DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230103

一起腹泻疫情病原体鉴定及腺病毒F41型基因组遗传特征分析

王云潇[1]，周宏[2]，张勇[3]，倪楠[4]，侯佩强[4]，史卫峰[1]*

【1. 山东第一医科大学（山东省医学科学院）公共卫生与健康管理学院，山东 济南 250117；
2. 山东第一医科大学（山东省医学科学院）临床与基础医学院，山东 济南 250117；
3. 泰安市泰山区疾病预防控制中心，山东 泰安 271001；
4. 泰安市疾病预防控制中心，山东 泰安 271021】

【摘要】目的 鉴定引起山东省泰安市某学校腹泻疫情的病原体，并对其基因组进行遗传特征分析。**方法** 利用荧光定量PCR方法对本起疫情中收集到的19份腹泻患者及餐厅工作人员的肛拭子、环境样本进行常见腹泻病毒性病原体检测，随后利用高通量测序方法获得阳性样本的病毒基因组序列，并对病毒全基因组序列进行核苷酸和氨基酸序列相似性比较、系统发育分析。**结果** 19份样本中有7份样本被鉴定为腺病毒阳性，阳性检出率为36.8%；在患者10和患者4餐具样本中测序获得了腺病毒F41型毒株的全基因组序列，两株病毒核苷酸、氨基酸相似性均为100%。基于全基因组、六邻体基因、纤突蛋白基因的系统发育分析表明，本研究的HAdV-F41毒株与中国、美国、日本、伊拉克等国家分离到的毒株亲缘性较高。**结论** 本次泰安地区儿童腹泻疫情是由腺病毒F41型感染引起，且与中国、美国等毒株亲缘性较高，丰富了山东省腺病毒F41型毒株的遗传特征资料，为腺病毒引起的儿童腹泻的防治提供了理论依据。

【关键词】腺病毒F41亚型；腹泻；高通量测序；遗传特征分析

中图分类号：R511.8 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2023）01-0015-09

Etiologic investigation in an acute diarrhea outbreak and genetic analysis of human adenovirus serotype 41 strains

Wang Yunxiao[1], Zhou Hong[2], Zhang Yong[3], Ni Nan[4], Hou Peiqiang[4], Shi Weifeng[1]*

(1. School of Public Health, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Ji′nan 250117, Shangdong, China;
2. School of Clinical and Basic Medicine, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Ji′nan 250117, Shangdong, China;
3. Taishan District Center for Disease Control and Prevention, Taian 271001, Shangdong, China;
4. Taian Center for Disease Control and Prevention, Taian 271021, Shangdong, China)

【Abstract】Objective To identify the causative agent of an acute diarrhea outbreak in a school in Taian, Shandong, and to analyze the genetic characteristics of the pathogenic virus. **Methods** A total of nineteen samples including anal swabs from the diarrheal patients and related staff in the school canteen and environmental samples were collected. These samples were tested for common pathogens causing viral diarrhea by quantitative real-time

收稿日期：2022-08-30；**修回日期：**2023-02-09

基金项目：山东第一医科大学学术提升计划项目（2019QL006）；山东省医药卫生科技发展计划项目（2018WS129）

通信作者：史卫峰（1979-），男，山东泰安人，教授，主要从事新发感染人的呼吸道病毒的溯源、进化与变异规律，肠道病毒感染及宿主免疫，新病毒发现等研究。E-mail：shiwf@ioz.ac.cn

PCR (qPCR), followed by high-throughput sequencing to obtain the viral genome sequences of the qPCR positive samples. Genetic characterizations of the causative agent were further studied including nucleotide and amino acid sequence identity and phylogenetic analysis. **Results** Seven of the 19 samples tested positive for adenovirus by qPCR, with the positive rate of 36.8%. Whole-genome sequences of human adenovirus serotype 41 (HAdV-F41) were obtained from the anal swab of Patient 10 and the tableware of Patient 4, with the nucleotide and amino acid identity of 100% between them. Phylogenetic analyses of the full-length genome, *hexon* gene, and *fiber* gene sequences showed that the HAdV-F41 strain discovered in this study had high homology with strains previously described from China, the United States, Japan, Iraq, and other countries. **Conclusion** Our findings indicated that HAdV-F41 was the causative agent responsible for the acute diarrhea outbreak in Taian, which shared high homology with previously reported HAdV-F41 strains worldwide. These results enriched the genetic resource of HAdV-F41 in Shandong and provided a theoretical basis for the prevention and control of acute diarrhea in children caused by adenoviruses.

