

论著 文章编号: 1004-9231(2020)08-0618-05

【专稿: 免疫规划】

上海市嘉定区白喉类毒素抗体水平监测

张倩¹, 钟培松¹, 许言午¹, 费洁¹, 李智², 赵根明³1. 上海市嘉定区疾病预防控制中心, 上海 201800; 2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336;
3. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

摘要

【目的】对上海市嘉定区健康人群白喉抗体水平监测分析, 评价白喉类毒素接种策略效果。【方法】2010—2013 年在该区采集健康人群血清标本, 利用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测白喉抗体, 比较不同人群白喉抗体几何平均滴度 (GMT)。【结果】共调查 1 029 人, 白喉 IgG 抗体 GMT 为 0.325 IU/mL。白喉 IgG 抗体滴度达到部分保护水平 (≥ 0.01 IU/mL) 者 1 003 人, 阳性率为 97.47%; 达到安全保护水平 (≥ 0.1 IU/mL) 占 70.36%; 达到长期保护水平 (≥ 1.0 IU/mL) 占 35.57%。上海市户籍和外地户籍之间白喉抗体的阳性率和抗体水平差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.708, P < 0.05; t = 2.787, P < 0.05$)。不同年龄组之间白喉抗体阳性率的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 30.262, P < 0.001$)。各年龄组 GMT 在 0.029 IU/mL (30~岁) ~ 1.526 IU/mL (5~岁) 之间, 不同年龄组之间的白喉抗体 GMT 差异有统计学意义 ($F = 99.500, P < 0.001$)。【结论】上海市嘉定区白喉抗体水平调查结果可真实反映该区白喉常规免疫的接种效果, 初中三年级白破 (DT) 疫苗接种效果显著, 可考虑青少年或成人适时接种 1 剂次含白喉类毒素成分的疫苗以维持免疫水平。

关键词: 白喉; 抗体水平; 酶联免疫吸附试验

中图分类号: R186

文献标志码: A

DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2020.19872

引用格式: 张倩, 钟培松, 许言午, 等. 上海市嘉定区白喉类毒素抗体水平监测 [J], 上海预防医学, 2020, 32(8): 618-621, 630.

Antibody levels against diphtheria monitored in Jiading District, Shanghai ZHANG Qian¹, ZHONG Pei-song¹, XU Yan-wu¹, FEI Jie¹, LI Zhi², ZHAO Gen-ming³ (1. Center for Disease Control and Prevention of Jiading District, Shanghai 201800, China; 2. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 3. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract [Objective] To investigate the antibody levels against diphtheria among healthy population in Jiading District of Shanghai, and to make evaluation of the effect of diphtheria toxoid vaccination strategy. [Methods] Serum samples were collected from healthy population in Jiading District of Shanghai in 2010–2013. Antibody against diphtheria was tested by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Geometric mean titer (GMT) of diphtheria antibody was compared between different population characteristics. [Results] A total of 1 029 serum samples were collected from the healthy population. With 1 003 of 1 029 diphtheria antibody titer of IgG (over 0.01 IU/mL), the positive rate was 97.47%, reaching the level of security protection (over 0.1 IU/mL) that accounted for 70.36%, and achieving the long-term protection level (over 1 IU/mL) that accounted for 35.57%; IgG GMT 0.325 IU/mL. There was significant difference in the positive rates and antibody levels between city residents and floating population in the field of diphtheria antibodies ($\chi^2 = 4.708, P < 0.05; t = 2.787, P < 0.05$). There were statistically significant differences between different age groups in diphtheria antibody positive rates ($\chi^2 = 30.262, P < 0.001$) and statistically significant differences in GMT diphtheria antibody levels between different age groups ($F = 99.500, P < 0.001$), GMT ranged in 0.029 IU/mL (30 years age group) ~ 1.526 IU/mL (5 years age group). [Conclusion] The investigation of diphtheria antibody levels in Shanghai Jiading District truly reflects the effect of routine diphtheria immunization in Jiading District. DT (diphtheria & tetanus) vaccination for third grade junior is effective. We suggest a booster dose of diphtheria-containing vaccine for adolescents or adults so as to maintain immune levels.

