

深圳市某区2013年水痘疫苗接种儿童抗体水平横断面研究

马茂 刘卫民 杨洁 林喜乐 付丹凤 何莲娇

深圳市罗湖区疾病预防控制中心, 广东 深圳 518020

摘要: **目的** 观察儿童水痘疫苗1剂次接种后的免疫持久性及其可能的影响因素, 为水痘疫苗加强免疫方案提供参考依据。**方法** 采用横断面流行病学, 对年龄2~7岁水痘疫苗初次免疫间隔1~5年的健康儿童566名采集静脉血, 使用膜免疫荧光法(FAMA)测定水痘IgG水平。同时收集疫苗生产厂家及初免年龄等, 用卡方检验分析率的差异, 方差分析、t检验用于分析抗体滴度变化, 多重线性回归用于分析抗体滴度变化的影响因素。**结果** 水痘疫苗初免间隔1年、间隔3年、间隔5年后抗体阳性率(93.7%, 87.6%, 89.9%)差异没有统计学显著性($\chi^2=4.50$, $P=0.11$), 抗体滴度随时间衰减, 不同间隔年限抗体水平有显著差异($F=12.606$, $P<0.001$), 间隔1年组的抗体水平(GMTs1:11.5)显著高于间隔3年(1:7.14)、5年组(1:8.36)。间隔3年、5年组间抗体水平差异没有统计学意义。水痘疫苗初免年龄各间隔年限组间有显著差异($\chi^2=276.069$, $P<0.001$), 间隔1年组初免年龄最小, 间隔5年组最大。国产疫苗和进口疫苗接种者的抗体阳性率相当。初免年龄、性别、疫苗种类对抗体滴度的影响均没有统计学显著性。**结论** 国产疫苗和进口疫苗接种后免疫持久性效果相当, 虽然初免5年后, 抗体阳性率能仍维持较高水平, 但抗体滴度随时间延长有所衰减, 接种3~5年后抗体维持较低水平; 根据本研究得出的水痘疫苗免后抗体衰减规律, 建议在初次免疫后3年考虑加强免疫。

关键词: 水痘减毒活疫苗, 抗体水平, 膜免疫荧光法

Cross-sectional study on varicella vaccination efficacy among children

MA Mao, LIU Wei-min, YANG Jie, Lin Xi-le, FU Dan-feng, HE Lian-jiao (Center for Disease Control and Prevention of Luohu, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: **Objective** To observe the long term immune effect and probable influence factors of 1 dose of varicella vaccination, for feasible reference of the strengthening immunization program. **Methods** We used cross-sectional study, a total of 566 healthy children aged 2~7 years old were selected, who had been injected with 1 dose of imported or domestic varicella vaccine for 1-5 years and without varicella disease history. Blood samples collected from them were detected by fluorescent antibody to membrane antigen test (FAMA). Chi-square test was used to compare rate; ANOVA, t-test to compare titles and multiple linear regression to find possible impact factors etc. **Results** The antibody level decreased annually, geometric mean titers (GMTs) in children immunized for 1

year(1:11.5) was significantly higher than that in the ones immunized for three years and five years. ($F=12.606, P<0.001$). But the positive rate showed no significant difference among the three groups($\chi^2=4.50, P=0.11$). Distribution of primary immune age in all time interval groups statistically differed from each other($\chi^2=276.069, P<0.001$), shorter time interval group had lower primary immune age. Both primary immune age, gender and vaccine type (domestic or imported) had no significant influences on antibody levels. **Conclusion** Domestic and imported varicella vaccines had similar long term immune effect, although the antibody positive rate stayed high 5 years after primary injection, the antibody level decreased yearly, and kept stable low 3~5 years after inoculation. As the study showed how the antibodies waned, a booster immunization should be recommended 3 years after primary dose.

