

# 苯那普利上市后流行病学监测

吕筠 李立明 曹卫华 詹思延 胡永华

**【摘要】** 目的 了解苯那普利在一般高血压患者中长期应用的药效及安全性。方法 对上海市某社区 1831 例原发性高血压患者进行为期 3 年的药物上市后流行病学监测。结果 3 年随访 74.3% 的患者坚持服药,且具有理想的服药依从性。用药 3 年后,按规定服药者的收缩压达标率为 75.7%,舒张压达标率为 87.4%,总达标率为 71.5%。总体收缩压水平较服药前降低了近 15 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压降低了约 10 mm Hg,脉压降低了近 5 mm Hg。用药期间,未见有严重不良反应发生。咳嗽是该药主要的一种不良反应。3 年累积咳嗽发生率,女性达 23.6%,高于男性的 18.8%。结论 苯那普利应用于一般高血压患者群体时,具有较好的长期效果和安全性。

**【关键词】** 血管紧张素转换酶抑制剂;药物监测;不良反应

**Postmarketing surveillance on Benazepril** LV Jun\*, LI Li-ming, CAO Wei-hua, ZHAN Si-yan, HU Yong-hua. \*Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the long-term effect, safety and tolerability of benazepril in general hypertensive patients. **Methods** We conducted a three-year community-based postmarketing surveillance on benazepril among 1831 essential hypertensive patients (age range from 35 to 88 years) in Shanghai. **Results** 74.3% of patients persisted in medication taking and were with optimal compliance in a 3-year-follow-up program. Among those taking medication as prescribed after 3 years, 75.7% of them attained systolic blood pressure (SBP) target level of 140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 87.4% attained diastolic blood pressure (DBP) target level of 90 mm Hg, and 71.5% attained total target level of 140/90 mm Hg. The reductions were approaching 15 mm Hg for SBP, 10 mm Hg for DBP and 5 mm Hg for pulse pressure (PP) during the 3 year period. No serious adverse drug reactions (ADRs) were detected during the 3 years follow-up. Cough was the most common ADR. The cumulative incidence of benazepril related cough was 23.6% in women, significant higher than in men (18.8%). **Conclusion** Benazepril was safe and tolerable when applied in hypertensive patients.

**【Key words】** Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Product surveillance; Adverse drug reaction

目前国内多数研究都满足于药物上市前三期临床试验或以药物推广为目的的大样本、多中心临床试验,少有针对药效及不良反应的上市后流行病学监测。由于上市前严格临床试验存在的一些局限性<sup>[1]</sup>,使得其结果不能全面反映药物上市后应用的复杂性。而开展药物上市后流行病学监测可以在更一般的患者群体中,观察实际用药情况及其长期效果,补充上市前研究中未获得的信息,对药物的安全性和有效性作出更真实、合理的评价。血管紧张素转换酶抑制剂是 WHO-ISH 高血压管理指南<sup>[2]</sup>和美国 JNC-VI 报告<sup>[3]</sup>中推荐的一线抗高血压药物。苯

那普利属于该类药物中的一种。本研究将通过在上海市某社区开展的大规模、以社区为基础的苯那普利上市后 3 年流行病学监测,客观地描述和分析该药在一般高血压患者中应用的效果及安全性。

## 对象与方法

1. 研究对象 对上海市南市区 34 770 名 35 岁及以上人口进行了血压测量和问卷调查,既往确诊有原发性高血压病者以及本次项目基线调查经非同日两次测量血压:收缩压 (SBP)  $\geq 140$  mm Hg (18.7 kPa) 和/或舒张压 (DBP)  $\geq 90$  mm Hg (12.0 kPa),并排除继发性高血压,确定为原发性高血压患者。排除 3 个月内发生过不稳定性心绞痛者、口服避孕药或皮质激素使用者、孕妇及哺乳期妇女、已知对苯那普利过敏者、不能准确表达意愿者。

基金项目:国家“九五”科技攻关基金资助项目(96-906-02-05)

作者单位:100083 北京大学医学部流行病与卫生统计学系(吕筠、曹卫华、詹思延、胡永华);中国疾病预防控制中心(李立明)

对在今后 3 年内搬迁至外区的可能性较小、愿意参加并签署知情同意书者,募集进入苯那普利上市后流行病学监测研究。研究设计样本量 1500 人,考虑失访,适当扩大样本量,最后入组 1831 例。监测始于 1997 年,完成 3 年随访。本研究通过了北京大学医学部涉及人体的生物医学研究伦理审查。

