

2017 年吉林省水痘-带状疱疹病毒分子特征分析

闵小雨¹ 王爽² 吴秋华³ 从宪玲⁴ 周剑惠² 许松涛³ 许文波^{1,3}

¹安徽理工大学, 淮南 232001; ²吉林省疾病预防控制中心, 长春 130000; ³中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 国家卫生健康委员会医学病毒和病毒病重点实验室, 北京 102206; ⁴吉林大学中日联谊医院, 长春 130000

闵小雨和王爽对本文有同等贡献

通信作者: 许松涛, Email: xsttz886@sina.com, 电话: 010-58900188; 许文波, Email: wenbo_xu1@aliyun.com, 电话: 010-58900187

【摘要】 目的 分析 2017 年吉林省水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)基因型别, 区分疫苗株与野毒株。方法 2017 年 1~3 月在吉林省收集到的 10 份疑似水痘患者的疱疹液或咽拭子样本, 采用实时荧光定量 PCR 方法检测病毒核酸, 用普通 PCR 扩增病毒的 ORF22、ORF38 和 ORF62 的特定区域。用 ORF22 的 5 个 SNPs 确定病毒株的基因型别, 用 ORF38 和 ORF62 的 4 个 SNPs 区分疫苗株与野毒株。使用 MEGA5 和 BioEdit 软件分析序列结果。结果 10 份疑似样本均为 VZV 阳性, Clade 2 遗传支。其中 JL17-7 样本在 38 048 位发生了 C→T 的同义突变。ORF22 核苷酸的亲缘性关系树分析发现, 10 份样本均和 Clade 2 代表株在同一个分支上, 与 Clade 2 代表株的核苷酸与氨基酸同源性分别为 99.5%~100% 和 99.3%~100%。10 份样本的 ORF38 和 ORF62 的 4 个特异 SNPs 均为 A-T-T-T, 与野毒株一致。结论 2017 年吉林省流行的 VZV 均属 Clade 2 遗传支, 且均为野毒株。

【关键词】 水痘-带状疱疹病毒; 基因型; 疫苗株; 野毒株

基金项目: 十三五国家科技重大专项(2018ZX10713-002-001-015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.04.002

Genetic characterization of varicella zoster virus in Jilin province in 2017, China

Min Xiaoyu¹, Wang Shuang², Wu Qiu Hua³, Cong Xianling⁴, Zhou Jianhu², Xu Songtao³, Xu Wenbo^{1,3}

¹Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China; ²Jilin Center for Disease Control and Prevention, Changchun 130000, China; ³NHC Key Laboratory of Medical Virology and Viral Diseases, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100026, China; ⁴Sino-Japanese Friendship Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China
Min Xiaoyu and Wang Shuang are contributed equally to the article

Corresponding author: Xu Songtao; Email: xsttz886@sina.com Tel: 0086-10-58900188; Xu Wenbo, Email: wenbo_xu1@aliyun.com, Tel: 0086-10-58900187

【Abstract】 **Objective** To clarify the genotype of varicella-zoster virus (VZV) in Jilin province in 2017, and to discriminate between vaccine strain and wild-type strain. **Methods** Vesicle fluid and throat swab samples were collected from 10 individuals with suspected VZV in Jilin province from January to March of 2017. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect viral nucleic acid. Specific regions of ORF22, ORF38 and ORF62 of VZV were amplified by PCR. Viral genotype was determined by five SNPs of ORF 22 and vaccine strain or wild-type strain was distinguished by four SNPs of ORF 38 and ORF 62. The results were analyzed with MEGA5 and BioEdit software, using the VZV reference strain sequences from GenBank. **Results** VZV-positive strains were detected in 10 samples, all belonged to Clade 2. There was a synonymous mutation (C→T) in position 38 048 of JL17-7 strain. The nucleotide homology of ORF22 showed that all 10 samples were on the same branch with the Clade 2 referenced strains. Compared with Clade 2 referenced strains, the homology of nucleotide and amino acid for all 10 samples were 99.5%-100% and 99.3%-100%, respectively. The four specific SNPs of ORF38 and ORF62 in 10 samples were A-T-T-T, which were consistent with wild-type strain. **Conclusions** This study reveals that the VZV strains circulating

in Jilin province in 2017 were all wild-type strains belonging to Clade 2.

