

IgG 抗体亲和力试验判定麻疹病例的价值

丁亚兴¹ 毛乃颖² 许文波² 高志刚¹ 张颖¹

¹天津市疾病预防控制中心免疫规划科 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: 张颖, Email: cdczhangying@sina.com

【摘要】 目的 评价麻疹 IgG 抗体亲和力试验对判定麻疹病例的价值。方法 以中国疾病预防控制中心信息管理系统 2013-2015 年天津市麻疹实验室确诊病例和麻疹排除病例为研究对象。回顾性追溯保存的病例血清, 开展麻疹 IgG 抗体亲和力试验, 重新对麻疹排除病例进行归类。结果 共收集到 326 例麻疹病例血清标本, 其中实验室确诊病例 267 例, 排除病例 59 例, ≥20 岁病例占 92.33% (301/326)。麻疹 IgG 抗体亲和力试验显示, 确诊病例和排除病例中麻疹 IgG 高亲和力抗体的比例分别为 66.95% (158/236) 和 91.23% (52/57), 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.33, P<0.001$)。根据判定标准, 15.25% (9/59) 排除病例被重新判定为麻疹病例, 其中 8 例是高亲和力抗体, 有含麻疹成分疫苗 (MCV) 免疫史, 判定为继发性免疫失败病例; 1 例为低亲和力抗体, 有典型的麻疹临床症状, 无 MCV 免疫史。结论 麻疹 IgG 抗体亲和力试验能够提供有参考意义的血清学证据, 可以减少麻疹急性期血清学诊断中由于 IgM 抗体假阴性而造成的错误排除。

【关键词】 麻疹; IgM 抗体; IgG 抗体; 亲和力试验

基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (ZC20200)

Contribution of measles virus IgG antibody avidity assay to the identification of measles cases

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

¹Expanded Program Immunization Department, Tianjin Center for Diseases Control and Prevention, Tianjin 300011, China; ²National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Zhang Ying, Email: cdczhangying@sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of measles IgG antibody avidity assay in identifying the measles cases. **Methods** Data from the Measles Surveillance Information System was used to collect laboratory confirmed or discarded cases in 2013-2015, and then tracing back the blood specimens from all measles network laboratories in Tianjin. Measles antibody avidity assay was used to detect and to redefine cases from the discarded ones. **Results** A total of 326 measles cases including 267 laboratory-confirmed and 59 discarded cases were enrolled into this study, with 92.33% (301/326) of them aged ≥20 years. Result from the measles IgG antibody avidity assay showed that the ratio of high-avidity was 91.23% (52/57) of the discarded cases, which was significantly higher than 66.95% (158/236) of the laboratory confirmed cases ($\chi^2=13.33, P<0.001$). According to the case criterion, 15.25% (9/59) of the discarded cases were redefined as measles cases. Eight out of the nine cases were high-avidity with measles containing vaccine (MCV) vaccination history that named as SVF cases. One in nine cases with low-avidity was with typical clinical symptomatic measles but with no vaccination history of MCV. **Conclusion** Measles IgG antibody avidity assay could provide reference serological evidence to reduce the error from those discarded cases caused by false negative results on IgM antibody, when diagnosing the measles cases.

【Key words】 Measles; IgM antibody; IgG antibody; Avidity assay

Fund program: Science and Technology Program of Health in Tianjin (ZC20200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190527-00373

收稿日期 2019-05-27 本文编辑 斗智

引用本文: 丁亚兴, 毛乃颖, 许文波, 等. IgG 抗体亲和力试验判定麻疹病例的价值[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3): 544-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190527-00373.



