

DOI: 10.16506/j.1009-6639.2022.08.014

• 综述 •

# 全球轮状病毒疫苗应用研究进展

随海田<sup>1</sup>, 李静欣<sup>2</sup>, 王锐<sup>1</sup>, 郭洋<sup>1</sup>, 郭昱<sup>1</sup>, 苏峰<sup>1</sup>, 杨中楠<sup>1</sup>, 苏锦锋<sup>1</sup>, 舒祥<sup>1</sup>, 张杨<sup>1</sup>, 杨晓明<sup>1,3</sup>

1. 中国生物技术股份有限公司, 北京 100029; 2. 中国疾病预防控制中心; 3. 国家联合疫苗工程研究中心

**摘要:** 对 2020 年以来全球轮状病毒 (rotavirus, RV) 疫苗研究进行综述, 涵盖 RV 疫苗的引入、接种率、免疫原性、安全性、成本效益、专家共识与指南的相关研究。目前, 全球 6 种上市使用的 RV 疫苗均为口服减毒活疫苗, 其中 4 种通过 WHO 预认证, 另外 2 种疫苗仅在生产国使用。现阶段世界各地 RV 疫苗接种率差异较大, 尤其是亚洲和太平洋区 RV 疫苗接种率较低, 应继续加强对 RV 疫苗接种的宣教工作, 提高公众对轮状病毒胃肠炎 (rotavirus gastroenteritis, RVGE) 的认知, 进一步提高 RV 疫苗接种率。RV 疫苗引入后, 5 岁以下儿童 RV 感染病例下降, RVGE 住院率和死亡率持续降低, 但也存在母传抗体、肠道病原体等多种因素可能影响 RV 疫苗免疫原性。RV 疫苗安全性良好, 接种后不会增加肠套叠发病率。引入 RV 具有良好的成本效益, 可降低国家财政负担。应进一步对受种人群 RV 疫苗免疫原性、持久性和安全性开展研究, 促进 RV 疫苗的各项政策落地实施。

**关键词:** 轮状病毒疫苗; 接种率; 免疫原性; 安全性; 成本效益分析

**中图分类号:** R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-6639 (2022) 08-0637-04

A 组轮状病毒 (rotavirus, RV) 是全球 < 5 岁儿童重度胃肠炎及死亡的主要病原, 几乎每个儿童在 5 岁前至少经历 1 次轮状病毒胃肠炎 (rotavirus gastroenteritis, RVGE)<sup>[1-2]</sup>。RVGE 住院患者多为 < 2 岁婴幼儿, 重症或死亡病例主要为 < 1 岁婴儿<sup>[1]</sup>。RVGE 尚无特效治疗药物, 接种疫苗是预防 RVGE 的最有效措施<sup>[1]</sup>。为降低 RV 疾病负担, 2009 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 建议所有国家将 RV 疫苗纳入其国家免疫规划。本研究对 2020 年已发表的 RV 疫苗的引入、接种率、免疫原性、安全性、成本效益、专家共识与指南等方面的新近研究进行综述。

## 1 RV 疫苗及接种程序

目前, 全球 6 种上市使用的 RV 疫苗均为口服减毒活疫苗, 其中 4 种通过 WHO 预认证, 包括 RotaTaq 疫苗 (默沙东, 美国)、Rotarix 疫苗 (葛兰素史克, 比利时)、Rotavac 疫苗 (印度巴拉特生物技术公司, 印度) 和 Rotasiil 疫苗 (印度血清研究所, 印度)。另外 2 种疫苗仅在生产国使用包括越南使用的 Rotavin-M1 (POLYVAC, 越南), 中国使用的 LLR (兰州生物制品研究所, 中国)。

