌损害。继续使用抗过敏药物,加参麦,果糖二磷酸,速效救心丸营养心肌。连续用药三天,症状消失。

6 呼吸系统

呼吸衰竭^[17] 患儿,男,8 个月,注射第三针乙肝疫苗后出现精神差,昏睡,1h 后又出现面色苍白,呼吸微弱且不规则,时有呼吸暂停,呼之不应,无大小便失禁。查体,神志不清,深昏迷状态,压眶反射消失,脉搏摸不清,双侧瞳孔 1.5mm,等大,光反射迟钝,呼吸浅表,不规则,血、尿常规、心电图均无异常。给予吸氧、人工呼吸,肌肉注射洛贝林、可拉明,静滴纳洛酮等呼吸兴奋剂,皮下给予肾上腺素、肌注地塞米松、非那根,等渗液扩充血容量,纠正酸中毒等治疗措施。5min 后自主呼吸,48h 后神志渐清,一周后病情好转,随访 6 个月无异常。

7 消化系统

7.1 肝脾肿大^[18] 患者,男,9 岁,间断发热 20d 入院,20d 前注射过乙肝疫苗,注射次日出现咳嗽发热,呕吐。全身皮肤无黄染,指甲眼险稍显苍白,面部及手臂蜘蛛痣,轻度肝掌,咽部稍充血,扁桃体一度肿大,无脓苔,腹软,肝肋下 3~4cm,脾肋下 1cm,双下肢无水肿。肝炎病毒系列:阴性,肥达 + 外表反应阴性,病毒抗体阴性,结核菌素试验阴性。B 超示:肝大、脾大、腹腔积液。CT 示:肝脾肿大、胆囊炎、少量胸腹积液。骨髓象脾功能亢进,心电图正常。临床治疗给予保肝、抗炎及对症补铁治疗,15d 后临床症状消失。复查 B 超肝脾均未见增大,无腹腔积液。查体无阳性体征,随访 8 个月,病情无反复。

7.2 急性乙型肝炎 周祖木摘译^[19] 1 例注射乙肝疫苗后出现严重急性乙型肝炎感染。患者男性,26 岁,同性恋者,但人类免疫缺陷病毒检测阴性,重度黄疸,伴肝肿大,病毒学检测表明,HbsAg、HbeAg、和抗-HBc 均为阳性,提示:急性 HBV 感染。而抗-HBs 和抗-Hbe 则阴性。诊断两周后,黄疸消退。肝功能显著好转。然而,在发病后两个月,患者 HbsAg 和 HbeAg 仍为阳性。

8 其他

8.1 严重细胞溶解^[20] 某健康男性,35 岁,接种第三针乙肝疫苗后 2d 出现黄疸,并有严重细胞溶解。血清 ALT 高达 1565IU,天冬氨酸转氨酶 2616IU,胆红素 94mol/L。前两次免疫接种,HbsAb 为 1100IU/L,HbsAg 阴性,HBV、DNA、HbsAb IgM 阴性,A、C、E 型肝炎病毒 IgM 抗体、抗 HIV₁ 和 HIV₂ 抗体、巨细胞病毒 IgM 抗体等均为阴性。腹部超声正常,未服任何药物并无酒精中毒史。15d 后恢复健康状态。

8.2 失明^[21] 患儿,男,7 个月,注射第三针乙肝疫苗后,患儿出现昏睡,1h 左右出现面色苍白,呼吸微弱且不规则,时有呼吸暂停,前卤平坦,颈软,心率 70 次/分,病理反射未引出,其他无异常。诊断:过敏性休克,呼吸衰竭。对症处理,72h 后患儿神志渐清,呼吸、脉搏稳定,精神好转,但患儿双目失明,又到上级医院治疗,随访 6 月患儿视力已恢复正常。

8.3 高热惊厥 蔺新杰等^[22] 报道 1 例乙肝疫苗致高热惊

厥,患儿,3 岁,男,注射第一针后出现高热,体温 39.5℃,随即抽搐面色苍白,口唇青紫,肌注安痛定、地塞米松,同时物理降温,2h 后恢复,当时未引起注意。第二次肌注后 2h,又出现高热 40℃,再次发生抽搐,两眼上翻,口唇青紫,面色苍白,立即刺激人中,肌注安痛定,症状无明显好转,静脉注射 50% 葡萄糖加地塞米松,12h 后恢复正常。

另外,还有徐莉洁等^[23] 报道注射乙肝疫苗导致早期妊娠流产 4 例,HbsAg 有抗原性,无感染性,抗-HBs 可通过胎盘组织。作者考虑可能疫苗不纯,有微量的 HBV 通过绒毛,作用于胚胎致流产发生。注射乙肝疫苗后还可引起注射部位化脓性感染^[24]、无菌化脓^[25]、局部皮肤糜烂^[26] 等不良反应。

自乙肝疫苗使用以来,有许多关于接种后的不良反应报道,有学者认为血源 HB 疫苗不良反应的发生与该疫苗制备时使用溴化钠有关,但未使用溴化钠制备的重组 HB 疫苗也出现类似反应^[27]。所以又有人认为这些事件的发生是巧合而不是真正的不良反应,并说没有流行病学研究依据就不可能在乙肝疫苗和不良反应之间建立真正的因果关系^[28]。

