

DOI:10.13350/j.cjpb.241023

• 综述 •

登革热诊疗的最新研究进展*

苟文曦¹,程镭轶²,吴焜^{2**}

(1.南方医科大学第二临床医学院,广东广州 510515;2.南方医科大学公共卫生学院病原生物学系,广东省热带病研究重点实验室)

【摘要】 登革病毒(dengue virus, DENV)从受感染的伊蚊传播给人类,会引发轻度(登革热)至致命性疾病(登革休克综合征)。不同 DENV 血清型或不同黄病毒之间相似的保守结构和序列导致了交叉反应的发生,进而产生抗体依赖性增强效应。此外,黄病毒的交叉反应性可能在临床中出现对登革热的误诊,从而影响治疗。因此,需要具有高特异性和敏感性的诊断方法,为 DENV 感染者提供早期诊断和治疗。目前,仍缺乏能够对不同 DENV 血清型感染提供有效保护的疫苗,故深入研究以开发有效的治疗药物至关重要。本文旨在对登革热诊断及治疗的最新进展进行综述。

【关键词】 登革热;诊断;疫苗;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1228-06

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Oct.;19(10):1228-1233.]

Recent research progress in the diagnosis and treatment of dengue fever

GOU Wenxi¹, CHENG Luyi², WU Kun² (1. Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of Pathogen Biology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical Disease Research, School of Public Health, Southern Medical University)

【Abstract】 Dengue virus (DENV) is transmitted to humans from infected aedes mosquitoes, causing mild (dengue fever) to fatal illness (dengue shock syndrome). Similar conserved structures and sequences between different DENV serotypes or different flaviviruses lead to the occurrence of cross-reactivity, which in turn leads to the Antibody-Dependent Enhancement. In addition, the cross-reactivity of flaviviruses could lead to misdiagnosis of dengue in the clinic, thus compromising treatment. Therefore, diagnostic methods of high specificity and sensitivity are needed to provide early diagnosis and treatment for DENV-infected patients. Currently, there is still a lack of vaccines that can provide effective protection against infection with different DENV serotypes, and thus it is essential to in-depth research so as to develop an effective therapeutic agent. The aim of this article is to provide an overview of recent advances in diagnosing and treating dengue fever.

【Keywords】 dengue fever; diagnosis; vaccine; review

***登革热是由登革病毒(dengue virus, DENV)感染引起的一种急性传染病,通过埃及伊蚊或白纹伊蚊叮咬传播^[1]。登革热主要流行于热带和亚热带国家,其发病率随着全球变暖而升高^[2]。登革热流行带来的医疗负担严重影响了流行地区的医疗、保健和经济状况。发展中国家受到的影响尤其严重,因为恶劣的环境条件和不健全的医疗体系增加了病毒传播的机会^[3]。登革热的全球发病率急剧上升,据统计每年约有1亿至4亿人感染登革热^[4-5]。

DENV属于黄病毒科病毒,主要分为四种血清型(DENV-1、DENV-2、DENV-3和DENV-4),不同血清型的抗原性略有不同^[6]。DENV(由不同血清型引起)的临床表现多种多样,普通登革热主要表现为发热,全身肌肉、关节、骨骼等疼痛,面部、颈部、胸部潮红,皮疹,淋巴结肿大等症状,重症登革热为登革出血热或登革休克综合征^[3,7]。此外,病毒感染可能会导致身体和发育受损^[8-9]。登革热感染还具有轻微和无症状的性质,在部分地区可能出现感染后未报告的现象。因此全方面的了解登革热至关重要,本文旨在全面综述登革热诊断和治疗方面的最新进展。

1 登革热的发病机制

DENV属于黄病毒科,由一个正链RNA基因组组成的,成熟DENV病毒粒子中有三种结构蛋白(衣壳蛋白C、膜蛋白M和包膜蛋白E)^[10]。DENV通过伊蚊叮咬成功感染后主要攻击免疫系统的不同细胞,如树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞^[10]。随后,这些细胞会发生先天性和适应性免疫反应^[11]。DENV在早期复制时,病毒颗粒会附着在受体上,并通过网格蛋白介导的内吞途径进入细胞。病毒基因组的复制主要发生在受感染细胞的细胞质中。传入的病毒RNA最初被翻译成多聚蛋白,然后被引导至内质网。来自DENV的M蛋白的C末端肽在脂质双层膜中形成离子通道,这种病毒离子通道被称为“病毒通道蛋白”^[12]。一旦病毒到达细胞内部,就会与内涵体膜融合,然后释放到细胞质中^[13]。病毒核衣壳随后在内体酸化和E蛋白重排后释放到宿主细胞质中,从而导致宿主

