

中国婴幼儿轮状病毒腹泻流行特征

程江龙¹, 杨学磊^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院医学研究与转化中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

摘要

轮状病毒(rotavirus, RV)感染所导致的腹泻是波及全世界的一种常见疾病, 对RV腹泻作深入的流行病学调查是相关疫苗研发的基础。不同地区, 不同年份RV流行的特征常发生变化。本文对我国2011年~2022年RV感染导致腹泻的相关研究进行综述, 提供流行病学特点等重要信息, 介绍RV疫苗在国内外的研制及应用情况, 为目前及将来RV疫苗的研制和免疫接种计划提供动态信息。

关键词

轮状病毒, 腹泻, 流行病学, 疫苗

Epidemiological Characteristics of Infant Rotavirus Diarrhea in China

Jianglong Cheng¹, Xuelel Yang^{2*}

¹Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Medical Research and Transformation Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: May 5th, 2023; accepted: May 28th, 2023; published: Jun. 7th, 2023

Abstract

Diarrhea caused by rotavirus infection is a common disease all over the world, in-depth epidemiological investigation of RV diarrhea is the basic of vaccine research and development. The characteristics of RV popularity in different countries and years often change. In this paper, we review the research progress of China in RV infective diarrhea from 2011 to 2022, provide important in-

*通讯作者。

formation on the epidemiological characteristics, introduce the development and application of RV vaccine at home and abroad, and provide dynamic information for the current and future RV vaccine development and immunization schedule.

Keywords

Rotavirus, Diarrhea, Epidemiology, Vaccine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

几个世纪以来, 急性腹泻一直是住院和死亡的主要原因之一[1]。直到 1973 年 Ruth Bishop 和她的团队在非细菌性胃肠炎儿童的十二指肠黏膜上皮细胞中首次发现“轮状病毒(rotavirus, RV)”, 很快就被确认为是全世界 5 岁以下婴幼儿严重急性腹泻的最常见原因。RV 感染具有高度传染性, 通过粪-口途径传播, 在人与人之间和通过污染物传播。潜伏期为 1~4 天, 疾病持续 3~9 天。常见的临床特征包括发烧、呕吐和可能导致严重脱水的水样腹泻[2]。在 5 岁以下儿童中导致每年超过 2.5 亿例腹泻, 每年导致大约 21.5 万婴幼儿死亡[3], 这表明它在发病率和死亡率上都是一个全球重大的公共卫生负担。但目前针对 RV 尚无特效治疗药物, 发展安全有效的疫苗是预防 RV 腹泻的最佳措施。2009 年世界卫生组织建议将婴儿轮状病毒疫苗 Rotarix (比利时葛兰素史克公司)、RotaTeq (默克公司, 美国)纳入所有国家免疫规划[4]。RV 疫苗的引入导致了全球 RV 感染率和死亡率的降低, 在儿童死亡率低、中、高的国家中, 5 岁以下儿童 RV 性腹泻住院率的中位数降幅分别为 38%、41%、30%和 46% [5]。据估计, 疫苗的使用避免了 28,000 多名 5 岁以下儿童死亡, 而扩大轮状病毒疫苗的使用, 特别是在撒哈拉以南非洲, 可以防止约 20%的 5 岁以下儿童因腹泻而死亡[3]。然而, 随着 RV 循环毒株流行的变化, 疫苗的有效性因地区而有很大差异[6]。RNA 病毒的高突变率和庞大的种群规模使其能够快速探索适应性环境, 扩大宿主范围, 并适应新的环境。分段的 RNA 病毒也可能经历“重配”, 即病毒在共同感染期间交换整个基因组片段[7]。同样, 分段 dsRNA 轮状病毒之间的重配产生了轮状病毒基因多样性, 导致不同国家、地区, 不同年份 RV 流行的基因型特征常发生变化。这给疫苗的研究带来一定的挑战。自然条件下种间及型间基因转移现象的发生显示了 RV 的变异能力及 RV 流行的多样性、复杂性, 这提示下一代轮状病毒疫苗研制工作需要考虑到为预防一些不常见的独特型病毒株提供充分保护。本文将就 2011 年~2022 年我国不同地区, 不同年份 RV 的流行特征以及国内外 RV 疫苗的研究进展作一综述, 并结合我国不同地区流行状况作出相应分析, 为 RV 腹泻的预防和治疗提供参考。

