DOI:10.16016/j.1000-5404.202112035



虫媒病防控研究与卫勤保障

徐文岳[1],徐小峰[2] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院:病原生物学教研室[1],医学遗传学教研室[2]

[摘要] 虫媒病不但是全球公共卫生问题,而且也是影响世界各国军队卫勤保障的重要问题。媒介生物的有效控制和叮咬防护手段的研制能从群体水平上控制和预防各种虫媒病的流行和传播,而针对具体虫媒病的特异性疫苗和药物的研制则能有效预防特定虫媒病的感染。虽然目前在媒介生物控制、驱避剂和疟疾疫苗研制等方面取得了显著的进展,但仍然缺乏安全、高效的虫媒病防控手段,有待于在基因驱动改造媒介生物种群、昆虫寻找宿主和机体抗虫媒病原体保护性免疫机制等方面展开深入研究。

[关键词] 虫媒病;媒介生物防控;叮咬防护;疫苗;卫勤保障

[中图法分类号] R183.5; R824.2 [文献标志码] A

Prevention of vector-borne diseases and military medical support

XU Wenyue[1], XU Xiaofeng[2] [1]Department of Pathogenic Biology, [2]Department of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Vector-borne diseases are not only global public health issues, but also a great concern to military medical support. Strategies to biologically control vector and prevent vector bites can protect population from infection with vector-borne diseases at community levels, and the development of effective vaccines and drugs could prevent the infection of a given important vector-borne disease. Although great progress has been achieved in the researches on vector control and repellents and malaria vaccine, highly effective measures to prevent vector-borne diseases are still lack. Therefore, it is still urgent to explore the underlying mechanism of genetic manipulation of vector populations by gene drive system, and host seeking by vectors, as well as host protective immune responses against major vector-borne diseases in the future.

[**Key words**] vector-borne diseases; vector biological control; personal vector-bite protection; vaccine; military medical support

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81830067) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (82172296). Corresponding author: XU Wenyue, E-mail: xuwenyue@tmmu.edu.cn

虫媒病(vector-borne diseases)是一类以蚊虫和蜱虫等节肢动物叮咬传播为主的传染病。在55种人类传染病中,约1/5属于虫媒病,包括疟疾、利什曼原虫病、丝虫病(淋巴丝虫病和盘尾丝虫病)、登革热、锥虫病、西尼罗脑炎、基孔肯雅热、莱姆病和森林脑炎等。据估计,每年虫媒病的发病人数超过5亿,死亡人数超

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81830067);国家自然科学基金面上项目(82172296)

[通信作者] 徐文岳,博士,教授,博士研究生导师。担任中华预防医学会医学寄生虫学分会常务委员和全军传染病专业委员会常务委员。入选重庆市学科带头人、重庆市英才创新领军人才、"军事人力资源专业水平评价"专家。获军队育才银奖、军队特殊人才津贴,负责虫媒病防控P2+实验室的建设,主持国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金面上项目、军队和省部级项目10余项,在*Sci Advl*、*J Immunol*等SCI收录期刊发表论文50余篇,获得国家发明专利授权2项、军队科技进步二等奖2项。副主编或参编国家规划教材6部,参编Elsevier出版的英文专著1部。主要从事疟疾等重要虫媒病的防控应用基础研究。E-mail:xuwenyue@tmmu.edu.cn

1000-5404/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

过 100 万。因此,虫媒病是 21 世纪严重危害人类健康的重要公共卫生问题,同时更是影响世界各国军队卫勤保障的重要问题[1]。

1 虫媒病防控具有重要军事战略意义

虫媒病,特别是疟疾的防治,历来是世界各国军队卫勤保障的重点。无论是两次世界大战,还是近代的越南战争,美军士兵始终面临着感染重要虫媒病疟疾的严重威胁。因此,美军一直将媒介和虫媒病防控作为单独资助的重要领域,具体由美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)负责虫媒病的基础和临床研究,美国疾病控制中心(Center of Diseases Control, CDC)负责虫媒病的流行和防控研究。欧盟、英国、印度和新加坡等同样单独设立了媒介和虫媒病防控研究领域,作为重点资助的内容和方向之一。

同样,重要虫媒病疟疾的感染也是我军在解放战争和抗日战争期间导致非战斗减员的重要原因之一。新时期,为了保障"一带一路"倡议和援非政策的顺利推行,我军官兵前往非洲等热带地区参加国际维和、医疗援助等的任务也越来越重,将面临虫媒病感染的威胁。另外,我国西部边境周边国家和地区的经济水平和卫生条件相对落后,虫媒病,如疟疾和内脏利什曼原虫病,流行较为严重;东南亚地区同样也是重要虫媒病疟疾的流行区,对在该地区执行军事任务的我方人员造成潜在感染的威胁。因此,虫媒病的防控被赋予了新的历史使命,是保障地区和平、国家领土完整,以及构建中非命运共同体的重点之一。

