

登革热疾病负担及预防控制策略中国专家共识

中华医学会热带病与寄生虫学分会
中华预防医学会媒介生物学及控制分会
中国疫苗行业协会基础研究专业委员会

摘要:登革热是由登革病毒感染引起的人兽共患自然疫源性疾病,主要由伊蚊叮咬传播,流行于热带和亚热带地区。目前登革热在全球快速蔓延,中国登革热疫情依然是由输入病例引起的本土传播,其发病率呈快速上升趋势,流行范围也在逐步扩大,严重危害人民群众的健康,但目前尚无有效的抗病毒药物和理想疫苗用于治疗 and 预防。中华医学会热带病与寄生虫学分会、中华预防医学会媒介生物学及控制分会和中国疫苗行业协会基础研究专业委员会的专家学者,在梳理全球和中国登革热的疾病负担、传统媒介生物控制以及新型防控手段最新进展的基础上,形成了本共识,旨在为相关部门更好地制定登革热防控政策提供科学依据。

关键词:登革热;登革病毒;疾病负担;防控;共识

中图分类号:R373.3

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2024)06-0489-09

Expert consensus on the disease burden and strategies of dengue prevention and control in China

(Chinese Society of Tropical Disease and Parasitology, Society for Vector Biology and Control of the Chinese Preventive Medicine Association, Basic Research Committee, China Association for Vaccines)

Abstract: Dengue fever (DF) is a natural zoonotic disease caused by dengue virus infection which is mainly transmitted by the bite of Aedes mosquito and is endemic in tropical and subtropical regions. At present, DF is spreading rapidly worldwide. Although local transmission caused by imported cases is still the main feature of dengue epidemic in China, its incidence is rapidly increasing, and the scope of impact is gradually expanding, seriously endangering the health of people. However, no specific antiviral drugs or ideal vaccines are currently available. The experts and scholars from the Chinese Society of Tropical Disease and Parasitology, the Society for Vector Biology and Control of the Chinese Preventive Medicine Association and the Basic Research Committee, China Association for Vaccines formed this consensus on the basis of combing the latest advances in the disease burden of globe and China, traditional vector control and new prevention and control methods, aiming to provide a scientific basis for relevant departments to better formulate dengue prevention and control policies.

Keywords: Dengue fever; dengue virus; disease burden; control and prevention; expert consensus

Supported by the National Key Research and Development Program of China(No.2021YFC23002002), and the National Science Foundation of China (No.32370163).

Corresponding authors: An Jing, Email: anjing@ccmu.edu.cn; Liu Qi-yong, Email: liuqiyong@icdc.cn; Yin Wen-wu, Email: yinww@chinacdc.cn

国家重点研发计划(No. 2021YFC23002002)和国家自然科学基金面上项目(No.32370163)联合资助

通讯作者:安 静,Email: anjing@ccmu.edu.cn;

ORCID:0000-0002-2567-0380

刘起勇,Email:liuqiyong@icdc.cn;

ORCID:0000-0003-4066-7988

殷文武,Email:yinww@chinacdc.cn;

ORCID:0000-0003-1056-6561

前言

登革热是由登革病毒(dengue virus, DENV)通过埃及伊蚊或白纹伊蚊叮咬传播而引起的急性传染病,主要在热带和亚热带地区流行。近年来登革热在全球加快扩散,2010年成为全球增长速率最快的疾病之一,2019年又被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为全球十大健康威

胁之一^[1]。登革热是一种全身性疾病,临床表现复杂多样,多数患者为自限性发热疾病,仅少数患者可发展为危及生命的重症登革热(severe dengue)。

DENV 属于黄病毒科(*Flaviviridae*)正黄病毒属(*Orthoflavivirus*)的单股正链 RNA 病毒,依抗原性不同分为四种血清型(DENV1-DENV4),彼此间存在交叉免疫,可能是交叉保护,或者是抗体依赖的感染增强反应(Antibody-dependent enhancement, ADE),后者既是引起重症登革热的原因之一,也是登革疫苗研究的瓶颈。

防蚊灭蚊是控制登革热流行的重要措施,疫苗是防控传染病的有效手段。近年来,登革疫苗的研发取得了显著进展,已有两款四价减毒活疫苗(Dengvaxia, CYD-TDV 和 Qdenga, TAK-003)获批上市;另外一款四价减毒活疫苗(TV003/TV005)处于临床 III 期研究阶段。中国目前尚无上市的登革疫苗,亦无特异性抗病毒药物,临床治疗以对症和支持疗法为主。

目前登革热在全球快速蔓延,中国登革热疫情仍是由输入病例引发的本土传播,其流行范围逐步扩大、流行季节也在延长,暴发流行规模和频率呈快速上升趋势。为更好地保护人民群众的健康,中国登革热专家学者在梳理全球和国内登革热的疾病负担、传统媒介生物控制以及新型防控手段最新进展的基础上,形成了本共识,旨在为相关部门更好地制定登革热防控政策提供科学依据。

一、登革热疾病负担

(一)登革热流行病学负担

1.全球登革热流行病学负担

17—20 世纪,法属西印度群岛、巴拿马、埃及、美国南部、希腊等国相继有登革热暴发的记载,发病人数曾达到每年百万以上^[2]。第二次世界大战(二战)期间,战争环境使埃及伊蚊密度上升,分布范围扩大,尤其是太平洋和亚洲战场登革热流行严重,日本本土的登革热病例也曾达到百万^[2]。二战后,DENV 主要流行于东南亚地区、西太平洋地区、美洲和非洲^[3]。

