

• 实验室研究 •

甘肃省鼠疫耶尔森菌规律成簇间隔短回文重复序列位点多态性分析及地区分布

苏永强¹ 郭丽民¹ 葛亚俊² 席进孝¹ 王宇萌³ 苗克军¹ 吴斌¹ 徐大琴¹¹甘肃省疾病预防控制中心鼠疫防制科,兰州 730020; ²上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心 201058; ³中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,北京 102206

苏永强和郭丽民对本文有同等贡献

通信作者:郭丽民, Email: guolmguolm@126.com

【摘要】 目的 研究甘肃省鼠疫耶尔森菌(鼠疫菌)的规律成簇的间隔短回文重复序列(CRISPR)位点多态性及地区分布。**方法** 选取1962—2014年分离的203株鼠疫菌,培养并提取DNA。采用3对CRISPR引物对菌株DNA进行PCR扩增,对PCR产物进行测序。根据菌株CRISPR位点的间隔序列种类和排列情况,确定菌株的基因型(类群),采用BioNumerics 5.10软件进行聚类分析。**结果** 203株鼠疫菌发现有16种间隔序列,包括YPa位点9种、YPb位点4种、YPc位点3种,发现新的间隔序列a1'。共发现5个CRISPR基因簇,分别为Cb2、Ca7、Ca7'、CaΔ5'、Ca35'。不同的基因簇呈现区域性特征:Cb2主要分布在会宁县、平川区, Ca7主要分布阿克塞哈萨克族自治县; Ca7'主要分布在夏河县; Ca35'主要分布肃北蒙古族自治县、玉门市; CaΔ5'主要集中在肃南裕固族自治县。**结论** CRISPR分子分型方法能够较好地地区分甘肃省不同疫源地的菌株,且各基因簇呈现一定的区域性特征。对研究甘肃省鼠疫菌进化规律和人间疫情分子生物学溯源有一定意义。

【关键词】 鼠疫耶尔森菌; 规律成簇的间隔短回文重复序列; 基因型**基金项目:**国家自然科学基金(81560541); 甘肃省卫生行业计划(GSWSKY-2017-21)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200107-00017

Analysis on clustered regularly interspaced short palindromic repeats loci polymorphism of *Yersinia pestis* and its area distribution in Gansu province

Su Yongqiang¹, Guo Limin¹, Ge Yajun², Xi Jinxiao¹, Wang Yumeng³, Miao Kejun¹, Wu Bin¹, Xu Daqin¹¹Department of Plague Control and Prevention, Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730020, China; ²Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201058, China; ³National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Su Yongqiang and Guo Limin contributed equally to the article

Corresponding author: Guo Limin, Email: guolmguolm@126.com

【Abstract】 Objective To study the clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) loci polymorphism of *Yersinia pestis* and its area distribution in Gansu province. **Methods** A total of 203 strains of *Yersinia pestis* isolated from 1962 to 2014 were selected for the culture and extraction of DNA. Three pairs of CRISPR primers were used to amplify the strain DNA by PCR, and the PCR products were sequenced. The groups and genotypes of strains were determined according to the spacer and spacer arrangement of CRISPR loci in the strain. Cluster analysis was done by using the software BioNumerics 5.10. **Results** A total of 16 spacers, including 9 species of YPa loci, 4 species of YPb loci and 3 species of YPc loci, were found in the 203 strains of *Yersinia pestis*. A new spacer of a1' was found. The 203 strains were divided into 5 CRISPR genotypes and classified into 5 CRISPR clusters (Cb2, Ca7, Ca7', CaΔ5' and Ca35'). Each cluster showed significant area-specific characteristics, Cb2 was mainly distributed in Huining country and Pingchuan district, Ca7 was mainly found in Aksai Kazak autonomous country, Ca7' was mainly found in Xiahe country, Ca35' was mainly found in Subei Mongolia autonomous county and Yumen city and CaΔ5' was mainly distributed in Sunan Yugur autonomous county. **Conclusions** The strains from different plague foci in Gansu were distinguished by CRISPR, all kinds of clusters showed the obvious area specific characteristics. It is important to

study the evolution of *Yersinia pestis* in Gansu and trace the molecular biology origin of human plague.

