

南宁市 1 株人感染高致病 H7N9 禽流感病毒遗传特性分析*

裴建新, 秦剑秋, 农皓, 詹鑫婕, 杨丞, 何冰, 刘海燕

摘要:目的 通过对广西省南宁市 2017 年首例人感染高致病 H7N9 禽流感病毒株血凝素 HA 及神经氨酸酶 NA 基因测序,从分子水平分析毒株的溯源及遗传特性。方法 通过 RT-PCR 扩增 H7N9 禽流感毒株 HA 基因和 NA 基因并测序,经 NCBI 数据库 BLAST 比对,利用 MEGA 5.1 等软件构建进化树及统计蛋白关键位点的变异情况。结果 系统进化树表明中国 H7N9 毒株 HA 基因与 NA 基因主要为 2 个类群,长三角分支和珠三角地区分支,南宁毒株 A/Nanning/01/2017(H7N9)HA 和 NA 基因均在珠三角分支上,与广东毒株高度同源。病毒 HA 蛋白裂解位点插入 4 个氨基酸由 PEIPKGR ↓ GLF 突变为 PEVPKRKRTAR ↓ GLF,含有 5 个碱性氨基酸,使其具有高致病性禽流感病毒的分子特征;毒力相关位点 225 由天冬氨酸(D)突变为甘氨酸(G)(D225G),毒力增强;受体结合 186 位点由甘氨酸(G)突变为缬氨酸(V)(G186V);飞沫传播关键氨基酸位点没有发生突变组合;糖基化位点高度保守。NA 蛋白丢失 5 个氨基酸,毒力可能增强,耐药性位点、糖基化位点均相对保守,未发生突变。结论 南宁市人感染 H7N9 禽流感病毒可能来源于广东省珠三角地区禽类的感染,人传人的可能性不大,对神经氨酸酶抑制剂药类敏感,但毒株已经具有高致病性禽流感病毒的分子特征,毒力增强。南宁市外环境已经检测到 H7N9 核酸阳性标本,提示需要加强监测有效防控传染源。

关键词: H7N9 禽流感;血凝素;神经氨酸酶;高致病性;遗传变异

中图分类号:R5117 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2016)07-1000-03 DOI:10.11847/zgggws2016-32-07-00

Genetic characterization of a highly pathogenic avian influenza A(H7N9) virus strain isolated in Nanning city

PEI Jian-xin, QIN Jian-qiu, NONG Hao, et al (*Microbiological Laboratory, Nanning Municipal Center for Disease Control and Prevention, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530023, China*)

Abstract: Objective To analyze the traceability and genetic characteristics of a highly pathogenic H7N9 avian influenza virus strain isolated in Nanning city, 2017 through sequencing of hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) gene of the virus. **Methods** Both HA and NA gene sequences of the isolated virus were amplified with real-time reverse transcription PCR (RT-PCR) and sequenced with Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) database of National Center for Biotechnology Information (NCBI). The phylogenetic tree analysis was drawn with Mega5.1 and variations in dominant loci for proteins were statistically analyzed. **Results** The established phylogenetic tree showed that the HA and NA gene sequences of the virus were mainly divided into two branches of Yangtze River Delta and Pearl River Delta; the HA and NA gene of the isolated A/Nanning/01/2017 (H7N9) virus were evolved from the Pearl River Delta Branch and were highly homologous with those of the avian influenza H7N9 virus isolated in Guangdong province. The inserted 4 amino acids at HA protein cleavage site mutated from PEIPKGR ↓ GLF to PEVPKRKRTAR ↓ GLF; the mutation involved in 5 basic amino acids and resulted in molecular characteristics of high pathogenicity of avian influenza virus. The amino acid of virulence-related site 225 changed from D-aspartic acid to glycine (D225G), resulting in enhanced virulence; the amino acid of receptor binding site (RBS) 186 changed from glycine to valine (G186V). No mutated combination was observed for on droplet propagation-related key amino acid sites and glycosylation-related sites were highly conservative. Five amino acids were absent for NA protein, which may increase virulence of the virus strain. No mutations were observed for loci related to drug resistance and glycosylation. **Conclusion** The avian influenza A H7N9 virus isolated in Nanning city may be derived from poultry viruses isolated in Guangdong province in Pearl River Delta region and human to human transmission of the virus is unlikely to occur. The virus strain is sensitive to neuraminidase drugs, but the is of the molecular characteristics of highly pathogenic avian influenza virus. **Conclusion** of H7N9 avian influenza virus exists in Nanning external environments, suggesting that we need to strengthen surveillance, effective prevention and control of infection source.

