

DOI:10.13350/j.cjpb.221125

• 综述 •

## 登革病毒分子流行病学研究进展\*

张朵,冯冠榕,彭程程,李楠\*\*,肖朋朋\*\*

(温州大学病毒学研究所,浙江温州 325000)

**【摘要】** 登革病毒(Dengue virus,DENV)的大范围迅速传播,造成全球登革热(Dengue fever,DF)感染不断增加,并频现多种血清型共循环和共感染流行。我国南方大部分地区生态环境适宜蚊媒生存繁殖,存在 DENV 流行风险。本文将 DENV 血清型、蚊媒介、遗传变异、全球流行及疫苗研发情况进行综述,为 DENV 防控提供参考。

**【关键词】** 血清型;媒介;遗传变异;流行情况;疫苗;综述

**【中图分类号】** R373.33

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)11-1361-03

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Nov.;17(11):1361-1363.]

### Advances in molecular epidemiology of dengue virus

ZHANG Duo, FENG Guan-rong, PENG Cheng-cheng, LI Nan, XIAO Peng-peng (*Institute of Virology Wenzhou University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China*)

**【Abstract】** Dengue fever (DF) infection is increasing globally due to the rapid spread of Dengue virus (DENV), and co-circulation and co-infection of various serotypes are occurring frequently. The ecological environment in most areas of southern China is suitable for mosquito breeding and there is a risk of DENV epidemic. In this paper, the serotypes, vectors, genetic variation, global prevalence and vaccine development of DENV will be reviewed to provide reference for the prevention and control of DENV.

**【Key words】** serotype; vector; genetic variation; epidemic status; vaccine; review

\*\*\* DENV 属黄病毒科,黄病毒属。DENV 是由节肢动物传播的病毒,主要媒介为埃及伊蚊,其次是白纹伊蚊<sup>[1]</sup>。DENV 基因编码 3 种结构蛋白:编码衣壳蛋白 C,前膜 PrM,包膜 E;七种非结构蛋白:NS1,NS2A,NS2B,NS3,NS4A,NS4B,NS5<sup>[2]</sup>。DENV 主要流行于非洲、亚洲、美洲地区,每年约 1.3 亿人感染<sup>[3-4]</sup>,感染 DENV 导致突发性高热、头痛、脸红、恶心呕吐、虚脱及白细胞减少等症状<sup>[5]</sup>。WHO 将 DENV 引起的疾病分为 DF、登革出血热以及登革休克综合征 3 种。DF 已演变为一个重大公共卫生问题,病毒流行地理范围的不断扩大,病例数量增加及患病严重程度的不断加重,对全球人类健康和社会经济构成了威胁。

### 1 血清型

DENV 含有 4 种血清型: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4; DENV-1, DENV-3, DENV-4 含有 5 种基因型(G I ~ G V), DENV-2 含有世界基因型和美洲基因型两种基因型<sup>[6-8]</sup>。目前,4 种血清型广泛分布于全球, DENV 的 4 种血清型可使每个个体发生 4 次感染,需要四价疫苗进行免疫和预防。2013 年, Mustafa 等<sup>[9]</sup>在马来西亚通过病毒分离和基因序列分析,发现第 5 种血清型 DENV-5,对疫苗研发提出新的挑战。

### 2 传播媒介

DENV 通过埃及伊蚊和白纹伊蚊 2 种蚊媒传播<sup>[10]</sup>。DENV 可垂直传播。埃及伊蚊和白纹伊蚊喜好温带气候,家庭储水和装饰植物容器、废弃食品和饮料容器、排水沟及正在建设中的建筑物均是埃及伊蚊和白纹伊蚊喜好的生存和繁殖地。目前遏制 DF 措施之一为防控 DENV 媒介,控制方法包括消灭或管理幼虫生存环境、使用生物制剂和杀虫剂杀灭幼虫<sup>[11]</sup>。