【Keywords】 Human adenovirus F41; Diarrhea; High-throughput sequencing; Genetic analysis

0 前言

2021年6月，山东省泰安市某学校陆续出现以腹痛、腹泻为主要症状的师生30余人。我们收集了腹泻患者及餐厅从业人员肛拭子样本、环境样本，探明引起本次腹泻疫情的病原体为人腺病毒F41亚型，并对其进行遗传和流行特征分析。

人腺病毒（Human adenoviruses，HAdV）属于腺病毒科（*Adenoviridae*）哺乳动物腺病毒属（*Mastadenovirus*），是无包膜的双链线性DNA病毒，其基因组约为36 Kb，包裹在二十面体对称的衣壳中，病毒衣壳主要由六邻体（Hexon）、五聚体（Penton）、纤突蛋白（Fiber）、蛋白Ⅲa（ProteinⅢa）等蛋白构成[1]。六邻体是腺病毒主要的衣壳蛋白之一，主要由四个环区（Loop1、Loop2、Loop3、Loop4）和基部区（P1、P2）构成，环区中含有高变异区域（Hypervariable Regions），包括构成暴露在病毒粒子表面的血清型特异性表位。纤突蛋白也是腺病毒主要的衣壳蛋白，其主要功能是辅助病毒与细胞表面结合[1]。另有相关研究表明，绝大多数新发现的腺病毒亚型主要在六邻体和纤突蛋白基因发生重组和变异[2]。

根据人腺病毒工作组（http://HAdVwg.gmu.edu/）的定义，可将人腺病毒分为7个亚属（A到G）和113个血清型[3]。由于不同亚属病毒具有不同的组织嗜性，HAdV感染后可以引起多种临床表现，例如人腺病毒F亚属（*Human adenoviruses -F*，HAdV-F）与其他亚属不同，具有肠道组织嗜性，且与人腺病毒C5亚属（*Human adenoviruses -C5*，HAdV-C5）相比，HAdV-F可以更好地耐受酸性环境，适应肠道环境[1]。HAdV-F中的40型和41型可引起儿童腹泻，因此被称为肠腺病毒（Enteric adenovirus，EAdV）[4, 5]。我国儿童腹泻病毒性病原体的分子流行病学调查显示，由EAdV感染引起的儿童腹泻在各个省份检出率不同，从2.87%到14.10%不等，被认为是除了轮状病毒（Rotavirus，RV）和星状病毒（Astrovirus，AstV）之外，引起儿童胃肠炎的第三大常见原因[6-9]。除此以外，诺如病毒（Norovirus，NV）也是近几年常见的可导致病毒性腹泻的病原体，诺如病毒暴发在中小学和大学均有发生[10-12]。

1 材料与方法

1.1 样本和数据收集

2021年6月，山东省泰安市某校发生一起腹泻疫情，该次疫情共涉及34人，持续2天，主要临床症状为腹痛，部分人伴有腹泻。为探明引起本次腹泻疫情病原体，我们收集了10名学校发病人员（师生）和4名负责餐饮的工作人员的肛拭子，5组环境样本，共19份样本。所有样本保存于病毒采样液中。所有样本均在发病当日采集。采集所有患者的病历，包括年龄、性别、临床症状、病原学检测、结局等。本研究经泰安市疾病预防控制中心伦理委员会批准，采集过程均告知患者本人或患者监护人并征得其同意。

1.2 核酸提取和病毒检测

将采集的肛拭子样本和环境样本从-80℃冰箱中取出，在生物安全柜内加入2粒直径2 mm的钢

珠，放入全自动样品研磨仪（净信科技，中国上海）中60 Hz震荡180 s，研磨后利用低温高速离心机（Thermo Fisher Scientific，美国）1 000 g，4℃，离心4 min。取300 μL上清液，使用MagaBio plus virus DNA/RNA purification Kit（博日，中国杭州）提取核酸，-80℃冰箱保存备用。

使用诺如病毒核酸检测试剂盒（硕世，中国江苏）、轮状病毒核酸检测试剂盒（硕世，中国江苏）和肠道腺病毒核酸检测试剂盒（硕世，中国江苏），按试剂盒说明书，利用基于Taqman探针的实时荧光定量PCR（Quantitative Real-time PCR，qPCR）对样品进行检测。

1.3 高通量测序

样本核酸进行质控后，使用MGIEasy FS DNA文库制备试剂盒（华大智造，中国深圳）构建DNA文库，文库质控合格后利用MGISEQ-2000RS（华大智造，中国深圳）测序平台进行宏基因组测序，采用双端100 bp测序策略。高通量测序过程均在作者所在实验室内进行。

1.4 基因组组装和注释

使用Fastp v0.19.8对下机数据进行质量控制，过滤掉低质量的reads[13]。利用Megahit （v 1.2.9）对其进行从头组装获得contigs，基于GenBank核苷酸（nt）数据库通过Blastn对组装的contigs进行注释，e-value阈值设为1×10^{-10}[14]。为了进一步校正HAdV-F41相关序列数据，利用Bowtie 2（v2.4.1）将测序reads比对到已组装获得的HAdV-F41基因组序列[15]。使用SAMtools （v1.10）计算HAdV-F41病毒基因组丰度和覆盖度[16]。

1.5 系统发育分析

测得的病毒全基因组利用BLAST检索GenBank数据库中的同源性序列，同时下载HAdV-F40亚型的代表性毒株序列；经过筛选和去重，获得15条HAdV-F41参考基因组序列和5条HAdV-F40参考基因组序列，用于进行遗传进化分析，具体序列登录号见表1。利用Geneious （v11.0.11）将参考序列与本研究获得的HAdV-F41基因组序列进行比对，使用Mega5中的最大似然法（Maximum Likelihood Estimate，MLE）构建基于全基因组核苷酸序列的系统发育树，bootstrap值取1 000。全基因组序列比对后分别截取六邻体基因的第1 841位到2 257位碱基序列，纤突蛋白基因的第413位到1 072位碱基序列，利用上述方法分别构建两个基因片段核苷酸序列的系统发育树[3]。

