



# 降低轮状病毒感染 扩大轮状病毒疫苗在我国的应用

## 摘要

“轮状病毒胃肠炎 (RVGE) 是严重威胁 5 岁以下儿童健康的全球性公共卫生问题, 每年导致多达 20 万名儿童死亡。中国 RVGE 相关疾病负担重, 防控难度大。自 2009 年以来, WHO 建议将轮状病毒疫苗纳入所有国家婴幼儿免疫规划。在我国, 轮状病毒疫苗属于非免疫规划疫苗, 疫苗接种率较低。建议根据我国目前轮状病毒感染现状, 从预防为主的角度出发, 制定相应的防控指南, 并积极推动疫苗接种和国产疫苗的研发, 为逐步扩大轮状病毒疫苗接种进行探索和示范, 降低儿童 RVGE 疾病负担。”

## 一、轮状病毒相关的疾病和社会经济负担沉重

1. 轮状病毒胃肠炎 (rotavirus gastroenteritis, RVGE) 是严重威胁儿童健康的全球性公共卫生问题。轮状病毒 (Rotavirus, RV) 感染是全球 5 岁以下儿童 RVGE 的主要原因, 每年导致多达 20 万名儿童死亡<sup>1</sup>。轮状病毒主要通过粪-口途径传播, 即通过接触受轮状病毒污染的食物、水、物体或表面而感染<sup>2</sup>。几乎每名儿童在 3~5 岁前至少感染 1 次轮状病毒<sup>1</sup>, 部分儿童可多次感染不同型别轮状病毒, 极少数儿童甚至可感染≥5 次。轮状病毒引起的腹泻起病急, 严重 RVGE 患者可因频繁腹泻和呕吐继发水电解质紊乱和酸碱平衡失调, 出现多系统并发症, 甚至死亡<sup>3</sup>。

轮状病毒分为多个类型, 其中 A 组轮状病毒 (RVA) 最常见, 占有感染人类轮状病毒的 95% 以上<sup>3</sup>, 该病毒又因外层衣壳蛋白的差异而产生多样性型别。我国主要流行的 G 基因型为 G1、G2、G3、G4 和 G9 其中优势流行的 G 基因型可发生变迁; P 基因型以 P[8] 为主, 波动相对较小。这一变化趋势与全球主要流行毒株的变化相一致<sup>4</sup>。

在感染情况方面, 我国荟萃分析结果表明, 2011 年至 2018 年间, 中国 5 岁以下儿童因腹泻就诊的病例中 RVGE 病例占 34.0%,

且不同地区病毒检出率存在明显差异, 在高峰月 (主要为 12 月或次年 1 月) RV 阳性率南方普遍高于北方<sup>5</sup>, 农村高于城市<sup>6</sup>。中国疾病预防控制中心信息系统传染病监测数据显示, 2005-2018 年我国 RVGE 年报告发病率由 8.4/10 万上升至 178.1/10 万, 呈波动上升趋势<sup>5</sup>。尽管腹泻病造成我国 5 岁以下儿童死亡的病例较少, 但轮状病毒感染仍是导致腹泻死亡的主要原因, 且主要发生在农村<sup>7</sup>。此外, 除儿童是轮状病毒感染的主要受害者外, 成人也可感染发病。由于轮状病毒传染力强, 传播方式多样, 可在家庭、托幼机构、养老院, 以及有基础疾病或免疫功能受损人群的照护机构等场所引起暴发。

2. 轮状病毒感染增加住院负担并占用卫生体系资源。在医疗服务利用方面, 轮状病毒感染发病会导致严重的门诊及住院负担。一项系统综述研究估计 2019 年全球因轮状病毒导致的住院病例约为 176 万例, 并且儿童轮状病毒住院率在死亡率较低的国家中最高, 这可能与不同群体在获取医疗服务和寻求医疗服务方面的差异导致<sup>8</sup>。在未将轮状病毒疫苗列入免疫规划的国家, 5 岁以下儿童腹泻住院病例中大约有 40% 是由轮状病毒引起的<sup>9</sup>, 我国的监测也有类似的结果<sup>10</sup>。2009-2020 年, 我国 28 个省份的 252 家

1 WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper-July 2021[J]. Weekly Epidemiological Record, 2021,96(28):301-319.

2 Dennehy, P. H. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home: The Pediatric Infectious Disease Journal 19, S103-S105 (2000).

3 儿童轮状病毒胃肠炎专家共识编写组. 儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识 (2024年版) [J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(04): 421-453. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20231220-00472

4 Avnika B Amin, Jordan E Cates, Zihao Liu, Joanne Wu, Iman Ali, Alexia Rodriguez, Junaid Panjwani, Jacqueline E Tate, Benjamin A Lopman, Umesh D Parashar, Rotavirus Genotypes in the Postvaccine Era: A Systematic Review and Meta-analysis of Global, Regional, and Temporal Trends by Rotavirus Vaccine Introduction, The Journal of Infectious Diseases, Volume 229, Issue 5, 15 May 2024, Pages 1460-1469, <https://doi.org/10.1093/infdis/jia403>

5 骆洪梅, 冉陆, 孟玲, 连怡遥, 王丽萍. 2005—2018年中国5岁以下轮状病毒腹泻报告病例流行特征分析. 中华预防医学杂志, 2020, 54(02):181-186. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.013

6 Chen, C. et al. Prevalence of Enteropathogens in Outpatients with Acute Diarrhea from Urban and Rural Areas, Southeast China, 2010-2014. Am J Trop Med Hyg 101, 310-318 (2019).

