

# 特定疫苗和其他特定药品对猫注射部位肉瘤形成的危险度比较

叶得军(译)

甘肃省永靖县中小企业局,甘肃永靖 731600

**摘要** 为对疫苗类型和其他注射药物引发猫注射部位肉瘤之间的关系进行评估,利用病例对照研究方法,选取 181 个诊断有软组织肉瘤的猫(病例组);96 个非疫苗注射部位有肿瘤的猫(对照 1 组);159 个有基底细胞癌的猫(对照 2 组)。研究对象按照前瞻性病例对照研究方式,从动物参照病理学实验室(美国 ARUP 实验室)大数据库中获取,使用问卷调查表对统计学资料、肉瘤部位、基底细胞癌、疫苗和其他药物注射史资料进行记录,以便确定病例组、对照组和风险因子暴露程度。3 个对照组包括:非疫苗注射部位肉瘤的猫;基底细胞癌的猫;非疫苗注射部位肉瘤和基底细胞癌混合的猫。使用  $\chi^2$  测验(卡方测验)、边际同质性检验(边缘齐性检验)、确切 logistic 回归方法进行统计分析。结果显示,病例组猫在宽大的肩胛间区,使用皮质类固醇长效注射液(地塞米松、甲基强的松龙、醋酸曲安奈德)的频率比对照组明显更高。在宽大的后肢部位,病例组猫使用重组疫苗的频率比灭活疫苗更低。根据对照组和暴露时间统计,logistic 回归分析的优势比(ORs)等于 0.1,95% 置信区间范围在 0~0.4 和 0~0.7 之间。使用暴露程度时空分析的病例对照研究方法,监测了疫苗类型(狂犬病重组疫苗和灭活疫苗类型)和其他注射药品(皮质类固醇长效注射液)之间引发不可直接测量发病率的猫肉瘤形成的关系。结论显示不存在无风险的疫苗。该研究提示,允许兽医执业者对使用的药品权衡其可能存在的优点和常用风险。

**关键词** 特定疫苗;猫;肉瘤形成;危险度

猫注射部位肉瘤(IJS)由疫苗注射引起的最初报道是 1991 年,之后类似病例在美国和世界其他地方的猫相继出现。直到现在,在疫苗注射部位形成肉瘤被认为是猫身上发生的独特现象。实际上,其它动物如犬、雪貂、侏儒兔也曾报道有类似病例存在。

本研究的目的在于确定疫苗注射部位肉瘤的病因是否与猫白血病病毒(FeLV)疫苗、狂犬病疫苗,FVRCP 疫苗(猫瘟,鼻支和杯状病毒三联疫苗)

使用有关。但其他因素或致病因子引发造成的可能性也不能忽视。注射药物如长效青霉素、虱螨脲、甲基强的松龙也可能是注射部位肉瘤(IJS)的诱因。不吸收缝线放置在剖腹手术部位、微芯片植入、腹部存有止血海绵也与该病形成有关。

尽管单一的佐剂不足以造成猫肉瘤形成(佐剂的作用仍有争论),但一些研究者认为疫苗佐剂也可能是部分病因。曾有一项研究证实了含佐剂疫苗(含铝盐或不含铝盐)和不含佐剂疫苗之间与疫苗

收稿日期:2016-06-02

叶得军,男,1964 年生,兽医师。

译自:ANUP S,PHILIP H K,LAWRENCE D M,et al.Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats[J].Journal of the American Veterinary Medical Association,2012(241):595-602.



Poult Sci J,1999(55):375-387.

[13] CASPARY W F. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption[J].Am J Clin Nutr,1992(55):299S-308S.

[14] XU Z R,HU C H,XIA M S,et al.Effects of dietary fructooligosaccharide on digestive enzyme activities,intestinal micro flora and morphology of male broilers[J].Poultry Sci,2003(82):1083-1036.

[15] 于素红. 酵母培养物对肉仔鸡生产性能的影响及代谢机理研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2008.

[16] 李学孚,林亮全,虞建仁.台湾土鸡与肉鸡在滋味物质上之差异性研究[J].中国农业化学会志(台湾),1993,31(5):605-613.

