

麻疹感染的血凝抑制抗体临界滴度

杭州市卫生防疫站

徐福根 钟银德 傅强 黄志诚 闻洪根 黄诚孝 吴静芳 姚怀芳 谢金康

探讨麻疹感染抗体的临界滴度,对于麻疹的血清流行病学研究、预防效果评价及临床、实验诊断等都有重要意义。为此,我们于1977~1980年对麻疹接触者(指既往无麻疹史、但与传染期内的麻疹病人有接触史的人)进行血清流行病学调查,以探索感染抗体的临界滴度,现报告如下:

方 法

一、观察点和调查对象:

1977~1980年在浙江省淳安、富阳、余杭县等七个麻疹流行公社中选择正在流行麻疹的生产队或自然村作为观察点。以生后8个月~15岁尚无麻疹史,但在这次流行中有接触史的儿童作为调查对象。1980年为了排除隐性感染对血清学结果的干扰,选择了尚未受麻疹流行的影响,但有可能发生麻疹流行的两所小学,即余杭县双桥公社的山乔小学和荣华小学为调查点。以无麻疹史而以后在流行中却有接触史的学生为调查对象。所有调查点,当麻疹流行时,均不进行麻疹疫苗应急接种,也不进行被动免疫。

二、对麻疹感染者的调查方法:

按统一的调查表进行。每一接触者均采双份血测麻疹血凝抑制(HAI)抗体。第一份血除山乔和荣华小学在所在大队麻疹流行前52天及47天采集外^[1],其他均在生产队或自然村麻疹流行高峰时采集,第二份血在流行后采集。若为麻疹显性感染者,第一份血在发病前(开始发热前)或出疹前采集,第二份血在出疹后第8~50天(多数在出疹后一个月左右)采集。两次采血间隔山乔、荣华小学为105天,

其他为22~45天,绝大多数为一个月。1977年在两次采血期间由当地医生负责观察并记录发病情况,接种史以有记录可查为准。

麻疹感染者的诊断标准:凡双份血清麻疹HAI抗体有 ≥ 4 倍升高,且有麻疹临床症状(发热、卡他、柯氏斑、皮疹等)为麻疹的显性感染者,仅有HAI抗体滴度 ≥ 4 倍升高者则为麻疹的隐性感染者。

三、麻疹HAI抗体测定:

每次采耳垂血0.3毫升左右,分离血清后,置4°C(1977~1978年)或-25°C(1980年)保存。HAI试验采用微量法,按1974年全国麻疹经验交流会通过的细则进行。抗体滴度以血清稀释度的倒数表示。

结 果

一、显性感染者发病前或发疹前的HAI抗体滴度:

从表1可见,72例显性感染者中,发病前HAI抗体滴度 < 2 的有66例,占91.67%;滴度2~8的有6例,占8.33%。若按发疹前统计,滴度 < 2 的占85.23%(75/88),滴度2~8的占14.77%(13/88)。结果提示有低滴度的麻疹HAI抗体也可发病。

二、麻疹感染与抗体水平的关系: 见表2。

麻疹接触者的感染情况与其第一份血清的HAI抗体水平的关系如表2~4。显性感染者第一份血清的采集时间见表1。从表2~4来看,抗体滴度无论按照不同流行期,接种情况或显性感染者发病前或发疹前的抗体滴度统计,麻疹感染与抗体水平的关系都是基本一致的,即低

表 1 显性感染者发病前或发疹前HAI抗体滴度

抗体滴度	天 数																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-30	31-60	61-95	不明*	小计	
发 病 前	<2	1	3	0	2	2	1	2	2	0	1	0	0	0	1	0	3	15	21	12	66
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2		3
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	小计	1	3	0	2	2	2	2	2	0	2	0	0	0	1	0	3	16	23	13	72
发 疹 前	<2	5	0	2	3	1	3	1	1	6	2	3	0	2	0	0	2	7	28	9	75
	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	8
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
	8	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	小计	7	1	4	4	1	3	1	1	7	2	3	0	3	0	0	2	8	30	11	88

