

虫媒疾病传播媒介的研究进展*

王燕红¹ 郑爱华¹ 刘起勇² 康乐¹ 邹振^{1**}

(1. 中国科学院动物研究所, 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京 100101;

2. 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所媒介生物控制室, 北京 102206)

摘要 媒介昆虫是一类通过吸血传播病原的节肢动物, 主要包括蚊虫、猎蝽、蚤、蠓和白蛉等。媒介昆虫能够传播多种传染性致病因子, 在人群中可引起疟疾、登革热、基孔肯尼亚热、寨卡热等多种疾病, 严重危害人类健康。对媒介昆虫的综合防控, 是控制媒介传染病的重要手段和前提。本文主要总结了国内外近五年来媒介昆虫领域研究的新方法、新理论和重要进展, 同时比较了我国与其他国家在媒介昆虫方面的研究差异, 提出了我国媒介昆虫学未来的战略需求和重点发展方向。

关键词 媒介昆虫, 媒介疾病, 蚊虫, 基因组学, 病原体

Advances in research on vector insects

WANG Yan-Hong¹ ZHENG Ai-Hua¹ LIU Qi-Yong² KANG Le¹ ZOU Zhen^{1**}

(1. State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences,

Beijing 100101, China; 2. State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control, Collaborative Innovation Center for

Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Institute for Communicable Disease

Control and Prevention, China CDC, Beijing 102206, China)

Abstract Vector insects are typically blood-sucking pests, including mosquitoes, ticks, kissing bugs, fleas, midges, and sandflies. These insects can transmit a variety of infectious disease pathogens including, malaria, dengue fever, Kikonenia fever and Zika fever that seriously endanger human health. The integrated control of vector insects is an important way of controlling such infectious diseases. This paper summarizes new methods, theories and other progress in this field over the past five years both home and abroad, and compares differences in the study of vector insects in China with that in other countries. We also discuss the strategic demands and key directions for future research on vector insects.

Key words vector insects, vector disease, mosquitoes, genomics, pathogens

媒介昆虫是一类通过吸血传播病原的节肢动物, 主要包括蚊虫、猎蝽、蚤、蠓和白蛉等。其中最重要的是蚊虫。蚊虫是疟疾传播的元凶, 而在已经登记的 500 多种虫媒病毒中, 有一半是直接由蚊虫中分离得到的。媒介昆虫与人类的发展有着密切的关系, 如埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 从非洲到世界范围的扩散就与人类的迁徙直接相关。近年来, 随着全球性气候变化导致的生态环境改变、全球贸易与人口流动加速、农业生产模式的改变、迅速无计划的城市化以及杀虫剂抗

性等因素, 媒介昆虫分布范围不断扩大, 甚至一些之前已经消除的媒介昆虫死灰复燃, 媒介传播疾病日益严重。世界半数以上人口面临罹患媒介昆虫传播疾病的风险, 每年有十亿多人感染媒介疾病, 一百多万人死亡。进入 21 世纪, 西尼罗病毒、登革病毒和寨卡病毒的全球扩散, 给媒介昆虫和媒介传播疾病的控制敲响了警钟。

近年来, 我国媒介昆虫传播疾病频繁暴发, 呈现出输入风险增加、部分疫情反弹和新发传染病不断出现的特点, 防控形势异常严峻(刘起勇

*资助项目 Supported projects: 中国科学院学科发展战略研究(2015-SM-C-02); 国家自然科学基金应急管理项目(L1524009); 国家自然科学基金青年基金项目(31402013)

**通讯作者 Corresponding author, E-mail: zouzhen@ioz.ac.cn

收稿日期 Received: 2017-03-19, 接受日期 Accepted: 2017-04-20

等, 2016)。如 2014 年广州登革热大爆发, 导致 4 万多病例 (Sang *et al.*, 2015), 西尼罗河病毒在新疆发现了自然疫源地 (Lu *et al.*, 2014)。这些媒介传染病严重影响我国人民的健康。因此, 开展媒介昆虫学研究、加强媒介昆虫防控是保障我国人民健康、实现“健康中国 2030”所定“主要健康危险因素得到有效控制, 消除一批重大疾病危害”目标所迫切需要的。

媒介昆虫学是一门以重要的媒介昆虫如蚊、蝇等为研究对象, 研究媒介昆虫的分布、生理生化特性、传播病原体的机制以及防控的学科。近年来, 随着生物学技术的不断更新和发展, 分子生物学、基因组学、蛋白质组学、高通量测序技术、RNAi 干扰技术等大量应用于昆虫学的研究, 使得媒介昆虫学的研究取得了飞速发展。本文根据国内外 2012—2016 年的最新研究成果, 主要总结了国内外媒介昆虫学领域的新方法、新理论和重要研究进展, 同时比较了我国跟其他国家在媒介昆虫学方面的研究差异, 讨论了我国媒介生物学未来的战略需求和重点发展方向。

