

· 临床研究 ·

国产水痘疫苗 2 剂次及 1 剂次加强免疫后的免疫原性及安全性

罗盛^{1△}, 姜大雷^{2△}, 黄雅铃¹, 黄晓玉¹, 覃惠英¹, 伍幸娟¹, 陶航², 杨进³

1. 广西南宁市武鸣区疾病预防控制中心, 广西 南宁 530199; 2. 长春百克生物科技股份公司, 吉林 长春 130012; 3. 广西壮族自治区疾病预防控制中心, 广西 南宁 530028

摘要: **目的** 探讨国产水痘减毒活疫苗(live attenuated varicella vaccine, VarV) 2 剂次免疫程序及 1 剂次加强免疫后的免疫原性及安全性。**方法** 2015 年 7 月 ~ 2017 年 12 月, 在广西南宁市武鸣区 6 个接种点, 选取 300 名 1 ~ 12 岁未接种过 VarV 的健康儿童作为 2 剂次组; 300 名 4 ~ 13 岁已接种过 1 剂 VarV 的健康儿童作为加强组(分别与第 1 剂间隔 1 ~ 3 年和 4 ~ 6 年)。2 剂次组儿童于入选后第 0 天接种第 1 剂 VarV, 第 90 ~ 104 天接种第 2 剂 VarV, 加强组儿童于入选后第 0 天加强接种 1 剂 VarV。分别采集 2 剂次组儿童接种前、第 1 剂及第 2 剂接种后 6 周、加强组儿童接种前及接种后 6 周的静脉血, 采用膜抗原荧光抗体法检测血清中水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV) 抗体滴度, 统计 2 组儿童免疫成功率、VZV 抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT) 及 GMT 增长倍数, 同时观察接种后 42 d 内儿童全身及局部不良反应。**结果** 600 名儿童实际接种 VarV 887 剂次, 接种率为 98.56%, 纳入免疫原性检测共 578 人, 纳入安全性评价 887 剂次。2 剂次组第 2 剂免疫成功率(98.93%) 显著高于第 1 剂(86.83%), 差异有统计学意义($P < 0.001$); 加强组与第 1 剂间隔 1 ~ 3 年儿童免疫成功率(93.96%) 和间隔 4 ~ 6 年(88.51%) 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 剂次组第 1 剂、第 2 剂免疫后的 GMT 均明显高于免疫前($P < 0.001$), GMT 增长分别为免疫前的 9.33 和 25.12 倍, 第 2 剂免疫后 GMT 明显高于第 1 剂($P < 0.001$); 加强组不同间隔时间加强 1 剂后的 GMT 均明显高于免疫前(P 均 < 0.001), GMT 增长分别为免疫前的 7.93 和 7.01 倍; 间隔 1 ~ 3 年儿童加强免疫 1 剂后的 GMT 明显高于间隔 4 ~ 6 年儿童($P < 0.05$)。VarV 接种不良反应主要症状为发热, 未见有局部不良反应发生; 加强组与 2 剂次组的不良反应发生率分别为 2.67% 和 2.89%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 国产 VarV 2 剂次免疫程序及加强免疫后, 具有良好的免疫原性和安全性, 可在适龄的健康儿童中推广。

关键词: 水痘减毒活疫苗; 加强免疫; 免疫原性; 安全性

中图分类号: R373.1 + 2 R392-33 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2019)12-1381-05

DOI:10.13200/j.cnki.cjb.002917

Immunogenicity and safety of two-dose and booster immunization schedules of domestic varicella vaccine

LUO Sheng^{*}, JIANG Da-lei, HUANG Ya-ling, HUANG Xiao-yu, QIN Hui-ying,
WU Xing-juan, TAO Hang, YANG Jin

^{*}Center for Disease Prevention and Control of Wuming District, Nanning City,
Nanning 530199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: YANG Jin, E-mail:1272319740@qq.com;

TAO Hang, E-mail: donglei9518@163.com

Abstract: Objective To investigate the immunogenicity and safety of two-dose and booster immunization schedules of domestic live attenuated varicella vaccine (VarV). **Methods** From July 2015 to December 2017, 300 healthy children at ages of 1 ~ 12 years, without vaccination history of VarV, were enrolled in two-dose immunization group, while 300 healthy children at ages of 4 ~ 13 years, who had been vaccinated with one dose of VarV, were enrolled in booster

