

2016—2017 年宁夏急性胃肠炎患者中诺如病毒感染状况及重组类型分析

党文¹ 马江涛² 陈慧² 袁芳² 马学旻² 詹军²

¹宁夏医科大学公共卫生与管理学院,银川 750004;²宁夏疾病预防控制中心病毒科,银川 750004

党文和马江涛对本文有同等贡献

通信作者:詹军,Email: nx_zhanjun@126.com, 电话:0951-4077570

【摘要】 目的 了解宁夏急性胃肠炎患者中诺如病毒的感染状况及其重组现象。方法 研究对象为 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在宁夏 5 个市 10 家监测点医疗机构门急诊就诊的急性胃肠炎病例,共 2 334 例。收集病例临床资料和患者个人信息,采集粪便标本后统一送往宁夏疾病预防控制中心,采用实时荧光定量 PCR 方法进行核酸检测,采用逆转录 PCR 对诺如病毒 G II 型阳性标本的聚合酶区和衣壳蛋白区进行扩增、测序及基因分型,用 MEGA-X 软件进行进化分析,并用 Simplot 3.5.1 和 RDP4 软件进行重组分析。结果 2 334 例病例的年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 1.42(0.68, 7.69) 岁;2016 和 2017 年分别为 1 133 和 1 201 例;男女分别为 1 343 和 991 例;诺如病毒 G I 型阳性率为 0.86%(20 例),G II 型为 14.82%(346 例)。346 株 G II 型毒株中有 78 株重组毒株完成测序,共发现 12 种重组类型,其中 G II .Pe/G II .4Sydney_2012 和 G II .P12/G II .3 为主要流行株,分别占 35.90%(28 株)和 32.05%(25 株),其次为 G II .P16/G II .2,占 12.82%(10 株);首次在宁夏检出 G II .P7/G II .6(2 株)、G II .P12/G II .3(6 株)、G II .P16/G II .1(2 株)、G II .P16/G II .2(5 株)、G II .Pe/G II .4(7 株)型重组株,均为型间重组,重组位点多位于 ORF1 区。结论 2016—2017 年宁夏诺如病毒感染以 G II 组为主,且均为重组株,G II .Pe/G II .4Sydney_2012 和 G II .P12/G II .3 为主要流行株,其次为 G II .P16/G II .2。

【关键词】 诺如病毒; 基因型; 监测; 基因重组

基金项目: 宁夏自然科学基金(NZ16211)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.08.003

Analysis of infection status and recombination types of norovirus in patients with acute gastroenteritis in the Ningxia Hui Autonomous Region from 2016 to 2017

Dang Wen¹, Ma Jiangtao¹, Chen Hui¹, Yuan Fang¹, Ma Xuemin¹, Zhan Jun²

¹School of Public Health and Management of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; ²Viral Department, Ningxia Center for Disease Control and Prevention, Yinchuan 750004, China

Dang Wen and Ma Jiangtao contributed equally to the article

Corresponding author: Zhan Jun, Email: nx_zhanjun@126.com, Tel: 0086-951-4077570

【Abstract】 Objective To analyze the infection status and recombination of Norovirus in patients with acute gastroenteritis in Ningxia. **Methods** The specimens of 10 sentinel hospitals in Ningxia were collected from 2016 to 2017. Real-time quantitative PCR was used for nucleic acid detection. G II -positive samples were amplified by RT-PCR for the RdRp and Capsid regions, then sequenced and genotyped. Evolution analysis was performed using software such as MEGA-X, and recombination analysis was performed using Simplot 3.5.1 and RDP4. **Results** The age of the 2 334 cases was 1.42 (0.68, 7.69) years old, 1 133 cases in 2016 and 1 201 cases in 2017, 1 343 and 991 cases for males and females respectively. The positive rate of Norovirus G I genogroup was 0.86% (20/2 334), and G II genogroup was 14.82% (346/2 334). A total of 78 recombinant strains were sequenced and 12 recombinant types were found. G II .Pe/G II .4Sydney_2012 and G II .P12/G II .3 were the main epidemic strains, accounting for 35.90% (28 strains) and 32.05% (25 strain) respectively, followed by G II .P16/G II .2 accounting for 12.82% (10 strains). Among them, G II .P7/G II .6 (2 strains), G II .P12/G II .3 (6 strains), G II .P16/G II .1 (2 strains), G II .P16/G II .2 (5 strains), G II .Pe/G II .4 (7 strains) were detected for the first time in Ningxia. Recombinant

