

天津市2010—2012年社区人群百日咳血清流行病学调查

黄海涛 刘勇 高志刚 刘鹏 李永成 张颖 曹卫华

【摘要】 目的 研究天津市社区人群中百日咳血清流行病学水平。方法 应用ELISA对2010—2012年天津市社区人群单份血百日咳毒素IgG(PT-IgG)抗体进行检测,分析抗体水平与百日咳发病率之间的关系。结果 1 825人的PT-IgG抗体平均阳性率为10.96%,其中0~3岁组最高,为24.37%~13.61%($P<0.001$)。4~83岁年龄组阳性率为8.84%,估计发病率为10 852/10万,其中51~83岁组估计发病率最高,为18 986/10万($P=0.001$),且随着年龄的增长呈线性升高趋势($r=0.976, P<0.001$)。3年间抗体阳性率的差异有统计学意义($P=0.001$),与当年报告发病率之间呈线性相关($r=0.992, P<0.001$)。3个监测地区间抗体阳性率的差异有统计学意义($P=0.034$),与该监测地区年均报告发病率呈线性关系($r=0.996, P<0.001$)。结论 天津市百日咳发病的流行病学趋势和人群感染的血清流行病学趋势一致。

【关键词】 百日咳毒素抗体;血清流行病学;估计发病率

A sero-epidemiological study on pertussis among the community-based populations in Tianjin during 2010–2012 Huang Haitao^{1,2}, Liu Yong¹, Gao Zhigang¹, Liu Peng¹, Li Yongcheng¹, Zhang Ying¹, Cao Weihua². 1 Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; 2 School of Public Health, Health Science Center, Peking University
Corresponding author: Cao Weihua, Email: caoweihua@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the sero-epidemiology of pertussis immunity and related factors among the community-based populations in Tianjin. **Methods** Antibodies to pertussis toxin immunoglobulin and IgG (PT-IgG) levels among the community-based populations were examined, using ELISA over the three consecutive years. Subjects that were older than 4 years of age, with concentration of anti-PT-IgG higher than 40 IU/ml were recognized as having recent *Bordetella (B.) pertussis* infection. **Results** Of the 1 825 study subjects, the average positive rate of anti-PT-IgG was 10.96%. The highest rate appeared as 24.37%–13.61% among the 0–3 year-olds ($P<0.001$). The positive rate was 8.84%, and the estimated incidence of recent infection became 10 852 per 100 000 among those age 4–83 year-olds. Peak of the estimated incidence rate of recent infection was 18 986 per 100 000 in the age group of 51–83 year-olds ($P=0.001$), but increasing linearly along with the increase of age ($r=0.976, P<0.001$). There were statistically significant differences seen in the antibody positive rate of 3-year period of study ($P=0.001$), and appeared linear correlation with the reported annual incidence ($r=0.992, P<0.001$). There were statistically significant differences in the antibody positive rates of the 3 monitoring areas ($P=0.034$), also showing a linear correlation with the reported annual incidence ($r=0.996, P<0.001$). **Conclusion** Results from this study indicated that *B. pertussis* infection had been common, particularly in adults living in the communities in Tianjin, calling for the current pertussis immunization strategy to be improved in order to control the pertussis reemerge in China.

【Key words】 Antibody to pertussis toxin immunoglobulin; Sero-epidemiology; Estimated incidence rate

我国在1978年实施计划免疫之后,百日咳的年均发病率大幅下降,至2010年仅为0.13/10万^[1],为

历年最低水平。但国外研究发现,近年来许多国家都存在百日咳漏诊或漏报现象,通过医院报告的病例只是冰山一角,90%的病例未被发现和报告^[2,3]。天津市2010年开展的社区人群百日咳症状监测显示,百日咳的发病率为22.24/10万,是同期医院报告的12倍,百日咳的真实发病水平受到严重低估^[4]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.009

