流感病毒与呼吸道微生态相关性研究进展

张磊¹ 吕小琴¹ 狄浩然¹ 邵飞¹ 卢幼然¹ 郭玉红¹ 赵京霞² 刘清泉¹

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 北京市中医研究所,北京,100010)

摘要 流行性感冒是一种常见的呼吸道急性传染性疾病。近年来有关流感病毒感染后继发感染的报道愈来愈多,这与流感病毒对呼吸道微生态的改变有关。而有关流感病毒对呼吸道微生态影响的研究十分欠缺,尤其是流感不同中医证型间呼吸道微生态的差异尤其少见。研究流感患者呼吸道微生态变化对于指导流感继发感染的预防,减少流感的住院率及死亡率,尤其是不同中医证型呼吸道微生态的差异对于指导流感患者传统中药的应用具有重要作用。

关键词 流感;微生物;微生态;病毒;细菌;真菌;呼吸系统;综述

Research Process of the Correlation between Influenza Virus and Respiratory Microecology

Zhang Lei¹, Lyu Xiaoqin¹, Di Haoran¹, Shao Fei¹, Lu Youran¹, Guo Yuhong¹, Zhao Jingxia², Liu Qingquan¹

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 Beijing Key Laboratory of Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Infectious Diseases, Beijing 100010, China)

Abstract Influenza is a common respiratory infectious diseases. In recent years, the increasing number of the secondary infection after influenza has been reported, which is related to the changes of microecology in the respiratory tract caused by influenza virus. But there are few researches on the effects of respiratory microbial communities during the period of influenza, especially the differences between the types of TCM syndromes. Study on micro-ecological changes in the respiratory tract of patients with influenza is very important to prevent the secondary infection, which can reduce influenza hospitalization rate and mortality, especially guide the application of traditional Chinese medicine.

Key Words Influenza; Microorganism; Micro-ecology; Virus; Fungus; Respiratory system; Review

中图分类号:R254;R373.1+3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.010

流行性感冒(简称流感)是流感病毒引起的一种急性呼吸道疾病,具有突然爆发、迅速扩散、传染性强的流行病学特点。临床上流感继发细菌、真菌感染的病例比比皆是,而甲型H1N1流感继发感染的病原菌中,以革兰阴性杆菌为主,其次为革兰阳性菌和真菌^[1],除细菌真菌感染外,流感病毒与非典型病原体肺炎支原体、肺炎衣原体也存在相互作用^[2],对其他病毒如风疹病毒、肺病毒均有影响^[3],并伴发心肝肾等器官的损伤。因此研究流感病毒对呼吸道微生态的影响对于流感患者的保护具有重要意义。

1 流感病毒概要

流感病毒属正粘病毒科,是一种负向单链RNA病毒,正黏病毒科病毒包括5个属,分别是甲、乙、丙型流感病毒属、索戈托病毒属和传染性鲑鱼贫血症病毒属。自1918年流感病毒首次被提及以来,根据病毒核蛋白(NP)和基质蛋白(MP)的抗原性不同,

流感病毒共分为3个型:甲型流感病毒(Influenza A virus),又称A型流感病毒;乙型流感病毒(Influenza B virus),又称B型流感病毒;丙型流感病毒(Influenza C virus),又称C型流感病毒。其中甲型流感病毒又根据HA(血凝素:分为16个亚型)和NA(神经氨酸酶:分为9个亚型)的不同,甲型流感病毒又可分为不同的亚型^[4]。甲型流感病毒的表面抗原经常发生变异,如2009年春季开始流行于全世界的甲型H1N1流感病毒,同时含人、禽、猪流感病毒核酸序列的新型H1N1甲型流感病毒。乙型流感病毒到目前为止仅确定了一种血清亚型,根据其抗原性和HA1区的核苷酸序列,可分为victoria和yamagata两大谱系,丙型流感病毒的抗原很稳定,很少发生变异,没有亚型之分。

而不同类型的流感病毒之间其临床症状具有统计学意义,如2009年4月15日到5月5日在美国41州确诊的642例甲型H1N1患者最常见的症状是

基金项目:北京市科技计划(Z141100006014056);北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201611);中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室(BZ0320)

作者简介:张磊(1992.02—),女,北京中医药大学硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗急危重症,E-mail:vallymimi@163.com

