

·H7N9 禽流感专题·

## H7N9 禽流感病毒研究现状

江丽芳

(1.中山大学中山医学院微生物教研室;2.中山大学热带病防治研究教育部重点实验室,广东 广州 510080)

**编者按:**江丽芳,教授、博士生导师,中山医学院微生物学教研室主任、中山大学热带病防治研究教育部重点实验室副主任、广东省微生物学会副理事长。研究方向为分子病毒学,主要研究登革病毒、流感及人禽流感病毒、SARS 冠状病毒的病原学和致病与免疫机制。主编或参编《医学微生物学》规划教材 10 余部。先后主持国家及省部级科研课题 20 余项,相关研究成果在国内外发表论文 40 余篇。先后任广东省防治非典型肺炎科技攻关病原学研究组组长、广东省防治禽流感科技攻关病原学研究组组长、广东省人感染 H7N9 禽流感病原学专家组副组长等。曾获广东省科学技术特等奖、中山大学教学名师奖等。本部特约了江丽芳教授撰写了本文,以期 H7N9 禽流感临床工作与研究者提供借鉴与指导。



江丽芳 教授

**摘要:**2013 年 3 月在中国华东地区爆发了一场严重的人类感染禽流感疫情,导致此次疫情的病原体为一种全新的 H7N9 禽流感病毒,该病毒以其对人类的高致病性及远高于 H5N1 禽流感病毒的传播速度而引起全球广泛关注。本文就 H7N9 禽流感病毒的病原学、致病的分子基础、流行病学、临床特征及防治措施等方面的研究现状进行综述,旨在了解人感染 H7N9 禽流感的研究进展,为人感染 H7N9 禽流感的有效防控提供科学依据。

**关键词:** H7N9 禽流感病毒;病原学;流行病学;致病性;临床特征;防治措施

**中图分类号:** R373.13      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2013)05-0651-06

### Current Knowledge for the Research of Avian Influenza A (H7N9) Virus

JIANG Li-fang

(1. Department of Medical Microbiology, Zhongshan Medical College; 2. Key Laboratory of Tropical Diseases Control, Ministry of Education, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** In March 2013, human infection with a novel avian influenza A(H7N9) virus emerged in eastern China. This Influenza A virus was a pathogen with more significant pathogenicity to human and able to spread more unpredictable rapid compared with avian influenza A H5N1 and had attracted global attention. Here we reviewed the current knowledge of the virus about its etiology, molecular pathogenic mechanism, epidemiology, clinical features, as well as prevention and cure measures. Overall reports made us learn more research works about the virus in time and might provide us some scientific evidences on the experimental and public health research projects on the H7N9 virus-human interface.

**Key words:** avian influenza A (H7N9) virus; etiology; epidemiology; pathogenicity; clinical features; prevention and cure measures

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(5): 651-656]

2013 年 3 月 31 日,中国卫生和计生委报告上海和安徽两地发生 3 例人感染 H7N9 禽流感病毒的确诊病例,其中 2 例死亡,1 例重症<sup>[1]</sup>。此后疫情

迅速蔓延,感染和死亡人数不断增加,截止至 6 月 30 日,我国内地疫情波及北京、江苏、浙江、福建、江西、山东、河南、湖南等 10 省市的 40 个地市,共

收稿日期:2013-07-17

基金项目:国家自然科学基金(81071367);广东省高等学校自然科学研究重点项目(GXZD0901)

作者简介:江丽芳,教授,博士生导师,E-mail:jianglf@mail.sysu.edu.cn

报告确诊病例 132 例,患者以严重肺炎和呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)为主要特征,已导致 43 人死亡<sup>[2]</sup>,目前尚未发现人传人的确切证据。此次感染人类的 H7N9 禽流感病毒是一种此前从未发现过的新型禽流感病毒。疫情发生以后,国内外迅速开展了病原学、流行病学、致病的分子基础、临床特征及防治措施等方面的研究,本文就相关研究进展进行综述。

