

浙江省平湖市 5 141 名婴幼儿五价轮状病毒疫苗保护效果分析

蒋雪峰, 李娜, 庄惠

平湖市疾病预防控制中心, 浙江 平湖 314200

摘要:

【目的】了解五价轮状病毒(RV)疫苗预防婴幼儿感染性腹泻的保护效果,为制定婴幼儿感染性腹泻防治策略提供依据。【方法】采用回顾性队列研究,对2019年1月—2021年6月在平湖市出生的常住儿童追踪随访2年,收集研究对象发病信息和五价RV疫苗接种信息,分析接种不同剂次五价RV疫苗儿童RV感染的发病密度,计算疫苗保护率。【结果】共调查5 141名常住儿童,五价RV疫苗接种率为31.63%,全程接种率为30.83%;RV感染发病154例,发病密度为1 392.69/10万人年;流动儿童875名,占17.02%,全程接种率为20.46%,本市儿童4 266名,占82.98%,全程接种率为32.96%,两者全程接种率差异有统计学意义($\chi^2=53.209, P<0.001$);男童和女童占比分别为51.94%和48.06%,全程接种率分别为29.74%和32.01%,差异无统计学意义($\chi^2=3.111, P=0.078$);出生体重正常儿童与出生体重异常儿童占比分别为91.56%和8.44%,全程接种率分别为31.82%和20.05%,差异有统计学意义($\chi^2=25.852, P<0.001$)。观察对象未接种五价RV疫苗3 515名,118例发病,发病密度为1 503.32/10万人年(发病率为3.36%),41名未全程接种(仅接种1~2剂次),发病密度为1 058.54/10万人年(发病率2.44%),1 585名全程接种,35例发病,发病密度为1 123.96/10万人年(发病率为2.21%),发病率差异有统计学意义($\chi^2_{趋势}=4.988, P=0.026$),未全程接种疫苗保护率为28.00%(95%CI: 22.00%~33.50%),全程接种疫苗保护率为35.10%(95%CI: 29.80%~40.00%)。【结论】接种五价RV疫苗可有效预防婴幼儿轮状病毒感染,其中全程接种效果优于未全程接种,建议加强RV流行毒株监测,研发更有针对性的疫苗,并通过扩大国家免疫规划、加强宣传教育等途径提高婴幼儿RV疫苗接种率和全程接种率,有效降低婴幼儿感染性腹泻的发生率。

关键词: 婴幼儿; 轮状病毒疫苗; 保护效果; 回顾性队列研究

中图分类号: R179

文献标志码: A

DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2024.23763

引用格式: 蒋雪峰,李娜,庄惠.浙江省平湖市5 141名婴幼儿五价轮状病毒疫苗保护效果分析[J].上海预防医学,2024,36(8): 789-792.

A retrospective cohort survey on the protective effect of pentavalent rotavirus vaccine among 5 141 infants and young children in Pinghu City, Zhejiang Province

JIANG Xuefeng, LI Na, ZHUANG Hui

Pinghu Center for Disease Control and Prevention, Pinghu, Zhejiang 314200, China

Abstract: [Objective] To understand the protective effect of pentavalent rotavirus (RV) vaccine in preventing infectious diarrhea among infants and young children, and to provide a basis for formulating prevention and control strategies for this population. [Methods] A retrospective cohort study was conducted to follow up resident children born in Pinghu City from January 2019 to June 2021 for two years. Data on morbidity and pentavalent RV vaccine inoculation were collected to analyze the incidence density of rotavirus infection among children inoculated with different doses of the pentavalent RV vaccine, and to calculate the vaccine protection rate. [Results] A total of 5 141 resident children were surveyed, with a RV vaccination rate of 31.63% and a full vaccination rate of 30.83%. There were 154 cases of RV infection, with an incidence density of 1 392.69/100 000 person-years. Among the 875 migrant children (17.02%), the full vaccination rate was 20.46%, while among the 4 266 local children (82.98%), the full vaccination rate was 32.96%. The difference in full vaccination rate between migrant children and local children was statistically significant ($\chi^2=53.209, P<0.001$). The proportions of boys and girls were 51.94% and 48.06%, respectively, with a full vaccination rate of 29.74% and 32.01%, respectively; and the difference was not statistically significant ($\chi^2=3.111, P=0.078$). The proportions of children with normal birth weight and abnormal birth weight were 91.56% and 8.44%, respectively, with a full vaccination rate of 31.82% and 20.05%, respectively; and the difference was statistically significant ($\chi^2=25.852, P<0.001$). Among the 3 515 children who were not vaccinated with the pentavalent RV vaccine, 118 of which were infected, with an incidence density of 1 503.32/100 000 person-years (with an incidence rate of 3.36%). Among the 41 children who were partially vaccinated (received only 1-2 doses), the incidence density was 1 058.54/100 000 person-years (with an incidence rate of 2.44%). Among the 1 585 fully vaccinated children, 35 of which were infected, with an incidence density of 1 123.96/100 000 person-years (with an incidence rate of 2.21%); and the difference in incidence rate was statistically significant ($\chi^2=4.988, P=0.026$). The protection rate for partial vaccination was 28.00% (95%CI: 22.00% - 33.50%), while for full vaccination was 35.10% (95%CI: 29.80% - 40.00%). [Conclusion] Pentavalent RV vaccination can effectively prevent rotavirus infection in infants and young children, in which the full vaccination is more effective than partial vaccination. It is recommended to strengthen the monitoring of circulating RV strains in the city, develop more targeted vaccines, and increase the RV vaccine coverage rate and full vaccination rate among infants and young children through the expansion of the national immunization program and enhancement of public education, so as to effectively reduce the incidence of infectious diarrhea in infants and young children.