2. 病原学

轮状病毒是一种无包膜病毒颗粒, 具有 11 个双链 RNA (double stranded RNA, dsRNA)基因组片段, RNA 片段编码 6 种结构蛋白(VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 和 VP7)和 6 种非结构蛋白(NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6)。非结构蛋白参与基因组复制和先天性免疫反应的拮抗。根据 VP6 的遗传和抗原性差异, 将 9 种不同的轮状病毒分类(命名为 A 至 J, E 目前被排除在外) [8]。只有 A、B 和 C 组能在人类中引起疾病[9]。H 组轮状病毒可能会传染给人类[10] [11]。A 族轮状病毒是儿童感染的最常见原因, 是本文

的重点。根据 A 族轮状病毒 RNA 片段 9 和 4 (分别编码 VP7 和 VP4) 的序列差异, 进一步被划分为不同的基因型, 这形成了 A 种轮状病毒株的双命名系统的基础, 因此长期以来, RVA 根据两种外衣壳蛋白 VP7 和 VP4 被分为 G 型和 P 型。目前的研究发现, 轮状病毒群、亚群和血清型的抗原性特征由衣壳蛋白所指定[12]。因此, 病毒外壳上的 VP4 和 VP7 是目前可用疫苗的靶向, 因为它们独立地产生保护性的新抗体[13]。且其 RNA 片段 4 和片段 9 (编码血清型蛋白 VP4 和 VP7) 特别容易重新组合到新的遗传背景中。有研究提示第 9 段对不同宿主的灵活性最强, 而第 4 段最弱。第 4 段可能比其他片段更容易重组。轮状病毒通常以“GXP[Y]”株来讨论, 然而, 片段 4 和片段 9 彼此独立进化, 并与基因组的其他部分独立进化[14]。迄今为止, A 组轮状病毒已鉴定出 42 个 G 基因型和 58 个 P 基因型[15], 不同的 G 型和 P 型组合已经被证明促进了轮状病毒的抗原性和遗传多样性[16], 这可能会对现有疫苗的效果形成挑战[17]。但在全球范围内, 以 6 个 G 型(G1, G2, G3, G4, G9 和 G12)和 3 个 P 型(P[4], P[6]和 P[8])为主。6 种 A 族轮状病毒 G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]和 G12P[8]株占全球流行 A 种轮状病毒总数的 90% [18]。此外, 第 10 段编码的 NSP4 蛋白是一个全长 175 个氨基酸的跨膜糖蛋白。它是一种多效性蛋白[19] [20] [21] [22], 具有肠毒素活性[23], 可分为不同的区域, 每个区域执行蛋白质的特定功能。NSP4 序列变异已识别出 15 种 E 基因型(肠毒素) [24], 其中 E1 和 E2 在人群中最常见。轮状病毒分类工作组(RCWG)根据 RV 的 11 个基因组片段提出了一个新的分类系统 - 全基因组分类[25]。以克服二元 G/P 型分类系统只考虑 11 个轮状病毒基因中的两个(VP7 和 VP4)的局限性。基因型组合中, VP7、VP4、VP6、VP1、VP2、VP3、NSP1、NSP2、NSP3、NSP4、NSP5 基因段各定义 11 个基因型为 G_x-P_[x]-I_x-R_x-C_x-A_x-N_x-T_x-E_x-H_x, x 代表对应的基因型。全基因组水平的测序确保了对病毒遗传多样性、进化动力学和共循环轮状病毒之间相互作用的充分理解。大多数 RV 菌株属于两大基因群, Wa 样(G1/3-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1)菌株和 DS-1 样(G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2)菌株。为了评估基因多样性的生物学意义, RCWG 进一步建议轮状病毒株现在应按以下顺序命名: 轮状病毒组/原种/鉴定国/通用名称/鉴定年份/G-和 P-型[25] [26]。

