

- M, et al. Proximal region of carotid atherosclerotic plaque shows more intraplaque hemorrhage: the plaque at risk study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43(2): 265-271.
- [33] LIN R, CHEN S, LIU G, et al. Association between carotid atherosclerotic plaque calcification and intraplaque hemorrhage: a magnetic resonance imaging study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1228-1233.
- [34] TZIAKAS D, CHALIKIAS G, GRAPSA A, et al. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 51(4): 243-254.
- [35] HGAB C, MRM D, SMRS E, et al. Prognostic factors associating with pro-oxidant-antioxidant balance; neutrophils to lymphocytes ratio, vitamin d, heat shock protein 27, and red cell distribution width[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(3): 261-267.
- [36] BRUSERUD Ø, VO A K, REKVAM H. Hematopoiesis, inflammation and aging-the biological background and clinical impact of anemia and increased c-reactive protein levels on elderly individuals[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 706.
- [37] ANANTHASESHAN S, BOJAKOWSKI K, SACHARCZUK M, et al. Red blood cell distribution width is associated with increased interactions of blood cells with vascular wall[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13676.
- [38] FRANCK G, GUILLAUME E, ALEXANDRE G, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis[J]. *European Heart Journal*, 2018, 40(11): 928-937.
- [39] LIU W, ÖSTBERG N, YALCINKAYA M, et al. Erythroid lineage Jak2V617F expression promotes atherosclerosis through erythrophagocytosis and macrophage ferroptosis[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e155724.
- [40] CILLA A, LOPEZ-GARCIA G, COLLADO-DIAZ V, et al. Hypercholesterolemic patients have higher eryptosis and erythrocyte adhesion to human endothelium independently of statin therapy[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14771.
- [41] HOLIK H, KREAK I, GVERI-KREAK V, et al. Higher red blood cell distribution width might differentiate primary from secondary polycythemia: a pilot study[J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 43(2): e68-e71.
- [42] LIN H L, XU X S, LU H X, et al. Pathological mechanisms and dose dependency of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(3): 272-280.
- [43] NISHIHIRA K, SHIBATA Y, ASADA Y. Intraplaque haemorrhage in rapidly progressing coronary atheroma: insights from histopathological analysis of atherectomy specimens[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(47): 4964.
- [44] TZIAKAS D, CHALIKIAS G, KAPELOUZOU A, et al. Erythrocyte membrane cholesterol and lipid core growth in a rabbit model of atherosclerosis: modulatory effects of rosuvastatin[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): 173-181.
- [45] TANCZOS B, SOMOGYI V, BOMBICZ M, et al. Changes of hematological and hemorheological parameters in rabbits with hypercholesterolemia[J]. *Metabolites*, 2021, 11(4): 249.
- [46] BOHM E W, PAVLAKI M, CHALIKIAS G, et al. Colocalization of erythrocytes and vascular calcification in human atherosclerosis: a systematic histomorphometric analysis[J]. *TH Open*, 2021, 5(2): e113-e124.
- [47] TZIAKAS D N, CHALIKIAS G, PAVLAKI M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification[J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2032-2048.
- [48] AK A, JB A, AGAB C, et al. Human radical scavenger  $\alpha$ 1-microglobulin protects against hemolysis in vitro and  $\alpha$ 1-microglobulin knockout mice exhibit a macrocytic anemia phenotype[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 149-159.
- [49] POSTA N, CSOSZ É, OROS M, et al. Hemoglobin oxidation generates globin-derived peptides in atherosclerotic lesions and intraventricular hemorrhage of the brain, provoking endothelial dysfunction[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(7): 986-1002.
- [50] ZAVACZKI E, GALL T, ZARJOU A, et al. Ferryl hemoglobin inhibits osteoclastic differentiation of macrophages in hemorrhaged atherosclerotic plaques[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3721383.

