



扫码阅读电子版

H7N9 病毒新进展及其未来风险浅析

曾志奇 陈丽萍 杨子峰 王新华

广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室/国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 510120

通信作者: 王新华, Email: xinhua@gzhu.edu.cn

【摘要】 世界卫生组织 (WHO) 公布截止 2018 年 11 月, 人 H7N9 共 5 波疫情总死亡人数 615 人, 其中第 5 波人 H7N9 死亡人数达 290 例。突如其来的第 5 波人 H7N9 疫情比以往 4 波更加严重, 爆发速度更迅猛, 覆盖城市范围更广泛, 且其对哺乳类动物的致病性也有所增强。因此, 充分了解 H7N9 的流行特征以及病毒进化等特点, 可为该疫情的监测、诊断、预防以及治疗等方面提供坚实的理论基础。本文主要不仅总结了第 5 波 H7N9 病毒学特征, 还包括了动物特征及临床特征等, 并对比前 4 波疫情情况进行分析, 可为未来 H7N9 病毒感染进行风险评估。

【关键词】 H7N9; 病毒学特征; 风险评估

基金项目: 国家自然科学基金-云南联合基金 (U1502226); 国家自然科学基金-青年科学基金项目 (81903957); 广东省普通高校工程技术研究 (开发) 中心 (GCZX-A1408)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.20.012

New progress of H7N9 virus and its future risks

Zeng Zhiqi, Chen Liping, Yang Zifeng, Wang Xinhua

State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Wang Xinhua, Email: xinhua@gzhu.edu.cn

【Abstract】 World Health Organization announced that the total number of deaths in five-wave epidemic of H7N9 was 615, of which 290 were the fifth wave of H7N9 deaths until November 2018. The sudden fifth wave H7N9 epidemic is more serious than the previous four waves, the explosion was more rapid, covering a wider range of cities, and its pathogenicity to mammals has also enhanced. Therefore, a full understanding of the epidemiological characteristics of H7N9 and the evolution of the virus can provide a solid theoretical foundation for the monitoring, diagnosis, prevention and treatment of the epidemic. This paper mainly reviews the virological characteristics, animal characteristics, clinical features of the fifth wave of H7N9 to assess future risks comparing the situation of the first four waves.

【Key words】 H7N9; Virological characteristics; Future risks

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U1502226, 81903957); Engineering Technology Research Center (development) of Guangdong General Universities (GCZX-A1408)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.20.012

自从 2013 年第 1 波人 H7N9 发生以来, 共有 5 波疫情, 绝大部分病例均发生在中国。其中, 第 1 波人 H7N9 疫情 (2013 年 1 月至 9 月) 患病人数 134 例, 死亡人数 45 例, 第 2 波人 H7N9 疫情 (2013 年 10 月至 2014 年 9 月) 患病人数 306 例, 死亡人数 131 例, 第 3 波人 H7N9 疫情

(2014 年 10 月至 2015 年 9 月) 开始减轻, 患病人数 219 例, 死亡人数 102 例, 第 4 波人 H7N9 疫情 (2015 年 10 月至 2016 年 9 月) 患病人数 114 例, 死亡人数 47 例, 但第 5 波疫情发生迅速, 患病及死亡人数大幅度上涨, 直至 2018 年 11 月, 约 794 例患病, 290 例死亡, 并且爆发时间提前

了好几周，覆盖城市较为广泛，涉及中国 34 个省份^[1-3]。以往的研究曾经报道人低致病性禽流感病毒（low pathogenic avian influenza, LPAI）可以通过在血凝素（hemagglutinin, HA）蛋白酶切割位点插入多个碱性氨基酸变为高致病性毒株，这些变化均在 H7 及 H5 亚型上发现。在人 H7N9 第 5 波疫情中，2017 年 1 月，一些人 H7N9 毒株在广州患者上被分离出来，并发现在 HA 蛋白酶切割位点有四个碱性氨基酸插入（KRTA）^[4-5]，预示着该人 H7N9 突变为高致病性禽流感病毒（high pathogenic avian influenza, HPAI）。因此，本研究综述第 5 波人 H7N9 疫情的病毒学特征，动物特征及临床特征，并对前 4 波疫情进行比较，为人 H7N9 疫情的监测、诊断、预防以及治疗等方面提供坚实的理论基础。

