

2017—2019 年丽水市流感监测和甲型流感病毒 HA 基因进化分析

叶碧峰, 王晓光, 叶灵, 陈秀英, 梅建华

丽水市疾病预防控制中心, 浙江 丽水 323000

摘要: **目的** 对 2017—2019 年丽水市流行性感冒 (简称流感) 监测数据和甲型流感病毒 HA 基因进行分析, 以了解丽水市流感的流行情况、病毒亚型构成和基因进化特征。 **方法** 收集 2017—2019 年丽水市流感监测哨点医院的流感样病例 (influenza-like illness, ILI) 数据以及流感病毒病原学检测结果, 采用描述性流行病学方法进行分析。将实时荧光定量方法检测阳性的标本进行 MDCK 细胞分离鉴定, 特异性扩增 H1N1、H3N2 流感病毒 HA 基因序列, 利用生物学软件比对分析。 **结果** 丽水市 2017—2019 年度流感样病例就诊百分比为 5.70%, 不同年度之间 ILI% 差异有统计学意义, 总体阳性率为 17.08%。随年龄增加流感病毒阳性检出率呈逐渐降低趋势, 不同性别之间阳性率无差异。新甲型 H1N1、季节性 H3N2、Yamagata、Victoria 均有检出, 不同年份、不同年龄组各亚型分布差异均有统计学意义。ILI% 和流感病毒阳性检出率呈正相关 ($r_s = 0.576, P < 0.05$)。获得 19 个新甲型 H1N1 和 27 个季节性 H3N2 长度为 1 701 bp 的 HA 全基因序列, H1N1 分离株均处于 2009 年流感大流行后时期单一的 6B.1 进化分支, 有 14 处氨基酸变异; H3N2 分离株共聚类在 2015 年起流行的进化支 3C.2a, 发生了支系分化: 3C.2a1 和 3C.2a2, 有 18 处氨基酸变异。 **结论** 2017—2019 年丽水市流感流行趋势基本平稳, 符合南方地区流行特征。进化分析显示 H1N1、H3N2 并未发生抗原漂移, 相比同期 2018—2019 年度疫苗株匹配性不佳, 但与 2020—2021 年度更新后疫苗株匹配性良好。

关键词: 流行性感冒; 流行病学; 流感病毒; HA 基因

中图分类号: R373.1⁺3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2022)01-0001-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.01.001

Surveillance on influenza and molecular evolutionary analysis of hemagglutinin gene of influenza A virus in Lishui City, 2017–2019

YE Bi-feng, WANG Xiao-guang, YE Ling, CHEN Xiu-ying, MEI Jian-hua

Lishui Municipal Center for Disease Control and Prevention, Lishui, Zhejiang 323000, China

Corresponding author: WANG Xiao-guang, E-mail: xiaog_china@126.com

Abstract: **Objective** To analyze the surveillance data about influenza and hemagglutinin (HA) gene of influenza A virus in Lishui City in 2017–2019 so as to understand the epidemic situation, subtype composition and gene phylogenetic characteristics of influenza A virus in Lishui City. **Methods** Data regarding influenza-like illness (ILI) cases and etiological detection results of influenza virus were collected from sentinel hospitals of influenza surveillance in Lishui City from 2017 to 2019, and then analyzed by descriptive epidemiological methods. The positive specimens detected by real-time fluorescence quantitative RT-PCR were isolated by MDCK cells, and the HA gene sequences of H1N1 and H3N2 influenza viruses were specifically amplified and analyzed by biological software. **Results** The clinic visit percentage of ILI cases in Lishui City in 2017–2019 was 5.70%. ILI% in different years showed statistically significant differences, and the overall positive rate was 17.08%. The positive detection rate of influenza virus displayed a gradually decreasing trend with the increase of age, but no statistically significant difference was found in the positive rate between different genders. New A (H1N1), seasonal H3N2, Yamagata and Victoria were all detected, and the distribution of each type in different years and different age groups had statistically significant differences. There was a positive correlation between ILI% and the positive detection rate of influenza virus ($r_s = 0.576, P < 0.05$). The completed HA gene sequences with a length of 1,701 bp were obtained from 19 new A (H1N1) and 27 seasonal H3N2. H1N1 isolates all belonged to a single 6B.1 evolutionary branch in the post-pandemic period of 2009, with 14 amino acid substitutions. H3N2 isolates were copolymerized in 3C.2a which was prevalent since 2015, and differentiated into 3C.2a1 and 3C.2a2, with 18 amino acid substitutions.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020RC153); 丽水市高层次人才培养资助项目 (2018RC15)

