

一例急性弛缓性麻痹病例检出疫苗衍生脊髓灰质炎病毒的流行病学调查

唐学雯¹, 白祎然², 苏颖³, 龚黎明¹, 严睿¹, 朱瑶¹, 何寒青^{1,4}

1.浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051; 2.河南省疾病预防控制中心, 河南 郑州 450016;
3.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 4.浙江省传染病疫苗与预防控制研究重点实验室, 浙江 杭州 310051

摘要: 2021年4月, 浙江省1例急性弛缓性麻痹(AFP)男婴在上海市复旦大学附属儿科医院治疗期间采集的2份粪便标本检出I型疫苗衍生脊髓灰质炎(脊灰)病毒(VDPV), VP1区核苷酸变异数分别为12和14个。病例有3剂次脊灰疫苗免疫史, 入院时右下肢近端肌力Ⅲ级, 远端Ⅱ级。经对症治疗后, 右下肢活动明显好转, 肌力基本恢复, 予以出院。病例后续采集的第8~12份粪便标本未再检出VDPV; 密切接触者粪便标本也未检出VDPV, 病例居住地县区各医疗机构、居住地周围及邻近村和乡镇未发现类似病例。由于病例未出现VDPV所致脊灰的相关临床症状, 专家小组结合流行病学调查结果、实验室检测结果及脊灰疫苗免疫史等排除脊灰, 诊断为血友病A型。本次事件跨省(市)协作, 处置及时, 未造成病毒进一步传播。提示应保持AFP病例监测系统的敏感性, 增加环境监测手段, 提高脊灰疫苗接种率, 防止病毒传播扩散。

关键词: 急性弛缓性麻痹; 疫苗衍生脊髓灰质炎病毒; 血友病; 流行病学调查

中图分类号: R512.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2025) 02-0178-04

Epidemiological investigation on a case of acute flaccid paralysis with detection of vaccine-derived poliovirus

TANG Xuewen¹, BAI Yiran², SU Ying³, GONG Liming¹, YAN Rui¹, ZHU Yao¹, HE Hanqing^{1,4}

1.Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China; 2.Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou, Henan 450016, China; 3.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 4.Zhejiang Key Lab of Vaccine, Infectious Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: In April 2021, type I vaccine-derived poliovirus (VDPV) was detected from two fecal samples of a male infant with acute flaccid paralysis (AFP) in Zhejiang Province when he was admitted to the Children's Hospital Affiliated to Fudan University in Shanghai, with 12 and 14 nucleotide mutations in the VP1 region, respectively. The case had a history of immunization with three doses of poliovirus vaccines, and grade III proximal muscle strength and grade II distal muscle strength of the right lower limb. After symptomatic treatment, the activity of the right lower limb and the muscle strength was significantly restored, thus he was discharged. VDPV was not detected from subsequent (the 8th to 12th) fecal samples of the case and fecal samples of close contacts. No similar cases were found in medical institutions in the county, surrounding areas, neighboring villages or towns. Since the case did not exhibit clinical symptoms of poliomyelitis caused by VDPV, poliomyelitis was excluded, and the case was diagnosed with hemophilia type A based on the epidemiological investigation, laboratory tests, and the history of poliomyelitis vaccination. This event involved cross-provincial (municipal) cooperation and was responded promptly, preventing further spread of the virus. It suggested that the sensitivity of the AFP case surveillance system should be maintained, environmental monitoring methods should be

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.02.015

基金项目: 2024年浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY899)

作者简介: 唐学雯, 硕士, 副主任医师, 主要从事免疫规划和疾病监测工作

通信作者: 何寒青, E-mail: hanqinghe@cdc.zj.cn

increased, and the poliomyelitis vaccination should be promoted to prevent the spread of the virus.

