

• 综述 •

白喉流行及免疫现状

蔡梦瑶^{1,2}, 刘宏博^{1,2} 综述, 杨晓明^{2,3} 审校

1. 武汉生物制品研究所有限责任公司, 湖北 武汉 430207; 2. 国家联合疫苗工程技术研究中心, 湖北 武汉 430207; 3. 中国生物技术股份有限公司, 北京 100029

摘要: 白喉在大规模免疫接种下, 其感染率和发病率曾得到有效控制。但近年来国内外白喉病例频现, 除常见儿童感染外, 中老年人群患者数量也有所增加, 表明白喉的预防及控制依旧不容忽视。本文综述了白喉的病原学特征、致病机制, 国内外白喉的流行及免疫现状, 并就以上问题进行展望。

关键词: 白喉; 流行病学; 预防效果

中图分类号: R186 +. 3 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2023)01-0112-07

Status of epidemic and immunization of diphtheria

CAI Meng-yao^{*}, LIU Hong-bo, YANG Xiao-ming

^{*}Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd., Wuhan 430207, Hubei Province, China

Corresponding author: YANG Xiao-ming, E-mail: yangxiaoming@sinopharm.com

Abstract: The infection rate and incidence of diphtheria have been controlled effectively under the large-scale immunization projects. However, in recent years, cases of diphtheria have occurred frequently at home and abroad. Except for common infection in children, the number of middle-aged and elderly patients also increased, indicating that the prevention and control of diphtheria still should not be ignored. This paper reviewed the etiological characteristics, pathogenic mechanism as well as the epidemic and immunization status at home and abroad of diphtheria and looked forward to the above problems.

Keywords: Diphtheria; Epidemiology; Effect of prevention

白喉(diphtheria)是由一类能分泌白喉毒素(diphtheria toxin, DT)的棒状杆菌属病原体引起的传染性疾病^[1]。根据受累部位及临床表现, 可分为两种:一种为呼吸道白喉, 以咽部形成灰白色假膜和“牛颈”为特征表现;另一种为皮肤白喉, 感染后可在皮肤部位, 包括生殖器及眼部形成溃疡。上述表现如果不及时进行医疗干预, DT则会透过呼吸道黏膜组织进入血液循环, 进而累及全身组织, 导致心肌炎和周围神经病变等^[2]。目前, 通过临床表现和患者接触史以及分离鉴定致病棒状杆菌, 通过进行相关酶和毒素检测来确诊白喉患者。

人类是白喉棒状杆菌的唯一宿主, 人群普遍易感, 其中年龄小于 15 岁儿童最易感, 免疫力水平低和未接种疫苗的人群也易感^[3]。白喉的传染源通常为白喉患者和无症状感染者, 病菌可随飞沫或污染

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2018ZX09-738003).

通信作者: 杨晓明, E-mail: yangxiaoming@sinopharm.com

的物品进行传播, 易感人群可通过呼吸道或破损皮肤黏膜感染细菌。白喉的致死率极高, 在未接种疫苗的人群中死亡率为 5% ~ 17%^[4,5]。虽然广泛接种疫苗可建立免疫屏障阻断白喉传播, 但由于疫苗分配不均等原因, 在亚洲和非洲等部分国家, 每年仍有数以千计的白喉病例报告和疫情发生^[1]。在世界范围内, 白喉依然是一个不容忽视的公共卫生问题。

本文主要综述了白喉棒状杆菌的病原学特征, DT 的致病机制, 并重点分析近年来白喉在世界卫生组织(WHO)各区及中国的流行趋势以及人群血清白喉抗体滴度, 为疫苗研发及公共卫生政策制定提供参考。

1 病原学特征

白喉主要由能分泌毒素的白喉棒状杆菌(*C. diphtheriae*)、溃疡棒状杆菌(*C. ulcerans*)和假结核棒状杆菌(*C. pseudotuberculosis*)引起, 其中由白喉

棒状杆菌感染而患白喉的人群占多数^[1]。白喉棒状杆菌属革兰阳性菌(G⁺)，菌体含异染颗粒，为需氧或兼性厌氧菌，在15~40℃均能生长，最适生长温度为34~36℃。白喉棒状杆菌在含血清的培养基中生长旺盛，含亚碲酸钾的血琼脂平板可用于白喉棒状杆菌的分离培养。依据菌落形态和生化反应，可将白喉棒状杆菌分为4种生物型：gravis、mitis、intermedius和belfanti型，其中belfanti型常称为毒性白喉棒状杆菌，这几种生物型均能分泌外毒素致病^[6-7]。白喉棒状杆菌不耐热，高温即可灭活，对常用消毒剂敏感。