1 媒介昆虫组学与小 RNA 的功能

随着第二代高通量测序等技术的快速发展, 我国学者在媒介昆虫基因组学、转录组学、小 RNA 组学等领域的研究取得了重要进展。对登革热、基孔肯雅热等重要热带传染病的媒介亚洲虎纹-白纹伊蚊 *Aedes albopictus* 的基因组测序发现, 白纹伊蚊拥有巨大的基因组, 接近 2 GB, 是迄今报道的最大的蚊虫基因组, 可能为白纹伊蚊适应环境和气候的变化, 扩散和传播病原体提供遗传学基础。同时在白纹伊蚊的基因组中发现多种虫媒病毒包括登革病毒的插入序列, 这为进一步研究蚊媒与病原相互作用的机制提供了线索 (Chen *et al.*, 2015)。研究发现, 与库蚊品系相比, 中华按蚊 *Anopheles sinensis* 的基因组中很多免疫相关的基因家族出现了扩张或者收缩现象, 这些差异暗示了对于疟原虫入侵的免疫反应具有品系特异性, 为研究蚊虫对疟原虫的敏感性和抗性机制提供重要的遗传学证据 (Zhou *et al.*, 2014)。蚊虫基因组序列的测定和注释, 为功能

基因的克隆分析和鉴定提供了平台。

近年来, 很多小 RNA 被发现参与多种生物学过程, 包括昆虫的发育、变态、应激反应等。有研究表明, 蚊子的 miRNA 参与寄主和病毒的相互作用。白纹伊蚊感染 II 型登革热病毒后, 鉴定出 103 个已知 miRNA 和 5 个新型 miRNA。比较分析表明 52 个 miRNA 的表达量在感染后显著下调, 18 个 miRNA 在感染后表达显著上调。靶标基因预测和功能分析表明, miR-34-5p 和 miR-87 可能参与到抗病原免疫反应 (Liu *et al.*, 2015)。

随着新型测序技术和生物信息学分析技术的发展, 昆虫学的研究也迎来大数据时代。近年来媒介昆虫组学和小 RNA 研究的快速发展, 为媒介昆虫学的研究提供了重要的平台和广阔的思路。

2 媒介昆虫生理生化特征

蚊虫是登革热、黄热病、寨卡热等多种传染性疾病的传播媒介, 能够传播多种致病因子, 如登革热病毒、寨卡病毒等。近年来, 埃及伊蚊的生殖发育以及免疫领域的研究取得了重要进展。通过转录组和代谢组学研究发现, 保幼激素受体 (Met) 和蜕皮激素受体 (EcR) 通过调节碳水化合物的代谢来满足埃及伊蚊生殖循环过程中的能量需要 (Hou *et al.*, 2015)。Wang 等 (2015) 发现一个含有丝氨酸蛋白酶结构域的凝集素 (CLSP2) 能够调节埃及伊蚊黑化反应途径, 抑制酚氧化酶原的剪切, 同时还发现 CLSP2 能够负调控 Toll 通路, 这为进一步阐明蚊虫的免疫调节机制提供重要参考。

C 型凝集素是蚊子唾液中的一种重要成分, 不仅在天然免疫中起重要作用, 同时可促进哺乳动物疾病的传播。白纹伊蚊甘露糖 C 型凝集素在雌虫唾液中的 mRNA 表达水平比脂肪体和中肠中的高, 在蚊子吸血后唾液中 Aalb_CTL1 显著下调。重组表达的 Aalb_CTL1 蛋白在 Ca^{2+} 存在的条件下, 具有使红血球凝集的活性和对甘露糖的高亲和力, 同时对酵母和 G^+ 细菌具有凝集活性 (Cheng *et al.*, 2014)。

一些研究发现,细胞凋亡可限制虫媒病毒对蚊虫的感染。白纹伊蚊的细胞凋亡相关蛋白 AaCASPS7 与埃及伊蚊的 AeCASPS7 具有很高的同源性。AaCASPS7 具有典型的细胞凋亡效应因子的特点,对细胞凋亡效应因子的底物具有显著活性。在白纹伊蚊的发育和成虫阶段, AaCASPS7 都有表达。在 C6/36 细胞系中瞬时表达 AaCASPS7,可诱导细胞凋亡。对 AaCASPS7 功能的进一步研究能使我们更好的理解白纹伊蚊的细胞凋亡机制 (Feng *et al.*, 2016)。