通讯作者: 杨进, E-mail: 1272319740@qq.com; 陶航, E-mail: donglei9518@163.com

△: 共享第一作者

immunization group (immunization intervals were 1 ~ 3 and 4 ~ 6 years respectively), in six vaccination centers in Wuming District, Nanning City, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. The 1st dose and the 2nd dose of VarV were vaccinated on days 0 and 90 ~ 104 respectively. However, the children in the booster immunization group were boosted with one dose of VarV on day 0 after enrollment. Venous blood samples were collected from the children in two-dose immunization group before and 6 weeks after vaccination of the 1st dose as well as 6 weeks after the 2nd dose, and from those in booster immunization group before and 6 weeks after the booster immunization. Membrane antigen fluorescent antibody assay was used to detect the varicella zoster virus (VZV) antibody titer in sera. The immunization success rate, antibody geometric mean titer (GMT) and increasing fold of GMT in two groups were compared, while the systemic and local adverse reactions were observed within 42 d after vaccination. **Results** A total of 887 doses of VarV were vaccinated to 600 children, with a vaccination rate of 98.56%. A total of 578 children were included into immunogenicity evaluation, while 887 doses into safety evaluation. The immunization success rate of the 2nd dose in two-dose immunization group was 98.93%, which was significantly higher than that of the 1st dose (86.83%) ($P < 0.001$). However, in booster immunization group, the immunization success rate of children who were boosted 1 ~ 3 years (93.96%) showed no significant difference with that 4 ~ 6 years (88.51%) after the 1st dose ($P > 0.05$). Both the GMTs after the 1st and the 2nd doses in two-dose immunization group were significantly higher than those before vaccination ($P < 0.001$), which increased by 9.33 and 25.12 folds respectively, while the GMT after the 2nd dose was significantly higher than that after the 1st dose ($P < 0.001$). However, in booster immunization group, both the GMTs of children who were boosted at various time intervals after the 1st dose were significantly higher than those before booster immunization (each $P < 0.001$), which increased by 7.93 and 7.01 folds respectively, while the GMT of children boosted 1 ~ 3 years was significantly higher than that 4 ~ 6 years after the 1st dose ($P < 0.05$). The adverse reactions after vaccination with VarV were mainly fever, while no local adverse reactions were observed. The adverse reaction rates in booster immunization group and two-dose immunization group were 2.67% and 2.89% respectively, which showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Domestic VarV has great immunogenicity and safety in both two-dose and booster immunization schedules, which is suitable for popularization in the target children.

Key words: Live attenuated varicella vaccine; Booster immunization; Immunogenicity; Safety

水痘是由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染引起的一种传染性极强的急性呼吸道传染病,多见于幼儿及小学生,其主要临床特征为头面部、躯干等散发的瘙痒性水疱疹并伴有轻微发热^[1]。水痘减毒活疫苗(live attenuated varicella vaccine, VarV)对水痘易感者具有较好的保护效果^[2]。研究发现,接种 1 剂次 VarV 后,约有 10% 的接种者未产生免疫应答,且随着时间的推移,其保护效果呈逐年下降的趋势^[3-4]。因此,近年来中国许多地区开始了 VarV 2 剂次免疫原性及安全性的研究,推荐 VarV 2 剂次免疫程序^[5-6]。

广西南宁市武鸣区疾病预防控制中心于 2015 年 7 月 ~ 2017 年 12 月对广西 600 名健康儿童开展国产 VarV 2 剂次免疫程序及加强免疫后的免疫原性和安全性观察,为推广 VarV 2 剂次接种程序提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

点于 2015 年 7 月 ~ 2017 年 12 月,选取 300 名 1 ~ 12 岁未接种过 VarV 的健康儿童作为 2 剂次组、300 名 4 ~ 13 岁已接种过 1 剂 VarV 的健康儿童作为加强组(分别与第 1 剂间隔 1 ~ 3 年和 4 ~ 6 年)。所有入选的对象或其监护人对本次研究均知情、同意自愿参加,且签署知情同意书;同时入选的对象均符合:无水痘、带状疱疹病史;7 d 内无灭活疫苗接种史、1 个月内无减毒活疫苗接种史、近 3 个月未注射过任何免疫抑制剂;无 VarV 接种禁忌;入选者当日体检腋下体温 ≤ 37 °C;能严格遵守本次研究方案各项要求等入选标准。

