



H7N9 禽流感的研究现状及对未来的思考

秦川

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 北京 100021)

【摘要】 始发于2013年3月的人感染H7N9禽流感疫情给我国卫生、农业与经济带来了严峻而巨大的挑战, 尽管目前疫情已经得到初步控制, 但随后出现的散发病例提示H7N9卷土重来的势头已现端倪。对于H7N9禽流感, 目前仍存在太多的不确定因素。基于此, 本文将对目前H7N9禽流感的流行发展态势和研究现状进行综述, 并在此基础上, 提出一系列目前未知、但亟待解决的关键论题和研究方向, 以作抛砖引玉之用。

【关键词】 H7N9 禽流感病毒; 感染; 传播; 动物模型; 药物及疫苗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 01-0002-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.01.001

Progress and perspectives in research on novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus

QIN Chuan

(Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Centre, Peking Union Medical Collage (PUMC), Beijing 100021, China)

【Abstract】 The outbreak of human infections caused by novel avian-origin influenza A (H7N9) in China has brought serious and huge challenge for our health, agriculture, and economy. Although the epidemic situation has been controlled, the succeeding sporadic cases warn us that the epidemic may not have faded away. There are still too many uncertain issues about the H7N9 virus. Based on this situation, this review will focus on the research progress and perspectives for future critical H7N9 influenza virus topics, and serve as a modest spur to induce other researchers to come forward with their valuable contributions.

【Key words】 H7N9 avian influenza virus; Infection; Transmission; Epidemiology; Diagnosis; Prevention; Animal model; Drug; Vaccine

2013年3月31日, 依据《国际卫生条例(2005)》, 中国政府报告上海和安徽发现3例人感染新型甲型H7N9禽流感病毒(以下简称H7N9)病例^[1]。在随后的五个月内, 以华东地区为代表的我国多个省市陆续确诊了更多的人感染H7N9禽流感病例^[2]。目前, 人感染H7N9禽流感疫情已经得到初步控制。数据分析表明, 在疫情发生地区, 关闭活禽市场、暂停活禽交易是控制人感染疫情发生的有效措施^[3]。然而, 自6月疫情有所缓解、国家人感染H7N9禽流感疫情联防联控工作机制转入常态化

管理后, 7月20日河北省又出现一例人感染H7N9禽流感确诊病例。入秋以来, 10月份浙江省再次出现两例确诊病例, H7N9卷土重来的势头已现端倪。

由于H7N9病毒在禽类中呈现无症状流行态势, 加大了对该病毒进行监测的难度, 如果该病毒在禽类间持续传播, 并保持高效的进化变异速率, 则并不排除未来再次爆发大规模人间疫情的可能性。因此, 我们应持续开展对潜在疫源禽类的监测工作, 同时应加强病毒学基础研究和药物/疫苗的研发和评价工作, 并将两者进行有机结合, 这对于制定更为

【基金项目】 十二五科技重大专项(2012ZX10004501-004, 2012ZX10004404), 国家自然科学基金(31370203), 科技部H7N9禽流感应急防控专项(KJYJ-2013-01-04), 协和青年教师培养项目(2012Y2, 2012D15)。

【作者简介】 秦川, 教授, 博士生导师。E-mail: qinchuan@pumc.edu.cn

科学有效的 H7N9 禽流感防控策略,从而应对未来可能卷土重来的疫情是具有重大的现实意义的。

1 H7N9 禽流感相关研究进展

1.1 临床表现

截止至 2013 年 10 月 28 日,全国共累计报告 146 例实验室确诊人感染 H7N9 禽流感病例,死亡 45 例。临床表现包括发热、咳嗽、呼吸困难、乏力、肌肉酸痛、咯血及胃肠道症状,初始症状并不包括鼻塞和流涕。97% 的患者出现肺炎,超过 70% 的患者发生急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),部分患者继而进展为顽固性低氧血症和多器官功能衰竭并导致最终死亡^[1,4]。少数病例为轻症,均为儿童,常常仅有发热表现。实验室检测结果显示,患者外周血白细胞正常或减少,淋巴细胞减少,血小板缺乏以及肝酶轻度升高。约 60% 的病例具有各种并发症,如冠心病、糖尿病、高血压和慢性阻塞性肺病。病例以老年人(平均年龄 62 岁)和男性(69%)居多^[4,5]。

