



人源札幌病毒抗原多样性及遗传进化研究进展

孟洛冰^{1,2#}, 薛亮^{1#}, 高珺珊¹, 张菊梅¹, 吴清平^{1*}

- 1 广东省科学院微生物研究所 华南应用微生物国家重点实验室 广东省微生物安全与健康重点实验室 农业农村部农业微生物组学与精准应用重点实验室, 广东 广州 510070
- 2 华南理工大学生物科学与工程学院, 广东 广州 510641

孟洛冰, 薛亮, 高珺珊, 张菊梅, 吴清平. 人源札幌病毒抗原多样性及遗传进化研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(9): 3350-3359.

MENG Luobing, XUE Liang, GAO Junshan, ZHANG Jumei, WU Qingping. Research progress in antigenic diversity and genetic evolution of human sapoviruses[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(9): 3350-3359.

摘要: 人源札幌病毒(human sapovirus, HuSaV)是全球范围内引起散发性急性胃肠炎和相关疫情的重要病原, 尤其对婴幼儿及免疫缺陷患者等高危人群存有致死的危险, 人源札幌病毒具有丰富的抗原和遗传多样性, 其抗原多样性及免疫原性主要位于 P2 亚结构域, 并且衣壳蛋白免疫原性是人源札幌病毒疫苗研发的理论基础。由于人源札幌病毒可以耐受高衣壳突变而不失去病毒功能使它得以迅速进化, 其在宿主体内进化过程中存在连续的氨基酸突变, 且突变主要在 VP1 的 P 结构域内积累, 少见于非结构蛋白和 VP2 中。序列和结构的改变使得人源札幌病毒逃脱先前存在的群体免疫, 有必要进一步探索人源札幌病毒的免疫逃逸机制及其拮抗宿主的免疫应答。因此, 本文针对人源札幌病毒在基因组特征、抗原多样性特点、遗传进化机制等领域的研究进展进行了系统综述, 并对未来研究中亟待解决的科学问题进行了展望。

关键词: 人源札幌病毒; 急性胃肠炎; 抗原多样性; 遗传进化

资助项目: 国家自然科学基金(32272436); 广东省自然科学基金杰出青年基金(2019B151502065); 广东省重点研发计划(2019B020209001)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32272436), the Natural Science Foundation of Guangdong Province for Distinguished Young Scholars (2019B151502065), and the Key Research and Development Program of Guangdong Province (2019B020209001).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. Fax: +86-20-87688132, E-mail: wuqp203@163.com

Received: 2023-01-03; Accepted: 2023-05-24; Published online: 2023-06-07

Research progress in antigenic diversity and genetic evolution of human sapoviruses

MENG Luobing^{1,2#}, XUE Liang^{1#}, GAO Junshan¹, ZHANG Jumei¹, WU Qingping^{1*}

1 Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Safety and Health, State Key Laboratory of Applied Microbiology Southern China, Key Laboratory of Agricultural Microbiomics and Precision Application, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Institute of Microbiology, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou 510070, Guangdong, China

2 College of Biological Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, Guangdong, China

Abstract: Human sapoviruses (HuSaV) are major pathogens causing sporadic acute gastroenteritis and related epidemics worldwide, especially in high-risk populations such as infants and immunocompromised patients. With rich antigenic and genetic diversity, human sapoviruses exhibit antigenic diversity and immunogenicity mainly in the P2 subdomain. The immunogenicity of the capsid protein is the theoretical basis for the development of vaccines against the viruses. With strong tolerance to capsid mutations without losing viral function, human sapoviruses can evolve rapidly through continuous amino acid mutations in the host, with mutations accumulating mainly in the P domain of VP1 and rarely in non-structural proteins and VP2. Sequence and structural changes enable human sapoviruses to escape the existing population immunity. Therefore, it is essential to explore the immune escape mechanisms of human sapoviruses and their antagonistic effects on host immune responses. This paper systematically reviews the studies of human sapoviruses in terms of genome characteristics, antigenic diversity characteristics, and genetic evolution mechanism, and puts forward the problems to be solved in the future research.

Keywords: human sapoviruses; acute gastroenteritis; antigenic diversity; genetic evolution

人源札幌病毒(human sapovirus, HuSaV)属于杯状病毒科(*caliciviridae*)札幌病毒属,最早于1976年通过电镜观察发现^[1]。HuSaV是引发全球急性腹泻(acute gastroenteritis, AGE)的主要病原体,可感染各年龄组^[2],特别是免疫力低下的老人及儿童^[3],最常见的症状是呕吐和腹泻^[4]。自轮状病毒疫苗推广使用以来,HuSaV已成为继诺如病毒之后引起AGE的第二大常见病原^[5]。有研究显示,日本推广轮状病毒疫苗后,在AGE儿科患者中观察到HuSaV感染

的增加趋势,并且感染增加主要来源于混合感染,而不是单一的HuSaV感染^[6]。HuSaV传播通常通过受污染的食物和水的粪口途径发生,并在人与人之间传播;引发的相关疫情多发生于半封闭环境中,例如日托中心、学校、医院、军队和邮轮等^[7-9]。尽管HuSaV疫情造成了巨大的社会经济浪费,但目前仍没有批准的疫苗或抗病毒药物^[2,10-11]。