**作者简介:** 随海田, 硕士研究生, 副研究员, 主要从事疫苗及疫苗可预防传染病研究

**通信作者:** 杨晓明, E-mail: yangxiaoming@sinopharm.com

Rotarix 疫苗和 RotaTaq 疫苗在美洲、欧洲、亚洲等多个国家已进行使用<sup>[3]</sup>。Rotavac 疫苗和 Rotasiil 疫苗, 仅在印度和巴勒斯坦使用。目前, 在我国大陆地区上市使用的是兰州生物制品研究所有限公司生产的 LLR 疫苗 (2001 年在中国获批) 和美国默沙东公司生产的 RotaTaq 疫苗 (2018 年在中国获批), 均属于国家非免疫规划疫苗。

RotaTaq 疫苗是一种口服三剂减毒活疫苗, 包含五种人-牛轮状病毒重配株。2006 年 2 月, 美国食品和药物管理局批准了该疫苗上市, 推荐 2、4 和 6 月龄免疫程序。6~12 周龄时开始口服第一剂, 每剂接种间隔 4~10 周, 第三剂接种不应晚于 32 周龄<sup>[3]</sup>。基于减毒的人类 RV 毒株 RIX4414 (基因型 G1P<sup>[8]</sup>), 葛兰素史克公司开发研制了 Rotarix 疫苗。这种单价人源性 RV 疫苗于 2008 年 10 月在美国正式上市, 推荐 2 月龄和 4 月龄免疫程序<sup>[3]</sup>。Rotasiil 疫苗是由印度血清研究所有限公司与美国国家过敏和传染病研究所合作研发, 包含 RV 血清型 G1、G2、G3、G4 和 G9, 是全球唯一可用的热稳定 RV 疫苗。这种疫苗与百白破疫苗三剂的免疫程序相同, 分三剂给婴儿接种<sup>[3]</sup>。基于印度分离的牛-人重配的 RV 自然减毒株 116E (基因型 G9P<sup>[11]</sup>), 印度巴拉特生物技术国际有限公司开始生产 Rotavac 疫苗。Rotavac 疫苗于 2014 年在印度获得许可, 并于 2 年后进入公共卫生系统。该疫苗按百白破三剂的相同免疫程序分三剂给婴儿接

种<sup>[3]</sup>。羔羊 RV 活疫苗是源于 1985 年从绵羊中分离到的 RV (G10P) 毒株<sup>[15]</sup>，兰州生物制品研究所将该毒株在小牛肾细胞中传代 37 次后研制成为我国唯一获得许可的 RV 减毒活疫苗。该疫苗于 2000 年初在中国获得许可，是一种液体制剂，建议儿童按以下免疫程序接种：2 个月~3 岁的儿童每年接种一剂<sup>[3]</sup>。由 POLYVAC-Vietnam 生产的 Rotavin-M1 疫苗，是源自 2003 年从 1 名因急性肠胃炎住院的儿童粪便中分离到的减毒 G1P 毒株<sup>[8]</sup>，目前该疫苗仅在越南使用<sup>[3]</sup>。

## 2 RV 疫苗接种率差异

2016 年，美国免疫实施咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 数据显示，美国 RV 疫苗接种率为 74.1%，低于 2020 年健康目标中 80% 的 RV 疫苗接种率<sup>[11]</sup>。尽管近十年来美国 RV 疫苗接种率逐年升高，但与其他儿童疫苗接种相比，RV 疫苗接种率仍然相对较低<sup>[12]</sup>。2017 年意大利引入 RV 疫苗。然而，一些报告证实，即使在实施数年后，意大利也难以达到 RV 疫苗的最佳覆盖范围 (根据意大利卫生部制定的目标，期望 RV 疫苗接种达到以下覆盖率目标：2018 年  $\geq 60\%$ ，2019 年  $\geq 75\%$ ，2020 年  $\geq 95\%$ )<sup>[13]</sup>。英国自 2013 年 7 月引入 RV 疫苗以来，保持了较高的 RV 疫苗接种率。据估计，2016 年在英国 6 月龄的婴儿中，1 剂次接种率为 94%，两剂次接种率为 90%<sup>[14]</sup>。