strains were all intergenotype recombination, and the recombination breakpoints were all located within ORF1. **Conclusion** Norovirus infection in Ningxia area was mainly in G II genogroup from 2016 to 2017, and most of them were recombinant strains. G II .Pe/G II .4Sydney_2012 and G II .P12/G II .3 were the main epidemic strains, followed by G II .P16/G II .2.

【Key words】 Norovirus; Genotype; Surveillance; Recombination

Fund program: The National Natural Science Foundation of Ningxia (NZ16211)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.08.003

急性胃肠炎长时间位居传染病负担第二位,而诺如病毒感染几乎占全世界所有急性胃肠炎病例的五分之一^[1]。自从多个国家将轮状疫苗纳入国家计划免疫后,诺如病毒阳性率高于轮状病毒^[2-3],成为引起急性胃肠炎的主要病原体。低感染剂量、高病毒载量和稳定性使其具有高度传染性,常导致爆发、住院和全球大流行。诺如病毒通过重组或累积突变(遗传漂移)不断进化,从而逃避宿主免疫,严重影响着人类健康。van Beek 等^[4]通过对 NoroNet 收集的大量诺如病毒序列进行流行病学分析,发现了 26 种不同的衣壳蛋白区基因型和 22 种重组基因型。为了解宁夏地区急性胃肠炎患者中诺如病毒的感染状况及其重组进化,本研究收集 2016—2017 年患者标本,探讨该地流行毒株的分子特性及其流行病学特征。

材料与方法

一、标本来源

研究对象为 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在监测点医疗机构门急诊就诊的急性胃肠炎病例。病例定义:每日排便 3 次及以上,大便性状有改变(稀便、水样便、黏液便或脓血便等),且在发病 14 d 内就诊的病例。排除标准:住院病例,或腹泻 14 d 及以上。监测点为宁夏 5 个市 10 家哨点医院(银川市第一人民医院、银川市第二人民医院、石嘴山第二人民医院、平罗县人民医院、吴忠市人民医院、青铜峡市人民医院、固原市人民医院、原州区人民医院、中卫市人民医院、海原县人民医院),要求各监测点在监测期间每月最少需采集 10 例病例标本,以保证样品采集的时间均衡性,共采集 2 334 例病例标本。同时完善病例临床资料和患者个人信息,标本采集后统一送往宁夏疾病预防控制中心进行检测。本研究通过了宁夏疾病预防控制中心医学科伦理委员会审核。

二、诺如病毒 RNA 提取与核酸检测

取 2 g 标本用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer

saline, PBS)制备成 10% 的便悬液并用振荡器震荡均匀后,1 000×g 离心 20 min,取上清液 200 μl,使用苏州天隆生物科技有限公司的全自动提取仪和 RNA/DNA 提取试剂盒(货号 ZTLJB-Y64)提取核酸。核酸检测采用实时荧光定量 PCR 方法,PCR 试剂盒为江苏硕世生物科技公司的诺如病毒 G I /G II 核酸检测试剂盒(货号 JC50201),PCR 反应仪器为美国 ABI 公司的 7500 Fast Real-time PCR 仪,体系配置和扩增程序按照试剂盒说明进行操作。结果判读:Ct 值≤35,曲线成 S 型且有明显指数增长期判断为阳性;35<Ct≤38,需重复检测,若再次实验结果 Ct 值仍在 35~38 范围内,曲线呈标准 S 型且有明显指数增长期,判断为阳性,否则判断为阴性;Ct 值>38 或未检出,判断为阴性。

