

THỨ TYPE CÚM A/H7N9

KHẢ NĂNG GÂY BỆNH VÀ BIỆN PHÁP PHÒNG CHỐNG

Trần Đình Bình

Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

H7N9 là một thứ type huyết thanh của Influenzavirus A. Loài virus H7 thường lây lan trong quần thể gia cầm với một số biến thể được biết đến đôi khi có thể lây sang người. Virus H7N9 lần đầu tiên được báo cáo có người bị nhiễm bệnh vào năm 2013 tại Trung Quốc.

Những người bị nhiễm virus H7N9 với các triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp dẫn đến viêm phổi và có thể tử vong. Để đối phó với dịch cúm H7N9 cần tăng cường giám sát, quản lý và trị liệu, tiến hành điều tra dịch tễ và theo dõi những người đã tiếp xúc với các trường hợp đã tử vong. Để hạn chế rủi ro mắc bệnh, WHO khuyến cáo mọi người nên giữ vệ sinh sạch sẽ, ăn uống an toàn, rửa tay thường xuyên, đặc biệt là trước và sau khi ăn, sau khi đi vệ sinh, sau khi tiếp xúc với động vật, sau khi tiếp xúc với người ốm, sử dụng khẩu trang khi tiếp xúc với người hoặc phơi nhiễm với môi trường có nguy cơ nhiễm bệnh. Triệu chứng mắc bệnh của nhiễm cúm H7N9 thường là sốt và ho sau đó chuyển sang viêm phổi. Do vậy, nếu có các triệu chứng trên, sau đó ho và khó thở, đau tức ngực thì nên đi khám và điều trị sớm.

Summary

SUBTYPE A/H7N9 INFLUENZA: PATHOGENICITY AND PREVENTIVE MEASURES

Tran Dinh Binh

Dept. of Microbiology, Hue University of Medicine and Pharmacy

H7N9 is a serotype of the species Influenzavirus A. H7 virus normally circulates amongst avian populations with some variants known to occasionally infect humans. A H7N9 virus was first reported to have infected humans in 2013.

The people with H7N9 virus are respiratory tract infections leading to pneumonia and can be death. To cope with H7N9 virus should strengthen supervision, strengthening management and treatment, epidemiological investigation and observe who has been exposed to the fatal cases. To limit the risk of disease, WHO recommends that people should be clean, safe eating, wash the hands often, especially before and after eating, after using the toilet, after contact with animals, after contact with sick people, use a mask when in contact with human or environmental exposure to the high-risk disease. Symptoms of influenza H7N9 infection are fever and cough then switch to pneumonia. Therefore, if having the symptoms like this, and then have the cough and shortness of breath, chest pain that should be early come the health facilities to diagnose and treat.

Cúm là bệnh cảnh thông thường, nhiều người mắc. Đa phần người bệnh có thể tự khỏi mà không cần đến bệnh viện. Biểu hiện thường là hắt hơi, sổ mũi, ho khan, đau họng, đau mỏi người, nếu không có bội nhiễm và biến chứng bất thường thì bệnh có thể khỏi sau vài ngày. Tuy nhiên, một số

- Địa chỉ liên hệ: Trần Đình Bình, email: trandinhbinhvn@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2013.2.13

- Ngày nhận bài: 24/2/2013 * Ngày đồng ý đăng: 10/3/2013 * Ngày xuất bản: 30/4/2013

loại có thể bùng phát thành những ổ dịch lớn. Tại Việt Nam, thời gian gần đây ghi nhận hai dịch cúm đáng chú ý là cúm gia cầm H5N1 và cúm đại dịch H1N1.

- Trường hợp mắc cúm gia cầm H5N1 xuất hiện đầu tiên vào năm 2003, lây lan tại 15 quốc gia với hơn 600 người mắc bệnh, biến chủng virus cúm này đã biến đổi thành một chủng có độc lực mạnh, tỷ lệ tử vong cao, có thời điểm đến 100% [2].

- Cúm đại dịch H1N1 (có nguồn gốc từ lợn) bùng phát mạnh mẽ vào năm 2009, tốc độ lây lan cao. Hàng nghìn người đã nhiễm virus cúm và hơn 50 trường hợp tử vong. Đến nay virus này tồn tại giống như một loại cúm thường.

- Mới đây, vào đầu tháng 3, Tân Hoa xã của Trung Quốc đã thông báo trường hợp đầu tiên nhiễm cúm H7N9 và đã tử vong ở một cụ ông 87 tuổi tại Thượng Hải và cho đến ngày 26 tháng 4, đã có 108 người ở Trung Quốc đại lục và Đài Loan nhiễm cúm A/H7N9, trong đó 23 người tử vong [5].