3. 国内腹泻患儿 RV 感染情况

通过对我国各地区 2011 年~2022 年共 136,470 例腹泻患者进行 RV 检测, 其中 90%以上均为 5 岁以下患儿(表 1)。经统计分析, 腹泻患儿粪便中的 RV 阳性检出率为 32.0% (95% CI: 28.2%~35.8%); RV 阳性中位检出率为 31.1% (7.90%~71.5%)。分析结果显示, 北京、上海、南京、浙江等省市地区 RV 感染阳性率明显低于全国平均水平, 其原因可能与当地 RV 病毒疫苗接种率高有关。Liu 等[27]对我国 1980~2011 年的 211 项研究进行 Meta 分析的结果显示, 轮状病毒相关性腹泻检出率约为 36.7%, 其中住院患者为 42.6% (95% CI: 39.4~45.7)和门诊患者 32.5% (95% CI: 28.7%~36.3%), 社区受试者的比例最低为 9.3% (95% CI: 7.5%~11.3%)。结合 Tate 等[28] 2000~2013 年对全世界各个国家和地区 5 岁以下儿童进行统计发现, RV 年检出率从 2000 年的 42.5% (95% CI: 37.4%~47.5%)略微下降到 2013 年的 37.3% (95% CI: 34.2%~40.5%)。随着 RV 疫苗的引入, 全世界 RV 感染率逐渐显示出下降趋势。由此可见, 我国 2011~2022 年婴幼儿 RV 检出率符合世界流行趋势。除此之外, 我国 RV 感染性腹泻患者年龄与世界流行趋势保持一致, 多发生在 5 岁以下儿童, 6 个月以下患儿检出率低, 6 月~2 岁患儿检出率最高, 2 岁以后逐渐降低。原因可能是母传抗体在其中发挥关键作用。在患儿体内母传抗体随年龄增加而逐渐减少, 且免疫系统尚未发育成熟, RV 疫苗未及时接种的情况下, RV 感染风险会逐渐升高。另外, 多项研究表明不同性别腹泻患儿 RV 检出率差异无统计学意义, RV 病毒感染与患儿性别无关。RV 腹泻具有明显季节性, 秋冬寒冷季节高发, 夏季炎热天气检出较少, 流行高峰为每年 10 月~次年 2 月, 各地区由于地域差异流行高峰略有差异。值得注意的是, 近年来随着经济发展和疫苗的推广接种, 我国南北地区整体 RV 检出率无明显差异, 南方检出率 31.5% (95% CI: 26.9%~36.2%), 北方检出率 33.0% (95% CI: 25.8%~40.2%), 经过统计分析, 我国

南北方 RV 检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)。流行基因型方面, 据 Liu 等[27]统计分析, 2000 年之前 G1 为我国主要基因型(57.4%), G3 仅占 16.2%; 2001~2005 年 G3 逐渐转变成为最常见菌株(49.9%), G1 仅占 23.7%; 2006 年以后, G3 株在我国仍处于主导地位, 占 42.1%, G1 株占 24.5%。同时, P 基因型中, P[8]从 1980~2011 年在我国一直是优势菌株, 发病率约为 50%。本研究对 2011~2022 年我国 RV 腹泻研究发现, 我国大部分地区过去 10 年 RV 流行基因型已经由 G3 型转变为 G9 型。而 P 基因型一直以 P[8]型为主导地位。目前我国 RV 流行株主要分为 G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]和 G9P[8] 4 种基因型, 且整体优势株已转变为 G9P[8]。

