

# 中国鼠疫自然疫源地分型研究

## VIII. 鼠疫自然疫源地分型生物学研究基础理念

方喜业 刘起勇 许磊 周冬生 崔玉军 董兴齐 张荣祖  
谷少华 叶财德 杨瑞馥

**【导读】** 鼠疫是典型的自然疫源性人畜共患病。鼠疫自然疫源地的划分是认识和防制鼠疫的基础性工作。鼠疫生物地理群落(鼠疫自然疫源地)由生态地理景观型、宿主、媒介、鼠疫菌基因组型四要素组成,并在长期进化过程中存在复杂的相互关系。人类活动是影响鼠疫自然疫源地的重要因素。本文基于先前发表的系列论文,整合对鼠疫自然疫源地各要素的研究成果,集中论述鼠疫自然疫源地划分和认识中的若干重要理念,为鼠疫和其他人畜共患病的防疫和监控提供理论创新。

**【关键词】** 鼠疫自然疫源地;鼠疫生态地理景观学;鼠疫耶尔森菌基因组学;鼠疫宿主动物学;鼠疫媒介昆虫学

**Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China VIII. Typing of natural plague foci** FANG Xi-ye<sup>1</sup>, LIU Qi-yong<sup>2</sup>, XU Lei<sup>3</sup>, ZHOU Dong-sheng<sup>4</sup>, CUI Yu-jun<sup>4</sup>, DONG Xing-qi<sup>5</sup>, ZHANG Rong-zu<sup>6</sup>, GU Shao-hua<sup>2</sup>, YE Cai-de<sup>7</sup>, YANG Rui-fu<sup>4</sup>. 1 Institute of Laboratory Animal Sciences of Chinese Academy of Medical Sciences, Compared Medical Research Center of Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2 State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention; 3 Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences; 4 Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences; 5 Yunnan Provincial Institute of Endemic Disease Control and Prevention; 6 Institute of Geography, Chinese Academy of Sciences; 7 Fangzhuang Teaching Hospital of Capital Medical University

Corresponding authors: FANG Xi-ye, Email: xiye Fang@hotmail.com; YANG Rui-fu, Email: yangrf@nic.bmi.ac.cn

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Mega Projects of China (No. 2008ZX10004-010).

**【Introduction】** Since plague is an important natural focus zoonosis, the typing of natural plague foci becomes one of the elements in understanding the nature and developing related prevention program of the disease. Natural foci of plague are composed by four fundamental parts which include Eco-geographical landscape (natural plague foci), hosts, vectors and pathogens (*Yersinia pestis*) that comprehensively interact through the large temporal scale of evolution. Human activities have had great impact on the foci of natural plague. Based on the published serial research papers, we tried to integrate the knowledge of each factor in natural plague foci and focusing on theoretical aspects, so as to strengthen the prevention and surveillance programs of plague to be extrapolated to other zoonosis.

**【Key words】** Natural plague foci; Eco-geographical landscapes; Genetics of *Yersinia pestis*; Rodent zoology; Flea entomology

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.021

基金项目: 国家科技重大专项(2008ZX10004-010)

作者单位: 100021 北京, 中国医学科学院实验动物研究所 协和医学院比较医学研究中心(方喜业); 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 传染病预防控制国家重点实验室(刘起勇、谷少华); 中国科学院动物研究所(许磊); 中国军事医学科学院微生物流行病学研究所(周冬生、崔玉军、杨瑞馥); 云南省地方病研究所(董兴齐); 中国科学院地理研究所(张荣祖); 首都医科大学教学点方庄医院(叶财德)

通信作者: 方喜业, Email: xiye Fang@hotmail.com; 杨瑞馥, Email: yangrf@nic.bmi.ac.cn

鼠疫自然疫源地分型是由动物生态学、传染病学、基因组学、地理学、气候学等诸多学科组成的综合性研究。建立规范化和标准化基础理念,是鼠疫自然疫源地生物学分型研究的指导原则<sup>[1-11]</sup>,并整合国内外鼠疫科研资源,吸收、提升、创新而形成鼠疫自然疫源地生物学基础理念<sup>[12-20]</sup>。

1. 进化论基础理念:达尔文的进化论为现代生物学奠定了坚实的理论基础<sup>[21, 22]</sup>。鼠疫菌(*Yersinia pestis*)在进化过程中,经历了世代进化遗传突变,克服了自然选择压力,遗传演化为当代最活跃、最具生命力,与环境(生物、非生物)生态广为适应性优势种群<sup>[3]</sup>。鼠疫菌及其生物地理群落起源、进化、遗传演化规律,集中反映了“进化论”理念。