Chúng ta đang đối mặt với một đại dịch cúm H7N9 rất có thể sẽ xảy ra nếu chúng ta không có những chuẩn bị tốt nhất. Bài viết này tổng hợp một số vấn đề quan trọng về cúm A/H7N9.

1. Virus học

Virus cúm gia cầm có tên khoa học là *avian influenza* thuộc họ Orthomyxociridae, nhóm A, là tác nhân gây bệnh cúm ở động vật đặc biệt là các loại gia cầm, có thể lây lan sang người. Virus này có cấu trúc kháng nguyên gồm 4 loại: Kháng nguyên nucleocapsid là thành phần đối xứng hình xoắn ốc nằm bên trong vỏ bọc, bản chất hóa học là nucleoprotein; Kháng nguyên protein M: là thành phần cấu trúc cơ bản của vỏ bọc. Dựa vào kháng nguyên Nucleocapsid và kháng nguyên Protein M, người ta chia các chủng virus gây bệnh cúm ra thành 3 týp huyết thanh là A, B và C. Virus cúm gia cầm thuộc týp huyết thanh A; Kháng nguyên Hemagglutinin và kháng nguyên Neuraminidaza: là thành phần kháng nguyên nằm trên vỏ bọc của virus, bản chất là glycoprotein. Kháng nguyên H - giúp virus dễ bám vào tế bào, và kháng nguyên N -

giúp virus dễ dàng chui vào trong tế bào. Kháng nguyên H đặc trưng cho týp virus, còn kháng nguyên N đặc trưng cho thứ týp (subtype). Các cấu trúc H và N của virus cúm có thể thay đổi trong từng thứ týp. Hiện nay có 16 cấu trúc kháng nguyên H (H1 đến H16) và 9 cấu trúc kháng nguyên N (N1 đến N9) khác nhau [1], [2], [3], [4].

Cấu trúc kháng nguyên của virus cúm (kháng nguyên H và kháng nguyên N) thay đổi rõ rệt, đặc biệt với virus type A. Trong một ít thập kỷ qua cứ khoảng 10 - 12 năm xuất hiện một biến chủng, chủ yếu là một thứ týp của type A và trong một thời gian nhất định chỉ một thứ týp duy nhất chiếm ưu thế.

Genom của virus cúm phân làm nhiều đoạn là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi kháng nguyên. Có 2 kiểu thay đổi kháng nguyên:

- + Hoán vị kháng nguyên (antigenic shift): Hiện tượng hoán vị kháng nguyên xảy ra khi có 2 hay nhiều chủng virus, với nhiều đoạn ARN khác biệt nhau về mặt di truyền, cùng lúc xâm nhiễm vào một tế bào. Các đoạn genom hoán vị với nhau, kết quả là tạo ra chủng virus mới. Biến chủng virus có thể lây nhiễm vào vật chủ mới. Hiện tượng hoán vị kháng nguyên chỉ thấy xảy ra ở virus cúm A và là nguyên nhân gây ra các vụ đại dịch cúm trên toàn cầu.

- + Biến thể kháng nguyên (antigenic drift): là quá trình đột biến ngẫu nhiên xảy ra ở gen mã hóa cho hemagglutinin dẫn đến sự thay đổi một số axit amin trong protein hemagglutinin. Hiện tượng biến thể kháng nguyên xảy ra ở cả 2 virus cúm A và B, là nguyên nhân gây ra các vụ dịch cúm địa phương trong thời gian giữa các đại dịch.

Các biến chủng mới, khác với chủng cũ là nó có những thành phần kháng nguyên mới, thay thế cho những thành phần kháng nguyên cũ, do đó những kháng thể miễn dịch cũ không còn tác dụng với kháng nguyên mới [1], [2], [5], [6].

Virus cúm A/H7N9 là một biến thể được báo cáo lần đầu tiên vào đầu tháng 3 tại Trung Quốc, cho đến nay đã báo cáo hơn 20 người mắc bệnh với 6 ca tử vong. Đây là biến chủng virus có độc lực rất mạnh, tỷ lệ tử vong rất cao ở những người

nhiễm bệnh.

