

诺如病毒重组株 GII.P16-GII.2 在广州地区引起暴发的分子流行病学调查

苏文哲¹ 耿进妹¹ 赖赛麟¹ 刘静雯¹ 汪慧² 陈纯² 王大虎² 狄飏¹ 张周斌³
谢华萍¹

¹广州市疾病预防控制中心病毒免疫部 510440; ²广州市疾病预防控制中心传染病预防控制部 510440; ³广州市疾病预防控制中心主任室 510440

苏文哲和耿进妹对本文有同等贡献

通信作者:谢华萍, Email: paopaobox@163.com, 电话: 020-36052287

【摘要】 目的 揭示 2016 年 7 月至 2017 年 6 月广州市诺如病毒暴发流行的源头及其规律。**方法** 通过哨点医院和各级疾控中心收集病例信息和粪便标本,用荧光定量 PCR 方法对标本中的诺如病毒核酸进行检测,并对阳性标本核酸进行扩增和测序,通过 BLAST 比对寻找同源性最接近的参考序列并构建系统发生树。**结果** 通过广州市感染性腹泻监测网络共收集标本 854 人份,患者男女性别比为 1:0.67,78.33% 的病例为 7 岁以下学龄前儿童,共检出诺如病毒 GII 组核酸阳性 220 份(25.76%,合并 GI 组核酸阳性 5 份);2016 年下半年流行的主要型别是 GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 型(94.64%),2017 年上半年流行的主要型别是 GII.P16-GII.2 型(67.65%)。2016 年 9 月份开始广州市诺如病毒感染性腹泻疫情的报告数逐渐增多,至 2017 年 2~3 月份迎来发病高峰,4 月份疫情报告数开始下降,5~6 月份之后腹泻疫情报告数下降至 2~3 起/月。2016 年 9~11 月份的暴发疫情均由 GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 型引起;2016 年 12 月至 2017 年 4 月的暴发疫情由 GII.P16-GII.2 型引起;部分疫点的厨工和保育员标本中有检出诺如病毒 GII 组阳性,且与病例标本的型别一致。**结论** 2016 至 2017 年冬春季节在广州地区暴发的诺如病毒疫情是诺如病毒重组株 GII.P16-GII.2 型在本地的首次暴发,各疫点间病毒基因序列同源性较高,提示可能是同一来源;部分疫点的厨工和保育员可能在部分疫情的扩散中扮演了重要的角色。

【关键词】 诺如病毒;感染性腹泻;分子分型;分子流行病学

基金项目:广州市医学重点学科建设项目(2017-2019-07)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.04.006

A molecular epidemiological survey on the outbreak of recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 in Guangzhou city

Su Wenzhe¹, Geng Jinmei¹, Lai Sailin¹, Liu Jingwen¹, Wang Hui², Chen Chun², Wang Dahu², Di Biao¹, Zhang Zhoubin³, Xie Huaping¹

¹ Department of Virology and Immunology, Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China; ² Department of Infectious Disease Control and Prevention, Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China; ³ Directors' Office, Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China

Su Wenzhe and Geng Jinmei are contributed equally to the article

Corresponding author: Xie Huaping, Email: paopaobox@163.com, Tel: 0086-20-36052287

【Abstract】 Objective To find out the source and the epidemic pattern of norovirus outbreak in July, 2016 to June, 2017 in Guangzhou. **Methods** The stool samples and clinical information of diarrhea cases were collected by the sentinel hospitals and CDCs; a real-time RT-PCR method was used to detect the norovirus nucleic acids from the samples, the positive ones were amplified and sequenced; the partial sequences of norovirus were aligned by an online BLAST alignment, and a phylogenetic tree was constructed by a neighbor-joining method. **Results** A total of 854 cases with infectious diarrhea were reported by Guangzhou diarrhea surveillance network from July, 2016 to June, 2017; the gender ratio (male versus

female) was 1:0.67; 78.33% of the cases were preschool children under the age of 7 years. Totally 220 samples were detected norovirus G II+ (25.76%, including 5 double-positive samples with G I+). GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 was the prevalent genotype in the second half of 2016 (94.64%), which was replaced by GII.P16-GII.2 in the first half of 2017 (67.65%). Since September 2016, the reported number of norovirus-caused diarrhea epidemic was increased gradually; the peak of epidemic curve emerged in February to March of 2017, and the number started to decrease since April. In May to June there were only 2-3 epidemics reported monthly. All the endemics from September to November 2016 were caused by genotype GII.Pe-GII.4.Sydney_2012; the endemics from December 2016 to April 2017 were mainly caused by genotype GII.P16-GII.2. Some samples from kitchen workers and babysitters were detected GII+, which was consistent with the result of the cases' samples. **Conclusions** It was the first time that the novel GII.P16-GII.2 recombinant strain outbreak occurred in Guangzhou City and homology analysis also suggested that GII.P16-GII.2 was the main source of those epidemics in 2016-2017 winter and spring season. Furthermore, The kitchen workers and babysitters may have played an important role in the spread of norovirus.