2 致病机制

白喉棒状杆菌通过定植、黏附在感染部位，并分泌外毒素侵袭宿主细胞。白喉外毒素也称DT，是致病的主要物质^[1]。一些携带β-棒状杆菌噬菌体的白喉棒状杆菌，将噬菌体编码DT的tox基因溶原整合至自身染色体中，才能产生DT^[8]。

DT相对分子质量为58 000，包含535个氨基酸，由2个亚基组成，2个亚基间通过半胱氨酸残基的二硫键连接^[2]。氨基(N)端的A亚基包含具有酶活性的催化结构域，羧基(C)端B亚基包含可使A亚基进入细胞内的易位结构域和受体结构域。DT通过受体介导的内吞作用进入细胞质，干扰靶细胞内蛋白质合成，从而使靶细胞死亡，具体过程见图1^[1]。DT B亚基的受体结合结构域识别并结合靶细胞表面肝素结合样表皮生长因子(the proheparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF)受体，细胞膜凹陷形成囊泡，囊泡中一些蛋白酶可将DT两亚基间的化学键部分裂解，随后暴露在囊泡酸性环境下的毒素发生构象变化使B亚基中的易位结构域插入至囊泡膜上，使得具有酶活性A亚基穿过囊泡膜进入细胞质。在细胞质中，A亚基的催化结构域催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)水解为烟酰胺和腺嘌呤二磷酸核糖(ADP-ribose)，并将ADP-核糖转移至延伸因子2(the elongation factor 2, EF-2)上，使EF-2上的组氨酸二苯乙酰胺ADP核糖化，从而阻止了EF-2易位活性，抑制蛋白质合成，进而细胞死亡。除DT能严重影响宿主细胞蛋白合成外，白喉棒状杆菌中的毒性糖脂索状因子也能破坏线粒体，抑制细胞呼吸，干扰氧化磷酸化过程^[9-10]。DT除了能使细菌定植部位周围细胞死亡，也能借由释放入血与机体其他含有特异性HB-EGF受体的组织细胞结合，引起远处组织病变，如心肌炎和周围神经病^[11-13]。

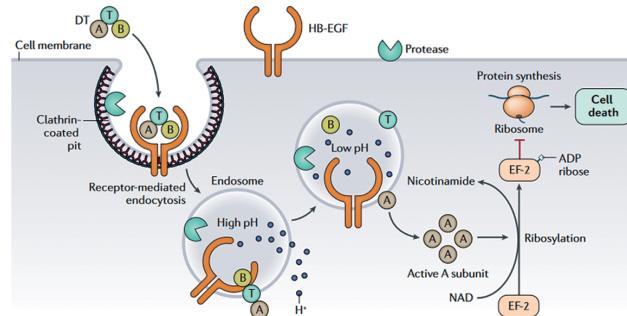


图 1 DT 致病机制

Fig. 1 Pathogenic mechanism of DT

3 国内外流行现状

在未使用疫苗前，白喉曾是全球儿童死亡的主要原因之一^[14]。大多数工业化国家于1940和1950年后进行大规模疫苗接种，已基本消除白喉。1974年，WHO启动扩大免疫规划政策后，一些欠发达国家白喉发病率有所下降^[15]。虽然通过疫苗接种可预防白喉，但由于世界各国经济发展、免疫策略、人群疫苗依从性等区域差异，该疾病仍然存在^[5]。近十年，包括也门^[16]、委内瑞拉^[17]、缅甸^[18]、老挝^[19]、海地^[20]及孟加拉国难民营^[21]在内的多个国家和地区报告了白喉疫情。其中也门2017年7月—2018年8月监测数据显示，小于15岁儿童受影响更大，约44%白喉病例涉及5~15岁儿童。小于5岁儿童病死率约10%，一些难以统计数据的地区病死率甚至达22%^[22]。老挝^[19]、委内瑞拉^[17]的疫情中，同样发现白喉在5岁以下儿童的高发病率和病死率。另外，这些疫情的爆发与政治动荡、人口流动密切相关^[23-25]。WHO最新数据显示，2020年全球累计报告白喉病例10 107例，其中欧洲白喉病例最少，为6例，美洲次之，为79例。全球90%以上白喉报告病例集中在非洲和东南亚国家，分别为5 387和4 002例^[26]。从年龄结构来看，在疫苗普及率较差国家中，15岁以下儿童易患白喉^[15]。而在疫苗普及率较高地区，白喉病例散发分布且集中在中老年人群^[27-29]。尽管WHO监测数据的完整性因地区而异，存在报告不足的可能，但从已有数据可以看出，世界范围内白喉的防控依然不容忽视。

中国白喉疫情防控可具体分为3个阶段：计划免疫前阶段、计划免疫阶段和扩大免疫规划阶段。白喉报告发病率随免疫规划的不断进行呈逐渐下降趋势。1950—1977年计划免疫前阶段平均发病率为7.47/10万，其中1960年发病率最高，为23.33/

