

DOI:10.13350/j.cjpb.230601

• 论著 •

# 新疆兵团 2021—2022 年度 B 型 Victoria 系流感病毒基因组特征分析\*

郭景霞\*\*, 何尧, 李红叶

(新疆生产建设兵团疾病预防控制中心检验科, 新疆乌鲁木齐 830002)

**【摘要】** 目的 检测和分析新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感病毒基因组特征及进化情况, 为流感的防控提供科学依据。方法 随机选取 8 株 B/Victoria 系荧光 PCR 检测核酸阳性标本, 使用 MDCK 进行病毒的分离培养并提取 RNA, 通过全基因组深度测序获得 B/Victoria 系流感病毒 8 个基因序列, 与世界卫生组织推荐的疫苗株等进行同源性分析; 构建进化树, 分析病毒进化情况。结果 新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感流行株之间血凝素 HA 基因的核苷酸同源性 99.4%~99.9%, 氨基酸同源性 99.8%~99.9%。神经氨酸酶 NA 基因与疫苗株的核苷酸同源性 99.6%~99.9%, 氨基酸同源性 99.8%~99.9%。其余 6 个内源基因的核苷酸及氨基酸同源性分别在 99.0%~99.9% 和 99.7%~99.9% 之间; HA、PB2、PB1、NP、MP 基因进化分析显示, 8 株 B/Victoria 系流行株与疫苗株 B/Austria/1359417/2021 亲缘关系较近; NA、NS、PA 基因进化树分析显示, 8 株 B/Victoria 系流行株与疫苗株 B/Washington/02/2019 亲缘关系较近。结论 新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感流行株属于 V1A.3 分支, 与 2022-2023 年 WHO 推荐疫苗株 B/Austria/1359417/2021 亲缘关系较近, 但仍然存在关键抗原表位漂变情况, 而 NA 的氨基酸突变并未影响毒株的耐药性。

**【关键词】** B/Victoria 系流感病毒; 血凝素; 神经氨酸酶; 基因特征

**【中图分类号】** R373.13

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)06-0621-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Jun;18(6):621-624, 629.]

## Genomic feature analysis of influenza B/Victoria in Xinjiang production and construction corps in 2021—2022

GUO Jingxia, HE Yao, LI Hongye (*Xinjiang Production and Construction Corps Center for Disease Control and Prevention, Urumqi, 830002, China*)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To identify and analyze the genome characteristics and evolution of the B/Victoria influenza virus in Xinjiang Corps during the 2021—2022 surveillance year, providing scientific basis for the prevention and control of influenza in the region. **Methods** 8 influenza B/Victoria strains which was detected positive by Real-time reverse transcription polymerase chain reaction were randomly selected, and MDCK cell was used to isolate and extract RNA from the positive samples. The gene sequences were obtained by whole-genome deep sequencing. Homology was tested with vaccine strains recommended by the World Health Organization. Phylogenetic trees was constructed to analyze the evolution of the virus. **Results** The homology of the nucleotide and amino acid of hemagglutinin (HA) between B/Victoria influenza epidemic strains monitored in Xinjiang production and Construction Corps in 2021—2022 were 99.4%-99.9% and 99.8%-99.9%, respectively. And the homology of Neuraminidase (NA) were 99.6%-99.9%, and 99.8%-99.9% respectively. While the other six endogenous genes were 99.0%-99.9%/99.7%-99.9% respectively. The analysis of genetic evolution in HA, PB2, PB1, NP, and MP revealed that the eight B/Victoria strains were closely related to the vaccine strain B/Austria/1359417/2021, while the analysis of NA, NS, and PA showed that these strains were closely related to the vaccine strain B/Washington/02/2019. **Conclusion** The result suggest that the influenza epidemic strain of B/Victoria strain in Xinjiang production and Construction Corps in 2021—2022 belonged to the v1a.3 branch, which is closest to the vaccine strain B/Austria/1359417/2021 (recommended by WHO in 2022-2023). There is still drift mutation in key antigen epitopes between the vaccine strains recommended by WHO, while the amino acid mutation of NA gene does not affect the drug resistance.