[Key words] Varicella-zoster virus; Genotype; Vaccine strain; Wild-type strain

Fund programs: The Key Technology R&D Program of the National Ministry of Science (2018ZX10713-002-001-015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.04.002

水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 属于人疱疹病毒 3 型 (human herpesvirus 3, HHV-3), 是水痘和带状疱疹两种疾病的病原体。VZV 是仅对人类有致病性的八种疱疹病毒之一。VZV 原发性感染可引起水痘, 在儿童中最常见, 具有高度传染性, 感染后病毒一般终身潜伏在脊髓后跟神经节、脑神经节和神经轴的自主神经节中^[1-2]。我国从 1998 年开始使用 1 剂次水痘减毒活疫苗去预防水痘^[3], 同时, 突破病例、疫苗相关病例、二次传播等不良反应也是疫苗接种面临的突出问题^[4]。因此, 实时监测 VZV 流行株的变化情况、区分野毒株与疫苗株, 可对 VZV 的科学防控提供参考依据。

VZV 仅有一个血清型, 且基因组保守, 但不同毒株间基因组序列存在差异, 目前国际上通常利用单核苷酸多态性 (nucleotide polymorphism, SNP) 对 VZV 基因进行分型, 同时采用一种新的 SNP 方法区分疫苗株与野毒株。本研究采用 SNP 方法, 对 2017 年吉林省 VZV 流行株进行基因型别鉴定并区分疫苗株和野毒株, 阐明吉林省 VZV 的基因型别特征, 分析野毒株和疫苗株之间的差异, 丰富吉林省 VZV 分子特征的本底资料。

1 材料与方法

1.1 标本来源 选取 2017 年 1~3 月份吉林省 10 份疑似水痘患者的疱疹液或咽拭子标本, 所有标本采集后均置于 -80 °C 冰箱保存。

1.2 主要试剂 德国 Qiagen 公司 DNA 核酸提取试剂盒 QIAamp Viral DNA Mini Kit (250)、PCR 扩增试剂盒 PrimeScript One Step RT-PCR Kit Ver.2、日本 TaKaRa 实时荧光定量 RT-PCR 试剂盒、One Step Prime Script™ RT-PCR Kit。

1.3 核酸提取 按照试剂说明书从疱疹液或咽拭子中提取病毒核酸, 置于 -20 °C 冰箱保存。

1.4 实时荧光定量 PCR 检测 (RT-PCR) 实时荧光定量 PCR 的引物探针参照文献^[5], 在 ORF38 区设计特异的引物探针扩增长度为 89 bp, 使用 BIO-RAD 实时荧光定量 PCR 测序仪测序, RT-PCR 按照以下反应条件: 42 °C 30 min, 95 °C 2 min; 94 °C 15

s, 55 °C 1 min, 40 个循环, 最后一步收集荧光信号。

1.5 基因分型 根据文献报道, 采用 PCR 扩增 ORF22 区的 447 bp 的特异性片段^[6], 同时将 PCR 产物送至北京擎科生物有限公司测序, 序列通过与 Dumas 株对比, 采用 ORF22 的 5 个 SNPs (37902, 38019, 38055, 38081 和 38177) 对阳性样本进行基因分型^[7]。引物详细信息见表 1。PCR 按照以下反应条件: 95 °C 预变性 2 min; 94 °C 变性 40 s, 55 °C 退火 40 s, 72 °C 延伸 1.5 min, 30 个循环; 72 °C 延伸 5 min。

1.6 区分野毒株与疫苗株 据研究表明, 采用 PCR 扩增 ORF38 和 ORF62 特异性片段, 通过 4 个 SNPs (69349, 106262, 107252 和 108111) 用来区分疫苗株与野毒株^[8]。引物详细信息见表 1。PCR 反应条件参考文献^[4]和文献^[6]。

