

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.03.003

疫苗接种与疾病预防专题

2016年哈尔滨市1~19岁健康人群 水痘血清流行病学调查

李玺琨 高晓丽 李岩 徐虹 范晨璐

(哈尔滨市疾病预防控制中心免疫规划所, 黑龙江 哈尔滨 150056)

[摘要] **目的** 了解哈尔滨市1~19岁健康人群水痘IgG抗体水平, 为完善水痘防控策略提供理论依据。**方法** 以随机抽样方法在全市范围内选取1203名1~19岁健康调查对象, 按年龄分为1岁~组($n=240$)、4岁~组($n=396$)、7岁~组($n=364$)和14~19岁组($n=203$)。采用酶联免疫吸附试验检测血清中水痘-带状疱疹病毒抗体(VZV-IgG)浓度, VZV-IgG浓度 ≥ 100 mIU/mL判定为阳性, 表明调查对象具有抵抗水痘病毒感染的能力。**结果** VZV-IgG的抗体阳性率为71.49% (860/1203), 抗体浓度为 447 ± 17 mIU/mL。随着年龄增加, VZV-IgG抗体浓度呈上升趋势($P<0.05$); 城市人群抗体阳性率高于农村($P<0.05$); 不同剂次水痘疫苗免疫史人群VZV-IgG的抗体阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$), 其中以2剂次免疫史人群的抗体阳性率最高。不同病史人群VZV-IgG的抗体浓度比较差异有统计学意义($P<0.05$), 其中以患过水痘人群的抗体浓度最高。**结论** 哈尔滨市1~19岁健康人群水痘抗体水平存在城乡及年龄差异, 需加强薄弱地区和14岁以下人群含水痘成分疫苗的接种工作。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(3): 203-207]

[关键词] 水痘; 疫苗; 抗体浓度; IgG抗体; 健康人群

Seroepidemiology of varicella among the healthy population aged 1-19 years in Harbin, China

LI Xi-Kun, GAO Xiao-Li, LI Yan, XU Hong, FAN Chen-Lu. Division of Immunization Program, Harbin Center for Disease Control and Prevention, Harbin 150056, China (Fan C-L, Email: 390658861@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the level of IgG antibody to varicella in the healthy population aged 1-19 years in Harbin, China. **Methods** Random sampling was performed to select 1203 healthy individuals aged 1-19 years in Harbin. According to age, they were divided into ≥ 1 years group ($n=240$), ≥ 4 years group ($n=396$), ≥ 7 years group ($n=364$) and 14-19 years group ($n=203$). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the concentration of varicella-zoster virus (VZV)-IgG antibody in serum, and a concentration of VZV-IgG antibody of ≥ 100 mIU/mL was considered positive, suggesting that the subject had the ability to resist VZV infection. **Results** The overall positive rate of VZV-IgG antibody was 71.49% (860/1203), and the concentration of VZV-IgG antibody was 447 ± 17 mIU/mL. The concentration of VZV-IgG antibody tended to increase with age ($P<0.05$). The positive rate of VZV-IgG antibody in the urban population was significantly higher than that in the rural population ($P<0.05$). There was significant difference in the positive rate of VZV-IgG antibody between the populations with different doses of varicella vaccination ($P<0.05$), and the population with 2 doses of vaccination had the highest positive rate of VZV-IgG antibody. There was a significant difference in the concentration of VZV-IgG antibody between the populations with different medical histories ($P<0.05$), and the population with a past history of varicella had the highest concentration. **Conclusions** Among the healthy population aged 1-19 years in Harbin, there is a significant difference in the level of VZV-IgG antibody between the urban and rural populations, as well as between different age groups. Varicella vaccination should be strengthened in areas with a low vaccination rate and the population aged <14 years.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(3): 203-207]

Key words: Varicella; Vaccine; Antibody concentration; IgG antibody; Healthy population

