

专家述评

基孔肯雅热研究进展

王冠珍¹, 李小溪², 刘妍^{3*}, 黄磊^{1*}

¹解放军总医院第五医学中心感染病医学部感染性疾病科/国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京 100039; ²解放军总医院第五医学中心检验科, 北京 100039; ³解放军总医院第五医学中心感染病医学部研究所/国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京 100039

[专家简介]

刘妍, 解放军总医院第五医学中心感染病医学部研究所副研究员, 医学博士, 主要从事新发突发传染病及肝病、艾滋病等重大传染病诊疗新技术研究和传染病临床样本资源库建设工作。兼任中国研究型医院学会分子诊断医学专业委员会常委/临床数据与样本资源库专业委员会常委兼副秘书长、中华预防医学会生物安全分会委员等职务。主持完成国家及北京自然科学基金等课题7项, 参与完成国家传染病重大专项等课题20余项。以第一或通信作者(含并列)发表SCI论文41篇、国内期刊论文47篇, 参编专著7部, 制定样本库标准指南共识8项。获省部级成果一等奖1项、二等奖4项、三等奖2项, 获国家发明专利授权6项。

黄磊, 解放军总医院第五医学中心感染病医学部感染性疾病科主任, 主任医师, 教授, 医学博士, 硕士研究生导师。长期从事新发突发传染病及肝病、艾滋病等重大传染病临床治疗与致病机制的研究。兼任中国研究型医院学会感染病分会常委、中华医学会医学病毒学分会委员、北京医学会医学病毒学分会委员等职务。享受军队优秀专业技术人才二类岗位津贴。主持国家重点研发计划、国家自然科学基金面上项目等国家级、省部级课题9项, 参与多项国家重点研发计划。共发表SCI论文54篇, 其中第一或通信作者16篇。主编专著1部, 副主编专著2部。获省部级成果二等奖2项, 三等奖1项。

[中图分类号] R511 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1764.2025.0902

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王冠珍, 李小溪, 刘妍, 等. 基孔肯雅热研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1070-1075.

[收稿日期] 2025-08-22 [录用日期] 2025-08-23 [上线日期] 2025-09-02

[摘要] 基孔肯雅热(CHIKF)是由基孔肯雅病毒(CHIKV)感染引起的蚊媒传染病, 近年来已成为全球范围内不容忽视的公共卫生威胁。CHIKF在急性期以突发高热、严重多关节痛、皮疹为主要临床表现, 致残性的关节痛可能会进展为慢性关节炎, 症状可持续数月乃至数年, 不仅严重降低患者的生活质量、削弱劳动能力, 更造成沉重的社会经济负担。近年来, CHIKF的相关研究取得了显著进展。本文对该病的流行病学、临床表现、致病机制与免疫应答、诊断技术及防治策略等领域的最新研究成果进行阐述, 以期对相关领域的科研人员和临床医师提供参考。®

[关键词] 基孔肯雅热; 流行病学; 发病机制; 免疫学; 诊断; 疫苗

Research progress in Chikungunya feverWang Guan-Zhen¹, Li Xiao-Xi², Liu Yan^{3*}, Huang Lei^{1*}

¹Infectious Diseases Subspecialty, ³Institute of Infectious Diseases, Senior Department of Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital/National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing 100039, China

²Department of Clinical Laboratory, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author. Liu Yan, E-mail: liuyan5360@163.com; Huang Lei, E-mail: huangleiwa302@163.com

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304405)

[Abstract] Chikungunya fever (CHIKF) is a mosquito-borne infectious disease caused by Chikungunya virus (CHIKV) infection, which has become a significant public health threat of global concern in recent years. The acute phase of CHIKF is primarily characterized by sudden high fever, severe polyarthralgia, and rash. The disabling arthralgia may progress to chronic arthritis, with symptoms lasting for months or even years. This not only severely reduces patients' quality of life and impairs their labor capacity, but also imposes a heavy socioeconomic burden. In recent years, significant progress has been made in CHIKF-related research. This

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC2304405)

[作者简介] 王冠珍, 主治医师, 医学博士, 主要从事感染性疾病的临床诊治

[通信作者] 刘妍, E-mail: liuyan5360@163.com; 黄磊, E-mail: huangleiwa302@163.com

review elaborates on the latest research achievements in the fields of the disease's epidemiology, clinical manifestations, pathogenic mechanisms, immune response, diagnostic techniques, and prevention and treatment strategies, aiming to provide comprehensive and in-depth references for researchers and clinicians in relevant fields.

