

嗜角蛋白真菌耐药性研究进展

任玉连 张芝元 董醇波 邵秋雨 韩燕峰[◎] 梁宗琦

贵州大学生命科学学院生态系真菌资源研究所 贵州 贵阳 550025

摘要: 嗜角蛋白真菌感染能引起人体皮肤浅表和深部疾病, 其感染发生率近年来呈逐年增加趋势。广谱抗生素是目前广泛用于治疗嗜角蛋白真菌感染的药物种类之一, 但由于可选择药物种类有限, 因此多数嗜角蛋白真菌感染患者存在长期、过度使用单一广谱抗生素的情形, 这可能直接或间接导致嗜角蛋白真菌耐药性形成, 严重制约嗜角蛋白真菌感染疾病治疗效果, 从而加重嗜角蛋白真菌感染疾病的传染风险, 成为影响全球公共卫生健康的重大威胁因素之一。本文就嗜角蛋白真菌致病类型、常用药物、药物作用机理、耐药性形成及影响因素方面的研究进展进行综述, 并提出了嗜角蛋白真菌耐药性未来的研究内容及方向。以期为嗜角蛋白真菌感染治疗、真菌耐药性形成机理及预防真菌感染提供新的思路和参考。

关键词: 嗜角蛋白真菌, 广谱抗生素, 真菌感染, 耐药性

[引用本文] 任玉连, 张芝元, 董醇波, 邵秋雨, 韩燕峰, 梁宗琦, 2021. 嗜角蛋白真菌耐药性研究进展. 菌物学报, 40(10): 2579-2598

Ren YL, Zhang ZY, Dong CB, Shao QY, Han YF, Liang ZQ, 2021. Research advances in drug resistance of keratinophilic fungi. Mycosystema, 40(10): 2579-2598

Research advances in drug resistance of keratinophilic fungi

REN Yu-Lian ZHANG Zhi-Yuan DONG Chun-Bo SHAO Qiu-Yu HAN Yan-Feng[◎]
LIANG Zong-Qi

Institute of Fungus Resources, Department of Ecology, College of Life Sciences, Guizhou University, Guiyang, Guizhou 550025, China

Abstract: Keratinophilic fungi (KF) infection can cause superficial and deep diseases of human skin, and the morbidity of KF infection is on the increase in recent years. Broad-spectrum antibiotics (BSA) are one of the drug types currently widely used in treatment of KF infections.

基金项目: 广东省重点领域研发计划 (2018B020205003); 国家自然科学基金 (32060011); 贵州省百层次创新型人才培养项目 ([2020]6005); 贵州省生物学一流学科建设项目 (GNYL[2017]009)

Supported by Key-Area Research and Development Program of Guangdong Province (2018B020205003), the National Natural Science Foundation of China (32060011), "Hundred" Talent Projects of Guizhou Province (Qian Ke He [2020]6005), and Construction Program of Biology First-class Discipline in Guizhou (GNYL[2017]009).

◎ Corresponding author. E-mail: swallow1128@126.com

ORCID: REN Yu-Lian (0000-0003-2424-1266)

Received: 2021-04-09, accepted: 2021-05-31

However, due to the limited choice of drugs, most patients make excessive use of a single BSA for a long time. This may directly or indirectly lead to the formation of drug resistance of KF, resulting in severe restriction on effectiveness of the treatment, and increasing the risk of infection, and therefore threatening global public health. This article reviewed the research progress of KF pathogenic types, drugs in common use, and their functional mechanism, resistance formation and influencing factors. The future research orientation of KF resistance is also put forward, in order to provide new ideas and reference for the prevention and treatment of KF infection.

Key words: keratinophilic fungi, broad-spectrum antibiotics, mycotic infection, drug resistance

嗜角蛋白真菌 (keratinophilic fungi) 是一类喜栖于各种角质基质上、能降解角蛋白并以其为碳源和氮源的真菌类群 (Călin *et al.* 2016)。此类真菌分布极其广泛, 如在富含羽毛的土壤、人及动物的皮毛、公共场合 (如游泳池的地板、鞋袜、淋浴间等) 等多种环境中均有发现 (梁竹等 2020); 临床上则从人体口腔、痰液、尿液、咽拭子、血液、脑脊液、胆汁、胸腹水、冲洗液、肺泡灌洗液、穿刺抽取液、大便、伤口分泌物及阴道分泌物等标本中均能检测到 (徐新民等 2016)。嗜角蛋白真菌分类具有狭义和广义之分。狭义的嗜角蛋白真菌主要涉及爪甲团囊菌目 Onygenales 和散囊菌目 Eurotiales (Blyskal 2009); 而广义分类群则包括丝状菌类 (皮肤癣菌、非皮肤癣菌) 以及一些酵母样真菌 (如念珠菌属 *Candida*) (Jain & Sharma 2011)。由于嗜角蛋白真菌种类较多, 且大多能直接或间接引起人或动物感染致病 (Khan & Bhadauria 2015)。因此, 嗜角蛋白真菌分类在真菌感染疾病临床研究中具有重要意义。

嗜角蛋白真菌疾病感染、繁殖、聚集和传播等过程与角蛋白残留物分解速率及特定环境污染程度有关, 因此嗜角蛋白真菌的活性成为评估真菌传染病风险的指示微生物 (Ulfig 2000)。一般而言, 嗜角蛋白真菌在开放、联系、复杂且具流动性和播散性的环境

系统中 (如医院、学校等公共场所) 更容易广泛传播。如在医院中, 皮肤疾病患者身上携带的皮肤癣菌会通过患者接触或物品携带等方式传染扩散 (Oyeka 2000)。而念珠菌感染在危重患者之间最为常见, 在很多大洲形成爆发性真菌感染 (Jose *et al.* 2019)。此外, 由于嗜角蛋白真菌营养基质具有来源多、分布广泛、高度稳定等特点, 因此在工业生产过程中容易大量产生并积累, 成为引发嗜角蛋白真菌传染的一类重要污染源 (Kumawat *et al.* 2016)。近年来, 真菌感染流行病学家对环境条件变化与嗜角蛋白真菌群落构成变化间的关系越来越重视。

不同种类嗜角蛋白真菌受基质 pH、温度、湿度、碳源及氮源等环境因素影响极大。Kadhim *et al.* (2015) 研究指出 pH、温度、碳源、氮源不仅影响角蛋白酶活性, 还影响真菌的产孢结构, 对嗜角蛋白真菌的生长有重要作用。一些嗜角蛋白真菌如病原菌艾吉罗发癣菌 *Trichophyton ajelloi* (Vanbreuseghem) Ajello 和土发癣菌 *T. terrestre* (Durie et Frey) 喜欢生长在低湿度和高 pH 环境中 (Xie *et al.* 2017; Bohacz *et al.* 2019)。环境温度则显著影响嗜角蛋白真菌感染的发生及在人工介质上的生长速度, 且不同培养温度 [(20±2)°C、33°C、37°C] 可获得的嗜角蛋白真菌数量和组成具有显著差异 (Ulfig *et al.* 1998)。如在室温下, 嗜

角蛋白真菌以亲土性皮肤癣菌[如艾吉罗发癣菌、土发癣菌和石膏样小孢子菌 *Microsporum gypseum* (Bodin) Guiart et Grigoraki]为主; 高温下, 则以金孢霉 *Chrysosporium* 和 *Aphanoascus reticulisporus* (Routien) Hubálek 为主 (Ulfig 2000)。特殊的是, 在受污染的环境中, 石膏样小孢子菌、隐囊菌 *Aphanoascus* 和金孢霉等嗜角蛋白真菌极为常见 (de Hoog & Guarro 1995)。而从城市污水中则分离出了犬小孢子菌 *M. canis* (Bodin ex Guég)、桃色小孢子菌 *M. persicolor* (Sabouraud) Guiart et Grigoraki 和须发癣菌 *T. mentagrophytes* (Robin) Sabour 等致病性嗜角蛋白真菌 (Ulfig 2000)。此外, 如洗涤剂、氰化物、酚类和其他苯类物、多环芳香烃、石油烃和重金属存在的环境也可能影响嗜角蛋白真菌的生长繁殖 (Kumawat et al. 2016)。因此, 人类对嗜角蛋白真菌的暴露风险可能随环境条件变化而改变, 使人类感染及传染嗜角蛋白真菌疾病的潜在风险不断增加。

据估计, 真菌感染引发疾病在全球影响超过 10 亿人, 其中 1.5 亿人患有严重真菌感染 (Bongomin et al. 2017)。抗生素是一种用来治疗和防止真菌感染的药物之一, 在治疗感染性疾病、防治动物疫病、提高养殖效益以及保障公共卫生安全等方面发挥了重要作用, 被广泛应用于医疗卫生、农业养殖领域 (Mark 2016)。但目前用于治疗真菌感染的可选择药物种类有限, 大致分为唑类、多烯类、丙烯胺类、氟胞嘧啶类、棘白菌素类等 (Bhattacharya et al. 2020)。因此, 真菌患者单一用药行为发生频率极大, 加之抗生素的大量使用甚至滥用, 也引发了机体过敏反应、真菌耐药性增加等多种问题, 降低治疗效果的同时, 增加真菌感染的发病率及传染效率 (Krah et al. 2020)。另一方面, 当治疗效果降低后, 真菌感染患者往往会选择另一种或

多种免疫抑制剂及激素进行综合治疗, 可能使真菌呈现出多重耐药现象, 大大增加其他宿主真菌感染的风险 (Ramana et al. 2013)。因此, 了解嗜角蛋白真菌对广谱抗生素耐药性的研究进展, 对今后嗜角蛋白真菌感染的有效治疗及新型抗真菌药物的研发有重要意义。

