

专家共识

重症登革热诊治专家共识

陈广^{1,2,3} 马科^{1,2,3} 舒赛男^{2,3,4} 吴涛⁵ 张波⁶ 黄祖雄⁷ 蒋忠胜⁸ 王晓晶^{1,2,3} 吴迪^{1,2,3}
肖庚富⁶ 曹胜波⁹ 吴彪⁵ 廖柏明¹⁰ 汪习成¹¹ 陈志海¹² 陈韬^{1,2,3} 罗小平^{2,3,4} 宁琴^{1,2,3}

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科, 湖北武汉 430030; ² 人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室, 湖北武汉 430030; ³ 国家突发重大公共卫生事件医学中心, 湖北武汉 430030; ⁴ 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北武汉 430030; ⁵ 海南省公共卫生临床中心, 海南海口 570000; ⁶ 中国科学院武汉病毒研究所, 湖北武汉 430071; ⁷ 福建医科大学孟超肝胆医院感染科, 福建福州 350025; ⁸ 柳州市人民医院感染科, 广西柳州 545006; ⁹ 华中农业大学动物医学院, 湖北武汉 430070; ¹⁰ 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科, 广西南宁 530021; ¹¹ 云南省传染病医院, 云南昆明 650300; ¹² 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015



专家简介: 宁琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科主任。国家杰出青年基金获得者、教育部长江学者、科技部 973 首席科学家和重点研发项目牵头人。人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室主任、国家重大公共卫生事件医学中心副主任、国际肝病学会亚太执行委员、亚太肝病学会单专题会议主席(2022 年武汉)、中华医学会感染病学会副主任委员、湖北省医学会感染病学分会主任委员。聚焦重大经典和新发突发传染病、肝脏疾病的发生机制、诊治新技术新方案开展了系列工作, 牵头完成疾病诊疗共识 10 部次, 为提升重症病原感染、终末期肝病合并感染的救治成活率和慢乙肝临床治愈率做出了开拓性的积极贡献。主编大型著作“乙型肝炎重症化基础与临床”(中文英文)并全球发行。连续多年为爱思唯尔高被引学者。

摘要 在全球气候变化、快速城市化及国际交往日益频繁的共同驱动下, 登革热的潜在流行区域持续扩张, 其传播风险显著提升。我国广东、云南、福建等南方省份输入病例引发的本地传播风险逐年上升, 尽管目前以轻型为主, 但仍有约 5% 的患者可进展为重症。为应对疫情暴发时的重症救治压力, 人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室、国家重大公共卫生事件医学中心组织专家, 制定《重症登革热诊治专家共识》, 以减少登革热患者重症化以及降低病死率, 为疫情防控提供技术支撑。

关键词 登革热; 重症; 诊断; 治疗; 专家共识

中图分类号 R512.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250601

Expert consensus on diagnosis and treatment of severe dengue fever CHEN Guang^{1,2,3}, MA Ke^{1,2,3}, SHU Sainan^{2,3,4}, WU Tao⁵, ZHANG Bo⁶, HUANG Zu-xiong⁷, JIANG Zhong-sheng⁸, WANG Xiao-jing^{1,2,3}, WU Di^{1,2,3}, XIAO Geng-fu⁶, CAO Sheng-bo⁹, WU Biao⁵, LIAO Bai-ming¹⁰, WANG Xi-cheng¹¹, CHEN Zhi-hai¹², CHEN Tao^{1,2,3}, LUO Xiaoping^{2,3,4}, NING Qin^{1,2,3}. ¹Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ²National Key Laboratory of Severe Zoonotic Infectious Diseases, Hubei Wuhan 430030, China; ³National Center for Medicine Security in Public Health Emergencies, Hubei Wuhan 430030, China; ⁴Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ⁵Hainan Provincial Clinical Research Center for Public Health, Hainan Haikou 570000, China; ⁶Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Hubei Wuhan 430071, China; ⁷Department of Infectious Diseases, Mengchao Hepatobiliary Hospital, Fujian Medical University, Fujian Fuzhou 350025, China; ⁸Department of Infec-

基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展专项(2024CSA064)

通信作者: 宁琴, E-mail: qning@ vip. sina. com, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

tious Diseases, Liuzhou People's Hospital, Guangxi Liuzhou 545006, China; ⁹ College of Animal Science and Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Hubei Wuhan 430070, China; ¹⁰ Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Nanning 530021, China; ¹¹ Yunnan Provincial Infectious Disease Hospital, Yunnan Kunming 650300, China; ¹² Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: NING Qin, E-mail: qning@vip.sina.com

Abstracts Driven collectively by global climate change, rapid urbanization, and increasing international exchanges, the potential endemic areas for dengue fever continue to expand, and its transmission risk is significantly elevated. In China, the risk of local transmission triggered by imported cases has been rising annually in southern provinces such as Guangdong, Yunnan, and Fujian. Although most current cases are mild, approximately 5% of patients can progress to severe dengue fever. To address the pressure on critical care during outbreaks and reduce both the rate of severe disease progression and mortality, the National Key Laboratory of Severe Zoonotic Infectious Diseases Diagnosis and Treatment and the National Center for Strategic Research on Major Public Health Events have organized experts to formulate the Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Severe Dengue. This consensus aims to provide technical support for epidemic prevention and control.

Key words Dengue fever; Severe; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

登革热(dengue fever)是由登革病毒(dengue virus, DENV)1~4型经伊蚊叮咬传播的急性虫媒人畜共患传染病^[1,2]。在全球气候变化、快速城市化及国际交往日益频繁的共同驱动下,登革热的潜在流行区域持续扩张,其传播风险显著提升,我国广东、云南、福建等南方省份输入病例所引发的本地传播风险逐年上升^[3]。尽管目前以轻型为主,但国际经验显示约5%的患者可进展为重症,出现血浆渗漏、出血或多器官衰竭,病死率1%~5%,儿童、老年人及慢性病患者尤其^[4];二次异型感染^[5,6]、特定病毒基因型(如DENV-2亚洲I型)^[7]及宿主因素(如ABO血型)^[8]均会加重风险。

为应对疫情暴发时的重症救治压力,人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室、国家重大公共卫生事件医学中心等联合全国多家重症传染病救治医疗机构专家、病毒学专家及流行病学专家,根据一线临床救治经验,并整合国内外研究和本土数据,制定《重症登革热诊治专家共识》,建立快速诊断、重症预警与规范治疗的一体化流程,协助各级医院快速识别、及时干预,减少登革热患者重症化以及降低病死率,为疫情防控提供技术支撑。

本共识参照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》中指南与共识制定原则与方法进行制定。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号:PREPARE-2025CN1798)。采用并参照推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)工作组的推荐进行证据分级和推荐强度分级,见表1。

一、登革热病原学及流行病学特征

(一)登革热的病原学

DENV属于黄病毒科黄病毒属,为单股正链RNA病毒,病毒颗粒呈球形,直径约45~55 nm,基因组约10.7 kb,编码3种结构蛋白(C、prM、E)和7种非结构蛋白(NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B、NS5)^[9],NS1抗原是非结构蛋白中的一种糖蛋白,在急性期血清中大量存在,可作为早期诊断指标。根据抗原性的显著差异分为4个血清型(DENV 1~4)。同一血清型内还存在与重症风险相关的不同基因型(如DENV-2亚洲I型)^[10],关键毒力因子E蛋白介导病毒吸附,NS1蛋白破坏血管内皮屏障导致血浆渗漏^[11,12],这些分子特征为理解病毒致病机制及开发靶向药物提供基础。

(二)登革热的流行病学特征

1. 传染源

登革热的急性期患者,发病前1 d至发病后5 d内血液中存在病毒,具有传染性;登革热的隐性感染者,无症状但携带病毒也可作为传染源;带病毒的灵长类动物,如非人灵长类,在丛林传播循环中作为病毒储存宿主。

2. 传播途径

主要通过携带DENV的伊蚊叮咬传播,在我国传播媒介主要为白纹伊蚊和埃及伊蚊。少数情况下也可经输血传播和母婴传播。

3. 潜伏期

登革热的潜伏期通常为3~14 d,多数患者在感染后5~7 d出现症状,潜伏期长短与病毒血清型、宿主免疫状态及感染剂量相关^[13]。

表 1 共识证据等级及推荐强度制定办法

证据等级/推荐强度	分级/强度划分标准
高	非常有把握真实值接近观察值,如来自高质量的 RCT、系统评价或荟萃分析。
中	对观察值有中等程度信心,真实值有可能接近观察值,但也存在不同可能性,如存在研究缺陷的 RCT、低质量的系统评价或荟萃分析、高质量的观察性研究。
低	对观察值的确信程度有限,真实值可能与观察值不同,如非随机、病例对照或其他观察性研究。
极低	对观察值几乎没有信心,真实值很可能与观察值不同,如质量降低三级的 RCT、质量降低一级的观察性研究、系列病例观察、个案报道。
强推荐	干预措施的利明显大于弊,或弊明显大于利。超过 70% 的专家同意。
弱推荐	干预措施可能利大于弊,但证据质量较低,或利弊相当。50% ~ 70% 的专家同意。
无明确推荐	利弊关系不确定,或证据不足,或目标人群尚未明确。50% 以下的专家同意。
弱不推荐	干预措施可能弊大于利,但证据质量较低,或利弊关系不确定。30% ~ 50% 的专家反对。
强不推荐	干预措施的弊明显大于利。超过 70% 的专家反对。

