



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Fatigue**, initially published in English:

Jones et al. Fatigue: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 (2007) 5685–5696.

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：疲劳。原文为英文，Jones 等著，题目为疲劳：病例定义与接种安全性数据的收集、分析与展示。发表于《疫苗》25 卷（2007）5685 - 5696。

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。

疲劳：病例定义与接种安全性数据的收集、分析与展示

1. 前言

1.1. 对于制定疲劳作为接种后不良反应事件的病例定义与指南的需要

感染后的疲劳性疾病，包括慢性疲劳综合征（CFS），已有良好记录。接种后疲劳与相关综合征也被描述，且接种已被假定为 CFS 诱因。类似于感染后的情况，免疫后疲劳不可能仅被认定为 CFS 的症状，而短期的疲劳状态是更为常见的且有短暂的致残性。由 Fukuda 等人在 1994 年定义的术语“急性疲劳”是指出现 1 周到少于 1 个月的“短暂性疲劳”，如果出现 1 个月到小于 6 个月则为“迁延性疲劳”，而如果出现 6 个月或更多个连续月的话则为慢性疲劳。虽然先前已经制定了针对 CSF 研究的标准化病例定义，布莱顿协作发现需要制定能覆盖适用于接种安全性的更广范围疲劳状态的病例定义，因为：(a) 疲劳本身（可能达到或不能达到所有的 CFS 的诊断标准，因为 CSF 在疫苗安全性监测或试验中罕见），在先前没有以一种标准化的方式被定义；(b) 先前的标准没有适应在不同研究情况下多变的数据可及性；且 (c) 先前没有制定过关于接种后疲劳数据的标准化收集、分析与展示的指南，以改善此类数据的可比性。

本文章在第 2 节与第 3 节相应列出，工作小组为适用于不同资源与医疗卫生条件的研究情况下，疲劳的标准化收集与评估所制定的病例定义与数据收集、分析与展示的指南。在着重于将疲劳作为 AEFI 的研究中，对本定义及其指南的广泛应用能便于数据的可比性，并使得该事件在接种的背景下得到更好的理解。

1.2. 疲劳作为接种后不良反应事件的病例定义与指南的制定方法

按照本卷概述文章中所描述的过程，布莱顿协作疲劳工作小组成立于 2003 年 6 月，由 16 来自临床、公共卫生、与专业组织的成员组成。该工作小组因其许多科学家曾参与过之前 CFS 标准化病例定义的制定而获益。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后续讨论可详见：

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，来自 Cochrane 协作网 (<http://www.cochrane.org/>) 的专业检索人士为布莱顿协作开展了一次系统性的文献检索，以识别涉及接种后疲劳的英文及非英文引文。资源包括 Cochrane Library (Issue 3, 2003)、MEDLINE (OvidWeb1966-August week 1 2003) 与 EMBASE (OvidWeb1980–2003 Week 33)。针对疲劳的检索词包括：肌肉疲劳、心理疲劳、嗜睡、疲倦或疲惫、累、精疲力竭、厌倦、缺乏能量。针对 CFS 的检索词为：疲劳综合征、慢性、神经衰弱、神经循环性衰弱、慢性疲劳免疫障碍、肌痛性脑脊髓炎、病毒感染后疲劳 (post viral fatigue 或 postviral fatigue 或 post-viral fatigue)、传染性单核细胞增多征、传染性单核细胞增多征样、腺热、鞭击综合征、鞭击、肌痛性脑脊髓炎[英国]、冰岛病、慢性 Epstein Barr 或慢性 Epstein-Barr、Epstein-Barr 病毒、雅痞感冒 (Yuppie flu 或 yuppy flu)、ME 或慢性、CFIDS 或 CFS、神经性肌无力。针对免疫的检索词包括：疫苗 (vaccine)、接种疫苗 (vaccination) 与接种 (inoculation)。对疲劳与免疫的文献检索结果产生了 678 篇文章，其中 100 篇被选择做进一步审阅，而针对慢性疲劳综合征与免疫产生了 753 篇文章，其中 37 篇被选中。文章是基于对标题与摘要的审查而被选择的，以包含关于定义人疲劳或慢性疲劳的信息。对每一篇文章进行汇总以包含关于受种者人口统计学信息、疲劳伴随的体

征或症状，以及使用了来自先前发表的 CFS 定义中的哪项病例定义标准（如果有）。工作小组审查的额外信息来自美国疫苗不良反应事件报告系统（VAERS）与加拿大免疫后不良反应事件关于疲劳及疲劳性疾病的报告。这些数据确定了疲劳是在接种后报告的。然而，除了被动监测系统固有的局限性外，这些数据无法提供对疲劳的充分描述，无法对不明原因的疲劳状态做出有力诊断，也不能将疲劳状态归因于基础疾病。

