

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2110012

论著·临床研究

## 西藏昌都地区96例儿童急性腹泻 病毒分子流行病学分析

毛俊文<sup>1,2</sup> 杨娅丽<sup>3</sup> 石长春<sup>1,2</sup> 陈竹<sup>1,2</sup> 李春<sup>2,5</sup> 王永明<sup>2,3,5</sup> 李琳彬<sup>4</sup> 陈军华<sup>1,2,3</sup>

(1.重庆医科大学附属儿童医院感染科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/  
儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400016; 2.儿科学重庆市重点实验室,  
重庆 400016; 3.昌都市人民医院儿科, 西藏昌都 854000; 4.重庆市中医院检验科,  
重庆 400016; 5.重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 了解西藏昌都地区儿童急性腹泻病毒分子流行病学特征。**方法** 收集2018年11月至2020年11月于西藏昌都市人民医院就诊的96例急性腹泻患儿的粪便标本, 检测腺病毒、诺如病毒、星状病毒、札如病毒、轮状病毒, 并测序分析其基因型别。**结果** 腺病毒、诺如病毒、星状病毒、札如病毒、轮状病毒5种病毒总阳性率为39% (37/96), 其中星状病毒阳性率最高 (16例, 17%), 诺如病毒次之 (9例, 9%), 轮状病毒、腺病毒、札如病毒阳性率分别为8% (8例)、7% (7例)、5% (5例)。这5种病毒在不同年龄组的阳性率差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。不同季节间仅星状病毒阳性率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。腺病毒中F41型6例, C2型1例; 诺如病毒G I.3 6例, G I.7 1例, G II.3 1例, G II.4 Sydney\_2012型2例; 星状病毒均为HAstrV-1型; 札如病毒散发G I.2 1例, G I.6 1例, G II.1 1例, 2例未知分型; 轮状病毒G9 [P8] 6例。**结论** 星状病毒和诺如病毒是西藏昌都地区急性腹泻儿童的重要病原体。腺病毒、诺如病毒、星状病毒、札如病毒、轮状病毒阳性率均与年龄无关, 仅星状病毒阳性率有明显季节性; 腺病毒的基因型别以F41型为优势株, 诺如病毒优势株为G I.3, 星状病毒优势株为HAstrV-1, 札如病毒散发G I.2、G I.6、G II.1, 轮状病毒优势株为G9 [P8]。

[中国当代儿科杂志, 2022, 24 (3): 266-272]

**[关键词]** 病毒性腹泻; 分子流行病学; 基因型; 儿童

### Molecular epidemiological characteristics of the virus in 96 children with acute diarrhea in Changdu of Tibet, China

MAO Jun-Wen, YANG Ya-Li, SHI Chang-Chun, CHEN Zhu, LI Chun, WANG Yong-Ming, LI Lin-Bin, CHEN Jun-Hua. Department of Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400016, China (Chen J-H, Email: cjh460@163.com)

**Abstract: Objective** To study the molecular epidemiological characteristics of the virus in children with acute viral diarrhea in Changdu of Tibet, China. **Methods** Fecal specimens were collected from 96 children with acute diarrhea who visited the People's Hospital of Changdu, Tibet, from November 2018 to November 2020 and were tested for adenovirus, norovirus, astrovirus, sapovirus, and rotavirus. Gene sequencing was performed for the genotypes of these viruses. **Results** The overall positive rate of the five viruses was 39% (37/96), among which astrovirus had the highest positive rate of 17%, followed by norovirus (9%), rotavirus (8%), adenovirus (7%), and sapovirus (5%). There was no significant difference in the positive rate of the five viruses among different age groups ( $P>0.05$ ). Only the positive rate of astrovirus was significantly different among the four seasons ( $P<0.05$ ). For adenovirus, 6 children had F41 type and 1 had C2 type; for norovirus, 6 had GI.3 type, 1 had GI.7 type, 1 had GII.3 type, and 2 had GII.4 Sydney\_

[收稿日期] 2021-10-07; [接受日期] 2022-01-03

[基金项目] 西藏自治区科技计划项目资助 (XZ2018ZRG-122)。

[作者简介] 毛俊文, 男, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 陈军华, 男, 主任医师。Email: cjh460@163.com。

