



李希清

博士，中山大学孙逸仙纪念医院皮肤科主任医师，硕士生导师。主要研究方向为免疫缺陷与深部真菌感染的发病机制及早期诊断、皮肤组织病理，涉及的深部真菌研究包括马尔尼菲蓝状菌、裴氏着色芽生菌病、*Fonsecaea monophora* 等。在国内外期刊发表论著 40 余篇，近年参与国家级、省级研究课题近 10 项。

## 真菌黑色素及其与巨噬细胞免疫研究进展

朱显忠 席丽艳 鲁莎 李希清<sup>✉</sup>

中山大学孙逸仙纪念医院皮肤科 广东 广州 510120

**摘要：**真菌黑色素在真菌抵抗外界理化损伤及宿主的免疫杀伤过程中起重要作用，是真菌重要的毒力因子。巨噬细胞是抗真菌固有免疫的一线细胞，探讨真菌黑色素与巨噬细胞的相互作用，可为阐明产黑色素真菌感染的发病机制奠定基础。本文重点从黑色素的生物学特性、真菌黑色素对巨噬细胞免疫的影响两个方面进行阐述。

**关键词：**真菌，黑色素，巨噬细胞，致病机制

## Advances in the studies of fungal melanin and its interaction with macrophage

ZHU Xian-Zhong XI Li-Yan LU Sha LI Xi-Qing<sup>✉</sup>

Department of Dermatology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China

**Abstract:** Melanin is implicated in the virulence of pathogenic fungi, providing defense against harsh environment stress and protective immunological response. However, the interaction of melanin with macrophage, a primary cell in inherent immunity, is poorly understood. To further elucidate pathogenic mechanism of fungi, this review describes the distribution and synthesis of melanin and the impact of melanin on macrophage.

**Key words:** fungi, melanin, macrophage, pathogenesis

基金项目：国家自然科学基金（81671992）

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81671992).

✉ Corresponding author. E-mail: lixiqing@mail.sysu.edu.cn

ORCID: ZHU Xian-Zhong (0000-0002-4798-7311)

Received: 2019-03-28, accepted: 2019-05-28

黑色素是一种具有负电性、疏水性、耐酸和耐热性的大分子量聚合物。在生物界中从低等的单细胞生物到真菌、植物、动物以及人类都可以合成黑色素。真菌黑色素作为重要的毒力因子,在真菌感染疾病的发病机制中起重要作用,而巨噬细胞是抗真菌固有免疫的关键细胞,明确两者间的相互作用,是探究产黑色素真菌感染性疾病发病机制的关键之一。因此本文将从黑色素的概述及真菌黑色素影响巨噬细胞免疫的作用机制作一综述。

## 1 真菌黑色素的概述

### 1.1 真菌黑色素的分类

许多生物可以合成黑色素,黑色素也是一种常见的真菌色素。根据合成途径和中间代谢产物的不同,真菌来源的黑色素可分为 1,8-二羟基萘(DHN)黑色素(DHN melanin)、脓黑色素(pyomelanin)、真黑色素(eumelanin)和棕黑色素(phaeomelanin) 4 大类,后两者统称为 DOPA 黑色素(Langfelder *et al.* 2003)。

### 1.2 真菌黑色素的合成

真菌黑色素主要通过 DHN 途径和 DOPA 途径合成,此外还有 L-酪氨酸降解途径。聚酮体合成酶(Polyketide synthase, PKS)是经典 DHN 黑色素合成途径中的关键酶,该酶催化丙二酸单酰辅酶 A 合成 DHN,再经氧化聚合成多聚二羟黑色素,即 DHN 黑色素。多数真菌通过 DHN 途径合成黑色素,如烟曲霉、黑曲霉、皮炎外瓶霉、甄氏外瓶霉、卡氏枝孢瓶霉、裴氏着色霉等。脓黑色素又称尿黑酸黑色素(HGA melanin),主要经对羟苯丙酮酸羟化酶催化底物酪氨酸经过尿黑色素途径合成,可见于孢子丝菌和巴西副球孢子菌。DHN 黑色素和尿黑酸黑色素在化学组成上均不含氮或硫,被统称为异黑色素(Allomelanin)。DOPA 合成途径主要通过漆酶催化 3,4-左旋多巴(L-DOPA)氧化聚合形成黑色素,而真黑色素和棕黑色素均通过经典 DOPA 途径合成,含有氮或