Keywords: diphtheria; antibody level; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

白喉是由白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheria*) 引起的一种表现为急性呼吸道症状的传染病, 临床特征有发热, 气憋, 声音嘶哑, 犬吠样咳嗽, 咽、扁桃体及其周围组织出现灰白色

假膜, 严重者全身中毒症状明显, 重症病例因神经麻痹造成气道梗阻, 甚者死亡。在疫苗大规模使用前, 世界各地都有该病发生和报告^[1]。20 世纪 50~60 年代中国白喉的发病水平最高, 发病率

【作者简介】张倩, 女, 硕士, 主管医师; 研究方向: 疾病监测和免疫预防管理; E-mail: zq0558@sina.com

【通信作者】费洁, E-mail: feijie@jiading.gov.cn

<http://www.sjpm.org.cn/>

为 10/10 万~20/10 万^[2]。上海市白喉的发病曾高达 119.8/10 万,1978 年以来随着白喉类毒素的接种和应用,上海市已无白喉病例报告^[3]。上海市嘉定区近年来白喉病例处于零报告阶段,但作为国际交流频繁的地区,人口流行性大,与我国接壤的周边国家白喉仍然时有流行^[4],如 2011—2015 年印度 5 年共报告白喉 18 350 例。为评价白喉类毒素接种策略效果,分析上海市嘉定区 2010 年、2011 年和 2013 年白喉抗体水平的监测数据。

1 对象与方法

1.1 调查对象

根据辖区地理位置的分布、人口构成的特征等因素,按照多阶段随机抽样的原则,以上海市嘉定区政府为中心,按照远、中、近的距离各随机抽取 1 个乡镇,根据年龄段再随机抽取 1 个行政村或 1 个班级作为研究对象,根据门牌号或学号从第一号纳入研究组,数量不足在临近村/班级补充,结合上海市免疫程序研究对象根据年龄分为 9 组,每组 30~40 人,分别是 6 月龄~、3~岁、5~岁、7~岁(第 1 针白喉破伤风联合疫苗 DT 接种后)、10~岁、15~岁(第 2 针 DT 接种后)、20~岁、30~岁、40~岁,每组中上海市户籍、外地户籍人数各占 1/2。于 2010 年、2011 年和 2013 年各年分别开展 1 次调查。共调查 1 029 人,其中 2010 年 329 人、2011 年 358 人、2013 年 342 人。

1.2 调查方法

在知情同意的原则下,采集调查对象静脉血 3 mL,分离血清,-20℃保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量测定白喉 IgG 抗体,检测工作由上海市疾病预防控制中心完成。检测试剂盒的生产商为德国维润赛润(Virion/Serion)公司。按照世界卫生组织(WHO)的评价标准,白喉抗毒素 IgG 抗体几何平均滴度(GMT)<0.01 IU/mL 时表示“没有保护”,作为阴性的判定标准;GMT≥0.01 IU/mL 为“部分保护”,作为阳性的判定标准;GMT≥0.1 IU/mL 是“安全保护”水平;GMT≥1.0 IU/mL 表示达到“长期保护”水平^[5]。

1.3 统计学分析

采用 Excel 2013 建立数据库,运用 SPSS 23.0 进行统计分析。抗体阳性率的比较采用 χ^2 检验,经对数转换后白喉抗体符合正态分布,采用方差分析和 t 检验进行抗体 GMT 比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

共调查 1 029 人,白喉 IgG 抗体 GMT 为 0.325 IU/mL。1 003 人白喉 IgG 抗体 GMT 达到了部分保护水平(≥ 0.01 IU/mL),阳性率为 97.47%;达到安全保护水平(≥ 0.1 IU/mL)的比例为 70.36%(724/1 029);达到长期保护水平(≥ 1.0 IU/mL)的比例为 35.57%(366/1 029)。见表 1。

2.2 不同年份白喉抗体水平

2010 年白喉抗体 GMT 为 0.692 0 IU/mL、2011 年白喉抗体 GMT 为 0.135 6 IU/mL、2013 年白喉抗体 GMT 为 0.392 1 IU/mL,3 年调查人数分别为 329 人、358 人、342 人,其中 2011 年 10 岁以上年龄组外地户籍白喉抗体水平较低。不同年份健康人群之间的白喉抗体水平差异具有统计学意义($F=22.359, P<0.05$)。

