

# 江苏省 14 岁以下健康儿童脑膜炎奈瑟菌 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体水平保护性分析

吴昀, 陈强, 冷红英

江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009

**摘要:** 目的 通过检测江苏省健康儿童脑膜炎奈瑟菌 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体水平, 了解人群免疫状况, 评价疫苗接种效果。

**方法** 分层随机抽样的方式抽取淮安、盐城两市 14 岁以下健康儿童 517 名, 采用间接 ELISA 测定脑膜炎奈瑟菌 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群多糖抗体 IgG。用 SPSS 20.0 进行统计分析。 **结果** 脑膜炎奈瑟菌 (*Neisseria meningitidis*, Nm) A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体达到 2 μg/ml 保护性水平的健康儿童比例分别为: 76.02%、65.38%、29.21%、45.26%; 抗体几何平均浓度 (geometric mean concentration, GMC) 分别为 4.59、2.90、1.06、1.55 μg/ml。不同年龄组之间 Nm A、C 群抗体浓度差异有统计学意义 ( $F=14.118, 32.008, P<0.05$ ); 抗体浓度  $\geq 2$  μg/ml 的受试者所占比例差异有统计学意义 ( $\chi^2=31.745, 41.354, P<0.05$ ); 抗体 GMC 和达保护性抗体水平比例最高的皆为 6~岁年龄组。各年龄组 NmW<sub>135</sub>、Y 抗体浓度差异以及抗体浓度  $\geq 2$  μg/ml 儿童的百分比差异则均无统计学意义 ( $F=2.558, F=0.611; \chi^2=0.800, \chi^2=1.896; P>0.05$ )。不同免疫史组别, Nm A、C 抗体浓度差异有统计学意义 ( $F=11.021, 22.421, P<0.05$ ), 抗体浓度  $\geq 2$  μg/ml 的儿童百分率差异有统计学意义 ( $\chi^2=41.578, 46.300, P<0.05$ ); 均随着免疫次数递增而增加。 **结论** 现行我国脑膜炎球菌疫苗的预防接种可获得一定的针对 A、C 群脑膜炎奈瑟菌的免疫保护, 但免疫应答强度及免疫持久性仍存在不足。建议继续提高脑膜炎球菌疫苗免疫效力及扩大型别覆盖范围, 同时进一步调整免疫策略, 阻止脑膜炎奈瑟菌的传播流行。

**关键词:** 健康儿童; 脑膜炎奈瑟菌; 抗体; 脑膜炎球菌疫苗

**作者简介:** 吴昀 (1973-), 女, 硕士, 副主任技师, 主要从事疫苗相关细菌、病毒的血清学和分子生物学研究工作。

过氧化物类<sup>[7-9]</sup>为主, 该医用消毒湿巾所含消毒液的主要成分聚六亚甲基胍, 具有杀菌谱广、有效浓度低、作用速度快、性质稳定、无副作用等优点。郑飞龙等<sup>[10]</sup>报道, 10 g/L 聚六亚甲基胍对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、黑曲霉作用 10 min, 其杀灭率均大于 99.99%。林立旺等<sup>[11]</sup>报道, 以 500 mg/L 聚六亚甲基胍和 500 mg/L 苯扎溴铵为主要杀菌成分的复方聚六亚甲基胍消毒液作用 1 min, 对悬液内金黄色葡萄球菌、大肠杆菌杀灭对数值依次为 6.13、6.19, 对悬液内白色念珠菌作用 5 min, 杀灭对数值为 4.06。本研究对象为含 1.6 g/L 聚六亚甲基胍的医用消毒湿巾, 载体定量杀灭作用 10 min, 对载体内金黄色葡萄球菌和大肠杆菌杀灭率可达 100.00%, 对白色念珠菌杀灭率达 99.28%; 对工作台面作用 5 min, 其杀灭对数平均值达到 (1.93±0.36), 消毒合格, 且对豚鼠完整皮肤无刺激性。