【Key words】 Norovirus; Infectious diarrhea; Molecular genotyping; Molecular epidemiology

Fund program: The Project for Key Medicine Discipline Construction of Guangzhou Municipality (2017-2019-07)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.04.006

诺如病毒属于杯状病毒科 (*caliciviridae*), 是一种单股正链 RNA 病毒, 基因组全长在 7.4 Kb 到 7.7 Kb 之间^[1]。该病毒大致可分为 6 个基因组 (genogroups, G I~VI), 每个基因组下又可分为若干个不同的基因型 (genotypes); 对人类健康威胁较大的是 G I、G II 和 G IV 这 3 个基因组^[2]。诺如病毒感染人类的最常见症状是急性胃肠炎, 以呕吐、急性腹泻为主要症状, 几乎所有年龄段的人群均对该病毒易感。单股正链 RNA 的基因组和众多的基因型别导致诺如病毒基因组会发生频繁的变异和重组, 基因变异和重组的累积可能带来病毒的抗原性变异, 从而造成新的流行^[3]。

在北美和欧洲等发达国家和地区, 每年因诺如病毒所引起的感染性胃肠炎病例, 造成了较大的疾病负担^[4-5]。我国于上世纪末本世纪初开始对病毒性腹泻开展了系统性的监测, 逐步了解了病毒性腹泻的病原谱, 2012—2013 年全国共计报告诺如病毒感染性腹泻暴发疫情 56 起, 波及 9 个省份。随着监测网络的逐步扩大, 疫情报告将越发频繁。有研究者对广州市 2014 年诺如病毒感染病例的数据进行统计, 综合分析了散发与暴发数据, 计算出广州市 2014 年诺如病毒感染性胃肠炎的疾病负担为 2212 伤残调整生命年 (disability adjusted life year, DALY)^[6]。

广州市于 2014 年开始了针对感染性腹泻的监测活动, 对本地流行的感染性腹泻病原谱有了初步的了解^[7]。在 2015 年前的 10 年间, 广东省流行的主要基因型是 GII.4 型, 在不同年份间交替流行; 而在 2014—2015 年的冬季, 重组的 GII.17 型引起了数

10 起腹泻的暴发疫情, 这一波暴发疫情是由病毒 VP1 区的氨基酸位点发生替换, 造成病毒抗原性改变所造成的^[8]。

2009 年, 日本研究者在腹泻监测中首次发现了诺如病毒重组株 GII.P16-GII.2; 但在 2016 年之前, 该型别重组株尚未引起大规模的暴发流行^[9]。2016 年底, 德国研究者首次报道了该型别重组株引起的暴发疫情^[10]。同一时间段, 我国共计报告了 56 起诺如病毒暴发疫情, 较往年出现大幅度上升, 波及省份达到 9 个, 接近 80% 的暴发疫情发生在托幼机构, 经病原学分型显示这一波疫情大部分为该重组株所引起^[11-12]。为了解 2016—2017 年广州市感染性腹泻的流行规律, 本研究对 2016 年 7 月至 2017 年 6 月广州地区感染性腹泻监测和暴发疫情的相关标本进行分子生物学检测和溯源。

1 材料与方法

1.1 病例来源

1.1.1 病例定义: 每 24 h 排便不少于 3 次且伴有稀水便或水样便者定义为腹泻病例; 疑似病例为 24 h 内排便在 3 次或以上且伴有性质改变, 和/或出现呕吐症状者; 实验室确诊病例为疑似病例粪便、肛拭子或呕吐物标本检测诺如病毒核酸阳性者。

1.1.2 哨点医院: 选取广州市 8 个区 10 家医院的作为感染性腹泻监测哨点。每家医院每周采集急性期腹泻病例标本不少于 3 份, 同时登记患者的姓名、性别和年龄等基本信息。

1.1.3 聚集性疫情: 通过广州市传染病疫情简报搜

集聚性疫情的信息,包括疫情发生的时间、地点和病原体型别等数据。集聚性疫情的判定标准为 3 d 内,同一集体单位或场所发生 5 例以上有流行病学关联的诺如病毒感染病例,其中至少 2 例是实验室诊断病例^[13]。