通信作者:刘清泉(1965.11—),男,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗急危重症,E-mail:Liuqingquan2003@126.com

发热、咳嗽和喉咙痛,部分伴有腹泻、呕吐等消化道症状^[5]。2012-2013年意大利流感季对感染甲流或者乙流的住院患儿进行临床特征分析,133例流感患者分别为甲型H1N1 54例,H3N2 8例,乙型Yamagata 65例,乙型Victoria 6例,其中甲型H1N1比乙型的高热及呼吸系统症状更多见^[6]。还有研究表明乙型流感患者比甲型流感更常有胃肠道症状^[7]。因此不同病原所表现的临床症状不同。

2 呼吸道微生态的研究进展

呼吸道是一个开放的通道,人出生之后,各种致病菌和非致病菌开始定植于呼吸道黏膜表面。这些黏膜表面的微生物种群和数量随着年龄的增长和与外界联系的不断加强,不断趋于稳定,形成具有保护作用的呼吸道定植菌屏障。这层屏障可以抵抗病原体的侵袭。对维持上呼吸道微生态平衡具有重要作用^[8]。

2.1 正常的呼吸道微生态 呼吸道正常菌群在一般情况下是相对稳定的,健康人呼吸道主要定植着五大菌门:厚壁菌门、放线菌门、类杆菌门、变形菌门、梭杆菌门^[9]。而其中主要为放线菌门和厚壁菌门,且变形菌门比例呈增长趋势^[10-13]。而在种属分类水平,呼吸道菌属表现与皮肤相同,主要为棒状杆菌属、丙酸菌属和葡萄球菌属^[11-12,14]。但是,人的呼吸道微生态并不是先天就形成的,不同年龄层,人体的呼吸道微生态菌群均有明显的差异性,如2~3岁幼儿上呼吸道菌群十分有限,且多样性低,3~4岁幼儿上呼吸道中的菌群种类多样性增加,而需氧菌和厌氧菌之比仍为1:1.03,对于2个年龄阶段的幼儿而言,厌氧菌与需氧菌均为上呼吸道优势菌种,共同维持上呼吸道微生态平衡^[15-16]。而随着年龄的增长,呼吸道微生态趋于稳定,18~23岁青年人呼吸道需氧菌和厌氧菌数量比增加至3.5:1,从检出率来看,厌氧菌的优势菌从高到低依次为小韦容球菌、解脲拟杆菌、麻疹孪生球菌、不解乳真来看,需氧菌主要为口腔链球菌、灰色奈瑟菌、缓症链球菌、白假丝酵母菌、中间链球菌杆菌、生痰二氧化碳嗜纤维菌属;从菌群密度来看,需氧菌的菌群密度高于厌氧菌^[17-18]。

2.2 呼吸道微生态的作用 呼吸道定植菌是人体的天然屏障,对于保护人体抵抗致病菌侵袭具有重要作用,呼吸道内环境的破坏与某些疾病的发生密切相关。首先,呼吸道定植的菌群本身可以作为致病菌导致疾病的发生,如刘又宁^[19]等对中国多个病原学中心社区获得性肺炎(CAP)进行研究,发现其

优势菌株为肺炎支原体,肺炎链球菌,流感嗜血杆菌及副流感嗜血杆菌等,与老年人CAP结果相似^[20]。卜四江^[21]等人发现肺癌患者因抗生素,放疗,免疫抑制剂等药物使用后形成内环境紊乱,从而导致呼吸道菌群失调,本身作为正常呼吸道菌群成员的条件致病菌(白色念珠菌)大量繁殖,导致二重感染的发病率及死亡率大大增加。其次,呼吸道定植菌与外源菌之间的消长对于呼吸道疾病的发生具有重要意义,如鲁辛辛^[22]等发现外源性致病菌与呼吸道定植菌之间的演替和消长与急性咽炎的发病具有直接关系。孙立华^[23]等试验观察了人咽部正常菌群细菌对脑膜炎奈瑟菌A群和B群、溶血性链球菌甲型和乙型、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、白喉棒状杆菌、百日咳杆菌生长的情况的抑制作用。因此呼吸道微生态不仅能抑制外源性致病菌的作用,而且能抑制内源性致病菌的繁殖,维持维持呼吸道微生态的稳定对于疾病的预防具有重要意义。