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2023-02-16)

• 综 述 •

## 乙型流感病毒的研究进展\*

王宇茜<sup>1</sup>综述, 温冬华<sup>2△</sup>审校

1. 上海健康医学院医学技术学院, 上海 201318; 2. 同济大学附属东方医院南院检验科, 上海 200123

**摘要:**乙型流感病毒属于正黏病毒科, 为单链 RNA 病毒。感染乙型流感病毒会导致人患流行性感(简称流感), 这是一种急性呼吸道传染病, 多引起区域传播。在我国大部分地区, 乙型流感病毒流行呈季节性, 多在冬春季高发。近年来, 乙型流感病毒感染率和死亡率呈上升趋势。因此, 对乙型流感病毒的了解和防治至关重要。本文综合了近年来国内外相关文献, 从乙型流感病毒特征、致病性、诊断、治疗和预防等方面, 对乙型流

\* 基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2021-14)。

△ 通信作者, E-mail: wdhalan@163.com。

感病毒的研究现状进行综述, 以期对乙型流感的临床诊断及防治提供参考。

**关键词:** 流行性感; 乙型流感病毒; 预防控制

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.021

**中图法分类号:** R446.1

**文章编号:** 1673-4130(2023)12-1517-05

**文献标志码:** A

## Research progress of influenza B virus\*

WANG Yuxi<sup>1</sup>, WEN Donghua<sup>2△</sup>

1. School of Medical Technology, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200123, China

**Abstract:** Influenza B virus belongs to the orthomyxoviridae family and is a kind of single-stranded RNA virus. Infection with influenza B virus will lead to human influenza, an acute respiratory infectious disease, mostly causing regional transmission. In most parts of China, the epidemic of influenza B virus is seasonal, mostly in spring and winter with high incidence. In recent years, the infection rate of influenza B virus continues to rise, and the mortality rate is also on the rise. Therefore, it is essential to understand and prevent influenza B virus. This article reviewed the current research status of influenza B virus from the aspects of the characteristics, pathogenicity, diagnosis, therapy and prevention of influenza B virus, in order to provide a scientific theoretical basis for the clinical diagnosis and prevention of influenza B.

**Key words:** influenza; influenza B virus; prevention and control

流行性感(以下简称流感)是一种传染性、病毒性呼吸道感染疾病, 在全球范围内的发病率和病死率较高。流感的传播途径以空气传播和接触传播为主, 传播高峰期一般在冬季。流感常见的临床症状包括发热、寒战、头痛、乏力、出汗和全身酸痛等, 也可能出现胃肠道症状(如恶心、呕吐等)。流感的潜伏期为 1~4 d, 平均为 2 d。流感病毒感染可能会发展为肺炎(病毒性)、支气管炎等较为严重的并发症<sup>[1]</sup>。

由于核衣壳蛋白和基质蛋白不同, 人类致病性流感病毒可以分为甲型(A), 乙型(B)及丙型(C)3 种, 这些病毒均属于正黏病毒科, 是有包膜的单股负链 RNA 病毒<sup>[2]</sup>。

与甲型流感病毒相比, 通常认为乙型流感病毒所引起的临床症状相对较轻, 抗原特异性较低且很少引起流行疾病, 不易被重视。但近年发现, 人感染乙型流感病毒后, 也易造成严重疾病甚至导致患者死亡, 有数据显示, 每年乙型流感病毒感染病例占有所有流感病例的 23%<sup>[3]</sup>。此外, 在儿童中, 乙型流感病毒感染占有所有流感相关死亡的 52%。并且乙型流感病毒引起的疾病可能比甲型流感病毒引起疾病更严重<sup>[4]</sup>。2015—2017 年我国盐城市共检测流感病例 3 891 例, 核酸阳性数 295 例, 阳性率为 7.58%; 乙型核酸阳性数为 111 例, 阳性率为 2.85%, 占总流感阳性数的 37.63%<sup>[5]</sup>。2017—2020 年济宁市共检测病例 4 575 例, 流感病毒阳性达到 842 例, 其中乙型流感病毒阳性为 398 例, 阳性率达 8.70%, 占总流感阳性数的 47.27%<sup>[6]</sup>。2021 年, 同济大学附属东方医院南院检验科乙型流感病毒核酸检测的阳性率已达到了 14.09%; 2022 年 1—11 月, 乙型流感病毒核酸检测的阳性率也达到了 13.07%。所以了解乙型流感病毒的特征、致病性与传播性, 以及明确乙型流感病毒的诊断