Keywords: acute flaccid paralysis; vaccine-derived poliovirus; hemophilia; epidemiological investigation

世界卫生组织发起全球消灭脊髓灰质炎（脊灰）计划以来，由脊灰野病毒引起的病例数从每年大约35万例降至2021年的6例^[1]。脊灰减毒活疫苗可预防脊灰，但疫苗中的病毒发生基因突变和重组后可恢复神经毒力，成为疫苗衍生脊灰病毒（vaccine-derived poliovirus, VDPV），在接种率不高的人群中循环可能成为衍生脊灰疫苗病毒循环（circulating vaccine-derived polioviruses, cVDPVs），导致麻痹型脊灰或暴发疫情，给无脊灰状态的维持带来挑战^[2-4]。2000年以来浙江省保持无脊灰状态，2018年11月起浙江省脊灰疫苗接种计划调整为2剂脊灰病毒灭活疫苗（inactivated poliovirus vaccine, IPV）后接种2剂二价口服脊灰减毒活疫苗（bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine, bOPV）。2021年4月29日，上海市疾病预防控制中心（疾控中心）反馈1例现住址为浙江省宁波市的AFP病例，在上海市就诊期间采集的粪便标本检出I型VDPV。浙江省疾控中心联合病例所在市、县级疾控中心及河南省疾控中心开展现场流行病学调查和处置，报道如下。

1 事件经过

2021年3月21日，宁波市1例男婴因“发现右腿疼痛半天”就诊于当地区级和市级医院，但症状无明显改善。3月31日至上海市复旦大学附属儿科医院就诊，因“右下肢活动减少11天”收治入院，次日报告至急性弛缓性麻痹（acute flaccid paralysis, AFP）病例监测报告管理系统。上海市闵行区疾控中心接到报告当日开展个案调查。经对症治疗，病例右下肢活动明显好转，肌力基本恢复，无瘀斑及出血，于4月16日出院，随家人返回户籍地河南省周口市。病例粪便标本分离物经上海市疾控中心脊灰实验室鉴定、中国疾控中心脊灰实验室复核，确认为I型VDPV。

2 方法

2.1 流行病学调查

浙江省疾控中心参照中国疾控中心《脊髓灰质炎野病毒输入性疫情和疫苗衍生病毒相关事件应急处置技术方案（试行）》^[5]，成立调查组，调查病例诊疗过程；通过病例所在县区各医疗机构2019年1月1日—2021年4月30日门诊及住院病历进行AFP病例主动搜索；对病例在浙江省居住期间的密切接触者

开展医学观察及采样检测；调查病例所在村5岁以下儿童脊灰疫苗接种情况，在病例所在乡镇、邻近乡镇和流动儿童聚集地各调查30名5岁以下儿童，评估脊灰疫苗接种率。因病例出院后即返回户籍所在地河南省，调查组联系河南省疾控中心每周上门采集并检测病例的粪便标本，对病例在河南省居住期间的密切接触者开展医学观察及采样检测。

2.2 病毒的分类和鉴定

病例及其密切接触者的粪便标本分别由标本采集地的省级疾控中心脊灰实验室按照WS/T 294—2016《脊髓灰质炎诊断》^[6]附录B方法进行脊灰病毒分离和阳性毒株型别鉴定。分离的脊灰阳性毒株送中国疾控中心脊灰实验室进行型内鉴定和核苷酸序列分析。

2.3 病例诊断

浙江省AFP病例分类专家诊断小组根据WS/T 294—2016《脊髓灰质炎诊断》^[6]标准，对该病例进行诊断分类。VDPV是指I型、III型脊灰病毒与相应血清型的疫苗株相比，全长VP1区核苷酸序列变异 ≥ 10 个且 < 135 个（变异率 $> 1\%$ 且 $< 15\%$ ）；VDPV病例是指粪便标本分离出VDPV且临床不能排除脊灰诊断的病例。

3 结果

3.1 基本情况

病例刘某，男，2020年9月22日出生于宁波市，户籍地为河南省周口市。足月剖宫产，出生体重3900g，身高50cm，Apgar评分10分。病例体质尚可，发病前与祖父、祖母、父亲、母亲和姑姑居住。有3剂次脊灰疫苗免疫史：2020年11月25日和2020年12月26日分别接种1剂次Sabin株IPV，2021年1月30日接种1剂次bOPV。

