

破解蚊子“来咬我”的秘密

● 本报记者 刘如楠

从读博算起，程功已与蚊子和蚊媒病毒打了近15年交道。

研究过十几万只蚊子的他，一直有个问题萦绕在心头：为何它们能将病毒传播得如此之快？蚊子可以快速传播疟疾、登革热、脑炎等疾病，短短半年就能让一个城市疫情横行。全球经由蚊子传播的病毒每年甚至可导致十亿人感染。

最近，清华大学医学院教授程功终于找到答案：人体气味是调控蚊虫行为的关键因素。

对于蚊子来说，感染者散发出的独特气味像是贴着“来咬我”标签，帮助它在茫茫人海中锁定目标。而一旦完成吸血、消化，蚊子就会迅速成为新感染源。

幸运的是，程功等人发现了对付它的“解药”：通过调控皮肤微生物，重塑感染者的气味，以此影响蚊虫的嗅觉感知。近日，该研究登上了《细胞》杂志。

植物被病毒感染后更“香甜”

人类对蚊媒病毒的研究已有上百，但药物和疫苗防控至今仍不理想。例如登革疫苗就存在ADE（抗体依赖增强）效应——打完疫苗不仅不能预防病毒感染，反而导致感染症状加重。

“既然如此，我们就想把重点放在阻断传播途径上，这样不需要针对每种病毒研发疫苗，还可以控制所有蚊媒病毒的传播，近乎一劳永逸地解决感染问题。”程功说。

功夫不负有心人，程功查阅大量文献资料后有了新发现。他深入了解到，植物虽不能动，但仍会患上各种传染病。80%的植物病毒都靠昆虫传播，这与人和动物的感染过程一致。一旦植物被病毒感染，其气味会发生改变，散发出比正常植物更“香甜”的味道，吸引更多的昆虫来取食。

当时，清华大学医学院博士后张虹新加入实验室不久。此前她做过许多甲虫吃叶子的研究，发现甲虫是通过气味寻找美食的高手。

蚊子和叮咬对象间是否也存在这种互相作用？“看起来可能并不相关的

两者，冥冥之中又有着某种巧合。”程功对记者说。

求人血不得，上“鼠味诱惑”

传播一系列病毒的蚊子，就只爱找人味、喝人血吗？答案是否定的。

目前已知的蚊子有3600多种，只有埃及伊蚊、白纹伊蚊（俗称“花斑蚊”）等酷爱人血，其他多偏爱家禽血、牛血、麻雀血等。

这样一来，埃及伊蚊、白纹伊蚊自然就成为科研人员最理想的实验对象。在程功的实验室里，有位专门养蚊子的工作人员，每天都能给实验室贡献几千只正值盛年的埃及伊蚊。

这么多只蚊子，伙食怎么解决？难道要工作人员献血吗？当然不是，饿蚊子几天，小鼠血就成了它的美餐。

程功等人建立了三笼嗅觉测定装置、双臂嗅觉测定装置，以小鼠当做诱饵。

在三笼嗅觉测定装置中，左边箱子里充满了健康小鼠的“鼠味”，右边箱子里充满了登革病毒或寨卡病毒感染小鼠的气味。研究人员把60只一组的蚊子放入中间箱子，不到20分钟，它们便纷纷飞进右边箱子。在双臂嗅觉测定装置中，这些蚊子也有同样的表现。

仅靠实验室的蚊子不足以说明问题，还需要找野生蚊子来辅助验证。而这就只能靠“人味”来诱捕了。

在野外高温高湿的丛林里，只见一位裹得严严实实、只露出胳膊上一小块皮肤的工作人员，一动不动地坐等喂蚊子。

蚊子一旦驻足，旁边的人就用吸蚊枪快速将其收入囊中。这种方法，唯快不破。稍微迟疑一下，蚊子的口器就刺下去了。待技艺纯熟后，他们一天能捕几十只甚至上百只蚊子。

研究表明，“被登革病毒和寨卡病毒感染的小鼠，对埃及伊蚊、白纹伊蚊的吸引力明显更大。对感染小鼠的体温、二氧化碳释放及挥发性气味进行分析表明，气味改变是导致感染宿主吸引蚊虫的决定性因素。”程功说。