鼠疫菌由假结核耶尔森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)突变成古老的鼠疫耶尔森菌<sup>[23]</sup>,最初只分布在高原高寒高旱地域环境与异温动物(旱獭)相结合(共生),形成以古典生物型鼠疫菌(*Antiqua*)为主体的旱獭鼠疫自然疫源地<sup>[5]</sup>;相继又扩大到高原高温高旱地域环境,与常温动物(沙鼠)相结合形成以中世纪生物型鼠疫菌(*Medievalis*)为主体的沙鼠鼠疫自然疫源地<sup>[5]</sup>;进而又扩大分布到平原高温高湿地域环境,与常温动物(家鼠)相结合形成以东方生物型鼠疫菌(*Orientalis*)为主体的家鼠鼠疫自然疫源地<sup>[5]</sup>。

按中国自然地势,鼠疫菌、鼠疫生物地理群落由第一台阶地域,相继扩大到第二、三台阶地域环境<sup>[1]</sup>。不同的地理环境、气候环境变化,植被、动物、微生物在生物进化过程中彼此形成了相关联的体系。

伴随鼠疫菌在自然领域的扩张,由古典生物型鼠疫菌突变成了中世纪生物型鼠疫菌、东方生物型鼠疫菌。由旱獭鼠疫自然疫源地扩张形成了沙鼠鼠疫自然疫源地、家鼠鼠疫自然疫源地、田鼠鼠疫自然疫源地、绒鼠姬鼠鼠疫自然疫源地。在原始旱獭鼠疫自然疫源地,鼠疫菌的宿主、媒介只有几十种,伴随鼠疫菌领域扩张,宿主、媒介已增至几百种。现存的鼠疫自然疫源地的类型与分布是时空动态环境、生物协同动态进化的结果和表现形态。

鼠疫菌在2万多年的进化过程中,经历了多代的遗传变异,已成为近代生物群落起源进化的典型代表,并在人类活动的影响下,成为对环境广适应性的生物种群<sup>[7]</sup>。鼠疫菌的种族进化映证了进化论“物竞天择、适者生存”思想的真实内涵,鼠疫自然疫源地的分型研究体现了进化论的基础理念。

2. 鼠疫生物地理群落整体观基础理念<sup>[24]</sup>:鼠疫生物地理群落(鼠疫自然疫源地)是自然界陆生生态系统的组成部分,是生物地理环境、气候环境及鼠疫生物群落整体观的一种表现形态。

鼠疫生物地理群落是由鼠疫生态地理景观型、鼠疫宿主、鼠疫媒介、鼠疫菌基因组型四大要素(指征)组成。鼠疫生物群落物种间是以空间接触食物链为基础,相互依赖、相互制约、相互适应、同步进化自然组合形成的鼠疫生物地理群落。如果鼠疫生物地理群落中任何要素缺失,将导致整个生物群落的解体,鼠疫自然疫源性消失,鼠疫生物地理群落种族无法延续,鼠疫自然疫源地将不复存在。由于地域环境和鼠疫生态地理景观不同,导致鼠疫生物群落种群、数量、生态、生理、遗传生物学规律有所差异,但鼠疫生物群落的整体规律并未改变。所以,建立鼠疫生物地理群落整体观理念,是认识鼠疫自然疫源地生物学基本规律、解释世界鼠疫自然疫源地共同基本规律的重要基础理念。

长期以来,学术界存在一种倾向:忽视了鼠疫生物地理群落研究是由综合性多学科整体组成,而以单一学科研究成果解释鼠疫生物地理群落生物学整体规律,作为预防控制鼠疫生物学的指导思想,极可能给鼠疫的防制实践带来意想不到的后果<sup>[25]</sup>。

3. 鼠疫生物地理群落动态进化基础理念:研究表明鼠疫菌、鼠疫生物群落之所以能够维持鼠疫自然疫源性,维护鼠疫生物群落的种族延续,动态进化是基础。我国察哈尔丘陵松辽平原达乌尔黄鼠鼠疫自然疫源地形成的结构关系研究,证实了鼠疫自然疫源地动态进化生物学基本规律特征<sup>[10]</sup>。

分布于我国内蒙古、黑龙江、辽宁、吉林4省区53个县市旗的鼠疫主要宿主是达乌尔黄鼠、主要媒介是方形黄鼠蚤松江亚种、鼠疫菌主要基因组型差异区段(DFR)是通辽10<sup>2</sup>型、多位点串连重复序列(MLVA)是81型;鼠疫次要宿主是褐家鼠,次要媒介是印鼠客蚤。达乌尔黄鼠为异温动物,鼠疫流行动态是伴随黄鼠个体、种群生态期、栖息环境、季节变化而有所不同。通常黄鼠出蛰后,鼠疫开始流行,6月小黄鼠分居后达到高峰,7月开始下降,8、9月最低,10月还有散发流行,随黄鼠冬眠而终止,呈单峰型(图1)。