7 Zhang J, Duan Z, Payne DC, et al. Rotavirus-specific and overall diarrhea mortality in Chinese children younger than 5 years: 2003 to 2012. The Pediatric infectious disease journal. 2015 Oct 1;34(10):e233-7. DOI: 10.1097/INF.0000000000000799

8 Benjamin D Hollowell, Tyler Chavers, Umesh Parashar, Jacqueline E Tate, Global Estimates of Rotavirus Hospitalizations Among Children Below 5 Years in 2019 and Current and Projected Impacts of Rotavirus Vaccination, Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Volume 11, Issue 4, April 2022, Pages 149-158, DOI:<https://doi.org/10.1093/jpids/piab114>

9 International Vaccine Access Center. The epidemiology and disease burden of rotavirus. <https://publichealth.jhu.edu/sites/default/files/2024-02/rota-brief3-burden2022ax.pdf>

10 国家统计局 2021年12月,《中国儿童发展纲要(2011—2020年)》终期统计监测报告 [https://www.gov.cn/xinwen/2021-12/21/content\\_5663694.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2021-12/21/content_5663694.htm)

医院门诊腹泻病例中轮状病毒感染的占 19%<sup>11</sup>。一项基于我国 27 家医院的回顾性研究显示,在 2016-2020 年共 28,189 例病毒性胃肠炎住院患儿中,轮状病毒阳性患儿占比达到 89.7%,显著高于其他病毒,且集中在 3 岁以下儿童<sup>12</sup>。

**3. 轮状病毒胃肠炎带来沉重的直接经济负担和家庭照护负担。**中国是亚洲 RVGE 造成经济负担最沉重的国家<sup>3</sup>。一项基于山东、河南、甘肃三家医院的研究,调查了 2020 年至 2021 年间因轮状病毒引起腹泻而就诊的 5 岁以下患者的直接医疗费用。据该研究测算,轮状病毒引起的门诊患者和住院患者的人均费用分别为 389.85 元和 4131.10 元<sup>13</sup>。而另有 Meta 分析报告表明,按照 2022 年人均 GDP 折算,我国 5 岁以下儿童因 RVGE 造成的例均社会总成本约 2025 元(包括直接医疗成本、非医疗成本和间接成本),假设直接医疗成本可报销 50%,则次均私人支出约 1482 元<sup>14</sup>。

## 二、轮状病毒疫苗是安全有效的预防手段,且颇具成本效果

**1. 由于尚无特异性的抗轮状病毒药物,接种疫苗是目前预防 RVGE 的最有效措施。**全球轮状病毒疫苗广泛使用后,儿童 RVGE 死亡率下降约 76%,轮状病毒流行率降低 40%,轮状病毒感染相关住院率下降 59%<sup>1</sup>。近年来中国 5 岁以下儿童 RVGE 死亡率下降约 70%,住院率下降 30%<sup>7、15</sup>。即便是未接种的人群也会因群体免疫和传染源减少获益。研究发现,疫苗大规模使用后,RVGE 的流行特征相应发生改变<sup>16、17、18</sup>,如 RVGE 住院率、就诊率和死亡率等呈下降趋势,发病年龄和流行季节向后推移,流行峰值下降<sup>19</sup>。此外,儿童腹泻是使用抗生素较为频繁的疾病,轮状病毒疫苗的应用可以减少儿童腹泻导致的抗生素滥用,从而减少抗生素耐药的发生<sup>20</sup>。

**2. 多种 RV 疫苗已广泛使用且安全性良好。**目前,全球共七种轮状病毒疫苗获批上市(表 1),覆盖多个型别,其中 Rotarix (RV1)、RotaTeq (RV5)、Rotavac 和 Rotasiil 四种 RV 疫苗先后获得了 WHO 预认证。在使用情况上,RV1 和 RV5 在全球广泛使用,Rotavac 和 Rotasiil 仅在印度、巴基斯坦、印度尼西亚、尼日尔等少数国家使用<sup>21</sup>,Rotavin- M1 仅在越

南使用,LLR 和 LLR3 仅在中国少量使用。

总体而言,轮状病毒疫苗在欧洲和美洲等发达国家中具有较高的保护效力和保护效果,而在非洲和亚洲的一些发展中国家则有待提高<sup>22、23、24</sup>,这可能与各国家或地区之间的经济水平、生活习惯、遗传背景、流行毒株等多种因素的差异有关<sup>25</sup>。不过,轮状病毒疫苗的型别并不是其保护率的决定因素,既往研究显示,轮状病毒疫苗针对疫苗型别和非疫苗型别的保护效力差别不大。如 RV5 在中高收入地区完成接种 2 年时,疫苗型别和非疫苗型别的保护效力分别为 95% 和 100%,而在中低收入地区 2 年期内,分别为 39% 和 47%<sup>26</sup>。

在我国,市场主导以 RV5 疫苗为主,LLR 因针对毒株有限且上市较早(2001 年),近三年几乎没有使用,LLR3 由于在 2023 年底刚上市,使用有限。根据现有前瞻性队列研究及 Meta 分析结果,LLR 对重度和非常严重的 RVGE 的保护效果均在 69% 至 72% 之间<sup>27、28</sup>。LLR3 对任何严重程度的 RVGE 以及任何血清型引起的住院病例具有较好的免疫原性和保护效力<sup>29</sup>。

在与多种疫苗联合免疫中,轮状病毒疫苗也具备良好的免疫原性。美国一项研究表明,RV5 与 b 型流感疫苗、乙肝疫苗、无细胞百日咳联合疫苗、脊灰灭活疫苗、7 价肺炎球菌疫苗同时接种后,除对同时接种疫苗中百日咳疫苗所含的百日咳黏附素成分的抗体应答有所减弱外,其余 16 种抗原的抗体应答无明显下降,且联合接种组与安慰剂组(RV5 疫苗与安慰剂同时接种组)RV5 各型抗体水平相似<sup>30</sup>。我国研究也表明,LLR 与麻疹风疹联合减毒活疫苗或麻腮风联合减毒活疫苗联合接种后,抗体阳转率与单独接种无显著差异<sup>31、32</sup>。

