

轮状病毒疫苗对重症急性胃肠炎的有效性： 2009—2022 年



本研究已知信息：常规儿童轮状病毒疫苗接种计划显著减少了美国重症轮状病毒疾病的发生率。长期监测轮状病毒疫苗的有效性（尤其是对重症的保护效果），并且确定疫苗最有效的目标人群，具有重要意义。



本研究新增证据：基于 13 年（2009—2022 年）来自全美国 8 家儿科医院的监测数据，轮状病毒疫苗在美国 < 5 岁儿童中对重症轮状病毒疾病的预防效果仍然显著，覆盖不同时间段、常见基因型和年龄组。

摘要

背景 在 2006 年疫苗推出之前，轮状病毒是美国儿童急性胃肠炎的主要病因。疫苗接种后，重症轮状病毒疾病的发病率显著下降。本研究评估了 13 年（2009—2022 年）轮状病毒疫苗有效性 (vaccine effectiveness, VE)。

方法 研究使用了新疫苗监测网络 (New Vaccine Surveillance Network) 的数据，采用阴性对照病例研究设计，轮状病毒检测阴性的病例作为对照组，评估轮状病毒疫苗对实验室确诊轮状病毒感染的 VE。研究对象为因急性胃肠炎 (24 h 内 ≥ 3 次腹泻或 ≥ 1 次呕吐) 在急诊科 (emergency department, ED) 或医院就诊的儿童。病例组、对照组分别为粪便样本经酶免疫分析或聚合酶链反应检测为轮状病毒阳性与阴性的儿童。VE 通过公式进行计算：VE = (1 - 调整后的优势比) \times 100%。调整后的优势比由多因素无条件 logistic 回归分析得出。

结果 在 16 188 例 8 ~ 59 个月的儿童中，1 720 例 (11%) 检测出轮状病毒阳性。与对照组相比，病例组儿童的轮状病毒疫苗接种率较低 (62% vs 88%)。接种 ≥ 1 剂疫苗对轮状病毒相关 ED 就诊或住院的 VE 为 78% [95% 置信区间 (CI): 75% ~ 80%]。按修订版 Vesikari 严重程度评分 (amodified Vesikari Severity Score) 进行分层分析，疫苗对轻度疾病的 VE 为 59% (95% CI: 49% ~ 67%)，对

Alpha Oumar Diallo, PhD, MPH^{a,b}, Mary E. Wikswo, MPH^a, Iddrisu Sulemana, MPH, MBA^a, Leila C. Sahni, PhD, MPH^c, Julie A. Boom, MD^c, Sasirekha Ramani, PhD^c, Rangaraj Selvarangan, PhD^d, Mary E. Moffatt, MD^d, Christopher J. Harrison, MD^d, Natasha Halasa, MD, MPH^e, James Chappell, MD, PhD^e, Laura Stewart, PhD^e, Mary Allen Staat, MD, MPH^f, Elizabeth Schlaudecker, MD, MPH^f, Christina Quigley, PhD^f, Eileen J. Klein, MD, MPH^g, Janet A. Englund, MD^g, Danielle M. Zerr, MD, MPH^g, Geoffrey A. Weinberg, MD^h, Peter G. Szilagyi, MD, MPH^h, Christina Albertin, MPH^h, Samantha H. Johnston, MD, MPHⁱ, John V. Williams, MD, MPHⁱ, Marian G. Michaels, MD, MPH^j, Robert W. Hickey, MD^j, Aaron T. Curns, MS, MPH^a, Michelle Honeywood, PhD^a, Slavica Mijatovic-Rustempasic, PhD^a, Mathew D. Esona, PhD^a, Michael D. Bowen, PhD^a, Umesh D. Parashar, MBBS, MPH^a, Rashi Gautam, PhD^a, Sara A. Mirza, PhD, MPH^a, Jacqueline E. Tate, PhD, MPH^a

^aDivision of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ^bEpidemic Intelligence Service, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ^cTexas Children's Hospital and Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ^dDivision of Infectious Diseases, Children's Mercy, Kansas City, Missouri; ^eDepartment of Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ^fDivision of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; ^gSeattle Children's Research Institute, Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington; ^hUniversity of Rochester School of Medicine and Dentistry and UR-Golisano Children's Hospital, Rochester, New York; ⁱDepartment of Pediatrics, University of



中度疾病的 VE 为 80% (95% CI: 77% ~ 83%), 对非常严重疾病的 VE 为 94% (95% CI: 90% ~ 97%)。此外, 疫苗对常见流行基因型 (G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G9P[8] 和 G12[P8]) 均表现出良好的保护作用。疫苗在 < 3 岁儿童中的 VE 更高 (73% ~ 88%), 但随着年龄的增长, 保护效果有所减弱。

结论 轮状病毒疫苗在预防美国儿童因轮状病毒引起的 ED 就诊和住院方面仍然高度有效。

在 轮状病毒疫苗引入之前, 轮状病毒感染是美国 < 5 岁儿童重症急性胃肠炎 (acute gastroenteritis, AGE) 的主要病因, 估计每年导致 205 000 ~ 272 000 例急诊 (emergency department, ED) 就诊和 55 000 ~ 70 000 例住院^[1]。为了减少儿童中轮状病毒相关 AGE 的负担, 美国免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 在 2006 年 RotaTeq (RV5; Merck & Co) 获批后建议对美国婴儿进行常规轮状病毒疫苗接种, 并在 2008 年 Rotarix (RV1; GlaxoSmithKline Biologicals) 获批后将其纳入推荐范围^[1]。RV5 和 RV1 均在预防美国儿童 ED 就诊和住院方面显示出高度有效性^[2]。在美国 3 个监测点的基于医院的主动监测中, 比较疫苗引入前 (2006—2007 年) 与引入后 (2008—2016 年) 的数据, 显示在 < 3 岁的儿童中, 与 AGE 相关的 ED 就诊中的

California at San Francisco, Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, California; and ¹Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

缩略语

ACIP: 美国免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices)

AGE: 急性胃肠炎 (acute gastroenteritis)

CDC: 疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention)

Ct: 循环阈值 (cycle threshold)

ED: 急诊科 (emergency department)

EIA: 酶免疫检测 (enzyme immunoassay)

MVSS: 修订版 Vesikari 严重程度评分 (modified Vesikari Severity Score)

NVSN: 新疫苗监测网络 (New Vaccine Surveillance Network)

PCR: 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction)

qRT-PCR: 实时定量-反转录聚合酶链反应 (real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction)

RT-PCR: 反转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction)

RV1: Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals)

RV5: RotaTeq (Merck & Co)

VE: 疫苗有效性 (vaccine effectiveness)

轮状病毒感染比例从 49% 显著下降至 8%, 其住院比例从 49% 下降至 10%^[3]。

自 2006 年以来, 新疫苗监测网络 (New Vaccine Surveillance Network, NVSN), 一个基于医院的主动监测网络, 一直在监测美国轮状病毒疫苗有效性 (vaccine effectiveness, VE)^[3-7]。然而, 自 NVSN 最近发表的基于 2009—2016 年数据的 VE 结果以来^[5], 在 2019 年冠状病毒病 (COVID-19) 大流行后, 关于疫苗的错误信息和人们对疫苗犹豫的问题变得更加普遍。尽管家长对儿童常规疫苗的安全性和不良反应的担忧有所增加, 但他们仍然对疫苗的益处和有效性保持高度信任^[8]。为了维持公众对轮状病毒疫苗接种计划的信心, 监测轮状病毒疫苗的长期 VE, 尤其是对重症的保护作用, 显得尤为重要。本研究利用

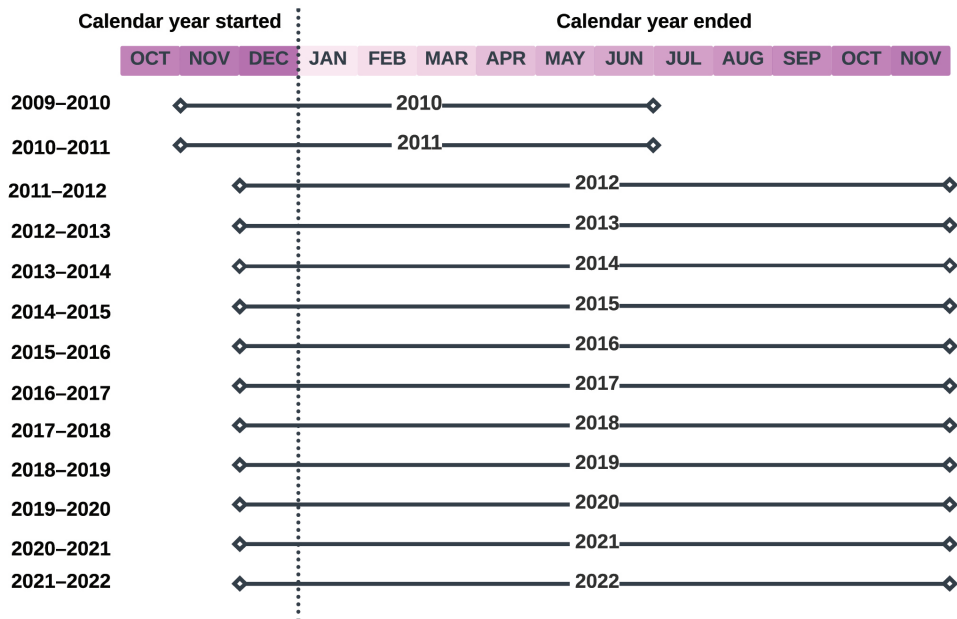


图 1 NVSN 2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日入组时间 (监测年份)。每一个监测年份跨越 2 个日历年, 我们以监测年份结束的日历年来表示这些监测年份。入组持续时间的差异是由研究期间监测资助支持的调整所导致的。

NVSN 13 年的数据 (2009—2022 年), 评估轮状病毒疫苗的长期 VE。

方 法

研究设计与入组

我们采用阴性对照病例研究设计来估算轮状病毒疫苗对实验室确诊轮状病毒感染的 VE。研究数据来自 2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日在 NVSN ED 就诊或住院的儿童。在这 13 年期间 (图 1), NVSN 包括 8 家不同地区的儿科医院 (图 2)。