过去二十年中,全球登革热发病率显著上升,流行范围扩大到以前从未发生过登革热疫情的地区^[4],对公共卫生构成巨大挑战。2000—2019 年,WHO 报告的全球登革热病例激增了 10 倍。据估算,全球每年有 3.9 亿人感染 DENV,其中约有 9 600 万人出现临床症状,包括 200 万重症病例和 2 万死亡病例^[5]。全球约一半的人口处于登革热风险

中,流行区域超过 100 个国家,其中亚洲占全球疾病负担的 70%^[6]。2019 年全球经历了严峻的登革热疫情,共报告病例约 520 万,其中美洲约为 310 万,亚洲的菲律宾、越南、马来西亚和孟加拉国分别报告了约 43.8 万、32.1 万、13 万和 10.1 万例^[7-8];内陆国家阿富汗首次报道了登革热的传播^[9]。2020—2022 年,受新冠疫情的影响,全球登革热报告病例数有所下降,但也导致了对某些 DENV 血清型缺乏免疫力人群的积累^[4,10]。

2023 年,全球范围内再次出现登革热病例的激增,80 多个国家/地区共报告了 650 余万例登革热病例和 7 300 余例死亡病例;其中,美洲区报告的登革热疑似病例数超 400 万,西太平洋区报告了超 50 万登革热病例及 750 例死亡病例,东南亚国家孟加拉国和泰国报告的病例数均创历史新高^[4,6]。2024 年,登革热疫情依然来势汹汹,巴西发生了史上同期最严重的登革热疫情,截至 6 月 6 日,巴西已报告了超 560 万例登革热疑似病例和 3 542 例死亡病例,报告病例数约为 2023 年同期的 4 倍^[11]。另据印度尼西亚卫生部发布的数据,截至 4 月 23 日,印度尼西亚已确诊登革热病例超过 6.2 万例,死亡病例 475 例,约为 2023 年同期的 3 倍^[12]。

关于 DENV 感染人群分布特点的分析报道较少。一项研究对 1990—2015 年间全球的登革热人群分布特点进行了系统性评价和荟萃分析,该研究共纳入了 29 万余例登革热病例,感染者的平均年龄为 30.1 岁,54.5% 为男性。全球发病人群中,23.2% 为重症,62.0% 为二次感染,1.3% 发生死亡^[13]。另一项研究统计了 1990—2019 年间主要流行地区的疾病负担数据,发现在大洋洲、东南亚和南亚地区,14 岁以下儿童和 70 岁以上老人的发病风险最高,小于 5 岁年龄组的儿童则具有最高的伤残调整生命年(Disability-adjusted life years, DALY)^[14]。

2.中国登革热流行病学负担

据记载,中国登革热首次于 1873 年在厦门出现流行,1917 年第一次世界大战期间登革热再次波及中国^[2]。二战期间,至少在中国台湾、福建、广东、浙江、上海、江西、湖北等地出现过登革热流行^[2]。20 世纪 20—40 年代,珠江三角洲地带有过登革热的严重流行,上海、江西及浙江等省份均有登革热流行的记载,估计发病人数达百万以上^[2]。

中国登革热病例主要发生在南方,广东、云南、广西、海南、福建、浙江等省份是登革热本土病例报告的主要地区,据估计,有 1.68 亿人生活在高风险

地区^[15]。1990—2013年,中国登革热疫情呈间歇性流行,大约每4~7年出现一次流行高峰,由输入性病例引起本土传播。自2013年以来,发生登革热本土病例的省份不断增多,每年报告病例超过2000例。2014年、2019年和2023年均出现流行高峰^[16-17]。特别是2019年,全国共计13个省(自治区、直辖市)出现登革热本土病例,达到了新中国成立以来登革热本土病例发生省份数的最高水平^[15]。此外,疫情的流行区域具有向北扩散的趋势,例如2013年河南省、2017年/2019年山东省均发生了由输入病例引起的本土登革热流行^[18-19]。2020—2022年新型冠状病毒大流行期间,中国输入性病例和本土病例均大幅下降^[20]。新冠疫情结束后,随着贸易往来和差旅活动的逐渐恢复,输入性病例数量激增,进而引起了本土病例传播。2023年中国大陆共报告19538例登革热病例,其中云南和广东分别报告了13485例和4191例,海南、浙江、湖南、福建、四川、重庆等省市亦有病例报告,其中重庆报告死亡病例1例^[17,21]。

广东省属于东亚季风区,为亚热带和热带气候,是中国登革热的高流行地区之一,其特征是输入病例引起的本土暴发流行,近十年来的输入性病例主要来自东南亚国家,如泰国、马来西亚、印度尼西亚^[22]。1978年,广东省佛山市首次记载了经实验室证实的登革热疫情,感染病例超过2万^[16]。自此广东省先后报告了7次万人以上的登革热疫情^[23],其中2014年疫情以广州市为主要流行地,报告发病人数超过4.5万例^[24]。2019年和2023年广东省分别报告了4497例和4191例^[25]。

云南省处于热带地区的北部边缘,以亚热带和热带季风气候为主,且与登革热疫情严重的越南、老挝、缅甸接壤,故极易出现输入性病例^[26]。2008年,5个边境县(市)共报告本土感染病例12例,为云南省首次报告本土病例;2013—2020年,云南省15个州(市)的106个县(区)累计报告登革热病例14031例,其中本土病例占82%^[27]。新冠疫情结束后,2023年再次出现流行高峰,总计报告13485例^[17]。

台湾省雨量丰沛,属于热带和亚热带季风气候,也是登革热高流行地区之一。1915年和1942年记录的两起大规模登革热疫情,分别导致全岛170万例和500万例感染者;上世纪八十年代,出现多次不同规模的疫情^[28];2015年报道了4.3万例本土病例和200余例死亡病例^[29]。2023年,台湾省再次发生较大规模登革热疫情,共报告了26703病例;截至