2. 研究内容 除基线调查以外,开始用药后对研究对象每月随访 1 次,通过问卷调查和体格检查收集到如下信息:①一般人口学特征、疾病史、既往高血压治疗情况;②随访和退出情况;③用药情况;④血压测量;⑤药物不良反应发生情况。由经过培训的项目医生根据 Karch 和 Lasagna 的分类原则<sup>[4]</sup>判断患者报告的不良反应与服用药物间的关系,可分为 5 个级别,即肯定的、很可能的、可能的、可疑的、不可能的。本研究中将属于前 3 个级别的患者视作发生了药物不良反应。

通过以下几个方面的分析来介绍本次药物上市后监测的情况,并反映苯那普利的药效及不良反应情况:①研究对象的特征分布;②随访及退出情况;③用药剂量、合并用药情况、服药依从性;④降压达标情况及血压平均水平的变化趋势,其中降压达标包括 SBP < 140 mm Hg、DBP < 90 mm Hg 及总体达标(SBP < 140 mm Hg 且 DBP < 90 mm Hg);⑤不良反应类型、频率、首发时间、持续时间等。

3. 统计学分析 资料的描述采用频数、均数及标准差、中位数、构成比。组间构成比的比较采用  $\chi^2$  检验。多组均数的比较采用方差分析。当进行多组均数间两两比较时,经检验组间方差相等,采用 Gabriel 法。统计分析软件采用 SPSS 11.0。咳嗽发生率的计算采用寿命表法,以 3 个月为一个时间单位,分性别计算。分子为该时间段内首发咳嗽的人数,分母为该时间段内有首发咳嗽危险的人数,其中剔除在前面时间段已经首发咳嗽者以及因其他原因中途退出的研究者。对于在本时间段内退出的患者,则按 0.5 倍的人数计算。不同性别间整体咳嗽发生水平差异的统计学检验采用对数秩(log-rank)检验。该过程使用 SAS 8.02 软件完成。

## 结 果

1. 研究对象特征 1831 例研究对象入组时的年龄范围为 35~88 岁,平均年龄(55.8 ± 10.1)岁;男性占 59.5%,女性占 40.5%。92.2% 的患者为初中

及以上文化程度,64.3% 在业;2.5% 的患者既往有脑卒中史,6.4% 有冠心病史,3.6% 有糖尿病史。基线调查结果显示,35.4% 的患者从未进行过任何抗高血压治疗。2 周内抗高血压药物治疗率为 35.8%,服药有效率为 15.1%。血压未达标患者中约 91.0% 属 1 期或 2 期高血压。全部研究对象用药前血压平均水平为:SBP(152.5 ± 15.8)mm Hg, DBP(94.9 ± 8.8)mm Hg,脉压(PP)(57.6 ± 13.8)mm Hg。

2. 随访情况 研究期间共有 471 例(25.7%)患者因各种原因中途退出研究,其中 53.3% 因不依从,38.9% 因不能耐受不良反应,4.0% 因缺乏疗效,0.8% 因发生急性冠状动脉事件或脑卒中,2.3% 因不合格被剔除,0.6% 因非结局事件死亡。中途退出患者的退出时间中位数为 6 个月。47.1% 的退出发生在用药后半年内,78.5% 发生在用药后 1 年内。

3. 用药情况 研究期间,87.9% 的患者单独使用苯那普利治疗。其他患者有合并双氢克尿噻治疗的记录,合并用药时间占患者整个随访期的比例的中位数为 8.0%。苯那普利用药剂量最低 2.5 mg/d,最高 40.0 mg/d。90% 的患者整个随访期内每日服药量的中位数水平 ≤ 15 mg/d。

随访期间,429 例(23.4%)有过未按规定服药的记录。主要原因依次为:遗忘(39.5%),不良反应(20.2%),外出(17.8%),自认为血压正常不必服药(13.0%),因患其他疾病而暂时中断治疗(4.4%)等。坚持随访者中,99.9% 的患者 90% 以上的随访期是按规定服药。全部患者中,42 例患者有不到 90% 的随访期按规定服药,其中 88.1% 的患者全部在服药 9 个月内退出研究。

### 4. 药效学分析:

(1) 降压达标情况:如表 1 所示,随用药时间的延长,按规定服药的患者比例逐渐下降,第 1 年下降较快,之后降低幅度较小,3 年左右时约有 70% 的患者仍然按规定服药。按规定服药者的降压达标率随用药时间的延长而逐渐升高,3 年左右时 SBP 达标率为 75.7%,DBP 达标率达到 87.4%,而总体达标率为 71.5%。

