



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Hypotonic Hyporesponsive Episode**, initially published in English: **Buettcher et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 25 (2007) 5875–5881.**

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：低张力低应答反应。原文为英文，Buettcher 等著，题目为低张力低应答反应作为幼龄期接种后出现的不良反应：用于数据收集、分析及展示的病例定义和指南。发表于《疫苗》25 卷（2007）5875-5881。

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。

低张力低应答反应作为幼龄期接种后出现的不良反应： 用于数据收集、分析及展示的病例定义和指南

1. 前言

为了提高疫苗临床安全性数据的可比性，并通过使用同一标准来改善上报数据的质量，低张力低应答反应（HHE）工作小组制定了适用于不同资源、不同卫生条件，以及不同地域研究情况下的 HHE 病例定义与指南。

该定义和指南是基于小组共识的基础上制定的，并融合了专家观点和评估 HHE 作为接种后不良反应的系统性文献回顾，以及人 HHE 诊断。唯一发表的用于 HHE 病例定义制定的结构化著作，出自于百日咳接种后出现 HHE 的美国公众健康服务研讨会。本定义被作为工作组形成共识的基础。

1.1. HHE 的背景

HHE 以肌张力降低、低应答（即：对言语性或其它感觉性刺激的应答较平常低）及肤色变化（苍白或发绀）为特点。它曾被称为各种术语，包括“休克”、“休克样综合征”、“虚脱”及“虚脱反应”。术语的多样性和所用的病例描述使得对 HHE 发病、病理生理学及造成影响的数据的解读和对比变得困难。

HHE 被记录发生于接种白喉、破伤风、b 型流感嗜血杆菌及乙肝疫苗之后。然而，多数上报的发作是在接种含百日咳组分疫苗之后，并且较无细胞疫苗其发作与全细胞疫苗相关性更强。同时观察到 HHE 在初免系列疫苗接种期间发生最为频繁，主要是在第一剂接种之后。这些特点是否与接种者的特点、免疫学现象、疫苗中毒性组分的存在、上述的组合，或某些尚待明确的原因有关，仍不清楚。性别属性似乎不是一个相关因素：在美国向疫苗不良反应事件上报系统（VAERS）上报的报告中证明女性发生 HHE 略占多数（53%），而在荷兰的增强性监控系统中观察到以男性为主。

全细胞与无细胞百日咳组分联合疫苗接种后的上报率可能分别从每 100,000 剂出现 21-71 起发作及 7-36 起发作，以及每 100,000 名儿童中出现 36-250 起发作及 4-140 起发作。在接种 DTPw 后发生 HHE 的上报中可注意到，甚至对于同一种疫苗比率的变化也是非常大的。这些广泛的变化可能反映了不同的病例定义和病例确认上，而非不同疫苗的内在属性，但也可能由免疫程序的变化、接种儿童的年龄、或联合疫苗中所含组分的不同来解释。

接种后出现发作体征的中位数时间为 3-4 小时，但范围从接种后即刻到 48 小时。在 203 名 <24 个月龄的儿童中有 17 名（8.5%）在接种后 5 分钟内有所表现，而在 12 名 24 个月龄以上儿童中有 8 名（67%）出现此类早期发作。三联征出现的中位数持续时间为 6-30 分钟，但很少有家长会报告他们对症状完全缓解时间的感觉，特别是肤色苍白，会持续 10 天之久。HHE 相关“发热”在多达三分之一的病例中有上报。

除了临床三联征，没有进一步检查（如：实验室检查）有助于确诊 HHE。来自某个小型病例系列的数据显示血压在体征出现时为正常。在接种后出现或未出现 HHE 的儿童中观察到因中性粒细胞增多导致的白细胞增多。没有证据证明胰岛素和葡萄糖水平有显著变化。

依赖于家长的报告与神经发育检测的 HHE 随访研究报告证明，HHE 为自限性疾病，不伴有长期后遗症。

因此 HHE 的发病机制未知，并且由于研究的病情罕见而且导致一过性的体征这些限制，对该病的发病机制研究不够。HHE 的发病机制可能具有多因素性，可能由儿童特异体质因素导致，也可能是由疫苗固有的因素导致。