1.1.4 暴发疫情:通过中国传染病疫情和突发公共卫生事件网络直报系统收集诺如病毒感染腹泻暴发疫情的信息,包括疫情发生的时间、地点和病原体型别等数据。暴发疫情的判定标准为 7 d 内,同一集体单位或场所发生 20 例以上有流行病学关联的诺如病毒感染病例,其中至少 2 例是实验室诊断病例^[13]。

1.2 标本采集、样品前处理与核酸提取 对集聚性疫情或暴发病例采集发病 2~5 d 内的粪便、带便肛拭子或呕吐物标本。若病例在 10 例以下,全部采集;病例在 10 例以上,至少采集 10 例病例的标本;根据疫情调查需要,可采集食品从业人员、护理员等工作人员的粪便、带便肛拭子标本^[13]。核酸提取采用天根生化科技(北京)有限公司出品的病毒 RNA 提取试剂盒(TIANamp virus DNA/RNA Kit, DP315-R),提取过程按照试剂盒说明书进行。

1.3 荧光定量 PCR 检测 采用荧光定量 PCR 的方法对提取的粪便标本核酸进行诺如病毒 GI/GII 组核酸检测,使用的试剂为江苏硕世生物科技股份有限公司生产的诺如病毒 GI/GII 核酸检测试剂盒(JC50201),检测仪器为 ABI 7500 FAST DX 荧光定量 PCR 仪,按照试剂盒说明书进行检测。

1.4 聚合酶区-衣壳区部分片段扩增及测序 对腹泻监测病例中 PCR 检测阳性者均进行 RT-PCR 扩增实验并对有阳性条带的产物进行基因测序;每起暴发疫情中部分具有代表性的 PCR 检测阳性病例标本和全部的 PCR 检测阳性厨工标本进行 RT-PCR 扩增实验和基因测序。RT-PCR 核酸扩增使用的试剂盒为 TaKaRa 公司生产的 PrimeScript™ One Step RT-PCR Kit Ver 2.0 (RR055 A), GI 组诺如病毒采用的引物为 MON432 (5'-TGGACICGYGGICC YAAYCA-3') 和 G1SKR (5'-CCAACCCARCCATT RTACA-3'), GII 组诺如病毒采用的引物为 MON431 (5'-TGGACIAGRGGICCYAAYCA-3') 和 G2SKR (5'-CCRCCNGCATRHCCRTTRTACAT-3'), 扩增的区域位于诺如病毒基因组的聚合酶区-衣壳区,扩增产物片段大小约 550 bp;基因测序由上海英潍捷基公司

完成,基因序列使用 BioEdit 7.0.5.3 软件进行拼接和编辑。

1.5 序列比对、同源性分析和系统发生树构建 通过基因测序得到的基因序列均在 NCBI 网站上与诺如病毒参考序列进行 BLAST 比对,寻找同源性最高的序列;使用 MEGA 6.0 软件寻找最优的核酸替换模型和参数后,用邻接法(neighbor-joining, NJ)构建系统发生树(bootstrap value = 1 000),参考株序列包括了诺如病毒的主要原型株和近年来各国家地区报道过的毒株序列,均来源于 GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)。

1.6 统计学方法 本研究中的数据统计通过 Microsoft Excel 2010 软件完成,图表的制作通过 GraphPad Prism 5.01 软件完成。

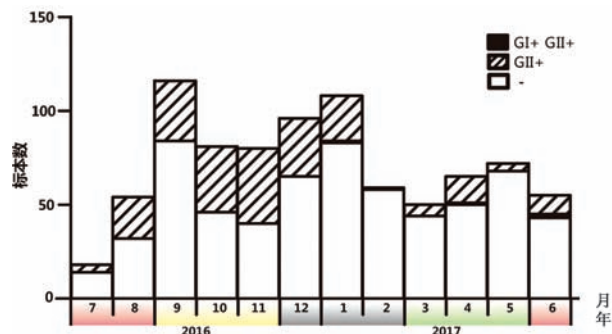
2 结果

2.1 发病情况、人口学特征 2016 年 7 月至 2017 年 6 月通过广州市感染性腹泻监测网络共收集标本 854 人份,患者男女性别比为 1:0.67,78.33% 的病例为 7 岁以下的学龄前儿童;854 份标本中共检出诺如病毒 GI 组核酸阳性 5 份(<0.01%,均为合并 GII 组核酸阳性)、GII 组核酸阳性 220 份(25.76%,合并 GI 组核酸阳性 5 份),具体数据详见表 1。从时间分布上看,2016 年 7 月开始通过监测网络发现的腹泻病例数逐渐增多,在当年 9 月份达到高峰后,在 2017 年 2 月份开始逐渐回落;而诺如病毒核酸检出率最高的月份是 11 月,达到 50.00%,具体数据详见图 1。

