

我国五种媒介蚊虫电压门控钠离子通道基因

kdr 突变研究进展

胡佳万, 何正波, 陈斌*

(重庆师范大学昆虫与分子生物学研究所, 媒介生物控制与利用重庆市重点实验室, 重庆 401331)

摘要: 自 20 世纪 40 年代首次报告蚊虫对杀虫剂产生抗性以来, 杀虫剂抗药性迅速在世界范围内蔓延, 严重影响了媒介蚊虫及其传染病的控制。电压门控钠离子通道 (Voltage-gated sodium ion channel, VGSC) 是拟除虫菊酯类杀虫剂的作用靶标, VGSC 活性位点的突变影响杀虫剂和 VGSC 的结合产生击倒抗性 (Knock-down resistance, *kdr*) 从而影响杀虫剂的效果。弄清 *kdr* 突变是弄清杀虫剂抗性分子机制, 研发杀虫剂抗性分子检测技术的基础。本研究简述了蚊虫的杀虫剂抗性机制, 电压门控钠离子通道的结构, 重点概述了我国 5 种重要媒介蚊虫 (中华按蚊 *Anopheles sinensis*、白蚊伊蚊 *Aedes albopictus*、埃及伊蚊 *Aedes aegypti*、致倦库蚊 *Culex quinquefasciatus*、三带喙库蚊 *Culex tritaenioides*) *kdr* 突变及其与拟除虫菊酯杀虫剂抗性的关系。这些综述为进一步研究 VGSC 的 *kdr* 突变, VGSC 的三维结构, *kdr* 突变的抗性分子机制具有重要价值, 为研发杀虫剂抗性的分子检测技术提供理论依据。

关键词: 媒介蚊虫; 电压门控钠离子通道基因; *kdr* 突变; 杀虫剂抗性; 拟除虫菊酯

中图分类号: Q968.1; S433

文献标识码: A

Research progress on voltage gated sodium channel gene *kdr* mutations in five vector mosquitoes in China

HU Jia-Wan, HE Zheng-Bo, CHEN Bin* (Chongqing Normal University, Key Laboratory of Vector Control and Utilization in Chongqing, College of Life Sciences, Chongqing 401331, China)

Abstract: Since the initial report of mosquito resistance to insecticides in the 1940s, such resistance has rapidly spread worldwide, presenting a significant challenge to the control of various diseases transmitted by mosquitoes as vectors. The voltage-gated sodium ion channel (VGSC) serves as the target for pyrethroid insecticides. Mutations occurring in the active site of VGSC can disrupt the binding of insecticides to VGSC, resulting in knockdown resistance (*kdr*) and compromising the effectiveness of insecticides. Understanding the *kdr* mutation is fundamental to comprehending the molecular mechanisms underlying insecticide resistance and to the development of molecular detection technologies for such resistance. This review provides a concise overview of the insecticide resistance mechanisms in mosquitoes, the structure of VGSC, and delves into the *kdr* mutations found in five key vector mosquitoes in China (*Anopheles sinensis*, *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus*, and *Culex tritaenioides*), exploring their correlation with pyrethroid insecticide resistance. The insights garnered from this review hold significant value for studying VGSC *kdr* mutations, understanding the three-dimensional structure of VGSC, elucidating the molecular mechanisms underlying resistance to *kdr* mutations, and furnishing a theoretical framework for the future development of molecular detection techniques for insecticide resistance.

Key words: Vector mosquitoes; voltage gated sodium ion channel genes; *kdr* mutation; insecticide resistance; pyrethroid

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31672363, 31872262, 31772527); 国家科技基础性工作专项重点项目 (2015FY210300)

作者简介: 胡佳万, 女, 硕士研究生, 研究方向为生物化学与分子生物学, E-mail: 513428627@qq.com

*通讯作者 Author for correspondence: 陈斌, 男, 博士, 教授, 研究方向为昆虫分类和进化、媒介蚊虫基因组及杀虫剂分子机理和有害生物控制等, E-mail: bin.chen@cqnu.edu.cn

收稿日期 Received: 2024-04-29; 接受日期 Accepted: 2024-08-01

根据世界卫生组织（WHO）在 2023 年发布的《世界疟疾报告》表明，2022 年全球约有 2.49 亿例疟疾病例，是世界上最大的公共卫生问题之一（Venkatesan, 2024）。疟疾是世界上危害最大的传染病之一，而蚊虫是其主要传播媒介，其防治手段包含化学防治、生物防治和物理防治等（李菊林等，2020）。预防媒介蚊虫传播疟疾的方法众多，杀虫剂的使用已经成了目前最常见的化学防治方法，且成为了控制疟疾传播的重要手段，但是伴随着对杀虫剂的使用，媒介蚊虫对杀虫剂逐渐产生抗药性。拟除虫菊酯类杀虫剂的有效性与昆虫钠离子通道基因产生的击倒抗性（Knock-down resistance, *kdr*）相关，为巩固疟疾控制的效果，研究媒介蚊虫对拟除虫菊酯类杀虫剂的抗药性水平和电压门控钠离子通道（Voltage gated sodium channel, VGSC）的突变情况，对拟除虫菊酯类杀虫剂抗性的监测具有重要意义。

因此，基于钠离子通道已知的结构和功能及与拟除虫菊酯类的结合及其相互作用关系，对电压门控钠离子通道多个位点 *kdr* 突变进行综述，对削弱媒介蚊虫抗药性水平从而研究开发新型钠离子通道化学试剂有重要推动作用。

1 蚊虫的抗药性机制

公共卫生允许范围内用于目的神经毒性的杀虫剂分为四大类，依据化学性质和作用方式的不同进行分类分为：有机氯、有机磷、氨基甲酸酯和拟除虫菊酯类，其中，拟除虫菊酯类杀虫剂对媒介蚊虫具有快速杀灭和击倒作用且对人类等哺乳动物相对安全，成为唯一获得世界卫生组织农药计划（WHOPES）批准的一类蚊帐浸渍杀虫剂（Silva *et al.*, 2014）。长期以来，因各类化学杀虫剂具有经济、高效、操作简单的特点而被广泛使用，导致媒介蚊虫产生的抗药性成为公共卫生和蚊媒病治理的重大难题（宋晓等，2018）。

蚊虫对杀虫剂的抗药性首次被记录是在 1947 年，在 1914 年梅兰德（Melander）报道的有关美国梨园盾蚧对石灰硫磺合剂产生抗药性后，第一次发现带喙伊蚊和盐泽伊蚊幼虫对 DDT 产生了抗性（薛瑞德，1991）。媒介蚊虫抗药性的产生，导致因控制蚊媒传播疾病所产生的不必要的经济资源耗费和环境资源的破坏，应当引起人们的重视。

世界卫生组织（WHO）曾在 1957 年对昆虫的抗药性作了如下的定义：“昆虫具有耐受杀死正常种群大部分个体的药量的能力在其种群中发展起来的现象”（胡兴强，2003）。研究发现昆虫抗药性与世代数之间表现为一种时间关系，抗药性水平是指某一品系昆虫能忍受杀虫剂一定剂量的能力，这个剂量对同种正常昆虫种群中大多数个体是足以致死的，一般来说，当昆虫种群中对药剂敏感性差异达 10 倍时，就认为产生了抗药性，而差异不到 10 倍则称之为耐性，在昆虫种群中不同个体抗药性不同且抗药性由其自身基因决定从而遗传给下一代（N.Harnish 和许木成，1983）。

现在，研究我国五种媒介蚊虫钠离子通道 *kdr* 突变与杀虫剂抗性的关系，为进一步研究 VGSC 的 *kdr* 突变及 *kdr* 突变的抗性分子机制提供参考，为人们探究杀虫剂分子机制奠定理论基础。