[收稿日期] 2019-01-03; [接受日期] 2019-02-13

[基金项目] 哈尔滨市科学技术局课题(2016RAQYJ192)。

[作者简介] 李玺琨, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 范晨璐, 女, 主管医师。Email: 390658861@qq.com。

水痘是由于人体感染水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 引起的呼吸道传染病, 可继发肺炎、脑炎等, 严重危害患者健康^[1-2]。水痘在托幼机构、小学中容易出现聚集发病或暴发疫情。水痘疫苗是应用于12月龄以上的健康儿童、青少年及成人、高危人群及其密切接触者进行水痘预防的主动免疫, 在黑龙江省是二类疫苗, 在“知情、自愿、自费”的原则下开展接种。哈尔滨市从1998年开始应用进口水痘疫苗, 自愿自费接种; 2001年开始应用两种不同产地的国产水痘疫苗 (免疫程序、接种对象均与进口水痘疫苗相同, 与进口水痘疫苗同期使用), 接种对象为1岁以上人群或1~12岁儿童; 2002年春季在哈尔滨市南岗区中小学进行普遍试种; 2008年, 黑龙江省实施国家扩大免疫规划, 加强了对疫苗使用及对儿童接种及时率、完整率的管理, 黑龙江省免疫规划进入更加规范时期; 2012年, 黑龙江省疾控中心下发通知, 建议探索“儿童在12~24月龄、4~6岁各接种1剂次水痘疫苗”工作, 2剂次水痘疫苗免疫程序正式在黑龙江被提出。在经济条件、观念等原因作用下, 哈尔滨市水痘疫苗接种率较低, 2010~2015年全人群水痘疫苗接种率分别为0.22%、0.28%、0.32%、0.44%、0.02%、0.49%。在哈尔滨市实际工作中, 特别是在发生水痘暴发疫情时, 不论年龄大小, 只要有接种意愿, 均可开展相应种类水痘疫苗接种。为了控制水痘疫情, 哈尔滨市疾控中心为了评估人群免疫效果和免疫策略是否需要进一步优化, 哈尔滨市于2016年开展了1~19岁人群水痘血清流行病学调查工作, 结果如下。

1 资料与方法

1.1 监测对象选取

有文献报道^[3]我国部分地区人群中VZV流行率结果表明, 1岁~、4岁~、7岁~和14~19岁年龄段的流行率分别为15.96%、49.60%、69.94%和87.52%。据此估算哈尔滨市1岁~、4岁~、7岁~和14~19岁常住人口VZV流行率需要的最小样本量, 其中1岁~组为240人, 4岁~组为394人, 7岁~组为363人, 14~19岁组为203人。计算公式为: $n=U_{\alpha}^2 \times P \times (1-P) / \delta^2$, (1) n 为所需样本量; (2) U 分布为标准正态分布, U_{α} 为标准正态分布

尾部概率为 α (I类错误概率) 时的临界值, 当 α 取值0.05时, 则 $U_{\alpha}=1.96$; (3) P 为总体概率 π (参数) 的估计值; (4) 绝对最大允许误差 $\delta=P-\pi$ 。

调查对象选取采用随机抽样方法, 将哈尔滨市18个区/县(市)按照发病情况并结合地理位置, 随机抽取10个区/县(市), 每个区随机抽取2个街道、1个乡镇, 每个县(市)抽取1个街道、2个乡镇, 共计30个乡镇/街道。每个乡镇/街道随机抽取1个村/居委会, 共计30个村/居委会 (调查点), 每个村/居委会 (调查点) 样本数为40人。按照各年龄段人口分布占哈尔滨市1~19岁总人口数百分比, 分层随机抽取各调查点样本数。最终抽取各年龄组的实际样本为: 1岁~组 ($n=240$)、4岁~组 ($n=396$)、7岁~组 ($n=364$) 和14~19岁组 ($n=203$)。