表1 所用参考序列NCBI核苷酸序列登录号

NCBI GenBank Accession No.	Isolate/strain	HAdV Type	Country	Time
ON532818	Hannover_2012_6	F41	Germany	2012
ON442330	Hannover_2022_4	F41	Germany	2022
AB728839	SaP3-3F	F41	Japan	
KF303069	NY/2010/4849	F41	USA	2010
KF303070	NY/2010/4845	F41	USA	2010
KF303071	10-4851	F41	USA	2010
MT790999	119-Araguaina	F41	Brazil	2015
HM565136	NIVD103	F41	China	2007
MT791001	005_Porto_Nacional	F41	Brazil	2015
MG925782	MU22	F41	Iraq	2016
MG925783	MU35	F41	Iraq	2016
MW567963	MU22/patient B	F41	France	2018
KY316160	SH/2015/D16	F41	China	2015
KY316161	SH/2015/D187	F41	China	2015
KY316163	SH/2015/D363	F41	China	2015
DQ315364	Tak	F41	Netherlands	
NC_001454	Dugan	F40		
KU162869	HoviX	F40	Finland	1979
MT791000	033-Araguaina	F40	Brazil	2014
MK883611	Human/China/Shanghai/FX3-1613263/F40	F40	China	2016
MK955315	SA14320	F40		2009/2014

2 结果与分析

2.1 患者临床特征和病原学检测

本次腹泻疫情共涉及学校教师及初中部学生34人，其中发生1次和2次腹泻的患者均为13人，患者中最多发生7次腹泻，经过治疗，所有患者均痊愈。本次调查共采集19份样本，包括10名学校发病人员（师生）和4名负责餐饮的工作人员的肛拭子，5组环境样本（患者的餐具涂抹样本3组，患者集中班级的门把手样本1组，教学楼卫生间门把手样本1组）。4名负责餐饮的工作人员无腹痛腹泻，命名为参与者1-4。10名患者中有8名学生，2名教师，均出现腹痛症状，5名患者（4名学生、1名教师）出现1次腹泻，3名患者（均为学生）出现2次腹泻。对样本进行qPCR检测，结果显示，7份样本为肠道腺病毒阳性，分别为患者1、4、7、8、10的肛拭子样本、患者4的餐具以及教学楼卫生间环境样本（见表2）。结合流行病学调查和分子检测的结果，我们初步判断造成此次腹泻疫情的病原体为人肠道腺病毒HAdV。

表2 临床及环境样本信息表

样本来源	年龄	性别	临床表现		结局	标本类型	HAdV检测结果	Ct值
			腹痛	腹泻次数				
患者1	13岁	女	+	−	痊愈	肛拭子	+	30
患者2	12岁	女	+	1	痊愈	肛拭子	−	−
患者3	12岁	女	+	2	痊愈	肛拭子	−	−
患者4	12岁	女	+	1	痊愈	肛拭子	+	28
患者5	12岁	女	+	2	痊愈	肛拭子	−	−
患者6	13岁	男	+	2	痊愈	肛拭子	−	−
患者7	12岁	男	+	1	痊愈	肛拭子	+	35
患者8	13岁	男	+	1	痊愈	肛拭子	+	34
患者9	52岁	男	+	−	痊愈	肛拭子	−	−
患者10	50岁	女	+	1	痊愈	肛拭子	+	28
参与者1	55岁	女	−	−		肛拭子	−	−
参与者2	44岁	女	−	−		肛拭子	−	−
参与者3	47岁	女	−	−		肛拭子	−	−
参与者4	46岁	男	−	−		肛拭子	−	−
患者2餐具						环境	−	−
患者4餐具						环境	+	25
患者5餐具						环境	−	−
卫生间门把手						环境	+	26
教室门把手						环境	−	−

注：+表示出现腹痛症状/分子检测结果阳性；−表示未出现腹痛症状/分子检测结果阴性。

2.2 高通量测序获得HAdV-F41基因组全长序列

对7个HAdV阳性样本分别进行了高通量测序，均获得HAdV reads，*de novo*组装后经核苷酸序列比对注释为F41亚型。7组测序下机数据可比对到HAdV-F41基因组序列的Reads数目为6~20 504条，并以每百万映射读长的读长数（Reads Per Million Mapped Reads，RPM）、平均测序深度（Mean Depth）来表征样本中的HAdV-F41丰度（见表3）。两个样本（患者10和患者4餐具）的测序数据组装后获得了HAdV-F41全基因组系列，其余5个阳性样本仅获得HAdV-F41的部分序列。将从患者10样本中获得的HAdV-F41基因组序列命名为SDTA0610（34 145 bp），患者4餐具样本中获得的HAdV-F41基因组序列命名为SDTA0611（34 152 bp），两个序列的核苷酸相似性为100%。后续选择基因组序列SDTA0611进行遗传特性分析。