## 1 病原学特征

H7N9 禽流感病毒属于正粘病毒科甲型流感病毒属。与其他甲型流感病毒一样,H7N9 禽流感病毒为有包膜分节段的单负链 RNA 病毒,基因组包括 8 个片段,编码病毒的包膜糖蛋白血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)、基质蛋白(matrix protein, M1、M2)、依赖 RAN 的 RNA 聚合酶(PB1、PB2、PA)、核蛋白(nucleoprotein, NP)和非结构蛋白(nonstructural protein, NS1、NS2)。根据 HA 和 NA 抗原性的差异,甲型流感病毒可分为若干个亚型,迄今已发现有 16 个 HA 亚型(H1~H16)和 9 个 NA 亚型(N1~N9)<sup>[3]</sup>。任何一对 HA 和 NA 均可组合成一个亚型,如 H1N1、H5N1、H7N9 等。甲型流感病毒的宿主广泛,根据宿主的不同,甲型流感病毒可分为人流感病毒、禽流感病毒(avian influenza, AIV)、猪流感病毒和马流感病毒等。迄今发现,在人类中流行的人流感病毒有 H1N1、H2N2 和 H3N2 亚型,感染猪的有 H1N1、H4N6 和 H9N2 亚型,而所有亚型均可感染禽类,已在水禽中分离到所有 HA 和 NA 亚型,因此,水禽是甲型流感病毒的天然宿主和基因储存库。禽类携带的流感病毒偶尔可感染人类,已证实能直接感染人类的禽流感病毒有 H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3、H5N2 和 H10N7 等<sup>[4]</sup>。2003 年,捷克曾发生过 H7N9 禽流感病毒感染禽类的报道,荷兰、日本及美国等也曾分离到 H7N9 病毒株,但此前从未有过 H7N9 禽流感病毒感染人类的报道。系统进化分析结果表明,此次引起人类感染的 H7N9 禽流感病毒与以前在禽类中发现的 H7N9 禽流感病毒完全不同,是一种从未出现过的新型禽流感病毒<sup>[5]</sup>。

流感病毒的包膜糖蛋白 HA 以三聚体的形式存在于包膜上,具有血凝活性、受体结合活性和膜

融合活性,并且是流感病毒的主要抗原成分,可刺激机体产生中和抗体,因此,在病毒的致病与免疫中具有重要作用。HA 的前体分子为 HA0,在病毒成熟过程中,HA0 分子要裂解成 HA1 和 HA2 两条多肽,病毒才具有感染性。不同亚型的禽流感病毒 HA 裂解位点的氨基酸组成不同,低致病性禽流感病毒的 HA 裂解位点只含 1-2 个碱性氨基酸,而高致病性禽流感病毒的 HA 裂解位点则至少含 4 个碱性氨基酸<sup>[6]</sup>,此次流行的 H7N9 禽流感病毒的 HA 裂解位点氨基酸序列为 P-E-I-P-K-G-R-G,仅含赖氨酸(K)和精氨酸(R)两个碱性氨基酸残基,因此该毒株对禽类而言为低致病性禽流感病毒,对禽类致病性不强。流感病毒 HA 能与宿主细胞表面的特异性受体结合,介导病毒吸附进而穿入细胞。HA 的特异性受体为细胞表面的唾液酸(N-乙酰神经氨酸),但人流感病毒与禽流感病毒识别的受体类型并不相同,前者为唾液酸 $\alpha$ 2,6 半乳糖(SA $\alpha$ -2,6Gal),后者为唾液酸 $\alpha$ 2,3 半乳糖(SA $\alpha$ -2,3Gal)。人类上呼吸道粘膜上皮细胞存在大量 SA $\alpha$ -2,6Gal 受体,下呼吸道及肺泡上皮细胞既存在 SA $\alpha$ -2,6Gal 受体,也存在 SA $\alpha$ -2,3Gal 受体,但以 SA $\alpha$ -2,3Gal 受体为主。而禽类的呼吸道和肠道黏膜上皮细胞主要为 SA $\alpha$ -2,3Gal 受体。因此,人流感病毒易于感染人上呼吸道并通过飞沫传播,而禽流感病毒则不易感染人上呼吸道。在偶然的情况下,禽流感病毒可以到达下呼吸道和肺组织,造成感染,但由于病毒在呼吸道深处,因而不容易通过飞沫在人际间传播,如 H5N1、H9N2 等禽流感病毒虽偶尔能感染人类,但迄今并不能证明其能够有效地人传人。研究发现,此次流行的 H7N9 禽流感病毒受体结合位点的某些关键氨基酸已发生了突变,如 G186V 及 Q226L 突变等<sup>[7]</sup>,这些突变可能增强了禽流感病毒与人上呼吸道上皮细胞 SA $\alpha$ -2,6Gal 受体的结合能力,因而使病毒能直接从禽类传播到人类,并在短时间内造成较大范围的传播。

