

应用麻疹 IgM 和 IgG 抗体判定疫苗免疫失败效果的研究

丁亚兴¹ 毛乃颖² 张颖¹ 高志刚¹ 许文波²

¹天津市疾病预防控制中心传染病预防控制室,300011;²中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,北京 102206

通信作者:许文波,Email:wenbo_xu1@aliyun.com,电话:010-58900188

【摘要】 目的 探讨麻疹 IgM 和 IgG 抗体在判定原发性免疫失败(PVF)和继发性免疫失败(SVF)的应用。方法 以中国疾病预防控制中心信息系统中 2013—2015 年天津市上报的麻疹确诊病例为研究对象,获取其血清标本,共 284 例。采用 ELISA 检测麻疹 IgM 和 IgG 抗体,通过相对亲和力指数(RAI)判定亲和力检测结果;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 评价方法,利用曲线下面积(AUC)比较不同指标的判定价值。同时,对 2016 年天津市一起中学麻疹暴发(26 例)进行分析,验证麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 评价方法在判定疫苗免疫失败的诊断价值。结果 研究对象年龄为 0~58 岁,采样间隔 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 2(1, 4)d。麻疹 IgM 和 IgG 抗体阳性率分别为 76.06%(216 例)和 88.38%(251 例)。ROC 曲线分析显示,麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 评价方法的 AUC 分别为 0.753、0.891 和 0.952,采用麻疹 IgM/IgG 值判定 PVF 和 SVF 效果较好;麻疹 IgM/IgG 评价方法的最佳临界值为 0.06,灵敏度 88.75%,特异度 86.63%。当麻疹 IgM/IgG 值 >1 时,96.30%(26 例)的病例检测为低亲和力(RAI < 40%),只有 1 例为可疑(RAI: 40%~60%);当麻疹 IgM/IgG 值 < 0.01 时,97.14%(102 例)的病例为高亲和力(RAI > 60%),只有 3 例为可疑(RAI: 40%~60%)。以麻疹 IgM/IgG 值的临界值对 2016 年天津市中学麻疹暴发进行验证,急性期标本 100%(26 例)麻疹 IgM/IgG 值 < 0.06,84.62%(22 例)麻疹 IgM/IgG 值 < 0.01。结论 利用 ELISA 方法检测麻疹 IgM 和 IgG 抗体后,采用麻疹 IgM/IgG 值判定 PVF 和 SVF 具有良好的诊断价值。

【关键词】 麻疹; 免疫球蛋白 M; 免疫球蛋白 G; 原发性免疫失败; 继发性免疫失败

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.05.014

The application of measles specific IgM and IgG antibody detection in classification measles vaccine failure, Tianjin

Ding Yaxing¹, Mao Naiying², Zhang Ying¹, Gao Zhigang¹, Xu Wenbo²

¹Institute for Infectious Diseases Control and Prevention of Tianjin Center for Diseases Control and Prevention, Tianjin 300011, China; ²National Institute for Viral Disease Control and Prevention of Chinese Center for Diseases Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Xu Wenbo, Email: wenbo_xu1@aliyun.com, Tel: 0086-10-58900188

【Abstract】 **Objective** To study the application of measles specific IgM and IgG antibody detection in classification of primary vaccination failure (PVF) and secondary vaccination failure (SVF). **Methods** Measles surveillance information system was used to collect measles confirmed cases in Tianjin, 2013–2015, and their blood specimens were collected, totally 284 cases were enrolled. Measles IgM and IgG were detected with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the relative avidity index (RAI) was used to express the result of measles avidity. Measles IgM, IgG and IgM/IgG was analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve, the area under the ROC curve (AUC) as evaluation indicators. In addition, compared with a measles outbreak (26 cases) of a middle school in Tianjin in 2016, for making further verification on the diagnostic value of vaccination failure with IgM, IgG and IgM/IgG. **Results** The age of cases ranged was 0–58 years old, the interval median (P_{25}, P_{75}) of serum collection after rash onset was 2 (1, 4) days. The positive rate of measles IgM and IgG in acute phase specimens were 76.06% (216 cases) and 88.38% (251 cases). According to the ROC curve analysis, the area under the ROC curve (AUC) of IgM,

