

天津市 < 8 月龄婴儿麻疹、风疹、流行性腮腺炎抗体母婴配对研究

丁亚兴¹, 刘杨¹, 郝宝云², 刘晓川³, 李国红⁴, 时同鑫⁵, 陈伟¹, 高志刚¹, 张颖¹

(1. 天津市疾病预防控制中心, 天津 300011; 2. 滨海新区疾病预防控制中心, 天津 300270;

3. 西青区疾病预防控制中心, 天津 300380; 4. 宝坻区疾病预防控制中心, 天津 301800;

5. 河西区疾病预防控制中心, 天津 300211)

摘要: 目的 分析 < 8 月龄婴儿麻疹、风疹和流行性腮腺炎(流腮)母传抗体水平,探讨麻腮风联合减毒活疫苗(MMR)免疫策略。方法 2015-2016年在天津市抽取4个区采集<8月龄婴儿及其母亲血清,采用酶联免疫吸附试验检测麻疹、风疹和流腮IgG抗体,分析婴儿母传抗体水平。结果 共采集<8月龄婴儿血清206份,麻疹、风疹、流腮抗体阳性率分别为50.00%、45.63%、62.62% ($\chi^2 = 12.57, P = 0.002$),抗体几何平均浓度分别为230.98mIU/ml、15.22IU/ml、179.02U/ml。206名配对母亲年龄中位数为27岁(19-42岁),麻疹、风疹、流腮抗体阳性率分别为92.72%、87.86%和91.26% ($\chi^2 = 3.01, P = 0.222$)。Logistic回归分析显示,7月龄婴儿与<1月龄婴儿相比的麻疹、风疹、流腮易感性OR(95%CI)分别为15.16(4.46-51.45)、5.28(1.79-15.54)、1.82(0.64-5.14)。结论 天津市育龄期女性麻疹和风疹抗体主要源于疫苗接种,婴儿母传抗体维持时间短;流腮抗体主要源于自然感染,婴儿母传抗体维持时间较长,8月龄接种MMR可能影响流腮免疫效果。

关键词: 麻疹; 风疹; 流行性腮腺炎; 母传抗体

中图分类号: R181.1; R511.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-916X(2018)03-0256-04

Paired infant-maternal measles, mumps, and rubella antibody levels among infants less than 8 months old in Tianjin

Ding Yaxing¹, Liu Yang¹, Hao Baoyun², Liu Xiaochuan³, Li Guohong⁴, Shi Tongxin⁵, Chen Wei¹, Gao Zhigang¹, Zhang Ying¹ (1. Tianjin Municipal Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; 2. Binhai District Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300270, China; 3. Xiqing District Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300380, China; 4. Baodi District Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 301800, China; 5. Hexi District Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300211, China)

Abstract: Objective To examine the relationship between maternal and infant antibodies against measles, mumps, and rubella in infants < 8 months old in Tianjin and provide evidence pertinent to the measles-mumps-rubella combined vaccine (MMR) immunization strategy. **Methods** A cluster sampling strategy was used to select 4 districts of Tianjin to obtain serum samples of < 8-month-old infants and their mothers in 2015 and 2016. We used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to assess measles, rubella, and mumps antibody levels. **Results** Among 206 enrolled infants, sero-positivity rates for measles, rubella, and mumps were 50.00%, 45.63%, and 62.62% ($\chi^2 = 12.57, P = 0.002$), respectively, and geometric mean concentrations were 230.98mIU/ml, 15.22IU/ml, and 179.02U/ml. Among the 206 matched mothers, median age 27 (19-42) years, sero-positivity rates for measles, rubella, and mumps were 92.72%, 87.86%, and 91.26% ($\chi^2 = 3.01, P = 0.222$), respectively. Logistic regression showed that the odds ratios (OR) (95% CI) for measles, rubella, and mumps susceptibility among 7-month-olds vs < 1-month-olds were 15.16 (4.46-51.45), 5.28 (1.79-15.54), and 1.82 (0.64-5.14), respectively. **Conclusions** Measles and rubella antibodies among childbearing-age women came mainly from vaccination; maternal antibodies for these 2 diseases lasted for only a short time in infants. Mumps antibodies among childbearing-age women came mainly from natural infection, and maternal antibodies lasted longer in the infants. Maternal antibodies at 8 months of age may influence the immune response to the mumps component of MMR vaccine when given at 8 months.