NA 是流感病毒包膜上除 HA 之外的另一种重要糖蛋白,其既是病毒的重要抗原成分又具有酶活性,可水解细胞膜上受体末端的 N-乙酰神经氨酸,从而促进病毒的释放和扩散。电镜下 NA 单体呈蘑菇状,由球状的头部和纤细的茎部两部分组成,其头部有 15 个极性氨基酸残基是 NA 的酶活性位点,能与 N-乙酰神经氨酸结合。当前最主

要的抗流感药物神经氨酸酶抑制剂 (Neuraminidase Inhibitor, NAI) 奥司他韦 (达菲) 和扎那米韦就是模仿 NA 的天然底物 N-乙酰神经氨酸研制的, NAI 通过与 NA 的酶活性中心结合使其酶活性丧失, 从而阻止病毒颗粒的释放。如果 NA 的酶活性位点氨基酸发生突变, 特别是 H275Y、R292K 等位点发生突变则会导致病毒对 NAI 出现耐药性<sup>[8]</sup>。病原学监测发现, 一株分离自上海的 H7N9 禽流感病毒 (A/Shanghai/1/2013) 已出现 R294K (N9 numbering) 突变<sup>[9]</sup>, 此外, Hu 等<sup>[10]</sup>报道, 2 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例在接受抗病毒治疗一周后, 病毒 NA 出现了 R294K 耐药性的突变, 导致病毒滴度持续维持在高水平。这些结果提示, H7N9 禽流感病毒在流行过程中某些毒株已出现对 NAI 的耐药性变异, 应密切监测其耐药性变异的发展趋势。

M2 是流感病毒另一种重要的膜蛋白, 具有离子通道作用, 其 N 端为跨膜区, 是离子通道抑制剂金刚烷胺类药物作用靶点。如果 M2 蛋白跨膜区的氨基酸发生突变, 则金刚烷胺不能与离子通道结合, 从而产生耐药性。M2 蛋白的耐药性突变位点主要在 26、27、30、31 和 34 位氨基酸, 其中任何一个氨基酸位点发生突变, 都可能会导致对离子通道抑制剂类药物产生耐药性<sup>[11]</sup>。目前发现, 所有 H7N9 禽流感病毒分离株的 M2 蛋白均出现 S31N 突变, 提示此次流行的 H7N9 禽流感病毒对金刚烷胺及金刚乙胺类离子通道抑制剂不敏感。

## 2 病毒的溯源研究

在人感染 H7N9 禽流感疫情发生以后, Gao 等<sup>[5]</sup>率先报道病原体是一种三源重配的新型 H7N9 禽流感病毒, 该病毒所有基因片段均来源于禽流感病毒, 不含任何人流感病毒的基因片段。系统进化分析表明, 该病毒的 8 个基因片段来源于 3 个不同的禽流感病毒株, 其中 HA 基因与 2011 年在我国浙江分离到的 H7N3 禽流感病毒株 A/duck/Zhejiang/12/2011 (H7N3) 同源性最高, NA 基因与 2011 年在韩国野鸟中发现的 H7N9 禽流感病毒株 A/wild bird/Korea/A14/2011 (H7N9) 高度同源, 其余六个内部基因片段则与 2012 年在北京燕雀中分离到的 H9N2 禽流感病毒株 A/brambling/Beijing/16/2012 (H9N2) 同源性最高。虽然各基因

