

DOI:10.13350/j.cjpb.230322

• “一带一路”专题研究 •

澜沧江-湄公河流域埃及伊蚊电压门控钠离子通道 击倒抗性基因研究进展*

陈丽¹, 姜进勇^{1,2*}

(1. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南昆明 650500; 2. 云南省虫媒传染病防控研究重点实验室, 云南省热带传染病国际联合实验室, 云南省虫媒传染病防控关键技术创新团队, 云南省寄生虫病防治所)

【摘要】 埃及伊蚊是澜沧江-湄公河流域登革热、基孔肯雅热、寨卡病毒病等疾病的重要传播媒介, 目前普遍对拟除虫菊酯类杀虫剂产生了抗药性。击倒抗性(*kdr*)是蚊虫对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性主要机制之一, 埃及伊蚊电压门控钠离子通道各位点 *kdr* 基因突变在澜沧江-湄公河流域国家分布较为明显, 且各国 *kdr* 突变频率差异显著。本文就近年来澜沧江-湄公河流域埃及伊蚊 *kdr* 基因突变检测方法和分布特点研究进展进行综述, 为该地区杀虫剂敏感性监测及其管理提供参考。

【关键词】 澜沧江-湄公河流域; 埃及伊蚊; 电压门控钠离子通道; 击倒抗性; 基因突变; 综述

【中图分类号】 R384.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)03-0354-04

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Mar;18(3):354-357,363.]

A review of knockdown resistance in voltage-gated sodium channel of *Aedes Aegypti* in Lancang-Mekong river Basin

CHEN Li¹, JIANG Jin-yong^{1,2} (1. Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Vector-borne Diseases Control and Research, Yunnan international joint laboratory of tropical infectious diseases, Yunnan Institute of Parasitic Diseases Innovative Team of Key Techniques for Vector Borne Disease Control and Prevention, of Yunnan Institute of Parasitic Diseases)

【Abstract】 *Aedes aegypti* is an important vector of diseases including dengue fever, chikungunya fever, Zika virus disease in Lancang-Mekong River Basin. Currently, it is generally resistance to pyrethroid insecticides. Knockdown resistance (*kdr*) is one of the main mechanisms of mosquito resistance to pyrethroid insecticides. The mutation of *kdr* gene at each point of *Aedes aegypti* voltage-gated sodium channel is more obvious in Lancang-Mekong River basin countries, and the frequency of *kdr* mutation varies significantly among countries. This article reviews the research progress in the detection methods and distribution characteristics of *kdr* gene mutations of *Aedes aegypti* in the Lancang-Mekong River basin in recent years, in order to provide a reference for the monitoring and management of insecticide sensitivity in this area.

【Key words】 Lancang-Mekong River Basin; *Aedes Aegypti*; the voltage-gated sodium channel; knockdown resistance; gene mutation; review

*** 埃及伊蚊 (*Aedes Aegypti*) 属双翅目 (*Diptera*) 蚊科 (*Culicidae*) 库蚊亚科 (*Subfamily Culicinae*) 伊蚊属 (*Genus Aedes*), 起源于非洲, 15 世纪扩散至其他大洲, 广泛分布于热带和亚热带的多个国家和地区^[1]。调查发现澜沧江-湄公河流域 (以下简称澜湄流域) 的中国、越南、泰国、老挝、缅甸、柬埔寨等 6 个国家均有埃及伊蚊分布^[2]; 在中国, 主要分布于广东、海南和云南等省, 是登革热 (Dengue fever, DF)、黄热病 (Yellow fever)、基孔肯雅热 (Chikungunya)、寨卡病毒病 (Zika) 等疾病的重要传播媒介^[3-6]。中国云南省属澜湄流域上游区域, 与缅甸、老挝和越南接壤, 边境线长达 4 060 km, 近年来因登革热输入已先后引起德宏州、临沧市和西双版纳州等多起本地疫情暴发^[7]。使用杀虫剂开展灭蚊控制是登革热控制的有效手段, 特别是拟除虫菊酯类杀虫剂因高效、低毒特点, 成为了澜湄流域国家蚊虫控制的首选杀虫剂类型, 但长期大量使用杀虫剂控制

