



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Thrombocytopenia**, initially published in English: **Wise et al. Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 (2007) 5717–5724.**

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：血小板减少。原文为英文，Wise 等著，题目为血小板减少：病例定义与接种安全性数据收集、分析与展示指南。发表于《疫苗》25 卷（2007）5717 - 5724。

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。

血小板减少：病例定义与接种安全性数据收集、分析与展示指南

1. 序言

1.1. 针对血小板减少 (TP) 作为接种后不良反应事件 (AEFI) 制定病例定义与指南的需要

TP 为异常低血小板计数。致病机制包括血小板的产生不足、异常分布、或过多破坏。过多破坏可由微血管病、遗传性血小板异常或免疫性机制引起。免疫性 TP 可由自体免疫机制、新生儿同种免疫作用、或非特异性免疫应答引起。特发性血小板减少 (ITP) 是指没有可识别病因的 TP, 尽管病因经常疑似自体免疫性, 但是不总能通过鉴别诊断排除进行核实。

儿童期的 TP 经常发生于病毒性疾病之后。然而, 在针对乙肝、甲肝、白喉-破伤风-百日咳 (DTP)、b 型流感嗜血杆菌、肺炎、麻疹、腮腺炎、风疹、脊灰、水痘、天花、狂犬、及 HIV (gp120 或 gp60 衍生抗原) 进行接种后也报告了一过性但有时明显的血小板计数降低。前瞻性临床试验在接种流感与 b 型流感嗜血杆菌疫苗前后对血小板计数的测量不能证明血小板计数的显著降低。对于风疹与水痘疫苗, 所有免疫的儿童无症状且维持高于 $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的血小板计数。在一项活麻疹疫苗的研究中, 血小板计数在 86% 的疫苗中有超过 $25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的降低, 且在一个无症状婴儿体内测得的最低计数为 $64 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。

在感染野病毒与接种后 TP 的致病机理尚未知, 但被认为是复杂的, 原因如: (1) 巨核细胞与血小板的病毒性破坏, (2) 免疫刺激导致细胞因子变化使得巨核细胞前体中止血小板生产, 及/或 (3) 病毒与血小板抗原间的抗原性模拟, 引发交叉反应性抗血小板抗体 (抗 II b/IIIa) 及/或细胞毒性 T 细胞的活化使得血小板存活降低。

接种后出现临床上明显的 TP 很罕见。接种 MMR 疫苗后因 TP 住院的发生率估计为每 100,000 个接种儿童中 3 到 4 个。

接种后和因病毒性疾病所致 TP 入院患者的临床表现无差异。TP 可能表现为瘀点、紫癜、瘀斑、鼻衄、或牙龈性、胃肠性、肺、或颅内出血。接种 MMR 疫苗与症状发作间的中位间隔为 12-25 天 (范围 1-83 天), 伴住院相对风险递增, 因为接种后临床表现出现于 15 到 28 天。查过 50% 报告提供了在接种 MMR 疫苗后有关血小板计数的信息, 描述值为在最低时小于 $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。大多接种后 TP 发病在 3 个月之内消退, 虽然低血小板计数可能在罕见情况下超过 6 个月。

尽管已知 TP 是 AEFI, 但既没有在免疫背景下广泛使用的界定 TP 的标准化标准, 也没有收集、分析与展示 TP 数据的标准化指南, 以便于在不同研究或研究设定下对血小板计数进行系统性对比。国际医学科学理事会 (CIOMS) 已针对不良药物反应制定了 TP 的病例定义, 定义 TP 的截止下限为 $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。然而, 在调查 TP 作为 AEFI 时使用该定义的适当性没有被具体考虑, 且病例定义未包含针对 TP 作为 AEFI 数据收集、分析、与展示的特定指南。

本文章分别在第 2 与 3 节中列出了布莱顿协作制定的病例定义与指南, 针对在不同资源匹配与不同医疗卫生条件的研究设定中适用性的 TP 标准化收集与评估。该定义及其指南的广泛应用将使数据有可比性, 并使这一不良反应被更好的理解。

1.2. 制定 TP 作为 AEFI 的病例定义与指南的方法

按照本卷概述文章中所述的流程, 布莱顿协作血小板减少工作小组于 2004 年 6 月成立, 由 10 位有临床、公共卫生与监管背景的成员组成。成员构成与参考小组完成的网络调查结果, 以及后续工作小组间的讨论可参阅:

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，Cochrane Collaboration 的专业检索人士进行了系统性的文献检索，使用的检索词为血小板减少、血小板减少性紫癜及接种情况下的血小板，检索了 Cochrane Library、Medline 与 Embase 1966-2004 年的数据库。该检索结果识别出>2150 篇文章，其中 186 篇基于标题与摘要进一步进行了审查。同时参考了儿科教科书。对每篇文章进行归纳使其包含受种者的人口统计学信息，任何使用的 TP 定义，接种与 TP 发作的时间间隔，严重性是如何分级的，及使用了什么疫苗。在审阅的参考文献中有 14 个发现了界定 TP 的血小板阈值。

1.3. 对 TP 作为 AEFI 病例定义所选决定的原理

由本工作小组提议的 TP 作为 AEFI 的定义基于低于 $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的血小板计数。在疫苗安全性研究中，TP 的阈值标准范围为 $100\text{-}150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。我们 $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的标准在相关的血液性文献中是最常被使用的参考值。因此，它看上去最适合优化一致性及与现有 ITP 研究的数据可比性。更进一步，该值的使用被有关不同人群中血小板计数参考区间的研究所支持，且代表了一般人群血小板计数的正态分布中平均值以下约 2 个标准差。工作小组意识到这一基于统计学的病例定义包括了一般健康人群的约 2.5%，尽管在一些情况下报导的比例高达 30%。大多 TP 的临床症状一般在低于 $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 发生。然而，在没有创伤时，血小板计数与症状的发生之间没有直接关系。轻微症状如瘀点发生于更低血小板计数，然而，稍低于正常范围的截止点看上去是适合且安全的。因此， $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的值看上去是一个合理的且临床相关的阈值。

低血小板计数理想情况下应由血涂片确定以排除假性 TP，因血小板在试管凝集形成的假象，可导致假的自动血小板计数值低。自发性出血的临床体征与症状可能也被用于确诊真实 TP。这些标准意在排除假 TP 与创伤性出血。除此以外，TP 的临床表现不是符合病例定义的有用标准，因为其变化性且在较大范围内缺乏与血小板计数的相关性。

该病例定义也不是基于支持 TP 免疫发病机制的实验室检查（如检测抗-血小板抗体），因为该机制尚未完全理解，且针对免疫发病机制的临床实验室检查的灵敏度和特异性都有限且可能不具有 TP 特异性。为了区别病理生理性亚组，须收集额外的信息并按指南中概述的进行分析。

工作小组强调，TP 像接种后观察的任何不良反应，可能与接种存在 *时序关联但不一定是因* 为接种。本文件所提供的标准病例定义与指南，目的是改善从免疫患者与已免疫/未接种对照收集的数据的可靠性与可比性。此类数据有助于评估每种疫苗与继后 TP 的发展是否相关或到什么程度。疫苗接受种者与对照组之间 TP 模式的对比，理想情况下采用安慰剂-对照、双盲、及随机前瞻性试验的形式。然而，许多其它流行病学分析要求对事件的确定（如 TP），并完全独立于潜在的相关暴露因素（如：接种）。因此，接种直到 TP 发作的时间间隔不能作为 AEFI 病例定义的一部分。取而代之的，在可行时，应按以下指南中描述的记录该间隔的细节。

1.4. 不建议使用特发性血小板减少 (ITP) 一词作为 AEFI 的原理

ITP 的缩写在今文献中用于描述“特发性 TP”、“特发性血小板减少性紫癜”、“免疫性 TP”，及“免疫性血小板减少性紫癜”。当所有病情具有共同特点且可能是同一疾病谱的一部分时，工作小组认为使用同一缩写可能未必有用，而更保守的解释为“原发性 TP”最为有用。“特发性”一词较“免疫性”一词更适宜，因为：（1）免疫致病机制通常为假定的但未经详细调查难以一致确认，这些调查可能识别出特定的感染或其它病因，且（2）免疫致病机制本身