片段分别与近期在东亚地区流行的禽流感病毒相近, 但这种基因片段的组成此前从未在禽、人或其他动物中发现过。随后, Liu 等<sup>[12]</sup>进一步分析发现, 其六个内部基因来源于两种不同的 H9N2 亚型病毒, 其中 NS 基因来源于江苏地区鸡群的 H9N2 亚型病毒, 而其余内部基因来源于上海及其周边地区鸡群的 H9N2 亚型病毒, 因而认为 H7N9 禽流感病毒至少为四源重配病毒。最近, Xong 等<sup>[13]</sup>对 NA 的来源提出了新的见解, 认为 NA 基因并非来源于韩国的野鸟, 而是来自于江苏洪泽湖地区花脸鸭的 H11N9 病毒 (A/Baikal teal/Hongze/14/2005 (H11N9))。关于这种新型 H7N9 禽流感病毒发生基因重配的地点, 目前认为很可能在中国长三角地区, 亚欧大陆迁徙的野鸟在自然迁徙的过程中与长三角本地的家禽接触, 其携带的禽流感病毒与本地家禽携带的禽流感病毒进行基因重配从而产生新的 H7N9 流感病毒。

综上所述, H7N9 禽流感病毒为多源重配的新型禽流感病毒, 但居于目前不同研究得出的结果不尽相同以及相关毒株的多样性, 因此, 有必要对该病毒进行更深入的监测和溯源研究。

## 3 致病的分子基础研究

### 3.1 致病关键位点突变研究

对 H7N9 禽流感病毒的毒力及致病关键氨基酸位点的研究发现, 其 NA 颈部存在 69-73 位氨基酸的缺失, M1 出现 N30D 与 T215A 突变, NS1 出现 P42S 突变, 这些突变均可增强病毒对小鼠的毒力<sup>[9]</sup>, 可能与 H7N9 禽流感病毒对人的高致病性相关。

对 H7N9 病毒的宿主特异性位点分析发现, HA 中出现 T160A、G186V 及 Q226L 突变, 这些突变均可增强病毒与人上呼吸道上皮细胞 SA $\alpha$ -2,6 Gal 受体的亲和力。同时, PB2 中出现了 E627K 变异, 使病毒能在人体内更有效地合成蛋白质<sup>[14]</sup>。2003 年, 荷兰曾爆发了大规模人感染 H7N7 禽流感疫情, 但疫症状温和, 一般仅表现为结膜炎等。Jonges 等<sup>[15]</sup>将荷兰的 H7N7 病毒与此次流行的 H7N9 病毒进行了比较, 发现前者 PB2 的 E627K 突变率为 1/61, 而后者则远高于此概率, 提示 E627K 突变可能对 H7N9 禽流感病毒的致病性起重要作用。此外, Liu 和 Chen 等发现, H7N9 禽流感病毒蛋白序列中还存在类人流感病毒的其他关键

氨基酸位点特征,如 PB2 44S 和 PA 100A、356R、409N 等<sup>[10,16]</sup>。

### 3.2 飞沫传播的可能性研究

对 H5N1 禽流感病毒飞沫传播关键氨基酸位点的研究发现,在 HA 蛋白中只要出现 158D/224K/226L、110Y/160A/226L/228S、196R/226L/228S 三种突变组合的一种,就能使 H5N1 禽流感病毒在上呼吸道有效增殖并通过飞沫在雪貂间传播<sup>[17-19]</sup>。目前的研究发现,H7N9 禽流感病毒并未出现上述 3 个组合中任何一种组合的突变,但已出现了其中两个关键氨基酸位点突变(T160A、Q226L),提示该病毒目前尚未获得经飞沫传播的充分条件,出现人传人的可能性较小,但同时也提示病毒正在向适合感染哺乳类动物的方向发展。

