

浙江省6~15岁儿童高浓度抗麻疹病毒抗体影响因素分析

严睿¹, 何寒青¹, 周洋¹, 邓璇¹, 唐学雯¹, 谢淑云¹, 冯燕²

1. 浙江省疾病预防控制中心免疫规划所, 浙江 杭州 310051

2. 浙江省疾病预防控制中心微生物所, 浙江 杭州 310051

[摘要] 目的: 了解浙江省6~15岁儿童抗麻疹病毒高浓度抗体阳性率及其影响因素, 为制订麻疹防控策略提供科学依据。方法: 采集浙江省湖州市长兴县和丽水市莲都区2069名6~15岁儿童的血清, ELISA法定量检测麻疹IgG抗体水平, 抗体浓度800 mIU/mL以上为达到高浓度抗体。利用 χ^2 检验或趋势 χ^2 检验比较不同特征人群麻疹高浓度抗体的阳性率; 多因素logistic回归分析麻疹疫苗接种儿童麻疹高浓度抗体的影响因素。结果: 2069名调查对象中, 麻疹高浓度抗体阳性率为36.06% (746/2069)。多因素logistic回归分析结果显示, 年龄和起始接种月龄是麻疹疫苗接种儿童麻疹高浓度抗体的影响因素。随着年龄的增长, 高浓度抗体阳性率呈现下降趋势 ($OR: 0.866$, $95\% CI: 0.830 \sim 0.904$, $P < 0.01$); 12月龄及以上接种者的高浓度抗体阳性率高于8月龄接种者 ($OR: 0.633$, $95\% CI: 0.498 \sim 0.805$, $P < 0.01$)。结论: 为维持高水平人群免疫屏障, 建议疫情低发地区可以适当延迟麻疹疫苗首剂次接种时间, 并对于大龄儿童适时进行补种。



[关键词] 抗体, 病毒/分析; 麻疹/预防和控制; 麻疹疫苗/治疗应用; 接种; 免疫球蛋白G/分析; 年龄; 酶联免疫吸附测定

[中图分类号] R511.1 **[文献标志码]** A

Influencing factors for high level measles antibodies among 6-15 year-old children in Zhejiang province

YAN Rui¹, HE Hanqing¹, ZHOU Yang¹, DENG Xuan¹, TANG Xuewen¹, XIE Shuyun¹, FENG Yan² (1. Department of Immunization Program, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; 2. Department of Microorganism, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China)

Corresponding author: HE Hanqing, E-mail: hanqinghe@cdc.zj.cn; https://orcid.org/0000-0003-0863-5177

收稿日期: 2018-02-26 接受日期: 2018-04-10

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划(2015KYB081)

第一作者: 严睿(1982—), 女, 硕士, 主管医师, 主要从事疫苗针对性疾病监测工作; E-mail: ryan@cdc.zj.cn; https://orcid.org/0000-0001-7254-0725

通信作者: 何寒青(1981—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事免疫规划工作; E-mail: hanqinghe@cdc.zj.cn; https://orcid.org/0000-0003-0863-5177

[Abstract] Objective: To determine measles antibody levels and influencing factors among children aged 6 to 15 years in Zhejiang province. **Methods:** Blood samples were collected from 2069 children aged 6 to 15 years in Changxing county (Huzhou) and Liandu district (Lishui) of Zhejiang province. Serum level of measles IgG antibody was measured using ELISA , and 800 mIU/mL was applied as the cut-off point of high antibody level. Chi-square or trend Chi-square test was used to analyze difference in positive rates of high antibody level among children with different characters , and the factors related to high antibody level in the vaccinated children were analyzed using multivariate logistic regression. **Results:** Among 2069 subjects , positive rate of high measles antibody level was 36. 06% (746/2069) . Multivariate logistic regression showed that the high measles antibody level was significantly associated with age of children and the age of first measles vaccine inoculation. The positive rate of high measles antibody level decreased with age($OR = 0.866$, $95\% CI: 0.830 - 0.904$, $P < 0.01$) , and the positive rate in children whose first vaccination at ≥ 12 months of age was higher than those whose first vaccination at 8 months of age($OR = 0.633$, $95\% CI: 0.498 - 0.805$, $P < 0.01$) . **Conclusion:** In order to obtain high measles antibody level and to maintain high levels of population immune barrier , it is suggested that first dose of vaccination can be appropriately delayed in low epidemic areas , and elder children should have timely catch-up vaccination.