传统液态消毒剂通常易挥发和分解, 含氯类消毒剂具有腐蚀性和刺激性气味, 容易对环境造成二次污染<sup>[12]</sup>, 该聚六亚甲基胍医用消毒湿巾不损伤物体和皮肤的表面、无腐蚀性和毒性、杀菌效果好且消毒前后不必进行清洁处理。本研究的结果表明, 该含 1.6 g/L

聚六亚甲基胍的医用消毒湿巾对细菌繁殖体、真菌和物体表面的自然菌均具有良好的杀菌效果, 稳定性好, 对皮肤无刺激性, 可以作为医院的医疗设备和台面及其它公共场所物体表面消毒的有效方法。

## 参考文献

- [1] 陈羽浩, 江飞, 刘剑桥, 等. B 超探头消毒器在医用超声探头表面消毒的应用研究[J]. 实用预防医学, 2019, 26(1): 101-102.
- [2] Weber DJ, Rutala WA. Understanding and preventing transmission of healthcare-associated pathogens due to the contaminated hospital environment[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(5): 449-452.
- [3] 谢志毅, 汪涓, 莫晓丽, 等. 一种复方胍类消毒剂杀菌效果及毒性观察[J]. 中国消毒学杂志, 2010, 27(1): 42-44.
- [4] 闫华, 韩江升, 林煦, 等. 聚六亚甲基双胍盐酸盐的性能、应用与合成进展[J]. 山东化工, 2017, 46(20): 47-48.
- [5] 卫生部卫生法制与监督司. 消毒技术规范[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2002: 24-39.
- [6] 董锐, 胡晓宁, 张慧敏, 等. 31 种消毒剂中和剂鉴定试验分析[J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(5): 411-413.
- [7] 高操, 刘永刚, 孙大伟, 等. 醇类免洗手消毒液和无醇类免洗手消毒液对多耐药菌的杀菌效果比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 984-987.
- [8] 文细毛, 黄勋, 李洁, 等. 安尔碘皮肤消毒剂对临床耐药菌株最小杀菌浓度测定[J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(8): 712-714.
- [9] 刘卫艳. 一种新型过氧化物消毒剂在游泳池水消毒中的应用[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(6): 533-536.
- [10] 郑飞龙, 丁年平, 杨础华, 等. 聚六亚甲基胍消毒效果及安全性研究[J]. 轻工科技, 2015, (9): 116-117.
- [11] 林立旺, 黄育红, 周游. 一种复方聚六亚甲基胍消毒液的配方筛选及杀菌效果研究[J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(4): 318-322.
- [12] 张廷轩, 孙丽静, 刘晓鹏. 一次性消毒湿巾与传统消毒方法对物体表面消毒效果的对比[J]. 中国消毒学杂志, 2017, (3): 279-281.

收稿日期: 2019-02-26

中图分类号:R186 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2019)12-1458-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2019.12.014

# Protective effects of antibodies against *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W<sub>135</sub> and Y in healthy children under 14 years of age in Jiangsu province

WU Yun, CHEN Qiang, LENG Hong-ying

Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu 210009, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the immune status of population and evaluate the vaccination effect by detecting antibodies against *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) serogroups A, C, W<sub>135</sub> and Y in healthy children in Jiangsu province. **Methods**

