

# 甲型H3N2流感病毒的遗传进化与系统动力学研究进展

朱瑾怀<sup>1</sup>, 曾治平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

<sup>2</sup>赣南医科大学第一附属医院全科医学科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月24日

## 摘要

甲型H3N2流感病毒是引起全球季节性流感的主要病原体之一, 自1968年大流行以来持续演化。其突出的快速抗原变异与重组能力, 严重导致疫苗匹配困难与疫情反复。病毒进化主要由血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)基因的突变积累与基因重配来驱动, 上位性作用与结构约束共同塑造该病毒抗原变异路径。系统动力学模型整合基因组和流行病学数据, 揭示了病毒传播的时空方式, 并发现HA/NA表位遗传距离与流行规模、传播强度具有显著相关性。有研究表明, 病毒进化具有明显的区域与宿主的特异性; 在疫苗方面, 抗原具有快速进化、鸡胚适应性突变及重组事件导致疫苗保护效果下降的特性, 特别是在西太平洋等地区存在疫苗株更新滞后的问题。未来需要通过多学科交叉, 加强全球监测、开发广谱疫苗、构建整合多基因的预测模型, 同时深入评估跨物种传播风险, 进而提升对H3N2流感的防控能力。本综述系统阐述了H3N2病毒的遗传进化机制、系统动力学特征以及该病毒对流行病学与疫苗策略的影响。

## 关键词

甲型H3N2流感病毒, 遗传进化, 系统动力学, 抗原漂移, 重组, 疫苗设计, 流行病学监测

## Research Advances in Genetic Evolution and Phylodynamics of Influenza A H3N2 Virus

Jinhuai Zhu<sup>1</sup>, Zhiping Zeng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>Department of General Practice, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 24, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 朱瑾怀, 曾治平. 甲型 H3N2 流感病毒的遗传进化与系统动力学研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 3093-3101. DOI: 10.12677/acm.2026.162722

## Abstract

The influenza A H3N2 virus is one of the main pathogens causing seasonal influenza worldwide. Since the 1968 pandemic, it has continuously evolved, characterized by rapid antigenic variation and strong recombination capability, which significantly contributes to vaccine mismatch and recurrent outbreaks. Viral evolution is primarily driven by the accumulation of mutations in the hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) genes, as well as genetic reassortment. Epistatic interactions and structural constraints jointly shape the antigenic evolution of the virus. Phylodynamic models, integrating genomic and epidemiological data, have revealed spatiotemporal patterns of viral transmission and demonstrated significant correlations between genetic distances in HA/NA epitopes and epidemic magnitude as well as transmission intensity. Studies indicate that the evolution of the virus exhibits distinct regional and host-specific characteristics. Regarding vaccines, rapid antigenic evolution, egg-adaptive mutations, and recombination events contribute to reduced vaccine effectiveness, particularly in regions such as the Western Pacific, where delays in updating vaccine strains remain a challenge. Future efforts should involve interdisciplinary approaches to strengthen global surveillance, develop broad-spectrum vaccines, and construct predictive models incorporating multiple genes. Additionally, an in-depth assessment of cross-species transmission risks is essential to enhance the prevention and control of H3N2 influenza. This review systematically elaborates on the genetic evolution mechanisms, phylodynamic characteristics of the H3N2 virus, and its impact on epidemiology and vaccine strategies.

## Keywords

Influenza A H3N2 Virus, Genetic Evolution, Phylodynamics, Antigenic Drift, Recombination, Vaccine Design, Epidemiological Surveillance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲型 H3N2 流感病毒起源于 1968 年全球大流行, 之后该病毒已演变为地方性流行病毒, 持续在全球范围内传播[1]。作为季节性流感的主要病原体, H3N2 病毒因其快速进化的特性, 对人类健康已经构成严重威胁[2]。这种威胁体现为频繁引发高发病率与高死亡率的季节性疫情高峰, 尤其是在易感人群中引发大规模疾病负担[3]。

理解 H3N2 病毒的演化机制、传播动态及疫苗优化需要重点关注遗传进化和系统动力学研究。复杂抗原进化的特点不断驱动病毒适应免疫压力, 导致疫苗株频繁更新, 进一步影响疫苗保护效果。通过系统动力学分析整合基因组测序数据, 可以链接病毒进化与流行病学特征, 例如遗传距离的增加与更大规模流行、更高传播速率及亚型主导性相关, 这为预测传播模式提供了关键性的依据[4][5]。另外, 这些研究可以指导疫苗的设计策略, 如开发计算优化的表位免疫原来提升疫苗的广谱保护性, 同时还可以帮助评估重组事件对病毒传播的影响, 从而优化全球疫苗匹配性[6][7]。

当前研究聚焦于 H3N2 病毒的遗传进化机制, 如上位性作用在抗原变化中的关键角色, 该机制不仅能促进抗原漂移, 而且通过多效性效应约束变异轨迹[8]; 在系统动力学方面, 研究应用贝叶斯模型分析病毒的时空传播模式, 从而揭示其在不同季节的扩散动态[5]。然而, 未来仍面临诸多挑战, 包括应对频

