

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.033

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250613.1139.005\(2025-06-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250613.1139.005(2025-06-13))

登革热生物标志物及其抗病毒药的研究进展*

朱耐伟¹, 罗声栋¹, 卢姗姗¹, 白冰珂^{2△}

(解放军总医院第五医学中心:1. 感染病医学部;2. 疾病预防控制科, 北京 100039)

[摘要] 登革热是一种由登革病毒(DENV)感染引起的虫媒传染病,主要通过埃及伊蚊和白纹伊蚊传播。近年,由于气候变化、城市化进程加快及国际旅行频繁等因素,导致新发病例和死亡率明显上升。登革热早期症状缺乏特异性,导致早期诊断困难。目前,尚无特效抗 DENV 药物,临床上以支持疗法为主。该文就登革热的最新流行状况、生物标志物筛选、抗病毒药物研发及预防控制策略进行综述,重点强调了识别有效生物标志物和加速抗 DENV 药物研发的重要性,旨在为制订更有效的防控措施提供科学依据和技术支持,以应对登革热带来的公共卫生挑战。

[关键词] 登革热;登革病毒;生物标志物;抗病毒药物;预防控制

[中图分类号] R183.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2186-07

Research progress of biomarkers and antiviral drugs for dengue fever*

ZHU Naiwei¹, LUO Shengdong¹, LU Shanshan¹, BAI Bingke^{2△}

(1. Medical Department of Infectious Diseases; 2. Department of Disease Prevention and Control, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

[Abstract] Dengue fever is an arboviral infectious disease caused by the dengue virus(DENV), primarily transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. In recent years, due to factors such as climate change, accelerated urbanization and frequent international travel, this has led to a significant increase in new cases and mortality rates. The early symptoms of dengue fever lack specificity, which leads to be difficult for early diagnosis. At present, there is no specific anti-DENV drug, and in clinical practice, the supportive therapy is the main approach. This article reviews the latest epidemiological situation, biomarker screening, antiviral drug study and development, and prevention and control strategies for dengue fever. It emphasizes the importance of identifying the effective biomarkers and accelerating the study and development of antiviral drugs in order to provide the scientific evidence and technical support for more effective prevention and control measures to address the public health challenges posed by dengue fever.

[Key words] dengue fever; dengue virus; biomarkers; antiviral drugs; prevention and control

登革热是携带登革病毒(dengue virus, DENV)的埃及伊蚊和白纹伊蚊叮咬人类而引发的一种虫媒传染病^[1]。近年来,随着国际旅行频率增加和气候变暖加剧,登革热的流行范围不断扩大。如今,在热带和亚热带地区的许多国家,该疾病已成为引发严重病症和死亡的一个重要因素^[2]。在中国,登革热主要集中在南方沿海及与东南亚接壤地区,尤其在广东和云南边境更为严重,其发病率与境外输入病例密切相关^[3]。因此,登革热已成为全球不可忽视的公共卫生问题。本文综述了登革热的最新流行状况、生物标志物筛选、抗 DENV 药物研发及预防控制策略的最新

研究进展,旨在促进对登革热的全面了解,为防控措施的制订提供参考依据。

1 登革热流行趋势

1.1 2023—2024 年美洲爆发

目前,登革热在全球范围内广泛流行。在非洲,患病人数在过去 40 年中稳步增加^[4]。至 2019 年,全球报告登革热的患者数达到了历史峰值,影响了 129 个国家和地区,2020—2022 年登革热报告患者数略有下降^[5]。然而,2023 年,超过 80 个国家和地区报告了 500 多万例病例,死亡人数超过 5 000 例^[6]。2023—2024 年,美洲地区经历了一次严重的登革热疫情,病

* 基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2305002);解放军总医院青年自主创新科学基金(22QNFC026)。△ 通信作者, E-mail: apple_horse@163.com。