* **【基金项目】** 南方医科大学创新创业训练计划项目(No. S202312121123X)。

** **【通讯作者】** 吴焜, E-mail: wukun@smu.edu.cn

【作者简介】 苟文曦(2004-),女,甘肃兰州人,本科在读,主要从事虫媒传染病防治研究。E-mail: 15095404171@163.com

和病毒细胞膜融合。这一步骤释放病毒基因组,病毒基因组通过细胞质运输机制进入宿主内质网^[14]。DENV M蛋白定位于内质网,具有自我组装成高阶低聚物来形成离子通道的倾向^[15]。在重复复制周期和形成足够的RNA链后,基因组被包裹在宿主细胞细胞质内的衣壳蛋白中,最终病毒从宿主细胞膜上出芽^[16]。成熟的包膜病毒最终释放到细胞外空间,感染邻近的宿主细胞并增加病毒载量^[17]。

2 登革热的临床表现

登革热感染分为发热期、危重期和恢复期^[18]。发热期通常持续一周,症状包括高烧、流涕、头痛、呕吐和关节疼痛等。危重期是指患者出现血浆渗漏和内出血等急性症状,可能危及生命。在恢复期,随着血管通透性的恢复,症状会减轻^[18]。DENV感染可引起广泛的症状,登革出血热具有异常的血管通透性,这可能进一步导致登革休克综合征的发生^[19-20]。郑晓燕等^[21]对我国本土287例登革热患者的症状进行分析后发现,主要症状为全身疼痛(286例,占99.7%)、发热(266例,占92.7%)、疲乏(255例,占88.9%)、厌食(223例,占77.7%)、头痛(211例,占73.5%)和皮疹(93例,占32.4%)。国外研究报道的登革热主要症状包括头痛、腹痛、皮疹、肌肉疲劳、关节疼痛、食欲不振、呕吐、腹泻和味觉减退^[3,7]。DENV感染可导致患者的症状程度不同,这取决于病毒毒力、血清型和遗传变异^[22]。不同的DENV血清型由于其结构差异和病毒复制率,可能对发病机制有不同的影响^[23]。

3 登革热诊断的进展

仅根据临床症状诊断登革热是不可靠的,因为登革热在发病期间有广泛的非特异性症状^[24]。在早期感染期间(<5 d),登革热可以通过病毒分离、抗原(如NS1)检测或RNA检测来诊断。在早期感染期间后(感染后5 d以上),病毒血症消退且抗体反应出现,DENV抗原和RNA可能不再可检测。在这一阶段,可以使用血清学方法(检测IgM或IgG)进行特异性抗体检测。此外,近年来多项研究报道了联合检测在登革热诊断中的应用。

3.1 病毒分离 DENV可以通过将临床标本接种到蚊子细胞系C6/36(白纹伊蚊)或哺乳动物细胞系BHK21(幼仓鼠肾细胞)、Vero(非洲绿猴肾细胞)和LLCMK2(恒河猴肾细胞)上来分离^[25]。用于病毒分离的临床标本可以是全血、血清或血浆^[25]。在接种和孵育阶段之后,需要运用免疫荧光测定或反转录聚合酶链反应(RT-PCR)来确认测定。然而,病毒分离有几个局限性:1)低水平的DENV病毒血症不适合于病毒培养;2)样本采集的窗口期限限于感染的急性期;3)需要至少7 d的孵化和确认测试;4)需要完善的实验室设施和训练有素的人员^[26]。

3.2 抗原检测 针对NS1的ELISA和快速免疫色谱(IC)测定可以在发病后9 d内检测原发性 and 继发性DENV感染。Guzman等^[27]的研究结果表明,PANBIO登革热NS1抗原检测试剂盒(ELISA)具有66%的敏感性和99%的特异性,而PLATELIA登革热NS1抗原检测试剂盒(ELISA)具有74%的敏感性和99%。另一项研究发现^[28],与ELISA相比,基于NS1抗原检测的IC测定的灵敏度略高(71% vs 67%)。基于NS1的检测对于筛查和确认DENV感染具有良好的诊断实用

性^[28]。然而,该方法也存在一些不足之处^[27-28]:1.在继发感染期间,基于NS1的检测的敏感性较低;2.与DENV-1相比,DENV-4和DENV-2的灵敏度较低。

侧向层析免疫分析(LFIA)是一种基于抗原抗体或核酸免疫识别技术的经典登革热疫区即时检测技术。它是一种纸基系统,由样品垫、共轭垫、反应膜和吸收纸组成^[29]。LFIA可以选择金纳米颗粒(AuNPs)、磁性颗粒(MPs)和量子点(QD)等有色颗粒作为标记,以检测和半量化分析物的存在,并在短时间内获得结果^[30]。LFIA作为一种可靠的即时检测方法,具有快速、简单易用、成本低廉、不需要专业人员和昂贵设备等特点,可广泛应用于传染病的检测^[31]。尽管LFIA有望用于登革热诊断,但仍面临一些挑战,需要进一步的发展以促进LFIA在流行病控制方面的表现。Traverse等^[32]研究表明,虽然AuNPs和乳胶微珠是LFIA中使用的主要标记物,但它们不具有高灵敏度,只能达到半定量的结果,可能无法满足登革热诊断的临床要求。未来仍需要更多的研究对LFIA进行改良和发展。