2012 type; HAstrV-1 type was observed in all children with astrovirus infection; for sapovirus, 1 child each had sporadic GI.2, GI.6, and GII.1 sapovirus and 2 children had unknown type; 6 children had rotavirus G9[P8]. **Conclusions** Astrovirus and norovirus are important pathogens in children with acute diarrhea in Changdu, Tibet. The positive rate of adenovirus, norovirus, astrovirus, sapovirus, and rotavirus is not associated with age, and only the positive rate of astrovirus has obvious seasonality. F41 type is the dominant genotype of adenovirus; GI.3 is the dominant genotype of norovirus; HAstrV-1 is the dominant genotype of astrovirus; sporadic GI.2, GI.6, and GII.1 are the dominant genotypes of sapovirus; G9[P8] is the dominant genotype of rotavirus.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(3): 266-272]

**Key words:** Viral diarrhea; Molecular epidemiology; Genotype; Child

我国是全球腹泻病高负担国家之一<sup>[1]</sup>,除了轮状病毒外,诺如病毒、腺病毒、星状病毒、札如病毒也是导致腹泻的重要病原体。Yu等<sup>[2]</sup>关于5年儿童腹泻病原学监测结果显示,轮状病毒占29.7%,诺如病毒占11.8%,腺病毒占4.8%,星状病毒占3.2%,札如病毒占1.8%。

自2009年起,中国疾病预防控制中心联合多家机构针对肠道病原体建立实验室监测网络,监测肠道病原体流行状况,但缺少西藏地区的数据<sup>[3]</sup>。而西藏地区由于其气压低、缺氧、寒冷、紫外线强、干燥,并且居民种族、生活习惯、经济与文化状况等均有别于其他地区,故高原的相关病毒分子流行病学可能与其他地区有不同。本研究对西藏昌都地区急性腹泻患儿的粪便标本进行轮状病毒、诺如病毒等多种病毒分子流行病学特征分析,旨在了解本地区急性腹泻患儿流行的病毒株的基因特征,为本地区儿童急性腹泻病毒流行状况监测及预防和控制提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2018年11月至2020年11月于西藏昌都市人民医院就诊的急性腹泻患儿共99例,其中男57例,女42例,平均年龄32.3个月(1个月至14岁)。平均病程为6d(范围:1~14d)。纳入其中96例完成了完整的粪便标本病原学检测的患儿作为研究对象(男56例,女40例),平均年龄38.2个月(1个月至14岁)。根据《腹泻症候群病原学监测与检测技术》<sup>[4]</sup>进行急性腹泻的诊断:(1)病程≤14d;(2)每日大便次数≥3次或有性状改变,如稀水样便、蛋花样便等。

### 1.2 样本的采集和核酸提取

粪便标本均在患儿入院后48h内,或门诊当日采集,放置在-80℃冰箱备用。取约500μL大便标本加标本预处理液(PBS液)稀释,震荡混匀后

取2~3滴使用A群轮状病毒抗原检测试剂盒(胶体金法,四川迈克生物科技有限公司)初筛检测轮状病毒,然后将稀释液静置10min,8000r/min离心5min,吸取上清液,严格按照台湾旭基病毒核酸纯化试剂盒进行病毒核酸提取。

### 1.3 RNA病毒逆转录及病毒初筛

按照反转录试剂盒RR037A将轮状病毒(预筛选)、诺如病毒、星状病毒、札如病毒RNA进行逆转录,按照全国病毒性腹泻检测方案的引物及实验操作法进行PCR。轮状病毒扩增VP7基因及VP4基因保守区,腺病毒扩增六邻体Hexon区核酸序列,诺如病毒扩增NoV衣壳区部分,星状病毒扩增ORF2区核酸序列,札如病毒扩增VP1区核酸序列。最后将扩增引物于琼脂糖凝胶电泳,以100bpDNA Marker作为参照,根据扩增条带位置判断结果。

### 1.4 样本测序及生物信息学分析

将阳性扩增产物送至北京六合华大基因科技有限公司进行测序后,使用DNASTAR编辑核酸序列,并行BLAST比对,使用MEGA-X(Clustal W)构建进化树,使用邻接法(neighbor-joining)选择Kimura 2-parameter核苷酸替代模型,以bootstrap method 1000为参数,构建系统进化树进行分析。

### 1.5 统计学分析

使用Microsoft Office Excel 2019、SPSS 22.0处理和分析数据。计数资料采用频数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同季节组及不同年龄组病毒检出率的比较

腺病毒、诺如病毒、星状病毒、札如病毒、轮状病毒这5种病毒总阳性率为39%(37/96)。排除混合感染后,各季节5种病毒总阳性率分别为:春季(3~5月)31%,夏季(6~8月)7%,秋季

