

· 传染病监测与疾病负担 ·

中国27省(市、自治区)2009—2013年
门诊腹泻病例诺如病毒流行特征分析

余建兴 赖圣杰 王鑫 廖巧红 冯录召 冉陆 许文波 邱燕子 张子科
黎孟枫 吴建国 刘玮 袁正宏 陈瑜 赵世文 王新华 赵卓 余宏杰
景怀琦 李中杰 杨维中

【摘要】 目的 了解我国门诊腹泻患者中诺如病毒的流行特征。方法 在国内27个省(市、自治区)173家医院的门/急诊中开展腹泻监测,收集腹泻病例临床和流行病学资料,同时采集病例粪便标本,送58家网络实验室采用RT-PCR检测诺如病毒,并分析2009—2013年不同地区、人群以及时间的诺如病毒检出率。结果 在34 031名腹泻监测病例中,有11.6%的病例检出诺如病毒。其中6~23月龄儿童和>45岁人群的检出率最高,分别为13.7%和12.4%。一年中以秋、冬季检出率较高;中温带和暖温带地区,诺如病毒在冬季检出率最高,分别为10.7%和11.6%;而亚热带地区,以秋季检出率最高(14.3%)。诺如病毒检出的主要型别为G II组(89.9%)。结论 诺如病毒对我国各年龄组人群均有不同程度的影响,尤其在儿童和中老年门诊腹泻病例中较为常见,并呈现明显的季节性流行特征,且不同气候带地区的流行高峰存在差异。

【关键词】 诺如病毒;腹泻病;哨点监测;基因分型

Analysis of epidemiology characteristics of norovirus among diarrheal outpatients in 27 provinces in China, 2009–2013 Yu Jianxing¹, Lai Shengjie¹, Wang Xin², Liao Qiaohong¹, Feng Luzhao¹, Ran Lu¹, Xu Wenbo³, Qiu Yanzi⁴, Zhang Zike⁵, Li Mengfeng⁶, Wu Jianguo⁴, Liu Wei⁷, Yuan Zhenghong⁸, Chen Yu⁵, Zhao Shiwen⁹, Wang Xinhua¹⁰, Zhao Zhuo¹¹, Yu Hongjie¹, Jing Huaiqi², Li Zhongjie¹, Yang Weizhong¹². 1 Division of Infectious Disease, Key Laboratory of Surveillance and Early-warning on Infectious Disease, 2 National Institute for Communicable Diseases Control and Prevention, 3 National Institute for Viral Diseases Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 4 State Key Laboratory of Virology, College of Life Sciences, Wuhan University; 5 State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University; 6 Key Laboratory of Tropical Disease Control, Ministry of Education, Sun Yat-Sen University; 7 State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Microbiology and Epidemiology, Military Medical Science Academy; 8 Shanghai Public Health Clinical Center; 9 Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention; 10 Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 11 Liaoning Provincial Center for Disease Control and Prevention; 12 Chinese Center for Disease Control and Prevention
Corresponding author: Yang Weizhong, Email: yangwz@chinacdc.cn

【Abstract】 Objective To investigate the epidemiology characteristics of norovirus among diarrheal outpatients in China. **Methods** Diarrhea cases were monitored at emergency/outpatient departments at 173 hospitals in 27 provinces of China, with clinical and epidemiological data, and fecal specimens collected and sent to 58 network-laboratories to detect norovirus by RT-PCR method, and to analyze the positive rate of norovirus in various regions, population and time during 2009–2013. **Results** 11.6% of the 34 031 diarrheal cases under surveillance were found with norovirus.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.003

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制处 传染病监测预警中国疾病预防控制中心重点实验室(余建兴、赖圣杰、廖巧红、冯录召、冉陆、余宏杰、李中杰), 传染病预防控制所(王鑫、景怀琦), 病毒病预防控制所(许文波); 武汉大学生命科学院病毒学重点实验室(邱燕子、吴建国); 浙江大学医学院第一附属医院传染病诊断与治疗重点实验室(张子科、陈瑜); 中山大学教育部热带病控制重点实验室(黎孟枫); 军事医学科学院微生物流行病学研究所病原和生物安全重点实验室(刘玮); 上海市公共卫生临床中心(袁正宏); 云南省疾病预防控制中心(赵世文); 甘肃省疾病预防控制中心(王新华); 辽宁省疾病预防控制中心(赵卓); 中国疾病预防控制中心(杨维中)