尚未完全理解。“血小板减少”一词对评估疫苗安全性更适宜，因为“血小板减少性紫癜”会将 TP 潜在的临床表现范围限制到皮肤表现。

此阶段，工作小组避免将 ITP（特发性血小板减少）定义为 AEFI 出于两种原因：第一，观察的事件为伴有或不伴有临床表现的 TP。ITP 是否能被诊断基于因果关系评估（即：排除可识别 TP 的病因），是数据分析的后续步骤且不是提出病例定义的目的。第二，ITP 一词，理解为特发性 TP，意味着无法确定所观察 TP 的病因。因此，定义 ITP 作为 AEFI 提示所观察的 TP 与接种之间的因果关系已被排除。取而代之的，提出病例定义的根本目标是为了通过提高数据集及研究间的统一性与一致性，来帮助研究接种是否可能会引发 TP 以及到什么程度。如概述文章中所提，病例定义由不同诊断确实性级别构成。工作小组决定两个级别的诊断确实性足以界定 TP 作为 AEFI，1 级要求额外的临床或实验室鉴定的低血小板计数的诊断确定。指南是根据开展研究的步骤制定的，即：数据收集、分析及展示。类似于所有布莱顿协作病例定义与指南，会定期（即：每 3-5 年）对定义及其指南进行审查，或如需要会更频繁。

2. 血小板减少的病例定义

1 级诊断确实性（确诊 TP）

血小板计数^a 小于 $150 \times 10^9 L^{-1}$

及

经血涂片检查或自发性出血^b 的临床征体征及症状确定

2 级诊断确实性（未确诊 TP）

血小板计数小于 $150 \times 10^9 L^{-1}$

3 级诊断确实性

不适用

^a 经自动血液分析仪测量或经手工细胞计数玻片血小板计数评估。

^b 出现自发性（即：非创伤性）出血包括紫癜（即：瘀点、紫癜狭义而言、瘀斑）、皮肤病变的血性渗出，包括皮疹、血肿、瘀伤、呕血、便血、直肠潜血、鼻衄、咳血、尿血、除月经外阴道出血、结膜出血、颅内出血。

3. 血小板减少的数据收集、分析及展示指南

布莱顿协作血小板减少工作小组一致推荐以下指南以使得 TP 信息的收集、分析与展示有意义且标准化。然而，所有指南可能不会适用于所有情况。信息的可及性可随资源、地域、及信息源是否为前瞻性临床试验、上市后监测或流行病学研究、或 TP 的个案报告而变化。同样，如本卷概述文章中更详细描述，工作小组制定这些指南仅用于指导目的，且不应被视为是对数据收集、分析、或展示的硬性要求。

3.1. 数据收集

这些指南代表了 TP 相关数据收集的期望标准，以便于进行数据对比，并被推荐为特定研究问题与情况下收集到数据的额外补充。指南不意图指导向监测系统或研究监测员就 TP 的初

级上报。调查员基于这些数据收集指南开发数据收集工具，也同样需要参考病例定义中的标准，这些不会在指南中重复。

针对人用药品注册技术要求协调国际会议（ICH）就一般药物安全性指南规定的不良反应事件收集的数据元素信息及国际医学组织理事会（CIOMS）就上报药物不良反应事件的格式，制定了以下指南 2、5、6、10-19-22-25。这些数据元素包括可辨认的报告员及患者，一个或多个先前的免疫接种情况，及 AEFI 的详细描述，在这里指的是 TP。制定额外的指南作为对额外信息收集的指导，以便对 TP 作为 AEFI 有更全面的理解。

3.1.1. 信息源/报告员

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息：

- (1) 报告日期。
- (2) 按照国家特定的数据保护法记录事件的报告人³、诊断人及/或观察人姓名及联系信息。
- (3) 负责该对象调查员的姓名及联系信息（适用于临床试验情况下）。
- (4) 与患者关系（如：接种人[临床医师、护士]，家庭成员[注明关系]，其他）。

3.1.2. 疫苗接种者/对照

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息。

3.1.2.1. 人口统计。

- (5) 病例/研究参与者身份标示（如：名和姓的首字母），或编码（或由国家特定数据保护法另行规定）。
- (6) 出生日期、年龄、性别、民族/种族（可选）。
- (7) 对<12月龄婴儿：胎龄及出生体重。

3.1.2.2. 临床病史及接种史。

- (8) 病史包括住院、基础病/障碍、接种前体征与症状、特别是患者病历中是否出现了 TP 的记录、临床检查、与接种前的实验室数据。
- (9) 在接种之前、期间或之后的任何用药史，包括处方和非处方药以及带有长半衰期的治疗或长期效应的用药或治疗（如：免疫球蛋白、输血、免疫抑制剂等），但除了对上报 TP 发病给予的治疗之外。
- (10) 免疫接种史（即：之前的免疫接种情况及任何发生过的接种后不良反应），特别是在接种前发生的 TP。