**【Key words】** B/Victoria influenza virus; hemagglutinin; neuraminidase; genomic feature

\* **【基金项目】** 2022 年度兵团疾控中心研究项目 (No. BTCDCY202211)。

\*\* **【通讯作者 (简介)】** 郭景霞 (1983-), 女, 河北石家庄人, 硕士, 主任检验技师, 主要研究方向: 分子病毒学。E-mail: guojingxiaj@163.com

流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,尤其在儿童中有很高的发病率和死亡率<sup>[1-3]</sup>。目前,引起流感季节性流行的病毒是甲型流感病毒中的 H1N1、H3N2 亚型及乙型流感病毒中的 Victoria 和 Yamagata 系<sup>[4]</sup>。有研究发现我国流感在 2021—2022 监测年度(2021 年 4 月至 2022 年 3 月)中,自 2021 年 10 月左右南北方省份开始进入秋冬高发季节并在 2022 年初达到冬季峰值,2022 年 3 月逐步回落至低水平,病毒以 B/Victoria 系为主<sup>[5]</sup>。接种流感疫苗是预防流感、减少流感相关重症和死亡的有效手段,可以减少流感相关疾病带来的健康危害以及对医疗资源的挤兑。《中国流感疫苗预防接种技术指南(2022-2023)》与上一年度相比,A(H3N2)亚型、B(Victoria)系病毒更换了毒株。本研究对新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感病毒基因组特征及进化情况进行检测分析,为流感的防控提供科学依据。

### 材料与方法

#### 1 标本来源与病毒分离

本研究选取的 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感阳性标本均来源于新疆兵团流感监测网络实验室,使用 MDCK 进行病毒的分离培养,得到 8 株 B/Victoria 系流感病毒。

#### 2 病毒 RNA 提取和全基因组序列测定

采用西安天隆科技有限公司生产的 NP968 核酸提取仪和 ExRNA/DNA 病毒核酸提取试剂盒(磁珠法)提取病毒 RNA,采用北京微未来科技有限公司生产的 ULSEN 超灵敏度乙型流感病毒全基因组捕获试剂盒(170917)特异性扩增病毒的 RNA 全基因组。按照 Nextera XT DNA Library Preparation 试剂盒(Illumina)操作步骤构建 DNA 测序文库,使用 Illumina 测序平台的 Miniseq 测序仪进行全基因组深度测序;使用 CLC Genomics Workbench 软件对测序

原始下机数据进行序列拼接。

### 3 序列比对分析

使用 MEGA6.0 软件对新疆兵团 2021—2022 监测年度的 8 株 B/Victoria 系流感病毒的 8 个基因序列进行分析,并与 WHO 推荐的北半球疫苗株 B/Austria/1359417/2021(2022-2023)、B/Washington/02/2019(2020-2022)、B/Colorado/06/2017(2018-2020)和 B/Brisbane/60/2008(2016-2018)做同源性比对,分析氨基酸关键位点的变异情况。下载 B/Maryland/15/2016(V1A.1)、B/Louisiana/16/2019(V1A.2)、B/Odessa/3886/2010(V1B)、B/Uruguay/12/2008(V3)(只有 HA 和 NA 基因片段)、B/Malaysia/2506/2004(V4)和 B/Cambodia/30/2011(V5)作为参考株,基于 Neighbor-Joining(NJ)法构建 HA 和 NA 基因系统进化树,Bootstrap 值设置为 1000,以评估可靠性。疫苗株和参考株基因序列均下载自全球共享禽流感数据倡议组织(Global Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID)数据库。

### 结果

#### 1 目的基因同源性分析

新疆兵团 2021—2022 监测年度的 8 株 B/Victoria 系流感毒株之间目的基因片段核苷酸(NA)和氨基酸(AA)序列同源性分别为:HA:99.4%~99.9%和 99.8%~99.9%;NA:99.6%~99.9%和 99.8%~99.9%;PA:99.6%~99.9%和 99.8%~99.9%;PB1:99.0%~99.9%和 99.8%~99.9%;PB2:99.5%~99.9%和 99.8%~99.9%;NS:99.2%~99.9%和 99.7%~99.9%;NP:99.5%~99.9%和 99.8%~99.9%;MP:99.2%~99.9%和 99.7%~99.9%。与疫苗株相应基因片段进行同源性比对,核苷酸(NA)和氨基酸(AA)序列同源性见表 1。

表 1 2021—2022 监测年度新疆兵团 B/Victoria 流感病毒相关基因与疫苗株的同源性(%)  
Table 1 The homology between the genes of the Xinjiang Corps B/Victoria influenza virus and the vaccine strains in the monitoring year of 2021—2022(%)