余建兴、赖圣杰同为第一作者

通信作者:杨维中, Email: yangwz@chinacdc.cn

Age group of 6–23 month-old children and that of people over 45 years old were found with the highest positive percentage, 13.7% and 12.4% respectively. Positive percentage of norovirus peaks in autumn and winter in a year; it peaks in mid-temperate zones (10.7%) and warm-temperate zones (11.6%) in winter. It peaks in sub-tropical zones in autumn (14.3%). The most prevalent genogroups detected were norovirus G II, accounting for 89.9% of identified strains. **Conclusion** Norovirus affects all ages and was most prevalent in children and the elderly among diarrhea outpatients. Norovirus' positive percentage showed strong seasonal pattern, and peaks at different times of a year in different climate zones of China. Since no effective preventive measures existed, further study on norovirus epidemiology and intervention strategies should be conducted in future.

【Key words】 Norovirus; Diarrhea disease; Sentinel surveillance; Genotyping

诺如病毒是导致儿童和成年人急性胃肠炎的主要病原体^[1],临床表现具有病程短(12~60 h)、轻症化和自限性等特点^[2]。在欧美等发达国家,诺如病毒是急性胃肠炎散发和暴发事件中检出率最高的病原体^[3],而急性胃肠炎是全球传染病中疾病负担排名第2位的疾病^[4-5]。据估计,全球<5岁婴幼儿每年因诺如病毒住院的数量高达100多万人次,死亡22万人^[6]。由于缺乏敏感、快速和符合成本效益的临床诊断方法,诺如病毒对人群健康的影响在很多国家和地区被极大地低估^[6-7]。在一些高危人群(老年人和儿童),诺如病毒与轮状病毒、流感病毒等同样给健康带来巨大影响^[8-10]。2009年中国疾病预防控制中心联合多家相关机构建立了我国基于症候群的病原学监测实验室网络,对腹泻症候群的临床病例开展诺如病毒等十余种肠道病原体的病原学监测。本文对2009—2013年腹泻症候群监测中收集的诺如病毒检测结果进行分析。

资料与方法

1. 监测地区及医院:本研究综合考虑诺如病毒的监测和实验室检测能力以及地域代表性,2009年1月1日至2013年12月31日在全国27个省份(安徽、广西、海南和西藏除外,不含港澳台)选取173家哨点医院对腹泻症候群病例开展诺如病毒监测(图1)。本研究地域气候带的划分参考郑景云等^[11]标准,将我国大致划分为5个气候带:①中温带地区(包括黑龙江、吉林、内蒙古、甘肃、宁夏、新疆);②暖温带地区(包括北京、天津、河北、山西、陕西、辽宁、山东、河南);③高原寒带地区(包括青海、西藏);④亚热带地区(包括上海、安徽、江苏、浙江、福建、江西、湖北、湖南、广东、广西、重庆、四川、贵州、云南);⑤热带地区(海南)。

2. 病例定义:由哨点医院医护人员筛选监测科室(内科、儿科和感染科门诊,以及急诊和肠道门诊)就诊的病例,纳入符合腹泻症候群者。腹泻症候群病例定义为^[12-13]:24 h内腹泻 ≥ 3 次,并伴有粪便性

状改变(水样便、稀便、黏液便和血便等)的病例。在综合考虑网络实验室的检测能力和哨点医院上年度门/急诊总量后确定纳入病例的数量(每家医院每年 $M=106$ 例)。哨点医院根据配额量纳入符合定义的病例。为了解不同季节腹泻症候群的病原体检出情况,各家哨点医院每月纳入的病例数要求不少于年度任务量的5%。