3.2 临床表现

病例居住地区级医院检查示髌关节和膝关节出血，诊断为下肢损伤，迟发性出血、隐匿性骨折待排。复旦大学附属儿科医院检查示右下肢近端肌力III级，远端II级，其他肢体肌力V级；入院第3天出现右下肢皮肤瘀斑并逐渐加重，伴有肿胀，髌膝磁共振成像检查示右下肢髌膝关节及肌肉出血可能，凝血因子全套示凝血因子VIII活性0.5%，诊断考虑血友病A型。

3.3 实验室检测结果

上海市闵行区疾控中心专业人员于4月12日和

14日各采集1份病例粪便标本。4月14日上海市疾控中心脊灰实验室收到标本并检测,4月21日报告I型脊灰疫苗相似株,4月26日将分离培养的L20B阳性分离物送中国疾控中心脊灰实验室。4月29日中国疾控中心脊灰实验室测序结果为I型VDPV,第1份和第2份标本VP1区核苷酸变异数分别为12和14个。病例返回户籍地后,由河南省疾控中心继续采集病例粪便标本,每周1次,每次2份,直至连续2次标本检测结果为阴性。病例发病以来共采集12份粪便标本,第8~12份标本检测结果为阴性(5月23日开始转阴)。采集病例血清标本检测脊灰病毒抗体,I型和Ⅲ型脊灰病毒抗体滴度均为1:128。病例浙江省居住地周围4名儿童和4名家庭密切接触者(病例祖父、祖母、父亲、姑姑),以及病例在河南省居住期间的5名家庭密切接触者(病例曾祖父、曾祖母、外祖母、母亲、舅舅)的粪便标本检测结果均为阴性。

3.4 处置措施

按照《脊髓灰质炎野病毒输入性疫情和疫苗衍生病毒相关事件应急处置技术方案(试行)》^[5]对病例实施居家隔离观察,对密切接触者实行医学观察,对病例发病前的居住地、周边公共厕所和垃圾桶集中场所等外环境消毒,以及对病例及家属的粪便消毒。同时要求医疗机构提高AFP病例监测的敏感性,启动AFP病例“日报告日分析”制度。

3.5 AFP病例主动搜索结果

累计搜索1 075万例15岁以下门诊病例和20.82万例住院病例,发现42例AFP病例,既往均按照要求报告,未发现漏报病例。主动搜索病例居住地周围及邻近村、乡镇的AFP病例,未发现疑似病例。

3.6 脊灰疫苗人群免疫屏障评估结果

病例居住村5岁以下儿童,所在乡镇、邻近乡镇和流动儿童聚集地90名5岁以下儿童的脊灰疫苗接种率均为100%。2月龄~4岁儿童2020—2021年第二轮脊灰疫苗集中式查漏补种活动,补种率在95%以上。

3.7 诊断结果

2021年5月25日,浙江省AFP病例分类专家诊断小组根据病例临床表现、流行病学调查结果、实验室检测结果及脊灰疫苗免疫史,认为病例诊断血友病明确,肢体麻痹归因于VDPV的依据不充分。6月11日河南省疾控中心召开AFP病例调查诊断会,因病例四肢肌力、肌张力均正常,腱反射

存在,病理征阴性,诊断结果为血友病A型(重型)、髌膝关节积血。

4 讨论

浙江省已保持无脊灰状态20多年,本病例是浙江省继2015年后,第2次从AFP病例中分离到VDPV^[7]。近年来,部分无脊灰的国家检出VDPV事件时有发生^[8-9]。提示在无脊灰国家,仍要保持AFP病例监测敏感性,以便及时采取针对性防控措施。

