

· 综述 ·

腺病毒分子流行病学研究

唐浏英 许文波

【关键词】 腺病毒; 分子流行病学

Molecular epidemiological research on human Adenovirus
TANG Liu-ying, XU Wen-bo. National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China

【Key words】 Adenovirus; Molecular epidemiology

腺病毒引起的儿童肺炎在 20 世纪 50 - 60 年代比较猖獗, 发病率和病死率很高, 中国报道的病死率达 16.6% ~ 33.3%^[1]。80 年代后发病率和病死率有所降低, 但近几年腺病毒感染人数又有所回升, 甚至出现了腺病毒新的变异株。据报道, 2006 年 5 月美国纽约市 1 名出生 12 d 的女婴死于腺病毒 14 型引起的上呼吸道感染; 2007 年 3 - 6 月在俄勒冈、华盛顿和德克萨斯州有 140 例患者感染腺病毒 14 型, 导致 9 例死亡, 研究结果显示为腺病毒 14 型变异株所致^[2], 从而引起各国关注。

腺病毒首次发现于 1953 年^[3,4], 1999 年国际病毒命名委员会建议, 根据病毒的生物学特征和测定的核苷酸以及推测的氨基酸序列特征, 将分属于哺乳动物腺病毒属的人腺病毒(hAdVs)的 51 个血清型进一步分为 A、B(B1, B2)、C、D、E 和 F 等 6 个不同的亚属或种。不同种/型的腺病毒与不同的疾病谱相关, 因为腺病毒有不同的组织嗜性, 如 Ad11p 具有嗜肾细胞特性, 而 Ad11a 具有嗜呼吸道上皮细胞特性。本文从腺病毒不同血清型/基因型所致疾病、常见血清型/基因型的流行概况以及腺病毒监测等方面加以综述。

1. 腺病毒全球流行概况:

(1) 腺病毒基因分型系统: 各种不同的基因型和基因亚型以各种流行程度在不同的国家和地区有不同的循环年代, 人群免疫状况是疾病暴发程度以及症状严重性的一个决定因素。此外, 研究表明某些基因型可能和毒力增强有关^[5,6], 所以基因分型对临床和分子流行病学研究都有重要意义。为了研究腺病毒的分子流行病学, 从 1986 年以来很多学者提出不同的基因型/亚型分型系统, 而到目前为止, 普遍被接受和广泛应用的是 Li 和 Wadell^[7] 建立的 PCR-RFLP 分类和命名方法。即 p 作为原型株 (prototype) 的缩写, 属于同一血清型但有不同 BamHI 切割谱带的记为 a、b、c 等, 阿拉伯数字加在 p、a、b、c 等后以区分用附加的其他限制性内切酶区分的不同基因亚型 (如 Ad3p、Ad3p1、Ad3a、Ad3a5、Ad7d2)。对腺病毒基因型/亚型研究较多的是腺病毒 3 型和 7 型。但到目前为止, 每一血清型共发现多少基因亚型还没有统一的

数据。最近几年, 结合 PCR 技术, 特定基因的序列测定, 尤其是腺病毒六邻体基因高变区 (HVRs1-7) 序列测定方法, 用于腺病毒原型株和野病毒分离株的分析, 逐渐成为研究热点^[8,9], 进一步丰富了腺病毒分子流行病学信息。

(2) 腺病毒引起的呼吸道感染: 目前认为腺病毒引起呼吸道和结膜感染最为常见, 但也可以导致其他组织感染。由腺病毒, 尤其是 Ad3、Ad7 和 Ad21 引起的社区或军队呼吸道疾病的暴发时有报道^[10-13]。婴幼儿群体的暴发涉及肺部感染时通常是很严重的, 发病率和病死率都很高。hAdV-B 种进一步分成 B1 和 B2, 在普通人群中, hAdV-B1 的 3、7、16, hAdV-B2 的 14 和 hAdV-E 的 4 可以引起从轻微呼吸道发热和结膜炎到潜在成年人和儿童的致死性疾病。hAdV-C 的 1、2、5、6 可以导致婴幼儿上呼吸道感染的散发或偶尔暴发。腺病毒的其他型别通常不引起健康人的呼吸道疾病。

