

DOI:10.13350/j.cjpb.240422

• 综述 •

按蚊及其肠道共生菌群间的相互作用对宿主媒介效能与生理功能影响研究进展*

范观珍¹, 杨亚明^{1,2**}

(1. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南普洱 665000; 2. 云南省寄生虫病防治所, 云南省虫媒传染病防控研究重点实验室)

【摘要】 严重危害全球人民健康的三大传染病之一的疟疾, 严格依赖按蚊传播。阻断传播途径是预防传染病的有效策略之一。按蚊肠道拥有高度复杂和动态的共生微生物菌群, 主要是细菌, 这些由长期进化选择的共生菌展示出了多种影响宿主生物学重要特征的能力, 如寿命、发育、消化、繁殖和媒介能力等。在本文综述中, 主要从按蚊肠道共生菌在影响宿主的繁殖与发育、调节宿主拮抗病原体感染和宿主基础免疫反应、以及在宿主营养代谢中发挥的作用四个方面展开综述, 回顾按蚊肠道共生菌与宿主间的相互作用。

【关键词】 按蚊; 肠道共生菌; 肠道菌群; 相互作用; 综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)04-0486-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Apr.; 19(4): 486-490.]

Advances in Anopheles and their gut microbiota: Effects of microbiota on host vector competence and physiological function

FAN Guanzhen¹, YANG Yaming^{1,2} (1. College of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650000, China; 2. Yunnan Institute of Parasitic Diseases)

【Abstract】 Malaria, one of the three major infectious diseases seriously endangering global people's health, is strictly dependent on *Anopheles* mosquitoes transmission. Blocking the transmission pathway is one of the effective strategies to prevent infectious diseases. *Anopheles* mosquito gut harbors a highly complex and dynamic gut microbiota, dominated by bacteria. These symbiotic microbiota, shaped by long-term evolution selection, display a variety of abilities to influence biologically important features of the host, such as lifespan, development, digestion, reproduction, and vector competence. In this review, the interactions between *Anopheles* gut symbionts and the host are reviewed, mainly in terms of influencing host reproduction and development, modulating host antagonism against pathogen infection and the host basal immune response, and the role they play in host nutrient metabolism.

【Key words】 *Anopheles*; gut symbionts; gut microbiota; interactions; review

*** 按蚊是重要的医学媒介昆虫, 是疟疾传播的唯一媒介。世界卫生组织(WHO)公布的数据显示, 2022年全球疟疾病例数约有2.49亿, 疫情与2021年相比升高500万例, 造成约61.9万人死亡^[1]。目前, 仍然没有有效的疟疾疫苗可供选择, 导致疟疾防控最有效的策略仍然是着重控制媒介按蚊的种群数量, 主要是依靠化学杀虫剂的使用和个人防护, 使用经杀虫剂处理的蚊帐和室内滞留喷洒杀虫剂是防控疟疾的重要工具, 这些方法在疟疾流行地区取得了显著的效果^[2]。然而, 杀虫剂的过度、不规范使用已经导致了野外按蚊种群对杀虫剂产生了广泛的抗性^[3-6]。针对蚊子产生的广泛杀虫剂抗性的问题, 我们迫切需要改进病媒综合控制战略的部署, 特别是开发新的无害环境的杀虫剂和控制办法。按蚊肠道拥有高度复杂和动态的共生菌群, 其不仅影响宿主的生理和行为, 甚至还可以影响传播疟疾、寨卡热、登革热等疾病的能力^[7]; 在这种情况下, 一种利用蚊子宿主肠道共生菌的分泌物或进行基因改造产生抗原原活性因子的方法, 即共生控制(Paratransgenesis)便成了研究热点。

与哺乳动物一样, 蚊子在长期的进化过程中, 与细菌、病毒

等种类繁多的微生物形成了紧密的共生关系^[8-9]。其中, 细菌是蚊子共生微生物最主要的组成部分, 它们直接或间接地参与按蚊幼蚊和成蚊的生长发育、营养代谢、免疫稳态等重要生理活动^[10]。除此之外, 共生菌还能调节原虫、病毒等病原体入侵宿主、复制和传播等过程^[11-12]。

