

育龄妇女孕前接种麻疹疫苗时间对 8 月龄内 婴儿麻疹抗体水平效果分析

王叶子, 郑坚荣, 林苑梅, 吴晓冰, 梁赤波, 刘赛, 朱咏梅, 温世贤

东莞市长安镇社区卫生服务中心, 广东 东莞 523880

摘要: **目的** 探讨育龄妇女孕前接种麻疹疫苗(MV)的时机对 8 月龄内婴儿麻疹抗体水平的影响。 **方法** 选取 2013 年 1 月-2015 年 5 月在东莞市长安医院和长安镇社区卫生服务中心进行婚前检查的 976 名育龄妇女为观察对象,根据孕前接种 MV 时间的不同,分为三组,Ⅰ组(孕前 3~6 个月接种)、Ⅱ组(孕前 7~12 个月接种)、Ⅲ组(孕前>12 个月接种),孕妇产前接种前、接种后一个月、分娩时采集血清,分娩时采集脐带血,测定麻疹 IgG 抗体水平,分析三组孕妇接种前、接种后一月麻疹 IgG 抗体水平、麻疹 IgG 抗体阳性率及麻疹保护性抗体阳性率的变化和组间差异及母婴麻疹 IgG 抗体阳性率、保护性抗体阳性率及抗体滴度的相关性。 **结果** 项目成功收集符合条件并成功分娩的 630 例孕妇的相关资料,Ⅰ组、Ⅱ组和Ⅲ组各 210 例。三组间孕妇接种前、接种后一月的麻疹 IgG 抗体水平、麻疹 IgG 抗体阳性率及麻疹保护性抗体阳性率的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组接种后一月的麻疹 IgG 抗体水平、麻疹 IgG 抗体阳性率及麻疹保护性抗体阳性率均较接种前显著升高($P<0.05$)。分娩时三组母亲及所产新生儿麻疹 IgG 抗体阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),两两比较发现,Ⅰ、Ⅱ组母亲及所产新生儿麻疹 IgG 抗体阳性率及麻疹保护性抗体阳性率差异均显著高于Ⅲ组($P<0.017$)。新生儿抗体水平随母亲抗体水平升高而升高,两者之间呈正相关(Pearson 相关系数=0.999, $P=0.020$)。 **结论** 孕前 3~12 个月内育龄妇女接种 MV,能明显提高婴儿麻疹抗体水平。

关键词: 育龄妇女; 接种; 麻疹疫苗; 抗体; 婴儿

中图分类号:R186 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-3110(2017)09-1075-04 **DOI:**10.3969/j.issn.1006-3110.2017.09.014

Effect of the time of measles vaccination before pregnancy in women of childbearing age on the measles antibody levels of their infants aged within 8 months

WANG Ye-zi, ZHENG Jian-rong, LIN Yuan-mei, WU Xiao-bing, LIANG Chi-bo, LIU Sai, ZHU Yong-mei, WEN Shi-xian
Community Health Service Center of Chang'an County, Dongguan, Guangdong 523880, China

Abstract: **Objective** To explore the influence of the time of measles vaccination before pregnancy in women of childbearing age on the measles antibody levels of their infants under 8 month of age. **Methods** A total of 976 women of childbearing age who received premarital health check in Chang'an Hospital of Dongguan City and Community Health Service Center of Chang'an County from January 2013 to May 2015 were selected to serve as the observation objects. According to measles vaccination at the different time points, all the women were divided into the group I (vaccinated 3-6 months before pregnancy), the group II (vaccinated 7-12 months before pregnancy) and the group III (vaccinated >12 months before pregnancy). Serum samples of the pregnant women were collected before vaccination, one month after vaccination and during childbirth, and umbilical cord blood samples also collected in the process of giving birth. The IgG antibody levels of measles were determined. We analyzed and compared the changes and differences in the IgG antibody levels of measles, the positive rates of measles IgG antibody and the positive rates of protective antibody before vaccination and one month after vaccination among the three groups. We also analyzed the correlation between the positive rate of measles IgG, the positive rate of protective antibody and the geometric mean concentration (GMC) in the mothers and their infants. **Results** We collected the data about 630 pregnant women who were eligible and had successful delivery from the three groups (each $n=210$). No statistically significant differences were found in the IgG antibody levels of measles, the positive rates of measles IgG antibody and the positive rates of protective antibody before vaccination and one month after vaccination among pregnant women in the three groups (all $P>0.05$). The IgG antibody level of measles, the positive rate of measles IgG antibody and the positive rate of protective antibody one month after vaccination in each group were all increased significantly as compared with those before vaccination (all $P<0.05$). The positive rate of measles IgG antibody during childbirth showed statistically significant differences among mothers and their newborns of the three groups ($P<0.05$). Pairwise comparison revealed that the

