

新形势下病毒性胃肠炎的再认识

刘岚铮, 王春荣

背景资料

A组轮状病毒 (Rotavirus, RV) 由于导致婴幼儿腹泻症状重、造成的疾病负担大, 成为全球关注的焦点。诺如病毒 (Norovirus, NV) 是导致人类非细菌性急性胃肠炎的主要病原体, 由于其传染性强, 近年来在世界各地频繁暴发, 是导致由腹泻引起的发病率和死亡率增高的主要原因, 引起了社会各界的极大关注。

刘岚铮, 王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所 山东省济南市 250021

王春荣, 副主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究。

基金项目: 济南市科技发展计划基金资助项目, No. 201221064.

作者贡献分布: 研究设计与论文写作由王春荣与刘岚铮共同完成。

通讯作者: 王春荣, 副主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所。jncdcwcr@163.com
电话: 0531-81278960

收稿日期: 2017-06-29

修回日期: 2017-07-19

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-10-08

Recognition of viral gastroenteritis under the new situation

Lan-Zheng Liu, Chun-Rong Wang

Lan-Zheng Liu, Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Science and Technology Development Plan of Ji'nan City, No. 201221064.

Correspondence to: Chun-Rong Wang, Associate Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. jncdcwcr@163.com

Received: 2017-06-29

Revised: 2017-07-19

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-10-08

Abstract

Viral gastroenteritis, also known as viral diarrhea, is an important cause of morbidity and mortality in infants and young children worldwide. At present, the primary goal of prevention and control of viral diarrhea is to decrease the incidence of severe diarrhea in infants, reduce infant mortality, and curb the outbreak of viral diarrhea effectively. There are many kinds of pathogens that can cause viral diarrhea, with Rotavirus (RV) and Norovirus (NV) being the two important pathogens. RV is the primary pathogen of severe diarrhea in infants and children, and it is also the target for the prevention and control of viral diarrhea. However, the number of outbreaks of diarrhea in China has increased significantly in recent years. As the primary pathogen of these outbreaks, NV has the characteristics of rapid variation, strong environmental resistance, low dose infection and diversity of routes of transmission. NV infection has aroused widespread concern of governments and people and become one of the important issues affecting the public health and safety of the general population. The improvement in health status has little effect on the control of viral diarrhea. This article summarizes the etiology and epidemic characteristics of viral diarrhea, discusses the main problems of its prevention and control, and reviews the molecular epidemiological characteristics and variation of NV causing diarrhea outbreaks.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病科

Key Words: Viral gastroenteritis; Outbreaks; Norovirus; Molecular epidemiological characteristics

Liu LZ, Wang CR. Recognition of viral gastroenteritis under the new situation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2528-2539 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2528.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2528>

摘要

病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis, VG)又称病毒性腹泻, 是世界范围内婴幼儿发病和死亡的重要原因。目前, 全球VG预防控制的首要目标是减少婴幼儿重症腹泻的发生, 降低婴幼儿腹泻死亡率, 有效遏制VG在人群中的暴发流行。引起VG的病原有多种, 其中两种重要的病原体是轮状病毒(Rotavirus, RV)和诺如病毒(Norovirus, NV)。RV是婴幼儿重型腹泻的首要病原, 也是VG防控的重点。然而, 中国近几年腹泻暴发疫情明显增多, NV作为暴发疫情的首要病原, 具有变异快、环境抵抗力强、低剂量感染及传播途径多样性等特点, 引起各级政府和群众的普遍关注, 成为影响广大人群公共卫生安全的重要问题之一。由于卫生状况的改善对于病毒性腹泻的控制效果甚微, 其重要性越发突出。本文就腹泻病毒的病原学和流行特征进行概述, 对引起腹泻暴发疫情NV的分子流行病学特征及变异规律进行简要综述, 探讨VG防控中面临的主要问题, 为VG的防控、临床治疗和疫苗的研究提供启发。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 病毒性胃肠炎; 暴发疫情; 诺如病毒; 分子流行病学特征

核心提要: 基于病毒性胃肠炎防控的复杂性及RNA病毒的易突变性, 有必要加强其病原学及分子流行病学等方面的研究; 在疫情防控、疫苗策略和临床管理中, 应关注疾病暴发流行中病毒基因型及亚型的变化。

刘岚铮, 王春荣. 新形势下病毒性胃肠炎的再认识. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2528-2539 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2528.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2528>

0 引言

病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis, VG)是危害人

类健康的常见病和多发病, 全球5岁以下儿童腹泻发病率位于第2位, 死亡率位于第4位^[1]。腹泻由多因素多病原引起, 以往确认的病原多为细菌, 其次是寄生虫和真菌。20世纪70年代初, 使用电镜技术发现了与腹泻相关的病毒, 确认了病毒是导致腹泻的主要病原之一^[2], 随后的研究^[3,4]进一步证实病毒是导致婴幼儿腹泻的重要原因。在我国, 病毒性腹泻(viral diarrhea, VD)又称病毒性急性胃肠炎, 属于《中华人民共和国传染病防治法》规定的丙类传染病——其他感染性腹泻中的一大类。在引起感染性腹泻的多种微生物中, 由病毒引起的占75%^[3]。

VG的病原有多种, 主要包括轮状病毒(Rotavirus, RV)(A、B和C组)、杯状病毒(Caliciviridae, CV)[诺如病毒(Norovirus, NV)和札如病毒(Sapovirus, SV)]、肠道腺病毒(40和41型)和星状病毒(Astrovirus, AstV)^[5]。A组RV主要引起婴幼儿腹泻, 针对该病毒的疫苗已在部分国家投入使用并纳入儿童计划免疫。NV是引起VG暴发的最主要病原, 尤其是近几年, 其引起的暴发疫情明显增多; 由于该病毒传染性很强, 常可导致突发性公共卫生事件, 其重要性日益突出。本文对引起VG的多种病原的生物学特性及流行特征等进行阐述, 并结合近几年来全球范围内的VD暴发疫情解读NV的分子流行病学特征及变异规律, 为疾病的防控与治疗提供参考。

1 VG的病原及流行特征

1.1 RV RV于1973年被首次发现, 根据VP6衣壳蛋白抗原特异性将其分为7组(A-G), A、B、C 3组已被证实可感染人类^[6], 其中A组是婴幼儿重型腹泻的首要病原^[7], 也是目前VD防控的重点; B组主要引起成人腹泻^[8], C组则在婴幼儿中引起散发的腹泻。据报道^[9], RV居婴幼儿急性胃肠炎常见病原体的首位, 全世界每年大约有1.11亿的5岁以下婴幼儿患RV腹泻, 其中2500万需要门诊治疗, 200万需要住院治疗, 而且每年约有35-59万婴幼儿死于RV腹泻, 82%的死亡婴幼儿发生在发展中国家。

RV的核心为双股RNA, 由11个不连续的节段组成, 分别编码病毒结构蛋白VP1-4、VP6、VP7和非结构蛋白NSP1-5^[10], 与抗原性有关的主要结构蛋白是VP4、VP6和VP7。VP7和VP4决定中和抗原G型和P型的划分, 与RV

■研究前沿
疫苗是预防控制病毒性疾病的最有效手段之一。我国兰州生物制品所生产的LLR是单价羊G10P[12]RV疫苗, 2001年在我国上市后使用量已超过500万人次, 但缺乏上市后的系统评价; 另外, 我国RV血清型别多样, 各地优势毒株不同且不断发生变化, 目前尚没有研究显示在受到一种血清型RV感染后能够激发免疫受其他血清型病毒的再次感染, 因此, 研制一种包括RV最常见的几个型别的多价疫苗是努力方向。NV分子进化快、人群感染后持续排毒、低剂量感染及传播途径多样性等原因使得流行较为严重, 然而, 目前仍没有完善的动物模型可以完全模仿NV感染, 更无有效的NV疫苗。