三、测序与基因分型

对 G II 核酸阳性标本的聚合酶区和衣壳蛋白区部分序列进行扩增和测序,引物对分别为 p289/p290^[5]和 COG2F/G2SKR^[6],目的片段大小为 319 和 387 bp。扩增试剂盒为北京全式金公司 One Step RT-PCR Kit(货号 AT411-02)。反应条件为:45℃ 30 min;94℃ 5 min;94℃ 30 s,50℃ 30 s,72℃ 90 s,40 个循环;72℃ 10 min。1.5% 琼脂糖凝胶电泳观察扩增结果,阳性片段送昆泰锐(武汉)生物技术有限公司测序。

测序结果用 DNASTAR 7.0 软件中的 SeqMan 进行编辑后,使用 MegAlign 软件进行序列比对和同源性分析;用 Mega-X 软件构建系统进化树,建树模型采用 Neighbour-joining 法,置信度检验统计方法使用 Bootstrap,检验次数设置为 1 000 次,核酸替代模型为 Kimura 2-parameter + G,参考序列均来自 GenBank 数据库;并结合诺如病毒分型网站(<http://www.rivm.nl/mpf/NoV/typingtool>)综合鉴定基因型。

四、重组分析

对聚合酶区和衣壳蛋白区型别不同的 G II 阳性标本进行重组分析,采用引物 p289IUB/G2SKR^[7]对包含 ORF1 和 ORF2 重叠区在内的长片段进行扩

增,扩增产物 1 100 bp,反应条件同前。为明确本研究中毒株的重组位点,用参考株 Lordsdale (X86557)确定重组位点,用 Simplot 3.5.1 软件对长片段进行相似性分析,并用 RDP4 软件的 RDP、GENECONV、BootScan、MaxChi、Chimaera、SiScan 及 3Seq 算法对重组事件进行验证和综合评定($P < 0.01$)。研究对象年龄不符合正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

结 果

一、核酸检测

2 334 例病例的年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 1.42(0.68, 7.69) 岁,其中 2016 和 2017 年分别为 1 133 和 1 201 例,男女分别为 1 343 和 991 例;诺如病毒总阳性率为 15.68%(366 例),其中 G I 型阳性率为 0.86%(20 例),G II 型阳性率为 14.82%(346 例),G II 型为宁夏主要流行类型。

二、基因分型

1. 基本情况:分别扩增 G II 型阳性标本的聚合酶区和衣壳蛋白区,成功测序 104 株,获 78 株双区(聚合酶区/衣壳蛋白区)序列,17 株聚合酶区序列和 9 株衣壳蛋白区序列。基于聚合酶区/衣壳蛋白区,78 株毒株共 12 种基因型:G II .Pe/G II .4Sydney_2012(35.90%, 28 株)、G II .P12/G II .3(32.05%, 25 株)、G II .P16/G II .2(12.82%, 10 株)、G II .P7/G II .6(3.85%, 3 株)、G II .P17/G II .17(3.85%, 3 株)、G II .P16/G II .4Sydney_2012(2.56%, 2 株)、G II .P16/G II .1(2.56%, 2 株)、G II .Pe/G II .2(1.28%, 1 株)、G II .Pe/G II .1(1.28%, 1 株)、G II .P17/G II .4Sydney_

2012(1.28%, 1 株)、G II .Pe/G II .3(1.28%, 1 株)和 G II .P12/G II .2(1.28%, 1 株)。17 株聚合酶区序列分为 4 种基因型:G II .P12(9 株)、G II .Pe(4 株)、G II .P17(2 株)和 G II .P16(2 株)。单独的 9 株衣壳蛋白区序列分 3 种型别:G II .2(6 株)、G II .1(2 株)和 G II .4Sydney_2012(1 株)。