2.3 不同户籍白喉抗体水平

本市户籍 493 人,外地户籍 536 人,白喉抗体的阳性率分别是 98.58%和 96.46%,差异具有统计学意义($\chi^2=4.708, P<0.05$)。白喉抗体 GMT 分别为 0.432 IU/mL 和 0.250 IU/mL,本市户籍达到安全保护和长期保护的比例均高于外地户籍,本市户籍和外地户籍健康人群之间的白喉抗体水平差异具有统计学意义($t=2.787, P<0.05$)。见表 1。

2.4 不同年龄白喉抗体水平

9 个年龄组白喉抗体达到部分保护的比例在 93.14%~100%之间,各年龄组之间白喉抗体阳性率的差异具有统计学意义($\chi^2=30.262, P<0.001$)。达到安全保护的比例在 18.45%~96.69%之间。6 月龄~19 岁达到长期保护的比例在 33.06%(10~岁)~62.81%(5~岁),20 岁以上

各年龄组均未达到长期保护水平; 白喉抗体 GMT 在 0.029 IU/mL (30~岁) 和 1.526 IU/mL (5~岁) 之间, 各年龄组之间的白喉抗体 GMT 差异具有统计学意义 ($F=99.500, P<0.001$)。总体上随着年龄的增高而降低, 同时因为接种程序的影响而有所不同。见表 2。

2.5 不同性别白喉抗体水平

1 029 名观察对象中男性 529 人, 女性 500 人, 白喉抗体的阳性率分别是 97.54% 和 97.40% ($\chi^2=0.021, P=0.884$)。白喉抗体 GMT 分别为 0.388 IU/mL 和 0.269 IU/mL, 男性人群达到安全保护和长期保护的比例略高于女性。见表 3。

表 1 上海市嘉定区不同户籍人群白喉抗体水平

户籍	观察人数	部分保护水平 ^a		安全保护水平 ^b		长期保护水平 ^c		GMT (IU/mL)
		例数	占比 (%)	例数	占比 (%)	例数	占比 (%)	
本市	493	486	98.58	376	76.27	192	38.95	0.432
外地	536	517	96.46	348	64.93	174	32.46	0.250
合计	1 029	1 003	97.47	724	70.36	366	35.57	0.325

[注]^a: GMT \geq 0.01 IU/mL; ^b: GMT \geq 0.1 IU/mL; ^c: GMT \geq 1.0 IU/mL。

表 2 上海市嘉定区各年龄组白喉抗体水平

年龄组 (岁)	观察人数	部分保护水平 ^a		安全保护水平 ^b		长期保护水平 ^c		GMT (IU/mL)
		例数	占比 (%)	例数	占比 (%)	例数	占比 (%)	
0.5~	114	114	100.00	103	90.35	63	55.26	1.360
3~	114	114	100.00	106	92.98	33	28.95	0.490
5~	121	121	100.00	117	96.69	76	62.81	1.526
7~	119	119	100.00	114	95.80	85	71.43	1.247
10~	121	119	98.35	111	91.74	40	33.06	0.541
15~	124	117	94.35	95	76.61	69	55.65	0.600
20~	102	95	93.14	37	36.27	0	0.00	0.044
30~	103	97	94.17	19	18.45	0	0.00	0.029
40~	111	107	96.40	22	19.82	0	0.00	0.037
合计	1 029	1 003	97.47	724	70.36	366	35.57	0.325

[注]^a: GMT \geq 0.01 IU/mL; ^b: GMT \geq 0.1 IU/mL; ^c: GMT \geq 1.0 IU/mL。

表 3 上海市嘉定区不同性别白喉抗体水平

性别	观察人数	部分保护水平 ^a		安全保护水平 ^b		长期保护水平 ^c		GMT (IU/mL)
		例数	占比 (%)	例数	占比 (%)	例数	占比 (%)	
男	529	516	97.54	388	73.35	216	40.83	0.388
女	500	487	97.40	336	67.20	150	30.00	0.269
合计	1 029	1 003	97.47	724	70.36	366	35.57	0.325

