



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Eczema Vaccinatum**, initially published in English: **Nell et al. Eczema vaccinatum as an adverse event following exposure to vaccinia virus: Case definition & guidelines of data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 (2007) 5725–5734.**

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：牛痘性湿疹。原文为英文，Nell 等著，题目为牛痘性湿疹作为暴露于牛痘病毒后的不良反应事件：病例定义&免疫安全性数据的收集、分析与展示。发表于《疫苗》25 卷（2007）5725 - 5734。

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。

牛痘性湿疹作为暴露于牛痘病毒后的不良反应事件：病例定义&免疫安全性数据的收集、分析与展示

1. 前言

1.1. 制定暴露于牛痘病毒后的不良反应事件的病例定义与指南的需要

继 1980 年世界健康峰会宣布消灭天花之后，全球性的广泛天花接种项目便停止了。如今，全球>50%的人口没有针对天花疾病的潜在保护。近来使用天花作为生化武器可能威胁的警告，促使了针对天花的公众卫生接种项目的再次提出。

在这种背景下，以及在对数据可比性需求更广泛的情况下，如本卷概述文章中所讨论的，建立天花（牛痘）接种后不良反应的评估标准，对于接种天花疫苗的临床医师，及对接种后出现不良反应（AEFI）的患者接受适宜治疗来说都是重要的，同时也对科学家收集、分析与沟通 AEFI 数据同样重要。理解成功接种部位的正常变化和进展，对于早期识别并发症来说至关重要。基于双盲研究，将不同稀释度的天花疫苗用于先前未接种的成人，Frey 等人注意到关于接种部位的以下描述（第 1266 页）：

“成功的界定是接种后七到九天在接种部位出现初级水疱。其它牛痘病毒复制的体征和症状包括接种部位水肿、触痛与红斑以及局部淋巴结病。随后，水疱发展成上面形成一层痂的小溃疡 [接种后第二周]，最终留下小伤疤[接种后第三周]。”

成功的接种与实验室证明细胞毒性 T 细胞应答、淋巴细胞增殖、中和性抗体及牛痘病毒特异性干扰素- γ 产物的发展有关。这对天花接种的临床与实验室应答的结合提供了长期、并可能是终生的免疫力。

本篇文章在第 2 节与第 3 节中相应列出，由布莱顿协作牛痘病毒不良反应事件工作小组为暴露于牛痘病毒后的牛痘性湿疹（EV）的标准化收集与评估而制定的病例定义与数据收集、分析与展示的指南，并有在不同资源可及性及卫生条件下研究设定中的适用性。广泛应用该定义及其指南，将便于数据的可比性并能促进对该不良反应事件的更好理解。

1.2. 制定暴露于牛痘病毒后 EV 的病例定义与指南的方法

按照本卷概述文章中所述过程，布莱顿协作牛痘病毒疫苗不良反应工作小组成立于 2003 年 1 月，由 32 位成员组成。针对暴露于牛痘病毒后一个不良事件的五个不同分组，成员自愿负责中的至少其中一个。EV 分组由 14 位拥有临床或公共卫生背景的成员构成。成员组成及由参考小组完成的网络调查结果和工作小组的继后讨论可详见：http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working_groups.html。

为了指导病例定义与指南的决策制定，5 个分组的协调员开展了一次文献检索，相应小组投入了大量的精力搜寻指向暴露于牛痘病毒后的不良反应事件，使用的搜索词包括牛痘性湿疹、全身性牛痘、播散性牛痘、无意接种、进展性牛痘、及过强出痘，该次检索的搜索范围为 1966 年到 2002 年的 Medline 及 PubMed 数据库。该检索结果识别了>300 项参考包括综述文章及着重于至少其中一个选定 AEFI 的文章。同时也获得了来自上述文章的相关引用。此外，还在疾病控制与预防中心（CDC）

（<http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/clinicians.asp>）、免疫操作咨询委员会检索了多个基本医学、儿科及感染性疾病教材及病例定义，及用于制定这些工作定义的评论与参考文献。也同时包含了经工作小组参与者鉴别的早于 1966 年的参考文献。在发现一些外国发表文章后，做出了限定于英语文章的决定。我们没有通过我们在 Cochrane 协作网的常

