

麻疹疫苗保护效果及其影响因素

王曼 马超 罗会明

【关键词】 麻疹; 疫苗保护效果; 影响因素

A review on the effectiveness and its influencing factors of measles vaccine Wang Man¹, Ma Chao², Luo Huiming². 1 Zhongshan City Center for Disease Control and Prevention, Guangdong 528403, China; 2 Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: Luo Huiming, Email: hmluo@vip.sina.com

【Key words】 Measles; Vaccine effectiveness; Influencing factors

高质量麻疹疫苗接种是消除麻疹的主要策略,我国自 1978 年将麻疹疫苗纳入计划免疫,尤其是 1986 年实施 2 剂次麻疹疫苗接种程序以来,麻疹发病率大幅下降^[1]。我国现行主要使用的麻疹疫苗沪₉₁株在我国应用已经 48 年,国内针对该疫苗保护效果进行了大量研究。如在浙江和陕西现场通过疫苗株和流行株的交叉中和试验,及不同人群血清对流行株和疫苗株的中和抗体研究,认为当前麻疹流行株在抗原性方面与疫苗株有较明显的差异,可能是导致麻疹疫苗保护作用下降的原因^[2-5]。疫苗保护效果(vaccine effectiveness)是疫苗上市后在社区环境中评价疫苗保护作用的主要指标。本文综述国内外关于麻疹疫苗上市后保护效果及其影响因素相关文献,以评价我国现行麻疹疫苗保护效果,为消除麻疹提供疫苗使用依据。

1. 麻疹病毒和疫苗株:截止 2012 年 1 月 WHO 通过对 N 基因和 H 基因进行序列分析,确认麻疹病毒有 8 个基因组(A~H),共 24 种基因型,其中 18 种基因型为活跃基因型^[6]。目前 H1 是我国麻疹病毒的优势基因型,但 2009—2012 年我国先后发生过 D4、D9 和 D11 麻疹病毒输入疫情^[7-9]。目前全球使用的大多数疫苗株源于 1954 年分离的 Edmonston 株,其 H 和 N 基因的核苷酸序列分析仅有 0.6% 的差异^[10]。1960 年上海生物制品研究所成功分离麻疹病毒,并建立了我国第一株麻疹减毒活疫苗沪₉₁株,1965 年获得卫生部批准生产和应用。全球使用的疫苗株,无论衍生自 Edmonston 株,还是其他的疫苗株(包括沪₉₁、Leningrad-16、CAM-70、TD97),均为 A 基因型。

2. 疫苗保护效果:

(1)Cochrane 循证医学中心的研究:2012 年 Cochrane 循证医学中心综述了全球关于 15 岁以下儿童接种麻疹-腮

腺炎-风疹疫苗(measles-mumps-rubella vaccine, MMR)的保护效果,在考虑研究质量的基础上,纳入 3 篇队列研究文献^[11]。Marolla 等^[12]1996 年在意大利罗马的几个社区卫生机构开展回顾性队列研究,纳入 2 745 名 18~90 月龄儿童,其中商品名 Pluserix 和 Morupar 的 MMR 使用 Schwarz 株,Triviraten 使用 Edmonston-Zagreb 株。采用的麻疹疫苗保护效果计算公式为 $[1 - (\text{未免疫人群发病率} - \text{免疫人群发病率})] \times 100\%$,麻疹病例根据临床诊断判定。结果显示 1 剂次 Morupar 的保护效果估计值为 97%(95%CI: 88%~99%),Pluserix 接种者中未出现麻疹患者,Triviraten 的保护效果估计值为 95%(95%CI: 90%~98%)。Ong 等^[13]2004 年 4—5 月在新加坡一所小学开展麻疹暴发调查,有 130 名 8~14 岁儿童纳入分析,9 名儿童被实验室诊断为麻疹,其中 1 剂次 MMR 免疫人群罹患率为 1.17%(2/117),未免疫人群罹患率为 53.8%(7/13),估计 1 剂次 MMR 针对麻疹的保护效果为 97%(95%CI: 86%~99%)。2003 年 Marshall 岛发生麻疹暴发,Marin 等^[14]通过评估家庭接触人群二代罹患率开展 MMR 针对麻疹的保护效果研究,纳入 219 名 6 月龄至 14 岁儿童,分析表明 1 剂次 MMR 预防二代麻疹病例的保护效果为 92%(95%CI: 67%~98%),2 剂次为 95%(95%CI: 82%~98%)。Cochrane 循证医学中心根据已有证据,认为 1 剂次 MMR 针对学龄前儿童临床诊断麻疹病例的保护效果 $\geq 95\%$;至少 1 剂次 MMR 针对学龄儿童和青少年实验室诊断麻疹病例的保护效果 $\geq 98\%$;1 剂次 MMR 阻止二代麻疹病例发生的保护效果为 92%,2 剂次为 95%。

