

中国“不明原因肺炎”预警病例现状及其临床研究

原 源¹, 张宏英², 高占成¹

(1 北京大学人民医院, 北京 100044; 2 福州肺科医院, 福建 福州 350008)

[摘要] **目的** 了解我国“不明原因肺炎(PUO)”预警病例的现状和临床特征, 为其病例定义等的改进工作提供一定的参考依据。**方法** 在 2 个项目省选择省级、地市级和县级医院各 1 所, 对其 2008 年 4 月 1 日—2009 年 3 月 31 日期间“社区获得性肺炎”住院患者的临床资料进行筛选及分析。**结果** 共调查 1 506 份“社区获得性肺炎”患者病历, 其中 442 例(29.35%)患者符合现有“PUO”的病例定义。此 442 例患者发病多在冬季(32.35%); 男性占 60.63%, ≤ 14 岁患者占 57.24%; 临床主要表现为急性起病, 发热伴咳嗽、咳痰, 预后良好(治愈率 $>95\%$); 未引发重大公共卫生事件。**结论** “社区获得性肺炎”住院患者中符合现有“PUO”定义的预警病例占相当比例, 但临床经过良好。建议对临床症状、体征或影像学支持肺炎诊断的患者积极进行流行病学史的询问, 以及时且较为特异地发现“PUO”预警病例。

[关键词] 肺炎; 不明原因肺炎; 社区获得性肺炎; 预警病例; 急性新发呼吸道传染病

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)05-0321-05

Current status and clinical study of suspected pneumonia cases of unknown origin in China

YUAN Yuan¹, ZHANG Hong-ying², GAO Zhan-cheng¹ (1 *Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China*; 2 *Fuzhou Pulmonary Hospital, Fuzhou 350008, China*)

[Abstract] **Objective** To realize the current status and clinical characteristics of suspected pneumonia cases of unknown origin (PUO) in China, so as to provide the appropriate reference for revising and adjusting the definition of PUO. **Methods** One provincial-, one municipal- and one county- level hospital were selected from 2 provinces participating in the project, clinical data of community-acquired pneumonia(CAP) patients who were hospitalized between April 1, 2008 and March 31, 2009 were collected, screened and analyzed. **Results** A total of 1 506 CAP case histories were collected, 442 (29.35%) of which were conformed with PUO definition. The peak incidence season was winter (32.35%); 60.63% were male patients, 57.24% were ≤ 14 years old; The main clinical manifestations were acute onset, fever, cough, and expectoration, most patients had promising prognosis (recovery rate $>95\%$), and no clustering events occurred. **Conclusion** A large part of CAP in inpatients were conformed with suspected cases of PUO, but the clinical course is good. In order to screen out the suspected cases of PUO more specifically and timely, it should be paid more attention to the epidemiological history inquiry into pneumonia cases diagnosed by signs and symptoms or imagings.

[Key words] pneumonia; unknown origin pneumonia; community-acquired pneumonia; warning system; acute emerging respiratory infectious disease

[Chin Infect Control, 2011, 10(5): 321-325]

急性新发呼吸道传染病(acute emerging/new respiratory infectious disease, AERID)是近年来人类面临的重大挑战。为了排查可能发生的严重急性

呼吸综合征(SARS)病例和人禽流感病例及其他急性传染性呼吸道疾病, 早期发出预警并采取相应的防控措施, 中国卫生部于 2004 年及时出台了《全国

[收稿日期] 2011-05-10

[基金项目] 2009 年国家科技重大专项课题(2009ZX10004-016)

2010 年世界银行禽/人流感信托基金赠款项目(PP10)

