

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.026>

· 综述 ·

孢子丝菌病原学的研究进展

郭亚南, 俞梦微 综述 刘慧瑜 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院皮肤性病科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 孢子丝菌病是一种世界性的慢性肉芽肿性真菌病, 为人兽共患病, 主要由孢子丝菌复合体感染而致病, 可引起皮肤、黏膜及淋巴管的炎症。其传染源、传播方式和分布模式因致病菌种的不同而不同。其中, 球形孢子丝菌主要引起固定型皮肤病变; 巴西孢子丝菌毒性强, 是与猫传播的孢子丝菌病最相关的物种。近年来动物感染的病例报道日渐增多, 巴西地区也因出现暴发事件而备受国际关注。因此了解病原体的生物学特征以及致病菌种的流行病学特点对于疾病的诊治及预后至关重要。

[关键词] 孢子丝菌病; 病原学; 致病菌种的流行病学; 免疫应答

Advances in research on pathogenicity of sporotrichosis

GUO Yanan, CHOU Mengwei, LIU Huiyu

(Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Sporotrichosis is a worldwide chronic granulomatous fungal disease that is zoonotic. It is mainly caused by infection by the sporozoite complex, which can cause chronic infectious inflammation of the skin, mucous membranes and lymphatic vessels. The source of infection, mode of transmission and distribution pattern vary depending on the pathogen. Among them, *Sporothrix globosa* mainly causes fixed cutaneous lesions. *S. brasiliensis* has highly toxic and is the most prevalent species related to cat transmitted sporotrichosis. In recent years, case reports of animal infections are increasing, and outbreaks in Brazil have also received international attention. Therefore, understanding the biological characteristics of pathogens and the epidemiological characteristics of pathogenic bacteria are crucial for the diagnosis and treatment of the disease.

Keywords sporotrichosis; etiology; epidemiology of pathogenic bacteria; immune response

孢子丝菌病(sporotrichosis)是一种全球范围分布的常见的深部真菌病。既往认为孢子丝菌病主要分布于热带或亚热带地区, 但就目前世界范围

内病例报道看, 该病分布较为广泛。孢子丝菌病由孢子丝菌复合体感染而致病, 主要引起皮肤感染, 也可引起黏膜、皮下组织及附近淋巴系统的

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-11

通信作者 (Corresponding author): 刘慧瑜, Email: 834806009@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省青年科学基金 (QC2012C028)。This work was supported by the Heilongjiang Youth Science Fund Project, China (QC2012C028).

病变, 偶可经血液、淋巴系统播散引起系统性损害^[1]。人类和动物感染通常通过局部皮肤创伤接种土壤、植物等被真菌污染的有机物而发生, 因此, 该病也称为“植入真菌病”^[2]。孢子丝菌病发病率虽高, 但病死率较低。巴西地区是人和动物感染的高发区, 备受世界关注^[3-4]。近年来, 发现致病菌复合体有多种菌种, 而不同菌种的流行性、分布、致病力以及感染后临床表现等均有差异。因此, 明确病原菌在全球范围内独特的生态学、分布和流行病学特征显得尤为重要。

1 孢子丝菌的生物学特征

孢子丝菌为侧孢霉属双相型深部真菌, 广泛分布在土壤、枯木、苔藓、干草和玉米秸秆、动物粪便等环境中。此外, 水生动物(主要是鱼和海豚)中也分离出该菌, 但其生态学仍然鲜为人知^[5]。目前在活体植物中尚未分离出该菌^[6], 推测可能是因植物具有抗真菌活性作用所至。土壤中的有机物质是菌丝相发育的基础, 孢子丝菌在富含纤维素的土壤中生存, 其适合的pH值范围为3.5~9.4, 相对湿度不低于92%, 孢子丝菌最适生长温度为30~37℃, 在25~27℃表现为菌丝相, 而在35~37℃中表现为酵母相, 在40℃时菌株生长受到抑制^[5-6]。显微镜下可见菌丝呈齿状分生孢子和无梗分生孢子状, 孢子的不同形态可能与临床表现相关。

