

· 诺如病毒腹泻 ·

诺如病毒胃肠炎及其防控对策

方肇寅

自 2006 年 9 月以来,日本全国由诺如病毒引起的急性胃肠炎疫情迅速蔓延,为 25 年来最严重的一次。我国政府高度重视,为加强我国相应的防控工作,有必要提高对诺如病毒的认识。首先,诺如病毒(Norovirus)不是新病毒,只是随着检测技术的不断改进,逐步认清它是引起非细菌性急性胃肠炎暴发最主要的病因^[1],同时它也是婴幼儿散发性胃肠炎的常见病原(仅次于轮状病毒)。由于传染性强,诺如病毒被喻为“肠道流感”,在人口聚集的学校、幼儿园、敬老院、医院、餐馆、游船、部队等场所容易引起暴发,使公众恐慌,从而造成突发公共卫生问题,为此美国将诺如病毒列为生物恐怖 B 类因子。

诺如病毒是 1972 年美国学者 Kapikian 用免疫电镜方法在美国诺瓦克镇腹泻患者的粪便中首先发现,当时称诺瓦克病毒(Norwalk virus)^[2],此后研究者不断从腹泻粪便标本中检测到此类病毒,先是称为小圆结构病毒(small round structural virus, SRSV),后称为诺瓦克样病毒(Norwalk-like virus, NLV),直至 2002 年 8 月第八届国际病毒命名委员会批准定名为诺如病毒。由于诺如病毒至今不能体外组织培养,也没有动物模型,自发现以来研究进展缓慢,直至 1990 年我国旅美学学者江熙教授首次从志愿者的腹泻标本中成功弄清了病毒基因组的结构和核苷酸全序列^[3],建立了检测诺如病毒的血清学和分子生物学方法^[4,5],从而对该病毒病原学的重要性和流行病学特征有越来越多的了解。

诺如病毒是杯状病毒科的一个属,与该科的札如病毒(Sapovirus)一起合称为人杯状病毒(human calicivirus, HuCV)^[6],病毒颗粒的形态为直径约 30 nm 二十面体对称的球形,基因组为单股正链 RNA,长约 7.7 kb,其 3' 末端有 poly(A) 结构,有 3 个开放读码框(open reading frame, ORF),分别编码一个多蛋白(非结构蛋白)、衣壳蛋白和一个小的结构蛋白。诺如病毒对热、乙醚和酸稳定,室温 pH 值 2.7 环境下存活 3 h,20% 乙醚 4℃ 处理存活 18 h,60℃ 灭活 30 min 仍有感染性,也耐受普通饮水中 3.75~6.25 ppm 的氯浓度(游离氯 0.5~1.0 ppm),但在处理污水的 10 ppm 的氯浓度中被灭活。

此类病毒的遗传基因和抗原性呈高度多样性,根据毒株核苷酸序列的差异,诺如病毒分为不同的基因组(genogroups, GG),每一基因组又进一步区分为很多基因型(genotypes),同一基因型病毒又有不

同的变异株。当前诺如病毒分为 5 个基因组,其中感染人的为 GG I、GG II 和 GG IV,而 GG I 有 14 个基因型,GG II 有 17 个基因型,GG IV 有 1 个基因型^[7,8]。血清抗体调查表明,一般诺如病毒抗体在幼年逐渐获得,但病毒抗体没有明显的保护作用,仅约半数患者病愈后可获短期对同株病毒的免疫保护,然而不能对其他毒株产生交叉保护作用,所以极易出现反复感染。此外,诺如病毒感染与宿主组织血型抗原(histo-blood group antigens, HBGAs)有关,以诺如病毒原型株诺瓦克病毒为例,O 型人群最易感染,A 型次之,而 B 型人群不感染,由于诺如病毒基因型的高度多样性,因而病毒与 HBGA 结合的模式亦呈多样性^[9,10]。

诺如病毒感染的特征为发病突然,主要临床表现为恶心、呕吐、腹痛和水样腹泻,可伴有发烧和头痛等,严重者可出现脱水症状,不及时治疗可危及生命。所有年龄人群对该病毒敏感,但儿童患者呕吐普遍,成人患者腹泻为多。一般潜伏期为 24~48 h,病程为 2~3 d,自限性,愈后良好。诺如病毒感染常年均可发生,但呈现秋冬季高发。粪-口途径是其传播方式,也可以通过污染的水源、食物、物品等传播。患者的呕吐物和粪便可形成气溶胶,可接触传染。隐性感染者及健康携带者均可作为传染源,患者的呕吐物和粪便在自然界中污染到水,间接污染到食品,很容易造成暴发流行。