[17] 李德发.营养调控肉品质量的研究现状及发展趋势[C].北京:中国农业科学院饲料研究所论文集,2004:714.

接种后(那时还不生产重组疫苗)肉瘤形成的关系。但后来的一项研究则没有发现疫苗种类(属于相同抗原种类)或疫苗厂商的产品与 IJS 的危险性大小有何关系,尽管做该研究时很少生产重组疫苗。

也有一则报告称:含铝佐剂的猫白血病疫苗比无铝佐剂猫白血病疫苗更容易诱发局部炎症反应,狂犬病疫苗造成接种后局部反应的程度几乎是猫白血病疫苗反应的 2 倍(研究时未发现肉瘤形成)。然而,传染病学的另外三项研究没能提供有无铝佐剂疫苗是否增加癌变发生的证据。就目前掌握的资料,在肿瘤危险发生方面,近年市售的商业无佐剂疫苗,比含佐剂疫苗更安全。

与 IJS 有关的外在风险因素将提醒临床研究者充分认识肉瘤形成的相关风险度,且能够积极开展降低 IJS 风险的研究。当比过去更安全的新疫苗(重组疫苗)问世,并占据更大市场份额时,传染病学研究(病例对照研究)是验证这种观点的唯一工具。过去很长时间,对 IJS 形成的风险度没有可行性的监测方法,更因为目前没有新疫苗进入市场,所以对这些疫苗形成肉瘤的发病率影响完全不知。研究者还需要分析新疫苗和目前已知的、对 IJS 形成有显著不同影响的其他注射药物之间有何差异,这些信息能够更好地指导执业兽医为畜主选择性提供疫苗,或要求疫苗厂商生产更安全的产品。1998 年,美国兽医协会专门研究猫疫苗相关肉瘤的小组成立后,疫苗和其他注射药物的临床操作才有了改变。

本报告研究的目的是比较疫苗种类与其他注射药物在猫身上使用后形成肉瘤的关系;这反映了对过去公开报道的关于肉瘤形成与疫苗或其他注射药物暴露因素定义的细化,也是对可能导致错误分类的病例不必要推理的释义。同时允许对特定疫苗和注射类药物间对肉瘤形成的相对发病率进行评估研究,特别是将重组疫苗和灭活疫苗类型、MLV(改性活病毒疫苗)和灭活疫苗类型的相对发病率进行比较;同样对使用的其他注射药品之间肉瘤形成相对发病率也进行比较。

## 1 材料与方法

使用主治兽医提供的时空信息收集到了目前研究所需的疫苗、注射液、肿瘤资料。其方法包括使用肿瘤病理学诊断后不久录入数据库的前瞻性(与回顾性)病例(病例对照研究)。疫苗注射史主要依

据精确的病历(一些畜主也许不愿透露别处的注射史)和对没有记载注射部位病历的可靠回忆。以下几类软组织肿瘤病例均包括在收集之列:纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、黏液纤维肉瘤、低分化肉瘤、梭形细胞肉瘤、圆细胞肉瘤、肌纤维母细胞肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、未定义肉瘤、未分化肉瘤。与软组织有关的肿瘤也包括如骨肉瘤、软骨肉瘤、淋巴瘤。使用了绘有猫腹、背面观的坐标图,以更好引导主治兽医能标记出疫苗注射和肉瘤形成的精确部位。

根据曾经研究使用过的这些病例,将病例对照研究的定义进行细化,为便于我们的研究设计,把记载有注射疫苗和其他注射药物后,不少于 30 d 和不多于 3 年内引发的猫肿瘤病例,都限定在坐标图肿瘤位置任何一侧 1 个网格内(坐标轴的每个网格相当于 7 cm)。将传统的病例定义分为新的两类:源于宽大的背部肩胛间区的肉瘤定义为肩胛间软组织肿瘤病例;在左后肢部位、右后肢部位、臀部、腰部的肉瘤定义为宽大的后肢部位软组织肿瘤病例。