2 拟除虫菊酯的抗性机制

自 1972 年第一个对光稳定的拟除虫菊酯上市并开始快速推广后，很快占据了全球杀虫剂市场份额的四分之一（卢娜和周红宁，2022）。20 世纪 80 年代初期，我国开始使用拟除虫菊酯类杀虫剂（陈燕玲，2016）。拟除虫菊酯类杀虫剂的广泛使用是媒介蚊虫产生抗药性的主要原因，媒介蚊虫产生抗性的机制有靶标抗性、代谢抗性和行为抗性等，杀虫剂靶标一般高度保守，因此靶标抗性常用于研究媒介蚊虫 VGSC 基因 *kdr* 突变，*kdr* 突变导致拟除虫菊酯类杀虫剂与媒介蚊虫钠离子通道的结合亲和力下降，从而产生击倒抗性（Field *et al.*, 2017; 魏子昕等，2022）。但问题是，媒介蚊虫数量庞大且繁殖速度快，种群间的进化速度非常迅速，导致拟除虫菊酯杀虫剂抗性在较短时间内被选择（Ranson *et al.*, 2016; Alout *et al.*,

2017), 因此对我国 5 种媒介蚊虫抗性和突变情况的调查有助于了解目前媒介蚊虫的抗性水平。

拟除虫菊酯类杀虫剂常与膜蛋白相互作用, 如电压门控钠离子通道、受体、ATP 酶和蛋白激酶等, 已经通过神经电生理研究证明了拟除虫菊酯类杀虫剂的主要作用靶标是细胞膜上钠离子通道 (Soderlund *et al.*, 1989)。拟除虫菊酯杀虫剂分为 I 型和 II 型两种, 二者的作用原理及最终导致昆虫中毒的症状有一定的区别: I 型杀虫剂不含 α -氰基, 如联苯菊酯、氯菊酯和胺菊酯等; II 型杀虫剂含有 α -氰基, 如甲氰菊酯、溴氰菊酯和甲氧菊酯等 (袁琳琳等, 2023)。I 型杀虫剂是通过对负后电位的加强而引起重复后放, II 型杀虫剂则是通过引起微小兴奋性突触后电位的提高, 这一结果表明去极化是其拟除虫菊酯类杀虫剂毒杀作用的重要机制 (Salgado *et al.*, 1983)。

3 电压门控钠离子通道的结构

1989 年首次从黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 中克隆出昆虫电压门控钠离子通道基因 *para*, 根据钠离子通道 α 亚单位一级结构的克隆测序结果, 得到了一个基于表达序列的钠离子通道的结构模型 (Loughney *et al.*, 1989)。昆虫电压门控钠离子通道与同源哺乳动物相似, 是一个复合体, 包含一个成孔的 α 亚基和一个或多个 β 亚基。其中的 α 亚基是由 4 个同源重复序列 (I~IV) 的单个多肽链组成, 每个重复序列具有 6 个跨膜片段 (S1~S6), 由片段 S1~S4 形成一个电压感应结构域, 每个结构域的 S4 片段包含一个保守元件, 它由一个带正电荷的氨基酸残基和两个中性疏水残基的重复基序组成, 参与细胞去极化的反应, S4 跨膜片段会向外发生移动, 构象发生变化, 通道打开, 钠离子内流导致钠离子通道失活, 通道打开和关闭过程中是由 S4 和 S5 段的短细胞内连接子来连接的, 之后 S4 片段向后移动, 钠离子通道关闭; S5s、S6s 和 S5s 和 S6s 之间的膜重入细胞外环形成孔隙结构域 (PD), P 环上有 4 个氨基酸残基: D、E、A 和 K, 它们决定了电压门控钠离子通道的选择性。 β 亚基 ($\beta 1$ - $\beta 4$) 是一种小的跨膜蛋白, 包含细胞外免疫球蛋白结构域、单个跨膜片段和短的细胞内 C 末端结构域三个部分 (Dong *et al.*, 2014)。

在已经完成的基因组测序的 143 种昆虫中除了蚜虫有两个钠离子通道基因外 (Zuo *et al.*, 2016; 段文波等, 2020; 王颢等, 2020), 其余昆虫只有一个钠离子通道基因 (Dong *et al.*, 2014; Yin *et al.*, 2016), 虽然昆虫钠离子通道基因极少, 但转录后修饰的两种机制可变剪接和 RNA 编辑使得昆虫钠离子通道功能多样性产生, 同时丰富钠离子通道的生理功, 另外, 这些可变剪接和 RNA 编辑有助于钠离子通道行使门控和药理学的功能 (吴少英等, 2021)。目前多个钠离子通道突变已被确定为与拟除虫菊酯类的击倒抗性相关, 研究蚊虫钠离子通道的结构和功能, 对于探究钠离子通道基因相关突变具有重要作用。

4 电压门控钠离子通道的 *kdr* 位点突变

电压门控钠离子通道蛋白是拟除虫菊酯和 DDT 的主要靶标 (Sengchanh *et al.*, 2017)。早期 *kdr* 突变机制在家蝇中发现, 对 DDT 和拟除虫菊酯的抗性定位到家蝇的钠离子通道上, 其中单核苷酸多态性导致 1014 位的亮氨酸被其他氨基酸如苯丙氨酸等取代, 发现了同源的突变类型, CTT 到 TTT, 导致同一氨基酸发生改变 (L 到 F) (Williamson *et al.*, 1993; Miyazaki *et al.*, 1996; Williamson *et al.*, 1996; Rinkevich *et al.*, 2013)。目前研究表明, VGSC 活性位点产生的 *kdr* 突变是导致许多节肢动物对拟除虫菊酯类和 DDT 产生抗性的主要原因 (Sengchanh *et al.*, 2017; Wilson *et al.*, 2020)。近三十年来, 蚊虫逐渐发展成为我国重要的疟疾传播媒介, 同时由于拟除虫菊酯类杀虫剂的长期使用, 产生抗药性的中华按蚊 *Anopheles sinensis* 种群也逐渐庞大 (Wang *et al.*, 2015)。到目前为止, 至少已经在 13 个按蚊物种中检测到了与拟除虫菊酯相关的 *kdr* 突变, 包含 L1014F、L1014S、L1014C、L1014W、

N1013S、N1575Y 和 V1010L 变异体, 其中 L1014F 的流行率最高 (Silva *et al.*, 2014)。因此, *kdr* 突变已经成为监测拟除虫菊酯类杀虫剂在蚊虫抗性中的分子标记。

4.1 中华按蚊 VGSC 的 *kdr* 位点突变

对中华按蚊 *Anopheles sinensis* 的钠离子通道突变研究在 1994 年就有报道, 通过对常州、南京、扬州三个地区在 1992-1993 年收集的中华按蚊进行了蚊虫抗药性测定, 三个地区的中华按蚊均对马拉硫磷、溴氰菊酯和氯菊酯产生初步抗性, 而南京和常州地区中华按蚊对 DDT 达到实际抗性 (张爱军, 1994)。1993 年发现用溴氰菊酯选育的中华按蚊常伴随基因突变, 产生带有致死基因的黑体或黑头幼虫, 从而降低中华按蚊的生存力; 同时, 带有致死基因的中华按蚊种群对溴氰菊酯的抗药性下降 (雷心田, 1993)。1992-1994 年对云南省中华按蚊抗性调查结果表明中华按蚊对 DDT 产生了广泛的抗性, 对马拉硫磷和杀螟硫磷最敏感, 产生初步抗性, 无高度抗性出现 (杜尊伟, 1995b)。1996-2014 对我国 17 省的中华按蚊种群进行 *kdr* 基因型检测, 结果表明 1014 位点存在 2 种突变 L1014F(TTT/TTC)、L1014C(TTT/TGT), 根据地区划分不同, 中部地区中华按蚊 *kdr* 突变型在种群中的频率较高 (王琰, 2015)。