2.3 HAdV-F41遗传特性分析

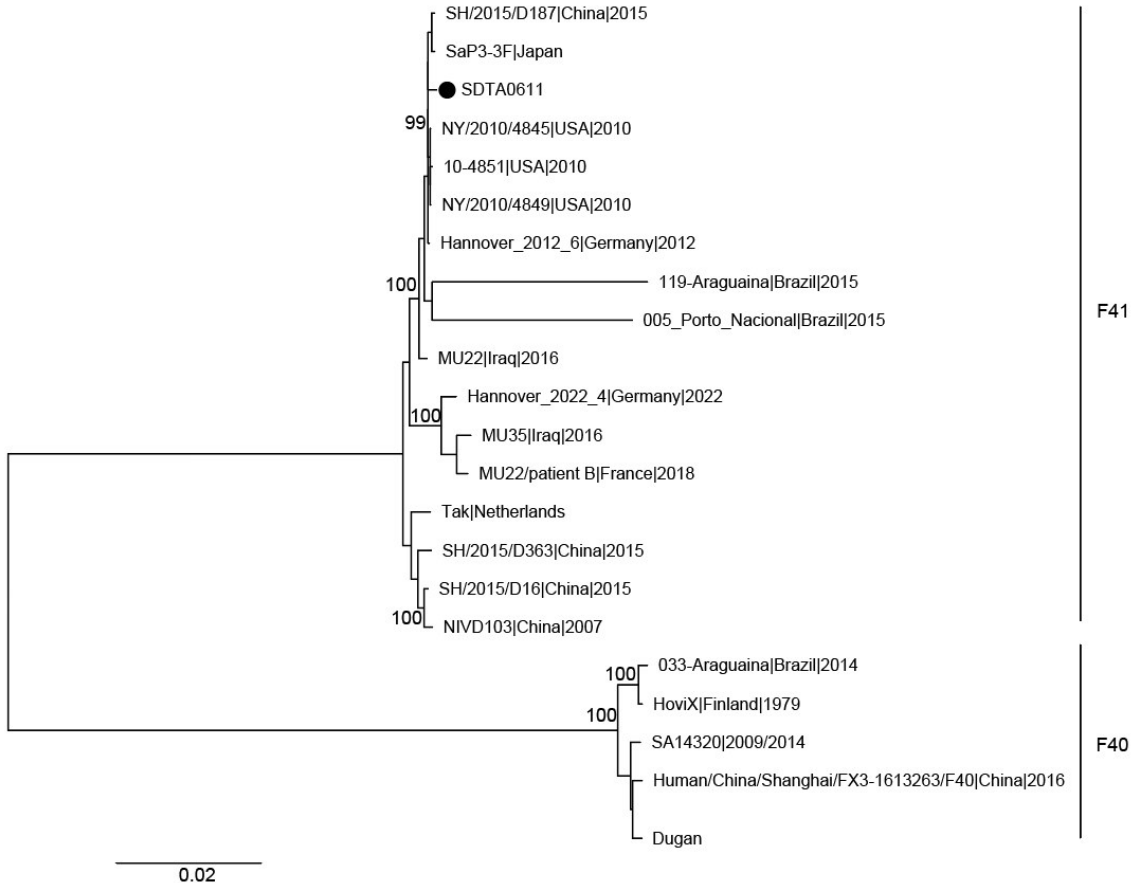
2.3.1 全基因组序列分析

对本研究获得的SDTA0611全基因组序列与15条HAdv-F41序列进行同源性比较，结果表明SDTA0611与2012年分离自德国的Hannover_2012_6，2015年分离自中国的SH/2015/D187，2010年分离自美国的NY/2010/4849、NY/2010/4845、10-4851，以及分离自日本的SaP3-3F毒株的核苷酸相似性最

表3 高通量测序数据量及HAdV-F41测序深度统计

样本名称	Q30（%）	Raw Reads（PE）	Clean Reads（PE）	HAdV-F41 Reads Num	RPM	Mean Depth（X）
患者1	85.64	32 421 492	32 414 102	916	28.25	3.09±1.84
患者4	85.66	33 701 836	33 693 433	142	4.21	1.36±0.60
患者8	84.06	26 255 575	26 245 741	6	0.23	1.00±0
患者9	84.65	53 016 409	53 003 148	25	0.47	1.06±0.23
患者10	83.30	24 013 728	24 004 522	8 339	347.26	24.39±12.77
患者4餐具	83.19	14 552 421	14 545 976	20 504	1 408.98	59.95±25.93
卫生间门把手	83.44	56 203 898	56 189 985	805	14.32	2.93±1.86

高，均为99.6%。将本研究的SDTA0611全基因组序列与GenBank上筛选的15条HAdV-F41参考基因组序列，5条HAdV-F40参考基因组序列构建系统发育树（见图1）。结果显示，本研究毒株与分离自德国的Hannover_2012_6，分离自中国的SH/2015/D187，分离自美国的NY/2010/4849、NY/2010/4845、10-4851，以及分离自日本的SaP3-3F毒株聚集在一个小分支上，提示该毒株可能在世界范围内均有流行。