Rõ ràng, chúng ta đang đối mặt với một đại dịch cúm H7N9 rất có thể sẽ xảy ra nếu chúng ta không có những chuẩn bị tốt nhất. Theo nhận định của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), nếu đại dịch cúm trên người xảy ra thì hiểm họa là khôn lường. Hiện giờ, không một quốc gia nào khẳng định có đầy đủ phương tiện và kỹ thuật để ngăn ngừa, chống lại đại dịch cúm này nếu điều đó xảy ra.

2. Các biến chủng của virus cúm

Tất cả các phân nhóm của virus cúm A đều có thể lây nhiễm các loài chim nên được gọi chung là Avian influenza virus (AI). Chúng được chia thành các phân nhóm dựa vào loại protein hemagglutinin (H) và neuraminidase (N) nằm trên lớp vỏ protein bao bọc lõi virus. Có tất cả 16 loại protein H, đối với mỗi loại thì lại có đến 9 phân nhóm protein N, như vậy tổ hợp lại thì có khả năng tạo ra 144 phân nhóm virus cúm gà khác nhau. Virus cúm A được chia thành hai nhóm độc lực là nhóm độc lực cao (HPAI) và nhóm có độc lực thấp (LPAI) dựa vào tính chất gây bệnh của chúng ở gia cầm, trong đó các virus cúm A dưới typ HA5 và HA7 thuộc nhóm độc lực cao, các dưới type HA còn lại cho đến hiện nay đều thuộc độc lực thấp (Capua, 2004; de Jong, 2006; Horimoto, 2005) [1], [2], [3], [7].

Biến chủng virus (variant) là các chủng virus trong cùng một thứ typ (subtype) có sai biệt nhỏ về hệ gen do đột biến điểm, sự tích lũy của đột biến điểm đưa đến sự thay đổi về cấu trúc acid amin giữa các chủng có thể nhận biết được (variant) thường mất 2- 5 năm nhưng chưa vượt qua giới hạn để hình thành nên một thứ typ mới. Định nghĩa của variant khác hẳn với thứ typ, các thứ typ virus cúm ở các túc chủ khác nhau chắc chắn có cấu trúc di truyền khác nhau.

H1N1

Là thứ typ virus cúm A được phân lập đầu tiên. Đầu tháng 10 năm 2005, các nhà khoa học tuyên bố rằng họ đã khôi phục thành công chủng virus gây ra dịch cúm Tây Ban Nha. Nghiên cứu trình tự gen cho thấy đại dịch năm 1918 này là do virus H1N1 gây ra, thường được coi là thứ typ

gây cúm lợn nhưng có khả năng truyền nhiễm trực tiếp từ chim sang người. Năm 2009, thứ typ virus này trở lại gây bệnh ở Mexico với số lượng người mắc và tỷ lệ tử vong cao. Tổ chức Y tế Thế giới đã ban bố báo động đỏ trên toàn cầu về nguy cơ nhiễm cúm A/H1N1.

Thứ typ virus này dù đều mang tên H1N1, tuy nhiên tiến hóa di truyền của các virus H1N1 rất khác nhau. Dưới typ H1N1 gây bệnh cúm mùa ở người (seasonal H1N1) có nguồn gốc từ chủng virus cúm H1N1 Tây Ban Nha, gây dịch ở người có lẽ từ 1918 đến năm 1957, sau đó tái xuất hiện trở lại vào 1977 và kéo dài cho đến hiện nay (Zimmer SM, and Burke DS, 2009) [15]. Trái lại, dưới type (H1N1) pdm09 là một thứ typ có nguồn gốc hệ gen khác, đây là một virus tổ hợp gen từ H3N2 ở lợn Bắc Mỹ và H1N1 lợn nguồn gốc Nga (Garten RJ và các tác giả khác, 2009) [4]. Các đặc điểm di truyền giữa các biến chủng gây bệnh trên người và trên gia cầm có sự khác biệt đáng kể. Ngay cả trong các phân nhóm của virus cúm gà cũng mang những đặc điểm khác nhau.

H5N1

H5N1 là thứ typ cúm gia cầm có khả năng xâm nhiễm cao. Từ năm 1997 đến nay, sự bùng phát của virus H5N1 đã làm nhiễm bệnh và chết hàng chục triệu gia cầm. H5N1 được coi là tâm điểm của sự chú ý và cảnh báo rằng một biến chủng từ thứ typ H5N1 có thể tự biến đổi (hoặc tái tổ hợp) để tạo thành một thứ typ virus có khả năng gây đại dịch cúm toàn cầu với tỉ lệ tử vong trên người là rất lớn [12].