□ 相关报道

中国疾病预防控制中心报道, 2016-2017年冬, NV感染腹泻暴发较以往4年同期急剧增加, 疫情主要由G₁P16-G₂型感染引起; 2017年的春天, 该重组株引起的暴发在中国的北部地区蔓延开来并迅速传播。

感染免疫和疫苗研制相关, 至今已鉴定的有15个G血清型^[11]和26个P基因型^[12]。

全球系统性分析发现, RV优势血清型为G₁、G₉、G₂、G₃和G₄, 共计88.2%^[13]。但我国的RV流行血清型主要以G₁、G₃型为主, G₁为中国流行株, 2001年以后G₃所占比例明显上升, 成为一些地区的优势株^[14-16]; 但重庆地区自1998年至今仍以G₁为主要流行株^[17], 广州地区RV血清型优势株在G₁及G₃之间转换^[18]。另外, 我国1994年首次报道G₉血清型, 近年来所占比例持续上升, 已成为武汉^[19]、河北^[20]等地的优势株, 在太原有取代G₃成为优势株的趋势^[15]。P基因型相对稳定, 在我国大多数地区以P[8]及P[4]为主要流行株, P[6]只在少数地区有一定的流行; 但韩国的研究^[21]显示, P[6]的流行达到25%, 是除P[8]以外的第2种流行株。

就G、P组合型来看, 我国RV流行株呈现复杂多样的形式, 和整个亚洲的流行情况基本一致^[22], 主要流行株为G₃P[8]、G₁P[8]、G₉P[8]和G₄P[8]; 另外, 尚有一些其他的流行株, 如G₁P[4]、G₂P[8]、G₃P[9]、G₃P[4]、G₂P[6]及G₂P[4]^[14,16,19,23,24]。但和亚洲外其他国家的流行不同, 如G₁₂P[8]在非洲的流行呈上升趋势^[25], 而在我国少见; G₂P[4]在比利时^[26]、哥伦比亚^[27]优势流行, 而我国只在兰州等少数地区有流行^[14]。此外, 我国不同地区不同年份RV流行株也不同: 如2006-2007年卢龙、长春地区以G₃P[8]为主, 而兰州地区为G₁P[8]^[28], 2010-2011年上海地区则以G₉P[8]、G₁P[8]和G₃P[8]伴随流行, 构成比为25.4%、26.9%和27.5%^[29]。

1.2 CV CV包括NV和SV, 尤其NV是引起非细菌性急性胃肠炎暴发的主要病原, 也是仅次于RV引起婴幼儿急性腹泻散发的常见病原之一。

1.2.1 NV: NV的原形株是1972年Kapikian等在美国俄亥俄州Norwalk镇暴发的一次急性胃肠炎患者粪便中分离到的病毒样颗粒, 命名为诺瓦克病毒^[1], 2002年8月第8届国际病毒命名委员会批准名称为NV。NV是引起VG的重要病原之一^[30], 与食物、水源等受污染造成的急性非细菌性胃肠炎暴发密切相关。20世纪90年代以来, 研究^[31]证实NV同样是散发性急性腹泻的重要病原, 是5岁以下儿童导致腹泻病死亡的第2大病原体, 仅次于RV, 甚至在有些地区其检

出率超过了RV而位居第1。

NV基因组全长约7.5-7.7 kb, 由3个开放阅读框(open reading frames, ORF)组成。ORF1由5396个碱基(bp)组成, 编码非结构蛋白, 包括RNA依赖的RNA聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)。ORF2与ORF1有14个碱基的重复, 长约1600 bp, 编码病毒的外壳蛋白VP1, VP1可自聚成病毒样颗粒, 作为抗原用于检测血清中的特异性抗体。在RdRp和衣壳蛋白基因的重叠部位还可发生重组。由于重组NV的出现, 使基因分型变得更为复杂。即使在同一群内, 由于个别碱基的变异, 还可分为不同的亚群/亚型, 这些亚群/亚型的交替出现, 可导致疾病流行情况的改变。ORF3编码次要结构蛋白(VP2), 可能对病毒颗粒的形成起作用。根据RNA聚合酶和衣壳蛋白核苷酸序列的差异, 将NV分为6个基因群(genogroup, G I -GVI), 与人类相关的有G I、G II和GIV。传统地, 衣壳蛋白序列80%同源或者聚合酶区域G I和G II同源性分别达到85%和90%归入一类^[32], G I分为9个基因型, G II分为22个基因型。G II是世界范围内NV暴发流行的主要基因型, 2014年前优势株为G II.4, 新变异株G II.17于2014年底开始流行^[33], 2016年底被重组株G II.2替代^[34]。

1.2.2 扎如病毒: SV原型株Sapporo virus是Chiba等于1977年在日本札幌市某孤儿院的腹泻暴发中被发现而命名, 可感染人和动物引发肠胃炎。SV感染多发生于冬季, 以散发为主^[35], 主要引起5岁以下儿童和婴儿腹泻^[36], 但有研究^[37]显示成人也会感染。对于SV的流行病学研究已在许多国家和地区开展, 由于各种因素的影响, 该病毒的流行率、发病率和检出率各不相同^[38]。

SV是单股正链RNA病毒, 无囊膜, 病毒直径27-35 nm。病毒基因组包含有2个主要的ORF。基于衣壳蛋白的基因序列, SV可分为7个基因型, 其中G I、G II、GIV、GV型主要感染人, 其余的主要感染动物。流行的SV主要包括13个基因亚型^[39,40]: G I.1-5、G II.1-6、G IV.1和GV.1。

1.3 AstV AstV于1975年由Appleton等使用电镜观察急性胃肠炎患儿粪便时被首次发现, 因病毒颗粒呈现5-6个角的特征外观, 状如星形而命名。尽管AstV发现较早, 但其致病作用及地位未引起足够重视, 尤其是与腹泻的关

系. 随着研究的逐步深入, 发现AstV感染腹泻发病率高出预期结果, 尤其在婴幼儿中, AstV是引起急性VG的主要病原之一, 既可散发感染也可引起暴发流行; 另外还可引起老年人及免疫功能低下者腹泻, 也是医源性感染的重要病原^[41,42].

AstV属星状病毒科, 是星状病毒属的唯一成员, 病毒基因组是无衣壳的单股正链RNA, 无包膜, 病毒直径为40 nm, 其中包括10 nm的刺突^[43]. 病毒基因组全长6.8-7.3 kb, 有3个开放阅读框架ORF1a、ORF1b和ORF2. ORF1a和ORF1b为高度保守区, 分别编码丝氨酸蛋白酶和RNA依赖的RNA多聚酶, 后者通过核糖体读框移位机制合成1个融合蛋白; ORF2编码结构蛋白. 通过对ORF1a和ORF25'端的基因序列分析, 目前将AstV分为2个基因组(genogroup A, B)和8个基因型(AstV1-8), AstV1为大多数地区的流行优势株, 也可见其他基因型别引起的散发和暴发^[3].

