



王四宝, 博士, 中国科学院分子植物科学卓越创新中心/植物生理生态研究所二级研究员、博士生导师, 新基石研究员, 中国科学院昆虫发育与进化生物学重点实验室主任, 中国科学院首批特聘核心研究员, 国家高层次人才计划入选者, 享受国务院政府特殊津贴专家。主要从事蚊虫-病原体-肠道微生物互作的分子机制及蚊媒传染病防控新策略等前沿研究, 近年研究成果以通信作者身份发表在 *Science* (2017、2021)、*Cell Host & Microbe* (2023)、*Nature Microbiology* (2021)、*Nature Aging* (2024)、*The Innovation* (2024)、*Science Advances* (2020)、*Nature Communications* (2019、2023、2025)、*PNAS* (2017、2021、2023) 和 *Cell Reports* (2022) 等国际主流学术期刊上。现任中国昆虫学会副理事长、上海市昆虫学会理事长、中国昆虫学会昆虫微生物组学专业委员会主任委员, 以及中国菌物学会副秘书长、青年工作委员会主任委员。荣获2022年度“中国科学院优秀导师”称号、2023年中国科学院大学“领雁奖”、中国科学院2023年“朱李月华优秀教师奖”等。

## 基因驱动技术在蚊媒疾病防控中的研究进展与挑战

俞佳琦<sup>1,2</sup>, 马 芹<sup>1,2</sup>, 王官栋<sup>1</sup>, 孙佩璐<sup>1</sup>, 王义冠<sup>1</sup>, 王四宝<sup>1</sup>

(1. 中国科学院分子植物科学卓越创新中心, 上海 200032; 2. 华东理工大学生物工程学院, 上海 200237)

**[摘要]** 蚊媒疾病(如疟疾、登革热、寨卡病毒病、基孔肯雅热等)对全球公共卫生造成了重大威胁, 然而基于化学农药的传统防控手段面临着媒介蚊虫耐药性增强、污染环境等严峻挑战。遗传控制策略因具有物种特异性及环境友好等优势, 成为蚊媒控制中极具潜力的替代方案。基因驱动(gene drive)技术利用成簇规律间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/CRISPR相关蛋白核酸酶9(CRISPR-associated nuclease 9, Cas9)等基因编辑工具, 使特定基因以超孟德尔遗传的方式在目标蚊种群中高效传播, 为蚊媒疾病防控提供了革命性策略。本文系统综述了基因驱动技术在该领域的关键进展、核心挑战及应对策略。研究进展:(1)在疟疾媒介按蚊中, 靶向性别决定基因或雌性生殖基因的种群抑制型驱动可致雌性不育或性别失衡, 实现种群抑制; 靶向按蚊中与疟原虫感染相关的宿主基因或递送抗疟疾效应分子的种群替代型基因驱动策略, 可有效阻断病原体传播。(2)在蚊媒病毒媒介伊蚊中, 靶向雌蚊飞行必需基因实现种群抑制, 并探索抗病毒效应系统与驱动元件的偶联; 优化的分割型基因驱动策略展现出高切割与重组效率, 模型预测可实现抗病性状的安全可控扩散。(3)在淋巴丝虫病媒介库蚊中, 将同源驱动元件分别整合至两个参与眼睛色素合成通路的基因中, 可以通过眼色观察到明显的基因驱动效率。核心挑战: 技术层面存在同源重组修复效率低、非同源末端连接修复导致抗性位点产生、CRISPR/Cas9脱靶效应及物种适配性差异; 生态与安全层面涉及驱动元件意外扩散导致的基因池污染、生态平衡潜在影响及长期不可逆性风险。应对策略与展望: 采用多重向导RNA(guide RNA, gRNA)靶向策略以提升驱动稳定性和对抗潜在抗性; 开发可逆性设计, 如合成抗性、逆转驱动及免疫性逆转驱动作为“基因刹车”; 建立长期生态监测系统与数学模型进行风险评估; 探索“环境响应型驱动”以增强可控性。未来研究亟须持续优化驱动效率与特异性, 深化生态风险评估, 加强跨国合作, 并推动伦理共识与监管框架构建, 以期在安全可控前提下, 使基因驱动技术成为应对蚊媒疾病这一全球健康挑战的可持续性防控策略。

**[关键词]** 基因驱动; 蚊媒疾病; 种群抑制/种群替代; CRISPR/Cas9

**[中图分类号]** Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)06-0773-11



## Research Advances and Challenges of Gene Drive Technology in Mosquito-Borne Disease Control

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目“按蚊长链非编码RNA SW1调控生殖与免疫权衡的分子机制”(32230015), “昆虫发育的分子遗传与微生物互作调控”(32021001)

**[第一作者]** 俞佳琦(1997—), 女, 博士研究生, 研究方向: 医学媒介昆虫与微生物互作。E-mail: yunjiaqi@cemps.ac.cn;

马 芹(1998—), 女, 博士研究生, 研究方向: 医学媒介昆虫与微生物互作。E-mail: maqin23@cemps.ac.cn

**[通信作者]** 王四宝(1972—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 医学媒介昆虫与微生物互作。E-mail: sbwang@cemps.ac.cn. ORCID: 0000-0002-5880-0815

YUN Jiaqi<sup>1,2</sup>, MA Qin<sup>1,2</sup>, WANG Guandong<sup>1</sup>, SUN Peilu<sup>1</sup>, WANG Yiguan<sup>1</sup>, WANG Sibao<sup>1</sup>

(1. Chinese Academy of Sciences Center for Excellence in Molecular Plant Science, Shanghai 200032, China; 2. East China University of Science and Technology, School of Biotechnology, Shanghai 200237, China)

Correspondence to: WANG Sibao (ORCID:0000-0002-5880-0815), E-mail: sbwang@cemps.ac.cn

**[ABSTRACT]** Mosquito-borne diseases (such as malaria, dengue fever, Zika virus disease, and Chikungunya) pose major threats to global public health, while traditional control methods based on chemical pesticides face severe challenges including enhanced drug resistance in vector mosquitoes and environmental pollution. Genetic control strategies have become high-potential alternative solutions for mosquito control due to their species specificity and environmental friendliness. Gene drive technology uses gene editing tools such as clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated nuclease 9 (Cas9) to enable specific genes to efficiently spread in target mosquito populations through "super-Mendelian inheritance", offering a revolutionary strategy for the prevention and control of mosquito-borne diseases. This review systematically summarizes key advances, core challenges, and response strategies of gene drive technology in this field. Research advances: (1) In *Anopheles* malaria vectors, population suppression drives targeting sex determination genes or female reproductive genes can cause female sterility or skewed sex ratios to achieve population suppression. Population replacement gene drive strategies targeting host genes associated with *Plasmodium* infection or delivering anti-*Plasmodium* effector molecules in *Anopheles* can effectively block pathogen transmission. (2) In *Aedes* mosquito vectors of arboviruses, targeting female flight-essential genes achieves population suppression, and coupling of antiviral effector systems with drive elements is explored. Optimized split gene drive strategies demonstrate high cutting and recombination efficiency, and models predict safe and controllable spread of disease-resistance traits. (3) In *Culex* mosquitoes transmitting lymphatic filariasis, homology drive elements are integrated into two genes involved in the eye pigment synthesis pathway, allowing clear visualization of gene drive efficiency through eye color. Core Challenges: technological challenges include low homologous recombination repair efficiency, non-homologous end joining repair causing resistance allele generation, CRISPR/Cas9 off-target effects, and species adaptation differences. Ecological and safety challenges involve gene pool pollution caused by accidental spread of drive elements, potential ecological balance impacts, and long-term irreversible risks. Response strategies and prospects: employing multiplex guide RNA (gRNA) targeting strategies to enhance drive stability and combat potential resistance. Developing reversible designs such as synthetic resistance, reversal drives, and immunizing reversal drives as "genetic brakes". Establishing long-term ecological monitoring systems and mathematical modeling for risk assessment. Exploring "environmentally responsive drives" to enhance controllability. Future research should continuously optimize drive efficiency and specificity, deepen ecological risk evaluation, strengthen international cooperation, and promote ethical consensus and regulatory framework construction, with the aim of making gene drive technology a sustainable prevention and control strategy to address the global health challenge of mosquito-borne diseases under the premise of safety and controllability.