表 1 2016 年 7 月至 2017 年 6 月广州市腹泻监测网络病例检测

Tab.1 Distribution of diarrhea cases in Guangzhou diarrhea surveillance network, from July 2016 to June 2017

因素	人数 (%)	诺如病毒核酸检测阳性数 (%)	
		G I(+)	G II(+)
性别			
男	512 (59.95)	3 (0.59)	133 (25.98)
女	342 (40.05)	2 (0.58)	91 (26.61)
年龄(岁)			
<1	308 (36.07)	1 (0.32)	71 (23.05)
1~3	287 (33.61)	0 (0.00)	86 (29.97)
4~6	74 (8.67)	0 (0.00)	15 (20.27)
7~16	43 (5.04)	0 (0.00)	6 (13.95)
17~40	52 (6.09)	4 (7.69)	18 (34.62)
>40	90 (10.54)	0 (0.00)	24 (26.67)
合计	854	5 (0.59)	220 (25.76)



注:坐标轴下方颜色代表不同季节
(绿色-春季, 红色-夏季, 黄色-秋季, 灰色-冬季)

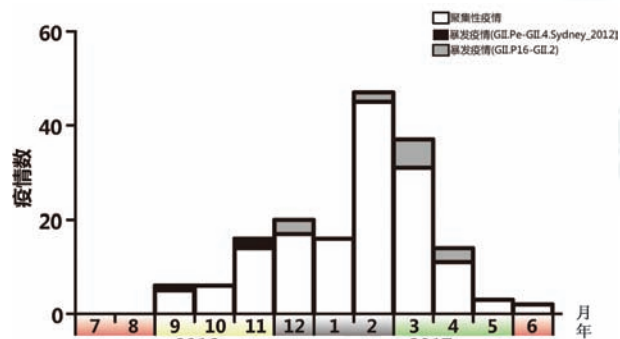
图 1 2016 年 7 月至 2017 年 6 月广州市腹泻监测网络病例的诺如病毒核酸检测结果

Note: Colors differentiate seasons below the X axle;

Green→spring, red→summer, yellow→autumn, grey→winter

Fig.1 Results of Norovirus detection in in Guangzhou diarrhea surveillance network, from July 2016 to June 2017

自 2016 年 9 月份开始,广州市诺如病毒感染性腹泻疫情的报告数逐渐增多,9 月份至 10 月份共计报告聚集性疫情 12 起(暴发疫情 1 起);2016 年 11 月至 2017 年 1 月每月报告聚集性疫情均在 15~20 起,至 2017 年 2 月份迎来发病高峰,2 月份、3 月份和 4 月份分别报告聚集性疫情 47 起、37 起和 14 起(其中暴发疫情分别为 2 起、6 起和 3 起);5~6 月份之后腹泻疫情报告数开始下降至 2~3 起/月。见图 2。



注:坐标轴下方颜色代表不同季节
(绿色-春季, 红色-夏季, 黄色-秋季, 灰色-冬季)

图 2 2016 年 7 月至 2017 年 6 月广州市诺如病毒感染性腹泻聚集性疫情报告情况

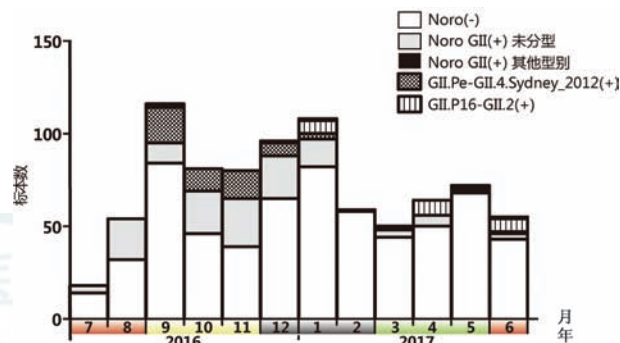
Note: Colors differentiate seasons below the X axle;

Green→spring, red→summer, yellow→autumn, grey→winter

Fig.2 Seasonal distribution of aggregated diarrhea epidemics caused by Norovirus in Guangzhou, from July 2016 to June 2017

2.2 基因分型 通过基因测序和系统进化分析,在已分型的 2016 年下半年监测病例标本中,53 份(94.64%)为 GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 型,此外还