作者简介: 叶碧峰 (1985–), 女, 浙江丽水人, 大学本科学历, 主管技师, 主要从事微生物检验检测工作。

通信作者: 王晓光, E-mail: xiaog_china@126.com。

Conclusion The epidemic trend of influenza in Lishui City from 2017 to 2019 was basically stable, which was in line with the epidemic characteristics of the southern region. There was no antigenic drift of H1N1 and H3N2 by molecular evolutionary analysis, which showed poor match with the 2018–2019 vaccine strains of the same period, but good match with the 2020–2021 updated vaccine strains.

Keywords: influenza; epidemiology; influenza virus; hemagglutinin gene

2017 年入冬以来我国季节性流行性感冒(简称流感)活动明显增强,甲型 H1N1、H3N2 和乙型流感病毒导致南北方省份多地流感差异化大流行^[1]。流感病毒容易发生变异,HA 血凝素蛋白为流感病毒最重要的表面糖蛋白,由于 HA 蛋白在适应性免疫和先天性免疫应答方面具有相关性,其抗原漂移会导致疫苗效力降低^[2-3],通常给人类健康、社会稳定及经济发展带来严重危害^[4]。流感是实行全球监测的首个传染病^[5],流感监测对于预防控制流感具有重要作用,是实现早期预警的基础。通过对 2017—2019 年丽水市哨点医院流感监测数据和 46 株新甲型 H1N1、季节性 H3N2 流感病毒 HA 基因进行分析,以进一步了解丽水市流感的流行情况、病原谱构成和基因变异特征。

1 材料与方法

1.1 资料来源 数据来自国家流感中心(Chinese National Influenza Center, CNIC)《中国流感监测信息系统》,包括 2017—2019 年丽水市流感监测哨点医院的流感样病例(influenza-like illness, ILI)监测资料以及流感网络实验室病原学检测资料。

1.2 哨点监测 ILI 就诊百分比(ILI%):流感监测哨点医院的 ILI 数占该医院门急诊就诊数的百分比。哨点医院每日对符合诊断条件的病例,按照年龄组登记和门急诊病例就诊汇总,并于每周录入流感监测信息系统。

1.3 标本采集 ILI 标本来源于发热门诊、感染科、呼吸科及重症监护室,每周采集咽拭子、鼻咽拭子标本。采集发病 3 d 内未使用抗病毒药物的 ILI 标本,置于含 3~4 ml 病毒采样液的采样管中,在 4℃ 以下冷藏保存。标本采集后于 48 h 内送至本中心国家流感监测网络实验室。

1.4 病原学检测 采用实时荧光定量方法(中山大学达安基因股份有限公司)进行流感病毒核酸检测,核酸提取[天根生化科技(北京)有限公司]和分型检测均按照试剂说明书进行,对核酸阳性标本进行 MDCK 细胞分离鉴定,包括新甲型 H1N1、季节性 H3N2、乙型 Yamagata 和 Victoria 系流感病毒。结果及

时录入流感监测信息系统。

1.5 HA 基因测定 新甲型 H1N1、季节性 H3N2 病毒培养液利用 QIAamp Viral RNA Mini Kit[凯杰企业管理(上海)有限公司]试剂盒进行核酸提取,然后利用 Titan One Tube RT-PCR System Kit[罗氏诊断产品(上海)有限公司]试剂盒进行 HA 基因扩增,特异性扩增产物送测序公司测定 HA 基因核苷酸序列(上海伯杰医疗科技有限公司)。