2009-2014 年对江苏和安徽的中华按蚊调查发现, 检测到 3 种 *kdr* 突变基因型 L1014F (TTT 和 TTC) 和 L1014C, 但未检测到野生型 L1014 (TTG), 首次报道了 L1014F (TTC) 突变在安徽省 (Tan *et al.*, 2019), 在安徽省沿淮地区蚌埠市的三个检测地点发现了 L1014C (TTG/TGT) 和 L1014F 两种突变类型, 结果表明早期 1014 位点已经发生了高频率的突变 (武松等, 2010), 且说明安徽省疟疾流行区中华按蚊已经对拟除虫菊酯产生抗性突变 (常雪莲等, 2013)。首次在广东地区检测到 1014 位点突变, 除了突变体 L1014F, 还有少数突变体 L1014S 和 L1014W, 但都处于低频状态, 证明此地区中华按蚊对拟除虫菊酯还未产生较高水平的抗药性 (Tan *et al.*, 2012), 同样是沿海地区的海南省的中华按蚊抗性检测中却发现 L1014F 突变还保持在低突变频率 (Qin *et al.*, 2014)。

2015-2017 年在中越边境地区, 检测 7 个群体中华按蚊, 发现极低的 *kdr* 突变频率, 大多数是易感纯合子 L1014L, 仅有少数突变体 L1014F 在东南部检测到, L1014S 突变体分布在其中 6 个种群中 (Fang *et al.*, 2019)。但相比湄公河地区的 3 个地点 (越南、柬埔寨和老挝) 对 *kdr* 频率的评估中发现按蚊对杀虫剂已经产生抗性, 特别是在越南南部和柬埔寨发现存在低频的 L1014S 突变和高频的 L1014F 突变 (Katrijn *et al.*, 2010), 中越边境地区 *kdr* 的低频率说明拟除虫菊酯类杀虫剂在仍适用于中华按蚊的防治。2016 年在西部地区广西中华按蚊种群的 *kdr* 突变的多样性和频率调查分析过程中, 测序发现 7 种在 1014 密码子处携带非同义突变的单倍型, 有 3 种 1014 位点的非同义突变是 1014F (TTT)、1014C (TGT) 和 1014S (TCG), 突变单倍型的存在说明可能产生了拟除虫菊酯和 DDT 耐药性 (Chan *et al.*, 2016)。对比东部地区的上海, 在崇明两个地区的中华按蚊发现了较高的杀虫剂抗性水平 (1014F、1014C), 从基因的高突变率看出上海市中华按蚊种群的抗性水平较高 (Yuan *et al.*, 2019)。

2017-2018 年对贵州省不同地区中华按蚊抗性情况调查分析发现, 存在 5 种等位基因 1014L、1014F、1014C、1014S 和 1014W, 共 4 种突变, 基因突变频率较低, 说明贵州省中华按蚊对拟除虫菊酯类杀虫剂产生了一定程度的抗药性, 突变基因仍以 L1014F 为主 (梁秋果, 2019)。2018 年在四川省 12 个地点的猪舍或牛棚周围捕获中华按蚊成蚊突变检测中发现了突变体 L1014F、L1014S 和 L1014C, 其中 1014F 是优势抗性等位基因 (Qian *et al.*, 2021)。2018-2019 年在云南省中华按蚊研究中发现 1014 位点产生 *kdr* 突变主要类型为 L1014F, 其次为 L1014S (曾旭灿等, 2022)。同样, 在四川省广元市对按蚊 3 种杀虫剂的靶标基因进行测序分析, 发现两种等位基因 1014F 和 1014C, 前者基因频率高于后者, 虽然携带突变体

的个体占比小于 20%，但突变个体却有七成以上是靶标基因突变，预示着该市中华按蚊种群的杀虫剂抗性趋于高水平（赵琼瑶等，2021）。最后，为了在单倍型水平上了解中华按蚊的抗性基因型，通过测序四川省 12 个地区收集到的中华按蚊，分析鉴定出 19 种单倍型，包含野生 1014L 11 种、抗性 1014F 6 种和抗性 1014C 2 种，且系统发育分析发现 1014C 单倍型是由 TTT 编码的 1014F 进化而来（Ni *et al.*, 2021）。特别是在东南亚地区，中华按蚊成为了丰富度最高且最重要的疟疾传播媒介（Feng *et al.*, 2017; Yeong-Seok *et al.*, 2017），特别是在中国海南岛的公共卫生问题中，为通过病媒控制减少疟疾发生，2018-2020 年在三亚市天涯区采集中华按蚊，对 *kdr* 相关基因突变情况进行鉴定，发现该地区中华按蚊已经对溴氰菊酯和 DDT 产生抗性，且只产生了一种突变体即 L1014F（吴群等，2022），说明海南省较中部地区抗性群体较少且仍适用拟除虫菊酯类杀虫剂。

从中华按蚊的点突变可以看出突变位点主要集中在钠离子通道的 1014 位点上，其中突变频率最高的类型是野生型的 TTT（L）突变为 TTG（F），中华按蚊该位点的其余几种类型的突变也是需要进行抗性相关性测定、行为测定来判断是否与抗性水平存在关系。

4.2 白纹伊蚊 VGSC 的 *kdr* 位点突变

白纹伊蚊 *Aedes albopictus*，被称为全球最具侵袭性的蚊种（吴凡，2009）。1993 年，国内首次报道了海南省海口市和三亚市白纹伊蚊对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性，此时未将 *kdr* 突变与杀虫剂抗性产生关联（李明馨等，1994），2009 年在新加坡首次提出白纹伊蚊抗性与 VGSC 中 *kdr* 基因位点突变 F1534C 与杀虫剂抗性相关（Kasai *et al.*, 2011）。

2015-2017 年，在海口市首次记录了白纹伊蚊钠离子通道 1534 位点新的等位基因 TCC/S，且发现的 2 种突变等位基因（TGC/C、TCC/S）已证明对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性（王晓花等，2015）。而云南省瑞丽市白纹伊蚊样本检测 *kdr* 突变却发现 I1532、F1534 和 D1763 位点存在突变，同时存在 F1534S 和 I1532T 突变（兰学梅等，2019）。广州市白纹伊蚊 1534 位点产生的突变（F1534S 和 F1534L）与溴氰菊酯、氯菊酯和 DDT 的抗性显著相关（ $P < 0.05$ ）（Su *et al.*, 2019）。上海市杨浦区、江苏省南京市、浙江省杭州市和云南省景洪市白纹伊蚊外环境种群中首次记录了在 1532 位点存在 I1532T（ATC/ACC），以及首次记录 1534 位点新的突变等位基因 TCG/S（陈翰明等，2018）。济南、杭州、保山、杨浦和海口采集的白纹伊蚊野外种群中发现位点 1532 和 1534 处存在不同频率的突变 I1532T、F1534S、F1534L 和 F1534C，其中 F1534S 突变频率最高，且表明 F1534S 突变与菊酯抗性呈正相关（Gao *et al.*, 2018）。