A stratified random sampling method was used to select 517 healthy children younger than 14 years in Huai'an and Yancheng. Indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to detect polysaccharide immunoglobulin G (IgG) antibodies against *N. meningitidis* serogroups A, C, W<sub>135</sub> and Y. SPSS 20.0 software was used for statistical analysis. **Results** The percentages of healthy children with IgG concentration achieved the protective level of 2 µg/ml against *N. meningitidis* serogroups A, C, W<sub>135</sub> and Y were 76.02%, 65.38%, 29.21% and 45.26%, respectively, and the geometric mean concentration (GMC) of IgG antibodies against *N. meningitidis* serogroups A, C, W<sub>135</sub> and Y was 4.59 µg/ml, 2.90 µg/ml, 1.06 µg/ml and 1.55 µg/ml, respectively. There were statistically significant differences in the concentration of IgG antibodies against *N. meningitidis* serogroups A and C among different age groups ( $F=14.118$ ,  $F=32.008$ ;  $P<0.05$ ) as well as in the percentages of participants with IgG concentration  $\geq 2$  µg/ml against serogroups A and C ( $\chi^2=31.745$ ,  $\chi^2=41.354$ ;  $P<0.05$ ). The antibody GMC and the percentages of protective antibodies were found to be the highest in the age group of 6- years. Among the groups with different ages, no statistically significant differences were found in the concentration of IgG antibodies against *N. meningitidis* serogroups W<sub>135</sub> and Y ( $F=2.558$ ,  $F=0.611$ ;  $P>0.05$ ) as well as in the percentages of healthy children with IgG concentration  $\geq 2$  µg/ml against serogroups W<sub>135</sub> and Y ( $\chi^2=0.800$ ,  $\chi^2=1.896$ ;  $P>0.05$ ). Among the groups with different immunization histories, there were statistically significant differences in the concentration of IgG antibodies against *N. meningitidis* serogroups A and C ( $F=11.021$ ,  $F=22.421$ ;  $P<0.05$ ) as well as in the percentages of healthy children with IgG concentration  $\geq 2$  µg/ml against serogroups A and C ( $\chi^2=41.578$ ,  $\chi^2=46.300$ ;  $P<0.05$ ), and all the above-mentioned indexes increased with the times of immunization. **Conclusions** Current vaccination of meningococcal vaccine in China can provide a certain degree of immune protection against *N. meningitidis* serogroups A and C, but the intensity of immune response and immune persistence are still insufficient. It is recommended to continue to improve the immune efficacy and expand the coverage of meningococcal vaccine against serogroups A, C, W<sub>135</sub> and Y, and simultaneously further adjust immune strategy to prevent the epidemic spread of *Neisseria meningitidis*.

**Key words:** healthy children; *Neisseria meningitidis*; antibody; meningococcal vaccine

脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)可通过呼吸道传播或口腔分泌物接触传播引起流行性脑脊髓膜炎,该病有超过 10% 的病死率和 30% 的致残率,严重威胁着人类健康<sup>[1]</sup>。根据荚膜多糖的结构特征可将脑膜炎奈瑟菌分为 A、B、C、D、H、I、K、L、W<sub>135</sub>、X、Y、Z、29E 共 13 个血清群,而能引起流行性脑脊髓膜炎的侵袭性菌株大多具有完整的荚膜,主要包括 A、B、C、W、X、Y 群共 6 个血清群<sup>[2]</sup>。全球范围内每年都有流脑的散发或流行,我国也曾是流行性脑脊髓膜炎的高发国家之一。但随着 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-A)和 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗(group A and group C meningococcal polysaccharide vaccine, MPV-AC)陆续纳入免疫规划,流脑发病率呈明显下降趋势<sup>[3]</sup>。侵袭性 Nm 的菌群流行特征也由早期的 A 群转变为 C 群,近期则各血清群均见散发报道<sup>[4]</sup>。健康人群尤其是儿童免

疫水平高低是影响流脑传播的重要因素,也是疫苗评价以及预测流脑流行趋势的有效手段,对于常规接种和强化免疫活动的管理和实施具有指导作用<sup>[5]</sup>。本研究对江苏省 14 岁以下健康儿童进行了脑膜炎奈瑟菌 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群多糖抗体 IgG 定量检测分析,以期对流脑免疫策略的制定和实施提供科学依据。

## 1 材料与方法

1.1 标本来源 分层随机抽取江苏省淮安和盐城两市 14 岁以下健康儿童进行脑膜炎奈瑟菌 A、C、Y、W<sub>135</sub> 抗体水平检测分析,检测对象为 0 岁~、1.5 岁~、3 岁~、6 岁~、10 岁~ 共计 5 个年龄组。每个受试对象采静脉血 1~3 ml,分离血清后置 -20 °C,冷藏送检。两市采集合格样品共计 517 份。