例数达到了历史最高点^[7]。2024 年 1—3 月,美洲地区登革热感染人数达到了数百万例,超 1 000 例死亡,是 2023 年同期的 3 倍。截至 2024 年 5 月中旬,美洲地区又新增 23.5 万病例,死亡 190 例,主要集中在南美洲的阿根廷、巴西和巴拉圭等国家^[8]。泛美卫生组织主任 Jarbas BARBOSA 博士指出,气温上升、极端天气及人口增长等因素加剧了蚊子繁殖和病毒传播^[9]。通常在每年下半年天气变暖时才会出现登革热病例增加的北半球国家,在 2024 年上半年也出现了 DENV 感染人数的激增^[10]。2024 年 9 月,在美洲地区检测到了 4 种 DENV 血清型的流行,甚至有 9 个国家报告了 4 种 DENV 血清型同时传播。秘鲁是疫情较为严重的地区之一^[11],DENV-1 自 2019 年起快速传播,并在 2022 年广泛扩散至其他区域。同年,DENV-2 也在秘鲁迅速蔓延,导致超过 27.4 万例感染和 441 例死亡^[12]。2024 年,登革热病例在波多黎各激增,DENV-3 成为主要流行的病毒类型,并且在墨西哥、中美洲和加勒比海部分地区甚为流行,导致较高的住院率和病死率^[13]。因此,登革热的全球流行反映出气候变化、城市化等因素对公共卫生的挑战。美洲地区多种 DENV 血清型同时传播,加大了防控难度和医疗负担。这提醒应加强国际协作、推进综合防控、完善疾病监测体系,以有效应对登革热带来的全球健康威胁。

1.2 其他地区登革热疫情概览

在东南亚,旅游业的发展促进了 DENV 的传播^[14]。2023 年,孟加拉国、泰国及尼泊尔等国家报告病例数明显增加^[15-16],并出现了多种病毒血清型循环流行^[17]。截至 2023 年 11 月,孟加拉国报告了 308 167 例病例,相较 2022 年的 62 382 例大幅上升;泰国的登革热病例数从 2022 年的 46 678 例急剧上升至 2023 年的 136 655 例。同期,孟加拉国的病死率也从 0.45% 上升到了 0.52%,泰国从 0.07% 上升至 0.11%^[18]。在地中海区域,4 种病毒血清型均有传播^[19-20]。尽管在欧洲登革热主要与旅行相关而非地方病,但意大利、法国和西班牙等多个国家也报告了本土病例。2023 年,白纹伊蚊分布范围扩大,加剧了登革热的传播^[21]。此外,在 2023 年,西太平洋区域的 8 个国家和地区报告了超过 50 万例登革热病例,其中 750 例死亡,菲律宾和越南最严重^[22-23]。太平洋岛屿国家和地区登革热病例数也较前一年增加了 37%^[24-25]。面对登革热带来的全球性威胁,亟待采取一系列综合性措施以减缓其传播速度。因不同地区的社会经济背景、公共卫生基础设施及环境条件不同,要求在制订防控策略时必须考虑地区差异性和特殊性,以实现更为精准有效地干预。

2 生物标志物的识别

2.1 登革热早期诊断标志物

近年来,利用生物标志物对疾病进行早期诊断已成为重要的研究方向。PAUL 等^[26]通过分析 NCBI GEO 数据库中的微阵列数据,识别出 163 个与登革热相关的潜在生物标志物基因。DE ARRUDA 等^[27]指出,IL-2、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)和 IFN- γ 不仅能有效区分登革热与其他发热性疾病,还能识别原发性与继发性登革热感染。也有研究显示,环状 RNA hsa_circ_0006459 在 DENV 感染期间表达水平明显改变,具有作为早期 DENV 感染标志物的潜力^[28]。非结构蛋白 1(nonstructural protein 1, NS1)是判断 DENV 感染的重要指标,对登革热的早期诊断也有重要意义^[29]。中性粒细胞通过释放中性粒细胞胞外捕网、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-8 参与登革热的发病^[30]。OU 等^[31]发现中性粒细胞浸润水平的动态变化可有效预测疾病进展。同时,中性粒细胞胞外捕网的激活与 Fc γ 受体(Fc-gamma receptor, Fc γ R)及 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)通路相关,表明中性粒细胞的激活和耗竭对登革热免疫反应也有重要作用。此外,登革热患者的血管生成素样蛋白 4(angiopoietin-like 4 protein, ANGPTL4)水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[32],这一发现提示 ANGPTL4 可能成为潜在的生物标志物用于疾病监测。综上所述,近年来针对登革热生物标志物的研究取得了多项进展,为疾病的早期诊断和病情监测提供了潜在工具。