2024年4月17日,台湾省已报告了206例病例,超过了2019—2023年同期报告病例^[30]。

就感染人群的分布特征而言,中国登革热发病以成人为主,其中25~29岁人群发病数最高,儿童发病相对较少。男女发病比例相近,重症病例则以老年人为主^[31]。

(二)登革热经济负担

1.全球登革热经济负担

登革热的流行不仅造成了严重的流行病学负担,同时也带来了沉重的经济负担。在全球范围内,登革热流行的国家政府每年都因DENV暴发而承担巨额支出。登革热的经济负担主要包括与疾病诊断、治疗和预防相关的直接或间接成本^[32]。据估计,2000—2007年美洲登革热疾病的估计费用(住院及流动病例的直接非医疗负担、医疗负担和间接负担)每年约为21亿美元;2008—2012年菲律宾政府每年产生的、与登革热相关的直接费用为3.45亿美元^[33-34]。另有研究统计,在2013年登革热流行期间,141个登革热疫情严重的国家和地区共报告5840万例有症状的DENV感染病例,其中包括13586例死亡病例。这些病例中,18%患者入院,48%接受门诊治疗,34%未采取医疗干预。其中每例住院患者平均花费70.10美元,每例门诊病例花费51.16美元,儿童死亡病例花费84730美元,成人死亡病例花费75820美元,医疗行业以外的花费平均每例12.94美元。当年全球登革热医疗的年度总成本为89亿美元^[35]。

2.中国登革热经济负担

中国有关登革热的经济负担研究不足,缺乏全国范围的评估。仅有针对广东、浙江等流行区域的分析报道,相关数据在一定程度上揭示了登革热流行给中国带来的经济负担。一项研究从家庭角度和社会角度对中国登革热的经济负担进行了估算,结果显示,2019年全国登革热患者的直接疾病负担(直接医疗和直接非医疗费用)、间接疾病负担(误工)和总经济负担(不同层级病例数×不同经济层级病例的例均经济负担)分别约为3693万元、1058万元和4681万元。其中,住院病例的直接经济负担平均为1957元/例,间接经济负担平均为504元/例;门诊病例的直接经济负担平均为569元/例,间接经济负担平均为144元/例^[36]。无病例县(区)、输入性病例县(区)、本土病例县(区)登革热防控费用分别为20万元、73万元和693万元。据调查,2019年全国30个县登革热防控总投入约为32亿元,约占全国总GDP的0.04%^[37]。另一项研究

估算 2019 年广州市登革热社会经济负担约为 16.57 亿元,占广州市地方生产总值的 0.07%^[38]。

(三)登革病毒血清型分布特征

1.全球登革病毒血清型分布特点

DENV 血清型的分布因时间和地域有所不同。1944 年美国学者把从夏威夷分离到的毒株定为 DENV1(夏威夷株),从印度和新几内亚分离到的毒株定为 DENV2(新几内亚株)。1956 年研究人员又在菲律宾首都马尼拉发现了 DENV3(H87 毒株)和 DENV4(H241 毒株)^[2]。上世纪 70 年代以前,大多数登革热流行区域以单一血清型的流行为主,其中 DENV1 和 DENV2 较为常见^[39]。自 80 年代开始,四种血清型的流行范围均逐渐扩大,两种及以上血清型混合流行的地区日益增多。2023 年以来,DENV3 和 DENV4 更加频繁地被检测到^[4]。

东南亚是 4 种血清型混合流行最严重的地区,也是重症登革热最早发现的地区^[40-41]。近年的流行病学资料显示,在东南亚和南亚,如泰国、越南、印度等疫情高发地区以 DENV1 和 DENV2 为主^[42-44];在孟加拉国流行的主要血清型为 DENV2 和 DENV3^[45];新加坡仅在 2023 年内已相继检出 4 种血清型的流行^[46]。值得一提的是,尽管历史上相对于其它 3 种血清型,DENV4 较少被检出,但在 2023 年新加坡登革热疫情中,DENV4 的检出比例有所增加,全年的占比在 3.2%~15%之间;此外,在印度、马来西亚等地区也有过 DENV4 检出的报道^[47-48]。

2.中国登革病毒血清型的分布特点

4 种血清型 DENV 的流行在中国均有报道^[23],近二十年来逐渐形成以 DENV1 为主要流行血清型,兼有 DENV2、DENV3 和 DENV4 混合流行的趋势^[49]。就疫情频发的广东省而言,1978 年佛山暴发了由 DENV4 引起的登革热流行;1980 年出现 DENV3 大流行(含海南数据),1986 年发生 DENV2 流行^[2]。除以上提及年份和地市外,1978 年至 2017 年间,广东省均以 DENV1 为主要流行血清型,DENV2 自 2010 年后呈增加趋势,DENV3 偶见于局部暴发,DENV4 在输入性病例中检出^[22]。2023 年,广东省本土病例中主要流行血清型为 DENV1 和 DENV2,其中 DENV2 的占比超过了 DENV1。

分析云南省 2009—2014 年登革热流行特征发现,4 种血清型在云南均有检出,其中西双版纳州景洪市以 DENV3 为主,德宏州瑞丽市以 DENV1 为主^[50]。2019 年,在西双版纳州的登革热疫情中,至

少检测到 DENV1、DENV2 和 DENV3 的 3 种血清型共流行^[51];2023 年景洪市检出了 DENV1、DENV2,其中 DENV1 为优势血清型。流行血清型的复杂性可能与边境地区多源输入有关。

