·综 述·

诺如病毒感染致病机制的研究进展

李 梅，冯丹丹，党双锁*
（西安交通大学第二附属医院感染科，西安 710004）

摘要：诺如病毒是引起急性胃肠炎的主要病原体之一，易引起暴发流行，对部分特殊人群如儿童、老年人、免疫功能不全者可引起重症化甚至死亡，造成巨大的疾病负担和经济负担。目前国内对于该疾病缺乏重视，现就近年来诺如病毒感染的致病机制以及诊疗方面的研究进展作一综述，以期为临床治疗提供一定理论基础。

关键词：诺如病毒；胃肠炎；诺如病毒感染
中图分类号：R373 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)01-0091-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.017

Research progress on the pathogenic mechanism of norovirus infection

LI Mei, FENG Dandan, DANG Shuangsuo*
(*Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Provice China*)

Abstract: Norovirus is a leading cause of acute gastroenteritis, which is prone to outbreak and epidemic and result in substantial societal and economic burdens. For some special population, such as children, the elderly, and people with immunodeficiency, norovirus can cause severe illness or even death. But gastroenteritis induced by norovirus has not attracted enough attention in China. This paper focuses on the pathogenic mechanism, diagnosis and treatment status of norovirus infection to provide theoretical foundation.

Key words: norovirus; gastroenteritis; norovirus infection

诺如病毒（norovirus，NV）是引起人类病毒性胃肠炎的主要病原之一[1]。2015 年世界卫生组织公布，NV 是全球食源性疾病的主要病因，也是食源性疾病相关死亡的五大原因之一[2]。NV 可造成巨大的疾病与经济负担，据粗略估计，全世界范围内平均每年有 6.99 亿人因此患病，并致使 21.9 万例患者死亡，造成了 640 亿美元的经济损失[3]。发达国家平均每年约有 90 万例因此就诊，住院治疗人数约 6.4 万例，而发展中国家 5 岁以下的患儿死亡人数超 20 万例，占全球该种疾病死亡人数的 90% 以上[4]。美国平均每年有 1 900 ～ 2 100 万例感染 NV，170 ～ 190 万例就诊，5.6 万～ 7.1 万例住院并致 570 ～ 800 例死亡[5]。据估计欧盟每年有 570 万 5 岁以下的患儿，80 万例就诊，5.3 万例住院，致 102 例死亡[6]。在中国，NV 感染约占急性胃肠炎的 20%，每年有超 80 万人感染，年发病率为 6.0/100，其中 5 岁以下患儿年负担高至 15.6/100[7]。因此，需加强对 NV 感染的关注和研究，本研究综述了近年来 NV 感染的致病机制以及目前的诊疗进展，以期为预防和控制 NV 感染提供一定的理论基础。

1 NV 的基因组

NV 属杯状病毒科（*calicivirus*），诺如病毒属，是无包膜的单股正链 RNA 病毒，直径为 27 ～ 40 nm，基因组全长为 7.5 ～ 7.7 kb，含有 3 个开放阅读框

收稿日期：2019-09-02；**修回日期：**2021-12-14
作者简介：李梅，主治医师，研究方向：手足口病及病毒性肝炎的防治。
通信作者：党双锁，教授，主任医师，研究方向：感染性疾病与肝脏疾病的防治。

（open reading frames，ORFs）[8]。ORF1 编码一种多蛋白，该种多蛋白可通过蛋白酶水解为 7 个非结构蛋白［nonstructural（NS）protein，NS1-NS7］，ORF2、ORF3 分别编码主要衣壳蛋白（major capsid protein，VP1）、次要衣壳蛋白（minor capsid protein，VP2）。根据 VP1 的氨基酸序列信息，NV 可分为 10 个基因组（GI-GX），具有超过 40 种基因型 [9]，人类通常感染 NV 的 GI、GII 和极少量的 GIV，其中 GII 引起的感染占到 80% ～ 95%[10-11]。我国的主要流行株是 GII.4（70.4%），其次是 GII.3（13.5%），在 2014 年之后 GII.17 迅速增加 [7,12]。