2 虫媒病防控研究进展

与其他传染病一样,虫媒病的防控同样遵循三大原则,即控制传染源、切断传播途径和保护易感人群。控制传染源即隔离和治疗虫媒病患者,切断传播途径主要依赖虫媒的生物控制和叮咬防护,而保护易感人群即研制预防性药物和疫苗。

2.1 媒介的生物控制和叮咬防护

虫媒病原体种类繁多,包括寄生虫、病毒、细菌、立克次体和螺旋体等。它们传播的共同特点都是经虫媒的叮咬传播,因此,生物媒介的种群控制以及防护虫媒的叮咬能更大程度地预防和控制多种虫媒病的流行和传播,也是虫媒病防控研究的重要领域之一。另外,探讨重要虫媒病的具体分子传播机制,则能设计阻断相应病原体传播的策略和手段。

2.1.1 生物媒介种群控制 媒介生物的种群控制是从全球范围内控制、甚至消灭虫媒病的最理想手段。媒介生物的种群控制主要通过改变或移换昆虫的遗传物质,以降低其繁殖势能或生存竞争力,从而达到控制或消灭一个种群的目的。早期的媒介生物种群控制主要采用释放经化学不育剂处理或辐射导致的绝育雄虫与野生雌虫交配,使其不产生子代,从而降低靶标害虫的种群数量,即昆虫不育技术(sterile insect technique, SIT)[2-4]。利用该技术,美国曾使佛罗里达州一个小岛上的致倦库蚊种群淘汰了 5~6 代。然而,化学不育剂对人和动物有害,不宜大规模使用;而采用辐射绝育的雄蚊会降低其生存力及其与雌蚊的交配竞争力,难以替代野生种群。因此,该技术在控制虫媒方面尚未得到广泛应用。

沃尔巴克氏体(Wolbachia)是一种在自然界节肢动物体内广泛存在、能经卵传递的革兰阴性胞内共生菌,约 66%的昆虫种类天然携带沃尔巴克氏体。当携带沃尔巴克氏体的雄蚊与不携带或者携带不同沃尔巴克氏体型的雌蚊交配,雌蚊产的卵将不会孵化,使雌蚊不育,该性状称为胞质不相容性(cytoplasmic incompatibility, CI)[5]。昆虫不相容技术(incompatible insect technique,IIT)即将实验室培育的携带沃尔巴克氏体的雄蚊释放到野外,该雄蚊与自然界中不携带或者携带不同类型沃尔巴克氏体的雌蚊交配后,雌蚊产出的卵不会孵化,从而达到绝育的目的。昆虫不相容技术处理后,雄蚊的竞争交配力和生存力基本没有影响。在广州两个相对隔离的岛屿的释放实验验证,该技术可使这两个岛屿的白纹伊蚊幼虫孵化率年均降低 94%以上,野生型雌蚊成蚊数量年均降低 83%~94%,相关研究成果于 2019 年发表在国际顶级杂志 *Nature* 上[6],可见该技术为蚊虫防控提供了一种非常有前景的潜在手段。目前,该技术正在向农业部申报过程中,希望能最终推广应用。

根据经典的孟德尔定律,亲代等位基因有 50%的机会将遗传给下一代。然而,进化生物学家 BURT[7] 于 2003 年提出了超孟德尔遗传(Super-Mendelian inheritance)定律:利用某些元件对目的基因进行改造后,可使得后代以大于 50%的机会偏好性遗传目的基因,随着后代的延续,整个群体的基因型都会被改变。于是,根据超孟德尔遗传定律,利用对生物群体进行遗传学工程改造的基因驱动(gene drive)技术应运而生。目前,利用被誉为"基因剪刀"的 CRISPR 基因编辑技术,科学家已经成功研发出人工"基因驱动"系统。采用基因驱动系统,可对亲本染色体上的靶基因进行特异修饰(突变、插入或敲除)的同时插入能持续转录 gRNA 和时期特异性表达 Cas9 蛋白的元件。当突变