**3. 全球多个国家已将轮状病毒疫苗纳入免疫规划,接种率不断提高。**2009 年,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)建议所有国家将口服轮状病毒疫苗纳入常规免疫规划中。自 2006 年起,全球儿童轮状病毒疫苗全程接种率呈逐年增长的趋势(图 1),到 2023 年底,轮状病毒疫苗全球接种率为 55%。至 2024 年 11 月,全球共 126 个国家将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划<sup>33</sup>。中低收入国家主要通过全球疫苗免疫联盟(Global Alliance for Vaccines and Immunization, Gavi)支持将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划。将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划的

11 唐必成,孙军玲,高峰,王丽萍,郑亚明,李中杰. 2009-2020年我国轮状病毒腹泻流行特征和基因型变化趋势[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(4): 506-512. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231123-00312

12 Li F, Guo L, Li Q, Xu H, Fu Y, Huang L, Feng G, Liu G, Chen X, Xie Z. Changes in the epidemiology and clinical characteristics of viral gastroenteritis among hospitalized children in the Mainland of China: a retrospective study from 2016 to 2020. BMC pediatrics. 2024 May 4;24(1):303.

13 孟晓庆. 轮状病毒腹泻直接经济负担及其疫苗接种的直接经济效益研究[D]. 山东:山东大学, 2023.

14 Fu XL, Ma Y, Li Z, Qi YY, Wang SJ, Fu LJ, Wang SM, von Seidlein L, Wang XY. Cost-of-illness of gastroenteritis caused by rotavirus in Chinese children less than 5 years. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2023 Dec 15;19(3):2276619. https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2276619

15 Lou JT, Xu XJ, Wu YD, Tao R, Tong MQ. Epidemiology and burden of rotavirus infection among children in Hangzhou, China. J Clin Virol. 2011 Jan;50(1):84-7. doi: 10.1016/j.jcv.2010.10.003. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21041114.

16 European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy[EB/OL]. [2023-05-15]. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-rotavirus-vaccination-infancy.

17 Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, Chappell J, Burns AT, Wikswo M, Tate JE, Lopman BA, Parashar UD; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. Clin Infect Dis. 2011 Aug 1;53(3):245-53. doi: 10.1093/cid/cir307. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21705316.

18 Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Vos, Theo et al. The Lancet, Volume 396, Issue 10258, 1204 - 1222

19 Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. New insights into rotavirus vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2012 Aug;8(8):1022-8. doi: 10.4161/hv.20295. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22699445; PMCID: PMC3551871.

20 Simhachalam Kutikuppala LV, Cozma MA, Maddineni G, Chorya HP, Tummala N, Godugu S, Chintala JS, Gaman MA. Exploring the impact of rotavirus vaccination on antibiotic prescription and resistance: A comprehensive systematic review. World J Virol. 2024 Jun 25;13(2):92586. doi: 10.5501/wjv.v13.i2.92586.

21 Glass RI, Tate JE, Jiang B, et al. The rotavirus vaccine: from discovery to the eventual control of rotavirus disease[J]. J Infect Dis, 2021, 224(12 Suppl 2): S331-342. DOI:10.1093/infdis/jiaa598

22 Burnett, E., Parashar, U. D. & Tate, J. E. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. The Lancet Global Health 8, e1195-e1202 (2020).

23 Cárcamo-Calvo, R., Muñoz, C., Buesa, J., Rodríguez-Díaz, J. & Gozalbo-Rovira, R. The Rotavirus Vaccine Landscape, an Update. Pathogens 10, 520 (2021).

24 Clark, A. et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. The Lancet Infectious Diseases 19, 717-727 (2019).

25 何莲花,李金松, & 段招军. 中国轮状病毒疫苗有效性和安全性研究进展. 中国疫苗和免疫 29, 239-245 (2023).

26 Sun ZW, Fu Y, Lu HL, et al. Association of rotavirus vaccines with reduction in rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies [J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(7):e210347. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0347.

27 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. 中华疾病控制杂志 19, 1038-1041, 1056 (2015).

28 曹兵, 王雄虎, 游志毅, 谈书勤, & 胡贵方. 我国轮状病毒疫苗保护效果的 Meta 分析. 中华疾病控制杂志, 17(3), 203-207 (2013).

29 Xia, S. et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a trivalent live human-lamb reassortant rotavirus vaccine (LLR3) in healthy Chinese infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Vaccine 38, 7393-7400 (2020).

30 Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, Dallas MJ, Boslego JW, DiNubile MJ, Heaton PM. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2007 Mar;26(3):221-13. doi: 10.1097/01.inf.0000254391.71103.e8. PMID: 17484218.

31 唐伟, 甘霖, 袁毅. 口服轮状病毒减毒活疫苗与麻疹-风疹联合减毒活疫苗联合接种的免疫原性和安全性研究[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(5): 710712+765.

32 黄顺和, 唐伟, 王娟. 口服轮状病毒减毒活疫苗与麻疹-风疹流行性腮腺炎联合减毒活疫苗联合接种的免疫原性和安全性研究 [J]. 预防医学情报杂志, 2016, 32(5):472-475.

