

上海市2014—2017年5岁以下住院儿童病毒性腹泻病原学特征分析

匡小舟¹ 肖文佳¹ 滕峥¹ 潘浩¹ 袁政安¹ 吴凡^{1,2} 张曦¹

¹上海市疾病预防控制中心 200336; ²上海市预防医学研究院 200336

匡小舟和肖文佳对本文有同等贡献

通信作者:吴凡, Email:wufan@shmu.edu.cn; 张曦, Email:zhangxi@scdc.sh.cn

【摘要】目的 了解目标人群中病毒病原谱及其分子流行病学特征,为病毒性腹泻的防控、用药和疫苗的研发及使用提供科学依据。**方法** 采集2014—2017年上海市某儿科医院<5岁腹泻住院患儿的粪便标本,并收集患儿的人口学、临床和流行病学信息。采用ELISA、荧光PCR以及巢式PCR方法对轮状病毒、杯状病毒、星状病毒和肠道腺病毒进行核酸检测和分子分型。**结果** 共采集粪便标本1 018份(男性患儿671份,女性患儿347份),病毒阳性检出率高达40.57%,每年秋、冬季节达到检出高峰,检出率较高为杯状病毒(24.75%)和A组轮状病毒(13.95%)。在0~6月龄的婴幼儿中病毒检出率最低(32.20%)。约有65%的病毒感染患儿曾使用抗生素治疗,且抗生素的入院前使用率在病毒感染和病毒阴性人群中差异无统计学意义($P>0.05$)。G9P[8]基因型为轮状病毒的主导流行株,且轮状病毒在<5岁各年龄组中普遍易感。**结论** 上海市<5岁腹泻住院患儿中杯状病毒的阳性检出率高于轮状病毒,提示需要密切关注婴幼儿腹泻的病原谱及病毒型别的变迁,在治疗中应合理使用抗生素,并加强疫苗研发用于疾病防控。

【关键词】 婴幼儿; 住院; 病毒; 急性腹泻

基金项目:上海市第四轮公共卫生三年行动计划高端海外研修团队培养计划(GWTD2015S01); 国家传染病防治科技重大专项(2017ZX10103009-003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.005

Pathogenic characteristics of viral gastroenteritis among pediatric inpatients under five years old during 2014–2017

Kuang Xiaozhou¹, Xiao Wenjia¹, Teng Zheng¹, Pan Hao¹, Yuan Zheng'an¹, Wu Fan^{1,2}, Zhang Xi¹

¹Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; ²Shanghai Institutes of Preventive Medicine, Shanghai 200336, China

Kuang Xiaozhou and Xiao Wenjia contributed equally to the article

Corresponding authors: Wu Fan, Email: wufan@shmu.edu.cn; Zhang Xi, Email: zhangxi@scdc.sh.cn

【Abstract】 Objective To conduct a viral pathogen surveillance program on pediatric inpatients less than five years old with acute gastroenteritis in Shanghai and to better understand the pathogenic spectrum and molecular features in the target population, for setting up programs on control, prevention, medication and vaccine applications of the diseases. **Methods** Fecal samples were collected from inpatients less than 5 years old who were admitted to a pediatric hospital for having acute gastroenteritis. Information related to demographic, clinical and epidemiological features of the patients was also collected. Laboratory assays including ELISA, real-time PCR and nested PCR, were performed to detect the presence of pathogens as rotavirus, calicivirus, astrovirus and adenovirus. **Results** A total of 1 018 samples were collected (male 671 and 347 female), with the positive detection rate as 40.57% which peaked from autumn till winter, annually. Calicivirus and rotavirus A presented with the highest detection rates (24.75% and 13.95% respectively). The lowest detection rate was found in the 0–6 month-olds (32.20%). 65% of the patients with positive virus had received antibiotic treatment prior to the hospitalization. However, no statistically significant difference was seen, regarding the rates of antibiotic medication in the virus positive or negative populations ($P>0.05$). Data from the Rotavirus genotype analysis revealed that G9P[8] genotype was the predominant strain, and causing majority of rotavirus infections in all the age groups. **Conclusions** Among the inpatients under 5 years of age in Shanghai, the positive detection rate for Calicivirus was higher than that for rotavirus group A, suggesting the necessity to carefully monitor the changes regarding the pathogenic spectrum and subtypes of the virus. Antibiotics should also be attentively administered,

together with the development of suitable vaccine.