1.3. 关于疲劳病例定义选定决定的原则

任何关于疲劳的新定义都是基于当前对疲劳的共识。来自标准辞典的例子包括：“由劳动、劳累或压力而来的疲劳或疲惫”或“因身体或精神劳累所致的疲乏或疲倦”以及“在脑力/体力活动后与工作能力下降相关的疲劳”。在每个例子中，定义都规定疲劳状态是在运用体力或脑力劳动后，其症状才能被个体识别。然而，患者可能会在没有劳累的情况下抱怨疲劳。基于 1994 年的国际 CFS 定义、其它发表的 CFS 定义，以及工作小组的临床经验，选择了以下的疲劳的定义：“疲劳是一种对缺乏能量的感知，或是一种能影响脑力及体力活动的疲倦感，这与困倦或缺乏动力不同。疲劳可能会因为（但不主要因为）劳累或可诊断的疾病而加重。”该定义去掉了被要求作为重要组成的“努力”，但包括疲劳的影响（即：功能障碍）作为关键的描述词。

CFS 是由出现衰弱性疲劳，且伴随症状必须正好存在至少 6 个月而定义的。该定义应除外医学与精神疾病，并建议实验室检查以除外其他疾病。没有实验室检查能为症状的诊断提供积极的帮助。定义中未包括病理生理进程（因为它们未知）。其它定义，包括那些来自英国与澳大利亚的定义在特定部分有所不同，尽管看上去是广义地描述同一患者人群，在标准上的变化实际上导致了对象的异质性。对国际病例定义与方法的可靠应用，以便经验性地描述患者的建议已经发表。该文章完全参考国际 1994 CFS 病例定义，因为它提供了疲劳性疾病的定义模型；然而在此制定的适用于接种的定义并不仅限于 CFS。

疲劳状态这一术语被用于鉴别有或没有伴随症状的疲劳症状，或慢性疲劳综合征（CFS），这意味着一种更特定的综合症状。为了允许一个范围的疲劳状态，但着重于疲劳本身，工作小组决定让病例定义中每一级诊断确实性有三个并行类别，即：单独疲劳，伴随特定症状的疲劳，以及伴随无特定症状的疲劳。特定症状取自 1994 年国际 CFS 病例定义。

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）。制定这三个不同的级别是为了便于在不同资源研究情况下的适用性；相应的，这些级别在所需信息的复杂性与对疲劳分类的确定性上有所不同。该工作小组决定在每级的诊断确实性中添加三个分级别，以允许基于有无特定的或任何伴随体征或症状对疲劳进行分类。相应地，分级别“a”界定的是单独的疲劳，分级别“b”界定的是疲劳外加在 CFS 先前制定的病例定义中所规定的体征或症状，而分级别“c”界定的是疲劳外加其它特定的体征或症状。分级别不是确实性的额外级别，但界定了疲劳的不同范围，工作小组认为这对于更好的理解不同的接种后疲劳状态是重要的。

对于疲劳状态的持续时间，无论单独还是有伴随症状，不进一步对事件进行界定，它本身不作为病例定义的一部分，但被纳入数据收集、分析与展示的指南中。类似的，因为定义描述的是不与已知暴露有因果关系的临床实体，从接种直到事件发作的时间间隔本身不能作为定义的一部分，但应按照指南中所描述的进行评估。

经决定，最高的诊断确实性级别，即：1 级，要求通过经验证的自我报告的方式对疲劳进行确认。然而，仅有一种用于测量≥5 岁龄儿童的疲劳的自我报告工具可识别。另外，在其它问题当中，对语言的理解、对疲劳症状的沟通，以及文化适应与发育阶段，在年龄较小的儿童中的差异甚大。因此，经解决，1 级诊断不能应用于<5 岁龄儿童。在本文章的附录 I 中，

工作组建议了测量儿童疲劳与功能障碍可用的经过验证的问卷,包括自我报告与经证实的家长报告工具。一般而言, CFS 的研究,特别是那些测试标准定义已在成人或青少年人群中得到应用。涉及年龄较小儿童的报告试图使用对标准定义的修改来识别患者。缺乏关于儿童疲劳综合征定义的评估数据。尽管如此,经工作小组审查的多数疲劳与免疫的文章,其收集的关于儿童中出现症状的信息,在 CFS 的国际病例定义中有列出。他们也鉴别了其它的临床表现如胃肠道或上呼吸道症状,以及相关的年龄关联症状如“哭闹”或“易怒”。因为绝大多数的儿童期接种是接种给孩子的,该定义允许对此类临床表现的鉴别。如疫苗本卷概述文章中更详细讨论的,对该指南的制定是为了补充病例定义,以便进一步改进数据的可比性并更好的对该综合征(不良反应事件)有所理解。指南是根据研究开展的步骤而构架的,即数据收集、分析,与展示。像所有布莱顿协作病例定义与指南一样,将定期安排对定义及其指南的审查(即:每 3-5 年),或更频繁,如需。

2. 疲劳的病例定义

1 级诊断确实性 (≥5 岁龄) ^{a,b}

1a 级 (疲劳状态)

- 疲劳的新症状 ^{c,d} (或同义词), ^e 其
- 不适主诉, ^f 并且
- 无法通过休息缓解, ^g 以及
- 干扰个体功能。 ^h

1b 级 (特定的疲劳综合征)