繁的抗原漂移和重组事件带来的疫苗不匹配问题。因此需强化全球监测以覆盖更多区域, 并开发整合多基因分析的预测模型, 来提高对跨物种传播风险的评估能力[9]。

## 2. 分子进化机制

### 2.1. 甲型 H3N2 流感病毒的遗传变异机制: 表面蛋白抗原漂移、内部基因保守性与基因组重配

甲型 H3N2 流感病毒的血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)是其表面主要的糖蛋白抗原, 二者协同介导病毒入侵与释放[10] [11]。HA 通过受体结合区(包含 130-loop、190-helix 和 220-loop)的持续突变逃避宿主免疫压力, 导致抗原漂移[12]。例如, HA 受体结合位点的 T156A 突变不仅触发 NA 蛋白的抗原性改变, 还显著影响 H5N1 病毒的免疫逃逸能力[13]。2014~2015 年流行的 3C.2a HA 进化支即源于此类抗原漂移[14]。值得注意的是, HA 与 NA 存在功能互补: HA 的快速抗原漂移可能迫使 NA 发生协同性抗原转变(HA-Driven NA Shift), 如 T156A 突变同时改变 HA/NA 的抗原特性[13]。NA 的进化速率虽慢于 HA [15] [16], 但其钙结合位点突变(如 D113A)可增强酶活性与热稳定性, 反映跨宿主适应机制[17]。抗原漂移导致疫苗保护效果下降, 尤其在 H3N2 病毒中, HA 的频繁变异迫使疫苗株需频繁更新[18]-[20]。

非结构蛋白(如聚合酶复合物)在 H3N2 病毒进化中表现出适应性变化。长期演化分析显示, 聚合酶活性的增强可能补偿 HA 受体结合力的降低, 从而维持病毒复制效率。尽管 HA 和 NA 是主要抗原靶点, 但内部基因(包括编码非结构蛋白的基因)持续进化。例如, 核蛋白(NP)基因在演化中呈现保守模式, 其变异影响病毒复制能力, 而基质(M)基因则显示出区域特异性遗传标志[1]。这些发现表明, 非结构蛋白的保守性与其在病毒复制周期中的关键功能相关, 但其具体进化约束机制仍需进一步研究。

重配是 H3N2 病毒进化的重要驱动力, 表现为跨毒株或亚型间的基因片段交换。2022 年中国河南报告一例 H3N8 病毒感染病例, 其基因组为禽源 HA/NA 基因与欧亚系 H9N2 病毒内部基因的重配体(A/Henan/ZMD-22-2/2022) [21]。该病毒 HA 蛋白保留禽类受体结合特异性(HA-Q226/G228), 但获得双重唾液酸结合能力, 可在哺乳动物细胞高效复制[22]。猪群中的重配事件同样显著: 含人源 H3N2 病毒 HA/NA 基因(如 A/Victoria/361/2011)和猪源内部基因(如 sOH/04)的重配病毒, 在猪群传播后固定了 HA 的 A138S 突变。分子溯源显示, S138 突变在猪 H3N2 病毒中已成为优势位点[23]。此外, 在 H3N3 病毒的重配事件中, 内部基因源自 H9N2, 而 HA/PB2 基因与新型 H3N3 病毒高度同源, 这类重配体在哺乳动物细胞中表现出强复制力(滴度达  $10 \cdot \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ ) [22]。这些重配事件不仅增加基因多样性, 还可能增强病毒的跨物种传播潜力。

### 2.2. H3N2 流感病毒的进化动力与约束: 突变积累、基因重组与适应性驱动

甲型 H3N2 流感病毒通过持续积累突变, 尤其在血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)基因上, 以逃逸宿主免疫压力, 导致抗原性变化并驱动季节性流行。HA 和 NA 作为主要表面蛋白, 其表位突变是抗原漂移的核心机制[5]。上位性作用显著影响抗原变异轨迹, 例如 G186D 和 D190N 等自然突变通过改变受体结合位点的兼容性, 约束或促进变异路径[24]。值得注意的是, 部分强效逃逸突变因破坏 HA 蛋白稳定性而无法在自然界中固定, 揭示了进化中的结构约束[8]。此外, 近期毒株的天然突变可影响疫苗株在鸡胚传代中的适应性突变偏好, 这对疫苗种子株选择具有重要启示[25]。

重组是 H3N2 病毒进化的关键机制, 表现为基因片段交换(如 HA、NA 及聚合酶基因)。2014~2015 年流行季出现的 3C.2a HA 进化支通过 HA 基因变异形成新抗原特性[14]。在跨宿主传播中, 重组可导致显著适应性变化, 例如猪源 H3N2 病毒获得人源 HA 基因(如 A138S 突变)后, 该突变在猪群病毒中成为优势位点[23]。重组频率存在区域差异, 塞内加尔研究显示不同亚支(如 2a.3、3C.2 和 3C.3a)共存现象, 反映了局部传播链中的基因多样性[26]。值得注意的是, HA 与 NA 的协同进化对病毒功能具有深远影响,

