

# 新生儿母源性抗体的免疫保护以及对疫苗接种的影响

武巧珍<sup>1</sup> 综述 胡娅莉<sup>2</sup> 周乙华<sup>2</sup> 审校

(1. 南京医科大学附属南京明基医院, 江苏 南京 210019; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

【中图分类号】 R186 【文献标识码】 A

母源性抗体是指婴幼儿或新生儿通过胎盘或乳汁从母体所获得的抗体。新生儿可通过乳汁获得特异性分泌型 IgA (secretory Immunoglobulin A, sIgA)<sup>[1]</sup>, 但是通过胎盘获得的特异性免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 仍是母源性抗体的主要成分。母源性抗体能保护新生儿和婴幼儿抵御相应病原体的感染, 但也可影响婴幼儿疫苗接种后主动免疫应答。了解母源性抗体转运特征, 对理解新生儿对病原体的免疫以及预防接种具有重要意义。

## 1 母源性抗体转运

哺乳动物胎盘的绒毛膜上皮可特异性传递 IgG, 其过程由新生儿 Fc 受体 (neonatal Fc receptor, FcRn) 介导<sup>[2]</sup>。孕早期仅有少量母体 IgG 转运到胎儿, 随着胎龄增加, 胎儿 IgG 水平也相应增加。虽然有报道新生儿体内母源性抗体水平与其母亲基本一致, 例如呼吸道合胞病毒母源性抗体的母胎转运率为 1.01<sup>[3]</sup>, 新生儿体内母源性甲型肝炎抗体水平也与母亲的浓度相近<sup>[4]</sup>, 但大多数足月儿母源性抗体的滴度明显高于母体水平<sup>[5]</sup>。对乙型肝炎表面抗体 (抗-HBs) 阳性孕妇及其足月分娩的子女研究显示, 新生儿脐血抗-HBs 几何平均浓度为 195.4 mIU/ml, 明显高于其母亲的 141.6 mIU/ml, 其中 81.0% 的新生儿抗-HBs 水平高于母亲<sup>[6]</sup>。对巨细胞病毒抗体 (CMV IgG) 阳性孕妇以及足月儿的研究表明, 新生儿脐血 CMV IgG 平均浓度为 770.35 IU/ml, 明显高于其母亲抗体的 654.20 IU/

ml, 其中 64.82% 的新生儿 CMV IgG 水平高于母亲<sup>[7]</sup>。对破伤风抗体及抗白喉类毒素抗体阳性孕妇以及足月分娩新生儿观察显示, 新生儿脐血破伤风抗体及抗白喉类毒素抗体平均浓度分别为 1.17 IU/ml 和 0.61 IU/ml, 高于其母亲抗体的 0.88 IU/ml 和 0.56 IU/ml, 该两种抗体的母胎转运率分别高达 1.75 和 1.5<sup>[8]</sup>。足月新生儿母源性麻疹抗体、呼吸道合胞病毒抗体、百日咳抗体等亦高于母体水平<sup>[9,10]</sup>。

早产儿母源性 IgG 胎盘转运率较足月儿低, 如麻疹抗体、风疹抗体、单纯疱疹病毒抗体、腮腺炎抗体、B 型流感嗜血杆菌抗体、脊髓灰质炎抗体、白喉抗体、百日咳抗体和破伤风抗体<sup>[11]</sup>。Linder 等<sup>[12]</sup>发现在孕龄较小的早产儿中, 母源性麻疹抗体、风疹抗体和水痘带状疱疹病毒抗体水平都低于孕龄较大的早产儿。而 32~36 周早产儿的母源性腮腺炎抗体、麻疹抗体、风疹抗体和单纯疱疹病毒抗体水平接近母体水平<sup>[13]</sup>, 对 45 例破伤风抗体及抗白喉类毒素抗体阳性孕妇及其早产新生儿研究显示, 早产儿脐血破伤风抗体及抗白喉类毒素抗体平均浓度分别为 0.81 IU/ml 和 0.44 IU/ml, 与其母亲的 0.80 IU/ml 和 0.47 IU/ml 相似。