Key words: Measles; Rubella; Mumps; Maternal antibody

中国目前麻疹、风疹和流行性腮腺炎(流腮)的疫苗免疫程序为 8 月龄接种麻疹风疹联合减毒活疫苗(Measles and rubella combined attenuated live vaccine, MR), 18 月龄接种麻腮风联合减毒活疫苗(Measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine, MMR), 保证了 2 剂次的含麻疹和风疹成分疫苗, 但却只有 1 剂次含流腮成分疫苗。随着麻疹消除进程的加快, 疫苗接种率的提高, 麻疹发病率呈逐年下降趋势^[1], 风疹发病率也明显降低, 但流腮病例一直保持在较高水平, 全国发病仍以 5-9 岁学龄儿童为主, 年龄特征与无疫苗时代的特征相近^[2]。目前增加 1 剂次含流腮成分疫苗应纳入全国免疫程序调整的日程, 能否将 8 月龄 MR 调整为 MMR 值得考虑。天津市利用 2015-2016 年健康人群麻疹、风疹和流腮抗体水平监测资料, 开展了 <8 月龄婴儿及其母亲血清学配对分析。

材料与方法

1 监测对象 采用整群抽样方法, 按照天津市地理位置(市区、近郊、远郊和滨海)设立监测点, 共抽取 4 个区; 每个区设置 1 个综合医院为监测点, 于 2015 年-2016 年 7-10 月选择在医院非感染科就诊的 <8 月龄婴儿(无发热、出疹、腮腺肿大等症状, 既往无麻疹、风疹和流腮患病史)以及婴儿母亲为监测对象。所有监测对象均为天津市常住人口, 采集静脉血, 分离血清至少 0.5 ml, 置 -20℃ 冻存备检。

2 检测方法 使用德国维润-赛润(Virion/Serion)公司生产的标准试剂盒, 采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法进行 IgG 抗体检测。根据试剂盒检测结果判断标准, 麻疹抗体在 150-200mIU/ml 之间为临界值, <150mIU/ml 为阴性, >200mIU/ml 为阳性; 风疹抗体在 10-20IU/ml 之间为临界值, <10IU/ml 为阴性, >20IU/ml 为阳性; 流腮抗体在 70-100U/ml 之间为临界值, <70U/ml 为阴性, >100U/ml 为阳性。

3 统计分析 所有数据采用 Excel 2010 软件进行整理, 用 SAS 9.4 软件进行统计分析, 运用 χ^2 检验比较组间麻疹、风疹、流腮抗体阳性率差异; 计算母亲抗体阳性率、母亲抗体阳性婴儿的抗体阳性率、婴儿与母亲抗体几何平均浓度(Geometric mean concentration, GMC)比值; 以抗体低于阳性水平作为易感性指标^[3], 采用 Logistic 回归计算不同月龄麻疹、风疹、流腮易感性 OR 值及其 95% CI。

结果

1 婴儿麻疹、风疹、流腮抗体水平

共采集 0-7 月龄婴儿血清 206 份, 麻疹、风疹、

流腮抗体阳性率分别为 50.00%、45.63%、62.62% ($\chi^2 = 12.57, P = 0.002$), GMC 分别为 230.98mIU/ml、15.22IU/ml、179.02U/ml。从 0 月龄到 7 月龄, 麻疹抗体阳性率从 84.62% 降至 28.13%, GMC 从 702.27mIU/ml 降至 120.82mIU/ml; 风疹抗体阳性率从 74.36% 降至 34.38%, GMC 从 42.67IU/ml 降至 9.51IU/ml; 流腮抗体阳性率从 71.79% 降至 50.00%, GMC 从 210.13U/ml 降至 123.21U/ml(图 1、图 2、图 3)。

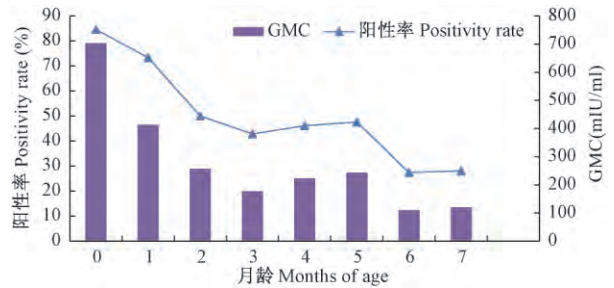


图 1 2015-2016 年天津市 0-7 月龄婴儿麻疹抗体阳性率和 GMC

Figure 1 Positivity rates and GMCs of measles antibody among infants aged 0-7 months in Tianjin, 2015-2016