2.2 重症登革热标志物

DENV 感染可导致严重并发症甚至死亡。在重症感染期,TLR2、TNF- α 、IFN-I、IL-6、IL-8、IL-17 和 IL-10 呈高表达状态,为评估疾病的严重程度提供了预警^[33]。PRAJAPATI 等^[34]研究指出,IL-6、IL-10 和 IFN- β 水平的变化与疾病严重程度密切相关,显示出作为重症登革热预测标志物的潜力。同时, GHOSH 等^[35]发现巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)、可溶性肿瘤坏死因子受体 I(soluble tumor necrosis factor receptor I, sTNFRI)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素 2(angiopoietin 2, ANGPT2)等炎症介质在识别重症登革热方面也具有临床价值。血浆渗漏是重症登革热患者常见的临床表现。研究表明, C-X-C 基序趋化因子 11(CXC motif chemokine ligand 11, CXCL11)、血清

淀粉样蛋白 A、血管细胞黏附分子-1 和 IL-33 受体的水平与登革热患者血浆渗漏发生风险明显相关^[36],为预测重症登革热提供了潜在工具。此外,研究还发现 TNF 超家族成员 15、纤溶酶原激活物抑制剂-2、C-C 基序趋化因子配体 7、乌头酸脱羧酶 1、金属硫蛋白 1G 和肌球蛋白轻链激酶等也是潜在的重症登革热生物标志物^[37]。临床上早期进行超声检查也有助于预测重症登革热的发生^[38]。尽管 NS1 在登革热病程进展中具有重要作用^[39],但 NS1 与凝血酶结合形成的复合体(NS1-thrombin complex, NST)能更准确地预测从无预警信号的登革热发展到有预警信号的登革热,甚至到重症登革热^[40]。此外,靶向未成熟病毒的抗体通过简便经济的 ELISA 检测方法也实现了早期预测^[41],而在二次感染中,CXCL5、CXCL9 和 CCL17 水平明显高于初次感染,提示可作为重症登革热的潜在生物标志物^[42]。总之,DENV 感染引发的重症并发症涉及多种生物标志物的动态变化,未来需结合多指标建立精准预测模型,以提升临床判断与防控效率。

3 抗 DENV 药物筛选进展

3.1 从天然产物到计算机辅助设计

在对 DENV 的研究过程中,确定了多种有前景的候选药物。WEI 等^[43]利用 Topscience 和 Target-Mol 数据库从 110 万种化合物中识别出 47 种具有高结合自由能的化合物。经过细胞抗病毒检测和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)活性检测,发现 4 种化合物能明显降低 DENV 活性。随后该团队利用 Uni-VSW 模块和分子动力学模拟分析,确定了 23 个具有较好结合自由能的候选物,为开发新型抗 DENV 药物提供了重要线索^[44]。WANG 等^[45]基于对 RdRp 保守序列的研究,发现了 3 种苯并噻吩衍生物,不仅对 DENV 表现出明显抑制作用,对西尼罗河病毒和寨卡病毒也有效,这为开发广谱抗病毒药物提供了新思路。YI 等^[46]发现 1 种化合物可作为真核翻译起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)激活剂,通过抑制 DENV E 蛋白的表达,表现出明显的抗 DENV 活性,具有开发为抗 DENV 药物的潜力。同时,PHUNYAL 等^[47]从约 2 000 种黄酮类化合物中筛选出 5 种化合物,这些化合物对 DENV-2 的 NS5 蛋白显示出比天然配体和对照药物更高的亲和力,是潜在的抗 DENV 药物。AGRAWAL 等^[48]在 300 万种化合物中筛选出 2 种小分子化合物,对 4 种 DENV 血清型均表现出相似的亲和力。RODRIGUEZ ARARAT 等^[49]也通过计算机模拟发现 12 种类似物具有较高的结合自由能,且优于 RdRp 抑制剂利巴韦林。NIU 等^[50]设计并开发了 10 种形态修饰的 Vivo-Morpholi-