Paul等^[33]的研究首次报道了一种基于凝集素的新型床旁检测方法,用于早期检测严重登革热感染患者。在该测定中,通过检测玻连蛋白(一种已知的登革热严重程度标志物)的糖基化谱来诊断登革热严重程度^[33]。曼陀罗(DSA)和山槐(Maackia amurensis, MAA)是两种凝集素,它们可以识别 α 2-3键中的半乳糖Gal-(1-4)GlcNAc和唾液酸等特定聚糖,表现出高灵敏度和高特异性,即DSA为90%和85%,MAA为90.91%和95%。新型测定法的检测限为 $5\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 并能够快速(30 min)和灵敏地检测严重的登革热病例。即时免疫测定在早期诊断登革热患者的严重程度方面显示出良好的前景。

3.3 血清学检测 ELISA检测IgM和IgG的方法在发展中国家更广泛地用于诊断登革热,因为它们操作简单,相对便宜且所需的标本在室温下稳定。ELISA检测IgM使用的是发热后五天或五天以上收集的血清^[25]。然而,基于IgM检测的灵敏度和特异度受到所用抗原质量的影响,并且在市售试剂盒之间可能存在很大差异^[25]。

中和试验是最可靠的血清学测定方法,具有高特异性^[34]。斑块减少中和试验(PRNT)、微量中和试验(MNT)和病毒中和试验(VNT)被认为是量化和检测黄病毒中和抗体水平的金标准^[34]。登革热PRNT50(50%PRNT)对每种血清型的DENV都是精确、准确和特异性的,它适用于检测人血清样本中每种DENV血清型的特异性中和抗体^[35]。然而,这种测定是劳动密集型的并且是耗时的。基于这些原因,PRNT不用于常规诊断。为了克服这些局限性,开发了新一代基于PRNT的方法,如基于ELISA的PRNT和基于ELISA的MNT^[36]。

3.4 核酸扩增试验 核酸扩增试验可用于登革热急性感染期(<5 d)的诊断,并可在感染后24-48小时内检测临床样本中的DENV RNA^[24]。该技术包括RT-PCR、实时RT-PCR或等温扩增方法。RT-PCR方法的灵敏度从80%~100%不等,这取决于用于扩增或检测PCR产物的方法、引物靶向的基因组区域以及用于血清分型的方法^[37]。多重实时RT-PCR检测更快,能够确定临床样本中的病毒滴度^[23]。然而,该测试需要昂贵的设备和试剂,须由经验丰富的技术人员进行。

3.5 联合检测 DENV非结构蛋白1(NS1)是从感染细胞中

分泌出来的,通过诱导使得内皮屏障功能障碍,被认为是登革热发病机制的主要驱动因素^[38]。临床患者样本中分泌的 NS1 蛋白的血清水平与病毒感染严重程度显著相关^[39]。Chen 等^[40]将 ELISA 与硫代酰氨基酰胺-腺嘌呤二核苷酸 (thio-NAD) 循环相结合,作为信号放大系统的超灵敏检测方法,以检测 NS1 蛋白。目前病毒分离、核酸扩增试验和病毒 NS1 免疫测定用于诊断急性期 DENV 感染(发病后 5 d 内)^[41]。同时,ELISA 与抗 NS1 IgG 抗体检测联合使用在登革热诊断中发挥重要作用。Lim 等^[42]建立了一种登革热特异性 NS1 捕获 ELISA,由 Den3(抗 NS1 抗体)作为捕获抗体和 D8(抗 NS1 抗体)作为检测抗体组成,可检测所有登革热血清型的重组 NS1,这为未来登革热特异性检测提供了思路。抗 DENV IgA 捕获 ELISA 在登革热诊断中也具有前景^[43]。唾液中 IgA 检测在大规模感染中很便捷,未来可用于流行病学研究和婴儿登革热的诊断,这种方法无需静脉穿刺。

近年来,能够同时检测多种病原体的多重逆转录聚合酶链式反应联合微孔杂交分析(m-RT-PCR-ELISA)显示出巨大潜力^[44]。m-RT-PCR-ELISA 是一种公认的低成本技术,可以同时检测病毒、寄生虫和细菌。Calderon 等^[44]进行了一项描述性横断面研究,评估了 155 名在入组前 72 小时内发热的患者,m-RT-PCR-ELISA 检测的结果表明有 25 名(16.1%)患者疟疾阳性和 16 名(10.3%)患者登革热阳性,这与 Panbio[®]登革热早期 ELISA 快速检测获得的结果相似。m-RT-PCR-ELISA 试剂盒在商业上越来越多地用于加速和简化临床中多种疾病的诊断^[45]。由于登革热感染的复杂发病机制和临床特征,开发一种单一的检测方法来验证登革热感染具有挑战性。通过结合几种可用的临床检测方法,可以提高敏感性。为了将登革热与其他黄病毒或其他热带传染病区分开来,人们正在努力开发涵盖多种病原体和每种病原体多个参数的多重床旁检测(POC)检测系统(如微流控诊断设备)^[46]。