2 孢子丝菌的分类及流行病学

2.1 孢子丝菌的分类

孢子丝菌病的致病菌由多数隐性物种的复合体组成, 既往研究^[7]认为至少由申克孢子丝菌、球形孢子丝菌、巴西孢子丝菌、墨西哥孢子丝菌、苍白孢子丝菌及卢艾里孢子丝菌6种菌种构成。2016年Rodrigues等^[8]又分离出1种新型菌种, 称为智利孢子丝菌(*Sporothrix chilensis*), 故目前为止共分离出7个菌种, 且各菌种间的致病性及对抗真菌药物的敏感性也存在差异。其中, 申克孢子丝菌、巴西孢子丝菌和球形孢子丝菌与临床相关性较大。一项动物毒力实验研究^[2]表明: 巴西孢子丝菌毒力最强, 其次分别是申克孢子丝菌和球形孢子丝菌。研究^[7-10]显示: 在南美和东南亚地区流行的巴西孢子丝菌和球形孢子丝菌, 同申克孢子丝菌和卢艾里孢子丝菌一起构成了人类孢子丝菌病原体的“致病分支”。

2.2 致病菌种的流行

2.2.1 球形孢子丝菌

球形孢子丝菌全球分布, 它主要引起固定型或淋巴管型皮肤感染, 在欧洲、亚洲和美洲的人类病例中均有报道^[5,11]。球形孢子丝菌(以前报道为申克孢子丝菌)为植物源性感染的主要病原体。我国也以球形孢子丝菌感染为主, 在全国范围内均有报道, 以东北地区为主^[5]。值得关注的是, 全球范围内球形孢子丝菌尚未在猫中分类出来。关于其广泛分布的机制尚不清楚, 可能是由于病原菌生存所需的地理环境存在差异, 导致疾病感染扩散过程中空间分布出现不同。

2.2.2 申克孢子丝菌

申克孢子丝菌为第二大致病菌种, 也呈全球分布。在热带和亚热带潮湿地区盛行^[2,5], 以美洲、非洲、澳大利亚和亚洲为高发地区, 在动物模型中具有中等毒性^[12-13]。与巴西孢子丝菌感染的病例相比, 由申克孢子丝菌感染引起的孢子丝菌病常常需更长的治疗时间和更大的伊曲康唑剂量。这表明孢子丝菌病可能还与病变的初始严重程度有关^[2]。

2.2.3 巴西孢子丝菌

巴西孢子丝菌主要集中在巴西地区, 在动物模型中的毒性最强, 常与重型孢子丝菌病感染有关。巴西孢子丝菌是与猫传播的孢子丝菌病最相关的物种, 对人类和猫具有高度致病性, 巴西因该病暴发了公共卫生事件^[3,14]。从临床报告和动物模型研究来看, 巴西孢子菌和球形孢子丝菌对伊曲康唑的敏感性都较低^[12-13]。

2.2.4 墨西哥孢子丝菌

最初, 墨西哥孢子丝菌被认为是一种仅限于墨西哥地区的致病菌菌种。然而, 该物种也在葡萄牙^[11]和巴西的人类病例中^[9]被分离出来。

2.2.5 苍白孢子丝菌

苍白孢子丝菌描述较少, 目前仅在美国的1例人类病例^[11]和巴西的1例猫科病例^[9]中报道。

2.2.6 卢艾里孢子丝菌

卢艾里孢子丝菌是一个稀有物种^[10], 其致病性较低, 引起的人和动物孢子丝菌病的病例描述也很少, 仅有4例非洲人类病例和1例巴西犬类感染^[7]。

2.2.7 智利孢子丝菌

智利孢子丝菌是从智利环境样本中分离出来的一种环境致病菌, 但是在免疫抑制个体中可转化为机会性致病菌, 是近年新描述的物种^[8], 对其致病性及流行性研究较少。

3 孢子丝菌的感染与免疫

3.1 感染途径

病原菌的入侵主要有2条途径：通过宿主创伤后感染和吸入性感染^[15]。

临床上，哺乳动物感染孢子丝菌病，主要有2种感染来源：即植物源性和动物源性，都涉及外伤后从污染源创伤性植入分生孢子致病。被孢子丝菌污染的柴草、腐植物、土壤等是传播的主要媒介^[5]。多种动物(如猫、狗、犏犏、鸟类、啮齿动物、蝇、黄蜂、无脊椎动物等)咬伤或抓伤也可致携带该菌而致病。有报道^[5]称患者被火蚊叮咬后患淋巴管型孢子丝菌病；有人推测部分儿童患病(无外伤史)也可能与蚊虫叮咬相关。Teixeira等^[16]提出：申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌从植物到动物致病发生了适应性的变化，可能是导致该病全球流行性增加的因素。

