

2017 年台灣院內感染監視系統 分析報告—地區級以上醫院實驗室 通報常見致病菌臨床菌株之 抗生素感受性統計資料分析

張上淳¹ 胡孟凱² 王立信¹ 王振泰¹ 王復德¹ 吳肖琪¹ 呂學重¹
李聰明¹ 周明淵¹ 莊銀清¹ 陳堉生¹ 黃高彬¹ 楊采菱¹ 吳俊賢² 曾淑慧²

衛生福利部疾病管制署¹ 院內感染資料分析小組¹ 感染管制及生物安全組²

TNIS 系統實驗室臨床菌株 通報統計功能簡介

為監測醫院常見重要細菌針對特定抗生素之感受性情形，台灣院內感染監視資訊系統 (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance System, TNIS System) 於 2009 年 12 月新增實驗室菌株通報及統計功能，由醫院通報微生物實驗室每季分離之菌株總數及對特定抗生素藥敏測試具感受性之菌株數 (包含院感及非院感之菌株)，藉以瞭解全國醫院常見重要細菌之抗藥性情形。各通報醫院可於 TNIS 系統查詢及下載自家醫院所通報資料，進行各項分析及院內比較；另可利用本署回饋之全國性統計結果，進行同儕比

較。

該通報功能規劃之初，係參考美國院內感染監測系統 (National Healthcare Safety Network, NHSN) 之通報項目、TNIS 系統院感個案通報情形及專家學者認定重要需監測之菌種及抗生素種類，綜合評估選定 *Acinetobacter baumannii* (含 *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex)、*Enterobacter cloacae*、*Enterococcus faecalis* 與 *E. faecium* (具 *Enterococcus* 分型能力之醫院)、*Enterococcus* spp. (不具 *Enterococcus* 分型能力之醫院)、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、*Pseudomonas aeruginosa*、

Staphylococcus aureus 等細菌，以及對這些菌種屬重要或檢測比率較高之抗生素作為通報項目，請醫院按季通報實驗室分離之菌株總數及其對各項指定抗生素藥敏試驗結果 (susceptible 和 non-susceptible) 之菌株數，不需通報個案明細資料。

TNIS 系統採志願性通報，因此通報醫院可以由前述列舉的菌種中，自行選擇細菌及抗生素項目進行監測通報；系統另設計全院、加護病房、非加護病房、急門診、體檢等不同監測單位選項，以及未分類、血液、尿液等不同檢體種類，提供醫院可依該院資料現況，擇定監測通報的範圍。本報告分析之數據係醫院通報之全院所有臨床檢體 (即檢體種類選擇「未分類」) 分離菌株數及藥敏試驗結果分布；考量在臨床實務上，抗藥性病人經常多次採檢，若將實驗室所有的分離菌株皆納入統計，恐會高估整體抗藥性比率，因此請醫院通報經歸人統計後之數值。此處所指的歸人統計原則為：同一季期間內，由同一名病人分離到的同一種細菌僅視為 1 筆，不論其檢體種類、感受性檢驗結果為何，以當季第 1 筆檢驗結果為準。此外，因進行研究或特殊原因而進行主動監測所分離出之菌株，不納入通報統計。

為鼓勵各級醫院參與 TNIS 系統實驗室菌株通報，提升資料完整性，疾病管制署將全院之 *A. baumannii*、Enterococci、*S. aureus* 菌株總

數，和分別對抗生素 imipenem、vancomycin、oxacillin 感受性菌株數之通報，列入 2010~2011 年醫院手部衛生認證獎補助計畫之指標項目；目前除前述項目外，另增加 *A. baumannii* 對 meropenem 以及 *K. pneumoniae* 菌株總數與其對 carbapenem 類 (ertapenem、imipenem 和 meropenem) 抗生素藥敏試驗結果菌株數之通報，納入醫院感染管制查核基準之評量依據。為使全國感染管制相關人員瞭解全國重要致病菌抗生素抗藥性情形，遂按醫院層級彙整分析完成本報告，惟因資料來源係由各醫院依判讀結果進行通報，雖然判斷標準多數係參採美國 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 之標準，但 CLSI 之判讀標準依年代有不同的修正，各醫院所使用的藥敏測試判定標準未必完全依據最新標準，因此各醫院之判讀標準可能不盡相同，故在引用本報告數據時，請將該項因素列入考量。