[作者简介] 原源(1982-), 女(汉族), 山西省太原市人, 博士研究生, 主要从事呼吸系统疾病研究。

[通讯作者] 高占成 E-mail: gaozhancheng5446@163.com

不明原因肺炎病例监测实施方案(试行)》^[1],建立并启动了不明原因肺炎早期预警监测网络系统,后于 2007 年在试行方案的基础上,制定了《全国不明原因肺炎病例监测、排查和管理方案》^[2]。该监测系统在发现我国人感染高致病性禽流感病例的过程中发挥了重要的作用,截止到发文时,我国内地的人禽流感确诊病例中绝大部分病例(92.31%,36/39)均系经过网络直报系统上报^[3]。然而,自 2004 年这一方案发布以来,仅有基于不明原因肺炎病例网络监测数据结果的分析报道^[3-5],而对于符合我国“不明原因肺炎(pneumonia of unknown origin, PUO)”定义的临床预警病例基数及其临床表现特点等方面尚无报道。为此,本课题选择 2 个省 6 所医院,对以“社区获得性肺炎”为诊断收治住院患者的临床信息与现有“PUO 病例”定义进行回顾性对比分析,以探索性了解我国 PUO 病例的现状和临床特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料 在 2010 年度世界银行人/禽流感项目 PP10 指定的我国南方和北方 2 个项目省中,每省随机选择省级、地市级、县级医院各 1 所,共 6 所医院。对 2008 年 4 月 1 日—2009 年 3 月 31 日期间 1 506 例以“社区获得性肺炎”诊断住院的患者临床资料进行整理,录入 SPSS 数据库,逐层筛选符合我国现行 PUO 定义及预警病例的病例资料,并按世界卫生组织(WHO)传统的年龄段划分标准结合国内外分析研究中年龄的常规划分方法^[6-9],将 PUO 病例分为:(1)≤14 岁儿童组;(2)15~64 岁中青年组;(3)≥65 岁老年组,进行进一步比较分析。

1.2 病例定义 (1)PUO 病例,即同时具备以下 4 条,不能明确诊断为其他疾病的肺炎病例:① 发热(腋下体温≥38℃);② 具有肺炎的影像学特征;③ 发病早期白细胞总数降低或正常,或淋巴细胞分类计数减少;④ 经规范抗菌药物治疗 3~5 d,病情无明显改善或呈进行性加重。(2)聚集性 PUO 病例:2 周内发生的有流行病学相关性的 2 例或 2 例以上的 PUO 病例^[2]。

“PUO”预警病例:指符合上述“PUO”定义,需要尽快进行实验室检测、流行病学史调查及专家会诊的人禽流感、SARS 或其他传染性呼吸道疾病的待排查病例^[2]。

社区获得性肺炎:是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁,即广义上的肺间质)炎症,包括具

有明确潜伏期的病原体感染而在入院后潜伏期内发病的肺炎。致病微生物包括细菌、病毒、真菌及支原体、衣原体、军团菌等^[10]。

1.3 统计方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料在统计分析前均进行正态性检验,对于呈正态分布的样本,多样本比较采用方差分析;非正态分布者,采用秩和检验。计数资料组间比较,采用 χ^2 检验。显著性检验设定 P 值为 0.05。

2 结果

2.1 筛选 PUO 病例 通过对 6 所医院 1 506 例社区获得性肺炎患者的临床资料与 PUO 病例定义对照排查,筛出 442 例患者符合 PUO 定义标准,占 29.35%。各级医院 PUO 病例占肺炎患者的比例无明显差异($P = 0.072$)。1 064 例筛选的病例中,273 例(25.66%)有病原学证据,其中肺炎支原体感染居首位(58.24%,159/273),细菌性感染次之(17.58%,48/273),病毒性、真菌性感染分别占 16.48%(45/273)和 4.76%(13/273),肺炎衣原体、军团菌及结核可能感染等共计 2.93%(8/273)。

2.2 时间分布特点 442 例 PUO 预警病例起病多出现于冬季(32.35%,143 例),春季次之(29.87%,132 例),但不同季节之间发病差异无统计学意义($P = 0.213$),见表 1。

表 1 PUO 预警病例基本特点($n = 442$)

Table 1 Basic characteristics of suspected cases of PUO ($n = 442$)

Variables	NO. (%)
Age (years)	
≤14	253(57.24)
15-64	115(26.02)
≥65	74(16.74)
Gender	
Male	268(60.63)
Female	174(39.37)
Illness onset seasons	
Winter(Dec. -Feb. of next year)	143(32.35)
Spring(Mar. -May)	132(29.87)
Summer(Jun. -Aug.)	98(22.17)
Autumn(Sep. -Nov.)	69(15.61)
Profession ($n = 416$)	
Children	250(60.10)
Peasant	25(6.01)
Retired/None	74(17.79)
Others	67(16.10)