酪氨酸羟化酶 (Tyrosine hydroxylase, TH) 是黑色素通路中的起始酶,可以催化酪氨酸转化成多巴 (Dopa)。研究发现中华按蚊的酪氨酸羟化酶 AsTH 在蛹期持续高表达,蛹期沉默 AsTH 可以对表皮的褐化和厚度造成显著的影响,并影响蚊子的羽化。同时与对照相比,黑色素的缺乏对蚊子的黑化作用产生了一定的抑制,造成蚊子抵御外源微生物能力急剧下降。同时影响了 5 种抗菌肽基因的表达,这进一步削弱了蚊子的免疫能力。这些结果说明 TH 在按蚊发育和免疫系统中起着重要的调节作用 (Qiao *et al.*, 2016)。

常见的叮咬人和动物的蜱有 50 多种,它们能够传播多种病原。硬蜱 *Rhipicephalus hemaphysaloides* 中发现了一种新的抑制 Kunitz-型丝氨酸蛋白酶的抑制剂 Rhipilin-2。通过实时定量 PCR 发现 Rhipilin-2 存在于蜱虫的唾液腺和中肠中,吸血时也有表达。真核表达并纯化的 Rhipilin-2 蛋白能抑制丝氨酸蛋白酶中胰蛋白酶和弹性蛋白酶的活性,而对凝血酶没有作用,从而说明 Rhipilin-2 是一种新型的丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Cao *et al.*, 2013)。

G 蛋白偶联受体 (GPCR) 在生物体生长、发育和繁殖过程中起重要作用。对体虱 *Pediculus humanus* 基因组的研究发现,体虱中含有 81 个 GPCR,其中属于 A 家族的 GPCR 有 56 个,属于 B, C, D 家族分别为 14, 6 和 5 个。和其他昆虫相比,体虱的 GPCR 具有相当全面的功能。它们比豌豆长管蚜 *Acyrtosiphon pisum* 和黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 包含更完整的神经肽和激素受体,例如 Sulfakinin, Corazonin,

Trissin 和 PTHRL。尽管体虱的基因组较小,但其蛋白含有了 GPCR 全面的功能,进一步说明了体虱具有相对原始和简单的 GPCR 调节系统 (Li *et al.*, 2014)。

3 媒介昆虫毒理学

由于化学杀虫剂的长期大量使用,昆虫对某些杀虫剂产生抗药性,这成为害虫防治的一大阻碍。媒介昆虫抗药性机制的研究对抗药性监测、治理及新的杀虫剂研制具有重要意义。随着分子生物学、基因组学以及遗传学的发展,媒介蚊虫抗药性的分子机制有了新的研究进展。转录组和进化分析显示,致倦库蚊 *Culex quinquefasciatus* 中总共有 302 个解毒酶基因,包括 71 个羧酸酯酶 (CCE) 基因,196 个细胞色素 P450 (P450) 基因以及 35 个谷胱甘肽转移酶 (GST) 基因。对对硫磷敏感型和抗性品系的差异表达分析显示,有 1 511 个基因表达有显著差异,其中 2 个 CCE 基因,6 个 GST 基因和 7 个 P450 基因在抗性品系中的表达水平高于敏感品系 (Yan *et al.*, 2012)。

昆虫病原体球形芽孢杆菌 *Bacillus sphaericus* 是一种有效的控制库蚊的生物杀虫剂,研究发现,毒素受体基因 Cqm1 单个核苷酸的缺失导致了致倦库蚊对球形芽孢杆菌产生抗性 (Guo *et al.*, 2013)。此外,来源于球形芽孢杆菌 *Lysinibacillus sphaericus* 的毒素 Cry48Aa/Cry49Aa 对致倦库蚊具有很强的毒性。研究人员分别表达了 Cry48Aa/Cry49Aa 的全序列及各自的 C-端, N-端部分序列,通过它们与中肠刷缘膜片段 BBMFs 的亲合实验表明 Cry48Aa/Cry49Aa 对 BBMFs 亲和性都很高,进一步实验中发现 Cry49Aa 的 C-端与 BBMFs 结合, N-端与 Cry48Aa 作用。而当 Cry49Aa 的各个序列单独作用或与 Cry48Aa 作用时却不具有诱杀活性。从而说明 Cry49Aa 在 Cry48Aa/Cry49Aa 毒素的作用过程中起重要作用 (Guo *et al.*, 2016)。

小 RNA 在很多物种中参与调控了基因表达和很多生物进程,比如胚胎发育,先天性免疫和

感染,新的证据表明 miRNA 参与了蚊虫抗药性。研究发现,淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 中保守的 miR-278-3p 和它的靶基因 CYP6AG11 对拟除虫菊酯类杀虫剂的抗性有着非常重要的作用。miR-278-3p 通过结合 CYP6AG11 基因 3'UTR 的一个特殊的结合位点对其进行调节。另外,通过显微注射在蚊子中过表达 miR-278-3p 会导致死亡率显著升高,同时 CYP6AG11 的表达量也会降低。这些结果表明,miR-278-3p 通过 CYP6AG11 基因调控蚊子对拟除虫菊酯类杀虫剂的抗性反应 (Lei et al., 2015)。miR-92a 在一个溴氰菊酯抗性品系中过表达。溴氰菊酯抗性品系中 miR-92a 的表达量是溴氰菊酯易感性品系的 2.72 倍。生物信息学分析表明,蚊子角质层基因 CpCPR4 是 miR-92a 的靶基因。双荧光素酶报告基因检测分析进一步证实 miR-92a 通过结合到 CpCPR4 的 3' UTR 来对这个靶基因进行调控,通过与 CpCPR4 相互作用对蚊子的拟除虫菊酯抗性进行调节 (Ma et al., 2017)。

