

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.015

· 综述 ·

# 诺如病毒重组的研究进展

段美霖 综述,许红梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,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,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R978.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)01-0051-05

## Advances in Research of the Recombination of Norovirus

Duan Meilin, Xu Hongmei (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 Pediatrics, Chongqing 400014, China)

诺如病毒(norovirus, NoV)是引起儿童病毒性腹泻的主要病原体之一,也是导致食源性疾病和全球胃肠炎暴发的主要原因<sup>[1]</sup>。据估计, NoV 每年在全世界造成大约 6.84 亿例胃肠炎发生和约 20 万人死亡<sup>[2]</sup>,导致了世界范围内较重的经济负担<sup>[3]</sup>。该病临床以呕吐、腹泻为主要症状,具有自限性,但在 5 岁以下儿童、65 岁以上老人和免疫低下者中可出现严重后果<sup>[4]</sup>。在 NoV 的流行中,重组株所占比例越来越大,且新出现的重组株可能引起大范围的暴发流行,来自美国的数据显示 2015 年新出现的重组株 GII. P16-GII. 4 Sydney, 就引起了 2015-2016 年 28% 的 NoV 暴发事件<sup>[5]</sup>,而 2015-2018 年我国江苏省的数据显示 NoV 重组株造成了 83.6% 的 NoV 暴发事件<sup>[6]</sup>。因此,有必要更加深入了解 NoV 重组的发生机制,探讨重组潜在的驱动和制约因素,及 NoV 重组和人畜共患病风险之间的潜在关系。

### 1 NoV 的病原学特征

NoV 属杯状病毒科,为一组无包膜的单股正链的 RNA 病毒。基因组全长约 7.5~7.7 kb,包括 3~4 个开放性阅读框(open reading frame, ORF)。ORF1 编码一个蛋白前体,可被水解为 6 个非结构蛋白,包括 NS1/2 (P48)、NS3 (NTPase)、NS4 (P22)、NS5 (VPg)、NS6 (Pro)、NS7 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp),主要参与病毒核酸的复制。ORF2 编码 VP1 (capsid viral protein 1),VP1 包括 S 区和 P 区,S 区位于衣壳的内侧,主要参与病毒二十面体的形成,P 区分为 P1 区和 P2 区,P1 区序列保守,而居于衣壳最外层的 P2 区序列多变,含有主要的抗原表位,与组织血型抗原(histo-blood group antigen, HBGA)相互作用,是研究 NoV 抗原表位、感染机制及疫苗研发的重点<sup>[7]</sup>。ORF3 编码 VP2 (capsid viral protein 2),可增加衣壳的稳定,促进 VP1 的表达;亦有研究表明其可能介导 VP1 进入宿主细胞核,参与对细胞功能的影响<sup>[8]</sup>。ORF4 仅存在鼠诺如病毒基因组中,

重叠于 ORF2,编码蛋白毒力因子 1,具有抗固有免疫活性和调节病毒感染介导细胞凋亡的作用<sup>[9]</sup>。

目前 NoV 遗传分类的基础是完整的 VP1 氨基酸序列和位于 ORF1 的部分 RdRp 核苷酸序列。随着更多的新序列的发现以及重组病毒频繁出现,Chhabra P 等<sup>[10]</sup>更新了基于双重命名法的分类:根据完整 VP1 氨基酸序列的差异性, NoV 可分为 10 个基因组(G I~G X),进一步可分为 49 个衣壳基因型[9 G I、27 G II、3 G III、2 G IV、2 G V、2 G VI 和 G VII、G VIII、G IX (以前的 G II. 15)、G X 各 1];而根据 RdRp 部分区域的核苷酸序列的多样性, NoV 可分为 8 个 P 组,共 60 个 P 型(14 G I. P、37 G II. P、2 G III. P、1 G IV. P、2 G V. P、2 G VI. P、1 G VII. P 及 1 G X. P),而其他暂定组型需等待更多相关序列的发现,从而进行分组。不同 NoV 之间存在明显的宿主特异性, G I、G II、G IV、G VII 及 G IX 感染人类, G III 感染牛和绵羊, G VI 感染猫和犬, G V、G VII 分别感染鼠、犬, G X 的宿主为蝙蝠<sup>[11]</sup>,两个暂定的基因组 GNA1、GNA2 分别是从小鼠海豚、海狮中检出<sup>[12-13]</sup>,但 G II 中的三种基因型(G II. 11、G II. 18 及 G II. 19)是在猪的粪便样本中检测到, G IV. 2 仅在猫和犬中检测出。