实验证明<sup>[9]</sup>:褐家鼠鼠疫由黄鼠鼠疫波及,并作为鼠疫次要宿主,在大流行年际,几乎全年皆能发现褐家鼠参与黄鼠鼠疫流行。通常是在4—10月,高峰为6—8月,褐家鼠鼠疫高峰基本上与其主要寄生

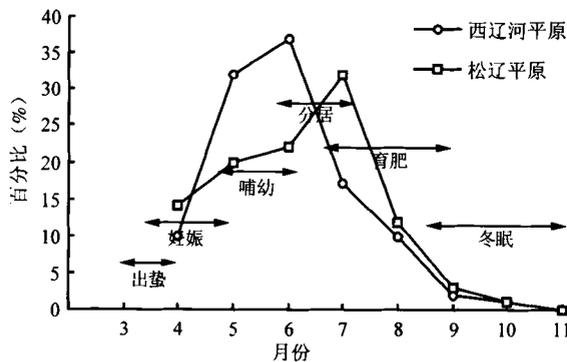


图1 黄鼠鼠疫流行季节与生态期的关系

蚤——印鼠客蚤 (*Xenopsylla cheopis*) 的季节消长相平行, 人间鼠疫高峰在 7—9 月, 略后于褐家鼠鼠疫 (图 2)。人间鼠疫的传播途径为黄鼠→黄鼠蚤→褐家鼠→印鼠客蚤→有时亦经黄鼠疫蚤直接叮咬人而被感染。冬季亦有由经空气气溶胶, 造成人与人的直接传播。

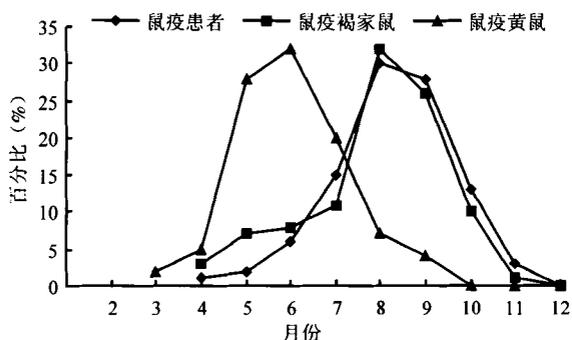


图2 黄鼠鼠疫、褐家鼠鼠疫与人间鼠疫流行示意图

相对于黄鼠鼠疫局部流行地区而言, 黄鼠鼠疫种群生态结构不仅在数量动态、流行季节消长有悬殊的变化, 且种群内在结构、感受性、敏感性、抗性及其免疫原性在流行前期、流行期、流行中期和流行末期也发生悬殊的变化。

流行前期——在相对独立的黄鼠鼠疫局部流行地区, 鼠疫宿主密度、媒介指数相对较高, 敏感种群可占 80% 以上, 免疫力强的种群不超过 15%~20%, 鼠疫生物群落生态活动正常。宿主间各自相处嬉戏且无鼠疫病原体。一旦鼠疫菌进入局部区域, 黄鼠间的动物鼠疫便开始猛烈流行, 黄鼠敏感种群迅速大量死亡, 鼠密度极度下降, 疫蚤增加。

流行期——黄鼠鼠疫生物群落进入非正常生态活动状态, 种群间嬉戏状态下降, 处于惊恐, 地面死鼠增加。敏感种群数量下降, 而免疫力强的种群内在结构也发生了根本的变化。

流行中期——黄鼠鼠疫流行进入平缓状态, 开始出现许多无鼠空穴, 洞内疫蚤数量增加, 一旦有敏感

个体进入, 便会感染致死或产生抗体而存活。此阶段地面死鼠减少, 天敌基本消失。局部黄鼠鼠疫流行处于相对平静状态。

流行末期——伴随时间的推移, 黄鼠鼠疫处于静息期, 疫蚤由多至少, 鼠疫菌逐渐消失, 局部生态活动恢复常态, 一个流行周期结束, 将迎接下一个流行周期的来临。局部黄鼠鼠疫流行地区可由甲地向乙地迁徙, 周而复始, 在广阔的黄鼠自然疫源地中周期性流行, 时而出现有规律或无规律 (接力式或跳跃式) 的流行趋势。

黄鼠鼠疫自然疫源地在千百年中形成的这种周期性流行和黄鼠生物群落种族延续, 正是鼠疫动态进化的体现。

4. 鼠疫自然疫源地特异性与非特异性差异的基础理念<sup>[7]</sup>: 自然界物种间的差异普遍存在, 鼠疫自然疫源地差异亦然。为区分不同鼠疫自然疫源地的差异, 笔者提出特异性和非特异性差异基础理念。