亲本与野生亲本交配时,50%的突变亲本与野生亲本的靶基因配对形成杂合子,但是受精卵阶段特异表达的 Cas9 蛋白能在 gRNA 的引导下特异切割配对染色体,并以突变亲本染色体的靶基因序列为模板进行同源重组修复。随着后续子代的继续交配,最终杂合型目的基因在后代个体中趋向于变纯合[8]。研究证实,利用基因驱动技术敲除性发育相关基因,可实现绝育蚊媒的种群替换,从而有效防止虫媒病的传播[9]。因此,与 SIT 和 IIT 相比,基因驱动技术的最大优势是不再需要在实验室培育大量的突变种群,而是通过释放少量的突变种群与野生种群交配,逐渐替换野生种群,这使遗传操纵虫媒的策略变得更有操作性。

2.1.2 虫媒叮咬防护 防止虫媒叮咬和切断虫媒病的传播途径是虫媒传染病防治策略中的重要措施。早期使用 DDT 等有机磷和有机氯等化学杀虫剂曾经在控制虫媒病的传播方面发挥了重要作用,DDT 的发现者 MÜLLER 也因此于 1948 年荣获了诺贝尔医学奖。然而,由于蚊等媒介生物对化学杀虫剂的抗药性不断增加,以及化学杀虫剂对环境的污染滞留及对人畜的有害性等问题,化学杀虫剂在世界各国的应用受到了不同程度的限制。

大量研究证实,生物媒介主要是通过其嗅觉、味觉和体温感觉、感知宿主呼出的 CO_2 和体表温度等识别和寻找宿主[10-12]。如果能研制出阻断媒介对宿主的体温和味觉等感知的化合物,则可达到驱赶媒介的作用,这些化合物被称为驱避剂(repellents)。由于具有使用简单、产生效果迅速和对环境污染小等优点,驱避剂逐渐成为继化学杀虫剂之后进行个人叮咬防护的理想手段,在国际上受到了青睐。早在 1956 年,由于军事上的需要,美国从 20 000 多种有潜力的驱蚊化合物中,筛选出了广谱性驱避剂 DEET(避蚊胺),成为当前列装美军驱避剂的主要成分,而欧洲则以驱蚊酯等化学制剂应用为主,可以对陆军在热带丛林中作训和作战时进行有效的单兵防护。然而,这些以 DEET 为代表的驱避剂对人体健康有一定的毒副作用,大剂量使用或合用时可产生明显的副作用和难以估计的后果[13]。初步研究结果表明,海湾战争期间,驱避剂的使用可能是导致海湾战争综合征的原因之一。为了预防化学毒气战、虫媒性疾病等,美军将溴化吡啶斯的明、permethrin 和 DEET 三种药物联合使用,然而,美国、英国、荷兰等国相当一部分参加过海湾战争的老兵产生了一系列综合病症,其中以神经学方面损害较多。这可能与战时暴露在有机磷酸酯杀虫剂、抗化学神经剂、高浓度 DEET 昆虫驱避剂有关,因此迫切需要研制出安全、高效的新型驱避剂。

虽然近年来关于媒介嗅觉机制的研究已取得了较大的进展,并鉴定出多种气味分子和昆虫的气味识别受体以及共受体。然而关于媒介嗅觉传输的具体分子机制还不清楚,而且研究发现除了嗅觉以外,味觉和体温感觉同样在媒介寻找宿主中发挥重要作用[14-15]。可见媒介寻找宿主机制相当复杂,探讨媒介嗅觉、味觉和体温感觉分子机制可为驱避剂的研制提供新的、更加有效的靶点。

2.1.3 阻断虫媒病原体的传播 探讨虫媒病原体的具体传播分子机制,可为设计有效阻断该病原体的传播策略提供新思路和新靶点。影响病原体虫媒传播的主要因素包括病原体与虫媒之间的互作,以及宿主成分对病原传播的影响。在病原体与虫媒之间的互作方面,疟疾和登革热病毒等能逃避和抑制蚊虫的免疫攻击,从而完成其在蚊体内的发育和传播[16-17];蚊胃内菌群的丰度和多样性变化也能通过调节蚊虫对疟原虫和病毒的免疫应答,从而影响其在蚊体内的发育和传播[18];蚊虫共生菌沃尔巴克氏体除了影响交配雌蚊的生育外,还能显著降低水平和垂直传播登革病毒、寨卡病毒的能力[19]。关于宿主成分对虫媒病原体传播的影响,清华大学程功教授[20-21]开展了系列研究,发现宿主体内钙离子、GABA 进入蚊体内后能显著抑制虫媒病毒在蚊体内的发育和传播;研究证实,宿主体内胰岛素和 TGF-β1 进入蚊体内也能有效调节疟原虫的传播[22],而宿主的 IFN-γ 还能通过跨种属调节蜱虫免疫的方式抑制莱姆病的蜱虫传播[23]。