3. 信息收集和标本检测:由医护人员使用统一的“腹泻症候群监测病例信息调查表”收集病例人口学(性别、年龄、职业、住址)和临床信息(发病日期、就诊日期、症状、实验室检查和治疗情况),并在知情同意后,使用无菌采样杯采集入组病例5 g粪便标本(不添加保存液),立即置-20℃条件保存,保存时间<48 h;采集的标本由专人负责运送至网络实验室后经质量检查并逐一核对病例信息。全国共58家实验室参与了腹泻症候群病例诺如病毒实验室检测(图1)。网络实验室使用商品化试剂盒(No. VR100, Geneaid Biotech或No. 51304, Qiagen等公司)提取粪便标本中的病毒核酸,诺如病毒G I和G II基因组检测使用多重PCR^[14],引物及其PCR产物信息见表1。检测流程见监测方案^[15]及相关文献^[16]。采集的病例个案信息和病例实验室检测结果录入至由中国疾病预防控制中心建立的网络信息报告管理系统。本研究未纳入住院和暴发相关病例,仅分析门/急诊监测病例诺如病毒检出情况。

4. 统计学分析:使用R3.1.0软件整理和统计分析数据。以阳性检出率(诺如病毒检测阳性病例占所有检测病例的百分比)反映监测病例诺如病毒的流行水平,使用二项分布的方法计算其95%CI。率的比较使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征:2009—2013年173家哨点纳入34 031例腹泻症候群门诊病例检测诺如病毒,监测病例年龄 $M=2.9$ 岁(IQR:10月龄至37岁),其中<5