1.2 疫苗 无明胶冻干 VarV 来源于长春百克生物科技股份公司,规格为 0.5 mL/剂,批号为 201502-012-1,有效期至 2018 年 2 月 22 日。

1.3 疫苗接种及样本采集 2 剂次组儿童于入选后第 0 天接种第 1 剂 VarV,第 90 ~ 104 天接种第 2 剂 VarV,2 剂次时间间隔大于 3 个月;加强组健康儿童于入选后第 0 天加强接种 1 剂 VarV。各剂次均于上臂外侧三角肌附着处皮下注射,0.5 mL/剂。分别采集 2 剂次组儿童接种前、第 1

剂及第 2 剂接种后 6 周、加强组儿童接种前及接种后 6 周的静脉血, 3.0 mL/次, 分离血清, 于 -20 ℃ 保存待检。

1.4 免疫原性检测 取出冻存的待检血清, 采用膜抗原荧光抗体法 (fluorescent antibody to membrane antigen, FAMA) 检测血清中 VZV 抗体滴度, 统计 2 组儿童免疫成功率、VZV 抗体几何平均滴度 (geometric mean titer, GMT) 及 GMT 增长倍数。判定标准: 免疫前 VZV 抗体滴度 < 1:4 为 VZV 易感者; 免疫前 VZV 抗体滴度 ≥ 1:4 为 VZV 非易感者; VZV 非易感者免疫后 VZV 抗体滴度呈 ≥ 4 倍增长时, 为免疫成功。

1.5 安全性观察 由相关的医务人员对所有接种儿童在每剂 VarV 接种后的 30 min、6 h、1 ~ 7 d 进行局部及全身不良反应的主动观察, 详细记录不良反应情况; 于 VarV 接种后的 8 ~ 42 d (第 2 ~ 6 周), 每周由儿童或其监护人主动向接种门诊报告不良反应事件发生情况, 同时进行定期随访, 并依据《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》中分级标准进行判定, 确定所发生的局部及全身不良反应是否与所接种的 VarV 有关。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。用 Excel 2007 软件进行数据录入, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 免疫成功率及不良反应发生率的比较采用卡方检验, 均数比较采用 *T* 检验或方差分析, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 600 名儿童实际接种 VarV 887 剂次, 接种率为 98.56%, 其中 2 剂次组共接种 587 剂 (第 1 剂接种 300 剂, 第 2 剂接种 287 剂), 接种率为 97.83%; 加强组接种 300 剂, 接种率为 100.00%。本次观察共脱落 22 人, 其中 2 剂次组脱落 19 人 (占 6.3%), 加强组脱落 3 人 (占 1.0%)。缺失数据剔除后, 纳入免疫原性检测共 578 人, 其中 2 剂次组 281 人, 加强组 297 人 (与第 1 剂间隔 1 ~ 3 年的为

149 人, 与第 1 剂间隔 4 ~ 6 年的为 148 人); 纳入安全性评价 887 剂次。

2.2 免疫原性情况

2.2.1 免疫前 VZV 抗体滴度 结果显示, 2 剂次组及加强组儿童免疫前 VZV 抗体滴度均 ≥ 1:4, 无易感者, 见表 1。

2.2.2 免疫成功率 结果显示, 2 剂次组第 2 剂免疫成功率 (98.93%) 显著高于第 1 剂 (86.83%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 30.115, P < 0.001$); 加强组与第 1 剂间隔 1 ~ 3 年免疫成功率 (93.96%) 和间隔 4 ~ 6 年 (88.51%) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.757, P = 0.097$); 加强组免疫成功率高于 2 剂次组第 1 剂, 但显著低于第 2 剂 ($\chi^2 = 17.901, P < 0.001$)。见表 2。

2.2.3 VarV 免疫前后 VZV 的 GMT 2 剂次组第 1 剂、第 2 剂免疫后的 GMT 均明显高于免疫前, GMT 增长分别为免疫前的 9.33 和 25.12 倍, 三者间差异有统计学意义 ($F = 1766.25, P < 0.001$); 第 2 剂免疫后 GMT 明显高于第 1 剂 ($t = 19.837, P < 0.001$)。加强组不同间隔时间加强 1 剂的 GMT 均明显高于加强免疫前 (t 分别为 26.689 和 24.088, P 均 < 0.001), GMT 增长分别为免疫前的 7.93 和 7.01 倍; 间隔 1 ~ 3 年儿童加强免疫 1 剂的 GMT 明显高于间隔 4 ~ 6 年儿童 ($t = 2.399, P = 0.017$)。2 剂次组第 2 剂免疫后 GMT 明显高于加强组平均 GMT ($t = 9.73, P < 0.001$)。见表 3。