**[Key words]** Gene drive; Mosquito-borne diseases; Population suppression/population replacement; CRISPR/Cas9

疟疾、登革热、寨卡病毒病、黄热病和基孔肯雅热等蚊媒传染病对全球公共卫生领域造成了重大威胁。据世界卫生组织（WHO）统计，全球范围内每年疟疾病例约2.49亿，死亡病例逾60万<sup>[1]</sup>；登革热年感染人数1~4亿<sup>[2]</sup>；而寨卡病毒病和基孔肯雅热

疫情在热带及亚热带地区的持续蔓延，进一步加剧了公共卫生负担<sup>[3]</sup>。蚊媒疾病的主要传播媒介包括按蚊（*Anopheles* spp.）、伊蚊（*Aedes* spp.）和库蚊（*Culex* spp.），它们通过叮咬人类传播病原体，造成严重的健康问题和巨大的社会经济负担。化学杀虫

剂、物理防蚊措施（如蚊帐）等传统蚊媒防控手段虽然在一定程度上遏制了蚊媒疾病的传播，但其局限性日益显现，尤其体现在蚊虫耐药性的增强、环境与健康风险的增加等方面。因此，亟须探索新型、高效且可持续的蚊媒疾病防控策略以应对这一全球性卫生挑战。

随着分子生物学和基因工程技术的不断发展，基于遗传操纵手段的种群调控策略可以实现对蚊虫种群数量的长效控制，在对生态环境友好的同时展现出可持续性的优势。目前发展较为成熟的遗传调控手段包括昆虫不育技术（sterile insect technique, SIT）、沃尔巴克氏体介导的不相容昆虫技术（incompatible insect technique, IIT）和显性致死基因释放技术（release of insects carrying a dominant lethal, RIDL）等，这些技术在实际应用中展现出显著的种群抑制效果<sup>[4-7]</sup>。沃尔巴克氏体作为一种母系遗传的胞内共生菌，能够在蚊群中通过胞质不相容机制迅速传播并减少蚊子种群数量。同时，感染特定沃尔巴克氏体的埃及伊蚊（*Aedes aegypti*）可显著抑制登革病毒的感染，从而阻断登革病毒的传播<sup>[8]</sup>。然而，已有研究报道不同沃尔巴克氏体在抗病毒效果方面存在显著差异，甚至在某些情况下可能增强蚊虫的媒介效能，促使IIT技术在应用前需进行全面评估<sup>[9-10]</sup>。SIT、RIDL技术的发展提升了对蚊媒疾病的防控能力，但其效果依赖于持续、大规模地释放遗传改造蚊虫，这一过程任务繁重且成本高昂，对于许多蚊媒疾病负担较重、资源有限的地区来说难以推广。因此，亟须开发新型、具有物种特异性、经济高效且可持续性强的遗传控制技术，以期实现利用较小的人力投入完成长效稳定的疾病控制，从而有效突破传统方法在应用范围、实施成本和持续效果等方面的多重制约。

近年来，基因驱动技术因其能够快速改变目标蚊种群中的靶基因频率，成为蚊媒疾病防控领域的研究热点。该技术的核心原理是利用基因编辑工具，使特定基因（如种群抑制基因或病原体阻断基因）以超孟德尔遗传（super-Mendelian inheritance）的方式在目标蚊种群中快速扩散，从而实现对蚊虫种群数量的抑制或种群改造。作为新一代害虫防控技术，基因驱动技术通过精准操控蚊虫种群的遗传特性，为解决传统防控方法存在的效率低下、环境负担重等瓶颈问题提供了创新性解决方案。自成簇规律间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR）/CRISPR相关蛋白核酸酶9（CRISPR-associated nuclease 9, Cas9）取得

革命性突破以来，基因驱动技术借助其高效性、精准性和可持续性的优势，在疟疾、登革热等蚊媒疾病防控的应用中取得了显著进展。然而，该技术在实际应用中仍面临伦理规范制定、生态风险控制和技术优化等多重挑战。本文系统梳理了基因驱动技术在蚊媒疾病防控中的发展历程、关键研究进展、当前挑战及未来展望，旨在为推动该技术在安全可控的前提下发展成为全球蚊媒疾病综合防控体系的重要组成部分提供科学参考。

## 1 基因驱动技术概述

### 1.1 基因驱动概念

基因驱动是一种利用遗传机制，使特定基因或基因修饰在目标种群中以超孟德尔遗传模式传播，从而快速实现种群遗传组成的定向改造。该技术的核心机制依赖于“自私遗传元件”的作用，其中归巢核酸内切酶基因（homing endonuclease genes, HEGs）是最具代表性的元件之一，这类元件能够在基因组中进行自我复制并显著提高其在后代中的遗传频率。基于HEGs的基因驱动概念于2003年首次提出，但受限于早期基因编辑技术的效率低下，其发展受到限制<sup>[11]</sup>。CRISPR/Cas9基因编辑工具的突破性发展为基因驱动的实际应用提供了关键的技术支持。现代归巢基因驱动系统主要由Cas9核酸内切酶和靶向特异性gRNA组成，其作用机制为Cas9/gRNA复合物识别并切割野生型等位基因位点，诱导DNA双链断裂，随后在同源重组修复（homology-directed repair, HDR）机制作用下，以同源染色体上的等位基因为模板修复野生型基因的断裂位点，将后代杂合子转化为纯合子，从而实现目标基因或性状在后代种群中的偏向性遗传。与经典孟德尔遗传定律中亲代基因以50%的概率遗传给子代相比，基因驱动技术能够使目的基因以超孟德尔遗传模式在种群中快速扩散<sup>[12]</sup>，显著提高了目的基因的传播效率，成为种群遗传调控领域最具前景的研究方向之一。

### 1.2 基因驱动类型

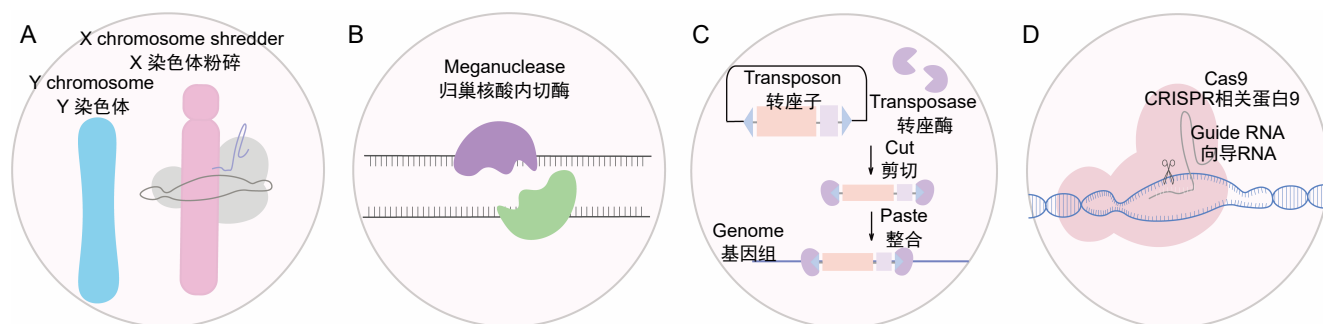
根据作用机制和驱动元件的不同，基因驱动技术可划分为以下四种类型（图1）。（1）减数分裂介导的基因驱动：通过干扰减数分裂过程中性染色体的分离而影响配子形成，提高携带驱动基因配子（如精子或卵子）的传播优势，使其在后代中的遗传频率超过50%，从而实现驱动基因在种群中的优势传播。（2）归巢核酸内切酶介导的基因驱动：利用