1.2 流行病学

研究显示,活禽市场是人感染 H7N9 禽流感病毒的可能来源。活禽暴露是人感染的关键风险因素,导致患者感染的主要暴露方式为直接接触染毒的活禽、被其排泄物污染的环境或物品^[3,6]。

然而,目前从不同患者体内分离到的病毒株基因组序列存在一定的差异,其进化源头似乎并不相同,因此目前报道的这些病例极有可能是一些独立的感染事件。流行病学调查也为这一论点提供了部分佐证。目前已确诊的人感染病例多为散发,彼此间没有明显的流行病学关联。尽管如此,目前仍有三起疑似家庭聚集案例的报道^[4]。最为关键的是,利用动物模型,我们已证实 H7N9 禽流感病毒可通过直接接触在同笼小鼠间进行传播,并可通过气溶胶在雪貂间传播^[7],这意味着 H7N9 病毒可能已具备在哺乳动物间通过多途径传播的能力。其是否也具有在人际间持续传播的能力,目前仍未知,但警示我们的是加强对 H7N9 禽流感的监测工作至关重要,而且要加快对该病毒疫苗和药物的研发进程,积极做好应对未来可能出现更为复杂情形的相关准备。

1.3 动物溯源

活禽市场中的 H7N9 病毒又从何而来呢?追溯 H7N9 病毒的原始宿主对于采取有效的干预措施非常重要。基因进化分析显示,H7N9 禽流感病毒是

一种新型重配病毒。虽然各基因片段分别与近期东亚地区流行的禽流感病毒同源性较高,但这种基因组组成之前从未在禽、人或其他动物中发现过^[8,9]。其 HA 基因可能源于我国长三角地区鸭群中的 H7 亚型禽流感病毒,NA 基因的来源目前尚无定论,早期研究认为其源于欧亚迁徙的候鸟,最新研究则指出它与 2010~2011 年间途经香港境内的候鸟分离到的 H11N9 和 H2N9 病毒高度同源^[10]。尽管如此,目前一致的结论是,野鸟在 H7N9 禽流感病毒传播中可能扮演重要角色,鸭群则在将 H7N9 相关病毒从野鸟传至家禽的过程中,起到至关重要的中间宿主作用^[8-12]。

随着秋冬季候鸟迁徙时节(10 月至次年 3 月)来临,野鸟携带并传播禽流感疫情在局部地区发生的风险增高,疫情在野鸟与家禽间互相传播的可能性加大,防控形势十分严峻。因此,需持续开展野鸟禽流感的流行病学监测。既要监测对潜在疫源鸟类(雁鸭类、鸬鹚类等)进行监测,也要对候鸟迁徙通道上重要区域监测,同时还要加大对野鸟活动区域尤其是湿地、公园等人感染禽流感高风险区的监测力度。

另外一个值得关注的问题是,猪是否作为传播链中的一员,在本次 H7N9 禽流感病毒传播及疫情暴发过程中起到一定作用?猪作为流感病毒的“混合器”,在以 2009 年甲型 H1N1 为代表的历次流感大流行中,均起到关键性中间宿主的作用。尽管目前舆论导向普遍认为在 H7N9 禽流感暴发的同时出现在黄浦江的死猪与此次流感疫情无任何相关性,流行病学调查结果亦显示 H7N9 疫情暴发后,采集自我国浙江、江苏、上海的若干养猪场及生猪宰杀场的猪呼吸道及血清标本均为阴性,但动物实验证实猪对 H7N9 病毒普遍易感,并且极易获得适应性突变。猪与 H7N9 禽流感是否具有相关性,还需进一步结合动物实验、分子生物学和生物信息学,进行更加深入的分析研究,方可得出结论。