1 嗜角蛋白真菌致病性来源类型及表型

致病性嗜角蛋白真菌来源多样, 可分为 3 种生态型: 亲人型[如红色毛癣菌 *T. rubrum* (Castellani) Sabouraud]、亲动物型(如疣状毛癣菌 *Trichophyton verrucosum* Bodin、艾吉罗发癣菌等)和亲土型(如石膏小孢子菌、土发癣菌等) (Maruthi et al. 2012; Khan & Bhadauria 2015)。不同种类嗜角蛋白真菌感染类型差异较大, 且其感染体显著不同, 并表现出不同的临床表型特征。

1.1 浅部嗜角蛋白真菌感染

浅部嗜角蛋白真菌感染是全世界人类真菌感染最常见的病原体之一, 通常由丝状嗜角蛋白真菌引起, 尤指由皮肤癣菌引起角质化组织的浅表皮肤、毛发及指甲受到真菌感染, 该类真菌利用皮肤、头皮和指甲的角蛋白作为营养物质 (Sarkar 2014; Gopinath et al. 2015)。此类嗜角蛋白真菌感染病通常具有常见性、多发病、难治疗、顽固性、死亡率低等特征, 且普通人群的患病率高达 40% (Ogasawara et al. 2003; Ohst et al. 2016)。研究表明, 浅部嗜角蛋白真菌感染通常优先感染角蛋白丰富的表皮、角质膜和粘膜浅表及皮下组织等区域, 形成衰弱性感染 (Kaushik et al. 2015), 并能逐步演变为侵染大脑、肝、肾、肺等危及生命的深部感染 (Rautema-Richardson & Richardson 2017)。此外, 小孢子菌、表皮癣菌和毛癣菌也是浅

部嗜角蛋白真菌感染皮肤病最为典型的病原真菌类群，它们能通过多种途径迅速扩散到宿主身体的各个部位，导致不同部位出现不同程度的癣疾病变 (Nweze & Eke 2016)。目前，浅部嗜角蛋白真菌感染病例的报道在世界一些地区逐年上升，并表现出抗生素耐药性增加趋势 (Ananta *et al.* 2019)。因此，急需了解现有抗生素类药物对皮肤浅部嗜角蛋白真菌感染疾病治疗的药理学特性，并开展嗜角蛋白真菌耐药性形成的研究。

1.2 深部嗜角蛋白真菌感染

深部嗜角蛋白真菌感染指致病菌侵犯角质层以下深部皮肤结构、黏膜、肌肉及内脏器官遭受真菌感染疾病，具有危害性大、死亡率高特征，临床上也称为侵袭性真菌病 (Vallejo 2008)。念珠菌[如热带念珠菌 *Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout]及其他常见嗜角蛋白致病菌(如 *Cryptococcus*、曲霉菌、毛霉菌、青霉菌、*Histoplasmosis* 等)是引起深部嗜角蛋白真菌感染的常见类群 (Garner *et al.* 2021)。此外，皮肤癣菌也是致病性嗜角蛋白真菌的重要组成部分，通常引起人类或动物的浅部真菌感染疾病，一些患者会继发为深部真菌病 (Sarkar *et al.* 2014; Gopinath *et al.* 2015)。近年来，深部嗜角蛋白真菌感染发病率呈逐年升高的趋势，尤其是免疫功能低下且伴有严重基础疾病患者，其人体健康及生命安全受到严重威胁 (Wolfgang 2020)。此外，使用多种治疗方法(如长期大量使用广谱抗生素、放射治疗、糖尿病治疗等)会导致患者人体菌群失调或机体抵抗力降低，出现机会性嗜角蛋白真菌感染，或由吸入真菌孢子或真菌产物引起过敏性疾病，出现深部真菌感染 (Santana *et al.* 2020)。因此，弄清深部嗜角蛋白真菌感染过程、形成及治疗机理，具有重要意义。

1.3 嗜角蛋白真菌主要感染菌群

嗜角蛋白真菌感染菌群组成受宿主自身免疫系统影响巨大。一般而言，免疫受损患者中常见的病原性嗜角蛋白真菌主要有曲霉菌属 *Aspergillus* spp.，占嗜角蛋白真菌感染真菌的 80%，常见如黄曲霉 *A. flavus* Link、黑曲霉 *A. niger* Tieghem、烟曲霉 *A. fumigatus* Fresen、念珠菌属、毛霉菌属 *Mucor* 等 (Mardani *et al.* 2016)。据世界卫生组织 (WHO) 数据显示，大部分艾滋病毒感染者因宿主免疫机制受损，从而遭受曲霉和念珠菌病等嗜角蛋白真菌疾病感染 (Pakshir *et al.* 2019)。在美国，酵母是免疫功能低下患者血液感染常见病原体 (Hajjeh *et al.* 2004)。侵袭性曲霉(烟曲霉)是最重要的呼吸道感染病原，而系统性隐球菌病主要发生在东亚国家特别是免疫力低下的患者人群，常引起的脑膜脑炎发生 (Lestrade *et al.* 2016; Lien *et al.* 2018)。此外，一些种类如镰刀菌 *Fusarium*、非皮肤癣菌[如酵母、曲霉菌属、青霉菌属 *Penicillium*、链格孢菌 *Alternaria alternata* (Fries) Keissler、弯孢菌 *Curvularia lunata* (Wakker) Boedijn 和毛壳菌属 *Chaetomium* 等]在临床上会产生类似于皮肤癣菌引起的损伤，被认为是过去 30 年里人类和动物皮肤感染的重要病原体 (Azil *et al.* 2021)。总之，寄生于人体或动物表皮的皮肤癣菌(小孢子菌属 *Microsporum*、毛癣菌属 *Trichophyton* 和表皮癣菌属 *Epidermophyton*) 和非皮肤癣菌均可引起人和动物的嗜角蛋白真菌感染疾病，且极易传播 (Hedayati *et al.* 2004; Deshmukh 2008)。由于环境因素，特别是抗生素的广泛运用，嗜角蛋白真菌感染类群处于不断进化中。因此，准确鉴定嗜角蛋白真菌病原体来源及种类，对于选择治疗手段和治疗药物确定极为重要。

1.4 嗜角蛋白真菌感染临床表现种类

嗜角蛋白真菌感染临床表现随宿主体质

表现差异较大,是快速、准确鉴定嗜角蛋白真菌感染治疗面对的主要挑战。由于患者感染的嗜角蛋白真菌种类不同,嗜角蛋白真菌感染临床表现个体差异较大,常随感染区域出现不同的症状,如体癣、股癣、头癣、足癣等(Ogasawara *et al.* 2003; Ohst *et al.* 2016),其中体癣、足癣等常是人类免疫缺陷疾病和获得性免疫缺陷综合征引发的嗜角蛋白真菌感染临床表现之一(Vijendran *et al.* 2018; Kang *et al.* 2020)。口腔念珠菌病(白色念珠菌)的临床表现为黏膜充血明显,可见于颊黏膜、舌背及腭部,由于菌丝深入到黏膜或皮肤内部,引起角化不全、肥厚、增生、微脓肿形成,表层的黏膜与上皮层附着紧密,且不易剥脱(Lydiawati *et al.* 2020)。侵袭性嗜角蛋白真菌性鼻窦炎的临床症状常伴有发热、鼻内结构破坏、大量浓性结痂、剧烈头痛等,且不同时期的鼻窦炎临床表现明显不同(Wang *et al.* 2020)。

2 嗜角蛋白真菌药物及其耐药性

2.1 常用抗真菌药物

目前,用于治疗嗜角蛋白真菌感染病的常用抗生素类药物有吡咯类、环状脂肽类、烯丙胺、多烯类、核苷类等(Panthagani & Tidman 2015; 谢海伟等 2015)。不同种类药物构成体系及抑菌机制不同,详情如下:

(1)吡咯类:吡咯类是目前使用最广泛、且其衍生物具有极大发展潜力的药物,现有超过 15 种新型唑类化合物处于研究阶段(Ullmann *et al.* 2007; Walsh *et al.* 2007)。有一代、二代、三代唑类之分,包括舍他康唑、咪康唑等(Mast *et al.* 2013; Rhimi *et al.* 2020)。唑类抗生素通过抑制真菌细胞色素 P450 依赖的羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶分泌,进一步抑制细胞膜麦角固醇的合成,从而达到治疗浅部和深部嗜角蛋白真菌感染的目的

(Bhattacharya *et al.* 2018)。不过,由于唑类药物的广泛和长期使用,也导致部分患者出现耐药性,因此需要对临床和环境来源中的真菌菌株进行有效分析,以检测致病真菌对唑类抗生素的耐药机制,也需对唑类抗生素及与其他抗生素的交叉耐药性出现给予足够关注。

(2)环状脂肽类:包括棘白菌素类(如卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净)和孢杀菌素类,具有复杂结构和大量羟基化的非蛋白原性氨基酸为主要特征,属半合成制造药(Wolfgang 2020)。此类药物主要由嗜角蛋白丝状真菌(子囊菌门 Ascomycota)、锤舌菌纲 Leotiomyces (主要是柔膜菌目 Helotiales)和散囊菌纲 Eurotiomyces (主要是曲霉科 Aspergillaceae)产生的一类非核糖体抗真菌脂肽药物(Wolfgang 2020)。

(3)烯丙胺类:此类药物(如特比萘芬、萘替芬)是从杂环螺旋萘衍生出来的一类高效、低毒的广谱抗真菌药物。特比萘芬和萘替芬对丝状真菌和酵母的杀菌作用极强,尤其对皮肤癣菌极具杀菌活性,对某些唑类抗菌药物产生耐药性的菌株也有一定灭菌效果,被认为是治疗头癣的最佳选择药物,也在皮肤癣菌相关感染疾病中被广泛使用(Jerasutus *et al.* 2020),其作用靶位主要是真菌细胞膜的角鲨烯环氧化酶(Gaurav *et al.* 2020)。

(4)多烯类:该药物种类繁多,包括四烯类(两性霉素 B)和七烯类药物(制霉菌素)。此类抗生素是一类含有共轭多烯和羟基的大环内酯类化合物,其作用机制是通过与细胞膜上的固醇类物质麦角甾醇相结合,在细胞膜上形成孔道,增加细胞膜的通透性,使菌体内重要物质外渗,最终导致细胞死亡(Silva *et al.* 2020)。此类药物主要作用于曲霉、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的