HEGs 识别并切割特定 DNA 序列, 通过同源重组修复机制, 将携带驱动基因的等位基因拷贝到被切割的位点<sup>[13-14]</sup>。(3) 转座子介导的基因驱动: 以转座子(如 *P-element*、*Tn5* 等)为载体, 在特定转座酶(如 *Tc1/mariner*、*Pandora* 等)的催化作用下, 将携带目标基因的转座子随机插入到宿主的基因组中, 并且可以在基因组的不同位点间跳跃传播, 实现基因的跨代传播<sup>[15-16]</sup>。(4) CRISPR/Cas9 介导的基因驱动: 利用 CRISPR 系统将驱动元件精准插入目标基因位点, 并利用 Cas9 蛋白持续切割野生型等位基因, 强制细胞使用携带驱动元件的等位基因作为修复模板, 实现驱动基因的高效扩散<sup>[17]</sup>。

根据功能目标分类, 基因驱动又可分为种群抑制型和种群替代型(图2)。种群抑制型基因驱动旨在

在减少蚊媒种群数量, 该技术通过设计具有“自私遗传”特性的基因元件, 在目标蚊群中快速扩散致死性或生殖干扰性基因, 最终实现种群数量抑制<sup>[18-19]</sup>。种群替代型基因驱动旨在通过基因编辑赋予蚊媒抗病特性, 在不显著改变种群数量的前提下阻断病原体传播链。例如, 通过靶向敲除按蚊体内与疟原虫感染、存活或发育相关的基因, 降低其疟疾传播能力<sup>[20-21]</sup>。这两种技术路径通过差异化的作用机制, 分别从媒介种群数量控制和病原体传播阻断两个维度构建了双重防控屏障: 种群抑制技术可快速降低疾病传播风险, 实现即时防控效果; 而种群替代技术通过建立稳定的抗病群体, 提供持久的防控韧性。两类驱动系统优势互补, 结合应用两种策略, 有望实现更高效、可持续的蚊媒疾病防控。



注: A, 减数分裂介导的基因驱动, X 染色体粉碎导致强烈的性别比例扭曲, 后代趋于雄性; B, 基于归巢核酸内切酶的基因驱动, 归巢核酸内切酶能够识别并切割特定 DNA 序列, 触发同源重组修复机制; C, 基于转座子和转座酶系统的基因驱动, 转座酶催化转座子的插入和移动, 将目标基因随机插入宿主基因组中; D, 基于 CRISPR/Cas9 系统的基因驱动, 将驱动基因定点插入目标基因位点, 并利用 Cas9 蛋白持续切割野生型等位基因。

Note: A, Meiosis-mediated gene drive, X chromosome shattering leads to a strong sex ratio distortion, with offspring tending to be male; B, Gene drive based on meganuclease, meganuclease recognizes and cuts specific DNA sequence, triggering the homologous recombination repair mechanism; C, Gene drive based on transposon and transposase systems, transposases catalyze the insertion and movement of transposons, randomly inserting target genes into the host genome; D, Gene drive based on the CRISPR/Cas9 system, the drive gene is precisely inserted into the target gene locus, and the Cas9 protein continuously cuts the wild-type allele.

图1 基于不同驱动元件的基因驱动类型

Figure 1 Gene drive types based on different driver elements

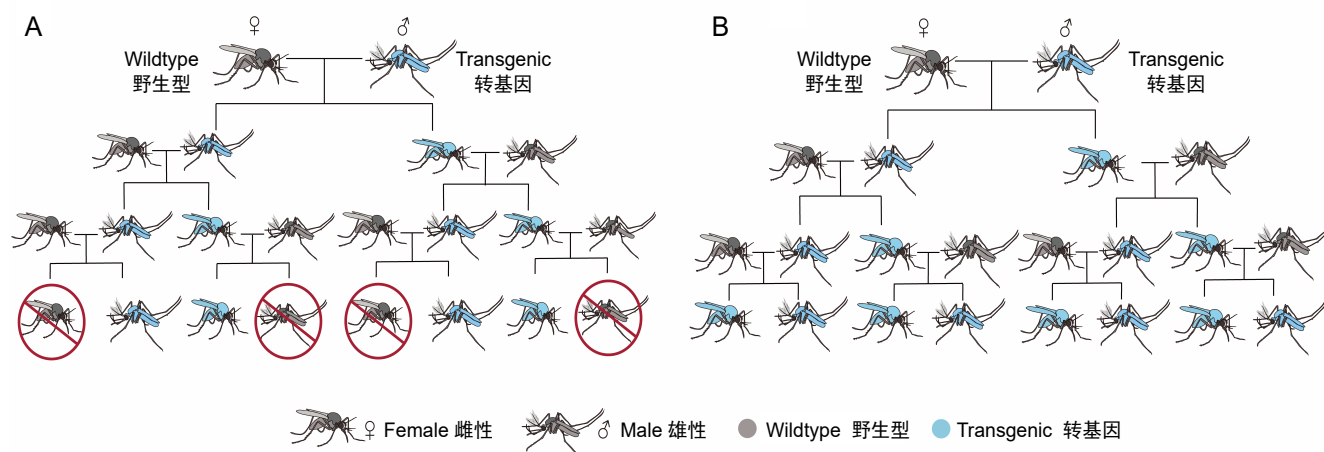
## 2 基因驱动技术在蚊媒疾病防控中的进展

蚊媒疾病的传播是一个复杂的生物学过程, 涉及病原体(如黄病毒、疟原虫等)在宿主-蚊虫-环境之间的动态循环。蚊虫通过吸血从已感染的宿主中获取病原体, 并在下一次叮咬中将病原体传播给新宿主。蚊虫作为疾病传播链中的关键生物媒介, 设计针对其的防控策略能够有效控制蚊媒疾病的传播。近年来, 基因驱动技术作为一种新兴且具有革命性的生物

控制工具, 为蚊媒疾病的防控提供了新的解决方案(表1)。

### 2.1 疟疾媒介的基因驱动研究

按蚊作为传播疟疾的媒介, 是基因驱动技术的主要研究对象。在冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)中, 研究人员基于其特有的 X 染色体核糖体基因序列, 构建了一个合成性别比例失衡系统。该系统利用归巢内切酶 I-PpoI 的特异性切割活性, 选择性地切割 X 染色体上的核糖体基因序列, 使得父系 X 染色体特异性断



注：A，种群抑制型基因驱动，通过设计具有“自私遗传”特性的基因元件，在蚊媒种群中快速扩散致死性或生殖干扰性基因，最终实现种群数量抑制；B，种群替代型基因驱动，通过基因编辑赋予蚊媒抗病特性，在不显著改变种群数量的前提下阻断病原体传播链。

Note: A, Population suppression gene drive, by designing genetic elements with "selfish inheritance" characteristics, rapidly spreads lethal or reproduction-interfering genes in the mosquito population, ultimately achieving population suppression; B, Population replacement gene drive: through gene editing, endows mosquitoes with disease-resistance characteristics, blocking the transmission chain of pathogens without significantly altering the population size.

