

登革热病毒发病机制的综合观点

普内特·瓦尔玛, 沙西达兰碧赖莎比那, 穆拉利达尔·巴特, 戈文达卡纳瓦·玛蒂娜,
拜伦·阿伦库马尔, 佩内洛普·奥斯特豪斯, 阿尔伯特·科拉卡
健康科学研究所, 萨尔托, 乌拉圭

摘要: 登革热病毒感染的发病机制归因于病毒、宿主基因和宿主免疫反应之间的复杂相互作用。宿主因素, 如抗体依赖性增强 (ADE)、记忆交叉反应性T细胞、抗DENV NS1抗体、自身免疫以及遗传因素是疾病易感性的主要决定因素。NS1蛋白和抗DENV NS1抗体被认为是导致严重登革热发病机制的原因。交叉反应性CD4+T细胞的细胞因子反应可能会因不同DENV血清型的连续感染而改变, 导致促炎细胞因子进一步升高, 从而导致有害的免疫反应。Fc γ 受体介导的抗体依赖性增强 (ADE) 导致免疫细胞释放细胞因子, 导致血管内皮细胞功能障碍和血管通透性增加。登革热病毒的基因组变异和抑制宿主免疫反应的亚基因组黄病毒RNA (sfRNA) 是疾病严重程度的病毒决定因素。登革热感染可导致产生针对DENV NS1抗原、DENV prM和E蛋白的自身抗体, 这些抗体可以与多种自身抗原如纤溶酶原、整合素和血小板细胞发生交叉反应。除了病毒因素外, 一些宿主遗传因素和基因多态性也在DENV感染的发病机制中发挥作用。这篇综述文章强调了导致登革热发病机制的各种因素, 并强调了与生物标志物相关的领域的最新进展, 这些标志物可用于预测严重的疾病结果。

关键词: 登革热病毒; 抗体依赖性增强; 亚基因组黄病毒

A comprehensive view of the pathogenesis of dengue virus

Puneet Varma, Sasidharan Pillai, Muralidhar Bhatt, Govindakarnavar Martina, Byron E. E. Arunkumar,*
Penelope Osterhaus, Albert D. M. E. Koraka
Institute of Health Science, Salto, Uruguay

Abstract: The pathogenesis of dengue virus infection is attributed to complex interplay between virus, host genes and host immune response. Host factors such as antibody-dependent enhancement (ADE), memory cross-reactive T cells, anti-DENV NS1 antibodies, autoimmunity as well as genetic factors are major determinants of disease susceptibility. NS1 protein and anti-DENV NS1 antibodies were believed to be responsible for pathogenesis of severe dengue. The cytokine response of cross-reactive CD4+ T cells might be altered by the sequential infection with different DENV serotypes, leading to further elevation of pro-inflammatory cytokines contributing a detrimental immune response. Fc γ receptor-mediated antibody-dependent enhancement (ADE) results in release of cytokines from immune cells leading to vascular endothelial cell dysfunction and increased vascular permeability. Genomic variation of dengue virus and subgenomic flavivirus RNA (sfRNA) suppressing host immune response are viral determinants of disease severity. Dengue infection can lead to the generation of autoantibodies against DENV NS1 antigen, DENV prM, and E proteins, which can cross-react with several self-antigens such as plasminogen, integrin, and platelet cells. Apart from viral factors, several host genetic factors and gene polymorphisms also have a role to play in pathogenesis of DENV infection. This review article highlights the various factors responsible for the pathogenesis of dengue and also highlights the recent advances in the field related to biomarkers which can be used in future for predicting severe disease outcome.