10万^[30]。1978年,我国开始全面实施儿童计划免疫,并将百白破疫苗纳入儿童免疫规划程序,白喉发病率和死亡率均大幅下降,且流行范围逐步缩小;1978—2006年计划免疫阶段,白喉平均发病率为0.19 / 10万^[30];2000—2006年,仅个别省份有散发病例报告;2007—2019年扩大免疫规划阶段无白喉病例报告。然而该段时间内,国内多地均报道在一些免疫力低下人群中非产毒白喉棒状杆菌检出。如2010年广州市某医院在1例癌症患者的伤口分泌物中检出自白喉棒状杆菌,属非产毒型^[31];2018年浙江省某医院从1例患者的支气管肺泡灌洗液中分离培养出1株非产毒白喉棒状杆菌^[32];2019年福建省1位患有白血病、免疫力低下、长期卧床的患者,经多次细菌培养发现携带非产毒白喉棒状杆菌^[33]。其中,仅浙江省病例存在呼吸道症状,其他病例在病原菌检出前后均无任何白喉相关的临床症状。由此可见,人群中依旧存在非产毒白喉棒状杆菌的传播。在此前,国外有报道称无毒力白喉棒状杆菌也能引起呼吸道症状和心内膜炎、菌血症、肺炎等^[34]。直至2020年,在长达10年多未有白喉病例报告的情况下,中国境内又出现2例白喉病例^[26,35-36]。表明白喉的监测及防控仍需持续进行。

4 国内外免疫现状

白喉的免疫预防措施分为主动免疫和被动免疫。全球用于白喉免疫预防的生物制品主要包括含白喉类毒素(diphtheria toxoid, DTd)的疫苗及白喉抗毒素(diphtheria antitoxin, DAT)。DTd是DT与少量甲醛在一定温度下孵育脱毒后再纯化,或先将DT纯化再用甲醛脱毒制成的无毒但保留免疫原性的蛋白制品,可单独使用或与破伤风类毒素、百日咳等抗原联合使用。DAT则是从经DTd免疫的马血清中提取的抗体,可中和患者循环系统中的DT。

主动免疫是预防白喉最有效的措施,通过接种含DTd成分的疫苗,刺激机体产生针对白喉外毒素的系统性免疫应答,从而预防白喉感染。大规模的疫苗接种可使机体产生足够抗体,建立人群免疫屏障,阻断白喉传播并且获得相应保护。自WHO进行免疫规划开始,含DTd疫苗接种率逐步上升。近20年,全球1剂含白喉、百日咳、破伤风联合疫苗覆盖率稳定在80%以上,3剂含白喉、百日咳、破伤风联合疫苗覆盖率稳定在70%以上^[26]。然而全球监测数据显示,近10年全球白喉病例开始呈现波动上升趋势,其中2019年报告病例最多,报告发病率为3.5 / 100万^[26]。

WHO认为白喉血清抗体滴度的保护力等级可分为以下4级:白喉IgG抗体滴度<0.01 IU / mL,无保护力; ≥ 0.01 IU / mL,可部分保护; ≥ 0.1 IU / mL,保护力可达100%; ≥ 1 IU / mL,可拥有长期保护力^[37]。当白喉流行暴发时,人群中70%的个体白喉IgG抗体滴度 ≥ 0.01 IU / mL时,可控制白喉传播;人群中90%的个体白喉IgG抗体滴度 ≥ 0.01 IU / mL时,可控制白喉发病^[38]。为制定更合适的免疫规划策略,国内外众多研究者已经对其常驻^[39]和外来人口^[40]进行血清中白喉抗体检测。研究表明,在免疫规划执行较好区域内青少年人群血清白喉抗体阳性率较高,但抗体浓度随接种时间增长而下降;而中老年人群普遍缺乏疫苗诱导的白喉中和抗体^[41-44]。如新加坡卫生部收集部分儿童血清样本进行免疫水平调查,97.1%的受试者对白喉达到基本保护水平^[45]。另一项人群血清横断面研究收集了欧洲的18个国家内约500份40~59岁中年人血液样本,22.8%~82%志愿者体内白喉IgG抗体滴度低于0.01 IU / mL,缺乏中和DT的能力^[42]。而在经济不发达、免疫规划较差区域,近年来常有白喉疫情发生。对这些区域进行人群血清抗体调查时发现,白喉血清抗体滴度远低于保护水平。如印度科学家们通过对2017—2018年的大型人群血清学调查发现,在5~17岁儿童中仅29.7%对白喉免疫^[46],越南也对其国内0~55岁人群进行以年龄分层的血清阳性率调查,发现人群总体血清阳性率仅为26%,6~15岁儿童抗体阳性率是所有年龄层志愿者中最低水平,仅为7%^[39]。另一项研究在老挝人民民主共和国南部地区招募受试者,发现这一地区人群保护性白喉抗体血清阳性率为40.5%^[47]。血清白喉抗体滴度低,难以形成有效的免疫屏障,白喉的传播及流行极有可能继续存在于该地区。这种“疫苗分配不均”现象引起抗体水平在不同国家人群中分布差异,使得世界范围内对白喉的控制难以同步进行。WHO建议在儿童期进行白喉全程接种,并在整个生命周期定期进行加强免疫,这一建议已在部分国家实行^[48-49]。除公共卫生政策的制定外,疫苗犹豫也是导致儿童青少年DTd疫苗接种率不足的重要因素^[50-52],严重影响人体血清抗体水平。