IgG 的 4 种亚型均可通过胎盘, 但其通过率不同。IgG1 和 IgG4 转运率高于 IgG3, IgG2 转运率最低。其机制可能是胎盘绒毛间质的巨噬细胞表达的 3 种 IgG FcR, 即 FcRI、FcRII 和 FcRIII 与不同 IgG 亚型结合的亲和力不同所致。因此, 免疫诱导产生的 IgG 亚型不同, 其胎盘转运效率亦不同。多

糖疫苗主要诱导产生 IgG2, 如 MenC 和 Hib 疫苗<sup>[14]</sup>; 而蛋白疫苗主要诱导产生 IgG1 和 IgG3, 如白百破疫苗<sup>[15]</sup>。Einarsdottir 等<sup>[16]</sup>研究发现, IgG3 的半衰期由 435 位点单个氨基酸多态性决定, G3m16(+ ) 人群表达 H435-IgG3, 半衰期 21 天, 胎盘对其转运效率与 IgG1 相似; G3m16(- ) 人群表达 R435-IgG3, 半衰期只有 7 天, 其胎盘转运效率明显低于 H435-IgG3。IgG1 激活补体和引起细胞毒性作用的能力最强, 一般认为, 新生儿出生时 IgG1 抗体水平高, 可以保护新生儿避免感染的时间长, 效果好。

## 2 影响母源性抗体转运因素

特异性 IgG 母胎转运效率与母体总 IgG 浓度有关。如果母体总 IgG 浓度高, 其他特异性 IgG 母胎转运相应减少<sup>[17]</sup>, 这可能由于胎盘 FcR 数量有限, IgG 竞争性与 FcRn 结合才能通过胎盘有关。母体特异性 IgG 抗体浓度高, 则抗体转运率高, 如麻疹自然感染的母亲的麻疹 IgG 抗体高于免疫接种后产生的抗体, 前者的新生儿麻疹抗体也高于后者的新生儿<sup>[12]</sup>。

母亲营养状况也影响抗体的母胎转运。We-sumperuma 等<sup>[18]</sup>发现无贫血的母亲及其新生儿的破伤风、白喉、带状疱疹病毒抗体比贫血母亲及其新生儿高, Baba 等也发现无贫血母亲及其新生儿麻疹抗体较贫血的母亲及新生儿高。高血糖孕妇血浆中 IgG 水平低于血糖正常孕妇, 但是其新生儿脐血中 IgG 水平则高于血糖正常孕妇的新生儿<sup>[19]</sup>。此外, 母胎抗体转运与产次、母亲年龄、母亲体重、母亲身高无关。

某些慢性感染可影响母源性抗体转运至胎儿。HIV、疟疾感染可影响母胎抗体转运, 可能因其损害胎盘 FcR 功能所致。患疟疾的母亲, 其百日咳 IgG 和 B 型流感嗜血杆菌 IgG 胎盘转运减少, HIV 感染影响麻疹抗体、肺炎球菌抗体的母胎转运<sup>[20-22]</sup>。暴露于 HIV 但未发生感染的新生儿, 母源性 B 型流感嗜血杆菌 IgG 浓度较正常新生儿的低<sup>[23]</sup>。Moro 等<sup>[24]</sup>对 187 例疟疾和 HIV 感染的孕妇及其新生儿研究发现, 这两种感染可减少疟疾抗体的胎盘转运。

Jones 等<sup>[25]</sup>对 HIV 感染孕妇及其未感染的新生儿研究显示, HIV 感染可使百日咳抗体、B 型流感嗜血杆菌抗体、肺炎球菌抗体、破伤风抗体的母胎转运率明显降低, 分别是未感染 HIV 孕妇胎盘转运率的 58%、61%、28% 和 32%。