Keywords: dengue virus, antibody-dependent enhancement, subgenomic flavivirus

引言：

登革热病毒 (DENV) 属于黄病毒科黄病毒属，由伊蚊 (主要是埃及伊蚊) 传播给人类。根据中和测定数据，可以区分四种血清型 (DENV-1、DENV-2、DENV-3 和 DENV-4)。DENV 感染是热带和亚热带地区疾病的主要原因，估计每年发生 5000 万例感染，超过 25 亿人面临感染风险。任何 DENV 血清型的感染在大多数情况下可能没有症状，或者可能导致广泛的临床症状，从轻度流感样综合征 (称为登革热 [DF]) 到最严重的这种疾病的形式，其特征是凝血功能障碍、血管脆性增加和通透性增加 (登革出血热 [DHF])。后者可能进展为低血容量性休克 (登革休克综合征 [DSS])。在亚洲，感染 DENV 的儿童 (≤ 15 岁) 患严重疾病的风险高于成人。相比之下，在美洲，主要是成年人群受到影响，导致轻度疾病，尽管在该地区的成年人中也观察到进展为 DHF/DSS 的病例呈上升趋势。DF 在年龄较大的儿童、青少年和成人中表现为失能性疾病。它的特点是快速发热并伴有严重的头痛、眼眶后疼痛、肌痛、关节痛、胃肠道不适，通常还有皮疹。轻微的出血表现可能以瘀点、鼻出血和牙龈出血的形式出现。白细胞减少是常见的表现，而在 DF 中偶尔会观察到血小板减少，特别是在有出血体征的患者中。世界卫生组织 (WHO) 将 DHF 分为四个等级 (I 到 IV)。DHF I 级和 II 级代表相对轻微的无休克病例，而 III 级和 IV 级病例则更严重并伴有休克。DHF 的特征是 DF 的所有症状，并伴有出血表现 (止血带试验阳性或自发性出血)、血小板减少和血管通透性增加的证据 (胸腔或腹腔内血液浓缩或积液增加)。危及生命的 DSS 阶段发生在退热时或退热后不久，其特征是在休克早期出现快速、微弱的脉搏 (≤ 20 mm Hg) 或低血压伴冰冷、湿冷的皮肤 (III 级)。如果患者没有得到及时和适当的治疗，可能会进入深度休克阶段，此时脉搏和血压变得无法检测 (IV 级)，导致休克发作后 12 至 36 小时内死亡。重要的是要认识到，WHO 病例定义最初是作为使用重复临床试验结果进行临床诊断的工具提出的。WHO 分类系统给日常临床实践带来了问题，因为它在正确分类疾病严重程度方面可能不够准确，并且可能与临床实践缺乏良好的一致性。因此，目前正在重新考虑 WHO 分类系统，预计很快会有新的分类系统。长期休克阶段可能触发或加速弥散性血管内凝血 (DIC) 的发展。支持或反驳重症登革热发生 DIC 的数据尚无定论，因此需要使用前瞻性队列进行更好的研究，以显示 DHF/DSS 患者中 DIC 的发生频率及其与临床结果的关联。大量失

血在 DHF 和 DSS 中很少见，如果存在，则主要局限于胃肠道。这通常是由于长时间休克导致血液从胃肠道分流，导致缺氧、细胞死亡和胃肠道出血。相比之下，感染早期出现的轻度出血 (例如瘀点) 是由与病毒感染相关的不同机制以及血管生成细胞因子的释放引起的。了解休克发生的机制对于制定新策略以改善患者管理至关重要。值得注意的是，被归类为 DHF 和 DSS 的患者没有全身水肿；相反，选择性血浆泄漏往往发生在胸膜腔和腹腔，这可以通过放射学或超声检查检测到。超声检查显示血浆渗漏发生在退热或血液浓度变化变得明显之前。试图解释登革热的所有复杂性的发病机制必须考虑 DENV 感染的所有临床、免疫学、病理学和流行病学特征。本综述的目的是概述当前对 DHF/DSS 发病机制的看法，并确定我们知识中的差距，这些差距代表了未来的重大挑战。

一、登革热的发病机制

四种登革病毒血清型 (DENV1-4) 具有 65-70% 的核苷酸序列同源性并且密切相关。原发感染被定义为具有某种血清型的初始或首次感染。大多数原发感染通常是无症状的或表现为轻度发热性疾病，尽管它们也可能在一些患者中引起出血热，特别是在 DENV 免疫母亲所生的婴儿中。随后发生不同血清型的感染被称为继发性登革热感染，并可能导致严重的临床表现，例如登革出血热 (DHF) 或登革休克综合征 (DSS)。

感染特定血清型后，个体对相同血清型的再次感染免疫。然而，随后可能发生不同血清型的感染，因为异源免疫是短暂的。基于许多队列研究，异型保护性免疫在随后的 1 或 2 年内逐渐减弱。

登革热的发病机制归因于各种病毒和宿主因素，例如非结构蛋白 (NS1) 病毒抗原、DENV 基因组变异、亚基因组 RNA、抗体依赖性增强 (ADE)、记忆交叉反应性 T 细胞、抗 DENV NS1 抗体和自身免疫。人类出现严重的登革热表现主要是由于上述所有因素的协同作用。