- 疲劳的新症状 ^c (或同义词), ^e 其
- 不适主诉, ^f 并且
- 无法通过休息缓解, ^g 以及
- 干扰个体功能, ^h 并且有
- 伴随以下任何特定的新症状 ^c 包括劳累后乏力 ⁱ、记忆力衰退或注意力不集中、无法恢复精神的睡眠、嗓子疼、颈部或腋窝淋巴结触痛、肌痛、多关节疼痛,或新的头痛。 ^j

1c 级 (其它疲劳综合征)

- 疲劳的新症状 ^{c,d} (或同义词), ^e 其
- 不适主诉, ^f 并且
- 无法休息通过缓解, ^g 以及
- 干扰个体功能, ^h 并且有
- 伴随 1b 级中未说明的其它新的症状。 ^k

达到 1a, b, 及 c 级所要求的进一步标准

- 疲劳经有效且可靠的自我报告的方式证实 ^d (见附录 I), 及
- 功能性障碍经有效的且可靠的手段证实 (见附录 II)

达到 1a, b, 及 c 级所要求的除外标准

- 同时发病的医学或精神疾病, 疲劳是其公认的症状 (见附录 III), 是经适当的 及实验室检测 (见附录 IV) 与标准化的精神面谈 (见附录 V) 而鉴别的。
-

-
- 同时使用公认的能导致疲劳的药品或消遣性药物（见附录 VI）。

2 级诊断确实性（所有年龄组）^{a,b}

2a 级（疲劳状态）

- 疲劳的新症状^{c,d}（或同义词）。^e

2b（特定的疲劳综合征）

- 疲劳的新症状^{c,d}（或同义词）。^e 其
- 伴随以下任何特定的新症状^c包括劳累后乏力ⁱ、记忆力衰退或注意力不集中、无法恢复精神的睡眠、嗓子疼、颈部或腋窝淋巴结触痛、肌痛、多关节疼痛，或新的头痛。^j

2c（其它疲劳综合征）

- 疲劳的新症状^{c,d}（或同义词）。^e 其
- 伴随 2b 级中未说明^k的其它新的症状^c。

达到 2a, b, 及 c 级所要求的除外标准

- 已知同时发病的医学或精神疾病，疲劳是其公认的症状（见附录 III）， 及
- 已知同时使用公认的能导致疲劳的药品或消遣性药物（见附录 VI）。

3 级诊断确实性（所有年龄组）^{a,b}

3a 级（疲劳状态）

- 疲劳的新症状^{c,d}（或同义词）。^e

3b 级（特定的疲劳综合征）

- 疲劳的新症状^{c,d}（或同义词）。^e 其
- 伴随以下任何特定的新症状^c包括劳累后乏力ⁱ、记忆力衰退或注意力不集中、无法恢复精神的睡眠、嗓子疼、颈部或腋窝淋巴结触痛、肌痛、多关节疼痛，或新的头痛。^j

●3c 级（其它疲劳综合征）

- 疲劳的新症状^{c,d}（或同义词）。^e 其
- 伴随 3b 级中未说明的其它新的症状。^k

达到 2a, b, 及 c 级所要求的除外标准

- 任何关于同时发病的医学或精神疾病信息，疲劳是其公认的症状（见附录 III）， 及/或
- 任何关于同时使用公认的能导致疲劳的药品或消遣性药物的信息（见附录 VI）。

^a 工作小组考虑到对<5 岁龄儿童中不明原因疲劳状态的认识是有问题的，因此该年龄组只有病例的定义的 2 级与 3 级可以达到。

^b 在分类前有必要对所有标准进行审查（纳入与除外）。

^c 症状被定义为“个体所体验的偏离正常功能、感觉或外表的现象，通常标示着疾病或障碍”。“新”症状意味着从正常产生的变化，或如果症状为已存在的病情，那么意味着发生了性质或严重度的变化。

^d 研究人员须描述收集的方法。通过澄清问题或主动征求，症状可作为自发性陈述被收集。数据收集的方法可能根据研究情况而不同。报告症状的频率可能根据所用的数据收集的方法而变化显著。在所有儿童中(<18 岁龄)，家长或看护者应最好基于对儿童的观察报告疲劳或疲劳的同义词，除了儿童的自我报告外（这类报告应在 5-17 岁龄儿童中收集）。

^e 疲劳的同义词可包括动词、形容词或名词如疲惫不堪、筋疲力尽、衰弱、疲乏、疲劳、力竭、能量丧失或缺乏、无精打采。同义词同时具有文化及语言特异性并可进行相应调整。

^f 不适主诉相当于首要的或主要的抱怨。

^g 休息可导致疲劳状态的部分缓解，但未回到病前状态。

^h 干扰个体功能意味着减少工作、学校、社会的日常功能，或个人活动。

ⁱ 劳累后乏力须与劳累程度不成比例且会持续>24 小时。

^j 如 1b 级所描述的遵守定义的其中一个结局是对由 Fukuda 等人所定义的 CFS 的鉴别。特别是超过 6 个月持续时间的不明原因疲劳，无法通过休息缓解且干扰工作、学校、个人及/或社会活动并伴随 8 个特定症状中的 4 个，应被要求以符合该定义。