2017 年地區級以上醫院實驗室 臨床菌株監測結果 (不包含精神科醫院及慢性醫院)

一、通報情形

本報告係針對 TNIS 系統中，精神科醫院及慢性醫院以外之地區級以上醫院通報資料進行分析。依據 2019 年 8 月 16 日 TNIS 系統下載資料，2017 年有 103 家 (96.2%)

區域級以上醫院至少通報 1 種細菌對 1 種抗生素的藥敏測試結果 (表一)。若分醫院層級來看，醫學中心在 2017 年維持 100% 醫院參與 *A. baumannii*、*K. pneumoniae*、*E. faecium*、*E. faecalis*、*S. aureus* 之通報，區域醫院對這 5 種菌的通報情形由高到低分別為 95.4% (*A. baumannii*)、95.4% (*K. pneumoniae*)、95.4% (*S. aureus*)、93.1% (*E. faecium*) 及 93.1% (*E. faecalis*)；而在未納入查核基準評量依據的 4 種細菌 (*E. coli*、*P. mirabilis*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*)，醫學中心至少有 16 家醫院 (72.7%) 參與通報，區域醫院則達 74 家 (85.1%) 以上。2014 年起將地區醫院納入本報告分析對象，2017 年全國 323 家地區醫院中有 222 家至少通報 1 種細菌對 1 種抗生素的藥敏測試結果 (68.7%)，各菌種通報率在 63.8% 以上 (表一)，其

中 *A. baumannii*、*K. pneumoniae*、*E. faecium*、*E. faecalis*、*S. aureus* 之通報率介於 63.8~68.7% 之間，未納入查核基準評量依據的 4 種細菌通報率介於 63.8~65.6% 之間。

二、報表判讀說明

表二至四分別為 2017 年醫學中心、區域醫院及地區醫院的實驗室臨床菌株監測結果列表：第一欄標示出監測的菌種名稱與醫院通報的菌株總數 (括弧內數字)，第一列至第三列標示出監測的抗生素類別及名稱，其他交叉欄列儲存格內，上方列的數字代表指定菌種對應抗生素具感受性的百分比，下方列括弧內的數字則代表通報該菌種有該項抗生素藥敏測試結果的菌株數佔總分離菌株數的百分比。以表二的大腸桿菌 (*E. coli*) 為例，2017 年醫學中心總計通報分離 65,426 株 *E. coli*；有通報 ampicillin

表一 2017 年參與 TNIS 系統通報實驗室臨床菌株抗生素感受性資料醫院家數

菌種名稱	通報家數			
	醫學中心	區域醫院	地區醫院	合計
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (100%)	83 (95.4%)	220 (68.1%)	325 (75.2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	16 (72.7%)	74 (85.1%)	206 (63.8%)	296 (68.5%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	22 (100%)	81 (93.1%)	212 (65.6%)	315 (72.9%)
<i>Enterococcus faecium</i>	22 (100%)	81 (93.1%)	211 (65.3%)	314 (72.7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (100%)	83 (95.4%)	222 (68.7%)	327 (75.7%)
<i>Escherichia coli</i>	16 (72.7%)	76 (87.4%)	212 (65.6%)	304 (70.4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (100%)	83 (95.4%)	220 (68.1%)	325 (75.2%)
<i>Proteus mirabilis</i>	16 (72.7%)	74 (85.1%)	207 (64.1%)	297 (68.8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (77.3%)	77 (88.5%)	207 (64.1%)	301 (69.7%)
至少通報一項菌種	22 (100%)	83 (95.4%)	222 (68.7%)	327 (75.7%)
全國醫院家數	22 (100%)	87 (100%)	323 (100%)	432 (100%)