1.4 肠道腺病毒 20世纪50年代初, Rowe等首次自发发性退行性病变的儿童腺体细胞培养物中发现腺病毒(Adenovirus, AdV), AdV名称由此而来. 1975年Flewen等首次应用电镜技术, 从患儿粪便中发现与胃肠炎直接相关的AdV, 这些在电镜下观察到的大多数病毒, 不能在常规的细胞培养系统中培养, 称之为肠道腺病毒(enteric adenovirus, EAdV)^[44]. EAdV是婴幼儿重症腹泻中仅次于RV的重要病原^[45], 亦有暴发流行的报道^[46,47]. 程绪杰等^[48]于1995年首次在我国腹泻患儿粪便中分离到EAdV, 何雅青等^[49]研究显示EAdV也可在无症状儿童的粪便标本中检出, 表明EAdV可能会引起隐性感染.

EAdV属腺病毒科, 病毒基因组为双链DNA, 长约35-36 kb, 蛋白外壳有252个壳粒, 无包膜. 人类AdV共有60多个血清型, 分属A-G 7个亚组, 与呼吸道感染、结膜炎及急性胃肠炎有密切关系. EAdV主要包括40型(Ad40)和41型(Ad41), 他们属于F亚组, 约70%AdV相关性胃肠炎与其相关^[44,50]. 另外A、B、C、G组AdV也与婴幼儿急性腹泻有一定关系.

2 NV与急性胃肠炎暴发

NV自登上人类历史舞台, 就是以“急性胃肠炎暴发”的面孔出现的. 1968年美国俄亥俄州诺瓦克镇一所小学发生急性腹泻暴发, 1972年

Kapikian等采用免疫电镜技术从中检出了病原并定名为诺瓦克病毒^[1], 2002年批准名称为NV. 随着分子生物学技术的发展和检测手段的进步, NV的重要性和危害性逐渐被全面、系统的认识. NV可在所有年龄段、不同场所引起腹泻暴发^[51-53]. 在美国, 大约94%的胃肠炎暴发是由NV引起的^[54], 由于该病毒传染性很强, 常可导致突发性公共卫生事件, 美国已将其列为乙类生物恐怖因子. 2006年底至2007年初, 日本发生了大规模的NV暴发流行, 引起了世界各国的高度重视, 我国卫生部2007年特别制定了关于NV感染性腹泻的防治方案. 目前, NV已成为引起全球急性肠胃炎暴发流行的首要病原^[55,56].

NV的暴发原因可归为3类: 一是食物污染. 食品在种植、加工、储存中被污染, 饮食从业人员携带病毒, 某些水产品在水体中被污染; 二是生活饮用水污染; 三是与患者密切接触或接触被病毒污染的环境和物品而感染.

近年来NV暴发呈上升趋势, 在引起全球食源性疾病暴发中排第1位, 占食源性疾病暴发的50%以上, 在非菌性胃肠炎暴发中占90%以上. 2006-2008年日本和英国发生的史上规模最大的NV疫情均与生食NV污染的贝类有关^[57,58]; 2010年欧盟发生了84起有明显证据的食源性NV暴发事件, 主要涉及到地食物有贝类水产品(25%)、自助餐食物(22.6%)和水果类食物(9.5%)^[59]. 2009-2012年美国CDC食源性暴发监测数据显示由NV引起的有1008起, 占有食源性暴发的48%, 其中324起暴发涉及一种食物污染, 主要涉及到地食物有绿叶蔬菜(30%)、水果(16%)和贝类水产品(13%)^[60]. 2012年广州大学城6所学校发生涉及652人的疫情, 是由NV感染的厨师通过污染食物引起^[61]. 2016-02, 厦门市发生一起旅游团食源性胃肠炎暴发事件, 经流行病学调查和实验室检测, 确认是食用被NV污染的烤生蚝引起^[62].

NV不会在食品中生长, 因此在食物的生产和贮藏过程中病毒污染量不会增长, 但是NV感染性强, 少量(10-100个)的病毒粒子即可引发感染^[63], 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将其定为B类病原. 水果和蔬菜在加工之前被灌溉水或有机肥料中的NV污染, 如葡萄、草莓等通常被认为是NV暴发的载体^[64]. NV污染海产品可分为2个途径,

创新盘点

本文对引起病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis, VG)主要病原体的基因特征及生物学特性等进行阐述, 结合近几年全球范围内VG暴发疫情解读NV的分子流行病学特征及变异规律, 为疾病的防控、临床治疗和疫苗研究提供参考.

应用要点

NV是非细菌性腹泻暴发的最主要病原,尤其是近几年,其引起的暴发疫情急剧增多,分析腹泻暴发疫情中NV的分子进化及变异规律,可为疫情的监测和防控以及疫苗的研究提供启发。

一是贝壳类生活在被NV污染的海洋环境;二是除了贝类以外的海产品被感染了NV的食品操作人员二次污染所致^[65-67]。

3 NV暴发的分子流行病学

3.1 G II.4型NV 尽管NV具有广泛的遗传多样性,但有一个基因型,即G II.4,是世界各国急性胃肠炎中最常见的NV亚型^[68,69]。MATTHEWS等对1983-2010年全球902起NV感染性腹泻事件进行分析发现,G I型感染占13%,G I+G II混合感染占12%,G II感染占75%;其中G II.4感染占暴发事件的三分之一^[70]。自2002年以来,G II.4就成为全球流行优势株,负责70-80%不同场所和传播途径的NV暴发^[71-73],每隔2-4年就发生一次变异出现新的G II.4变异株,导致NV暴发流行。其中小于5岁的儿童和大于65岁的老人更是严重的NV胃肠炎高危组,可能原因是免疫不成熟或免疫衰退^[74,75]。在G II.4病例中,中位年龄是1岁,高危年龄组占病例的81%,这个年龄分布符合一般的NV流行病学。

G II.4型NV感染会产生严重的临床表现及较多的住院病例^[76],近90%严重性NV胃肠炎与G II.4有关^[77]。2012-04美国一家度假酒店发生了一起NV胃肠炎暴发事件^[78],感染基因型为G II.4 Den Haag亚型;2013-01广州某高校发生NV感染性腹泻,涉及病例141例,由G II.4/Sydney_2012变异株引起^[79],该基因型在2013-01/2014-10广东省腹泻暴发疫情中最常见。2014-11/2015-01广东省发生29起腹泻暴发疫情,涉及10个城市2340例患者,首次检测到G II.17型,该变异株感染占NV暴发疫情的83%^[33],表明非G II.4型NV也会成为优势基因型。考虑到非G II.4型NV的周期性高活性并不少见,因此单独基因型的变化,也并不那么令人惊讶^[80,81]。但G II.4流行时代是否真正结束?

