

警惕诺如病毒的流行及暴发

周梦兰¹, 王 瑶¹, 徐英春¹, 吴 洁¹, 伊 洁¹, 孙芳艳², 陈 雨¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹检验科 北京市临床重点专科 ²医院感染管理处, 北京 100730

通信作者: 陈 雨 电话: 010-69159742, E-mail: c_yu@sina.com

【摘要】 诺如病毒 (norovirus, NV) 是一种线性单链正向 RNA 病毒, 是引起人急性胃肠炎流行和暴发的主要病原体, 其传播途径复杂, 低载量即可引起感染。现有实验室检测方法多样, 包括直接电镜检测法、免疫检测法和分子生物学检测法。警惕 NV 的流行及暴发、规范病例管理、保持手卫生、清洁消毒环境、开展健康教育是 NV 感染防控的关键。

【关键词】 诺如病毒; 流行病学; 传播特征; 感染防控

【中图分类号】 R446.1; R446.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)04-0433-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2020-0091

Be on the Alert for Norovirus Epidemics and Outbreaks

ZHOU Menglan¹, WANG Yao¹, XU Yingchun¹, WU Jie¹, YI jie¹, SUN Fangyan², CHEN Yu¹

¹Department of Clinical Laboratory, Beijing Key Clinical Specialty, ²Department of Infection Control, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHEN Yu Tel: 86-10-69159742, E-mail: c_yu@sina.com

【Abstract】 Norovirus is a linear single-stranded positive-sense RNA virus. It is one of the main pathogens causing acute gastroenteritis in humans. The transmission route of norovirus infection is complex, along with a low infection dose. Currently there are different laboratory-based detection methods, including direct microscopy, immunological assay, and molecular biology test. Being on the alert for norovirus epidemics and outbreaks, regulating patient management, hand hygiene, implementation of cleaning and disinfection measures, and health education are the key points of prevention and control of norovirus infection.

【Key words】 norovirus; epidemiology; transmission characteristics; prevention and control

Funding: National Key Research and Development Program of China (2017YFC1601502); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-014)

Med J PUMCH, 2021, 12(4):433-437

诺如病毒 (norovirus, NV) 是引起人急性胃肠炎流行和暴发的主要病原体, 特别是 2 岁以下婴幼儿及 65 岁以上的老年人。由 NV 引起的急性胃肠炎约占全

球腹泻病例的 1/5, 经济损失高达 60 亿美元^[1]。全球每年约 21.2 万人死于 NV 感染, 其中 99% 发生于发展中国家^[2]。在我国, NV 感染尚无大规模监测数

基金项目: 国家重点研发计划: 新发和重大食源性疾病标准化诊断、调查及处置技术体系研究 (2017YFC1601502); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程: 重要新发突发传染病生物安全基础与防控技术研究 (2016-I2M-1-014)

引用本文: 周梦兰, 王瑶, 徐英春, 等. 警惕诺如病毒的流行及暴发 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (4): 433-437. doi: 10.12290/xhyxzz.2020-0091.

据。一篇系统评价显示，2015年我国NV引起的急性胃肠炎占社区获得性急性胃肠炎病例的6%，5岁以下儿童发病率最高，占15.6%^[3]。近年来文献报道多以暴发事件为主，呈现病例增长速度快、疫情分布范围广、学校等集体单位发病率高的特点。本文对NV的病原学、流行病学、传播特征、实验室检测及预防控制措施进行阐述，以提高医务人员及公众对NV的认识，防止其流行及暴发。

1 病原学特点

诺如病毒，旧称诺瓦克病毒，因1968年从美国俄亥俄州诺瓦克镇一所小学暴发的急性胃肠炎患者粪便标本中分离出而得名^[4]。NV是一种线性单链正向RNA病毒，属于杯状病毒科。病毒颗粒直径约27~40 nm，无包膜，呈二十面体对称结构（图1）^[4]。基因组大小约7.6 kb，包含3个开放阅读框（open reading frame, ORF）^[5]。ORF1编码6种非结构蛋白，由N端至C端分别为p48、NTPase、p22、VPg、Pro和Pol，在病毒复制中起主要作用^[6]；ORF2编码主要结构蛋白VP1，决定NV的多样性；ORF3编码次要结构蛋白VP2（图2）。

