· 流行病与统计方法 ·

2022—2025 年贵州省流感病毒流行情况及 A(H1N1)pdm09 亚型流感病毒耐药性分析

柯倩,吴萍,郑菊,庄丽
贵州省疾病预防控制中心实验中心病毒科,贵州 贵阳 550004

摘要:目的　监测 2022—2025 年贵州省流感流行情况并对 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒耐药情况进行分析,为流感病毒的预防控制及临床药物治疗提供依据。**方法**　收集贵州省 2022—2025 年国家级流感监测数据并采用描述性方法进行分析。选取贵州省 2022—2025 年分离鉴定的 64 株 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒,利用荧光发光法进行耐药性表型检测,对 oseltamivir 及 zanamivir 的药物敏感性变化进行分析。对流感毒株进行 NA 基因测序,利用生物信息学软件分析相关耐药基因的氨基酸位点突变情况。**结果**　2022—2025 年贵州省流感病毒呈交替或共同流行态势。64 株 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒均对 oseltamivir 和 zanamivir 敏感。其中,对 oseltamivir 的 IC_{50} 平均值为 0.448(0.126 ~ 1.013)nmol/L,对 zanamivir 的 IC_{50} 平均值为 0.308(0.112 ~ 0.855)nmol/L。测序获得 46 株 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒 NA 基因,其均属于 6B.1 分支,在进化树上交叉分布,NA 蛋白未发现酶活性催化位点及耐药位点突变。**结论**　2022—2025 年贵州省流感病毒呈交替或共同流行态势,A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒对 oseltamivir 及 zanamivir 敏感,临床上可继续使用此类药物。

关键词:A(H1N1) pdm09 亚型流感;耐药;神经氨酸酶
中图分类号:R511.7　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003 - 8507(2026)08 - 1365 - 06
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202512211

Epidemiological situation of influenza viruses and drug resistance analysis of influenza A(H1N1) pdm09 subtype, Guizhou, 2022 - 2025

KE Qian, WU Ping, ZHENG Ju, ZHUANG Li
Virology Department, Experimental Center of Guizhou Province Center for Disease Control and Prevention, Guiyang, Guizhou 550004, *China*

Abstract: Objective　To monitor the epidemiological dynamics of influenza in Guizhou Province from 2022 to 2025 and analyze the resistance of influenza A(H1N1) pdm09 subtype viruses to neuraminidase inhibitors, so as to provide evidence for influenza prevention and control as well as clinical drug therapy. **Methods**　Influenza - like illness (ILI) surveillance data from sentinel hospitals within Guizhou Province's national influenza surveillance network (2022—2025) were collected and analyzed using descriptive methods. Sixty - four influenza A(H1N1) pdm09 subtype viruses isolated and identified in Guizhou Province from 2022 to 2025 were selected. A fluorescence - based luminescence assay was employed to perform phenotypic drug resistance testing on the selected influenza viruses, and the changes in drug susceptibility to oseltamivir and zanamivir were analyzed. NA gene sequencing of the influenza strains was carried out, and bioinformatics software was used to analyze the amino acid site mutations of relevant drug - resistant genes. **Results**　Between 2022 and 2025, influenza viruses in Guizhou Province exhibited an alternating or co - circulation epidemic pattern. All 64 isolated A(H1N1) pdm09 subtype influenza virus strains were sensitive to oseltamivir and zanamivir. The mean IC_{50} value for oseltamivir was 0.448 nmol/L (range: 0.126 - 1.013 nmol/L), and for zanamivir, it was 0.308 nmol/L (range: 0.112 - 0.855 nmol/L). Sequencing was performed on the NA genes of 46 A(H1N1) pdm09 strains. All sequenced viruses were classified into clade 6B.1 and were interspersed on the phylogenetic tree without forming distinct clusters. No mutations were identified at the enzyme active catalytic sites or known

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合平台人才 - ZDSYS[2023]004);贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般 025);贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般 028);贵州省疾控中心青年科学基金(2023 - E - 2);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwkj2026 - 463)
作者简介:柯倩(1995—),女,硕士,主管技师,研究方向:呼吸道病毒检测与研究
通信作者:庄丽,E - mail:419431096@qq.com

resistance sites in the NA gene. **Conclusion** From 2022 to 2025, influenza viruses in Guizhou Province showed an alternating or co - circulation pattern. The A (H1N1) pdm09 subtype remained sensitive to oseltamivir and zanamivir, supporting the continued clinical use of this drug class.