[Key words] Chikungunya fever; epidemiology; pathogenic mechanisms; immunology; diagnosis; vaccine

基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)是披膜病毒科(Togaviridae)甲病毒属(*Alphavirus*)成员,为单股正链RNA病毒。该病毒主要通过伊蚊属(*Aedes*)的蚊叮咬传播,其中埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)和白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)是主要传播媒介,其感染可引发人类基孔肯雅热(Chikungunya fever, CHIKF)。“Chikungunya”一词源于坦桑尼亚南部Makonde部落的土语,意为“弯腰驼背”,形象地描述了感染者因剧烈关节疼痛而难以直立的典型痛苦姿态。自1952年在坦桑尼亚首次被分离以来,CHIKV最初主要在非洲和亚洲呈地方性传播。然而,进入21世纪后,该病毒的地理分布发生了显著变化,多次引发全球性CHIKV大规模流行,已成为一个严峻的再发性(re-emerging)公共卫生挑战^[1]。

CHIKF的临床过程通常分为急性期和慢性期;急性期以突发高热、剧烈且常呈对称性的多关节痛和皮疹为典型临床表现;虽然急性感染的致死率相对较低,但部分患者感染后的慢性关节炎症可持续数月甚至数年,导致运动能力下降,生活质量也严重降低^[2]。这种由病毒感染引发的长期关节病理改变,是CHIKF有别于其他急性病毒性疾病的显著特征,也是其造成疾病负担的主要原因^[3]。此外,近年研究发现,CHIKV感染还可诱发严重的非典型并发症,包括神经系统疾病、心血管系统疾病和肝衰竭等,尤其在老年人、婴幼儿及有基础疾病的患者群体中,其重症率和病死率可能被严重低估^[4-5]。面对日益加剧的全球威胁,过去十几年研究人员对CHIKF展开了广泛而深入的研究。本文通过系统整合近年来关于CHIKF的重要研究进展,详细阐述了其在全球范围内的流行病学动态、临床表现谱、致病机制与免疫应答机制、诊断方法,以及药物和疫苗研发领域取得的重要进展,以期对相关科研人员和临床医师全面理解和有效应对CHIKV感染带来的挑战提供科学依据。

1 流行病学

CHIKV的流行病学特征在近20年间发生了显著变化,已从一个区域性流行的地方病毒演变为具有全球流行潜力的病毒,其传播范围扩大与全球化进程、气候变化、城市化发展及病毒自身的适应性变异密切相关。

1.1 地理与人群分布 从地域分布来看,该病毒原本主要局限于非洲和亚洲部分地区,但自2004年起,其传播范围急剧扩大,在印度洋岛屿、欧洲、太平洋地区及美洲等地均出现了CHIKF疫情^[6]。最新的流行病学监测数据显示,CHIKV在全球多个地区呈现复燃(resurgence)和持续传播的态势。例如,印度洋地区该病毒的再次出现对当地的公共卫生系统构成了持续性威胁^[1];在南亚孟加拉国的CHIKV疫情也经历了复燃,表明该病毒在这些地区已经建立了稳固的传播循环链^[7]。在美洲,自2013年首次报告本地传播病例后,病毒迅速扩散,巴西针对CHIKF住院情况的研究表明,该病已在当地造成了沉重的医疗压力^[8]。此外,病毒的传播版图已扩展至新区域,如东地中海地区也报告了CHIKV的流行,提示其地理适应性正在增强^[9]。对非洲大陆传播动态的系统分析也进一步证实了该病毒在传统疫源地的持续活跃性和复杂性^[10]。上述流行病学证据共同描绘了一幅该病毒在全球范围内持续活跃、不断扩张的图景,其造成的全球社会经济负担是巨大的,不仅包括直接医疗成本,还包括因患者长期丧失劳动力而带来的间接经济损失^[11]。