^k 如果一个或多个特定症状以及非特异性症状被识别，该病例应被归类为 b 级。

3. 疲劳数据的收集、分析与展示指南

布莱顿协作疲劳工作小组一致推荐以下指南，以使关于疲劳信息的数据收集、分析与展示有意义且标准化。然而，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，或接种后疲劳的个案报告而改变。同时，如本卷概述文章中更详细解释的，工作小组制定的这些指南仅用于指导目的，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

这些指南代表了关于疲劳数据收集的期望标准，有助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。这些指南不旨在指导向监测系统或研究监控器报告疲劳的初报。研究人员基于这些数据收集指南开发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 4、5、9、14-20、22-23 被制定用于针对如人用药品注册技术要求国际协调会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规定的为收集不良反应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，以及一份对疲劳的详细描述。额外的指南也被制定作为收集额外信息的指导以便于更系统的理解接种后疲劳。

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) 报告日期。
- (2) 按具体国家数据保护法规定的报告¹及/或诊断疲劳状态的人的姓名与联系信息。
- (3) 报告员与患者的关系（如：接种员[临床医师、护士]、家庭成员[标明关系]、其它）。

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（或按具体国家数据保护法规定）。
- (5) 出生日期、年龄，与性别。

¹ 如果报告中心与接种中心不同，应就不良反应事件进行适宜且及时的沟通。

3.1.2.2. 临床与接种史

- (6) 既往医学与精神健康史，显著的疲劳状态。
- (7) 同时给予的生物制药以及处方及非处方医疗药物；除了针对疲劳以外的治疗。
- (8) 与接种疫苗相关的免疫状态（如：在接种 HBV 前，乙肝的血清学检测结果[HBV；如执行]）。
- (9) 接种史（即：先前的接种及任何 AEFI，特别是，在先前接种后疲劳状态的发生）。

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：

- (10) 接种日期与时间，
- (11) 疫苗的描述（即：疫苗名称、所含的佐剂、生产商、批号、容量[如：0.25mL 与 0.5mL 等]、剂次、如为针对同一疾病的接种程序的一部分则说明剂次）。
- (12) 所有接种的解剖部位（包括左侧或右侧）（如：疫苗 A 于左大腿近端外侧，疫苗 B 于左三角肌）。
- (13) 给药路径与方法，（如：肌内、皮内、皮下、口服、吸入、鼻内、无针[包括类型与大小]，或其它注射装置）。

3.1.4. 不良反应事件

(14) 记录疲劳数据收集的方法：

- a. 自发性叙述；
- b. 澄清问题；
- c. 征集响应；或
- d. 未知。

(15) 审查病例定义并记录符合病例定义的标准。

(16) 记录疲劳状态病程的细节：

- a. 发病²首个记录³或报告不适的日期，及诊断的日期；⁴及
- b. 发病结束的日期⁵（或持续进行的）。

(17) 提供疲劳状态性质的描述词：

- a. *模式*：说明疲劳及伴随症状是否为持续存在的或是间歇性的；
- b. *发病的时间进程*：记录疲劳与伴随症状是否发展超过几小时、几天、几周、几个月或几年；
- c. *休息的影响*：记录休息是否影响疲劳的严重性；及
- d. *行为影响*：记录疲劳状态是否影响参与工作、学校、个人或社会活动的的能力。

(18) 应使用标准且经验证的工具（附录 I）测量疲劳，在可能的情况下。

² 发病的日期被定义为接种后的日期，当出现首个显示疲劳状态的症状时。这可能仅通过回顾进行确定。

³ 如果发病的日期未知，可使用首次记录症状的日期或诊断的日期（见下方）。首次记录症状的日期是被医疗服务提供者记录疲劳状态的日期。

⁴ 由医疗服务提供者对发病诊断的日期是时间符合三个诊断确实性级别任何一级时的当天。

⁵ 发病结束被定义为事件不再符合病例定义的时间。

(19) 对患有疲劳状态的受试者的评估也应使用标准且经验证的工具（附录 II）评估与整体疾病相关联的功能障碍，在可能的情况下。

(20) 记录：

- a. 体检结果；
- b. 精神诊断；
- c. 实验室评估；及
- d. 疲劳状态的医学确认（如：患者经医生诊断）。

另外，关于数据收集的实施作出了以下建议：

(21) 也可使用标准且经验证的工具测量或评估以下伴随症状。对这些深度评估工具的使用不需要达到诊断确实性三个级别的任何一级。

- a. 睡眠障碍（附录 VII）；
- b. 神经认知表现（附录 VIII）；及
- c. 疼痛（附录 IX）。

(22) 在（病例中）持续的疲劳状态或在其他受试者的监测中，测量频率可安排在以下时间点至完成：第 1 天（接种后）、第 1 周、第 1 个月、第 3 个月、第 6 个月及病例症状发病后 6 个月（如果没有完成），然后根据需要直到病例中的病情得到消退。