1 病毒学特征

1.1 H7N9 基因特征 第 5 波人 H7N9 与以往疫情不同，主要以长江三角洲谱系病毒为主。166 例 H7N9 感染病例中，159 例（约占 96%）属于长江三角洲谱系病毒，而仅有 7 例（约占 4%）属于珠江三角洲谱系病毒^[6-7]。值得注意的是，在 2016 年 12 月和 2017 年 1 月，Zhu 等从广东 2 例致死性病例中分离出 H7N9 株，分析发现该病毒在 HA 蛋白切割位点插入了 4 个碱性氨基酸，如：KRTA（图 1）。并且该位点碱性氨基酸的插入能增强病毒对禽类及哺乳类动物的致病性^[8-10]，随后该情况在活禽市场以及鸡肺样本中陆续被发现^[11]。有分析表明这些碱性氨基酸在 HPAI H7N9 病毒株流行的前几个月就被发现^[12]。新出现的 HPAI 病毒株虽保留了与以往 LPAI 病毒株相似的氨基酸突变，如 226Q，但也获得了哺乳动物适应性突变 186V（表 1）。另外，有 66% 的人分离株含有 627K 突变，而只有少数含有 701N 突变（表 1）^[13]。然而，2016 年分离的第一个 HPAI 病毒株并没有 627K 突变，而是 A588V 突变，有报道称该突变提高了 H7N9 聚合酶的活性，从而增强了病毒在哺乳动物细胞的复制能力以及对小鼠的致病力^[14-15]。

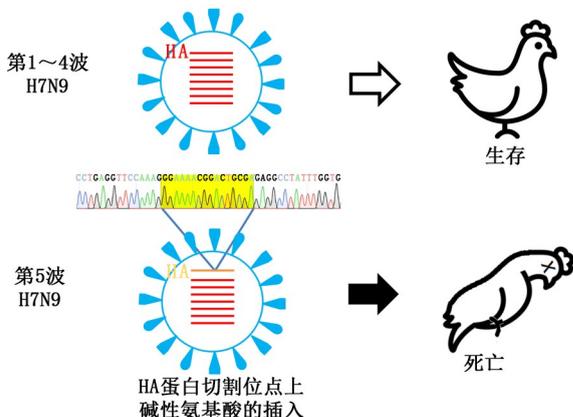


图 1 第 1~5 波 H7N9 基因特征变化示意图

1.2 受体结合 流感病毒通过其表面 HA 蛋白特异性结合宿主细胞唾液酸受体而感染宿主。禽类呼吸道主要表达 α -2, 3 唾液酸受体，而人类上呼吸道多表达 α -2, 6 唾液酸受

体，下呼吸道则多表达 α -2, 3 唾液酸受体。人 H7N9 与禽 H7N9 在受体选择性上有明显的偏向性，主要表现为人 H7N9 更容易结合 α -2, 6 唾液酸受体，而禽 H7N9 则偏向于结合 α -2, 3 唾液酸受体。第 5 波 H7N9 受体结合特性的研究结果存在误差，大多研究误差有可能是由于病毒毒株不同或者受体特异性检测方法不同而导致的^[16]。基于微阵列的聚糖阵列分析表明，LPAI 和 HPAI 两种毒株都具备了结合 α -2, 3 和 α -2, 6 唾液酸受体的特性^[13-14]。但是，一株来自致死性病例的 HPAI 分离株（A/Guangdong/17SF003/2016）具有 186G 和 226Q 突变，含有该突变的病毒本被预测只能结合 α -2, 3 唾液酸受体。然而，ELISA 和基于生物膜层干涉法的聚糖测定方法却显示，该分离株同时具备结合 α -2, 3 和 α -2, 6 唾液酸受体的能力^[8,14]。目前，导致这些结果不一致的原因仍不明确，因此受体特异性仍需要继续进一步探索。

