

·标准·指南·共识·

儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识 (2020 年版)

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

通信作者: 曾玫, 复旦大学附属儿科医院感染传染科, 上海 201102, Email: zengmeigao@aliyun.com; 孙晓冬, 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336, Email: sunxiaodong@scdc.sh.cn

【摘要】 轮状病毒是全球 5 岁以下婴幼儿急性胃肠炎的首要致病原, 几乎每个 3~5 岁的儿童都经历过至少 1 次轮状病毒感染。在中国, 轮状病毒胃肠炎分别约占 5 岁以下儿童腹泻住院和门诊病例的 40% 和 30%, 约 90% 的轮状病毒胃肠炎病例发生在 2 岁以下婴幼儿, 给医疗卫生系统和患者家庭带来沉重的负担, 是儿科和公共卫生领域广泛关注的问题。世界卫生组织将轮状病毒胃肠炎列为需要疫苗高度优先预防的疾病, 截至 2019 年 10 月, 全球已有 102 个国家和地区将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划项目, 疫苗的接种有效降低了轮状病毒胃肠炎疾病负担和全球 5 岁以下儿童轮状病毒疾病导致的死亡。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共同制定了《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识》, 结合国内外研究最新进展, 从病原学、流行病学、疾病负担、临床特征、实验室诊断、预防和治疗等几方面加以阐述。全面了解轮状病毒的流行病学特征, 科学评价轮状病毒感染的临床症状和疾病负担, 综合考虑预防和诊疗措施, 进一步构建和完善轮状病毒胃肠炎的综合防控策略。

【关键词】 儿童; 轮状病毒疫苗; 诊断; 预防; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200102-00003

Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of rotavirus gastroenteritis (RVGE) in children (2020)

Yangtze River Delta Immunization Integration Working Group, Chinese Medical Association Infectious Diseases Branch Children's Infection and Hepatology Group

Corresponding authors: Zeng Mei, Department of Infectious Diseases, Pediatric Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: zengmeigao@aliyun.com; Sun Xiaodong, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China, Email: sunxiaodong@scdc.sh.cn

【Abstract】 Rotavirus is the leading cause of acute gastroenteritis in children under 5 years worldwide. Every child aged 3 to 5 years has experienced at least one episode of rotavirus gastroenteritis (RVGE). In China, RVGE accounts for approximately 40% and 30% of diarrhea-related hospitalizations and outpatient visits in children under 5 years, and about 90% of RVGE occur in the children under 2 years. RVGE imposes heavy burden to health care system and family and has gained wide attention from public health. World Health Organization ranked RVGE as the high priority vaccine-preventable disease. As of October 2019, 102 countries and regions have incorporated rotavirus vaccine into national immunization program, which has remarkably reduced disease burden and death associated with RVGE in children under 5 years worldwide. For this purpose, the Yangtze River Delta Immunization Integration Working Group, Chinese Medical Association Infectious Diseases Branch Pediatric Infection and Hepatology Group formulated the 'Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of rotavirus gastroenteritis in children' based on the latest and important English and Chinese literatures. This consensus will be briefly described in the perspective of epidemiology, disease burden, clinical characteristics, laboratory diagnosis, prevention and treatment to comprehensively landscape the epidemiology of rotavirus, scientifically evaluate the clinical symptoms and disease burden of rotavirus infection, comprehensively consider the vaccination prevention and treatment measures, and further construct and improve the integrated prevention and control strategy of RVGE in the region of Yangtze River Delta.

【Key words】 Child; Rotavirus vaccines; Diagnosis; Prevention; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200102-00003

轮状病毒(rotavirus, RV)由于其结构稳定、外界存活时间长等病原学特征决定了其较强的传染性^[1],随着卫生条件的不断改善,病毒感染特别是RV已逐渐取代细菌性感染,成为5岁以下儿童重度脱水性腹泻的首要致病原^[2]。无论在发达国家还是发展中国家,婴幼儿轮状病毒胃肠炎(rotavirus gastroenteritis, RVGE)都是一个严重的公共卫生问题。近年来,随着国内外儿科和公共卫生领域专家合作的日益深入,儿童疫苗可预防疾病领域呈现新的发展趋势,疾病的临床特征、诊疗标准、一二级综合防控体系构建等诸多方面亟待完善。为此,长三角免疫规划一体化项目组和中华医学会感染病学分会儿童感染和肝病学组经过讨论,对儿童RVGE的预防和诊疗形成如下共识,供公共卫生和儿科领域的医师参考使用。

一、病原学及发病机制

1973年澳大利亚科学家Bishop等^[3]首次在严重腹泻儿童的十二指肠肠上皮细胞中发现人RV颗粒,之后发现和婴幼儿严重腹泻相关^[4],由于其独特的外观形如车轮(拉丁语中“Rota”意为车轮),故命名为轮状病毒。

(一)病毒结构和分型

RV属于呼肠病毒科轮状病毒属,无包膜双链核糖核酸RNA病毒。病毒颗粒为70~75 nm的二十面体,分为外层衣壳、内层衣壳和核心三层包裹11条双链核酸(RNA)片段构成,分别编码6个结构蛋白(VP1~4, VP6~7)和5~6个非结构蛋白(NSP1~6)^[5]。根据内层衣壳蛋白VP6的血清型,将RV分为A~J群^[6-9],目前已知A、B、C和H群RV可导致人类腹泻的发生,D~G、I、J群主要感染哺乳动物和鸟类。其中A群RV是5岁以下儿童急性水样腹泻最为常见的病原体^[10]。VP4和VP7为型特异性的抗原决定簇,可诱发机体产生血清和黏膜特异性保护免疫应答反应,在疾病预防中起着重要的作用,也是目前RV疫苗研发的主要保护机制^[11-12]。细胞介导的免疫应答反应在机体感染后的恢复和预防阶段发挥作用^[13]。VP7蛋白是糖基化的蛋白,决定G的血清型。VP4是蛋白酶敏感蛋白,决定P血清型。截至目前,A群已发现36个G型抗原和51个P型抗原,其中14种G型抗原和17种P型抗原与人

类腹泻相关^[9,14-16]。电镜下VP7在病毒颗粒呈光滑的糖蛋白外壳,VP4在病毒的外壳上形成60个二聚体形式的穗状突起,在侵入宿主细胞时被蛋白酶水解为VP5和VP8,VP8作为病毒棘突附着于宿主细胞,VP5在病毒渗透进入宿主细胞过程中发挥主要作用^[17-19]。G型抗原和P型抗原可以独立自由组合,目前使用G和P双命名系统确定毒株类型^[20]。NSP在感染的宿主细胞中合成,通过调控病毒复制转录和宿主蛋白相互作用在致病和机体在感染的免疫应答方面发挥作用。其中NSP4具有肠毒性,是引起腹泻的重要原因^[21]。

(二)病毒免疫机制

个体对RV易感程度部分取决于机体糖基转移酶FUT2的基因表达。FUT2调控复合糖类组织血型抗原(histo-blood group antigens, HBGAs)在肠黏膜的表达,是RV最初与宿主结合所必需的受体。HBGAs型别在不同地区不同人群中的分布,影响全球RV型别流行趋势和人体对动物源性毒株易感性,例如,新生儿对某些RV基因型(如P[11])的易感性可能与HBGAs的结合有关,且非洲儿童中P[6]RV的高感染率可能是由于该人群中的Lewis阴性糖基表型具有更高流行率。HBGAs在RV疫苗株易感性中的作用及其对疫苗效力的相关影响是公共卫生研究的重要新兴领域^[22-24]。

人体对RV免疫保护机制尚不明确,动物模型研究表明,获得性免疫主要和肠道黏膜表面抗RV免疫球蛋白IgA浓度,肠道RV抗体分泌细胞以及记忆细胞相关。B细胞在预防再感染中发挥主要作用,CD8⁺T细胞可缩短初次感染的病程,CD4⁺T细胞参与辅助B细胞CD8⁺T细胞免疫过程。它们也可通过 γ -干扰素依赖途径介导病毒结构重组蛋白VP6免疫后的主动保护^[25-26]。VP4或VP7特异性中和抗体可介导同型或异型保护,VP6特异性非中和抗体IgA也可在胞吞转运过程中发挥抗病毒作用^[16,27]。

(三)传染源、传播途径和易感人群

1. 传染源:患者、恢复期排毒者和无症状感染者是RV感染的主要传染源,潜伏期为1~3 d,从发生腹泻前2天已开始通过粪便排出大量病毒,在出现症状后10天仍可持续排毒,免疫缺陷者对RV的