按蚊体内外的共生微生物非常复杂和多样, 这些微生物分布在它们的体表、肠道、卵巢以及其他多种组织器官中。然而目前对共生细菌的研究比较深入, 而且主要集中在中肠。按蚊中肠不仅是按蚊体内共生菌最大的优势栖居地, 也对疟原虫在按蚊体内的成功发育起到了关键瓶颈作用, 因此中肠是按蚊共生菌研究的重点、热点。有意思的是, 按蚊的唾液腺比肠道拥有更复杂的微生物群落^[7]。

在本综述中, 我们将重点关注肠道共生菌与按蚊宿主之间

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. U1902211)。

** **【通讯作者】** 杨亚明, E-mail: yangyasm@126.com

【作者简介】 范观珍(1996-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 按蚊肠道共生菌与疟原虫互作关系。
E-mail: fgz934430218@163.com

的相互作用,主要总结了肠道共生菌在影响宿主的繁殖与发育、调节宿主拮抗病原体感染和宿主基础免疫反应、以及在宿主营养代谢中发挥的作用等四个方面。

1 对按蚊宿主正常发育和繁殖的影响

共生关系在生态系统功能、生物健康和生物复杂性进化中发挥着重要作用^[13,14]。按蚊与共生细菌之间的关系通常是专性共生或兼性共生^[13]。专性共生能够垂直传播,并驻留在特定的组织器官内,通常共同形成一个专门的生态位。相反的,兼性共生通常具有自由生活阶段,在按蚊不同的生命周期中短暂地获得或失去特定的兼性共生菌,其中的部分共生菌也可以垂直传播^[15,16]。兼性共生菌通常对宿主有益,但常常不是按蚊宿主生存所必需的。共生菌最常发挥的功能是为按蚊宿主提供营养物质,例如氨基酸、维生素等的供给^[13]。

按蚊是变态发育昆虫,分为卵、幼蚊、蛹和成蚊4个阶段,羽化成蚊之前的发育阶段生活在水中,以孳生地水体中大量的微生物为食,细菌是重要的进食成分。为了探究微生物群在蚊子生物学中的作用,过去,一些科学家试图通过表面消毒蚊卵的方法产生无菌蚊子的研究显示,肠道共生菌对于按蚊幼虫阶段的正常发育至关重要,是按蚊生长发育的必要条件。当饲养环境中缺乏活细菌的存在时,按蚊将不能正常完成完整的发育过程而迟滞在幼虫阶段,而回补任意的活细菌便可拯救这种发育迟滞的现象^[17-19]。Mitraka等^[20]在研究肠道共生菌在按蚊幼虫发育中的作用时,发现在按蚊中多阶段广泛且稳定存在的优势共生菌朝井杆菌属(*Asaia*)引入冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)后,冈比亚按蚊幼蚊的发育速度会加快;结合转录组的研究结果揭示了朝井杆菌属的定植显著地影响了参与幼虫角质层形成相关基因的表达水平,提示肠道共生菌在按蚊幼虫发育阶段发挥关键作用。角质层是蚊子表皮的基本组成结构。幼虫中,与生长发育相关基因的转录因子以及其他生长所需的信号通路能够被宿主肠道的低氧信号(Hypoxia Signal)所激活,而有研究报道了不同菌属的活细菌能够在宿主肠道中诱导低氧信号,加速蚊子的生长过程^[21]。Wang等^[18]的最新研究揭示了肠道低氧环境的产生依赖于常驻共生菌来源的核黄素,核黄素通过其副产物黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和黄素单核苷酸(FMN)影响蚊子呼吸代谢,引起肠道低氧环境。总之,不同的研究均指出按蚊肠道共生菌及其营养贡献是影响幼虫发育的重要因素^[15]。

然而,也有一些共生菌是发挥负面作用的。例如,Suryawanshi等^[22]报道了一种从粘质沙雷氏菌(*S. marcescens* NMCC 75)中提取纯化的代谢产物灵菌红素(Prodigoin)能够损害埃及伊蚊和斯氏按蚊幼虫和蛹期的生存。