目前，在世界范围内人类和其他哺乳动物的发病率不断增加，针对动物感染的研究相对较少。有学者^[2]就巴西地区疾病暴发的情况进行了分析，发现巴西孢子丝菌和原始申克孢子丝菌种群之间有巨大的遗传差异，表明宿主、病原菌和环境的相互作用对孢子丝菌病临床的多样性、发病率和流行性具有重大影响^[1,17]。分析植物和动物源性感染可能的传播途径，为植物→老鼠→猫→人^[2]。

猫被认为是导致的动物源性病原菌传播的主要媒介。猫引起的人畜共患病构成的感染源较为分散，较难控制。猫的几个特点可能有助于病原菌在环境中扩散导致区域流行，是作为猫孢子丝菌病产生的关键^[2]：1)猫是最常见的宠物之一，与人类密切接触；2)猫经常舔舐爪子，这一行为可能将唾液中的孢子丝菌传递给爪子(或舔舐爪子而获感染)，携带病原菌的猫，在玩耍或者其他活动中，可通过抓伤或咬伤将病原菌传递给其他动物或人类；3)猫的活动范围广，亦可从土壤或在进食老鼠的过程中获得病原菌；4)猫的唾液温度(正常为37.7~39.1℃)和猫唾液的pH值为7.5~8.0，是产生孢子丝酵母相生长的条件，适合孢子丝菌从菌丝相转化到酵母相^[1]。猫的这些特征可能导致该病原菌流行及引起部分地区疾病暴发的原因。

病原菌少数情况下还可通过吸入性感染而进入宿主，然而针对吸入性感染的研究目前较少。主要在免疫抑制患者特别是感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/或患有获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的患者中有过报道^[18-19]。世界不

同地区的HIV阳性患者中孢子丝菌病的报道日趋增多^[5,18,20]，孢子丝菌病已成为伴随艾滋病患者的一种新的全球健康性问题。

3.2 毒力决定因素

孢子丝菌复合体相关的毒力因子可能与孢子丝菌病的临床表现相关，但其研究仍较少。已报道可作为孢子丝菌毒力因子的分子或机制有糖蛋白、细胞外囊泡、黑色素、黏附性和真菌的双相性等。

研究^[2]发现：真菌中蛋白质组氨酸激酶DRK1，可能是双相菌丝主要的调节因子，参与菌丝相到酵母相的转化，还参与调节毒力基因的表达并致病。

针对毒力的研究主要以细胞壁为主。孢子丝菌的细胞壁是抗环境刺激及免疫反应中的必要结构，含有致病毒力的大分子^[2]。酵母相细胞壁含有黑色素颗粒和参与黏附的蛋白质，有助于真菌毒力的发挥。糖蛋白对于真菌毒力、细胞壁完整性和宿主免疫识别是必不可少的^[2]。申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌基因组的测序和基因分析为真菌生物中糖蛋白、β-葡聚糖和几丁质合成提供了研究新视角^[2,21-22]。Teixeira等^[16]对申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌基因组生物信息学分析，揭示细胞壁多糖合成酶和/或水解酶可能参与β-葡聚糖合成和水解过程^[2]，这将是未来开发特异性抗真菌药物的新目标^[2,4,6]。

Steenbergen等^[23]认为病原菌毒力起源和环境微生物的相互作用有关。其中，黑色素分布于细胞壁内部和表面，形成致密的保护层，可以保护真菌细胞，具有抗氧化、抗恶劣环境、增强真菌细胞黏附性等作用^[24]，可诱导宿主防御真菌逃逸，也被认为是对抗某些抗真菌药物如两性霉素B、伊曲康唑和特比萘芬的抗性因子。Madrid等^[25]研究推断黑色素可能与病原菌播散相关，观察到黑化孢子丝菌比白化孢子丝菌具有更强的致病力，白化孢子丝菌能诱导更强的免疫反应，控制感染扩散，认为致病力强的菌种通常合成黑色素能力更强。而针对黑色素与致病力关系的研究^[2]认为：黑色素并不是真菌生长所必需，但其在真菌侵袭宿主和抵御外界恶劣环境方面起重要作用，也可能是某些菌种的重要致病因子。