忽略二者相互作用可能低估抗原进化机制[11]。

H3N2 病毒的进化路径受多重因素塑造: 突变压力、自然选择及宿主适应性共同构成核心驱动力[8]。受体结合特异性受上位性调控, 人型受体( $\alpha 2, 6$ -唾液酸)与禽型受体( $\alpha 2, 3$ -唾液酸)的结合偏好差异形成关键宿主适应性屏障[24]。聚合酶复合物的进化研究揭示, H3N2 病毒聚合酶由人源和禽源基因重配形成, 其 50 年跨度的适应性变化显著影响病毒复制能力[1]。同时, 进化受结构稳定性约束, 部分 HA 突变因破坏蛋白折叠而无法固定[8]。重组与点突变的交互作用可增强适应性, 例如在哺乳动物模型中, 特定重组事件提升病毒复制效能[23]。

### 2.3. H3N2 流感病毒的多层次进化机制: 从 HA/NA 协同到宿主内微进化

甲型 H3N2 流感病毒表面糖蛋白血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的持续进化是抗原性变异的核心驱动力。HA 基因通过受体结合位点(如 A138S)的突变[23]和表位区域的氨基酸替换(如 T156A) [13]驱动抗原漂移, 致使病毒逃逸宿主免疫压力。这种快速进化需要依赖序列分析进行持续监测, 从而追踪新抗原变异体的出现[14]。值得关注的是, HA 的抗原漂移可能触发 NA 蛋白的协同变化, 例如 T156A 替换不仅改变 HA 抗原性, 还显著影响 NA 的抗原特性, NA 基因的进化速率虽然略低于 HA, 但是重组事件(如 HA-NA 基因交换)显著增加其多样性[13]。这种协同进化可能导致耐药性风险升高, 有研究证实, HA 与 NA 的功能互补性对病毒适应性至关重要, 二者进化轨迹相互制约[27]。

除了表面蛋白外, 病毒内部功能基因的进化也影响其生物学特性。聚合酶复合物(RNA 聚合酶)通过人类-禽类基因重组得到进化优势, 其活性增强可以补偿因 HA 受体结合能力降低而导致的适应性损失[1]。长期演化分析显示, NA 蛋白在持续免疫压力下积累适应性突变, 但生物物理约束限制其抗原进化空间[28] [29]。这些发现表明, 多基因协同进化共同塑造病毒表型。

宿主内部进化动态研究揭示了病毒微进化与全局传播的关联。深度突变扫描技术显示, HA 蛋白的抗原效应在人群中存在异质性, 这种异质性直接影响病毒在人群水平的进化路径。比较宿主内部与宿主间遗传变异发现, 免疫压力驱动的选择作用在个体内更显著, 而传播瓶颈则主导宿主间变异模式[30]。此外, 跨物种重组事件(如禽源 HA/NA 与人源内部基因重配)可产生新型病毒(如 H3N8 重组株), 其 HA 蛋白保留禽类受体结合特性, 凸显宿主跳跃过程中的适应性进化[21]。

## 3. 系统发生动力学与传播特征

基于基因组测序和贝叶斯系统动力学分析, 研究揭示了 H3N2 病毒在区域内的传播模式。在澳大利亚新南威尔士州(2022 年流感病例数最高的州), 对 217 份存档样本进行测序的系统动力学分析, 探索了该时期内 A/H3N2 病毒在澳大利亚境内的传播动态[31]。在美国(1997~2019 年), 系统动力学分析整合了血凝素(HA)序列数据, 结合表位位点遗传距离的表型测量(HA 抗原漂移)和基于序列的 HA、NA 适应性测量, 推断连续流行季循环病毒之间的抗原和遗传距离。该研究估计了每个地区爆发的规模、严重程度、时间、传播速率、年龄特异性模式和亚型主导性, 发现基于广泛表位位点集的遗传距离是 A(H3N2)病毒流行病学的最强进化预测因子。具体而言, 季节间 HA 和 NA 表位距离的增加与更大规模、更强烈的流行(更高的传播率、更大的 A(H3N2)亚型主导性)呈正相关[5]。在中国上海(2005~2023 年), 利用上海流感监测网络的数据和材料进行的系统研究表明, A/H3N2 病毒的循环具有明显的季节性高峰模式, 时间序列分析显示其发病率变化和亚型分布与病毒基因组的进化显著相关[32]。

重组事件显著增加了 H3N2 病毒的基因多样性, 驱动病毒多样化, 并通过系统动力学分析得以量化。贝叶斯系统动力学分析揭示了 N2 基因多样性存在强烈的空间模式, 但罕见的 N2 进化枝频繁的州际移动为重配提供了机会, 导致新的 N2-HA 配对出现。猪及其流感病毒的频繁区域移动是所记录的重配模式和