NVSN 站点使用统一的监测和实验室协议。最初, 研究对象为 < 3 岁的儿童, 但随着疫苗接种队列年龄的增长, 逐步将入组年龄上限扩大到 < 18 岁。儿童在 ED 就诊或因 AGE (24 h 内 ≥ 3 次腹泻或 ≥ 1 次呕吐) 住院时入组。如果儿童的症状有明确的非感染性或其他可识别的原因, 诸如头部外伤、肾盂肾炎、幽门狭窄、免疫缺陷、因同一次 AGE 发作已被入组 (新发定义为 ≥ 3 d 症状缓解), 或转院住院 > 48 h,

则被排除。在 ED 入组但在 6 d 内因同一疾病住院的儿童被归类为住院患者。我们的主要分析对象为 < 5 岁的儿童, 但在按年龄分层的 VE 计算中包含了 5~17 岁的儿童。

样本采集与病例确定

NVSN 站点工作人员在 AGE 症状出现后 10 d 内采集全部粪便样本, > 95% 的样本在症状出现后 7 d 内获得。我们将病例患者定义为因 AGE 症状住院或在 ED 接受治疗且粪便检测结果为轮状病毒阳性的儿童, 将对照患者定义为因 AGE 症状但粪便检测结果为轮状病毒阴性的儿童。

轮状病毒检测方法随着时间推移而不断改进 (图 3)。儿童作为病例患者或对照患者的最终分类基于 NVSN 站点的检测和美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的确认检测, 检测方法包括酶免疫检测 (enzyme immunoassay, EIA) (Premier Rotaclone; Meridian Bioscience, Inc)^[9]、反转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase

chain reaction, RT-PCR)、核苷酸测序^[10]和实时定量-反转录聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)^[11,12]。通过 RT-PCR 检测和核苷酸测序获得的基因型数据仅适用于 2011 年 12 月 1 日—2019 年 11 月 30 日确定的轮状病毒株。

疫苗接种状态的确定

NVSN 站点从初级保健医师、医疗专业人员或区域免疫信息系统中获取疫苗接种记录以验证轮状病毒免疫接种状态^[4,6,7]。我们将接种记录定义为有效的条件是接种时间距症状出现至少 14 d, 并且第 1 剂接种时间在出生后 ≥ 38 d。为了确保符合 ACIP 推荐的疫苗年龄要求, RV5 分析仅包括 2006 年 4 月 1 日或之后出生的儿童, 而 RV1 分析仅包括 2008 年 8

月 1 日或之后出生的儿童^[1]。我们将分析限制在那些在推荐年龄窗口内完成疫苗接种系列(最后 1 剂接种的最大年龄为 8 个月 0 d)的儿童, 以控制最后 1 剂接种时年龄可能导致的残余混杂因素。

分析人群

我们根据疫苗接种状态和疫苗产品类型创建了 4 个分析人群: 接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗(RV5 或 RV1)与未接种(至少 1 剂); 仅完成 RV5 全程接种与未接种(特指 RV5); 仅完成 RV1 全程接种与未接种(特指 RV1); 以及由 3 剂 RV5 或 RV1 组成的混合系列疫苗(ACIP 认为构成完整接种)与未接种(特指混合)^[1]。

统计学分析

我们根据病例状态总结了患者的特征。为了评

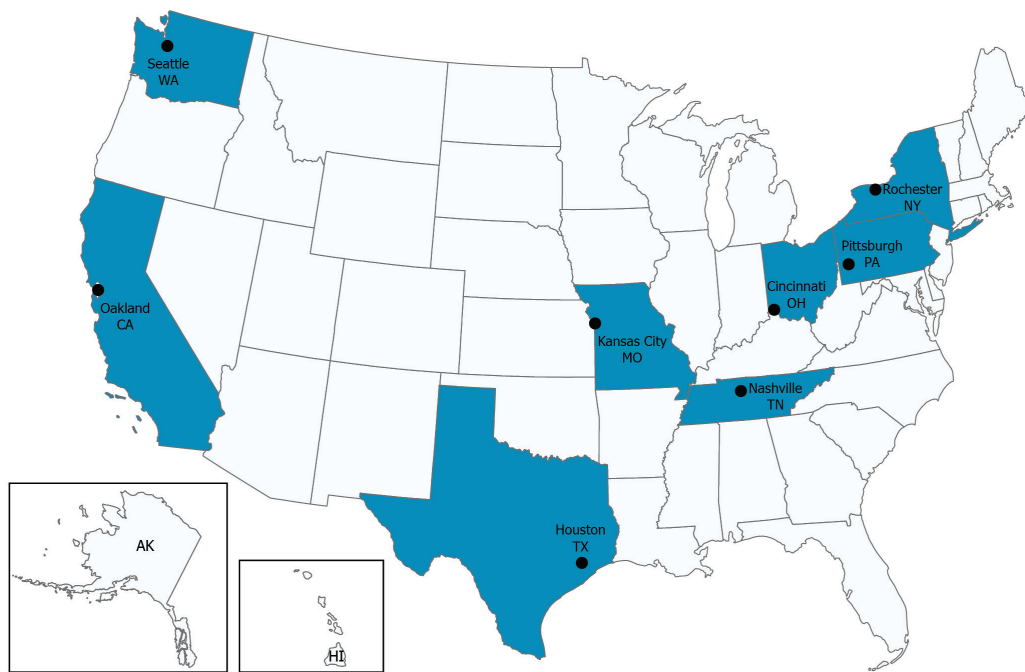


图 2 2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日 NVSN 站点及其监测年份。俄亥俄州辛辛那提: 辛辛那提儿童医院医学中心(2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。德克萨斯州休斯顿: 德克萨斯儿童医院(2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。密苏里州堪萨斯城: 儿童仁爱医院(2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。田纳西州纳什维尔: 范德堡大学儿童医院(2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。加利福尼亚州奥克兰: 加州大学旧金山分校贝尼奥夫儿童医院奥克兰分院(2010 年 11 月 1 日—2011 年 6 月 30 日; 2012 年 12 月 1 日—2016 年 11 月 30 日)。宾夕法尼亚州匹兹堡: 匹兹堡大学医学中心儿童医院(2016 年 12 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。纽约州罗切斯特: 罗切斯特大学医学中心 UR-Golisano 儿童医院(2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。华盛顿州西雅图: 西雅图儿童医院(2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日)。