注：●表示本研究的毒株。

图1 HAdV-F41全基因组序列的系统发育分析

2.3.2 六邻体基因分析

对本研究毒株SDTA0611的六邻体基因部分序列（1 841位到2 257位碱基）与GenBank存储的分离自山东省的24条HAdV-F41毒株（HA0722等）进行翻译并比对，比较其氨基酸序列同源性[17]。结果显示，本研究毒株SDTA0611六邻体基因部分序列（1 841位到2 257位碱基）与上述毒株相应序列的核苷酸相似性为95.92%~97.60%，氨基酸相似性为92.09%~98.56%（见表4）。其中SDTA0611与HA0722毒株氨基酸相似性最低，共有8个差异位点；与HA0416毒株氨基酸相似性最高，共有2个差异位点分别为28号位点与84号位点，28号位点

表4 SDTA0611毒株与山东HAdV-F41毒株六邻体部分基因核苷酸/氨基酸相似性统计

Accession No.	Isolate	Collection Date	Nucleotide Identity (%)	Protein Identity (%)
MZ363571	HA0831	2017/8/28	95.92	94.96
MZ363577	HA1013	2017/10/11	96.64	94.96
MZ363610	HA0413	2018/4/7	96.64	94.25
MZ363615	HA0617	2018/6/14	96.64	95.68
MZ363614	HA0526	2018/5/19	97.12	97.12
MZ363595	HA0123	2018/1/12	96.40	95.68
MZ363599	HA0137	2018/1/18	96.88	94.96
MZ363613	HA0433	2018/4/22	97.12	97.12
MZ363600	HA0206	2018/2/6	97.12	97.12
MZ363581	HA1123	2017/11/11	97.60	97.12
MZ363606	HA0232	2018/2/21	96.64	94.96
MZ363603	HA0224	2018/2/14	97.60	96.40
MZ363567	HA0722	2017/7/14	96.16	92.09
MZ363572	HA0911	2017/9/4	95.92	97.12
MZ363590	HA1236	2017/12/18	96.16	95.68
MZ363593	HA0108	2018/1/6	96.40	94.25
MZ363575	HA0929	2017/9/21	96.88	95.68
MZ363583	HA1135	2017/11/27	96.40	94.25
MZ363569	HA0806	2017/8/7	96.88	95.68
MZ363588	HA1229	2017/12/16	96.40	97.12
MZ363607	HA0314	2018/3/10	96.88	97.12
MZ363601	HA0212	2018/2/11	96.88	96.40
MZ363611	HA0416	2018/4/10	97.12	98.56
MZ363584	HA1204	2017/12/3	97.60	97.84

氨基酸由疏水的脯氨酸变为亲水的谷氨酰胺，84号位点氨基酸由赖氨酸变为精氨酸。但SDTA0611的六邻体基因部分序列（1 841位到2 257位碱基）与分离自中国的其他毒株（NIVD103、SH/2015/D16、SH/2015/D187、SH/2015/D363）的氨基酸相似性均为100%。

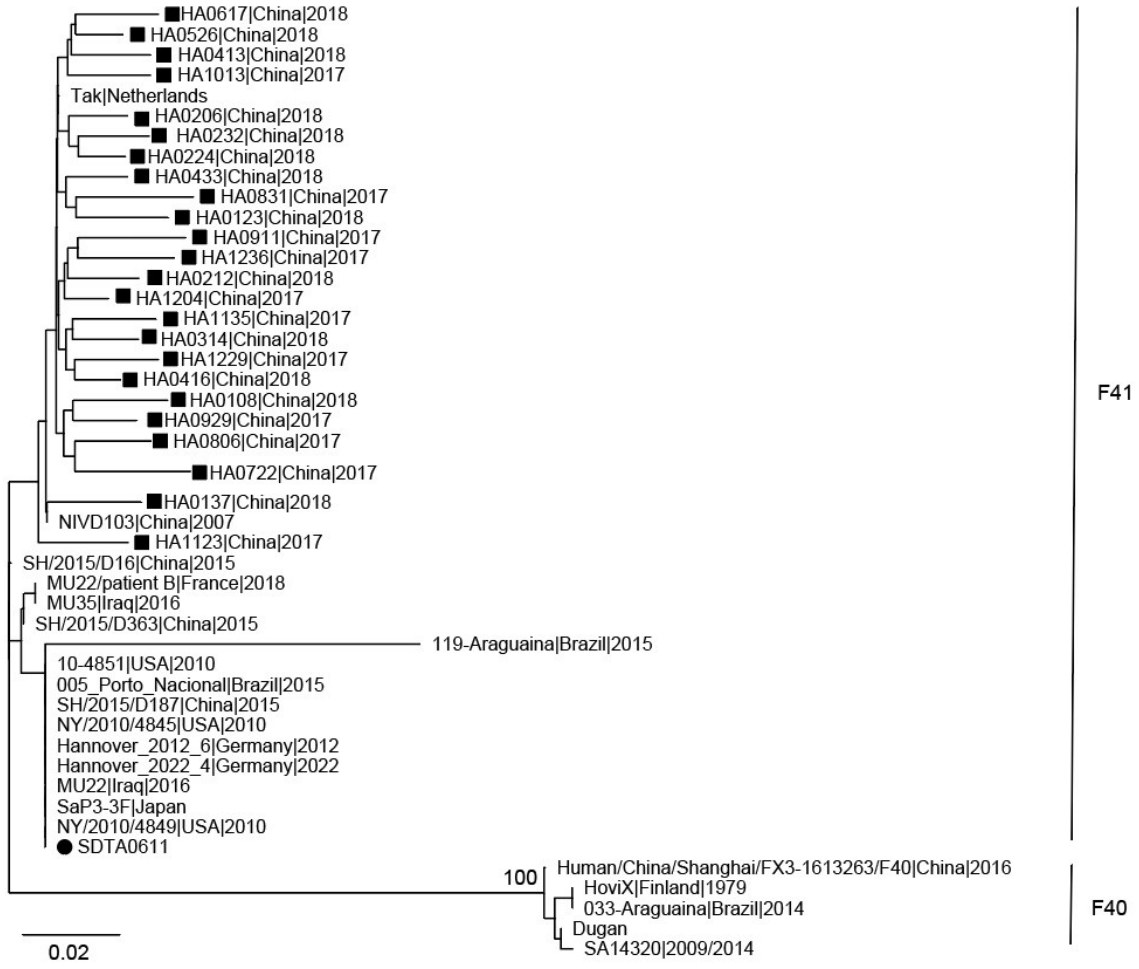
构建六邻体基因该段序列的核苷酸系统发育树（见图2），分析显示，SDTA0611与分离自日本的SaP3-3F，分离自美国的NY/2010/4849、NY/2010/4845、10-4851，分离自中国的SH/2015/D187，分离自伊拉克的MU22，分离自德国的Hannover_2012_6相似性均为100%。SDTA0611与上述7个毒株聚集在同一个小分支上，而与分离自山东省的24个毒株位于不同的分支。