和鉴别诊断, 是十分有必要的。本文主要对乙型流感病毒的研究现状进行综述, 以期对相关人员进行借鉴。

### 1 乙型流感病毒的简介

**1.1 乙型流感病毒的谱系** 甲型流感病毒根据表面糖蛋白-血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的差异可进一步分为不同的亚型, 共分为 18 种 HA 亚型和 11 种 NA 亚型<sup>[7]</sup>。而乙型流感病毒则不区分亚型, 而是根据抗原性及基因特征差异(主要基于 HA)分为了两个谱系: B/Victoria/2/87-like 谱系(即 B/Victoria)、B/Yamagata/16/88-like 谱系(即 B/Yamagata)。目前, 两种谱系在全球范围内共同传播<sup>[8-9]</sup>。

自 1940 年以来, 人类最早认识到乙型流感病毒分离株, 在 1980 年后, 发生了 B/Yamagata 与 B/Victoria 两种谱系的遗传与抗原分化等, 而 B/Yamagata 谱系与祖先毒株的关系更为密切<sup>[10]</sup>。21 世纪初, 研究人员发现原始 B/Victoria 谱系的 NA 基因被 B/Yamagata 的 NA 基因所取代, 原始 B/Victoria NA 基因片段从循环中消失, 产生了 B/Victoria(Victoria-HA/Yamagata-NA) 和 B/Yamagata(Yamagata-HA/Yamagata/NA) 两大谱系<sup>[8]</sup>。在 2021 年, 赵佳琛等<sup>[11]</sup>发现在北京市监测到的乙型流感病毒中, B/Victoria 占据着很大比例, 而且分析显示部分流感病毒与疫苗株之间有多位点变异。虽然 B/Yamagata 近几年来趋于稳定, 但最近一项研究发现, B/Yamagata 病毒的 HA 和 NA 漂移速度加快, 甚至超过了 B/Victoria 系病毒<sup>[9]</sup>。目前两个谱系之间重配模式存在一定差异, 同时重配与乙型流感病毒的相对遗传多样性之间存在相关性<sup>[12]</sup>。同时有抗原分析结果表明, B/Yamagata 谱系比 B/Victoria 谱系具有更强的遗传多样性, 其可能导致感染某种 B/Yamagata 谱系病毒株的患者对同种谱系的共同传播株有着更强的易感性<sup>[13]</sup>。

**1.2 乙型流感病毒的结构及组成** 乙型流感病毒是有包膜的单股负链病毒,由 8 个基因组 RNA 片段组成。膜上含有一些血凝素和 NA 活性的糖蛋白纤突。各 RNA 节段均作为单一的顺反子而各自编码特异的多肽。病毒 RNA 基因组片段结合异源三聚体 RNA 依赖性 RNA 聚合酶,形成病毒核糖核蛋白复合物(图 1)<sup>[14]</sup>。乙型流感病毒 RNA 片段编码至少 11 种病毒蛋白,其中包括聚合酶亚基(PA、PB1 和 PB2)、非结构蛋白(NS1)、核输出蛋白(NEP)、基质蛋白(M1)、膜蛋白(M2)、表面糖蛋白(HA、NA 和 NB)和核蛋白。其中 NB、NA 编码在同一段中,是乙型流感病毒的特有蛋白质<sup>[15]</sup>。