用关系启动额外的文献检索，因为感觉到由 CDC 和该工作小组的开展的密集检索，同时还有科学家的大力投入，这些科学家生成了许多 1960s 与 1970s 的数据，这些对我们的工作来说已经相当全面了。本文件的文献综述着重于提及暴露于牛痘病毒后 EV 的引用，以及工作小组成员针对特应性皮炎、湿疹与达里尔氏病所提供的额外参考；总共有 175 篇文章经过该工作小组的骨干及额外成员的进一步详细检查，这些成员里还包括若干在 1960s 与 1970s 发表大多数关于天花疫苗不良反应事件的文献的科学家。每一篇文献都经审查以包含关于受种人的人口统计学信息，及含有病变数量与分布的 EV 的临床描述，以及接种后的病程。因为发表的关于牛痘病毒 AEFI 病例定义与指南的文献的有限性，以及对某种皮肤病新出现的理解（该皮肤病是发展成 EV 的风险因素），该工作小组对于制定文件时选择的标准和对最终稿的全面审阅，特别倚重于对专家的咨询。

1.3. 关于暴露于牛痘病毒后 EV 病例定义选择决定的原则

任何破坏表皮完整性（如：皮肤或烧伤）的皮肤病易受到牛痘的重复感染，有两种特殊的皮肤病，特应性皮炎（“特应性或儿童湿疹”，“特应性湿疹”）及达里尔氏病（毛囊角化病），可能与 EV 相关。接种史或与受种者接触，以及出疹的特征分布——通常涉及面部中央、颈部、肘前及腘窝，但潜在身体的任何部位——应警告临床医师 EV 的可能性。自我报告的皮疹疾病可能会错过大比例的湿疹与达里尔氏病的患者，且一些特应性皮炎的物理体征显示出观察者间存在很大差异性。对于布莱顿协作 EV 病例定义，小组采用了针对特应性皮炎的诊断标准，包括在典型受累部位分布的慢性或慢性复发的瘙痒或干燥皮肤病，发病 < 2 岁龄，或有个人或家族过敏史。

先前未接种或接种时间久远的健康人中出现 EV，如果没有得到治疗可能会发展成病程持久的严重疾病。通常受影响的个体有接种史或与近期接种过的人有过亲密接触史。病变主要发生于活动性或先前活动性湿疹/特应性皮炎的区域，但也见于正常皮肤或甚至会变为全身性。皮疹通常始于丘疹，并迅速发展形成在红斑水肿基础上的水疱（通常为脐凹状）、脓疱与痂。出现水疱、脓疱和渗出性结痂病变的细菌性皮肤炎可能会与 EV 混淆，或偶尔共存。缺乏治疗或对 EV 的晚期识别可能会罕见导致相继分批出现病变、高烧及不同程度的中毒症状，持续超过 2-4 周。未治疗病例中记录的死亡率为 7-30%，特别是在 < 2 岁龄儿童中。然而，来自以色列国防征募处的较新数据显示 EV 及其并发症的比率整体上较低。渗出性水肿与明显水肿的发生可伴随或不伴随继发性细菌感染。重度瘢痕可发生于存活着，特别是那些未接受治疗或治疗延迟的患者。

全身性牛痘（GV）与 EV 的病例可能难以鉴别，特别是在没有明确或已知特应性皮炎或达里尔氏病病史的患者当中。相比 GV 患者，EV 患者的病情更重，有更多病变，且有的病变在受累皮肤上会连成融合性斑点。EV 的病变通常集中在身体某个部位而不是随机分布的。分散的（非融合性）病变可能不那么呈“穹隆”状，而是有更显著的中央脐状凹陷。除了接种部位病变和局部卫星病变，EV 患者通常有 > 20 个额外的病变（他们可能有上百至上千个病变）。病变的融合会加大计数的难度。有关对牛痘病毒的不良与正常反应的网络影像可参考 CDC 网站：<http://www.bt.cdc.gov/training/smallpoxvaccine/reactions/>。