基因 Gene	B/Brisbane/60/2008 (2016-2018)		B/Colorado/06/2017 (2018-2020)		B/Washington/02/2019 (2020-2021)		B/Austria/1359417/2021 (2021—2022)	
	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA
HA	96.4~97.0	99.3~99.4	98.2~97.6	99.4~99.5	97.6~98.2	99.5~99.6	99.0~99.5	99.7~99.8
NA	98.1~98.4	99.6~99.7	98.8~99.1	99.6~99.7	98.9~99.2	99.7~99.8	98.2~98.5	99.6~99.7
PA	98.0~98.3	99.7~99.7	98.0~98.2	99.7~99.7	99.4~99.7	99.8~99.9	99.1~99.3	99.7~99.8
PB1	97.7~98.4	99.7~99.8	98.3~99.0	99.7~99.8	98.9~99.6	99.8~99.9	99.0~99.6	99.8~99.9
PB2	98.3~98.6	99.7~99.7	98.0~98.2	99.7~99.7	99.5~99.8	99.8~99.9	98.2~98.5	99.7~99.7
NS	98.6~99.2	99.6~99.7	97.8~98.4	99.5~99.6	98.9~99.5	99.7~99.8	98.6~99.2	99.5~99.6
NP	98.2~98.6	99.7~99.8	98.9~99.2	99.7~99.8	99.2~99.5	99.7~99.8	99.2~99.5	99.7~99.8
MP	98.1~98.5	99.6~99.6	98.4~98.8	99.6~99.7	98.3~98.7	99.6~99.7	98.3~98.7	99.6~99.7

## 2 HA 和 NA 基因进化分析

根据 HA 的氨基酸缺失情况,WHO 将 V1A 分支进一步分为三缺失(V1A. 2 及 V1A. 3 分支),二缺失(V1A. 1 分支)及不缺失(代表株)3 种情况。疫苗株 B/Austria/1359417/2021 (2022—2023)、B/Washington/02/2019(2020—2022)属于 V1A. 3 分支代表株,疫苗株 B/Colorado/06/2017(2018—2020)为 V1A. 1 分支代表株,B/Brisbane/60/2008 (2016—2018)为不缺失代表株<sup>[6]</sup>。

将新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流感病毒株的 HA 和 NA 基因序列与 GISAID 下载的疫苗株及其他地区或国际代表株基因序列进行比对,构建 HA 和 NA 基因进化树,结果如图 1。从 HA 基因进化树可以看出,新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流行株均属于 V1A. 3 分支,与 2022—2023 年 WHO 推荐疫苗株 B/Austria/1359417/2021 亲缘关系较近。

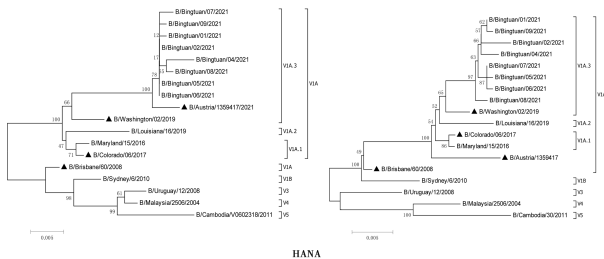


图 1 新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感病毒 HA 和 NA 基因进化树

Fig. 1 The phylogenetic tree of HA and NA genes of B/Victoria strain influenza virus in the monitoring year of Xinjiang Corps in 2021—2022.

NA 基因进化树与 HA 基本一致,在 V1A 大分支内进一步分出 V1A. 1、V1A. 2 和 V1A. 3 分支,新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流行株均属于 V1A. 3 分支,但与 2020—2022 年 WHO 推荐疫苗株 B/Washington/02/2019 亲缘关系较近。

## 3 内源基因进化分析

将新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流感毒株的 HA 和 NA 基因序列与 GISAID

下载的疫苗株及其他地区或国际代表株基因序列进行比对,构建流感病毒 6 个内源基因 PB2、PB1、PA、NP、M 和 NS 进化树,结果如图 2。PB2、PB1、NP、MP 基因进化树与 HA 基本一致,在 V1A 大分支内进一步分出 V1A. 1、V1A. 2 和 V1A. 3 三个分支,新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流行株均属于 V1A. 3 分支,但与 2022—2023 年 WHO 推荐疫苗株 B/Austria/1359417/2021 亲缘关系较近。