除了影响幼虫阶段的发育,一些共生菌还可以影响成蚊的繁殖,例如,定植了按蚊伊丽莎白菌(*Elizabethkingia anophelis*)的斯氏按蚊个体较抗生素处理与拥有正常肠道共生菌群的按蚊个体相比,二者都产下了更多的蚊卵^[23]。Ezemuoka等^[24]研究了阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)和粘质沙雷氏对冈比亚按蚊繁殖力(Fecundity)、虫卵孵化率和幼虫存活率等生殖相关指标,发现这两种细菌的定植对孵化率有积极影响。此外,肠道菌群的负荷还会影响雌雄之间交配选择的行为偏好。Pike等^[25]通过构建转基因蚊子品系,获得了一株增强了基底免疫反应的斯氏按蚊工程株,增强了免疫反应的转

基因按蚊使肠道和生殖器官的共生菌群负荷降低,通过混合笼养比较基因按蚊与野生型按蚊的种群竞争力,发现转基因雌蚊偏好与野生型雌蚊交配,而野生型雌蚊偏好与转基因雌蚊交配。Hughes等^[26]通过抗生素处理干扰按蚊的肠道菌群并给宿主注射沃尔巴克氏体使其感染,发现肠道菌群的扰动使沃尔巴克氏体能够在按蚊中顺利垂直传播,通过分析不同处理组的菌群结构,发现朝井杆菌属(*Asaia*)能够抑制沃尔巴克氏体的传播。沃尔巴克氏体(*Wolbachia*)感染能引起蚊子生殖细胞间的胞质不相容,导致不育。通常认为,自然界中的按蚊不会天然感染沃尔巴克氏体这种内共生菌,Hughes等的研究结果也支持了该说法。

2 在按蚊宿主拮抗疟原虫感染中的作用

一般情况下,共生菌定植在宿主的肠道内或紧邻病原体,共生菌除了发挥为按蚊宿主提供营养供给的功能外,还影响按蚊宿主对疟原虫的易感性^[15]。按蚊的媒介能力是受多种因素影响的结果,肠道共生菌已被确信在影响按蚊对疟原虫感染易感性方面起着至关重要的作用。按蚊吸血后,其肠道共生菌、疟原虫和肠壁细胞共生在一个微环境当中,三者间发生着复杂的互作关系。肠道共生菌可以直接与疟原虫争夺营养,主要通过刺激宿主增强免疫反应或产生各种代谢物直接、间接杀伤疟原虫,从而降低按蚊的媒介效能(见表1)。最早,人们在无菌按蚊表现出对疟原虫易感性增加的现象中确信肠道菌群的重要性^[27],进一步的研究后,发现按蚊肠道内肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)细菌的丰度与疟原虫的感染结局显著相关,感染恶性疟原虫的按蚊拥有更高丰度的肠杆菌科细菌^[28]。Bai等^[29]从野外按蚊中分离得到一株粘质沙雷氏菌Y1株,其回植到斯氏按蚊后,宿主获得了对伯氏疟原虫感染的抗性;RNA-seq发现,粘质沙雷氏菌Y1株通过调节宿主的免疫系统,上调了c型凝集素(CTL)、含硫酯的蛋白1(TEP1)等免疫效应物的表达。相似的还有Cirimotich等^[30]报道了将分离到的按蚊天然肠道共生菌肠杆菌(*Enterobacter sp.*)Esp_Z株与恶性疟原虫配子体共引入蚊子体内,细菌产生的ROS在入侵肠道上皮之前就能够干扰疟原虫的发育,使按蚊宿主对恶性疟原虫感染具有99%的抗性。

表1 共生菌对媒介的影响
Table 1 The influence of selected symbionts on vector

共生菌	疟原虫	促进/抑制疟原虫发育	功能	引用
<i>Enterobacter sp.</i>	恶性疟原虫	抑制	产生 ROS	[30]
粘质沙雷氏菌 Y1 株	伯氏疟原虫	抑制	上调 CTL、TEP1	[29]
<i>Pseudomonas sp.</i>	伯氏疟原虫	抑制	分解 3-HK	[31]
<i>Chromobacterium sp.</i>	恶性疟原虫	抑制	分泌罗米地辛蛋白	[32,33]
解脲沙雷氏菌 Su_YN1	恶性疟原虫	抑制	分泌脂肪酶	[12]
<i>Asaia bogorensis</i>	伯氏疟原虫	增强	增加中肠 pH 值	[34]

