

2019—2020年海南省 A(H1N1)pdm09 流感病毒基因特性分析

孙初阳, 崔磊, 潘家兴, 王如敏, 马焱, 李丹丹

摘要:目的 分析海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒的抗原性和基因特性, 了解病毒的变异情况, 为海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒的防控提供依据。方法 选取 14 株 2019—2020 年海南省流感监测网络实验室分离到的 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒进行基因序列测定, 测序结果用 MEGA 10.1.8 和 DNASTAR7.0.1 软件进行基因特性分析。结果 2019—2020 年海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒与国际疫苗株 A/Brisbane/02/2018 的血凝素基因(Hemagglutinin HA)和神经氨酸酶基因(Neuraminidase NA)均在核苷酸进化树 6B.1 分支上。海南分离株与疫苗株 A/Brisbane/02/2018 HA 基因核苷酸和氨基酸同源性范围分别为 98.5%~99.1% 和 97.7%~99.1%, 对神经氨酸酶抑制剂敏感, HA 基因在 Sa 抗原决定簇 NQT162-164 有共同变异位点, N162 位点的变异增加了 1 个潜在糖基化位点。Sb 抗原决定簇 K156 位点发生变异的分离株为参考血清 A/Brisbane/02/2018 的低反应株, 其余分离株均为疫苗株 A/Brisbane/02/2018 的类似株。结论 2019—2020 年海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒与 WHO 推荐的北半球疫苗组分匹配。

关键词: A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒; 抗原性; 基因特性; 血凝素; 神经氨酸酶

中图分类号: R373

文献标识码: A

文章编号: 1002-2694(2021)06-0532-06

Analysis of genetic characteristics of A(H1N1)pdm09 influenza virus isolated in Hainan Province in 2019—2020

SUN Chu-yang, CUI Lei, PAN Jia-xing, WANG Ru-min, MA Yan, LI Dan-dan

(Hainan Center for Disease Control and Prevention, Haikou 570203, China)

Abstract: The purpose of this study was to analyze the antigenicity and genetic characteristics of A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus from Hainan Province, to understand virus mutation, and to provide a basis for its prevention and control. A total of 14 strains of A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus isolated by the Hainan Province Influenza Network Laboratory between 2019 and 2020 were selected for genetic sequence identification. The sequencing results were analyzed using MEGA 10.1.8 and DNASTAR7.0.1 software. The results showed that the hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) genes of A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus and the international vaccine strain A/Brisbane/02/2018 are both in the nucleotide evolutionary tree branch 6B.1. The Hainan isolate and the vaccine strain A/Brisbane/02/2018 HA gene nucleotide and amino acid homology ranges are 98.5%~99.1% and 97.7%~99.1%, respectively. They are also both sensitive to neuraminidase inhibitors. The HA gene is an Sa antigen. The determinant NQT162—164 has a common mutation site, while the mutation at N162 adds a potential glycosylation site. Isolates with mutations at the K156 site of the Sb epitope were low-reactive strains of the reference serum A/Brisbane/02/2018. The remaining isolates replaced similar strains of the vaccine strain A/Brisbane/02/2018. The above results indicate that the A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus from Hainan Province matches the components of the northern hemisphere vaccine recommended by the World Health Organization between 2019 and 2020.

Keywords: influenza A(H1N1)pdm09 virus; antigenic characteristics; genetic characteristics; hemagglutinin (HA); neuraminidase(NA)

Corresponding author: Li Dan-dan, Email: 93528722@qq.com

通讯作者: 李丹丹, Email: 93528722@qq.com;

ORCID: 0000-0002-2771-7736

作者单位: 海南省疾病预防控制中心, 海口 570203

流感病毒是流行性感冒的病原体, 主要以呼吸道为侵入门户, 发病率高、人群普遍易感, 可在短时

间内引起人群大规模流行,是常见的急性呼吸道传染病。流感病毒属于正黏病毒科,流感病毒属,可分为甲(A)、乙(B)、丙(C)、丁(D)4型^[1]。甲型流感病毒易变异,人群对新的亚型普遍缺乏免疫力,易引起世界范围的传播和大流行,导致严重的疾病负担,被WHO实行全球范围监测^[2]。