4 登革热的治疗进展

4.1 西药在登革热治疗中的进展 目前登革热的治疗方案以对症治疗和静脉补液等支持性治疗为主。Rashmi 等^[47]的研究对 8 种获批的丙型肝炎病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂进行了针对 DENV 聚合酶蛋白的虚拟筛选,并在体外评估了它们的抗病毒活性。该研究发现达沙布韦显示出抑制 DENV 的潜力,但单独或联合使用该分子作为抗 DENV 需要更多的实验研究和数据。

在登革热的药物研发中,抗 DENV 药物,如氯喹、西戈斯韦(葡萄糖苷酶 I 抑制剂)和巴拉匹韦(核苷类似物和聚合酶抑制剂)已在试验中进行了测试^[48]。此外,已经开发了几种小分子药物,如病毒进入或融合抑制剂、解旋酶抑制剂、甲基转移酶抑制剂、复制和转录抑制剂、蛋白酶抑制剂、NS4B 抑制剂以及单克隆抗体^[49,50]。然而,药物的研发仍存在一些挑战,很难确定一种对四种 DENV 血清型都有活性的抑制剂。

4.2 提取物治疗 登革热抗病毒-Lycotoxin-An1a(An1a)是从毒蜘蛛(*Alopecosa nagpag*)的毒液中分离出来的防御性抗病毒肽^[51]。Purohit 等^[51]的研究发现毒液肽抑制 DENV-2 型的 NS2B-NS3。这项研究也表明,An1a 是黄病毒感染的竞争性抑制剂,可能成为登革热感染的治疗药物。

链霉菌 KSF103 甲醇提取物(*Streptomyces* KSF 103 ME)

具有抗病毒特性,该提取物由多种潜在的抗病毒化合物组成,对 DENV-2 型具有抗病毒特性^[52]。研究表明,链霉菌 KSF103ME 在病毒进入阶段对病毒表现出最大的抑制特性。从链霉菌 KSF103ME 中分离出次黄嘌呤、维生素 D3、嘌呤和氨基己酸,这 4 种成分可能具有潜在的抗病毒特性^[52]。链霉菌 KSF103ME 可能通过中断 NS2B/NS3 蛋白酶的活性来抑制 DENV-2 复制^[53],这表明它是抗 DENV-2 型药物开发的有前途的靶点,在登革热治疗中有很大的前景。

最近的一项研究结果表明^[54],圣罗勒提取物中的丁香酚成分对 DENV-2 型具有抑制作用。植物提取物中丁香酚的存在可能会引发一些 DENV 结构蛋白和非结构蛋白的失活,这些蛋白可用于有效控制登革热。分子对接研究表明,丁香酚与 NS1 和 NS5 DENV 蛋白的相互作用显示出的结合能分别为-5.33 和-5.75 kcal/mol,NS1 和 NS5 可能成为有效抑制 DENV 的两个潜在靶点。

4.3 中草药在登革热治疗中的应用

4.3.1 柴石解毒颗粒治疗 柴石解毒颗粒由广州市第八人民医院配制,主要成分为生石膏、知母、黄芩、藿香、柴胡、葛根、滑石、水牛角、党参、薏苡仁和甘草^[55]。柴石解毒颗粒自 2014 年起在我国和东南亚国家(如柬埔寨)已进入临床应用。柴石解毒颗粒可以显著缓解发热和疼痛,缩短登革热患者的发热病程,改善其临床症状和体征,与常规治疗联合使用时可以提高疗效,缩短患者住院时间^[56]。柴石解毒颗粒中还含有木犀草素,通过干扰宿主弗林蛋白酶及其与病毒 prM 和 NS2B 蛋白的相互作用来发挥抗 DENV 作用^[57]。此外,木犀草素还可以降低感染 DENV 抗体依赖性增强(ADE-DENV)的外周血单核细胞释放的 IL-6 水平^[57]。柴石解毒颗粒的这些关键成分通过多种机制发挥其抗 DENV 作用。

Li 等^[58]的研究利用网络药理学、分子对接技术和虚拟筛选方法发现柴石解毒颗粒中的木犀草素、槲皮素等化合物可以靶向与 DENV 相关的重要靶点(包括 STAT3、AKT1、TNF 和 IL-6)相结合,从而发挥抗病毒作用。其中,柴石解毒颗粒中的木犀草素还可以抑制 DENV 的复制和减轻炎症,并与 TNF 和 IL-6 表现出良好的结合力。