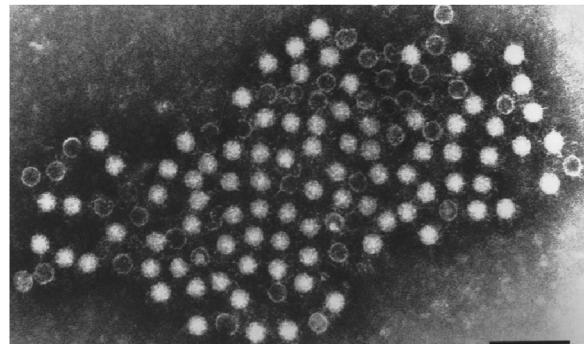


图1 人诺如病毒颗粒电镜结构图^[4]

2 流行病学特点

NV具有高度的基因多态性，根据其VP蛋白编码序列的不同，可分为7个基因组（G I ~ G VII），其

中G I、G II和G IV基因组主要引起人类感染，G I基因组包含9个不同的基因型，G II基因组包含22个不同的基因型，G IV基因组包含2个不同的基因型，其中以G II基因组引起的人急性胃肠炎最常见。世界范围内，G II.4基因型曾在NV感染暴发事件中占据主导地位^[7]。随着时间、环境的变迁，G II.4基因型可通过其基因组序列点突变和不同基因型之间的同源重组发生累积突变，约2~4年即可出现不同的暴发流行变异株。2012年8月，我国广东省首次检出G II.4/Sydney型，随后检出率逐渐上升，11月份达到高峰^[8]。2014—2015年冬季，日本和中国上海、北京、浙江、江苏、广东等东亚地区均相继出现G II.17基因型，成为引起急性胃肠炎的主要病毒株^[9]。2016年底，中国、德国、法国均报道了由NV G II.P16/G11.2基因型引起的急性胃肠炎暴发或散发病例^[10]。2020年，石鑫等^[11]对黑龙江省某哨点医院560份腹泻患者的粪便标本进行分析发现，NV检出率为7.14%，首次发现并报道了G II.P16/G II.4/Sydney型及G I.Pc/G I.5基因型。

3 传播特征

NV感染具有季节流行性，冬季发病率升高，因此又被称为“冬季呕吐病”或“胃肠道流感”。NV环境抵抗力强，在物体表面可存活2周，在水中可存活2个月以上；感染载量低，最低18个病毒粒子即可引起人NV感染^[12-13]。人感染NV 24~48 h后，通常出现头痛、腹痛、恶心、呕吐、腹泻等症状；在免疫力正常的人群中具有良好的自限性，平均排毒时间为4周，最长为8周，但在5岁以下儿童、65岁以上老年人及免疫功能缺陷患者中的排毒时间较长，可引起严重疾病，导致脱水、休克甚至死亡^[14]。

除人外，牛、鼠和犬科动物也可感染NV，但其感染的基因型与人不同，由此可排除人畜共患病的可能。NV在人与人之间的传播包括接触性传播、食源性传播和水源性传播，其中接触性传播既包括直接与患者接触导致的感染，也包括接触患者的呕吐物、粪便等排泄物及被患者污染的环境引起的间接传播^[15]。

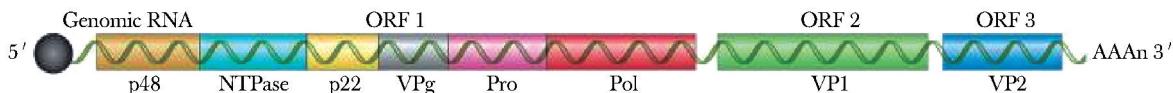


图2 人诺如病毒基因组^[6]