1.6 基因特征分析 生物学软件分析 HA 基因序列;Sequencher、ATGC 筛选、拼接双向序列;Clustalx 比对多重序列;BioEdit 寻找变异基因;MEGA6 邻接法构建进化树。疫苗参考株组分信息来源于 WHO,HA 基因参考序列来源于 GISAID 和 GenBank。

1.7 统计学分析 用 Excel 建立数据库,采用 SPSS 13.0 进行数据的统计分析。 χ^2 检验比较不同组之间率或构成比的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。ILI% 和流感病毒阳性率之间采用相关性分析, $P < 0.05$ 为两者之间存在线性关系。

2 结果

2.1 ILI 哨点监测情况

2.1.1 总体情况 2017—2019 年度共报告 ILI 19 515 例,门急诊病例就诊总数 342 235 例,ILI% 为 5.70%,其中 2019 年为 7.12%(7 884/110 765)最高,其次是 2017 年为 6.26%(7 657/122 377),2018 年为 3.48%(3 974/106 074)最低,不同年度之间 ILI% 差异有统计学意义($\chi^2 = 1 343.303, P < 0.001$)。

2.1.2 ILI 人群分布 各年龄组中,0~岁组 ILI 构成比最高,占 45.60%(8 899 例),其次为 5~岁组,占 26.83%(5 236 例),60~岁组 ILI 构成比最低,占 4.18%(816 例)。ILI 主要集中在小年龄人群组,15 岁以下病例数占总数的 72.43%,其中 2017 年最高,占 77.84%,2019 年最低,占 68.78%。2017—2019 年度 0~岁组 ILI 占比逐年下降。不同年度之间各年龄组构成不完全相同,差异有统计学意义($\chi^2 = 431.412, P < 0.001$),见表 1。

表 1 2017—2019 年丽水市 ILI 年龄分布情况(n,%)

年份	年龄组(岁)					共计
	0~	5~	15~	25~	60~	
2017	3 943(51.50)	2 017(26.34)	424(5.54)	960(12.54)	313(4.09)	7 657(6.26)
2018	1 758(44.24)	994(25.01)	277(6.97)	751(18.90)	194(4.88)	3 974(3.48)
2019	3 198(40.56)	2 225(28.22)	7 99(10.13)	1 353(17.16)	119(1.51)	7 884(7.12)
合计	8 899(45.60)	5 236(26.83)	1 500(7.69)	3 064(15.70)	816(4.18)	19 515(5.70)

2.1.3 ILI 时间分布 2017—2019 年,每周均有 ILI,ILI%周波动为 0.89%~20.83%,各年度 ILI%最高的周分别为 2017 年第 14 周(11.17%)、2018 年第 4 周(9.70%)、2019 年第 52 周(20.83%);最低的周分别为 2017 年第 47 周(2.86%)、2018 年第 31 周(0.89%)、2019 年第 33 周(2.87%)。每年 ILI%高峰出现的时间基本相近,为每年的 1~14 周左右,而 2019 年 12 月 ILI%显著升高,见图 1。

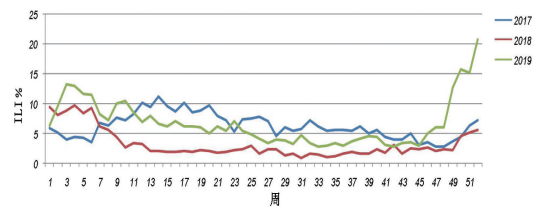


图 1 2017—2019 年丽水市 ILI%时间分布图

2.2 流感病毒病原学检测

2.2.1 总体情况 2017—2019 年度,共采集 ILI 标本 3 285 份,检出流感病毒阳性标本 561 份,总体阳性率为 17.08%,各年阳性率分别为 22.33%(243/1 088),9.28%(79/851)和 17.76%(239/1 346),各年阳性率差异有统计学意义($\chi^2=42.403, P<0.001$)。