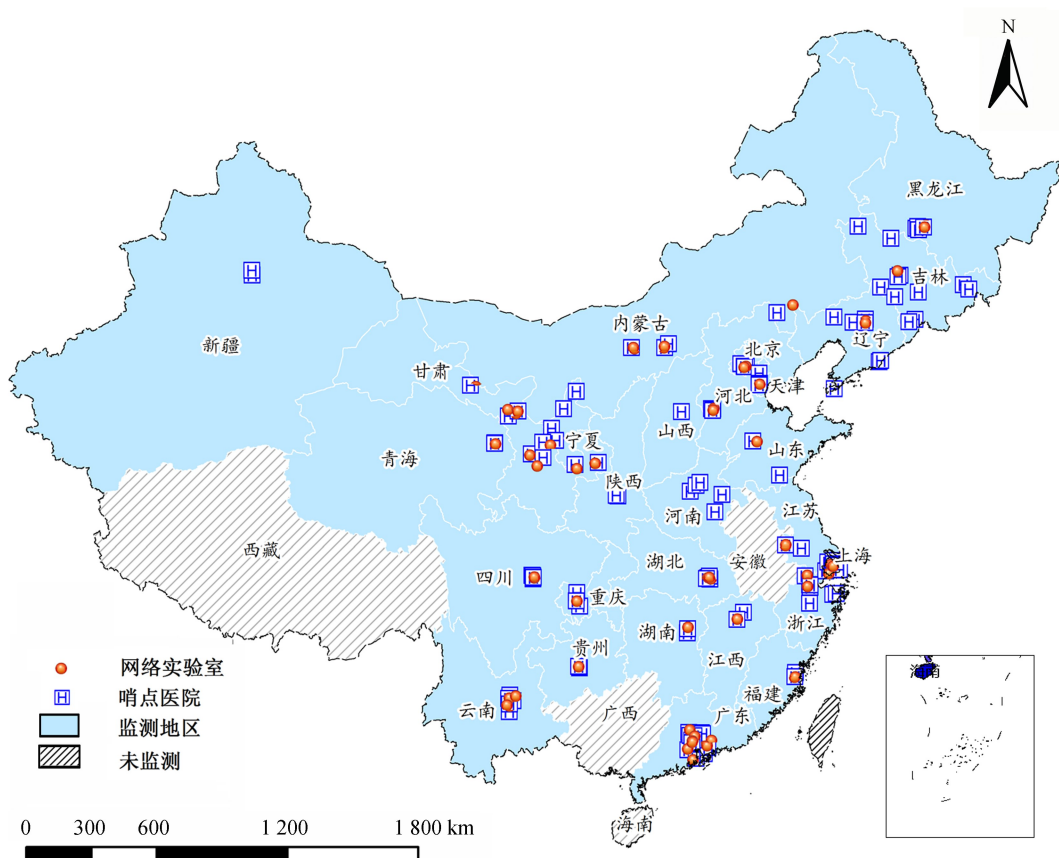


图1 2009—2013年我国173家腹泻症候群监测哨点医院和网络实验室分布

表1 我国173家哨点监测医院腹泻症候群病例多重PCR检测诺如病毒使用的引物及其相关信息

诺如病毒基因型	扩增区域	引物	极性 ^a	引物序列(5'~3') ^b	产物 (bp)
G I	ORF2	G1-SKF	+	CTGCCCGAATTYGTAATGA	330
		G1-SKR	-	CCAACCCARCCATRTACA	
G II	ORF2	CoG2F	+	CARGARBCNATGTTYAGRTGGATGAG	387
		G2-SKR	-	CCRCCNGCATRHCCRTTRTACAT	

注：^a +为正向引物，-为反向引物；^b B = C、G或T，H = A、C或T，K = G、T，N = A、C、G或T，R = A或G，S = G或C，V = A、C或G，W = A或T，Y = C或T

岁婴幼儿 18 278 例 (53.8%)，男性 20 261 例 (59.5%)，见表2。

2. 阳性检出情况：诺如病毒阳性病例 3 950 例，阳性检出率为 11.6%。不同年龄组、年度以及地域的检出率差异均有统计学意义。其中 6~23 月龄婴幼儿和 >45 岁人群诺如病毒检出率较高 [分别为 13.7(95%CI: 13.0~14.3)% 和 12.4(95%CI: 11.6~13.2)%]，而 5~24 岁人群的检出率最低 [8.2(95%CI: 7.2~9.1)%]；2013 年检出率最高 (13.5%)，而 2011 年最低 (6.6%)；亚热带地区诺如病毒检出率最高 (12.8%)，高原寒带地区阳性检出率最低 (2.6%)，见表2。诺如病毒感染的季节性发病特征明显，主要是在秋、冬季检出率较高 (图2)。但不同气候带诺如病毒检出情况具有季节性差异。在中温带和暖

温带地区，冬季检出率最高，分别为 10.7% 和 11.6%；亚热带地区，秋季检出率最高 (14.3%)；高原寒带地区由于样本量较小，其季节性特征并不明显 (图3)。

3. 诺如病毒基因分型：3 878 例 (98.2%) 诺如病毒检测阳性病例报告了基因分型信息，其中 3 484 例 (89.8%) 为 G II 组病毒，394 例 (10.2%) 为 G I 组。两组基因型感染的构成比在不同年龄组 ($\chi^2=9.49, P=0.049$)、不同年度 ($\chi^2=119.10, P<0.001$)、不同气候带 ($P<0.001$, Fisher 确切概率) 的差异有统计学意义。5~24 岁年龄组感染 G II 组基因型的构成比 (83.8%) 均低于其他 4 个年龄组；2011 年检出 G II 组诺如病毒所占的构成比 (74.6%) 均低于其他 4 个监测年度；中温带地区 G II 组诺如病毒的构成比 (64.0%) 均低于其他 3 个气候带 (图4)。