## 3 母源性抗体的衰减

母源性抗体随新生儿年龄增长而下降, 其衰减率因抗体种类不同而异。婴儿体内不同的母源性 IgG 半衰期不尽相同, 约为 21~51 天。母源性抗-HBs 的衰减在小鼠实验中显示, 前 4 周快速下降, 之后趋缓至 11 周龄转阴。在足月新生儿中, 1 月龄下降 36%, 推测母源性抗-HBs 衰减半衰期约 41 天<sup>[6]</sup>。母源性 CMV 抗体出生时、1 月龄、3.5 月龄时分别为 843 IU/ml、454 IU/ml、75 IU/ml, 到 8 月龄时均消失<sup>[7]</sup>。103 例脐血百日咳抗体浓度 60.1 IU/ml, 出生后 5 天、1 月、2 月时抗体浓度分别为 40.6 IU/ml、20.7 IU/ml、16.7 IU/ml<sup>[26]</sup>。母源性呼吸道合胞病毒抗体的半衰期在荷兰和美国为 21~16 天, 在肯尼亚为 79 天, 而在发展中国家约 30 天<sup>[3]</sup>。在婴幼儿体内, 母源性麻疹抗体的半衰期为 40~64 天, 中和抗体的半衰期为 46.1~60.8 天, 衰减速度前几个月较快, 随后减慢, 出生后 7~9 个月即降至最低<sup>[27]</sup>。Brinkhof 等<sup>[4]</sup>根据 99 例婴儿母源性甲肝抗体的衰减推算其半衰期约 40 天, 95% 婴儿的母源性甲肝抗体可持续 13.2 个月。

## 4 孕妇接种疫苗对新生儿的保护作用

因母源性 IgG 抗体可以高效通过胎盘进入胎儿体内, 故母源性抗体可保护新生儿免受相应病原体的感染。因此, 孕期接种疫苗不仅能预防孕妇相应的病原体感染, 而且可以保护新生儿避免相应病原体感染。理论上, 孕期不能接种活疫苗, 如麻疹疫苗、水痘疫苗, 但是, 可以接种灭活疫苗或类毒素。同时有研究显示, 孕期接种乙肝疫苗、破伤风疫苗、白喉疫苗、灭活流感疫苗等是安全的<sup>[28,29]</sup>。Englund 等<sup>[30]</sup>研究发现, 孕妇在不同孕周接种 B 型流感嗜血杆菌疫苗, 抗体胎盘转运效率不同。在孕 32 周、36 周时接种, 分别有 82% 及 92% 的抗体转运至

胎儿;另一研究中,孕妇分别在预产期前7~14天、14~28天、大于28天接种该疫苗,结果发现在出生前4周接种,新生儿抗体滴度最高。在英国和美国,推荐孕期接种流行性感冒疫苗和百日咳疫苗。研究显示,孕期接种破伤风、百日咳、流感疫苗可有效保护新生儿免受相应病原体的感染<sup>[31]</sup>。多数研究显示,高浓度的母源性呼吸道合胞病毒可以保护新生儿免受该病毒感染,但少部分研究显示,高浓度的母源性呼吸道合胞病毒不但没有临床益处,反而增加反复哮喘的风险<sup>[32]</sup>。有研究显示孕期按照0、1、4个月方案接种乙肝疫苗的保护性抗体阳性率可达90%<sup>[33]</sup>。然而,孕期接种时机对母胎抗体转运有一定影响。Healy等<sup>[34]</sup>对105例孕前或孕期注射百日咳加强疫苗的孕妇研究发现,在孕前和孕早期加强注射百日咳疫苗,新生儿不能获得足够的母源性百日咳抗体以保护其不受感染。

## 5 母源性抗体对婴儿预防接种的影响

自1949年Vahlquist等发现母源性抗体对新生儿接种白喉类毒素后的免疫应答有影响起,大量研究显示,母源性抗体能抑制机体对疫苗的免疫应答,从而影响疫苗效果,包括百日咳、破伤风、流行性脑脊髓膜炎、B型嗜血性流感杆菌、呼吸道合胞病毒肺炎、流感病毒、狂犬病毒、甲型肝炎病毒、肺炎球菌等疫苗,但影响程度因病原种类和疫苗类型不同而存在差异。