[注]^a: GMT \geq 0.01 IU/mL; ^b: GMT \geq 0.1 IU/mL; ^c: GMT \geq 1.0 IU/mL。

3 讨论

血清流行病学调查结果是对当地免疫规划工作实际效果最直接、最客观的评价方法之一, 本次调查结果真实反映了上海市嘉定区白喉常规免疫的接种效果。白喉 IgG 抗体 GMT 为 0.325 IU/

mL, 高于广东省报道的 0.203 IU/mL^[6], 反映上海市嘉定区人群中白喉的整体保护水平较高。男性和女性的白喉抗体达到“部分保护”水平比例差异无统计学意义 ($\chi^2=0.021, P=0.884$), 与四川乐山市报道^[7]的白喉发病男高女低的特征不同,

可能原因是早期男女的社会流动比例不同, 另外, 重男轻女的封建思想对男性发病后的就诊率更高。上海市嘉定区处于较发达地区, 男女社会流动性较为均衡, 更容易实现预防接种和就医公平性。

早在 19 世纪 70 年代上海市免疫规划规定 5~12 月龄儿童给予百白破 3 联疫苗全程基础免疫 3 次外, 3~4 岁加强接种 1 剂次百白破, 并且在 7 岁和 11 岁时分别接种白喉类毒素和精制白破类毒素以加强免疫。2006 年上海市免疫程序规定对初中三年级学生再加强接种 1 剂次白破疫苗, 近年报告接种率和调查接种率以及凭证入学结果显示适龄儿童白喉类毒素的接种率均在 99% 以上。本次研究结果验证了免疫接种程序效果, 基础免疫完成后的 6 月~ 组白喉抗体水平较高, GMT 为 1.360 IU/mL, 高于佛山市顺德区^[8]。5~6 岁组接种百破疫苗后白喉抗体水平最高 (GMT 为 1.526 IU/mL), 达到安全保护 (96.69%) 和长期保护 (62.81%) 的比例也最高。随后出现下降, 15 岁第 2 剂白破疫苗接种后再次上升, 20~ 岁人群白喉抗体下降明显, 之后随年龄逐渐下降, 与广东省^[6]、广西壮族自治区^[9]、北京市昌平区^[10] 等报道的随年龄变化趋势不同。

本市户籍与外地户籍白喉抗体的阳性率分别是 98.58% 和 96.46%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 白喉抗体 GMT 分别为 0.432 IU/mL 和 0.250 IU/mL, 本市户籍和外地户籍健康人群之间的白喉抗体水平差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。近年来嘉定区流动人口比例较大, 流动性较高, 流动人口系数达 1.51。虽然上海市嘉定区预防接种实施属地化管理, 但是可能由于外地户籍人口随父母在上海和老家之间往返, 疫苗接种也在两地进行, 上海市疫苗管理和操作要求更高, 进而影响疫苗产生的抗体水平。另一方面上海市自 2006 年开始为 6 岁和初中三年级的学生各接种 1 剂次 DT, 往往一些外来儿童是后期随家长来上海, 从而错过了白破疫苗的接种^[11]。青壮年人群中外地户籍的抗体水平可能与其儿童阶段的未完成全程免疫有关。建议对外来就学儿童及早开展疫苗补种。

研究指出, 当人群中白喉的易感率低于 25% 时 (抗体滴度 < 0.01 IU/mL), 人群中可以建立有效的免疫屏障, 从而避免白喉疫情的暴发和流行^[12]。本次研究结果显示上海市嘉定区白喉的人群易感率是 2.53%, 所以如果发生白喉病例的输入性疫情, 上海市嘉定区白喉发生大规模暴发疫情的可能性不大。健康人群白喉抗体达到安全保护水平 (≥ 0.1 IU/mL) 占 70.36%, 高于波兰 Zasada 等^[13] 研究结果 (60.60%), 白喉抗体水平年龄组也有类似的分布特征^[13-14], 特别是 20 岁以上年龄组仍然有发生白喉的风险。与广东省^[6]、广西壮族自治区^[9]、北京市昌平区^[10] 研究结果不同, 上海市嘉定区 15~ 岁年龄组白喉抗体水平未降低而是有所上升, 说明针对初中三年级学生加强 1 剂次白破疫苗后人群中形成的免疫屏障更为牢固。WHO 认为每 10 年对成人接种白喉类毒素对保持人群免疫力是必要的^[5], 美国 CDC 推荐 11 岁或之后没有接种过百白破混合疫苗 (TDaP), 19 岁及以上年龄应先接种 1 剂 TDaP, 然后每 10 年接种 1 剂 DT 或 TDaP^[15]。在疫苗供应充足, 接种过程实施易于实现的情况下, 我国可考虑青少年或成人适时接种 1 剂次含白喉类毒素成分的疫苗以维持免疫水平。