Key words: live attenuated Varicella vaccine; Antibody level; Fluorescent antibody to membrane antigen test (FAMA)

作者单位：深圳市罗湖区疾病预防控制中心（广东 深圳 518020）

作者简介：马茂（1984~）女，重庆市人，汉族，硕士，主管医师，主要研究方向为疫苗控制疾病监测、管理工作。

水痘，是由水痘带状疱疹病毒引起的以发热和全身散发瘙痒性疱疹为主要特征的儿童常见传染病。接种水痘疫苗被认为是预防水痘及其并发症最有效的途径。水痘减毒活疫苗在我国已使用了十几年时间，目前使用免疫程序为出生满12月龄的儿童自愿自费接种1剂次。我国使用过进口水痘疫苗和国产水痘疫苗。但2011年以后进口水痘疫苗已不在中国大陆使用，此后均使用国产水痘疫苗。

深圳市罗湖区1~7岁适龄儿童水痘疫苗1剂次接种率在75%以上，但是仍有较多发生在托幼机构和小学的水痘暴发疫情，其中“突破病例”占有一定比例^[1-3]。通过对水痘暴发疫情研究，发现随着疫苗接种时间的延长，突破病例发生的风险增加，疫苗保护效果递减，且突破病例比例逐年上升^[3-6]。部分国家例如美国、澳大利亚已经使用水痘两剂次免疫程序以应对突破病例的风险^[7]。在我国江苏、山东、福建、黑龙江、上海等省市已经开始论证第二剂次水痘疫苗接种的必要性，北京市已于2012年实施水痘两剂次的免疫程序^[8]。

2013年，我们通过儿童预防接种信息系统进行搜索，选取接种过1剂次水痘疫苗且疫苗厂家信息明确的2~7岁儿童，用横断面研究设计结合血清流行病学方法，研究水痘疫苗单剂次接种的免疫持久性，为制定合理的水痘加强免疫程序提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象 通过儿童预防接种信息系统，筛选深圳市罗湖区建档的有水痘疫苗1剂次免疫史且疫苗生产厂家明确的2~7岁儿童566名，研究对象按初种时间间隔和年龄范围筛选：初免间隔1年组（儿童年龄24~47月龄）；初免间隔3年组（48~71月龄）；初免间隔5年组（72~95月龄）。符合条件的儿童随机入选，按信息系统预留的电话联系其家长，经过知情同意后，现场筛选入组。符合条件的儿童随机入选，

按信息系统预留的电话联系其家长，经过知情同意后，现场筛选入组。现场筛选的要求：无水痘患病史、现场腋温 $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$ 、过去5个月内未注射过免疫球蛋白。

采集儿童静脉血2.5ml，静置于4 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏，并于24小时内送往罗湖区疾控中心实验室分离血清，置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检。

1.2 调查内容 根据信息系统记录抄录儿童性别、出生日期、水痘疫苗接种记录（疫苗厂家、

初免时间等)

1.3 检测方法 采用血清抗体膜免疫荧光法 (Fluorescent antibody to membrane antigen test, FAMA) 检测血清抗体水平^[9], 试剂由长春百克公司提供, 待测血清样本用0.01molPBS (pH值7.2) 进行2倍系列稀释, 起始稀释度为1:4, 依次为1:8……, 用PBS作空白对照, 实验室阴性血清做阴性对照, VZV-IgG标准品作为阳性对照。待测血清1:4稀释为抗体阳性判断的临界值。

1.4 统计学分析 使用Epidata建立数据库, 双份录入个案信息, 逻辑核查无误为止。采用SPSS13.0进行统计分析。阳性率的比较用卡方检验, 计量资料组间比较用方差分析或t检验。初免年龄、性别等因素对抗体滴度影响使用多重线性回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 基本情况

566名调查对象年龄2~7岁。男320名, 女246名, 性别比例为1.30:1, 其中间隔1年组男125名, 女81名, 男女比例1.54:1, 间隔3年组男101名, 女100名, 男女比例1.01:1, 间隔5年组男94, 女65, 男女比例1.45。不同间隔时限组间性别分布差异无统计学意义

($\chi^2=5.10$, $P=0.078$)。各个组所使用水痘疫苗种类, 见表1。调查对象初免年龄介于12~35月龄, 呈偏峰分布, 经Kruskal-Wallis检验, 三组的初免月龄分布差异有统计学意义 ($\chi^2=276.1$, $P<0.001$), 两两比较, 差异均有统计学意义 (均有 $P<0.001$), 间隔1年组的平均初免年龄最小 (81%集中在12~15月龄), 间隔5年组平均初免年龄最大 (90%集中在25~29月龄), 间隔3年组平均初免年龄居中