随后基因多样性变化的解释原因[33]。这种重配导致的多样化进而驱动了谱系替代,即祖先毒株被后代毒株取代。在比利时暴发的低致病性禽流感(H3N1)疫情研究中(2019年),整合了系统地理学和流行病学分析以研究疫情传播动态。对来自85%受影响农场的104份临床样本进行病毒基因组测序,系统动力学分析揭示了疫情的系统地理学模式,为理解基因多样性对病毒传播的影响提供了依据[34]。研究进一步支持重组频率与流行病强度之间存在正相关关系。

不同地理区域的H3N2病毒表现出显著的进化差异,这些差异受到了气候条件和动物宿主的共同影响。在塞内加尔2010年至2022年期间,针对A/H3N2病毒的流行病学、遗传学及抗原特征研究显示,存在多个进化亚支共存的现象,例如2a.3、3C.2和3C.3a亚支[26];中国上海地区2005年至2023年的研究同样显示,A/H3N2的循环具有明显的季节性高峰,并且时间序列分析表明发病率变化和亚型分布与病毒基因组的进化具有显著相关性[32]。气候因素是影响特定区域病毒传播动态的重要因素;另外,动物宿主在H3N2进化中扮演关键角色,实验研究表明,伴侣动物如犬和猫对流行的H3亚型流感病毒具有易感性,这使其作为流感病毒传播中间宿主的潜在作用而备受关注[35];系统发育分析进一步指出,在以色列流行的A(H3N2)病毒属于进化枝3C.3a,而在欧洲、亚洲和美国流行的病毒则属于不同的亚支,凸显了区域间病毒进化的特异性[7],虽然动物宿主(如犬、猫)对H3亚型流感病毒具有易感性,但其在病毒进化中形成的分支特征仍需进一步研究。

## 4. 公共卫生影响与对策

甲型H3N2流感病毒的HA和NA表位遗传距离增加与更大规模、更高强度的季节性流行显著相关。基于美国1997~2019年流行病学数据的系统动力学分析表明,连续流行季间HA和NA表位距离的扩大,可预测更大规模的疫情暴发、更高的传播速率(如基本再生数 $R_0$ 上升)以及更强的H3N2亚型主导性。例如,表位距离增加与流行强度(如门诊率峰值)和亚型在混合流行中的占比呈正相关,证实其为预测区域流行病学特征的关键进化指标[5]。

H3N2病毒的持续抗原进化(尤其是HA头部结构域的突变)迫使疫苗株频繁更新。然而,疫苗对流行株的保护效果存在显著局限。2016~2019年多个流行季中,H3N2疫苗有效性(VE)普遍偏低,且存在年龄差异性。中和抗体分析显示,针对细胞培养的疫苗株与流行株的抗体应答强度显著高于传统鸡胚培养疫苗,表明鸡胚适应性突变(如HA受体结合位点G186D/D190N)导致抗原性改变,降低疫苗匹配性[19][24][36]。基因重配进一步削弱疫苗效力。2022年和2023年加拿大流行季中,尽管疫苗株与流行株同属3C.2a1b.2a.2分支,但病毒通过重配获得新神经氨酸酶(如源自3C.2a1b.1a分支的NA),导致疫苗保护效果仅为中等水平(约40%)[37]。此外,2017~2018年美国严重流感季的流行病学特征无法仅用抗原漂移解释,研究发现重配事件(如聚合酶基因交换)可能通过增强病毒适应性驱动疫情强度[6]。亚太地区存在疫苗株更新滞后于病毒进化速度的现象,加剧了疫苗与流行株的抗原错配[38]。

### 4.1. 新型疫苗技术平台在H3N2流感防控中的进展

细胞培养疫苗通过使用哺乳动物细胞系生产病毒抗原,避免了鸡蛋培养过程,从而减少鸡胚适应性突变对疫苗株的影响。研究表明,这类疫苗能更准确地匹配流行株的抗原性,在儿童和青少年中显示出较高的免疫原性,中和抗体响应更接近细胞培养的病毒株[36][39]。然而,其成本较高,且生产规模受限。

重组蛋白疫苗利用重组技术表达血凝素HA蛋白,不依赖鸡蛋培养,因此完全规避了鸡胚适应性突变的风险。这类疫苗所含的HA蛋白量是标准鸡蛋基疫苗的三倍,且不受制造过程中的抗原漂移影响。在成人人群中,RIV4诱导的中和抗体和总HA头部结合抗体水平显著高于鸡蛋基疫苗,尤其在H3N2组分中表现更优[40][41]。

mRNA 疫苗通过脂质纳米颗粒递送编码 HA 的 mRNA, 直接在体内表达抗原, 彻底消除鸡胚适应性问题的。该平台能快速适应新病毒株, 并设计针对保守区域(如 HA 茎部)的嵌合抗原, 诱导广谱中和抗体。在动物模型中, mRNA 疫苗对多种 H3N2 病毒株提供高效保护, 且可扩展为多价疫苗[42]。然而, mRNA 疫苗的长期安全性和在老年人群中的免疫原性需进一步验证。