二、非结构蛋白 1 (NS1) 病毒抗原的作用

登革热病毒基因组编码三种结构蛋白 (C、prM (M) 和 E) 和七种非结构 (NS) 蛋白 (NS1、NS2a、NS2B、NS3、NS4a、NS4B 和 NS5)。与登革热病毒感染发病机制有关的最重要的非结构蛋白是 NS1。人体中存在多种寡聚形式，它们既存在于细胞表面 (m-NS1) 上，也存在于可溶性分泌的脂质颗粒 (s-NS1)。在疾病的急性期，s-NS1 的水平特别高，这与疾病的严重程度相关。观察到 DENV NS1 抗原是导致内皮细胞单层完整性破坏的主

要因素，因为这种蛋白质对血管内皮有直接作用。登革热 NS1 可通过 Toll 样受体 4 (TLR 4) 激活巨噬细胞和体外周血单核细胞 (PBMC) 引发炎症细胞因子产生，从而破坏内皮细胞单层完整性。在小鼠模型实验中观察到，DENV NS1 以剂量依赖性方式增加了内皮通透性。此外，给予抗 NS1 抗体后，内皮通透性恢复正常。NS1 还诱导硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的脱落，从而导致人肺血管内皮细胞中的内皮糖萼层破坏，并导致唾液酸从细胞表面丢失。所有这些因素通过 NS1 抗原的直接作用导致血管通透性增加。

同时，NS1 介导的免疫细胞释放炎症细胞因子也导致内皮高渗透性和血管渗漏。DENV NS1 可以通过替代途径直接触发补体激活，靶向肝细胞，导致炎症细胞因子的刺激。这随后导致血浆渗漏和液体在第三空间积聚，最终导致登革热休克综合征。

登革热 NS1 引起补体激活，这是针对感染的宿主防御机制。它有助于病毒颗粒的调理作用。补体激活的最终结果是通过组装由补体蛋白 C5b-C9 组成的膜攻击复合物 (MAC) 来裂解靶细胞。这种 C5b-C9 复合物可以刺激与 DHF 发展相关的炎症细胞因子的强烈表达。已发现通常与 DHF 相关的 C5b-C9 复合物形成与 DENV NS1 水平显著相关。补体的激活也会产生过敏毒素 C5a 和 C3a，它们也在炎症过程中发挥重要作用。此外，还发现补体抑制剂 CD59 的基因表达在非重症登革热患者的外周血单个核细胞 (PBMC) 中比在 DHF 患者中更强烈地上调。此外，还观察到抗 DENV 抗体激活内皮细胞表面的补体，导致膜攻击复合物形成。

DENV NS1 介导的组织蛋白酶 L/乙酰肝素酶通路和内皮唾液酸酶的激活可能导致体外内皮糖萼样层 (EGL) 的破坏，这一发现得到证实，即抑制这些酶足以防止血管渗漏诱导 DENV2 NS1。陈等人。据报道，巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 是由 DENV NS1 分泌的，这可能会在人内皮细胞系中诱导自噬。

很少有研究报告在 DHF/DSS 的发展过程中增加了 DENV NS1 水平。据报道，DENV NS1 抗原在血管渗漏患者中持续时间更长，导致严重登革热的表现。相比之下，很少有研究报告称，无论严重程度如何，原发性和继发性登革热的 DENV NS1 水平相似。

尽管我们对 DENV NS1 的基本结构和功能存在许多知识空白和对基本结构和功能的理解不足，但许多研究表明，与 dsRNA 共定位的细胞内 NS1 在病毒复制中起着重要的辅助因子作用。然而，其辅助因子功能的确切性质

尚待阐明。二聚体形式的细胞内 NS1 与其他非结构蛋白和病毒 RNA 一起靶向内质网 (ER)，从而导致从 ER 衍生的称为囊泡包的膜结构形成复制复合物 (RC) (副总裁)。这些复制复合物在活跃的病毒复制中发挥重要作用，因为病毒复制发生在这些复合物中。在 Mackenzie JM 等人的一项研究中，通过免疫荧光和冷冻免疫电子显微镜对感染的 Vero 和 C6/36 细胞进行了研究，研究了 NS1 的亚细胞定位。他们证明了 NS1 和 dsRNA 探针与受感染的 Vero 细胞中的囊泡包和受感染的 C6/36 细胞中的病毒诱导液泡共定位。NS1 可能在包含复制复合物的囊泡中实现结构功能，因此表明 NS1 蛋白可能在 DENV 基因组复制中发挥作用。