nos 核酸药物,通过精确靶向 DENV 3'-UTR 展示了明显的抗病毒效果。此外,甲氧基黄酮类化合物作为 DENV NS2B-NS3 蛋白酶抑制剂,也有明显的抗病毒活性^[51]。综上,不同筛选方法筛选出的多种候选药物展现出抗 DENV 潜力,为新型药物开发提供了重要线索。多学科合作与计算化学在其中发挥关键作用,未来需进一步验证各种抗 DENV 药物的有效性和安全性,推动临床转化。

3.2 针对宿主因子的抗病毒药物研发

DENV 感染过程主要利用宿主的蛋白、代谢途径如脂质代谢、激酶、伴侣蛋白、离子通道和蛋白酶体进行自我增殖。抑制这些宿主元素则可以阻断病毒复制,以此思路可以开发抗病毒药物^[52]。锌指蛋白 36 样家族成员 ZFP36L1 和 ZFP36L2 可通过不同的 RNA 降解途径调节细胞 mRNA 并对抗 DENV 感染,为新型药物设计提供了思路^[53]。DENV NS1 通过增加未感染细胞膜上的脂筏数量促进病毒传播,而载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)及其模拟物肽 4F 能减少脂筏,从而阻止 DENV 感染,表明 ApoA1 或其模拟物可能成为抗 DENV 感染的有效药物^[54]。热休克因子 1(heat shock transcription factor 1, Hsf1)调控的小型热休克蛋白基因级联反应作为一种早期防御机制可对抗基孔肯雅病毒感染,并具有广泛的抗病毒活性,提示 Hsf1 是开发新型抗 DENV 药物的关键目标^[55]。QIAO 等^[56]发现信号肽是 DENV 感染的关键宿主因子,并进一步验证了其作为广谱抗病毒靶点的潜力。化合物 AT13148 能明显抑制 DENV 的 RNA 复制和翻译,表现出强大的抗病毒活性,为基于蛋白激酶 B(serine/threonine kinase, Akt)通路的抗 DENV 药物开发提供了重要的理论基础。因此,通过调控宿主元素可有效抑制 DENV 复制,多种化合物展现出抗病毒潜力,为新型药物开发提供了重要线索。未来研究需进一步验证这些靶点和化合物的有效性与安全性,推动其临床应用。

4 登革热预防策略

4.1 从驱蚊剂到综合管理

媒介控制在登革热的预防和管理中至关重要。其中,避蚊胺对蚊子有明显的驱避效果,但长期暴露可能对人体产生毒性反应。香茅油、柠檬桉油和丁香油对埃及伊蚊有效,但由于挥发快,效果有限。研究人员建议将精油与合成药物联合使用以提升驱蚊效果^[57-58]。此外,喷洒菊酯也能有效控制埃及伊蚊,但单独使用菊酯喷洒于窗帘后灭蚊效果却不佳。有针对性地在室内滞留喷洒菊酯类杀虫剂是一种有效的策略,能够在室内表面形成持久的杀虫剂膜,从而降低成蚊的存活率和病毒传播的风险。但单独依赖控

制幼虫不足以全面应对登革热的传播风险,需采用综合管理策略,结合多种控制手段^[8]。此外,处理附着在容器壁上的埃及伊蚊卵时,刷洗和擦洗容器内表面比传统的仅清空容器方法更为有效,能明显降低埃及伊蚊卵的存活率。同时,这些机械杀卵方法也减少了某些非目标双翅目昆虫卵的存活率。因此,在登革热防控工作中,特别是在处理水容器时,建议结合使用机械杀卵方法,以实现更精准且环保的害虫管理^[59]。综上所述,媒介控制在登革热防控中至关重要,需综合运用化学、物理及环境管理策略,结合新型方法提升防控效果,同时减少对环境 and 人体的影响,实现可持续的蚊媒控制。