(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)

参考文献

- [1] HEYMANN D L. 传染病控制手册 [M]. 冯子健, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 178-180.
- [2] 杨志伟, 张兴录, 于竞进, 等. 我国白喉流行病学特点分析 [J]. 中国计划免疫, 2000, 6(1): 1-4.
- [3] 俞顺章, 李智. 预防接种在控制和消灭传染病中的重要作用 [J]. 上海预防医学, 2019, 31(1): 28-32.
- [4] World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper-August 2017 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(31): 417-435.
- [5] World Health Organization. WHO position paper on diphtheria vaccine [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2006, 81(3): 24-32.
- [6] 朱琦, 刘美真, 吴承刚, 等. 2014 年广东省部分地区白喉抗体水平调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(3): 267-270.
- [7] 高俊英, 李德茂, 吴思克, 等. 317 例白喉病例流行病学分析 [J]. 现代预防医学, 2002, 29(2): 268.

(下转第 630 页)

- [4] SUTTER R W, PREVOTS D R, COCHI S L. Poliovirus vaccines. Progress toward global poliomyelitis eradication and changing routine immunization recommendations in the United States [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2000, 47(2): 287-308.
- [5] WATTIGNEY W A, MOOTREY G T, BRAUN M M, et al. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): e83.
- [6] 连文远. 计划免疫学[M]. 2版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001: 264-265.
- [7] 马丽莉, 尤雪丹. 使用口服脊髓灰质炎减毒活疫苗的国家引入注射用脊髓灰质炎灭活疫苗[J]. *中国计划免疫*, 2003, 9(6): 378.
- [8] SUN M B, MA Y, XU Y H, et al. Dynamic profiles of neutralizing antibody responses elicited in rhesus monkeys immunized with a combined tetravalent DTap-sabin IPV candidate vaccine [J]. *Vaccine*, 2014, 32(9): 1100-1106.
- [9] VERDIJK P, ROTS N Y, VAN OIJEN M G C T, et al. Safety and Immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine based on Sabin strains with and without aluminum hydroxide: a phase I trial in healthy adults [J]. *Vaccine*, 2013, 31(47): 5531-5536.
- (收稿日期: 2018-04-10)
(责编: 符移才; 校对: 吕涵路)
- (上接第 621 页)
- [8] 陈金生, 朱琦, 吴承刚, 等. 佛山市顺德区 2014-2015 年健康人群白喉抗体水平监测 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25(2): 176-179.
- [9] 梁亮, 马宇燕, 韦敬航, 等. 广西壮族自治区 2013 年健康人群白喉抗体水平调查 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(2): 175-179.
- [10] 王涛, 王海红, 易文娟, 等. 2017 年北京市昌平区健康人群百日咳、白喉、破伤风抗体水平监测 [J]. *实用预防医学*, 2019, 26(5): 593-596.
- [11] 庞红, 吴美华, 汤素文, 等. 上海市长宁区本市和外来中小学新生白喉抗体水平调查 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(6): 541-543.
- [12] ZHANG Q, HAN F L, NIE Q, et al. Seroprevalence of antibodies to pertussis and diphtheria among healthy adults in China [J]. *J Infect*, 2011, 63(6): 441-446.
- [13] ZASADA A A, RASTAWICKI W, ROKOSZ N, et al. Seroprevalence of diphtheria toxoid IgG antibodies in children, adolescents and adults in Poland [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 551.
- [14] GOWIN E, WYSOCKI J, KAŁUŻNA J, et al. Does vaccination ensure protection? Assessing diphtheria and tetanus antibody levels in a population of healthy children: a cross-sectional study [J]. *Medicine*, 2016, 95(49): e5571.
- [15] CDC. Recommended adult immunization schedule for ages 19 years or older, United States, 2020 [EB/OL]. [2019-11-01]. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hep/imz/adult.html#table-age>.
- (收稿日期: 2019-11-12)
(责编: 符移才; 校对: 洪琪)