HuSaV的危害已成为各国关注的公共卫生安全问题之一。作者团队长期致力于以诺如病

毒、札幌病毒为代表的食源性病毒危害分子机制研究^[12-14]，较系统掌握了我国食源性病毒“人-环-食”多维传播中的风险水平^[15-16]。结果显示，近年来 HuSaV 已成为引发我国华南地区急性胃肠炎的重要病原且呈现出丰富的多样性^[13,17]。因 HuSaV 无法在细胞中培养及缺乏合适的动物感染模型，阻碍了对其进化机制的研究。然而近年来随着组学技术的快速发展，关于 HuSaV 基因组及其多样性特点的研究已成为该领域的热点方向之一。因此，本文综述了近年来 HuSaV 基因组特征、多样性特点及进化分子机制等研究进展，以为病毒防控策略的制定提供参考。

1 基因组特征

HuSaV 具有 1 个大小为 7.1–7.7 kb 的单链正义 RNA 基因组，3'端为 poly(A)尾。HuSaV 基因组包含 2 个或 3 个开放阅读框(open reading frames, ORFs)。ORF1 编码一个前体蛋白，经蛋白酶表达并加工成至少 7 种非结构蛋白(NS1–NS7)和 1 种主结构蛋白 VP1 (图 1)^[18-19]。非结构蛋白中，NS3 和 NS5 分别具有杯状病毒典型的 NTPase 基序(GAPGIGKT)和 VPg 基序(KGKTK 和 DDEYDE)，VPg 与病毒 RNA 的 5' 端相连，对杯状病毒基因组的复制、转录和翻译至关重要^[20-21]；NS6-NS7 在体外单独表达时均

可发挥各自蛋白水解和聚合酶功能^[22]；HuSaV 其他 NS 蛋白的具体功能目前还不清楚。主衣壳蛋白 VP1 是 HuSaV 中研究最为广泛的病毒蛋白，是组成病毒衣壳的基本元件。

VP1 蛋白大小为 60 kDa 左右，包括 4 个结构域，分别为 N 端可变区(N-terminal variable region, NVR)、N 端区(N-terminal variable region, N)、中间可变区(central variable region, CVR)和 C 端区(C-terminal region, C)。在预测的 N 端区和 CVR 区连接处发现了保守的氨基酸基序“GWS”，其中“G”在杯状病毒中是严格保守的。中间可变区 CVR 是病毒基因组上最易变异的区域，类似于诺如病毒衣壳蛋白的 P2 区域，是病毒免疫原性的主要决定区^[23]。尽管 HuSaV 还不能培养，但 VP1 在昆虫或哺乳动物细胞中的表达导致自发组装的病毒样颗粒(virus-like particle, VLP)，具有与野生病毒极为相似的结构及免疫原性，是 HuSaV 体外研究的重要实验材料^[24-25]。但目前仍没有发现 HuSaV 的 VLP 具有类似于诺如病毒样颗粒的受体结合功能^[26-27]。

ORF2 编码病毒的 1 种次衣壳结构蛋白 VP2^[28]。此外，在一些人类和动物^[29]中还发现了 ORF3，它与衣壳蛋白 5'末端的基因区域冗余，形成 1 个不同的开放阅读框，也编码 1 种非结构蛋白，但实际功能尚不清楚^[18,30]。

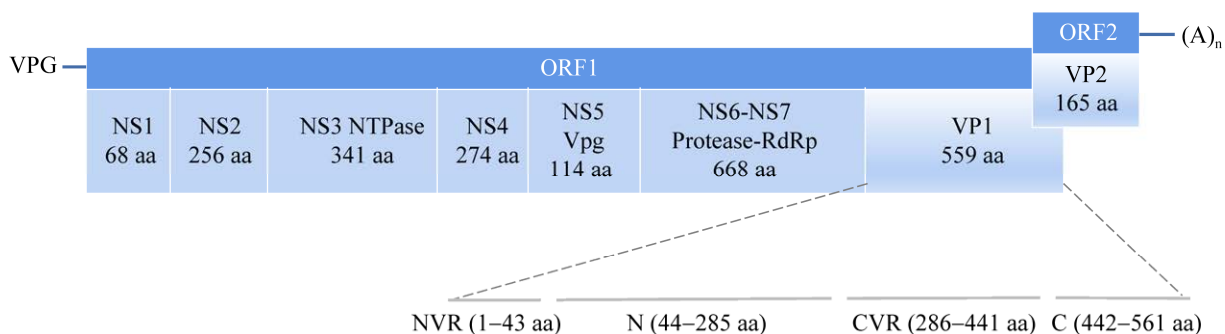


图 1 人源札幌病毒基因组结构及其衣壳蛋白 VP1 结构域^[2]

Figure 1 Human sapovirus genome organization and capsid protein VP1 structure^[2].

2 遗传多样性

SaV 作为一种 RNA 病毒易发生突变, 并随着时间的推移持续存在, 从而导致病毒变异株的不断出现。因此有必要积累不同菌株的遗传信息并识别其多样性, 特别是新出现变异株的遗传多样性。根据完整的 VP1 氨基酸序列进行遗传分

析, 可将 HuSaV 分为 4 个基因群(GI、GII、GIV 和 GV)和 19 个基因型^[2], 其中 GI.1、GI.6 和 GI.2 是全球 AGE 儿童中最常见的基因型^[31-32]。利用团队前期针对我国华南地区急性腹泻患者的病原监测^[17]和数据库中可用的基于 HuSaV VP1 序列绘制系统发育树(图 2), 观察到 7 个 HuSaV GI 和 8 个 GII 基因型, 但仅发现 1 个 SaV GIV 基