病例发病初期有肌力下降的表现,但最终诊断为血友病A型明确,下肢活动减少归因于血友病引起的关节淤血和肿胀,未出现其他与脊灰相关的临床症状,且随访后发现四肢肌力、肌张力均正常,故排除VDPV病例。提示脊灰相关病例诊断时,除病毒学结果外,发病原因和发病过程也是调查重点。病例发病前接种了IPV和bOPV,I型和Ⅲ型脊灰病毒抗体滴度均为1:128,表明对脊灰疫苗有良好的免疫反应,未发现免疫功能低下。血友病等非免疫系统疾病是否间接导致其接种bOPV后短暂产生并排出VDPV,既往研究未见报道,有待进一步研究。病例感染VDPV可能来自外环境或人群,但其密切接触者中未检测到相关病毒,周边人群和医疗机构也未发现类似病例,归因于VDPV的证据不足,此次感染来源尚不明确。

VDPV可引起脊灰暴发,并在脊灰疫苗覆盖率低的地区复制多年^[10],但很少在免疫水平高的人群中暴发。近几年,浙江省持续每年开展2轮脊灰疫苗集中式查漏补种活动,有利于维持脊灰人群免疫屏障。本次调查脊灰疫苗接种率结果显示当地接种率较高,说明高脊灰疫苗覆盖率可阻止病毒传播扩散。

2021年浙江省尚未常规开展环境监测脊灰病毒,本次也未应急开展环境污水标本检测工作。浙江省应尽早建立环境污水脊灰病毒监测方法,以便在肢体麻痹病例出现之前及早发现环境中的脊灰病毒并采取措施。保持AFP病例监测系统敏感性,增加环境监测手段,提高脊灰疫苗接种覆盖率,发现相关病例后及时采取相关措施,有助于浙江省持续保持无脊灰状态。该病例常住浙江省,在上海市医疗机构住院,出院后回到户籍地河南省,此次事件跨省(市)协作开展,及时采取有效措施,未造成病毒进一步传播,提示需要加强与周边省份的信息互通,或开展应急演练,以确保今后发生类似事件各环节处置措施得到落实。

(下转第188页)

- [33] 高磊. 孤独症谱系障碍儿童的早期危险因素及早期征兆研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
GAO L. The study of early risk factors and early manifestation of autism spectrum disorder [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015. (in Chinese)
- [34] 郑艳, 沈妙文. 儿童孤独症与母亲怀孕前后相关影响因素的调查 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29 (28): 4609-4610.
ZHENG Y, SHEN M W. Investigation on the factors affecting autism in children before and after mother's pregnancy [J]. Matern Child Health Care China, 2014, 29 (28): 4609-4610. (in Chinese)
- [35] 沈屹东. 孕产期危险因素及 PGR 基因多态性与退化型孤独症关系的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
SHEN Y D. Study about prenatal, perinatal risk factors and PGR polymorphisms in Chinese Han autistic children with developmental regression [D]. Changsha: Central South University, 2014. (in Chinese)
- [36] 邓琪玮. 衡阳市学龄前儿童孤独症谱系障碍患病率及相关因素研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2014.
DENG Q W. The research of prevalence and correlative factors of autism disorders among preschool children in Hengyang [D]. Hengyang: University of South China, 2014. (in Chinese)
- [37] 洗丹霞, 金宇, 谢笑英, 等. 儿童孤独症发病危险因素的病例对照研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22 (1): 24-27.
XIAN D X, JIN Y, XIE X Y, et al. Case-control study on risk factors of childhood autism [J]. Chin J Child Health Care, 2014, 22 (1): 24-27. (in Chinese)
- [38] 苏媛媛, 张欣, 李爱月, 等. 天津市婴幼儿孤独症患病率与危险因素 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26 (32): 5004-5007.
SU Y A, ZHANG X, LI A Y, et al. Prevalence and risk factors of infantile autism in Tianjin [J]. Matern Child Health Care China, 2011, 26 (32): 5004-5007. (in Chinese)
- [39] 张娜. 学龄前儿童孤独症早期筛查工具比较及危险因素研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
ZHANG N. A study on the comparison of early screening instruments and risk factors of preschool children autism [D]. Changsha: Central South University, 2010. (in Chinese)
- [40] 冯淑瑜, 朱明芬, 张继永, 等. 孤独症危险因素的病例对照研究 [J]. 中国行为医学科学, 2004, 13 (2): 56-57.
FENG S Y, ZHU M F, ZHANG J Y, et al. Case-control study on risk factors of childhood autism [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2004, 13 (2): 56-57. (in Chinese)
- [41] 李素水, 杨晓玲, 贾美香. 孤独症患者围产期危险因素的研究 [J]. 中华精神科杂志, 1998, 31 (3): 50-52.
LI S S, YANG X L, JIA M X. A study of perinatal risk factors in patients with autism [J]. Chin J Psychiatry, 1998, 31 (3): 50-52. (in Chinese)
- [42] VAN'T HOF M, ESTER W A, VAN BERCKELAER-ONNES I, et al. Do early-life eating habits predict later autistic traits? Results from a population-based study [J/OL]. Appetite, 2021, 156 [2024-10-02]. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104976>.