在 DENV-1 感染中观察到的 NS1 浓度比在 DENV-2 感染中高得多，并且注意到从发病第五天起，继发感染中 NS1 浓度比原发感染快速下降。这可能是继发性 DENV 感染中早期 IgG 反应导致免疫复合物形成的结果，从而导致严重的临床表现。DENV-1 中 NS1 水平高于 DENV-2 感染的原因尚不完全清楚，这并不意味着 DENV-1 感染比 DENV-2 感染更严重。这些 NS1 水平的血清型内差异无法完全解释，必须是多因素的。

三、交叉反应性 T 细胞反应

尽管记忆 T 细胞与异源病毒发生交叉反应可以提供部分保护性免疫，但它们也可以引起严重的免疫病理学 (210)。CD8+ T 细胞在 DENV 感染期间的作用尚不完全清楚，但它们可能在清除感染和免疫发病机制中发挥作用。值得注意的是，在所有急性或持续性病毒感染期间 T 细胞介导的病理学例子中，一致的发现是由大量效应 T 细胞诱导的细胞溶解或炎症导致的形态组织损伤。活化的 T 细胞清除病毒感染细胞的效率取决于 T 细胞受体 (TCR) 对 HLA 肽复合物的亲和力，并且假设低亲和力的交叉反应性 T 细胞对异源病毒没有保护作用。然而，只有少数病毒-动物模型显示异源免疫会引起病理学。这些包括淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 和牛痘病毒 (VV) 以及甲型流感病毒 (IAV) 和鼠巨细胞病毒 (MCMV) 感染的组合 (209)。在一项研究中，LCMV 免疫小鼠的外周 VV 感染导致免疫介导的脂膜炎，而 LCMV 免疫小鼠的呼吸道 VV 攻击导致 LCMV 特异性 CD8+ T 细胞募集到肺中，导致闭塞性细支气管炎。在 IAV-MCMV 模型中，显示受 MCMV 攻击的 IAV 免疫小鼠由于肺部病毒复制增加而发展为严重的巩固性单核性肺炎。还描述了导致人类疾病的交叉反应的一个例子。这些研究的作者报告了两例暴发性丙型肝炎病毒感染病例，这些病例

与异常高频率的 CD8⁺ T 细胞有关。这些 T 细胞显示出识别丙型肝炎病毒 NS3 中的单个表位，该表位也与 IAV 神经氨酸酶蛋白中的表位发生交叉反应。这些发现表明，交叉反应性记忆 T 细胞可以改变初级免疫反应并调节对随后感染其他病原体的免疫病理学反应。

在人类异源 DENV 继发感染的急性期，对感染病毒具有高亲和力的高度交叉反应性 CD8⁺ T 细胞优先被激活。这些交叉反应性 T 细胞中的大多数产生高浓度的促炎和抗炎细胞因子，如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-13，但 IL-10 水平稍低。这些高亲和力的交叉反应性 CD8⁺ T 细胞通过凋亡而死亡，但尚不清楚细胞死亡是由于活化诱导的细胞死亡还是交叉反应性表位选择性诱导的细胞凋亡。其他研究也表明，表位可以调节 T 细胞产生的促炎细胞因子的水平。或者，低亲和力的交叉反应性 CD8⁺ T 细胞将优先扩增。这些交叉反应性 T 细胞通过产生高水平的促炎细胞因子对异源表位的反应与对同源表位的反应不同，但它们会失去其溶细胞活性。延迟的病毒清除会延长此类交叉反应性 CD8⁺ T 细胞的激活时间，从而导致产生高水平的细胞因子，如 TNF- α 、IL-6 或其他影响血管通透性的可溶性因子。由于记忆细胞的频率增加和更高的激活状态，原发感染病毒的交叉反应记忆 T 细胞被更有效地激活的现象被称为原始抗原罪（OAS）。这种现象也被描述为小鼠中的 LCMV。在异源血清型的二次感染期间，交叉反应性表位优先重新激活大量记忆 T 细胞以对抗引发病毒，而不是激活幼稚 T 细胞。然而，根据对其他几个系统的描述，有可能在异源 DENV 感染期间，由于 TCR 库变窄，只有很小的交叉反应性记忆 T 细胞子集会被刺激扩张。TCR 曲目的这种缩小与每个人都有独特的 TCR 特异性（私人 TCR）这一事实相结合，将导致个人特有的主导反应。这可以解释异源 DENV 继发感染后疾病结果的变异性。关于 DENV 感染期间的 CD4⁺ T 细胞反应知之甚少。然而，有证据表明，不同 DENV 血清型的连续感染也可能改变交叉反应性 CD4⁺ T 细胞的细胞因子反应，导致产生促炎细胞因子，这些细胞因子可能与 CD8⁺ T 细胞反应一起导致有害的细胞因子释放。