(9~11月) 51%，冬季(12月至次年2月) 50%。不同季节间病毒检出总阳性率差异有统计学意义( $P=0.010$ )，其中冬春秋季阳性率较高，夏季较低，见表1。

腺病毒、诺如病毒、札如病毒、轮状病毒在

不同季节间的阳性率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，而星状病毒在不同季节间的阳性率差异有统计学意义( $P=0.014$ )，其中秋季阳性率最高(31%)，见表1。

表1 病毒检出的季节分布 [例(%)]

季节	例数	腺病毒	诺如病毒	星状病毒	札如病毒	轮状病毒	合计
春季	26	1(4)	1(4)	0(0)	2(8)	5(19)	8(31)
夏季	15	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7)	1(7)
秋季	35	6(17)	6(17)	11(31)	1(3)	1(3)	18(51)
冬季	20	0(0)	2(10)	5(25)	2(10)	3(15)	10(50)
P值		0.066	0.230	0.001	0.570	0.135	0.014

注：春季指3~5月，夏季指6~8月，秋季指9~11月，冬季指12月至次年2月。除“合计”使用卡方检验外( $\chi^2=10.66$ )，余均使用Fisher确切概率法。

不同年龄组患儿病毒检出总阳性率差异有统计学意义( $P=0.049$ )，以2岁~组阳性率最高(65%)，5~14岁组最低(19%)。而不同年龄组腺

病毒、诺如病毒、星状病毒、札如病毒、轮状病毒这5种病毒的阳性率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 病毒检出的年龄分布 [例(%)]

年龄	例数	腺病毒	诺如病毒	星状病毒	札如病毒	轮状病毒	合计
1个月	9	0(0)	1(5)	1(11)	0(0)	2(22)	3(33)
6个月~	19	0(0)	2(11)	3(16)	0(0)	3(16)	8(42)
1岁~	13	0(0)	1(8)	1(8)	1(8)	1(8)	3(23)
2岁~	23	2(9)	4(17)	8(35)	3(13)	2(9)	15(65)
3岁~	16	3(19)	0(0)	1(6)	1(6)	2(12)	5(31)
5~14岁	16	2(12)	1(6)	2(12)	0(0)	0(0)	3(19)
P值		0.237	0.630	0.248	0.420	0.506	0.049

注：均使用Fisher确切概率法。

## 2.2 病原学检测结果

在96例患儿中，检测出腺病毒7例，阳性率为7%，其中F41型6例，C2型1例。检测出诺如病毒9例(其中1例同时感染诺如病毒G I型和G II型)，阳性率为10%，其中G I 7例，G II 3例。G I中G I.3 6例，G I.7 1例；G II中G II.3 1例，G II.4 Sydney\_2012型2例。检测出星状病毒16例，阳性率为17%，均为HAstrV-1型。检测出札如病毒5例，阳性率为5%，其中G I.2 1例，G I.6 1例，G II.1 1例，2例未知分型。检测出轮状病毒8例，阳性率为8%，其中G基因分型：G9型6例，2

例未分型；P基因分型：[P8]型7例，[P6]型1例；G基因型和P基因型组合仅1例，G9 [P8] 6例。见表3。

表3 96例患儿病原学检测结果

病毒	测序阳性病例数	测序阳性率(%)
轮状病毒	8	8
腺病毒	7	7
诺如病毒G I	7	7
诺如病毒G II	3	3
星状病毒	16	17
札如病毒	5	5

2 种病毒混合感染情况：腺病毒和星状病毒混合感染 3 例，轮状病毒与星状病毒混合感染 1 例，轮状病毒与札如病毒混合感染 1 例，腺病毒和诺如病毒混合感染 1 例，札如病毒和星状病毒混合感染 1 例。3 种病毒混合感染情况：腺病毒、诺如病毒和星状病毒混合感染 1 例。无 4 种或 5 种病毒混合感染。

### 2.3 进化树分析

腺病毒的进化树如图 1：F41 型 6 例，彼此同源性高（97%~99%），与北京株（MT150517.1）及参考株（MT362538.1）同源性在 98%~100% 之间；C2 型 1 例，与美国株（KF268129.1）有高同源性。

诺如病毒的进化树如图 2：G I .3 型 6 例，彼此同源性高，与参考株（MN922742.1、MZ021896.1）有较高的同源性（96%~98%）；G I .7 型 1 例，与参考株（NC044856.1）有较高的同源性（96%）；G II .4 Sydney\_2012 型 2 例，与参考株（MH842243.1）同源性高（98%~99%）；G II .3 型 1 例，与参考株（MT501834.1）同源性高（98%）。