WHO 数据显示，现阶段各地区及国家 RV 疫苗接种率差异较大。截至 2018 年底，全球 RV 疫苗接种率估计为 35%<sup>[15]</sup>。实行 RV 疫苗接种的大多数国家是中等收入和高收入国家，或符合全球疫苗和免疫联盟资格的国家。与非洲相比，东南亚地区的疫苗接种率较低。即使这些地区 RVGE 对 < 5 岁儿童构成重大疾病负担，许多亚太国家仍未将 RV 疫苗纳入其国家免疫规划<sup>[15]</sup>。

影响在亚洲和太平洋区域成功实施 RV 疫苗接种计划的因素有很多，如缺少 RV 疫苗有效性和安全性数据、对疫苗接种风险效益状况了解不足、与实施疫苗接种计划相关费用的问题等<sup>[15]</sup>。

## 3 RV 疫苗对 < 5 岁儿童 RV 感染病例的影响

在没有引入 RV 疫苗的情况下，全球 < 5 岁儿童腹泻住院病例中有 38% 是 RV 感染所致<sup>[1]</sup>。在非洲、美洲、东地中海、欧洲、东南亚和西太平洋

地区，因 RV 感染而住院的腹泻患者比例分别为 38.2%、37.5%、35.7%、36.3%、37.2% 和 42.3%<sup>[4]</sup>。近年来，世界各国科研人员都开展了关于 RV 疫苗接种后疾病负担变化的研究。RV 疫苗的保护效力最主要是针对 RVGE 导致的重症和死亡<sup>[1]</sup>。在美国<sup>[17]</sup>、以色列<sup>[18]</sup>、土耳其<sup>[19]</sup>、厄瓜多尔<sup>[20]</sup>等多个国家，疫苗接种后，儿童的 RV 疾病负担持续下降，疫苗接种后可以抑制传播，包括无症状传播，因 RV 感染住院治疗人数持续减少。2012 年，马拉维将 RV 疫苗纳入国家免疫规划。截至 2020 年，马拉维 < 5 岁儿童的 RV 住院率降低了 54.2%，因腹泻导致的婴儿死亡率降低了 33%<sup>[5]</sup>。2013 年，德国引入 RV 疫苗。自实施常规 RV 疫苗接种以来，通过群体保护，德国 < 5 岁儿童和无疫苗接种史的大龄人群 RVGE 发病率显著降低<sup>[6]</sup>。2014 年，挪威引入 RV 疫苗。4 年后挪威因 RVGE 住院儿童数量大幅度减少<sup>[7]</sup>。而在中亚地区，乌兹别克斯坦第一个将 RV 疫苗纳入国家免疫规划。实施疫苗接种后婴儿因 RV 感染所致住院率下降 42%~68%<sup>[8]</sup>。

RV 疫苗的引入使急性腹泻和婴儿 RV 发病率、死亡率大大降低。2009 年，WHO 建议所有国家将 RV 疫苗纳入其国家免疫规划，特别强调 RV 疫苗优先用于南亚和东南亚以及非洲撒哈拉以南地区与 RVGE 相关死亡率高的国家<sup>[9]</sup>。在实施 Rotarix 和/或 RotaTeq 的 RV 疫苗接种的国家，全球 RV 监测网络数据显示，< 5 岁儿童 RV 阳性相对下降了 40%，< 1 岁儿童 RV 感染住院的中位数下降了 80%，年龄和 RV 感染住院人数随着时间的推移而下降，在 RV 疫苗接种率最高的地区下降幅度最大<sup>[10]</sup>。截至 2020 年，已有 107 个国家在其国家免疫规划中引入了 RV 疫苗，< 5 岁儿童中 RVGE 病例的比例下降<sup>[9]</sup>。