2.3 安全性情况 VarV 接种 42 d 内, 不良反应主要症状为发热; 未见有局部不良反应发生。加强组与 2 剂次组的不良反应发生率分别为 2.67% 和 2.89%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.010, P = 0.921$); 2 剂次组中第 2 剂接种后不良反应发生率 (0.35%) 明显低于第 1 剂 (5.33%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.543, P < 0.001$)。2 剂次组第 1 剂接种后, 发生 2 例与疫苗接种相关的病例, 表现为发热及皮肤成片出现的周身性红色斑丘疹、疱疹、皮痂等, 该反应均为一过性, 且在 72 h 内好转; 免疫无中度及中度以上的不良反应。见表 4。

表 1 两组儿童免疫前不同 VZV 抗体滴度的人数

Tab 1. Numbers of children at various VZV antibody titers before immunization in two groups

组别	抗体滴度										
	< 1:4	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048
加强组	0	7	18	42	63	113	33	17	3	0	1
2 剂次组	0	1	48	134	64	28	3	1	2	0	0

表 2 两组儿童 VarV 免疫成功率**Tab 2.** Immunization success rate of VarV in children of two groups

组别	免疫失败		免疫成功	
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)
2 剂次组				
第 1 剂	37	13.71	244	86.83
第 2 剂	3	1.07	278	98.93
加强组	26	8.75	271	91.25
间隔 1~3 年	9	6.04	140	93.96
间隔 4~6 年	17	11.49	131	88.51

表 3 两组 VarV 免疫前、后 VZV 的 GMT ($\bar{x} \pm s$)**Tab 3.** GMTs of VZV before and after immunization in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	免疫(加强)前	免疫后
2 剂次组	281	19.95 ± 4.79	
第 1 剂			186.20 ± 2.09
第 2 剂			501.18 ± 1.86
加强组	297	44.66 ± 2.63	338.84 ± 2.24
间隔 1~3 年		47.42 ± 2.55	375.86 ± 2.24
间隔 4~6 年		42.98 ± 2.75	301.60 ± 2.17

表 4 VarV 接种后安全性**Tab 4.** Safety after vaccination with VarV

不良反应	2 剂次组				加强组	
	第 1 剂		第 2 剂			
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)
全身反应						
发热	7	2.33	1	0.35	6	2.00
头痛	0	0.00	0	0.00	1	0.33
皮疹	1	0.33	0	0.00	0	0.00
腹泻	3	1.00	0	0.00	0	0.00
恶心呕吐	2	0.67	0	0.00	1	0.33
变态反应	0	0.00	0	0.00	0	0.00
咳嗽	1	0.33	0	0.00	0	0.00
局部反应						
发红	0	0.00	0	0.00	0	0.00
疼痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00
硬结	0	0.00	0	0.00	0	0.00
瘙痒	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肿胀	0	0.00	0	0.00	0	0.00
疫苗相关疾病	2	0.67	0	0.00	0	0.00
合计	16	5.33	1	0.35	8	2.66

3 讨论

自 20 世纪 80 年代 VarV 被批准用于健康儿童和 VZV 易感人群后,有效降低了水痘的发病率、住

院病例和死亡率^[7-9]。研究发现,1 剂 VarV 对易感者虽有较好的保护效果,但随着 VarV 接种率的提高,水痘性突破性病例(疫苗接种 42 d 后发生的野生型 VZV 感染)有所上升^[10-11],且 VarV 的保护效力也随着时间的推移出现下降^[12-13]。因此,美国及欧洲先后于 2006 和 2008 年修订了 VarV 免疫程序,开展了 2 剂 VarV 的接种^[14-15];近年来,中国一些省市也将 VarV 免疫程序调整为 2 剂次,并取得较好的保护效果^[16-17]。