### 2 NoV 的重组机制

NoV 的重组需要经过以下 3 个基本阶段,首先两种及以上的亲本毒株共感染同一个细胞,其次通过复制型或非复制型重组途径,产生具备复制能力及传染性的重组毒株,最后是重组毒株的优化选择。而其中最关键的步骤是通过复制或非复制重组的方式产生重组毒株。目前认为,这个过程可能涉及如下两个截然不同的途径。

NoV 的复制型重组途径,包括复制选择模型和亚基因组 RNA 内部启动机制,是产生重组 NoV 的重要途径。Bull R A 等<sup>[14]</sup>提出 NoV 的重组机制如下:在病毒复制过程中,产生了病毒的全长负链以及亚基因组

基金项目:国家科技重大专项“传染病监测技术平台”资助项目,编号 2017ZX10103010-003。

作者简介:段美霖(1995.06-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童感染、消化性疾病研究,E-mail:1533650641@qq.com。

RNA 负链,聚合酶在全长负链的 3'端启动正链合成,在亚基因组启动子处停滞,然后模板切换到由共感染病毒产生的亚基因组 RNA 的负链上,继续正链的合成,最终产生重组病毒。RdRp 发生模板转换以及 NoV 的 ORF1/ORF2 重叠区存在亚基因组 RNA 产生必须的启动子,是复制型重组途径的必要条件。该重组途径解释了为什么重组断点常位于 ORF1/ORF2 重叠区,但事实上,仍发现还有一些非典型的重组断点,并不能用该途径解释。

因此,基于单股正链 RNA 病毒的非复制重组模型, NoV 的非复制型重组途径假说被人提出<sup>[15]</sup>。共感染的病毒 RNA,在某些因素作用下,产生不同的 RNA 片段,含 5'端羟基的 RNA 片段与含 3'端磷酸基团的 RNA 片段在细胞内实现端端连接,从而形成重组病毒。依赖此机制的重组过程并不需要病毒蛋白的参与<sup>[16]</sup>,此点完全区别于复制型重组途径中对 RdRp 的绝对要求,也就意味着在非复制型途径中重组病毒的产生对宿主细胞蛋白质有所需求。虽然在脊髓灰质炎病毒有关研究中表明,在体外通过复制和非复制途径产生重组病毒的效率可能相当<sup>[15]</sup>,但目前并不清楚两种途径对体内重组产生的相对重要性。

### 3 NoV 的重组断点

NoV 重组的经典断点在序列高度保守的 ORF1/ORF2 重叠区<sup>[14,17]</sup>,但随着对 NoV 重组事件的密切监测,位于基因组其他部位的非典型的重组断点也逐渐被发现。(1)ORF1 编码区:Waters A 等<sup>[18]</sup>在对 GII.4 重组株 Hu/771/2005/IRL 进行序列分析时,首次发现存在于聚合酶编码区 3'端的重组断点。在巴西地区腹泻样本中检测到的 NoV 重组株 GII. P7-GII. 6、GII. Pe-GII. 4 重组分析中,同样地鉴定出位于聚合酶区的重组断点<sup>[19]</sup>。Siqueira J A M 等<sup>[20]</sup>在描述两起发生于 GII. P4(US95\_96)/GII. 4(Kaiso\_2003)和 GII. P4(Den Haag\_2006b)/GII. 4(Yerseke\_2006a)基因型内重组事件时亦发现位于 ORF1 区的重组断点。国内在对临床腹泻标本的检测中同样发现一些重组株的断点位于 ORF1 区<sup>[21-23]</sup>。而 Zhang H 等<sup>[24]</sup>亦在鼠 NoV 的 VPg、蛋白酶编码区中检测到低频重组事件。(2)ORF2 编码区:Rohayem 等在研究 G I、G II 中同源重组情况时,发现位于 ORF2 区的 P1-I 区与 P2 区交界附近、P2 区的重组断点,之后位于 P1 区边界、P2 区边界、S 区的重组断点也逐渐被检测到<sup>[17,25]</sup>。(3)ORF2/ORF3 交界:在对 NoV 株 PC51 的全基因组序列分析时发现了位于 ORF2 与 ORF3 之间的基因型内重组<sup>[26]</sup>。在 2020 年,Tohma K 等<sup>[27]</sup>在南美流行近 20 年的暂未分型的 G II 诺如病毒的进化史中发现,亦存在位于 ORF2/ORF3 交界区的基因重组。这些非经典的重组断点并不能用 NoV 的复制型重组途径解释,而在单向正链 RNA 病毒的非复制型重组途径中有提及,裂解的 RNA 片段在在宿主细胞内随机连接,或可为此重组的机制研究提供新的思路。