随着含麻疹成分疫苗 (measles containing vaccine, MCV) 免疫覆盖率的不断提高, 全球麻疹发病率较 1963 年麻疹疫苗使用前下降 99%, 全球 1 剂次 MCV 接种率从 2000 年的 71% 提高到 2017 年的 85%^[1]。虽然广泛研究认为接种 MCV 后能产生良好的免疫效果和免疫持久性, 但免疫失败、特别是既往接种过疫苗的成年人病例增多, 引发公众的重视^[2]。2014 年天津市麻疹报告病例数 2 703 例, 为近 30 年来最高, 其中 ≥ 20 岁 2 036 例 (75.32%), 成年人病例比例居全国第一位, 明显高于上海市 (426 例, 71.36%) 和北京市 (1 645 例, 69.18%), 全国平均为 42.78%^[3]。2011 年美国纽约首次报告了继发性免疫失败 (secondary vaccination failure, SVF) 导致的成年人麻疹暴发^[4]。2014 年北京市^[5] 和 2016 年天津市^[6] 也相继报告了 SVF 导致的麻疹暴发。麻疹 IgG 抗体亲和力试验是判定原发性免疫失败 (primary vaccination failure, PVF) 和 SVF 的有效方法^[7]。在体液免疫中, SVF 所产生抗体的亲和力高于 PVF, 因此急性期血标本中 PVF 能检测出低亲和力的 IgG, SVF 则表现为高亲和力^[8-9]。目前 ELISA 法检测麻疹 IgM 抗体广泛用于麻疹疑似病例的确诊, 由于麻疹病例症状不典型或血标本采集时间不恰当等因素, 急性期麻疹 IgM 抗体血清学检测结果存在假阴性^[10]。由于 IgM 抗体阴性而排除麻疹, 可能影响疫情控制。能否采用 IgG 抗体亲和力试验来诊断麻疹病例值得探讨。本研究收集了 2013-2015 年天津市各级麻疹网络实验室保存的血标本, 开展麻疹 IgG 抗体亲和力试验, 评价其在判定麻疹病例的价值。

对象与方法

1. 研究对象:

(1) 数据来源: 中国疾病预防控制中心信息系统 2013-2015 年天津市麻疹实验室确诊病例和麻疹排除病例。

(2) 血标本来源: 按照天津市麻疹监测要求, 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。回顾性追溯保存在各级麻疹网络实验室的 2013-2015 年这些病例剩余血清, 将收集到的血清和血标本经专业设备冷藏运送至中国 CDC 病毒病预防控制所统一检测, 严格控制标本无污染或容器渗漏。

(3) 病例定义^[11]:

① 麻疹疑似病例: 出现发热、出疹, 伴咳嗽、卡他性鼻炎、结膜炎症状之一者。

② 麻疹实验室确诊病例: 符合其中结果之一者: ④ 血标本检测麻疹 IgM 抗体阳性者; ⑤ 咽拭子标本检测麻疹病毒核酸阳性或分离到麻疹病毒者; ⑥ 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。

③ 麻疹排除病例: 符合其中结果之一者: ⑦ 血标本检测麻疹 IgM 结果为阴性, 且无其他麻疹实验室检测阳性结果者; ⑧ 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, 且明确诊断为其他疾病者; ⑨ 接种麻疹疫苗相关的发热出疹者。

④ 接种麻疹疫苗相关的发热出疹者: 鉴定出麻疹病毒疫苗株, 或同时符合 5 种情况: ⑩ 有出疹, 伴或不伴发热, 无咳嗽等呼吸道症状; ⑪ 接种含麻疹成分减毒活疫苗 7~14 d 后出疹; ⑫ 血标本采集日期为接种含麻疹成分减毒活疫苗后 8~56 d, 且检测麻疹 IgM 抗体阳性; ⑬ 充分的流行病学调查未发现该病例引起续发病例; ⑭ 流行病学和实验室调查未发现其他可明确解释的原因。

⑤ 采样间隔: 麻疹病例采血时间和出疹时间的间隔。

2. 实验室检测:

(1) 麻疹 IgM 抗体定量检测: 采用 ELISA 法检测麻疹定量 IgM 抗体, 试剂为德国维润公司麻疹病毒 IgM 抗体检测试剂盒。判定标准: < 10 U/ml (阴性), $10 \sim 15$ U/ml (可疑), > 15 U/ml (阳性)。

(2) 麻疹病毒核酸检测: 采用荧光定量 RT-PCR 方法, 美国 AB 公司试剂盒, 判定标准: Ct 值为空白 (阴性), Ct 值 ≤ 35.0 (阳性), Ct 值 > 35.0 (阴性)。