注:RCT 为随机对照试验

4. 传染期
登革热的传染期主要在发病前 1 d 至发病后 5 d,此阶段患者血液中 DENV 载量较高,蚊媒叮咬传播风险高;隐性感染者和恢复期患者的传染性降低^[14]。

5. 易感人群
人群普遍易感,流行区成人多因既往感染产生同型免疫力,但对其他血清型无保护。登革热易感人群包括未获得免疫保护的个体,但以下人群感染风险更高:无既往感染者(初次感染任何血清型均易感);二次异型感染者(感染不同血清型时重症风险增加);特定高风险群体:儿童(尤其婴幼儿)、老年人(>65 岁)、孕妇、肥胖或营养不良者,以及患有慢性病(如糖尿病、高血压、肾病)者。

6. 全球流行特征
据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估算,世界上约有半数人口面临登革热感染风险,估计每年有 1 ~ 4 亿人感染,重症率 1% ~ 5%,未及时诊治重症病死率最高可达 20%^[15,16];主要流行于热带、亚热带 100 余国,亚洲、拉美和非洲负担最重。中国疫情集中在广东、云南、福建等南方省份,以输入-本地暴发为主,流行期与雨季重叠(5 ~ 11 月),近年 DENV-1 和 DENV-2 占主导,2019 年云南 DENV-2 亚洲 I 型的暴发显著增加了重症比例^[3,17]。气候变化通过升温和降水模式改变,使蚊媒扩散至更高纬度和海拔;城市化中的人口密集与卫生漏洞创造了伊蚊繁殖温床;全球化下的人口流动(旅游、劳务、难民)导致病毒跨境传播;蚊媒自身

扩散(适应新环境、国际贸易运输)进一步将登革热风险推向非传统流行区。这些因素共同导致登革热从热带病转变为全球性公共卫生威胁。

全球每年在约 3.9 亿例登革热患者中,有 1% ~ 5% 进展为重症^[18],其中轻症病死率低于 1%,而并发休克或多器官衰竭者病死率可达 5% ~ 20%,若未及时救治可升至 50%^[19,20]。东南亚儿童重症率最高(泰国 3% ~ 8%)^[21],拉美近年因 DENV-2 流行也有 1% ~ 3% 上升;中国整体重症率 2% ~ 4%,输入性暴发(如 2019 年云南 DENV-2 亚洲 I 型疫情)可升至 5% ~ 10%,但早期干预可将病死率降至 1% 以下^[3,17]。

推荐意见 1 登革热防治应重点关注儿童、老年人、孕妇、慢性基础病患者及肥胖等登革热重症化的高危人群;有登革热高风险区旅居史者,出现发热症状需要尽快进行登革热病原学筛查,并密切监测血浆渗漏及器官功能的指标,以便重症登革热的早期识别和干预。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

二、重症登革热的病理生理特征

登革热导致的脏器损伤主要由病毒直接损伤和宿主免疫应答损伤所引起。DENV 通过蚊虫叮咬进入人体后,在单核-巨噬细胞系统增殖后进入血液循环,形成第 1 次病毒血症,然后定位于网状内皮系统和淋巴组织中,在外周血单核细胞、组织中的巨噬细胞和肝脏的 Kupffer 细胞内复制,再次进入血液循环,形成第 2 次病毒血症,引起临床症状。

重症登革热的病理生理改变主要是病毒介导的“细胞因子风暴”与血管内皮损伤,其机制主要是抗

体依赖性增强 (antibody-dependent enhancement, ADE) 效应和级联放大的炎症反应^[6]。DENV 的 NS1 蛋白通过直接损伤内皮细胞和激活补体系统, 加剧血管通透性改变, 引发血浆外渗、低血容量性休克及凝血功能障碍^[19,20]。重症登革热的多器官损伤机制包括直接病毒侵袭、全身性血管渗漏导致组织灌注不足引起微循环障碍以及细胞因子风暴诱发组织损伤等。若未及时补液, 持续低灌注可导致多器官缺血-再灌注损伤、代谢性酸中毒及弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC), 最终进展为出血、急性呼吸窘迫及多器官功能衰竭, 显著增加病死风险^[22~24]。

推荐意见 2 重症登革热的病理生理机制是病毒介导的血管内皮损伤及免疫应答异常导致血浆外渗、低血容量性休克及脏器功能障碍, 需要早期识别并积极干预。(证据等级: 中, 推荐强度: 强推荐)

三、临床表现及辅助检查

登革热的临床表现因 DENV 的分型、患者的免疫状态和感染次数的不同而存在差异。根据严重程度分型, 分为普通型登革热和重症登革热两种类型。

(一) 登革热的临床表现

1. 普通型登革热的临床表现

普通型登革热的临床表现可呈现发热期、极期、恢复期三期病程, 轻症患者可能仅表现为发热期后直接进入恢复期。

(1) 发热期 (febrile phase): 此期一般持续 3 ~ 7 d。常急性起病, 发热为首发症状, 突然高热 (39 ~ 40℃) 可伴畏冷寒战^[25], 24 h 内体温可达 39℃ 以上。部分病例发热 3 ~ 5 d 后体温降至正常, 1 ~ 3 d 后再度上升, 称为“双峰热”(也称“马鞍热”)。发热时可伴头痛, 全身肌肉、骨骼和关节疼痛, 明显乏力, 并可出现恶心、呕吐、腹痛及腹泻等消化道症状。颜面四肢可见充血性皮疹或点状出血疹, 皮疹呈先躯干后四肢。典型皮疹为见于四肢的针尖样出血点及“皮岛”样表现(融合成片的红色斑疹, 其中可见散在小片正常皮肤)。可出现不同程度的出血现象, 表现为皮下出血、注射部位瘀斑、牙龈出血、鼻衄等, 束臂试验可阳性。

(2) 极期: 又称为临界期 (critical phase), 通常发生在病程 4 ~ 8 d。部分患者高热持续不退, 或热退后病情加重, 可出现腹部剧痛、持续呕吐、明显出血及血浆渗漏征等, 提示可能进展为重症^[26]。少数无明显皮肤黏膜水肿等表现的患者, 仍可出现严重出血如皮下血肿、消化道出血、阴道出血、咯血、肉眼

血尿、颅内出血等。严重者可发生休克、DIC 和重要脏器损伤等并发症。少数患者可继发细菌或真菌感染。

(3) 恢复期: 通常为病程的第 7 ~ 10 天。患者症状逐渐缓解, 发热、胃肠道症状、出血等逐渐好转, 部分患者皮疹出现脱屑性红斑或“白岛征”(周围红疹中央苍白)。少数患者乏力等症状可持续数周甚至数月。

2. 重症登革热的临床表现

重症登革热的核心病理为血浆渗漏和多器官衰竭, 临床表现更为凶险。

(1) 登革休克综合征 (dengue shock syndrome): 是登革热的一种危重临床类型。临床表现为典型的循环衰竭和体液失衡^[27]。在持续发热或退热后患者病情突然恶化并出现休克表现, 出现四肢厥冷、皮肤花斑、烦躁不安、嘴唇紫绀、脉搏快而弱、脉压低 (脉压差在 20 mmHg 或以下), 血压下降甚至不能测出, 休克期一般很短, 如不及时抢救可于 12 ~ 24 h 内死亡, 病程中还可出现脑水肿。