【Key words】 *Yersinia pestis*; Clustered regularly interspaced short palindromic repeats; Genotyping

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81560541); Gansu Health Industry Program (GSWSKY-2017-21)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200107-00017

甘肃省存在青藏高原喜马拉雅旱獭和甘宁黄土高原阿拉善黄鼠 2 种类型鼠疫自然疫源地。依据地理景观可继续分为阿尔金山、大雪山、祁连山北麓东段区、甘南高原旱獭鼠疫疫源地和陇中黄土高原阿拉善黄鼠鼠疫疫源地。甘肃省鼠疫疫源地分离的菌株分为阿尔金型、青藏型、祁连型和甘宁黄鼠型。不同生态型的鼠疫耶尔森菌(鼠疫菌)均有一块各自相对独立的疫源地分布区,而且各疫源地动物间鼠疫流行强度的差异,使得菌株在适应环境的变化过程中遗传特征发生变化,这种变异被保存下来,造成不同疫源地间菌株在基因上的差异。分析鼠疫菌基因组的方法主要有多位点串联重复序列分析、差异区段分析、单核苷酸多态性分析、规律成簇的间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)等方法。CRISPR 是由一段同向重复序列(direct repeat sequences, DR)和将其分隔开的间区序列(spacers)构成特殊结构的重复序列,广泛分布于原核生物基因组中。CRISPR 位点可作为细菌分型和进化分析的理想分子靶标。鼠疫菌基因组中存在 3 个 CRISPR 位点, Cui 等^[1]、葛亚俊等^[2]基于 CRISPR 分型方法将甘肃省 30 株鼠疫菌分成 2 大类群, 4 个 CRISPR 基因型。本研究利用 CRISPR 方法对甘肃省 203 株鼠疫菌进行多态性分析及地区分布研究, 为甘肃省鼠疫防控提供技术依据。

对象与方法

1. 菌株来源及 DNA 制备: 选取 1962—2014 年甘肃省 203 株鼠疫菌, 其中甘宁黄鼠型菌株 9 株、青藏型菌株 129 株、祁连型菌株 47 株、阿尔金型菌株 18 株。菌株保藏于甘肃省 CDC 鼠疫防制科。鼠疫菌 DNA 提取参照文献[3]进行, 置-20℃保存。

2. CRISPR 位点 PCR 扩增及测序: 3 个 CRISPR 位点引物设计参照文献[1, 4]。PCR 反应体系: Premix Ex Taq 25 μl, 10 μmol/L 正反向引物各 1 μl, 去离子水 21 μl, 模板 DNA 2 μl。扩增条件: 95℃预变性 5 min; 95℃变性 40 s, 58℃退火 40 s, 72℃延伸 40 s, 30 个循环; 72℃延伸 5 min。PCR 扩增产物经由 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定后, 由赛默飞生物

技术有限公司进行序列测定。

3. CRISPR 位点序列分析: 将测序结果通过在线工具 CRISPR Finder (<http://crispr.u-psud.fr/crispr>) 搜索并鉴定 CRISPR DR-spacer。按照 DR 和 spacers 序列库确定每一个 CRISPR 位点的间区序列种类和排列情况, 采用 Cui 等^[1]提出的方法命名, 并将每株菌 CRISPR 位点的排列模式整理在 Excel 表格中。应用 BioNumerics 5.10 软件进行聚类分析。甘肃省 1:25 万矢量化县(区)地图由中国 CDC 提供。采用 ArcGIS 10.3 软件进行鼠疫菌 CRISPR 位点地区分布特征分析。