[Key words] Antibodies , viral/analysis; Measles/prevention & control; Measles vaccine/therapeutic use; Vaccination; Immunoglobulin G/analysis; Age; Enzyme-linked immunosorbent assay

[J Zhejiang Univ (Med Sci) , 2018 47(2) : 169-173.]

人群免疫水平是影响麻疹发病的重要因素。以往认为抗麻疹病毒抗体阳性即能达到保护效果,但随着麻疹毒株变异、抗原表位变化等,传统的抗体阳性标准难以确保个体免受病毒侵袭^[1-2] 需要更高的抗体浓度才能起到有效的保护作用。麻疹疫情控制的主要措施是麻疹疫苗接种,2000年以来浙江省儿童含麻疹疫苗的疫苗种类、免疫程序发生变化,开展了多次补充免疫,为了解浙江省儿童高浓度抗麻疹病毒抗体及其影响因素,针对性地制订麻疹免疫策略,本研究于2016年对浙江省湖州市长兴县和丽水市莲都区6~15岁儿童进行调查,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 调查对象

本研究根据既往麻疹疫情,选择疫情高发的湖州市长兴县和疫情低发的丽水市莲都区两个地区,每个地区随机抽取三所学校,然后在有明确麻

疹免疫史(有接种证/卡记录的疫苗接种信息)、最近一次麻疹疫苗接种时间距调查时间超过1个月者中,每个地区每年龄组(6岁、7岁、8岁、9岁、10岁、11岁、12岁、13岁、14岁、15岁十个年龄组)随机抽取100名调查对象。

本研究共纳入2168名调查对象,剔除资料不完整或血液标本不合格99名,最终纳入分析2069名,其中长兴县1000名、莲都区1069名。本研究经浙江省疾病预防控制中心伦理学委员会批准,血液标本采集前均征得到调查对象和监护人的知情同意。

1.2 调查内容

收集调查对象的性别、年龄、父母文化程度、户籍、麻疹发病史和麻疹免疫史等信息。

1.3 样本采集

每名调查对象采集静脉血3~5 mL,24 h内分离血清,使用统一的血清管盛装,清晰标明编号,将分离出的血清标本置于-20℃保存,由浙江省疾病预防控制中心统一检测。

1.4 ELISA 法检测麻疹 IgG 抗体

采用维润赛润生物技术(深圳)有限公司提供的 ELISA 试剂盒(ESR 102M)检测抗麻疹病毒 IgG 抗体。定义麻疹 IgG 抗体浓度 ≥ 200 mIU/mL 为抗体阳性;抗体浓度 ≥ 800 mIU/mL 定义为达到高浓度抗体^[3]。根据试剂盒说明书,麻疹抗体浓度线性检测范围为 50 ~ 5000 mIU/mL,小于 50 mIU/mL 时取值 25 mIU/m^[4]。

1.5 统计学方法

通过 EpiData 3.1 建立数据库录入信息,采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。由于抗体浓度不服从正态分布,采用中位数(四分位数)表示,不同地区间差异比较使用 Mann-Whitney U 检验;计数数据用例数(百分率)表示,不同特征人群高浓度抗体阳性率比较用 χ^2 检验,不同年龄组高浓度抗体阳性率的变化用趋势 χ^2 检验;高浓度抗体阳性率的影响因素用多因素 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同地区儿童抗麻疹病毒抗体浓度比较

2069 名儿童抗麻疹病毒抗体浓度为 618.44 (375.7, 974.77) mIU/mL,高浓度抗体阳性率为 36.06% (746/2069)。长兴县抗麻疹病毒抗体浓度为 623.88 (369.07, 979.48) mIU/mL,高浓度抗体阳性率为 35.83% (383/1069);莲都区抗麻疹病毒抗体浓度为 612.00 (381.43, 966.28) mIU/mL,高浓度抗体阳性率为 36.30% (363/1000),两个地区间抗麻疹病毒抗体浓度和高浓度抗体阳性率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 不同特征儿童麻疹高浓度抗体阳性率比较