3.1.3. 接种细节

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息。

- (11) 接种日期及时间。
- (12) 疫苗描述（即：疫苗名称、所含佐剂、生产商、批号、剂量[如：0.25、0.5ml 等]及剂次）。
- (13) 所有免疫接种（如：疫苗 A 在近端左大腿外侧注射，疫苗 B 在左三角肌注射）的解剖学位点（包括左侧或右侧）。

³ 如果上报中心不同于接种中心，应就不良反应事件进行恰当且及时的沟通。

(14) 接种途径及方法（如：肌内、皮内、皮下、口服、鼻内、无针[包括针规/类型]或其它注射器）。

3.1.4. 不良反应

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息：

- (15) TP 体征与症状的临床描述；特别是，符合病例定义满足的所有标准，及其它指示 TP 的体征和症状。
- (16) 日期/时间：发病⁴、首次观察⁵、诊断⁶、发病结束⁷、及最终结果⁸。
- (17) 常规测量参数的数值与单位（cm、℃等）。
- (18) 按日记录的血小板计数。
- (19) 测量方法（如：自动血液分析仪、细胞计数玻片）。
- (20) 额外实验室检查（如：骨髓细胞学/组织学、抗血小板抗体、血清细胞因子水平）手术及/或病理学结果与诊断。
- (21) 首次 AE 发病后的复发。
- (22) 治疗干预的类型、持续时间、及日期。
- (23) 住院的类型、持续时间、及日期。
- (24) 末次观察的最终结果的详述。
- (25) 事件的医疗确诊（即：患者看了医生）。
- (26) 除了所述事件以外的并发体征、症状与疾病。

3.1.5. 其它/一般建议

- (27) 当作为临床试验中预先指明的不良事件被收集时，监控 TP 的持续时间在一定程度上是任意的，并基于以下的生物特性：
 - 疫苗的生物特性，如：活减毒疫苗 vs 灭活组分疫苗；
 - 疫苗针对疾病的生物特性；
 - TP 的生物特性，包括之前试验中鉴别的模式（如：早期试验）；
 - 疫苗接种者的生物特性（如：基因特性、营养情况、基础病如免疫缺陷状态）。
- (28) 数据收集的方法应在研究组内及之间一致。
- (29) TP 的报告收集应贯穿研究期，不管免疫接种与不良事件之间过了多长时间。如果这点因研究设计而不可行，应明确规定收集这些数据的研究期。
- (30) 在临床试验中，应按预定的频率对界定 TP 的标准进行监测。对于早期临床试验，建议在接种后的 1、7、14、21、及 28 天进行监测。
- (31) 病例的随访应试图核实并完成如指南 1 到 26 中所述的收集的信息。

3.2. 数据分析

以下指南代表了对 TP 数据分析的期望标准以便进行数据的对比，并被推荐作为特定研究问

⁴ 发病的日期及/或时间被定义为接种后首次出现显示 TP 的体征或症状的时间。这只能进行回顾性确定。

⁵ 首次观察日期及/或时间被定义为接种后首次观察到显示 TP 的体征或症状的时间。

⁶ 发病的诊断日期为接种后时间符合任何级别的病例定义的日期。

⁷ 发病结束被定义为事件不再符合病例定义的时间。

⁸ 如：康复至接种前健康状态，症状缓解，回到正常血小板计数、慢性 TP (>6 个月)、死亡、任何其它结果的描述。对于在上报时或研究周期结束时未能解决的 AEFI，可能在临床上有必要进行随访，提倡进行额外的上报以便描述进程直到最终结果。

题和情况下分析数据的额外补充。

- (32) 上报的事件应被归类为以下四个类别之一。符合病例定义的事件应根据病例定义中规定的两个诊断确实性级别进行分类。不符合任何诊断确实性级别病例定义以诊断 TP 的事件应被归类为额外两个类别用于分析。

四个类别 TP 的事件分类⁹

符合病例定义的事件

主要类别

- (1) 1 级：如 TP 病例定义中规定的标准。
(2) 2 级：如 TP 病例定义中规定的标准。

不符合病例定义的事件

用于分析的额外类别

- (3) 上报的 TP 病例不满足病例定义的充分证据¹⁰
(4) 非 TP 病例¹¹
(33) 有确立的致病机制的病例应作为上报 TP 病例的亚组进行分析。
(34) 当数据分解没有过度损失时，临床试验与来自监测系统的 TP 病例能在预定间隔进行分析。接种与 TP 的时间间隔可被定义为接种日期到发病日期⁴及/或首次观察⁵、或诊断时间⁶。例如：