### 3 DENV 遗传变异

在 Nobori<sup>[12]</sup>等研究中发现 DENV-2 NS5 甲基转移酶域 V130A 突变与 DENV-2 中 NS1 N246D 突变可降低对喹诺酮类化合物的敏感性,利于 DENV 复制。DENV NS4B 在病毒基因组复制中具有重要意义。Naik 等<sup>[13]</sup>发现从哺乳动物和蚊子 C6/36 细胞培养中获得的 S59Y、S59F、T66A 和 A137T 突变对降低 DENV 复制效率和不改变 DENV 传染性的 N58Q、N62Q 突变体具有补偿复制缺陷的功能。NS1 是多功能蛋白,参与 DENV 感染和 DF 发病机制。T27A 和 Y32A 突变对 DENV 的传染性有害影响, T29A、T30A 和 S233A 突变显著降低 DENV 感染性,但不影响 NS1 表达和分泌的相对水平,只有 T30A 突变导致病毒感染细胞中可检测到 DENV NS1 二聚体的显著减少<sup>[14]</sup>,这可为靶向药物设计和疫苗研发提供思路。DENV 包膜蛋白域 3(ED3)是中和抗体的目标。DENV-2 ED3 的 K305A P384A 突变体在蚊子和哺乳动物细胞中仍保留繁殖能力,检测时与单克隆抗体 3H5 结合显著减少<sup>[15]</sup>。

### 4 全球流行情况

20 世纪 80 年代,北美洲出现 DENV-2 感染引起的 DF, DENV-2 在波多黎各多年持续流行<sup>[16]</sup>,2015 年,哥伦比亚出现 4

\* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 32002312);温州市基础性医疗与卫生科技项目(No. Y2020103)。

\*\* **【通讯作者】** 肖朋朋, E-mail: 20190002@wzu.edu.cn  
李楠, E-mail: 20190283@wzu.edu.cn

**【作者简介】** 张朵(1998-),女,湖南常德人,在读硕士,从事分子病毒学研究, E-mail: 1251071348@qq.com

种 DENV 血清型共循环, DENV-2 型出现频率较高<sup>[17]</sup>。多米尼加位于土壤肥沃、气候潮湿, 全年大部分时间温度保持在 23.3℃左右的安的列斯群岛上, 利于 DENV 媒介埃及伊蚊生存, DENV 的 4 种血清型均在多米尼加中流行<sup>[18]</sup>。Carrillo-Valenzo 等<sup>[19]</sup>通过收集样本测序分析, 发现墨西哥存在中美洲分离株, DENV-2 为中美洲 DENV-2 美洲基因型输入引起。牙买加存在 4 种 DENV 血清型, 且感染者多为婴儿、儿童和青年 (12/20)<sup>[20]</sup>。

巴西里约热内卢 19 世纪 20 年代初出现 DENV-1, DENV-2, DENV-3 共循环<sup>[21]</sup>。Del Valle-Mendoza 等<sup>[22]</sup>对秘鲁卡哈马 124 份急性发热性疾病患者的血样进行 PCR 分析, 结果显示 DENV 为最常见病原, 占 25.8% (32/124)。Uzcategui 等<sup>[23]</sup>研究发现委内瑞拉 DENV 分离株最初源自 1994 年的美洲流行株, 美洲极有可能存在 DENV-3 病毒的原位进化。

DENV 可穿过蚊媒中肠感染屏障和蚊媒腿部的中肠逃逸屏障<sup>[24]</sup>。2020 年 7 月, 意大利发现首例输入性 DF 患者, 在新型冠状病毒疫情下, 2020 年 8 月, 意大利出现本土 DF 疫情<sup>[25]</sup>。

2016 年布基纳法索爆发 DF, 11 月 11~14 日达到高峰期, 给存在疟疾的布基纳法索又带来了新的压力, DENV-2 为优势血清型, 其次为 DENV-3<sup>[26]</sup>。DENV、CHIKV、WNV 对尼日利亚构成严重威胁<sup>[27]</sup>。Dieng 等<sup>[28]</sup>从 2015~2019 塞内加尔 DF 患者中分离出 DENV-1 分离株, 经 E 基因测序与分析, 该地 DENV-1 与东南亚 DENV-1 密切相关。

