



## 杜滢

博士，复旦大学青年副研究员。长期从事细胞凋亡、念珠菌致病机理、念珠菌物种间互作和天然抗菌肽的抗真菌作用机制等方面的工作，并致力于念珠菌病的防控研究，在念珠菌有性生殖、形态发生以及细胞凋亡等方面做出了一系列有国际影响的工作。近年来，以通讯作者或第一作者（含共同第一）在《PLoS Genetics》《PLoS Biology》《mBio》《Molecular Microbiology》《Frontiers in Cellular and Infection Microbiology》《Molecular Biology of the Cell》和《Journal of Biological Chemistry》等国际期刊上发表相关文章十多篇。

## 耳念珠菌的流行病学和生物学研究进展

范淑如<sup>1</sup> 杜滢<sup>1, 2✉</sup>

①复旦大学生命科学院 上海 200438

②复旦大学生物医学研究院 上海 200032

**摘要：**耳念珠菌 *Candida auris* 已成为引起严重院里感染的新兴病原真菌。自 2009 年第一次报道以来，耳念珠菌在全球迅速传播并导致几次院内感染的暴发。与念珠菌属其他成员相比，耳念珠菌具有诸多特点，比如多重耐药、鉴别困难、死亡率高、易在医院内传播等。关于耳念珠菌的生物学和致病性研究越来越多，我们对耳念珠菌的认识也逐渐增强，本综述详细地介绍了耳念珠菌全球感染的流行病学以及该病原真菌的基本生物学特征，并对其毒力和耐药机制研究进展进行汇总，对未来关于耳念珠菌研究的前景进行了展望。

**关键词：**耳念珠菌，流行病学，致病性，多重耐药

[引用本文] 范淑如，杜滢，2020. 耳念珠菌的流行病学和生物学研究进展. 菌物学报, 39(11): 2044-2059

Fan SR, Du H, 2020. Research advances in the epidemiology and biology of *Candida auris*. Mycosystema, 39(11): 2044-2059

基金项目：复旦大学启动经费

Supported by the Start-up Grants from Fudan University.

✉ Corresponding author. E-mail: handu@fudan.edu.cn

ORCID: FAN Shu-Ru (0000-0001-8113-6409), DU Han (0000-0002-8488-6755)

Received: 2020-06-02, accepted: 2020-07-07

## Research advances in the epidemiology and biology of *Candida auris*

FAN Shu-Ru<sup>1</sup> DU Han<sup>1, 2✉</sup>

①School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China

②Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

**Abstract:** *Candida auris* has emerged as a fungal pathogen leading to severe problems associated with nosocomial transmission. It has been rapidly spreading worldwide and caused several described outbreaks since the first report in 2009. Compared with other members of *Candida* spp., this pathogen has multiple characteristics such as multidrug resistance, difficulty in identification, high mortality and easily spread in hospital setting. Many efforts are on the way to answer the biological questions and pathogenic mechanism regarding this pathogen. In this review, the epidemiology and basic biological characteristics relevant to *Candida auris* are detailed, and the knowledge concerning the mechanisms of its virulence and multidrug resistance is summarized. The future research of *Candida auris* is prospected.

**Key words:** *Candida auris*, epidemiology, pathogenicity, multidrug resistance

近年来, 由于生活方式和医疗手段的改变, 人口老龄化和免疫受损/抑制人群的数量激增, 导致真菌感染问题日益严重。每年约有 150 万人死于侵袭性真菌感染, 其中以白念珠菌为首的念珠菌感染数量每年超过 40 万例, 位居全球侵袭性真菌感染前三 (Brown *et al.* 2012)。随着广谱抗生素、抗真菌药物和现代医疗技术 (如免疫抑制和器官移植等) 的广泛应用, 耐药问题也日益严重, 但新的病原真菌却在不断出现, 其中引起关注度最大的是多重耐药真菌——耳念珠菌的出现。

耳念珠菌 *Candida auris* 为近年来发现的新兴致病性念珠菌, 其 2009 年首次在日本患者的耳道中分离到 (Satoh *et al.* 2009), 随后由耳念珠菌引起的感染在全球范围迅速蔓延, 对全球公共卫生健康造成严重威胁。随之对耳念珠菌的生物学研究也相继展开。与其他念珠菌相比, 耳念珠菌容易通过医疗保健设施进行传播, 而造成院内感染的暴发 (Schelenz *et al.* 2016; Chowdhary *et al.* 2017)。耳念珠菌在人类宿主和无机体表面均能存活很长时间 (Abdolrasouli *et*

*al.* 2017; Welsh *et al.* 2017); 此外, 90% 的耳念珠菌临床菌株对氟康唑具有耐药性, 对其他唑类抗真菌药物、5-氟胞嘧啶 (Rhodes *et al.* 2018)、两性霉素 B (Escandon *et al.* 2019) 和棘白菌素类 (Berkow & Lockhart 2018; Chowdhary *et al.* 2018; Rhodes *et al.* 2018) 的敏感性也多变, 所以耳念珠菌被普遍认为是多重耐药病原真菌 (Chowdhary *et al.* 2014; Kathuria *et al.* 2015)。此外, 耳念珠菌容易被错误鉴定为其他念珠菌, 这为临床用药带来问题, 这些都促使耳念珠菌院内感染在全世界范围不断扩大。总之, 耳念珠菌具有多重耐药、高致死率、易于院内传播以及鉴定困难等特征, 被冠以“超级真菌”的称号。本文将对耳念珠菌在全球的感染现状进行总结, 比较耳念珠菌与最常见的念珠菌属病原真菌的差异和相似性, 同时结合目前对其生物学的研究进展进行综述, 以期帮助人们更好地认识这一新兴病原真菌。

### 1 耳念珠菌感染的流行病学

2009 年, 日本科学家首次报道从一名 70 岁女性患者的外耳道中分离到一株子囊菌, 通过形

态学、代谢特征以及系统发育分析后发现,其为一新兴病原真菌,他们将其命名为耳念珠菌 (Sato *et al.* 2009)。随后,全球不同地域先后都从不同的样本中分离到耳念珠菌。根据美国疾控中心的数据统计和文献检索,截止 2020 年 7 月,全球除南极洲外的 6 大洲,共计 40 个国家报道了耳念珠菌感染或携带病例,其中 12 个国家为单病例报道, 28 个国家为多病例报道 (https://www.cdc.gov/, 图 1)。

### 1.1 亚洲

目前,亚洲多达 15 个国家出现了耳念珠菌感染病例。2009 年,除了日本首次报道耳念珠

菌外,韩国也从中耳炎患者耳道中分离到 15 株耳念珠菌 (Kim *et al.* 2009); 2011 年韩国又报道了 3 例由耳念珠菌引起的院内真菌败血症,其中一例为回顾性检测,将耳念珠菌感染病例的时间前推至 1996 年,菌株是从当时一名患有吸入性肺炎的一岁女童的血液样本中鉴定出,这也是目前已知最早的耳念珠菌感染病例报告 (Lee *et al.* 2011)。真菌耳乳突炎是一种很罕见的疾病,主要发生在免疫功能低下病人当中,多由曲霉引起,但随着耳念珠菌感染病例数目的增加,由耳念珠菌感染引起的耳乳突炎需要引起重视,2013 年韩国报道了由耳念珠菌引起的耳乳突

