

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20253111



程功 清华大学长聘教授、基础医学院党委书记,主要致力于蚊媒病毒感染传播机制与抗病毒免疫研究。以通讯作者在《自然》《科学》和《细胞》等国际著名期刊发表论文及特邀综述 100 余篇,首次阐明寨卡病毒暴发机制,提出针对蚊媒病毒传染病的新型传播阻断策略,获得 20 项国家发明专利。以第一完成人获得教育部自然科学奖一等奖、北京市自然科学奖一等奖、科学探索奖等奖励,研究成果入选 2024 年度“中国生命科学十大进展”。主持重点研发计划、国家杰出青年科学基金和新基石研究员等项目。担任中国微生物学会常务理事、中国微生物学会微生物生物安全专业委员会主任委员、中国昆虫学会媒介昆虫与病原互作专委会主任委员、中华医学会医学病毒学分会副主任委员、中华医学会微生物与免疫分会副主任委员等学术职务。研究成果促进了蚊媒病毒传染病知识概念体系的发展和完善,代表着我国在蚊媒病毒传染病这一生命医学热点领域的重要突破。为新型药物及疫苗研发,新发突发虫媒传染病防控,以及公共卫生安全提供了重要技术支撑。

专家论坛·蚊媒病毒感染与基孔肯雅热专题

蚊媒病毒感染与传播循环

张礼铭,李具臻,朱毅斌,程功
(清华大学基础医学院,北京 100084)

[摘要] 蚊媒病毒是一类以蚊虫为主要传播媒介的病原体,全球流行态势严峻,威胁人类健康。该类病毒依赖特定蚊种传播,临床表现从轻度症状至严重并发症不等,且多数尚无特效治疗药物和疫苗。本综述系统阐述了蚊媒病毒感染传播机制,包括宿主感染和蚊虫感染两个阶段。宿主感染阶段,蚊虫唾液成分通过干扰止血过程、直接与病毒相互作用、改变细胞功能和调控局部免疫反应,促进病毒入侵和系统扩散,靶向特定器官致病。蚊虫感染阶段,宿主皮肤微生物代谢产物调控蚊虫定位,血液成分和肠道微生物双向调节病毒中肠感染;病毒突破中肠屏障进入血淋巴后侵染唾液腺。这些机制揭示了病毒在宿主-蚊虫生态系统中的适应策略和多因素调控的重要性。未来研究应聚焦分子干预、微生物应用和综合防控策略,降低传播风险。

[关键词] 蚊媒病毒;传播循环;感染机制;蚊虫;媒介

[中图分类号] R184.3

Mosquito-borne virus infection and transmission cycle

ZHANG Liming, LI Juzhen, ZHU Yibin, CHENG Gong (School of Basic Medical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

[Abstract] Mosquito-borne viruses, a class of pathogens primarily transmitted by mosquitoes, present severe global epidemics and pose serious threats to human health. These viruses rely on specific mosquito species for transmission, and their clinical manifestations vary from mild symptoms to severe complications. Most viruses lack effective treatment agents and vaccines. This review systematically describes the mechanisms of the mosquito-borne virus infection transmission, encompassing two key stages: host infection and mosquito infection. During the host infection stage, saliva components of mosquito promote viral invasion and systemic spread within the host by disrupting host hemostasis process, directly interacting with the virus, altering host cell function, and regulating local immune response, ultimately targeting specific organs and causing disease. During the mosquito infection stage, the targeting

[收稿日期] 2025-10-21

[基金项目] 深圳市医学研究专项资金项目(B2404002)

[作者简介] 张礼铭(1994-),男(汉族),江苏省昆山市人,助理研究员,主要从事蚊媒病毒感染传播机制与抗病毒免疫研究。

[通信作者] 程功 E-mail: gongcheng@mail. tsinghua. edu. cn

of mosquito is regulated by metabolites from host’s skin microbiome. Host blood components and mosquito’s gut microbiome exert bidirectional regulation in the infection in mosquito’s midgut. The viruses break through the midgut barrier to enter the hemolymph and further infect the salivary glands. These mechanisms reveal the viruses’ adaptive strategies within the host-mosquito ecosystem and emphasize the importance of multifactorial regulation. Future research should focus on molecular interventions, microbial applications, and integrated prevention and control strategies to reduce the risk of mosquito-borne viral transmission.

[Key words] mosquito-borne virus; transmission cycle; infection mechanism; mosquito; vector

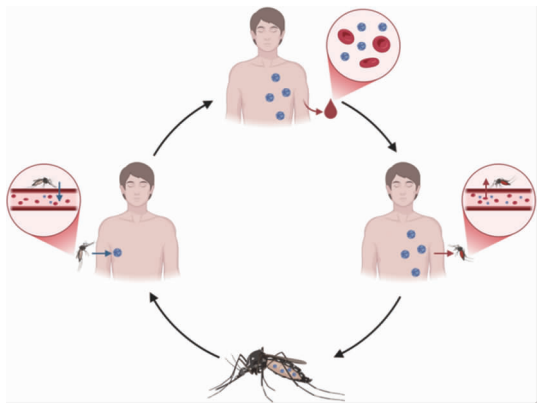
1 引言

1.1 蚊媒病毒的流行 蚊媒病毒是一类以蚊虫为主要传播媒介的病原体,包括黄病毒科(Flaviviridae)、披膜病毒科(Togaviridae)、白蛉纤细病毒科(Phenuiviridae)及泛布尼亚病毒科(Peribunyaviridae)等多个病毒科,具有显著的遗传与抗原多样性^[1]。该类病毒在全球范围内流行态势严峻,持续威胁人类健康安全。其中,黄病毒科的正黏黄病毒属(Orthoflavivirus)与披膜病毒科的甲病毒属(Alphavirus)致病性最为突出^[2]。正黏黄病毒属主要包括登革病毒(dengue virus, DENV)、寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)、黄热病毒(yellow fever virus, YFV)、日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)和西尼罗病毒(West Nile virus, WNV);甲病毒属主要包括基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)、辛德毕斯病毒(Sindbis virus, SINV)和罗斯河病毒(Ross River virus, RRV)^[2]。

这些病毒的传播依赖于特定蚊媒种类,临床表现多样,从轻度发热、关节炎到严重神经系统损伤和出血不等^[1]。埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)和白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)是 DENV、ZIKV 及 CHIKV 的主要传播媒介,其全球扩散加剧了相关病毒的流行。例如,DENV 已在 100 多个热带与亚热带国家造成地方性流行,每年感染数亿人;2015—2016 年 ZIKV 在美洲暴发,导致大量新生儿小头畸形病例^[3-5]。CHIKV 虽致死率较低,但会特异性侵袭关节和肌肉组织,引起持续性多关节炎,甚至致残,并可能在幼儿和老年人群中诱发神经系统并发症^[6]。库蚊(*Culex* spp.)是 JEV 和 WNV 的主要媒介;JEV 主要在亚洲地区流行,依托“鸟类—库蚊—哺乳动物”传播循环,常引起人类脑炎;WNV 广泛分布于非洲、欧洲和北美,其神经侵袭性可导致严重脑炎乃至后遗症^[7]。目前,仅针对少数病原体(如 JEV 和 YFV)有有效疫苗,绝大多数蚊媒病毒仍缺乏特异性抗病毒药物和疫苗^[8]。这一防治现状凸显了深入

研究蚊媒病毒感染与传播机制的重要性和紧迫性。

1.2 蚊媒病毒的传播循环 蚊媒病毒的自然传播循环依赖于蚊虫与脊椎动物宿主之间的协同作用,形成“宿主—蚊虫—宿主”的闭环传播链^[2]。该循环的核心分为“宿主感染”与“蚊虫感染”两个关键阶段,每个阶段均涉及病毒、蚊媒及宿主三者之间的复杂分子与生态相互作用(图 1)。这一过程受到蚊虫生理特性、宿主的遗传背景以及多种环境因素的共同调控。