进一步分年龄、性别观察达标率水平(表 2)。女性达标率略高于男性。SBP 和总体降压达标率在高年龄组较低,而 DBP 降压达标率则表现出相反的趋势。

表 1 患者服用苯那普利 3 年内不同时点的降压达标率及血压平均水平

| 月  | 按规定服药率 (%) | 总达标率 (%) | SBP     |                         | DBP     |                         | PP                      |
|----|------------|----------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|
|    |            |          | 达标率 (%) | $\bar{x} \pm s$ (mm Hg) | 达标率 (%) | $\bar{x} \pm s$ (mm Hg) | $\bar{x} \pm s$ (mm Hg) |
| 0  | -          | 11.9     | 24.8    | 149.0 ± 15.1            | 28.5    | 93.4 ± 8.4              | 55.6 ± 13.5             |
| 6  | 86.1       | 46.2     | 55.4    | 139.4 ± 12.9            | 63.2    | 87.3 ± 7.4              | 52.1 ± 10.4             |
| 12 | 77.9       | 55.8     | 66.3    | 136.6 ± 11.4            | 71.9    | 85.7 ± 7.7              | 50.9 ± 9.6              |
| 18 | 75.1       | 54.7     | 63.9    | 137.2 ± 11.4            | 72.9    | 86.0 ± 6.9              | 51.2 ± 9.5              |
| 24 | 67.4       | 65.8     | 71.8    | 135.4 ± 10.0            | 81.9    | 84.2 ± 6.8              | 51.1 ± 8.6              |
| 30 | 72.9       | 67.3     | 71.7    | 135.0 ± 10.7            | 83.4    | 83.5 ± 6.9              | 51.5 ± 9.0              |
| 36 | 70.4       | 71.5     | 75.7    | 133.8 ± 9.9             | 87.4    | 82.5 ± 6.5              | 51.4 ± 8.5              |

表 2 分性别和年龄分析基线和服用苯那普利 3 年后的降压达标率及血压平均水平

| 分性别、<br>年龄(岁) | 降压达标率 (%)  |            |            | 血压平均水平 (mm Hg)             |                        |                          |
|---------------|------------|------------|------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|
|               | SBP        | DBP        | 总体达标       | SBP                        | DBP                    | PP                       |
| 男             | 24.5(72.1) | 25.3(86.1) | 10.3(68.2) | 148.9 ± 15.0(134.7 ± 9.8)  | 94.3 ± 8.6(82.7 ± 6.9) | 54.6 ± 13.2(52.0 ± 8.7)  |
| 女             | 25.4(81.4) | 33.2(89.4) | 14.2(76.6) | 149.0 ± 15.2(132.5 ± 9.8)  | 92.1 ± 7.9(82.1 ± 5.9) | 56.9 ± 13.9(50.4 ± 8.2)  |
| 35~           | 30.9(79.7) | 18.1(83.9) | 9.4(74.1)  | 144.9 ± 13.0(132.6 ± 9.0)  | 95.1 ± 7.8(83.2 ± 6.8) | 49.9 ± 10.4(49.5 ± 6.8)  |
| 50~           | 25.6(76.2) | 27.2(88.0) | 13.8(71.6) | 148.7 ± 14.8(133.8 ± 9.1)  | 93.7 ± 8.2(82.6 ± 5.9) | 55.0 ± 12.3(51.2 ± 7.7)  |
| 65~           | 14.1(66.2) | 47.2(92.4) | 10.6(65.7) | 155.6 ± 16.5(136.4 ± 13.0) | 90.1 ± 8.8(80.7 ± 7.3) | 65.4 ± 15.0(55.7 ± 11.9) |

注:括号外数据为基线值,括号内数据为用药 3 年后结果

(2) 血压平均水平的变化趋势:由表 1 可见,随用药时间的延长,患者总体的平均 SBP 和 DBP 水平逐步降低,用药 3 年后的 SBP 平均水平较用药前降低了约 15 mm Hg, DBP 降低了约 10 mm Hg。另外,如表 2 所示,年龄越大,患者的 SBP 平均水平越高,而 DBP 平均水平越低。用药 3 年, PP 平均水平降低了约 5 mm Hg。服药后 1 年内,脉压有较明显的下降,之后基本保持平稳。不同年龄组患者的总体脉压水平相差较大,年龄越大,脉压越大。35~ 岁年龄组患者的脉压水平在整个随访期内基本保持平稳。65~ 岁组患者的脉压水平随服药时间的延长,下降趋势较明显。