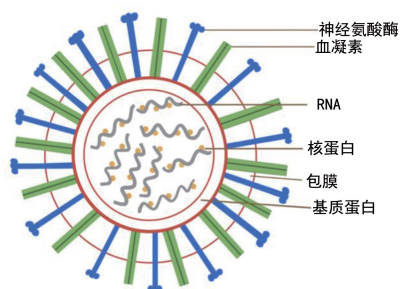


图 1 乙型流感病毒结构图

## 2 乙型流感病毒的致病与传播

**2.1 乙型流感病毒的致病性** 乙型流感病毒是通过血凝素与细胞表面物质-唾液酸受体结合引起感染,以细胞内吞方式进入细胞内,病毒的核酸在细胞内进行复制。子代病毒颗粒成熟后,又将被释放出来感染其他正常细胞。乙型流感病毒编码的不同蛋白上的氨基酸基因可改变其致病性。研究表明,乙型流感病毒毒性会在与甲型流感病毒异型共感染后增强,主要取决于甲型流感病毒基因组的转录与复制。研究人员发现一种或几种甲型流感病毒蛋白可增强乙型流感病毒 RNA 的转录与复制,59 其中涉及的甲型流感病毒蛋白可以为聚合酶复合体本身和(或)甲型流感病毒转录与复制过程中导入细胞核中的蛋白,比如 NS1。同时通过紫外线或用特定药物抑制甲型流感病毒的转录与翻译,会消除共感染后的增强作用<sup>[16]</sup>。

**2.2 乙型流感病毒的传播性** 由于乙型流感病毒缺乏明确的动物宿主,所以一般认为不会造成世界范围的流行。自 1940 年发现乙型流感病毒以来,乙型流感病毒主要在人群中进行传播,潜伏期为 1~4 d(平均为 2 d),在南北半球的温带地区,乙型流感病毒主要在冬季或春季流行,而在热带或亚热带地区,任何时候都有可能引起流行传播<sup>[17-18]</sup>。乙型流感病毒是呼吸道病毒,人为主要的传染源。虽然海豹中也发现了一些零散感染,但仍以人类为单一感染源。主要以打喷嚏、咳嗽等空气飞沫传播,少数情况下也通过接触传播,如人与人接触或与被污染物接触等情况。病毒在空气中大约能存活半小时。

## 3 乙型流感病毒的诊断

目前流感病毒诊断主要依据流行病学资料,再通

过与典型临床症状表现结合进行诊断,但一般在流行前期,一些症状较轻的患者诊断相对比较困难,因为感染部分其他呼吸道病毒也可造成同样的症状,其中包括新型冠状病毒、甲型流感病毒和呼吸道合胞病毒等。需要进一步监控及采用相应的检查措施,结合快速流感病毒抗原检测、病毒核酸检测等病原体检测结果才可确诊。

乙型流感病毒感染的诊断主要依赖于实验室检查。目前快速抗原检测因使用方便、成本低等原因被医院门诊急诊等广泛应用,但此方法的灵敏度、特异度相对较低。KIM 等<sup>[19]</sup>评估一种基于量子点的检测方法:QuantumPACK Easy 检测,此方法不仅保留了快速抗原检测的优点,同时也提高了特异度、灵敏度,有着更低的成本,但此方法还存在一定的局限性,本研究为回顾性研究,仍需进一步的前瞻性研究来评估其临床效用。乙型流感病毒核酸检测越来越受到重视,主要采用反转录实时荧光定量 PCR 法对病毒核酸进行检测,该方法可以明显提高检测灵敏度和特异度;而运用分子 POCT 方法检测乙型流感病毒核酸,在提高检测灵敏度和特异度的同时,能够提高检测的速度。此外,实验室检查的其他方法对乙型流感病毒的辅助诊断也有一定帮助,如血常规检查:乙型流感病毒患者结果通常出现白细胞计数,C-反应蛋白水平轻微升高<sup>[20]</sup>。研究人员还发现外周血淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与乙型流感病毒感染高度相关,可能在促进机体炎症反应和抗病毒反应中,LMR、NLR 参与了其平衡状态。从而可以运用这些数据,结合相关诊断、患者情况等,进行更明确的对症治疗<sup>[21]</sup>。与此同时,当 NLR>3.25 时是感染乙型流感病毒患儿预后不良的独立危险因素,NLR 对于不同年龄段的患者有着较高的疗效及预后预测价值<sup>[22]</sup>。

## 4 乙型流感病毒的治疗及预防

**4.1 乙型流感病毒的治疗** 患者在感染乙型流感病毒之后应及时到医院进行治疗,以避免病情进一步恶化,从而引起一系列并发症,甚至可能会危及患者生命。感染后应尽快隔离,如若症状严重的患者则要住院隔离,如并发其他症状,需及时给予患者对应的治疗,时刻关注患者身体状况。药物类治疗乙型流感主要包括帕拉米韦(单剂量静脉输液)、拉尼米韦(吸入性 NA 抑制剂)、奥司他韦(NA 抑制剂)等,NA 抑制剂是世界上大部分地区对乙型流感的一线治疗药物,该药物竞争性地抑制乙型流感病毒表面的 NA,阻止形成的病毒颗粒上的唾液酸残基裂解,防止病毒颗粒从被感染宿主细胞中释放出来<sup>[23]</sup>。