4 媒介昆虫与病原的互作

吸血昆虫的鉴定是一个耗时耗力的专业工作。为了实现昆虫标本的快速、准确的高通量鉴定,研究人员历时 12 年完成了基于对吸血昆虫分子特征的分析,研发了 DNA 条形码鉴别系统,实现了吸血昆虫智能分类,应用这两个系统鉴别昆虫只需普通专业人员培训两周。通过对 350 种主要吸血昆虫的形态分析,采集了 2 万余个形态特征,首创数字化图像鉴别系统,实现了重要吸血昆虫的实时远程鉴定,同时创建了吸血昆虫生态分布、危害特征地理信息系统 (Wang et al., 2012)。蜱媒传染病在我国流行十分广泛,是我国新发传染病的重要媒介。2012 年 5 月至 8 月以来,中国东北地区共有 251 例患者因蜱虫叮咬而在医院求诊,并接受蜱媒传染病检测。研究人员从一位 64 岁的病人体内发现了斑点热群立克次体。通过对柠檬酸合成酶基因 (gltA) 和斑点热群特有的外膜蛋白 A 基因 (ompA) 进行测序比对并进行系统进化分析,发现该病原与西伯利

亚立克次体 (*Rickettsia sibirica*) 亚种 sibirica246 和 sibirica BJ-90 在进化上较为接近,并且与 sibirica246 亚种最为接近。sibirica246 亚种是从俄罗斯草原革蜱 *Dermacentor nuttalli* 中分离得到的,而 sibirica BJ-90 最初是在中国中华革蜱 *Dermacentor sinicus* 分离发现的,可追溯至 1990 年,并且随后也在俄罗斯 *D. silvarum* 中检测到该立克次体。这一病例表明,该立克次体可引起严重人类疾病,导致多器官功能障碍 (Hicks et al., 2013)。另外有 5 例患者感染 *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*, 一种新发的斑点热群立克次体病。系统进化分析表明这一新种在基因水平上与 *R. canadensis* 较为接近,后者属于数种“祖辈”立克次体之一。研究人员收集了患者住所周围的蜱虫,在采集到的全沟硬蜱中,发现了 *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* (Jia et al., 2013)。此外,研究人员还发现我国中部的部分发热伴血小板减少综合征病人存在斑点热群立克次体共感染。2013—2015 年间收集的 823 个病例中有 77 个呈斑点热群立克次体阳性,并伴随病程延长以及死亡率升高 (Lu et al., 2016)。以上这些研究显示,蜱传立克次体病要比先前人们所意识到的更为普遍,而且,可能与全球对发烧病因的误诊相关。

媒介昆虫除了传播病原之外,还携带一些共生的病原,虽然它们不会感染人,但这些病原对于研究致病病原的致病演化有着重要意义。库蚊黄病毒 *Culex flavivirus* 属于黄病毒科黄病毒属,只能在昆虫体内复制,无明确脊椎动物宿主,因此成为昆虫特异黄病毒。2006 年我国首次分离到库蚊黄病毒。研究人员通过对 2004—2012 年间收集的致倦库蚊、三带喙库蚊和中华按蚊样本进行病毒特异序列检测,其中在山东、河南和陕西的样本中发现了 6 株库蚊黄病毒,而四川、重庆、湖北和福建则检测不到,说明库蚊黄病毒在我国广有分布,但仍有地域差异 (Liang et al., 2015)。其中从山东收集到的致倦库蚊里分离到一株病毒 SDDM06-11,此病毒可以引起伊蚊细胞 C6/36 发生病变,并且同日本脑炎病毒的多抗

有交叉反应 (Huanyu *et al.*, 2012)。

虫媒病原是通过媒介生物传播的,因此媒介生物时空分布的变化会直接影响病原的流行趋势。通过研究气候变化和生态环境改变等因素对媒介的影响,可以为传染病的流行提供预警。研究人员以登革热和寨卡病毒病的媒介伊蚊为例,通过人工模拟气候室饲养与观测,比较了媒介伊蚊在不同气象条件下的发育速率和死亡率等决定其能否在某地存在的关键因素,发现白纹伊蚊滞育卵比普通卵具有更强的低温适应能力,且白纹伊蚊卵在滞育和经过冷驯化的情况下,能够在我国华北北部地区合适的环境中越冬,从机制上解释了不同气象条件下该蚊种的扩散趋势 (Jia *et al.*, 2016)。研究人员运用时间序列的泊松回归模型,使用输入登革病例、本地最低气温和累计降水量为参数,来预测登革的暴发。他们用 2016—2012 年的数据来构建模型,并用 2013—2014 年的数据来检验。建立一个有效的登革热流行预警体系 (Sang *et al.*, 2015)。