DENV-1 在老挝的持续传播水平在血清分型检测 16%~22%, DENV-1 引入与东南亚地区此血清型活跃循环有关<sup>[29]</sup>。Manandhar 等<sup>[30]</sup>研究发现, 尼泊尔存在 DENV-1, 2, 3 流行、无 DENV-4, 并发现 DENV 由印度传入尼泊尔。沙特阿拉伯存在 DENV-1, 2, 3 流行, 1994-2006 年每次流行存在 1 种以上血清型<sup>[31]</sup>。泰国为 DENV 高发国家, DENV 与东南亚流行株相关, 泰国南部存在 4 种基因型共循环<sup>[32]</sup>。2019 年, 印度尼西亚出现 DENV 与新型冠状病毒交叉感染病例<sup>[33]</sup>。

2019 年, Aubry 等<sup>[34]</sup>从法国塔希提患者分离的 DENV-2 经测序均属于 DENV-2 世界基因型。所罗门群岛属热带岛屿, 2016 年暴发的 DENV 是由于流行的 DENV-1 G I 被 DENV-2 世界基因型所取代<sup>[35]</sup>。

## 5 疫苗研发情况

DENV 感染机制涉及病毒和宿主基因、宿主免疫反应之间复杂作用, 疫苗是遏制病毒感染最有效手段。

减毒活疫苗是由低毒或无毒活 DENV 组成的抗原物质, 具有无毒或低毒和长期产生免疫效应优点。Coronel-Martinez 等<sup>[36]</sup>通过接种 CYD-TDV (CYD 14, CYD 15) 单剂量、双剂量和三剂量的临床实验发现, 接种 CYD-TDV 后的前 14 d 内, 受诊患者的主要不良反应按频率降序为: 头痛、不适、肌痛和乏力; 三剂量组和双剂量组中, 成年组 (≥18 岁) 的抗体滴度均高于少年组 (9~11 岁和 12~17 岁)。2015 年 12 月 CYD-TDV 在墨西哥被首次批准, 也是目前唯一获得上市许可的 DENV 疫苗, 逐年改进并在 20 多个国家批准使用。

灭活病毒疫苗是由灭活 DENV 组成的抗原物质, 感染性被破坏但仍保持免疫原性, 需多次接种。四价补骨脂素灭活疫苗 (PsIV) 和四价福尔马林灭活疫苗 (FIV) 均为四价灭活病毒疫苗, 补骨脂素在核酸水平上灭活病原体, 接种了 PsIV 后, 每

1 种血清型中和抗体滴度显著提高<sup>[37]</sup>。

DNA 疫苗是包含一个或多个编码特定抗原基因的重组质粒, 通过注射到体内表达抗原并刺激免疫应答。Zaneti 等<sup>[38]</sup>研究了一种能表达融合针对树突细胞内吞受体 DEC205 的单链抗体 (scFv) 的抗原疫苗, 通过免疫小鼠观测到该 DNA 疫苗可诱导对 DENV-2 强烈免疫应答。

重组亚单位疫苗是原核或真核细胞表达的抗原蛋白, 可产生长期的免疫应答。DEN-80E 是一种基于 DENV 包膜糖蛋白 (E), 能诱导强烈中和滴度的四价重组亚单位疫苗, Govindarajan 等<sup>[39]</sup>通过临床前实验, 对非灵长类动物进行接种, 最后一次接种后保护作用可持续 8~12 个月。V180 是由 DENV 包膜蛋白组成、适用于 4 种血清型的重组亚单位疫苗, Manoff 等<sup>[40]</sup>对 V180 进行了临床试验, 以 ISCOMATRIX™ 为佐剂的 V180 表现出良好的免疫原性。

## 6 结语

DENV 是热带和亚热带地区一个重大公共卫生问题。目前, DENV 传播范围正在扩大, 病毒感染能力不断增强。DF 除可由蚊媒传播, 还可通过血液、器官移植、针刺等传播, DF 感染多见于儿童和青少年。DF 流行与季节和气候有关, 全球气候变暖使伊蚊生存地理范围不断扩大。随着经济发展, 全球交通更加便利, 人群流动性增大, DENV 在不同区域出现交流感染。在新冠病毒疫情背景下, 多个国家出现 DENV 与新型冠状病毒双重传播, 对公共卫生造成严重威胁。我国地域广阔, 气候复杂, 南方大部分地区适合伊蚊生存繁殖, 云南、海南、广东等省份已出现 DENV 感染, 通用 DENV 疫苗的普及依然备受关注。