Keywords: infants and young children; rotavirus vaccine; protection effect; retrospective cohort study

【作者简介】蒋雪峰,女,硕士,主任医师;研究方向:传染病防制与免疫规划工作;E-mail: phjxf@163.com

轮状病毒(rotavirus, RV)是引起全球婴幼儿重症腹泻的主要病原体之一,感染RV后常急性起病,以恶心、呕吐、腹泻为主要症状,严重者可因频繁腹泻和呕吐,引发多系统并发症,甚至死亡。全球5岁以下儿童RV腹泻的疾病负担巨大,据估计2019年全球有176万人因RV腹泻住院^[1],2013年约造成215 000人死亡^[2]。在中国,RV引起的胃肠炎患者占住院总数的42.6%,占门诊总数的32.5%^[3]。目前,RV腹泻尚无针对性的特异性药物,接种RV疫苗是预防RV感染最经济、有效的手段。研究表明,当前上市的RV疫苗均具有较好的安全性,不同疫苗在不同国家或地区的保护效果不完全一样。浙江省平湖市自2019年启动五价RV疫苗接种工作,现对2019—2021年在平湖市出生的常住儿童开展回顾性队列调查,科学评估该疫苗在真实世界的保护效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月—2021年6月在平湖市出生的常住儿童为研究对象,根据浙江省免疫规划信息管理系统数据获取五价RV疫苗接种信息,通过中国疾病预防控制中心信息和区域诊疗系统获取RV感染发病信息。纳入标准:刚满6周岁且尚未接种任何品种的RV疫苗。排除标准:出生后至2.5周岁接种了其他品种的RV疫苗;接种五价RV疫苗后1个月内发病并诊断为RV感染发病。将粪便性状异常或次数增加,且RV抗原检测阳性或核酸检测阳性定义为RV感染病例。根据是否接种五价RV疫苗将观察对象分为接种组和未接种组。接种组儿童五价RV疫苗接种时间即进入队列的时间,未接种组儿童参照接种组儿童五价RV疫苗时的平均年龄,每名儿童进入队列的时间设定为出生日期+接种组平均接种年龄。RV接种对象为6~32周龄婴儿,6~12周龄时开始口服第1剂,每剂接种间隔时间为4~10周,第3剂接种不应晚于32周龄。平湖市RV疫苗接种程序为1.5、2.5、3.5月龄各接种1剂次,接种满3剂次为全程接种。若发生RV感染,观察人时=发病时间-纳入队列的时间,如果未发生RV感染,观察人时=队列结束时间-纳入队列的时间^[4]。

1.2 评价指标

统计RV疫苗接种情况和RV感染发病密度。比较接种组和未接种组RV感染的发病情况,并计算疫苗保护率。疫苗保护率(%)=(未接种组发病率-接种组发病率)/未接种组发病率×100。

1.3 统计学分析

采用Excel 2007软件建立数据库,应用VLOOKUP函数匹配观察对象接种数据与发病数据,匹配条件为姓名+身份证号。分类变量以率或构成比描述,比较采用Pearson χ^2 检验;采用Mantel-Haenszel法估计RV感染发病的RR及其95%CI。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 RV疫苗接种情况