深部真菌感染,而对葡萄念珠菌、皮肤癣菌所致的浅部真菌病无效(Ruy *et al.* 2006)。目前治疗严重真菌感染的首选药物主要为两性霉素 B,不过在临床应用中具有严重副作用(如导致肾和肝中毒、中枢神经系统受损等)及水溶解度(Cavassin *et al.* 2021)。Tevyashova *et al.* (2020) 则通过一系列抗真菌活性研究,进一步筛选确定了潜在的两性霉素 B 的衍生物——两性霉素 B N-(2-氨基乙基)酰胺(两性酰胺),该药物有望成为治疗嗜角蛋白真菌感染的特效药物。

(5) 核苷类:核苷类抗真菌药物有灰黄霉素和 5-氟胞嘧啶。灰黄霉素为浅部嗜角蛋白真菌感染的临床应用药物,对皮肤癣菌如小孢子癣菌、表皮癣菌和毛癣菌等有极强的抑制作用,但对念珠菌、隐球菌、曲霉不敏感(Khurana *et al.* 2019)。5-氟胞嘧啶主要为深部临床应用抗真菌药,对嗜角蛋白真菌感染治疗效果较好,且很少对患者造成损伤(Harris *et al.* 1986)。核苷类抗真菌药物的作用机制是通过真菌细胞的渗透酶系统进入细胞内,转换为氟尿嘧啶,替代尿嘧啶进入真菌的脱氧核糖核酸中,从而阻断真菌 DNA 合成,最终实现治疗真菌感染的目的(Yamaguchi 1999)。

(6) 肽类:抗菌肽是机体先天性免疫系统的主要成分之一,具有广谱性、高效性、选择毒性、稳定性及不易产生耐药性等特点,主要通过干扰真菌细胞的表面结构,起到溶解细胞壁,抑制真菌分生孢子和菌丝生长,达到抗菌作用,可对真菌感染进行及时有效的治疗(Wang *et al.* 2016)。抗菌肽分布广泛,已从真菌、细菌、昆虫、植物、鱼类、两栖类动物、鸟类、哺乳类动物和人体中分离出(Zhang *et al.* 2001)。截至 2019 年 11 月,抗菌肽数据库中报道了 1 133 种具有抗真菌感染特性的抗菌肽类(Wang *et al.* 2016)。且已

有多种抗菌肽被批准使用用于治疗嗜角蛋白真菌感染治疗中,如 novexatin NP21 和 HXP124 应用于治疗指甲真菌感染(Mookherjee *et al.* 2020)。美国 FDA (Food and Drug Administration) 和 EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) 已批准将抗菌肽如卡泊芬净、anidulafungin 和 micafungin 等用于治疗全身性念珠菌血症和念珠菌病(Rautenbach *et al.* 2016)。

(7) 中草药:被认为是具有广谱抗感染功能的巨大抗真菌库,具有来源广泛、抗菌谱广、毒副作用小、不易产生耐药性等特性,作为新药研发备受研究者关注(Dixon 2001)。中草药通过抑制细胞膜、核酸合成从而抑制真菌活性,如苦参碱、黄芩苷和小檗碱等也具有较好的抗真菌作用(Zhang *et al.* 2010)。研究表明,大蒜、丁香酚、鱼腥草、大黄酚、地锦草等也具有较好的抗真菌作用(Zhang *et al.* 2010)。Shao *et al.* (2014) 认为,苦参碱的抗念珠菌作用与酵母菌丝的转化密切相关,具有降低致病菌对氟康唑耐药性的作用,已成为对抗念珠菌感染的潜在候选药物。Lima *et al.* (2021) 研究表明大蒜素对土壤中分离的白僵菌 *Beauveria bassiana* (Balsamo-Crivelli) Vuillemin、曲霉菌和青霉菌等病原菌具有抗真菌活性。Wu & Hai (2009) 研究表明,小檗碱、黄芩苷、丁香酚和姜黄素通过抑制白色念珠菌的 DNA 合成,达到抑制真菌的作用。一些研究也发现豆科植物富含黄酮类化合物,对白色念珠菌、克柔念珠菌 *Candida krusei* (Castellani) Berkhout、光滑念珠菌 *C. glabrata* (Anderson) Meyer et Yarrow、热带念珠菌、近平滑念珠菌 *C. parapsilosis* (Ashford) Langeron et Talice、絮状表皮癣菌 *Epidermophyton floccosum* (Harz) Langeron et Miloch、须发癣菌、红色毛癣菌和石膏样小孢子菌等起到杀菌作用(de Moraes *et al.*

2017)。由于抗真菌药物疗效和种类有限,寻找或合成高效低毒的新型抗真菌药物(中草药)已成为医学研究者关注的焦点(Pan *et al.* 2019; Wei *et al.* 2021)。因此,在嗜角蛋白真菌感染疾病的有效治疗抗生素药物选择仍然有限的情况下,发挥中草药的实际利用价值,未来前景广阔。

(8) 其他抗真菌药物: 如 aureobasidin A (新药研发)、抗霉素 A 作用于真菌的电子呼吸链(临床应用)、普那米星以细胞壁中甘露聚糖为作用靶位(三期临床试验)、BE-31405 由青霉产生的新型抗真菌抗生素(二期临床试验)、lactoferricin-B 抑制真菌蛋白质生物合成(临床试验)等具广谱抗真菌药物。aureobasidin A 是一种环酯肽抗生素,能抑制真菌鞘类磷脂的生物合成,在低浓度下对念珠菌等酵母菌有毒性作用,临床治疗时可联合其他药物治疗真菌感染病,尤其是联合氟康唑治疗对氟康唑耐药的白色念珠菌具有明显的杀菌作用(Alimehr *et al.* 2020)。但是目前对 aureobasidin A 与其他抗真菌药物的协同作用相关机制尚不清楚,因此建议进一步开展这方面的研究。抗霉素 A (非多烯类抗真菌药物)对酵母(对热带酵母菌耐药)、腐霉(对多烯类耐药)具抗真菌活性(Ahmed *et al.* 2018)。普那米星药物能与甘露聚糖形成不溶性复合物,从而改变真菌细胞壁结构,影响细胞壁的渗透性,使真菌细胞溶解,对酵母菌、新生隐球菌和烟曲霉均有较强的抑制作用,具有低毒高效及广谱抗真菌的特点,目前已用于艾滋病病人机会性真菌感染预防和治疗(Fumitaka *et al.* 2014)。Choi *et al.* (2013)从蜈蚣全身获得一种新的乳铁蛋白肽,该肽对念珠菌具抗真菌作用。Casanova *et al.* (2020)发现 lactoferricin-B 对酵母菌有抗菌活性。随着真菌生物学发展,未来可能有更多的抗真菌药物出现。

需要指出的是,由于这些抗真菌药物在长期的临床治疗实践中具有较好的疗效和较低的复发率,因此在治疗真菌感染病中大量使用(Gupta *et al.* 2016; Saha *et al.* 2021)。但当长期使用这类药物时,嗜角蛋白真菌病原体会对药物产生耐药性,从而带来药物治疗无效等问题(Matzaraki *et al.* 2017)。此外,受经济因素影响,某些地区的人群对嗜角蛋白真菌感染疾病的药物治疗方法选择较为单一,直接导致嗜角蛋白真菌耐药性成为威胁人类健康的重要因素(Flávia *et al.* 2020)。因此,在嗜角蛋白真菌感染疾病的有效治疗抗生素药物选择方面仍然有限的情况下,抗菌肽类、中草药及其他抗真菌药物可能是未来治疗嗜角蛋白真菌感染疾病的备选方案。

2.2 嗜角蛋白真菌耐药性

2.2.1 对吡咯类的耐药性: 目前,已对多种唑类药物的抗药性进行了诸多研究。印度一项研究发现,48%的皮肤癣菌分离株对氟康唑有耐药性(Singh *et al.* 2018)。早先的研究认为,伊曲康唑对人体皮肤真菌病治疗效果较佳,并且长期使用伊曲康唑的患者并无明确的耐药性,但 Moazam *et al.* (2020) 研究发现,有高达 50%以上感染烟曲霉菌皮肤病的患者对伊曲康唑产生了耐药性(Singh *et al.* 2018)。需要特别注意的是,有学者从一名未感染烟曲霉病菌的病人身上也分离出一株具耐唑类药物的烟曲霉菌株,且这类烟曲霉菌对伏立康唑具有很高的耐药性(Gonzalez-Jimenez *et al.* 2021)。Buil *et al.* (2021)对长期使用伊曲康唑和伏立康唑治疗黄曲霉菌感染研究后发现,黄曲霉菌耐药性显著增加。此外,也发现了造成红色毛癣菌感染疾病对唑类药物敏感性降低的病例(Monod *et al.* 2019)。由于酮康唑通常被用作浅部真菌病的有效外用药物,偶尔用作顽固性皮肤癣菌病的储备药

物, 暂未发现对酮康唑耐药的临床病例报告 (Khurana *et al.* 2019)。Novak *et al.* (2020) 的研究表明, 长期使用唑类药物治疗嗜角蛋白真菌感染疾病的失败率高达 50%, 甚至更高, 因此多数临床治疗建议考虑使用联合用药方案进行治疗。显然, 唑类抗真菌药物的耐药性正在上升, 加之一些病原菌[镰刀菌属、顶孢霉 *Acremonium hansfordii* (Deighton) Gams 等]在治疗真菌感染(如甲癣)中对上述药物具有天然耐药性 (Baudraz-Rosselet *et al.* 2010), 因此医学研究和真菌研究学者应引起重视。