Table 1. Epidemiological survey of RV diarrhea in China from 2011 to 2022

表 1. 2011~2022 年中国儿童轮状病毒腹泻流行病学调查

地区	研究时间	检测方法	患者年龄	检测例数	RV 检出率(%)	高发年龄	流行高峰
河北省	2012.1~2016.12	ELISA	5 岁以下	1614	45.23	3~35 月	秋冬季
兰州市	2017.1~2017.12	ELISA	5 岁以下	219	51.60		11 月份
兰州市	2015~5~2017~5	胶体金法		1813	17.60		2 月份
郑州市、开封市	2011~2014	ELISA	5 岁以下	1372	33.70		春秋季
郑州市、开封市	2008~2015	ELISA	5 岁以下	2541	30.90		10 月份
海南省琼海市	2011.8~2015.8	胶体金法	2 月~5 岁	562	65.79		6~8 月
江西信丰县	2012.7~2014.6	免疫层析上 抗体夹心法	6 月~2 岁	2419	26.20	7~12 个月	11 月~1 月
重庆市	2014.1~2014.12	胶体金法	5 岁以下	495	37.98		秋冬季
贵州黔东南地区	2011.1~2013.4	胶体金法	5 岁以下	1305	38.01	6~24 个月	~
东莞地区	2012.6~2013.5	双抗体夹心 免疫层析法	均为门诊 腹泻患儿	4967	31.30	3 岁以下	11 月和 2 月
广东省	2011.7~2013.7	ELISA		200	71.50		秋冬季
北京地区	2013.5~2014.4	胶体金法	婴幼儿	1287	26.20		11 月、12 月
深圳地区	2011~2013	乳胶法	腹泻儿童	14,511	24.18		11 月~1 月
抚州市	2011.6~2013.5	胶体金法	住院腹泻患儿	1168	38.09		10 月
海南省五指山地区	2011.1~2012.12	胶体金法	门诊 + 住院 腹泻患儿	792	26.14		1~3 月
广西南宁市	2011.1~2013.1	免疫层析快速 检测法	7 岁以下	6812	23.60		8~12 月
广州地区	2013.1~12	胶体金免疫 层析法	5 岁以下	1248	23.60		1、11、12 月
中山市	2011.1~2012.12	双抗体夹心 免疫层析法	0~46 岁 小于 5 岁	969	17.34 16.90		11、12 月
自贡市	2011.9~2022.8	ELISA	0~5 岁	2596	45.92		10 月~1 月
广东广州地区	2012.1~2012.12	双抗体夹心 免疫层析法	0~5 岁	1281	32.79		10 月~1 月
南京地区	2011.7~2012.6	胶体金法	门诊腹泻患儿	2081	7.90		10 月~2 月
南京地区	2012.09~2013.08	胶体金法	0~6 岁	7325	32.12		11 月~1 月

Continued

湖州市	2011.1~2011.12	胶体金法	0~6岁住院患儿	654	28.75	6~24个月	10~12月
四川省绵阳市	2011.5~2012.4	双抗体夹心免疫层析法	0~2岁	208	43.30	6~24个月	第四季度
山东省五莲县	2012.1~2014.12	双抗体夹心免疫层析法	0~6岁	1516	19.46	6~24个月	11月~1月
南京城东地区	2012.1~2012.12	双抗体夹心免疫层析法	0~6岁	2223	19.02	6~24个月	11月~1月
湖北省鄂州市	2012.1~2012.12	胶体金法	6个月~6岁	352	59.40	6~24个月	9月~11月
甘肃省武威市	2013.1~2013.12	ELISA	1个月~63个月	300	44.88	~	11~12月, 3月~5月
广东省深圳市	2011~2013	乳胶法	5岁以下	14,511	24.18	6~24个月	11月~1月
南京市及周边地区	2012.1~2014.12	胶体金法	门诊 + 住院腹泻患儿	2847	53.47	~	6~10月
抚州市	2011.6~2013.5	胶体金法	均为住院腹泻患儿	1168	38.09	2岁以下	10月
北京地区	2013.5~2014.4	胶体金法	1个月~11岁	1287	26.20	2岁以下	11月、12月
重庆地区	2014.1~2014.12	胶体金法	小于5岁	495	37.98	6~24个月	11月~1月
上海市	2016.11~2017.8	双抗体夹心免疫层析法	小于5岁	6684	18.10	1岁~2岁	12月~3月
广东省中山市	2017.1~2018.12	双抗体夹心免疫层析法	15天~14岁	4401	20.30	1岁~2岁	12月~3月
云南大理市	2019.12~2020.2	乳胶法	6岁以下	297	31.65	3岁~6岁	
北京市	2011.1~2011.12	ELISA	5岁以下	604	15.89	3~23月	秋冬季 (11月最高)
湖北武汉市	2011.1~2013.12	PAGE	儿童	853	26.80	7~24月	10~1月
山东省	2012.1~2017.12	ELISA	5岁以下	1017	34.22	12~17月	11~4月
广东省	2012	ELISA	5岁以下	1932	14.10	13~24月	11~1月
甘肃省武威市	2012.1~2012.12	ELISA	5岁以下	282	35.90		
杭州市	2017年	乳胶法	5岁以下	20,895	23.99	18~24月	12~2月
北京市	2015.5~2017.5	胶体金法	12岁以下	1813	17.60	12~24月	2月份
甘肃省金昌市	2012.1~2018.12	ELISA	5岁以下	2116	19.90		
河南省	2012~2015	ELISA	5岁以下	1433	33.60	4~12月	春秋季节
广东省广州市	2013.1~2018.12	胶体金法	6~24月	210	25.70	6~12月	冬季
深圳市龙华区	2016.1~2017.3	胶体金法	5岁以下	1033	42.21	6~12月	秋冬季
南京市	2011.7~2013.6	ELISA	5岁以下	807	31.10	2岁以下	10~1月
上海市	2014.1~2017.12	ELISA	5岁以下	1017	13.95	7~36月	12~1月
苏州市	2013.1~2017.12	ELISA	5岁以下	1735	31.60	12~23月	10~2月
云南省玉溪市	2013~2014	ELISA	3~5岁	261	36.40		
河南省郑州市	2013.9~2014.3	胶体金法	5岁以下	500	40.40	6~12月	-
河南省郑州市	2011.9~2013.3	ELISA	5岁以下	900	68.00	6~24月	9~12月
浙江省丽水市	2019.1~2020.12	胶体金法	12岁以下	3492	12.80	1~2岁	1~2月
深圳市龙华区	2015.2~2017.3	ELISA	1月~5岁	1050	23.24		1~5月