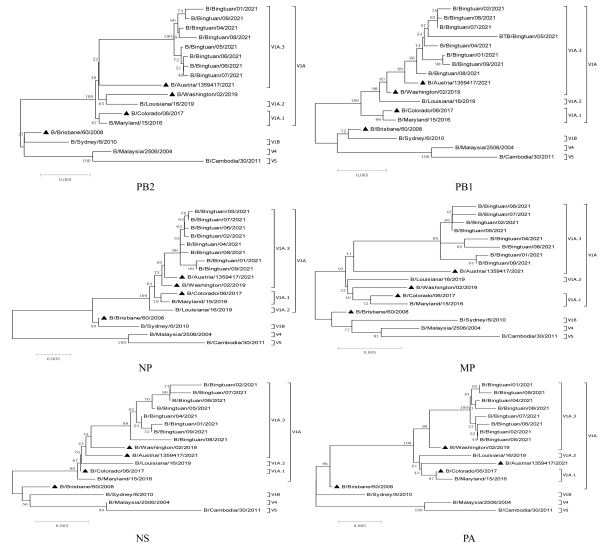


图 2 新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感病毒 6 个内源基因进化树

Fig. 2 The phylogenetic tree of six endogenous genes of B/Victoria strain influenza virus in the monitoring year of Xinjiang Corps in 2021—2022.

NS、PA 基因进化树与 NA 基因基本一致,在 V1A 大分支内进一步分出 V1A. 1、V1A. 2 和 V1A. 3 三个分支,新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流行株均属于 V1A. 3 分支,但与 2020—2022 年 WHO 推荐疫苗株 B/Washington/02/2019 亲缘关系较近。

## 4 HA 和 NA 蛋白序列分析

将新疆兵团 2021—2022 监测年度 8 个 B/Victoria 系流感毒株与疫苗株的 HA 和 NA 蛋白氨基酸序列进行比对分析,获得的突变位点见表 2。

表 2 新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感病毒 HA 和 NA 蛋白突变位点

Table 2 Mutation sites of the amino acids of HA and NA of the influenza B/Victoria lineage in Xinjiang, during 2021—2022 influenza season

疫苗株 Vaccine strains	兵团流行株氨基酸突变位点 The amino acid mutation sites of xinjiang corps epidemic strains	
	HA	NA
B/Brisbane/60/2008(2016-2018)	N144D,Del:177-179,G199E,R294K	I71V,K171N,S246Y,N291D,E309K,D335G
B/Colorado/06/2017(2018-2020)	S14N,H137Q,A142T,G144D,K151E,P159L,N165K,Del:179,V193I,G197E,N210D K216R,R292K,K512R	D4N,N10S,L24F,G184E,K294E(Q),Q322K,A346T
B/Washington/02/2019(2020-2021)	H137Q,A142T,G148R,P159L,N165K,G197E S210D,K216R,R292K,G598V	D4N,N10S,L24F,G184E,K294E(Q)
B/Austria/1359417/2021(2021-2022)	H137Q,G156R,G598V	D4N,N10S,V22A,L24F,G184E,E294Q,V346T,I352V,I410V

本研究中的 8 个毒株与 WHO 推荐的疫苗株对比, HA 的氨基酸有 3~15 个突变位点。B 型流感病毒的抗原表位主要包括 120-loop(116-137)、150-loop(141-150)、160-loop(162-167)和 190-helix(194-202)4 个区域,受体结合位点主要包括 140-loop(136-143)、240-loop(237-242)、190-helix(194-202)及 F95、W158、H191、Y202 等位点<sup>[7-9]</sup>。本研究中的 8 个流行株与 B/Brisbane/60/2008(2016-2018)相比在 N144D 和 G199E 有突变,与 B/Colorado/06/2017(2018-2020)相比在 H137Q、A142T、G144DN165K、G197E 有突变,与 B/Washington/02/2019(2020-2021)相比在 H137Q、A142T、G148R、N165K、G197E 有突变,与 B/Austria/1359417/2021(2021-2022)相比在 H137Q 有突变。

8 个 B/Victoria 系流感病毒株与 WHO 推荐的疫苗株对比, NA 蛋白有 5~9 个突变位点。B 型流感病毒 NA 的活性部位及辅助位点高度保守,包括 8 个活性位点(R116、D149、R150、R223、E275、R292、R374、Y409)及 11 个辅助位点(E117、R154、W177、S178、D197、I221、E226、H273、E276、N294、E428)<sup>[10-11]</sup>。本研究监测到的 B 型流感病毒虽然在 NA 基因和氨基酸序列上发生了多个位点的突变,但是突变位点均不在活性部位和辅助位点,说明监测到的病毒突变未影响到毒株的药物敏感性。