2. 基因型时间分布情况:G II .Pe/G II .4Sydney_2012 集中分布于 1—7 月份(96.43%, 27 株),其中 2—4 月份占比较高,为 60.71%(17 株);G II .P12/G II .3 集中分布于 1—8 月份(96%, 24 株)。G II .P16/G II .4Sydney_2012 开始出现在 2016 年 1 月,同年 6 月又发现 1 株;G II .P16/G II .2 集中分布在 2017 年 5—7 月(10 株);2016 年 8 月和 2017 年 6 月各发现 1 株 G II .P16/G II .1。各月份诺如病毒基因型分布情况详见表 1。

三、同源性和系统进化分析

1. 基于聚合酶区进化分析:共 5 种基因型, P7 基因型与中国台湾株(KM267741)、河南株(KU935739)位于同一个进化分支,亲缘关系较近,核苷酸同源性分别为 98.9%、99.3%;P17 基因型与日本株(LC349993)属同一进化分支,核苷酸同源性为 99.6%,同浙江株(KY344325)为 98.9%;Pe 基因型与山东株(MG214988)、浙江株(KY344305)同源性为 98.5%~99.6%;P12 基因型核苷酸同源性为 99.3%~100%,单独形成一个分支,与广东株(KY348698)亲缘关系最近,同源性为 97.4%~97.8%;P16 基因型核苷酸同源性为 96.7%~100%,2 株与山东株(MG572182)属同一进化分支,核苷酸同源性为 98.2%~98.5%,其余毒株与湖北株

表 1 2016—2017 年宁夏 104 株 G II 型诺如病毒基因型月份分布

月份	毒株数	G II .P16/G II .1	G II .P16/G II .4 Sydney_2012	G II .P17/G II .17	G II .P7/G II .6	G II .P16/G II .2	G II .P12/G II .3	G II .Pe/G II .4 Sydney_2012	其他型别
1	8	0	1	0	0	0	3	4	0
2	12	0	0	0	0	0	3	7	2
3	13	0	0	0	0	0	5	5	3
4	11	0	0	1	0	0	1	5	4
5	11	0	0	0	0	2	3	3	3
6	17	1	1	0	0	5	3	1	6
7	13	0	0	0	1	3	3	2	4
8	7	1	0	1	0	0	3	0	2
9	3	0	0	0	1	0	0	0	2
10	4	0	0	0	1	0	0	0	3
11	2	0	0	1	0	0	1	0	0
12	3	0	0	0	0	0	0	1	2
合计	104	2	2	3	3	10	25	28	31

(MF279942)、浙江株(MG763377)同源性为 98.5%~99.3%。见图 1。

2. 基于衣壳蛋白区进化分析:共 6 个基因型, G II .4 基因型核苷酸同源性为 98.2%~100%, 与山东株(KR107563 和 MG214988) 分别为 97.5%~99.6%;G II .6 基因型与河南株(KU935739)、中国台湾株(KM267741) 亲缘性较高, 同源性为 100%、99.6%;G II .2 基因型与浙江株(MG763377) 属同一进化分支, 亲缘性近, 同源性为 100%, 与湖北株(MF279942) 为 99.6%;G II .17 基因型与浙江株(MH842230) 同源性最高, 为 99.6%~99.3%;G II .1 基因型与山东株(MG572182) 为同一进化分支, 同源性为 99.3%;G II .3 基因型与俄罗斯株(MG892950) 亲缘关系最近, 同源性为 100%, 与广东株(KY348698) 为 98.9%。见图 2。

四、重组分析

本研究的 12 种重组类型中成功扩增出 5 种基因型(图 3), 共 22 株重组株。经 Simplot 和 RDP4 软件分析后结果一致, 所有重组株均为型间重组, 重组位点范围为 5 009~5 079 bp, 均位于 ORF1 区, 所有算法的 P 值范围为 9.190×10^{-44} ~ 3.514×10^{-2} 。