EV 的病理生理学、利于其发展的皮肤状况及免疫异常、及其临床表现仍无法得到解释。主要的争议是除了特应性皮炎或达里尔氏病之外，是否有其它原因导致接种后皮肤表皮的破坏（如：创伤、烧伤），使皮肤病变与那些因 EV 引起的病变无法辨识。的确，特应性皮炎、湿疹与特应性湿疹对临床医师来说仍容易混淆。

一般来说，EV、PV 与 GV 是严重的牛痘病毒相关不良反应，如果该人与刚接种的人有过密切接触而无意中接种了牛痘病毒的话，也可能会发生在未接种人当中。处于这个原因，本篇

文章使用词语“暴露后”来指接种或与刚接种人的假定接触。为了保持不同牛痘病毒 AEFI 病例定义的特异性并收集关于已接种或未接种人,以及因无意接种而发生严重不良反应事件 (EV,PV,GV) 频率的正确信息,以一种系统的方式报告其发生就显得很重要。我们建议不管这些事件 (EV,PV,GV) 是否发生于已接种或未接种人中,他们应作为 EV,PV 或 GV 被同等报告并分析。我们同时建议在数据分析期间,调整无意接种的频率以纳入这些病例,如此便不会低估无意接种的风险。

因为 EV 只能发生在有牛痘病毒的情况下,本文章中所定义的 EV 的确诊病例相当于确定了与接种的因果关系。因此,接种与事件发病之间的时间间隔也被纳入作为定义的一部分。这不同于其它布莱顿协作病例定义,其它定义不包括接种后的时间间隔,因为它通常不会改进诊断确实性。

如概述文章中所提到的,病例定义由三个诊断确实性级别构成(从高至低),并且指南是根据研究开展的步骤构架的,即数据收集、分析与展示。应强调的是虽然潜在的应用是在临床设定下,诊断确实性级别的目的是流行病学目的,而非作为治疗的标准。在遇到有此反应或任何其他暴露于牛痘病毒后出现潜在不良反应的患者时,强烈建议临床医师与相应的公共卫生专家进行临床管理的讨论。最后,像所有布莱顿协作病例定义与指南一样,会定期安排对定义及其指南的审查(即:每 3-5 年),如需或更频繁。

2. EV 的病例定义

对于所有级别的诊断确实性

全身性病毒疾病的症状或体征,如发热($\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38^{\circ}\text{C}$]^a)、乏力、或虚脱,以及淋巴结病,此病经常为全身性,通常发生于接触/暴露后,并可能在接触/暴露后早达 2 天时出现。皮肤的细菌性感染可能会同时存在或类似 EV。

1 级诊断确实性

- 特应性皮炎^b(湿疹、特应性湿疹)或达里尔氏病或伴随表皮完整性缺失的皮肤病的病史或当前证据;

及

- 丘疹、水疱或脓疱^c; 这些都
- 集中在局部区域^d或是在重症病例里可能还涉及到全身;

及

- 来自血液或除注射部位之外其它病变的牛痘感染的实验室证据(阳性牛痘病毒特异性 PCR 或培养)^e。

2 级诊断确实性

- 近期接种过或已知与新受种者亲密接触的人^f;

及

- 特应性皮炎^b(湿疹、特应性湿疹)或达里尔氏病或伴随表皮完整性缺失的皮肤病的历史或当前证据;