沃尔巴克氏体 (*Wolbachia*) 是一种在自然界节肢动物体内广泛存在、经卵传播的革兰阴性细胞内共生菌,据估计约 65% 的昆虫种类和 28% 的蚊虫种类天然携带沃尔巴克氏体。当在蚊虫体内引入新的沃尔巴克氏体,会诱导蚊虫对虫媒病原的抗性,包括登革热病毒、疟原虫和线虫等。研究人员曾经成功的用沃尔巴克氏体感染了斯氏按蚊,并发现疟原虫的携带能力大大减弱了,但是其机制并不清楚。他们以登革热病毒和埃及伊蚊为模型,通过高通量转录组分析发现沃尔巴克氏体可以激活免疫相关以及活性氧信号通路的基因。进一步研究发现,沃尔巴克氏体激活了上游的 Toll 信号通路,而 Toll 负责激活抗菌肽 defensin 和 cecropin (Pan *et al.*, 2012)。

此外,研究人员还在埃及伊蚊体内发现了 9 种可以与登革病毒 E 蛋白结合的识别半乳糖的钙离子依赖型凝集素 (mosGCTL),这些凝集素可以辅助病毒入侵埃及伊蚊。免疫阻断 9 种 mosGCTL 可有效降低埃及伊蚊在吸血过程中获取登革病毒的能力,据此他们提出了一种新型抗登革热传播阻断疫苗策略 (Liu *et al.*, 2014)。

登革热患者血液中大量的 NS1 蛋白对登革热病毒完成传播循环至关重要。NS1 蛋白可以特异的抑制蚊子的中肠免疫,从而增强登革热病毒的感染。免疫修饰后的 NS1 蛋白可有效降低蚊虫感染率,同时降低动物宿主感染登革病毒后的死亡率,这一发现揭示了病毒对媒介免疫系统的拮抗机制 (Liu *et al.*, 2016)。

5 国际媒介昆虫学发展动态

欧美等发达国家高度重视媒介昆虫学的研究工作。他们在媒介昆虫的基因组学、生理生化、防控、新技术的开发应用以及新发突发传染病控制等方面取得了显著进展。目前在研的新型控蚊技术包括利用沃尔巴克氏体控蚊、利用植物来源的提取物灭蚊、利用虫生真菌等微生物灭蚊以及利用 CRISPR-Cas9 技术进行蚊媒“绝育”等。Alexander Raikhel 利用埃及伊蚊深入研究了羽化后激素调控的生殖循环,为通过阻断吸血机制而防控蚊媒提供了理论基础 (Zou *et al.*, 2013)。在生物防治方面,Sana Jaber 等从 17 种不同的节肢动物尸体中分离鉴定出 42 株真菌品系,其中 24 株在实验室培养成功并产生孢子。把这些孢子注射到果蝇体内之后发现有 8 种孢子有明显致病性。其中的一个品系 *Aspergillus nomius* 像球孢白僵菌 *Beauveria bassiana* 一样能 100% 杀死蚊虫。这一结果为鉴定新型的针对蚊虫的生物“杀手”提供了新途径 (Jaber *et al.*, 2016)。利用沃尔巴克氏体进行媒介生物防治的研究主要集中在沃尔巴克氏体新感染型蚊种的建立、新型沃尔巴克氏体的共生对蚊虫的适应力变化、抗病毒特性研究、蚊媒种群压制 (Population suppression) 和种群替换 (Population replacement) 等方面。已有研究人员利用 CRISPR-Cas9 技术为作基因驱动源,驱动雄性化技术发展,有望成为用于控制蚊群的有效方法 (Adelman, 2016)。

近年来,国际上对于蚊虫对病原体的免疫体制研究不断深入 (王燕红等, 2013),这得益于基因组学技术的迅猛发展。最重要的几种蚊虫冈比亚按蚊、埃及伊蚊、致倦库蚊和其他媒介昆虫

蜱虫和吸血猎蝽 *Rhodnius prolixus* 基因组先后完成测序 (Bian *et al.*, 2013), 使得科学家从组学水平研究宿主免疫与病原体的互作。科学家发现同果蝇和其他昆虫相比较, 蚊虫免疫基因的数目大为扩增。利用功能基因组的手段, 发现了多种免疫分子和共生菌参与抗疟原虫的免疫反应 (Zou *et al.*, 2010, 2011; Bian *et al.*, 2013)。这些研究为发展新的蚊虫控制策略提供了理论依据。