从动物参照病理学实验室(美国 ARUP 实验室)中选择病例组和对照组,设计了前瞻性病例对照研究,从 2005 年开始,每年两次用计算机对存入的病例进行尸检和活组织检查研究,对 2005 年 1 月 1 日-2008 年 12 月 31 日的肉瘤患猫病例组和对照组进行周期性确定。伴随活检标本,每次研究均获取了病例组和对照组的信息,也包括年龄、品种、性别、就诊信息。

从主治兽医保存的具体资料中,收集了肉瘤形成的信息,和与肉瘤形成相关的疫苗和其他药物 3 年注射史的信息;收集方法包括疫苗类型、注射药物种类、肿瘤史问卷调查;猫腹、背面观的坐标图以及商业用疫苗和其他医用产品的清单。将两个临床群体确定为本设计研究的对照组,把获取的同一时期其他病例选择为病例组。第 1 组群体(对照 1 组)由组织学确诊的、不是常规部位(头、耳、指部、下腹腹侧)疫苗注射发生的软组织肿瘤的猫病例(即推测不可能由疫苗注射造成的肉瘤病例)组成,第 2 组群体(对照 2 组)由活检样本组织学检查诊断为基底细胞瘤的猫病例组成(将基底细胞瘤的猫病例作为对照组,是因为诊断肉瘤和诊断 IJS 同样需要与畜主交流的原始病历以及麻醉、手术、活组织送

检等程序;这些有可能造成对照组选择时发生偏差。另外,也没有公开证据显示:基底细胞瘤与肌内或皮下注射任何疫苗或其他化学注射药物有关)。第 3 组群体(对照 3 组)由对照 1 组和对照 2 组混合而成。

## 2 选用的统计方法

所有病例组和对对照组的信息均编码输入到计算机商业软件程序(华盛顿雷蒙德微软公司 Excel 组件)。病例对照研究中,使用方差齐性的  $\chi^2$  测验法评估分析了 3 个疫苗种类组的对比数据:分别是狂犬病灭活疫苗和重组疫苗类型的使用频率;MLV 和灭活 FVRCP 疫苗类型的使用频率;FeLV 灭活疫苗和重组疫苗类型的使用频率。为取得每次统计效果,都用 1、2、3 年内注射的每类疫苗的次数,在 2 个注射部位,和病例组与 3 个对照组之一的每组进行比较。另外,用边缘齐性检验分别评估病例组和对对照组的猫,以确定对零假设的任何一种相同类型的另外疫苗来说,它们在每次比较内是否或多或少注射过对照组的一种疫苗。病例组和基底细胞瘤对照组的非疫苗药物注射分布,则用方差的确切单尾  $\chi^2$  测验进行比较(供研究的注射药物在不能防止癌变的假设下)。这样,宽大的背部肩胛间区(包括肩胛肱骨部位)和后肢部位肉瘤的猫病例分析结果则会分别显示出来。

对当初样本量太小而建立的疫苗相关肉瘤形成危险度模型,使用了确切 logistic 回归方法,作为具有监测可能危险因子的功能而用。因为模型的不同,潜在的危险因子包括(肉瘤确诊前最早注射的疫苗)抗原分型、重组疫苗和灭活疫苗类型、佐剂和 MLV 疫苗,以及在 1、2、3 年前报告的肉瘤部位注射疫苗的累积次数。所有模型都因年龄而校正。通过计算机商业软件程序计算,作为病例对照研究的 OR(比值比)、95%CI(可信限)、P 值的结果被显示出来。P 值  $\leq 0.05$  被认为是显著。

## 3 结果

发给主治医师的调查表回收率是 30%(总数 1 502,收回 447)。宽大的肩胛间区肉瘤猫(样本例数  $n=90$ )年龄均数(mean  $\pm$  标准差 SD)是  $10.7 \pm 3.2$  岁(中位数 median, 11.0 岁[范围, 2 ~ 17 岁]),宽大的后肢部位肉瘤猫( $n=91$ )的年龄均数(mean  $\pm$  SD)是