高滴度的母源性抗体比低滴度时明显抑制婴儿的抗体应答,表现为血清阳转率和(或)几何平均滴度降低。Jones等<sup>[35]</sup>研究显示,在母源性抗体存在的情况下,婴儿接种破伤风疫苗、肺炎球菌疫苗、百日咳疫苗和B型流感嗜血杆菌疫苗后4周,除破伤风抗体与出生时无明显差异,其他抗体浓度均明显高于出生时,分别有97%的婴儿存在保护性B型流感嗜血杆菌抗体,89%的存在保护性百日咳抗体、100%的存在保护性破伤风抗体。但是接种疫苗后4周的破伤风抗体浓度、肺炎球菌抗体浓度、百日咳抗体浓度和B型流感嗜血杆菌抗体浓度均与相应的母源性抗体浓度呈负相关,分别为-0.86、-0.82、-0.77、-0.66,母源性破伤风抗体及肺炎

球菌抗体浓度最高的婴儿接种相应疫苗后免疫应答最低。母源性轮状病毒抗体可抑制婴儿对ORV-115E疫苗的应答,但是加大接种疫苗的剂量可克服该抑制作用<sup>[36]</sup>。母源性甲肝抗体的临界值为300~400 mIU/ml时,注射甲肝疫苗即可诱导婴儿体液免疫应答<sup>[37]</sup>。只有当母源性抗体降至某个临界值以下时,新生儿才能对初次疫苗接种产生抗体应答,该临界值只有通过实验研究才能确定。

目前,虽然有研究显示某些新的DNA疫苗或新的疫苗组分可消除母源性抗体对免疫接种的影响,但是最广泛使用的方法是推迟疫苗接种时间,待婴儿体内的母源性抗体自然衰退到某临界值以下,以克服母源性抗体对婴儿预防接种的影响。目前,B型嗜血流感杆菌预防接种时间在2月龄以上,脊髓灰质炎疫苗于2月龄口服,百白破三联疫苗于3月龄以后注射,麻疹疫苗在发展中国家一般在6~9月龄接种,甲肝疫苗接种一般推迟至1~2岁。对216例英国母亲及其婴儿的研究显示,孕妇及其婴儿2月龄时的脊髓灰质炎抗体浓度均较低,婴儿在2月龄和4月龄分别接种脊髓灰质炎疫苗可使90%婴儿获得保护性抗体<sup>[38]</sup>。只有卡介苗(通过细胞免疫起作用)和乙肝疫苗在出生时接种。我们的研究显示,高浓度母源性抗-HBs,可抑制乙肝疫苗前2针接种效果<sup>[39]</sup>,但不影响新生儿接种乙型肝炎疫苗后远期效果<sup>[40]</sup>。

母源性抗体水平的变化有可能引起人群的免疫水平改变,从而引起某些疾病的流行规律的变化<sup>[41,42]</sup>。随着免疫接种的广泛推行,自然感染人群逐渐变少,而免疫接种产生的抗体较自然感染获得的抗体浓度低<sup>[12]</sup>,一些婴儿在免疫接种时母源性抗体已降低至保护水平的阈值以下,从而在疫苗接种前出现流行。近年婴幼儿麻疹发病率有升高趋势<sup>[43]</sup>,Garnier等<sup>[44]</sup>研究了母源性抗体对麻疹流行的影响。国内也有报道显示,母亲接种获得麻疹抗体较自然感染者偏低,其新生儿可在免疫接种前即感染<sup>[45]</sup>。

