·论著·

儿童麻疹疫苗基础免疫应答者与无应答者的加强免疫应答动态*

周晓钰[1]　汪千力[1]　杨　娟[2]　廖巧红[2]　张娟娟[2]　赵思泓[2]
周嘉欣[2]　赵泽耀[2]　梁玉霞[2]　罗俊藤[2]　蔡京廷[2]　吴研鹏[1]　余宏杰[1,2,3]　王　微[1,2△]

【提　要】 目的　评估儿童常规两剂次麻疹疫苗(measles-containing vaccine,MCV)接种后,第一剂次疫苗(MCV1,即基础免疫)应答者与无应答者的免疫动态变化差异及影响因素。**方法**　基于2013—2021年湖南省安化县母婴/儿童纵向队列,采用酶联免疫吸附法测定两队列儿童血清样本中的麻疹IgG抗体浓度,并分析MCV1应答者和无应答者在其第二剂次MCV接种(MCV2,即加强免疫)后的抗体浓度、衰减速率、转阴风险及影响因素。**结果**　在本研究纳入的452名MCV1应答者(91.5%)与42名无应答者(8.5%)中,MCV1无应答者的MCV1诱导抗体浓度显著低于应答者(3.0 *vs.* 7.7 log mIU/mL)。尽管加强免疫后,两者的抗体总浓度呈相当水平,但其抗体衰减速度(MCV1应答者 vs无应答者:0.008 *vs.* 0.004 log mIU/mL/月,$P < 0.001$)和免疫保护持久性(7.3年 *vs.* 4.3年)存在显著差异。多因素分析提示,两者MCV2接种前的预存抗体浓度是其MCV2接种后抗体衰减速率的唯一影响因素($\beta = -3.75e{-}04$,$P = 0.004$),抗体浓度越高、衰减越慢。**结论**　当前我国两剂次MCV接种程序对MCV1应答/无应答者提供的免疫保护均不足,亟待优化针对该人群的强化免疫策略,加速推进我国麻疹消除目标。

【关键词】 麻疹疫苗　抗体变化　无应答者　免疫动态建模
【中图分类号】 R18　　**【文献标志码】** A　　**DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2026.05.001

Vaccine-induced Immune Response and Dynamics in Responders and Non-responders to Primary Vaccination against Measles

Zhou Xiaoyu, Wang Qianli, Yang Juan, et al (*Shanghai Institute of Infectious Disease and Biosecurity, Fudan University, Shanghai* 200032)

【Abstract】 Objective　To evaluate the differences in the dynamics of vaccine-induced immunity and potential influencing factors after receiving 2 doses of measles-containing vaccine (MCV) between non-responders and responders to primary vaccination against measles (MCV1). **Methods**　Serum samples were collected from two prospective cohorts between 2013 and 2021 in Anhua County, Hunan Province, and measles-specific IgG antibody concentrations were tested using enzyme linked immunosorbent assay. The antibody concentrations, decay rates, risks of seroconversion and potential influencing factors of MCV1 responders and non-responders after MCV2 vaccination were analysed using statistical models. **Results**　A total of 452 MCV1 responders (91.5%) and 42 non-responders (8.5%) were enrolled. The GMC of MCV1-induced antibodies among MCV1 non-responders was lower than that of MCV1 responders (3.0 *vs.* 7.7 log mIU/mL). Although antibody concentrations were comparable between the two groups following the second dose of MCV (MCV2), the significant differences of decline (0.008 versus 0.004 log mIU/mL per month, $P < 0.001$) and persistence (7.3 years *vs.* 4.3 years) in immunity were observed. Furthermore, multivariate analysis revealed that the pre-existing antibody level prior to MCV2 vaccination was the only factor associated with the antibody decay rate after vaccination ($\beta = -3.75e{-}04$, $P = 0.004$), suggesting that higher pre-existing antibody levels correlate with faster waning of immunity. **Conclusion**　The insufficient immunity conferred by two doses of MCV in MCV1 non-responders indicates the need for optimization of immunization strategy to accelerate the measles elimination process in China.