黏附力是病原体有效侵入宿主组织的先决条件。细胞壁表面甘露糖、肽聚糖都参与了黏附过程^[26]。研究^[27-29]证明：申克孢子丝菌具有整合素或黏附素样凝集素样分子，可识别分子上的人纤连

蛋白。纤连蛋白黏附素位于酵母细胞表面, 其表达与真菌毒力有关。真菌细胞壁的肽-鼠李糖甘露聚糖(peptido-rhamnomannan, PRM)可抑制免疫反应直至感染的第6周, 并可作为毒力因子。

孢子丝菌中存在囊泡相关蛋白。细胞外细胞壁葡聚糖酶是一种由囊泡运输的蛋白质, 因其表面的重塑, 可通过诱导巨噬细胞和其他宿主细胞溶解, 发挥毒力作用。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 另一种细胞壁蛋白, 在氧化应激条件下可促进孢子丝菌的生长并存活。还有些蛋白酶, 如蛋白酶I, 与病原菌入侵皮肤的能力有关, 在真菌与宿主细胞的相互作用中起重要作用^[30]。

3.3 宿主免疫应答

3.3.1 细胞免疫

致病性孢子丝菌分支成员的细胞壁是病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMPs)的主要来源。到目前为止, 最具特征的组分是肽-鼠李糖甘露聚糖。已经知道细胞介导的免疫应答在控制孢子丝菌传播中起关键作用^[28-29]。在建立抗孢子丝菌免疫反应期间, 非特异性免疫是关键。中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬作用以及氧化分子的产生对于中和及清除致病菌是至关重要的。

宿主细胞中表达的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别存在于真菌细胞表面的PAMPs。巨噬细胞可以通过Toll样受体^[2](Toll-like receptor, TLR)被真菌细胞表面的可溶性和脂质性抗原激活, 通过吞噬作用消除病原体、调节炎症反应和呈递抗原, 在非特异性免疫中发挥重要作用。甘露糖受体在分生孢子识别过程中参与进一步Th1应答反应, 并在酵母相识别过程中作为补体受体参与反应。病原菌菌种间毒力因子以及宿主免疫状态存在差异, 这可能与被不同PRR识别的分生孢子和酵母相表面分子的表达存在差异有关^[2,4]。孢子丝菌具有在宿主免疫应答的逃避或调节中起作用的分子。例如, 生物体可以将麦角甾醇过氧化物转化为麦角固醇, 麦角固醇是一种在吞噬过程中对活性氧(reactive oxygen species, ROS)有中和的分子。此外, 麦角甾醇过氧化物能诱导细胞毒性作用。脂质成分可通过TLR控制巨噬细胞活化, 诱导活性氮物质(reactive nitrogen species, RNS)的合成, 如一氧化氮(nitric oxide, NO), 完全抑制酵母相细胞的吞噬作用。然而, 并不是所有的氧化爆发分子在对抗孢子丝菌免疫激活期间

对控制真菌都有积极的作用, 实验性孢子丝菌感染过程中NO的产生具有有害作用。孢子丝菌感染早期(第4周和第6周内), 使细胞因子水平下降, NO产生增加, 通过免疫细胞的凋亡促进感染的建立, 加重炎症反应, 使病情恶化^[27,30]。孢子丝菌酵母相细胞能激活补体的经典途径和替代途径, 且后者与抗体的存在无关。

3.3.2 体液免疫

长期以来, 细胞介导免疫应答一直被认为是宿主对病原真菌反应的基本机制, 而体液免疫的保护作用却鲜为人知。已描述的抗体参与宿主防御真菌感染过程, 包括几种机制: 凝集真菌细胞, 调理和增强吞噬作用, 抑制真菌细胞的黏附, 激活补体和介导细胞溶解, 中和免疫调节分子, 释放Fc受体介导的细胞因子和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)^[30]。

尽管对孢子丝菌体液反应的认识有所进展, 但对临床相关的孢子丝菌的抗体介导反应知之甚少。在动物实验中^[15,27,31-32], 在用孢子丝菌细胞进行动物免疫后, 可诱导Th1/Th17的免疫应答, 可检测到针对孢子丝菌外源性抗原的IgG, IgM和IgA型抗体。在多数患者中, 这些抗体在疾病治疗期间仍存在, 随着治疗时间的推移, 抗体水平降低, 且抗体水平也因临床表现的不同而不同。在固定型和淋巴管型皮肤损害中, 检测的IgM和IgA光密度(OD)值较低, 而在播散型和系统型损害的患者中未见此差异。其中, IgM参与激活补体经典途径, 黏膜受累主要为IgA参与。