IgG and IgM/IgG were 0.753, 0.891 and 0.952, indicating that IgM/IgG was the best index to distinguish PVF and SVF. The best cut off value for IgM/IgG was 0.06, the sensibility and specificity were 88.75% and 86.63%. When IgM/IgG >1, 96.30% cases were low-avidity (RAI <40%), only 1 case was equivocal response (RAI: 40%–60%). 97.14% cases were high-avidity (RAI >60%) when IgM/IgG <0.01, only 3 cases were equivocal response (RAI 40%–60%). The threshold of IgM/IgG was used to verify the measles outbreak of a middle school in Tianjin, 2016. In the acute phase specimens, 100% (26 cases) of IgM/IgG were <0.06, 84.62% (22 cases) of IgM/IgG were <0.01. **Conclusion** The detection of measles IgM and IgG with ELISA, and IgM/IgG is a valuable diagnostic tool to distinguish PVF and SVF.

【Key words】 Measles; Immunoglobulin M; Immunoglobulin G; Primary vaccination failure; Secondary vaccination failure

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.05.014

免疫失败分为两种,第一种为原发性免疫失败(primary vaccination failure, PVF),即接种含麻疹成分疫苗(measles containing vaccine, MCV)后机体无免疫反应,未产生保护性抗体。第二种为继发性免疫失败(secondary vaccination failure, SVF),指因抗体衰减,曾具有麻疹免疫力的人逐渐丧失临床保护作用^[1]。抗体亲和力是指抗体和抗原的结合程度,在体液免疫中,继发性免疫反应所产生抗体的亲和力高于原发性免疫反应。机体接种 MCV 后再次感染病毒,急性期血清由于 B 淋巴细胞免疫记忆反应而产生高亲和力的 IgG 抗体。因此麻疹 IgG 抗体亲和力检测是鉴别 PVF 和 SVF 的有效方法,急性期血标本中 PVF 能检测出低亲和力的 IgG,SVF 则表现为高亲和力的 IgG^[2-3]。目前 ELISA 法检测麻疹 IgM 和 IgG 抗体常规用于麻疹疑似病例的确诊和人群易感性分析^[4],能否区分 PVF 和 SVF 值得探讨。本研究收集了天津市各级麻疹网络实验室保存的 2013—2015 年麻疹病例血标本,开展了麻疹 IgG 抗体亲和力和 ELISA 法检测 IgM、IgG 抗体,对比分析不同检测方法的结果,评价 IgM 和 IgG 抗体在判定 PVF 和 SVF 的作用,并确定麻疹 IgM/IgG 值的诊断阈值。利用分析结果进一步验证 2016 年天津市一起有 MCV 免疫史的中学麻疹暴发的免疫失败类型。

对象与方法

一、对象

1. 麻疹病例:病例来自中国疾病预防控制中心信息系统中的麻疹确诊病例,以系统中 2013—2015 年天津市上报的麻疹确诊病例为研究对象,通过该系统录入个案流行病学调查信息和实验室检测结果。

2. 血标本来源:按照天津市麻疹监测要求,天津市设立了 1 家市级和 18 家区级麻疹网络实验室,

每年开展麻疹疑似病例的血标本检测。根据上述病例信息,回顾性追溯保存在天津市各级麻疹网络实验室的 2013—2015 年麻疹确诊病例剩余血清,将收集到的血清冷藏运送至中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所统一检测,共 284 例麻疹确诊病例急性期血标本。天津市麻疹病例构成以成人为主,MCV 免疫史多为不详^[5],而麻疹 IgG 抗体亲和力检测是根据原发性和继发性免疫反应来鉴别 PVF 和 SVF,因此适用于 MCV 免疫史不详的病例^[6],故无确切免疫史来源的病例血标本也纳入本研究。

