

91 例成人麻疹血清流行病学研究

夏时畅, 卢亦愚, 严菊英, 冯燕, 史雯

(浙江省疾病预防控制中心, 杭州 310009)

摘要:目的 探讨浙江省成人麻疹病例增多的原因。方法 对 4 起麻疹流行中的 91 例成人患者, 采集急性期和恢复期双份血清, 检测麻疹血凝抑制抗体, 用酶联免疫吸附试验测定 IgG、IgM 抗体。结果 91 例患者被确认为麻疹病例, 发病年龄高峰在 15~30 岁。同时以急性期、恢复期 IgM、IgG 抗体的分布为标识进行分类, 推算出 91 例患者中, 麻疹减毒活疫苗(MV)原发性免疫失败或未免疫者为 71 例, 占患者总数的 78.0%; 继发性免疫失败者为 20 人, 占患者总数的 22.0%。MV 未免疫与原发性免疫失败病例中, 有 87.3% 为未免疫或接种史不详。结论 对不同人群应采取针对性的免疫措施与方案, 以建立与完善人群的麻疹免疫屏障。

关键词: 麻疹; 血清; 流行病学; IgG; IgM

中图分类号: R511.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-916X(2006)01-0025-04

A Sero-epidemiological Study of Measles Virus Infection in 91 Adult Cases XIA Shi-chang, LU Yi-yu, YAN Ju-ying, *et al.* (Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310009, China)

Abstract: Objective To discuss the phenomenon of the increasing measles virus infection in adults in Zhejiang Province. **Methods** Serum samples in acute stage and convalescent collected from 91 adult cases in 4 outbreaks. The hemagglutination inhibition antibody (HI), IgG and IgM antibody of measles virus were tested and analyzed. **Results** 91 cases, the age peak of incidence is among 15-30 years old, they were all determined as measles virus infection. At the same time, sero-antibody were classified using the distributing of IgG and IgM antibody in acute stage and convalescent as a label. The results indicated that 71 cases occupied 78% on 91 cases were primary vaccine failure or no immunity with measles vaccine; 20 cases which were 22% of the total cases were secondary vaccine failure. In the primary vaccine failure or unvaccinated cases, unvaccinated and history of immunity unclear occupied 87%. **Conclusion** It is suggested that we should take pertinent measures and projects in different groups to establish and perfect the public immunity barrier against measles virus.

Key words: Measles; Serum; IgG; IgM; Epidemiology

浙江省近 10 年来虽然儿童麻疹减毒活疫苗(MV)接种率一直保持>95%, 但麻疹发病率一直波动在 4/10 万~13/10 万, 明显高于全国平均水平。2005 年初, 浙江省麻疹发病率大幅度上升, 截至 6 月下旬发病率达 28.5/10 万。除儿童外, ≥15 岁成人占总发病数的 49.2%, 尤其是 15~35 岁病例又占了成人病例的 82.7%。成人麻疹患者增多是疫苗时代麻疹流行病学的特征之一。为了加速控制麻疹, 对 4 起麻疹流行中的成人病例进行了双份

血清血凝抑制(HI)抗体与酶联免疫吸附试验(ELISA)测定与分析 IgG、IgM 抗体, 现将结果报告如下。

材料与方法

1 标本 从浙江省南部、中部、西部 4 起麻疹流行病例中, 选择成人麻疹 91 例, 调查年龄、住址与 MV 免疫史, 并采集患者出疹后 5d 内的急性期血清与出疹后 20~30d 的恢复期血清, 置-20℃保存, 用于血清抗体测定。

2 方法 麻疹 HI 试验见卫生部《计划免疫技术管理规程》, HI 抗体≥1:2 为阳性。ELISA 试验测定麻疹 IgM、IgG 抗体方法及阳性判定标准, 参见试剂盒说明书。

收稿日期: 2005-09-09; 修回日期: 2005-11-24

作者简介: 夏时畅(1962-), 男, 浙江省富阳市人, 浙江省疾病预防控制中心副主任医师, 从事传染性疾病的控制与管理工作。

HI 试验所用麻疹病毒凝素由北京生物制品研究所提供,效期内使用。HI 试验所用猴红细胞,由浙江省疾病预防控制中心(CDC)动物房提供。ELISA 试验测定麻疹 IgM 抗体试剂,由广东省珠海海泰生物制药公司提供;ELISA 试验测定 IgG 抗体试剂由德国 Virion serion 公司提供。