同一个社区同时可能存在不同的诺如病毒毒株流行。近年来,世界各地诺如病毒流行毒株最常见的是 GG II (除巴西外),GG II 中的 GG II/4 基因型是绝对优势株(占 80%),其次分别为 GG II/1, GG II/3, GG II/2,其他还有 GG II/5、GG II/6、GG II/7、GG II/8、GG II/10 基因型等。GG I 中较常见的为 GG I/2, GG I/4, GG I/3^[11,12]。从引起暴发的绝对优势株 GG II/4 来看,不同年度流行的毒株也存在差异。1995 年后共有 3 个 GG II/4 亚型被确认为主要的流行株(95/96US 亚型、Farmington Hills 亚型和 Hunter 亚型)。其中 95/96US 亚型是造成 1996-1997 年全世界胃肠炎暴发的主要病原^[13],而 2002 年起在欧洲、美国和澳洲造成广泛暴发的为 Farmington Hills 亚型^[14-16],Hunter 亚型则是引起 2004-2005 年全球诺如病毒暴发的病原^[17]。2005 年英格兰首先报道了 Europe 2006a 新变异株,2005 年 11 月西班牙又报道了 Europe 2006b 新变异株,2006 年 10-11 月间欧洲由 GG II/4 引起的暴发中 47% 为 Europe 2006a 新变异株,22% 为 Europe 2006b 新变异株^[18]。新的 GG II/

作者单位:100052 北京,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

4 变异株出现总是引起全世界范围内高水平的诺如病毒暴发,日本 2006 年 9 月以来的诺如病毒疫情就是 Europe 2006b 新变异株引起^[19]。

我国 1995 年首次在婴幼儿腹泻粪便中检测到该病毒^[20],后在北京和太原地区不同人群中进行的血清抗体水平调查表明,我国人群中诺如病毒的感染十分普遍^[21],全年均有发病,但从 10 月份到次年 1 月份出现一个较明显的发病高峰,南方出现高峰时间比北方早。对我国 1999-2005 年 13 个地区收集到的 4426 份 5 岁以下婴幼儿腹泻粪便标本进行人杯状病毒检测,阳性率为 19.0%,其中约 97% 为诺如病毒,流行的毒株有 7 个基因型,GGII/4 (68%),GGII/3 (15%),GGII/5 (6%),此外还发现 GGII/6、GGII/7、GGII/8 和 GGI/2^[22]。2006 年的监测资料表明人杯状病毒检测仍以诺如病毒为主(95%)。该病毒引起的急性胃肠炎暴发在我国也很普遍,我国广东省 2003-2004 年报告了 13 起急性胃肠炎暴发,其中 8 起由诺如病毒引起,时间主要集中在每年的 10-12 月,基因分析显示 6 株病毒属 GGII/4 型,另有 1 株 GGII/2 和 1 株 GGII/6^[23]。2006 年中国疾病预防控制中心(CDC)收到了 14 起急性胃肠炎暴发疫情报告,其中 8 起是由诺如病毒引起。一般来说,我国流行的诺如病毒毒株(包括重组毒株)与国外(特别是日本)的报道十分相近。以 Europe 2006b 毒株为例,自 2006 年 7 月以来我们先后在北京、山西、陕西、上海、福建、河北、吉林等地的标本中监测到,引起的急性胃肠炎疫情比往年有所增加。这必须引起重视。诺如病毒 2006b 株在日本的疫情自 2006 年 12 月以来已恢复为正常水平。欧美国家亦未有更多 2006b 毒株暴发的报道。