在 B 亚属中, 尤其是 Ad7, 通常引起全身性感染导致流行性爆发, 伴随症状有发热、肺炎、胃肠炎和中枢神经系统症状, 在婴幼儿中这些感染通常很严重并有可能是致命的; 大年龄组儿童患病可能症状很严重, 但预后很好^[13]。Ad7 最常与呼吸道疾病的暴发有关, 在 1967 - 1976 年 WHO 报告的腺病毒病例中, Ad7 感染占 19.7%。Ad7b 引起 1957 年巴黎严重的腺病毒暴发。对 Ad7 腺病毒在不同国家的分布进行分析, 发现 1965 年 Ad7c 和 Ad7b 在欧洲和澳大利亚占优势 (表 1)^[14]。

表1 腺病毒 7 型基因亚型的世界性分布 (1958 - 1976 年)

国家或地区	基因型	分离株数	时间(年)	来源
非洲	Ad7b	1	1967 -	Schoub BD
	Ad7c	21		
澳大利亚	Ad7a	3	1968 - 1975	Kennett M McKenzie A De Silva ALM
	Ad7b	11		
	Ad7c	8		
	Ad7p	1		
	Ad7b	40		
巴西	Ad7e	8	-	da Costa Linharea A Nasimento J
中国	Ad7a	3	1958	Ren GF
	Ad7d	3		
日本	Ad7p	3	1968	Kono R
美国	Ad7p	4	1967	Cooney M Smith A Thompson MA
	Ad7a	8		
	Ad7b	22		
	Ad7a	1		
欧洲	Ad7a	1	1958 - 1969	De Jong JC Wolontis S Sutton RNP
	Ad7c	51		
	Ad7p	1		
	Ad7a	7		
	Ad7b	113		
	Ad7c	3		

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

在 1950-1960 年对腺病毒进行的广泛研究发现,有些基因型只在某个洲出现,如 Ad7h、Ad7j、Ad7i 在南美洲发现。有些新发现的基因型局限于其原发国家或洲际,如美国的 Ad7a2 和 Ad7a6,中国的 Ad7a4,南非的 Ad7c1。Ad7a 存在同样的现象,最初在中国发现,但后来在美国也检测到。Ad7g 在中国流行,但其他基因型,如 Ad7b、Ad7c 和 Ad7e 在五大洲广泛传播。随着时间的推移,新的基因型传到新的地区,中东地区的 Ad7 分子流行病学无人描述过。以色列 1968-1995 年间仅发现 4 个基因型;新的基因型 Ad7k 是由 Ad7d 衍生而来,没有在以色列循环的证据,可能是由其他国家或地区输入的^[15]。与其他国家相比,日本在 1995 年以前分离到的 Ad7 很少,在 1980-1994 年中只分离到 30 株 Ad7(包括 1992 年分离的 15 株),占所有人类腺病毒分离株的 1%,在日本有如此低的 Ad7 分离率在腺病毒的流行病学上是独有的特征。1995 年,日本突发 Ad7 全国暴发,75 例报告病例,随后分离到病毒^[16]。台湾省高雄市医院病毒学实验室的呼吸道腺病毒监测资料报道^[17],1981-2001 年台湾省南部监测到 7 个血清型,AdV-1、AdV-2、AdV-3、AdV-4、AdV-7、AdV-8 和 AdV-14。病毒分离率逐年上升,到 1999 年超过肠道病毒,在 2001-2002 年的连续检测中,发现在高雄地区有腺病毒暴发,主要血清型为 2001 年 AdV-4,2002 年 AdV-3。