表 1 本研究用 PCR 扩增引物

Tab.1 Primers for PCR amplification in this study

ORF	引物	序列 (5'~3')	片段长度	文献来源
22	vzv-22f	GGGTTTTGTATGAGCGTTGG	447 bp	[4]
	vzv-22 r	CCCCGAGGTTCTGTAATATC		
38	vzv-49f	TGAGCAACTTGATCCGTGTC	347 bp	[6]
	vzv-49 r	CCTCGCCATAAAGCCACTAC		
62	vzv-62f	ACAAACACAGGGTTGTTCG	339 bp	[6]
	vzv-62 r	GCGTTTTATTACTGTGACC		
	vzv-52f	CGGTGGACACACAGAAAGAG	360 bp	[6]
	vzv-52 r	GCCCTGAACCAGTTCTACCA		
	vzv-11f	ACCCACCATCATTTGAGTCC	350 bp	[6]
	vzv-11 r	GCCGTTTGAGACCGATGATA		

1.7 生物信息学分析 用 MEGA5 软件中的 Clustal W 程序包, 进行序列比对分析。用 BioEdit 软件进行序列同源性等分析。用 MEGA5 软件中的邻接法 (neighbor-joining method, NJ 法) 构建基于 ORF22 的基因亲缘关系树, 其中核苷酸替代模型选用 Kimura 2-parameter model, 基因亲缘关系树可靠性评价采用 bootstrap 法, 且将重复随机抽样次数设为 1 000 次。

2 结果

2.1 基本情况 10 份疑似水痘患者的疱疹液或咽

拭子标本中,疱疹液 9 份,咽拭子 1 份;男性 4 人,女性 6 人;年龄范围在 9~36 岁,出疹后采样日期为 0~3 d。

2.2 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测结果 10 份疑似水痘患者的样本提取病毒核酸进行 RT-PCR 扩增,发现 10 份样本的增长曲线均呈现 S 曲线且 Ct 值都低于 25、样本鉴定为 VZV 阳性样本。

2.3 基因分型 对 RT-PCR 检测为阳性的 10 份样本采用 PCR 扩增 ORF22 区,琼脂糖凝胶电泳发现约在 447 bp 均存在目的条带。利用 5 个 SNPs (37902,38019,38055,38081 和 38177) 对阳性样本进行基因分型,发现 10 份样本均属于 Clade-2 遗传支,其中 JL17-7 样本在 38 048 位发生 C→T 的同义突变。详见表 2。

表 2 10 份标本的 ORF22 的 SNP 位点差异比较

Tab.2 Difference in SNP loci of ORF22 of 10 samples

标本	Clade	ORF22 的 SNPs 位点					
		37902	38019	38048	38055	38081	38177
Dumas/MSP	1	A	G	C	T	A	G
pOka/vOka	2	G	G	C	C	C	A
HJ0/03-500	3	A	G	C	T	A	A
8/M2DR	4	A	G	C	C	C	G
CA123	5	A	G	C	T	C	A
JL17-1	2	G	G	C	C	C	A
JL17-2	2	G	G	C	C	C	A
JL17-3	2	G	G	C	C	C	A
JL17-4	2	G	G	C	C	C	A
JL17-5	2	G	G	C	C	C	A
JL17-6	2	G	G	C	C	C	A
JL17-7	2	G	G	T	C	C	A
JL17-8	2	G	G	C	C	C	A
JL17-9	2	G	G	C	C	C	A
JL17-10	2	G	G	C	C	C	A

2.4 ORF22 核苷酸亲缘关系树分析 将 10 份 VZV 样本的 ORF22 基因序列与 GenBank 上 Clade 1~5 的代表株进行核苷酸亲缘关系树分析,结果显示亲缘关系树分成 5 个分支,本次研究的 10 份 VZV 样本均和 Clade 2 代表株 (v-Oka、p-Oka、VarilRix、