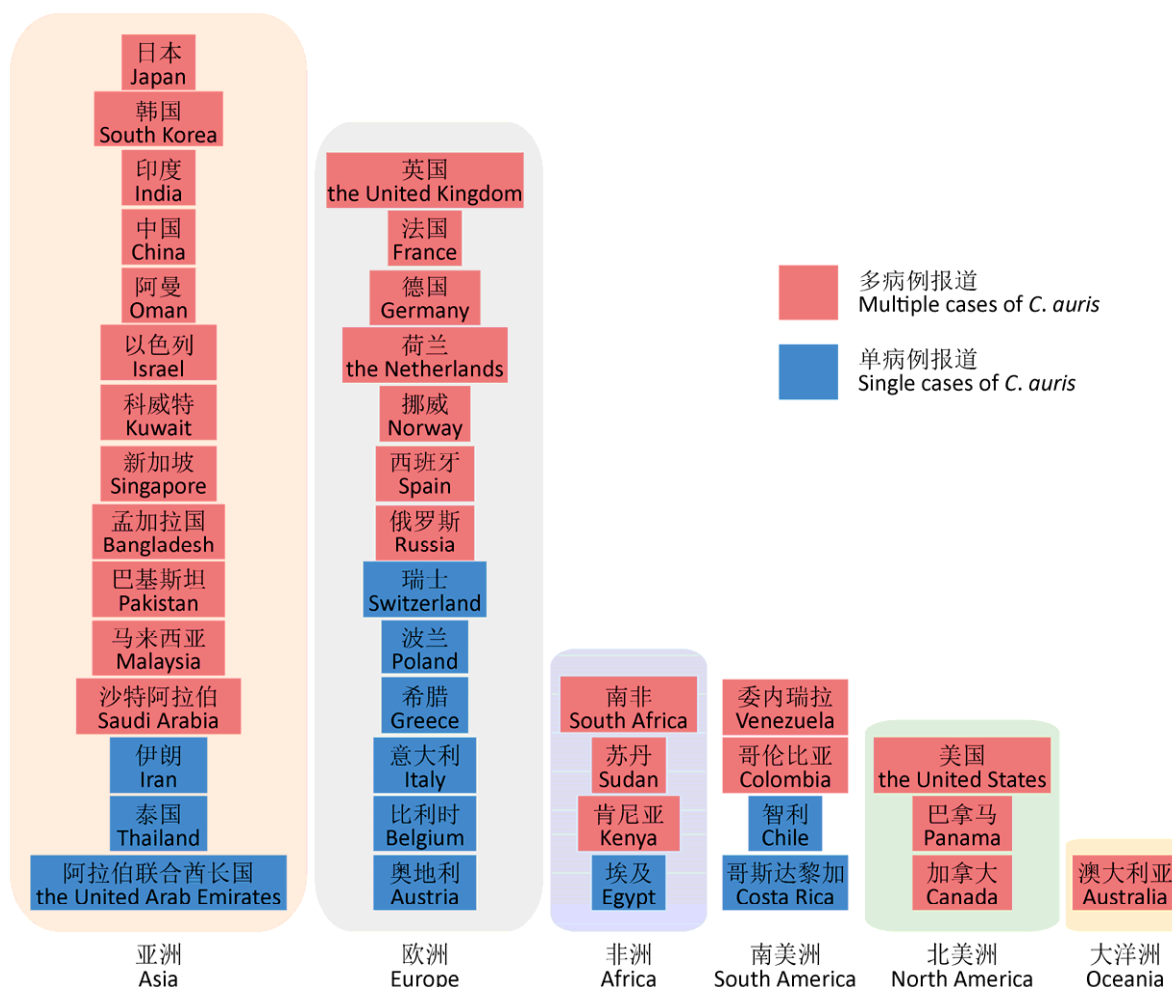


图 1 截止 2020 年 7 月全球报道耳念珠菌感染或携带病例的国家 蓝色背景标注为单病例报道国家, 红色背景标注为多病例报道国家

Fig. 1 Countries with reported cases of *Candida auris* infection or carriage from 2009 to July 2020. The countries with single case were highlighted in blue and those with multiple cases were highlighted in red.

炎 (Choi *et al.* 2017)。同年, 印度德里两家医院的 12 个住院病人血液中分离出了耳念珠菌, 随后, 印度北部和南部卫生保健中心也相继报道耳念珠菌感染病例。据印度 ICU 全国调查显示, 超过 5% 的念珠菌血症由耳念珠菌造成 (Chowdhary *et al.* 2013; Chowdhary *et al.* 2014; Rudramurthy *et al.* 2017)。2017 年巴基斯坦报道了首例耳念珠菌感染病例, 随后报道的病例数不断上升 (Lockhart *et al.* 2017)。在我国, 2018 年报道了首例耳念珠菌感染病例, 系从北京大学人民医院一位 76 岁伴有基础病的病人支气管肺泡灌洗液中分离得到, 该菌对抗真菌药物展现出敏感性特征 (Wang *et al.* 2018)。随后, 北京又报道了 2 例 (Chen *et al.* 2018), 沈阳通过回顾性研究报道了 15 例, 样本来源有尿液、痰液、导管等 (Tian *et al.* 2018), 中国台湾地区也报道了 1 例 (Tang *et al.* 2019), 这些耳念珠菌对一种或几种抗真菌药具有抗性。在 2012–2017 年间, 新加坡一家三级保健医院出现 3 位病人被耳念珠菌感染 (Tan & Tan 2018)。2018 年, 马来西亚首次报道从一位患念珠菌血症和中性粒细胞减少症的 63 岁病人血液中检测到耳念珠菌和热带念珠菌 (Mohd Tap *et al.* 2018)。此外, 以色列 (Ben-Ami *et al.* 2017)、科威特 (Khan *et al.* 2018)、阿曼 (Mohsin *et al.* 2017)、阿联酋 (Alatoom *et al.* 2018)、沙特阿拉伯 (Abdalahamid *et al.* 2018)、伊朗 (Abastabar *et al.* 2019; Chow *et al.* 2019) 等国也出现了耳念珠菌感染病例。

## 1.2 欧洲

在欧洲, 已经有 13 个国家报道了耳念珠菌感染。2016 年, 西班牙报道了欧洲大陆首次出现的 4 例由耳念珠菌引起的念珠菌血症 (Ruiz Gaitan *et al.* 2017)。同年, 英国报道了英国皇家布朗普顿医院集中暴发的耳念珠菌感染, 通过对 2015 年 4 月至 2016 年 7 月期间在院患者进行检测, 共发现了 50 例患者被耳念珠菌感染 (Schelenz *et*

*al.* 2016)。此外, 2015 年 2 月至 2017 年 8 月期间, 在牛津大学医院也发生了院内暴发性感染, 共检出 70 例感染耳念珠菌的患者 (Eyre *et al.* 2018)。正是这些集中性院内感染事件向全球卫生系统发出警告, 引起各国的重视。从 2018 年 1 月到 2019 年 5 月, 欧盟共有 349 例耳念珠菌感染病例 (Plachouras *et al.* 2020), 其中奥地利报道了一例耳念珠菌病例, 系一位 22 岁患有外耳道感染的病人 (Pekard-Amenitsch *et al.* 2018)。同年, 在瑞士, 从一位 74 岁患有急性呼吸窘迫综合症的女性患者的气道吸出物中分离得到了第一例耳念珠菌 (Riat *et al.* 2018)。而在比利时, 2018 年报道的第一例耳念珠菌感染病例系来自科威特一名患有导管相关的念珠菌血症的女性患者 (Dewaele *et al.* 2018)。此外, 法国 (Kohlenberg *et al.* 2018)、德国 (Hamprrecht *et al.* 2019)、挪威 (Kohlenberg *et al.* 2018; Plachouras *et al.* 2020)、俄罗斯 (Barantsevich *et al.* 2019)、希腊 (Stathi *et al.* 2019)、意大利 (Crea *et al.* 2019)、波兰和荷兰 (Vogelzang *et al.* 2019) 等国也相继报道耳念珠菌感染或携带病例。

## 1.3 非洲

非洲大陆属于热带气候, 由于全球气候变暖、免疫功能低下患者增多以及发展随意性大, 非洲大陆被称为传染病大陆。但令人惊讶的是, 根据美国 CDC 的统计和文献检索, 迄今为止整个非洲大陆报道耳念珠菌感染病例的国家并不多, 目前仅有南非、肯尼亚、埃及和苏丹 4 个国家。其中, 南非于 2014 年首次报道了 4 例耳念珠菌感染病例, 患者发病时间为 2012 年 10 月——2013 年 10 月, 从这些念珠菌血症患者中分离到的菌株最开始均被错误地鉴定为希木龙念珠菌, 它们对氟康唑均有耐药性 (Magobo *et al.* 2014)。2016 年, 南非境内不同医院暴发了耳念珠菌感染。同年, 在南非的私立和公立医院中, 耳念珠菌分别被报道为第二和第四最常见的念