从感染人群来看,CHIKV在人群中普遍易感。大多数人感染后会出现症状,但也有部分为无症状感染。菲律宾的一项研究对853名受试者进行监测,发现亚临床感染与症状性感染的比例为4.6:1,且感染比例在不同年龄段有所差异,0.5~5岁人群中该比例为2:1,而50岁以上人群中为12:1^[12]。

1.2 传播媒介 传统观点认为埃及伊蚊和白纹伊蚊是CHIKV的主要传播媒介,也存在极少数通过母婴传播、输血传播的情况^[6]。然而,在西非塞内加尔进行的一项研究发现,其他多种伊蚊和冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)也可能参与CHIKV的循环^[13]。这一发现具有重要的公共卫生意义,表明CHIKV的潜在媒介范围可能比既往认为的更广,增加了蚊媒控制和风险评估的复杂性。病毒的适应性变异,特别是E1蛋白的A226V突变,已被证实可增强病毒在白纹伊蚊中的复制和传播能力,是其在全球温带地区快速扩散的关键因素之一。以上关于传播媒介和病毒适应性的研究,共同揭示了CHIKV能够从热带地区向全球其他地区传播的内在机制。

2 临床表现

CHIKV感染的临床表现谱系多样,可表现为无症状感染,也可表现为迁延不愈的慢性关节病、皮疹、眼

部症状、神经系统症状、心血管系统症状等，甚至可能进展为危及生命的严重并发症。

2.1 急性期特征 急性CHIKF的潜伏期通常为3~7 d，随后患者会表现为突发性高热(通常 $>39^{\circ}\text{C}$)、剧烈的多关节痛、皮疹、头痛、肌痛和疲劳等症状。其中，关节痛是该病突出且具代表性的症状。一项针对临床表现的系统回顾指出，高达90%的有症状感染者出现关节痛^[3]。这种关节痛通常呈急性、对称性发作，主要影响手、腕、踝和膝等外周关节，其疼痛程度剧烈，常被患者描述为“致残性”的，可导致患者行动困难、活动受限。

皮疹也是CHIKV感染的常见特征，其形式多样。一项综合性研究对登革热、寨卡和CHIKV感染的皮肤受累表现进行比较，结果显示，CHIKF的皮疹以斑丘疹为主，也可出现水疱、紫癜等其他形态^[14]。此外，感染后期患者还可出现皮肤色素沉着改变，其中面部和四肢部位的表现较突出，是一个相对特异的表现，有助于与其他虫媒病毒病进行鉴别诊断^[15]。

2.2 慢性期及后遗症 CHIKF令人困扰的问题之一是其慢性化倾向。约30%~40%的患者在急性期后会迁延为慢性疾病，主要表现为持续性或复发性的关节痛、关节炎和晨僵，这种状态可持续数月甚至数年。对慢性化患者生活质量的研究显示，长期疼痛和功能障碍对患者的心理健康、社交活动和工作能力可造成严重打击^[2,16]。一项对儿童感染者的长期随访研究发现，约12%的儿童进展为慢性病程，且与成年人一样会面临慢性化的风险^[17]。

CHIKV感染能够直接或间接导致关节软骨的破坏、骨侵蚀和关节损伤^[18]。慢性CHIKF关节炎患者的临床分型表现形式多样，症状与类风湿关节炎、脊柱关节病等多种风湿类疾病相似^[19]。这些发现提示对CHIKV感染后关节症状进行长期监测的重要性。

2.3 重症及非典型表现 CHIKF通常被认为是非致死性疾病，但越来越多的证据表明，其重症率和病死率可能被严重低估^[4]。严重并发症在特定人群中发生率更高，如新生儿、老年人及患有基础疾病(如糖尿病、高血压、心血管疾病)的人群。有研究指出，糖尿病是CHIKV感染后死亡风险显著增加的独立危险因素^[20]。