Keywords: Influenza A(H1N1) pdm09 subtype; Drug resistance; Neuraminidase

流感是一种由流感病毒引起并对全球人口均有影响的传染病。甲型流感病毒于 1933 年第一次被分离出,可在各种鸟类和哺乳动物(包括野生动物和养殖动物)中传播,这种跨宿主传播能力偶尔会导致大流行爆发,在流感病毒中具有重要临床意义。A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒是一种新型四重配型病毒,其基因组由两种猪源病毒、一种禽源病毒和一种人源病毒组成。流感病毒具有很强的抗原变异倾向和大流行的潜力,该病可以多种方式发展,从无症状感染或轻微的呼吸道症状,到急性发作的高热、寒战和全身酸痛,甚至死亡[1]。在大多数季节性流感流行期间,儿童的感染率通常高于成人[2]。例如,美国每年约有 3% ~11% 的人口出现有症状流感感染,其中儿童的年均发病率约为 8.7%,远高于成人的 5.1%[3]。从全球范围看,季节性流感每年可导致约 300 万至 500 万重症病例,并造成约 29 万至 65 万例相关死亡[4]。

抗病毒药物在流感的预防和治疗策略中,是一项不可或缺的有效措施[5-7]。神经氨酸酶抑制剂(Neuraminidase inhibitor, NAI)是目前治疗人类流感最常用的处方药。NAI 如 oseltamivir 和 zanamivir 通过结合神经氨酸酶(Neuraminidase, NA)高度保守的酶活性中心,从而抑制神经氨酸酶,阻止病毒粒子从感染细胞分裂并扩散到其他宿主细胞而发挥抗病毒作用[8]。对于疑似或确诊感染流感的患者,建议尽快开始使用此类药物进行治疗。

尽管 NAI 疗效显著,但在选择性压力下自然发生或获得的 NA 突变已被证明可减少药物结合,从而影响 NAI 的有效性[9]。此外,NA 酶活性位点的错义突变可能会破坏催化结构域,改变 NA 空间构象阻断抑制剂结合,最终导致病毒对 NAI 产生耐药性[10]。2018 年至 2020 年间的全球甲型流感 A(H1N1) pdm09 病毒的 NAI 耐药率高达 1.3%,其中超过 75% 的耐药病例由 H275Y 突变介导[11]。为了解 2022—2025 年贵州省流感流行情况及 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒对 NAI 药物耐药变化趋势,监测耐药基因变异情况。本研究利用荧光发光法对贵州省甲型 H1N1 流感病毒进行耐药性表型检测及 NA 基因测序后分析相关基因变异情况,明确贵州省流感耐药现状,为贵州省流感防控及临床治疗提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 *病例资料来源* 经“中国流感监测信息系统”,收集贵州省在 2022 年 4 月至 2025 年 3 月期间上报的流感样病例(Influenza - like illness, ILI)鼻咽拭子样本检测数据。病例定义为:体温≥38 ℃,并伴有咽痛或咳嗽中至少一种症状。哨点医院采集发病 3 天内的 ILI 样本送至流感监测网络实验室进行核酸检测。

1.2 *流感毒株来源* 本研究病毒株来源于贵州省流感监测网络实验室分离、贵州省省级流感参比中心复核鉴定的流感毒株。对核酸检测阳性样本采用 MDCK 细胞及鸡胚进行病毒分离,经省级流感参比中心复核鉴定后,以血凝滴度≥1:16 为初筛标准,并采用分层取样策略以确保地理代表性:将贵州省各市(州)作为分层单元,从各层基本等量选取符合标准的毒株,合计纳入 64 株。所有实验均在相同条件下集中完成。

1.3 *神经氨酸酶抑制试验* 选取临床上常用的 oseltamivir 及 zanamivir 两种药物,参照《全国流感监测技术指南(2017 版)》中荧光发光法,对贵州省流感病毒进行耐药性表型检测。检测使用 Thermo Fisher Scientific 公司生产的 NA - Fluor™ Influenza Neuraminidase Assay Kit 试剂盒。实验所需的参考毒株及待测药物(oseltamivir, zanamivir)均来自中国疾控中心。敏感参考株为 A/Ⅲinois/45/2019 (H1 pdm09),耐药参考株为 A/Alabama/03/2020 (H1 pdm09)。使用 Envision (PerkinElmer)96 孔板检测仪器读取荧光信号值。通过 GraphPad Prism 9 计算半数抑制浓度(Half Maximal Inhibitory Concentration, IC_{50})。参照判定标准,对 A 型流感病毒检测结果作如下判读:若病毒的 IC_{50} 值低于敏感株对照 IC_{50} 值的 10 倍,则判定为对神经氨酸酶抑制剂敏感。