统计结果显示,高浓度抗体阳性率随年龄增长呈下降趋势;本省其他市户籍、无免疫史、8 月龄接种者高浓度抗体阳性率较低(表 1)。提示年龄、户籍、免疫史和接种起始月龄可能是麻疹高浓度抗体阳性率的影响因素。

2.3 麻疹疫苗接种儿童高浓度抗体影响因素的多因素分析

对 1761 名有明确麻疹疫苗接种史的儿童分析发现,年龄和起始接种月龄是儿童麻疹高浓度抗体的影响因素。高浓度抗体阳性率随年龄增长呈现下降趋势;以起始接种月龄为 12 月龄及以上者为参照,8 月龄接种者高浓度抗体阳性率较低(表 2)。

表 1 不同特征儿童高浓度抗体阳性率比较

Table 1 High protective antibody levels of measles in children with different characters

特征		n	[n(%)]
性别	男	1068	365(34.18)
	女	1001	381(38.06)
年龄(岁)**	6	153	75(49.02)
	7	280	131(46.79)
	8	242	113(46.69)
	9	207	95(45.89)
	10	206	64(31.07)
	11	206	72(34.95)
	12	201	43(21.39)
户籍*	本县区	1626	594(36.53)
	本市其他县区	348	117(33.62)
	本省其他市	22	4(18.18)
	外省	62	31(50.00)
低出生体质量	是	44	18(40.91)
	否	1987	720(36.24)
父亲文化程度	小学及以下	215	80(37.21)
	中学或中专技校	1574	562(35.71)
	大学及以上	237	91(38.40)
母亲文化程度	小学及以下	258	88(34.11)
	中学或中专技校	1555	571(36.72)
	大学及以上	214	76(35.51)
麻疹病史	有	28	8(28.57)
	无	2041	738(36.16)
接种起始月龄**	8 ~ <9 月龄	907	297(32.75)
	9 ~ <12 月龄	327	137(41.90)
	≥ 12 月龄	527	229(43.45)
免疫史**	0 剂次	308	83(26.95)
	1 剂次	293	92(31.40)
	2 剂次	986	386(39.15)
	3 剂次及以上	482	185(38.38)

χ^2 检验或趋势 χ^2 检验, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

采用 ELISA 法测定人群血清麻疹特异性抗体既可描述人群对麻疹的免疫状况,预测麻疹流行的风险,也可追溯该人群中以往的麻疹流行状况及其分布特点^[5]。当抗体浓度达到 800 mIU/mL 及以上时,可避免麻疹病毒感染,而浓度为 200 ~ 800 mIU/mL 时,虽然抗体呈阳性,但仍有少数无皮疹症状病例报道^[3, 6]。无免疫史人群和低浓度抗体人群的增多有可能增加麻疹病例聚集和传播的风险。周海等^[7]于 2011 年进行的调查结果显

表2 麻疹疫苗接种儿童高浓度抗体影响因素的多因素 logistic 回归分析结果

Table 2 Risk factors for high protective antibody levels of measles in vaccinated children

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)	
性别(男)	-0.162	0.103	2.486	>0.05	0.851(0.696~1.040)	
年龄	-0.144	0.022	42.994	<0.01	0.866(0.830~0.904)	
户籍(参照“本县区”)	本市其他县区	-0.080	0.148	0.294	>0.05	0.923(0.690~1.234)
	本省其他市	-1.190	0.642	3.433	>0.05	0.304(0.086~1.071)
	外省	0.410	0.290	2.009	>0.05	1.507(0.855~2.659)
低出生体质量	0.416	0.348	1.429	>0.05	1.517(0.766~3.003)	
父亲文化程度(参照“大学及以上”)	小学及以下	-0.028	0.267	0.011	>0.05	0.972(0.576~1.641)
	中学或中专技校	-0.130	0.201	0.421	>0.05	0.878(0.592~1.301)
母亲文化程度(参照“大学及以上”)	小学及以下	0.172	0.267	0.414	>0.05	1.187(0.703~2.004)
	中学或中专技校	0.162	0.213	0.578	>0.05	1.175(0.775~1.783)
麻疹病史	0.148	0.446	0.110	>0.05	1.159(0.483~2.781)	
接种起始月龄(参照“≥12月龄”)	8~<9月龄	-0.457	0.122	13.960	<0.01	0.633(0.498~0.805)
	9~<12月龄	-0.156	0.154	1.022	>0.05	0.855(0.632~1.158)
免疫史(参照“3剂次及以上”)	1剂次	-0.138	0.177	0.607	>0.05	0.872(0.617~1.232)
	2剂次	0.041	0.124	0.112	>0.05	1.042(0.818~1.328)