及

- 暴露于牛痘病毒后的 4-28 天期间出现病变;
 - 丘疹、水疱或脓疱^c; 这些都
 - 集中在局部区域^d或是在重症病例里可能还涉及到全身;
-

及

- 对牛痘病毒以外的正痘病毒^e及其它导致丘疹或水疱^h的原因进行了实验室评估，并发现为阴性

3 级诊断确实性

- 近期接种过或已知与新受种者亲密接触的人^f；

及

- 特应性皮炎^b（湿疹、特应性湿疹）或达里尔氏病或伴随表皮完整性缺失的皮肤病的历史或当前证据；

及

- 病变在暴露于牛痘病毒后 0-28ⁱ 天期间发生；并为
- 丘疹、水疱或脓疱^c；这些都
- 集中在局部区域^d 或是在重症病例里可能还涉及到全身；

及

- 没有对牛痘病毒或其它病因的实验室调查
-

^a 见发热作为接种后不良反应的布莱顿定义。所在网址：<http://www.brightoncollaboration.org/>

^b 建议咨询特应性皮炎的当前定义。因为专家意见一直存在差异，布莱顿协作牛痘病毒疫苗不良反应工作小组避免推荐任何一种定义。

^c 在受种者中，病变通常在时间上较接种部位的病新/不成熟。通常至少会在 5 天内，一些病变会发生融合，并且受累皮肤会形成一些大的（>5cm 直径）融合性区域。在丘疹阶段，在界定区域中可能发生 50 个或更多的病变。

^d 病变在肘前部皱折处、腘窝或面部中央（即：从眉毛到下巴外侧缘，跨过下巴底端，并跨过眉毛顶端连线所界定的区域内）最密集 — 或 — 在有已知特应性皮炎或达里尔氏病史的患者中，病变在皮炎最活跃的地方最密集。

^e 更详细的关于牛痘病毒实验室检测的信息可见附录 A。

^f 亲密接触的例子包括直接（触摸、性活动、或亲密的体育活动等）或（罕见）间接的（通过共享床铺、衣服、浴巾、消毒不充分的医疗设备等）接触。

^g 对猴痘或牛痘或天花的实验室检测仅表示是否近期在疫区或与受感染动物或人的接触史。

^h 其它丘疹水疱性病变包括：单纯性疱疹、水痘、立克次氏体痘、疥疮、药疹、及过敏性/接触性皮炎、支原体肺炎；感染性与非感染性病变列表可见：第二版的 Long, Pickering, Prober: 儿科感染病的原则与实践, p. 436。单纯性疱疹病毒或水痘-带状疱疹病毒的实验室证明包括病毒培养（壳病毒试验）、直接荧光抗体试验、与赞克氏试验。如果是用于水疱/大疱，病毒培养、直接荧光抗体试验与赞克氏试验是最可靠的。

ⁱ 尽管 EV 极不可能发生在暴露于牛痘病毒后 <4 天内，时间窗被设计的更宽广以便能捕捉到符合定义其它方面的潜在病例，但接种与发病日期可能会发生偏移。

3. EV 作为接种后不良反应事件数据收集、分析与展示指南

布莱顿协作牛痘病毒疫苗不良反应事件工作小组一致推荐以下指南，以使暴露于牛痘病毒后 EV 信息的数据收集、分析与展示有意义且标准化。然而，工作小组意识到不可能在所有设定下执行所有的指南。信息的可及性可随资源、地理区域，及是否信息来源为前瞻性临床试

验、上市后监测或流行病学研究，或 EV 的个案报告而改变。同时，如概述文章中更详细解释的，工作小组制定的这些指南只用于指导，不能被视为对数据收集、分析、或展示的硬性要求。

3.1 数据收集

这些指南代表了对 EV 数据收集的期望标准，以便于数据的可比性并被推荐作为特定研究问题与设定下收集数据的补充。指南不旨在指导向监测系统或研究监督者进行 EV 的初报。研究人员基于这些数据收集指南开发的数据收集工具也需要参考病例定义的标准，这些标准在指南中不再重复。

以下指南 2、4、5、8-23 与 27 的制定是针对国际协调会人用药品注册技术要求的一般药品安全性指南，以及国际医学科学组织理事会的药品不良反应事件报告表中所规定的为收集不良事件信息的数据元素。这些数据元素包括可识别的报告员与患者，一个或多个先前的接种，及不良反应事件的详细描述——在这里指的是暴露于牛痘病毒后 EV。额外的指南已被制定用于指导收集补充信息，以便于更系统的理解暴露于牛痘病毒后 EV。

3.1.1. 信息来源/报告员

对所有病例及/或所有研究参与者，应酌情记录以下信息：

1. 报告的日期与时间；是否为之前报告的补充报告；如果是，之前报告的日期及报告递交给了谁。
2. EV 的报告人及/或测量人，包括：
 - 姓名；
 - 专业地位（如：护士、医师）；
 - 联系信息（按国家具体数据保护法律规定）；及
 - 报告员与患者的关系。
3. 主要医疗服务人员，其姓名、地址及专业隶属（按国家具体数据保护法律规定）。