结 果

1. CRISPR 间区序列聚类分析: 203 株鼠疫菌分成 4 个大群, 分别为 Cb2 群、Ca7 和 Ca7' 群、Ca35' 群和 CaΔ5' 群。Cb2 群只有甘宁黄鼠菌株 6 株和 1 株祁连型菌株。Ca7 和 Ca7' 只有一个位点的差别, 聚类分析时成为一个大群。Ca7 和 Ca7' 群、Ca35' 群和 CaΔ5' 群的菌株数量多, 生态型复杂。Ca7' 群菌株均为青藏型, 而 Ca7 群含有青藏型(40 株)、阿尔金型(12 株)、祁连型(1 株)和甘宁黄鼠型(1 株)。Ca35' 群含有青藏型(58 株)、阿尔金型(6 株)和甘宁黄鼠型(1 株)。CaΔ5' 群含有祁连型(45 株)、青藏型(25 株)和甘宁黄鼠型(1 株)。见图 1。

2. CRISPR 间区序列种类: 甘肃省 203 株鼠疫菌中共有 16 种间区序列, 排列成 5 种基因簇(Cb2、Ca7、Ca7'、CaΔ5'、Ca35')。其中 YPa 位点有 9 种, 分别是 a1、a1'、a2、a3、a4、a5、a6、a7、a35, 新的间区序列 a1' 与鼠疫菌 CRISPR 位点中已知的 a1 有极高的同源相似性, a1' 与 a1 在 5'→3' 方向的第 27 位存在 1 个单核苷酸碱基变异(a1' 为 T, a1 为 C); YPb 位点有 4 种, 分别是 b1、b2、b3、b4; YPc 位点有 3 种, 分别是 c1、c2、c3。各间区序列信息, 见表 1。

3. CRISPR 基因簇及地区分布: 203 株鼠疫菌被分成 5 个基因簇, 其中 Cb2 为阿拉善黄鼠疫源地的主要基因簇(66.7%, 6/9), 集中在会宁县、平川区; Ca7' 为甘南高原疫源地的主要基因簇(85.7%, 6/7), 主要分布在夏河县; Ca7 为阿尔金山疫源地的主要