示,中山市5~14岁儿童麻疹高浓度抗体阳性率为84.87%;刘兴莉等^[8]于2010年对济南市6~14岁儿童进行调查的结果显示,高浓度抗体阳性率为86.32%;倪俐等^[9]调查2012—2015年红河州健康人群麻疹抗体浓度,结果显示,6~13岁组儿童高浓度抗体阳性率为67.33%。本次调查选择的浙江省两个不同疫情地区儿童麻疹高浓度抗体阳性率无差异,仅36.06%的调查对象达高浓度抗体水平,均低于上述调查的结果,提示浙江省6~15岁年龄组儿童存在麻疹流行的风险。这个结果解释了近几年我国麻疹疫情有所回落^[10],但浙江省持续存在麻疹疫情现状。

本文资料显示,年龄和起始接种月龄是儿童麻疹高浓度抗体的影响因素。6岁儿童高浓度抗体阳性率最高,12岁儿童高浓度抗体阳性率最低,随着年龄增长麻疹高浓度抗体阳性率呈下降趋势。对于这一情况,建议通过麻疹疫苗补种或对有接种需求的成人开展麻疹疫苗接种等措施提高人群的免疫水平。

关于疫苗的起始接种月龄,本文资料显示,起始接种月龄为12月龄以上者麻疹高浓度抗体阳性率高于9~11月龄者,两者均高于8月龄接种者,并且起始接种月龄为12月龄以上者与8月龄者高浓度抗体阳性率差异有统计学意义。这可能是由于幼儿免疫系统尚未发育完全或受母传抗体的干扰,麻疹疫苗的免疫效果受到影响^[11]。因此,在疫情低发地区或非流行季节,可以考虑推迟

首剂次麻疹疫苗接种的时间,如在9~11月龄或12月龄接种首剂次麻疹疫苗^[12]。

除年龄和起始接种月龄以外,本文资料显示被调查对象所在户籍和免疫接种史与麻疹高浓度抗体阳性率也存在一定的相关性。其中,与本县区、本市其他县区和外省户籍的学生相比,本省其他市户籍学生麻疹高浓度抗体阳性率较低。研究显示,本地儿童接种率一般高于流动儿童^[13],而在流动儿童中开展学生查验接种时,外省户籍的学生因为反复强调可能比较重视,而本省其他市户籍的学生恰巧被忽略了。这提示我们针对流动儿童的摸底调查工作还需进一步加强,各地须结合实际,积极探索适合本地区的调查方式。关于免疫接种史,本文资料显示,免疫史0剂次、1剂次、2剂次、3剂次及以上人群的麻疹高浓度抗体阳性率分别为26.95%、31.40%、39.15%、38.36%,总体呈上升趋势,提示接受再次接种的儿童感染麻疹的风险较低,因此建议提高麻疹疫苗的接种率,接受2剂次麻疹疫苗的人群应达到95%以上^[14]。

综上所述,浙江省湖州市长兴县和丽水市莲都区6~15岁儿童麻疹高浓度抗体阳性率较低,其中年龄和起始接种月龄是其主要影响因素,提示在疫情低发地区可以适当延迟首剂次麻疹疫苗的接种时间,并可对大龄儿童适时进行麻疹疫苗补种。但是,本研究在质量控制上存在一些不足。如在调查抽样过程中部分被调查对象填写的是虚岁年龄,导致统计分析时按照疫苗接种本上的实