3.1.2. 受种人/对照

对所有病例及/或所有研究参与者，应酌情记录以下信息：

3.1.2.1. 人口统计。

4. 病例/研究参与者标识（如：名与姓的首字母），或编码（或按国家具体数据保护法规定）。
5. 年龄（出生日期）、性别，及种族/民族（如适用）。

3.1.2.2. 临床与接种史

6. 应有疫苗接种者接种前的健康状况以便识别 EV 潜在发展的指标，并包括以下：
 - 附有发病日期（如果有）的医学或皮肤病况，这些都是已知的 EV 先兆，即：特应性皮炎、达里尔氏病；
 - 出现表皮完整性缺失的皮肤病；
 - 并发体征、症状与疾病；
 - 同时或近期的局部或全身性用药，特别是类固醇，并包括处方与非处方用药，以及带有长半衰期的治疗如免疫球蛋白、输血等；及
 - 妊娠。

7. 与患有可能混淆病情的人接触：单纯性疱疹、水痘、猴痘、天花等。
8. 既往对任何接种疫苗出现的任何 AEFI 的描述。

3.1.3. 接种细节

对所有病例及/或所有研究参与者，应酌情记录以下信息：

9. 疫苗的描述（疫苗名称、生产商、批号、剂量与剂次）。
10. 暴露于牛痘疫苗的日期与时间。
11. 疫苗的给药方法（如：皮内、无针或及其它注射装置）。
12. 接种的解剖部位（如：疫苗 A 于左大腿外侧，疫苗 B 于左三角肌）；可能的话用附录 II 的模板说明部位。
13. 牛痘疫苗接种状态：
 - 初次接种者；
 - 再接种；之前接种的日期；有无接种伤疤；及先前天花接种后出现的不良反应事件；或
 - 无近期接种
 - 与已接种个体接触；
 - 接触日期；
 - 接触与首个症状的间隔；
 - 如果多次接触，列出所有；并
 - 列出接触性质，如亲密（如：床友、密集物理/运动接触等）或非亲密家庭或日常接触（如：住在同一屋檐下的较大的儿童），或任何其它对牛痘病毒的暴露（如：实验室暴露）。
14. 其它同时的接种，包括
 - 疫苗类型；
 - 解剖部位；与
 - 关联 AEFI。

3.1.4. 不良事件

15. 对于任何诊断确实性级别的所有病例及证据不充分的报告病例，应记录满足病例定义的标准，及其它显示 EV 的体征与症状。

具体记录：

16. 患者评估的日期与次数。如果有多个日期，针对每个日期表明关键结果。
17. EV 发病¹、首次观察¹，诊断²、发病结束³，及最终结局的日期/时间。
18. 接种部位的外观。
19. 发热、乏力，或其它疾病的前驱症状。
20. 疾病发作¹的体征与症状（局部、全身，或皆有）。
21. 皮肤病变的特性（区分接种部位与其它病变的描述）；斑、丘疹、水疱及/或脓疱的精确描述。
22. 病变的数量：
 - 每个部位分别的病变数量（附录 II 可作为模板说明数量）；

¹ EV 的发病日期及/或时间被定义为接种后或暴露于牛痘病毒后的时间，当出现首个显示 EV 体征或症状时。这可能只能在回顾性研究中明确。如果发作日期/时间未知，可使用首次观察到首个显示 EV 体征或症状的日期及/或时间（具体说明使用哪个）。

² 发病诊断日期为事件符合任何两级诊断确实性病例定义的当天。

³ 发病结束定义为事件不再符合病例定义的时间。

- 病变的融合/聚集，如有；
 - 数量是否不确定。
23. 涉及水疱或脓疱且不包括任何周围红斑的区域最长的纵向与横向（厘米）直径；并使用标准烧伤评估表评估受累身体表面积的百分比。
24. 与先前皮肤病变有关的病变涉及区域的位置。
25. 到目前为止疾病的演变包括：皮肤病变，与全身体征与症状（如：发热、中毒症状、意识水平）。