二、中国面临的登革热风险

1.境外输入病例持续增加

境外输入病例是国内疫情的主要源头。过去 20 年间,中国境外输入病例已从年均几十例增加到上千例,2019 年高达 5 805 例^[15]。分析境外输入病例增加的原因,一是登革热在全球的快速蔓延;二是中国与东南亚、拉丁美洲等登革热流行国家或地区交流(商贸往来和旅游人员等)的增加;三是潜伏期和亚临床登革热病例难以通过海关检疫发现。这些因素均将持续存在,因此中国将长期面临境外输入病例不断增加的压力。

2.传播媒介分布范围不断扩大

DENV 主要通过埃及伊蚊和白纹伊蚊叮咬传播。传播能力最强的埃及伊蚊是东南亚国家的主要媒介,埃及伊蚊在中国主要分布在云南省边境地区、广东省雷州半岛、海南省和台湾省。白纹伊蚊在中国分布广泛,是中国登革热疫情传播的主要媒介^[52]。白纹伊蚊过去主要分布在中国北纬 30°以南地区,近年来随着气候变暖和蚊虫适应能力的增强,已向北扩散至北纬 42°区域^[53]。白纹伊蚊的扩散为登革热从中国东南沿海向北方内陆地区蔓延创造了条件。

此外,近年来城市人口密度不断增加、部分城市居民区配套设施建设滞后,环境卫生条件有限和蚊虫控制不及时,以及居民户内外水培植物种植的增多,这些因素增加了白纹伊蚊等蚊媒的孳生。

3.人群普遍易感

人群对 DENV 普遍易感,但感染后多数不表现临床症状^[6]。DENV 有 4 种血清型,感染任一血清型均可在人体诱导针对同型病毒的持久免疫,但对于异种血清型则免疫力短暂,连续感染不同血清型会使重症登革热的发生风险增加^[4]。此外,中国大部分地区人群尚未暴露于 DENV,即使在疫情比较严重的广州,当地仅有约 10%的健康人群血清登革 IgG 呈阳性^[54]。云南省 DENV 的流行病学调查发现,2017 年和 2018 年的 DENV 抗体阳性率分别为 18.1%和 25.0%,不同地区略有差别^[55]。

综上,中国面临登革热输入引发本土暴发流行的风险,并有向北方扩散的趋势,未来可能造成更大的疾病负担,登革热防控面临巨大挑战。

三、登革热预防控制策略

(一) 中国登革热防治现状

登革热缺乏特异性抗病毒药物,在中国暂时没有疫苗上市。目前中国登革热防治的总体目标是及时发现和控制输入病例、防止本土传播,预防控制登革热续发病例,避免出现较大规模暴发或流行。为此,中国采取加强监测,及时发现输入或早期病例,疫情快速调查处置,病例实施防蚊隔离管理,疫点蚊媒杀灭的监测围堵策略;同时实施风险评估、宣传教育,因地制宜地实施病媒生物可持续控制策略;加强部门合作,动员社会参与,确保措施有效落实。

1.对高风险人群进行主动监测,早期发现并控制疫情,防止扩散

中国的登革热疫情系输入性病例导致的本土流行,因此必须加强口岸卫生检疫,开展高危人群监测,对输入疫情的暴发流行进行及时研判。1989年登革热成为中国乙类传染病,2004年后通过“中国疾病预防控制传染病监测信息系统”进行病例报告。登革热主要依据国家行业标准《登革热诊断》(WS216-2018)和《登革热病例监测指南》,根据患者的流行病学史、临床表现及实验室检查结果,对疑似病例、临床诊断病例和确诊病例的分类进行综合判断,对诊断的登革热病例进行网络直报,疑似病例可进行NS1抗原胶体金快速检测,各级疾控对散发、暴发疫情等早期病例进行实验室核实诊断,并对其部分NS1阳性病例进行DENV分型检测。

监测的目的是早期发现登革热疫情,及时采取控制措施,防止疫情扩散;其次是了解登革热疾病负担和流行特征。暴发时应通过“突发公共卫生事件信息报告管理系统”进行报告。在疫情不同阶段,及时采取各项防控行动,把疫情危害控制在最小范围。同时开展风险沟通,加强部门配合,争取群众参与。

2.对患者进行及时治疗,规范病例救治管理

多数登革热患者表现为普通登革热,但少数患者可发展为重症登革热,重症登革热的病死率较高,并且目前尚无特异性治疗药物。早期识别重症登革热病例的预警指征、并尽早处置是取得良好临床结局的关键。为此需要实施及时、适当的临床管理,病例要防蚊隔离,进行早期临床和实验室诊断、支持性护理和治疗(如对症支持治疗、一般性处理和预防性治疗等措施);对医护人员进行登革热临床管理培训,提高对登革热的诊疗水平和防控能力;初级和二级医疗机构能够做出良好的分诊、转诊和管理决定。为实现尽早诊断,还需要开发高灵敏性和特异性、低成本的快速诊断工具^[19, 56]。

3.对蚊虫媒介进行监测与控制

切断传播途径,控制媒介伊蚊是登革热防控工作的核心举措。传统的蚊媒防控策略主要包括开展季节性、连续性的蚊虫种群密度监测。依据《全国病媒生物监测方案》、《全国病媒生物监测实施方案》,设置国家监测点,并在各省设置常规监测点,常规开展病媒生物(包括伊蚊)的生态学调查及抗药性监测;通过诱蚊灯法、双层叠帐法,布雷图指数法等多种方法每半月/月对伊蚊成蚊和幼虫进行监测;各级疾控中心对监测数据进行分析,开展病媒生物及传播疾病的风险评估,提出工作建议,报卫生行政部门并向社会发布。依据《媒介伊蚊监测指南》和《登革热疫情分级防控技术指导方案》,开展伊蚊常规和应急监测,实现伊蚊监测结果及时逐级报送,大力开展灭蚊、环境清理、清除孳生地工作,动态评价灭蚊效果。其它措施还包括可在疫区常态化喷洒化学杀虫剂;使用物理屏障(蚊帐、纱窗)避免蚊虫叮咬;进行健康宣讲、发动群众开展爱国卫生运动等多种手段。

