

蚊子肠道是消除疟疾的“主战场”

● 本报记者 张思玮

“雌蚊通过叮咬吸食被感染患者的血液，将血液中的疟原虫吸食到蚊子肠道中，随后疟原虫在蚊子体内通过有性生殖并大量增殖，感染蚊子的唾液腺，使蚊子具备通过再次叮咬传播疟原虫的能力，从而传播疟疾。”近日，中国科学院分子植物科学卓越创新中心研究员王四宝在接受《医学科学报》记者采访时表示，大部分疟原虫随血液摄入蚊子肠道后会被杀灭，只有极少量疟原虫能成功存活并繁殖。在此过程中，蚊子肠道菌与疟原虫“共处一室”，成为限制疟原虫感染传播的关键因子。蚊子肠道是决定疟原虫能否感染传播的关键场所，也成为消灭疟原虫的“主战场”。

肠道菌如何影响和塑造蚊子对疟原虫的易感性和传播能力？蚊子体内是否存在阻断疟原虫感染和传播的天然共生菌？哪些微生物杀死疟原虫的效力更高？

为了回答这些核心的科学问题，王四宝带领团队从 2013 年开启了历时 10 余年的深入研究，通过对包括云南在内的我国多个疟疾病例频发地区的野外蚊子采集，分离比较蚊子肠道菌并进行功能和机制研究，终于发现了多株具有天然抗疟活性的蚊子肠道共生菌，并破解了这类细菌的抗疟机制，发展出利用蚊子肠道共生菌阻止蚊子感染和传播疟原虫的新策略。

不同地区的蚊子对疟原虫易感性存在明显差异

早在 2012 年，王四宝就开始利用合成生物学开发阻断疟原虫感染传播的新策略——基于共生菌的蚊媒病原传播阻断控制方法 paratransgenesis，概念验证研究证明了该策略的有效性。2017 年他们发现了能够通过产卵垂直传播并帮助蚊子抵抗疟原虫感染的肠道共生细菌 AS1，开始关注环境以及蚊子体内微生物与疟原虫的互作关系，对蚊子肠道微生物拮抗疟原虫感染传播开展深入研究。

他们通过与中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所合作，对中国不同地区过往疟疾病例数据进行分析，发现了一个有趣的现象：有些地区虽然出现了大量输入性疟疾病例，但本地几乎不

会发生疟疾流行，即本地感染疟疾病例数显著低于输入性疟疾病例数。

据此，他们推测，可能是当地的蚊子“与众不同”，导致蚊子传播疟疾效率较低。是环境导致蚊子肠道菌的差异进而使蚊子对疟原虫的易感性不同吗？

为解答这个问题，他们奔赴疟疾病例出现不同趋势的代表性地区，包括江苏、辽宁和云南等地，采集当地数千只蚊子带回实验室，通过给蚊子喂食感染疟原虫的血液样本，比较不同地区蚊子对疟原虫的易感性，最终发现云南腾冲地区的蚊子对疟原虫易感性低，表现出高抗性。

“经过大量研究测试，我们在腾冲地区的蚊子体内分离出两株细菌，它们能够高效地阻断蚊子体内疟原虫的感染和传播。其中一株细菌能够产生一种蛋白脂肪酶破坏疟原虫的细胞膜结构，使细胞裂解直接杀死疟原虫；另一株细菌则通过激活蚊子天然免疫系统，间接抑制疟原虫的感染。”王四宝说。

同时，研究人员通过与美国和非洲的合作研究，证明该菌株对非洲疟蚊同样具有非常好的抗疟效果，并通过开展野外试验证实了其高效的抗疟效果。

阻断疟原虫的细菌能够在多种蚊子间散播

分离出这种细菌，就意味着找到阻止疟疾经蚊子叮咬传播的关键盾牌了吗？王四宝认为，“还需要研究天然抗疟细菌是否能在蚊子种群之间传播”。

经过一系列实验，他们发现携带这种细菌的雄性蚊子能够通过交配将细菌水平传播给雌蚊，雌蚊通过产卵将这种细菌垂直传播给子代。

“也就是说，这种细菌可以在蚊子中代代相传。”王四宝说，“测试中我们发现这种细菌对所有类型的疟原虫都有‘赶尽杀绝’的效果。”

无疑，这项研究为阻断户外疟疾传播提供了新思路。特别是立足当下，虽然药浸蚊帐和室内滞留喷洒杀虫剂已经较为成功地在室内控制了疟疾的传播，但是长期使用化学杀虫剂使蚊子产生了抗药性，导致蚊子户外叮咬传播疟疾的风