(1) 特异性差异: 是指相对独立的鼠疫自然疫源地型、亚型之间, 或者是在不同鼠疫自然疫源地之间存在的特异性差异。其特征: ① 相对独立的鼠疫自然疫源地型、亚型及鼠疫菌基因组型数量占优势, 形成优势种群, 鼠疫菌主要基因组型与主要宿主、媒介密切相关, 并以食物链形式相互依存, 对为维持鼠疫自然疫源性、鼠疫生物群落的种族延续, 发挥不可替代的作用。一旦特异性差异优势种群缺失, 鼠疫生物群落将解体, 鼠疫自然疫源性消失, 鼠疫自然疫源地将不复存在。② 不同鼠疫自然疫源地彼此之间亦存在完全不同的特异性差异, 其特征与相对独立鼠疫自然疫源地型、亚型完全相一致。以天山森林草原灰旱獭长尾黄鼠鼠疫源地型疫源地亚型和青藏高原高寒草甸草原高寒草原喜马拉雅旱獭疫源地型疫源地亚型为例, 两者的疫源地型、亚型和主要基因组型均存在特异性差异 (表 1、2)。

(2) 非特异性差异: 是指不划分相对独立的鼠疫自然疫源地型、亚型, 也不划分不同鼠疫自然疫源地之间的区别, 以求其差异。在许多不同国家、地区的鼠疫自然疫源地间, 尽管存在很多差异, 但这些差异都是对等的, 自然不存在特异性差异。

笔者提出特异性差异和非特异性差异的理念, 其目的是要区分不同鼠疫自然疫源地之间, 相对独立的鼠疫自然疫源地型和疫源地亚型之间的特征, 便于深入探讨鼠疫自然疫源地基础要素——鼠疫生态地理景观型、鼠疫宿主、鼠疫媒介、鼠疫病原体生物学特征在不同鼠疫自然疫源地之间的生态作用。

表1 天山森林草原灰旱獭长尾黄鼠疫源地型疫源地亚型生物学特征<sup>[7]</sup>

疫源地型 代码	鼠疫自然疫源地型 (I级、型)	鼠疫自然疫源地亚型 (II级、亚型)	主要基因组DFR			主要基因组MLVA			
			型	数	构成比(%)	型	数	构成比(%)	
A	天山森林草原灰旱獭长尾黄鼠疫源地型	A1 西段森林草原灰旱獭长尾黄鼠温泉1a型疫源地亚型	1a	4	<b>66.67</b>	12	5	<b>71.43</b>	
			2a	2	33.33	13	2	28.57	
			A2 中段森林草原灰旱獭长尾黄鼠精河3型疫源地亚型	1a	2	<b>2.50</b>	3	9	<b>52.94</b>
				2a	61	76.25	4	1	5.88
				2b	12	15.00	5	3	17.65
				15	2	2.50	6	3	17.65
				16	1	1.25	7	1	5.88
		21	1	1.25					
		29	1	1.25					
		A3 东段森林草原灰旱獭长尾黄鼠玛纳斯2a型疫源地亚型	3	<b>10</b>	<b>83.33</b>	14	11	<b>78.57</b>	
			1	1	8.33	15	1	7.14	
			2	1	8.33	16	1	7.14	
						17	1	7.14	