清除能力差,排毒时间相应延长,可长达 30 d 以上。机体感染后其粪便和呕吐物中 RV 浓度很高,可达 10^{12} 个病毒颗粒/克以上,而 10 个病毒颗粒即可致病^[1,13,28]。

2. 传播途径:主要通过粪-口途径传播,也可通过人-人接触传播,虽然推测空气飞沫也是可能的传播途径,但尚未得到证实。手、污染物、污染的食品和水都可以作为 RV 传播的载体。RV 在饮用水和生活用水可存活数日至数周,在人类双手上存活至少 4 h^[29]。由于 RV 感染传播途径多样,传播性强,即使安全水供应和良好的公共卫生条件都不能有效阻断其在易感人群中传播。

3. 易感人群:人群普遍易感,我国 5 岁以下儿童约 90% 的 RVGE 发生于 6~24 月龄婴幼儿^[28],因此,2 岁以下婴幼儿是 RVGE 重点预防发病的对象。

二、流行病学

(一)流行特征

RVGE 全年发病,在我国呈明显的季节性发病特征,以冬季检出率最高(39.4%),其次为秋季(26.7%),10 月到次年 2 月是主要流行季节,夏季的检出率相对较低,但在全年发病中仍占 9.9% 的比例^[30]。RV 在我国不同地区间的检出率差异也有统计学意义,南部和中部地区检出率最高,暖温带检出率较高,寒温带低。5 岁以下儿童因 RVGE 住院病例要显著多于门诊病例(39.5% 比 28.1%, $P < 0.001$)。约 90% 发生在 2 岁以下儿童,其中 6~24 月龄的发病率最高^[31]。

(二)血清流行病学

RV 的毒株流行特征是研制 RV 疫苗并决定是否将现有疫苗纳入国家免疫规划的重要参考依据。尽管 RV 流行株会随时间出现型别的更替,但近 30 年监测数据显示,世界范围内广泛流行的 A 群 RVGE 总体上由 G1、G2、G3、G4、G9、G12 血清型毒株引起,P 分型最主要为 P[4]、P[8] 和 P[6] 基因型^[32]。中国广泛流行毒株及趋势与全球基本一致,2001 年以前 G1 血清型为主要流行株^[33],2001—2010 年,G3 血清型为优势流行株^[34],但 G1、G2、G9 型的比例逐年增加。自 2011 年后,常见 G 血清型主要为 G9。P 基因型流行株波动相对较小,少数地区 P[6] 占有一定优势,但总体以 P[4] 和 P[8] 为主要流行株。G9P[8]、G3P[8]、G1P[8]、G2P[4] 和 G3P[4] 约占我国 A 群 RV 相关腹泻病例的 71.3%。其中 G9P[8] 是主要流行株,从 2009 年的 3.4% 快速上升到 2015 年的 60.9%^[31]。

(三)疾病负担

RV 疾病负担主要估算方法有:(1)基于国家监测项目以哨点医院为基础的,RVGE 引起的门诊和住院情况、重症病例数和死亡例数等,以及在腹泻病发病和死亡中的 RVGE 所占比例;(2)根据 RVGE 的直接和间接成本,门急诊和住院的医疗支出,社会经济心理学、医源性感染、并发症等估算总支出成本。目前,直接而准确评估 RV 的疾病负担还存在一定的困难,主要原因在于,首先国家传染病报病体系中尚未将 RV 作为独立传染病进行监测上报,很多地区尚未开展哨点监测工作。其次部分急性胃肠炎患儿没有去医院就医,就医病例中仅部分采集标本进行了病原检测,且诊断水平和实验室检测方法灵敏度的差异,无法真实全面地反映国家和地区 RVGE 疾病负担^[35]。

1. 发病、死亡、住院和经济负担:腹泻是全球 5 岁以下儿童感染性疾病死亡第二大病因,RVGE 是该年龄段儿童重症致死性腹泻的首要病因,在全球每年导致 1 000 万重症 RVGE 病例和 11.8 万~18.3 万死亡病例^[36-39],其中约 41% 的死亡病例发生在亚洲地区^[38,40]。据世界卫生组织估算,中国 2013 年 5 岁以下儿童 23.6 万全死因病例中,有 9 072 例死于腹泻,其中 3 191 例死于 RVGE,占腹泻致死的 35%^[41]。基于中国 2009—2015 年连续 7 年国家监测项目报告,5 岁以下儿童腹泻病例中,30%RV 阳性,RV 在腹泻住院病例中检出率为 39.5%,门诊腹泻病例检出率为 28.1%^[31]。此外,中国是亚洲用于治疗 RVGE 支出成本最高的国家(3.65 亿美元/每年)^[42]。2011 年一项中国儿童 RVGE 经济负担研究显示,2006 年 10 月至 2007 年 12 月,五个城市(北京、上海、苏州、福州和广州)因 RV 感染导致每例门诊的平均社会成本约为 480 元人民币,其中直接医疗成本约为 320 元人民币。住院的平均社会成本为 5 100 元人民币,其中直接医疗成本为 4 600 元人民币。按每年 RV 腹泻病例 1 210 万例推算,国家用于 RV 疾病负担的年度总直接成本和年度总社会成本以及年度自费支出分别可高达 21.06 亿和 28.86 亿人民币^[43]。

2. 生长发育影响:RVGE 对患儿生长发育也会产生不利影响,可导致患儿生长迟缓和低体重等,其中对 1 岁以下婴儿影响最为明显,这与婴幼儿自身消化系统功能薄弱、免疫系统功能发育不健全等因素有关^[44]。一项在非洲和亚洲的研究显示,中重度腹泻患者病死率较对照组高约 8.5 倍($OR=8.5$,

95%CI:5.8%~12.5%, $P<0.001$),腹泻后两个月内和同龄未腹泻儿童相比,生长发育也相对落后^[45]。近几十年的研究指出,两岁以内的幼儿,营养不良和腹泻会导致恶性循环进而影响大脑发育,对孩子的生长、学业表现、认知发展和智力功能产生一定的影响^[46-49]。

3. 院内获得性感染:RV 在外界环境中结构稳定,存活时间长,传染性强,是院内感染的常见病原,由于发病季节性常与其他常见儿科传染性疾病存在一定时间上的重叠,院内感染和社区继发感染不容忽视。在欧洲,院内 RVGE 约占所有院内感染性腹泻病的 50%~70%,平均延长住院 4~12 d,极大程度地增加了医疗成本^[50]。美国一项综述研究显示,由于其他病因入院的患儿有超过 20% 继发 RV 感染。每 4 例因 RV 感染入院的儿童会导致额外增加 1 例院内 RV 病例^[21]。国内基于上海某儿科医院 2006—2008 年就诊情况研究显示,因腹泻病或胃肠炎住院的 1 月龄至 13 岁患者中,37.2% 为 RV 阳性。由于其他病因(肺炎,支气管炎,婴幼儿肝炎,先天性心脏病等)入院的儿童,院内获得性继发腹泻病例中,54.8% 呈 RVGE 阳性,87.7% 院内获得性 RVGE 发生在 2 岁以下婴幼儿,最常发生在 6~11 月龄婴儿^[51]。

4. 其他:(1)社会、心理负担影响:一项欧洲(纳入比利时、法国、德国、意大利、西班牙、瑞典、英国)前瞻性多中心观察性研究显示,2004—2005 年 RVGE 导致住院、急诊以及初级卫生保健就诊的患儿家长或其他监护人工作缺勤比例分别为 39%~91%、44%~64% 及 20%~64%。平均工作日损失 2.3~7.5 d。RVGE 患儿家长心理自评压力分值都处于较高的水平,RVGE 发病时期平均使用尿布量是平时的两倍^[52]。此外患儿监护者由于焦虑等情绪心理导致劳动力和生活质量负面影响虽然无法量化,但也不容忽视^[53]。(2)继发并发症以及肠外感染:越来越多的临床证据证实 RV 可经血液播散至肠道外脏器,如中枢神经系统、心脏、肝脏等^[54-57]。RV 感染的临床疾病谱正在扩大,包括肠道外并发症和自身免疫性疾病(发热性惊厥、急性脑膜炎、新生儿坏死性小肠结肠炎、Opsoclonus-myoclonus 综合征等),在少数情况下,RV 感染可能引发急性脑病或脑炎^[58-59]。此外 RV 感染可能还与 I 型糖尿病发生相关^[9,60]。全面了解并科学评估 RV 感染的疾病负担,有助于进一步完善临床和公共卫生对 RV 感染的防控策略。