1.2. 关于病例定义决策的原则

鉴于血管迷走神经性晕厥在临床上由同样的诊断三联征定义，但通常发生在较大年龄组。同时，短暂失张力发作和 HHE 有类似的临床表现；然而，如布莱顿协作所定义，失张力发作以意识丧失（而非低应答）以及姿势肌突发张力丧失为特点，而非肤色苍白、发绀。此外，镇静剂中毒可能会有类似 HHE 的表现，应通过适当的检查排除（如：尿筛查）。如果中毒解释了儿童的临床体征和征状，该事件不应作为 HHE 上报。

当定义与指南中列出的一些临床体征和征状的认知可能受主观和文化影响时，应明白这是标准医学实践中不可避免的部分。如果感觉在前瞻性设计的临床试验中有必要，可以对评分者间信度进行评估。

对于本修订版，HHE 工作小组做出的结论是，虽然大多疫苗相关低张力低应答反应发生于前 24 小时，并且实际上在接种 48 小时内都会发生，但因为对发病机制缺乏理解，难以限定到某个固定的监控时间间隔，如“48 小时”。不限定从接种到 HHE 发病上报时间的监控，能通过当前及未来疫苗接种之后对年龄和发病分布的检查，帮助更好的理解这些发作情况。上报所有事件，无时间限定，仍能使分析按接种 48 小时内的发生分层，如果有意的话。

同样的，尽管大多数的病例上报为接种初免系列疫苗期间的 2 岁以下儿童，没有数据能说明 HHE 不会在较大年龄的个体中发生。然而，因为低张力、低应答，与肤色变化的三联征在 2 岁以上儿童中通常上报为血管迷走神经晕厥而非 HHE，我们决定将该病例定义限定到幼童时期，即：出生前 2 年。

1.3. 接种免疫时序关联 vs 因果关联

经 HHE 工作组认同，并应向家长、患者、医疗机构及所有与接种安全性相关的其它各方强调，HHE 或其它任何在接种灭活（全细胞或组分）或活减毒疫苗之后产生的不良事件可能在单个情况下与接种疫苗有时序关联，但不一定是接种疫苗所致的。在临床研究中，疫苗接种者发生的任何 HHE 应与对照组进行对比，最好是通过安慰剂对照、双盲和随机对比，或对照背景率。

因为定义本身规定了一个临床实体，没有与已给暴露因果关系的推论，接种与发病的时间间隔本身不能作为定义的一部分，但应在指南中评估并描述。

1.4. 数据收集分析与展示的指南的使用

鉴于有很多变量和不确定性影响 HHE 的定义和诊断，布莱顿协作 HHE 工作小组尝试建立有用和实用的指南，用于在临床试验许可前和许可后、疫苗安全性监控和回顾性流行病学研究的情况下，对 HHE 数据的收集、分析和展示进行标准规范。本指南无意建立管理患病婴儿或儿童的标准。因为他们代表的是对上报事件评估的最低标准，如果研究者认为必要，可能会收集、分析和展示额外的数据。特别是在接种针对慢性疾病的新疫苗（如：糖尿病和类风湿性关节炎）、治疗性疫苗（如：肿瘤疫苗）以及基因工程疫苗、粘膜疫苗或带有缓释投递系统的疫苗后发生 HHE 作为不良反应时，对其监控是特别有意义的，这些可能需要不同的标准。

1.5. 定期审查

HHE 工作小组建议临床许可前与许可后研究的设计应能识别出本文所述的 HHE。

自 2004 年 HHE 首版文件发行以来，病例定义在荷兰的国家被动安全性监测系统中进行了检测，发现 2 级特别是 3 级过于敏感。2 级和 3 级的标准在当前文件中进行了相应的修订。以外，已成立的有关疫苗药物警戒 CIOMS/WHO 工作小组审查了 HHE 文件的首版并建议澄清 HHE 现象的时间范围。在文件的“有关病例定义的决策原则”一节对此进行了相应的澄清。