VariVax 以及中国本土疫苗株) 在同一个分支上,详见图 1。与 Clade 2 代表株相比,10 份样本的核苷酸与氨基酸的同源性分别为 99.5%~100% 和 99.3%~100%。以上均表明:本研究中的 VZV 流行株为 Clade 2。

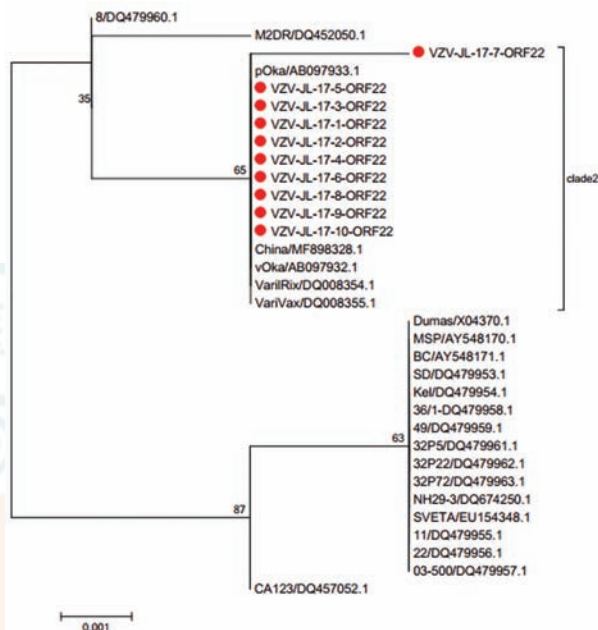


图 1 吉林省 VZV10 份样本 ORF22 核苷酸序列亲缘关系树
Fig.1 The phylogenetic tree of ORF22 nucleotide sequence of the 10 VZV specimens in Jilin province

2.5 区分疫苗株与野毒株 PCR 扩增 ORF38 和 ORF62 后,PCR 产物在琼脂糖凝胶上有特异性的目的片段,利用 4 个 SNPs (69349,106262,107252 和 108111) 区分疫苗株与野毒株,结果显示 10 份样本与野毒株 Dumas 相比在 4 个位点上均为 A-T-T-T,而疫苗株在 4 个位点为 G-C-C-C,因此 10 份样本均属于野毒株。详见表 3。

3 讨论

VZV 基因组高度保守,估计突变率为 10^{-6} ~ 10^{-7} 位点/年^[9],几种重要的糖蛋白也相对保守,抗原性稳定^[10-12],通过对 SNP 位点及其组合分析鉴定

表 3 4 个 SNPs 区分野毒株与疫苗株

Tab.3 Differentiation of wild strain and vaccine strains in 4 SNPs

VZV 标本	ORF38		ORF62		序列号
	69349	106262	107252	108111	
Dumas 野生株	A	T	T	T	X04370
ROD 商用株	A	T	T	T	KY405834
Zostervax 疫苗株	G	C	C	C	KY405826
Baike 疫苗株	G	C	C	C	KY405830
吉林省 10 份样本	A	T	T	T	本研究

VZV 不同的基因型,目前被国际上认同主要有加拿大依据糖蛋白分型的 A、B、D 和 C;英国依据散在的 SNPs 分型的 C、J、B 和 A2/J2;美国基于 ORF22 分型的 E1、J、E2、M2 和 M1^[13]。在 2008 年国际 VZV 基因型命名专题会议上建议依据 VZV 全基因组序列统一将 VZV 分成 5 个遗传分支(Clade 1-5)和 2 个暂定遗传分支(VI 和 VII)^[14],避免了由于不同基因型方案间的分歧给 VZV 流行病学研究带来的诸多不便。