(2) 严重出血: 重症登革热患者出血可表现为皮下血肿、消化道出血、肉眼血尿、女性子宫出血、颅内出血等。

(3) 器官功能障碍: 重症登革热的器官功能障碍主要表现为多系统损害, 其中肝脏损伤最为突出, 表现为血清转氨酶明显升高, 严重者可伴黄疸、肝肿大、明显出血倾向、血氨增高、进行性血小板下降、凝血指标异常等, 个别病例进展为肝衰竭; 心血管系统损害主要为急性心肌炎、心包炎, 严重者可致急性心力衰竭、心源性休克、恶性心律失常等, 临床表现为胸闷、心悸、端坐呼吸等; 肾脏损害以急性肾损伤为主, 主要表现为少尿或无尿、腰痛, 蛋白尿、血尿、血清肌酐及尿素氮显著升高, 多由低血容量性休克或横纹肌溶解导致; 神经系统以脑病、脑炎为主, 表现为嗜睡、烦躁、行为异常、谵妄、昏迷等不同程度意识障碍和脑膜刺激征; 呼吸系统可因血浆渗漏导致急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 也可出现肺出血和胸腔积液甚至血性胸水等, 表现为咳嗽、胸痛、呼吸急促、鼻翼扇动、发绀。这些器官功能障碍常相互叠加, 形成恶性循环, 是重症登革热死亡的主要原因, 尤其在合并基础疾病 (如糖尿病、慢性肾病) 或二次感染的患者中更为凶险。

(4) 特殊人群表现: 儿童患者 (尤其 < 5 岁) 更易发生血浆渗漏和休克, 且病情进展更快, 病死率

高^[28];老年人(>60岁)因血管内皮功能减退和高血压、糖尿病等基础疾病的存在,更易出现多器官衰竭^[28,29];孕妇感染后流产和早产风险显著增加,易并发溶血、肝酶升高和血小板减少综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP),妊娠晚期患者可能出现急性肝衰竭和产后大出血^[29];人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者、器官移植受者等免疫抑制患者临床表现不典型,发热和炎症反应可能被掩盖,同时病毒被清除时间延长,更易发生继发感染和迁延不愈的器官损伤^[30];肥胖患者因慢性炎症状态和微循环障碍,更易并发 ARDS 和深静脉血栓^[31]。

(二)辅助检查

1. 常规实验室检查

(1)血常规:登革热患者的血常规典型表现为白细胞减少,以中性粒细胞下降为主;病程第2~3天开始出现,第4~5天降至最低;血小板进行性下降,下降幅度与病情严重程度成正比,最低值多出现在热退后1~2d^[32];血细胞压积(hematocrit, HCT)可升高,是血浆渗漏的标志,提示重症风险;有活动性出血时血红蛋白下降。动态监测血常规,尤其血小板和HCT对重症预警至关重要。

(2)血生化:重症登革热患者会出现不同程度的肝酶升高,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)通常高于丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)^[33];可出现血清白蛋白明显降低^[34];重症病例可能因肾前性因素或急性肾损伤出现肌酐升高^[35]。

(3)凝血功能:登革热患者的凝血功能异常主要表现为凝血时间延长[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长],重症患者可出现纤维蛋白原降低和D-二聚体升高。部分重症患者因血管内皮损伤和肝功能障碍导致蛋白C、蛋白S和抗凝血酶Ⅲ水平下降,凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ减少。增加出血或血栓风险^[36]。

(4)炎症标志物:重症登革热患者的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN γ)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10等细胞因子,相较于普通型登革热显著升高,其中IL-6和IL-8水平与疾病严重程度显著相关。IL-6与TNF- α 发病后期达到峰值,而IL-10及IFN γ 发病后快速升高并于发病中期达到最高值后快速下降。重症患者常出现铁蛋白、可溶性

生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)水平升高^[37,38]。重症患者CXC趋化因子配体10(CXC chemokine ligand 10, CXCL-10)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等趋化因子亦过度表达,与血管渗漏和重症进展密切相关^[39]。炎症标志物的动态变化有助于早期识别重症风险并评估免疫调节失衡程度。

(5)肌酸激酶及心肌损伤标志物:少数登革热患者可能出现肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平升高,主要反映骨骼肌损伤,与肌痛症状相关,若CK>1000U/L需警惕横纹肌溶解^[40]。登革热患者心肌损伤的实验室检查通常表现为CK-MB和肌钙蛋白轻度升高,而心肌损伤标志物显著升高(如肌钙蛋白>0.1ng/mL)提示可能存在心肌炎^[41]。N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)升高与心脏舒张功能受损相关。

(6)尿常规:尿常规常见异常包括轻度蛋白尿(+~++)和镜下血尿;部分重症患者血液浓缩时可出现尿比重升高(>1.025)。危重病例发生血管内容血时,尿常规可能出现颗粒管型或血红蛋白尿;而无糖尿病史的患者出现尿糖阳性,提示近端肾小管功能异常。尿蛋白/肌酐比值升高或尿微量白蛋白增加,往往早于血肌酐上升,是早期肾损伤的敏感指标。

2. 病毒学检测

(1)NS1抗原检测:发热期采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法或胶体金法检测血液中DENV NS1抗原,具有快速、操作简便等特点。ELISA法具有较高的敏感度和特异性(70%~95%),尤其适用于初次感染;胶体金试纸检测虽便捷但敏感度略低^[42]。该检测在二次感染和病程后期(>5d)敏感度降低。

(2)病毒核酸检测:登革热病毒核酸检测是实验室确诊的金标准,推荐在发病后7d内采用实时荧光逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)或等温扩增技术,检测血清/血浆中的DENV-RNA。该方法具有高敏感度和特异性,可检出低至10~100copies/mL的病毒载量,适用于所有感染类型(初次/二次感染);在发热24h内即可阳性,较NS1抗原和IgM抗体更早检出,具有早期诊断价值^[43];通过型特异性引物可同步鉴定DENV-1/2/3/4血清型^[44];阳性率随病程递减,病程超过7d检出率显著降低,建议在急性期优

先送检;在疫情暴发期、重症疑似病例及抗原检测阴性但临床高度疑似时,建议首选核酸检测,阴性结果需结合血清学动态检测排除^[45]。

(3)血清学检测(IgM/IgG):登革热血清学检测适用于发病 5 d 后的病例确诊与感染分期。IgM 抗体在发病后 4~7 d 可检出,持续 2~3 个月;发病 1 周后可检出 IgG 抗体,IgG 抗体可维持数年甚至终生。发病 1 周内检出高水平 IgG 抗体,提示二次感染。登革热血清学检测可用于初次感染与二次感染的鉴别,初始感染时,血清 IgM 抗体阳性且 IgG 抗体阴性,或在恢复期出现 IgG 抗体血清转化;而二次感染时,早期血清 IgG 抗体即阳性,同时 IgG/IgM 比值 ≥ 1.3 或 IgG 滴度快速上升^[46]。

登革热血清学检测用于病程超过 5 d 疑似病例的首选检测,以及用于疫情溯源与血清流行病学调查。其局限性在于疫苗接种者可能出现假阳性,单份血清 IgG 阳性不能区分既往感染。建议急性期与恢复期(间隔 10~14 d)双份血清动态检测以提高诊断准确性,阴性结果需结合核酸检测排除早期感染^[45]。

3. 影像学检查

(1)超声检查:登革热超声检查是评估血浆渗漏和脏器损伤的影像学手段之一,适用于重症预警与病情监测。超声检查主要用于血浆渗漏的早期识别,其中浆膜腔积液为最常见征象,早于临床低血压表现^[47]。超声检查也可用于脏器损伤的评估,如肝脾肿大(肝右叶 > 15 cm,脾长径 > 12 cm)预警病情有重症化风险;肾脏皮质回声增强提示急性肾损伤;下腔静脉塌陷指数 $> 50\%$ 通常与患者机体血容量不足有关^[48]。

(2)胸部 X 线/CT:登革热胸部 X 线/CT 检查主要用于疑似肺部感染,或 ARDS 时肺部影像学的评估,以及用于评估重症患者的血浆渗漏相关并发症。出现血浆渗漏时,胸部 X 线/CT 检查单或双侧胸腔积液;CT 见肺小叶间隔增厚、磨玻璃影提示肺间质水肿可能。

(3)头颅 CT/MRI:登革热患者病程中出现意识障碍、惊厥、局灶神经体征或顽固性头痛,需要进行头颅 CT/MRI 检查,以评估神经系统并发症,如脑炎、中毒性脑病、脑出血等。登革热合并急性脑炎/脑病症状时,MRI 检查优于 CT。登革脑炎主要累及深部灰质结构,包括基底节、丘脑、小脑及大脑皮质灰白质。MRI 表现为 T2/FLAIR 高信号,部分病灶弥散受限,提示细胞毒性水肿;磁敏感加权成像可见微出血灶。登革相关急性坏死性脑炎可出现双侧

丘脑出血,影像学表现与其他黄病毒属感染相似。MRI 影像上,双侧丘脑 T2 呈高信号,呈同心圆分层样改变,由出血及周边水肿共同构成,这一特征性表现被称为“双甜甜圈征”。轴位表观弥散系数图通常显示中央出血性坏死,呈低信号;其外围为细胞毒性水肿带,弥散受限,亦呈低信号;再外圈则为血管源性水肿,呈高信号。