33 World Health Organization. Rotavirus immunization coverage. World Health Organization. Retrieved from https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail/page/rotavirus-vaccination-coverage?CODE=Global&ANTIGEN=ROTAC&YEAR=

34 World Health Organization. Indicator metadata registry: Rotavirus vaccination coverage. Retrieved November 3, 2024, from https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4758

表1 国内外轮状病毒疫苗上市概况<sup>3,25</sup>

疫苗	研发公司	血清型/毒株	上市年份	免疫程序	规格	使用国家
Rotarix	比利时葛兰素史克公司	G1P[8]	2005	2剂次,从6周龄开始,间隔4周,24周龄时完成	1.5mL/剂,液体	75个国家
RotaTeq	美国默沙东公司	G1, G2, G3, G4, P[8]	2006	3剂次,从6-12周龄开始,间隔4-10周,32周龄时完成	2mL剂,液体	24个国家
Rotavac	印度Bharat生物技术公司	G9P[11]	2014	3剂次,6周龄开始,间隔4周,8月龄前完成	液体(冷冻)和非冷冻液体	11个国家
Rotasiil	印度血清研究所	G1, G2, G3, G4, G9	2017	3剂次,6周龄开始,间隔4周,1岁内完成	2.5mL/剂,冻干; 2mL/剂,液体	6个国家
LLR	中国兰州生物制品研究所	G10P[15]	2000	3剂次,2月龄-3岁,每年服1剂	3mL/剂,液体	中国
LLR3	中国兰州生物制品研究所	G2, G3, G4	2023	3剂次,6-13周龄开始,间隔1月,第3剂不应晚于32周龄	2mL/剂,液体	中国
Rotavin-M1	越南Polyvac公司	G1P[8]	2012	2剂次,6周龄开始,6月龄完成,至少间隔1月	2mL/剂,液体(冷冻)和非冷冻液体	越南

国家,儿童轮状病毒疫苗的接种率高于全球整体水平,2023年平均第一剂接种率达到90.6%,最后一剂接种率为83.6%<sup>33, 34</sup>。

据统计(图2),美洲地区2010年以来一直保持超过70%的全程接种率;中国所在的西太平洋地区的接种率最低,2023年仅7%<sup>33</sup>。制约亚洲和太平洋地区成功实施轮状病毒疫苗接种的原因包括,缺少轮状病毒疫苗有效性和安全性研究及数据、对疫苗接种风险效益了解不足、实施大规模接种的经费问题等因素<sup>35</sup>。值得注意的是,自2020年起,东南亚地区的RV疫苗儿童全程接种率显著增长,截至2023年已攀升至68%<sup>33</sup>。这一上升趋势可能与越南和泰国的免疫策略调整相关,它们从2020年起将轮状病毒疫苗纳入了国家或地区的免疫规划<sup>36, 37</sup>。

4. 将轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划具有很强的成本效果。一项针对

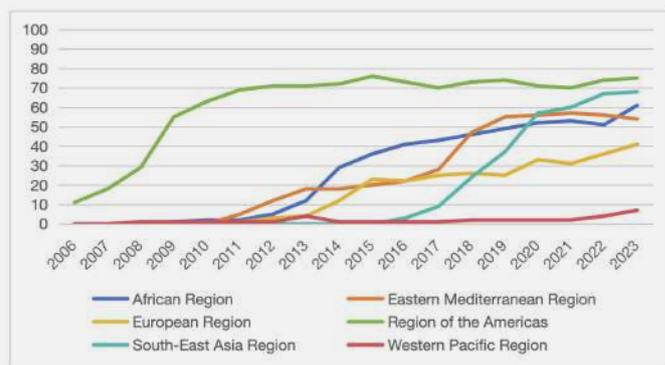


图2. 全球各地区儿童轮状病毒疫苗全程接种率

(数据来源: WHO Immunization Data portal)

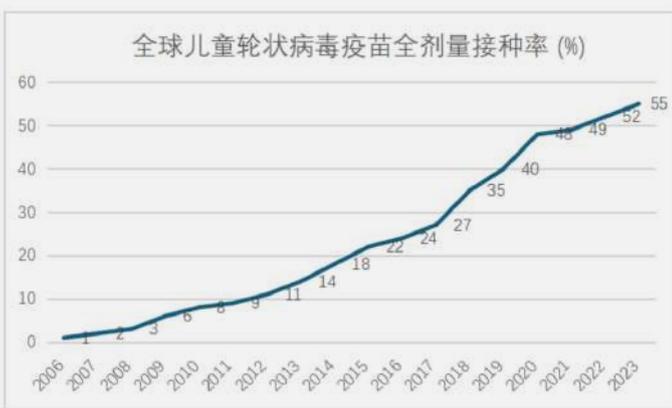


图1. 全球儿童轮状病毒全剂量接种率 (%)

(数据来源: WHO Immunization Data portal)

73个由Gavi支持的国家的研究估计,2018年至2027年期间,轮状病毒疫苗(不分品种)接种可能避免约8000万次门诊、800万次住院和超过50万次死亡。从政府角度来看,在Gavi的支持下,轮状病毒疫苗每避免一个残疾调整生命年(DALY)的总体成本为264美元,相当于这些国家人均国民生产总值(GDP)的六分之一,具有成本效果<sup>38</sup>。另一项模型研究估计,在2020到2029年期间,对63个不符合Gavi支持条件的中等收入国家进行轮状病毒疫苗接种,有望预防约7700万例RVGE,减少2100万次门诊、300万次住院,并避免约37900人死亡;从政府视角来看,77%的中等收入国家实施轮状病毒疫苗接种是有成本效果的<sup>39</sup>。此外,该研究还显示在非洲和东地中海地区,将轮状病毒疫苗纳入免疫规划更具成本效益(即在较低的成本阈值下即可实现成本效益)<sup>39</sup>。

轮状病毒疫苗尚未纳入我国国家免疫规划(NIP),但已有经济学评价

<sup>35</sup> Buchy, P., Chen, J., Zhang, X. H., Benninghoff, B., Lee, C., & Bibera, G. L. (2021). A review of rotavirus vaccine use in Asia and the Pacific regions: challenges and future prospects. *Expert Review of Vaccines*, 20(12), 1499–1514. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1853532>

<sup>36</sup> Le, L. K. T. et al. Intussusception and Other Adverse Event Surveillance after Pilot Introduction of Rotavirus Vaccine in Nam Dinh and Thua Thien Hue Provinces—Vietnam, 2017–2021. *Vaccines (Basel)* 12, 170 (2024).