VZV 的基因型有明显的地域性,Clade 1 和 Clade 3 主要是在欧洲、美国和澳大利亚东部地区流行,Clade 4 和 Clade 5 主要来源于热带地区例如:非洲、印度半岛和澳大利亚西部等,Clade VI 在法国和意大利流行^[15],Clade VII 仅仅在美国出现^[16],而中国和日本等亚洲地区主要是 Clade 2^[17]。2016 年 Xu 等^[18]检测了 2008—2012 年我国 8 个省份的 126 份疱疹液或咽拭子标本,分析认为在我国 VZV 以 Clade 2 为主,但在北京偶见 Clade 1 和 Clade 3,广东少量 Clade 4 流行,Clade 5 在浙江检出,这可能与这些地区人口密集大以及流动人口多有关;新疆地区由于地域辽阔且位置特殊,VZV 也呈现基因型别多样化。吴秋华等^[19]研究分析了 2014 年吉林省 VZV 样本发现均属于 Clade 2。王艳等^[20]2018 年报道辽宁省 68 份水痘病例的疱疹液样本中,发现 1 株 VZV 样本与 Dumas 株一致,为 Clade 1。本次研究发现 2017 年吉林省 VZV 流行株均为 Clade 2,与以往报道的一致。由于本次研究的样本数量有限,仅检测到 Clade 2,因此需要进一步深入研究确定吉林省是否存在其他基因型或者存在基因重组的情况。

本研究对吉林省 10 份 VZV 样本 ORF22 的 447 个核苷酸(第 37837-38284 位)进行分析。结果发现,在 JL17-7 样本的第 38048 位发生 C→T 的同义突变。2012 年王艳等^[21]发现在 37920、38036 和 38070 等位点分别发生了 A→C、T→C 和 A→G 碱基突变,推测碱基替代是由于该基因发生了点突变或由于限制性内切酶缺少对 3'-5'校对功能导致复制出现错误。2013 年 Jiang 等^[22]在 38036 位点有同样的发现。Sun 等^[23]在 2016 年发现在 37990 位点发生 A→G 碱基突变,2017 年夏天保等^[24]在该位点也发现了相同的变化。2016 年吴升伟等^[25]发现 37922 位点发生 R→G 碱基突变。为什么会常在 ORF22 片段中出现个别位点的突变,这些突变是否会影响蛋白质功能或单核苷酸多态性,还有待进一步研究。

目前,Oka 株水痘减毒活疫苗在全世界被广泛使用,是预防和控制水痘的最有效措施^[26]。美国、欧盟等多个国家和地区已经将水痘疫苗纳入了常规计划免疫^[27]。自 1998 年我国引进了水痘疫苗使用至今,水痘疫苗尚未被纳入常规计划免疫。作为第二类疫苗,每个省疫苗免疫策略也略有不同,吉林省主要由父母自行选择对适龄儿童进行接种疫苗。随着我国医疗卫生大环境的改善,疫苗接种率也逐渐提高,也出现越来越多的突破病例、疫苗相关病例等。北京开展的 2 项水痘暴发疫情回顾性队列研究发现^[28-29],水痘疫苗达到了高接种率也无法阻止水痘暴发,而导致暴发的病例主要是突破病例。宁波市收集 3 个监测点 2007—2010 年 57 180 名儿童水痘疫苗的接种和水痘发病的资料发现^[30],水痘突破病例发生率随着时间增加呈上升趋势,而疫苗效果呈下降趋势。因此,鉴定引起感染的 VZV 是野毒株还是疫苗株,对疫苗相关病例,疫苗安全性、有效性以及免疫原性都具有重要意义。本研究对临床标本直接检测提供一种简单、可靠的方法,基于 PCR-Sanger 测序的方法,选取 ORF38 的 69349 位点和 ORF62 的 106262、107252 和 108111 位点进行区分,研究表明 ORF38 在 69 349 位点存在 Pst I 酶切位点,联合 ORF62 的 3 个等位基因^[8, 31-32]用于区分疫苗株与野毒株是更可靠的。