3.2 非G II.4型NV 尽管在过去的二十年中,G II.4型NV具有压倒性的流行优势,然而研究^[82]显示非G II.4株如G II.3在住院小儿腹泻病例中也是存在的,说明流行的NV不限于G II.4基因型。值得关注的是,越来越多的证据^[83]表明,不同亚型的NV循环是高度动态变化的,可能与群体免疫有关。

2014-2015年冬,罕见的G II.17型NV在中国的广东省^[33]、江苏省^[61]以及香港^[84]迅速出现并广泛传播,同期日本^[85]也报道了G II.17株

不寻常的活性增加。2014-09,G II.17变异株在香港和江苏被首次发现,同年11月出现在广州,12月出现在日本。研究^[84]显示,2014年底出现的G II.17 Kawasaki 2014与以前流行的G II.17株系统发育不同,提示新的G II.17株具有快速进化、广泛识别和免疫逃脱的可能。

以往研究表明,G II.4是2014年前主要的NV流行基因型,而世界范围内NV G II.17很少报道,这可以由GenBank中存放基因序列数量的巨大差异看出。2014-2015年冬季以前,唯一的报道^[86]是2012-2013年肯尼亚环境水源调查中发现G II.17型占据主导地位。然而,G II.17感染在非洲和南美洲中部进行的研究^[87-89]中更为常见。表观地理分布特征显示,G II.17感染可能依赖于宿主的遗传因素,新G II.17 Kawasaki 2014在香港和亚洲其他地区的迅速出现和广为传播引起了人们广泛关注,该变种是否已经克服了遗传障碍值得深究。

和G II.4感染明显不同的是,G II.17 Kawasaki 2014针对所有年龄组^[84],年龄中位数为49岁,原来所谓的高危人群只占总病例的52.3%;年龄在5-65岁的儿童和成人比例的增加是令人担忧的,因为以前不易受攻击的人群通常被认为不缺乏免疫力,因此不会出现需要医疗救助的严重的NV胃肠炎;这可能源于该毒株的罕见,人们缺乏暴露导致免疫力的广泛缺乏。此外,G II.17感染病例中更高比例的≥85岁老年人可能有很重要的临床意义,因为这一年龄组可能与NV胃肠炎死亡率相关^[90]。

然而,2016-2017年冬,NV暴发腹泻疫情较以往4年同期急剧增加(2016年56起与2012年6起、2013年11起、2014年36起、2015年14起),尤其在中国的南部地区。56起暴发疫情中有44起是由重组的NV G II.P16-G II.2感染引起^[34],近期德国也有类似报道^[91],显示该型毒株可能替代G II.17成为新的流行优势株;其中38起(78%)发生在幼儿园,确切的原因未知,但与Parra等^[92]报道的非G II.4型更易感染婴幼儿似乎一致。在2017年的春天,该型毒株在中国的北部地区蔓延开来并迅速传播,对该毒株出现的机制应进行深入研究。

3.3 NV基因型快速变化的可能机制 研究^[93]发现,RNA病毒以每年每个位点 10^{-3} 核苷酸替换的速率快速进化,在一定的免疫压力下,病毒的遗传多样性对维持其适应性和生存至关重要^[94]。

在过去的四十年, NV G II.4 VP1以每年每个位点 4.3×10^{-3} 核苷酸替换的速率稳定进化^[95]. 第一个已知的NV胃肠炎大流行发生在1996年, 并伴随新的G II.4 95/96变异株的出现^[96], 此后每2-4年就出现一次免疫逃逸变异株^[97-100], 成为主要的NV流行基因型; G II.4 VP1比其他基因型有更快的进化^[101], 这也许能解释其流行的主导地位.

因此, 近期流行的NV基因型的快速变化, 可能也是源于VP1进化的速度. 研究^[84]显示, 2014年底出现的G II.17 Kawasaki 2014 VP1以每年每个位点 1.2×10^{-2} - 2.1×10^{-2} 核苷酸替换的速度快速进化, 这比G II.4 VP1以及以往其他型别如G II.3和G II.7要快一个数量级的速度(分别为每年每个位点 4.2×10^{-3} - 6×10^{-3} 和 2.3×10^{-3} 核苷酸替换)^[82,95,101-103]. 值得注意的是, G II.17进化速率可能不是恒定的, 只是在近几年加速, 因为使用较短时间内收集的序列评估可能倾向于进化速率的高估^[104], 该突变也可能转瞬即逝^[105]. 因此, 合乎情理的推断是G II.17 Kawasaki 2014可能也是通过免疫逃脱, 在出现2年后其超越了G II.4 Sydney 2012^[106], 而后者可能遇到了2014-2015年冬天的群体免疫.

令人震惊的是, 在2016-2017年冬天, 重组株G II.P16-G II.2替代G II.17 Kawasaki 2014成为NV流行优势株^[34]. G II.17 Kawasaki 2014在流行2年后就遭遇快速替代, 提示NV基因型之间存在激烈的生存竞争, 说明NV不同基因型循环流行的高度动态性和不可预测性. 这是否可以说, 重组株G II.P16-G II.2拥有更快的进化速度, 亦或是具有进一步获得毒力和传播能力的潜力? 一个以前罕见的NV变异株的优势流行, 其是否坚持存在并在即将到来的2017-2018冬天展示NV冬季季节性流行特征, 这仍然是未知的. 考虑到NV重组株G II.P16-G II.2在当前疫情蔓延中仍然占据主导地位, 密切监测这一新的G II.2变异株在全球的传播是必要的.

4 VG防控面临的机遇与挑战

研究表明, RV的发病率并没有因为全球范围内总腹泻发病的减少而降低, 甚至有增高的趋势. 疫苗是预防控制病毒性疾病的最有效手段之一. 目前针对RV的疫苗(Rotarix、RotaTeq以及LLR)已在全球100多个国家及地区投入使用, 并纳入一些国家的儿童计划免疫程序.

美国在2006年将牛五价RV疫苗RotaTeq(血清型为G1、G2、G3和G4及P[8])纳入其国家的儿童计划免疫程序后, 经过一年的接种, 在2007-2008年度RV所致重症腹泻的发病较2006-2007年度下降了86%. WHO继2007年推荐发达国家在其儿童的计划免疫程序中使用RV疫苗后, 2009年又推荐其所有成员国将RV疫苗纳入儿童计划免疫程序. 我国兰州生物制品所生产的LLR是单价羊G10P[12]RV疫苗, 2001年在我国上市后使用量已超过500万人次, 但缺乏上市后的系统评价^[107]; 由于我国RV血清型别多样, 各地优势毒株不同且在不断更新和变化, 目前尚没有研究显示在受到一种血清型RV感染后能够激发免受其他血清型病毒的再次感染. 因此, 有必要研制和引进有效的RV疫苗尤其需要注意其地区差异性 & 流行株的变化, 并及时进行疫苗效果评价.

NV是导致人类非细菌性急性胃肠炎的主要病原体, 由于其传染性强, 近年来在世界各地频繁暴发, 是导致由腹泻引起的发病率和死亡率增高的主要原因, 引起了社会各界的极大关注. NV分子进化快、人群感染后持续排毒、低剂量感染及传播途径多样性等原因使得流行较为严重. 目前, NV疫苗的研究主要集中在以下3方面: (1)利用昆虫细胞或真核系统表达NV的VP1蛋白可形成病毒样颗粒, 其形状和免疫原性与天然NV相似^[108], 能诱导较高的抗体反应, 然而由于其生产工艺复杂和生产成本高, 这类疫苗目前还只是处于研发阶段, 难以推广应用; (2)NV的亚病毒颗粒具有一定的免疫原性, 适用于研制亚单位疫苗, 亚单位疫苗仅用病毒的主要表面蛋白质, 可避免产生许多无关抗原诱发的抗体, 从而减少疫苗的不良反应和疫苗引起的相关疾病, 但他的不足之处是免疫原性较低, 需与佐剂合用才能产生好的免疫效果. 刘波等^[109]研究团队于2016年成功表达纯化猴源NV亚病毒颗粒蛋白, 与佐剂联合免疫小鼠后得到免疫原性较高的多抗, 为亚单位疫苗研发奠定了基础; (3)利用体外培养进行减毒疫苗或灭活疫苗的研发是最为理想的方法. 2016-07美国NV研究中心报道^[110], 其研究团队在人小肠肠道类细胞的基础上, 摸索出了人NV培养系统, 能有效地支持NV的复制, 而且还发现胆汁等添加剂可以使复制效率稍低的某些NV亚型高效地复制. 这一研究成果

■名词解释

非G II.4型NV: 尽管NV具有广泛的遗传多样性, 但G II.4型NV是2014年以前世界各国急性胃肠炎中最常见的NV亚型, 其他罕见的基因型统称为非G II.4型NV.