有必要时，定期（即：每 3-5 年）或“按需”对定义与指南进行进一步审查与修订。

2. 针对低张力低应答反应（HHE）作为在幼童时期（<2 岁）接种后不良反应的病例定义

一级诊断确实性

突然发作的

低张力（肌力弱）

及

低应答（应答降低）或无应答

及

苍白或发绀

二级诊断确实性

突然发作的

低应答（应答降低）或无应答

及

苍白或发绀

及

肌张力未知

或

低张力（肌力弱）^a

及

低应答（应答降低）或无应答^a

及

肤色未知

三级诊断确实性

突然发作的

低应答（应答降低）或无应答

及

苍白或发绀

及

正常肌张力

低张力（肌力弱）

及

苍白或发绀

及

应答水平未知

^a 形成 2 级诊断确实性的体征组合与布莱顿协作定义的失张力发作的 2 级诊断确实性类似。值得注意的是，失张力发作一般非常短暂并且发作后状态并不是无应答或低应答其中之一。它被留给评审员裁量是否发作会被作为“HHE 3 级”或“癫痫 2 级”考虑，基于整体的病例表现。

3. 关于低张力低应答反应（HHE）作为在幼童时期（<2 岁）接种后不良反应数据的收集、分析与展示的指南

布莱顿协作 HHE 工作小组一致同意推荐以下指南以使有关 HHE 信息的收集、分析和展示有意义且标准化。然而，所有指南不一定会在所有情况下实施。信息的可及性可依赖于资源、地理区域，及是否信息源为前瞻性设计的临床试验、上市后监测或流行病学研究，或 HHE 的个体报告。

3.1. 数据收集

这些指南代表了关于 HHE 数据收集的最低标准，以便进行数据的比较。基于研究的问题和情况，可收集额外的信息。

- (1) 应有临床试验或监控系统中疫苗接种者接种前健康状态的记录，以识别 HHE 有无存在指标。
- (2) HHE 监控的持续时间，当作为临床许可前和许可后预先规定的不良反应事件被收集时，在某些程度上是任意的并依赖于
 - 疫苗的生物特性（如：活减毒 vs 灭活、组分疫苗、缓释疫苗）；
 - 疫苗目标疾病的生物特性；及
 - HHE 的生物特性包括之前试验中识别的特点（如：早期临床阶段）。在随访最后一天仍存在的 HHE，其监测应被延长至康复或到最终结局¹。
- (3) 对所有病例及/或所有研究参与者，应酌情记录以下信息：
 - 出生日期、性别，及民族
 - 婴儿早产史（<37 周妊娠）
 - 孕龄
 - 出生体重
 - 当前体重
 - 接种日期与时间
 - 出生日期与新生儿接种的时间间隔
 - 接种儿童的发育情况（记录为正常或延迟）
 - 个人病史包括住院、潜在疾病/紊乱（特别注意癫痫或晕厥病史）
 - 疫苗的描述（疫苗名称、生产商、批号、剂量及剂量数）
 - 接种方法及途径（如：肌内、皮内、皮下、口服、鼻内、无针或其它注射装置）
 - 针的长度与针规
 - 接种的解剖学位点（包括左边或右边）（如：左大腿近端外侧接种 A 疫苗，左三角肌接种 B 疫苗）。
 - HHE 详细的临床描述，包括症状的性质与环境条件（如：社会心理学特征）。
 - 并发体征、症状及疾病
 - 同时用药包括处方药及非处方药（如：草药或顺势治疗药物）以及有较长半衰期的药物如免疫球蛋白、输血等。
 - 实验室检测，手术及/或病理学结果，及诊断，当可用时。
 - 包括上报及/或诊断及/或评估 HHE 的人（如：医疗机构、家长/患者，及其它第三方报告员）的联系信息。
 - 最终结局¹

