

《登革热诊疗方案（2024年版）》解读

李炜¹ 蒋荣猛²

【摘要】登革热是由登革病毒引起的一种急性虫媒传染病，其临床特征为突起发热、全身疼痛、皮疹、出血及白细胞减少等，重症患者多伴有多脏器严重损伤，甚至死亡。我国登革热疫情有向全国各地蔓延的趋势，部分内陆省份医师对登革热的早期诊断及重症救治经验不足。为进一步规范登革热临床诊疗工作，国家卫生健康委员会和国家中医药局在《登革热诊疗指南（2014年版）》（第2版）基础上，结合国内外研究进展和诊疗经验，制订了《登革热诊疗方案（2024年版）》。此版诊疗方案较2014版诊疗指南主要在发病机制、诊断标准、治疗原则等方面做了较多的更新，本文主要在上述方面进行解读，旨在提高医疗质量，降低重症率和病死率。

【关键词】登革热；重症登革热；诊疗方案；解读

Interpretation of diagnosis and treatment scheme for dengue fever (2024 edition) Li Wei¹, Jiang Rongmeng².

¹Department of Hepatology, ²Diagnosis and Treatment Center of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Jiang Rongmeng, Email: 13911900791@163.com

【Abstract】Dengue fever is an acute arbovirus-borne infectious disease caused by dengue virus. Its clinical characteristics include sudden fever, generalized pain, rash, hemorrhage and leukopenia. Severe cases often accompany severe multi-organ damage and even death. The dengue fever epidemic in China has a tendency to spread across the country, and some inland provinces have insufficient experience in early diagnosis and treatment of severe cases. To further standardize the clinical diagnosis and treatment of dengue fever, based on the “Guidelines for the diagnosis and treatment of dengue fever (2014 edition) (2nd edition)”, combined with domestic and international research progress and diagnostic and treatment experience, the “Diagnosis and treatment scheme for dengue fever (2024 edition)” was formulated by the National Health Commission (NHC) and the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Based on this version of the diagnosis and treatment scheme, this article interprets the pathogenesis, diagnostic definition and treatment principles, with the aim of improving medical quality, reducing severe illness and mortality rates.

【Key words】Dengue fever; Severe dengue fever; Diagnosis and treatment scheme; Interpretation

登革热（dengue fever, DF）是一种虫媒性传染病，由登革病毒（dengue virus, DENV）引起，通过伊蚊传播，在我国主要由埃及伊蚊和白纹伊蚊传播^[1]。

登革热流行于全球100多个国家和地区，主要是热带和亚热带地区^[2-3]。登革热在全球流行范围不断

扩大，登革热的发病率在过去50年间增加了30倍，为严重的全球性公共问题^[4]。全球约40亿人存在感染危险，约9 600万人出现不同的临床症状^[3,5]。全球平均病死率为0.1%~1%，但重症病例（登革出血热/休克综合征）病死率可达20%以上^[6-8]。目前登革热尚无有效的抗病毒药物，针对登革病毒的疫苗仍在研发中，巴西、印度尼西亚和泰国等国家试点接种登革疫苗，但接种率较低，但其有效性及安全性仍在观察中^[9]。

1978年，我国广东省佛山市首次暴发登革热疫情，随后云南省、海南省、浙江省、福建省和广西壮族自治区等省份也出现过登革热暴发或流行^[10-11]，

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.02.001

基金项目：2024年首都卫生发展科研专项（No. 首发2024-1-2172）；北京市高层次公共卫生技术人才建设项目学科带头人（No. 2022-学科带头人-01-02）；公共卫生人才培养支持项目

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心¹、感染性疾病中心²

通信作者：蒋荣猛，Email: 13911900791@163.com

主要由缅甸、老挝、泰国和菲律宾等东南亚国家输入^[11]。我国广东省于2014年曾暴发大规模登革热疫情,全国报告病例4.6万人,病死率1.3/10 000^[2]。

由于输入性病例的常年传入,我国内陆大部分省份也出现了登革热病例,如河南省和山东省均有登革热输入病例的报道^[2, 10, 12]。重症登革热患者往往出现多脏器衰竭甚至休克,病死率高^[13]。临床医师对首例登革热的诊断和隔离不及时,在有伊蚊活跃的地区,存在引发本土传播的风险。如果早期诊断及重症救治经验不足,会增加重症和死亡风险。国家卫生健康委员会和国家中医药管理局对《登革热诊疗指南(2014年版)》(第2版)进行了修订,制定了《登革热诊疗方案(2024年版)》。该方案中主要在登革热的发病机制、诊断标准以及治疗方案等方面做了较多的更新,本文重点对上述更新内容进行解读,旨在提高登革热患者的疗效,降低重症率和病死率。