1.2 检测方法 采用 ELISA 定量检测脑膜炎奈瑟菌 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群多糖抗体 IgG,所用试剂为北京绿竹生

物技术股份有限公司生产。结果以标准品抗体浓度、吸光度值做工作曲线,将待检样本的吸光度值代入方程计算出血清抗体含量。世界卫生组织推荐 A、C、Y、W<sub>135</sub> 群脑膜炎奈瑟菌保护性抗体水平皆为 2 μg/ml。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。百分率的比较用  $\chi^2$  检验,几何平均浓度(geometric mean concentration, GMC) 的比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 江苏省健康儿童 Nm A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体水平 本次共检测江苏省淮安和盐城两地 14 岁以下健康儿童合格样品血清 517 份。流脑 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体浓度达到保护性水平的儿童所占比例分别为:76.02%、65.38%、29.21%、45.26%; 抗体 GMC 分别为 4.59、2.9、1.06、1.55 μg/ml。

2.2 不同年龄组儿童 Nm A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体水平 流脑 IgG 抗体检测结果显示,不同年龄组 A 群 Nm 抗体浓度均值差异有统计学意义 ( $F = 14.118, P < 0.05$ ), C 群 Nm 抗体浓度均值差异有统计学意义 ( $F = 32.008, P < 0.05$ ); A、C 群不同年龄组 IgG 抗体浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  儿童百分比的差异也分别有统计学意义 ( $\chi^2 = 31.745, 41.354, P < 0.05$ )。A、C 群流脑抗体 GMC 以及达保护性水平抗体浓度比例最高均为 6~岁年龄组, 抗体 GMC 分别为 8.91 μg/ml 和 6.29 μg/ml; IgG 浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  的比例分别为 87.38%、84.47%。A 群流脑抗体 GMC 和抗体浓度达保护性水平比例最低均为 1.5~岁年龄组儿童。C 群流脑抗体 GMC 0~岁年龄组最低, 仅为 1.60 μg/ml; 抗体浓度达保护性水平的儿童比例仅为 50.50%。不同年龄组之间儿童 W<sub>135</sub>、Y 群流脑 IgG 抗体浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  的百分比差异及抗体浓度均值的总体差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.800, \chi^2 = 1.896; F = 2.558, F = 0.611; P > 0.05$ ), 并且各年龄组 GMC 均未达到 2 μg/ml 保护性抗体水平。见表 1。

表 1 江苏省不同年龄健康儿童 Nm A、C、W<sub>135</sub>、Y 群抗体水平

年龄组 (岁)	样品数 (份)	A IgG 浓度(%)	C IgG 浓度(%)	W <sub>135</sub> IgG 浓度(%)	Y IgG 浓度(%)
0~	101	3.43(66.30)	1.60(50.50)	1.15(30.69)	1.42(48.51)
1.5~	100	2.51(61.00)	1.73(52.00)	1.13(32.00)	1.39(43.00)
3~	107	5.03(77.57)	4.16(75.70)	1.21(28.97)	1.69(46.73)
6~	103	8.91(87.38)	6.29(84.47)	0.92(28.16)	1.40(47.57)
10~	106	5.16(86.79)	2.73(63.21)	0.99(26.42)	1.65(40.57)
合计	517	4.59(76.02)	2.90(65.38)	1.06(29.21)	1.55(45.26)

注:括号外为各血清群 IgG 浓度(μg/ml),括号内为 IgG 抗体浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  的百分比。

2.3 不同免疫史儿童 Nm A、C 群的抗体水平 本次 517 名健康儿童检测结果经单因素方差分析,接种疫苗次数不同的儿童流脑 A 群抗体浓度均值差异有统计学意义 ( $F = 11.021, P < 0.05$ ), C 群流脑抗体浓度均值差异有统计学意义 ( $F = 22.421, P < 0.05$ ); 流脑 A 群抗体浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  的不同组别的儿童百分比差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 41.578, P < 0.05$ ), 不同免疫史儿童 C 群抗体浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  的百分比差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 46.300, P < 0.05$ )。抗体 GMC 以及达保护性水平抗体浓度的儿童比例均随着免疫次数的递增逐渐增加, 均为完成 4 次免疫的儿童最高。见表 2。