2 NV 的传播

NV 具有环境稳定性和高度传染性，对消毒剂不敏感 [13]，为低载量感染，单个病毒粒子的传染性接近 49%[14]，每克排泄物中含有 10^5 ～ 10^9 个病毒拷贝，且病毒脱落期长达 8 至 60 天 [15]。NV 感染好发于冬季，人群普遍易感 [16]，可通过人 - 人接触、呕吐物 / 排泄物 - 口腔途径传播 [17]，也可通过污染的食物和水源传播。Lian 等 [18] 对 2014 至 2017 年中国公共卫生应急事件监测系统通报的 NV 疫情的流行病学研究发现，大多数疫情（63%）是由人传人引起，其次是多种传播方式（11%）、食源性（5%）和水源性（3%）传播。

3 NV 感染的致病机制

长期以来，NV 体外培养细胞体系及动物模型的缺乏，严重限制了对其致病机制的研究。直至 2003 年在免疫缺陷小鼠中发现了第一个鼠 NV1（murine norovirus 1，MNV-1）[19]，2016 年在干细胞来源的非转化人类肠道单层培养系统中培养出多种 NV 毒株 [20]，促进了以 MNV 及人类肠道类肠为模型的致病机制研究 [21]。由于体外培养的人 NV（human norovirus，HNV）效价低，复制水平尚不足以产生高度纯化的病毒库或基于培养的定量分析 [22]，目前致病机制的研究仍存在局限性，主要集中在以下 4 个方面。

3.1 NV 对肠道免疫细胞和上皮细胞的趋向性

有研究证实 MNV 可感染巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞、T 细胞和肠道簇细胞，HNV 可感染 B 细胞、T 细胞、树突状细胞和肠上皮细胞，NV 的细胞嗜性在很大程度上影响了感染后的临床症状 [23-27]。

3.2 人类组织 - 血型抗原（histo-blood group antigens，HBGAs）影响 NV 感染

HBGAs 的表达由岩藻糖基转移酶 2（fucosyltransferase，FUT2）调控，包括 AB、Lewis 和 H（O）抗原，唾液中含有 ABH 抗原的人称为分泌型个体。一项研究发现 HBGAs 与 HNV 的易感性有关，O 型血个体的感染率明显高于其他血型，B 型血个体感染风险相对较低 [28]。Marionneau 等 [29] 发现 NV 与分泌型个体的胃十二指肠上皮细胞 HBGAs 结合，与非分泌型个体不结合。厄瓜多尔的一项出生队列研究发现，NV GII.4 多感染分泌型个体，而非 GII.4 的其他毒株多感染非分泌型个体 [30]。我国一项研究发现，分泌型个体与 GII.3 和 GII.4 感染显著相关，而弱分泌型个体对 GII.3 和 GII.4 感染具有部分保护功能 [31]。提示 NV 感染与病毒的基因型及人类 HBGAs 介导的遗传背景有关。

3.3 宿主固有免疫和适应性免疫抵抗 NV 感染

有研究报道，缺乏Ⅰ / Ⅱ型干扰素（interferon，IFN）受体与下游信号转导和转录活化因子 -1（signal transducer and activator of transcription 1，STAT1）的小鼠对 MNV 高度敏感，而野生型小鼠对致死性 MNV 感染具有抵抗力 [19]。STAT1 抑制 MNV 在肠道内复制，阻止病毒诱导的肠道细胞凋亡，限制病毒向外周组织传播 [32]。体外培养的 B 细胞在缺乏 STAT1 时 MNV 复制更为明显，进而 MNV 抑制 STAT1 缺陷型小鼠骨髓中的 B 细胞发育 [33]。IFN-α/β 可阻止持续性毒株 MNV-CR6 的全身播散，限制急性毒株 MNV-CW3 在全身的复制，而 IFN-λ 可控制持续性 MNV 感染 [34]，提示 IFN 通路介导的固有免疫在抗 NV 感染中发挥着重要作用。对于 B 细胞基因缺乏的小鼠，不像野生小鼠可有效的清除 MNV，过继转移多克隆抗 MNV 血清或抗 MNV 单克隆中和抗体可在全身和肠道内降低 MNV 感染水平 [35]。急性