(2)其他发展中国家的研究:在 PubMed 数据库,利用关键词“measles vaccine effectiveness”搜索发展中国家 1990—2012 年发表的有关麻疹疫苗保护效果的研究,共纳入 4 篇文献 7 项病例对照研究(表 1)^[15-18]。针对 <15 岁儿童的 1 剂次麻疹疫苗保护效果中位数为 84%(80%~94%),低于大多数发达国家的研究结果。

(3)国内研究:通过检索中国期刊网全文数据库、万方数据库和 PubMed 数据库,收集我国 1997—2012 年公开发表的有关麻疹疫苗保护效果学术论文,经筛选符合要求的文献共 10 篇(表 2)^[19-28]。10 项研究麻疹疫苗 ≥ 1 剂次保护效果中位数为 82%(69%~99%)。其中 6 项研究将婴儿家长的回忆作为判断免疫史依据之一,保护效果中位数为 85%(74%~99%);4 项研究仅将接种证(卡)作为判断免疫史的依据,保护效果中位数仅为 75%(69%~85%)。10 项研究中,仅余文周等^[19]与付鹤迎和董玉奎^[28]分剂次报告麻疹疫苗的保护效果,均表明 2 剂次的保护效果高于 1 剂次,但差异无统计学意义。仲四清等^[29]对表 2 中前 6 项研究进行 Meta 分析,发现 \geq

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.02.026

作者单位:528403 广东省中山市疾病预防控制中心(王曼);中国疾病预防控制中心(马超、罗会明)

通信作者:罗会明, Email: hmluo@vip.sina.com

表 1 部分发展中国家关于麻疹疫苗保护效果的病例对照研究结果

第一作者	国家及地区	程序	研究年份	研究人群 年龄	1 剂次保护效果 (%)(95%CI)
Kidd ^[15]	布基纳法索, Bogodogo	9 月	2009	1 ~ 14 岁	94(45 ~ 99)
Kidd ^[15]	布基纳法索, Zorgho	9 月	2009	1 ~ 14 岁	87(37 ~ 97)
Kidd ^[15]	布基纳法索, Sahel	9 月	2009	1 ~ 14 岁	84(41 ~ 96)
Murray ^[16]	巴基斯坦, Punial Valley	9 月	1990	9 月龄至 13 岁	84(73 ~ 90)
Simba ^[17]	坦桑尼亚, Tabora	9 月	1991	9 月龄至 5 岁	84(61 ~ 93)
Akramuzzaman ^[18]	孟加拉共和国, Dhaka	38 周	1995—1996	5 月龄至 10 岁	80(60 ~ 90)

1 剂次的麻疹疫苗保护效果为 83%(95%CI:67%~92%),其中 <12 岁组为 85%(95%CI:65%~94%),12~16 岁组为 66%(95%CI:42%~80%)。