4. 其他辅助检查

(1)心电图:登革热患者心电图检查主要用于评估心肌损伤与心电传导功能。常见的登革热相关异常心电图表现包括窦性心动过缓 < 50 次/min(提示迷走张力高);一度房室或束支阻滞、T 波倒置/低平及 ST 压低(提示心肌炎/缺血);QTc > 450 ms 或 V2~V3 高大 U 波(预警低钾/低钙); $< 5\%$ 可现室性早搏 R-on-T、多形室性心动过速、窦性停搏或三度阻滞等危急表现。WHO 及 JACC 建议第 4~6 天每日监测(尤其肌钙蛋白升高者),晕厥或持续低血压行动态心电图,ST 段抬高需先排除急性冠脉综合征;但 40% 登革热心肌炎心电图可正常,必须结合肌钙蛋白及 sT2T 综合判断。

(2)动脉血气分析:动脉血气分析是重症登革热早期识别血浆渗漏、酸中毒及呼吸代偿状态的重要工具^[49]。重症登革热患者休克前期,动脉血气分析即可出现代谢性酸中毒[碱剩余(BE) < -5 mmol/L,乳酸 > 2 mmol/L]伴代偿性呼吸性碱中毒[动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)常 < 35 mmHg],这些现象提示组织低灌注;若病情进展,血气分析示 PaCO₂ > 45 mmHg 且 pH < 7.35 ,提示存在呼吸性酸中毒;如 HCO₃⁻代偿幅度低于急/慢性预期值,则考虑失代偿性呼吸性酸中毒。此时应重点排查任何可导致肺泡通气不足的病因,包括但不限于呼吸肌疲劳、严重肺水肿、慢性阻塞性肺疾病急性加重、气道阻塞、胸壁/神经肌肉疾病及中枢性通气驱动抑制等,并警惕呼吸衰竭恶化;低氧血症[氧合指数(PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg]多见于血浆渗漏所致非心源性肺水肿或大量胸腔积液,需与合并感染性 ARDS 鉴别;重症患者需要每 6~8 h 动态监测动脉血气分析,尤其补液或血管活性药调整前后,可早期发现酸中毒恶化、肺泡-动脉氧梯度增大或乳酸持续升高,为扩容、纠正电解质及机械通气时机提供依据。

推荐意见 3 登革热患者应密切监测退热后病情恶化、剧烈腹痛、持续呕吐、血浆渗漏征、出血倾向、意识障碍以及器官功能障碍表现等重症预警临床症状体征,尤其需重点关注儿童、老年人、孕妇、二

次感染者及合并基础疾病者等高危人群,一旦出现预警表现,应立即评估重症风险并启动重症救治。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

推荐意见 4 对于疑似或确诊登革热的患者,应早期、动态联合监测血常规、凝血功能、炎症标志物、病毒学检测,并结合影像学检查及动脉血气分析,全面评估血浆渗漏、器官损伤等重症风险,及时干预。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

四、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断标准

1. 疑似病例

符合以下其中一项,即可按照疑似病例进一步排查:

(1) 发病前 14 d 内到过登革热流行区,且急性发热(24~36 h 内升至 39~40℃,偶呈双峰)并伴以下两项及以上症状:剧烈头痛、眶后痛、肌痛/骨痛、关节痛、皮疹、出血倾向、白细胞减少;

(2) 无明确流行史,但出现上述发热、疼痛症状+皮疹或出血表现。

2. 临床诊断病例

满足上述“疑似病例”标准+白细胞减少+血小板 $<100 \times 10^9/L$,可以作为登革热临床诊断病例,进行隔离与进一步诊治。

基层医疗机构或疫情暴发早期,若没有条件立即完成病毒核酸、抗原或血清学确诊的,可按上述临床诊断标准,进行登革热的临床诊断,提前启动登革热患者隔离、防蚊、病情监测与分层治疗。尤其需要注意及时识别血浆渗漏和出血倾向,避免等待确诊结果而延误治疗。

3. 实验室确诊病例

疑似病例或临床诊断病例符合以下之一者:

(1) 病毒学检测阳性(发病 ≤ 7 d): NS1 抗原阳性;或 RT-PCR、实时荧光 PCR 或等温扩增检出 DENV 核酸;或急性期血清/血浆/组织分离到 DENV。

(2) 血清学检测(发病 ≥ 4 d): 急性期与恢复期双份血清 IgM 阳转或 IgG 抗体滴度 ≥ 4 倍升高;

(二) 重症登革热的诊断标准

临床表现以急性发热起病,符合“临床诊断病例”或“实验室确诊病例”诊断标准的患者只要满足血浆渗漏所致循环障碍、严重出血、严重器官损伤中任意一条即可诊断重症登革热。

1. 血浆渗漏所致循环障碍

(1) 登革休克综合征: 脉压差 < 20 mmHg,或收缩压 < 90 mmHg,或血压测不出;伴组织低灌注:肢

端湿冷、皮肤花斑、毛细血管再充盈时间 > 2 s、尿量 < 0.5 mL/(kg·h)、意识改变。

(2) 呼吸窘迫/ARDS: 呼吸困难、三凹征、紫绀; $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg,或需机械通气;胸片/CT 可见双肺弥漫性渗出伴或不伴胸腔积液。

2. 严重出血

重症登革热严重出血的临床表现为持续呕血、黑便、阴道大出血、肉眼血尿、皮下大片血肿、颅内出血等;实验室检查特征为血红蛋白骤降 ≥ 2 g/dL 或需输血 ≥ 10 mL/kg;血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 并非必须,但提示高危。

3. 严重器官损伤(任一即可)

(1) 肝脏: ALT 或 AST $\geq 1\,000$ IU/L,或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 1.5 ,或出现肝性脑病;

(2) 心脏: 急性心肌炎、心包填塞、顽固性心律失常,伴射血分数 $< 40\%$;

(3) 肾脏: 肌酐升至 ≥ 2 倍基线或需肾脏替代治疗;

(4) 神经系统: 意识障碍、癫痫持续状态、脑炎、颅内出血;

(5) 胰腺、胃肠道: 急性胰腺炎、应激性溃疡大出血;

(6) 代谢: 顽固性代谢性酸中毒($pH < 7.2$, 乳酸 > 5 mmol/L)。

(三) 登革热重症化的预警预测

表 2 总结了登革热重症化早期预警预测指标,覆盖临床、实验室、影像及新型生物标志物四大类别。其目的在于为急诊、发热门诊和感染 ICU 提供“床旁可及”的量化阈值,实现重症的早期识别与分级干预。

1. 临床指标

(1) 持续呕吐: 登革热患者连续 2 h 以上,每小时 ≥ 3 次喷射性或非喷射性呕吐,提示该患者 24 h 内进展至血浆渗漏期的风险提高 3~5 倍^[21]。

(2) 剧烈腹痛: 登革热患者出血定位不明确或弥漫性,可伴反跳痛,但 Murphy 征、McBurney 征常阴性。疼痛评分 ≥ 7 分即视为高危,需要急查腹部超声及肝酶。需要鉴别急性肝炎充血肿胀、肝包膜牵张、胆囊壁水肿或极少见的腹腔内出血等情况^[50,51]。

(3) 意识状态改变: 临床表现为嗜睡/烦躁/昏迷等意识改变,对应脑水肿、颅内出血、代谢性脑病(如乳酸酸中毒、低钠血症)等危重情况,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)常 ≤ 12 分^[50]。

建议每 2 小时复评 1 次 GCS 评分,出现下降趋势即提示需要神经影像学检查及颅内压监测。

2. 实验室指标

(1)血小板计数

发病早期血小板快速下降并低于 $50 \times 10^9/L$ 是重症化的高危因素^[52];利用入院时血小板计数构建的重症登革热预测模型显示出较强的预测能力,且与重症登革热存在显著关联($P < 0.04$),提示血小板计数越低(低于 $25 \times 10^9/L$),重症登革热的风险越高($OR = 7.5$)。

(2)HCT:登革热患者 HCT 较入院基线值(或当地同年龄/性别参考均值)升高 $\geq 20\%$,提示血浆外渗、血液浓缩,高度提示即将或已进展为重症登革热,需立即评估有无休克征象、严密监测并准备转入感染 ICU 积极治疗以防休克和器官损伤进展^[53]。