H2N2

Gây nên dịch cúm châu Á vào năm 1957 và 1958 đã làm chết khoảng 1 triệu người trên thế giới [1].

H3N2

Phát triển từ chủng H2N2 do biến đổi di truyền và gây nên dịch cúm Hồng Kông vào năm 1968, 1969 đã gây tử vong 750,000 người, đây là đại dịch còn kéo dài cho đến hiện nay [12], [13], [14].

H7N2

Với sự bùng phát thứ typ H7N2 trong gia cầm vào năm 2002, 44 người đã được phát hiện là bị

nh nhiễm virus tại bang Virginia, Hoa Kỳ [12].

H7N3

Ở Bắc Mỹ, người ta đã phát hiện thứ type virus cúm gà H7N3 tại một số trang trại gia cầm tại British Columbia vào tháng 2 năm 2004. Cho đến tháng 4, 2004, đã có 18 trang trại phải cách ly để ngăn ngừa sự lan truyền của thứ type virus này. Tháng 2 năm 2013, H7N3 đã xuất hiện tại 12 trang trại thuộc bang Guanajuato ở miền Trung Mexico, trong đó 10 trang trại gà đẻ trứng và hai trang trại gia cầm lấy trứng, tương đương với số lượng 1 triệu con gia cầm. Thứ type virus này chỉ gây bệnh ở gia cầm mà không lây bệnh sang người [12].

H7N7

Trong năm 2003 ở Hà Lan, 89 người đã được chẩn đoán là nhiễm virus cúm H7N7 sau một đợt dịch cúm gia cầm từ một số trang trại lân cận. Một trường hợp đã tử vong [13].

H9N2

Loại virus này đã được nghiên cứu cho thấy chỉ là dạng “gây nhiễm thấp”. Có 3 trường hợp phát hiện ở Trung Quốc và Hồng Kông cho thấy bị nhiễm virus [14].

H7N9

Xuất hiện tại Trung Quốc là lần đầu tiên gây bệnh trên người. Bệnh diễn biến giống cúm gia cầm H5N1, viêm phổi diễn biến rất nhanh trong vòng 24 giờ đầu, tổn thương phổi nặng, bệnh nhân vào viện đều trong tình trạng cấp cứu, khó thở. Tim và thận ít bị tổn thương, nhưng có bằng chứng tiêu cơ, tăng men gan, tỷ lệ tử vong cao [6], [8], [10], [11].

3. Dịch tễ học

Cho đến nay, các chuyên gia y tế chưa thể xác định được những trường hợp nhiễm bệnh và tử vong do nhiễm virus từ đâu, trong hoàn cảnh nào... Việc virus cúm A/H7N9 mới bùng phát tại Trung Quốc đã khiến giới chức nước này cũng như giới chức y tế quốc tế đặc biệt lo ngại. Trong đó lo ngại hơn cả là chưa xác định được ổ dịch cũng như cơ chế lây lan của dịch bệnh. Ngay sau khi xuất hiện những trường hợp nhiễm cúm A/H7N9 đầu tiên, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Trung Quốc đã chia sẻ chuỗi gen của virus này

cho các nhà khoa học khắp thế giới để giúp tìm hiểu xem nó hoạt động ra sao và có ở những loài vật nào. Kết quả ban đầu cho thấy virus H7N9 có thể lây lan thầm lặng giữa gia cầm không bị bệnh khiến việc xác định ổ dịch trở nên khó khăn. Vì thế, các nhà khoa học tại một số viện nghiên cứu trên thế giới đã cảnh báo khả năng phát hiện loại virus cúm gia cầm mới H7N9 còn khó hơn virus H5N1. Virus mới này dường như đã biến đổi gene để có thể lây lan sang những động vật khác dễ dàng hơn, như lợn nên những động vật này có thể trở thành vật chủ để phát tán virus sang con người [5], [6].

Các nhà nghiên cứu cho rằng nếu không có hiện tượng gia cầm chết hàng loạt thì rất khó có thể tìm ra nguồn lây nhiễm và ngăn chặn sự lây lan. Chuyên gia và giới chức y tế thế giới lo ngại virus cúm A/H7N9 có thể sẽ là vấn đề lớn hơn đại dịch cúm A/H5N1 nếu nó tiếp tục lây lan ở Trung Quốc và sang các nước, vùng lãnh thổ bên ngoài.