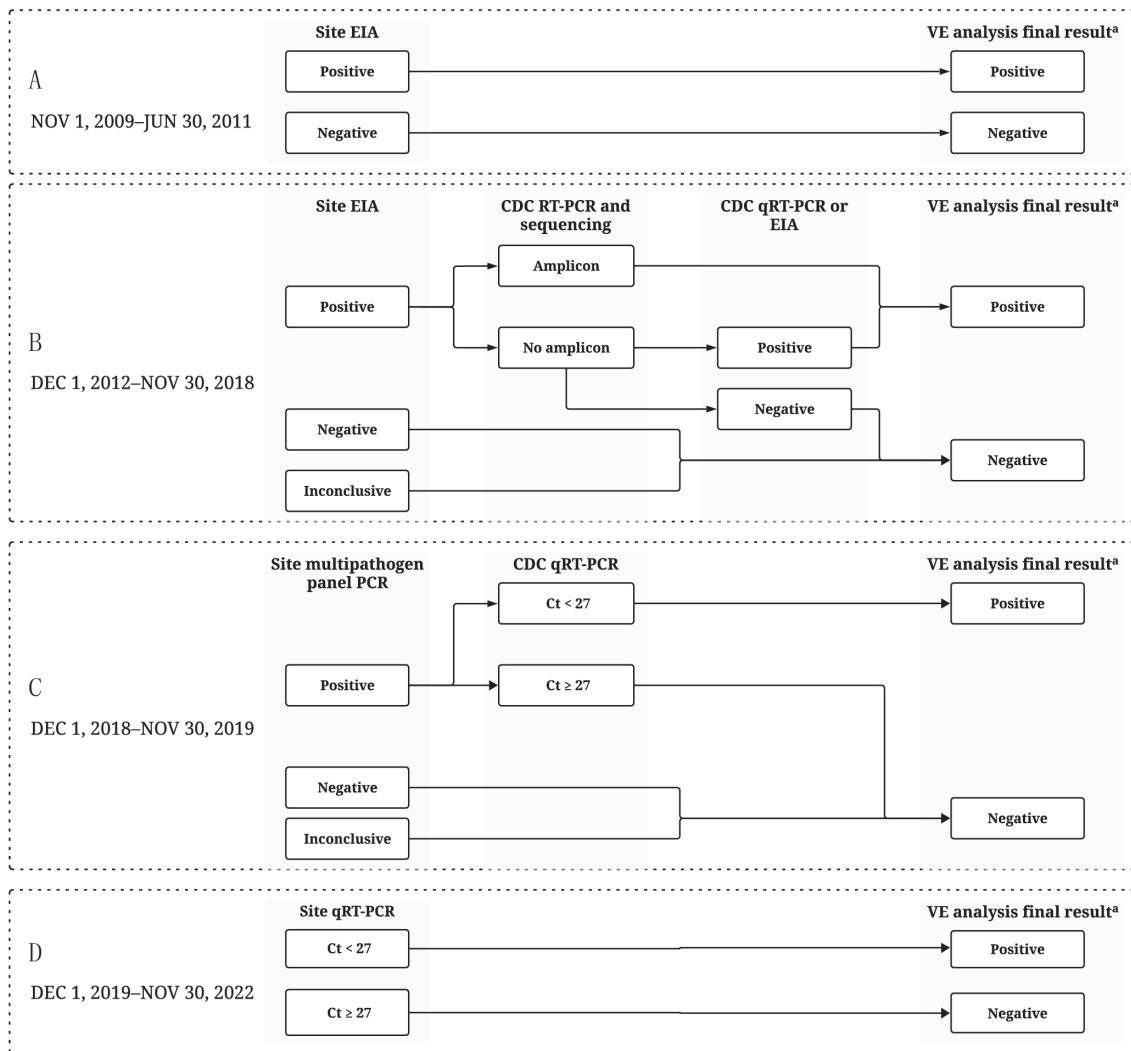


图3 基于站点和CDC轮状病毒检测结果确定病例状态。(A) 2009年11月1日—2011年6月30日, 我们使用各NVSN站点进行的EIA(Premier Rotaclone; Meridian Bioscience, Inc)结果。(B) 2011年12月1日—2018年11月30日, 各站点使用EIA, 所有EIA阳性样本均在CDC通过RT-PCR检测和核苷酸测序进行基因分型。无法分型的样本通过实时qRT-PCR重新检测以确认阳性。定量qRT-PCR检测结果为阴性的样本将在CDC进一步通过EIA进行检测, 并且根据EIA结果分类为轮状病毒阳性或阴性。(C) 2018年12月1日—2019年11月30日, 各站点开始使用qRT-PCR或多病原体检测平台[BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel (BioFire Diagnostics, LLC, Salt Lake City, UT) or Luminex Gastrointestinal Pathogen Panel (Luminex Corp, Austin, TX, USA)]。站点检测出的阳性样本在CDC使用qRT-PCR统一检测方法和试剂进行测试。qRT-PCR(包括多病原体检测平台)比EIA更敏感, 因此检测到的轮状病毒更多。为确保AGE病例确实归因于轮状病毒, 并使qRT-PCR与EIA结果具有可比性, 我们采用Ct值 < 27.0 作为轮状病毒阳性样本的定义标准, 基于从NVSN站点和其他环境收集的数据结果。(D) 2019年12月1日—2022年11月30日, 所有站点均使用相同的qRT-PCR检测, 我们将Ct值 < 27.0 作为阳性样本的标准。EIA传统上用于检测粪便样本中的轮状病毒抗原, EIA阳性结果与临床疾病相关。用于本次监测的商业EIA试剂盒(remier Rotaclone; Meridian Bioscience, Inc)的敏感度和特异度估计分别为77%和100%, 基于已进行基因分型测试的粪便样本^[9]。分子检测方法比EIA更为敏感。RT-PCR检测用于基因分型, 与EIA相比, 轮状病毒的检测率提高15%~27%^[12]。实时qRT-PCR检测的敏感度和特异度分别为99%和77%(与EIA相比), 而与RT-PCR相比, 敏感度和特异度分别为100%和86%^[12]。多病原体检测平台的敏感度范围为90%~100%, 特异度范围为96%~100%^[15]。2009年11月1日—2018年11月30日, EIA一直是病例和对照患者定义的基础, 大多数年份通过基因分型进一步确认。随着PCR检测的可用性和使用率增加, NVSN站点于2018年12月1日开始主要使用qRT-PCR。虽然PCR检测更容易检测到轮状病毒, 但是PCR阳性儿童的AGE症状并不一定由轮状病毒引起^[16-18]。为使qRT-PCR与EIA结果具有可比性, 我们采用Ct值 < 27.0 作为轮状病毒阳性样本的定义标准, 基于NVSN站点和其他环境收集的数据结果^[16-18, 31]。如果参与者最终的轮状病毒检测结果分别为阳性或阴性, 被分为轮状病毒阳性病例患者或轮状病毒阴性对照患者。

估 AGE 疾病的临床严重程度，我们采用 Vesikari 严重程度评分^[13]，根据世界卫生组织儿童疾病综合管理 (Integrated Management of Childhood Illnesses) 中关于脱水的标准^[14] (例如：嗜睡、眼窝凹陷和饮水能力) 对该评分进行了修改，以评估脱水程度。我们将 20 分制的修订版 Vesikari 严重程度评分 (修订版 Vesikari 严重程度评分 (modified Vesikari Severity Score, MVSS) 分为 3 个等级：轻度 (评分为 0 ~ 10)、中度严重 (评分为 11 ~ 15) 和非常严重 (评分为 16 ~ 20)。

我们估算轮状病毒疫苗的 VE，计算公式 = (1-病例患者与对照患者的接种调整优势比) × 100%。我们采用多因素无条件 logistic 回归，建模轮状病毒疫

苗接种状态与轮状病毒相关 ED 就诊和住院之间的关联。回归模型调整了可能影响疫苗接种率、轮状病毒检测机会及检测结果的协变量^[2]，包括出生月份和年份、按季度 (1-3 月、4-6 月、7-9 月和 10-12 月) 划分的季节性、症状发作的年份以及监测站点。

所有分析均限制在 8 月龄 ~ 4 岁的儿童，但按年龄分层的 VE 估算包括了 8 月龄 ~ 17 岁的儿童。在针对 RV5、RV1 和混合系列完整接种的年龄分层分析中，优势比调整了出生年份、症状发作的季度和年份以及监测站点。

敏感性分析

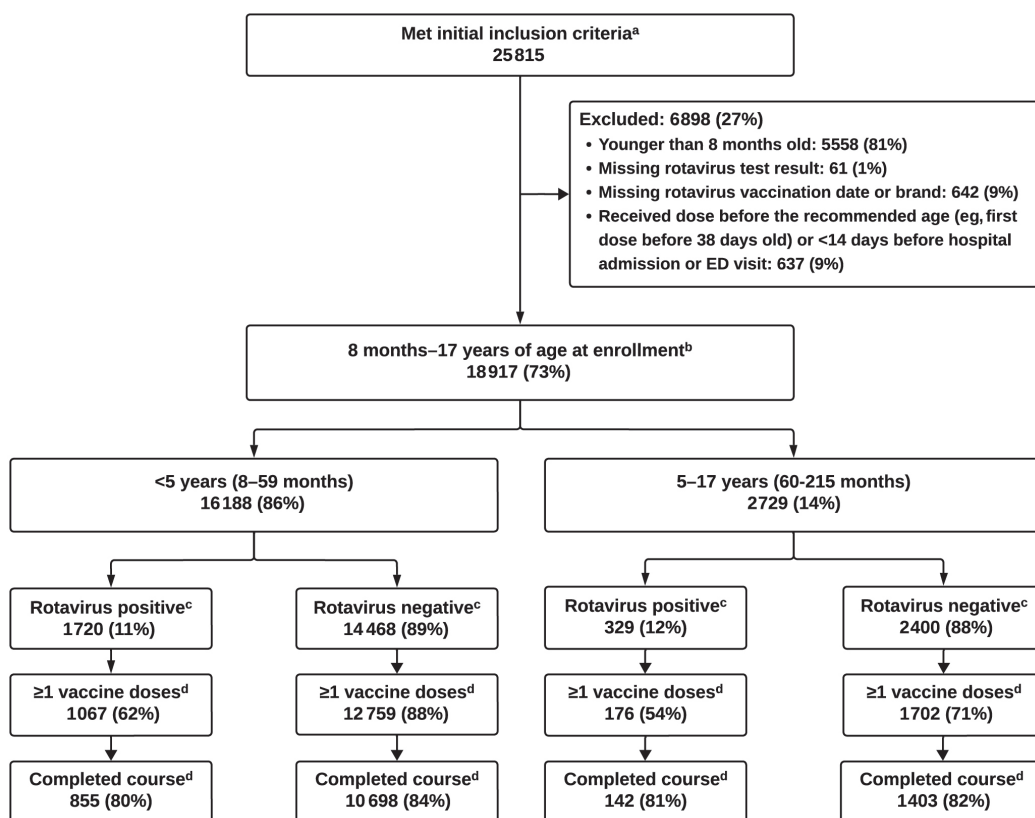


图 4 2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日 NVSN 的研究人群定义的入组标准和参与者情况。该图显示研究者按监测年份的轮状病毒流行情况，以及总研究人群和按病例状态分组的接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗的覆盖率。^a 参与者需满足以下条件：2006 年 4 月 1 日或之后出生，在 2009 年 11 月 1 日—2022 年 11 月 30 日因急性胃肠炎在 NVSN 站点住院或 ED 就诊，且健康保险信息完整并提供粪便样本进行轮状病毒检测。^b 入组时年龄为 8 月龄 ~ 17 岁的儿童，已确认疫苗接种状态和轮状病毒检测结果。^c 检测为轮状病毒阳性和阴性的参与者分别分类为轮状病毒阳性病例患者和轮状病毒阴性对照患者。^d 美国推荐的 2 种轮状病毒疫苗需要不同的剂量计划完成接种 (3 剂或 2 剂)，需在 8 个月内完成接种。为此，我们分析了接种 ≥ 1 剂任意轮状病毒疫苗的有效性。在接种 ≥ 1 剂疫苗的参与者中，不论病例状态和年龄组，> 80% 完成了整个接种系列。

2018年12月1日—2022年11月30日，研究站点从EIA检测逐步过渡到qRT-PCR或多病原体检测面板的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测方法(图3)来识别轮状病毒^[15]。qRT-PCR(包括多病原体检测面板的PCR方法)比EIA更为敏感，因此可以检测到更多的轮状病毒。然而，当qRT-PCR检测到循环阈值(cycle threshold, Ct) < 40的轮状病毒核酸时，由于病毒的长期排出，AGE病例可能并不完全归因于轮状病毒。为了确保AGE病例确实归因于轮状病毒感染，并使qRT-PCR与EIA的结果具有可比性，我们基于NVSN站点和其他环境收集的数据，采用Ct值 < 27.0的临界值来定义轮状病毒阳性样本^[16-18]。我们探讨了同一时期基于不同qRT-PCR Ct值临界点(< 40、< 27、≥ 27)定义的轮状病毒阳性结果对接种≥ 1剂轮状病毒疫苗人群的VE估算的影响。

分析使用R 4.4.0软件(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)^[19]完成。

结 果

参与者特征

我们筛选了2010—2022年在NVSN站点因AGE而至ED就诊或住院的儿童，这些儿童的年龄为8月龄~17岁，出生日期在2006年4月1日或之后，且健康保险信息完整、接种状态已确认，并且轮状病毒检测结果明确，共计18 917例(图4)。其中2 729例(14%)为5~17岁的儿童，仅包含在按年龄分层的VE分析中。

在包含< 5岁儿童的≥ 1剂疫苗接种分析中，1 720例(11%)检测出轮状病毒阳性(病例患者)，14 468例(89%)检测结果为阴性(对照患者)(表1)。与对照患者相比，病例患者年龄更大、私人保险比例更高、住院率更高，并且经历了中度至重度严重的疾病。病例患者接种≥ 1剂轮状病毒疫苗的比例低于对照患者(62% vs 88%)。在RV5、RV1和混合完整接种系列的分析中，病例患者与对照患者的特征差异模式相似(表1)。