星状病毒的进化树如图 3：HAstrV-1 型 16 例中，有 15 例彼此同源性高，与参考株（MG970076.1、MG970071.1）同源性在 98%~100% 之间。

札如病毒的进化树如图 4：G I .2 1 例，与参考株（KU973904.1）同源性高（99%）；G I .6 1 例，与参考株（LC380411.1）同源性高（97%）；G II .1 1 例，与参考株（LC549586.1）同源性高（96%）；剩余 2 例分型不能确认，与其他株同源性较差。

轮状病毒的进化树如图 5~6：G9 型 6 例，均与参考株（LC172445.1、MF580843.1、MW058212.1）有高同源性（98%~99%）；[P8] 型 7 例，与参考株（KF648954.1、KF648953.1、MT939994.1）有高同源性（98%~99%）；[P6] 型 1 例，与参考株（LC372870.1）有高同源性。

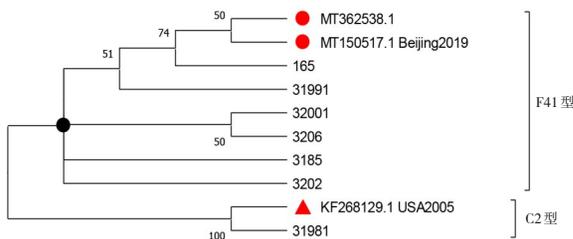


图 1 急性腹泻患儿腺病毒六邻体区基因系统进化树

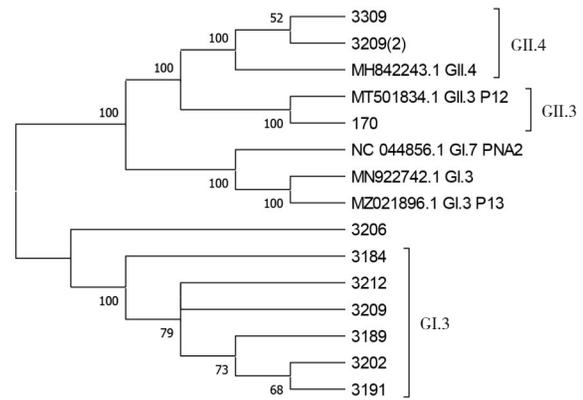


图 2 急性腹泻患儿诺如病毒 VP1 区基因系统进化树

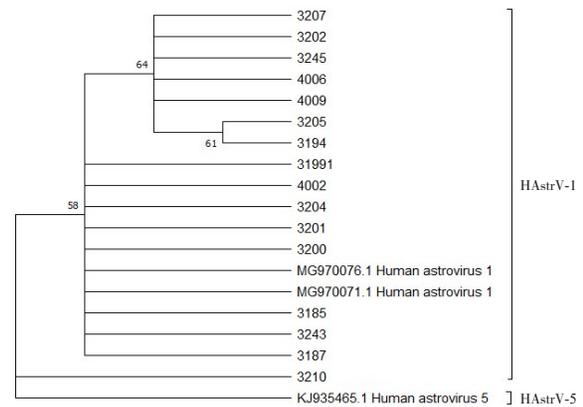


图 3 急性腹泻患儿星状病毒 ORF2 区基因系统进化树

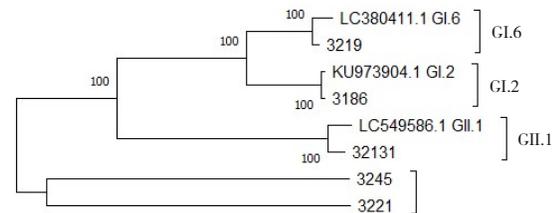


图 4 急性腹泻患儿札如病毒 VP1 区基因系统进化树

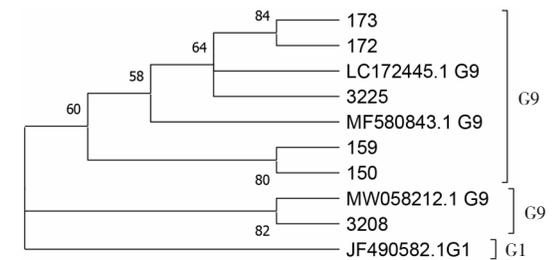


图 5 急性腹泻患儿轮状病毒 G 基因系统进化树

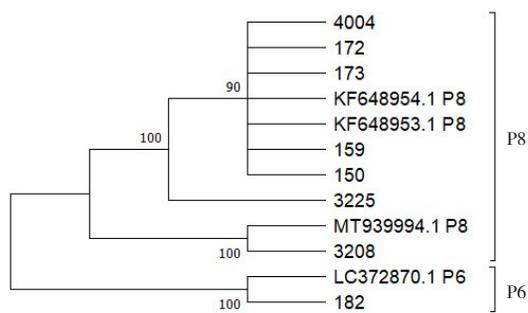


图6 急性腹泻患儿轮状病毒P基因系统进化树

### 3 讨论

感染性腹泻通常是由病毒和细菌感染引起的，是一种发病率高、流行范围广的全球性传染病，对人类，特别是对儿童的公共卫生构成严重挑战。我国腹泻的总体发病率为0.17~0.70/人年<sup>[5]</sup>。轮状病毒和诺如病毒是最常见的导致急性腹泻的病毒，但腺病毒、星状病毒、札如病毒亦是重要的致泻病毒<sup>[6]</sup>。

