

· 实验研究论著 ·

# 健康孕期妇女百日咳鲍特菌毒素 IgG 抗体水平分析

韩锐郡<sup>1</sup>, 颜晖<sup>2</sup>, 刘莹<sup>1</sup>, 刁艳丽<sup>1</sup>, 高源<sup>3</sup>, 王增国<sup>1</sup>

(1. 西安市疾病预防控制中心, 陕西 西安 710054; 2. 西安市中心医院, 陕西 西安 710002; 3. 中国疾病预防控制中心传染病所, 北京 102206)

**摘要:**目的 分析孕期妇女百日咳毒素(PT)IgG 抗体水平,并评价近期感染百日咳的可能。方法 采用定量 ELISA 方法检测 154 例健康孕期妇女怀孕初期以及怀孕后期双份血清 PT-IgG。结果 所有标本 PT-IgG 均<100 IU/ml,其中 72 例(46.8%)受试者在临产前 PT-IgG <5 IU/ml。4 例受试者的双份血清 PT-IgG 滴度发生 2 倍以上的下降。估算孕期妇女近期的百日咳年感染率为 4.5%(365.25/208.9×2.6%)。结论 孕期妇女的 PT-IgG 滴度较低,成年育龄妇女在怀孕前可能自然感染百日咳,其感染率可能被低估。

**关键词:**百日咳毒素;抗体;自然感染

中图分类号: R378.42 文献标识码: A 文章编号: 1672-3619(2015)10-1329-03

## Prevalence of pertussis infection in Chinese pregnant women measured by IgG antibody against pertussis toxin

HAN Rui-jun<sup>1</sup>, YAN Hui<sup>2</sup>, LIU Ying<sup>1</sup>, XI Yan-li<sup>1</sup>, GAO Yuan<sup>3</sup>, WANG Zeng-guo<sup>1</sup>

(1. Xi'an Center for Disease Control and Prevention, Shannxi, Xi'an 710054; 2. Xi'an Central Hospital, Shannxi, Xi'an 710002; 3. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

**Abstract: Objective** To analyze of pregnant women pertussis toxin (PT) IgG antibody levels and evaluate the possibility of a recent pertussis infection. **Methods** Total of 154 pregnant women were enrolled to detect the PT-IgG antibody at the beginning and the ending of pregnancy. PT-IgG was measured by the serion ELISA kits. **Results** Seventy-two out of 154 subjects at the ending of pregnancy had the anti-PT IgG titer lower than 5 IU/ml. No sample was detected with the anti-PT IgG  $\geq$  100 IU/ml; there were 4 sample pairs have a  $\geq$ 2-fold decrease of anti-PT IgG. The estimated incidence of infection was 4.5% (365.25/208.9×2.6%) per year for the pregnant women. **Conclusion** It seems that the nature infection of pertussis in Chinese pregnant women is possibly underestimated. The average anti-PT IgG titer among the pregnant women is low.

**Key words:** Pertussis toxin; Antibody; Nature infection

百日咳是一种传统的疫苗可预防急性呼吸道传染病。百日咳疫苗的使用使我国百日咳发病得到较好的控制,其发病率长期保持在<1/10万。当前流行病学研究认为百日咳在多个国家的发病再次升高,病例包括儿童、新生儿、青少年以及成人<sup>[1]</sup>。由于百日咳自然感染或疫苗接种后的抗体保护性下降较快,且不能提供终身免疫<sup>[2]</sup>,因此在全球其它国家,多种加强免疫策略均已实施,包括针对孕妇的百日咳疫苗的接种<sup>[3]</sup>。研究初步认为我国的百日咳发病被严重低估<sup>[4-5]</sup>,同时我们前期的研究发现百日咳在新生儿中的发病较多。本研究拟对西安市健康孕期妇女开展百日咳毒素(pertussis toxin,PT)IgG 抗体水平分析并评价其百日咳近期感染现状。