2.3 呼吸道微生态的影响因素 呼吸道微生态受多活习惯,如吸烟者鼻咽部致病菌检出率更高^[26-27]。各种呼吸道疾病也会种因素的影响,环境方面如大气污染,PM2.5均可导致呼吸道菌群失调,使呼吸系统疾病易感性增强^[24-25]。不良生导致呼吸道定植菌的改变,尤其是呼吸道疾病,如支气管哮喘、变应性鼻炎等^[28-29]。药物方面如抗生素的使用会降低呼吸道菌群多样性^[30-31],促进致病菌的繁殖,应激状态可使上呼吸道致病菌群所占比例明显升高。

3 流感病毒对呼吸道微生态的影响

流感病毒是常见的呼吸道病原体,而流感病毒感染后发生重症住院及死亡的危险因素有很多,诸如心脏疾病,呼吸道疾病,自身免疫病,妊娠等均可导致流感的住院率及死亡率的提高,除此之外,流感患者住院率及死亡率增加的重要危险因素则是流感继发的重症感染^[8]。而这些二重感染中以细菌性肺炎的发病率及死亡率最高^[32]。研究表明,2009新甲型H1N1的严重程度与肺炎链球菌肺炎协同感染是有相关性的^[33]。因此,在流感病毒感染的过程中,呼吸道定植的微生物作用不可忽视。

研究表明,在流感病毒感染期间,定植于呼吸道黏膜表面的细菌会增加,从而导致二重感染率的增加^[34]。2009年Greninger AL^[35]等人对北美地区甲型H1N1流感患者鼻咽部样本进行宏基因测序,发现甲型H1N1患者上呼吸道主要寄生的是变形菌门和厚壁菌门,这与正常情况下,上呼吸道放线菌门及厚壁菌门占绝对优势的结果具有统计学意义,为流

感的流行及二重感染的发生提供给了新的研究思路。Bonnie^[36]等人对67例2009年甲型H1N1患者所采样本进行16SrDNA分析,发现上呼吸道微生物在“门”分类水平上仍主要放线菌,厚壁菌及变形菌为主,但在“种”水平,随着患者年龄的增加,菌群的密度和丰度可能会有不同程度的增加。

呼吸道微生物物种的变化则会导致患者临床表现出现一系列的差异,如与金黄色葡萄球菌单纯定值相比,金葡菌合并其他菌定值时CRP值会更高,抗生素治疗更频繁,住院周期更长。且流感嗜血杆菌、莫拉克斯氏菌属、肺炎链球菌定值时,患儿得肺炎的几率比金葡菌定值更大^[37]。说明不同的呼吸道定植菌发生紊乱时引发的临床表现是不同的。因此流感病毒不同亚型作用于呼吸系统,所导致的呼吸道菌群失调的症候是否一样有待进一步研究。

正常的微生物菌群可以起到防止潜在的致病微生物建群及防止已经存在的机会菌过度生长的作用。但各种因素引起的外来致病菌的侵入以及内源菌的过度生长都会导致呼吸道菌群失调。临床上,呼吸道感染时从分泌物中培养出的细菌大多数是上呼吸道的共生菌^[37]。复杂的病原体、免疫系统、微生物菌群之间的相互作用机制打破了我们原来单病原单病种的认识理念。故而流感不同亚型所致的症候特征并不仅仅由于流感不同亚型的相关性,也需要考虑呼吸道定植菌对流感患者临床表现的影响^[38]。

4 流感病毒对呼吸道其他病原微生物的影响

季节性流感的流行不仅仅能改变人类的呼吸道微生态环境,而且还能够影响其他病原微生物的流行。如2009年新甲型H1N1的流行对风疹病毒(RSV)和肺炎病毒(hMPV)的流行有影响。RSV与hMPV的流行高峰随着2009年季节性流感的推迟也随之延迟^[39]。此外肺炎支原体与肺炎衣原体感染均能显著降低流感病毒的感染率^[2]。因此流感流行趋势、发病特点以及严重程度需要考虑多种因素的影响,而不仅仅考虑流感病毒本身的特征。

5 流感中医证型与呼吸道微生态相关性

研究发现,时令病邪不同证型之间存在不同的微生态学特征,主要表现为菌群密集度及优势菌株方面^[40-42]。但目前缺乏确诊流感感染样本的不同证型之间的微生态学研究,且目前有关呼吸道疾病不同证型间微生态研究方面多采取传统的细菌培养方法,并不具备说服力。