2018-2020 年采集山东省济宁市不同地区白纹伊蚊测序结果发现，1534 位点存在两种突变型 TCC（F1534S）（13.69%）、TTG（F1534L）（14.88%），结果表明这 2 种突变的产生可能与环境长期使用杀虫剂有关（宋晓等，2019）。采集海口市白纹伊蚊后对 VGSC 通道进行扩增测序，1534 位点存在 3 种突变型 TCC/S（35.11%）、TCG/S（0.53%）和 TGC/C（4.26%）（赵春春等，2019），与在广东省中山市发现突变类型一致（杨罗菊等，2021），F1534S 突变与菊酯抗性显著相关（Li *et al.*, 2020），中山市白纹伊蚊已对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性。采集云南省景洪市白纹伊蚊测序发现有单位点及多位点联合突变情况产生，存在 V1016G（GTA/GGA）、I1532T（ACC/ATC）和 F1534S（TTC/TCC）、F1534C（TTC/TGC）、F1534L（TTC/TTG），突变结果表明景洪市突变呈多样化发展（朱彩英等，2020）。在北京市采集野外种群通过序列比对显示 VGSC 中存在多个突变，即 V1016G、I1532T、F1534S 和 F1534L，这是白纹伊蚊首次报道出 V1016G 突变，该突变的等位基因在海淀区发现频率最高，其他区域没有出现（Zhou *et al.*, 2019）。从浙江省义乌市、衢州市、温州市和嘉兴市 4 个地点采集的野外种群发现 F1534S 和 I1532T 突变，前者与菊酯抗性表现呈正相关（ $OR > 1$ ，

$P < 0.05$), 后者可能与菊酯抗性呈负相关 ($OR < 1, P > 0.05$) (Wu *et al.*, 2021)。对福建省福州市和莆田市及厦门市湖里和翔安区白纹伊蚊调查, 测序表明福州市和莆田市野生型突变型 TCC/S、TGC/C、CTC/L 中 F1534S 占比最高, 说明该地区 *kdr* 突变主要以 F1534S 为主 (李玉伟等, 2021), 而厦门市发现了 1016, 1532 位点的低频突变, 主要是 1534 突变 (伍思翰等, 2022)。江苏省徐州市、淮安市和无锡市白纹伊蚊 I1532T、F1534S、F1534L, 但突变频率均较低 (王冠熙等, 2022)。

2021-2022 年采集四川省 3 个野外白纹伊蚊种群, 检测 VGSC 基因抗药性相关位点, 其中 1016 位点为野生型、1532 和 1534 同时突变的个体 2 个, 其中 1534 位点抗性频率较高, 1534S 是优势抗性位点 (谭爱等, 2023)。对武汉市居民区白纹伊蚊进行测序分析, 发现 VGSC 基因存在突变 V1016G (GTA/GGA)、I1532 T (ATC/ACC) 与 F1534S (TTC/TCC)、F1534C (TTC/TGC), 结果说明武汉市白纹伊蚊 VGSC 基因突变频率较高 (吴丽群等, 2023)。在济宁市白纹伊蚊 VGSC 基因中发现了 I1532T, F1534L 和 F1534S 突变, 研究显示 F1534S 突变与溴氰菊酯抗药性表型呈正相关 (刘鲁宏, 2022)。采集河南省禹州地区白纹伊蚊, 测序发现存在 V1016G (GTA/GGA)、I1532T (ATC/ACC), F1534S (TTC/TCC)、F1534L (TTC/TTA)、F1534L (TTC/CTC), 这是首次对禹州地区击倒抗性检测, 结果发现突变率高且情况复杂 (母群征等, 2023)。

白纹伊蚊的抗性突变位点主要集中在钠离子通道的 1534 位点上, 其次是 1016 和 1532 位点, 目前研究最多的是突变频率最高的 F1534S 突变, 尽管其余几种突变频率不高, 但对研究白纹伊蚊抗药性同样至关重要。

4.3 埃及伊蚊 VGSC 的 *kdr* 位点突变

埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 钠离子通道中有多个位点的 *kdr* 基因突变与拟除虫菊酯类杀虫剂抗性有关, 包括 VGSC 第 I 结构域 V410L, 第 II 结构域的 L982W、G923V、A1007G、S989P、V1016G/I 和 I1011M/V, 以及第 III 结构域的 T1520I 和 F1534C/L 和第 IV 结构域的 D1763Y (Chen *et al.*, 2020)。通常, 许多突变在 IS6、IIS6 和 IIIS6 产生 (Gan *et al.*, 2021)。

2009 年, D1763Y 只在台湾被报道, 并发现该突变与 V1016G 突变有关 (Martinez-Torres *et al.*, 1998; Chen *et al.*, 2019); 2013 年采集的中国南部 5 个地区埃及伊蚊, 进行钠通道基因突变的检测, 鉴定出 3 个突变, 即 S989P (TCC-CCC)、F1534C (TTC-TGC) 和 V1016G (GTA-GGA) (Li *et al.*, 2015); 2016-2018 年在云南省东、南、西、北和中 5 个片区采集的埃及伊蚊样本, 发现 5 个地区的埃及伊蚊均存在 V1016G 和 F1534C 突变, V1016G 的突变率为 99.83%, F1534C 的突变率为 46.38% (兰学梅等, 2020)。

目前, 埃及伊蚊在世界范围内种群中鉴定出 10 个钠离子通道对拟除虫菊酯耐药性相关的突变, 已在功能上证实对拟除虫菊酯类杀虫剂具有钠离子通道抗性的突变有 4 个, 即 S989P、I1011M、V1016G 和 F1534C, 其余的突变还有待研究验证 (Du *et al.*, 2016), 目前国内对埃及伊蚊的报道较少。

4.4 致倦库蚊 VGSC 的 *kdr* 位点突变

致倦库蚊 *Culex quinquefasciatus* 是我国南方常见的蚊种之一, 在湖南、湖北、广西、广东、浙江、江西、福建等地区广泛分布, 是各种传染疾病的主要传播媒介, 是威胁人们身体健康的媒介蚊虫之一 (何建国等, 2011)。

1992-1994 年对云南 11 个县的致倦库蚊对杀虫剂的抗性情况进行调查, 发现致倦库蚊对除溴氰菊酯外各种杀虫剂已经产生了不同程度抗性 (杜尊伟, 1995a)。1997 年运用浸渍法检测成都致倦库蚊幼虫对 12 种杀虫剂的抗性水平, 结果表明对溴氰菊酯表现出明显抗性 (钱薇萍, 1998)。2012-2013 年共采集全国各地淡色库蚊自然种群 7 个和致倦库蚊自然种

群 8 个，其中 6 个地方致倦库蚊中都发现了 L1014F、L1014S 双突变，经过分析证明 1014 位点的突变与溴氰菊酯和高效氯氟氰菊酯抗性相关（赵明惠，2014）。2021 年 7 月采集四川省内江市的致倦库蚊，检测的 5 个群体中发现 VGSC 基因 1014 密码子处产生 2 个氨基酸替换，即 L1014F(TTA/TTT)和 L1014S(TTA/TCA)，1014F/F 纯合子的频率非常高为 88.7%，1014S/S 纯合子频率在 3.6%~14.2%之间，F/F 纯合子的高频性表明该地区需持续监测致倦库蚊抗药性情况（Liu *et al.*, 2023）。

致倦库蚊抗性突变位点主要集中在钠离子通道的 1014 位点，*kdr* 突变类型主要是 L1014F。L1014S 突变频率较低，可持续监测杀虫剂的使用情况了解该突变与致倦库蚊抗药性之间的相关性。

4.5 三带喙库蚊 VGSC 的 *kdr* 突变

三带喙库蚊 *Culex tritaeniorhynchus* 是我国流行性乙型脑炎的主要传播媒介，多在稻田等地孳生，随着杀虫剂在农业中的广泛应用，从而导致三带喙库蚊抗药性的发生（王逸民，1958）。