1.4 病原学特征

H7N9 禽流感病毒是由 H7 的 HA 基因,N9 的 NA 基因以及 H9N2 病毒的 6 个内部基因片段重配而成的新型病毒^[8,12]。对目前已公布了全基因组的若干 H7N9 禽流感患者分离株的序列分析结果显示,该病毒具有与之前其他亚型甲型流感病毒类似的遗传特征,包括对禽类低致病性,感染哺乳动物的能力增强,对金刚烷胺类抗病毒药物耐药,以及对神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦和扎那米韦)敏感。

具体而言,这些特征包括^[1, 8, 12-14]:(1)HA 裂解位点附近的序列为 EIPKGR↓GL,仅存在单个碱性氨基酸,提示对家禽的低致病性。(2)NA 茎杆区 69~73 位氨基酸的缺失突变,类似的缺失曾在 H5N1 高致病性禽流感病毒中出现,被认为是病毒从水禽向陆生家禽逐渐适应的重要分子标记。但 H7N9 的 NA 缺失较短,其导致的具体生物学意义尚未完全明了。(3)NS1 蛋白缺失 PDZ 结构域,PDZ 结合域曾在 1918 年 H1N1 和 H5N1 病毒中被报道与高致病性相关,缺失 PDZ 结合能力被认为是病毒低致病性的表现。此外 NS1 蛋白 P42S 的突变在 H5N1 病毒中被证实可提高对哺乳动物的适应性。(4)多数临床分离株的 HA 基因受体结合区的 210-loop 中发生了 Q226L 的突变,该位点的变异会导致病毒与流感病毒人源受体($\alpha 2, 6$ 唾液酸受体)的结合能力增强,从而导致病毒更易于在人际间进行传播。(5)PB2 蛋白的 E627K 和/或 D701N 变异,该变异在其他亚型流感病毒中已被证实与病毒的毒力、哺乳动物宿主适应性、以及病毒对温度的敏感性密切相关。(6)大部分 H7N9 患者分离株均编码全长 PB1-F2 蛋白,该蛋白被证实与病毒对哺乳动物的适应性相关,并可诱导机体的免疫炎症反应。(7)M2 蛋白的 S31N 变异,该突变表现为病毒对 M2 离子通道抑制剂金刚烷类药物的耐药性。NA 上无 H275Y 变异,该变异与奥司他韦(达菲)耐药性相关。然而,首例 H7N9 患者分离株(A/Shanghai/1/2013)NA 蛋白存在 R292K 变异,提示对奥司他韦敏感性的显著降低,对扎那米韦敏感性的适度降低。更加值得注意的是,近日有临床研究报道称,在给予药物治疗的环境压力下,H7N9 病毒可能已逐渐发生适应变异,出现耐药趋势。

1.5 动物模型

建立 H7N9 禽流感的动物模型,以及标准化的模型评价技术,是对相关药物或疫苗进行效用评价,以及对病毒的致病机制展开研究的基本前提保证。选择合适的动物是模型建立成败的关键。小鼠由于繁殖周期短、遗传背景均一、个体差异小等优点,被广泛用作流感病毒研究的动物模型。同时,雪貂(*Mustelaputoriusfuro*)是迄今为止最为敏感的流感病毒感染动物模型,它对人流感病毒高度易感,感染后的发病过程和机体反应也与人体非常相似。在 H7N9 禽流感疫情暴发的第一时间,我们的研究团队即分别建立了 H7N9 禽流感的 BALB/c 小鼠及雪

貂模型^[7, 15]。

鼻腔接种 A/Anhui/1/2013(H7N9)病毒后,动物均表现出典型的临床症状,包括体重下降(小鼠、雪貂),体温升高(雪貂),竖毛(小鼠),流涕或打喷嚏(雪貂),死亡(小鼠)。小鼠和雪貂的呼吸道排毒高峰分别出现在感染后第 2 天和第 3~5 天。除呼吸道外,H7N9 病毒还可从感染小鼠的脑、肝、脾、肾、小肠以及雪貂的心脏、肝、嗅球中分离得到。小鼠和雪貂模型的病理表现为中度至重度肺炎。感染 14 天时,小鼠和雪貂对 H7N9 病毒特异性的抗血清滴度分别可达 160 和 1280。动物模型同时还表现出显著的白细胞减少、淋巴细胞减少,中性粒细胞增多症状。综合以上比较医学、病原学、分子生物学、病理学方面的评价指标,证实 H7N9 禽流感的小鼠和雪貂模型构建成功,这为进一步研究 H7N9 的致病机理、发病机制,以及对相关药物或疫苗进行临床前效用评价均提供了坚实的动物实验平台保障。