注:完整的蚊媒病毒传播和感染循环包括病毒从感染蚊虫传向宿主,以及从感染宿主传向蚊虫。

图 1 蚊媒病毒传播与获取的示意图

Figure 1 Schematic diagram of mosquito-borne virus transmission and acquisition

在宿主感染阶段,当感染性蚊虫叮咬易感脊椎动物宿主时,通过口器将含病毒的唾液注入宿主皮肤的表皮和真皮层^[9]。蚊虫唾液不仅是病毒载体,其多种生物活性蛋白还可通过调节宿主局部免疫反应和增强病毒—宿主细胞相互作用,为病毒建立初始感染创造有利微环境。病毒首先感染皮肤内的局部易感细胞,包括真皮巨噬细胞、朗格汉斯细胞(Langerhans cells,表皮树突状细胞)和成纤维细胞。完成初步复制后,受感染的树突状细胞迁移至引流淋巴结,在此进一步扩增病毒并释放入血,引发病毒血症。病毒随血流扩散至多种次级靶器官,诱发组织病变和临床症状。当其他蚊虫再次叮咬处于病毒血症期(viremic phase)的宿主时,可重新摄入病毒,从而完成传播循环,使病毒在自然生态系统中得以持续存在。

在蚊虫感染阶段,仅雌性蚊虫能传播病毒。这是因为雌蚊需吸食脊椎动物血液以促进卵巢发育和繁殖,而雄性蚊虫以植物汁液或花蜜为食^[10]。当雌蚊叮咬处于病毒血症期的宿主时,宿主体内的病毒颗粒随血餐进入蚊虫中肠(midgut)。中肠上皮细胞是病毒初始感染的关键部位,病毒通过识别细胞表面特定受体介导侵染并完成复制。随后,子代病毒颗粒释放至血淋巴(hemolymph)中,并随循环系统扩散至脂肪体(fat body)、卵巢(ovary)及唾液腺(salivary gland)等组织。病毒在唾液腺内进一步扩增后,可分泌至唾液,此时蚊虫即转化为具有传播能力的感染媒介。该过程的效率受多种因素共同调控,包括蚊虫中肠免疫应答、肠道微生物组成以及宿主血液成分等。

2 宿主感染阶段:从感染蚊虫到宿主

蚊虫叮咬是蚊媒病毒自然传播的唯一途径。感染蚊虫在叮咬时会将含病毒的唾液注入宿主皮肤,其唾液中的生物活性蛋白通过辅助吸血、直接作用于病毒、改变细胞功能和调控免疫反应等多种与病毒和蚊虫种类相关的特异性方式,影响传播效率。不同蚊媒病毒侵入皮肤后,初始感染细胞类型各异,通过血液循环和神经扩散等途径系统性扩散,可靶向不同器官,通过直接损伤或免疫病理效应等机制引发疾病。

2.1 蚊虫叮咬与唾液介导的病毒入侵 蚊虫叮咬是蚊媒病毒自然传播的唯一途径。当感染病毒的蚊虫叮咬时,会将其含病毒的唾液注入宿主皮肤。其唾液生物活性蛋白既可辅助吸血,又能通过与病毒直接作用、改变细胞功能和调节免疫反应等方式影响病毒传播。这些蛋白功能具有病毒和蚊虫种属特异性,是决定病毒传播效率的关键因素。

蚊虫唾液蛋白通过干扰宿主止血反应促进血液摄取,为病毒传播创造条件。研究^[11-12]表明,埃及伊蚊唾液中的 sialokinin 是一种血管扩张剂,与哺乳动物速激肽家族中的物质 P(substance P)相似,可诱导内皮细胞释放一氧化氮,增加血管通透性并干扰止血功能。sialokinin 缺陷型蚊虫探刺时咬伤部位血流灌注不足,探刺时间延长,吸血成功率降低。另一项研究^[13]显示,埃及伊蚊唾液中的 Aegyptin 是胶原结合蛋白,主要抑制血小板聚集和黏附。Aegyptin 表达降低的埃及伊蚊探刺时间延长、吸血成功率和血餐量下降,其唾液腺提取物不能抑制胶原诱导的血小板聚集,但对自身抗凝活性或 ADP

诱导的血小板聚集无显著影响。白纹伊蚊唾液中的 alALP(30 kDa)与埃及伊蚊 Aegyptin 高度同源^[14]。其重组蛋白在体外延长活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间,在体内延长出血时间,表明 alALP 通过抑制血液凝固促进吸血。

蚊虫唾液蛋白可通过直接与病毒相互作用和改变宿主细胞功能调控病毒传播。研究^[15]表明,埃及伊蚊的长型 D7 蛋白可与 DENV 病毒粒子及重组 E 蛋白结合,从而中和病毒并抑制其体外和体内感染。D7 蛋白通过干扰病毒细胞附着和入侵过程调控病毒传播。重组 D7 蛋白在体外能抑制 DENV 活性,并在体内降低病毒感染水平。作为天然抗病毒因子,D7 蛋白在 DENV 等病毒传播中发挥负调控作用,是潜在的传播阻断靶点。

蚊虫唾液蛋白可通过改变宿主细胞功能促进病毒传播。研究^[16]表明,埃及伊蚊唾液中的丝氨酸蛋白酶活性可通过蛋白水解细胞外基质蛋白,增强 DENV 对硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的附着和细胞迁移能力,丝氨酸蛋白酶抑制剂能减弱唾液介导的 DENV 感染增强效应,并降低小鼠淋巴结病毒载量。筛选鉴定出 CAP-Gly 结构域连接蛋白 3(capgly domain containing linker protein 3, CLIPA3)作为辅助因子,siRNA 敲除 CLIPA3 降低 DENV 感染性。丝氨酸蛋白酶通过调控细胞附着和迁移功能促进病毒扩散。此外,埃及伊蚊唾液蛋白埃及伊蚊毒过敏原-1(*Aedes aegypti* venom allergen-1, AaVA-1)通过激活单核细胞自噬,促进 DENV 与 ZIKV 传播^[17]。AaVA-1 与富含亮氨酸的五肽重复序列蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein, LRPPRC)相互作用,释放 Bec-1lin-1 启动自噬信号通路。AaVA-1 缺陷型蚊虫叮咬后,小鼠病毒血症水平降低,存活期延长。

蚊虫唾液蛋白通过调控宿主免疫反应促进病毒传播。研究^[18]表明,埃及伊蚊唾液蛋白 NeSt1 通过调控局部免疫反应,促进 ZIKV 传播并增强致病性。NeSt1 激活小鼠中性粒细胞,减少前体 IL-1 β 和 CXCL2 表达,抑制巨噬细胞向叮咬部位浸润,从而缓解早期 ZIKV 复制限制,缓解急性致病性。NeSt1 通过激活中性粒细胞重塑免疫微环境,促进早期病毒复制,增强致病性。白纹伊蚊唾液的腺苷脱氨酶通过激活 NF- κ B 信号通路促进 DENV 复制^[19]。重组腺苷脱氨酶上调 RAW264.7(小鼠巨噬细胞系)和 THP-1(人单核细胞系)中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CCL2、干扰素- β (IFN- β)和 ISG 15