P48：氨基末端蛋白；NTPase：核苷三磷酸酶；p22：3A样蛋白；VPg：基因组连接病毒蛋白；Pro：蛋白酶；Pol：RNA依赖的RNA聚合酶；VP1：主要衣壳蛋白；VP2：次要衣壳蛋白

食源性传播和水源性传播具有某些共同特点，如均是易感者摄入被感染者污染的食物或水源而造成感染，学校、医院等大型单位的集体食堂易造成感染疫情的暴发等。虽然食物从生产到入口各环节都有可能被污染，但文献报道显示大多数食源性 NV 感染疫情的暴发均是由于感染 NV 的食品加工人员在制备食品过程中污染食品所致，食用者感染 NV 后又通过接触传播继而感染新的人群，形成连续的感染链^[16-17]。因此，大规模感染疫情的暴发通常是由多种传播途径引起的，给 NV 的感染防控带来了挑战。

研究显示，G I 基因型病毒常见于食源性、水源性传播而暴发的感染，其中 G I . 6 基因型与食源性传播关系更为密切，而 G II . 4 基因型则多见于人与人之间的接触性传播^[18-19]。张萌等^[20]对广东省 2013—2017 年 NV 感染暴发疫情的流行病学特征进行分析发现，G II . 2 基因型主要涉及小学、托幼机构和中学，以接触性传播为主；G II . 17 基因型主要涉及中学及其他社会单位，以食源性传播为主；G II . 4 基因型主要涉及大学，食源性传播和接触性传播均较常见^[19]。人群感染 NV 后无持久免疫力，且不同基因型病毒间无交叉免疫。

4 实验室检测方法

4.1 标本类型

4.1.1 粪便标本：对于可疑 NV 感染者，检测时首选粪便标本，每份标本采集 5 g 或 5 mL 以上，置于清洁、无菌、干燥容器内，使用专用采样拭子充分蘸取粪便，置于病毒采样管中，密封后立即送检。标本可于 4 ℃ 冰箱暂存 12 h，超过 12 h 应置于 -20 ℃ 冰箱冷冻保存，需长期保存的样本应置于 -70 ℃ 冰箱，避免反复冻融^[15]。

4.1.2 肛拭子标本：肛拭子的 NV 检出率低于粪便标本，且不能长期保存，采集时需注意拭子上应有肉眼可见的粪便，粪便含量较低时，易导致假阴性。采样管中需备有 2 mL 无菌 PBS 缓冲液，液体应没过拭子棉签，尽快送检^[15]。

4.1.3 呕吐物标本：每份标本采集 5 g 或 5 mL 以上，置于清洁、无菌、干燥容器内，密封后立即送检^[15]。

4.1.4 食品/水样品：食品/水的成分复杂，病毒含量不高，一般需富集后进行检测，常见的富集法包括膜过滤法和有机絮凝沉淀法^[21]。建议采集 1 L 以上的水样品，食品采集后应立即冷藏（4 ℃），当天送检^[15]。

4.2 电镜检测法

电镜检测法是 NV 检测的经典方法，也是早期 NV 检测的唯一方法，分为直接电镜检测法和免疫电镜检测法。直接电镜检测法要求每毫升粪便标本含 $10^5 \sim 10^6$ 个病毒颗粒，可直接检测到直径为 27~30 nm 的病毒颗粒，该方法仅适用于病毒大量排出时的检测，检出率约为 10% ~ 20%^[22]。1995 年，我国学者方肇寅等首次采用直接电镜检测法在国内腹泻患者的粪便标本中发现了 NV^[23]。免疫电镜检测法利用示踪剂标记的抗体对病毒颗粒表面抗原进行捕捉，再利用电子显微镜进行观察，该方法与直接电镜检测法相比，检出率可提高 10~100 倍^[24]。1972 年，美国学者 Kapikian 等首次采用免疫电镜检测法在美国诺瓦克镇腹泻患者大便中发现了 NV^[4]。电镜检测法可直观观察到病毒颗粒，但设备昂贵，操作繁琐，病毒颗粒在电镜下的形态特征不明显，其检测结果依赖于操作者的技术和经验，主观性较强，不适合大规模推广使用。