基金项目: 东莞市医疗卫生科技计划一般项目(2015105101241)

作者简介: 王叶子(1969-),男,大专学历,副主任医师,主要从事疾病预防控制工作。

differences in the positive rates of measles IgG antibody and the positive rates of protective antibody of mothers and their newborns from the groups I and II were significantly higher than those of the group III ($P<0.017$). The GMC of the newborns was increased with the elevated GMC of their mothers, and there was a positive correlation between them (Pearson correlation coefficient=0.999, $P=0.020$). **Conclusions** Measles vaccination within 3-12 months before pregnancy in women of childbearing age can significantly improve the measles antibody level of infants.

Key words: women of childbearing age; vaccination; measles vaccine; antibody; infant

麻疹是一种急性呼吸道传染病,传染性极强,人类是唯一宿主,普遍易感,控制和消除麻疹已成为一个世界性的公共卫生问题。近几年,全国麻疹的流行病学特征发生明显变化,发病人群构成逐渐向<8月龄内婴儿扩散,小于8月龄的儿童麻疹发病率依然居高不下^[1],因胎传抗体低下甚至缺失,发病年龄持续探低,耿倩等^[2]曾报道患者年龄最小1d,8月龄内婴儿麻疹发病已成为实现消除麻疹目标的重要障碍。如何快速、有效控制8月龄内婴儿麻疹的发病是消除麻疹目标实现的关键,而在目前不提倡提前麻疹疫苗(measles attenuated live vaccine, MV)初免年龄的大前提下^[3],探讨通过提高育龄妇女孕期麻疹IgG抗体水平,达到控制8月龄内婴儿麻疹的目的,已得到业界的广泛认同,当前对育龄妇女孕前接种MV必要性研究较多,但对接种时间的重要性报道甚少。本研究旨在通过对育龄妇女孕前不同时间接种MV,检测母婴麻疹抗体,观察血清学效果,明确育龄妇女孕前接种MV的最佳时间,探索出安全、有效、适用的防控路径,为控制和预防8月龄内婴儿罹患麻疹提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2014年1月-2015年5月在东莞市长安医院和长安镇社区卫生服务中心进行婚前检查的育龄妇女为观察对象,接种MV,跟踪观察,至分娩时依据母亲孕前接种MV时间不同,将其与其所生新生儿分为三组,分别为I组(孕前3~6个月接种MV者)、II组(孕前7~12个月接种者)、III组(孕前>12个月接种者)。此研究获得了东莞市长安镇人民政府教育局伦理委员会的批准,所入选患者都签署了知情同意书。

1.2 采样与接种 每位观察对象接种前采血3ml,同时在上臂三角肌处皮下注射兰州生物制品(批号201411077-1或201411077-2)的MV0.5ml,1个月后再采血3ml,分娩时再次采集产妇血及其1d内新生儿断脐后近体端脐带血各3ml,除新生儿外均采集静脉血分离血清,贮存于-20℃冰箱备检,用于检测和观察麻疹IgG抗体的动态变化。

1.3 不良反应监测 接种MV后,进行30min即时反应观察,7d内主动随访,不良反应判定标准及分类按《预防接种工作规范》有关要求执行。

1.4 血清学检测 统一采用血清学酶联免疫吸附试验(ELISA)检测麻疹IgG抗体,检测试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司生产,东莞市疾病预防控制中心麻疹实验室提供。按照试剂说明书对标本结果进行计算及判定:<200 IU/L为阴性,≥200 IU/L为阳性,>800 IU/L为达到保护性抗体水平。

1.5 质量控制 进行项目培训,明确研究对象的纳入和排除标准,统一接种方法,确保血清分离、分装、编码、运送等程序符合实验室要求,所有标本进行检测时应符合质量要求并减少实验系统误差,建立数据库,采取双份录入,对录入的数据进行核对和逻辑性检查。