注: 表格内研究排列不分先后顺序, 90%以上患儿 ≤ 5岁。

4. 全球 RV 疫苗研制及接种情况

几乎每名 5 岁以下婴幼儿在 2006 年 RV 疫苗上市之前都感染过 RV。尽管目前 RV 疫苗已上市使用, 世界范围内总的腹泻相关死亡人数也随之下降, 但 RV 仍持续造成一定数量的相关发病和死亡。目前, 在全世界范围内已有 6 种上市使用的 RV 疫苗, 分别为 RotaTeq (默克公司, 美国)、Rotarix (葛兰素史克生物制品公司, 比利时)、Rotavac (印度巴拉特生物技术国际有限公司)、Rotasil (印度血清研究所)、LLR 疫苗(中国兰州生物制品研究所)和 Rotavin-M1 (越南 Polyvac)。

其中前 4 种已通过 WHO 预认证, 后 2 种仅在生产国使用, 在国际上并未上市。且均为活的、口服的、减毒的人类和/或动物来源的轮状病毒株, 其保护机制主要是在人的肠道内复制以引起相关免疫反应 [29]。WHO 准确提供了通过预认证 RV 疫苗的质量、安全性和有效性的指南 [30]。目前, 在我国大陆地区上市使用的是 2001 年在中国获批的 LLR 疫苗(兰州生物制品研究所有限公司生产)和 2018 年在中国获批的 RotaTea 疫苗(美国默沙东公司), 但均属于国家非免疫规划疫苗。

RotaTeq 是含 5 种人和牛轮状病毒重配得到的五价疫苗, 2006 年于美国批准上市, 推荐的免疫程序为 6~12 周龄期间口服第 1 剂, 第 2 剂和第 3 剂均间隔 4~10 周, 32 周龄之前完成 3 剂全程接种。Rotarix 是含人 G1P[8]基因型病毒株的单价疫苗。推荐的免疫程序为 6 周龄开始口服第 1 剂, 4 周后口服第 2 剂, 24 周龄之前完成 2 剂全程接种。Rotavac 是含经 1 个编码牛轮状病毒 VP4 (P[11])的基因和 10 个人轮状病毒基因重配得到的 G9P[11]单价疫苗。推荐的免疫程序为从 6 周龄开始口服第 1 剂, 第 2 剂与第 3 剂分别间隔 4 周, 8 月龄之前完成 3 剂全程接种。Rotasiil 是含 5 种人轮状病毒和牛 G6P[5]毒株重配的五价疫苗。推荐的免疫程序为从 6 周龄开始口服第 1 剂, 第 2 剂和第 3 剂都间隔 4 周, 1 岁内完成 3 剂全程接种 [31]。