(3) 麻疹 IgG 抗体定量检测: 采用 ELISA 法检测麻疹定量 IgG 抗体, 试剂为德国维润公司麻疹病毒 IgG 抗体检测试剂盒。判定标准: < 150 mIU/ml (阴性), $150 \sim 200$ mIU/ml (可疑), > 200 mIU/ml (阳性)。

(4) 麻疹 IgG 抗体亲和力试验: 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) 判定亲和力试验结果。判定标准: $< 40\%$ (低亲和力抗体), $40\% \sim 60\%$ (可疑), $> 60\%$ (高亲和力抗体)。

3. 麻疹 IgG 抗体亲和力试验的病例判定标准: 首先对纳入的病例进行麻疹 IgG 抗体定量检测, 选择 IgG 抗体定量检测阳性的病例进一步开展 IgG 抗体亲和力试验。结合病例 IgM 抗体结果、临床特征、暴露史和 MCV 免疫史等信息, 参考美国 CDC

Mercader 等^[12]利用 IgG 抗体亲和力试验对麻疹病例的判定标准(表 1),重新对排除病例进行归类。

表 1 麻疹 IgG 抗体亲和力试验对麻疹病例的判定标准

亲和力试验	IgM 抗体	临床症状	暴露史	MCV 免疫史	麻疹病例判定
低亲和力	阳性/阴性	典型	有	无	病例
低亲和力	阳性	典型	有	有	PVF
高亲和力	阳性/阴性	典型/轻微	有	有	SVF

注: MCV: 含麻疹成分疫苗; PVF: 原发性免疫失败; SVF: 继发性免疫失败

4. 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。分类资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较不同组间的差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床症状: 2013-2015 年共收集到 326 例麻疹病例, 年龄 0~61 岁, 病例中实验室确诊 267 例, 排除病例 59 例。其中, ≥ 20 岁占 92.33% (301/326), 且 20~39 岁占 72.70% (237/326)。实验室确诊病例均有发热、出疹, 伴有咳嗽、卡他性鼻炎、结膜炎和柯氏斑的比例分别是 77.15%、47.57%、51.31% 和 41.20%。麻疹排除病例中, 62.71% (37/59) 的符合麻疹疑似病例定义, 并且 11.56% 病例有柯氏斑。确诊病例和排除病例除发热外, 其他临床症状的差异均有统计学意义(表 2)。

2. 麻疹 IgG 抗体定量检测和抗体亲和力试验:

表 2 不同病例分类的临床症状 (%)

临床症状	确诊 (n=267)	排除 (n=59)	χ^2 值	P 值
发热	267(100.00)	58(98.31)	-	0.18
出疹	267(100.00)	57(96.61)	-	0.03
咳嗽	206(77.15)	38(64.41)	4.17	0.04
卡他性鼻炎	127(47.57)	19(32.20)	4.61	0.03
结膜炎	137(51.31)	10(16.65)	23.04	<0.001
柯氏斑	110(41.20)	7(11.56)	18.07	<0.001

注: -Fisher 确切概率法

表 3 不同病例分类的实验室检测

病例分类	病例数	IgM 阳性 (%)	病毒核酸检测		IgG 阳性 (%)	IgG 抗体亲和力试验 (%)		
			阳性	阴性		高亲和力	可疑	低亲和力
确诊	267	194(72.66)	130	31	236(88.39)	158(66.95)	29(12.29)	49(20.76)
排除	59	2(3.39)	1	8	57(96.61)	52(91.23)	3(5.26)	2(3.51)
χ^2 值		96.71			3.59	13.33	2.33	9.51
P 值		<0.001			0.06	<0.001	0.13	0.002
合计	326	196(60.12)	131	39	293(89.88)	210(71.67)	32(10.92)	51(17.41)

326 例病例中麻疹 IgG 抗体阳性 293 例(表 3), 实验室确诊病例和排除病例的 IgG 抗体阳性率分别为 88.39% (236/267) 和 96.61% (57/59), 两者差异无统计学意义 ($\chi^2=3.59, P=0.06$)。麻疹 IgG 抗体亲和力试验显示实验室确诊病例和排除病例中高亲和力抗体的比例分别为 66.95% (158/236) 和 91.23% (52/57), 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.33, P < 0.001$)。在麻疹排除病例中 2 例 IgM 抗体阳性病例均为接种 MCV 后出现的发热出疹。

