

诺如病毒感染的流行病学研究进展

王宇¹ 高志勇¹ 贾蕾¹ 杨鹏² 王全意¹ 卢庆彬³ 崔富强³

¹北京市疾病预防控制中心传染病地方病控制所,北京 100013;²北京市疾病预防控制中心全球健康中心办公室,北京 100013;³北京大学公共卫生学院卫生检验学系/疫苗评价中心,北京 100191

通信作者:崔富强,Email: cuifuq@bjmu.edu.cn

【摘要】 诺如病毒具有传染性强、传播途径多样、病原体易变异的特点,是人群急性胃肠炎散发发病和暴发疫情的主要病原体,对社会造成较大的疾病负担。本文对诺如病毒急性胃肠炎的疾病负担、诺如病毒变异及流行株、诺如病毒感染的防控、诺如病毒感染后免疫和疫苗研发的研究进展进行综述。

【关键词】 诺如病毒; 疾病负担; 预防控制; 疫苗

基金项目:首都卫生发展科研专项(2020-2-1011)

Progress in epidemiological research of norovirus infection

Wang Yu¹, Gao Zhiyong¹, Jia Lei¹, Yang Peng², Wang Quanyi¹, Lu Qingbin³, Cui Fuqiang³

¹Institute for Infectious Disease and Endemic Disease Control, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; ²Office of Beijing Center for Global Health, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; ³Department of Laboratorial Science and Technology/Vaccine Research Center, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Cui Fuqiang, Email: cuifuq@bjmu.edu.cn

【Abstract】 With characteristics of high infectivity, diverse transmission routes and high variation, norovirus is the main pathogen of sporadic cases and outbreaks of acute gastroenteritis, resulting in a serious disease burden. This paper summarizes the latest progress in epidemiological research of norovirus infection from aspects of disease burden caused by acute gastroenteritis, virus variation and predominant strains, prevention and control measures, and immunization and vaccine development

【Key words】 Norovirus; Disease burden; Prevention and control; Vaccine

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2020-2-1011)

1968年,美国俄亥俄州诺瓦克镇发生一起以呕吐为主要症状的急性胃肠炎疫情^[1],1972年经免疫电镜发现由病毒引起,命名为诺瓦克病毒^[2]。2002年8月第八届国际病毒命名委员会批准该病毒命名为诺如病毒。20世纪末随着实验室检测方法的建立,不断的监测和研究发现,诺如病毒具有易变异、传染性强、潜伏期短和传播途径多样等特点。诺如病毒已成为全球急性胃肠炎暴发疫情和散发发病的主要病原体,可造成免疫脆弱人群症状较重甚至死亡等不良结

局^[3-4]。在新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情流行的背景下,诺如病毒急性胃肠炎仍是我国重点防控的传染病,给新冠肺炎疫情常态化防控工作带来压力。我国诺如病毒急性胃肠炎防控工作还在进一步探索和优化中,为后续深入研究和促进实际防控工作,本文主要从流行病学的角度,对诺如病毒急性胃肠炎的疾病负担、诺如病毒变异及流行株研究、诺如病毒感染防控、诺如病毒疫苗研发现状进行综述。

一、诺如病毒急性胃肠炎的疾病负担

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211220-00999

收稿日期 2021-12-20 本文编辑 斗智

引用格式:王宇,高志勇,贾蕾,等.诺如病毒感染的流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(6):974-980.

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211220-00999.

Wang Y, Gao ZY, Jia L, et al. Progress in epidemiological research of norovirus infection[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(6):

974-980. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211220-00999.



导致急性胃肠炎发病的病原体包括病毒、细菌和寄生虫等,主要以病毒性感染为主,而轮状病毒和诺如病毒又是造成病毒性急性胃肠炎的主要病原体。随着轮状病毒疫苗的接种,轮状病毒导致的<5岁儿童急诊就诊、住院和死亡在接种率高的地区出现大幅下降,而诺如病毒逐渐成为急性胃肠炎散发及暴发疫情的优势病原体^[3,5,6]。

1. 全球流行情况:一项对全球诺如病毒急性胃肠炎流行状况 Meta 分析发现,诺如病毒急性胃肠炎约占人群急性胃肠炎发病的 20%,且社区和门诊的检出率较住院病房高^[3]。美国因急性胃肠炎就诊的<5岁儿童中,诺如病毒阳性检出率为 21%^[7]。荷兰一项前瞻性随访研究,观察对象为有<2岁儿童的家庭,发现 25%的急性胃肠炎发病是由诺如病毒感染引起,且家庭续发率为 15%^[8]。英国每年约 18%的原发性胃肠炎和 24%的继发性胃肠炎是由诺如病毒感染引起^[9]。日本的诺如病毒感染约占急性胃肠炎散发病例的 21%^[10]。一项研究估计了发展中国家诺如病毒急性胃肠炎流行率,结果显示诺如病毒感染约占急性胃肠炎发病的 17%,中、高收入国家高于中、低收入国家和低收入国家^[11]。国家经济发展水平与流行率成正比,一方面可能由于中、低收入国家的疾病监测能力、检测水平等较强;另一方面,中、低收入国家和低收入国家急性胃肠炎病例中,其他病原体如细菌、寄生虫或其他病毒占比可能更高,或发病后因经济压力而不去寻求医疗服务。