4.3.2 金银花 金银花是登革热患者常用的清热药。金银花同时也是药食同源中药,具有抑菌、抗病毒、抗炎、解热、调节免疫等药理作用^[59]。金银花中含有的槲皮素、木犀草素、山柰酚可以在登革热的治疗中发挥作用。金银花中的化学成分作用于 ALB、AKT1、TP53、IL6、TNF 和 VEGFA 等核心靶点^[60],可以调节细胞重要的生物学过程,为登革热的防治提供新的思路。

4.3.3 青杏颗粒 青杏颗粒主要由柴胡、青蒿、粉葛根、煨苦杏仁、连翘、桑叶、黄芩、白豆蔻、滑石和茯苓等十味中药组成,具有清暑化湿、宣肺止咳和解毒透邪之功效^[61]。青杏颗粒中的药物所含的黄酮类、甾醇类和多糖类等化学物质对 DENV 有显著的抑制作用,是具有潜在抗 DENV 活性的植物成分^[62]。研究表明,黄芩中提取的黄芩苷对感染 DENV-2 型的 Vero 细胞的抑制过程中表现出显著的抗病毒活性,并且在病毒复制的不同阶段发挥作用,能够降低 DENV 在 Vero 细胞中的感染性和复制。

4.3.4 热毒宁注射液 热毒宁注射液是由青蒿、金银花和梔

子组成的中药注射液制剂,具有清热、疏风和解毒作用,临床上被广泛应用于感染性急症的治疗^[63]。热毒宁注射液治疗登革热可能通过异落叶松脂素、木犀草素、反式咖啡酸、5'-甲氧基异落叶松脂醇、落叶脂素、异鼠李素、槲皮素和反式阿魏酸等关键成分作用于 GAPDH、AKT1、TNF、MAPK、CASP3 等关键靶点,调节 HIF-1 信号通路、NF- κ B 信号通路、白细胞跨内皮迁移、黏附连接和线粒体自噬等关键信号通路,发挥抗病毒、抗炎、调节免疫、调节凝血和纤溶、调节能量代谢和调节脂质代谢等作用^[63]。然而,热毒宁注射液治疗登革热的疗效仍需要更多的研究进行探索。

4.3.5 登革1号 方登革1号方中含金银花,配伍连翘、葛根、生石膏、白扁豆、草豆蔻、车前草和赤芍等^[64]。研究表明^[64],登革1号方能有效改善登革热患者的临床症状,乏力、头痛、全身肌肉疼痛和皮疹等症状缓解时间均有缩短,患者血常规各项指标也有改善。登革1号方治疗登革热能有效提高显示出较好的临床疗效。

5 登革热疫苗

登革热疫苗的开发重点是产生针对所有血清型登革病毒的四价疫苗(DENV1-4型),以提供长期保护^[65]。疫苗同时产生针对四种 DENV 血清型的登革热特异性免疫是一个挑战。减毒四价登革热活疫苗(TAK-003)对 DENV-2 型表现出良好的疫苗效力,但对 DENV-3 型表现出较低的效力^[66]。除 TV003/TV005 外,大多数登革热疫苗都需要多剂量给药^[67]。关于接种疫苗后免疫原性的长期持久性的数据很少。在三剂 CYD-TDV 方案后 4~5 年,对流行地区的加强剂量进行了研究,结果表明免疫反应在给予加强剂量后不久达到峰值^[68]。然而,在资源有限的地区,多次和加强剂量以保持免疫原性的不便是一个问题。灭活和减毒活疫苗联合使用可能是解决这一问题的一种很有前途的方法。目前已获得许可或正在开发中的登革热疫苗见表 1。

表 1 目前已获得许可或正在开发中的登革热疫苗

疫苗名称	年份	疫苗配方	开发商/制造商	评估
TV003/TV005	2003	三种基因减毒病毒和一种嵌合病毒	NIAID 和 Butantan	体内(III期)
TAK-003	2006	嵌合病毒 DEN-2 PDK-53、DEN-1、3 或 4	Takeda	体内(第二阶段)于 2023 年在印度尼西亚获得许可
DPIV	2012	纯化灭活病毒(DEN 1-4)、氢氧化铝 AS01、AS03 或 AS04 佐剂	WRAIR、GillaxsmithKline 和 FIOcruz	体内(第一阶段)
Dengvaxia	2015	嵌合病毒 YFV\DEN 1-4	赛诺菲巴斯德	特许
DENVax	2016	具有其他血清型 prM/E 的 DENV-2 PDK-53 减毒疫苗(DENV-2/1、2/3 和 2/4 嵌合体);含有完整的登革热非结构蛋白	赛诺菲巴斯德	体内(III期)
DIME100	2017	重组质粒载体编码单价 DENV-1 prM 和 E 蛋白	美国海军医学研究中心	体内(第一阶段)
TDEN	2017	病毒在 PDK 细胞中随传代而减弱	WRAIR 和葛兰素史克	体内(III期)
TVDV	2018	基于 VR1012 质粒中 prM 和 E 蛋白编码序列并与 V AXPECTIN 作为佐剂联合给药的 DNA 疫苗	美国 AMRDCh、WRAIR、NMRC 和 Vical	体内(动物和 I 期)