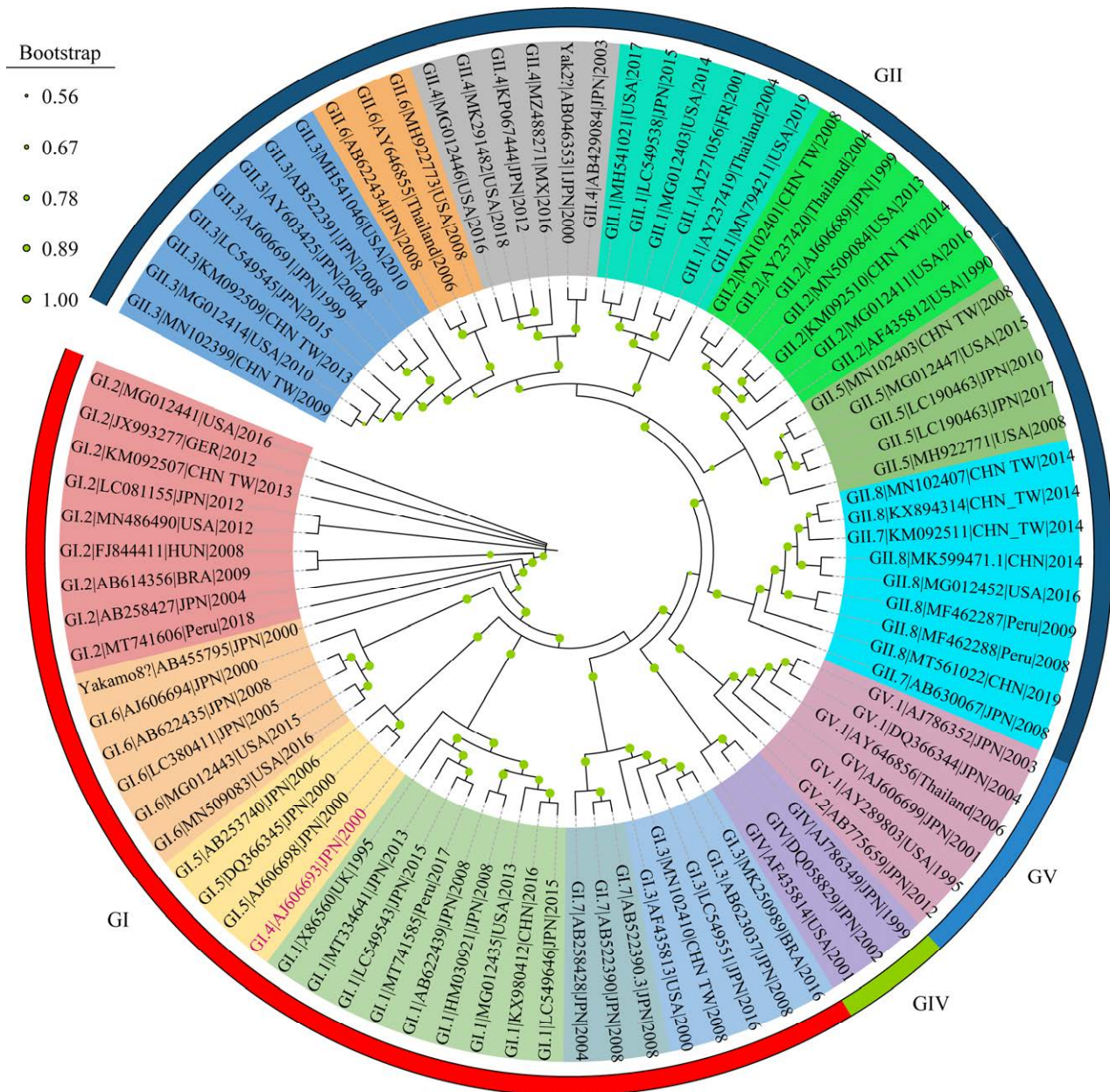


图 2 基于衣壳蛋白 VP1 序列的人源札幌病毒系统发育分析

Figure 2 Phylogenetic analysis of human sapovirus based on capsid protein VP1 sequences.

因型和 2 个 GV 基因型。这一结果表明, SaV GI 和 GII 毒株比 SaV GIV 和 GV 毒株更具遗传多样性、普遍性或毒性更强。日本一项对患有 AGE 的儿童患者进行了为期 3 年的 SaV 感染监测(2014–2017 年),共检测到 3 种不同的基因型(GI、GII 和 GIV),其中,GI.1 仍然是最主要的基因型^[33]。依据 GenBank 的现有菌株和参考序列数据,对德国 HuSaV 分子流行病学报告检测到的 3 种基因型(GI.1、GII.1 和 GII.3)在系统发育树中标记遗传内谱系和簇,发现来自不同基因型内谱系的 HuSaV 存在局部传播。相比之下,所有现有的 GI.2 菌株都属于 1 个单一的系统发育簇,这与先前自 2007 年以来新型 GI.2 漂移突变株的快速传播及其随后在人群中的持续存在一致^[34]。GI 和 GII 由 8 种基因型组成, GIV 只有 1 种基因型, GV 包括 5 种基因型,但 GV.3–GV.5 分别来自于猪与海狮^[35–41]。此外对最新 SaV 衣壳蛋白序列的分析显示,动物源病毒的遗传多样性丰富了 SaV 的分类体系^[42–43],尽管目前还未有跨种属传播的报道,但该领域是未来该病毒多样性研究的重点方向。