讨 论

2016—2017 年宁夏 G II 型诺如病毒有 5 种聚合酶区、6 种衣壳蛋白区基因型, 共组合为 12 种基因型, 其中除 G II .P17/G II .17 外其余的聚合酶区和衣壳蛋白区型别均不一致, 说明宁夏急性胃肠炎病例中的诺如病毒多为重组株, 并首次在宁夏检出 G II .P7/G II .6、G II .P12/G II .3、G II .P16/G II .1、G II .P16/G II .2、G II .Pe/G II .4 重组株, 其余类型扩增失败。G II .Pe/G II .4 Sydney_2012 和 G II .P12/G II .3 为宁夏主要基因型, 与国内外报道一致^[8-11], 其次为 G II .P16/G II .2。宁夏重组株

的进化分析显示, 其聚合酶区和衣壳蛋白区均与同时期国内外毒株同源性很高, 尤其与河南、浙江、山东、湖北毒株亲缘性近, 体现了诺如病毒在不同地区流行的快速性。而与聚合酶区相比, 衣壳蛋白区表现的相对更为保守, 说明聚合酶区的变异在重组中可能发挥着一定的作用。

自 1995 年以来, G II .4 型成为诺如病毒流行的主要型别, 通过累积突变进化成不同变异株, 包括

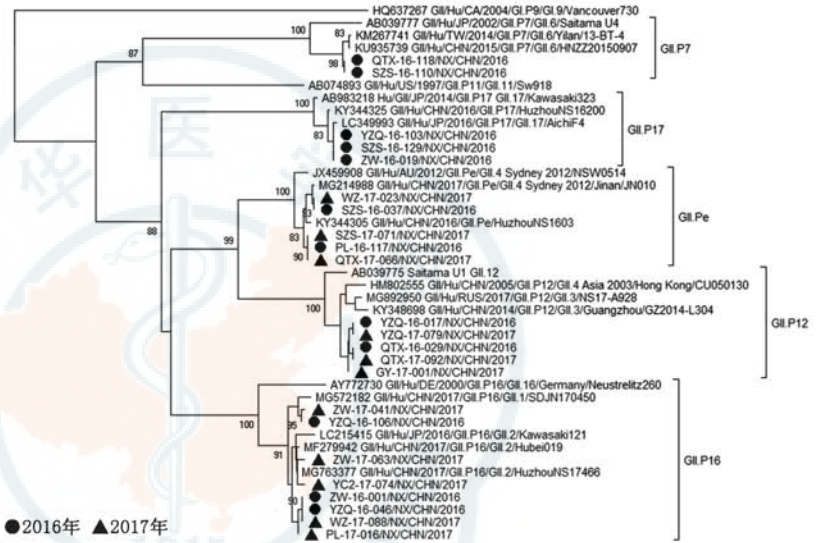


图 1 2016—2017 年宁夏 23 株 G II 型诺如病毒聚合酶区进化分析

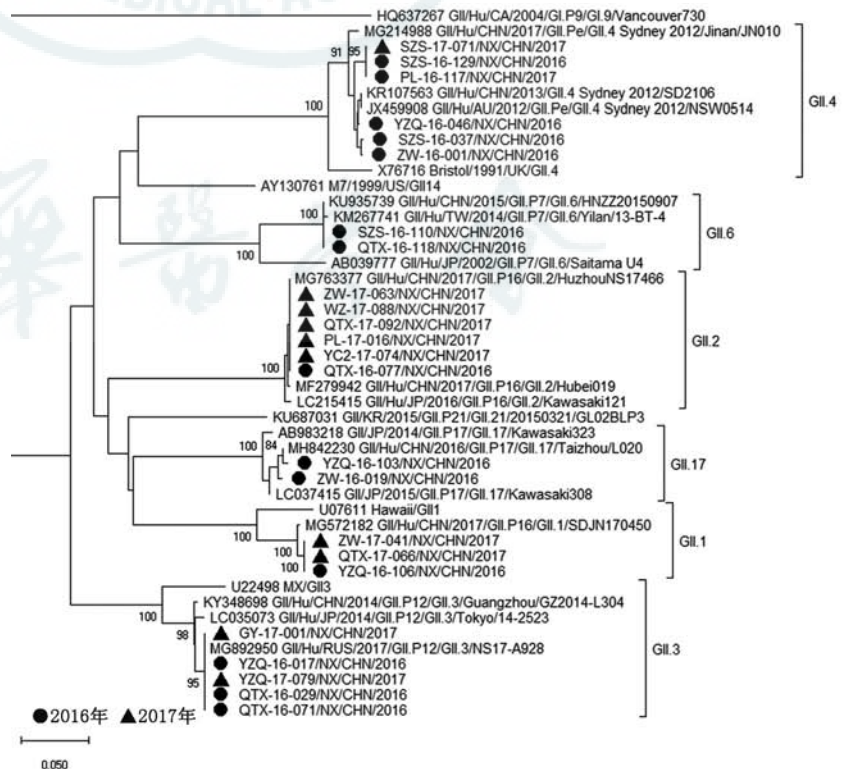


图 2 2016—2017 年宁夏 24 株 G II 型诺如病毒衣壳蛋白区进化分析

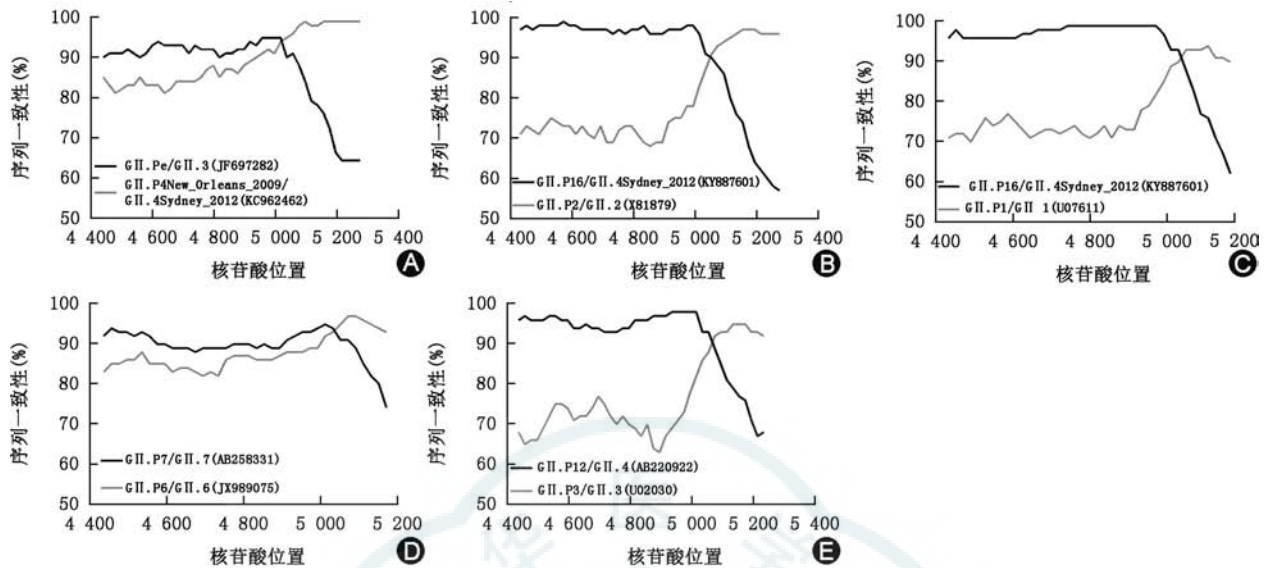


图3 采用Simplot法分析2016—2017年宁夏GII型诺如病毒重组类型 图A~E分别为5种不同的GII型诺如病毒重组类型