表 2 江苏省不同免疫次数健康儿童 Nm A、C 群抗体水平

免疫史(次)	样品数(份)	A IgG 浓度(%)	C IgG 浓度(%)
$\leq 1$	39	1.55(51.28)	1.09(41.03)
2	175	2.76(66.29)	1.46(50.86)
3	111	4.68(76.58)	3.59(73.87)
$\geq 4$	192	7.37(89.58)	4.64(79.17)
合计	517	4.59(76.02)	2.90(65.38)

注:括号外为各血清群 IgG 浓度(μg/ml),括号内为 IgG 抗体浓度  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  的百分比。

## 3 讨论

脑膜炎奈瑟菌的流行存在着血清群的地域差异性,并且会因疫苗接种的免疫压力,导致菌群特征发生转变<sup>[6]</sup>。近期江苏省散发流脑病例显示,发病有向大年龄偏移的趋势,并且呈现型别多元化。尤其是 B 群流脑的发病率以及健康人群 Nm B 带菌率均显著增加。

本次实验结果可见,3 岁以下两组儿童的流脑 C 群抗体 GMC 均未达到 2 μg/ml 保护性抗体水平, A 群流脑抗体 GMC 则低于其它年龄组。A 群和 C 群流脑抗体水平总体趋势为早期随着年龄增长逐渐增高,6 岁~组达到最高,10 岁后又降低。这是由于江苏省的流脑疫苗免疫程序是 MPV-A 接种 2 剂次,分别于 6 月龄、9 月龄各 1 剂;MPV-AC 共接种 2 剂次,分别在 3 周岁和 6 周岁各 1 剂次。儿童体内抗体浓度随免疫次数递增而增加,至 6~岁组,即接种 4 剂次及以上疫苗的人群达到最高,之后则随着年龄增长,体内的特异性抗体逐步消减,此结论与疫苗免疫史相关性分析一致。由此可以看出目前使用的 MPV-A 及 MPV-AC 疫苗,多次重复免疫可提高个体的 A、C 群流脑抗体水平,但不能产生足够持久的免疫力。应源于多糖疫苗所针对的荚膜多糖抗原是胸腺非依赖抗原,体内免疫应答较弱且持续时间较短。本次测得各组 W<sub>135</sub>、Y 群 Nm 抗



体的 GMC 均较低,该结果表明江苏省儿童尚未获得对 W<sub>135</sub>、Y 群流脑的有效保护。部分儿童未接种 W<sub>135</sub>、Y 群流脑疫苗检测出较高的抗体浓度,应主要来自于隐性感染。

目前普遍认为疫苗接种是预防流脑,降低发病率最有效的途径。现今流脑 A、C、W<sub>135</sub>、Y 群相关疫苗已广泛使用,包括多糖疫苗 MPV-A、MPV-AC、MPV-ACYW;以及流脑多糖结合疫苗(meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV) MPCV-AC、MPCV-ACYW、MPCV-AC-Hib。MPCV 是将提取的 Nm 的荚膜多糖抗原与蛋白载体共价结合转换为胸腺依赖性抗原,可极大改善其在免疫持久性和免疫记忆方面存在的缺陷;MPCV-ACYW 还可以干扰病原菌传播,减少鼻咽定植,提供显著的群体保护<sup>[7]</sup>。B 群脑膜炎奈瑟菌因其多糖与人体表达的唾液酸分子结构相似,多糖疫苗难以诱导高效力的保护性抗体且有导致自身免疫疾病的风险,故 B 群流脑疫苗主要有以 PorA 蛋白为疫苗靶点的外膜囊泡(outer membrane vesicle, OMV)疫苗,和以 H 因子结合蛋白(factor H binding protein, fHbp)为抗原主要成份的重组亚单位疫苗<sup>[8]</sup>。且因脑膜炎奈瑟菌 B 群抗原的多样性和极易变异,目前国外面市的 B 群疫苗在亚型覆盖率和保护效力方面各自都存在着不足<sup>[9]</sup>。国内至今尚无可供使用的安全有效的 B 群流脑疫苗。