<sup>37</sup> Charoenwat, B., Suwannaying, K., Paibool, W. et al. The impact of rotavirus vaccination on acute diarrhea in Thai children under 5 years of age in the first year of universal implementation of rotavirus vaccines in the National Immunization Program (NIP) in Thailand: a 6-year analysis. *BMC Public Health* 23, 2109 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16958-0>

<sup>38</sup> Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study Debellut, Frédéric et al. *The Lancet Global Health*, 2019, Volume 7, Issue 12, e1664 - e1674

<sup>39</sup> Debellut, F., Clark, A., Pecenka, C., Tate, J., Baral, R., Sanderson, C., ... & Atherly, D. (2021). Evaluating the potential economic and health impact of rotavirus vaccination in 63 middle-income countries not eligible for Gavi funding: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 9(7), e942-e956. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00167-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00167-4)

表2 我国在研轮状病毒疫苗概况

疫苗名称	生产厂商	覆盖型别	研发进度
III价轮状病毒基因重配疫苗	兰州生物制品研究所	G2、G3、G4	申报生产*
口服六价重配轮状病毒活疫苗(Vero细胞)	武汉生物制品研究所	G1、G2、G3、G4、G8、G9	III期临床已完成,已申请上市
人轮状病毒减毒活疫苗	GSK	G1P[8]	III期临床已完成
重组三价轮状病毒亚单位疫苗	迈科康生物	P[4]、P[6]、p[8]	II期临床
单价轮状病毒灭活疫苗	昆明生物制品研究所	G1P[8]	II期临床
口服六价人-牛重配株RV减毒活疫苗(Vero细胞)	科兴生物	G1、G2、G3、G4、G9、P1A[8]	I期临床
口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero细胞)	康泰生物	G1、G2、G3、G4、G9	I期临床
轮状病毒灭活疫苗(Vero细胞)	中国医学科学院生物学研究所	G1、G2、G3、G4、G9	I期临床
轮状病毒灭活疫苗	智飞生物	G1P[8]	I期临床
冻干四价口服轮状病毒活疫苗(FRhL-2细胞)	博沃生物	-	获批临床
Wa-VP4* 候选轮状病毒疫苗	厦门万泰	-	临床前
轮状病毒 mRNA-LNP 疫苗	中国医学科学院生物学研究所	-	临床前

数据来源:根据各公司公告、华经产业研究院和药监局临床研究数据库总结

\*2023年4月已获批在国内上市

研究发现将其纳入将减轻疾病负担且整体具有成本效果。此外,疫苗价格的下降将进一步提升其成本效果,尤其是对于 Rotateq (即 RV5) 或 Rotarix (未在中国上市)<sup>40</sup>。该研究基于我国 2019 年出生队列,对将 LLR, Rotarix, Rotateq 纳入 NIP 进行经济评价测算,发现将这三种疫苗纳入免疫规划的分别可以减少 20.3%, 48.7% 和 62.6% 的发病病例,以及 22.4%, 63.2% 和 72.6% 的死亡病例。

5. 轮状病毒疫苗在研管线丰富,涵盖多个基因和血清型别,后续推广储备充足。目前我国有多种轮状病毒疫苗在研(表 2),其中武汉生物制品研究所研发的 HRV6 含有 G1、G2、G3、G4、G8 和 G9 六种血清型,涵盖了 A 群轮状病毒 99.6% 的 G 血清型病毒<sup>25</sup>。

### 三、我国儿童轮状病毒疫苗接种率及其影响因素

1. 我国儿童轮状病毒疫苗接种率普遍较低,全程接种率不足,且存在地区差异。中国已批准上市使用的轮状病毒疫苗有三种,包括兰州生物制品研究所生产的 LLR 和 LLR3,默沙东公司进口的 RV5,均属于非免疫规划疫苗,需自愿自费接种。目前缺乏公开的全国轮状病毒疫苗接种统

计数据。一项 2019 年 8 月 5 日至 10 月 16 日在全国 10 个省份进行的横断面研究发现,我国 6 个月至 5 岁的儿童第 1 剂 RV 疫苗接种率为 20.3%,第 3 剂接种率仅为 1.8%,接种率远低于全球平均水平<sup>41</sup>。在其他地区层面的调查研究中,也发现了轮状病毒疫苗接种水平较低的情况<sup>42、43</sup>。2008 年至 2012 年一项基于全国 6 个省份的研究发现,LLR 疫苗 1 剂次接种率在不同收入水平的家庭中存在显著差异:在人均可支配收入高、中、低的地区,第 1 剂次疫苗的接种率分别为 45.0%, 37.7% 和 15.5%<sup>44</sup>。

2. 轮状病毒的监测体系不完善可能会对疾病造成低估。中国 5 岁以下腹泻住院儿童轮状病毒哨点监测始于 1998 年。2021 年,监测网络覆盖了 31 个省(自治区、直辖市)的 42 家哨点医院<sup>3</sup>,但仍可能存在实际数据被低估的情况。随着国际交流的日益频繁,我国监测体系面临着许多挑战。譬如人轮状病毒等也可与动物轮状病毒发生重配,甚至少数动物轮状病毒跨宿主感染人<sup>45</sup>。轮状病毒监测网络建立的初衷即是为服务整个轮状病毒腹泻防控服务,包括疫苗使用前及疫苗使用后。目前监测主要集中在前端,未来不仅应评估疾病负担,更要充分利用监测网络评估疫苗的保护效果及影响,包括疫苗安全性的评估。