【Key words】 Measles-containing vaccine; Antibody dynamics; Non-responder; Immune dynamic modeling

麻疹是由麻疹病毒引起的急性呼吸道传染病。随着含麻疹成分疫苗(measles-containing vaccine,MCV)的广泛接种,全球麻疹发病率曾显著下降[1]。然而,自新冠大流行以来,已有57个国家出现了麻疹疫情暴发,包括在曾实现麻疹消除的多个国家"卷土重来",如美国、巴西和委内瑞拉等[1-2]。麻疹疫情"卷土重来"主要与两方面因素相关:一是免疫衰减,即疫苗诱导免疫随时间逐渐下降;二是基础免疫(即第一剂次MCV,MCV1)失败,即部分接种者未能产生有效免疫应答(MCV1无应答者)[3-5]。自2010年起,我国通过常规免疫与补充免疫相结合的策略,在麻疹消除工作中取得明显进展,报告发病率由20.4/100万降至2.8/100万[6]。然而,2013年以来,麻疹突破性感染比例大幅上升(从22%上升至75%)[7];此外,2025年我国西部地区报告病例数较2024年同期明显增加[8]。

与被动监测数据相比,血清学研究能更直接、准确地反映人群免疫水平。虽已有研究定量分析了MCV诱导免疫的衰减过程[9-10],并有文献强调基础免

* 基金项目:上海市市级科技重大专项(ZD2021CY001);国家自然科学基金(82130093;92369118;82304202;82304205)
1. 复旦大学上海市重大传染病和生物安全研究院(200032)
2. 复旦大学公共卫生学院公共卫生安全教育部重点实验室
3. 复旦大学附属华山医院感染科
△通信作者:王微,E-mail:wangww@fudan.edu.cn

疫失败是影响后续剂次免疫应答的关键因素[11]，但当前对于MCV1无应答人群的免疫应答动态的认识仍然有限[9-12]。同时，既往研究在人群代表性、疫苗接种记录准确性等方面存有局限性[13-15]。此外，第二剂次MCV接种（MCV2，即加强免疫）对MCV1无应答者免疫水平的长期影响尚不明确。因此，解析MCV1应答者与无应答者长期免疫动态的差异，对理解我国当前的麻疹免疫缺口至关重要。

基于我国湖南省安化县的两个前瞻性队列，本研究量化了MCV1应答者与无应答者的免疫应答动态差异，评估了MCV常规免疫后两组人群保护性免疫的持续时间，并探讨了个体生物学特征、产科因素及免疫相关因素对MCV2诱导免疫衰减的影响。

资料与方法

1. 研究对象及其纳排标准

本研究基于2013—2021年在湖南省益阳市安化县建立的两个前瞻性队列开展（图1），分别为母婴配对队列（下称“母婴队列”）和1~9岁儿童队列（下称“儿童队列”）[16-17]。母婴队列于2013—2015年在当地医院招募产妇及新生儿，纳入标准为：①孕妇在研究地点常住人口（居住时间≥3个月）；②孕妇分娩时间在2013年9月至2015年10月期间。儿童队列于2013年从社区招募1~9岁常住儿童，纳入标准为：①儿童为研究地点常住人口（居住时间≥3个月）；②儿童于2013年9至11月期间满1~9周岁。