毒株 MNV-CW3 在肠道可诱导病毒特异性 CD8 ＋ T 细胞反应，持续性毒株 MNV-CR6 可造成病毒特异性 CD8 ＋ T 细胞数量减少和功能减弱 [36]，提示体液免疫和细胞免疫在 NV 感染中发挥着抗病毒作用。

3.4 肠道微生物调控 NV 感染

有研究显示，HNV 感染 B 细胞需有表达 HBGAs 的肠道细菌刺激，抗生素预处理小鼠诱导菌群失调后降低了急性 MNV 滴度 [24]。广谱抗生素混合物预处理小鼠可阻止 MNV-CR6 引起的持续性肠道感染，通过粪便移植重建肠道菌群可恢复 MNV-CR6 持续感染，而共生菌对肠道感染具有特异性刺激作用，采用腹腔内接种病毒而非口服接种时，口服抗生素治疗对病毒复制无影响 [37]。Grau 等 [38] 研究发现 MNV 感染过程中，肠道菌群在小肠近端和远端发挥着相反作用，在近端抑制 NV 感染，在远端则促进病毒感染，NV 这种特殊的肠道区域化，是由菌群通过胆汁酸介导的 III 型 IFN 启动而调控。采用 16S 核糖体 RNA（ribosomal RNA，rRNA）编码基因的焦磷酸测序技术，检测 HNV 感染患者粪便微生物群系，发现 NV 感染后，约 18% 的人肠道菌群中类杆菌相对数量减少，变形杆菌相对数量增加 [39]。不同的是，急性或持续性 MNV 毒株感染瑞士韦伯斯特小鼠和 C57BL/6 小鼠后，与未被感染的对照组相比，在门和科水平上并未检测出显著肠道菌群变化 [40]，提示肠道菌群可能在 MNV 和 HNV 感染中的作用机制不同。

4 NV 感染的诊疗进展

根据患者呕吐、腹泻等急性胃肠炎的临床症状，结合 NV 感染的流行病学资料，可做出 NV 感染的临床诊断，但确诊仍需依赖实验室病原检查，常用免疫学如酶联免疫吸附测定作为初筛，以肛拭子或呕吐物标本的 NV 核酸检测阳性为确诊依据 [41]。由于抗 NV 病毒药物或疫苗未被美国 FDA 批准应用于临床，目前治疗仍以对症和预防脱水为主。但随着对 NV 致病机制的认识，相关的抗病毒药物已取得一定进展，其中硝唑尼特（nitazoxanide）已进入临床研究阶段，初步发现该药对控制 NV 相关的腹泻症状或缩短症状持续时间有效 [42-44]。尚在研发中的抗病毒药物分别从病毒因素和宿主因素两个方面入手，其中作用于已知靶点的药物，如病毒吸附和侵入抑制剂 ZINC04041115、NV 单克隆抗体或纳米抗体、蛋白酶抑制剂芦平曲伟（rupintrivir）、聚合酶抑制剂中的核苷类似物 2'-C- 甲基胞苷、法匹拉韦（favipiravir）和非核苷类药物苏拉明（suramin）及其衍生物等；作用于宿主的化合物，如去泛素化酶抑制剂、免疫调节剂 IFN、Toll 样受体激动剂 [45-46] 等，均对 NV 具有一定的抗病毒活性，但其抗病毒谱、安全性、耐受性及药代动力学尚待进一步研究。