表达,通过靶向 TAK1 激活 NF- κ B 通路。该酶与 DENV 共孵育增加 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 CCL2 转录水平,但对 IFN- β 和 ISG15 的调控存在细胞差异:在 RAW264.7 细胞中下调,在 THP-1 细胞中上调。腺苷脱氨酶通过调控单核/巨噬细胞免疫应答影响 DENV 传播。埃及伊蚊细菌响应蛋白 1(*Aedes aegypti* bacteria-responsive protein 1, AgBR1)通过调控局部免疫反应影响 ZIKV 和 WNV 传播^[20-21]。AgBR1 刺激小鼠脾细胞产生 IL-6;与 ZIKV 共注射时增强病毒血症并降低存活率;AgBR1 抗血清抑制早期炎症反应,降低病毒血症并延长存活时间。被动免疫 AgBR1 抗血清则降低 WNV 感染小鼠的病毒载量,延迟致命性感染。AgBR1 通过调控早期免疫应答促进病毒感染。另有研究^[22]显示,埃及伊蚊中性粒细胞招募蛋白(*Aedes aegypti* neutrophil recruitment protein, AaNRP)通过激活皮肤巨噬细胞的 Toll 样受体 1(Toll-like receptor 1, TLR1)和 TLR4,诱导 MyD88 依赖性 NF- κ B 信号通路激活,促进中性粒细胞趋化因子产生,募集中性粒细胞和病毒易感髓系细胞,促进 ZIKV 和 DENV 传播。白藜芦醇通过抑制 MyD88-NF- κ B 信号通路减弱 AaNRP 介导的黄病毒传播增强。埃及伊蚊唾液因子(lymphotoxin receptor inhibitor, LTRIN)通过干扰淋巴毒素- β 受体(lymphotoxin- β receptor, LT β R)改变宿主功能,促进 ZIKV 传播^[23]。LTRIN 在吸血蚊虫中表达上调,促进 ZIKV 传播并加剧致病性;通过结合 LT β R 抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路和炎症细胞因子产生,并干扰 LT β R 二聚化。LTRIN 抗体治疗可抑制 ZIKV 感染,而 LT β R 缺失增强 ZIKV 感染性。

2.2 病毒在宿主体内的系统扩散

DENV 通过蚊虫叮咬侵入皮肤后,首先感染皮肤树突状细胞,包括朗格汉斯细胞和真皮树突状细胞(dermal dendritic cells)^[24-27]。这种感染偏好性与细胞高表达 DC-SIGN 受体和较低的固有干扰素应答水平相关,为病毒早期复制提供适宜微环境。感染后,树突状细胞迁移至区域淋巴结,病毒在淋巴组织内复制后进入血液循环,引发病毒血症。小鼠模型中,皮肤接种 DENV 后,树突状细胞迁移能力增强,淋巴结病毒载量在 24~48 h 达峰值;清除朗格汉斯细胞后,病毒血症水平降低。DENV 感染引发的全身症状与靶器官损伤机制密切相关。

重症登革热的主要致病机制是抗体依赖增强(antibody-dependent enhancement, ADE)效应:非中和性抗 DENV 抗体与病毒形成复合物,通过单核/

巨噬细胞表面 Fc 受体结合,增强病毒对这些细胞的感染和复制效率^[28-30]。感染病毒的免疫细胞激活后释放过量炎症因子和血管活性物质,引发“细胞因子风暴”,导致血管内皮功能障碍、通透性增加和出血症状。动物试验中,注射非中和性抗 DENV 抗体可加重疾病症状,而阻断 Fc 受体可缓解症状,证实 ADE 效应在重症登革热发生中的作用。此外,DENV 还可直接感染肝细胞,导致肝细胞坏死和肝功能异常。

ZIKV 在皮肤初始感染时主要靶向真皮层巨噬细胞和成纤维细胞。这些细胞高表达 ZIKV 潜在受体 AXL 和 TYRO3,使 ZIKV 具有较强的复制能力^[31-32]。ZIKV 完成初始复制后通过两种途径扩散:(1)进入血液循环引发病毒血症,进而扩散至全身各组织。(2)直接感染神经末梢,通过逆向轴突运输沿外周神经侵入中枢神经系统。神经扩散途径是 ZIKV 引发神经系统疾病的重要原因^[33]。研究^[34-39]表明,小鼠皮肤注射 ZIKV 后,外周神经可检测到病毒且病毒载量升高;阻断神经传导后,中枢神经感染率降低。ZIKV 主要靶器官包括中枢神经系统、睾丸和胎盘,其感染机制和病理效应存在差异:(1)中枢神经系统感染主要靶向神经元和神经前体细胞,抑制其细胞增殖和分化,导致新生儿小头症;(2)睾丸感染靶向生精细胞和支持细胞,破坏血睾屏障完整性,使病毒进入精液引发性传播,并诱发睾丸炎,严重时导致男性不育;(3)ZIKV 感染胎盘滋养层细胞,导致胎盘功能异常和宫内感染,引起胎儿生长受限或流产。

WNV 通过蚊虫叮咬侵入皮肤后,初始感染主要靶向真皮层巨噬细胞和树突状细胞等抗原呈递细胞^[40]。这些细胞携带 WNV 经血液循环扩散至肝、脾等外周免疫器官复制,随后再次进入血液循环,为入侵中枢神经系统创造条件^[40-42]。WNV 可通过两种途径穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB):(1)病毒颗粒直接感染;(2)特洛伊木马机制(Trojan horse mechanism)^[42-44]。第二种机制中,BBB 和中枢神经系统(central nervous system, CNS)活化细胞释放趋化因子和黏附分子,吸引白细胞浸润;WNV 通过感染或附着于这些白细胞绕过 BBB。小鼠试验中,皮肤或静脉注射 WNV 后,CNS 病毒载量与中性粒细胞/单核细胞浸润程度正相关;耗竭这些细胞后 CNS 感染水平降低^[43-44]。WNV 主要靶器官为 CNS,感染神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞后引发脑炎、脑膜炎等神经系统疾病^[40,45]。其神经致病性是病毒直接损伤和免疫介导损伤共同作用的结果:(1)直接侵袭效应。WNV 通过 E 蛋白与神经元

表面受体结合,入侵与复制导致神经元坏死和凋亡。(2)炎症风暴效应。病毒感染激活小胶质细胞和浸润 CNS 的外周免疫细胞,引发炎症反应(如分泌 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子),破坏神经元结构和 BBB 完整性。抑制小胶质细胞活化可减轻 WNV 感染引发的神经损伤和疾病严重程度,证实免疫病理过程在神经致病性中的作用。

CHIKV 通过蚊虫叮咬侵入皮肤后,初始感染主要靶向真皮层成纤维细胞、巨噬细胞和朗格汉斯细胞^[46-47]。此类细胞高表达 CHIKV 受体——基质重塑相关蛋白 8(matrix remodeling associated protein 8, MXRA8)。CHIKV 在感染早期抑制 I 型干扰素应答,为复制创造适宜微环境,使皮肤内成为初始复制位点^[48-49]。CHIKV 完成首轮复制后,感染的真皮巨噬细胞和朗格汉斯细胞激活并迁移至区域淋巴结,在此进一步复制释放子代病毒;子代病毒进入淋巴循环后汇入血液循环,提高病毒血症水平^[50]。CHIKV 主要靶器官为关节和肌细胞,可引发持续性关节炎和肌炎,导致疼痛和运动功能障碍^[51-53]。其致病机制包括两方面:(1)直接入侵效应。CHIKV 通过 E1/E2 复合物与靶细胞表面 MXRA8 等受体结合,介导病毒入侵和复制,造成靶细胞损伤。(2)免疫病理效应。病毒感染激活靶细胞内炎症信号通路(如 NF- κ B 通路),促使释放 IL-6、IL-8 等促炎因子,招募外周免疫细胞浸润,加剧炎症反应。小鼠关节内注射 CHIKV 可诱发关节肿胀和局部炎症因子(如 IL-6)水平升高;使用抗 IL-6 抗体中和后,关节炎症症状缓解,证实细胞因子介导的免疫病理作用在关节损伤中的作用^[53]。CHIKV 在婴幼儿和老年等免疫功能较弱个体中可能引发脑炎等并发症,但发生率较低^[53]。