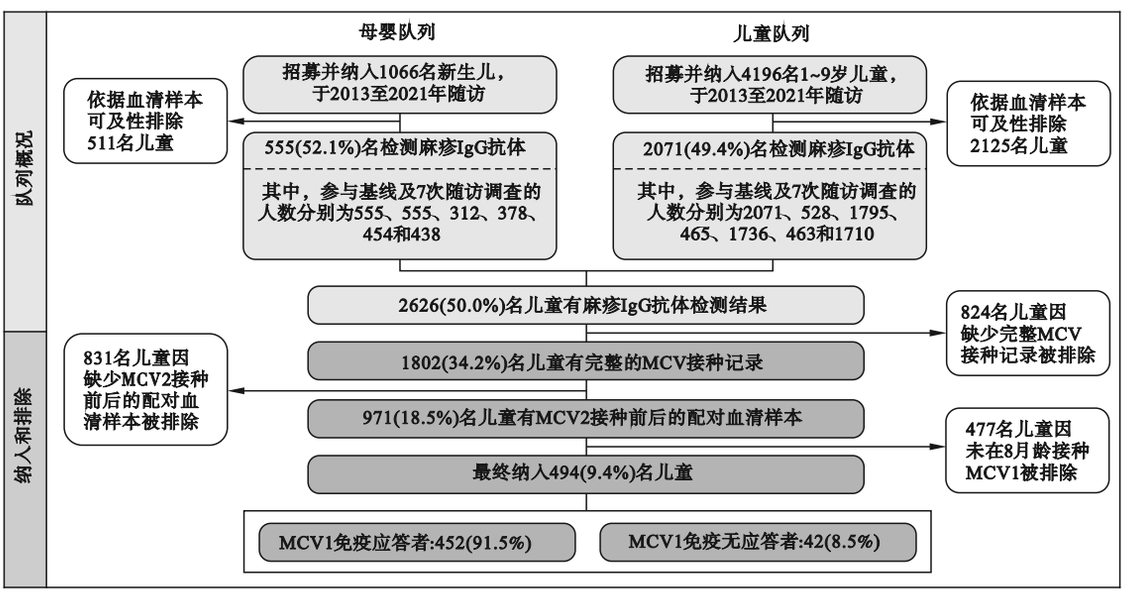


图1 队列及研究对象概况

2. 现场实施与质量控制

（1）基线及随访调查：由当地医护人员为母婴队列研究对象采集产妇围生期外周静脉全血和新生儿脐带血2~4 mL，并由经系统培训的项目工作人员完成基线调查，新生儿出生后2、4、6、12、24及36月龄分别随访1次。儿童队列研究对象入组当天由家长带领队列儿童前往当地卫生院进行基线调查，完成基线问卷调查并采集2~4 mL外周静脉血样本，于2014—2016年开展6次随访，2021年对两队列分别补充随访1次。历次随访调查期间，研究对象均完成随访问卷调查和外周静脉全血样本采集。

（2）数据收集：通过结构化问卷收集队列儿童的基本人口学特征、产科信息及社会经济状况。随访期间拍摄儿童疫苗接种本获取疫苗接种史。

（3）质量控制措施：基线和历次随访调查前，需核对研究对象的身份信息并填写流程卡，调查当天由双人独立核查问卷与样本数量是否与实际随访人数一致、问卷内容的完整性。

3. 实验室检测方法

采用酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）定量检测儿童血清中麻疹特异性IgG抗体浓度[9]，检测试剂盒为麻疹病毒IgG抗体ELISA定量检测试剂盒（SERION ELISA classic measles virus IgG，Institut Virion/Serion GmbH，Wurzburg，Germany）。检测结果统一转化为国际标准单位（mIU/ml）后报告。

4. 数据提取与整理

通过Epidata 3.1软件构建问卷数据库，根据疫苗接种本照片录入疫苗接种信息。数据录入均由双人完成并交叉核查。通过R软件（版本4.2.1）进行数据清洗和分析。

5. 统计分析

研究采用如下定义判断血清学阳转：①抗体浓度由血清阳性阈值（200 mIU/mL）[18]以下升高至阈值以上；或②接种疫苗前后的配对血清样本抗体浓度增长≥4倍。儿童接种MCV1后发生血清学阳转者定义为

MCV1 应答者，反之为 MCV1 无应答者。

研究计算了血清麻疹抗体的几何平均浓度（geometric mean concentrations，GMCs）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI），并采用 t 检验、卡方检验或 Fisher 精确检验比较 MCV1 应答者和无应答者的组间差异，检验水准 $\alpha = 0.05$。构建样条平滑的广义加性混合效应模型（generalized additive mixed models，GAMMs）拟合抗体动态变化曲线，并基于指数衰减模型估算抗体衰减速率。采用 Kaplan－Meier 分析比较 MCV1 应答者和无应答者的累计血清学转阴风险，构建多因素线性回归模型评估抗体衰减的影响因素。统计分析均使用 R 4.5.1 完成。