Giới chức Y tế Trung Quốc giờ đây thiên về nhận định cho rằng, khả năng H7N9 ký sinh trên chim di cư khi đưa ra mấy nhận định như lục địa Trung Quốc nằm trên đường di cư của nhiều loài chim. Đến nay, 25 chủng virus H7N9 mà con người biết được đều thấy có trên chim chứ không thấy trên gia cầm. Các chủng virus này được phát hiện ở Bắc Mỹ và lục địa Á-Âu, nơi cư trú của chim di cư. Còn Trung Quốc chỉ là nơi các vật mang virus bay qua mà thôi.

Đặc điểm dịch tễ học của cúm H7N9 ở người là cho đến nay chưa khẳng định được tình trạng lây lan trực tiếp từ người sang người như các loại cúm thông thường khác. Các loại gia cầm (chủ yếu là gà, vịt) được cho là vật chủ trung gian chủ yếu lây mầm bệnh H7N9 trực tiếp sang người. Tuy nhiên virus H7N9 cũng được tìm thấy trên chim bồ câu và chim cú, vì thế có thể được coi là một vật chủ trung gian truyền bệnh [10], [11].

4. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

4.1. Bệnh phẩm

Bệnh phẩm để chẩn đoán cúm gia cầm ở người có thể là chất ngoáy mũi, chất ngoáy họng, nước rửa mũi họng của bệnh nhân hoặc từ tổ chức phổi của những bệnh nhân tử vong.

Bệnh phẩm khi chẩn đoán cúm ở gia cầm có thể là máu gia cầm, phân, dịch tiết ở họng, dịch dãi chảy ra ngoài... hoặc tổ chức phổi, máu của gia cầm chết.

4.2. Phương pháp chẩn đoán

Hiện có nhiều phương pháp để chẩn đoán cúm gia cầm, có thể sử dụng các test chẩn đoán nhanh, nuôi cấy phân lập virus, thử nghiệm PCR để tìm virus...

+ Nuôi cấy phân lập virus: người ta phân lập virus bằng cách tiêm truyền bệnh phẩm đã xử lý vào túi ối của phôi gà 13-15 ngày tuổi. Ủ 3 ngày ở nhiệt độ 35°C, hút nước ở khoang ối ra để tìm virus bằng thử nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu.

+ Thử nghiệm RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) để xác định RNA của virus cúm A/H7N9 với cặp mồi đặc hiệu [9]. Kỹ thuật này rất nhạy nhưng đòi hỏi nhiều phương tiện và hóa chất.

+ Các test chẩn đoán nhanh: để tìm kháng nguyên virus trong mẫu bệnh phẩm với các kháng huyết thanh mẫu hoặc tìm kháng thể trong máu bệnh nhân hoặc gia cầm với bộ kháng nguyên mẫu [9].

+ Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp để xác định sự hiện diện của virus trong nước súc họng của người bệnh hoặc gia cầm bệnh [9].

5. Dự phòng và xử lý

Những ngày gần đây cả thế giới như nóng lên bởi một hiểm họa có thể bùng phát bất cứ lúc nào. Ở Việt Nam cho đến thời điểm này chưa có trường hợp nào được phát hiện nhiễm virus cúm A/H7N9, vì thế chúng ta phải nhanh chóng thực hiện các biện pháp dự phòng hữu hiệu và đối phó với nguy cơ dịch bệnh xảy ra.

5.1. Dự phòng chung

- Ngăn chặn việc sử dụng gia cầm không rõ nguồn gốc, hạn chế ăn thịt và chế biến gia cầm.

- Thực hiện tốt hành vi cá nhân, thường xuyên rửa tay với xà phòng.

- Khi phát hiện có gia cầm ốm, chết phải kịp thời thông báo cho chính quyền địa phương và đơn vị thú y.

- Người trở về nước từ khu vực có bệnh phải áp dụng các biện pháp phòng bệnh, khai báo tình trạng sức khỏe cho cơ quan y tế địa phương.

- Dùng Chloramin B và các chất khử khuẩn mạnh để diệt khuẩn và tẩy uế chuồng trại thường xuyên trong từng hộ gia đình và các khu vực có dịch cúm gia cầm.

- Khi có các biểu hiện cúm như: ho, đau ngực, khó thở cần đến ngay cơ sở y tế để được tư vấn, khám, điều trị kịp thời [8].

5.2. Dự phòng và điều trị đặc hiệu

Trong vòng 48 giờ đầu kể từ khi có triệu chứng bị nhiễm cúm, có thể theo chỉ định của thầy thuốc mà sử dụng TAMIFLU (hoạt chất là oseltamivir phosphate), là thuốc kháng virus và chỉ có tác dụng nếu được kê đơn đúng lúc, hiệu quả rất cao. Với cơ chế tác dụng là ức chế neuraminidase, Tamiflu ngăn chặn sự phóng thích các hạt virus ra ngoài các tế bào bị nhiễm.