近年来,出现一些新型流感治疗药物,包括单剂量口服药物 Baloxavir marboxil 及口服和静脉注射抗病毒药物 Favipiravir。临床试验结果证明,Baloxavir marboxil 的疗效在一些情况下优于奥司他韦(如在高危的成人患者中),且其活性形式 Baloxavir acid (BXA)是一种新型帽依赖性核酸内切酶 CEN(位于

流感病毒的 PA 亚基中)的抑制剂, BXA 可通过选择性抑制 CEN 的活性来抑制病毒 RNA 转录<sup>[24]</sup>。Favipiravir 则抑制 RNA 依赖性 RNA 聚合酶<sup>[23]</sup>。

由于长期或频繁使用某些抗流感药物, 导致耐药菌株的产生, 因此需要寻找、发现新药物。研究人员通过筛选化合物库发现了抑肽酶(一种丝氨酸蛋白酶抑制剂), 可作为一种抗流感候选药物, 其对多种流感病毒具有抑制作用, 包括乙型流感病毒<sup>[25]</sup>。病毒作为病原体, 需要利用宿主完成感染与复制等过程, 所以针对宿主与病毒之间作用的方法采取干预措施为治疗病毒感染提供一种新的有效的手段, 比如识别并有效抑制重要的宿主因子等。NOSHI 等<sup>[26]</sup>发现人小分子泛素相关修饰物蛋白(SUMO)化途径对病毒生命周期十分重要, 而且病毒可以被新型 SUMOylation 特异性抑制剂 STE025 有效抑制, 证明了可以通过抑制人类 SUMO 化途径来对抗乙型流感病毒的感染, 同时也为之后抗感染药物的研发提供了新策略。

**4.2 乙型流感病毒的预防** 接种流感疫苗是现阶段预防流感的最佳选择之一。由于流感病毒的突变率很高, 因此需要经常性地重新接种和不断更换疫苗配方, 以解决抗原漂移问题。基于监测及预测对疫苗的毒株进行选择, 一旦选错毒株, 疫苗的有效性也会大幅度下降。为了尽快解决问题, 需要早日研发出具有广泛保护性和通用性的流感病毒疫苗。

目前疫苗主要包括四阶流感疫苗即四种流感病毒亚型疫苗(甲型流感病毒 H1N1、甲型流感病毒的 H3N2、乙型流感病毒 Victoria 系、乙型流感病毒 Yamagata 系)等。接种疫苗的对象主要包括儿童、老年人、免疫力低下者和严重慢性病患者等。注射疫苗一段时间后, 体内会产生相应抗体, 可有效预防流感病毒的感染。

有研究发现, 可从哺乳动物细胞表达系统中获取分泌型表达的三聚体 HA-ecto 蛋白, 此蛋白具有较好的免疫原性, 实验证明该蛋白可诱导小鼠生成水平较高同源、异源染色体, 提示可以利用哺乳动物细胞表达的乙型流感病毒 HA 蛋白作为亚单位重组流感疫苗的选择, 也提示这种方法会是一种疫苗研制的新方向<sup>[27]</sup>。同时可以利用基因组重排的技术作为一个安全有效的减毒乙型流感病毒活疫苗开发方法, 研究人员将重新排列的 M(FluB-RAM)和 NS(FluB-RANS)开发了两个替代 IBV 骨架, 经多次传代后可在小鼠体内减毒, 且重排病毒会诱导生成抗 HA 抗体, 实验结果表明, 接种过该疫苗的小鼠在感染乙型流感病毒之后, 完全免受临床疾病和死亡的影响<sup>[28]</sup>。