虽然传统蚊媒防控策略是登革热防控的关键措施,但存在成本较高、维持时间短和污染环境等问题,因此开发绿色环保、可持续的蚊媒防控新技术已成为当务之急。目前已有多种新型蚊媒防控策略处于不同的研究阶段。例如,使用环境友好型的广谱昆虫生长调节剂吡丙醚^[57-58],释放拥有沃尔巴克体的雄蚊从而实现高水平的蚊虫种群抑制^[59-60],基于CRISPR-Cas9基因组编辑技术制造出对虫媒病毒不易感的蚊媒种群^[61]等。最近,中国学者发现伊蚊肠道中定植的一种Rosenbergiella属的细菌(Rosenbergiella_YN46)可以有效阻抑疫区蚊虫携带传播病毒的能力^[62],为防控登革热等重要蚊媒病毒传染病提供了全新的思路。

4.社会综合防控

登革热防控是以蚊媒控制为核心的社区综合治理工程。需要加强联防联控,建立由地方政府牵头,各部门密切合作,实施社区网格化管理,全社会参与的工作机制,确保防蚊灭蚊措施的有效落实。

总之,在安全有效的登革疫苗及抗病毒药物获批上市之前,各级疾控部门建立完善的病例与蚊媒监测网络平台,及时分析监测数据,动态掌握登革热的时空分布和流行趋势,开展风险评估及疫情预警。根据防控效果提出防控措施建议,实施传统与创新相结合的、以蚊媒阻断为目标的综合防控措施,仍然是当前防止登革热暴发流行的主要策略。

(二) 登革疫苗

疫苗接种是预防登革热的有效策略。理想的登

革疫苗应满足以下条件:(1)适用于不同年龄的人群,无论之前是否感染过任一型别的 DENV;(2)可同时抵御 4 种血清型 DENV 引起的疾病;(3)预防登革热的所有相关临床症状,而不仅仅是重症登革热;(4)具有持久的保护作用;(5)阻断病毒在人-蚊之间的传播^[63]。目前全球已经有两款四价登革减毒活疫苗上市,即赛诺菲的 Dengvaxia 和武田的 Qdenga,两者构建策略不同,适用人群也有所差异;另有一款疫苗 TV003/TV005 目前处于 III 临床研究中。

1. Dengvaxia(CYD-TDV)

Dengvaxia 是由赛诺菲(Sanofi)研发的全球首个登革疫苗。该疫苗以黄热疫苗 YF17D 的 cDNA 为骨架,分别嵌合四型 DENV 的前膜蛋白(prM)和包膜蛋白(E)基因而组成的四价减毒活疫苗。Dengvaxia 于 2015 年 12 月首先在墨西哥获批上市,目前已在二十个登革流行国家/地区获得许可。根据 WHO 的建议,Dengvaxia 仅限于 9~45 岁且曾感染过 DENV 的人群^[64];美国食品药品监督管理局批准 Dengvaxia 用于居住在登革热流行地区且既往有实验室确诊 DENV 感染史的 9~16 岁儿童和青少年^[65]。

2. Qdenga(TAK003)

Qdenga 由武田制药(Takeda)研发,该疫苗是以减毒 DENV2 的 cDNA 为骨架,并嵌合其他三型 DENV 的 prM 和 E 基因构建的四价减毒活疫苗^[66]。研究表明 TAK-003 可在人群中诱导针对四种血清型 DENV 的免疫反应。III 期临床研究显示 TAK-003 接种后 4.5 年仍显示出保护作用,疫苗对病毒学确诊登革热的累计效力为 61.2%^[67]。

2022 年 8 月和 12 月,TAK003 相继在印度尼西亚(9~45 岁人群)和欧盟(4 岁以上人群)获得批准上市。2023 年 9 月,WHO 免疫战略咨询专家组建议在疾病高负担地区(人群血清阳性阈值 $\geq 60\%$)将 TAK003 纳入 6~16 岁人群的常规免疫接种,且无需进行接种前筛查^[68]。

3. TV003/TV005

TV003/TV005 由美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)研发,其构建策略为从野毒株基因组的 3'非翻译区(3'UTR)删除 30 或 31 个核苷酸从而获得减毒株(rDENV $\Delta 30$)^[69]。NIAID 开发了 5 种单剂四价剂型,其中 TV003 和 TV005 因具有最佳的免疫原性和安全性从而成为最有希望的候选疫苗。

巴西的 Butantan 于 2009 年获得 TV003 授权(即 Butantan-DV),于 2016 年在巴西启动了 III 期临床研究,初步数据显示,接种后 2 年疫苗的总保护效力为 79.6%^[70]。

四、专家共识

登革热是全球范围内病例数增长最快的传染病之一,也是中国广东、云南等东南沿海和西南省份的重要传染病之一。由于登革热在全球的发病率逐年增加,流行范围不断扩大,疫区多种 DENV 血清型的共流行以及输入性病例(包括境外及省外)引起的本土暴发给登革热的预防和控制带来巨大的挑战,未来可能造成更为严重的经济负担。结合目前的流行现状和防控手段,经专家讨论达成以下共识。