$9.8 \pm 3.9$  岁(median, 10.0 岁[范围, 4 ~ 15 岁])。对照 1 组猫(肿瘤在非疫苗注射部位,  $n=96$ )的年龄均数(mean  $\pm$  SD)是  $10.5 \pm 3.6$  岁(median, 10.2 岁[范围, 2 ~ 20 岁]);对照 2 组猫(基底细胞瘤, 159)的是  $11.1 \pm 3.9$  岁(median, 11.0 岁[范围, 2 ~ 20 岁]);对照 3 组猫(所有对照组的猫, 255)的是  $10.9 \pm 3.7$  岁(median, 11.0 岁[范围, 2 ~ 20 岁])。收回的 447 份问卷中, 243(54.4%)份有供分析的疫苗和注射部位详细信息; 204 份(45.6%)则没有任何信息。宽大的肩胛间区肉瘤的 90 份病例中, 47 份提供有疫苗和注射信息; 后肢部位肉瘤的 91 份病例中, 54 份有疫苗和注射信息; 在非疫苗注射部位肉瘤的 96 份对照组病例中, 44 份有疫苗和注射信息; 159 份基底细胞瘤对照组病例中, 96 份有疫苗和注射信息。

1)宽大的肩胛间区病例组(疫苗)和对对照组  $\chi^2$  测验分析。尽管在肩胛间区有疫苗注射史完整的病例样本数较少, 但 1 ~ 3 年期间内注射狂犬病灭活疫苗和重组疫苗类型的使用频率, 在该区肉瘤病例和所有使用的对照组之间, 没有显著差异。有记录的肩胛间区肉瘤 4 只猫曾使用过狂犬病灭活疫苗; 3 例使用过狂犬病重组疫苗。在肩胛间区形成肉瘤前的 3 年内, 2 例接受过含有 MLV FVRCP 成分的狂犬病联合重组疫苗; 1 个病例注射过狂犬病重组疫苗的同时, 在同天单独注射过 MLV 疫苗和 FVRCP 疫苗, 没有注射其他疫苗的记录。尽管在多于 3 年以前, 基底细胞瘤的猫注射灭活疫苗的可能性比注射重组疫苗的可能性大 ( $P=0.020$ ), 但在肉瘤或基底细胞瘤形成前 2 年内, 既没有病例组也没有对照组的猫可能使用过狂犬病灭活疫苗和重组疫苗类型, 这也许反映了该时段很长时间以前重组疫苗有增加的趋势。在肩胛间区注射 MLV 疫苗和灭活 FVRCP 疫苗类型的整段时间以前, 病例组和所有对照组猫之间使用疫苗的频率没有显著差异。在使用 MLV 疫苗和灭活 FVRCP 疫苗类型后, 在肩胛间区观察到了肉瘤形成; 1 ~ 3 年期间内, 在肩胛间区注射灭活和 FeLV 重组疫苗类型的使用频率, 在病例组和所有对照组之间也没有明显差异。

2)宽大的肩胛间区个体病例描述。在肉瘤确诊前 3 年内, 新近注射 MLV FVRCP 疫苗的 22 个病例中, 13 个在 1(46%)、2(23%)、3 年(31%)时间内仅接受过 MLV FVRCP 疫苗(4 例含有活衣原体属, 1 例含有灭活衣原体属), 而 6 个在 1 (50%)、2 年

(50%)时间内至少注射过和另外一种灭活疫苗成分(衣原体属、FeLV 或狂犬病病毒)联合的 MLV FVRCP 疫苗,或注射过灭活疫苗(FVRCP、FeLV 或狂犬病病毒)。3 个在 0.5~2 年期间的同一天接种过 MLV FVRCP 疫苗(有或无活衣原体属),也接种过狂犬病重组疫苗(在肿瘤确诊前的 3 年时间内,该 3 例猫没有记录在肩胛间区有另外的疫苗注射过)。

3)宽大的肩胛间区病例组和对照组边缘齐性检验分析。病例组可能在肉瘤形成前注射过 MLV 和灭活 FVRCP 疫苗类型(肉瘤形成前 1 年注射的病例,  $P=0.099$ ; 2 年的,  $P=0.006$ ; 3 年的,  $P=0.001$ )。对照 2 组的猫也很可能接受过 MLV 和灭活 FVRCP 疫苗类型(肉瘤形成前 1 年注射的病例,  $P=0.023$ ; 2 年的,  $P=0.062$ ; 3 年的,  $P=0.059$ );类似的是,对照 3 组也很可能注射过 MLV 和灭活 FVRCP 疫苗类型(肉瘤形成前 1 年注射的病例,  $P=0.006$ ; 2 年的,  $P=0.021$ ; 3 年的,  $P=0.022$ )。