总之,开展 VZV 的基因特征研究及疫苗株野毒株鉴定,将有助于了解 VZV 的流行特征,评估疫苗相关病例的发生情况以及疫苗的使用对 VZV 流行病学特征的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 闵小雨、王爽:直接参与实验实施,分析、解释数据,起草文章;吴秋华、丛宪玲、周剑惠:采集数据,分析、解释数据;许松涛、许文波:酝酿和设计实验,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费

参考文献

- [1] Jeong KY, Nam LC, Chi-yeon L, et al. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2014,29(12):1706-1710. DOI:10.3346/jkms.2014.29.12.1706.
- [2] Esposito S, Principi N. Herpes zoster prevention: A difficult problem to solve[J]. Vaccine, 2018,36(36):5442-5448. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.07.099.
- [3] Fu CX, Wang M, Liang JH, et al. The effectiveness of varicella vaccine in China[J]. Pediatr Infect Dis J, 2010,29(8):690-693. DOI:10.1097/inf.0b013e3181d7380e.

- [4] Chaves SS, Paul G, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (11): 1121-1129. DOI: 10. 1056/nejmoa064040.
- [5] Maksyutov RA, Gavrillove EV, Shchelkunov SN. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay [J]. *J Virol Methods*, 2016, 236: 215-220. DOI: 10. 1016/j. jviromet. 2016. 07. 024.
- [6] Loparev VN, Antonio G, Marlene DC, et al. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping [J]. *J Virol*, 2004, 78 (15): 8349-8358. DOI: 10. 1128/JVI. 78. 15. 8349-8358. 2004.
- [7] Loparev VN, Rubtcova EN, Bostik V, et al. Identification of five major and two minor genotypes of Varicella-Zoster virus strains; a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand [J]. *J Virol*, 2007, 81 (23): 12758-12765. DOI: 10. 1128/JVI. 01145-07.
- [8] Jin L, Xu S, Maple PAC, et al. Differentiation between wild-type and vaccine strains of varicella zoster virus (VZV) based on four single nucleotide polymorphisms [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145 (12): 2618-2625. DOI: 10. 1017/s0950268817001509.
- [9] Winsome BM, Richard N, Judith B. Phylogenetic analysis of varicella-zoster virus: evidence of intercontinental spread of genotypes and recombination [J]. *J Virol*, 2002, 76 (4): 1971-1979. DOI: 10. 1128/JVI. 76. 4. 1971-1979. 2002.
- [10] 牟君杰, 齐梦缘, 李崇山, 等. 中国六省份水痘-带状疱疹病毒糖蛋白 M、L 基因特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52 (4): 419-423. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2018. 04. 016.
- [11] 吴秋华, 许松涛, 齐梦缘, 等. 中国六省市 12 例水痘-带状疱疹患者病毒糖蛋白 E 基因的序列特征分析 [J]. *病毒学报*, 2018, 877 (6): 877-883. DOI: 10. 13242/j. cnki. bingduxuebao. 003469.
- [12] 齐梦缘, 吴秋华, 杨玉颖, 等. 中国六省水痘-带状疱疹病毒糖蛋白基因特征分析 [J]. *病毒学报*, 2017, 33 (2): 156-162. DOI: 10. 13242/j. cnki. bingduxuebao. 003115.
- [13] Macmicking JD. Recognizing macrophage activation and host defense [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5 (5): 405-407. DOI: 10. 1016/j. chom. 2009. 05. 006.
- [14] Breuer J, Grose C, Norberg P, et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008 [J]. *J Gen Virol*, 2010, 91 (4): 821-828. DOI: 10. 1099/vir. 0. 017814-0.
- [15] Loparev VN, Rubtcova EN, Bostik V, et al. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: Evidence for high conservation of circulating genotypes [J]. *Virology*, 2009, 383 (2): 216-225. DOI: 10. 1016/j. virol. 2008. 10. 026.
- [16] Sergeev N, Rubtcovae E, Chizikov V, et al. New mosaic subgenotype of varicella-zoster virus in the USA: VZV detection and genotyping by oligonucleotide-microarray [J]. *J Virol Methods*, 2006, 136 (1-2): 8-16. DOI: 10. 1016/j. jviromet. 2006. 03. 021.
