

· 综述 ·

麻疹致病和流行特点及全球防控研究进展

史昌河 王者令

麻疹是传染性最强的疾病之一,早在公元7世纪就已发现,在无任何干预措施的易感人群中,其二代绝对发病人数(R0)为12~18,即1个麻疹病例,可感染12~18个易感者。麻疹发病前驱症状是发热、鼻炎、咳嗽、结膜炎,接下来出现斑丘疹,伴有不同并发症,如肺炎、中耳炎等,重症麻疹的并发症有急性脱髓鞘性脑病、麻疹包涵体脑炎以及致命的亚急性硬化性脑炎等^[1-2]。

自然感染麻疹可以获得终身免疫,如同天花,人群通过免疫接种可以消灭麻疹。2002年美洲大陆已宣布无麻疹流行。然而,在发达国家麻疹仍然是一个重要的健康问题。例如2004年,欧洲报告了29,000例麻疹病例。世界卫生组织估计全球每年约有4500万人感染麻疹,2007年约20万人死于麻疹。近年来,在未达到充分免疫覆盖率的发达和发展中国家,麻疹依然易暴发流行^[3-5]。

一、分子病毒学

麻疹是RNA病毒,属于副黏液病毒科麻疹病毒属。虽然麻疹病毒属的其他病毒可以感染不同动物,而麻疹病毒仅感染人类和猿类,其负链、单链的RNA基因组位于病毒粒的螺旋状核壳内,基因组由15894个碱基组成,编码6个结构蛋白[核蛋白(N)、磷蛋白、基质、融合蛋白、血凝素蛋白(H)和大蛋白],两个非结构蛋白C和V。

虽然麻疹是单一血清型病毒,但在野毒株中仍可检测出基因和抗原性的变化。许多实验室进行了麻疹野毒株序列的分析,并且证实了分子流行病学技术可以用于研究麻疹病毒的流行谱。着重研究编码野毒株H或N蛋白的基因,麻疹野毒株基因最易变化的区域是编码N蛋白COOH⁻端的450碱基区域,在不同的野毒株中,核苷酸变异率可高达12%^[6-7]。

二、麻疹分子病毒检测方法的标准及基因型分布

1998年以前,麻疹野毒株基因特点尚无统一的方法。1998年,WHO对麻疹命名及基因型提出了统一的方法,使得不同实验室间的序列可以直接进行比对。WHO建议N蛋白COOH⁻末端150氨基酸的450核苷酸是序列分析的最小量,若确定一个新的基因型或代表株,应测定H蛋白的完整序列。

对于分子流行病学研究的目的,基因型是实用的命名单位,相互联系的基因型归纳为一个分化单位。WHO确定了8个分化单位,为A、B、C、D、E、F、G和H。在这些分化单位内,

有22个确认的基因型和1个待定的新基因型。基因型分别为A、B1、B2、B3、C1、C2、D1、D2、D3、D4、D5、D6、D7、D8、D9、D10、E、F、G1、G2、G3、H1和H2。某些分化单位仅含有1个基因型,如分化单位A、E和F,基因型的命名就是分化单位的名称(A、E和F)。其他的分化单位如B、C、D、G和H,含有许多基因型,其命名使用分化单位的字母(大写)和基因型的数字(B1-3、C1-2、D1-10、G1-3、H1-2),如果N的核苷酸序列差异性大于2.5%,H大于2.0%,可判定为新的基因型。

有些基因型已经消失或灭绝,如E、F、G1、D1,约20年都未分离到其代表株。WHO根据分子生物学和流行病学标准,确定了新基因型的命名指南^[2,6]。

病毒监测系统尚有待于完善,有些区域的分离株尚未获得,包括许多麻疹流行区域。表1和图1为麻疹流行国家,来自这些国家的麻疹病例是输入到其他国家的传染源。

由于许多国家疫苗免疫的覆盖率相对较低,麻疹在西欧肆意流行。欧洲常见基因型为C2和D1,基因型D7在德国西部广泛流行。由于基因型C2、D6和D7在欧洲广泛流行,是欧洲输入其他国家的传染源。

已在非洲发现数个麻疹基因型,分化单位B在撒哈拉地区中部和西部流行。来自尼日利亚、加纳、冈比亚、喀麦隆和苏丹的大量麻疹分离株分析表明,将分化单位B分为3个基因型B1、B2和B3,基因型B3又分为两簇,基因型B3-1簇多见于喀麦隆、加纳、尼日利亚和苏丹,B3-2簇则局限于西非。北非国家摩洛哥的麻疹病毒皆为基因型C2。