中国自实行免疫规划以来,白喉防控形势较好。据报道,自2002年开始,国内儿童百白破疫苗接种率已超过90%,至2011年,无细胞百白破疫苗(diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines, DTaP)接种率超过99%。多项研究表明,国内部分地区超过70%的健康人群白喉IgG抗体滴度 ≥ 0.01 IU / mL,

能形成良好的人群免疫屏障,控制白喉流行^[53-57]。如 2018 年广东河源市健康人群白喉抗体阳性率为 95.62%^[58], 2019 年河南洛阳市健康人群白喉抗体阳性率为 80.05%^[59], 而 2020 年许昌市健康人群白喉抗体阳性率为 75.80%^[60], 均大于 70%。但部分地区的偏远山区因疫苗知识普及度不高导致人群疫苗接种率低,间接导致人群白喉抗体水平较低,一旦发生白喉疫情,难以有效阻断白喉传播^[61-62]。已有的调查显示,儿童及青少年血清白喉抗体滴度普遍高于中老年人,这种现象与免疫接种程序相关。目前的调查显示成人抗体滴度下降较为明显^[57],因此,为维持群体良好的免疫水平,有必要对成人进行加强免疫。预防白喉国家儿童免疫接种程序及说明(2021 年版)见表 1^[63]。

5 展望

白喉作为一种高致死性呼吸道传染病,曾严重危害人群健康,尤其是儿童。在大规模免疫接种下,全球白喉防治取得了巨大成绩,但白喉依旧存在许多问题及挑战。近年来全球白喉病例有逐年上升趋

势。一些东南亚国家由于疫苗普及率不高,不断出现新的疫情且儿童发病率高,表明这些国家儿童的常规免疫接种可能难以落实到位,因此首先应解决儿童、青少年常规免疫服务不能持续的问题^[46,64-65]。在欧洲、美洲等计划免疫落实较好国家中,中老年群体中时常出现白喉病例,这可能是由于中老年人群体内抗体滴度下降所致^[5,42,66]。另外根据 WHO 报告全细胞百白破疫苗(diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccines, DTwP)和 DTaP 刺激机体产生抗体的持续时间一般为 6~12 年^[67]。因此有必要对不同年龄段人群定期加强免疫,以维持稳定的免疫屏障。同时,国内多地血清流行病学调查显示青少年和成人体内白喉抗体滴度衰减明显,然而目前还未在国家层面制定针对此年龄段的免疫策略。建议除了对青少年及成人进行查漏补种外,还需定期监测健康人群血清白喉抗体滴度,以及时掌握人群免疫水平,适时调整免疫策略。我国周边国家白喉疫情频发,随着世界贸易往来,人口流动频繁,易造成输入性白喉疫情发生。因此,有必要加强出入境口岸白喉的疾病监测和预警工作,以便及时发现可疑病例并及时阻断疫情传播。

表 1 预防白喉国家儿童免疫接种程序及说明(2021 年版)

Tab. 1 National immunization procedures and instructions for children against diphtheria (2021 edition)

接种疫苗	接种剂次和年龄	接种部位	接种途径	接种剂量	注意事项	补种原则
DTaP	3,4,5,18~24月龄各接种 1 剂次	上臂外侧三角肌或臀部	肌内注射	0.5 mL	如儿童已按疫苗说明书接种含百白破疫苗成分的其他联合疫苗,可视为完成相应剂次的 DTaP 接种;适用于 3 月龄~5 周岁	①适用于 3 月龄~5 周岁未完成 DTaP 规定剂次的儿童补种;②只需补种未完成剂次:前 3 剂每剂间隔不小于 28 d, 第 4 与第 3 剂间隔不小于 6 个月
DT	6 周岁接种 1 剂次	上臂外侧三角肌	肌内注射	0.5 mL	适用于 6~11 周岁	①适用于年龄大于或等于 6 周岁儿童补种;②接种 DTaP 和 DT 累计小于 3 剂的,用 DT 补齐 3 剂, 第 2 与第 1 剂间隔 1~2 月, 第 3 与第 2 剂间隔 6~12 个月;③接种 DTaP 和 DT 累计大于或等于 3 剂的,若已接种至少 1 剂 DT, 则无需补种;若仅接种 3 剂 DTaP, 则接种 1 剂 DT, DT 与第 3 剂 DTaP 间隔不小于 6 个月;若接种了 4 剂 DTaP, 但满 7 周岁时未接种 DT, 则补种 1 剂 DT, DT 与第 4 剂 DTaP 间隔不小于 12 个月