共5 141名婴幼儿的纳入观察,接种五价RV疫苗1 626名,接种率为31.63%;全程接种1 585名,全程接种率为30.83%;确诊RV发病154例,发病密度为1 392.69/10万人年(发病率为3.00%)。平湖市儿童4 266名,占82.98%,接种率为33.57%(1 432/4 266),1~2剂次接种率为0.61%(26/4 266),全程接种率为32.96%(1 406/4 266);流动儿童875名,占17.02%,接种率为22.17%(194/875),1~2剂次接种率为1.71%(15/875),全程接种率为20.46%(179/875);平湖市儿童五价RV疫苗1~2剂次接种率低于流动儿童,但全程接种率高于流动儿童,差异有统计学意义($\chi^2=11.202$ 、53.209, $P=0.006$ 、 <0.001)。

观察对象中男童2 670名,占51.94%,接种率为30.45%(813/2 670),1~2剂次接种率为0.71%(19/2 670),全程接种率为29.74%(794/2 670);女童2 471名,占48.06%,接种率为32.90%(813/2 471),1~2剂次接种率为0.89%(22/2 471),全程接种率为32.01%(791/2 471),男童五价RV疫苗1~2剂次接种率和全程接种率与女童比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.518$ 、3.111, $P=0.472$ 、0.078)。

正常出生体重儿童4 707名,占91.56%,接种率为32.67%(1 538/4 707),1~2剂次接种率为0.85%(40/4 707),全程接种率为31.82%(1 498/4 707);异常出生体重(低出生体重和超重)儿童434名,占8.44%,接种率为20.28%(88/434),1~2剂次接种率为0.23%(1/434),全程接种率为20.05%(87/434);正常出生体重儿童全程接种率高于异常出生体重儿童,差异有统计学意义($\chi^2=25.852$, $P<0.001$),但两者1~2剂次接种率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.223$, $P=0.269$)。

2.2 RV感染发病情况

该市儿童发病密度为1 410.53/10万人年(发病率为3.23%),流动儿童发病密度为780.92/10万人年(发病率为1.83%),本市儿童RV发病率高于流动儿童,差异有统计学意义($\chi^2=5.065$, $P=0.024$);男童发病密度为1 453.03/10万人年(发病率为3.26%),女童发病密度

为1 205.23/10万人年(发病率为2.71%),两者发病率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.321, P=0.250$);出生体重正常儿童发病密度为1 380.85/10万人年(发病率为3.10%),出生体重异常儿童(低体重儿童和超重儿童)发病密度为821.82/10万人年(发病率为1.83%),两者发病率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.177, P=0.337$)。

2.3 疫苗保护率

未接种五价RV疫苗3 515名,发病118例,发病密度为1 503.32/10万人年(发病率为3.36%);接种1~

2剂次41名,发病1例,发病密度为1 058.54/10万人年(发病率为2.44%);全程接种(接种3剂次)1 585名,发病35例,发病密度为1 123.96/10万人年(发病率为2.21%);接种组与未接种组发病率比较,差异有统计学意义($\chi^2_{趋势}=4.988, P=0.026$),其中接种1~2剂次的RR为0.720(95%CI:0.665~0.780),疫苗保护率为28.00%(95%CI:22.00%~33.50%);全程接种的RR为0.649(95%CI:0.600~0.702),疫苗保护率为35.10%(95%CI:29.80%~40.00%)。见表1。

表1 接种五价RV疫苗对轮状病毒感染发病的保护效果

Table 1 Protective effect of pentavalent rotavirus vaccination against rotavirus infections

不同剂次队列 Cohorts with different dose	观察人数 Observed individuals	观察人年数 Observational person-years	发病例数 Number of incidence cases	发病密度/10 ⁻⁵ 人年 Incidence density/10 ⁻⁵ person-years	RR(95%CI)	疫苗保护率(范围) Vaccine protection rate (range)/%
1~2剂次 1~2 doses	41	94.47	1	1 058.53	0.720(0.665~0.780)	28.0(22.0~33.5)
对照组 Control group	3 515	7 849.29	118	1 503.32		
3剂次 3 doses	1 585	3 114.00	35	1 123.95	0.649(0.600~0.702)	35.1(29.8~40.0)
对照组 Control group	3 515	7 849.29	118	1 503.32		