3. 相关定义:(1)麻疹确诊病例定义:根据《全国麻疹监测方案》^[7],麻疹确诊病例包括实验室确诊病例和临床诊断病例。实验室确诊病例包括:①血标本检测麻疹 IgM 抗体阳性者;②咽拭子标本检测麻疹病毒核酸阳性或分离到麻疹病毒者;③恢复期血清麻疹 IgG 抗体滴度比急性期有 ≥4 倍升高,或急性期抗体阴性而恢复期抗体阳转者。临床诊断病例包括:①流行病学联系麻疹病例,指病例无标本或标本不合格,但与实验室确诊麻疹病例有流行病学关联;②临床符合麻疹病例,指具备发热、出疹并伴有咳嗽、卡他性鼻炎或结膜炎症状之一,或传染病责任疫情报告人怀疑为麻疹的监测病例,无标本或标本不合格,与实验室确诊麻疹病例无流行病学关联,未明确诊断为其他疾病者。(2)采样间隔:指麻疹病例采血时间和出疹时间的间隔。(3)急性期和恢复期标本定义:急性期标本指麻疹病例出疹 28 d 内的血标本;恢复期标本与急性期标本至少间隔 2 周。

二、检测方法

1. 麻疹 IgM 和 IgG 抗体定量检测:采用 ELISA 法检测麻疹特异性 IgM 和 IgG 抗体,检测试剂为德国维润公司麻疹病毒 IgM 和 IgG 抗体检测试剂盒。IgM 定量检测判断标准:<10 IU/ml 为阴性,10~

15 IU/ml 为可疑, >15 IU/ml 为阳性。IgG 定量检测判断标准: <150 mIU/ml 为阴性, 150 ~ 200 mIU/ml 为可疑, >200 mIU/ml 为阳性。本研究分别评价麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 值对免疫失败的诊断价值, 并根据麻疹 IgM/IgG 值分布特征, 估算诊断阈值。

2. 麻疹 IgG 抗体亲和力检测: 检测试剂为德国欧蒙公司麻疹病毒 IgG 抗体亲和力检测试剂盒。通过相对亲和力指数(relative avidity index, RAI)判定亲和力检测结果。判断标准: RAI<40% 为低亲和力抗体, 40% ~ 60% 为可疑, >60% 为高亲和力抗体。本研究以麻疹亲和力检测为参考标准, 来评价麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 值在判定免疫失败的价值。

三、检测结果验证

2016 年天津市发生一起 SVF 引起的中学麻疹暴发^[8], 涉及 31 例病例, 是近 20 年来全市最严重的一起学校暴发。本研究共采集到 26 例病例急性期和恢复期血标本, 通过对比分析暴发病例 IgM 和 IgG 检测结果, 进一步验证其在判定疫苗免疫失败的诊断价值。

四、质量控制

血标本收集后经专业设备冷藏运送至国家病毒病预防控制所, 严格控制标本无污染或容器渗漏。抗体亲和力检测中未经尿素处理样本吸光度值>1.200, 则将样本高倍稀释后重新检测抗体亲和力。所有数据均经双录入核对。

五、统计学分析

采用 Excel 2016 软件进行数据的录入和整理, 使用 SPSS 24.0 软件完成统计学分析。计算麻疹病例采血时间和出疹时间的采样间隔(d), 经检验不符合正态分布, 采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 采用 χ^2 检验分别比较不同采样间隔麻疹 IgM 和 IgG 抗体阳性率的差异; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 评价方法, 利用曲线下面积(area under the roc curve, AUC) 比较不同评价方法的判定价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、麻疹 IgM 和 IgG 抗体检测结果

研究对象年龄为 0 ~ 58 岁, >15 岁病例占 94.01% (267 例)。采样间隔为 0 ~ 24 d, $M(P_{25}, P_{75})$ 为 2 (1, 4) d。麻疹 IgM 抗体阳性率为 76.06%