【Key words】 Infants and young children; Hospitalized; Viral; Acute gastroenteritis

Fund programs: The 4th Round Three-Year Action Plan on Public Health of Shanghai-Senior International Research Team Training Program (GWTD2015S01); China Special Grant of the Prevention and Control of Infectious Diseases (2017ZX10103009-003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.005

急性肠胃炎是婴幼儿和儿童中最为常见的疾病之一。除因消化不良等因素外,杯状病毒(Calicivirus)、轮状病毒(Rotavirus)、星状病毒(Astrovirus)和肠道腺病毒(Adenovirus)等病毒性感染是引起婴幼儿和儿童腹泻的最常见的病因^[1]。本研究采集了2014—2017年<5岁腹泻住院患儿的粪便标本,旨在掌握上海地区目标人群病毒性腹泻的基本情况、主要病原体分布特征及轮状病毒的型别变化趋势,为合理使用抗生素、疫苗的研发和预防干预措施的实施提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:2014年1月至2017年12月于上海市某儿科医院就诊,住院时间 ≥ 24 h,年龄 ≤ 59 月龄,因腹泻住院或住院期间有腹泻症状的患儿。病例需符合排便 ≥ 3 次/d,且粪便性状有改变。在符合上述定义的病例中,每月随机按80%比例抽取约20份,每年共采集发病<3 d的粪便标本(3~5 ml)约200份标本,并收集采样患儿的人口学、流行病学、临床症状等信息。

2. 病毒检测:

(1)粪便悬液的制备:将粪便标本加入生理盐水中,充分震荡混匀,8 000 g 5 min离心后制成10%粪便悬液。

(2)A组轮状病毒的检测:使用Oxoid公司的ProSpect™ Rotavirus Kit对所有便悬液进行ELISA方法的抗原筛查。

(3)核酸抽提:使用Roche MagNA Pure LC 2.0抽提仪配合Roche全核酸抽提试剂盒Total Nucleic Acid Isolation Kit对粪便悬液进行抽提。

(4)除A组轮状病毒以外的其他腹泻病毒检测:使用上海之江生物科技有限公司的荧光PCR检测试剂对所有标本进行B组、C组轮状病毒、杯状病毒、星状病毒和肠道腺病毒的检测。

(5)轮状病毒分型:对ELISA方法筛查到的A组轮状病毒阳性标本,使用QIAGEN® OneStep RT-PCR Kit和GenStar康润生物的2xTaq PCR StarMix对病毒VP4、VP7基因片段进行巢式PCR基因分型,引物和扩增条件见参考文献[2-5]。使用QIAGEN

公司的QIAxcel毛细管电泳仪进行电泳和数字成像分析。

3. 统计学方法:使用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切检验,以双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:2014年1月至2017年12月,共收集标本1 018份,其中男性患儿标本671份,女性患儿标本347份,性别比为1.93:1。患儿平均年龄13.70月龄($M=8$ 月龄),其中0~6月龄410人(40.28%)、7~24月龄422人(41.45%)、25~60月龄186人(18.27%)。城市病例842例(82.71%),农村病例176例(17.29%)。

2. 病毒阳性检出率:总体病毒阳性检出413份,平均检出率达40.57%。其中,A组轮状病毒142例(13.95%)、杯状病毒252例(24.75%)、星状病毒59例(5.80%)、肠道腺病毒13例(1.28%),B、C组轮状病毒均未检出。见表1。

表1 2014—2017年上海市住院儿童腹泻病毒检出率(%)