早在 1978 年中国台湾省就有从三带喙库蚊中分离到乙型脑炎病毒（杨煌，1981）。2011 年至 2012 年采集全国各地三带喙库蚊自然种群 17 个，通过序列比对，发现抗性品系 VGSC 1014 位点上的碱基突变（A/T），该突变导致相应位置亮氨酸（L）突变为苯丙氨酸（F）（吴治明，2013）。2013-2014 年在云南昭阳、芒市、江城和孟连等地采集的三带喙库蚊，DDT 和溴氰菊酯杀虫剂抗性群体中 *kdr* 基因以野生型（TTA）为主，只存在 1 种突变的等位基因（TTT），共 3 种基因型：TTA/TTA、TTA/TTT、TTT/TTT，抗性倍数对应的 *kdr* 等位基因频率在 1.32~29.55 之间，频率较低（姜进勇等，2015）。检测广东、安徽、湖南和江苏等地的三带喙库蚊群体，其突变等位基因只有 TTT 一种（Wu *et al.*, 2016）。2019 年在我国海南、福建、浙江和江苏等 4 省采集了 5 个三带喙库蚊野外种群，各种群成蚊 *kdr* 等位基因频率在 0~38.89%间，对溴氰菊酯的 KT_{50} 值之间相关性显著，为正相关关系（吴治明等，2021）。2021 年采集四川省内江市的三带喙库蚊，VGSC 基因的密码子 1014 位点存在氨基酸取代导致突变 L1014F（TTA/TTT）产生，总频率为 15.2%，说明该地区的三带喙库蚊抗药性程度较低，需持续监测抗药性以了解杀虫剂使用情况（Liu *et al.*, 2023）。

目前，不同地理种群三带喙库蚊 VGSC 基因 *kdr* 突变类型只发现存在 L1014F 一种，并且早期许多研究表明三带喙库蚊对常见拟除虫菊酯类杀虫剂已经产生了不同程度的抗性，了解三带喙库蚊对常用杀虫剂抗药性水平是了解媒介蚊虫传播疾病的有效途径。

5 小结与展望

根据 5 个我国重要媒介蚊虫中华按蚊、白纹伊蚊、埃及伊蚊，致倦库蚊和三带喙库蚊的钠离子通道突变情况可以看出这些蚊虫都产生了各种突变。在中华按蚊中，钠离子通道上已知产生了 4 种突变，即 L1014F（TTG/TTT、TTG/TTC）、L1014C（TTG/TGT）、L1014S（TTG/TCG）和 L1014W（TTG/TGG），其中 L1014F 突变表现出高频，L1014S 和 L1014W 两种突变只在少数地区检测到，且在中越边境地区突变频率较低仍可以使用药物进行控制。在白纹伊蚊中，共记录到 1534 位点的四种突变即 F1534C（TTC/TGC）、F1534S（TTC/TCC、TCG）和 F1534L（TTC/TGC），以及 1532 位点的突变 I1532T（ATC/ACC）和 1016 位点 V1016（GTA/GGA）。对于埃及伊蚊、致倦库蚊及三带喙库蚊的 *kdr* 突变在国内的报道较少，其中埃及伊蚊的 4 个突变 S989P、I1101M、V1016G 和 F1534C 已经在功能上证实与抗性相关了；在我国检测到致倦库蚊中 L1014F、L1014S 发生了双突变，且已经证明突变与菊酯类杀虫剂抗性相关；在三带喙库蚊中目前研究只发现存在 L1014F 突变，且与杀虫剂抗性呈正相关。

综上所述,可以看出,拟除虫菊酯类杀虫剂在某些地方仍然适合用于对抗蚊虫,但在大部分地区蚊虫已对拟除虫菊酯类杀虫剂产生抗性,所以应当持续对化学杀虫剂耐药性进行监测,作为拟除虫菊酯类杀虫剂耐药性管理的一部分。对拟除虫菊酯类杀虫剂与中华按蚊电压门控好钠离子通道之间的互作分析,推动高效杀虫剂的开发应用,从而有效解决因蚊媒传播疟疾的风险。

参考文献 (References)

- Alout H, Roche B, Dabiré RK, *et al.* Consequences of insecticide resistance on malaria transmission [J]. *Plos Pathogens*, 2017, 13 (9): e1006499.
- Chan Y, Feng X, Huang Z, *et al.* Diversity and frequency of kdr mutations within *Anopheles sinensis* populations from Guangxi, China [J]. *Malaria Journal*, 2016, 15 (1): 411.
- Chen HM, Gao JP, Jiang JY, *et al.* Detection of the I1532 and F1534 kdr mutations and a novel mutant allele I1532T in VGSC gene in the field populations of *Aedes albopictus* from China [J]. *Chin J Vector Biol & Control*, 2018, 29 (2): 120-125. [陈翰明, 高景鹏, 姜进勇, 等. 我国白纹伊蚊现场群体击倒抗性基因 I1532 和 F1534 突变检测及 I1532T 突变等位基因报告[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2018, 29 (2): 120-125]
- Chen M, Du Y, Nomura Y, *et al.* Chronology of sodium channel mutations associated with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* [J]. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 2020, 104 (2): e21686.
- 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 Neglected Tropical Diseases*, 2019, 13 (6): e0007432.
- Chen YL. Overview on 2014 World Insecticides Market [J]. *Modern Agrochemicals*, 2016, 15 (2): 1-7, 27. [陈燕玲. 2014 年世界杀虫剂市场概况 [J]. 现代农药, 2016, 15 (2): 1-7, 27]
- Dong K, Du YZ, Rinkevich F, *et al.* Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance [J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 50: 1-17.
- Duan WB, Wang H, Li F, *et al.* Cloning and sequences analysis of voltage-gated sodium channel gene in *Sitobion avenae* (Fabricius) [J]. *Chinese Journal of Biological Control*, 2020, 36 (2): 307 - 314. [段文波, 王颢, 李芬, 等. 麦长管蚜电压门控钠离子通道基因克隆及序列分析 [J]. 中国生物防治学报, 2020, 36 (2): 307-314]
- Du Y, Yoshiko N, Boris Z, *et al.* Sodium Channel Mutations and Pyrethroid Resistance in *Aedes aegypti* [J]. *Insects*, 2016, 7(4): 60.
- Du ZW, Gu YA, Lu YR, *et al.* An investigation on the resistance of *Cluex quinquasciatus* to seven insecticides in Yunnan [J]. *Journal of Medical Pest Control*, 1995a, 4: 448-451. [杜尊伟, 顾云安, 卢勇荣, 等. 云南致倦库蚊(*Culex quinquefasciatus*)对七种杀虫剂的抗性调查研究 [J]. 医学动物防制, 1995a, 4: 448-451]
- Du ZW, Gu YA, Lu YR, *et al.* An investigation on resistance of *Anopheles sinensis* and *Anopheles minimus* to five insecticides in Yunnan [J]. *Journal of Medical Pest Control*, 1995b, 4: 379-383. [杜尊伟, 顾云安, 卢勇荣, 等. 云南中华按蚊(*An.sinensis*)和微小按蚊(*An.minimus*)对五种杀虫剂的抗性调查 [J]. 医学动物防制, 1995b, 4: 379-383]
- Fang Y, Shi WQ, Wu JT, *et al.* Resistance to pyrethroid and organophosphate insecticides, and the geographical distribution and polymorphisms of target-site mutations in voltage-gated sodium channel and acetylcholinesterase 1 genes in *Anopheles sinensis* populations in Shanghai, China [J]. *Parasites & Vectors*, 2019, 12 (1): 1-13.
- Feng XY, Zhang SS, Huang F, *et al.* Biology, Bionomics and molecular biology of *Anopheles sinensis* Wiedemann 1828 (Diptera: Culicidae), main malaria vector in China [J]. *Frontiers in microbiology*, 2017, 8: 1473.
- Field LM, Emyr Davies TG, O'Reilly AO, *et al.* Voltage-gated sodium channels as targets for pyrethroid insecticides [J]. *European Biophysics Journal*, 2017, 46 (7): 675-679.
- Gan SJ, Yong QL, Barhanuddin MFHB, *et al.* Dengue fever and insecticide resistance in *Aedes mosquitoes* in Southeast Asia: A review [J]. *Parasites & Vectors*, 2021, 14 (1): 315.
- Gao JP, Chen HM, Shi H, *et al.* Correlation between adult pyrethroid resistance and knockdown resistance (kdr) mutations in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) field populations in China [J]. *Infectious Diseases of Poverty*, 2018, 7(1): 86.
- Hao CC, Zhu CY, Kai WL, *et al.* Genotypes of knockdown resistance gene and their distribution in *Aedes albopictus* in Haikou, China, in 2018 [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2019, 30 (1): 7-11. [赵春春, 朱彩英, 开文龙, 等. 海口市 2018 年白纹伊蚊击倒抗性基因型分布研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2019, 30 (1): 7-11]
- He JG, Huang Q, Lin H, *et al.* Resistance of *Culex quinquefasciatus* to common used insecticides [J]. *Chinese Journal of Hygienic Insecticides & Equipments*, 2011, 17 (5): 364-365. [何建国, 黄琼, 林海, 等. 致倦库蚊对常用卫生杀虫剂抗药性的研究 [J]. 中华卫生杀虫药械, 2011, 17 (5): 364-365]
- Hu XQ. A review on the mechanism of drug resistance in houseflies [J]. *Anhui Journal of Preventive Medicine*. 2003, 5: 336-339. [胡兴强. 家蝇抗药性机理研究综述 [J]. 安徽预防医学, 2003, 5: 336-339]
- Jiang JY, Zhou HN, Zheng YT, *et al.* Study on the resistance of *Culex tritaeniorhynchus* to DDT and Deltamethrin in Yunnan Province [J]. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases*, 2015, 33 (2): 118-121. [姜进勇, 周红宁, 郑宇婷, 等. 云南三带喙库蚊对 DDT 和溴氰菊酯的抗药性研究 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫, 2015, 33 (2): 118-121]
- Katrijn V, Wim VB, Ho DT, *et al.* Knockdown resistance in *Anopheles vagus*, An. Sinensis, An. Paraliae and An. Peditaeniatu populations of the Mekong region [J]. *Parasites & Vectors*, 2010, 3(1): 59.
- Kasai S, Ng LC, Lam-Phua SG. First detection of a putative knockdown resistance gene in major mosquito vector, *Aedes albopictus* [J]. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 2011, 64 (3): 217-221.
- Lan XM, Xu JB, Jiang JY. An analysis of voltage-gated sodium channel gene mutation in *Aedes albopictus* resistant populations against pyrethroid insecticides in Ruili, Yunnan province, China [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2019, 30 (2): 158-162. [兰学梅, 徐家宝, 姜进勇. 云南省瑞丽市白纹伊蚊对拟除虫菊酯类杀虫剂抗性种群的电压门控钠离子通道基因突变分析 [J].