裂谷热病毒(Rift Valley fever virus, RVFV)经蚊虫叮咬侵入皮肤后,初始感染主要靶向真皮层巨噬细胞和树突状细胞等抗原呈递细胞^[54]。现有研究^[55]表明,RVFV 入侵细胞主要依赖糖蛋白 Gn 与细胞表面受体结合。RVFV 非结构蛋白 NSs 抑制 I 型干扰素产生和信号传导,帮助病毒逃逸天然免疫,实现高效复制^[56-57]。完成初始复制后,感染的树突状细胞和巨噬细胞经淋巴管迁移至区域淋巴结^[58]。在淋巴结内,这些细胞释放病毒颗粒,感染基质细胞和其他免疫细胞,完成病毒扩增和复制。病毒通过输出淋巴管进入胸导管,汇入血液循环,形成高滴度病毒血症。RVFV 通过血液循环播散至多个靶器官,具有嗜肝性,主要靶向肝细胞并诱

导其坏死,引发急性肝炎和出血热,也可在脾脏和肾脏复制,导致脾脏淋巴组织凋亡和肾小球损伤。

3 蚊虫感染阶段:从感染宿主到蚊虫

在宿主病毒血症期,蚊虫叮咬感染病毒的过程受多个环节调控:(1)蚊虫通过宿主皮肤微生物代谢产生的挥发性信号定位宿主;(2)宿主血液成分和蚊虫肠道共生微生物对病毒感染蚊虫产生双向影响;(3)病毒突破中肠屏障进入血淋巴后,需进一步突破唾液腺屏障完成扩散。

3.1 蚊虫对宿主的定位与行为调控 蚊虫宿主定位依赖多种感官信号整合,其中嗅觉信号[特别是挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs)]起主要调控作用,这些物质主要来源于皮肤微生物代谢^[59]。人类皮肤定植的微生物群落通过代谢汗液和皮脂等分泌物,产生物种特异性挥发性化合物,影响蚊虫宿主选择和趋近行为^[60]。例如皮肤共生菌葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.)细菌发酵甘油和乳酸生成短链脂肪酸(如乙酸),是一种有效的蚊虫引诱剂^[61]。皮肤菌株如微小棒状杆菌(*Corynebacterium minutissimum*)和枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)释放的挥发性成分对冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)雌蚊有吸引作用^[62]。个体对蚊虫吸引力的差异与皮肤微生物组成相关:微生物多样性较低且葡萄球菌丰度较高的个体更易吸引蚊虫,假单胞菌属(*Pseudomonas* spp.)丰度较高则可能减弱吸引力^[63]。

蚊媒病毒感染通过调节皮肤微生物群组成,增强宿主对蚊虫吸引力,促进病毒传播。研究^[64]表明,正黏黄病毒属病毒(如 DENV 和 ZIKV)感染会抑制皮肤抗菌蛋白抵抗素样分子- α (resistin-like molecule α , RELM α)的表达,而该蛋白可抑制多种共生菌。RELM α 表达下调导致特定共生菌(如产苯乙酮菌株)增殖。苯乙酮对埃及伊蚊和白纹伊蚊有强烈吸引力。DENV 感染者皮肤苯乙酮量高于健康人,且与病毒载量呈正相关。异维甲酸处理感染小鼠可恢复 RELM α 表达,抑制相关共生菌增殖和苯乙酮生成,降低蚊虫趋近行为。该机制表明蚊媒病毒通过操纵“微生物群—挥发性信号—蚊虫行为”调控轴提高传播效率。

除皮肤微生物群产生的挥发性物质外,宿主释放的二氧化碳(carbon dioxide, CO₂)、体温和视觉信号也在蚊虫宿主定位中起辅助作用,但这些信号依赖嗅

觉信号的协同^[65]。CO₂ 激活蚊虫嗅觉受体,提高其对 VOCs 敏感性;皮肤微生物来源的 VOCs 提供宿主特异性识别线索,帮助区分人类与其他哺乳动物及不同个体^[66]。宿主生理状态(如年龄、疾病)通过改变皮肤微生物群组成影响挥发性信号的释放^[67]。

3.2 宿主血液成分对病毒感染的调控 蚊虫叮咬病毒血症期宿主时,多种血液成分会与病毒随血餐进入蚊虫中肠^[68]。这些成分通过调节中肠免疫状态、改变局部生理环境或直接影响病毒复制,产生促进或抑制感染的双重效应。该机制与病毒种类、蚊虫载体特性和血液成分组成密切相关。

3.2.1 促进病毒感染的宿主血液成分 蚊媒黄病毒编码的非结构蛋白 1(non-structural protein 1, NS1)是病毒在蚊虫体内成功建立感染的关键因子^[69]。NS1 在病毒于宿主细胞内复制过程中合成,并分泌至宿主的血液中。当蚊虫吸取含有 NS1 的病毒血餐后,NS1 蛋白可随病毒颗粒进入中肠。DENV 的 NS1 蛋白通过抑制蚊虫中肠的免疫反应,为病毒在中肠上皮细胞的复制创造有利条件。具体而言,NS1 可下调中肠内活性氧(reactive oxygen species, ROS)相关基因的表达,减少 ROS 的产生。ROS 是蚊虫中肠抵御病毒感染的重要效应分子,其水平下降可显著增加蚊虫对 DENV 的易感性。另一方面,NS1 还可抑制 Janus 激酶-信号转导与转录激活因子信号通路(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription signaling pathway, JAK-STAT)的激活。该通路是蚊虫调控抗病毒基因表达的关键机制,其功能受损可削弱中肠的抗病毒能力,从而促进病毒复制。此外,ZIKV 的 NS1 蛋白可显著提高埃及伊蚊的感染率。同样,JEV 的 NS1 在其天然媒介库蚊中也具有类似的促感染功能。

血液蛋白消化后产生的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是促进病毒感染的另一关键因子^[70]。蚊虫吸血后,血液蛋白在消化过程中被分解为氨基酸(包括谷氨酸),后者经谷氨酸脱羧酶催化脱羧生成 GABA。GABA 通过激活蚊虫体内的 GABA 能系统,抑制免疫缺陷(immune deficiency, IMD)信号通路的活性。IMD 通路是蚊虫中肠抵御革兰阴性菌和病毒入侵的核心免疫机制,其活化可诱导多种抗菌肽(如天蚕素、防御素)及抗病毒基因的表达。当 IMD 通路被 GABA 抑制时,蚊虫中肠的抗病毒免疫能力降低,从而促进多种蚊媒病毒的感染,包括黄病毒属的 DENV 和 JEV、甲病毒属的 SINV 以及布尼亚病毒属的塔希纳病毒

(Tahyna virus)。这些结果表明,GABA 对病毒感染的促进作用可能通过调控 IMD 通路实现。

人类血液中的微小 RNA(microRNA, miRNA)可参与调控蚊虫对蚊媒病毒的感染过程^[71]。其中,hsa-miR-150-5p 作为人类血液中富集的 miRNA,在蚊虫吸食病毒血症宿主的血餐后能进入蚊虫体内并稳定存在。该 miRNA 通过蚊虫体内的 Argonaute-1(Ago1)蛋白介导的 RNA 干扰机制,特异性抑制中肠胰凝乳蛋白酶的表达。胰凝乳蛋白酶是一种具有抗病毒活性的丝氨酸蛋白酶,可通过降解病毒包膜蛋白抑制 DENV、ZIKV 等蚊媒病毒的复制。hsa-miR-150-5p 对胰凝乳蛋白酶表达的抑制可降低蚊虫中肠的抗病毒屏障,从而促进蚊媒病毒的复制与传播。