4.2 从基因改造共生体到生态调控

通过基因改造蚊子共生体表达特异性效应分子,是预防蚊媒疾病传播的一种创新方法。研究显示,蝎素和突变磷脂酶 A2 这两种毒素能够精准识别并攻击目标病原体,减少对非目标生物的影响,能够在环境中保持较长时间的活性,确保长效保护^[60]。有研究采用了沃尔巴克氏菌的不相容昆虫技术,通过释放携带沃尔巴克氏菌的雄蚊,减少了埃及伊蚊数量,进而降低了登革热的传播风险^[61]。研究表明,蚊子需达到特定的 20-羟基脱皮酮(20E)蜕皮激素阈值才能启动蛹化进程。雄蚊的基础 20E 水平较高,比雌蚊更早进入蛹化阶段。因此,通过在特定发育阶段施加 20E,可以导致雌蚊特异性死亡。这一发现揭示了利用 20E 调节蚊子性别比例来减少蚊虫数量,从而控制蚊媒疾病的传播^[62]。利用天敌如蜻蜓和仰泳蟾来捕食蚊子的幼虫,也有助于减少蚊虫数量,降低疾病传播风险^[63]。综上,基因改造、共生菌调控、激素干预及天敌利用等防控策略在登革热媒介控制中展现出潜力,为实现高效及特异的蚊媒管理提供了新方向。

5 小结与展望

登革热因其广泛的流行性和潜在健康威胁,成为全球公共卫生的重要议题。近年来,科学家不仅发现了多种能准确反映病毒感染状态及病情进展的生物标志物,也探索了多种潜在的抗 DENV 药物,为未来抗 DENV 药物开发提供了新思路。未来应验证这些生物标志物和候选药物的有效性和安全性,并探索其在临床实践中的应用价值。同时,充分结合大数据分析 with 人工智能技术,提升登革热监测与预警系统的准确性和时效性,从而更好地指导公共卫生决策。此外,推行跨学科合作与技术创新,推动绿色可持续的蚊媒管理,将有助于降低登革热传播风险。最后,唯有通过多方协作,才能切实应对登革热带来的威胁,保护公众健康。

参考文献

- [1] DIANI E, LAGNI A, LOTTI V, et al. Vector transmitted flaviviruses; an antiviral molecules overview[J]. *Microorganisms*, 2023, 11 (10): 2427.
- [2] NGUYEN M, AN S, NGUYEN Y, et al. Design, synthesis, and biological activity of 1-1'-homologated adenosine derivatives [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13(7): 1131-1136.
- [3] NI H, CAI X, REN J, et al. Epidemiological characteristics and transmission dynamics of dengue fever in China[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8060.
- [4] HAPAIRAI L K, SAKETA S T, SINGH A, et al. The launch of the Pacific vector network: connecting Pacific island countries and areas to prevent and control vector-borne diseases[J]. *Parasit Vectors*, 2025, 18(1): 114.
- [5] ZHENG J X, TAN X, QUAN Y, et al. Temporal shifts in dengue epidemic in Guangdong Province before and during the COVID-19 pandemic: a Bayesian model study from 2012 to 2022[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2025, 19 (2): e0012832.
- [6] PEREIRA M R. Global rise in dengue transmission; 2023[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24 (3): 318-319.
- [7] DE ALMEIDA M T, MERIGHI D G S, VIGNARDI A B, et al. Latin America's dengue outbreak poses a global health threat[J]. *Viruses*, 2025, 17(1): 57.
- [8] ASTETE H, LORES MENDOZA C, LOPEZ SI-FUENTES V M, et al. A review of aedes aegypti control in Peru: approaches and lessons learned[J]. *J Infect Dis*, 2025, 231(1): 31-38.
- [9] ABBASI E. The impact of climate change on travel-related vector-borne diseases: a case study on dengue virus transmission[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2025, 65: 102841.
- [10] VILLALOBOS ALFARO V, URIBE CALVO M J, CORRALES AGUILAR E, et al. Emergence of dengue virus serotype 2 cosmopolitan genotype in Costa Rica[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2025, 112(6): 1300-1301.