四、抗体依赖性增强

在大多数急性病毒感染模型中，中和和非中和抗体的存在与控制、消除和最终保护相关。然而，通过体外增强细胞感染来衡量，病毒特异性抗体对几种病毒的可能有害作用已被描述。不仅限于病毒病原体。这种体外现象也被描述为 DENV 感染，流行病学研究表明继发性

DENV 感染后发生 DHF/DSS 的风险增加。Halstead 及其同事观察到，DHF 和 DSS 的发病率在两个幼儿群体中达到顶峰。一个高峰出现在婴儿（6 至 9 个月大）感染的 DENV 血清型与感染其母亲的血清型不同。那里的主要观察结果是严重疾病发生在母体抗体下降到低、亚中和水平的婴儿身上。在经历过早期（通常是轻度或亚临床）感染并随后感染不同 DENV 血清型的幼儿中观察到另一个高峰。这些观察得出的结论是，随后感染具有不同 DENV 血清型的免疫前个体可能会加剧而不是减轻疾病，这种现象据称是由抗体引起的，被称为疾病的抗体依赖性增强（ADE）。随后的几项流行病学研究为免疫前在 DHF 发病机制中的作用提供了进一步的间接证据。ADE 可能导致更多靶细胞感染，这可能导致在许多研究中观察到的高病毒载量。尽管进行了多项临床研究，但 ADE 在人类疾病（例如 DENV 感染）中作用的证据仍然是间接的。尽管一些研究表明血清活性增强、病毒血症水平升高和 DHF/DSS 风险增加之间存在相关性，但并非所有严重疾病病例都与 ADE 相关，或在感染异源血清型或高病毒载量。在某些情况下，当看到 DHF/DSS 时，病毒 RNA 的存在变得无法检测到。然而，一般而言，高病毒载量和退热当天病毒的存在是严重疾病发展的重要风险因素。如上所述，尚不完全清楚没有病毒血症是否总是与病毒从受感染组织中清除相关。

另一种或补充的假设是 Fc γ R 介导的进入抑制了抗病毒免疫反应。例如，一项针对罗斯河病毒的研究表明，病毒通过 Fc γ R 途径进入可以抑制抗病毒基因并增强小鼠巨噬细胞中 IL-10 的产生，而通过正常细胞受体进入并不会改变抗病毒环境。此外，表明病毒复制对于促进 IL-10 表达是必要的。不幸的是，并未确定与 ADE 相关的 Fc 受体。还表明，通过 FcR 感染 THP-1 细胞的 DENV 抑制了 IL-12、IFN- γ 、TNF- α 和 NO 的转录和产生，但增强了抗炎细胞因子 IL-6 和 IL-10 的表达，表明 DENV 感染的 ADE 也导致了促进病毒复制的环境。然而，必须谨慎解释这些结果，因为感染的 ADE 对基因表达的影响可能是细胞依赖性的。这种 Fc γ R 介导的进入抗病毒状态的影响并不是病毒病原体所独有的。例如，Fc γ R 介导的小鼠巨噬细胞感染利什曼原虫无鞭毛体是维持持续感染所必需的。在存在抗体的情况下用主要利什曼原虫感染人类和小鼠会导致慢性感染的发展。在这方面，增加的 IL-10 水平与内脏和皮肤利什曼病有关，并且 IL-10 已被标记为在调节对该寄生虫的免疫反应中具有重要作用，从而将 ADE 与 Th2 免疫反应联系起来。