埃及伊蚊, 容易使埃及伊蚊对杀虫剂产生抗药性^[2,8]。研究发现, 澜湄国家埃及伊蚊对拟除虫菊酯、氨基甲酸酯和有机磷等不同类型的杀虫剂均产生了不同程度抗药性^[9-10]。电压门控钠离子通道 (Voltage-gated sodium channel, VGSC) 是拟除虫菊酯类杀虫剂的主要作用靶标, VGSC 中一些核苷酸突变使其相应编码蛋白质的氨基酸发生改变, 使钠离子通道基因结构发生变化, 导致对拟除虫菊酯类杀虫剂的敏感性降低, 这种类型的抗性通常被称为靶标抗性, 又称击倒抗性 (knockdown

* **【基金项目】** 重大科技专项计划 (No. 202102AA100019)。

** **【通讯作者】** 姜进勇, E-mail: yipdjiang@126.com

【作者简介】 陈丽 (1998-), 女, 云南昭通人, 在读硕士, 主要从事微生物学与病媒控制研究。
E-mail: chenli20210325@163.com

resistance, *kdr*)^[11-13]。本文就澜湄流域埃及伊蚊 *kdr* 基因突变的检测方法、分布、突变特点研究进展进行综述。

1 击倒抗性基因的检测方法

近年来多种检测方法被用于蚊虫 VGSC 中 *kdr* 基因突变的检测, 主要包括直接测序法、等位基因特异性 PCR 法、多重 PCR、实时荧光定量 PCR 和基因芯片技术等方法。其中, 直接测序法 1996 年开始使用, 能精确地反映样本的序列信息, 属 *kdr* 基因型检测的金标准, 但操作繁复, 工作量大, 无法应用于现场大规模样本的检测^[14-15]。等位基因特异性 PCR 法, 1998 年开始使用, 该方法操作简便, 检测成本低, 对检测仪器的要求低, 需要的试剂简单且花费较小, 易受到 PCR 条件的影响, 且其敏感性和特异性相对较低^[15-17]。多重 PCR 法, 1989 年开始使用, 具有较高的灵敏度, 耗材和试剂用量较少, 并可一次反应扩增多个目的基因, 且耗时短和成本低, 但假阳性高^[18-20]; Taq Man 荧光探针 PCR 法, 2007 年开始应用, 可实时检测(在对数扩增时期)扩增产物, 扩增效率高及其敏感性和特异性高, 但需要配备荧光定量 PCR 仪, 且探针合成成本高, 不适合用于小量样本的检测^[21-23]。基因芯片技术法, 2008 年应用于检测 *kdr* 基因, 检测信息高通量和自动化程度高, 具有需样品量小和操作简便等特点, 且一次可检多个位点突变, 但芯片设计昂贵, 成本高^[22, 24-25]。

2 埃及伊蚊 VGSC 中 *kdr* 基因位点突变

VGSC 是一个完整的跨膜蛋白, 由大约 2 000 个氨基酸残基组成, 存在于神经元、肌细胞、内分泌细胞和卵巢细胞中^[26]; 由于包含 4 个同源结构域 (I ~ IV) 以及连接它们的长度不等的亲水肽链, 每个同源结构域包括 6 个跨膜疏水性螺旋片段 (S1 ~ S6) 一起形成了离子传导孔道^[27]。该基因通常因电压门控钠通道跨膜基因的非同义突变, 导致拟除虫菊酯与通过神经细胞膜的钠离子通道的结合减少, 从而降低对杀虫剂的亲和力^[28-29]。埃及伊蚊 VGSC 中有多个位点的 *kdr* 基因突变与拟除虫菊酯类杀虫剂抗性有关, 主要包括 VGSC 第 I 结构域 V410L, 第 II 结构域的 G923V、L982W、S989P、A1007G、I1011M/V 和 V1016G/I, 第 III 结构域的 T1520I 和 F1534C/L 和第 IV 结构域的 D1763Y^[30], 多数 *kdr* 突变位于 I S6、II S6 和 III S6^[31]。