珠菌血症诱因 (Govender *et al.* 2018)。在肯尼亚, 从 2010 年 9 月至 2016 年 12 月, 38% 的念珠菌血症是由耳念珠菌引起的, 而最常见的白念珠菌引起的感染比例仅占 25%, 这些耳念珠菌起初也均被 Vitek2 错误地鉴定为希木龙念珠菌 (Adam *et al.* 2019)。

#### 1.4 南美洲

2016 年, 委内瑞拉首次报道了耳念珠菌引起的念珠菌血症感染。其第二大城市马拉开波的一家三级保健医院曾发生过聚集性感染, 通过对 2012 年 3 月至 2013 年 7 月间 ICU 病房的 18 名患者血液中分离到的念珠菌进行重新鉴定发现, 这些最初被鉴定为希木龙念珠菌的菌株其实是耳念珠菌, 这些菌株对氟康唑均呈现出耐药性 (Calvo *et al.* 2016)。自 2013 年起, 哥伦比亚多个城市也出现耳念珠菌感染的散发病例 (Parra-Giraldo *et al.* 2018)。

#### 1.5 北美洲

在 2013 年 5 月至 2016 年 8 月间, 美国首次发现 7 例耳念珠菌感染病例 (Vallabhaneni *et al.* 2017)。截止 2020 年 7 月 31 日, CDC 报道美国累计的耳念珠菌确诊病例已达到 1 272 例, 此外还有 30 例疑似病例以及约 2 493 例耳念珠菌携带者。一项分子流行病学研究对 2013 年 5 月至 2017 年 8 月期间来自美国 10 个州的 133 例耳念珠菌感染病例进行调查, 通过全基因组测序 (WGS) 分析后发现: 这些临床分离株具有遗传多样性的特征, 分别属于全球耳念珠菌的 4 大分支, 其中约 90% 的菌株属于南亚分支 (Clade I), 7% 的菌株属于南美分支 (Clade IV), 1% 属于非洲分支 (Clade III), 1% 属于东亚分支 (Clade II), 这说明耳念珠菌已被多次引进美国 (Chow *et al.* 2018)。2017 年 5 月, 加拿大报道了首例多重耐药耳念珠菌 (Schwartz & Hammond 2017)。而在 2016 年, 巴拿马的一家医院从 9 位住院病人中分离出 14 株耳念珠菌 (Arauz *et al.* 2018), 这些分离株最初被 Vitek 2 自动系统鉴定为希木龙念

珠菌, 后来是通过分子方法确认为耳念珠菌。

#### 1.6 大洋洲

2019 年澳大利亚报道了首例耳念珠菌感染病例, 这位 65 岁的男性患者曾于 2012 年在肯尼亚 ICU 接受治疗, 2015 年在澳大利亚被确诊为慢性耳念珠菌胸骨骨髓炎, 该临床分离株属于南非分支 (Heath *et al.* 2019)。

在上述 40 个报道耳念珠菌感染的国家中, 很多是通过回顾性分析和再鉴定后发现的, 因此, 由于缺少现代实验室鉴定技术和检测范围的不足等客观因素的存在, 那些未见报道的国家很可能也出现了耳念珠菌感染, 特别是在一些检测技术手段较为落后的发展中国家。

## 2 耳念珠菌的形态学研究

### 2.1 菌丝发育

菌丝发育对真菌的致病性十分重要。真菌通过形成菌丝来侵袭宿主上皮细胞层, 从而增强自身的毒性 (Thompson *et al.* 2011)。细胞由酵母形态向菌丝形态转换是白念珠菌非常重要的生物学特征。白念珠菌菌丝的形成机理研究得较为深入, 高温、碱性 pH 值、血清、CO<sub>2</sub>、GlcNAc 等不同的环境条件均能诱导白念珠菌的菌丝发育 (Huang 2012)。当耳念珠菌进入科学家的视线后, 对其菌丝发育的研究也推到前沿。

最初的形态学研究发现, 大多数耳念珠菌临床分离株均无法形成芽管、假菌丝、菌丝或厚垣孢子, 即便是在白念珠菌菌丝诱导条件下 (如高温、GlcNAc、血清), 耳念珠菌细胞仍然维持着酵母形态 (Wang *et al.* 2018)。但是, 在某些特殊的培养环境下, 一些临床菌株展现出菌丝生长的潜力。比如, 在含 10% NaCl 的高盐压力培养条件下, 耳念珠菌的细胞出现伸长的菌丝和假菌丝形态, 但这些菌丝发育不完全 (Wang *et al.* 2018); 在含有吐温 80 的燕麦培养基上, 耳念珠菌也能发育为假菌丝 (Chew *et al.* 2019); 在诱导生物膜形成时, 少数耳念珠

菌细胞也形成假菌丝 (Sherry *et al.* 2017)。当用遗传毒性药物 (比如羟基脲、甲磺酸甲酯、5-氟胞嘧啶) 处理细胞后, 耳念珠菌也能够形成假菌丝 (Bravo Ruiz *et al.* 2020), 不同来源的临床菌株对药物处理的应答程度不尽相同。因此, 耳念珠菌菌丝形成的能力与遗传背景和培养环境均密切相关。此外研究表明, 分子伴侣 Hsp90 参与调控耳念珠菌的形态发生, 当细胞缺失 *HSP90* 或者用 Hsp90 抑制剂格尔德霉素处理细胞后, 耳念珠菌能进行菌丝发育, 说明 *HSP90* 是调控耳念珠菌菌丝发育的关键基因 (Kim *et al.* 2019)。

目前虽然没有发现能够诱导耳念珠菌进行强菌丝发育的体外条件, 但是经过哺乳动物宿主体内后, 耳念珠菌却能进行由酵母态向菌丝态的可遗传的形态转换。将酵母形态的耳念珠菌经细胞尾静脉注入小鼠体内, 从小鼠肾脏和肝脏分离出来的耳念珠菌在 YPD 培养基上培养 24h 后能形成非常细长的菌丝, 这部分细胞能够长期保持菌丝发育的能力, 耳念珠菌酵母形态和菌丝形态细胞分泌胞外蛋白酶的能力和在宿主不同器官的定植能力也明显不同。与白念珠菌的菌丝相比, 耳念珠菌菌丝具有自身的特征: 它通常具有多个液泡, 并且并不十分规则, 菌丝在低温 25℃ 下比较稳定, 而 37℃ 则抑制菌丝的生长。转录组分析发现一些在白念珠菌菌丝形态细胞中表达上调的基因在耳念珠菌菌丝形态细胞中也高表达, 如 *HGC1* 和 *ALS4*; 但也有一些基因 (如 *EFG1*) 对白念珠菌菌丝发育至关重要, 但在耳念珠菌菌丝细胞中的表达却下调 (Yue *et al.* 2018)。比较基因组分析发现, 耳念珠菌含有大多数参与白念珠菌菌丝调控基因的同源基因, 但也有例外, 如编码细胞溶解酶的 *ECE1* 和菌丝细胞壁蛋白的 *HWP1*, 它们在白念珠菌菌丝细胞中高表达, 但在耳念珠菌基因组中缺失 (Munoz *et al.* 2018)。这些都说明耳念珠菌与白念珠菌菌丝形成的机理有相同之处, 也有自己独特的调

