

DOI:10.13350/j.cjpb.220510

• 论著 •

北京市门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情 分子流行特征分析*

赵香菊**, 史瑞崎, 吕秋艳, 张博文, 苏健

(北京市门头沟区疾病预防控制中心, 北京 102300)

【摘要】 目的 分析 2017-2020 年北京市门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情的分子流行特征。方法 采用现场流行病学方法开展调查, 收集 2017-2020 年北京市门头沟区由诺如病毒引起的急性胃肠炎疫情粪便样本, 采用实时荧光定量 PCR 的方法对粪便样本进行诺如病毒 GI/GII 组检测, 阳性样本使用逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 的方法对聚合酶区和衣壳区进行扩增, 阳性扩增产物送测序, 根据测得序列利用 MegaX 软件构建系统进化树。结果 共接报 31 起诺如病毒急性胃肠炎疫情, 收集 172 件粪便样本, 检出阳性 139 份, 阳性率为 80.81% (139/172), 以检出 GII 组为主 (97.84%, 136/139), GI 组检出率低 (2.16%, 3/139)。诺如病毒急性胃肠炎疫情呈现春季和秋末冬初高发的特点, 发病高峰为 3~6 月和 10~11 月。31 起急性胃肠炎疫情主要发生在 2017 年, 占比 70.97% (22/31), 2018-2020 年维持在低水平。幼儿园为诺如病毒疫情的主要发生场所, 占比 70.97% (22/31), 其次是小学 (19.35%, 6/31) 和中学 (9.68%, 3/31)。测序获得 85 株基因序列, 共 5 种基因型: GII.2[P16]、GII.3[P12]、GII.4[P31]、GII.6[P7] 和 GI.6[P11], 以 GII.2[P16] 为主 (80%, 68/85)。25 起测序成功的急性胃肠炎疫情以 GII.2[P16] 为主 (76%, 19/25), 且 2017-2020 年每年都有 GII.2[P16] 引起疫情的报道, 其次为 GII.3[P12] (16%, 4/25), 其余基因型引起的疫情数较少。结论 GII.2[P16] 是 2017-2020 年门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情的流行基因型, 应加强诺如病毒分子流行病学监测, 以减少诺如病毒急性胃肠炎疫情的发生。

【关键词】 诺如病毒; 急性胃肠炎; 基因型

【中图分类号】 R373.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)05-0546-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 May;17(5):546-549, 567.]

Molecular epidemiology of norovirus acute gastrointestinal clusters in Mentougou district of Beijing from 2017 to 2020

ZHAO Xiang-ju, SHI Rui-qi, LV Qiu-yan, ZHANG Bo-wen, SU Jian (*Mentougou District Centers for Disease Control and Prevention, Beijing 102300, China*)***

【Abstract】 **Objective** To analyze the molecular epidemiology of norovirus acute gastroenteritis epidemic in Mentougou district of Beijing from 2017 to 2020. **Methods** Field epidemiological method were used to investigate. Fecal samples of acute gastroenteritis clusters caused by norovirus were collected in Mentougou District of Beijing, from 2017 to 2020. Real-time fluorescence polymerase chain reaction (PCR) was used to detect norovirus GI/GII group in fecal samples. The polymerase and capsid region of the positive samples were amplified by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), then the positive amplification products were sequenced. According to the measured gene sequences, phylogenetic trees were constructed by the software MegaX. **Results** 31 clusters of acute gastroenteritis were reported in mentougou district, 2017-2020. A total of 172 samples were collected, 139 stool samples of them were positive, and the positive rate was 80.81% (139/172). GII group was the main positive one (97.84%, 136/139), and GI group had a low detection rate (2.16%, 3/139). The norovirus acute gastroenteritis clusters showed obvious peaks in spring, late autumn as well as early winter, and the month of 3-6, 10-11 had the mostly patients. 31 clusters of acute gastroenteritis mainly occurred in 2017, accounting for 70.97% (22/31), then remained at a low level from 2018 to 2020. Kindergartens were the main places where norovirus clusters occurred, accounting for 70.97% (22/31), followed by primary schools (19.35%, 6/31) and secondary schools (9.68%, 3/31). 85 strains were sequenced successfully, and 5 genotypes were included: GII.2[P16]、GII.3[P12]、GII.4[P31]、GII.6[P7] and GI.6[P11]. Among them GII.2[P16] was the main genotype (80%, 68/85), and it was also the main genotype to cause clusters (76%, 19/25). Norovirus acute gastroenteritis clusters which