1.6 统计学分析 采用Epi Data3.1软件建立数据库,用SPSS19.0软件分析数据。三组孕妇接种前与接种后一月麻疹IgG抗体水平的比较采用配对 t 检验,三组孕妇接种前麻疹IgG抗体水平的比较及接种后一月麻疹IgG抗体水平的比较采用单因素方差分析,发现差异采用LSD法进行两两比较;对不良反应发生率、阳性率比较采用 χ^2 检验,采用Pearson相关分析进行相关性分析。以上均为双侧检验,检验水准为0.05, χ^2 检验需进一步做两两比较时,其检验水准为0.0125。

2 结果

2.1 年龄因素比较 研究期间为976名育龄妇女按要求接种MV,至2016年7月,项目成功收集符合条件并成功分娩630例目标对象,I组、II组和III组各210例。其中I组平均年龄为(31.4±4.8)岁,II组平均年龄为(30.8±6.5)岁,III组平均年龄为(29.7±5.9)岁,三组间年龄差异无统计学意义($F=0.03$, $P=0.85$)。

2.2 麻疹疫苗接种相关不良反应发生率的比较 在安全性观察的630例研究对象中,I组发生不良反应9人,其中4人注射局部疼痛、硬结、红肿,3人一过性发热(体温<38.2℃),2人疲劳乏力;II组发生不良反应7人,4人为注射局部疼痛、硬结、红肿,2人一过性

发热(体温 $<37.9\text{ }^{\circ}\text{C}$),1 人散在皮疹;Ⅲ组发生不良反应 10 人,3 人注射局部疼痛、硬结、红肿,7 人一过性发热(体温 $<38\text{ }^{\circ}\text{C}$);所有不良反应均未做特殊处理,不良反应于 4 d 内自行缓解、消失。未收集到与疫苗接种相关的严重不良反应。三组间麻疹疫苗接种相关不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组孕妇麻疹疫苗接种相关不良反应发生情况					
组别	例数	不良反应发生情况		χ^2 值	P 值
		发生人数	发生率(%)		
I 组	210	9	4.28	0.562	0.755
Ⅱ组	210	7	3.33		
Ⅲ组	210	10	4.76		

2.3 接种前和接种后一月麻疹 IgG 抗体水平、麻疹 IgG 抗体阳性率和保护性抗体阳性率分析

2.3.1 接种前和接种后一月麻疹 IgG 抗体水平的比较 三组接种前、接种后一月麻疹 IgG 抗体水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组接种后一月麻疹 IgG 抗体水平较接种前显著升高(均 $P<0.05$)。见表 2。

组别	例数	几何平均浓度(IU/L, $\bar{x}\pm s$)		t 值	P 值
		接种前	接种后一月		
I 组	210	427.32 \pm 4.38	1 588.21 \pm 2.13	9.776	0.001
Ⅱ组	210	475.39 \pm 3.82	1 475.27 \pm 2.32	7.162	0.008
Ⅲ组	210	428.85 \pm 4.82	1 521.46 \pm 2.01	3.824	0.030
F 值		0.871	1.216		
P 值		0.423	0.300		

2.3.2 接种前和接种后一月麻疹 IgG 抗体阳性率的比较 I 组、Ⅱ组和Ⅲ组接种前麻疹 IgG 抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),接种后一月三组麻疹 IgG 抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但各组接种前和接种后一月对比麻疹 IgG 抗体阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 三组麻疹疫苗接种前和接种后一月麻疹 IgG 抗体阳性率比较						
组别	例数	接种前		接种后一月		χ^2 值
		阳性人数	阳性率(%)	阳性人数	阳性率(%)	
I 组	210	158	75.23	204	97.14	42.328
Ⅱ组	210	156	74.28	207	98.57	52.797
Ⅲ组	210	160	76.19	206	98.09	44.967
χ^2 值			0.204			1.100
P 值			0.903			0.577

2.3.3 接种前和接种后一月麻疹保护性抗体阳性率比较 接种前三组间麻疹保护性抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),接种后一月三组间麻疹保护性

抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但各组接种前和接种后一月麻疹保护性抗体阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

组别	例数	接种前		接种后一月		χ^2 值	P 值
		阳性人数	阳性率(%)	阳性人数	阳性率(%)		
I 组	210	26	12.38	140	66.67	129.455	<0.001
Ⅱ组	210	25	11.90	139	66.19	130.010	<0.001
Ⅲ组	210	26	12.38	142	67.61	133.492	<0.001
χ^2 值			0.030			0.100	
P 值			0.985			0.951	