### 1 材料与方法

1.1 医学伦理审查 本项目经过西安市疾病预防控制中心医学伦理委员会审批同意。

1.2 受试者及标本 2011年10月至2012年7月,随机选择西安市中心医院进行孕期检查的妇女,在知情同意的基础上采集血液标本2份:孕期12周和孕期36周。血清标本保存于-20℃备用。同时要求受试者在入组前3个月内无咳嗽等症状并询问入组者百日咳疫苗接种史。

1.3 检测试剂及方法 PT-IgG 定量检测采用商品化 ELISA 试剂盒,购自 Virion/Serion 公司,检测范围为 5~600 IU/ml;特异性和敏感性分别为 98.5% 和 >99%。检测方法参照试剂说明书,即所有血清标本进行 1:100 稀释后进行检测。检测完毕后,使用 Thermo Labsystems MK3 型酶标仪于 405 nm 读取 OD 值,并根据公司定量软件换算出血清中 PT-IgG 滴度。

作者简介:韩锐郡,女,学士,主管技师,从事传染病的流行病学及检测相关研究

通讯作者:王增国,男,硕士,副主任技师,从事传染病的流行病学及分子流行病学研究,E-mail:william\_wzg@126.com

1.4 结果判定 单份血清 PT-IgG ≥100 IU/ml,或双份血清 PT-IgG ≥2 倍增高或下降者判定为百日咳近期感染。

1.5 数据处理 采用 Epidata3.1 软件建立数据库录入问卷,使用 SPSS15.0 软件和 Excel 对资料进行统计描述及分析。

### 2 结果

2.1 孕期妇女受试者基本信息 收集到双份血的受试者共计 154 名,年龄 20~40 岁,中位年龄 28 岁。82 人(53.2%)曾接种过百日咳疫苗,72 人(46.8%)称对百日咳疫苗接种情况不详。

2.2 孕期妇女 PT-IgG 检测结果 所有受试者孕期 12 周的血清 PT-IgG 为 < 0.51~85.8 IU/ml,中位数为 8.2 IU/ml,其中 PT-IgG < 5 IU/ml、5~40 IU/ml 和 40~100 IU/ml 者分别为 41 份(26.6%)、109 份(70.8%)和 4 份(2.6%)。孕期 36 周血清 PT-IgG 为 < 0~43.5 IU/ml,中位数为 5.4 IU/ml,其中 PT-IgG < 5 IU/ml、5~40 IU/ml 和 40~100 IU/ml 者分别为 72 份(46.8%)、82 份(53.2%)和 0 份(0.0%)。所有血清 PT-IgG 均 < 100 IU/ml,4 例(2.6%)受试者的双份血 PT-IgG 表现为 ≥2 倍的下降,见图 1 和表 1。

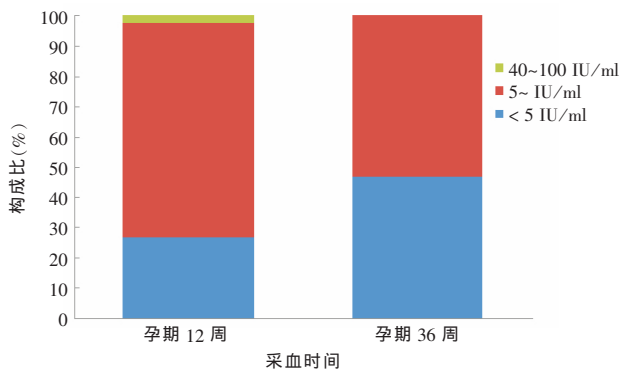


图 1 孕人群血清 PT-IgG 滴度分布

Fig.1 The distribution of PT-IgG in pregnant women

表 1 血清学确诊百日咳感染者的 PT-IgG 滴度

Tab.1 The PT-IgG of sero-confirmed pertussis recent infection cases

感染者编号	年龄(岁)	PT-IgG(IU/ml)		疫苗接种 <sup>a</sup>
		首份血	二份血	
1	27	53.7	16.2	不详
2	34	85.8	34.7	是
3	25	70.9	20.9	不详
4	34	81.8	38.2	是