A(H1N1)pdm09最早被称为猪源H1N1流感病毒(Swine Origin Influenza A(H1N1)Virus, SOIV)。2009年在美国和墨西哥引起暴发,并引起全球性流感大流行疫情^[3],随后A(H1N1)pdm09亚型季节性流感流行株,继续在人群中流行。海南省2009年6月报告首例A(N1N1)pdm09亚型流感病毒输入性确诊病例,并于9月初首次报告省内本地确诊病例^[4],至今A(N1N1)pdm09亚型流感病毒在海南省已有10年流行史,很少见其遗传变异和演化相关方面研究的报道。为进一步了解海南省A(H1N1)pdm09亚型流感病毒的遗传变异情况和生物学特点,本文选取14株2019—2020年海南省A(H1N1)pdm09亚型流感病毒进行HA和NA基因序列分析,为阐明病原体的分子变异、流行变迁和防控提供依据。

1 材料与方法

1.1 A(H1N1)pdm09亚型流感病毒来源 14株A(H1N1)pdm09亚型流感病毒来自2019—2020年海南省流感参比中心和4家流感监测网络实验室。哨点医院将采集的标本送至对应的流感监测网络实验室,核酸检测阳性的标本,接种MDCK细胞和(或)9~11日龄SPF鸡胚进行病毒分离培养,培养物经血凝(HA)和血凝抑制(HI)实验鉴定。根据《全国流感监测技术指南(2017年版)》中规定流感监测年度,本实验流感监测年度时间为2019年4月1日至2020年3月29日。

1.2 A(H1N1)pdm09亚型流感病毒的序列测定和分析 血凝滴度 ≥ 8 的病毒培养物委托上海伯杰生物科技有限公司进行基因序列测定。MEGA 10.1.8软件对测定序列与参考株进行比对,采用邻位归并法(Neighbour-joining)分别构建HA和NA基因进化树。从全球共享禽流感数据倡议组织(GISAID)数据库下载已公布的国内其他省市代表株、北半球疫苗株和国际代表株为参考毒株,DNASTAR 7.0.1软件中MegAlign用于序列核苷酸和氨基酸同源性

分析。

1.3 A(H1N1)pdm09亚型流感病毒的抗原性分析 抗原性分析使用标准参考抗原和标准参考抗血清由中国疾病预防控制中心提供,标准参考抗血清经RDE(日本生研)处理,人“O”型血制备红细胞悬液,抗原性分析中红细胞凝集(HA)和红细胞凝集抑制(HI)试验及标准参考抗血清处理过程详见《全国流感监测技术指南(2017年版)》。

1.4 试剂 病毒RNA提取试剂盒购于QIAGEN公司, RNA提取过程参照RNeasy Mini Kit试剂盒说明书。Real-time RT-PCR检测试剂盒购于上海之江生物科技有限公司,反应体系、反应条件和结果判定参见说明书。SPF鸡胚购于济南斯帕法斯家禽有限公司。

2 结果

2.1 海南省A(H1N1)pdm09亚型流感病毒监测情况 2019年4月至2020年3月海南省流感监测网络实验室分离不同型别流感病毒共489株, A(H1N1)pdm09亚型、H3N2亚型、B型Victoria分别为24、145、320株。海南省A(H1N1)pdm09亚型流感病毒与H3N2、B型Victoria亚型流感病毒共同流行,其中H3N2亚型和B型Victoria为优势毒株, A(H1N1)pdm09亚型流感病毒在人群中散发流行。

2.2 海南省A(H1N1)pdm09亚型流感病毒HA基因同源性分析 14株A(H1N1)pdm09亚型分离株与WHO推荐的北半球疫苗株A/Brisbane/02/2018(2019—2020)、A/Michigan/45/2015(2017—2019)、A/California/07/2009(2010—2016)进行核苷酸和氨基酸同源性分析显示(表1),海南省流感病毒分离株之间HA基因核苷酸同源性范围是98.1%~100%,氨基酸同源性范围是97.7%~100%。与疫苗株A/California/07/2009 HA基因核苷酸同源性范围是95.9%~96.8%;氨基酸同源性范围是95.1%~96.5%。与疫苗株A/Michigan/45/2015 HA基因的核苷酸同源性范围是97.5%~98.6%;氨基酸同源性范围是97.5%~98.8%。与疫苗株A/Brisbane/02/2018 HA基因核苷酸和氨基酸同源性范围分别为98.5%~99.1%和97.7%~99.1%。

表1 HA基因核苷酸和氨基酸同源性分析

Tab.1 Analysis of HA gene nucleotide and amino acid homology of A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus

毒株 Strain	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1. A/Hainan-Xiuying/ SWL156/2020	***	99.9	99.7	99.6	100	98.5	98.6	99.3	99.6	99.6	99.7	98.9	99.6	99.5	98.8	98	96.2
2. A/Hainan-Xiuying/ SWL156/2020 E	99.8	***	99.6	99.5	99.9	98.4	98.5	99.2	99.5	99.5	99.6	98.8	99.5	99.4	98.6	97.9	96.2
3. A/Hainan-Xiuying/ SWL171/2020	100	99.8	***	99.9	99.7	98.4	98.5	99.1	99.4	99.4	99.5	98.8	99.5	99.3	98.6	97.8	96.1
4. A/Hainan-Xiuying/ SWL171/2020 E	100	99.8	100	***	99.6	98.3	98.4	99.1	99.4	99.4	99.5	98.7	99.4	99.2	98.5	97.8	96
5. A/Hainan-Xiuying/ SWL1101/2020	100	99.8	100	100	***	98.5	98.6	99.3	99.6	99.6	99.7	98.9	99.6	99.5	98.8	98	96.2
6. A/Hainan-Tianya/ SWL113/2019	98.6	98.4	98.6	98.6	98.6	***	98.7	98.3	98.7	98.6	98.5	98.1	98.6	98.6	98.7	98.1	96.4
7. A/Hainan-Tianya/ SWL1108/2019	98.8	98.6	98.8	98.8	98.8	99.5	***	98.4	98.8	98.7	98.6	98.2	98.8	98.7	99.1	98.6	96.8
8. A/Hainan-Tianya/ SWL1729/2019	98.8	98.6	98.8	98.8	98.8	98.1	98.2	***	99.4	99.4	99.2	98.7	99.4	99.4	98.5	97.8	96
9. A/Hainan-Xiuying/ SWL1641/2019	99.5	99.3	99.5	99.5	99.5	98.8	98.9	98.9	***	99.6	99.5	99.1	99.7	99.6	98.9	98.2	96.4
10. A/Hainan-Wen- chang/SWL1345/2019	99.6	99.5	99.6	99.6	99.6	98.9	99.1	99.1	99.8	***	99.5	99	99.7	99.5	98.8	98.1	96.3
11. A/Hainan-Wen- chang/SWL1852/ 2019E	99.8	99.6	99.8	99.8	99.8	98.4	98.6	98.6	99.3	99.5	***	98.9	99.6	99.4	98.7	98	96.2
12. A/Hainan-Wen- chang/SWL167/2020	98.4	98.2	98.4	98.4	98.4	97.7	97.9	97.9	98.6	98.8	98.2	***	99.1	99	98.3	97.5	95.9
13. A/Hainan-Xiu- ying/SWL1236/2019	99.6	99.5	99.6	99.6	99.6	98.9	99.1	99.1	99.8	100	99.5	98.8	***	99.6	98.9	98.1	96.4
14. A/Hainan-Lingao/ SWL32/2019	99.6	99.5	99.6	99.6	99.6	98.9	99.1	99.1	99.8	100	99.5	98.8	100	***	98.8	98.1	96.3
15. A/Brisbane/02/ 2018	98.6	98.4	98.6	98.6	98.6	98.9	99.1	98.1	98.8	98.9	98.4	97.7	98.9	98.9	***	98.4	96.6
16. A/Michigan/45/ 2015	98.4	98.2	98.4	98.4	98.4	99.1	99.3	97.9	98.6	98.8	98.2	97.5	98.8	98.8	98.8	***	97.9
17. A/California/07/ 2009	95.9	96.1	95.9	95.9	95.9	96.5	96.6	95.4	96.1	96.3	95.8	95.1	96.3	96.3	96.1	97.3	***

注:上三角:核苷酸;下三角:氨基酸;E:鸡胚株

2.3 海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒 HA 基因特性分析 本年度按时间和地区分布选取 14 株 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒进行 HA 基因序列测定并构建核苷酸进化树(图 1)。HA 基因进化树显示,海南分离株与 WHO 推荐的疫苗株 A/Brisbane/02/2018(2019—2020)及国内其他省市代表株在同一分支上,依据 WHO 命名方式^[5-6]属于

6B.1 分支。进化树上海南分离株与 2019 年国内代表株进化关系最近,在同一簇上,2016—2017 年国内参考株虽然与海南分离株在同一分支上,但单独成簇。疫苗株 A/California/07/2009(2010—2016)和国外参考毒株与海南分离株分属不同分支进化关系较远。与疫苗株 A/California/07/2009, A/Michigan/45/2015 和 A/Brisbane/02/2018 相比,14 株