(3) 早期退出者的血压水平:比较 3 个月内退出者、3~6 个月内退出者、6~9 个月内退出者和坚持服药 9 个月以上者首次就诊血压水平。结果显示, SBP 和 PP 水平在各组间不等或不全等(SBP:  $F = 3.338, P = 0.019$ ; PP:  $F = 4.547, P = 0.004$ ), 而 DBP 水平在各组间不存在统计学上的差异( $F = 1.448, P = 0.227$ )。进一步进行组间比较,结果 3 个月内退出者的 SBP 水平( $153.3 \text{ mm Hg} \pm 17.6 \text{ mm Hg}$ )高于坚持服药 9 个月以上者( $148.5 \text{ mm Hg} \pm 15.0 \text{ mm Hg}$ ) ( $P = 0.010$ )。3 个月内退出者( $59.1 \text{ mm Hg} \pm 14.1 \text{ mm Hg}$ ) ( $P = 0.018$ )及 3~6 个月内退出者( $58.0 \text{ mm Hg} \pm 14.1 \text{ mm Hg}$ ) ( $P = 0.025$ )的 PP 水平高于坚持服药 9 个月以上者( $55.1 \text{ mm Hg} \pm 13.4 \text{ mm Hg}$ )。其他组间差异未见有统计学意义。

5. 药物不良反应:1831 例患者中,有 428 例(23.4%)报告了至少 1 种药物不良反应,男性 237 例(21.7%),女性 191 例(25.8%)。发生过不良反应的患者中,有 15.9% 同时报告了 2 种或 3 种不良反应。

364 例报告有咳嗽不良反应,占全部报告不良反应的 72.7%。其次为头晕(49 例)、咽喉痒(35 例)、头痛(10 例)、恶心(5 例)、腹泻和出汗(各 4 例)。另有一些报告较少的不良反应,如嗜睡、失眠、胸部不适(各 3 例)、咽喉痛、口咽干、乏力、皮肤瘙痒、大便增多(各 2 例)、咽部烧感、心悸、心动过缓、下肢浮肿、皮疹、上腹不适、味觉改变、性功能减退、饥饿感、小便不净、咯血(各 1 例)。分析不良反应的首发时间可见,除咳嗽以外的其他类型不良反应,64.2% 是在服药 4 周内首发,近 80% 是在服药后 3 个月内首发。相比之下,24.7% 的咳嗽不良反应首发在服药后 4 周内,54.4% 是 3 个月内首发,而仍有近一半的咳嗽不良反应是在服药 3 个月后首发。最晚的一例咳嗽不良反应首发在用药后第 29 个月。

剔除中途退出患者,分析不良反应的持续时间可见,除咳嗽以外的其他不良反应,92.3% 累积(连续或断续)持续时间不超过 3 个月,最长的也不会超过半年。而 31.9% 的咳嗽事件持续了半年以上,最长的持续了 2 年半。

22.7% 的女性和 18.0% 的男性发生过与苯那普利相关的咳嗽不良反应。其中年龄最小的为 35 岁,最大的为 80 岁。以 3 个月为单位,采用寿命表法计

算用药后每 3 个月的咳嗽发生率。用药后前 3 个月的咳嗽发生率, 女性为 14.0%, 男性为 8.8%。3 年累积咳嗽发生率为女性 23.6%, 男性 18.8%。经对数秩检验, 男、女咳嗽发生水平上差异存在有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.2522, P = 0.0071$ )。

## 讨 论

与对研究对象有严格限制的上市前临床试验相比, 参加本次苯那普利上市后流行病学监测的研究对象的特征分布更为广泛。例如, 研究对象的年龄跨度较大, 少数患者同时伴有冠心病史、糖尿病史、脑卒中史等。分析研究对象基线血压水平和既往服药情况可见, 这些患者既往高血压治疗率和血压控制率都很低。