- [11] RUFASTO GOCHE K S, LIZARBE CASTRO M V, LOZANO ZANELLY G A, et al. Epidemiological dynamics of dengue in Peru: temporal and spatial drivers between 2000 and 2022 [J]. *PLoS One*, 2025, 20(3): e0319708.
- [12] BAILON H, JIMENEZ V, GALARZA M, et al. Rapid spread of the emerging cosmopolitan genotype of dengue virus serotype 2, and expansion of dengue virus serotype 1 genotype V in Peru [J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2025, 41(4): 375-384.
- [13] WARE GILMORE F, RODRIGUEZ D M, RYFF MPH K, et al. Dengue outbreak and response-puerto rico, 2024 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024, 74(5): 54-60.
- [14] KITRO A, IMAD H A, PISUTSAN P, et al. Seroprevalence of dengue, Japanese encephalitis and Zika among long-term expatriates in Thailand [J]. *J Travel Med*, 2024, 31(2): taee022.
- [15] BANU S S, NAHAR K, SULTANA N, et al. Molecular epidemiology of circulating dengue serotypes in Dhaka, Bangladesh: 2023 outbreak [J]. *IJID Reg*, 2025, 14: 100597.
- [16] GHOLLAMI H, GACHPAZAN M, ERFANIAN M. Mathematical modeling and dynamic analysis of dengue fever: examining economic and psychological impacts and forecasting disease trends through 2030: a case study of Nepal [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 10027.
- [17] RIMAL S, SHRESTHA S, PANDEL S W, et al. Molecular and entomological characterization of 2023 dengue outbreak in dhading district, central nepal [J]. *Viruses*, 2024, 16(4): 594.
- [18] SAHAVECHAPHAN N, CHATRATTIKORN A, RATTANANEN M, et al. Identifying villages and breeding habitats for dengue transmission in Thailand: insights from long-term larval surveys [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 523.
- [19] TAHOUN M M, LAIQ A R, AMIRI A W, et al. Epidemiological pattern of dengue fever in Afghanistan in the period 2021–2022 [J]. *Eur J Public Health*, 2025, 35(1): i23-26.
- [20] SEYED-KHORRAMI S M, MOSTAFAVI E, GERDOOEI S, et al. A comprehensive seroepidemiology of dengue and chikungunya arboviruses in Iran, 2020–2023 [J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 305.
- [21] SALVO P F, BALDIN G, RAFFAELLI F, et al. Autochthonous dengue outbreak in Rome, Italy, in 2023 [J]. *J Travel Med*, 2024, 31(7): 111.
- [22] YLADE M, CRISOSTOMO M V, DAAG J V, et al. Effect of single-dose, live, attenuated dengue vaccine in children with or without previous dengue on risk of subsequent, virologically confirmed dengue in Cebu, the Philippines: a longitudinal, prospective, population-based cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(7): 737-745.
- [23] VUONG N L, QUYEN N T H, TIEN N T H, et al. Dengue viremia kinetics and effects on platelet count and clinical outcomes: an analysis of 2 340 patients from Vietnam [J]. *Elife*, 2024, 13: 92606.
- [24] ROSSER J I, OPENSHAW J J, LIN A, et al. Seroprevalence, incidence estimates, and environmental risk factors for dengue, chikungunya, and Zika infection amongst children living in informal urban settlements in Indonesia and Fiji [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25(1): 51.
- [25] SIMMONS C P, DONALD W, TAGAVI L, et al. Successful introgression of wMel Wolbachia into *Aedes aegypti* populations in Fiji, Vanuatu and Kiribati [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2024, 18(3): e0012022.
- [26] PAUL J K, AZMAL M, ALAM T, et al. Comprehensive analysis of intervention and control studies for the computational identification of dengue biomarker genes [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2025, 19(3): e0012914.
- [27] DE ARRUDA T B, BAVIA L, MOSIMANN A L P, et al. Viremia and inflammatory cytokines in dengue: interleukin-2 as a biomarker of infection, and interferon- α and - γ as markers of primary versus secondary infection [J]. *Pathogens*, 2023, 12(11): 1362.
- [28] SBERNA G, LALLE E, AMENDDOLA A, et al. Analysis of hsa_circ_0006459 and hsa_circ_0015962 expression in peripheral blood mononuclear cells of dengue-infected patients and healthy donors [J]. *Discov Med*, 2025, 37(194): 583-590.