3. 排除病例的重新判定: 59 例麻疹排除病例中 ≥ 20 岁病例占 91.53% (54/59)。2 例 IgM 抗体阳性为接种麻疹疫苗相关的发热出疹病例, IgG 抗体亲和力试验结果显示 1 例为高亲和力抗体, 1 例为低亲和力抗体(表 4)。剩余 57 例病例中, 只有 1 例为低亲和力抗体, 有典型的麻疹临床症状, 无 MCV 免疫史, 但 IgG 抗体达到 3 531.2 mIU/ml; 高亲和力抗体的病例中, 只有 8 例有 MCV 免疫史, IgG 抗体均为 5 000.0 mIU/ml, 判定为 SVF 病例, 其中 2 例有明确的 2 剂次 MCV 免疫史记录(接种证)。按照本研究的病例判定标准, 15.25% (9/59) 排除病例被重新判定为麻疹病例, 采样间隔 4~22 d。

4. 病例判定结果的验证: 以实验室确诊病例中麻疹病毒分离结果阳性为参考标准, 对麻疹 IgG 抗体亲和力试验的病例判定能力进一步验证。在 267 例实验室确诊病例中, 40 例分离到麻疹病毒, 其中 IgM 抗体阴性 19 例, 只有 4 例有 MCV 免疫史(表 5)。4 例病例中 IgG 抗体均为阳性 (2 830.7~5 000.0 mIU/ml), 采样间隔 0~3 d, 麻疹 IgG 抗体亲和力检测均为高亲和力抗体, 判定为麻疹病例, 判定结果和麻疹病毒分离结果一致。

讨 论

麻疹病毒初次侵入机体引起原发性免疫反应, 此时麻疹 IgM 抗体产生早, 水平较高且维持时间长, 而 IgG 抗体产生较晚。原发性免疫过后机体产

表 4 麻疹 IgG 抗体亲和力试验对排除病例的重新判定

编号	年龄 (岁)	采样 间隔(d)	暴露史	临床症状						MCV 免疫史		实验室检测			麻疹病例 判定
				发热	出疹	咳嗽	卡他性 鼻炎	结膜 炎	柯氏 斑	次数 (剂)	来源	IgM 抗体	IgG 抗体 (mIU/ml)	亲和力	
1	8 月龄	1	无	是	是	否	否	否	否	1	信息系统	阳性	637.6	低	疫苗相关
2	9 月龄	1	无	是	是	否	否	否	否	1	信息系统	阳性	943.4	高	疫苗相关
3	35	4	有	是	是	是	是	是	否	无	回忆	阴性	3 531.2	低	麻疹病例
4	27	6	有	是	是	否	是	否	否	1	回忆	阴性	5 000.0	高	SVF
5	12	6	有	是	是	否	否	否	否	2	接种证	阴性	5 000.0	高	SVF
6	20	4	有	是	是	否	否	否	否	1	回忆	阴性	5 000.0	高	SVF
7	22	22	有	是	是	是	是	否	不详	1	回忆	阴性	5 000.0	高	SVF
8	39	4	有	是	是	是	否	否	是	1	回忆	阴性	5 000.0	高	SVF
9	35	13	有	是	是	是	是	是	是	1	回忆	阴性	5 000.0	高	SVF
10	17	11	有	是	是	是	是	否	是	2	接种证	阴性	5 000.0	高	SVF
11	24	10	有	是	是	否	否	是	否	1	回忆	阴性	5 000.0	高	SVF