诺如病毒是一种无包膜、单股、正链的RNA病毒，基因组至少有7.5 kbp，编码3个主要的开放阅读框架（ORF1、2和3）<sup>[7]</sup>，分别主要编码RNA聚合酶、衣壳蛋白VP1和小衣壳蛋白VP2。本组病例中诺如病毒检出阳性率为9%，与既往全国27省监测的总阳性率（11.6%）相似<sup>[8]</sup>，但显著高于其中同高原寒带地区青海的阳性率（2.6%）<sup>[8]</sup>。本组病例病毒检出阳性率低于杭州地区（23%）<sup>[9]</sup>，也低于湖北（12.5%）<sup>[10]</sup>及新疆乌鲁木齐（16.8%）<sup>[11]</sup>。有研究表明，气温、降雨、湿度等外环境可能影响诺如病毒的流行<sup>[12]</sup>，故不同气候带的诺如病毒的检出率有差别，且流行高峰也存在差别<sup>[8]</sup>。本研究显示诺如病毒主要在秋冬季节检出，可能是干冷的气候有利于诺如病毒活动<sup>[13]</sup>。但本研究未发现其明显季节性及其不同年龄层阳性率差异，可能与样本量较小有关。由于ORF1/2边界区域的亚型间基因组重组<sup>[14]</sup>，诺如病毒具有高变异性。目前全球60%~90%的诺如病毒感染都是由新出现的G II.4型病毒引起<sup>[15]</sup>，但本研究以G I.3为主要型别，不同于我国其他省市<sup>[8, 11, 16]</sup>。Mans等<sup>[7]</sup>关于1997~2018年中低收入国家诺如病毒流行病学调查结果显示，G I.3为G I基因组中最常见基因型，但仍以G II.4为最常见基因型。台湾地区2015~2019年曾监测到G I.3的流行<sup>[17]</sup>。这提示不同地区诺如病毒基因型的流行趋势不同，

但这仍需要持续的病原学监测支持。

腺病毒是无包膜双链DNA病毒，已经被识别并分成7个种，即A~G<sup>[5]</sup>。40/41型（F种）是引起儿童腹泻的常见型别，B、C亚属腺病毒则常常导致呼吸道感染<sup>[18]</sup>。本研究未发现腺病毒明显的季节流行，与乌鲁木齐的研究结果相同<sup>[19]</sup>。本研究腺病毒阳性率为7%，高于同年北京地区（4.2%）<sup>[20]</sup>及呼和浩特（1.22%）<sup>[21]</sup>的阳性率。在孟加拉国、巴西、韩国、中国和日本等几个国家进行的腺病毒流行病学研究表明，腺病毒在腹泻病例中的流行率从2%到10%不等<sup>[22]</sup>。本研究未发现腺病毒检出的年龄差异，与湖北省的研究结果<sup>[23]</sup>相同。腺病毒基因型主要为F41型，与上海<sup>[24]</sup>及其他中低收入国家的研究结果<sup>[18]</sup>相同。有研究指出，随着轮状病毒疫苗覆盖率的不断提高，腺病毒有可能成为儿童胃肠炎的主要原因<sup>[18]</sup>。