(3)血清白蛋白:登革热患者血清白蛋白 $< 30\text{ g/L}$ 反映毛细血管渗漏导致的白蛋白外渗严重;与浆膜腔积液的出现呈正相关。

(4)AST 和/或 ALT:登革热患者 AST 和/或 ALT $> 1\,000\text{ U/L}$ 提示肝细胞广泛坏死;AST 升高幅度通常大于 ALT,若 ALT $> 1\,000\text{ U/L}$ 更可能合并缺血-再灌注损伤^[40]。

(5)乳酸:乳酸是组织低灌注与即将休克的最敏感代谢指标;登革热患者动脉血乳酸水平 $> 4.0\text{ mmol/L}$ 与 28 d 病死率呈正相关^[54]。

3. 影像学指标

可通过超声或 X 线(DR 或 CT)的方法进行胸腔积液/腹腔积液的判断。超声检查无辐射、可重复,并且对早期渗漏敏感度达 92%,优于胸片^[55]。

4. 新型生物标志物

(1)sST2:sST2 水平在登革热患者中升高,尤其

在重症登革热病例中更为明显^[56]。此外,sST2 水平升高与心脏指标相关,提示心脏功能下降^[38]。有望作为重症登革热的预后生物标志物。

(2)血管内皮生长因子:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一组重要的信号蛋白,负责调控血管和淋巴系统的形成、维持及功能,还参与了炎症与凝血的过程。多项研究显示,登革热患者外周血 VEGF 升高与血小板减少及 HCT 升高呈显著相关,并可联合其他临床参数预测疾病严重程度,或作为单项指标预测登革热患者重症化风险^[57,58]。

5. 登革热重症预警预测模型简介

目前已有多个基于队列研究建立的预警预测模型,可用于登革热重症化的预警预测。Potts 等^[59]基于泰国 1 384 例 6 个月~15 岁登革热患儿,使用分类回归树算法(classification and regression tree, CART)加外部验证的方法,使用年龄、白细胞计数、中性粒细胞百分比、AST、HCT、血小板计数建立模型(灵敏度 0.97、特异性 0.85);我国台湾地区的一项基于 1 253 例 ≥ 18 岁的成人登革热回顾性队列,采用 Logistic 逐步回归加内部验证的方法,根据病程长短建立了 2 个模型,模型 1(发热期,病程 $\leq 4\text{ d}$)用白细胞增多、轻微消化道出血、年龄、血小板计数 4 个指标进行重症化预测(灵敏度 0.88,特异性 0.76),模型 2(退热期,病程 $> 4\text{ d}$)采用白细胞增多、年龄 2 个指标进行重症化预测(灵敏度 1.00,特异性 0.76)^[60];Lee 等^[61]在 2009 年新加坡的一项基于 1 973 例成人登革热回顾性队列,采用 CHAID 决策树+内部验证的方法,使用出血、淋巴细胞比例、血清尿素、血清总蛋白 4 个指标进行重症化预测(灵敏度 0.94、特异性 0.64)。大多数模型的特点

表 2 登革热重症化预警预测指标

类别	具体指标	临界值	临床意义
临床指标	持续呕吐	≥ 3 次/h	预示血浆渗漏风险增加
	剧烈腹痛	定位不明确/弥漫性	可能提示肝脏损伤或腹腔内出血
	意识状态改变	嗜睡/烦躁/昏迷($GCS \leq 12$ 分)	预示中枢神经系统受累
实验室指标	血小板计数	$< 50 \times 10^9/L$	出血风险显著增加
	HCT	较基线上升 $\geq 20\%$	血浆渗漏的敏感指标
	血清白蛋白	$< 30\text{ g/L}$	血管通透性增加的标志
	AST/ALT	$> 1\,000\text{ U/L}$	预示严重肝损伤
	乳酸	$> 4.0\text{ mmol/L}$	组织低灌注和休克的早期指标
影像学指标	胸腔积液/腹腔积液	超声或影像学证实	血浆渗漏的直接证据

是变量易获取、建模方法简单、识别登革热重症能力强,但特异性偏低,排除“假重症”能力有限^[62]。

(四)鉴别诊断

登革热的临床表现多样,应注意与下列疾病相鉴别:

1. 发热伴皮疹疾病:如寨卡病毒病、基孔肯雅热等蚊媒传染病;麻疹、风疹、荨麻疹等病毒性传染病;猩红热、流脑等细菌感染性疾病;斑疹伤寒、恙虫病等虫媒传染病。

2. 发热伴出血疾病:如肾综合征出血热、发热伴血小板减少综合征、克里米亚出血热等。

3. 重症登革热还应与脓毒性休克、流行性乙型脑炎、伤寒、钩端螺旋体病、恶性疟疾等疾病鉴别。

推荐意见 5 登革热临床诊断病例或实验室确诊病例,出现血浆渗漏所致循环障碍、严重出血、严重器官损伤中任意一条即可诊断重症登革热。需要密切监测登革热重症化早期预警预测指标。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

五、重症登革热的治疗

登革热的治疗目前尚无特异性抗病毒药物,以对症支持治疗为主。患者需卧床休息,密切监测血小板计数、HCT 及生命体征。通过口服补液或静脉补液保证充足水分摄入,需要注意避免过度补液导致医源性容量负荷过重;可使用对乙酰氨基酚〔(避免非甾体抗炎(NSAIDs)类药物)控制发热和疼痛。轻症患者可门诊随访,若出现持续呕吐、腹痛、黏膜出血等重症预警信号需立即住院。

(一)一般支持对症治疗

1. 休息与隔离

重症登革热患者需严格卧床休息,减少体力活动以减轻心血管负荷^[21]。对于意识障碍(GCS ≤ 12 分)者,需抬高床头 30° 预防误吸,同时避免使用镇静药物掩盖神经系统症状。

隔离期应至病程超过 5 d,且体温自然下降至正常超过 24 h 及以上。应使用防蚊隔离病房(如纱窗、蚊帐)阻断病毒传播^[14]。

2. 观察与监测

应严密监测患者神志、生命体征、出入水量、血小板计数、HCT、肝肾功能电解质、凝血功能等;极期患者应密切监测重症早期预警指标。

3. 营养支持

重症登革热患者在急性发热期,推荐流质或半流质饮食,少量多餐,以易消化、高热量食物为主,避免辛辣刺激性食物;对于出现严重呕吐或胃肠道出

血者,可考虑短期禁食并给予静脉营养支持^[63]。在血浆渗漏期时,应限制钠盐摄入,推荐少于 <2 g/d,以减少水钠潴留的风险;同时保证适量蛋白质[0.8 ~ 1.0 g/(kg · d)]以维持正氮平衡。恢复期需逐步增加蛋白质和热量摄入。对于合并肝功能损害者,推荐以补充支链氨基酸为主,并限制脂肪摄入。

4. 解热镇痛

以物理降温为主。高热不退者可使用对乙酰氨基酚退热(建议不超过 4 g/d),避免使用阿司匹林。红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症者应避免使用解热镇痛类药物,防止出现溶血^[13]。镇痛治疗可使用对乙酰氨基酚(≤3g/d)或使用低剂量阿片类(如曲马多 50 mg, q6h),并密切监测肝肾功能^[63]。

5. 皮疹处理

避免搔抓皮疹,可使用温和保湿剂(如凡士林)缓解瘙痒^[14]。瘙痒症状明显者可使用口服氯雷他定(10 mg/d)等抗组胺药物或外用炉甘石洗剂。破损皮疹可局部涂抹抗菌软膏(如莫匹罗星)预防继发感染。

6. 补液与电解质管理

重症登革热的补液治疗首选平衡晶体液,并根据患者尿量及血流动力学等随时调整补液的种类和液体量,避免输液过量、过快。可通过毛细血管再充盈时间和乳酸下降幅度,以及被动抬腿试验等指标判定容量需求。

(二)重症登革热的器官功能支持治疗及并发症治疗

重症登革热可导致多器官功能障碍,需要根据具体并发症采取针对性治疗。

1. 循环系统障碍的治疗

登革热患者出现低血压休克时,应尽快进行液体复苏治疗,首选快速输注等渗晶体液,起始 5 ~ 20 mL/(kg · h);及时评估血流动力学,以调整下一步液体使用,避免肺水肿。对发生严重血浆外渗,尤其是伴有低蛋白血症者,可在评估后使用人血白蛋白。液体复苏治疗无法维持有效灌注时,可加用甲肾上腺素或多巴胺等血管活性药物^[18,63]。

若出现心功能不全的临床表现,应优先转至感染科 ICU,并基于血流动力学监测进行个体化治疗。心肌炎的患者或左心收缩功能降低(如心脏彩超提示左室射血分数 < 50%)的患者,需严格限制液体入量,并适当给予利尿治疗以减轻心脏负荷^[64];对