藥敏測試結果的菌株數為通報分離菌株數的 39%，其中 24% 對 ampicillin 具感受性，亦即同樣有 76% 對 ampicillin 的不具感受性 (藥敏測試結果為 intermediate 或 resistant)。其餘細菌的藥敏測試結果判讀方式請參考上述說明，依此類推。

三、藥敏測試結果

以感染管制查核有列入評量的 4 個項目來看 (表二、表三、表四)，醫學中心分離之 *A. baumannii* 對 carbapenem 類抗生素的感受性較前一年度 (2016 年) 持平或略為上升，區域醫院則略為下降 2%~4%，地區醫院則略降 1~2%。*K. pneumoniae* 對 carbapenem 類抗生素的感受性於醫學中心較前一年度略升 2%，區域醫院及地區醫院則略降 3%。醫學中心、區域醫院和地區醫院分離之 *S. aureus* 對 oxacillin 和 *E. faecalis* 對 vancomycin 的感受性大致持平，但 *E. faecium* 對 vancomycin 之感受性於醫學中心及地區醫院分別上升 2% 及 1%，於區域醫院則下降 3%。

2017 年腸桿菌屬 (Enterobacteriaceae) 中，地區醫院及區域醫院 *E. cloacae* 對 cephalosporin 類抗生素和 carbapenem 類抗生素 (ertapenem 和 imipenem) 的感受性約略相同，醫學中心與區域醫院較前一年度降低約 2%~4%，地區醫院則降低約 1~3%；而 *E. coli*、*K. pneumoniae* 和 *P. mirabilis* 對表

列抗生素的感受性則大多為地區醫院低於醫學中心和區域醫院。若由菌種來看，以 *P. mirabilis* 的差異最大，感受性由低至高依序為地區醫院、區域醫院及醫學中心；其中，地區醫院和醫學中心在 Ampicillin、cephalosporin 類抗生素、Ampicillin/Sulbactam、aminoglycoside 類和 fluoroquinolone 類抗生素的感受性差異達 21%~31%。另外，比較各層級醫院進行 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* 對於 carbapenem 類抗生素藥敏試驗時所使用的抗生素品項，醫學中心及區域醫院以使用 ertapenem 檢測的比率最高 (73%~81%)；地區醫院則以使用 imipenem 檢測的比率最高 (65%~73%)。

2017 年醫學中心與區域醫院分離之綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*) 對 carbapenem 類抗生素的感受性相近，介於 83%~87% 之間，地區醫院則較低，介於 76%~77%。*P. aeruginosa* 對 β -lactam 類抗生素的感受性落在 66%~87% 之間，對 Non- β -lactam 類抗生素的感受性，除了對 amikacin 的感受性較高，醫學中心、區域醫院及地區醫院分別為 97%、96% 及 91% 外，對於 fluoroquinolone 類和 gentamicin 的感受性則依醫院層級遞減，醫學中心和區域醫院的感受性介於 73%~90% 之間，地區醫院的感受性明顯較低，感受性介於 49%~66%。