最理想的情况是每日对患者进行随访直到症状出现消退，然后每周随访。

26. 诊断检测：
- 具体说明类型；如执行可包括：病毒培养、牛痘病毒特异性 PCR 试验、电子显微镜、免疫组织化学、血清学、细菌性培养、标准组织病理学，及其它；
 - 检测的日期；
 - 检测的结果；与
 - 执行检测的人员经验。
27. 皮肤病变的客观影像，并在病变部位放标尺，可以是图片、胶片及/或带有中性背景的数码相机，如有（见附录 III）。
28. 治疗：
- 治疗的名称；尽可能用通用名；
 - 剂量（即：mg），与间隔；
 - 起始日期与终止日期；
 - 抗菌剂；具体说明哪种；
 - 牛痘免疫球蛋白：具体说明何时与多少；批号；
 - 抗病毒：具体说明哪种；及
 - 其它治疗：具体说明哪种。
29. 应记录带有日期的最终结局与病程，以及观察者是谁，包括皮疹与全身性体征与症状演变的详细描述。特别应该识别新病变出现的时间进程。新病变的持续出现可能会跟随持续的病毒血症，并根据发热模式与全身性体征进行跟踪。

可使用以下词：

- 死亡；
- 完全康复至接种前健康状况
 - 有治疗；或
 - 无治疗；
- 后遗症，如：形成疤痕；
- 发展至：
 - 其它区域与器官系统；
 - 牛痘并发症的新诊断；或
 - 其它。

3.1.5. 其它/一般建议

30. 当作为预先设定的临床试验中的不良反应事件被收集时，接种后不良反应事件监测的持续时间在一定程度上是任意的并基于：
- 疫苗的生物特性；
 - 疫苗所针对疾病的生物特性；
 - 受种者或暴露于牛痘病毒人的生物特性；

- 暴露模式；及
- 基础病与治疗。

基于以上提到的标准及文献中的报告，建议暴露后监测 30 天。然而，某些免疫抑制病（如：T-细胞病）可能会要求更长的观察期。

31. 对数据收集方法的使用应在不同研究组内及组间保持一致并且明确，如适用。
32. 病例的随访应试图核实并完成指南 1 到 27 中所概括的收集的信息。

3.2. 数据分析

这些指南代表 EV 数据分析的期望标准以便于数据的可比性，并被推荐为特定研究问题与设定下分析数据的补充。

33. 报告的事件应被归类为以下五个类别之一。符合病例定义的事件应根据病例定义中规定的三个级别的诊断确实性进行分类。不符合三个诊断确实性级别的事件应被归类为额外两个用于分析类别。

五个类别的事件分类⁴

符合病例定义的事件

- 1) 1 级：如病例定义中针对 EV 所规定的
- 2) 2 级：如病例定义中针对 EV 所规定的
- 3) 3 级：如病例定义中针对 EV 所规定的

不符合病例定义的事件
用于分析的额外类别

- 4) 报告的 EV 没有符合病例定义的充分证明。⁵
- 5) 非 EV 病例。⁶

34. 暴露于牛痘病毒与 EV 的间隔应被定义为暴露于牛痘病毒的日期到发病¹及/或首次观察¹及/或诊断²的日期/时间，看有哪个。无论使用哪个日期，应在不同研究组内与组间使用一致。当病例数有限时，应分析每个具体的病程时间；如病例数多，可用预设定的增量分析数据。

以下时间间隔——其中 n=有新出现 EV 的受试者数(发病日期或首次观察日期或诊断日期)，而 N=所有患 EV 的受试者数，该提议基于疾病的自然病程以及病例定义中所提出的标准。

时间间隔	在特定时间间隔内患 EV 的受试者数 n/所有患 EV 的受试者数 N (%)
0-3 天	n/N _____ (%)
4-8 天	n/N _____ (%)
9-14 天	n/N _____ (%)
15-21 天	n/N _____ (%)