图2 基于功能划分的基因驱动类型

Figure 2 Gene drive types based on functional classification

裂，因此子代只能遗传父系的Y染色体，导致95%的后代都是雄性，性别比例严重失衡，最终导致种群繁殖崩溃<sup>[22]</sup>。

按蚊中的性别决定由双性基因（doublesex, *dsx*）负责调控，该基因通过选择性剪接产生雌性特异性转录本（*dsxF*）和雄性特异性转录本（*dsxM*），*dsxF*中特异性包含一个高度保守的5号外显子，而*dsxM*则不含该序列，这一外显子在所有已研究的按蚊物种中均表现出显著的进化保守性。基于这一特性，研究人员利用CRISPR/Cas9技术靶向破坏5号外显子，成功阻断了功能性*dsxF*的形成，使纯合雌性呈现雌雄间性表型并完全丧失生育能力，而雄性发育不受影响。基于此设计的CRISPR/Cas9基因驱动系统在笼养蚊群中展现出快速传播能力，驱动元件在7至11代以内即实现100%的等位基因渗透率，通过逐代降低产卵量导致种群崩溃<sup>[18]</sup>。Champer等在该系统的基础上进一步优化了驱动元件设计，成功在斯氏按蚊（*Anopheles stephensi*）中实现了针对*dsx*基因的高效驱动<sup>[23]</sup>。基因驱动还可以通过直接靶向雌性生殖相关基因抑制种群数量，如通过特异性靶向冈比亚按蚊中AGAP005958、AGAP011377和AGAP007280等关键基因，可导致雌性不孕的表型，且后代中的基因驱动效率高达99.6%<sup>[19]</sup>。

除了靶向性别和生殖相关基因，针对疟原虫感染相关基因的编辑可特异性阻断疾病传播。研究表明，冈比亚按蚊纤维蛋白原相关蛋白1（fibrinogen-related protein 1, *FREP1*）在疟原虫入侵按蚊中肠上皮细胞的过程中发挥重要作用，*FREP1*缺失的突变体蚊子体内疟原虫的卵囊和子孢子数量显著降低<sup>[20]</sup>。通过精确地将*FREP1*蛋白中的第224位氨基酸由赖氨酸替换为谷氨酸，使蚊子表现出对疟原虫的显著抗性，针对*FREP1*设计的等位基因驱动系统能够在自然种群中快速传播，替代原有的易感基因，从而有效阻断疟疾的传播<sup>[24]</sup>。在另一种非洲疟蚊——科卢兹按蚊（*Anopheles coluzzii*）中，研究人员不仅通过CRISPR/Cas9靶向破坏促感染唾液蛋白基因*Saglin*（疟原虫入侵唾液腺的关键因子），同时将改良型脂蛋白基因*Lipophorin*（该基因编码血淋巴中高表达的关键脂质转运蛋白）与子孢子特异性抗体基因*Sc2A10*构建为融合表达单元，这一设计能驱动改良型*Lipophorin*等位基因替换野生型基因，实现抗疟疾元件与驱动元件的协同传播<sup>[25]</sup>。

近年来，抗疟疾技术创新不断取得突破性进展，利用基因驱动系统表达抗疟疾效应分子的技术日益成熟并取得良好效果。Carballar-Lejarazu等在冈比亚按蚊中构建了一种基于Cas9/gRNA的新一代基因驱动品

系 AgNosCd-1, 将基因驱动与抗疟疾效应分子递送功能双重整合。该驱动系统一方面通过靶向冈比亚按蚊中调控眼色的血红素过氧化物酶基因 (*cardinal*), 利用同源重组修复机制实现驱动元件的高效遗传扩散<sup>[21]</sup>; 另一方面, 研究人员在该品系中整合表达了两种编码恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 特异性单链可变片段 (single chain variable fragment, scFv) 抗体的基因, 分别靶向疟原虫的动合子和子孢子两个发育阶段, 从而实现对疟原虫关键发育阶段的双重阻断。流行病学模型验证数据显示, 采用最佳释放策略进行多轮释放后, 该系统可在 1~2 个月内使人类疟疾发病率下降 50%~90%, 并在 3 个月后实现 >90% 的疟原虫传播阻断率。该基因驱动系统已成功在冈比亚按蚊与科卢兹按蚊中建立稳定遗传的工程化蚊系<sup>[26]</sup>。Gantz 团队基于突变链式反应原理开发了斯氏按蚊基因驱动系统, 利用同源重组修复机制在转基因雄性子代中实现 17 kb 遗传元件的高频复制 (99.5%), 该系统整合的双效抗疟疾基因在吸血诱导型启动子调控下表达, 通过精确复制驱动元件与效应基因发挥持续抗疟疾功能<sup>[27]</sup>。

## 2.2 病毒媒介的基因驱动研究

近年来, 针对蚊媒病毒的主要传播媒介埃及伊蚊基因驱动系统的研究取得显著进展, 特别是通过遗传手段调控雌蚊飞行能力以阻断蚊媒病毒传播的新兴策略备受关注。肌动蛋白家族成员 Actin-4 (*AeAct-4*) 是调控雌性埃及伊蚊飞行能力的核心因子, 其功能在昆虫中具有高度保守性<sup>[28]</sup>。通过 CRISPR/Cas9 技术同时敲除埃及伊蚊的 *AeAct-4* 基因以及性别偏向表达的肌球蛋白基因 *myo-fem*, 可以导致 100% 的雌蚊丧失飞行能力, 表现出翅膀振动频率降低和飞行肌肌动蛋白纤维组装缺陷, 飞行缺陷雌蚊无法完成吸血与产卵行为。而敲除相同基因的雄蚊保留正常飞行能力, 其交配竞争能力仅略低于野生型个体。这种性别特异性的表型差异使该驱动系统具有独特的优势, 能够有效降低野外种群繁殖率, 减少登革热、寨卡病毒等病原体传播机会<sup>[29]</sup>。

为阻断蚊媒病毒的自然传播循环, 研究者通过基因工程技术在埃及伊蚊中构建了多种抗病毒效应系统。如通过外源导入病毒特异性双链 RNA, 激活 RNA 干扰通路<sup>[30]</sup>; 或利用内源性 miRNA 加工系统生成病毒特异性 siRNA, 对病毒核酸序列特异性切割<sup>[31]</sup>; 也可通过合成 scFv 靶向病毒包膜蛋白关键结构域 (如登革病

毒 E 蛋白结构域 III), 从而中和病毒颗粒<sup>[32]</sup>。然而, 上述抗病毒效应基因在自然选择压力下难以稳定遗传, 因此需将其与基因驱动系统偶联, 以实现抗病毒性状在野生种群中的长期存在。目前, 针对埃及伊蚊的多种基因驱动系统正在研究中, 其中基于同源重组修复的 CRISPR/Cas9 驱动系统正被广泛探索, 以实现驱动元件与抗病毒基因的共扩散<sup>[33]</sup>。

为提高埃及伊蚊中的基因驱动效率, Li 等开发了多种基于 CRISPR 的“分割型基因驱动”系统, 旨在通过将完整的基因驱动系统拆分成两个独立且功能不全的部分, 通常一部分包含 gRNA, 另一部分包含 Cas9 酶。只有当携带这两个部分的生物体交配时, 其后代中才可能组装出有功能的基因驱动系统。该系统能够实现高达 100% 的双等位基因切割效率, 以及高达 94% 的同源定向重组率, 远超经典孟德尔遗传 50% 的预期传递效率。除了在实验中验证驱动系统的高效性外, 研究人员还通过数学建模分析预测出以 1:1 比例 (工程改造蚊: 野生型蚊) 进行多轮雄蚊释放, 可以将抗病性状有效传播至野生种群。同时, 该驱动系统具有区域限制性, 抗病基因主要局限在目标种群内扩散, 而不会造成大范围的邻近种群基因污染, 为安全可控的野外试验提供了技术基础<sup>[34]</sup>。