病毒种类	2014年 (n=304)	2015年 (n=251)	2016年 (n=236)	2017年 (n=227)	合计 (n=1 018)
杯状病毒	53(17.73)	59(23.14)	78(32.91)	62(27.31)	252(24.75)
A组轮状病毒	41(13.71)	43(16.86)	29(12.24)	29(12.78)	142(13.95)
星状病毒	17(5.69)	23(9.02)	15(6.33)	4(1.76)	59(5.80)
肠道腺病毒	3(1.00)	4(1.57)	5(2.11)	1(0.44)	13(1.28)
合计	108(35.53)	104(41.43)	112(47.46)	89(39.21)	413(40.57)

(1)检出情况:总体病毒检出率在2016年达到最高(47.46%),杯状病毒检出率同样也在2016年达到峰值(32.91%),较2014年(17.73%)增加了几乎1倍;比较而言,A组轮状病毒变化趋势较缓,从2014年的13.71%上升到2015年的高峰检出率16.86%,继而略有下降到12.24%并在2017年基本维持稳定。星状病毒检出率在2015年达到高峰(9.02%),继而连续下降,而肠道腺病毒检出率最低,高峰值也仅达到2.11%。见表1。

(2)季节分布情况:病毒性病原体检出率的季节性变化见图1,总病毒的检出率基本随气温的上升而下降,反之则随气温的下降而上升,在每年的冬季达到高峰。A组轮状病毒的季节性特征最为明显,

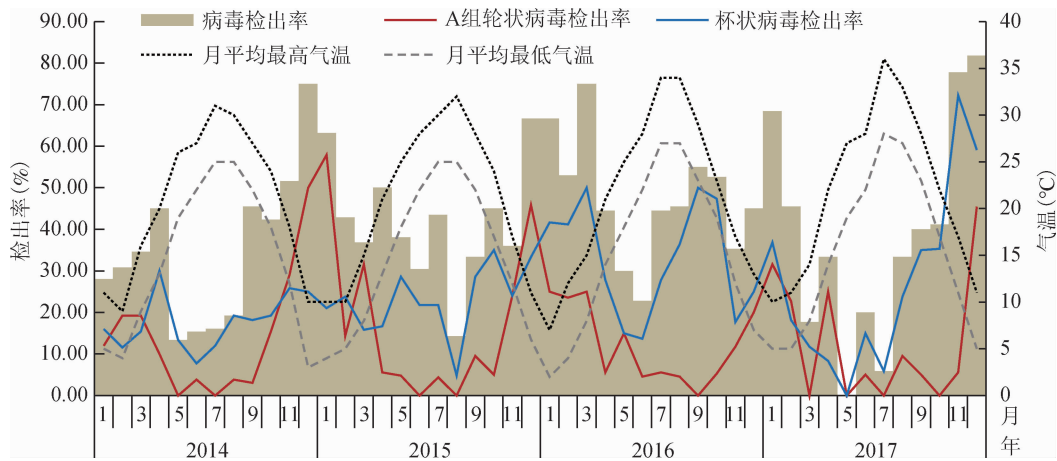


图1 2014—2017年上海市某儿科医院<5岁住院腹泻儿童病毒性病原体的检出率随气温变化的改变

在每年的12月到次年的1月达到阳性检出率最高值,而在春、夏季节维持较低水平。杯状病毒虽然阳性检出率最高,并在每年的6—8月呈现低谷,但在其他季节均普遍流行,秋、冬季节流行略显优势,特别在2017年的秋、冬季节,杯状病毒检出率上升趋势明显。

(3)年龄分布情况:在不同年龄组中病原体的流行特征分析显示杯状病毒在0~6月龄的哺乳期婴幼儿中每年的检出率均低于其他年龄组儿童;除2016年以外,杯状病毒在7~36月龄儿童中的检出率每年最高(图2),且自2014年以来每年呈上升趋势。