⁴ 要确定适合的类别，使用者应先确定所报事件是否符合诊断确实性的最低可应用级别标准(即：3 级)。如果符合定义的诊断确实性的最低适用标准，且有证明显示符合下一较高级别的标准，该事件应被归类为下一个类别。该方式可继续沿用到直到确定已知事件的最高诊断确实性。如果未达到病例定义的最低级别，应排除符合任何较高级别的诊断确实性，且该事件应被归类为类别 4 或 5。

⁵ 如果一个事件的已有证据因为信息缺失而不充分，改时间应被归类为“报告的 EV 没有符合病例定义的充分证据”(即：类别 4)

⁶ 如果一个事件的已有证据对于 1-3 级别中分类的一项必要标准是阴性结果(如：存在丘疹、水疱、脓疱)，并且该评估是在发生的许可时间窗后开展的(如：4-28 天)，改事件应被归类为“非 EV 病例”。如果一项必要的标准已知会在暴露后的 4-24 天内缺失，该事件仍应在事件分类中被归类为类别 4，直到出现更多的信息。

22-28 天	n/N_____ (%)
29-59 天	n/N_____ (%)
60-90 天	n/N_____ (%)
>90 天	n/N_____ (%)

35.可在临床试验中，并在可能的时候于监测系统中对 EV 的持续时间进行分析，为发病日期¹（如已知）或首次观察日期¹或诊断日期²到最终结局日期之间的间隔。无论使用哪个起始与结束日期，应在不同研究组内与组间使用一致。对于有限数量的病例，应分析每个的确切时间病程；对于大量的病例，持续时间可用指南 32 中列出的预设定增量进行分析。

36. 如果采用并记录了多个病变数，应使用最大数作为分析基础。应展示对每个部位的计数。以下对于病变数的预定类别——其中 n=最大计数在规定增量范围内的患 EV 受试者的数量，而 N=所有患 EV 的受试者数量，该提议基于疾病的自然病程以及病例定义中所提出的标准。应展示每个解剖部位的计数。

计数增量	在规定增量范围内的患 EV 受试者的数量 n/所有患 EV 受试者的数量 N (%)
<10 个病变	n/N_____ (%)
10-<50 个病变	n/N_____ (%)
50-<100 个病变	n/N_____ (%)
100-<1000 个病变	n/N_____ (%)
>1000 个病变	n/N_____ (%)
及/或	
不确定数量	n/N_____ (%)
融合性病变	n/N_____ (%)

37.如果采用多个病变大小的测量，**融和性**病变的最大直径（厘米）可被用作分析基础，并在解剖图上进行注释（附录 II 可作为模板说明最大的病变位置）。

以下**融合性病变**最长直径的 0.5 厘米的大小增量，其中最大到校在特定的增量范围内的受试者数，而 N=所有患 EV 的受试者数，该提议基于这些病变大小的自然分布。

大小增量	在规定增量范围内的患 EV 受试者的数量/所有患 EV 受试者的数量 (%)
>0.0 - <0.5cm	n/N_____ (%)
0.5 - <1.0cm	n/N_____ (%)
1.0 - <1.5cm	n/N_____ (%)
1.5 - <2.0cm	n/N_____ (%)
等	
及	

受累身体表面积百分比（使用标准烧伤评估表）

38. 临床试验中从接种疫苗的受试者获得的 EV 数据，应与那些从酌情选定并记录的对照组获得的数据进行对比，并按研究组和剂量进行分析。

3.3. 数据展示

这些指南代表了对展示与发表 EV 数据的期望标准，以便于数据的可比性，并被推荐为针对特定研究问题和设定所展示数据的补充。同时也建议参考现有的随机对照试验展示与发表的一般性指南、系统性综述，及流行病学中观察性研究的荟萃分析（如：报告试验统一标准 [CONSORT]、改进随机对照试验荟萃分析报告质量 [QUORUM] 及流行病学中观察性研究的荟萃分析 [MOOSE] 的陈述）。