## 4 NoV 重组的驱动与制约

### 4.1 病毒因素

在病毒感染宿主阶段, NoV 间的抵抗原性对共感染有促进作用<sup>[17]</sup>,但病毒在宿主细胞内的竞争关系会制约重叠感染,而经派伊尔集合淋巴结(Peyer's patches, PP)上的 M 细胞途径感染的诺如病毒<sup>[28]</sup>,可以穿过肠上皮屏障,从而感染下层免疫细胞, NoV 或可通过该途径实现共感染同一细胞,并避开宿主的免疫反应和病毒介导的重叠感染排斥。

在重组阶段,聚合酶介导模板转换参与复制型重组途径,聚合酶活性与重组息息相关,有研究者发现影响病毒聚合酶保真度的突变会直接影响重组速率<sup>[29]</sup>,高保真度突变体可以降低重组的发生<sup>[30]</sup>。但聚合酶保真度的变化如何影响模板链转移还有待进一步研究,一种可能的解释是由于错误结合导致聚合酶暂停或模板解离<sup>[31]</sup>。基于对已报道的 RdRp 保真度突变体研究,聚合酶速度与保真度之间似乎存在直接关联,这种相关性也延伸到重组效率<sup>[32]</sup>。Kim H 等<sup>[33]</sup>研究表明,除了聚合酶速度、保真度,聚合酶的未知生化特性对重组机制和重组效率也有一定影响,而这些生化特性的解析需进一步研究。

此外,针对 RNA 病毒序列对重组的影响,目前研究主要集中在两个方面,包括序列同一性对模板切换的作用以及部分特殊序列对聚合酶解离和重新结合的作用。早有针对雀麦花叶病毒的研究表明,组连接的分布偏向于亲本 RNA 间的序列同一性区域<sup>[34]</sup>,这些区域被预测参与模板之间异源双链的形成,以促进模板的转换。而 NoV 的重组,亚型间重组非常频繁,其次的基因型间重组更是被频繁报告,但基因组间重组却很少<sup>[17]</sup>,表明序列同一性对诺如病毒重组中亦可能具有积极作用。ORF1/ORF2 重叠区高度保守的核苷酸序列,包含了 2~3 个起始密码子<sup>[14]</sup>,是聚合酶结合模板链,启动亚基因组 RNA 合成的位点,而这段特殊序列参与重组的具体机制仍未可知。同时,核苷酸组成与重组频率亦可能存在一定联系,但是在对鼠 NoV 的重组体研究表明基因组的 GC 含量与体内重组频率之间并无明显关系<sup>[24]</sup>。

亦有研究表明 RNA 的茎环结构参与病毒 RNA 重组中连接位点的定位。Zhang H 等<sup>[24]</sup>发现鼠 NoV 基因组的二级结构似乎影响着重组断点的位置,重组更有可能发生在单链环中,而不是在碱基间氢键连接形成的茎中,推测在转录过程中, RdRp 在该位置停留时间更长,从而增加了这些位点模板切换的可能性。

### 4.2 宿主因素

宿主免疫系统可以限制 NoV 共感染发生,固有免疫抵抗病毒入侵、适应性免疫清除病毒,从而减少共感染的窗口,制约重组的发生。Hasing M E 等<sup>[35]</sup>利用二代测序发现慢性 NoV 感染的免疫受损宿主内 NoV 群体具有明显遗传多样性,不同于普通人群中流行的 NoV<sup>[36]</sup>,因此这些免疫缺陷患者可能是 NoV 的储存库,加之免疫清