Những điều không nên làm

1. Không được giết mổ gà ở nhà, chợ mà chỉ được giết mổ ở những nơi có kiểm soát của các cơ quan thú y.

2. Không nên mua sản phẩm gia cầm không rõ nguồn gốc, mà nên mua ở những nơi có nguồn gốc chế biến (siêu thị, chợ đầu mối lớn).

3. Không ăn các món tươi sống có liên quan đến gà như tiết canh, trứng ốp-la...

4. Tuyệt đối không được ăn thịt gà, vịt chết.

5. Không được vận chuyển, buôn bán gia cầm không rõ nguồn gốc.

Kết luận: Virus cúm A/H7N9 hiện đang gây nhiễm trùng ở người có nguy cơ thành dịch ở Trung Quốc, virus có hệ gen khác với các thứ typ H7 lưu hành chủ yếu ở loài chim trước đây, virus cúm A/H7N9 mới này là một virus tổ hợp mới có gen HA giống với virus cúm gia cầm gốc Á-Âu, NA giống với các virus cúm gia cầm A(H11N9) và A(H7N9). Nhiễm trùng nhóm virus mang HA7 thường có độc lực cao và gây bệnh nặng ở gia cầm. Với tỷ lệ tử vong cao và đường lây truyền cho người của virus cúm mới này còn chưa rõ, điều này cảnh báo virus cúm mới này có thể gây dịch ở người cần phải được theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bosman A, Meijer A, Koopmans M (6 January 2005). "Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought". *Euro Surveill*. 10 (12): 2616.
2. Capua I, Alexander DJ (2004). Avian influenza: recent developments. *Avian Pathol*;33:393–404.
3. De Jong M. D, Hien TT(2006). Avian influenza A (H5N1), *J. Clin. Virol*. 35: 2–13.
4. Garten RJ, Davis CT, Russell CA et al. (2009). Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325: 197-201.
5. Bùi Khắc Hậu (2013). Vô hiệu hóa virus cúm A/H7N9 - Cách gì?. *Báo Sức khỏe và Đời sống*, số ra ngày 29 tháng 4 năm 2013.
6. Trần Tịnh Hiền (2013). Virus cúm A/H7N9 "lạ ... mà quen". *Báo Sức khỏe và Đời sống*, số ra ngày 19 tháng 4 năm 2013.
7. Horimoto T and Kawaoka Y (2006), Influenza: Lessons From Past Pandemics, Warnings From Current Incidents, *Nature*, 3:591-600.
8. Duy Hùng (2013). "6 điều cần biết về cúm gia cầm mới H7N9", *Báo Nông nghiệp Việt Nam*, số ra ngày 5 tháng 4 năm 2013.
9. Roehm C, Zhou N, Suess J, Mackenzie J, Robert G. Webster RG (1996). Characterization of a Novel Influenza Hemagglutinin, H15:Criteria for Determination of Influenza A Subtypes, *Virology*, 217: 508–516.
10. Schnirring, Lisa (2013). "China reports 4 more H7N9 infections". *CIDRAP News*.
11. Schnirring, Lisa (2013). "China reports more H7N9 cases, deaths; virus may be in pigeons". *CIDRAP News*.
12. Soda K, Sakoda Y, Isoda N, Kajihara M, Haraguchi Y, Shibuya H, Yoshida H, Sasaki T, Sakamoto R, Saijo K, Hagiwara J, Kida H (2008). Development of vaccine strains of H5 and H7 influenza viruses. *Jpn J Vet Res* 2008, 55:93-98.
13. Van Riel D, van den Brand J, Munster VJ, Bestebroer TM, Fouchier RA, Osterhaus A, Kuiken T (2009). Pathology and Virus Distribution in Chickens Naturally Infected with Highly Pathogenic Avian Influenza a Virus (H7N7) During the 2003 Outbreak in the Netherlands. *Vet Pathol*, 46:971-976.
14. Wan H, Perez DR (2007). Amino acid 226 in the hemagglutinin of H9N2 influenza viruses determines cell tropism and replication in human airway epithelial cells. *J Virol*, 81:5181-5191
15. Zimmer SM, and Burke DS (2009) Historical Perspective- Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses. *N Engl J Med*. 361: 279-85.