硫,如新生隐球菌、白念珠菌、荚膜组织胞浆菌等通过 DOPA 途径合成黑色素(Eisenman & Arturo 2012)。

### 1.3 真菌黑色素的分布

真菌黑色素根据分布不同,分为细胞壁黑色素、细胞质黑色素和细胞外黑色素。如新生隐球菌的黑色素位于细胞壁最内层,而荚膜组织胞浆菌黑色素位于细胞壁外层;巴西副球孢子菌黑色素同时分布于细胞壁表面和细胞质(Eisenman & Arturo 2012)。细胞外黑色素主要来源于培养基中某些组分被真菌释放酚氧化酶氧化成黑色素或者酚类复合物分泌至培养基中,从而自发氧化成黑色素(Langfelder *et al.* 2003)。

### 1.4 真菌黑色素的生物学功能

真菌黑色素作为大分子聚合物,具有广泛的生物学功能,有利于真菌抵御不利于自身生长的环境因素,进而提高真菌生存能力。一方面黑色素提高真菌对紫外线、离子辐射、重金属、极端温度和酸碱度等理化因素的耐受能力。另一方面,黑色素能与蛋白质交联产生强化结构的作用,通过降低菌株对降解酶的易感性加强真菌屏障防御功能。研究还发现黑色素是一种高效的自由基清除剂,能增强新生隐球菌抗氮自由基、氧自由基的杀伤,抵抗宿主免疫效应细胞对真菌的吞噬和杀伤作用(Wang *et al.* 1995)。最近, Poyntner *et al.* (2018) 通过 CRISPR/Cas9 敲除皮炎外瓶霉的黑色素合成关键酶 PKS1 基因,发现白化株对人离体皮肤组织的侵袭力较色素株下降,提示黑色素能够增强皮炎外瓶霉的侵袭力。因此,黑色素被认为是多种人类致病真菌重要的毒力因子。

## 2 真菌黑色素与巨噬细胞免疫

在抗真菌免疫过程中,巨噬细胞通过细胞杀伤及抗原呈递发挥作用,例如巨噬细胞 Dectin-1 识别并结合烟曲霉孢子表面  $\beta$ -1,3-glucan,介导巨噬细胞吞噬、激活和炎症因子的产生;巨噬细

胞通过氧化杀伤、吞噬溶酶体酸化或诱导适应性免疫清除被吞噬的烟曲霉分生孢子 (Hope *et al.* 2007)。而真菌黑色素作为重要的毒力因子, 通过各种机制影响巨噬细胞抗真菌免疫过程中的真菌识别、吞噬、氧化杀伤等环节, 降低其抗真菌效应。

## 2.1 影响识别

真菌入侵宿主后, 巨噬细胞表达不同模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 与真菌病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 相互结合, 是介导宿主免疫的关键步骤 (Goyal *et al.* 2018)。目前研究主要集中于 Dectin-1、TLR2、TLR-4, 如 Dectin-1 识别烟曲霉、裴氏着色霉、新生隐球菌细胞壁  $\beta$ -1,3-glucan (Loures *et al.* 2014), 此外, Dectin-1 还能与 *Fonsecaea monophora* 细胞壁相互作用 (Shiokawa *et al.* 2017); TLR2 识别孢子丝菌肽聚糖, 参与吞噬的过程 (Taghavi *et al.* 2017) 及相应巨噬细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达 (De *et al.* 2014); TLR-4 识别巴西副球孢子菌的细胞壁脂多糖并介导 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子的表达 (Rossato *et al.* 2018)。Shi *et al.* (2019) 通过将巨噬细胞分别与 *F. monophora* 的白化株、色素株共培养, 建立巨噬细胞转录谱并比较, 结果表明色素株能降低巨噬细胞 Dectin-1、TLR4 相应 mRNA 表达, 提示真菌黑色素能够影响巨噬细胞 PRRs 表达。真菌黑色素作为一种大分子高聚合物, 是否通过覆盖作用来干扰巨噬细胞 PRRs 的识别结合, 抑制巨噬细胞吞噬作用, 仍有待进一步证实。MelLec (Melanin sensing C-type lectin receptor) 是新近发现的 CLRs 成员, 在人内皮细胞、巨噬细胞均可表达。MelLec 与烟曲霉、裴氏着色霉及枝孢样枝孢菌细胞壁 DHN-melanin 结合, 抑制真菌的播散 (Stappers *et al.* 2018)。上述研究提示真菌黑色素不仅干扰巨噬细胞 PRRs 对病原真菌的识别过程, 而且也可能是 PRRs 识别、结合的靶点, 有待进一步研究以明