续表

V180	2018	基于 prM 和 DEN 1-4 80% E 蛋白的重组蛋白与不同佐剂的结合	默克公司	体内(第一阶段)
DSV4	2018	表达 DEN 1-4 EDIII 的病毒样颗粒	国际基因工程和生物技术中心	体内(动物)
E80-mRNA	2020	LNP 包装表达人 IgE 和 E80 蛋白的信使核糖核酸	中科院分子病毒学与免疫学实验室,上海巴斯德研究所	体内(动物)

Jearanaiwitayakul 等^[69]开发了一种非复制登革热疫苗,该疫苗由紫外线灭活的登革热病毒 2 型(UV-DENV-2)和包裹在纳米颗粒中的 DENV-2 NS₁₋₂₇₉ 蛋白组成。该候选疫苗是在卡介苗细胞壁细胞骨架(BCG-CWS)作为佐剂存在的情况下给药的,BCG-CWS 的佐剂作用可增强含有 UV-DENV-2-和 NS₁₋₂₇₉-TMC NPs 的组合疫苗的免疫原性。这项研究揭示了 BCG-CWS 在疫苗开发中的潜在用途。

6 总结

本文对近年来登革热诊断和治疗方面的最新研究进行了总结。目前登革热在国内的关注度仍缺乏,存在漏诊及误诊情况,故应该重视登革热的诊断。DENV 有许多候选疫苗处于不同的发展阶段,需要加大力度开发治疗登革热的新疫苗。此外,中草药在登革热的治疗中也发挥了重要作用,未来的研究可以继续探索中草药在登革热治疗中的应用。

【参考文献】

- Ghita L, Yao Z, Xie Y, et al. Global and cell type-specific immunological hallmarks of severe dengue progression identified via a systems immunology approach[J]. Nat Immunol, 2023, 24(12): 2150-2163.
- 周友华, 周肖华, 卢娜, 等. 泰国登革热流行特征研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(2): 221-225.
- Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, et al. Dengue infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16055.
- Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, et al. Dengue vaccine: Global development update[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2020, 38(3): 178-185.
- WHO. Laboratory Testing for zika virus and dengue virus infections; Interim Guidance; World Health Organization; Geneva, Switzerland, 2022.
- Malik S, Ahsan O, Mumtaz H, et al. Tracing down the updates on dengue virus-molecular biology, antivirals, and vaccine strategies [J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(8): 1328.
- Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia : development to deployment[J]. Hum Vaccin Immunother. 2019, 15(10): 2295-2314.
- Teo A, Tan HD, Loy T, et al. Correction: Understanding antibody-dependent enhancement in dengue; Are afucosylated IgG1s a concern? [J]. PLoS Pathog, 2023, 19(10): e1011736.
- Bifani AM, Siriphanitchakorn T, Choy MM. Intra-host diversity of dengue virus in mosquito vectors [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 888804.
- Zeba A, Sekar K, Ganjiwale A. M Protein from Dengue virus oligomerizes to pentameric channel protein; in silico analysis study[J]. Genomics Inform, 2023, 21(3): e41.