¹ 例如，康复至接种前的健康状态，自发缓解，治疗干预，“稳定状态”，死亡，及任何其它结果

- 常规测量参数的任何测量单位（如：cm 和℃）。
 - 测量方法（如：途径、持续时间，及设备），如适用。
 - 日期/时间：发作²、首次观察（见脚注 2）、诊断³、发作结束⁴，及最终结局。
 - 接种史（即：之前的接种情况及接种后不良反应情况）
 - 不良反应的复发或接种前类似事件的发生或与之前接种关联的事件。
- (4) 对于疫苗安全性的常规监测，数据收集的方法应在研究组内及之间一致，如适用。
- (5) 对于在诊断确实性级别的所有病例及对无充分证明的上报事件，应记录符合病例定义达到的标准和其他指示与 HHE 并发的症状。
- (6) 病例随访的目的在于核实并完成指南 1-5 中概述的信息。

3.2 数据分析

这些指南代表了有关 HHE 数据分析的最低标准，以便进行数据的比较。可基于研究问题和情况分析额外收集的信息。

- (7) 上报的事件应被归类为以下 5 类中的一类。符合病例定义的事件应按照病例定义中规定的诊断确实性级别进行分类。不符合任何一个诊断 HHE 的诊断确实性级别的事件，应归类于额外类别以便分析。

五个类别的事件分类⁵

事件符合病例定义

- (1) 一级：如 HHE 一级病例定义所规定。
- (2) 二级：如 HHE 二级病例定义所规定。
- (3) 三级：如 HHE 三级病例定义所规定。

不符合病例定义的事件

用于分析的额外类别

- (4) 已上报的 HHE 符合病例定义的证据不充分。⁶
- (5) 否，不是 HHE 病例。⁷

- (8) 接种与 HHE 之间的时间间隔应通过使用接种日期/时间及发作日期/时间及/或诊断来确定，无论使用什么日期，应在研究组内及研究组间保持一致。如果上报病例不多，应针对每一个病例分析具体的时间过程；对于数量多的病例，应按以下增量分析：

² 发作的日期及/或时间被定义为接种后的时间，当指示 HHE 发生的首个体征或症状出现时。这仅可能用来进行回顾性确定。如果发作日期/时间未知，可使用首次观察到指示 HHE 的首个体征或症状的日期/时间。

³ 发作诊断的日期及/或时间是接种后出现的事件符合任何诊断确实性级别的时间。

⁴ 发作结束被定义为事件不符合任何诊断确实性级别的时间。

⁵ 为确定适合的类别，使用者应首先确定上报的事件是否符合诊断确实性最低适用级别的标准（即：级别 3）。若符合定义诊断确实性的最低适用级别，并有证明显示符合下一个较高诊断确实性级别标准，事件应被归类于下一个类别。应继续使用该方法直到确定所给事件的最高诊断确实性级别。若未符合病例定义的最低级别，应排除符合更高级别的诊断确实性，并且该事件应被归类为类别 4 或 5。

⁶ 如果一个事件已有的证据因为信息的缺失而不充分（即：纳入及/或排除标准），此类事件应被归类为“已上报的 HHE 符合病例定义的证据不充分”。

⁷ 如果研究显示了对于 1-3 级别分类中的一项必要标准结果为阴性的，事件将不符合病例定义。该事件应被拒绝并被归类为“否，不是 HHE 病例”。

- 接种后 1-48 小时：接种后每小时。例如：

时间间隔	在规定的时间内患 HHE 的受试者数量/ 研究人群中患 HHE 的受试者数量
<1 小时	n/N(%)
1-<2 小时	n/N(%)
2-<3 小时	n/N(%)
等	

- 接种后>48 小时：接种后发作日。例如：

时间间隔	在规定的时间内患 HHE 的受试者数量/ 研究人群中患 HHE 的受试者数量
第 3 天 (49-72 小时)	n/N(%)
第 4 天 (73-96 小时)	n/N(%)
等	