- 中国媒介生物学及控制杂志,2019, 30 (2),:158-162]
- Lan XM, Yang MD, Yang R, *et al.* Analysis of knockdown resistance gene mutations in pyrethroid insecticide resistant populations of *Aedes aegypti* in Yunnan Province [J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2020, 36 (12): 993-999. [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]
- Lei XT, Wu YF, Yu T, *et al.* Resistance of *Anopheles sinensis* to Deltamethrin [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 1993, 6: 411-413. [雷心田, 吴永芳, 郁涛, 等. 中华按蚊对溴氰菊酯的抗药性研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 1993, 6: 411-413]
- Liang QG. Detection of Mutations in kdr and ace-1 Genes of Resistance Targets and Population Genetics of *Anopheles sinensis* in Guizhou Province, China [D]. Guiyang: Guizhou Medical University Master thesis, 2019. [梁秋果. 贵州省中华按蚊抗药性靶标 kdr、ace-1 基因突变检测及种群遗传学研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学硕士论文, 2019]
- 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]. *Parasites & Vectors*, 2015, 8 (1): 325.
- Li JL, Zhou HY, Tang JX, *et al.* Strategies and studies of malaria vector control in Jiangsu Province [J]. *Chinese Journal of Schistosomiasis Control*, 2020, 32 (5): 459-463. [李菊林, 周华云, 唐建霞, 等. 江苏省疟疾传播媒介控制策略与研究 [J]. 中国血吸虫病防治, 2020, 32 (5): 459-463]
- Li MX, Li SG, Yang X, *et al.* Monitoring report on drug resistance of vector mosquitoes in Hainan Province [J]. *Hainan Medical Journal*, 1994, 4: 206-208. [李明馨, 李善干, 杨霞, 等. 海南省病媒蚊虫抗药性监测报告 [J]. 海南医学, 1994, 4: 206-208]
- Liu J, Wang YW, Liu P, *et al.* Detection of target site mutations in the acetylcholinesterase and voltage-gated sodium channel in field populations of *Culex quinquefasciatus* and *Cx tritaeniorhynchus* from southern sichuan region of china [J]. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2023, 39 (1): 57-60.
- Liu LH. Detection of knockdown resistance gene mutation in *Aedes albopictus* of Jining City [J]. *Chinese Journal of Hygienic Insecticides & Equipments*, 2022, 28 (3): 267-269. [刘鲁宏. 济宁市白纹伊蚊 kdr 基因突变检测 [J]. 中华卫生杀虫药械, 2022, 28 (3): 267-269]
- Li YJ, Zhou GF, Zhong DB, *et al.* Widespread multiple insecticide resistance in the major dengue vector *Aedes albopictus* in Hainan Province, China [J]. *Pest Management Science*, 2020, 77 (4): 1945-1953.
- Li YW, Huang JW, Zhang CM, *et al.* Knockdown resistance gene mutations of *Aedes albopictus* from Fuzhou and Putian, Fujian [J]. *China Tropical Medicine*, 2021, 21 (10): 952-955, 969. [李玉伟, 黄婧雯, 章灿明, 等. 福建省福州市和莆田市 2020 年白纹伊蚊击倒抗性基因突变分析 [J]. 中国热带医学, 2021, 21 (10): 952-955, 969]
- Loughney K, Kreber R, Ganetzky B, *et al.* Molecular analysis of the para locus, a sodium channel gene in *Drosophila* [J]. *Cell*, 1989, 58 (6): 1143-1154.
- Wilson AL, Courtenay O, Kelly-Hope LA, *et al.* The importance of vector control for the control and elimination of vector-borne diseases [J]. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 2020, 14 (1): 1-31.
- Lu N, Zhou HN. Research progress on the insecticide resistance in the important vector *Aedes albopictus* of Dengue fever in China [J]. *Journal of Tropical Diseases and Parasitology*, 2022, 20 (3): 165-169. [卢娜, 周红宁. 我国登革热重要媒介白纹伊蚊抗药性研究进展 [J]. 热带病与寄生虫学, 2022, 20 (3): 165-169]
- Martinez-Torres D, Chandre F, Williamson MS, *et al.* Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (kdr) in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s [J]. *Insect Molecular Biology*, 1998, 7 (2): 179-184.
- Miyazaki M, Ohyama K, Dunlap DY, *et al.* Cloning and sequencing of the para-type sodium channel gene from susceptible and kdr-resistant German cockroaches (*Blattella germanica*) and house fly (*Musca domestica*) [J]. *Molecular and General Genetics*, 1996, 252 (1-2): 61-68.
- Mu QZ, Hua DD, Li WY, *et al.* Detection of knockdown resistance gene mutations in *Aedes albopictus* in Yuzhou, Henan province, China [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2023, 34(03) : 303-307, 335. [母群征, 华栋栋, 李文玉, 等. 河南省禹州地区白纹伊蚊击倒抗性基因突变检测 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34 (3): 303-307, 335]
- N.Harnish W, 许木成. 昆虫对杀虫剂抗药性的发展 [J]. 农药译丛, 1983, 6: 46-49, 47.
- Ni RY, Liu N, Li M, *et al.* Identification and phylogenetic analysis of voltage-gated sodium channel haplotypes in the malaria vector *Anopheles sinensis* using a high-throughput amplicon sequencing approach [J]. *Parasites & Vectors*, 2021, 14 (1): 499.
- Qian WP, Liu N, Yang Y, *et al.* A survey of insecticide resistance-conferring mutations in multiple targets in *Anopheles sinensis* populations across Sichuan, China [J]. *Parasites & Vectors*, 2021, 14 (1): 169.
- Qian WP. Studies of Resistance of *Culex quinquefasciatus* larva in Chengdu area to several insecticides [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 1998, 6: 31-32. [钱薇萍. 成都市致倦库蚊幼虫对 12 种杀虫剂抗性研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 1998, 6: 31-32]
- Qin Q, Li YJ, Zhong DB, *et al.* Insecticide resistance of *Anopheles sinensis* and *An. vagus* in Hainan Island, a malaria-endemic area of China [J]. *Parasites & Vectors*, 2014, 7: 92.
- Ranson H, Lissenden N. Insecticide resistance in African *Anopheles* mosquitoes: A worsening situation that needs urgent action to maintain Malaria control [J]. *Trends in Parasitology*, 2016, 32 (3): 187-196.
- Rinkevich FD, Du YZ, Dong K, *et al.* Diversity and convergence of sodium channel mutations involved in resistance to pyrethroids [J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2013, 106(3): 93-100.
- Salgado VL, Irving SN, TA Miller, *et al.* The importance of nerve terminal depolarization in pyrethroid poisoning of insects [J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 1983, 20 (2): 169-182.
- Sengchanh K, Deyer G, Bouasy H, *et al.* Malaria elimination in Lao PDR: The challenges associated with population mobility [J]. *Infectious Diseases of Poverty*, 2017, 6 (1): 81.
- Silva APB, Santos JMM, Martins AJ. Mutations in the voltage-gated sodium channel gene of anophelines and their association with resistance to pyrethroids - a review [J]. *Parasites & Vectors*, 2014, 7 (1): 450.
- Soderlund DM, Bloomquist JR. Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides [J]. *Annual Review of Entomology*, 1989, 34 (1): 77-96.
- Song X, Huang XD, Yang LL, *et al.* Resistance of *Aedes albopictus* to deltamethrin and kdr allele mutation in Jining of Shandong Province [J]. *Chinese Journal of Hygienic Insecticides & Equipments*, 2019, 25 (5): 403-406. [宋晓, 黄晓丹, 杨琳琳, 等. 山东省