2.2.2 人群分布 男性的流感病毒阳性率 18.09%(275/1 520)与女性的阳性率 16.20%(286/1 765)相比差异无统计学意义($\chi^2=2.056, P=0.152$)。流感病毒阳性标本检出率主要集中在 0~14 岁,阳性率为 50.41%(61/121),其中 0~岁组虽然检测病例数和阳性病例数最少,但是其阳性率达 93.33%,随年龄增加流感病毒阳性检出率呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义($\chi^2=127.301, P<0.001$),见表 2。

表 2 2017—2019 年丽水市不同年龄段流感病毒阳性检出情况

年龄(岁)	检测样本(份)	阳性例数	阳性率(%)
0~	15	14	93.33
5~	106	47	44.34
15~	858	154	17.95
25~	1 820	285	15.66
60~	486	61	12.55
合计	3 285	561	17.08

2.2.3 时间分布 流感病毒分布呈季节性特点,

2017—2019 年活动高峰主要集中于冬春季的 12 月、1—3 月,发热门诊采集数量多,检测的阳性数也最多,占阳性标本的 61.68%(346/561),其中以 12 月流感病毒阳性标本检出率最高,为 36.52%,见表 3。2017 年还出现了 8—9 月夏季高峰,见图 2。

表 3 2017—2019 年丽水市流行季节流感病毒阳性率检出情况(%,n/N)

月份	2017	2018	2019	合计
1	28.04(30/107)	14.77(22/149)	19.50(31/159)	20.00(83/415)
2	11.93(21/176)	37.07(43/116)	31.08(23/74)	23.77(87/366)
3	23.53(28/119)	8.49(9/106)	24.81(32/129)	19.49(69/354)
12	28.79(19/66)	3.33(3/90)	62.04(85/137)	36.52(107/293)

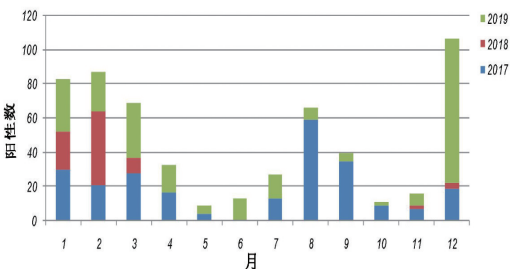


图 2 2017—2019 年丽水市不同时间段流感病毒阳性检出分布图

2.2.4 亚型分布 2017—2019 年共检出新甲型 H1N1 阳性标本 128 份,占 22.82%,季节性 H3N2 型 264 份,占 47.06%,Yamagata 系 18 份,占 3.21%,Victoria 系 151 份,占 26.92%,不同年份各亚型分布不同,差异有统计学意义($\chi^2=241.848, P<0.001$)。2017 和 2019 年季节性 H3N2 占比最高,Yamagata 系最低,2018 年新甲型 H1N1 占比最高,季节性 H3N2 最低,见表 4。

表 4 2017—2019 年丽水市不同年度流感病毒亚型构成情况(n,%)

年份	新甲型 H1N1	季节性 H3N2	Yamagata	Victoria	总计	优势亚型
2017	16(6.58)	145(59.67)	1(0.41)	81(33.33)	243(22.33)	季节性 H3N2
2018	52(65.82)	3(3.80)	17(21.52)	7(8.86)	79(9.28)	新甲型 H1N1
2019	60(25.10)	116(48.54)	0(0.00)	63(26.40)	239(17.76)	季节性 H3N2
合计	128(22.82)	264(47.06)	18(3.21)	151(26.92)	561(17.08)	季节性 H3N2