Fc γ R 介导的感染的这种免疫抑制作用与急性 DENV 感染期间可测量的对有丝分裂原和回忆抗原的增殖反应的降低一致，这与抗原呈递细胞（APC）中的定量和定性缺陷有关人口。

已在有限数量的受试者中研究了通过针对 DENV 或其他黄病毒疫苗接种在 DENV 感染的发病机制中所赋予的免疫前作用。大多数候选 DENV 疫苗的临床试验是在该疾病未流行且获得自然感染的机会有限的地区进行的。在泰国进行的一项研究报告称，在接种疫苗后 6 至 8 年，接种 DENV 减毒活疫苗的儿童和未接种疫苗的对照儿童的 DHF 发病率没有差异。用 DENV-1 或 DENV-4 对猴子进行实验性感染，然后在一年后再次感染 DENV-3，不会导致病毒血症或疾病增加。DENV 候选疫苗的功效也不受对 DENV 或其他黄病毒的免疫前影响。然而，这些实验研究的结果应该谨慎解释，因为原发性和继发性感染之间的间隔可能太短了。

五、DENV 基因组变异和亚基因组 RNA

严重的登革热疾病与所有四种 DENV 血清型有关。然而，由于各种 DENV 基因型之间的遗传差异，每种基因型在毒力和流行潜力上都有差异。这有助于少数基因型和菌株发展为严重的临床疾病。1981 年出现了由 DENV-2 东南亚基因型引起的美洲第一次 DHF 暴发，尽管本土 DENV-2 基因型已经存在很长时间。这一证据足以证明 DENV-2 东南亚基因型比美国本土 DENV-2 基因型更具毒性和复制效价更高，从而导致严重疾病。

DENV 基因组的变异不是导致重症登革热发病机制的唯一因素，但亚基因组黄病毒 RNA（sfRNA）在人类宿主细胞中的 DENV 复制中也发挥着重要作用。当 DENV RNA 基因组（11 kb）在复制过程中被宿主外切核糖核酸酶完全分解成小 RNA（0.3 - 0.5 kb）时，就会产生 sfRNA。这种 sfRNA 积累并抑制宿主抗病毒免疫反应，特别是 1 型 IFN 信号传导。它还可能通过改变宿主 mRNA 的稳定性导致免疫逃避并导致严重的登革热。

RNA 干扰（RNAi）是一种重要的宿主防御病毒感染的机制。除了 NS4B 在干扰 RNAi 途径中的作用外，sfRNA 也有一定的作用。它与 Dicer 蛋白相互作用并抑制 dsRNA 裂解为小干扰 RNA（siRNA）[88]。DENV sfRNA 与含有三方基序的蛋白 25（TRIM25）结合并抑制泛素化介导的 RIG-I 激活，从而抑制 IFN 的产生。

六、综合观点

导致 DENV 感染严重表现的机制仍不完全清楚，但可能是多因素的。宿主的遗传背景影响免疫反应对

DENV 感染的反应方式。在将 DENV 接种到真皮中后，朗格汉斯细胞和角质形成细胞将主要被感染。该病毒随后通过血液传播（原发性病毒血症）并感染多个器官中的组织巨噬细胞，尤其是脾脏中的巨噬细胞。DENV 在 DC、单核细胞和巨噬细胞中的复制效率，以及它在 EC、骨髓基质细胞和肝细胞中的趋向性和复制效率，共同决定了血液中测量的病毒载量。这种病毒载量代表了严重疾病发展的重要风险因素。从本质上讲，巨噬细胞、肝细胞和 EC 的感染会影响对 DENV 的止血和免疫反应。受感染的细胞主要通过细胞凋亡而死亡，并且在较小程度上通过坏死而死亡。坏死导致有毒产物的释放，从而激活凝血和纤维蛋白溶解系统。根据骨髓基质细胞的感染程度和 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18 的水平，造血受到抑制，导致血液血栓形成性降低。血小板与 EC 密切相互作用，正常数量的功能性血小板是维持血管稳定性所必需的。血液中的高病毒载量和可能的 EC 病毒嗜性、严重的小血小板减少症和血小板功能障碍可能导致毛细血管脆性增加，临床表现为瘀点、容易瘀伤和胃肠道黏膜出血，这是 DHF 的特征。同时，感染刺激了对 DENV 的特异性抗体和细胞免疫反应的发展。当产生与 EC、血小板和纤溶酶交叉反应的 IgM 抗体时，导致血管通透性增加和凝血障碍的环被放大。此外，增强的 IgG 抗体在继发感染期间与异源病毒结合并增强 APC 的感染，从而导致某些患者继发性病毒血症期间病毒载量增加。此外，高病毒载量会过度刺激低亲和力和高亲和力的交叉反应性 T 细胞。在某些 HLA 单倍型的背景下，交叉反应性 T 细胞延迟病毒清除，同时产生高水平的促炎细胞因子和其他介质。最终，这些高水平的可溶性因子（其中许多仍有待确定）会诱导 EC 的变化，从而导致 DSS 的凝血功能障碍和血浆渗漏特征。

