

· 专家共识 ·

儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识(2024 年版)

轮状病毒胃肠炎专家共识编写组

DOI:10.19914/j.CJVI.2024018

通信作者:段招军,传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室;国家卫生健康委员会医学病毒与病毒病重点实验室,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,Email: duanzj@chinacdc.ivdc.cn

摘要: 轮状病毒胃肠炎(Rotavirus gastroenteritis, RVGE)是严重威胁 5 岁以下儿童健康的全球性公共卫生问题。中国 RVGE 相关疾病负担重,防控难度大。本共识在《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识(2020 版)》和《世界卫生组织轮状病毒疫苗立场文件—2021 年 7 月》的基础上,系统综述了 RVGE 流行病学、已上市轮状病毒(Rotavirus, RV)疫苗的安全性、有效性和免疫保护持久性、RV 疫苗免疫策略等国内外研究进展,增补了常见的 RVGE 诊疗方案。本共识旨在从预防为主和医防融合的角度出发,推动落实以疫苗接种为重点的 RVGE 综合性防控措施,降低儿童 RVGE 疾病负担,为从事疾病预防控制、疫苗接种、临床诊疗等多领域的工作人员提供参考。

关键词: 轮状病毒胃肠炎;轮状病毒疫苗;免疫预防;共识

中图分类号:R186 文献标识码:A 文章编号:1006-916X(2024)01-0095-32

Expert consensus on immunoprophylaxis of childhood rotavirus gastroenteritis (2024 version)

Writing Group for Expert Consensus on Rotavirus Gastroenteritis

Abstract: Rotavirus gastroenteritis (RVGE) is a global public health challenge that seriously threatens the health of children under 5 years of age. In China, the burden associated with RVGE is substantial and its prevention and control are difficult. On the basis of *Expert Consensus on Immunoprophylaxis of Childhood Rotavirus Gastroenteritis (2020 Version)* and *Rotavirus Vaccines: WHO Position Paper – July 2021*, in this updated consensus we systematically review advances in RVGE epidemiological research; safety, effectiveness/efficacy, and immune persistence of post-marketing rotavirus (RV) vaccines; and RV immunization strategies. We also provide guidance for RVGE diagnosis and treatment. Following the principles of prioritizing prevention and integrating medical and preventive approaches, we aim to facilitate the implementation of comprehensive prevention and control measures focusing on RV vaccination to reduce the childhood RVGE disease burden and provide reference for professionals working for disease control and prevention, vaccination, clinical diagnosis and treatment, and related fields.

Key words: Rotavirus gastroenteritis; Rotavirus vaccine; Immunoprophylaxis; Consensus

轮状病毒胃肠炎(Rotavirus gastroenteritis, RVGE)是由轮状病毒(Rotavirus, RV)感染引起的全球性常见传染病。RVGE 在<5 岁儿童中高发,几乎每名儿童在 3-5 岁前至少感染 1 次 RV^[1]。RVGE 通常急性起病,以恶心、呕吐、腹泻为主要症状,可伴有发热。严重 RVGE 患者可因频繁腹泻和呕吐继发水电解质紊乱和酸碱平衡失调,出现多系统并发症,甚至导致死亡。RV 感染是<5 岁儿童急性胃肠炎(Acute gastroenteritis, AGE)住院和重症的首位病

因,也是婴幼儿腹泻死亡的主要病因。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,在 2000 年前全球<5 岁儿童中每年因 RV 感染导致 52.8 万例死亡,在 RV 疫苗大范围接种后,2016 年已降到 12.85 万例。除导致腹泻外,RV 感染引起的肠道外症状(例如神经系统症状等)也受到关注。RV 感染对儿童生长发育和身体健康造成的危害不容忽视。

由于尚无特异性的抗 RV 药物,临床多遵循预防 and 纠正脱水、维持电解质和酸碱平衡、防治并发症

的原则治疗 RVGE。已有的研究表明接种 RV 疫苗是目前预防 RVGE 的最有效措施。WHO 推荐所有国家将 RV 疫苗纳入国家免疫规划 (National Immunization Program, NIP), 并将其作为优先选项, 特别是在 RVGE 相关死亡率较高的国家。WHO 同时建议在将 RV 疫苗引入 NIP 时, 应采取措施保持高接种率和及时接种率。RV 疫苗目前在中国属于非免疫规划疫苗, RV 疫苗接种率和公众知晓率有待提升, 儿童 RVGE 免疫预防有待进一步推进和加强。鉴于 RVGE 流行病学和 RV 疫苗应用研究进展、WHO 2021 版 RV 疫苗立场文件的颁布和中国新的 RV 疫苗上市,《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识(2020 年版)》亟需补充和更新。本共识基于 RVGE 防控需求和相关进展, 对国内外 RVGE 流行病学和已上市 RV 疫苗的安全性、有效性、免疫保护持久性、免疫策略等进行了更加系统的回顾和综述, 增补了 RVGE 诊治方案, 汇聚分析了病原学、免疫学、临床医学、流行病学、免疫预防等多学科领域的专家意见, 强调和更新了中国 RV 疫苗免疫接种和当前亟需解决的相关问题。本共识的目的是让公共卫生人员和相关医务人员知晓并重视 RVGE 的危害, 了解 RVGE 预防控制的措施、策略和重要意义, 广泛参与促进中国儿童 RVGE 预防控制措施的落实, 保护广大儿童身体健康。

1 RVGE 病原学

1.1 病毒发现和分类 1973 年澳大利亚科学家 Bishop 等利用电子显微镜首次在严重腹泻儿童的十二指肠上皮细胞中发现车轮状的病毒粒子^[2], 鉴于其形态特征, 1978 年被正式命名为轮状病毒 (Rotavirus, RV)。

RV 为无包膜、分节段的双链 RNA (dsRNA) 病毒, 属于呼肠病毒科 (Reoviridae) 轮状病毒属, 是引起人类、哺乳动物和鸟类腹泻的重要病原体^[3]。根据病毒衣壳蛋白 VP6 的抗原性不同, RV 分为九个组 (A-D、F-J)^[4,5], 其中 A 组、B 组、C 组和 H 组 RV 可感染人类, 其他组主要感染哺乳动物和鸟类^[4,6]。在感染人类的 RV 中, A 组 RV (Group A rotavirus, RVA) 占 95% 以上。鉴于 RVA 的重要公共卫生地位和对其较为深入的认识, 后文 (包括文献) 如没有特定标明, 所述 RV 均指 RVA。

1.2 病毒形态特征 完整的 RV 颗粒直径约 70-75 nm, 具有外层衣壳、中间层衣壳和内层衣壳的三层结构颗粒 (Triple-layered particle, TLP)。外层衣壳由 260 个三聚体的 VP7 和 60 个三聚体的 VP4 结

构蛋白组成^[7]。电子显微镜下 VP7 构成病毒颗粒光滑的糖蛋白外壳, VP4 嵌入糖蛋白外壳并部分突起成刺突状。中间层衣壳由 260 个三聚体的 VP6 结构蛋白构成。内层衣壳由 60 个二聚体的 VP2 结构蛋白构成。病毒核心由内层衣壳包裹的结构蛋白 VP1、VP3 和双链 RNA 基因组^[7,8] 组成。当三层结构的 RV 颗粒通过细胞内吞进入低钙浓度的内涵体中, RV 失去 VP4-VP7 外层衣壳形成二十面体对称的双层结构 RV 颗粒 (Double-layered particle, DLP)。DLP 没有感染性, 但具有转录活性。当 DLP 从内涵体释放到胞质后开始启动 RV 转录^[9]。

1.3 病毒理化特征 RV 在外界环境中比较稳定, 对理化因素的抵抗力较强, 耐酸、耐碱, 能在 pH3.5-10 的环境中存活; 耐乙醚、三氯甲烷等有机溶剂和反复冻融。游离氯 >20 000 ppm (mg/L) 的含氯消毒剂、游离碘 >10 000 ppm (mg/L) 的含碘消毒剂、含 70% 乙醇的 0.5% w/v (5 g/L) 葡萄糖酸氯己定、含 >40% 异丙醇的季铵化合物、95% 乙醇、紫外线、潮湿 100 °C 或干燥 60 °C 环境可较快灭活 RV^[10]。人 RV 在饮用水、生活用水和粪便中可存活数日到数周, 在手上可存活 ≥4 h; 约 50% 湿度条件有利于 RV 在空气和不同材质物体表面存活, RV 感染性可保持 2-45d^[11,12]。

1.4 病毒分子结构 RV 基因组由 11 个节段的 dsRNA 组成, 总长度约 18.55kb。除第 11 节段为双顺反子之外, 每个 RNA 节段包含一个单一的开放阅读框 (Open reading frame, ORF) 以及相对短的、保守的 5' 端和 3' 端的非编码区 (Untranslated region, UTR)^[7]。RV 基因组编码 6 种结构蛋白 (VP1-VP4、VP6 和 VP7) 和 6 种非结构蛋白 (NSP1-6, 其中第 11 基因节段编码 NSP5 和 NSP6 蛋白)^[13]。VP2 蛋白与 RNA 结合, 为 VP1 聚合酶活性所需^[14]。VP6 蛋白约占病毒总蛋白的 51%, 维持病毒稳定性, 编码病毒组和亚组抗原。VP4 编码 RV 外层衣壳的刺突样蛋白, 具有血凝素功能, 对蛋白水解酶和糜蛋白酶敏感, 可裂解为 VP5* 和 VP8*。VP8* 被认为与细胞受体结合直接相关。VP7 编码 RV 外层衣壳的糖蛋白, 形成 Ca²⁺ 依赖性同源三聚体。VP7 和 VP4 为病毒的中和抗原, 决定了病毒血清型 (基因型)^[7,15]。NSP4 为内质网跨膜蛋白, 在病毒形态发生过程中发挥重要作用, 还具有肠毒素致腹泻的功能^[7,15]。

1.5 病毒血清型/基因型 鉴于 RV 外层衣壳蛋白 VP7 和 VP4 的抗原性差异, 将 VP7 蛋白 (糖基化蛋

白)定义为 RV 的 G 血清型或基因型,VP4 蛋白(蛋白酶敏感蛋白)定义为 RV 的 P 血清型或基因型。因 RV 型别(G 和 P)高度多样性,其特异性单克隆抗体制备较难,一般工作或研究(包括监测)中逐渐减少了血清型的鉴定。随着基因鉴定技术的发展, RV 的基因分型被广泛应用。由于 G 基因型能完全反映 G 血清型,因此 G 基因型同时也代表其血清型,写作 G_x;但 P 血清型与 P 基因型的命名无法对应,因此在表述 VP4 的基因型和血清型时,已知 P 血清型用数字或符号表示(如 P1A),P 基因型则使用带方括号的数字表示(如 P[8]),P 基因型紧跟在 P 血清型之后,如 P1A[8];血清型未知时,仅使用 P 基因型表示,如 P[8]^[4]。目前, RV 分类工作组将 RV 分为 42 个 G 血清型/基因型(G1-G42)和 58 个 P 基因型(P[1]-P[58])^[16]。感染人的 RV 有 18 个 G 基因型和 19 个 P 基因型,还分别有 2 条序列的基因型待定^[17]。全球感染人的主要 RV 基因型包括 G9P[8]、G8P[8]、G3P[8]、G1P[8]、G2P[4]、G4P[8]等^[18]。此外,不同 RV 在共同感染同一细胞时可发生基因节段交换,形成重配株。尽管 RV 存在较严格的种属屏障,但越来越多的证据表明 RV 存在跨宿主感染,并可通过动物毒株和人毒株重配后突破种属屏障。此外,还发展了基于全部 11 个基因片段序列特征的 RV 基因组分型系统(G_x-P[_x]-I_x-R_x-C_x-M_x-A_x-N_x-T_x-E_x-H_x),这有利于发现和研究 RV 的重配和跨宿主感染^[19,20]。

2 RVGE 流行病学

2.1 监测 RVGE 的流行病学和病原学监测有助于掌握 RVGE 的流行特征和变化趋势,为相应预防和控制策略的制定提供参考依据。2001 年 WHO 发布了哨点医院与疾病预防控制中心实验室相结合的 RV 哨点监测方案,并在 2008 年建立了全球 RV 监测网络(Global Rotavirus Surveillance Network, GRSN)^[20]。GRSN 向各国卫生部和 WHO 报告 <5 岁 AGE 住院儿童的临床特征和 RV 检测数据。GRSN 旨在对 RVGE 进行高质量的监测和检测,评估疾病负担,评价疫苗效果,确定在不同国家和地区最流行的基因型及其变迁,为 RV 疫苗引进和持续使用的决策制定提供当地数据。截至 2018 年,共有 54 个国家参与 GRSN,WHO 设立了 9 个区域性的 RV 地区参比实验室(Rotavirus regional reference lab, RRL)和 1 个全球 RV 参比实验室。

中国 <5 岁腹泻住院儿童 RV 哨点监测始于 1998 年。2006-2007 年 17 个省(自治区、直辖市)

建立了腹泻住院儿童 RV 监测哨点,主要开展哨点医院 <5 岁儿童 AGE 住院病例的流行病学和 RV 基因型监测。2009 年中国加入 GRSN,与 WHO 分享中国 7 个哨点医院监测数据。2012 年中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所病毒性腹泻室成为 WHO 西太区 RRL。2021 年中国 RV 哨点监测网络已覆盖 31 个省(自治区、直辖市)的 42 家哨点医院,监测对象扩展至门诊和住院腹泻/AGE 的儿童和成人患者,监测内容除了检测 RV 等病原的变化,还纳入 RV 疫苗接种后对流行特征的影响。此外,中国通过中国疾病预防控制中心信息系统和中国突发公共卫生事件信息报告系统分别对 AGE(包括 RVGE)的散发病例和暴发事件进行监测^[21],以了解 RVGE 流行强度和暴发特征。

2.2 流行环节 RVGE 流行必须具备传染源、传播途径和易感人群三个基本环节。任一环节的缺失,新的 RV 感染就不可能发生。自然和社会等因素会影响三个基本环节和彼此间的相互作用,从而影响疾病的传播和流行。

2.2.1 传染源 RV 主要传染源包括 RVGE 患者和 RV 无症状感染者^[22]。RV 感染者通过粪便或/和呕吐物排出病毒,传染期可从发病前 1-2 d 持续到腹泻停止后 48h^[23],在 RVGE 出现症状至即将康复的前三天内排毒量最多,传染性最强。RVGE 患者的排毒量大,而 RV 感染剂量低;RV 感染者的每克粪便中可含高达 10¹² 个具有传染性的 RV 病毒颗粒^[24],而仅 10-100 个病毒颗粒就可能引起感染^[10,25]。一般 RVGE 患者在发病后 8 d 的粪便中检测不到病毒,但免疫功能受损的个体特别容易发生 RV 排毒时间的延长,有些免疫缺陷患者感染 RV 后的排毒时间可持续 30d^[23]。

2.2.2 传播途径 RV 主要经粪-口途径传播,即通过含 RV 粪便污染的手、物体、食品和水等经口入体内引起感染^[26]。此外, RV 还存在经呼吸道传播的可能性,但作用可能很小^[27]。RV 感染者呕吐、腹泻等产生的气溶胶,或空气浮尘中带有 RV 感染上呼吸道,而后进入消化系统导致感染和引起 AGE^[10,28]。按照传播介质的不同, RV 传播途径可分为人-人接触传播、食源性传播和水源性传播,常用于暴发原因分类。人-人接触传播包括粪-口途径、呼吸道途径或两者均有,例如直接接触患者粪便或病毒污染物等经口进入消化道,吸入含病毒粒子的气溶胶或飞沫等。

2.2.3 易感人群 儿童对 RV 普遍易感,尤其在 3-

35月龄婴幼儿中RV感染最常见。部分儿童可多次感染不同型别RV,极少数儿童甚至可感染 ≥ 5 次^[29]。新生儿期感染RV约30%为无症状,此期感染RV不能防止婴幼儿在3岁前再次感染RV,但可减轻再感染的严重程度。托幼机构的儿童感染风险较高。成人虽然几乎都有抗RV的抗体,但仍对部分型别的RV易感。养老院内的老人、照顾幼儿的成人、免疫功能低下人群和国际旅行者感染RV的风险增高^[30]。研究发现,组织血型抗原(Histo-blood group antigen,HBGA)是宿主细胞与RV表面刺突蛋白(VP4)裂解后蛋白(VP8*)结合所必需的受体,在病毒侵入宿主细胞中发挥重要作用。分泌型HBGA的婴幼儿易感P[8]型RV,Lewis阴性血型和非分泌型HBGA的婴幼儿对P[8]型RV不易感,但可感染P[6]^[31,32]。

2.3 流行病学特征 RV更容易在寒冷季节传播,近年在中国也出现春季小高峰,是导致<5岁儿童腹泻的主要原因。RV疫苗引入前,发达国家和发展中国家<5岁儿童RVGE发病率均较高,RV感染与大约三分之一婴幼儿腹泻住院相关。低收入国家特别是非洲部分国家因RV感染导致的儿童腹泻死亡数全球占比最高。成人也可感染发病,特别是养老机构老人和免疫功能受损人群。RV由于传染力强,传播方式多样,可在家庭、托幼机构和养老院、特殊健康人群照护中心等场所引起暴发。RV疫苗引入后,RV检出率下降,儿童RVGE流行强度降低,流行季节推迟,发病高峰降低,对全因AGE/腹泻和成人感染产生了间接保护作用^[33,34],期间流行的主要优势型别发生了改变^[35-37],但是否与疫苗接种率升高导致的免疫压力有关或促进转变,需进一步研究。

2.3.1 流行季节 RVGE全年均有发生,全球多数地区出现明显季节性高峰,不同地理区域发病高峰存在一定差异。儿童RVGE流行季节性较明显,成人RVGE流行季节性不明显^[38]。全球RV疫苗使用对RVGE流行季节有一定影响。RV疫苗引入前,RVGE流行高峰一般出现在北半球温带地区的秋冬(10月-次年2月)和早春(3-5月);相反,南半球(南纬10°以下)流行高峰通常为5-10月,此时也是南半球的冬季。热带地区(南纬10°到北纬10°)RVGE呈全年流行,各月份间虽有较小的波动,但季节性不如温带地区明显^[39]。RV在非洲、亚洲和南美洲全年有检出,流行高峰月份RV平均检出率为31%-48%,最低流行月份检出率为15%-

23%。相比之下,欧洲、北美洲和大洋洲的季节性更强,冬季高峰月份检出率在37%-60%之间,夏季低谷月份检出率在4%-11%之间。RV疫苗引入后,这些地区RVGE流行高峰季节向后推移,且流行季节缩短,流行峰值下降^[1,40]。疫苗覆盖率影响疾病的季节性分布特征,例如西欧国家大规模接种RV疫苗两年后,流行季节的开始和/或结束以及相应的高峰推迟了4-7周^[41]。美国引入RV疫苗后,其疫苗覆盖率低于欧洲国家,RVGE呈现隔年高发模式,高峰期由原来的26周缩短至14周,且流行高峰周较疫苗引入前推迟6-8周,RV检出率下降^[42,43]。

在中国<5岁儿童中RVGE全年均可发生,呈明显季节分布,发病高峰一般为11月至次年2月,通常被称为“秋季腹泻”。北方省份流行高峰较南方省份略早,且高峰较南方省份稍高,持续时间稍短^[44];南方省份流行高峰比北方省份延迟,春季发病比北方省份多见。中国生产的羊源RV口服活疫苗(Lanzhou lamb rotavirus vaccine,LLR)于2001年上市,进口的口服五价人-牛重配RV减毒活疫苗(Pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine,RV5)于2018年在中国上市,但两种疫苗尚未纳入NIP,总体接种率低(例如10个省份调查显示,第1剂RV疫苗接种率为20.3%,第3剂仅为1.8%),疫苗对RVGE季节性的影响不如纳入NIP的国家或地区明显。RV疫苗上市前(2000年以前),中国<5岁儿童RVGE发病高峰月病例数占全年病例总数的80%^[45]。LLR单独使用期间,流行高峰季节变化不大,但在疫苗广泛使用的南方省份城市,流行高峰起始月和结束月表现为推后趋势,起始月由11月推后至12月,结束月推后至4月,且高峰季节RV检出率有所下降^[35,46,47]。在LLR和RV5同时使用期间(2018-2022年)RVGE流行季节高峰为11月-次年4月,高峰期病例数和RV检出率均显著下降,2021年北方省份比南方省份在3-5月份多出一个流行峰;在低发季节,南方省份RV检出率明显低于北方省份^[48-50]。

2.3.2 发病人群 RV感染在全球各年龄组人群中发生,但以<5岁儿童发病为主。男女性发病无显著差异,散居儿童占比最高。RV疫苗引入前,0-5月龄、6-11月龄、12-23月龄和24-59月龄病例构成比分别为17.8%、38.8%、29.7%和13.7%;RV疫苗接种后,0-5月龄和6-11月龄病例构成比分别降低至12.9%和31.9%,而12-23月龄病例的比例上升至36.4%,24-59月龄病例的比例上升至18.8%;与