* 为第一次与第二次采血之间发病，具体日期不明，但均在发病前或发疹前一月内。

表 2 麻疹感染与流行前、流行高峰时儿童的抗体水平的关系（显性感染按发病前的抗体水平统计）

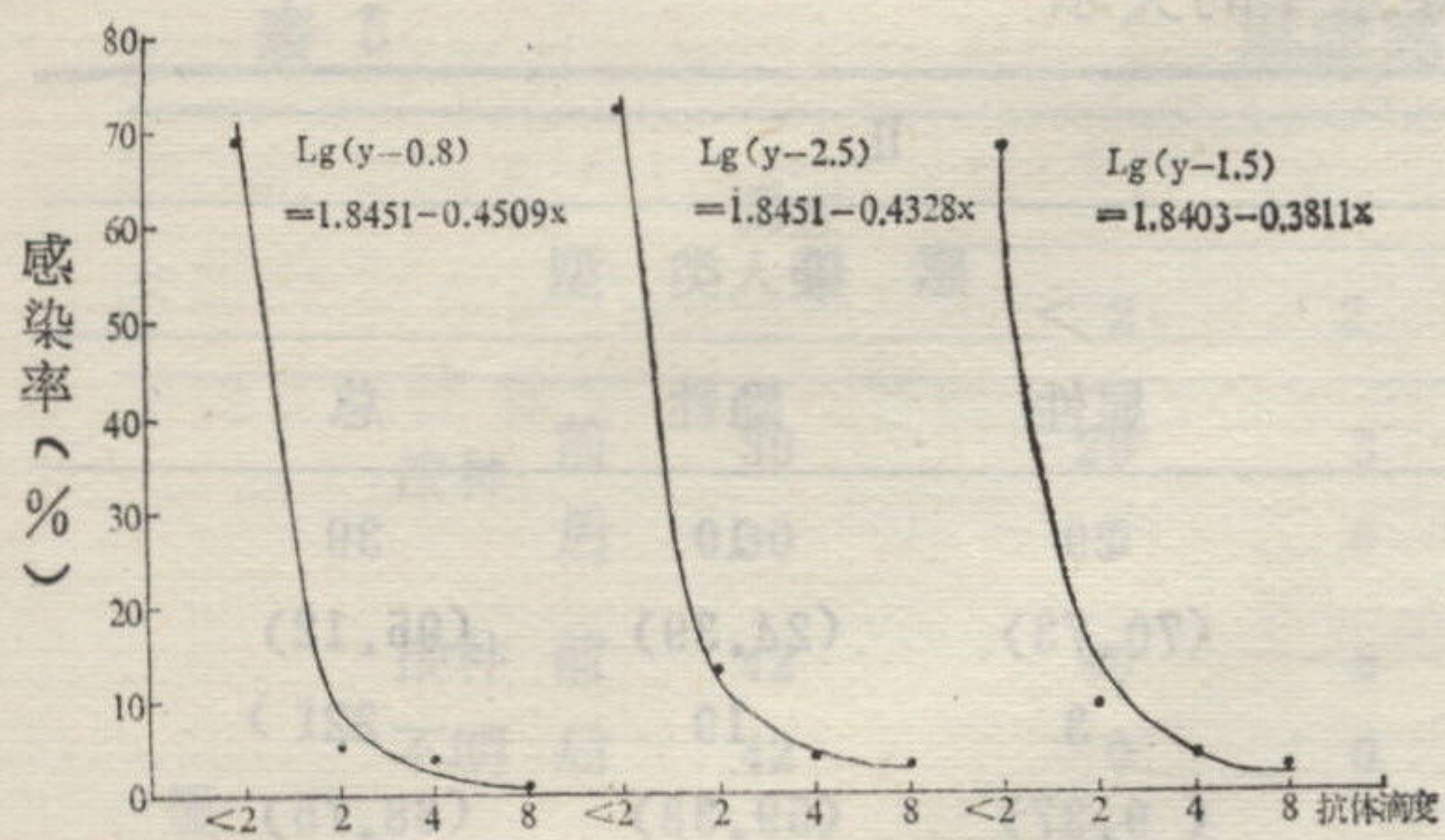
抗体滴度	调查人数	流 行 前			调查人数	流 行 高 峰 时			调查人数	合 计		
		感 染 类 型				感 染 类 型				感 染 类 型		
		显性	隐性	总		显性	隐性	总		显性	隐性	总
<2	37	36	1	37	59	30	21	51	96	66	22	88
		(97.30)	(2.70)	(100.00)		(50.85)	(35.59)	(86.44)		(68.75)	(22.92)	(91.67)
2	3	3	0	3	58	0	40	40	61	3	40	43
		(100.00)		(100.00)			(68.97)	(68.97)		(4.92)	(65.57)	(70.49)
4	1	0	0	0	58	2	34	36	59	2	34	36
						(3.45)	(58.62)	(62.07)		(3.39)	(57.63)	(61.02)
8	15	0	10	10	95	1	33	34	110	1	43	44
			(66.67)	(66.67)		(1.05)	(34.74)	(35.79)		(0.91)	(39.09)	(40.00)
16	24	0	12	12	68	0	15	15	92	0	27	27
			(50.00)	(50.00)			(22.06)	(22.06)			(29.35)	(29.35)
32	30	0	12	12	43	0	3	3	73	0	15	15
			(40.00)	(40.00)			(6.98)	(6.98)			(20.55)	(20.55)
64	5	0	3	3	21	0	0	0	26	0	3	3
			(60.00)	(60.00)							(11.54)	(11.54)
≥128	4	0	0	0	11	0	0	0	15	0	0	0
合计	119	39	38	77	413	33	146	179	532	72	184	256
		(32.77)	(31.93)	(64.70)		(7.99)	(35.35)	(43.34)		(13.53)	(34.59)	(48.12)