2.2.2 对环状脂肽类的耐药性: 与吡咯类药物类似, 对环状脂肽类在临床运用中也表现出了一定程度的耐药性。如随着棘白菌素的广泛使用, 嗜角蛋白真菌对棘白菌素耐药性增加的报道案例也逐渐增加 (Healey *et al.* 2020)。Wiederhold (2017) 和 Novak *et al.* (2020) 的研究发现, 使用棘白菌素药物后, 嗜角蛋白真菌病原体会随着时间的推移而适应药物, 如念珠菌和曲霉在棘白菌素药物暴露后显著产生耐药性。此外, 基因突变也可能使真菌在繁殖过程中产生突变并获得固有抗性(如念珠菌性肺炎)。Judith *et al.* (2021) 利用基因标记法对耐药菌株进行基因检测, 发现念珠菌对棘白菌素产生耐药来源于基因突变, 并且白色念珠菌是最常见的耐药真菌种类。Pfeller *et al.* (2019) 认为, 许多发生基因突变后的分离菌株, 会表现出对两种或多种棘白菌素的耐药性。因此, 嗜角蛋白真菌感染病对棘白菌素的抗耐药性机理可能随嗜角蛋白真菌种类存在显著差异, 临床治疗中有必要提前鉴定嗜角蛋白真菌种类结构, 合理利用单一或复合棘白菌素类药物对嗜角蛋白真菌感染疾病进行治疗。

2.2.3 对烯丙胺类的耐药性: 近年来, 嗜角蛋白真菌类群对特比萘芬的耐药性也具有逐年

增加的趋势, 如在先天性鱼鳞病或伴有慢性体癣的患者病例中, 增加和持续暴露特比萘芬后, 明确获得了耐药性 (Afshari *et al.* 2016; Yamada *et al.* 2017)。大量研究表明, 患有甲癣、足癣和体癣病例中分离出的趾间毛癣菌 *Trichophyton interdigitale* Priestley 和红色毛癣菌对特比萘芬具有较高耐药性 (Rudramurthy *et al.* 2018; Hiruma *et al.* 2019; Saunte *et al.* 2019)。Yamada *et al.* (2017) 对病原性皮肤癣菌患者对特比萘芬的抗药性研究中发现, 有 47% 的患者表现出对特比萘芬的耐药性。但是, 从瑞士患足癣和甲癣病人中分离出的红色毛癣菌对特比萘芬仅有 1% 耐药率, 而须发癣菌则有 30%–70% 耐药率 (Nenoff *et al.* 2019), 这说明真菌感染表现的对烯丙胺类耐药性可能与个体差异及嗜角蛋白真菌感染疾病类型有关。

2.2.4 对多烯类的耐药性: 目前对多烯类药物耐药性产生机制研究相对较少。Wingard *et al.* (1999) 认为, 由于多烯类可以作用于嗜角蛋白真菌的多个靶点, 影响线粒体呼吸链产生活性氧、调节钙离子稳态等, 这种特殊作用机制能有效避免嗜角蛋白真菌产生耐药性。不过, 某些特定的嗜角蛋白真菌类群会对多烯类药物产生耐药性。如发生基因突变后的白色念珠菌株对两性霉素 B 产生了较高耐药性 (Martel *et al.* 2010)。此外, 在科威特一项研究中发现, 分离自临床和环境中的黄曲霉菌株有 10% 对两性霉素表现出了耐药性 (Al-Wathiqi *et al.* 2013)。因此, 嗜角蛋白真菌对多烯类药物产生耐药性与真菌种类相关。

2.2.5 对核苷类的耐药性: 核苷类抗生素的治疗效果与嗜角蛋白真菌类群有关, 且极易产生真菌耐药性。如 5-氟胞嘧啶的真菌耐药性的产生速度较快 (Harris *et al.* 1986)。研究发现, 长期使用 5-氟胞嘧啶后, 会导致嗜角蛋白真菌(如念珠菌、隐球菌和曲霉及其他真

菌病原体)的功能缺失,从而对 5-氟胞嘧啶产生耐药性 (Billmyre *et al.* 2020)。并且,嗜角蛋白真菌耐药性产生后,单独使用 5-氟胞嘧啶治疗时也会出现无效的情况 (Tenailon *et al.* 2000)。尽管仅有 10%–15%的真菌(如隐球菌) 5-氟胞嘧啶会产生耐药性,但这种耐药性会使得嗜角蛋白真菌感染疾病重复发病,因此大部临床治疗选择联合用药(如使用 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 联合应用治疗隐球菌真菌感染)进行嗜角蛋白真菌感染疾病治疗 (Billmyre *et al.* 2020)。

2.2.6 对抗菌肽类的耐药性: 由于抗菌肽可单独使用或与现有药物联合使用,其被认为是现有抗生素的最佳替代品 (Cesare 2020; Tecla *et al.* 2021)。然而,抗菌肽也具有一定的毒性和不稳定性,使得抗真菌肽的应用受到一定程度限制 (Sharma & Bisht 2020)。最初认为,细胞膜是抗菌肽作用于病原体唯一的靶点,近年来的研究发现,细胞壁和细胞内组分被证明也是抗菌肽作用的重要靶点 (Ciumac *et al.* 2019)。Yeaman & Yount (2003) 发现 Histatin 5 抗菌肽在细胞膜表面聚集并改变脂质双分子层结构,能破坏细胞膜功能达到杀菌作用。在治疗念珠菌真菌感染疾病研究中发现,抗菌肽主要通过影响细胞膜和细胞内成分发挥治疗效用,但随着侵袭性念珠菌病发生率的增多,微生物对抗菌肽可能也会产生耐药性 (Cheng *et al.* 2021)。因此,尽管抗菌肽有望成为解决耐药菌、病毒感染及癌症等问题的理想药物,但由于其具有一定的毒性和不稳定性,因此未来需要多层次、多角度地开展抗菌肽的抗菌机制和多种生物活性研究。

综上所述,不同治疗嗜角蛋白真菌感染药物的耐药性产生机理相差较大,一些药物的有效性及耐药性形成机理尚不清楚,因此未来有必要大量开展这一领域的研究。

3 嗜角蛋白真菌耐药性形成及影响因素

由嗜角蛋白真菌(酵母、曲霉、皮肤癣菌等)引起的感染,从浅部到深部真菌病乃至危及生命的全身性感染,在与各因素协同作用下都可能成为引起高发病率和死亡率的重要因素 (Richardson & Warnock 2012)。嗜角蛋白真菌抗耐药与顽固性真菌感染病类似,均受真菌自身因素、宿主、药物及环境因素影响。在各复杂因素背景驱动下,预计嗜角蛋白真菌抗耐药性在未来将会加剧,可能向超级真菌方向发展,甚至造成不可预估的健康灾难。

3.1 嗜角蛋白真菌自身因素

嗜角蛋白真菌自身因素决定了真菌入侵途径、感染程度和致病效率,其耐药性产生也与自身特性密切相关(如分泌特殊酶、细胞膜、细胞壁、菌丝、线粒体及角蛋白粘附阻力等)。研究表明,嗜角蛋白真菌感染的皮肤、指甲和头发,会加快分解半胱氨酸的二硫化物,产生高分子量的固体聚合物结构,通过角蛋白酶的调控作用,形成并加强自身的耐药性 (Timar-Balazsy & Eastop 2012)。嗜角蛋白真菌的细胞膜和细胞壁是抗真菌药物最重要的靶标,因此嗜角蛋白真菌细胞壁、细胞膜和菌丝(叶状菌丝、钻孔菌丝)会在药物治疗时,形成物理和化学屏障,影响抗生素的药性 (Richardson & Warnock 2012)。此外,嗜角蛋白真菌细胞膜中的麦角甾醇会与抗真菌药发生相互作用,也会影响抗生素的药性 (Ghannoum & Rice 1999)。嗜角蛋白真菌分泌的酶(如几丁质酶和 β -1,3-葡聚糖酶)活性对药物治疗效果也具有重要影响 (Ting & Chai 2015; Khatri *et al.* 2017)。此外,嗜角蛋白真菌分泌的酶也会与其他真菌的代谢产物发生协同作用,使不同真菌种类的几

丁质特性具有显著差异, 不同程度影响耐药性 (Wu *et al.* 2017)。Mitchell (1998) 认为, 抗生素药物会影响酵母芽管形成和粘附, 从而降低药物对真菌的毒性作用。嗜角蛋白真菌也会在其自身表面形成生物膜, 由胞外聚合物基质所形成的膜具有屏障作用, 影响并诱导耐药基因的表达, 如处于生物膜内的念珠菌常表现出高度的耐药性 (Maki & Tambyah 2001)。嗜角蛋白真菌细胞也可以通过改变 DNA 的包装方式 (而不是改变其 DNA 序列) 产生耐药性, 即可以在没有遗传变化的情况下产生耐药性 (Sito *et al.* 2020)。因此, 嗜角蛋白真菌病治疗药物的疗效极易受真菌自身特性影响, 且不同病嗜角蛋白真菌特性差异较大, 这增加了嗜角蛋白真菌对抗生素的耐药性研究难度。

3.2 宿主因素

嗜角蛋白真菌耐药性不受宿主免疫系统稳定程度、宿主疾病免疫缺陷、宿主局部类固醇使用历史 (使免疫受损)、宿主治疗依赖性、宿主生存方式 (寄生或腐生)、宿主年龄等因素影响。嗜角蛋白真菌会在免疫力低下的个体上依附感染, 如卷枝毛霉菌 *Mucor circinelloides*、镰刀菌、组织胞浆菌、球孢子菌 *Coccidioides immitis* Stiles、甄氏外瓶霉 *Exophiala jeanselmei* (Langeron) McGinnis *et al.* Padhye 等在免疫低下的宿主中常引起皮肤病, 使得宿主可能对抗生素产生依赖性, 从而可能加重嗜角蛋白真菌耐药性 (Calo *et al.* 2014; Celestrino *et al.* 2021)。宿主体表分泌的酶也会影响嗜角蛋白真菌的节孢子和角质细胞之间的粘附, 可能会阻碍宿主对药物的吸收, 达不到治疗的效果, 形成假性耐药性 (Jones *et al.* 1974)。此外, 免疫功能低下的患者 (如艾滋病患者) 对抗生素和类固醇等药物长期、大量使用, 也会间接导致真菌抗药性产生 (Enoch *et al.* 2017; Lien *et al.* 2018)。