Key words: avian influenza A H7N9 virus; hemagglutinin; neuraminidase; high pathogenicity; hereditary variation

H7N9 禽流感病毒是能感染禽类的亚型甲型病毒之一^[1]。Hemagglutinin (HA) 血凝素蛋白主要功

能是与宿主细胞表面特异性受体结合,介导病毒进入胞浆,刺激机体产生中和性抗体^[2]。HA 蛋白能

* 基金项目: 国家自然科学基金(21366007); 广西自然科学基金(2014GXNSFBA118129)

作者单位: 南宁市疾病预防控制中心微生物检验科, 广西 南宁 530023

作者简介: 裴建新(1982-), 男, 山西吕梁人, 高级工程师, 硕士, 研究方向: 微生物学。

通讯作者: 秦剑秋, E-mail: 77401654@qq.com。

数字出版日期:

数字出版网址:

否裂解关系到该病毒的致病力,对蛋白酶裂解的敏感性直接影响到病毒的毒力。低致病性毒株裂解位点处有一个或两个碱性氨基酸,一般只引起局部感染。中国台湾和广东已出现裂解位点突变的高致病特性 H7N9 毒株^[3-4]。Neuraminidase (NA) 蛋白主要作用是促进流感病毒侵染、复制、成熟及释放等,所以 NA 蛋白成为开发新抗流感药物的靶点^[5]。本研究通过对广西壮族自治区南宁市 2017 年 2 月 18 日发生的 1 例 H7N9 禽流感病毒株 A/01/2017 HA 和 NA 基因序列同源比对构建系统发育树分析,了解南宁市首例本土人感染 H7N9 禽流感病毒株的遗传变异及溯源,为 H7N9 禽流感病毒监测、防控及疫苗株的开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 样本来源 H7N9 禽流感病毒株 A/01/2017 (H7N9) 来源于 2017 年 2 月 18 日广西壮族自治区南宁市西乡塘疾病预防控制中心对不明原因肺炎病例(重症患者:李某,女性,42 岁,职业为个体经营卖活鸡,活鸭,2017 年 2 月 11 日发病)采集的下呼吸道痰液,经南宁市疾病预防控制中心国家级流感网络实验室 real-time reverse transcription PCR (RT-PCR) 试验鉴定, H7N9 核酸阳性标本。

1.2 RNA 提取和 RT-PCR 扩增 参照卫计委公布的《人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案》^[6] 检验。RNA 提取试剂盒和 RT-PCR 试剂和反转录试剂盒均购于德国 QIAGEN 公司,按说明书操作。PCR 扩增产物经毛细管电泳检测后,委托生工生物工程(上海)股份有限公司完成。

表 1 引物名称和序列

引物名称	5'→3'
HA-F	ATGAACACTCAAATCCTGGTA
HA-R	GCATGTTTCCATTCTTTACACA
NA-F	ATCCAAATCAGAAGATTCTATGCAC
NA-R	TCTATTTTAGCCCCATCAGG

1.3 生物信息学分析 HA 和 NA 基因序列和氨基酸序列 将获得的 H7N9 禽流感病毒株 HA 和 NA 基因序列,NCBI 数据库 BLAST 比对下载 20 株毒株序列,利用生物信息学软件 NTI 10.1、ClustalX 2.0、Mega 5.1 进行同源比对构建系统进化树,分析毒株 HA 蛋白受体结合位点、裂解位点、飞沫传播关键氨基酸位点、糖基化位点、抗原决定簇位点及 NA 蛋白耐药位点、糖基化位点、致病及毒力位点等关键氨基酸位点。通过生物在线软件 <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetNGlyc/> 预测糖基化