表2 2009—2013年我国173家哨点监测医院腹泻症候群门诊就诊诺如病毒感染病例基本特征

特征	检测例数 (构成比, %)	诺如病毒		G I 组		G II 组	
		阳性例数 (构成比, %)	检出率(%) (95%CI)	阳性例数 (构成比, %)	检出率(%) (95%CI)	阳性例数 (构成比, %)	检出率(%) (95%CI)
性别			$P=0.140$		$P=0.109$		$P=0.056$
男	20 261(59.5)	2 395(60.6)	11.8(11.4 ~ 12.3)	218(55.5)	1.1(0.9 ~ 1.2)	2 127(61.1)	10.5(10.1 ~ 10.9)
女	13 770(40.5)	1 555(39.4)	11.3(10.8 ~ 11.8)	175(44.5)	1.3(1.1 ~ 1.5)	1 357(38.9)	9.9(9.4 ~ 10.4)
年龄组			$P<0.001$		$P=0.959$		$P<0.001$
0 ~	282(0.8)	18(0.5)	6.4(3.5 ~ 9.2)	2(0.5)	0.7(0 ~ 1.8)	16(0.5)	5.7(3.2 ~ 8.5)
4周 ~	3 927(11.6)	384(9.7)	9.8(8.9 ~ 10.7)	41(10.4)	1.0(0.7 ~ 1.4)	336(9.6)	8.6(7.7 ~ 9.4)
6月龄 ~	7 591(22.3)	1 022(25.9)	13.5(12.7 ~ 14.2)	97(24.7)	1.3(1.0 ~ 1.5)	895(25.7)	11.8(11.1 ~ 12.5)
1岁 ~	4 257(12.5)	596(15.1)	14.0(13.0 ~ 15.1)	51(13.0)	1.2(0.9 ~ 1.5)	530(15.2)	12.5(11.5 ~ 13.5)
2岁 ~	2 221(6.5)	193(4.9)	8.7(7.5 ~ 9.9)	24(6.1)	1.1(0.7 ~ 1.5)	168(4.8)	7.6(6.5 ~ 8.7)
5岁 ~	3 233(9.5)	264(6.7)	8.2(7.2 ~ 9.1)	40(10.2)	1.2(0.9 ~ 1.6)	219(6.3)	6.8(5.9 ~ 7.6)
25岁 ~	5 634(16.6)	622(15.8)	11.0(10.2 ~ 11.9)	63(16.0)	1.1(0.9 ~ 1.4)	552(15.8)	9.8(9.0 ~ 10.6)
45岁 ~	4 537(13.3)	566(14.3)	12.5(11.5 ~ 13.4)	50(12.7)	1.1(0.8 ~ 1.4)	509(14.6)	11.2(10.3 ~ 12.1)
65岁 ~	2 306(6.8)	284(7.2)	12.3(11.0 ~ 13.7)	25(6.4)	1.1(0.7 ~ 1.5)	258(7.4)	11.2(9.9 ~ 12.5)
气候带			$P<0.001$		$P<0.001$		$P<0.001$
高原寒带	581(1.7)	15(0.4)	2.6(1.4 ~ 4.0)	1(0.3)	0.2(0 ~ 0.5)	14(0.4)	2.4(1.2 ~ 3.8)
中温带	2 696(7.9)	214(5.4)	7.9(6.9 ~ 9.0)	77(19.5)	2.9(2.3 ~ 3.5)	137(3.9)	5.1(4.3 ~ 5.9)
暖温带	6 776(19.9)	663(16.8)	9.8(9.1 ~ 10.5)	78(19.8)	1.2(0.9 ~ 1.4)	585(16.8)	8.6(8.0 ~ 9.3)
亚热带	23 978(70.5)	3 058(77.4)	12.8(12.3 ~ 13.2)	238(60.4)	1.0(0.9 ~ 1.1)	2 748(78.9)	11.5(11.1 ~ 11.9)
年度			$P<0.001$		$P<0.001$		$P<0.001$
2009	3 312(9.7)	363(9.2)	11.0(9.9 ~ 12.0)	20(5.1)	0.6(0.4 ~ 0.9)	343(9.8)	10.4(9.3 ~ 11.4)
2010	10 180(29.9)	1 222(30.9)	12.0(11.4 ~ 12.6)	90(22.9)	0.9(0.7 ~ 1.1)	1 130(32.4)	11.1(10.5 ~ 11.7)
2011	5 211(15.3)	342(8.7)	6.6(5.9 ~ 7.2)	87(22.1)	1.7(1.3 ~ 2.0)	255(7.3)	4.9(4.3 ~ 5.5)
2012	7 767(22.8)	1 001(25.3)	12.9(12.1 ~ 13.6)	76(19.3)	1.0(0.8 ~ 1.2)	915(26.3)	11.8(11.1 ~ 12.5)
2013	7 561(22.2)	1 022(25.9)	13.5(12.7 ~ 14.3)	120(30.5)	1.6(1.3 ~ 1.9)	841(24.1)	11.1(10.4 ~ 11.8)
合计	34 031	3 950	11.6(11.3 ~ 11.9)	394	1.2(1.0 ~ 1.3)	3 484	10.2(9.9 ~ 10.6)