除延迟,共同促进 NoV 的宿主共感染。在重组阶段,宿主因素仍然扮演着重要角色。尽管在复制型重组机制中,研究证明仅病毒 RNA 聚合酶就足以完成模板转换<sup>[32]</sup>,但在非复制型 RNA 重组途径中不需要病毒蛋白的翻译<sup>[16]</sup>,恰恰表明宿主细胞内的连接酶可能参与了病毒 RNA 片段的连接。一些宿主成分亦可能制约重组发生,利用酵母系统对可能参与番茄矮病毒重组的宿主因素进行遗传筛选时,发现宿主 5'-3' 的核糖核酸外切酶 Xrn1 可以降解病毒核酸片段,限制病毒非复制重组<sup>[37]</sup>。

### 4.3 环境因素

NoV 实现重组的前提是 2 种及以上的 NoV 在时空分布上存在重叠。若毒株在时间和空间上不能满足重叠分布,便不能完成在同一宿主体内的共感染,但随着食物链的全球化,时空限制将被弱化。另外,被污染的食源或水源也为 NoV 重组创造了环境条件,例如,双壳类软体动物可以通过滤食在肠道中积累不同的 NoV 菌株,提供了病毒共感染及随后的病毒重组的机会,被视为将新的重组毒株引入人类群体的高风险宿主<sup>[38]</sup>。在再生水中也常监测到多种诺如病毒株,甚至重组株<sup>[39]</sup>。细菌与病毒的相互作用亦影响着病毒的共感染,研究表明<sup>[40]</sup>产生 HBGA 类多糖的细菌,例如假单胞菌,有助于 NoV 黏附在食物上,可能推动了 NoV 在食物上的积累,增加了混合毒株感染的机会,而 Erickson A K 等<sup>[41]</sup>的一项体外研究发现某些细菌对脊髓灰质炎病毒重组的发生有直接的促进作用,实验表明在有混合感染的辅助细菌存在的情况下,能够观察到病毒重组的数量是不含细菌的对照组的 4.6 倍。

## 5 NoV 重组与人畜共患

目前 NoV 是否具有致人兽共患病的能力尚未得到证实。NoV 与宿主之间的密切关系,推动了该问题的讨论。NoV 感染具有一定的物种趋向性,但不是绝对的。目前已有在宠物犬、啮齿动物、鸟类、猪和牛等的粪便样本中检测出人 NoV 核酸<sup>[42]</sup>,但人 NoV 在上述动物体内是否发生感染仍未可知,毕竟分子 RNA 检测方法可以灵敏地检测到低至 10 个病毒基因组的量,而如此低的病毒水平也可能是仅由摄入导致。另一方面,关于人类是否能感染动物 NoV 的研究目前仅有一些血清学证据,但有体外实验表明一些 NoV,比如犬 NoV、蝙蝠 NoV,似乎在抗原性方面与人 NoV 具有相似性,并能结合 HBGA<sup>[43]</sup>,提供理论上感染的可能性。

除上述提及 NoV 本身可能导致人兽共患病外,NoV 重组亦有可能在跨物种传播方面有一定作用。人 NoV 感染细胞的关键是与细胞表面 HBGA 结合,而 CD300 家族中的功能性受体分子 CD300lf<sup>[44]</sup>和 CD300ld<sup>[45]</sup>是鼠 NoV 物种趋向性的主要决定因素,鼠 NoV 受体的表达使非小鼠哺乳动物细胞对鼠 NoV (GV) 易感。而近期,Charoenkul K 等<sup>[46]</sup>在调查一起发生在泰国狗收容所的急性胃肠炎疫情时,从患者和病犬的大便和肛门拭子中检测出同一种 NoV 重组株 GII. Pe-GII. 4 Sydney,对这一

假设提供了一定的依据。新出现的重组体(如 GII. Pe 聚合酶)的来源尚不清楚,而且这些新重组体本身就可能动物和人 NoV 之间重组事件的结果。

## 6 总结

基因重组是 NoV 进化和促进多样性的重要驱动力之一,可以引起 NoV 抗原表型、宿主嗜性等改变,从而逃逸宿主免疫反应或抗病毒治疗,造成病毒的致病性及流行病学的改变。在 NoV 暴发流行中,重组株所占比重越来越大,突显了对诺如病毒重组事件的持续监测的重要性。深入探讨 NoV 重组机制、重组断点、驱动和制约因素等方面,有助于今后评估重组株是否具备成为优势株的潜力及人兽共患风险,进一步了解重组对于未来疫苗使用的可能影响。