3 抗原多样性

杯状病毒粒子具有相似的衣壳结构,均由 180 个 VP1 的单体组成,每个 VP1 衣壳单体包含壳区(shell, S)和突出区(protruding, P)两个结构域,此外还有 1 个连接衣壳中 S 区的 N 端臂(NTA)^[44]。S 结构域形成 1 个连续的 20 面体支架,负责保护病毒基因组免受外部环境的影响^[24]。P 结构域是宿主中最常见的抗体靶标,其二聚体在由 S 结构域二聚体形成的支架上形成突起。每个 P 域还可分为 2 个亚结构域, P1 与 S 结构域相互作用,而 P2 是 P 的突出区域,主要负责宿主因子相互作用^[45]及包含细胞受体和中和抗体的

结合位点^[18,46]。有研究通过对 HuSaV 的 VP1 氨基酸序列(GI/1 Mc114、GI/5 Yokote1、GII/3 Syd53、GIV Syd3 和 GV NK24)比对表明:S 结构域比 P 结构域包含更多的保守残基^[47]。然而,与其他基因组相比,SaV GI/1 Mc114 和 GI/5 Yokote1 在预测的 P2 子域中共享更多保守的连续残基。SaV GI、GII、GIV 和 GV 基因群之间也存在明显的抗原多样性^[48]。在非洲进行的共计 18 项研究中也证明了不同的 HuSaV 基因型可以进一步分成不同的流行株,且相互之间存在着明显的抗原性差异^[49]。这与诺如病毒的结果类似,作者团队前期通过重组衣壳 P 蛋白以及 VLP 均证明了不同 NoV 型别之间的抗原性差异^[50–51]。此外,Miyazaki 等通过对衣壳蛋白氨基酸序列比较发现,HuSaV 的抗原多样性和免疫原性主要产生于 4 个高变区,分别是 P2 亚结构域“ β A 和 β B”之间的残基 294 至 306,“ β B 和 β C”之间的残基 337 至 347,“ β D 和 β E”之间的残基 375 至 388 以及“ β E 和 β F”之间的残基 403 至 417,在 HuSaV 之间显示出显著的序列差异^[18]。病毒衣壳蛋白免疫原性是 HuSaV 疫苗研发的理论基础,因此未来研究中还需要继续加强。

4 进化机制

一种病毒想要持续存在需要逃避或积极拮抗宿主的免疫应答(图 3A),SaV 具有更快的复制速度和极高的突变率,可以使其在免疫反应阻碍它之前即在细胞中建立感染^[21]。目前发现,SaV 通过受体介导的内吞作用进入宿主细胞,病毒逃避内体降解并将基因组递送到细胞质中,致使细胞凋亡并促进了病毒后代在宿主中的传播^[52]。在此复制增殖过程中发生的抗原漂移和重组(图 3B)使 SaV 呈现出显著的遗传多样性,从而能够逃避宿主免疫实现进化。

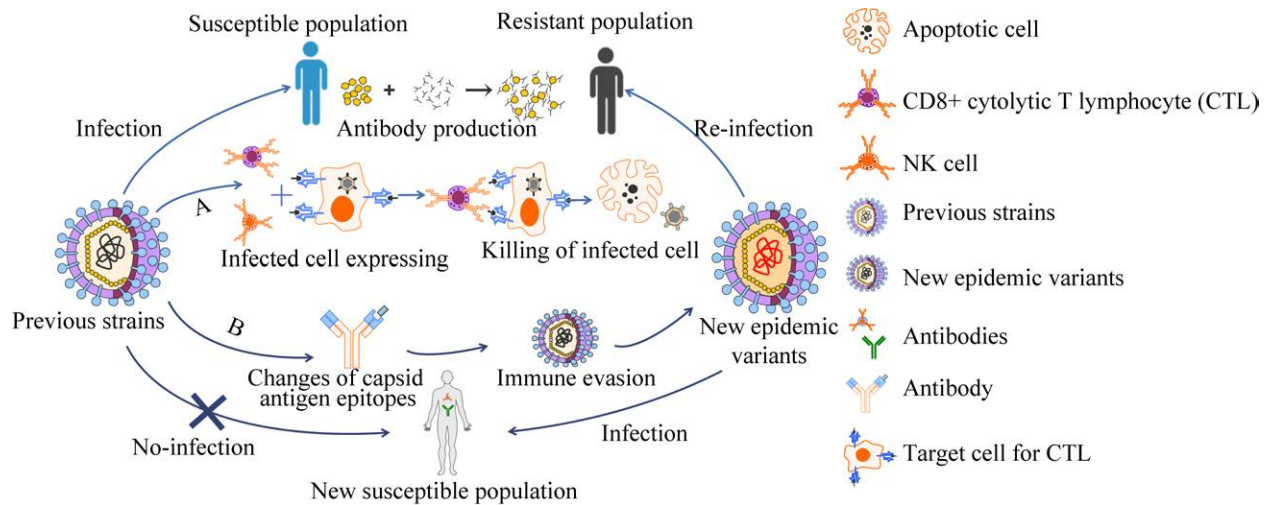


图 3 基于衣壳蛋白变异的人源札幌病毒传播及进化机制示意图

Figure 3 Schematic diagram of the transmission and evolution mechanism of human sapovirus based on capsid protein variation.