腺病毒还在部队训练营这一特殊的环境中传播,如 Ad3、Ad7、Ad21、Ad4 和 Ad14 在部队训练中心引起过严重的呼吸道疾病暴发^[11,12];导致美国部队营房 80% 的感染,其中 20% 需要住院治疗,Ad4 和 Ad7 是发病的主要血清型,占有新兵呼吸道住院病例的 60%^[18]。Ad4 和 Ad7a 肠衣口服活疫苗,通过选择性感染肠道引起免疫应答,在部队训练营使用后,发现这些疫苗是安全有效的。在新兵训练营常规使用始于 1971 年,Ad4 和 Ad7 的联合应用使腺病毒感染发病率降低 95%~99%,在疫苗使用期间,上呼吸道的发病率降低达 50%~60%^[19]。然而,在 1996 年疫苗供应减少,直到 1999 年停止。监测结果显示,疫苗停止使用后腺病毒的发病率以及死亡病例数大为增加,证明当初的疫苗对大多数循环毒株来说是有效的。但是,在免疫人群中也发现了儿例 Ad4 和 Ad7 感染病例,出现腺病毒新毒株或变异株的可能性增加。最近,美国国防部与 Barr Lab, Inc 签署协议继续生产这种疫苗,有望能降低这一特殊人群的发病率。

(3) 腺病毒性结膜炎:腺病毒性结膜炎主要由 hAdV-3、hAdV-4、hAdV-8、hAdV-19 和 hAdV-37 引起, hAdV-8、hAdV-19 和 hAdV-37 引起的结膜炎比其他型别更为严重。hAdV-37 最先由 De Jong 等^[20]于 1977 年从荷兰 1 例结膜炎患者中分离到的,随后 hAdV-37 被认为是结膜角膜炎的一个重要病原因子。日本也于 1977 年分离到 hAdV-37,曾经引起 1990 和 2001 年 3 次大的结膜炎流行。报道显示, hAdV-37 基因型比较稳定,在 Sapporo,直到 1998 年 hAdV-37 的分离株都是 hAdV-37p。限制性核酸内切酶技术为腺病毒分子流行病学研究提供了一个有效工具,自从分离到 hAdV-37 以来,利

用这种方法,有许多关于从患者眼睛和尿道中分离到 hAdV-37 变异株的报道^[21]。1983-1986 年间,在日本西部的广岛,分离到 hAdV-37 的变异株 hAdV-37a。日本对其他血清型/基因型长期监测和分析发现,已经有近 10 年没有有关 hAdV-37 基因型转换的报道,也没有 hAdV-37 核苷酸序列变异的报道。

(4) 胃肠道腺病毒感染:亚属 A 内的血清型 Ad12、Ad18 和 Ad31 几乎无一例外的都分离自胃肠道。相对于传统意义上的可培养的非肠道腺病毒(NEAd),所谓“不能培养的”或“肠道”腺病毒,在粪便标本中常常检测到;是继 A 组轮状病毒之后,全球第二大致婴幼儿胃肠炎的病原因子。腺病毒,尤其是肠道腺病毒 40 和 41 型,是小年龄组儿童胃肠炎的重要致病因子,多数感染发生在 2 岁以下,而且发病率很少有季节不同。A549 细胞可用于分离非肠道腺病毒,但正如其他与腹泻有关的病毒一样,肠道腺病毒的营养需求比较复杂,在这种细胞的生长能力有限。然而, Graham293 细胞,因为转化了人腺病毒 5 型 E1A 和 E1B,支持腺病毒的有效复制,对分离腺病毒十分有效。其他可用的方法包括免疫电泳、ELISA、胶乳凝集、免疫电泳、酶免疫实验等可以用于腹泻性疾病腺病毒检测和分型,另外还可用限制性内切酶及免疫斑点实验诊断腺病毒性腹泻。Lei 等^[22]于 1998-2001 年对亚洲的日本、韩国和越南 3577 份儿童腹泻粪便标本进行腺病毒检测和分型,发现 Ad40 的分离率下降而 Ad41 却上升(分别为 7.6% 和 63.9%)。另外还发现,在全球与结膜炎有关的 Ad3 和 Ad8 基因型,在日本和韩国的粪便标本分离率分别为 4.0% 和 30%, 8.0% 和 20%。这一发现说明“非肠道”腺病毒在婴幼儿急性胃肠炎中也起重要作用。