Haven't noted "n" means no missing value

2.3 性别、年龄分布和流行病学特点 442例PUO预警病例中,男性268例(60.63%),年龄2~52岁,中位数8岁。见表1。其中198例(44.80%)病例无明确的禽类接触史及发热患者接触史,其他244例(55.20%)病例无相关流行病学信息。

2.4 临床及预后特点

2.4.1 临床特点 随着年龄的增加,有既往病史的患者比例逐渐增高,组间差异有统计学意义($P = 0.003$);老年组起病时的体温明显低于另外2组($P = 0.011$),而热程却最长($P < 0.001$),多可达9d。儿童组咳嗽、流涕比例明显高于中青年组与老年组;而畏寒、咳痰、呼吸困难的比例则随着年龄的增大而增多(分别 $P < 0.001, P < 0.001, P = 0.004$)。见表2。

2.4.2 实验室检测 首诊及整个病程中实验室检测指标的组间比较分析显示,随着年龄的降低,提示心肌损害的乳酸脱氢酶(LDH)及特异性指标肌酸激酶同工酶(CKMB)呈增高趋势($P = 0.011$),儿童组LDH高于正常值上限,CKMB的水平高于正常值上限2倍。反映全身炎症程度的血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)水平则随着年龄增加而趋于上升。血常规、转氨酶、血肌酐、肌酸激酶则未见明显异常及组间差异。见表2。

2.4.3 胸部影像学 442例患者首次肺部影像学检查多在发病第7天进行(IQR:5~10d)。首次检查即有肺炎征象者占98.93%(369/373),其中双肺受累者50.41%,并发胸腔积液者9.81%(36/367),气胸1.10%(4/365);影像学表现最严重时间为发

病第9天(IQR:5~16d),双肺受累者占62.67%(277/442),并发胸腔积液患者增至43例,气胸6例。影像学表现以絮状模糊影、斑片影、大片渗出实变影为主。见表2。

2.4.4 并发症 3组出现并发症的比例均很低,组间比较,老年组出现并发症的比例最高,尤其是呼吸衰竭及急性肾损伤;而中青年则以急性肝损伤比例相对较高。见表2。

2.4.5 临床治疗、病程及预后 所有患者在发病早期均给予经验性抗菌药物治疗,主要种类为:头孢类(80.14%,347/433)、大环内酯类(58.29%,239/410)、青霉素类(31.55%,124/393)及喹诺酮类(24.54%,93/379)。抗菌药物联用(70.17%,254/362)多于单药治疗(29.83%,108/362),80.71%(205/254)的联合用药为二联用药,以头孢类联合大环内酯类抗菌药物最多(61.95%,127/205)。抗病毒治疗比率为17.19%(76/442),以中药注射液(包括炎琥宁、热毒宁、穿琥宁及痰热清)为主(15.61%,69/442),其次为利巴韦林(2.49%,11/442),疗程多为5d(IQR:3~7d),儿童组使用比例明显高于其他2组。激素治疗占29.19%(129/442),主要为:甲基强的松(15.11%,60/397)、氢化可的松(14.25%,53/372)及地塞米松(12.53%,47/375),疗程多为3d(IQR:2~5d)。无机械通气治疗的患者。病程随着年龄的增加而延长($P < 0.001$)。3组预后均较好,好转率/治愈率均>95%;老年组死亡比例较其他2组稍高($P = 0.019$)。见表2。

表2 442例PUO预警病例3个年龄组临床主要信息比较

Table 2 Main clinical information comparison among three age groups of suspected cases of PUO