除了调节按蚊宿主的免疫反应,一些肠道细菌种类还可以通过代谢途径影响宿主的肠道物理屏障、或者分泌抗疟活性物质靶向杀伤等间接、直接影响疟原虫感染,而不影响宿主的免疫反应。Feng等^[31]在斯氏按蚊中报道了共生菌假单胞菌属(*Pseudomonas sp.*)通过参与宿主的色氨酸代谢,分解色氨酸代谢中间产物3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine, 3-HK)实现保护宿主肠道屏障完整性进而提高宿主对疟原虫的耐受

性。他们的体内实验证明,3-HK 具有破坏围食膜能力的。此外,George Dimopoulos 团队^[32,33]报道了在埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 中分离得到的色杆菌属 (*Chromobacterium sp.*) Csp_P 株引入冈比亚按蚊后,发现色杆菌属 Csp_P 株能显著地降低宿主对恶性疟原虫的易感性。机制研究表明,色杆菌属 Csp_P 株可分泌一种具有组蛋白去乙酰化酶 (Histone deacetylase, HDAC) 抑制剂能力的罗米地辛 (Rhomidepsin) 蛋白,它发挥了限制恶性疟原虫在按蚊中发育的作用。Gao 等^[12]报道了肠道共生菌通过分泌物直接抑制疟原虫的研究,一株天然肠道共生菌解脲沙雷氏菌 Su_YN1 株通过分泌脂肪酶 (Lipase) 使按蚊同时拥有了对人类疟疾中的恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 和啮齿动物疟疾中的伯氏疟原虫 (*Plasmodium berghei*) 的抗性。

然而,有一些共生菌菌株却能促进疟原虫感染。Wang 等^[34]报道了高葡萄糖饮食促进斯氏按蚊肠道共生细菌 *Asaia bogorensis* 的增殖,该细菌通过下调蚊子肠道细胞囊泡的 ATP 酶 (Mosquito vacuolar ATPase) 表达来升高肠腔 pH 值。疟原虫有性生殖阶段的触发对环境的 pH 值十分敏感,肠腔内升高的 pH 值能够促进疟原虫雄配子体的出丝 (Gametogenesis), 导致按蚊对疟原虫感染的强度提高。

3 调节宿主免疫

按蚊的免疫系统主要涉及在昆虫中保守的 Toll、IMD^[30] (Immune deficiency) 途径, Toll 途径是昆虫免疫反应中非常重要的一部分。它主要对抗真菌和革兰氏阳性细菌的感染; IMD 途径主要响应革兰氏阴性细菌的感染^[35]。成蚊发生免疫应答响应的场所主要是具有血淋巴的血腔和肠道^[35]。肠道共生菌拮抗疟原虫感染按蚊的许多研究表明,肠道共生菌群对按蚊基础免疫和先天免疫的激活和调节有着重要作用^[27,36]。一些肠道菌群(如朝杆杆菌属)通过诱导激活按蚊的免疫系统表达抗菌肽,影响按蚊体内共生菌的稳态^[37]。按蚊肠道共生菌群的稳态对宿主的免疫反应至关重要。在敲除或沉默了如富亮氨酸蛋白质 (Leucin-Rich protein, LRIM1)、FN3D1 (AARA003032)、FN3D3 (AARA007751) 等免疫相关基因后,肠道菌群负荷的改变导致了按蚊宿主死亡率增加和寿命缩短,同时影响感染疟原虫的易感性^[38,39]。宿主还可通过模式识别受体 (PRR) 家族的肽聚糖识别蛋白 (PGRPs) 感知肠道共生菌群的动态来调节宿主的免疫相关基因的表达水平从而间接影响宿主免疫和保护肠道共生菌群的稳态^[40-41]。血淋巴在蚊子的免疫反应中扮演重要角色,血淋巴中血细胞 (Hemocytes) 在肠道基底表面被肠道细胞产生和分泌的前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 募集^[35]。Wang 等^[42]在大劣按蚊 (*Anopheles dirus*) 中证实了天然肠道菌群调节血细胞分泌的补体样蛋白 TEP1 的表达,这表明肠道共生菌群参与调节了上皮和补体样免疫反应。TEP1 是由蚊子血细胞分泌到血淋巴中,在感染性损伤后被切割,然后由硫酯键与病原体结合,在病原体的吞噬和硝化反应中起重要作用。