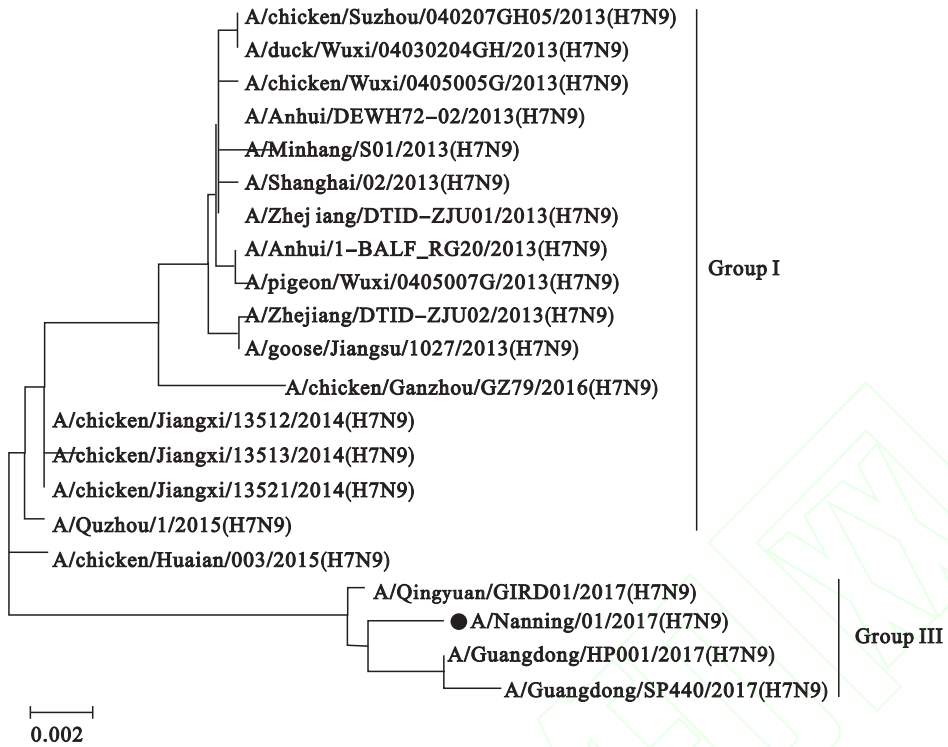
位点变化情况。

2 结果

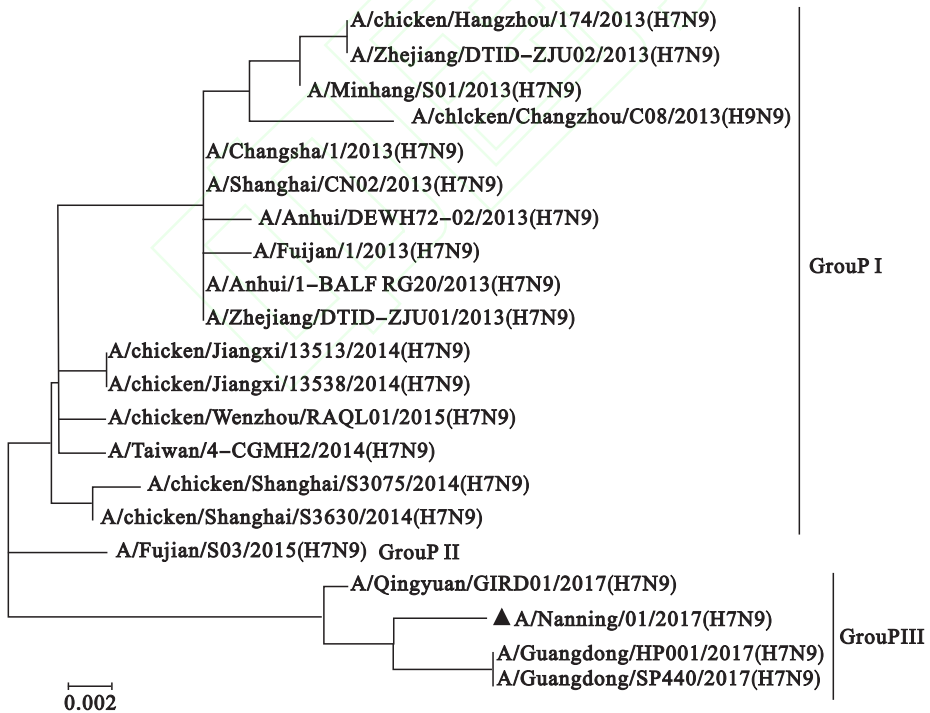
2.1 病例基本情况 李某,女性,42 岁,个体经营活鸡,活鸭并宰杀销售,2017 年 2 月 11 日发病,腹部痛,发热 2 天后住院治疗。2 月 18 日采样,经南宁市疾病预防控制中心国家级流感网络实验室 RT-PCR 实验鉴定, H7N9 核酸阳性,2 月 19 日死亡。采集患者经营摊位环境样本,以及密切接触者的咽拭子标本,检验结果有环境标本 H7N9 核酸阳性,密接人员 H7N9 核酸阴性。