进一步的研究显示，小鼠在蚊媒病

毒感染后，大量释放一种挥发性小分子——苯乙酮，它可有效激活蚊虫的嗅觉神经系统，帮助蚊虫快速发现目标。

如何去掉“来咬我”的标签？

动物实验做完了，在人身上也是这样吗？

此时，程功迎来了研究中最大的困难：2020年，新冠肺炎疫情暴发，边境封锁。而作为典型的输入性传染病，国内的感染者基本都来自热带地区入境人员。到哪里去找患者？这让程功头疼不已。

他联系上云南边境县市的医生，打算“守株待兔”。这一守就是小半年，直到5月份，德宏州才等来了少量感染者。

直接利用患者去吸引蚊子不现实，那要靠什么收集“人味”呢？

他们为此研发了一种便捷有效的方法：用一个个圆柱形的磁珠，覆上能够吸附气味的材料（聚二甲基硅氧烷），分别在患者腋下、脖颈、手臂这3个最易出汗的部位滚动10分钟，再将其浸泡于正己烷溶液中，将“人味”转移到液体中。

同时，他们还选取了在当地生活的相同年龄、性别的健康人作为对照组。试验结果令人满意：登革热患者对蚊子的吸引力更大。

随后的机理研究表明，登革病毒和寨卡病毒感染可通过抑制宿主皮肤中RELM- α /RETN的表达，使原本被抑制的皮肤芽孢杆菌过量增殖，导致被感染宿主贴上“来咬我”标签——释放苯乙酮。

据此，研究人员发现，给感染小鼠投喂一种治疗皮肤病的药物——异维甲酸，可有效帮助它们消除这一标签。“这意味着，口服药物后，蚊虫无法通过宿主释放的苯乙酮来定位和发现感染宿主，从而阻断病毒的传播循环。”程功告诉记者。

变“堵”为“疏”

遗憾的是，研究人员收集的患者皮



蚊子一旦驻足，科研人员就用吸蚊枪快速将其收入囊中。

朱毅斌供图

肤微生物没能在实验室培养出来。因此，感染者皮肤微生物的变化等数据没有在研究论文中呈现。

由于国内新冠疫情反复，近几年来，出入境人数持续较低，登革热患者极少。而在马来西亚、新加坡、越南、缅甸等国，相继暴发登革疫情，病患众多。

“目前，我们在马来西亚已经完成了感染者和非感染者皮肤微生物变化的研究。下个月，即将进行异维甲酸的临床试验，顺利的话，未来有可能推广应用。”程功介绍，异维甲酸早已是批准药物，本项研究相当于为其增加一个适应症。

细算下来，从灵感浮现、动物试验、人体试验到未来的临床试验等，程功需要付出至少六七年的努力，这还不算前期提出问题、思考方向的酝酿阶段。

改变蚊媒病毒的研究和防治思路，变“堵”为“疏”，是他坚持下来的原因。

“多年来，当一个地区出现蚊媒病毒感染，我们大多限于公共卫生学的描述，比如统计感染率、人数等，解决办法就是‘灭了它’。人们研究出各种杀虫剂，可杀虫剂的大规模使用并没有减少蚊媒病毒，反而愈演愈烈，近40年来登革热发病率上涨了30倍。”他说。

“所以我们需要真正去理解蚊媒病毒在自然界中传播循环的基本原理是什么，它为什么会传播，为什么能快速传播，这是最基础、最朴素的科学问题，其中却包含着人、蚊、病毒间复杂的互相作用，有着许多待解奥秘。”

正是这些复杂的作用与奥秘，让程功十分着迷。在他看来，蚊子可以安稳地活着而不再“热衷”于向人类传播病毒，就是未来最好的图景。

相关论文信息：<https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.016>