

• 案例分析 •

接种重组带状疱疹疫苗(CHO 细胞)
偶合带状疱疹性神经痛 1 例*吴燕飞,周翠萍,邓鹏飞,杨来宝[△]

(上海市浦东新区疾病预防控制中心免疫预防科/复旦大学浦东预防医学研究院,上海 200136)

[摘要] 采用流行病学方法提取受种者、疫苗生产企业和接种方相关资料,对接种重组带状疱疹(HZ)疫苗(CHO 细胞)后出现的 1 例 HZ 性神经痛(PHN)病例开展调查,评估 PHN 与疫苗接种的因果关系,并为防止类似事件提供科学依据。根据疫苗接种与临床表现的时间和因果关联等确定所患 PHN 与疫苗无因果关系,不属于预防接种异常反应,属偶合症。重组 HZ 疫苗是目前预防 HZ 安全、有效的手段。

[关键词] 重组带状疱疹疫苗; CHO 细胞; 带状疱疹性神经痛; 偶合症; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.037

中图法分类号:R186;R752.1+2

文章编号:1009-5519(2024)17-3049-04

文献标识码:B

带状疱疹(HZ)性神经痛(PHN)是感染水痘-HZ 病毒(VZV)后出现的神经性持续性疼痛。重组 HZ 疫苗(RZV,CHO 细胞)是预防 HZ 和 PHN 最经济、有效的措施。上海某社区卫生服务中心接种 RZV (CHO 细胞)后偶合发生 PHN 1 例,采用流行病学方法提取受种者、疫苗生产企业和接种方相关资料开展了调查,现报道如下。

1 临床资料

患者,女,65 岁。分别于 2021 年 4 月 22 日、6 月 24 日在上海某社区卫生服务中心接种 RZV(CHO 细胞),接种后 30 min 未报告不适。2022 年 6 月 27—30 日因右侧大腿根部酸痛 1 年余于上海市某医院疼痛科住院治疗。2022 年 4 月出现无明显诱因左侧腰臀部疼痛,症状逐渐加重,皮肤散在红疹,休息后不能缓解,疼痛呈刺痛、灼烧痛、抽痛等,于外院门诊就诊给予双氢可待因等镇痛治疗后红疹有所消退,但仍有残留。现今红疹区域疼痛持续存在,视觉模拟疼痛量表评分 6~8 分。病程中无头晕、恶心、呕吐、视物模糊、腹痛、肢体肿胀、两便障碍、下肢关节肿胀等不适。门诊就诊给予口服普瑞巴林、弥可保(甲钴胺)等药物,症状缓解不明显。2 周前上海市某医院行椎旁置管连续阻滞治疗,疼痛明显缓解,灼痛消失,现左侧季肋区仍稍有疼痛。入院初步诊断为 PHN,腰背肌筋膜炎,抗磷脂抗体综合征可能。入院查体:颈椎棘突、棘间及棘突旁压痛、叩击痛阴性,活动无明显受限,双上肢针刺觉对称,双上肢肌力 V 级,肌张力正常,各肌未见明显萎缩。腰椎体棘突压痛阳性,椎旁横突阳性,叩击痛阳性,腰部屈伸及侧屈活动受限,双侧腰大肌区肌肉紧张,肾区叩痛阴性,骨盆挤压试验阴性,双侧“4”字试验阴性。四肢肌肉无萎缩,直腿抬高试验 75°