2.2 A/Nanning/01/2017 (H7N9) 禽流感病毒 HA 和 NA 系统发育树分析(图 1、2) 南宁市 H7N9 禽流感病毒 HA 基因长 1 695 bp,编码 564 个氨基酸,前 9 个氨基酸为信号肽,本文的氨基酸位点为了和文献报道中的氨基酸位点一致,信号肽亦不列入下文氨基酸序列长度,HA 基因核苷酸同源性在 97.2% ~ 99.5% 之间,和 A/Guangdong/HP001/2017 (H7N9) 株同源性最高。与 A/Shanghai/02/2013 (H7N9) 株 HA 基因比对在 1 016 bp 位点插入一段 12 个碱基序列 (AACGGACTGCGA),构建的 HA 基因系统进化树结果如图 1 所示。从图 1 可以看出进化树中毒株分化主要分长三角分支和珠三角分支,A/Nanning/01/2017 (H7N9) HA 在珠三角分支上进化,符合我国禽流感病毒流行性特征。南宁市 H7N9 禽流感病毒 NA 基因长 1 398 bp,编码 465 个氨基酸,核苷酸同源性在 97.4% ~ 99.2% 之间,和 A/Qingyuan/ GIRD01/2017 (H7N9) NA 同源性最高。构建的 HA 基因系统进化树结果如图 2 所示。从图 2 可以看出进化树中毒株分化为三个独立分支,但第二分支较少,主要分长三角分支和珠三角分支,A/Nanning/01/2017 (H7N9) NA 在珠三角分支上进化,符合全国禽流感病毒地域流行性特征。

2.3 HA 蛋白关键氨基酸位点突变情况分析(表 2) 2017 年前国内流行的 H7N9 禽流感 HA 裂解位点均为 PEIPKGR ↓ GLF,含有 2 个碱性氨基酸,为低致病性特点。A/Nanning/01/2017 (H7N9) 株 HA 蛋白裂解位点 329 位氨基酸由甘氨酸(G)突变为精氨酸(R) (G329R),330 位点插入 4 个氨基酸由脯氨酸-谷氨酸-异亮氨酸-脯氨酸-赖氨酸-甘氨酸-精氨酸 ↓ 甘氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸 (PEIPKGR ↓ GLF) 突变为脯氨酸-谷氨酸-缬氨酸-脯氨酸-精氨酸-赖氨酸-精氨酸-苏氨酸-赖氨酸-丙氨酸-精氨酸 ↓ 甘氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸 (PEVPKRKRTAR ↓ GLF),含有 5 个碱性氨基酸,且含有 4 个连续的碱性氨基酸,使其具有高致病



注：●表示南宁 A/Nanning/01/2017 (H7N9)。
图 1 南宁市 2017 年 A (H7N9) 禽流感病毒 HA 基因进化树



注：▲表示南宁 A/Nanning/01/2017 (H7N9)。
图 2 南宁市 2017 年 A (H7N9) 禽流感病毒 NA 基因进化树

性禽流感病毒的生物特征,毒力相关位点 225 由天冬氨酸(D)突变为甘氨酸(G) (D225G)。受体结合位点 186 和流行毒株一致,均突变为缬氨酸(V), 120-环(123~128 位氨基酸)的 125 位点由丙氨酸(A)突变为缬氨酸(V) (A125V)、127 位点由丝氨酸突变(S)为天冬酰胺(N) (S127N)位点和 180-

螺旋(178~185 位氨基酸)的 178 位由异亮氨酸(I)突变为缬氨酸(V) (I178V),但关键的 226 位点谷氨酰胺没有发生突变(226Q),病毒可能与人呼吸道上皮细胞 $\alpha 2-6$ 半乳糖苷唾液酸(SA $\alpha 2-6$ Gal)受体的结合能力没有增强,但 226 位点突变并不是禽流感病毒感染人类的充分条件。飞沫传播关键氨基

酸位点只有 160 发生突变,由苏氨酸突变为谷氨酸 (T160A),所以没有出现这 3 种突变组合 158D/224 赖氨酸(K)/226 亮氨酸(L)、110 酪氨酸(Y)/160 丙氨酸(A)/226 亮氨酸(L)/228 色氨酸(S)和 196 精氨酸(R)/226 亮氨酸(L)/228 色氨酸(S),尚未