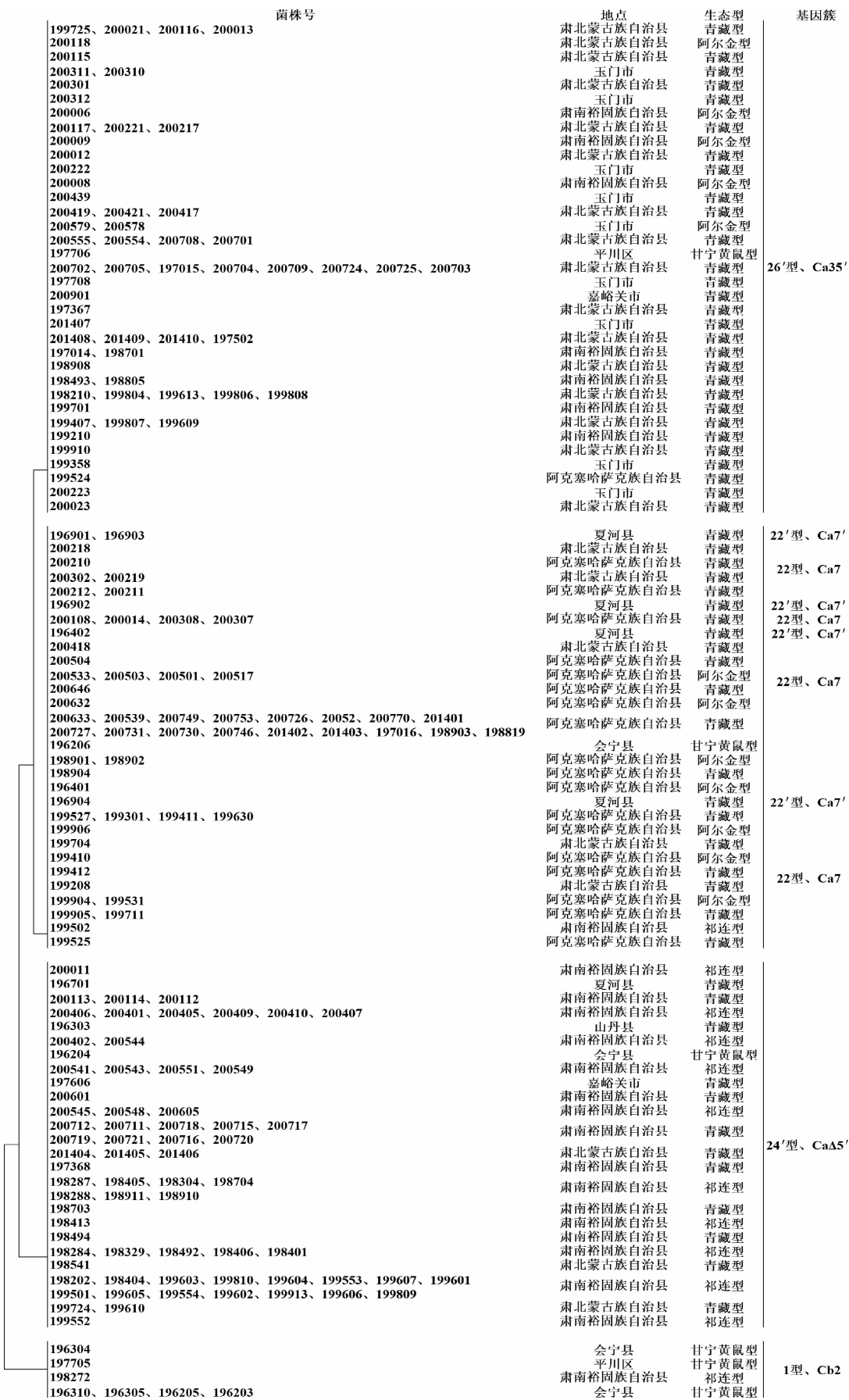


图1 203株鼠疫菌间隔短回文重复序列间区序列聚类图

表 1 甘肃省 203 株鼠疫耶尔森菌的规律成簇的间隔短回文重复序列(CRISPR)基因型及地区分布

CRISPR 基因簇	基因型	菌株数	YPa 位点	YPb 位点	YPc 位点	地区分布
Cb2	1	7	a1-a2-a3	b1-b2	c1-c2-c3	会宁县(5)、平川区(1)、肃南裕固族自治县(1)
Ca7'	22'	6	a1'-a2-a3-a4-a5-a6-a7	b1-b2-b3-b4	c1-c2-c3	夏河县(6)
Ca7	22	54	a1-a2-a3-a4-a5-a6-a7	b1-b2-b3-b4	c1-c2-c3	阿克塞哈萨克族自治县(46)、肃北蒙古族自治县(6)、肃南裕固族自治县(1)、会宁县(1)
Ca35'	26'	65	a1'-a2-a3-a4-a5-a6-a7-a35	b1-b2-b3-b4	c1-c2-c3	肃北蒙古族自治县(46)、肃南裕固族自治县(10)、玉门市(6)、阿克塞哈萨克族自治县(1)、嘉峪关市(1)、平川区(1)
CaΔ5'	24'	71	a1'-a2-a3-a4-a6-a7	b1-b2-b3-b4	c1-c2-c3	肃南裕固族自治县(61)、肃北蒙古族自治县(6)、会宁县(1)、嘉峪关市(1)、山丹县(1)、夏河县(1)

注:括号内数字为该地区相应 CRISPR 类群的菌株数

基因簇(97.9%,46/47),集中在阿克塞哈萨克族自治县;Ca35'为大雪山疫源地的主要基因簇(79.3%,46/58),主要分布在肃北蒙古族自治县、玉门市;CaΔ5'为祁连山北麓东段区疫源地的主要基因簇(81.3%,61/75),主要分布在肃南裕固族自治县。见表 1 和图 2。