3 讨论

感染性腹泻发病率在中国居于传染病首位,其中70%~80%由病毒引起^[5],RV病毒A组是导致婴幼儿腹泻最重要的病原体,RV腹泻是全球儿童腹泻致死的主要原因之一,发展中国家患儿病死率更高^[6]。各地区、各时间段、各年龄段患儿RV发病情况均有所不同。温带地区,RV发病大多出现在冬季和春季;而在热带地区,RV发病可能全年都发生^[7]。国内对腹泻患者开展RV监测较多,如青岛采用胶体金法监测显示,流行季节RV检测阳性率为42.9%^[8]。曾玫等^[9]发现,我国各地区RV阳性检出率不同,上海、杭州、广州、重庆、天津分别为29.5%、36.1%、26.3%、34.1%、28.2%。平湖市各医疗机构2018年全面开展腹泻患者RV感染特异性检测,RV感染作为丙类传染病中的其他感染性腹泻病被纳入法定报告范畴,并定期开展漏报督导检查,确保报告的及时性和完整性。平湖市将医疗机构诊断的RV发病作为观察终点,对5 141名婴幼儿随访2年,发现RV发病率为3.00%。基于医院诊断病例开展调查,可以避免将其他肠道病原体引起的婴幼儿腹泻误判为RV感染。

临床试验已证实,8.9%~21.4%的五价RV受种者在接种任何剂次后1~15 d可从粪便中检出疫苗株,为了防止疫苗接种后短期排毒现象对研究的干扰,本调查将观察终点定为接种后1个月开始进入接种组观察。本调查发现男童RV发病率高于女童,与台州市^[10]和衢州市^[11]报道一致。RV发病率与出生体重无统计

学关联。

RV感染后无有效治疗方法,腹泻、发热等肠道症状严重影响婴幼儿生长发育,首选的预防措施是接种疫苗。平湖市自2019年引进五价RV疫苗,近几年接种率一直保持在30%左右。疫苗价格是影响RV疫苗接种的重要因素之一,对于流动儿童影响更大,同时也与家长健康意识、疫苗犹豫以及接种医生主观偏向等因素有关。世界卫生组织(WHO)立场文件(2013版)指出,口服RV疫苗应作为控制腹泻疾病综合性策略的一部分,纳入所有国家的免疫规划中。截至2019年2月,国际上已有100个国家或地区将RV疫苗纳入国家免疫规划^[12]。因此,建议我国尽快将RV疫苗(特别是多价疫苗)纳入国家免疫规划,以提高RV疫苗接种率,保护更多婴幼儿。

RV根据抗原性可分为A、B、C、D、E、F、G共7组,又有多个血清型,优势菌呈动态变化。本次监测发现,平湖市婴幼儿五价RV疫苗保护率为35.10%(95%CI:29.80%~40.00%),低于奥地利、美国同类研究发现的保护效果(疫苗保护率为59%~88%)^[13-14];但与胡昱等^[15]研究发现的中等发展水平国家疫苗保护率37.00%(95%CI:10.0%~56.0%)基本持平,疫苗保护效果受疫苗株与流行株之间匹配程度的影响,即匹配程度越好,保护效果越好。国外研究证实各地区的RV流行株呈周期性改变,不同年代RV的流行毒株不相同,特别是在RV疫苗使用后会呈现流行株的变化。1994—2020年我国RV的主要流行基因型发生了3次更替,由G1P

和G3P基因型变更为G9P基因型^[16]。2012年后中国RV G/P基因型以G9P8、G4P10、G3P8、G1P8、G2P4为主,2012—2017年G9P8逐渐取代其他基因型成为绝对优势基因型,至2018年G9P8占比高达91.56%^[17]。2018—2019年RV G/P基因型均以G9P8为主^[18]。浙江省武义县2018年1月—2022年12月监测数据显示^[19],RV感染的G、P基因分型主要是G9型和P8型,占比分别为55.80%和71.20%,G/P基因型组合方式主要是G9P8型组合,占比为53.40%,其次是G2P8和G3P8基因型组合。五价RV疫苗主要针对G1、G2、G3、G4、G9有保护作用(组分包括G1,P1A8;G2,P2A6;G3,P1A8;G4,P2A6;G6,P75),未能完全覆盖主要流行毒株基因型,需要动态监测我国本土流行株,以及不同地区流行株差异和变动趋势,为我国RV疫苗研发和使用提供科学数据^[20]。

本研究为回顾性队列研究,存在一定的失访率。本调查以医疗机构被动监测为主要方法,部分患者未就诊或就诊时未开展RV检测,可能导致发病率被低估;以实验室特异性检查为观察终点可能受不同试剂及检测方法阳性检出率不同的影响。

(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)