US95/96 (1996)、Farmington Hills (2002)、Hunter (2004)、Den Haag (2006)、New Orleans (2009) 和 Sydney_2012 (2012), 从而逃避先前暴露形成的宿主免疫, 在全世界引起大流行。2014—2015 年变异株 GII.17 Kawasaki 取代悉尼株 GII.4Sydney_2012 成为亚洲主要流行株^[12], 本研究发现, GII.17 变异株仅在宁夏 2016 年的个别月份检出, 而 2017 年未检出。Cannon 等^[8]研究表明, 聚合酶区基因型 GII.P16 常与 GII.2、GII.3、GII.4Sydney_2012 和 GII.13 组合为重组株, GII.P16/GII.4Sydney_2012 自 2015 年 11 月以来取代 GII.Pe/GII.4Sydney_2012 成为引起美国腹泻爆发的主要毒株。2016—2017 年冬季, 中国香港^[13]、广东^[14]、江苏^[15]、法国^[16]和意大利^[17]等地均报道了 GII.P16/GII.2 重组株及其引起的大规模腹泻爆发。2016 年 1 和 6 月宁夏地区发现 GII.P16/GII.4Sydney_2012 重组株, 与浙江省湖州市^[18] GII.P16/GII.2 重组株冬季高发不同的是, 宁夏 GII.P16/GII.2 集中分布在 2017 年 5—7 月, 同时两年各检出一株 GII.P16/GII.1。GII.P16 重组株已在世界范围内引起流行, 宁夏虽未出现 GII.P16 重组株引起的爆发, 但已成为继 GII.Pe/GII.4Sydney_2012、GII.P12/GII.3 外引起腹泻的第三顺位, 同时 2017 年 GII.17 变异株的消失, 更应警惕 GII.P16 重组株未来在本地引起爆发的可能。

重组是包括诺如在内的许多单链 RNA 病毒的一种进化机制, 大量文献表明重组发生在 ORF1、ORF2、ORF1/ORF2 和 ORF2/ORF3 之间, 重组位点最可能位于近 ORF1/ORF2 重叠区或重叠区内。本