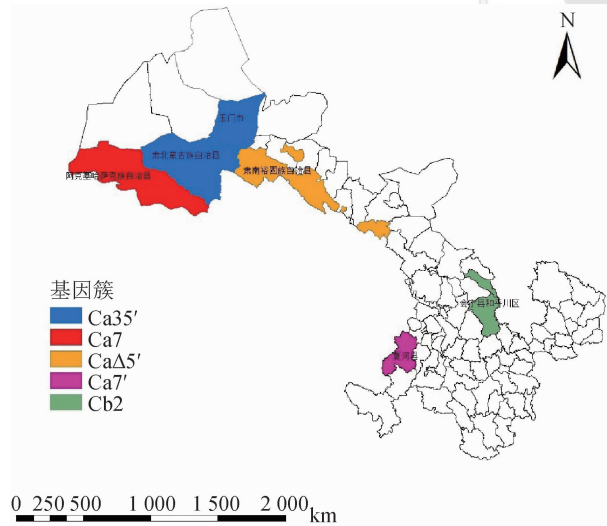
4. 甘肃省鼠疫菌进化途径: Ca7 类群菌株最为古老,在 Ca7 间区序列组合的基础上,首先在 YPa 位

化,使得其 YPb 位点的间区序列 b4 在核酸序列的 3' 末端增加了 1 个鸟嘌呤,从而形成 Cb4' 类群。Cb4' 类群在 YPb 上位点丢失间区序列 b3-b4 形成 Cb2 类群,由此 Cb2 类群适应当地的生态环境成为阿拉善黄鼠疫疫源地主要 CRISPR 类群。见图 3。

讨 论

本研究对甘肃省 203 株鼠疫菌 CRISPR 特征进行分析,共发现 5 个 CRISPR 基因簇,其中 2 个基因簇与前期报道相同^[1],Ca7'、CaΔ5'、Ca35'为新发现的基因簇。阿拉善黄鼠疫源地的 CRISPR 基因簇为 Cb2,基因型为 1 型。Ca7'为甘南高原疫源地的主要基因簇,基因型为 22' 型,与此疫源地接壤的青海省同仁县喜马拉雅旱獭鼠疫疫源地 CRISPR 类群相同^[5]。阿尔金山-祁连山北麓东段区鼠疫疫源地存在 Ca7、Ca35'、CaΔ5' 3 种主要类群,此块疫源地地理分布上从西向东分别属于阿尔金山疫源地(阿克塞哈萨克族自治县)、大雪山疫源地(肃北蒙古族自治县和玉门市)和祁连山北麓东段区(肃南裕固族自治县),CRISPR 能够从地理分布区分鼠疫菌株。阿克塞哈萨克族自治县菌株主要为 Ca7,肃北蒙古族自治县主要是 Ca35',玉门市主要为 Ca35',肃南裕固族自治县主要为 CaΔ5'。这 3 种类群占所试菌株总数>95%,是阿尔金山-祁连山流行最广泛的菌群,而且与此疫源地接壤的青海省鼠疫疫源地(德令哈市、天峻县、祁连县和门源县)CRISPR 主要类群一致^[5]。

203 株鼠疫菌的 CRISPR 间区序列聚类分析显示,阿拉善黄鼠疫源地的 6 株甘宁黄鼠型鼠疫菌和 1 株祁连型鼠疫菌聚在一起成为 Cb2 群,Ca7 和 Ca7' 只有一个位点的差别,聚类分析时成为一个大群。Ca7' 群菌株均为青藏型,而 Ca7 中以青藏型和阿尔金型菌株最多,Ca35' 中青藏型菌株数量最多,



注:甘肃省 1:25 万矢量化县(区)地图由中国 CDC 提供
图 2 甘肃省鼠疫菌间隔短回文重复序列基因簇的地区分布

点的间区序列,形成 Ca7' 类群,然后在 YPa 位点上极性插入 a35,形成 Ca35'。Ca35' 类群菌株适应环境变化,随机丢失间区序列 a5、a35,形成 a1'-a2-a3-a4-a6-a7 间区序列组合,形成 CaΔ5' 类群。在 Ca7 间区序列组合的基础上,至此 Ca7'、Ca35'、CaΔ5' 成为阿尔金山-祁连山北麓东段区疫源地的优势 CRISPR 类群。Cb2 类群菌株可能的形成过程:Ca7 类群菌株在 YPa 位点上随机丢失 a4-a5-a6-a7,形成 Cb4 类群,Cb4 类群菌株为进一步适应环境变