三、临床特征

小月龄的婴儿主要临床症状以亚临床至轻度为主,考虑与来自母体的免疫抗体保护相关。3~24 月龄感染的幼儿临床典型症状包括呕吐、非血性腹泻和发热。严重病例可发生高渗性脱水(9.1%),严重脱水者需要重症监护(1.7%),惊厥和电解质紊乱进而有导致死亡的风险,死亡病例主要发生在 1 岁以下婴儿^[13,61]。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,少数情况下,RVGE 可并发急性脑病或脑炎^[9]。

RV 可反复感染,但是临床症状通常随着感染的次数逐渐减轻。对于免疫功能低下的人群,病毒感染一般不会引起疾病严重程度的增加或引发全身疾病,但排毒时间可能较长。对于先天性免疫缺陷、骨髓移植和实体器官移植而引起的严重免疫功能低下患儿,可能会引起严重、持续甚至致命的胃肠炎^[62]。

RVGE 较难从临床症状跟其他病毒引起的病毒性胃肠炎相鉴别,但是 RVGE 通常较其他病毒性腹泻更为严重,包括高热($>38^{\circ}\text{C}$),腹泻次数增多(>7 次/d),腹泻持续周期较长^[9,63-64]。

四、实验室诊断

由于 RVGE 的临床表现与其他病原体引起的分泌性胃肠炎相似,因此通过粪便标本的实验室检测来确诊 RV 感染。目前临床实验室通常采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法和乳胶颗粒凝集试验来检测粪便中 RV 抗原,该方法敏感度、特异度因试剂盒不同而有所差异。逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测病毒核酸普遍用于公共卫生实验室,其敏感度和特异度高,而且可对病毒进行基因分型,通常用于流行病学调查以及疫苗研究^[9]。

五、预防措施

(一)疫苗措施

目前国内已上市的 RV 疫苗有两种,我国兰州生物制品研究所生产的为单价口服轮状病毒活疫苗(Lanzhou lamb rotavirus vaccine, LLR),疫苗株为羊弱毒株,经原代小牛肾细胞培养传代 37 次,经培育收获病毒液后制成,2000 年在中国上市;另一种是美国默沙东公司生产的五价重配轮状病毒减毒活疫苗(Pentavalent rotavirus vaccine, RV5),采用牛轮状病毒 WC3 株为动物亲本株与人轮状病毒株进行基因重配制备,最早于 2006 年在美国获批,

2018 年在中国获批并上市,均属国家非免疫规划疫苗。详见表 1。

1.RV 疫苗的有效性:纳入全球 15 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究 88 934 例受试者的 Cochrane 文献显示,在 RVGE 低病死率国家,RV5 有效预防两岁以下幼儿 82%~92% 重度 RVGE 病例的发生。在高病死率国家,RV5 有效预防两岁以下幼儿 41%~57% 重度 RVGE 病例的发生,以及 15% 任意病因所致重度腹泻病例的发生^[66]。RV5 在中国的Ⅲ期临床研究数据显示,对于预防疫苗型别(G1、G2、G3、G4 及 P1A[8])引起的任意严重程度 RVGE,保护效力为 69.9%(95%CI: 55.2%~80.3%),对严重 RVGE 的保护效力为 78.9%(95%CI: 59.1%~90.1%)(Versikari 评分 ≥11)和 95.5%(95%CI: 71.9%~99.9%)(Clark 评分 ≥17)。针对 G9 血清型导致的任意严重程度和重度 RVGE 的保护效力分别为 67.4%(95%CI: 45.2%~81.4%)和 88.3%(95%CI: 67.1%~97.0%)(Versikari 评分 ≥11)^[67]。LLR 于 2000 年在中国上市,暂未见上市前 RCT 保护效力数据发表。

2.RV 疫苗的长期保护:芬兰扩展研究显示,RV5 减少 RVGE 住院和急诊 3.1 年的合并保护效力为 93.8%。其中第一年、第二年和第三年对 RVGE 住院和急诊的保护效力分别为 93.9%、94.4% 和 85.9%。此外,也观察到 RV5 对减少所有急性腹泻住院和急诊(不论是否 RV 感染)的合并保护效力为 62.4%^[68]。Payne 等^[69]从美国疾病预防控制中心监测网络提取分析了 2012—2013 年七个医疗机构 8 岁以下因急性胃肠炎住院或急诊儿童的相关数据,发现完成 RV5 三剂接种 7 年后仍可降低儿童 69%(95%CI: 43%~84%)RVGE 住院或急诊风险。LLR 由于程序设置的不同,持久性保护研究数据暂未见发表。广州的一项病例对照研究中观察到接种一剂 LLR 保护效果在 9~11 月龄为 44.3%

(95%CI: 28.4%~56.7%), 12~17 月龄为 52.8%(95%CI: 40.8%~62.3%), 18~35 月龄为 51.8%(95%CI: 11.6%~73.8%)^[70]。

3.RV 疫苗的安全性:(1)上市前安全性研究:1999 年由于四价人-恒河猴重配减毒 RV 疫苗 RotaShield 上市后发现首剂接种后 3~14 d 存在潜在肠套叠升高风险被召回^[71-73]。随后 RV5 在全球 11 个国家和地区启动了约七万人的大范围多中心临床研究,将肠套叠作为首要安全性观察终点,研究并未发现 RV5 有增高肠套叠的发病风险^[74]。RV5 中国内地的Ⅲ期临床研究中,疫苗组最常见的不良反应为发热、腹泻、呕吐、易激惹。与安慰剂组相比,以上不良反应发生率差异无统计学意义,整个研究期间报告了 2 例疫苗组肠套叠病例。1 例发生在第 1 剂接种后第 32 天,另 1 例发生在第 3 剂接种后第 53 天;两例患者经适当治疗均已痊愈。研究者认为这 2 例肠套叠均与疫苗接种无关^[67,74]。(2)上市后安全性监测:全球疫苗安全咨询委员会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS)先后在 2011、2013 和 2017 年对 RV 疫苗安全性进行审核评估^[75-77],GACVS 意见总结为 RV 疫苗预防严重腹泻的获益远大于潜在的肠套叠风险。美国疫苗安全监测系统数据未发现 RV5 与包括便血、川崎病、惊厥、脑膜炎及脑炎、心肌炎和革兰阴性败血症在内的其他不良事件的风险增加有关^[78]。LLR 上市后安全性荟萃分析显示,总体不良反应率为 1.12%~12.77%,合计不良反应率为 3.66%(152/4 155)。不良反应主要有发热、消化道症状如呕吐、腹泻、食欲不振、皮疹,观察结果显示均为一过性反应,且预后良好,与疫苗相关肠套叠及死亡病例未见报道^[79]。

4.RV 疫苗应用的获益:(1)RV 疫苗:在 RV 疫苗上市前,全球 5 岁以下儿童所有死亡病例中约 5% 与 RV 感染相关,每年 RVGE 导致 5 岁以下儿童

表 1 国内上市的 RV 疫苗种类及其特点

项目	口服轮状病毒活疫苗 (Lanzhou lamb rotavirus vaccine, LLR)	口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero 细胞) (Pentavalent rotavirus vaccine, RV5)
毒株型别	G10P15 ^[65]	G1、G2、G3、G4、P1A[8]
毒株来源	羊轮状病毒减毒株 LLR ^[65]	人-牛轮状病毒重配株
接种对象	2 个月~3 岁	6~32 周龄
接种程序	2 月龄后可以服用,每年服用 1 剂,每剂 3 ml	6~12 周龄服用第 1 剂,每剂间隔 4~10 周,全程 3 剂,第 3 剂不应晚于 32 周。每剂 2 ml
作用与用途	预防婴幼儿 A 群轮状病毒引起的腹泻	预防血清型 G1、G2、G3、G4、G9 导致的婴幼儿轮状病毒胃肠炎
上市国家(截至 2019 年 10 月)	中国内地	全球 126 个国家和地区获得上市许可