(216 例), 其中采样间隔 ≤ 3 d 的抗体阳性率为 66.84% (129 例), 低于 >3 d 阳性率 (95.60%, 87 例) ($\chi^2=34.60, P<0.001$); 不同采样间隔 IgM 抗体阳性率差异有统计学意义。麻疹 IgG 抗体阳性率为 88.38% (251 例), 其中采样间隔 0 d 的抗体阳性率高达 94.64% (53 例), 不同采样间隔 IgG 抗体阳性率差异有统计学意义。详见表 1。

表 1 不同采样间隔研究对象麻疹 IgM 和 IgG 抗体阳性率比较

采样间隔(d)	病例数	IgM 抗体		IgG 抗体	
		阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)
0	56	25	44.64	53	94.64
1	73	52	71.23	59	80.82
2	38	29	76.32	32	84.21
3	26	23	88.46	24	92.31
4	34	32	94.12	28	82.35
5	19	18	94.74	18	94.74
6	8	7	87.50	8	100.00
7	8	8	100.00	8	100.00
8	4	4	100.00	4	100.00
9	5	5	100.00	4	80.00
≥ 10	13	13	100.00	13	100.00
χ^2 值			53.23		8.80
P 值			<0.001		0.030
合计	284	216	76.06	251	88.38

注: 采样间隔: 麻疹病例采血时间和出疹时间的间隔

二、麻疹 IgM、IgG、IgM/IgG 评价方法 ROC 曲线分析

麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 的 AUC 分别为 0.753、0.891 和 0.952, 其中 IgM/IgG 的 AUC 最大, 判定免疫失败效果最佳。详见表 2。根据 ROC 曲线分析结果, IgM/IgG 的最佳临界值为 0.06, 此时灵敏度为 88.75%, 特异度为 86.63%, 约登指数为 0.75。

表 2 麻疹 IgM、IgG 和 IgM/IgG 评价方法 ROC 曲线分析结果

指标	SE 值	P 值	AUC(95%CI)
IgM	0.033	<0.001	0.753(0.689~0.816)
IgG	0.026	<0.001	0.891(0.840~0.941)
IgM/IgG	0.012	<0.001	0.952(0.929~0.975)

注: ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC 曲线下面积

三、麻疹 IgM/IgG 评价方法与抗体亲和力检测结果比较

284 例病例中, 172 例麻疹 IgG 亲和力检测为高亲和力, IgM/IgG 的 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 0.01 (0.00, 0.03)。

80 例检测为低亲和力, IgM/IgG 的 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 0.35 (0.13, 2.03)。32 例检测为可疑, IgM/IgG 的 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 0.09 (0.05, 0.22)。根据 IgM/IgG 分布特征, 当 IgM/IgG > 1 时, 96.30% (26/27) 的病例检测为低亲和力, 只有 1 例为可疑; 当 IgM/IgG < 0.01 时, 97.14% (102/105) 的病例为高亲和力, 只有 3 例为可疑。详见表 3。

四、麻疹暴发中 IgM/IgG 评价方法结果验证

2016 年天津市 SVF 引起的一起中学麻疹暴发, 涉及 31 例病例, 病例年龄 14~16 岁, 83.87% (26/31) 有 ≥ 2 剂次的 MCV 免疫史。26 例病例急性期和恢复期血标本中, 急性期麻疹 IgM 抗体阳性率为 30.77% (8 例), IgG 抗体阳性率为 100%。以本研究麻疹 IgM/IgG 评价方法的诊断阈值进行验证, 急性期 100% (26 例) 麻疹 IgM/IgG 值 < 0.06, 84.62% (22 例) 麻疹 IgM/IgG 值 < 0.01; 4 例麻疹 IgM/IgG 值 > 0.01 病例中, 2 例 MCV 免疫史不详。恢复期 100% (26 例) 麻疹 IgM/IgG 值 < 0.01。

讨 论

麻疹病毒初次侵入机体引起原发性免疫反应, 此时 IgM 产生早, 水平较高且维持时间长, IgG 产生较晚, PVF 即表现为原发性免疫反应。原发性免疫过后机体产生记忆细胞, 当麻疹病毒再次入侵, 可加快 B 淋巴细胞及抗体的产生, 免疫反应更强烈更持久, 即为继发性免疫反应。SVF 表现为继发性免疫反应, 病毒复制受限, IgM 短暂出现, 水平较低, IgG 产生早且抗体水平较高^[9]。这是麻疹 IgM 与 IgG 抗体检测在判定 PVF 和 SVF 的免疫学基础。