1.4 *基因扩增及测序* 对贵州省参与耐药实验检测的 46 株 A(H1N1) pdm09 亚型流感毒株进行全基因组高通量测序。使用西安天隆科技有限公司的 DNA/RNA 提取试剂进行病毒核酸提取,随后用华大智造有限公司 MEGIEasy 呼吸道微生物基因组扩增试剂盒进行基因组扩增。采用 MEGIEasy Fast PCR - FREE 酶切文库制备模块进行纯化及文库制备,按照双链 DNA 荧光定量试剂盒的操作说明对文库进行定量,要求最终文库浓度大于或等于 0.8 ng/μl;MEGIEasy 双 Barcode 环化模块进行文库产物环化,单链环化产物使用 Quibit ssDNA Assay Kit 单链 DNA 荧光定量试剂盒进行定量,要求结果大于或等于 15 ng;所制备

DNB 结果需大于或等于 8 ng/μl，随后采用 MGISEQ－2000RS 高通量快速测序试剂盒及快速测序载片进行测序。使用华大智造有限公司自动化样本制备系统及基因测序仪完成二代测序，在 MGI FluTrack 分析系统（V 1.0）中完成序列拼接及组装，所有样本的 Q30 碱基百分比均大于 96%。

1.5 *构建进化树及氨基酸位点分析*　通过全球共享流感数据倡议组织 GISAID 数据（https://gisaid.org/）下载 A（H1N1）pdm09 亚型流感疫苗株 NA 序列。本研究以世界卫生组织近年推荐的流感疫苗株作为参比株，主要为 A/Victoria/4897/2022（H1）（适用于鸡胚培养疫苗）和 A/Wisconsin/67/2022（H1）（适用于细胞培养疫苗）。应用 MEGA 11.0.13 中 Clustal W 方法进行核苷酸序列比对，采用邻接法构建系统进化树，Bootstrap 值设置为 1 000。

2　结　果

2.1 *贵州省流感流行情况*　在 2022 至 2025 年的流感监测周期内，贵州省流感监测网络哨点医院累计采集符合定义的 ILI 样本 82 360 份。经流感监测网络实验室检测，流感病毒阳性共 16 844 例，检出阳性率为 20.45%。检出病例中，A（H1N1）pdm09 阳性 5 408 例，A（H3N2）阳性 9 682 例，B（Victoria）阳性 1 716 例，混合感染 38 例，未检出 B（Yamagata）。2022—2023 年度 A（H1N1）pdm09 及 A（H3N2）亚型均有流行，以 A（H3N2）亚型为主。2023—2024 年度 A（H3N2），B（Victoria）亚型共流行，以 A（H3N2）为主导。2024—2025 年度以 A（H1N1）pdm09 亚型为主要流行株，其余亚型流行强度较低，见图 1。