4 与宿主营养代谢中的相互作用

糖和血液是成蚊的两大食物来源。按蚊是非自殖 (Anautogenous) 昆虫,雌蚊吸食脊椎动物的血液才获得繁衍后代所必需的营养。然而吸食血液后,血液中血红蛋白的消化、分解使肠道变成了氧化环境,整个肠道都处于强烈的氧胁迫压

力之下^[43]。在长期进化过程中,蚊子已经进化出多种氧化防御机制来维持肠道氧化还原稳态,如抗氧化剂、超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽系统等。一起抵御氧化环境的还有蚊子吸血后刺激肠道肠壁细胞分泌蛋白质、几丁质和多糖等形成的围食膜,其在物理上隔离肠腔细胞和肠道内容物,达到保护肠壁细胞和选择性渗透消化酶与吸收消化产物的目的。多项研究的结果共同表明,肠道共生菌可通过参与围食膜主要成分几丁质的编码调控^[44,45],以及参与按蚊的氨基酸代谢,清除对围食膜结构完整性有损害的 3-HK 的累积实现保护围食膜的作用影响按蚊围食膜的合成和结构完整性^[31]。

按蚊的取食成分能决定其肠道菌群的组成并影响其肠道菌群的代谢活性^[9,34]。按蚊吸血后,血餐除了引起肠道氧胁迫外,产生的丰富营养物质亦使得肠道共生菌呈指数性增长^[46-47]。Chabanol 等^[48]比较了抗生素处理后,给予按蚊血餐或糖餐后代谢组的差异,发现抗生素处理显著地影响了宿主三羧酸循环和氨基酸代谢,导致游离氨基酸丰度降低,表明肠道菌群参与了糖代谢和蛋白质消化。通过动态研究按蚊不同阶段的肠道菌群结构,发现定植在肠道的一些共生菌,如沙雷氏菌属、克雷伯氏菌属 (*Klebsiella*) 和 *Thorsellia* 属等有溶血活性,它们可能参与到宿主血餐的消化中^[49-50]。还有一些细菌,如伊丽莎白菌属 (*Elizabethkingia sp.*) 调节多种促进溶血和合成铁结合载体的基因的表达,通过多种铁摄取途径帮助冈比亚按蚊缓解消化血餐所造成的铁胁迫环境^[23]。这些研究表明,按蚊肠道共生菌群在血液消化过程中通过调整它们的基因表达或参与宿主营养物质代谢中间产物的清除等途径,来协助宿主应对从脊椎动物血液中获取产卵所需关键营养时所面临的固有挑战,如简化血液消化的复杂性,清除代谢副产物的累积以及应对高能量消耗需求(表 1)。

5 总结与展望

由于按蚊肠道共生细菌对宿主生理、免疫和代谢等各个方面产生重要影响,基于共生菌群控制媒介传播效能和媒介种群数量的策略已日益得到开发和完善。虽然绝大部分的疟疾传播发生在室内,但疟疾的户外传播问题令人日益担忧,特别是在长时间聚焦于室内媒介控制和重要蚊媒是以户外叮咬为主的东南亚地区,人们在户外感染疟疾的可能性更高^[2]。鉴于按蚊肠道共生菌组成的复杂性,共生菌粘质沙雷氏菌甚至能影响按蚊宿主的觅食行为^[51]。因此,当前对疟原虫在按蚊宿主及其肠道共生菌之间互相作用的了解仍十分有限。另一个因素是按蚊可能同时感染不同的病原体,一种病原体可能促进另一种病原体的传播。因此,需要深入地了解按蚊宿主、其共生菌群(特别是肠道共生菌)及其传播的病原体之间的互作关系,以促进开发和完善共生控制的方法。特别是识别野外按蚊种群天然存在的共生菌,利用其天然产生的抗病原体效应进行共生控制。

【参考文献】

- [1] WHO. World malaria report 2022[R]. Geneva;WHO,2022.
- [2] Sherrard-Smith E, Skarp JE, Beale AD, et al. Mosquito feeding behavior and how it influences residual malaria transmission across Africa[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(30):15086-

