



# 登革熱綜合防治策略 回顧與展望

蕭信宏 / 國立台灣大學醫學院熱帶醫學暨寄生蟲學科主任

## 摘要

新興和再現性的蟲媒傳染病是全球重要的公共衛生議題之一，特別是登革熱在新冠肺炎疫情趨緩後捲土重來並且迅速在全球傳播，世界各國皆提高警覺並呼籲應針對登革熱提出有效的防疫措施。登革熱是一種由藉由蚊子傳播的病毒性疾病，也是一個嚴重的全球健康問題，其嚴重程度僅次於瘧疾，每年造成約 25,000 人死亡。登革熱的再度興起主要是由於氣候變化、人口結構轉變和社會動態演變。由於四種不同的登革病毒血清型具有不同的抗原特徵，現在雖然已有登革熱疫苗獲准使用，但其安全性跟效能依然令人存疑，此外至今尚無治療登革熱的藥物，大多數的國家皆依賴噴灑殺蟲劑來防治登革熱，但大量使用殺蟲劑也會導致蟲媒的抗藥性增加，因此我們亟需整合現有防治策略以及開發中的新興策略，來擬訂登革熱的綜合防治方式，以因應登革熱威脅的迫切需要。

## 引言

登革熱 (dengue fever) 是世界上最廣泛流行的蚊媒疾病之一，目前登革熱已在超過 120 個國家盛行，2022 年全球已有超過 280 萬例登革熱病例 (包括 1290 例死亡)<sup>1</sup>。登革熱是一種由黃病毒科病毒引起的蚊媒傳染病，登革病毒 (dengue virus, DENV) 有四個血清型：DENV-1、DENV-2、DENV-3 和 DENV-4<sup>2</sup>。黃病毒是具有正單鏈 RNA 基因組的病毒<sup>3,4</sup>。登革熱的發病率和地理範圍不斷增加。其出現的因素包括城市化、氣候變

化、全球化、不足的媒介控制措施、人口缺乏免疫力以及病毒的不斷進化。登革熱的出現及其不斷擴大的地理範圍需要涉及公共衛生、生態學、氣候學等學科的多學科應對。此外，有效的病媒控制措施、預防性教育、針對疫苗的開發以及持續的流行病學監測對這一複雜的挑戰，並減少其對人類健康影響至關重要。“登革熱綜合防治”在控制登革熱方面應該是未來努力的方向，由不同領域的專業人士和研究人員分工，並由不同面向阻斷登革熱的傳播，希望能有效控制登革熱，防止其可能成為類似於新冠肺炎的大流行。

## 氣候變遷

在過去幾年，病媒蚊的繁殖率、登革病毒感染率再加上登革熱病毒及其媒介的分布皆持續增加<sup>5</sup>。這些觀察結果部分歸因於全球氣溫上升，但也受到全球化、航空旅行、

城市化等因素的影響<sup>6-8</sup>。登革熱的主要媒介埃及斑蚊以及白線斑蚊，由於氣候變化而漸漸向全球擴展，威脅到幾乎一半的世界人口<sup>9,10</sup>。氣候變化可以通過影響病原的繁殖、生存和棲息地，以及改變人類與病原和病媒的接觸模式，直接或間接地影響病原<sup>11-13</sup>。如何辨別對病毒、宿主和病媒的演變和動態的環境因素，是在未來氣候變遷背景下控制登革熱的關鍵要素<sup>14</sup>。此外，幾個非氣候因素也被認為與媒介傳播疾病的出現有關，包括城市化、貿易、國際旅行、農業系統、水體的擴散和抗微生物藥物的使用<sup>15,16</sup>。氣溫上升可能增加蚊子的發育速度和縮短孵化期導致登革熱的風險增加<sup>17,18</sup>。極高的溫度也可能增加蚊子的死亡率，從而降低登革熱的風險<sup>19</sup>。此外，強降雨可以通過將卵、幼蟲和蛹沖出容器來發揮清洗劑的作用，但同時，殘留的水可以提供理想的繁殖棲息地<sup>20,21</sup>。最後，乾燥的氣候會通過導致人們將水儲存在可能成為媒介繁殖地的容器中來影響正常的人類活動<sup>22</sup>。