* **【基金项目】** “十三五”国家科技重大专项 (No. 2017ZX10104001-003-001); 中美新发再发传染病国际合作项目 (No. 1U01GH002224)。

** **【通讯作者 (简介)】** 赵香菊 (1987-), 女, 山东菏泽人, 硕士研究生, 主管检验师, 主要研究方向: 常见传染病的微生物检验。

E-mail: zhaoxiaoxiang818@yeah.net

caused by GII. 2[P16] were reported every year from 2017 to 2020, next was GII. 3[P12](16%, 4/25), other genotypes were fewer. **Conclusion** GII. 2[P16] was the epidemic genotype of norovirus acute gastroenteritis clusters in Mentougou district, 2017-2020. Molecular epidemiological surveillance of norovirus should be strengthened to reduce the incidence of acute gastroenteritis.

【Key words】 Norovirus; Acute gastroenteritis; Genotype

诺如病毒是全球范围内引起急性胃肠炎散发或暴发的主要病原体之一^[1],我国多省市均有托幼机构急性胃肠炎暴发疫情的报道^[2]。诺如病毒属于杯状病毒科、诺如病毒属,是无包膜单股正链 RNA 病毒,包含 3 个开放读码框(open reading frames, ORFs),分别编码 6 种非结构蛋白、主要衣壳蛋白 VP1 和次要结构蛋白 VP2。因聚合酶区和衣壳 VP1 区的连接区域频繁发生重组,发展出根据这两区域进行分型的双区域分型方法^[3]。目前 VP1 区分为 10 个确定的基因组(GI~GX)和 49 种确定基因型,聚合酶区分为 8 个确定的基因组(GI~GVII, GX)和 60 种基因型^[4]。

诺如病毒重组产生的新基因型毒株,可以引起急性胃肠炎的暴发流行,目前已有多种重组毒株被报道^[5]。2016 年冬季, GII. 2[P16] 变异株成为我国诺如病毒急性胃肠炎散发和暴发的主要基因型^[6]。本研究拟通过分析 2017-2020 年北京市门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情的流行基因型,明确该区域新的重组变异株及近年急性胃肠炎疫情的流行病学特征,以指导今后诺如病毒急性胃肠炎疫情的防控工作。

对象与方法

1 研究对象

以 2017 年 1 月-2020 年 12 月北京市门头沟区疾控中心接报的由诺如病毒引起的急性胃肠炎患者为研究对象。疫情的病例定义、调查处置、样本的采集和检测均依据《诺如病毒感染暴发调查和预防控制技术指南(2015 版)》^[7]。

2 方法

2.1 样本采集 采集急性胃肠炎病例、密切接触者和厨师等的粪便或肛拭子样本,粪便置于无菌便盒中,肛拭子置于病毒采样管中,运送到实验室, -20 °C 冰箱保存。

2.2 病毒核酸提取及检测 采用磁珠法提取病毒核酸(核酸 RNA 提取试剂盒为嘉兴医脉赛科技有限公司产品,批号:20210802),使用荧光定量 PCR 方法检测病毒核酸(诺如病毒 GI/GII 组核酸检测试剂盒为江苏硕世生物科技有限公司产品,批号:20211102; Roche Lightcycler 480 II 荧光定量 PCR 仪为瑞士罗氏集团产品)。