疫苗接种前比,胃肠炎患者中 RV 检出率和 RVGE 住院患者构成比中位数分别下降 48.5% 和 73%, RVGE 急诊患者构成比中位数约为 9%,也观察到 RV 流行季节时间缩短^[40]。有研究显示,成人在接触 RVGE 住院儿童后,约 50% 出现免疫反应。在 RV 疫苗纳入 NIP 的地区,成人受到间接免疫保护,在大龄儿童、成人和老年人群中 AGE 和 RVGE 均有所下降^[51-53]。另外,在一些免疫功能低下患者例如先天性免疫缺陷、骨髓移植或实体器官移植者中, RV 感染可能导致严重且长期的 RVGE,甚至可能危及生命^[1,54]。有研究表明在人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 暴露后感染或未感染的儿童和早产儿中接种 RV5 均安全有效^[1]。RV 疫苗引入后, <5 岁儿童 RVGE 死亡率依然在全球各年龄组腹泻患者中最高。德国、芬兰和澳大利亚 RV 监测系统显示近年来 RV 感染在老年人群中比例呈上升趋势^[55,56]。

中国 RVGE 患者同样以 <5 岁儿童为主,且儿童病例各年龄组构成存在地区间差异和时间上的变化。人群 RVGE 发病率随年龄增长呈下降趋势^[49]。男女性发病无显著差异。RV 疫苗上市前,中国 1997-1998 年 RV 腹泻病例中 95.6% 为 <5 岁儿童,其中 2 岁以下儿童病例占 <5 岁儿童病例的 92%-96%^[45];住院腹泻儿童中 RV 年均检测阳性率为 45.6%^[57]。在 LLR 单独使用期间,全年龄人群均有发病, <5 岁儿童仍占 92.2%^[58];6-11 月龄 RVGE 病例构成比为 35%,12-23 月龄病例为 38%^[59],重症 RVGE 多见于 6-24 月龄儿童^[34]。成人门诊腹泻监测显示 RV 检出率在 18-40 岁、41-65 岁和 ≥66 岁人群中分别为 8.13%、13.74% 和 9.32%^[60]。在 LLR 和 RV5 同时使用期间(2018 年及以后),2020 年中国哨点监测资料显示, <5 岁儿童 RVGE 发病高峰年龄为 18-23 月龄, ≤5 岁儿童腹泻住院患者 RV 检出率为 30% 左右;婴儿所占比例在住院患者中高于门诊就诊患者,因此住院病例平均年龄低于门诊患者^[61]。新生儿 RV 感染率低于其他年龄组儿童和成人^[62]。LLR 在中国使用时间较长,但接种率较低, RV5 在中国使用时间较短,疫苗对中国 RVGE 发病的影响还有待持续监测和深入研究。

2.3.3 地区分布 RVGE 在全球广泛流行。RV 疫苗引入前,发达国家和发展中国家儿童 RV 感染率无显著差别,而且大约三分之一及以上的婴儿和 <5 岁儿童腹泻住院病例因 RV 感染所致。儿童因 RVGE 导致的死亡率存在明显地区差异,与医疗卫

生条件、经济水平、生活习惯等因素有关。全球 RVGE 高死亡率地区位于撒哈拉沙漠地区,但死亡病例数以尼日利亚、刚果共和国和印度最多^[63]。RV 疫苗引入后,尤其是在 RV 疫苗纳入 NIP 的地区, RVGE 流行情况发生了较大变化。2008-2016 年在 WHO 六大区域(美洲区、非洲区、东地中海区、欧洲区、西太平洋区和东南亚区)82 个国家的监测发现,在未将 RV 疫苗纳入 NIP 的国家中住院患儿的 RV 检出率为 38.0%, RVGE 发病年龄中位数为 12 月龄;而在 RV 疫苗纳入后,住院患儿的 RV 检出率下降到 23%, RVGE 发病年龄中位数推迟到 15 月龄左右^[64]。东南亚区和西太平洋区的 RVGE 流行趋势相似^[64]。

荟萃分析显示,2011-2018 年中国 5 岁以下儿童因腹泻就诊的 RVGE 总体比例为 34.0% (95% CI: 31.3%-36.8%), 不同地区 RV 检出率存在差异^[17]。中国哨点监测数据显示,南方省份与北方省份的儿童 AGE 住院患儿 RV 阳性率有一定差异,在 2016-2019 年南方省份高峰月的 RV 阳性率均高于北方省份,而 2020-2021 年北方省份高于南方省份,且在各年度南方省份低谷期的阳性率低于北方省份^[44]。在中国农村地区 RVGE 病例中 RV 检出率通常高于城市地区^[60,65]。一项系统综述显示,中国农村地区 and 城市地区 <5 岁住院患儿的 RV 检出率中位数分别为 46.7% (范围:43.7%-54.3%) 和 39.8% (范围:7.3%-65.6%)^[66]。

2.3.4 流行的 RV 基因型变迁 RV 疫苗上市前,1989-2004 年全球最常见 G 型(G1、G2、G3 和 G4)与 P[8] 或 P[4] 型 RV 占 88% 以上, G9P[8] 和 G9P[6] 已成为第五个全球重要的 G 型,占 4.1%。G1P[8] 在北美洲和欧洲占 70% 以上,但在南美洲和亚洲只占 30%,在非洲只占 23%;在非洲 G8、G3 或 G4 检出率相似, P[6] 占 P 型的 1/3, 27% 为非优势 G 型和 P 型组合,例如 G8P[6] 或 G8P[4]^[67]。RV 疫苗上市后,2007-2012 年 WHO 六大区域 G1P[8] (31.2%)、G2P[4] (13.0%)、G3P[8] (10.7%)、G9P[8] (10.2%)、G4P[8] (5.0%) 和 G12P[8] (2.7%) 共占 73%;西太平洋区 G1P[8] 和 G3P[8] 占 70% 以上,其次为 G2P[4] 和 G9P[8],占 19.6%;东南亚区 G1P[8] 占 38.7%, G2P[4] 占 18.9%, G3P[8]、G9P[8] 和 G12P[8] 占 25.5%;非洲区 G1P[8] 占 39.0%, G12P[8]、G2P[4] 和 G9P[8] 各占 10% 左右,其次为 G4P[8] 和 G3P[8],分别占 1.3% 和 2.6%;东地中海区 G1P[8] 占 48.4%,

G2P[4]占15.4%,G9P[8]占14.3%,G4P[8]和G3P[8]分别占4.0%和2.7%;美洲区G2P[4]占29.2%,G1P[8]占20.4%,G9P[8]占16.6%,G3P[8]占15.0%;欧洲区G1P[8]占47.7%,G2P[4]占13.5%,G4P[8]占15.5%,G9P[8]占14.0%,G3P[8]占4.8%^[68]。近年来,全球最常见人类RV的G基因型是G1、G2、G3、G4、G9和G12,常见的P基因型是P[8]、P[4]和P[6];全球主要流行毒株型别为G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]和G9P[8],占RV毒株的90%^[69,70]。罕见型别的RV毒株占4.9%^[71]。亚洲、北美洲和非洲出现G12P[6]和G12P[8]等新基因型别的流行^[70]。2009年以前美国流行的RV以G1P[8]为主,2009–2011年变为G3P[8]为主,2012–2018年以G12P[8]为优势流行型别^[72,73]。

中国主要流行的RV G基因型为G1、G2、G3、G4和G9,其中优势流行的G基因型可发生变迁;P基因型以P[8]为主,有较少的P[4]和P[6]检出^[36],中国流行的P基因型波动相对较小。2001年以前G1P[8]为中国主要优势流行型别^[74]。2001–2007年G3P[8]为中国优势流行型别^[35]。2007–2010年G9P[8]的比例有所增加,自2011年后G9P[8]成为中国优势流行型别^[34],G9P[8]构成比从2011年的27.8%增加到2021年的84.6%。2011–2020年中国最常见的RV毒株型别为G9P[8](20.9%)、G3P[8](19.5%)和G1P[8](10.6%)^[17]。2021年中国局部地区监测到G8P[8],占7%,呈上升趋势^[75,76]。

2.3.5 暴发事件 由于RV的高度环境稳定性,传播方式多,极易造成易感者感染,甚至在家庭、医院、托幼机构、养老院和社区内引起RV感染暴发^[10],暴发时可累及儿童和成人^[77]。RV疫苗引入前,温带地区RV感染暴发主要在寒冷干燥季节,热带地区的暴发季节性不明显,但干燥期间暴发风险更大,常在婴幼儿和儿童中引起暴发,也可在住院的老人、免疫功能低下者和移植患者中引起暴发^[12]。封闭、半封闭场所的暴发主要通过被RV污染的玩具、医务人员的手、食品和水等导致^[12,78-80]。例如1998–2000年美国发生3起成人感染RV暴发疫情^[81]。近年来,G2P[4]和G12P[8]型RV引起的暴发有所增加,例如G2P[4]在德国一所大学医院中、G12P[8]在美国托幼机构和养老机构等均引起了数十名成人和/或儿童的暴发疫情,极个别有基础疾病的婴幼儿因严重脱水而死亡^[82,83]。虽然RV疫苗对常见流行

毒株的保护作用已得到充分证明,但由于适龄儿童或特殊健康状况儿童接种率仍然较低,RV感染暴发可能继续发生。

中国2005–2012年通过突发公共卫生事件报告系统报告RV感染引起的突发公共卫生事件15起,发病633例,死亡11例,死亡数占所有腹泻暴发死亡总数的55%^[84]。2017–2021年中国突发公共卫生事件报告系统共报告RVGE暴发22起,发病932例,死亡4例,死亡数占所有腹泻暴发死亡总数的80%^[85],例如2017年云南省某村庄因饮用水被RV污染,导致44例病例的暴发疫情,其中1例7月龄和1例21月龄儿童死亡^[86]。

2.4 流行影响因素

2.4.1 宿主作用 人群对RV毒株的易感性与人体内RV的潜在受体(HBGA)表型相关。HBGA是宿主肠道黏膜细胞表面与RV结合的受体之一,不同宿主个体HBGA表型可能存在差异。多个国家的流行病学和实验室研究表明,不同RV基因型对不同HBGA表型人群的易感性不同,发现P[4]和P[8]对分泌型和Lewis b人群更易感,P[6]对Lewis阴性人群更易感,且不同P[8]亚型对分泌型HBGA的亲和力不一样^[87]。研究发现,HBGA表型在不同地区、不同人群中的分布差异性,影响该地区RV流行型别和RV疫苗免疫效果,例如在东南亚和东亚地区大部分为分泌型HBGA人群,中国97%的住院腹泻儿童具有分泌型HBGA受体,该受体对P[8]基因型RV敏感,这可能是P[8]基因型RV在中国持续占据流行优势的原因之一^[31]。而在非洲地区,Lewis阴性血型和非分泌型HBGA人群占比较大^[88-90]。非洲RV的P分型检出率为P[8](48.71%)、P[6](22.60%)和P[4](11.58%)^[91],P[8]基因型构成比明显低于其他地区。多种HBGA表型在人群中同时存在,且不同地区人群HBGA优势表型不完全相同,可能与多种P基因型的RV长期共存,且P[8]在全球处于优势流行有关。

宿主免疫状态对RV感染有重要影响。RV感染或接种疫苗可诱导先天免疫和适应性免疫,先天免疫系统通过产生I型和III型干扰素(Interferon, IFN)和其他细胞因子抑制宿主细胞中RV复制,适应性免疫通过RV刺激产生体液和细胞介导的免疫反应,并具有抗原特异性和记忆性,影响RV感染的症状、再次感染等^[92-94]。在未接种RV疫苗儿童中,90%左右的3岁儿童体内含有一种或多种血清型

RV 的抗体(IgM、IgG 和 sIgA),其中肠道 sIgA 对保护感染尤为重要;RV 特异性抗体对同型病毒再感染有较好的保护作用,但对其他型别 RV 的交叉保护作用略弱;另外婴幼儿免疫系统发育尚不完善,特异性 sIgA 含量较低,导致病愈后可重复感染^[95,96]。RV 初次感染引起的 RVGE 严重程度明显重于再次感染,随着感染次数的增加,症状逐渐减轻。有研究显示,初次感染对后续 RV 感染的保护效力和二次感染后对中重度 RV 感染的保护效力还与当地全年 RVGE 的流行强度和环境中 RV 高病毒载量有关^[29,97,98]。婴幼儿通过胎盘或母乳喂养可以获得母传抗体,母乳的中和抗体(主要是 IgA)和其他非特异性免疫因子(包括糖蛋白和黏蛋白)可以抑制肠道内 RV 的复制,影响 RV 感染^[99]。宿主群体免疫状态也影响 RV 流行特征,在群体免疫水平高的情况下可降低 RVGE 患病率、住院率等,也可降低流行高峰^[100]。

2.4.2 疫苗作用 RV 疫苗免疫后,可在自然感染前产生类似自然感染的中和抗体等免疫保护因子或增强自然感染后保护效果,使接种儿童获得疫苗保护,从而减少易感人群。可能因群体免疫和传染源减少等原因,未接种 RV 疫苗的人群与受种疫苗儿童一样,RVGE 流行特征发生改变,如 RVGE 住院率、就诊率和死亡率等呈下降趋势^[25,101,102],发病年龄和流行季节峰值下降并向后推移,还可能导致流行的主要 RV 型别发生改变^[101,103,104]。卢旺达引入 RV 疫苗后,出现了中和抗原表位发生变异的 G8P[4]^[105];意大利使用疫苗后,G1P[8] 逐渐减少,类似马的 G3P[8] RV 逐渐增多^[106],韩国长期使用 RV 疫苗后,出现了 G8P[8] 优势流行,且在 RV5 和 RV1 接种儿童中 G8P[8] 和 G2P[4] 也是主要型别^[107]。需要重视的是,这种群体免疫可能使 RV 流行株发生变异、重组或重配,从而形成突破疫苗免疫屏障的新变异株或者发生流行型别的转换等^[68,108]。

2.4.3 病毒变异 不同株 RV 同时感染宿主同一细胞时,在病毒增殖过程中可能发生重配,此为 RV 新毒株出现的一个重要机制^[34]。RV 还可通过基因突变或同一基因节段的重组发生基因变异,导致毒株抗原变异,出现免疫逃逸^[109]。RV 表面抗原尤其是 G 蛋白(VP7)和 P 蛋白(VP4)的差异,甚至空间结构的差异,均可导致与抗体结合能力不同,导致流行特征差异^[110]。新型变异株或型别的出现,会引起该地区的发病率增加^[111]。自 2000 年以来,全球包括中国在内,最主要的 VP4 优势型别以 P[8] 为

主;而 VP7 经历了多个型别,G1P[8] 转换成 G3P[8],再转换成 G9P[8],引起其转换的主要因素目前并不清楚。

RV 感染和疫苗效果与感染者(受种者)遗传背景、免疫状态等因素有关;在特定环境中,疫苗保护性对 RV 流行、新的型别或变异株对 RV 疫苗效果形成复杂的相互作用网络。

2.4.4 其他影响因素 RV 感染的季节性模式可能与气候因素有关。寒冷和干燥的天气与 RVGE 住院人数增加有关,这表明与天气相关的 RV 感染暴露增加^[112,113]。环境湿度和降雨量相对较低也被认为是婴幼儿 RVGE 发病的影响因素之一^[114]。2001–2009 年关于 RV 流行季节性的研究发现,经济水平比纬度、年降雨量、平均气温、海拔高度和人口密度等对 RV 流行季节的影响大;在亚洲、非洲和南美洲中低收入国家中,多数国家 RV 流行季节性没有中高收入国家(欧洲、北美和大洋洲国家)明显^[115]。此外,不同的毒株可以同时自然界中循环,因生态环境(例如地理条件和季节特征)的变化会导致优势流行毒株改变,可能引起儿童感染 RV 的风险上升。

生活习惯和生活方式影响 RV 传播。在家庭环境内感染 RV 的儿童易传染给成人,一项队列研究显示,家庭内 RV 感染续发率为 28%,无症状感染者为 22%^[116]。国际旅行期间旅行者较以往更易发生 RV 感染,例如美洲地区成人国际旅行者腹泻患者 RV 检测阳性率可达 9%–30%,常与水源、食物、对异地环境的适应能力、自身免疫力等因素有关;但携带 RV 的成年旅行者传播 RV 的风险比儿童患者低 10–100 倍^[77]。国际旅行或交往等导致不同地区间 RV 毒株的交汇和传播,可促进 RV 在全球范围内传播和扩散^[117]。当出现洪灾、地震等自然灾害的情况下,导致生活环境和生活习惯发生较大改变,可能增加 RV 传播风险,甚至引起暴发。

肠道中的细菌和病毒与机体肠道的免疫系统之间存在相互作用,机体肠道微生物会不断进化发展。当肠道感染 RV,肠道内微生物诱发一些对病毒有利或不利的免疫反应^[118],可以调节天然免疫保护或/和抵抗肠道病毒和 RV 感染,一些肠道共生菌可以促进单核吞噬细胞和 IFN α/β 受体的 I 型 IFN 和 IFN- γ 应答^[119,120];某些肠道菌群也可以促进诺如病毒和 RV 等感染^[121]。母乳中高滴度 RV 中和抗体对儿童早期保护性较为重要,母亲体内 RV 抗体滴度和喂养方式等可影响 RV 在儿童早期的感染和

流行特征^[122]。因此肠道中不同菌群可能影响 RV 感染,不同环境、饮食习惯、文化水平、家庭经济水平等均可导致肠道菌群差异,最终影响 RV 流行特征。

经济发展水平直接影响生活和环境,直接或间接影响 RV 流行特征。儿童营养不良和免疫功能低下是感染 RV 的危险因素之一,营养不良与黏膜屏障、固有免疫和适应性免疫功能障碍相关^[123],可导致机体免疫功能下降,进而抗体产生能力下降^[124,125],营养不良儿童的消化道黏膜发育较差、消化酶活性降低,出现肠道菌群紊乱的概率加大,免疫系统发育较正常儿童慢;因此,营养不良儿童更易感染 RV,且腹泻症状更重^[126],免疫功能低下者的 RV 感染风险增加^[127,128]。研究发现,全球各国按 ≤5 岁儿童腹泻死亡率水平分为极高、高、中和低四个组,各组 RV 感染住院病例的平均年龄依次增大,分别为 38 周龄、43 周龄、46 周龄和 65 周龄^[129],提示国家的经济、卫生、儿童营养等因素与 RV 感染后发生重症和住院密切相关。生育率越高,易感人群积累越快,也可能影响 RV 流行特征^[104]。经济发展可以改善儿童营养状况、医疗可及性和医疗水平,改变个人生活方式和生活习惯等,对 RVGE 重症率和死亡率、RV 疫苗接种率影响较大。

2.5 疾病负担 RVGE 疾病负担是指因 RV 感染导致的疾病、失能/伤残和早死带来的经济损失、生活质量恶化和生命年损失。RVGE 不仅发病率高,而且是导致 <5 岁儿童重症和死亡的主要原因之一。在未将 RV 疫苗纳入常规接种的国家,每年 <5 岁儿童因 RV 感染所致的疾病负担严重,RV 感染占 AGE 住院患者的 41%、普通门诊患者的 21%和急诊患者的 32%。全球 RV 疫苗广泛使用后,儿童 RVGE 死亡率下降约 76%,RV 流行率降低 40%,RV 相关住院率下降 59%,AGE 住院下降 36%,AGE 死亡下降 36%^[1]。近年来中国 <5 岁儿童 RVGE 报告发病率未见明显下降^[44],但 RVGE 死亡率下降 70%^[130],住院率下降 30%^[130,131]。

2.5.1 发病、住院和死亡 疾病负担最初用死亡率来衡量,死亡率越高,疾病负担越重。随着研究的深入,疾病负担测量常用发病率、住院率、死亡率、重症比例等指标。

(1)全球 RV 疫苗广泛使用前:在 <5 岁儿童中,1986–2000 年每年 RV 导致全球大约 1.11 亿例仅需家庭护理的胃肠炎病例、2 500 万例门诊就诊病例、200 万例住院病例和 35.2 万–59.2 万例(中位数为 4.4 万例)死亡病例。<5 岁儿童 RVGE 相关住院率

为 445/10 万[四分位数间距(Interquartile range, IQR):283/10 万–715/10 万]。到 5 岁时几乎每名儿童患过 RVGE,其中 20%的儿童因 RVGE 就医,15.4%住院,0.34%死亡^[120];在过去 40 年中,90%的 RVGE 死亡病例发生在非洲和南亚等地区^[70,132]。一项 2000–2018 年 21 个国家的文献系统综述显示,在未将 RV 疫苗纳入常规接种的国家,每年有 500/10 万的 <5 岁儿童住院治疗,需要急诊和普通门诊治疗的患者分别为住院治疗患者的 4 倍和 5 倍,RV 感染占 AGE 住院患者的 41%、普通门诊患者的 21%和急诊患者的 32%^[133]。在 >5 岁儿童和成人中,RV 腹泻发生率为 7.6%(95%CI:6.2%–9.2%),其中年龄较大的儿童和青少年 RV 腹泻患病率为 8.7%(95%CI:6.2%–11.7%),青年为 5.4%(95%CI:1.4%–11.8%),老年人为 4.7%(95%CI:2.8%–7.0%)^[134]。