印度麻疹广泛流行,印度和尼泊尔麻疹病毒的基因型分别为D4和D8,D4基因型也在巴基斯坦检出。在美国,来自巴基斯坦和印度的输入病例多是D4基因型。

日本病例监测表明D3和D5基因型在日本的流行超过10年,而来自日本的输入病例多为D5型。

在亚洲,2005年中国疾病预防控制中心和省级麻疹网络实验室联合进行的麻疹野毒株序列分析表明,广泛分布的病毒基因型为H1。越南野毒株分类为分化单位H,但与中国的分离株差异很大,被定义为另一基因型H2。令人感兴趣的是泰国麻疹病毒野毒株为基因型D5,与日本的野毒株非常接近。

分化单位G的惟一代表株分离于1983年。1997年印度尼西亚一分离株属于分化单位G,但此毒株的H和N序列与代表株差异很大。被认定为分化单位G内新的基因型。印度尼西亚和东帝汶岛以及东帝汶岛输入澳大利亚病例,正式分化单位G内有新的基因型G3出现,最近印度尼西亚监测系统检出分化单位G内基因型G3和D10^[8-10]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.01.018

作者单位:266033 青岛市,青岛市传染病医院

通讯作者:王者令,Email:sch43@126.com

表1 1950~2004年WHO检测的麻疹基因型全球分布情况

基因型	非洲	地中海东部	东南亚	西太平洋地区	欧洲	美洲
A				中国、日本	罗马、英国、芬兰、俄国、斯洛伐克	巴西、美国、阿根廷
B1	喀麦隆					
B2	加蓬、南非、安哥拉					
B3	冈比亚、尼日利亚、肯尼亚喀麦隆、刚果共和国、布基纳法索、赤道几内亚、加纳	苏丹、突尼斯、利比亚			法国、西班牙、德国、英国	美国
C1				日本	北爱尔兰、英国	美国、加拿大、阿根廷
C2	津巴布韦	摩洛哥		澳大利亚	奥地利、法国、比利时、德国、荷兰、斯洛伐克、西班牙、英国、意大利、丹麦、卢森堡、捷克	美国、加拿大、巴西
D1				澳大利亚	英国、北爱尔兰	
D2	南非、赞比亚				爱尔兰、英国、西班牙	美国
D3	南非			密克罗尼西亚、菲律宾、日本、澳大利亚、巴布亚新几内亚、台湾	英国、丹麦	美国、加拿大
D4	南非、肯尼亚、纳米比亚埃塞尔比亚	巴基斯坦、黎巴嫩、阿富汗、伊朗	印度、尼泊尔	日本、澳大利亚	英国、丹麦、荷兰、德国、西班牙、克罗地亚、亚、俄国	美国、加拿大
D5	纳米比亚		泰国、孟加拉	日本、马来西亚、密克罗尼西亚、澳大利亚、新西兰、朝鲜、柬埔寨、关岛	英国、德国	南美洲、美国、加拿大、巴西
D6					英国、德国、希腊、爱尔兰、奥地利、波兰、西班牙、意大利、克罗地亚、俄国、卢森堡、丹麦、乌克兰、挪威、荷兰、波斯尼亚、以色列	美国、加拿大、巴西、玻利维亚、阿根廷、乌拉圭、海地、多米尼加
D7			斯里兰卡、缅甸、印度	澳大利亚	英国、德国、瑞典、法国、西班牙、意大利	萨尔瓦多、美国、加拿大
D8	埃塞俄比亚	巴基斯坦、阿曼	印度、尼泊尔	澳大利亚	英国、西班牙、南斯拉夫、阿尔巴尼亚、立陶宛	美国、加拿大
D9			印度尼西亚	澳大利亚、日本		委内瑞拉、哥伦比亚
D10	乌干达					
E					德国、丹麦	美国、加拿大
F					西班牙	
G1						美国
G2	南非		印度尼西亚	澳大利亚、马来西亚	荷兰、英国、德国	墨西哥、美国

G3	东帝汶、印度 尼西亚	澳大利亚			
H1	泰国	澳大利亚、新西兰、中 国、新加坡、蒙古、越 南、朝鲜、日本、马绍 尔群岛共和国	英国、德国、荷兰、丹 麦	美国、加拿大、智利、 墨西哥	
H2		中国、越南、澳大利亚		美国	