控方式。

## 2.2 其他形态转换

除了菌丝发育, 念珠菌属成员中还存在其他多种形态转换方式。比如在白念珠菌、热带念珠菌和都柏林念珠菌中均存在 *white*、*gray*、*opaque* 3 种细胞形态并且三者之间能进行可逆性地相互转换, 从而形成一个三稳态转换系统, 不同形态又可以相对稳定地进行遗传, 转录因子 *Wor1* 在 *opaque* 形态形成过程中起关键作用 (Yue *et al.* 2016; Zhang *et al.* 2016; Noble *et al.* 2017)。*white* 形态是典型的酵母形态, 在小鼠系统感染中毒性强于其他两种形态, *opaque* 形态的细胞不仅与白念珠菌的毒性密切相关, 它对皮肤的感染能力较 *white* 细胞具有优势, 还在有性生殖过程中起重要作用; *gray* 形态的细胞在分泌胞外蛋白酶方面具有优势。这种形态可塑性使得细胞能定殖在不同的宿主生态位点。目前虽然在耳念珠菌中并未发现类似 *opaque* 和 *gray* 形态的细胞, 但是它可能存在其他形式的形态转换。科玛嘉显色培养基常用于临床上念珠菌的鉴定, 比如白念珠菌和热带念珠菌可以通过菌落颜色的变化来相对可靠地鉴定出, 白念珠菌呈绿色, 热带念珠菌呈蓝灰色。耳念珠菌和其他念珠菌如克柔假丝酵母 *Candida krusei*、近平滑念珠菌 *Candida parapsilosis* 常呈现出粉色, 不容易通过颜色区分开, 临床常见的检测手段是用 MALDI-TOF 鉴定所有的粉色菌落, 而其他非粉色的菌落常常被错误地排除在外。有报道显示耳念珠菌在科玛嘉显色培养基上会出现 3 种颜色的菌落: 白色、粉色和深紫色, 并且这 3 种菌落颜色的细胞能进行相互转换, 类似于白念珠菌 *white-gray-opaque* 转换系统, 但耳念珠菌不同颜色的菌落从细胞水平上看并无差别。耳念珠菌中存在 3 个与白念珠菌 *WOR1* 同源的基因 (QG37\_07829、CJI97\_003997 和 CJI07\_002050), 它们是否具有 *Wor1* 类似的功能还不清楚。

此外, 部分耳念珠菌临床菌株在体外培养过



程中会成产生成团现象,细胞出芽生殖后并不释放子细胞,导致大量细胞聚集在一起形成细胞团,这些聚集的细胞很难被打散,这种细胞被称为“聚集态细胞”,在大蜡螟毒性实验中,聚集态细胞的毒性比非聚集态细胞的毒性低(Borman *et al.* 2016)。在被耳念珠菌感染的小鼠肾脏中也发现了聚集态的细胞,细胞聚集化可能有利于耳念珠菌在宿主体内进行免疫逃逸和长期定殖于宿主体内(Ben-Ami *et al.* 2017)。

耳念珠菌的形态多样性及其转换的研究还处于起步阶段,这些不同形态在其致病性、毒性、有性生殖和宿主定殖能力中存在怎样的作用还有待进一步研究。

### 2.3 生物膜

生物膜是微生物细胞粘附在物体表面或者气液界面进行大量生长而产生的细胞群落,它是微生物常见的生存形式,在感染宿主的过程中至关重要。位于生物膜中的细胞不同于游离态的细胞,它们能更好地抵抗药物或者外界环境的影响,也能更好地逃避宿主免疫系统的攻击(Hall-Stoodley *et al.* 2004)。念珠菌生物膜是一个高度结构化的群体,在致病念珠菌中,白念珠菌形成生物膜的能力最强。典型的生物膜中含有酵母态、假菌丝态和菌丝态细胞,细胞包裹着大量的基质。生物膜不仅能在医疗器械、导管装置等处形成,还能在宿主表面(如口腔表面、上皮细胞内层等)形成,极大地增强了细胞对药物的耐受(Lohse *et al.* 2018),提升了白念珠菌的生存率和致死率(Rajendran *et al.* 2016)。相比白念珠菌而言,耳念珠菌形成生物膜的能力弱很多,但又明显比光滑念珠菌形成生物膜的能力强(Sherry *et al.* 2017)。

耳念珠菌的生物膜主要由芽殖酵母和极少数偶然出现的假菌丝所组成,胞外基质较少(Larkin *et al.* 2017);白念珠菌的生物膜则是由致密的菌丝和酵母细胞附着于细胞外基质上;光滑念珠菌形成的生物膜很稀薄,只由酵母细胞组

成,并且没有细胞外基质。粘附素蛋白对白念珠菌粘附以及生物膜形成的起始至关重要,耳念珠菌基因组中粘附素家族基因数显著低于白念珠菌(Chatterjee *et al.* 2015; Munoz *et al.* 2018),但存在白念珠菌 *ALS1*、*ALS3* 和 *ALS5* 的同源基因(Kean *et al.* 2018; Singh *et al.* 2019),含有抗 *Als3* 抗体的血清能显著抑制耳念珠菌生物膜的形成,暗示 *Als3* 对耳念珠菌生物膜的形成必不可少(Singh *et al.* 2019)。转录组学分析发现,在耳念珠菌形成生物膜的整个过程中,粘附素相关的糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定的细胞壁基因 *CSA1*、*IFF4*、*PGA26* 和 *PGA52* 一直处于上调状态,而另外两个粘附素 *HYR3* 和 *ALS5* 仅在生物膜成熟阶段表达上调;当生物膜发生到中后期时,一系列编码外排泵的基因表达上调,包括 ABC 转运蛋白(*CDR1*、*SNQ2* 和 *YHD3*)和 MFS 转运蛋白(*MDR1* 和 *RDC3*),同时,当用外排泵抑制剂处理细胞后,耳念珠菌生物膜对氟康唑的敏感性增强 2–8 倍(Kean *et al.* 2018);而敲除 *CDR1* 后,所有原本对氟康唑耐药的临床菌株变得对氟康唑敏感, MIC 值降低了 128 倍(Rybak *et al.* 2019)。因此,这些外排泵基因表达的上调在耳念珠菌耐药特征形成过程中起着重要作用。

虽然耳念珠菌生物膜的胞外基质较少,但其主要成分和白念珠菌等其他生物膜中类似,都是富含甘露聚糖-葡聚糖的多糖复合物,能将药物隔离在外从而阻止药物进入生物膜内部,对细胞起到很好的保护,导致整个菌体对药物产生耐受。耳念珠菌的胞外基质能将约 70% 的氟康唑隔离在胞外(Dominguez *et al.* 2019),耳念珠菌生物膜对卡泊芬净、米卡芬净和两性霉素 B 等抗真菌药物的敏感性更低(Sherry *et al.* 2017; Kean *et al.* 2018)。因此,耳念珠菌生物膜和其他念珠菌生物膜在功能上具有保守性,除了通过细胞外基质隔离药物外,还有多个机制参与其中:生物膜内细胞密度高;细胞生长受到营养限制,代谢缓

慢; 细胞中编码外排泵等抗性基因的表达上调; 生物膜中存在“存留细胞”(Ramage *et al.* 2005)。

### 3 耳念珠菌的致病性与耐药研究

#### 3.1 耳念珠菌的致病性

蛋白酶是目前最常见真菌毒性相关酶类。胞外水解酶的产生被认为是念珠菌属重要的毒性特征, 与其致病性密切相关。此外, 溶血素、脂酶和磷脂酶也起到重要作用。

分泌型天冬氨酸蛋白酶(SAPs)是白念珠菌产生的最有效的胞外酶之一。传统上认为, 这些酶类通过降解宿主组织, 从而为病原菌提供营养(Naglik *et al.* 2003)。在白念珠菌中, SAPs 家族含有 10 个成员。其中 Sap4、Sap5 和 Sap6 对毒性起关键作用, 抑制这些蛋白酶的产生将大大削弱白念珠菌的致病性(Lee *et al.* 2009)。致病念珠菌其他成员也有 SAPs 基因, 包括都柏林念珠菌、近平滑念珠菌和热带念珠菌。基因组学分析表明热带念珠菌至少含有 4 个 SAPs 基因, 近平滑念珠菌含有多达 14 个潜在的 SAPs 基因, 都柏林念珠菌有 8 个天冬氨酸蛋白酶家族的成员。在耳念珠菌基因组(菌株编号 Ci 6684, 为印度来源)中, 水解酶在所有酶类中占最大的比例(42%), 发现有 4 个 SAPs 的同源基因, 两个液泡型天冬氨酸蛋白酶(Chatterjee *et al.* 2015)。体外研究证实耳念珠菌能分泌蛋白酶, 但分泌能力与菌株来源背景有关。比较耳念珠菌与白念珠菌的 SAP 活性发现, 它们在 25℃、37℃和 40℃均具有较高活性。但耳念珠菌在 42℃的 SAP 活性明显高于白念珠菌, 暗示耳念珠菌在较高温度下仍能维持致病性(Wang *et al.* 2018)。