注:黑体字为主要基因组型

表2 青藏高原高寒草甸草原高寒草原喜马拉雅旱獭疫源地型疫源地亚型生物学特征<sup>[7]</sup>

疫源地型 代码	鼠疫自然疫源地型 (I级、型)	鼠疫自然疫源地亚型 (II级、亚型)	主要基因组DFR			主要基因组MLVA			
			型	数	构成比(%)	型	数	构成比(%)	
C	青藏高原高寒草甸草原高寒草原喜马拉雅旱獭疫源地型	C1 巴颜喀拉山高寒草甸草原喜马拉雅旱獭扎多5型疫源地亚型	5	<b>50</b>	<b>72.46</b>	35	1	<b>6.25</b>	
			1a	6	8.70	36	1	6.25	
			7	1	1.45	37	1	6.25	
			10	7	10.15	39	1	6.25	
			16	1	1.45	40	1	6.25	
			17	1	1.45	41	1	6.25	
			19	1	1.45	42	1	6.25	
			23	1	1.45	43	1	6.25	
			24	1	1.45	44	3	18.75	
						45	3	18.75	
						46	1	6.25	
						47	1	6.25	
			C2 念唐古拉山高寒草甸草原喜马拉雅旱獭那曲6型疫源地亚型	5	2	15.38	31	1	5.56
		6		<b>10</b>	<b>76.92</b>	32	1	<b>5.56</b>	
		10		1	7.69	33	1	5.56	
						34	15	83.33	
		C3 祁连山高寒草甸草原喜马拉雅旱獭祁连8型疫源地亚型		8	<b>74</b>	<b>71.15</b>	18	10	<b>18.52</b>
				1b	4	3.85	19	1	1.85
			5	13	12.50	20	4	7.41	
			7	9	8.65	21	4	7.41	
			13	1	0.96	22	1	1.85	
			24	1	0.96	23	1	1.85	
			25	2	1.92	24	4	7.41	
					25	1	1.85		
					26	14	25.93		
					27	1	1.85		
					28	6	11.11		
					29	3	5.56		
					1	2	3.70		
					2	2	3.70		
		C4 中昆仑山高寒草原喜马拉雅旱獭和田11型疫源地亚型	11	<b>13</b>	<b>86.87</b>	106	5	<b>50</b>	
			1a	1	6.67	108	3	30	
			30	1	6.67	109	1	10	
			110	1	10				
C5 冈底斯山唐古拉山高寒草原喜马拉雅旱獭仲巴10型疫源地亚型	10	<b>39</b>	<b>88.64</b>	71	8	<b>38.10</b>			
	5	2	4.55	72	4	19.05			
	17	1	2.27	73	1	4.76			
	19	1	2.27	74	1	4.76			
	23	1	2.27	75	7	33.33			

注:同表1

5. 鼠疫生态地理景观与鼠疫生物地理群落统一性基础理念<sup>[26-49]</sup>:

(1) 全球地理环境多态性与地理生态景观的重复序列相统一。如全球地理环境多态性(高山、平原、草原、森林、荒漠、沙漠、江河湖海)形成地理环境重复序列,而每个相同的地理区域也呈现出生态地理景观环境重复序列特征。

(2) 生物多样性与生存环境相统一。生物种群除自身(生理、遗传等)限制外,必然也受到生存环境的限制,这是生物进化形成的基本规律。环境的多态性是生物多样性的基础,不同的生存环境必然有与之相对应的不同生物种群生物学特征。

(3) 鼠疫生态地理景观与鼠疫生物地理群落的重复序列相统一<sup>[7]</sup>。青藏高原高寒草甸草原高寒草原鼠疫生态地理景观环境重复序列,与之相对应的有适应高寒草甸草原高寒草原生态地理环境的喜马拉雅旱獭鼠疫生物地理群落;天山森林草原鼠疫生物地理景观环境重复序列,有与之相对应的森林草原生态地理景观灰旱獭长尾黄鼠鼠疫生物地理群落;平原高温高湿农田居民区生物地理景观环境重复序列,有与之相对应的平原高温高湿农田居民区家鼠鼠疫生物地理群落,形成家鼠鼠疫自然疫源地。

任何生态地理景观环境,一定有与之相对应的鼠疫生物地理群落,形成鼠疫自然疫源地。这种在生物进化中形成的统一性规律,在我国所有鼠疫自然疫源地均得到验证。

6. 人类活动对鼠疫生物地理群落影响的基础理念:人类活动不断改变世界面貌,同样也在改变鼠疫自然疫源地。在人类历史进程中,不乏有被鼠疫或其他疫病深刻影响的记载。

欧洲是第一次世界鼠疫大流行草原旱獭鼠疫的中心,但经历工业革命,致使欧洲旱獭鼠疫自然疫源地生态地理景观发生根本改变,草原旱獭的生存环境彻底改观,最终导致草原旱獭完全灭绝。目前欧洲大陆草原旱獭鼠疫自然疫源地已不复存在。1910—1920年由西伯利亚旱獭引发的东北鼠疫大流行,就是源于在该疫源地商贸超数量捕獭,如今该地区旱獭鼠疫已处于平息状态。由此可见,人类活动对鼠疫自然疫源地的生态改变发挥了难以想象的重大作用。

世界三次鼠疫大流行,前两次都位于欧亚大陆原发性鼠疫自然疫源地,动物鼠疫始终未能超越欧亚大陆地理界线,但是从第三次世界鼠疫大流行由古典生物型鼠疫菌突变为东方型鼠疫菌之后,便在

