



中国病原生物学杂志

ZHONGGUO BINGYUAN SHENGWUXUE ZAZHI

2024年4月第19卷第4期

(总第208期)

Apr. 2024 Vol. 19, No. 4

国家卫生健康委员会 主管
中华预防医学会 主办
山东省寄生虫病防治研究所



JOURNAL OF PATHOGEN BIOLOGY

中文核心期刊(基础医学类)
中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊
中国科技核心期刊
中国生物医学类核心期刊
RCCSE中国核心学术期刊
科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告收录期刊
中国科技论文统计源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊
《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊

[13] Kasper L, Seider K, Hube B. Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages; immune evasion and persistence[J]. FEMS Yeast Res. 2015, 15(5):fov042.

[14] Ha JF, Italiano CM, Heath CH, et al. Candidemia and invasive candidiasis; a review of the literature for the burns surgeon[J]. Burns. 2011, 37(2):181-195.

[15] Zawrotniak M, Bochenska O, Karkowska-Kuleta J, et al. Aspartic proteases and major cell wall components in *Candidaalbicans* trigger the release of neutrophil extracellular Traps[J]. Front Cell Infect Microbiol. 2017, 7:414.

[16] Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections [J]. Br J Haematol. 2005, 129(5):569-582.

[17] Dantas Ada S, Day A, Ikeh M, et al. Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans* [J]. Biomolecules. 2015, 5(1):142-165.

[18] Liu P, Wu X, Liao C, et al. Escherichia coli and *Candidaalbicans* induced macrophage extracellular trap-like structures with limited microbicidal activity [J]. PLoS One. 2014, 9(2):e90042.

[19] Newman SL, Holly A. *Candida albicans* is phagocytosed, killed, and processed for antigen presentation by human dendritic cells [J]. Infect Immun. 2001, 69(11):6813-6822.

[20] Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*; Th17 cells and mucosal candidiasis[J]. Microbes Infect. 2010, 12(7):518-527.

[21] Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, et al. In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination[J]. Cell Microbiol. 2007, 9(12):2938-2954.

[22] Bain JM, Louw J, Lewis LE, et al. *Candidaalbicans* hypha formation and mannan masking of β -glucan inhibit macrophage phagosome maturation[J]. mBio. 2014, 5(6):e01874.

[23] Krysan DJ. The mystery of *Candidaalbicans* hyphal morphogenesis in the macrophage phagolysosome[J]. Infect Immun. 2023, 91(5):e0010423.

[24] Bain JM, Lewis LE, Okai B, et al. Non-lytic expulsion/exocytosis of *Candidaalbicans* from macrophages[J]. Fungal Genet Biol. 2012, 49(9):677-678.

[25] Vylkova S, Lorenz MC. Phagosomal neutralization by the fungal pathogen *Candidaalbicans* induces macrophage pyroptosis[J]. Infect Immun. 2017, 85(2):e00832-16.

[26] Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, et al. In vivo transcript profiling of *Candidaalbicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination[J]. Cell Microbiol. 2007, 9(12):2938-2954.

[27] Brunke S, Seider K, Fischer D, et al. One small step for a yeast-microevolution within macrophages renders *Candidaglabrata* hypervirulent due to a single point mutation[J]. PLoS Pathog. 2014, 10(10):e1004478.

[28] Brunke S, Hube B. Two unlike cousins: *Candidaalbicans* and *Candida glabrata* infection strategies [J]. Cell Microbiol. 2013, 15(5):701-708.

[29] Brunetti G, Visconti V, Ghezzi MC, et al. The correlation between biofilm production and catheter-related bloodstream infections sustained by *Candida*: a case control study[J]. Adv Exp Med Biol. 2017, 973:89-98.

[30] Kernien JF, Johnson CJ, Nett JE. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by *Candidaalbicans* biofilms[J]. J Fungi (Basel). 2017, 3(3):49.

[31] Katragkou A, Kruhlak MJ, Simitopoulou M, et al. Interactions between human phagocytes and *Candidaalbicans* biofilms alone and in combination with antifungal agents[J]. J Infect Dis. 2010, 201(12):1941-1949.

[32] Johnson CJ, Davis JM, Huttenlocher A, et al. Emerging fungal pathogen *Candidaauris* evades neutrophil attack [J]. mBio. 2018, 9(4):e01403-18.

[33] Navarro-Arias MJ, Hernandez-Chavez MJ, Garcia-Carnero LC, et al. Differential recognition of *Candidatropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, and *Candidaauris* by human innate immune cells[J]. Infect Drug Resist. 2019, 12:783-794.

[34] Brown JL, Delaney C, Short B, et al. *Candidaauris* phenotypic heterogeneity determines pathogenicity in vitro [J]. mSphere. 2020, 5(3):e00371-20.

[35] Rapala-Kozik M, Bochenska O, Zajac D, et al. Extracellular proteinases of *Candida* species pathogenic yeasts[J]. Mol Oral Microbiol. 2018, 33(2):113-124.