□ 同行评价

VG是由病毒引起的一组十分常见的急性消化道传染病。本述评综述的内容对指导病毒性腹泻的防控、临床诊治有一定参考价值。

将极大地推动NV的基础研究和疫苗研发。然而, 由于人的肠道组织来源有限, 不可能应用于病毒大规模的培养和疫苗生产。因此, 有必要找到一个能用于复制人NV的组织细胞培养系统或动物模型来替代人类肠道组织。科学家们对人类NV感染的动物模型研究从未间断, 然而, 目前仍没有完善的动物模型可以完全模仿人NV感染。

尽管对NV的研发越发深入, 但目前还没有有效的NV疫苗, 主要困难在于: (1)病毒遗传多样性, 不同基因型间交叉反应低, 人们对其感染和免疫学、进化机制方面了解不充分; (2)缺乏完善的动物模型, 使疫苗的有效性、安全性、稳定性及免疫力持续时间等评估难以全面开展; (3)体外培养不完善, 使灭活疫苗或减毒疫苗研发困难。此外, 计划免疫程序的复杂与紧张、疫苗的不良反应事件等因素阻碍了疫苗的研发和推广。然而, 随着科学技术的进步、动物模型与体外培养技术的完善, 相信未来可以研制出安全、有效的疫苗。

5 结论

鉴于VG防控的复杂性, 应进一步加强我国VD的监测网络建设, 提高监测能力和监测质量, 科学地阐明我国VD的流行规律、发病状况和疾病负担; 加快我国腹泻病毒疫苗的研制和应用, 尤其是RV疫苗或将在未来几年纳入我国儿童的计划免疫程序, 应建立疫苗上市后的评价体系。针对NV感染急性胃肠炎暴发持续存在的现状, 采用常规监测为基础与暴发监测相结合的模式, 探索有效防控NV感染的策略, 提升我国VG暴发的调查处理和实验室检测能力, 为疫苗等干预措施的研发和评价奠定基础。

6 参考文献

- Global Health Data Exchange: Institute for Health Metrics and Evaluation. 2013. Available from: URL: <http://vizhub.healthdata.org/iran/arrow.php>
- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075-1081 [PMID: 4117963]
- Nguyen TA, Yagyu F, Okame M, Phan TG, Trinh QD, Yan H, Hoang KT, Cao AT, Le Hoang P, Okitsu S, Ushijima H. Diversity of viruses associated with acute gastroenteritis in children

- hospitalized with diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Med Virol* 2007; 79: 582-590 [PMID: 17385670 DOI: 10.1002/jmv.20857]
- Fodha I, Chouikha A, Peenze I, De Beer M, Dewar J, Geyer A, Messaadi F, Trabelsi A, Boujaafar N, Taylor MB, Steele D. Identification of viral agents causing diarrhea among children in the Eastern Center of Tunisia. *J Med Virol* 2006; 78: 1198-1203 [PMID: 16847966 DOI: 10.1002/jmv.20681]
- Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 247-262 [PMID: 12667234 DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00560.x]
- Nakata S, Estes MK, Graham DY, Wang SS, Gary GW, Melnick JL. Detection of antibody to group B adult diarrhea rotaviruses in humans. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 812-818 [PMID: 3034964]
- Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bédard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004; 22: 2013-2017 [PMID: 15121314 DOI: 10.1016/j.vaccine.2003.10.029]
- Tang B, Gilbert JM, Matsui SM, Greenberg HB. Comparison of the rotavirus gene 6 from different species by sequence analysis and localization of subgroup-specific epitopes using site-directed mutagenesis. *Virology* 1997; 237: 89-96 [PMID: 9344910 DOI: 10.1006/viro.1997.8762]
- Bicer S, Col D, Erdag GC, Giray T, Gurol Y, Yilmaz G, Vitrinel A, Ozelgun B. A retrospective analysis of acute gastroenteritis agents in children admitted to a university hospital pediatric emergency unit. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e9148 [PMID: 25147694 DOI: 10.5812/jjm.9148]
- 李丹地, 段招军, 章青, 刘娜, 谢华萍, 崔淑贤, 靳淼, 杨雪梅, 郑丽舒, 黄灿平, 匡治州, 王忠山, 方肇寅. G5型人A组轮状病毒LL36755株的VP4、VP6和NSP4编码基因的分子特征. *病毒学报* 2007; 23: 196-199
- Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22: 2221-2225 [PMID: 15149780 DOI: 10.1016/j.vaccine.2003.11.037]
- Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, Weissbrich B. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2116-2122 [PMID: 17475762 DOI: 10.1128/JCM.00027-07]
- Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998; 279: 1371-1376 [PMID: 9582045 DOI: 10.1001/jama.279.17.1371]
- Jin Y, Ye XH, Fang ZY, Li YN, Yang XM, Dong QL, Huang X. Molecular epidemic features and variation of rotavirus among children with diarrhea in Lanzhou, China, 2001-2006. *World J Pediatr* 2008; 4: 197-201 [PMID: 18822928 DOI: 10.1007/s12519-008-0036-4]
- 任斌知, 赵嵘, 王乃昌, 张凡非, 刘元. 2010-2012年太原市腹泻住院婴幼儿轮状病毒流行及型别特征. *实用医技杂志* 2014; 21: 229-233
- Sai L, Sun J, Shao L, Chen S, Liu H, Ma L.