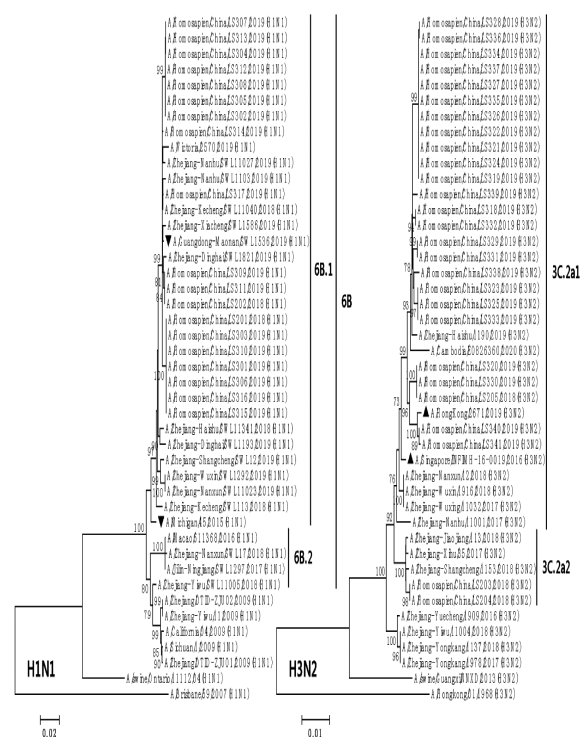
2.2.5 流感病毒阳性率与 ILI%相关性分析 对 2017—2019 年度 ILI%和流感病毒阳性检出率两组数据做正态性检验,两组数据不服从正态分布,故采用 spearman 秩相关分析,两者之间呈正相关关系($r_s=0.576, P<0.05$)。可认为 ILI%和流感病毒阳性检出率之间存在关联性。

2.3 HA 基因特征

2.3.1 HA 基因测定 利用生物学软件对测序数据进行自动筛选、切除两端不确定的序列和序列组装,最

终获得 19 个新甲型 H1N1 和 27 个季节性 H3N2 流感病毒 HA 基因组核苷酸序列,长度为 1 701 bp,已提交 GenBank, Accession No: MT102457 ~ MT102475 (H1N1)、MT102495 ~ MT102521 (H3N2)。

2.3.2 HA 基因进化分析 分别以 A/Brisbane/59/2007 (H1N1) 和 A/Hongkong/01/1968 (H3N2) 为外群,纳入 2018 年以来 WHO 北半球推荐疫苗株序列,构建 HA 基因进化树,见图 3。本研究所测序的新甲型 H1N1 分离株均处于 2009 年流感大流行后时期的 6B 进化支,形成了一个单一的遗传进化簇,均属于 6B.1 分支。本研究所测序的季节性 H3N2 分离株则共聚类在 2015 年起流行的进化支 3C.2a,但发生了支系分化,绝大部分属于 3C.2a1 分支,另外有 2 株属于 3C.2a2 分支。本研究所测序的丽水分离株与 2020—2021 年度疫苗株 A/Guangdong - Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) 和 A/HongKong/2671/2019 (H3N2) 的同源性最高,遗传距离最近,相比与同期 2018—2019 年度疫苗株 A/Michigan/45/2015 (H1N1) 和 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) 的平均遗传距离较远,匹配性不佳。



注:▼/▲ 2018—2019 年度/2020—2021 年度 WHO 推荐北半球流感疫苗株。

图 3 H1N1 和 H3N2 病毒 HA 基因进化树

2.3.3 H1N1 流感病毒 HA 基因特征 与参考序列 A/California/04/2009 (H1N1) (2009 年大流行起源时传播的毒株) 相比,丽水 19 个新甲型 H1N1 分离株的

HA 编码区发现 14 个氨基酸突变: A13T、S91R、P100S、S101N、S179N、K180Q、S200P、S202I、I233T、A273T、K300E、E391K、S468N、E516K,其中宿主免疫抗体的结合靶点 4 个抗原决定簇^[6] Ca (137~142, 166~170, 203, 221, 235)、Cb (70~75)、Sa (124, 153~157, 159~164) 和 Sb (194~195) 未见变化,受体结合位点 220 环 (218~255 位)、130 环 (132~135 位) 和 190 螺旋 (187~195 位) 构成^[7] 发生 I233T 变异。与疫苗株 A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) 的 HA 编码区相比仅存在 T32I 和 A214T 取代,见图 4。