确真菌黑色素在巨噬细胞识别过程中的作用。

## 2.2 抗氧化杀伤

巨噬细胞吞噬病原微生物后, 形成吞噬体并产生 NO、ROS 等氧化物质, 能氧化杀伤内吞成分, 此类杀伤机制在宿主抗细菌、真菌过程中普遍存在。通过对不同真菌, 如烟曲霉、构巢曲霉、裴氏着色霉、*F. monophora* 等真菌黑色素株与白化株对比研究, 发现黑色素株显著降低巨噬细胞内 NO、ROS、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、NaClO、HClO 等氧化成分的表达 (Dagenais & Keller 2009; Cunha *et al.* 2010; Zhang *et al.* 2013)。巨噬细胞内 NO 产生减少与真菌黑色素导致的 iNOS 表达下调相关 (Silva *et al.* 2009)。Goncalves *et al.* (2013) 发现从构巢曲霉提取的真菌黑素 (DOPA-melanin) 能够抑制 LPS 活化巨噬细胞的 NO、TNF- $\alpha$  的产生, 发挥抗氧化、抗炎作用。

## 2.3 抑制吞噬溶酶体酸化

病原体被巨噬细胞吞噬后, 形成吞噬体, 除了氧化杀伤机制外, 吞噬体还可与溶酶体融合成吞噬溶酶体, 吞噬溶酶体的酸化也是巨噬细胞有效杀伤病原体的重要机制 (Schmidt *et al.* 2018)。早期研究人员观察到烟曲霉黑色素能够影响吞噬溶酶体酸化, 进而下调巨噬细胞抗真菌能力 (Dagenais & Keller 2009)。Thywissen *et al.* (2001) 研究表明烟曲霉孢子表面的 DHN 黑色素通过抑制 vATPase (the vacuolar ATPase) 的活性影响巨噬细胞内吞噬溶酶体的酸化。Schmidt *et al.* (2018) 利用肺泡巨噬细胞分别与烟曲霉黑色素株、白化株共培养, 提取巨噬细胞内含孢子的吞噬溶酶体并建立吞噬溶酶体蛋白质组, 通过生物信息学分析, 提示黑色素株不仅通过抑制 vATPase 影响吞噬溶酶体, 还可影响吞噬溶酶体成熟标记蛋白 Lamp1 募集、Rab5 及 Vamp8 依赖性的内吞转运等过程。

## 2.4 调控巨噬细胞凋亡

宿主巨噬细胞吞噬病原真菌后, 真菌黑色素对巨噬细胞凋亡产生不同影响。一方面, 通过抗

凋亡作用,促进巨噬细胞存活,真菌在巨噬细胞内形成寄生状态,有助于真菌免疫逃避和播散,形成慢性感染。例如烟曲霉黑色素株能够激活 PI3K/Akt 凋亡调控通路,上调 Mcl-1 (抗凋亡), FoxO1、I $\kappa$ B (促凋亡)磷酸化失活,抗巨噬细胞凋亡,导致烟曲霉持续慢性感染 (Volling *et al.* 2011)。另一方面,通过促进巨噬细胞凋亡,抵抗巨噬细胞的免疫杀伤作用。例如马尔尼菲蓝状菌黑色素 (L-DOPA 黑色素) 促进巨噬细胞裂解,抑制巨噬细胞吞噬 (Liu *et al.* 2014)。