对在随访最后一天仍存在的持续疲劳状态的监控，应延长至康复或直到达到最终结局。

(23) 应记录最后一次观察的疲劳状态的结局。可能的结局包括：

- a. 自发性消退；
- b. 使用的治疗及其疗效；
- c. 持久-迁延的疲劳状态（即：1 个月或更长）或慢性疲劳状态（6 个月或更长）；及
- d. 任何其它结局的描述。

尽管对接种后疲劳状态治疗后的疗效检查不是本定义的阐明目的，个别的研究人员可能想研究该题目。Reeves 等人描述的结局测量指标在这方面可能会有帮助。

3.1.5. 其它/一般建议

(24) 疲劳状态发作的监测持续时间，当作为临床试验中预设定的不良事件被收集时，在一定程度上是任意的，但很可能基于：

- 疫苗的生物特性，如：活减毒 vs 灭活组分疫苗；
- 疫苗所针对疾病的生物特性；
- 疲劳状态的生物特性包括先前试验中所识别的模式（如：早期试验）；及
- 受种者的生物特性（如：基因特性、营养、基础病如免疫缺陷状态）。

一般来说，监测应在接种后至少持续进行 1 个月。在接种后疲劳状态的发生可能性增加的情况下（如：在先前研究中报告的不良反应事件），监测应在接种后持续进行 6 个月。对所有受试者延长的随访过程可以由各个研究员设计。

(25) 数据收集的方法应在不同研究组内及组间保持一致。

(26) 对疲劳报告的收集应无关接种与疲劳状态之间经过的时间。

(27) 对报告事件的随访应试图核实并完成如指南 1 到 23 中所概括的信息的收集。

3.2. 数据分析

以下指南代表疲劳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中分析数据的补充。

(28) 报告的事件应被归类为以下五个类别之一，其中包括三个级别的诊断确实性。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。用于诊断接种后疲劳的三个诊断确实性都不符合的事件，应被归类为额外的两个用于分析类别。

五个类别的事件分类⁶

符合病例定义的事件

带有分类别的主类别

(1) 1a 或 b 或 c 级：按病例定义中针对疲劳状态所规定的标准。

(2) 2a 或 b 或 c 级：按病例定义中针对疲劳状态所规定的标准。

(3) 3a 或 b 或 c 级：按病例定义中针对疲劳状态所规定的标准。

不符合病例定义的事件

额外类别

(4) 类别 4：报告的疲劳状态没有符合任何级别病例定义的充分证据。⁷

(5) 类别 5：非疲劳病例。⁸

病例定义中三个级别的诊断确实性的每一级提供了额外的标准化层级，以便于鉴别患有以下症状的个体：单独疲劳（1a,2a,3a 级）；伴随特定症状的疲劳（1b,2b,3b 级）；及伴随非特定症状的疲劳（1c,2c,3c 级）。如果一个或多个特定的症状被鉴别，加上一个或多个非特异性症状，归类为 b 级。病例定义也允许对有多种数量与症状类型的疲劳状态的鉴别。

(29) 应使用以下描述词指定疲劳状态的持续时间：

- a. 急性：持续时间少于 1 周；
- b. 短暂性：持续时间从 1 周到 1 月；
- c. 迁延性：持续时间从 1 个月到 6 个月；或
- d. 慢性：持续时间 6 个月或更长。

(30) 患有慢性疲劳状态的病例可能符合 CFS 的定义，如果八个特定症状中的四个或多个在发病后存在 6 个月或更多个月，且在发病后开展了 6 个月或更长时间的医学与精神评估以及推荐的实验室调查，均没有显示另外的诊断来解释疲劳状态。

⁶要确定适合的类别，使用者应首先确立所报告事件是否符合证明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级诊断确实性标准，该事件应被归类为下一个类别（即：2 级）。该方式应被继续沿用直到能够确定已知事件诊断确实性的最高级别。特别是，符合定义的 3 级的病例要求有新的疲劳、有或没有各种症状，并且没有医学、精神或心理学评估。如果达到 3 级并且记录的评估结果没有显示医学或精神疾病的证明，且没有导致疲劳的治疗或消遣性药物的使用证明，该病例被分类为 2 级。更为严格的 1 级标准除了 2 级的要求之外，还要求疲劳的限定及影响并经记录的疲劳的确诊及功能障碍。