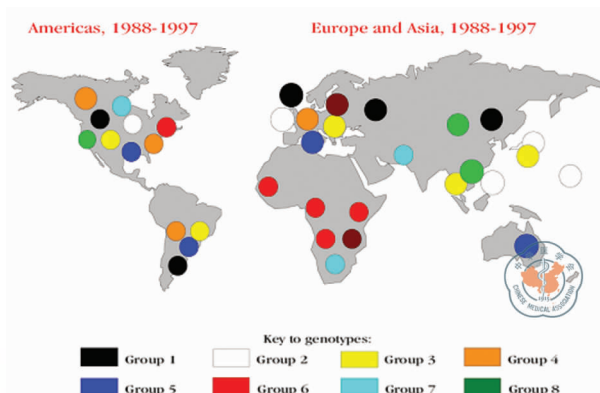


图1 麻疹基因分化单位全球分布图^[8]

三、麻疹基因变异及抗原变异

研究表明,麻疹病毒变异率与RNA病毒一致。然而巴西和美国的研究表明,在单一链的麻疹传播中,N和H基因的变异非常小。1997年圣保罗的麻疹大暴发中,N基因的核苷酸序列几乎无变化。1989~1992年美国麻疹再次复燃,分离的D3基因型分离株,H和N基因序列变化很小,提示单一病毒株可散布于整个国家。甚至在麻疹病毒传播的地区,在同一传播链上的分离株,序列仅有微小的变化。然而在麻疹流行区域,一个基因型内有较大的序列变化,这是由于流行条件适于多个流行链的存在缘故。麻疹病毒序列可以用数年之后分离株的序列分析来证明其稳定性。

最近研究表明,野毒株基因变化提示这些病毒具有的抗原特点,在疫苗诱导的免疫情况下,可以有效的循环。单克隆和多价抗血清的应用证明了不同基因型间抗原的差异性。野毒株与疫苗株序列差异最大,但仍能被疫苗株抗血清中和。重要的是,尽管存在麻疹野毒株的流行,麻疹免疫规划仍在世界各地取得了重大的成功^[10]。

四、麻疹疫苗及其全球防控现状

全球消灭麻疹的先决条件包括麻疹病毒仅感染人,无其他宿主,有明确诊断的试验方法和有效的疫苗。2001年WHO、UNICEF及其合作者在全球范围内掀起了提高麻疹疫苗免疫覆盖率,阻断麻疹的进一步传播,从而在全球消灭麻疹的运动。自开展这项运动以来,麻疹的死亡人数急剧下降至2007年的20万,与2000年相比下降了74%^[1,11]。

序列分析表明,所有的麻疹疫苗株均为基因A型。包括1954年Edmonston分离株以及1950年中国和1960年日本的分离株转化的疫苗。这提示在麻疹疫苗问世之前,麻疹病毒基因型A广泛存在,在那个时期,基因型A病毒易于从细胞

培养中检测到。最近,基因型A病毒从散发病例中分离出来,与大的麻疹暴发尚无联系。虽然基因型A病毒仍在流行,但极有可能最近检测的基因型A病毒是疫苗株。研究人员正努力研究一系列基因标志以区别野毒基因型A株和疫苗株。

麻疹疫苗免疫后10~15d,约5%免疫者出现轻微的麻疹症状(皮疹和发热)。当麻疹暴发时,进行的麻疹疫苗应急接种,疫苗反应也可能被误认为麻疹病例。血清学检测不能够区分疫苗株诱导的免疫反应还是自然感染获得的免疫。病毒分离株的分子特点或RT-PCR产物有助于区分疫苗株或野毒株引起的感染^[4,5]。

尽管麻疹减毒活疫苗成功应用,仍有几项因素使得麻疹仍然在全球范围内流行。首先,在发达国家存在因个人或政治和宗教因素的影响放弃麻疹疫苗的接种。由于麻疹的强感染性,麻疹是第一个由于免疫接种率下降而复燃的疾病。WHO确认2006年欧洲麻疹病例下降至8223例,2007年下降至3909例,而2008年欧洲的发病人数高于欧洲10年发病人数的总和。仅英国2008年1~10月发病数1217例,罗马尼亚、德国、瑞士和意大利在欧洲发病率高居榜首。2008年6月,英国在麻疹消失了14年后,再度宣布出现麻疹流行。其次,由于麻疹病毒的高度传染性,在免疫覆盖率高的人群中,易感率为5%~6%,足以维持麻疹的周期性暴发。因此,需要95%以上的免疫覆盖率才能够完全抑制麻疹的传播,但是仅接种1次疫苗尚达不到这个目的。在发达国家,常规进行麻疹的两次疫苗接种,而在发展中国家,两次疫苗接种存在着很大的后勤保障障碍。尤其是减毒活疫苗需要完整的冷链系统、消毒物品和专业的卫生保健人员。最后,1岁以内的婴儿进行麻疹疫苗的免疫,由于其免疫系统发育不完善且