1.6 在人和动物模型中传播特征

由于绝大部分患者的感染历史难以回溯,H7N9 禽流感病毒感染人的途径至今尚未完全明确。目前普遍认为经呼吸道感染含有病毒粒子的气溶胶是人感染 H7N9 病毒的重要途径。此外,食入被病毒污染的食物或水源,接触感染禽类的分泌物或排泄物也有可能造成感染。那么,究竟 H7N9 禽流感病毒是否已具备了在人际间广泛传播的能力呢?曾有研究对 6 个疫情发生省份 82 例患者的密切接触者人群展开流行病学调查,结果并未在接触人群中检测到 H7N9 病毒^[2, 4]。然而,值得注意的是,在确诊的 H7N9 患者中,相当一部分并没有直接与禽类或猪的接触史。尽管目前疫情仍处于散发状态,尚无明确证据表明 H7N9 病毒已具备在人际间通过空气传播的能力,但仍有三起疑似家庭聚集案例的报道^[4]。以上事实说明并不能排除 H7N9 病毒已具备有限的非持续性人际间传播能力。

因此,尽早利用动物模型来了解 H7N9 病毒在哺乳动物间传播的可能性,对于应对未来可能再次来袭的疫情、制定正确的防控策略,具有举足轻重的重要意义。我们的研究团队在疫情暴发的第一时间,即评价了 H7N9 病毒通过直接接触在同笼小鼠间的传播性,以及通过气溶胶在雪貂间的传播性。结果证实,H7N9 病毒可通过直接接触在同笼小鼠间传播,可能的传播方式包括眼黏膜、咽黏膜、和粪-口途径。同时,我们发现 H7N9 病毒可有效地在雪

貂的上下呼吸道内复制,并且可通过气溶胶传染给健康雪貂^[7]。Zhu 等^[16]和 Zhang 等^[17]的研究也均得到类似的结果。这警示我们 H7N9 病毒可能已具备通过气溶胶进行传播的潜在风险,并伴随轻度或隐性感染。从现有证据看,本次 H7N9 禽流感病毒尚难以造成较大规模的流行。然而,在环境选择压力下,病毒仍在不断地进化,不排除通过变异与其他流感病毒重组,形成传播力更强的新毒株的可能。

1.7 药物及疫苗

序列分析结果显示,绝大部分 H7N9 禽流感临床分离株的 NA 蛋白并未出现可导致奥司他韦(达菲)耐药的 H275Y 变异。体外细胞实验也证实,病毒对奥司他韦和扎那米韦敏感。临床观察结果表明,达菲治疗依然对绝大部分患者有效,但一旦确诊应尽早治疗,有研究证实治疗的窗口期在症状产生后 6 天以内。然而,首例 H7N9 患者分离株(A/Shanghai/1/2013)NA 蛋白存在 R292K 变异,提示对奥司他韦敏感性的显著降低,对扎那米韦敏感性的适度降低。更值得注意的是,近日有临床研究报道称,个别患者在达菲抗病毒治疗 19 天后仍可在其咽拭子中检测到 H7N9 病毒的核酸,这表明在给予药物治疗的环境压力下,H7N9 病毒可能已逐渐发生适应变异,出现耐药趋势^[18]。因此,开发新型的甚至广谱的抗流感病毒药物已刻不容缓。同时提示在达菲治疗前和治疗过程中必须对患者排毒情况和耐药相关基因位点进行密切监测,及时调整治疗方案,以提高救治成功率。