表 1 我国 H7N9 病毒基因特征统计表

HA	NA	PB2
Q226L	R292K	E627K
G186V	I222K	D701N
KRTA	H274Y	A588V

注：HA 为血凝素；NA 为神经氨酸酶；PB2 为碱性聚合酶 2

1.3 抗病毒药物治疗的敏感性 通过高通量测序，发现所有甲型流感（influenza A, FLU A），包括 H7N9，均含有对金刚烷胺耐药的 M2 S31N 突变^[17]。在人 H7N9 神经氨酸酶（neuraminidase, NA）基因中，约 7%~9% 含有可降低 NA 抑制剂敏感性的相关遗传标记，并且发现含有这些突变的病毒很可能来源于接受抗病毒治疗的患者^[18]。来自广东的被 HPAI 感染的患者（A/Guangdong/17SF003/2016）接受奥司他韦治疗 2d 后获得了 R292K 突变，病毒在抗病毒药物选择压力下迅速获得了突变^[14,19-20]，而这 R292K 突变能使病毒对 4 种 NA 抑制剂呈现不同耐药程度（表 2）^[8,14,19]。相反，所有来自环境样本的病毒的 NA 274 及 292 位的氨基酸仍是 H 和 R，仍对 NA 抑制剂敏感。尽管病毒已经对 NA 抑制剂产生了耐药突变，但 Imai 等^[14]发现病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶抑制剂 T-705 仍能有效抗击第 5 波禽流感病毒。另外，盐野义制药公司研发的聚合酶抑制剂 Xofluza，具有比达菲更强的抗病毒疗效。部分患者第 1 天用药后，就有效较低体内的病毒滴度，对人 H7N9 治疗非常有效^[21]。

表 2 我国 H7N9 病毒动物疫情统计表 [例 (%)]

动物疫情	总数	鸡	鸭子	环境样本	鸽子和其 他家禽
LPAI	280	153(54.6)	16(5.7)	103(36.8)	8(2.9)
HPAI	49	38(77.6)	2(4.0)	9(18.4)	0(0)

注：LPAI 为低致病性禽流感病毒；HPAI 为高致病性禽流感病毒

1.4 传播动力学 虽然人 H7N9 人传人感染到至今尚未发现，但利用动物来研究传播方式显得相当重要，可以为 H7N9 传播动力学提供直接证据。研究发现第 5 波人 H7N9

的传播动力学与前4波类似,其病毒或者血清阳转能在接种病毒的雪貂中检测得到,但至于气溶胶传播方式,只有大约1/3~1/4的雪貂中检测出病毒。虽说HPAI毒株的传播动力学与LPAI毒株相似,但A/Guangdong/17SF003/2016 NA-294R反向遗传突变株能通过气溶胶的方式感染4只雪貂中的3只,其中有2只分别在感染后的第6、9天死亡,且在这些死去的动物的鼻甲、气管、肺部和脑部都能检出病毒^[14]。而传播动力学表明HPAI毒株能在实验雪貂的鼻甲、气管、肺部和脑部有效地复制,也能通过气溶胶的方式感染1/3的雪貂,这些病毒除了碱性聚合酶2(Polymerase basic protein 2, PB2)-627K突变外,有的还发生了PB2-701N突变^[13]。日本东京大学的Kawaoka团队也确证了禽H7N9气溶胶传播的方式,他们把健康的雪貂以及禽H7N9感染的雪貂分开放在相隔7 cm的笼子,在4 d后,他们发现健康的雪貂也感染上H7N9,且在距离80 cm远处的气溶胶中也检测到病毒^[22]。以上数据表明H7N9气溶胶传播方式已经存在于哺乳类动物中,所以人类应高度重视这问题。另外,HPAI上有HA蛋白的多个碱性氨基酸插入,增强了病毒对鸡及小鼠的毒性,其中人HPAI毒株对小鼠的致病性比禽来源的H7N9更强,而且在感染的小鼠体内能分离到含有哺乳动物适应性突变的病毒^[1]。因此,H7N9在哺乳类动物中的气溶胶传播是未来不容忽视的问题。