Zika 病毒首次发现于 1947 年, 直到 2015 年之前, Zika 病毒的感染仍然是一个鲜为人知的热带病, 当它与巴西显著增长的小头症发病率明显相关时, 才在全球范围内引起了警觉 (郑爱华等, 2016)。关于确定 Zika 病毒感染的全球威胁程度以及由其引发的并发症的关键因素信息有限。研究人员系统回顾了关于 Zika 病毒感染的流行病学, 自然史和公共健康影响的知识 (Lessler *et al.*, 2016), 对于深入研究 Zika 病毒感染的机制具有重要参考意义。同时研究人员还评估了雄性小鼠感染非洲 Zika 病毒株 (Dakar 41519) 后对生殖道的影响。研究者在雄性小鼠的睾丸和附睾中观察到了持续存活的 Zika 病毒, 其与组织损伤导致的睾酮和抑制素 B 的水平降低以及精液减少相关, 然而并没有检测到与 Zika 密切相关的 Dengue 病毒。Zika 病毒优先感染睾丸中的精原细胞, 初级精母细胞和支持细胞, 造成细胞死亡和生精小管受损。当代非洲 ZIKV 菌株 (H/PF/2013) 引起的损伤较少, 部分原因是因为这个病毒在小鼠体内的复制率较低。这些在小鼠中观察到的现象有多大程度能应用到人上还未可知, 但是纵向研究 Zika 病毒感染人后的精子功能和活性是必要的 (Govero *et al.*, 2016)。

6 发展展望

近几年来, 我国的媒介昆虫学研究和过去相比, 取得了长足的进步。通过转录组和蛋白质组分析技术, 对媒介昆虫的生物学和生理学现象的分子机制进行了深入研究, 取得了重要成果。我国在媒介昆虫学领域不少研究已达到国际先进

水平, 少数处于国际领先, 但与美国等发达国家比仍有较大差距。主要体现在: 1) 昆虫组学研究相对滞后, 目前已完成或正在实施的媒介昆虫基因组测序计划中, 我国独立完成或参与的不多; 2) 在鉴定新的、重要的基因及其功能研究方面相对不足, 不少仍属于跟踪, 缺乏原始创新; 3) 现阶段, 国内研究聚集于分子生物学技术的应用, 严重缺乏媒介昆虫基础生理和生态理论研究, 尤其缺乏活跃的高水平的传病生物学基础研究, 这将会制约我国媒介昆虫学的长期发展潜力。

在未来, 我国媒介昆虫学不仅需要加强基础研究, 而且需要重视对应用技术的研究和推广。根据国际上本学科发展的新趋势, 结合我国“十三五”计划的布局, 围绕新发突发病原、媒介昆虫的生理与分子机制及控制新理论与方法, 以代表性传播重要病原的媒介昆虫为研究对象, 重视多学科手段, 宏微观相结合, 运用生物技术的新理论和新技术促进本学科的快速的发展。

参考文献 (References)

- Adelman ZT, 2016. Control of mosquito-borne infectious diseases: Sex and gene drive. *Trends in Parasitology*, 32(3): 219–229.
- Bian G, Joshi D, Dong Y, Lu P, Zhou G, Pan X, Xu Y, Dimopoulos G, Xi Z, 2013. *Wolbachia* invades *Anopheles stephensi* populations and induces refractoriness to *Plasmodium* infection. *Science*, 340(6133): 748–751.
- Cao J, Shi L, Zhou Y, Gao X, Zhang H, Gong H, Zhou J, 2013. Characterization of a new Kunitz-type serine protease inhibitor from the hard tick *Rhipicephalus hemaphysaloides*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 84(2): 104–113.
- Chen XG, Jiang X, Gu J, Xu M, Wu Y, Deng Y, Zhang C, Bonizzoni M, Dermauw W, Vontas J, Armbruster P, Huang X, Yang Y, Zhang H, He W, Peng H, Liu Y, Wu K, Chen J, Lirakis M, Topalis P, Van Leeuwen T, Hall AB, Jiang X, Thorpe C, Mueller RL, Sun C, Waterhouse RM, Yan G, Tu ZJ, Fang X, James AA, 2015. Genome sequence of the Asian tiger mosquito, *Aedes albopictus*, reveals insights into its biology, genetics, and evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 112(44): E5907–E5915.
- Cheng J, Wang Y, Li F, Liu J, Sun Y, Wu J, 2014. Cloning and characterization of a mannose binding C-type lectin gene from