研究表明, 嗜角蛋白真菌感染的区域 (如皮肤、指甲和头发等) 蛋白质含量差异, 会影响半胱氨酸二硫化物的分解效率, 影响角蛋白酶活性, 从而影响嗜角蛋白真菌耐药性 (Timar-Balazsy & Eastop 2012)。此外, 随年龄增长, 宿主生理功能减弱, 免疫力下降, 叠加老年患者常伴有多种慢性病, 对嗜角蛋白病原真菌入侵的反应及抵抗力下降, 感染发病率增加, 使用抗生素寻求快速治疗嗜角蛋白真菌感染疾病的需求增加, 也可能导致嗜角蛋白真菌耐药性增加。因此, 宿主因素也是决定嗜角蛋白真菌耐药性产生的主要因素之一。

3.3 药物因素

药物因素对嗜角蛋白真菌产生耐药性还受药物因素影响, 主要体现在药物的最小抑制菌浓度、次优反应、药物作用机理、质量问题、药物选择和药物管理等方面。抗嗜角蛋白真菌药物的抑制浓度是引起耐药发生率的最主要原因, 给药浓度过低, 达不到治疗效果, 给药浓度过高, 会加速嗜角蛋白真菌耐药性产生速率 (Alio *et al.* 2005)。不同药物的最小抑制菌浓度存在显著差异, 如氟康唑和特比萘芬的最小抑制浓度范围为 0.001–0.008 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.003–32 $\mu\text{g/mL}$, 而灰黄霉素为 0.03–64 $\mu\text{g/mL}$, 伊曲康唑和伏立康唑为 0.01–16 $\mu\text{g/mL}$, 酮康唑为 0.03–8 $\mu\text{g/mL}$, 益康唑为 0.03–32 $\mu\text{g/mL}$; 红色毛癣菌对特比萘芬最敏感 (最低抑菌浓度=0.006 $\mu\text{g/mL}$), 絮状表皮癣菌对特比萘芬最具抗性 (最低抑菌浓度=0.02 $\mu\text{g/mL}$) (Zahra *et al.* 2018)。Ghelardi *et al.* (2014) 研究发现皮肤癣菌对伊曲康唑 (ITR)、阿莫洛芬 (AMF) 和特比萘芬 (TRB) 产生耐药性后, 其抑菌浓度值会随着药物浓度的增加而增加, 如 TRB 的最低抑菌浓度值增加了 500–1 000 倍, ITR 伊曲康唑的最低抑菌浓度值增加了 4–8 倍, AMF 的最

低抑菌浓度值增加了 16–64 倍。此外, 共同给药也会导致嗜角蛋白真菌耐药性增加, 如与氟康唑 (FLU) 和 ITR 一起用药 (用药浓度分别为 56.7% 和 63.3%) 治疗皮肤癣菌后发现, FLU 和 ITR 对嗜角蛋白真菌的最小抑制浓度都有所增加 (Hryniewicz-Gwóźdź *et al.* 2013)。

此外, 药物与宿主免疫协同作用可能导致药物次优吸收反应、药物生物利用度低和难以到达特定组织内感染部位, 从而易出现耐药性或假性耐药性, 促使宿主加重给药量, 正向促进耐药性产生 (Ananta *et al.* 2019; Khurana *et al.* 2019)。因为自我用药往往缺乏最佳抗菌药物方案、剂量、给药途径和治疗时间, 因此自我用药也被广泛认为是嗜角蛋白真菌产生耐药性的危险因素 (Vladimir 2011)。嗜角蛋白真菌暴露于药物的次优浓度下也会导致耐药性产生, 特别在慢性感染患者中, 通过预防、重复或长期治疗的形式接触药物也常伴随着耐药性的出现 (Clancy *et al.* 2019)。

3.4 环境因素 (在宿主环境中存活和感染)

环境因素如温度、湿度、pH 值、碳氮基含量、氧气、二氧化碳、盐分及有毒化合物等对嗜角蛋白真菌群落数量及组成有很大影响, 也可能间接影响嗜角蛋白真菌的耐药率发生 (如在治疗效果不佳的情况下加重剂量)。如皮肤癣菌的孢子在侵染定殖过程中分泌各种酶 (核酸酶、脂肪酶、非特异性蛋白酶和角蛋白酶) 和降解蛋白质, 其酶活性表达受温度、适度及 pH 影响较大, 可能影响药物治疗效果 (如疗效不佳时加大剂量), 间接导致嗜角蛋白真菌耐药性产生 (Giddey *et al.* 2007)。如红色毛癣菌的节孢子在体外进行试验诱导 (pH 7.5, CO₂ 浓度 10%, 温度 37℃) 试验时发现, 体内菌丝比体外菌丝更具耐药性, 说明环境因素的影响可能更

加重要 (Yazdanparast & Barton 2006)。其次, 甲癣病中致病菌在降解角蛋白基质时导致局部 O₂ 浓度降低或升高, 这将会影响体外节孢子的活性, 影响治疗效果, 间接导致耐药性产生 (Malten & Thiele 1973)。此外, 环境污染中一些重金属 (铜、锰、镁、钙、钾) 元素产生的生理毒性, 也会间接诱导嗜角蛋白真菌形成耐药性 (Mokrani & Nabti 2020)。因此, 也需加强对嗜角蛋白真菌在不同环境因素诱导下的耐药产生机制及解决措施等方面的研究。

4 展望

嗜角蛋白真菌种类较多, 且大多能直接或间接引起人或动物感染致病, 尤其是伴随着免疫功能低下患者不断增多, 并逐渐成为该类患者死亡的主要原因之一。现有常用的抗真菌药物品种有限, 长期、大剂量的使用抗真菌药物使得许多嗜角蛋白真菌对不同种类的抗真菌药物敏感性降低, 导致耐药性逐渐上升。耐药性已成为抗真菌治疗的严重问题。因此, 为了克服真菌耐药, 一些新的抗真菌药物正处于研发阶段。但新抗生素的发现也必然会伴随着耐药性的产生。因此, 还需要进一步对耐药性产生的关联机制进行研究。嗜角蛋白真菌耐药性不仅受药物影响, 还受真菌自身因素、宿主及环境因素等驱动影响。总之, 有关嗜角蛋白真菌致病机理、感染过程、治疗及耐药性形成等方面, 并非是一个独立的过程。因此, 未来对嗜角蛋白真菌的耐药性研究应跨多学科交叉进行。可从嗜角蛋白真菌耐药性的遗传机制和关联机制及监测进行开展, 为寻找新的抗真菌靶点以及开发新的抗真菌药物提供帮助, 也为未来的研究提供方向。

4.1 嗜角蛋白真菌耐药性形成的遗传及关联机制研究

4.1.1 提高基因突变及基因表达对耐药性形

成机制研究：嗜角蛋白真菌中的致病菌对抗真菌药物的耐药机制比较复杂，不同病原菌对药物产生耐药的机制不同。一般来说，嗜角蛋白真菌会在药物作用靶点产生基因突变而表现出耐药性，这种不可逆的方式曾经被认为是微生物产生耐药性的唯一途径。但对卷枝毛霉菌耐药性产生机制研究表明，除基因突变产生耐药性外，卷枝毛霉菌还能利用表观 RNA 干扰 (RNAi) 来抑制相关基因的表达，从而获得暂时的、可逆的抗药性 (Calo *et al.* 2014)。Sito *et al.* (2020) 研究也发现 RNAi 依赖性表位基因突变诱发抗真菌药物耐药性。这说明嗜角蛋白真菌耐药性产生不但源于基因突变，还可能源于基因表达过程。因此，未来需加强嗜角蛋白真菌基因突变及基因表达过程产生耐药性机制的研究。

4.1.2 加强环境因素影响耐药性形成机理研究：现有抗生素的耐药性不断上升以及正在开发的新抗生素的缺乏正威胁着公众的健康，而复杂的生理生态环境因素（温度、水分、pH 等）对嗜角蛋白真菌感染过程具有不同程度的影响，可能会扰乱真菌对药物的吸收，甚至产生耐药性。因此，环境因素是否促进或抑制真菌耐药性的发生，真菌耐药现状与环境因素有怎样的机理关联，对分析环境中耐药菌及耐药基因的传播途径及产生新耐药机制提供一定的参考。控制和治疗嗜角蛋白真菌感染疾病，遏制真菌耐药性的发展，关系到人类健康和环境安全，有必要开展这方面的研究。

4.1.3 加强人类-土壤-环境关联机制研究：目前，人们逐渐意识到微生物耐药性的发展最终会威胁人类的健康，但新抗生素的发现也必然会伴随着耐药性的产生。嗜角蛋白真菌的分布及传染路径受人类活动和所处环境影响。但目前大量研究主要集中于临床试验或单一用药研究，缺乏从人类-土壤-环境综合关

系方面开展嗜角蛋白真菌耐药性产生及治疗机理的研究。如医院区域的建筑表面灰尘及周边土壤，可能是人体病原真菌或潜在人体病原真菌重要的物种储存库，这些来自医院的灰尘及绿地土壤的含菌土粒可能通过大气、通风设备或空调系统等在医院区域空气中再次传播，进而增加医院院内侵袭性真菌感染的风险 (邵秋雨等 2020)。因此，需对人类-土壤-环境的关联机制开展研究，为真菌耐药性的扩散和真菌感染的控制找一个合理的平衡点。主要从以下几方面开展：

1) 对嗜角蛋白真菌分布、致病性风险评估、感染途径等进行研究。对诸如医院、动物园等可能存在大量嗜角蛋白真菌的特定生境进行嗜角蛋白真菌物种多样性、分布、致病性风险及可能传播途径作评估，并与环境因素进行综合研究。