- 15095.
- [3] Kareemi TI, Mishra AK, Chand SK, et al. Analysis of the insecticide resistance mechanism in *Anopheles culicifacies* sensu lato from a malaria-endemic state in India[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2022, 116(3): 252-260.
- [4] 林祖锐, 蔺应坤, 郭祥瑞, 等. 云南省盈江县中缅边境地区中华按蚊对5种杀虫剂的抗药性调查[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2022, 33(3): 430-433.
- [5] 吕锡宏, 刘洪霞, 郭晓芹, 等. 上海市松江区蚊虫对不同杀虫剂的抗性分析[J]. 上海预防医学, 2015, 27(6): 315-317.
- [6] 车雷, 殷洪博, 王萍, 等. 沈阳地区中华按蚊对5种杀虫剂的抗药性测定[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2014, 25(4): 354-356.
- [7] Gao H, Cui C, Wang L, et al. Mosquito Microbiota and implications for disease control[J]. Trends Parasitol, 2020, 36(2): 98-111.
- [8] Kang YJ, Zhu G, Cheng Y, et al. Deciphering the tissue tropism of the RNA viromes Harbored by field-collected *Anopheles sinensis* and *Culex quinquefasciatus* [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): e134422.
- [9] 杨文旭, 杨亚明. 高通量测序技术在按蚊共生微生物研究中的应用[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(1): 122-126.
- [10] Engel P, Moran NA. The gut microbiota of insects-diversity in structure and function[J]. FEMS Microbiol Rev, 2013, 37(5): 699-735.
- [11] Saraiva RG, Dimopoulos G. Bacterial natural products in the fight against mosquito-transmitted tropical diseases [J]. Nat Prod Rep, 2020, 37(3): 338-354.
- [12] Gao H, Bai L, Jiang Y, et al. A natural symbiotic bacterium drives mosquito refractoriness to *Plasmodium* infection via secretion of an antimalarial lipase [J]. Nat Microbiol, 2021, 6(6): 806-817.
- [13] Fisher RM, Henry LM, Cornwallis CK, et al. The evolution of host-symbiont dependence [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15973.
- [14] Douglas AE. Lessons from studying insect symbioses [J]. Cell Host Microbe, 2011, 10(4): 359-367.
- [15] Song X, Zhong Z, Gao L, et al. Metabolic interactions between disease-transmitting vectors and their microbiota [J]. Trends Parasitol, 2022, 38(8): 697-708.
- [16] Moncayo AC, Lerdthusnee K, Leon R, et al. Meconial peritrophic matrix structure, formation, and meconial degeneration in mosquito pupae/pharate adults: histological and ultrastructural aspects [J]. J Med Entomol, 2005, 42(6): 939-944.
- [17] Coon KL, Vogel KJ, Brown MR, et al. Mosquitoes rely on their gut microbiota for development [J]. MOL Ecol, 2014, 11(23): 2727-2739.
- [18] Wang Y, Eum JH, Harrison RE, et al. Riboflavin instability is a key factor underlying the requirement of a gut microbiota for mosquito development [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(15): e2101080118.
- [19] Coon KL, Brown MR, Strand MR. Mosquitoes host communities of bacteria that are essential for development but vary greatly between local habitats [J]. Mol Ecol, 2016, 25(22): 5806-5826.
- [20] Mitraka E, Stathopoulos S, Siden-Kiamos I, et al. Asaia accelerates larval development of *Anopheles gambiae* [J]. Pathog Glob Health, 2013, 107(6): 305-311.
- [21] Valzania L, Martinson VG, Harrison RE, et al. Both living bacteria and eukaryotes in the mosquito gut promote growth of larvae [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(7): e6638.
- [22] Suryawanshi RK, Patil CD, Borase HP, et al. Mosquito larvicidal and pupaecidal potential of prodigiosin from *Serratia marcescens* and understanding its mechanism of action [J]. Pestic Biochem Physiol, 2015, 123: 49-55.
- [23] Chen S, Johnson BK, Yu T, et al. Elizabethkingia anophelis: Physiologic and transcriptomic responses to iron stress [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 804.
- [24] Ezemuoka LC, Akorli EA, Aboagye-Antwi F, et al. Mosquito midgut *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* affect the fitness of adult female *Anopheles gambiae* s. l. [J]. PLoS One, 2020, 15(9): e238931.
- [25] Pike A, Dong Y, Dizaji NB, et al. Changes in the microbiota cause genetically modified *Anopheles* to spread in a population [J]. Science, 2017, 357(6358): 1396-1399.
- [26] Hughes GL, Dodson BL, Johnson RM, et al. Native microbiome impedes vertical transmission of Wolbachia in *Anopheles* mosquitoes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(34): 12498-12503.
- [27] Dong Y, Manfredini F, Dimopoulos G. Implication of the mosquito midgut microbiota in the defense against malaria parasites [J]. PLoS Pathog, 2009, 5(5): e1000423.
- [28] Boissiere A, Tchioffo MT, Bachar D, et al. Midgut microbiota of the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae* and interactions with *Plasmodium falciparum* infection [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(5): e1002742.
- [29] Bai L, Wang L, Vega-Rodriguez J, et al. A gut symbiotic bacterium *Serratia marcescens* renders mosquito resistance to *Plasmodium* infection through activation of mosquito immune responses [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1580.
- [30] Cirimotich CM, Dong Y, Clayton AM, et al. Natural microbe-mediated refractoriness to *Plasmodium* infection in *Anopheles gambiae* [J]. Science, 2011, 332(6031): 855-858.
- [31] Feng Y, Peng Y, Song X, et al. Anopheline mosquitoes are protected against parasite infection by tryptophan catabolism in gut microbiota [J]. Nat Microbiol, 2022, 7(5): 707-715.
- [32] Saraiva RG, Huit-Roehl CR, Tripathi A, et al. *Chromobacterium* spp. mediate their anti-*Plasmodium* activity through secretion of the histone deacetylase inhibitor romidepsin [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 6176.
- [33] Ramirez JL, Short SM, Bahia AC, et al. *Chromobacterium* Csp_P reduces malaria and dengue infection in vector mosquitoes and has entomopathogenic and in vitro anti-pathogen activities [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(10): e1004398.
- [34] Wang M, An Y, Gao L, et al. Glucose-mediated proliferation of a gut commensal bacterium promotes *Plasmodium* infection by increasing mosquito midgut pH [J]. Cell Rep, 2021, 35(3): 108992.
- [35] Gabrieli P, Caccia S, Varotto-Bocazzi I, et al. Mosquito trilog: Microbiota, immunity and pathogens, and their implications for the control of disease transmission [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 630438.