4.3 免疫检测法

免疫检测法是通过抗原抗体反应实现对病原体检测的方法，其原理是将 NV 特异性抗体包被在不同的固相材料上（如微孔板、硅胶、高分子聚合物等），与标本中的 NV 进行反应，捕捉 NV 特异性抗原，利用酶、荧光标记物、化学发光标记物或胶体金等标记的抗 NV 特异性抗体进行检测。1992 年，Jiang 等^[25]利用重组杆状病毒成功表达了 NV 衣壳蛋白，利用分子生物学技术解决了病毒抗原数量有限的问题，建立了 NV 免疫检测法。基于此类技术的检测试剂盒已开发上市，包括 IDEIA Norovirus EIA（英国）、SRSV（II）-AD（日本）及 RIDASCREEN（德国）等。研究显示，试剂盒的灵敏度通常较低 (<70%)，特异度较高 (>90%)，其准确度很大程度上取决于所检测病毒的基因型^[26]。免疫检测法操作简单，经济快速，可广泛用于疫情暴发的筛查和门诊检查，但灵敏度和特异度相对欠佳，其结果需通过分子生物学技术进一步确认。此外，免疫检测法的另一限制在于需制备 NV 特异性单克隆/多克隆抗体，病毒衣壳蛋白 ORF2 编码的蛋白特异性 VP1 决定了抗体的特异性，也决定了检测的特异度。

4.4 分子生物学检测法

分子生物学技术的发展使得直接对病原进行核酸检测成为可能，基于聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）和核酸探针杂交的基本原理，

衍生出多种新技术和新方法，可快速准确地对样品中的 NV 核酸进行检测和定量分析，常用的检测方法包括：常规逆转录聚合酶链式反应（reverse transcription-PCR，RT-PCR）、荧光定量 RT-PCR、荧光定量多重 RT-PCR、环介导等温扩增技术和生物芯片等。分子生物学检测法的灵敏度和特异度均较高，易于实现高通量和自动化，是现阶段 NV 检测最可靠的方法。为保证实验结果的准确性，每次实验均需同时测定阳性质控品、临界阳性质控品和阴性质控品。尽管如此，考虑到 NV 遗传变异进展快，基于已有基因型的引物和探针设计，可能会造成变异株的漏检。除此之外，商业化检测平台 xTAG® GPP（加拿大）、FilmArray GI Panel（美国）、Verigene Enteric Pathogens Test（美国）相继出现，可同时检测多种胃肠道病原体，但检测通量较低，一次只能检测少数样本，且无法进行定量检测^[26]。Aho-Laukkonen 等^[27]对 Xpert Norovirus（瑞典）和 RidaGene Norovirus（德国）NV 核酸检测试剂盒进行评估发现，二者的灵敏度和特异度分别为 100%、98.1% 和 94.7%、97%，差异无统计学意义。

5 预防控制措施

目前，针对 NV 尚无特异的抗病毒药物和疫苗，主要采用非药物性防控措施。

5.1 及时识别疫情暴发

我国《诺如病毒感染暴发调查和预防控制技术指南（2015 版）》^[15]将 NV 暴发定义为：7 d 内，同一学校、托幼机构、医疗机构、养老院、工厂、建筑工地、游轮、社区/村庄等集体单位或场所，发生 20 例及以上有流行病学关联的感染病例，其中至少 2 例是实验室诊断病例。早期识别 NV 的暴发可为后期迅速采取控制措施提供时间保障。此外，尽早确定传播途径（食源性或水源性）有助于早期发现传染源，有效切断传播途径。

5.2 规范病例管理

国内外指南建议，将 NV 感染者分为有症状者和无症状者。对于有症状感染者，应从急性期至症状完全消失后 72 h 进行隔离，轻症者可居家或疫情发生机构就地隔离，重症患者需送至医疗机构按肠道传染病进行隔离治疗。医疗机构应重视医务人员作为传播链的重要作用，防止院内传播^[28-29]。建议无症状感染者应自 NV 核酸检测阳性后 72 h 内进行居家隔离。对于从事食品加工岗位的患者及无症状