5 结语

NV 感染引起的急性胃肠炎在全球范围内造成了巨大的疾病和经济负担，目前尚缺乏有效的治疗性药物及预防性疫苗，应当引起重视和关注。在 NV 感染的防控中，一方面需进一步深入研究致病机制，如在国际多中心、大样本人群中研究 HBGAs 遗传背景介导的 NV 感染，以及肠道菌群在 MNV 和 HNV 感染中的作用机制，为疫苗及抗病毒药物的研发提供依据；另一方面做好 NV 感染的监测，如进一步提高酶联免疫吸附测定等初筛检测技术的敏感度及特异度，针对暴发或聚集性疫情建立监测报告系统，以期早发现、早诊断、早治疗。

参考文献：

[1] Pires SM, Fischer-Walker CL, Lanata CF, *et al*. Aetiology-specific estimates of the global and regional incidence and mortality of diarrhoeal diseases commonly transmitted through food[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0142927.

[2] Hall AJ, Glass RI, Parashar UD. New insights into the global burden of noroviruses and opportunities for prevention[J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(8): 949-951.

[3] Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, *et al*. Global economic burden of norovirus gastroenteritis[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0151219.

[4] 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.

[5] Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, *et al.* Norovirus disease in the United States[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(8): 1198-1205.

[6] Kowalzik F, Riera-Montes M, Verstraeten T, *et al*. The burden of norovirus disease in children in the European Union[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(3): 229-234.

[7] Zhou HL, Zhen SS, Wang JX, *et al*. Burden of acute gastroenteritis caused by norovirus in China: a systematic review[J]. J Infect, 2017, 75(3): 216-224.

[8] Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication[J]. J Gen Virol, 2014, 95(Pt 2): 278-291.

[9] Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, *et al*. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes[J]. J Gen Virol, 2019, 100(10): 1393-1406.

[10] White PA. Evolution of norovirus[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(8): 741-745.

[11] Atmar RL, Estes MK. The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006, 35(2): 275-290.

[12] 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.

[13] Cook N, Knight A, Richards GP. Persistence and elimination of human norovirus in food and on food contact surfaces: a critical review[J]. J Food Prot, 2016, 79(7): 1273-1294.

[14] Teunis PF, Moe CL, Liu P, *et al*. Norwalk virus: how infectious is it?[J]. J Med Virol, 2008, 80(8): 1468-1476.

[15] Teunis PF, Sukhrie FH, Vennema H, *et al*. Shedding of norovirus in symptomatic and asymptomatic infections[J]. Epidemiol Infect, 2015, 143(8): 1710-1717.

[16] Siebenga JJ, Vennema H, Zheng DP, *et al*. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007[J]. J Infect Dis, 2009, 200(5): 802-812.

[17] 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.

[18] Lian Y, Wu S, 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.

[19] Karst SM, Wobus CE, Lay M, *et al*. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus[J]. Science, 2003, 299(5612): 1575-1578.

[20] 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.

[21] Zou WY, Blutt SE, Crawford SE, *et al*. Human intestinal enteroids: new models to study gastrointestinal virus infections[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1576: 229-247.

[22] Bhar S, Jones MK. *In vitro* replication of human norovirus[J]. Viruses, 2019, 11(6): 547.

[23] Wobus CE, Karst SM, Thackray LB, *et al*. Replication of norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages[J]. PLoS Biol, 2004, 2(12): e432.

[24] 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.

[25] Grau KR, Roth AN, Zhu S, *et al*. The major targets of acute norovirus infection are immune cells in the gut-associated lymphoid tissue[J]. Nat Microbiology, 2017, 2(12): 1586-1591.

[26] Wilen CB, Lee S, Hsieh LL, *et al*. Tropism for tuft cells determines immune promotion of norovirus pathogenesis[J]. Science, 2018, 360(6385): 204-208.

[27] Karandikar UC, Crawford SE, Ajami NJ, *et al*. Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients[J]. J Gen Virol, 2016, 97(9): 2291-2300.