1.2 标本采集及资料收集

1岁~及 ≥ 5 岁两个年龄段儿童分别采集静脉血3 mL、5 mL, 血标本离心后分离血清, 保存于 -20°C 冰箱。采集工作完成后统一送至哈尔滨市疾病预防控制中心开展检测。采血同时开展个案流行病学资料调查, 内容包括基本情况 (性别、年龄、出生日期等)、水痘疫苗接种情况 (既往是否接种、接种剂次、接种时间等)。

1.3 检测方法及判断标准

采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测VZV-IgG抗体, 试剂盒购自德国维润赛润公司。操作步骤按照试剂盒说明书执行。VZV-IgG浓度 ≥ 100 mIU/mL判定为阳性, 表示调查对象具有抵抗VZV感染的能力。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 多组间比较采用 F 检验。计数资料采用率 (%) 来描述, 组间率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本次调查的1203例, 检测到VZV-IgG抗体阳性860例, 抗体阳性率为71.49%, 抗体浓度为 447 ± 17 mIU/mL。

2.1 地区分布

10地区人群的VZV-IgG抗体阳性率在59.2%（宾县）~90.2%（南岗区）之间。抗体浓度在 182 ± 8 mIU/mL（巴彦县）~ 912 ± 13 mIU/mL（南岗区）之间。城市、农村抗体阳性率分别为79.8%、63.2%，两者比较差异有统计学意义（ $\chi^2=40.67$, $P<0.001$ ）；抗体浓度分别为 756 ± 14 mIU/mL、 260 ± 18 mIU/mL，两者比较差异有统计学意义（ $t=6.61$, $P<0.001$ ）。见表1。

表1 哈尔滨市各调查点人群血清VZV-IgG抗体情况比较

地区	例数	抗体浓度 ($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)	抗体阳性率 [例 (%)]
城市	603	756 ± 14	481(79.8)
道里区	120	776 ± 16	96(80.0)
松北区	120	537 ± 27	77(64.2)
道外区	120	719 ± 14	95(79.2)
南岗区	123	912 ± 13	111(90.2)
香坊区	120	890 ± 10	102(85.0)
农村*	600	260 ± 18	379(63.2)
阿城区	120	191 ± 15	77(64.2)
五常市	120	427 ± 34	80(66.7)
呼兰区	120	229 ± 19	77(64.2)
巴彦县	120	182 ± 8	74(61.7)
宾县	120	346 ± 20	71(59.2)
$F(\chi^2)$ 值		2.23	(65.17)
P 值		0.018	<0.001

注：*示农村中的“区”是因为行政区划近期刚变更为“区”。五常市为县级市。

2.2 人群分布

本次调查中，男594例，女609例，男性VZV-IgG抗体阳性率为71.5%（425/594），女性抗体阳性率为71.4%（435/609），两者比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.002$, $P=0.963$ ）。男、女VZV-IgG抗体浓度分别为 417 ± 16 mIU/mL和 468 ± 19 mIU/mL，两者比较差异无统计学意义（ $t=-0.717$, $P=0.474$ ）。

各年龄组VZV-IgG抗体总阳性率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），但各年龄组VZV-IgG抗体总浓度比较差异有统计学意义（ $P=0.023$ ）。各年龄组男、女间抗体浓度及抗体阳性率比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。男性各年龄组间抗体浓度比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），女性各年龄组间抗体浓度比较差异有统计学意义（ $P=0.014$ ）；男性及女性各年龄组间抗体阳性率比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表2~3。

表2 不同年龄人群血清VZV-IgG抗体情况比较

年龄(岁)	例数	抗体总浓度 ($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)	抗体总阳性率 [例 (%)]
1~	240	225 ± 16	159(66.2)
4~	396	497 ± 14	296(74.8)
7~	364	417 ± 18	253(69.5)
14~19	203	871 ± 22	152(74.9)
$F(\chi^2)$ 值		3.203	(7.140)
P 值		0.023	0.068