2 动物特征

2.1 动物感染状况 第5波禽H7N9感染还是限制在家禽。虽然野生鸟类的迁徙对H7N9疫情爆发有着流行病学意义^[23],但野生鸟类对于人畜共患的病毒来说不属于基因重组的宿主,这些病毒更偏好于鸡类家禽^[24]。虽说野生鸟类在病毒传播以及持续上作用不大,但有研究称在对病毒进行动态监测时,检测到了一只受感染的麻雀,分离其病毒并再次感染实验麻雀和其他野生鸟类,发现受感染的野生鸟类能排出病毒通过有限的接触感染其他动物,证明禽H7N9在野生鸟类的传播仍不能忽略^[25]。目前,我国并未发现病毒能自然感染其他非禽类动物^[3,26-28]。在2016年12月,一株HPAI H7N9先是在人标本中被分离出,分析发现该病毒属于长江三角洲系,但其基因组却由长江三角洲系和珠江三角洲系重组而来。随后,这些含有多裂解位点的高致病性基因型也在广东佛山活禽市场的家禽中陆续发现^[12,18,20]。以往LPAI H7N9感染鸡后,其引起的症状不明显甚至没有,但2017年HPAI的出现却导致了禽流感病毒爆发11次^[29-30]。在第5波疫情中(2016年10月至2018年11月7日),世界粮农组织(food and agriculture organization of the united nations, FAO)证实了329份动物样本是阳性样本,其中大部分感染来自鸡^[3](表2)。面对比以往更为严重的禽流感疫情,我国在今年秋季开始给家禽注射H7疫苗,该H7疫苗第1次包含H5+H7组合灭活疫苗(H5N1+H7N9),这个疫苗的对象是生活在陆地的所有禽类(鸡、鸭子、鹅、鹌鹑、鸽子和稀有禽类)^[31]。另外,广东省已经实行活禽市场修整计划,每个

市场1个月要关闭5 d去对市场进行清洁和消毒。

2.2 动物中的地理分布 由于我国幅员辽阔,水系丰富,水禽养殖量巨大,又是候鸟重要的迁徙地,因此我国的生态环境尤其是华南地区,非常适合流感病毒的生存和传播。我们认为禽H7N9主要在家禽中流行的,其中包括活禽市场、商业农场和后院家禽养殖场在内的多个行业中。禽H7N9在中国的地理分布^[32]与禽肉贸易路线有牵连,但地理分布的精确机制尚不清楚^[33]。

第5波疫情最新通报来自于中国,H7N9病毒的地理范围遍及中国大陆。2016年6月发生在香港特区^[34]的活家禽粪便样本中检出了禽流感(H7N9)病毒,同1个月在澳门特区也发生类似事例;重要的是在此期间检测到HPAI H7N9。农业部于2017年2月进行了大规模的监测,然而,发现禽H7N9在中国大陆很大程度上受到限制,主要因为该病毒在野鸭中不能进行有效的复制并且不能在候鸟间有效传播^[1]。由此可知,这波疫情的病毒缺乏有效传播野鸭的能力。虽然如此,但H7N9病毒的传播及致病能力都不容忽视。目前,FAO认为:最大传播风险是通过活禽的正式和非正式交易,还有农村农场和市场采用简陋的生物安全措施导致流行病传播。因此,兽医和公共卫生机构应加强控制和采取清除措施,包括:关闭活鸟市场;检疫;扑杀感染的鸡群;加强生物胴体和动物副产品处理;监测和流行病学跟踪;净化感染房舍^[35]。

3 临床特征

3.1 人感染人H7N9状况 为了科学认识和防控禽流感,通过第5波疫情与前4波对比,了解病毒对人的致病性和传播性的改变。截至2018年3月,第5波疫情流感感染总人数比前4波流感感染总人数多,而且流行高峰似乎比之前的4次疫情早了几周^[2]。与前4波相似的是,第5波流感中70%的感染发生在男性,中位年龄为57岁(范围为4~93岁),其中大多数近期有家禽接触史(90%),最终导致严重的呼吸系统疾病(90%)^[36]。虽然Xie等报道在小型群体包括家属和医疗保健工作者已经有感染病例,但这些人LPAI和HPAI的H7N9病毒并没有获得在人与人之间的传播能力。上述事例证实了H7N9从禽类传播到人类的能力越来越强,但缺乏人与人之间的传播,才没出现大规模的感染,然而人H7N9的高感染率及HPAI的H7N9高致死率是我们应该注意的。