(左阳性/右阳性),鞍区感觉存在。髂腰肌肌力(左/右) V/V 级,股四头肌、胫前肌肌力(左/右) V/V 级,小腿三头肌肌力 V 级。双下肢肌张力对称正常。左、右膝反射阳性,左、右踝反射阳性。双下肢针刺觉、痛温觉、位置觉对称正常。2022 年 6 月 28 日维生素 6 项、肝功能(18 项)、肾功能(5 项)、电解质 A(4 项)、电解质 B(4 项)和类风湿因子检查均未见异常。2022 年 6 月 28 日 12 项细胞因子检测:白细胞介素-8(IL-8) 193.42 pg/mL,IL-12p70、IL-4、 α 干扰素(IFN- α)、IL-5、IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-17A、IL-1 β 、IL-6、IL-10 均未见异常。2022 年 6 月 27 日梅毒检测(2 项),以及甲苯胺红不加热血清试验、人类免疫缺陷病毒抗体、丙型肝炎抗体、乙型肝炎两对半、骨钙素 N 端中分子片段、 β -胶原降解产物、25-羟基维生素 D、葡萄糖测定均未见异常。B 型钠尿肽前体和心肌梗死 3 项检查:肌红蛋白小于 21.00 ng/mL,肌钙蛋白-T 0.028 ng/mL。电脑多导联心电图检查为正常范围内心电图。2022 年 6 月 28 日患者行静脉麻醉超声引导脊髓和神经根粘连松解术。术后继续给予消炎镇痛、营养神经等药物对症治疗。术后一般状态尚可,疼痛症状缓解。2022 年 6 月 30 日予以出院。目前已痊愈。自述 2006 年 HZ 病史,并有高血压、心律失常、甲状腺结节术、睡眠障碍病史,既往无明显创伤史。

患者 2 次接种的 RZV(CHO 细胞)均由 Glaxo-SmithKline Biologicals SA 公司生产,批号为 AM4NS,有效期至 2022 年 7 月 31 日,疫苗由上海市某区疾病预防控制中心统一采购并委托专业物流公司直接配送至接种单位,有完整的疫苗运输和测温记录,疫苗储运过程中均符合《中华人民共和国疫苗管

* 基金项目:上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划(2023—2025 年)优秀学科带头人项目(GWVI-11.2-XD08);上海市浦东新区科技发展基金项目(PKJ2023-Y34);上海市浦东新区卫生健康委员会重点学科项目(PWZxk2022-25)。

[△] 通信作者,E-mail:yanglaibao1985@163.com。

理法》^[1]要求。接种单位具有接种资质,接种人员持有《预防接种上岗证》,RZV(CHO 细胞)接种过程按《预防接种工作规范(2023 年版)》^[2]要求实施。接种前工作人员均按要求进行了预检,患者当时无不适,并签署了 RZV(CHO 细胞)接种知情同意书,2 次疫苗接种剂量均为 0.5 mL,接种部位均为左上臂外侧三角肌,接种途径均为肌肉注射,30 min 留观期间无异常。

2 讨论

PHN 国际上被定义为 HZ 皮疹消退后原发部位疼痛持续 3 个月及以上^[3-4]。在我国 PHN 被定义为 HZ 皮疹愈合后原发部位持续 1 个月及以上的疼痛^[5]。PHN 是 HZ 最常见和最严重的长期并发症^[6],30%~50% 的患者疼痛可持续 1 年及以上,甚至可达 10 年或更长^[5]。PHN 的疼痛部位通常大于疱疹区域,常见于单侧肋间神经、三叉神经或颈神经,疼痛性质为烧灼样、电击样、刀割样、针刺样或撕裂样^[4-5],疼痛特征为感觉迟钝、异常性疼痛、感觉异常和痛觉过敏^[7]。多以一种疼痛为主,也可多种疼痛并存。PHN 同时伴随着身体功能、心理健康及生活质量的损害^[8-9]。引起 PHN 的危险因素包括严重的前驱症状或皮疹、年龄增长、女性、严重的急性 HZ 疼痛、眼部受累、免疫抑制,以及高血压、糖尿病等慢性疾病^[10-14]。有研究表明,5%~30% 的 HZ 患者会出现 PHN^[13,15]。且随年龄增长 HZ 患者 PHN 发病风险急剧增加^[13]。≥50 岁 HZ 患者中约 13% 会发生 PHN,≥60 岁 HZ 患者中约 60% 会出现 PHN,并随年龄增加 PHN 发生风险显著增加^[4]。