体内又存在获得的母体抗体,免疫效果倍受困扰。由于母体抗体变化很大,一般在4~9个月丧失先天免疫,因而在疫苗接种前,形成易感窗口。

消灭麻疹还面临一个问题,在成年人群,由于减毒活疫苗的持久免疫力低于自然感染,抗体滴度逐渐下降。最近研究表明,这并不会对麻疹的根除形成太大的障碍^[1,8,11-13]。

五、麻疹地方传播的定义及消灭麻疹的对策

在任何一个规定的地理范围(如中国),任何麻疹病毒的传播,被认为是本土的病例。当本土病例传播链持续 ≥ 1 年时,称为麻疹地方性流行病。当地方性流行麻疹病例消失时,并不意味着麻疹发病率为0,这是由于一旦有输入病例,可导致本土的短链传播。

地方性麻疹的发病率小,提示当地人群免疫水平非常高,使得麻疹传播链不能够持续。可以用数学有效再感染率(R) < 1 表示。 R 表示平均病例中的传染病例,是由疾病的传染性和人群的免疫水平决定的,即根除麻疹需获得和维持低水平的人群易感性。当人群麻疹免疫覆盖率降低,人群易感性增高,那么 $R > 1$,即每个病例可导致传播1例以上的新感染病例,新的感染病例增加,麻疹传播持续。当 $R = 1$,平均病例产生同样多的新病例,麻疹传播维持在一个稳定的水平上。一旦人群的免疫力足够高,如麻疹的免疫覆盖率大于95%,人群易感性显著下降,使得 $R < 1$,平均病例产生的新病例 < 1 例,麻疹传播最终中止。这个免疫水平有时被称为免疫检测临界值。在麻疹流行时, R 在1上下波动,中断麻疹的传播途径,就要维持 R 持续小于1,人群免疫水平高于免疫检测临界值。直至最终在全球范围内消灭麻疹^[14-15]。

参 考 文 献

- Richard KP, James PS. Measles control—can measles virus inhibitors make a difference? *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(8):811-820.
- Michaela AR, Jennifer SR, et al. Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. *Virology*, 2005, 2(1):87.
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward interrupting indigenous measles transmission, region of the Americas, January-November 2001. *JAMA*, 2002, 287(6):709-710.
- Centers for Disease Control and Prevention. Measles—United States 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2000, 49(25):557-560.
- Camille S. Measles; not just a childhood rash. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(3):207-213.
- Paul AR, William JB. Update on the global distribution of genotypes of wild type measles Viruses. *J Infect Dis*, 2003, 187(Suppl 1):S270-S276.
- Ji Y, Zhang Y, Xu ST, et al. Measles resurgence associated with continued circulation of genotype H1 virus in China, 2005. *Virology J*, 2009, 8(6):135.
- William JB, Paul AR. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4(1):29-35.
- Santianez S, Tischer A, Heider A, et al. Rapid replacement of endemic measles virus genotype. *J Gen Virol*, 2002, 83(2):2699-2708.
- Rota JS, Hummel KB, Rota PA, et al. Genetic variability of the glycoprotein genes of current wild-type measles isolates. *Virology*, 1992, 188(1):135-142.
- Paul AR, Jennifer SR, Redd SB, et al. Genetic analysis of measles viruses isolated in the united states between 1989 and 2001: absence of an endemic genotype since 1994. *JID*, 2004, 189(Suppl 1):S160-S164.
- Jeffrey WM, Osman DM, Yang B. Accelerated measles control in the western pacific region. *JID*, 2003, 187(Suppl 1):S246-251.
- Hector I, Linda V, Dietz V, et al. Monitoring measles eradication in the region of the Americas: critical activities and tools. *J Infect Dis*, 2003, 187(Suppl 1):S133-S139.
- Mark JR, Walter AO. Defining and assessing measles elimination goals. *J Infect Dis*, 2004, 189(Suppl 1):S23-S26.
- Nigel JG. The theory of measles elimination: implications for the design of elimination strategies. *JID*, 2004, 189(Suppl 1):S27-S35.

(收稿日期:2011-05-10)

(本文编辑:孙荣华)

史昌河,王者令. 麻疹致病和流行特点及全球防控研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2012, 6(1): 61-64.