另一方面,尽管采用隔离和大规模扑杀禽类的手段在抵御本次 H7N9 疫情过程中卓有成效,但是对我国的经济发展也产生了很大的负面影响。疫苗历年来在预防和控制流感疫情方面起到功不可没的重要作用,尽早研制 H7N9 疫苗可以有望将 H7N9 禽流感的负面影响降低到最低程度,也是经济和社会成本更低的有效措施。目前,WHO、我国浙江大学、美国 CDC 及 CBER、英国 NIBSC、日本 NIID 等众多机构组织均已利用反向遗传学和不同疫苗制备株骨架,生产出可在 BSL-2 级实验室操作的重组 H7N9 疫苗株,日前各疫苗均已进入临床前或临床实验阶段。对于国内科研部门而言,应及时针对从人和动物体内分离到的 H7N9 禽流感病毒进行抗原性分析,一旦发现变异就及时报告以帮助筛选合适的疫苗候选株。值得一提的是,研制疫苗,拥有这种技术储备,和未来人们是否需要接种该疫苗是不同

的概念。也许针对 H7N9 的特异性疫苗研制出来后,不会再有被使用的机会,但作为一个国家的公共卫生体系,保障国民健康,需要具备这种抵御潜在疫情暴发的能力。

2 待解决的关键问题及未来研究方向展望

2.1 未来是否会爆发大规模的人感染 H7N9 禽流感疫情?

研究结果证实,H7N9 禽流感病毒具备既能与禽流感病毒受体($\alpha 2,3$ 唾液酸受体)结合的能力,同时也能与人流感病毒受体($\alpha 2,6$ 唾液酸受体)结合^[19]。同时,由于 H7N9 病毒可以在禽类中无症状流行,短时间内不会自动消失。因此,早在疫情刚刚得到控制的 2013 年夏初,相当大一部分科学家认为,未来必定会再次出现人感染 H7N9 禽流感的病例,唯一不确定的就是时间早晚问题^[20,21]。随后的事实证明,在被认为不是流感暴发季的 2013 年 7 月,河北省出现了一名 61 岁女性感染病例。入秋后,10 月份浙江省再次出现两例确诊病例,H7N9 卷土重来的势头已现端倪。但是,随着监测力度的加大,以及在前期的防控工作中积累的经验教训,我们有理由相信在政府部门的正确领导、卫生农业相关部门的全力配合下,尽管会持续出现一些散发病例,但未来再次暴发大规模疫情的可能性是较低的。此外,要加快对该病毒疫苗的研发,做好应对储备工作。

2.2 H7N9 禽流感的传播源头及传播链?

追溯 H7N9 禽流感的原始宿主和传播方式,对加强相关的监测网络建设和制定有针对性的防控措施等工作具有重大的现实意义。目前普遍认为导致患者感染 H7N9 禽流感的主要暴露方式为直接接触染毒的活禽、被其排泄物污染的环境或物品。研究显示,家禽市场中的活鸡是 H7N9 的最重要源头。然而,相当数量的患者并没有直接与禽类或猪的接触史。流行病学调查结果显示,尽管从 39 份采集自安徽、江苏、浙江、和上海的活禽市场的禽类标本中分离到 H7N9 病毒,但向上述活禽市场供应禽类的本地养殖场并未检出 H7N9 病毒^[3]。是否是活禽市场中流窜的其他物种作为中间宿主将 H7N9 病毒传给禽类,目前仍不得而知,H7N9 禽流感病毒的传播源头究竟在何处,目前也仍未找到答案。同样,还需要开展进一步的研究来确定:活禽暴露是否真的是

人感染 H7N9 禽流感的关键危险因素,或者,它仅仅是已发生感染的老年男性城市居民的一种共同生活习惯。

2.3 未监测到的轻症病例和隐性感染的存在规模有多大?

H7N9 禽流感的轻症病例和无症状感染的存在规模尚不明确,这有可能影响对病死率的估计。北京第二位确诊为 H7N9 病毒的携带者是一名无任何感染症状的 4 岁男童。如果 H7N9 病毒确实已具备在人际间传播的潜能,那么亚临床感染的人群将会成为重要的携带者,来不知不觉地散播病毒。目前必须面对的现实是,由于 H7N9 病毒可以在禽类中无症状流行,加大了对该病毒进行监测的难度,但是 H7N9 病毒具有的一些病原学特征使其可能比 H5N1 禽流感病毒更容易感染人。因此,加强对该病毒的监测,尤其是对活禽包括野生鸟类的监测显得尤为重要。

2.4 目前已出现的耐药株是否会发展为流行株?