于出现顽固性心力衰竭或严重心肌损伤/重症心肌炎的患者,可短期使用糖皮质激素[如甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],抑制过度炎症反应^[65]。建议重症登革热患者持续监测中心静脉压(central venous pressure, CVP)及使用床旁超声监测心脏指数(cardiac index, CI),避免补液过量导致肺水肿^[13]。若出现心源性休克,可使用正性肌力药(如米力农)及主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)进行机械循环支持。

重症登革热出现心肌炎表现的患者,需要进行严密的心电监测,并动态监测心肌损伤相关标记物(如肌钙蛋白、CK-MB)、NT-proBNP 及超声心动图。治疗上需严格限制液体入量,并给予适当利尿治疗减轻容量负荷,同时使用血管活性药物[如去甲肾上腺素 $0.05 \sim 0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]维持灌注^[64]。对肌钙蛋白显著升高且射血分数 $<40\%$ 的中重度心肌炎患者,推荐糖皮质激素,如甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,疗程 $3 \sim 5 \text{ d}$ ^[66]。针对室性心律失常患者,可静脉使用胺碘酮,常规推荐 $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 负荷剂量后维持泵注,注意纠正电解质紊乱,维持血钾 $>4.0 \text{ mmol/L}$ 、血镁 $>0.8 \text{ mmol/L}$ ^[63]。对心源性休克的患者,需早期启动 IABP 或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)^[13]。

2. 呼吸系统支持

重症登革热患者少量积液($<1 \text{ cm}$ 超声深度)以保守治疗为主,密切监测呼吸频率及氧饱和度(SpO_2),同时控制补液速度[晶体液 $\leq 3 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$],避免加重渗漏。中-大量积液可在超声引导下行胸腔穿刺引流(首次放液 $\leq 1000 \text{ mL}$),并送检胸腔积液常规、生化及病原学检测。合并顽固性积液,建议联合白蛋白输注纠正低蛋白血症,并短期使用呋塞米促进液体负平衡^[63]。

重症登革热患者出现低氧血症($\text{SpO}_2 < 92\%$),可给予高流量鼻导管氧疗或无创通气^[63];合并 ARDS 时治疗需遵循肺保护性通气策略^[67],尽早进行机械通气,并采用小潮气量通气($6 \text{ mL}/\text{kg}$ 理想体重),维持平台压 $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$,目标氧合为 $\text{SpO}_2 88\% \sim 92\%$ 。根据氧合及血流动力学调整呼气末正压通气($5 \sim 15 \text{ cmH}_2\text{O}$);可使用俯卧位通气(每日 $>12 \text{ h}$)改善顽固性低氧血症^[68]。严格限制补液(每日负平衡 $500 \sim 1000 \text{ mL}$),结合超声评估下腔静脉变异度(下腔静脉塌陷指数 $>18\%$,提示容量反应性)避免肺水肿^[68,69]。对重度 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$)可短期使用糖皮质激素[甲泼尼龙

$1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]抑制肺泡炎症^[68]。对于已实施肺保护通气、俯卧位、神经肌肉阻滞等治疗的重度 ARDS 患者,若 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 仍 $<80 \text{ mmHg}$ ($\text{FiO}_2 \geq 0.8$)持续 6 h 以上,应启动静脉-静脉体外膜肺氧合(veno-venous ECMO, VV-ECMO)评估^[69]。

3. 急性肝损伤与肝衰竭的治疗

重症登革热合并急性肝损伤或肝衰竭需要严格监测肝功能指标(ALT/AST、胆红素、血氨等);预防低血糖;避免肝毒性药物;慎用镇静药(如苯二氮卓类);给予抗炎保肝治疗;必要时行血浆置换、分子吸附再循环系统等人工肝血液净化治疗手段^[70]。对于重症登革热继发或合并急性肝衰竭患者,一般不推荐行肝移植^[71,72]。

4. 急性肾损伤的治疗

目前尚无针对登革热相关急性肾损伤的特异性治疗。早期识别重症登革热预警征象并评估血容量状态,是防治急性肾损伤的关键。补液应优选晶体液,严格控制输注速度和渗透压,避免渗透压紊乱、容量过负荷及血管内液体外渗加重。出现顽固性尿毒症、高分解状态、代谢性酸中毒、高钾或高容量负荷时需启动肾脏替代治疗。对合并登革出血热且血流动力学不稳定的急性肾损伤患者,若条件允许推荐连续性血液净化治疗^[73]。

5. 登革热相关脑病/脑炎的治疗

重症登革热合并脑病/脑炎的治疗需采取神经保护与免疫调节的策略。对脑水肿使用甘露醇 $0.5 \sim 1 \text{ g}/\text{kg}$ q6h 或高渗盐水(3% 氯化钠溶液 $5 \text{ mL}/\text{kg}$)治疗,维持脑灌注压($>60 \text{ mmHg}$)^[74];对疑似病毒性脑炎的患者行腰椎穿刺送检 DENV RT-PCR 及 NS1 抗原检测,同时完善检查排除其他病原体(单纯疱疹病毒、日本脑炎病毒等)。糖皮质激素治疗合并脑病/脑炎的重症登革热,现有证据的质量较低且结论不一致,高剂量、多剂次给药(维持数日)的方案比单次或低剂量方案可能会有更多的获益^[75]。出现癫痫症状可预防性使用左乙拉西坦($20 \text{ mg}/\text{kg}$ 负荷, $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}$, q12h 维持)控制惊厥,避免使用苯二氮卓类加重呼吸抑制^[74]。注意加强支持对症治疗,根据病情及时进行机械通气呼吸支持治疗。

6. 凝血障碍与出血的治疗

重症登革热患者出现凝血障碍与出血时,需要密切监测血小板计数、PT/APTT、纤维蛋白原及 D-二聚体。活动性出血伴休克时,优先输注浓缩红细胞联合新鲜冰冻血浆,并补充冷沉淀。对严重出

血(消化道/颅内)且血小板 $< 30 \times 10^9/L$ 者输注血小板,无出血者避免预防性输注。可给予重组人源促血小板生成素(rhTPO)升血小板治疗。

重症登革热患者发生出血时,注意加强局部对症治疗。鼻衄采用鼻腔填塞+凝血酶凝胶,胃肠道出血采用静脉输注质子泵抑制剂(如艾司奥美拉唑 80 mg 负荷+8 mg/h 维持)联合生长抑素治疗,必要时行胃镜下止血治疗。

7. 重症肌损伤/横纹肌溶解的治疗

重症登革热患者出现肌痛伴 CK 明显升高(CK $> 5\,000\text{ U/L}$)或尿肌红蛋白阳性者,应立即启动横纹肌溶解综合征的评估。测定血/尿肌酐、钾、钠、尿素氮、总钙与离子钙、镁、磷、尿酸、白蛋白;评估血/尿酸碱状态、血细胞计数及凝血功能。治疗立即以生理盐水进行补液,初始速度约 400 mL/h(根据病情调整),并监测临床表现或 CVP;测尿 pH 值若小于 6.5,则每 1 L 生理盐水后交替使用 1 L 的 5% 葡萄糖+100 mmol 碳酸氢钠,避免含钾及乳酸盐溶液^[76]。对于发生急性肾损伤并需要血液净化治疗的横纹肌溶解患者,应根据肾损害程度和患者的临床状态使用持续性肾脏替代治疗或间歇性肾脏替代治疗。

推荐意见 6 重症登革热患者应于防蚊隔离病房严格卧床休息并密切监测。给予积极营养支持及对症治疗,合理补液。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

推荐意见 7 重症登革热患者出现休克、ARDS、急性肝/肾/脑损伤、严重凝血障碍或横纹肌溶解,应立即转入感染 ICU,以针对性的器官功能支持治疗为主,动态评估疗效并及时调整治疗方案。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

六、出院标准、随访及预后

重症登革热患者出院标准需满足以下条件:体温正常 $\geq 48\text{ h}$ 、无休克表现且血压、心率正常、血小板计数稳步回升($\geq 50 \times 10^9/L$)、HCT 稳定、重要器官功能恢复[肝酶 ALT 及 AST < 3 倍正常值上限、肌酐正常、尿量 $> 0.5\text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 等],且无活动性出血或严重并发症(如呼吸衰竭、脑病等)。出院后需进行为期 1 个月的随访,前 2 周每周复查血常规、肝肾功能及凝血功能,对存在器官损伤如心肌炎、肝炎等的患者延长专科随访至 3 个月。

登革热多呈自限性,通常预后良好。少数重症登革热病例可因重要脏器功能衰竭死亡。

推荐意见 8 登革热患者多数预后良好,重症

患者需要密切监测,待生命体征稳定、脏器功能恢复后可出院继续康复治疗,需要定期随访复查。(证据等级:弱,推荐强度:强推荐)