星状病毒无包膜的单股正链RNA病毒，根据ORF2区核酸序列可分为1~8个基因型，目前HAstrV-1型在全世界范围内广泛流行<sup>[25]</sup>。本研究星状病毒阳性率为17%，远高于2015年我国17省市监测结果（3.4%）<sup>[26]</sup>，也远高于北京（2.9%）<sup>[20]</sup>、内蒙古<sup>[21]</sup>（0.22%）、杭州（1.63%）<sup>[9]</sup>的阳性率。日本报道其阳性率达到16.4%<sup>[27]</sup>，泰国报道其阳性率仅2.6%<sup>[28]</sup>。有研究发现星状病毒感染有明显的季节性特征，温带以冬季为主要流行季节<sup>[29]</sup>，且星状病毒感染率高的地区多位于我国西部及北部地区<sup>[26]</sup>。西藏昌都地区常年气温较低，与星状病毒高感染率有关，且发现该地区星状病毒检出率有明显的季节性，为秋冬季节流行。

札如病毒为无包膜的单股正链RNA病毒，基于VP1区核酸序列可分为多个基因群，感染人的主要是G I、G II、G IV、G V基因群<sup>[30]</sup>。本研究札如病毒阳性率为5%，高于2012~2014年我国8个省市的札如病毒阳性率<sup>[31]</sup>，与杭州（4.22%）<sup>[9]</sup>的阳性率类似，高于湖北（0.98%）<sup>[23]</sup>的阳性率。本研究札如病毒为夏、秋、冬季节散在分布，未发现季节流行性，与乌鲁木齐调查结果<sup>[19]</sup>类似，但阳性例数检出较少，且型别更多样。

轮状病毒是一种无包膜双链RNA病毒，属于呼肠孤病毒科，根据病毒蛋白VP7和VP4，可分为G型和P型，不同的基因型组合的分布在地理和年代上都存在差异<sup>[32]</sup>。本研究的轮状病毒阳性率为10%，低于其他地区，如湖北（12.58%）<sup>[33]</sup>、杭州（17.3%）<sup>[32]</sup>、山西（19.0%）<sup>[34]</sup>、苏州（26.0%）<sup>[35]</sup>。

韩国急性胃肠炎儿童中轮状病毒检出率仅9.7%<sup>[36]</sup>，而2019年莫斯科为20.67%<sup>[37]</sup>，印度甚至高达36.9%<sup>[38]</sup>。我国2011~2014年针对26省的轮状病毒流行病学分析结果显示，我国南部和中部检出率最高，高原寒带检出率最低<sup>[3]</sup>。本研究中轮状病毒检出率未发现明显季节性差别，不同于湖北<sup>[33]</sup>、吉林<sup>[39]</sup>等地的结果，但都在冬春季节检出率高，夏季最低，有明显的时间和空间流行特征<sup>[3]</sup>。有研究发现轮状病毒检出率与气温成负相关<sup>[35]</sup>。本研究显示在3岁以内儿童检出率为12.5% (8/64)，5岁以上儿童中未检出轮状病毒，但发现各年龄组间检出率差异无统计学意义，这不同于26省调查结果<sup>[3]</sup>，可能与本研究样本量较少有关。本组病例轮状病毒基因型主要为G9 [P8]，与我国26省调查结果<sup>[3]</sup>相同。随着时间的变化，以及疫苗的上市，G9P [8]、G2P [4] 基因型逐渐替代G1P [8]、G3P [8] 基因型成为流行株<sup>[32, 40]</sup>。掌握地区病毒基因型的变化特点，有利于政府制订更有力的干预措施。

本研究受限于西藏地区的样本持续获取，且仅收集了单中心2018~2020年样本，故未来仍需西藏多中心的大样本分析。本研究仅对诺如病毒部分衣壳区序列分析，未来对完整的VP1基因，特别是氨基酸序列分析是非常有必要的，有助于了解病毒抗原表位特征。