此外,宿主血液葡萄糖水平可影响蚊媒病毒的感染效率。研究^[72]显示,饲喂添加葡萄糖的 DENV 感染血餐后,埃及伊蚊体内的 DENV 基因组拷贝数增加,且唾液中 DENV 包膜蛋白(envelope protein, E 蛋白)的检出时间较对照组提前 4 d,提示葡萄糖可能促进 DENV 在蚊虫体内的复制与传播。通过 RNA 干扰技术沉默埃及伊蚊的 AKT 或 TOR 基因后,其体内 DENV 病毒滴度降低,表明 AKT 和 TOR 信号通路可能参与葡萄糖介导的病毒复制与传播调控。

3.2.2 抑制病毒感染的宿主血液成分 宿主血清铁可抑制蚊虫对蚊媒病毒的感染^[73]。血清铁通过调节蚊虫中肠铁代谢增强抗病毒免疫应答:蚊虫摄取高铁血餐后,血清铁被中肠上皮细胞吸收,可抑制过氧化氢分解酶的表达,增加 ROS 积累。ROS 通过诱导氧化应激抑制病毒在中肠上皮细胞的复制。这些发现提示,宿主铁营养状态可能通过调节蚊虫的病毒感染效率,影响 DENV 等蚊媒病毒的传播。

低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)是宿主血液中抑制蚊媒病毒的关键因子^[74]。LDL 作为人体血液主要脂蛋白,在蚊虫吸血后通过动力蛋白依赖的受体介导的内吞途径被中肠上皮细胞摄取,并在细胞腔面积聚。该过程可在黄病毒感染早期发挥抑制作用,其机制可能涉及病毒颗粒与 LDL 竞争内吞途径关键因子,从而干扰病毒对细胞的附着与侵入。研究发现,DENV 感染可降低宿主血液 LDL 浓度。体内试验显示,饲喂高浓度 LDL 血餐可降低 ZIKV 在蚊虫体内的病毒载量;体外试验表明,LDL 预处理可抑制 DENV 和 ZIKV 对蚊源细胞的感染。相比之下,高密度脂蛋白等其他脂蛋白未显示类似抑制效果,提示 LDL 的抗病毒作用具有特

异性,可能依赖其与蚊虫的特异性相互作用。

此外,宿主血液补体系统蛋白可抑制蚊媒病毒感染。研究^[75]发现,含 DENV 和未灭活人血清的血餐饲喂埃及伊蚊后,其中肠 DENV 病毒载量低于热灭活血清组,且补体样蛋白基因 AaMCR 表达上调,提示人补体成分可能限制 DENV 感染。酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫荧光和质谱分析显示,人补体成分 C5a 可与埃及伊蚊细胞的多种蛋白结合,包括 G 蛋白偶联受体(AAEL006844)和跨膜蛋白前体(AAEL003776)。这些结果提示,C5a 可能通过与蚊虫膜蛋白的特异性相互作用参与免疫调控,影响蚊虫对 DENV 的免疫应答。

3.3 肠道微生物的双向调控作用 蚊虫中肠是病毒感染的主要部位,其定植的共生微生物通过与免疫系统、病毒颗粒及中肠微环境的相互作用,对病毒感染过程发挥双向调节作用^[68]。这些微生物的组成与丰度受蚊虫种类、生态环境和吸血状态等因素影响,其调控机制涉及免疫通路变化、物理屏障改变及代谢产物作用,是影响蚊虫媒介能力的重要因素。

3.3.1 促进病毒感染的肠道微生物 肠道微生物可降解蚊虫中肠物理屏障,影响其抗病毒防御功能。黏质沙雷菌(*Serratia marcescens*)是一种定植于埃及伊蚊和白纹伊蚊中肠的共生菌,可分泌特定蛋白降解中肠物理屏障,促进多种蚊媒病毒感染^[76]。该菌分泌的 SmEnhancin 是一种金属蛋白酶,可水解蚊虫中肠上皮细胞表面的膜结合黏蛋白。黏蛋白是中肠黏液层的主要组分,可阻止病毒颗粒接触上皮细胞。SmEnhancin 降解黏蛋白后,黏液层完整性降低,病毒更易侵入中肠上皮细胞,提高病毒感染效率。

肠道微生物可抑制蚊虫中肠局部免疫反应,促进蚊媒病毒感染。气味沙雷菌(*Serratia odorifera*)是一种具有该功能的中肠共生菌,可增强病毒对蚊虫的感染能力^[77]。该菌分泌的 P40 蛋白可与埃及伊蚊中肠上皮细胞表面的 porin 蛋白结合,抑制 IMD 免疫信号通路激活。IMD 通路抑制后,其下游抗菌肽(如天蚕素、防御素)表达下降,导致 DENV 在中肠的复制增加,并促进病毒在上皮细胞的扩散。此外,气味沙雷菌对 CHIKV 也有类似促进作用。研究^[78]显示,定植该菌的埃及伊蚊对 CHIKV 的感染能力增强,提示其在病毒传播中具有免疫调节作用。

肠道微生物可调节蚊虫中肠微环境,影响蚊媒病毒感染。如定植于埃及伊蚊中肠的 *Talaromyces* 属真菌可通过调节消化酶活性促进 DENV 感染^[79]。该

真菌可分泌活性代谢物抑制蚊虫中肠胰蛋白酶活性。胰蛋白酶是蚊虫消化血餐蛋白的关键酶,同时也具抗病毒功能,可通过降解病毒包膜蛋白抑制病毒复制。当 *Talaromyces* 真菌抑制胰蛋白酶活性后,中肠蛋白质消化效率降低,抗病毒能力减弱,从而促进 DENV 在上皮细胞的复制。

3.3.2 抑制病毒感染的肠道微生物 肠道微生物可激活蚊虫先天免疫通路,增强病毒清除能力。蚊虫抗病毒免疫应答主要依赖 Toll、IMD 和 JAK-STAT 等信号通路,这些通路的激活可诱导抗菌肽、抗病毒效应因子及 ROS 产生,抑制病毒复制^[2]。部分肠道共生菌表面的病原体相关分子模式(如肽聚糖和脂多糖)可被蚊虫模式识别受体识别,激活免疫通路。如变形杆菌(*Proteus* sp.)和类芽孢杆菌(*Paenibacillus* sp.)定植于无菌埃及伊蚊体内,可提高多种抗菌肽基因的转录水平^[80]。这些抗菌肽是蚊虫免疫应答的关键效应分子,其中肠和脂肪体系统中的表达上调,可降低 DENV 感染性血餐后病毒滴度。此外,昆虫病原真菌球孢白僵菌(*Beauveria bassiana*)可在埃及伊蚊中肠定植,通过激活 Toll 通路和 JAK-STAT 通路促进抗菌肽分泌,抑制 DENV 感染^[81]。

肠道微生物可产生具有直接抗病毒活性的酶类,通过破坏病毒结构抑制感染。例如,从埃及伊蚊肠道分离的 *Chromobacterium* sp. Panama(Csp_P)和 *Chromobacterium* sp. Beijing(Csp_BJ)菌株可分泌多种抗病毒酶^[82-83]。Csp_P 分泌的氨肽酶可降解 DENV E 蛋白,通过水解关键氨基酸残基破坏病毒结构完整性,阻止病毒与中肠上皮细胞受体结合,抑制病毒入侵^[82]。Csp_BJ 分泌的脂肪酶(CbAE-1 和 CbAE-2)可直接破坏 DENV、ZIKV、JEV 及 SINV 的脂质包膜,使病毒失活^[83]。

除酶类物质外,肠道共生菌可通过次级代谢产生具有抗病毒活性的小分子代谢物,可直接作用于病毒颗粒或病毒复制所需的宿主因子。如定植于白纹伊蚊和埃及伊蚊肠道的 *Enterobacter hormaechei* B17 菌株可分泌鞘氨醇(一种脂质代谢物),能与 ZIKV E 蛋白结合,改变其空间构象,阻断病毒与细胞膜融合,抑制病毒进入细胞复制^[84]。