轮状病毒的流行情况和疫苗覆盖率

在美国引入轮状病毒疫苗后，出现了一种双年度季节性模式：偶数年份(例如2012年)轮状病毒的流行率较低，而奇数年份(例如2013年)流行率较高。在我们针对< 5岁儿童的数据中，这一模式在COVID-19大流行前的年份(2010—2019年)持续存在，但从2020年开始发生变化(图5A)。2020和2021年，流行率连续2年下降(分别为7%和3%)，随后在偶数年份的2022年流行率上升至10%。偶数年份和奇数年份的流行率的中位数分别为6%和14%。与奇数年份的病例患者相比，偶数年份的病例患者在年龄和疾病严重程度方面相似。

在13年监测期间，< 5岁儿童接种≥ 1剂轮状病毒疫苗的中位覆盖率为87%(范围：73%~91%)(图5B)。每年，病例患者的疫苗覆盖率都低于对照患者，覆盖率差异范围为9个百分点(2020年)~39个百分点(2010年)。

疫苗有效性估算

2010—2022年，接种≥ 1剂轮状病毒疫苗对预防< 5岁儿童因轮状病毒相关ED或住院的有效性为78% [95%置信区间(confidence interval, CI): 75%~81%](表2)。接种RV5和RV1的混合系列疫苗的有效性略高[85%(95% CI: 76%~91%)]，相比之下，单独接种RV5的有效性为80%(95% CI: 77%~83%)，单独接种RV1的有效性为77%(95% CI: 73%~81%)。尽管混合系列和单一疫苗的有效性估算存在差异，但其CI有重叠。

按监测年份和疾病严重程度划分的疫苗有效性估算

我们进一步按监测年份对< 5岁儿童接种≥ 1剂轮状病毒疫苗的有效性进行分层分析(表2)。疫苗的保护效力在不同的监测年份之间有所波动，但除2014年(69%)、2017年(67%)和2020年(71%)以外，一直维持≥ 77%，尽管CI存在重叠。在低VE(< 77%)的年份与VE为77%~83%的年份之间，人群特征、轮状病毒流行率或疫苗覆盖率均无明显

表 1 2009—2022 年 NVSN 中 8 ~ 59 月龄参与者的描述, 包括至少接种 1 剂轮状病毒疫苗和完成接种系列 (RV5、RV1 和混合系列) 的分析

特征	至少接种 1 剂 ^b		接种完成 RV5 系列 ^b		接种完成 RV1 系列 ^b		混合完成系列 ^b	
	轮状病毒阳性病例患者 (1 720 例)	轮状病毒阴性对照患者 (14 469 例)	轮状病毒阳性病例患者 (1 232 例)	轮状病毒阴性对照患者 (9 004 例)	轮状病毒阳性病例患者 (779 例)	轮状病毒阴性对照患者 (4 407 例)	轮状病毒阳性病例患者 (673 例)	轮状病毒阴性对照患者 (2 005 例)
年龄, 中位数 (IQR) / 月	24 (17 ~ 36)	20 (13 ~ 32)	25 (17 ~ 37)	21 (13 ~ 33)	22 (15 ~ 31)	19 (12 ~ 30)	25 (16 ~ 37)	23 (14 ~ 37)
性别								
男性	942 (55)	7 954 (55)	670 (54)	4 993 (55)	427 (55)	2 418 (54)	373 (55)	1 081 (53)
女性	778 (45)	6 514 (45)	562 (46)	4 082 (45)	351 (45)	2 028 (46)	300 (45)	942 (47)
种族和民族 ^c								
非西班牙裔黑种人或非洲裔美国人	510 (30)	3 948 (27)	288 (23)	1 926 (21)	260 (33)	1 658 (37)	165 (25)	565 (28)
非西班牙裔白种人	473 (28)	3 633 (25)	393 (32)	2 597 (29)	247 (32)	1 037 (23)	235 (35)	584 (29)
西班牙裔或拉丁裔	574 (33)	5 553 (38)	428 (35)	3 681 (41)	193 (25)	1 314 (30)	199 (30)	658 (33)
其他, 非西班牙裔	163 (10)	1 334 (9)	123 (10)	871 (10)	78 (10)	437 (10)	74 (11)	216 (11)
保险类型								
公共保险	1 154 (67)	10 309 (71)	783 (64)	6 073 (67)	505 (65)	3 354 (75)	405 (60)	1 404 (69)
私人保险	417 (24)	3 039 (21)	339 (28)	2 356 (26)	192 (25)	718 (16)	189 (28)	432 (21)
二者都有	57 (3)	514 (4)	42 (3)	326 (4)	34 (4)	147 (3)	33 (5)	74 (4)
无保险	92 (5)	606 (4)	68 (6)	320 (4)	47 (6)	227 (5)	46 (7)	113 (6)
最终临床护理级别								
ED	1 344 (78)	12 049 (83)	945 (77)	7 511 (83)	568 (73)	3 573 (80)	492 (73)	1 596 (79)
住院	376 (22)	2 419 (17)	287 (23)	1 564 (17)	210 (27)	873 (20)	181 (27)	427 (21)
MVSS 临床严重程度分类 ^d								
轻度	536 (31)	8 339 (58)	330 (27)	5 096 (56)	211 (27)	2 633 (59)	139 (21)	1 126 (56)
中度严重	1 012 (59)	5 464 (38)	759 (62)	3 534 (39)	459 (59)	1 610 (36)	422 (63)	783 (39)
非常严重	172 (10)	665 (5)	143 (12)	445 (5)	108 (14)	203 (5)	112 (17)	114 (6)
疫苗接种剂次数 ^e								
3	601 (35)	7 768 (54)	579 (47)	7 366 (81)	2 (0)	88 (2)	20 (3)	314 (16)
2	369 (22)	4 251 (29)	NA	NA	254 (33)	2 930 (66)	NA	NA
1	97 (6)	740 (5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0	653 (38)	1 709 (12)	653 (53)	1 709 (19)	522 (67)	1 428 (32)	653 (97)	1 709 (85)
监测年份 ^f								
2010	114 (7)	979 (7)	97 (8)	719 (8)	18 (2)	109 (3)	71 (11)	235 (12)
2011	270 (16)	997 (7)	214 (17)	731 (8)	84 (11)	142 (3)	139 (21)	199 (10)
2012	68 (4)	1 354 (9)	51 (4)	823 (9)	29 (4)	392 (9)	27 (4)	202 (10)
2013	286 (17)	1 639 (11)	216 (18)	951 (11)	144 (19)	544 (12)	122 (18)	218 (11)
2014	123 (7)	1 853 (13)	86 (7)	1 062 (12)	53 (7)	629 (14)	32 (5)	217 (11)
2015	296 (17)	1 827 (13)	193 (16)	1 034 (11)	154 (20)	702 (16)	99 (15)	230 (11)
2016	47 (3)	924 (6)	28 (2)	534 (6)	21 (3)	312 (7)	14 (2)	94 (5)
2017	169 (10)	1 163 (8)	117 (10)	747 (8)	77 (10)	374 (8)	49 (7)	137 (7)
2018	61 (4)	889 (6)	41 (3)	583 (6)	33 (4)	293 (7)	23 (3)	117 (6)
2019	146 (9)	844 (6)	99 (8)	547 (6)	78 (10)	282 (6)	46 (7)	100 (5)
2020	30 (2)	404 (3)	12 (1)	242 (3)	22 (3)	149 (3)	6 (1)	60 (3)
2021	25 (2)	812 (6)	18 (2)	550 (6)	10 (1)	268 (6)	9 (1)	106 (5)

表 1 (续)

特征	至少接种 1 剂 ^b		接种完成 RV5 系列 ^b		接种完成 RV1 系列 ^b		混合完成系列 ^b	
	轮状病毒阳性病例患者	轮状病毒阴性对照患者	轮状病毒阳性病例患者	轮状病毒阴性对照患者	轮状病毒阳性病例患者	轮状病毒阴性对照患者	轮状病毒阳性病例患者	轮状病毒阴性对照患者
	(1 720 例)	(14 469 例)	(1 232 例)	(9 004 例)	(779 例)	(4 407 例)	(673 例)	(2 005 例)
2022	85 (5)	783 (5)	60 (5)	552 (6)	55 (7)	250 (6)	36 (5)	108 (5)
站点位置								
俄亥俄州辛辛那提	207 (12)	1 789 (12)	112 (9)	731 (8)	139 (18)	947 (21)	86 (13)	290 (14)
德克萨斯州休斯顿	489 (28)	3 198 (22)	399 (32)	2 455 (27)	144 (19)	480 (11)	215 (32)	483 (24)
密苏里州堪萨斯城	325 (19)	2 683 (19)	171 (14)	917 (10)	243 (31)	1 639 (37)	125 (19)	432 (21)
田纳西州纳什维尔	201 (12)	2 053 (14)	157 (13)	1 527 (17)	51 (7)	310 (7)	48 (7)	216 (11)
加利福尼亚州奥克兰	121 (7)	1 132 (8)	90 (7)	703 (8)	47 (6)	286 (6)	55 (8)	138 (7)
宾夕法尼亚州匹兹堡	96 (6)	719 (5)	79 (6)	596 (7)	39 (5)	117 (3)	32 (5)	72 (4)
纽约州罗切斯特	113 (7)	1 366 (9)	84 (7)	962 (11)	46 (6)	362 (8)	31 (5)	171 (9)
华盛顿州西雅图	168 (10)	1 528 (11)	140 (11)	1 184 (13)	69 (9)	305 (7)	81 (12)	221 (11)

IQR: 四分位距; 混合: 至少接种 1 剂 RV5 和 RV1; NA: 不适用。

^aN (%) 除非另有说明, 否则均已报告。

^b至少接种 1 剂: 接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗 (RV5 或 RV1) 与未接种者对比; RV5 完成系列: 仅接种完成 RV5 系列与未接种者对比; RV1 完成系列: 接种 2 剂或 3 剂 RV1 与未接种者对比; 混合完成系列: 接种 3 剂 RV5 或 RV1 的混合系列与未接种者对比。

^c报告为西班牙裔或拉丁裔的参与者归类为西班牙裔或拉丁裔, 可以属于任何种族。其他, 非西班牙裔种族类别包括亚裔、夏威夷原住民或其他太平洋岛民, 以及美洲原住民或阿拉斯加原住民。