我国开展急性腹泻病例监测,发现轮状病毒和诺如病毒是病毒性腹泻的最主要病原体,<5岁年龄组以 A 组轮状病毒感染为主,而≥5岁人群则以诺如病毒感染为主^[12]。对我国上海市哨点医院的腹泻病例进行病原学检测发现,诺如病毒感染约占 20%^[13],与全球及其他国家的研究结果基本一致。

2. 全球发病情况及疾病负担:朱曦等^[14]的综述表明,基于全人群的诺如病毒急性胃肠炎发病率估计值在 3.8/100 人年~10.4/100 人年之间,且<5岁儿童的发病率高于其他年龄段人群。荷兰估计的人群诺如病毒急性胃肠炎发病率为 3.8/100 人年(95%CI:2.7/100 人年~5.5/100 人年),死亡率为 0.4/10 万^[15]。英国研究发现诺如病毒是肠道传染病最常见的病原体,社区发病率约为 4.7/100 人年^[16]。2008–2013 年,危地马拉开展了一项人群监测研究,诺如病毒急性胃肠炎总体发病率为 0.6/100 人年~1.6/100 人年,<5岁儿童发病率为 2.1/100 人年~4.9/100 人年,约为≥5岁人群的 10 倍;住院病例、门诊病例与社区病例的总体比例约为 1:20:100^[17]。我国台湾地区估计的诺如病毒感染相关住院率约为 0.07/100 人年,其中<5岁儿童的住院率最高,为 0.6/100 人年^[18]。在我国农村地区 2 个县<5岁儿童的回顾性队列研究发现,诺如病毒急性胃肠炎发病率分别为 2.8 例/100 人年和 1.9 例/100 人年^[19],略低于其他国家的同年龄组^[14]。该研究时间为 2011–2013 年,研究现场是仅包括经济较落后的农村地区 2 个县,结论无法外推。

一项研究估计了全球 22 种食源性疾病负担:诺如病毒

感染导致了更多的食源性疾病病例。2010 年,诺如病毒感染造成约 6.8 亿次发病,21.2 万死亡及 1 500 万的伤残调整生命年(DALY)^[20]。在美国,诺如病毒感染平均每年造成 900 例死亡,10 万人次住院,46 万人次急诊就诊,230 万人次门诊就诊^[4];以及 2 000 万总发病人次,≥65 岁人群诺如病毒感染相关死亡风险较大,而<5岁儿童因诺如病毒感染就诊的比例最大^[21]。此外,有研究估计诺如病毒感染造成的经济负担:诺如病毒感染每年造成全球约 42 亿美元的直接卫生系统成本和 603 亿美元的社会成本^[22]。诺如病毒感染每年对英国英格兰地区造成的经济负担约为 2.9 亿英镑,每年损失 6 300 个质量调整生命年^[9]。

3. 全球暴发疫情:美国通过国家疫情报告系统对诺如病毒暴发疫情进行监测。2009–2017 年,共监测到 17 822 起诺如病毒疫情,年平均超过 2 000 起,约 75% 的疫情发生在长期护理和照看机构^[23]。据英国公共卫生署报告,2021 年第 27–38 周的监测数据显示:每周约有 60 起诺如病毒暴发疫情报告,超过新冠肺炎疫情发生前 5 个监测季平均值的 35%(每个监测季定义为第 27 周至次年第 26 周);且发生场所发生了变化,新冠肺炎疫情发生前 5 个监测季,约 60% 的诺如病毒疫情发生在养老机构,而 2021 年第 27–38 周报告的疫情主要发生在学校等教育机构^[24]。日本自 2005–2019 年,共报告 1 728 起诺如病毒暴发疫情,平均每年报告 118 起;疫情主要发生在冬季,发生场所主要为托幼机构、学校和养老机构等^[25]。

我国的诺如病毒暴发疫情,是通过国家突发公共卫生事件监测系统上报的。2014 年 1 月至 2017 年 12 月报告的 692 起急性胃肠炎暴发疫情中,诺如病毒为绝对优势病原体,约占 89%(616/692)。616 起诺如病毒暴发疫情,涉及约 3 万例病例,93%(571/616)的疫情发生在学校,63%(387/616)的疫情通过人与人接触传播^[26]。但目前我国监测到的疫情绝大多数为暴发疫情,而规模较小的聚集性疫情占比更大,其监测和分析有待进一步加强。目前国家关于急性胃肠炎病原学的监测主要依赖于腹泻这一症状,而诺如病毒感染后出现呕吐症状的比例较大,尤其在低年龄组儿童中更为突出,因此会低估诺如病毒感染的比例。

二、诺如病毒变异及流行株

诺如病毒极易发生变异或重组,主要发生在 RNA 依赖性 RNA 聚合酶区(RdRp)和主要衣壳蛋白 VP1 区,因此目前采用双区域分型系统对其进行分组和命名。诺如病毒可分为多个基因组和多种基因型,分组和分型主要依据 RdRp 区和 VP1 区氨基酸、核苷酸序列比对,通过统计方法计算遗传距离;再根据相应标准先分基因组,在基因组内再分型,基因型内还可以分亚型。如 G II .4 Sydney [P31],表示在 VP1 区为 G II 基因组、G II .4 基因型和 Sydney 株(亚型),在 RdRp 区为 G II .P 基因组和 G II .P31 基因型。具体命名和分型规则参见文献[27]。根据 VP1 区,感染人类的诺如病毒分为 5 个基因组(G I、G II、G IV、G VIII、G IX)和 38 种基因型;根据 RdRp 区,则分为 3 个基因组(G I .P、G II .P、G IV .P)的