以奥司他韦(达菲)为代表的神经氨酸酶抑制剂是目前唯一获批并证实有效的人用抗 H7N9 治疗药物。然而,最新的一项研究指出,体外通过检测病毒神经氨酸酶活性来验证临床分离株是否出现耐药性的实验常常出现误导性的结果,从而导致耐药株的加速传播^[22]。出现这种现象的原因被证实是由于临床分离株往往是由具有基因多态性的病毒群体组成的混合物,其中部分病毒在神经氨酸酶抑制剂作用位点发生了突变,演变为耐药株,而剩余的大部分病毒仍为野生型,从而在神经氨酸酶活测定实验中掩盖了耐药株酶功能的缺失。因此,若对携带耐药株的患者盲目持续地给予达菲治疗,将会进一步促使耐药株在病人体内的繁殖和传播,且并不排除未来存在耐药株逐渐演变为流行株的可能性。这警示我们在对临床分离株进行神经氨酸酶敏感性评估之前,必须对标本事先进行空斑纯化,对具有基因多态性的病毒进行一一分离,否则必定会导致误导性结果的出现。同时,应进一步加强研制治疗靶点位于病毒其他基因的新型抗流感药物的投入力度和加快研发进程,提前做好药物储备工作,方可在万一出现的达菲耐药株流行时解决燃眉之急。

2.5 H7N9 未来的重组模式?

由于流感病毒为 RNA 病毒,其聚合酶缺乏校正机制,在环境选择压力下,病毒处于不断重组或变异的进化过程中。目前科研人员普遍关注的是,H7N9

禽流感在未来有没有可能与 H1N1、H3N2 等季节性流感病毒,甚至高致病性禽流感病毒 H5N1 发生重组,从而演变为既具备人际间高效传播的能力,又具备较高致病性的“超级病毒”?从目前的情况来看,相比较其他禽流感病毒,H7N9 表现出对哺乳动物更快更强的适应能力。是否会出现兼具致病性和传播性的新型重组病毒,还需进一步加强对各种疑似肺炎和呼吸道感染患者的监测和评估,对新出现的流感分离株进行详细的遗传进化分析,适时调整防控策略和措施,做好各种预警准备工作。

2.6 是否存在研发禽用疫苗的必要性?

人用 H7N9 禽流感疫苗的研制正在紧锣密鼓的进行当中,然而,另一方面,是否有必要研发禽用 H7N9 疫苗呢?流行病学调查结果显示,H7N9 禽流感临床患者分离株与同一时期存在于活禽市场上的 H7N9 禽流感病毒高度同源,活禽市场是人感染 H7N9 病毒的可能来源,活禽暴露是人感染的关键风险因素。因此,部分科研人员提出,应尽快研制禽用 H7N9 疫苗,并对活禽进行全面免疫,将 H7N9 禽流感的暴发风险扼杀在“摇篮”中。对此,有不少兽医学家及社会人士持相反态度,认为由于 H7N9 在禽类中处于无症状隐性传播势态,暂无必要对养殖的禽类进行全面接种,否则将给我国的农畜牧业造成过大负担。更值得注意的是,在免疫接种 H7N9 禽流感禽用疫苗的环境压力下,是否会更有利于 H7N9 在自然界的适应变异,从而进化出致病性更强的新型病毒?然而,无论是否有研制禽用 H7N9 疫苗的必要性,毋庸置疑的是,必须毫不放松地加强对活禽包括野生鸟类的监测工作,一旦发现新出现的感染事件,必须采取紧急行动以防止病毒的进一步传播扩散。