注:表中 DT 指白喉-破伤风二联疫苗。

参考文献

- [1] SHARMA N C, EFSTRATIOU A, MOKROUSOV I, et al. Diphtheria [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5 (1): 81.
- [2] HADFIELD T L, MCEVOY P, POLOTSKY Y, et al. The pathology of diphtheria [J]. J Infect Dis, 2000, 181 (Suppl 1): S116-S120.
- [3] World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017-recommendations [J]. Vaccine, 2018, 36 (2): 199-201.
- [4] SHARMA N C, BANAVALIKER J N, RANJAN R, et al. Bacteriological & epidemiological characteristics of diphtheria cases in & around Delhi-a retrospective study [J]. Indian J Med Res, 2007, 126 (6): 545-552.
- [5] WAGNER K S, WHITE J M, LUCENKO I, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009 [J]. Emerging Infect Dis, 2012, 18 (2): 217-225.
- [6] PIMENTA F P, MATIAS G A, PEREIRA G A, et al. A PCR for dtxR gene: application to diagnosis of non-toxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* [J]. Mol Cell Probes, 2008, 22 (3): 189-192.
- [7] BOLT F, CASSIDAY P, TONDELLA M L, et al. Multilocus sequence typing identifies evidence for recombination and two distinct lineages of *Corynebacterium diphtheriae* [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48 (11): 4177-4185.
- [8] FREEMAN V J. Studies on the virulence of bacteriophage-infected strains of *Corynebacterium diphtheriae* [J]. J Bacteriol, 1951, 61 (6): 675-688.
- [9] KATO M. Action of a toxic glycolipid of *Corynebacterium diphtheriae* on mitochondrial structure and function [J]. J Bacteriol, 1970, 101 (3): 709-716.
- [10] KATO M. Site of action of the cord factor of *Corynebacterium diphtheriae* in mitochondria [J]. J Bacteriol, 1971, 107 (3): 746-752.
- [11] POPOVICT T, MAZUROVA I K, EFSTRATIOU A, et al. Molecular epidemiology of diphtheria [J]. J Infect Dis, 2000, 181 (Suppl 1): S168-S177.
- [12] MISHIMA K, HIGASHIYAMA S, NAGASHIMA Y, et al. Regional distribution of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA and protein in adult rat forebrain [J]. Neurosci Lett, 1996, 213 (3): 153-156.
- [13] IWAMOTO R, MEKADA E. ErbB and HB-EGF signaling in heart development and function [J]. Cell Structure Function, 2006, 31 (1): 1-14.
- [14] QUICK M L, SUTTER R W, KOBAIDZE K, et al. Epidemic diphtheria in the Republic of Georgia, 1993-1996: risk factors for fatal outcome among hospitalized patients [J]. J Infect Dis, 2000, 181 (Suppl 1): S130-S137.
- [15] CLARKE K E N, MACNEIL A, HADLER S, et al. Global epidemiology of diphtheria, 2000-2017(1) [J]. Emerging Infect Dis, 2019, 25 (10): 1834-1842.
- [16] DUREAB F, AL-SAKKAF M, ISMAIL O, et al. Diphtheria outbreak in Yemen: the impact of conflict on a fragile health system [J]. Conflict Health, 2019, 13: 19.
- [17] STRAUSS R A, HERRERA-LEON L, GUILLÉN A C, et al. Molecular and epidemiologic characterization of the diphtheria outbreak in Venezuela [J]. Scientific Reports, 2021, 11 (1): 6378.
- [18] WEIL L M, WILLIAMS M M, SHIRIN T, et al. Investigation of a large diphtheria outbreak and cocirculation of coryne bacterium pseudo diphtheriticum among forcibly displaced Myanmar Nationals, 2017-2019 [J]. J Infect Dis, 2021, 224 (2): 318-325.
- [19] SEIN C, TIWARI T, MACNEIL A, et al. Diphtheria outbreak in Lao People's Democratic Republic, 2012-2013 [J]. Vaccine, 2016, 34 (36): 4321-4326.
- [20] EXAVIER M M, PAUL HANNA M, MUSCADIN E, et al. Diphtheria in children in northern Haiti [J]. J Tropical Pediatrics, 2019, 65 (2): 183-187.
- [21] POLONSKY J A, IVEY M, MAZHAR M K A, et al. Epidemiological, clinical, and public health response characteristics of a large outbreak of diphtheria among the Rohingya population in Cox's Bazar, Bangladesh, 2017 to 2019: A retrospective study [J]. PLoS Med, 2021, 18 (4): e1003587. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003587.
- [22] MOGHALLES S A, ABOASBA B A, ALAMAD M A, et al. Epidemiology of diphtheria in Yemen, 2017-2018: surveillance data analysis [J]. JMIR Public Health Surveillance, 2021, 7 (6): e27590. DOI: 10.2196/27590
- [23] TRUELOVE S A, KEEGAN L T, MOSS W J, et al. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: a systematic review and pooled analysis [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (1): 89-97.
- [24] DUREAB F, MÜLLER O, JAHN A. Resurgence of diphtheria in Yemen due to population movement [J]. J Travel Med, 2018, 25 (1): 11-2.
- [25] TRUELOVE S A, KEEGAN L T, MOSS W J, et al. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: a systematic review and pooled analysis [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (1): 89-97.
- [26] WHO. Immunization and vaccine - preventable communicable diseases [EB/OL]. (2021-07-13) [2022-07-05]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/immunization>.
- [27] DANDINARASAIAH M, VIKRAM B K, KRISHNAMURTHY N, et al. Diphtheria de-emergence: problems faced by developing countries [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surgery, 2013, 65 (4): 314-318.
- [28] LANDAZABAL GARCÍA N, BURGOS RODRÍGUEZ M M, PASTOR D. Diphtheria outbreak in Cali, Colombia, August-October 2000 [J]. Epidemiological Bulletin, 2001, 22 (3): 13-15.
- [29] DRAVID M N, JOSHI S A. Resurgence of diphtheria in Malegaon & Dhule regions of north Maharashtra [J]. Indian J Med Res, 2008, 127 (6): 616-617.
- [30] SONG Q W. Study on the trend of morbidity and mortality of targeted communicable diseases at different stages of National Immunization Program [D]. Beijing: Chinese Center for Disease