获得飞沫传播的重要条件,人传人可能性较小。HA 均含有 5 个保守的潜在糖基化位点,分别为 30NGTK、46NATE、249NDTV、421NWTR 和 493NNTY。

表 2 南宁市 H7N9 禽流感病毒株 HA 蛋白氨基酸突变位点分析

毒株编号	氨基酸变异位点															
	121	125	127	173	177	178	226	236	326	329	330	331	332	333	398	494
A/Shanghai/02/2013 (H7N9) HA	A	A	S	K	L	I	L	M	I	G	-	-	-	-	E	S
A/Anhui/DEWH72-02/2013 (H7N9) HA
A/Anhui/1-BALF RG20/2013 (H7N9) HA	Q
A/pigeon/Wuxi/0405007G/2013 (H7N9) HA	Q
A/Zhejiang/DTID-ZJU02/2013 (H7N9) HA
A/goose/Jiangsu/1027/2013 (H7N9) HA
A/chicken/Jiangxi/13513/2014 (H7N9) HA	.	.	N	.	I	R
A/chicken/Jiangxi/13512/2014 (H7N9) HA	.	.	N	.	I	R
A/chicken/Jiangxi/13521/2014 (H7N9) HA	.	.	N	.	I	R
A/chicken/Huaian/003/2015 (H7N9) HA	.	V	N	.	I	R
A/Qingyuan/GIRD01/2017 (H7N9) HA	P	V	N	E	I	.	Q	I	V	R	K	R	T	A	K	R
A/Guangdong/HP001/2017 (H7N9) HA	P	V	N	E	I	.	Q	I	V	R	K	R	T	A	K	R
A/Guangdong/SP440/2017 (H7N9) HA	P	V	N	E	I	.	Q	I	V	R	K	R	T	A	K	R
A/Quzhou/1/2015 (H7N9) HA	.	V	N	.	I	R
A/chicken/Ganzhou/GZ79/2016 (H7N9) HA	R
A/Nanning/01/2017 (H7N9) HA	P	V	N	E	I	V	Q	I	V	R	K	R	T	A	K	R
A/Zhejiang/DTID-ZJU01/2013 (H7N9) HA
A/chicken/Suzhou/040207GH05/2013 (H7N9) HA
A/duck/Wuxi/04030204GH/2013 (H7N9) HA
A/chicken/Wuxi/0405005G/2013 (H7N9)
A/Minhang/S01/2013 (H7N9) HA

注:文中及表中氨基酸缩写名称,丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、赖氨酸(K)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)、甘氨酸(G)、谷氨酸(E)、天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)、苏氨酸(T)、缬氨酸(V)、苯丙氨酸(F)、脯氨酸(P)、酪氨酸(Y)、组氨酸(H)、精氨酸(R)、天冬氨酸(D)、半胱氨酸(C)和色氨酸(S)。

2.4 NA 关键氨基酸位点突变情况分析(表 3)

A/Nanning/01/2017 (H7N9) 株与野生型 N9 相比,NA 蛋白在 69 位缺失了谷氨酰胺 - 异亮氨酸 - 丝氨酸 - 天冬酰胺 - 苏氨酸(QISNT)5 个氨基酸,这是水禽到陆禽的一种适应性突变,可能增强病毒对哺乳动物的毒性和促进繁殖,毒力相关位点 322 (322S)位点没有发生突变。NA 保守的酶活性中心位点 119R、120E、152D、153R、200N、226R、229E、245D、276H、278E、279E、294R、332D、351K、427E15 个氨基酸均未发生突变,特别是两个最关键位点 276(对应本文中的 271H 位点)和 294(对应本文中的 289R 位点)都没有发生突变,294 位点对底物和神经氨酸酶抑制剂的结合很重要,294 位点是赖氨酸的 NA 蛋白活性比精氨酸的低,294 位点的突变

会导致病毒 NA 抑制剂产生不同程度的耐药性,此毒株保留了病毒对神经氨酸酶抑制剂的敏感性,说明 NA 抑制剂还可在患者中使用。7 个潜在糖基化位点 42NCSR、52NTSQ、63NETN、66NITN、82NLTK、142NGTI 和 197NASA 均相对保守,致病及毒力相关位点未发生突变。