## 2.3 其他蚊媒的基因驱动探索

基因驱动技术虽然在多个蚊种中已取得显著进展, 但在西尼罗河热和淋巴丝虫病的主要媒介库蚊中的研究工作相对滞后。直到 2023 年 Harvey-Samuel 等<sup>[35-36]</sup>首次报道了基于 CRISPR/Cas9 介导的同源重组修复基因驱动系统在致倦库蚊 (*Culex quinquefasciatus*) 中的成功应用。该研究采用“分割型基因驱动”设计, 将生殖细胞特异性表达的启动子 *vasa*-Cas9 元件预先整合到 *cardinal* 基因位点, 同时将同源驱动元件分别插入到两个参与眼睛色素合成通路的关键基因——*white* 基因和 *kynurenine 3-monooxygenase (kmo)* 基因位点, 这两个基因的插入敲除会导致复眼色素缺失, 易于表型筛选。研究结果表明, 在上述两个位点均观察到显著的超孟德尔遗传效应, 证明该基因驱动系统可有效改变致倦库蚊的种群遗传特征, 为防控西尼罗河热及淋巴丝虫病提供了新的技术路径<sup>[37]</sup>。

## 3 基因驱动技术面临的挑战

尽管基因驱动技术在实验室条件下展现出显著的蚊媒疾病防控成效, 但在实际应用中受限于低转化率、



表1 基因驱动技术在防控蚊媒疾病中的主要进展

Table 1 Main advances of gene drive technology in mosquito-borne disease control

蚊虫品种	靶标	基因驱动类型	参考文献
Mosquito species	Target	Gene drive type	Reference
冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i>	ribosomal gene	减数分裂介导的基因驱动	Galizi R, et al. (2014) <sup>[22]</sup>
	<i>doublesex</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Kyrou K, et al. (2018) <sup>[18]</sup>
	female-sterility gene	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Hammond A, et al. (2016) <sup>[19]</sup>
	fibrinogen-related protein 1	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Dong Y, et al. (2018) <sup>[20]</sup>
	<i>cardinal</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Carballar-lejarazu R, et al. (2020) <sup>[21]</sup>
斯氏按蚊 <i>Anopheles stephensi</i>	single chain variable fragment	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Carballar-lejarazu R, et al. (2023) <sup>[26]</sup>
	<i>doublesex</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Xu X, et al. (2025) <sup>[23]</sup>
	<i>kynurenine hydroxylase</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Gantz V M, et al. (2015) <sup>[27]</sup>
科卢兹按蚊 <i>Anopheles coluzzii</i>	<i>Saglin</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Green E I, et al. (2023) <sup>[25]</sup>
致倦库蚊 <i>Culex quinquefasciatus</i>	<i>cardinal, white,</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Feng X C, et al. (2021) <sup>[36]</sup>
	<i>kynurenine 3-monooxygenase</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	
埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	<i>AeAct-4, myo-fem</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	O'Leary S, et al. (2020) <sup>[29]</sup>
	<i>white</i>	CRISPR/Cas9 介导的基因驱动	Li M, et al. (2020) <sup>[34]</sup>
	<i>inverted repeat RNA</i>	归巢核酸内切酶介导的基因驱动	Franz A W, et al. (2006) <sup>[30]</sup>
	single chain variable fragment	转座子介导的基因驱动	Williams A E, et al. (2020) <sup>[31]</sup> Buchman A, et al. (2020) <sup>[32]</sup>

高适应成本、脱靶效应和抗性位点形成等多种因素，仍面临着技术、生态、伦理及监管层面的多重挑战。

3.1 技术层面的挑战

3.1.1 抗性等位基因的形成

基因驱动理论上仅需释放少量经改造的个体即可启动驱动过程，但是基因驱动的传播效率高度依赖于同源重组修复过程，然而该过程不仅在真核生物细胞中的效率普遍偏低，而且还可能受到非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 等 DNA 修复途径的竞争干扰。此外，基因驱动的实际应用效果也受到天然抗性等位基因的制约，这些抗性等位基因会阻断 CRISPR 蛋白介导的靶标 DNA 切割。抗性等位基因可能来源于释放前已预先存在于种群中的遗传变异，或在 CRISPR 介导的 DNA 切割后通过 NHEJ 途径修复产生的插入缺失突变。当靶点序列发生功能性突变时，Cas9/gRNA 复合物无法识别并切割该位点，从而导致驱动元件的传播受阻，降低基因驱动效率<sup>[14]</sup>。值得注意的是，虽然一些抗性基因突变体可在 1~2 个世代中被发现，但目前关于抗性演化的长期研究仍较匮乏，其对基因驱动持久性的影响还需要通过多代种群动态模型和野外模拟试验进一步评估<sup>[38-39]</sup>。

3.1.2 脱靶效应

CRISPR/Cas9 系统在复杂基因组中可能因 gRNA 与

非靶序列的部分互补，从而意外识别并切割非目标序列，引发脱靶切割。脱靶效应是阻碍基因驱动技术广泛应用的重要因素之一。尽管通过化学修饰 gRNA 和算法优化设计 gRNA 可显著降低脱靶风险，但在生殖细胞中的脱靶突变仍可导致基因组不稳定性或非目标表型的产生，从而导致驱动元件传播的偏差。该问题在基因驱动的跨代扩散过程中尤为突出，需结合全基因组测序和表型组学进行系统性评估。

3.1.3 驱动系统构建的物种差异性

基因驱动在不同蚊种间的转化效率受生殖系编辑效率和基因组特性制约。针对不同昆虫物种的生殖系转基因技术需进行参数优化，以维持高效的基因转换效率。例如，尽管斯氏按蚊与冈比亚按蚊亲缘关系较近，但同样靶向 *dsx* 的基因驱动系统在斯氏按蚊中驱动效率大幅下降<sup>[23]</sup>。目前，对于非模式蚊种的高效基因驱动开发仍面临多重技术瓶颈，其中包括物种特异性靶基因选择、驱动表达盒设计等挑战。

3.2 生态风险挑战

3.2.1 生态平衡的影响

基因驱动技术的生态风险是其应用中最受争议的问题之一。尽管实验室研究表明，基因驱动系统可通过靶向特定基因位点实现种群抑制，但其在野外释放后存在驱动元件渗入非目标种群的风险。驱动元件泄露会降低遗传多样性，引发基因池污染。其次，在生

态系统层面, 目标蚊种数量骤减可能会通过营养级联效应影响以蚊为食的物种的生存状况, 破坏既有的食物网结构。除此之外, 随着基因驱动个体的物理迁移, 驱动元件会被传播到预期以外的其他地区, 有可能对当地生物链与生态安全造成不利影响<sup>[40]</sup>。

### 3.2.2 基因驱动传播过程的长期不可逆性

一旦基因驱动生物进入自然生态系统, 其传播过程可能难以逆转。例如, 基因驱动蚊虫的释放可能导致目标种群的永久性基因组改造, 一旦驱动基因在种群中固定, 便难以通过自然选择消除。另外, 目标蚊种数量被抑制后, 其生态位可能被更具危害的蚊种占据, 可能对生态系统产生长期不可预测的后果。

## 4 基因驱动技术面临挑战的应对策略

尽管基因驱动技术面临多重挑战, 但其在蚊媒疾病防控中的应用潜力仍值得深入探索。针对抗性等位基因影响基因驱动效率的问题, 已有研究表明, 采用多重 gRNA 靶向策略可显著提高系统的进化稳定性。Prowse 团队<sup>[41]</sup>通过计算机模拟证实, 在靶区域设计多个紧密排列的 gRNA 是确保基因驱动系统有效规避抗性并成功控制种群的必要条件。Champer 等<sup>[42]</sup>通过实验首次证实, 多重 gRNA 策略可以使驱动转化效率由 59% 提高至 76%, 生殖系中抗性等位基因的发生率由 36% 降低至 23%, 从而在黑腹果蝇中实现更稳定的基因驱动效果。即使抗性占主导地位, 仍可通过释放针对不同基因的新一代基因驱动系统实现种群持续抑制。