- Control and Prevention, 2016.
- 宋全伟. 六种国家免疫规划针对传染病不同阶段发病和死亡变化趋势的研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2016.
- [31] 贺晴, 侯水平, 李洪玲, 等. 一例携带非致病性无毒力白喉杆菌癌症患者的病例报告 [J]. 实用预防医学, 2019, 26 (11): 1363-1365.
- [32] YAO P P, WEI J C, MEI L L, et al. Pathogen characteristics of one patient carrying *Corynebacterium diphtheriae* in Zhejiang province [J]. Chin J Vaccin Immun, 2019, 25 (3): 273-280. (in Chinese)
- 姚萍萍, 韦俊超, 梅玲玲, 等. 浙江省 1 例携带白喉棒状杆菌病例的病原学特征 [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25 (3): 273-280.
- [33] 周勇, 陈杨伟, 谢芳钦, 等. 2019 年福建省 1 例白喉杆菌携带者调查 [J]. 海峡预防医学杂志, 2020, 26 (3): 18-20.
- [34] ZASADA A A. *Corynebacterium diphtheriae* infections currently and in the past [J]. Przeglad Epidemiologiczny, 2015, 69 (3): 439-444, 569-574.
- [35] Division of Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National data of class A, B and C communicable diseases in August 2020 [J]. Disease Surveillance, 2020, 35 (9): 779. (in Chinese)
- 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处. 2020 年 8 月中国甲乙丙类传染病疫情动态简介 [J]. 疾病监测, 2020, 35 (9): 779.
- [36] Division of Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National data of class A, B and C communicable diseases in September 2020 [J]. Disease Surveillance, 2020, 35 (10): 873. (in Chinese)
- 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处. 2020 年 9 月中国甲乙丙类传染病疫情动态简介 [J]. 疾病监测, 2020, 35 (10): 873.
- [37] ZHU Q, LIU M Z, WU C G, et al. Diphtheria antibody levels in selected regions of Guangdong province [J]. Chin J Vaccin Immun, 2016, 22 (3): 267-270. (in Chinese)
- 朱琦, 刘美真, 吴承刚, 等. 2014 年广东省部分地区白喉抗体水平调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22 (3): 267-270.
- [38] HUNOLSTEIN C V, ROTA M C, ALFARONE G, et al. Diphtheria antibody levels in the Italian population [J]. European J Clin Microbiol, 2000, 19 (6): 433-437.
- [39] KITAMURA N, LE L T, LE T TT, et al. The seroprevalence, waning rate, and protective duration of anti-diphtheria toxoid IgG antibody in Nha Trang, Vietnam [J]. Int J Infect Dis, 2022, 116: 273-280.
- [40] ANG L W, GAO Q, CUI L, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against diphtheria antitoxin among migrant workers in Singapore, 2016-2019 [J]. BMC Public Health, 2022, 22 (1): 111.
- [41] WEINBERGER B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective [J]. Clin Experimental Immunol, 2017, 187 (1): 93-99.
- [42] BERBERS G, VAN GAGELDONK P, KASSTEELE J V, et al. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries [J]. Nat Communications, 2021, 12 (1): 2871.
- [43] YUSOFF A F, MOHD SHARANI Z Z, KEE C C, et al. Seroprevalence of diphtheria toxoid IgG antibodies in the Malaysian population [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21 (1): 581.
- [44] LIU D, CHENG X, WEI S, et al. Decline of serologic immunity to diphtheria, tetanus and pertussis with age suggested a full life vaccination in mainland China [J]. Hum Vaccin & Immunothera, 2021, 17 (6): 1757-1762.
- [45] NG Y, CHUA L A V, CUI L, et al. Seroprevalence of vaccine-preventable diseases among children and adolescents in Singapore: results from the national paediatric seroprevalence survey 2018 [J]. Int J Infect Dis, 2020, 92: 234-240.
- [46] MURHEKAR M V, KAMARAJ P, KUMAR M S, et al. Immunity against diphtheria among children aged 5-17 years in India, 2017-18: a cross-sectional, population-based serosurvey [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21 (6): 868-875.
- [47] XAYDALASOUK K, SAYASINH K, HÜBSCHENJ M, et al. Age-stratified seroprevalence of vaccine-preventable infectious disease in Saravan, Southern Lao People's Democratic Republic [J]. Int J Infect Dis, 2021, 107: 25-30.
- [48] FILIA A, BELLA A, VON HUNOLSTEIN C, et al. Tetanus in Italy 2001 - 2010: a continuing threat in older adults [J]. Vaccine, 2014, 32 (6): 639-644.
- [49] QUINN H E, MCINTYRE P B. Tetanus in the elderly--an important preventable disease in Australia [J]. Vaccine, 2007, 25 (7): 1304-1309.
- [50] NGUYEN K H, SRIVASTAV A, VAISH A, et al. Population attributable fraction of non-vaccination of child and adolescent vaccines attributed to parental vaccine hesitancy, 2018 - 2019 [J]. Am J Epidemiol, 2022, 191 (9): 1626-1635.
- [51] WAGNER A L. Commentary: population attributable fraction of non-vaccination of child and adolescent vaccines attributed to parental vaccine hesitancy, 2018 - 2019 [J]. Am J Epidemiol, 2022, 191 (9): 1626-1635.
- [52] NGUYEN K H, SRIVASTAV A, LINDLEY M C, et al. Parental vaccine hesitancy and association with childhood diphtheria, tetanustoxoid, and acellular pertussis; measles, mumps, and rubella; rotavirus; and combined 7-series vaccination [J]. Am J Preventive Med, 2022, 62 (3): 367-376.
- [53] SU C F, QIAN Y F, QIAN R Y, et al. Investigation on antibody level against diphtheria and tetanus among health population in Qujing [J]. Modern Prevent Med, 2010, 37 (1): 21-22. (in Chinese)
- 速存芬, 钱晏飞, 钱瑞雨, 等. 曲靖市健康人群白喉破伤风抗体水平调查 [J]. 现代预防医学, 2010, 37 (1): 21-22.
- [54] ZHOU W, WU T, GAO M L. Diphtheria antibody level among 260 healthy residents in Fangshan district of Beijing in 2015 [J]. Occup Health, 2017, 33 (3): 389-391. (in Chinese)
- 周伟, 吴涛, 高美丽. 2015 年北京市房山区 260 名健康人群