### 2.5 影响适应性免疫

既往抗真菌研究主要集中于固有免疫方面,近几年研究逐渐发现真菌同样能够影响适应性免疫。Zhang *et al.* (2013) 发现 *F. monophora* 野生株 (黑化株) 能够影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化, Th2 细胞活化增加,而作为主要杀伤真菌的 Th1 细胞活化减少,导致免疫逃避。宋洋 (2016) 发现球形孢子丝菌黑色素能够下调巨噬细胞 CII TA 表达,导致巨噬细胞表面 MHC class II 减少,影响抗原呈递能力;同时抑制巨噬细胞向发挥杀伤作用的 M1 极化,导致巨噬细胞诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th2 细胞活化。

### 2.6 干扰自噬

细胞自噬通过参与宿主对病原体的抵御和杀伤受到广泛关注,自噬过程受 TLRs、Th1/Th2、ROS 等信号变化调控 (Sanjuan *et al.* 2007; Ghadimi *et al.* 2010; van de Veerdonk & Dinarello 2014), 而真菌黑色素可通过影响巨噬细胞 TLR 表达与 ROS 产生、Th1/Th2 细胞免疫以干扰自噬过程。在烟曲霉感染中,黑色素可通过覆盖细胞壁表面  $\beta$ -甘露糖,影响巨噬细胞 PRRs 对烟曲霉识别,阻断 LC3 相关自噬作用,促成其在巨噬细胞内存活 (Akoumianaki *et al.* 2016)。mTOR 是调控细胞自噬的关键蛋白,可增强或减弱自噬的发生。Schmidt *et al.* (2018) 建立吞噬溶酶体蛋白质组,通过生物信息学分析还提示吞噬烟曲霉白化株孢子的吞噬溶酶体内 mTOR 的调控分子 LAMTOR

表达上调,黑色素是否影响此信号通路、启动干扰自噬还有待进一步研究。

## 3 展望

综上所述,真菌黑色素作为重要的毒力因子,可能通过影响巨噬细胞对真菌识别、氧化杀伤、自噬等过程,抵抗宿主抗真菌免疫。随着基因组学、蛋白质组学等生物信息学技术发展,人类对黑色素的合成途径及黑色素的致病机制有了更深刻的认识,期待通过抑制真菌黑色素合成或者阻断真菌黑色素作用靶点为临床治疗提供新的策略。

## [REFERENCES]

- Akoumianaki T, Kyrnizi I, Valsecchi I, Gresnigt MS, Samonis G, Drakos E, Boumpas D, Muszkieta L, Prevost MC, Kontoyiannis DP, Chavakis T, Netea MG, van de Veerdonk FL, Brakhage AA, El-Benna J, Beauvais A, Latge JP, Chamilos G, 2016. *Aspergillus* cell wall melanin blocks LC3-associated phagocytosis to promote pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 19(1): 79-90
- Cunha MM, Franzen AJ, Seabra SH, Herbst MH, Vugman NV, Borba LP, de Souza W, Rozental S, 2010. Melanin in *Fonsecaea pedrosoi*: a trap for oxidative radicals. *BMC Microbiology*, 10: 80
- Dagenais TR, Keller NP, 2009. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(3): 447-465
- De CNT, Ferreira LS, Arthur RA, Alegranci P, Placeres MC, Spolidorio LC, Carlos IZ, 2014. Influence of TLR-2 in the immune response in the infection induced by fungus *Sporothrix schenckii*. *Immunological Investigations*, 43(4): 370-390
- Eisenman HC, Arturo C, 2012. Synthesis and assembly of fungal melanin. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 93(3): 931-940
- Ghadimi D, de Vrese M, Heller KJ, Schrezenmeir J, 2010. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN-gamma) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in