参考文献

- [1] HALLOWELL B D, CHAVERS T, PARASHAR U, et al. Global estimates of rotavirus hospitalizations among children below 5 years in 2019 and current and projected impacts of rotavirus vaccination[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2022, 11(4): 149-158.
- [2] BURNETT E, PARASHAR U, TATE J. Rotavirus vaccines: effectiveness, safety and future directions[J]. Paediatr Drugs, 2018, 20(3): 223-233.
- [3] LIU N, XU Z Q, LI D D, et al. Update on the disease burden and circulating strains of rotavirus in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Vaccine, 2014, 32(35): 4369-4375.
- [4] 李赵进,陈庆会,栾琳,等.PCV13对苏州地区儿童社区获得性肺炎保护效果评价[J].中国公共卫生,2022,38(11):1435-1439.
- [5] 曹亿会,杨景晖,周晓芳,等.云南省2018—2019年病毒性腹泻病原监测分析[J].检验医学与临床,2021,18(12):1681-1683.
- [6] GÓMEZ-RIAL J, RIVERO-CALLE I, SALAS A, et al. Rotavirus and autoimmunity[J]. J Infect, 2020, 81(2): 183-189.
- [7] SADIQ A, BOSTAN N, YINDA K C, et al. Rotavirus: genetics, pathogenesis and vaccine advances[J]. Rev Med Virol, 2018, 28(6): e2003.
- [8] 王敏,王术国,刘慧.婴幼儿腹泻轮状病毒感染调查分析[J].青岛大学医学院学报,2011,47(3):253-254.
- [9] 曾攻,陈洁,龚四堂,等.我国五所城市门诊腹泻儿童诺如病毒感染的临床和分子流行病学监测[C]//中华医学会第十五次全国儿科学术大会论文汇编(上册).成都:中华医学会,2010:192-193.
- [10] 沈伟伟,盛莹,翁坚,等.2015—2016年浙江省台州市感染性腹泻轮状病毒分子流行病学研究[J].疾病监测,2018,33(10):809-813.
- [11] 张建民,陈旭富,黄世腾,等.衢州市2011—2012年5岁以下儿童病毒性腹泻监测结果分析[J].中国卫生检验杂志,2014,24(10):1468-1470.
- [12] 浙江省医学会儿科学分会感染学组.儿童轮状病毒感染的疾病负担及预防策略[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(3):175-179.
- [13] VESIKARI T, ITZLER R, KARVONEN A, et al. RotaTaq[®], a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe[J]. Vaccine, 2009, 28(2): 345-351.
- [14] CLARK H F, BERNSTEIN D I, DENNEHY P H, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants[J]. J Pediatr, 2004, 144(2): 184-190.
- [15] 胡昱,陈雅萍,梁辉,等.口服人-牛(WC₃株)5价轮状病毒基因重配活疫苗保护效果的meta分析[J].预防医学,2018,30(10):992-996,1001.
- [16] 雷玥,庄志超,田宏,等.2020年天津市宁河区急性胃肠炎聚集疫情病原体轮状病毒全基因组序列分析[J].疾病监测,2021,36(5):417-422.
- [17] 黄枝妙,吴冰珊,林琦,等.2018—2019年福州腹泻住院儿童A组轮状病毒全基因组分析[J].病毒学报,2021,37(6):1385-1393.
- [18] 赵华,黄为,谢武娟,等.2018—2019年重庆市病毒性腹泻病原监测分析[J].公共卫生与预防医学,2023,34(6):68-71.
- [19] 潘伟勇,江伟胜,胡晓微.武义县5岁以下腹泻患儿轮状病毒感染情况及基因型流行特征分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(16):1949-1952.
- [20] 司璐.轮状病毒疫苗的研发进展[J].中国生物制品学杂志,2018,31(2):210-214.

(收稿日期:2023-12-05;网络首发:2024-07-02)

(中文编辑:伦宜然;英文编辑:巩婧恬;校对:张永宏)

· 动态信息 ·

“222 nm紫外线的消毒应用与评价”专稿预告

随着全球对新发、再发传染病及多重耐药菌感染等公共卫生问题日渐关注,消毒技术的发展随之备受重视。以254 nm紫外线为代表的传统紫外线消毒技术应用成熟,广泛应用于空气、物体表面、饮用水、污水等的消毒。近年来,222 nm紫外线因其不易伤害人的皮肤、可在有人情况下使用等特点而引发热议。

2024年9月出版的《上海预防医学》将刊出“222 nm紫外线的消毒应用与评价”专稿,围绕紫外线消毒技术的应用及其合规性、有效性和安全性,不同人机共存消毒方法的空气消毒效果比较,222 nm紫外线上层平射的空气动态消毒效果等进行报道,深入探讨222 nm紫外线的应用现状、效果评估及未来的发展方向。欢迎广大读者关注!