但均没有猫在肩胛间区接种过 FeLV 重组疫苗。尽管样本数较少( $n=3$ ),仍然有注射过灭活 FeLV 疫苗的病例。所有对照组的猫很可能在 1~3 年时间内(3 年的  $P$  值分别是 0.003, 0.001 和  $< 0.001$ ),在该注射部位接种过灭活和重组 FeLV 疫苗类型。

4)宽大的肩胛间区病例组和对照组确切 logistic 回归分析。确切 logistic 回归分析(此分析据年龄进行校正),比较了确诊肿瘤前 1、2、3 年内注射涉及所有抗原分类的 3 个主要疫苗类型(灭活、重组、MLV),在肿瘤位置明确的病例组和没有显示注射疫苗明显不同的对照组之间,在宽大的肩胛间区的使用频率。

5)宽大肩胛间区病例(非疫苗注射药物)评估分析。2005 年 1 月到 2008 年 12 月,15 个病例猫在宽大的肩胛间区使用了其他注射药物,年龄在 7~16 岁之间。在宽大的肩胛间区有肉瘤的 15 个病例中,仅有 7 例注射过非疫苗的其他药物。该 7 个病例分别是:确诊前 1 月在肉瘤部位注射地塞米松的病例;确诊前 6 个月注射乳酸林格氏液病例;确诊前 5 个月到 4 年使用过 5 次甲基氢化泼尼松注射液病例;确诊前 1.3 年使用过头孢氨苄和复合维生素 B 病例;确诊前 8 个月注射醋酸曲安奈德病例;确诊前 8 个月注射甲基氢化泼尼松病例;确诊前

8.5 个月注射苜星青霉素 G 病例。

15 个病例中的另外 8 个,在肿瘤部位注射过疫苗和其他药品,这些医用产品是恩诺沙星、美洛昔康、林可霉素、甲基氢化泼尼松、苜星青霉素 G、复合维生素 B、乳酸林格氏液、强的松、布托啡诺、头孢氨苄、丁丙诺啡、阿莫西林、甲苯噻嗪、乙酰丙嗪、盐水(0.09%NaCl)溶液、氯胺酮、吡嗪酮,和微型芯片。在肉瘤形成前 1.2 年,在注射部位置入微型芯片的猫病例,也在肉瘤确诊前 2.4 年注射过灭活 FVRCP 疫苗。

病例组使用长效皮质类固醇注射液(地塞米松、甲基强的松龙、醋酸曲安奈德)的频率比对照组更高( $P=0.017$ )。在肉瘤部位注射了甲基强的松龙的 2 个病例(1 个病例在肉瘤确诊前 141、538、816、975、1 400 d 注射了 5 次甲基强的松龙;另 1 个病例在确诊前 237 d 注射了甲基强的松龙),在该部位没有注射疫苗。1 个病例在确诊前 1 个月注射了地塞米松,还有 1 例在确诊前 248 d 注射了醋酸曲安奈德注射液(该 2 例在肉瘤部位没有注射疫苗)。

6)宽大的后肢部位病例组和对照组  $\chi^2$  测验分析。比较狂犬病重组疫苗,宽大的后肢部位注射灭活狂犬病疫苗的频率更高。在 1 岁,病例组比较所有对照组( $P=0.003$ ),后肢部位使用灭活狂犬病疫苗( $n=11$ )的频率比狂犬病重组疫苗( $n=0$ )的更高;2 岁,病例组比较所有对照组( $P=0.003$ ),后肢部位使用灭活狂犬病疫苗( $n=14$ )的频率比狂犬病重组疫苗( $n=0$ )的更高;3 岁,病例组比较对照组( $P=0.011$ ),后肢部位使用灭活狂犬病疫苗( $n=19$ )的频率比狂犬病重组疫苗( $n=1$ )的也更高。在该段时间前和对照组相比,后肢部位使用 MLV 和灭活 FVRCP 疫苗类型的频率没有明显差别。使用 MLV 和灭活 FVRCP 疫苗类型后,在后肢部位观察到了肉瘤形成。在该段时间前和对照组相比,后肢部位使用灭活和 FeLV 重组疫苗类型的频率没有明显差别。有疫苗注射史的病例中,没有 1 个在后肢部位接种过 FeLV 重组疫苗,但有 5 个注射过灭活 FeLV 疫苗的病例。