- [11] Wilder-Smith A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects[J]. *Curr Opin Virol*, 2020, 43:71-78.
- [12] Premkumar A, Horan CR, Gage PW. Dengue virus M protein C-terminal peptide (DVM-C) forms ion channels[J]. *J Membr Biol*, 2005, 204(1):33-38.
- [13] Malik S, Ahsan O, Mumtaz H, et al. Tracing down the Updates on Dengue Virus-Molecular Biology, Antivirals, and Vaccine Strategies[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(8):1328.
- [14] Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology[J]. *Can J Microbiol*, 2021, 67(10):687-702.
- [15] Wong SS, Haqshenas G, Gowans EJ, et al. The dengue virus M protein localises to the endoplasmic reticulum and forms oligomers[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(7):1032-1037.
- [16] Nanaware N, Banerjee A, Mullick BS, et al. Dengue virus infection; A tale of viral exploitations and host responses[J]. *Viruses*, 2021, 13(10):1967.
- [17] Losada PX, DeLaura I, Narvaez CF. Dengue virus and platelets: from the biology to the clinic[J]. *Viral Immunol*, 2022, 35(5):349-358.
- [18] Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, et al. Dengue[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15):1423-1432.
- [19] Buonora SN, Passos SRL, Dumas RP, et al. Pitfalls in acute febrile illness diagnosis: Interobserver agreement of signs and symptoms during a dengue outbreak[J]. *J Clin Nurs*, 2020, 29(9-10):1590-1598.
- [20] Buonora SN, Passos SRL, Dumas RP, et al. Pitfalls in acute febrile illness diagnosis: Interobserver agreement of signs and symptoms during a dengue outbreak[J]. *J Clin Nur*, 2020, 29(9-10):1590-1598.
- [21] 郑晓燕, 张国成, 李美媛, 等. 本土登革热 287 例临床特征分析[J]. *中国医刊*, 2023, 58(4):394-396.
- [22] Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22(4):564-581.
- [23] Vaughn DW, Green S, Kalayanaraj S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity[J]. *J Infect Dis*, 2000, 181(1):2-9.
- [24] Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al. Dengue: A minireview[J]. *Viruses*, 2020, 12(8):829.
- [25] Peeling RW, Artsob H, Pelegriano JL, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(12 Suppl):S30-S38.
- [26] Parkash O, Shueb RH. Diagnosis of dengue infection using conventional and biosensor based techniques[J]. *Viruses*, 2015, 7(10):5410-5427.
- [27] Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(8):e811.
- [28] Zhang H, Li W, Wang J, et al. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection; a meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 26:57-66.
- [29] Sadeghi P, Sohrabi H, Hejazi M, et al. Lateral flow assays (LFA) as an alternative medical diagnosis method for detection of virus species; The intertwine of nanotechnology with sensing strategies[J]. *Trends Analyt Chem*, 2021, 145:116460.
- [30] Ma Z, Guo JN, Jiang L, et al. Lateral flow immunoassay (LFIA) for dengue diagnosis: Recent progress and prospect. [J]. *Talanta*, 2024, 267:125268.
- [31] Bukkittgar SD, Shetti NP, Aminabhavi TM. Electrochemical investigations for COVID-19 detection-A comparison with other viral detection methods[J]. *Chem Eng J*, 2021, 420:127575.
- [32] Traverse EM, Millsapps EM, Underwood EC, et al. Chikungunya immunopathology as it presents in different organ systems[J]. *Viruses*, 2022, 14(8):1786.
- [33] Paul M, Saha B, Mukhopadhyay S. Development of a novel lectin-based gold nanoparticle point-of-care immunoassay for rapid diagnosis of patients with severe Dengue infection[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2023, 44(5-6):418-435.
- [34] Guy B, Guirakhoo F, Barban V, et al. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses [J]. *Vaccine*, 2010, 28(3):632-649.
- [35] Chan KR, Ismail AA, Theragarajan G, et al. Serological cross-reactivity among common flaviviruses [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:975398.
- [36] Rodrigo WW, Alcena DC, Rose RC, et al. An automated Dengue virus microneutralization plaque assay performed in human Fc{gamma} receptor-expressing CV-1 cells[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2009, 80(1):61-65.
- [37] Khan MB, Yang ZS, Lin CY, et al. Dengue overview: An updated systemic review[J]. *J Infect Public Health*, 2023, 16(10):1625-1642.
- [38] Wong MP, Juan EYW, Chelluri SS, et al. The inflammasome pathway is activated by dengue virus non-structural protein 1 and is protective during dengue virus infection[J]. Preprint bioRxiv, 2023:558875.
- [39] Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections; a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(8):1078-1088.
- [40] Chen PK, Chang JH, Ke LY, et al. Advanced detection method for dengue NS1 protein using ultrasensitive ELISA with thio-NAD cycling[J]. *Viruses*, 2023, 15(9):1894.
- [41] Malnero CM, Azevedo RC, Bergmann IE, et al. Expression of recombinant dengue virus type 1 non-structural protein 1 in mammalian cells and preliminary assessment of its suitability to detect human IgG antibodies elicited by viral infection[J]. *J Immunol Methods*, 2023, 518:113503.
- [42] Lim PY, Ramaprabha A, Loy T, et al. A nonstructural protein 1 capture enzyme-linked immunosorbent assay specific for dengue viruses[J]. *PLoS One*, 2023, 18(5):e0285878.
- [43] Petphong V, Kosoltanapiwat N, Limkittikul K, et al. Detection of anti-ZIKV NS1 IgA, IgM, and combined IgA/IgM and identification of IL-4 and IL-10 as potential biomarkers for early ZIKV and DENV infections in hyperendemic regions, Thailand [J]. *Trop Med Infect Dis*, 2023, 8(5):284.
- [44] Calderon-Ruiz P, Haist G, Mascus A, et al. Multiplex reverse transcription polymerase chain reaction combined with a