讨 论

本研究显示,在婴幼儿和中老年门诊腹泻监测病例中诺如病毒检出率较高,并呈现明显的季节性特征,且不同气候带的发病高峰时间存在差异。

研究发现,我国11.6%的门诊腹泻病例可检出诺如病毒,与Patel等^[6]2008年的综述结果(12%)一致,但与Ahmed等^[17]2014年的综述结果(20%,

95%CI: 16% ~ 24%)存在较大差异,如对其结果分层后再进行比较,我国门诊腹泻病例诺如病毒检出率则与高死亡率的发展中国家诺如病毒检出率(14%, 95%CI: 11% ~ 16%)相同,按WHO标准^[18],我国应划入低死亡率发展中国家行列。Ahmed等认为发达国家诺如病毒检出率显著高于发展中国家,其原因是在这些国家细菌性病原及轮状病毒等常见肠道病毒已得到有效控制,而诺如病毒感染较为流行。我

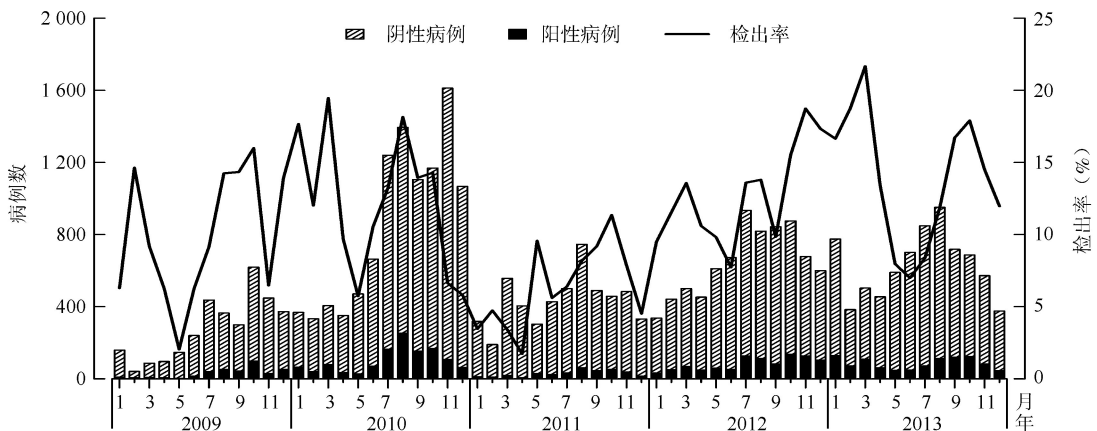
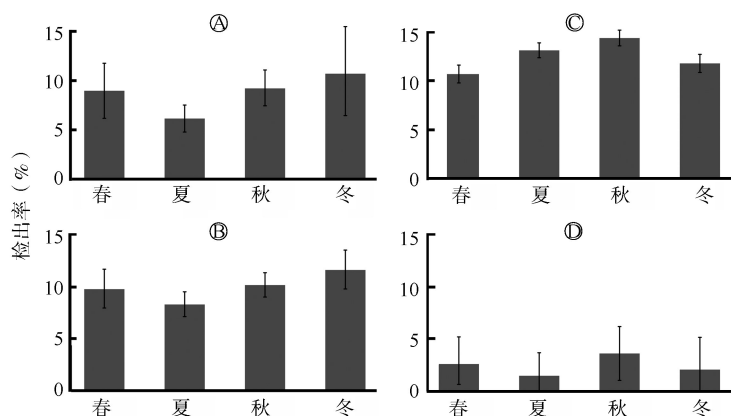
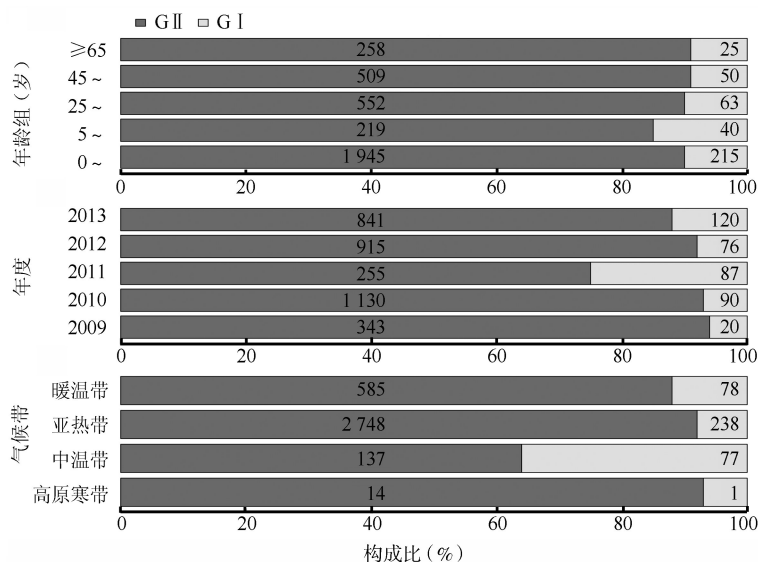