2.3 聚合酶区和衣壳区序列扩增及测序 阳性样本

采用 RT-PCR 方法,使用 QIAGEN OneStep RT-PCR Kit(德国 QIAGEN 产品,批号:210212)进行扩增。按文献^[8]设计引物。GI 型:正向引物 MON432(5'-TGG ACI CGY GGI CCY AAY CA-3')和反向引物 G1SKR(5'-CCA ACC CAR CCA TTR TAC A-3'); GII 型:正向引物 MON431(5'-TGG ACI AGR GGI CCY AAY CA-3')和反向引物 G2SKR(5'-CCR CCN GCA TRH CCR TTR TAC AT-3')。引物由中国英潍捷基(上海)贸易有限公司合成。PCR 反应体系为 25 μ l: H₂O 11 μ l, 5xRT-PCR Buffer 5 μ l, dNTP mix(10 mmol/L) 1 μ l, RT-PCR Enzyme mix 1 μ l, Rnase Inhibitor(20 U/ μ l) 1 μ l, Forward Primer(50 μ mol/L) 0.5 μ l, Reverse Primer(50 μ mol/L) 0.5 μ l, 模板 RNA 5 μ l。反应条件为反转录 42 °C 30 min; 预变性 95 °C 15 min; 变性 95 °C 1 min, 退火 50 °C 1 min, 延伸 72 °C 1 min, 共 40 个循环; 再延伸 72 °C 10 min。将阳性扩增产物送上海生工生物测序。

2.4 序列分析 测序结果使用 Lasergene 软件进行拼接,并使用诺如病毒在线分型软件(<http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>)鉴别序列的基因型。利用 MegaX 软件构建系统进化树,建树方法采用 NJ 法, Bootstrap 值设为 1 000, 核苷酸替代模型为 Kimura2-parameter。

结果

1 疫情概况

2017 年 1 月-2020 年 12 月门头沟区疾控中心共接报 31 起诺如病毒急性胃肠炎聚集性疫情,共收集粪便标本 172 件,检出诺如病毒阳性 139 件,阳性检出率为 80.81%,以检出 GII 组为主(97.84%, 136/139), GI 组检出率低(2.16%, 3/139)。2018 年 11 月检出 1 起 GI 和 GII 组诺如病毒混合感染聚集性疫情。

2017-2020 年门头沟区诺如病毒急性胃肠炎聚集性疫情呈现春季和秋末冬初高发的特点,结果见图 1。3~6 月和 10~11 月报告的疫情数分别为 21 起和 7 起,占总报告疫情数的 67.74%(21/31)和 22.58%(7/31)。2 月、8 月及 9 月无疫情报告。31 起疫情主要发生在幼儿园,共 22 起(70.97%, 22/31),发生在小学 6 起(19.35%, 6/31),3 起发生在中学(9.68%, 3/31)。

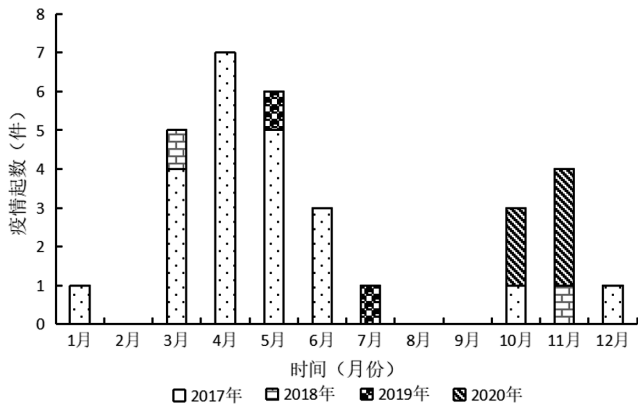


图 1 2017-2020 年北京市门头沟区诺如病毒急性胃肠炎聚集性疫情时间分布特征

Fig. 1 Temporal distribution characteristics of norovirus acute gastroenteritis clusters in Mentougou district of Beijing, 2017-2020