Variables*	Age groups			K-W/ χ^2	P#
	Children (≤ 14 years, $n = 253$)	The young and middle aged (15-64 years, $n = 115$)	The old (≥ 65 years, $n = 74$)		
Underlying diseases (case,%) ($n = 440$)	46(18.25)	45(39.13)	53(72.60)		
Symptoms and signs during disease course (case,%)					
Fever at illness ($n = 439$)	183(72.33)	101(89.38)	61(83.56)	14.779	0.001
Temperature ($^{\circ}C$) ($n = 186$)	39(38.0-39.5)	39(38.5-39.3)	38.4(38.0-39.0)	78.392	0.004
Fever course (d)($n = 417$)	6(4.00-9.00)	8(5.25-14.00)	9(4.50-15.75)	125.083	0.000
Cough ($n = 437$)	244(96.44)	103(91.15)	58(81.69)	15.995	0.000
Expectoration($n = 429$)	129(52.65)	83(73.45)	58(81.69)	28.328	0.000
Shortness of breath ($n = 427$)	14(5.67)	14(12.39)	12(17.91)	10.956	0.004
Rhinorrhea ($n = 407$)	36(15.06)	4(3.74)	6(9.84)	11.235	0.004
Chills ($n = 418$)	10(4.15)	50(45.45)	35(52.24)	120.510	0.000
Laboratory results at first admission					
WBC ($\times 10^9/L$) ($n = 433$)	7.40(5.68-9.20)	6.96(4.43-9.80)	10.09(6.05-13.74)	5.532	0.063
CK (U/L) ($n = 96$)	57.0(36.95-88.00)	71.0(42.04-148.63)	68.05(27.28-200.40)	148.859	0.000
CK-MB(U/L) ($n = 47$)	53(12.78-100.00)	8.0(3.95-15.50)	6.45(3.00-15.98)	13.617	0.001

续表 2

Variables*	Age groups			K-W/ χ^2	P#
	Children (≤ 14 years, n = 253)	The young and middle aged (15 - 64 years, n = 115)	The old (≥ 65 years, n = 74)		
LDH (U/L) (n = 166)	310.50(266.75 - 385.50)	223.5(170.00 - 321.34)	209.5(182.13 - 253.55)	46.932	0.000
ESR (mm/h) (n = 170)	22.63(12.25 - 50.0)	33.5(16.0 - 45.0)	50.0(19.0 - 75.0)	7.405	0.025
CRP (mg/L) (n = 268)	6.95(2.56 - 20.15)	18.35(7.28 - 73.25)	63.65(16.65 - 98.75)	30.995	0.000
Peak measurement of lab markers during hospitalization					
Minimal value of WBC ($\times 10^9/L$) (n = 408)	6.83(4.77 - 8.30)	5.95(4.38 - 8.37)	6.72(5.0 - 9.0)	5.707	0.058
Maximal value of CK (U/L) (n = 118)	60.0(39.65 - 93.50)	71.0(42.5 - 160.0)	72.8(31.5 - 215.0)	0.998	0.607
Maximal value of CK-MB(U/L) (n = 32)	92.5(14.25 - 100.00)	10.0(4.25 - 17.40)	7.85(3.70 - 19.95)	9.072	0.011
Maximal value of ESR (mm/h) (n = 163)	23.5(12.25 - 50.08)	33.5(18.0 - 45.0)	56.75(30.25 - 74.50)	9.964	0.007
Maximal value of CRP (mg/L) (n = 256)	7.5(2.60 - 20.10)	19.1(7.53 - 75.75)	64.35(17.61 - 98.75)	29.987	0.000
Radiographic examination (case, %)					
Pneumonia at first admission (n = 373)	224(99.12)	83(98.81)	62(98.41)	0.243	0.886
Bilateral lung impairment	131(58.48)	26(31.33)	29(46.77)	17.953	0.000
Bilateral lung impairment during the course	168(66.40)	64(55.65)	45(60.81)	2.468	0.291
Complications Δ (case, %) (n = 426)	29(11.55)	27(25.23)	24(34.29)	22.628	0.000
Acute respiratory distress syndrome (n = 382)	1(0.50)	0(0.00)	1(1.49)	1.936	0.380
Respiratory failure (n = 383)	2(0.91)	4(3.81)	12(18.18)	26.008	0.000
Acute liver injury (n = 433)	18(7.29)	24(21.05)	11(14.86)	14.177	0.001
Acute kidney injury (n = 387)	0(0.0)	1(1.0)	4(6.06)	11.947	0.003
Acute myocardial injury (n = 386)	9(4.21)	0(0.00)	2(2.99)	4.412	0.110
Shock (n = 387)	1(0.50)	1(1.00)	1(1.49)	0.727	0.695
Days from onset to first admission (n = 260)	1(0 - 2, 00)	2(1.00 - 6.75)	4(0 - 9, 25)	19.878	0.000
Days from onset to hospitalization (n = 433)	5(2.75 - 9.25)	7(5.00 - 15.00)	9(4.25 - 18.00)	38.947	0.000
Hospitalization days (n = 441)	7(4.75 - 8.50)	12(9.25 - 16.00)	14(8.05 - 18.25)	98.891	0.000
Disease course(Onset to discharge/die)(n = 434)	12(8.75 - 18.00)	21(17.25 - 30.50)	22(17.00 - 39.00)	97.178	0.000
Outcome; improved/cured (case, %) (n = 433)	242(99.59)	114(99.13)	67(97.10)	11.796	0.019