63 种基因型^[27]。

1. G II.4 基因型全球流行:20 世纪 90 年代中期, G II.4 基因型成为全球急性胃肠炎疫情和散发病例的主要病原型别。自 2002 年起, 每 2~3 年新 G II.4 基因型变异株会引起局部甚至全球大流行^[28]。G II.4 基因型的进化机制是抗原漂移和基因重组, US 株(1995-1996 年)、Farmington Hills 株(2002 年)、Hunter 株(2004 年)和 Den Haag 株(2006 年)主要由抗原漂移引起, Neworlean 株(2009 年)和 Sydney 株(2012 年)主要由基因重组引起^[28]。自 2015 年以来, 一种少见的重组诺如病毒基因型 G II.P16 在全球范围内传播。美国对诺如病毒暴发疫情的基因分型研究显示, 2014-2015 年流行株为 G II.4 Sydney [P31], 而 G II.4 Sydney [P16] 在 2015-2016 年成为新的流行株, 占美国急性胃肠炎暴发疫情的 28% (208/722)。2016 年冬季 G II.P16 基因型在德国流行, 2018 年 G II.4 Sydney [P16] 也是德国诺如病毒暴发疫情的流行株, 约占 29%^[29]。

NoroSurv 系统为全球儿童诺如病毒株监测网络, 由美国 CDC 建立并维护, 研究对象为 <5 岁儿童急性胃肠炎病例, 以医院就诊病例为主^[30]。针对该监测网络数据的分析发现, 2016-2020 年来自 6 大洲 16 个国家的参与者应用 RdRp 区和 VP1 区双区域分型的方法, 将 1 325 个双分型序列上传至该监测网络, 共检测到 22 种基因型和 36 种双分类型别, 其中超过 50% 的序列为 G II.4 Sydney [P16] 和 G II.4 Sydney [P31], 其他常见基因型包括 G II.2 [P16]、G II.3 [P12]、G II.6 [P7] 和 G I.3 [P3], 说明诺如病毒流行株在 <5 岁儿童中呈现高度多样性^[30]。G II.4 基因型也是全球 <5 岁儿童诺如病毒感染的主导型别。

2. 我国主要流行株: G II.4 基因型是我国 2004-2014 年诺如病毒疫情的主要型别^[31]。此前较少报道的 G II.17 基因型, 2014-2015 年我国香港地区、广东省和江苏省的诺如病毒疫情的占比大幅增加^[32-34]。

同时期, G II.17 基因型也是日本、韩国及其他亚洲国家诺如病毒疫情的主要型别^[35]。日本对 2013-2015 年收集的 G II.17 基因型标本测序发现, 变异发生在 RdRp 区^[36]。这一变异株 G II.17 [P17] 取代此前的 G II.4, 于 2014-2016 年成为我国新的流行株^[31]。2016-2017 年, G II.2 基因型成为日本诺如病毒暴发疫情的主要型别, 重组株包括 G II.2 [P31]、G II.2 [P16] 和 G II.2 [P17] 基因型^[37]。监测资料发现, G II.2 [P16] 基因型成为我国 2016-2018 年诺如病毒疫情的主要基因型 (81.2%)^[38-39]。

三、诺如病毒感染的防控

对诺如病毒感染或疫情的防控, 仍需从传染病传播的管理传染源、切断传播途径和保护易感人群三个环节入手。

1. 传染源: 感染后表现出相关临床症状者、潜伏期感染者及无症状感染者, 均是诺如病毒感染的重要传染源^[40]。研究发现无症状感染者比例约为 30%, 但未观察到有症状和无症状感染者之间排毒特点有差异^[41-42]。因此不能忽视无症状感染者在诺如病毒传播中的作用。此外, 被诺如病

毒污染的食物、水、环境等, 也是传播病毒的重要载体^[43-45]。除人类外, 诸如病毒感染宿主较广泛, 包括家畜、宠物和野生动物 (如海洋哺乳动物和蝙蝠)。目前对诺如病毒在大多数非人类宿主中的感染了解较少, 现有证据更支持诺如病毒由人类向动物间传播^[46-47], 但动物中的人类诺如病毒或人和动物诺如病毒重组株是否还能传染给人类, 从而对新变异株的出现产生影响, 有待进一步研究。

对于传染源的管理, 最重要是能够识别出传染源, 才能对其进行管理。依靠病原学检测识别这一群体, 在日常监测中难以实现。因此, 依靠症状发现传染源显得尤为重要。在重点人群中开展以腹泻和呕吐为主要表现的的症状监测, 是及时管理传染源的第一步。如在学校开展的学生晨/午检制度、因病缺勤登记制度, 可及时发现有传播风险的学生, 及时告知家长带离学校就医, 或进行居家医学观察。在食堂、餐馆等高风险场所的食品从业人员中, 开展每日症状监测, 出现相关症状暂离岗位, 防止其通过污染食物或环境造成传播。此外, 食物可经供应链源头污染, 例如被粪便污染的水源灌溉蔬菜、海产品中诺如病毒的富集等。对于携带诺如病毒风险较高的食物, 进行加热处理, 可预防食物传播。水源也有被诺如病毒污染的可能, 水源性疫情往往涉及面广、涉及病例数多, 造成的社会影响较大。2016 年西班牙发生一起由瓶装饮用水污染导致的诺如病毒疫情, 涉及 4 000 多例病例^[48]。应加强水质检测, 定期对水管管道进行检修, 自备井水尤其需加强管理。