有关中药对呼吸道菌群调节方面,单味中药如

槐白皮水提取物对上呼吸道细菌有抑制作用^[43]。板蓝根、玄参在体外对乙型溶血性链球菌、肺炎克雷伯氏菌、大肠杆菌有一定的抑制作用,但对优势菌甲型链球菌有促进生长的作用^[44]。益气类药物黄芪也对小鼠上呼吸道菌群的调节作用^[45]。而对复方的研究发现,玉屏风散可以通过促进咽部优势菌甲型链球菌的生长,以维持上呼吸道微生态平衡^[46]。加减葳蕤汤促进优势菌甲型链球菌的生长,升高菌群总密集度和菌群多样性^[47]。由此推论,不论单味中药、复方、中药提取物均可起到调节微生态的作用。因此针对不同证型的流感患者使用特定的调节呼吸道微生态的单味药或者复方,对于预防流感患者二重感染,减少流感患者的发病率及病死率具有重要意义。

6 展望

目前国内外研究者对流感病毒的研究多集中在呼吸道致病微生物上,菌群失调研究也以肠道为主,有关流感病毒对呼吸道微生态的文献报道较少,因此也没有成熟的应用生物制剂补充鼻、咽部消亡菌及弱势菌来治疗流感的方法。但肠道微生物制剂成功应用于临床之后对于探讨和研制上呼吸道微生物制剂的开发应该有着很大的推动和借鉴作用。且Shabir A Madhi^[48]等研究重症肺炎中流感病毒与肺炎链球菌的相互作用,提出肺炎链球菌结合疫苗来减少流感相关性肺炎的发病率,反复的肺炎链球菌的感染是流感相关性重症肺炎的基础,是接种流感疫苗的有效性的证据,同时为全面预防流感相关的肺炎,则需要广泛的接种肺炎链球菌结合疫苗,以及确保适当的抗生素可用于流感病毒的早期治疗,以预防链球菌外的其他感染。流感病毒对呼吸道菌群影响的内容,可为流感相关呼吸道生物制剂、流感相关性呼吸道感染的疫苗预防提供理论基础。此外流感不同证型之间呼吸道微生态的研究对于中医药应对流感提供很好的理论基础,有利于传统医药为世界范围流感的流行贡献绵薄之力。

参考文献

- [1]徐艳利,蒋荣猛,陈志海,等.31例危重型甲型H1N1流感继发感染及耐药分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(5):864-866.
- [2]Mina MJ, Burke RM, Klugman KP. Estimating the prevalence of coinfection with influenza virus and the atypical bacteria *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2014,33(9):1585-1589.
- [3]Puppe W, Weigl J, Grondahl B, et al. Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract

- pathogens[J]. *Infection*. 2012.
- [4] Timothyk, W Cheung, Leo LM. Biology of Influenza A Virus[J]. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 2007; 1-25.
- [5] Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, et al. Upper Respiratory Tract Microbial Communities, Acute Otitis Media Pathogens, and Antibiotic Use in Healthy and Sick Children[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(17): 6262-6270.
- [6] Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, et al. The Human Nasal Microbiota and Staphylococcus aureus Carriage[J]. Aziz RK, ed. *PLOS ONE*, 2010, 5(5): e10598.
- [7] Holgerson PL, Vestman NR, Claesson R, et al. Oral Microbial Profile Discriminates Breastfed from Formula-Fed Infants[J]. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2013, 56(2): 127-136.
- [8] Girard MP, Tam JS, Assossou OM, et al. (2010) The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review[J]. *Vaccine* 28: 4895-4902.
- [9] Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum[J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2013, 131(2): 346-52. e1-3.
- [10] Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 184(8): 957-963.
- [11] Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, et al. The Human Nasal Microbiota and Staphylococcus aureus Carriage[J]. Aziz RK, ed. *PLOS ONE*, 2010, 5(5): e10598.
- [12] Lemon KP, Klepac-Ceraj V, Schiffer HK, et al. Comparative Analyses of the Bacterial Microbiota of the Human Nostril and Oropharynx[J]. *mBio*, 2010, 1(3): e00129-110.
- [13] Biesbroek G, Sanders EAM, Roeselers G, et al. Deep Sequencing Analyses of Low Density Microbial Communities: Working at the Boundary of Accurate Microbiota Detection[J]. Gilbert JA, ed. *PLOS ONE*, 2012, 7(3): e32942.
- [14] Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome[J]. *Science*, 2009, 324: 1190-1192.
- [15] 徐静, 陈冬梅, 海晓欧, 等. 2~3岁幼儿上呼吸道菌群分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(3): 738-739, 742.
- [16] 徐佳, 李舒音, 陈冬梅, 等. 沈阳市区春季3~4岁幼儿上呼吸道微生物生态状况分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(14): 2188-2190.
- [17] 肖纯凌, 张海柱, 陈冬梅, 等. 沈阳市7~9岁儿童上呼吸道微生物生态状况分析[J]. *中国学校卫生*, 2012, 33(4): 429-430.
- [18] 陈魁敏, 徐佳, 李舒音, 等. 沈阳市18~23岁青年上呼吸道微生物生态状况分析[J]. *中国公共卫生*, 2014, 30(6): 845-846.
- [19] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎665例病原学多中心调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(1): 3-8.
- [20] 郭淑娟. 头孢哌酮/舒巴坦治疗老年社区获得性肺炎50例[J]. *中国抗生素杂志*, 2003, 28(3): 186-187.
- [21] 卜四江, 于振国, 戴泽文. 肺癌呼吸道菌群失调导致二重感染[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(31): 23-24.
- [22] 鲁辛辛, 黎琳, 张子敏, 等. 呼吸道粘膜固有微生物种群与咽炎发病的关系[J]. *中华医学杂志*, 2001, 86(21): 36-38.
- [23] 孙立华, 郭醒华, 郭军巧, 等. 人咽部正常菌群抑制呼吸道病原菌的实验观察[J]. *中国公共卫生学报*, 1998, 17(5): 33-34.
- [24] 牛佳钰, 肖纯凌, 陈冬梅, 等. PM_{2.5}对高血压(SHR/NCrl)大鼠呼吸道菌群的影响[J]. *卫生研究*, 2016, 45(4): 648-652 + 662.
- [25] 纯凌, 韩秀珍, 席淑华, 等. 大气污染对儿童上呼吸道微生物生态影响的分析[J]. *中国公共卫生*, 2002, 18(12): 54-55.
- [26] 王玲娣, 陈刚, 赵瑞贞, 等. 吸烟对肺癌患者呼吸道菌群的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(12): 2269-2271.
- [27] Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers[J]. *CHEST*, 2005, 127(6): 2072-2075.
- [28] 李乃健. 支气管哮喘诱导痰细菌群落谱分析[D]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [29] 袁晓鹏, 徐星澈, 唐立, 等. 变应性鼻炎患者口咽部菌群分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(6): 630-632.
- [30] 徐星澈, 袁晓鹏, 唐立, 等. 不同抗生素对大鼠上呼吸道菌群定植影响的研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(3): 253-255.
- [31] 张利侠, 党淑萍, 马娟, 等. 呼吸道感染治疗后咽部菌群变化的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(6): 815-817.
- [32] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness[J]. *J Infect Dis*, 2008, 198: 962-970.
- [33] Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza[J]. *PLOS ONE*, 2009, 4: e8540.
- [34] Hedlund M, Aschenbrenner LM, Jensen K, et al. Sialidase-based anti-influenza virus therapy protects against secondary pneumococcal infection[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(7): 1007 - 1015.
- [35] Greninger AL, Chen EC, Sittler T, Scheinerman A, Roubinian N et al. A metagenomic analysis of pandemic influenza A (2009 H1N1) infection in patients from North America[J]. *PLOS ONE*, 2010, 5: e13381.
- [36] Chaban B, Albert A, Links MG, et al. Characterization of the upper respiratory tract microbiomes of patients with pandemic H1N1 influenza[J]. *PLOS ONE*, 2013, 8: e69559.
- [37] Tenenbaum, T, Franz, A, Neuhausen, N, et al. Clinical characteristics of children with lower respiratory tract infections are dependent on the carriage of specific pathogens in the nasopharynx[J]. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 31. 11 (Nov 2012): 3173-3182.
- [38] McCullers, J. A. The Co-Pathogenesis of Influenza Viruses with Bacteria in the Lung[J]. *NAT REV MICROBIOL*, 2014, 12, 252-262.