在越南的埃及伊蚊研究中, 共发现了 6 个位点 7 种突变分别是 L982W(2003 年)^[32]、A1007G(2018 年)^[33]、I1011V(2011 年)^[34]、V1016G(2009 年)^[35]、V1016I(2011 年)^[34]、F1269C(2009 年)^[35] 和 F1558C(2018 年)^[33]。Kawada 等^[35] 研究发现, 越南南部埃及伊蚊主要的突变是 F1269C, 其突变频率为 35.5%, 而 V1016G 仅为 0.26%。在缅甸, 从埃及伊蚊中共检测到 S989P、V1016G、T1520I 和 F1534C 4 种 *kdr* 基因突变, 如 Naw 等^[36] 2020 年在缅甸曼德勒地区埃及伊蚊中发现 S989P(68.6%)、V1016G(73.5%)、T1520I(8.1%) 和 F1534C(40.1%); 2014 年在缅甸仰光埃及伊蚊中检测发现 S989P(78.8%) 和 V1016G(84.4%) 突变, 且突变频率除了 T1520I 外均较高^[37]。在老挝, 从埃及伊蚊中检测到了 S989P、V1016G、T1520I 和 F1534C 4 种 *kdr* 基因突变, 如 2019 年 Marcombe 等^[38] 从老挝 5 个省份埃及伊蚊中检出 V1016G 和 F1534C *kdr* 基因突变, 其中 V1016G 突变频率(36.0%) 比 F1534C 突变频

率(62.0%) 低; 2022 年 Shimono 等^[39] 在老挝埃及伊蚊中检测到 S989P(32.0%) 和 T1520I(8.6%)。在泰国, 从埃及伊蚊中共检测到了 I1011V、V1016G 和 F1534C 3 种 *kdr* 基因突变, 如 2011 年 Yanola 等^[40] 在泰国的埃及伊蚊中发现 F1534C(77.0%); 2008 年 Rajatileka 等^[41] 在拟除虫菊酯耐药的埃及伊蚊中发现 V1016G 突变频率较高(23.0%), 而 I1011V 突变频率较低(14.0%) 的特点。在中国, 从埃及伊蚊中仅检测到 S989P、V1016G 和 F1534C 3 种 *kdr* 基因突变, 如 2015 年李春晓在南方埃及伊蚊中发现 S989P 突变(突变率为 81.9%); 2017 年石清明^[42] 在云南埃及伊蚊中发现 F1534C 突变(25.0%); 2017 年师灿南^[43] 在云南景洪市的埃及伊蚊中检测发现 V1016G(100.0%) 和 F1534C(30.4%) 突变。在柬埔寨, 从埃及伊蚊中发现 S989P、V1016G 和 F1534C 3 种 *kdr* 基因突变, 如 2017 年 Saingamsook 等^[44] 在柬埔寨马德望市发现 F1534C *kdr* 基因突变(100.0%), 但 S989P 和 V1016G 的突变率鲜有报道。澜湄流域国家埃及伊蚊 *kdr* 基因突变的种类较多, 但 V1016G 和 F1534C 突变属于该流域主要突变基因位点。