7)宽大的后肢部位个体病例描述。1 个病例尽管在肉瘤形成前差不多 5 年,在宽大的后肢部位注射过狂犬病重组疫苗,但狂犬病重组疫苗注射前 2.67 年,也在同样部位使用过灭活狂犬病疫苗。7 个病例虽然注射过 MLV FVRCP 疫苗,但只有 1 例在

同样部位注射过该疫苗(肉瘤确诊前 2.4 年)而没有接种过其他疫苗;另外 4 个在肉瘤形成前 1 年内,接种过灭活 FeLV、灭活狂犬病疫苗,或此 2 种疫苗与 MLV FVRCP 疫苗一起使用;1 个病例在肉瘤形成前 1 年内,注射过 MLV FVRCP 疫苗,但也分别在 1 年和 2 年早期,在同一部位注射过灭活狂犬病疫苗和 FeLV 疫苗;1 个病例在肉瘤确诊前 2.3 年注射过灭活 FeLV 疫苗。

8)宽大后肢部位病例组和对照组边缘齐性检验分析。所有病例组的猫在 1~3 年内(3 年的  $P$  值分别是 0.001、0.001、 $<0.001$ ),很可能在宽大后肢部位注射过灭活和重组狂犬病疫苗类型。分析比较,对照组使用灭活和重组狂犬病疫苗类型的频率,3 组之间的边缘齐性检验结果没有明显差异。有趣的是,尽管对照 3 组(对照 1 组和 2 组的混合)的猫很可能在 2 年( $P=0.043$ )和 3 年内( $P=0.056$ )接受过 MLV FVRCP 疫苗,但没有明显差异病例组的猫很可能注射过任何一种 FVRCP 疫苗。当然,病例组猫很可能在肉瘤形成前(肉瘤形成前 1 年的  $P$  值为 0.016;2 年,0.001;3 年, $<0.001$ )注射过灭活和重组 FeLV 疫苗类型。所有对照组的猫在 1~3 年内( $P<0.016 \sim P<0.001$ ),也很可能在该部位注射过灭活和重组 FeLV 疫苗类型。

9)宽大后肢部位病例组和对照组确切 logistic 回归分析。比较宽大后肢部位肉瘤的病例组和 3 个对照组,确切的 logistic 回归分析(据年龄进行校正)结果显示出来:在肉瘤确诊前 1、2、3 年内有关是否使用灭活和 MLV 疫苗类型之间的频率没有显著不同;相反,在病例组猫使用狂犬病重组疫苗的频率比对照组明显更低。将非疫苗注射部位形成肉瘤的猫作为对照组,在确诊肉瘤前 1、2、3 年内,其优势比(ORs)分别是 0.1(95% CI, 0.0~0.7;  $P=0.014$ )、0.1(95% CI, 0.0~0.4;  $P=0.001$ )、0.1(95% CI, 0.0~0.6;  $P=0.005$ )。将基底细胞瘤的病例作为对照组,在确诊肉瘤前 1、2、3 年内,ORs 分别是 0.1(95% CI, 0.0~0.4;  $P=0.001$ )、0.1(95% CI, 0.0~0.4;  $P=0.001$ )、0.1(95% CI, 0.0~0.6;  $P=0.001$ )。使用混合对照组(对照 3 组),在确诊肉瘤前 1、2、3 年内,ORs 分别是 0.1(95% CI, 0.0~0.4;  $P=0.001$ )、0.1(95% CI, 0.0~0.4;  $P<0.001$ )、0.1(95% CI, 0.0~0.5;  $P=0.001$ )。