随着重要虫媒病原体传播分子机制的深入研究,阻断虫媒病传播策略也得到了快速发展。中科院王四宝教授团队[24]利用蚊体内的共生真菌能经卵传递的特点,将抗疟原虫基因整合到该真菌内,可高效阻断蚊传播疟疾。另外,利用基因编辑技术,将抗病原体基因插入基因驱动品系的基因组中,也可把现有易感蚊媒替换为具有病原体(疟原虫、登革热病毒)抗性的蚊媒种群[25]。

2.2 重要虫媒病的防控研究

在各类虫媒病中,以按蚊叮咬传播的疟疾和伊蚊叮咬的登革热/登革出血热对人类的危害最为严重,而且这两种虫媒病的病原体具有一定的代表性。虽然本文在此仅介绍这两类病原体的防控应用研究进展,相信对于其他虫媒病的防控研究仍然具有重要的借鉴意义。

2.2.1 疟疾防控应用研究 虽然我国本土已经消除疟疾,但是每年仍然有 2 000 例左右的输入性疟疾病例。更重要的是,从全球范围看,疟疾仍然是世界上危害最

为严重的三大传染病之一。在过去的几十年里,虽然青蒿素联合治疗方案和蚊媒控制手段的推广应用显著降低了疟疾的发病率和病死率,然而,2017 年以来,全球的疟疾发病人数不降反升。据最新估计,2020 年的疟疾发病人数约 2.41 亿,每年死于疟疾的人数约 62.7 万,病死人数比 2019 年修订的预估数增加了 69 000 人,意味着疟疾的防控已经遇到了新的“瓶颈”。

抗疟药是治疗疟疾患者最有效的手段。历史上,关于抗疟药的研发工作从来都没有终止过,包括从早期的金鸡纳霜、乙胺嘧啶、甲氟喹、氯喹到当今最主要的一线临床药物青蒿素。然而,随着抗疟药的长期使用,导致乙胺嘧啶、甲氟喹、氯喹抗性株疟原虫的相继出现,特别是近年来关于耐青蒿素疟原虫虫株在东南亚和非洲的出现和蔓延,致使疟疾的防治遇到了前所未有的严重挑战[26-27]。更重要的是,青蒿素并不能用于疟疾的有效预防,而目前世界上仍缺乏安全、有效的疟疾预防药物和疫苗。

疫苗是预防和控制、甚至消除疟疾的最经济有效的手段。根据疫苗的作用方式,疟疾疫苗可以分为预防性、治疗性和传播阻断三种。经过近 60 年的努力,目前进入临床研究阶段的红前期、红内期和蚊期的亚单位疫苗已有近百种,其中,以美国华特里陆军研究所与葛兰素史克公司联合研制的红外期亚单位疟疾疫苗 RTS,S/AS01 效果最好。最近的Ⅲ期临床研究结果显示,RTS,S/AS01 免疫后 1 年,被免疫者的疟疾发作和脑型疟的发生效率可分别下降 50.4% 和 47.3%。虽然 RTS,S/AS01 缺乏有效预防疟原虫感染的作用,而且 RTS,S/AS01 诱导的免疫保护效果持续时间仍较短,但是其具有一定的降低疟疾发病率和病死率的效果[28-29]。经过 2019-2021 年为期两年在非洲疟疾流行区安全性和有效性的大规模评估,最近,RTS,S/AS01 获得了 WHO 的批准,允许疟疾中高度流行区儿童接种该疫苗,以降低疟疾患儿的死亡率[30],这是疟疾防控研究的又一重要突破。

然而,RTS,S/AS01 疟疾亚单位疫苗并不能有效预防疟疾的感染。目前,预防感染效果最好的是疟疾减毒子孢子疫苗,包括辐照减毒子孢子疫苗、遗传减毒子孢子疫苗和化学减毒子孢子疫苗[31-33]。然而,由于子孢子不能在体外培养,只能通过感染蚊虫获取,而且疟疾减毒子孢子疫苗只能通过静脉免疫才能获得较好的预防作用,因此,疟疾减毒子孢子疫苗的实际推广应用受到明显限制[34]。鉴此,疟疾预防疫苗的最理想形式还是亚单位疫苗,而最终有效预防性疟疾亚单位疫苗的研制依赖于对疟疾减毒子孢子疫苗的保护性免疫机制和保护性抗原的全面诠释。与病毒和细菌相比,疟原虫是一种更为复杂的生物,可以编码 5 500 种蛋白[35],而且在机体内存在多个发育阶段,因此,系统地筛选疟原虫的保护性抗原无疑是一项巨大的工程,有效疟疾预防疫苗的最终成功研制仍然任重而道远,需要国际同行的共同努力。