通用流感疫苗聚焦于 HA 茎部, 因其高度保守, 可诱导广谱中和抗体, 提供跨亚型保护。最新临床进展显示, 嵌合 HA(cHA)疫苗通过序列接种策略(使用不同头部但相同茎部的 HA)成功重定向免疫响应至茎部区域。在成人临床试验中, 佐剂型 cHA 疫苗(如 Ad5 载体或 mRNA-LNP 平台)安全且耐受性良好, 能显著提升茎部特异性抗体水平, 这些抗体通过激活免疫效应细胞介导保护[43]。

综上所述, 细胞培养和重组疫苗在减少鸡胚适应性突变上效果显著, 但 mRNA 疫苗在快速适应和广谱保护上更具潜力; 通用疫苗针对 HA 茎部的临床进展为 H3N2 防控提供新路径, 但需进一步验证其持久性。

## 4.2. 流行病学监测策略优化

整合基因组测序与表型数据是早期检测新抗原变异体的核心策略:

**基因组监测:** 系统性追踪 HA/NA 关键抗原位点突变和重组事件, 可识别潜在流行株。例如, 对 HA 基因 46 个有效突变位点 EMs 的持续筛查, 其中 8 个位点与抗原漂移直接相关, 为预警提供分子标志[14][44]。

**表型数据整合:** 通过抗原漂移测量和病毒功能分析来验证基因变异的生物学意义。2014 年至 2015 年 3C.2a 分支变异株的早期发现就得益于全基因组测序与抗原表型关联分析[5][14]。

**全球协作必要性:** 强化非洲、亚洲等地区的基因组监测覆盖, 有助于捕捉区域特异性进化动态, 为疫苗株选择提供实时依据[5][26]。

## 5. 结论与未来方向

甲型 H3N2 流感病毒的进化机制主要由重组和突变驱动, 病毒通过血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)基因的持续突变逃避免疫压力, 导致抗原漂移和季节性流行[1], 而重组事件显著增加了病毒多样性, 推动了新亚支(如 3C.2a、3C.3a)的出现[7][14]。系统动力学模型整合基因组与流行病学数据, 揭示了病毒的时空传播模式及其遗传特征与流行强度的关联[5]。然而, 病毒进化展现出显著的区域与宿主差异, 例如非洲地区同时存在多个亚支[26], 而犬类等动物宿主中的 H3N2 病毒已形成独特分支[9], 凸显了对区域特异性进行持续监测的必要性。

当前研究仍面临多重挑战。全球监测网络有待强化, 部分地区基因组数据覆盖不足, 限制了对重组率等关键参数的精准评估[26]。预测模型需突破整合多基因分析, 提升对流行规模与传播速率的预测能力[5]。跨物种传播机制有待深入探索, 研究显示禽流感病毒基因片段的重组可增强猪源病毒的适应性[45], 而犬类病毒已演化出识别人类受体的能力[9], 提示重组可能长期影响病毒的宿主范围与大流行潜能。疫苗设计优化是核心目标, 抗原进化导致疫苗株频繁更新与匹配不足[7], 未来需通过表位优化设计广谱疫苗[3], 并评估重组事件对疫苗保护效力的潜在影响[6]。

应对上述挑战, 必须深度融合多学科方法: 第一, 计算生物学与免疫学结合, 通过深度突变扫描量化免疫异质性[35], 并设计表位优化免疫原以开发通用疫苗[3]; 第二, 系统动力学与流行病学整合, 结合贝叶斯模型与临床数据, 解析遗传距离与流行特征的因果关系[5]; 第三, 基因组学与表型数据协同, 建立全球共享平台, 同步病毒基因组序列与抗原性、耐药性等表型数据, 实现新变异株的早期预警[39]; 第四, 拓展跨物种传播研究, 通过比较动物宿主与人类的病毒进化轨迹[9][31][45], 系统评估重组对病毒