注：括弧内为百分率

抗体者可发病，随抗体滴度升高隐性感染率先升后降，总感染率逐渐下降。抗体滴度≤8的，可发生显性感染，其感染率由滴度<2的68.75~71.43%，急剧降至滴度8的0.91~2.68%（表2、3合计）。接种组按发病前统计，显性感染率由滴度<2的68.42%降为滴度4的3.57%；按发疹前抗体统计，显性感染率则由滴度

<2的70.73%降至滴度8的2.08%（表4）。显性感染率与HAI抗体水平的关系呈指数曲线的关系（附图）。

隐性感染率由滴度<2的20.95~22.92%，急剧升至滴度2的60.61~65.57%，然后逐渐降至滴度64的11.54%。滴度>64的，未见有感染；总感染率由滴度<2的91.67~92.38%，



合计组按发病前抗体统计 合计组按发疹前抗体统计 接种组按发疹前抗体统计
附图 麻疹显性感染与HAI抗体水平的关系

逐渐降至滴度64的11.54%(表2、3 合计)。

经过一次麻疹流行后, 各地麻疹感染情况可因人群抗体水平之不同而不同。表2、3流行前资料是1980年山乔小学和荣华小学的, 经过麻疹流行后有32.77%小学生发病, 31.93%隐性感染, 总感染率为64.70%。但两所小学也有差异。山乔小学调查65人, 发病32人, 发病率49.23%, 隐性感染25人, 隐性感染率38.46%, 总感染率为87.69%; 荣华小学发病率为12.96%(7/54), 隐性感染率24.07%(13/54),

表 3 麻疹感染与流行前、流行高峰时儿童的抗体水平关系 (显性感染按发疹前的抗体水平统计)

抗体滴度	流 行 前			流 行 高 峰 时			合 计					
	调查人数	感 染 类 型			调查人数	感 染 类 型			调查人数	感 染 类 型		
		显性	隐性	总		显性	隐性	总		显性	隐性	总
< 2	37	36	1	37	68	39	21	60	105	75	22	97
		(97.30)	(2.70)	(100.00)		(57.35)	(30.88)	(88.23)		(71.43)	(20.95)	(92.38)
2	3	3	0	3	63	5	40	45	66	8	40	48
		(100.00)		(100.00)		(7.94)	(63.49)	(71.43)		(12.12)	(60.61)	(72.73)
4	1	0	0	0	58	2	34	36	59	2	34	36
						(3.45)	(58.62)	(62.07)		(3.39)	(57.63)	(61.02)
8	15	0	10	10	97	3	33	36	112	3	43	46
			(66.67)	(66.67)		(3.09)	(34.02)	(37.11)		(2.68)	(38.39)	(41.07)
16	24	0	12	12	68	0	15	15	92	0	27	27
			(50.00)	(50.00)			(22.06)	(22.06)			(29.35)	(29.35)
32	30	0	12	12	43	0	3	3	73	0	15	15
			(40.00)	(40.00)			(6.98)	(6.98)			(20.55)	(20.55)
64	5	0	3	3	21	0	0	0	26	0	3	3
			(60.00)	(60.00)							(11.54)	(11.54)
≥128	4	0	0	0	11	0	0	0	15	0	0	0
		39	38	77		49	146	195		88	184	272
合计	119	(32.77)	(31.93)	(64.70)	429	(11.42)	(34.03)	(45.45)	548	(16.06)	(33.58)	(49.64)