## 参考文献:

- [1] BÁNVAI K, ESTES M K, MARTELLA V, et al. Viral gastroenteritis [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 175-186.
- [2] LOPMAN B A, STEELE D, KIRKWOOD C D, et al. The vast and varied global burden of norovirus: prospects for prevention and control [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(4): e1001999.
- [3] BARTSCH S M, LOPMAN B A, OZAWA S, et al. Global economic burden of norovirus gastroenteritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0151219.
- [4] SHAH M P, HALL A J. Norovirus illnesses in children and adolescents [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018, 32(1): 103-118.
- [5] CANNON J L, BARCLAY L, COLLINS N R, et al. Genetic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States from 2013 to 2016 demonstrated emergence of novel gii.4 recombinant viruses [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2208-2221.
- [6] FU J, BAO C, HUO X, et al. Increasing recombinant strains emerged in norovirus outbreaks in Jiangsu, China; 2015-2018 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20012.
- [7] SHANKER S, CZAKÓR, SAPPARAPU G, et al. Structural basis for norovirus neutralization by an HBGA blocking human IgA antibody [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(40): E5830-E5837.
- [8] LIU Z, ZHANG M, SHEN Z, et al. The coordinating role of the human norovirus minor capsid protein VP2 is essential to functional change and nuclear localization of the major capsid protein VP1 [J]. *Arch Virol*, 2019, 164(4): 1173-1180.
- [9] 朱静,熊苑,许红梅. 诺如病毒致病机制研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2018(3): 231-234.
- [10] CHHABRA P, DE GRAAF M, PARRA G I, et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes [J]. *J Gen Virol*, 2019, 100(10): 1393-1406.
- [11] WU Z, YANG L, REN X, et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases [J]. *ISME J*, 2016, 10(3): 609-620.
- [12] DE GRAAF M, BODEWES R, VAN ELK CE, et al. Norovirus infection in harbor porpoises [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(1): 87-91.
- [13] TENNG J L L, MARTELLI P, CHAN W M, et al. Two novel