⁷如果一个事件的已有证据因为信息缺失而不充分（如：关于疲劳是否是新出现的或在接种后发生性质改变的信息），该事件应被归类为类别 4，证据不充分。

⁸没有疲劳特征的报告事件应被归类为类别 5，非疲劳病例。

(31)推荐的针对疲劳状态的实验室检测包括：带有白细胞分类的完整全血细胞计数(CBC)；红细胞沉降率(ESR)；C-反应蛋白；丙氨酸转氨酶(ALT)的血清水平、全蛋白、白蛋白、球蛋白、碱性磷酸酶、钙、磷、葡萄糖、血尿素氮、电解质，及肌酐；促甲状腺激素；类风湿因子；抗细胞核抗体；腹腔筛查自身抗体检测，及尿液分析血、蛋白质及糖。对所有病例进行其它常规筛查检测没有已知价值。然而，在个别基础上，进一步的检测可能确诊或排除另一项诊断，如：间发性感染。在这些情况下，应根据接受的临床标准进行额外检测或程序。

(32)应注意到患有躯体化障碍的受试者可能会报告多个与类别b或c(1、2、3级)一致的症状。这些受试者通常有常年多次的不明原因的躯体上不适的历史(即：接种前)，并且其报告的许多症状不容易归因到，或关系到疲劳综合征的症状。更好的定义躯体化障碍的标准可在DSM-IV及/或ICD-10中找到。研究人员可以考虑分别分析这类受试者并/或表明符合该描述词的受试者的比例。

(33)接种与疲劳状态发病之间的间隔应被定义为接种日期到发病²、首次记录³或诊断⁴的日期，无论有哪一个。不管使用什么日期，对它们的使用应在研究组内与组间保持一致。如果报告的病例数量有限，可针对每个病例分析确切的时间病程。对于大量的病例，可用预定义的增量及报告的疲劳状态受试者人数与研究受试者总数的比值分析数据。对于间隔少于1周的，分析可按天进行分类(如：接种后第3天分子/分母[%])；间隔少于1个月的，分析应按周进行分类；所有其它间隔应在接种后按月分类。

(34)疲劳状态的持续时间可在临床试验中，并在可能的时候在监测系统中进行分析，作为发病²、首次记录³或诊断⁴(见以上)的日期到最终观察/结局或发病结束⁵的日期。无论使用什么起始与结束日期，对它们的使用应在研究组内与组间保持一致。如果报告的病例数量有限，可针对每个病例分析确切的时间病程。对于大量的病例，可用预定义的增量及报告的患疲劳状态受试者数量与研究受试者总数的比值分析数据。间隔少于1周的，分析可按天进行分类(如：3天)；间隔少于1个月的，分析可按周进行分类；所有其它间隔应在接种后按月进行分类。

(35)如可能，应该连续的随访与免疫功能相关的异常实验室值，如白细胞计数、沉降率、C-反应蛋白、同型免疫球蛋白水平，或自身抗体的发展等的变化，以确定是否发生消退。持续存在此类结果可能代表了接种诱导产生的变化或基础病的偶合发展。对这些结果意义的确定，应由前瞻性研究的研究人员及检测报告中的基础医疗服务提供者决定。疲劳病例可通过那些带有或不带有异常的实验室值进行分级。

(36)在可能的情况下，接种疫苗的受试者的疲劳状态的数据，应与那些从酌情选择并记录的对比组获得的数据进行对比，并应按照研究组与剂量进行分析，如：在前瞻性临床研究中。

3.3. 数据展示

这些指南代表了对疲劳数据展示及发表的预期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。它们**不作为**向监测系统或研究监控器对疲劳初报的指南。另外，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)。

(37)所有疲劳状态的报告事件应按照指南28中列出的类别进行展示。

(38)关于疲劳状态的数据应按照数据收集指南1-23与数据分析指南28-36进行展示。

(39)如果开展了实验室或其它检测，应报告结果。

(40)如果疲劳的发生伴随其他症状，应报告所有信息包括其相应的时间病程。

(41)数据应以分子与分母进行展示而不仅是百分比。尽管在免疫安全性监测系统中分母通

常不易获得，应试图鉴别大概的分母。应报告分母数据的来源并描述估值的计算（如：从生产商、卫生部、接种率/基于人群数据等获得）。

（42）应展示研究人群病例的发病率⁹和患病率¹⁰并在能在文中清楚识别。

（43）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，也应提供平均值和标准差。

（44）任何关于疲劳的数据的发表应包括数据收集和分析所用方法的尽可能详细的描述。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；
- 对比组，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²及/或首次记录日期³及/或诊断日期⁴；且
- 在发表作品的摘要或方法章节中对暴露于疫苗后无意接种的布莱顿病例定义的使用。¹¹

附录 A

本工作小组在附录中列出了经验证的工具，以帮助提出病例定义的使用者鉴别可能的工具，这些都是基于工作小组在先前的研究中对这些工具的广泛使用或经验，并且因为在不同的研究设定下使用相同的工具会更加利于数据的可比性。对这些工具的建议不意味着疾病控制与预防中心对专利产品的官方认可。

A.1. 疲劳评估工具

若干测量疲劳的工具已被应用于对患CFS成人的研究中，并且与接种情况下疲劳状态的评估相关。这些工具有着相当一定程度上的重叠并且各有优劣势。这些在近期都被系统的进行了审查。可以考虑使用较广范围的个体强度检查清单（Checklist Individual Strength）或非常类似的多维疲劳清单（Multidimensional Fatigue Inventory），但更简短的工具如Chalder et al.与Krupp et al.的测量也同样适合。此外，伴有多种疲劳综合征的较广范围的综合症状可使用躯体与心理健康报告（SPHERE）进行记录。