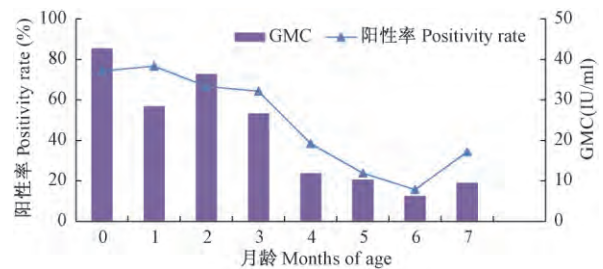


图 2 2015-2016 年天津市 0-7 月龄婴儿风疹抗体阳性率和 GMC

Figure 2 Positivity rates and GMCs of rubella antibody among infants aged 0-7 months in Tianjin, 2015-2016

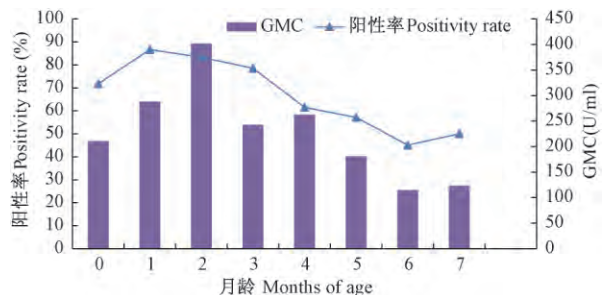


图 3 2015-2016 年天津市 0-7 月龄婴儿流腮抗体阳性率和 GMC

Figure 3 Positivity rates and GMCs of mumps antibody among infants aged 0-7 months in Tianjin, 2015-2016

2 母亲和婴儿抗体水平的关系

共采集 206 份配对母亲血标本,平均(中位数)年龄为 27 岁(19 - 42 岁),麻疹、风疹、流腮抗体阳性率分别为 92.72%、87.86% 和 91.26% ($\chi^2 = 3.01, P = 0.222$)。其中 4 人有麻疹疫苗免疫史,7 人有麻疹患病史,这 11 人麻疹抗体均为阳性;风疹和流腮疫苗免疫史和患病史不详。

在母亲抗体为阳性的婴儿中,<1 月龄麻疹、风疹和流腮抗体阳性率分别为 86.11%、73.53% 和

69.44% ($\chi^2 = 3.01, P = 0.223$) (表 1),7 月龄抗体阳性率分别为 29.03%、34.48% 和 55.56% ($\chi^2 = 4.65, P = 0.098$)。以 <1 月龄为参照进行 Logistic 回归分析,7 月龄婴儿麻疹、风疹和流腮易感性 OR (95% CI) 分别为 15.16 (4.46 - 51.45)、5.28 (1.79 - 15.54) 和 1.82 (0.64 - 5.14)。婴儿与母亲的麻疹、风疹和流腮 GMC 比值在 <1 月龄分别为 0.93、0.54 和 0.37,在 7 月龄分别降低为 0.14、0.11 和 0.21。

表 1 母亲抗体阳性婴儿的麻疹、风疹、流腮抗体阳性率和婴儿/母亲 GMC 比值

Table 1 Positivity rates and infant-to-mother GMC ratios of measles, rubella and mumps among infants with maternal antibody positive

月龄 Months of age	麻疹 Measles		风疹 Rubella		流腮 Mumps	
	阳性率(%) Positivity rate	GMC 比值 GMC ratio	阳性率(%) Positivity rate	GMC 比值 GMC ratio	阳性率(%) Positivity rate	GMC 比值 GMC ratio
0	86.11(31/36)	0.93	73.53(25/34)	0.54	69.44(25/36)	0.37
1	73.08(19/26)	0.66	80.00(20/25)	0.43	85.19(23/27)	0.55
2-3	45.00(9/20)	0.22	72.22(13/18)	0.21	78.95(15/19)	0.41
4	50(6/12)	0.30	45.45(5/11)	0.19	58.33(7/12)	0.50
5	44.44(8/18)	0.30	21.05(4/19)	0.11	57.89(11/19)	0.25
6	29.17(14/48)	0.14	13.33(6/45)	0.07	43.75(21/48)	0.16
7	29.03(9/31)	0.14	34.48(10/29)	0.11	55.56(15/27)	0.21
合计 Total	50.26(96/196)	0.30	45.86(83/181)	0.17	62.23(117/188)	0.29

讨 论

全球消除麻疹工作经验证实 2 剂次含麻疹、风疹成分疫苗免疫是维持人群免疫力、实现消除麻疹、控制风疹目标的关键^[4]。目前全球 110 个国家和地区将流腮纳入免疫规划,其中 80% 的国家使用 2 剂次含流腮成分疫苗接种策略,绝大部分使用 MMR^[5]。中国也面临疫苗程序调整的需求,天津市从 2007 年开始实施 2 剂次 MMR 免疫程序,在国家免疫程序的基础上,增加了 5 岁组第 2 剂次 MMR 接种。