神经系统并发症是CHIKV最严重的非典型临床表现之一。病毒能够穿过血脑屏障，引发脑炎、脑膜炎、脊髓炎、格林-巴利综合征等多种神经系统疾病。对儿童患者的研究指出，儿童发生神经系统并发症的风险更高^[5]。神经炎症反应可能是导致神经功能损伤的核心机制^[21]。除了神经系统，其他器官也可能受累。已有病例报告显示，CHIKV感染可导致暴发性急性肝衰竭^[22]、葡萄膜炎、视网膜病变、心肌炎等；部分患者还合并肌肉损伤，表现为肌炎、横纹肌溶解等，严重时可导致急性肾损伤。以上关于严重并发症的研究，改变了CHIKF仅为“致残性但非致死性”疾病的传统看法，强调了临床医师对高危人群进行严密监护的必要性。

3 发病机制与免疫应答

对CHIKV致病机制的研究是制定有效治疗策略和研发疫苗的基础。近年来，研究者从病毒-宿主相互作用、免疫应答失调和宿主遗传背景等多个角度展开研究，揭示了CHIKF复杂的病理生理过程。

研究表明，CHIKV主要通过与其宿主细胞表面的T细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域1(T cell immunoglobulin mucin domain 1, TIM-1)等受体结合，经网格蛋白介导的内吞作用进入细胞^[23]。在细胞内，该病毒非结构蛋白在其基因组的复制和转录过程中发挥关键作用。非结构蛋白3(non-structural protein 3, nsP3)的独特结构域对病毒RNA的复制至关重要，该结构域的突变可导致病毒复制出现物种和细胞类型的特异性嗜性表型^[24]。此外，该病毒在靶细胞(如成纤维细胞、巨噬细胞和肌细胞)中高效复制，并由此触发强烈的先天性和适应性免疫应答^[25]。病毒感染可诱导大量促炎细胞因子和趋化因子产生，形成“细胞因子风暴”，这既是清除病毒所必需的反应，也是导致急性期剧烈炎症反应和组织损伤的主要原因。研究表明，在感染CHIKV急性期患者血清中正五聚蛋白3(pentraxin 3, PTX3)呈高表达，且PTX3过表达与病毒载量增加和疾病严重程度相关；PTX3缺陷小鼠感染后疾病进展延迟且恢复较快，表明PTX3在病毒感染引发的免疫和疾病发展中发挥关键作用^[26]。

有研究深入探究了CHIKV感染导致关节疼痛和组织破坏的机制。例如，一项研究表明，CHIKV感染可通过直接激活或敏化外周感受器，并诱导中枢痛阈降低，从而引起剧烈且持续的疼痛^[27]。而慢性关节损伤则是病毒通过在关节腔内持续存在或残留病毒抗原，不断刺激局部免疫细胞，导致慢性炎症和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等降解酶过度表达，最终可造成软骨破坏和骨侵蚀^[18]。免疫标志物的相关研究为理解和预测CHIKF疾病进程提供了重要线索。例如，白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)被确定为慢性CHIKF关节炎的一个关键生物标志物^[28]。由NOD受体样蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)激活驱动的IL-1 β 持续产生，在急性炎症向慢性关节病理转变的过程中扮演了核心角色。另一项研究发现，急性期血

清 IL-6 水平升高, 是预测远期持续性关节痛的指标^[29]。这些细胞因子不仅是疾病机制的关键参与者, 也为判断疾病预后和靶向治疗提供了潜在靶点。

此外, 宿主遗传背景在感染结局中的决定性作用也受到关注。一项遗传学研究发现, 编码 Toll 样受体 7 和 8 (Toll like receptor 7/8, TLR7/8) 的基因多态性与机体应对 CHIKV 感染的保护作用相关^[30]。作为识别病毒单链 RNA 的关键模式识别受体, TLR7/8 功能相关的遗传差异可能影响个体对病毒初始免疫应答的强度, 进而影响疾病的严重程度和转归。这一发现为个体间临床表现的异质性提供了遗传学依据。

4 诊断方法

快速、准确的诊断对于 CHIKV 的临床管理、流行病学监测和疫情控制至关重要, 尤其是在与登革病毒、寨卡病毒等感染症状类似的蚊媒病毒共流行地区, 鉴别诊断尤为重要。病毒分离培养是诊断的金标准, 但该方法操作复杂、耗时较长, 且需要特定的生物安全实验室条件, 一般不作为常规诊断方法。