其他分子如溶血素也是病原菌定植宿主所必须的, 许多常见的致病念珠菌均具有溶血素分泌活性, 包括白念珠菌、都柏林念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌。溶血素能帮助白念珠菌从宿主体内摄取铁, 促进菌丝发育和侵入生长, 进而提升致病率(Tsang *et al.* 2007)。从临床分离到

的菌株比从环境来源的菌株具有更强的溶血素产生能力, 说明溶血素也是一个重要的毒力因子。已有报告显示耳念珠菌也能产生溶血素(Kumar *et al.* 2015), 但产溶血素能力是否与菌株来源有关并不清楚。

磷脂酶是病原菌分泌的另一毒性因子, 它水解细胞膜主要成分磷脂, 从而帮助病原菌进行侵入生长, 同时在形成生物膜和免疫逃避的过程中也起重要作用(Samaranayake *et al.* 2006)。研究报告耳念珠菌也能分泌磷脂酶, 37.5%的受检临床菌株均能产生磷脂酶, 但产生磷脂酶的能力普遍弱于白念珠菌, 且强弱与菌株来源有关(Kumar *et al.* 2015; Larkin *et al.* 2017)。但磷脂酶与耳念珠菌的毒性和致病性的相关性还需要进一步的实验证据。

#### 3.2 耳念珠菌的耐药特征

耳念珠菌除了产生上述的毒性因子增强其致病性外, 另一个导致感染的重要原因的是其对药物的耐受, 约 90%的临床菌株对氟康唑具有很高的耐药性, 因此很难被药物清除。这种耐药性的产生除了前述的形成生物膜以及相关外排泵基因上调之外, 还包括一些参与物质合成途径的基因发生了突变。白念珠菌耐药性的产生原因之一是编码羊毛甾醇脱甲基酶的基因 *ERG11* 发生突变, 或者 *ERG11* 表达上升, 以及由于甾醇生物合成途径的改变而导致细胞质膜上的麦角甾醇被别的甾醇所替换(Cowen *et al.* 2014)。耳念珠菌也采用同样的策略, 在对 54 株来源于 4 个分支的临床菌株进行全基因组分析发现, 所有菌株的 *Erg11* 均发生了氨基酸突变, 其中有 3 个突变热点, 并且这 3 个突变热点与地理分支存在相关性: 南非菌株为 F126L, 委内瑞拉菌株为 Y132F, 印度和巴基斯坦来源的菌株则为 Y132F 和 K143R, 这说明不同地理起源耳念珠菌的耐药性是进化获得而非固有的(Lockhart *et al.* 2017)。虽然和白念珠菌一样, *ERG11* 的突变与氟康唑耐药性相关, 但在氟康唑耐受菌株和敏感菌株中,



*ERG11* 的表达水平却没有显著性变化,这一点与白念珠菌不同。同样类似于白念珠菌棘白霉素耐受与 *FKS1* 基因突变相关,在所测试的耐受棘白霉素的耳念珠菌临床菌株中, *Fks1* 均发生了 S639F 的突变 (Chowdhary *et al.* 2018)。这些都说明耳念珠菌的致病策略与耐药策略与白念珠菌存在一定的保守性。

## 4 耳念珠菌的检测技术

### 4.1 基于培养与形态观察的方法

耳念珠菌在 25–42℃ 条件下均能生长,在常用标准真菌培养基沙保氏琼脂培养基上,耳念珠菌呈现白色或米色、光滑、奶油状的菌落。临床上常用显色培养基对念珠菌进行培养,通过菌落颜色的差异来鉴定念珠菌成员,这种方法方便快捷。比如在常用的科玛嘉显色培养基上,白念珠菌呈现出绿色的菌落,热带念珠菌为蓝灰色菌落,光滑念珠菌呈现出紫色菌落,但在科玛嘉显色培养基,耳念珠菌的颜色并不典型,会形成白色、粉色和深紫色的菌落 (Bentz *et al.* 2018),很难凭借颜色进行区分。但是,在添加有 Pal's (葵花籽提取) 琼脂的科玛嘉显色培养基上培养,并结合耳念珠菌能在 42℃ 的高温条件下也能很好地生长的特征,能快速高效地将耳念珠菌与其近亲希木龙念珠菌复合体进行区分,该方法价廉快速,其缺点是需要先用其他方法如 VITEK2 进行初步识别,先排除在科玛嘉显色培养基上形成粉色菌落的非白念珠菌成员 (Kumar *et al.* 2017)。

除了耐受高温,耳念珠菌还具有耐高盐的特征, Welsh *et al.* (2017) 利用此特征设计了两个能方便又快速的检测耳念珠菌的价廉培养基,他们在沙保氏培养基和酵母氮源培养基 YNB 中添加 10% NaCl,并添加半乳糖醇和甘露醇作为碳源,在 40℃ 条件下培养后,只有耳念珠菌能在此条件下生长,其他念珠菌包括其近亲希木龙念珠菌均不能在其生长。但在以葡萄糖为碳源的沙

保氏培养基上,光滑念珠菌也能生长。

### 4.2 基质辅助激光解析离子飞行质谱 (MALDI-TOF MS)

培养观察的方法虽然在改进后的培养基上能够较为准确地对耳念珠菌进行鉴定,但其用时相对较长,而且样本的处理量有限。近年来蛋白质组学的方法运用越来越广泛。其中 MALDI-TOF MS 已经进入临床微生物实验室用于病原菌鉴定。在临床微生物学实验室使用最广泛 MALDI-TOF 平台分别是德国的 Bruker BioTyper 系统和法国的 Vitek MS 系统。该方法是通过细胞的蛋白质组进行检测,形成蛋白光谱,通过与数据库进行比对,找出与之相对应的物种。在数据库更新之前,耳念珠菌常常被 MALDI-TOF MS 错误地鉴定为其他念珠菌 (Jeffery-Smith *et al.* 2018),随着数据库的更新,该方法的准确性得到极大地提升,甚至能对耳念珠菌进行基因分型 (Prakash *et al.* 2016),MALDI-TOF MS 未来还可能用于区分耐药菌与敏感菌株。该方法高效迅速,但需要购买特殊的仪器并不断更新数据库,并且菌株的培养条件和蛋白质的提取方法也会影响鉴定的准确性 (Hata *et al.* 2020)。

### 4.3 基于 PCR 的分子鉴定和全基因组测序 (WGS)

传统分子鉴定方法是通过 PCR 扩增 ITS 或 D1/D2 区域,将扩增产物测序后进行 DNA 序列比对,该方法是物种鉴定的金标准。通过序列分析,不仅可以鉴定出耳念珠菌,还能绘制进化树,将不同地域和不同来源的临床菌株进行深入分组。此外,通过优化 PCR 扩增引物,运用普通 PCR 或者荧光定量 PCR 进行扩增后,仅仅进行电泳或者溶解曲线分析,也能 100% 准确地鉴定耳念珠菌,鉴定所需的时间也缩短至 2–2.5h (Kordalewska *et al.* 2017)。其他基于 PCR 反应的分型手段如扩增片段长度多样性 (AFLP) 和多位点序列分型 (MLST) 也可用于耳念珠菌的鉴定 (Prakash *et al.* 2016)。