Zhang 等<sup>[20]</sup>报道,Q226L 突变可以引起受体类似物正反构象的改变,从而影响受体结合位点分子间的相互作用,最终改变与受体的亲和力。当出现 Q226 时有利于与禽受体类似物的反向构象结合,出现 L226 时有利于与人受体类似物的正向构象结合。H7N9 禽流感病毒 HA 蛋白含有 Q226L 突变,提示有利于与人受体结合。Xiong 等<sup>[7]</sup>使用的 X 线晶体衍射技术发现,H7N9 禽流感病毒 HA 同时具有与人类和禽类受体结合的能力。Tharakaraman 等<sup>[21]</sup>通过对 A/Anhui/1/2013 HA 拓扑学结构及其与人呼吸道上皮细胞结合能力的分析发现,H7N9 禽流感病毒与人受体和禽受体的结合力均有限,可能正是这种有限性影响了 H7N9 禽流感病毒经飞沫传播,但对 HA 进行 G228S 替换后,则可以明显提高 H7N9 禽流感病毒与人受体的结合能力。Zhu 等<sup>[22]</sup>用雪貂研究了 H7N9 禽流感病毒的感染性和致病性,发现 H7N9 禽流感病毒可以感染雪貂,在雪貂的上呼吸道和下呼吸道复制,导致雪貂出现感冒症状,并可通过直接接触传播,但是通过飞沫传播的效率较低。

综上所述,H7N9 禽流感病毒已经出现适应人类的某些分子特征,如果进一步演化,则有可能出现高度适应人类感染的突变株,因此必须加强病原学监测。

## 4 流行病学特征

H7N9 禽流感病毒的传染源主要是病毒感染的禽类,特别是鸡、鸭、鹅等家禽。禽类感染后可通

过唾液、鼻腔分泌物和粪便排出病毒。Li 等<sup>[23]</sup>研究发现 64% 的病例发病前均有活禽市场接触史。Han 等<sup>[24]</sup>也发现湖州的 12 例人感染 H7N9 病毒确诊病例在发病前均有过家禽或活禽市场接触史,并在患者接触过的家禽标本及相关活禽市场标本中检测出 H7N9 禽流感病毒核酸。Chen 等<sup>[25]</sup>在杭州和湖州的活禽市场采集的鸡和企鹅标本中分离到 H7N9 禽流感病毒,这些分离株与流行株高度同源。大量的研究结果提示,活禽暴露是人感染 H7N9 禽流感病毒的关键风险因素,活禽市场可能是传染源之所在。

传播途径主要是经呼吸道传播,也可通过密切接触感染的禽类分泌物和排泄物、受污染的物品和水等被感染,直接接触病毒毒株也可被感染。目前尚无人与人之间传播的确切证据。与 H5N1 禽流感病毒比较,H7N9 禽流感病毒似乎更易在人间传播,自疫情发生后的短短的 4 个月时间内,我国内地发病人数已达 132 人,而 H5N1 禽流感病毒则不易感染人类,从 2003 年至 2013 年 6 月的 10 年间全球病例数仅 630 人<sup>[26]</sup>。此外,H5N1 为高致病性禽流感病毒,能迅速在家禽中传播,家禽感染后 48 h 内的死亡率高达 90% 到 100%,因此易于引起关注。H7N9 为低致病性禽流感病毒,禽类感染后无明显症状,但可在禽类中悄然传播,较难发现与检测<sup>[27]</sup>,因此难于防范,对人类更具危害性。

由于病毒的传染源可能来自活禽市场的禽类,故禽类从业人员可能为高危人群。Cowling 等<sup>[28]</sup>研究发现,人感染 H7N9 禽流感病毒导致的疾病严重程度与年龄呈正相关,大于或等于 65 岁人群感染发展为重症病例的概率比年轻人群高 5.1 倍。Gao 等<sup>[29]</sup>对 111 名人感染 H7N9 禽流感确诊病例的分析结果表明,平均感染年龄为 61 岁,42.3% 的病例年龄为 65 岁或者更高,61.3% 病人同时患有其他病。Cowling 等<sup>[30]</sup>还发现 71% 的确诊病例是男性。由此可见,年长者更易感染 H7N9 禽流感病毒并更易发展成重症,其原因可能与暴露于家禽的概率高、免疫力下降及存在基础疾病等因素有关<sup>[31]</sup>。