同时有研究人员评估重组 NA 疫苗接种预防及限制病毒传播的能力, 利用重组乙型流感病毒 NA 肌内或鼻内接种豚鼠, 评估是否可以防止同源病毒传播给天然受体, 结果表明接种过 NA 的豚鼠显示病毒滴度降低, 发现仅通过鼻内途径接种才可完全阻止病毒传播给豚鼠, 进一步在鼻腔冲洗液中发现高水平的抗 NA 抗体, 能够抑制 NA 的酶活性, 数据显示, 用 NA

补充疫苗制剂并通过鼻内途径接种疫苗可以广泛预防乙型流感病毒的传播<sup>[29-30]</sup>。

除了可以注射疫苗来预防乙型流感病毒的感染之外, 也通过及时控制管理传染源, 切断传播途径等方式来预防感染。

## 5 小 结

综上所述, 现阶段我国大部分地区乙型流感病毒的感染率、病死率呈现不断上升趋势, 甚至与甲型流感病毒发生了共循环, 所以需要更加重视乙型流感病毒。不断了解乙型流感病毒的特征, 熟悉其致病性、传播性, 掌握相关诊断及预防方法等, 提前进行疫苗接种, 降低患病率。但是由于病毒有一定的变异性, 存在抗原漂移现象, 所以仍需要继续开发快速筛查方法, 研究新型治疗药物及广泛、通用的疫苗来解决相关问题。

## 参考文献

- [1] NYPAVER C, DEHLINGER C, CARTER C. Influenza and influenza vaccine: a review[J]. J Midwifery Womens Health, 2021, 66(1): 45-53.
- [2] DHARMAPALAN D. Influenza[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87(10): 828-832.
- [3] CAINI S, KUSZNIERZ G, GARATE V V, 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.
- [4] SHANG M, BLANTON L, BRAMMER L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2010-2016[J]. Pediatrics, 2018, 141(4): e20172918.
- [5] 陈国清, 李春香, 王瑶, 等. 2015—2017 年盐城市乙型流感病毒 HA1、NA 基因分子特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(2): 145-150.
- [6] 王体辉, 段延华, 韩淑琪, 等. 2017—2020 年度济宁市乙型流感病毒监测及 HA 和 NA 基因变异和进化分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(4): 301-305.
- [7] 郑沁政, 顾敏, 刘秀梵. A 型流感病毒神经氨酸酶蛋白功能研究进展[J]. 动物医学进展, 2021, 42(10): 66-70.
- [8] ZARAKET H, HURT A C, CLINCH B, et al. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management[J]. Antiviral Res, 2021, 185: 104970.
- [9] VIRK R K, JAYAKUMAR J, MENDENHALL I H, et al. Divergent evolutionary trajectories of influenza B viruses underlie their contemporaneous epidemic activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(1): 619-628.
- [10] ROTA P A, WALLIS T R, HARMON M W, et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983 [J]. Virology, 1990, 175(1): 59-68.
- [11] 赵佳琛, 卢桂兰, 马春娜, 等. 北京市 2021 年乙型 Victoria 系流感病毒流行特征与血凝素基因变异分析[J]. 国际病毒学杂志, 2022, 29(1): 12-17.
- [12] VIRK R K, JAYAKUMAR J, MENDENHALL I H, et al. Divergent evolutionary trajectories of influenza B viruses underlie their contemporaneous epidemic activity[J]