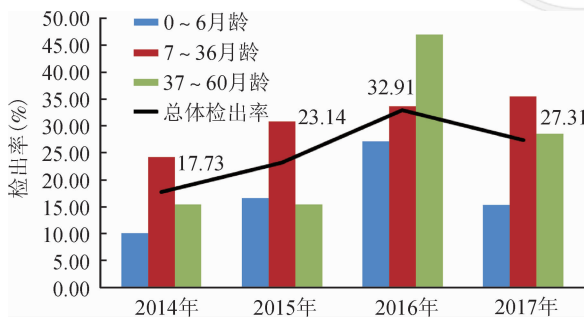


图2 2014—2017年上海市某儿科医院<5岁住院腹泻儿童杯状病毒在不同年龄组的检出率

与杯状病毒相似,A组轮状病毒在0~6月龄组的哺乳期婴幼儿中的检出率低于其他年龄组儿童;除2015年以外,A组轮状病毒在7~36月龄儿童中的检出率均为每年最高(图3)。

3. 住院前抗生素治疗对腹泻病毒检出率的影响:检出病毒的病例中,64.54%(267/413)曾接受抗生素治疗,高于未检出病毒病例(61.49%,372/605),但两组间差异无统计学意义($\chi^2=1.0486, P=0.306$)。

4. A组轮状病毒基因型别变迁和年龄分布:对

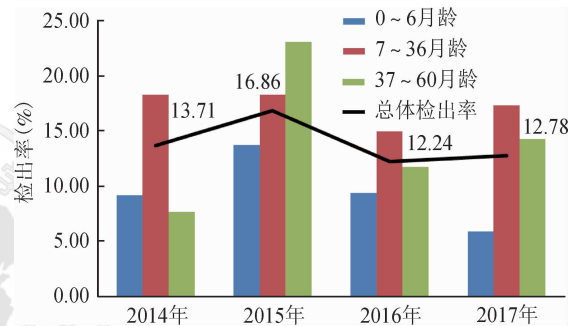


图3 2014—2017年上海市某儿科医院<5岁住院腹泻儿童A组轮状病毒在不同年龄组的检出率

轮状病毒检出阳性的142例病例,进一步进行轮状病毒的基因分型,发现G9P[8]有110例(77.46%),G3P[8]有16例(11.27%),G2P[4]有13例(9.15%),G1P[8]仅有3例(2.11%),未发现同一病例多重基因型别感染情况(表2)。季节流行上G9P[8]和G3P[8]均以冬季为流行高峰(图4)。

表2 A组轮状病毒不同型别的年度分布

年份	G9P[8]	G3P[8]	G2P[4]	G1P[8]	总计
2014	32(78.05)	3(7.32)	5(12.20)	1(2.44)	41
2015	34(79.07)	5(11.63)	3(6.98)	1(2.33)	43
2016	20(68.97)	5(17.24)	3(10.34)	1(3.45)	29
2017	24(82.76)	3(10.34)	2(6.90)	0(0.00)	29
合计	110(77.46)	16(11.27)	13(9.15)	3(2.11)	142

注:括号外数据为病例数,括号内数据为百分比(%)

在不同年龄组中的轮状病毒基因型别分析发现,所有的年龄组对G9P[8]基因型普遍易感;其次是G2P[4]基因型,但是G2P[4]基因型在25~36月龄组中未检出,其他组别均有感染;排位第三是G3P[8]型,除了在25~36月龄和45~60月龄组中未检出,其他组别均见感染;而G1P[8]型只出现在0~6月龄和19~24月龄组中(图5)。