4.1 抗原漂移

HuSaV 利用抗原漂移机制(插入、删除和突变)最大化病毒适应度^[43]。Tohma 等通过对 5 种基因型(GI.1、GI.2、GII.1、GII.3 和 GIV.1)进行系统发育和序列分析来研究 HuSaV 的进化模式^[46]。5 种基因型均表现出有限的基因型内多样化, 平均核苷酸 p 距离为 0.034–0.089 (RdRp)和 0.033–0.069 (VP1), 并且具有较强的时钟样信号, 核苷酸进化速率为 1.32×10^{-3} 至 3.38×10^{-3} 核苷酸替换/位点/年。GI.2 和 GIV.1 菌株(≤ 40 个氨基酸突变)在 VP1 中检测到氨基酸突变的积累, 而在 GI.1、GII.1 和 GII.3 菌株的 VP1 中观察到 20 年内 ≤ 5 个氨基酸突变的微小变化。尽管显示突变累积, 但 GI.2 和 GIV.1 HuSaV 在过去 20–40 年中仅显示出 VP1 的基因型内差异 $< 7\%$ 。作者团队通过比较新 GZ2014-GII.8-L231 SaV 菌株与其他 HuSaV 代表株之间的差异, 发现所有蛋白质编码区域在核酸水平上具有基本相同的遗传变异[58.10% (NS1)–69.17% (NS6/NS7)]。但在氨基酸水平上, VP2 和 NS5 被确定为最具可变性和保守性的蛋白质[分别为 43.72% (NS1)–

76.94% (NS6/NS7)], 两者之间的相似性超过 30%^[13]。此外, 还比较了新序列与其他 GII.8 SaV 基因组之间的差异, 鉴定出一系列新的核苷酸变化($n=34$), 但仅导致 1 个新的氨基酸变化。通过与所有可用的 GII.8 完整蛋白质编码序列的比对, 发现有 413 个核苷酸可变位点和 52 个氨基酸可变位点。同样的, 在核苷酸和氨基酸水平构建的 SaV GI.1 菌株的系统发育树也具有基本相似的拓扑结构。然而, 通过验证 6 个可变氨基酸位点(8、100、333、382、524 和 557), 发现氨基酸水平(99.45%)的同源性高于核苷酸水平的同源性(95.2%)^[17], 这些差异可能与容易出错的 RNase 活性或群体免疫有关。VP1 蛋白的多样性表明, N 末端区域和 P2 亚域是变化最大的 2 个区域, 这与人源诺如病毒和其他杯状病毒形成鲜明对比, 后者呈现保守的 N 末端区域和高度可变的 P2 亚域。

4.2 重组

除遗传漂移外, 重组也是 HuSaV 遗传进化的可能因素^[53]。HuSaV 重组区域位于非结构蛋白编码区(包括 RdRp)和 VP1 编码区之间^[4]。截

止目前,对于 GI、GII、GIV 和 GV 4 种基因群,在 GenBank 中检索到的 HuSaV 超过 237 个序列,其中 125 个对应于全长(或几乎全长)病毒基因组,219 个对应于 VP1,152 个对应于 RdRp。使用所有菌株和 1 个具有代表性的猪源 GIII Cowden 进行系统发育分析,在 RdRp (NS7)区域的 12–15 位氨基酸处发现了保守的氨基酸基序“WKGL”^[2]。其中几个菌株在 RdRp 和 VP1 序列之间检测到系统发育聚类的差异。例如 Tohma 等通过对 HK37/Hong Kong/1977 和 T0003/Tunisia/1976 两种病毒进行测序,发现其 RdRp 和 VP1 序列之间存在系统发育聚类的差异,这表明存在潜在的重组菌株^[46]。此外,从仔猪中分离并报告为重组的 GIII.3 菌株 p2 在 NS 蛋白上与 2 种亲本菌株(GIII.2/JJ59 和 GIII.3/CH430)表现出高度相似性,但在 VP1 和 VP2 与这些亲本菌株的相似性上存在差异^[4]。这些证据表明,SaV 可以通过改变宿主的结构区域(免疫反应性)来逃避宿主免疫。此外,关于 GI^[17,54]、GII^[13]和 GIII^[43,55]的基因组内重组菌株已被鉴定。

5 展望

HuSaV 是引发病毒性胃肠炎的重要致病因子,由于缺乏有效的细胞培养系统并对 HuSaV 感染后所引发的免疫反应知之甚少,限制了用于快速诊断试剂(抗原和单抗)的研制。关于 HuSaV 免疫保护的时效,有研究表明,自然感染可对同源菌株产生保护性免疫,但持续时间相对较短,从数月数年不等^[49]。所以,进一步研究 HuSaV 感染后的免疫学并开发延长疫苗接种后保护性免疫持久性的方法非常重要。目前作者团队的研究方向主要集中于对不同 HuNoV 基因型进行进化分析以及验证变异株与流行株之间的交叉反应性^[56]。在未来研究中,需要积累更多的病毒序列,尤其是全长基因组信息,完善 HuSaV 的

分类体系,以阐明病毒进化速率并确定其 RdRp 的突变率^[12]。需要加强针对 HuSaV 的免疫发病机制研究,分析其如何参与膜重排、细胞凋亡和逃避免疫应答的不同方面,将有助于更好地了解病毒复杂的抗原多样性和进化机制,为设计预防和治疗 HuSaV 感染的抗体疫苗提供重要信息。尤为重要的是,需要加强开展病毒培养体系和感染模型的研究,将为深入探索病毒感染、致病、进化等理论以及理性设计病毒防控策略提供重要基础。