研究共检出 22 株重组株, 重组位点均位于 ORF1, 大多近于 ORF1/ORF2 重叠区。诺如病毒不仅能发生型间重组、型内重组^[19], 甚至可能出现组间重组, 本研究重组株均为型间重组。Ludwig-Begall 等^[20]对诺如病毒的重组、种间传播及人畜共患病风险进行讨论, 尽管有丰富的流行病学资料证实了人诺如病毒不同的重组类型, 但模型外推的有限性及鼠诺如病毒在体外细胞培养的难度均使重组机制的研究受到制约。

本研究对宁夏地区诺如病毒的基因型及其流行时间进行分析, 发现宁夏流行株多为重组株, GII.Pe/GII.4Sydney_2012 和 GII.P12/GII.3 为主要重组株且在该地持续存在, 提示应警惕 GII.P16 重组株未来在该地流行的风险。由于缺乏 2016 年之前的资料, 无法推断 GII.P16 是否为该地固有毒株变异而来或是由外地传播至此地, 应进一步加强监测及预警, 控制诺如病毒在本地的流行并提供数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(8): 725-730. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4.
- [2] 黎健, 潘浩, 肖文佳, 等. 上海 2013—2015 年感染性腹泻病原流行病学特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(12): 1113-1117. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.12.012.
- [3] 罗亮, 王雪红, 刘春平, 等. 深圳市坪山区 2016—2017 年病毒性腹泻监测结果分析[J]. 华南预防医学, 2018, 44(6):