结 果

1 成人麻疹患者年龄分布

91 例患者恢复期血清麻疹 HI 抗体均阳转或较急性期有 ≥ 4 倍增长,确认为麻疹病毒感染患者。91 例成人患者最大的 48 岁,最小的 15 岁,平均年龄 27.4 岁,15~30 岁患者占 68.1%(表 1)。

表 2 91 例成人麻疹患者急性期与恢复期血清的 HI 抗体

血清	检测人数	HI 抗体滴度(1 ⁺)												GMT
		< 2	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1 024	2 048	
急性期	91	27	14	21	11	7	3	0	6	1	1	0	0	4.28
恢复期	91	0	0	2	8	8	14	24	16	5	5	3	6	74.99

3 91 例成人麻疹患者急性期与恢复期血清的 IgG 与 IgM 抗体分布

成人麻疹患者急性期血清抗体分布中,可分别划出 1 个 IgG 阳性、IgM 抗体阴性的 A 区与 1 个 IgG 抗体阴性、IgM 抗体阳性的 B 区(图 1)。A 区显示出患者中典型的继发性免疫失败的血清抗体状态,而 B 区则显示了疫苗未免疫或原发性免疫失败的血清抗体状况。91 例患者双份血清的 IgG 抗体水平,恢复期血清 IgG 抗体的 A 值,均远大于急性期血清 IgG 抗体的 A 值,与 HI 抗体测定状况相符合。同时为了进一步分析 91 例成人患者急性期血清 IgM、IgG 抗体与恢复期血清 IgG 抗体的不同状态,根据患者急性期血清 IgM、IgG 抗体阳性和阴性的不同类型,将 91 例成人患者分成 1~4 类(图 2、表 3)。

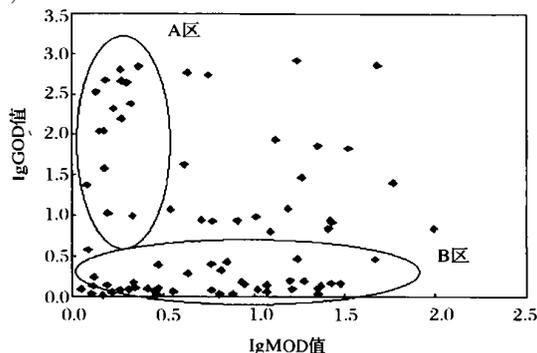


图 1 91 例成人麻疹患者急性期血清 IgM、IgG 抗体分布

表 1 91 例成人麻疹的年龄分布

年龄组(岁)	例数	构成(%)
15~20	20	22.0
21~25	17	18.7
26~30	25	27.4
31~35	11	12.1
36~40	12	13.2
> 40	6	6.6

2 成人麻疹患者急性期与恢复期血清 HI 抗体

91 例成人麻疹患者急性期与恢复期血清的 HI 抗体测定结果见表 2。由表 2 可见,91 例患者的急性期与恢复期血清麻疹 HI 抗体几何平均滴度(GMT)分别为 1:4.28 与 1:74.99;急性期血清 HI 抗体 $< 1:2$ 的 27 例,占 29.7%;HI 抗体 $\leq 1:4$ 者 62 例,占 68.1%。而恢复期血清 HI 抗体均 $\geq 1:4$ 。

表 3 成人麻疹患者双份血清麻疹 IgG、IgM 抗体分布类型⁽¹⁾

血清抗体	第 1 类 (46 人)	第 2 类 (16 人)	第 3 类 (14 人)	第 4 类 (15 人)
急性期 IgM	+	-	-	+
急性期 IgG	-	+	-	+
恢复期 IgG	+	+(2)	+	+(2)

注:(1) 阳性+; 阴性-;(2): 恢复期 IgG 高于急性期 IgG。

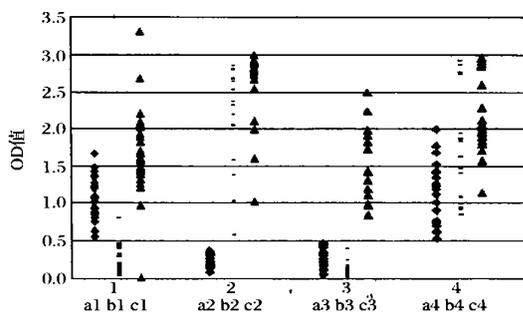


图 2 91 例成人麻疹患者急性期和恢复期血清 IgM、IgG 抗体分布

a. 急性期血清 IgM; b. 急性期血清 IgG; c. 恢复期血清 IgG。

从图 2 可以看出,这 4 类分布中,其中 1、3 类为急性期血清 IgG 抗体阴性者 60 人,而第 2 类为急性期血清 IgM 抗体阴性者 16 人,分别显示出成人麻疹患者中,未免疫或原发性免疫失败者与继发性免疫失败者的抗体分布差异。