6. 伦理学声明

研究对象及其监护人均签署书面知情同意书。本研究已获得世界卫生组织西太平洋区域办事处伦理审查委员会（2013.10.CHN.2.ESR）、中国疾病预防控制中心（201224）以及复旦大学伦理委员会（2019-05-0756；2020-11-0856；2020-11-0856-S）批准。

结　果

1. 基本情况

本研究纳入 0~6 岁儿童共 494 名，均无麻疹感染史，其中 52.4% 为男孩（表 1）。纳入儿童中包含 452 名（91.5%）MCV1 应答者和 42 名（8.5%）无应答者（表 1）。MCV1 无应答者 6 月龄前的母乳喂养比例显著低于应答者（$P = 0.013$），其他基线特征均无组间差异（表 1）。

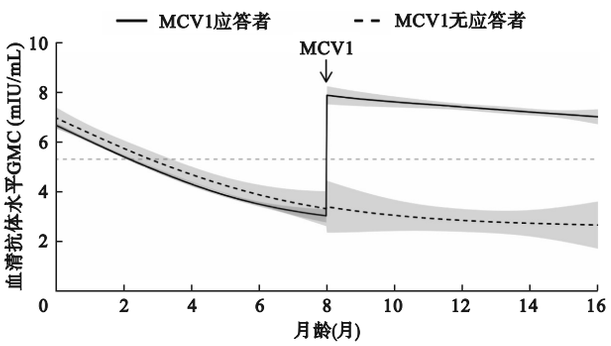
表 1　MCV1 免疫应答者和无应答者的基线特征

基线特征	合计（N=494）	MCV1 免疫应答者（N=452）	MCV1 免疫无应答者（N=42）	卡方值	P 值
基线年龄（%）[c]					
中位数（四分位数间距）	0.0（0.0~1.2）	0.0（0.0~1.2）	0.0（0.0~1.1）		
0~7 月龄	341（69.0）	312（69.0）	29（69.0）	-	0.941[c]
8~17 月龄	100（20.2）	92（20.4）	8（19.4）		
18~24 月龄	33（6.7）	30（6.6）	3（7.1）		
25 月龄~6 岁	20（4.0）	18（4.0）	2（4.8）		
性别（%）					
女	235（47.6）	218（48.2）	17（40.5）	0.642	0.423
男	259（52.4）	234（51.8）	25（59.5）		
孕周（%，周）[c]					
中位数（四分位数间距）	40.0（39.3~40.9）	40.0（39.1~40.9）	40.3（39.7~41.4）		
早产儿（<37）	16（3.2）	10（2.6）	1（2.0）	-	0.078
足月产儿（37~<42）	454（91.9）	353（93.1）	45（91.8）		
过期产儿（≥42）	24（4.9）	16（4.2）	3（6.1）		
分娩方式（%）[a]					
顺产	285（60.4）	264（61.0）	21（53.8）	0.490	0.484
剖宫产	187（39.6）	169（39.0）	18（46.2）		
出生体重（%，克）					
中位数（四分位数间距）	3300（3000~3600）	3300（3000~3600）	3250（3000~3700）		
<2500	15（3.0）	12（2.7）	3（7.1）	-	0.196
2500~3999	444（89.9）	408（90.3）	36（85.7）		
≥4000	35（7.1）	32（7.1）	3（7.1）		
6 月龄前喂养方式（%）[a, c]					
无母乳喂养	49（11.6）	40（10.4）	9（23.1）	-	0.013
母乳喂养<2 个月	13（3.1）	10（2.6）	3（7.7）		
母乳喂养 2~4 个月	14（3.3）	12（3.1）	2（5.1）		
母乳喂养 5~6 个月	346（82.0）	321（83.8）	25（64.1）		
社会经济地位（%）[a, b]					
低	55（13.0）	49（12.7）	6（16.7）	-	0.754
中	238（56.4）	218（56.5）	20（55.6）		
高	129（30.6）	199（30.8）	10（27.8）		
MCV 接种记录（%）					
接种 2 剂次 MCV	490（99.2）	449（99.3）	41（97.6）	-	0.300
接种 3 剂次 MCV	4（0.8）	3（0.7）	1（2.4）		