IgM 和 IgG 抗体阳性率与血标本在急性期的采样时间密切相关^[10], 本研究采样间隔为 0 d 时, IgM 抗体阳性率只有 44.64%, IgG 阳性率达到 94.64%, 但采样间隔 ≥ 7 d 时, IgM 和 IgG 抗体阳性率均接近 100%。为精确比较两种抗体的差异, 提高敏感性, 美国疾病预防控制中心推荐使用麻疹 IgM/IgG 值^[11]。机体感染麻疹病毒后, 原发性免疫反应表现

为 IgM 抗体水平高, 而 IgG 抗体水平低, 即麻疹 IgM/IgG 值较高; 继发性免疫反应则相反, 麻疹 IgM/IgG 值较低。

ROC 曲线分析结果表明, 采用麻疹 IgM/IgG 值来判定麻疹免疫失败效果要明显优于单纯依靠 IgM 或 IgG 抗体水平, AUC 达到 0.952。模型拟合麻疹 IgM/IgG 值的最佳临界值为 0.06, 虽然灵敏度和特异度均 ≥ 85%, 但实际上实验室抗体检测结果常常会出现可疑区间, 单独以一个截取点来判断 PVF 和 SVF 存在一定的缺陷。RAI 在判定抗体亲和力检测结果时, 也会设立一个可疑区间^[12]。本研究比较了麻疹 IgM/IgG 评价方法和抗体亲和力检测结果, 发现高亲和力时, 麻疹 IgM/IgG 值分布集中, 而低亲和力时, 麻疹 IgM/IgG 值分布离散。因此以麻疹 IgM/IgG 值 > 1 和麻疹 IgM/IgG 值 < 0.01 为诊断阈值时, 96.30% 的病例检测为低亲和力, 97.14% 的病例为高亲和力, 阳性预测值更高。

2016 年天津市报告一起流行病学调查和实验室证实为 SVF 的学校麻疹暴发, 以此为例能进一步验证麻疹 IgM/IgG 评价方法的诊断价值。结果显示 100% 病例急性期血标本麻疹 IgM/IgG 值 < 0.06, 以更严格的 IgM/IgG < 0.01 为诊断标准, 仍然有 84.62% 病例被判定为 SVF, 表明麻疹 IgM/IgG 值用于判定 PVF 和 SVF 具有良好的准确性。

在 MCV 高免疫覆盖率的地区, PVF 的个体将参与麻疹传播, 但因为 PVF 比例有限, 疫情通常不会持久^[13]。国内外多起麻疹暴发研究发现, 接种 MCV 后接种者的麻疹发病率会随着时间推移而小幅增加, 证实了抗体衰减会导致 SVF 发病风险升高^[14-15]。2011 年美国纽约发生的一起成人麻疹暴发, 是全球首次报道 2 剂次 MCV 免疫史 SVF 导致的麻疹病毒传播^[16]。人群中高比例的 PVF 和 SVF 病例会严重影响麻疹消麻目标的实现^[17]。目前麻疹 IgG 亲和力检测因试剂盒不易获得, 国内极少开展。而 ELISA 法检测麻疹 IgM 和 IgG 抗体简便易行, 属于各地麻疹实验室常规业务范围, 用于判定 PVF 和 SVF 具有良好的可操作性。

表 3 麻疹 IgM/IgG 评价方法与麻疹 IgG 亲和力检测结果的比较

IgG 亲和力检测结果	病例数	麻疹 IgM/IgG 值 [$M(P_{25}, P_{75})$]	麻疹 IgM/IgG 值 > 1 [例 (%)]	麻疹 IgM/IgG 值 < 0.01 [例 (%)]
高亲和力	172	0.01 (0.00, 0.03)	0	102 (97.14)
可疑	32	0.09 (0.05, 0.22)	1 (3.70)	3 (2.86)
低亲和力	80	0.35 (0.13, 2.03)	26 (96.30)	0
合计	284	0.03 (0.01, 0.16)	27 (100.00)	105 (100.00)