表3 不同年龄、不同性别人群血清VZV-IgG抗体情况比较

年龄(岁)	抗体浓度($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)				抗体阳性率[例 (%)]			
	男性	女性	t 值	P 值	男性	女性	χ^2 值	P 值
1~	245 ± 68 (n=120)	208 ± 16 (n=120)	0.435	0.664	82(68.3) (n=120)	77(64.2) (n=120)	0.495	0.495
4~	502 ± 14 (n=188)	492 ± 14 (n=208)	0.080	0.936	141(75.0) (n=188)	155(74.5) (n=208)	0.012	0.912
7~	389 ± 16 (n=184)	447 ± 20 (n=180)	-0.454	0.650	127(69.0) (n=184)	126(70.0) (n=180)	0.041	0.839
14~19	631 ± 17 (n=102)	1230 ± 27 (n=101)	-1.526	0.129	75(73.5) (n=102)	77(76.2) (n=101)	0.198	0.656
$F(\chi^2)$ 值	0.573	3.549			(2.483)	(5.399)		
P 值	0.633	0.014			0.478	0.145		

2.3 水痘疫苗免疫史与血清VZV-IgG抗体水平的关系

本次调查0剂次、1剂次、2剂次、不详剂次

水痘疫苗免疫史人群的抗体阳性率分别为65.7%（230/350）、74.7%（511/684）、89.1%（57/64）、59.0%（62/105），不同剂次间抗体阳性率比较

差异有统计学意义 ($\chi^2=26.87, P<0.001$)；不同剂次间抗体浓度分别为 501 ± 28 mIU/mL、 437 ± 13 mIU/mL、 657 ± 9 mIU/mL、 245 ± 22 mIU/mL，不同剂次间抗体浓度比较差异无统计学意义 ($F=2.119, P=0.096$)。

无免疫史人群中，各年龄组间抗体阳性率和抗体浓度比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)；1剂次免疫史人群中，各年龄组间抗体浓度比较差异有统计学意义 ($P=0.045$)；2剂次免疫史人群中，各年龄组间抗体阳性率和抗体浓度比较差异均有

统计学意义 ($P<0.05$)；免疫史不详人群中，各年龄组间抗体阳性率和抗体浓度比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1岁~组中，不同免疫剂次间抗体阳性率和抗体浓度比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)；4岁~组中，不同免疫剂次间抗体阳性率比较差异有统计学意义 ($P=0.011$)；其余年龄组不同免疫剂次间抗体阳性率和抗体浓度比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表4。

表4 不同年龄、不同免疫史人群血清VZV-IgG抗体情况比较

年龄(岁)	抗体阳性率[例(%)]				抗体浓度($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)							
	1剂次免疫史	2剂次免疫史	免疫史不详	无免疫史	χ^2 值	P值	1剂次免疫史	2剂次免疫史	免疫史不详	无免疫史	F值	P值
1~	132(74.2) (n=178)	0(0) (n=0)	0(0) (n=2)	27(45.0) (n=60)	21.020	<0.001	318 ± 12 (n=178)	25 ± 6 (n=0)	-	87 ± 28 (n=60)	5.844	0.003
4~	185(74.3) (n=249)	38(95.0) (n=40)	7(70.0) (n=10)	66(68.0) (n=97)	11.149	0.011	443 ± 14 (n=249)	1054 ± 9 (n=40)	141 ± 4 (n=10)	557 ± 18 (n=97)	2.063	0.105
7~	130(74.7) (n=174)	14(73.7) (n=19)	30(56.6) (n=53)	79(66.9) (n=118)	6.910	0.075	449 ± 12 (n=174)	190 ± 4 (n=19)	226 ± 23 (n=53)	569 ± 30 (n=118)	1.754	0.156
14~19	64(77.1) (n=83)	5(100) (n=5)	25(62.5) (n=40)	58(77.3) (n=75)	5.400	0.145	839 ± 94 (n=83)	1675 ± 21 (n=5)	354 ± 28 (n=40)	1445 ± 25 (n=75)	1.919	0.128
$F(\chi^2)$ 值	(0.304)	(6.674)	(3.708)	(16.234)			2.701	5.046	0.66	8.753		
P值	0.959	0.036	0.295	0.001			0.045	0.009	0.579	<0.001		