参考文献

- [1] MADELEY CR, COSGROVE BP. Letter: caliciviruses in man[J]. *Lancet* (London, England), 1976, 1(7952): 199-200.
- [2] OKA T, WANG QH, KATAYAMA K, SAIF LJ. Comprehensive review of human Sapoviruses[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, 28(1): 32-53.
- [3] WU FT, OKA T, KUO TY, DOAN YH, TZU-CHI LIU L. Sapoviruses detected from acute gastroenteritis outbreaks and hospitalized children in Taiwan[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2021, 120(8): 1591-1601.
- [4] LI JJ, SHEN Q, ZHANG W, ZHAO TT, LI Y, JIANG J, YU XQ, GUO ZB, CUI L, HUA XG. Genomic organization and recombination analysis of a porcine Sapovirus identified from a piglet with diarrhea in China[J]. *Virology Journal*, 2017, 14(1): 1-8.
- [5] MAGWALIVHA M, NGANDU JP K, TRAORE AN, POTGIETER N. Prevalence and genetic characterisation of human Sapovirus from children with diarrhoea in the rural areas of vhembe district, South Africa, 2017–2020[J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 393.
- [6] HOQUE SA, NISHIMURA K, THONGPRACHUM A, KHAMRIN P, THI KIM PHAM N, ISLAM MT, KHANDOKER N, OKITSU S, ONDA-SHIMIZU Y, DEY SK, MANEEKARN N, KOBAYASHI T, HAYAKAWA S, USHIJIMA H. An increasing trend of human Sapovirus infection in Japan, 2009 to 2019: an emerging public health concern[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2022, 15(3): 315-320.
- [7] TORNER N, MARTINEZ A, BRONER S, MORENO A, CAMPS N, DOMÍNGUEZ A, Working group for

- the study of acute viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia. Epidemiology of acute gastroenteritis outbreaks caused by human calicivirus (norovirus and Sapovirus) in Catalonia: a two year prospective study, 2010–2011[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152503.
- [8] WANG Y, ZHANG JN, SHEN Z. The impact of calicivirus mixed infection in an oyster-associated outbreak during a food festival[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2015, 73: 55-63.
- [9] NEO FJX, LOH JJP, TING PJ, YEO WX, GAO CQH, LEE VJM, TAN BH, NG CG. Outbreak of caliciviruses in the Singapore military, 2015[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2017, 17(1): 719.
- [10] OKA T, STOLTZFUS GT, ZHU C, JUNG K, WANG QH, SAIF LJ. Attempts to grow human noroviruses, a Sapovirus, and a bovine norovirus *in vitro*[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0178157.
- [11] SÁNCHEZ GJ, MAYTA H, PAJUELO MJ, NEIRA K, LIU XF, CABRERA L, BALLARD SB, CRABTREE JE, KELLEHER D, CAMA V, BERN C, OSHITANI H, GILMAN RH, SAITO M, GROUP SW, OCHOA M, VITTET M, PANDO A. Epidemiology of Sapovirus infections in a birth cohort in Peru[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, 66(12): 1858-1863.
- [12] GAO JS, ZHANG ZL, XUE L, LI Y, CHENG T, MENG LB, LI YJ, CAI WC, HONG XJ, ZHANG JM, WANG J, CHEN MT, YE QH, DING Y, WU QP. GII.17[P17] and GII.8[P8] noroviruses showed different RdRp activities associated with their epidemic characteristics[J]. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(1): 1-7.
- [13] XUE L, CAI WC, GAO JS, JIANG YT, WU HM, ZHANG L, ZUO YT, DONG RM, PANG R, ZENG HY, WU S, WANG J, ZHANG JM, WU QP. Genome characteristics and molecular evolution of the human Sapovirus variant GII.8[J]. *Infection, Genetics and Evolution*, 2019, 73: 362-367.
- [14] LIAO YY, WANG LP, HONG XJ, GAO JS, ZUO YT, LIANG YH, JIANG YT, ZHANG JM, WU AW, XUE L, KOU XX. The VP2 protein exhibits cross-interaction to the VP1 protein in norovirus GII.17[J]. *Infection, Genetics and Evolution*, 2022, 100: 105265.
- [15] 杨家乐, 薛亮, 蔡伟程, 别小妹, 张菊梅, 吴清平. 贝类中人源诺如病毒污染净化技术研究进展[J]. *微生物学通报*, 2021, 48(8): 2860-2869.
- YANG JL, XUE L, CAI WC, BIE XM, ZHANG JM, WU QP. Research progress on elimination technologies of human norovirus contamination in shellfish[J]. *Microbiology China*, 2021, 48(8): 2860-2869 (in Chinese).
- [16] 蔡淑珍, 李贻静, 薛亮, 高珺珊, 蔡伟程, 徐明芳, 吴清平, 张菊梅. 我国贝类中人源诺如病毒检出状况的荟萃分析[J]. *渔业科学进展*, 2022-10-25.
- CAI SZ, LI YJ, XUE L, GAO JS, CAI WC, XU MF, WU QP, ZHANG JM. Detection of human noroviruses in shellfish in China: a meta-analysis[J]. *Progress in Fishery Sciences*, 2022-10-25 (in Chinese).
- [17] XUE L, CAI WC, ZHANG L, GAO JS, DONG RM, LI YL, WU HM, ZHANG JM, ZENG HY, YE QH, DING Y, WU QP. Prevalence and genetic diversity of human Sapovirus associated with sporadic acute gastroenteritis in south China from 2013 to 2017[J]. *Journal of Medical Virology*, 2019, 91(10): 1759-1764.
- [18] MIYAZAKI N, SONG CH, OKA T, MIKI M, MURAKAMI K, IWASAKI K, KATAYAMA K, MURATA K. Atomic structure of the human Sapovirus capsid reveals a unique capsid protein conformation in caliciviruses[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(9): 1-18.
- [19] SMERTINA E, HALL RN, URAKOVA N, STRIVE T, FRESE M. Calicivirus non-structural proteins: potential functions in replication and host cell manipulation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 712710.
- [20] URBAN C, LUTTERMANN C. Major capsid protein synthesis from the genomic RNA of feline calicivirus[J]. *Journal of Virology*, 2020, 94(15): 1-19.
- [21] SMERTINA E, URAKOVA N, STRIVE T, FRESE M. Calicivirus RNA-dependent RNA polymerases: evolution, structure, protein dynamics, and function[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1280.
- [22] BULL RA, HYDE J, MACKENZIE JM, HANSMAN GS, OKA T, TAKEDA N, WHITE PA. Comparison of the replication properties of murine and human calicivirus RNA-dependent RNA polymerases[J]. *Virus Genes*, 2011, 42(1): 16-27.
- [23] de GRAAF M, van BEEK J, KOOPMANS MPG. Human norovirus transmission and evolution in a changing world[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(7): 421-433.
- [24] MIYAZAKI N, TAYLOR DW, HANSMAN GS, MURATA K. Antigenic and cryo-electron microscopy structure analysis of a chimeric Sapovirus capsid[J]. *Journal of Virology*, 2015, 90(5): 2664-2675.
- [25] YANG B, YANG B, SHAN XN, LI BY, MA XJ, YIN XP, ZHANG Y, LIU YS, LAN X. Short communication: immune responses in sows induced by porcine