约 1.14 亿人次家庭护理, 2 400 万门诊病例, 240 万住院病例^[80]。2005—2015 年期间, 全球由 RV 引起的 5 岁以下儿童死亡率下降了 43.6%, 比腹泻全死因死亡率下降更快。据估计, 2016 年全球 RV 疫苗减少了 2.80 万例 (95%UI: 1.46 万~4.67 万例) 5 岁以下儿童的死亡病例。这种减少可能在很大程度归因于 RV 疫苗的引入以及全球疫苗免疫联盟 (Global Alliance for Vaccine and Immunisation, GAVI) 支持扩大 RV 疫苗接种规模^[81]。美国疾病预防控制中心基于国家呼吸道和肠道病毒监测系统 (National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, NREVSS) 中 2000—2006 年和 2007—2018 年的数据, 分析了疫苗接种前后 RV 相关疾病的流行趋势和季节性变化特征, 发现 RV 疫苗接种的有效实施显著降低疾病的流行率和季节性延迟, 且持续了 11 个流行季; RV 检出率从疫苗应用前的 25.6% 下降到疫苗应用后的 6.1%, 而且 RV 流行季在疫苗后时代的出现时间更晚、持续周期更短 (从 26 周缩短到 9 周), 甚至在有些年份并未出现^[82]。在很多国家和地区 (芬兰、墨西哥、巴西、巴拿马、比利时、澳大利亚等), 均观察到 RV 疫苗上市后 5 岁以下儿童 RVGE 导致的住院率下降^[83-88]。一项模型预测, 如果所有 43 个亚洲国家都将 RV 疫苗纳入国家免疫规划, 将减少 49% 约 71 万住院病例和 40% 约 3.5 万死亡病例^[40]。此外, RV 易在家庭中传播, 儿童是主要的传染源。也有研究观察到通过对幼儿接种 RV 疫苗可能对家庭其他成员产生间接保护, 美国一项基于 42 个州 1 000 多家医院的全国住院病例样本数据库研究比较了 RV 疫苗上市前 (2000—2006 年) 和上市后 (2008 年) 不同年龄段 RVGE 住院率和医疗支出的变化, 结果发现, 疫苗上市后, 不仅在 0~4 岁接种婴幼儿中观察到 RVGE 住院率下降 ($RR=0.22, P<0.001$), 在未接种儿童也同样观察到 RVGE 住院率的下降: 5~14 岁 ($RR=0.29, P<0.001$)、15~24 岁 ($RR=0.35, P<0.001$), 节省了 2.04 亿美元的医疗支出 (其中未接种儿童和成人约占 21%)^[89]。(2) 国产 LLR: 自 2000 年上市以来, 截至 2014 年已接种超过 6 000 万剂, 根据上市后几项观察性研究和以相关医院为基础的研究数据, 其保护率为 30%~78%^[31,70,90-93], 对 G9 型别的保护效果为 40.8% (95%CI: 7.8%~61.9%)。与对照组相比, 疫苗组显著减少水样便的发生 (36.4% 比 51.1%, $P=0.038$) 和 5 d 及以上腹泻的发生 (32.7% 比 56.5%, $P=0.001$)^[94]。一项生态学研究分析了

2007—2016 年广州地区 33 407 例 4 岁以下 RVGE 病例, 发现 LLR 接种延迟发病中位数年龄, 推迟发病流行季, 在疫苗覆盖较高地区, 观察到未接种婴幼儿的 RVGE 发病率也有所下降, 提示有一定的群体保护^[95]。

(二) 非疫苗措施

RV 相对耐受洗手皂和酚类消毒剂, 高浓度乙醇 (70%) 或游离氯的抗菌剂可灭活^[1]。世界卫生组织建议, 口服 RV 疫苗应作为控制腹泻疾病综合性策略的一部分, 还包括其他预防 (促进早期和纯母乳喂养, 洗手, 改善供水设施和改善环境卫生等) 措施^[2,96]。

六、接种建议

为进一步规范 RV 疫苗接种的实施工作, 长三角免疫规划一体化项目组和中华医学会感染病学分会儿童感染和肝病学组基于中国 RV 的流行特征, 疾病负担以及 RV 疫苗在上市前后的相关研究达成以下专家共识。

(一) 与其他疫苗联合接种

1. RV5: 根据国内扩大免疫规划 (expanded Programme on Immunization, EPI) 的接种程序, RV5 在中国的 III 期临床试验中分别与口服三价脊髓灰质炎减毒活疫苗 (trivalent oral attenuated polio vaccine, tOPV) 和无细胞百白破联合疫苗 (diphtheria-tetanus acellular pertussis combined vaccine, DTaP) 进行了同时和间隔接种观察, 同时接种 RV5 未显著影响人体对 tOPV 和 DTaP 的免疫原性。DTaP 也未影响 RV5 的免疫原性, 尽管 tOPV 可能对第 1 剂 RV5 的免疫应答有部分抑制作用, 按照免疫程序进行后续接种时, 这一影响将会消失^[2,97]。所有不良事件总体发生率在疫苗组与安慰剂组间差异无统计学意义^[67]。在间隔接种组 (3 240 名), 接种 RV5 后间隔 14 d 接种 tOPV 和 DTaP, 人体对 RV5 产生的免疫应答并未受到影响, 抗体阳转率达 93.14%^[97]。世界卫生组织指出, RV5 与 DTaP、脊髓灰质炎灭活疫苗 (inactivated poliovirus vaccine, IPV)、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗 (haemophilus influenzae type B conjugate vaccine, Hib)、乙型肝炎疫苗 (hepatitis B vaccine, HepB) 和肺炎链球菌结合疫苗 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 同时接种时, 不会影响疫苗的保护性免疫应答或安全性。尽管 RV5 与上述除外的其他减毒活疫苗及灭活疫苗同时接种的临床研究有限, 但世界卫生组织仍强调, 口服 RV 疫苗可与儿童免

疫程序中的其他疫苗同时接种^[2]。2017 年美国免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 也建议 RV5 作为口服减毒活疫苗, 可与美国国家免疫规划中的同一时间范围内的任何其他疫苗同时接种, 且无最小接种间隔要求^[98]。

根据世界卫生组织立场文件和在中国 III 期临床试验数据, 建议在遵照疫苗说明书和各地区预防接种工作规范的基础上, 与其他儿童疫苗联合使用。

2.LLR: 根据说明书, LLR 与其他减毒活疫苗至少间隔 28 d 接种。

各地区可根据免疫规划和非免疫规划疫苗接种规范酌情予以安排。

(二) 接种程序

世界卫生组织指出, 为了使婴幼儿在自然感染之前得以保护, 应在 6 周龄后尽快接种 RV 疫苗^[2]。欧洲儿科传染病学会关于 RV 疫苗的共识指出, 基于循证依据, 推荐第一剂在 6~8 周龄接种^[99]。中国一项系统综述显示, 因 RVGE 住院的所有病例中, 14% 发生在 6 月龄前, 在 6 月龄至 1 岁累积住院病例快速上升至 51%^[100], 91% 住院病例集中发生在 2 岁以内婴幼儿^[92]。

基于中国 RV 的流行特征、疾病负担, 根据产品说明书尽早 (6 周龄) 开始在中国婴儿推荐常规接种与流行病毒株型别相匹配的 RV 疫苗, 在感染风险增高之前尽早完成免疫程序, 对减轻儿童 RVGE 的疾病负担, 节约国家医疗卫生资源、降低直接间接卫生成本支出都有着积极的公共卫生意义^[101]。

(三) 早产儿

早产儿是指出生时胎龄未满 37 周的新生儿, 其身体各器官构建和生理功能呈不同程度的不成熟。早产儿细胞免疫和体液免疫发育不成熟, 补体水平低下, 血清缺乏调理素, 通过母体胎盘获得的 IgG 量少, 对感染的抵抗力较弱。相较于正常新生儿, 早产儿更容易由于 RVGE 住院, 以及继发黏液脓血便、腹胀、肠道扩张以及坏死性小肠结肠炎^[102-103]。RV5 III 期临床研究中对小样本健康状态的早产儿亚组分析结果显示, 与对照组相比, 疫苗组住院和急诊就诊降低了 100% (95%CI: 74.2%~100%), 且并未增加每一剂接种后 7 d 内发热, 腹泻, 呕吐和易激惹等不良事件的发生风险^[74]。

LLR 尚缺乏早产儿接种的循证学依据。

建议对符合接种年龄要求、临床情况稳定且出院的早产儿及时完成 3 剂次 RV5 接种程序, 临床获

益大于理论风险。

(四) 母乳喂养

尽管在一些研究中发现母乳喂养可能会影响婴儿对之前恒河猴 RV 疫苗的免疫应答反应^[104], 但是这种影响在 RV5 中并未发现。RV5 全球 III 期临床研究数据显示, 纯母乳喂养组 RV5 对于任意程度的 RVGE 保护效力与非母乳喂养组差异无统计学意义^[74, 103]。一项尼加拉瓜研究显示, 母乳中所含天然抗病毒因子并不影响 RV5 的免疫原性^[105]。