随着测序技术的进步,全基因组测序 (WGS)

越来越多地运用于对耳念珠菌进行分型和进化分析 (Sharma *et al.* 2016; Lockhart *et al.* 2017)。由于其高分辨率, 所以能比其他任何技术更好地进行进化和流行病学分析。缺点是价格昂贵, 需要具备生物信息学处理能力。

## 5 耳念珠菌感染的防控

由于对耳念珠菌认识有限, 人们起初并没有意识到需要对念珠菌成员采取接触防范措施。越来越多的证据显示耳念珠菌具有超强的体外生存能力, 比如它能在地板、病床等干燥表面或者潮湿表面长时间生存 (Piedrahita *et al.* 2017), 耳念珠菌在干燥的塑料表面能至少存活 14d, 即便是 28d 后, 也能检测到较高的酯酶活性 (Welsh *et al.* 2017), 表明耳念珠菌可在医院环境中定植, 并通过卫生保健设施导致人传人 (Piedrahita *et al.* 2017; Welsh *et al.* 2017; Kean *et al.* 2018; Sabino *et al.* 2020)。美国 CDC 已经发布了关于耳念珠菌感染控制措施的指南。耳念珠菌感染患者应当安置在单独的房间, 并注意接触防范。看护耳念珠菌感染患者的医护人员需注重严格的手部卫生措施, 用含酒精的洗手液或香皂认真清洗。此外, 每天必须对患者的房间进行清洁和消毒, 在别的患者入住前还要进行终端消毒。同时, 应对所有设备进行严格规范的清洁消毒, 并且正确处置废物和织布。对新感染患者的密切接触者需要进行耳念珠菌定殖筛查, 筛查部位包括腋窝、腹股沟和鼻孔等处 (Sexton *et al.* 2018; Wickes 2020)。

## 6 耳念珠菌研究的展望

作为一个新兴出现的病原真菌, 耳念珠菌在全球迅速蔓延, 对全球公共健康造成极大的威胁, 但我们对它的认识还处于起步阶段。虽然从进化树分析可以推测耳念珠菌在不同地理位置是独立进化的, 并且从各个不同来源的临床样本中均检测到耳念珠菌, 但目前并不清楚它的生态

起源是什么。此外, 还需要加强耳念珠菌检测手段的开发, 虽然 MALDI-TOF MS、PCR 和 WGS 等技术手段均能准确鉴定耳念珠菌, 但这些方法目前并不能在世界上所有临床实验室开展, 尤其是一些发展中国家, 因此仍然有必要开发价廉、准确和高效的检测手段, 以加大全世界耳念珠菌的监测力度。耳念珠菌在外部环境中能较长时间的生存, 可持久定殖在医疗保健设施和人体宿主中, 容易导致院内感染, 因此, 医疗机构需要制定并执行严格规范的卫生消毒程序。

耳念珠菌多重耐药的特征使得治疗方式有限, 对药物的使用需要十分谨慎, 目前可用的药物不多, 棘白菌素类药物被认为是初始治疗的最佳药物。由于耳念珠菌的鉴定存在一定困难, 经常被误检, 这也给临床用药增加了难度, 这种多重耐药特性的产生是否与临床用药存在关联还不清楚。整体而言, 耳念珠菌的耐药机理与研究较为深入的白念珠菌存在一定保守性, 但它又有自己的特征, 比如 *ERG11* 的突变热点在各个地理分支中存在特殊性; 它形成生物膜和菌丝的能力没有白念珠菌强。因此对于耳念珠菌耐药机理还需要深入研究。此外, 耳念珠菌是否存在有性生殖过程目前并不清楚, 比较基因组分析发现, 耳念珠菌含有大多数念珠菌交配相关的同源基因, 隶属不同地理分支的成员在交配位点上具有偏好性, 比如: Clade I (南亚分支) 和 Clade IV (南美分支) 均为 *MTLa*; Clade II (东亚分支) 和 Clade III (南非分支) 均为 *MTL $\alpha$*  (Munoz *et al.* 2018)。有性生殖对于物种毒力和环境适应能力的进化都非常重要, 因此这也将是耳念珠菌研究的一大重点。

## [REFERENCES]

- Abastabar M, Haghani I, Ahangarkani F, Rezai MS, Taghizadeh Armaki M, Roodgari S, Kiakojuri K, Al-Hatmi AMS, Meis JF, Badali H, 2019. *Candida auris* otomycosis in Iran and review of recent literature. *Mycoses*, 62(2): 101-105
- Abdalhamid B, Almaghrabi R, Althawadi S, Omrani A, 2018.

- First report of *Candida auris* infections from Saudi Arabia. *Journal of Infection and Public Health*, 11(4): 598-599
- Abdolrasouli A, Armstrong-James D, Ryan L, Schelenz S, 2017. *In vitro* efficacy of disinfectants utilised for skin decolonisation and environmental decontamination during a hospital outbreak with *Candida auris*. *Mycoses*, 60(11): 758-763
- Adam RD, Revathi G, Okinda N, Fontaine M, Shah J, Kagotho E, Castanheira M, Pfaller MA, Maina D, 2019. Analysis of *Candida auris* fungemia at a single facility in Kenya. *International Journal of Infectious Diseases*, 85: 182-187
- Alatoom A, Sartawi M, Lawlor K, AbdelWareth L, Thomsen J, Nusair A, Mirza I, 2018. Persistent candidemia despite appropriate fungal therapy: first case of *Candida auris* from the United Arab Emirates. *International Journal of Infectious Diseases*, 70: 36-37
- Arauz AB, Caceres DH, Santiago E, Armstrong P, Arosemena S, Ramos C, Espinosa-Bode A, Borace J, Hayer L, Cedeno I, Jackson BR, Sosa N, Berkow EL, Lockhart SR, Rodriguez-French A, Chiller T, 2018. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. *Mycoses*, 61(1): 44-47
- Barantsevich NE, Orlova OE, Shlyakhto EV, Johnson EM, Woodford N, Lass-Floerl C, Churkina IV, Mitrokhin SD, Shkoda AS, Barantsevich EP, 2019. Emergence of *Candida auris* in Russia. *Journal of Hospital Infection*, 102(4): 445-448
- Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, Maor Y, Tarabia J, Schechner V, Adler A, Finn T, 2017. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerging Infectious Diseases*, 23(1): 195-203
- Bentz ML, Sexton DJ, Welsh RM, Litvintseva AP, 2018. Phenotypic switching in newly emerged multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *Medical Mycology*
- Berkow EL, Lockhart SR, 2018. Activity of CD101, a long-acting echinocandin, against clinical isolates of *Candida auris*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 90(3): 196-197
- Borman AM, Szekely A, Johnson EM, 2016. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*, 1(4): e00189-16
- Bravo RG, Ross ZK, Gow NAR, Lorenz A, 2020. Pseudohyphal growth of the emerging pathogen *Candida auris* is triggered by genotoxic stress through the S phase checkpoint. *mSphere*, 5(2): e00151-20
- Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC, 2012. Hidden killers: human fungal infections. *Science Translational Medicine*, 4(165): 165rv113
- Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, Meis JF, Colombo AL, 2016. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *The Journal of Infection*, 73(4): 369-374
- Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US, 2015. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics*, 16: 686
- Chen Y, Zhao J, Han L, Qi L, Fan W, Liu J, Wang Z, Xia X, Chen J, Zhang L, 2018. Emergency of fungemia cases caused by fluconazole-resistant *Candida auris* in Beijing, China. *The Journal of Infection*, 77(6): 561-571
- Chew SM, Sweeney N, Kidd SE, Reed C, 2019. *Candida auris* arriving on our shores: an Australian microbiology laboratory's experience. *Pathology*, 51(4): 431-433
- Choi HI, An J, Hwang JJ, Moon SY, Son JS, 2017. Otomastoiditis caused by *Candida auris*: case report and literature review. *Mycoses*, 60(8): 488-492
- Chow NA, de Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF, 2019. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerging Infectious Diseases*, 25(9): 1780-1781
- Chow NA, Gade L, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, Barrett PM, Kerins JL, Lockhart SR, Chiller TM, Litvintseva AP, Team USCaI, 2018. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(12): 1377-1384
- Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, Dinesh KR, Karim S, Singh SK, Hagen F, Meis JF, 2014. Multidrug-resistant endemic clonal strain of