注:<sup>a</sup>百日咳相关疫苗(DTwP 或 DTaP)。

2.3 年感染率估算 根据文献报道,PT-IgG 的动态与百日咳感染的天数具有相关性<sup>[6]</sup>。即以 40 IU/ml

作为临界值,则过去 208.9 d 的百日咳感染率为 2.6%,换算为年感染率为 4.5%(365.25/208.9×2.6%)。

### 3 讨论

随着百白破疫苗(DTwP 和/或 DTaP)免疫覆盖率的提高,百日咳发病得到了有效控制。目前我国的百白破疫苗接种程序为 3、4、5 月龄基础免疫各 1 剂,18~24 月龄加强免疫 1 剂。因此 <3 月龄及未完成全程免疫接种的婴幼儿则可能无法提供疫苗保护。当前,全球出现百日咳重现。我们的研究与国际上报道类似,即 <3 月龄的婴幼儿在当前百日咳病例中构成比较高。同时成人也会感染百日咳,是婴幼儿感染的传染源,或被婴幼儿百日咳病例感染而成为次代病例。我国天津地区的报道也认为当前百日咳发病的流行病学特点有家庭聚集性,父母亲多为婴幼儿百日咳感染的传染源<sup>[7]</sup>。婴幼儿和成人的百日咳易感性提示成年育龄期妇女对于百日咳同样易感,且其胎传百日咳抗体可能较低,无法对婴幼儿提供保护。

百日咳鲍特菌的菌毛抗原、粘附素以及毒素抗原所产生的抗体与其保护性有关<sup>[1]</sup>,但目前关于百日咳保护性抗体的阈值尚无定论。但其中百日咳毒素抗体又是唯一一个可作为诊断近期感染的特异性抗体<sup>[8]</sup>,并已大量应用于临床诊断及血清流行病学研究中。本研究通过对健康孕期妇女的 PT-IgG 检测,揭示了西安地区孕妇血清中 PT-IgG 的本底值,结果显示 46.8% 的孕期妇女在孕晚期的 PT-IgG < 5 IU/ml,提示 PT-IgG 在孕期妇女中滴度较低;同时 4 例受试者的双份血 PT-IgG 发生了 >2 倍的下降,根据计算可知,2.6% 的受试者在怀孕前可能感染百日咳鲍特菌,而孕期末发生百日咳感染。近年来,我国学者已针对百日咳毒素的检测开展了多项血清流行病学研究,结果均认为我国的百日咳被严重低估<sup>[4-5,9-11]</sup>。国外一些报道结果也与此类似,成人中百日咳感染率可能达到 3.3%~8%<sup>[12]</sup>。青少年和成年人的百日咳感染常因为症状不典型或未发病而被误诊或漏诊,同时临床医生对百日咳的认识不足以及实验室诊断方法的技术开展不足也是导致我国百日咳低估的重要因素<sup>[9]</sup>。

由于百日咳保护性抗体自然下降的特点,有报道认为孕妇的百日咳加强免疫对于新生儿的百日咳感染能起到预防作用。虽然对孕妇进行免疫接种的安全性尚存一些争议,然而一些国家已开展了孕妇的百日咳免疫接种并有效降低了新生儿百日咳感染率<sup>[13-15]</sup>。

然而,本研究尚存在一些问题,如本研究的样本数偏少,未进行其它成人组的对照试验。因此无法判断孕期妇女与其它成人人群中百日咳近期感染的差异。但本研究的估算感染率和其它报道相似,提示当

前百日咳的感染率可能被低估。因此,在我国百日咳被严重低估的现状下,应继续深入研究百日咳加强免疫策略的必要性等问题,如孕妇加强免疫策略。

#### 参考文献

- [1] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies [J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(2): 326-382.
- [2] Versteegh FG, Mertens PL, de Melker HE, et al. Age-specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with *Bordetella pertussis* [J]. Epidemiol Infect, 2005, 133(4): 737-748.
- [3] Chiappini E, Stival A, Galli L, et al. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 151.
- [4] Zhang Q, Han F, Nie Q, et al. Seroprevalence of antibodies to pertussis and diphtheria among healthy adults in China [J]. J Infect, 2011, 63(6): 441-446.
- [5] Zhang Q, Zheng H, Liu M, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: a cross sectional study [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 138.
- [6] de Melker HE, Versteegh FG, Schellekens JF, et al. The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys [J]. J Infect, 2006, 53(2): 106-113.
- [7] 高志刚, 黄海涛, 刘勇, 等. 天津市百日咳发病反弹及流行病学特征改变的影响因素分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(3): 212-215. Gao ZG, Huang HT, Liu Y, et al. Analysis on influence factors