## 【参考文献】

- [1] Hawley WA, Reiter P, Copeland RS, et al. *Aedes albopictus* in North America: probable introduction in used tires from northern Asia[J]. Science, 1987, 236(4805): 1114-1116.
- [2] Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever[J]. Clin Microbiol Rev, 1998, 11(3): 480-486.
- [3] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. Nature, 2013, 496(7446): 504-507.
- [4] 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.
- [5] Gordon A, Kuan G, Mercado JC, et al. The Nicaraguan pediatric dengue cohort study: incidence of inapparent and symptomatic dengue virus infections, 2004-2010 [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(9): e2462.
- [6] Rextliene J, Sridhar J. Genetic diversity and evolutionary dynamics of dengue isolates from India[J]. Virus disease, 2019, 30(3): 354.
- [7] de Bruycker-Nogueira F, Mir D, Dos Santos FB, et al. Evolutionary history and spatiotemporal dynamics of DENV-1 genotype V in the Americas[J]. Infect Genet Evol, 2016(45): 454-460.
- [8] Sang S, Liu-Helmerson J, Quam MBM, et al. The evolutionary dynamics of DENV 4 genotype I over a 60-year period[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(7): e0007592.
- [9] Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control[J]. Med Armed Forces India, 2015, 71(1): 67-70.