海南分离株氨基酸在 S162N、K163Q、S164T 有共同的变异位点,与疫苗株 A/Brisbane/02/2018 一致,S162N 位点的变异增加了一个潜在糖基化位

点^[5]。另外有 6 株分离株 189 位氨基酸发生 Q189E 突变,1 株 N156K 氨基酸位点发生变异(表 2)。

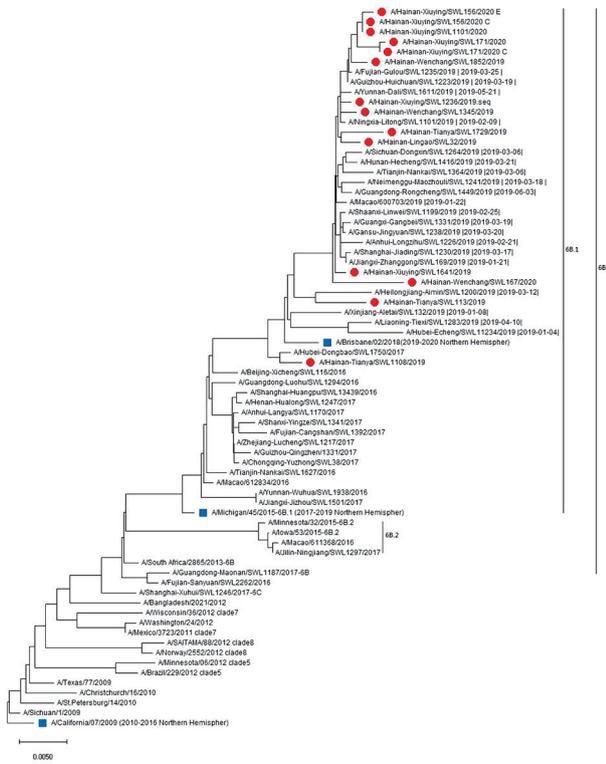
表 2 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒血凝素基因(HA)抗原决定簇位点变异
Tab.2 Antigenic determinant site variation of hemagglutinin in A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus

毒株	Sa					Sb					Ca1					Ca2					Cb												
	124	125	155	157	159	160	162	163	164	153	156	189	190	193	195	166	170	179	204	237	270	137	140	142	221	222	75	76	78	79	80	119	
A/California/07/2009	P	N	G	S	P	K	S	K	S	K	N	Q	S	Q	A	I	G	I	S	G	T	P	G	K	R	D	S	W	Y	I	V	K	
A/Michigan/45/2015	*	*	*	*	*	*	*	Q	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
A/Brisbane/02/2018	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL156/2020	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	E	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL156/2020 E	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	E	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL171/2020	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	E	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL171/202 E	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	E	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL1101/2020	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	E	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Tianya/ SWL113/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Tianya/ SWL1108/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Tianya/ SWL1729/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL1641/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Wenchang/ SWL1852/2019 E	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	E	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Wenchang/ SWL1345/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Wenchang/ SWL167/2020	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	K	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Xiuying/ SWL1236/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
A/Hainan-Lingao/ SWL32/2019	*	*	*	*	*	*	N	Q	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	

2.4 海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒 NA 基因序列分析和进化分析 海南分离株构建 NA 基因核苷酸进化树与 HA 基因核苷酸进化树基本一致,分离株 NA 基因与疫苗株 A/Brisbane/02/2018 在相同分支 6B.1 上。流感病毒对神经氨酸酶抑制剂敏感性的改变一般是由 NA 基因中关键氨基酸位

点突变引起^[7]。与疫苗株 A/Brisbane/02/2018 相比,本次研究中所有 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒中与神经氨酸酶抑制剂耐药相关的 9 个关键氨基酸位点 E119、Q136、Y155、I223、S247、H275、R293、N295、Q313 均未发生变异。

2.5 海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒抗原



注: E. 鸡胚株; ● 海南省分离株; ■ 疫苗株

图 1 2019—2020 年海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒 HA 基因进化树

Fig.1 Phylogenetic tree for HA gene in A(H1N1)pdm09 subtype influenza virus from Hainan Province during 2019—2020

性分析 根据 HI 效价 8 倍(含 8 倍)差异判断^[8], 14 株海南分离株中, 13 株为 A/Brisbane/02/2018 类似株, 1 株为 A/Brisbane/02/2018 低反应株。