3. 疫苗保护效果影响因素:包括宿主因素和疫苗因素。

(1) 宿主因素:①首剂接种年龄。由于免疫系统尚未发育完全或受母传抗体的影响,越早注射麻疹疫苗,血清学转化率越低,产生的抗体亲和力越低,原发性免疫失败的概率越高^[30]。9 月龄接种 1 剂次麻疹疫苗约 85%可产生保护性抗体,12 月龄接种可达 90%~95%^[30],15 月龄接种发生免疫失败的概率低于 12~14 月龄接种^[31]。②接种剂次。1 岁后接种第二剂次麻疹疫苗可使初次接种麻疹疫苗失败的儿童产生免疫力,2 剂次疫苗保护效果高于 1 剂次^[11,19,28]。③免疫力持续时间。接种麻疹疫苗后的免疫保护持续时间并不固定,比自然感染麻疹野病毒产生的免疫力持续的时间短^[32]。但研究显示接种后保护效果可持续数十年之久,即使在一些麻疹不再流行的国家,麻疹病毒抗体仍可持续数年^[33]。

(2) 疫苗因素:①疫苗种类。目前采用的麻疹减毒活疫苗在诱导保护性免疫应答方面有效,但 9 月龄时接种不同疫苗株的儿童出现免疫应答比例的差异无统计学意义^[34]。②存储及运输条件。麻疹疫苗处于冻干状态时对热相对稳定,复溶之后一旦接触热源就会很快降低效价^[32]。

4. 我国麻疹疫苗保护效果评估:为控制和消除麻疹,近十年来我国在 2 剂次常规免疫的基础上开展了大量麻疹疫苗补充免疫活动。监测数据提示,近年来我国麻疹发病率大

幅下降,2011 年全国报告麻疹发病率为 0.74/10 万,降至历史新低^[35]。麻疹发病率的大幅下降证明我国现行麻疹疫苗的有效性。

在麻疹疫苗高报告接种率的情况下,我国部分地区仍然出现麻疹暴发疫情,其中相当比例的病例为接种过麻疹疫苗者,由此对疫苗保护效果产生怀疑^[36]。麻疹的传染性极强,且感

染者几乎百分之百表现为显性感染,人群免疫力达到 95%以上才能阻断持续传播。在疫苗时代,随着人群接种率不断提高,病例中接受过免疫者的比例必然不断增加。假设麻疹疫苗保护效果为 95%,人群接种率分别为 95%和 99%,根据筛查公式^[37]: $PCV = PPV(1 - VE) / (1 - PPV \times VE)$,其中 PCV=病例接种率,PPV=人群接种率,VE=疫苗保护效果,计算得到病例中接种过疫苗的比例分别为 49%和 83%。因此应结合接种率、免疫史综合分析判断疫苗保护效果。

通过疫苗株和流行株的病毒交叉中和试验及不同人群血清对流行株和疫苗株的中和抗体研究表明,当前麻疹流行株在抗原性方面与疫苗株有较明显的差异,这有可能导致麻疹疫苗保护作用下降^[2-5]。但实验室的结果还需现场调查数据的支持。本文表 2 中 10 项病例对照研究均为 2000 年之后开展的,其结果尚不能认为近 10 年麻疹疫苗保护作用下降。但这些研究存在一定局限性,如①均未考虑麻疹疫苗接种年龄的影响;②8 项研究未考虑接种剂次的影响;③6 项研究将家长回忆作为判断免疫史的依据之一,可能带来信息偏倚;④研究人群年龄跨度大,麻疹疫苗接种后持续时间存在较大差异,难以评估疫苗衰减作用的影响;⑤未考虑麻疹疫苗接种后产生抗体的时间,及麻疹疫苗相关病例的存在^[38];⑥研究均采用病例对照研究,仅计算麻疹疫苗的直接保护作用,未包含间接保护作用^[39]。为更加科学评估我国现行麻疹疫苗的保护效果,应在更大范围采用统一方案,并在充分考虑各种相关影响因素的基础上开展研究。