2017 年醫學中心分離之鮑氏不

表二 2017 年醫學中心重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Data shown as: % susceptible (% isolates tested)#		Antimicrobial susceptibility testing of selected pathogens in medical centers, 2017																					
		β-lactam						Non-β-lactam															
Pathogen (No. of isolates reported)*		Penicillin			Cephalosporin			β-lactam/β-lactamase inhibitor		Carbapenem			Aminoglycoside		Fluoro-quinolone			Others					
		Ampicillin	Oxacillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefuroxime sodium	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin/Tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Gentamicin	Gentamicin-High	Amikacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	colistin	tigecycline
		24 (39)			53 (72)	60 (20)	69 (41)	67 (66)	71 (57)	46 (70)	98 (78)	99 (72)	99 (27)	76 (86)	99 (94)	62 (94)	63 (80)						
<i>Escherichia coli</i> (65,426)					54 (53)	57 (15)	68 (30)	72 (34)	63 (49)	57 (51)	87 (78)	88 (73)	92 (23)	71 (67)	94 (69)	72 (69)	75 (46)						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (45795)		46 (43)			52 (91)	88 (17)	88 (42)	90 (49)		71 (78)			97 (34)	68 (90)	96 (78)	72 (77)	76 (61)						
<i>Proteus mirabilis</i> (8893)						56 (39)	55 (65)	55 (72)	83 (73)		82 (81)	90 (75)	95 (30)	84 (79)	98 (75)	78 (76)	78 (62)						
<i>Enterobacter cloacae</i> (7261)									85 (82)	87 (66)		83 (84)	86 (73)	90 (72)	97 (69)	82 (88)	77 (71)						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (32778)			82 (8)						42 (69)	43 (65)	38 (71)	45 (87)	43 (65)	41 (57)	49 (49)	39 (74)	42 (47)						
<i>Acinetobacter baumannii</i> (18299)				32 (5)																			
<i>Staphylococcus aureus</i> (44332)																							
<i>Staphylococcus aureus</i> (100)		52 (100)																					
<i>Enterococcus faecalis</i> (22367)		99 (53)																					
<i>Enterococcus faecium</i> (14912)		9 (52)																					

#具感受性% (通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比)

*菌種名稱(通報菌株總數)

表三 2017 年區域級醫院重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Data shown as: % susceptible (% isolates tested)#		Antimicrobial susceptibility testing of selected pathogens in regional hospitals, 2017																						
		β-lactam						Non-β-lactam																
Pathogen (No. of isolates reported)*		Penicillin			Cephalosporin					β-lactam/β-lactamase inhibitor		Carbapenem			Aminoglycoside			Fluoro-quinolone		Others				
		Ampicillin	Oxacillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefuroxime sodium	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Ampicillin/Subactam	Piperacillin/Tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Gentamicin	Gentamicin-High	Amikacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	colistin	tigecycline
<i>Escherichia coli</i> (149,824)		22 (40)			53 (74)	65 (25)	69 (41)	68 (62)	75 (70)	45 (76)		97 (78)	98 (60)	96 (39)	74 (92)	99 (89)	61 (70)	63 (72)						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (66804)		2 (32)			54 (68)	59 (19)	64 (38)	72 (47)	67 (68)	56 (68)		87 (73)	88 (64)	91 (39)	72 (85)	93 (83)	68 (63)	74 (56)						
<i>Proteus mirabilis</i> (23876)		33 (38)			44 (87)	76 (23)	78 (48)	83 (46)		62 (85)				98 (48)	59 (95)	91 (85)	62 (68)	69 (65)						
<i>Enterobacter cloacae</i> (9954)							63 (45)	66 (57)	69 (77)			90 (73)	92 (65)	98 (44)	89 (87)	98 (84)	80 (61)	84 (65)						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (51721)				74 (22)				86 (93)	87 (77)				84 (80)	87 (62)	84 (91)	96 (78)	76 (76)	73 (79)						
<i>Acinetobacter baumannii</i> (24428)				14 (18)			31 (83)	35 (77)		45 (83)		39 (86)	42 (47)	35 (80)	48 (56)	32 (59)	33 (56)						96 (29)	81 (37)
<i>Staphylococcus aureus</i> (57419)			45 (96)														60 (36)			85 (89)	100 (85)			
<i>Enterococcus faecalis</i> (21878)		97 (69)													52 (78)							99 (100)		
<i>Enterococcus faecium</i> (11787)		10 (73)													45 (68)							47 (99)		

#具感受性% (通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比)
*菌種名稱(通報菌株總數)