2. 传播途径: 诺如病毒通过粪口途径传播。在诺如病毒疫情中, 传播方式主要为人与人接触传播、食源性传播、水源性传播、环境暴露传播及其他方式传播。包括我国在内的很多国家, 诺如病毒疫情传播方式主要为人与人接触传播^[26, 49], 主要经患者排出呕吐物实现, 尤其在教室、医院病房等相对密闭空间。模拟呕吐动作的研究发现, 一次呕吐污染的范围可达周围 8 m² (向前扩散 >3 m 和横向扩散 2.6 m)^[50]。人体挑战试验显示, 呕吐物样本的诺如病毒滴度可达 3.9×10⁴~8.0×10⁵ 基因组等效拷贝数/ml^[51], 而诺如病毒感染剂量的阈值极低, 因此患者呕吐时的传染能力较强。且诺如病毒感染后出现呕吐症状的比例较大, 因此呕吐物是集体单位诺如病毒传播的重要载体。

食物或水被诺如病毒污染造成的疫情往往涉及人数较多、持续时间长, 若未及时发现或处置容易造成后续大规模的人与人接触传播。有研究发现, 被污染的环境和食物是社区诺如病毒感染持续存在的主要因素^[52]。贝类涉及的食源性疫情数量最多, 其他食物如浆果、蔬菜沙拉和其他海产品的污染等也可引起疫情^[53]。水源性疫情数较食源性和接触传播疫情少见, 常见于雨季时供水系统水管破裂, 正常居民供水被含有诺如病毒的污水或污物所污染, 日常生活使用未规范消毒的水也可造成感染和传播^[54]。另外, 诺如病毒可经污染物和气溶胶实现病毒播散, 但不是主要传播途径^[55]。

应根据疫情不同的传播途径采取相应的防控措施。在

人与人接触传播的疫情中,呕吐物和排泄物在病毒播散过程中起重要作用,因此对呕吐物和排泄物以及被其污染的物品和环境进行清洁、消毒和移除至关重要。对经食物和水造成的感染和传播,防控的重点是在供应链的各环节中尽量避免被污染,其次对可能被污染的食物和水进行加热处理,杀灭病原体。

3. 易感人群:组织血型抗原(HBGAs)表达的多样性,影响个体免疫状态的因素如年龄、是否合并其他疾病、是否服用免疫抑制剂、是否存在既往感染,及群体免疫状态等多种因素,均可影响个体对诺如病毒的易感性^[56-58]。

HBGAs 为诺如病毒 VP1 的刺突 P 区与宿主受体的结合位点,宿主 HBGAs 表达的差异对诺如病毒感染的易感性和发病机制有重要影响。HBGAs 的表达受岩藻糖基转移酶(FUT)基因的调控,表达 $\alpha(1,2)$ -岩藻糖基转移酶2(FUT2)的个体被称为分泌型个体,而缺乏 FUT2 的个体则被称为非分泌型个体^[57-58]。多项研究表明,分泌型个体对诺如病毒更易感,而非分泌型个体则有抗性^[58-59],但不是所有人类诺如病毒感染都受分泌状态的限制,有研究描述病毒与其他聚糖和分子结合的机制^[60-61]。此外,研究显示 6 月龄~5 岁儿童和 ≥ 65 岁老年人是感染重点人群^[62-63]。因合并其他疾病导致机体免疫功能低下者如器官移植术后、肿瘤患者、使用免疫抑制剂者,感染诺如病毒后可导致慢性胃肠炎,引起的症状可能更严重,同时因长期带毒是诺如病毒在人群中传播的重要媒介^[64]。

由于缺乏特异性的药物和疫苗,对易感人群的管理主要依靠与传染源的物理性隔离,如发生疫情的班级停课或学校停课。对其进行健康教育以提高传染病防护意识、改善卫生习惯,如正确洗手、不吃生食冷饮等。

四、诺如病毒感染后免疫和疫苗研发

1. 诺如病毒感染后免疫:诺如病毒感染后可引起机体产生具有清除病毒作用的免疫反应,是疫苗开发和应用的生物学基础。一项对 10 例 3 月龄儿童的随访研究显示:诺如病毒血清 IgG 抗体水平在 6~12 月龄时最低,可能与母传抗体的衰减有关,在 2~3 岁时 IgG 抗体水平显著增加;特异性细胞免疫反应在 1 岁时可观察到,2~3 岁时增加不显著且持续较短暂,到 4 岁时反应下降^[65]。1977 年发表的人体挑战试验研究,发现诺如病毒感染后免疫持续时间为 2 个月至 2 年^[66],也有研究表明免疫持续至少 6 个月^[67]。但后续研究估算的免疫持续时间可能更长,美国一项研究应用诺如病毒社区传播的数学模型,估算免疫持续时间为 4.1~8.7 年^[68]。

2. 诺如病毒疫苗研发路径:研究表明,诺如病毒可在人肠道上皮培养物、人伯基特淋巴瘤 B 细胞系和 Vero 细胞中复制^[69-71],但由于培养效率限制、缺乏有效的动物模型,目前诺如病毒疫苗研发还面临很多挑战,限制了减毒或灭活疫苗的研发。但非复制病毒样颗粒(VLP)、P 颗粒和重组腺病毒已用于诺如病毒疫苗研制。VLP 是一种多蛋白结构,具有诺如病毒同样的衣壳架构,但缺乏病毒遗传物质。当