因此, 鼓励在接受 RV5 之前或之后任意时间进行母乳喂养。母乳喂养的婴儿按照非母乳喂养婴儿相同的程序进行免疫接种。

LLR 尚无这方面的研究数据。

(五) 替换接种程序

目前国内外尚未开展评估 LLR 与 RV5 进行替换接种的免疫原性、有效性及安全性的临床研究, 现阶段建议使用同一企业疫苗完成免疫接种, 暂不建议使用不同企业疫苗完成接种程序。

(六) 在 RV 疫苗免疫接种之前或接种过程中发生急性胃肠炎

小儿腹泻是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的消化道综合症^[106]。对于存在胃肠道功能紊乱史, 包括活动性急性胃肠道疾病、慢性腹泻和生长发育迟缓, 以及先天性腹部异常和腹部手术史的婴儿, 尚无相关的安全性和保护效力数据。但是对于健康儿童, 国内 RV5 的 III 期临床研究报告显示, 腹泻是疫苗接种后常见的不良反应, 与安慰剂组对比, RV5 疫苗接种并未增加腹泻的发生风险^[67]。

建议对于存在胃肠道功能紊乱史, 包括活动性急性胃肠道疾病、慢性腹泻伴生长发育迟缓, 以及先天性腹部异常和腹部手术史的婴幼儿, 综合考虑疫苗接种的风险和获益, 遵从专业医师的指导, 在病情稳定或恢复期尽可能接种。

曾感染过 RV 或患有 RVGE 的婴儿, ACIP 和世界卫生组织指出自然感染提供的免疫保护具有型别特异性, 初次感染仅为婴幼儿提供部分免疫保护, 因此建议曾感染过 RV 或患有 RVGE 的婴儿应按要求接种完整剂次的 RV 疫苗。

在为儿童接种 RV 疫苗, 应对其接种后的发病风险或偶合发病的可能性进行充分告知。

(七) 联合免疫缺陷儿童 (combined immunodeficiency, CID)

CID 是指 T 细胞和 B 细胞功能联合免疫缺陷引

起原发性免疫缺陷病。CID 细胞介导的免疫反应和产生抗体均有严重缺陷。根据病情轻重分为重症联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency, SCID) 和 CID 两大类^[107]。CID/SCID 分别是 LLR 和 RV5 接种的禁忌证,在明确诊断的情况下禁止接种。对有免疫缺陷家族史婴幼儿,建议在疫苗首剂接种窗口期适当推迟,直到排除诊断后再根据说明书进行接种^[99,107-108]。

(八)疫苗反流

美国免疫行动联盟 (Immunization Action Coalition, IAC) 指出注射疫苗的体积丢失 (患者移动,注射器泄漏) 时,可能很难判断实际接种多少疫苗。如果是口服 RV 疫苗的一部分剂量被吐出,则该剂量计算在内无需补种。

如果因某种原因未能给予足够疫苗剂量 (如疫苗被婴儿吐出),由于临床试验中尚未针对该情况进行过研究,不建议给予该剂次补种。应按照后续免疫程序完成剩余剂次的接种^[20,109]。

(九)含抗体血液制品

RV5 说明书指出临床试验尚未获得 42 d 内曾输血或血液制品 (包括免疫球蛋白) 的婴儿服用 RV5 后的安全性和保护效力相关数据。

美国 ACIP、美国儿科学会推荐在使用包括含抗体血液制品在内的任何血液制品之前、同时或之后的任何时间都可以按照常规推荐的时间表接种 RV5。尽管婴儿近期接受含抗体的血液制品可能减弱其对 RV5 的免疫原性,然而整个免疫程序包含 3 剂疫苗,可产生足够的保护,也未增加不良事件风险^[78,110]。

LLR 说明书推荐与免疫球蛋白间隔至少 3 个月接种。

七、治疗方案

目前尚无特效的抗 RV 治疗措施。根据不同的临床表现和实验室检查,以口服补液盐或静脉补

液,纠正脱水和电解质紊乱和酸碱失衡为主。其他治疗措施包括饮食疗法、补锌治疗和并发症的处置^[111-113]。

(一)补液疗法

根据脱水严重程度 (表 2) 给予不同的补液方法。

1. 口服补液:口服补液盐 (oral rehydration salts, ORS) 是针对急性感染性腹泻有效且性价比比较高的支持性治疗手段^[114]。强烈推荐用于预防脱水和治疗轻度、中度脱水。目前常见的是 ORS 和低渗 ORS 补液盐,优先推荐低渗 ORS (ORS 的组分为:钠 90 mmol/L,钾 20 mmol/L,葡萄糖 111 mmol/L,总渗透压为 311 mOsm/L。2002 年 5 月,世界卫生组织推荐了新的低渗 ORS,组分为:钠 75 mmol/L,钾 20 mmol/L,葡萄糖 75 mmol/L,总渗透压为 245 mOsm/L。配方为每升含氯化钠 2.5 g、氯化钾 1.6 g、枸橼酸钾 2.9 g、无水葡萄糖 13.5 g)。(1)没有脱水症状的腹泻儿童,补液以预防脱水为主。给予口服补液盐或饮用水;每次水样便后补充 (<6 个月 50 ml;6 个月~2 岁 100 ml;2~10 岁 150 ml),直到呕吐和腹泻停止。(2)轻度或中度脱水推荐使用 ORS 或低渗 ORS 补液盐口服补液盐剂量:剂量 (ml)=体重 (kg)×(50~75),4 h 内服完。4 h 后根据脱水程度再选择合适的疗法。

2. 静脉输液:重度脱水和新生儿中重度腹泻患儿均推荐静脉补液。重度脱水或休克需液体复苏时应用含碱的糖盐混合溶液,具体为:第一阶段以 2:1 等张液静脉推注或快速滴注以迅速增加血容量,改善循环和肾脏功能,扩容后根据脉搏、灌注和精神状态重新评估脱水情况;如仍处于休克状态,则可重复使用等张液静脉推注或快速滴注 1~2 次,然后根据脱水性质选择适当的方案 (等渗性脱水选用 2:3:1 液,低渗性脱水选用 4:3:2 液)继续静脉滴

表 2 儿童脱水严重程度评估方法

项目	轻度脱水	中度脱水	重度脱水
体液流失占体重比例 (%)	3~5	5~10	>10
精神状态	稍差	烦躁,易激惹	萎靡、昏睡
皮肤弹性	尚好,或稍有下降	差	极差,捏起皮肤回复>2 s
口唇	稍干,口渴	干燥	明显干燥
前囟,眼窝	稍凹陷	凹陷	明显凹陷
肢端温度	正常	稍凉	四肢厥冷
尿量	略少	明显减少	无尿
脉搏	正常	增快	明显增快
血压	正常	正常或轻度下降	降低或休克

注补充累积损失量,先补 2/3 量。一旦患儿可以口服 ORS,则即给予口服补液。

3. 鼻饲管补液:推荐应用于无静脉条件、无法口服摄入或精神正常但状态较弱的中度脱水患儿,液体选择 ORS,以 $20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,总量不超过 80 ml/kg 。每 1~2 h 评估脱水情况^[115]。

(二) 饮食疗法

根据患儿的年龄和饮食习惯补液治疗后 4~6 h 尽快恢复饮食可以缓解感染所致胃肠道上皮通透性的改变,缩短疾病病程和改善患儿营养状况^[64,116-117]。母乳喂养婴儿应该继续按需喂养。配方奶粉喂养的婴儿应在补充足够水分以满足能量和营养的前提下选择无乳糖或低乳糖配方奶粉继续喂养。对于年龄稍长的儿童,饮食不受限制。包括谷物、肉类、酸奶、水果和蔬菜。主要目的是保证足够的能量摄入。不推荐高浓度单糖饮食,包括碳酸饮料、果冻、罐装果汁、甜点和其他含糖饮料以及高脂肪食物^[118-121]。

(三) 口服补锌治疗

世界卫生组织指出锌补充剂可以降低腹泻的持续时间和严重程度,减少腹泻的复发^[2]。

推荐给 6 月龄到 5 岁的儿童给予锌补充剂,生活在缺锌地区和营养不良的儿童为主要获益对象^[115,122]。

推荐剂量:≥6 月龄: 20 mg/d ,维持 10~14 d^[123]。 20 mg 锌元素相当于 100 mg 硫酸锌或 140 mg 葡萄糖酸锌。

(四) 其他辅助、对症和支持疗法

益生菌可以一定地减少病程严重程度和持续时间,对病毒导致的水样腹泻具有显著效果^[115]。推荐在疾病早期给予益生菌治疗。适当选取胃肠黏膜保护剂:蒙脱石散可缩短腹泻病程,减少排便量,提高治愈率^[124]。一些临床研究结果显示,抗分泌药物如消旋卡多曲可有效缩短腹泻病程,减少排便量和排便次数^[64,125],可考虑作为口服补液或静脉补液的辅助治疗。必要时使用退热药,如患儿有肠道内外并发症,酌情对症支持治疗。