- noroviruses and a novel norovirus genogroup in California sea lions [J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(6): 777-782.
- [14] BULL R A, HANSMAN G S, CLANCY L E, et al. Norovirus recombination in ORF1/ORF2 overlap [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(7): 1079-1085.
- [15] BENTLEY K, EVANS D J. Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination [J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(10): 1345-1356.
- [16] KLEINE B M, MEYER D, AUSTERMANN-BUSCH S, et al. Nonreplicative RNA recombination of an animal plus-strand RNA virus in the absence of efficient translation of viral proteins [J]. *Genome Biol Evol*, 2017, 9(4): 817-829.
- [17] LUDWIG-BEGALL L F, MAUROY A, THIRY E. Norovirus recombinants: recurrent in the field, recalcitrant in the lab—a scoping review of recombination and recombinant types of noroviruses [J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(8): 970-988.
- [18] WATERS A, COUGHLAN S, HALL W W. Characterisation of a novel recombination event in the norovirus polymerase gene [J]. *Virology*, 2007, 363(1): 11-14.
- [19] DĀBILLA N, ALMEIDA T N V, FRANCO F C, et al. Recombinant noroviruses detected in mid-west region of Brazil in two different periods 2009 – 2011 and 2014 – 2015: atypical breakpoints of recombination and detection of distinct GII. P7-GII. 6 lineages [J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 68: 47-53.
- [20] SIQUEIRA J A M, BANDEIRA R D S, JUSTINO M C A, et al. Characterization of novel intragenotype recombination events among norovirus pandemic GII.4 variants [J]. *Infect Genet Evol*, 2016, 44: 361-366.
- [21] 党文, 马江涛, 陈慧, 等. 2016–2017 年宁夏急性胃肠炎患者中诺如病毒感染状况及重组类型分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(8): 811-816.
- [22] CAI H, YU Y, JIN M. Cloning, sequencing and characterization of the genome of a recombinant norovirus of the rare genotype GII. P7/GII. 6 in China [J]. *Arch Virol*, 2017, 162(7): 2053-2059.
- [23] HUANG Z, YAO D, XIAO S, et al. Full-genome sequences of GII. 13[P21] recombinant norovirus strains from an outbreak in Changsha, China [J]. *Arch Virol*, 2020. doi: 10.1007/s00705-020-04643-1.
- [24] ZHANG H, COCKRELL S K, KOLAWOLE A O, et al. Isolation and analysis of rare norovirus recombinants from coinfecting mice using drop-based microfluidics [J]. *J Virol*, 2015, 89(15): 7722-7734.
- [25] KARAYEL-HACIOGLU I, ALKAN F. Molecular characterization of bovine noroviruses and neboviruses in Turkey: detection of recombinant strains [J]. *Arch Virol*, 2019, 164(5): 1411-1417.
- [26] CHHABRA P, WALIMBE A M, CHITAMBAR S D. Complete genome characterization of genogroup II norovirus strains from India: evidence of recombination in ORF2/3 overlap [J]. *Infect Genet Evol*, 2010, 10(7): 1101-1109.
- [27] TOHMA K, LEPORE C J, DEGIUSEPPE J I, et al. Recombinant nontypeable genotype II human noroviruses in the Americas [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(1): 157-159.
- [28] KARST S M, WOBUS C E. A working model of how noroviruses infect the intestine [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(2): e1004626.
- [29] XIAO Y, ROUZINE I M, BIANCO S, et al. RNA recombination enhances adaptability and is required for virus spread and virulence [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(4): 493-503.
- [30] LI C, WANG H, SHI J, et al. Senecavirus-specific recombination assays reveal the intimate link between polymerase fidelity and RNA recombination [J]. *J Virol*, 2019, 93(13): e00576-19.
- [31] DULIN D, VILFAN I D, BERGHUIS B A, et al. Elongation-competent pauses govern the fidelity of a viral RNA-dependent RNA polymerase [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(6): 983-992.
- [32] WOODMAN A, ARNOLD J J, CAMERON C E, et al. Biochemical and genetic analysis of the role of the viral polymerase in enterovirus recombination [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(14): 6883-6895.
- [33] KIM H, ELLIS V D, WOODMAN A, et al. RNA-dependent RNA polymerase speed and fidelity are not the only determinants of the mechanism or efficiency of recombination [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(12): 968.
- [34] NAGY P D, BUJARSKI J J. Efficient system of homologous RNA recombination in brome mosaic virus: sequence and structure requirements and accuracy of crossovers [J]. *J Virol*, 1995, 69(1): 131-140.
- [35] HASING M E, HAZES B, LEE B E, et al. A next generation sequencing-based method to study the intra-host genetic diversity of norovirus in patients with acute and chronic infection [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 480.
- [36] VAN BEEK J, DE GRAAF M, SMITS S, et al. Whole-genome next-generation sequencing to study within-host evolution of norovirus (NoV) among immunocompromised patients with chronic NoV infection [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(12): 1513-1524.
- [37] CHENG C P, SERVIENE E, NAGY P D. Suppression of viral RNA recombination by a host exoribonuclease [J]. *J Virol*, 2006, 80(6): 2631-2640.
- [38] DE GRAAF M, VAN BEEK J, KOOPMANS M P. Human norovirus transmission and evolution in a changing world [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(7): 421-433.
- [39] KITTIGUL L, RUPPROM K, CHE-ARSAE M, et al. Occurrence of noroviruses in recycled water and sewage sludge: emergence of recombinant norovirus strains [J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 126(4): 1290-1301.
- [40] LIU D, ZHANG Z, LIAO N, et al. Culturable bacteria resident on lettuce might contribute to accumulation of human noroviruses [J]. *Int J Food Microbiol*, 2020, 317: 108492.
- [41] ERICKSON A K, JESUDHASAN P R, MAYER M J, et al. Bacteria facilitate enteric virus co-infection of mammalian cells and promote genetic recombination [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 77-88.
- [42] VILLABRUNA N, KOOPMANS M P G, DE GRAAF M. Animals as reservoir for human norovirus [J]. *Viruses*, 2019, 11(5): 478.
- [43] KOCHER J F, LINDESMITH L C, DEBBINK K, et al. Bat caliciviruses and human noroviruses are antigenically similar and have overlapping histo-blood group antigen binding profiles [J]. *mBio*, 2018, 9(3): e00869-18.
- [44] ORCHARD R C, WILEN C B, DOENCH J G, et al. Discovery of a proteinaceous cellular receptor for a norovirus [J]. *Science*,

2016, 353(6302): 933-936.