3. 轮状病毒疫苗接种受到疫苗知晓率、可负担性、疾病认知和医务人员推荐程度的影响。各国轮状病毒疫苗推荐接种程序建议最早可接种时间为出生后 6 周,建议最晚接种最后一针的时间各国有所不同。因首剂接种时间较早(2 月龄)并有严格的时间限制,家长们会首先关注同期必须接种的免疫规划疫苗,从而错过 RV 疫苗首剂接种时间。北京市 2017 年的调研发现,RV5 首剂及时接种率为 22.00%,LLR 首剂及时接种率仅为 1.68%<sup>38</sup>。还有些家长认为免疫规划中未包括的疫苗被国家视为不重要,可能不必要打<sup>46</sup>。我国目前针对轮状病毒疫苗知晓率、接种意愿和支付意愿的横断面调查研究十分有限,已有研究发现,我国儿童家长轮状病毒疫苗的知晓率不足,约为 37.8%-55.05%<sup>47、48、49、50</sup>。价格也是轮状病毒疫苗接种与否的重要影响因素之一。2024 年,三种疫苗在上海中标的采购价格分别为 138 元/剂次(LLR),280 元/剂次(RV5)、218 元/剂次(LLR3)<sup>51</sup>,全程接种最高近千元,一些对价格敏感的家长可能会因此放弃为孩子接种。

4. 国产轮状病毒疫苗真实世界数据和经济学评价研究不足。国际经验表明,疫苗市场供应量的充足,通过试点应用后明确疫苗在本土的安全性和有效性证据,以及强有力的研究证据表明疫苗在国内的使用具有成本效益,将是非免疫规划疫苗纳入国家免疫规划的基本条件。我国过往对轮状病毒疫苗接种情况的研究主要集中在国产 LLR 疫苗上,且数据较为陈旧,而对新上市的三价和五价轮状疫苗缺乏上市后保护效果的监测数据,这一现状不利于疫苗的推广和接种策略制定。

### 四、扩大轮状病毒疫苗在我国应用的策略建议

1. 建议加大轮状病毒感染监测力度和监测点,并尽可能覆盖全部基因型。公共卫生部门对轮状病毒严重程度的低估是世界范围内的一

<sup>40</sup> Jiahao Wang, Haijun Zhang, Haonan Zhang & Hai Fang (2022) Public health impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in China: Comparison between private market provision and national immunization programs, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 18:7, DOI: 10.1080/21645515.2022.2090162

<sup>41</sup> Zhang H, Lai X, Mak J, Sriudomporn S, Zhang H, Fang H, Patenaude B. Coverage and Equity of Childhood Vaccines in China. JAMA Netw Open. 2022;5(12):e2246005. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.46005

<sup>42</sup> 袁千里,曹志强,纪文艳,虞睿,苗良,温小菁...& 索罗丹.(2024).北京市2017—2022年出生儿童的轮状病毒疫苗接种现状分析. 现代预防医学(15),2770-2773. DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202403255.

<sup>43</sup> 唐广心,陈煜妮,李苑,等.深圳市宝安区国产轮状病毒疫苗使用现状调查.国际病毒学杂志,2020,27(05):417-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.015

<sup>44</sup> 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.中华预防医学杂志,2018,52(3):282-282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.03.012

<sup>45</sup> Wang LQ, Ji L, Li H, et al. Early evolution and transmission of G II . P16-G II . 2 norovirus in China[J]. G3, 2022, 12 (11) :jkac250.

<sup>46</sup> Wang, X., Fan, Y. & Wang, W. Investigation of non-National Immunization Program vaccination intentions in rural areas of China. BMC Public Health 23, 1485 (2023).

<sup>47</sup> 王淼,孙静,杨帆,郭海涛 & 董晓兰. 新生儿童家长对五价轮状病毒疫苗知识知晓率及影响因素. 医学动物防制 36, 1157-1160 (2020).

<sup>48</sup> 胡塔静 et al. 上海市松江区家长对轮状病毒及五价口服轮状病毒疫苗的认知和疫苗接种意愿调查. 中国病毒学杂志 9, 371-376 (2019).

<sup>49</sup> 陶育晖,郑彤 & 陶育纯. 长春市实施疫苗接种告知制度前后口服轮状病毒疫苗接种率及疫苗认知情况分析. 中国生物制品学杂志 33, 845-848 (2020).

<sup>50</sup> 张首富,姚学君, & 卢正祥. (2021). 盐城市<3岁儿童家长口服轮状病毒疫苗接种意愿调查. 江苏预防医学(032-001).

<sup>51</sup> 2024年度上海市非免疫规划疫苗集团采购中选产品(第一批)公告http://www.shgpo.com/member/readfile.jsp?filePath=/u/cms/www/20240606/071833525of8.pdf

个共同障碍，中低收入国家尤为如此。轮状病毒的流行病学和病原学监测有助于掌握疾病的流行特征和变化趋势，为相应预防和控制策略的制定提供参考依据。建议加强 RVGE 的流行病学监测和疾病负担研究，准确掌握我国轮状病毒感染情况和疾病负担及其对卫生资源的消耗程度，尤其针对低资源地区，并构建多部门信息共享的智慧化监测体系，来解决我国监测系统跨部门信息共享机制不健全、区域间发展不平衡和及时性差等方面的问题。此外，应当将监测网络数据、免疫规划数据库相结合评价疫苗的效果及影响，观察住院率、门诊率及轮状病毒检出率的变化以及疫苗接种对流行毒株变化的影响，以便未来及时调整接种策略<sup>52</sup>。

**2. 更新轮状病毒疫苗应用的经济评价和真实世界数据研究。**建议加强轮状病毒感染监测和疫苗接种的成本效益分析，并推动轮状病毒疫苗在真实世界（包括特殊健康人群）的保护效果、安全性、联合接种、替代接种、免疫策略等研究，制定更优的免疫程序，为大规模推广和选择轮状病毒疫苗提供更充分的证据。

**3. 推动多价或多联轮状病毒疫苗的研发和上市，提高疫苗的本土研发生产能力。**高质量的本土疫苗生产是后续推广的关键。在中国、越南和印度尼西亚等出生率较高的国家，通常会在本国生产的疫苗准备就绪且供应充足时才开始大规模推广新疫苗（纳入免疫规划）。中国目前有两种国产轮状病毒疫苗，但在疫苗种类、疫苗接种策略和 / 或疫苗组分、保护效果等方面均有较大的改进空间<sup>3</sup>，需加速推动在研疫苗上市，并推动新一代轮状病毒疫苗及相关联合疫苗的开发。