总之,母源性抗体在保护新生儿及婴幼儿免受相应病原体感染的同时,也可影响机体对相应疫苗的免疫应答。随着人群抗体水平的不断变化,需要

新疫苗的研制或是不断调整免疫方案,使得人类免受相关病原体的感染。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: Providing immunological protection to the newborn; A review[J]. *Vaccine*, 2014, 32(16): 1786-1792.
- [ 2 ] Baintner K. Transmission of antibodies from mother to young: Evolutionary strategies in a proteolytic environment [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2007, 117: 153-161.
- [ 3 ] Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-Infant pairs in Bangladesh[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(10):1582-1589.
- [ 4 ] Brinkhof MW, Mayorga O, Bock J, et al. Kinetics of maternally acquired anti-hepatitis A antibodies: prediction of waning based on maternal or cord blood antibody levels[J]. *Vaccine*, 2013, 31: 1490-1495.
- [ 5 ] 武巧珍, 胡娅莉, 周乙华. 母源性抗体及其对新生儿免疫接种的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2008, 11: 274-276.
- [ 6 ] 武巧珍, 胡娅莉, 周乙华, 等. 足月新生儿母源性抗-HBs 及其亚型的特性[J]. *中华围产医学杂志*, 2008, 11: 292-295.
- [ 7 ] 武巧珍, 陈洁, 林德熙, 等. 足月新生儿从出生至 2 岁巨细胞病毒抗体的动态变化[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2012, 31: 688-692.
- [ 8 ] Erener-Ercan T, Aslan M, Vural M, et al. Tetanus and diphtheria immunity among term and preterm infant-mother pairs in Turkey, a country where maternal and neonatal tetanus have recently been eliminated[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(3):339-344.
- [ 9 ] 刘方, 王珊, 王晨, 等. 新生儿母传麻疹抗体水平与相关因素调查[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27: 4751-4754.
- [10] Ercan TE, Sonmez C, Vural M, et al. Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants[J]. *Vaccine*, 2013, 31: 4172-4176.
- [11] van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87: 67-72.
- [12] Linder N, Tallen-Gozani E, German B, et al. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status[J]. *Vaccine*, 2004, 22: 1509-1514.
- [13] Leineweber B, Grote V, Schaad UB, et al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23: 361-363.
- [14] Findlow H, Southern J, Mabey L, et al. Immunoglobulin G subclass response to a meningococcal quadrivalent polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13: 507-510.
- [15] Nahm MH, Glezen P, Englund J. The influence of maternal immunization on light chain response to Haemophilus influenzae type b vaccine[J]. *Vaccine*, 2003, 21: 3393-3397.
- [16] Einarsdottir H, Ji Y, Visser R, et al. H435-containing immunoglobulin G3 allotypes are transported efficiently across the human placenta: implications for alloantibody-mediated diseases of the newborn[J]. *Transfusion*, 2014, 54: 665-671.
- [17] Hartter HK, Oyedele OI, Dietz K, et al. Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19: 635-641.
- [18] Baba UA, Ashir GM, Mava Y, et al. The effects of maternal haemoglobin as an indicator of maternal nutritional status on, maternal measles antibodies of mother-infant pairs at birth [J]. *Afr Health Sci*, 2013, 13: 940-946.
- [19] França EL, Calderon Ide M, Vieira EL, et al. Transfer of maternal immunity to newborns of diabetic mothers[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 928187.
- [20] Mulholland K, Suara RO, Siber G, et al. Maternal immunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in the Gambia [J]. *JAMA*, 1996, 275: 1182-1188.
- [21] Farquhar C, Nduati R, Haigwood N, et al. High maternal HIV-1 viral load during pregnancy is associated with reduced placental transfer of measles IgG antibody[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40: 494-497.
- [22] Gupta A, Mathad JS, Yang WT, et al. Maternal pneumococcal capsular IgG antibodies and transplacental transfer are low in South Asian HIV-infected mother-infant pairs [J]. *Vaccine*, 2014, 32: 1466-1472.
- [23] Gaensbauer JT, Rakhola JT, Onyango-Makumbi C, et al. Impaired Haemophilus influenzae type-b Transplacental Antibody Transmission and Declining Antibody Avidity through the First Year of Life Represent Potential Vulnerabilities for HIV-Exposed but Uninfected Infants [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21(12):1661-1667.
- [24] Moro L, Bardaji A, Nhampossa T, et al. Malaria and HIV infection in Mozambican pregnant women are associated with