RV 疫苗的引入导致了全球 RV 相关腹泻发病率和死亡率的降低, 来自全球轮状病毒监测网络 (Global Rotavirus Surveillance Network, GRSN; 2008 年 WHO 在全球疫苗和免疫联盟的财政支持下, 将现有的区域监测网络汇集起来, 建立的轮状病毒标准化全球哨点医院监测网络, 包括哨点监测医院和实验室)中 69 个国家的数据分析显示, 急性胃肠炎住院病例中婴幼儿轮状病毒的平均阳性率在疫苗接种前为 38%, 接种后为 23%, 下降了 40% (95% CI: 25%~44%) [32] [33]。因此早在 2009 年 WHO 就曾建议将轮状病毒疫苗纳入所有国家免疫规划, 并将其视为优先事项, 特别是在南亚、东南亚和撒哈拉以南的非洲等严重轮状病毒胃肠炎相关死亡率高的地区。引入轮状病毒疫苗接种的同时, 各国也需采取措施确保疫苗接种高覆盖率并按推荐的免疫程序全程接种每一剂疫苗。为确保婴幼儿在接触 RV 之前产生诱导保护, WHO 建议各国婴幼儿在 6 周龄后尽快接种第 1 剂 RV 疫苗, 每剂之间应保持最少 4 周的间隔。RotaTeq、Rotavac 和 Rotasiil 应按 3 剂给药, 而 Rotarix 应按 2 剂给药。小于 2 岁的婴幼儿如果因故错过轮状病毒剂次, WHO 建议继续为该儿童接种疫苗。由于 RV 性腹泻的年龄分布, 不建议大于 2 岁的儿童接种 RV 疫苗 [31]。

5. 结论与展望

本文对中国 2011~2022 年的监测数据分析表明, 我国腹泻患儿粪便中的 RV 检出率为 32.0% (95% CI: 28.2%~35.8%), 与 2011 年之前李玉静和杨学磊 [34] 监测数据差异不大, RV 仍然是中国婴幼儿腹泻的主要原因。RV 腹泻主要还是集中在秋冬季节, 从每年 10 月至次年 2 月。我国与世界范围内 RV 流行株相似但存在差异。国内 RV 流行 G 基因型主要为 G1、G2、G3、和 G9, P 基因型主要为 P[4]和 P[8], 主要流行 4 种基因型分别为 G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]和 G9P[8], 其中最主要流行株为 G9P[8]。国外流行基因型主要为 G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G9P[8]、G12P[6]和 G12P[8]。

总之, RV 是全球引起婴幼儿重症腹泻的主要病原体, 每年不同地区都有相关腹泻流行报道。而每次监测的 RV 主要流行基因型随着年份、地区的不同而动态变化, 随着混合感染重配概率的增加而呈现多

样性, 且会通过基因重组、突变, 动物株感染人及人和动物间的基因重配等发生变异, 致使 RV 株基因型多样化, 这给各地区 RV 的监测工作和疫苗研制带来了困难和挑战。目前中国大陆针对 RV 使用的疫苗是 RotaTea 疫苗和兰州生物制品研究所研制的 LLR 疫苗(羊 G10P[12]基因型单价疫苗), 可能是由于流行株的基因型不同以及动物毒株的异源性保护的不稳定性, 此两种疫苗均属于国家非免疫规划疫苗。这就显得一个地区轮状病毒流行的血清型及基因型的确定在疫苗的评估、监测、研制中尤为重要。因此, 仍需要长期监测全国不同地区 RV 流行情况, 且尽可能扩大监测范围, 全面了解中国当前流行的基因型并据此分析 RV 的起源和进化, 预测其流行趋势, 预防 RV 腹泻暴发流行, 并为研制适合的中国 RV 疫苗提供可靠依据。