- Sapovirus virus-like particles reduce viral shedding in suckled piglets[J]. *Research in Veterinary Science*, 2018, 117: 196-199.
- [26] TEREZINHA BARONI de MORAES M, ALVES LEITÃO GA, OLIVARES AIO, DA PENHA TRINDADE PINHEIRO XAVIER M, de SOUZA BISPO R, SHARMA S, LEITE JPG, SVENSSON L, NORDGREN J. Molecular epidemiology of Sapovirus in children living in the northwest Amazon region[J]. *Pathogens*, 2021, 10(8): 965.
- [27] KIM DS, HOSMILLO M, ALFAJARO MM, KIM JY, PARK JG, SON KY, RYU EH, SORGELOOS F, KWON HJ, PARK SJ, LEE WS, CHO D, KWON J, CHOI JS, KANG MI, GOODFELLOW I, CHO KO. Both α 2,3- and α 2,6-linked sialic acids on O-linked glycoproteins act as functional receptors for porcine Sapovirus[J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(6): e1004172.
- [28] LI TC, KATAOKA M, DOAN YH, SAITO H, TAKAGI H, MURAMATSU M, OKA T. Characterization of a human Sapovirus genotype GII.3 strain generated by a reverse genetics system: VP2 is a minor structural protein of the virion[J]. *Viruses*, 2022, 14(8): 1649.
- [29] MISHRA N, FAGBO SF, ALAGAILI AN, NITIDO A, WILLIAMS SH, NG J, LEE B, DUROSINLORUN A, GARCIA JA, JAIN K, KAPOOR V, EPSTEIN JH, BRIESE T, MEMISH ZA, OLIVAL KJ, LIPKIN WI. A viral metagenomic survey identifies known and novel mammalian viruses in bats from Saudi Arabia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214227.
- [30] 吴琼, 张艳, 郑海学, 殷宏. 札幌病毒研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2011, 42(6): 754-758.
WU Q, ZHANG Y, ZHENG HX, YIN H. The research progress of Sapovirus[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2011, 42(6): 754-758 (in Chinese).
- [31] KUMTHIP K, KHAMRIN P, USHIJIMA H, CHEN LM, LI SL, MANEEKARN N. Genetic recombination and diversity of Sapovirus in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand, 2010–2018[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e8520.
- [32] RAZIZADEH MH, KHATAMI A, ZAREI M. Global molecular prevalence and genotype distribution of Sapovirus in children with gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2022, 32(3): 1-19.
- [33] OKITSU S, KHAMRIN P, THONGPRACHUM A, HIKITA T, KUMTHIP K, PHAM NTK, TAKANASHI S, HAYAKAWA S, MANEEKARN N, USHIJIMA H. Diversity of human Sapovirus genotypes detected in Japanese pediatric patients with acute gastroenteritis, 2014–2017[J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(8): 4865-4874.
- [34] MANN P, PIETSCH C, LIEBERT UG. Genetic diversity of Sapoviruses among inpatients in Germany, 2008–2018[J]. *Viruses*, 2019, 11(8): 726.
- [35] OKA T, DOAN YH, SHIMOIKE T, HAGA K, TAKIZAWA T. First complete genome sequences of genogroup V, genotype 3 porcine Sapoviruses: common 5'-terminal genomic feature of Sapoviruses[J]. *Virus Genes*, 2017, 53(6): 848-855.
- [36] OKA T, LU ZY, PHAN T, DELWART EL, SAIF LJ, WANG QH. Genetic characterization and classification of human and animal Sapoviruses[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156373.
- [37] de OLIVEIRA-TOZETTO S, SANTISO-BELLÓN C, FERRER-CHIRIVELLA JM, NAVARRO-LLEÓ N, VILA-VICENT S, RODRÍGUEZ-DÍAZ J, BUESA J. Epidemiological and genetic characterization of Sapovirus in patients with acute gastroenteritis in Valencia (Spain)[J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 184.
- [38] KHAMRIN P, KUMTHIP K, THONGPRACHUM A, SIRILERT S, MALASAO R, OKITSU S, HAYAKAWA S, USHIJIMA H, MANEEKARN N. Genetic diversity of norovirus genogroup I, II, IV and Sapovirus in environmental water in Thailand[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2020, 13(10): 1481-1489.
- [39] KATSUTA R, SUNAGA F, OI T, DOAN YH, TSUZUKU S, SUZUKI Y, SANO K, KATAYAMA Y, OMATSU T, OBA M, FURUYA T, OUCHI Y, SHIRAI J, MIZUTANI T, OKA T, NAGAI M. First identification of Sapoviruses in wild boar[J]. *Virus Research*, 2019, 271: 197680.
- [40] MANCINI P, BONANNO FERRARO G, IACONELLI M, SUFFREDINI E, VALDAZO-GONZÁLEZ B, DELLA LIBERA S, DIVIZIA M, la ROSA G. Molecular characterization of human Sapovirus in untreated sewage in Italy by amplicon-based Sanger and next-generation sequencing[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2019, 126(1): 324-331.
- [41] OKA T, YAMAMOTO SP, IRITANI N, SATO S, TATSUMI C, MITA T, YAHIRO S, SHIBATA S, WU FT, TAKAGI H. Polymerase chain reaction primer sets for the detection of genetically diverse human Sapoviruses[J]. *Archives of Virology*, 2020, 165(10): 2335-2340.