有 GII.P12-GII.3 型(1 份,1.79%)和 GII.P16-GII.4 型(2 份,3.57%); GII.P16-GII.2 型首次发现是在 2017 年 1 月份的腹泻监测病例中,在已分型的 2017 年上半年监测病例标本中,该型别的阳性数为 23 份(67.65%)(其中 2 份合并 GI 组阳性,分子分型结果分别为 GI.P3-GI.3 和 GI.P9-GI.9)(详见图 3)。



注:坐标轴下方颜色代表不同季节
(绿色-春季, 红色-夏季, 黄色-秋季, 灰色-冬季)

图 3 2016—2017 年广州市感染性腹泻监测网络诺如病毒检测及分型情况

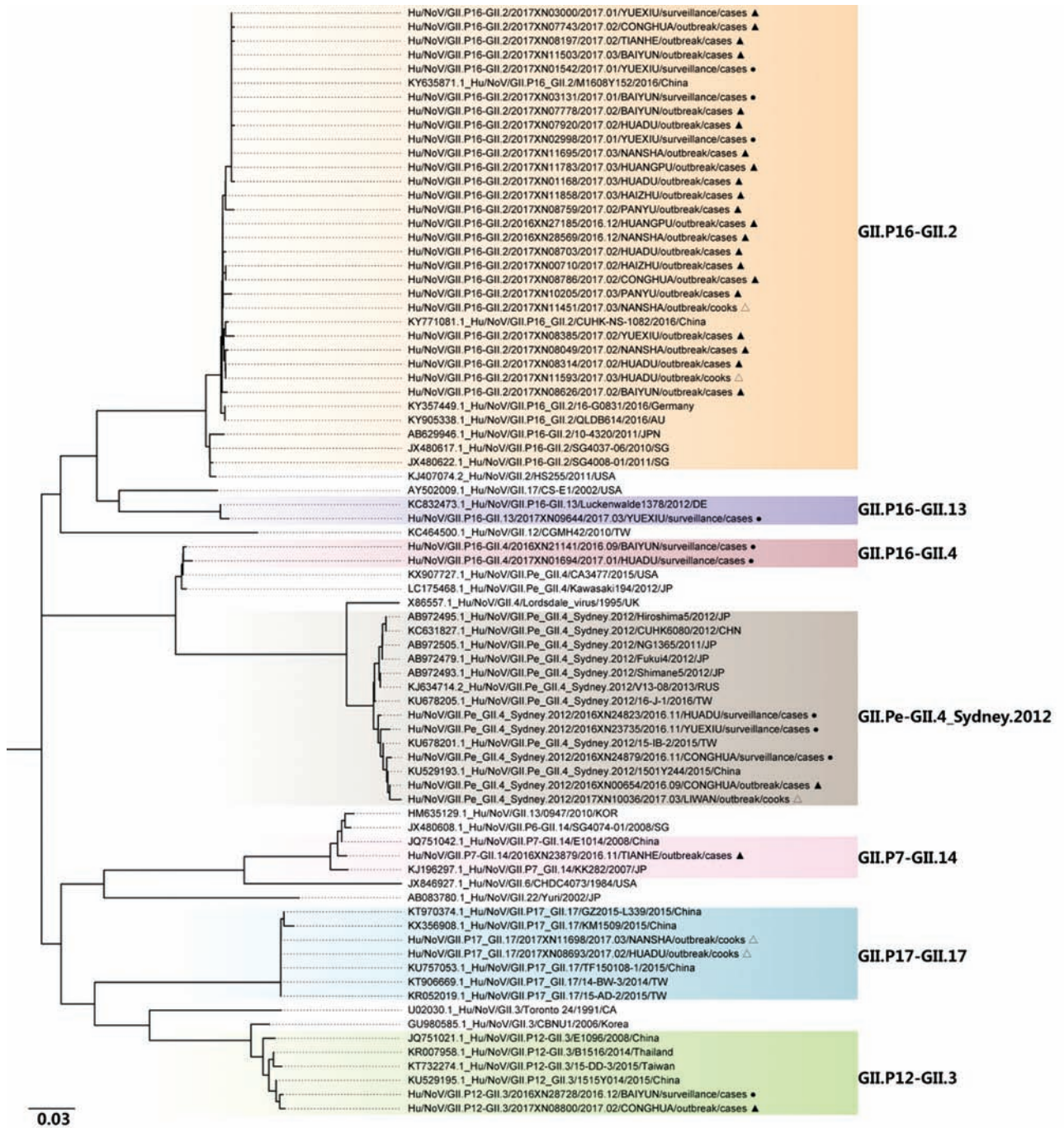
Note: Colors differentiate seasons below the X axle;