收稿日期: 2024-09-12 修回日期: 2024-10-02 本文编辑: 徐文璐

(上接第 180 页)

参考文献

- [1] WILKINSON A L, DIOP O M, JORBA J, et al. Surveillance to track progress toward polio eradication—worldwide, 2020–2021 [J]. MMWR, 2022, 71 (15): 538–544.
- [2] 温宁, 苏琪茹, 安志杰, 等. 中国脊髓灰质炎疫苗免疫策略的思考及建议 [J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24 (3): 349–353.
WEN N, SU Q R, AN Z J, et al. Considerations and suggestions for polio vaccination strategies in China [J]. Chin J Vaccines Immunization, 2018, 24 (3): 349–353. (in Chinese)
- [3] World Health Organization. Global Wild AFP cases and environmental samples 2018–2024 [EB/OL]. [2024-12-30]. <https://polioeradication.org/wild-poliovirus-count>.
- [4] World Health Organization. Global circulating vaccine-derived (cVDPV) AFP cases and environmental samples 2021–2024 [EB/OL]. [2024-12-30]. <https://polioeradication.org/circulating-vaccine-derived-poliovirus-count>.
- [5] 中国疾病预防控制中心. 脊髓灰质炎野病毒输入性疫情和疫苗衍生病毒相关事件应急处置技术方案 (试行) [EB/OL]. [2024-12-30]. https://www.chinacdc.cn/nip/ywdt/jbfb/fkjsjw/202112/h20211230_255291.html.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 脊髓灰质炎诊断: WS/T 294—2016 [S]. 2016.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis for poliomyelitis: WS/T 294—2016 [S]. 2016. (in Chinese)
- [7] 祝双利, 李晓嫒, 朱晖, 等. 中国 2015 年脊髓灰质炎实验室网络的运转与评价 [J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23 (2): 127–133.
ZHU S L, LI X L, ZHU H, et al. Running status and evaluation of the China polio laboratory network in 2015 [J]. Chin J Vaccines Immunization, 2017, 23 (2): 127–133. (in Chinese)
- [8] LINK-GELLES R, LUTTERLOH E, RUPPERT P S, et al. Public health response to a case of paralytic poliomyelitis in an unvaccinated person and detection of poliovirus in wastewater: New York, June–August 2022 [J]. Am J Transplant, 2022, 22 (10): 2470–2474.
- [9] ZHAO H H, MA X Z, TANG H S, et al. Circulation of type 2 vaccine-derived poliovirus in China in 2018–2019 [J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8 (12): 1–8.
- [10] YAO N, LIU Y, XU J W, et al. Detection of a highly divergent type 3 vaccine-derived poliovirus in a child with a severe primary immunodeficiency disorder: Chongqing, China, 2022 [J]. MMWR, 2022, 71 (36): 1148–1150.

收稿日期: 2024-11-01 修回日期: 2024-12-30 本文编辑: 徐亚慧