3 埃及伊蚊 *Kdr* 基因联合突变类型

埃及伊蚊 *kdr* 基因突变类型有单一位点突变、双位点联合突变、3 位点联合突变和 4 位点联合突变^[45]。其中亚洲最常见的 *kdr* 基因突变类型是单一位点的 F1534C 和双位点的 S989P + V1016G, 而美洲常见 *kdr* 基因突变是 V410L + V1016I + F1534C、V410L + F1534C 和 F1534C^[46]。Hirata 等^[47] 研究发现, S989P + V1016G + F1534C 的抗性是野生型的 90 倍, 灵敏度比 S989P + V1016G 和 F1534C 诱导的灵敏度分别降低 9 倍和 90 倍, 表明 3 位点突变具有强协同效应, 联合突变比单突变更具有高水平的耐药性, 可能与突变的叠加效益较容易产生对杀虫剂的抵抗力有关。澜湄流域埃及伊蚊共发现 V1016G + S989P、V1016G + F1534C、T1520I + F1534C、F367I + T1520I + F1534C、V1016G + F1534C + S989P、S989P + V1016G + T1520I + F1534C 等 6 种联合突变类型, 其中 V1016G + S989P 主要分布于泰国(2010 年, 33.3%)^[40, 48-50]、缅甸(2014 年, 65.7%)^[37]、中国(2015 年, 100.0%)^[51]、柬埔寨(2018 年)^[52]、老挝(2021 年, 20.0%)^[39]; V1016G + F1534C 存在于泰国(2013 年, 38.8%)^[53-54]、缅甸(2020 年, 30.1%)^[36]、中国(2020 年, 11.21%)^[8]; T1520I + F1534C 存在于泰国(2020 年, 75.0%)^[46] 和老挝(2021 年, 13.8%)^[39], F367I + T1520I + F1534C 仅分布于泰国(2020 年, 14.3%)^[46]; V1016G + F1534C + S989P 分布于泰国(2014 年)^[55]、缅甸(2020 年, 23.5%)^[36]、柬埔寨(2018 年)^[52]、老挝(2021 年, 29.4%)^[39]; 2022 年 Naw 等^[56] 在缅甸曼德勒地区发现了 S989P + V1016G + T1520I + F1534C 4 位点联合突变, 但突变率为 0.8%。上述 6 种联合突变类型中 5 种包含了 F1534C 位点突变, 此位点突变可能是澜湄流域发生 *kdr* 单突变的主要突变类型。Chen 等^[57] 研究证实, 埃及伊蚊中 F1534C 对 DDT 和/或拟除虫菊酯的反应, 而 V1016I 和 T1520I 是在密集的拟除虫菊酯使用选择下出现, 因此联合二突变 V1016G + F1534C、T1520I + F1534C 可能是建立在 F1534C 位点的突变上出现了二次突变; 与 S989P + V1016G 相比 S989P + V1016G + F1534C 组合增强了对溴氰菊酯和氯菊酯的不敏感性^[58]。但对于 S989P + V1016G + T1520I + F1534C 4 位点突变的出现, 是否会进一步增强对拟除虫菊酯

类杀虫剂的抗药性尚不清楚。

4 埃及伊蚊 VGSC 中 *kdr* 基因突变率

4.1 地理差异 研究发现,与拟除虫菊酯类杀虫剂抗性密切相关的突变位点在各国的突变率不一,如 F1534C,在缅甸、老挝、柬埔寨、泰国和中国分别为 40.1%^[36]、62.0%^[38]、100.0%^[40]、62.0%^[54]、46.38%^[8]; V1016G,在老挝、越南、中国、泰国、缅甸的突变率分别为 36.0%^[38]、0.26%^[35]、99.83%^[8]、23.0%^[41]、84.4%^[37]; V1016G+S989P,在缅甸、泰国、中国和老挝的突变率分别为 55.0%^[36]、33.3%^[48]、100.0%^[51]、20.0%^[39]; V1016G+F1534C,在缅甸、泰国和中国的突变率分别为 30.1%^[36]、38.0%^[54]、11.21%^[8], T1520I+1534C,在泰国的突变率为 75.0%^[46],老挝为 13.8%^[39]; V1016G+F1534C+S989P,在缅甸和老挝的突变率为 23.5%^[36]、29.4%^[39]。

此外,同一个国家不同地区的埃及伊蚊 *kdr* 突变频率也有明显差异。如兰学梅等^[8]发现在中国云南景洪、瑞丽、耿马、勐海、勐腊等 F1534C 的突变率不同,分别为 84.16%、28.89%、5.66%、49.17%和 67.80%; V1016G+F1534C 联合突变在中国云南的景洪、勐腊、勐海、瑞丽和耿马分别为 33.66%、16.10%、7.50%、2.22%和 0.00%。F1269C 突变率,在越南中北部较低,但在东河、顺化、岘港、三基、广义、归仁和芽庄等城市附近较高^[35]。

4.2 时间差异 Biduda 等^[59]在中国台湾南部的埃及伊蚊中研究发现,2013 年旱季 F1534C 等位基因突变频率为 33.00%,而在 2014 年雨季突变率增加到 60.00%。

5 展望

澜湄流域国家埃及伊蚊普遍对拟除虫菊酯类杀虫剂产生了明显的抗药性,且 VGSC 中 *kdr* 基因突变种类在该流域分布具有显著差异,以及发现 *kdr* 联合突变比单突变具有更高耐药性,但其机制尚不清,有待于今后进一步研究。

【参考文献】

[1] Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* [J]. *Elife*, 2015(4): e08347.