4.1 分子诊断 在病毒血症期(通常为发病后 1 周内), 血清病毒 RNA 检测是诊断的金标准。反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术因其具有较高的敏感度和特异性, 在早期诊断中具有不可替代的价值^[31]。为了应对多种虫媒病毒共循环带来的挑战, 开发能够同时检测多种病原体的诊断工具成为研究热点。双重反转录-实时荧光定量 PCR(Duplex RT-qPCR)能够同时检测和区分 CHIKV 和另一种相关病毒, 可显著提高诊断效率^[32]。在此基础上, 多重 PCR(multiplex PCR)检测平台的性能显示, 该技术能够同时检测登革热病毒、寨卡病毒和 CHIKV, 提供了强大的“一站式”诊断解决方案^[33]。

4.2 血清学诊断 在发病 1 周后, 随着病毒血症的消退和抗体的产生, 血清学检测成为主要诊断手段。检测血清中 CHIKV 特异性的 IgM 和 IgG 抗体可确定近期或既往感染。病毒的包膜蛋白(envelope protein), 特别是 E2 蛋白, 是诱导中和抗体产生的主要抗原, 也是血清学诊断试剂开发的关键靶点。一项研究构建了利用 E 蛋白的登革热病毒、寨卡病毒和 CHIKV 鉴别诊断策略, 着重指出选择高特异性抗原表位可通过避免交叉反应, 显著提升诊断准确度^[34]。

4.3 新型诊断技术 为了满足现场快速检测(point-of-care testing, POCT)的需求, 研究人员正在积极探索新型诊断技术, 其中纳米生物传感器技术是一个前沿领域。基于纳米材料(如金纳米颗粒、量子点、碳纳米管等)的生物传感器可通过电化学、光学或压电等信号转换方式, 实现对病毒核酸或抗原的超灵敏、快速检测。纳米生物传感器在 CHIKV 检测中显示出巨大的应用潜力, 有望在未来实现低成本、便携式的即时诊断^[35]。

5 治疗与预防

CHIKV 可造成巨大的疾病负担, 临床上却一直缺乏特异性治疗药物和有效的预防疫苗, 治疗主要以对症支持为主(如使用非甾体抗炎药缓解疼痛和发热), 对于皮质类固醇激素和抗风湿药物的使用时机和种类尚存在争议^[36]。值得欣慰的是, 近年来在抗病毒药物研发和疫苗开发方面取得了令人鼓舞的进展。

5.1 治疗药物的探索 针对 CHIKV 的药物研发主要聚焦于抑制病毒生命周期的关键环节。病毒的衣壳蛋白在病毒颗粒组装和 RNA 包裹中起至关重要的作用, 因此靶向衣壳蛋白的抗病毒策略颇具潜力^[37]。除靶向病毒蛋白外, 开发具有广谱抗病毒活性的化合物也是一个重要的研究方向。多项研究报道了具有抗 CHIKV 活性的小分子化合物, 例如, 氯化双香豆素衍生物和硫氰酸化合物被发现能够有效抑制 CHIKV 的复制^[38-39]; 包含硫或硒元素的苯并三唑类杂环化合物也表现出显著的抗病毒活性^[40]。自然界的天然产物及其衍生物也是药物开发的宝库。从中药泡桐中提取的泡桐素(Paulownin)及其衍生物已被证实具有抑制 CHIKV 的功效; 狗牙根提取物在体外实验中也显示出对 CHIKV 病毒 mRNA 合成的抑制作用, 且细胞毒性较低^[41]。以上发现为从天然植物中开发抗病毒药物提供了新的思路^[42]。目前, 上述化合物大多仍处于临床前研究阶段。

5.2 疫苗的重大突破 预防是控制传染病最经济有效的手段。对于 CHIKV 而言, 疫苗的开发一直被寄予厚望。经过十余年的不懈努力, CHIKV 疫苗的研发迎来了标志性进展^[43]。目前的研究表明, 多种技术平台的疫苗已被开发和评估, 包括减毒活疫苗、灭活疫苗、病毒样颗粒(virus like particle, VLP)疫苗、亚单位疫苗和核酸疫苗等, 且均具有良好的安全性^[44]。