注: 括弧内为百分率

总感染率37.04%。

值得注意的是, 我们发现同为HAI抗体<2, 同为家庭密切接触者, 但其显性感染率却不一致。如据历年接种登记和资料保管好的单位统计, 发病前抗体滴度<2的23人中, 接种组9人, 显性感染5人, 显性感染率为55.56%, 而未接种组显性感染率为92.86%(13/14), 两组显性感染率有显著差异(Pt=2.11, P<0.05)。

三、麻疹感染者感染前后双份血清抗体变

化:

从表5可见, 显性感染者感染前(发病前或发疹前)的GMT无论接种组还是接种不明组均为1.1左右, 但感染后(流行后)的GMT接种组为100.22~106.40, 接种不明组为56.29~57.97, 前者明显高于后者(t=2.56及2.74, 均P<0.01)。这种差异可能与感染野毒后接种组出现的是继发性抗体应答, 而接种不明组有部分人未接种而出现原发性抗体应答有关。隐性感染者GMT感染前(流行前和流行高峰时

表 4 接种儿童麻疹感染与抗体水平的关系

抗体滴度	I				II			
	调查人数	感染类型			调查人数	感染类型		
		显性	隐性	总		显性	隐性	总
<2	38	26 (68.42)	10 (26.32)	36 (94.74)	41	29 (70.73)	10 (24.39)	39 (95.12)
2	32	3 (9.38)	19 (59.37)	22 (68.76)	32	3 (9.37)	19 (59.38)	22 (68.75)
4	28	1 (3.57)	14 (50.00)	15 (53.57)	28	1 (3.57)	14 (50.00)	15 (53.57)
8	47	0	18 (38.30)	18 (38.30)	48	1 (2.08)	18 (37.5)	19 (39.58)
16	52	0	19 (36.54)	19 (36.54)	52	0	19 (36.54)	19 (36.54)
32	49	0	11 (22.45)	11 (22.45)	49	0	11 (22.45)	11 (22.45)
64	13	0	3 (23.08)	3 (23.08)	13	0	3 (23.08)	3 (23.08)
≥128	10	0	0	0	10	0	0	0
合计	269	30 (11.15)	94 (34.94)	124 (46.09)	273	34 (12.45)	94 (34.43)	128 (46.89)

注：I 为显性感染者按发病前的抗体统计，II 为按发疹前的抗体统计；括弧内为百分率。

合计)为5.2。但按流行前统计GMT高达17.21, 这与隐性感染率高的, 抗体滴度为2~4的接触者所占比例太少有关(表2)。隐性感染者感染后(流行后)GMT升至56.09。显性与隐性感染合计组比较, 感染前隐性感染者的GMT明显高于显性感染者($t=12.06$ 及 12.48 , $P<0.01$), 而感染后显性与隐性感染者的GMT无明显的差异($t=1.9$ 及 0.84 , $P>0.05$)。

讨 论

麻疹感染的抗体临界滴度应根据麻疹感染时的抗体滴度而确定, 采血过早测得的抗体滴度可能在感染时已有下降或因隐性感染而升高, 过晚则又有可能感染后抗体滴度已开始升高。曾有报告未接种过麻苗的麻疹显性感染者, HAI抗体最早出现的时间是在发疹后第一天[1]。但有人观察预防接种后HAI抗体产生的时间发现, 麻苗初免后抗体滴度最初在第12天检出, 高峰滴度在第21天, 而再免后抗体提前至第6或第7天检出, 高峰水平在第12天