- [45] HAGA K, FUJIMOTO A, TAKAI-TODAKA R, et al. Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld within the CD300 family enable murine noroviruses to infect cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(41): E6248-E6255.

- [46] CHAROENKUL K, NASAMRAN C, JANETANAKIT T, et al. Human norovirus infection in dogs, Thailand [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(2): 350-353.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-06-10 修回日期:2020-08-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.016

• 综述 •

## 儿童急性呼吸窘迫综合征非通气辅助治疗进展

王潘, 党红星 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0055-06

### Research Advances in Non-Ventilatory Adjuvant Therapeutic Strategies in Pediatrics Acute Respiratory Distress Syndrome

Wang Pan, Dang Hongxing (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, 400014, China)

自 1994 年美国欧洲共识会议首次定义了急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 以来, 儿童医学专家就已经认识到, 儿童 ARDS 是有别于成人的。儿童重症监护室 (pediatric intensive care unit, PICU) 的儿童 ARDS 发病率占 PICU 入院总人数的 2.3%<sup>[1]</sup>。与其他原因入住 PICU 患儿相比, 进入 PICU 的 ARDS 患儿在入院时的严重程度评分明显更高, 住院时间更长, 机械通气时间更长, 病死率更高<sup>[2]</sup>。全世界儿童 ARDS 的病死率有显著差异, 目前估计全球总病死率为 33.7%<sup>[3]</sup>。

在亚洲, 儿童 ARDS 的病死率为 44%~75%, 与欧洲和澳大利亚、新西兰报告的较低病死率 (17%~35%) 形成明显的对比<sup>[4-5]</sup>。2015 年儿科急性肺损伤 (ALI) 共识会议制定了儿童 ARDS 的特定定义后<sup>[6]</sup>, 亚洲儿科重症监护网络发表了最新研究数据<sup>[2]</sup>, 中国及东南亚儿童 ARDS 的 PICU 总病死率为 30.3%, 100 d 病死率为 39.7%。此外, 在过去 20 年中, 西方国家的儿童 ARDS 病死率有显著下降, 但亚洲国家则没有。造成这种差异的原因是资源组合、病例分布、社会经济条件和管理策略不同导致的, 但改进患儿治疗和管理策略可以改变患儿的预后。

在患有 ARDS 的成年人中, 唯一能降低病死率的治疗方法是肺保护性通气策略。对儿童 ARDS 的机械通气建议是从成人的证据推断出来的, 包括低潮气量、低

峰压/高平台力和高呼气压力通气<sup>[7]</sup>。非通气辅助治疗是指除通气以外的其他治疗。虽然机械通气仍然是 ARDS 患儿治疗的重要组成部分, 但许多非通气辅助治疗已在临床实践中得到广泛的研究和应用<sup>[8-9]</sup>。本文综述了几种主要的非通气辅助治疗策略在儿童 ARDS 患者中的应用, 包括俯卧位、选择性肺血管扩张剂、类固醇激素、神经肌肉阻断剂 (NMBA) 和体外膜肺氧合 (ECMO) 的应用。我们从 Medline, Web of Science, the Cochrane Library 图书馆查找相关的高质量原始证据。搜索关键词: acute respiratory distress syndrome、ARDS、acute lung injury、ALI、respiratory failure、respiratory insufficiency、Breath failure、children、child、pediatrics、newborn、neonate、prone position、ventricumbent position、pulmonary vasodilator、steroid、corticosteroids、oradexon、neuromuscular blocking agents、NMBA、extracorporeal membrane oxygenation、ECMO。我们还对综述和评论文章的原始研究以及参考文献进行了人工检索, 以尽可能不遗漏重要的相关研究。

### 1 俯卧位

俯卧位是 ARDS 重要的辅助治疗措施, 是指将患者置于俯卧式体位, 以增加背侧肺泡膨胀, 从而更好地改善氧合状态。在机械通气时采取俯卧位能使气体和血流灌注分布更均匀, 见图 1。俯卧位是由 Piehl MA 在

基金项目: 重庆市基础研究与前沿探索项目, 编号 cstc2018jcyjAX0046。

作者简介: 王潘 (1994.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童危重症疾病研究, E-mail: 1220752839@qq.com。

通讯作者: 党红星 (1976.06-), 男, 博士, 副教授, 主要从事儿童危重症的基础与临床研究, E-mail: dhxdoc@163.com。