参考文献

- [1] 张兰孝,郭凤昌.肌肉注射乙肝疫苗致过敏性皮疹 2 例[J].河北医药,1999,21(3):202.
- [2] 陶清,谷梅.复种乙肝疫苗致荨麻疹和喉头水肿 1 例[J].蚌埠医学院学报,1996,(4):225.
- [3] 顾红霞,李永兰,何雪梅.基因工程乙肝疫苗引起血管神经性水肿 1 例报告[J].石河子科技,2003,3:52.
- [4] 藤金荣,王业梅,徐淑贤,等.接种重组酵母乙型肝炎疫苗发生疱疹 1 例[J].黑龙江医学,2002,26(4):319.
- [5] 黄福成,王志军,董天梅.关于接种乙肝疫苗引起意外死亡一例的报告[J].临床肝胆病杂志,2002,18(5):294.
- [6] 田利,黄美莲,高义.乙肝疫苗注射后致新生儿银屑病 1 例[J].皮肤病与性病,2000,22(3):41.
- [7] 朱向军,崔字,高志刚,等.接种重组乙型肝炎疫苗引起阿瑟氏反应 1 例报告[J].中国计划免疫,2002,8(5):270.
- [8] 解备卿,郝清梅.接种乙肝疫苗致小儿血小板减少性紫癜[J].药物流行病学杂志,2000,9(2):104.
- [9] 徐秀英,盛太安.接种乙型肝炎疫苗偶合晚发性维生素 K 缺乏症一例[J].安徽预防医学杂志,2004,10(1):33.
- [10] 杜炎,马建军,李铿.接种乙肝疫苗致末梢神经炎 1 例[J].第四军医大学学报,2001,22(18):1659.
- [11] 纪景龙,胡凤霞,丁悦宏,等.乙肝疫苗致休克中毒性脑病[J].医药导报,2000,19(6):593.
- [12] 徐文安.乙肝疫苗致脱髓鞘脑炎 1 例[J].实用全科医学,2004,2(3):199.
- [13] 叶雪莲,蓝燕,谢翠婷,等.1 例接种乙肝疫苗后偶合颅内出血病例的报告分析[J].中国热带医学,2003,3(6):778.
- [14] 胡健.接种乙肝疫苗后发生格林-巴利综合征 1 例[J].中国实用内科杂志,1997,17(5):297.
- [15] 韩永波,王祥本.接种重组酵母乙型肝炎疫苗引起过敏性紫癜并发肾炎 1 例报告[J].中国计划免疫,2000,6(3):159.
- [16] 赵奇江.乙肝疫苗致严重荨麻疹、心肌损害 1 例报告[J].中国乡村医药杂志,2001,8(8):54.
- [17] 于秀生.乙肝疫苗引起过敏性休克、呼吸衰竭 1 例[J].菏泽医专学报,2001,13(1):59.
- [18] 李润清.乙型肝炎疫苗致小儿肝脾肿大 1 例报告[J].中

国煤炭工业医学杂志,2002,5(12):1237.

- [19] 周祖木摘. 乙型肝炎疫苗接种后出现严重急性乙型肝炎感染[J].《国外医学》预防、诊断、治疗用生物制品分册,1995,3:134.
- [20] 方坤,奇云. 乙肝疫苗致严重细胞溶解 1 例[J]. 医学信息,1996,9(5):47.
- [21] 马磊琳. 乙肝疫苗引起过敏性休克、呼吸衰竭、失明 1 例[J]. 急诊医学,1998,7(6):424.
- [22] 蔺新杰,殷振勇,祁书香. 乙型肝炎疫苗致高热惊厥 1 例[J]. 中国医院药学杂志,1996,16(12):574.
- [23] 徐莉洁,赵明玉. 乙型肝炎疫苗致早期妊娠流产 4 例[J]. 现代妇产科进展,1996,4:356.
- [24] 张夏英,雷罗姣. 新生儿接种乙肝疫苗致右上臂皮肤化脓性感

染 3 例[J]. 实用医学杂志,2000,16(7):593.

- [25] 徐丽霞,马德意,冯锡枝. 接种重组(酵母)乙型肝炎疫苗引起无菌化脓 1 例报告[J]. 中国计划免疫,2001,7(5):307.
- [26] 衣华良,衣朝霞,李翠华. 接种血源乙型肝炎疫苗后引起局部皮肤糜烂 1 例报告[J]. 中国计划免疫,2001,7(6):362.
- [27] 李雪祥摘. 乙型肝炎疫苗的严重不良反应系免疫介导所致吗[J]?《国外医学》预防、诊断、治疗用生物制品分册,1994,17(2):85.
- [28] 王瑞珍,祝雄摘译. WHO《Signal》药物不良反应选载(3)乙肝疫苗会引起自体免疫综合征吗[J]? 药物流行病学杂志,2000,9(2):107.

收稿日期:2005-10-12