* Haven't noted "n" means no missing value; Variables showed as Median(IQR) or No. (%)

Abbreviations and normal range: WBC, white blood cell, $4 \times 10^9/L - 10 \times 10^9/L$; CK, creatine kinase(enzymatic rate method 37°C), male 25 - 200 U/L, female 25 - 170 U/L; LDH, lactic dehydrogenase(enzymatic rate method 37°C), 218 - 458 U/L; CK-MB, creatine phosphokinase isoenzymes(enzymatic rate method 37°C), 0 - 25 U/L; ESR, erythrocyte sedimentation rate(Westergren method), adult male 0 - 15 mm/h, adult female 0 - 20 mm/h; CRP, C-reactive protein, < 8 mg/L

Measurement data has given a normal test, and the results showed skewed distributions for all, so comparisons among three age groups was used Kruskal-Wallis rank sum test for measurement data, χ^2 test for count data

Δ Acute respiratory distress syndrome diagnostic standard followed as 1994 The American-European Consensus Conference on ARDS. Respiratory failure; PaO₂ < 60 mmHg with or without not PaCO₂ increasing; Acute liver injury; ALT and AST increased to more than 2 times of the upper limit of normal range; Acute kidney injury; sCR $> 177 \mu\text{mol/L}$; Acute myocardial injury; CK-MB increased to more than 2 times of the upper limit of normal range

3 讨论

本研究显示,符合我国现行“PUO”定义的病例有如下特点:(1)数量庞大,在“社区获得性肺炎”中占有相当的比率(29.35%)。本研究仅就 2 个省 6 所医院进行筛查即有 442 例患者符合此标准。据《2010 年卫生部统计年鉴》显示,2009 年全国综合性医院共 13 364 所^[11],照此估算每年可能有 200 万以上的病例符合上述标准,如果均上报,对各级医院、疾病预防控制中心等相关部门的工作压力将无法估量。(2)临床经过良好,且未引发重大公共卫生事件。

基于上述特点,如果对符合“PUO”的病例都进行预报并检测,将需要巨额费用。况且,引起这些肺炎病例的病原大多并非真正原因不明,而是在不同程度上受限于县、地市和省级医院实验室的检测条件,对公共卫生影响意义不大。

在本次回顾性调查研究中,我们还发现超过半数(50.68%, 224/442)的病历资料流行病学信息缺失。而国内外相关文献^[12-17]表明, AERID 的暴露史与后续发病有着密切关联,如人禽流感患者大部分有病死禽暴露史,再结合我国“PUO”预警目的在于发现“SARS、人禽流感和新发呼吸道传染病”,因

此我们建议对现行“PUO”病例定义进行进一步完善;对于临床症状、体征或影像学支持肺炎诊断的患者,重点进行流行病学史的询问,如有无果子狸/禽类接触史或与此相关的发热患者接触史。对于有上述流行病学史的肺炎患者均及时进行标本采集及实验室检测并上报。

近几年,随着全球各国新发传染病监测预警系统的完善及检测水平的提高,越来越多的轻症人禽流感病例被检出。土耳其、埃及、孟加拉等国的报道^[18-21]就显示,轻症病例的发病年龄高峰为儿童,男性稍多^[22],亦有自愈倾向。这也为我国下一步人禽流感预警监测工作的调整提供了参考依据。

综上所述,随着对新发急性呼吸道疾病认识的不断深入,我们期待对我国“PUO”和“人感染高致病性禽流感”病例定义、报告规范和实验室检测程序等进行进一步论证,使之得以及时补充、修改和完善。

(致谢:本项目得到了卫生部卫生应急办公室、卫生部项目资金监管服务中心、中国疾病预防控制中心应急处理办公室以及世界银行禽/人流感信托基金赠款机构的大力支持,同时也得到了项目省卫生厅、应急办的专家、领导以及6所协作医院的专家及医护人员的密切配合,在此表示衷心感谢!)