适应性及公共卫生风险的长期影响。通过这些努力, 可为 H3N2 流感的精准防控、疫苗优化及大流行预警提供科学依据, 最终减轻其全球疾病负担。

## 参考文献

- [1] Vigeveno, R.M., Han, A.X., de Vries, R.P., Parker, E., de Haan, K., van Leeuwen, S., *et al.* (2024) Long-Term Evolution of Human Seasonal Influenza Virus A(H3N2) Is Associated with an Increase in Polymerase Complex Activity. *Virus Evolution*, **10**, veae030. <https://doi.org/10.1093/ve/veae030>
- [2] Jiang, Y., Dou, H., Wang, X., Song, T., Jia, Y., Yue, Y., *et al.* (2024) Analysis of Seasonal H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Influenza Virus Epidemic Characteristics and Whole Genome Features in Jining City from 2018 to 2023. *Journal of Medical Virology*, **96**, e29846. <https://doi.org/10.1002/jmv.29846>
- [3] Bullard, B.L., DeBeauchamp, J., Pekarek, M.J., Petro-Turnquist, E., Vogel, P., Webby, R.J., *et al.* (2022) An Epitope-Optimized Human H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Influenza Vaccine Induces Broadly Protective Immunity in Mice and Ferrets. *NPJ Vaccines*, **7**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00492-y>
- [4] Zhang, M., An, Y., Wu, X., Cai, M., Zhang, X., Yang, C., *et al.* (2022) Retrospective Immunogenicity Analysis of Seasonal Flu H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Vaccines Recommended in the Past Ten Years Using Immunized Animal Sera. *eBioMedicine*, **86**, Article ID: 104350. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104350>
- [5] Perofsky, A.C., Huddleston, J., Hansen, C.L., Barnes, J.R., Rowe, T., Xu, X., *et al.* (2024) Antigenic Drift and Subtype Interference Shape A(H3N2) Epidemic Dynamics in the United States. *eLife*, **13**, RP91849. <https://doi.org/10.7554/elife.91849>
- [6] Liu, H., Shaw-Saliba, K., Westerbeck, J., Jacobs, D., Fenstermacher, K., Chao, C., *et al.* (2024) Effect of Human H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Influenza Virus Reassortment on Influenza Incidence and Severity during the 2017-18 Influenza Season in the USA: A Retrospective Observational Genomic Analysis. *The Lancet Microbe*, **5**, Article ID: 100852. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(24\)00067-3](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(24)00067-3)
- [7] Pando, R., Stern, S., Nemet, I., Glatman-Freedman, A., Sefty, H., Zuckerman, N.S., *et al.* (2021) Diversity in the Circulation of Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) Viruses in the Northern Hemisphere in the 2018-19 Season. *Vaccines*, **9**, Article No. 375. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040375>
- [8] Yu, T.C., Kikawa, C., Dadonaite, B., Loes, A.N., Englund, J.A. and Bloom, J.D. (2025) Pleiotropic Mutational Effects on Function and Stability Constrain the Antigenic Evolution of Influenza Haemagglutinin. *Nature Ecology & Evolution*. <https://doi.org/10.1038/s41559-025-02895-1>
- [9] Chen, M., Lyu, Y., Wu, F., Zhang, Y., Li, H., Wang, R., *et al.* (2023) Increased Public Health Threat of Avian-Origin H3N2 Influenza Virus Caused by Its Evolution in Dogs. *eLife*, **12**, e83470. <https://doi.org/10.7554/elife.83470>
- [10] Poon, A.F.Y. (2024) Prospects for a Sequence-Based Taxonomy of Influenza A Virus Subtypes. *Virus Evolution*, **10**, veae064. <https://doi.org/10.1093/ve/veae064>
- [11] Liu, T., Reiser, W.K., Tan, T.J.C., Lv, H., Rivera-Cardona, J., Heimburger, K., *et al.* (2024) Natural Variation in Neuraminidase Activity Influences the Evolutionary Potential of the Seasonal H1N1 Lineage Hemagglutinin. *Virus Evolution*, **10**, veae046. <https://doi.org/10.1093/ve/veae046>
- [12] Kong, H., Fan, S., Takada, K., Imai, M., Neumann, G. and Kawaoka, Y. (2021) H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Influenza Viruses with 12- or 16-Amino Acid Deletions in the Receptor-Binding Region of Their Hemagglutinin Protein. *mBio*, **12**, e01512-21. <https://doi.org/10.1128/mbio.01512-21>
- [13] Antigua, K.J.C., Baek, Y.H., Choi, W., Jeong, J.H., Kim, E., Oh, S., *et al.* (2022) Multiple HA Substitutions in Highly Pathogenic Avian Influenza H5Nx Viruses Contributed to the Change in the NA Subtype Preference. *Virulence*, **13**, 990-1004. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2082672>
- [14] Blumenkrantz, D.R., Mehoke, T., Shaw-Saliba, K., Powell, H., Wohlgemuth, N., Liu, H., *et al.* (2021) Identification of H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> NA and PB1-F2 Genetic Variants and Their Association with Disease Symptoms during the 2014-15 Influenza Season. *Virus Evolution*, **7**, veab047. <https://doi.org/10.1093/ve/veab047>
- [15] Li, M., Liu, M., Song, S., Zhao, R., Xie, Y., Liu, J., *et al.* (2024) Influenza A Neuraminidase-Based Bivalent mRNA Vaccine Induces Th1-Type Immune Response and Provides Protective Effects in Mice. *Vaccines*, **12**, Article No. 300. <https://doi.org/10.3390/vaccines12030300>
- [16] Catani, J.P.P., Job, E.R., Ysenbaert, T., Smet, A., Ray, S., LaRue, L., *et al.* (2022) Pre-Existing Antibodies Directed against a Tetramerizing Domain Enhance the Immune Response against Artificially Stabilized Soluble Tetrameric Influenza Neuraminidase. *NPJ Vaccines*, **7**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00435-7>
- [17] Cardenas, M., Seibert, B., Cowan, B., Caceres, C.J., Gay, L.C., Cargnin Faccin, F., *et al.* (2024) Modulation of Human-to-Swine Influenza A Virus Adaptation by the Neuraminidase Low-Affinity Calcium-Binding Pocket. *Communications Biology*, **7**, Article No. 1230. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06928-6>