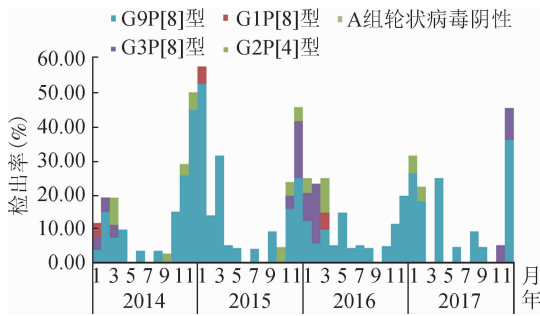


图4 轮状病毒不同基因型别的季节性流行特征

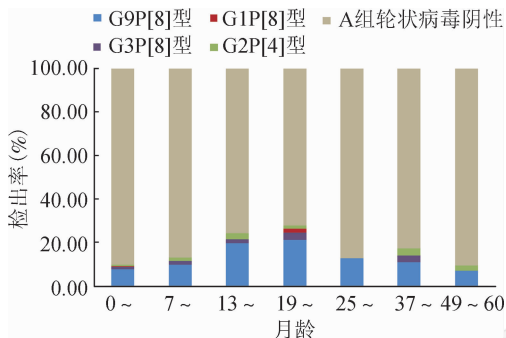


图5 不同年龄组中轮状病毒基因型检出率

讨论

上海市某儿科医院<5岁腹泻住院患儿中,2014—2017年连续4年的主要腹泻病毒监测的平均病毒检出率高达40.57%,与郑州市(43%)和苏州市(45%)的检出率相近^[6-7],但远低于成都市(58%)和吉林省(65%)的检出率^[8-9]。值得关注的是,上海市轮状病毒阳性检出率低于杯状病毒,与2008—2017年间同类人群的其他研究检出率相近^[10-11],说明近年来上海地区轮状病毒检出率低于杯状病毒并非偶然,但与吉林省、郑州市、苏州市等哨点观察到的现象相反^[6-7,9],亦不同于成都地区轮状与杯状病毒水平相当的情况^[8]。上海市自2005年开始推行轮状病毒疫苗接种,疫苗接种量在全国排名靠前^[12]。广州市2007—2016年的研究显示,轮状病毒疫苗接种覆盖率与轮状病毒引起的肠胃炎的罹患率呈负相关^[12],虽现有数据尚不能直接说明上海市近年观察到的轮状病毒检出率降低是否与疫苗接种率有关,但仍提示疫苗接种在预防儿童轮状病毒感染中存在积极作用。

上海市儿童杯状病毒检出率已连续4年呈上升趋势,平均检出率与成都市(23%)水平相似^[8],略低于郑州市(32%)^[6],但高于苏州市(17%)和吉林省(17%)^[7,9]。美国研究显示,轮状病毒疫苗的辐射效应之一即为诺如病毒(属杯状病毒)已成为美国<5岁

儿童中需要医疗救治的急性肠胃炎的首要病原体^[13],上述结论可部分解释本研究发现。鉴于诺如病毒即能通过粪-口途径传播,又能通过呕吐物/排泄物的气溶胶引起人与人之间的接触性传播^[14],且致病力强,仅需十几个病毒颗粒即可致病^[15],应在今后婴幼儿腹泻防治中引起高度重视,并亟待杯状病毒疫苗的研发和应用。

上海市肠胃炎病毒流行具有明显的季节性特征,以秋、冬季为流行高峰,与全国其他地区的发现相吻合。其中轮状病毒的流行高峰季节更加狭窄,基本保持在每年的12月到次年的1月,而在夏季出现流行低谷。杯状病毒除在5—8月呈流行低谷,其余季节普遍流行,秋、冬季流行占优势,其检出率的上升在季节上略早于轮状病毒。有研究显示气温高与轮状病毒和杯状病毒的低住院率均有相关性^[16],这可能与病毒在低气温下更适合生存和传播有关^[17]。除了气温、湿度可能对病原流行造成影响之外,还需考虑到风险类食品如贝壳类水产的摄入可能对杯状病毒的流行带来的贡献性影响^[18],虽然仍缺乏目标人群的可疑饮食史数据,但上海市病毒的季节性流行特征很可能是上述各类因素综合所致。