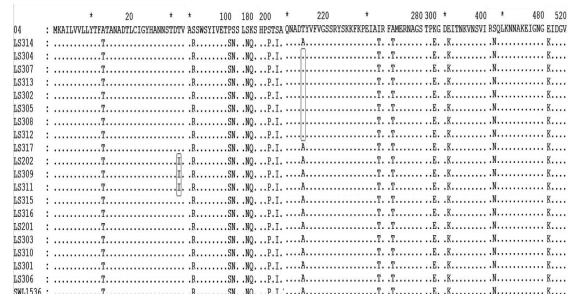


图 4 以 A / California / 04/2009 (H1N1) 为参考株的

H1N1 病毒 HA 基因氨基酸突变比对图

2.3.4 H3N2 流感病毒 HA 基因特征 与参考序列疫苗株 A/HongKong/2671/2019 (H3N2) 相比,丽水 27 个 H3N2 分离株的 HA 编码区绝大部分 (25/27) 发现 T16A、R49Q、Y121H、A144T、T147K、K151T、F153S、S154A、I176T、V202G、S209F、S234F 突变位点,属于 3C.2a1 分支;另外 2 株 LS203 和 LS204 出现与上述分离株不同的变异位点: T16A、G78E、A144T、F153S、S154A、G158R、S160K、I176T、K187N、V202G、S209F、R277Q、Q327H、E500G,属于 3C.2a2 分支。诱导保护性抗体的 5 个抗原决定簇^[8] A (133~137, 140~146)、B (155~160, 87~198)、C (53~54, 275, 278)、D (207, 174) 和 D (63, 71, 81, 83),共发生了 9 处变异,均位于 B 区。受体结合部位^[7] 左壁 (225~228)、右壁 (155)、前壁 (130~137)、后壁 (183, 190, 194)、底部 (98, 153) 位点中仅底部发生 F153S 取代。见图 5。

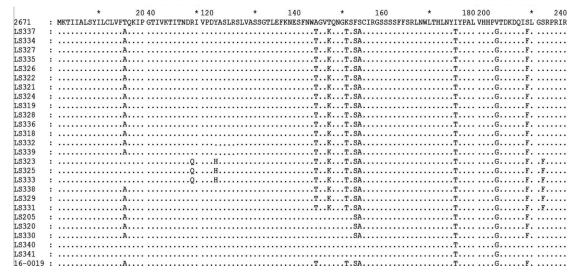


图 5 以 A/HongKong/2671/2019 (H3N2) 为参考株的

H3N2 病毒 HA 基因氨基酸突变比对图

3 讨论

丽水市流感监测哨点医院 ILI%平均为 5.70%, 高于浙江省平均水平^[9]。人群分布上各年龄组之间 ILI 分布病例有差异, 主要集中在 15 岁以下人群, 占 72.43%, 0 岁年龄组 ILI 的构成比最高, 其次为 5 岁年龄组, 可能与儿童对流感病毒易感, 临床症状和体征较明显、受家长关注多有关^[10], 提示低年龄人群是流感防控的重点人群。60 岁高龄组最低, 发病后可能因身体不适、重视程度不够或其他原因未就医, 但这类人群恰恰是流感的高危人群之一。丽水市 ILI 分布呈季节性流行, 12 月和 1—3 月是流感流行的最高峰, 符合我国南方片区流感流行规律, 从 11 月开始升高至次年 2 月达到高峰, 建议从每年 11 月开始强化流感监测, 并采取相应的防控措施。重点人群接种疫苗是预防流感的有效措施之一^[11], 接种两周后机体产生相应的抗体, 因此对重点人群的疫苗接种应该不晚于 10 月中旬就开始^[12]。

ILI 病例的流感病毒阳性检出率为 17.08%。不同性别流感病毒阳性检出率没有差异, 说明男女对流感病毒均易感。不同年龄组之间流感病毒阳性率存在差异, 这可能与机体抵抗力、用药、就医及时性等有关^[13]。0 岁组 ILI 检测样本数量最少, 是因为病原学检测排除了儿科门诊的 ILI 病例样本, 也可能与儿童不愿合作, 样本采集困难或不合格等有关。15 岁以下年龄组学生人群阳性率高, 该人群主要的活动场所为相对密闭的教室, 人群密集, 易引起交叉感染和聚集性流感疫情, 因此学校和幼儿园儿童是防控流感的重点人群^[14]。流感病毒鉴定发现新甲型 H1N1、季节性 H3N2、Yamagata、Victoria 亚型, 四种季节性流感均有流行, 优势毒株以 H3N2 为主, ILI%与流感病毒阳性率呈正相关。ILI 监测属于症状监测, 实时性强、敏感度高, ILI%的波动对疫情暴发的发现、防控具有重要作用^[15]。