作者单位:300011 天津市疾病预防控制中心(黄海涛、刘勇、高志刚、刘鹏、李永成、张颖);北京大学公共卫生学院(黄海涛、曹卫华)

通信作者:曹卫华, Email: caoweihua@bjmu.edu.cn

本研究以百日咳感染的特异性抗体百日咳毒素 IgG (PT-IgG) 抗体作为评估百日咳自然感染水平^[5,6], 对天津市 2010—2012 年社区人群进行血清流行病学调查。

对象与方法

1. 研究对象: 2010—2012 年在天津市市区和远郊的地理区域(红桥、北辰、汉沽)分 10 个年龄段(0~、2~、4~、7~、13~、17~、21~、31~、41~、51~83 岁)随机采集 1 825 份健康人群血标本, 每个年龄组的标本数为 169~197 份。纳入标准: 受试者 1 个月内无呼吸系统性疾病, 在知情同意的基础上采集血标本并获取相关信息。采集静脉血 2 ml 并分离血清(≥ 0.5 ml), -20 °C 冷冻保存、 $2\sim 8$ °C 冷藏运输, 由天津市疾病预防控制中心(CDC)负责集中检测。

2. 研究方法:

(1) 信息采集: 调查前统一培训监测人员, 采用自行设计的调查登记表, 严格采样、送检和调查方法。实施中, 随机抽取 20% 的样本量开展现场质量控制, 抽取 30% 的样本量进行电话回访调查, 保证血标本真实合格、基本资料及免疫史详实。从中国疾病预防控制中心信息系统收集 2010—2012 年红桥、北辰和汉沽区的百日咳发病资料。

(2) 检测方法: 采用 ELISA 定量检测百日咳 PT-IgG 抗体, 按试剂盒说明书进行操作, 血清样品 1:100 稀释, 检测设空白对照 1 孔、阴性对照 2 孔、PT-IgG 抗体阳性对照 2 孔。微量板孔用灭活百日咳鲍特菌抗原预包被, 每孔加稀释后血清样品 100 μ l, 37 °C 温育 60 min 后洗涤。加入酶结合物 100 μ l, 37 °C 温育 30 min。温育结束后洗涤, 每孔加入四甲基联苯胺(TMB)显色剂 100 μ l, 37 °C 反应 30 min, 避光显色。反应结束后, 每孔加入终止液 100 μ l。用酶标仪测定: 波长 405 nm, 参考波长 630 nm。结果判定: 根据试剂盒计算公式, 抗 PT-IgG 浓度 ≥ 40 IU/ml 为阳性, 检测值范围为 0~500 IU/ml。试剂由德国 Virion 公司提供(批号: SBC.DY)。

3. 估计发病率: 参照文献^[5,7,8]通过血清 PT-IgG 抗体水平评估不同年龄组人群中百日咳的估计发病率, 本研究采用抗 PT-IgG 浓度 ≥ 40 IU/ml 的标准预测不同年龄组人群中百日咳的自然感染水平, 估计发病率 = $(365.25/297.6) \times$ PT-IgG 抗体阳性率。

4. 统计学分析: 采用 SPSS 19.0 软件和 Excel

2003 软件, 依据资料的特征以 $R \times C$ 表 χ^2 检验分析不同时间、地区和分年龄组人群中 PT-IgG 抗体阳性率、预测发病率差异。以 Spearson 相关系数 r 评价 > 4 岁人群抗体水平、预测发病率与年龄之间的线性关系。检测标准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. PT-IgG 抗体水平的分布: 2010—2012 年共采集 1 825 份社区人群血清标本, PT-IgG 抗体平均阳性率为 10.96% (95% CI: 9.53%~12.39%), 2010 年抗体阳性率最高(14.64%), 2012 年最低(7.73%), 3 年间 PT-IgG 抗体平均阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.056, P = 0.001$), 呈逐年下降趋势。2010 年监测地区的百日咳报告发病率最高(0.97/10 万), 2012 年最低(0.61/10 万), 与当年监测抗体阳性率之间呈线性相关 (Pearson 相关系数 $r = 0.992, P < 0.001$), 见表 1。