3.2 疾病严重程度 了解禽流感的病症,能更好的帮助临床医生针对疾病的症状进行给药救治。首先,人H7N9感染人的临床症状与季节性流感存在差异。感染人H7N9的典型病症是高热、咳嗽、呼吸急促、疾病发展迅速、严重肺炎、高病死率(累计病死率40%)^[37]。人H7N9感染的住院患者一般呈高热咳嗽,痰量少,接着发展为中重度急性呼吸窘迫综合征。再者,其并发症还有感染性休克、多器官衰竭^[38]。此外,如果禽流感病毒感染孕妇^[39]及慢性病老年人,可能会加重其感染的严重程度^[38]。与前几波流感相比,第5波江苏省的禽流感疾病的进展似乎加快。夏季在江苏省采集的环境样品中H7N9病毒的检出率有明

显的提高^[40]。江苏省 13 个城市中有 10 个受到影响,并且存在季节性流感共感染,这种共感染为病毒流行大爆发提供重组机会。与前 4 波疫情相似,在第 5 波疫情中也发现了 H7N9 和 H3N2 病毒的共感染现象。2016 年,1 名来自苏州的无慢性疾病、无季节性流感疫苗接种史但有活禽接触史(去了活家禽市场)的约 50 岁男性,在购买家禽 3 d 后出现流感样疾病症状,症状出现的 4 d 后出现重症肺炎住院。在 13 d 后,他死于共感染^[40]。研究表明,人类可以作为病毒重配的载体,有可能促进人与人之间的传播。在第 5 波疫情来看,人 H7N9 不仅对人的传播性致病性增强,还存在共感染现象,增加人疾病严重性。所以,公共卫生机构和科技公司应加强对病毒进化的监测。

3.3 人群免疫力 以往波数的禽流感疫情中,活禽工作者血清学阳性率在 0%~7%^[41-43],表明有些暴露于人 H7N9 的禽类工作者对病毒有一定的免疫力。然而,在第 5 波 H7N9 疫情中,将来自 31 个省份的 15 191 份活禽工作者血清样品进行 H7N9 抗原抗体检测,结果显示仅有 26 份(0.17%)是阳性的,表明活禽工作者对这波 H7N9 的免疫力低下或者没有,这可能是导致第 5 波流感疫情爆发的原因之一。