抗性等位基因的存在, 实际上也限制了基因驱动系统的无限扩散。若基因驱动系统未受天然抗性限制, 则可能出现不可控的扩散。因此, 必须建立主动中止策略, 以应对驱动系统失控或引发不可预见生态影响的情况。为应对基因驱动扩散后可能出现的不可控风险, 研究进一步提出了可逆性设计。目前已开发了多种用于限制或清除基因驱动的遗传机制, 包括合成抗性、逆转驱动以及免疫性逆转驱动等策略<sup>[43]</sup>。

合成抗性旨在通过释放携带拮抗驱动的目标基因的合成等位基因个体, 实现对基因驱动系统的限制。研究表明, 归巢基因驱动和性别比例操纵系统均可通过释放携带工程化抗性等位基因的个体, 或引入逆转基因驱动来中和原始驱动系统的作用<sup>[14,44]</sup>。但需注意的是, 当前技术条件下, 一旦这两种系统被释放, 由于残留的 Cas9 蛋白和 gRNA 仍会持续存在, 因此无法

完全恢复野生型基因组。

Cas9 触发链式失活系统 (Cas9-triggered chain ablation, CATCHA) 属于一种逆转驱动, 在该系统中, Cas9 蛋白会被 gRNA 引导至其自身表达的 Cas9 基因组位点进行特异性切割。当被切割的 Cas9 位点通过 HDR 机制进行修复时, 原本的 Cas9 等位基因将被转换为 CATCHA 序列。这种转换在杂合子后代中尤为显著, 从而有利于 CATCHA 元件在携带 Cas9 的种群中不断扩增, 实现其连锁传播效应。该系统具有在昆虫种群中灭活基因组中 Cas9 序列的潜力, 并在实验室果蝇种群中证明了 CATCHA 可将近乎完整的 Cas9 序列灭活<sup>[45]</sup>。Adolfi 等<sup>[46]</sup>开发了一种“救援系统”, 通过引入反向 CRISPR 编辑工具 (如 gRNA 靶向修复模板), 可在种群中恢复原始基因型, 从而终止基因驱动效应。

免疫性逆转驱动通过引入 Cas9 基因以及多个靶向基因驱动序列和野生型序列的 gRNA, 对携带同源驱动的个体和野生型个体同时作用。免疫性逆转驱动的设计目的是取代所有基因驱动或野生型等位基因的个体, 其构建中包含具有活性的 Cas9 蛋白表达元件和 gRNA 生产机制, 但本身不对生物体表型产生直接影响。这种策略可在抑制基因驱动扩散的同时, 赋予种群对特定基因驱动的“遗传免疫性”<sup>[44]</sup>。在实际设计和部署基因驱动系统的对抗策略时, 还需综合考虑其对种群遗传结构的长期影响以及生态适应性动态变化的影响。

基因驱动技术的“不可逆性”要求建立有效的风险控制机制。例如, 通过长期跟踪基因驱动蚊虫的种群动态, 结合数学模型预测其对生态系统的影响, 评估基因驱动生物对非目标物种及生态系统的影响。例如, Marshall 等<sup>[47]</sup>通过将蚊虫生活史的生态融入设计了一种 R 语言程序软件 MGDriVE (mosquito gene drive explorer), 可预测基因驱动系统在连续世代的蚊虫种群中的表现形式。Burt 等<sup>[48]</sup>利用 C++建模工具预测了基因驱动按蚊对疟疾在非洲的传播具有显著抑制效果, 他们通过将特定的地区地形及气候变化作为参数写入, 模拟了驱动型蚊虫在非洲实地释放后的效果, 为基因驱动技术的实际应用提供了重要的理论参考。此外, 需开发“环境友好型”基因驱动策略, 多组学 (基因组学、转录组学、蛋白质组学) 数据的整合分析将成为基因驱动技术的关键方向, 如通过分析设计靶向更具有物种特异性的非必需基因, 降低脱靶效应, 或通过设计“环境响应型驱动”, 使驱动元件在特定温度或



湿度条件下激活,减少对生态系统的扰动<sup>[49-50]</sup>。

## 5 总结与展望

基因驱动技术在蚊子中的成功研究,也为其他领域提供了强大的概念验证和技术类比。从蚊子到其他领域,基因驱动的技术核心是相同的。在模式实验动物如果蝇、小鼠中,基因驱动能够快速引入特定基因,可用于建立疾病模型,加速生物医学研究,但同时面临更加巨大的伦理与安全挑战。

基因驱动作为新兴的革命性工具,其实际应用必须在技术优化、伦理共识和生态安全间建立平衡。通过技术优化、跨学科合作及政策创新,基因驱动技术有望在疟疾、登革热等疾病的防控应用中实现突破性进展。然而,其成功推广有赖于科研人员、政策制定者和社会公众的共同努力,以确保技术的安全性、可控性及可持续性。未来研究需聚焦于提高基因驱动的稳定性和降低生态风险,并推动跨国合作与公众参与。随着CRISPR技术的进步和监管框架的完善,基因驱动有望成为蚊媒疾病综合防控体系的核心组成部分。

### [作者贡献 Author Contribution]

负任琦负责文献检索和初稿撰写,参与修改文稿;

马芹负责制作图表,参与修改文稿;

王官栋负责指导文章选题,参与修改文稿;

孙佩璐和王义冠参与修改文稿;

王四宝负责确定选题和大纲,参与指导写作和修改。

### [利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

### [参考文献 References]

- [1] World Health Organization. Vector-borne diseases[Z/OL]. (2024-09-26) [2025-08-21] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>.
- [2] World Health Organization. Dengue[Z/OL]. (2025-08-21)[2025-08-21]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- [3] World Health Organization. New WHO guidelines for clinical management of arboviral diseases: dengue, chikungunya, Zika and yellow fever[Z/OL]. (2025-07-10)[2025-08-21]. <https://www.who.int/news/item/10-07-2025-new-who-guidelines-for-clinical-management-of-arboviral-diseases--dengue--chikungunya--zika-and-yellow-fever>.
- [4] KITTAYAPONG P, NINPHANOMCHAI S, LIMOHPSMANEE W, et al. Combined sterile insect technique and incompatible insect technique: the first proof-of-concept to suppress *Aedes aegypti* vector populations in semi-rural settings in Thailand[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(10): e0007771. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007771.
- [5] HARRIS A F, MCKEMEY A R, NIMMO D, et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(9):828-830. DOI:10.1038/nbt.2350.
- [6] MCMENIMAN C J, LANE R V, CASS B N, et al. Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti*[J]. Science, 2009, 323(5910):141-144. DOI:10.1126/science.1165326.
- [7] PHUC H K, ANDREASEN M H, BURTON R S, et al. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control[J]. BMC Biol, 2007, 5:11. DOI:10.1186/1741-7007-5-11.
- [8] HOFFMANN A A, MONTGOMERY B L, POPOVICI J, et al. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission[J]. Nature, 2011, 476(7361): 454-457. DOI:10.1038/nature10356.
- [9] AMUZU H E, TSYGANOV K, KOH C, et al. *Wolbachia* enhances insect-specific flavivirus infection in *Aedes aegypti* mosquitoes[J]. Ecol Evol, 2018, 8(11): 5441-5454. DOI: 10.1002/ece3.4066.
- [10] ZÉLÉ F, NICOT A, BERTHOMIEU A, et al. *Wolbachia* increases susceptibility to *Plasmodium* infection in a natural system[J]. Proc Biol Sci, 2014, 281(1779): 20132837. DOI: 10.1098/rspb.2013.2837.
- [11] BURT A. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations[J]. Proc Biol Sci, 2003, 270(1518):921-928. DOI:10.1098/rspb.2002.2319.
- [12] AKBARI O S, BELLEN H J, BIER E, et al. BIOSAFETY. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory[J]. Science, 2015, 349(6251): 927-929. DOI: 10.1126/science.aac7932.
- [13] MARSHALL J M, HAY B A. Confinement of gene drive systems to local populations: a comparative analysis[J]. J Theor Biol, 2012, 294:153-171. DOI:10.1016/j.jtbi.2011.10.032.
- [14] CHAMPER J, BUCHMAN A, AKBARI O S. Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(3): 146-159. DOI: 10.1038/nrg.2015.34.
- [15] JAMES A A. Gene drive systems in mosquitoes: rules of the road[J]. Trends Parasitol, 2005, 21(2): 64-67. DOI: 10.1016/j.pt.2004.11.004.
- [16] O'BROCHTA D A, ALFORD R T, PILITT K L, et al. *piggyBac* transposon remobilization and enhancer detection in *Anopheles* mosquitoes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(39):16339-16344. DOI:10.1073/pnas.1110628108.
- [17] CONG L, RAN F A, COX D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems[J]. Science, 2013, 339(6121):819-823. DOI:10.1126/science.1231143.
- [18] KYROU K, HAMMOND A M, GALIZI R, et al. A CRISPR-Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes[J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(11):1062-1066. DOI:10.1038/nbt.4245.
- [19] HAMMOND A, GALIZI R, KYROU K, et al. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(1):78-83. DOI:10.1038/nbt.3439.
- [20] DONG Y M, SIMÕES M L, MAROIS E, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout of *Anopheles gambiae* *FREPI* suppresses malaria parasite infection[J]. PLoS Pathog, 2018,