1. 加强疫情监测,及时预警疫情发生。目前,中国登革热疫情特点依然是由输入病例引起的本土传播。依据登革热流行态势,应进一步加强对我国登革热传统高发疫区的病例监测,尤其是及时发现输入或早期本土病例,及早启动区域应急预案,有效围堵疫情扩散。同时密切关注与我国相邻东南亚国家的疫情情况,加强口岸的疫情监测,防范病例输入。

2. 加强蚊媒监测与控制。登革热是一种由伊蚊传播的自然疫源性疾​​病,依托国家现有的媒介监测网络,开展白纹伊蚊与埃及伊蚊的密度与地理分布监测,同时检测当地伊蚊中 DENV 的携带情况,为登革热的早发现、早预警、早防治提供科学依据。由于气候变暖,疫情态势有向北方扩展趋势,因此北方地区尤应重视媒介伊蚊的监测,同时南方地区应加强媒介伊蚊抗药性的监测,加强基于预测预警的媒介伊蚊可持续精准控制。

3. 加强联防联控机制,实施网格化管理。建立健全政府主导、多部门合作和群众参与的联防联控机制,落实综合防控措施。卫生、海关、文旅等部门分别制定相应的工作预案,明确工作计划安排。合理划分网格区域,明确责任;加强社区综合治理,做好以科学灭蚊、防蚊为重点的环境卫生整治。

4. 加强临床救治。登革热早期诊断及临床救治是降低病死率的关键。依据《中国登革热临床诊断和治疗指南》,基于临床症状,采用血清学与分子生物学等方法,做好精准诊断。应尽早发现重症并及时救治,尤其是对大于 65 岁的高龄患者、孕妇和伴有基础疾病者等高危人群应给予高度关注。同时应加强培训,提升基层医院登革热的诊治水平。

5. 加快疫苗研发。疫苗是预防控制传染病的有效措施。登革疫苗近年已取得较好的进展,中国目

前尚无登革疫苗,因此加快国产疫苗研制,积极引进国外安全有效的疫苗,对高风险地区人群和/或高危人群进行接种,将有助于降低输入风险,更好地保护人民群众的生命健康;同时亦有助于减少疫情应对产生的社会与经济成本。

6.加强宣传教育。对前往疫区或从疫区归来的旅行者、以及生活在高风险地区的群众进行宣传教育,提高人们对 DENV 传播特点的认识,广泛开展爱国卫生灭蚊防病行动,加强环境、家庭和个人防蚊措施,预防感染的发生。

7.加强科学研究。鉴于登革热已成为严重危害我国人民健康的重要自然疫源性疾,应加强登革热病原学、致病机理等基础科学及临床救治等层面的科学研究,支持国产疫苗的研制和特异性抗病毒药物的研发。同时,应进一步加强蚊媒防控研究,开发环境友好型控蚊新技术。

8.加强国际合作。与国际上从事登革热控制和研究的组织建立协调、合作网络,及时沟通领域前沿进展、分享疫情防控经验。与登革热疫区国家加强合作,为国内疫情的早期预警、制定行动计划提供有利依据。

通讯作者:安 静(首都医科大学基础医学院)、刘起勇(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所)、殷文武(中国疾病预防控制中心传防处)

参加编写人员:张永振(复旦大学生命科学院)、秦成峰(军事科学院军事医学研究院)、程功(清华大学基础医学院)、张复春(广州医科大学附属市八医院)、张永慧(广东省预防医学会)、周红宁(云南省寄生虫病防治所)、陈直平(浙江省疾病预防控制中心)、何荆(云南省景洪市疾病预防控制中心)、王培刚(首都医科大学基础医学院)

执 笔:高 娜(首都医科大学基础医学院)、盛子洋(首都医科大学基础医学院)

致 谢:感谢何剑峰(广东省疾病预防控制中心)、陈武(福建省疾病预防控制中心)、王慎玉(浙江省疾病预防控制中心)、刘晓强(云南省疾病预防控制中心)、张吉凯(广东省生物制品与药品研究所)等专家对共识在函审和会审征询意见过程中提出的宝贵意见和建议。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

引用本文格式:登革热疾病负担及预防控制策略中国专家共识[J].中国人兽共患病学报,2024,40(6):489-497. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2024.00.090