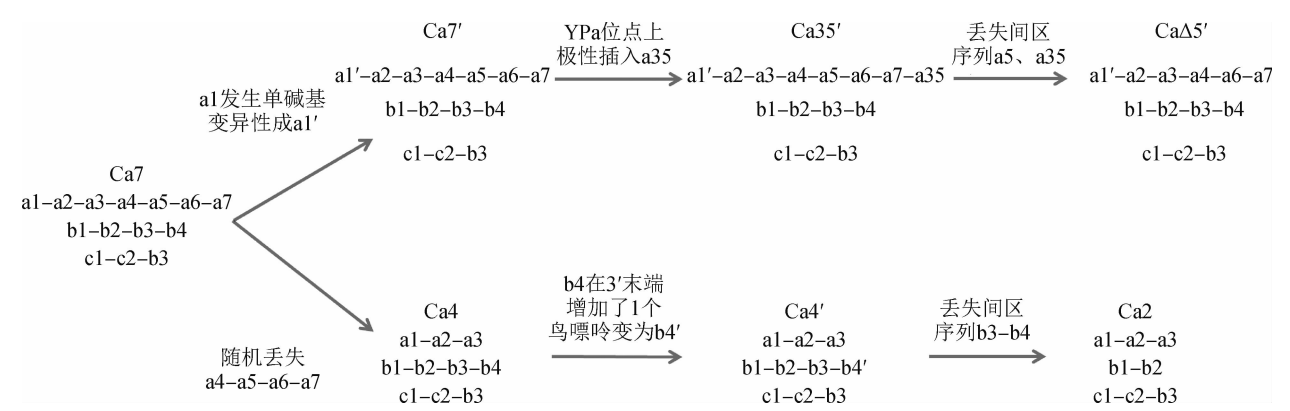


图3 甘肃省鼠疫菌进化途径

CaΔ5' 群中祁连型和青藏型菌株最多,CRISPR 类群与菌株的生态型较好吻合。研究发现 Ca7 为阿克塞哈萨克族自治县菌株的主要类群,群中还含有肃北蒙古族自治县和肃南裕固族自治县菌株;Ca35' 为肃北蒙古族自治县菌株的主要类群,群中含有肃南裕固族自治县和阿克塞哈萨克族自治县菌株;CaΔ5' 为肃南裕固族自治县菌株的主要类群,群中含有肃北蒙古族自治县菌株。这种群内菌株交叉存在的结果,与前期实验室采用 DFR 基因分型的结果一致^[6]。不同群内菌株的交叉存在,表明阿尔金山-祁连山北麓东段区疫源地鼠疫菌基因组之间存在交流,菌株在自然选择压力作用下适应不同生态景观成为某地区的主要基因类群。主要基因类群和次要基因类群的共同存在证实了该地区鼠疫在动物间持续流行的态势。

根据 CRISPR 位点 spacer 的随机丢失和极生化添加的规律,以及鼠疫菌 CRISPR 可能的进化模式,推测甘肃省鼠疫菌可能由相同的祖先菌进化而来^[7-8]。前期研究表明 Ca7 是青藏高原和东祁连山鼠疫源地的主要种群^[9],阿尔金山-祁连山和甘南高原鼠疫源地均为青藏高原鼠疫源地的一部分,而且本次实验证实甘南高原疫源地主要类群也是 Ca7',阿尔金山-祁连山疫源地主要存在 Ca7、Ca35'、CaΔ5' 3 种类群,此块疫源地西部与东昆仑山旱獭疫源地发现的 Ca7 类群相一致^[10],提示该地区的鼠疫菌可能是由东昆仑山旱獭疫源地传入。鼠疫菌株为适应环境变化进一步进化形成 Ca35'、CaΔ5' 类群。阿拉善黄鼠疫源地主要类群为 Cb2,但是也存在阿尔金山-祁连山疫源地的种群 Ca7、CaΔ5'、Ca35' 菌株,表明 Ca7 类群菌株适应环境变化逐渐演变成 Cb2 类群。通过与其他疫源地菌株 CRISPR 基因类群相比较,阿尔金山-祁连山旱獭疫源地发现阿拉善黄鼠疫源地的种群 Cb2,阿拉善黄鼠疫源地发现阿尔金山-