3 结束语

目前,我国已将人感染 H7N9 禽流感疫情防控工作从应急管理转为常态防控,但仍应对 H7N9 禽流感病毒保持高度警戒、防范和应对,因为该病毒的基础信息尚存在太多的未知数。针对今后我国 H7N9 禽流感疫情的防控工作,建议持续开展监测和评估,适时调整防控策略和措施;积极做好应对未来可能出现更为复杂情形的相关准备。进一步做好禽间病毒传播监测与控制工作;建立禽间病毒传播控制的长效机制。逐步在全国大中城市取消活禽的市场销售和宰杀,对无法取消活禽交易的市场,实施

休市制度和严格的卫生管理措施。要进一步加强流行病学调查和临床研究,持续评估病毒人际传播和引起大流行的风险,进一步阐明感染来源、疾病谱、感染(发病、重症、死亡)的危险因素、潜伏期等,评估防控措施有效性。要加强病毒学相关基础研究,及时发现病毒传播能力改变的信号,监视抗病毒药物敏感性变化。另外还需继续做好舆情监测和风险沟通,加强健康宣教,促进公众禽类消费行为与饮食习惯的改变。确保卫生、农业和林业部门之间能够频繁地互享信息,保持密切而及时的沟通,并酌情协调开展联合调查和研究,因为这一疾病威胁需要所有部门的共同努力应对。另外,需继续与世卫组织和国际伙伴开展高级别科学合作,因为 H7N9 禽类流感的威胁也是国际社会共同的风险和挑战。

参 考 文 献

- [1] 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, 16:1888 – 1897.
- [2] Zhang W, Wang L, Hu W, et al. Epidemiological characteristics of cases for influenza A (H7N9) virus infections in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, first published online April 30, 2013.
- [3] 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;381:1916 – 1925.
- [4] 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, April 24, 2013, DOI: 10.1056/NEJMoal304617.
- [5] Lu SH, Xi XH, Zheng YF, et al. Analysis of the clinical characteristics and treatment of two patients with avian influenza virus (H7N9)[J]. *Biosci Trends*, 2013, 7:109 – 112.
- [6] 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, 382:129 – 137.
- [7] Xu L, Bao L, Deng W, et al. The novel avian-origin human A (H7N9) influenza virus could be transmitted between ferrets via respiratory droplets[J]. *J Infect Dis*, 2013, doi: 10.1093/infdis/jit474, First published online: August 29, 2013.
- [8] 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): pii = 20453.
- [9] 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, DOI: 10.1056/NEJMoal304459.
- [10] Lam TT, Wang J, Shen Y, et al. The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China [J]. *Nature* 2013, 502:241 – 244.
- [11] Nicoll A, Danielsson N. A novel reassortant avian influenza A (H7N9) virus in China-what are the implications for Europe [J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(15): pii = 20452.
- [12] Ranst MV, Lemey P. Genesis of avian-origin H7N9 influenza A viruses [J]. *Lancet* 2013, 381, 9881:1883 – 1885.
- [13] 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.
- [14] WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2013;88:117 – 125.
- [15] Xu L, Bao L, Deng W, et al. The mouse and ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus [J]. *Virol J* 2013, 10:253.
- [16] Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, et al. Infectivity, transmission, and pathology of human H7N9 influenza in ferrets and pigs [J]. *Science*, 2013, 341:183 – 186.
- [17] Zhang Q, Shi J, Deng G, et al. H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet [J]. *Science* 2013; 341:410 – 414.
- [18] Hay AJ, Hayden FG. Oseltamivir resistance during treatment of H7N9 infection [J]. *Lancet*, 2013, 381:2230 – 2232.
- [19] Zhou J, Wang D, Gao R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus [J]. *Nature*, 2013, 499:500 – 503.
- [20] Horby P. H7N9 is a virus worth worrying about [J]. *Nature*, 2013, 496(7446):399.
- [21] Hvistendahl M, Normile D, Cohen J. Influenza. Despite large research effort, H7N9 continues to baffle [J]. *Science*, 2013, 340:414 – 415.
- [22] Yen HL, McKimm-Breschkin JL, Choy KT, et al. Resistance to neuraminidase inhibitors conferred by an R292K mutation in a human influenza virus H7N9 isolate can be masked by a mixed R/K viral population [J]. *MBio*, 2013, 4(4):e00396 – 13.

[收稿日期] 2013-12-20