参考文献

- [1] Lim, M.L. and Wallace, M.R. (2004) Infectious Diarrhea in History. *Infectious Disease Clinics of North America*, **18**, 261-274. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.01.006>
- [2] Korsman, S.N.J., Van Zyl, G.U., Nutt, L., et al. (2012) Gastrointestinal Illness. In: Korsman, S.N.J., Van Zyl, G.U., Nutt, L., et al., Eds., *Virology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 106-107. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07367-0.00046-X>
- [3] Troeger, C., Khalil, I.A., Rao, P.C., et al. (2018) Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea among Children Younger than 5 Years. *JAMA Pediatrics*, **172**, 958-965. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>
- [4] (2009) Rotavirus Vaccines: An Update. *The Weekly Epidemiological Record*, **84**, 533-540.
- [5] Burnett, E., Jonesteller, C.L., Tate, J.E., Yen, C. and Parashar, U.D. (2017) Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality from Diarrhea. *The Journal of Infectious Diseases*, **215**, 1666-1672. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix186>
- [6] Tate, J.E., Mutuc, J.D., Panozzo, C.A., Payne, D.C., Cortese, M.M., Cortes, J.E., Yen, C., Esposito, D.H., Lopman, B.A., Patel, M.M., et al. (2011) Sustained Decline in Rotavirus Detections in the United States Following the Introduction of Rotavirus Vaccine in 2006. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **30**, S30-S34. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix186>
- [7] McDonald, S.M., Nelson, M.I., Turner, P.E. and Patton, J.T. (2016) Reassortment in Segmented RNA Viruses: Mechanisms and Outcomes. *Nature Reviews Microbiology*, **14**, 448-460. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.46>
- [8] (2021) International Committee on Taxonomy of Viruses. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- [9] Lundgren, O. and Svensson, L. (2001) Pathogenesis of Rotavirus Diarrhea. *Microbes and Infection*, **3**, 1145-1156. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(01\)01475-7](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01475-7)
- [10] Suzuki, T. and Inoue, D. (2018) Full Genome-Based Genotyping System for Rotavirus H and Detection of Potential Gene Recombination in Nonstructural Protein 3 between Porcine Rotavirus H and Rotavirus C. *Journal of General Virology*, **99**, 1582-1589. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001162>
- [11] Flores, P.S., Costa, F.B., Amorim, A.R., et al. (2021) Rotavirus A, C, and H In Brazilian Pigs: Potential for Zoonotic Transmission of RVA. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **33**, 129-135. <https://doi.org/10.1177/1040638720967673>
- [12] Surendran, S. (2008) Review Article: Rotavirus Infection: Molecular Changes and Pathophysiology. *EXCLI Journal*, **7**, Article 154.
- [13] Nair, N., Feng, N., Blum, L.K., et al. (2017) VP4- and VP7-Specific Antibodies Mediate Heterotypic Immunity to Rotavirus in Humans. *Science Translational Medicine*, **9**, eaam5434. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam5434>
- [14] Hoxie, I. and Dennehy, J.J. (2021) Rotavirus A Genome Segments Show Distinct Segregation and Codon Usage Patterns. *Viruses*. (Preprint) <https://doi.org/10.1101/2021.03.20.436270>
- [15] (2022) Rotavirus Classification Working Group: RCWG. <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>
- [16] Steger, C.L., Boudreaux, C.E., LaConte, L.E., et al. (2019) Group A rotavirus VP1 Polymerase and VP2 Core Shell Proteins: Intergenotypic Sequence Variation and *in Vitro* Functional Compatibility. *Journal of Virology*, **93**, e01642-e01618. <https://doi.org/10.1128/JVI.01642-18>
- [17] Thanh, H.D., Tran, V.T., Lim, I., and Kim, W. (2018) Emergence of Human G2P[4] Rotaviruses in the Post-Vaccination Era in South Korea: Footprints of Multiple Interspecies Re-Assortment Events. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6011.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24511-y>
- [18] Crawford, S.E., Ramani, S., Tate, J.E., *et al.* (2017) Rotavirus Infection. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