**4. 借鉴国内外经验，以地方试点为基础，积累实施经验后推广。**在我国，尽管流感疫苗、水痘疫苗和人乳头瘤病毒（HPV）疫苗等都未纳入国家免疫规划，但多地出台支持政策进行试点，反响强烈，且试点地区接种水平普遍高于其他地区。以 HPV 疫苗为例，自 2021 年以来，我国多个地方政府通过财政购买服务、定额补助等方式，为本地区 13-14 岁的适龄女孩提供免费的接种 HPV 疫苗服务。截止到目前，这一政策已经覆盖了全国约 40% 的适龄女孩<sup>53</sup>，保护了众多女性健康。在国际上，巴基斯坦的轮状病毒疫苗的引入是首先由旁遮普省（Punjab provincial）政府发起的。该省凭借强有力的政治领导，自 2016 年起在六个地区使用自有资金进行试点引入。在获得 Gavi 支持进行全国推广后，疫苗于 2017 年在其他地区推出。这种分阶段的方法为全国其他地区在加强冷链能力和进行其他准备工作方面赢得时间，并为全国轮状病毒疫苗的全面引入提供了经验<sup>54</sup>。2023 年越南在 Gavi 支持下也开始分地区将轮状病毒疫苗逐步纳入免疫规划（详见专栏 1）。

**5. 广泛宣传告知，科普窗口前移。**长春市研究提示，在服务提供方充分宣传轮状病毒疫苗并实行疫苗接种告知制度后，轮状病毒疫苗接种率较告知制度前有大幅提升<sup>49</sup>。建议将轮状病毒疫苗相关科普内容的宣教重点列入公共卫生和妇幼保健人员的必备知识库，通过社区和妇幼保健服务人员在接受备孕、产前保健、产后访视和儿童保健的服务对象时，进行轮状病毒疫苗的科学普及，加强公共卫生与临床医学领域的沟通和医防协同，避免服务对象错过疫苗第一剂的重要窗口期。

## 专栏 1 越南引入轮状病毒疫苗的成功经验

越南的轮状病毒疫苗引入经历了前期准备、规划出台以及分阶段实施三个关键阶段。

**1) 前期准备。**越南在引入轮状病毒疫苗之前就已经建立了以医院为基础的 5 岁以下儿童急性水样腹泻病例的轮状病毒监测，在疫苗引入前，监测发现的轮状病毒阳性比例在 50% 左右<sup>55</sup>，为政策制定提供准确的疾病负担数据。越南国产疫苗（Rotavin-M1，生产商：POLYVAC, Vietnam）2012 年获批在越南本土使用，这款疫苗含 G1P[8] 病毒株，为液态口服疫苗，每剂 2 毫升，需摄氏 2-8 度储存<sup>56</sup>。越南于 2017 年 12 月在本国的两个试点省（Nam Dinh 和 TT Hue）引入 Rotavin-M1 作为预防 RV 的常规免疫，并对疫苗使用的安全性和效果开展监测研究。在覆盖面方面，Rotavin-M1 的覆盖率在 Nam Dinh 省为 77%，在 TT Hue 省为 42%<sup>57</sup>。监测结果显示，安全性方面，6 个监测医院的结果没有发现疫苗使用与肠套叠的发生相关<sup>58</sup>。在有效性方面，Nam Dinh 省的 5 岁以下儿童轮状病毒阳性率在三年试点期内下降了 40.6%（95% CI: 34.8%–45.8%），但在 TT Hue 省没有发现轮状病毒阳性率变化。在 6-23 月龄的儿童中，2 剂次 Rotavin-M1 疫苗在避免儿童因中重度腹泻住院方面的有效性为 57%<sup>57</sup>。

**2) 规划出台。**鉴于越南 5 岁以下儿童轮状病毒感染疾病负担大，国内已具备生产相关疫苗的能力，且市场后研究发现本土生产的疫苗具有良好的免疫原性和安全性，越南国家免疫技术咨询委员会提出了引入轮状病毒疫苗的项目方案，经卫生部、财政部和总理审批，纳入 2021-2025 的国家免疫规划，以确保引入轮状病毒疫苗的资金预算。2021 年，越南第二代轮状病毒疫苗（Rotavin）也已在三期临床试验中证明其安全性有效性不亚于 Rotavin-M1，可以作为候选疫苗推广<sup>59</sup>。2022 年，轮状病毒疫苗引入国家免疫规划获得了总理批准后，2023 年政府相关资金到位。

**3) 筹资及分阶段实施。**2024 年起，购买轮状病毒疫苗的资金 20% 来自 Gavi（购买 Retarix 或 Rotavin），80% 来自越南中央政府（购买本土生产的疫苗 Rotavin）；轮状病毒疫苗接种经费由 Gavi 负担。2025 年起，购买疫苗和实施接种的费用将全部来自越南中央政府。基于公平和可持续原则，2024 年免疫规划实施先从偏远山区开始，由政府预算和 Gavi 资助共同负担，覆盖 32 个省，计划 2025 年拓展到 41 个省，2026 年覆盖全国<sup>60</sup>。

越南在将轮状病毒疫苗引入国家免疫规划的过程中的以下经验值得我国借鉴：一是利用轮状病毒监测系统数据客观展示本国疾病负担证据；二是以开发和使用权本土疫苗为主，辅以进口疫苗；三是省级试点先行，获得本土疫苗大规模使用的覆盖面、安全性和有效性证据；四是持续不断的倡导各利益相关者，以消除疫苗纳入免疫规划的各种障碍；五是基于公平和可持续原则，通过分阶段引入和多途径筹资，逐步扩大疫苗在全国范围的应用。

<sup>52</sup> 我国轮状病毒腹泻监测的发展历程。刘娜. 国际病毒学杂志, 2022, 29 (02): 89-92.