注: 根据相对亲和力指数 (RAI) 判定亲和力检测结果, RAI < 40% 为低亲和力抗体, 40% ~ 60% 为可疑, > 60% 为高亲和力抗体

本研究存在一定的局限性,只收集分析了麻疹病例的亲合力检测结果和 IgM、IgG 抗体的关系,缺乏健康人群 MCV 接种后 IgM 和 IgG 抗体数据,今后仍需补充资料,进一步开展分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Paunio M, Hedman K, Davidkin I, et al. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003,4(8): 1215-1225. DOI:10.1517/14656566.4.8. 1215.
- [2] Paunio M, Hedman K, Davidkin I, et al. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age[J]. *Epidemiol Infect*, 2000,124(2):263-271.
- [3] Pannuti CS, Morello RJ, Moraes JC, et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004,11(1):119-122.
- [4] 赵智娟,周榕溶,李立群,等. 2015 年云南省 20 岁及以上常住居民麻疹抗体水平与易感性分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(1): 50-54. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0253-9624. 2018.01.010.
- [5] Wang X, Boulton ML, Montgomery JP, et al. The epidemiology of measles in Tianjin, China, 2005-2014 [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (46):6186-6191. DOI: 10.1016/j. vaccine.2015.10.008.
- [6] Hickman CJ, Hyde TB, Sowers SB, et al. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(Suppl 1): S549-558. DOI: 10.1093/infdis/jir106.
- [7] 中国疾病预防控制中心. 全国麻疹监测方案[J]. *中国疫苗和免疫*, 2014,20(4): 364-375.
- [8] 丁亚兴,孙益民,刘杨,等. 2016 年天津市一起高免疫覆盖率下的中学麻疹暴发[J]. *中国疫苗和免疫*, 2017,23(1): 62-66,57.
- [9] Mitchell P, Turner N, Jennings L, et al. Previous vaccination modifies both the clinical disease and immunological features in children with measles [J]. *J Prim Health Care*, 2013, 5(2): 93-98.
- [10] Mamaeva TA, Naumova MA, Zheleznova NV, et al. Evaluation of the commercial ELISA test-systems of different formats to detect specific IgM and IgG in the measles patients sera [J]. *Vopr Virusol*, 2013,58(5):43-48.
- [11] Erdman DD, Heath JL, Watson JC, et al. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection [J]. *J Med Virol*, 1993, 41(1): 44-48.
- [12] Mercader S, Garcia P, Bellini WJ. Measles virus IgG avidity assay for use in classification of measles vaccine failure in measles elimination settings [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(11): 1810-1817. DOI: 10.1128/ CVI.00406-12.
- [13] Nkowane BM, Bart SW, Orenstein WA, et al. Measles outbreak in a vaccinated school population: epidemiology, chains of transmission and the role of vaccine failures [J]. *Am J Public Health*, 1987, 77(4): 434-438.
- [14] Lynn TV, Beller M, Funk EA, et al. Incremental effectiveness of 2 doses of measles-containing vaccine compared with 1 dose among high school students during an outbreak [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(Suppl 1): S86-S90. DOI: 10.1086 / 377699.
- [15] Ma R, Lu L, Zhangzhu J, et al. A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage and evidence of prior immunity among cases, Beijing, P. R. China [J]. *Vaccine*, 2016, 34(15): 1853-1860. DOI: 10.1016 / j. vaccine. 2015. 11.006.
- [16] Rosen JB, Rota JS, Hickman CJ, et al. Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011 [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1205-1210. DOI: 10.1093/cid/ciu105.
- [17] 丁亚兴,曲江文,陈伟,等. 继发性免疫失败对麻疹消除进程的影响[J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(1):112-115.

(收稿日期:2018-09-03)

(本文编辑:梁明修)

中 华 预 防 医 学 杂 志