一、登革热发病机制的研究进展

尽管登革热的发病机制尚未完全明确,2024版诊疗方案仍对登革热的发病机制做了详细的阐述。登革病毒属于黄病毒科(Flaviviridae)中的黄病毒属(Flavivirus),已知有4种血清型(DENV-1、DENV-2、DENV-3和DENV-4)^[1, 13]。这4种血清型之间存在一定的遗传变异,感染不同血清型的病毒可能引起不同的临床表现和免疫反应。登革病毒为单股正链RNA,长度大约为10 700个核苷酸,可编码3种结构蛋白:包膜蛋白(E)、膜蛋白(M)及核壳蛋白(C),以及7种非结构蛋白(NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B和NS5)^[2, 13]。NS1在急性期血清中大量存在,具有高度敏感性和特异性,常用于早期检测登革病毒感染^[13]。

登革病毒入侵人体后,首先在单核-巨噬细胞系统内进行复制。病毒在其中增殖后进入血液循环,形成第1次病毒血症^[13]。随后,病毒定植于网状内皮系统和淋巴组织,在单核细胞、巨噬细胞及肝脏Kupffer细胞中继续扩增。当扩增到一定程度时,再次入血,形成第2次病毒血症^[13]。

在此过程中,登革病毒与抗体形成免疫复合物,激活补体系统及凝血系统,引起血管通透性增加、血管扩张、充血、有形成分外渗,即血管渗漏综合征,造成血液浓缩、出血及休克等^[13-14]。此外,登革病毒还可抑制骨髓中血小板和白细胞的生

成,进一步加重出血倾向^[13]。

登革病毒具有对免疫细胞、内皮细胞和组织的广泛嗜性。病毒首先感染的是皮肤中的朗格汉斯细胞,随后扩散至单核巨噬细胞,进而传播至整个淋巴系统。在这一过程中,血管内皮细胞是登革病毒感染靶细胞之一,病毒感染可诱导血管内皮细胞的活化、炎症反应以及细胞凋亡^[15-16]。

抗体依赖性感染增强(antibody dependent enhancement, ADE)被认为是重症登革热的发病机制之一^[17-19]。ADE多发生于血清型不同的二次感染。然而,并非所有的二次感染均会出现这种现象,这与病毒的血清型、个体的免疫状态及其他因素相关^[20]。登革病毒表面存在型特异性抗原决定簇以及群特异性抗原决定簇^[21-22],型特异性抗原决定簇可诱导产生中和抗体,群特异性抗原决定簇诱导产生的抗体对登革病毒感染具有增强作用^[23-25]。这些增强型抗体与病毒颗粒结合后,可以通过免疫细胞表面的Fc受体吸附到细胞上,从而极大提高了病毒感染细胞的效率^[23, 25]。

有报道显示,重症登革热患者体内常出现带有琥珀基化Fc聚糖的IgG1,这种琥珀基的修饰使得IgG1与活化的FcR3A受体的亲和力增强,而这一现象与血小板减少症的发生显著相关^[26-27]。

感染登革病毒后,各类T淋巴细胞会被激活并释放大量细胞因子,形成细胞因子风暴^[28-29],这些细胞因子使毛细血管通透性增加、血浆渗漏,并激活补体系统和凝血系统。交叉反应性T淋巴细胞的活化被认为是促进登革病毒感染的关键因素,尤其是对重症登革热的发生^[30-32]。既往研究显示,重症登革热患者CD8⁺T淋巴细胞活化程度明显高于普通登革热患者^[33-35],表明具有型交叉反应的CD8⁺T淋巴细胞可能是导致登革病毒二次感染引发免疫反应的重要因素。

二、诊断标准的更新

2024版诊疗方案中更新了诊断标准,以提高对该疾病的识别和管理能力。

1. 疑似病例:2024版诊疗方案中疑似病例的定义给出了明确的时间范围:即在发病前14天曾到过登革热流行区,或在工作场所或居住地周围的1个月内出现过登革热病例,且有登革热的临床表现^[13]。这一时间范围的明确界定有助于提高对疑似病例的识别率,便于及时采取相应的防控措施。