腺病毒 51 个血清型中有 32 个属于 D 亚属。这些血清型通常分离自免疫缺陷或接受器官移植的患者和艾滋病患者,最近认为是感染免疫抑制人群的一组重要的病原体。这一组腺病毒被认为是变化最快的,出现很多中间型或型内毒株, Ad48 首次发现于 1985 年,分离自旧金山海湾地区的 1 例 AIDS 患者体内,随后几年的研究发现,只有 1 株不是发生在 HIV 共感染的例子^[23]。

2. 腺病毒毒力基因研究:

(1) Ad7d 毒力的探讨:据报道, Ad7d 仅在 1958-1984 年中国分离到^[24],而 Ad7d 在 1980-1990 年的中国腺病毒感染报道中占有绝对优势^[25]。以色列在 1968-1984 年分离到其他基因型,而 1992-1995 年仅仅分离到 Ad7d2^[15]。尽管除日本外,其他国家未分离到 Ad7d2;这些结果显示 Ad7d 或其相关的基因型如 Ad7d2 截止到 1998 年一直是亚洲国家代表性基因型。日本 1995 年以前出现的散发病例不排除突变因素,但更可能的原因是从其他亚洲国家输入的;与以色列出现 Ad7d2 的情形类似,有一种观点认为是 1994 年日本广岛亚运会期间从以色列传入的,而散发病例分离株则可能是从中国传入的^[16]。从 1989 年广岛的血清流行病学资料看出,该城市人群的抗体阳性率 Ad7 明显低于 Ad3,分别是 2.8%

和 42.6%。1995 年的 Ad7 全国暴发,并不能只用人群 Ad7 抗体阳性率低来解释;因为 1995 年以前的流行,如 1987 年的 Nara 和东京以及 1992 年的 Aichi 地区,尽管血清学背景相似,却只有散发病例,可能 Ad7d2 比 Ad7 的其他基因型传播能力、传染性或致病性强。通过对 Ad7d2 和 Ad7d 的核苷酸序列进行比较发现,在 E3 区第 265 位的 G 突变成 A,导致相对分子质量(M_r) 14.9×10^3 蛋白的甘氨酸变成了丝氨酸。Ad7 的 M_r 14.9×10^3 蛋白质的功能还不清楚,但是 Ad2 和 Ad5 的相应的蛋白质可以抑制由 TNF 引起的细胞裂解、凋亡和炎症,是否 M_r 14.9×10^3 蛋白质的突变与 Ad7d2 的致病性相关有待于进一步研究。对病例的临床表现进行分析发现 Ad7d2 引起一系列轻微症状^[16]。尽管 1995 年日本全国暴发 Ad7 感染并有 5 例死亡,但这些婴儿都有基础性疾病,这些结果与美国某康复中心的情况类似。1998 年美国芝加哥一家儿童康复中心发生腺病毒肺炎暴发,随后传播到一家临终关怀医院,造成 67 例发病,8 例死亡,是美国首次 Ad7d2 感染暴发的报道^[26]。

(2) 基因型的漂移或交替出现现象: Berge 等^[27] 1958 年分离到 Ad7 的原形株 Ad7p, 而 Rowe 等同年检测到 Ad7 的第二个血清型, Ad7a (1055 株)。欧洲对 Ad7 的基因型分布进行广泛研究发现 Ad7p 和 Ad7a 的分离株很少,在病例分离物中占多数的 Ad7c 和 Ad7d, 而且相互交替出现。日本 Ad7 的感染产生很高的抗 Ad7 抗体阳性率,导致日本所有腺病毒分离株中 Ad7 的分离率只占 2%^[16]。瑞典 1964 - 1972 年分离到的都是 Ad7c, 1973 年只分离到 Ad7b; Ad7c 和 Ad7b 在瑞典和德国这两个国家都有交替出现的现象^[28]。1968 - 1995 年,以色列有 4 个基因型或基因亚型在不同年代出现,而 1973 年有 3 个基因型发生短暂替换^[15]。1969 年欧洲发生 Ad7c 到 Ad7b 基因型漂移,引起 Ad7 呼吸道疾病暴发的病原从 Ad7c 转变成 Ad7b 的原因未知。