## 殺蟲劑

自 1990 年代以來，殺蟲劑的總使用量增加了近 50%。在過去三十年中，每年的殺蟲劑使用量平均為每公頃 1.58 公斤和每人 0.37 公斤<sup>23</sup>。除蟲菊精 (Pyrethroids) 是用於登革熱防治的重要殺蟲劑。埃及斑蚊對這些殺蟲劑的抗性已被證實。除蟲菊精以及其他殺蟲劑的使用增加，再加上抗性現象的發展以及預期的氣候變化，可能會促進埃及斑蚊作為登革熱媒介的傳播。這一現象應進行整體性評估，特別是在擁有大型水域的地區，這些地區代表了媒介蚊子潛在繁殖的理想棲息地<sup>24</sup>。另一個威脅就是病媒蚊對殺蟲劑的抗藥性發展，這嚴重威脅到當前登革熱防治計劃的有效性。化學殺蟲劑的使用目前是控制埃及斑蚊最廣泛使用的方法。除蟲



# Vector

---

菊精類殺蟲劑是神經毒素，通過使神經元去極化而改變昆蟲神經系統的正常功能，使其癱瘓並最終致死。主要的除蟲菊精類殺蟲劑還包括 deltamethrin, bifenthrin, cypermethrin, cyfluthrin, bifenthrin, and etofenprox<sup>25</sup>。

## 病媒

登革病毒 (DENV) 是由埃及斑蚊屬的雌蚊傳播給人類的。這個屬中有幾個物種，包括埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*)，因其在熱帶和亞熱帶地區的重要性，被認為是主要媒介，以及次要媒介如白線斑蚊 (*Aedes albopictus*) 和波利尼西亞斑蚊 (*Aedes polynesiensis*)<sup>26</sup>。DENV 的傳播特徵有兩種模式：森林傳播 / 擴散至非人靈長類動物，偶爾會溢出到人類群體中，以及以人類為宿主的都市傳播<sup>27</sup>。埃及斑蚊和白線斑蚊是都市傳播的主要媒介。相比之下，其它蚊種如：*Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer*, *Aedes taylor* 則是森林傳播的主要媒介<sup>28</sup>。斑蚊的生命周期分為兩個階段：水生階段（幼蟲、蛹）和陸生階段（卵、成蟲），這個周期大約持續 8 至 10 天。白線斑蚊因其適應溫帶氣候的能力，成為特別重要的媒介，這使其迅速在歐洲蔓延，這類蚊子主要在白天吸食人血。埃及斑蚊則盛行於熱帶及亞熱帶氣區，此外埃及斑蚊在黃昏和夜間也很活躍<sup>29</sup>。

## 病媒控制

有效管理登革熱需要採取多方面的策略，包括減少病媒蚊數量和控制其繁殖。此外，減少蚊蟲棲息地是控制登革熱的重要環節。此策略旨在消除或減少蚊子產卵和發育的場所。這可以通過移除積水容器、清理排水溝和管理廢棄物等干預措施來實現。目前，減少登革熱感染的策略主要基於病媒控制，例如公眾宣傳活動、使用殺蟲劑和病媒監測系統。有限度地使用殺蟲劑對於避免對人類健康和環境的潛在風險至關重要。生物控制蚊蟲提供了一種可持續的化學殺蟲劑替代方案。這一策略涉及使用捕食或與蚊子競爭的生物或生物劑。例如，將以蚊子幼蟲為食的魚類幼苗釋放到水箱中可以幫助減少蚊子數量。其他生物控制方法包括使用蘇力菌以色列變種 (*Bacillus thuringiensis israelensis*) 等細菌來殺死蚊子幼蟲。還有一些新策略正在開發和測試中，例如干擾病媒蚊生殖的基因改造蚊子，以及利用 *Wolbachia* 生物防治技術等。

## 診斷

診斷方法的選擇取決於測試的目標、實驗室設備的類型、工作人員的經驗、成本以及樣本收集所需的時間。現行之分子和血清學測試可分為以下兩類：

### 1. 分子生物學檢驗

- (a) 核酸檢測：以高精確度、高特異性、高靈敏度、高速度和低成本診斷和定量病毒 RNA，可在急性期檢測。
- (b) 反轉錄聚合酶鏈反應（RT-PCR）：這是登革熱診斷的黃金標準。有多種測試可以區分登革熱、茲卡和屈躬病 (chikungunya)。

### 2. 血清學檢測

- (a) 抗原檢測：NS1 抗原在登革熱病毒複製中具有關鍵作用，通過免疫層析或免疫螢光檢測血清中的 NS1 抗原。
- (b) 抗體檢測：通過酶聯免疫吸附試驗（ELISA 檢測血清和腦脊髓液中的 IgG 和 IgM 抗體。血清學檢測有一個限制是由於病毒結構的相似性，登革病毒、茲卡病毒和西尼羅河病毒 (West Nile virus) 血清型之間的交叉反應，這在這些傳染病流行區域也會引起臨床症狀。目前，區分這些黃病毒的黃金標準是中和試驗，這是黃病毒中最可靠和特異性最高的檢測方法。