2. 临床诊断病例: 2024版诊疗方案较2014年版诊疗指南增加了NS1抗原检测的阳性结果作为临床诊断的依据。

3. 确诊病例: 需要指出的是, 确诊病例的定义去掉了NS1抗原检测阳性这一选项。

4. 重症登革热: 与2014版诊疗指南相比, 2024版诊疗方案对重症登革热患者的严重器官损害进行了说明, 明确了肝脏严重损伤的定义, 即血清丙氨酸氨基转移酶和(或)天门冬氨酸氨基转移酶 $> 1\ 000\ \text{IU/L}$ 或总胆红素 $> 85.5\ \mu\text{mol/L}$ 。此外, 肾损伤的具体定义为血清肌酐 $> 176.8\ \mu\text{mol/L}$ 或高于正常值上限并超出基线2倍, 或尿量 $< 0.5\ \text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 持续至少24 h。2024版诊疗方案与2014年诊疗指南相比, 在重症登革热诊断中增加了脊髓炎、横纹肌溶解、吉兰-巴雷综合征和急性胰腺炎等新的病症。

5. 重症高危人群: 根据我国广东省等地区登革热临床研究结果, 我国重症登革热患者与其他流行地区临床特点有所不同, 高风险人群也有所不同。如我国病例多为输入性, 儿童感染病例少, 儿童重症病例也很少。幼儿可以从母体获得特异性抗体, 当感染登革病毒时可能类似于二次感染^[36-38]。在东南亚登革热常年流行的国家, 发病人群以儿童及青少年为主^[39], 而在中国, 发病多集中在20~50岁人群^[2]。2024版诊疗方案未将儿童列为高危人群。

6. 重症预警指标: 在重症早期预警指标方面, 2024版诊疗方案增加了临床预警指标, 如高热时间超过1周。实验室预警指标则明确定义了发病早期血小板快速下降的具体数值($< 50 \times 10^9/\text{L}$)及低蛋白血症的具体数值($< 30\ \text{g/L}$)^[13]。

以上1~6条更新不仅为临床医生提供了更为清晰的指导, 也为登革热的早期识别和干预提供了重要依据, 旨在降低重症病例的发生率, 提高患者的生存率。

7. 并发症: 较2014年版诊疗指南, 2024版诊疗方案在重症登革热的并发症部分进行了较大篇幅的描述, 以便于早期识别。

三、规范的治疗

登革热的治疗原则为早发现、早诊断和早治疗^[13]。早期发现重症病例及早救治是降低病死率的关键。目前尚无有效抗病毒药物, 以对症支持治疗为主。

2024年版诊疗方案继续强调防蚊隔离的重要性, 并明确了实施防蚊隔离的具体措施^[13]: 即病程

超过5 d, 且体温自然降至正常状态超过24 h, 可考虑解除隔离。治疗方案依然分为3个方面: 一般治疗、对症治疗以及重症登革热的治疗。

在一般治疗部分^[13], 强调需密切监测重症早期预警指标。对于血小板计数下降显著的患者, 应谨慎进行有创操作, 避免出血事件的发生。在治疗过程中, 应避免滥用抗菌药物。但对重症患者应警惕继发细菌和真菌感染的可能, 临床上要加强监测, 有继发感染证据时, 及时使用抗菌药物。

在对症治疗方面^[13], 退热以物理降温为主, 高热持续不退的病例应避免使用阿司匹林, 但可以适量使用对乙酰氨基酚等退热药物。轻症患者可给予口服补液, 但对于呕吐频繁、进食困难或血压偏低的患者应及时静脉补液。

在重症登革热的治疗中^[13], 特别重视液体管理。当血浆渗漏情况减轻且病情稳定时, 应减少补液。若出现休克, 则应迅速进行液体复苏, 强调3 h内液体复苏原则。对于出现严重渗漏综合征且伴有低蛋白血症的患者, 应给予输注人血白蛋白。如果条件允许, 建议密切监测乳酸水平。2024年版诊疗方案中明确了输注血制品的参考范围, 对于出血严重且血红蛋白 $< 70\ \text{g/L}$ 的病例, 可输注浓缩红细胞; 对于血小板计数 $< 30 \times 10^9/\text{L}$ 的出血病例, 可及时输注新鲜血小板。