讨 论

目前由于 MV 的广泛使用,使麻疹的流行强度大为减弱,发病率与死亡率均大幅度下降,但麻疹患者中大年龄组人数比例增多,尤其是免疫规划工作开展较好的地区,这一现象更为突出。据报道,江苏、山东省 ≥ 15 岁的麻疹患者已占患者总数的 20%~30%,在北京、上海等大城市这种状况更为明显。

在浙江省本次麻疹流行中,特别是在接种率 $\geq 95\%$ 的地区,大年龄患者所占的比例很高。为了对这一现象进行深入分析,采集了 4 起麻疹流行中 ≥ 15 岁病例的双份血清,从血清流行病学方面进行了研究。这对了解 MV 的免疫状况,分析发病原因,探讨 MV 原发性与继发性免疫失败等都有十分重要的意义。

对于 MV 未免疫或免疫未成功者,随着人数逐年累积,会形成一个很大的易感人群^[2]。如浙江省每年出生 50 万人,即使按照 95%的接种率和 90%的免疫成功率,每年累积的未免疫或免疫未成功者为 2.25 万人,4 年可达 9 万人。麻疹是显性感染为主的呼吸道传染病,所以在首次感染麻疹病毒时,不仅会出现典型的症状,而且血清学呈原发性免疫反应。即在早期血清中出现 IgM 抗体,随之出现 IgG 抗体,到 1 个月左右达高峰。而对于 MV 免疫成功者,在未受到麻疹野病毒感染的状况下,随着时间的推移特异性保护抗体会自然衰减,如果此时遇上麻疹野病毒侵入,则会产生麻疹症状,同时血清学呈现出继发性免疫反应,即 IgM 抗体不出现或偶尔一过性出现,且很低,IgG 抗体由于机体的回忆反应受到激活而很快上升^[3,4]。

本研究对成人麻疹患者血清 IgM 和 IgG 抗体分布作了 4 种分类:

第 1 类是急性期 IgM 抗体阳性、IgG 抗体阴性人群,可归属为未免疫或原发性免疫失败所引起。

第 2 类是急性期 IgM 抗体阴性、IgG 抗体阳性,且 IgG 抗体达到较高水平的血清状态,这一类符合继发性免疫失败人群。

第 3 类是急性期 IgM 和 IgG 抗体均阴性,而恢复期 IgG 抗体阳性的人群,这符合 MV 未免疫或原发性免疫失败人群(由于个体差异,部分人群 IgM 抗体出现较迟,出疹时 IgM 抗体尚呈阴性)。

第 4 类急性期 IgM 和 IgG 抗体均阳性,恢复期 IgG 抗体阳性并高于急性期 IgG 抗体水平的人群。

这类人群应根据患者 IgM 和 IgG 抗体的相应资料作具体分析,大部分病例是因为就诊时间比较晚,导致急性期血清采集偏迟以及个体差异的原因而造成,应归属于未免疫或原发性免疫失败。当然对少数 IgM 抗体水平低、IgG 抗体水平高的患者,不排除麻疹继发性免疫失败者 IgM 抗体一过性出现的可能性。图 1 中 A 区与 B 区同样可区分为明显的继发性免疫失败以及未免疫或原发性免疫失败者二类不同的血清分布状况。

从 91 例成人麻疹病例血清 IgG、IgM 抗体的结果分析,其中继发性免疫失败 20 人,而未免疫与原发性免疫失败 71 人,分别占病例总数的 22%、78%,再对 71 例未免疫与原发性免疫失败者进行 MV 接种史分析,有明确 MV 接种史的仅 9 人,占 12.7%,其余 62 人(占 87.3%)均为无接种史(21 人)或接种史不详(41 人)。也就是说,成人麻疹患者中,占绝大多数的还是未免疫与原发性免疫失败人群。这批人群中,未曾得到 MV 免疫或免疫史不详的占主要部分,且其中相当一部分是外来务工人员。