^a 接种后前 24 小时为第 1 天

- (9) HHE 的持续时间应按发作日期/时间及/或诊断日期，与发作结束及/或最终结局的时间间隔分析。无论使用什么起始和结束日期，应在研究组内与研究组间保持一致。如果报告病例不多，应针对每次发作分析接种与体征和症状出现间的准确时间间隔；对于数量大的病例，应按以下增量分析：

- 持续时间<1 小时：分钟。例如：

时间间隔	在规定的时间内患 HHE 的受试者数量/ 研究人群中患 HHE 的受试者数量
<1 小时	n/N(%)
1-<2 小时	n/N(%)
2-<3 小时	n/N(%)
等	

- 持续时间>1 小时：小时。例如：

时间间隔	在规定的时间内患 HHE 的受试者数量/ 研究人群中患 HHE 的受试者数量
61-120 分钟	n/N(%)
121-180 分钟	n/N(%)
181-240 分钟	n/N(%)
等	

- (10) 如果记录到了 HHE 的间歇性发病，最长一次发作对应的值应被用做分析的基础。

- (11) 应按并发体征、症状，及疾病分析以归类事件，如：

- 发作（特别是失张力发作）或发作后状态；

- 心血管异常导致的心输出量降低；
 - 憋气；
 - 呼吸型；
 - 皮肤温度、出汗；
 - 眼球活动；
 - 持续性啼哭（如布莱顿协作病例定义所规定）；
 - 局部反应（如布莱顿协作病例定义所规定）；
 - 胃肠道症状，恶心、呕吐、腹泻；
 - 发作期间出现荨麻疹、哮喘或过敏反应（如布莱顿协作病例定义所规定）；
 - 睡眠；
 - 发热（如布莱顿协作病例定义所规定）；
 - 过敏反应；及
 - 中毒。
- (12) 在临床试验中，应按研究组和剂量分析 HHE 的数据。
- (13) 研究中从受试者接种疫苗获得的数据在理想情况下应与从一个或多个对照组获得的数据进行对比。

3.3 数据展示

这些指南代表了关于 HHE 数据展示和发表的最低标准，以便于进行数据的对比。可基于研究问题和情况分析额外收集的信息。该指南**不能**用于指导向监控系统进行 HHE 的初期上报或研究监测员。同时建议参考现有的指南（如：针对疫苗安全性研究的展示与发表的 CONSORT 及 MOOSE）

- (14) 所有 HHE 的上报事件应按照指南 7 中列出的类别与指南 12 中概述的亚组进行展示。
- (15) HHE 数据应按照数据收集指南 1-5 与数据分析指南 7-13 进行展示。
- (16) 描述 HHE 的术语（如：“低级”、“轻微”、“中等”、“高”、“严重”，或“显著”的主观性很强，容易被广泛解读，并应避免。
- (17) 数据应以分子与分母的形式进行展示（n/N；并不仅是百分比）。

因为监控系统中分母的数据通常不易获得，应尝试识别大概的分母。应上报分母数据的来源并描述估值的计算（如：分销剂量数量，通过卫生部的上报，覆盖率/基于人口数据）。

- (18) 如果数据的分布偏斜，中位数和范围相比平均值来说是更适合的统计学描述符，也应提供平均值和标准差以便于荟萃分析。
- (19) 任何 HHE 的发表应包括尽可能详细的用于数据收集和分析的*方法的描述*。需要指明：
- 临床试验的研究设计；
 - 监控数据库的检索策略；
 - 试验情况，表明研究期间的参与者流动情况包括中途退出及取消，来表明调查中各个组的大小和属性；
 - 可比组，如用于分析；
 - 接种当天在分析中被考虑为“第一天”或“第零天”；及
 - 发作日期及/或首次观察日期及/或诊断日期是否被用于分析。
- (20) 在前瞻性研究中，在文中应同样展示并清楚鉴别 HHE 的发病率和流行率。

(21) 应在摘要或发表作品的方法章节及本文件参考部分中提及对 HHE 布莱顿协作病例定义的使用。