表 2 1997—2012 年我国有关麻疹疫苗保护效果的研究

第一作者	地区	研究年份	研究设计	年龄	病例数	免疫史来源	接种剂次	保护效果(%)及其 95%CI
余文周 ^[19]	安徽	2001	1:2 配对病例对照	6~15 岁	156	接种证(卡)	1	65(38~81)
							2	78(43~92)
							≥1	69(45~83)
张丽 ^[20]	山东	2001	1:2 配对病例对照	6~15 岁	90	家长回忆、接种证(卡)	≥1	74(47~88)
郭万申 ^[21]	河南	2002	1:2 配对病例对照	1~16 岁	101	接种证(卡)	≥1	72(71~96)
李慧 ^[22]	甘肃	2003—2004	1:1 配对病例对照	9 月龄至 35 岁	358	家长回忆、接种证(卡)	≥1	95(92~97)
郑亮 ^[23]	宁夏	2005	1:2 配对病例对照	1~15 岁	22	家长回忆、接种证(卡)	≥1	81(47~88)
林献丹 ^[24]	浙江	2005	病例对照	<35 岁	108	家长回忆、接种证(卡)	≥1	83(67~92)
熊传龙 ^[25]	青海	2006	病例对照	0~3 岁	55	接种证(卡)	≥1	85(72~92)
郭威 ^[26]	山东	2008	1:1 配对病例对照	<35 岁	104	家长回忆、接种证(卡)	≥1	87(74~93)
陈雅红 ^[27]	福建	2008	1:2 配对病例对照	<35 岁	96	家长回忆、接种证(卡)	≥1	99(92~100)
付鹤迎 ^[28]	山东	2009	病例对照	6~15 岁	170	接种证(卡)	1	75(60~84)
							2	83(67~91)
							≥1	77(64~85)