注: MCV: 含麻疹成分疫苗; SVF: 继发性免疫失败

表 5 麻疹 IgG 抗体亲和力试验对 IgM 抗体阴性病例(麻疹病毒分离阳性)的判定验证

编号	年龄 (岁)	采样 间隔(d)	暴露史	临床症状						MCV 免疫史		实验室检测			麻疹病 例判定	
				发热	出疹	咳嗽	卡他性 鼻炎	结膜 炎	柯氏 斑	次数 (剂)	来源	IgM 抗体	IgG 抗体 (mIU/ml)	亲和力		病毒 分离
1	36	0	有	是	是	是	否	是	否	1	回忆	阴性	4 098.6	高	阳性	SVF
2	33	0	有	是	是	否	否	否	否	1	回忆	阴性	4 147.5	高	阳性	SVF
3	42	0	有	是	是	否	否	否	是	1	回忆	阴性	5 000.0	高	阳性	SVF
4	32	3	有	是	是	是	否	否	是	1	回忆	阴性	2 830.7	高	阳性	SVF

注: MCV: 含麻疹成分疫苗; SVF: 继发性免疫失败

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,免疫反应表现更强烈更持久,即为继发性免疫反应,IgG 抗体产生早且抗体水平较高,此时麻疹病毒复制受限,IgM 抗体短暂出现且水平较低^[13]。仅根据 IgM 抗体阴性结果,易导致麻疹病例的错误排除。抗体亲和力是机体正常存在的一种免疫功能状态,指的是抗体和抗原的结合程度。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,机体接种麻疹疫苗后再次感染病毒,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,国外有研究采用 IgG 抗体亲和力试验来开展麻疹病例的诊断^[14-15],但国内仍缺乏相关报道。

按照麻疹监测方案,本研究中 62.71% 的麻疹排除病例符合疑似病例定义,甚至 11.56% 的排除病例有柯氏斑,这是麻疹特征性临床症状,提示部分病例可能存在错误排除。虽然实验室确诊病例和排除病例除了发热症状,其他临床症状之间均有差异,但文献资料证实有 MCV 免疫史的 SVF 病例多是轻微临床症状,表现为不典型麻疹^[16]。北京市一起 SVF 麻疹暴发血清学研究发现^[17],病例 IgM 抗体阳性比例仅为 7/17,其中采样间隔≥4 d 的血标本

IgM 抗体阳性比例 2/6,说明在 SVF 病例中单纯依靠麻疹 IgM 抗体来诊断存在很大的局限性,假阴性的比例较高。

研究对象以成年人为主,20~39 岁占 72.70%,而天津市从 1966 年开始接种麻疹减毒活疫苗,1976 年将 2 剂次 MCV 纳入免疫规划,因此,≤40 岁人群大部分应该有疫苗免疫史,但年份较远无法提供确切免疫记录。麻疹 IgG 抗体亲和力试验结果显示,排除病例中高亲和力抗体的比例高达 91.23%,而实验室确诊病例只有 66.95%,提示排除病例中可能存在 SVF。参照美国 CDC 的 IgG 抗体亲和力试验判定标准,9 例排除病例被诊断为麻疹病例,错误排除率为 15.25%。因排除病例中≥20 岁病例占 91.53%,其 MCV 免疫史难以获取,更多病例无法判定是否为 SVF,故实际上错误排除率可能被低估。进一步验证发现 IgG 抗体亲和力试验对麻疹病例的判定和麻疹病毒阳性分离结果一致,提示了该试验良好的诊断价值。

PVF 病例一般有典型的麻疹临床症状,IgM 持续时间长,而 SVF 则表现多为轻微的临床症状,IgM 短暂出现易造成错误排除,本研究也表明 88.89% (8/9) 的错误排除病例为 SVF。回忆有疫苗免疫史

的病例也纳入了本研究,但为了提高亲和力试验对麻疹排除病例重新判定的价值,应该严格选择有确切疫苗免疫史的病例,本研究的排除病例中 2 例青少年病例有确切的 2 剂次 MCV 免疫史。对于 MCV 免疫史不详的高亲和力病例,可能是既往感染过麻疹病毒,因为感染后免疫反应初期产生的低亲和力抗体,随着时间推移,B 细胞不断成熟,逐渐生成高亲和力抗体^[18],因此不能判定此次发热出疹症状就是麻疹病毒感染所致。