- [29] RAJAEI S N, DARVISH M, ZARE A, et al. Advances in nanobiosensors for rapid and sensitive detection of dengue virus biomarkers by using clinical laboratory[J]. *J Clin Lab Anal*, 2025, 39(7): e70012.
- [30] RUIZ PACHEECO J A, MUNOZ-MEDINA E J, CASTILLO-DIAZ L A, et al. Dengue virus increases the expression of TREM-1 and CD10 on human neutrophils [J]. *Viral Immunol*, 2023, 36(3):176-185.
- [31] OU G, LIU J, ZOU R, et al. The dynamic molecular characteristics of neutrophils are associated with disease progression in dengue patients[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(6):e29729.
- [32] KHAING W, LAU S H, THEIN T L, et al. Elevated plasma angiopoietin-like 4 protein levels in adult patients with dengue [J]. *Viruses*, 2025, 17(2):226.
- [33] DASH M K, SAMAL S, ROUT S, et al. Immunomodulation in dengue: towards deciphering dengue severity markers[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):451.
- [34] PRAJAPATI H, KUMAR V, MITTAL G, et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines signatures at different severity of dengue infection [J]. *J Family Med Prim Care*, 2024, 13(5): 1975-1982.
- [35] GHOSH P, SAHA B, KAVERI K, et al. Significance of diagnostic and therapeutic potential of serum endothelial and inflammatory biomarkers in defining disease severity of dengue infected patients[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2024, 214(1):3.
- [36] MOALLEMI S, TEDLA N, SIGERA C, et al. Early circulating biomarkers to predict plasma leakage in dengue fever[J]. *J Infect*, 2025, 90(2):106401.
- [37] SUPPIAH J, MD SANI S S, HASSAN S S, et al. Unraveling potential gene biomarkers for dengue infection through RNA sequencing [J]. *Virus Genes*, 2025, 61(1):26-37.
- [38] JEAN PIERRE A R, GREEN S R, ANANDARAJ L, et al. Severity prediction markers in dengue: a prospective cohort study using machine learning approach[J]. *Biomarkers*, 2024, 29(8):557-564.
- [39] MULLER D A, CHOO J J Y, MCELNEA C, et al. Kinetics of NS1 and anti-NS1 IgG following dengue infection reveals likely early formation of immune complexes in secondary infected patients[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):6684.
- [40] NANDA J D, YEH T M, SATRIA R D, et al. Dengue virus non-structural protein 1 binding to thrombin as a dengue severity marker: comprehensive patient analysis in south Chinese Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2025, 58(2):198-208.
- [41] PATHAK B, CHAKARVARTY A, RANI N V, et al. Serological immune biomarker for disease severity in dengue-infected pediatric hospitalized patients [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(7):e29779.
- [42] MUSTAFA Z, MANZOOR KHAN H, GHAZANFAR A L I S, et al. Distinct inflammatory markers in primary and secondary dengue infection: can cytokines CXCL5, CXCL9, and CCL17 act as surrogate markers? [J]. *Pathog Glob Health*, 2024, 118(5):408-417.
- [43] WEI C, ZONG K, LI W, et al. Discovery of novel inhibitors of dengue viral RNA-dependent RNA polymerase by molecular docking, in vitro assay, DFT, and MD simulations[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 305(Pt2):141328.
- [44] ZONG K, WEI C, LI W, et al. Identification of novel inhibitors of dengue viral NS5 RNA-dependent RNA polymerase through molecular docking, biological activity evaluation and molecular dynamics simulations[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2025, 40(1):2463006.
- [45] WANG L L, KARIM S U, HAND A, et al. Identification of benzothiophene-derived inhibitors of flaviviruses by targeting RNA-dependent RNA polymerase[J]. *Viruses*, 2025, 17(2): 145.
- [46] YI P, QIU J F, YANG X M, et al. Cyclopenta [b,c]benzopyran derivatives and limonoids from *aglaia edulis* with cytotoxic and anti-DENV activity[J]. *J Nat Prod*, 2025, 88(1):119-132.
- [47] PHUNYAL A, ADHIKARI A, ADHIKARI SUBIN J. In silico exploration of potent flavonoids for dengue therapeutics[J]. *PLoS One*, 2024, 19(12): e0301747.
- [48] AGRAWAL P, ARYA H, SENTHIL KUMAR