图2 2009—2013年我国173家腹泻症候群哨点监测医院诺如病毒感染病例检出率月分布



注:①中温带;②暖温带;③亚热带;④高原寒带;误差线代表检出率的95%CI

图3 2009—2013年我国173家腹泻症候群哨点医院监测诺如病毒感染分气候带和季节检出率



注:数字表示实际病例数

图4 2009—2013年我国173家腹泻症候群哨点监测医院诺如病毒不同基因型构成

国是全球15个腹泻病高负担国家之一^[19],腹泻病例中11.6%的诺如病毒检出率,提示该病毒对人群健康的影响不容忽视。假设我国门诊腹泻病例诺如病毒检出率与社区人群急性胃肠炎病例的检出率差异不大(均为12%),则按我国2013年急性胃肠炎的人群发病率为0.56次/人年和56%的就诊率^[20]以及当年人口数保守估计,则每年我国人群中由诺如病毒导致的急性胃肠炎病例不应少于9000万人次,其中到医疗机构就诊的病例约5000万人次。

国外研究显示^[1,3,17,21],与轮状病毒在儿童中高发特点不同,全年龄组人群均对诺如病毒普遍易感。本研究≥5岁人群与<5岁儿童检出率差异无统计学意义($P=0.232$),成年人感染诺如病毒的风险并不低于儿童。然而,细分年龄组后发现,各年龄

组人群腹泻病例中诺如病毒检出率的差异有统计学意义,其中6~23月龄婴幼儿和>45岁中老年人的检出率最高,提示该两人群可能是诺如病毒感染的高危人群。

本研究也观察到诺如病毒感染全年高发^[1],且在冬季呈季节性高发的特征^[3]。但还发现,不同气候带腹泻病例诺如病毒检出率高峰具有差异,中温带和暖温带地区冬季检出率最高,而亚热带地区在秋季检出率最高,国内其他研究也观察到相似的季节性发病模式^[22-23]。提示外环境因素(气温、降雨、湿度等)与诺如病毒的流行可能存在特定联系^[24]。

分析本研究5年监测结果表明,诺如病毒GII组始终是最主要的基因型(89.8%),但不同基因型在不同年龄、地区和年度构成的差异有统计学意义,在GII组病毒构成比较低的年度、地区和年龄组人群中,诺如病毒的检出率也相应最低。推测该现象主要原因可能是由诺如病毒不同变异株所致。国外研究认为诺如病毒GII.4型是世界各国感染暴发/流行中最为常见的亚型,基本上每隔2~4年就发生一次变异并产生新的变异株^[10,25],导致诺如病毒感染暴发/流行。如1995—2002年美国主要的流行株为US95/96株;2002—2004年则为Farmington Hills和GII.4b变异株;2004—2006年为Hunter变异株;2006—2009年为2006b、2006a和Sakai变异株;2010年后则为New Orleans变异株^[25]。因此推测新变异株的出现和流行可能是导致我国诺如病毒在人群、地区和时间上分布差异的重要原因。