在<5岁腹泻住院患儿中,杯状病毒和轮状病毒在0~6月龄的儿童中检出率均为最低,在7~36月龄的儿童中检出率最高,与郑州市、吉林省、成都市等地区的结果相似^[6,8-9],这可能与0~6月龄儿童中母体抗体水平相对较高有关^[19]。基于人群的监测发现,轮状病毒在1~2岁儿童中的发病率高于其他年龄组^[20],而>3岁儿童多数感染过腹泻病毒,既往感染所致的体内抗体或升高有降低病毒再次感染的可能。

轮状病毒的型别分析显示,G9P[8]型为上海市2014—2017年的主要流行型别,且在不同年龄组中具有普遍易感性,与北京市2011—2016年的发现相一致^[21],这可能与G9P[8]通过基因进化在2012—2013年取代了之前流行的G3P[8]株^[22],成为全国近年来的优势株有关^[11,21]。但目前在上海市流行的型别与上市的LLR-罗特威系即G10P[15]型并不匹配^[23],其对流行株的疫苗保护效率也有限(约30%)^[24-25]。而即将上市的新一代默克公司的五价轮状疫苗包含G1、G2、G3、G4和P1A[8]五种重配株^[26],虽然在上海市型别覆盖度以及统计学意义的免疫效果均优于LLR^[27],但其仍未包含上海市最优势的轮状病毒流行型别G9型。

另需注意的是65%感染病毒的患儿在入院前已

经接受了抗生素治疗,这些抗生素对病毒性腹泻不但无治疗作用,反而可能延长病时、拖延病情导致住院治疗,因此建议临床初诊在使用抗生素时仍需更加谨慎,应结合实验室检测结果,避免不必要的抗生素使用。