3 讨论

海南省 2009 年 9 月初首次报告省内 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒确诊病例以来, A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒 10 年间呈持续散发流行态势, 已经成为季节性流感主要亚型之一, 为防止其再次引发疫情、危害人类健康和造成社会经济损失, 应继续加强 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒监测工作。

甲型 A(H1N1)pdm09 亚型是新的重组型流感病毒, 由于新亚型流感病毒表面抗原 HA 及 NA 易发生变异, 可使病毒跨越宿主屏障, 2009 年引起本世纪首次流感大流行^[9]。A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒基因组包含人、猪和禽流感病毒基因片段, 表面糖蛋白血凝素(HA)和神经氨酸(NA)基因分别来源于古典猪支系及欧亚猪系^[10-11], HA 基因可凝集多种动物红细胞, 与细胞表面病毒特异性受体结

合, 刺激机体产生中和抗体等特性^[12]。流感病毒有无感染性与 HA 前体(HA0)水解成 HA1 和 HA2 2 条多肽有关, 不同亚型流感病毒 HA 裂解位点的氨基酸数量不同, 例如人 H1 亚型病毒只有 1 个精氨酸残基(R)裂解位点。本次研究的 A(H1N1)pdm09 亚型分离株裂解位点中氨基酸序列均呈现为 V321PSI324QSR↓GLFGA, 即 HA 裂解位点中只含单个碱性氨基酸 R, 附近未见多个连续碱性氨基酸, 属于低致病性流感病毒特征^[13]。

HA 基因具有高度变异性^[14], 抗原位点氨基酸的变异与流感病毒的抗原性密切相关。A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒 HA1 有 4 个抗原决定簇, 即 Ca、Cb、Sa 和 Sb, 其中 Ca 又分为 Ca1 和 Ca2, 共 32 个抗原位点^[15-16]。海南分离株共同的氨基酸变异位点 NQT162-164 位于抗原决定簇 Sa 上, 变异位点 E189 位于 Sb 抗原决定簇, 抗原性分析结果比对中这 13 株分离株是疫苗株(A/Brisbane/02/2018)的类似株, 抗原性无明显差异, NQT162-164 和 E189 氨基酸位点变异均未影响其抗原性; Sb 抗原决定簇上 K156 位点变异的分离株为低反应株, 推测 K156 位点的变异使 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒的抗原性差异显著。一般 HA1 蛋白分子 2~3 个抗原决定簇上发生 4 个以上氨基酸位点替换具有流行病学意义^[2, 17], 海南分离株中 7 株发生 2 个抗原决定簇(Sa 和 Sb)4 个氨基酸位点变异, 发生抗原漂移的分离株占 50%, 其余分离株未发生 HA 蛋白抗原漂移。根据流行株 HA 基因抗原位点变异情况, WHO 推荐 2019—2020 年北半球流感疫苗组份时, 将 6B.1 分支疫苗株 A/Michigan/45/2015(2017—2019)更新成同一分支的 A/Brisbane/02/2018, 疫苗株匹配性高更有利于 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒的防控。

海南分离株 HA 蛋白在第 10、11、23、87、276、287、481、540 位保持较稳定的糖基化位点, 仅在 S162N 位点增加了一个潜在糖基化位点, 一般认为糖基化位点的改变或数目的增减会影响病毒的抗原性或病毒的稳定性、传染性和致病性产生一定的影响。流感病毒主要通过抗原位点上氨基酸变异和 HA 糖基化的方式逃避宿主中和抗体的免疫压力, 使疫苗不能对机体产生有效的保护, 从而造成疫苗免疫失败^[18]。

NA 糖蛋白由 RNA 节段 6 编码, 其主要功能是清除唾液酸, 破坏宿主细胞上 HA 受体, 有利于病毒的释放。NA 酶活性中心序列高度保守, 目前 NA 抑制剂研究主要是针对 NA 酶活性中心和周围

辅助的氨基酸位点^[19]。NA 氨基酸位点中 275 和 195 位点的变异将导致 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒对神经氨酸酶抑制剂磷酸奥司他韦敏感性降低^[20-21]。2019—2020 年海南分离株 NA 基因无氨基酸位点突变,对神经氨酸酶抑制剂敏感,磷酸奥司他韦对 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒仍是有效治疗药物。

海南分离株之间氨基酸和核苷酸序列高度同源,说明本地分离株之间变异小亲缘关系近。在 HA 基因和 NA 基因进化分析中,国内参考株在 HA 基因和 NA 基因进化树中基本按年份进化分布,没有呈现明显的地理分布,说明海南分离株与国内代表株年份差异大于地域差异。