## 4 母传抗体与肠道病原体等多种因素对 RV 疫苗免疫原性的影响

在临床试验中，RV 特异性血清免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 抗体滴度的升高被用作测定 RV 疫苗免疫原性的指标之一。接种前检测到 IgA 的儿童中，疫苗免疫原性较低，疫苗在接种前未检测出 IgA 抗体的儿童中具有更高的免疫原性，提示接种 RV 疫苗产生的 IgA 反应比自然感染 RV 引起的 IgA 反应弱<sup>[16]</sup>。母传抗体通常与 18 周时较低的 IgA 应答率相关<sup>[16]</sup>。

根据 WHO 统计结果，各地区引入 RV 疫苗后

预防严重 RV 疾病效果差异较大。使用临床试验数据进行系统回顾发现, 发达国家的有效性为 90.6%, 东亚和东南亚的有效性为 88.4%, 拉丁美洲和加勒比地区有效性为 79.6%, 南亚有效性为 50.0%, 撒哈拉以南非洲有效性为 46.1%。与高收入国家相比, 中低收入国家的 RV 疫苗效力降低<sup>[8]</sup>。造成这一结果的因素有很多, 如肠道病原体、营养不良、微生物群失调和环境性肠病、免疫球蛋白抗体通过母乳的被动转移和联合接种脊髓灰质炎减毒活疫苗 (oral polio vaccine, OPV) 等<sup>[21-22]</sup>。赞比亚和越南的临床数据显示, 母乳中抗 RV 抗体滴度较高的母亲产下的婴儿往往对 RV 疫苗反应较弱, 母亲的体液免疫与婴儿对 RV 疫苗的反应之间存在一致性<sup>[21]</sup>。这可能与乳汁中的一种抗病毒糖蛋白——乳黏附素有关。乳黏附素与 RV 疫苗接种后婴儿的血清转化成显著负相关<sup>[21]</sup>。Appaihgari 等<sup>[22]</sup>研究同样发现了母传抗体干扰疫苗应答的证据, 经胎盘免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抑制疫苗接种者的 IgA 应答。

同时, 由于 RV 疫苗是口服疫苗, 因此肠黏膜上的抗体也可能会对 RV 疫苗有效性产生影响<sup>[21]</sup>。此外, 宿主遗传因素, 如 RV 细胞结合受体-组织血型抗原的表达也可能影响 RV 疫苗的有效性和对疾病的敏感性<sup>[21]</sup>。婴儿营养状况是否影响 RV 疫苗的有效性尚未有定论。2020 年, Church 等<sup>[23]</sup>研究显示, 婴儿体质量和线性生长与 RV 疫苗免疫原性成正相关, 而 RV 疫苗与 OPV 疫苗联合接种与 RV 疫苗免疫原性成负相关。因此, 改善妊娠期产妇营养状况, 单独接种 RV 疫苗、OPV 疫苗是提高 RV 疫苗免疫原性的可行方法<sup>[23]</sup>。

## 5 RV 疫苗接种对肠套叠发病率的影响

为降低全球轮状病毒带来的疾病负担, 美国惠氏公司首先开发第一代轮状疫苗 Rotashield。该疫苗上市后的 9 个月内, 美国疫苗不良事件报告系统报告了 15 例肠套叠事件, 约为疫苗引入前时期的 4 倍。随后大量研究表明, Rotashield 增加儿童肠套叠发病风险, 最终该疫苗下市<sup>[24]</sup>。2006 年, 2 种新的 RV 疫苗 (Rotarix 疫苗和 RotaTeq 疫苗) 上市, 在上市前的临床试验均未发现接种疫苗会增加肠套叠的发病风险。但 RV 疫苗接种与肠套叠的关联, 是 RV 疫苗无论在上市前还是上市后始终要关注的问题。McGeoch 等<sup>[25]</sup>研究表明, 在英格兰轮状病毒疫苗的引入使婴儿肠套叠发生年龄下降, 住院率和疾病严重程度没有增加。RV 疫苗接种的

好处大于疫苗接种后发生肠套叠的风险。Blumenfeld 等<sup>[26]</sup>研究表明, 在以色列 RV 疫苗接种不仅可以降低 RVGE 发生率, 还能降低儿童早期肠套叠发生率。