七、儿童重症登革热的特点

儿童重症登革热的特点包括起病急骤、病情进展迅速,血管渗漏综合征及休克发生率显著高于成人(可达 30%~40%),且更易出现不典型休克表现^[77,78];实验室检查以血小板快速下降($< 50 \times 10^9/L$)和血液浓缩(HCT 上升 $\geq 20\%$)为特征,肝损伤(ALT/AST $> 500\text{ U/L}$)及代谢性酸中毒更为突出^[79];婴幼儿(< 1 岁)和 4~9 岁为发生症状的高危年龄段^[77],其中婴儿重症多与母体 ADE 效应相关,而年长儿童则常见二次感染导致的免疫病理损伤^[6,80];神经系统并发症(抽搐、脑病)发生率是成人的 2~3 倍,但显性出血相对少见(仅 15%~20%)^[81]。

推荐意见 9 儿童重症登革热起病急、进展快,血管渗漏及休克发生率高,应尽快完成病情评估,一旦出现重症预警因素,应立即按重症流程诊治并转入儿科 ICU。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

八、预防

登革热的预防应采取以防蚊灭蚊、切断传播途径为核心的综合防治策略。广泛深入开展爱国卫生运动,清除室内外积水容器、封盖储水设施以阻断伊蚊孳生;在流行季节对高风险区域实施拟除虫菊酯类空间喷洒;推荐个人防护使用含避蚊胺/驱蚊酯的驱蚊剂、穿着长袖衣物^[14]。我国尚无上市的登革热疫苗。国外数据显示,减毒活疫苗如 Dengvaxia^[82]或 Qdenga^[83]在血清阳性人群中能显著降低重症率和住院率,但对血清阴性人群可能存在 ADE 风险。需建立多部门联防联控机制,加强疫情监测,对跨境旅行者健康宣教以及对来自登革热流行区的发热患者进行筛查。

在“同一健康”(One Health)理念指导下,登革热防控强调人类、动物与环境卫生的协同管理。非人灵长类动物是 DENV 的自然宿主,DENV 以“猴-蚊-猴”形式进行丛林循环。虽然这种循环与影响人类的“城市循环”是分开的,且非人灵长类动物不是人类登革热疫情的主要源头,但对于森林工作者、野外研究人员、边境地区居民等面临风险相对较高,因此,对于这类人群出现疑似症状需高度关注其感染登革热的可能性。同时,在登革热流行区域,仍需定期采集区域内非人灵长类动物的血液样本进行抗原抗体的监测,有助于了解 DENV 在自然宿主中的循

环活跃度。另外,虽然目前没有证据表明猫、狗等宠物以及猪、牛、羊等家畜能在自然条件下感染与传播该病毒,但这些动物可能作为蚊子叮咬吸血的对象,帮助蚊子延长寿命,增加叮咬感染者和传播病毒的机会。同时,饲养宠物的水盆、养殖场的饮水槽、排水沟等容易积水,促进蚊虫孳生。因此,需定期为宠物使用相关驱虫药物,减少蚊虫对宠物的叮咬;及时更换动物饮水、清理积水等。最后,伊蚊作为 DENV 的主要传播媒介,除防蚊控蚊之外,还需对社区附近蚊虫携带病毒的情况展开定期监测,有助于疫情的早期预警。

推荐意见 10 登革热防控应以清除伊蚊孳生地、流行季空间喷药和个人防蚊为核心,建立多部门联防联控,强化跨境发热患者筛查。加强疫区非人灵长类动物以及蚊虫携带 DENV 的监测,注意宠物的驱虫及宠物与家畜的饲养环境管理。(证据等级:中,推荐强度:强推荐)

九、展望

未来登革热的诊断需要建立快速、精准的床旁检测技术,结合人工智能辅助的临床决策系统,实现早期分型与重症风险预测;治疗方面,靶向抗病毒药物和精准化液体复苏方案,将有望改善重症登革热预后;预防领域则聚焦于多价 mRNA 疫苗、基因驱动蚊媒改造及区域化联防联控体系的优化,最终实现从被动救治到主动防控的范式转变。

参 考 文 献

1 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 504-507.

2 Aliaga-Samanes A, Cobos-Mayo M, Real R, et al. Worldwide dynamic biogeography of zoonotic and anthroponotic dengue[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(6): e0009496.

3 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.

4 Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, et al. Dengue infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16055.

5 Waggoner JJ, Katzelnick LC, Burger-Calderon R, et al. Antibody-dependent enhancement of severe disease is mediated by serum viral load in pediatric dengue virus infections[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(11): 1846-1854.

6 Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans[J]. *Science*, 2017, 358(6365): 929-932.

7 Sasmono RT, Masyeni S, Hayati RF, et al. Dengue dynamics in bali: serotype shifts genotype replacement and multiple virus lineage circulation in the last 10 years[J]. *Trop Med Int Health*, 2025, 30(4): 303-313.

8 Murugananthan K, Subramaniam S, Kumanan T, et al. Blood group AB is associated with severe forms of dengue virus infection[J]. *Virusdisease*, 2018, 29(1): 103-105.

9 Osawa T, Aoki M, Ehara H, et al. Structures of dengue virus RNA replicase complexes[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(15): 2781-2791. e2784.

10 Maisnam D, Billoria A, Prasad VSV, et al. Association of dengue virus serotypes 1&2 with severe dengue having deletions in their 3'untranslated regions (3UTRs)[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 666.

11 Racherla RG, Katari SK, Mohan A, et al. Molecular characterization and identification of potential inhibitors for E'protein of dengue virus[J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 940.

12 Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, et al. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection[J]. *Curr Microbiol*, 2021, 78(1): 17-32.

13 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局综合司. 登革热诊疗方案(2024 年版)[Z]. 2024-07-29.

14 国家疾控局综合司, 国家卫生健康委办公厅. 登革热防控方案(2025 年版)[Z]. 2025-06-28

15 Avrami S, Hoffman T, Meltzer E, et al. Comparison of clinical and laboratory parameters of primary vs secondary dengue fever in travellers[J]. *J Travel Med*, 2023, 30(7): taad129.

16 Iqbal NT, Ahmed K, Khalid A, et al. Clinical characteristics and serotype association of dengue and dengue like illness in Pakistan[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2025, 19(5): e0012978.

17 Wang X, Li T, Shu Y, et al. Clinical Characteristics and risk factors for severe dengue fever in xishuangbanna during the dengue outbreak in 2019[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 739970.

18 Organization WH, Research SPf, Diseases TiT. Dengue; Guidelines for diagnosis treatment prevention and control. In Geneva; World Health Organization, 2009.

19 Adams LE, Wong JM, Paz-Bailey G. Dengue[J]. *JAMA*, 2024, 332(24): 2109-2110.

20 Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, et al. Dengue[J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 667-682.

21 Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue; a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(7): 1014-1026.

22 Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, et al. Microvascular and endothelial function for risk prediction in dengue; an observational study[J]. *Lancet*, 2015, 385(Suppl 1): S102.

23 Lam PK, Ngoc TV, Thu Thuy TT, et al. The value of daily platelet counts for predicting dengue shock syndrome: Results from a prospective observational study of 2301 Vietnamese children with dengue[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(4): e0005498.

24 Chuang YC, Lin J, Lin YS, et al. Dengue Virus nonstructural protein 1-induced antibodies cross-react with human plasminogen and enhance its activation[J]. *J Immunol*, 2016, 196(3): 1218-1226.

25 Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, et al. Dengue[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1423-1432.