人类活动的影响下超越了鼠疫菌生存极限,越过高纬度的冻土带,穿越海洋生态极限,通过陆路、海上丝绸之路及宗教、战争将鼠疫菌带向美洲、非洲和大洋洲。如今东方型鼠疫菌与当地宿主动物结合形成了以东方型鼠疫菌为主的次生性鼠疫自然疫源地。东方型鼠疫菌不仅是次生性鼠疫自然疫源地的入侵者,而且已成为次生性鼠疫自然疫源地的祖先。从此构成了当今世界鼠疫自然疫源地的新格局。由东方型生物菌引发的次生性鼠疫自然疫源地,与当地的生态地理景观环境及鼠疫宿主、媒介相结合,形成了与欧亚大陆原发性鼠疫自然疫源地完全不同且相对独立的具有特殊规律性的次生性鼠疫自然疫源地。显然这是在人类活动影响下,鼠疫自然疫源地领域扩张的典型事例。

(本系列文献给鼠疫科研奠基者伍连德博士。其中得到卫生部应急办公室梁万年教授、何敬研究员;中国疾病预防控制中心应急中心李群研究员;中国疾病预防控制中心传染病预防控制所徐建国院士和俞东征、海荣研究员;北京师范大学生命科学院孙儒泳、郑光美院士;中国科学院动物研究所张知彬研究员;北京大学公共卫生学院魏承毓教授等给予的指导和帮助,谨志谢忱)

## 参 考 文 献

- [1] Fang XY, Xu L, Liu QY, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China I. Eco-geographic landscapes of natural plague foci. Chin J Epidemiol, 2011, 32 (12): 1232-1236. (in Chinese)  
方喜业, 许磊, 刘起勇, 等. 中国鼠疫自然疫源地分型研究 I. 生态地理景观特征. 中华流行病学杂志, 2011, 32(12): 1232-1236.
- [2] Fang XY, Yang RF, Liu QY, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China II. Research on the typing methods for natural plague foci. Chin J Epidemiol, 2012, 33(2): 234-238. (in Chinese)  
方喜业, 杨瑞馥, 刘起勇, 等. 中国鼠疫自然疫源地分型研究 II. 鼠疫自然疫源地分型方法研究. 中华流行病学杂志, 2012, 33(2): 234-238.
- [3] Fang XY, Zhou DS, Cui YJ, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China III. Biological characteristics of major DFR/MLVA-based genotypes of *Yersinia pestis*, China. Chin J Epidemiol, 2012, 33 (5): 536-539. (in Chinese)  
方喜业, 周冬生, 崔玉军, 等. 中国鼠疫自然疫源地分型研究 III. 鼠疫耶尔森菌 DFR/MLVA 主要基因组型生物学特征的探讨. 中华流行病学杂志, 2012, 33(5): 536-539.
- [4] Fang XY, Zhou DS, Cui YJ, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China IV. Characterization of biovars of *Yersinia pestis*, China. Chin J Epidemiol, 2012, 33 (6): 626-629. (in Chinese)