2.3.3 纤突蛋白基因分析

对本研究毒株SDTA0611的纤突蛋白基因部分序列（413位到1 072位碱基）与GenBank存储的分离自中国的HAdV-F41毒株（NIVD103、SH/2015/D16、SH/2015/D187、SH/2015/D363）进行翻译并比对，比较其氨基酸序列同源性。结果显示，SDTA0611的纤突蛋白基因部分序列（413位到1 072位碱基）与上述3个毒株的氨基酸相似性均为100%。构建纤突蛋白基因该段序列的核苷酸系统发育树（见图3），结果显示，本研究毒株与分离自德国的Hannover_2012_6、Hannover_2022_4，分离自巴西的119-araguaina，分离自伊拉克的MU22，分离自中国的SH/2015/D187，分离自美国的NY/2010/4849、NY/2010/4845毒株的核苷酸相似性均为100%，并且SDTA0611与上述序列聚集在同一小分支上。

3 讨论

病毒感染是引起人急性胃肠炎的主要原因之一，常见的引起病毒性腹泻的病毒主要有RV、AstV、NV、HAdV等，病毒性腹泻一直是全球重视的公共卫生问题[18]。对于5岁以下儿童而言，腹泻

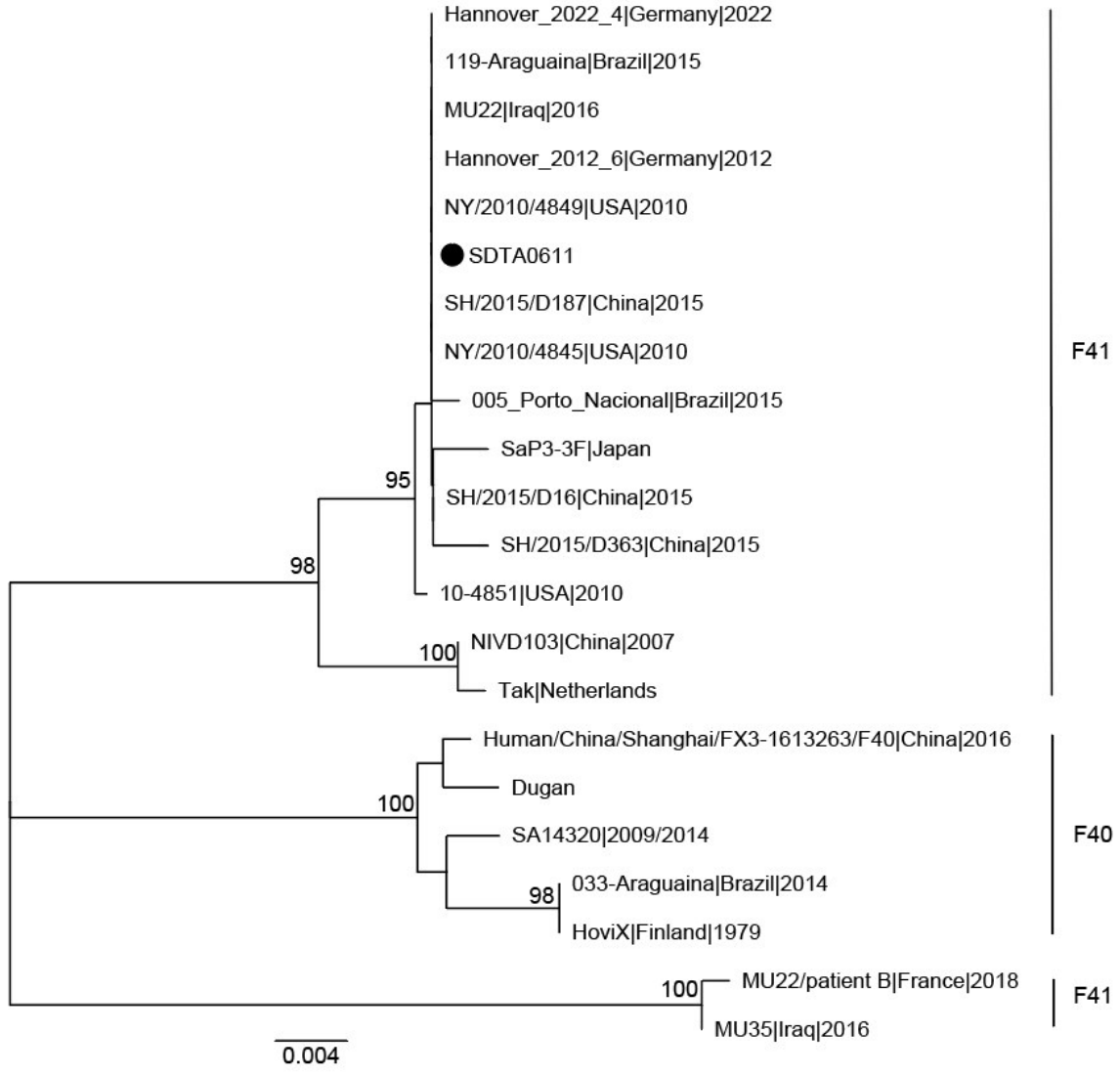


注：●表示本研究的毒株；■表示数据库存储的其他山东毒株。

图2 HAdV-F41六邻体基因部分序列的系统发育分析

病是继呼吸道感染之后，引起儿童死亡的第二大传染病病因[19]。在全世界儿童腹泻中，HAdV感染占腹泻病例的2%~10%，其中HAdV-F41是引起儿童腹泻的最常见的病原体之一[20]。一项关于中国急性腹泻病因分析的研究表明，2009年到2018年的10年间，我国急性腹泻病例中HAdV阳性检出比例为9.27%[12]。由HAdV感染引起的儿童腹泻在我国各省儿童腹泻患者病因中的占比不同。杭州、深圳、上海、成都、重庆、乌鲁木齐、湖北的腹泻患者中HAdV阳性检出率分别为7.1%、2.87%、4.67%、9.87%、4.04%、9.04%、14.10%，其中F41为腺病毒的主要优势株[6-9, 17, 21-23]。一项关于山东省的急性腹泻儿童相关病毒感染的调查结果显示，在收集的656份腹泻病人样本中，有7.47%的样本被检测为HAdV阳性，男女检出率的差异没有统计学意义，说明HAdV感染与性别无关，且HAdV的感染全年均有发生，但高峰期出现在12月份[17]。尽管之前有关于山东省HAdV-F41毒株序列的报道，但数据库中仍缺乏F41型别山东来源毒株的全基因组序列。