- 白喉抗体水平 [J]. 职业与健康, 2017, 33 (3): 389-391.
- [55] LI M, LI F Y, LIU M N, et al. Effect evaluation of diphtheria antibody levels monitoring among healthy population in Xianyang from 2012 - 2014 [J]. Occup Health, 2015, 31 (20): 2822-2824. (in Chinese)
- 李漫, 李凤英, 刘美宁, 等. 2012-2014年咸阳市健康人群白喉抗体水平监测效果评价 [J]. 职业与健康, 2015, 31 (20): 2822-2824.
- [56] GENG S L, ZHAO M, GUO S S, et al. Diphtheria antibody levels and sero-prevalence among healthy people of Xuchang city in 2020 [J]. Chin J Vaccin Immun, 2021, 27 (5): 537-539. (in Chinese)
- 耿少良, 赵鸣, 郭沙沙, 等. 2020年许昌市健康人群白喉抗体水平调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27 (5): 537-539.
- [57] YANG S, LIU J M, TIAN P, et al. Serological surveillance of diphtheria and tetanus antibody levels among healthy population in Luoyang city, Henan province, during 2019-2020 [J]. Henan J Prev Med, 2022, 33 (4): 294-296. (in Chinese)
- 杨闪, 刘建明, 田鹏, 等. 2019-2020年河南省洛阳市健康人群白喉和破伤风抗体水平监测 [J]. 河南预防医学杂志, 2022, 33(4): 294-296.
- [58] WANG H, HUANG F G, GONG L F, et al. Analysis of measles and diphtheria antibody levels among population aged 0-78 years in Heyuan city, Guangdong province, 2018 [J]. J Trop Med, 2021, 21 (8): 1083-1090. (in Chinese)
- 王海, 黄丰光, 龚丽芬, 等. 2018年河源市0-78岁人群麻疹及白喉抗体水平分析 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21 (8): 1083-1090.
- [59] YANG S, LIU J M, TIAN P, et al. Serological surveillance of diphtheria and tetanus antibody levels among healthy population in Luoyang city, Henan province, during 2019-2020 [J]. Henan J Prev Med, 2022, 33 (4): 294-296. (in Chinese)
- 杨闪, 刘建明, 田鹏, 等. 2019-2020年河南省洛阳市健康人群白喉和破伤风抗体水平监测 [J]. 河南预防医学杂志,
- 2022, 33 (4): 294-296.
- [60] GENG S L, ZHANG M, GUO S S, et al. Diphtheria antibody levels and sero-prevalence among healthy people of Xuchang city in 2020 [J]. Chin J Vaccin Immun, 2021, 27 (5): 537-539. (in Chinese)
- 耿少良, 赵鸣, 郭沙沙, 等. 2020年许昌市健康人群白喉抗体水平调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27 (5): 537-539.
- [61] LIU J. Monitoring on IgG antibody levels of pertussis, diphtheria, tetanus in healthy people of Baishan city in 2000 [J]. Modern Preventive Med, 2012, 39 (7): 1781-1782. (in Chinese)
- 刘洁. 2010年白山市健康人群百日咳、白喉及破伤风IgG抗体水平监测 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (7): 1781-1782.
- [62] MA J Y, ZHOU L W, ZHANG Y, et al. Survey of the diphtheria and tetanus antibody levels among the healthy population of plain area and mountain area, Ningxia [J]. Modern Preventive Med, 2015, 42 (7): 1322-1324. (in Chinese)
- 马金宇, 周莉薇, 张颖, 等. 宁夏川区、山区健康人群白破抗体水平调查 [J]. 现代预防医学, 2015, 42 (7): 1322-1324.
- [63] 中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序表(2021年版)[EB / OL]. (2021-02-01) [2022-07-05]. <https://www.chinacdc.cn/nip/kyjz/mycxbjsm/mycxb/>
- [64] KITAMURA N, LE T TT, LE L T, et al. Diphtheria outbreaks in schools in central highland districts, Vietnam, 2015 - 2018 [J]. Emerging Infect Dis, 2020, 26 (3): 596-600.
- [65] MURHEKAR M V. Resurgence of diphtheria in India [J]. J Infect, 2020, 80 (2): 232-254.
- [66] MUSCAT M, GEBRIE B, EFSTRATIOU A, et al. Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019 [J]. Euro Surveillance, 2022, 27 (8): 2100058.
- [67] 殷大鹏, 王华庆, 樊春祥, 等. 我国无细胞百白破疫苗纳入免疫规划可行性探讨 [J]. 中国公共卫生管理, 2007, 23 (3): 249-250.