- 14(3):e1006898. DOI:10.1371/journal.ppat.1006898.
- [21] CARBALLAR-LEJARAZÚ R, OGAUGWU C, TUSHAR T, et al. Next-generation gene drive for population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(37): 22805-22814. DOI: 10.1073/pnas.2010214117.
- [22] GALIZI R, DOYLE L A, MENICHELLI M, et al. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3977. DOI: 10.1038/ncomms4977.
- [23] XU X J, CHEN J H, WANG Y, et al. Gene drive-based population suppression in the malaria vector *Anopheles stephensi*[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1007. DOI: 10.1038/s41467-025-56290-2.
- [24] LI Z Q, DONG Y M, YOU L, et al. Driving a protective allele of the mosquito *FREPI* gene to combat malaria[J]. Nature, 2025, 645(8081):746-754. DOI:10.1038/s41586-025-09283-6.
- [25] GREEN E I, JAOUEN E, KLUG D, et al. A population modification gene drive targeting both *Saglin* and *Lipophorin* impairs *Plasmodium* transmission in *Anopheles* mosquitoes [J]. eLife, 2023, 12:e93142. DOI:10.7554/eLife.93142.
- [26] CARBALLAR-LEJARAZÚ R, DONG Y M, PHAM T B, et al. Dual effector population modification gene-drive strains of the African malaria mosquitoes, *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(29): e2221118120. DOI:10.1073/pnas.2221118120.
- [27] GANTZ V M, JASINSKIENE N, TATARENKOVA O, et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(49): E6736-E6743. DOI:10.1073/pnas.1521077112.
- [28] MUÑOZ D, JIMENEZ A, MARINOTTI O, et al. The *AeAct-4* gene is expressed in the developing flight muscles of female *Aedes aegypti*[J]. Insect Mol Biol, 2004, 13(5): 563-568. DOI: 10.1111/j.0962-1075.2004.00519.x.
- [29] O'LEARY S, ADELMAN Z N. CRISPR/Cas9 knockout of female-biased genes *AeAct-4* or *myo-fem* in *Ae. aegypti* results in a flightless phenotype in female, but not male mosquitoes[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(12): e0008971. DOI:10.1371/journal.pntd.0008971.
- [30] FRANZ A W E, SANCHEZ-VARGAS I, ADELMAN Z N, et al. Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(11): 4198-4203. DOI: 10.1073/pnas.0600479103.
- [31] WILLIAMS A E, SANCHEZ-VARGAS I, REID W R, et al. The antiviral small-interfering RNA pathway induces zika virus resistance in transgenic *Aedes aegypti*[J]. Viruses, 2020, 12(11):1231. DOI:10.3390/v12111231.
- [32] BUCHMAN A, GAMEZ S, LI M, et al. Broad dengue neutralization in mosquitoes expressing an engineered antibody[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(1): e1008103. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008103.
- [33] REID W R, OLSON K E, FRANZ A W E. Current effector and gene-drive developments to engineer arbovirus-resistant *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) for a sustainable population replacement strategy in the field[J]. J Med Entomol, 2021, 58(5):1987-1996. DOI:10.1093/jme/tjab030.
- [34] LI M, YANG T, KANDUL N P, et al. Development of a confinable gene drive system in the human disease vector *Aedes aegypti*[J]. eLife, 2020, 9: e51701. DOI: 10.7554/eLife.51701.
- [35] FENG X C, LÓPEZ DEL AMO V, MAMELI E, et al. Optimized CRISPR tools and site-directed transgenesis towards gene drive development in *Culex quinquefasciatus* mosquitoes[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2960. DOI: 10.1038/s41467-021-23239-0.
- [36] FENG X C, KAMBIC L, NISHIMOTO J H K, et al. Evaluation of gene knockouts by CRISPR as potential targets for the genetic engineering of the mosquito *Culex quinquefasciatus* [J]. CRISPR J, 2021, 4(4):595-608. DOI:10.1089/crispr.2021.0028.
- [37] HARVEY-SAMUEL T, FENG X C, OKAMOTO E M, et al. CRISPR-based gene drives generate super-Mendelian inheritance in the disease vector *Culex quinquefasciatus*[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7561. DOI: 10.1038/s41467-023-41834-1.
- [38] KANDUL N P, LIU J R, BUCHMAN A, et al. Assessment of a split homing based gene drive for efficient knockout of multiple genes[J]. G3 (Bethesda), 2020, 10(2): 827-837. DOI: 10.1534/g3.119.400985.
- [39] CHAMPER J, REEVES R, OH S Y, et al. Novel CRISPR/Cas9 gene drive constructs reveal insights into mechanisms of resistance allele formation and drive efficiency in genetically diverse populations[J]. PLoS Genet, 2017, 13(7):e1006796. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006796.
- [40] NOBLE C, ADLAM B, CHURCH G M, et al. Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations[J]. eLife, 2018, 7:e33423. DOI:10.7554/eLife.33423.
- [41] PROWSE T A A, CASSEY P, ROSS J V, et al. Dodging silver bullets: good CRISPR gene-drive design is critical for eradicating exotic vertebrates[J]. Proc Biol Sci, 2017, 284(1860):20170799. DOI: 10.1098/rspb.2017.0799.
- [42] CHAMPER J, LIU J X, OH S Y, et al. Reducing resistance allele formation in CRISPR gene drive[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(21):5522-5527. DOI:10.1073/pnas.1720354115.
- [43] VELLA M R, GUNNING C E, LLOYD A L, et al. Evaluating strategies for reversing CRISPR-Cas9 gene drives[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):11038. DOI: 10.1038/s41598-017-10633-2.
- [44] ESVELT K M, SMIDLER A L, CATTERUCCIA F, et al. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations[J]. eLife, 2014, 3:e03401. DOI: 10.7554/eLife.03401.
- [45] WU B, LUO L Q, GAO X J. Cas9-triggered chain ablation of cas9 as a gene drive brake[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(2):137-138. DOI:10.1038/nbt.3444.
- [46] ADOLFI A, GANTZ V M, JASINSKIENE N, et al. Efficient population modification gene-drive rescue system in the malaria mosquito *Anopheles stephensi*[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5553. DOI: 10.1038/s41467-020-19426-0.
- [47] SÁNCHEZ C H M, WU S L, BENNETT J B, et al. MGDrive: a modular simulation framework for the spread of gene drives through spatially explicit mosquito populations[J]. Meth Ecol Evol, 2020, 11(2):229-239. DOI:10.1111/2041-210X.13318.
- [48] NORTH A R, BURT A, GODFRAY H C J. Modelling the suppression of a malaria vector using a CRISPR-Cas9 gene

drive to reduce female fertility[J]. BMC Biol, 2020, 18(1): 98.  
DOI: 10.1186/s12915-020-00834-z.