[2] Moyes CL, Vontas J, Martins AJ, et al. Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans [J]. *PLoS Neg Trop Dis*, 2017, 11(7): e0005625.

[3] 陈宗晶, 邢烽, 张丽菊, 等. 广东省雷州市埃及伊蚊和白纹伊蚊分布现状调查[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2018, 29(6): 46-49.

[4] 王志光, 王善青, 小野雅司, 等. 海南省埃及伊蚊与白纹伊蚊孳生习性性与季节消长的调查[J]. *中国热带医学*, 2005(2): 230-3.

[5] 李杨思琪, 李曼, 贾文爽, 等. 云南省埃及伊蚊生态习性研究进展[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2021, 32(2): 247-253.

[6] Mejia-Guevara MD, Correa-Morales F, Gonzalez-Acosta C, et al. *Aedes aegypti*, the dengue fever mosquito in Mexico City. Early invasion and its potential risks [J]. *Gac Med Mex*, 2020, 156(5): 382-389.

[7] 陈曦, 吴雯西, 李雪, 等. 云南边防地区 2010-2018 年登革热流行的时间和空间分布[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(5): 973-976.

[8] 兰学梅, 杨明东, 杨锐, 等. 云南省埃及伊蚊对拟除虫菊酯类抗性群体的击倒抗性基因突变分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2020,

36(12): 993-999.

[9] Amelia-Yap ZH, Chen CD, Sofian-Azirun M, et al. Pyrethroid resistance in the dengue vector *Aedes aegypti* in Southeast Asia: present situation and prospects for management [J]. *Parasit Vectors*, 2018, 11(1): 332.

[10] Saeung M, Ngoen-Klan R, Thanispong K, et al. Susceptibility of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (diptera: culicidae) to temephos in thailand and surrounding countries [J]. *J Med Entomol*, 2020, 57(4): 1207-1220.

[11] 陈斌, 鲜鹏杰, 乔梁, 等. 昆虫钠离子通道基因突变及其与杀虫剂抗性关系的研究进展[J]. *昆虫学报*, 2015, 58(10): 1116-1125.

[12] Hemingway J, Hawkes NJ, McCarroll L, et al. The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes [J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 2004, 34(7): 653-65.

[13] 史琦琪. 蚊虫抗药性分子机制研究进展[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2016, 27(5): 515-519.

[14] Ingles PJ, Adams PM, Knipple DC, et al. Characterization of voltage-sensitive sodium channel gene coding sequences from insecticide-susceptible and knockdown-resistant house fly strains [J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 1996, 26(4): 319-326.

[15] 白亮. 中华按蚊 *kdr* 基因突变检测方法的建立及应用[D]. 无锡: 江苏省血吸虫病防治研究所, 2013.

[16] Jamroz RC, Guerrero FD, Kammlah DM, et al. Role of the *kdr* and super-*kdr* sodium channel mutations in pyrethroid resistance: correlation of allelic frequency to resistance level in wild and laboratory populations of horn flies (*Haematobia irritans*) [J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 1998, 28(12): 1031-7.

[17] 陈琳. 淡色库蚊击倒抗性(*kdr*)相关钠离子通道基因多态性研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2010.

[18] Claustres M, Kjellberg P, Desgeorges M, et al. [Detection of deletions by the amplification of exons (multiplex PCR) in Duchenne muscular dystrophy][J]. *J Genet Hum*, 1989, 37(3): 251-257.

[19] 王威, 仇玉兰, 孙品, 等. 几种常规实验室适用的单核苷酸多态性检测方法原理与应用[J]. *职业卫生与应急救援*, 2006(4): 177-179.

[20] 张国庆, 汤林华, 官亚宜, 等. 多重 PCR 技术检测恶性疟原虫抗药性相关分子标志的方法研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2007(6): 451-456.

[21] Bass C, Nikou D, Donnelly MJ, et al. Detection of knockdown resistance (*kdr*) mutations in *Anopheles gambiae*: a comparison of two new high-throughput assays with existing methods [J]. *Malar J*, 2007, 6, 111.

[22] 谭伟龙. 中华按蚊对拟除虫菊酯类杀虫剂击倒抗性(knockdown resistance, *kdr*)的机理研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.