个体强度检查清单（CIS）是带有四个分量的含20个项目的清单：疲劳严重度、集中力、动力降低及活动。疲劳严重度分量测量一般疲劳及肢体疲劳，并且分数高于36代表着重度疲劳。CIS着重于在之前2周的疲劳。相当多的标准数据已被收集，这些数据均参考了CFS患者及癌后疲劳，并被用于流行病学研究当中。

Chalder疲劳量表是一个含11个项目的工具，带有4个选择的格式，能测量疲劳强度及分别的精神与身体疲劳。Chalder量表已被用于大量的社区样本并发表了接收者操作特征（ROC）。Krupp疲劳严重度量表包括9个项目评分7个点，并对疲劳严重性的不同方面与级别很灵敏。

⁹ 发病率，如：2000个研究参与者中共有10例疲劳状态病例。

¹⁰ 患病率，如：第1天有3例疲劳状态病例，第2天有2例疲劳状态病例，第3天有10例疲劳状态病例等。

¹¹ 对本文件的使用最好引用到布莱顿协作网站的相应链接（<http://www.brightoncollaboration.org/>）

大多Krupp量表中的项目与疲劳的行为影响有关。

尽管关于通过问卷进行的疲劳评估的数据在儿童中较有限，一种最初为了记录儿童生活质量而开发的工具，儿科生活质量清单4.0版（PedsQLTM 4.0）经验证可用于基于人群的研究。该工具具有专利并包括一个多维疲劳量表带有年龄特异性工具（5-7岁；8-12岁；及13-18岁）并带有匹配的家长报告量表，以及对2-4岁龄婴幼儿的家长工具。

A.2. 功能残疾工具

有类似疲劳强度的患者可能有广泛的不同程度的残疾水平。研究应根据残疾的水平对受试者进行分级，但尚未就哪一个量表是最相关的而达成一致。我们建议研究要么使用医疗结局调查简表-36，要么使用更详细的疾病影响量表。

医疗结局调查简表-36（MOS SF-36）测量的是整个疾病（即：疲劳与伴随症状），包括体力活动、社会活动、常规活动、身体疼痛、整体精神健康、活力，及总体健康感觉。针对许多疾病包括CFS有相当多的规范数据。该工具已对公众开放，可见<http://rand.org/health/>。

疾病影响量表（SIP）测量的是日常活动不同方面的功能残疾。CFS通常使用12个现有分量里的8个：警觉行为、睡眠、家政、休闲活动、工作、灵活性、社会互动，与步行。像MOS SF-36一样，SIP测量的是整个疾病的影响。然而，SIP记录的是具体活动中的残疾，这样会较少依赖主观感觉。

对儿童中功能障碍的可靠测量可使用PedsQL™普适性核心量表，该表包括23个项目并已在2-18岁龄健康儿童及患慢性疾病的儿童中广泛使用。

A.3. 医学与精神疾病

医学排除的例子包括以下：（1）器官衰竭（如：肺气肿、肝硬化、心力衰竭、慢性肾功能衰竭）；（2）慢性感染（如：HIV、乙肝或丙肝）；（3）风湿性或慢性炎症性疾病（如：系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎、炎症性肠病、慢性胰腺炎）；（4）主要神经性疾病（如：多发性硬化、神经肌肉疾病、癫痫或其它需要持续治疗，能导致疲劳、中风、遗留神经缺损颅脑损伤的疾病）；（5）需要全身性治疗的疾病（如：器官或骨髓移植、全身化疗、脑、胸、腹或盆骨的放疗）；（6）主要的内分泌疾病（如：垂体机能减退、肾上腺机能不全）；（7）原发性睡眠障碍（如：睡眠呼吸暂停、嗜睡症）；（8）BMI等于或大于35。

精神排除的例子包括双向情感障碍的终身诊断，任何亚型的精神分裂症、任何亚型的妄想症、任何亚型的痴呆、脑器质性疾病，及疲劳性疾病发病前2年内酒精或药物滥用。既往有对伴有精神或忧郁特征的主要抑郁症、厌食症或贪食症的诊断，且在疲劳的新的发病之前的至少5年没有消退，这种情况不应被视为排除在外。

A.4. 实验室检测

1级要求实验室检测。能解释疲劳状态的检测中的异常项，接种后不能被预期的，应被考虑为排除在外。如果检测结果异常，但该结果被认为会在接种后发生，那么应该记录结果（见3.2节，数据分析指南35）。