Green→spring, red→summer, yellow→autumn, grey→winter

Fig.3 Seasonal distribution of Guangzhou diarrhea surveillance cases and Norovirus genotyping results, from July 2016 to June 2017

在聚集性疫情和暴发疫情病例标本中发现的型别有 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 型、GII. P16-GII. 2 型、GII. P17-GII. 17 型、GII. P16-GII. 13 型、GII. P7-GII. 14 型等。2016 年 9~11 月的暴发疫情均由 GII. Pe-GII.4.Sydney_2012 型引起,2016 年 12 月至 2017 年 4 月的暴发疫情均由 GII.P16-GII.2 型引起。在疫情调查中,有部分疫点的无症状厨工和保育员接受了肛拭子采样检测,阳性标本的分子分型结果显示有 GII.P16-GII.2 型、GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 型和 GII.P17-GII.17 型。

2.3 进化分析 本研究对 217 份病例和厨工标本完成了聚合酶区-衣壳区核酸测序,选取其中的 39 条代表性序列与 NCBI 下载的 60 条参考序列进行比对和校正,通过 MEGA 软件估算后选择最优的核酸替换模型为 Kimura-2+G 模型,G=0.27,以邻接法(Neighbor-joining tree, bootstrap 1 000)构建系统发生树,结果如图 4 所示。2016 年下半年和 2017 年上半年广州市流行的主要诺如病毒型别分别为 GII. Pe-GII.4.Sydney_2012 型和 GII.P16-GII.2 型;部分疫情中,在厨工标本中检出的病毒与病例标本型别不一,分属于系统发生树上的不同分支。2016 年下半



注: ▲-疫情病例标本序列; △-疫情厨工标本序列; ●-监测病例标本序列

图 4 2016 至 2017 年广州市诺如病毒聚合酶区-衣壳区基因系统发生树

Note: ▲ Sample sequence from outbreaks; △ Sample sequence from kitchen workers; ● Sample sequence from surveillance

Fig.4 Phylogenetic result of Norovirus polymerase-capsid region in Guangzhou from 2016 to 2017

年流行的 GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 型诺如病毒与近年来我国境内和东亚地区流行的 GII.Pe-GII.4.Sydney_2012 型株在进化上较为接近,而 2016 年底开始出现的 GII.P16-GII.2 型株则与 2016 年我国其他地区以及德国、澳大利亚等地报道的同型毒株同源性较高,与 2010 至 2011 年日本和新加坡报道的

同型毒株在进化上距离较远。

3 讨论

诺如病毒中的 GI 组和 GII 组中绝大部分基因型均能感染人类,急性感染后常表现出急性胃肠炎的症状,其中以腹泻症状最为明显。诺如病毒已成

为社区获得性腹泻和感染性腹泻暴发疫情的最常见病原体。结合广州市既往的监测和本研究中结果,大部分的病例集中在 7 岁以下的学龄前儿童,且学校和托幼机构是暴发疫情发生的主要场所;此外,由于免疫力下降和基础疾病等因素,高年龄组也是发生诺如病毒感染的主要人群。目前关于人群易感性的研究目前尚存在争论,有研究者认为未接触过诺如病毒的人群均是该病毒的易感人群,既往感染可产生特异性免疫,但在病毒抗原结构发生变异之后,原有的特异性抗体对新型别病毒的保护作用可能下降;亦有研究者认为,肠道组织中的诺如病毒受体,组织血型抗原(histo-blood group antigen, HBGA)表达程度和个体差异是影响个体易感性的关键^[14]。

相比于诺如病毒 GI 组, GII 组是近年来引起感染性腹泻的最主要病原体。在 2014 至 2015 年冬季之前流行的主要型别是 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 型, 流行数年之久并曾在多地引起多次暴发疫情^[7, 15-16]。2015 年冬季, GII. 17 型的一个重组变异株 GII. P17-GII. 17 型在我国多地引起大规模暴发, 并在此后的 2 年多时间里与原有的 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 型交替流行, 成为主要的流行型别^[7-8]。此外, 在国内的散发病例中亦存在 GII. P12-GII. 3、GII. P16-GII. 2、GII. P15-GII. 15 和 GII. P6-GII. 6 等其他型别, 但目前为止均未引起大规模的暴发疫情^[14, 17]。