[2]。据此推测, 接受过麻苗者感染麻疹后也可能抗体升高较早, 但迄今尚未见有这方面的报道。本实验有119份血清是在麻疹流行前47~52天采集的, 到感染时抗体滴度不会有很大变化, 基本可代表感染时的抗体滴度, 也可不必考虑继发性抗体应答而影响结果判断。尚有413~429份血清, 虽是在流行高峰时采集, 但显性感染者按发病前或发疹前的抗体作为感染时的滴度还是可以的。按发病前与按发疹前的抗体统计, 其结果还是基本一致的(表2~4)。在麻疹流行地区流行期间确定隐性感染的时间是困难的, 我们只好将流行高峰时采集的第一份血清抗体滴度作为隐性感染时的滴度, 并将结果与流行前比较, 则发现无论按流行前或流行高峰时采集的血清统计, 麻疹隐性感染与抗体水平的关系还是基本一致的(表2、3)。

麻疹显性感染的HAI抗体临界滴度范围各地报告不一。张氏调查了152例麻疹患儿发病前HAI抗体滴度<2的有150例, 占98.68%, 滴度为2及8的各有一例, 各占0.66%, 并认为滴

表 5

麻疹感染者感染前后双份血清HAI抗体的变化

		调查 人数	抗 体 滴 度									GMT	
			< 2	2	4	8	16	32	64	128	≥256		
显 性 感 染	接种	前	30	26	3	1	0	0	0	0	0	0	1.12
		后	30	0	0	1	0	3	1	6	5	14	106.40
	(1) 不明	前	42	40	0	1	1	0	0	0	0	0	1.09
		后	42	0	0	0	2	4	11	9	13	3	57.97
	合 计	前	72	66	3	2	1	0	0	0	0	0	1.10
		后	72	0	0	1	2	7	12	15	18	17	74.66
	接 种	前	34	29	3	1	1	0	0	0	0	0	1.18
		后	34	0	0	1	0	3	1	10	5	14	100.22
	(2) 不明	前	54	46	5	1	2	0	0	0	0	0	1.18
		后	54	0	0	0	3	5	15	10	18	3	56.29
	合 计	前	88	75	8	2	3	0	0	0	0	0	1.18
		后	88	0	0	1	3	8	16	20	23	17	70.34
隐 性 感 染	(3)	前	38	1	0	0	10	12	12	3	0	0	17.21
		后	38	0	0	0	0	0	2	4	13	19	156.44
	(4)	前	146	21	40	34	33	15	3	0	0	0	3.81
		后	146	0	0	3	12	23	45	22	27	14	42.95
合 计	前	184	22	40	34	43	27	15	3	0	0	5.21	
	后	184	0	0	3	12	23	47	26	40	33	56.09	

注：感染前抗体滴度：(1)按麻疹发病前的抗体滴度统计；(2)按麻疹出疹前抗体滴度统计；(3)按麻疹流行前抗体滴度统计；(4)按麻疹流行高峰时抗体滴度统计。

度 8 可能系实验误差^[1]。叶氏报告的 79 例麻疹患儿，仅一例感染前的滴度为 10 (抗体测定从 1:10 开始稀释)，占 1.27%，其他均为 <10^[3]。亦有报告 12 例显性感染者中，感染前一年抗体 <2 的 8 例，滴度 2 的 1 例，滴度 4 的 3 例^[4]。这些资料说明，发生麻疹显性感染的 HAI 抗体临界滴度为 <2，滴度为 2~10 发病的仅是个别现象。从我们的资料来看，无论按发病前或发疹前的血清统计，绝大多数显性感染者的 HAI 抗体滴度为 <2，但亦分别有 8.33%、14.77% 滴度为 2~8，与上述引证的资料基本一致。虽然再次接触抗原者的抗体应答出现更快，但我们的资料中有一例显性感染者发病前 10 天即发疹前 13 天的 HAI 抗体滴度为 4，另一例发病前 6 天即发疹前 9 天的滴度为

8，这时的抗体滴度应能代表麻疹感染时的滴度。如果这时的抗体滴度已是感染后抗体开始升高时的滴度，那么到发病或发疹时的滴度势必高得多，这难以解释为什么这么高的抗体会发病呢？因此我们认为有低的 HAI 抗体者，接触麻疹后是可以发生显性感染的，这虽可能是个别的，亦应引起注意。

我们还发现，HAI 抗体阴性的家庭密切接触者中，未接种组的显性感染率高于接种组，如前者显性感染率为 55.56%，后者为 92.86% 这是为什么呢？国内外有人比较了 HAI 抗体、血溶抑制抗体、中和抗体测定的结果时发现，血溶抑制和中和试验的灵敏度比 HAI 试验要高。如 Bass 等对 42 名接种麻苗但 HAI 抗体 <2 者，经中和试验有 27 例抗体 ≥2^[5]。诸暨麻疹疫苗