PHN 的病理学改变特征较为复杂,涉及神经元、神经节周围组织和神经纤维等多方面,其确切的发生机制尚未完全阐明。然而,多数研究证实,VZV 感染与 PHN 发病机制相关,VZV 感染机体后能长期潜伏在神经节(主要是感觉神经节)内,VZV 受到刺激后,如免疫力下降或其他诱因可重新活化后并沿感觉神经纤维传播,活化后的 VZV 在神经节内及邻近细胞内大量复制,引发的炎症反应可能导致局部神经组织损伤,如神经脱髓鞘改变、轴突变性、感觉神经纤维及其周围细胞发生坏死等,继而引起周围神经的相应神经元敏化,从而导致 PHN 的发生^[16]。

接种 HZ 疫苗是目前预防 HZ 和 PHN 最经济、有效的措施,全球仅有 2 种疫苗已上市并可供使用,分别是减毒活疫苗(ZVL)和 RZV。RZV 包含 VZV 糖蛋白 E 抗原和 AS01B 佐剂的疫苗,可诱导高水平的细胞免疫预防 HZ,且具有良好的安全性^[17]。有研究表明,RZV 接种后发生率较高的局部不良反应有接种部位疼痛、肿胀、红肿等,其发生率较高的全身不良反应有全身肌肉疼痛和疲劳^[18]。RZV 推荐用于年龄大于或等于 50 岁人群,以肌肉注射的方式接种 2 剂(每剂 0.5 mL,间隔 2~6 个月)^[19]。RZV 还能有效降低 PHN 的发病风险。

在免疫功能正常的老年人中,RZV 对 PHN 具有较高的保护效力(≥50 岁:91.2%;≥70 岁:88.8%)^[20]。在免疫功能低下的造血干细胞移植患者中,RZV 对 PHN 的保护效力估计为 89.3%^[21]。关于 RZV 有效性和安全性的 2 项 III 期随机对照试验(ZOE-50 和 ZOE-70)的长期随访研究发现,RZV 的保护效力由第 1 年的 97.7% 逐渐下降到第 7 年的 85%^[22]。一项 RZV 接种 10 年后的随访研究发现,RZV 全程免疫后诱导的体液和细胞免疫水平分别是接种前的 6.0、3.5 倍,且根据模型预测疫苗诱导的免疫应答至少可维持 20 年^[23]。此外,XIA 等^[24]进行的 meta 分析表明,RZV 对 PHN 的有效性高于 ZVL,尤其是在免疫功能低下者或免疫抑制者中。而且与未接种任何疫苗和接种 ZVL 的受试者比较,RZV 接种可以更低的总体成本预防更多疾病,RZV 最具成本效益^[25-27]。

本例患者发病 1 年余,左下肢呈放射性疼痛,疼痛呈刺痛、灼烧痛、抽痛等,无明显肢体肌力下降及腱反射改变,同时,合并皮肤散在红疹,临床诊断为 PHN。患者在接种 RZV(CHO 细胞)后无不适症状,且该批次疫苗的生产、储运及接种程序均符合《中华人民共和国疫苗管理法》^[1]及《预防接种工作规范(2023 年版)》^[2]要求。此外,患者接种疫苗前有 HZ 病史,而发生 PHN 与 RZV 接种史间隔 10 个月余。且患者接种的 RZV(CHO 细胞)并非基于活病毒制备,不具备引发 HZ 的潜力。因此,本例患者此次发病被判断为不属于预防接种异常反应,属偶合症。偶合症是指受种者正处于某疾病的潜伏期或前驱期或存在尚未发现的基础疾病,接种后巧合发病^[28-29]。无论是否接种疫苗,这种疾病必然发生,与疫苗接种无关,不属于不良反应。

本例 PHN 的发生可能是由于患者本身年龄较大,伴高血压,患 PHN 的风险增加。有研究表明,随年龄增大自身免疫水平下降导致体内潜伏的 VZV 重新活化,激活的 VZV 通过继发的炎症反应导致周围神经兴奋性及敏感性增加,从而引起疼痛的发生^[16]。