39. 所有 EV 的报告事件应按照指南 31 中列出的类别进行展示。

40. EV 的数据应按照数据收集指南 1-27 与数据分析指南 31-36 进行展示。

41. 如果将病毒或细菌或真菌培养提交给了微生物研究室，应报告分离的生物体。

42. 数据应以分子与分母 (n/N) 的形式进行展示，而不是仅仅是百分比。

尽管免疫安全性监测系统中的分母通常不容易获得，应尝试鉴别大概的分母。分母数据的来源应被报告并描述估值的计算过程（如：从生产商、卫生部、接种率/基于人群数据等获得）。

43. 应展示研究人群病例的发病率⁷和患病率⁸并在能在文中清楚识别，如适用。

44. 如果数据分布偏斜，中位值和范围通常较平均值更适合作为统计学描述符。然而，也应在提供平均值和标准差。

45. 任何关于 EV 的数据的发表应包括数据收集和分析所用方法的详细描述。有必要具体说明：

- 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，以表明调查中相应小组的大小与性质；
- 对照组，如用于分析；
- 接种日在分析中是否被考虑为“第 1 天”或“第 0 天”；
- 分析中是否使用了发病日期¹及/或首次观察日期¹及/或诊断日期²；且
- 在发表作品的摘要或方法章节中对 EV 布莱顿病例定义的使用。⁹

附录 A

A.1. 牛痘病毒的实验室确诊

对有疑似疫苗不良反应患者牛痘感染的实验室确诊

1. 实验室确诊包括以下^{1,2}：

- a. 分离组织培养物中的牛痘病毒，之后病毒的特异性鉴别为牛痘病毒。这通常是通过某段 DNA 片段的 PCR 扩增以及限制内切酶测定及/或测序来进行的。
- b. 由有经验的实验室在使用适合对照的情况下，通过对临床样本中的病毒特异性 PCR 检测证明牛痘病毒 DNA。
- c. 在疑似中枢神经系统 (CNS) 感染牛痘病毒的情况下，通过在脑脊液 (CSF) 中存在 IgM 抗体证明牛痘特异性 IgM 抗体的鞘内合成，可被视为对 CNS 牛痘感染实验室确诊的证明。IgM 抗体不常存在于 CSF 中，该结果通常表示对 CNS 中牛痘病毒的急性鞘内应答。

⁷ 例如，2000 个研究参与者里总共有 10 例 EV。

⁸ 例如，EV 的病例数在第 1 天：2 例病例，第 2 天：10 例病例，第 3 天：3 例病例等。

⁹ 对该文件的使用应参考引用布莱顿协作网站上的相应链接 (<http://www.brightoncollaboration.org/>)

其它检测如通过电子显微镜或免疫组织化学法对痘病毒的检测也被用作对取自病变的临床样本的补充性检测。

2. 其它试验, 具有很高的提示性, 但不给出明确的诊断且需要结合流行病学数据进行解读, 包括:

a. 电子显微镜与免疫组织化学检测:

- 在没有暴露于其它痘病毒的情况下, 电子显微镜下病毒形态上正痘病毒一致; 或
- 在没有暴露于其它痘病毒的情况下, 使用免疫组织化学法检测出组织中的痘病毒(天花); 在社区中无天花病毒的情况下。

b. 血清学检测目前不视为牛痘感染的单独诊断检测, 但可被用作对一些不良反应的补充检测。

- ELISA 测定目前被用于检测痘病毒特异性 IgM 或 IgG; 它们无法区分对不同痘病毒的暴露。解读是基于患者样本(如: 血清、血浆、CSF)的反应性水平与用来生成阈值的一组阴性对照的对比。

以上提到的检测的可用性可随国别而不同, 而且每一种检测方法可能在同一国家的实验室或不同国家的参考实验室间不统一。有关每个国家不同检测的可用性与可比性的信息, 请询问相应的公共卫生机构与世界卫生组织。¹⁰

收集临床样本进行实验室确诊

以下网站上的信息可能对于牛痘感染实验室样本的收集有帮助: CDC: <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/lab-testing/index.asp> (于 2004 年 2 月 6 日访问)。

附录 B. 补充数据

与本文章相关的补充数据的在线版本于: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.085>。

¹⁰ 报告所在网址: <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en/>。