免疫持久性研究协作组也有类似的报告^[6]。戴斌等报道9份麻疹双份血清不论是患病早期或恢复期都是血溶抑制试验比HAI试验敏感6倍左右,另外还有三份HAI抗体 <2 ,但却有一份血溶抑制抗体为4。Stokes等报告的24例麻疹病人感染前中和抗体滴度均 <2 ,而感染前中和抗体阳性者58人均未发生麻疹^[7]。因此,虽然一般认为麻疹HAI <2 者为麻疹易感者,但并非全然如此。接种麻苗者当HAI抗体降至测不出时,采用其他更敏感的方法可能还测到抗体,还有一定的免疫力。至于接种者和未接种者在细胞免疫问题上也会有所不同,值得进一步研究。

麻疹HAI抗体 ≤ 64 者,当接触自然麻疹后有发生隐性感染的可能,本资料隐性感染率随着抗体滴度的升高先升后降,以滴度2时隐性感染率最高(60.61~65.57%),其次为滴度4(57.63%)。这一结果与其他报告基本一致^[1,3,4,8]。经过一次麻疹的自然流行过程后,隐性感染是相当多见的,隐性感染率可高达33.58~34.59%(表2、3)。这主要是由于人群抗体构成不同,显性感染与隐性感染之比不一。如山乔小学显性感染与隐性感染之比为32:25(1.28:1),荣华小学却为7:13(0.53:1)。从各地合计来看,这种比值为72:184(0.39:1)或88:184(0.48:1)。由此可见,在许多情况下,麻疹的隐性感染已成为感染的主要形式,这与徐氏报告一致^[9]。

摘 要

1977~1980年在浙江省淳安、富阳、余杭县等7个麻疹流行公社中选择正在流行麻疹的生产队或自然村作为观察点,探索感染抗体的临界滴度。以生后8个月~15岁尚无麻疹史但有接触史的儿童548人作为

观察对象,采双份血(麻疹流行前或流行高峰期和流行后一个月左右)以微量法测麻疹血凝抑制(HAI)有抗体。结果表明,HAI抗体滴度 $\leq 1:8$ 的接触者都发生麻疹的可能。绝大多数麻疹病人感染时的抗体滴度 <2 。但度 <2 的接触者,未接种麻苗组发病率高于接种组。这可认为如疫苗免疫成功后HAI抗体降至测不出时并不一定都表示缺乏免疫力。

ABSTRACT

The critical titre of HAI antibody in measles infection was investigated in 1977—1980 in production brigades of seven people's communes of Chunan, Fuyan, Yuhang counties, Zhejiang province, where measles was prevailing. The survey was carried out on 548 children, aged 8 months-15 years who had been exposed to measles with no history of infection. Double blood samples were collected before or at the peak of, and a month after the epidemic from the children and tested for HAI antibody. It was found that the close contacts with antibody titre $\leq 1:8$ were accessible to the disease. The titre of most of infected children was <2 . However, among the contacts with a titre <2 , the morbidity of unvaccinated children was higher than that of vaccinated. It suggested that vaccination provided some protection even though the HAI antibody had disappeared.

参 考 文 献

1. 张鸿顺等: 流行病防治研究, 1: 15, 1974.
2. Krugman S et al: J Pediat, 66(3): 471, 1935.
3. 叶克龙: 流行病防治研究, 1: 38, 1976.
4. 辽宁省卫生防疫站等: F岛麻疹免疫儿童血清流行病学分析, 内部资料, 1975.
5. Bass JW et al: JAMA, 235(1): 31, 1976.
6. 诸暨麻疹疫苗免疫持久性研究协作组: 中华医学杂志, 60(1): 1, 1980.
7. Stokes J et al: AM J Hyg, 74: 293, 1961.
8. 叶克龙: 中华医学杂志, 10: 739, 1975.
9. 徐志一等: 流行病学杂志, 4: 285, 1979.

(本文承淳安县、富阳县、余杭县等卫生防疫站, 余杭县三墩人民医院, 以及所调查公社等地的有关卫生医务人员协助调查, 谨致谢意)