参考文献

- [1] WHO. Ten threats to global health in 2019 [EB/OL]. (2019-01-10) [2024-04-01]. <https://www.who.int/news-room/spotlight/tenthreats-to-global-health-in-2019>.
- [2] 杨佩英,秦鄂德.登革热和登革出血热[M].北京:人民军医出版社,1999.
- [3] 秦鄂德,秦成峰,姜涛.登革病毒与登革病毒病[M].北京:科学出版社,2008.
- [4] WHO. Dengue- Global situation[EB/OL]. (2023-12-21) [2024-04-01]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>.
- [5] Bhatt S, Gething PW, Myers MF, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. Nature (London), 2013, 496(7446):504-507. DOI:10.1038/nature12060
- [6] WHO. Dengue and severe dengue[EB/OL]. [2024-04-23]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- [7] Togami E, Chiew M, Lowbridge C, et al. Epidemiology of dengue reported in the World Health Organization's Western Pacific Region, 2013-2019[J]. Western Pac Surveill Response J, 2023, 14(1):1-16. DOI:10.5365/wpsar.2023.14.1.973
- [8] Kayesh M, Khalil I, Kohara M, et al. Increasing dengue burden and severe dengue risk in Bangladesh: an overview[J]. Trop Med Infect Dis, 2023, 8(1). DOI: 10.3390/tropicalmed8010032
- [9] Sahak MN. Dengue fever as an emerging disease in Afghanistan: Epidemiology of the first reported cases[J]. Int J Infect Dis, 2020, 99:23-27. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.033
- [10] Sharma H, Ilyas A, Chowdhury A, et al. Does COVID-19 lockdowns have impacted on global dengue burden? A special focus to India[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1):1402. DOI:10.1186/s12889-022-13720-w
- [11] 巴西卫生部. 虫媒病毒病例更新(登革)[EB/OL]. [2024-06-06]. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>.
- [12] 央视网. 中国使领馆再次提醒在印尼中国公民防范登革热 [EB/OL]. [2024-04-23]. http://id.china-embassy.gov.cn/lsfw/zytz_0/202404/t20240423_11287837.htm.
- [13] Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global epidemiology of Dengue outbreaks in 1990-2015: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:317. DOI:10.3389/fcimb.2017.00317
- [14] Tian N, Zheng JX, Guo ZY, et al. Dengue incidence trends and its burden in major endemic regions from 1990 to 2019[J]. Trop Med Infect Dis, 2022, 7(8). DOI: 10.3390/tropicalmed7080180
- [15] 刘起勇. 我国登革热流行新趋势、防控挑战及策略分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2020, 31(1):1-6. DOI:10.11853/j.issn.1003.8280.2020.01.001
- [16] Wu T, Wu Z, Li YP. Dengue fever and dengue virus in the People's Republic of China[J]. Rev Med Virol, 2022, 32(1):e2245. DOI:10.1002/rmv.2245
- [17] 国家疾控局. 全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2024-05-

- 01]. <https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100016/common/list.html>.
- [18] Yue Y, Liu Q, Liu X, et al. Dengue fever in Mainland China, 2005—2020: A descriptive analysis of Dengue cases and aedes data[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(7). DOI: 10.3390/ijerph19073910
- [19] 张复春, 何剑峰, 彭劼, 等. 中国登革热临床诊断和治疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9): 642-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.09.005
- [20] 岳玉娟, 刘小波, 郭玉红, 等. 2020—2022年中国登革热时空分布及相关环境因素分析[J]. *环境卫生学杂志*, 2023, 13(5): 341-345. DOI: 10.13421/j.cnki.hjwsxzz.2023.05.006
- [21] 重庆市卫生健康委员会. 2023年9月重庆市法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2024-05-01]. https://wsjkw.cq.gov.cn/zwgk_242/wsjklymsxx/ylws_266434/jbfbk_266438/yqxx/202310/t20231017_12439014_wap.html.
- [22] Cui F, He F, Huang X, et al. Dengue and Dengue virus in Guangdong, China, 1978—2017: epidemiology, seroprevalence, evolution, and policies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 797674. DOI: 10.3389/fmed.2022.797674
- [23] 熊益权, 陈清. 1978—2014年我国登革热的流行病学分析[J]. *南方医科大学学报*, 2014(12): 1822-1825. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.12.24
- [24] Xiao JP, He JF, Deng AP, et al. Characterizing a large outbreak of dengue fever in Guangdong Province, China[J]. *Infect Dis Poverty*, 2016, 5: 44. DOI: 10.1186/s40249-016-0131-z
- [25] 广东省卫生健康委员会. 广东省全省流感传染病疫情概况[EB/OL]. [2024-01-10]. <https://wsjkw.gd.gov.cn/gkmlpt/index#2571>.
- [26] 陈莉华, 念鹏英, 沈秀莲, 等. 云南省2013-2022年登革热流行趋势及暴发疫情特征分析[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2024, 35(1): 63-68, 73. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2024.01.011
- [27] 魏春, 郭小连, 杨锐, 等. 云南省2013-2020年登革热流行及聚集特征分析[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2021, 32(6): 720-724, 743. DOI: 10.11853/j.issn.1003.8280.2021.06.013
- [28] Chen W J. Dengue outbreaks and the geographic distribution of dengue vectors in Taiwan: A 20-year epidemiological analysis[J]. *Biomed J*, 2018, 41(5): 283-289. DOI: 10.1016/j.bj.2018.06.002
- [29] 卫生福利部疾病管制署. 指挥中心公布登革热死亡病例审查结果[EB/OL]. [2024-04-01]. <https://www.mohw.gov.tw/cp-2651-19716-1.html>.
- [30] 台湾卫生署-登革热[EB/OL]. [2024-04-17]. <https://nidss.cdc.gov.tw/nndss/Cdewnh07id=061>.
- [31] Lin H, Wang X, Li Z, et al. Epidemiological characteristics of dengue in mainland China from 1990 to 2019: A descriptive analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(36): e21982. DOI: 10.1097/MD.00000000000021982
- [32] Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Disease and economic burdens of dengue[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3): e70-e78. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30545-X
- [33] Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, et al. Economic impact of dengue illness in the Americas[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2011, 84(2): 200-207. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0503
- [34] Edillo FE, Halasa YA, Largo FM, et al. Economic cost and burden of dengue in the Philippines[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 92(2): 360-366. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0139
- [35] Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): 935-941. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00146-8
- [36] 徐朦. 中国登革热疾病负担研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2023.
- [37] Xu M, Chang N, Tu T, et al. Economic burden of dengue fever in China: A retrospective research study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16(5): e0010360. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010360
- [38] 刘媛媛. 广州市登革热疾病负担及其影响因素研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [39] Messina JP, Brady OJ, Scott TW, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history[J]. *Trends Microbiol*, 2014, 22(3): 138-146. DOI: 10.1016/j.tim.2013.12.011
- [40] Halstead SB, Yamarat C. Recent epidemics of hemorrhagic fever in Thailand. observations related to pathogenesis of a "New" Dengue disease[J]. *Am J Public Health Nations Health*, 1965, 55(9): 1386-1395. DOI: 10.2105/ajph.55.9.1386
- [41] Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ[J]. *Rev Panam Salud Publica*, 2006, 20(6): 407-415. DOI: 10.1590/s1020-49892006001100007
- [42] Limkittikul K, Chanthavanich P, Lee K S, et al. Dengue virus seroprevalence study in Bangphae district, Ratchaburi, Thailand: A cohort study in 2012-2015[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16(1): e0010021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010021
- [43] Phadungsombat J, Vu HTT, Nguyen QT, et al. Molecular characterization of Dengue virus strains from the 2019-2020 epidemic in Hanoi, Vietnam[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(5). DOI: 10.3390/microorganisms11051267
- [44] Sankoku P, Ravinuthala VSU, Mopuri R, et al. Genomic characterization and evolutionary analysis of dengue virus from Aedes mosquitoes in Telangana, India[J]. *J Vector Borne Dis*, 2023, 60(2): 179-186. DOI: 10.4103/0972-9062.364766
- [45] WHO. Dengue- Bangladesh[EB/OL]. [2024-04-01]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON481>.
- [46] Singapore-National Environment Agency[EB/OL]. [2024-06-15]. <https://www.nea.gov.sg/dengue-zika/dengue-cases>.
- [47] Islam A, Abdullah M, Tazeen A, et al. Circulation of dengue virus serotypes in hyperendemic region of New Delhi, India during 2011-2017[J]. *J Infect Public Health*, 2020, 13(12): 1912-1919. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.10.009
- [48] Kaur N, Rahim S, Jaimin JJ, et al. The east coast districts are the possible epicenter of severe dengue in Sabah[J]. *J Physiol Anthropol*, 2020, 39(1): 19. DOI: 10.1186/s40101-020-00230-0
- [49] 杨蕊, 龙佳敏, 王霞, 等. 我国登革热的流行特征及监测预警