孢子丝菌细胞壁不同成分在宿主识别和免疫应答中具有重要意义。孢子丝菌病患者的血清抗体可识别多糖。其中, PRM是孢子丝菌细胞壁的主要成分之一。PRM的氧连接聚糖链的精细结构中含有伴刀豆凝集素A(concanavalin A, ConA)结合位点^[19]; 在除孢子丝菌外的其他真菌中尚未发现该氧连接聚糖链结构^[2]。此外, PRM氧连接聚糖链是存在于患者血清中IgG抗体识别的主要位点。从PRM片段中分离ConA, 结合细胞壁抗原, 命名为“孢子丝菌伴刀豆凝集素A结合部分”(Sporothrix schenckii ConA binding fraction, SSCBF), 用于开发人和猫孢子丝菌病血清学诊断的ELISA试验^[33]。SSCBF ELISA试验可在几小时内给出血清学诊断结果, 对治疗监测非常有用。Gp70蛋白为细胞壁PRM片段的一个组分, 研究^[28,34-36]表明抗Gp70蛋白的抗体在重组噬菌体中, 作为预防球型孢子丝菌感染的疫苗是有效的, 可保护小鼠免遭孢子丝菌感染。

人源化抗Gp70抗体疫苗已经成功地用于介导申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌细胞, 对人单核细胞来源的巨噬细胞的吞噬作用具有积极影响, 应用这些抗体治疗人类孢子丝菌病已迈入新的里程^[2,34-36]。

4 结语

孢子丝菌病具有新发传染病的某些特征, 在部分地区已成为具有区域性和影响全球公共卫生的疾病。而对该病的控制似乎也需新的策略去应对。随着分子生物学的不断进步, 更多临床的隐匿物种或被发现。未来可针对孢子丝菌细胞壁有关生物合成途径进行研究, 以发现特征性的抗真菌靶点, 研发抗真菌药物。在今后的工作中, 应深入对病原学相关基因组的研究, 以提高对病原菌生物学特征及感染过程中免疫应答机制的了解, 或开发出一种有效的孢子丝菌转化系统, 为孢子丝菌病的诊断、治疗和预防提供新策略。

参考文献

- Bonifaz A, Tirado-Sánchez A. Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: current status of a complex disease[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(1): E6.
- Lopes-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, et al. Sporotrichosis between 1898 and 2017: the evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents[J]. *Med Mycol*, 2018, 56(Suppl 1): 126-143.
- de Souza EW, Borba CM, Pereira SA, et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9074.
- Martínez-Álvarez JA, Pérez-García LA, Mellado-Mojica E, et al. *Sporothrix schenckii sensu stricto* and *Sporothrix brasiliensis* are differentially recognized by human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 843.
- Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Global epidemiology of sporotrichosis[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(1): 3-14.
- Ramírez-Soto MC, Aguilar-Ancori EG, Tirado-Sánchez A, et al. Ecological determinants of sporotrichosis etiological agents[J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(3): E95.
- Boechat JS, Oliveira MME, Almeida-Paes R, et al. Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2018, 113(3): 185-196.
- Rodrigues AM, Cruz Choappa R, Fernandes GF, et al. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals[J]. *Fungal Biol*, 2016, 120(2): 246-264.
- Morrison AS, Lockhart SR, Bromley JG, et al. An environmental *Sporothrix* as a cause of corneal ulcer[J]. *Med Mycol Case Rep*, 2013, 2: 88-90.
- de Beer ZW, Duong TA, Wingfield MJ. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship[J]. *Stud Mycol*, 2016, 83: 165-191.
- Rodrigues AM, de Hoog S, de Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex[J]. *Med Mycol*, 2013, 51(4): 405-412.
- Fischman Gompertz O, Rodrigues AM, Fernandes GF, et al. Atypical clinical presentation of sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* resistant to itraconazole[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94(6): 1218-1222.
- Barbaryan A, El Atrouni W, Bailuc S, et al. Isolated sporotrichosis schenckii monoarthritis[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2018, 2018: 9037657.
- Gremião ID, Menezes RC, Schubach TM, et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(1): 15-21.
- Pereira SA, Gremião ID, Kitada AA, et al. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014, 47: 392-393.
- Teixeira MM, de Almeida LG, Kubitschek-Barreira P, et al. Comparative genomics of the major fungal agents of human and animal Sporotrichosis: *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 943.
- Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP, et al. Molecular diagnosis of pathogenic *Sporothrix* species[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(12): e0004190.
- Freitas DFS, Campos DP, Lyra MR, et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e3110.
- Bernardes-Engemann AR, de Lima Barros M, Zeitune T, et al. Validation of a serodiagnostic test for sporotrichosis: a follow-up study of patients related to the Rio de Janeiro zoonotic outbreak[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(1): 28-33.
- Gremião ID, Miranda LH, Reis EG, et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006077.
- Lopes-Bezerra LM, Lozoya-Pérez NE, López-Ramírez LA, et al. Functional characterization of *Sporothrix schenckii* glycosidases involved in the N-linked glycosylation pathway[J]. *Med Mycol*, 2015,