据日本 Anders 等人对 1 411 名 0~5 岁儿童 MV 继发性免疫失败的 meta 分析,得出该年龄段继发性免疫失败率在 0.2%左右。但对于大年龄组人群的 MV 继发性免疫失败的资料^[5,6],国内外很少看到相关报道。据美国 Neal A Halsey 等人报道,美国 MV 免疫人群,1985~1994 年均在 16 岁左右形成一个麻疹的发病高峰,推测其中一部分是由继发性免疫失败所引起。据美国 CDC 报道,匈牙利 MV 接种率 $> 93\%$,1989 年发生麻疹流行,报告 1.1 万多例,其中 75%是 16~22 岁的患者。此外,2003 年 Rosangela Castro Silva 等人报道,巴西麻疹患者的 50%是 20~29 岁的成人,患者年龄中位数是 22 岁。据此推理,这些成人麻疹患者中应该也存在着与浙江省相似的未免疫或原发性免疫失败以及继发性免疫失败的状况。

浙江省本次麻疹流行中,成人麻疹病例数已达总数的 40%。针对人群未免疫、原发性免疫失败以及继发性免疫失败等现象,应采用相应的免疫策略。而在目前儿童 MV 接种率已 $> 95\%$ 的状况下,除了实施儿童常规免疫与 MV 复种外,还应根据当地的具体情况,对中学的入学新生进行 MV 免疫。同时,对各类人群定期抽样,进行麻疹 HI 或 IgG 抗体水平的监测与分析,掌握当地人群实际的免疫保护状况。此外,沿海经济发达和人口密集地区应对外

来务工人员及其子女实施MV的普遍接种,以进一步减少易感人群与免疫空白,建立有效的免疫屏障,加速控制麻疹进程,早日实现消除麻疹的目标。

参考文献:

[1] 卫生部. 计划免疫技术管理规程[S]. 1998. 144-159.
 [2] Castro Silva R, Camacho LA, Amorim L, et al. Serological surveillance of measles in blood donors in Rio de Janeiro[J]. Brazil Rev Panam Salud Publica, 2003, 14(5): 334-340.
 [3] Rita F Helfand, Semait Kebede, Howard E Gary, et al. Timing of Development of Measles-Specific Immunoglobulin M and G after Primary Measles Vaccination[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 1999, 6(2): 178-180.

[4] Claudio S Pannuti, Ricardo Jose Morello, Jose Cassio de Moraes, et al. Identification of primary and Secondary Measles Vaccine Failures by Measurement of Immunoglobulin G Avidity in Measles Cases during the 1997 Sao Paulo Epidemic[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11(1): 119-122.
 [5] Sakata H, Kouhara T, Takeda M. Measles outbreak in a junior high school in November-December 1998[J]. Jpn J Infect Dis, 1999, 52(4): 172-173.
 [6] Anders JF, Jacobson RM. Secondary failure rates of measles vaccines: a meta analysis of published studies[J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15(1): 62-66.
 [7] 杨保国, 舒进安. 人群麻疹免疫水平调查分析[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2004, 18(4): 290-291.

公 告

为纪念《中国计划免疫》杂志创刊10周年,本刊邀请专家从1995年1期~2005年4期发表的979

篇论文中,评选出10篇优秀论文,名单如下(以发表时间为序)。每篇优秀论文奖励1000元人民币。

《中国计划免疫》杂志1995年1期~2005年4期优秀论文名单

编号	第一作者	论文题名	文章编号
1	王 钊	中国第一次及第二次强化免疫日活动实施情况评价	1006-916X(1995)02-0011-08
2	张礼璧	脊髓灰质炎重组株病毒在我国的循环及其致病性	1006-916X(2001)03-0125-04
3	刘崇柏	国产甲型肝炎灭活疫苗在儿童中应用的安全性、免疫原性和免疫程序研究	1006-916X(2002)01-0001-03
4	许文波	麻疹野病毒H ₁ 基因型在中国流行的分析	1006-916X(2003)01-0001-08
5	徐爱强	山东省实现无脊髓灰质炎目标的卫生经济学评价	1006-916X(2003)02-0075-05
6	方 刚	疫苗重组脊髓灰质炎病毒引起的聚集性急性弛缓性麻痹病例流行病学调查与分析	1006-916X(2004)01-0001-03
7	万宗举	倍尔来福™甲乙型肝炎联合疫苗在成人中应用的安全性和免疫原性研究	1006-916X(2004)03-0129-04
8	周剑惠	中国麻疹野病毒基因型快速诊断方法的建立	1006-916X(2004)06-0366-05
9	卢亦愚	TaqMan荧光定量逆转录-聚合酶链反应快速检测麻疹病毒核酸	1006-916X(2005)02-0001-04
10	温 宁	中国疫苗衍生脊髓灰质炎病毒循环事件的流行病学调查	1006-916X(2005)04-0248-04

(《中国计划免疫》杂志编辑部)