险增加。在非洲户外叮咬已经成为疟疾传播的常态。

“试想，如果我们能在疟疾高风险地区的蚊子种群中有效引入这种细菌，将在源头上把疟原虫扼杀在摇篮里，从而有效防止蚊子叮咬传播疟疾，最终通过‘治疗’蚊子消除疟疾这一困扰人类数千年的顽疾。”王四宝认为，这一创新策略有多种优势。首先，天然抗疟菌分离自野生蚊子，能在蚊群中自主散播；其次，目前疟疾高风险地区主要是非洲和东南亚等欠发达地区，在这些地区很难采用高成本的防治方法，而抗疟细菌生产成本低廉、方便易用，且可与现有防控措施兼容使用。

有待大规模市场推广

如何将完美的实验室结果转化为现实应用？关键问题是如何将这一技术推广向大规模市场端？

据王四宝介绍，可以通过两种方式将抗疟细菌引入野生蚊群。第一种方法是将混有细菌的糖源诱饵装入特制的陶罐中，引诱蚊子食用；第二种方法是在幼蚊滋生地，例如水坑投放细菌。

蚊子是自然界生态链中不可或缺的一环。若蚊子被赶尽杀绝，在热带雨林和许多森林中，以蚊子和（或）其幼虫子

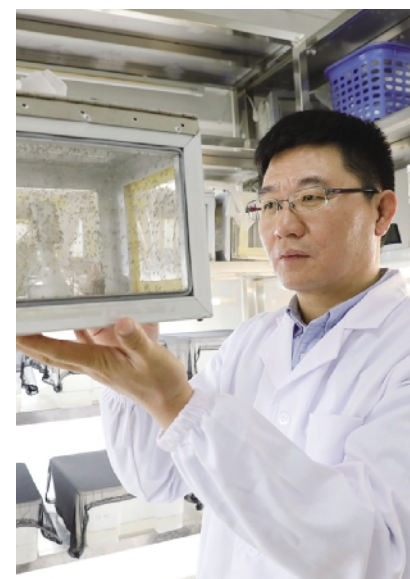
延伸阅读

肠道共生菌阻断疟疾研究的四代版本

1.0 版本 2012 年，研究团队把大肠杆菌里面的一种表达系统，通过合成生物学的手段，导入蚊子肠道内的成团泛菌里，有效地杀灭了蚊子肠道里的疟原虫。这是首次通过实验证实了利用肠道细菌阻断蚊子传播疟疾这一策略的有效性。

2.0 版本 2017 年，研究团队成功构建了抗疟效应分子的高效分泌表达系统，攻克了驱动抗疟基因快速散播到整个蚊群的关键难题，为从源头上阻断疟疾传播提供了有力“武器”。

3.0 版本 2021 年，研究团队发现了兼具天然抗疟活性和在蚊群中快速散播能力的肠道共生细菌 Su_YN1，并破



王四宝观察按蚊。 受访者供图

为食物的鱼类、鸟类、青蛙、蜥蜴、蝶螈、蜻蜓、蜘蛛等诸多生物将会失去一类重要的食物，这将破坏食物链和生态平衡。因此，要想通过消灭蚊子来根除疟疾，既不现实也可能会带来新的生态问题。

当前，随着人们的环保意识和科学防控意识的不断增强，“同一健康（One Health）”的理念已获得越来越多的认同，户外大范围喷洒农药不仅造成环境污染，也会使蚊子产生抗药性，这样的方法不能从根本上解决问题，反而可能引发持久的人蚊斗争。

“因此，我们需要持续创新，不断为户外蚊媒控制提供绿色安全、可持续且能大规模应用的新策略和新方法，为实现消除疟疾这一终极目标做出贡献。这些新思路不仅对疟疾防控有重要意义，也为登革热、寨卡等蚊媒病毒病的防控提供有价值的借鉴。”王四宝说。

译了该共生菌通过分泌抗疟蛋白脂肪酶直接杀灭疟原虫的分子机制。这一具有天然抗疟和快速扩散能力的肠道共生菌的发现，为源头遏制疟疾传播提供了绿色防控新武器。

4.0 版本 2023 年，研究团队发现，蚊子肠道细菌会释放一种特殊的群体感应信号分子，来协调细菌群体统一行动。利用它，可以操控细菌在蚊子肠道内大量产生胞外囊泡，促进细菌形成生物被膜样聚焦体，提高其肠道定植共生能力。这项重要的发现破译了细菌细胞间交流的语言，为提高共生菌阻断疟疾传播的效能提供了新方法。