表四 2017 年地區級醫院重要臨床分離菌株抗生素敏感性監測結果

Data shown as: % susceptible (% isolates tested)#		Antimicrobial susceptibility testing of selected pathogens in district hospitals, 2017																							
		β-lactam						Non-β-lactam																	
Pathogen (No. of isolates reported)*		Penicillin			Cephalosporin						β-lactam/β-lactamase inhibitor			Carbapenem			Aminoglycoside			Fluoro-quinolone			Others		
		Ampicillin	Oxacillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefuroxime sodium	Cefotaxime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefepime	Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin/Tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Gentamicin	Gentamicin-High	Amikacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	colistin	tigecycline	
<i>Escherichia coli</i> (64,444)		20 (49)			44 (80)	58 (28)	62 (28)	61 (68)	66 (76)	42 (60)		94 (58)	96 (65)	92 (49)	70 (94)	96 (83)		51 (74)	53 (60)						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (31387)		3 (48)			45 (72)	53 (25)	62 (58)	60 (72)		45 (52)		83 (60)	87 (73)	86 (41)	68 (84)	88 (74)		59 (67)	61 (50)						
<i>Proteus mirabilis</i> (15706)		19 (54)			27 (77)	65 (23)	69 (66)			43 (66)				89 (49)	37 (95)	74 (82)		45 (73)	49 (60)						
<i>Enterobacter cloacae</i> (3532)							67 (29)	68 (70)	73 (90)			91 (54)	94 (72)	93 (40)	78 (90)	94 (82)		72 (62)	71 (64)						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30174)				66 (25)				80 (90)	78 (71)		74 (84)		77 (74)	76 (60)	66 (89)	91 (83)		53 (76)	49 (70)						
<i>Acinetobacter baumannii</i> (14667)			10 (15)				18 (79)	15 (68)		35 (68)	14 (72)	23 (82)	22 (50)	21 (76)	30 (62)			14 (64)	14 (58)			97 (32)	74 (33)		
<i>Staphylococcus aureus</i> (25924)			40 (97)															57 (39)	85 (76)	99 (90)					
<i>Enterococcus faecalis</i> (5737)		96 (75)														43 (72)						97 (99)			
<i>Enterococcus faecium</i> (2789)		7 (77)														40 (74)						53 (98)			

#具感受性% (通報藥敏測試結果的菌株佔總分離菌株數的百分比)

*菌種名稱(通報菌株總數)

動桿菌 (*A. baumannii*) 對各類抗生素的感受性較前一年度高，在地區級醫院大致持平，在區域醫院之感受性則呈持平或降低。不過，若以特定抗生素觀之，*A. baumannii* 對 imipenem 和 meropenem 的感受性範圍落在 22% 至 45% 間，且對各類抗生素的感受性皆低於 TNIS 系統實驗室菌株統計功能所監測的其他革蘭氏陰性細菌，而地區醫院的感受性又較醫學中心及區域醫院為低。此外；地區醫院分離之 *A. baumannii* 對 tigecycline 的感受性較去年度減少 2%，降至 74%，而醫學中心及區域醫院對 tigecycline 的感受性分別為 77% (較去年度提升 12%) 及區域醫院的 81% (較去年度增加 4%)；而對 colistin 感受性則是在所有層級醫院皆維持在 96% 以上，其中，區域醫院及地區醫院對 colistin 的感受性分別較去年度降低 2% 與 1%。

2017 年金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 對 vancomycin 的感受性在醫學中心及區域醫院皆為 100%，地區醫院為 99%，而對 oxacillin 的感受性則分別為 52%、45% 及 40%。有鑑於國際間對 VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*) 和 VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*) 的檢驗方法訂有明確規範，因此本報告中地區醫院在 2017 年分離的 *S. aureus* 雖有 1% 被歸為對 vancomycin 不具感受性，但仍待進一步了解各醫院藥敏試驗方法及結果分布情形。

2017 年醫學中心、區域醫院和地區醫院所分離之腸球菌 (*Enterococcus*) 中，*E. faecalis* 對 vancomycin 感受性分別為 100%、99%、97%，與前一年度相比醫學中心及區域醫院持平，於地區醫院則約略下降 1%；*E. faecium* 對 vancomycin 的感受性分別為 45%、47% 及 53%，與前一年度相比醫學中心及地區醫院約略上升 1%~2%，於區域醫院則下降 3%。此外，*E. faecium* 對 ampicillin 的感受性在三個層級的醫院普遍偏低，介於 7%~10%。