[参 考 文 献]

[1] 中华人民共和国卫生部. 全国不明原因肺炎病例监测实施方案(试行)[EB/OL]. (2004-08-04) [2010-11-19]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/pzcid/200804/21317.htm>.

[2] 中华人民共和国卫生部. 全国不明原因肺炎病例监测、排查和管理方案[EB/OL]. (2007-05-10) [2010-11-19]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/pw10708/200804/18968.htm>.

[3] 向妮娟,余宏杰,冯子健. 2004—2009年中国不明原因肺炎病例报告情况分析[J]. 疾病监测, 2010, 25(5): 401-405.

[4] 韦余东,杨仕贵,王玮,等. 2005—2006年浙江省不明原因肺炎病例监测结果分析[J]. 疾病监测, 2007, 22(6): 378-380.

[5] 李媛,牟瑾,梅树江,等. 2006年深圳市不明原因肺炎监测结果分析[J]. 中国预防医学杂志, 2008, 9(8): 739-741.

[6] 中华人民共和国卫生部. 2010中国卫生统计年鉴——十三. 人口指标[EB/OL]. (2010-10-08) [2010-11-19]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html>.

[7] Statistics Canada. Some facts about the demographic and ethnocultural composition of the population[EB/OL]. (2008-01-25) [2010-11-19]. <http://www.statcan.gc.ca/pub/91-003-x/2007001/figures/4129871-eng.htm>.

[8] Central Intelligence Agency. The World Factbook: Age struc-

ture[EB/OL]. [2010-11-19]. <http://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2010.html>.

[9] National Services Scotland. General practice consultations for influenza-all ages [EB/OL]. (2010-08-31) [2010-11-19]. <http://www.isdscotland.org/isd/3556.html>.

[10] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.

[11] 中华人民共和国卫生部. 2010中国卫生统计年鉴——一. 卫生机构[EB/OL]. (2010-10-08) [2010-11-19]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html>.

[12] WHO. Rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A(H5N1) virus [EB/OL]. (2006-05) [2010-11-02]. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html.

[13] Hui D S. Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/H5N1 infection[J]. Respirology, 2008, 13 (suppl): S10-S13.

[14] WHO. Avian influenza (“bird flu”)[EB/OL]. (2006-02) [2010-11-02]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#current.

[15] Avian Influenza: Current Situation. Department of Health and Human Services Center for Disease Control and Prevention [EB/OL]. (2008-10-27) [2010-11-02]. <http://www.cdc.gov/flu/avian/outbreaks/current.htm#humans>.

[16] Yu H J, Gao Z C, Feng Z J, *et al.* Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in China[J]. PLoS ONE, 2008, 3(8): e2985.

[17] 李佳,徐钰,陈余清,等. 中国高致病性禽流感 A/H5N1 病毒感染患者的临床与预后[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(5): 335-341.

[18] Recombinomics Commentary. Mild H5N1 cases near Ankara Turkey[EB/OL]. (2006-01-11) [2010-11-19]. http://www.recombinomics.com/News/01110601/H5N1_Turkey_Mild_Ankara.html.

[19] Recombinomics Commentary. Mild H5N1 cases in Egypt raise concerns[EB/OL]. (2009-03-19) [2010-11-02]. http://www.recombinomics.com/News/03190902/H5N1_Egypt_Mild_09.html.

[20] Brooks W A, Alamgir A S, Sultana R, *et al.* Avian influenza virus A (H5N1), detected through routine surveillance, in child, Bangladesh[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(8): 1311-1313.

[21] Kandun I N, Wibisono H, Sedyaningsih E R, *et al.* Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005[J]. N Eng J Med, 2006, 355(21): 2186-2194.

[22] Chotpitayasunondh T, Lochindarat S, Srisan P, *et al.* Cases of influenza A (H5N1)-Thailand, 2004 [J]. MMWR, 2004, 53(5): 100-103.