## 讨 论

流感病毒属于正粘病毒科,是单股、负链、分节段的 RNA 病毒,根据病毒核蛋白和基质蛋白分为甲、乙、丙、丁(或 A、B、C、D)四型<sup>[8]</sup>。其中 B 型流感病毒根据免疫原性差异分为 Yamagata 系和 Victoria 系,目前虽然 B 型流感尚未造成过大流行,但每年的流感季中伴随 A 型流感共同形成了季节性流行,并且会造成区域性爆发,从而带来严重的疾病负担,因此 B 型流感的致病性和危害性不可低估。

新冠肺炎疫情的发生对流感流行造成了一定影响<sup>[5]</sup>。自 2020 年 3 月开始,流感在我国呈极低流行水平,其中南方地区从 2020 年底至 2021 年 9 月流感活动呈缓慢升高,北方地区仅 2021 年 3~5 月有短期低水平流行。自 2021 年 10 月起,南、北地区先后开始进入秋冬高发季节并在 2022 年初达到冬季峰值,2022 年 3 月逐步回落至低水平,流行株以 B/Victoria 系为主<sup>[1]</sup>。本研究分析了新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感毒株的 HA、PB2、PB1、NP、MP、NA、NS、PA 8 个基因片段序列,通过基因进化树分析发现 8 个 B/Victoria 系流行株均属于 V1A.3 分支, HA、PB2、PB1、NP、MP 基因与 2022-2023 年 WHO

推荐疫苗株 B/Austria/1359417/2021 亲缘关系较近,而 NA、NS、PA 基因与 2020-2022 年 WHO 推荐疫苗株 B/Washington/02/2019 亲缘关系较近,表明 WHO 2022-2023 年推荐疫苗株的抗原组分与兵团地区流行株更接近,具有更强的免疫原性。

B 型流感病毒的抗原表位主要包括 120-loop(116~137)、150-loop(141~150)、160-loop(162~167)和 190-helix(194~202)4 个区域,受体结合位点主要包括 140-loop(136~143)、240-loop(237~242)、190-helix(194~202)及 F95、W158、H191、Y202 等位点<sup>[7-9]</sup>,本研究与 WHO 推荐的疫苗株对比,均存在不同程度的蛋白位点突变,而与最新的疫苗株相比只有 1 个抗原表位(H137Q)发生了漂变,说明 WHO 最新推荐的疫苗株基本覆盖了 B 型流感病毒高频突变的抗原表位,但是仍然有关键抗原表位存在突变,表明病毒抗原表位漂变存在极大的不确定性,预测的疫苗序列难以覆盖所有的潜在突变位点,因此需要不断检测本地区 B 型流感病毒的基因特征,及时发现新的变异株,为预防 B 型流感病毒的流行提供及时的检测数据。

目前国内治疗流感常用的奥司他韦为代表的神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒药物的作用机制是通过竞争结合 NA 的特异性结构域,使 NA 无法切断 HA 与唾液酸的结合,从而抑制病毒粒子的释放与扩散<sup>[12-14]</sup>。因此, B/Victoria 系流感病毒 NA 蛋白上的耐药性突变可降低药物的有效性。新疆兵团 2021—2022 监测年度 B/Victoria 系流感病毒流行株均未发生氨基酸改变,说明病毒仍对神经氨酸酶抑制剂敏感。

本研究分析了 2021—2022 年度新疆兵团辖区流行的 8 个 B/Victoria 系流感病毒流行株均属于 V1A.3 分支,与 2022-2023 年 WHO 推荐疫苗株 B/Austria/1359417/2021 亲缘关系较近。通过分析病毒 HA 基因及氨基酸序列发现,所监测到的毒株与 WHO 推荐的疫苗株间仍然存在关键抗原表位漂变情况,但 NA 氨基酸突变并未影响到毒株的耐药性。存在抗原漂变提示仍需加强对本地区 B 型流感病毒的监测,为流感的防控提供更为精准的参考依据。

## 【参考文献】

- [1] Zaraket H, Hurt AC, Clinch B, et al. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management[J]. *Antiviral Res.* 2021(185):104970.
- [2] Spoto S, Valeriani E, Locorriere L, et al. Influenza B virus infection complicated by life-threatening pericarditis: a unique case-report and literature review[J]. *BMC Infect Dis.* 2019, 19(1):40.