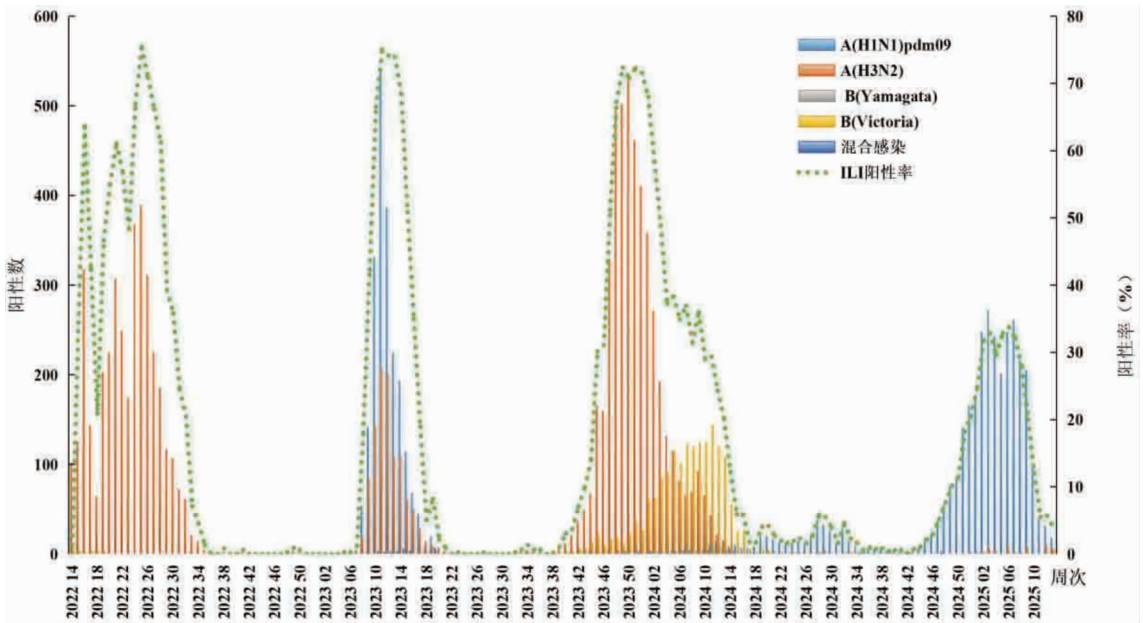
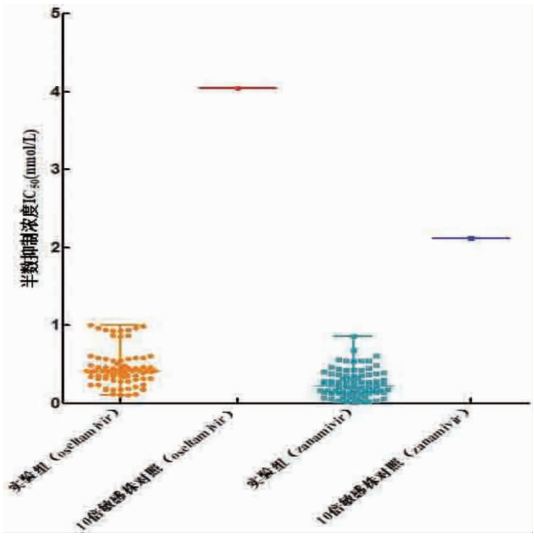


图 1　2022—2025 年贵州省流感检测阳性结果周分布

Fig. 1　Weekly distribution of influenza positive test results in Guizhou Province from 2022 to 2025

2.2 *对神经氨酸酶抑制剂药物的敏感性分析*　对 2022—2025 年流感流行季贵州省流感毒株进行耐药性表型检测，64 株 A（H1N1）pdm09 亚型流感毒株对 oseltamivir 的 IC_{50} 平均值为 0.448（0.126 ~ 1.013）nmol/L；对 zanamivir 的 IC_{50} 平均值为 0.308（0.112 ~ 0.855）nmol/L。结果详见图 2。参考敏感毒株 A/Ⅲinois/45/2019（H1 pdm09）对这两种药物的平均 IC_{50} 值分别为 0.404 nmol/L 和 0.212 nmol/L。本次选取的 64 株流感毒株 IC_{50} 在药物敏感参考株 IC_{50} 值 10 倍以内，提示本研究 2022—2025 年贵州省流行的 A（H1N1）pdm09 亚型流感病毒对 oseltamivir 与 zanamivir 两种 NAI 保持敏感。

2.3 *NA 分子进化树、同源性分析*　本研究中所有流感样本的测序平均覆盖度均在 98% 以上，平均测序深度约达 110 000×。对贵州省 46 株 2022—2025 年 A（H1N1）pdm09 亚型流感进行 NA 序列分析，其核苷酸同源性为 96.91% ~ 100%，氨基酸同源性为 96.11% ~ 100%。与 2021—2023 年度疫苗株 A/Wisconsin/588/2019（H1）的核苷酸、氨基酸的同源性分别为 98.13% ~ 99.28%、97.12% ~ 99.28%。与 2023—2026 年度疫苗株 A/Victoria/4897/2022（H1）的核苷酸、氨基酸的同源性分别 97.12% ~ 99.28%、96.76% ~ 99.35%。2022—2025 监测年度流行的 A（H1N1）pdm09 亚型流感病毒均具有 V13I、



注：不同 NAI 药物对 A(H1N1) pdm09 流感病毒 IC_{50}，参考敏感株对 oseltamivir 与 zanamivir 平均 IC_{50} 值分别为 0.404 nmol/L 和 0.212 nmol/L。