在本研究中，我们通过qPCR初步判断造成此次急性腹泻疫情的病原体为人腺病毒，虽然6月份并非HAdV高发期，但符合其全年均有发生的特征。对7份腺病毒阳性样本进行高通量测序，均获得了人腺病毒的reads。值得一提的是，高通量测序获得2条HAdV-F41基因组全长/接近全长序列，序列相似性分析发现来源于腹泻患者的毒株序列与来源于患者餐具的毒株序列完全一致，进一步明确了造成此次疫情的病原体为HAdV-F41。系统发育分析表明，造成此次疫情的毒株与世界范围内流行的毒株高度相似。有意思的是，其六邻体蛋白基因序列与此前山东报道的HAdV-F41毒株具有明显的差异，并不聚在一起，提示造成此次疫情的毒株可能来自不同的传播链。不仅如此，山东报道的HAdV-F41毒株感染后的症状与本研究毒株感染后的症状略有不同，本研究毒株感染后并未出现发热与呕吐的症状，且每日腹泻次数与持续时间也短于



注：●表示本研究的毒株。

图3　HAdV-F41纤突蛋白基因部分序列的系统发育分析

之前报道的山东毒株[17]。本研究发现，SDTA0611的六邻体基因部分序列（1 841位到2 257位碱基）与分离自中国、美国、日本、德国、伊拉克等国家毒株的氨基酸和（或）核苷酸相似性为100%；SDTA0611的纤突蛋白基因部分序列（413位到1 072位碱基）与分离自中国、德国、巴西、伊拉克、美国其他国家其他毒株的氨基酸和（或）核苷酸相似性为100%，由此我们猜测该毒株并未受到很强的选择压力。

自2022年4月以来，在全球多个国家出现了不明原因的儿童急性肝炎病例，主要的症状为黄疸、呕吐、腹泻、粪便苍白，发热和呼吸道症状报道的较少。对患者进行甲型至戊型肝炎病毒检测，结果均显示为阴性[24]。有相关研究显示，在美国、欧洲、亚洲和中美洲报道的儿童不明原因肝炎病例中，有四分之三的病例存在HAdV-F41感染。因此有学者认为，HAdV-F41感染可能是儿童不明原因肝炎的病因之一[25, 26]。HAdV-F41在此次报告的全球不明原因儿童肝炎中的作用仍需要进一步研究。然而这一现象提示我们，加强对HAdV-F41的监测和流行病学研究很有必要，将为可能引起的相关疾病的预防和控制提供理论依据。