[23] 尚金燕, 唐振华, 张传溪. 靶标抗性点突变基因型检测技术[J]. *农药学报*, 2005(3): 193-200.

[24] 常培叶, 赵平. 单核苷酸多态性检测方法研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(16): 4720-4722.

[25] Djouaka RF, Bakare AA, Coulibaly ON, et al. Expression of the cytochrome P450s, CYP6P3 and CYP6M2 are significantly elevated in multiple pyrethroid resistant populations of *Anopheles gambiae* s. s. from Southern Benin and Nigeria [J]. *BMC Genomics*, 2008(9): 538.

- [26] 周欣欣,李芬,段文波,等.白纹伊蚊电压门控钠离子通道基因克隆及其生物信息学分析[J].中国媒介生物学及控制杂志,2021,32(6):672-679.
- [27] 李彬,杨水祥,李广平.电压门控钠通道的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(11):1230-1232.
- [28] Xu JB, Bonizzoni M, Zhong DB, et al. Multi-country survey revealed prevalent and novel F1534S mutation in voltage-gated sodium channel (VGSC) gene in *Aedes albopictus* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(5):e0004696.
- [29] Saavedra-Rodriguez K, Urdaneta-Marquez L, Rajatileka S, et al. A mutation in the voltage-gated sodium channel gene associated with pyrethroid resistance in Latin American *Aedes aegypti* [J]. Insect Mol Biol, 2007, 16(6):785-798.
- [30] Chen M, Du Y, Nomura Y, et al. Chronology of sodium channel mutations associated with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* [J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2020, 104(2):e21686.
- [31] Gan SJ, Leong YQ, Bin Barhanuddin MFH, et al. Dengue fever and insecticide resistance in *Aedes mosquitoes* in Southeast Asia: a review [J]. Parasit Vectors, 2021, 14(1):315.
- [32] Brengues C, Hawkes NJ, Chandre F, et al. Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene [J]. Med Vet Entomol, 2003, 17(1):87-94.
- [33] Lien NTK, Ngoc NTH, Hien NT, et al. Two novel mutations in the voltage-gated sodium channel associated with knockdown resistance(kdr) in the dengue vector *Aedes aegypti* in Vietnam [J]. J Vect Ecol, 2018, 43(1):184-189.
- [34] Bingham G, Strode C, Tran L, et al. Can piperonyl butoxide enhance the efficacy of pyrethroids against pyrethroid-resistant *Aedes aegypti*? [J]. Trop Med Int Health, 2011, 16(4):492-500.
- [35] Kawada H, Higa Y, Komagata O, et al. Widespread distribution of a newly found point mutation in voltage-gated sodium channel in pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* populations in Vietnam [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2009, 3(10):e527.
- [36] Naw H, Su MNC, Vo TC, et al. Overall Prevalence and distribution of knockdown resistance (kdr) mutations in *Aedes aegypti* from Mandalay Region, Myanmar [J]. Korean J Parasitol, 2020, 58(6):709-714.
- [37] Kawada H, Oo SZ, Thuang S, et al. Co-occurrence of point mutations in the voltage-gated sodium channel of pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* populations in Myanmar [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(7):e3032.
- [38] Marcombe S, Fustec B, Cattel J, et al. Distribution of insecticide resistance and mechanisms involved in the arbovirus vector *Aedes aegypti* in Laos and implication for vector control [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(12):e0007852.
- [39] Shimono T, Kanda S, Lamaningao P, et al. Phenotypic and haplotypic profiles of insecticide resistance in populations of *Aedes aegypti* larvae (Diptera: Culicidae) from central Lao PDR [J]. Trop Med Health, 2021, 49(1):32.
- [40] Yanola J, Somboon P, Walton C, et al. High-throughput assays for detection of the F1534C mutation in the voltage-gated sodium channel gene in permethrin-resistant *Aedes aegypti* and the distribution of this mutation throughout Thailand [J]. Trop Med Int Health, 2011, 16(4):501-509.
- [41] Rajatileka S, Black WC, Saavedra-Rodriguez K, et al. Development and application of a simple colorimetric assay reveals widespread distribution of sodium channel mutations in Thai populations of *Aedes aegypti* [J]. Acta Trop, 2008, 108(1):54-57.
- [42] 石清明. 云南省埃及伊蚊种群遗传特征研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2017.
- [43] 师灿南. 景洪市登革热媒介伊蚊对常用杀虫剂的抗药性及机制初步研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2017.
- [44] Saingamsook J, Saeung A, Yanola J, et al. A multiplex PCR for detection of knockdown resistance mutations, V1016G and F1534C, in pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* [J]. Parasit Vectors, 2017, 10(1):465.
- [45] Fan Y, O'Grady P, Yoshimizu M, et al. Evidence for both sequential mutations and recombination in the evolution of kdr alleles in *Aedes aegypti* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(4):e0008154.
- [46] Fan Y, Scott JG. The F1534C voltage-sensitive sodium channel mutation confers 7- to 16-fold resistance to pyrethroid insecticides in *Aedes aegypti* [J]. Pest Manag Sci, 2020, 76(6):2251-2259.
- [47] Hirata K, Komagata O, Itokawa K, et al. A single crossing-over event in voltage-sensitive Na⁺ channel genes may cause critical failure of dengue mosquito control by insecticides [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(8):e3085.
- [48] Srisawat R, Komalamisra N, Eshita Y, et al. Point mutations in domain II of the voltage-gated sodium channel gene in deltamethrin-resistant *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) [J]. Appl Entomol Zoology, 2010, 45(2):275-282.
- [49] Srisawat R, Komalamisra N, Apiwathnasorn C, et al. Field-collected permethrin-resistant *Aedes aegypti* from central Thailand contain point mutations in the domain IIS6 of the sodium channel gene (KDR) [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2012, 43(6):1380-1386.
- [50] Son-un P, Choovattanapakorn N, Saingamsook J, et al. Effect of relaxation of deltamethrin pressure on metabolic resistance in a pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) strain harboring fixed P989P and G1016G kdr Alleles [J]. J Med Entomol, 2018, 55(4):975-81.
- [51] Li CX, Kaufman PE, Xue RD, et al. Relationship between insecticide resistance and kdr mutations in the dengue vector *Aedes aegypti* in Southern China [J]. Para Vect, 2015(8):325.
- [52] Boyer S, Lopes S, Prasetyo D, et al. Resistance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations to deltamethrin, permethrin, and temephos in Cambodia [J]. Asia Pac J Public Health, 2018, 30(2):158-166.
- [53] Stenhouse SA, Plernsub S, Yanola J, et al. Detection of the V1016G mutation in the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) by allele-specific PCR assay, and its distribution and effect on deltamethrin resistance in Thailand [J]. Parasit Vectors, 2013, 6(1):253.