诺如病毒 VP1 在真核细胞内表达时,VP1 能自我组装成 VLP。VLP 在抗原上与病毒颗粒相似,通过肠内和肠外途径给药时,能够引发特异性免疫反应,而没有任何感染风险,可用于生产安全、便宜的候选疫苗。杆状病毒复制系统和委内瑞拉马脑炎病毒复制系统常用来生产 VLP,大肠埃希菌、巴斯德毕赤酵母和植物也可生产 VLP。P 颗粒是由诺如病毒衣壳蛋白刺突 P 结构域拷贝形成的纳米颗粒,具有高度的免疫原性,并可激活先天性和适应性免疫系统,引发体液和细胞免疫。但有研究发现,与 P 颗粒相比,VLP 可诱导更强的 Th1 型和 Th2 型交叉免疫反应^[72]。表达诺如病毒 VP1 的重组腺病毒疫苗也正在研制中。

3. 进入临床研究阶段的疫苗:目前进入临床研究阶段的疫苗有 4 种,分别为日本 Takeda 公司的 G I .1/G II .4 二价 VLP 疫苗,美国 Vaxart 公司的重组腺病毒载体口服疫苗,我国北京生物制品研究所等研发的 G I .1/G II .4 二价 VLP 疫苗,以及我国安徽智飞龙科马生物制药公司的四价重组 VLP 疫苗(毕赤酵母)^[73]。

Takeda 公司的疫苗研发进度较其他疫苗快,其研究对象为 6 月龄~8 岁儿童、 >18 岁成年人和老年人,为肌肉注射疫苗,针对安全性和免疫原性目前已完成了 II 期临床试验^[73]。研究结果显示,该疫苗在健康成年人中安全、耐受性良好且具有免疫原性,疫苗保护效果由于研究对象中同型诺如病毒急性胃肠炎发生率较低而不能充分评估,但结果仍表明,该疫苗诱导了交叉免疫保护^[74]。针对该疫苗在成年人和老年人中长期免疫原性的 II 期临床试验(NCT03039790),目前正在进行中。

Vaxart 公司的口服腺病毒载体疫苗,在 18~49 岁组研究对象中完成了 I 期临床试验,结果显示,单次给药后具有良好的耐受性,并诱导大量免疫反应,包括全身和黏膜抗体及记忆 IgA/IgG 抗体^[75]。该疫苗在 18~55 岁和 55~80 岁人群中的 I/II 期安全性和免疫原性研究正在进行中(NCT04854746 和 NCT04875676)。

北京生物制品研究所研制的二价 VLP 疫苗,针对 6 月龄~59 岁人群采用肌肉注射,于 2020 年底完成了 I 期临床试验,结果暂未公布,正在进行 II 期临床试验(NCT04941261)^[73]。安徽智飞龙科马生物制药公司研制的四价重组 VLP 疫苗包含 G I .1、G II .3、G II .4 和 G II .17 四种基因型 VP1,针对 6 月龄至 ≥ 60 岁年龄组肌肉注射,目前尚在研究中(NCT04563533)^[73]。此外,P 颗粒疫苗、诺如病毒与其他病原体如轮状病毒、肠道病毒 A 组 71 型(EV-A71)和流感病毒等重组疫苗尚处在临床前试验阶段^[73,76]。

五、总结

随着分子检测技术的发展,开展诺如病毒急性胃肠炎的研究越来越深入。从全球范围来看,诺如病毒已成为引起急性胃肠炎散发发病和暴发疫情的主要病原体,诺如病毒阳性检出率约占 20%。不同国家和地区的发病率有差异,这可能与易感人群占比或群体免疫状态、饮食和卫生状况及个人防护措施采取情况等多种因素有关。