3 讨论

尽管禽流感病毒具有种属屏障,但偶然也会感染人,已发现感染人的亚型主要有 H5N1、H5N6、H7N2、H7N3、H7N7、H9N2、H10N8、H6N1 和 H7N9,其中 H5N1 和 H7N9 对禽类及人有较高的致病性。H7N9 禽流感病毒是一种三原重组的新病毒,由于人及其他动物对该病毒完全缺乏免疫力,使

表3 南宁市 H7N9 禽流感病毒株 NA 蛋白氨基酸突变位点分析

毒株编号	氨基酸变异位点															
	16	21	29	39	45	53	73	126	202	242	280	289	303	322	354	427
A/Shanghai/CN02/2013 (H7N9) NA	I	A	L	P	H	T	E	R	V	S	E	R	D	N	A	R
A/Anhui/1-BALF RG20/2013 (H7N9) NA
A/Anhui/DEWH72-02/2013 (H7N9) NA
A/Changsha/1/2013 (H7N9) NA
A/Fujian/1/2013 (H7N9) NA
A/chicken/Hangzhou/174/2013 (H7N9) NA
A/Zhejiang/DTID-ZJU02/2013 (H7N9) NA
A/Minhang/S01/2013 (H7N9) NA
A/chicken/Changzhou/C08/2013 (H9N9) NA
A/chicken/Jiangxi/13513/2014 (H7N9) NA	T	P	.	.	.	S	.	.
A/chicken/Jiangxi/13538/2014 (H7N9) NA	T	P	.	.	.	S	.	.
A/Fujian/S03/2015 (H7N9) NA	T	.	.	.	R	P	.	.	.	S	.	.
A/Guangdong/HP001/2017 (H7N9) NA	T	T	I	S	R	P	G	.	I	P	K	K	.	S	D	K
A/Guangdong/SP440/2017 (H7N9) NA	T	T	I	S	R	P	G	.	I	P	K	K	.	S	D	K
A/Nanning/01/2017 (H7N9) NA	T	T	I	S	R	.	G	K	I	P	K	.	N	S	D	K
A/Qingyuan/GIRD01/2017 (H7N9) NA	T	T	.	S	R	.	.	.	I	P	K	K	.	S	D	K
A/chicken/Wenzhou/RAQL01/2015 (H7N9) NA	T	P	.	.	.	S	.	.
A/Taiwan/4-CGMH2/2014 (H7N9) NA	T	P	.	.	.	S	.	.
A/chicken/Shanghai/S3075/2014 (H7N9) NA	T	K	.	P	.	.	.	S	.	.
A/chicken/Shanghai/S3630/2014 (H7N9) NA	T	K	.	P	.	.	.	S	.	.
A/Zhejiang/DTID-ZJU01/2013 (H7N9) NA

病毒易于在自然界传播^[7-8]。人感染后风险极大,死亡率可达40%,目前没有H7N9禽流感人传播人的报道,但有数宗家庭聚集性案例,提示H7N9禽流感病毒存在有限人传人的可能^[9]。

2017年2月南宁市出现首例本土人感染H7N9禽流感病毒,HA基因和NA基因系统进化分析表明A/Nanning/01/2017(H7N9)株与广东省珠三角地区A/Guangdong/HP001/2017(H7N9)、A/Guangdong/SP440/2017(H7N9)和A/Qingyuan/GIRD01/2017(H7N9)株高度同源。广西毗邻广东,一直存在活禽贸易,况且广东2017年初关闭活禽交易市场。推测南宁此株H7N9禽流感可能是通过禽类贸易被广东的禽传染,也可能是和广东被同样的禽类传染。该病毒HA蛋白裂解位点一个氨基酸发生突变和插入4个氨基酸,由两个碱性氨基酸突变为含5个碱性氨基酸,具备了高致病性禽流感病毒的分子特征。因为HA对蛋白酶裂解的敏感性直接影响到病毒的毒力,碱性氨基酸越多,越容易被组织细胞内的蛋白酶识别和裂解,从而具有高致病性。毒力相关位点(D225G)的突变,也可使毒株毒力增强^[10-11]。HA蛋白与人呼吸道上皮细胞SA-a₂,6-Gal受体结合位点只有186位点发生了变异