- [10] Surendran SN, Velupillai T, Eswaramohan T, et al. Salinity tolerant *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*-Infection with dengue virus and contribution to dengue transmission in a coastal peninsula[J]. Vector Borne Dis, 2018, 55(1):26-33.
- [11] Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, new edition[C]. Geneva; WHO, 2009.
- [12] Nobori H, Uemura K, Toba S, et al. Identification of quinolone derivatives as effective anti-dengue virus agents[J]. Antiviral Res, 2020(184):104969.
- [13] Naik NG, Wu HN. Mutation of putative N-glycosylation sites on dengue virus Ns4b decreases RNA replication[J]. J Virol, 2015, 89(13):6746-6760.
- [14] Dechtawewat T, Roytrakul S, Yingchutrakul Y, et al. Potential phosphorylation of viral nonstructural protein 1 in dengue virus infection[J]. Viruses, 2021, 13(7):1393.
- [15] Pitcher TJ, Sarathy VV, Matsui K, et al. Functional analysis of dengue virus (DENV) type 2 envelope protein domain 3 type-specific and DENV complex-reactive critical epitope residues[J]. J Gen Virol, 2015, 96(2):288-293.
- [16] McElroy KL, Santiago GA, Lennon NJ, et al. Endurance, refuge, and reemergence of dengue virus type 2, Puerto Rico, 1986-2007[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(1):64-71.
- [17] Aviles-Vergara PA, Trujillo-Correa A, Gomez-Suarez LA, et al. DENV and ZIKV detection in patients with acute febrile syndrome in Cordoba, Colombia[J]. Int Infect Dis, 2020, 99:458-465.
- [18] Cabrera-Batista B, Skewes-Ramm R, Fermin CD, et al. Dengue in the Dominican Republic: epidemiology for 2004[J]. Microsc Res Tech, 2005, 68(3-4):250-254.
- [19] Carrillo-Valenzo E, Danis-Lozano R, Velasco-Hernandez JX, et al. Evolution of dengue virus in Mexico is characterized by frequent lineage replacement[J]. Arch Virol, 2010, 155(9):1401-1412.
- [20] Brown MG, Salas RA, Vickers IE, et al. Dengue virus serotypes in Jamaica, 2003-2007[J]. West Indian Med, 2011, 60(2):114-119.
- [21] De Simone TS, Nogueira RM, Araujo ES, et al. Dengue virus surveillance: the co-circulation of DENV-1, DENV-2 and DENV-3 in the State of Rio de Janeiro, Brazil[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2004, 98(9):553-562.
- [22] Del Valle-Mendoza J, Vasquez-Achaya F, Aguilar-Luis MA, et al. Unidentified dengue serotypes in DENV positive samples and detection of other pathogens responsible for an acute febrile illness outbreak 2016 in Cajamarca, Peru[J]. BMC Res Notes, 2020, 13(1):467.
- [23] Uzcatogui NY, Comach G, Camacho D, et al. Molecular epidemiology of dengue virus type 3 in Venezuela[J]. Gen Virol, 2003, 84(6):1569-1575.
- [24] Brustolin M, Santamaria C, Napp S, et al. Experimental study of the susceptibility of a European *Aedes albopictus* strain to dengue virus under a simulated Mediterranean temperature regime[J]. Med Vet Entomol, 2018, 32(4):393-398.
- [25] Barzon L, Gobbi F, Capelli G, et al. Autochthonous dengue outbreak in Italy 2020: clinical, virological and entomological findings[J]. Travel Med, 2021, 28(8):taab130.
- [26] Tarnagda Z, Cisse A, Bicaba BW, et al. Dengue fever in Burkina Faso, 2016[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(1):170-172.
- [27] Kolawole OM, Seriki AA, Irekeola AA, et al. The neglect and fast spread of some arboviruses: A note for healthcare providers in Nigeria[J]. Diseases, 2018, 6(4):99.
- [28] Dieng I, Cunha M, Diagne MM, et al. Origin and spread of the dengue virus type 1, genotype V in Senegal, 2015-2019[J]. Viruses, 2021, 13(1):57.
- [29] Calvez E, Bounmany P, Baliere C, et al. Using Background Sequencing Data to Anticipate DENV-1 Circulation in the Lao PDR[J]. Microorganisms, 2021, 9(11):2263.
- [30] Manandhar KD, McCauley M, Gupta BP, et al. Whole genome sequencing of dengue virus serotype 2 from two clinical isolates and serological profile of dengue in the 2015-2016 Nepal outbreak[J]. Am Trop Med Hyg, 2021, 104(1):115-120.
- [31] Zaki A, Perera D, Jahan SS, et al. Phylogeny of dengue viruses circulating in Jeddah, Saudi Arabia; 1994 to 2006[J]. Trop Med Int Health, 2008, 13(4):584-592.
- [32] Hamel R, Surasombattana P, Wichit S, et al. Phylogenetic analysis revealed the co-circulation of four dengue virus serotypes in Southern Thailand[J/OL]. PLoS One, 2019, 14(8):e0221179.
- [33] Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, et al. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia[J]. Int J Infect Dis, 2021(102):152-154.
- [34] Aubry M, Mapotoeke M, Teissier A, et al. Dengue virus serotype 2 (DENV-2) outbreak, French Polynesia, 2019[J]. Euro Surveill, 2019, 24(29):1900407.
- [35] Darcy AW, Kanda S, Dalipanda T, et al. Multiple arboviral infections during a DENV-2 outbreak in Solomon Islands[J]. Trop Med Health, 2020, 48:33.
- [36] Coronel-Martinez DL, Park J, Lopez-Medina E, et al. Immunogenicity and safety of simplified vaccination schedules for the CYD-TDV dengue vaccine in healthy individuals aged 9-50 years (CYD65): a randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(4):517-528.
- [37] Sundaram AK, Ewing D, Blevins M, et al. Comparison of purified psoralen-inactivated and formalin-inactivated dengue vaccines in mice and nonhuman primates[J]. Vaccine, 2020, 38(17):3313-3320.
- [38] Zaneti AB, Yamamoto MM, Sulczewski FB, et al. Dendritic cell targeting using a DNA vaccine induces specific antibodies and CD4<sup>+</sup> T cells to the dengue virus envelope protein domain III[J]. Front Immunol, 2019(10):59.
- [39] Govindarajan D, Meschino S, Guan L, et al. Preclinical development of a dengue tetravalent recombinant subunit vaccine: Immunogenicity and protective efficacy in nonhuman primates[J]. Vaccine, 2015, 33(33):4105-4116.
- [40] Manoff SB, Sausser M, Falk Russell A, et al. Immunogenicity and safety of an investigational tetravalent recombinant subunit vaccine for dengue: results of a Phase I randomized clinical trial in flavivirus-naïve adults[J]. Hum Vaccin Immun, 2019, 15(9):2195-2204.