- microwell hybridization assay screening for arbovirus and parasitic infections in febrile patients living in endemic regions of colombia[J]. Trop Med Infect Dis, 2023, 8(10): 466.
- [45] Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, et al. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 31(1): e00024-17.
- [46] Zhang B, Salieb-Beugelaar GB, Nigo MM, et al. Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies[J]. Nanomedicine, 2015, 11(7): 1745-1761.
- [47] Rashmi SH, Disha KS, Sudheesh N, et al. Repurposing of approved antivirals against dengue virus serotypes: an in silico and in vitro mechanistic study[J]. Mol Divers. Published online August 26, 2023.
- [48] Low JG, Sung C, Wijaya L, et al. Efficacy and safety of celgosivir in patients with dengue fever (CELADEN): a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(8): 706-715.
- [49] Chan CY, Ooi EE. Dengue: an update on treatment options[J]. Future Microbiol, 2015, 10(12): 2017-2031.
- [50] Low JG, Ooi EE, Vasudevan SG. Current status of dengue therapeutics research and development[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_2): S96-S102.
- [51] Purohit P, Barik D, Dansana J, et al. Investigating Lycotoxin-An1a (An1a), a defense antiviral peptide from *Alopecosa nagpaga* venom as prospective anti-dengue agent against DENV-2 NS2B-NS3 protease [J]. Comput Biol Chem, 2024, 108: 108005.
- [52] Zulkifli N, Khairat JE, Azman AS, et al. Antiviral activities of streptomyces KSF 103 methanolic extracts against dengue virus type-2[J]. Viruses, 2023, 15(8): 1773.
- [53] Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, et al. Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication *in vitro* [J]. Arch Virol, 2014, 159(4): 711-718.
- [54] Kaushik S, Kaushik S, Dar L, et al. Eugenol isolated from supercritical fluid extract of *Ocimum sanctum*; a potent inhibitor of DENV-2[J]. AMB Express, 2023, 13(1): 105.
- [55] 覃直然, 刘旭玲, 蔡雯念, 等. 柴石解毒颗粒对感染登革 2 型病毒的 1 型干扰素受体阻断小鼠疗效的研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1002-1007.
- [56] 张波, 王军文, 谭行华, 等. 柴石解毒颗粒治疗登革热临床观察 [J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 91-94.
- [57] 彭敏桦. 木犀草素抑制登革病毒成熟阶段的分子作用机制研究 [D]. 广州中医药大学, 2018.
- [58] Li C, Lin L, Tang Y, Huang S. Molecular mechanism of ChaiShi JieDu granule in treating dengue based on network pharmacology and molecular docking: A review [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(52): e36773.
- [59] 刘玉峰, 李鲁盼, 马海燕, 等. 金银花化学成分及药理作用的研究进展[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2018, 45(3): 255-262.
- [60] 刘城鑫, 郑文江, 蔡贝贝, 等. 金银花治疗登革热的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(2): 207-213.
- [61] 艾英. 基于体内外模型研究青杏颗粒治疗登革热的作用及机制 [D]. 广州中医药大学, 2023.
- [62] Saravanan KS, Arjunan S, Kunjiappan S, et al. Phytoconstituents as lead compounds for anti-dengue drug discovery[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1322: 159-193.
- [63] 吴鹏, 江勇, 郑文江, 等. 基于网络药理学探讨热毒宁注射液治疗登革热的分子机制[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 143-151.
- [64] 周文, 李芹, 官升灿, 等. 登革 1 号方联合西药治疗湿热郁遏型登革热患者 41 例临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(16): 1431-1434.
- [65] Huang CH, Tsai YT, Wang SF, et al. Dengue vaccine: an update [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(12): 1495-1502.
- [66] Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 395(10234): 1423-1433.
- [67] Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD™ vaccine? [J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(4): 509-517.
- [68] Coronel D, Garcia-Rivera EJ, Rivera DM, et al. Immune response persistence and safety of a booster dose of the tetravalent dengue vaccine in adolescents and adults who previously completed the 3-dose schedule 4-5 years earlier in latin America: A randomized placebo-controlled trial [J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(10): 961-968.
- [69] Jearanaiwitayakul T, Warit S, Lekjinda K, et al. The adjuvant activity of BCG cell wall cytoskeleton on a dengue virus-2 subunit vaccine [J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(8): 1344.

【收稿日期】 2024-04-20 【修回日期】 2024-07-15

(上接 1227 页)

- [21] 王燕, 韩佳慧, 徐策, 等. 开放性骨折患者低白蛋白血症与手术部位感染的相关性[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(1): 110-113.
- [22] Horton SA, Hoyt BW, Zaidi SMR, et al. Risk factors for treatment failure of fracture-related infections[J]. Injury, 2021, 52(6): 1351-1355.
- [23] 高博, 王红武, 谢亮, 等. 老年股骨粗隆间骨折患者创口感染分泌物病原菌分布、药敏性特征调查分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1606-1607.
- [24] 张蕾, 于红, 李建安, 等. 上肢开放性骨折术后感染病原菌及其耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(16): 2473-2477.
- [25] Du P, Zhu Y, Guo J, et al. Incidence and risk factors associated with surgical site infection after surgically treated hip fractures in older adults: a retrospective cohort study [J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(5): 1139-1148.

【收稿日期】 2024-04-29 【修回日期】 2024-07-20