- 济宁市白纹伊蚊对溴氰菊酯抗性与 *kdr* 等位基因突变观察 [J]. 中华卫生杀虫药械, 2019, 25 (5): 403-406]
- Su X, Guo Y, Deng J, *et al.* Fast emerging insecticide resistance in *Aedes albopictus* in Guangzhou, China: Alarm to the dengue epidemic [J]. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 2019, 13 (9): e0007665.
- Tan Ai, Liu J, Wang Yw, *et al.* Detection of mutations in the voltage-gated sodium channel genes of field *Aedes albopictus* populations in Neijiang, Sichuan province, China [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2023, 34 (3): 314-318. [谭爱, 刘鹏, 王雅伟, 等. 四川省内江市白纹伊蚊野外群体电压门控钠离子通道基因突变检测分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34 (3): 314-318]
- Tan WL, Li CX, Lv RC, *et al.* The polymorphism and geographical distribution of knockdown resistance of adult *Anopheles sinensis* populations in eastern China [J]. *Malaria Journal*, 2019, 18 (1): 164.
- Tan WL, Li CX, Wang ZM, *et al.* First detection of multiple knockdown resistance (*kdr*)-like mutations in voltage-gated sodium channel using three new genotyping methods in *Anopheles sinensis* From Guangxi Province, China [J]. *Journal of Medical Entomology*, 2012, 49 (5): 1012-20.
- Venkatesan P. The 2023 WHO World malaria report [J]. *The Lancet Microbe*, 2024, 5 (3): e214-e214.
- Wang GX, Li YS, Li YY, *et al.* Resistance to deltamethrin and knockdown resistance mutation in *Aedes albopictus* from Jiangsu Province [J]. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases*, 2022, 40 (4): 468-474, 480. [王冠熙, 李雅姝, 李月月, 等. 江苏省白纹伊蚊对溴氰菊酯抗性及其击倒抗性突变分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2022, 40 (4): 468-474, 480]
- Wang H, Duan WB, Li F, *et al.* Cloning and bioinformatics analysis of voltage-gated sodium channel gene of *myzus persicae* [J]. *Chinese Journal of Biological Control*, 2020, 36 (3): 443-451. [王颢, 段文波, 李芬, 等. 桃蚜电压门控钠离子通道基因 cDNA 克隆及其生物信息学分析 [J]. 中国生物防治学报, 2020, 36 (3): 443-451]
- Wang XH, Chen HY, Yang XY, *et al.* Resistance to pyrethroid insecticides and analysis of knockdown resistance (*kdr*) gene mutations in *Aedes albopictus* from Haikou City [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2015, 36 (8): 832-838. [王晓花, 陈辉莹, 杨新艳, 等. 海口市白纹伊蚊对菊酯类杀虫剂的抗药性及击倒抗性基因突变分析 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36 (8): 832-838]
- Wang Y. Mitochondrial Genome Evolution and Polymorphism of Resistance-related Genes of *Anopheles Sinensis* [D]. Shanghai: Second Military Medical University Master Thesis, 2015. [王琰. 中华按蚊线粒体基因组进化及抗药性相关基因多态性研究 [D]. 上海: 第二军医大学硕士论文, 2015]
- Wang YM, Liu ZW, Zhang X, *et al.* Investigation and Study on the Transmission Vectors of Epidemic Japanese Encephalitis in Beijing [J]. *Acta Entomologica Sinica*, 1958, 4: 317-326. [王逸民, 柳忠婉, 张星, 等. 北京市流行性乙型脑炎传播媒介的调查研究 [J]. 昆虫学报, 1958, 4: 317-326.]
- Wang Y, Yu W, Shi H, *et al.* Historical survey of the *kdr* mutations in the populations of *Anopheles sinensis* in China in 1996-2014 [J]. *Malaria Journal*, 2015, 14 (1): 120.
- Wei ZX, Zeng WB, Yang LM, *et al.* Insecticide resistance and *kdr*, *ace-1* allele mutations of *Anopheles sinensis* in Chongming District, Shanghai [J]. *Shanghai Journal of Preventive Medicine*, 2022, 34 (10): 988-994. [魏子昕, 曾文博, 杨丽敏, 等. 上海市崇明区中华按蚊杀虫剂抗性及其 *kdr*、*ace-1* 等位基因突变研究 [J]. 上海预防医学, 2022, 34 (10): 988-994]
- Williamson MS, Denholm I, Bell CA, *et al.* Knockdown resistance (*kdr*) to DDT and pyrethroid insecticides maps to a sodium channel gene locus in the housefly (*Musca domestica*) [J]. *Molecular and General Genetics*, 1993, 240 (1): 17-22.
- Williamson MS, Martinez-Torres D, Hick CA, *et al.* Identification of mutations in the housefly para-type sodium channel gene associated with knockdown resistance (*kdr*) to pyrethroid insecticides [J]. *Molecular and General Genetics*, 1996, 252 (1-2): 51-60.
- Wu F. A Study on the Potential Distribution of *Aedes Albopictus* and Risk Forecasting for Future Epidemics of Dengue in China [D]. Beijing: China Center for Disease Control and Prevention Master Thesis, 2009. [吴凡. 中国白纹伊蚊的分布和影响因素及登革热的风险评估研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心硕士论文, 2009]
- Wu LQ, Zhou XX, Zhou LC, *et al.* Analysis of voltage-gated sodium channel gene mutations in *Aedes albopictus* in the residential area of Wuhan, Hubei province, China [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2023, 34 (2): 212-217. [吴丽群, 周欣欣, 周良才, 等. 湖北省武汉市居民区白纹伊蚊电压门控钠离子通道基因突变分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34 (2): 212-217]
- Wu Q, Sun DW, LI SG, *et al.* Investigation on resistance and resistance-conferring mutations in *Anopheles sinensis* in Sanya, Hainan province, China [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2022, 33 (5): 666-671. [吴群, 孙定炜, 李善干, 等. 海南省三亚市中华按蚊抗药性及抗性相关基因突变调查 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2022, 33 (5): 666-671]
- Wu SH, Zhou XX, Ke XM, *et al.* Study on sensitivity and knockdown resistance genes of *Aedes albopictus* to pyrethroid insecticides in Xiamen, Fujian Province, China, 2020 [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2022, 33 (2): 177-182. [伍思翰, 周欣欣, 柯雪梅, 等. 福建省厦门市 2020 年白纹伊蚊对拟除虫菊酯类杀虫剂敏感性及其击倒抗性基因研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2022, 33 (2): 177-182]
- Wu SY, Duan WB, Li F, *et al.* Research progress of insect sodium channels [J]. *Acta Entomologica Sinica*, 2021, 64 (7): 862-874. [吴少英, 段文波, 李芬, 等. 昆虫钠离子通道的研究进展 [J]. 昆虫学报, 2021, 64 (7): 862-874]
- Wu YY, Liu QM, Qi YP, *et al.* Knockdown Resistance (*kdr*) Mutations I1532T and F1534S Were Identified in *Aedes albopictus* Field Populations in Zhejiang Province, Central China [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 702081.
- Wu S, Zhang GQ, Xu X, *et al.* Knockdown resistance mutations found in voltage-gated sodium channel genes of *Anopheles sinensis* in Anhui Province [J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2010, 5 (12): 922-924, 934. [武松, 张国庆, 许嫻, 等. 安徽省中华按蚊钠离子通道蛋白基因的击倒抗性突变 [J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5 (12): 922-924, 934]
- Wu ZM, Chu HL, Wang G, *et al.* Multiple-insecticide resistance and classic gene mutations to Japanese Encephalitis vector. *Culex tritaeniorhynchus* from China [J]. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2016, 32 (2): 144-151.
- Wu ZM. Study on Target Resistance for Important Insecticides and Susceptibility to Japanese B Encephalitis Virus in the Mosquito, *Culex Tritaeniorhynchus* [D]. Hefei: Anhui Medical University Master Thesis, 2013. [吴治明. 三带喙库蚊对重要杀虫剂靶标抗性及其