- [57] Jian C, Carpen N, Helve O, et al. Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach [J]. EBioMedicine, 2021(69):103475.
- [58] Del Fiol FS, Balco VM, Barberato-Fillho S, et al. Obesity: A new adverse effect of antibiotics? [J]. Front Pharmacol, 2018(9):1408.
- [59] Sun L, Ma L, Ma Y, et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives [J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 397-403.
- [60] Indrio F, Martini S, Francavilla R, et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development [J]. Front Pediatr, 2017(5):178.
- [61] Kaisar MMM, Pelgrom LR, Van Der Ham AJ, et al. Butyrate conditions human dendritic cells to prime type 1 regulatory T cells via both histone deacetylase inhibition and G protein-coupled receptor 109A signaling [J]. Front Immunol, 2017(8):1429.
- [62] Chen JJ, Zheng P, Liu YY, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018(14):647-655.
- [63] Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in parkinson's disease and other neurodegenerative diseases [J]. Nutrients, 2018, 10(6):708.
- [64] Derrien M, Alvarez AS, De Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life [J]. Trends Microbiol, 2019, 27(12): 997-1010.
- [65] Cani PD, Van Hul M, Lefort C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis [J]. Nat Metab, 2019, 1(1): 34-46.
- [66] Tariq R, Weatherly RM, Kammer PP, et al. Experience and outcomes at a specialized clostridium difficile clinical practice [J]. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2017, 1(1): 49-56.
- 【收稿日期】 2022-08-25 【修回日期】 2022-11-16

(上接 353 页)