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(1):619-628.
- [13] YANG J, LAU Y C, WU P, et al. Variation in influenza B virus epidemiology by lineage, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(8):1536-1540.
- [14] TE VELTHUIS A J, FODOR E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(8):479-493.
- [15] KOUTSAKOS M, NGUYEN T H, BARCLAY W S, et al. Knowns and unknowns of influenza B viruses [J]. *Future Microbiol*, 2016, 11(1):119-135.
- [16] MALAUSSE N, VAN DER WERF S, NAFFAKH N, et al. Influenza B virus infection is enhanced upon heterotypic co-infection with influenza A virus [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:631346.
- [17] CAINI S, KUSZNIERZ G, GARATE V V, 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.
- [18] LAM T T, TANG J W, LAI F Y, et al. Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015 [J]. *J Infect*, 2019, 79(4):373-382.
- [19] KIM S K, SUNG H, HWANG S H, et al. A new quantum dot-based lateral flow immunoassay for the rapid detection of influenza viruses [J]. *Biochip J*, 2022, 16(2):175-182.
- [20] 周望展, 何卫, 胡云双. 甲型流感和乙型流感患者的临床症状、白细胞计数、C-反应蛋白的差异分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(10):1215-1218.
- [21] 肖四方, 潘建华, 向延根. NLR, PLR 和 LMR 在急诊甲、乙型流感病毒感染者的临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(11):1478-1481.
- [22] 罗晓燕. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对乙型流感病毒感染患儿疗效及预后的预测价值 [J]. *儿科药理学杂志*, 2021, 27(3):26-30.
- [23] ORR-BURKS N, MURRAY J, TODD K V, et al. Drug repositioning of clopidogrel or triamterene to inhibit influenza virus replication in vitro [J]. *PLoS One*, 2021, 16(10):e0259129.
- [24] ZARAKET H, HURT A C, CLINCH B, et al. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management [J]. *Antiviral Res*, 2021, 185:104970.
- [25] YIN J K, HEYWOOD A E, GEORGOUSAKIS M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(5):719-728.
- [26] NOSHI T, KITANO M, TANIGUCHI K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit [J]. *Antiviral Res*, 2018, 160:109-117.
- [27] 杨晨, 耿小宇, 原恺, 等. B 型流感病毒血凝素的表达及免疫原性测定 [J]. *生物工程学报*, 2022, 38(3):1112-1123.
- [28] CARDENAS-GARCIA S, CÁCERES C J, JAIN A, et al. FluB-RAM and FluB-RANS: genome rearrangement as safe and efficacious live attenuated influenza B virus vaccines [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(8):897.
- [29] MCMAHON M, KIRKPATRICK E, STADLBAUER D, et al. Mucosal immunity against neuraminidase prevents influenza B virus transmission in guinea pigs [J]. *mBio*, 2019, 10(3):e00560-19.
- [30] STADLBAUER D, ZHU X, MCMAHON M, et al. Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase [J]. *Science*, 2019, 366(6464):499-504.

(收稿日期:2022-09-22 修回日期:2023-02-03)

(上接第 1511 页)

- [12] WANG X, LI Y, FAN Y, et al. PTBP1 promotes the growth of breast cancer cells through the PTEN/Akt pathway and autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11):8930-8939.
- [13] LI X N, HAN F, LIU W B, et al. PTBP1 promotes tumorigenesis by regulating apoptosis and cell cycle in colon cancer [J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(12):1193-1201.
- [14] HUAN L, GUO T N, WU Y J, et al. Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):11.
- [15] WRIGHT H J, HOU J, XU B, et al. CDCP1 drives triple-negative breast cancer metastasis through reduction of lipid-droplet abundance and stimulation of fatty acid oxidation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(32):6556-6565.
- [16] SCHEFFLER M, IHLE M A, HEIN R, et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4):606-616.
- [17] UEKITA T, FUJII S, MIYAZAWA Y, et al. Oncogenic Ras/ERK signaling activates CDCP1 to promote tumor invasion and metastasis [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(10):1449-1459.
- [18] HE Y, DAVIES C M, HARRINGTON B S, et al. CDCP1 enhances Wnt signaling in colorectal cancer promoting nuclear localization of  $\beta$ -catenin and E-cadherin [J]. *Oncogene*, 2020, 39(1):219-233.
- [19] HUANG L J, CHEN Y H, LAI S Y, et al. CUB domain-containing protein-1 promotes proliferation, migration and invasion in cervical cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(6):3759-3769.
- [20] MURAKAMI Y, KUSAKABE D, WATARI K, et al. AXL/CDCP1/SRC axis confers acquired resistance to osimertinib in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):8983.
- [21] CEN Y X, ZHU T J, ZHANG Y N, et al. hsa\_circ\_0005358 suppresses cervical cancer metastasis by interacting with PTBP1 protein to destabilize CDCP1 mRNA [J]. *Mol Ther Nucl Acids*, 2022, 27(6):227-240.

(收稿日期:2022-09-22 修回日期:2023-02-22)