G II.4 基因型是全球流行的主要型别,我国暴发疫情的流行株为 G II.2 基因型,需要持续不断地开展病原学监测工作,及时掌握流行株的变化情况。人与人接触传播是造成全球和我国暴发疫情的主要传播方式。由于诺如病毒传染性强,在人群聚集场所,应落实相应防控措施,降低传播风险。从实际防控的工作角度看,非药物干预措施如洗手、通风、消毒、停课或停工等仍是疫情防控的主要手段。从保护易感人群和提高群体免疫力的角度看,现已有 4 种候选疫苗进入临床试验阶段,为今后控制诺如病毒急性胃肠炎流行提供可能。在全球一体化的背景下,人员流动和贸易往来频繁,未来在病原体自身进化和群体免疫的双重压力下,诺如病毒是否进化出具有致病性的变异株还未可知。因此,全球应持续开展诺如病毒监测和研究工作,优化防控策略和措施,加快疫苗的研制、试验和接种策略研究,为应对疫情的流行做好充分准备。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Adler JL, Zickl R. Winter vomiting disease[J]. *J Infect Dis*, 1969, 119(6):668-673. DOI:10.1093/infdis/119.6.668.
- [2] Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis[J]. *J Virol*, 1972, 10(5): 1075-1081. DOI: 10.1128/JVI.10.5.1075-1081.1972.
- [3] 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.
- [4] Burke RM, Mattison CP, Pindyck T, et al. Burden of Norovirus in the United States, as estimated based on administrative data: updates for medically attended illness and mortality, 2001-2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(1):e1-8. DOI:10.1093/cid/ciaa438.
- [5] Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 175-186. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31128-0.
- [6] Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(10):958-965. DOI:10.1001/jamapediatrics.2018.1960.
- [7] Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1121-1130. DOI: 10.1056/NEJMsa1206589.
- [8] Quee FA, de Hoog MLA, Schuurman R, et al. Community burden and transmission of acute gastroenteritis caused by Norovirus and rotavirus in the Netherlands (RotaFam): a prospective household-based cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(5): 598-606. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30058-X.
- [9] Sandmann FG, Shallcross L, Adams N, et al. Estimating the hospital burden of norovirus-associated gastroenteritis in England and its opportunity costs for nonadmitted patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(5):693-700. DOI: 10.1093/cid/ciy167.
- [10] Thongprachum A, Khamrin P, Maneekarn N, et al. Epidemiology of gastroenteritis viruses in Japan: Prevalence, seasonality, and outbreak[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(4):551-570. DOI:10.1002/jmv.24387.
- [11] Nguyen GT, Phan K, Teng I, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of Norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(40): e8139. DOI: 10.1097/MD.00000000000008139.
- [12] Wang LP, Zhou SX, Wang X, et al. Etiological, epidemiological, and clinical features of acute diarrhea in China[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2464. DOI:10.1038/s41467-021-22551-z.
- [13] 林声, 潘浩, 肖文佳, 等. 上海市 2013-2018 年成年人诺如病毒引发感染性腹泻的流行特征研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(8):883-888. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.003.
- [13] Lin S, Pan H, Xiao WJ, et al. Epidemiologic characteristics of Norovirus among adult patients with infectious diarrhea, in Shanghai, 2013-2018[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(8): 883-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.003.
- [14] 朱曦, 靳森, 段招军. 诺如病毒流行病学及疾病负担研究进展[J]. *疾病监测*, 2021, 36(8):769-773. DOI:10.3784/jbjc.202106230362.
- [14] Zhu X, Jin M, Duan ZJ. Research progress on the epidemiology and disease burden of norovirus[J]. *Dis Surveill*, 2021, 36(8): 769-773. DOI: 10.3784/jbjc.202106230362.
- [15] Verhoef L, Koopmans M, van Pelt W, et al. The estimated disease burden of Norovirus in The Netherlands[J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141(3): 496-506. DOI: 10.1017/S0950268812000799.
- [16] Tam CC, Rodrigues LC, Viviani L, et al. Longitudinal study of infectious intestinal disease in the UK (IID2 study): incidence in the community and presenting to general practice[J]. *Gut*, 2012, 61(1): 69-77. DOI: 10.1136/gut.2011.238386.
- [17] Bierhoff M, Arvelo W, Estevez A, et al. Incidence and clinical profile of Norovirus disease in Guatemala, 2008-2013[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(3):430-436. DOI: 10.1093/cid/ciy091.
- [18] Burke RM, Shih SM, Yen C, et al. Burden of severe Norovirus disease in Taiwan, 2003-2013[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(9):1373-1378. DOI:10.1093/cid/ciy298.
- [19] Wang JX, Zhou HL, Mo ZJ, et al. Burden of viral gastroenteritis in children living in rural China: Population-based surveillance[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 90: 151-160. DOI:10.1016/j.ijid.2019.10.029.
- [20] Kirk MD, Pires SM, Black RE, et al. World health organization estimates of the global and regional disease burden of 22 foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: a data synthesis[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(12):e1001921. DOI:10.1371/journal.pmed.1001921.
- [21] Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(8): 1198-1205. DOI:10.3201/eid1908.130465.
- [22] Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, et al. Global economic burden of Norovirus gastroenteritis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0151219. DOI:10.1371/journal.pone.0151219.
- [23] Steele MK, Wikswo ME, Hall AJ, et al. Characterizing Norovirus transmission from outbreak data, United States [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(8): 1818-1825. DOI: 10.