有研究表明, 糖皮质激素在改善休克预后方面并无显著效果^[40], 但对于急性心肌炎的患者, 建议给予糖皮质激素或丙种球蛋白治疗^[13]。对于出现脑炎或脑病的患者, 也可考虑使用激素治疗, 以减轻脑组织炎症和水肿^[13]。

对于严重的脏器损伤, 需给予积极的对症治疗; 若出现中枢性呼吸衰竭, 应及时给予呼吸机等辅助通气支持^[13]; 对于严重肾损伤患者可给予血液净化治疗, 并尽量避免使用肾损害药物^[13]; 对于严重的肝损伤患者, 可给予保肝药物治疗, 对于肝衰竭患者可给予人工肝治疗, 并尽量避免使用肝损害药物^[13]。

2024版诊疗方案中1个显著特点是提供了详实的中药治疗方案, 这些方案根据登革热的不同临床分期及并发症进行辨证论治, 提供了许多针对性的中医治疗方案。

四、总结

在全球登革热疫情不断扩大的今天, 由于输

入性病例的常年存在,我国的登革热疫情有从东南沿海省份向内陆地区蔓延的趋势,因此,登革热早期诊断极其重要。一方面患者可以获得早期积极的救治,另一方面通过防蚊隔离最大程度保护未感染人群,由于登革病毒感染具有抗体依赖的感染增强效应,使登革热疫苗的研究面临极大的挑战,因此,正确有效地掌握现有检测手段及治疗方案尤为重要。2024版诊疗方案对登革热的诊断及治疗具有现实的指导价值。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 登革热诊疗指南(2014年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2014,41(5):292-294.
- [2] 中华医学会感染病学分会,中华医学会热带病与寄生虫学分会,中华中医药学会急诊分会. 中国登革热临床诊断和治疗指南[J]. 中华临床感染病杂志,2018,11(5):321-329.
- [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] Bhatt P, Jayaram A, Varma M, et al. Kinetics of dengue viremia and its association with disease severity: an ambispective study[J]. *Virusdisease*,2024,35(2):250-259.
- [6] Byard RW. Lethal dengue virus infection: A forensic overview[J]. *Am J Forensic Med Pathol*,2016,37(2):74-78.
- [7] Nielsen DG. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis[J]. *Viol J*,2009,6:211.
- [8] Gupta S, Agarwal A, Biswas D. Host genetic polymorphisms influencing susceptibility to dengue[J]. *DNA Cell Biol*,2018,37(10):805-807.
- [9] Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue vaccines: an update[J]. *Bio Drugs*,2022,36(3):325-336.
- [10] 张萌,何剑峰. 登革热流行趋势研究进展[J/CD]. 新发传染病电子杂志,2018,3(2):72-74.
- [11] 张复春. 中国登革热现状[J/CD]. 新发传染病电子杂志,2018,3(2):65-66.
- [12] Huang XY, Ma HX, Wang HF, et al. Outbreak of dengue fever in central China, 2013[J]. *Biomed Environ Sci*,2014,27(11):894-897.
- [13] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 登革热诊疗方案(2024年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2024,51(5):289-293.
- [14] 洪文昕,张复春. 登革热防治研究进展[J]. 中华传染病杂志,2019,37(10):635-640.
- [15] Coelho S, Rust NM, Vellasco L, et al. Contact system activation in plasma from dengue patients might harness endothelial virus replication through the signaling of bradykinin receptors[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*,2021,14(1):56.
- [16] Khaiboullina S, Uppal T, Kletenkov K, et al. Transcriptome profiling reveals pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase activation in Zika virus infected human umbilical vein endothelial cells[J]. *Front Pharmacol*,2019,10:642.
- [17] Mikita CP, Padlan EA. Can we find a possible structural explanation for antibody-dependent enhancement of dengue virus infection resulting in hemorrhagic fever[J]. *Med Hypotheses*,2016,88:49-52.
- [18] Renner M, Flanagan A, Dejnirattisai W, et al. Characterization of a potent and highly unusual minimally enhancing antibody directed against dengue virus[J]. *Nat Immunol*,2018,19(11):1248-1256.
- [19] Moi ML, Lim CK, Kotaki A, et al. Development of an antibody-dependent enhancement assay for dengue virus using stable BHK-21 cell lines expressing Fc gammaR II A[J]. *J Virol Methods*,2010,163(2):205-209.
- [20] Dash MK, Samal S, Rout S, et al. Immunomodulation in dengue: towards deciphering dengue severity markers[J]. *Cell Commun Signal*,2024,22(1):451.
- [21] 林亚英,温坤,郭勇晖,等. I-IV型登革病毒包膜蛋白B细胞中和表位的鉴定[J]. 病毒学报,2015,31(6):665-673.
- [22] Mazumder R, Hu ZZ, Vinayaka CR, et al. Computational analysis and identification of amino acid sites in dengue E proteins relevant to development of diagnostics and vaccines[J]. *Virus Genes*,2007,35(2):175-186.
- [23] Smith SA, Nivarthi UK, de Alwis R, et al. Dengue virus prM-specific human monoclonal antibodies with virus replication-enhancing properties recognize a single immunodominant antigenic site[J]. *J Virol*,2016,90(2):780-789.
- [24] Montecillo-Aguado MR, Montes-Gómez AE, García-Cordero J, et al. Cross-reaction, enhancement, and neutralization activity of dengue virus antibodies against Zika virus: A study in the Mexican population[J]. *J Immunol Res*,2019,2019:7239347.
- [25] Smith SA, de Alwis AR, Kose N, et al. The potent and broadly neutralizing human dengue virus-specific monoclonal antibody 1C19 reveals a unique cross-reactive epitope on the bc loop of domain II of the envelope protein[J]. *mBio*,2013,4(6):e00873-13.
- [26] Wang TT, Sewatanon J, Memoli MJ, et al. IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIA binding determine disease severity[J]. *Science*,2017,355(6323):395-398.
- [27] Dempsey LA. Anti-dengue IgG1[J]. *Nat Immunol*,2017,18(3):254.
- [28] Yang W, Yan H, Ma Y, et al. Lower activation-induced T-cell apoptosis is related to the pathological immune response in secondary infection with hetero-serotype dengue virus[J]. *Immunobiology*, 2016,221(3):432-439.
- [29] Michels M, de Mast Q, Netea MG, et al. Normal free interleukin-18 (IL-18) plasma levels in dengue virus infection and the need to measure both total IL-18 and IL-18 binding protein levels[J]. *Clin Vaccine Immunol*,2015,22(6):650-655.
- [30] Dong T, Moran E, Vinh Chau N, et al. High pro-inflammatory cytokine secretion and loss of high avidity cross-reactive cytotoxic T-cells during the course of secondary dengue virus infection[J]. *PLoS One*,2007,2(12):e1192.
- [31] Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*,2008,225:300-313.
- [32] Diniz DG, Fôro CA, Turiel MC, et al. Environmental influences on antibody-enhanced dengue disease outcomes[J]. *Mem Inst Oswaldo*