(2)全球 RV 疫苗广泛使用后:2016 年全球 <5 岁儿童估计 RVGE 发病 2.58 亿例[95%不确定性区间(Uncertainty interval, UI):1.93 亿–3.41 亿],发病率为 401.3(95%UI:300.3–529.5)/10 万^[46],2016 年全球 <5 岁儿童因 RVGE 死亡率为 20.3/10 万^[46]。全球 2013 年、2015 年和 2016 年 <5 岁儿童死于 RV 感染的人数分别为 21.5 万例、14.46 万例和 12.85 万例^[122],比 2000 年死亡人数(52.8 万例)分别减少 59%、73%和 76%^[46],2019 年腹泻死亡中 RVGE 比例下降至 19.11%,较 2015 年下降了 35%^[135]。在疫苗使用多年的地区,成人和老人的全因胃肠炎住院率下降,在老年人群中全因 AGE 和 RVGE 发病率也下降^[136]。

(3)中国 RV 疫苗上市前(2000 年及以前):中国北方两个地市的调查显示,<5 岁儿童 RV 感染占社区腹泻的 17%,占门诊腹泻就诊病例的 28%,RV 腹泻住院占儿童腹泻住院总数的 46%,RV 导致的住院率为 1 100/10 万,儿童出生后到 5 岁时累计 RV 腹泻住院率为 5 200/10 万,655 例 <5 岁腹泻住院中有 2 例可能死于 RV 感染^[137]。

(4)中国 RV 疫苗上市使用后(2000 年后):随着疫苗的使用和医疗水平的提高,中国 <5 岁儿童 RV 腹泻住院率和死亡率呈下降趋势。2007–2008 年中国 <5 岁儿童估计每年 RV 相关门诊和住院发生率分别为 2 010/10 万和 210/10 万,2 岁以下儿童门诊和住院发生率分别为 3 910/10 万和 410/10 万^[131]。2012–2013 年北京市和甘肃省 <5 岁儿童 RV 感染住院率总计为 144(95%CI:130–160)/10

万,3 岁以下儿童 RV 感染住院率为 240 (95% CI: 220–260)/10 万^[130]。2013 年较 2008 年的住院率下降 30%^[130,131]。2002 年中国约 13 400 例<5 岁儿童死于 RVGE^[138]。2003–2012 年中国估算共有 53 559 例<5 岁儿童死于 RVGE, RVGE 死亡率从 2003 年的 66/10 万活产数下降到 2012 年 17/10 万活产数,2012 年较 2003 年死亡率下降 70%^[130], 儿童死亡率的整体下降趋势可能在很大程度上与社会经济的快速发展以及医疗和公共卫生系统的改善有关^[130],其中农村和城市地区<5 岁儿童 RVGE 死亡率分别从 2003 年的 107/10 万和 6/10 万下降到 2012 年的 33/10 万和 3/10 万^[130]。中国 2012 年 RV 感染导致<5 岁儿童死亡 2 791 例^[130],WHO 估算到 2016 年中国儿童因 RV 死亡已下降到 474 例,死亡率为 0.8/10 万,但 RVGE 在中国仍是值得关注的、导致儿童死亡的、可通过疫苗预防的传染病之一^[130,139]。虽然 2000 年后中国 RVGE 住院和死亡率有所下降,但疾病负担仍然较重。中国疾病预防控制中心传染病监测数据显示,2005–2018 年中国 RVGE 年报告发病率由 8.4/10 万上升至 178.1/10 万,呈波动上升趋势^[44],表明中国 RV 感染尚未得到有效控制,仍需采取进一步措施来应对挑战。

2.5.2 失能/伤残和寿命损失 疾病引起的失能/伤残和早死综合测量的常用指标包括寿命损失年 (Years of life lost, YLL)、伤残寿命损失年 (Years lived with disability, YLD) 和伤残调整寿命年 (Disability-adjusted life year, DALY)。根据全球疾病负担研究数据,RV 疫苗使用前的 1990 年和疫苗使用后的 2010 年中国<5 岁儿童感染性腹泻 (病原包括细菌、病毒和寄生虫) YLL、YLD 和 DALY 排在第一位的疾病均为 RVGE。相比 1990 年,2010 年<5 岁儿童 RVGE 疾病负担大幅下降。2010 年 RVGE 的 DALY 值 (159 148.85 人年) 和 DALY 率 (193.61/10 万) 分别较 1990 年下降 89.00% 和 84.00%,2010 年 YLL 值 (50 931.58 人年) 和 YLL 率 (61.96/10 万) 分别比 1990 年下降 95.90% 和 94.06%,2010 年 YLD 值 (108 217.27 人年) 和 YLD 率 (131.65/10 万) 分别比 1990 年下降 38.00% 和 10.00%^[140]。进一步分析提示 5–69 岁人群感染性腹泻 YLL 最高的也是 RVGE,0–4 岁和 5–69 岁人群 RV 感染导致较高 YLL;与其他引起腹泻的病原相比,RV 感染造成更严重的寿命损失^[140]。

2.5.3 经济负担 RV 疫苗引入后,虽然<5 岁儿童 RV 感染导致的死亡率较低,但医疗机构就诊率和

住院率仍然较高^[133]。一项 2000–2011 年亚洲国家和地区 RVGE 相关经济负担的综述显示,因住院、药物治疗和诊断检测而产生的平均直接医疗费用 (调整至 2009 年) 从每名儿童 20 美元至 2 142 美元不等。每年的社会总成本 (包括直接医疗成本、非医疗成本和间接成本) 在 41 万美元至 3.65 亿美元之间^[141],中国是亚洲 RVGE 支出成本最高的国家。按每年 RV 腹泻病例 1 210 万例推算,中国用于 RV 相关疾病负担的年度总直接成本、年度总社会成本和年度自费支出分别高达 2.71 亿美元、3.65 亿美元和 2.90 亿美元^[142]。2013 年估算中国每年<5 岁儿童 RV 腹泻门诊病例 116 万例 (范围:113 万例–119 万例),门诊直接费用和间接费用合计 10.4 亿元 (范围:10.2 亿元–10.7 亿元);住院病例为 11 万例 (范围:10 万例–12 万例),直接费用和间接费用合计约 2.6 亿元 (范围:2.3 亿元–2.9 亿元)。与 2006 年相比,2013 年中国<5 岁儿童门诊人均总费用 (898.38 元)、门诊人均直接费用 (476.16 元)、住院人均总费用 (2 308.26 元) 和住院人均直接费用 (1 513.42 元) 分别增加 97.0%、增加 58.0%、减少 54.4% 和减少 63.4%^[142]。

3 RVGE 诊断和治疗

近年来,随着医疗技术的不断进步和研究的深入以及公共卫生防控能力的发展,RVGE 诊疗已经取得了较大进展。诊疗方法的不断丰富和完善推动了 RVGE 规范化诊疗。

3.1 临床表现

3.1.1 胃肠道表现 RVGE 多发生在 6–24 月龄婴幼儿,潜伏期通常为 1–3 d,急性起病,主要表现为腹泻,常伴有呕吐和发热,大便为水样便、蛋花汤样便或稀糊便,一般不含黏液和脓血,严重者每天排便多达 10 余次甚至更多,引起脱水和电解质紊乱。RVGE 具有自限性,疾病严重程度和病程与感染的病毒量和个体免疫状况有关,自然病程通常为 3–8 d,平均为 5 d,绝大多数预后良好。严重呕吐和腹泻可引起脱水、休克、酸中毒和电解质紊乱,如果未得到及时有效的治疗,可能导致死亡^[143,144]。感染 RV 的婴幼儿可因继发双糖酶 (主要是乳糖酶) 缺乏导致腹泻症状迁延^[145]。免疫缺陷患儿感染 RV 后还可引发慢性腹泻。

3.1.2 并发症 RVGE 患儿主要并发症是脱水。由于 RV 可产生全身性的病毒扩散,可导致一系列肠道外并发症,例如中枢神经系统的惊厥发作^[146]。约 4% 的 RVGE 患儿可出现神经系统并发症,热性

和非热性惊厥是最常见的表现,少数表现为脑膜炎或脑炎^[30]。RVGE 患儿并发心肌损害、肝损伤或肾损伤不常见,一般不严重,可呈自限性^[30,147]。

3.1.3 临床严重程度分型与脱水程度评估 按病情严重程度,可将 RVGE 患者分为轻型、中型和重型,轻型患者的胃肠道症状较轻,无脱水;中型患者

的胃肠道症状较重,并出现轻、中度脱水;重型患者的胃肠道症状重,出现重度脱水甚至休克。婴幼儿频繁呕吐和腹泻容易出现脱水、酸中毒和电解质紊乱,可表现为精神差或萎靡不振,前囟或眼窝凹陷,口干,泪少,尿少,口唇樱红,呼吸增快。临床上可使用量表评估脱水程度(表1)^[148]。

表1 RVGE 患者脱水程度评估表

脱水程度 (占体重百分比)	丢失体液	精神状态	皮肤弹性	黏膜	前囟、眼窝	肢端	尿量	脉搏	血压
轻度	<5%	稍差	尚可	稍干燥	稍有凹陷	尚温暖	稍少	正常	正常
中度	5%~10%	萎靡或烦躁	差	干燥	凹陷	稍凉	明显减少	增快	正常或稍降
重度	>10%	嗜睡、昏迷	极差,捏起皮肤回弹≥2s	明显干燥	明显凹陷	凉或发绀	无尿	明显增快且弱	降低

3.2 实验室检查

3.2.1 一般检查 外周血常规白细胞一般正常^[22]。粪便外观常为浅黄色稀水样,镜检一般无脓细胞或红细胞,偶尔可见少量白细胞^[22,149]。生化、血气分析评估酸中毒和电解质紊乱情况。

3.2.2 病原学检查 RV 抗原检测:通过直接或间接酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、胶体金免疫层析法检测粪便中特异性 RV 抗原^[22,150],敏感度可以达到 89.2% (95% CI: 77.4% - 95.3%), 特异度高达 93.2% (95% CI: 83.8% - 97.3%)^[151]。胶体金免疫层析法具有快速、操作简单的特点,临床应用广泛。ELISA 是传统的 RV 抗原检测方法,操作方便、价格低廉,但耗时略长。病毒核酸检测:广泛应用于临床实验室,敏感性和特异性优于抗原检测^[152]。从粪便样本中提取病毒 RNA,目前多使用实时荧光逆转录聚合酶链反应(real-time reverse transcription-polymerase chain reaction, rRT-PCR)实现 RV 病毒核酸的快速检测和/或定量。逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和巢氏 PCR 可以定性检测病毒,并可用于进一步鉴定常见的 G 基因型和 P 基因型^[22,150]。

3.3 诊断、鉴别诊断和报告

3.3.1 诊断 在秋冬季节婴幼儿出现腹泻,大便呈水样、蛋花汤样、稀糊状,伴有呕吐和/或发热,临床应高度怀疑 RVGE。由于病毒性腹泻临床表现相似,因此确诊需要基于病原检测。

3.3.2 鉴别诊断 RVGE 需与其他病毒(例如诺如病毒、札如病毒、星状病毒、腺病毒等)、细菌和寄生虫感染引起的腹泻进行鉴别,也需与由于喂养不当或其他非感染性腹泻(乳糖不耐受、食物蛋白诱导性肠病等)引起的水样性腹泻进行鉴别^[143,148]。可通过血常规、粪便常规镜检和特异性病原学检测结

果(例如 ELISA 或胶体金免疫层析法等抗原检测方法或 PCR 等核酸检测方法)加以鉴别^[22,153]。

3.3.3 报告 根据《中华人民共和国传染病防治法》,对于被诊断为 RVGE 的病例,应按照丙类传染病的要求,通过中国疾病预防控制中心传染病监测信息系统进行报告。如果有可获得的病原检测结果,应在备注中详细注明。

3.4 治疗 RVGE 为自限性疾病,主要治疗为对症治疗,即预防和纠正脱水、电解质紊乱和酸碱失衡,继续适量饮食,合理用药^[148]。目前没有针对 RVGE 的特异性治疗药物,且抗生素对 RVGE 无效^[154]。

3.4.1 护理和饮食管理 应尽早给予适宜饮食,避免高糖、高脂和粗纤维食物。婴幼儿母乳喂养者继续母乳喂养,配方奶喂养者如果怀疑或明确伴有乳糖不耐受时可选择低乳糖或无乳糖配方奶。辅食方面遵循从少到多、从稀到稠的原则提供符合患儿年龄的易消化饮食,以缓解 RV 感染导致的胃肠道上皮通透性改变,缩短病程,并改善患儿营养状况^[153]。年长患儿饮食不限,但应避免摄入高浓度单糖饮食,例如碳酸饮料、果冻、甜点等含糖饮料和高脂肪饮食^[33]。

3.4.2 对症支持治疗 (1)补液治疗:根据患儿脱水和电解质紊乱的程度选择口服补液盐(Oral rehydration salt, ORS)或静脉输液进行补液治疗,以达到最佳疗效。

口服补液是预防和治疗轻度和中度脱水的首选方法。目前推荐选择低渗口服补液盐(ORS III): ①预防脱水:患儿自腹泻开始就应口服足够的液体以预防脱水,可予 ORS III 或米汤加盐溶液(每 500 mL 加细盐 1.75 g)。每次稀便后补充一定量的液体(≤6 月 50 mL, >6 月-2 岁 100 mL, >2 岁-10 岁 150 mL, >10 岁儿童按需饮用),直至腹泻停止^[148]。

②纠正轻度或中度脱水:口服补液用量(mL)=体重(kg)×(50-75),4 h 内分次服完。4 h 后再次评估脱水情况。若出现频繁或大量腹泻(>10-20 mL/kg·h)、频繁或严重呕吐、口服补液服用量不足以致脱水未纠正、严重腹胀,提示口服补液可能失败,需调整补液方案^[148]。

静脉补液适用于重度脱水、不能耐受口服补液的中度脱水患儿、休克、意识改变、口服补液脱水无改善或程度加重、肠梗阻等患儿。静脉补液的成分、量和滴注持续时间需根据脱水程度和性质决定。补液原则为“先浓后淡,先盐后糖,先快后慢,见尿补钾”^[148]。一旦患儿病情允许,即可同时增加或改为口服补液^[33]。

(2)黏膜保护剂:蒙脱石散有助于缩短急性水样便患儿的病程,减少腹泻次数和量。注意该药需餐前口服^[148]。

(3)补锌治疗:WHO 指出,锌补充剂可以降低腹泻的持续时间和严重程度,减少腹泻复发。推荐 6 月龄至 5 岁儿童腹泻患者给予锌补充剂,特别是生活在缺锌地区和营养不良儿童^[1]。

(4)微生态制剂:益生菌可能缩短腹泻病程和住院时间,可酌情选用^[148]。

(5)中医药治疗:RVGE 属于中医“泄泻”中“暴泻”范畴,发病突然,以排便次数剧增、泻下急迫为主要表现。病变脏腑主要在脾胃、大小肠,病机关键是脾虚湿盛。小儿脾常不足,加之外感寒、湿、暑、热之邪伤及脾胃,或饮食不节,恣食生冷,暴饮暴食,导致中焦壅滞,脾不能运,肠道传化失司,清浊不分,暴泻为病。辨证分为湿热泻、风寒泻和伤食泻。治疗以运脾化湿为基本治则,祛邪为主,重在化湿,根据寒热等不同病因病机,采用清化湿热、散寒化湿或消食导滞之法^[155,156]。辨证论治方法见表 2。

表 2 RVGE 中医辨证和治则治法

辨证分型	治则治法	方药	中成药	推拿	针灸
湿热泻	清肠泄热,化湿止泻	葛根黄芩黄连汤加減	儿泻停颗粒、肠炎宁糖浆	补脾经、清大肠、清小肠、退六腑、揉小天心	取神阙、天枢、大肠俞、上巨虚、阴陵泉、内庭、曲池。神阙用灸法,其余穴位针刺,天枢、大肠俞、上巨虚、阴陵泉用补法,内庭、曲池用泻法
风寒泻	疏风散寒,化湿和中	藿香正气散加減	藿香正气口服液、小儿腹泻贴外用	揉外劳宫、推三关、摩腹、揉龟尾	取神阙、天枢、大肠俞、上巨虚、阴陵泉、关元、水分。神阙用灸法,其余穴位针灸并用
伤食泻	消食化滞,运脾和胃	保和丸加減	神曲消食口服液、小儿腹泻宁颗粒(糖浆、合剂)	揉板门、清大肠、补脾经、摩腹、运内八卦、揉中脘	取神阙、天枢、大肠俞、上巨虚、阴陵泉、中脘、建里。神阙用灸法,其余穴位针刺,大肠俞、上巨虚、阴陵泉用补法,天枢、中脘、建里平补平泻

4 RVGE 免疫预防

RVGE 预防控制需采取综合性防控措施。良好的卫生环境、习惯、设施、行为规范等有利于阻止 RV 传播,尤其是在护理 RV 感染等腹泻儿童中,养成良好的洗手习惯、规范处理污染的尿不湿、衣物、室内物品、环境等,有助于减少家庭内或医院内传播风险^[10,157]。WHO 和联合国儿童基金会倡导在发展中地区改善公共卫生环境和设施、提供安全卫生的生活用水和饮用水、婴儿早期母乳喂养^[158]、改善营养不良状态、增强抵抗力等预防腹泻^[159]。这些卫生学措施不能完全阻断 RV 传播,但可以减少中重症病例数,显著降低疾病负担。因此 WHO 还建议,接种 RV 疫苗应视为控制腹泻病综合策略的重要组成部分^[1],包括提供具备良好成本效益的多种疫苗,开展健康知识宣传,提升公共卫生从业人员和公众对 RVGE 和 RV 疫苗的认知,并建议全球所有国家和地区将 RV 疫苗纳入 NIP,尤其是<5 岁儿童高死亡率地区,保证疫苗覆盖率维持较高水平,建立有效的免疫屏障,从而降

低 RVGE 疾病负担。

4.1 已上市 RV 疫苗研究概述 1973 年人类首次发现 RV 后^[2],最早开发了动物源 RV 毒株的人用疫苗,例如应用两株牛源 RV 研发的人用疫苗[RIT 4237(G6P6[1]) 和 WC3(G6P7[5])],应用 1 株恒河猴源 RV 研发的人用疫苗(RRV:G3P[3]) 和 LLR。上述候选疫苗中仅中国兰州生物制品研究所研发的 LLR 于 2000 年在中国上市,至今仍在使^[160]。为提高 RV 疫苗的有效性,第二代重配疫苗是将源于动物母本株 RV(牛源、羊源等) VP7 和/或 VP4 基因节段替换为广泛流行的人 RV 的相应节段,例如 1998 年上市的 RotaShield 是含有人 RV 的 G1、G2、G4 和猴 RV 的 G3 血清型的四价人-猴重配疫苗,但在上市后不久,因罕见的肠套叠不良事件退出市场^[161]。2006 年默沙东有限责任公司研发的 RV5 在美国上市;2005 年葛兰素史克生物制品公司研发的口服单价人 RV 减毒活疫苗 Rotarix(Human rotavirus, live, attenuated, monovalent, oral vaccine, RV1)在墨西哥上市。印度从 1 名 RV 无症状感染

新生儿标本中分离到 1 株天然的 RV 重配株 G9P[11],经减毒后研发成功口服单价减毒活疫苗 Rotavac,于 2014 年上市;印度 2017 年还上市了一种 5 价人-牛 RV 重配疫苗 Rotasiil,该疫苗株是将牛母本株的 VP7 基因换成了人的常见型别 RV 的 VP7 基因。此外,越南从 1 名儿童粪便中分离到 1 株 RV,经减毒后开发成口服减毒活疫苗 Rotavin-M1,

于 2012 年在越南上市。中国兰州生物制品研究所的三价口服人羊重配 RV 活疫苗 [Lanzhou lamb reassortant rotavirus vaccine, live, oral, trivalent (Vero cell), LLR3] 于 2023 年 4 月获得中国上市许可。LLR3 以该研究所上市的 LLR 疫苗株作为母本株,重配了人 RV 流行株的 VP7 基因。全球上市的 RV 疫苗基本情况见表 3。

表 3 全球上市的 RV 疫苗基本情况

疫苗名称	种类	接种剂次	使用地区	生产企业建议的免疫程序	疫苗毒株	上市年份
LLR ^[162]	羊 RV 疫苗株, 单价	最多 3 剂	中国	2 月龄后每年口服 1 剂	G10P[15]	2000
RotaTeq (RV5) ^[163]	人-牛重配株, 五价	3	大部分国家和地区	6-12 周龄口服第 1 剂,第 2 剂与第 1 剂、第 3 剂与第 2 剂间隔 4-10 周;全程接种在 32 周龄之前完成。	G1、G2、G3、G4、P[8]	2006
Rotarix (RV1) ^[163]	新生儿 RV 减毒疫苗株,单价	2	大部分国家和地区	6 周龄开始口服第 1 剂,第 2 剂与第 1 剂间隔 4 周;接种应在 16 周龄前开始,在 24 周龄前完成全程接种	G1P[8]	2005
Rotavin-M1 ^[163]	RV 减毒疫苗株,单价	2	越南	第 1 剂从 6 周龄开始;第 2 剂与第 1 剂间隔约 2 个月,全程接种在 6 月龄之前完成	G1P[8]	2012
Rotavac ^[163]	天然人-牛重配株,单价	3	印度、巴基斯坦、印度尼西亚和尼日尔	从 6 周龄开始口服第 1 剂,第 2 剂与第 1 剂、第 3 剂与第 2 剂间隔 4 周;全程接种在 8 月龄之前完成	G9P[11]	2014
Rotasiil ^[163]	人-牛重配株, 五价	3	印度、巴基斯坦、印度尼西亚和尼日尔	从 6 周龄开始口服第 1 剂,第 2 剂与第 1 剂、第 3 剂与第 2 剂间隔 4 周;全程接种在 8 月龄之前完成	G1、G2、G3、G4、G9	2017
LLR3 ^[164]	人-羊重配株, 三价	3	中国	6-13 周龄开始口服第 1 剂,每剂间隔 1 月,第 3 剂接种不应晚于 32 周龄	G2、G3、G4	2023