- [18] Allen, J.D. and Ross, T.M. (2021) Evaluation of Next-Generation H<sub>3</sub> Influenza Vaccines in Ferrets Pre-Immune to Historical H3N2 Viruses. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 707339. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.707339>
- [19] Wang, W., Alvarado-Facundo, E., Vassell, R., Collins, L., Colombo, R.E., Ganesan, A., *et al.* (2020) Comparison of A(H3N2) Neutralizing Antibody Responses Elicited by 2018-2019 Season Quadrivalent Influenza Vaccines Derived from Eggs, Cells, and Recombinant Hemagglutinin. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, e4312-e4320. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1352>
- [20] Wu, N.C. and Ellebedy, A.H. (2024) Targeting Neuraminidase: The Next Frontier for Broadly Protective Influenza Vaccines. *Trends in Immunology*, **45**, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.11.001>
- [21] Bao, P., Liu, Y., Zhang, X., Fan, H., Zhao, J., Mu, M., *et al.* (2022) Human Infection with a Reassortment Avian Influenza A H<sub>3</sub>N<sub>8</sub> Virus: An Epidemiological Investigation Study. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6817. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34601-1>
- [22] Mei, M., Zhang, X., Wu, Q., Xu, M. and Zhao, Y. (2026) Virulence and Transmission Characteristic of H<sub>3</sub>N<sub>8</sub> Avian Influenza Virus Circulating in Chickens in China. *Virulence*, **17**, Article ID: 2613516. <https://doi.org/10.1080/21505594.2026.2613516>
- [23] Cardenas, M., Seibert, B., Cowan, B., Fraiha, A.L.S., Carnaccini, S., Gay, L.C., *et al.* (2024) Amino Acid 138 in the HA of a H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Subtype Influenza A Virus Increases Affinity for the Lower Respiratory Tract and Alveolar Macrophages in Pigs. *PLOS Pathogens*, **20**, e1012026. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012026>
- [24] Lei, R., Liang, W., Ouyang, W.O., Hernandez Garcia, A., Kikuchi, C., Wang, S., *et al.* (2024) Epistasis Mediates the Evolution of the Receptor Binding Mode in Recent Human H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Hemagglutinin. *Nature Communications*, **15**, Article No. 5175. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49487-4>
- [25] Liang, W., Tan, T.J.C., Wang, Y., Lv, H., Sun, Y., Bruzzone, R., *et al.* (2022) EGG-Adaptive Mutations of Human Influenza H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Virus Are Contingent on Natural Evolution. *PLOS Pathogens*, **18**, e1010875. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010875>
- [26] Jallow, M.M., Barry, M.A., Ndiaye, N.K., Touré, C.T., Talla, C., Kiori, D., *et al.* (2024) Genetic and Antigenic Characterization of Influenza A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) Virus after 13 Consecutive Years of Influenza Surveillance in Senegal, 2010-2022. *Journal of Medical Virology*, **96**, e70010. <https://doi.org/10.1002/jmv.70010>
- [27] Liu, T., Wang, Y., Tan, T.J.C., Wu, N.C. and Brooke, C.B. (2022) The Evolutionary Potential of Influenza A Virus Hemagglutinin Is Highly Constrained by Epistatic Interactions with Neuraminidase. *Cell Host & Microbe*, **30**, 1363-1369.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.09.003>
- [28] Wang, Y., Lei, R., Nourmohammad, A. and Wu, N.C. (2021) Antigenic Evolution of Human Influenza H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Neuraminidase Is Constrained by Charge Balancing. *eLife*, **10**, e72516. <https://doi.org/10.7554/eLife.72516>
- [29] Lei, R., Hernandez Garcia, A., Tan, T.J.C., Teo, Q.W., Wang, Y., Zhang, X., *et al.* (2023) Mutational Fitness Landscape of Human Influenza H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Neuraminidase. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 111951. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111951>
- [30] Welsh, F.C., Eguia, R.T., Lee, J.M., Haddock, H.K., Galloway, J., Van Vinh Chau, N., *et al.* (2024) Age-Dependent Heterogeneity in the Antigenic Effects of Mutations to Influenza Hemagglutinin. *Cell Host & Microbe*, **32**, 1397-1411.e11. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.06.015>
- [31] Wang, X., Walker, G., Kim, K.W., Stelzer-Braid, S., Scotch, M. and Rawlinson, W.D. (2024) The Resurgence of Influenza A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Virus in Australia after the Relaxation of COVID-19 Restrictions during the 2022 Season. *Journal of Medical Virology*, **96**, e29922. <https://doi.org/10.1002/jmv.29922>
- [32] Zhao, X., Gu, Y., Tang, X., Jiang, C., Fang, F., Chu, W., *et al.* (2024) Whole-Genome Analysis of Circulating Influenza A Virus (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) Strains in Shanghai, China from 2005 to 2023. *Emerging Microbes & Infections*, **13**, Article ID: 2396867. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2396867>
- [33] Zeller, M.A., Chang, J., Vincent, A.L., Gauger, P.C. and Anderson, T.K. (2021) Spatial and Temporal Coevolution of N<sub>2</sub> Neuraminidase and H1 and H3 Hemagglutinin Genes of Influenza A Virus in US Swine. *Virus Evolution*, **7**, veab090. <https://doi.org/10.1093/ve/veab090>
- [34] Van Borm, S., Boseret, G., Dellicour, S., Steensels, M., Roupie, V., Vandenbussche, F., *et al.* (2023) Combined Phylogeographic Analyses and Epidemiologic Contact Tracing to Characterize Atypically Pathogenic Avian Influenza (H<sub>3</sub>N<sub>1</sub>) Epidemic, Belgium, 2019. *Emerging Infectious Diseases*, **29**, 351-359. <https://doi.org/10.3201/eid2902.220765>
- [35] Deng, J., Ma, C., Yu, J., Chen, B., Li, S. and Zhou, P. (2025) Cats Are More Susceptible to the Prevalent H<sub>3</sub> Subtype Influenza Viruses than Dogs. *Virulence*, **17**, Article ID: 2605799. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2605799>
- [36] Liu, F., Gross, F.L., Jefferson, S.N., Holiday, C., Bai, Y., Wang, L., *et al.* (2021) Age-Specific Effects of Vaccine Egg Adaptation and Immune Priming on A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) Antibody Responses Following Influenza Vaccination. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, 1-13. <https://doi.org/10.1172/jci146138>
- [37] Skowronski, D.M., Chuang, E.S., Sabaiduc, S., Kaweski, S.E., Kim, S., Dickinson, J.A., *et al.* (2023) Vaccine Effectiveness