近年来, 随着分子生物学方法的快速发展和普及, 基因测序和分子分型技术被越来越广泛地运用于流行病学调查中, 分子流行病学与现场流行病学的结合更加紧密。在 2016 年冬季, GII. P16-GII. 2 重组株引起的多起暴发疫情在德国被首次报道^[10]。随后我国研究者亦报道了该型别引起的多起暴发^[11-12]。该型发生的重组部位位于诺如病毒基因组的 ORF1 区的 RdRp 基因(NS7), 而病毒基因组 ORF2 区编码的 VP1 蛋白上组织血型抗原结合点(Asn352/Arg353/Asp382/Gly445)并未发生明显改变, 暴发流行可能与 RdRp 基因的改变有关^[11-12]。RNA 依赖性的 RNA 聚合酶(RdRp)是诺如病毒的非结构蛋白之一, 在病毒基因组的复制过程中扮演着相当重要的角色^[18]; 此外, 有报道称诺如病毒的 RNA 聚合酶(RdRp)在功能上与 VP1 存在一定的交互作用, 二者可影响宿主在感染诺如病毒后所表现的临床症状^[19]。

2016 年至 2017 年冬春季节在广州地区暴发的

诺如病毒疫情是诺如病毒重组株 GII. P16-GII. 2 型在本地的首次暴发。本研究中, 广州市感染性腹泻监测网络于 1 月份发现了 2 例由 GII. P16-GII. 2 型重组株引起的病例; 腹泻疫情标本中首次检出该重组株的时间为 2016 年 12 月, 并在随后多起疫情中多次检出 GII. P16-GII. 2 型重组株, 病毒基因序列同源性较高, 提示可能是同一来源病毒引起的全市腹泻暴发流行; 此外还有个别病例标本测序结果为 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 和 GII. P17-GII. 17 型, 可能是原有流行型别导致的散发。从疫情的暴发时间上看, 广州地区的此次 GII. P16-GII. 2 诺如病毒暴发流行高峰时间在 2017 年 2 月份到 3 月份, 与我国境内的其他省市和本省其他地市相比, 发病高峰相对后移^[11]。由于 GII. 2 型既往在本地流行较少, 低年龄组对其易感性较高, 因此在本次暴发中病例以低年龄组的学龄前儿童为主, 高年龄段患者较少, 这一现象可能与高年龄组在较早之前已感染过 GII. 2 型, 存在一定水平的肠道免疫有关。广州市往年的感染性腹泻监测结果提示, 每一次新的诺如病毒变异株出现均会带来一波感染性腹泻暴发疫情, 如 2014 年的 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 变异株和 2015 年的 GII. P17-GII. 17 变异株。在本次疫情高峰过后, 在腹泻门诊监测病例中仍有一定比例的 GII. P16-GII. 2 型诺如病毒检出, 而原有的 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 型和 GII. P17-GII. 17 型比例逐步降低, 这一现象提示, GII. P16-GII. 2 型可能在短期内取代原有的流行型别成为本地的主要流行株。

在这一波暴发流行的多起疫情中, 部分厨工和保育员的粪便标本或肛拭子检出诺如病毒 GII 阳性, 通过基因测序发现, 除了 GII. P16-GII. 2 型外, 还有 GII. Pe-GII. 4. Sydney_2012 型和 GII. P17-GII. 17 型检出。这一结果提示厨工可能在部分疫情的扩散中扮演了重要的角色, 加强厨房卫生措施, 做好生熟食物的分区操作, 强化厨工卫生意识等工作在疫情的预防和控制中具有重要的意义^[20]。除粪-口途径外, 诺如病毒还可通过密切接触进行传播, 但无论是何种途径, 病毒均是通过消化道进入人体导致感染。

虽然诺如病毒引起的感染性腹泻存在自限性, 但对于老年人、儿童和免疫缺陷者可能导致电解质紊乱, 危及生命。在此次疫情暴发中, GII. P16-GII. 2 型在暴发疫情中的检出时间早于监测网络, 这表明当前广州市的腹泻监测网络体系仍然存在需要改进的方面。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 苏文哲、耿进妹:基因测序,论文撰写;赖赛麟、刘静雯:标本检测,基因测序;汪慧、陈纯、王大虎:现场调查,数据整理;狄飏:经费支持;张周斌:工作支持;谢华萍:论文修改,经费支持