2.4 母婴麻疹 IgG 抗体阳性率、保护性抗体阳性率及抗体滴度相关性比较

2.4.1 母婴麻疹 IgG 抗体阳性率比较 根据分娩时所采集母婴血标本检测结果,三组母亲麻疹 IgG 抗体阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。进一步两两比较发现,I、Ⅱ组之间母亲麻疹 IgG 抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.0125$),I、Ⅱ组与Ⅲ组之间母亲麻疹 IgG 抗体阳性率差异有统计学意义(均 $P<0.0125$),见表 6。三组母亲所产新生儿麻疹 IgG 抗体阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。进一步两两比较发现,I、Ⅱ组母亲所产新生儿之间麻疹 IgG 抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.0125$),I、Ⅱ组与Ⅲ组母亲所产新生儿之间麻疹 IgG 抗体阳性率差异有统计学意义(均 $P<0.0125$),见表 6。

表 5 三组母婴麻疹 IgG 抗体阳性率的比较							
组别	例数	母亲		χ^2 值	P 值	新生儿	
		阳性人数	阳性率(%)			阳性人数	阳性率(%)
I 组	210	180	85.71	24.080	<0.001	175	83.33
Ⅱ组	210	178	84.76			172	81.90
Ⅲ组	210	144	68.57			137	65.23

表 6 三组母婴麻疹 IgG 抗体阳性率的两两比较						
母亲对比组		χ^2 值	P 值	婴儿对比组		P 值
I 组 vs Ⅱ组		0.076	0.783	I 组 vs Ⅱ组		0.149
I 组 vs Ⅲ组		17.500	<0.001	I 组 vs Ⅲ组		<0.001
Ⅱ组 vs Ⅲ组		15.386	<0.001	Ⅱ组 vs Ⅲ组		<0.001

2.4.2 母婴麻疹保护性抗体阳性率比较 根据分娩时所采集母婴血标本检测结果,三组母亲麻疹保护性抗体阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 7。进一步两两比较发现,I、Ⅱ组之间母亲麻疹保护性抗体阳性率比较差异无统计学意义($P>0.0125$),I、Ⅱ组与Ⅲ组之间母亲麻疹保护性抗体阳性率比较差异有统计学意义(均 $P<0.0125$),见表 8。三组母亲所产新生儿麻疹保护性抗体阳性率比较差异有统计学

意义($P<0.05$),见表 7。进一步两两比较发现,Ⅰ、Ⅱ组之间新生儿麻疹保护性抗体阳性率比较差异无统计学意($P>0.0125$),Ⅰ、Ⅱ组与Ⅲ组之间新生儿麻疹保护性抗体阳性率比较差异有统计学意义(均 $P<0.0125$),见表 8。

表 7 三组母婴麻疹保护性抗体阳性率的比较

组别	例数	母亲		χ^2 值	P 值	新生儿		χ^2 值	P 值
		阳性人数	阳性率(%)			阳性人数	阳性率(%)		
Ⅰ组	210	134	63.80	11.893	0.003	129	61.42	18.065	<0.001
Ⅱ组	210	130	61.90			128	60.95		
Ⅲ组	210	102	48.57			91	43.33		

表 8 三组母婴麻疹保护性抗体阳性率的两两比较

母亲对比组	χ^2 值	P 值	婴儿对比组	χ^2 值	P 值
Ⅰ组 vs Ⅱ组	0.163	0.686	Ⅰ组 vs Ⅱ组	0.010	0.920
Ⅰ组 vs Ⅲ组	9.904	0.002	Ⅰ组 vs Ⅲ组	13.784	<0.001
Ⅱ组 vs Ⅲ组	7.550	0.006	Ⅱ组 vs Ⅲ组	13.062	<0.001

表 9 母婴麻疹抗体几何平均浓度(GMC)相关性分析(IU/L)

研究对象	母亲 GMC	新生儿 GMC	r 值	P 值
Ⅰ组	937.42	967.48	0.999	0.020
Ⅱ组	923.24	942.15		
Ⅲ组	654.45	668.05		