- response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen. International Immunopharmacology, 10(6): 694-706
- Goncalves RC, Kitagawa RR, Raddi MS, Carlos IZ, Pombeiro-Sponchiado SR, 2013. Inhibition of nitric oxide and tumour necrosis factor- $\alpha$  production in peritoneal macrophages by *Aspergillus nidulans* melanin. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 36(12): 1915-1920
- Goyal S, Castrillon-Betancur JC, Klaile E, Slevogt H, 2018. The interaction of human pathogenic fungi with C-type lectin receptors. Frontiers in Immunology, 9: 1261
- Hope WW, Kruhlak MJ, Lyman CA, Petraitiene R, Petraitis V, Francesconi A, Kasai M, Mickiene D, Sein T, Peter J, Kelahe AM, Hughes JE, Cotton MP, Cotten CJ, Bacher J, Tripathi S, Bermudez L, Mangel TK, Zervas PM, Wingard JR, Drusano GL, Walsh TJ, 2007. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an *in vitro* model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy. Journal of Infectious Diseases, 195(3): 455-466
- Langfelder K, Streibel M, Jahn B, Haase G, Brakhage AA, 2003. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. Fungal Genetics and Biology, 38(2): 143-158
- Liu D, Wei L, Guo T, Tan W, 2014. Detection of DOPA-melanin in the dimorphic fungal pathogen *Penicillium marneffei* and its effect on macrophage phagocytosis *in vitro*. PLoS One, 9(3): e92610
- Loures FV, Araujo EF, Feriotti C, Bazan SB, Costa TA, Brown GD, Calich VL, 2014. Dectin-1 induces M1 macrophages and prominent expansion of CD8+IL-17+ cells in pulmonary paracoccidioidomycosis. Journal of Infectious Diseases, 210(5): 762-773
- Poyntner C, Mirastschijski U, Sterflinger K, Tafer H, 2018. Transcriptome study of an *Exophiala dermatitidis* PKS1 mutant on an *ex vivo* skin model: is melanin important for infection? Frontiers in Microbiology, 9: 1457
- Rossato L, Santos SSD, Ferreira LG, de Almeida SR, 2018. The importance of toll-like receptor 4 during experimental *Sporothrix brasiliensis* infection. Medical Mycology: 57(4): 489-495
- Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SW, Moshiah S, Dorsey F, Connell S, Komatsu M, Tanaka K, Cleveland JL, Withoff S, Green DR, 2007. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. Nature, 450(7173): 1253-1257
- Schmidt H, Vlaic S, Kruger T, Schmidt F, Balkenhol J, Dandekar T, Guthke R, Kniemeyer O, Heinekamp T, Brakhage AA, 2018. Proteomics of *Aspergillus fumigatus* conidia-containing phagolysosomes identifies processes governing immune evasion. Molecular & Cellular Proteomics, 17(6): 1084-1096
- Shi M, Sun J, Lu S, Qin J, Xi L, Zhang J, 2019. Transcriptional profiling of macrophages infected with *Fonsecaea monophora*. Mycoses, 62(4): 374-383
- Shiokawa M, Yamasaki S, Saijo S, 2017. C-type lectin receptors in anti-fungal immunity. Current Opinion in Microbiology, 40: 123-130
- Silva MB, Thomaz L, Marques AF, Svidzinski AE, Nosanchuk JD, Casadevall A, Travassos LR, Taborda CP, 2009. Resistance of melanized yeast cells of *Paracoccidioides brasiliensis* to antimicrobial oxidants and inhibition of phagocytosis using carbohydrates and monoclonal antibody to CD18. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 104(4): 644-648
- Song Y, 2016. Study of influence of *Sporothrix globosa* melanin on macrophage antigen presentation function and CD4+ T cell activation. PhD Dissertation, Jilin University, Changchun. 5-7 (in Chinese)
- Stappers MHT, Clark AE, Aimaniananda V, Bidula S, Reid DM, Asamaphan P, Hardison SE, Dambuza IM, Valsecchi I, Kerscher B, 2018. Recognition of DHN-melanin by a C-type lectin receptor is required for immunity to *Aspergillus*. International Journal of Molecular Medicine, 7(1): 60
- Taghavi M, Khosravi A, Mortaz E, Nikaein D, Athari SS, 2017. Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in immune responses to fungal infections. European Journal of Pharmacology, 808: 8-13
- Thywissen A, Heinekamp T, Dahse HM, Schmalzer-Ripcke J, Nietzsche S, Zipfel PF, Brakhage AA, 2011. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* interferes with the host endocytosis pathway. Frontiers in Microbiology, 2: 96
- van de Veerdonk FL, Dinarello CA, 2014. Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. Autophagy, 10(6): 1141-1142
- Volling K, Thywissen A, Brakhage AA, Saluz HP, 2011. Phagocytosis of melanized *Aspergillus* conidia by

macrophages exerts cytoprotective effects by sustained PI3K/Akt signalling. *Cellular Microbiology*, 13(8): 1130-1148