## 6 RV 疫苗成本效益

成本和成本效益是 RV 疫苗产品选择的重要考虑因素。RV 疫苗在中低收入国家具有成本效益<sup>[27]</sup>。在孟加拉国、马拉维, RV 疫苗接种成本远低于预防疾病的成本, 疫苗接种计划既能避免 RV 感染, 又能节省资金<sup>[28]</sup>。在不丹, 若 RV 疫苗价格较低, 且 RV 疾病负担高于目前的估计, 那么 RV 疫苗可能具有潜在的成本效益<sup>[29]</sup>。在巴勒斯坦, 引入 RV 疫苗可降低 RVGE 的治疗成本, 节省了大量的卫生保健费用, 是一种最具经济效益的疾病干预措施<sup>[30]</sup>。在韩国, 引入 RV 疫苗后, 随着疫苗接种率逐步提高, RVGE 流行率和国家成本支出均呈下降趋势。每年因 RV 感染住院人数下降, RVGE 带来的社会经济负担减轻<sup>[31]</sup>。

2020 年, 欧洲儿科学会和欧洲儿科传染病学学会建议将 RV 疫苗作为一种适用于所有儿童的预防措施, 而不应局限于假定风险增加的群体。在财政资源有限的国家, 可以考虑有针对性地接种疫苗。

目前, RV 疫苗尚未纳入我国国家免疫规划, 需进一步加大对 RV 疫苗接种的科普宣传与教育, 开展疫苗接种安全性、有效性及成本效益等方面的研究, 建议儿童及时接种 RV 疫苗, 有条件的省份和地区可提前纳入免疫规划<sup>[1]</sup>。同时, 应进一步加强多价疫苗、联合疫苗等新型 RV 疫苗的开发和研究。志谢 谨向为本综述提供支持、给予技术指导的中国疾病预防控制中心段招军研究员致以诚挚的感谢

## 参考文献

- [1] 段招军, 王华庆. 儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识 (2020 版) [J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55 (1): 4-17.
- [2] Amadori F, Terracciano E, Gennaio I, et al. Opinions and attitudes of Italian healthcare workers towards recommended but not compulsory rotavirus vaccination [J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17 (2): 497-502.
- [3] Wang Y, Li J, Liu P, et al. The performance of licensed rotavirus vaccines and the development of a new generation of rotavirus vaccines: a review [J]. Hum Vaccin Immunother, 2020, 17 (3): 880-896.
- [4] Hallowell BD, Tate J, Parashar U. An overview of rotavirus vaccination programs in developing countries [J]. Expert Rev Vaccines, 2020, 19 (6): 529-537.
- [5] Mhango C, Mandolo JJ, Chinyama E, et al. Rotavirus genotypes in hospitalized children with acute gastroenteritis be-