- Epidemiology and clinical features of rotavirus and norovirus infection among children in Ji'nan, China. *Virol J* 2013; 10: 302 [PMID: 24099150 DOI: 10.1186/1743-422X-10-302]
- 17 任增志, 孔元梅, 王倩倩. 重庆地区5岁以内儿童腹泻病毒病原及流行病学特点. *中国生物制品学杂志* 2013; 26: 548-552
 - 18 宗文萍, 向文龙, 俞守义, 陈清, 胡贵方. 广州地区秋冬季腹泻患者轮状病毒分子流行病学特征研究. *实用医学杂志* 2011; 27: 682-684
 - 19 Wang YH, Pang BB, Ghosh S, Zhou X, Shintani T, Urushibara N, Song YW, He MY, Liu MQ, Tang WF, Peng JS, Hu Q, Zhou DJ, Kobayashi N. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013. *PLoS One* 2014; 9: e88850 [PMID: 24676363 DOI: 10.1371/journal.pone.0088850]
 - 20 Lin Q, Jin M, Li HY, Cui SX, Zhang Q, Liu N, Feng SL, Duan ZJ. [Detection and typing assay of norovirus in acute hospitalizations among children less than 5 years old from 2008 to 2009 in Lulong, Hebei province]. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2012; 26: 11-13 [PMID: 22919742]
 - 21 Than VT, Kim W. Prevalence of rotavirus genotypes in South Korea in 1989-2009: implications for a nationwide rotavirus vaccine program. *Korean J Pediatr* 2013; 56: 465-473 [PMID: 24348658 DOI: 10.3345/kjp.2013.56.11.465]
 - 22 Kawai K, O'Brien MA, Goveia MG, Mast TC, El Khoury AC. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review. *Vaccine* 2012; 30: 1244-1254 [PMID: 22212128 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.092]
 - 23 王宏. 我国甘肃、江苏、吉林三省五岁以下腹泻住院儿童轮状病毒的分子流行病学研究. 北京市: 中国疾病预防控制中心, 2009
 - 24 Zhang YX, Zhu QR, Zeng M. [Molecular epidemiology of rotavirus in children with acute diarrhea in Shanghai port area]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2010; 31: 103-104 [PMID: 20302712]
 - 25 Oluwatoyin Japhet M, Adeyemi Adesina O, Famurewa O, Svensson L, Nordgren J. Molecular epidemiology of rotavirus and norovirus in Ile-Ife, Nigeria: high prevalence of G12P[8] rotavirus strains and detection of a rare norovirus genotype. *J Med Virol* 2012; 84: 1489-1496 [PMID: 22825829 DOI: 10.1002/jmv.23343]
 - 26 Matthijnssens J, Zeller M, Heylen E, De Coster S, Vercauteren J, Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarro M, Azou M, Capiou H, De Koster J, Maernoudt AS, Raes M, Verdonck L, Verghote M, Vergison A, Van Damme P, Van Ranst M; RotaBel study group. Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalized cases compared with unvaccinated hospitalized cases, despite high vaccine effectiveness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O702-O710 [PMID: 24580887 DOI: 10.1111/1469-0691.12612]
 - 27 Cotes-Cantillo K, Paternina-Cacedo A, Coronell-Rodríguez W, Alvis-Guzmán N, Parashar UD, Patel M, De la Hoz-Restrepo F. Effectiveness of the monovalent rotavirus vaccine in Colombia: a case-control study. *Vaccine* 2014; 32: 3035-3040 [PMID: 24699470 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.064]
 - 28 Li DD, Liu N, Yu JM, Zhang Q, Cui SX, Zhang DL, Yang SH, Cao DJ, Xu ZQ, Duan ZJ. Molecular epidemiology of G9 rotavirus strains in children with diarrhoea hospitalized in Mainland China from January 2006 to December 2007. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 5: F40-F45 [PMID: 19931718 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.073]
 - 29 Lu L, Jia R, Zhong H, Xu M, Su L, Cao L, Dong Z, Dong N, Xu J. Molecular characterization and multiple infections of rotavirus, norovirus, sapovirus, astrovirus and adenovirus in outpatients with sporadic gastroenteritis in Shanghai, China, 2010-2011. *Arch Virol* 2015; 160: 1229-1238 [PMID: 25772574 DOI: 10.1007/s00705-015-2387-1]
 - 30 Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, Ando T, Glass RI. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1-7 [PMID: 12089655 DOI: 10.1086/341085]
 - 31 Chikhi-Brachet R, Bon F, Toubiana L, Pothier P, Nicolas JC, Flahault A, Kohli E. Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4266-4272 [PMID: 12409408 DOI: 10.1128/JCM.40.11.4266-4272.2002]
 - 32 Huang J, Xu X, Weng Q, Hong H, Guo Z, He S, Niu J. Serial foodborne norovirus outbreaks associated with multiple genotypes. *PLoS One* 2013; 8: e63327 [PMID: 23667602 DOI: 10.1371/journal.pone.0063327]
 - 33 Lu J, Sun L, Fang L, Yang F, Mo Y, Lao J, Zheng H, Tan X, Lin H, Rutherford S, Guo L, Ke C, Hui L. Gastroenteritis Outbreaks Caused by Norovirus GII.17, Guangdong Province, China, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1240-1242 [PMID: 26080037 DOI: 10.3201/eid2107.150226]
 - 34 Ao Y, Wang J, Ling H, He Y, Dong X, Wang X, Peng J, Zhang H, Jin M, Duan Z. Norovirus GII. P16/GII.2-Associated Gastroenteritis, China, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1172-1175 [PMID: 28430563 DOI: 10.3201/eid2307.170034]
 - 35 Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinjé J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 246-253 [PMID: 12115089 DOI: 10.1086/341408]
 - 36 Hansman GS, Saito H, Shibata C, Ishizuka S, Oseto M, Oka T, Takeda N. Outbreak of gastroenteritis due to sapovirus. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1347-1349 [PMID: 17267629 DOI: 10.1128/JCM.01854-06]
 - 37 Xu Q, Lang LN, Zhang J, Qian Y, Jia LP, Zhang Z, Wang QH. [An acute norovirus gastroenteritis outbreak in a hospital]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2008; 30: 535-539 [PMID: 19024380]
 - 38 Amar CF, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauchlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study

- (1993-1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 311-323 [PMID: 17447091 DOI: 10.1007/s10096-007-0290-8]
- 39 Hansman GS, Oka T, Katayama K, Takeda N. Human sapoviruses: genetic diversity, recombination, and classification. *Rev Med Virol* 2007; 17: 133-141 [PMID: 17340567 DOI: 10.1002/rmv.533]
- 40 Iwai M, Hasegawa S, Obara M, Nakamura K, Horimoto E, Takizawa T, Kurata T, Sogen S, Shiraki K. Continuous presence of noroviruses and sapoviruses in raw sewage reflects infections among inhabitants of Toyama, Japan (2006 to 2008). *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 1264-1270 [PMID: 19124591 DOI: 10.1128/AEM.01166-08]
- 41 Shastri S, Doane AM, Gonzales J, Upadhyayula U, Bass DM. Prevalence of astroviruses in a children's hospital. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2571-2574 [PMID: 9705394]
- 42 Moe CL, Allen JR, Monroe SS, Gary HE Jr, Humphrey CD, Herrmann JE, Blacklow NR, Carcamo C, Koch M, Kim KH. Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunoassay and RNA probe. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2390-2395 [PMID: 1774241]
- 43 Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 797-801 [PMID: 7790440]
- 44 Jones MS 2nd, Harrach B, Ganac RD, Gozum MM, Dela Cruz WP, Riedel B, Pan C, Delwart EL, Schnurr DP. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J Virol* 2007; 81: 5978-5984 [PMID: 17360747 DOI: 10.1128/JVI.02650-06]
- 45 Shinozaki T, Araki K, Fujita Y, Kobayashi M, Tajima T, Abe T. Epidemiology of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children in the Tokyo area. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 543-547 [PMID: 1662830 DOI: 10.3109/00365549109105175]
- 46 Jarecki-Khan K, Unicomb LE. Seroprevalence of enteric and nonenteric adenoviruses in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2733-2734 [PMID: 1400977]
- 47 Van R, Wun CC, O'Ryan ML, Matson DO, Jackson L, Pickering LK. Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr* 1992; 120: 516-521 [PMID: 1313095 DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82477-1]
- 48 程绪杰, 王树惠, 张云. 我国肠道腺病毒的分离与鉴定. *中国医学科学院学报* 1995; 17: 16-19
- 49 何雅青, 杨洪, 黄福新, 林奕芝. 深圳市婴幼儿腹泻中肠道腺病毒感染的流行特点调查. *中华流行病学杂志* 2001; 22: 96-98
- 50 Shimizu H, Phan TG, Nishimura S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infect Genet Evol* 2007; 7: 279-284 [PMID: 17157081 DOI: 10.1016/j.meegid.2006.11.005]
- 51 Lopman BA, Brown DW, Koopmans M. Human caliciviruses in Europe. *J Clin Virol* 2002; 24: 137-160 [PMID: 11856616 DOI: 10.1016/S1386-6532(01)00243-8]
- 52 Girish R, Broor S, Dar L, Ghosh D. Foodborne outbreak caused by a Norwalk-like virus in India. *J Med Virol* 2002; 67: 603-607 [PMID: 12116011 DOI: 10.1002/jmv.10145]
- 53 McCarthy M, Estes MK, Hyams KC. Norwalk-like virus infection in military forces: epidemic potential, sporadic disease, and the future direction of prevention and control efforts. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2: S387-S391 [PMID: 10804153 DOI: 10.1086/315582]
- 54 Lee BE, Preiksaitis JK, Chui N, Chui L, Pang XL. Genetic relatedness of noroviruses identified in sporadic gastroenteritis in children and gastroenteritis outbreaks in northern Alberta. *J Med Virol* 2008; 80: 330-337 [PMID: 18098165 DOI: 10.1002/jmv.21061]
- 55 Rocha-Pereira J, Van Dycke J, Neyts J. Norovirus genetic diversity and evolution: implications for antiviral therapy. *Curr Opin Virol* 2016; 20: 92-98 [PMID: 27736665 DOI: 10.1016/j.coviro.2016.09.009]
- 56 Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD, Parashar UD. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLoS Med* 2016; 13: e1001999 [PMID: 27115709 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001999]
- 57 Iijima Y, Tanaka S, Ohishi H. Multiple outbreaks of gastroenteritis due to a single strain of genotype GII/4 norovirus in Kobe, Japan, 2006: risk factors for norovirus spread in health care settings. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 419-422 [PMID: 18806359]
- 58 Huppertz C, Munnoch SA, Worgan T, Merritt TD, Dalton C, Kelly PM, Durrheim DN. A norovirus outbreak associated with consumption of NSW oysters: implications for quality assurance systems. *Commun Dis Intell Q Rep* 2008; 32: 88-91 [PMID: 18522310]
- 59 Belliot G, Lopman BA, Ambert-Balay K, Pothier P. The burden of norovirus gastroenteritis: an important foodborne and healthcare-related infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 724-730 [PMID: 24943671 DOI: 10.1111/1469-0691.12722]
- 60 Hall AJ, Wikswo ME, Pringle K, Gould LH, Parashar UD; Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Vital signs: foodborne norovirus outbreaks - United States, 2009-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 491-495 [PMID: 24898166]
- 61 Fu J, Ai J, Jin M, Jiang C, Zhang J, Shi C, Lin Q, Yuan Z, Qi X, Bao C, Tang F, Zhu Y. Emergence of a new GII.17 norovirus variant in patients with acute gastroenteritis in Jiangsu, China, September 2014 to March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20: pii: 21157 [PMID: 26111236 DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.24.21157]
- 62 王坤明, 柯明月, 施红, 林英华. 一起疑似食源性诺如病毒胃肠炎事件病原分子生物学特征分析. *中国食品卫生杂志* 2017; 29: 42-46
- 63 Glass RI, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, Parashar UD, Bresee JS, Monroe SS. The epidemiology of enteric caliciviruses from

- humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2: S254-S261 [PMID: 10804134 DOI: 10.1086/315588]
- 64 Carter MJ. Enterically infecting viruses: pathogenicity, transmission and significance for food and waterborne infection. *J Appl Microbiol* 2005; 98: 1354-1380 [PMID: 15916649 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2005.02635.x]
 - 65 Boxman IL, Tilburg JJ, Te Loeke NA, Vennema H, Jonker K, de Boer E, Koopmans M. Detection of noroviruses in shellfish in the Netherlands. *Int J Food Microbiol* 2006; 108: 391-396 [PMID: 16499983 DOI: 10.1016/j.jifoodmicro.2006.01.002]
 - 66 Cheesbrough JS, Green J, Gallimore CI, Wright PA, Brown DW. Widespread environmental contamination with Norwalk-like viruses (NLV) detected in a prolonged hotel outbreak of gastroenteritis. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 93-98 [PMID: 11057964 DOI: 10.1017/S095026889900432X]
 - 67 Ueki Y, Sano D, Watanabe T, Akiyama K, Omura T. Norovirus pathway in water environment estimated by genetic analysis of strains from patients of gastroenteritis, sewage, treated wastewater, river water and oysters. *Water Res* 2005; 39: 4271-4280 [PMID: 16221484 DOI: 10.1016/j.watres.2005.06.035]
 - 68 Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 373-381 [PMID: 24989606 DOI: 10.1128/JCM.01535-14]
 - 69 Siebenga JJ, Vennema H, Zheng DP, Vinjé J, Lee BE, Pang XL, Ho EC, Lim W, Choudekar A, Broor S, Halperin T, Rasool NB, Hewitt J, Greening GE, Jin M, Duan ZJ, Lucero Y, O'Ryan M, Hoehne M, Schreier E, Ratcliff RM, White PA, Iritani N, Reuter G, Koopmans M. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007. *J Infect Dis* 2009; 200: 802-812 [PMID: 19627248 DOI: 10.1086/605127]
 - 70 Matthews JE, Dickey BW, Miller RD, Felzer JR, Dawson BP, Lee AS, Rocks JJ, Kiel J, Montes JS, Moe CL, Eisenberg JN, Leon JS. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1161-1172 [PMID: 22444943 DOI: 10.1017/S0950268812000234]
 - 71 Vega E, Barclay L, Gregoricus N, Shirley SH, Lee D, Vinjé J. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 147-155 [PMID: 24172151 DOI: 10.1128/JCM.02680-13]
 - 72 Bernard H, Höhne M, Niendorf S, Altmann D, Stark K. Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001-2009: eight seasons of routine surveillance. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 63-74 [PMID: 23517686 DOI: 10.1017/S0950268813000435]
 - 73 Greening GE, Hewitt J, Rivera-Aban M, Croucher D. Molecular epidemiology of norovirus gastroenteritis outbreaks in New Zealand from 2002-2009. *J Med Virol* 2012; 84: 1449-1458 [PMID: 22825824 DOI: 10.1002/jmv.23349]
 - 74 Franck KT, Fonager J, Ersbøll AK, Böttiger B. Norovirus epidemiology in community and health care settings and association with patient age, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1123-1131 [PMID: 24960024 DOI: 10.3201/eid2007.130781]
 - 75 Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 69-74 [PMID: 16460549 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01299.x]
 - 76 Desai R, Hembree CD, Handel A, Matthews JE, Dickey BW, McDonald S, Hall AJ, Parashar UD, Leon JS, Lopman B. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 189-193 [PMID: 22491335 DOI: 10.1093/cid/cis372]
 - 77 Chan MC, Leung TF, Kwok AK, Lee N, Chan PK. Characteristics of patients infected with norovirus GII.4 Sydney 2012, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 658-661 [PMID: 24656073 DOI: 10.3201/eid2004.13457]
 - 78 Leshem E, Gastañaduy PA, Trivedi T, Laufer Halpin A, Pringle J, Lang F, Gregoricus N, Vinjé J, Behraves CB, Parashar U, Hall AJ. Norovirus in a United States virgin islands resort: outbreak investigation, response, and costs. *J Travel Med* 2016; 23 [PMID: 27296584 DOI: 10.1093/jtm/taw040]
 - 79 蔡文锋, 谢华萍, 刘于飞, 袁俊, 肖新才, 丁鹏, 陈纯, 张笃, 陈建东. 一起食源性诺如病毒GII.4/Sydney_2012变异株感染暴发的调查. *中华流行病学杂志* 2013; 34: 804-807
 - 80 Leshem E, Barclay L, Wikswo M, Vega E, Gregoricus N, Parashar UD, Vinjé J, Hall AJ. Genotype GI.6 norovirus, United States, 2010-2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1317-1320 [PMID: 23876252 DOI: 10.3201/eid1908.130445]
 - 81 Vega E, Vinjé J. Novel GII.12 norovirus strain, United States, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1516-1518 [PMID: 21801639 DOI: 10.3201/eid1708.110025]
 - 82 Boon D, Mahar JE, Abente EJ, Kirkwood CD, Purcell RH, Kapikian AZ, Green KY, Bok K. Comparative evolution of GII.3 and GII.4 norovirus over a 31-year period. *J Virol* 2011; 85: 8656-8666 [PMID: 21715504 DOI: 10.1128/JVI.00472-11]
 - 83 Sakon N, Yamazaki K, Nakata K, Kanbayashi D, Yoda T, Mantani M, Kase T, Takahashi K, Komano J. Impact of genotype-specific herd immunity on the circulatory dynamism of norovirus: a 10-year longitudinal study of viral acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2015; 211: 879-888 [PMID: 25210139 DOI: 10.1093/infdis/jiu496]
 - 84 Chan MC, Lee N, Hung TN, Kwok K, Cheung K, Tin EK, Lai RW, Nelson EA, Leung TF, Chan PK. Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. *Nat Commun* 2015; 6: 10061 [PMID: 26625712 DOI: 10.1038/ncomms10061]
 - 85 Matsushima Y, Ishikawa M, Shimizu T, Komane