坚持并遵医嘱服药是实现有效抗高血压治疗的关键。目前, 高血压患者对抗高血压治疗的坚持和依从性现状仍不令人满意<sup>[5, 6]</sup>, 主要的原因包括患者的认识不足、药物不良反应、治疗处方复杂、不规律的生活方式等<sup>[6, 7]</sup>。我们的研究得到了类似的结果。本研究中途退出患者的退出时间中位数为 6 个月, 78.5% 的退出是发生在用药后 1 年内。该结果近似于国外一些研究的结果<sup>[8, 9]</sup>。这提示药物治疗通常有一个适应期, 适应的内容包括不良反应、药物疗效、服药方式等, 一旦适应, 实现长期服药是可能的。本次研究较高的坚持率和较理想的依从性应该得益于以下三点: 一是苯那普利为每日一次、晨起服药, 处方相对简单; 二是“原发性高血压社区综合防治项目”本身开展的全社区健康教育活动可以增强高血压患者对疾病危害和治疗收益方面的认识; 三是对患者每个月进行一次随访, 本身就是加强医患联系, 督促患者服药的一种方式。

研究期间, 尽管少量患者有合并双氢克尿噻治疗的记录, 但总的来说仍是以苯那普利单药治疗为主。结果显示, 用药 3 年仍坚持按规定服药的患者中, 71.5% 达到 140/90 mm Hg 的目标水平; 总体 SBP 平均水平下降了约 15 mm Hg, DBP 下降了约 10 mm Hg, PP 下降了约 5 mm Hg。来自随机临床试验的结果显示, SBP 每降低 10~14 mm Hg, DBP 降低 5~6 mm Hg, 卒中危险性可降低约 2/5, 冠心病降低 1/6, 心血管事件降低约 1/3<sup>[2]</sup>。由此可推测本研究患者坚持服药降低血压的远期收益。另外, 这个程度的血压降低近似于其他药物的研究结果<sup>[9-12]</sup>。WHO-ISH 高血压管理指南<sup>[2]</sup>中指出, 主要

的几大类抗高血压药物作为单药治疗时, 降低血压的程度都非常近似。通常, 最初的血压水平越高, 下降程度也越大。对于血压水平为 160/95 mm Hg 的患者来说, 单药治疗一般可以使收缩压降低 7~13 mm Hg, 舒张压降低 4~8 mm Hg。

WHO-ISH 高血压管理指南<sup>[2]</sup>和 JNC-VI 报告<sup>[3]</sup>中均推荐高血压患者降低血压的目标应该至少达到 140/90 mm Hg, 不同情况的患者可有更低的目标水平。SBP 和 DBP 都必须达标, 任何一个没有达标, 都不能对患者起到足够的保护作用。本研究显示, 坚持服药者中仍有近 30% 的患者未达标, 老年患者突出地表现出较差的达标情况, 这可能与老年患者基线收缩压水平较高有关。另外, 从整体上来看, 控制 SBP 要比控制 DBP 更困难。CONVINCE 研究也得出类似的结论<sup>[13]</sup>。因此, 我们在肯定苯那普利治疗的长期效果的同时, 也应该认识到单药治疗本身的局限性。近几年来, 人们逐渐开始意识到, 为了达到血压的目标水平, 多数高血压患者可能需要药物的联合治疗。国际黑人高血压协会美国黑人高血压工作组推荐 SBP 高于目标水平  $\geq 15$  mm Hg 或 DBP 高于目标水平  $\geq 10$  mm Hg 的患者采取联合药物治疗<sup>[14]</sup>。换句话说, 当患者使用单一药物低剂量治疗无法达到目标水平时, 最好是增加另外一种药物低剂量联合治疗, 而不是将单一药物治疗的剂量加大。

对本人群的监测结果显示, 服药期间未见有严重的不良反应事件发生, 如该类最严重的不良反应血管神经性水肿。除咳嗽以外的其他不良反应的发生率相对较低, 且集中发生在用药后的前半年内。咳嗽为该药主要的一种不良反应。

总的来说, 根据苯那普利上市后流行病学监测的分析结果, 我们认为苯那普利在一般高血压患者群体中应用时具有较好的安全性, 且对不同性别、年龄患者均具有长期稳定的降压效果。但是, 当以 140/90 mm Hg 作为降压目标时, 由于单药治疗本身的限制, 基线血压水平较高的患者达标就会较为困难, 尤其表现在老年高血压患者中。

## 参 考 文 献

- 1 周元瑶, 主编. 药物流行病学. 北京: 中国医药科技出版社, 1996.
- 2 Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens, 1999, 17: 151-183.
- 3 National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The sixth report of the Joint National Committee on

Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med, 1997, 157: 2413-2446. [ Erratum, Arch Intern Med, 1998, 158: 573. ]

4 Karch F, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. JAMA, 1975, 234: 1236-1241.

5 Lip GYH, Beevers DG. A survey of the current practice of treating hypertension in primary care: the rational evaluation and choice in hypertension (REACH) study. J Drug Devel Clin Pract, 1996, 8: 161-169.