- Cruz,2012,107(8):1021-1029.
- [33] de Matos AM, Carvalho KI, Rosa DS, et al. CD8⁺ T lymphocyte expansion, proliferation and activation in dengue fever[J]. PLoS Negl Trop Dis,2015,9(2):e0003520.
- [34] Azeredo EL, Zagne SM, Alvarenga AR, et al. Activated peripheral lymphocytes with increased expression of cell adhesion molecules and cytotoxic markers are associated with dengue fever disease[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz,2006,101(4):437-449.
- [35] Estrada-Jiménez T, Flores-Mendoza L, Ávila-Jiménez L, et al. Low activation of CD8(+) T cells in response to viral peptides in mexican patients with severe dengue[J]. J Immunol Res,2022,2022:9967594.
- [36] Burnett MW. Dengue infections[J]. J Spec Oper Med,2013,13(2):64-68.
- [37] Khalil SM, Tonkin DR, Mattocks MD, et al. A tetravalent alphavirus-vector based dengue vaccine provides effective immunity in an early life mouse model[J]. Vaccine,2014,32(32):4068-4074.
- [38] Martínez Gómez JM, Ong LC, et al. Maternal antibody-mediated disease enhancement in type I interferon-deficient mice leads to lethal disease associated with liver damage[J]. PLoS Negl Trop Dis,2016,10(3):e0004536.
- [39] Sharp TM, Tomashek KM, Read JS, et al. A new look at an old disease: recent insights into the global epidemiology of dengue[J]. Curr Epidemiol Rep,2017,4(1):11-21.
- [40] Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection[J]. Cochrane Database Syst Rev,2014,2014(7):CD003488.
- (收稿日期: 2025-01-18)
(本文编辑: 孙荣华)

李炜, 蒋荣猛. 《登革热诊疗方案(2024年版)》解读[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2025,19(2):65-69.