表1 不同接种间隔时限儿童基本信息比较

组别	年龄 (月)		性别		疫苗种类 (例)	
	均数	中位数	男	女	国产	进口
间隔 1 年	28.0	26.0	125	81	206	0
间隔 3 年	60.7	62.0	101	100	72	129
间隔 5 年	87.2	87.0	94	65	98	61
合计	56.3	62.5	320	246	376	190

2.2 初免年龄、性别、疫苗种类和初免接种间隔对初免持久性的影响

国产疫苗和进口疫苗接种者抗体阳性率分别为91.0%和89.5%，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.322$, $P=0.570$)。男童抗体阳性率89.7%，女童抗体阳性率91.5%，性别间阳性率差异没有统计学显著性 ($\chi^2=0.508$, $P=0.476$)。

以接种间隔年限、初免年龄、儿童性别、疫苗种类为自变量，免后抗体滴度对数转换值为因变量进行多重线性回归，用stepwise法，初种间隔时间对抗体滴度有显著影响，偏回归系数=-0.140, $t=-3.364$, $P=0.001$ ，其余变量均未进入最终回归方程。

2.3 不同初免间隔年限后的抗体水平

调查对象水痘抗体IgG总体阳性率为90.5%，间隔1年、3年、5年，抗体阳性率分别为93.7%、87.6%和89.9%，初免后1年抗体阳性率较高，但各组抗体阳性率差异无统计学意义 ($\chi^2=4.50$, $P=0.11$)。初免后抗体几何平均滴度 (GMTs) 1:8.88，其中间隔1年、3年、5年后分别为1:11.51、1:7.14和1:8.36，对数转换后方差分析，三组的抗体水平有显著差异

组别	抗体滴度 (倒数) 的例数 (%)					GMTs (倒数)	阳性率 (%)
	<4	4	8	16	32		
间隔1年	13(6.3)	28(13.6)	51(24.8)	53 (25.7))	61(29.6)	11.51	93.7
间隔3年	25 (12.4)	49 (24.4)	61 (30.3)	41(20.4)	25(12.4)	7.14	87.6
间隔5年	16(10.1)	32(20.1)	48(30.2)	36(22.6)	27(17.0)	8.36	89.9
合计	54 (9.5)	109 (19.2)	160 (28.3)	130 (23.0)	113 (20.0)	8.88	90.5

($F=12.606$, $P<0.001$)，*Bonferroni*法两两比较，初免后1年儿童的抗体水平高于间隔3年 ($P<0.001$) 和间隔5年的儿童 ($P=0.006$)，而初免间隔3年、5年儿童抗体水平相当 ($P=0.387$)。

表2 不同初免间隔年限儿童血清抗体滴度分布

3 讨论

深圳市从2000年开始使用水痘疫苗，目前罗湖区常住儿童3岁内水痘疫苗的接种率65%，7岁内的水痘疫苗接种率在75%以上，但托幼学龄儿童水痘暴发疫情中“突破病例”所占比例仍

然呈逐年上升趋势^[10]。

本次用横断面流行病学设计，使用膜免疫荧光法检测血清水痘IgG，该方法是水痘抗体检测的金标准^[11, 12]。结果显示水痘疫苗接种5年后阳性率水平仍可以维持在90%左右，但抗体水平却随接种时间间隔延长有所衰减，至免后3年抗体滴度已经降至稳定低值，和上海学者杨佳平，沈金花等用ELISA检测的研究一致^[13, 14]，部分学者通过对暴发疫情的病例对照研究，发现疫苗的保护效果随着接种后时间间隔延长而递减^[5, 15]，认为突破病例的发生集中在初次免疫满三年及以上的人群，且随着初免时间间隔增加，突破病例的风险加大^[4, 6, 16-18]。考虑到虽然抗体阳性但是抗体的保护效果已随时间降低，结合本次抗体衰减的情况，建议初次免疫3年后加强一剂次水痘疫苗，以提高水痘抗体水平。

多数研究都认为在12~24月龄是水痘疫苗的最佳接种年龄。有研究指出水痘疫苗的初免年龄较小可能增加水痘突破病例发生风险^[19, 20]。本研究发现，水痘疫苗初免年龄对免后抗体水平的长期变化影响没有统计学意义，推断初免年龄可能会影响免疫后抗体阳转率或短期的抗体滴度^[21]，而不是对免疫后抗体长期的衰减产生影响。另外本次发现间隔1年组儿童初免年龄最小，而间隔5年组儿童初免年龄最大，本地区儿童水痘疫苗初次免疫年龄有逐年前的趋势，说明随着人们对水痘疾病和水痘疫苗的认识提高，水痘疫苗接种意愿和积极性有所增强。