研究发现分离到 Ad7 原型株的情况不多见,可能是因为该基因型比 Ad7c 和 Ad7b 基因型毒力弱。关于 Ad7a 基因型可得到的信息是矛盾的, Ad7a 在美国和瑞典最常从健康人群中分离到,而美国应用的 Ad7 疫苗株就是来自于 Ad7a。但 Ad7a 和疾病相关,中国曾经从死于肺炎患者的尸检标本中分离到 3 株 Ad7a^[29]; 美国也曾经报道 1 例成年人致死性肺炎与接种 Ad7a 疫苗有关,该患者是通过口服肠胶胶囊给药;但没有关于注射给药或母体传播 Ad7 毒力的相关报道,应该对上述所有分离到的 Ad7a 进一步分析以确定是否存在异源基因型。

(3) DNA 变异株的研究: 病毒在复制过程中发生突变的频率, DNA 病毒比 RNA 病毒要低的多。但异质性现象在腺病毒中出现还是很常见,如 Ad41, 同一血清型出现不同的血凝特征^[30]。由 Adrian 等^[31] 建议对 DNA 变异株采用如下的命名系统: 血清型/变异株/首次检测到变异的毒株编号/毒株的地理来源/分离年份。如 Ad21/D2/20655/Netherlands/60, 简写 Ad21/D2, D 指 DNA。如 Ad15/H9, 指的是中和试验符

合 Ad15 而血凝抑制试验符合 Ad9 的一类毒株。发生在荷兰的 Ad21 感染如同 Ad7 一样, 分为三个不同的时期, 分别称为 1960 - 1963、1964 - 1983 和 1984 - 1985 时期, 证明这三个时期分别与不同的 DNA 变异株有关。1960 - 1963 年 50 个分离株只检测到 D2 变异株; 1964 - 1983 年 5 个分离株至少代表 3 个变异株 D2、D4 和 D5。在这一时期, 美国也分离到 D2、D5; 最后, 1984 - 1985 年的流行则是 2 个新的突变株在循环, D7 和 D8。在 1960 - 1963 年期间 Ad21 感染很明显与肺炎相关, 与后两个时期不同, 是否与 D2 和 D7、D8 突变株的致病性差异有关还不太确定。只能推测在平静期持续分离到 Ad21 的 D2 型表明 1963 年后群体免疫已经形成, 从而阻止 Ad21 感染的高发, 也确实在人群中检测到高滴度 Ad21 的中和抗体; 环境流行病因素的改变也发生作用, 如降低部队训练营人口的密集度等^[32]。无论如何, 在 Ad21 又一次引发明显循环之前, 它已经产生 2 个新的 DNA 变异株, 具备了在人群中增强其传播能力的更适宜的抗原决定簇或其他因素; 他们也确实发现变异株不同的抗原活性, 其单克隆抗体的区别更大些, 如同在 Ad40 和 Ad41 中发现的一样。但根据 30 年的资料分析, Ad21 不会出现如流感病毒一样每年都卷土重来的“抗原漂移”现象。

1969 年 3 月, 西班牙某军队发生上呼吸道疾病暴发, Ad11 是主要的致病因子^[33]。对 Ad11 分离株进行血清学研究 and 分型时发现, 这些 Ad11 分离株的血清学表现不典型。被称为“非典型 Ad11”, 即这些分离株根据中和试验可以定为 Ad11, 但与血凝抑制试验的结果不统一, 缺乏血凝活性。用纯化的病毒免疫家兔和豚鼠制备的抗血清, 具有很高的抗 Ad14 的 HI 抗体滴度和抗 Ad11 的 SN 抗体滴度, 呈现“Ad14-11 中间型”的病毒特征^[34]。因为限于当时研究条件的限制, 对此类分离株的抗原变异没有进一步分析, 可能是 Ad11 或 Ad14 的不同的基因型/亚型, 或出现变异株。