- 3201/eid2608.191537.
- [24] Public Health England. National Norovirus and rotavirus bulletin routine Norovirus and rotavirus surveillance in England 2021 to 2022 season Week 40 report: data to week 38[EB/OL]. (2021-09-26) [2021-12-01]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1023731/UKHSA-norovirus-bulletin-2021-22-week-40.pdf
- [25] Misumi M, Nishiura H. Long-term dynamics of *Norovirus* transmission in Japan, 2005-2019[J]. PeerJ, 2021, 9: e11769. DOI:10.7717/peerj.11769.
- [26] Lian YY, Wu SY, Luo L, et al. Epidemiology of Norovirus outbreaks reported to the public health emergency event surveillance system, China, 2014-2017[J]. Viruses, 2019, 11(4):342. DOI:10.3390/v11040342.
- [27] 沈玲羽, 姜博, 严寒秋, 等. 诺如病毒基因分型研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(11):1927-1932. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200302-00234.
Shen LY, Jiang B, Yan HQ, et al. Progress on genotyping of norovirus[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(11):1927-1932. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200302-00234.
- [28] 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 G II .4 recombinant viruses[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(7): 2208-2221. DOI: 10.1128/JCM.00455-17.
- [29] Niendorf S, Faber M, Tröger A, et al. Diversity of noroviruses throughout outbreaks in Germany 2018[J]. Viruses, 2020, 12(10):1157. DOI:10.3390/v12101157.
- [30] Cannon JL, Bonifacio J, Bucardo F, et al. Global trends in Norovirus genotype distribution among children with acute gastroenteritis[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(5): 1438-1445. DOI:10.3201/eid2705.204756.
- [31] Qin SW, Chan TC, Cai J, et al. Genotypic and epidemiological trends of acute gastroenteritis associated with noroviruses in China from 2006 to 2016[J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(11): 1341. DOI: 10.3390/ijerph14111341.
- [32] Fu J, Ai J, Jin M, et al. Emergence of a new GII.17 Norovirus variant in patients with acute gastroenteritis in Jiangsu, China, September 2014 to March 2015[J]. Euro Surveill, 2015, 20(24):21157. DOI:10.2807/1560-7917.es2015.20.24.21157.
- [33] Lu J, Sun LM, Fang L, et al. Gastroenteritis outbreaks caused by Norovirus G II .17, Guangdong province, China, 2014-2015[J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(7):1240-1242. DOI:10.3201/eid2107.150226.
- [34] Chan MCW, Lee N, Hung TN, et al. Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving Norovirus G II .17 variant in late 2014[J]. Nat Commun, 2015, 6:10061. DOI:10.1038/ncomms10061.
- [35] Sang SW, Yang XY. Evolutionary dynamics of G II .17 norovirus[J]. Peer J, 2018, 6: e4333. DOI: 10.7717/peerj.4333.
- [36] Matsushima Y, Ishikawa M, Shimizu T, et al. Genetic analyses of G II .17 Norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region[J]. Euro Surveill, 2015, 20(26): 21173. DOI: 10.2807/1560-7917. es2015.20.26.21173.
- [37] Thongprachum A, Okitsu S, Khamrin P, et al. Emergence of Norovirus G II .2 and its novel recombination during the gastroenteritis outbreak in Japanese children in mid-2016[J]. Infect Genet Evol, 2017, 51: 86-88. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.03.020.
- [38] Gao Z, Liu B, Yan H, et al. Norovirus outbreaks in Beijing, China, from 2014 to 2017[J]. J Infect, 2019, 79(2): 159-166. DOI:10.1016/j.jinf.2019.05.019.
- [39] Jin M, Wu SY, Kong XY, et al. Norovirus outbreak surveillance, China, 2016-2018[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(3):437-445. DOI:10.3201/eid2603.191183.
- [40] Teunis PFM, Sukhrie FHA, Vennema H, et al. Shedding of Norovirus in symptomatic and asymptomatic infections [J]. Epidemiol Infect, 2015, 143(8): 1710-1717. DOI: 10.1017/S095026881400274X.
- [41] Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(10): 1553-1557. DOI: 10.3201/eid1410.080117.
- [42] 杨静, 赵晓燕, 刘思敏. 某餐馆诺如病毒暴发疫情中从业人员肠道排毒时间监测分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(12): 1560-1562. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2019.12.010.
Yang J, Zhao XY, Liu SM. Analysis on the duration of intestinal detoxification in restaurant employee infected with Norovirus during the outbreak[J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(12):1560-1562. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.12.010.
- [43] 马蒙蒙, 汪慧, 陆剑云, 等. 广州市 2017 年某高校诺如病毒 G II .4 Sydney 2012 变异株感染暴发调查[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(12): 1570-1575. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0254-6450.2018.12.007.
Ma MM, Wang H, Lu JY, et al. Survey on a norovirus-borne outbreak caused by G II .4 Sydney 2012 variant in a university of Guangzhou, 2017[J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(12): 1570-1575. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2018.12.007.
- [44] Tryfinopoulou K, Kyritsi M, Mellou K, et al. Norovirus waterborne outbreak in Chalkidiki, Greece, 2015: detection of G I .P2_G I .2 and G II .P16_G II .13 unusual strains[J]. Epidemiol Infect, 2019, 147: e227. DOI: 10.1017/S0950268819000852.
- [45] Repp KK, Keene WE. A point-source Norovirus outbreak caused by exposure to fomites[J]. J Infect Dis, 2012, 205(11):1639-1641. DOI:10.1093/infdis/jis250.
- [46] Villabruna N, Lara RWI, Szarvas J, et al. Phylogenetic investigation of Norovirus transmission between humans and animals[J]. Viruses, 2020, 12(11):1287. DOI:10.3390/v12111287.
- [47] Charoenkul K, Nasamran C, Janetanakit T, et al. Human Norovirus infection in dogs, Thailand[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(2):350-353. DOI:10.3201/eid2602.191151.
- [48] Blanco A, Guix S, Fuster N, et al. Norovirus in bottled water associated with gastroenteritis outbreak, Spain, 2016[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(9): 1531-1534. DOI: 10.3201/eid2309.161489.
- [49] 刘白薇, 高志勇, 贾蕾, 等. 北京市 2014-2018 年诺如病毒急性胃肠炎暴发的影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(10):1274-1278. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2019.10.019.
Liu BW, Gao ZY, Jia L, et al. Analysis on influencing factors for acute gastroenteritis outbreaks caused by Norovirus