^dMVSS 的组成包括 24 h 内腹泻和呕吐的最大次数、腹泻和呕吐的持续时间 (d)、记录的最高发热、接受的治疗 (如在 ED 接受口服或静脉补液治疗或住院) 以及根据世界卫生组织儿童疾病综合管理脱水标准 (如嗜睡、眼窝凹陷和饮水能力) 评估的脱水程度。按总 MVSS 分为以下类别: 轻度 (0 ~ 10 分)、中度严重 (11 ~ 15 分) 和非常严重 (16 ~ 20 分)。

^e虽然 2 剂被视为完成 RV1 系列, 但有少量人群接种了 3 剂。

^f每一个监测年份 (入组时间段) 跨越 2 个日历年, 以监测年份结束的日历年命名。例如: 从 2009 年 11 月开始到 2010 年 6 月结束的监测年份称为 2010 监测年份。2010 和 2011 年的监测年份从第 1 个日历年的 11 月 1 日开始, 到第 2 个日历年的 6 月 30 日结束。2012—2022 年的监测年份从第 1 个日历年的 12 月 1 日开始, 到第 2 个日历年的 11 月 30 日结束。监测年份的持续时间差异是由研究期间监测资助的调整所致。

显差异。在 COVID-19 大流行前 (2018 和 2019 年) 与大流行期间 (2020 和 2021 年) 的 VE 估算值相似, 但大流行期间的 CI 略宽。偶数年份 (77%; 95% CI: 71% ~ 81%) 和奇数年份 (78%; 95% CI: 75% ~ 81%) 的 VE 相似。

接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗对 < 5 岁儿童的保护效力随着疾病严重程度的增加而提高, 无论是以临床护理水平还是 MVSS 作为疾病严重程度的衡量指标 (图 6)。接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗对 ED 就诊的有效性为 77% (95% CI: 74% ~ 80%), 对住院的有效性为 81% (95% CI: 75% ~ 85%)。按 MVSS 分层分析, 接

种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗对轻度疾病的有效性为 59% (95% CI: 49% ~ 67%), 对中度严重疾病的有效性为 80% (95% CI: 77% ~ 83%), 对非常严重疾病的有效性为 94% (95% CI: 90% ~ 97%)。

按轮状病毒基因型划分的疫苗有效性估算

基因型数据来自 2012—2019 年监测年份的 1 196 例 < 5 岁的儿童。最常见的基因型为 G12P[8] (69%), 其次是 G3P[8] (9%)、G2P[4] (8%)、G1P[8] (4%) 和 G9P[8] (4%)。基因型分布因监测年份而异 (图 7)。接种 ≥ 1 剂 RV5 或 RV1 对常见基因型均表现出较高的

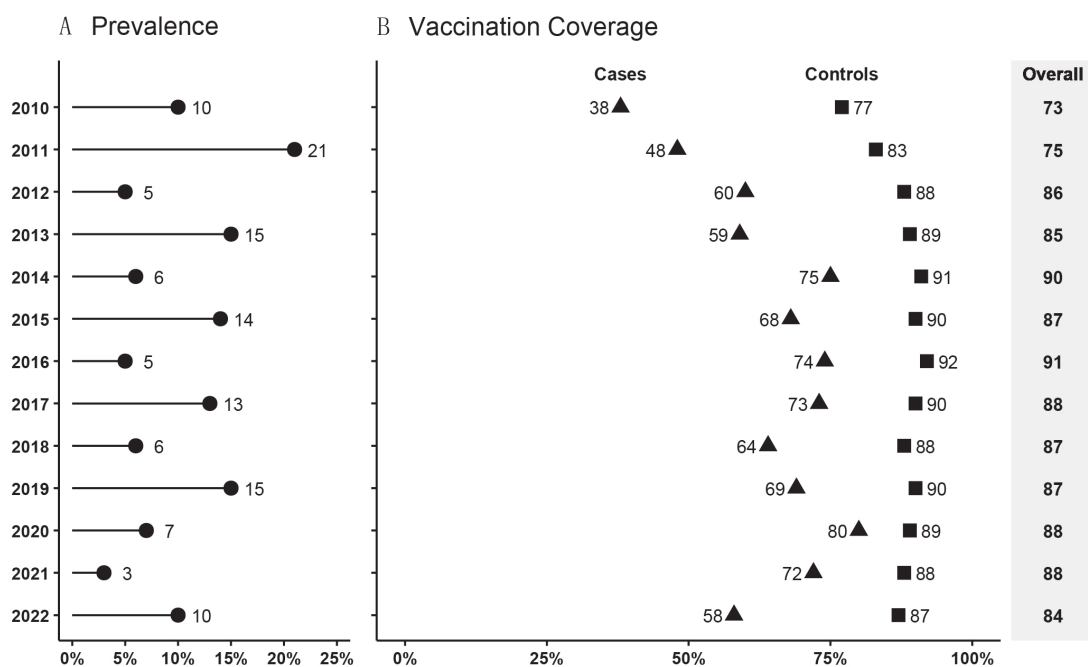


图5 2010—2022年NVSN按时间和病例状态的轮状病毒流行情况和疫苗接种覆盖率。(A)显示按监测年份划分的研究参与者轮状病毒流行情况。(B)显示总研究人群和按病例状态分组的接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗的覆盖率。每一个监测年份(入组时间段)跨越2个日历年,我们以监测年份结束的日历年来表示。例如:从2009年11月开始到2010年6月结束的监测年份称为2010监测年份。2010和2011年的监测年份从第1个日历年的11月1日开始,到第2个日历年的6月30日结束。2012—2022年的监测年份从第1个日历年的12月1日开始,到第2个日历年的11月30日结束。监测年份持续时间的差异是由研究期间监测资助的调整所致。

保护效力(图6)。RV5的VE对G3P[8]和G12P[8]感染的保护力为78%,对G1P[8]和G2P[8]感染的保护力为86%。RV1的VE对G2P[4]感染的保护力为58%,对G3P[8]感染的保护力为88%。在不同基因型之间,人群特征和疫苗覆盖率(表3)均无显著差异。

按年龄分层的疫苗有效性估算

在按年龄分层的分析中,我们将研究人群扩大至8月龄~17岁的儿童,总计2049例病例患者(11%)和16868例对照患者(89%)。与对照患者相比,病例患者的年龄更大[中位月龄(四分位距):28(18~46) vs 23(14~42)],更常经历中度至重度严重的疾病(68% vs 42%),但接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗的比例更低(61% vs 86%)。接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗的儿童比例随着年龄的增长而下降,接种比例最高的群体是8~11月龄的儿童(90%),而接种比例最低的是 ≥ 7

岁的儿童(63%)。

接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗的VE在 < 5 岁的儿童中较高(78%;95%CI:75%~80%),而在 ≥ 5 岁的儿童中较低(53%;95%CI:38%~64%)(图8)。在生命的前3年,接种完整系列疫苗的VE在不同疫苗产品之间保持较高水平(RV5:81%~85%;RV1:73%~85%;混合系列:83%~88%),但此后随着年龄的增长,保护效果逐渐下降。

按RT-PCR Ct值临界点定义的疫苗有效性估算

当采用Ct < 27 的临界值时,我们将78例Ct ≥ 27 的RT-PCR阳性患者(21%)重新分类为轮状病毒阴性对照患者。采用Ct < 27 的标准定义轮状病毒病例患者时,VE较高(76%;95%CI:68%~82%)。相比之下,采用Ct < 40 的标准时,VE为70%(95%CI:60%~77%)(表2)。当分析限制在Ct ≥ 27 的病

例患者时，VE 为无 (1%；95% CI：-96% ~ 50%)。

讨 论

表 2 2010—2022 年 NVSN 中 < 5 岁儿童中，轮状病毒疫苗对轮状病毒相关 ED 或住院的有效性估计 (按疫苗剂数、监测年份和轮状病毒阳性定义分类)

亚组	轮状病毒阳性病例患者	轮状病毒阴性对照患者	疫苗有效性 ^a % (95% CI)
	已接种疫苗 / 总人数 (%)		
接种剂数			
至少接种 1 剂	1 067 / 1 720 (62%)	12 759 / 14 468 (88%)	78 (75–80)
完成接种系列			
RV5	579 / 1 232 (47%)	7 366 / 9 075 (81%)	80 (77–83)
RV1	256 / 778 (33%)	3 018 / 4 446 (68%)	77 (73–81)
RV5 和 RV1 混合系列	20 / 673 (3%)	314 / 2 023 (16%)	85 (76–91)
监测年份 ^b			
2010	43 / 114 (38%)	753 / 979 (77%)	81 (70–88)
2011	131 / 270 (48%)	824 / 997 (83%)	83 (76–88)
2012	41 / 68 (60%)	1 189 / 1 354 (88%)	82 (69–89)
2013	170 / 286 (59%)	1 461 / 1 639 (89%)	84 (78–88)
2014	92 / 123 (75%)	1 687 / 1 853 (91%)	69 (50–80)
2015	201 / 296 (68%)	1 642 / 1 827 (90%)	77 (69–84)
2016	35 / 47 (74%)	850 / 924 (92%)	79 (50–91)
2017	123 / 169 (73%)	1 045 / 1 163 (90%)	67 (51–78)
2018	39 / 61 (64%)	784 / 889 (88%)	81 (65–89)
2019	101 / 146 (69%)	762 / 844 (90%)	79 (66–87)
2020	24 / 30 (80%)	360 / 404 (89%)	71 (18–90)
2021	18 / 25 (72%)	719 / 812 (88%)	83 (65–92)
2022	49 / 85 (58%)	683 / 783 (87%)	85 (74–91)
偶数 - 奇数年			
偶数年	323 / 528 (61%)	6 306 / 7 186 (88%)	77 (71–81)
奇数年	744 / 1 192 (62%)	6 453 / 7 282 (89%)	78 (75–81)
阳性定义 ^c			
2010–2018			
EIA	875 / 1 434 (61%)	10 235 / 11 625 (88%)	78 (75–81)
2019–2022			
Ct < 40.0	262 / 364 (72%)	2 454 / 2 765 (89%)	70 (60–77)
Ct < 27.0	192 / 286 (67%)	2 524 / 2 843 (89%)	76 (68–82)
Ct < 27.0 (排除 Ct ≥ 27.0)	192 / 286 (67%)	2 454 / 2 765 (89%)	76 (69–82)
Ct ≥ 27.0	70 / 78 (90%)	2 454 / 2 765 (89%)	1 (96–50)