[28] Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, *et al*. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type[J]. J Infect Dis, 2002, 185(9): 1335-1337.

[29] 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.

[30] Lopman BA, Trivedi T, Vicuña Y, *et al*. Norovirus infection and disease in an ecuadorian birth cohort: association of certain norovirus genotypes with host FUT2 secretor status[J]. J Infect Dis, 2015, 211(11): 1813-1821.

[31] Liu P, Wang X, Lee JC, *et al*. Genetic susceptibility to norovirus GII.3 and GII.4 infections in Chinese pediatric diarrheal disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(11): e305-e309.

[32] Mumphrey SM, Changotra H, Moore TN, *et al*. Murine

norovirus 1 infection is associated with histopathological changes in immunocompetent hosts, but clinical disease is prevented by STAT1-dependent interferon responses[J]. J Virol, 2007, 81(7): 3251-3263.

[33] Hsu CC, Meeker SM, Escobar S, *et al*. Murine norovirus inhibits B cell development in the bone marrow of STAT1-deficient mice[J]. Virology, 2018, 515: 123-133.

[34] Nice TJ, Baldridge MT, McCune BT, *et al*. Interferon-λ cures persistent murine norovirus infection in the absence of adaptive immunity[J]. Science, 2015, 347(6219): 269-273.

[35] Chachu KA, Strong DW, LoBue AD, *et al*. Antibody is critical for the clearance of murine norovirus infection[J]. J Virol, 2008, 82(13): 6610-6617.

[36] Tomov VT, Osborne LC, Dolfi DV, *et al*. Persistent enteric murine norovirus infection is associated with functionally suboptimal virus-specific CD8 T cell responses[J]. J Virol, 2013, 87(12): 7015-7031.

[37] Baldridge MT, Nice TJ, McCune BT, *et al*. Commensal microbes and interferon-λ determine persistence of enteric murine norovirus infection[J]. Science, 2015, 347(6219): 266-269.

[38] Grau KR, Zhu S, Peterson ST, *et al*. The intestinal regionalization of acute norovirus infection is regulated by the microbiota *via* bile acid-mediated priming of type III interferon[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(1): 84-92.

[39] Nelson AM, Walk ST, Taube S, *et al*. Disruption of the human gut microbiota following norovirus infection[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48224.

[40] Nelson AM, Elftman MD, Pinto AK, *et al*. Murine norovirus infection does not cause major disruptions in the murine intestinal microbiota[J]. Microbiome, 2013, 1(1): 7.

[41] 孙志强, 黄志成, 王修, 等. 诺如病毒检测技术的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(10): 1750-1752.

[42] Siddiq DM, Koo HL, Adachi JA, *et al*. Norovirus gastroenteritis successfully treated with nitazoxanide[J]. J Infect, 2011, 63(5): 394-397.

[43] Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(10): 1423-1430.

[44] Haubrich K, Gantt S, Blydt-Hansen T. Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient[J]. Pediatr Transplant, 2018, 22(4): e13186.

[45] Netzler NE, Enosi Tuipulotu D, White PA. Norovirus antivirals: where are we now?[J]. Med Res Rev, 2019, 39(3): 860-886.

[46] 董悦, 展鹏, 刘新泳. 抗诺如病毒药物及其疫苗研究新进展[J]. 药学学报, 2020, 55(4): 640-651.

(编辑：史琦琪)

(上接第74页)

[19] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, *et al*. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 14-18.

[20] Su Y, Sun W, Wang C, *et al*. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124233.

[21] 彭琳一, 陈雨, 费允云, 等. 免疫球蛋白G4相关疾病150例治疗前后实验室检测数据的比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(9): 580-584.

[22] Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, *et al*. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(6): 1000-1008.

[23] Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, *et al*. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Gut, 2017, 66(3): 487-494.

[24] Omar D, Chen Y, Cong Y, *et al*. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(4): 718-726.

(编辑：王 佳)