时多部门联合传染病演练,熟悉流感相关防控流程,演练中不断完善流程。一旦疫情出现,预案及时启动,变成方案,落实防控目标。

3.8 公立三级医院的要充分发挥医院的公益性,通过分级诊疗,带动医联体做好流感防控流感季,缓解大量患者拥挤在三级医院的关键是做好分级诊疗工作。医联体内的流感防控、救治同质化、宣传、家庭医生签约模式可以使得分级诊疗有效落实。

综上所述,在平时多维度流感管理积淀的基础上,流感流行期通过科学的管理,可以有效控制流感院内交叉感染;可以通过医联体分级诊疗对流感患者进行分流;可以通过积极的监测,有针对性的制定方案,将预案充分落实。从而做好中医医院流感防控工作。

参考文献

[1]柯昌文,林锦炎. 新型流感病毒出现和流感大流行[J]. 华南预防医学,2007,33(2):27-29.

[2]杨正时,张瑾. 1918 流感—近代流感大流行的先祖与启示[J]. 中国微生态学杂志,2009,21(10):958-959.

[3]余宏杰,舒跃龙. 流感大流行的威胁及中国的应对[J]. 疾病监测,2005,20(10):505-507.

[4]Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses [J]. PNAS USA, 2009, 106(28):11709-11712.

[5]WHO. History of influenza Pandemics [EB/OL]. http://www.euro.who.int/influenza/20080702_9, 2010-09-01.

[6]Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(1):9-14.

[7]曾祥兴,李康生. 流感百年:20世纪流感大流行的回顾与启示 [J]. 医学与社会, 2010, 23(11):4-6.

[8]王金章,朱莉莉,张拥. 2009年流感大流行 H1N1 毒株的起源和特性 [J]. 海峡预防医学杂志, 2009, 15(6):20-21.

[9]朱闻斐,高荣宝,王大燕,等. H7 亚型禽流感病毒概述 [J]. 病毒学报, 2013, 29(3):245-249.

[10]Gao RB, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. N Engl J Med, 2013.

[11]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.

[12]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.

[13]Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China [J]. N Engl J Med, 2014, 370(6):520-532.

[14]Qi X, Qian YH, Bao CJ, et al. Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013; epidemiological investigation [J]. BMJ, 2013, 347:10.

[15]Epidemic situation in November 2017 reported by Beijing CDC [EB/OL]. <http://www.bjcdc.org/article/49282/2018/1/1515550898944.html>.

(2018-01-12 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 286 页)

[39]B Gröndahl, T Ankermann, BP Von, et al. The 2009 pandemic influenza A (H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children [J]. Infection, 2014, 42(2):303-208.

[40]陈文慧,袁嘉丽,韩妮萍,等. 春季时令病邪与空气微生物及呼吸道微生态相关性初步研究 [J]. 云南中医学院学报, 2005, 28(4):36-39+42.

[41]陈文慧等. 从微生态平衡分析夏季时令外邪致病性的初步研究 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(6):1008-1010.

[42]袁嘉丽等. 冬感外邪致病与上呼吸道微生态相关性的初步研究 [J]. 云南中医学院学报, 2006, 29(6):17-20.

[43]刘慧,李秀真,崔立坤,等. 槐白皮对大鼠上呼吸道菌群的影响 [J]. 中国热带医学, 2011, 18(10):1206-1207.

[44]刘旭红. 板蓝根、玄参对上呼吸道菌群调节作用的体外实验研

究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(10):1453-1454.

[45]徐艳琴,袁嘉丽,陈文慧,等. 益气类中药黄芪甘草对小鼠上呼吸道菌群调节的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(5):1008-1009.

[46]唐亮,商宇,鲁双喜,等. 玉屏风散对免疫抑制小鼠口咽部甲型链球菌的调节作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(18):1955-1957.

[47]康良,李仲锐,陈文慧,等. 加减葶藶汤对青霉素致小鼠上呼吸道菌群失调的调节作用 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(5):10-14.

[48]Madhi, S. A., Schoub, B., Klugman, K. P. Interaction between influenza virus and streptococcus pneumoniae in severe pneumonia [J]. Expert Review of Respiratory Medicine, 2008, 2(5):663-672.

(2018-01-13 收稿 责任编辑:徐颖)