参考文献

- [1] Venkataram PB, Hardy ME, Estes MK. Structural studies of recombinant Norwalk capsids[J]. *J Infect Dis*, 2000, 181 (Suppl 2): S317-S321. DOI: 10. 1086/315576.
- [2] Kroneman A, Vennema H, Deforche K, et al. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses [J]. *J Clin Virol*, 2011, 51 (2): 121-125. DOI: 10. 1016/j.jcv.2011. 03. 006.
- [3] Bull RA, Hansman GS, Clancy LE, et al. Norovirus recombination in ORF1/ORF2 overlap [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11 (7): 1079-1085. DOI: 10. 3201/eid1107. 041273.
- [4] Kowalzik F, Riera-Montes M, Verstraeten T, et al. The burden of norovirus disease in children in the European Union [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34 (3): 229-234. DOI: 10. 1097/INF.0000000000000546.
- [5] Gastanaduy PA, Hall AJ, Curns AT, et al. Burden of norovirus gastroenteritis in the ambulatory setting—United States, 2001-2009 [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207 (7): 1058-1065. DOI: 10. 1093/infdis/jis942.
- [6] 万壮, 黄琼, 张永慧, 等. 广州市诺如病毒感染性胃肠炎疾病负担评估 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20 (11): 1135-1138. DOI: 10. 16462/j.cnki.zhjbkz.2016. 11. 015.
- [7] 汪慧, 王大虎, 陈纯, 等. 广州市腹泻监测病例诺如病毒分子流行病学特征 [J]. *疾病监测*, 2016, 31 (10): 838-842. DOI: 10. 3784/j.issn.1003-9961. 2016. 10. 009.
- [8] Lu J, Fang L, Zheng H, et al. The Evolution and Transmission of Epidemic GII.17 Noroviruses [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214 (4): 556-564. DOI: 10. 1093/infdis/jiw208.
- [9] Mizukoshi F, Nagasawa K, Doan Y H, et al. Molecular Evolution of the RNA-Dependent RNA Polymerase and Capsid Genes of Human Norovirus Genotype GII.2 in Japan during 2004-2015 [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 705. DOI: 10. 3389/fmicb. 2017. 00705.
- [10] Niendorf S, Jacobsen S, Faber M, et al. Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2, Germany, winter 2016 [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22 (4): 30447. DOI: 10. 2807/1560-7917.ES.2017. 22. 4. 30447.
- [11] Ao Y, Wang J, Ling H, et al. Norovirus GII. P16/GII. 2-Associated Gastroenteritis, China, 2016 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23 (7): 1172-1175. DOI: 10. 3201/eid2307. 170034.
- [12] Lu J, Fang L, Sun L, et al. Association of GII. P16-GII. 2 Recombinant Norovirus Strain with Increased Norovirus Outbreaks, Guangdong, China, 2016 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23 (7): 1188-1190. DOI: 10. 3201/eid2307. 170333.
- [13] 廖巧红, 冉陆, 靳水森, 等. 诺如病毒感染暴发调查和预防控制技术指南 (2015 版) [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50 (1): 7-16. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.0253-9624. 2016. 01. 003.
- [14] Parra GI, Squires RB, Karangwa CK, et al. Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13 (1): e1006136. DOI: 10. 1371/journal.ppat.1006136.
- [15] 谢华萍, 耿进妹, 刘静雯, 等. 2012—2013 年广州市 5 起胃肠炎暴发中诺如病毒的分子流行病学特征 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2016, 30 (2): 166-170. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.1003-9279. 2016. 02. 014.
- [16] 孙立梅, 李晖, 谭小华, 等. 2012—2014 年广东省哨点医院诺如病毒 GII.4 Sydney 变异株流行状况及暴发疫情特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49 (7): 615-620. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.0253-9624. 2015. 07. 008.
- [17] Gao Z, Liu B, Huo D, et al. Increased norovirus activity was associated with a novel norovirus GII.17 variant in Beijing, China during winter 2014-2015 [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 574. DOI: 10. 1186/s12879-015-1315-z.
- [18] Belliot G, Sosnovtsev SV, Chang KO, et al. Norovirus proteinase-polymerase and polymerase are both active forms of RNA-dependent RNA polymerase [J]. *J Virol*, 2005, 79 (4): 2393-2403. DOI: 10. 1128/JVI.79. 4. 2393-2403. 2005.
- [19] Subba-Reddy C V, Yunus M A, Goodfellow I G, et al. Norovirus RNA synthesis is modulated by an interaction between the viral RNA-dependent RNA polymerase and the major capsid protein, VP1 [J]. *J Virol*, 2012, 86 (18): 10138-10149. DOI: 10. 1128/JVI.01208-12.
- [20] 李剑森, 邓爱萍, 莫艳玲, 等. 广东省一起老人院诺如病毒胃肠炎暴发调查 [J]. *疾病监测*, 2015, 30 (3): 242-244. DOI: 10. 3784/j.issn.1003-9961. 2015. 03. 019.

(收稿日期:2019-01-28)

(本文编辑:唐浏英)