- 552-555.DOI:10.13217/j.scjpm.2018.0552.
- [4] van Beek J, de Graaf M, Al-Hello H, et al. Molecular surveillance of norovirus, 2005-16: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(5): 545-553. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30059-8.
- [5] Puustinen L, Blazevic V, Huhti L, et al. Norovirus genotypes in endemic acute gastroenteritis of infants and children in Finland between 1994 and 2007[J]. *Epidemiol Infect*, 2012, 140(2):268-275. DOI: 10.1017/S0950268811000549.
- [6] Yan H, Yagyu F, Okitsu S, et al. Detection of norovirus (GI, GII), Sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR[J]. *J Virol Methods*, 2003, 114(1): 37-44.DOI:10.1016/j.jviromet.2003.08.009.
- [7] Supadej K, Khamrin P, Kumthip K, et al. Wide variety of recombinant strains of norovirus GII in pediatric patients hospitalized with acute gastroenteritis in Thailand during 2005 to 2015[J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 52(8): 44-51. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.04.025.
- [8] Cannon JL, Barclay L, Collins NR, et al. Genetic and Epidemiologic Trends of Norovirus Outbreaks in the United States from 2013 to 2016 Demonstrated Emergence of Novel GII.4 Recombinant Viruses[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2208-2221. DOI: 10.1128/JCM.00455-17.
- [9] Lu QB, Huang DD, Zhao J, et al. An increasing prevalence of recombinant GII norovirus in pediatric patients with diarrhea during 2010-2013 in China[J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 31(1): 48-52.DOI:10.1016/j.meegid.2015.01.008.
- [10] 蒋翠莲, 许焯, 刘云, 等. 南京市门诊腹泻患儿轮状病毒及诺如病毒的感染状况分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2018, 25(6): 392-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2018.06.009.
- [11] 赵丹, 苏志磊, 张凤, 等. 青岛市 2015 年成人散发腹泻病例诺如病毒感染分子流行病学特征[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(2): 104-107. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1003-9279.2017.02.004.
- [12] De Graaf M, Van Beek J, Vennema H, et al. Emergence of a novel GII.17 norovirus -End of the GII.4 era? [J]. *Euro Surveill*, 2015, 20(26): 1-12. DOI: 10.2807 / 1560-7917. ES2015.20.26.21178.
- [13] Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(11): 1852-1855.DOI:10.3201/eid2311.170561.
- [14] 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.
- [15] Fu JG, Shi C, Xu C, et al. Outbreaks of acute gastroenteritis associated with a re-emerging GII.P16-GII.2 norovirus in the spring of 2017 in Jiangsu, China[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0186090. DOI: 10.1371/journal.pone.0186090.
- [16] Bidalot M, Théry L, Kaplon J, et al. Emergence of new recombinant noroviruses GII.p16-GII.4 and GII.p16-GII.2, France, winter 2016 to 2017[J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(15) DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30508.
- [17] Medici MC, Tummolo F, Martella V, et al. Emergence of novel recombinant GII.P16_GII.2 and GII.P16_GII.4 Sydney 2012 norovirus strains in Italy, winter 2016/2017[J]. *New Microbiol*, 2018, 41(1):71-72.
- [18] Han J, Wu X, Chen L, et al. Emergence of norovirus GII.P16-GII.2 strains in patients with acute gastroenteritis in Huzhou, China, 2016-2017[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 342. DOI: 10.1186/s12879-018-3259-6.
- [19] Bruggink L, Catton M, Marshall J. Authors' reply: A norovirus intervariant GII.4 recombinant in Victoria, Australia, June 2016: the next epidemic variant? Reflections and a note of caution[J]. *Euro Surveill*, 2016, 21(41). DOI: 10.2807 / 1560-7917.ES.2016.21.41.30373.
- [20] Ludwig-Begall LF, Mauroy A, Thiry E. Norovirus recombinants: recurrent in the field, recalcitrant in the lab - a scoping review of recombination and recombinant types of noroviruses[J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(8): 970-988. DOI: 10.1099/jgv.0.001103.

(收稿日期:2019-04-01)

(本文编辑:梁明修)

中华医学会《中华预防医学杂志》理事单位名单

(排名不分先后)

北京市疾病预防控制中心

广州市疾病预防控制中心

济南市疾病预防控制中心

上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

深圳市疾病预防控制中心