- [36] Tchioffo MT, Boissiere A, Churcher TS, et al. Modulation of malaria infection in *Anopheles gambiae* mosquitoes exposed to natural midgut bacteria[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e81663.
- [37] Capone A, Ricci I, Damiani C, et al. Interactions between *Asaia*, *Plasmodium* and *Anopheles*: new insights into mosquito symbiosis and implications in malaria symbiotic control [J]. Parasit Vectors, 2013, 6(1):182.
- [38] Inbar E, Eappen AG, Alford RT, et al. Knockout of *Anopheles stephensi* immune gene LRIM1 by CRISPR-Cas9 reveals its unexpected role in reproduction and vector competence [J]. PLoS Pathog, 2021, 17(11):e1009770.
- [39] Debalke S, Habtewold T, Duchateau L, et al. The effect of silencing immunity related genes on longevity in a naturally occurring *Anopheles arabiensis* mosquito population from southwest Ethiopia[J]. Parasit Vectors, 2019, 12(1):174.
- [40] Song X, Wang M, Dong L, et al. PGRP-LD mediates *A. stephensi* vector competency by regulating homeostasis of microbiota-induced peritrophic matrix synthesis [J]. PLOS Pathogens, 2018, 14(2):e1006899.
- [41] Gao L, Song X, Wang J. Gut microbiota is essential in PGRP-LA regulated immune protection against *Plasmodium berghei* infection[J]. Parasit Vectors, 2020, 13(1):3.
- [42] Wang Y, Wang Y, Zhang J, et al. Ability of TEP1 in intestinal flora to modulate natural resistance of *Anopheles dirus*[J]. Exp Parasitol, 2013, 134(4):460-465.
- [43] Jeney V, Balla J, Yachie A, et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme[J]. Blood, 2002, 100(3):879-887.
- [44] Abraham EG, Donnelly-Doman M, Fujioka H, et al. Driving midgut-specific expression and secretion of a foreign protein in transgenic mosquitoes with AgAper1 regulatory elements[J]. Insect Mol Biol, 2005, 14(3):271-279.
- [45] Rodgers FH, Gendrin M, Wyer CAS, et al. Microbiota-induced peritrophic matrix regulates midgut homeostasis and prevents systemic infection of malaria vector mosquitoes [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(5):e1006391.
- [46] 蒋永茂, 高涵, 王四宝. 疟疾防控新策略: 利用按蚊肠道共生菌阻断疟原虫传播[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2022, 40(2): 140-145.
- [47] Wang S, Jacobs-Lorena M. Genetic approaches to interfere with malaria transmission by vector mosquitoes [J]. Trends Biotechnol, 2013, 31(3):185-193.
- [48] Chabanol E, Behrends V, Prevot G, et al. Antibiotic treatment in *Anopheles coluzzii* affects carbon and nitrogen metabolism[J]. Pathogens, 2020, 9(9):679.
- [49] Akorli J, Namaali PA, Ametsi GW, et al. Generational conservation of composition and diversity of field-acquired midgut microbiota in *Anopheles gambiae* (sensu lato) during colonization in the laboratory[J]. Parasit Vectors, 2019, 12(1): 27.
- [50] Wang Y, Gilbreath TM, Kukutla P, et al. Dynamic gut microbiome across life history of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* in Kenya [J]. PLoS One, 2011, 9(6): e24767.
- [51] Stathopoulos S, Neafsey DE, Lawniczak MK, et al. Genetic dissection of *Anopheles gambiae* gut epithelial responses to *Serratia marcescens*[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(3):e1003897.