[36] Monika S, Malgorzata B, Zbigniew O. Contribution of aspartic proteases in *Candida* virulence. protease inhibitors against Candidainfections[J]. Curr Protein Pept Sci. 2017, 18(10):1050-1062.

[37] Oliver JC, Ferreira CBRJ, Silva NC, et al. *Candida* spp. and phagocytosis; multiple evasion mechanisms [J]. Antonie Van Leeuwenhoek. 2019, 112(10):1409-1423.

[38] Brunke S, Seider K, Almeida RS, et al. *Candidaglabrata* tryptophan-based pigment production via the Ehrlich pathway [J]. Mol Microbiol. 2010, 76(1):25-47.

[39] Brunke S, Hube B. Two unlike cousins: *Candidaalbicans* and *Candida glabrata* infection strategies [J]. Cell Microbiol. 2013, 15(5):701-708.

[40] Naglik J, Albrecht A, Bader O, et al. *Candidaalbicans* proteinases and host/pathogen interactions [J]. Cell Microbiol. 2004, 6(10):915-926.

[41] Hood MI, Skaar EP. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface [J]. Nat Rev Microbiol. 2012, 10(8):525-537.

[42] Citiulo F, Jacobsen ID, Miramon P, et al. *Candidaalbicans* scavenges host zinc via Pra1 during endothelial invasion [J]. PLoS Pathog. 2012, 8(6):e1002777.

[43] Almeida RS, Brunke S, Albrecht A, et al. The hyphal-associated adhesin and invasin Als3 of *Candidaalbicans* mediates iron acquisition from host ferritin [J]. PLoS Pathog. 2008, 4(11):e1000217.

[44] Weissman Z, Kornitzer D. A family of *Candida* cell surface haem-binding proteins involved in haemin and haemoglobin-iron utilization [J]. Mol Microbiol. 2004, 53(4):1209-1220.

[45] Almeida RS, Wilson D, Hube B. *Candidaalbicans* iron acquisition within the host [J]. FEMS Yeast Res. 2009, 9(7):1000-1012.

[46] Nevitt T, Thiele DJ. Host iron withholding demands siderophore utilization for *Candidaglabrata* to survive macrophage killing [J]. PLoS Pathog. 2011, 7(3):e1001322.

[47] Vylkova S, Lorenz MC. Phagosomal neutralization by the fungal pathogen *Candidaalbicans* induces macrophage pyroptosis [J]. Infect Immun. 2017, 85(2):e00832-16.

[48] Wellington M, Koselny K, Sutterwala FS, et al. *Candidaalbicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages [J]. Eukaryot Cel. 2014, 13(2):329-340.

[49] Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, et al. *Candida* lysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection [J]. Nature. 2016, 532(7597):64-68.

[50] Kasper L, Konig A, Koenig PA, et al. The fungal peptide toxin *Candida* lysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes [J]. Nat Commun. 2018, 9(1):4260.

【收稿日期】 2023-11-27 【修回日期】 2024-02-20

中国病原生物学杂志

二〇二四年四月

第十九卷

第四期

中华预防医学会系列杂志

ISSN 1673-5234



04





《中文核心期刊要目总览》2023年版入编通知

《中国病原生物学杂志》主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《中国病原生物学杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2023年版（即第10版）之基础医学类的核心期刊。

《中文核心期刊要目总览》2023年版从2021年10月开始研究，研究工作由北京大学图书馆主持，共32个单位的148位专家和工作人员参加了本项研究工作，全国各地9473位学科专家参加了核心期刊表的评审工作。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出1987种核心期刊。

评选核心期刊的工作是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动。该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

编号：2023-J41898

《中文核心期刊要目总览》

2023年版编委会

图书馆

1101081604941



性，也有一些共同的功能属性，两者都有助于细胞粘附，抵抗吞噬细胞作用，从而增加菌体毒力^[37]。被巨噬细胞吞噬的光滑念珠菌会增加Yps蛋白酶的表达式以抑制巨噬细胞促炎因子的表达，并分泌大量过氧化氢酶(Cta1)、超氧化物歧化酶(Sod1-6)和硫氧还蛋白(Trx2、Trr1、Tsa1)，以抵消吞噬细胞的氧化爆发^[38]。值得注意的是，当光滑念珠菌被巨噬细胞内吞时，不仅不会被吞噬作用正常杀伤，还能在巨噬细胞内部进行增殖繁衍，直到巨噬细胞最终破裂，并且通过这一过程有效地躲避其它免疫细胞的攻击达成免疫逃逸的策略^[39]。