A.5. 精神评估

对精神性疾病的可靠检测要求，在对疑似患有CFS的人的临床评估期间开展一次结构性访谈。

一个有用的工具是复合性国际诊断访谈（CIDI）。能被全科医疗人员使用的且被世界卫生组织（WHO）支持的计算机化结构性精神访谈（更多信息详见<http://www.who.int/msa/cidi/>）。CIDI已被广泛应用于大量的流行病学研究当中，因此便于对精神性患病率的国家进行对比。或者，可以使用DSM-IV Axis 1结构性临床访谈（SCID）。该工具须由经培训的访谈者管理。纸质与计算机辅助的版本都有（<http://cpmcnet.columbia.edu/dept/scid/>）。

A.6. 治疗/消遣性药物

定期（如：每日）或间发性使用处方治疗（如：放疗），或治疗药物，或消遣性药物，被认为与不良影响疲劳相关，应视为排除之外。

注意：在以下三个附录中推荐的工具的应用不要求符合任何级别的病例定义。

A.7. 睡眠障碍

客观睡眠研究的系统性评估在评估大多数疲劳状态中是不实际的（或必要的），但在CFS研究中使用了两种工具并且可能与评估成人的接种后设定相关。匹兹堡睡眠问卷调查被指定用于测量在精神研究中的睡眠质量。该睡眠评估问卷（SAQ），由Moldofsky等人开发的17个项目工具测量了7个因素：失眠/嗜睡、坐立不安、睡眠时间表、白天睡眠过多、睡眠呼吸暂停、不宁腿/活动力，及无法精神恢复的睡眠。SAQ已针对多导睡眠仪对睡眠障碍作出的诊断经过验证。工具与大量的支持性资料，包括计分与数据维护，可通过网站<http://sleepmed.to/>获得。然而，该工具具有专利，对其使用需要付费。第三种由Jenkins等人描述的含四个项目的量表同样有用。值得注意的是，测量嗜睡而非无法恢复精神的睡眠的睡眠量表对疲劳状态的研究是不足够的。这些包括视觉模拟评分法如埃普沃思与斯坦福睡眠量表（Epworth and Stanford Sleepiness Scales）。

A.8. 精神认知功能评估

短期记忆力缺损或注意力不集中严重到足以导致职业、教育、社会或个人活动的先前水平出现实质性的降低，是定义CFS症状的情况且在许多疲劳状态中是常见的伴随症状。这种缺损看上去是一种总体的但非特异性的缺损，最显著的是在注意力与信息处理的区域。

在评估成人的疲劳研究设定中相对传统的神经心理学检测也可以考虑另外三种方法。剑桥精神心理学自动成套测试（CANTAB）目前是评估疲劳研究中认知的最实际的单一工具。CANTAB包括对记忆、注意力，及执行功能的测试，并通过触摸感应的计算机屏幕进行操作。CANTAB将临床评估中常用的复杂工作分解成认知成分。测试包括威斯康星卡分类测验、伦敦塔，及延迟样本匹配检测。CANTAB是非言语性的，并且很多的依赖于语言与文化。该工具已被标准化并在老年人及患抑郁、其它情绪病、精神分裂、阿尔茨海默及CFS患者中进行了验证。CANTAB为专利产品。

罗泽尔成套测试（RTB）是一个在公众领域的测试板，类似于CANTAB，并且是在笔记本电脑上操作的。像CANTAB，RTB大部分由非言语性测试构成，因此最大化的减少语言与文化的偏差。RTB的六个测试包含RTB-疲劳成套测试并被选择用来检测领域中细微的认知障碍，这些障碍很可能在CFS中受到影响（注意力、工作记忆、信息处理与思维灵活性）并被选择以便于重复试验。RTB-疲劳所含的测试从公共领域的标准化神经认知工具衍变而来并包括符号数字测试、Stroop字色干扰测验、伦敦塔、空间记忆搜索测试、并发关注力任务，及任务转变测试的版本。RTB-疲劳被用于CFS的研究中。

为了标准化的测量CFS患者的认知表现，认知功能指数（CFI）被开发出来。该评估算法包括加利福尼亚言语倾向测试、Rey-Osterrieth复杂图形测验、电脑NES持续性能测试、连线测验A和B、有槽钉板测试，及WAIS-III词汇与数字广度分测试。识别的八个要素包括：言语学习与记忆、视觉学习与记忆、集中注意、一般言语能力、复杂信息处理，与精细运动速度。CFI不受当前Axis 1障碍或终身抑郁的存在影响。更多关于CFI的信息可联系研究人员 <http://www.umdj.edu/cfswweb/CFS/cfshome.html>。

A.9. 疼痛评估

为了鉴定疼痛，许多工作组成员使用了McGill疼痛问卷用来评估成人。McGill疼痛问卷（MPQ）经广泛验证，有多种语言，并且是短格式。MPQ的四个组成包括（1）一个人体图案，患者会被要求在图上标记处其疼痛的位置；（2）78个形容词系列被分成20个组，患者将从中识别出他们所经受的并在描述词上画圈；（3）关于先前疼痛的经历、疼痛位置，及疼痛治疗药物使用信息的问题；及（4）当前的疼痛强度指数。简表（MPQ-SF）不评估身体受累的面积，如果用于记录研究中的评估状态，应由疼痛图表进行补充。