本观察中 2 剂次组儿童第 2 剂的免疫成功率与张倩等^[5]的研究结果一致,均在 90% 以上,且明显高于第 1 剂(均 $P < 0.001$);2 剂次组第 2 剂及加强组不同间隔时间 GMT 及增长倍数均明显高于接种第 1 剂及加强组接种前的 GMT(均 $P < 0.001$),其结果与文献^[5, 13, 18]报道相同,这些研究结果均表明,对健康儿童和 VZV 易感人群进行 2 剂次或加强 1 剂 VarV 的接种,可较接种 1 剂或不进行加强 1 剂免疫者获得更好的免疫保护,从而能更有效地降低水痘的发病率及突破性水痘病例,减轻患儿病痛及家庭、社会的经济负担。

本文加强组不同间隔时间加强免疫成功率差异无统计学意义($P > 0.05$),但与第 1 剂间隔 1~3 年的 GMT 均高于间隔 4~6 年($P < 0.05$),与戴维佳等^[18]在间隔 1 年后接种第 2 剂 VarV 后的 GMT 一致,表明为获得更好的保护效果,最好在初始接种 1 剂 VarV 后的 1~3 年内加强接种 1 剂 VarV。

本文 2 剂次组及加强组儿童全身反应发生率均明显低于相关的研究结果^[5, 19],且 2 剂次组第 2 剂的不良反应发生率明显低于第 1 剂($P < 0.001$);未见有局部不良反应,表明国产 VarV 具有良好的安全性,可放心应用。

随海田等^[20]报道,中国水痘报告病例数从 2005 年的 41 211 例上升至 2015 年的 386 684 例,发病呈上升趋势。因此,为有效控制中国水痘的发病率,在加强水痘流行病监测同时,有条件的地区应尽快将 VarV 纳入儿童免疫规划,并采用 2 剂次 VarV 的接种程序。

参考文献

- [1] YANG S J, LI J, REN H, *et al.* Infections diseases [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 69-71. (in Chinese)
- 杨绍基, 李娟, 任红, 等. 传染病学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 69-71.