注：[a]部分研究对象信息缺失，故合计人数不满 494 人；[b]社会经济地位根据家庭年收入计算的；[c]采用 Fisher 精确检验。

2. 基础免疫前、后抗体浓度及动态变化

MCV1应答者和无应答者出生时的母传抗体浓度分别为6.7 log mIU/mL（95%*CI*：6.5~6.8）和7.0 log mIU/mL（95%*CI*：6.6~7.5），8月龄时抗体浓度分别衰减至3.4 log mIU/mL（95%*CI*：3.3~3.5）和3.8 log mIU/mL（95%*CI*：3.2~4.3），组间差异无统计学意义（$P = 0.146$）（图2）。基础免疫后，MCV1应答者的抗体浓度显著升高（7.7 log mIU/mL［95%*CI*：7.4~8.1］），而无应答者的抗体浓度依然低于阳性阈值（3.0 log mIU/mL［95%*CI*：2.4~3.7］）。GAMM拟合结果显示，基础免疫后MCV1应答者的抗体浓度峰值约为无应答者的2.3倍（7.8 *vs.* 3.4）。

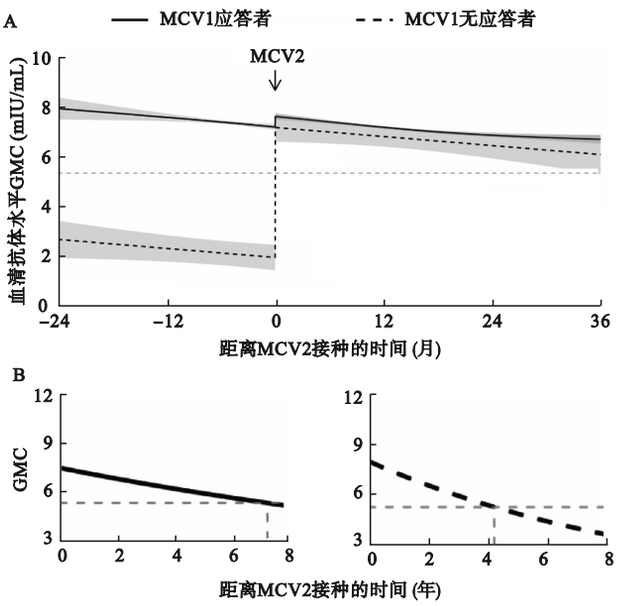


浅灰色水平虚线为血清学阳性阈值。

图2 MCV1免疫前、后的抗体动态变化

3. 加强免疫后抗体浓度及动态变化

接种MCV2后6个月内，两组儿童的平均抗体浓度均为7.4 log mIU/mL，此后呈现先快速上升后缓慢下降的趋势（图3A）。GAMM拟合结果显示，加强免疫后，MCV1无应答者的抗体浓度（7.1 log mIU/mL［95%*CI*：6.6~7.7］）与应答者（7.6 log mIU/mL［95%*CI*：7.4~7.7］）相当（图3A）。但MCV1无应答者的抗体衰减速率（0.008 log mIU/mL/月，95%*CI*：0.006~0.011）显著高于应答者（0.0039 log mIU/mL/月［95%*CI*：0.0036~0.0041］）（$P < 0.001$），二者的免疫保护持久性也存在显著差异（4.3年 *vs.* 7.3年）（图3B）。



浅灰色水平虚线为血清学阳性阈值。

图3 MCV2免疫前后的抗体动态变化

接种MCV2后5年，MCV1无应答者的累计血清学转阴风险显著高于应答者（22.7%［95%*CI*：0.0%~40.8%］*vs.* 4.7%［95%*CI*：1.6%~7.7%］，$P < 0.001$）（图4A）。多因素分析表明，MCV2接种前的预存抗体浓度与免疫衰减速率呈负相关（$\beta = -3.75e{-}04$，$P = 0.004$），预存抗体浓度越高、抗体衰减速率越慢；而性别、孕周、喂养方式及出生体重与衰减速率无显著相关性（图4B）。