4.2 RV 疫苗使用现状 目前全球有七种 RV 疫苗获批上市,RV5、RV1、Rotavac 和 Rotasiil 四种 RV 疫苗先后获得了 WHO 预认证,其中 RV1 和 RV5 在全世界广泛使用,Rotavac 和 Rotasiil 仅在印度、巴基斯坦、印度尼西亚、尼日尔等少数国家使用^[165],Rotavin-M1 仅在越南使用,LLR 仅在中国使用。LLR3 于 2023 年 4 月获得中国上市许可。

全球 RV 疫苗覆盖率逐年增加。2021 年全球 RV 疫苗覆盖率为 49%,而 2018 年 1 岁以下儿童仅为 35%^[166]。各地区间疫苗覆盖率差异较大。截至 2022 年底,RV 疫苗已在全世界 123 个国家和地区纳入了 NIP,主要是欧美等发达国家和地区以及全球疫苗免疫联盟 (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI) 等项目资助的发展中国家和地区。亚洲 RV 疫苗覆盖率相对较低,仅 21 个国家和地区将其纳入 NIP。越南在 2023 年接受 GAVI 项目资助,将 RV 疫苗纳入 NIP^[167]。部分亚洲国家 (例如中国、日本等) 实行自愿接种 RV 疫苗^[168]。

中国已批准上市使用的 RV 疫苗有三种,包括 2000 年上市的兰州生物制品研究所有限责任公司

生产的 LLR、2018 年上市的默沙东 (中国) 有限公司进口的 RV5 和 2023 年获批上市的兰州生物制品研究所有限责任公司生产的 LLR3,均属于非 NIP 疫苗。2019 年中国 10 个省份横断面调查显示,第 1 剂 RV 疫苗接种率为 20.3%,第 3 剂接种率仅为 1.8%;其中上海市第 1 剂接种率最高,达到 47.0%,江西省为 30.7%,北京市为 25.9%^[169]。近年来,中国 RV 疫苗批签发量稳步上升,2018 年批签发 594 万支,到 2020 年批签发量已突破 1 000 万支,表明 RV 接种数量在不断提高。2017-2021 年各年 LLR 批签发量分别为 462 万剂、515 万剂、551 万剂、681 万剂和 562 万剂,批签发数量相对处于稳定状态。2018-2021 年各年 RV5 批签发量分别为 79 万剂、470 万剂、399 万剂和 731 万剂^[170],批签发数量在快速提高。LLR3 于 2023 年 12 月 28 日首次获得批签发。

4.3 RV 疫苗有效性和安全性 目前上市的 RV 疫苗总体有效,均表现出良好的安全性。广泛使用的两种疫苗 (RV1 和 RV5) 在不同地区的保护效力和效果差异较大,在儿童高死亡率地区的免疫效果明显低于低死亡率地区。其他几种在部分国家和局部

地区使用的 RV 疫苗的相关数据较少,有待进一步研究。

4.3.1 免疫原性 上市的 RV 疫苗均有较好的免疫原性。接种第 2 剂次 RV1 后第 2 月后,97.5% (95% CI: 86.8%–99.9%) IgA 血清阳转, GMC 为 314.6 (95% CI: 215.1–460.1) U/mL^[171]。全程接种 RV5 后第 2–6 周,接种者 IgA 抗体血清阳转率为 93%–100% (对于 RV5,当 IgA 抗体滴度升高 3 倍时定为血清阳转)^[172]。在非洲 HIV 感染和未感染婴儿中,RV5 接种后 IgA 血清反应率为 81%,对 G1、G3 和 G4 基因型 RV 的中和抗体显著升高^[173]。印度一项研究显示,接种 3 剂次 Rotavac 或 Rotasiil 后,婴儿血清反应率(血清 IgA 抗体水平 ≥ 20 AU/mL)分别为 24.1% 和 35.2%^[174]。Rotavin-M1 在 I/II 期临床试验中,IgA 血清阳转率为 73%,与 RV1 对照组阳转率相似^[175]。接种 LLR 4–5 周后,对 G1、G2、G3、G4 和 G10 基因型 RV 的中和抗体 ≥ 4 倍增长率为 45.28%–60.38%^[176]。全程接种 LLR3 后 57.79%–60.84% 受试者血清抗 G2、G3 和 G4 基因型 RV 的 IgA 抗体升高 4 倍^[164]。

在与多种疫苗的联合免疫中,RV 疫苗也具备良好的免疫原性。当 RV1 与口服脊髓灰质炎减毒活疫苗 (Oral poliomyelitis attenuated live vaccine, OPV) 同时接种时,免疫原性均降低,但仍然符合血清阳转标准,且 OPV 的免疫原性无明显变化^[177]。美国一项研究表明,RV5 与 b 型流感嗜血杆菌多糖结合疫苗 (Haemophilus influenza type b polysaccharide conjugate vaccine, Hib)、乙型肝炎 (乙肝) 疫苗 (Hepatitis B vaccine, HepB)、无细胞百白破联合疫苗 (Diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP)、脊灰灭活疫苗 (Inactivated poliovirus vaccine, IPV)、7 价肺炎球菌多糖结合疫苗 (7-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, PCV7) 同时接种后,除对同时接种疫苗中百日咳疫苗所含的百日咳黏附素成分的抗体应答有所减弱外,其余 16 种抗原的抗体应答无明显下降,且联合接种组与安慰剂组 (RV5 疫苗与安慰剂同时接种组) RV5 各型抗体水平相似^[178]。LLR 与麻疹风疹联合减毒活疫苗 (Measles and rubella combined attenuated live vaccine, MR) 或麻腮风联合减毒活疫苗 (Measles, mumps and rubella combined attenuated live vaccine, MMR) 联合接种后,抗体阳转率与单独接种无显著性差异^[179,180];另外一项研究中流行性腮腺炎疫苗和 LLR 联合接种组的腮腺炎抗体滴度

显著高于单独接种 MMR 组^[181]。上述资料表明,RV 疫苗与多种其他疫苗联合接种的免疫原性较好。未见 Rotavac、Rotasiil、Rotavin-M1 和 LLR3 联合接种相关文献报道。

不同 RV 疫苗序贯接种也显示 RV 疫苗具备良好的免疫原性。与单一接种方案相比 (RV5–RV5–RV5 或 RV1–RV1), 三种序贯方案接种组 (RV5–RV1–RV1、RV5–RV5–RV1 和 RV1–RV5–RV5) 的免疫原性均显示出非劣效性,表明 RV5 与 RV1 可以序贯接种^[182]。另一项研究显示,各序贯方案接种组 (Rotavac–Rotasiil–Rotavac、Rotasiil–Rotavac–Rotasiil、Rotavac–Rotasiil–Rotasiil 和 Rotasiil–Rotavac–Rotavac) 的血清反应率 (33.5%, 95% CI: 30.9%–36.2%) 非劣效于单一疫苗方案接种组 (Rotasiil–Rotasiil–Rotasiil 和 Rotavac–Rotavac–Rotavac) (29.6%, 95% CI: 26.1%–33.4%), 这提示在一些配送能力较弱地区 RV1 和 RV5 间、Rotavac 和 Rotasiil 间可序贯接种^[174]。未见 LLR 与 RV5 序贯接种的免疫原性数据。

不同 RV 疫苗的免疫原性^[164,176,183–187] 见表 4。

4.3.2 保护效力、保护效果和影响 国外临床试验表明 RV 疫苗的保护效力良好,但在 <5 岁儿童高死亡率国家的保护效力稍低。RV5 和 RV1 在低、中和高死亡率国家接种 1 年后的保护效力分别为 94%、84% 和 44%^[188]。在 <5 岁儿童高死亡率的非洲和亚洲国家,RV1 或 RV5 接种 1 年后对重度 RVGE 的保护效力在 48%–57% 之间;Rotavac 和 Rotasiil 在高死亡率地区的保护效力分别为 54% 和 44%^[189–191]。基于临床试验和随访分析,RV1 在中高收入国家随访 1 年时,对于疫苗同型别、G 或 P 基因型相同或完全不同型别的保护效力分别为 90% (95% CI: 50%–97%)、82% (95% CI: 36%–96%) 和 74% (95% CI: 5%–95%), 随访 2 年时分别为 90% (95% CI: 21%–99%)、86% (95% CI: 53%–96%) 和 77% (95% CI: 14%–94%);RV5 在中低收入地区 1 年期内,针对疫苗型别和非疫苗型别的保护效力分别为 57% (95% CI: 41%–69%) 和 60% (95% CI: 36%–75%), 2 年期分别为 39% (95% CI: 27%–50%) 和 47% (95% CI: 27%–61%);RV5 在中高收入地区完成接种 2 年时,疫苗型别和非疫苗型别的保护效力分别为 95% (95% CI: 91%–97%) 和 100% (95% CI: 70%–100%)^[192]。Rotavac 和 Rotasiil 降低严重 RVGE 的比例分别为 56.0% (95% CI: 37.3%–69.2%) 和 52.2% (95% CI: 12.1%–74.0%)^[192]。

表 4 按 5 岁以下儿童死亡率分组接种不同 RV 疫苗后的免疫反应

疫苗和指标	随访时间	低死亡率国家	中死亡率国家	高死亡率国家
RV5 ^[183]				
IgA GMT (95%CI)	接种最后 1 剂后 1-2 月	322(225-467)	157(117-212)	39(25-60)
血清阳转率(%) (95%CI)		95(87-98)	95(90-100)	79(66-88)
RV1 ^[183]				
IgA GMC(U/mL) (95%CI)	接种最后 1 剂后 1-2 月	236(174-329)	101(66-157)	47(31-74)
血清阳转率(%) (95%CI)		87(78-92)	74(61-84)	53(41-64)
Rotasil ^[184]				
IgA GMC(U/mL) (95%CI)		-	-	30.51(21.12-37.06)
血清阳转率(%) (95%CI)	3 剂后	-	-	52.75(47.48-57.97)
Rotavac				
IgA GMT (95%CI) ^[185]	第 3 剂后 28d	-	-	20.7(17.9-24.0)
血清阳转(≥4 倍增长)率(%) (95%CI) ^[186]	单剂量后 28d	-	-	73.3(54.1-87.7)
Rotavin/Rotavin-M1 ^[187]				
IgA GMC(U/mL) (Rotavin-M1) (95%CI)	第 2 剂后 28d	-	35.04(27.34-44.91)	-
IgA GMC(U/mL) (Rotavin) (95%CI)	第 2 剂后 28d	-	48.25(40.59-57.37)	-
血清阳转率(%) (Rotavin-M1) (95%CI)	第 2 剂后 28d	-	64.4(55.75-72.49)	-
血清阳转率(%) (Rotavin) (95%CI)	第 2 剂后 28d	-	70.4(64.54-75.82)	-
LLR ^[176]				
中和抗体 GMT	服苗后 4-5 周	G1;206.35	-	-
		G2;255.36	-	-
		G3;87.10	-	-
		G4;155.20	-	-
		LLR;323.98	-	-
血清阳转率(%)	服苗后 4-5 周	G1;75.00	-	-
		G2;66.67	-	-
		G3;63.16	-	-
		G4;75.86	-	-
		LLR;76.47	-	-
LLR3 ^[164]				
IgA GMT	第 3 剂后 30d	G2;2.27	-	-
		G3;1.99	-	-
		G4;2.38	-	-
血清阳转率(%)	第 3 剂后 30d	G2;60.8	-	-
		G3;57.8	-	-
		G4;60.5	-	-

注:“-”表示无数据。

RV5 在中国的Ⅲ期临床试验数据显示,对重度 RVGE 的保护效力达 95.5% (95% CI: 71.9% - 99.9%),预防任何血清型导致的任何程度 RVGE 的保护效力为 69.9%,对中国主要流行株 G9P[8] 导致的任何程度和重度 RVGE 的保护效力分别为 67.4% 和 88.3%。该结果提示 RV5 疫苗株可对包含 P[8] 基因型的不同 G 基因型的流行株 (GxP[8]) 提供较好的保护^[193]。LLR3 在中国河南省健康婴儿中进行的Ⅲ期临床试验显示,LLR3 第一个流行季对任意 RVGE 的保护效力为 59.3%,对严重 RVGE 的保护效力为 75.2%;第二个流行季对任意 RVGE 的保护效力为 55.1%,对严重 RVGE 的保护效力为 68.8%^[164]。未见 LLR 上市前Ⅲ期临床试验保护效力的数据。

早产儿 (< 32 孕周出生)、出生低体重儿 (1 500-2 499 g) 和极低体重儿 (<1 500 g) 在出生第一年感染 RV 后,患中重度 RVGE 且住院治疗的风险大大增加。队列研究显示,在早产儿人群和同队列正常儿童中按程序接种 RV5 对预防任何严重程度 RVGE 的保护效力分别为 70% 和 74%^[194,195],表明 RV5 在早产儿中具有较好的保护效力。其他疫苗缺乏相关数据。

在真实世界研究中,不同疫苗在不同经济水平、地理区域和儿童死亡率的国家,对不同严重程度 RVGE 的保护效果不同。Meta 分析表明,RV1 和 RV5 在发达地区、中东和南亚、拉丁美洲和加勒比海、南亚以及撒哈拉以南非洲对严重 RVGE 的保护效果分别为 91%、88%、80%、60% 和 46%,对 RVGE

住院的保护效果(无南亚数据)分别为 94%、94%、84%和 58%^[196]。系统综述和 Meta 分析显示,在 <12 月龄儿童中,RV5 和 RV1 在低、中和高儿童死亡率国家或地区对实验室确认的重症 RVGE 的保护效果分别为 86%、77%和 63%–66%,在 12–23 月龄儿童中,两种疫苗在低、中和高死亡率国家的保护效果分别为 84%–86%、54%和 58%^[197]。系统综述和 Meta 显示,在中高收入地区,RV1 和 RV5 对疫苗型别或非疫苗型别 RV 流行株的保护效果相似^[198]。RV 疫苗上市后监测结果显示,在美国 RV5 或 RV1 同时上市的地区,全程接种预防 RV 感染导致的住院和急诊的保护效果分别为 84%和 83%^[199];在墨西哥,RV 疫苗(RV1 和 RV5)对严重 RVGE 和 RVGE 的保护效果分别为 77%–100%和 70%–80%,对任何原因住院的胃肠炎和严重胃肠炎的保护效果分别为 42%和 85%^[200,201]。LLR 上市后病例对照研究结果显示,接种 1 剂和两剂 LLR 的保护效果分别为 43.8% (95% CI: 34.7%–51.7%) 和 44.6% (95% CI: 16.6%–63.2%)^[202],LLR 对重度 RVGE 的保护效果为 52%–88%^[203,204]。北京市 2015–2017 年 <5 岁儿童 LLR 平均接种率为 10.8%,接种 1 剂的校正后保护效果为 34.9%;对严重程度评分 ≥ 11 分 (Vesikari) 的 RVGE 的校正后保护效果为 87.7%,2–35 月龄儿童的校正后保护效果为 36.2%,针对 G9 型 RV 导致的 RVGE 的校正后保护效果为 40.8%^[162]。目前缺乏 Rotasiil、Rotavac 和 LLR3 的真实世界保护效果数据。

RV 疫苗的广泛使用对 RVGE 和 AGE 的流行均产生了重要影响。2005–2015 年全球 <5 岁儿童腹泻病例数下降约 10%,由腹泻导致的死亡减少约 34%,RV 所致死亡减少 44%^[95];低死亡率国家 RVGE 下降 90%,高死亡率国家下降 30%^[188]。2006–2019 年全球数据分析显示,在儿童低、中和高死亡率国家,<1 岁组 RVGE 住院中位数减少分别为 78% (IQR: 65%–85%)、76% (IQR: 69%–79%) 和 55% (IQR: 41%–64%);<5 岁组分别为 66% (IQR: 49%–76%)、59% (IQR: 49%–59%) 和 50% (IQR: 41%–65%),且在 1 岁组由疫苗引入前的 38%下降到 20%,2 岁组由 28%下降到 17%;在腹泻住院患儿中,引入疫苗前 RV 检出率为 40%,引入疫苗 4 年后 RV 检出率下降到 20%^[205]。在疫苗上市 10 年后,27 个国家 RV 哨点实验室监测网络数据显示,<1 岁组 RVGE 住院数和急诊数下降 80%,其中在儿童低、中和高死亡率地区分别为 80%、78% 和

46%^[206]。当疫苗覆盖率增加 10%,低死亡率的洪都拉斯和委内瑞拉的 RVGE 流行高峰明显下降且变得平滑^[207]。在中国南方地区 RV 疫苗接种率较高的城市,RVGE 患者的中位数发病年龄从 2007 年的 11 月龄推后至 2015 年的 15 月龄;在高发季节,起始、高峰和终止时间均延迟^[47]。广泛使用 RV 疫苗后,在多数地区 RVGE 流行特征发生明显变化,全球胃肠炎和 RVGE 发病率和死亡率大幅下降,在多数地区 RV 检出率大幅下降,流行高峰期季节趋于平缓。即便儿童高死亡率国家的疫苗保护效果没有低死亡率国家好,但减少的住院(重症)和死亡人数相当可观,因此强烈推荐在这些地区继续使用 RV 疫苗^[1]。

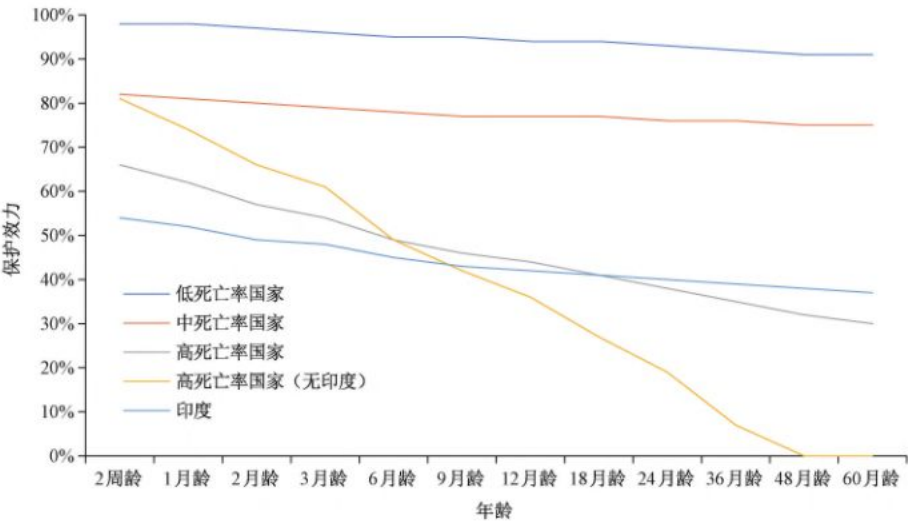
不同 RV 疫苗的保护效力和保护效果详见表 5。

4.3.3 免疫持久性 一项依据 RotaTeq、Rotarix、Rotasiil 和 Rotavac 的随机对照试验,在接种 1 年和/或 2 年的随访研究显示,各疫苗对严重 RVGE 的保护效果在观察期间呈一定程度减弱^[208]。在高收入地区进行 RV1 和 RV5 接种后至儿童 3 岁时仍可减少 RVGE 住院患者数量;RV5 在 <5 岁儿童高和低死亡率国家第 2 个流行季的保护效果分别从 64.2%下降到 19.6%和从 98%下降到 88%^[209–212],中死亡率国家从 82%下降到 77%^[188]。美国在全程接种 2 个流行季后,RV1 的保护效果为 80% (95% CI: 68%–88%);RV5 第 1 年和第 3 年的保护效果分别为 91% (95% CI: 78%–96%) 和 88% (95% CI: 78%–93%),RV5 第 6–7 年仍然具有保护作用,保护效果为 69% (95% CI: 43%–84%)^[213]。RV1 在拉丁美洲、欧洲、新加坡等国家和地区也表现出良好的免疫持久性,在第 2 个和第 3 个流行季对重症 RVGE 的保护效果为 83%–100%^[209];在美国 RV1 第 3 年和第 4 年的保护效果分别为 80% (95% CI: 51%–92%) 和 58% (95% CI: –64%–89%)^[213]。Rotasiil 和 Rotavac 在高死亡率国家对严重 RVGE 的保护效力 2 年后分别从 48%和 57%下降到 44%和 54%^[208]。随着时间的推移,WHO 预认证的四种 RV 疫苗在高、中和低死亡率地区保护效力呈不同程度衰减(图 1),表明上述 RV 疫苗能够持续保护儿童较长时间。LLR3 在第 2 个流行季对任何血清型导致的任何程度 RVGE 的保护效力为 56.3%,对任何血清型 RV 导致的严重胃肠炎的保护效力为 69.6%,对任何血清型的住院 RVGE 的保护效力为 77.3%;对疫苗含有的 G2、G3 和 G4 基因型导致的任何程度 RVGE 和严重 RVGE 的保护效力分别为 63.5%和 60.3%^[164]。