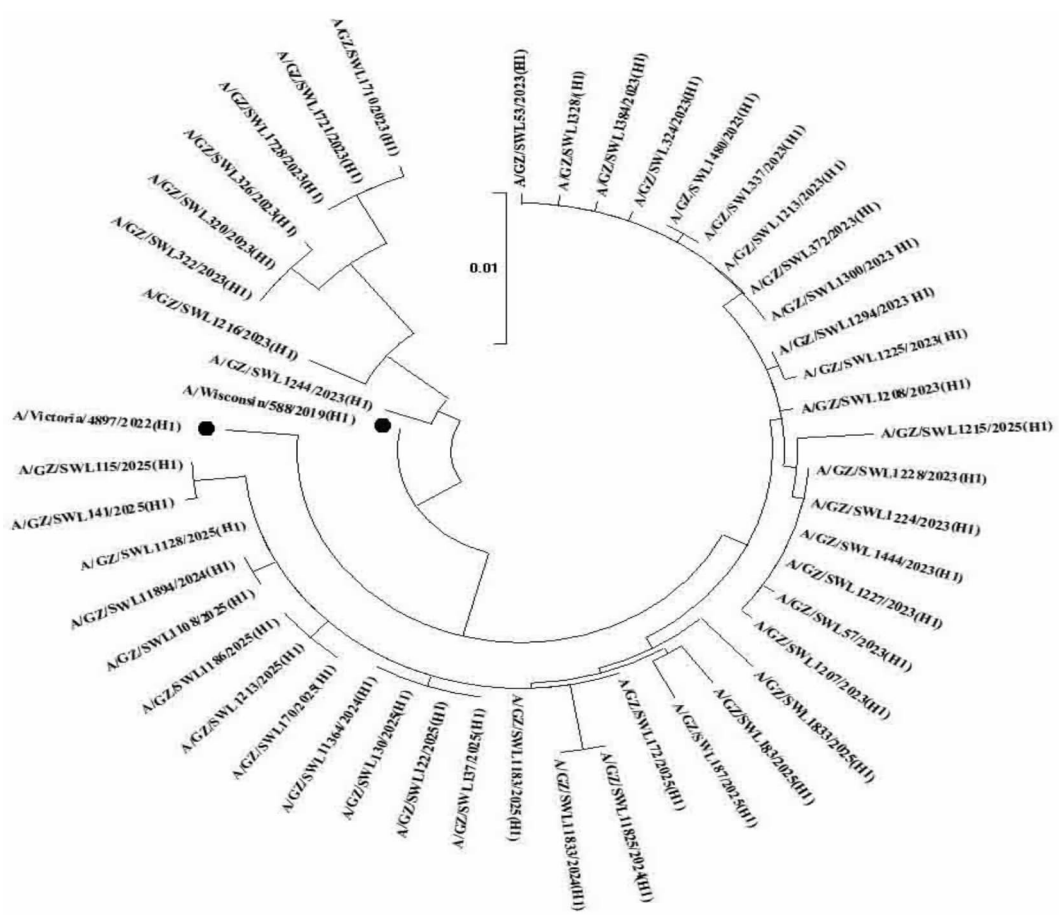
图 2　贵州省 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒神经氨酸酶耐药实验结果

Fig. 2　Neuraminidase drug resistance test results of influenza A (H1N1) pdm09 subtype virus in Guizhou Province

I34V 和 I314M 氨基酸位点的共同突变，属于 6B.1 分支。NA 基因进化树如图 3 所示。

2.4　A(H1N1) pdm09 亚型流感神经氨酸酶活性位点及耐药位点分析　流感病毒 NAI 的研究设计是基于 NA 活性位点，酶活性相关位点包括与底物相互结合的 8 个催化氨基酸：118 位(R)、151 位(D)、152 位(R)、225 位(R)、277 位(E)、293 位(R)、368 位(R)和 402(Y)位，以及 11 个辅助氨基酸位点：119 位(E)、156 位(R)、179 位(W)、180 位(S)、199 位(D)、223 位(I)、228 位(E)、275 位(H)、278 位(E)、295 位(N)、425 位(E)。序列比对结果显示，贵州省分离的 46 株 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒中，上述所有酶活性相关位点以及与 NAI 耐药性相关的 H275、D199、I223、S247、N295 等关键位点均未发生突变。同时，位于 NA 蛋白 N 端第 140 ~ 157 位的抗原决定簇区域亦保持稳定，未检出氨基酸改变。

2.5　A(H1N1) pdm09 亚型流感糖基化位点分析　参考疫苗株 A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)的 NA 蛋白序列共包含 8 个潜在糖基化位点，分别位于第 42、