表 1 2010—2012 年天津市社区人群百日咳血清抗体阳性率

监测年份	检测例数	阳性例数	阳性率(%)及其 95%CI	报告发病率(/10 万)
2010	608	89	14.64(11.83~17.45)	0.97
2011	609	64	10.51(8.07~12.95)	0.71
2012	608	47	7.73(5.61~9.85)	0.61
合计	1 825	200	10.96(9.53~12.39)	0.76

2. PT-IgG 抗体水平的人群分布:

(1) 年龄: 监测对象最小 6 月龄, 最大 83 岁, 10 个年龄组每组的检测数为 169~197 份, 其中 0~1、2~3 岁组 PT-IgG 抗体阳性率最高, 分别为 24.37%、13.61%, 4~6 岁组最低(1.69%), 各年龄组之间抗体阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 65.1, P < 0.001$)。4~83 岁年龄人群随着年龄增长, PT-IgG 抗体阳性率呈上升趋势, 与年龄呈线性相关 (Spearson 相关系数 $r = 0.969, P < 0.001$), 见表 2。

表 2 天津市不同年龄组人群 PT-IgG 抗体阳性率

年龄组(岁)	检测例数	阳性例数	阳性率(%)及其 95%CI
0~	197	48	24.37(18.37~30.36)
2~	169	23	13.61(8.44~18.78)
4~	177	3	1.69(0.21~3.60)
7~	185	10	5.41(2.15~8.66)
13~	187	16	8.56(4.55~12.57)
17~	176	16	9.09(4.84~13.34)
21~	193	19	9.84(5.64~14.05)
31~	180	17	9.44(5.17~13.72)
41~	180	20	11.11(6.52~15.70)
51~83	181	28	15.47(10.20~20.74)
合计	1 825	200	10.96(9.53~12.39)

4~83岁年龄组共检测1459人,阳性129人,阳性率为8.84%(95%CI:7.38%~10.30%)。依据感染百日咳后抗体衰减时间与检测临界值之间的时间数值关系预测百日咳的感染率为10.85%[(365.25 d/297.6 d)×8.84%],估计发病率(/10万)为10852(95%CI:9256~12448),其中4~6岁组最低(2080,95%CI:-22~4183),51~83岁组最高(18986,95%CI:13272~24700),不同年龄组之间百日咳估计发病率差异有统计学意义($\chi^2=25.297, P=0.001$),且随着年龄的增长,呈线性升高趋势(Spearson相关系数 $r=0.976, P<0.001$),见图1。

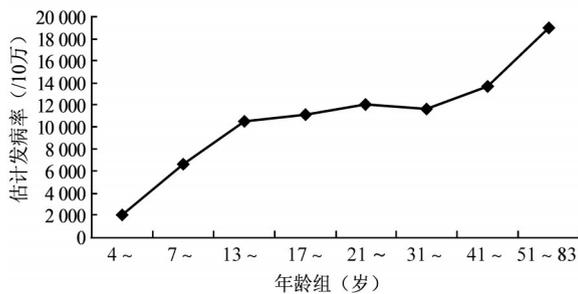


图1 天津市不同年龄组人群百日咳估计发病率

共45人血清抗体水平 ≥ 100 IU/ml(近期感染百日咳的标志),其中0~岁组9人,2~岁组7人。4~83岁组共25人,阳性率为1.71%(95%CI:1.04%~2.38%)。4~83岁组人群的估计发病率(/10万)为10680(95%CI:9095~12265),与 ≥ 40 IU/ml估计发病率结果基本一致(10852/10万)。其中4~6岁组最低(0),51~83岁组最高(20662/10万,95%CI:14763/10万~26560/10万),不同年龄组之间百日咳估计发病率之间差异有统计学意义($\chi^2=21.342, P<0.001$),见表3。