表 5 不同 RV 疫苗在不同<5 岁儿童死亡率水平国家的保护效力和保护效果

疫苗和指标	研究终点	随访时间	低死亡率国家 [%, (95%CI)]	中死亡率国家 [%, (95%CI)]	高死亡率国家 [%, (95%CI)]
RV5					
保护效力 ^[197]	RV 腹泻重症病例	出生后 1 年	97 (89–99)	–	57 (36–71)
		出生后 2 年	96 (89–99)	79 (59–89)	44 (23–59)
	全因腹泻重症病例	出生后 1 年	–	–	20 (–11–42)
		出生后 2 年	–	–	15 (1–26)
保护效果 ^[185,198]	实验室确诊的 RV 感染	/	85 (81–92)	–	45 (44–57)
	门诊或急诊就诊/住院	/	90 (63–100)	–	45 (43–92)
RV1					
保护效力 ^[197]	RV 腹泻重症病例	出生后 1 年	93 (82–97)	79 (71–84)	58 (39–72)
		出生后 2 年	90 (86–93)	77 (71–83)	35 (17–49)
	全因腹泻重症病例	出生后 1 年	52 (39–63)	36 (21–48)	27 (5–44)
		出生后 2 年	51 (40–60)	26 (–9–50)	17 (4–28)
保护效果 ^[185,198]	实验室确诊的 RV 感染	/	83 (78–91)	67 (46–75)	58 (55–63)
	门诊或急诊就诊/住院	/	84 (19–97)	75 (–2–94)	57 (18–69)
Rotasii ^[197]					
保护效力	RV 腹泻重症病例	出生后 1 年	–	–	48 (19–67)
		出生后 2 年	–	–	44 (26–58)
	全因腹泻重症病例	出生后 1 年	–	–	8 (–1–16)
		出生后 2 年	–	–	6 (–1–12)
Rotavac ^[197]					
保护效力	RV 腹泻重症病例	出生后 1 年	–	–	57 (40–70)
		出生后 2 年	–	–	54 (40–65)
	全因腹泻重症病例	出生后 1 年	–	–	16 (2–29)
		出生后 2 年	–	–	–
LLR					
保护效力 ^[199]	RV 腹泻重症病例	<5 岁	69 (58–75)	–	–
	全因腹泻重症病例			–	–
保护效果 ^[193,199]	实验室确诊的 RV 感染	<5 岁	34.9 (5.3–55.3)	–	–
	门诊或急诊就诊/住院	<5 岁	61 (47–72)	–	–
LLR3 ^[164]					
保护效力	严重 RVGE	第 1 个流行季	59.30	–	–
		第 2 个流行季	55.10	–	–
	所有 RVGE	第 1 个流行季	75.20	–	–
		第 2 个流行季	68.80	–	–

注：“-”表示无数据；“/”表示未明确相关信息。



注：印度的疫苗在临床试验中将混合感染的 AGE 进行分层分析，其数据单独列出。

图 1 WHO 预认证的 RV 疫苗在<5 岁儿童不同死亡率国家保护效力随年龄的变化^[188]

RV 疫苗的保护性随着时间推移而下降,在<5 岁儿童高死亡率地区较低死亡率地区的保护效力下降快;但在儿童高死亡率地区,由于儿童 RVGE 的发病高峰年龄较早和重症比例较高,接种 RV 疫苗仍然具有成本效益^[188]。LLR 和 Rotavin-M1 缺乏相关数据。

4.3.4 疫苗安全性 已经上市使用的六种 RV 疫苗均具有良好的安全性,以发热、呕吐、腹泻、易激惹等一般反应症状为主,多为一过性反应,预后良好;严重异常反应发生率较低。

在<5 岁儿童低死亡率和高死亡率国家的临床试验中,RV1、RV5、Rotasill、Rotavac 和 Rotavin-M1 单独接种时严重不良反应发生率与安慰剂组或无干预组相比无显著性差异^[1,175,208]。RV1、RV5、LLR 与其他 NIP 疫苗同时接种后不增加 RV 疫苗或其他 NIP 疫苗的不良反应^[212,214]。有研究表明,与单独疫苗接种相比,联合接种出现发热、呕吐的比例虽有升高,但无显著性差异^[178]。RV1 与 RV5 以及 Rotasill 与 Rotavac 序贯接种与单独接种相比的不良反应发生率无显著性差异^[182]。此外,RV1 和 RV5 已被证实在早产儿(胎龄<37 周)、HIV 感染婴儿和有 HIV 暴露史但未感染的特殊健康状态婴儿中具有良好的耐受性^[195,215,216]。在全球许多临床试验中,接种 RV 疫苗后肠套叠发生的风险无明显增加^[208,212]。RV1 和 RV5 在多地区多中心超过 6 万名受试者的临床试验和超过 10 万名受种者的上市后研究显示,未发现接种疫苗婴儿的肠套叠风险增加^[1,208,217]。LLR3 的一般反应与其他 RV 疫苗类似,以腹泻和发热最常见,疫苗相关严重不良反应发生率低于 0.1%,临床试验中疫苗组和对照组各观察到 2 例肠套叠^[164]。

RV 疫苗广泛使用后各国预防接种不良事件(Adverse event following immunization,AEFI)监测数据显示,RV 疫苗 AEFI 以一般反应为主。2010 年在 RV1 和 RV5 中检出猪圆环病毒 DNA,但经评估和真实世界使用显示这两种疫苗是安全的^[212]。美国和欧洲 AEFI 报告系统 2007–2017 年分别报告 17 750 例和 6 358 例 AEFI,2007–2008 年和 2013–2017 年 RV5 在美国报告的 AEFI 数量较多;在欧洲地区,报告的 AEFI 从 2013 年开始呈波动上升趋势;AEFI 主要发生在<6 月龄儿童,其中在美国占 72.2%,在欧洲占 55.1%;腹泻(15.1%)、呕吐(13.5%)和哭闹(8.2%)是最常见症状;严重 AEFI 在美国和欧洲分别占 17.0%和 39.4%,期间美国和欧洲分别报告肠

套叠 962 例(5.42%)和 488 例(7.46%),肠套叠的报告优势比大于 20^[218]。澳大利亚 2007–2011 年 AEFI 总报告发生率为 40/10 万剂–56.25/10 万剂^[219]。巴西 AEFI 国家监测系统 2006–2010 年共报告 RV 疫苗单独接种的 AEFI 407 例,与其他疫苗联合接种的 AEFI 1 881 例,主要发生在<1 岁儿童中,其中“其他严重或罕见事件”占 48.68%(322 例),肠套叠占 25.95%(177 例),肠套叠占比高于美国和欧洲;其次为局部反应和≥39.5℃的发热,分别占 6.3%和 5.13%^[220]。美国两项大型队列研究证实,2006–2010 年美国接种 RV 疫苗和接种其他疫苗在任何剂次后 1–7 d 和 1–30 d 内肠套叠 RR 为 0.8(95%CI: 0.2–3.5)^[221],RV1 和 RV5 上市后监测显示在接种第 1 剂 1–7 d 的肠套叠风险增加 1–2 例/10 万剂^[1]。各国 AEFI 监测显示,肠套叠发生率较临床试验高,但 AEFI 监测中并未评判肠套叠是否是因为 RV 疫苗接种所致。上述多个监测系统的报告人员为医务人员、患者、保险人员和记者等,对于轻微的 AEFI 漏报较多,但也存在未排除的非疫苗因素所致 AEFI,例如其他原因导致的肠套叠^[218]。在越南 Rotavin/Rotavin-M1 不良反应发生率为 4.50%^[187]。WHO 也在立场文件中明确了 RV 疫苗可略微增加肠套叠风险,但接种 RV 疫苗的收益远大于风险^[1]。

LLR 和 RV5 在中国应用的安全性良好。2010–2017 年 LLR 的 AEFI 报告发生率为 8.15/10 万剂–22.38/10 万剂,其中 2014 年无严重 AEFI 报告^[222,223]。2019 年 LLR 和 RV5 的 AEFI 报告发生率分别为 23.11/10 万剂和 25.40/10 万剂^[224]。2020 年 LLR 和 RV5 的 AEFI 报告发生率分别为 16.30/10 万剂次和 14.37/10 万剂次,其中严重 AEFI 分别为 8 例和 14 例,非严重 AEFI 分别为 915 例和 641 例^[225]。在广西壮族自治区和北京市分别进行的 RV5 与三价 OPV(tOPV)、DTaP 以及 RV5 与 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine,PCV13)同时接种研究均证实未增加 AEFI 的发生风险^[226,227]。在四川省开展的 LLR 与 MR 或 MMR 同时接种的研究结果显示同时接种的不良反应轻微^[179,180]。在上述研究和 RV 疫苗上市后 AEFI 监测的文献中,未监测到 RV 疫苗导致肠套叠病例^[228,229]。中国临床试验和上市后监测显示 RV5 的肠套叠风险极低^[193]。

在 2 月龄–2 岁儿童中不同 RV 疫苗的严重不良事件风险见表 6。

表 6 在<5 岁儿童不同死亡率水平国家 2 月龄-2 岁儿童中不同 RV 疫苗严重不良事件风险

疫苗和指标	低死亡率国家 [RR(95%CI)]	中死亡率国家 [RR(95%CI)]	高死亡率国家 [RR(95%CI)]
RV5 ^[197]			
严重不良事件	0.92(0.84-1.01)	0.66(0.14-3.17)	0.99(0.72-1.36)
肠套叠	0.69(0.35-1.38)	5.01(0.24-104.29)	0.33(0.01-8.16)
RV1 ^[197]			
严重不良事件	0.89(0.72-1.10)	0.85(0.76-0.95)	0.89(0.76-1.04)
肠套叠	1.42(0.52-3.87)	0.72(0.39-1.32)	1.49(0.06-36.63)
Rotasiil ^[197]			
严重不良事件	-	-	0.98(0.92-1.04)
肠套叠	-	-	0.98(0.35-2.74)
Rotavac ^[197]			
严重不良事件	-	-	0.93(0.85-1.02)
肠套叠	-	-	1.33(0.35-5.02)

注:RR(Risk ratio)为疫苗组与安慰剂/无干预组的严重不良事件或肠套叠风险比。与安慰剂相比,四种疫苗在<5 岁儿童不同死亡率水平国家的儿童中严重不良事件(含肠套叠)风险未增加或可能性很小。“-”表示无数据。

4.3.5 中国上市的 RV 疫苗接种禁忌和注意事项
对 RV 疫苗中的任何成分存在严重过敏或严重免疫缺陷包括严重的联合免疫缺陷和/或曾经患有肠套叠的既往史,是所有 RV 疫苗的接种禁忌^[230,231]。对于正患 AGE 或有中度以上疾病伴发热的患儿,建议推迟 RV 疫苗接种^[172,232]。对于存在胃肠道功能紊乱史、先天性腹部异常和腹部手术史的婴幼儿,以及先天或获得性免疫缺陷者,建议在医生的指导下谨慎接种 RV 疫苗^[172,232]。

LLR 的接种禁忌还包括对硫酸庆大霉素过敏者^[34,232],建议注射免疫球蛋白者应间隔≥3 个月服用 LLR^[222]。对免疫功能不全患者(例如恶性肿瘤患者或免疫制剂治疗患者、原发性免疫缺陷者)的密切接触者建议慎用 LLR^[164]。

美国免疫接种咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建议在接种疫苗前感染过 RV 者应根据推荐的年龄和时间间隔开始、完成 RV5 接种程序,因为初次 RV 感染可能仅对后续疾病提供部分保护^[233]。ACIP 建议可以在任何血液制品(包括含抗体的产品)使用前、中和后的任何时间,按 RV5 常规推荐接种程序对适合接种的儿童进行接种^[233]。接受免疫球蛋白治疗的儿童是否可以接种 RV 疫苗,需遵循专业人员的具体建议^[172]。

4.4 RV 疫苗免疫获益 RV 疫苗的应用减轻了 RVGE 疾病负担,进而节约了巨大的直接和间接经济成本。在 195 个使用 RV 疫苗的国家,估算 RV 疫苗增量成本效果比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)的分析显示,全球每减少一个 RVGE 伤残调整寿命年(Disability adjusted life year, DALY)损

失,平均需 2 289 美元,从中非的 85 美元/DALY 到美国的 70 599 美元/DALY;在全球疫苗免疫联盟(Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI)和泛美卫生组织(Pan American Health Organization, PAHO)项目资助地区分别为 255 美元/DALY 和 2 464 美元/DALY^[234]。美国将 RV 疫苗纳入 NIP 后,在<5 岁儿童中每年可预防 13 例死亡、4.4 万例住院、13.7 万例急诊、25.6 万例就医和 110 万例需家庭照护的病例,美国每年医疗系统节约总成本 5.15 亿美元,社会节约总成本 2.16 亿美元^[235]。估算 2020-2029 年如果在不符合 GAVI 支持条件的 63 个中等收入国家将 RV 疫苗纳入 NIP,政府层面和社会层面将分别节省 8.26 亿(95%UI: 3.7 亿-16.64 亿)美元和 11.82 亿(95%UI: 5.35 亿-23.61 亿)美元支出^[236]。中国 RVGE 的社会成本达 6.65 亿美元,如果按照 WHO 推荐将 RV 疫苗纳入 NIP, RV1 和 RV5 在中国广泛使用,每年可分别减少 238 万例和 253 万例 RVGE 病例,减少 12.6 万和 13.3 万 DALY 的损失,ICER 分别为 3 760 元和 7 578 元,均小于 2012 年人均国内生产总值(Gross domestic product, GDP)(38 420 元)^[237]。利用马尔科夫模型以 2019 年中国婴儿出生队列估算,将 RV5 纳入 NIP 后 5 年可预防 5 677 911 例 RVGE,净节省总社会成本 11 亿美元^[238]。类似研究表明,将 RV5 纳入 NIP 后中国可减少 48.7% 的 RVGE 病例和 63.2% 的 RVGE 死亡病例;LLR 纳入 NIP 后可减少 20.3% 的 RVGE 病例和 22.4% 的 RVGE 死亡病例^[239]。与其他一些类似的研究结果一致,需降低当前疫苗成本, RV 疫苗纳入 NIP 后才具有较好的

成本效益^[141,238,240]。

RV 疫苗的广泛使用和高覆盖率可以保护未接种 RV 疫苗的其他人群,从而带来巨大的间接效益。估计 RV 疫苗上市后美国 5-24 岁人群 RVGE 住院率下降了 15%,相应医疗支出降低了 2.04 亿美元^[241]。德国引入 RV 疫苗 5 年后,在 ≥ 5 岁未接种 RV 疫苗人群中门诊 RVGE 发病率显著下降,从 18.3/10 万下降到 11.7/10 万,发病率降低了 38% (IRR = 0.62, 95% CI: 0.61-0.63)^[242]。RV 疫苗广泛使用使与 RV 感染相关的非胃肠炎疾病负担也下降,甚至还减少了抗生素的应用,促进了贫困地区儿童生长发育。2007-2018 年出生的美国儿童中, RV 疫苗接种减少了约 67 045 (95% CI: 53 729-80 664) 例抗生素处方,减轻了抗生素耐药^[185]。在美国、西班牙、澳大利亚和英国等国家, RV 疫苗接种前和接种后 12 个月内需要住院治疗的癫痫发作发生率下降^[243]。在莫桑比克, RV 疫苗接种前营养不良儿童中 RV 阳性率为 42.7% (95% CI: 38.0%-47.5%), 疫苗接种后为 12.2% (95% CI: 9.4%-15.6%); RV 疫苗接种有助于当地减轻严重营养不良的压力^[244]。相较于疫苗低覆盖率区域,较高疫苗覆盖率的区域具有一定程度的群体保护作用,未接种疫苗的 3 岁以下儿童中 RVGE 患病风险有所降低,中等覆盖率地区 RR 值为 0.85 (95% CI: 0.73-0.99), 高覆盖率地区为 0.79 (95% CI: 0.67-0.93)^[47]。

4.5 RV 疫苗接种效果的影响因素

4.5.1 宿主影响 目前上市的 RV 疫苗均是经口服途径接种的减毒活疫苗,因此宿主对 RV 疫苗接种的影响与 RV 感染相似,宿主 HBGA 表型和免疫状态同样对疫苗效果产生重要影响。研究表明,接种 RV 疫苗时,非分泌型 HBGA 人群对 RV 减毒活疫苗株较不敏感,导致疫苗激发的特异性免疫较低;分泌型 HBGA 儿童接种后,血清阳转率高于非分泌型 HBGA 儿童,因此 HBGA 表型可能影响 RV 疫苗的免疫原性^[245]。P[8] 是多种现有疫苗的重要组成部分, P[8] 对 Lewis 阴性血型人群不敏感,可能是现有 RV 疫苗在 Lewis 阴性血型占比较大的非洲人群中效果不佳的原因之一^[87]。在真实世界中, RV 疫苗在一些低收入地区儿童中的免疫原性、保护效力和保护效果下降,可能与这些地区人群中非分泌型 HBGA 表型人群占比较高且营养不良儿童占比较大有关^[246]。营养不良^[123]、肠道疾病可导致机体免疫功能下降,进而疫苗免疫后抗体产生能力下降,肠道感染等能影响口服减毒活疫苗的免疫应

答^[124,125,247]。Rotavac 在印度的临床试验中,排除其他病原体混合感染的干扰后,其保护效力从 49.3% 提升到 60.6%^[248,249]。通过胎盘或母乳喂养获得母传的 RV 中和抗体(主要是 IgA)和其他非特异性免疫因子(包括糖蛋白和黏蛋白)可以抑制疫苗株在肠道的复制,导致 RV 疫苗接种后免疫原性和有效性可能受到影响或降低^[99]。但也有观点认为接种疫苗时哺乳影响疫苗效果较小,营养不良儿童接种 RV 疫苗仍可获得保护,接种疫苗受益更多,因此 WHO 立场文件认为接种 RV 疫苗时可哺乳,营养不良儿童应与正常儿童一样接种 RV 疫苗。

4.5.2 流行株影响 多中心临床试验表明 RV1 和 RV5 对不同型别流行株的保护效力略有差异^[182,192];系统综述和 Meta 分析均显示 RV1 和 RV5 等在高收入和中等收入国家中,对不同型别流行毒株的有效性有差异^[198,250]。流行毒株的感染能力可能影响疫苗效果,抗原变异和重配等产生的新毒株可能对疫苗产生的抗体等产生免疫逃逸,导致疫苗效果下降^[251];毒株的多样性也可能导致疫苗效果下降^[251,252]。

4.5.3 社会与环境因素 经济发展水平直接影响 RV 疫苗覆盖率。目前发展中国家和部分欠发达地区受到 GAVI 等项目资助,将 RV 疫苗纳入了 NIP,但仍然有 63 个中等发达国家未将 RV 疫苗纳入 NIP。疫苗覆盖率和全程接种率越高,免疫效果会越好。在美国,家庭经济收入、母亲文化程度与儿童能否及时接种和全程接种 RV 疫苗呈正相关^[253]。在 < 5 岁儿童低死亡率国家,疫苗引入时间长短影响 RV 疫苗覆盖率和免疫效果。 < 1 岁组儿童在 RV 疫苗引入当年、次年和第 7 年, RVGE 住院数分别下降 47%、70% 和 97%;当疫苗覆盖率分别为 $< 65\%$ 、65%-84% 和 $\geq 85\%$ 时, < 1 岁组儿童 RVGE 住院率中位数分别减少 43% (IQR: 38%-58%)、79% (IQR: 63%-82%) 和 85% (IQR: 75%-94%), AGE 住院率中位数分别减少 30% (IQR: 28%-32%)、37% (IQR: 29%-52%) 和 47% (IQR: 38%-50%)^[205]。目前全球 RV 疫苗覆盖率从 2006 年的 1% 提高到了 49%, WHO 各区域覆盖率均呈上升趋势(图 2)^[254]。环境因素除了影响疫苗冷链运输外,还影响人群行为习惯、饮食习惯等。饮食习惯、分娩方式和环境卫生等影响婴儿早期的生活,间接影响 RV 疫苗接种率^[255,256]。肠道菌群可影响肠道固有免疫和适应性免疫,肠道内部分细菌脂多糖可以增强免疫反应,提高 RV 疫苗效果^[257];肠道微生物易位导致针对微生