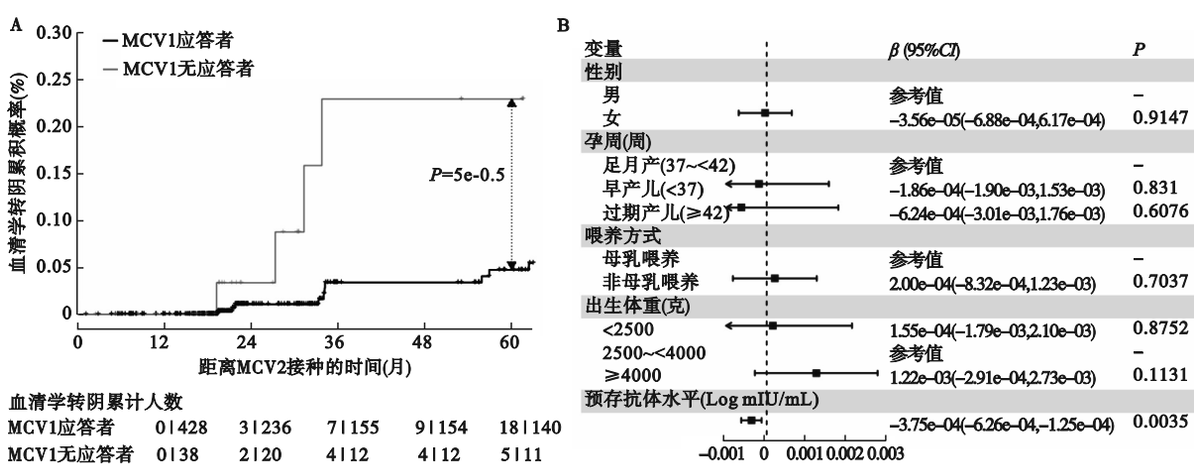


图4 MCV2免疫后的血清学转阴风险及其影响因素

讨 论

本研究基于安化县的前瞻性儿童队列，系统评估了MCV1应答者与无应答者长期免疫应答动态的差异、估算了免疫保护持久性、并探讨了抗体衰减速率的影响因素。研究发现，尽管加强免疫后两组儿童抗体浓度相当，但MCV1无应答者在加强免疫后5年内抗体衰减速率更快、血清学转阴风险更高。MCV2接

种前的预存抗体浓度与MCV2接种后抗体衰减速率呈负相关性。尽管加强免疫能为MCV1无应答者提供短期保护，但免疫持久性不足。因此，亟待针对该人群优化强化免疫策略，加速推动我国麻疹消除目标。

本研究中8.5%的研究对象为MCV1无应答者，提示单剂次MCV为该部分人群提供的免疫保护有限，这与Wang等[10]的报道一致。加强免疫后，MCV1无应答者的抗体浓度显著提高，与应答者接近，这与Gans等[19]和Wang等[10]的报道一致。本研究估算儿童加强免疫后抗体衰减速率低于Brinkman等[20]报道的结果，该结果异质性可能来源于研究对象的MCV免疫程序不同。

尽管MCV1无应答者可通过加强免疫提高免疫应答水平，但免疫保护难以长期维持。相较于MCV1应答者，无应答者接种MCV2后具有更高的麻疹易感性。结合我国当前较高的麻疹突破性感染比例以及持续存在的境外输入风险，该研究结果显示了针对MCV1无应答者优化麻疹强化免疫策略的必要性。

在调整性别、出生孕周、喂养方式和出生体重等潜在混杂因素后，本研究发现接种MCV2前的预存抗体浓度与MCV2接种后的抗体衰减速率呈负相关关系。其潜在机制可能是预存抗体通过增强抗原递呈细胞的效率、促进B细胞免疫应答激活并提高免疫应答水平[21]。此外，个体的麻疹免疫应答水平及持续时间还受多种因素调控，包括遗传背景、母传抗体浓度、基础免疫前预存抗体浓度，以及自然感染或其他疫苗的交叉免疫反应[10,21-22]。