2.2.2 登革热的防控研究 登革病毒感染导致登革热和登革出血热/登革休克综合征,患者表现为发热、腹痛、骨痛等症状,短时间内即丧失劳动力和战斗力,严重影响日常战备训练和战时军事行动。登革出血热/登革休克综合征发病较登革热更加凶险,患者出现血浆渗漏、多器官衰竭等致命症状。由于登革病毒在热带和亚热带的 128 个国家和地区广泛流行,登革热成为仅次于疟疾的第二大蚊媒传染病,其发病率远高于狂犬病、甲型肝炎、黄热病和日本脑炎等传染病。鉴于白纹伊蚊能适应温凉地区,登革热正不断向高纬度地区扩散。

抗登革病毒药物和中和抗体的研制是治疗登革热、降低患者死亡率的重要手段。在小分子抗登革病毒药物方面,科学家们研制了包括磺胺类、咪唑类、核酸类似物等多种针对登革病毒 NS3、NS5 等病毒复制相关蛋白的化合物。最近由鲁汶大学 Rega 医学研究所和比利时杨森制药公司合作开发研制的化合物 JNJ-A07[36] 和诺华热带疾病研究所开发的先导化合物 NITD-688[37] 均能在小鼠模型中有效抑制所有已知登革毒株,但是目前这些小分子化合物仍无一应用于临床,其抗病毒效果及毒副作用仍有待大规模临床试验的检验,同时,由于病毒突变而产生的耐药性问题也是上述单一药靶小分子化合物药物需要着重关注的问题。另外,多个研究小组都曾经报道研制出高效抗病毒的中和抗体,甚至是四价抗体,但是这些抗登革病毒中和抗体在未来实际应用中始终面临着两大问题的考验:一是能否中和世界不同地区所有登革病毒;二是会不会诱发抗体依赖的增强效应。

登革疫苗的研究已经有数十年,迄今尚无国际公认的疫苗。虽然目前的登革疫苗类型包括灭活疫苗、重组亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗、病毒载体疫苗和 DNA 疫苗等,但仅有四价减毒活疫苗策略进入或通过Ⅲ期临床研究。其中,巴斯德赛诺菲的 CYD-TDV (Dengvaxia)是目前唯一获得疫苗许可证的登革疫苗,于 2015 年在墨西哥获批上市,随后被允许包括在美国、澳大利亚、东南亚、拉丁美洲、欧洲等 20 个登革热流行国家和地区有条件上市。由于该疫苗使用减毒黄热病毒骨架嵌合 4 种登革血清型的膜蛋白和包膜蛋白

基因,因而能诱导产生针对 DENV1-4 的抗体,在亚洲和拉丁美洲的总体有效率分别为 56.5%和 60.8%[38-39]。但 CYD-TDV 对 4 种血清型保护率非常不均衡,对 DENV2 的保护效率尤其差,反而导致登革血清性为阴性的受试者在感染登革病毒后需要住院治疗的概率升高,因此,WHO 提醒该疫苗仅适合在登革流行区且曾经感染过登革病毒(登革血清型阳性)的人接种[40]。相对于 CYD-TDV,采用登革病毒骨架的减毒活疫苗被称为第 2 代登革疫苗,包括武田疫苗公司的 TAK-003(Takeda)和美国 NIH/NIAID(后授权给默克公司)的 TV003/TV005。前者以减毒 DENV-2 为骨架,嵌合 DENV1、DENV3 和 DENV4 的膜蛋白和包膜蛋白基因;后者则是包含 3 株全长减毒株和 1 株重组减毒株的联合复配疫苗。这些减毒株与野生毒株相比较,其共同特征是 3'端非翻译区存在部分序列缺失,并将 DENV4 全长减毒株的膜蛋白和包膜蛋白基因与 DENV2 的相应成分替换重组。由于采用了登革病毒自身骨架,第 2 代登革减毒活疫苗能够有效诱导 T 细胞介导的交叉反应,注射两剂 TAK-003 疫苗,3 年后对 DENV1-4 血清阳性率分别为 97.3%、98.7%、88.0%和 56.0%[41],疫苗有效率分别为 69.8%、95.1%、48.9%和 51.0%[42]。相对而言,TV003/TV005 更接近自然感染,仅需注射一剂即可诱导四价抗体和 T 细胞反应,产生均衡的高效保护效率[43-44]。尽管Ⅲ期临床研究结果显示第 2 代登革减毒活疫苗 TAK-003 和 TV003/TV005 的可喜前景,但考虑到减毒活疫苗存在病毒毒力回复突变,与流行病毒株发生重组的风险,以及病毒亚基因组诱导流行株血清型转换中的作用,其长期安全性和有效性仍有待评估。此外,一项值得关注的抗体效力和抗体动力学研究显示了寨卡-登革抗体大规模(58 600 份样本)长时间的交叉保护现象,这或许为未来登革疫苗研发提供全新思路[45]。因此,对于登革热和登革出血热/登革休克综合征的防治,目前仍缺乏特异有效的药物和疫苗,有待于对机体抗登革热病毒的免疫保护分子机制,以及登革热病毒的生物学特性进行深入的研究。