- Estimates from an Early-Season Influenza A(H3N2) Epidemic, Including Unique Genetic Diversity with Reassortment, Canada, 2022/23. *Eurosurveillance*, **28**, Article ID: 2300043. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.5.2300043>
- [38] Kang, M., Zanin, M. and Wong, S. (2022) Subtype H3N2 Influenza A Viruses: An Unmet Challenge in the Western Pacific. *Vaccines*, **10**, Article No. 112. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010112>
- [39] Nolan, T., Fortanier, A.C., Leav, B., Pöder, A., Bravo, L.C., Szymański, H.T., *et al.* (2021) Efficacy of a Cell-Culture-Derived Quadrivalent Influenza Vaccine in Children. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1485-1495. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024848>
- [40] Liu, F., Gross, F.L., Joshi, S., Gaglani, M., Naleway, A.L., Murthy, K., *et al.* (2024) Redirecting Antibody Responses from Egg-Adapted Epitopes Following Repeat Vaccination with Recombinant or Cell Culture-Based versus Egg-Based Influenza Vaccines. *Nature Communications*, **15**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44551-x>
- [41] Hsiao, A., Yee, A., Fireman, B., Hansen, J., Lewis, N. and Klein, N.P. (2023) Recombinant or Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults under 65 Years of Age. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2245-2255. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302099>
- [42] Styles, T.M., Akhtar, A., Gu, C., Neumann, G., Muramatsu, H., McPartlan, J.S., *et al.* (2025) Chimeric Hemagglutinin-Based Universal Influenza mRNA Vaccine Induces Protective Immunity and Bone Marrow Plasma Cells in Rhesus Macaques. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102369. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102369>
- [43] Folschweiller, N., Vanden Abeele, C., Chu, L., Van Damme, P., García-Sastre, A., Krammer, F., *et al.* (2022) Reactogenicity, Safety, and Immunogenicity of Chimeric Haemagglutinin Influenza Split-Virion Vaccines, Adjuvanted with AS01 or AS03 or Non-Adjuvanted: A Phase 1-2 Randomised Controlled Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, 1062-1075. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00024-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00024-x)
- [44] Wang, M.H., Lou, J., Cao, L., Zhao, S., Chan, R.W., Chan, P.K., *et al.* (2021) Characterization of Key Amino Acid Substitutions and Dynamics of the Influenza Virus H3N2 Hemagglutinin. *Journal of Infection*, **83**, 671-677. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.09.026>
- [45] Huang, C., Yu, L., Xu, Y., Huang, J., Qin, Y., Guo, X., *et al.* (2024) Long-Term Co-Circulation of Multiple Influenza A Viruses in Pigs, Guangxi, China. *Emerging Microbes & Infections*, **13**, Article ID: 2337673. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2337673>