4　结论

本研究对2021年山东省泰安市的一起儿童腹泻疫情进行了病原学调查，明确此次疫情为HAdV-F41感染导致，对其基因组序列进行序列特征和遗传进化分析发现本研究毒株与世界范围分离的多个HAdV-F41毒株亲缘性较高，提示该毒株可能在世界范围内广泛流行；但其与之前山东HAdV-F41毒株的六邻体蛋白基因序列存在明显差异，提示其可能来自不同的传播链。

参 考 文 献

[1] 郭小娟. 疫苗载体人腺病毒41型和5型在小鼠的免疫效果评价和体内分布研究[D]. 中国疾病预防控制中心, 2015.

[2] 卢庆彬. 儿童急性呼吸道感染病毒流行特征与基因特征研究[D]. 山东大学, 2013.

[3] LEFEUVRE C, SALMONA M, FEGHOUL L, et al. Deciphering an adenovirus F41 outbreak in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients by whole-genome sequencing[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2021, 59(5) :e03148-20.

[4] LIU L, QIAN Y, JIA L, et al. Genetic diversity and molecular evolution of human adenovirus serotype 41 strains circulating in Beijing, China, during 2010-2019 [J]. Infection, Genetics and Evolution, 2021, 95: 105056.

[5] LEE B, DAMON C F, PLATTS-MILLS J A. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2020, 33(5): 398-403.

[6] 王文祥, 连宪强, 范秋华, 等. 2016-2021年深圳市大鹏新区病毒性腹泻监测结果分析[J]. 应用预防医学, 2022, 28(3): 289-291.

[7] 沙比热木·托合塔木, 再克也木·迪力木拉提, 聂骄阳, 等. 2018-2020年乌鲁木齐市婴幼儿病毒性腹泻监测及病原学分析[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(4): 420-425.

[8] 李静, 邢燕, 邹文菁, 等. 2017-2019年湖北省病毒性腹泻监测病原学与流行病学分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(2): 30-33.

[9] 陈爽, 刘清, 徐英杰, 等. 2016-2019年上海市奉贤区哨点医院≤14岁少儿病毒性腹泻监测结果分析[J]. 职业与健康, 2022, 38(2): 213-216.

[10] 何芳, 阴万利, 杨鹏飞, 等. 淮安市病毒性腹泻病原谱及诺如病毒分子流行特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(6): 631-634, 642.

[11] ZHANG Z, LAI S, YU J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: a six-year observational study[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173881.

[12] WANG L P, ZHOU S X, WANG X, et al. Etiological, epidemiological, and clinical features of acute diarrhea in China[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2464.

[13] CHEN S, ZHOU Y, CHEN Y, et al. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor[J]. Bioinformatics, 2018, 34(17): 884-890.

[14] LI D, LIU C M, LUO R, et al. MEGAHIT: an ultra-fast single-node solution for large and complex metagenomics assembly via succinct de Bruijn graph[J]. Bioinformatics, 2015, 31(10): 1674-1676.

[15] LANGMEAD B, SALZBERG S L. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2[J]. Nature Methods, 2012, 9(4): 357-359.

[16] LI H, HANDSAKER B, WYSOKER A, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools[J]. Bioinformatics, 2009, 25(16): 2078-2079.

[17] HUANG D, WANG Z, ZHANG G, et al. Molecular and epidemiological characterization of human adenoviruses infection among children with acute diarrhea in Shandong province, China[J]. Virol J, 2021, 18(1): 195.

[18] 朱莞琪, 袁艳, 刘新凤, 等. 甘肃省2009-2018年腹泻症候群监测病例病原学分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(3): 303-307, 47.

[19] GBD 2017 Diarrhoeal Disease Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of diarrhoea among children younger than 5 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(1): 37-59.

[20] 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.

[21] LI W, XIANG W, LI C, et al. Molecular epidemiology of rotavirus A and adenovirus among children with acute diarrhea in Hangzhou, China[J]. Gut Pathog, 2020, 12: 19.

[22] 马小珍, 曹冉冉, 任敏. 2014-2020年成都市某哨点医院5岁以下腹泻患儿腺病毒分子流行病学特征[J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(5): 358-362.

[23] 胡月. 2017-2019年重庆市急性腹泻患儿腺病毒、星状病毒、札如病毒感染的流行病学研究[D]. 重庆医科大学, 2021.

[24] CEVIK M, RASMUSSEN A L, BOGOCH I I, et al. Acute hepatitis of unknown origin in children[J]. BMJ, 2022: o1197.

[25] SALLAM M, MAHAFZAH A, ŞAHIN G Ö. Hepatitis of unknown origin and etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) among children in 2021/2022: review of the current findings[J]. Healthcare, 2022, 10(6): 973.

[26] LUAN J, ZHOU Y, WANG X, et al. Single-cell RNA sequencing analysis of liver reveals the enhanced entry and release abilities of human adenovirus F41, partially explaining acute hepatitis in children[J]. J Infect, 2022, 85(3): 334-363.