按到出现临床表现的时间间隔排列的 TP 对象

间隔	TP	
	数量	百分比
接种当天		
接种后第 1-6 天		
接种后第 7-13 天		
接种后第 14-20 天等		
未知		
<i>总计</i>		

- (35) TP 的持续时间可分析为血小板计数 $<150 \times 10^9 L^{-1}$ 的连续天（或周、月、或年）数。
(36) 如果间歇性发生 TP，初次发病与最低血小板计数发病应在分析中考虑。同时应分析复发的频率及方式，这些会通过血小板计数及潜在体征与症状反应。
(37) TP 的发病可通过以下血小板计数区间及受试者的最低计数在特定时间范围处于某一区间的百分比进行分析。例如：

⁹ 为确定 TP 的适合类别，使用者应确立上报的 TP 是否事件符合 2 级标准。如果达到 2 级标准，且有证据证明符合 1 级标准，那么该事件应被归为 1 级。若定义不符合任何级别，应被归为“上报的 TP 符合病例定义的证据不足”，或“非 TP 病例”。

¹⁰ 若一事件因信息缺失而证据不足，应被归为“上报的 TP 符合病例定义的证据不足”。

¹¹ 如果调查显示未达到诊断的某项必要标准，上报的 TP 事件不符合病例定义。该等事件应被驳回且被归为“非 TP 病例”。

按血小板计数的 TP 发病		
血小板计数 ($10^9 L^{-1}$)	TP	
	数量	百分比
<10		
>10-20		
>20-50		
>50-100		
>100-150		

如果不可能对计数区间详细分析，可以使用血小板计数 $<150 \times 10^9 L^{-1}$ 的受试者的整体最小数作为发病率¹²和患病率¹²的分析基础。

(38) 如果对某一特定参数记录超过一次的测量结果，对应不良反应最大量级的值应被用作分析的基础（如：最低血小板计数）。分析也可能包括其它特性，如定义事件的标准定性模式（如：周期性、频率等）。

(39) 当仅展示小数量的病例时，可以单独展示随时间的血小板计数。

(40) TP 数据应与从一个或多个酌情选择并记录的对比组获得的数据进行对比，并应酌情按研究组和剂量进行分析。

3.3. 数据展示

这些指南代表了对血小板减少数据展示和发表的期望标准，以便进行数据的对比，并被推荐作为对特定研究问题和情况下数据展示的额外补充。同时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的陈述）。

(41) TP 数据应按数据收集指南第 3.1 节与数据分析指南 3.2 节进行展示。

(42) 因为描述 TP 的词，如“低级”、“轻度”、“重度”、“高”、“严重”、或“显著”具有高度主观性，不应使用。然而，如果研究的性质或报告要求这类术语，应清楚的定义每个词。

(43) 应以分子与分母的形式展示数据，不仅用百分比或图例。

尽管免疫安全性监控系统分母通常不易获及，应试图确定大概的分母。应报告分母数据的来源及所述估值的计算（如：生产商数据如总分销剂量、经卫生部上报、覆盖率/基于人群数据等）。

(44) 应展示研究人群病例的发病率¹²和患病率¹³并在能在文中清楚识别。

(45) 如果数据分布偏斜，中位数和范围通常较平均值更适合作为统计学描述符。然而，也应提供平均值和标准差。

(46) 任何关于 TP 数据的发表应包括数据收集和分析所用方法的详细描述。有必要说明：

- 研究设计；
- 对于监控系统：
 - 监控系统的类型（如：被动监控、主动监控）；
 - 监控系统的特性（如：服务人群、征求报告模式）；

¹² 例如：2000 个研究参与者中共 10 例 TP 病例。

¹³ 例如：第 1 天 TP 病例，2 例；第 2 天，10 例；第 3 天，3 例等。

- 检索策略;
- 对比组, 如用于分析;
- 数据收集工具 (如: 标准问卷、日记卡);
- TP 监测的方法、频率、及持续时间;
- 分析中是否考虑接种日为“第 1 天”或“第 0 天”;
- 分析是否使用了发病日期⁴及/或首次观察日期⁵及/或诊断日期⁶;
- 试验情况, 标明研究期间的参与者流动包括中途退出及取消, 以表明调查下相应组的大小及性质; 及
- 在出版物的摘要或方法章节中使用的病例定义的参考 (布莱顿或其它)。¹⁴

¹⁴ 本文件的使用应最好引用参考链接至布莱顿协作网站 (<http://www.brightoncollaboration.org/>)。