综上，本研究对西藏昌都地区96例急性腹泻患儿进行了病原学检测，显示星状病毒以秋冬季节流行为主，腺病毒、诺如病毒、札如病毒、轮状病毒无明显流行季节，不同年龄组患儿上述5种病毒检出率无明显差异。星状病毒阳性率最高(17%)，诺如病毒次之(9%)，札如病毒相对较低(5%)。通过构建进化树分析，显示腺病毒以F41型为优势株，诺如病毒优势株为G I .3，星状病毒优势株为HAstrV-1，札如病毒散发G I .2、G I .6、G II .1，轮状病毒优势株为G9 [P8]。未来仍需多中心合作的持续病原学监测来完善西藏儿童腹泻病毒流行趋势，为疫苗研究及干预措施的制订提供依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea[J]. *Lancet*, 2013, 381(9875): 1405-1416. PMID: 23582727. PMCID: PMC7159282. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
- [2] Yu JX, Jing HQ, Lai SJ, et al. Etiology of diarrhea among children under the age five in China: results from a five-year surveillance[J]. *J Infect*, 2015, 71(1): 19-27. PMID: 25753104. PMCID: PMC4667737. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.03.001.
- [3] 耿启彬, 赖圣杰, 余建兴, 等. 中国26省(直辖市、自治区)2011-2014年5岁以下儿童腹泻病例轮状病毒流行特征分析[J]. *疾病监测*, 2016, 31(6): 463-470. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2016.06.006.
- [4] 景怀琦, 黄留玉. 腹泻症候群病原学监测与检测技术[M]. 广州: 中山大学出版社, 2016: 155-182.
- [5] Chen J, Wan CM, Gong ST, et al. Chinese clinical practice guidelines for acute infectious diarrhea in children[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(5): 429-436. PMID: 30269306. DOI: 10.1007/s12519-018-0190-2.
- [6] 中华医学会儿科学分会消化学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(7): 483-488. PMID: 27412736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.07.002.
- [7] Mans J. Norovirus infections and disease in lower-middle- and low-income countries, 1997-2018[J]. *Viruses*, 2019, 11(4): 341. PMID: 30974898. PMCID: PMC6521228. DOI: 10.3390/v11040341.
- [8] 余建兴, 赖圣杰, 王鑫, 等. 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[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(3): 199-204. PMID: 25975393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.003.
- [9] 商晓春, 帅慧群, 赵雪琴, 等. 2012-2019年浙江省杭州市哨点医院5岁以下儿童病毒性腹泻病原学和流行病学特征分析[J]. *疾病监测*, 2020, 35(9): 809-814. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.09.009.
- [10] 金晶, 张业成, 刘映乐, 等. 2015年湖北省武汉市5岁以下儿童病毒性腹泻病原学研究[J]. *疾病监测*, 2018, 33(11): 940-944. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2018.11.014.
- [11] 李静, 张婷, 邹文菁, 等. 2018-2019年湖北省5岁及以下腹泻儿童诺如病毒感染特征和病原学分析[J]. *疾病监测*, 2021, 36(4): 369-375. DOI: 10.3784/jbjc.202101050006.
- [12] Wang P, Goggins WB, Chan EYY. A time-series study of the association of rainfall, relative humidity and ambient temperature with hospitalizations for rotavirus and norovirus infection among children in Hong Kong[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 643: 414-422. PMID: 29940452. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.189.
- [13] Lopman B, Armstrong B, Atchison C, et al. Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6671. PMID: 19701458. PMCID: PMC2726937. DOI: 10.1371/journal.pone.0006671.
- [14] Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(18): 1776-1785. PMID: 19864676. PMCID: PMC3880795. DOI: 10.1056/NEJMra0804575.
- [15] Chen SY, Chiu CH. Worldwide molecular epidemiology of norovirus infection[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2012, 32(3): 128-131. PMID: 22824658. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000031.