2.4 水痘患病史与血清VZV-IgG抗体水平的关系

本次调查既往是/否/不详患过水痘人群的抗体阳性率分别为85.12% (40/47)、71.25% (778/1092)、65.63% (42/64)，差异无统计学意义 ($\chi^2=5.387, P>0.05$)；抗体浓度分别为 4205 ± 27 mIU/mL、 407 ± 16 mIU/mL、 347 ± 16 mIU/mL，差异有统计学意义 ($F=15.688, P<0.001$)。

无病史人群中，各年龄组间抗体浓度比较差异有统计学意义 ($P<0.001$)；1岁~组、7岁~组、14~19岁组不同病史间抗体浓度比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)；其余不同病史情况或不同年龄组间抗体阳性率及抗体浓度比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表5。

表5 不同年龄、不同患病史人群血清VZV-IgG抗体情况比较

年龄(岁)	抗体阳性率[例(%)]				抗体浓度($\bar{x} \pm s$, mIU/mL)					
	有病史	无病史	病史不详	χ^2 值	P值	有病史	无病史	病史不详	F值	P值
1~	1(100) (n=1)	157(67.1) (n=234)	1(20.0) (n=5)	5.367	0.068	230000 (n=1)	226 ± 15 (n=234)	43 ± 10 (n=5)	4.180	0.016
4~	2(66.7) (n=3)	286(74.9) (n=382)	8(72.7) (n=11)	0.131	0.937	258 ± 7 (n=3)	503 ± 14 (n=382)	376 ± 13 (n=11)	0.156	0.855
7~	16(80.0) (n=20)	218(68.8) (n=317)	19(70.4) (n=27)	1.130	0.568	3337 ± 51 (n=20)	381 ± 17 (n=317)	279 ± 13 (n=27)	5.713	0.004
14~19	21(91.3) (n=23)	117(73.6) (n=159)	14(66.7) (n=21)	4.193	0.123	6214 ± 14 (n=23)	681 ± 21 (n=159)	730 ± 24 (n=21)	5.448	0.005
$F(\chi^2)$ 值	(2.088)	(5.790)	(5.139)			1.302	6.119	1.526		
P值	0.554	0.122	0.162			0.282	<0.001	0.217		

3 讨论

本次调查结果显示,哈尔滨市1~19岁人群VZV-IgG抗体阳性率为71.49%、抗体浓度为 447 ± 17 mIU/mL。在采用同样检测试剂、相同/相似年龄组人群的前提下,金华市2015年针对全人群开展VZV抗体水平调查,8月龄至14岁组抗体阳性率为39.81%、抗体浓度为76.46 mIU/mL,15~19岁组抗体阳性率为72.22%、抗体浓度为330.90 mIU/mL^[4];北京市昌平区2016年针对全人群开展VZV抗体水平调查,1~14岁组抗体阳性率为37.50%、抗体浓度为313.68 mIU/mL,15~19岁组抗体阳性率为63.89%、抗体浓度为1059.22 mIU/mL^[5]。对不同年龄组VZV-IgG抗体情况分析发现,抗体阳性率、抗体浓度在1~3岁组均最低,在14~19岁组最高,并大致呈现随着年龄增加而升高的趋势。河南省2015年全人群的调查结果显示:1~3岁组抗体阳性率为23.44%、抗体浓度为 90 ± 24 mIU/mL,14~20岁组抗体阳性率为88.75%、抗体浓度为 1276 ± 353 mIU/mL^[6]。