- 53(1): 60-68.
22. Alba-Fierro CA, Pérez-Torres A, Toriello C, et al. Immune response induced by an immunodominant 60 kDa glycoprotein of the cell wall of *Sporothrix schenckii* in two mice strains with experimental sporotrichosis[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 6525831.
 23. Steenbergen JN, Nosanchuk JD, Malliaris SD, et al, 2004. Interaction of *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, and *Histoplasma capsulatum* with *Acanthamoeba castellanii*[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(6): 3478-3488.
 24. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(4): 633-654.
 25. Madrid H, Cano J, Gené J, et al. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution[J]. *Rev Iberoam Micol*, 2009, 26(3): 218-222.
 26. Kadry AA, El-Ganiny AM, Mosbah RA, et al. Deletion of *Aspergillus nidulans* GDP-mannose transporters affects hyphal morphometry, cell wall architecture, spore surface character, cell adhesion, and biofilm formation[J]. *Med Mycol*, 2018, 56(5): 621-630.
 27. Alba-Fierro CA, Pérez-Torres A, Toriello C, et al. Molecular components of the *Sporothrix schenckii* complex that induce immune response[J]. *Curr Microbiol*, 2016, 73(2): 292-300.
 28. Portuondo DL, Batista-Duharte A, Ferreira LS, et al. A cell wall protein-based vaccine candidate induce protective immune response against *Sporothrix schenckii* infection[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(2): 300-309.
 29. Rodrigues AM, Kubitschek-Barreira PH, Fernandes GF, et al. Immunoproteomic analysis reveals a convergent humoral response signature in the *Sporothrix schenckii* complex[J]. *J Proteomics*, 2015, 115: 8-22.
 30. García Carnero LC, Lozoya Pérez NE, González Hernández SE, et al. Immunity and treatment of sporotrichosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(3): E100.
 31. Conceição-Silva F, Morgado FN. Immunopathogenesis of human sporotrichosis: what we already know[J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(3): E89.
 32. Ikeda MAK, de Almeida JRF, Jannuzzi GP, et al. Extracellular vesicles from *Sporothrix brasiliensis* are an important virulence factor that induce an increase in fungal burden in experimental sporotrichosis[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2286.
 33. de Macedo PM, Sztajnbock DC, Camargo ZP, et al. Dacryocystitis due to *Sporothrix brasiliensis*: a case report of a successful clinical and serological outcome with low-dose potassium iodide treatment and oculoplastic surgery[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(4): 1116-1119.
 34. de Almeida JR, Santiago KL, Kaihama GH, et al. The efficacy of humanized antibody against the *Sporothrix* antigen, gp70, in promoting phagocytosis and reducing disease burden[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 345.
 35. Portuondo DL, Batista-Duharte A, Ferreira L. Comparative efficacy and toxicity of two vaccine candidates against *Sporothrix schenckii* using either Montanide™ Pet Gel A or aluminum hydroxide adjuvants in mice[J]. *Vaccine*, 2017, 35(34): 4430-4436.
 36. de Almeida JRF, Jannuzzi GP, Kaihama GH, et al. An immunoproteomic approach revealing peptides from *Sporothrix brasiliensis* that induce a cellular immune response in subcutaneous sporotrichosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4192.

本文引用: 郭亚南, 俞梦微, 刘慧瑜. 孢子丝菌病原学的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1074-1079. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.026

Cite this article as: GUO Yanan, CHOU Mengwei, LIU Huiyu. Advances in research on pathogenicity of sporotrichosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(5): 1074-1079. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.026