Wang Y, Aisen P, Casadevall A, 1995. *Cryptococcus neoformans* melanin and virulence: mechanism of action. *Infection and Immunity*, 63(8): 3131-3136

Zhang J, Wang L, Xi L, Huang H, Hu Y, Li X, Huang X, Lu S, Sun J, 2013. Melanin in a meristematic mutant of *Fonsecaea*

*monophora* inhibits the production of nitric oxide and Th1 cytokines of murine macrophages. *Mycopathologia*, 175(5-6): 515-522

#### [附中文参考文献]

宋洋, 2016. 球形孢子丝菌黑素对巨噬细胞抗原呈递及 CD4+T 细胞活化的影响及机制研究. 吉林大学博士论文, 长春. 5-7

(本文责编: 王敏)

### 参考文献格式介绍 (著者-出版年制)

#### 一、文内参考文献的格式:

例:

一位作者: 戴芳澜 (1979) 或 (戴芳澜 1979);

两位作者: 庄剑云和魏淑霞 (1994)、(Arthur & Cummins 1936)、(庄剑云和魏淑霞 1994);

三位作者 (含) 以上: 戴玉成等 (2007)、(戴玉成等 2007)、(Smith *et al.* 1981)。

#### 二、文后参考文献的格式:

中文投稿, 文后中文参考文献采用中-英文双语表示; 英文投稿, 中文参考文献只需英文表述。

文内文献排序规则: 按出版年代由低到高排序, 同年文献按照作者姓氏字母顺序升序排列; 文后文献排序规则: 按照作者姓氏字母顺序排列, 相同作者的同年文献用 a, b, c.....标出。文献需列出全部作者。英文刊名用全称并正体表示。

1. [期刊] 作者, 年份. 文题名. 刊名, 卷号 (期号): 起止页码 (英文刊名需写全称并斜体, 每词首字母大写)

例: Batra LR, Korf RP, 1959. The species of *Ciborinia* pathogenic to herbaceous angiosperms. *American Journal of Botany*, 46: 441-450

2. [专著] 作者, 年份. 书名. 版本 (第一版可省略). 出版地: 出版者. 页数

例: 戴芳澜, 1979. 中国真菌总汇. 北京: 科学出版社. 1-1527

3. [论文集] 文题只第一个词首字母大写。

例: Abell BC, Tagg RC, 1954. Enzyme catalyzed cellular transaminations. In: Round AF (ed.) *Advances in enzymology*. Vol 2. Academic Press, New York. 125-147

4. [博士论文]

黄乾明, 2006. 漆酶高产菌株的诱变选育及其酶的分离纯化、性质和基因克隆研究. 四川农业大学博士论文. 8-10

Huang QM, 2006. Screening of inductive-mutant strain with high yield of laccase, and the purification, characterization and gene cloning of the enzyme from the mutant. PhD Dissertation, Sichuan Agricultural University, Ya'an. 8-10 (in Chinese)

5. [硕士论文]

朱海潇, 2008. 食用菌产漆酶能力的比较及漆酶性能的研究. 福建农林大学硕士论文, 福州. 23

Zhu HX, 2008. The comparison for the capacity of laccase production in various types of edible fungi and the characterization of laccase. Master Thesis, Fujian Agricultural and Forestry University, Fuzhou. 23 (in Chinese)

6. [专利]

柴一秋, 韦忠民, 陈祝安, 厉晓腊, 刘又高, 王根镆, 2005. 蝉拟青霉新菌株的人工培养及其镇痛化合物的提取与利用: China, CN1614003A. 2012-03-04

Chai YQ, Wei ZM, Chen ZA, Li XL, Liu YG, Wang GE, 2005. Culture of *Chansia* mould strains and extraction and use of anagentic compound therefrom: China, CN1614003A. 2012-03-04 (in Chinese)