国产和进口水痘疫苗的免疫持久性没有显著差异，虽然2011年后进口国产疫苗全面退出中国市场，但本研究发现本地儿童接种国产疫苗的效果和之前接种进口疫苗的效果相当。和在上海开展的同类研究结论一致^[6]。

综上所述，预防接种是预防水痘的有效手段；提高其覆盖率是防止暴发疫情的有效措施；国产疫苗与进口疫苗效果相同；初次免疫3年后建议考虑加强接种一剂次水痘疫苗。

参考文献

- [1] Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, et al. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population [J]. *Pediatrics*, 2004,113(3):455-459.
- [2] 仲文江, 费金花, 项俭, 等. 上海市某小学一起水痘暴发的流行病学调查[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(20):3674-3675.
- [3] 杜艳, 余峰, 张莉萍, 等. 水痘暴发疫情中突破性病例流行病学特征分析[J]. *中国预防医学杂志*, 2014,15(02):109-113.
- [4] Miron D, Lavi I, Kitov R, et al. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(3):233-236.
- [5] 王涛, 苑新海, 王海红. 北京市昌平区高水平水痘疫苗接种率幼儿园水痘暴发调查[J]. *中国儿*

童保健杂志, 2013, 21(07):771-773.

- [6] 杨佳平, 李明珠, 李晓军, 等. 上海市宝山区2~7岁儿童的水痘抗体水平[J]. 职业与健康, 2012, 28(04):449-450.
- [7] 郑雪凤, 薛亮, 李君梅, 等. 水痘的研究进展[J]. 疾病预防控制中心通报, 2014, 29(06):83-86.
- [8] 崔长弘, 刘民. 2007~2012年北京市西城区中小學生水痘流行特征[J]. 首都公共卫生, 2013, 7(03):106-109.
- [9] Grose C, Edwards DP, Friedrichs WE, et al. Monoclonal antibodies against three major glycoproteins of varicella-zoster virus[J]. Infect Immun, 1983, 40(1):381-388.
- [10] 崔长弘, 刘珏. 2007-2012年北京市西城区中小学水痘暴发疫情流行特征分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(01):55-59.
- [11] Sauerbrei A, Wutzler P. Serological detection of varicella-zoster virus-specific immunoglobulin G by an enzyme-linked immunosorbent assay using glycoprotein antigen[J]. J CLIN MICROBIOL, 2006, 44(9):3094-3097.
- [12] 宋颖丽, 姜典财, 李长贵. 血清中抗水痘病毒IgG抗体的检测方法[J]. 中国生物制品学杂志, 2009, 22(04):415-416.
- [13] 杨佳平, 李晓军, 吴铭, 等. 水痘疫苗初免与加强免疫后抗体水平调查[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(08):601-603.
- [14] 沈金花, 陈文花, 顾士康, 等. 2010年上海市松江区15岁以下健康人群水痘抗体水平监测分析[J]. 环境与职业医学, 2012, 29(04):237-239.
- [15] Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time[J]. N Engl J Med, 2007, 356(11):1121-1129.
- [16] Lee BR, Feaver SL, Miller CA, et al. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications[J]. J INFECT DIS, 2004, 190(3):477-483.
- [17] Koturoglu G, Kurugol Z, Cetin N, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey[J]. PEDIATR INT, 2005, 47(3):296-299.
- [18] 钱晓华, 谭顺荣, 杨彦基, 等. 单剂水痘疫苗接种后人群中暴发水痘疫情的原因分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(11):1527-1529.
- [19] Lim YJ, Chew FT, Tan AY, et al. Risk factors for breakthrough varicella in healthy children[J]. ARCH DIS CHILD, 1998, 79(6):478-480.
- [20] 许国章. 水痘及其免疫预防研究进展[J]. 中国计划免疫, 2002, 8(01):54-58.
- [21] Michalik D, Steinberg SP, Larussa PS, et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children[J]. J INFECT DIS, 2008, 197(7):944-949.