- 方喜业,周冬生,崔玉军,等.中国鼠疫自然疫源地分型研究 IV.鼠疫耶尔森菌生物型生物学特征的探讨.中华流行病学杂志,2012,33(6):626-629.
- [5] Qin CY, Xu L, Zhang RZ, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China V. Biological characteristics of major natural reservoirs of *Yersinia pestis*. Chin J Epidemiol, 2012, 33(7):692-697. (in Chinese)  
秦长育,许磊,张荣组,等.中国鼠疫自然疫源地分型研究 V.鼠疫主要宿主生物学特征.中华流行病学杂志,2012,33(7):692-697.
- [6] Gong ZD, Yu X, Liu QY, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China VI. Biological characteristics of natural vectors of *Yersinia pestis*. Chin J Epidemiol, 2012, 33(8):818-822. (in Chinese)  
龚正达,于心,刘起勇,等.中国鼠疫自然疫源地分型研究 VI.鼠疫主要媒介生物学特征.中华流行病学杂志,2012,33(8):818-822.
- [7] Fang XY, Yang RF, Xu L, et al. Ecological-geographic landscapes of natural plague foci in China VII. Typing of natural plague foci. Chin J Epidemiol, 2012, 33(11):1144-1150. (in Chinese)  
方喜业,杨瑞馥,许磊,等.中国鼠疫自然疫源地分型研究 VII.中国鼠疫自然疫源地分型生物学特征.中华流行病学杂志,2012,33(11):1144-1150.
- [8] 伍连德,陈永汉,伯力士,等.鼠疫概论.卫生署海港检疫处上海海港检疫所,1939.
- [9] Ji SL, He JG, Teng YF, et al. Discovery and research for landscapes of natural plague foci in China. Chin J Epidemiol, 1990, 11 Suppl 1:1-42. (in Chinese)  
纪树立,贺建国,滕雪峰,等.中国鼠疫自然疫源地的发现与研究.中华流行病学杂志,1990,11(特1):1-42.
- [10] Fang XY. Natural focuses of plague in China. Beijing: People's Medical Publishing House, 1990:116-161. (in Chinese)  
方喜业.中国鼠疫自然疫源地.北京:人民卫生出版社,1990:116-161.
- [11] 中国医学科学院流行病学微生物学研究所,通辽市卫生防疫站,内蒙古哲里木盟鼠疫防治站,等.关于通辽鼠疫自然疫源地基本规律及消灭鼠疫自然疫源性的研究.北京:中华人民共和国科学技术委员会,1964.
- [12] Zhang JF, Chen NW, Wang SC, et al. The history of spread of plague in China. Beijing: Institute of Epidemiology and Microbiology, Chinese Academy of Medical Sciences, 1981. (in Chinese).  
张杰藩,陈乃武,王淑纯,等.中国鼠疫流行史.北京:中国医学科学院流行病学微生物学研究所,1981.
- [13] Liu YP, Tan JA, Shen EL. The atlas of its environment in People's Republic of China. Beijing: Science Press, 2000. (in Chinese)  
刘云鹏,谭见安,沈尔礼.中华人民共和国鼠疫与环境图集.北京:科学出版社,2000.
- [14] Xiao DL, Sun XH, Gang SL, et al. Chinese plague prevention (1991-2000). Beijing: Disease Control Department, Ministry of Health of the People's Republic of China, 2003. (in Chinese)  
肖东楼,孙新华,江森林,等.中国鼠疫及其防治(1991-2000).北京:中华人民共和国卫生部疾病控制司,2003.
- [15] Ji SL. Plague. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998. (in Chinese)  
纪树立.鼠疫.北京:人民卫生出版社,1998.
- [16] Wang SC, Song YF. Development of plague study. Beijing: China Environmental Science Press, 1988. (in Chinese)  
王淑纯,宋延富.鼠疫研究进展.北京:中国环境科学出版社,1988.
- [17] Yang RF, Huang PT. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. Med J Chin PLA, 2004, 29(3):189-215, 300-319. (in Chinese)  
杨瑞馥,黄培堂.鼠疫耶尔森菌比较和进化基因组学研究.解放军医学杂志,2004,29(3):189-215,300-319.
- [18] Fang XY, Wang GM. Plague zoonosis epidemiology. Xining: Qinghai Provincial Institute for Endemic Disease Prevention and Control, 1981. (in Chinese)  
方喜业,王光明.鼠疫动物病学.西宁:青海省地方病防治研究所,1981.
- [19] Geng GY, Fang XY. Epidemiology. 2<sup>nd</sup> half. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980:139-159. (in Chinese)  
耿贯一,方喜业.流行病学.下册.北京:人民卫生出版社,1980:139-159.
- [20] Geng GY, Fang XY. Epidemiology. 2<sup>nd</sup> version. Application of Laboratory Techniques. Beijing: People's Medical Publishing House, 1984:421-438. (in Chinese)  
耿贯一,方喜业.流行病学(续编).实验室方法在流行病学中的应用.北京:人民卫生出版社,1984:421-438.
- [21] Darwin C. Origin of species. Wordsworth Editions Ltd, 1998.
- [22] Darwin C. Origin of species(物种起源).舒德干,译.北京:北京大学出版社,2005.
- [23] Achtman M, Zurth K, Morelli G, et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96:14043.
- [24] Sun RY. Elementary of animal ecology. Beijing: Beijing Normal University Press, 2001. (in Chinese)  
孙儒泳.动物生态学原理.北京:北京师范大学出版社,2001.
- [25] Ji SL, Zhang HJ, Liu YP, et al. Chinese *Yersinia pestis* classification and eco-epidemiology. Chin J Epidemiol, 1990, 11 Suppl 1:160. (in Chinese)  
纪树立,张海峻,刘云鹏,等.中国鼠疫耶尔森菌分型及其生态学流行病学意义.中华流行病学杂志,1990,11(特1):160.
- [26] Wang LH, Yang H. Natural foci geography and study methods. Hong Kong: Book Company, 2001:1-46, 262-264. (in Chinese)  
王连和,杨煌.自然疫源地地理学及其调查方法.香港:天马图书有限公司,2001:1-46,262-264.
- [27] Du XR, Tang JJ. China Atlas. Beijing: Sino-Maps Press, 2004. (in Chinese)