际年龄对人群进行分组时发现各年龄组的人数不均衡,这可能会导致研究结果有所偏倚,在进一步研究中有待改进。

参考文献

- [1] XU C P, LI M H, HE H Q, et al. Laboratory diagnosis of vaccine-associated measles in Zhejiang Province, China [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(5): 578-585.
- [2] 冯燕, 钟淑玲, 徐昌平, 等. 麻疹病毒血凝素蛋白抗原表位的预测与分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(9): 983-987.
FENG Yan, ZHONG Shuling, XU Changping, et al. Prediction and analysis of epitopes of hemagglutinin of measles virus [J]. *Chinese Journal of Epidemiology* 2015, 36(9): 983-987. (in Chinese)
- [3] 姚红岑, 赵家俊, 任佳, 等. 上海市金山区健康人群麻疹抗体水平检测分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(12): 910-914.
YAO Hongcen, ZHAO Jiajun, REN Jia, et al. Anti-measles antibody levels in health people in Jinshan District of Shanghai [J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology* 2017, 37(12): 910-914. (in Chinese)
- [4] CHEN R T, MARKOWITZ L E, ALBRECHT P, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers [J]. *J Infect Dis*, 1990, 162(5): 1036-1042.
- [5] 卢亦愚, 董红军. 麻疹 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 189-191.
LU Yiyu, DONG Hongjun. *Measles* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 189-191. (in Chinese)
- [6] 苏琪茹, 徐爱强, Peter Strebel, 等. 中国消除麻疹的关键技术问题: 专家解读共识 [J]. 中国疫苗和免疫, 2014, 20(3): 264-270.
SU Qiru, XU Aiqiang, Peter Strebel, et al. National and international experts' consensus on key technical issues of measles elimination in China [J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2014, 20(3): 264-270. (in Chinese)
- [7] 周海, 吕海英, 蔡乾春, 等. 中山市 2011 年健康儿童脊髓灰质炎、麻疹和乙型肝炎抗体水平监测 [J]. 微生物学免疫学进展, 2014, 42(6): 53-56.
ZHOU Hai, LYU Haiying, CAI Qianchun, et al. Monitoring and analysis of antibody levels of measles, poliomyelitis and hepatitis B in 1-4 year-old children in Zhongshan city in 2011 [J]. *Progress in Microbiology and Immunology*, 2014, 42(6): 53-56. (in Chinese)
- [8] 刘兴莉, 历建芝, 张春艳, 等. 济南市区部分健康儿童麻疹抗体水平的检测 [J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(2): 162-164.
LIU Xingli, LI Jianzhi, ZHANG Chunyan, et al. Detection of measles antibody level among healthy children in Jinan [J]. *Chinese Journal of Child Health Care* 2011, 19(2): 162-164. (in Chinese)
- [9] 倪俐, 朱秋艳, 张磊, 等. 2012—2015 年云南省红河州健康人群麻疹抗体水平监测分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(4): 399-404.
NI Li, ZHU Qiuyan, ZHANG Lei, et al. Measles Antibody Levels among a Healthy Population in Honghe Prefecture of Yunnan Province, 2012-2015 [J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization* 2016, 22(4): 399-404. (in Chinese)
- [10] 苏琪茹, 郝利新, 马超, 等. 中国 2015-2016 年麻疹流行病学特征分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(2): 146-151.
SU Qiru, HAO Lixin, MA Chao, et al. Epidemiology of measles in China, 2015-2016 [J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2018, 24(2): 146-151. (in Chinese)
- [11] HE H, CHEN E, CHEN H, et al. Similar immunogenicity of measles-mumps-rubella (MMR) vaccine administered at 8 months versus 12 months age in children [J]. *Vaccine*, 2014, 32(31): 4001-4005.
- [12] World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper—April 2017 [EB/OL]. (2017-04-28) [2018-02-01]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255149/WER9217.pdf;jsessionid=E32D560186035B1E99F8A20EF91EE586?sequence=1>.
- [13] 路明霞, 王燕, 肖占沛, 等. 中国入托入学儿童查验预防接种证现状分析 [J]. 中国公共卫生管理, 2016, 32(6): 830-832.
LU Mingxia, WANG Yan, XIAO Zhanpei, et al. Immunization certificate examination for nursery and school entry among children in China [J]. *Chinese Journal of Public Health Management*, 2016, 32(6): 830-832. (in Chinese)
- [14] MCLEAN H Q, FIEBELKORN A P, TEMTE J L, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep* 2013, 62(RR-04): 1-34.

[本文编辑 沈敏余方]