- [17] 屈园园, 普雄明. 水痘带状疱疹病毒基因亚型的研究进展 [J]. *医学综述*, 2014, 20 (4): 601-604. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2014. 04. 008.
- [18] Xu S, Chen M, Zheng H, et al. Nationwide distribution of varicella-zoster virus clades in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16 (1): 542. DOI: 10. 1186/s12879-016-1863-x.
- [19] 吴秋华, 王爽, 丛宪玲, 等. 2014 年吉林省水痘一带状疱疹病毒基因特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50 (8): 738-742. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2016. 08. 013.
- [20] 王艳, 郝爽, 王文思, 等. 辽宁省 2014~2018 年流行的水痘-带状疱疹病毒基因型别分析 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, 31 (12): 1348-1351. DOI: 10. 13200/j. cnki. cjb. 002415.
- [21] 王艳, 马艳, 韩悦, 等. 辽宁省水痘-带状疱疹病毒基因型分析 [J]. *中国公共卫生*, 2012, 28 (1): 76-78. DOI: 10. 11847/zgggws2012-28-01-32.
- [22] Jiang L, Gan L, Chen J, et al. Genetic analysis of clinical VZV isolates collected in China reveals a more homologous profile [J]. *BioMed Res Int*, 2013, 2013: 681234. DOI: 10. 1155/2013/681234.
- [23] Sun Z, Guo Y, Li M, et al. Genotype analysis of varicella-zoster virus isolates from suburban Shanghai Municipal Province, China [J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65 (2): 123-128. DOI: 10. 1099/jmm. 0. 000208.
- [24] 夏天保, 冯凯, 米霞, 等. 北京地区某医院水痘带状疱疹病毒基因型的测定 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2017, 10 (4): 197-200. DOI: 10. 11786/sypfbzz. 1674-1293. 20170402.
- [25] 吴升伟, 杜雯, 唐小敏, 等. 贵州省 20 例水痘患者水痘-带状疱疹病毒基因型分析 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43 (11): 2074-2078.
- [26] Kelly HA, Grant KA, Gidding H, et al. Decreased varicella and increased herpes zoster incidence at a sentinel medical deputising service in a setting of increasing varicella vaccine coverage in Victoria, Australia, 1998 to 2012 [J]. *Euro Surveill*, 2014, 19 (41): 1-6. DOI: 10. 0000/PMID25345520.
- [27] Akinsanyabeyolow I, Jenkins R, Meissner HC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 18 Years-United States, 2013 [J]. *Morb Mort Weekly Report*, 2013, 13 (4): 1098-1105. DOI: 10. 1111/ajt. 12233.
- [28] Suo L, Lu L, Wang Q, et al. Varicella outbreak in a highly-vaccinated school population in Beijing, China during the voluntary two-dose era [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (34): S264410X-S17308629X. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2017. 06. 065.
- [29] Lu L, Suo LD, Li J, et al. A varicella outbreak in a school with high one-dose vaccination coverage, Beijing, China [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (34): 5094-5098. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2012. 05. 072.
- [30] 潘兴强, 马瑞, 方挺, 等. 接种 1 剂次水痘疫苗水痘突破病例发生率及疫苗效果 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015 (7): 611-614. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2015. 07. 007.
- [31] Quinlivan M, Breuer J. Clinical and molecular aspects of the live attenuated Oka varicella vaccine [J]. *Rev Med Virol*, 2014, 24 (4): 254-273. DOI: 10. 1002/rmv. 1789.
- [32] Quinlivan ML, Jensen NJ, Radford KW, et al. Novel genetic variation identified at fixed loci in ORF62 of the Oka varicella vaccine and in a case of vaccine-associated herpes zoster [J]. *J Clin Microb*, 2012, 50 (5): 1533-1538. DOI: 10. 1128/JCM. 06630-11.

(收稿日期:2019-04-20)

(本文编辑:唐浏英)