【收稿日期】 2023-10-26 【修回日期】 2024-01-10

(上接 485 页)

- [7] Cheng J, Xie MY, Zhao KF, et al. Impacts of ambient temperature on the burden of bacillary dysentery in urban and rural Hefei, China[J]. Epidemiol Infect, 2017, 145(8):1567-1576.
- [8] Hu SY, Chen YW, Pan ZQ, et al. Risk factors of liver failure related hospital infection in China: A meta analysis[J]. J Zunyi Med Univ, 2022, 37(5):520-528.
- [9] He C, He HY, Sun CF, et al. The relationship between NTCP gene varieties and the progress of liver disease after HBV infection: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Am J Med Sci, 2022, 364(2):207-219.
- [10] 许东华. 肝衰竭 150 例人工肝支持系统治疗后细菌感染病原菌分布及耐药性[J]. 药品评价, 2022, 19(23):1447-1450.
- [11] Fan WJ, Zou XJ. Subacute liver and respiratory failure after segmental hepatectomy for complicated hepatolithiasis with secondary biliary cirrhosis: a case report[J]. World J Gastrointest Surg, 2022, 14(4):341-351.
- [12] 蔡水泽. 106 例肝衰竭患者院内感染病原学及相关危险因素分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(6):863-865.
- [13] Morange SV, Giraudeau B, Mee NVD, et al. Nasal carriage of methicillin resistant staphylococcus aureus in vascular surgery [J]. Ann Vasc Surg, 2020, 16(12):1795-1797.
- [14] 马天一. 慢加急性肝衰竭患者合并侵袭性真菌感染的临床特点及危险因素分析[J]. 吉林大学, 2021.
- [15] Korbel L, Spencer JD. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States[J]. J Diabetes Complications, 2020, 29(3):192-195.
- [16] 潘小虹, 郭亮生, 刘利芬, 等. 外阴阴道念珠菌病患者感染致病真菌的分布特点及基因型分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(3):321-324.
- [17] 吕莎, 杜月菊, 翟京京, 等. 真菌的四种方法联合检测在肺部疾病合并 IPA 中的诊断价值[J]. 医学动物防制, 2023, 39(8):727-731.

【收稿日期】 2023-12-02 【修回日期】 2024-02-17