3. 腺病毒监测: 在腺病毒监测方面, 走在前列的是美国。1996 年美国陆军健康研究中心启动发热性呼吸道疾病的人群监测项目, 以提供在疫苗减少过程中和减少后腺病毒的分子流行病学数据^[14]。这项监测最初是设在美国 4 个新兵训练营以评价腺病毒的负担, 但后来扩展到 8 个场所, 同时也监测其他病毒, 监测的广度和深度都有所扩展。另一个监测项目是从 2000 年开始, 美国建立包括 15 个监测点涉及 14 个州的全国腺病毒监测网络, 连续收集三个冬天的临床腺病毒标本。临床标本的采集主要针对 3 个高危人群 (7 岁以下儿童, 接受异体干细胞或器官移植患者, 部队接受训练者) 和其他腺病毒感染人群。所有腺病毒分离株都用一种新的 DNA 六邻体基因序列分析方法分型, 对于 Ad3、Ad7 和 Ad21 分离株进一步用限制性核酸内切酶技术区分亚型。2006 - 2007 年的美国腺病毒 14 型变异株的发现就归功于这一敏感的监测系统。日本对腺病毒有连续 8 年的监测^[16], 中国台湾地区有 1991 - 2002 年的连续监测资料报道。包括中国大陆在内的许多国家和地区, 腺病毒的分子流行病学监测几乎是

空白。

由于可得到的用于分离株分型资料的缺乏,所以对腺病毒所引起疾病的评估就受到很大的限制,尽管当怀疑感冒或呼吸道合胞病毒感染的情况下可以分离到腺病毒,但很少有人对其系统检测,因为很少实验室进行血清分型研究,而进一步基因分型者更少。所以在许多国家,包括中国在内,有关腺病毒感染发生的频度以及腺病毒基因型的组成和分布的确切资料很难得到。