2 诺如病毒基因型分布

139 件阳性样本送测序,成功获得 85 株毒株基因序列,测得基因型为 GII. 2[P16]、GII. 3[P12]、GII. 4[P31]、GII. 6[P7]和 GI. 6[P11]。31 起疫情测序成功 25 起,其中 19 起由 GII. 2[P16]引起,占比 76% (19/25);其次为 GII. 3[P12],占比 16% (4/25);其余 3 种型别引起疫情数较少。2017 年报告疫情数最多,为 22 起,占比 70. 97% (22/31),流行基因型包括 GII. 2[P16]、GII. 3[P12]和 GII. 4[P31],以 GII. 2[P16]为主;2018 年报告 2 起疫情,1 起为 GII. 3[P12],另 1 起为 GI. 6[P11]和 GII. 2[P16]混合感染疫情;2019 年只报告 1 起 GII. 2[P16]疫情;2020 年报告疫情数较之前增多,为 5 起,占比 16. 13% (5/31),流行基因型包括 GII. 2[P16]、GII. 3[P12]和 GII. 6[P7],仍以 GII. 2[P16]为主(表 1)。

表 1 2017-2020 年北京市门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情基因型分布(起)

Table 1 The genotype results of norovirus acute gastroenteritis clusters in Mentougou district of Beijing from 2017 to 2020 (clusters)

年份 year	GII. 2 [P16]	GII. 3 [P12]	GII. 4 [P31]	GII. 6 [P7]	GI. 6 [P11]	未分型 Unspecified type
2017	14	2	1	0	0	5
2018	1	1*	0	0	1*	0
2019	1	0	0	0	0	1
2020	3	1	0	1	0	0
合计 Total	19	4	1	1	1	6

注(Note): * 此起疫情由 GII. 2 [P16]和 GI. 6 [P11]混合感染导致 (This cluster was caused by GII. 2 [P16] and GI. 6 [P11]).

3 进化树分析

依据 85 株诺如病毒聚合酶区和衣壳区核酸序列及 11 株参考株序列分别构建诺如病毒 GI 组(图 2)和 GII 组(图 3)系统进化树。GI 组进化树显示 3 株 GI. 6 [P11]毒株序列处于同一分支,且与 2019 年韩国参考株(MZ022012)距离更近,同源率为 98. 93%。GII 组

进化树分成 GII. 2[P16]、GII. 6[P7]、GII. 3[P12]和 GII. 4[P31] 4 个分支。68 株 GII. 2[P16]毒株分为两个分支,一支为 2017 年大部分毒株,与参考序列 2016 年北京株(MF372831)距离较近,同源率为 97. 77%~99. 69%;另一支为 2017 年其余部分毒株及 2018-2020 年毒株,与 2019 年北京参考株(MW205541)距离近,同源率为 97. 52%~99. 39%。8 株 GII. 3[P12]毒株来源于 4 起聚集性疫情,同起疫情的毒株均位于同一分支中,且与 2018 年香港株(MK779300)距离较近,同源率为 96. 87%~99. 39%。从 2017 年 1 起聚集性疫情中获得的 1 株 GII. 4[P31]毒株与 2016 年台州参考株(MH842246)距离较近,同源率为 99. 39%。2 株 GII. 6[P7]毒株与 2018 年上海参考株(MK789457)距离较近,同源率为 99. 19%~99. 39%。