- [16] 方玉莲, 王维, 王萍, 等. 天津地区急性胃肠炎患儿诺如病毒分子流行病学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 139-143. PMID: 30782275. PMCID: PMC7389835. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.02.006.
- [17] Chiu SC, Hsu JK, Hu SC, et al. Molecular epidemiology of G1.3 norovirus outbreaks from acute gastroenteritis surveillance system in Taiwan, 2015-2019[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4707538. PMID: 32104692. PMCID: PMC7040384. DOI: 10.1155/2020/4707538.
- [18] Lee B, Damon CF, Platts-Mills JA. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(5): 398-403. PMID: 32773498. PMCID: PMC8286627. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000663.
- [19] 沙比热木·托合塔木, 阿依古丽·伊尔哈力, 刘红斌, 等. 2010年乌鲁木齐市住院儿童病毒性腹泻监测结果分析[J]. 疾病监测, 2013, 28(6): 439-442. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2013.6.006.
- [20] 李洁, 杨扬, 梁志超, 等. 北京地区五岁以下儿童病毒性急性胃肠炎病原构成与临床特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(10): 1104-1110. PMID: 33115197. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20191129-00892.
- [21] 宫硕敏, 张宇耕, 闫绍宏, 等. 呼和浩特市2017-2019年5岁以下儿童病毒性腹泻病原学研究[J]. 中国病毒学杂志, 2020, 10(5): 342-345. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2020.0046.
- [22] Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, et al. Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0220263. PMID: 31369615. PMCID: PMC6675392. DOI: 10.1371/journal.pone.0220263.
- [23] 周慧, 徐彬, 金威. 湖北地区学龄前儿童腹泻病毒性病原学情况调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4915-4918. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.21.39.
- [24] Lu LJ, Zhong HQ, Xu MH, et al. Molecular and epidemiological characterization of human adenovirus and classic human astrovirus in children with acute diarrhea in Shanghai, 2017-2018[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 713. PMID: 34325664. PMCID: PMC8320412. DOI: 10.1186/s12879-021-06403-1.
- [25] Cortez V, Meliopoulos VA, Karlsson EA, et al. Astrovirus biology and pathogenesis[J]. Annu Rev Virol, 2017, 4(1): 327-348. PMID: 28715976. DOI: 10.1146/annurev-virology-101416-041742.
- [26] 张会芳, 孔翔羽, 靳森, 等. 2015年我国17省市5岁以下腹泻患儿星状病毒感染监测结果分析[J]. 国际病毒学杂志, 2017, 24(1): 5-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2017.01.002.
- [27] Khamrin P, Thongprachum A, Okitsu S, et al. Multiple astrovirus MLB1, MLB2, VA2 clades, and classic human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Japan[J]. J Med Virol, 2016, 88(2): 356-360. PMID: 26212039. DOI: 10.1002/jmv.24337.
- [28] Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, et al. Molecular epidemiology of classic, MLB and VA astroviruses isolated from <5 year-old children with gastroenteritis in Thailand, 2011-2016[J]. Infect Genet Evol, 2018, 65: 373-379. PMID: 30153477. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.08.024.
- [29] 王森, 王永全, 苗元, 等. 2013年北京地区5岁以下儿童病毒性腹泻病原学研究[J]. 疾病监测, 2014, 29(5): 344-348. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.05.004.
- [30] Oka T, Wang QH, Katayama K, et al. Comprehensive review of human sapoviruses[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(1): 32-53. PMID: 25567221. PMCID: PMC4284302. DOI: 10.1128/CMR.00011-14.
- [31] 周永康, 靳森, 孔翔羽, 等. 2012-2014年中国八省区5岁以下腹泻儿童中札如病毒感染分析[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(2): 81-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.02.003.
- [32] Li W, Xiang WQ, Li CX, et al. Molecular epidemiology of rotavirus A and adenovirus among children with acute diarrhea in Hangzhou, China[J]. Gut Pathog, 2020, 12: 19. PMID: 32313556. PMCID: PMC7155314. DOI: 10.1186/s13099-020-00359-4.
- [33] 李静, 邹文菁, 张婷, 等. 2018—2019年湖北地区5岁及以下儿童轮状病毒A组流行特征和病原学分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(4): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2021.04.011.
- [34] Zhao LF, Shi XH, Meng DQ, et al. Prevalence and genotype distribution of group A rotavirus circulating in Shanxi Province, China during 2015-2019[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 94. PMID: 33478417. PMCID: PMC7818068. DOI: 10.1186/s12879-021-05795-4.
- [35] 包林, 艾静, 付建光, 等. 2015-2019年苏州市5岁以下儿童轮状病毒腹泻流行病学特征分析[J]. 国际病毒学杂志, 2021, 28(2): 111-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2021.02.006.
- [36] Cho SR, Chae SJ, Jung S, et al. Trends in acute viral gastroenteritis among children aged ≤5 years through the national surveillance system in South Korea, 2013-2019[J]. J Med Virol, 2021, 93(8): 4875-4882. PMID: 33219526. PMCID: PMC8360024. DOI: 10.1002/jmv.26685.
- [37] Yuzhakov A, Yuzhakova K, Kulikova N, et al. Prevalence and genetic diversity of group A rotavirus genotypes in Moscow (2019-2020)[J]. Pathogens, 2021, 10(6): 674. PMID: 34070814. PMCID: PMC8228337. DOI: 10.3390/pathogens10060674.
- [38] Mohanty P, Kumar D, Mansingh A, et al. Rotavirus gastroenteritis hospitalizations among under-five children in Bhubaneswar, Odisha, India[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(Suppl 1): 53-58. PMID: 33417182. DOI: 10.1007/s12098-020-03607-2.
- [39] 袁静, 赵艳玲, 孙利伟, 等. 吉林省小儿轮状病毒急性腹泻的病原学及临床特征分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1229-1230. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.07.049.
- [40] 张佳莹, 田祎, 高志勇, 等. 亚洲轮状病毒腹泻流行病学特征[J]. 国际病毒学杂志, 2021, 28(2): 166-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2021.02.018.

(本文编辑: 邓芳明)