- 杜秀荣,唐建军. 中国地图集. 北京:中国地图出版社,2004.
- [28] Fan Y, Zhou M. World Atlas. Beijing: Sino-Maps Press, 2004. (in Chinese)  
范毅,周敏. 世界地图集. 北京:中国地图出版社,2004.
- [29] Shi KL. Environment, chemistry and human health, development and civilization of human society. Beijing: Chemical Industry Press, 2002. (in Chinese)  
施开良. 环境、化学与人类健康——人类社会文明与进步的标志. 北京:化学工业出版社,2002.
- [30] Wu XZ. Development of study of paleoanthropology. Academician Forum, 2000, 22 (5): 1-6. (in Chinese)  
吴新智. 古人类学研究进展. 院士论坛, 2000, 22(5): 1-6.
- [31] Zou WX. Code of the life-decode the human life genetic engineering. Beijing: Ancient Chinese Medicine Press, 2000.  
邹文雄. 生命的密码——解读人类生命基因工程密码. 北京:中医古籍出版社,2000.
- [32] Yang ZF. Modern environmental earth chemistry. Beijing: Geosciences Press, 2001. (in Chinese)  
杨忠芳. 现代环境地球化学. 北京:地质出版社,2001.
- [33] Xiao HP. Study of geological environmental and human health. Catastrophology, 2000, 15(4): 29-33. (in Chinese)  
肖和平. 地质环境与人身健康研究. 灾害学, 2000, 15(4): 29-33.
- [34] Tan JA. The atlas of its environment in People's Republic of China. Beijing: Science Press, 1984. (in Chinese)  
谭见安. 中华人民共和国地方病与环境图集. 北京:科学出版社,1984.
- [35] Chen JS, Hong S. Environmental science. Beijing: China Environmental Science Press, 2001. (in Chinese)  
陈静生,洪松. 环境地学. 北京:中国环境科学出版社,2001.
- [36] Tang YL, Zeng XZ. Atmospheric environmental science. Guangzhou: Sun Yat-sen University Press, 1988. (in Chinese)  
唐永奎,曾星舟. 大气环境学. 广州:中山大学出版社,1988.
- [37] World Health Organization. Domestic water quantity service, Switzerland, Level and Health 2003.
- [38] Wang ZG. Environmental medicine. Beijing: Peking University Health Science Center Press, 2001. (in Chinese)  
王振刚. 环境医学. 北京:北京医科大学出版社,2001.
- [39] Fang RK, Dai JQ. Chinese medical geology. Shanghai: East China Normal University Press, 1993.  
方如康,戴嘉卿. 中国医学地理学. 上海:华东师范大学出版社,1993.
- [40] Tan JA. Study of Chinese medical geology. Beijing: China Medical Science Press, 1994. (in Chinese)  
谭见安. 中国的医学地理研究. 北京:中国医药科技出版社,1994.
- [41] Zhu KZ. Corpus of Zhu Ke-zhen. Beijing: Science Press, 1979. (in Chinese)  
竺可桢. 竺可桢文集. 北京:科学出版社,1979.
- [42] Li JJ. Late cenozoic uplift and environmental change in Tibetan Plateau. Beijing: Science Press, 1998. (in Chinese)  
李吉均. 青藏高原晚新生代隆升与环境变化. 北京:科学出版社,1998.
- [43] An ZS, Wu XH. Primary research on the change of ancient environment in the recent 20 000 years: quaternary geology. Beijing: Science Press, 1990. (in Chinese)  
安芷生,吴锡浩. 最近2万年中国古环境变迁的初步研究——第四纪地质. 北京:科学出版社,1990.
- [44] Huo ZY. Climate resource in China. Beijing: Popular Science Press, 1993. (in Chinese)  
霍治园. 中国气候资源. 北京:科学普及出版社,1993.
- [45] Chen LZ. Biodiversity in China: descriptions and solutions. Beijing: Science Press, 1993. (in Chinese)  
陈灵芝. 中国的生物多样性——现状及其对策. 北京:科学出版社,1993.
- [46] Zhang RZ. Zoology geography in China. Beijing: Science Press, 1999. (in Chinese)  
张荣祖. 中国动物地理. 北京:科学出版社,1999.
- [47] Hou XY. Physical geography in China: phytology geography. 2<sup>nd</sup> half. Beijing: Science Press, 1988. (in Chinese)  
侯学煜. 中国自然地理——植物地理. 下册. 北京:科学出版社,1988.
- [48] Sun HL. Formation and evolution of Tibetan Plateau. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1996. (in Chinese)  
孙鸿烈. 青藏高原的形成演化. 上海:上海科学技术出版社,1996.
- [49] Dai JX. Climate of Tibetan Plateau. Beijing: China Meteorological Press, 1990. (in Chinese)  
戴加洗. 青藏高原气候. 北京:气象出版社,1990.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:张林东)

(至此“中国鼠疫自然疫源地分型研究”系列研究论文已全部刊出,如有咨询请联系责任作者:方喜业,Email:xiyefang@hotmail.com)