物群抗原的树突状细胞增加,可能会降低疫苗抗原的免疫原性^[258]。

中国尚未将 RV 疫苗纳入 NIP, RV 疫苗属于非 NIP 疫苗,接种率相对较高的地区主要集中在经济发达地区或城市。除了经济水平原因外,可能因为缺乏足够的疫苗供应能力以及缺少详细的科学数据(例如疫苗的成本效益和安全性等)和足够的健康教育,导致医生和儿童家长普遍缺乏对 RVGE 和 RV 疫苗的认识,监护人对 RV 疫苗接种意愿不高^[259-261]。受 RV 疫苗需自费支付和疫苗知晓率较低等因素影响,中国儿童 RV 疫苗接种率较低。一项现场问卷调查显示,北京市新生儿家长对 RV5 的知晓率低于 40%^[262]。上海市一项调查显示,55.05%(1 080/1 962)和 39.04%(766/1 962)的家长了解 RVGE 和 RV 疫苗,80.02%(1 570/1 962)的家长有接种意愿^[263]。吉林省长春市对公众开展 RV 疫苗的宣传告知工作,提升了公众对 RV 疫苗的认知程度,使得 RV 疫苗接种人数较宣传告知前提高约 50 倍,乡镇卫生院和社区卫生服务中心的接种人数分别增加 4.8 倍和 1.96 倍^[264]。因此,中国对 RVGE 危害和 RV 疫苗相关知识的宣传力度需亟待提高。

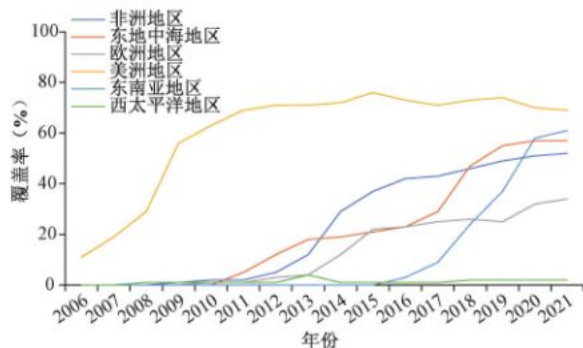


图2 2006-2021年WHO各区域RV疫苗覆盖率

5 国际 RVGE 免疫预防经验和中国 RV 疫苗应用建议

5.1 WHO 强化和更新的免疫接种推荐^[1]

5.1.1 纳入 NIP RV 疫苗应作为优先选项纳入所有国家 NIP,特别是在 RVGE 死亡率高的国家,例如南亚、东南亚和撒哈拉以南非洲地区。各国政府应采取措施确保 RV 疫苗高覆盖率和及时全程接种率。在提倡早期母乳喂养、改善个人卫生和环境卫生、提供清洁用水的预防策略的同时,加强防范 RV 在家庭内传播;在大力推广低渗口服补液和补锌的治疗策略基础上提高 RV 疫苗接种率。

5.1.2 免疫程序推荐 随着新生儿年龄增加,自然感染 RV 的风险亦增加,推荐婴幼儿在 6 月龄开始接种第 1 剂 RV 疫苗,并全程及时接种;若中途未及时接种,尤其是在 <5 岁儿童高死亡率地区,推荐为 ≤24 月龄儿童进行补种(WHO 建议的 RV 疫苗接种年龄上限高于 Rotarix、RotaTeq 和 Rotavac 产品说明书中的年龄限制),但不需要重新接种;不建议给 >24 月龄儿童接种 RV 疫苗;若出现疫苗供应不及时,可考虑使用不同的 RV 疫苗完成 3 剂次序贯接种。

5.1.3 同时接种 推荐 RV5 和 RV1 等可以与其他多种疫苗同时接种;当与其他注射类疫苗同时接种时,因 RV 疫苗含有的蔗糖成分具有减轻疼痛的作用,在同时接种时可先接种 RV 疫苗,再注射其他疫苗。

5.1.4 在儿童高死亡率地区维持 RV 疫苗高接种率 目前已上市的 RV 疫苗在儿童高死亡率地区的保护效率较在儿童中、低死亡率地区差,但仍具备成本效益,并且能够降低 RVGE 死亡率,应继续在高死亡率地区维持疫苗高接种率。

5.1.5 禁忌证 儿童既往有肠套叠病史、第 1 剂 RV 疫苗接种后发生严重过敏反应、有严重免疫缺陷包括严重联合免疫缺陷,不应接种 RV 疫苗。持续的 AGE 或发热伴有中度至严重疾病的儿童可推迟接种 RV 疫苗。

5.1.6 特殊健康状态儿童的接种推荐 营养不良儿童或 HIV 阳性儿童可按程序接种 RV 疫苗,HIV 检测不是接种疫苗的先决条件。对所有预认证的 RV 疫苗,早产儿应根据其实际年龄按照推荐的接种程序接种。

5.2 美国 RV 疫苗应用更新 美国 ACIP 2021 年更新的 RV 疫苗应用推荐强调,RV5 接种程序为儿童在 2 月龄、4 月龄和 6 月龄时各接种 1 剂次,RV1 接种程序为儿童在 2 月龄和 4 月龄各接种 1 剂次;RV 疫苗首剂接种应在 15 周龄前完成,最后 1 剂次不晚于 8 月龄。RV 疫苗禁忌证包括对先前剂次的 RV 疫苗发生过严重(危及生命的)过敏反应、对 RV 疫苗任何成分存在严重(危及生命的)过敏反应、存在重症联合免疫缺陷和有肠套叠史。RV 疫苗接种注意事项:轻微疾病可以接种 RV 疫苗,中重度疾病(包括腹泻或呕吐等)应当推迟至康复后再接种;对于免疫系统受损的婴儿,包括 HIV 感染/艾滋病或其他免疫系统受影响的患儿、正在接受类固醇等药物治疗的儿童、癌症患儿或正在接受放疗/化疗的儿

童,可以考虑接种 RV 疫苗。早产儿、家庭成员中有免疫抑制者或孕妇不是儿童接种 RV 疫苗的禁忌证^[265]。

美国 CDC 2023 年更新的 RV 疫苗应用常规推荐指出,对于早产儿,如果出生后前 6 周一直在住院治疗,建议推迟至出院时接种 RV 疫苗;如果仍然需要在新生儿重症监护室(Neonatal intensive care unit, NICU)或护理机构继续接受治疗,至少在理论上存在将疫苗株传染给同病房的其他不符合疫苗接种年龄儿童的风险,应考虑暂缓接种 RV 疫苗。如果儿童已满 15 周龄,建议不再接种。对于在其他国家开始但未完成全程接种且 8 月龄以下的儿童,先前接种的为 RV5 或其他未知品牌疫苗,应根据记录继续完成接种,所有剂次应在婴儿满 8 月龄前完成接种^[266]。

5.3 中国 RV 疫苗应用的补充建议

5.3.1 RV 疫苗免疫程序和剂量 根据说明书,中国现在使用的 RV 疫苗均为口服减毒活疫苗。RV5 接种对象为 6 周至 32 周龄婴儿,全程免疫共 3 剂,首剂次于 6-12 周龄时开始口服第 1 剂,每剂接种间隔 4-10 周,第 3 剂接种不应晚于 32 周龄。LLR 接种对象为 2 个月至 3 岁婴幼儿,每人一次口服 3.0 mL,每年应服一次。LLR3 适用于 6-32 周龄婴幼儿,全程免疫共 3 剂,6-13 周龄开始口服第 1 剂,每剂次间隔 1 月,第 3 剂接种不应晚于 32 周龄。

5.3.2 联合接种和替代接种 除疑似狂犬病暴露者接种狂犬病疫苗、其他外伤者接种破伤风疫苗等特殊情形外,其他非免疫规划疫苗与免疫规划疫苗的接种时间相同但未选择同时接种的,应当优先接种免疫规划疫苗。两种及以上注射类的减毒活疫苗如果未同时接种,应当间隔 ≥ 28 d 进行接种。灭活疫苗和口服减毒活疫苗,如果与其他种类疫苗(包括减毒活疫苗和灭活疫苗)未同时接种,对接种间隔不作限制。目前尚缺乏 RV5、LLR 和 LLR3 三种疫苗间替代接种的相关数据,暂不建议三种疫苗之间的替代接种。如果因某种原因未能接种足够剂量疫苗(例如疫苗被婴儿吐出),不建议给予补充接种,应按照后续免疫程序完成剩余剂次的疫苗接种^[267]。

5.3.3 特殊健康状态儿童的 RV 疫苗接种 针对早产儿、营养不良、HIV 阳性者或正在接受免疫球蛋白治疗等多种特殊健康状况,依据 WHO 立场文件^[1]、2018 年和 2019 年一系列的《特殊健康状态儿童预防接种专家共识》^[268-293]和《儿童胃肠炎免疫预防专家共识(2020 版)》^[34]等,结合中国各地区开设

的特殊健康状态儿童预防接种门诊等,建议监护人或基层接种医生可将其转诊到特殊健康状态儿童预防接种门诊,进行预防接种评估和/或制定疫苗接种计划。

5.3.4 接种禁忌证 接种禁忌证的判别可依据疫苗说明书、临床诊断结果、咨询专业人员,或到特殊健康状态儿童预防接种门诊进一步评估。

5.3.5 其他事项 不同地区在不同时期依据本地实际情况采取最适宜的免疫策略,尽可能提高 RV 疫苗的可及性、接种覆盖率和全程及时接种率。遵守《中华人民共和国疫苗管理法》《预防接种工作规范》《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明》《非免疫规划疫苗使用指导原则》等相关规定,根据自愿和知情同意的原则开展 RV 疫苗接种,规范 RV 疫苗预防接种预约、信息登记和 AEFI 监测工作^[34]。多渠道开展 RVGE 和 RV 疫苗接种相关知识的健康教育。

6 中国 RVGE 免疫预防仍需研究和解决的问题

6.1 完善疾病分类和报告 根据疾病分类系统(ICD-10:A08.001),建议 RV 感染引起的胃肠炎分类为 RVGE, RVGE 单列报告。此外, RVGE 与其他病毒性胃肠炎难以依靠临床表现进行鉴别, RVGE 病例报告受限于是否开展病原检测。因此,推动和规范腹泻病例的病原检测和报告,提升 RVGE 病例、暴发和死因报告质量,提高死亡率、发病率和疾病负担测算的准确性,有利于针对性地完善 RVGE 防控措施。

6.2 加强流行病学研究 加强 RVGE 的流行病学监测和疾病负担研究,开展社区 RVGE 和 >5 岁人群 RVGE 流行情况、人群 RV 抗体水平变化、中和抗体水平衰减、RV 变异/重组/重配、RV 传播/感染/发病危险因素等研究,开发和优化 RV 疫苗评价方法和试剂,为中国 RV 疫苗研发、评价和使用提供更多科学证据和技术支撑。

6.3 推动疫苗上市后研究 推动真实世界 RV 疫苗在人群(包括特殊健康状态人群)中的保护效果、安全性、联合接种、替代接种、成本效益、免疫策略等研究,针对上市 RV 疫苗免疫后突破感染、效果影响因素、疫苗衍生株传播、疫苗接种对流行毒株潜在影响等问题进行深入研究,并持续加强 AEFI 监测和评估,为优化 RV 疫苗免疫策略和纳入 NIP 提供科学依据。

6.4 鼓励新疫苗自主研发 当前中国已有 2 种国产 RV 疫苗上市,但在疫苗种类、疫苗接种策略和/

或疫苗组分、保护效果等方面均有较大的改进空间。需要不断探索和发展疫苗研发新技术,推动新一代RV疫苗和含RV疫苗的联合疫苗开发,加强RV动物模型、接种技术、临床评价、黏膜免疫和免疫保护指标的研究,为儿童RV免疫预防提供更安全、更高效和更便利的新疫苗品种。

附录 英文缩略语

英文缩写	英文名称	中文名称
AGE	Acute gastroenteritis	急性胃肠炎
DALY	Disability-adjusted life year	伤残调整寿命年
DLP	Double-layered particle	双层结构颗粒
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附试验
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunisation	全球疫苗免疫联盟
GDP	Gross domestic product	国内生产总值
GRSN	Global Rotavirus Surveillance Network	全球轮状病毒监测网络
HBCA	Histo-blood group antigen	组织血型抗原
HIV	Human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio	增量成本效果比
IFN	Interferon	干扰素
LLR	Lanzhou lamb rotavirus vaccine	羊源轮状病毒口服活疫苗
LLR3	Lanzhou lamb reassortant rotavirus vaccine, live, oral, trivalent (Vero cell)	三价口服人羊重配轮状病毒活疫苗
NIP	National Immunization Program	国家免疫规划
ORF	Open reading frame	开放阅读框
ORS	Oral rehydration salt	口服补液盐
PAHO	Pan American Health Organization	泛美卫生组织
PCV13	13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine	13价肺炎球菌多糖结合疫苗
ROR	Reporting odds ratio	报告比值比
RRL	Rotavirus regional reference lab	轮状病毒地区参比实验室
rRT-PCR	real-time reverse transcription-polymerase chain reaction	实时荧光逆转录聚合酶链反应
RV	Rotavirus	轮状病毒
RV1	Human rotavirus, live, attenuated, monovalent, oral vaccine	口服单价人轮状病毒减毒活疫苗
RV5	Pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine	口服五价人-牛重配轮状病毒减毒活疫苗
RVA	Group A rotavirus	A组轮状病毒
RVGE	Rotavirus gastroenteritis	轮状病毒胃肠炎
TLP	Triple-layered particle	三层结构颗粒
UI	Uncertainty interval	不确定性区间
UTR	Untranslated region	非编码区
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
YLD	Years lived with disability	伤残寿命损失年
YLL	Years of life lost	寿命损失年

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

主要撰写人员:段招军(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、李金松(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、张静(中国疾病预防控制中心)、邓莉(首都儿科研究所)、赵鲁卿(北京中医医院)、李丹地(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、李静欣(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)。

6.5 重视健康教育 相关技术人员、行政管理人员和公众对RVGE和RV疫苗知识的缺乏,影响RV疫苗使用的积极性和疫苗免疫政策的制定。系统持续地开展多形式、多层次、多维度的RVGE和RV相关疫苗知识健康教育,建立知信行的良好互动和统一,才能实现中国RV疫苗全面普及的目标。

主要审稿人员(按姓氏笔画排序):刁连东(江苏省疾病预防控制中心)、方莹(西安市儿童医院)、邓继岩(深圳市儿童医院)、吕华坤(浙江省疾病预防控制中心)、朱渝(四川大学华西第二医院)、许红梅(重庆医科大学附属儿童医院)、杨燕(首都医科大学附属北京儿童医院)、吴疆(北京市疾病预防控制中心)、汪莹怡(复旦大学)、张少白(陕西省疾病预防控制中心)、张延场(河南省疾病预防控制中心)

心)、张颖(天津市疾病预防控制中心)、金玉(江苏省南京市儿童医院)、赵玉良(河北省疾病预防控制中心)、徐爱强(山东省疾病预防控制中心)、高立冬(湖南省疾病预防控制中心)、萧剑雄(福建省疾病预防控制中心)、傅传喜(浙江中医药大学)、舒赛男(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曾玫(复旦大学附属儿科医院)、谢正德(首都医科大学附属北京儿童医院)。

参考文献:

- [1] WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2021, 96(28): 301-320.
- [2] BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH, et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis[J]. Lancet, 1973, 2(7841): 1281-1283.
- [3] HOWLEY PM, KNIPE DM, DAMANIA B, et al. RNA viruses [M]. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2023.
- [4] MATTHIJNSSENS J, ATTOUTI H, BÁNYAI K, et al. ICTV virus taxonomy profile: sedoreoviridae 2022[J]. J Gen Virol, 2022, 103(10): 1-2.
- [5] MATTHIJNSSENS J, OTTO PH, CIARLET M, et al. VP6 – sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation[J]. Arch Virol, 2012, 157(6): 1177-1182.
- [6] BÁNYAI K, KEMENESI G, BUDINSKI I, et al. Candidate new rotavirus species in Schreiber's bats, Serbia[J]. Infect Genet Evol, 2017, 48: 19-26.
- [7] DESSELBERGER U. Rotaviruses[J]. Virus Res, 2014, 190: 75-96.
- [8] PRASAD BV, CHIU W. Structure of rotavirus[J]. Curr Top Microbiol, 1994, 185: 9-29.
- [9] SALGADO EN, UPADHYAYULA S, HARRISON SC. Single-particle detection of transcription following rotavirus entry[J]. J Virol, 2017, 91(18): e00651-17.
- [10] DENNEHY PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(Suppl 10): S103-105.
- [11] FLEWETT TH, BRYDEN AS, DAVIES H. Letter: virus particles in gastroenteritis[J]. Lancet, 1973, 2(7844): 1497.
- [12] ANSARI SA, SPRINGTHORPE VS, SATTAR SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks[J]. Rev Infect Dis, 1991, 13(3): 448-461.
- [13] ARNOLDI F, CAMPAGNA M, EICHWALD C, et al. Interaction of rotavirus polymerase VP1 with nonstructural protein NSP5 is stronger than that with NSP2[J]. J Virol, 2007, 81(5): 2128-2137.
- [14] PESAVENTO JB, CRAWFORD SE, ESTES MK, et al. Rotavirus proteins: structure and assembly [J]. Curr Top Microbiol, 2006, 309: 189-219.
- [15] Rotavirus Classification Working Group. Virus classification[EB/OL]. (2023-09-25) [2023-05-15]. <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification>.
- [16] NCBI. Virus variation[EB/OL]. [2023-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/VirusVariation/Database/nph-select.cgi?cmd=database&taxid=28875>.
- [17] LI J, WANG H, LI D, et al. Infection status and circulating strains of rotaviruses in Chinese children younger than 5-years old from 2011 to 2018: systematic review and meta-analysis[J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(6): 1811-1817.
- [18] MATTHIJNSSENS J, CIARLET M, MCDONALD SM, et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG) [J]. Arch Virol, 2011, 156(8): 1397-1413.
- [19] SHETTY SA, MATHUR M, DESHPANDE JM. Complete genome analysis of a rare group A rotavirus, G11P[25], isolated from a child in Mumbai, India, reveals interspecies transmission and reassortment with human rotavirus strains [J]. J Med Microbiol, 2014, 63(Pt 9): 1220-1227.
- [20] AGÓCS MM, SERHAN F, YEN C, et al. WHO Global Rotavirus Surveillance Network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012[J]. Morbid Mortal Wkly Rep, 2014, 63(29): 634-637.
- [21] 刘娜. 我国轮状病毒腹泻监测的发展历程[J]. 国际病毒学杂志, 2022, 29(2): 89-92.
- [22] 李兰娟, 任红. 传染病学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [23] DAVID L. HEYMANN, MD, ed. Control of communicable diseases manual [M]. 21st edition. Washington, DC: APHA Press, 2022.
- [24] BISHOP RF. Natural history of human rotavirus infection[J]. Arch Virol, 1996, (Suppl): S119-128.
- [25] European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy[EB/OL]. (2017-09-07) [2023-05-15]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-rotavirus-vaccination-infancy>.
- [26] CDC. Transmission of rotavirus[EB/OL]. (2022-03-07) [2023-05-15]. <https://www.cdc.gov/rotavirus/about/transmission.html>.
- [27] GOLDWATER PN, CHRYSTIE IL, BANATVALA JE. Rotaviruses and the respiratory tract [J]. Br Med J, 1979, 2(6204): 1551.
- [28] BUTZ AM, FOSARELLI P, DICK J, et al. Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities [J]. Pediatrics, 1993, 92(2): 202-205.
- [29] VELÁZQUEZ FR, MATSON DO, CALVA JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections [J]. N Engl J Med, 1996, 335(14): 1022-1028.
- [30] CRAWFORD SE, RAMANI S, TATE JE, et al. Rotavirus infection[J]. Nat Rev Disease Primers, 2017, 3: 17083.
- [31] SUN X, GUO N, LI J, et al. Rotavirus infection and histo-blood group antigens in the children hospitalized with diarrhoea in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(8): 740.e1-3.
- [32] SCHWARTZ L M, OSHINSKY J, REYMANN M, et al. Histo-blood group antigen null phenotypes associated with a decreased