水痘现行免疫程序为满12月龄接种第一针,黑龙江省建议在4~6岁探索接种第二针。且儿童出生6个月后母传抗体基本消失,因此小年龄组(1岁~组)抗体阳性率、抗体浓度均较低。随着年龄的增长,调查对象罹患水痘、接受疫苗接种的概率增加,使抗体阳性率、抗体浓度均随之升高。此次研究中,哈尔滨市1~13岁人群抗体阳性率为70.80%(708/1000),尚有近30%人群抗体为阴性。既往研究表明^[7],哈尔滨市2010~2015年5~14岁人群水痘总发病率为187.51/10万,远高于全人群总发病率23.11/10万,病例构成比(占全部病例数的53.32%)均较高,两项结果一致,表明哈尔滨市目前14岁以下人群是水痘发生的高危人群,与济南市历城区^[8]一致,特别是小年龄组(1~3岁组),如有散发病例发生,所在集体单位(如托幼机构等)极易发生大面积扩散,甚至发生暴发疫情。

接种水痘疫苗是防止水痘发生最有效的方式。疫苗接种率与疾病预防效果相关,水痘疫苗接种率为90%时,可降低相应水痘年发病率的92%^[9]。本结果表明2剂次水痘疫苗免疫史人群

VZV-IgG抗体阳性率高于1剂次免疫史人群、1剂次水痘疫苗免疫史人群VZV-IgG抗体阳性率高于无免疫史人群。美国从2006年起对适龄儿童接种2剂次水痘疫苗后,2008年时1~14岁儿童水痘病例明显较2005年下降^[10];美国CDC定义的“突破性水痘”是指,接种水痘疫苗者42d后患水痘的病例,国外一些研究显示^[11-12],接种2剂次水痘疫苗可有效提高保护效果、减少突破病例的发生;在近几年对哈尔滨市水痘散发病例及暴发疫情的处理中发现,接种疫苗后水痘患者临床症状要比未接种者轻微很多。鉴于以上依据,黑龙江省有必要参考国外模式,在儿童满12月龄接种过1剂次水痘疫苗后,应于4~6岁接种第二剂次水痘疫苗。

[参 考 文 献]

- [1] 单美香,张世英. 免疫预防理论与实践[M]. 深圳:海天出版社,2014:217-225.
- [2] 杨绍基. 传染病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:69-71.
- [3] 曹惠霖,杜军,贾志远,等. 我国部分地区人群中水痘-带状疱疹病毒流行率[J]. 中国计划免疫,1998,4(1):38-40.
- [4] 吴晓虹,朱淑英,庞志峰,等. 2015年浙江省金华市健康人群水痘-带状疱疹病毒抗体水平调查[J]. 中国疫苗和免疫,2016,22(3):281-284.
- [5] 王涛,朱宗龙,苑新海,等. 2017年北京市昌平区健康人群水痘-带状疱疹病毒抗体水平监测[J]. 公共卫生与预防医学,2018,29(3):104-106.
- [6] 赫欣,刘畅,崔明辰,等. 河南省健康人群水痘-带状疱疹病毒抗体水平调查[J]. 中国公共卫生,2015,31(10):1301-1303.
- [7] 范晨曦,徐红,高晓丽,等. 哈尔滨市2010-2015年水痘流行病学特征分析[J]. 实用预防医学,2017,24(11):1347-1349.
- [8] 李敏,李全霞,张俊超. 山东省济南市历城区健康人群水痘-带状疱疹病毒抗体水平调查[J]. 疾病监测,2016,31(7):586-590.
- [9] 潘金仁. 传染病动力学模型在水痘疫情预测和防控措施效果评价中的应用[D]. 杭州:浙江大学,2011.
- [10] Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, et al. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: connecticut - 2005-2008[J]. J Infect Dis, 2011, 203(4): 509-512.
- [11] Bialek SR, Perella D, Zhang J, et al. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology[J]. Pediatrics, 2013, 132(5): e1134-e1140.
- [12] Deng X, Xu W, Yan R, et al. Immunogenicity and safety of different schedules of 2-dose varicella vaccination in China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(12): 3113-3117.

(本文编辑: 万静)