3 展望

近 20 年来,新发和再发传染病的出现频率快速升高,成为重要的国际公共卫生和国防安全问题。例如,WHO 已将新型冠状病毒病、克里米亚-刚果出血热、埃博拉、马尔堡出血热、拉萨热、中东呼吸系统综合征、严重急性呼吸综合征、尼帕和亨尼帕病毒病、寨卡病毒病和裂谷热等列为需优先研究和重点关注的病毒病。研究证实,上述传染病大部分为自然疫源性的,即以脊椎动物(如蝙蝠、啮齿类和鸟类等)和节肢动物(蚊、蜱等)为储存宿主和传播媒介[46-48]。这些在自然界长期存在的病原体,一旦突破物种屏障传播,建立对人类宿主的适应性进化,获得"人传人"的能力,将会导致新一轮疫情的暴发[49]。

野外驻训和丛林作战等军事行动势必增加部队官兵与野生动物、昆虫等媒介动物的接触机会,一些潜在的致病原可以通过节肢动物叮咬等方式感染官兵,并导致新发传染病的群体暴发,将严重影响军事行动,甚至左右战争的结局。我军重要战略要地区域辽阔,野生动物和生物媒介资源十分丰富,媒介生物携带病原体的情况非常复杂。因此,研究这些地区生物媒介携带的病原谱,尤其是潜在新致病原的发现及其对人类的危害,可为我军开展军事行动时面临虫媒新发传染病的感染提供预警、预报;而各种有效虫媒及虫媒病防控手段的研发则能及时应对、预防和控制新发虫媒传染病的群体暴发,从而保障打赢。

虽然目前在媒介生物控制、采用驱避剂防护虫媒叮咬以及重要虫媒病疫苗和药物的研制等方面取得了显著进展,但仍然缺乏安全、高效的媒介生物防控手段,以及针对重要虫媒病的预防性药物和疫苗,这有待于将来在基因驱动改造媒介生物种群、昆虫寻找宿主和机体抗各种虫媒病原体保护性免疫机制等方面展开深入研究。

参考文献:

[1] PAGES F, FAULDE M, ORLANDI-PRADINES E, *et al*. The past and present threat of vector-borne diseases in deployed troops[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(3): 209-224.

[2] DAME D A, CURTIS C F, BENEDICT M Q, *et al*. Historical applications of induced sterilisation in field populations of mosquitoes[J]. Malar J, 2009, 8(Suppl 2): S2. DOI:10.1186/1475-2875-8-s2-s2.

[3] HELINSKI M E, PARKER A G, KNOLS B G. Radiation biology of mosquitoes[J]. Malar J, 2009, 8(Suppl 2): S6. DOI:10.1186/1475-2875-8-S2-S6.

[4] LEES R S, GILLES J R, HENDRICHS J, *et al*. Back to the future: the sterile insect technique against mosquito disease vectors[J]. Curr Opin Insect Sci, 2015, 10: 156-162. DOI:10.1016/j.cois.2015.05.011.

[5] LAVEN H. Eradication of Culex pipiens fatigans through cytoplasmic incompatibility[J]. Nature, 1967, 216(5113): 383-384. DOI:10.1038/216383a0.

[6] ZHENG X Y, ZHANG D J, LI Y J, *et al*. Incompatible and

sterile insect techniques combined eliminate mosquitoes[J]. Nature, 2019, 572(7767): 56-61. DOI:10.1038/s41586-019-1407-9.

[7] BURT A. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations[J]. Proc Biol Sci, 2003, 270(1518): 921-928. DOI:10.1098/rspb.2002.2319.

[8] HAMMOND A, GALIZI R, KYROU K, *et al*. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(1): 78-83. DOI:10.1038/nbt.3439.

[9] KYROU K, HAMMOND A M, GALIZI R, *et al*. A CRISPR-Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged Anopheles gambiae mosquitoes[J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(11): 1062-1066. DOI:10.1038/nbt.4245.