- [19] Berkova, Z., Crawford, S.E., Trugnan, G., Yoshimori, T., Morris, A.P. and Estes, M.K. (2006) Rotavirus NSP4 Induces a Novel Vesicular Compartment Regulated by Calcium and Associated with Viroplasm. *Journal of Virology*, **80**, 6061-6071. <https://doi.org/10.1128/JVI.02167-05>
- [20] Chen, F., Wang, H., He, H., Song, L., Wu, J., Gao, Y., Liu, X., He, C., Yang, H., Chen, L., Wang, L., Li, G., Li, Y., Kaplan, D.E. and Zhong, J. (2011) Short Hairpin RNA-Mediated Silencing of Bovine Rotavirus NSP4 Gene Prevents Diarrhoea in Suckling Mice. *Journal of General Virology*, **92**, 945-951. <https://doi.org/10.1099/vir.0.027680-0>
- [21] Rajasekaran, D., Sastri, N.P., Marathahalli, J.R., Indi, S.S., Pamidimukkala, K., Suguna, K. and Rao, C.D. (2008) The Flexible C Terminus of the Rotavirus Non-Structural Protein NSP4 Is an Important Determinant of Its Biological Properties. *Journal of General Virology*, **89**, 1485-1496. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83617-0>
- [22] Silvestri, L.S., Tortorici, M.A., Vasquez-Del Carpio, R. and Patton, J.T. (2005) Rotavirus Glycoprotein NSP4 is a Modulator of Viral Transcription in the Infected Cell. *Journal of Virology*, **79**, 15165-15174. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.24.15165-15174.2005>
- [23] Ball, J.M., Tian, P., Zeng, C.Q., Morris, A.P. and Estes, M.K. (1996) Age-Dependent Diarrhea Induced by a Rotaviral Nonstructural Glycoprotein. *Science*, **272**, 101-104. <https://doi.org/10.1126/science.272.5258.101>
- [24] Matthijnsens, J., Ciarlet, M., McDonald, S.M., *et al.* (2011) Uniformity of Rotavirus Strain Nomenclature Proposed by the Rotavirus Classification Working Group. *Archives of Virology*, **156**, 1397-1413. <https://doi.org/10.1007/s00705-011-1006-z>
- [25] Matthijnsens, J., Ciarlet, M., Heiman, E., *et al.* (2008) Full Genome-Based Classification of Rotaviruses Reveals Common Origin between Human Wa-Like and Porcine Rotavirus Strains and Human DS-1-Like and Bovine Rotavirus Strains. *Journal of Virology*, **82**, 3204-3219. <https://doi.org/10.1128/JVI.02257-07>
- [26] Almalki, S.S.R. (2018) Circulating Rotavirus G and P Strains Post Rotavirus Vaccination in Eastern Mediterranean Region. *Saudi Medical Journal*, **39**, 755-766. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.8.21394>
- [27] Liu, N., Xu, Z., Li, D., *et al.* (2014) Update on the Disease Burden and Circulating Strains of Rotavirus in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccine*, **32**, 4369-4375. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.8.21394>
- [28] Tate, J.E., Burton, A.H., Boschi-Pinto, C., *et al.* (2016) Global, Regional and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children < 5 Years of Age, 2000-2013. *Clinical Infectious Diseases*, **62**, S96-S105. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1013>
- [29] WHO (2019) Immunological Basis for Immunization Series. Module 21: Rotavirus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331323/9789240002357-eng.pdf>
- [30] WHO (2007) Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Rotavirus Vaccines. Annex 3. WHO Technical Report Series 941, World Health Organization. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-to-assure-the-quality-safety-and-efficacy-of-live-attenuated-rotavirus-vaccines-\(oral\)5531481d-18e9-4ba6-a13d-e3178b1b10ef.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-to-assure-the-quality-safety-and-efficacy-of-live-attenuated-rotavirus-vaccines-(oral)5531481d-18e9-4ba6-a13d-e3178b1b10ef.pdf)
- [31] World Health Organization (2021) Rotavirus Vaccines: WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Record*, **96**, 301-320.
- [32] Aliabadi, N., *et al.* (2019) 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. *The Lancet Global Health*, **7**, e893-e903. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30207-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30207-4)
- [33] Leshem, E., *et al.* (2014) Distribution of Rotavirus Strains and Strain-Specific Effectiveness of the Rotavirus Vaccine after Its Introduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **14**, 847-856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70832-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70832-1)
- [34] 李玉静, 杨学磊. 中国婴幼儿轮状病毒腹泻流行病学研究[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2012, 39(3): 165-170.