祁连山疫源地的种群 Ca7、CaΔ5'、Ca35' 菌株,不同类群菌株的出现表明鼠疫菌可能经历了跨疫源地的远距离传播。鼠疫菌的远距离传播,促进了各疫源地菌株之间基因交流的频率,增加了疫源地鼠疫菌株基因组的多样性,给疫源地内鼠疫菌株基因分型和溯源分析带来困难,提示以后在人间疫情与鼠间疫情的溯源分析上要更加重视。甘肃省动物间疫情持续活跃,近几年人间鼠疫发生频率高。从近年的鼠疫分子流行病学特征来看,肃北蒙古族自治县、阿克塞哈萨克族自治县等人间疫情以 CaΔ5'、Ca35'、Ca7 为主,人间疫情病例发病迅速,一般都是在当地进行疫情处置,未造成疫情扩散到其他省市,但是不排除鼠疫远距离传播的风险。阿尔金山-祁连山北麓东段区疫源地紧靠交通干线,更容易导致鼠疫远距离传播,需要加强对该地区鼠疫远距离传播的防控和鼠疫菌基因变异分析。

总之,CRISPR 能够区分甘肃省不同疫源地来源的菌株,不同生态型的菌株存在较好的聚集性,能够较好地阐明疫源地之间的联系,演示了甘肃省鼠疫菌株可能进化路线,可为鼠疫监测和菌株溯源分析提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Cui YJ, Li YJ, Gorgé O, et al. Insight into microevolution of *Yersinia pestis* by clustered regularly interspaced short palindromic repeats [J]. PLoS One, 2008, 3 (7) : e2652. DOI: 10.1371/journal.pone.0002652.

[2] 葛亚俊, 格鹏飞, 席进孝, 等. 规律成簇的间隔短回文重复序列对甘肃省鼠疫菌株的基因分型研究 [J]. 中华地方病杂志, 2017, 36 (6) : 404-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255. 2017.06.004.

Ge YJ, Ge PF, Xi JX, et al. Genotyping of *Yersinia pestis* isolated from Gansu province by clustered regularly interspaced short palindromic repeats [J]. Chin J Endemiol, 2017, 36 (6) :