肠道微生物可与病毒竞争细胞内关键资源(如脂质、胆固醇和能量物质),限制病毒复制。白纹伊蚊体内的沃尔巴克氏菌(*Wolbachia*)复制需消耗宿主细胞的胆固醇和脂质^[85]。研究^[85]表明,沃尔巴克氏菌可在白纹伊蚊肠道上皮细胞和唾液腺细胞定植,通过“劫持”宿主脂质转运蛋白优先摄取胆固醇,降低细胞

内游离胆固醇浓度。蚊媒病毒复制依赖宿主细胞胆固醇(病毒包膜组装的关键原料),细胞内胆固醇缺乏会阻碍感染性病毒颗粒形成,抑制病毒传播。

肠道微生物可调节蚊虫肠道生理微环境(如 pH 值),以抑制病毒的稳定性或入侵能力。从白纹伊蚊肠道分离的罗森伯格氏菌(*Rosenbergiella* sp. YN46)可分泌葡萄糖脱氢酶,将葡萄糖转化为葡萄糖酸,降低肠道 pH 值^[86]。酸性环境可使 DENV 和 ZIKV E 蛋白发生构象变化,破坏其与细胞受体的结合能力,阻断病毒入侵。在埃及伊蚊和白纹伊蚊中定植 *Rosenbergiella* sp. YN46 后,肠道内 DENV 和 ZIKV 的感染效率降低,病毒复制受抑制。这些结果提示,该菌株可能通过调节肠道 pH 值抑制病毒,阻断多种蚊媒病毒传播。

3.4 病毒在蚊虫体内感染扩散 病毒在蚊虫体内的感染与扩散需依次突破中肠屏障与唾液腺屏障,才能传播至脊椎动物宿主。这一过程效率决定蚊虫媒介效能。不同病毒在蚊虫体内的扩散路径和机制存在差异,与病毒生物学特性、蚊虫生理结构和免疫状态相关。

3.4.1 从中肠到血淋巴的扩散 病毒在蚊虫中肠上皮细胞内完成初始复制后,需释放至中肠肠腔,突破中肠基底膜(basal lamina, BL)进入血淋巴,这是病毒扩散的关键环节^[87]。中肠 BL 由Ⅳ型胶原蛋白和糖蛋白等组成,对病毒颗粒具有屏障作用,病毒需通过特定机制破坏或绕过该屏障。蚊媒病毒突破中肠的关键在于基底膜通透性改变:糖饲状态下,BL 孔径(9~12 nm)小于病毒颗粒(50~80 nm);吸血后中肠组织扩张导致 BL 外层撕裂,Ⅳ型胶原蛋白丰度在 12~36 h 内降低,BL 通透性增加,形成病毒扩散至血淋巴的窗口期^[88]。吸血后 48 h,BL 孔径恢复至吸血前水平,此时蚊媒病毒无法直接通过中肠 BL。病毒突破 BL 有两种方式:(1)感染后期,病毒通过诱导中肠上皮细胞凋亡、破坏细胞间隔连接、减少微绒毛和抑制屏障修复相关酶表达,增加中肠通透性,破坏 BL 完整性^[89-90];(2)蚊虫吸食第二次非感染血餐(successive blood meal)时,血餐的机械扩张可使 BL 产生微穿孔,促进病毒进入血淋巴^[91]。

3.4.2 从血淋巴到唾液腺的扩散 病毒进入血淋巴后,通过血淋巴循环扩散至蚊虫多个组织,唾液腺是最终靶标。病毒需在唾液腺复制并释放至唾液,才能传播至宿主。病毒侵入唾液腺需突破被膜和上皮细胞屏障,依赖与细胞表面受体的结合及对免疫反应的抑制。研究^[92]发现,在埃及伊蚊体内,

DENV 和 ZIKV 等蚊媒病毒从血淋巴扩散至唾液腺主要依赖吞噬性粒细胞(蚊虫主要免疫细胞)的“特洛伊木马”作用,而非游离病毒。病毒突破中肠屏障进入血淋巴后,约在感染后 6 d 侵染循环中的吞噬性粒细胞,约 70% 的感染血细胞为该类型,其感染时间与病毒从中肠扩散时间一致;被感染的粒细胞通过血淋巴循环迁移,依靠“黏附-脱离”特性黏附于唾液腺组织表面,为病毒侵入提供近距离接触条件。粒细胞可保护病毒免受血淋巴抗病毒因子清除,或通过自身复制增加病毒载量;而游离病毒因未成熟状态或免疫因子限制,难以感染唾液腺。病毒侵入唾液腺后,利用唾液腺细胞代谢系统完成生命周期,包括核酸复制、结构蛋白合成和病毒颗粒装配,最终被释放至唾液。此时蚊虫成为感染性病毒载体,可通过叮咬传播病毒至宿主。

4 总结与展望

蚊媒病毒是全球公共卫生的重大威胁,其传播循环依赖病毒、蚊虫媒介和脊椎动物宿主间的相互作用。本文综述蚊媒病毒流行病学特征,重点分析黄病毒科和披膜病毒科病毒在热带和亚热带地区的流行情况,以及埃及伊蚊、白纹伊蚊和库蚊等媒介的作用。传播循环分为宿主感染和蚊虫感染阶段:宿主感染阶段涉及蚊虫唾液蛋白介导的病毒入侵及在宿主体内的扩散;蚊虫感染阶段包括宿主的定位、血液成分的影响、肠道微生物调节及病毒从中肠向血淋巴扩散。这些过程反映了蚊媒病毒的适应性策略,需多学科整合研究。当前防治措施主要依赖疫苗和媒介控制,但多数病毒感染治疗尚无特效药物。未来研究应关注分子干预手段,如开发靶向 NS1 或唾液蛋白的抑制剂,利用沃尔巴克氏菌等肠道微生物的遗传改造阻断病毒传播。同时需整合气候变化模型预测流行趋势,推动跨种疫苗研发和全球监测体系建设。加强“同一健康”框架下的国际合作,有助于降低蚊媒病毒的疾病负担,实现可持续防控。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(6): 796-812.
- [2] Zhang LM, Zhu YB, Cheng G. Comparison of innate immune responses against arboviruses in mammalian hosts and mosqui-