[49] OBERHOFER G, IVY T, HAY B A. Gene drive that results in addiction to a temperature-sensitive version of an essential gene triggers population collapse in *Drosophila*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(49): e2107413118. DOI: 10.1073/pnas.2107413118.

[50] WANG G D, VEGA-RODRÍGUEZ J, DIABATE A, et al. Clock genes and environmental cues coordinate *Anopheles* pheromone synthesis, swarming, and mating[J]. Science, 2021, 371(6527):411-415. DOI:10.1126/science.abd4359.

(收稿日期:2025-09-05 修回日期:2025-10-14 )  
(本文编辑:陈毅)

**[引用本文]**  
贫佳琦, 马芹, 王官栋, 等. 基因驱动技术在蚊媒疾病防控中的研究进展与挑战[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(6): 773-783. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.138.  
YUN J Q, MA Q, WANG G D, et al. Research advances and challenges of gene drive technology in mosquito-borne disease control[J]. Lab Anim Comp Med, 2025, 45(6): 773-783. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.138.

《实验动物与比较医学》2025年审稿专家致谢名单

安朝旺 (河北)	白杰英 (北京)	包义君 (辽宁)	卞 勇 (江苏)	蔡 华 (广东)	常亮堂 (上海)	常 艳 (上海)
常 在 (北京)	陈傍柱 (广东)	陈方明 (浙江)	陈国元 (上海)	陈菁青 (北京)	陈民利 (浙江)	陈 楠 (广东)
陈仁金 (江苏)	陈永昌 (云南)	陈振文 (北京)	程树军 (上海)	崔春来 (上海)	崔东红 (上海)	崔 立 (上海)
崔淑芳 (上海)	崔永春 (北京)	代解杰 (云南)	戴 炯 (上海)	戴然然 (上海)	邸亚男 (北京)	丁玉强 (上海)
杜小燕 (北京)	段晓春 (江苏)	范 薇 (北京)	费 俭 (上海)	冯 洁 (上海)	傅江南 (广东)	富群华 (上海)
高邦君 (上海)	高彩霞 (黑龙江)	高 晨 (甘肃)	高海军 (四川)	高 静 (上海)	高 骏 (上海)	高 明 (甘肃)
葛良鹏 (重庆)	耿志宏 (天津)	顾为望 (广东)	郭连香 (江苏)	郭 萌 (北京)	郭 涛 (湖南)	韩发彬 (山东)
韩利文 (山东)	韩凌霞 (上海)	韩荣成 (北京)	郝智慧 (北京)	何 纲 (广东)	何国栋 (上海)	何远桥 (江西)
和占龙 (云南)	贺争鸣 (北京)	黄 韧 (广东)	黄 纓 (上海)	季樱红 (上海)	贾六军 (北京)	姜宝红 (上海)
金 帆 (浙江)	阚 慧 (浙江)	孔 琪 (北京)	邝高艳 (湖南)	邝少松 (广东)	赖国旗 (重庆)	郎廷元 (重庆)
李春晓 (北京)	李 舸 (广东)	李家英 (上海)	李津南 (云南)	李劲松 (上海)	李 伦 (湖南)	李善刚 (上海)
李 顺 (上海)	李四波 (上海)	李文德 (广东)	李晓波 (北京)	李 珪 (上海)	李 媛 (上海)	梁钟鼎 (北京)
廖建泉 (上海)	林惠然 (广东)	林金杏 (上海)	刘恩岐 (陕西)	刘继勇 (广东)	刘竞男 (上海)	刘 乾 (上海)
刘素宁 (广东)	刘薇薇 (云南)	刘晓宇 (北京)	刘燕萍 (四川)	刘 颖 (北京)	刘永刚 (黑龙江)	刘月环 (浙江)
刘云波 (北京)	刘忠华 (广东)	卢 今 (上海)	陆彩霞 (云南)	陆涛峰 (贵州)	罗小泉 (江西)	吕龙宝 (云南)
麻 彬 (上海)	毛湘冰 (四川)	孟庆刚 (上海)	木良善 (上海)	欧阳轶强 (广西)	潘 华 (上海)	潘鲁媛 (湖北)
潘学营 (上海)	庞晓斌 (河南)	蒲小平 (北京)	饶军华 (广东)	任充华 (广东)	任建科 (上海)	商海涛 (广东)
邵奇鸣 (江苏)	沈如凌 (上海)	沈义栋 (上海)	盛李宏 (上海)	师长宏 (陕西)	施爱民 (江苏)	施 标 (上海)
施 恩 (上海)	宋国华 (山西)	宋晓明 (浙江)	宋银宏 (湖北)	唐元家 (上海)	田金徽 (甘肃)	屠伟峰 (江苏)
王朝霞 (上海)	王春霞 (上海)	王德军 (浙江)	王 刚 (广东)	王贵平 (江苏)	王含必 (北京)	王红平 (四川)
王 健 (上海)	王靖宇 (辽宁)	王 亮 (辽宁)	王守立 (江苏)	王爽洁 (上海)	王 萧 (广东)	王 宇 (上海)
韦有恒 (江苏)	魏 杰 (北京)	魏 强 (北京)	魏晓锋 (上海)	温福利 (福建)	吴宝金 (上海)	吴建辉 (上海)
吴 剑 (上海)	吴 薇 (上海)	吴永杰 (上海)	相 磊 (北京)	肖君华 (上海)	谢家骏 (上海)	谢建芸 (上海)
谢淑武 (上海)	谢宪兵 (江西)	邢凤英 (上海)	熊 炜 (上海)	徐 丹 (湖北)	徐 平 (上海)	徐汪节 (上海)
徐永君 (福建)	许彤辉 (上海)	闫明霞 (上海)	杨丰文 (天津)	杨丽超 (广西)	杨利峰 (北京)	杨娜娜 (山东)
杨 文 (上海)	杨玉琴 (上海)	姚 明 (上海)	应华忠 (浙江)	于志锋 (上海)	喻松仁 (江西)	张 贺 (辽宁)
张 磊 (上海)	张评浒 (江苏)	张 泉 (江苏)	张 涛 (北京)	张天嵩 (上海)	张 岩 (上海)	张永斌 (广东)
张 钰 (广东)	张 周 (上海)	赵静洁 (北京)	赵四海 (陕西)	赵太云 (广西)	赵彦光 (上海)	赵 莹 (上海)
赵 勇 (上海)	郑和平 (福建)	郑 红 (云南)	郑茂恩 (山东)	钟亚东 (重庆)	周聪颖 (上海)	周晓辉 (上海)
周正宇 (江苏)	周紫章 (江西)	朱佳蕾 (上海)	朱顺星 (江苏)	庄乐南 (浙江)	卓振建 (广东)	

(以拼音字母排序)