感染者，需连续 2 d 粪便或肛拭子 NV 核酸检测阴性后方可上岗。

5.3 保持手卫生

保持良好的手卫生是预防 NV 感染及控制传播的有效干预措施。应根据《医务人员手卫生规范》，严格按照“七步洗手法”正确洗手，采用肥皂和流动水有效搓手时间 20 s 以上^[30]。NV 暴发期间洗手不便时可用含酒精的手消毒剂作为洗手辅助，但目前酒精类产品对消除 NV 的有效性暂不明确^[31]。此外，应避免裸手接触、制作即食食品。

5.4 清洁消毒环境

发生 NV 聚集性感染时，需对环境和接触频率较高的物体表面如门把手、马桶座、水龙头、公用电话等进行清洁消毒。有效氯浓度大于 1000 g/L 的消毒液可有效灭活 NV，清洁顺序尽可能由低污染区过渡至高污染区，避免交叉污染^[32]。有研究对氢氧化钠、75% 乙醇、异丙醇、季铵类物质及次氯酸钠对于 NV 的消毒效果进行评价，发现氢氧化钠（1 mol/L）和次氯酸钠（160 mg/L）的效果较好，既能破坏病毒的衣壳蛋白，亦能降解病毒核酸，而 75% 乙醇仅能破坏病毒的衣壳结构，对病毒核酸的灭活能力仍有待考证^[33-34]。

5.5 开展健康教育

定期开展 NV 感染防控相关知识宣传教育非常重要，尤其在 NV 高发的秋冬季节。通过健康教育提高公众的防控意识，养成勤洗手、不喝生水、生/熟食物分开、避免交叉污染等健康生活习惯。一旦出现恶心、呕吐、腹泻等可疑症状，应尽早到医院进行 NV 相关检测；对于 NV 检测阳性的病例，应立即进行隔离，并对其使用过的物品进行有效消毒。

6 小结

综上，NV 传播途径多样，低载量即可引起人群感染；病毒基因组变异较快，感染后不能终身免疫，目前尚无疫苗和针对性的治疗措施。因此，早期发现及防控尤为重要。我国亟需开展 NV 的病原学及流行病学监测，及时发现聚集性感染，及早查明感染源，切断传播途径，有效控制疫情播散。