- about resurgence and changing epidemiological characteristic of pertussis in Tianjin municipal [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2011, 17(3): 212-215.
- [8] Cherry JD, Chang SJ, Klein D, et al. Prevalence of antibody to *Bordetella pertussis* antigens in serum specimens obtained from 1793 adolescents and adults [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(11): 1715-1718.
- [9] Wang CQ, Zhu QR. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibody in children and adolescents in China [J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(7): 593-596.
- [10] Wu Y, Zhu B, Gao Y, et al. Clustered cases of *Bordetella pertussis* infection cause high levels of IgG antibodies against pertussis toxin in adolescents in Gaobeidian city, China [J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(4): 738-743.
- [11] Xu Y, Wang L, Xu J, et al. Seroprevalence of pertussis in China: Need to improve vaccination strategies [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(1): 192-198.
- [12] Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(7): 1086-1089.
- [13] Libster R, Edwards KM. Re-emergence of pertussis: what are the solutions [J]? Expert Rev Vaccines, 2012, 11(11): 1331-1346.
- [14] Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, et al. Can infants be protected by means of maternal vaccination [J]? Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 5: 85-92.
- [15] English P. Pertussis vaccination in pregnant women will protect neonates [J]. Practitioner, 2012, 256(1755): 5.

收稿日期: 2015-02-10

(上接第 1311 页)

#### 参考文献

- [1] Bjornsson HT, Fallin MD, Feinberg AP. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease [J]. Trends Genet, 2004, 20(8): 350-358.
- [2] Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer [J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(1): 21-33.
- [3] Lofton-Day C, Model F, Devos T, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening [J]. Clin Chem, 2008, 54(2): 414-423.
- [4] He Q, Chen HY, Bai EQ, et al. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 202(1): 1-10.
- [5] Sugiyama K, Takamune M, Furusawa H, et al. Human DNA methyltransferase gene-transformed yeasts display an inducible flocculation inhibited by 5-aza-2'-deoxycytidine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(2): 689-694.
- [6] Liu LH, Xiao WH, Liu WW. Effect of 5-Aza-2'-deoxycytidine on the P16 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(1): 131-135.
- [7] Wu FL, Li RT, Yang M, et al. Gelatinases-stimuli nanoparticles encapsulating 5-fluorouridine and 5-aza-2'-deoxycytidine enhance the sensitivity of gastric cancer cells to chemical therapeutics [J]. Cancer Lett, 2015, 363(1): 7-16.

- [8] Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics [J]. Science, 2001, 293(5532): 1068-1070.
- [9] Zoratto F, Rossi L, Verrico M, et al. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(7): 6195-6206.
- [10] Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, et al. Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(2): 514-519.
- [11] Purcell M, Kruger A, Tainsky MA. Gene expression profiling of replicative and induced senescence [J]. Cell Cycle, 2014, 13(24): 3927-3937.
- [12] Lang Y, Meng J, Song X, et al. EFEMP1 suppresses growth and invasion of lung cancer cells by downregulating matrix metalloproteinase-7 expression [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18(2): 92-97.
- [13] Robertson KD, Jones PA. DNA methylation: past, present and future directions [J]. Carcinogenesis, 2000, 21(3): 461-467.
- [14] Knobbe CB, Reifemberger J, Blaschke B, et al. Hypermethylation and transcriptional downregulation of the carboxyl-terminal modulator protein gene in glioblastomas [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(6): 483-486.

收稿日期: 2015-03-23