2) 研究不同种类抗生素对不同生境嗜角蛋白真菌的抑菌活性，从而揭示抗生素的土壤环境归宿，建立环境中抗生素的药物残留时间和浓度的预测模型。

3) 开展嗜角蛋白真菌耐药性的风险评估，分析抗生素及其代谢产物的毒性，加强抗生素对非靶标生物的影响研究，并建立多指标评价抗生素污染造成的生态影响的方法，从而为在个体、群落和生态系统等多个水平上研究抗生素对环境物种长期、潜在、慢性的低剂量暴露的影响提供科学依据。

4) 不断提高和改进致病真菌抗耐药性的试验方法、培养方法及分子技术分析手段。

4.2 健全嗜角蛋白真菌耐药性监测

4.2.1 建立嗜角蛋白真菌耐药性监测网：1) 通过监测，掌握嗜角蛋白真菌耐药性产生及变化趋势，为制订抗菌药物应用、管理决策提供数据参考和决策依据；2) 建立动物源真菌耐药性监测，对耐药菌流行趋势进行风险评估，已实现科学合理使用兽用抗菌药；

3) 建立自然生态环境天然耐药病原菌监测机制。

4.2.2 多部门合作: 嗜角蛋白真菌耐药性产生问题不仅存在于疾病治疗中(人),在畜牧业(动物)和整个生态环境中也存在耐药性问题。因此,应对嗜角蛋白真菌抗生素耐药性产生不仅是卫生部门的工作,也是政府、农业、环境、教育及企业等多部门的工作范畴。即从“人类-动物-环境”耐药性问题产生及防治的整体格局出发,多部门共同合作。

[REFERENCES]

- Afshari M, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M, 2016. Antifungal susceptibility and virulence factors of clinically isolated dermatophytes in Tehran, Iran. *Iranian Journal of Microbiology*, 8(1): 36-46
- Ahmed N, Najoua E, Brahim O, Samri SE, Niedermeyer T, Ouhdouch Y, Hassani L, Barakate MB, 2018. Screening for non-polyenic antifungal produced by actinobacteria from moroccan habitats: assessment of antimycin A19 production by streptomyces albidoflavus AS25. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 7(2): 133-145
- Alimehr S, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M, 2020. Antifungal activity of aureobasidium a in combination with fluconazole against fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Infection Epidemiology and Microbiology*, 6(4): 285-291
- Alio AB, Mendoza M, Zambrano EA, Diaz E, Cavallera E, 2005. Dermatophytes growth curve and in vitro susceptibility test: a broth microtitration method. *Medical Mycology*, 43(4): 319-325
- Al-wathiqi F, Ahmad S, Khan Z, 2013. Molecular identification and antifungal susceptibility profile of *Aspergillus flavus* is Kuwait. *BMC Infect Disease*, 13(1): 126-135
- Ananta K, Kabir S, Anuradha C, 2019. Antifungal resistance in dermatophytes: recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genetics and Biology*, 132: 103255
- Azil N, Emil S, Sobkowiak S, Saliha C, Houda B, Jadwiga Ś, 2021. Identification and pathogenicity of *Fusarium* spp. associated with tuber dry rot and wilt of potato in Algeria. *European Journal of Plant Pathology*, 1-15
- Baudraz-Rosselet F, Ruffieux C, Lurati M, Bontems O, Monod M, 2010. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. *Dermatology*, 220: 164-172
- Bhattacharya S, Esquivel BD, White TC, 2018. Overexpression or deletion of ergosterol biosynthesis genes alters doubling time, response to stress agents, and drug susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*. *mBio*, 9(4): e01291-18
- Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC, 2020. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics*, 9(6): 312
- Billmyre RB, Clancey SA, Li LX, Doering TL, Heitman J, 2020. 5-fluorocytosine resistance is associated with hypermutation and alterations in capsule biosynthesis in *Cryptococcus*. *Nature Communications*, 11(1): 127
- Błyskal B, 2009. Fungi utilizing keratinous substrates. *International Biodeterioration and Biodegradation*, 63(6): 631-653 (in Chinese)
- Bohacz J, Korniłowicz-Kowalska T, 2019. Fungal diversity and keratinolytic activity of fungi from lignocellulosic composts with chicken feathers. *Process Biochemistry*, 80: 119-128
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW, 2017. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *Fungi*, 3(4): 57
- Buil JB, Houbraken J, Reijers MH, Zoll J, Melchers WJG, 2021. Genetic and phenotypic characterization of in host developed azole resistant *Aspergillus flavus* isolates. *Journal of Fungi Open Access Mycology Journal*, 7(164): 164
- Călin M, Drăcea O, Răut I, Vasilescu G, Lazr V, 2016. *In vitro* biodegradation of keratinized substrates

- by keratinophilic fungi. Scientific Bulletin, 20: 248-253
- Calo S, Shertz-Wall C, Lee SC, Bastidas RJ, Nicolás FE, Granek JA, Mieczkowski P, Torres-Martínez S, Ruiz-Vázquez RM, Cardenas ME, Heitman J, 2014. Antifungal drug resistance evoked via RNAi-dependent epimutations. Nature, 513(7519): 555-558
- Casanova YV, Andrés CG, Pape PL, Poveda JCV, Parra C, 2020. Palindromic peptide LfcinB (21-25) Pal exhibited antifungal activity against multidrug-resistant *Candida*. Chemistry Select, 5(24): 7236-7242
- Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, Queiroz-Telles F, 2021. Sixty years of amphotericin B: an overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections. Infectious Diseases and Therapy, Doi: 10.1007/s40121-020-00382-7
- Celestrino GA, Veasey JV, Benard G, Sousa M, 2021. Host immune responses in dermatophytes infection. Mycoses, Doi: 10.1111/myc.13246
- Cesare GBD, 2020. Antimicrobial peptides: a new frontier in antifungal therapy. mBio, 11(6): e02123-20
- Cheng R, Xu Q, Hu F, Li HL, Yang B, Duan ZG, Zhang K, Wu JW, Li W, Luo ZH, 2021. Antifungal activity of MAF-1A peptide against *Candida albicans*. International Microbiology, 24(3): 233-242
- Choi H, Hwang JS, Lee DG, 2013. Antifungal effect and pore-forming action of lactoferricin B like peptide derived from centipede *Scolopendra subspinipes mutilans*. Biochimica et Biophysica Acta, 1828(11): 2745-2750
- Ciumac D, Gong XN, Hu XZ, Lu JR, 2019. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. Journal of Colloid and Interface Science, 537: 163-185
- Clancy CJ, Samanta P, Cheng S, Kevin S, Minh-Hong N, 2019. *Candida albicans* virulence genes induced during Intra-abdominal candidiasis (IAC) in the absence of antifungal exposure mediate echinocandin resistance. Open Forum Infectious Diseases, 6(2): S633-S633
- de Hoog GS, Guarro J, 1995. Atlas of clinical fungi. Mycoses, 39: 7-8
- de Moraes CB, Scopel M, Pedrazza GPR, da Silva FK, Dalla LDF, Tonello ML, Miotto STS, Machado MM, De Oliveira LFS, Fuentefria AM, Zuanazzi JAS, 2017. Anti-dermatophyte activity of leguminosae plants from southern Brazil with emphasis on *Mimosa pigra* (Leguminosae). Journal de Mycologie Médicale, 27(4): 530-538
- Deshmukh SQS, 2008. Keratinophilic fungi from selected soils of Bahrain. Mycopathologia, 165(3): 143-147
- Dixon RA, 2001. Natural products and plant disease resistance. Nature, 411(6839): 843-847
- Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C, 2017. The changing epidemiology of invasive fungal infections. Springer, New York. 17-65
- Flávia dos SS, Landell MF, Paulino GVB, 2020. Antifungal activity of selected plant extracts based on an ethnodirected study. Acta Botanica Brasilica, 34(2): 442-448
- Fumitaka H, Nobuhiko N, Tamotsu F, Yasuhiro I, Toshikazu O, 2014. Pradimicin resistance of yeast is caused by a mutation of the putative N-glycosylation sites of osmosensor protein Sln1. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 69(1): 238-241
- Garner W, Samanta P, Haidar G, 2021. Invasive fungal infections after anti-CD19 chimeric antigen receptor modified T-cell therapy: state of the evidence and future directions. Journal of Fungi Open Access Mycology Journal, 7(2): 156
- Gaurav V, Bhattacharya SN, Sharma N, Datt S, Kumar P, Rai G, Singh PK, Taneja B, Das S, 2020. Terbinafine resistance in dermatophytes: time to revisit alternate antifungal therapy. Journal of Medical Mycology, 31(1): 1-9
- Ghannoum MA, Rice LB, 1999. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clinical Microbiology Reviews, 12(4): 2592