- to vectors[J]. *hLife*, 2025, 3(6): 258–274.
- [3] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 504–507.
- [4] Pierson TC, Diamond MS. The emergence of zika virus and its new clinical syndromes[J]. *Nature*, 2018, 560(7720): 573–581.
- [5] Meng JX, Hu QM, Zhang LM, et al. Isolation and genetic evolution of dengue virus from the 2019 outbreak in Xishuangbanna, Yunnan province, China[J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2023, 23(6): 331–340.
- [6] de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO, et al. A review on Chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development[J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 969.
- [7] Tolsá-García MJ, Wehmeyer ML, Lühken R, et al. World-wide transmission and infection risk of mosquito vectors of West Nile, St. Louis encephalitis, Usutu and Japanese encephalitis viruses; a systematic review[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 308.
- [8] Pereira CADM, Mendes RPG, Silva PGD, et al. Vaccines against urban epidemic arboviruses; the state of the art[J]. *Viruses*, 2025, 17(3): 382.
- [9] Wang ZY, Nie KX, Niu JC, et al. Research progress toward the influence of mosquito salivary proteins on the transmission of mosquito-borne viruses[J]. *Insect Sci*, 2024, 31(3): 663–673.
- [10] Yu X, Zhu YB, Xiao XP, et al. Progress towards understanding the mosquito-borne virus life cycle[J]. *Trends Parasitol*, 2019, 35(12): 1009–1017.
- [11] Martin-Martin I, Valenzuela Leon PC, Amo L, et al. *Aedes aegypti* sialokinin facilitates mosquito blood feeding and modulates host immunity and vascular biology[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110648.
- [12] Lefteri DA, Bryden SR, Pinggen M, et al. Mosquito saliva enhances virus infection through sialokinin-dependent vascular leakage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(24): e2114309119.
- [13] Chagas AC, Ramirez JL, Jasinskiene N, et al. Collagen-binding protein, Aegyptin, regulates probing time and blood feeding success in the dengue vector mosquito, *Aedes aegypti* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(19): 6946–6951.
- [14] Li XP, Lin D, Zhang Y, et al. Expression and characterization of anticoagulant activity of salivary protein alALP from Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*[J]. *Trop Biomed*, 2020, 37(1): 116–126.
- [15] Conway MJ, Londono-Renteria B, Troupin A, et al. *Aedes aegypti* D7 saliva protein inhibits dengue virus infection[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(9): e0004941.
- [16] Conway MJ, Watson AM, Colpitts TM, et al. Mosquito saliva serine protease enhances dissemination of dengue virus into the mammalian host[J]. *J Virol*, 2014, 88(1): 164–175.
- [17] Sun P, Nie KX, Zhu YB, et al. A mosquito salivary protein promotes flavivirus transmission by activation of autophagy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 260.
- [18] Hastings AK, Uraki R, Gaitsch H, et al. *Aedes aegypti* NeSt1 protein enhances zika virus pathogenesis by activating neutrophils[J]. *J Virol*, 2019, 93(13): e00395–19.
- [19] Mu XH, Lin ZM, Sun Y, et al. *Aedes albopictus* salivary adenosine deaminase is an immunomodulatory factor facilitating dengue virus replication [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 16660.
- [20] Uraki R, Hastings AK, Marin-Lopez A, et al. *Aedes aegypti* AgBR1 antibodies modulate early zika virus infection of mice [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(6): 948–955.
- [21] Uraki R, Hastings AK, Brackney DE, et al. AgBR1 antibodies delay lethal *Aedes aegypti*-borne West Nile virus infection in mice[J]. *NPJ Vaccines*, 2019, 4: 23.
- [22] Wang ZY, Nie KX, Liang Y, et al. A mosquito salivary protein-driven influx of myeloid cells facilitates flavivirus transmission[J]. *EMBO J*, 2024, 43(9): 1690–1721.
- [23] Jin L, Guo XM, Shen CB, et al. Salivary factor LTRIN from *Aedes aegypti* facilitates the transmission of zika virus by interfering with the lymphotoxin- β receptor[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(4): 342–353.
- [24] Schmid MA, Diamond MS, Harris E. Dendritic cells in dengue virus infection: targets of virus replication and mediators of immunity[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 647.
- [25] Martí MM, Castanha PMS, Barratt-Boyes SM. The dynamic relationship between dengue virus and the human cutaneous innate immune response[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 727.
- [26] Yoo JS, Shporn OZ, Sklan EH. Dysregulated immune cell responses in severe dengue pathogenesis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1600999.
- [27] Flipse J, Wilschut J, Smit JM. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in humans[J]. *Traffic*, 2013, 14(1): 25–35.
- [28] Marovich M, Grouard-Vogel G, Louder M, et al. Human dendritic cells as targets of dengue virus infection[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2001, 6(3): 219–224.
- [29] Khanam A, Gutiérrez-Barbosa H, Lyke KE, et al. Immune-mediated pathogenesis in dengue virus infection[J]. *Viruses*, 2022, 14(11): 2575.
- [30] Kok BH, Lim HT, Lim CP, et al. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy[J]. *Virus Res*, 2023, 324: 199018.
- [31] Metzler AD, Tang HL. Zika virus neuropathogenesis-research and understanding[J]. *Pathogens*, 2024, 13(7): 555.
- [32] Yang W, Wu YH, Liu SQ, et al. S100A4+ macrophages facilitate zika virus invasion and persistence in the seminiferous tubules via interferon-gamma mediation [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(12): e1009019.
- [33] Zanluca CMA, de Noronha L, Duarte Dos Santos CN. Maternal-fetal transmission of the zika virus; an intriguing interplay [J]. *Tissue Barriers*, 2018, 6(1): e1402143.
- [34] Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, et al. Zika virus infects human placental macrophages[J]. *Cell Host Microbe*, 2016,

- 20(1): 83–90.
- [35] El Costa H, Gouilly J, Mansuy JM, et al. ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35296.
 - [36] Borges-Vélez G, Rosado-Philippi J, Cantres-Rosario YM, et al. Zika virus infection of the placenta alters extracellular matrix proteome[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(2): 199–214.
 - [37] Miner JJ, Diamond MS. Zika virus pathogenesis and tissue tropism[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(2): 134–142.
 - [38] Jurado KA, Simoni MK, Tang ZH, et al. Zika virus productively infects primary human placenta-specific macrophages [J]. *JCI insight*, 2016, 1(13): e88461.
 - [39] Hassaan NA, Xing L. The mechanisms of zika virus-induced neuropathogenesis[J]. *Braz J Microbiol*, 2024, 55(4): 3933–3943.
 - [40] Fiacre L, Pagès N, Albina E, et al. Molecular determinants of West Nile virus virulence and pathogenesis in vertebrate and invertebrate hosts[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9117.
 - [41] Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, et al. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “one health” implications[J]. *Pathogens*, 2020, 9(7): 589.
 - [42] Suthar MS, Ma DY, Thomas S, et al. IPS-1 is essential for the control of West Nile virus infection and immunity [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(2): e1000757.
 - [43] Donadieu E, Bahuon C, Lowenski S, et al. Differential virulence and pathogenesis of West Nile viruses [J]. *Viruses*, 2013, 5(11): 2856–2880.
 - [44] De Vries L, Harding AT. Mechanisms of neuroinvasion and neuropathogenesis by pathologic flaviviruses [J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 261.
 - [45] Agliani G, Giglia G, Marshall EM, et al. Pathological features of West Nile and Usutu virus natural infections in wild and domestic animals and in humans; a comparative review [J]. *One Health*, 2023, 16: 100525.
 - [46] Couderc T, Lecuit M. Chikungunya virus pathogenesis: from bedside to bench[J]. *Antiviral Res*, 2015, 121: 120–131.
 - [47] Zarrella KM, Sheridan RM, Ware BC, et al. Chikungunya virus persists in joint-associated macrophages and promotes chronic disease[J/OL]. *Res Sq*. (2025–06–25)[2025–10–05]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6917990/v1>.
 - [48] Zhang R, Kim AS, Fox JM, et al. Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses [J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 570–574.
 - [49] Schnierle BS. Cellular attachment and entry factors for Chikungunya virus[J]. *Viruses*, 2019, 11(11): 1078.
 - [50] Srivastava P, Kumar A, Hasan A, et al. Disease resolution in Chikungunya-what decides the outcome?[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 695.
 - [51] Guerrero-Arguero I, Høj TR, Tass ES, et al. A comparison of Chikungunya virus infection, progression, and cytokine profiles in human PMA-differentiated U937 and murine RAW264.7 monocyte derived macrophages [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230328.
 - [52] Young AR, Locke MC, Cook LE, et al. Dermal and muscle fibroblasts and skeletal myofibers survive Chikungunya virus infection and harbor persistent RNA[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(8): e1007993.
 - [53] Goupil BA, Mores CN. A review of Chikungunya virus-induced arthralgia: clinical manifestations, therapeutics, and pathogenesis[J]. *Open Rheumatol J*, 2016, 10: 129–140.
 - [54] Nair N, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, et al. Rift valley fever virus-infection, pathogenesis and host immune responses[J]. *Pathogens*, 2023, 12(9): 1174.
 - [55] Odendaal L, Davis AS, Venter EH. Insights into the pathogenesis of viral haemorrhagic fever based on virus tropism and tissue lesions of natural rift valley fever[J]. *Viruses*, 2021, 13(4): 709.
 - [56] Ly HJ, Ikegami T. Rift Valley fever virus NSs protein functions and the similarity to other bunyavirus NSs proteins[J]. *Virol J*, 2016, 13: 118.
 - [57] Wang X, Yuan YP, Liu YH, et al. Arm race between rift valley fever virus and host [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1084230.
 - [58] Hartman A. Rift valley fever[J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37(2): 285–301.
 - [59] Showering A, Martinez J, Benavente ED, et al. Skin microbiome alters attractiveness to *anopheles* mosquitoes[J]. *BMC Microbiol*, 2022, 22(1): 98.
 - [60] Michalet S, Minard G, Chevalier W, et al. Identification of human skin bacteria attractive to the Asian Tiger mosquito [J]. *Environ Microbiol*, 2019, 21(12): 4662–4674.
 - [61] Smallegange RC, Verhulst NO, Takken W. Sweaty skin: an invitation to bite?[J]. *Trends Parasitol*, 2011, 27(4): 143–148.
 - [62] Verhulst NO, Andriessen R, Groenhagen U, et al. Differential attraction of malaria mosquitoes to volatile blends produced by human skin bacteria[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15829.
 - [63] Takken W, Verhulst NO. Chemical signaling in mosquito-host interactions; the role of human skin microbiota[J]. *Curr Opin Insect Sci*, 2017, 20: 68–74.
 - [64] Zhang H, Zhu YB, Liu ZW, et al. A volatile from the skin microbiota of flavivirus-infected hosts promotes mosquito attractiveness[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2510–2522. E16.
 - [65] Zhou YH, Zhang ZW, Fu YF, et al. Carbon dioxide, odors, heat and visible cues affect wild mosquito landing in open spaces[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 86.
 - [66] McMeniman CJ, Corfas RA, Matthews BJ, et al. Multimodal integration of carbon dioxide and other sensory cues drives mosquito attraction to humans[J]. *Cell*, 2014, 156(5): 1060–1071.
 - [67] Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. A diversity profile of the human skin microbiota[J]. *Genome Res*, 2008, 18(7): 1043–1050.
 - [68] Liu JY, Zhang LM, Tong H, et al. Microorganisms in mos-