综上所述,第 5 波 H7N9 爆发不管是对禽类还是人类比以往 4 波都要严重。因此,我国首先应从源头动物干预禽流感的感染,为家禽注射禽类 H7N9 疫苗,并且加强监控。对于人类的防控,应禁止人类与家禽亲密接触,杜绝病毒从禽类传播到人类的传播链,如有需要则注射 H7N9 疫苗,提高人免疫力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Qi W, Jia W, Liu D, et al. Emergence and adaptation of a novel highly pathogenic H7N9 influenza virus in birds and humans from a 2013 human-infecting low-pathogenic ancestor [J]. *J Virol*, 2018, 92(2):00921-00917. DOI: 10.1128/JVI.00921-17.
- [2] Zhou L, Ren R, Yang L, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A (H7N9) virus in China, September-December 2016 [J]. *West Pacific Surveillance Response J Wpsar*, 2017, 8(1):6-14.
- [3] FAO. H7N9 situation update [EB/OL]. http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/Situation_update.html.
- [4] Zhang F, Bi Y, Wang J, et al. Human infections with recently-emerging highly pathogenic H7N9 avian influenza virus in China [J]. *J Infect*, 2017, 75(1):71-75.
- [5] Zhou L, Tan Y, Kang M, et al. Preliminary epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A (H7N9) virus, China, 2017 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(8):1355-1359. DOI:10.3201/eid2308.170640.
- [6] Wang D, Yang L, Zhu W, et al. Two outbreak sources of influenza A (H7N9) viruses have been established in China [J]. *J Virol*, 2016, 90(12):5561-5573. DOI: 10.1128/JVI.03173-15.
- [7] Kile JCRR, Liu L, Greene CM, et al. Update: Increase in human infections with novel asian lineage avian influenza A (H7N9) viruses during the fifth epidemic-China, October 1, 2016-August 7, 2017 [J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(35):928-932.
- [8] Zhu W, Zhou J, Li Z, et al. Biological characterisation of the emerged highly pathogenic avian influenza (HPAI) A (H7N9) viruses in humans, in mainland China, 2016 to 2017 [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(19):30533. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30533.
- [9] WHO. Human infection with avian influenza A (H7N9) virus-China [EB/OL]. <http://www.who.int/csr/don/27-february-2017-ah7n9-china/en>.
- [10] 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. DOI:10.1128/JVI.05546-11.
- [11] Wang N, Sun M, Wang W, et al. Avian Influenza (H7N9) Viruses co-circulating among chickens, Southern China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(12):2100-2102.
- [12] Chen J, Zhang J, Zhu W, et al. First genome report and analysis of chicken H7N9 influenza viruses with poly-basic amino acids insertion in the hemagglutinin cleavage site [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9972. DOI: 10.1038/s41598-017-10605-6.
- [13] Shi J, Deng G, Kong H, et al. H7N9 virulent mutants detected in chickens in China pose an increased threat to humans [J]. *Cell Res*, 2017, 27(12):1409-1421. DOI: 10.1038/cr.2017.129.
- [14] Imai M, Watanabe T, Kiso M, et al. A highly pathogenic Avian H7N9 influenza virus isolated from A human is Lethal in some ferrets infected via respiratory droplets [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(5):615-626 e618. DOI:10.1016/j.chom.2017.09.008.
- [15] Xiao C, Ma W, Sun N, et al. PB2-588 V promotes the mammalian adaptation of H10N8, H7N9 and H9N2 avian influenza viruses [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19474. DOI:10.1038/srep19474.
- [16] Benton DJ, Wharton SA, Martin SR, et al. Role of Neuraminidase in influenza A(H7N9) virus receptor binding [J]. *J Virol*, 2017, 91(11):e02293-16. DOI: 10.1128/JVI.02293-16.
- [17] Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, et al. Evolution of the M gene of the influenza A virus in different host species: large-scale sequence analysis [J]. *J Virol*, 2009, 83(1):67.
- [18] Iuliano AD, Jang Y, Jones J, et al. Increase in human infections with avian influenza A (H7N9) virus during the fifth epidemic-China, October 2016-February 2017 [J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(9):254-255.
- [19] 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. DOI:10.1128/mBio.00396-13.
- [20] Ke C, Mok CKP, Zhu W, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza A(H7N9) virus, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23 (8): 1332-1340. DOI: 10.3201/eid2308.170600.
- [21] Shionogi. OFLUZATM (Baloxavir Marboxil) Tablets 10mg/20mg approved for the treatment of influenza types A and B in Japan [EB/OL]. [2018-02-23]. <http://www.shionogi.co.jp/en/company/news/2018/pmrltj0000003nx1-att/e180223.pdf>.