收稿日期:2022-07-30 编辑:王佳凤

(上接第111页)

- [34] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncology, 2018, 19 (10): 1338-1350.
- [35] WANG J, YU X, LU S, et al. Phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15): 9554.
- [36] WANG J, LU S, YU X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7 (5): 709-717.
- [37] WANG Z, ZHAO J, MA Z, et al. A phase 2 study of tislelizumab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced lung cancer in Chinese patients [J]. Lung Cancer, 2020, 147 (1): 259-268
- [38] GAO B, GOH J, MARKMAN B, et al. Safety and antitumor

activity of sitravatinib in combination with tislelizumab in patients with advanced solid tumors: ovarian cancer cohort data [J]. Annals Oncol, 2019, 30 (S11): xi34-xi35. DOI: 10.1093/annonc/mdz451.003.

- [39] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. New England J Med, 2018, 379 (24): 2342-2350.
- [40] CHEEMA P K, ROTHENSTEIN J, MELOSKY B, et al. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer [J]. Current Oncol, 2019, 26 (1): 37-42.
- [41] POWLES T B, KOPYLTSOV E, SU P, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from JAVELIN Bladder 100: Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC) [J]. Annals Oncol, 2020, 31 (S4): 578-579.

收稿日期:2022-01-14 编辑:何巍