最重大的进展是减毒活疫苗的成功研发。由法国 Valneva 公司开发的减毒活疫苗 VLA1553(商品名 IXCHIQ)和由丹麦巴伐利亚北欧公司开发的 CHIKV VLP 疫苗(商品名 VIMKUNYA), 均已获得美国食品药品监督管理局的批准。这标志着已拥有可预防 CHIKV 的疫苗^[45]。研究表明, 单剂接种 VLA1553 疫苗后即能够诱导机体产生高滴度的中和抗体, 有效预防 CHIKV^[46]; PXVX0317 疫苗也被证实可安全用于 12 岁以上的各年龄段

患者。获批疫苗的问世,为旅行者、疫区居民提供了强有力的预防工具,为控制疫情提供了有效手段。

6 总结与展望

CHIKF 已成为一种持续演变的全球性健康威胁,是健康领域的重要问题。本文对近年来该病毒相关多个研究领域的关键进展进行了系统梳理。在流行病学研究中,相关成果揭示了 CHIKV 在全球范围内的持续传播态势及其对媒介的适应能力;临床研究层面,通过对病例的系统梳理与总结,曾被忽视的神经系统并发症的严重性得以明确;发病机制研究方面,随着对病毒诱导免疫失调及组织损伤机制的认知不断深入,学界对关键炎症介质及宿主遗传因素的理解逐步深化,这不仅完善了对 CHIKV 感染病理生理过程的认识,更为治疗药物的研发提供了潜在靶点;而诊断技术的革新,尤其是多重分子诊断技术与新型传感器技术的发展,为实现 CHIKV 感染的快速、精准检测奠定了基础;在治疗药物研发领域,尽管特异性抗病毒药物的研发仍处于在研阶段,但多种候选化合物的初步研究结果已显示出良好前景;疫苗研究领域,安全有效的 CHIKF 疫苗成功从实验室阶段迈向临床应用,是近年来最突出的成果。

面对疫情威胁,防控 CHIKF 需要各国共同协作,制定综合性的防控策略,加强国际间的疫情监测和信息共享,建立统一的监测标准和预警机制,推广环保、可持续的蚊虫控制方法,加强公共卫生教育,提高公众的认知和防控意识,共同参与防控行动,及时发现和应对疫情的跨境传播。未来,依托前沿科学技术的突破并融合全球防控策略,将进一步丰富 CHIKV 的应对手段,减轻全球疾病负担、保护民众健康。