- G. Structure-based identification of small-molecule inhibitors that target the D III domain of the Dengue virus glycoprotein E pan-serotypically[J]. *PLoS One*, 2024, 19(10):e0311548.
- [49] RODRIGUEZ ARARAT A C, HAYEK ORDUZ Y, VASQUEZ A F, et al. Non-nucleoside lycorine-based analogs as potential DENV/ZIKV NS5 dual inhibitors: structure-based virtual screening and chemoinformatic analysis[J]. *Metabolites*, 2024, 14(10):519.
- [50] NIU M, YI W, DONG Z, et al. Effective inhibition of dengue virus replication using 3' UTR-targeted vivo-morpholinos[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1491230.
- [51] MUSTAFA N F, CHENG K K, RAZALI S A, et al. Evaluation of methoxyflavones as dengue NS2B-NS3 protease inhibitors: an in silico and in vitro studies[J]. *Mol Divers*, 2025, 29(2):1175-1187.
- [52] KHAN A, ZAKIRULLAH, WAHAB S, et al. Advances in antiviral strategies targeting mosquito-borne viruses: cellular, viral, and immune-related approaches[J]. *Virol J*, 2025, 22(1):26.
- [53] LIN R J, LIN L H, CHEN Z P, et al. The zinc finger protein ZFP36L2 inhibits flavivirus infection via the 5'-3' XRN1-mediated RNA decay pathway in the replication complexes[J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1):27.
- [54] COELHO D R, CARNEIRO P H, MENDES MONTEIRO L, et al. ApoA1 neutralizes proinflammatory effects of Dengue virus NS1 protein and modulates viral immune evasion[J]. *J Virol*, 2021, 95(13):e0197420.
- [55] QU J, SCHINKEL M, CHIGGIATO L, et al. The Hsf1-sHsp cascade has pan-antiviral activity in mosquito cells[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1):123.
- [56] QIAO W, XIE X, SHI P Y, et al. Druggable genome screens identify SPP as an antiviral host target for multiple flaviviruses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(8):e2421573122.
- [57] DONG Y, YE C, HAN P, et al. The compound AT13148 targeting Akt suppresses dengue virus 2 replication[J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2025, 25(3):213-219.
- [58] NOGUERA GAHONA M, PENA MORENO C, QUINONES SOBARZO N, et al. Repellents against *Aedes aegypti* bites: synthetic and natural origins[J]. *Front Insect Sci*, 2024, 4:1510857.
- [59] RUBIO A, MELGAREJO-COLMENARES K, KLIGER M, et al. Container emptying alone falls short: mechanical egg removal enhances *Aedes aegypti* management[J]. *Pest Manag Sci*, 2025, 81(7):3474-3481.
- [60] FRENCH S, DA SILVA R, STORM J, et al. Exploiting venom toxins in paratransgenesis to prevent mosquito-borne disease[J]. *Parasit Vectors*, 2025, 18(1):32.
- [61] SANCHEZ GONZALEZ L, CRAWFORD J E, ADAMS L E, et al. Incompatible *Aedes aegypti* male releases as an intervention to reduce mosquito population: a field trial in Puerto Rico[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2025, 19(1):e0012839.
- [62] ZHANG M, WEN H, SUN Q, et al. Early attainment of 20-hydroxyecdysone threshold shapes mosquito sexual dimorphism in developmental timing[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):821.
- [63] CAMPBELL G R, HALL T, HYSLOP E J. The life history and mosquito consumption dynamics of *Notonecta indica* (Hemiptera: Notonectidae) in eastern Jamaica[J]. *J Insect Sci*, 2025, 25(1):15.

(收稿日期:2025-02-22 修回日期:2025-06-10)

(编辑:姚雪)