八、亟待解决的问题

(一) RV 流行病学监测网络的构建和完善

根据《中华人民共和国传染病防治法》,RV 感染属于丙类传染病中的伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病。由于并非强制上报,且无明确病原检测要求,漏诊漏报情况比较普遍。因此,基于 RV 的疾病负担、病毒流行株的更替以及疫苗保护效果缺乏

客观的监测体系,建议将 RVGE 作为单独分类进行报病。此外,RV 哨点监测项目主要以医院腹泻病病例为基础,以人群为基础的 RVGE 流行病学监测网络亟待构建。

(二) 接种程序限制

为了最大程度地发挥 RV 疫苗效果,应该在 RV 感染风险增高前给予疫苗接种。鉴于之前使用 Rotashield 时观察到肠套叠的潜在风险,后期临床试验仅限于更年幼的婴幼儿。免疫战略咨询专家组 (Strategic Advisory Group of Experts on immunization, SAGE) 认为 RV5 接种程序较为严格的年龄限制造成很多易感儿童不能接种或不能完成免疫程序,进而导致 RV 感染风险增加。根据数学模型预测,取消或适当放宽 RV5 严格年龄限制,可挽救的额外生命人数远远超过疫苗潜在肠套叠风险^[2]。2009 年美国疾病预防控制中心发布的 ACIP 接种建议对 RV5 接种程序进行了调整,包括第 1 剂最大接种年龄延长至 14 周 6 d 内完成接种;每剂次接种间隔最小为 4 周,取消最大接种间隔;所有剂次在 8 月 0 d 前完成^[78]。

对 RV 疫苗种类的选择、具体接种程序的制定和调整,是十分重要的公共卫生决策。除了评估疫苗的有效性、安全性外,需综合疾病负担、真实世界应用经验、防控措施的效果、获益与风险等多方面循证依据进行科学论证。

(三) RV 疫苗的应用研究

RV 疫苗的有效性和安全性在全球范围内已经得到了充分的论证,然而有研究表明,疫苗的免疫接种程序、RV 受体表达差异、肠道微生态、母传抗体干扰、营养状况、宿主胃肠道状态等可能通过一系列的机制影响 RV 疫苗效果,尽管针对 RV 疫苗机制的研究几经发展,但针对疫苗应用可能的影响因素探讨仍有待加深,以便更好地为基层免疫实践提供科学指导^[93]。

(四) RV 疫苗安全性监测和评估的研究

随着全球 RV 疫苗的广泛应用,RVGE 相关的发病率和死亡率显著下降。目前尚未明确 RV 流行毒株的变化以及病毒重配是由免疫压力引起还是优势基因型的正常更迭。因此仍需继续加强上市后监测,观察免疫压力下潜在的流行株替换可能以及生物安全性。

(五) 深化在疫苗可预防疾病领域临床和公共卫生的合作

RVGE 带来的门急诊、住院、院内感染、社会心

理学和经济学负担等都提示其对儿童、家庭、社会和公共卫生带来了严重负担,需要引起公众和公共卫生机构的重视。目前对 RVGE 尚无特效治疗药物,疫苗是预防 RVGE 的唯一有效措施,应优先考虑通过疫苗接种预防 RVGE^[2]。然而由于行政职能划分和服务对象设置的不同,儿科医师和公共卫生医师存在一定的信息不对称。建议在疫苗可预防疾病领域积极搭建学术交流平台,关口前移,从“以疾病为中心”向“以健康为中心”转型。让公众、儿科医务工作者和公共卫生医务人员更好了解疫苗知识及相关管理规范,同时提高社区医生对 RV 疫苗接种必要性和重要性的认识。多方协作,加强在特殊人群接种指导、上市后疫苗安全性监测和卫生经济学评价研究领域的学术交流,率先通过长三角免疫规划一体化平台,共同构建和完善疾病预防控制机构-医疗机构医防结合的新型预防、治疗、康复、健康促进一体化综合服务模式。

本共识撰写专家(按专家所在区域笔划排名):上海市疾病预防控制中心孙晓冬、郭翔、仇静,复旦大学附属儿科医院曾玫,广州市妇女儿童医疗中心儿童医院徐翼,广西医科大学第一附属医院单庆文,四川大学华西第二医院朱渝,江西省儿童医院朱庆雄,江苏省疾病预防控制中心汤奋扬,南京医科大学附属南京市儿童医院金玉、郭红梅,常州市妇幼保健院王淮燕,安徽省疾病预防控制中心唐继海、罗献伟,安徽医科大学第一附属医院袁丽萍,陕西省西安市儿童医院李亚绒,浙江省疾病预防控制中心吕华坤,浙江大学医学院附属儿童医院华春珍,浙江省温州医科大学附属育英儿童医院陈益平,浙江省杭州市儿童医院赵仕勇,重庆医科大学附属儿童医院许红梅,海南省儿童医院林道炯,湖南省儿童医院李双杰,泉州市儿童医院吴俊峰,厦门市儿童医院卓志强

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 复旦大学附属儿科医院朱启镛,江苏省疾病预防控制中心刁连东、周永林,安徽省疾病预防控制中心苏斌,浙江省疾病预防控制中心陈直平等专家提供的建议和指导

参 考 文 献

- [1] 方鹤松. 小儿腹泻病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [2] World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper-january 2013[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2013, 8 (5):49-64.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)92867-5.
- [4] Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Virus particles in gastroenteritis[J]. Lancet, 1973, 2(7844):1497. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)92760-8.
- [5] 刁连东. 我国儿童肺炎球菌性疾病免疫预防[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(4):377-378. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2008.04.024.
- [6] Matthijssens 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. DOI: 10.1007 / s00705-012-1273-3.
- [7] Mihalov-Kovács E, Gellért Á, Marton S, et al. Candidate new rotavirus species in sheltered dogs, Hungary[J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(4):660-663. DOI: 10.3201/eid2104.141370.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.12.002.
- [9] Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17083. DOI: 10.1038 / nrdp.2017.83.
- [10] Wang YH, Kobayashi N, Zhou DJ, et al. Molecular epidemiologic analysis of group A rotaviruses in adults and children with diarrhea in Wuhan city, China, 2000-2006[J]. Arch Virol, 2007, 152(4): 669-685. DOI: 10.1007 / s00705 -006-0904-y.
- [11] Offit PA, Blavat G. Identification of the two rotavirus genes determining neutralization specificities[J]. J Virol, 1986, 57(1): 376-378.
- [12] World Health Organization. Manual of rotavirus detection and characterization methods[EB / OL]. [2020-01-05]. <http://www.doc88.com/p-7572590080848.html>.
- [13] Dennehy PH. Rotavirus infection: a disease of the past? [J]. Infect Dis Clin North Am, 2015, 29(4):617-635. DOI: 10.1016/j.idc.2015.07.002.
- [14] Jayaram H, Estes MK, Prasad BV. Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication[J]. Virus Res, 2004, 101(1):67-81. DOI: 10.1016/j.virusres.2003.12.007.
- [15] Rotavirus Classification Working Group: RCWG[EB / OL]. [2019-12-20]. <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>.
- [16] Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis[J]. Lancet, 2018, 392(10142): 175-186. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)31128-0.
- [17] Liu Y, Huang P, Tan M, et al. Rotavirus VP8: phylogeny, host range, and interaction with histo-blood group antigens[J]. J Virol, 2012, 86(18):9899-9910. DOI: 10.1128/JVI.00979-12.
- [18] Dowling W, Denisova E, LaMonica R, et al. Selective membrane permeabilization by the rotavirus VP5* protein is abrogated by mutations in an internal hydrophobic domain[J]. J Virol, 2000, 74(14): 6368-6376. DOI: 10.1128 / jvi. 74. 14.6368-6376.2000.
- [19] Trask SD, Dormitzer PR. Assembly of highly infectious rotavirus particles re-coated with recombinant outer capsid proteins[J]. J Virol, 2006, 80(22):11293-11304. DOI: 10.1128 / JVI.01346-06.
- [20] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. 疫苗学[M]. 6版. 罗凤基, 杨晓明, 王军志, 等译. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [21] Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination[J]. Gastroenterology, 2009, 136 (6): 1939-1951. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.076.
- [22] Hu L, Crawford SE, Czako R, et al. Cell attachment protein VP8* of a human rotavirus specifically interacts with A-type histo-blood group antigen[J]. Nature, 2012, 485(7397): 256-259. DOI: 10.1038/nature10996.