注：●为疫苗株。

图 3　贵州省 A(H1N1) pdm09 亚型流感病毒 NA 基因系统进化树

Fig. 3　Phylogenetic analysis of the neuraminidase gene in influenza A(H1N1)pdm09 viruses from Guizhou Province

50、58、63、68、88、146 和 235 位。本次选取的 46 株 A（H1N1）pdm09 亚型流感毒株有 41 株与疫苗株 A/Wisconsin/588/2019（H1）的糖基化位点完全一致，2 株流感毒株因发生 N50S 突变，致使第 50 位糖基化位点缺失；2 株流感毒株第 68 位糖基化位点由 NIS 突变为 NIR，此处糖基化位点缺失；1 株流感毒株因发生 S90P 突变，导致其第 88 位糖基化位点缺失。疫苗株 A/Wisconsin/588/2019（H1）及本研究中所有毒株均存在 N386K 位点突变，无 386NFS 糖基化位点。

3　讨　论

流感的流行情况在不同年份、不同季节差异较大，受气候、其他传染病流行状况等多种因素影响，呈现出明显的地区与季节特征。本研究显示，贵州省各年度流行毒株有所不同，呈交替或共同流行态势。其中，2022—2023 年度，贵州省主要以 A（H3N2）和 A（H1N1）pdm09 亚型流感为主要流行株，呈冬春季和夏季双峰分布。2023—2024 年，A（H3N2）和 B（Victoria）亚型为优势毒株，2024—2025 年则以 A（H1N1）pdm09 亚型流感为主，同期其余亚型流感呈零星散发状态。2022—2025 年间，贵州省均未检出 B（Yamagata）亚型流感病毒。流感呈交替或共同流行态势与其他省份一致[12-14]，其可能原因为特定型别流感病毒在人群中流行后，可诱导机体产生特异性抗体，随着人群免疫水平逐步提升并形成免疫屏障，为流行病毒株提供了持续的免疫选择压力，进而驱动了不同亚型流感病毒在全球及地区范围内呈现周期性的交替流行特征。

针对流感病毒感染的预防与治疗，WHO 推荐使用 NAI。随着以 oseltamivir 和 zanamivir 为代表的 NAI 在临床上的广泛应用，国际上均已有耐药毒株的报道。研究表明[11,15]，流感病毒 NA 蛋白 H275Y、E119V 突变影响与 NAI 的相互作用，使得流感病毒对 oseltamivir 表现出耐药性。其他导致对 oseltamivir 产生耐药性的 NA 蛋白突变包括 A（H1N1）pdm09 亚型流感病毒的 I223R 突变、H7N9 流感株的 R292K 突变；此外，H7N9 中的 Q136K 突变主要导致对 zanamivir 的耐药。在 A（H1N1）pdm09 病毒中，I223R 与 H275Y 等组合突变会增强病毒对 oseltamivir 的耐药水平。目前贵州省临床上应用较多的 NAI 药物为 oseltamivir 及 zanamivir。为及时准确掌握贵州省 A（H1N1）pdm09 亚型流感毒株对 NAI 是否耐药及抗流感药物耐药变化趋势，本研究同时采用耐药性表型检测及基因验证对贵州省 A（H1N1）pdm09 亚型流感病毒进行耐药性分析。结果表明，待测流感毒株 IC_{50} 值均在 NAI 敏感株 IC_{50} 值 10 倍以内，且 NAI 敏感性相关的关键位点均未发生突变，提示 2022—2025 年贵州省流行的 A（H1N1）pdm09 亚型流感病毒对 NAI（oseltamivir 和 zanamivir）敏感，临床上可继续使用此类药物。

NA 是同源四聚体形式的 II 型跨膜蛋白，呈现典型的“蘑菇状”空间构象，其核心功能是催化末端唾液酸的水解，发挥受体破坏酶的作用，贯穿于病毒生命周期的多个关键环节。在病毒入侵阶段，NA 能够特异性切割呼吸道上皮细胞的受体，清除病毒与靶细胞结合的空间障碍，从而使病毒成功感染上皮细胞。此外，NA 还能通过调控与宿主细胞膜的相互作用，促进膜融合过程。对贵州省 2022 至 2025 年流行的 A（H1N1）pdm09 亚型流感病毒进行系统发育分析发现，虽然毒株间保持了较高的核苷酸同源性，但在进化树上分布于不同的分支，表明病毒基因组在持续传播过程中已积累了一定程度的变异。对 NA 氨基酸进行分析，本研究 A（H1N1）pdm09 毒株均检测到 V13I 与 I34V 等替代突变，与既往监测结果[16]一致。这些突变的普遍存在，提示其可能是该病毒在人群中长期流行与适应性进化的分子标志。未发现 46 株病毒发生酶活性催化位点变异及耐药位点突变，这提示 NA 蛋白的关键功能性区域在进化上保持了高度的结构保守性。