2.4 营养获取系统 从宿主体内获取营养对于真菌建立和维持感染至关重要，在念珠菌侵入宿主期间，宿主和菌体之间发生营养争夺现象，宿主试图限制菌体对必需的营养素的获取，而菌体需要这些营养素才能生存和繁殖。念珠菌释放的蛋白酶能破坏宿主组织释放寡肽和氨基酸，并通过寡肽转运体和氨基酸转运体被菌体吸收^[40]。微量营养素，特别是铁和锌等会受到“营养免疫”的过程的影响，宿主会主动将这些元素与入侵的微生物隔离开^[41]。锌作为许多蛋白质的中心辅助因子，在感染期间受到宿主的积极限制，但白念珠菌等可通过分泌锌载体蛋白Pral系统、光滑念珠菌可通过高亲和力的锌转运蛋白Zrt1系统，与宿主展开锌的争夺^[42]。人体血清中的铁含量对于念珠菌过低，为了抵抗这种营养缺乏，念珠菌有大量的铁采集系统可供使用：以白念珠菌为例，可以利用来自其他细菌的铁载体，并结合宿主的转铁蛋白和铁蛋白^[43]；也分泌溶血素破坏红细胞，然后通过Rbt5/Hmx1系统结合和利用血红蛋白^[44]；同时具有还原酶、氧化酶和铁渗透酶的大基因家族促进游离铁的吸收^[45]。有趣的是，光滑念珠菌没有已知的血红素受体，但可以结合真核生物来源的异氧肟酸型黄铁载体，这种能力外加光滑念珠菌自身庞大的铁稳态系统使得其被巨噬细胞吞噬后有着高度的适应性和存活率^[46]。

2.5 细胞程序性死亡 诱导能力念珠菌属介导的吞噬细胞损伤不仅是由于对细胞完整性的物理性破坏，还与诱导焦亡有关，焦亡是巨噬细胞中触发的炎性小体介导的程序性细胞死亡途径，目前已发现多个与之相关的转录因子。Stp2是白念珠菌一个与形态变化和从吞噬细胞中逃逸有关的转录因子，可以通过调控多种氨基酸渗透酶来碱化或中和吞噬体的酸化环境，并足以诱导半胱天冬酶-1(caspase-1)介导的巨噬细胞焦亡帮助白念珠菌从吞噬杀伤作用中逃逸；而Ahr1与Stp2类似，也是白念珠菌碱化环境或中和吞噬体及诱导巨噬细胞焦亡所必需的转录因子^[47]。此外，转录因子Upc2在调节麦角甾醇和耐药性方面有相当作用，同时也被证明对于诱导焦亡有重要影响^[48]。

白念珠菌毒素(Candida lysin)为近年新发现的一种由白念珠菌ECE1基因编码的分泌型溶细胞毒素，它能直接对上皮细胞起破坏作用、触发危险反应信号通路、并募集炎症细胞激活上皮免疫^[49]。白念珠菌毒素既是导致NLRP3炎性小体依赖性的半胱天冬酶-1激活诱导焦亡作用的核心触发因素，又是巨噬细胞和树突状细胞中炎性小体非依赖性的细胞溶解的关键驱动因素^[50]。这种毒素使得白念珠菌足以对巨噬细胞和树突状细胞快速造成损伤，是白念珠菌抵抗吞噬细胞的重要机制之一。

3 小结

随着全球范围内各种原因导致的免疫功能低下的患者数量增加，在过去的几十年中，人类念珠菌感染的发病率和耐药性显著增加，念珠菌感染的防控已成为一个持续的挑战。念珠菌属触发宿主免疫应答后的体内生存能力与菌株毒力一同决定了念珠菌属是否能成为病原体侵入人体造成感染以及感染的严重程度。念珠菌属的免疫逃逸与生存策略，作为念珠菌属应对人体免疫系统的长年演化结果和其体内生存能力与毒力的体现，近年来受到更多的关注与研究。

本文从人体对念珠菌属的免疫反应和念珠菌属如何应对人体免疫系统开始讨论，并分别从念珠菌属的双相形态变化、粘附因子及生物膜、分泌型酶类、营养获取系统和细胞程序性死亡诱导能力等方面对念珠菌属多维度的免疫逃逸与生存策略进行详细的论述与归纳。了解念珠菌和免疫系统之间的相互作用有助于开发针对念珠菌的新靶标，为免疫疗法和抗真菌疫苗等新型抗真菌治疗方法或预防思路的出现提供基础与依据。

【参考文献】

- [1] McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2):389-413.
- [2] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1):133-163.
- [3] Czechowicz P, Nowicka J, Gosciniaik G. Virulence factors of *Candida* spp. and host immune response important in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11):5895.
- [4] Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(4):1027-1053.
- [5] Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The current treatment landscape: Candidiasis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(suppl 2):ii13-ii22.
- [6] Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, et al. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil[J]. Mycoses, 2018, 61(1):11-21.
- [7] Miceli MH, D az JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(2):142-151.
- [8] Butler G, Rasmussen MD, Lin MF, et al. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes[J]. Nature, 2009, 459(7247):657-662.
- [9] Gerard R, Sendid B, Colombel JF, et al. An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn's disease[J]. Crit Rev Microbiol, 2015, 41(2):135-139.
- [10] Mavor AL, Thewes S, Hube B. Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes[J]. Curr Drug Targets, 2005, 6(8):863-874.
- [11] Miramon P, Kasper L, Hube B. Thriving within the host: *Candida* spp. interactions with phagocytic cells[J]. Med Microbiol Immunol, 2013, 202(3):183-195.
- [12] Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, et al. Immune sensing of *Candida albicans*[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(2):119.