HA 蛋白是分布着抗原表位、受体结合位点等重要功能的蛋白^[16], 新的变异流行株通常要在抗原决定簇中多于 4 个变异位点且分布在至少 2 个抗原表位上^[17], 从突变统计中可以看出丽水新甲型 H1N1、季节性 H3N2 分离株各只有一个抗原表位产生突变且受体结合位点仅有一处取代, 并未发生抗原漂移, 都不是新的变异流行株, 但是当季流行的 H3N2 亚型流感病毒具有不同抗原性和基因特性的比例在发生改变, 导致同期 2018—2019 年度疫苗株对 H3N2 的保护作用有限, 这同时也与疫苗株推荐组分仍采用 2015/2016 年的毒株有关。2019—2020 年度 H3N2 组分延迟公布,

丽水分离株与 2020—2021 年度更新组分后疫苗株匹配性良好, 系统进化也证实了大多数流行毒株与疫苗株紧密匹配, 尚具有保护作用, 但也揭示了不同毒株积累氨基酸变异并形成新的系统进化簇的趋势。

参考文献

- [1] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003–2008 [J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(4):279–288.
- [2] Clark AM, DeDiego ML, Anderson CS, et al. Antigenicity of the 2015–2016 seasonal H1N1 human influenza virus HA and NA proteins [J]. PLoS One, 2017, 12(11):e0188267.
- [3] Caglioti C, Selleri M, Rozera G, et al. In-depth analysis of HA and NS1 genes in A(H1N1)pdm09 infected patients [J]. PLoS One, 2016, 11(5):e0155661.
- [4] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(47):461–476.
- [5] 王静, 朱渭萍, 王远萍, 等. 上海市浦东新区 2015—2017 年流感监测结果分析 [J]. 实用预防医学, 2019, 26(6):735–737.
- [6] Igarashi M, Ito K, Yoshida R, et al. Predicting the antigenic structure of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus hemagglutinin [J]. PLoS One, 2010, 5(1):e8553.
- [7] Gamblin S, Haive L, Russell R, et al. The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin [J]. Science, 2004, 303(5665):1838–1842.
- [8] Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med, 2019, 17(1):9.
- [9] 余昭, 方琼珊, 周敏, 等. 2008—2012 年浙江省流行性感冒监测分析 [J]. 疾病监测, 2012, 27(9):689–693.
- [10] 朱主娜, 侯怀哲, 任雅丽, 等. 2009—2017 年度庆阳市流感流行特征分析 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(2):216–220.
- [11] 谢应国, 廖倩, 陈霞, 等. 2010—2016 年乐山市流感监测结果分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(18):2696–2698.
- [12] 王军鹏, 刘磊, 芦星, 等. 2013—2018 年济源市流感流行特征分析 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(17):3221–3223, 3236.
- [13] 李长城, 徐士林, 姜仁杰, 等. 2013—2017 年盐城市流感流行病学特征分析 [J]. 江苏预防医学, 2019, 30(1):75–77.
- [14] 吴迪, 曹蓝, 刘艳慧, 等. 2019—2020 年广州市流感暴发疫情特征分析 [J]. 实用预防医学, 2021, 28(7):795–797.
- [15] 吴照春, 徐四清, 叶和义, 等. 安徽省安庆市 2014—2019 年度流感监测结果 [J]. 中国热带医学, 2020, 20(3):254–258.
- [16] Debbink K, McCrone JT, Petrie JG, et al. Vaccination has minimal impact on the intrahost diversity of H3N2 influenza virus [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1):e1006194.
- [17] Xu H, Yang Y, Wang S, et al. Predicting the mutating distribution at antigenic sites of the influenza virus [J]. Sci Rep, 2016, 6:20239.

收稿日期:2021-03-17