- [42] STAMELOU E, GIANTSIS IA, PAPAGEORGIOU KV, PETRIDOU E, DAVIDSON I, POLIZOPOULOU ZS, PAPA AN, KRITAS SK. First report of canine astrovirus and Sapovirus in Greece, hosting both asymptomatic and gastroenteritis symptomatic dogs[J]. *Virology Journal*, 2022, 19(1): 1-9.
- [43] LIU X, SONG CL, LIU YH, QU KX, BI JY, BI JL, WANG YH, YANG Y, SUN JH, GUO ZG, LI GW, LIU JP, YIN GF. High genetic diversity of porcine Sapovirus from diarrheic piglets in Yunnan Province, China[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 854905.
- [44] CONLEY M, EMMOTT E, ORTON R, TAYLOR D, CARNEIRO DG, MURATA K, GOODFELLOW IG, HANSMAN GS, BHELLA D. Vesivirus 2117 capsids more closely resemble Sapovirus and lagovirus particles than other known vesivirus structures[J]. *The Journal of General Virology*, 2017, 98(1): 68-76.
- [45] LEUTHOLD MM, DALTON KP, HANSMAN GS. Structural analysis of a rabbit hemorrhagic disease virus binding to histo-blood group antigens[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(4): 2378-2387.
- [46] TOHMA K, KULKA M, COUGHLAN S, GREEN KY, PARRA GI. Genomic analyses of human Sapoviruses detected over a 40-year period reveal disparate patterns of evolution among genotypes and genome regions[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 516.
- [47] HANSMAN GS, OKA T, SAKON N, TAKEDA N. Antigenic diversity of human Sapoviruses[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13(10): 1519-1525.
- [48] MAGWALIVHA M, NGANDU JP K, TRAORE AN, POTGIETER N. Partial analysis of the capsid protein (VP1) of human Sapovirus isolated from children with diarrhoea in rural communities of South Africa[J]. *Advances in Virology*, 2022, 2022: 1-7.
- [49] ZWEIGART MR, BECKER-DREPS S, BUCARDO F, GONZÁLEZ F, BARIC RS, LINDESMITH LC. Serological humoral immunity following natural infection of children with high burden gastrointestinal viruses[J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 2033.
- [50] XUE L, WU QP, KOU XX, CAI WC, ZHANG JM, GUO WP. Genome characterization of a GII.6 norovirus strain identified in China[J]. *Infection, Genetics and Evolution*, 2015, 31: 110-117.
- [51] GAO JS, ZUO YT, XUE L, WANG LP, LIANG YH, JIANG YT, CAI WC, MENG LB, ZHANG JM, YE QH, WU S, GU QH, LEI T, WU QP. Antigenic diversity of human norovirus capsid proteins based on the cross-reactivities of their antisera[J]. *Pathogens*, 2021, 10(8): 986.
- [52] PEÑAFLORES-TÉLLEZ Y, TRUJILLO-USCANGA A, ALEJANDRO ESCOBAR-ALMAZÁN J, GUTIÉRREZ-ESCOLANO AL. Immune response modulation by caliciviruses[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2334.
- [53] RAHMAN R, RAHMAN S, AFRAD MMH, TALHA M, ISLAM D, UDDIN KMM, AHMED S, AFRAD MH, FARUQUE ASG, HOSSAIN ME, RAHMAN M. Epidemiology and genetic characterization of human Sapovirus among hospitalized acute diarrhea patients in Bangladesh, 2012–2015[J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(11): 6220-6228.
- [54] KUMTHIP K, KHAMRIN P, MANEEKARN N. Molecular epidemiology and genotype distributions of noroviruses and Sapoviruses in Thailand 2000–2016: a review[J]. *Journal of Medical Virology*, 2018, 90(4): 617-624.
- [55] WANG LY, MARTHALER D, FREDRICKSON R, GAUGER PC, ZHANG JQ, BURROUGH ER, PETZNICK T, LI GW. Genetically divergent porcine Sapovirus identified in pigs, United States[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2020, 67(1): 18-28.
- [56] GAO JS, XUE L, LIANG YH, WANG LP, HE FL, MENG LB, CAI WC, ZHANG JM, WANG J, YE QH, WU S, GU QH, WU QP. Receptor profile and immunogenicity of the non-epidemic norovirus GII.8 variant[J]. *Virus Research*, 2021, 306: 198603.