- in Beijing, 2014-2018[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(10): 1274-1278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.10.019.
- [50] Makison Booth C. Vomiting Larry: a simulated vomiting system for assessing environmental contamination from projectile vomiting related to Norovirus infection[J]. *J Infect Prev*, 2014, 15(5): 176-180. DOI: 10.1177/1757177414545390.
- [51] Kirby AE, Streby A, Moe CL. Vomiting as a symptom and transmission risk in Norovirus illness: evidence from human challenge studies[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0143759. DOI:10.1371/journal.pone.0143759.
- [52] Rushton SP, Sanderson RA, Reid WDK, et al. Transmission routes of rare seasonal diseases: the case of Norovirus infections[J]. *Philos Trans Roy Soc B Biol Sci*, 2019, 374(1776):20180267. DOI:10.1098/rstb.2018.0267.
- [53] 严寒秋,王永全,崔海洋,等.应用2种RT-PCR方法检测和分析北京市市场销售牡蛎中诺如病毒基因特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(1): 92-97. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210519-00411.
- Yan HQ, Wang YQ, Cui HY, et al. Application of two RT-PCR methods for detection of Norovirus in market-sold oysters and Norovirus genetic characteristic analysis, a survey conducted in Beijing[J]. *Chin J Epidemiol*, 2022, 43(1): 92-97. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210519-00411.
- [54] Qin M, Dong XG, Jing YY, et al. A waterborne gastroenteritis outbreak caused by Norovirus G II .17 in a Hotel, Hebei, China, December 2014[J]. *Food Environ Virol*, 2016, 8(3): 180-186. DOI: 10.1007/s12560-016-9237-5.
- [55] Alsveld M, Fraenkel CJ, Bohgard M, et al. Sources of airborne Norovirus in hospital outbreaks[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(10):2023-2028. DOI:10.1093/cid/ciz584.
- [56] Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, et al. Viral shape-shifting: Norovirus evasion of the human immune system[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(3): 231-241. DOI: 10.1038/nrmicro2296.
- [57] Marionneau S, Ruvoën N, Le Moullac-Vaidye B, et al. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(7): 1967-1977. DOI:10.1053/gast.2002.33661.
- [58] Frenck R, Bernstein DI, Xia M, et al. Predicting susceptibility to Norovirus G II .4 by use of a challenge model involving humans[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(9): 1386-1393. DOI:10.1093/infdis/jis514.
- [59] Zhang XF, Huang Q, Long Y, et al. An outbreak caused by G II .17 Norovirus with a wide spectrum of HBGA-associated susceptibility[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17687. DOI: 10.1038/srep17687.
- [60] Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Norovirus binding to ligands beyond histo-blood group antigens[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:2549. DOI:10.3389/fmicb.2017.02549.
- [61] Nordgren J, Kindberg E, Lindgren PE, et al. Norovirus gastroenteritis outbreak with a secretor-independent susceptibility pattern, Sweden[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16:81-87. DOI:10.3201/eid1601.090633.
- [62] Zhang ZK, Lai SJ, Yu JX, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173881. DOI:10.1371/journal.pone.0173881.
- [63] Shioda K, Kambhampati A, Hall AJ, et al. Global age distribution of pediatric Norovirus cases[J]. *Vaccine*, 2015, 33(33): 4065-4068. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.051.
- [64] Sacco KA, Pongdee T, Binnicker MJ, et al. Presence of immune deficiency increases the risk of hospitalization in patients with Norovirus infection[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(4): 300-306. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.020.
- [65] Malm M, Hyöty H, Knip M, et al. Development of T cell immunity to Norovirus and rotavirus in children under five years of age[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3199. DOI: 10.1038/s41598-019-39840-9.
- [66] Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, et al. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent[J]. *N Engl J Med*, 1977, 297(2): 86-89. DOI: 10.1056/NEJM197707142970204.
- [67] Johnson PC, Mathewson JJ, DuPont HL, et al. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults[J]. *J Infect Dis*, 1990, 161(1): 18-21. DOI:10.1093/infdis/161.1.18.
- [68] Simmons K, Gambhir M, Leon J, et al. Duration of immunity to Norovirus gastroenteritis[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(8): 1260-1267. DOI: 10.3201/eid1908.130472.
- [69] Jones MK, Watanabe M, Zhu S, et al. Enteric bacteria promote human and mouse Norovirus infection of B cells [J]. *Science*, 2014, 346(6210): 755-759. DOI: 10.1126/science.1257147.
- [70] Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids [J]. *Science*, 2016, 353(6306): 1387-1393. DOI: 10.1126/science.aaf5211.
- [71] Todd KV, Tripp RA. Vero cells as a mammalian cell substrate for human norovirus[J]. *Viruses*, 2020, 12(4): 439. DOI:10.3390/v12040439.
- [72] Esposito S, Principi N. Norovirus vaccine: priorities for future research and development[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1383. DOI:10.3389/fimmu.2020.01383.
- [73] World Health Organization. International clinical trials registry platform search portal[EB/OL]. (2021-08-10) [2021-08-29]. <https://apps.who.int/trialsearch/>.
- [74] Sherwood J, Mendelman PM, Lloyd E, et al. Efficacy of an intramuscular bivalent Norovirus G I .1/G II .4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults[J]. *Vaccine*, 2020, 38(41): 6442-6449. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.069.
- [75] Kim L, Liebowitz D, Lin KR, et al. Safety and immunogenicity of an oral tablet Norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(13): e121077. DOI: 10.1172/jci.insight.121077.
- [76] Zhang MD, Fu M, Hu QX. Advances in human Norovirus vaccine research[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(7):732. DOI: 10.3390/vaccines9070732.