- reduced transfer of antimalarial antibodies to the newborn [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(6):1004-1014.
- [25] Jones C, Pollock L, Barnett SM, et al. Specific antibodies against vaccine-preventable infections: a mother-infant cohort study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3: e002473.
- [26] Smallenburg LC, van Welie NA, Elvers LH, et al. Decline of IgG pertussis toxin measured in umbilical cord blood, and neonatal and early infant serum[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33: 1541-1545.
- [27] Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW, et al. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31: 110-119.
- [28] Bozzo P, Narducci A, Einarson A. Vaccination during pregnancy[J]. *Can Fam Physician*, 2011, 57: 555-557.
- [29] Naleway AL, Kurosky S, Henninger ML, et al. Vaccinations given during pregnancy, 2002-2009: a descriptive study [J]. *Am J Prev Med*, 2014, 46:150-157.
- [30] Englund JA, Glezen WP, Turner C, et al. Transplacental antibody transfer following maternal immunization with polysaccharide and conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines[J]. *J Infect Dis*, 1995, 171: 99-105.
- [31] Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26: 248-253.
- [32] Jans J, Vissers M, Heldens JG, et al. Fc gamma receptors in respiratory syncytial virus infections: implications for innate immunity[J]. *Rev Med Virol*, 2014, 24: 55-70.
- [33] Sheffield JS, Hickman A, Tang J, et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117: 1130-1135.
- [34] Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56: 539-544.
- [35] Jones C, Pollock L, Barnett SM, et al. The relationship between concentration of specific antibody at birth and subsequent response to primary immunization[J]. *Vaccine*, 2014, 32: 996-1002.
- [36] Appaiahgari MB, Glass R, Singh S, et al. Transplacental rotavirus IgG interferes with immune response to live oral rotavirus vaccine ORV-116E in Indian infants[J]. *Vaccine*, 2014, 32: 651-656.
- [37] Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, et al. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22: 354-359.
- [38] Blanchard-Rohner G, Snape MD, Kelly DF, et al. Seroprevalence and placental transmission of maternal antibodies specific for Neisseria meningitidis Serogroups A, C, Y and W135 and influence of maternal antibodies on the immune response to a primary course of MenACWY-CRM vaccine in the United Kingdom[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32: 768-776.
- [39] 胡娅莉, 武巧珍, 耿全林, 等. 母源性抗乙型肝炎病毒表面抗原抗体对婴儿乙型肝炎疫苗接种的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13: 181-186.
- [40] Wang Z, Zhang S, Luo C, et al. Transplacentally Acquired Maternal Antibody against Hepatitis B Surface Antigen in Infants and its Influence on the Response to Hepatitis B Vaccine [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e25130.
- [41] Boulinier T, Staszewski V. Maternal transfer of antibodies: raising immuno-ecology issues[J]. *Trends Ecol Evol*, 2008, 23: 282-288.
- [42] Guisierix M, Bahi-Jaber N, Fouchet D, et al. The canine distemper epidemic in Serengeti: are lions victims of a new highly virulent canine distemper virus strain, or is pathogen circulation stochasticity to blame? [J]. *J R Soc Interface*, 2007, 4: 1127-1134.
- [43] Li L, Yu WZ, Shui TJ, et al. Analysis on epidemiological characteristics of age distribution of measles in China during 2003-2006[J]. *Chin J Vac Immunol*, 2007, 13: 101-105.
- [44] Garnier R, Gandon S, Harding KC, et al. Length of intervals between epidemics: evaluating the influence of maternal transfer of immunity[J]. *Ecol Evol*, 2014, 4: 568-575.
- [45] Zhao H, Lu PS, Hu Y, et al. Low titers of measles antibody in mothers whose infants suffered from measles before eligible age for measles vaccination[J]. *Virol J*, 2010, 7: 87.

(收稿日期:2014-12-29)

编辑:刘邓浩