- [23] 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. DOI: 10.1093/cid/ciu633.
- [24] Böhm R, Fleming FE, Maggioni A, et al. Revisiting the role of histo-blood group antigens in rotavirus host-cell invasion[J]. Nat Commun, 2015,6:5907. DOI: 10.1038/ncomms6907.
- [25] Franco MA, Greenberg HB. Challenges for rotavirus vaccines[J]. Virology, 2001,281(2):153-155. DOI: 10.1006/viro.2001.0830.
- [26] McNeal MM, Basu M, Bean JA, et al. Identification of an immunodominant CD4+T cell epitope in the VP6 protein of rotavirus following intranasal immunization of BALB/c mice [J]. Virology, 2007, 363(2): 410-418. DOI: 10.1016 / j. virol.2007.01.041.
- [27] Corthésy B, Benureau Y, Perrier C, et al. Rotavirus anti-VP6 secretory immunoglobulin a contributes to protection via intracellular neutralization but not via immune exclusion[J]. J Virol, 2006,80(21):10692-10699. DOI: 10.1128/JVI.00927-06.
- [28] 刁连东, 孙晓冬. 实用疫苗学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015.
- [29] 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. DOI: 10.1093/clinids/13.3.448.
- [30] 耿启彬, 赖圣杰, 余建兴, 等. 中国 26 省(直辖市、自治区) 2011—2014 年 5 岁以下儿童腹泻病例轮状病毒流行特征分析[J]. 疾病监测, 2016, 31(6): 463-470. DOI: 10.3784/j. issn.1003-9961.2016.06.006.
- [31] 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 Infect, 2019, 78(1): 66-74. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.07.004.
- [32] Bányai K, László B, Duque J, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs[J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 1: A122-130. DOI: 10.1016 / j. vaccine.2011.09.111.
- [33] Orenstein EW, Fang ZY, 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. DOI: 10.1016/ j.vaccine.2006.07.054.
- [34] Fang ZY, 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. DOI: 10.1086/431505.
- [35] 刘海霞, 张静. 国内外人轮状病毒腹泻流行趋势和疾病负担研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(12): 1164-1168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.12.023.
- [36] Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, et al. 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1.
- [37] Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study[J]. Lancet, 2016, 388(10051): 1291-1301. DOI: 10.1016 / S0140-6736(16)31529-X.
- [38] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children<5 years of age, 2000-2013[J]. Clin Infect Dis, 2016,62 Suppl 2: S96-96S105. DOI: 10.1093/cid/civ1013.
- [39] Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 [J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1459-1544. DOI: 10.1016 / S0140-6736(16)31012-1.
- [40] Burnett E, Tate JE, Kirkwood CD, et al. Estimated impact of rotavirus vaccine on hospitalizations and deaths from rotavirus diarrhea among children<5 in Asia[J]. Expert Rev Vaccines, 2018, 17(5):453-460. DOI: 10.1080/1476 0584.2018.1443008.
- [41] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children<5 years of age, 2000-2013[J]. Clin Infect Dis, 2016,62 Suppl 2: S96-96S105. DOI: 10.1093/cid/civ1013.
- [42] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.092.
- [43] 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. DOI: 10.1016/j. vaccine.2011.07.104.
- [44] 叶飞跃, 詹学, 刘作义, 等. 婴幼儿轮状病毒肠炎并乳糖不耐受症的临床研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(3): 183-184. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2004.03.011.
- [45] Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study[J]. Lancet, 2013, 382 (9888):209-222. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2.
- [46] Guerrant DL, Moore SR, Lima AA, et al. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil[J]. Am J Trop Med Hyg, 1999,61(5):707-713. DOI: 10.4269/ajtmh.1999.61.707.
- [47] Niehaus MD, Moore SR, Patrick PD, et al. Early childhood diarrhea is associated with diminished cognitive function 4 to 7 years later in children in a northeast Brazilian shantytown[J]. Am J Trop Med Hyg, 2002, 66(5): 590-593. DOI: 10.4269 / ajtmh.2002.66.590.
- [48] Lima AA, Guerrant RL. Persistent diarrhea in children: epidemiology, risk factors, pathophysiology, nutritional impact, and management[J]. Epidemiol Rev, 1992, 14: 222-242. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036088.
- [49] Pinkerton R, Oriá RB, Lima AA, et al. Early Childhood diarrhea predicts cognitive delays in later childhood independently of malnutrition[J]. Am J Trop Med Hyg, 2016,95 (5):1004-1010. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0150.
- [50] Ogilvie I, Khoury H, Goetghebuer MM, et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 62. DOI: 10.1186 / 1471-2334-12-62.
- [51] Zeng M, Zhang Y, Zhu Q, et al. Clinical and molecular epidemiology of rotavirus in children with community-acquired and hospital-acquired diarrhea in Shanghai, China[J]. Pediatr Infect Dis J, 2010,29(2): 177-180. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181ba99d4.
- [52] Van der Wielen M, Giaquinto C, Gohefors L, et al. Impact of

- community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study[J]. *BMC Fam Pract*, 2010,11:22. DOI: 10.1186/1471-2296-11-22.
- [53] Álvarez Aldeán J, Aristegui J, López-Belmonte JL, et al. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review[J]. *Vaccine*, 2014, 32(30): 3740-3751. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.058.
- [54] Ray P, Fenaux M, Sharma S, et al. Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea [J]. *J Infect Dis*, 2006,194(5):588-593. DOI: 10.1086/505878.
- [55] Blutt SE, Kirkwood CD, Parreño V, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? [J]. *Lancet*, 2003, 362(9394): 1445-1449. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14687-9.
- [56] Fischer TK, Ashley D, Kerin T, et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis[J]. *J Infect Dis*, 2005,192(5): 913-919. DOI: 10.1086/432549.
- [57] Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia[J]. *PLoS Med*, 2007,4(4):e121. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040121.
- [58] Rodríguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1987,6(2):170-176. DOI: 10.1097/00006454-198702000-00006.
- [59] Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Martín-Torres F. Systemic features of rotavirus infection[J]. *J Infect*, 2016, 72 Suppl: S98-S98S105. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.029.
- [60] Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, et al. Association of rotavirus vaccination with the Incidence of type 1 diabetes in children [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(3): 280-282. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4578.
- [61] Johansen K, Hedlund KO, Zwegberg-Wirgart B, et al. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008,40(11-12):958-964. DOI: 10.1080/00365540802415509.
- [62] Matson DO, O’Ryan ML, Herrera I, et al. Fecal antibody responses to symptomatic and asymptomatic rotavirus infections[J]. *J Infect Dis*, 1993, 167(3): 577-583. DOI: 10.1093/infdis/167.3.577.
- [63] Wiegand V, Kaiser J, Tappe D, et al. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients[J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(6): e401-407. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.02.006.
- [64] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition / European society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(1): 132-152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375.
- [65] 李丹地, 徐子乾, 谢广成, 等. 确认我国轮状病毒疫苗株 LLR 基因型为 G10P[15][J]. *病毒学报*, 2015, 31(2): 170-173.
- [66] Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3: CD008521. DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub4.
- [67] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.08.081.
- [68] Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(11): 1379-1386. DOI: 10.1007/s00431-010-1242-3.
- [69] 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. DOI: 10.1093/cid/civ872.
- [70] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.078.
- [71] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Suspension of Rotavirus vaccine after reports of intussusception-United States, 1999[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53(34): 786-789.
- [72] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Withdrawal of Rotavirus vaccine recommendation [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999, 48(43):1007.
- [73] Peter G, Myers MG, National Vaccine Advisory Committee, et al. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(6):e67. DOI: 10.1542/peds.110.6.e67.
- [74] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(1):23-33. DOI: 10.1056/NEJMoa052664.
- [75] World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire [EB/OL].[2020-01-05]. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8706.pdf?ua=1.
- [76] World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire [EB/OL].[2020-01-14]. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8929.pdf?ua=1.
- [77] World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire [EB/OL].[2020-01-05]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259874/WER9303.pdf;jsessionid=F3853BB415530A488DEDCCF2728D8344?sequence=1>.
- [78] Cortese MM, Parashar UD. Prevention of Rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the advisory committee on immunization practices(ACIP) [EB/OL].[2020-01-05]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm>.
- [79] 黎明强, 吕榜军, 沈潘燕. 口服轮状病毒活疫苗罗特威保护效果及安全性 Meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015,19(10): 1038-1041,1056. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.10.017.
- [80] Glass RI, Bresee J, Jiang B, et al. Rotavirus and rotavirus vaccines[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 582: 45-54. DOI: 10.1007/0-387-33026-7_5.
- [81] 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 Pediatr*, 2018, 172(10): 958-965. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960.
- [82] Hallowell BD, Parashar UD, Curns A, et al. Trends in the laboratory detection of rotavirus before and after implementation of routine rotavirus vaccination -United States, 2000-2018[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019,68