- risk of clinical rotavirus vaccine failure among children <2 years of age participating in the vaccine impact on diarrhea in Africa (VIDA) study in Kenya, Mali, and the Gambia[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(Suppl 1): S153-161.
- [33] 长三角免疫规划一体化项目组, 中华医学会感染病学分会儿童感染和肝病学组. 儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识(2020年版)[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(4): 392-393+405.
- [34] 中华预防医学会. 儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识(2020版)[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(1): 4-17.
- [35] FANG Z, WANG B, KILGORE PE, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus diarrhea in the people's republic of China, August 2001–July 2003[J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(Suppl 1): S94-99.
- [36] YU J, LAI S, GENG Q, et al. Prevalence of rotavirus and rapid changes in circulating rotavirus strains among children with acute diarrhea in China, 2009–2015[J]. *J Infection*, 2019, 78(1): 66-74.
- [37] DUAN ZJ, LIU N, YANG SH, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in the People's Republic of China, August 2003–July 2007[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(Suppl 1): S167-173.
- [38] COX MJ, MEDLEY GF. Serological survey of anti-group A rotavirus IgM in UK adults[J]. *Epidemiol Infect*, 2003, 131(1): 719-726.
- [39] TROEGER C, KHALIL IA, RAO PC, et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years[J]. *JAMA Pediatrics*, 2018, 172(10): 958-965.
- [40] BARSOUM Z. Regional hospitalisation and seasonal variations of pediatric rotavirus gastroenteritis pre- and post-RV vaccination; a prospective and retrospective study[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(6): 404-416.
- [41] VERBERK JDM, VAN DONGEN JAP, VAN DE KASSTEELE J, et al. Impact analysis of rotavirus vaccination in various geographic regions in Western Europe[J]. *Vaccine*, 2021, 39(45): 6671-6681.
- [42] TATE JE, HAYNES A, PAYNE DC, et al. Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): 741-744.
- [43] ALIABADI N, TATE JE, HAYNES AK, et al. Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination—United States, 2000–2014[J]. *Morbidity Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(13): 337-342.
- [44] 骆洪梅, 冉陆, 孟玲, 等. 2005—2018年中国5岁以下轮状病毒腹泻报告病例流行特征分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(2): 181-182+186.
- [45] FANG ZY, YANG H, ZHANG J, et al. Child rotavirus infection in association with acute gastroenteritis in two Chinese sentinel hospitals[J]. *Pediatr Int*, 2000, 42(4): 401-405.
- [46] 胡雪桦, 李明艺, 周晖登, 等. 2012–2018年南宁市腹泻儿童轮状病毒感染流行特征分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(19): 2409-2412.
- [47] FU C, DONG Z, SHEN J, et al. Rotavirus gastroenteritis infection among children vaccinated and unvaccinated with rotavirus vaccine in southern China[J]. *JAMA Network Open*, 2018, 1(4): e181382.
- [48] 商晓春, 帅慧群, 赵雪琴, 等. 2012–2019年浙江省杭州市哨点医院5岁以下儿童病毒性腹泻病原学和流行病学特征分析[J]. *疾病监测*, 2020, 35(9): 809-814.
- [49] 丁锦颜, 叶世南, 刘环宇, 等. 2015—2021年中山市轮状病毒腹泻的流行特征分析[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(7): 1316-1320.
- [50] 申龙芳, 蔡珍, 郭雷涛, 等. 2017—2020年北京北苑地区轮状病毒感染的流行病学研究[J]. *传染病信息*, 2022, 35(4): 345-349.
- [51] ROSETTIE KL, VOS T, MOKDAD AH, et al. Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization; a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 98(4): 1197-1201.
- [52] YANDLE Z, COUGHLAN S, DEAN J, et al. Indirect impact of rotavirus vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly[J]. *J Clin Virol*, 2021, 137: 104780.
- [53] BAKER JM, DAHL RM, CUBILO J, et al. Effects of the rotavirus vaccine program across age groups in the United States; analysis of national claims data, 2001–2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19: 186.
- [54] PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA, OFFIT PA. *Vaccines* [M]. 6th edition. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 2013.
- [55] DEY A, WANG H, MENZIES R, et al. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program[J]. *Med J Australia*, 2012, 197(8): 453-457.
- [56] HUNGERFORD D, ITURRIZA-GOMARA, MIREN. EuroRotaNet; annual report 2020[R]. Liverpool: EuroRotaNet, 2021.
- [57] 唐景裕, 方肇寅, 胡海宽, 等. 河北某县婴幼儿轮状病毒腹泻发病状况与疾病负担的监测研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2007(2): 179-180.
- [58] 曾玫, 陈洁, 龚四堂, 等. 我国五所城市儿童医院诺如病毒和轮状病毒腹泻的流行病学监测[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(8): 564-570.
- [59] 刘海霞, 刘新风, 刘东鹏, 等. 5岁以下儿童轮状病毒腹泻流行特征和经济负担评价分析[J]. *中国初级卫生保健*, 2014, 28(6): 90-92.
- [60] TIAN Y, GAO Z, LI W, et al. Group A rotavirus prevalence and genotypes among adult outpatients with diarrhea in Beijing, China, 2011–2018[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(11): 6191-6199.
- [61] 周杨. 合肥市滨湖医院2019–2021年门诊学龄前儿童腹泻流行病学分析[J]. *安徽医学专学报*, 2022(4): 11-13.
- [62] 许小艳, 孔宁, 甸子岑, 等. 2018–2019年昆明市住院新生儿轮状病毒感染及基因型分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(5):

- 657-661.
- [63] GBD 2016 DIARRHOEAL DISEASE COLLABORATORS. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(11): 1211-1228.
 - [64] ALLABADI N, ANTONI S, MWENDA JM, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(7): 893-903.
 - [65] CHEN C, WANG LP, YU JX, et al. Prevalence of enteropathogens in outpatients with acute diarrhea from urban and rural areas, southeast China, 2010–2014[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 101(2): 310-318.
 - [66] WU D, YEN C, YIN ZD, et al. The public health burden of rotavirus disease in children <5 years of age and considerations for rotavirus vaccine introduction in China[J]. *Ediatr Infect Dis J*, 2016, 35(12): 392-398.
 - [67] SANTOS N, HOSHINO Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine [J]. *Rev Med Virol*, 2005, 15(1): 29-56.
 - [68] DÓRÓ R, LÁSZLÓ B, MARTELLA V, et al. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? [J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 28: 446-461.
 - [69] MATTHIJNSSENS J, VAN RANST M. Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans[J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(4): 426-433.
 - [70] SADIQ A, BOSTAN N, YINDA KC, et al. Rotavirus: genetics, pathogenesis and vaccine advances[J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(6): e2003.
 - [71] DHITAL S, SHERCHAND JB, POKHREL BM, et al. Molecular epidemiology of rotavirus causing diarrhea among children less than five years of age visiting national level children hospitals, Nepal[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 101.
 - [72] MIJATOVIC-RUSTEMPASIC S, JAIME S, PERKINS C, et al. Rotavirus strain trends in united states, 2009–2016: results from the national rotavirus strain surveillance system (NRSSS) [J]. *Viruses*, 2022, 14(8): 1775.
 - [73] OGDEN KM, TAN Y, AKOPOV A, et al. Multiple introductions and antigenic mismatch with vaccines may contribute to increased predominance of G12P[8] rotaviruses in the United States[J]. *J Virol*, 2019, 93(1): e01476–18.
 - [74] ORENSTEIN EW, FANG Z, XU J, et al. The epidemiology and burden of rotavirus in China: a review of the literature from 1983 to 2005[J]. *Vaccine*, 2007, 25(3): 406-413.
 - [75] WANG S, CHEN L, WANG S, et al. Genetic characterization of two G8P[8] rotavirus strains isolated in Guangzhou, China, in 2020/21: evidence of genome reassortment[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22: 579.
 - [76] LU Y, XIE H, WANG D, et al. Nosocomial infection caused by a rare G8P[8] rotavirus subtype in a pediatric unit in Guangzhou, southern China [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(10): 3619-3622.
 - [77] ANDERSON EJ, WEBER SG. Rotavirus infection in adults[J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(2): 91-99.
 - [78] ROGERS M, WEINSTOCK DM, EAGAN J, et al. Rotavirus outbreak on a pediatric oncology floor: possible association with toys[J]. *Am J Infect Control*, 2000, 28(5): 378-380.
 - [79] KIULIA NM, HOFSTRA N, VERMEULEN LC, et al. Global occurrence and emission of rotaviruses to surface waters [J]. *Pathogens*, 2015, 4(2): 229-255.
 - [80] COLLINET-ADLER S, BABJI S, FRANCIS M, et al. Environmental factors associated with high fly densities and diarrhea in Vellore, India[J]. *Appl Environ Microb*, 2015, 81(17): 6053-6058.
 - [81] GRIFFIN DD, FLETCHER M, LEVY ME, et al. Outbreaks of adult gastroenteritis traced to a single genotype of rotavirus[J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(10): 1502-1505.
 - [82] NIENDORF S, EBNER W, MARQUES AM, et al. Rotavirus outbreak among adults in a university hospital in Germany[J]. *J Clin Virol*, 2020, 129: 104532.
 - [83] CASE SL, LINCOLN JM, LUCAS DL. Three rotavirus outbreaks in the postvaccine era — California, 2017 [J]. *Morbidity Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(16): 465-469.
 - [84] 陈晨, 高永军, 丁凡, 等. 2005–2012 年我国其他感染性腹泻事件监测分析[J]. *实用预防医学*, 2014, 21(6): 695-697.
 - [85] 任婧寰, 王锐. 2017—2021 年我国其他感染性腹泻突发公共卫生事件流行特征分析[J]. *热带病与寄生虫学*, 2023, 21(1): 1-6+29.
 - [86] 伏晓庆, 郝林会, 牟建春, 等. 云南 1 起 A 组轮状病毒腹泻暴发的流行病学调查[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2019, 33(5): 509-512.
 - [87] SHARMA S, HAGBOM M, SVENSSON L, et al. The impact of human genetic polymorphisms on rotavirus susceptibility, epidemiology, and vaccine take [J]. *Viruses*, 2020, 12(3): 324.
 - [88] NORDGREN J, SHARMA S, BUCARDO F, et al. Both lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(11): 1567-1573.
 - [89] BONIFACE K, BYARS SG, COWLEY D, et al. Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) produces vaccine take irrespective of histo-blood group antigen status[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(7): 1070-1078.
 - [90] YU LC, CHU CC, CHAN YS, et al. Polymorphism and distribution of the secretor alpha(1, 2)-fucosyltransferase gene in various Taiwanese populations [J]. *Transfusion*, 2001, 41(10): 1279-1284.
 - [91] OUERMI D, SOUBEIGA D, NADEMBEGA WMC, et al. Molecular epidemiology of rotavirus in children under five in Africa (2006–2016): a systematic review[J]. *Pak J Biol Sci*,

- 2017, 20(2): 59-69.
- [92] HOLLOWAY G, TRUONG TT, COULSON BS. Rotavirus antagonizes cellular antiviral responses by inhibiting the nuclear accumulation of STAT1, STAT2, and NF-kappaB[J]. *J Virol*, 2009, 83(10): 4942-4951.
- [93] KLOBASA F, BUTLER JE, HABE F. Maternal-neonatal immunoregulation: suppression of de novo synthesis of IgG and IgA, but not IgM, in neonatal pigs by bovine colostrum, is lost upon storage[J]. *Am J Vet Res*, 1990, 51(9): 1407-1412.
- [94] GRAY J. Rotavirus vaccines: safety, efficacy and public health impact[J]. *J Intern Med*, 2011, 270(3): 206-214.
- [95] HJELT K, GRAUBALLE PC, SCHIØTZ PO, et al. Intestinal and serum immune response to a naturally acquired rotavirus gastroenteritis in children[J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 1985, 4(1): 60-66.
- [96] GRIMWOOD K, LUND JC, COULSON BS, et al. Comparison of serum and mucosal antibody responses following severe acute rotavirus gastroenteritis in young children[J]. *J Clin Microbiol*, 1988, 26(4): 732-738.
- [97] GLADSTONE BP, RAMANI S, MUKHOPADHYA I, et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(4): 337-346.
- [98] FISCHER TK, VALENTINER-BRANTH P, STEINSLAND H, et al. Protective immunity after natural rotavirus infection: a community cohort study of newborn children in Guinea-Bissau, West Africa[J]. *J Infect Dis*, 2002, 186(5): 593-597.
- [99] 王金霞, 汪莹怡. 轮状病毒疫苗有效性及其影响因素研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2019, 39(6): 472-484.
- [100] MAST TC, WANG FT, SU S, et al. Evidence of herd immunity and sustained impact of rotavirus vaccination on the reduction of rotavirus-related medical encounters among infants from 2006 through 2011 in the United States[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 615-620.
- [101] PAYNE DC, STAAT MA, EDWARDS KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006-2009[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(3): 245-253.
- [102] GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(9): 909-948.
- [103] MAMELI C, FABIANO V, ZUCCOTTI GV. New insights into rotavirus vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2012, 8(8): 1022-1028.
- [104] CURNS AT, PANOZZO CA, TATE JE, et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(Suppl 1): S54-55.
- [105] MWANGI PN, POTGIETER RL, UWIMANA J, et al. The evolution of post-vaccine G8P[4] group A rotavirus strains in Rwanda; notable variance at the neutralization epitope sites[J]. *Pathogens*, 2023, 12(5): 658.
- [106] BONURA F, MANGIARACINA L, FILIZZOLO C, et al. Impact of vaccination on rotavirus genotype diversity: a nearly two-decade-long epidemiological study before and after rotavirus vaccine introduction in Sicily, Italy[J]. *Pathogens*, 2022, 11(4): 424.
- [107] KIM KG, KEE HY, PARK HJ, et al. The long-term impact of rotavirus vaccines in Korea, 2008-2020; emergence of G8P[8] strain[J]. *Vaccines* 2021, 9(4): 406.
- [108] MATTHIJNSSENS J, NAKAGOMI O, KIRKWOOD CD, et al. Group A rotavirus universal mass vaccination; how and to what extent will selective pressure influence prevalence of rotavirus genotypes? [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2012, 11(11): 1347-1354.
- [109] ANTIA A, PINSKI AN, DING S. Re-examining rotavirus innate immune evasion: potential applications of the reverse genetics system[J]. *MBio*, 2022, 13(4): e01308-22.
- [110] ZHAO D, LIU Y, HUANG P, et al. Histo-blood group antigens as divergent factors of groups A and C rotaviruses circulating in humans and different animal species[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1609-1617.
- [111] AMIT LN, JOHN JL, MORI D, et al. Increase in rotavirus prevalence with the emergence of genotype G9P[8] in replacement of genotype G12P[6] in Sabah, Malaysia[J]. *Arch Virol*, 2023, 168(6): 173.
- [112] BRANDT CD, KIM HW, RODRIGUEZ WJ, et al. Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study[J]. *J Clin Microbiol*, 1983, 18(1): 71-78.
- [113] BRANDT CD, KIM H W, RODRIGUEZ WJ, et al. Rotavirus gastroenteritis and weather[J]. *J Clin Microbiol*, 1982, 16(3): 478-482.
- [114] D'SOUZA RM, HALL G, BECKER NG. Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age[J]. *Epidemiol Infect*, 2008, 136(1): 56-64.
- [115] PATEL MM, PITZER V, ALONSO WJ, et al. Global seasonality of rotavirus disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(4): 134-147.
- [116] QUEE FA, DE HOOG M LA, SCHUURMAN R, et al. Community burden and transmission of acute gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in the Netherlands (Rotafam): a prospective household-based cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(5): 598-606.
- [117] WIEDERMANN U, KOLLARITSCH H. Vaccines against traveler's diarrhoea and rotavirus disease- a review[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118(Suppl 3): S2-8.
- [118] HARRIS VC, HAAK BW, BOELE VAN HENSBROEK M, et al. The intestinal microbiome in infectious diseases; the clinical relevance of a rapidly emerging field[J]. *Open Forum Infect Di*, 2017, 4(3): ofx144.
- [119] YANG X, WANG G, XIE J, et al. The intestinal microbiome primes host innate immunity against enteric virus systemic infection through type I interferon[J]. *MBio*, 2021, 12(3):

- e00366-21.
- [120] TWITCHELL EL, TIN C, WEN K, et al. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs[J]. *Gut Pathog*, 2016, 8: 51.
- [121] JONES MK, GRAU KR, COSTANTINI V, et al. Human norovirus culture in B cells[J]. *Nat Protoc*, 2015, 10(12): 1939-1947.
- [122] SANTOS SMR, FERREIRA TL, QUINTAL VS, et al. Milk from Brazilian women presents secretory IgA antibodies and neutralizes rotavirus G9P [5] [J]. *J Pediatr-Brazil*, 2013, 89(5): 510-513.
- [123] PRENDERGAST AJ. Malnutrition and vaccination in developing countries[J]. *Philos T R Soc B*, 2015, 370(1671): 20140141.
- [124] SAVY M, EDMOND K, FINE PEM, et al. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children[J]. *J Nutr*, 2009, 139(11): 2154S-218S.
- [125] HOEST C, SEIDMAN JC, PAN W, et al. Evaluating associations between vaccine response and malnutrition, gut function, and enteric infections in the MAL-ED cohort study: methods and challenges[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(Suppl 4): S273-279.
- [126] BURNETT E, PARASHAR UD, TATE JE. Rotavirus infection, illness, and vaccine performance in malnourished children: a review of the literature[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(10): 930-936.
- [127] ALAARAJ N, SOLIMAN A, ROGOL AD. Growth of malnourished infants and children: how is inflammation involved? [J]. *Expert Rev Endocrin*, 2021, 16(5): 213-216.
- [128] RYTTER MJH, KOLTE L, BRIEND A, et al. The immune system in children with malnutrition—a systematic review[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105017.
- [129] HASSO-AGOPSOWICZ M, LADVA CN, LOPMAN B, et al. Global review of the age distribution of rotavirus disease in children aged < 5 years before the introduction of rotavirus vaccination[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(6): 1071-1078.
- [130] ZHANG J, DUAN Z, PAYNE DC, et al. Rotavirus-specific and overall diarrhea mortality in chinese children younger than 5 years: 2003 to 2012[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(10): 233-237.
- [131] LOU JT, XU XJ, WU YD, et al. Epidemiology and burden of rotavirus infection among children in Hangzhou, China[J]. *J Clin Virol*, 2011, 50(1): 84-87.
- [132] TATE JE, BURTON AH, BOSCHI-PINTO C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(2): 136-141.
- [133] ARDURA-GARCIA C, KREIS C, RAKIC M, et al. Rotavirus disease and health care utilisation among children under 5 years of age in highly developed countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2021, 39(22): 2917-2928.
- [134] ARAKAKI L, TOLLEFSON D, KHARONO B, et al. Prevalence of rotavirus among older children and adults with diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2021, 39(33): 4577-4590.
- [135] HALLOWELL BD, CHAVERS T, PARASHAR U, et al. Global estimates of rotavirus hospitalizations among children below 5 years in 2019 and current and projected impacts of rotavirus vaccination[J]. *J Pediatr Inf Dis Soc*, 2022, 11(4): 149-158.
- [136] BENCINA G, COSTANTINO C, MAMELI C, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination in european healthcare settings: a systematic literature review[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2022, 21(8): 1121-1136.
- [137] 方肇寅, 张丽杰, 唐景裕, 等. 中国河北省卢龙县儿童轮状病毒腹泻研究[J]. *病毒学报*, 2005, 21(1): 21-26.
- [138] YEE EL, FANG Z, LIU N, et al. Importance and challenges of accurately counting rotavirus deaths in China, 2002 [J]. *Vaccine*, 2009, 27(Suppl 5): S46-49.
- [139] Our World in Data. Child deaths from rotavirus, 2016 [EB/OL]. [2023-05-17]. <https://ourworldindata.org/grapher/child-deaths-from-rotavirus>.
- [140] 王琦琦, 么鸿雁, 胡跃华, 等. 中国 1990 年与 2010 年感染性腹泻的疾病负担及变化研究[J]. *疾病监测*, 2016, 31(3): 233-239.
- [141] KAWAI K, O'BRIEN MA, GOVEIA MG, et al. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review[J]. *Vaccine*, 2012, 30(7): 1244-1254.
- [142] JIN H, WANG B, FANG Z, et al. Hospital-based study of the economic burden associated with rotavirus diarrhea in eastern China[J]. *Vaccine*, 2011, 29(44): 7801-7806.
- [143] 王天有, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [144] BANYAI K, ESTES MK, MARTELLA V, et al. Viral gastroenteritis[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 175-186.
- [145] JOURDAN N, BRUNET JP, SAPIN C, et al. Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton[J]. *J Virol*, 1998, 72(9): 7228-7236.
- [146] GÓMEZ-RIAL J, SÁNCHEZ-BATÁN S, RIVERO-CALLE I, et al. Rotavirus infection beyond the gut[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 12: 55-64.
- [147] OGAWA C, KIDOKORO H, ISHIHARA N, et al. Splenic lesions in benign convulsions with gastroenteritis associated with rotavirus infection[J]. *Pediatric Neurology*, 2020, 109: 79-84.
- [148] 国家卫生健康委, 国家中医药局. 儿童急性感染性腹泻病诊疗规范(2020 年版)[J]. *传染病信息*, 2021, 34(1): 7-14.
- [149] 徐翼, 刘娜. 儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5): 321-323.