- [22] NHK. Study: H7N9 bird flu transmittible via droplets [EB/OL]. https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20181104_02/
- [23] Ling F, Chen E, Liu Q, et al. Hypothesis on the source, transmission and characteristics of infection of avian influenza A (H7N9) virus—based on analysis of field epidemiological investigation and gene sequence analysis [J]. *Zoonoses Public Health*, 2015, 62(1): 29-37. DOI: 10.1111/zph.12110.
- [24] DEFRA. Preliminary outbreak assessment: low pathogenicity avian influenza, H7N9 in Netherlands [EB/OL]. [2016-7-18]. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/530244/poa-avian-flu-netherlands.pdf.
- [25] Hall JS, Ip HS, TeSlaa JL, et al. Experimental challenge of a peridomestic avian species, european starlings (*Sturnus vulgaris*), with novel influenza A H7N9 virus from China [J]. *J Wildl Dis*, 2016, 52 (3): 709-712. DOI: 10.7589/2016-02-033.
- [26] Yum J, Park E H, Ku KB, et al. Low infectivity of a novel avian-origin H7N9 influenza virus in pigs [J]. *Arch Virol*, 2014, 159 (10): 2745-2749. DOI: 10.1007/s00705-014-2143-y.
- [27] Zhao FR, Zhou DH, Lin T, et al. The first lack of evidence of H7N9 avian influenza virus infections among pigs in Eastern China [J]. *Microb Pathog*, 2015, 80: 63-66. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.02.003.
- [28] Hsieh SM, Huang YS, Chang SY, et al. Serological survey in close contacts with a confirmed case of H7N9 influenza in Taiwan [J]. *J Infect*, 2013, 67 (5): 494-495. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.08.003.
- [29] OIE. Follow up report No.6 [EB/OL]. [2017-06-23]. http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=24088.
- [30] 中华人民共和国农业部兽医局. 安徽省滁州市全椒县发生一起家禽 H7N9 流感疫情 目前疫情已得到有效控制 [EB/OL]. http://jiuban.moa.gov.cn/sjzz/sy/dwyqdt/201708/t20170825_5794662.htm.
- [31] 中华人民共和国农业部. 农业部关于切实做好全国高致病性禽流感秋季免疫工作的通知 [EB/OL]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201707/t20170711_5744436.htm.
- [32] Li Y, Huang XM, Zhao DM, et al. Detection of avian H7N9 influenza A viruses in the Yangtze Delta Region of China during early H7N9 outbreaks [J]. *Avian Dis*, 2016, 60 (1 Suppl): 118-125. DOI: 10.1637/11098-042015-Reg.
- [33] Bui C, Bethmont A, Chughtai AA, et al. A systematic review of the comparative epidemiology of avian and human influenza A H5N1 and H7N9—lessons and unanswered questions [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2016, 63(6): 602-620. DOI: 10.1111/tbed.12327.
- [34] OIE. Immediate notification: reoccurrence of a listed disease (LPAI) A(H7N9) [EB/OL]. [2016-7-14]. http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=20294.
- [35] 中华人民共和国农业部. 农业部关于印发《中国家禽 H7N9 流感剔除计划》的通知 [EB/OL]. http://www.moa.gov.cn/zwillm/ghjh/201406/t20140625_3950377.htm
- [36] Wang X, Jiang H, Wu P, et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013-17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(8): 822-832. DOI: 10.1016/s1473-3099(17)30323-7.
- [37] Yang Y, Guo F, Zhao W, et al. Novel avian-origin influenza A (H7N9) in critically ill patients in China [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (2): 339-345. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000695.
- [38] WHO. Background and summary of human infection with avian influenza A(H7N9) virus-as of 31 January 2014 [EB/OL]. [2016-7-19]. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/20140131_background_and_summary_H7N9_v1.pdf?ua=1.
- [39] Liu S, Sha J, Yu Z, et al. Avian influenza virus in pregnancy [J]. *Rev Med Virol*, 2016, 26 (4): 268-284. DOI: 10.1002/rmv.1884.
- [40] Huo X, Chen L, Qi X, et al. Significantly elevated number of human infections with H7N9 virus in Jiangsu in eastern China, October 2016 to January 2017 [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(13): 30496. DOI: 10.2807/1560-7917.
- [41] Wang X, Fang S, Lu X, et al. Seroprevalence to avian influenza A(H7N9) virus among poultry workers and the general population in southern China: a longitudinal study [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(6): e76.
- [42] Yang S, Chen Y, Cui D, et al. Avian-origin influenza A (H7N9) infection in influenza A(H7N9)-affected areas of China: a serological study [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(2): 265-269. DOI: 10.1093/infdis/jit430.
- [43] Bai T, Zhou J, Shu Y. Serologic study for influenza A(H7N9) among high-risk groups in China [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (24): 2339-2340.