(下转 629 页)



普通实验室内进行,且方法简单、成本低廉,具有较高的特异性,可作为 SARS-CoV-2 进入抑制剂的筛选模型对天然小分子化合物进行筛选,为冠状病毒药物的研发提供了一种检测途径。

【参考文献】

- [1] 龙昕雁,罗荣华,郑永唐. 新型冠状病毒进入细胞抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报,2021,37(8):1037-1041.
- [2] 蓝巧帅,夏帅,陆路,等. 以不变应万变:高效广谱抗新冠病毒疫苗和药物防控现在和未来的冠状病毒疫情[J]. 中国科学基金,2022,36(4):635-643.
- [3] Kumar S, Saxena SK. Structural and molecular perspectives of SARS-CoV-2[J]. Methods,2021(195):23-28.
- [4] Wang L, Cheng G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa[J]. J Med Virol,2022,94(4):1728-1733.
- [5] Xia S, Liu M, Wang C, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion[J]. Cell Res,2020,30(4):343-355.
- [6] Louis JM, Baber JL, Clore GM. The C34 peptide fusion inhibitor binds to the six-helix bundle core domain of HIV-1 gp41 by

displacement of the C-terminal helical repeat region [J]. Biochemistry,2015,54(45):6796-6805.

- [7] Takayama K. *In vitro* and animal models for SARS-CoV-2 research[J]. Trend Pharmacological Sci,2020,41(8):513-517.
- [9] Wrapp D, Wang N, Corbett KS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. Science (New York, N. Y.),2020,367(6483):1260-1263.
- [10] Xia S, Yan L, Xu W, et al. A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike [J]. Science Advances,2019,5(4):eaav4580.
- [11] 威海燕,闫千千,付正豪,等. 新型冠状病毒主蛋白酶抑制剂的筛选方法研究进展[J]. 生命的化学,2021,41(2):207-214.
- [12] Lu L, Liu Q, Zhu Y. Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor [J]. Nature Communications,2014(5):3067.
- [13] 石哲芳,魏雪玲,刘奇. HIV-1 临床株 SC42 无感染性细胞-细胞融合模型的构建[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(8):892-895,900.
- [14] 石哲芳,罗春雨,李亚飞,等. HIV NL4-3 病毒株非感染性细胞-细胞融合模型的构建[J]. 中国人兽共患病学报,2022,38(6):496-501.

【收稿日期】 2022-12-21 【修回日期】 2023-03-01

(上接 624 页)

- [3] Yazici OP, Turanli EE, Metin H, et al. Severe influenza virus infection in children admitted to the PICU: Comparison of influenza A and influenza B virus infection[J]. J Med Virol,2022,94(2):575-581.
- [4] Saverio C, Gabriela K, Veronica VG, et al. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century [J]. PLoS One, 2019, 14 (9): e0222381.
- [5] Huang WJ, Cheng YH, Tan MJ, et al. Epidemiological and virological surveillance of influenza viruses in China during 2020-2021[J]. Infect Dis Poverty,2022,11(1):74.
- [6] Worldwide Influenza Centre/WHO CC for Reference & Research on Influenza. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2021 - 2022 [R]. London, United Kingdom: The Francis Crick Institute,2021.
- [7] Ni F, Kondrashkina E, Wang Q. Structural basis for the divergent evolution of influenza B virus hemagglutinin-ScienceDirect [J]. Virology,2013,446(1-2):112-122.
- [8] Wang QH, Tian X, Chen XR, et al. Structural basis for receptor specificity of influenza B virus hemagglutinin[J]. Proc Natl Acad

Sci U S A,2007,104(43):16874-168749.

- [9] Chen R, Holmes EC. The evolutionary dynamics of human influenza b virus[J]. J Mol Evol,2008,66(6):655-663.
- [10] WHO. Fact sheet on influenza (seasonal) [EB/OL]. (2018-11-06)[2022-07-30]https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal).
- [11] 吴巨龙,孙林,张圣洋,等. 山东省 2017-2018 年 B 型流感病毒药物敏感性检测及神经氨酸酶基因特征分析[J]. 中国人兽共患病学报,2019,35(3):229-233.
- [12] Colman PM, Hoyne PA, Lawrence MC. Sequence and structure alignment of paramyxovirus hemagglutinin -neuraminidase with influenza virus neuraminidase[J]. J Virol,1993,67(6):2972-2980.
- [13] Mazhar H, Henry G, Yhew HT, et al. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management[J]. Infect Drug Resist,2017(10):121-134.
- [14] Zoltan V, Peter T. Extinction of the influenza B yamagata line during the COVID pandemic-implications for vaccine composition [J]. Viruses,2022,14(8):1745.

【收稿日期】 2023-01-09 【修回日期】 2023-03-21