- [150] 李凡, 徐志凯. 医学微生物学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [151] HUNG PJ, CHEN CC. Diagnostic accuracy of rotavirus antigen tests in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Trop Med Int Health*, 2023, 28(2): 72-79.
- [152] SHANE AL, MODY RK, CRUMP JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(12): 45-80.
- [153] 王卫平, 孙崑, 常立文. 儿科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [154] CDC. Treatment of rotavirus[EB/OL]. (2022-03-07)[2023-05-16]. <https://www.cdc.gov/rotavirus/about/treatment.html>.
- [155] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗小儿腹泻病临床应用指南(2021年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(8): 915-921.
- [156] 中国中西医结合学会儿科专业委员会消化学组. 中西医结合防治小儿腹泻专家共识[J]. *世界中医药*, 2022, 17(21): 1-7.
- [157] ANDERSON EJ. Prevention and treatment of viral diarrhea in pediatrics[J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2010, 8(2): 205-217.
- [158] WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis[J]. *Lancet*, 2000, 355(9202): 451-455.
- [159] BARRETO ML, SANTOS LM, ASSIS AM, et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil[J]. *Lancet*, 1994, 344(8917): 228-231.
- [160] DENNEHY PH. Rotavirus vaccines: an overview[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(1): 198-208.
- [161] KAPIKIAN AZ, HOSHINO Y, CHANOCK RM, et al. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children[J]. *J Infect Dis*, 1996, 174(Suppl 1): S65-72.
- [162] LI J, ZHANG Y, YANG Y, et al. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis among children younger than 5 years of age[J]. *Vaccine*, 2019, 37(27): 3611-3616.
- [163] VARGHESE T, KANG G, STEELE AD. Understanding rotavirus vaccine efficacy and effectiveness in countries with high child mortality[J]. *Vaccines*, 2022, 10(3): 346.
- [164] XIA S, DU J, SU J, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a trivalent live human-lamb reassortant rotavirus vaccine (LLR3) in healthy Chinese infants[J]. *Vaccine*, 2020, 38(46): 7393-7400.
- [165] GLASS RI, TATE JE, JIANG B, et al. The rotavirus vaccine story: from discovery to the eventual control of rotavirus disease[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S331-342.
- [166] WHO. Immunization coverage[EB/OL]. (2022-07-14)[2023-05-16]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
- [167] VNA. Vietnam prepares to include rotavirus vaccine in expanded immunisation programme[EB/OL]. (2022-10-18)[2023-05-16]. <https://en.vietnamplus.vn/vietnam-prepares-to-include-rotavirus-vaccine-in-expanded-immunisation-programme/240246.vnp>.
- [168] WHO. Vaccination schedule for rotavirus[EB/OL]. [2023-05-16]. <https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/rotavirus.html?TARGETPOP=GENERAL>.
- [169] ZHANG H, LAI X, MAK J, et al. Coverage and equity of childhood vaccines in China[J]. *JAMA Network Open*, 2022, 5(12): e2246005.
- [170] 中国食品药品检定研究院. 生物制品批签发产品情况查询[EB/OL]. [2023-05-16]. <https://bio.nifdc.org.cn/pqf/search.do>.
- [171] LAU YL, NELSON EA, POON KH, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a human rotavirus vaccine (rix4414) in Hong Kong children up to three years of age: a randomized, controlled trial[J]. *Vaccine*, 2013, 31(18): 2253-2259.
- [172] 国家药品监督管理局. 口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero细胞)说明书[EB/OL]. (2023-07-15)[2023-05-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/preview-pdf.html?url=https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/attach/upload/sms/20231020/swzp-ym20230715gyzzSJ20180002smsSPC.pdf>.
- [173] LEVIN MJ, LINDSEY JC, KAPLAN SS, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated pentavalent rotavirus vaccine in HIV-exposed infants with or without HIV infection in Africa[J]. *AIDS*, 2017, 31(1): 49-59.
- [174] KANUNGO S, CHATTERJEE P, BAVDEKAR A, et al. Safety and immunogenicity of the Rotavac and Rotasil rotavirus vaccines administered in an interchangeable dosing schedule among healthy Indian infants: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 4, non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(8): 1191-1199.
- [175] DANG DA, NGUYEN VT, VU D T, et al. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children[J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 1): S114-121.
- [176] 刘东磊, 杨洁, 李安, 等. 轮状病毒疫苗免疫效果及人体反应观察[J]. *中国计划免疫*, 2002, 8(3): 20-22.
- [177] LI RC, HUANG T, LI Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the human rotavirus vaccine, RIX4414 oral suspension, when co-administered with routine childhood vaccines in Chinese infants[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(3): 785-793.
- [178] RODRIGUEZ ZM, GOVEIA MG, STEK JE, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(3): 221-227.

- [179] 唐伟, 甘霖, 黄毅, 等. 口服轮状病毒减毒活疫苗与麻疹-风疹联合减毒活疫苗联合接种的免疫原性和安全性研究[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(5): 710-712+765.
- [180] 黄顺和, 唐伟, 王娟, 等. 口服轮状病毒减毒活疫苗与麻疹-风疹-流行性腮腺炎联合减毒活疫苗联合接种的免疫原性和安全性研究[J]. 预防医学情报杂志, 2016, 32(5): 472-475.
- [181] 刘小琴, 漆琪, 刘宇, 等. 口服轮状病毒活疫苗和麻疹-流行性腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗同时免疫的安全性和免疫原性观察[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(4): 317-322.
- [182] LIBSTER R, MCNEAL M, WALTER EB, et al. Safety and immunogenicity of sequential rotavirus vaccine schedules[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(2): e20152603.
- [183] PATEL M, GLASS RI, JIANG B, et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(2): 284-294.
- [184] KAWADE A, BABJI S, KAMATH V, et al. Immunogenicity and lot-to-lot consistency of a ready to use liquid bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine (Rotasiil - liquid) in Indian infants[J]. *Vaccine*, 2019, 37(19): 2554-2560.
- [185] ELLA R, BOBBA R, MURALIDHAR S, et al. A phase 4, multicentre, randomized, single-blind clinical trial to evaluate the immunogenicity of the live, attenuated, oral rotavirus vaccine (116E), Rotavac[®], administered simultaneously with or without the buffering agent in healthy infants in India[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(7): 1791-1799.
- [186] BHANDARI N, SHARMA P, GLASS RI, et al. Safety and immunogenicity of two live attenuated human rotavirus vaccine candidates, 116E and I321, in infants: results of a randomised controlled trial[J]. *Vaccine*, 2006, 24(31-32): 5817-5823.
- [187] THIEM VD, ANH DD, HA VH, et al. Safety and immunogenicity of two formulations of rotavirus vaccine in Vietnamese infants[J]. *Vaccine*, 2021, 39(32): 4463-4470.
- [188] CLARK A, VAN ZANDVOORT K, FLASCHE S, et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(7): 717-727.
- [189] BHANDARI N, RONGSEN-CHANDOLA T, BAVDEKAR A, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2136-2143.
- [190] KULKARNI PS, DESAI S, TEWARI T, et al. A randomized phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants[J]. *Vaccine*, 2017, 35(45): 6228-6237.
- [191] ISANAKA S, LANGENDORF C, MCNEAL MM, et al. Rotavirus vaccine efficacy up to 2 years of age and against diverse circulating rotavirus strains in Niger: extended follow-up of a randomized controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(7): e1003655.
- [192] SUN ZW, FU Y, LU HL, et al. Association of rotavirus vaccines with reduction in rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(7): e210347.
- [193] MO Z, MO Y, LI M, et al. Efficacy and safety of a pentavalent live human-bovine reassortant rotavirus vaccine (RV5) in healthy Chinese infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Vaccine*, 2017, 35(43): 5897-5904.
- [194] VAN DER WIELEN M, VAN DAMME P. Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: a review of data from the rotavirus efficacy and safety trial[J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2008, 27(7): 495-501.
- [195] GOVEIA MG, RODRIGUEZ ZM, DALLAS MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(12): 1099-1104.
- [196] Our World in Data. Rotavirus vaccine- an effective tool that prevents children dying from diarrhea[EB/OL]. (2019-08-29) [2023-05-16]. <https://ourworldindata.org/rotavirus-vaccine>.
- [197] BURNETT E, PARASHAR UD, TATE JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(9): 1195-1202.
- [198] LESHEM E, LOPMAN B, GLASS R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(9): 847-856.
- [199] PINDYCK T, TATE JE, PARASHAR UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States - vaccine uptake, effectiveness, and impact[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2018, 17(7): 593-606.
- [200] GUZMAN-HOLST A, ORTEGA-BARRIA E, FLORES ÁA, et al. 15-year experience with rotavirus vaccination in Mexico: a systematic literature review[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(10): 3623-3637.
- [201] RUIZ-PALACIOS GM, GUERRERO ML, BAUTISTA-MÁRQUEZ A, et al. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(2): 253-261.
- [202] FU C, HE Q, XU J, et al. Effectiveness of the Lanzhou lamb rotavirus vaccine against gastroenteritis among children[J]. *Vaccine*, 2012, 31(1): 154-158.
- [203] FU C, WANG M, LIANG J, et al. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study[J]. *Vaccine*, 2007, 25(52): 8756-8761.
- [204] ZHEN S, LI Y, WANG S, et al. Effectiveness of the live attenuated rotavirus vaccine produced by a domestic manufacturer in China studied using a population-based case-control design[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2015, 4(10): e64.

- [205] BURNETT E, PARASHAR UD, TATE JE. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old; 2006-2019 [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(10): 1731-1739.
- [206] BURNETT E, JONESTELLER CL, TATE JE, et al. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(11): 1666-1672.
- [207] SHIODA K, DE OLIVEIRA LH, SANWOGOU J, et al. Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries[J]. *Vaccine*, 2020, 38(2): 323-329.
- [208] BERGMAN H, HENSCHKE N, HUNGERFORD D, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use[J]. *Cochrane DB Syst Rev*, 2021, 11(11): CD008521.
- [209] PHUA KB, LIM FS, LAU YL, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life; a randomized clinical trial in an Asian population [J]. *Vaccine*, 2012, 30(30): 4552-4557.
- [210] VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants; randomised, double-blind controlled study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9601): 1757-1763.
- [211] ARMAH GE, SOW SO, BREIMAN RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9741): 606-614.
- [212] WHO. Porcine circoviruses and rotavirus vaccines. [EB/OL]. (2010-07-23) [2023-05-16]. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/rotavirus-vaccines/porcine-circoviruses>.
- [213] PAYNE DC, SELVARANGAN R, AZIMI PH, et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012-2013 [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(12): 1792-1799.
- [214] VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA R, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe [J]. *Vaccine*, 2010, 28(32): 5272-5279.
- [215] STEELE AD, MADHI SA, LOUW CE, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(2): 125-130.
- [216] LASERSON KF, NYAKUNDI D, FEIKIN DR, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), Rotateq[®], in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 1): S61-70.
- [217] RHA B, TATE JE, WEINTRAUB E, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(11): 1339-1348.
- [218] BONALDO G, NOSEDA R, CESCHI A, et al. Evaluation of the safety profile of rotavirus vaccines: a pharmacovigilance analysis on American and European data [J]. *Sci Rep-UK*, 2020, 10(1): 13601.
- [219] MAHAJAN D, COOK J, DEY A, et al. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2011 [J]. *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report*, 2012, 36(4): 315-332.
- [220] LOPES SRC, PERIN JLR, PRASS TS, et al. Adverse events following immunization in Brazil: age of child and vaccine-associated risk analysis using logistic regression [J]. *Int J Env Res Pub He*, 2018, 15(6): 1149.
- [221] LOUGHLIN J, MAST TC, DOHERTY MC, et al. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(3): 292-296.
- [222] 叶家楷, 李克莉, 许涤沙, 等. 中国2014年疑似预防接种异常反应信息管理系统监测数据分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(2): 125-137.
- [223] 李克莉, 张丽娜, 叶家楷, 等. 中国2017年疑似预防接种异常反应监测 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(1): 9-18.
- [224] 张丽娜, 李克莉, 杜雯, 等. 2019年中国疑似预防接种异常反应监测 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2021, 27(4): 438-445.
- [225] 张丽娜, 李克莉, 李燕, 等. 2020年中国疑似预防接种异常反应监测 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(2): 208-218.
- [226] MO Z, MA X, LUO P, et al. Immunogenicity of pentavalent rotavirus vaccine in Chinese infants [J]. *Vaccine*, 2019, 37(13): 1836-1843.
- [227] 吕敏, 苗良, 温小菁, 等. 北京市适龄儿童13价肺炎球菌多糖结合疫苗和口服五价轮状病毒减毒活疫苗同时接种的上市后安全性监测 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(2): 219-223.
- [228] 龚睿婕, 刘景壹, 陈远方, 等. 进口五价轮状病毒减毒活疫苗上市后疑似预防接种异常反应监测分析 [J]. *预防医学论坛*, 2021, 27(3): 169-171.
- [229] 王秀云, 王海红, 王涛, 等. 2008—2015年北京市昌平区疑似预防接种异常反应分析 [J]. *疾病监测*, 2017, 32(6): 494-499.
- [230] LIU N, YEN C, HUANG T, et al. Incidence and epidemiology of intussusception among children under 2 years of age in Chenzhou and Kaifeng, China, 2009-2013 [J]. *Vaccine*, 2018, 36(51): 7862-7867.
- [231] 崔朋伟, 刘娜, 李静欣, 等. 苏州市2007-2013年2岁以下儿童住院肠套叠流行特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(3): 410-414.
- [232] 国家药品监督管理局. 口服轮状病毒活疫苗说明书 [EB/OL]. (2020-04-22) [2023-05-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/attach/upload/sms/20211113/swzp-ym20201228gyzzS20010002smsSPC.pdf>.
- [233] CORTESE MM, PARASHAR UD, Centers for Disease Control

- and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2009, 58(RR-2): 1-25.
- [234] JANKO MM, JOFFE J, MICHAEL D, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in children under five years of age in 195 countries: a meta-regression analysis [J]. *Vaccine*, 2022, 40(28): 3903-3917.
- [235] WIDDOWSON MA, MELTZER MI, ZHANG X, et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(4): 684-697.
- [236] DEBELLUT F, CLARK A, PECENKA C, et al. Evaluating the potential economic and health impact of rotavirus vaccination in 63 middle-income countries not eligible for GAVI funding: a modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(7): 942-956.
- [237] 孙树柳, 高玉琦, 尹娟, 等. 中国婴幼儿普遍接种轮状病毒疫苗的成本效果分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 238-242.
- [238] CHEN S, GAO S, LI J, et al. Cost-benefit analysis of rotavirus vaccine included in the National Immunization Program in China [J]. *Vaccine*, 2023, 41(2): 547-554.
- [239] WANG J, ZHANG H, ZHANG H, et al. Public health impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in China: comparison between private market provision and national immunization programs [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(7): 2090162.
- [240] 王嘉豪, 张海军, 方海. 基于决策树-马尔可夫模型的轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划的成本效益分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(3): 309-316.
- [241] LOPMAN BA, CURNS AT, YEN C, et al. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(7): 980-986.
- [242] MARQUIS A, KOCH J. Impact of routine rotavirus vaccination in Germany: evaluation five years after its introduction [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(7): 109-116.
- [243] COHEN R, MARTINÓN-TORRES F, POSIUNIENE I, et al. The value of rotavirus vaccination in Europe: a call for action [J]. *Infectious Diseases and Therapy*, 2023, 12(1): 9-29.
- [244] CHISSAQUE A, CASSOCERA M, GASPARINHO C, et al. Rotavirus a infection in children under five years old with a double health problem: undernutrition and diarrhoea - a cross-sectional study in four provinces of Mozambique [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 18.
- [245] VELASQUEZ-PORTOCARRERO DE, WANG X, CORTESE MM, et al. Head-to-head comparison of the immunogenicity of rotateq and rotarix rotavirus vaccines and factors associated with seroresponse in infants in Bangladesh: a randomised, controlled, open-label, parallel, phase 4 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(11): 1606-1616.
- [246] SAHA D, OTA MOC, PEREIRA P, et al. Rotavirus vaccines performance: dynamic interdependence of host, pathogen and environment [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(8): 945-957.
- [247] PARKER EPK, KAMPMANN B, KANG G, et al. Influence of enteric infections on response to oral poliovirus vaccine: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(6): 853-864.
- [248] PRAHARAJ I, JOHN SM, BANDYOPADHYAY R, et al. Probiotics, antibiotics and the immune responses to vaccines [J]. *Philos T R Soc B*, 2015, 370(1671): 20140144.
- [249] TANIUCHI M, PLATTS-MILLS JA, BEGUM S, et al. Impact of enterovirus and other enteric pathogens on oral polio and rotavirus vaccine performance in Bangladeshi infants [J]. *Vaccine*, 2016, 34(27): 3068-3075.
- [250] CATES JE, AMIN AB, TATE JE, et al. Do rotavirus strains affect vaccine effectiveness? A systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(12): 1135-1143.
- [251] DONATO CM, COWLEY D, SNEILLING TL, et al. Characterization of a G1P[8] rotavirus causing an outbreak of gastroenteritis in the Northern Territory, Australia, in the vaccine era [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2014, 3(7): e47.
- [252] HULL JJ, TEEL EN, KERIN TK, et al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(Suppl 1): S42-47.
- [253] SMITH PJ, SCHWARTZ B, MOKDAD A, et al. The first oral rotavirus vaccine, 1998 - 1999: estimates of uptake from the national immunization survey [J]. *Public Health Rep*, 2003, 118(2): 134-143.
- [254] WHO. Rotavirus vaccination coverage [EB/OL]. [2023-05-16]. https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/rota.html?GROUP=WHO_REGIONS&ANTIGEN=ROTAC&YEAR=&CODE=.
- [255] LIN A, BIK EM, COSTELLO EK, et al. Distinct distal gut microbiome diversity and composition in healthy children from Bangladesh and the United States [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53838.
- [256] MAGWIRA CA, TAYLOR MB. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines [J]. *Vaccine*, 2018, 36(24): 3427-3433.
- [257] HARRIS VC, HAAK BW, HANDLEY SA, et al. Effect of antibiotic-mediated microbiome modulation on rotavirus vaccine immunogenicity: a human, randomized-control proof-of-concept trial [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(2): 197-207.e4.
- [258] VALDEZ Y, BROWN EM, FINLAY BB. Influence of the microbiota on vaccine effectiveness [J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(11): 526-537.
- [259] BUCHY P, CHEN J, ZHANG XH, et al. A review of rotavirus vaccine use in Asia and the Pacific Regions: challenges and future prospects [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(12): 1499-1514.
- [260] PATEL MM, JANSSEN AP, TARDIF RR, et al. A qualitative assessment of factors influencing acceptance of a new rotavirus vaccine among health care providers and consumers [J]. *BMC*

- Pediatr, 2007, 7: 32.
- [261] SEALE H, SITARESMI MN, ATTHOBARI J, et al. Knowledge and attitudes towards rotavirus diarrhea and the vaccine amongst healthcare providers in Yogyakarta Indonesia [J]. BMC Health Serv Res, 2015, 15: 528.
- [262] 王森, 孙静, 杨帆, 等. 新生儿家长对五价轮状病毒疫苗知识知晓率及影响因素[J]. 医学动物防制, 2020, 36(12): 1157-1160.
- [263] 胡塔静, 朱祺, 陈文花, 等. 上海市松江区家长对轮状病毒及五价口服轮状病毒疫苗的的认知和疫苗接种意愿调查[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(5): 371-376.
- [264] 陶育晖, 郑彤, 陶育纯. 长春市实施疫苗接种告知制度前后口服轮状病毒活疫苗接种率及疫苗认知情况分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(7): 845-848.
- [265] CDC. Rotavirus vaccine recommendations: for providers [EB/OL]. (2022-05-06) [2023-12-18]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rotavirus/hcp/recommendations.html>.
- [266] CDC. ACIP vaccine information sources guidelines for immunization [EB/OL]. (2023-09-19) [2023-12-18]. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.html>.
- [267] 江苏省卫生健康委员会. 关于印发江苏省疫苗接种方案(2021年版)的通知[EB/OL]. (2021-12-21) [2023-09-25]. http://jspchfp.jiangsu.gov.cn/art/2021/12/23/art_7312_10223389.html.
- [268] 季钗. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之一—早产儿与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(10): 737-738.
- [269] 孙金峭. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二—支气管哮喘与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(10): 738-739.
- [270] 孙金峭. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之三—原发性免疫缺陷病的预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(10): 740-742.
- [271] 王晓川, 孙金峭, 孙晓冬, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之四—食物过敏与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(1): 1-2.
- [272] 吕海涛, 朱铁姮, 张钧, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之五—先天性心脏病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(1): 2-4.
- [273] 郭翔, 孙晓冬, 丁华, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之六—湿疹与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(1): 4-5.
- [274] 叶盛. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之七—热性惊厥与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 81-82.
- [275] 叶盛. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之八—癫痫与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 82-84.
- [276] 叶盛. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之九—脑性瘫痪与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 84-85.
- [277] 孙斌, 张钧, 栾琳, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十一—新生儿颅内出血与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 85-86.
- [278] 孔小行, 张钧, 栾琳, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十一—婴儿黄疸与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 87-88.
- [279] 叶盛. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十二—感染性疾病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 176-177.
- [280] 季钗. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十三—肛周脓肿与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 177-178.
- [281] 郭翔. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十四—IgA 血管炎与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 178-180.
- [282] 孙金峭. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十五—自身免疫性疾病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 180-181.
- [283] 李晓忠. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十六—肾脏疾病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(4): 265-266.
- [284] 李建琴. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十七—白血病化疗与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(4): 266-267.
- [285] 李建琴, 王易, 张钧, 等. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十八—儿童贫血与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(4): 268-269.
- [286] 孙金峭. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之十九—免疫抑制剂与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 335-336.
- [287] 孙金峭. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十一—静脉注射免疫球蛋白使用者的预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 336-337.
- [288] 陈临琪, 韩连书, 杨艳玲. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十一—遗传代谢病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 338-339.
- [289] 谢新宝. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十二—儿童肝病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 537-538.
- [290] 王易. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十三—异体造血干细胞移植与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 538-540.
- [291] 郭翔. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十四—实体器官移植与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 540-541.
- [292] 季钗. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十五—婴儿巨细胞病毒感染与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(10): 808-809.
- [293] 陈瑞敏, 韩连书. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十六—常见染色体病与预防接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 982-983.

(收稿日期:2023-12-20)