表3 天津市4~83岁人群PT-IgG抗体 ≥ 100 IU/ml检测

年龄组(岁)	检测例数	阳性例数	估计发病率(/10万)及其95%CI
4~	177	0	0(0)
7~	185	1	3369(769~5969)
13~	187	2	6666(3091~10241)
17~	176	3	10624(6072~15177)
21~	193	4	12918(8186~17650)
31~	180	4	13851(8805~18897)
41~	180	5	17314(11786~22841)
51~83	181	6	20662(14763~26560)
合计	1459	25	10680(9095~12265)

(2)性别:检测男性913人,阳性102人,阳性率为11.17%(95%CI:9.13%~13.21%);女性912人,阳性98人,阳性率为10.75%(95%CI:8.74%~12.76%),性别间百日咳抗体阳性率差异无统计学意义($\chi^2=0.085, P=0.771$)。

3. PT-IgG抗体的地区分布:北辰区抗体阳性率最高(13.40%),汉沽抗体阳性率最低(8.76%),3个监测地区抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2=6.774, P=0.034$)。年均报告发病率北辰区最高(0.96/10万),汉沽区最低(0.48/10万),这3个监测社区的抗体阳性率和该监测地区年均报告发病率呈线性关系(Pearson相关系数 $r=0.996, P<0.001$),见表4。

表4 天津市部分地区百日咳IgG抗体阳性率

监测地区	检测数	阳性数	阳性率(%)及其95%CI	报告发病率(/10万)
红桥	600	65	10.83(8.34~13.32)	0.67
北辰	597	80	13.40(10.67~16.13)	0.96
汉沽	628	55	8.76(6.55~10.97)	0.48
合计	1825	200	10.96(9.53~12.39)	0.76

讨论

PT-IgG抗体是百日咳的特异性抗体,因此,社区人群单份血中该抗体阳性则表明百日咳自然感染或1年内曾接种过疫苗^[9]。天津市1973年开始将全细胞百日咳-白喉-破伤风联合疫苗(DTwP)纳入儿童计划免疫,2008年5月用无细胞百日咳-白喉-破伤风联合疫苗(DTaP)全面取代,3、4、5月龄各接种1剂,18~24月龄加强接种1剂,2000年以来目标人群报告接种率 $>95%$ ^[10]。因此 <4 岁组人群抗PT-IgG抗体阳性率最高(13.61%~24.37%)是由于接种疫苗而产生。

接种疫苗所产生的PT-IgG抗体会在1~2年后急剧下降^[11,12],因此4~83岁组人群中PT-IgG抗体阳性高达8.84%,提示可能由于百日咳自然感染而造成。依据感染百日咳后PT-IgG抗体衰减时间与检测临界值之间的数值关系预测4~83岁组人群百日咳的实际感染率为10.85%,估计发病率则高达10852/10万。 ≥ 100 IU/ml的估计发病率为10680/10万,与 ≥ 40 IU/ml的估计发病率基本一致,提示采用不同抗体滴度为标准来估计1年来百日咳的估计发病率结果一致。其中4~6岁组最低,51~83岁组估计发病率最高,且随着年龄的增长,呈线性升高趋势。提示百日咳自然感染率随年龄增加而升高,尤其是成年人的预测发病率最高,与国内外结果一致^[5,8,13-15]。表明开展社区人群中百日咳的血清流行病学调查可以揭示人群中百日咳的真实感染水平。

尽管医院被动监测的报告发病率远远低于百日咳的实际感染率,但是报告发病率与分时间、分地区

的PT-IgG抗体阳性率呈线性相关。提示百日咳发病的流行病学趋势和人群感染的血清流行病学趋势是一致的。

针对百日咳再现及其青少年及成年人病例增多的趋势,不少国家和地区开始对百日咳疫苗的免疫程序和适用人群进行研究。Huang等^[16]研究发现,在接种疫苗的青少年和成年人中百日咳病例增多,建议在 ≥ 4 岁人群中加强免疫1剂DTaP。在美国、加拿大已开始对青少年进行DTaP的加强免疫,并对成年人建议10年加强接种1剂^[17,18]。本研究显示,天津社区人群中百日咳感染率高,尤其是青少年和成年人中百日咳的感染率更高。建议选择监测点开展临床试验,将6岁时接种的白破联合疫苗改为DTaP疫苗加强接种1剂,同时考虑在部分青少年和特定成年人(与婴幼儿密切接触的人群,如家庭成员及儿科医生等)中加强1剂。