- 研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(2):305-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230811-00062
- [50] 杨明东, 姜进勇, 郭晓芳, 等. 2009-2014年云南省登革热流行病学调查与分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(8):738-742. DOI:10.13350/j.cjpb.150816
- [51] Meng JX, Hu QM, Zhang LM, et al. Isolation and genetic evolution of Dengue virus from the 2019 outbreak in Xishuangbanna, Yunnan Province, China[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2023, 23(6):331-340. DOI:10.1089/vbz.2022.0091
- [52] 孟凤霞, 王义冠, 冯磊, 等. 我国登革热疫情防控与媒介伊蚊的综合治理[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2015, 26(1):4-10. DOI:10.11853/j.issn.1003.4692.2015.01.002
- [53] 樊景春, 刘起勇. 气候变化对登革热传播媒介影响研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(7):745-749. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.020
- [54] 张复春. 广州登革热流行的病原学、媒介控制与临床救治研究[Z]. 广州市第八人民医院, 2019-04-29.
- [55] 汪伟. 云南省登革热流行病学调查、多价VIP疫苗构建及效力评价[D]. 南宁:广西大学, 2022.
- [56] 张复春. 登革热的诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [57] Devillers J. Fate of Pyriproxyfen in Soils and Plants[J]. Toxics, 2020, 8(1). DOI:10.3390/toxics8010020.
- [58] Abad-Franch F, Zamora-Perea E, Ferraz G, et al. Mosquito-disseminated pyriproxyfen yields high breeding-site coverage and boosts juvenile mosquito mortality at the neighborhood scale[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4):e0003702. DOI:10.1371/journal.pntd.0003702
- [59] Caragata EP, Dutra HLC, Sucupira PHF, et al. Wolbachia as translational science: controlling mosquito-borne pathogens[J]. Trends Parasitol, 2021, 37(12):1050-1067. DOI:10.1016/j.pt.2021.06.007
- [60] Lenharo M. Massive mosquito factory in Brazil aims to halt dengue[J]. Nature, 2023, 616(7958):637-638. DOI:10.1038/d41586-023-01266-9
- [61] Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, et al. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations[J]. Elife, 2014, 3. DOI:10.7554/eLife.03401
- [62] Zhang L, Wang D, Shi P, et al. A naturally isolated symbiotic bacterium suppresses flavivirus transmission by Aedes mosquitoes[J]. Science, 2024, 384(6693):eadn9524. DOI:10.1126/science.adn9524
- [63] Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern[J]. NPJ Vaccines, 2023, 8(1):55. DOI:10.1038/s41541-023-00658-2
- [64] Dengue vaccine; WHO position paper, September 2018- Recommendations[J]. Vaccine, 2019, 37(35):4848-4849. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.09.063
- [65] FDA. Denguaxia[EB/OL]. [2024-04-01]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/denguaxia>
- [66] Huang CY, Kinney RM, Livengood JA, et al. Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for a tetravalent dengue vaccine (DENVax)[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(5):e2243. DOI:10.1371/journal.pntd.0002243
- [67] Tricou V, Yu D, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(2):e257-e270. DOI:10.1016/S2214-109X(23)00522-3
- [68] Freedman DO. A new dengue vaccine (TAK-003) now WHO recommended in endemic areas; what about travellers[J]. J Travel Med, 2023, 30(7). DOI:10.1093/jtm/taad132
- [69] 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. DOI:10.1586/14760584.2016.1115727
- [70] Kallas EG, Cintra M, Moreira JA, et al. Live, Attenuated, tetravalent Butantan-Dengue vaccine in children and adults[J]. N Engl J Med, 2024, 390(5):397-408. DOI:10.1056/NEJMoa2301790.

收稿日期:2024-05-25 编辑:王晓欢