NA 蛋白通过糖基化形成的寡糖侧链，对其结构的稳定性和功能发挥具有重要作用。本研究中所有 A（H1N1）pdm09 亚型流感毒株均具有 146 位糖基化位点，该位点的糖基化状态是维持病毒正常组织趋向性的关键因素，其缺失可能会削弱病毒对神经系统的定向感染能力，146 位糖基化位点在人、猪及禽类宿主的 N1 亚型流感病毒中均呈现保守性。2022—2025 年贵州省株 A（H1N1）pdm09 亚型流感毒株 NA 蛋白均携带 N386K 位点突变，这与崔薇等人[17]结果一致。N386K 突变使 386NFS 糖基化位点丢失，进而导致 NA 蛋白的结构稳定性下降[11]。

迄今为止流感仍然是一个持续的公共卫生挑战，因其基因易发生突变，尤其是核苷酸突变发生在血凝素和 NA 基因上时，可能引起流感病毒抗原漂移和转变，改变病毒的致病性与传播能力。所以流感病毒监测对于识别新毒株、流行的预测及疫苗战略至关重要。相关研究数据显示，国内目前已存在发生 H275Y 突变的流感病毒[17-18]。应加强监测流感毒株耐药性，宣传流感等呼吸道传染病的预防知识，为流感的防控以及指导抗流感药物的选择和使用提供实验依据。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

（下转第 1409 页）

implications for China[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2024, 40(7): 636 – 643. (In Chinese)

[11] 何源,邓辉,王文斟,等. 2020—2022 年重庆市食源性单核细胞增生李斯特菌流行状况及耐药研究[J]. 现代预防医学,2023,50(24):4532 – 4536.
He Y, Deng H, Wang WZ, et al. Epidemic status and drug resistance of foodborne Listeria monocytogenes, Chongqing, 2020 – 2022[J]. Modern PreventiveMedicine, 2023, 50(24): 4532 – 4536. (In Chinese)

[12] 孙婷婷,李雪,王伟杰,等. 辽宁省 2021—2022 年食品中单核细胞增生李斯特氏菌分子血清分型及耐药性分析[J]. 中国热带医学,2024,24(4):468 – 471, 498.
Sun TT, Li X, Wang WJ, et al. Molecular serotyping and antibiotic resistance of Listeria monocytogenes isolates fromLiaoning Province,2021 – 2022[J]. China Tropical Medicine, 2024, 24(4): 468 – 471, 498. (In Chinese)

[13] Li WW, Bai L, Fu P, et al. The epidemiology of listeria monocytogenes in China[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2018, 15(8): 459 – 466.

[14] 闫韶飞,甘辛,胡豫杰,等. 熟肉制品中单核细胞增生李斯特氏菌耐药及致病的遗传分析[J]. 中国食品卫生杂志,2021,33(6):697 – 702.
Yan SF, Gan X, Hu YJ, et al. Antimicrobial and pathogenic characterization of Listeria monocytogenes isolated from ready – to – eat meats[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2021, 33(6): 697 – 702. (In Chinese)

[15] Harter E, Wagner EM, Zaiser A, et al. Stress survival islet 2, predominantly present in listeria monocytogenes strains of sequence type 121, is involved in the alkaline and oxidative stress responses[J]. Applied and Environment Microbiology, 2017, 83(16): e00827 – 17.

收稿日期:2025-11-26

(上接第 1369 页)

参考文献

[1] Influenza KLS. Seasonal influenza(Flu)[J]. Nurs. Clin. N. Am, 2019, 54: 227 – 243. (In Chinese)

[2] Ryu S, Cowling BJ. Human influenza epidemiology[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2021, 11(12): a038356.

[3] Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States[J]. Clinical Infectious Diseases, 2018, 66(10): 1511 – 1518.

[4] Li J, Zhang Y, Zhang X, et al. Influenza and Universal vaccine research in China[J]. Viruses, 2022, 15(1): 116.