综上所述,若要阻止脑膜炎奈瑟菌的传播,仍需进一步提高疫苗的保护效力,同时调整免疫策略。建议如下:采用 MPCV 和联合疫苗代替多糖疫苗,对易感青少年及成人进行后续强化接种;大力研发和使用可覆盖更多血清群及亚型的多价流脑联合疫苗,以简化疫苗接种程序<sup>[10]</sup>;增强疫苗免疫效力,解决婴幼儿免疫反应的局限性和对重复接种的低反应性<sup>[11-12]</sup>。完善流脑监测系统,关注流脑菌群变迁,分析 Nm 的耐药图谱及耐药机制<sup>[13]</sup>;加强实验室网络建设,开展高效敏感的血清学及其它相关细胞免疫功能检测,规范血清群鉴定、序列分型和基因特征分析等病原鉴定操作流程,提高病原菌的检出率<sup>[14-15]</sup>。采取以疫苗接种为主的综合防治措施,更加有效的控制流行性脑脊髓膜炎的流行<sup>[16]</sup>。

## 参考文献

- [1] van Kessel F, van den Ende C, Oordt-Speets AM, et al. Outbreaks of meningococcal meningitis in non-African countries over the last 50 years: a systematic review[J]. J Glob Health, 2019, 9(1):010411.
- [2] Baker CJ. Prevention of meningococcal infection in the United States;

current recommendations and future considerations[J]. J Adolesc Health, 2016, 59(2 Suppl):S29-37.

- [3] 中华预防医学会. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(2):141-145.
- [4] Zhang Y, Wei D, Guo X, et al. Burden of *Neisseria meningitidis* infections in China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2016, 6(2):020409.
- [5] 段静留, 温晔, 彭少丹, 等. A、C、Y、W<sub>135</sub>群脑膜炎奈瑟菌抗体血清体外杀菌试验方法优化[J]. 微生物学免疫学进展, 2018, 46(3):18-26.
- [6] Villena R, Safadi MAP, Valenzuela MT, et al. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(5):1042-1057.
- [7] Gasparini R, Panatto D, Bragazzi NL, et al. How the knowledge of interactions between *Meningococcus* and the human immune system has been used to prepare effective *Neisseria meningitidis* vaccines[J]. J Immunol Res, 2015, 2015:189153.
- [8] Dretler AW, Rouphael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(5):1146-1160.
- [9] Shaker R, Fayad D, Dbaihoa G. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(5):1084-1097.
- [10] 戴德芳, 李放军, 夏昕, 等. 1951—2016 年湖南省流行性脑脊髓膜炎流行病学特征及菌群变迁趋势分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(12):1440-1442.
- [11] Sáez-Llorens X, Beltrán-Rodríguez J, Novoa Pizarro JM, et al. Four-year antibody persistence and response to a booster dose of a pentavalent MenABCWY vaccine administered to healthy adolescents and young adults[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(5):1161-1174.
- [12] Tommassen J, Arenas J. Biological functions of the secretome of *Neisseria meningitidis*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:256.
- [13] 邵祝军. 流行性脑脊髓膜炎流行现状及防控形势[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(2):129-132.
- [14] Bogaerts B, Winand R, Fu Q, et al. Validation of a bioinformatics workflow for routine analysis of whole-genome sequencing data and related challenges for pathogen typing in a European national reference center: *Neisseria meningitidis* as a proof-of-concept[J]. Front Microbiol, 2019, 10:362.
- [15] Guo Q, Mustapha MM, Chen M, et al. Evolution of sequence type 4821 clonal complex meningococcal strains in China from prequinolone to quinolone era, 1972-2013[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(4):683-690.
- [16] Vuocolo S, Balmer P, Gruber WC, et al. Vaccination strategies for the prevention of meningococcal disease[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(5):1203-1215.

收稿日期:2019-04-15