- A, Kasuo S, Shinohara M, Nagasawa K, Kimura H, Ryo A, Okabe N, Haga K, Doan YH, Katayama K, Shimizu H. Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region. *Euro Surveill* 2015; 20: pii: 21173 [PMID: 26159307 DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.26.21173]
- 86 Kiulia NM, Mans J, Mwenda JM, Taylor MB. Norovirus GII.17 Predominates in Selected Surface Water Sources in Kenya. *Food Environ Virol* 2014; 6: 221-231 [PMID: 25059212 DOI: 10.1007/s12560-014-9160-6]
- 87 Galeano ME, Martinez M, Amarilla AA, Russomando G, Miagostovich MP, Parra GI, Leite JP. Molecular epidemiology of norovirus strains in Paraguayan children during 2004-2005: description of a possible new GII.4 cluster. *J Clin Virol* 2013; 58: 378-384 [PMID: 23932334 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.07.008]
- 88 Mans J, Murray TY, Taylor MB. Novel norovirus recombinants detected in South Africa. *Virol J* 2014; 11: 168 [PMID: 25228444 DOI: 10.1186/1743-422X-11-168]
- 89 Ayukekbong JA, Fobisong C, Tah F, Lindh M, Nkuo-Akenji T, Bergström T. Pattern of circulation of norovirus GII strains during natural infection. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 4253-4259 [PMID: 25274996 DOI: 10.1128/JCM.01896-14]
- 90 van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kasstele J, Meijer A, van der Hoek W, Kretzschmar M, Koopmans M. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis* 2012; 206: 628-639 [PMID: 22723641 DOI: 10.1093/infdis/jis415]
- 91 Niendorf S, Jacobsen S, Faber M, Eis-Hübinger AM, Hofmann J, Zimmermann O, Höhne M, Bock CT. Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2, Germany, winter 2016. *Euro Surveill* 2017; 22: 30447 [PMID: 28181902 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30447]
- 92 Parra GI, Squires RB, Karangwa CK, Johnson JA, Lepore CJ, Sosnovtsev SV, Green KY. Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006136 [PMID: 28103318 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006136]
- 93 Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 267-276 [PMID: 18319742 DOI: 10.1038/nrg2323]
- 94 Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 1997; 51: 151-178 [PMID: 9343347 DOI: 10.1146/annurev.micro.51.1.151]
- 95 Bok K, Abente EJ, Realpe-Quintero M, Mitra T, Sosnovtsev SV, Kapikian AZ, Green KY. Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. *J Virol* 2009; 83: 11890-11901 [PMID: 19759138 DOI: 10.1128/JVI.00864-09]
- 96 Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI. Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. *J Infect Dis* 1999; 179: 1334-1344 [PMID: 10228052 DOI: 10.1086/314783]
- 97 Bull RA, White PA. Mechanisms of GII.4 norovirus evolution. *Trends Microbiol* 2011; 19: 233-240 [PMID: 21310617 DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.002]
- 98 Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, de Bruin E, van der Veer B, Siezen RJ, Koopmans M. Epochal evolution of GII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol* 2007; 81: 9932-9941 [PMID: 17609280 DOI: 10.1128/JVI.00674-07]
- 99 Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, Cannon JL, Zheng DP, Vinje J, Baric RS. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med* 2008; 5: e31 [PMID: 18271619 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050031]
- 100 Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 231-241 [PMID: 20125087 DOI: 10.1038/nrmicro2296]
- 101 Bull RA, Eden JS, Rawlinson WD, White PA. Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000831 [PMID: 20360972 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000831]
- 102 Cotten M, Petrova V, Phan MV, Rabaa MA, Watson SJ, Ong SH, Kellam P, Baker S. Deep sequencing of norovirus genomes defines evolutionary patterns in an urban tropical setting. *J Virol* 2014; 88: 11056-11069 [PMID: 25056894 DOI: 10.1128/JVI.01333-14]
- 103 Eden JS, Hewitt J, Lim KL, Boni MF, Merif J, Greening G, Ratcliff RM, Holmes EC, Tanaka MM, Rawlinson WD, White PA. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology* 2014; 450-451: 106-113 [PMID: 24503072 DOI: 10.1016/j.virol.2013.12.005]
- 104 Victoria M, Miagostovich MP, Ferreira MS, Vieira CB, Fioretti JM, Leite JP, Colina R, Cristina J. Bayesian coalescent inference reveals high evolutionary rates and expansion of Norovirus populations. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 927-932 [PMID: 19559104 DOI: 10.1016/j.meegid.2009.06.014]
- 105 Pybus OG, Rambaut A, Belshaw R, Freckleton RP, Drummond AJ, Holmes EC. Phylogenetic evidence for deleterious mutation load in RNA viruses and its contribution to viral evolution. *Mol Biol Evol* 2007; 24: 845-852 [PMID: 17218639 DOI: 10.1093/molbev/msm001]
- 106 Chan MC, Chan PK. Complete Genome Sequence of a Novel Recombinant Human Norovirus Genogroup II Genotype 4 Strain Associated with an Epidemic during Summer of 2012 in Hong Kong. *Genome Announc* 2013; 1: pii: e00140-12 [PMID: 23405359 DOI: 10.1128/genomeA.00140-12]
- 107 段招军. 加强我国病毒性腹泻的监测. *中华实验与临床病毒学杂志* 2012; 26: 1
- 108 张绪富, 戴迎春, 周迎春. 诺如病毒样颗粒的表达及

- 其与HBGA受体的结合研究. 重庆医科大学学报 2011; 36: 315-318
- 109 刘波, 李超, 陶于芬, 李昕潼, 刘建生, 和占龙, 刘红旗. 猴源G .17型诺如病毒基因组P结构域及其变体的原核表达、纯化和抗原性鉴定. 实验动物与比较医学 2016; 36: 334-339
- 110 Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K,

Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, Neill FH, Blutt SE, Zeng XL, Qu L, Kou B, Opekun AR, Burrin D, Graham DY, Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science* 2016; 353: 1387-1393 [PMID: 27562956 DOI: 10.1126/science.aaf5211]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