综上所述,2019—2020 年海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒与 WHO 推荐的疫苗株同源性高,流感疫苗和磷酸奥司他韦能够对海南省 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒起到有效的预防和治疗作用,但仍需加强 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒的监测,及时掌握分子流行病学资料,为 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒防控提供科学依据。

利益冲突:无

引用本文格式:孙初阳,崔磊,潘家兴,等.2019—2020 年海南省 A(H1N1)pdm09 流感病毒基因特性分析[J]. 中国人兽共患病学报,2021,37(6):532-537. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.075

参考文献:

- [1] Collin EA, Sheng ZZ, Lang YK, et al. Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in gattle[J]. *J Virol*, 2015, 89(2):1036-1042. DOI: 10.1128/JVI.02718-14
- [2] 郭元吉,程小雯.流行性感冒病毒及其实验技术[M].北京:中国三峡出版社,1997:48-49.
- [3] Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans[J]. *Science*, 2009, 325(5937):197-201. DOI:10.1126/science.1176225
- [4] 邱丽,金玉明,曾祥杰,等.海南省 2009 年甲型 H1N1 流感确诊病例流行特征分析[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(12):2379-2381.
- [5] 成艳辉,刘佳,谭敏菊,等.2017—2018 监测年度中国大陆 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒抗原性和基因特性分析[J]. *病毒学报*, 35(3):431-439. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003543
- [6] WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017—2018 north hemisphere influenza season[R]. Geneva: WHO, 2017.
- [7] 跃华,海岩,王慧馨,等.内蒙古自治区 2015—2018 年 B Yamagata 系流感病毒全基因型序列分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34(9):859-863. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.150
- [8] 李希妍,成艳辉,谭敏菊,等.2014—2015 监测年度中国 B 型流感病毒病原学特征分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2016, 36(1):9-15.
- [9] 王大燕,舒跃龙.人群预存免疫力是 2009 甲型 H1N1 流感大流行表现温和的重要原因[J]. *病毒学报*, 2011, 27(3):304-307. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002180
- [10] Shope RE. Swine Influenza: Iii filtration experiments and etiology[J]. *J Exp Med*, 1931, 54(3):373-385. DOI: 10.1084/jem.54.3.373
- [11] Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans[J]. *Science*, 2009, 325(5937):197-201. DOI:10.1126/science.1176225
- [12] Gambin SJ, Skehel JJ. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(37):28403-28409. DOI:10.1074/jbc.R110.129809
- [13] Malik Peiris JS, Menno D de Jong, Yi Guan. Avian influenza virus(H5N1): a threat to human health[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(2):243-267. DOI:10.1128/CMR.00037-06
- [14] Nicholson KG, Wood JM, Zamon M. Influenza[J]. *Lancet*, 2003, 362(9397):1733-1745. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14854-4
- [15] Caton AJ, Brownlee GG, Yewdell JW, Gerhard W. The antigenic structure of the influenza virus A/PR/8/34 hemagglutinin(H1 subtype)[J]. *Cell*, 1982, 31(2Pt1):417-427. DOI:10.1016/0092-8674(82)90135-0
- [16] Matsuzaki Y, Sugawara K, Nakauchi M, et al. Epitope mapping of the hemagglutinin molecule of A/(H1N1)pdm09 influenza virus by using monoclonal antibody escape mutants[J]. *J Virol*, 2014, 88(21):12364-12373. DOI:10.1128/JVI.01381-14
- [17] Wiley DC, Wilson IA. Structural identification of the antibody binding sites of Hong Kong influenza hemagglutinin and their involvement in antigenic variation [J]. *Nature*, 1981, 289(5796):373-378. DOI:10.1038/289373a0
- [18] 祁贤,鲍倡俊.甲型 H1N1pdm09 流感病毒 HA 蛋白糖基化进化及其生物学意义[J]. *江苏预防医学*, 2019, 30(1):65-69. DOI: 10.13668/j.issn.1006-9070.2019.01.020
- [19] Richard M, Deleage C, Barthelemy M, et al. Impact of influenza A virus neuraminidase mutations on the stability, Activity, and sensibility of the neuraminidase to neuraminidase inhibitors[J]. *J Clin Virol*, 2008, 41(1):20-24. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.10.021
- [20] 苏彤,李淑华,常文军,等.2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒神经氨酸酶基因进化分析[J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30(6):618-621. DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00618
- [21] Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors[J]. *Lancet*, 2000, 355(9206):827-835. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)11433-8