2.5 母婴麻疹抗体几何平均浓度(GMC) 630 对母婴,婴儿麻疹抗体高于母亲的 468 人,占 74.28%;低于母亲的 162 人,占 25.72%;母婴麻疹抗体几何平均浓度Ⅰ、Ⅱ组高于Ⅲ组,差异有统计学意义($P<0.05$)。新生儿抗体水平随母亲抗体水平升高而升高,两者之间呈正相关($r=0.999,P=0.02<0.05$),见表 9。

3 讨论

麻疹是 WHO 拟定的下一个将被消除的传染病,目前全球消除麻疹已进入加速控制阶段,我国自 1988 年实施计划免疫后,麻疹类疫苗接种率一直稳定在 90%以上^[4],疫苗时代育龄妇女的麻疹免疫力主要来源于人工自动免疫,Lennon 和 Black^[5]曾报道人工自动免疫获得的麻疹抗体要比自然感染获得的抗体平均低 0.8log2 滴度,育龄期妇女孕前麻疹抗体水平对婴儿麻疹抗体水平有直接影响,孕前接种麻疹疫苗可在一定程度上提高婴幼儿麻疹抗体水平^[6]。母亲分娩的麻疹抗体通过胎盘被浓缩 1.7 倍,转移后的抗体水平随婴儿的生长而下降,其半衰期为 48 d。当婴儿体内胎传麻疹抗体消失或不足时,一旦暴露,极易发病^[7],由于发病年龄过小,机体免疫机能不健全,易出

现多种并发症,在疫苗可预防的病毒性疾病中,麻疹仍是死亡例数最多的疾病^[8],本次调查结果显示,新生儿抗体水平随母亲抗体水平升高而升高,提示可通过提高育龄妇女的麻疹抗体水平达到提高新生儿胎传抗体水平的目的。

分析发现,育龄妇女接种麻疹疫苗后,分娩时检测Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组母亲麻疹抗体阳性率分别为 85.71%、84.76%、68.57%,其保护性抗体阳性率分别为 63.80%、61.90%、48.57%,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组母亲对应的新生儿麻疹抗体阳性率分别为 83.33%、81.90%、65.23%,其保护性抗体阳性率分别为 61.42%、60.95%、43.33%。两两比较发现,无论母亲或新生儿,Ⅰ、Ⅱ组与Ⅲ组差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明孕前 3~12 个月接种 MV,分娩时母亲和新生儿的抗体阳性率、保护率和抗体水平最高,均能得到最有效的保护,是育龄前妇女强化接种 MV 的最佳时间。有关研究证实,婴儿胎传麻疹抗体水平、维持时间与母体抗体水平呈高度正相关^[9]。

预防 8 月龄内婴儿发生麻疹,一直是当前消除麻疹工作的重点和难点,为实现消除麻疹目标,建议育龄妇女在孕前 3~12 个月内接种麻疹疫苗(MV),提高育龄期妇女和 8 月龄内婴儿 MV 初免之前胎传麻疹抗体水平,降低育龄妇女和 8 月龄内婴儿麻疹发病率,对于控制母亲和 8 月龄内特别是 6 月龄内婴儿罹患麻疹具有重要意义。

参考文献

[1] 须凡帆,王旭雯,许祝平,等.江苏省人群麻疹免疫水平与发病率关系的研究[J].实用预防医学,2014,21(1):41-43.

[2] 耿倩,陈蓉,张涛,等.上海市 2006-2010 年麻疹住院病例临床特征和住院费用分析[J].中国初级卫生保健,2013,27(1):70-73.

[3] 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):264-267.

[4] 周勇,郑金凤,潘伟毅,等.福建省麻疹免疫 46 年控制成效与对策[J].海峡预防医学杂志,2012,34(1):22-24.

[5] Lennon JL,Black FL. Maternally derived measles immunity in era of vaccine protected mothers[J]. J Pediatr,1986,108(5pt1):671.

[6] 唐广心,连昌虎,刘晓军,等.58 对母婴麻疹抗体水平衰减的研究[J].实用预防医学,2016,23(10):1190-1192.

[7] 张玮,杨卫路,狄飏,等.婴儿麻疹胎传抗体及初次接种麻疹疫苗免疫效果观察[J].中国初级卫生保健,2000,12(1):44-45.

[8] World Health Organization. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part II [R]. Wkly Epidemiol Rec,2001,76(33):249-251.

[9] 王海明,徐永范,竺稽定,等.66 对孕妇与婴儿麻疹抗体水平监测报告[J].中国疫苗和免疫,2008,14(2):156-157.