母传抗体一般是高亲和力抗体,婴儿接种 MCV 后,高亲和力的母传抗体逐渐被免疫反应产生的低亲和力抗体所取代^[12]。婴儿麻疹病例因母传抗体的干扰,可能会影响亲和力试验结果的判定,因此抗体亲和力试验更适用于 1 岁以上病例的判定。本研究中 2 例婴儿麻疹排除病例,IgM 阳性,虽然亲和力试验结果不同,但都符合接种麻疹疫苗后相关的发热出疹病例定义。

本研究存在不足,因实验室剩余标本保存期限普遍较短,回顾性追溯到的标本量较少,缺乏一定的代表性。IgG 抗体亲和力试验无法鉴别 IgM 抗体假阳性的病例,不能用于麻疹病例的排除诊断。

综上所述,麻疹 IgG 抗体亲和力试验能够提供有参考意义的血清学证据,可以减少麻疹急性期血清学诊断中由于 IgM 抗体假阴性而造成的错误排除。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dabbagh A, Laws RL, Steulet C, et al. Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000-2017[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(47):1323-1329. DOI:10.15585/mmwr.mm6747a6.
- [2] Breakwell L, Moturi E, Helgenberger L, et al. Measles outbreak associated with vaccine failure in adults-federated states of micronesia, February-August 2014[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(38):1088-1092. DOI:10.15585/mmwr.mm6438a7.
- [3] 马超,郝利新,苏琪茹,等.中国 2014 年麻疹流行病学特征分析[J]. *疾病监测*, 2015, 30(10):818-823. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2015.10.006.
Ma C, Hao LX, Su QR, et al. Measles epidemiology in China, 2014[J]. *Dis Surveill*, 2015, 30(10):818-823. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2015.10.006.
- [4] 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.
- [5] Ma R, Lu L, Zhangzhu JZ, 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.
- [6] 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. DOI:CNKI:SUN:ZGJM.0.2017-01-015.
- [7] Ding YX, Sun YM, Liu Y, et al. A measles outbreak in a middle school with high vaccination coverage in Tianjin, 2016[J]. *Chin J Vacc Immun*, 2017, 23(1):62-66, 57. DOI:CNKI:SUN:ZGJM.0.2017-01-015.
- [8] 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.
- [9] 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. DOI: 10.1017/s0950268899003222.
- [10] Pannuti CS, Morello RJ, de 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. DOI:10.1128/cdli.11.1.119-122.2004.
- [11] Hyde TB, Nandy R, Hickman CJ, et al. Laboratory confirmation of measles in elimination settings: experience from the Republic of the Marshall Islands, 2003[J]. *Bull World Health Organ*, 2009, 87(2):93-98. DOI: 10.2471/blt.07.045484.
- [12] 中国疾病预防控制中心.全国麻疹监测方案[EB/OL]. (2009-04-13)[2019-04-01].http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/mz/jszl_2205/200904/t20090413_24216.html. Chinese Center for Disease Control and Prevention. National measles surveillance protocol[EB/OL]. (2009-04-13) [2019-04-01]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/mz/jszl_2205/200904/t20090413_24216.html.
- [13] 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/CI.00406-12.
- [14] 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. DOI: 10.1071/HC13093.
- [15] 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.
- [16] Sowers SB, Rota JS, Hickman CJ, et al. High concentrations of measles neutralizing antibodies and high-avidity measles IgG accurately identify measles reinfection cases [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2016, 23(8): 707-716. DOI: 10.1128/CI.00268-16.
- [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.
Ding YX, Qu JW, Chen W, et al. Impact of secondary vaccination failure on measles elimination [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2018, 24(1):112-115.
- [18] 于霞丽,付茵,陈萌. IgG 抗体亲和力方法用于鉴别麻疹原发和继发性免疫失败[J]. *中国疫苗和免疫*, 2017, 23(1): 22-25. DOI:CNKI:SUN:ZGJM.0.2017-01-005.
- [19] Yu XL, Fu Y, Chen M. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by IgG avidity assay [J]. *Chin J Vacc Immun*, 2017, 23(1):22-25. DOI:CNKI:SUN:ZGJM.0.2017-01-005.
- [20] de Souza VAUF, Pannuti CS, Sumita LM, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay-IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines[J]. *J Med Virol*, 1997, 52(3): 275-279. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(199707)52:3<275::aid-jmv7>3.0.co;2-#.