## 疫苗

目前唯一獲得許可的兩種登革熱疫苗是 Dengvaxia® 和 Qdenga®，它們都是針對 DENV1-4 血清型的四價減毒活疫苗。世界衛生組織 (WHO) 在其 2013 年的指南中將開發安全有效的登革熱疫苗列為緊急優先事項。近年來，研究人員一直在採用各種研究策略來構建新疫苗，包括減活疫苗、減毒活疫苗、DNA 疫苗、mRNA 疫苗、亞單位疫苗和病毒載體疫苗。目前有七種有前景的登革熱疫苗正在開發中。Dengvaxia® 是一種減毒活疫苗，其黃熱病毒 17D 基因已被四種血清型的 E 蛋白和 PrM 蛋白的基因取代。該疫苗於 2015 年獲得 FDA 批准，但其使用受到嚴格限制，考慮到患者的年齡和血清學狀況。Dengvaxia®

用於 9-16 歲且有實驗室確診登革熱感染史並生活在流行區的兒童。該疫苗對所有血清型都有效，但僅在之前有過登革熱感染的人中是安全的。事實上，在之前未感染過的人中，該疫苗會增加在自然疾病中發展為嚴重感染的風險，甚至在注射後達到三年之久。Qdenga® 是一種減毒活疫苗。Qdenga® 可以給 4 歲及以上的成人、青少年和兒童使用。與 Dengvaxia® 不同，Qdenga® 可以用於從未感染過登革熱的人預防疾病。理想的登革熱疫苗應能提供對所有血清型病毒的有效保護，並防止抗體依賴性增強。

## 結語

面對登革熱的威脅、氣候變化對病毒的影響，更加強了採用綜合防治來防治登革熱的重要性。綜合防治方法可以將環境管理、化學防治、生物防治、社區參與、個人防護、監測預警、研究創新和跨部門合作相結合，能夠多方面同步配合，提高登革熱防控的整體效果。綜合防治方法也強調社區參與和公眾教育，能夠提高居民對登革熱的認識，促使社區成員積極參與防治工作，共同維護環境衛生，增強社區凝聚力。此外也應該建立完善的監測和預警系統，有助於及時發現和應對登革熱疫情，提高公共衛生部門的應急反應能力，減少疫情對社會和經濟的負面影響。登革熱是一種全球性公共衛生挑戰，綜合防治策略可以促進國際合作與經驗分享，共同制定和實施有效的防控措施，提升全球對登革熱的應對能力。

## 參考文獻

1. WHO, Dengue and Severe Dengue. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, Mar. 2023.
2. D.J. Gubler, Dengue and dengue hemorrhagic fever, *Clin. Microbiol. Rev.* 11 (1998) 480–496, <https://doi.org/10.1128/CMR.11.3.480>.
3. R.J. Kuhn, W. Zhang, M.G. Rossmann, S.V. Pletnev, J. Corver, E. Lenches, C. T. Jones, S. Mukhopadhyay, P.R. Chipman, E.G. Strauss, T.S. Baker, J.H. Strauss, Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion, *Cell.* 108 (2002) 717–725, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00660-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00660-8).
4. W. Fischl, R. Bartenschlager, Exploitation of cellular pathways by Dengue virus, *Curr. Opin. Microbiol.* 14 (2011) 470–475, <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.07.012>.
5. L.B. Carrington, M.V. Armijos, L. Lambrechts, C.M. Barker, T.W. Scott, Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on *Aedes aegypti* life-history traits, *PLoS One* 8 (2013) e58824, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058824>.
6. S.C. Chen, M.H. Hsieh, Modeling the transmission dynamics of dengue fever: implications of temperature effects, *Sci. Total Environ.* 431 (2012) 385–391, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.05.012>.
7. E. Descloux, M. Mangeas, C.E. Menkes, M. Lengaigne, A. Leroy, T. Tehei, L. Guillaumot, M. Teurlai, A.C. Gourinat, J. Benzler, A. Pfannstiel, J.P. Grangeon, N. Degallier, X. De Lamballerie, Climate-based models for understanding and forecasting dengue epidemics, *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6 (2012) e1470, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001470>.
8. A. Earnest, S.B. Tan, A. Wilder-Smith, Meteorological factors and El Niño Southern Oscillation are independently associated with dengue infections, *Epidemiol. Infect.* 140 (2012) 1244–1251, <https://doi.org/10.1017/S095026881100183X>.
9. C. Caminade, J.M. Medlock, E. Ducheyne, K.M. McIntyre, S. Leach, M. Baylis, A. P. Morse, Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*: recent trends and future scenarios, *J. R. Soc. Interface* 9 (2012) 2708–2717, <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0138>.
10. P.D. Sly, Health impacts of climate change and biosecurity in the Asian Pacific region, *Rev. Environ. Health* 26 (2011) 7–12, <https://doi.org/10.1515/revh.2011.002>.
11. S. Hales, N. de Wet, J. Maindonald, A. Woodward, Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model, *Lancet.* 360 (2002) 830–834, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09964-6).