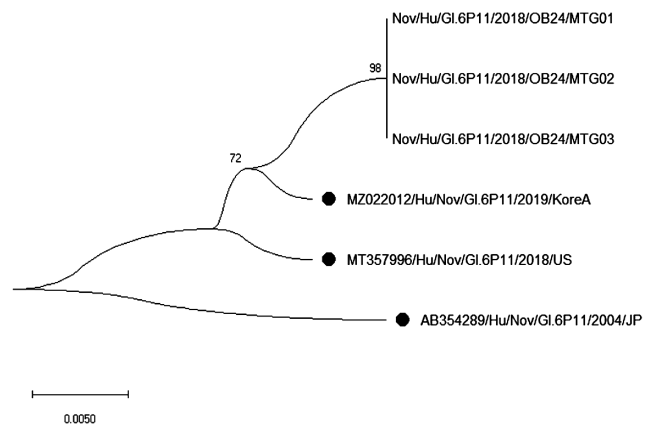


图 2 2017-2020 年北京市门头沟区急性胃肠炎疫情 GI 组诺如病毒生物进化树分析

Fig. 2 Phylogenetic tree analysis of GI group norovirus from acute gastroenteritis epidemic in Mentougou district of Beijing, 2017-2020

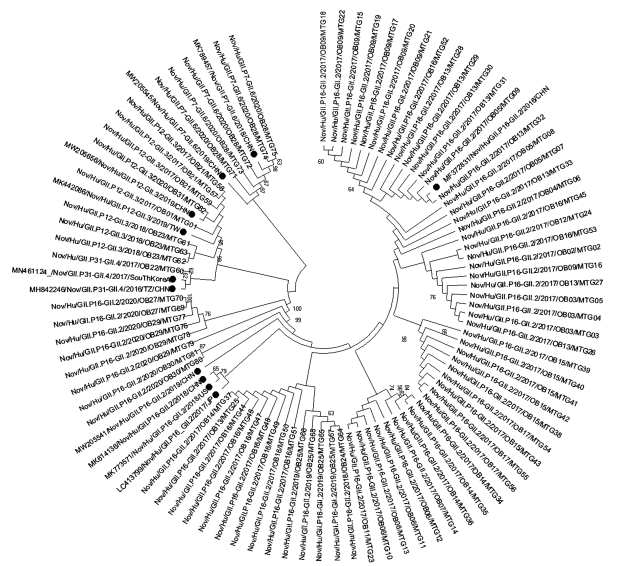


图 3 2017-2020 年北京市门头沟区急性胃肠炎疫情 GII 组诺如病毒生物进化树分析

Fig. 3 Phylogenetic tree analysis of GII group norovirus from acute gastroenteritis epidemic in Mentougou district of Beijing, 2017-2020

讨 论

诺如病毒具有重组变异快、感染数十个病毒颗粒即可致病、环境抵抗力强、可累及任何年龄组人群、免疫保护时间短且不同基因型不存在交叉免疫保护、传染性强及传播途径多样等特点。托幼机构、学校、养老院等半封闭场所易发生诺如病毒聚集性或暴发疫情。2013年以来,我国其他感染性腹泻病的暴发多以诺如病毒暴发疫情为主,自2014年冬季,诺如病毒暴发疫情大幅增加,显著高于历年水平^[7]。本研究结果显示,2017年门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情达到高峰,这与东城区^[9]和北京市^[10]2017年出现诺如病毒急性胃肠炎疫情高峰的研究结果一致,说明因为新的重组变异株 GII. 2[P16]的出现和流行,人群缺乏免疫力普遍易感,导致2017年北京地区出现明显的诺如病毒疫情高峰。门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情在2018-2019年显著降低,2020年又开始回升,近3年整体维持在低水平,这与西城区^[11]和海淀区^[12]的研究结果2018年诺如病毒疫情仍维持高位不一致,考虑与本区地处偏远郊区、人口总数少、人员流动不频繁有关。

2017-2020年门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情具有明显的秋冬春季高发的特点,3~6月和10~11月为发病高峰,这与上海市松江区的的结果基本一致^[13]。本研究显示,诺如病毒疫情发生场所主要是托幼机构,8月因学校暑期休学无诺如病毒疫情的报告,这与北京报告的情况一致,与美国、澳大利亚等国家诺如病毒疫情主要发生在养老机构和医院不同^[14-15],考虑与美国、澳大利亚等国家的养老服务体系 and 诺如病毒监测报告体系完善有关,另外我国自2006年开始要求托幼机构和学校等每日上报学生有无发烧、呕吐或腹泻等症状^[16],而新冠肺炎疫情之前,医院、养老机构和公司等缺乏数据收集的渠道,可能导致一定的偏差。