由于病毒性胃肠炎(腹泻)病因复杂,涉及病原较多,西方发达国家对急性病毒性胃肠炎的监测和预警工作有完善的监测系统,能够及时对毒株变化情况和流行趋势做出判断。我国各地区经济、社会发展状况不平衡,在贫困和经济欠发达地区,腹泻仍然是婴幼儿死亡的主要原因之一。随着我国公共卫生事业的快速发展,必须加强对诺如病毒胃肠炎防控的措施:①提高临床医生和公众对该病毒的认识,了解腹泻病除霍乱、伤寒、菌痢等以外病毒性腹泻的重要地位。②提高对诺如病毒感染的临床诊断和实验室检测能力。③加强对病毒性腹泻包括诺如病毒急性胃肠炎的监测工作,特别对成人急性胃肠炎暴发疫情的监测。④加强全国疫情监控。各医院门诊和急诊加强急性胃肠炎病例监测和信息报告,全国所有省(区)市、县 CDC 要能全年了解当地病毒性胃肠炎的发病动态,卫生监督部门要注意诺如病毒引起的食物中毒事件,将诺如病毒性胃肠炎列入国家疫情网及时上报,中国 CDC 要能掌握病毒性胃肠炎病原谱和毒株变化情况,结合国外诺如病毒的流行趋势及时发布预警。⑤加强病毒性腹泻病原学、流行病学和疾病负担等研究,开展诺如病毒诊断试剂

和疫苗的开发,以便做好我国病毒性胃肠炎暴发流行的预防和控制工作。

参 考 文 献

- [1] Glass RI, Noel J, Ando T, et al. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis*, 2000, 180 Suppl 2: S254-261.
- [2] Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious non-bacterial gastroenteritis. *J Virol*, 1972, 10 (5): 1075-1081.
- [3] Jiang X, Graham DY, Wang KN, et al. Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science*, 1990, 250: 1580-1583.
- [4] Jiang X, Wilton N, Zhong WM, et al. Diagnosis of human caliciviruses by use of enzyme immunoassays. *J Infect Dis*, 2000, 180 Suppl 2: S349-359.
- [5] Jiang X, Wang J, Graham DY, et al. Detection of Norwalk virus in stool by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 1992, 30: 2529-2534.
- [6] Green KY, Ando T, Balayan MS, et al. Taxonomy of the Calicivirus. *J Infect Dis*, 2000, 180 Suppl 2: S322-330.
- [7] Kageyama T, Shinohara M, Uchida K, et al. Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to norovirus in Japan. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 2988-2995.
- [8] Zheng DP, Ando T, Frankhauser RL, et al. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 2006, 346: 312-323.
- [9] Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends in Microbiology*, 2004, 12: 279-287.
- [10] Tan M, Jiang X. Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends in Microbiology*, 2005, 13: 285-293.
- [11] Vinje J, Vennema H, Maunula L, et al. International collaborative study to compare reverse transcriptase PCR assays for detection and genotyping of noroviruses. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(4): 1423-1433.
- [12] Ando T, Noel JS, Frankhauser RL. Genetic classification of "Norwalk-like viruses". *J Infect Dis*, 2000, 180 Suppl 2: S336-348.
- [13] White PA, Hansman GS, Li A, et al. Norwalk-like virus 95/96-US strain is a major cause of gastroenteritis outbreaks in Australia. *J Med Virol*, 2002, 68(1): 113-118.
- [14] Dingle KE. Mutation in a Lordsdale Norovirus epidemic strain as a potential indicator of transmission routes. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(9): 3950-3957.
- [15] Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*, 2004, 363: 682-688.
- [16] Widdowson MA, Cramer EH, Hadley L, et al. Outbreaks of acute gastroenteritis on cruise ships and on land: identification of a predominant circulating strain of Norovirus—United States, 2002. *J Infect Dis*, 2004, 190: 27-36.
- [17] Bull RA, Tu ET, McIver CJ, et al. Emergence of a new norovirus genotype II/4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(2): 327-333.
- [18] Kroneman A, Vennema H, Harris J, et al. Food-borne viruses in Europe network. Increase in norovirus activity reported in Europe. *Euro Surveill*, 2006, 11(12): E061214. 1.
- [19] 方肇寅, 温乐英, 晋圣谨, 等. 在我国腹泻患儿中发现诺瓦克样病毒感染. *病毒学报*, 1995, 11(3): 215-219.
- [20] 靖宇, 钱渊, 王洛平. 北京地区人群诺瓦克样病毒血清抗体水平调查. *病毒学报*, 1998, 14: 322-328.
- [21] 方肇寅, 谢华萍, 吕红霞, 等. 1999-2005 年我国婴幼儿人杯状病毒腹泻研究. *病毒学报*, 2007, 23(1): 9-15.
- [22] 李晖, 方苓, 邹丽容, 等. 广东省暴发性胃肠炎中诺如病毒的分子流行病学特点分析. *中华微生物学与免疫学杂志*, 2007, 27: 5-8.

(收稿日期: 2007-02-08)

(本文编辑: 张林东)