[10] NIGHORN A, HILDEBRAND J G. Dissecting the molecular mechanisms of olfaction in a malaria-vector mosquito[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(3): 1113-1114. DOI:10.1073/pnas.042708099.

[11] HALLEM E A, NICOLE FOX A, ZWIEBEL L J, *et al*. Olfaction: mosquito receptor for human-sweat odorant[J]. Nature, 2004, 427(6971): 212-213. DOI:10.1038/427212a.

[12] JONES W D, CAYIRLIOGLU P, GRUNWALD KADOW I, *et al*. Two chemosensory receptors together mediate carbon dioxide detection in drosophila[J]. Nature, 2007, 445(7123): 86-90. DOI:10.1038/nature05466.

[13] SCHOENIG G P, OSIMITZ T G, GABRIEL K L, *et al*. Evaluation of the chronic toxicity and oncogenicity of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET)[J]. Toxicol Sci, 1999, 47(1): 99-109. DOI:10.1093/toxsci/47.1.99.

[14] FREEMAN E G, WISOTSKY Z, DAHANUKAR A. Detection of sweet tastants by a conserved group of insect gustatory receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(4): 1598-1603. DOI:10.1073/pnas.1311724111.

[15] GREPPI C, LAURSEN W J, BUDELLI G, *et al*. Mosquito heat seeking is driven by an ancestral cooling receptor[J]. Science, 2020, 367(6478): 681-684. DOI:10.1126/science.aay9847.

[16] MOLINA-CRUZ A, GARVER L S, ALABASTER A, *et al*. The human malaria parasite Pfs47 gene mediates evasion of the mosquito immune system[J]. Science, 2013, 340(6135): 984-987. DOI:10.1126/science.1235264.

[17] MOLINA-CRUZ A, DEJONG R J, ORTEGA C, *et al*. Some strains of Plasmodium falciparum, a human malaria parasite, evade the complement-like system of Anopheles gambiae mosquitoes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(28): E1957-E1962. DOI:10.1073/pnas.1121183109.

[18] CIRIMOTICH C M, DONG Y M, CLAYTON A M, *et al*. Natural microbe-mediated refractoriness to Plasmodium infection in Anopheles gambiae[J]. Science, 2011, 332(6031): 855-858. DOI:10.1126/science.1201618.

[19] PAN X, ZHOU G, WU J, *et al*. Wolbachia induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito Aedes aegypti[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(1): E23-E31. DOI:10.1073/pnas.1116932108.

[20] ZHU Y B, TONG L Q, NIE K X, *et al*. Host serum iron modulates dengue virus acquisition by mosquitoes[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2405-2415. DOI:10.1038/s41564-019-0555-x.

[21] ZHU Y, ZHANG R, ZHANG B, *et al*. Blood meal acquisition enhances arbovirus replication in mosquitoes through activation of the GABAergic system[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1262. DOI:10.1038/s41467-017-01244-6.

[22] DREXLER A L, PIETRI J E, PAKPOUR N, *et al*. Human IGF_1 regulates midgut oxidative stress and epithelial homeostasis to balance lifespan and Plasmodium falciparum resistance in Anopheles stephensi[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(6): e1004231. DOI:10.1371/journal.ppat.1004231.

[23] SMITH A A, NAVASA N, YANG X L, *et al*. Cross-species interferon signaling boosts microbicidal activity within the tick vector[J]. Cell Host Microbe, 2016, 20(1): 91-98. DOI:10.1016/j.chom.2016.06.001.

[24] WANG S B, DOS-SANTOS A L A, HUANG W, *et al*. Driving mosquito refractoriness to Plasmodium falciparum with engineered symbiotic bacteria[J]. Science, 2017, 357(6358): 1399-1402. DOI:10.1126/science.aan5478.

[25] HAMMOND A M, KYROU K, BRUTTINI M, *et al*. The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito[J]. PLoS Genet, 2017, 13(10): e1007039. DOI:10.1371/journal.pgen.1007039.

[26] PHYO A P, NKHOMA S, STEPNIEWSKA K, *et al*. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study[J]. Lancet, 2012, 379(9830): 1960-1966. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60484-X.

[27] UWIMANA A, LEGRAND E, STOKES B H, *et al*. Author Correction: Emergence and clonal expansion of *in vitro* artemisinin-resistant Plasmodium falciparum kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda[J]. Nat Med, 2021, 27(6): 1113-1115. DOI:10.1038/s41591-021-01365-y.

[28] AGNANDJI S T, LELL B, Soulanoudjingar S S, *et al*. First results of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in

African children[J]. N Engl J Med, 2011, 365(20): 1863-1875. DOI:10.1056/NEJMoa1102287.