病原学结果显示,2017-2020年门头沟区诺如病毒疫情以 GII 组诺如病毒为主,且获得的基因型均为重组株(GII. 2[P16]、GII. 3[P12]、GII. 4[P31]、GII. 6[P7]和 GI. 6[P11]),其中 GII. 2[P16]为优势基因型,引起76%诺如病毒疫情,这与我国2016-2019年诺如病毒暴发疫情的优势基因型结果一致^[2],说明该基因型自2017年在本区出现后一直处于流行态势。系统进化分析显示,2017年1~5月大部分毒株序列与2016年北京株(MF372831)距离较近,其余时间段毒株序列与该参考株距离较远,考虑2017年下半年本区 GII. 2[P16]基因型可能发生一定变异。

除2019年外,GII. 3[P12]基因型引起的诺如病毒疫情每年均有少量出现,是本区排名第二位的流行基因型,朱曦等^[2]研究发现该基因型主要在儿童中发

现,在儿童中 GII. 3 是与散发性诺如病毒感染相关的最常见基因型之一。本研究由于样本量少、疫情数少的局限性,未发现该特征,考虑以后多积累散发监测和疫情数据,进一步分析。GII. 4[P31]、GII. 6[P7]和 GI. 6[P11]基因型各有1起诺如病毒疫情的发生,说明本区诺如病毒基因型存在多样性。

综上所述,本区诺如病毒疫情自2017年达到高峰后,2018-2020年维持在低水平。GII. 2[P16]是引起本地区诺如病毒疫情的主要基因型,其它重组基因型也时有出现,呈现多样性。诺如病毒易变异,毒株发生变异或重组后可以提高病毒对宿主的适应性和感染性,从而在易感人群中暴发流行和持续传播^[17]。因此,应加强诺如病毒散发监测和疫情病例的基因型检测,了解诺如病毒基因型的流行特征,为疫情防控提供理论依据。

【参考文献】

- [1] Troeger C, Blacker BF, Khalil I A, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018(18): 1211-1228.
- [2] 朱曦,孔翔羽,章青,等. 2016-2019年我国诺如病毒暴发疫情的分子流行病学特征分析[J]. *疾病监测*, 2021, 36(8): 1-6.
- [3] 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.
- [4] Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes [J]. *J Gen Virol*, 2019, 100(10): 1393.
- [5] Hernandez JDM, Silva LDD, Sousa ECJ, et al. Analysis of uncommon norovirus recombinants from Manaus, Amazon region, Brazil: GII. P22/GII. 5, GII. P7/GII. 6 and GII. Pg/GII. 1 [J]. *Infect Genet Evol*, 2016(39): 365-371.
- [6] Ao YY, Cong X, Jin M, et al. Genetic analysis of reemerging GII. 2[P16] noroviruses in 2016-2017 in China [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(1): 133-143.
- [7] 廖巧红,冉陆,靳森,等. 诺如病毒感染暴发调查和预防控制技术指南: 2015版 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016(1): 7-16.
- [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 G II. 4 recombinant viruses [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2208-2221.
- [9] 孙冰洁,张海艳,高志勇,等. 北京市东城区2013-2018年诺如病毒感染疫情流行特征分析 [J]. *国际病毒学杂志*, 2019(2): 112-115.
- [10] 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.
- [11] 黄艳红,刘潇潇,杨雄,等. 2015-2018年北京市西城区诺如病毒胃肠炎聚集性疫情流行特征分析 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46(24): 4424-4426, 4430. (下转 567 页)