10)宽大的后肢部位病例(非疫苗注射药物)评估分析。2005 年 1 月到 2008 年 12 月,8 个病例组

猫在宽大的后肢部位使用了其他注射药物,猫的年龄在 7~15 岁之间。在该 8 个病例中,仅有 4 例注射过其他药物而没有接受过疫苗。此 4 例中,1 例在肉瘤确诊前 2 个月注射过布托啡诺、美托咪定、氯胺酮;在肉瘤确诊前 6.5 个月,使用过恩诺沙星、布托啡诺;1 例在肉瘤确诊前 1 个月使用过强的松龙,在 1.1 岁前注射过苯氧甲基青霉素;1 例在确诊前 5 个月注射过苜星青霉素 G 注射液;1 例在确诊前 4 个月注射过吡嗪酮。

8 个病例中的另外 4 例在肉瘤部位注射了其他药物和疫苗,药物包括乙酰丙嗪、盐水溶液、醋酸曲安奈德、阿莫西林、苜星青霉素 G 注射液、虱螨脲、丁丙诺啡、酮洛芬。后肢部位肉瘤确诊前 1 年使用过虱螨脲的病例组猫也在肉瘤形成前 1.6 年注射过灭活狂犬病疫苗。

## 4 讨 论

目前的研究基于病例的时空细化定义和疫苗及其他注射药物有无暴露,比较了疫苗或其他注射药物引起 IJS 的危险程度。且通过病历中不可能精确记载部位、而用更多合理病例排查方法(即,该肉瘤可能由保留 30 d 诱发期的疫苗注射引起)和确认的对照 1 组(即,在评估研究时确认没有注射疫苗但肉瘤形成的猫),获得了疫苗和其他注射药物的详细注射史时空信息(使用坐标图)。

目前的研究,注射部位形成肿瘤的 181 个病例中,仅有 101(56%)个曾报告注射过疫苗,使用过其他药物的报告病例数更少(23)。灭活疫苗和 MLV 疫苗之间的危险度在宽大的肩胛间区没有明显的差异,据此推断,尽管 FVRCP 疫苗不经常单独使用,但任何一种疫苗都可诱发注射部位肉瘤形成;与肩胛间区部位注射灭活 FVRCP 疫苗的结果相比较,MLV FVRCP 疫苗使用的频率更高。该研究结论解释了为什么在对照组也有同样的结果,这反映了兽医宁愿使用 MLV 疫苗,而不是其他风险更高的疫苗。虽然有 3 个病例在肉瘤确诊前 2 年,在宽大的肩胛间区注射过狂犬病重组疫苗,但也在该部位同时使用过 MLV FVRCP 疫苗,所以,狂犬病疫苗和 FeLV 疫苗之间的使用频率太低,而不能作出两者危险度比较的有意义推断。

目前的研究中,从宽大的后肢部位使用过重组疫苗和灭活疫苗(狂犬病疫苗为主)的充足样本数,

可以鉴别出病例组和对照组之间疫苗类型分布的显著差异。这些结果显示:和使用灭活疫苗相比,病例组猫始终很少注射重组疫苗。根据对照组和使用的时间点统计,logistic 回归分析的 ORs 是 0.1,95% CIs 范围是 0~0.4 和 0~0.7。根据后肢部位注射过狂犬病重组疫苗,也可能在相当于 2.7 年前的同一部位注射过灭活狂犬病疫苗形成肉瘤的病例判断,才能做出哪个疫苗很可能是导致单个猫病例肉瘤形成的定论。尽管对照组 MLV FVRCP 疫苗的使用比灭活 FVRCP 疫苗的使用频率更高,但在病例组猫中,观察到的该两类疫苗之间使用频率没有明显差异。据此支持了较早的结论:即尽管该两种疫苗都有风险,但灭活 FVRCP 疫苗的风险度更大。