26 Narvaez F, Gutierrez G, Perez MA, et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity[J]. *PLoS*

- Negl Trop Dis,2011,5(11):e1397.
- 27 Wills BA,Nguyen MD,Ha TL,et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome[J]. N Engl J Med, 2005,353(9):877-889.
- 28 Kularatnam GAM, Jasinge E, Gunasena S, et al. Evaluation of biochemical and haematological changes in dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Sri Lankan children; a prospective follow up study[J]. BMC Pediatr,2019,19(1):87.
- 29 Ng WY,Ngim CF,Chow KY,et al. Clinical manifestations, laboratory profile and outcomes of dengue virus infection in hospitalised older patients[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg,2022,116(6):545-554.
- 30 Sohail A,Zhong S,Nguyen PY,et al. Dengue fever in immunocompromised patients;a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis,2024,149:107272.
- 31 Zulkipli MS,Dahlui M,Jamil N,et al. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients:A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Negl Trop Dis,2018,12(2):e0006263.
- 32 Ho TS, Wang SM, Lin YS, et al. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection[J]. J Biomed Sci,2013,20(1):75.
- 33 Lee LK,Gan VC, Lee VJ, et al. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity [J]. PLoS Negl Trop Dis,2012,6(6):e1676.
- 34 Shabil M, Bushi G, Apostolopoulos V, et al. Hypoalbuminemia as a predictor of severe dengue: A systematic review and meta-analysis [J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2025,23(1):105-118.
- 35 Diptyanusa A,Phumratanaprapin W. Predictors and outcomes of dengue-associated acute kidney injury[J]. Am J Trop Med Hyg,2021,105(1):24-30.
- 36 Adane T,Getawa S. Coagulation abnormalities in dengue fever infection:A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2021,15(8):e0009666.
- 37 Vuong NL,Le Duyen HT,Lam PK,et al. C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue;a multi-country observational study[J]. BMC Med,2020,18(1):35.
- 38 Teo A, Chia PY, Ramireddi GK, et al. Clinical and prognostic relevance of sST2 in adults with dengue-associated cardiac impairment and severe dengue [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2022, 16 (10): e0010864.
- 39 Jiravejchakul N, Chan-In W, Thuncharoen W, et al. Cytokine and chemokine kinetics in natural human dengue infection as predictors of disease outcome[J]. Sci Rep,2025,15(1):15612.
- 40 Md Sani SS, Han WH, Bujang MA, et al. Evaluation of creatine kinase and liver enzymes in identification of severe dengue[J]. BMC Infect Dis,2017,17(1):505.
- 41 Mansangan C, Hanboonkunupakarn B, Muangnoicharoen S, et al. Cardiac evaluation in adults with dengue virus infection by serial echocardiography[J]. BMC Infect Dis,2021,21(1):940.
- 42 Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection; Global importance immunopathology and management [J]. Clin Med (Lond), 2022, 22 (1):9-13.
- 43 Hunsperger EA, Munoz-Jordan J, Beltran M, et al. Performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm[J]. J Infect Dis,2016,214(6):836-844.
- 44 Katzelnick LC, Fonville JM, Gromowski GD, et al. Dengue viruses cluster antigenically but not as discrete serotypes[J]. Science,2015,349(6254):1338-1343.
- 45 Sharp TM, Fischer M, Munoz-Jordan JL, et al. Dengue and zika virus diagnostic testing for patients with a clinically compatible illness and risk for infection with both viruses[J]. MMWR Recomm Rep,2019,68(1):1-10.
- 46 Prince HE, Yeh C, Lape-Nixon M. Utility of IgM/IgG ratio and IgG avidity for distinguishing primary and secondary dengue virus infections using sera collected more than 30 days after disease onset[J]. Clin Vaccine Immunol,2011,18(11):1951-1956.
- 47 Dewan N,Zuluaga D, Osorio L, et al. Ultrasound in dengue: A scoping review[J]. Am J Trop Med Hyg,2021,104(3):826-835.
- 48 Rosenberger KD, Lum L, Alexander N, et al. Vascular leakage in dengue--clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy[J]. Trop Med Int Health,2016,21(3):445-453.
- 49 Gupta M, Agrawal N, Sharma SK, et al. Study of utility of basic arterial blood gas parameters and lactate as prognostic markers in patients with severe dengue[J]. Cureus,2022,14(5):e24682.
- 50 Yacoub S, Lam PK, Vu le HM, et al. Association of microvascular function and endothelial biomarkers with clinical outcome in dengue: An observational study[J]. J Infect Dis,2016,214(5):697-706.
- 51 Zhang H,Zhou YP,Peng HJ,et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever;a meta-analysis [J]. Biomed Res Int,2014,2014:359308.
- 52 Logia P,Selvam V,Parasuraman V,et al. Predictors of clinically significant bleeding in thrombocytopenic dengue patients admitted to Intensive Care Unit: A Retrospective Study [J]. Indian J Crit Care Med,2023,27(12):888-894.
- 53 Rafi A,Mousumi AN,Ahmed R,et al. Dengue epidemic in a non-endemic zone of Bangladesh;Clinical and laboratory profiles of patients [J]. PLoS Negl Trop Dis,2020,14(10):e0008567.
- 54 Nguyen Tat T, Vo Hoang-Thien N, Nguyen Tat D, et al. Prognostic values of serum lactate-to-bicarbonate ratio and lactate for predicting 28-day in-hospital mortality in children with dengue shock syndrome [J]. Medicine (Baltimore), 2024,103(17):e38000.
- 55 Vo LT, Nguyen DT, Tran TN, et al. Pediatric Profound dengue shock syndrome and use of point-of-care ultrasound during mechanical ventilation to guide treatment: Single-center retrospective study, 2013-2021[J]. Pediatr Crit Care Med,2024,25(4):e177-e185.
- 56 Vasey B, Shankar AH, Herrera BB, et al. Multivariate time-series analysis of biomarkers from a dengue cohort offers new approaches for diagnosis and prognosis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14 (6): e0008199.
- 57 Low GKK, Gan SC, Zainal N, et al. The predictive and diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor and pentraxin-3 in severe dengue[J]. Pathog Glob Health,2018,112(6):334-341.
- 58 Thakur P,Chakravarti A, Aggarwal S, et al. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in adults with severe dengue infection [J]. Virusdisease,2016,27(1):48-54.

- 59 Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(8): e769.
- 60 Lee IK, Liu JW, Chen YH, et al. Development of a simple clinical risk score for early prediction of severe dengue in adult patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154772.
- 61 Lee VJ, Lye DC, Sun Y, et al. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults[J]. *J Clin Virol*, 2008, 42(1): 34-39.
- 62 Lee H, Hyun S, Park S. Comprehensive analysis of multivariable models for predicting severe dengue prognosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2023, 117(3): 149-160.
- 63 Organization PAH. Algorithms for the Clinical Management of Dengue Patients, 2020.
- 64 Yacoub S, Griffiths A, Chau TT, et al. Cardiac function in Vietnamese patients with different dengue severity grades[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(2): 477-483.
- 65 Liu C, Liu K, COPE-ADHF Study Group. Cardiac outcome prevention effectiveness of glucocorticoids in acute decompensated heart failure: COPE-ADHF study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(4): 333-338.
- 66 Kularatne SA, Imbulpitaya IV, Abeysekera RA, et al. Extensive haemorrhagic necrosis of liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 141.
- 67 Gao CA, Howard FM, Siner JM, et al. Lung-protective ventilation over 6 years at a large academic medical center: An evaluation of trends adherence and perceptions of benefit[J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(1): e0325.
- 68 Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- 69 Sbaraini Zernini I, Nocera D, D'Albo R, et al. Acute respiratory distress syndrome and fluid management: Finding the perfect balance[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(6): 2067.
- 70 Nizhu LN, Anam AM, Huq SMR, et al. Therapeutic plasma exchange in expanded dengue patients having acute liver failure: A case series[J]. *Trop Doct*, 2025, 55(1): 51-53.
- 71 Rajakumar A, Gupta P, Rammohan A, et al. Liver transplantation for dengue-induced acute liver failure[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2024, 14(5): 101405.
- 72 Campana V, Inizan C, Pommier JD, et al. Liver involvement in dengue: A systematic review[J]. *Rev Med Virol*, 2024, 34(4): e2564.
- 73 Wang C, Hong W, Ou Z, et al. Prevalence characteristics and outcomes associated with acute kidney injury among adult patients with severe dengue in mainland China[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2023, 109(2): 404-412.
- 74 Noronha AK, T AM, Rupali P. Dengue encephalitis: what's new? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2025, 38(5): 364-371.
- 75 Bandara SMR, Herath H. Effectiveness of corticosteroid in the treatment of dengue - A systemic review [J]. *Heliyon*, 2018, 4(9): e00816.
- 76 Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 62-72.
- 77 Bittmann S. Dengue fever in children[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2025, 122(9): m1033.
- 78 Carrillo FAB, Ojeda S, Sanchez N, et al. Comparison of dengue chikungunya and Zika among children in Nicaragua across 18 years: a single-centre, prospective cohort study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2025, 9(9): 622-633.
- 79 Idrus NL, Md Jamal S, Abu Bakar A, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between severe and non-severe dengue in paediatrics[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023, 17(12): e0011839.
- 80 Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(10): 734-741.
- 81 Fong SL, Wong KT, Tan CT. Dengue virus infection and neurological manifestations: an update[J]. *Brain*, 2024, 147(3): 830-838.
- 82 Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia(R): development to deployment[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(10): 2295-2314.
- 83 Fletcher R, Richards-Zoubir S, Koopmans I, et al. Vaccination perspectives: the Qdenga(R) dilemma[J]. *J Travel Med*, 2025, 32(3): taaf023.

(2025-11-30 收稿)