- salivary gland of *Aedes albopictus*. *Parasit. Vectors.*, 7: 337.
- Feng L, Liu H, Li X, Qiao J, Wang S, Guo D, Liu Q, 2016. Identification of AaCASPS7, an effector caspase in *Aedes albopictus*. *Gene*, 593(1): 117–125.
- Govero J, Esakky P, Scheaffer SM, Fernandez E, Drury A, Platt DJ, Gorman MJ, Richner JM, Caine EA, Salazar V, Moley KH, Diamond MS, 2016. Zika virus infection damages the testes in mice. *Nature*, 540(7633): 438–442.
- Guo QY, Cai QX, Yan JP, Hu XM, Zheng DS, Yuan ZM, 2013. Single nucleotide deletion of cqml gene results in the development of resistance to *Bacillus sphaericus* in *Culex quinquefasciatus*. *J. Insect Physiol.*, 59(9): 967–973.
- Guo QY, Hu XM, Cai QX, Yan JP, Yuan ZM, 2016. Interaction of *Lysinibacillus sphaericus* Cry48Aa/Cry49Aa toxin with midgut brush-border membrane fractions from *Culex quinquefasciatus* larvae. *Insect Mol. Biol.*, 25(2): 163–170.
- Hicks LA, Taylor TH, Jr., Hunkler RJ, 2013. *Rickettsia sibirica* subspecies *sibirica* BJ-90 as a cause of human disease. *N. Engl. J. Med.*, 369(12): 1175–1176.
- Hou Y, Wang XL, Saha TT, Roy S, Zhao B, Raikhel AS, Zou Z, 2015. Temporal coordination of carbohydrate metabolism during mosquito reproduction. *PLoS Genet.*, 11(7): e1005309.
- Huanyu W, Haiyan W, Shihong F, Guifang L, Hong L, Xiaoyan G, Lizhi S, Rayner S, Aiqiang X, Guodong L, 2012. Isolation and identification of a distinct strain of *Culex flavivirus* from mosquitoes collected in Mainland China. *Virol. J.*, 9: 73.
- Jaber S, Mercier A, Knio K, Brun S, Kambris Z, 2016. Isolation of fungi from dead arthropods and identification of a new mosquito natural pathogen. *Parasit. Vectors.*, 9(1): 491.
- Jia N, Jiang JF, Huo QB, Jiang BG, Cao WC, 2013. *Rickettsia sibirica* subspecies *sibirica* BJ-90 as a cause of human disease. *N. Engl. J. Med.*, 369(12): 1176–1178.
- Jia P, Lu L, Chen X, Chen J, Guo L, Yu X, Liu Q, 2016. A climate-driven mechanistic population model of *Aedes albopictus* with diapause. *Parasit. Vectors.*, 9: 175.
- Lei Z, Lv Y, Wang W, Guo Q, Zou F, Hu S, Fang F, Tian M, Liu B, Liu X, Ma K, Ma L, Zhou D, Zhang D, Sun Y, Shen B, Zhu C, 2015. MiR-278-3p regulates pyrethroid resistance in *Culex pipiens pallens*. *Parasitol. Res.*, 114(2): 699–706.
- Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, Bi QF, Grantz K, Salje H, Carcelen AC, Ott CT, Sheffield JS, Ferguson NM, Cummings DAT, Metcalf CJE, Rodriguez-Barraquer I, 2016. Assessing the global threat from *Zika virus*. *Science*, 353(6300): 663–673.
- Li C, Song X, Chen X, Liu X, Sang M, Wu W, Yun X, Hu X, Li B, 2014. Identification and comparative analysis of G protein-coupled receptors in *Pediculus humanus humanus*. *Genomics*, 104(1): 58–67.
- Liang W, He X, Liu G, Zhang S, Fu S, Wang M, Chen W, He Y, Tao X, Jiang H, Lin X, Gao X, Hu W, Liu Y, Feng L, Cao Y, Yang G, Jing C, Liang G, Wang H, 2015. Distribution and phylogenetic analysis of *Culex flavivirus* in mosquitoes in China. *Arch. Virol.*, 160(9): 2259–2268.
- Liu J, Liu Y, Nie K, Du S, Qiu J, Pang X, Wang P, Cheng G, 2016. Flavivirus NS1 protein in infected host sera enhances viral acquisition by mosquitoes. *Nat. Microbiol.*, 1(9): 16087.
- Liu QY, Wu HX, Liu XB, 2016. (2014-2015) Report and Advances in Public Health and Preventive Medicine-Research on the Development of Vector Biology. Beijing: China Science and Technology Press. [刘起勇, 吴海霞, 刘小波, 2016. (2014-2015) 公共卫生与预防医学学科发展报告 - 媒介生物学发展研究. 北京: 中国科学技术出版社]
- Liu Y, Zhang F, Liu J, Xiao X, Zhang S, Qin C, Xiang Y, Wang P, Cheng G, 2014. Transmission-blocking antibodies against mosquito C-type lectins for dengue prevention. *PLoS Pathog.*, 10(2): e1003931.
- Liu Y, Zhou Y, Wu J, Zheng P, Li Y, Zheng X, Puthiyakunnon S, Tu Z, Chen XG, 2015. The expression profile of *Aedes albopictus* miRNAs is altered by dengue virus serotype-2 infection. *Cell Biosci.*, 5: 16.
- Lu QB, Li H, Zhang PH, Cui N, Yang ZD, Fan YD, Cui XM, Hu JG, Guo CT, Zhang XA, Liu W, Cao WC, 2016. Severe fever with thrombocytopenia syndrome complicated by co-infection with spotted fever group rickettsiae, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 22(11): 1957–1960.
- Lu Z, Fu SH, Cao L, Tang CJ, Zhang S, Li ZX, Tusong M, Yao XH, Zhang HL, Wang PY, Wumaier M, Yuan XY, Li MH, Zhu CZ, Fu LP, Liang GD, 2014. Human infection with West Nile Virus, Xinjiang, China, 2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 20(8): 1421–1423.
- Ma K, Li X, Hu H, Zhou D, Sun Y, Ma L, Zhu C, Shen B, 2017. Pyrethroid-resistance is modulated by miR-92a by targeting CpCPR4 in *Culex pipiens pallens*. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 203: 20–24.
- Pan X, Zhou G, Wu J, Bian G, Lu P, Raikhel AS, Xi Z, 2012. Wolbachia induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the