接种 RZV 可显著降低 HZ 或 PHN 发生率。然而,完成疫苗接种仍存在极少数个案发生 HZ 或 PHN 的情况。即使发生这种情况,疫苗接种也可有效减轻 PHN 的疼痛严重程度及缩短持续时间,并有效减少止痛药物的使用,从而改善患者生活质量^[30-31]。因此,接种 RZV 以预防 HZ 或 PHN 的发生十分必要。

本例 PHN 提示开展预防接种工作时需认真监测不良事件/反应,以确保疫苗安全性。疫苗接种工作者需高质量完成预检工作,详细询问受种者病史,尽可能排除疾病潜伏期、发病期和恢复期;严格掌握疫苗接种禁忌证;认真做好预防接种工作宣传,让受种者及监护人了解接种疫苗的作用、可能发生的不良事件/反应、注意事项等,并告知当身体发生异常反应时应及时就医。疫苗不良事件/反应的发生可能与生物

制品本身有关,也与受种者体质有关。为减少接种后不良事件/反应和偶合症的发生,应严格规范预防接种工作,加强疫苗接种人员业务培训;做好接种后不良事件/反应的监测,以便及时发现受种者出现的异常情况,从而采取相应的措施进行调查和处理。

参考文献

- [1] 中华人民共和国疫苗管理法[EB]. 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报, 2019 (4):678-693.
- [2] 国家疾病预防控制局, 国家卫生健康委员会. 预防接种工作规范(2023 年版)[EB/OL]. (2023-02-01)[2024-01-03]. <https://www.ndcpa.gov.cn/doc/ucap/1625444428300685312/document/20231212/sgQLuCb8.pdf>.
- [3] SAGUIL A, KANE S, MERCADO M, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96 (10):656-663.
- [4] GRUVER C, GUTHMILLER K B. Postherpetic neuralgia[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [5] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3):161-167.
- [6] MIZUKAMI A, SATO K, ADACHI K, et al. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on health-related quality of life in Japanese adults aged 60 years or older: Results from a prospective, observational cohort study[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(1):29-37.
- [7] LIN C S, LIN Y C, LAO H C, et al. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: A systematic review[J]. *Pain Physician*, 2019, 22 (3):209-228.
- [8] CURRAN D, SCHMIDT-OTT R, SCHUTTER U, et al. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of Germans aged 50 or above[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18 (1):496.
- [9] DU J Y, SUN G L, MA H, et al. Prevalence and risk factors of anxiety and depression in patients with postherpetic neuralgia: A retrospective study[J]. *Dermatology*, 2021, 237(6):891-895.
- [10] 胡坚, 钟灵芝, 李婷婷, 等. 带状疱疹后神经痛发生的相关风险因素研究[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(40):3181-3185.
- [11] ZHOU H O, WANG Z G, JIN H F, et al. A systematic review and meta-analysis of independent risk factors for postherpetic neuralgia[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12):12181-12189.
- [12] WEI S, LI X, WANG H, et al. Analysis of the risk factors for postherpetic neuralgia[J]. *Dermatology*, 2019, 235(5):426-433.
- [13] MUÑOZ-QUILES C, LÓPEZ-LACORT M, ORRICO-SÁNCHEZ A, et al. Impact of postherpetic neuralgia: A six year population-based analysis on people aged 50 years or older[J]. *J Infect*, 2018, 77 (2):131-136.
- [14] FORBES H J, BHASKARAN K, THOMAS S L, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study[J]. *Neurology*, 2016, 87 (1):94-102.
- [15] MBINTA J F, NGUYEN B P, AWUNI P M A, et al. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3 (4):e263-e275.
- [16] 《中华医学杂志》社皮肤科慢病能力提升项目专家组, 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家远程医疗与互联网医学中心皮肤科专委会. 带状疱疹相关性疼痛全程管理专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 54(10):841-846.
- [17] CUNNINGHAM A L, HEINEMAN T C, LAL H, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine in adults aged 50 years or older[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(11):1750-1760.
- [18] PRACTICES A C O I. Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): Recombinant zoster vaccine(RZV) and herpes zoster live-attenuated vaccine(ZVL)[EB/OL]. (2024-02-01)[2024-02-28]. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/herpes-zoster.html>.
- [19] DOOLING K L, GUO A G A, PATEL M, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(3):103-108.
- [20] CUNNINGHAM A L, LAL H, KOVAC M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11):1019-1032.
- [21] BASTIDAS A, DE LA SERNA J, EL IDRISSE M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine

- on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation; A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 322(2):123-133.
- [22] BOUTRY C, HASTIE A, DIEZ-DOMINGO J, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster; Interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(8):1459-1467.
- [23] HASTIE A, CATTEAU G, ENEMUO A, et al. Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine; Persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination [J]. J Infect Dis, 2021, 224(12):2025-2034.
- [24] XIA Y, ZHANG X, ZHANG L R, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects; A systematic review and network meta-analysis [J]. Front Immunol, 2022, 13:978203.
- [25] GIANNELLOS N, NG C, CURRAN D. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine (RZV) against herpes zoster; An updated critical review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(1):2168952.
- [26] LE P, ROTHBERG M B. Cost-effectiveness of the adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(2):248-258.
- [27] PROSSER L A. Economic evaluation of vaccination for prevention of herpes zoster and related complications [EB/OL]. Presentation to the Advisory Committee on Immunization Practices (2017-10-25) [2023-12-11]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/57628>.
- [28] 全国疑似预防接种异常反应监测方案[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(1):72-81.
- [29] 郑灵巧. 如何看待和处理预防接种不良反应[J]. 中国乡村医药, 2009, 16(5):3-5.
- [30] KIM J H, JOHNSON R, KOVAC M, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials[J]. Pain, 2023, 164(4):741-748.
- [31] CURRAN D, OOSTVOGELS L, HEINEMAN T, et al. Quality of life impact of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged 50 years and older[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74(8):1231-1238.

(收稿日期:2024-02-28 修回日期:2024-05-13)

• 案例分析 •

肺动静脉瘘合并病态窦房结综合征 1 例

王银超¹, 周亮²

(1. 浙江中医药大学第四临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 杭州市第一人民医院心血管内科, 浙江 杭州 310003)

【摘要】 肺动静脉瘘是肺动脉和肺静脉之间直接相通所致的血流短路, 其发病较为罕见, 主要分为先天性和获得性, 其中先天性较为常见。病态窦房结综合征是一类以窦房结症状性功能障碍为特点的症候群。2023 年 6 月 1 日杭州市第一人民医院收治 1 例患有冠心病基础同时发现肺动静脉瘘又合并病态窦房结综合征患者, 三者可表现为相同的症状, 使其较难鉴别, 进行检验检查, 以及采取及时、有效的治疗措施, 对患者良好的预后十分必要。

【关键词】 肺动静脉瘘; 病态窦房结综合征; 冠心病; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.038

中图法分类号:R543.2

文章编号:1009-5519(2024)17-3052-04

文献标识码:B

肺动静脉瘘(PAVF)是一种异常的血管结构, 最常将肺动脉连接到肺静脉, 绕过正常的肺毛细血管床并导致肺内右向左分流。诊断该疾病最灵敏的检查方法是肺血管的 CT 血管造影(CTA)增强扫描及超声心动图检查。而经导管栓塞疗法是 PAVF 的首选治疗方法^[1]。病态窦房结综合征(SSS)患者临床症状

较多, 临床诊断 SSS 主要依靠心电图-阿托品实验、动态心电图等检查, 检出率较高, 而治疗 SSS 则多采用植入人工心脏起搏器^[2]。目前, 数据库中同时合并这 2 种疾病的案例罕见, 杭州市第一人民医院收治 1 例患有冠心病基础同时发现 PAVF 又合并 SSS 患者, 现将其诊疗情况报道如下。