- Condylomataacuminata: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options[J]. *Heliyon*, 2020, 6(3): e03547.
- [7] Salazar Y, Zheng X, Brunn D, et al. Microenvironmental Th9 and Th17 lymphocytes induce metastatic spreading in lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3560-3575.
- [8] Block MS, Dietz AB, Gustafson MP, et al. Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1-12.
- [9] Perez LG, Kempski J, McGee HM, et al. TGF- β signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1-14.
- [10] Nuez NG, Boari JT, Ramos RN, et al. Tumor invasion in draining lymph nodes is associated with Treg accumulation in breast cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1-15.
- [11] Jia L, Wu R, Han N, et al. Porphyromonasgingivalis and Lactobacillus rhamnosus GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(11): e1213.
- [12] Gu Z, Zhang H, Guo X, et al. Enhanced Glycogen Metabolism Supports the Survival and Proliferation of HPV-Infected Keratinocytes in CondylomataAcuminata[J]. *J Invest Dermatol* 2020, 140(8): 1513-1523. e5.
- [13] Medeiros - Fonseca B, Mestre VF, Estevo D, et al. HPV16 induces penile intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in transgenic mice; first mouse model for HPV - related penile cancer[J]. *J Pathol*, 2020, 251(4): 411-419.
- [14] 孔祥菊. 山东新泰地区 6410 例人乳头瘤病毒感染状况及基因亚型分析[J]. *医学检验与临床*, 2021, 32(6): 22-26.
- [15] Oshi M, Asaoka M, Tokumaru Y, et al. Abundance of regulatory T cell (Treg) as a predictive biomarker for neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 3038.
- [16] Alvisi G, Brummelman J, Puccio S, et al. IRF4 instructs effector Treg differentiation and immune suppression in human cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3137-3150.
- [17] Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review[J]. *Sex Transm Dis*, 2021, 48(6): 403.
- [18] Zeng M, Zeng K. Soluble fibrinogen-like protein 2 in condyloma acuminatum lesions[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(06): 589-596.
- [19] Moussaoui SE, Abo-Horan I, Halbaut L, et al. Polymeric Nanoparticles and Chitosan Gel Loading Ketorolac Tromethamine to Alleviate Pain Associated with Condyloma Acuminata during the Pre-and Post-Ablation[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1784.
- [20] Eberhardt CS, Kissick HT, Patel MR, et al. Functional HPV-specific PD-1+ stem-like CD8 T cells in head and neck cancer[J]. *Nature*, 2021, 597(7875): 279-284.
- [21] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 419-425.
- [22] Mbuya W, Mcharo R, Mhizze J, et al. Depletion and activation of mucosal CD4 T cells in HIV infected women with HPV-associated lesions of the cervix uteri[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240154.
- 【收稿日期】 2022-01-05 【修回日期】 2022-04-07

(上接 549 页)

- [12] 华伟玉, 邢彦, 刘锋, 等. 2014-2018 年北京市海淀区诺如病毒聚集性疫情流行特征与病原学研究[J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(2): 142-146.
- [13] 乔雪飞, 刘玲, 吴健灏, 等. 2017-2019 年上海市松江区诺如病毒感染性腹泻疫情的病毒基因型特征分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(11): 1316-1320.
- [14] Burke RM, Shah MP, Wikswo ME, et al. The norovirus epidemiologic triad: predictors of severe outcomes in US norovirus outbreaks, 2009 - 2016[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(9): 1364-1372.
- [15] Lun JH, Hewitt J, Yan GJH, et al. Recombinant GII. P16/GII. 4 Sydney 2012 was the dominant norovirus identified in Australia and New Zealand in 2017[J]. *Viruses*, 2018, 10(10): 548.
- [16] Loury P, Le Guyader FS, Le Saux JC, et al. A norovirus oyster-related outbreak in a nursing home in France, January 2012[J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(12): 2486-2493.
- [17] Volpini LPB, Barreira DMPG, Almeida PLDS, et al. An outbreak due to a norovirus GII. Pe- GII. 4 Sydney_2012 recombinant in neonatal and pediatric intensive care units [J]. *J Infect Public Heal*, 2020, 13(1): 89-93.
- 【收稿日期】 2022-03-18 【修回日期】 2022-05-15