^a 疫苗有效性的模型调整了出生月份和年份、症状发生的季度和年份以及监测地点。

^b 每一个监测年份 (入组时间段) 跨越 2 个日历年，以监测年份结束的日历年命名。例如：从 2009 年 11 月开始到 2010 年 6 月结束的监测年份称为 2010 监测年份。2010 年和 2011 年的监测年份从第 1 个日历年的 11 月 1 日开始，到第 2 个日历年的 6 月 30 日结束。2012—2022 年的监测年份从第 1 个日历年的 12 月 1 日开始，到第 2 个日历年的 11 月 30 日结束。

^c Ct 值范围：5.0 ~ 39.0。在 Ct < 40.0 分析中，Ct 值 < 40.0 的参与者被归为轮状病毒阳性病例；在 Ct < 27.0 分析中，Ct 值 ≥ 27.0 的参与者被归为轮状病毒阴性对照；在 Ct < 27.0 (排除 Ct ≥ 27.0) 分析中，Ct 值 ≥ 27.0 的参与者被完全排除；在 Ct ≥ 27.0 分析中，Ct 值 < 27.0 的参与者被完全排除。

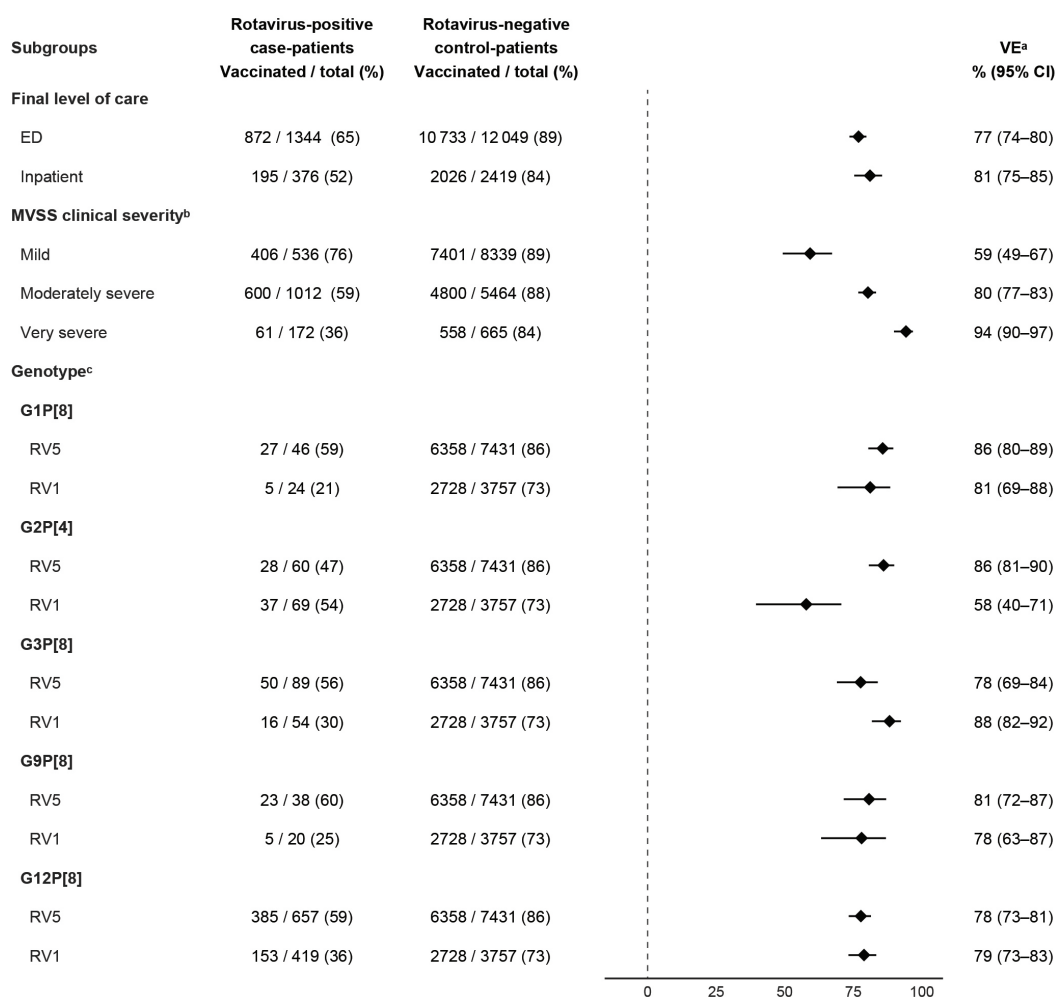


图6 2010—2022年NVSN中接种 ≥ 1 剂轮状病毒疫苗对 < 5 岁儿童因轮状病毒相关ED或住院的有效性，按最终临床护理水平、疾病严重程度和常见基因型划分。^a模型调整了出生月份和年份、症状发作的季度和年份以及监测站点。^bMVSS的组成包括24 h内腹泻和呕吐的最大次数、腹泻和呕吐的持续天数、记录的最高发热、治疗接受情况（如在ED接受口服或静脉补液治疗或住院）以及根据世界卫生组织儿童疾病综合管理脱水标准（如嗜睡、眼窝凹陷和饮水能力）评估的脱水程度。按总MVSS分为以下类别：轻度（0～10分）、中度严重（11～15分）和非常严重（16～20分）。^c基因型结果仅在2012—2019年监测年份可用。

在这项基于阴性对照病例研究的分析中，我们使用2009—2022年从8个不同地区的儿科医院收集的基于医院的监测数据，评估了美国儿童接种轮状病毒疫苗的VE。结果显示，轮状病毒疫苗在不同时间、疾病严重程度以及常见基因型中，在预防与轮状病毒相关的ED就诊和住院方面保持高度有效。通过NVSN进行的13年强有力的轮状病毒监测，为评估RV5和RV1在多因素和亚组中的长期有效性提供了独特的机会。VE估算值始终保持 $\geq 77\%$ ，仅在2014年、2017年和2020年低于这一水平。VE随疾病

严重程度的增加而提高，且在生命前3年的保护效果显著，但随着年龄的增长，保护效果逐渐下降。5种基因型（G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G9P[8]和G12P[8]）占检测到的轮状病毒毒株的94%，2种疫苗对这些毒株均提供了显著保护作用。

我们的年龄分层VE估算结果显示，疫苗对 < 5 岁儿童的保护作用得以持续，其中生命前3年受益最大。这些估算值与之前在美国儿童中报告的结果一致^[5, 20]。本研究的一大优势是能够为5～17岁的

儿童提供 RV5 的年龄分层 VE 估算。结果显示，RV5 完整接种系列的保护效果随着年龄的增长逐渐下降，表明保护效力有所减弱，但仍能在年龄增长的情况下保持一定的保护作用。由于 RV1 的接种站点较少，我们无法为 ≥ 5 岁的儿童提供准确的 RV1 VE 估算。需要更多关于较大年龄儿童的数据，以评估轮状病毒疫苗在各年龄组中的长期影响和有效性。

针对这些常见基因型的基因型特异性疫苗 VE 估算与近期发表的荟萃分析^[21]的结果相似。Cates 等^[21]汇总了在高收入国家进行的 12 项研究的数据，发现 RV5 针对疫苗型基因型（完全同型，G1P[8] 和 G3P[8]）的 VE 为 88%，RV1 针对 G1P[8] 的 VE 为 90%。本研究中，RV5 对 G1P[8] 感染的 VE 为 86%，对 G3P[8] 感染的 VE 为 78%；RV1 对 G1P[8] 感染的 VE 为 81%。尽管我们发现 RV5 和 RV1 对部分异型和完全异型毒株的 VE 略低于完全同型毒株，但结果与之前的报告一致^[21]。RV5 和 RV1 对疫苗未包含但常见的基因型提供了强有力的交叉保护。在这些常见基因型中，RV1 对 G2P[4]

感染的最低 VE 估算为 58%；然而，在常见基因型之间并未观察到人群特征或疫苗覆盖率的显著差异。据我们所知，这是美国首次提供针对 G9P[8] 的 RV5 和 RV1 特异性疫苗的 VE 估算。

在 COVID-19 大流行期间（2020—2022 年），我们观察到轮状病毒每 2 年为 1 个周期的季节性模式可能发生了变化，即奇数年份的轮状病毒发病率高于偶数年份。这与其他引入轮状病毒疫苗的高收入国家不同。在美国，疫苗引入后出现的每 2 年 1 个周期的季节性被认为是由于较低的疫苗接种率（约 72%）所致，导致在低传播季节期间易感非免疫人群的积累^[22, 23]。在 2018—2019 年出生并在 2020 年 3 月或之后达到 24 月龄的儿童中，轮状病毒疫苗的接种率（77%）略高于 2016—2017 年出生并在 2020 年 3 月之前达到 24 月龄的儿童（75%）^[24]。

COVID-19 大流行年份轮状病毒病例的减少用病毒传播减少来解释可能更为合理，这主要是由于疫

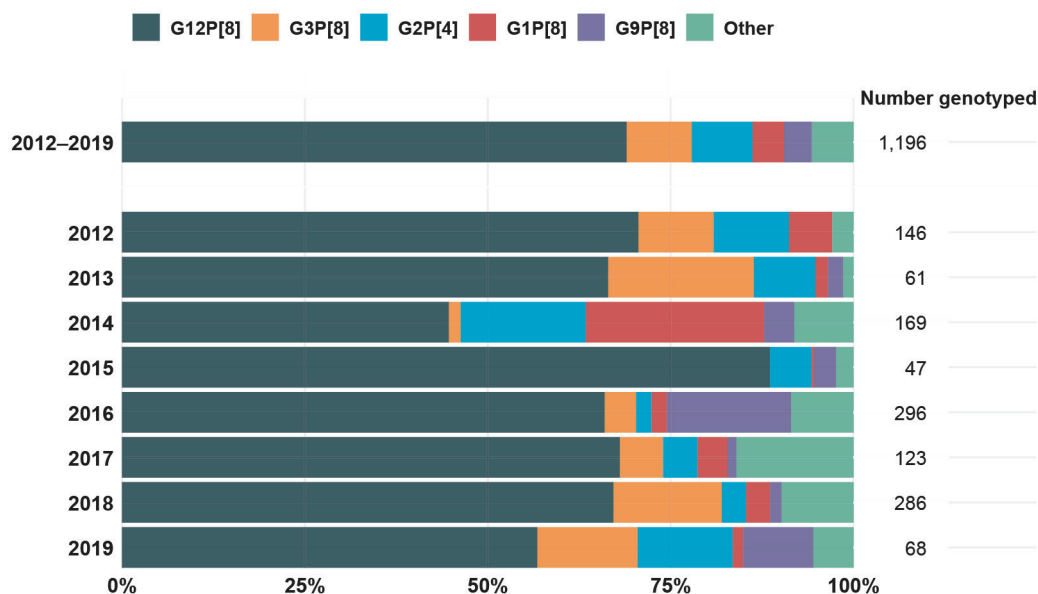


图 7 2012—2019 年 NVSN 按监测年份划分的 < 5 岁儿童中常见的基因型分布情况。每一个监测年份（入组时间段）跨越 2 个日历年，我们以监测年份结束的日历年来表示。例如：从 2012 年 12 月开始到 2013 年 11 月结束的监测年份称为 2013 监测年份。2012—2019 年的监测年份从第 1 个日历年的 12 月 1 日开始，到第 2 个日历年的 11 月 30 日结束。