参 考 文 献

- [1] Ma C, An ZJ, Hao LX, et al. Progress toward measles elimination in the People's Republic of China, 2000–2009 [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204:447–454.
- [2] Yan JY, Lu YY, Zhang JH, et al. Genetic and immunogenic characteristics of measles virus isolated in Zhejiang province [J]. *Virol Sinica*, 2006, 21(1):1–5. (in Chinese)
- [3] 严菊英, 卢亦愚, 张健华, 等. 浙江省麻疹病毒分离株的基因特性与免疫原性研究 [J]. *中国病毒学*, 2006, 21(1):1–5.
- [3] Feng Y, Lu YY, Yan JY, et al. Study on the neutralization capacity of different types of human measles virus vaccine and the epidemic strains [J]. *Chin J Epidemiol*, 2007, 28(11):1123–1126. (in Chinese)
- [4] 冯燕, 卢亦愚, 严菊英, 等. 不同人群血清对麻疹疫苗株与流行株的中和能力比较 [J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(11):1123–1126.
- [4] Zhang JH, Lu YY, Yan JY, et al. Study on antigen variation of measles virus and immunoprotective efficacy [J]. *Chin J Public Health*, 2003, 19(8):935–937. (in Chinese)
- [5] 张健华, 卢亦愚, 严菊英, 等. 麻疹病毒抗原性变异及免疫 VE 研究 [J]. *中国公共卫生*, 2003, 19(8):935–937.
- [5] Si Y, Li P, Liu XZ, et al. Study on immunoprotective efficacy of S191 measles vaccine to the epidemic strains in Shaanxi [J]. *Prev Med Trib*, 2007, 13(12):1066–1068. (in Chinese)
- [6] 司源, 李平, 刘西珍, 等. S191 株麻疹疫苗对陕西省麻疹流行株的血清学效果分析 [J]. *预防医学论坛*, 2007, 13(12):1066–1068.
- [6] World Health Organization. Measles virus nomenclature update: 2012 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2012, 87:73–80.
- [7] Zhang Y, Ding Z, Wang H, et al. New measles virus genotype associated with outbreak in China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(6):943–947.
- [8] Wang HL, Zheng L, Wang JT, et al. The first imported measles case associated with genotype D4 measles virus in China [J]. *Virol Sinica*, 2010, 26:103–108. (in Chinese)
- [9] 王慧玲, 郑蕾, 王骥涛, 等. 中国境内首次发现输入性 D4 基因型麻疹病例 [J]. *病毒学报*, 2010, 26:103–108.
- [9] Zhang Y, He JL, Sun L, et al. D9 measles virus was first isolated from an imported measles case in Sichuan province in China [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2009, 15(4):304–309. (in Chinese)
- [10] 张燕, 何吉兰, 孙莉, 等. 我国首例输入性 D9 基因型麻疹病毒的分离和鉴定 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2009, 15(4):304–309.
- [10] Rota JS, Wang ZD, Rota PA, et al. Comparison of sequences of the H, F, and N coding genes of measles virus vaccine strains [J]. *Vir Res*, 1994, 31(3):317–330.
- [11] Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, et al. Vaccine for measles, mumps and rubella in Children [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2:CD004407.
- [12] Marolla F, Baviera G, Cacciapuoti, et al. A field study on vaccine efficacy against mumps of three MMR vaccines [J]. *Rivista Italiana Di Pediatr*, 1998, 24(3):466–472.
- [13] Ong G, Rasidah N, Wan S, et al. Outbreak of measles in primary school students with high first dose MMR vaccination coverage [J]. *Singapore Med J*, 2007, 48(7):656–661.
- [14] Marin M, Nguyen HQ, Langidrik JR, et al. Measles transmission and vaccine effectiveness during a large outbreak on a densely populated island; implications for vaccination policy [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(3):315–319.
- [15] Kidd S, Ouedraogo B, Kambire C, et al. Measles outbreak in Burkina Faso, 2009: a case-control study to determine risk factors and estimate vaccine effectiveness [J]. *Vaccine*, 2012, 30(33):5000–5008.
- [16] Murray M, Rasmussen Z. Measles outbreak in a northern Pakistani village: epidemiology and vaccine effectiveness [J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(8):811–819.
- [17] Simba DO, Msamanga GI. Measles vaccine effectiveness under field conditions. A case control study in Tabora region, Tanzania [J]. *Trop Geogr Med*, 1995, 47(5):197–199.
- [18] Akramuzzaman SM, Cutts FT, Hossain MJ, et al. Measles vaccine effectiveness and risk factors for measles in Dhaka, Bangladesh [J]. *Bull World Health Organ*, 2002, 80(10):776–782.
- [19] Yu WZ, Sun H, Guo YH, et al. Study on vaccine efficacy and coverage rate of measles vaccine among school-age children [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2002, 8(4):196–199. (in Chinese)
- [20] 余文周, 孙浩, 郭银华, 等. 学龄儿童麻疹疫苗效力和接种率研究 [J]. *中国计划免疫*, 2002, 8(4):196–199.
- [20] Zhang L, Xu AQ, Xiao ZK, et al. Case-control study on reasons for measles outbreak among primary and junior middle school student in Shandong province [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2003, 9(1):13–15. (in Chinese)
- [21] 张丽, 徐爱强, 肖作奎, 等. 山东省中小學生麻疹爆发原因的病例对照研究 [J]. *中国计划免疫*, 2003, 9(1):13–15.