本研究存在如下局限性：首先，研究仅基于血清IgG抗体浓度评估免疫应答水平，未考虑细胞免疫和固有免疫应答；其次，当前麻疹血清保护性阈值水平尚无统一标准，因此本研究采用国际广泛使用的阈值水平（200 mIU/mL）[18]进行分析；第三，受样本量限制，本研究未能评估MCV2接种5年后的免疫动态变化；第四，本研究未考虑不同疫苗批次间的差异。

综上所述，本研究结果提示，当前麻疹疫苗常规免疫策略对MCV1无应答儿童提供的免疫保护有限，亟待优化针对该人群的麻疹强化免疫策略并加速推进我国麻疹消除目标。

参 考 文 献

[1] Minta AA, Ferrari M, Antoni S, et al. Progress Toward Measles Elimination - Worldwide, 2000-2022[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72(46): 1262-1268 .

[2] Makarenko C, San Pedro A, Paiva NS, et al. Measles resurgence in Brazil: analysis of the 2019 epidemic in the state of São Paulo[J]. Rev Saude Publica, 2022, 56: 50 .

[3] Böröcz K, Markovics Á, Csizmadia Z, et al. Imported Infections Versus Herd Immunity Gaps; A Didactic Demonstration of Compartment Models Through the Example of a Minor Measles Outbreak in Hungary[J]. South Eastern European Medical Journal, 2021, 5(1): 1-16.

[4] Funk S, Knapp JK, Lebo E, et al. Combining serological and contact data to derive target immunity levels for achieving and maintaining measles elimination[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 180 .

[5] World Health Organization. Measles cases surge worldwide, infecting 10. 3 million people in 2023[EB/OL]. (2024-11-14) [2025-01-10]. https://www. who. int/news/item/14-11-2024-measles-cases-surge-worldwide--infecting-10. 3-million-people-in-2023.

[6] Ma C, Rodewald L, Hao L, et al. Progress Toward Measles Elimination - China, January 2013-June 2019[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(48): 1112-1116 .

[7] Musa N, Ghoniem A, Hsu CH, et al. Progress Toward Measles Elimination - World Health Organization Eastern Mediterranean Region, 2019-2022[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2024, 73 (7): 139-144.

[8] 中国疾病预防控制中心．重点传染病和突发公共卫生事件风险评估报告[EB/OL]. [2025-09-24]. https://www. chinacdc. cn/jksj/jksj02/.

[9] Wang Q, Wang W, Winter AK, et al. Long-term measles antibody profiles following different vaccine schedules in China, a longitudinal study[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1746.

[10] Wang W, O'Driscoll M, Wang Q, et al. Dynamics of measles immunity from birth and following vaccination[J]. Nat Microbiol, 2024, 9(7): 1676-1685.

[11] Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, et al. Effect of measles vaccination in infants younger than 9 months on the immune response to subsequent measles vaccine doses: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(11): 1246-1254.

[12] Li Volti S, Giammanco-Bilancia G, Grassi M, et al. Duration of the immune response to MMR vaccine in children of two age-different groups[J]. Eur J Epidemiol, 1993, 9(3): 311-314.

[13] Hr TN, Barlıanto W, Wıyasa IWA, et al. Analysis of specific antibody and cellular immune response to first-dose measles vaccine Edmonston-Zagreb in 9-month-old infants[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2021, 49(3): 193-201.

[14] LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(3): 294-301 .

[15] Techasena W, Sriprasert P, Pattamadilok S, et al. Measles antibody in mothers and infants 0-2 years and response to measles vaccine at the age of 9 and 18 months[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(1): 106-112.

[16] Wei X, Yang J, Gao L, et al. The transfer and decay of maternal antibodies against enterovirus A71, and dynamics of antibodies due to later natural infections in Chinese infants: a longitudinal, paired mother-neonate cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(3): 418-426.