参 考 文 献

- [1] Wang HB, Luo HM, Wen N, et al. Epidemiological analysis on pertussis in China during 2006–2010[J]. Chin J Vacc Immun, 2012, 18(3):207–210. (in Chinese)
汪海波, 罗会明, 温宁, 等. 我国2006–2010年百日咳流行病学分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(3):207–210.
- [2] Kretzschmar M, Teunis PF, Pebody RG. Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries[J]. PLoS Med, 2010, 7(6):e1000291.
- [3] van Boven M, Ferguson NM, van Rie A. Unveiling the burden of pertussis[J]. J Trends Microbiol, 2004, 12(3):116–119.
- [4] Zhang Y, Huang HT, Liu Y, et al. Incidence surveillance of pertussis based on community and study of its transmitted features in Tianjin[J]. Chin J Vacc Immun, 2011, 17(3):209–211. (in Chinese)
张颖, 黄海涛, 刘勇, 等. 天津市社区人群百日咳发病监测及传播特征研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(3):209–211.
- [5] de Melker HE, Versteegh FG, Schellekens JF. The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys[J]. J Infect, 2006, 53(2):106–113.
- [6] Teunis PF, van der Heijden OG, de Melker HE, et al. Kinetics of the IgG antibody response to pertussis toxin after infection with *B. pertussis*[J]. Epidemiol Infect, 2002, 129(3):479–489.
- [7] de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis* [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(2):800–806.
- [8] Zhang Q, Zheng H, Liu M, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: across sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2012, 20(12):138–144.
- [9] Hodder SL, Cherry JD, Mortimer EA Jr, et al. Antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens and clinical correlations in elderly community residents[J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(1):7–14.
- [10] Huang HT, Zhang Y, Liu Y, et al. Surveillance and analysis the immunity status and risk factors of pertussis in Tianjin municipal in 2009 [J]. Chin J Vacc Immun, 2010, 16(6):536–540. (in Chinese)
黄海涛, 张颖, 刘勇, 等. 天津市2009年百日咳免疫状况监测及影响因素分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(6):536–540.
- [11] McIntyre PB, Burgess MA, Egan A, et al. Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, tetanus and pertussis vaccine: immunogenicity 5 years post-vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(7):1062–1066.
- [12] Guiso N, Berbers G, Fry NK, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(3):307–312.
- [13] Gao ZG, Huang HT, Liu Y, et al. Analysis on influence factors about resurgence and changing epidemiological characteristic of pertussis in Tianjin [J]. Chin J Vacc Immun, 2011, 17(3):212–215. (in Chinese)
高志刚, 黄海涛, 刘勇, 等. 天津市百日咳发病反弹及流行特征改变的影响因素分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(3):212–215.
- [14] Wang CQ, Zhu QR. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibody in children and adolescents in China[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(7):593–596.
- [15] Cherry JD. The present and future control of pertussis[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(6):656–662.
- [16] Huang LM, Chang LY, Tang H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in healthy Taiwanese children and adolescents[J]. J Adolesc Health, 2005, 37(6):517–521.
- [17] Hay JW, Ward JI. Economic considerations for pertussis booster immunization in adolescents[J]. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24(6 Suppl):S127–133.
- [18] Gregory DS. Pertussis—a disease and vaccine for all ages [J]. Am Fam Physician, 2006, 74(3):420–426.

(收稿日期:2014-07-07)

(本文编辑:万玉立)