[5] Kumari R, Sharma SD, Kumar A, et al. Antiviral approaches against influenza virus[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2023, 36(1): e0004022.

[6] Bonomini A, Mercorelli B, Loregian A. Antiviral strategies against influenza virus: an update on approved and innovative therapeutic approaches[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2025, 82(1): 75.

[7] Meseko C, Sanicas M, Asha KMI, et al. Antiviral options and therapeutics against influenza: history, latest developments and future prospects[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13: 1269344.

[8] 任永成,杨博元,王静,等. 抗流感病毒药物联合应用的研发及进展[J]. 药学学报,2025,60(4):884 – 894.
Ren YC, Yang BY, Wang J, et al. Research development and progress of anti – influenza drug combinations[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2025, 60(4): 884 – 894. (In Chinese)

[9] Zhang XJ, Ross TM. Anti – neuraminidase immunity in the combat against influenza[J]. Expert Review of Vaccines, 2024, 23(1): 474 – 484.

[10] Gubareva L, Mohan TE. Antivirals targeting the neuraminidase[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2022, 12(1): a038455.

[11] Xu J, Luo Q, Huang Y, et al. Influenza neuraminidase mutations and resistance to neuraminidase inhibitors[J]. Emerging Microbes & Infections, 2024, 13(1): 2429627.

[12] 赵丹,周洋,毛志鹏,等. 2014—2023 年昆明市流行性感冒流行特征分析[J/OL]. 预防医学情报杂志:1 – 9[2026 – 03 – 17]. https://doi.org/10.19971/j.cnki.1006 – 4028.250083N.
Zhao D, Zhou Y, Mao ZP, et al. Analysis of the epidemiological characteristics of influenza in Kunming City from 2014 to 2023[J/OL]. Journal of Preventive Medicine Information, 1 – 9[2026 – 03 – 17]. https://doi.org/10.19971/j.cnki.1006 – 4028.250083N. (In Chinese)

[13] 李称,杜新鑫,王佳琦,等. 2016—2023 年北京市朝阳区流行性感冒流行特征及病原学分析[J]. 现代预防医学,2025,52(6):1001 – 1005.
Li C, Du XX, Wang JQ, et al. Epidemiological characteristics and pathogenetic analysis of influenza in Chaoyang District, Beijing, 2016 – 2023[J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(6): 1001 – 1005. (In Chinese)

[14] 李金儒,高钰,张婧菲,等. 2018—2022 年青岛市流行性感冒流行特征分析[J]. 中华疾病控制杂志,2024,28(6):651 – 656, 744.
Li JR, Gao Y, Zhang JF, et al. Analysis on epidemiological characteristics of influenza in Qingdao City, 2018 – 2022[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2024, 28(6): 651 – 656, 744. (In Chinese)

[15] Hussain S, Meijer A, Govorkova EA, et al. Global update on the susceptibilities of influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap – dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2020 – 2023[J]. Antiviral Research, 2025, 241: 106217.

[16] 崔薇,初秋,李晨光,等. 长春市 2016—2020 监测年度甲型 H1N1 流感病毒血凝素(HA)基因特征分析[J]. 中国实验诊断学,2023,27(6):690 – 695.
Cui W, Chu Q, Li CG, etal. Analysis of Genetic Characteristics of hemagglutinin(HA) gene of influenza A(H1N1) pdm09 virus in Changchun during 2016—2020[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2023, 27(6): 690 – 695. (In Chinese)

[17] 吴巨龙,宋绍霞,刘倜,等. 2018—2020 年山东省甲型 H1N1 流感病毒 NA 基因变异和耐药分析[J]. 中国病原生物学杂志,2021,16(5):577 – 581.
Wu JL, Song SX, Liu T, et al. Analysis of the NA gene variation and drug resistance of influenza A(H1N1) pandemic viruses during 2018 – 2020 in Shandong Province[J]. Chinese Journal of Pathogen Biology, 2021, 16(5): 577 – 581. (In Chinese)

[18] 姜彩肖,韩光跃,李岩,等. 2017—2020 年流感流行季节河北省甲型 H1N1 流感病毒耐药性及耐药基因分析[J]. 疾病监测,2021,36(10):1081 – 1085.
Jiang CX, Han GY, Li Y, et al. Drug resistance of influenza A(H1N1) pdm09 virus in Hebei, 2017 – 2020[J]. Disease Surveillance, 2021, 36(10): 1081 – 1085. (In Chinese)

收稿日期:2025-12-12