# Conclusion

12. A. Chakravarti, R. Kumaria, Eco-epidemiological analysis of dengue infection during an outbreak of dengue fever, India, *Virol. J.* 2 (2005) 32, <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-32>.
13. D.J. Gubler, The economic burden of dengue, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 86 (2012) 743–744, <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0157>.
14. T.W. Scott, A.C. Morrison, L.H. Lorenz, G.G. Clark, D. Strickman, P. Kittayapong, H. Zhou, J.D. Edman, Longitudinal studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: population dynamics, *J. Med. Entomol.* 37 (2000) 77–88, <https://doi.org/10.1603/0022-2585-37.1.77>.
15. B.D. Perry, D. Grace, K. Sones, Current drivers and future directions of global livestock disease dynamics, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 (2013) 20871–20877, <https://doi.org/10.1073/pnas.1012953108>.
16. M.X. Tong, A. Hansen, S. Hanson-Easey, S. Cameron, J. Xiang, Q. Liu, Y. Sun, P. Weinstein, G.S. Han, C. Williams, P. Bi, Infectious diseases, urbanization and climate change: challenges in future China, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12 (2015) 11025–11036, <https://doi.org/10.3390/ijerph120911025>.
17. D.A. Focks, E. Daniels, D.G. Haile, J.E. Keesling, A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 53 (1995) 489–506, <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1995.53.489>.
18. J.A. Patz, P.R. Epstein, T.A. Burke, J.M. Balbus, Global climate change and emerging infectious diseases, *JAMA.* 275 (1996) 217–223, <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530270057032>.
19. Y.L. Hii, J. Rocklöv, N. Ng, C.S. Tang, F.Y. Pang, R. Sauerborn, Climate variability and increase in intensity and magnitude of dengue incidence in Singapore, *Glob. Health Action* (2009) 2, <https://doi.org/10.3402/gha.v2i0.2036>.
20. A.K. Githeko, Advances in developing a climate based dengue outbreak models in Dhaka, Bangladesh: challenges & opportunities, *Indian J. Med. Res.* 136 (2012) 7–9.
21. Å. Lundgren-Nilsson, I.H. Jonsdottir, J. Pallant, G. Jr, Ahlborg., Internal construct validity of the Shirom-Melamed Burnout Questionnaire (SMBQ), *BMC Public Health* 12 (2012) 1, <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1>.
22. A.T. Aziz, S.A. Al-Shami, J.A. Mahyoub, M. Hatabbi, A.H. Ahmad, C.S. Rawi, An update on the incidence of dengue gaining strength in Saudi Arabia and current control approaches for its vector mosquito, *Parasit. Vectors* 7 (2014) 258, <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-258>.
23. Pesticides Use, Pesticides Trade and Pesticides Indicators. Global, Regional and Country Trends, 1990–2020. <https://www.fao.org/documents/card/en?details=cc0918en>.
24. A. Ahamad, J. Kumar, Pyrethroid pesticides: an overview on classification, toxicological assessment and monitoring, *J. Hazard. Mater. Adv.* 10 (2023) 100284, <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2023.100284>.
25. L.T. Ping, R. Yatiman, L.P. Gek, Susceptibility of adult field strains of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Singapore to pirimiphos-methyl and permethrin, *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 17 (2001) 144–146.
26. G.N. Malavige, S. Fernando, D.J. Fernando, S.L. Seneviratne, Dengue viral infections, *Postgrad. Med. J.* 80 (2004) 588–601, <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.019638>.
27. C.P. Simmons, J.J. Farrar, V. Nguyen, B. Wills, Dengue, *N. Engl. J. Med.* 366 (2012) 1423–1432, <https://doi.org/10.1056/NEJMr1110265>.
28. R. Chen, N. Vasilakis, Dengue—quo tu et quo vadis? *Viruses.* 3 (2011) 1562–1608, <https://doi.org/10.3390/v3091562>.
29. M.M. Choy, O.M. Sessions, D.J. Gubler, E.E. Ooi, Production of infectious Dengue virus in *Aedes aegypti* is dependent on the ubiquitin proteasome pathway, *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9 (2015) e0004227, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004227>.



作者

## 蕭信宏 教授

國立台灣大學醫學院熱帶醫學暨寄生蟲學科主任

美國加州大學河濱分校博士後研究員

德國海德堡歐洲分子生物學研究所訪問研究員

法國史特拉斯堡路易巴斯德大學分子與細胞生物學博士