[29] The RTS, S Clinical Trials Partnership. A phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African infants[J]. N Engl J Med, 2012, 367(24): 2284-2295. DOI:10.1056/nejmoa1208394.

[30] WHO. Approves historic RTS,S malaria vaccine. [2021-10-07]. https://lenstapesmedcom/who-approves-historic-rtss-malaria-vaccine/2021.

[31] MUELLER A K, LABAIED M, KAPPE S H, *et al*. Genetically modified Plasmodium parasites as a protective experimental malaria vaccine[J]. Nature, 2005, 433(7022): 164-167. DOI:10.1038/nature03188.

[32] ROESTENBERG M, MCCALL M, HOPMAN J, *et al*. Protection against a malaria challenge by sporozoite inoculation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(5): 468-477. DOI:10.1056/NEJMoa0805832.

[33] EPSTEIN J E, TEWARI K, LYKE K E, *et al*. Live attenuated malaria vaccine designed to protect through hepatic $CD8^+$ T cell immunity[J]. Science, 2011, 334(6055): 475-480. DOI:10.1126/science.1211548.

[34] SEDER R A, CHANG L J, ENAMA M E, *et al*. Protection against malaria by intravenous immunization with a nonreplicating sporozoite vaccine[J]. Science, 2013, 341(6152): 1359-1365. DOI:10.1126/science.1241800.

[35] GARDNER M J, HALL N, FUNG E, *et al*. Genome sequence of the human malaria parasite Plasmodium falciparum[J]. Nature, 2002, 419(6906): 498-511. DOI:10.1038/nature01097.

[36] KAPTEIN S J F, GOETHALS O, KIEMEL D, *et al*. Publisher Correction: a Pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS_3-NS4B interaction[J]. Nature, 2021, 599(7883): E2. DOI:10.1038/s41586-021-04123-9.

[37] MOQUIN S A, SIMON O, KARUNA R, *et al*. NITD-688, a Pan-serotype inhibitor of the dengue virus NS4B protein, shows favorable pharmacokinetics and efficacy in preclinical animal models[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(579): eabb2181. DOI:10.1126/scitranslmed.abb2181.

[38] CAPEDING M R, TRAN N H, HADINEGORO S R, *et al*. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2014, 384(9951): 1358-1365. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61060-6.

[39] VILLAR L, DAYAN G H, ARREDONDO-GARCÍA J L, *et al*. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America[J]. N Engl J Med, 2015, 372(2): 113-123. DOI:10.1056/nejmoa1411037.

[40] Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018-recommendations[J]. Vaccine, 2019, 37(35): 4848-4849. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.063.

[41] SIRIVICHAYAKUL C, BARRANCO-SANTANA E A, RIVERA I E, *et al*. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study[J]. J Infect Dis, 2020. DOI:10.1093/infdis/jiaa406.

[42] BISWAL S, BORJA-TABORA C, MARTINEZ VARGAS L, *et al*. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 395(10234): 1423-1433. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30414-1.

[43] WEISKOPF D, ANGELO M A, BANGS D J, *et al*. The human CD8+ T cell responses induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine are directed against highly conserved epitopes[J]. J Virol, 2015, 89(1): 120-128. DOI:10.1128/jvi.02129-14.

[44] ANGELO M A, GRIFONI A, O'ROURKE P H, *et al*. Human CD4 + T cell responses to an attenuated tetravalent dengue vaccine parallel those induced by natural infection in magnitude, HLA restriction, and antigen specificity[J]. J Virol, 2017, 91(5): e02147-16. DOI: 10.1128/jvi.02147-16.

[45] KATZELNICK L C, ZAMBRANA J V, ELIZONDO D, *et al*. Dengue and Zika virus infections in children elicit cross-reactive protective and enhancing antibodies that persist long term[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(614): eabg9478. DOI:10.1126/scitranslmed.abg9478.

[46] SMITH G J, VIJAYKRISHNA D, BAHL J, *et al*. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic[J]. Nature, 2009, 459(7250): 1122-1125.

[47] WANG Z D, WANG B, WEI F, *et al*. A new segmented virus associated with human febrile illness in China[J]. N Engl J Med, 2019, 380(22): 2116-2125. DOI:10.1056/NEJMoa1805068.

[48] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, *et al*. Addendum: a pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 588(7836): E6. DOI:10.1038/s41586-020-2951-z.

[49] PARRISH C R, HOLMES E C, MORENS D M, *et al*. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2008, 72(3): 457-470. DOI:10.1128/MMBR.00004-08.

(收稿:2021-12-05;修回:2021-12-13)

(编辑 张 维)