- fore and after rotavirus vaccine introduction in blantyre, malawi, 1997—2019 [J]. *J Infect Dis*, 2020; jiaa616.
- [6] Marquis A, Koch J. Impact of routine rotavirus vaccination in germany: evaluation five years after its introduction [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39 (7): e109-e116.
- [7] Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, *et al*. Impact of the rotavirus vaccination program in norway after four years with high coverage [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40 (4): 368-374.
- [8] Eraliev U, Latipov R, Tursunova D, *et al*. Rotavirus vaccine effectiveness and impact in Uzbekistan, the first country to introduce in central Asia [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (2): 503-509.
- [9] Girish Kumar CP, Giri S, Chawla-Sarkar M, *et al*. Epidemiology of rotavirus diarrhea among children less than 5 years hospitalized with acute gastroenteritis prior to rotavirus vaccine introduction in India [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (51): 8154-8160.
- [10] Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children < 5 years old: 2006—2019 [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222 (10): 1731-1739.
- [11] Ai CE, Steele M, Lopman B. Disease burden and seasonal impact of improving rotavirus vaccine coverage in the United States: a modeling study [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (2): e0228942.
- [12] Ghaswalla PK, D'Angelo J, Abu-Elyazeed R. Rotavirus vaccination in the US: a systematic review of vaccination coverage and completion [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (3): 872-879.
- [13] Martinelli D, Fortunato F, Marchetti F, *et al*. Rotavirus vaccine administration patterns in Italy: potential impact on vaccine coverage, compliance and adherence [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (5): 1546-1551.
- [14] Pereira P, Vetter V, Standaert B, *et al*. Fifteen years of experience with the oral live-attenuated human rotavirus vaccine: reflections on lessons learned [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19 (8): 755-769.
- [15] Buchy P, Chen J, Zhang XH, *et al*. A review of rotavirus vaccine use in Asia and the Pacific regions: challenges and future prospects [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021; 1-16.
- [16] Hitchings MDT, Cummings DAT, Grais RF, *et al*. A mixture model to assess the immunogenicity of an oral rotavirus vaccine among healthy infants in Niger [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (51): 8161-8166.
- [17] 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 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (9): e421-e429.
- [18] Muhsen K, Haklai Z, Applbaum Y, *et al*. Effects of rotavirus vaccine on all-cause acute gastroenteritis and rotavirus hospitalizations in Israel: a nationwide analysis [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (10): 2406-2415.
- [19] Gönüllü E, Soysal A, Yildiz İ, *et al*. Impact of self-financed rotavirus vaccination on acute gastroenteritis in young children in Turkey [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (2): 510-516.
- [20] Kraay ANM, Ionides EL, Lee GO, *et al*. Effect of childhood rotavirus vaccination on community rotavirus prevalence in rural Ecuador, 2008-13 [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49 (5): 1691-1701.
- [21] Otero CE, Langel SN, Blasi M, *et al*. Maternal antibody interference contributes to reduced rotavirus vaccine efficacy in developing countries [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16 (11): e1009010.
- [22] Appaiahgari MB, Glass R, Singh S, *et al*. Transplacental rotavirus IgG interferes with immune response to live oral rotavirus vaccine ORV-116E in Indian infants [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (6): 651-656.
- [23] Church JA, Chasekwa B, Rukobo S, *et al*. Predictors of oral rotavirus vaccine immunogenicity in rural Zimbabwean infants [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (13): 2870-2878.
- [24] Peter G, Myers MG, National Vaccine Advisory Committee, National Vaccine Program Office. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop [J]. *Pediatrics*, 2002, 110 (6): e67.
- [25] McGeoch LJ, Finn A, Marlow RD, *et al*. Impact of rotavirus vaccination on intussusception hospital admissions in England [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (35): 5618-5626.
- [26] Blumenfeld O, Hampe CS, Shulman LM, *et al*. An attenuation in the incidence of early childhood diabetes correlates with introduction of rotavirus vaccination in Israel [J]. *J Infect Dis*, 2021, 223 (7): 1305-1307.
- [27] Xia S, Du J, Su J, *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 [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (46): 7393-7400.
- [28] Pecenka C, Debellut F, Bar-Zeev N, *et al*. Cost-effectiveness analysis for rotavirus vaccine decision-making: how can we best inform evolving and complex choices in vaccine product selection? [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (6): 1277-1279.
- [29] Pempa, Luz ACG, Luangasanatip N, *et al*. Economic evaluation of rotavirus vaccination in children of Bhutan [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (32): 5049-5059.
- [30] Debellut F, Jaber S, Bouzya Y, *et al*. Introduction of rotavirus vaccination in Palestine: an evaluation of the costs, impact, and cost-effectiveness of Rotarix and Rotavac [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (2): e0228506.
- [31] Cho H, Lee H, Kim DS, *et al*. Socioeconomic Impact of the rotavirus vaccine in Korea: comparing the epidemiologic and economic characteristics of rotavirus gastroenteritis before and after the introduction of vaccines [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39 (5): 460-465.

收稿日期:2022-01-19 修回日期:2022-03-15 本文编辑:孙玉婷