- 对乙脑病毒易感性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学硕士论文, 2013]
- Wu ZM, Yin Q, Tian Y, *et al.* Resistance of *Culex Tritaeniorhynchus* to pyrethroid in southeast coastal areas of China [J]. *Acta Parasitologica Et Medica Entomologica Sinica*, 2021, 28 (4): 218-223, 230. [吴治明, 阴琪, 田野, 等. 我国东南沿海地区三带喙库蚊对拟除虫菊酯类杀虫剂抗药性调查分析 [J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2021, 28 (4): 218-223, 230]
- Xu RD. The occurrence, development, and countermeasures of vector mosquito resistance [J]. *Journal of Medical Pest Control*, 1991, (2): 65-69. [薛瑞德. 媒介蚊虫抗性的发生发展及其对策 [J]. 医学动物防制, 1991, 2: 65-69]
- Yang C, Feng X, Liu N, *et al.* Target-site mutations (AChE-G119S and kdr) in Guangxi *Anopheles sinensis* populations along the China-Vietnam border [J]. *Parasites & Vectors*, 2019, 12(1).
- Yang H. Identification of Japanese encephalitis B virus in Taipei, Taiwan in 1978 [J]. *Journal of Microbiology and Immunology Translation*, 1981, 4: 25-27. [杨煌. 一九七八年台湾省台北地区日本乙型脑炎病毒的鉴别 [J]. 微生物学免疫学译刊, 1981, 4: 25-27]
- Yang LJ, Liu DX, Chen J, *et al.* Detection and analysis of the knockdown resistance gene in the field populations of *Aedes albopictus* in Zhongshan [J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2021, 37 (2): 171-175. [杨罗菊, 刘德星, 陈健, 等. 中山市白纹伊蚊现场种群击倒抗性基因检测分析 [J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37 (2): 171-175]
- Yeong-Seok J, Jonathan JD, John TB. History and current status of invasive nutria and common muskrat in Korea [J]. *Wetlands*, 2017, 37 (2):363-369.
- Yin CL, Shen GY, Guo DH, *et al.* InsectBase: A resource for insect genomes and transcriptomes [J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44 (D1):D801-7.
- Yuan LL, Pan XL, Lu RC, *et al.* Detection of the resistance of *Megalurothrips usitatus* to pyrethroids and sodium channel mutation in Hainan [J]. *Plant Protection*, 2023, 49 (3): 60-67. [袁琳琳, 潘雪莲, 陆容材, 等. 海南普通大蓟马对拟除虫菊酯药剂抗性监测及钠通道突变检测 [J]. 植物保护, 2023, 49 (3): 60-67]
- Zeng XC, Lin ZR, Xu X, *et al.* Investigation of the frequency of kdr mutation of voltage-gated sodium channel in *Anopheles sinensis* in Yunnan Province [J]. *China Tropical Medicine*, 2022, 22 (10): 904-908. [曾旭灿, 林祖锐, 许翔, 等. 云南省中华按蚊电压门控钠离子通道 kdr 突变频率调查 [J]. 中国热带医学, 2022, 22 (10): 904-908]
- Zhang AJ, Chen ZL, Yuan XM. Determination of mosquito resistance to five insecticides [J]. *Journal of Medical Pest Control*, 1994, 4: 227-229. [张爱军, 陈志龙, 袁雪梅. 蚊虫对五种杀虫剂的抗药性测定 [J]. 医学动物防制, 1994, 4: 227-229]
- Zhao MH. Studies on Target Resistance Mechanisms of *Culex pipiens pallens* and *Culex pipiens quinquefasciatus* [D]. Hefei: Anhui Medical University Master Thesis, 2014. [赵明惠. 淡色库蚊/致倦库蚊对杀虫剂靶标抗性机制的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学硕士论文, 2014]
- Zhao QY, Qiu XH, Yang Y, *et al.* Polymorphism and resistance mutation frequency of the target genes of insecticides in *Anopheles sinensis* in Guangyuan of Sichuan province, China [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2021, 32 (5): 541-545. [赵琼瑶, 邱星辉, 杨研, 等. 四川省广元市中华按蚊杀虫剂靶标基因的多态性及抗性突变频率研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2021, 32 (5): 541-545]
- Zhou XJ, Yang C, Liu N, *et al.* Knockdown resistance (kdr) mutations within seventeen field populations of *Aedes albopictus* from Beijing China: first report of a novel V1016G mutation and evolutionary origins of kdr haplotypes [J]. *Parasites & Vectors*, 2019, 12 (1): 180.
- Zhu CY, Zhao CC, Lun XC, *et al.* Distribution of knockdown resistance genotypes in *Aedes albopictus* in Jinghong, Yunnan Province, China, 2018-2019 [J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2020, 31 (1): 7-11. [朱彩英, 赵春春, 伦辛畅, 等. 云南省景洪市 2018-2019 年白纹伊蚊击倒抗性基因型分布研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2020, 31 (1): 7-11]
- Zuo YY, Peng X, Wang K, *et al.* Expression patterns, mutation detection and RNA interference of *Rhopalosiphum padi* voltage-gated sodium channel genes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6 (1): 10366.