(G186V),可能不具备受体高效结合的分子基础,但提示病毒已经向哺乳动物传播进化^[12];未发生飞沫传播关键氨基酸组合突变,对南宁患者密切接触者检验,结果H7N9核酸阴性,没有发生人传人疫情^[13]。我国内地已报道由裂解位点突变的高致病性H7N9禽流感变异病毒感染患者26例,其中13例死亡,造成5.7万羽鸡死亡,超过30万羽鸡被扑杀。NA蛋白丢失5个氨基酸(QISNT),毒力可能增强,耐药性位点未发生氨基酸变化,糖基化位点均相对保守,毒株对奥司他韦类药物敏感,还可继续使用,但对H7N9禽流感疫苗的研发带来了新的挑战^[14-15]。

南宁市首例H7N9禽流感患者,是暴露于活禽环境中并直接接触活禽感染,在外环境监测时发现H7N9核酸阳性标本,政府部门采取活禽市场清洗、消毒、休市等措施,控制了疫情的蔓延。专家称零存栏(“禁止活禽过夜”的日日清)措施效果显著,可阻断不同来源和批次禽类间的接触,降低禽流感病毒传播和重组的机率^[16]。加大对禽类从业人员宣传教育,提高个人防护意识,降低禽流感感染的风险。但随着越来越多的城市活禽市场关闭和疫区宰杀数量的下降,病毒会沿着家禽运输和交易的路

线隐性传播,范围也会不断扩大。禽流感病毒若要突破种属障碍能够成功跨种感染人,必定会有蛋白质关键氨基酸位点发生突变,加强对 H7N9 禽流感病毒的变异监测,从分子水平掌握禽流感病毒的流行规律和致病机制,为 H7N9 禽流感的预防控制提供科学依据。

参考文献

[1] 修文琼,郑奎城. 新型 H7N9 禽流感病毒研究进展[J]. 中国人兽共患病学报,2014,30(6): 636 - 644.

[2] 张继荣,姚青,高玉婧. 人感染 H7N9 病毒血凝素基因分析[J]. 家畜生态学报,2016,37(7): 68 - 72.

[3] 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]. Journal of Virology,2012,86(5): 2706 - 2714.

[4] Yang JR, Liu MT. Human infection caused by an avian influenza A (H7N9) virus with a polybasic cleavage site in Taiwan, 2017[J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2017, 116(3): 210 - 212.

[5] 孙一桐,金能智,张海蓉,等. A/H7N9 流感病毒神经氨酸酶进化分析[J]. 病毒学报,2014,30(1): 44 - 50.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案. (第三版). [EB/OL]. (2014 - 01 - 27). <http://www.nhfp.gov.cn/zwgk/wtwj/201401/8c1828375a7949cd85454a76bb84f23a.shtml>.

[7] Nidom CA, Takano R, Yamada S, et al. Influenza A (H5N1) vi-

ruses from pigs, Indonesia [J]. Emerging Infectious Diseases, 2010,16(10): 1515 - 1523.

[8] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. New England Journal of Medicine, 2013, 368(20): 1888 - 1897.

[9] Jie Z, Xie J, He Z, et al. Family outbreak of severe pneumonia induced by H7N9 infection [J]. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 2013, 188(1): 114 - 115.

[10] Zhang F, Bi Y, Wang J, et al. Human infections with recently-emerging highly pathogenic H7N9 avian influenza virus in China [J]. Journal of Infection, 2017, 75(1): 71 - 75.

[11] 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]. European Communicable Disease Bulletin, 2017, 22(19): 1 - 5.

[12] Shi Y, Zhang W, Wang F, et al. Structures and receptor binding of hemagglutinins from human-infecting H7N9 influenza viruses [J]. Science, 2013, 342(6155): 243 - 247.

[13] 于玉凤,郭晓兰,王颖,等. H7N9 禽流感病毒对人类致病的分子基础分析[J]. 中山大学学报,2013,34(5): 657 - 665.

[14] 陈国清,王瑶,李春香,等. 2016 年盐城市 1 例人感染 H7N9 禽流感病毒 HA, NA 基因变异分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(19): 3604 - 3608.

[15] Wu Y, Bi Y, Vavricka C J, et al. Characterization of two distinct neuraminidases from avian-origin human-infecting H7N9 influenza viruses [J]. Cell Research, 2013, 23(12): 1347 - 1355.

[16] 刘静雯,刘慧,陆剑云,等. 广州市 2013—2015 年人感染 H7N9 禽流感外环境监测结果分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(10): 1382 - 1386.

收稿日期: 2017-08-07

(吴少慧编辑 校对)