<sup>53</sup> 国家卫生健康委员会 2024 年 10 月 18 日新闻发布会文字实录. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202410/b53c619011824037b5fde823a559a371.shtml>

<sup>54</sup> Rota Council: ROTAVIRUS VACCINE INTRODUCTION AND COVERAGE <https://publichealth.jhu.edu/sites/default/files/2024-02/rota-brief1-introduction2022-1ax.pdf>

<sup>55</sup> Huyen DTT, Hong DT, Trung NT, Hoa TTN, Oanh NK, Thang HV, et al. Epidemiology of acute diarrhea caused by rotavirus in sentinel surveillance sites of Vietnam, 2012–2015. *Vaccine*. 2018 Dec;36(51):7894–900.

<sup>56</sup> Skansberg A., Sauer, M., Tan, M., Santosham, M. & Jennings, M. C. Product review of the rotavirus vaccines ROTASILL, ROTAVAC, and Rotavin-M1. *Hum Vaccin Immunother* 17, 1223–1234.

<sup>57</sup> Van Trang, N. et al. Impact and effectiveness of Rotavin-M1 under conditions of routine use in two provinces in Vietnam, 2016–2021, an observational and case–control study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 37, 100789 (2023).

<sup>58</sup> Le, L. K. T. et al. Intussusception and Other Adverse Event Surveillance after Pilot Introduction of Rotavirus Vaccine in Nam Dinh and Thua Thien Hue Provinces—Vietnam, 2017–2021. *Vaccines (Basel)* 12, 170 (2024).

<sup>59</sup> Thiem, V. D. et al. Safety and immunogenicity of two formulations of rotavirus vaccine in Vietnamese infants. *Vaccine* 39, 4463–4470 (2021).

<sup>60</sup> Dang Thi Thanh Huyen, The immunization of RV vaccine in Vietnam, presented in the 5th international workshop on Rotavirus and Norovirus, Shanghai, May 8-9, 2024.

## Abstract

“ Rotavirus gastroenteritis (RVGE) is a global public health problem that seriously threatens the health of children under 5 years old, causing up to 200,000 mortality of children each year. In China, the burden of RVGE remains substantial and is difficult to prevent and control. Since 2009, WHO has recommended that all countries include rotavirus vaccines in their immunization programs for infants and young children. Rotavirus vaccines are classified as non-national immunization program (non-NIP) vaccines with low vaccination rate in China. Given the incidence of rotavirus in China, it is recommended that prevention and control guidelines should be developed from a preventive perspective. Additionally, efforts should be made to promote vaccination, support domestic vaccine development, and explore strategies to gradually expand rotavirus vaccination coverage to reduce the disease burden of RVGE among children.

作者：袁端端，贾宇飞，吕墨涵，钱序

## 作者介绍

**袁端端：**资深医药撰稿人、美国杜克大学咨询顾问、前南方周末资深记者、美国汉弗莱公共卫生项目访问学者。主要关注领域为医药健康体制改革、药品审评制度改革、创新药研发监管、细胞治疗技术及监管、控烟政策等，参与课题包括“医保药品管理和监管国际经验”、“免疫规划战略思考”、“空气污染与精神健康”等，作为项目负责人完成“电子烟及烟草控制研究”。长期致力于疫苗、传染病、精神健康等公共卫生领域的持续科普，参与译校诺奖得主珍妮佛·杜德娜基因编辑相关著作《破天机：基因编辑的惊人力量》。

**贾宇飞：**罗彻斯特大学卫生服务研究与政策博士项目在读。曾任昆山杜克大学全球健康研究中心研究助理，主要研究领域为卫生体系与政策。研究兴趣包括医疗卫生服务的可及性与可负担性，关注初级卫生保健、癌症以及慢病人群等相关议题。参与搭建轮状病毒疫苗证据库。

**吕墨涵：**杜克大学全球健康理学硕士（2025届）在读。现任杜克大学全球健康研究中心研究助理，曾任北大公共卫生学院、清华万科卫健学院研究助理。设计并主导男性大学生 HPV 疫苗接种和支付意愿的研究，参与南亚及东南亚国家免疫规划政策报告项目以及搭建轮状病毒疫苗证据库。

**钱序：**复旦大学公共卫生学院教授，中华预防医学会妇女保健分会主任委员。长期致力于妇幼卫生与生殖健康、卫生政策与体系科学、以及全球卫生相关的教学和研究，作为国家级专家参与了多个妇幼卫生国际合作项目的评估、督导和咨询，作为项目负责人牵头完成了来自欧盟框架项目和中英全球卫生支持项目的多个重大课题。

## 致谢

本研究为比尔及梅琳达·盖茨基金会 (INV-034554) 支持的“疫苗与免疫服务提供创新实验室”项目产出。本文内容完全由作者负责，不代表资助者的任何观点。

我们诚挚感谢昆山杜克大学作为项目牵头单位的鼎力支持，以及所有合作大学、政府部门和相关机构提供的技术支持。特别感谢为此简报提出宝贵意见和技术支持的各位专家，尤其是中国疾病预防控制中心免疫规划中心余文周主任医师、国务院发展研究中心社会和文化发展研究部张佳慧研究员、刘胜兰副研究员、美国杜克大学全球健康研究所咨询顾问陈姝博士；特别感谢昆山杜克大学全球健康研究中心联合主任汤胜蓝教授、张馨予助理教授、潘张旻女士的鼎力支持。



疫苗交付研究创新  
实验室微信公众号



昆山杜克大学  
全球健康研究中心



昆山杜克大学  
DUKE KUNSHAN  
UNIVERSITY