本次调查显示,婴儿 >4 月龄以后风疹 GMC 低于阳性阈值,>6 月龄以后麻疹 GMC 也低于阳性阈值,但流腮 GMC 一直高于阳性阈值,7 月龄时抗体阳性率仍维持在 50.00%。婴儿被动获得的母传抗体可在机体免疫反应完全建立前中和疫苗病毒,导致原发性免疫失败 (Primary vaccination failure, PVF)。接种月龄越小, PVF 发生率越高,即使免疫成功,效果也相对较差^[6],因此 8 月龄接种 MMR 可能会影响含流腮成分疫苗的免疫效果。天津市 2013 - 2014 年流腮健康人群血清监测结果显示^[7], <18 月龄组抗体阳性率仍达到 45.22%,表明流腮母传抗体维持时间较长。根据天津市疫情监测数据,2013 - 2014 年该年龄组流腮发病数仅占总病例的 1.20%,远低于麻疹的 21.85%。

血清学监测发现,母亲麻疹、风疹、流腮抗体阳性

率分别为 92.72%、87.86% 和 91.26%。抗体阳性率之间无显著性差异,抗体阳性母亲的婴儿出生后抗体阳性率也无显著性差异。但麻疹抗体衰减更快,7 月龄与 <1 月龄比较,麻疹易感性 OR 值为 15.16,风疹和流腮则分别只有 5.28 和 1.82,且两个年龄组的流腮易感性无显著性差异,表明 8 月龄婴儿麻疹易感性远高于流腮。虽然疫苗免疫产生的抗体可以长期提供保护力,但与自然感染获得的免疫相比,其产生的抗体水平较低且衰减更快^[8]。参与调查的母亲年龄中位数为 27 岁,天津市从 1966 年开始接种麻疹减毒活疫苗,1976 年将 2 剂次麻疹疫苗接种纳入免疫规划,因此这些母亲麻疹抗体来源主要为疫苗免疫,这与全国麻疹免疫状况相同^[9]。而天津市含流腮成分疫苗是 1997 年以后作为第二类疫苗开始使用,调查显示这些母亲含流腮成分疫苗免疫史均不详,因此抗体来源主要为自然感染。疫苗免疫获得的麻疹母传抗体衰减较快,2011 - 2015 年天津市抽样调查了 809 对 <12 月龄母婴配对样本,7 月龄时麻疹抗体阳性率达到了 98.3%^[10]。

本研究属于横断面调查,缺乏连续性的队列研究资料,母亲疫苗免疫史和患病史多不详。中国 2002 年开始使用国产 MMR,2008 年将 MMR 纳入免疫规划,因此在育龄期妇女中,流腮抗体主要来源于自然感染。中国婴儿在 8 月龄及时接种含麻疹成分疫苗,可以避免母传抗体衰减过快导致的免疫空白,但含流腮成分疫苗是否适合 8 月龄开始接种,仍存在争议。浙江省 2008 年和 2014 年发表过 2 篇

8 月龄 MMR 接种观察试验,其中 2008 年麻疹、风疹、流腮的免疫成功率分别为 98.61%、100% 和 31.25%^[11]。2014 年在不同地区接种观察,接种后抗体阳性率分别为 100%、92.0% 和 89.3%^[12]。印度 2009–2011 年 9 月龄接种 MMR 观察研究显示,接种后麻疹、风疹、流腮抗体阳性率分别为 87.5%、100% 和 83.3%^[13]。这些研究表明不同地区 8–9 月龄接种含流腮成分疫苗的效果存在较大差异。美国 1971 年开始推广 MMR 接种,育龄期妇女主要为疫苗免疫覆盖年龄组,综合考虑到母传抗体和疾病负担,美国免疫实施咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)推荐 12–15 月龄接种首剂次 MMR,4–6 岁再接种第 2 剂次^[14]。上海市^[15]、天津市^[16] 2 剂次 MMR 免疫效果观察也表明,12–18 月龄接种首剂次 MMR 3 年后流腮抗体阳性率降至最低,只有 58.18%–82.91%,但再次免疫后效果显著,阳性率达到 98% 以上。浙江省 2 剂次 MMR 后期观察研究也表明,3 年后流腮抗体浓度仍高于初次免疫水平^[17]。针对中国目前育龄期妇女和婴儿抗体现状,可建议 4–6 岁增加 1 剂次 MMR 接种。

参考文献:

- [1] 宋全伟,苏琪茹,马超,等. 2005–2014 年中国麻疹空间自相关分析[J]. 中华预防医学杂志,2016,50(7): 615-619.
SONG Quanwei, SU Qiru, MA Chao, et al. Spatial autocorrelation analysis of measles in China, 2005–2014 [J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(7): 615-619.
- [2] 苏琪茹,刘隽,马超,等. 2004–2013 年中国流行性腮腺炎流行病学特征分析[J]. 中华预防医学杂志,2016,50(7): 611-614.
SU Qiru, LIU Jun, MA Chao, et al. Epidemic profile of mumps in China during 2004-2013 [J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(7): 611-614.
- [3] KANG HJ, HAN YW, KIM SJ, et al. An increasing, potentially measles-susceptible population over time after vaccination in Korea [J]. Vaccine, 2017, 35(33): 4126-4132.
- [4] World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper—April 2017 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(17): 205-227.
- [5] 汤健闻,柳智豪. 我国流行性腮腺炎流行概况及其免疫预防[J]. 微生物学免疫学进展, 2015, 43(3): 51-57.
TANG Jianwen, LIU Zhihao. Epidemiological situation of mumps and its immune prevention in China [J]. Progress in Microbiology and Immunology, 2015, 43(3): 51-57.
- [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, 283.
SU Qiru, XU Aiqiang, STREBEL P, 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, 283.
- [7] 丁亚兴,田宏,孙静,等. 天津市流行性腮腺炎疫苗纳入免疫规划效果评价[J]. 现代预防医学, 2016, 43(11): 2070-2073.
DING Yaxing, TIAN Hong, SUN Jing, et al. Evaluation of the effect of mumps containing vaccine in expanded program on immunization in Tianjin [J]. Modern Preventive Medicine, 2016, 43(11): 2070-2073.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (US). Measles [M]//Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington, D. C.: Public Health Foundation, 2015: 209-230.
- [9] 许国章,马瑞,徐宏杰,等. 中国三城市麻疹母婴配对及小月龄母传抗体水平消长研究[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(11): 1074-1077.
XU Guozhang, MA Rui, XU Hongjie, et al. Levels of transition on maternal transferred measles antibody in infants in 3 cities in China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2008, 29(11): 1074-1077.
- [10] BOULTON ML, WANG X, ZHANG Y, et al. A population profile of measles susceptibility in Tianjin, China [J]. Vaccine, 2016, 34(27): 3037-3043.
- [11] 俞柳燕,陈深侠,凌罗亚,等. 8 月龄儿童接种麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗免疫效果及接种安全性观察[J]. 中国预防医学杂志, 2008, 9(3): 206-207.
YU Liuyan, CHEN Shenxia, LING Luoya, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella vaccine in 8 months children [J]. China Preventive Medicine, 2008, 9(3): 206-207.
- [12] 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.
- [13] LALWANI S, CHATTERJEE S, BALASUBRAMANIAN S, et al. Immunogenicity and safety of early vaccination with two doses of a combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy Indian children from 9 months of age: a phase III, randomised, non-inferiority trial [J]. BMJ Open, 2015, 5(9): e007202.
- [14] HERRERA OR, THORNTON TA2, HELMS RA, et al. MMR vaccine: when is the right time for the second dose? [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015, 20(2): 144-148.
- [15] 胡家瑜,施燕,倪莹菁,等. 麻疹-流行性腮腺炎-风疹联合疫苗 2 剂免疫的效果观察[J]. 中国计划免疫, 2004, 10(4): 221-224.
HU Jiayu, SHI Yan, NI Yingqing, et al. Observation on immunization effectivity of 2 doses of combined measles, mumps, rubella vaccine [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2004, 10(4): 221-224.
- [16] 丁亚兴,刘杨,徐恩媛,等. 麻腮风联合减毒活疫苗在儿童复种和育龄期女性接种的免疫效果和安全性观察[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(4): 365-368.
DING Yaxing, LIU Yang, XU Enyuan, et al. Immunogenicity and safety of measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine in revaccination of children and in vaccination of childbearing-age women [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2017, 23(4): 365-368.
- [17] 何寒青,李倩,严睿,等. 儿童接种不同免疫程序国产麻疹-流行性腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗后 3 年抗体持久性分析[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(4): 336-340.
HE Hanqing, LI Qian, YAN Rui, et al. Antibody persistence following on different vaccination strategies of domestic measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine: a 3-year follow-up study [J]. Chinese Journal of Prevention Medicine, 2017, 51(4): 336-340.

(收稿日期: 2018-01-05)