本研究存在局限性。首先,仅在27省(市、自治区)开展监测,且2个寒带地区的省份病例较少,而热带地区则无监测数据,其代表性不足;其次,在同一时间,我国不同地区所处的季节可能存在较大差异,也将影响诺如病毒季节性感染的精确推断;再次,研究中未进一步鉴定出诺如病毒的亚型和变异株,无法获得流行株的信息,对诺如病毒流行和变异、变迁规律进行总体描述。尽管如此,本研究数据覆盖地区范围较广、样本量较大且有较长时间系统、

连续的监测,能较好地反映我国门诊腹泻病例中诺如病毒的流行情况。

(本研究得到173家哨点监测医院的大力支持,谨志谢忱)

参 考 文 献

- [1] Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(18): 1776-1785.
- [2] Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, et al. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology [M]. 26th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2007.
- [3] Patel MM, Hall AJ, Vinje J, et al. Noroviruses: a comprehensive review[J]. *J Clin Virol*, 2009, 44(1): 1-8.
- [4] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [5] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2197-2223.
- [6] Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis [J]. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(8): 1224-1231.
- [7] Amar CF, East CL, Gray J, et al. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4 627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993-1996)[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(5): 311-323.
- [8] Phillips G, Tam CC, Conti S, et al. Community incidence of norovirus-associated infectious intestinal disease in England: improved estimates using viral load for norovirus diagnosis [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(9): 1014-1022.
- [9] Hall AJ, Rosenthal M, Gregoricus N, et al. Incidence of acute gastroenteritis and role of norovirus, Georgia, USA, 2004-2005 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(8): 1381-1388.
- [10] Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in US children [J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(12): 1121-1130.
- [11] Zheng JY, Yin YH, Li BY. New methods for zoning climatic belts in China [J]. *Acta Geograph Sinica*, 2010(1): 3-12. (in Chinese) 郑景云, 尹云鹤, 李炳元. 中国气候区划新方案 [J]. *地理学报*, 2010(1): 3-12.
- [12] World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers [R]. Geneva: World Health Organization, 2005.
- [13] World Health Organization. WHO recommended surveillance standards [R]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [14] Yan H, Yagyu F, Okitsu S, et al. Detection of norovirus (G I , G II), sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR [J]. *J Virol Methods*, 2003, 114(1): 37-44.
- [15] Management Office of National Science and Technology Major Project of China. Diarrheal Syndrome Surveillance Protocol (2012 version) [S]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2011. (in Chinese) 国家科技重大专项传染病监测技术平台项目专项实施管理办公室. 腹泻症候群监测方案(2012版) [S]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2011.
- [16] Chen Y, Li Z, Han D, et al. Viral agents associated with acute diarrhea among outpatient children in Southeastern China [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): e285-290.
- [17] 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.
- [18] Beaglehole R, Alec I, Prentice T. The world health report 2003: shaping the future [R]. Geneva: World Health Organization, 2003.
- [19] Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea [J]. *Lancet*, 2013, 381(9875): 1405-1416.
- [20] Chen Y, Yan WX, Zhou YJ, et al. Burden of self-reported acute gastrointestinal illness in China: a population-based survey [J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 456.
- [21] Rockx B, de Wit M, Vennema H, et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(3): 246-253.
- [22] Zeng M, Chen J, Gong ST, et al. Epidemiological surveillance of norovirus and rotavirus diarrhea among outpatient children in five metropolitan cities [J]. *Chin J Pediatr*, 2010, 48(8): 564-570. (in Chinese) 曾玫, 陈洁, 龚四堂, 等. 我国五座城市儿童医院诺如病毒和轮状病毒腹泻的流行病学监测 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(8): 564-570.
- [23] Fang ZY, Xie HP, Lyu HX, et al. Investigation of human calicivirus (HuCV) diarrhea among infantile and young children in China, 1999-2005 [J]. *Chin J Virol*, 2007(1): 9-15. (in Chinese) 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 [J]. *病毒学报*, 2007(1): 9-15.
- [24] Naumova E, Jagai J, Matyas B, et al. Seasonality in six enterically transmitted diseases and ambient temperature [J]. *Epidemiol Infect*, 2007, 135(2): 281-292.
- [25] Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, et al. Mechanisms of G II.4 norovirus persistence in human populations [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(2): e31.

(收稿日期: 2014-10-10)

(本文编辑: 张林东)