- [5] 陆宝麟. 中国动物志. 昆虫纲. 第9卷. 双翅目: 蚊科(下卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1997: 75-99.
- [6] 詹道成, 龙芝美, 刘光宇, 等. 海南岛三亚地区媒介蚊虫的初步调查 [J]. 医学动物防制, 2000, 16(7): 354-356.
- [7] 王剑, 姜进勇, 郭晓芳, 等. 中国-老挝边境地区蚊虫群落结构和地理生态位特征分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28(3): 209-215.
- [8] 皮琦, 万伦, 钟林峰, 等. 2018-2020年武穴市疟疾媒介监测结果分析 [J]. 应用预防医学, 2022, 28(4): 316-319, 323.
- [9] 王剑, 董学书, 郭晓芳, 等. 老挝北部蚊虫种群组成及孳生习性调查 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2016, 27(6): 549-554.
- [10] Sorchampa S, 郭晓芳, 王剑, 等. 老挝南塔省芒新县蚊虫种类调查 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28(1): 66-68.
- [11] Zhang C, Sorchampa S, Zhou H, et al. Survey of asymptomatic malaria and mosquito vectors in Muang Khua District of Phongsaly Province, China-Laos Border [J]. Int J Infect Dis, 2020, 96: 141-147.
- [12] Lee N, 王剑, 徐艳春, 等. 老挝波乔会晒县和敦蓬县居民区蚊虫种类调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(5): 560-562.
- [13] 吴林波, 董学书, 杨锐. 老挝岳乌和邦耐县蚊虫种类及栖息习性调查研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2021, 32(2): 213-216.
- [14] 曾旭灿, 杨锐, 吴林波, 等. 老挝按蚊种类及分布调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(3): 361-366, 371.
- [15] Lover AA, Dantzer E, Hongvanthong B, et al. Prevalence and risk factors for asymptomatic malaria and genotyping of glucose 6-phosphate (G6PD) deficiencies in a vivax-predominant setting, Lao PDR: implications for sub-national elimination goals [J]. Malar J, 2018, 17(1): 218.
- [16] Tangena JA, Thammavong P, Malaithong N, et al. Diversity of mosquitoes (Diptera: Culicidae) attracted to human subjects in rubber plantations, secondary forests, and villages in Luang Prabang Province, Northern Lao PDR [J]. J Med Entomol, 2017, 54(6): 1589-1604.
- [17] Marcombe S, Maithavipheth S, Bobichon J, et al. New insights into malaria vector bionomics in Lao PDR: a nationwide entomology survey [J]. Malar J, 2020, 19(1): 396.
- [18] 李许珍, 吴林波, 张苍林, 等. 老挝丰沙里省岳乌县疟疾流行情况调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(8): 969-970, 974.

【收稿日期】 2022-11-13 【修回日期】 2023-02-05

(上接 357 页)

- [54] Plernsub S, Saingamsook J, Yanola J, et al. Temporal frequency of knockdown resistance mutations, F1534C and V1016G, in *Aedes aegypti* in Chiang Mai city, Thailand and the impact of the mutations on the efficiency of thermal fogging spray with pyrethroids [J]. Acta Trop, 2016: 1125-1132.
- [55] Plernsub S, Saingamsook J, Yanola J, et al. Additive effect of knockdown resistance mutations, S989P, V1016G and F1534C, in a heterozygous genotype conferring pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* in Thailand [J]. Para Vect, 2016, 9(1): 417.
- [56] Naw H, Vo TC, Le HG, et al. Knockdown resistance mutations in the voltage-gated sodium channel of *Aedes aegypti* (diptera: culicidae) in Myanmar [J]. Insects, 2022, 13(4): 322.
- [57] Chen M, Du Y, Wu S, et al. Molecular evidence of sequential evolution of DDT- and pyrethroid-resistant sodium channel in *Aedes aegypti* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(6): e0007432.
- [58] Scott JG. Life and death at the voltage-sensitive sodium channel: evolution in response to insecticide use [J]. Annu Rev Entomol, 2019: 243-257.
- [59] Bidua S, Lin CH, Saleh F, et al. Temporal pattern of mutations in the knockdown resistance (kdr) gene of *aedes aegypti* mosquitoes sampled from Southern Taiwan [J]. Am J Trop Med Hyg, 2019, 101(5): 973-975.
- 【收稿日期】 2022-10-12 【修回日期】 2023-01-06