## 5 临床特征

人感染 H7N9 禽流感的潜伏期一般为 7 d 以内,其临床特征与 H5N1 禽流感及 2009 新甲型

H1N1 流感严重病例相似。患者一般表现为流感样症状,如发热、咳嗽、少痰,可伴有头痛、肌肉酸痛和全身不适。重症患者病情发展迅速,多在 5~7 d 出现重症肺炎,体温大多持续在 39℃以上,呼吸困难,可伴有咯血痰并快速进展为 ARDS、感染性休克,甚至多器官功能障碍等。胸部影像学检查可见双肺多发磨玻璃影及肺实变影像,可合并少量胸腔积液<sup>[32]</sup>。88.3% 的病人淋巴细胞减少,73.0% 的病人血小板降低。Gao<sup>[29]</sup>等指出有 76.6% 的病人进入了重症监护病房,27% 死亡。但由于目前轻症病例和无症状感染的存在规模尚不清楚,其确切的病死率亦尚不明确。现有研究表明,H7N9 禽流感病毒感染者的急性期血清中,细胞因子 IP-10、MIG、MIP-1 $\beta$ 、MCP-1、IL-6、IL-8 和 IFN- $\alpha$  水平增高,因此,细胞因子风暴可能是导致感染者出现危重症的主要原因之一<sup>[25,33]</sup>。

## 6 防治措施

H7N9 禽流感病毒为一种新型病毒,其抗原性与以往流行的禽流感病毒不同,因此,原有的季节性流感疫苗和禽流感疫苗对其缺乏免疫保护作用。目前已启动针对 H7N9 禽流感病毒的疫苗研制工作<sup>[34]</sup>。

目前,流感的抗病毒治疗药物主要有神经氨酸酶抑制剂和离子通道抑制剂两类。由于所有 H7N9 禽流感病毒分离株均对离子通道抑制剂产生了耐药性突变,因此推荐使用奥司他韦(达菲)、扎那米韦或帕拉米韦等神经氨酸酶抑制剂。奥司他韦可用于所有年龄段人群。扎那米韦适用于成人或 7 岁以上的青少年<sup>[35]</sup>。重症病例或无法口服者上述两种药物者可用帕拉米韦静脉注射。然而这些药物都需在发病 48 h 内使用才有显著疗效,故需尽早使用。此外,亦可用中医中药治疗。

## 7 结 语

人感染 H7N9 禽流感作为一种新发传染病已引起高度重视,国内外学术界在短期内取得了令人瞩目的研究进展,但是还有许多问题有待阐明,如 H7N9 禽流感病毒是在何时、何地、何种宿主体内发生基因重配?人群中的感染谱和感染率如何?是否存在隐性感染、亚临床感染或轻型病例?

病毒是否继续演化以适应人传人?目前人群对 H7N9 禽流感的免疫力如何,等等。这些问题的解答对进一步阐明病毒的起源与演化、致病与免疫机制以及制定有效的防控策略等均具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 上海、安徽发生 3 例人感染 H7N9 禽流感确诊病例[EB/OL]. (2013-03-31) [2013-6-25].<http://www.moh.gov.cn/yjb/yqxx/201303/524e6204e5f64fb6949634c366992321.shtml>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2013 年 6 月人感染 H7N9 禽流感疫情概况[EB/OL]. (2013-07-10) [2013-07-15].<http://www.moh.gov.cn/yjb/s3578/201307/75a172fb9cf54ede8f96da5c3f72efd4.shtml>.
- [3] Tong S, Li Y, Rivailler P, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(11): 4269-4274.
- [4] Wikipedia. Influenza A virus[EB/OL]. (2013-07-08) [2013-07-16].[http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza\\_A\\_virus](http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza_A_virus).
- [5] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(20): 1888-1897.
- [6] Suguitan AL Jr, Matsuoka Y, Lau YF, et al. The multibasic cleavage site of the hemagglutinin of highly pathogenic A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) avian influenza virus acts as a virulence factor in a host-specific manner in mammals[J]. *J Virol*, 2012, 86(5): 2706-2714.
- [7] Xiong X, Martin SR, Haire LF, et al. Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans [J]. *Nature*, 2013, 12(4): 1333-1345.
- [8] Colman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase[J]. *Nature*, 1983, 303(5912): 41-44.
- [9] Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, et al. Genetic analysis of novel avian A (H7N9) influenza viruses isolated from patients in china, February to April 2013 [J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(15): 20453-20459.
- [10] Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance[J]. *Lancet*, 2013, 381(9885): 2273-2279.
- [11] Hayden FG. Amantadine and rimantadine -clinical