七、结论

在这里，我们回顾和讨论文献中提出的关于 DHF 和 DSS 发病机制的过多假设。这些假设中的大多数并不相互排斥，并且它们共同包含多个元素，这些元素共同可以解释在 DENV 感染的多种表现中观察到的大多数现象。表 33 解决了本综述中描述的假设面临的主要挑战。DHF I / II 级和 DSS 的发病机制复杂且多因素，涉及病毒和宿主因素。然而，仍然没有确定必要和/或充分的因素。可能会质疑是否存在解释所有患者 DHF 和 DSS 发病机制的因素。遗传易感性可能对疾病结果有显著影响。只有少数研究研究了有关 DENV 感染严重程度的宿主遗传学。最常见的是，具有临床意义的遗传变异由影响疾

病途径的基因内的单核苷酸多态性组成。许多多态性对疾病结果的影响很小且独立，并且通常与其他多态性和环境风险因素协同作用（24）。这最终导致复杂和多变的疾病结果。应采用在明确定义的队列中结合使用基因组学（转录组学、蛋白质组学和代谢组学）、单核苷酸多态性基因分型和仔细的表型疾病表征的研究来识别 DHF/DSS 的单个分子标记。

全面了解登革热病毒感染的发病机制是一个不断发展的研究领域。深入了解该领域中各种未探索或探索较少的领域将有助于开发抗病毒药物和有效的登革热疫苗。该领域有很多有希望的领域，可以像动物实验一样取得进展，检查登革热病毒 NS1 抗原对毛细血管通透性的直接影响，以及 NS1 水平与疾病严重程度的关联。这将有助于我们了解 NS1 抗原的作用及其与疾病严重程度的关系。它还将帮助我们了解疾病早期的 NS1 水平估计是否可以用作预测严重登革热疾病的生物标志物。此外，miRNA 在引起登革病毒感染病理表现中的作用及其生物学作用还需要进一步研究。

参考文献：

- [1]Mutheneni SR, Morse AP, Caminade C, Upadhyayula SM. Dengue burden in India: recent trends and importance of climatic parameters. *Emerg Microbes Infect.* 2017;6(8):e70.
- [2]Hussain T, Jamal M, Rehman T, Andleeb S. Dengue: pathogenesis, prevention and treatment – a mini review. *Adv Life Sci.* 2015;2(3):110 – 114.
- [3]Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): a new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(1):67 – 70.
- [4]Chaturvedi UC, Agarwal R, Elbishbishi EA, Mustafa AS. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;28(3):183 – 188.
- [5]An, J., D. S. Zhou, J. L. Zhang, H. Morida, J. L. Wang, and K. Yasui. 2004. Dengue-specific CD8+ T cells have both protective and pathogenic roles in dengue virus infection. *Immunol. Lett.* 95:167–174.
- [6]Atrasheuskaya, A., P. Petzelbauer, T. M. Fredeking, and G. Ignatyev. 2003. Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 35:33–42.
- [7]Avirutnan, P., L. Zhang, N. Punyadee, A. Manuyakorn, C. Puttikhunt, W. Kasinrerk, P. Malasit, J. P. Atkinson, and M. S. Diamond. 2007. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathog.* 3:e183.
- [8]Atrasheuskaya, A., P. Petzelbauer, T. M. Fredeking, and G. Ignatyev. 2003. Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 35:33–42.
- [9]Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol.* 2013;158(7):1445 – 1459.
- [10]Aoki, S., M. Osada, M. Kaneko, Y. Ozaki, and Y. Yatomi. 2007. Fluid shear stress enhances the sphingosine 1-phosphate responses in cell-cell interactions between platelets and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358:1054–1057.