表 3 2012—2019 年 NVSN 中检测到基因型并纳入至少接种 1 剂疫苗分析的 8 ~ 59 月龄参与者的描述

特征 ^a	G1P[8] (52 例)	G2P[4] (99 例)	G3P[8] (107 例)	G9P[8] (45 例)	G12P[8] (825 例)	其他 (69 例)
年龄, 中位数 (四分位距) / 月	23 (14 ~ 31)	24 (16 ~ 33)	24 (15 ~ 36)	20 (13 ~ 32)	24 (17 ~ 35)	25 (16 ~ 36)
性别						
男性	30 (58)	53 (54)	59 (55)	24 (53)	450 (55)	36 (52)
女性	22 (42)	46 (47)	48 (45)	21 (46)	375 (45)	33 (48)
种族与民族 ^b						
非洲裔美国人, 非西班牙裔	19 (37)	40 (40)	31 (29)	13 (40)	236 (29)	23 (33)
白人, 非西班牙裔	11 (21)	22 (22)	37 (35)	14 (22)	249 (35)	20 (29)
西班牙裔或拉丁裔	19 (37)	24 (24)	32 (30)	14 (24)	264 (30)	18 (26)
其他, 非西班牙裔	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
保险类型						
公共保险	38 (73)	69 (70)	59 (55)	31 (69)	549 (55)	49 (71)
私人保险	9 (17)	18 (18)	37 (35)	12 (18)	205 (35)	12 (17)
公共与私人保险均有	2 (4)	8 (8)	4 (4)	1 (8)	32 (4)	5 (7)
无保险	3 (6)	4 (4)	7 (7)	1 (4)	39 (7)	3 (4)
最终就诊类型						
ED	48 (92)	81 (82)	77 (72)	35 (81)	650 (72)	61 (88)
住院	4 (8)	18 (18)	30 (28)	10 (18)	175 (28)	8 (12)
MVSS 分级 ^c						
轻度	10 (19)	41 (41)	28 (26)	9 (41)	259 (26)	26 (38)
中度	33 (64)	50 (51)	69 (65)	35 (50)	495 (65)	39 (57)
重度	9 (17)	8 (8)	10 (9)	1 (8)	71 (9)	4 (6)
至少接种 1 剂疫苗 ^d	33 (64)	67 (68)	68 (64)	30 (67)	553 (64)	52 (75)
监测年份 ^f						
2012	4 (8)	7 (7)	7 (7)	0 (0)	48 (7)	2 (3)
2013	5 (10)	24 (24)	57 (53)	6 (13)	190 (23)	5 (7)
2014	30 (58)	21 (21)	2 (2)	5 (11)	55 (7)	10 (15)
2015	1 (2)	17 (17)	0 (0)	9 (20)	262 (32)	7 (10)
2016	1 (2)	1 (1)	2 (2)	8 (18)	31 (4)	4 (6)
2017	7 (14)	8 (8)	10 (9)	2 (4)	115 (15)	27 (39)
2018	2 (4)	2 (2)	9 (8)	1 (2)	41 (5)	6 (9)
2019	2 (4)	19 (19)	20 (19)	14 (31)	83 (11)	8 (12)
监测站点						
俄亥俄州辛辛那提	0 (0)	38 (38)	6 (6)	1 (2)	76 (10)	9 (13)
德克萨斯州休斯顿	27 (52)	12 (12)	30 (28)	3 (7)	196 (24)	6 (9)
密苏里州堪萨斯城	3 (6)	18 (18)	26 (24)	1 (2)	172 (22)	9 (13)
田纳西州纳什维尔	12 (23)	9 (9)	8 (8)	1 (2)	124 (16)	8 (12)
加利福尼亚州奥克兰	3 (6)	8 (8)	5 (5)	4 (9)	65 (8)	2 (3)
宾夕法尼亚州匹兹堡	0 (0)	3 (3)	1 (1)	11 (24)	58 (7)	8 (12)
纽约州罗切斯特	2 (4)	3 (3)	20 (19)	8 (18)	42 (5)	21 (30)
华盛顿州西雅图	5 (10)	8 (8)	11 (10)	16 (36)	92 (12)	6 (9)

IQR: 四分位距。

^a 除非另有说明, 否则以 *N* (%) 表示。

^b 报告西班牙裔或拉丁裔的参与者被归类为西班牙裔或拉丁裔, 可能属于任何种族。“其他, 非西班牙裔”类别包括亚裔、夏威夷原住民或其他太平洋岛民, 以及美洲原住民或阿拉斯加原住民。

^c MVSS 的组成包括: 24 h 内的最大腹泻次数和呕吐次数、腹泻和呕吐的持续天数、记录的最高发热温度、是否接受治疗 (如 ED 口服或静脉

补液或住院治疗)，以及根据世界卫生组织儿童疾病综合管理标准评估的脱水程度（例如嗜睡、眼窝凹陷、饮水困难等）。根据总 MVSS 评分进行分类：轻度为 0 ~ 10 分，中度为 11 ~ 15 分，重度为 16 ~ 20 分。

^d 尽管接种 2 剂已被认为完成 RV1 疫苗接种，但有少量参与者 (90 例) 接种了 3 剂。

^e 接种 1 ~ 3 剂疫苗的参与者接种了 RV1 疫苗。虽然 2 剂已被认为完成 RV1 疫苗接种。

^f 每一个监测年度（注册周期）跨越 2 个日历年，我们以监测年度结束的日历年命名。例如：2012 年 12 月开始、2013 年 11 月结束的监测年称为 2013 年监测年度。2012—2019 年的监测年从每年 12 月 1 日开始，至次年 11 月 30 日结束。监测年度持续时间的差异是由研究期间监测资助支持的调整所致。

情防控措施的加强。尽管每 2 年 1 个周期的模式被 中断，但轮状病毒疫苗的 VE 在 COVID-19 大流行期间

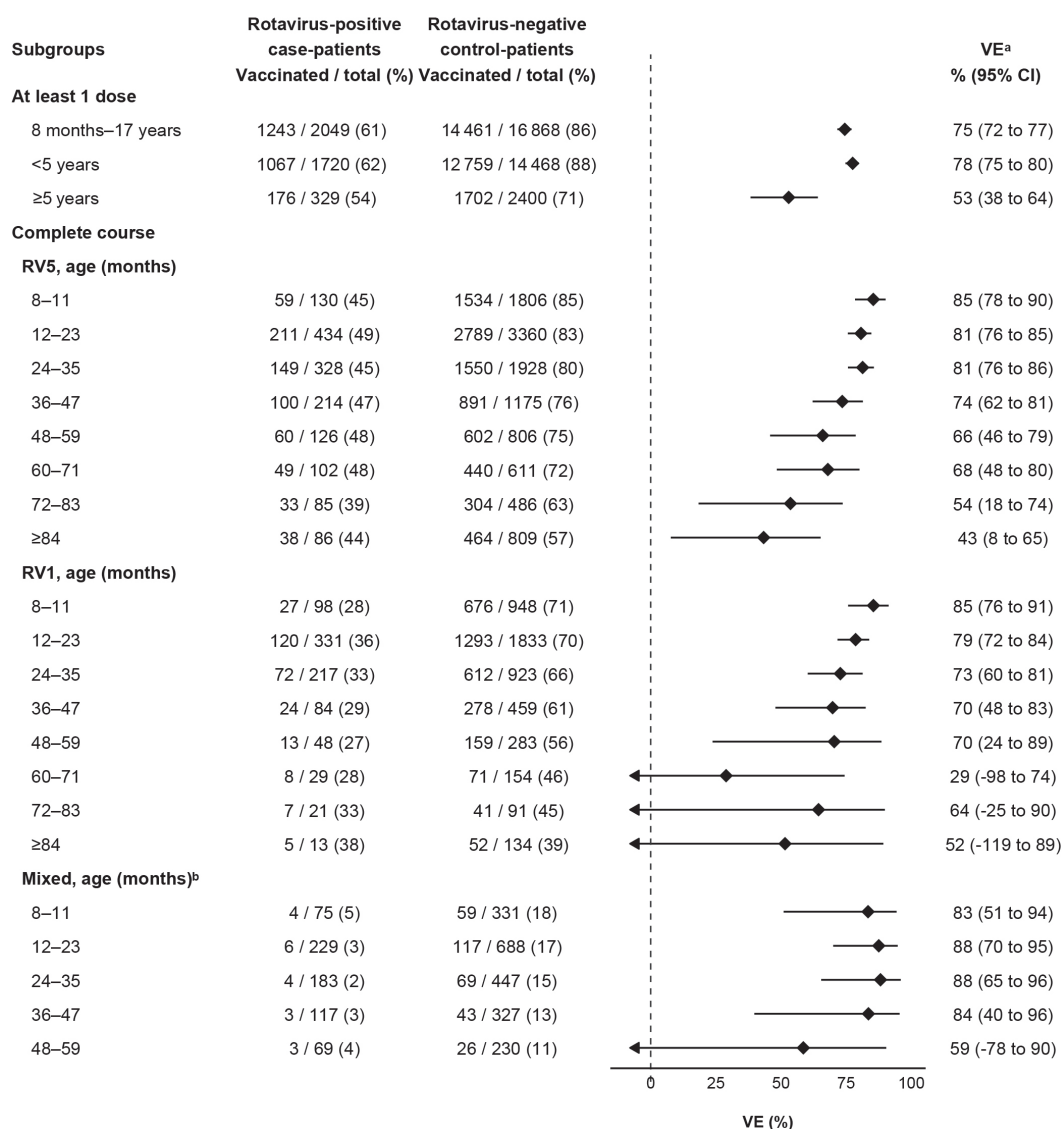


图 8 2010—2022 年 NVSN 中按年龄划分的 8 月龄 ~ 17 岁儿童接种轮状病毒疫苗对因轮状病毒相关住院或 ED 的有效性。NVSN: 新疫苗监测网络; VE: 疫苗有效性。^a 模型调整了出生年份、症状发作的季度和年份以及监测站点。^b 由于样本量较小，我们无法为 60 ~ 71 月龄、72 ~ 83 月龄以及 ≥ 84 月龄组估算完成 RV5 和 RV1 混合系列接种的 VE。