- mosquito *Aedes aegypti*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 109(1): E23–E31.
- Qiao L, Du M, Liang X, Hao Y, He X, Si F, Mei T, Chen B, 2016. Tyrosine hydroxylase is crucial for maintaining pupal tanning and immunity in *Anopheles sinensis*. *Sci. Rep.*, 6: 29835.
- Sang S, Gu S, Bi P, Yang W, Yang Z, Xu L, Yang J, Liu X, Jiang T, Wu H, Chu C, Liu Q, 2015. Predicting unprecedented dengue outbreak using imported cases and climatic factors in Guangzhou, 2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 9(5): e0003808.
- Wang G, Li C, Guo X, Xing D, Dong Y, Wang Z, Zhang Y, Liu M, Zheng Z, Zhang H, Zhu X, Wu Z, Zhao T, 2012. Identifying the main mosquito species in China based on DNA barcoding. *PLoS ONE*, 7(10): e47051.
- Wang YH, Hu Y, Xing LS, Jiang H, Hu SN, Raikhel AS, Zou Z, 2015. A critical role for *clsp2* in the modulation of antifungal immune response in mosquitoes. *PLoS Pathog*, 11(6): e1004931.
- Wang YH, Wang JM, Jiang H, Zou Z, 2013. Research advances on immune mechanism against pathogens in mosquitoes. *Chin. J. Vector. Biol. & Control*, 24(6): 477–482. [王燕红, 王举梅, 江红, 邹振, 2013. 蚊虫对病原体的免疫机制研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 24(6): 477–482.]
- Yan L, Yang P, Jiang F, Cui N, Ma E, Qiao C, Cui F, 2012. Transcriptomic and phylogenetic analysis of *Culex pipiens quinquefasciatus* for three detoxification gene families. *BMC Genomics*, 13: 609.
- Zhou D, Zhang D, Ding G, Shi L, Hou Q, Ye Y, Xu Y, Zhou H, Xiong C, Li S, Yu J, Hong S, Yu X, Zou P, Chen C, Chang X, Wang W, Lv Y, Sun Y, Ma L, Shen B, Zhu C, 2014. Genome sequence of *Anopheles sinensis* provides insight into genetics basis of mosquito competence for malaria parasites. *BMC Genomics*, 15: 42.
- Zheng AH, Zou Z, Shi Y, 2016. Zika virus, an epidemic emerged as a new global threat (in Chinese). *Chin. Sci. Bull.*, 61: 2441–2448. [郑爱华, 邹振, 施一, 2016. 寨卡(Zika virus)来袭: 地方性流行病毒的全球化. 科学通报, 61: 2441–2448.]
- Zou Z, Saha TT, Roy S, Shin SW, Backman TW, Girke T, White KP, Raikhel AS, 2013. Juvenile hormone and its receptor, methoprene-tolerant, control the dynamics of mosquito gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 110(24): E2173–E2181.
- Zou Z, Shin SW, Alvarez KS, Kokoza V, Raikhel AS, 2010. Distinct melanization pathways in the mosquito *Aedes aegypti*. *Immunity*, 32(1): 41–53.
- Zou Z, Souza-Neto J, Xi Z, Kokoza V, Shin SW, Dimopoulos G, Raikhel A, 2011. Transcriptome analysis of *Aedes aegypti* Transgenic mosquitoes with altered immunity. *PLoS Pathog*, 7(11): e1002394.