【参考文献】

- [1] Huits R, Libman M, Hamer DH, *et al.* Resurgence of Chikungunya in the Indian Ocean Region in 2024-2025[J]. *J Travel Med*, 2025. doi:10.1093/jtm/taaf055.
- [2] Acosta-Reyes J, Tuesca R, Navarro-Lechuga E, *et al.* Chronicity and quality of life in Chikungunya virus infection: a cross-sectional study in Barranquilla, Colombia[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2025. doi:10.1016/j.jmii.2025.07.005.
- [3] Rama K, de Roo AM, Louwsma T, *et al.* Clinical outcomes of Chikungunya: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2024, 18(6): e0012254.
- [4] Brito C, Falcão MB, de Albuquerque M, *et al.* Chikungunya: from hypothesis to evidence of increased severe disease and fatalities[J]. *Viruses*, 2025, 17(1): 62.
- [5] Huerta Albarrán R, Weber A, Avilés Robles M, *et al.* Chikungunya virus infection: a scoping review highlighting pediatric systemic and neurologic complications[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2025, 54: 101213.
- [6] Deeba F, Islam A, Kazim SN, *et al.* Chikungunya virus: recent advances in epidemiology, host pathogen interaction and vaccine strategies[J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(3): ftv119.
- [7] Hasan A, Zamil MF, Trina AT, *et al.* The return of Chikungunya in Bangladesh in 2024: implications for future outbreaks[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2025. doi: 10.4269/ajtmh.25-0064.
- [8] Cerqueira-Silva T, Cardim LL, Paixão E, *et al.* Hospitalisation, mortality and years of life lost among Chikungunya and dengue cases in Brazil: a nationwide cohort study, 2015-2024[J]. *Lancet Reg Health Am*, 2025, 49: 101177.
- [9] Shaik RA, Ahmad MS, Miraj M, *et al.* Evaluating the burden and transmission dynamics of Chikungunya virus infections in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Public Health*, 2025, 35(Supplement_1): i27-i34.
- [10] Yajna R, Houriiyah T, James Emmanuel S, *et al.* Understanding the transmission dynamics of the Chikungunya virus in Africa[J]. *Pathogens*, 2024, 13(7): 605.
- [11] Pedi VD, de França G, Rodrigues VB, *et al.* Burden of Chikungunya fever and its economic and social impacts worldwide: a systematic review[J]. *Trop Med Int Health*, 2025. doi: 10.1111/tmi.70012.
- [12] Yoon IK, Alera MT, Lago CB, *et al.* High rate of subclinical Chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(5): e0003764.
- [13] Gaye A, Diagne MM, Diallo D, *et al.* Challenging the notion of *Aedes aegypti* as the primary Chikungunya virus vector: insights from Kédougou, Southeastern Senegal[J]. *Res Sq*, 2025. doi:10.21203/rs.3.rs-6865029/v1.
- [14] Sonogo B, Schettini A, Talhari S, *et al.* Dermatological manifestations during Dengue, Chikungunya, and Zika infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2025, 38(2): 92-98.
- [15] Palaniappan V, Gopinath H, Karthikeyan K. Chikungunya fever's chromatic chronicle: a kaleidoscope of pigmentary alterations[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2024, 49(12): 1489-1495.
- [16] Seijo A, Luppo V, Morales A, *et al.* Tenosynovitis due to Chikungunya virus[J]. *Medicina (B Aires)*, 2014, 74(6): 476-478.
- [17] de Jesus Pereira B, Brasil MQA, Silva JJ, *et al.* Chikungunya in a pediatric cohort: asymptomatic infection, seroconversion, and chronicity rates[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2025, 19(7): e0013254.
- [18] Amaral JK, Taylor PC, Schoen RT. Bone erosions and joint damage caused by Chikungunya virus: a systematic review[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2024, 57: e00404.