综上所述,上海市<5岁腹泻住院患儿中杯状病毒的阳性检出率高于轮状病毒,提示需要密切关注婴幼儿腹泻的病原谱及病毒型别的变迁,在治疗中应合理使用抗生素,并加强疫苗研发用于疾病防控。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Goodgame RW. Viral causes of diarrhea[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2001, 30(3): 779-795. DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70210-7.
- [2] Gouvea V, Glass RI, Woods P, et al. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 1990, 28(2): 276-282.
- [3] Iturriza-Gómara M, Green J, Brown DWG, et al. Diversity within the VP4 gene of rotavirus P[8] strains: implications for reverse transcription-PCR genotyping[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(2): 898-901.
- [4] Iturriza-Gómara M, Kang G, Gray J. Rotavirus genotyping: keeping up with an evolving population of human rotaviruses[J]. *J Clin Virol*, 2004, 31(4): 259-265. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.04.009.
- [5] Simmonds MK, Armah G, Asmah R, et al. New oligonucleotide primers for P-typing of rotavirus strains: strategies for typing previously untypeable strains[J]. *J Clin Virol*, 2008, 42(4): 368-373. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.02.011.
- [6] 段晶晶,姚卓,李肖红,等. 2011—2016年郑州地区5岁以下腹泻儿童病毒检测结果分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(5): 828-831, 838.
Duan JJ, Yao Z, Li XH, et al. Pathogen spectrum study on viral diarrhea in children under the age of 5 in Zhengzhou city, 2011-2016[J]. *Mod Prev Med*, 2018, 45(5): 828-831, 838.
- [7] 杭惠,刘成. 2014—2015年苏州市5岁以下儿童病毒性腹泻病原学分析[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(5): 815-818.
Hang H, Liu C. Etiological analysis of viral diarrhea in children aged <5 years in Suzhou, 2014-2015[J]. *Mod Prev Med*, 2017, 44(5): 815-818.
- [8] 谢晓丽,熊励晶,商丽红,等. 2006—2015年成都地区5岁以下病毒性腹泻住院患儿病原学特征分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(4): 325-328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2017.04.000.
Xie XL, Xiong LJ, Shang LH, et al. Etiologic characteristics of viral gastroenteritis in hospitalized children under 5 years of age in Chengdu area from 2006 to 2015[J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2017, 31(4): 325-328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2017.04.000.
- [9] 袁影,赵艳玲,孙利伟,等. 吉林省小儿轮状病毒性急性腹泻的病原学及临床特征分析[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(7): 1229-1230.
Yuan Y, Zhao YL, Sun LW, et al. Analysis of pathogen and clinical characteristics of acute gastroenteritis caused by rotavirus in children in Jilin[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2018, 22(7): 1229-1230.
- [10] 庄晓岚,裴刚,韩碧云. 上海市5岁以下儿童腹泻病例轮状病毒感染流行病学特征分析[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(6): 1194-1195. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171(2018)06.055.
Zhuang XL, Qiu G, Han BY. Analysis of epidemiology of gastroenteritis caused by rotavirus infection in children under 5yr in Shanghai[J]. *J Clin Res*, 2018, 35(6): 1194-1195. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171(2018)06.055.
- [11] 卢丽娟,钟华清,苏犁云,等. 2008至2011年上海单中心住院腹
泻儿童轮状病毒基因型别流行特征[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(2): 98-104. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2013.02.004.
Lu LJ, Zhong HQ, Su LY, et al. Epidemiological characteristics of group A Rotavirus genotypes in children hospitalized with diarrhea in Shanghai, during 2008-2011[J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2013, 8(2): 98-104. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2013.02.004.
- [12] Fu CX, Dong ZQ, Shen JC, 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.
- [13] Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1121-1130. DOI: 10.1056/NEJMs1206589.
- [14] Rohayem J. Norovirus seasonality and the potential impact of climate change[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(6): 524-527. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02846.x.
- [15] Morillo SG, Timenetsky Mdo C. Norovirus: an overview[J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2011, 57(4): 453-458. DOI: 10.1016/S0104-4230(11)70094-X.
- [16] Wang P, Goggins WB, Chan EYY. A time-series study of the association of rainfall, relative humidity and ambient temperature with hospitalizations for rotavirus and norovirus infection among children in Hong Kong[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 643: 414-422. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.189.
- [17] Kraay ANM, Brouwer AF, Lin N, et al. Modeling environmentally mediated rotavirus transmission: the role of temperature and hydrologic factors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(12): E2782-2790. DOI: 10.1073/pnas.1719579115.
- [18] Hardstaff JL, Clough HE, Lutje V, et al. Foodborne and food-handler norovirus outbreaks: a systematic review[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2018, 15(10): 589-597. DOI: 10.1089/fpd.2018.2452.
- [19] Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 446. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00446.
- [20] Wang XY, Xu ZY, Von Seidlein L, et al. Incidence of diarrhea caused by rotavirus infections in rural Zhengding, China: prospective, population-based surveillance[J]. *J Infect Dis*, 2005, 192 Suppl 1: S100-105. DOI: 10.1086/431507.
- [21] Tian Y, Chughtai AA, Gao ZY, et al. Prevalence and genotypes of group A rotavirus among outpatient children under five years old with diarrhea in Beijing, China, 2011-2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18: 497. DOI: 10.1186/s12879-018-3411-3.
- [22] Wang YH, Pang BB, Ghosh S, et al. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e88850. DOI: 10.1371/journal.pone.0088850.
- [23] 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. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002642.
Li DD, Xu ZQ, Xie GC, et al. Genotype of rotavirus vaccine strain LLR in China is G10P[15][J]. *Chin J Virol*, 2015, 31(2): 170-173. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002642.
- [24] 刘娜,段招军. 国产轮状病毒疫苗接种效果评价的病例对照研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2015, 29(3): 256-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2015.03.021.
Liu N, Duan ZJ. The utility of Lanzhou lamb rotavirus vaccine among children under 5 in two vaccination sites of Shenzhen[J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2015, 29(3): 256-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2015.03.021.
- [25] Fu CX, He Q, Xu JX, 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.
- [26] WHO. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January 2013[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2013, 88(5): 49-64.
- [27] Cui SH, Tobe RG, Mo XT, et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: projected possibility of scale-up from the current domestic option[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 677. DOI: 10.1186/s12879-016-2013-1.

(收稿日期:2019-03-05)

(本文编辑:李银鸽)