- [2] WU Q S, LIU M, WU A Q, *et al.* The vaccine protection effect of a public health emergency caused by varicella in a junior high school in Shanghai [J]. *J Prevent Med Inform*, 2016, 32 (3): 289-293. (in Chinese)
吴强松, 刘敏, 邬安琪, 等. 一起初中水痘突发公共卫生事件的疫苗保护效果评价 [J]. *预防医学情报杂志*, 2016, 32 (3): 289-293.
- [3] LI Y, AN Z J, LIU Y M, *et al.* Immunogenicity of one dose of varicella vaccine among children under five years old in three counties of China [J]. *Chin J Vaccin Immun*, 2016, 22 (4): 371-374, 365. (in Chinese)
李燕, 安志杰, 刘燕敏, 等. 中国 3 个县 5 岁以下儿童接种 1 剂次水痘疫苗免疫原性研究 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22 (4): 371-374, 365.
- [4] LIANG J, ZHU Q, HU P, *et al.* Cross-sectional study on 99 children immunity persistence of varicella live attenuated vaccine [J]. *Modern Prevent Med*, 2017, 44 (4): 642-645. (in Chinese)
梁剑, 朱琦, 胡培, 等. 99 名儿童接种水痘减毒活疫苗免疫持久性的横断面研究 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44 (4): 642-645.
- [5] ZHANG Q, FEI J, ZHONG P S, *et al.* Study on safety and immunogenicity of domestic freeze-dried live attenuated varicella vaccine in 2 doses [J]. *Shanghai J Prevent Med*, 2017, 29 (1): 59-61. (in Chinese)
张倩, 费洁, 钟培松, 等. 国产冻干水痘减毒活疫苗 2 剂法安全性及免疫原性研究 [J]. *上海预防医学*, 2017, 29 (1): 59-61.
- [6] HUANG Z H, ZHANG J K, TANG Y, *et al.* Observation on immunogenicity and safety of live attenuated chicken pox vaccine for children under 3 years of age [J]. *South Chin J Prevent Med*, 2018, 44 (3): 265-268. (in Chinese)
黄竹航, 张吉凯, 汤妍, 等. 3 岁以下儿童接种 2 剂次水痘减毒活疫苗的免疫原性和安全性观察 [J]. *华南预防医学*, 2018, 44 (3): 265-268.
- [7] CURIS D, JUMAAN A O, MASCOLA L, *et al.* Changing varicella epidemiology in active surveillance sites-United States, 1995-2005 [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 (Suppl 2): 71-75.
- [8] MARIN M, GURIS D, CHAVES S S, *et al.* Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2007, 56 (RR-4): 1-40.
- [9] NGUYEN H Q, JUMAANU A O, SEWARD J F. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (5): 450-458.
- [10] ROUSH S W, MURPHY T V. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine preventable diseases in the United States [J]. *JAMA*, 2007, 298 (18): 2155-2163.
- [11] WEI Y J. Investigation on the outbreak of chicken pox in a primary school in xicheng district, Beijing [J]. *Chin J Sch Health*, 2017, 38 (3): 471-473. (in Chinese)
尉雨佳. 北京市西城区某小学突破性水痘暴发疫情调查 [J]. *中国学校卫生*, 2017, 38 (3): 471-473.
- [12] WANG C L, LV H Y, ZHOU H, *et al.* A retrospective cohort study on the efficacy of varicella vaccine against varicella outbreak in school and kindergarten [J]. *Chin J Dis Control & Prevent*, 2016, 20 (7): 741-743. (in Chinese)
王翠玲, 吕海英, 周海, 等. 水痘疫苗在学校和幼儿园水痘暴发疫情中保护效力的回顾性队列研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20 (7): 741-743.
- [13] YIN Z Y, LAI S M, ZHONG J Y, *et al.* Epidemiology of varicella and effect of varicella immunization in Quzhou, Zhejiang, 2006-2014 [J]. *Dis Surveillance*, 2016, 31 (4): 308-313. (in Chinese)
尹志英, 来时明, 钟建跃, 等. 2006-2014 年浙江省衢州市水痘疫情流行特征及水痘疫苗免疫效果分析 [J]. *疾病监测*, 2016, 31 (4): 308-313.
- [14] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule [J]. *Pediatrics*, 2007, 120 (1): 221-231.
- [15] SENGUPTA N, BOOY R, SCHMITT H J, *et al.* Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme [J]. *Eu J Pediatr*, 2008, 167 (1): 47-55.
- [16] PAN X Q, MA R, FANG T, *et al.* Impact of a 2-dose varicella vaccination strategy on the incidence of varicella in Ningbo City [J]. *Chin J Vaccin Immun*, 2018, 24 (4): 434-436. (in Chinese)
潘兴强, 马瑞, 方挺, 等. 宁波市 2 剂水痘疫苗免疫策略实施对水痘发病率的影响 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24 (4): 434-436.
- [17] TANG T, HUANG S T, JIANG X F. Analysis on epidemiological characteristics of varicella before and after 2-dose vaccination in Fengtai District of Beijing [J]. *J Prevent Med Inform*, 2017, 33 (1): 46-50. (in Chinese)
唐田, 黄胜天, 姜晓飞. 北京市丰台区水痘疫苗两剂接种程序实施前后水痘流行病学特征分析 [J]. *预防医学情报杂志*, 2017, 33 (1): 46-50.
- [18] DAI W J, PANG H, JIANG Y, *et al.* Study on immune effects of the second dose of varicella vaccine [J]. *Shanghai J Prevent Med*, 2017, 29 (3): 194-196, 203. (in Chinese)
戴维佳, 庞红, 江燕, 等. 两剂次水痘减毒活疫苗免疫效果的研究 [J]. *上海预防医学*, 2017, 29 (3): 194-196, 203.
- [19] HUANG T, SI A G, LI C G, *et al.* Safety and immunogenicity of domestic and imported freeze-dried live attenuated varicella vaccine inoculated by a two-dose schedule in healthy population at ages of more than 12 years in China [J]. *Chin J Biologicals*, 2016, 29 (6): 610-615. (in Chinese)
黄腾, 司国爱, 李长贵, 等. 国产和进口冻干水痘减毒活疫苗两剂免疫程序在 12 岁以上中国健康人群中的安全性和免疫原性比较 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2016, 29 (6): 610-615.
- [20] SUI H T, LI J C, WANG M, *et al.* Varicella epidemiology in China, 2005-2015 [J]. *Chin J Vaccin Immun*, 2019, 25 (2): 155-159. (in Chinese)
随海田, 李锦成, 王淼, 等. 2005-2015 年中国水痘流行病学特征 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25 (2): 155-159.