- [21] Guo WS, Zhang TY, Kang K, et al. Analysis on case-control study of measles outbreak [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2004, 10(1):13–15. (in Chinese)
- [21] 郭万申, 张廷炆, 康锴, 等. 麻疹爆发的病例对照研究分析 [J]. *中国计划免疫*, 2004, 10(1):13–15.
- [22] Li H, Zhang XS, Qi KF, et al. Case-control study of measles and measles vaccine [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2006, 12(1):29–31. (in Chinese)
- [23] 李慧, 张晓曙, 漆可发, 等. 麻疹发病与麻疹疫苗接种的病例对照研究 [J]. *中国计划免疫*, 2006, 12(1):29–31.
- [23] Zheng L, Liu TX. The epidemiologic study of measles outbreak in one city of Ningxia [J]. *J Community Med*, 2002, 8(4):12–14. (in Chinese)
- [24] 郑亮, 刘天锡. 宁夏某市麻疹暴发的流行病学调查分析 [J]. *社区医学杂志*, 2002, 8(4):12–14.
- [24] Lin XD, Cheng HJ, Wang XJ, et al. Analysis on measles prevailing factors in Wenzhou city [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2005, 11(6):476–478. (in Chinese)
- [25] 林献丹, 程慧健, 王希江, 等. 温州市麻疹流行因素调查分析 [J]. *中国计划免疫*, 2005, 11(6):476–478.
- [25] Xiong CL, Chen C, Shui TJ, et al. Analysis on risk factors for measles among 0–3 years old in Dehui city [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2006, 12(5):350–352. (in Chinese)
- [26] 熊传龙, 陈超, 祝铁军, 等. 德惠市 0–3 岁儿童麻疹患者发病危险因素分析 [J]. *中国计划免疫*, 2006, 12(5):350–352.
- [26] Guo W. Analysis on influencing factors for measles in Dezhou and the study in the strategies for measles control [D]. Jinan: Shandong University, 2009:1–41. (in Chinese)
- [27] 郭威. 德州市麻疹发病影响因素分析和控制策略研究 [D]. 济南: 山东大学, 2009:1–41.
- [27] Chen YH. The study of measles epidemic factors in Quanzhou [D]. Fuzhou: Medical University of Fujian, 2009:1–70. (in Chinese)
- [28] 陈雅红. 泉州市麻疹流行因素研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2009:1–70.
- [28] Fu HY, Dong YK. The effects of measles vaccine the rate of vaccination and related factors [J]. *J Shandong Med Coll*, 2010, 32(1):53–55. (in Chinese)
- [29] 付鹤迎, 董玉奎. 麻疹疫苗效力与接种率及其影响因素的调查研究 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2010, 32(1):53–55.
- [29] Zhong SQ, Jiang JP, Li L. Vaccine efficacy of measles vaccine in China: a meta analysis [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2007, 13(5):422–424. (in Chinese)
- [30] 仲四清, 江建平, 李黎. 麻疹减毒活疫苗效力的 Meta 分析 [J]. *中国计划免疫*, 2007, 13(5):422–424.
- [30] Cutts FT, Grabowsky M, Markowitz LE. The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccines on serological responses in young infants [J]. *Biologicals*, 1995, 23:95–106.
- [31] Yuan L. Measles outbreak in 31 schools: risk factors for vaccine failure and evaluation of a selective revaccination strategy [J]. *Can Med Assoc J*, 1994, 150(7):1093–1098.
- [32] World Health Organization. Immunization schedules by disease covered by antigens within age range, selection centre: Last update: 22 July 2011 (data as of 20–July–2011) Next overall update: August 2011. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/lobalsummary/diseaseselect.cfm 2011 (accessed 13 September 2011).
- [33] Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9:101–110.
- [34] Diaz-Ortega JL, Forsey T, Clements CJ, et al. The relationship between dose and response of standard measles vaccines [J]. *Biologicals*, 1994, 22:35–44.
- [35] Ma C, Hao LX, Su QR, et al. Measles epidemiology and progress towards measles elimination in China, 2011 [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2012, 18(3):193–199. (in Chinese)
- [36] 马超, 郝利新, 苏琪茹, 等. 中国 2011 年麻疹流行病学特征与消除麻疹进展 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2012, 18(3):193–199.
- [36] Li P, Si Y, Liu Y, et al. Study on a high coverage of measles vaccine while high incidence of measles disease still appeared in Shaanxi province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2007, 28(11):1096–1100. (in Chinese)
- [37] 李平, 司源, 刘毅, 等. 陕西省麻疹高接种率和高发病率的原因分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(11):1096–1100.
- [37] Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy [J]. *Bull World Health Organ*, 1985, 63(6):1055–1068.
- [38] Xu AQ, Xu Q, Song LZ, et al. Epidemiological analysis of cases with rash and fever illness after measles vaccine inoculation during 1999 to 2002 in Shandong province, China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25(5):417–420. (in Chinese)
- [39] 徐爱强, 许青, 宋立志, 等. 接种麻疹疫苗后发热出疹性病例的流行病学调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(5):417–420.
- [39] Shim E, Galvani AP. Distinguishing vaccine efficacy and effectiveness [J]. *Vaccine*, 2012, 30(47):6700–6705. (in Chinese)

(收稿日期: 2013-08-29)
(本文编辑: 张林东)