参 考 文 献

- [1] 邓金廉. 1958 年冬在北京流行的婴幼儿肺炎. 中华儿科杂志, 1959, 10(4): 449.
- [2] Gerberding JL, Popovic P, Stephens JW, et al. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14. *MMWR*, 2007, 56(45): 1181-1184.
- [3] Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954, 85(1): 183-188.
- [4] Rowe WP, Huebner PR, Gilmore LK, et al. Isolation of a agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953, 84(2): 570-573.
- [5] Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, et al. Molecular epidemiology of adenovirus acute low respiratory infections of children in the south cone of South America(1991 - 1994). *J Med Virol*, 1996, 48(2): 151-156.
- [6] Kajon AE, Murtagh D, Garcia FS, et al. A new genotype of adenovirus 3 associated with severe low acute respiratory infection in children. *J Med Virol*, 1990, 30(1): 73-76.
- [7] Li QG, Wadell G. Analysis of 15 different genome types of adenovirus type 7 isolated on five continents. *J Virol*, 1986, 60(1): 331-335.
- [8] Casas I, Avellon A, Mosquera M, et al. Molecular identification of adenoviruses in clinical samples by analyzing a partial hexon genomic region. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(12): 6176-6182.
- [9] Lin BC, Vora GJ, Thach D, et al. Use of oligonucleotide microarrays for rapid detection and serotyping of acute respiratory disease - associated adenoviruses. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(7): 3232-3239.
- [10] Blasiolo DA, Metzgar D, Daum LT, et al. Molecular analysis of adenovirus isolates from vaccinated and unvaccinated young adults. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(4): 1686-1693.
- [11] Crawford-Miksza LK, Nang RN, Schnurr DP. Strain variation in adenovirus serotypes 4 and 7a causing acute respiratory disease. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(4): 2331-2334.
- [12] McNeill KM, Benton FR, Monteith SC, et al. Epidemic spread of adenovirus type 4-associated acute respiratory disease between US. Army installations. *Emerg Infect Dis*, 2000, 6(4): 415-419.
- [13] Mills K, McNeill R, Hendrix M, et al. Large, persistent epidemic of adenovirus type 4-associated acute respiratory disease in US. Army trainees. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5(5): 798-801.
- [14] Wadell G, Cooney MK, Lindman AC, et al. Molecular epidemiology of adenoviruses: globe distribution of adenovirus 7 genome type. *J Clin Microbiol*, 1985, 21(1): 403-408.
- [15] Azar R, Varsano N, Mileguir F, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in Israel: identification of two new genome types, Ad7k and Ad7d2. *J Med Virol*, 1998, 54(4): 291-299.
- [16] Noda M, Yoshida T, Sakaguchi T, et al. Molecular and epidemiological analyses of human adenovirus type 7 strains isolated from the 1995 nationwide outbreak in Japan. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(1): 140-145.
- [17] Chen HL, Chion SS, Hsiao HP, et al. Respiratory adenoviral infectious in children: a study of hospitalized cases in Southern Taiwan in 2001 - 2002. *J Trop Pediatr*, 2004, 50(5): 279-284.
- [18] Gaydos CA, Gaydos JC. Adenovirus vaccines in the U. S. military. *Mil Med*, 1995, 160(6): 300-304.
- [19] Gray GL, Goswami PR, Malasig MD, et al. Adult adenovirus infection: loss of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemiology. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(4): 663-670.
- [20] De Jong A, Wigand CR, Wadell G, et al. Adenovirus 37: identification and characterization of medically important new adenovirus type of subgroup D. *J Med Virol*, 1981, 7(1): 105-118.
- [21] Harrie GA, Avoort M, Adrian T, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 21 in Netherlands and the Federal Republic of Germany from 1960 to 1985. *J Clin Microbiol*, 1986, 24(6): 1084-1088.
- [22] Lei L, Phan TG, Nguyen TA, et al. Molecular epidemiology of adenovirus infection among pediatric population with diarrhea in Asia. *Microbiol Immunol* 2005, 49(2): 121-128.
- [23] Crawford ML, Schnurr DP. Seroepidemiology of new AIDS-associated adenoviruses among the San Francisco Men's Health Study. *J Med Virol*, 1996, 50(3): 230-236.
- [24] Li QG, Zheng QJ, Liu YH, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 3 and 7 isolated from children with pneumonia in Beijing. *J Med Virol*, 1996, 49(1): 172-177.
- [25] 郑企静, 李全根, 龚明敏, 等. 1976 - 1990 年北京地区腺病毒肺炎的流行特点及分子流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 1994, 15(1): 14-18.
- [26] Susan IG, Erdman DD, Pur SL, et al. Outbreak of adenovirus genome type 7d2 infection in a pediatric chronic-care facility and tertiary-care hospital. *Clin Infect Dis*, 2001(5): 32: 694-700.
- [27] Berge TO, England B, Mauris C, et al. Etiology of acute respiratory disease among service personnel at Fort Ord, California. *Am J Hyg*, 1959, 62(2): 283-294.
- [28] Wadell G, de Jong JC, Wolontis S. Molecular epidemiology of adenoviruses: alternating appearance of two different genome types of adenovirus 7 during epidemic outbreaks in Europe from 1958 to 1980. *Infect Immun*, 1981, 34(2): 368-372.
- [29] Fu WY, Liang D, Zheng YC, et al. A study of molecular epidemiology of adenovirus of type 3 and 7 on infant pneumonia in North China. *Chin Med J(Engl)*, 1989, 102(11): 857-861.
- [30] Adrian T, Bastian B, Benoist W, et al. Characterization of adenovirus 15/H9 intermediate strains. *Intervirology*, 1985, 23(1): 15-22.
- [31] Adrian B, Best B, Wigand R. A proposal for naming adenovirus genome types, exemplified by adenovirus type 6. *J Gen Virol*, 1985, 60(11): 2685-2691.
- [32] van der Veen J, Qei KG, Abarbanel MFW. Patterns of infections with adenovirus 4, 7 and 21 in military recruits during a 9-year survey. *J Hyg*, 1969, 67(2): 255-268.
- [33] Hierholzer JC, Pumarola A, Rodriguez-Torres A, et al. Occurrence of respiratory illness due to an atypical strain of adenovirus type 11 during a large outbreak in Spanish military recruits. *Am J Epidemiol*, 1974, 99(5): 434-442.
- [34] Hierholzer JC, Pumarola A. Antigenic characterization of intermediate adenovirus 14-11 strains associated with upper respiratory illness in a military camp. *Infect Immun*, 1976, 13(2): 354-359.

(收稿日期: 2008-01-06)

(本文编辑: 尹廉)