6 Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? Curr Hypertens Rep, 2000, 2: 515-524.

7 Dusing R, Weisser B, Mengden T, et al. Changes in antihypertensive therapy-the role of adverse effects and compliance. Blood Press, 1998, 7: 313-315.

8 Conlin PR, Gerth WC, Fox J, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. Clin Ther, 2001, 23: 1999-2010.

9 Benson S, Vance-Bryan K, Raddatz J. Time to patient

discontinuation of antihypertensive drugs in difference classes. Am J Health Syst Pharm, 2000, 57: 51-54.

10 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 1997, 277: 739-745.

11 Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. Am J Cardiol, 1996, 77: 12B-16B.

12 Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, et al. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. J Hum Hypertens, 1999, 13: 477-483.

13 Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. Hypertension, 2001, 37: 12-18.

14 Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al. Management of high blood pressure in African Americans. Consensus statement of the hypertension in African Americans working group of the international society on hypertension in Blacks. Arch Intern Med, 2003, 163: 525-541.

(收稿日期: 2003-07-18)

(本文编辑: 张林东)

## · 疾病控制 ·

### 贵州省绥阳县三所小学风疹爆发的调查

姜英涛 侯林浦 高英 张晓磊 马旭

我们采用检测风疹病毒(RV)特异性 IgG 抗体亲和指数(avidity index, AI)的方法对贵州省一次风疹爆发进行了调查与分析。

1. 材料与方 法 213 例血清标本为 2000 年 5 月贵州省遵义市绥阳县风疹爆发时于 3 所小学内采集的,患者年龄为 8~13 岁,男女各半。RV-IgG 抗体检测试剂及 AI 检测试剂均为本中心研制,与经意大利 Sorin 公司生产的试剂盒进行对比,其敏感性、特异性、稳定性及检测符合率基本一致;RV-IgM 检测试剂为该公司生产。主要仪器为酶标仪、水浴箱、移液器、冰箱、离心机等常规仪器。RV-IgG 抗体检测方法为常规间接 ELISA 法。

2. 结果 对 213 份血清标本用 RV-IgM 试剂盒进行了检测。由于目前 RV-IgM 尚无国际标准,故以标本的吸光度(A)值与 Sorin 公司试剂盒中提供的临界值(Cut-off 值)的比值做标准(表 1)。

从表 1 可以看出,此次风疹爆发流行在 3 所小学内未发生急性感染的为 20.66%(44/213),发生急性感染为 79.34%(169/213)。对 213 份血清标本用本中心自制的 RV-IgG 抗体 ELISA 检测试剂进行检测,结果显示只有 4 份(1.88%)为阴性,209 份为阳性,显示本地区 RV 感染率较高,为

98.12%。对 169 份 RV-IgM 抗体阳性的血清标本进行 RV-IgG AI 的测定。当以 AI<50% 为原发感染, AI>50% 为非原发感染作为判断标准时,此次流行中有 86.39%(146/169) 为原发感染, 13.61%(23/169) 为再感染引起的 IgM 抗体阳性。

表 1 213 份标本 RV-IgM 抗体检测结果

| 标本 A 值/Cut-off 值 | 例数 | 构成比(%) |
|------------------|----|--------|
| <1.0             | 44 | 20.66  |
| 1.1~2.5          | 47 | 22.06  |
| 2.6~5.0          | 78 | 36.62  |
| 5.1~7.0          | 38 | 17.84  |
| >7.0             | 6  | 2.82   |

3. 讨论 在流行病学分析中区分原发感染与再感染是很重要的,而目前最常用的区分方法是检测风疹特异性 IgM 抗体,但是该方法有一定的局限性,国外已将检测 RV-IgG AI 作为区分 RV 两种感染类型的有效方法之一,但尚无将其用作流行病学分析的报告,我们将其用于血清流行病学分析。RV 感染后患者首先产生特异性 IgM 抗体,但产生量较少,保持时间相对较短,但很快也产生 IgG 抗体,保持时间较长,含量也较高。近期原发感染产生的 IgG 抗体其亲和力低,既往感染产生的 IgG 抗体的亲和力高,故用尿素洗涤时亲和力低的容易被破坏洗掉,因此用检测 RV-IgG AI 来区分两种不同感染类型是有价值的。

(收稿日期: 2003-03-27)

(本文编辑: 尹廉)

基金项目 科技部社会公益重点基金资助项目

作者单位: 100081 北京,国家计划生育委员会出生缺陷干预工程技术中心