在“疫苗种类的比较研究”(不含佐剂、脂质体佐剂、铝佐剂)一文中,Day 等发现,供研究的 45 只猫中没有 1 例最终形成肉瘤,但不含佐剂疫苗比含佐剂疫苗更少引起组织炎症;他们解释:“如果组织炎症是间叶组织的瘤变的潜在诱因,那么这个作用也许与引起肉瘤的不同疫苗的危险度有关,现场流行病学研究可以验证该结论的真假”。目前的研究中,确定了时空方法进行统计,该研究的结果支持了由疫苗类型引起肉瘤具有差别风险(尽管不是零)的结论。

虽然在本研究中,与重组疫苗相关肉瘤病例组的样本数较小,但研究结论也显示重组疫苗不是没有风险。由载体(重组)疫苗造成的猫类似 IJS 病例,在 2008 和 2009 年间的英国也有报道。

尽管疫苗仍是 IJS 的主要原因,目前的研究结果也证实了其他注射药物可能是肉瘤的潜在诱因的早期结论。例如已有长效青霉素、虱螨脲、长效皮质类固醇与 IJS 形成有关的报道。也有犬和猫肉瘤形成与微芯片植入有关的报道;仔细评估这些报道认为,很可能在这些注射部位也发生了免疫作用。LDM 的一位作者也在几例猫肉瘤病例中注意到了这种联系;但与一家公司单独出售的两千五百多万微芯片相比较,此病例发生的概率是相当低的。

这是证实地塞米松、甲基强的松龙、醋酸曲安奈德等长效皮质类固醇药物可能是造成注射部位肉瘤潜在因素的第二个流行病学研究。尽管注射长效皮质类固醇药物的猫病例样本数较小,病历也没有明确记载在什么时候为这些猫注射过疫苗,所以进一步证实了其他注射药物也对刺激猫肉瘤形成

有关的结论。

肉瘤形成与其他注射药物的关系很难研究,因为 IJS 在不注射疫苗的猫病例中极少见,且在美国家庭的多数猫有时在畜主的居住地接受保健兽医的疫苗注射。一项观察研究称,如果在猫幼龄注射疫苗,且癌变的潜伏时间有多年,就很难区分是疫苗的潜在影响还是其他药物的潜在影响。相反,因为很难判断肉瘤形成与其他注射药物之间有何关系,希望有更多样本数供实验研究。

评估非疫苗药物与注射部位肉瘤关系的最有效方法应放在无疫苗注射史的猫身上。当然,本研究依赖的是历史资料,所以存在该部位 3 年多前注射疫苗的可能,和从别处注射疫苗不愿告诉实情的可能。此外,主治兽医希望从猫病历获得信息,但可能仅从畜主回忆得知,缺少注射部位的真实资料,均可造成主观误判。如果疫苗和其他药物注射的回忆失误差与注射部位有无肉瘤之间没有显著性差异,那么,注射药物的作用也许会被低估。

目前的研究为疫苗类型的危险度差异提供了第一手的流行病学证据,但仍然有知识水平的局限性,且收回的调查表也比理想的更少,导致了分析研究的样本数更小。另外,主治兽医不可能提供 3 年的完整疫苗注射史(如畜主可能在别处购买部分或全部疫苗),这些缺失的资料可能对数据的分析统计能力有负面影响(本研究没做该项统计)。尽管没有证据证明资料没有随机丢失,但有疫苗注射史和没有疫苗注射史的差异性,也会影响研究结果。另一个研究的挑战是很多疫苗在同一部位经常同时注射,故很难确定肉瘤是哪个疫苗造成的。因为要做到前瞻性实验对罕见疾病进行分析研究,既不现实也不符合常理,所以多个疫苗注射的问题几乎无法解决。

当然,目前研究的重组类疫苗比灭活疫苗具有更小引发肉瘤的潜在因素的初步证据,肯定会由“在易感个体中疫苗有风险”的定论所纠正。进一步的研究则显示,经过一段较长时间后,就要对诊断有疫苗相关肉瘤的病例数和使用疫苗偏爱性趋势之间的关系进行评估。尽管病例组猫的样本数较小,但目前的结论却提供了确凿的证据:长效皮质类固醇药物仍然是猫 IJS 的潜在诱因。本研究的结论应该是可靠的:即医疗产品的使用与肉瘤的实际发病率似乎没有关系,它们造成肉瘤的倾向性很小。