- Candida auris* in India. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 33(6): 919-926
- Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, Tarai B, Singh A, Upadhyaya G, Upadhyay S, Yadav P, Singh PK, Khillan V, Sachdeva N, Perlin DS, Meis JF, 2018. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(4): 891-899
- Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, Jain S, Kathuria S, Randhawa HS, Hagen F, Meis JF, 2013. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. Emerging Infectious Diseases, 19(10): 1670-1673
- Chowdhary A, Sharma C, Meis JF, 2017. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathogens, 13(5): e1006290
- Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS, 2014. Mechanisms of antifungal drug resistance. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5(7): a019752
- Crea F, Coddia G, Orsi A, Battaglini A, Giacobbe DR, Delfino E, Ungaro R, Marchese A, 2019. Isolation of *Candida auris* from invasive and non-invasive samples of a patient suffering from vascular disease, Italy, July 2019. Euro Surveillance: bulletin Européen Sur les maladies transmissibles, 24(37): 1900549
- Dewaele K, Frans J, Smismans A, Ho E, Tollens T, Lagrou K, 2018. First case of *Candida auris* infection in Belgium in a surgical patient from Kuwait. Acta Clinica Belgica, 75(3): 221-228
- Dominguez EG, Zarnowski R, Choy HL, Zhao M, Sanchez H, Nett JE, Andes DR, 2019. Conserved role for biofilm matrix polysaccharides in *Candida auris* drug resistance. mSphere, 4(1): e00680-18
- Escandon P, Chow NA, Caceres DH, Gade L, Berkow EL, Armstrong P, Rivera S, Misas E, Duarte C, Moulton-Meissner H, Welsh RM, Parra C, Pescador LA, Villalobos N, Salcedo S, Berrio I, Varon C, Espinosa-Bode A, Lockhart SR, Jackson BR, Litvintseva AP, Beltran M, Chiller TM, 2019. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. Clinical Infectious Diseases, 68(1): 15-21
- Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, Griffiths D, George S, Butcher L, Morgan M, Newnham R, Sunderland M, Clarke T, Foster D, Hoffman P, Borman AM, Johnson EM, Moore G, Brown CS, Walker AS, Peto TEA, Crook DW, Jeffery KJM, 2018. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. The New England Journal of Medicine, 379(14): 1322-1331
- Govender NP, Magobo RE, Mpembe R, Mhlanga M, Matlapeng P, Corcoran C, Govind C, Lowman W, Senekal M, Thomas J, 2018. *Candida auris* in South Africa, 2012-2016. Emerging Infectious Diseases, 24(11): 2036-2040
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P, 2004. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nature Reviews, Microbiology, 2(2): 95-108
- Hamprecht A, Barber AE, Mellinghoff SC, Thelen P, Walther G, Yu Y, Neurgaonkar P, Dandekar T, Cornely OA, Martin R, Kurzai O, German *Candida auris* Study Group, 2019. *Candida auris* in Germany and previous exposure to foreign healthcare. Emerging Infectious Diseases, 25(9): 1763-1765
- Hata DJ, Humphries R, Lockhart SR, College of American Pathologists Microbiology C, 2020. *Candida auris*: an emerging yeast pathogen posing distinct challenges for laboratory diagnostics, treatment, and infection prevention. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 144(1): 107-114
- Heath CH, Dyer JR, Pang S, Coombs GW, Gardam DJ, 2019. *Candida auris* sternal osteomyelitis in a man from Kenya visiting Australia, 2015. Emerging Infectious Diseases, 25(1): 192-194
- Huang G, 2012. Regulation of phenotypic transitions in the fungal pathogen *Candida albicans*. Virulence, 3(3): 251-261
- Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, *Candida auris* Incident Management Team, Manuel R, Brown CS, 2018. *Candida auris*: a review of the literature. Clinical Microbiology Reviews, 31(1): e00029-17

- Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, Meis JF, Chowdhary A, 2015. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(6): 1823-1830
- Kean R, Delaney C, Sherry L, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, Rautemaa-Richardson R, Williams C, Ramage G, 2018. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *mSphere*, 3(4): e00334-18
- Kean R, Sherry L, Townsend E, McKloud E, Short B, Akinbobola A, Mackay WG, Williams C, Jones BL, Ramage G, 2018. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an *in-vitro* study. *The Journal of Hospital Infection*, 98(4): 433-436
- Khan Z, Ahmad S, Benwan K, Purohit P, Al-Obaid I, Bafna R, Emara M, Mokaddas E, Abdullah AA, Al-Obaid K, Joseph L, 2018. Invasive *Candida auris* infections in Kuwait hospitals: epidemiology, antifungal treatment and outcome. *Infection*, 46(5): 641-650
- Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, Lee JS, Jung SI, Park KH, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW, 2009. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clinical Infectious Diseases*, 48(6): e57-61
- Kim SH, Iyer KR, Pardeshi L, Munoz JF, Robbins N, Cuomo CA, Wong KH, Cowen LE, 2019. Genetic analysis of *Candida auris* implicates Hsp90 in morphogenesis and azole tolerance and Cdr1 in azole resistance. *mBio*, 10(1): e02529-18
- Kohlenberg A, Struelens MJ, Monnet DL, Plachouras D, The *Candida auris* Survey Collaborative G, 2018. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro Surveillance: Bulletin Européen sur les Maladies Transmissibles*, 23(13): 18-00136
- Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart SR, Chowdhary A, Berrio I, Perlin DS, 2017. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(8): 2445-2452
- Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S, 2017. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Revista Iberoamericana de Micología*, 34(2): 109-111
- Kumar D, Banerjee T, Pratap CB, Tilak R, 2015. Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *Journal of Infection in Developing Countries*, 9(4): 435-437
- Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, Long L, Isham N, Kovanda L, Borroto-Esoda K, Wring S, Angulo D, Ghannoum M, 2017. The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(5): e02396-16
- Lee SA, Jones J, Hardison S, Kot J, Khalique Z, Bernardo SM, Lazzell A, Monteagudo C, Lopez-Ribot J, 2009. *Candida albicans* VPS4 is required for secretion of aspartyl proteases and *in vivo* virulence. *Mycopathologia*, 167(2): 55-63
- Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, Jang HC, 2011. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9): 3139-3142
- Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, Colombo AL, Calvo B, Cuomo CA, Desjardins CA, Berkow EL, Castanheira M, Magobo RE, Jabeen K, Asghar RJ, Meis JF, Jackson B, Chiller T, Litvintseva AP, 2017. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2): 134-140
- Lohse MB, Gulati M, Johnson AD, Nobile CJ, 2018.

- Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nature Reviews, Microbiology*, 16(1): 19-31
- Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP, 2014. *Candida auris*-associated candidemia, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 20(7): 1250-1251
- Mohd Tap R, Lim TC, Kamarudin NA, Ginsapu SJ, Abd Razak MF, Ahmad N, Amran F, 2018. A fatal case of *Candida auris* and *Candida tropicalis* candidemia in neutropenic patient. *Mycopathologia*, 183(3): 559-564
- Mohsin J, Hagen F, Al-Balushi ZAM, de Hoog GS, Chowdhary A, Meis JF, Al-Hatmi AMS, 2017. The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman. *Mycoses*, 60(9): 569-575
- Munoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, Farrer RA, Litvintseva AP, Cuomo CA, 2018. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nature Communications*, 9(1): 5346
- Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B, 2003. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(3): 400-428
- Noble SM, Gianetti BA, Witchley JN, 2017. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nature Reviews, Microbiology*, 15(2): 96-108
- Parra-Giraldo CM, Valderrama SL, Cortes-Fraile G, Garzon JR, Ariza BE, Morio F, Linares-Linares MY, Ceballos-Garzon A, de la Hoz A, Hernandez C, Alvarez-Moreno C, Le Pape P, 2018. First report of sporadic cases of *Candida auris* in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, 69: 63-67
- Pekard-Amenitsch S, Schriebl A, Posawetz W, Willinger B, Kolli B, Buzina W, 2018. Isolation of *Candida auris* from ear of otherwise healthy patient, Austria, 2018. *Emerging Infectious Diseases*, 24(8): 1596-1597
- Piedrahita CT, Cadnum JL, Jencson AL, Shaikh AA, Ghannoum MA, Donskey CJ, 2017. Environmental surfaces in healthcare facilities are a potential source for transmission of *Candida auris* and other *Candida* species. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 38(9): 1107-1109
- Plachouras D, Lotsch F, Kohlenberg A, Monnet DL, *Candida auris* Survey Collaborative G, 2020. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in the European Union and European Economic Area\*, January 2018 to May 2019. *Euro Surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles*, 25(12): 2000240
- Prakash A, Sharma C, Singh A, Kumar Singh P, Kumar A, Hagen F, Govender NP, Colombo AL, Meis JF, Chowdhary A, 2016. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(3): 277.e1-277.e9
- Rajendran R, Sherry L, Nile CJ, Sherriff A, Johnson EM, Hanson MF, Williams C, Munro CA, Jones BJ, Ramage G, 2016. Biofilm formation is a risk factor for mortality in patients with *Candida albicans* bloodstream infection-Scotland, 2012-2013. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(1): 87-93
- Ramage G, Saville SP, Thomas DP, Lopez-Ribot JL, 2005. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryotic Cell*, 4(4): 633-638
- Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer RA, Cuomo CA, Aanensen DM, Armstrong-James D, Fisher MC, Schelenz S, 2018. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1): 43
- Riat A, Neofytos D, Coste A, Harbarth S, Bizzini A, Grandbastien B, Pugin J, Lamoth F, 2018. First case of *Candida auris* in Switzerland: discussion about preventive strategies. *Swiss Medical Weekly*, 148: w14622
- Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, Kindo AJ, Marak RSK, Arora A, Sardana R, Das S, Chhina D, Patel A, Xess I, Tarai B, Singh P, Ghosh A, 2017. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(6): 1794-1801
- Ruiz Gaitan AC, Moret A, Lopez Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre Lopez AI, Cabezas AH, Mollar Maseres J,



- Arcas RC, Gomez Ruiz MD, Chiveli MA, Canton E, Peman J, 2017. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: first four reported cases in continental Europe. *Revista Iberoamericana de Micología*, 34(1): 23-27
- Rybak JM, Doorley LA, Nishimoto AT, Barker KS, Palmer GE, Rogers PD, 2019. Abrogation of triazole resistance upon deletion of *CDR1* in a clinical isolate of *Candida auris*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(4): e00057-19
- Sabino R, Veríssimo C, Pereira AA, Antunes F, 2020. *Candida auris*, an agent of hospital-associated outbreaks: which challenging issues do we need to have in mind? *Microorganisms*, 8(2): 181
- Samaranayake YH, Dassanayake RS, Cheung BP, Jayatilake JA, Yeung KW, Yau JY, Samaranayake LP, 2006. Differential phospholipase gene expression by *Candida albicans* in artificial media and cultured human oral epithelium. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 114(12): 857-866
- Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H, 2009. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*, 53(1): 41-44
- Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, Ryan L, Shackleton J, Trimlett R, Meis JF, Armstrong-James D, Fisher MC, 2016. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 5: 35
- Schwartz IS, Hammond GW, 2017. First reported case of multidrug-resistant *Candida auris* in Canada. *Canada Communicable Disease Report*, 43(7-8): 150-153
- Sexton DJ, Kordalewska M, Bentz ML, Welsh RM, Perlin DS, Litvintseva AP, 2018. Direct detection of emergent fungal pathogen *Candida auris* in clinical skin swabs by SYBR green-based quantitative PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(12): e01337-18
- Sharma C, Kumar N, Pandey R, Meis JF, Chowdhary A, 2016. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes and New Infections*, 13: 77-82
- Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, Rautemaa-Richardson R, 2017. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerging Infectious Diseases*, 23(2): 328-331
- Singh S, Uppuluri P, Mamouei Z, Alqarihi A, Elhassan H, French S, Lockhart SR, Chiller T, Edwards JE, Jr., Ibrahim AS, 2019. The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. *PLoS Pathogens*, 15(8): e1007460
- Stathi A, Loukou I, Kirikou H, Petrocheilou A, Moustaki M, Velegaki A, Zachariadou L, 2019. Isolation of *Candida auris* from cystic fibrosis patient, Greece, April 2019. *Euro Surveillance: Bulletin Européen sur les Maladies Transmissibles*, 24(29): 1900400
- Tan YE, Tan AL, 2018. Arrival of *Candida auris* fungus in Singapore: report of the first 3 cases. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 47(7): 260-262
- Tang HJ, Lai CC, Lai FJ, Li SY, Liang HY, Hsueh PR, 2019. Emergence of multidrug-resistant *Candida auris* in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(5): 705-706
- Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D, 2011. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryotic Cell*, 10(9): 1173-1182
- Tian S, Rong C, Nian H, Li F, Chu Y, Cheng S, Shang H, 2018. First cases and risk factors of super yeast *Candida auris* infection or colonization from Shenyang, China. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1): 128
- Tsang CSP, Chu FCS, Leung WK, Jin LJ, Samaranayake LP, Siu SC, 2007. Phospholipase, proteinase and haemolytic activities of *Candida albicans* isolated from oral cavities of patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medical Microbiology*, 56(Pt 10): 1393-1398
- Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, Kemble SK, Pacilli M, Black SR, Landon E, Ridgway J, Palmore TN, Zelzany A, Adams EH, Quinn M, Chaturvedi S, Greenko J, Fernandez R, Southwick K, Furuya EY, Calfee DP, Hamula C, Patel G, Barrett P, Lafaro P, Berkow EL, Moulton-Meissner H, Noble-Wang J, Fagan RP, Jackson BR, Lockhart SR, Litvintseva AP, Chiller TM, 2017.

- Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus-United States, May 2013-August 2016. American Journal of Transplantation, 17(1): 296-299
- Vogelzang EH, Weersink AJL, van Mansfeld R, Chow NA, Meis JF, van Dijk K, 2019. The first two cases of *Candida auris* in the Netherlands. Journal of Fungi, 5(4): 91
- Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, Tao L, Du H, Wang Y, Wang H, Huang G, 2018. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. Emerging Microbes & Infections, 7(1): 93
- Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, Litvintseva AP, 2017. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. Journal of Clinical Microbiology, 55(10): 2996-3005
- Wickes BL, 2020. Analysis of a *Candida auris* outbreak provides new insights into an emerging pathogen. Journal of Clinical Microbiology, 58(4): e02083-19
- Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, Wang H, Huang G, 2018. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. Emerging Microbes & Infections, 7(1): 188
- Yue H, Hu J, Guan G, Tao L, Du H, Li H, Huang G, 2016. Discovery of the gray phenotype and white-gray-opaque tristable phenotypic transitions in *Candida dubliniensis*. Virulence, 7(3): 230-242
- Zhang Y, Tao L, Zhang Q, Guan G, Nobile CJ, Zheng Q, Ding X, Huang G, 2016. The gray phenotype and tristable phenotypic transitions in the human fungal pathogen *Candida tropicalis*. Fungal Genetics and Biology, 93: 10-16

(本文责编: 韩丽)