- 404-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2017.06.004.
- [3] 戴二黑. 鼠疫耶尔森氏菌基因分型与适应性微进化研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2005.
- Dai EH. Genotyping and adaptive microevolutionary analysis of *Yersinia pestis* [D]. Beijing: Academy of Military Medical Science People's Liberation Army of China, 2005.
- [4] Pourcel C, Salvignol G, Vergnaud G. CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies[J]. Microbiology, 2005, 51 (Pt 3): 653-663. DOI: 10.1099/mic.0.27437-0.
- [5] 徐小青, 辛有全, 李翔, 等. 1954—2011年青海高原鼠疫耶尔森菌 CRISPR 基因分型及地区分布[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51 (3): 237-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.03.009.
- Xu XQ, Xin YQ, Li X, et al. Genotyping by CRISPR and regional distribution of *Yersinia pestis* in Qinghai-plateau from 1954 to 2011[J]. Chin J Prev Med, 2017, 51 (3): 237-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.03.009.
- [6] 王新华, 张宏, 郭丽民, 等. 甘肃省202株鼠疫耶尔森菌基因型分布及流行特征[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34 (5): 433-437. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0254-6450.2014.02.005.
- Wang XH, Zhang H, Guo LM, et al. Analysis on genotype distributions and epidemiological characteristics of *Yersinia pestis* plague foci in Gansu province [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34 (5): 433-437. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0254-6450.2014.02.005.
- [7] 杨光璨, 石丽媛, 郭英, 等. 云南省鼠疫耶尔森菌规律成簇间隔短回文重复序列分型[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (8): 974. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.022.
- Yang GC, Shi LY, Guo Y, et al. Genotyping on *Yersinia pestis* isolated from Yunnan province by clustered-regularly-interspaced-short palindromic-repeats [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35 (8): 974. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.022.
- [8] 祁腾, 梁莹, 李伟, 等. 四川省鼠疫耶尔森菌 CRISPR 基因分型及地区分布研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34 (9): 801-804, 810. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.168.
- Qi T, Liang Y, Li W, et al. CRISPR genotyping and regional distribution of *Yersinia pestis* in Sichuan Province, China [J]. Chin J Zoonoses, 2018, 34 (9): 801-804, 810. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.168.
- [9] 崔玉军. 鼠疫耶尔森氏菌基因组多态性数据库及鉴定溯源系统的研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2008.
- Cui YJ. Development of genomic polymorphism database and source-tracking system for *Yersinia pestis* [D]. Beijing: Academy of Military Medical Science People's Liberation Army of China, 2008.
- [10] 贺金荣, 张渝疆, 王宇萌, 等. 新疆地区58株鼠疫耶尔森菌规律聚集的间隔短回文重复位点多态性分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28 (3): 233-237. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2017.03.009.
- He JR, Zhang YJ, Wang YM, et al. Polymorphism analysis of clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR) loci of 58 *Yersinia pestis* strains isolated from Xinjiang, China [J]. Chin J Vector Biol Control, 2017, 28 (3): 233-237. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2017.03.009.

(收稿日期: 2020-01-07)

(本文编辑: 斗智)

· 征订启事 ·

本刊2021年征订启事

《中华流行病学杂志》创刊于1981年,是由中华医学会主办、中国疾病预防控制中心传染病预防控制所承办的流行病学及其相关学科的专业学术期刊,以从事预防医学与公共卫生、基础医学、临床医学的广大工作者为读者对象。报道内容和栏目设置涵盖流行病学及其各分支学科的科研成果、疾病预防控制、大型队列研究、现场流行病学调查和监测、临床流行病学、分子流行病学、循证和转化医学、健康大数据、实验室研究、基础理论与方法、系列讲座、系统综述、经典案例、教育教学方法与实践等。

《中华流行病学杂志》被 Medline/PubMed、Scopus、CA、Europe PMC、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中文核心期刊要目总览(北大核心目录)、中国科学引文数据库(CSCD)等多种国内外知名的检索系统和数据库收录。《中华流行病学杂志》近年连续被评为“百种中国杰出学术期刊”、“中国最具国际影响力学术期刊”、“中国国际影响力优秀学术期刊”、“中国精品科技期刊”、“RCCSE 中国权威学术期刊”等。有多篇论文入选“中国百篇最具影响国内学术论文”、“中国科协科技优秀论文”、“百篇中华医学优秀论文”和“F5000 论文”等。2019年入选“中国科技期刊卓越行动计划”。

《中华流行病学杂志》全年出版12期,每期定价35元,全年420元,由全国各地邮局统一订阅,邮发代号:2-73;可登录中华医学网(<http://medline.org.cn/>)的“商城”(<http://medline.org.cn/mall/index.do>)和微信公众号“中华医学会杂志社会俱乐部(微信号:cmclub)”的“商城”进行订阅。中华流行病学杂志编辑部地址:北京昌平区昌百路155号传染病所B115室,邮编:102206,电话(传真):010-58900730, Email:zhlxbl1981@sina.com。欢迎广大读者踊跃投稿(<http://chinaepi.icdc.cn>),积极订阅。