- aspects//R.D.D.Antiviral drug resistance [M]. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1996: 59-77.
- [12] Liu D, Shi W, Shi Y, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: Phylogenetic, structural, and coalescent analyses[J]. *Lancet*, 2013, 381(9881): 1926-1932.
- [13] Xiong C, Zhang Z, Jiang Q, et al. Evolutionary characteristics of A/hangzhou/1/2013 and source of avian influenza virus H7N9 subtype in china [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 16(9): 1234-1267.
- [14] Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets [J]. *Science*, 2012, 336(6088): 1534-1541.
- [15] Jonges M, Meijer A, Fouchier RA, et al. Guiding outbreak management by the use of influenza A (H7Nx) virus sequence analysis[J]. *Eurosurveillance*, 2013, 18(16): 20460-20469.
- [16] Liu Q, Lu L, Sun Z, et al. Genomic signature and protein sequence analysis of a novel influenza A(H7N9) virus that causes an outbreak in humans in china [J]. *Microbes Infect*, 2013, 15(6-7): 432-439.
- [17] Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets[J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 420-428.
- [18] Russell CA, Fonville JM, Brown AE, et al. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host [J]. *Science*, 2012, 336(6088): 1541-1547.
- [19] Chen LM, Blixt O, Stevens J, et al. In vitro evolution of H5N1 avian influenza virus toward human-type receptor specificity[J]. *Virology*, 2012, 422(1): 105-113.
- [20] Zhang W, Shi Y, Lu X, et al. An airborne transmissible avian influenza H5 hemagglutinin seen at the atomic level[J]. *Science*, 2013, 340(6139): 1463-1467.
- [21] Tharakaraman K, Jayaraman A, Raman R, et al. Glycan receptor binding of the influenza A virus H7N9 hemagglutinin[J]. *Cell*, 2013, 153(7): 1486-1493.
- [22] Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, et al. Infectivity, transmission, and pathology of human H7N9 influenza in ferrets and pigs[J]. *Science*, 2013, 341(6142): 183-186.
- [23] Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Preliminary report: Epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in china[J]. *N Engl J Med*, 2013, 12(4): 234-267.
- [24] Han J, Jin M, Zhang P, et al. Epidemiological link between exposure to poultry and all influenza A (H7N9) confirmed cases in huzhou city, china, March to May 2013[J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(20). Pii:20481.
- [25] Chen Y, Liang W, Yang S, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: Clinical analysis and characterisation of viral genome[J]. *Lancet*, 2013, 381(9881): 1916-1925.
- [26] WHO. Influenza at the human-animal interface [EB/OL]. (2013-3-12) [2013-6-4]. [http://www.ho.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_12Mar13.pdf](http://www.ho.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_12Mar13.pdf).
- [27] Parry J. H7N9 virus is more transmissible and harder to detect than H5N1, say experts[J]. *BMJ*, 2013, 346: f2568.
- [28] Cowling BJ, Freeman G, Wong JY, et al. Preliminary inferences on the age-specific seriousness of human disease caused by avian influenza A (H7N9) infections in china, March to April 2013[J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(19): 20475-20490.
- [29] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2277-2285.
- [30] Cowling BJ, Jin L, Lau EH, et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in china: A population-based study of laboratory-confirmed cases[J]. *Lancet*, 2013, 382(9887): 129-137.
- [31] Guan Y, Farooqui A, Zhu H, et al. H7N9 incident, immune status, the elderly and a warning of an influenza pandemic [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2013, 7(4): 302-307.
- [32] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于印发人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案(第二版)的通知 [EB/OL]. (2013-05-10) [2013-07-08]. <http://www.moh.gov.cn/yjb/bmdt/201305/db67c907edd7409d8e4eeb7b638a65fc.shtml>.
- [33] Zhou J, Wang D, Gao R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus [J]. *Nature*, 2013, 34(9): 345-349.
- [34] Pavia AT. Influenza A (H7N9): From anxiety to preparedness[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 13(9): 677-689.
- [35] Kuehn BM. CDC: Use antivirals early, aggressively for H7N9 flu[J]. *JAMA*, 2013, 309(20): 2086-2098.