- quitoes for controlling mosquito-borne viral diseases: from lab to field[J/OL]. Trends Microbiol. (2025-09-03)[2025-10-05]. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2025.08.005>.
- [69] Liu JY, Liu Y, Nie KX, et al. Flavivirus NS1 protein in infected host sera enhances viral acquisition by mosquitoes[J]. Nat Microbiol, 2016, 1(9): 16087.
- [70] Zhu YB, Zhang RD, 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.
- [71] Zhu YB, Zhang C, Zhang LM, et al. A human-blood-derived microRNA facilitates flavivirus infection in fed mosquitoes[J]. Cell Rep, 2021, 37(11): 110091.
- [72] Weng SC, Tsao PN, Shiao SH. Blood glucose promotes dengue virus infection in the mosquito *Aedes aegypti*[J]. Parasit Vectors, 2021, 14(1): 376.
- [73] Zhu YB, Tong LQ, Nie KX, et al. Host serum iron modulates dengue virus acquisition by mosquitoes[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2405-2415.
- [74] Wagar ZL, Tree MO, Mpoy MC, et al. Low density lipopolypotein inhibits flavivirus acquisition in *Aedes aegypti* [J]. Insect Mol Biol, 2017, 26(6): 734-742.
- [75] Londono-Renteria B, Grippin C, Cardenas JC, et al. Human C5a protein participates in the mosquito immune response against dengue virus[J]. J Med Entomol, 2016, 53(3): 505-512.
- [76] Wu P, Sun P, Nie KX, et al. A gut commensal bacterium promotes mosquito permissiveness to arboviruses[J]. Cell Host Microbe, 2019, 25(1): 101-112. e5.
- [77] Apte-Deshpande A, Paingankar M, Gokhale MD, et al. *Serratia odorifera* a midgut inhabitant of *Aedes aegypti* mosquito enhances its susceptibility to dengue-2 virus[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40401.
- [78] Apte-Deshpande AD, Paingankar MS, Gokhale MD, et al. *Serratia odorifera* mediated enhancement in susceptibility of *Aedes aegypti* for Chikungunya virus[J]. Indian J Med Res, 2014, 139(5): 762-768.
- [79] Angleró-Rodríguez YI, Talyuli OA, Blumberg BJ, et al. An *Aedes aegypti*-associated fungus increases susceptibility to dengue virus by modulating gut trypsin activity[J]. Elife, 2017, 6: e28844.
- [80] Ramirez JL, Souza-Neto J, Torres Cosme R, et al. Reciprocal tripartite interactions between the *Aedes aegypti* midgut microbiota, innate immune system and dengue virus influences vector competence[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(3): e1561.
- [81] Dong YM, Morton JC Jr, Ramirez JL, et al. The entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* activate toll and JAK-STAT pathway-controlled effector genes and anti-dengue activity in *Aedes aegypti* [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2012, 42(2): 126-132.
- [82] Saraiva RG, Fang JR, Kang S, et al. Aminopeptidase secreted by *Chromobacterium sp.* Panama inhibits dengue virus infection by degrading the E protein[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(4): e0006443.
- [83] Yu X, Tong LQ, Zhang LM, et al. Lipases secreted by a gut bacterium inhibit arbovirus transmission in mosquitoes[J]. PLoS Pathog, 2022, 18(6): e1010552.
- [84] Sun XM, Wang YH, Yuan F, et al. Gut symbiont-derived sphingosine modulates vector competence in *Aedes* mosquitoes [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8221.
- [85] Geoghegan V, Stainton K, Rainey SM, et al. Perturbed cholesterol and vesicular trafficking associated with dengue blocking in Wolbachia-infected *Aedes aegypti* cells[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 526.
- [86] Zhang LM, Wang DX, Shi PB, et al. A naturally isolated symbiotic bacterium suppresses flavivirus transmission by *Aedes* mosquitoes[J]. Science, 2024, 384(6693): eadn9524.
- [87] Johnson RM, Cozens DW, Ferdous Z, et al. Increased blood meal size and feeding frequency compromise *Aedes aegypti* midgut integrity and enhance dengue virus dissemination[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2023, 17(11): e0011703.
- [88] Dong SZ, Balaraman V, Kantor AM, et al. Chikungunya virus dissemination from the midgut of *Aedes aegypti* is associated with temporal basal lamina degradation during blood-meal digestion[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(9): e0005976.
- [89] Ayers JB, Coatsworth HG, Kang S, et al. Clustered rapid induction of apoptosis limits ZIKV and DENV-2 proliferation in the midguts of *Aedes aegypti*[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 69.
- [90] Edgar QR, Angélica SO, Daniel TL, et al. The dengue virus NS1 protein alters *Aedes aegypti* midgut permeability and favors virus dissemination[J/OL]. BioRxiv. (2025-07-15) [2025-10-05]. <https://doi.org/10.1101/2025.07.15.663935>.
- [91] Armstrong PM, Ehrlich HY, Magalhaes T, et al. Successive blood meals enhance virus dissemination within mosquitoes and increase transmission potential[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(2): 239-247.
- [92] Hall DR, Johnson RM, Kwon H, et al. Mosquito immune cells enhance dengue and zika virus infection in *Aedes aegypti* [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 5891.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:张礼铭,李具臻,朱毅斌,等.蚊媒病毒感染与传播循环[J].中国感染控制杂志,2025,24(11):1537-1547. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20253111.

Cite this article as: ZHANG Liming, LI Juzhen, ZHU Yibin, et al. Mosquito-borne virus infection and transmission cycle [J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(11): 1537-1547. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20253111.