- (24):539-543. DOI: 10.15585/mmwr.mm6824a2.
- [83] Hemming-Harlo M, Markkula J, Huhti L, et al. Decrease of rotavirus gastroenteritis to a low level without resurgence for five years after universal RotaTeg vaccination in Finland[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(12): 1304-1308. DOI: 10.1097/INF.0000000000001305.
 - [84] Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children <5 years of age in Mexico[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(1 Suppl):S11-15. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181feb32.
 - [85] do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(4):e1001024. DOI: 10.1371/journal.pmed. 1001024.
 - [86] Molto Y, Cortes JE, De Oliveira LH, et al. Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged <5 Years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(1 Suppl): S16-20. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181f6c68.
 - [87] Raes M, Strens D, Vergison A, et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(7): e120-125. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182 14b811.
 - [88] Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(4): 319-323. DOI: 10.1097 / INF.0b013e3181c18434.
 - [89] 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. DOI: 10.1093/infdis/jir492.
 - [90] Zhen SS, Li Y, Wang SM, 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. DOI: 10.1038/emi.2015.64.
 - [91] Yu JX, Zhu WP, Ye CC, et al. A cross-sectional study of acute diarrhea in Pudong, Shanghai, China: prevalence, risk factors, and healthcare-seeking practices[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(13):2735-2744. DOI: 10.1017/S0 950268817001844.
 - [92] Wu D, Yen C, Yin ZD, et al. The public health burden of Rotavirus disease in children younger than five years and considerations for Rotavirus vaccine Introduction in China[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(12): e392-392e398. DOI: 10.1097/INF.0000000000001327.
 - [93] 王金霞, 汪萱怡. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2019.06.011.
 - [94] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.03.069.
 - [95] Fu C, Dong Z, Shen J, et al. Rotavirus gastroenteritis infection among children vaccinated and unvaccinated with Rotavirus vaccine in southern China: a population-based assessment[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(4): e181382. DOI: 10.1001 / jamanetworkopen.2018.1382.
 - [96] Krawczyk A, Lewis MG, Venkatesh BT, et al. Effect of exclusive breastfeeding on Rotavirus infection among children [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(3): 220-225. DOI: 10.1007 / s12098-015-1854-8.
 - [97] Mo Z, Ma X, Luo P, et al. Immunogenicity of pentavalent rotavirus vaccine in Chinese infants[J]. *Vaccine*, 2019, 37(13): 1836-1843. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.018.
 - [98] Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General best practice guidelines for immunization. best practices guidance of the advisory committee on Immunization Practices(ACIP)[EB/OL]. [2020-01-05]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/46256>.
 - [99] Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European society for paediatric infectious diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 635-643. DOI: 10.1097/INF.0000000000000683.
 - [100] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.08.002.
 - [101] 刘艳, 岳晨妍, 李燕, 等. 中国六省份儿童 LLR 株轮状病毒口服减毒活疫苗接种现状分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(3):282-286. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.03.012.
 - [102] 杭州市疾病预防控制中心, 苏州市疾病预防控制中心, 上海市疾病预防控制中心. 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. DOI: 10.19538/j.ek2018100601.
 - [103] 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 Infect Dis*, 2008, 27(7): 495-501. DOI: 10.1007/s10096-008-0479-5.
 - [104] Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term health[J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2006, 106(4): 203-207.
 - [105] Becker-Dreps S, Choi WS, Stamper L, et al. Innate Immune Factors in Mothers' Breast Milk and Their Lack of Association With Rotavirus Vaccine Immunogenicity in Nicaraguan Infants [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(1):87-90. DOI: 10.1093/jpids/piv076.
 - [106] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
 - [107] 王晓川, 孙金岭, 孙晓冬. 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.
 - [108] Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(4): 314-319. DOI: 10.1056 / NEJMoa0904485.
 - [109] 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. DOI: 10.1097 / INF.0b013e31814521cb.
 - [110] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): 1412-1420. DOI: 10.1542/peds.2009-0466.
 - [111] Chen J, Wan CM, Gong ST, et al. Chinese clinical practice guidelines for acute infectious diarrhea in children[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(5):429-436. DOI: 10.1007/s12519-018-0190-2.
 - [112] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
 - [113] 中华医学会编著. 临床诊疗指南: 小儿内科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
 - [114] Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European society for

- paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition / european society for paediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008, 46(5): 619-621. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816e219e.
- [115] 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):1963-1973. DOI: 10.1093/cid/cix959.
- [116] Sandhu BK, European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Rationale for early feeding in childhood gastroenteritis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 33 Suppl 2: S13-16. DOI: 10.1097/00005176-200110002-00003.
- [117] Isolauri E, Juntunen M, Wiren S, et al. Intestinal permeability changes in acute gastroenteritis: effects of clinical factors and nutritional management[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1989, 8(4):466-473. DOI: 10.1097/00005176-198905000-00008.
- [118] King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy[J]. MMWR Recomm Rep, 2003, 52 (RR-16):1-16.
- [119] Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia[J]. N Engl J Med, 2000, 342(20): 1493-1499. DOI: 10.1056 / NEJM200005183422006.
- [120] Brown KH, Pearson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials[J]. Pediatrics, 1994, 93(1): 17-27.
- [121] Santosham M, Foster S, Reid R, et al. Role of soy-based, lactose-free formula during treatment of acute diarrhea[J]. Pediatrics, 1985,76(2):292-298.
- [122] Gupta GR. Tackling pneumonia and diarrhoea: the deadliest diseases for the world's poorest children[J]. Lancet, 2012, 379 (9832):2123-2124. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60907-6.
- [123] 中华医学会儿科学分会消化组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 483-488. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0578-1310.2016.07.002.
- [124] Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, et al. Smectite for acute infectious diarrhoea in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 4: CD011526. DOI: 10.1002 / 14651858.CD011526.pub2.
- [125] Eberlin M, Chen M, Mueck T, et al. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 124. DOI: 10.1186/s12887-018-1095-x.

(收稿日期:2020-01-02)

(本文编辑:吕相征)

·文献速览·

乡村医生的结核潜伏感染现状调查

Zhang H, Xin H, Wang D, et al. Serial testing of Mycobacterium tuberculosis infection in Chinese village doctors by QuantiFERON-TB Gold Plus, QuantiFERON-TB Gold in-Tube and T-SPOT.TB [J]. J Infect, 2019, 78(4):305-310. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.01.008.

乡村医生是结核分枝杆菌感染的潜在职业暴露人群,针对这一人群开展相关流行病学研究有助于了解该重点人群的感染负担及流行特征,为感染控制资源的下沉提供数据支撑。 γ -干扰素释放试验(interferon- γ release assay, IGRA)是WHO《结核潜伏感染管理指南》推荐的结核分枝杆菌感染检测方法之一。该研究以河南省中牟县(结核发病率处于全国平均水平)登记在册的全体乡村医生为调查对象,利用QFT-GIT(一种商品化的IGRA产品)开展了其结核分枝杆菌感染状态的连续监测。研究结果显示,中牟县乡村医生的结核分枝杆菌感染率为27.9%(168/602),年新发感染率为2.8%(10/363),均高于当地普通人群。同时,该

研究首次对新一代的QFT-GIT产品QFT-plus在乡村医生人群中的表现进行了评价,QFT-GIT和QFT-plus两者一致性良好(94.8%, $Kappa=0.87$)。QFT-plus阳性率略高于QFT-GIT可能与其捕获近期感染的能力提升有关,更适宜在职业暴露人群或者其他密切接触者中使用以更敏感地发现近期感染者并给予及时干预。以上研究发认为进一步完善IGRA检测技术提供了流行病学数据支持;同时,提示结核感染控制工作需进一步下沉,提升乡村医生感染控制的能力和水平以降低职业暴露风险和感染传播。

(张浩然编译 中国医学科学院病原生物学研究所)