作者贡献：周梦兰负责查阅文献，撰写文章；徐英春、陈雨负责修改文章；吴洁、伊洁、孙芳艳负责审核文章。

利益冲突：无

参 考 文 献

- [1] Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, et al. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis [J]. PLoS One, 2016, 11: e0151219.
- [2] Shah MP, Hall AJ. Norovirus Illnesses in Children and Adolescents [J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32: 103-118.
- [3] Zhou HL, Wang SM, von Seidlein L, et al. The epidemiology of norovirus gastroenteritis in China: disease burden and distribution of genotypes [J]. Front Med, 2020, 14: 1-7.
- [4] Kapikian AZ. The discovery of the 27-nm Norwalk virus: an historic perspective [J]. J Infect Dis, 2000, 181: S295-S302.
- [5] 周弘璐, 谭明, 汪萱怡. 诺如病毒的致病机制及诊断 [J]. 微生物与感染, 2019, 14: 303-309.
- [6] Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus [J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28: 134-164.
- [7] de Graaf M, van Beek J, Koopmans MP. Human norovirus transmission and evolution in a changing world [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14: 421-433.
- [8] 孙立梅, 李晖, 谭小华, 等. 2012—2014 年广东省哨点医院诺如病毒 GII.4 Sydney 变异株流行状况及暴发疫情特征分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2015 (7): 615-620.
- [9] de Graaf M, Van Beek J, Vennema H, et al. Emergence of a novel G II. 17 norovirus-End of the G II. 4 era? [J]. Euro Surveill, 2015, 20: 21178.
- [10] Jin M, Zhou YK, Xie HP, et al. Characterization of the new G II. 17 norovirus variant that emerged recently as the predominant strain in China [J]. J Gen Virol, 2016, 97: 2620-2632.
- [11] 石鑫, 舒畅, 许军, 等. 黑龙江省 2017—2019 年腹泻患者诺如病毒检测及基因特征分析 [J]. 中国公共卫生管理, 2020, 36: 457-459.
- [12] Teunis PF, Moe CL, Liu P, et al. Norwalk virus: how infectious is it? [J]. J Med Virol, 2008, 80: 1468-1476.
- [13] Seitz SR, Leon JS, Schwab KJ, et al. Norovirus infectivity in humans and persistence in water [J]. Appl Environ Microbiol, 2011, 77: 6884-6888.
- [14] Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1776-1785.
- [15] 中国疾病预防控制中心. 诺如病毒感染暴发调查和预防控制技术指南 (2015 版) [J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5: 448-458.
- [16] Bitler EJ, Matthews JE, Dickey BW, et al. Norovirus outbreaks: a systematic review of commonly implicated transmission routes and vehicles [J]. Epidemiol Infect, 2013, 141: 1563-1571.
- [17] 董桂兰, 陈斯敏, 颜雪梅, 等. 某高校 1 起诺如病毒感染暴发调查 [J]. 中国校医, 2018, 32: 441, 443.
- [18] Leshem E, Barclay L, Wikswo M, et al. Genotype G I . 6 norovirus, United States, 2010 – 2012 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19: 1317-1320.
- [19] Leshem E, Wikswo M, Barclay L, et al. Effects and clinical significance of G II. 4 Sydney norovirus, United States, 2012–2013 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19: 1231-1238.
- [20] 张萌, 龙遗芳, 郭莉敏, 等. 广东省 2013—2017 年 3 种基因型诺如病毒感染暴发疫情的流行特征 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39: 1210-1215.
- [21] 周弘璐, 谭明, 汪萱怡. 诺如病毒的致病机制及诊断 [J]. 微生物与感染, 2019, 14: 303-309.
- [22] 沈家瑜, 徐德顺, 韩建康. 诺如病毒检测技术研究应用进展 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24: 1974-1976.
- [23] 方肇寅, 温乐英, 晋圣瑾, 等. 在我国腹泻患儿中发现诺瓦克样病毒感染 [J]. 病毒学报, 1995: 215-219.
- [24] 何金林. 诺如病毒检验进展 [J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20: 453-455.
- [25] Jiang X, Wang M, Graham DY, et al. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein [J]. J Virol, 1992, 66: 6527-6532.
- [26] Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53: 373-381.
- [27] Aho-Laukkonen E, Hirvonen JJ, Saha K. Comparison of Xpert Norovirus and RidaGene Norovirus assays for the detection of noroviruses in clinical fecal specimens [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36: 1019-1022.
- [28] Illingworth E, Taborn E, Fielding D, et al. Is closure of entire wards necessary to control norovirus outbreaks in hospital? Comparing the effectiveness of two infection control strategies [J]. J Hosp Infect, 2011, 79: 32-37.
- [29] Maccannell T, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32: 939-969.
- [30] Goldberg JL. Guideline Implementation: Hand Hygiene [J]. AORN J, 2017, 105: 203-212.
- [31] Cheng VC, Wong LM, Tai JW, et al. Prevention of nosocomial transmission of norovirus by strategic infection control measures [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32: 229-237.
- [32] 宋丹. 诺如病毒传播特征及防控措施研究进展 [J]. 中国校医, 2020, 34: 633-636.
- [33] Nowak P, Topping JR, Fotheringham V, et al. Measurement of the virolysis of human GII. 4 norovirus in response to disinfectants and sanitizers [J]. J Virol Methods, 2011, 174: 7-11.
- [34] Liu PB, Yuen Y, Hsiao HM, et al. Effectiveness of liquid soap and hand sanitizer against Norwalk virus on contaminated hands [J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76: 394-399.

(收稿: 2020-12-24 录用: 2020-12-28 在线: 2021-01-04)

(本文编辑: 李玉乐)