- 501-517
- Ghelardi E, Celandroni F, Gueye SA, Salvetti S, Mailland F, 2014. Potential of ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(5): 2825-2834
- Giddey K, Monod M, Barblan J, Potts A, Waridel P, Zaugg C, Quadroni M, 2007. Comprehensive analysis of proteins secreted by *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton violaceum* under *in vitro* conditions. *Journal of Proteome Research*, 6(8): 3081-3092
- Gonzalez-Jimenez I, Lucio J, Maria DMF, Mellado E, Peláez T, 2021. Hospital environment as a source of azole resistant *Aspergillus fumigatus* strains with TR34/L98H and G448S Cyp51A mutations. *Journal of Fungi*, 7(1): 22
- Gopinath SCB, Anbu P, Lakshmipriya T, Tang TH, Chen YHU, Rahim RA, Md AMK, 2015. Biotechnological aspects and perspective of microbial keratinase production. *BioMed Research International*, 2015(2): 1-10
- Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG, 2016. New antifungal agents and new formulations against dermatophytes. *Mycopathologia*, 182(1-2): 1-15
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Warnock DW, 2004. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(4): 1519-1527
- Harris BE, Manning BW, Federle TW, Diasio RB, 1986. Conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil by human intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother*, 29(1): 44-48
- Healey KR, Paderu P, Hou X, Ortigosa CJ, Perlin DS, 2020. Differential regulation of echinocandin targets Fks1 and Fks2 in *Candida glabrata* by the post-transcriptional regulator Ssd1. *Journal of Fungi-Open Access Mycology Journal*, 6(3): 143
- Hedayati MT, Mohseni-Bandpi A, Moradi S, 2004. A survey on the pathogenic fungi in soil samples of potted plants from sari hospitals, Iran. *Journal of Hospital Infection*, 58(1): 59-62
- Hiruma J, Kitagawa H, Noguchi H, Kano R, Hiruma M, Kamata H, Harada K, 2019. Terbinafine-resistant strain of *Trichophyton interdigitale* strain isolated from a tinea pedis patient. *The Journal of Dermatology*, 46(4): 351-353
- Hryniewicz-Gwóźdź A, Kalinowska K, Plomer-Niezgoda E, 2013. Increase in resistance to fluconazole and itraconazole in *Trichophyton rubrum* clinical isolates by sequential passages *in vitro* under drug pressure. *Mycopathologia*, 176(1): 49-55
- Jain N, Sharma M, 2011. Distribution of dermatophytes and other related fungi in Jaipur city, with particular reference to soil pH. *Mycoses*, 54(1): 52-58
- Jerasutus S, Vejjabhinanta V, Prapapan O, 2020. Treatment of tinea capitis with topical 1% encapsulated terbinafine hydrochloride gel: a pilot study. *Pediatric Dermatology*, 37(6): 1-4
- Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi NG, 1974. Acquired immunity to dermatophytosis. *Archives of Dermatology*, 109(6): 840-848
- Jose P, Alvarez-Lerma F, Maseda E, Olaechea P, Pemán J, Soriano C, Zaragoza R, 2019. Invasive fungal infection in critically ill patients: hurdles and next challenges. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31(2): 64-73
- Judith DG, Mesquida A, Carlos SC, Sánchez-Carrillo C, Reigadas E, Guinea J, 2021. Monitoring the epidemiology and antifungal resistance of yeasts causing fungaemia in a tertiary care hospital in Madrid, Spain. any relevant changes in the last 13 years? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(4): e01827-20
- Kadhim SK, Janabi JKA, Hamadani HA, 2015. *In vitro*, determination of optimal conditions of growth and proteolytic activity of clinical isolates of *Trichophyton rubrum*. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 1(3): 9-19

- Kang CM, Chen XJ, Chih CC, Ching HC, Chen PH, Fen LT, Jene TL, PoRen H, 2020. Rapid identification of bloodstream bacterial and fungal pathogens and their antibiotic resistance determinants from positively flagged blood cultures using the Bio fire film array blood culture identification panel. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(6): 882-891
- Kaushik N, Pujalte GGA, Reese ST, 2015. Superficial fungal infections. *Primary Care*, 42(4): 501-516
- Khan AM, Bhaduria S, 2015. A review on chemical and molecular characterization of keratinophilic fungi. *International Journal of Scientific Research*, 4(1): 420-423
- Khatri DK, Tiwari DN, Bariya HS, 2017. Chitinolytic efficacy and secretion of cell wall-degrading enzymes from *Trichoderma* spp. in response to phytopathological fungi. *Journal of Biotech Research and Biochemistry*, 5(6): 1-8
- Khurana A, Sardana K, Chowdhary A, 2019. Antifungal resistance in dermatophytes: recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genetics and Biology*, 132: 103255-103284
- Krah NM, Jones TW, Lake J, Hersh AL, 2020. The impact of antibiotic allergy labels on antibiotic exposure, clinical outcomes, and healthcare costs: a systematic review. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Doi: 10.1017/ice.2020.1229
- Kumawat TK, Sharma A, Bhaduria S, 2016. Effect of culture media and environmental conditions on mycelium growth and sporulation of *Chrysosporium queenslandicum*. *International Journal of ChemTech Research*, 9(11): 271-277
- Lestrade PPA, Meis JF, Arends JP, van dBMT, de BE, van DK, de GSC, Haas PJ, Hodiamont CJ, Kuijper EJ, 2016. Diagnosis and management of aspergillosis in the Netherlands: a national survey. *Mycoses*, 59(2): 101-107
- Liang Z, Zhang ZY, Liang H, Han YF, Liang ZQ, 2020. Fungal community diversity and correlation analysis of gymnasts as well as sports equipment in the gymnasium. *Mycosystema*, 39(7): 1281-1290 (in Chinese)
- Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chang FC, Su PY, Mao WH, Hills RK, 2018. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 13(6): e0197851
- Lima JADS, Silva LNRD, Calumby RJN, Oliveira JOD, Araújo MADS, 2021. Antifungal property of the aqueous extract of *Allium sativum* against fungi isolated from the soil. *Research Society and Development*, 10(2): e1610210830
- Lydiawati E, Listiawan MY, Murtiastutik D, Rahmadewi R, Zulkarnain I, 2020. *In vitro* antifungal susceptibility testing of tea tree oil (TTO) 5% compared with nystatin against *Candida* sp. as important agent of oral Candidiasis in HIV/AIDS patients. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin—Periodical of Dermatology and Venereology*, 32(3): 189-194
- Maki DG, Tambyah PA, 2001. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. *Emerging Infectious Diseases*, 7(2): 342-347
- Malten KE, Thiele FA, 1973. Evaluation of skin damage. II: water loss and carbon dioxide release measurements related to skin resistance measurements. *British Journal of Dermatology*, 89(6): 565-569
- Mardani M, Faghani Y, Tabarraee M, Abolghasemi S, 2016. Clinical manifestation and diagnosis of invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, Doi: 10.5812/archcid.36566
- Mark AM, 2016. What is antibiotic prophylaxis? *Journal of the American Dental Association*, 147(6): 526
- Martel CM, Parker JE, Bader O, Weig M, Gross U, Warrilow AG, Kelly DE, Kelly SL, 2010. A clinical isolate of *Candida albicans* with mutations in ERG11 (encoding sterol 14 α -demethylase) and ERG5 (encoding C22 desaturase) is cross

- resistant to azoles and amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(9): 3578-3583
- Maruthi YA, Hossain K, Hari PD, Tejaswi B, 2012. Prevalence of keratinophilic fungi from sewage sludge at some wastewater out lets along the coast of visakhapatnam: a case study. *Advances in Applied Science Research*, 3(1): 605-610
- Mast N, Zheng W, Stout CD, Pikuleva IA, 2013. Antifungal azoles: structural insights into undesired tight binding to cholesterol - metabolizing CYP46A1. *Molecular Pharmacology*, 84(1): 86-94
- Matzaraki V, Gresnigt MS, Jaeger M, Ricaño-Ponce I, Johnson MD, Oosting M, Franke L, Withoff S, Perfect JR, Joosten LAB, Kullberg BJ, van de VFL, Jonkers I, Li Y, Wijmenga C, Netea MG, Kumar V, 2017. An integrative genomics approach identifies novel pathways that influence candidaemia susceptibility. *PLoS One*, 12(7): e0180824
- Mitchell AP, 1998. Dimorphism and virulence in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology*, 1: 687-692
- Moazam S, Eades CP, Muldoon EG, Moore CB, Richardson MD, Rautemaa R, 2020. Positive aspergillus PCR as a marker of azole resistance or sub-therapeutic antifungal therapy in patients with chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 63: 13052-13071
- Mokrani S, Nabti EH, 2020. Heavy metal resistance and bioremediation capacity of rhizospheric strain BioRPaz-3 *Pseudomonas azotoformans* endowed with antifungal activities and multi-abiotic stress tolerance in *in vitro* trials. *SN Applied Sciences*, 2(12): 1-14
- Monod M, Feuermann M, Salamin K, Fratti M, Yamada T, 2019. *Trichophyton rubrum* azole resistance mediated by a new ABC transporter, TruMDR3. *Antimicrob Agents Chemother*, 63(11): e00863-19
- Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ, 2020. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Drug Discovery*, 19(5): 311-332
- Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Anke B, Uta-Christina H, Franziska W, Constanze K, Kolja N, Cornelia W, Abir S, Rengarajan M, Saumya P, Anupam D, Mahendra K, Akshay J, Daniela K, Yvonne G, Silke U, 2019. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes* a molecular study. *Mycoses*, 62(4): 336-356
- Novak AR, Bradley ME, Kiser TH, Mueller SW, 2020. Azole resistant *Aspergillus* and echinocandin resistant candida: what are the treatment options? *Current Fungal Infection Reports*, 14(2): 141-152
- Nweze EI, Eke I, 2016. Dermatophytosis in northern Africa. *Mycoses*, 59(3): 137-144
- Ogasawara Y, Hiruma M, Muto HO, 2003. Clinical and mycological study of occult tinea pedis and tinea unguium in dermatological patients from Tokyo. *Mycoses*, 46(3): 114-119
- Ohst T, Kupsch C, Graser Y, 2016. Detection of common dermatophytes in clinical specimens using a simple quantitative real-time TaqMan polymerase chain reaction assay. *British Journal of Dermatology*, 174(3): 602-609
- Oyeka CA, 2000. *Trichophyton mentagrophytes*, a keratinophilic fungus. *Revista Iberoamericana de Micología*, 17: 60-65
- Pakshir K, Badali H, Nami S, Mirzaei H, Morovati H, 2019. Interactions between immune response to fungal infection and micro RNAs; the pioneer tuners. *Mycoses*, 63(1): 13017-13057
- Pan JL, Hao X, Yao HW, Ge KK, Ma L, Ma W, 2019. Matrine inhibits mycelia growth of *Botryosphaeria dothidea* by affecting membrane permeability. *Journal of Forestry Research*, 30(3): 1105-1113
- Panthagani AP, Tidman MJ, 2015. Diagnosis directs treatment in fungal infections of the skin. *Practitioner*, 259(1786): 25-34

- Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Mariana C, Jones RN, 2019. Twenty years of the sentry antifungal surveillance program: results for candida species from 1997-2016. *Open Forum Infect Disease*, 6(1): S79-94
- Ramana KV, Kandi S, Venkata BP, 2013. Invasive fungal infections: a comprehensive review. *Journal of Infectious Diseases*, 1(4): 64-69
- Rautemaa-Richardson R, Richardson MD, 2017. Systemic fungal infections. *Medicine*, 45(12): 757-762
- Rautenbach M, Troskie AM, Vosloo JA, 2016. Antifungal peptides: to be or not to be membrane active. *Biochimie*, 130: 132-145
- Rhimi W, Aneke CI, Annoscia G, Otranto D, Cafarchia C, 2020. Effect of chlorogenic and gallic acids combined with azoles on antifungal susceptibility and virulence of multidrug-resistant *Candida* spp. and *Malassezia furfur* isolates. *Medical mycology: official publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 58(4): 1-11
- Richardson MD, Warnock DW, 2012. Fungal infection: diagnosis and management. 4th ed. Wiley-Blackwell Press, New Jersey. 1-476
- Rudramurthy SM, Shankarnarayan SA, Dogra S, Shaw I, Mushtaq K, Paul RA, Narang T, Chakrabarti A, 2018. Mutation in the squalene epoxidase gene of *Trichophyton interdigitale* and *Trichophyton rubrum* associated with allylamine resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(5): e02522-17
- Ruy F, Vercesi AE, Kowaltowski AJ, 2006. Inhibition of specific electron transport pathways leads to oxidative stress and decreased *Candida albicans* proliferation. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 38: 129-135
- Saha D, Chakraborty A, Kumar R, 2021. *In vitro* antifungal activity of plant extracts against pathogens of clinical and agricultural importance and phytochemical analysis of the active compounds. *Environment and Ecology Research*, 37: 263-269
- Santana DJ, Anderson FM, O'Meara TR, 2020. Monitoring inflammasome priming and activation in response to *Candida albicans*. *Current Protocols in Microbiology*, 59(1): e124
- Sarkar AK, Rai V, Gupta AK, 2014. Incidence of keratinophilic fungi in areas of Raipur City, Chhattisgarh region, India. *African Journal of Microbiology Research*, 8(3): 264-269
- Saunte DML, Hare RK, Jørgensen KM, Jørgensen R, Deleuran M, Zachariae CO, Thomsen SF, Halkier LB, Kofoed K, Arendrup MC, 2019. Emerging terbinafine resistance in *Trichophyton*: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations and a reliable EUCAST method for detection. *Antimicrob Agents and Chemother*, 63(10): e01126-19
- Shao J, Wang T, Yan Y, Shi G, Cheng H, Wu D, Wang C, 2014. Matrine reduces yeast-to-hypha transition and resistance of a fluconazole-resistant strain of *Candida albicans*. *Journal of Applied Microbiology*, 117(3): 618-626
- Shao QY, Dong CB, Zhang ZY, Han YF, Liang ZQ, 2021. Effects of *Perilla frutescens* on the fungal community composition and ecological guild structure in a hospital grassplot soil. *Mycosystema*, 40(5): 1-14 (in Chinese)
- Sharma D, Bisht GS, 2020. Recent updates on antifungal peptides. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(4): 260-268
- Silva LN, Oliveira S, Magalhaes LB, Neto VVDA, Santos ALS, 2020. Unmasking the amphotericin B resistance mechanisms in *Candida haemulonii* species complex. *ACS Infectious Diseases*, 6(5): 1273-1282
- Singh A, Masih A, Khurana A, Singh PK, Chowdhary A, 2018. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*, 61(7): 477-484
- Sito TG, Imtiyaz Y, Manu S, Audergon PNCB, White SA, Pidoux AL, Allshire RC, 2020. Epigenetic gene silencing by heterochromatin primes fungal resistance. *Nature*, 585(7825): 453-458

- Tecla C, Laura G, Stefania C, Walter M, 2021. Antiinfective antibody-derived peptides active against endogenous and exogenous fungi. *Microorganisms*, 9(1): 143
- Tenaillon O, Le Nagard H, Godelle B, Godelle Bernard, Taddei F, 2000. Mutators and sex in bacteria: conflict between adaptive strategies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(19): 10465-10470
- Tevyashova AN, Bychkova EN, Soloveva NE, Grammatikova NE, Shchekotikhin AE, 2020. Development of a parenteral medicinal formulation of the new antifungal semisynthetic polyene antibiotic amphamide. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53(10): 976-980
- Timar-Balazsy A, Eastop D, 2012. Chemical principles of textile conservation. 2nd ed. Taylor and Francis Press, London. 1-480
- Ting ASY, Chai JY, 2015. Chitinase and β -1,3-glucanase activities of *Trichoderma harzianum* in response towards pathogenic and nonpathogenic isolates: early indications of compatibility in consortium. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 4(1): 109-113
- Ulfig K, 2000. The occurrence of keratinolytic fungi in waste and waste-contaminated habitats. *Revista Iberoamericana de Micología*, 17: 44-50
- Ulfig K, Guarro J, Lukasik W, Plaza G, 1998. A statistical evaluation of the occurrence of keratinolytic fungi in catalonian river sediments. *International Journal of Environmental Health Research*, 8(4): 293-301
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar H, 2007. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*, 357(4): 335-347
- Vallejo C, 2008. Recovery treatment for invasive fungal infection. Concept and actual recommendations. *Medicina Clinica Monografias*, 9(9): 31-36
- Vijendran P, Verma R, Hazra N, Vasudevan B, Debdeep M, Ruby V, Shekar N, 2018. A comparative study of the various patterns of orocutaneous fungi and their sensitivity to antifungals between HIV patients and normal healthy individuals. *Medical Journal Armed Forces India*, 75(1): 50-57
- Vladimir K, 2011. Are subinhibitory concentrations of antibiotics the only culprit of antibiotic resistance? *Future Microbiology*, 6(12): 1391-1394
- Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Donowitz GR, Richard G, Greene RE, Ray H, Susan H, Raoul H, 2007. Treatment of invasive *aspergillosis* with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 44(1): 2-12
- Wang SA, Zeng XF, Yang Q, Qiao S, 2016. Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5): 603-614
- Wang T, Zhang L, Hu CL, Li YC, Wang CS, Wang XD, Zang HR, Zhou B, 2020. Clinical features of chronic invasive fungal rhinosinusitis in 16 cases. *Ear Nose and Throat Journal*, 99(3): 1-6
- Wei J, Liang Y, Wu L, 2021. Design, synthesis, molecular docking, and tumor resistance reversal activity evaluation of matrine derivative with thiophene structure. *Molecules*, 26(2): 417
- Wiederhold N, 2017. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Microbial Drug Resistance*, 10: 249-259
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Louise W, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J, 1999. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*, 29(6): 1402-1407
- Wolfgang H, 2020. Echinocandins: structural diversity, biosynthesis, and development of antimycotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(9): 1-12
- Wu J, Hai W, 2009. Antifungal susceptibility analysis

- of berberine, baicalin, eugenol and curcumin on *Candida albicans*. Journal of Medical Colleges of PLA, 24(3): 142-147
- Wu Q, Sun R, Ni M, Yu J, Li Y, Yu C, Dou K, Ren J, Chen J, 2017. Identification of a novel fungus, *Trichoderma asperellum* GDFS1009, and comprehensive evaluation of its biocontrol efficacy. PLoS One, 12(6): e0179957
- Xie HW, Yang XS, Lv CT, Ke CL, 2015. Antifungal drugs and their mechanisms of action. Chinese Journal of Microecology, 27(12): 1477-1488 (in Chinese)
- Xie X, Guo X, Zhou L, Yao Q, Zhu H, 2017. Study of biochemical and microbiological properties during composting of spent mushroom substrates and chicken feather, waste biomass. Waste and Biomass Valorization, 10(1): 23-32
- Xu XM, Li M, Li RH, Zhang Y, Lu Y, Wang HZ, 2016. Fungal pathogens distribution and drug resistance of 399 strains fungi isolated in a hospital. Journal of Capital Medical University, 37(4): 500-503 (in Chinese)
- Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, Salamin K, Fratti M, Monod M, 2017. Terbinafine resistance of *Trichophyton* clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. Antimicrob Agents and Chemother, 61(7): 115-117
- Yamaguchi HM, 1999. Molecular and biochemical mechanisms of drug resistance in fungi. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi, 40(4): 199
- Yazdanparast SA, Barton RC, 2006. Arthroconidia production in *Trichophyton rubrum* and a new *ex vivo* model of onychomycosis. Journal of Medical Microbiology, 55(11): 1577-1581
- Yeaman MR, Yount NY, 2003. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. Pharmacological Reviews, 55(1): 27-55
- Zahra S, Masoomi SG, Mehdi RA, 2018. Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 37(10): 1841-1846
- Zhang H, Wang K, Zhang G, Ho H, Gao AL, 2010. Synergistic anticandidal activity of tetrandrine on ketoconazole: an experimental study. Planta Medica, 76(1): 53-61
- Zhang L, Rozek A, Hancock RE, 2001. Hancock, interaction of cationic antimicrobial peptides with model membranes. Journal of Biological Chemistry, 276(38): 35714-35722

[附中文参考文献]

- 梁竹, 张芝元, 梁桦, 韩燕峰, 梁宗琦, 2020. 艺术体操运动员及场馆运动设备的真菌群落组成多样性及关联分析. 菌物学报, 39(7): 1281-1290
- 邵秋雨, 董醇波, 张芝元, 韩燕峰, 梁宗琦, 2020. 紫苏对医院绿地土真菌群落组成及生态功能群结构的影响. 菌物学报, 40(5): 1-15
- 谢海伟, 杨贤松, 吕超田, 柯春林, 2015. 抗真菌药物及其作用机制研究. 中国微生态学杂志, 27(12): 1477-1488
- 徐新民, 李敏, 李瑞红, 张燕, 陆瑶, 王慧珠, 2016. 399株医院真菌感染的分布特点及耐药性分析. 首都医科大学学报, 37(4): 500-503

(本文责编: 韩丽)