本系統為避免通報醫院增加過多的工作，因而儘量減少通報抗生素的品項，但或許有一些也是該加以注意的菌種及其某些抗生素感受性未能於本次報告中呈現，以後年度若有必要，將再加以補強。

致 謝

感謝各級醫院辛勤地參與實驗室臨床菌株通報作業，以及院內感染資料分析小組給予寶貴的意見與指導，方能完成本次的分析報告，在此獻上誠摯的謝意。

參考文獻

1. Watanabe T, Watanabe S, Maher EA, et al: Pandemic potential of avian influenza A (H7N9) viruses. Trends in microbiology 2014;22:623-31.
2. Lin CY, Chia MY, Chen PL, et al: Assessment of pathogenicity and antigenicity of American lineage

- influenza H5N2 viruses in Taiwan. *Virology* 2017;508:159-63.
3. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al: Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96:1651-6.
 4. Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, et al: On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology* 1978;87:13-20.
 5. Yang JR, Kuo CY, Huang HY, et al: Characterization of influenza A (H7N9) viruses isolated from human cases imported into Taiwan. *PloS one* 2015;10:e0119792.
 6. Stevens J, Corper AL, Basler CF, et al: Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science (New York, NY)* 2004;303:1866-70.
 7. Takeda M, Leser GP, Russell CJ, et al: Influenza virus hemagglutinin concentrates in lipid raft microdomains for efficient viral fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:14610-7.
 8. Zhang J, Pekosz A, Lamb RA: Influenza virus assembly and lipid raft microdomains: a role for the cytoplasmic tails of the spike glycoproteins. *Journal of virology* 2000;74:4634-44.
 9. Yang H, Carney PJ, Donis RO, et al: Structure and receptor complexes of the hemagglutinin from a highly pathogenic H7N7 influenza virus. *Journal of virology* 2012;86:8645-52.
 10. Wood JM, Weir JP: Standardisation of inactivated influenza vaccines-Learning from history. *Influenza and other respiratory viruses* 2018;12:195-201.
 11. Wood JM: Selection of influenza vaccine strains and developing pandemic vaccines. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5:B40-4.
 12. Liu YV, Massare MJ, Pearce MB, et al: Recombinant virus-like particles elicit protective immunity against avian influenza A (H7N9) virus infection in ferrets. *Vaccine* 2015;33:2152-8.
 13. Blanchfield K, Kamal RP, Tzeng WP, et al: Recombinant influenza H7 hemagglutinins induce lower neutralizing antibody titers in mice than do seasonal hemagglutinins. *Influenza and other respiratory viruses* 2014;8:628-35.
 14. Kamal RP, Blanchfield K, Belser JA, et al: Inactivated H7 Influenza Virus Vaccines Protect Mice despite Inducing Only Low Levels of Neutralizing Antibodies. *Journal of virology* 2017:91.
 15. Ting Hui L, Chia MY, Lin CY, et al: Improving immunogenicity of influenza virus H7N9 recombinant hemagglutinin for vaccine development. *Vaccine* 2019;37:1897-903.
 16. Bottcher C, Ludwig K, Herrmann A, et al: Structure of influenza haemagglutinin at neutral and at fusogenic pH by electron cryo-microscopy. *FEBS letters* 1999;463:255-9.
 17. Crawford J, Wilkinson B, Vosnesensky A, et al: Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and H7 subtypes. *Vaccine* 1999;17:2265-74.
 18. van Oers MM, Pijlman GP, Vlak JM: Thirty years of baculovirus-insect cell protein expression: from dark horse to mainstream technology. *The Journal of general virology* 2015;96:6-23.
 19. Yang H, Carney PJ, Chang JC, et al: Structural analysis of the hemagglutinin from the recent 2013 H7N9 influenza virus. *Journal of virology* 2013;87:12433-46.
 20. Wei CJ, Xu L, Kong WP, et al: Comparative efficacy of neutralizing antibodies elicited by recombinant hemagglutinin proteins from avian H5N1 influenza virus. *Journal of virology* 2008;82:6200-8.