- [19] Chopra A, Venugopalan A. Chikungunya and other viral arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2025, 39(2): 102068.
- [20] Micheletto J, Melo KA, Veloso F, *et al.* Risk factors for mortality in patients with Chikungunya: a systematic review and meta-analysis[J]. *Trop Med Int Health*, 2025, 30(4): 235-245.
- [21] Porto Silva CN, Crispim JG, Pereira MC, *et al.* The communication between Chikungunya infection and the central nervous system[J]. *Microb Pathog*, 2025, 206: 107747.
- [22] Sunthwal S, Lad S, Kulkarni S, *et al.* Acute liver failure: a complication of Chikungunya infection[J]. *Indian J Pediatr*, 2025, 92(8): 876.
- [23] Hoorneweg TE, van Duijl-Richter MKS, Ayala Nuñez NV, *et al.* Dynamics of Chikungunya virus cell entry unraveled by single-virus tracking in living cells[J]. *J Virol*, 2016, 90(9): 4745-4756.
- [24] Gao Y, Goonawardane N, Ward J, *et al.* Multiple roles of the non-structural protein 3 (nsP3) alphavirus unique domain (AUD) during Chikungunya virus genome replication and transcription[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(1): e1007239.
- [25] Freppel W, Silva LA, Stapleford KA, *et al.* Pathogenicity and virulence of Chikungunya virus[J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2396484.
- [26] Foo SS, Chen W, Taylor A, *et al.* Role of pentraxin 3 in shaping arthritogenic alphaviral disease: from enhanced viral replication to immunomodulation[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(2): e1004649.
- [27] Gonçalves WA, de Sousa C, Teixeira MM, *et al.* A brief overview of Chikungunya-related pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 994: 177322.
- [28] Thanapati S, Kulkarni S, Shinde T, *et al.* Pro inflammatory IL-1 β : a potential biomarker for chronic Chikungunya arthritis condition[J]. *Hum Immunol*, 2025, 86(4): 111336.
- [29] Lozano-Parra A, Herrera V, Urcuqui-Inchima S, *et al.* Acute immunological profile and prognostic biomarkers of persistent joint pain in Chikungunya fever: a systematic review[J]. *Yale J Biol Med*, 2024, 97(4): 473-489.
- [30] Gotay W, Maciel M, Rodrigues RO, *et al.* X-linked polymorphisms in TLR7 and TLR8 genes are associated with protection against Chikungunya fever[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2025, 120: e230224.
- [31] Anupama S, Varsha I, Prasad V, *et al.* Diagnostic utility of real-time RT-PCR for Chikungunya virus detection in the acute phase of infection: a retrospective study[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2523559.
- [32] Konrad MW, Cécile B, Antoine N, *et al.* Development and evaluation of a duplex RT-qPCR assay for the detection and identification of Mayaro and Chikungunya viruses[J]. *J Clin Microbiol*, 2025, 63(8): e0042025.
- [33] Kingwara L, Odeny L, Onwonga V, *et al.* Assessment of a multiplex arbovirus PCR detection test in an area endemic for Chikungunya, Zika, and Dengue viruses: an evaluation of kit performance characteristics in line with Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) standards[J]. *PLoS One*, 2025, 20(6): e0309626.
- [34] Leal Junior AD, Jorge FA, Rodrigues-Vendramini FAV, *et al.* Envelope protein in differential serodiagnosis of Dengue, Zika and Chikungunya viruses: a systematic review[J]. *Curr Top Med Chem*, 2025, 25(6): 689-704.
- [35] Shahrtash SA, Ghnim ZS, Ghaheri M, *et al.* Recent advances in the role of different nanoparticles in the various biosensors for the detection of the Chikungunya virus[J]. *Mol Biotechnol*, 2025, 67(1): 54-79.
- [36] Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Rheumatic manifestations in patients with Chikungunya infection[J]. *P R Health Sci J*, 2015, 34(2): 71-77.
- [37] Karunakaran K, Salam A, Mudgal PP. Exploiting the Chikungunya virus capsid protein: a focused target for antiviral therapeutic development[J]. *Arch Virol*, 2025, 170(7): 141.
- [38] Chidinma Nelson O, Naphat L, Van-Can P, *et al.* Chlorinated biscoumarins inhibit Chikungunya virus replication in cell-based and animal models[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2529889.
- [39] Kalichamy A, Radhika D, Pooja KB, *et al.* Effectiveness of 3-amino-2-thiocyanato- α , β -unsaturated carbonyl compounds against Chikungunya virus[J]. *Future Med Chem*, 2025, 17(11): 1269-1279.
- [40] Luana SG, Claudio CC, de S Barros C, *et al.* Sulfur/selenium-functionalized benzotriazoles as multifunctional antivirals targeting Zika & Chikungunya[J]. *Future Med Chem*, 2025, 17(12): 1363-1375.
- [41] Murali KS, Sivasubramanian S, Vincent S, *et al.* Anti-Chikungunya activity of luteolin and apigenin rich fraction from *Cynodon dactylon*[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(5): 352-358.
- [42] Reis A, de Oliveira CM, Rangel BC, *et al.* Paulownin triazole-chloroquinoline derivative: a promising antiviral candidate against Chikungunya virus[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2025, 78(7): ovaf092.
- [43] Shaikh MS, Faiyazuddin M, Khan MS, *et al.* Chikungunya virus vaccine: a decade of progress solving epidemiological dilemma, emerging concepts, and immunological interventions[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1413250.
- [44] Bardach A, Brizuela M, Berrueta M, *et al.* Umbrella review of the safety of Chikungunya vaccine platforms used in other vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2463191.
- [45] Weber WC, Streblow DN, Coffey LL. Chikungunya virus vaccines: a review of IXCHIQ and PXVX0317 from pre-clinical evaluation to licensure[J]. *BioDrugs*, 2024, 38(6): 727-742.
- [46] Chen LH, Fritzer A, Hochreiter R, *et al.* From bench to clinic: the development of VLA1553/IXCHIQ, a live-attenuated Chikungunya vaccine[J]. *J Travel Med*, 2024, 31(7): taae123.