保持稳定。

2019年, NVSN 站点从 EIA 检测转为 qRT-PCR 检测用于识别与轮状病毒相关的 AGE 病例。随着多病原体检测平台的普及, qRT-PCR 在轮状病毒检测中的应用日益广泛, 而在疫苗引入后, 随着轮状病毒疾病流行率的下降, EIA 检测的假阳性样本报告有所增加^[25-27]。然而, 由于 qRT-PCR 能够检测粪便中低水平的病毒载量(表现为较高的 Ct 值), 其检测出的轮状病毒阳性率高于 EIA, 这可能包括无症状感染者、近期恢复的感染者或近期接种疫苗后的排毒者^[17, 18]。此外, EIA 检测的轮状病毒阳性结果与症状性轮状病毒疾病的相关性比 qRT-PCR 检测的阳性结果更高^[28]。为了确保 RT-PCR 检测结果在检测症状性轮状病毒疾病方面与 EIA 具有可比性, NVSN 利用一个站点(密苏里州堪萨斯城)的数据开展了一项比较研究, 以确定一个等同于 EIA 检测下限的 Ct 值临界点, 从而提供与 EIA 方法得出的 VE 估算值一致的结果(CDC 未发表数据)。研究确定 Ct 值 < 27.0 为临界点, 这一结果得到了其他研究的支持^[16-18]。在我们使用不同 Ct 值临界点定义与轮状病毒相关病例的探索性 VE 分析中, 发现 Ct 值 < 27.0 的临界点提供的 VE 估算值与 EIA 方法一致。我们还发现, 当病例患者被限制为 Ct ≥ 27 的儿童时, VE 估算值在统计上并不显著且接近零, 这表明 Ct ≥ 27 的儿童 AGE 症状可能并非由轮状病毒引起, 这一结果与之前基于 NVSN 部分站点数据的研究一致^[18]。

本研究存在一些局限性。疫苗接种状态(暴露)或病例状态(结果)的误分类可能会影响 VE 估算值^[29]。我们为所有参与者使用有记录的疫苗接种状态, 以尽量减少疫苗接种状态的误分类。为减少结果误分类, 我们对站点 EIA 结果进行了广泛的实验室确认, 包括 RT-PCR 检测和核苷酸测序。对于站点的 RT-PCR 检测, 我们采用了经过内部验证并得到其他研究支持的 Ct 值临界点^[16-18], 以定义真实的轮状病毒病例。阴性对照病例研究设计可能易受选择偏倚

影响。例如: 如果已接种疫苗的参与者与未接种疫苗的参与者在寻求治疗行为上存在差异, 或者轮状病毒阳性病例或已接种疫苗者与轮状病毒阴性对照或未接种疫苗者的健康状况存在差异^[30]。COVID-19 大流行可能对治疗需求行为(例如: 严重病例更有可能寻求治疗)和参与者招募(例如: 任务转移)产生影响。然而, 根据我们的数据, 轮状病毒疫苗接种覆盖率在 COVID-19 大流行期间并未立即下降。

结 论

通过对不同地区的患者群体为期 13 年的监测数据进行分析, 我们发现轮状病毒疫苗在预防 8 ~ 59 月龄儿童与轮状病毒相关的 ED 就诊或住院方面表现出高度有效性。疫苗对 < 5 岁儿童、患有中度至重度严重疾病的儿童以及主要流行毒株(包括未完全同型覆盖的 RV5 或 RV1 基因型)具有最显著的保护效果。我们的研究结果突出了继续投资于美国常规轮状病毒免疫接种项目的重要性, 以预防儿童的重症疾病。

(谈丹琳 译 张晓青 校)

联系人: 丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

- 1 Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(Rr-2):1-25
- 2 Pindyck T, Tate JE, Parashar UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States - vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(7): 593-606
- 3 Staat MA, Payne DC, Halasa N, et al. Continued evidence of the impact of rotavirus vaccine in children less than 3 years of age from the United States New Vaccine Surveillance Network: a multisite active surveillance program, 2006-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):e421-e429

- 4 Payne DC, Boom JA, Staat MA, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(1):13–20
- 5 Payne DC, Englund JA, Weinberg GA, et al. Association of rotavirus vaccination with inpatient and emergency department visits among children seeking care for acute gastroenteritis, 2010-2016. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1912242
- 6 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. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12): 1792–1799
- 7 Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Active, populationbased surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics*. 2008;122(6): 1235–1243
- 8 Shah MD, Szilagyi PG, Shetgiri R, et al. Trends in parents' confidence in childhood vaccines during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022057855
- 9 Gautam R, Lyde F, Esona MD, Quaye O, Bowen MD. Comparison of Premier™ RotacloneVR, ProSpec™, and RIDASCREENVR rotavirus enzyme immunoassay kits for detection of rotavirus antigen in stool specimens. *J Clin Virol*. 2013;58(1):292–294
- 10 Bowen MD, Mijatovic-Rustempasic S, Esona MD, et al. Rotavirus strain trends during the postlicensure vaccine era: United States, 2008-2013. *J Infect Dis*. 2016;214(5):732–738
- 11 Katz EM, Gautam R, Bowen MD. Evaluation of an alternative recombinant thermostable thermophilus (rTth)-based real-time reverse transcription-PCR kit for detection of rotavirus A. *J Clin Microbiol*. 2017;55(5):1585–1587
- 12 Mijatovic-Rustempasic S, Tam KI, Kerin TK, et al. Sensitive and specific quantitative detection of rotavirus A by one-step realtime reverse transcription-PCR assay without antecedent doublestranded- RNA denaturation. *J Clin Microbiol*. 2013;51(9): 3047–3054
- 13 Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(3):259–267
- 14 Lewis K. Vesikari Clinical Severity Scoring System Manual: PATH. PATH; 2011
- 15 Chhabra P, Gregoricus N, Weinberg GA, et al. Comparison of three multiplex gastrointestinal platforms for the detection of gastroenteritis viruses. *J Clin Virol*. 2017;95:66–71
- 16 Bennett A, Bar-Zeev N, Jere KC, et al. Determination of a viral load threshold to distinguish symptomatic versus asymptomatic rotavirus infection in a high-disease-burden African population. *J Clin Microbiol*. 2015;53(6):1951–1954
- 17 Phillips G, Lopman B, Tam CC, Iturriza-Gomara M, Brown D, Gray J. Diagnosing rotavirus A associated IID: using ELISA to identify a cut-off for real time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009;44(3):242–245
- 18 Tate JE, Mijatovic-Rustempasic S, Tam KI, et al. Comparison of 2 assays for diagnosing rotavirus and evaluating vaccine effectiveness in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(8): 1245–1252
- 19 R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Available at: <https://www.R-project.org/>. Accessed May 9, 2024
- 20 Baker JM, Dahl RM, Cubilo J, Parashar UD, Lopman BA. Effects of the rotavirus vaccine program across age groups in the United States: analysis of national claims data, 2001-2016. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):186
- 21 Cates JE, Amin AB, Tate JE, Lopman B, Parashar U. Do rotavirus strains affect vaccine effectiveness? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):1135–1143
- 22 Shah MP, Dahl RM, Parashar UD, Lopman BA. Annual changes in rotavirus hospitalization rates before and after rotavirus vaccine implementation in the United States. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191429
- 23 Leshem E, Tate JE, Steiner CA, Curns AT, Lopman BA, Parashar UD. Acute gastroenteritis hospitalizations among US children following implementation of the rotavirus vaccine. *Jama*. 2015; 313(22):2282–2284
- 24 Hill HA, Chen M, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA. Vaccination coverage by age 24 months among children born during 2018–2019 - National Immunization Survey-Child, United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(2):33–38
- 25 Esona MD, Ward ML, Wikswo ME, et al. Rotavirus genotype trends and gastrointestinal pathogen detection in the United States, 2014-2016: results from the new vaccine surveillance network. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1539–1549
- 26 McAuliffe GN, Taylor SL, Drinković D, Roberts SA, Wilson EM, Best EJ. Rotavirus infection in the Auckland region after the implementation of universal infant rotavirus vaccination: impact on hospitalizations and laboratory implications. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(1):e1–e5
- 27 Ye S, Roczo-Farkas S, Whiley D, et al. Evidence of false-positive results in a commercially available rotavirus assay in the vaccine era, Australia, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 2013; 18(21):20483
- 28 Kang G, Iturriza-Gomara M, Wheeler JG, et al. Quantitation of group A rotavirus by real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction: correlation with clinical severity in children in South India. *J Med Virol*. 2004;73(1):118–122
- 29 Amin AB, Lash TL, Tate JE, et al. Understanding variation in rotavirus vaccine effectiveness estimates in the United States: the role of rotavirus activity and diagnostic misclassification. *Epidemiology*. 2022;33(5):660–668
- 30 Lewnard JA, Tedijanto C, Cowling BJ, Lipsitch M. Measurement of vaccine direct effects under the test-negative design. *Am J Epidemiol*. 2018;187(12):2686–2697
- 31 Burnett E, Lopman BA, Parashar UD. Potential for a booster dose of rotavirus vaccine to further reduce diarrhea mortality. *Vaccine*. 2017;35(51):7198–7203

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(4):e2024066879】