[17] Zhou J, Zhou Y, Luo K, et al. The transfer of maternal antibodies and dynamics of maternal and natural infection-induced antibodies against coxsackievirus A16 in Chinese children 0-13 years of age: a longitudinal cohort study[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 436.

（下转第654页）

483-486.

[23] Shang L, Zhou X. Spatially aware dimension reduction for spatial transcriptomics[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 7203.

[24] Korsunsky I, Millard N, Fan J, et al. Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony[J]. Nature Methods, 2019, 16(12): 1289-1296.

[25] Kodinariya TM, Makwana PR. Review on determining number of Cluster in K-Means Clustering[J]. International Journal, 2013, 1(6): 90-95.

[26] Li J, Ding Y, Li A. Identification of COL1A1 and COL1A2 as candidate prognostic factors in gastric cancer[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2016, 14: 1-5.

[27] Zhang G, Li T, Tan G, et al. Identity of MMP1 and its effects on tumor progression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Medicine, 2022, 11(12): 2516-2530.

[28] Yu Y, Liu D, Liu Z, et al. The inhibitory effects of COL1A2 on colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. Journal of Cancer, 2018, 9(16): 2953.

[29] Hayashi M, Nomoto S, Hishida M, et al. Identification of the collagen type 1 alpha 1 gene (COL1A1) as a candidate survival-related factor associated with hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 1-10.

[30] Wang Z, Wang Q, Wang Q, et al. Prognostic significance of CD24 and CD44 in breast cancer: a meta-analysis[J]. The International Journal of Biological Markers, 2017, 32(1): 75-82.

[31] Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy [J]. Nature, 2019, 572(7769): 392-396.

[32] Chang TM, Chiang YC, Lee CW, et al. CXCL14 promotes metastasis of non-small cell lung cancer through ACKR2-depended signaling pathway[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(5): 1455.

[33] Parikh A, Shin JH, Faquin W, et al. Malignant cell-specific CXCL14 promotes tumor lymphocyte infiltration in oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2020, 8(2):e001048.

[34] Lee JU, Kim WH, Lee HS, et al. Quantitative and specific detection of exosomal miRNAs for accurate diagnosis of breast cancer using a surface-enhanced Raman scattering sensor based on plasmonic head-flocked gold nanopillars[J]. Small, 2019, 15(17): 1804968.

[35] Bourguignon LYW. Hyaluronan-mediated CD44 activation of RhoGTPase signaling and cytoskeleton function promotes tumor progression[C]. Seminars in Cancer Biology. Academic Press, 2008, 18(4): 251-259.

[36] Long Y, Ang KS, Li M, et al. Spatially informed clustering, integration, and deconvolution of spatial transcriptomics with GraphST[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 1155.

[37] Ma Y, Zhou X. Accurate and efficient integrative reference-informed spatial domain detection for spatial transcriptomics[J]. Nature Methods, 2024, 21(7): 1231-1244.

[38] Chen Y, Zhen C, Mo Y, et al. Multiscale Dissection of Spatial Heterogeneity by Integrating Multi-Slice Spatial and Single-Cell Transcriptomics[J]. Advanced Science, 2025,12(15): e 2413124.

（责任编辑：林美艺）

（上接第646页）

[18] Argüelles MH, Orellana ML, Castello AA, et al. Measles virus-specific antibody levels in individuals in Argentina who received a one-dose vaccine[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(8): 2733-2738.

[19] Gans HA, Arvin AM, Galinus J, et al. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months[J]. JAMA, 1998, 280(6): 527-532.

[20] Brinkman ID, de Wit J, Smits GP, et al. Early Measles Vaccination During an Outbreak in the Netherlands: Short-Term and Long-Term Decreases in Antibody Responses Among Children Vaccinated Before 12 Months of Age[J]. J Infect Dis, 2019, 220(4): 594-602.

[21] Mok DZL, Chan KR. The Effects of Pre−Existing Antibodies on Live−Attenuated Viral Vaccines[J]. Viruses, 2020, 12(5): 12050520.

[22] Amanna IJ, Slifka MK. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity[J]. Immunol Rev, 2010, 236(1): 125-138.

（责任编辑：郭海强）