

着色芽生菌病中宿主遗传易感性及免疫微环境调控机制的研究进展

汪礼强

西安医学院研究生院, 陕西 西安

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘要

着色芽生菌病(Chromoblastomycosis, CBM)是由暗色真菌引起的慢性皮肤及皮下组织感染性疾病, 因其高致残率和显著的疾病负担, 被世界卫生组织列为被忽视的热带病之一。近年来, 宿主遗传易感性及免疫微环境调控机制的研究逐渐成为CBM防治的重要方向。本文系统总结了CBM中宿主遗传易感性及免疫微环境调控机制的最新研究进展, 探讨了当前研究的局限性, 并展望了未来的研究方向和挑战。

关键词

着色芽生菌病, 遗传易感性, 免疫微环境

Research Progress on Host Genetic Susceptibility and Immune Microenvironment Regulation Mechanisms in Chromoblastomycosis

Liqiang Wang

Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

Chromoblastomycosis (CBM) is a chronic subcutaneous mycosis caused by dematiaceous fungi. Due

文章引用: 汪礼强. 着色芽生菌病中宿主遗传易感性及免疫微环境调控机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2473-2481. DOI: 10.12677/acm.2025.1551640

to its high disability rate and significant disease burden, CBM has been listed as one of the neglected tropical diseases by the World Health Organization. In recent years, research on host genetic susceptibility and the regulation of the immune microenvironment has become an important direction for the prevention and treatment of CBM. This review systematically summarizes the latest research progress on host genetic susceptibility and the regulation of the immune microenvironment in CBM, discusses the limitations of current research, and looks forward to future research directions and challenges.

Keywords

Chromoblastomycosis, Genetic Predisposition, Immune Microenvironment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

着色芽生菌病(Chromoblastomycosis, CBM)是一种由暗色真菌(如裴氏着色霉、卡氏枝孢瓶霉等)引起的慢性皮肤及皮下组织感染性疾病,主要通过皮肤创伤接种病原菌致病[1]。该病全球发病率虽低于常见感染性疾病,但因其高致残率和显著的疾病负担,被世界卫生组织列为“被忽视的热带病”之一(NTDs)。热带和亚热带地区的农业劳动人群是高发群体,且近年来发病率呈上升趋势。

相较于暗色丝孢霉病(PHM),CBM几乎只发生于免疫功能正常的机体,且CBM致病暗色真菌谱更少,几乎都属于刺盾菌目(Chaetothyriales)包括 *Fonsecaea*、*Cladophialophora*、*Phialophora* 等属。目前其中 *Fonsecaea pedrosoi* 和 *Cladophialophora carrionii* 是全球范围内 CBM 的主要致病菌[2]。不同地区的着色芽生菌病由不同的优势菌种引起,这些真菌的致病性与其毒力因子密切相关,黑色素可通过抑制宿主的氧化杀伤机制和调节免疫反应增强其在宿主体内的生存能力,而细胞壁中的几丁质同样参与 CBM 的进展和慢性化,诱导慢性肉芽肿性炎症反应。然而,尽管 CBM 的致病菌谱和相关的基因分型不断增加,但这种物种的多样性似乎与临床和治疗并无显著关联[1]。

CBM 的治疗面临着诸多挑战。首先,治疗周期通常较长,患者需要接受数月甚至数年的抗真菌治疗,且复发率较高。其次,目前对于该病的免疫研究仍存在许多空白。尽管已有一些研究揭示了真菌与宿主之间的相互作用机制,但这些研究大多是碎片化的,缺乏系统的解析。例如,对于宿主遗传因素如何影响 CBM 的易感性,以及免疫微环境在疾病发生发展中的具体调控机制,仍有许多问题尚未解决。因此,深入研究宿主遗传易感性及免疫微环境调控机制对于 CBM 的防治具有重要意义。一方面,揭示宿主遗传与免疫调控网络可以为药物靶点的开发提供理论依据。通过了解哪些遗传因素影响疾病的易感性,可以开发出针对这些遗传变异的个性化治疗方案。另一方面,理解免疫微环境的调控机制有助于为个性化治疗策略奠定基础。综上所述,本综述旨在系统总结 CBM 中宿主遗传易感性及免疫微环境调控机制的最新研究进展,探讨当前研究的局限性,并展望未来的研究方向和挑战。

2. 宿主遗传易感性研究进展

2.1. 模式识别受体(PRR)相关基因多态性

模式识别受体(Pattern Recognition Receptors, PRRs)是宿主免疫系统识别病原体的关键分子,其基因多态性直接影响 CBM 的易感性。PRRs 能够识别病原体相关分子模式(Pathogen-Associated Molecular

Patterns, PAMPs)以及损伤相关分子模式(Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), 并启动免疫应答[3]。PRRs 的主要类型包括 Toll 样受体(TLRs)、C 型凝集素受体(CLRs)、RIG-I 样受体(RLRs)和 NOD 样受体(NLRs) [4]。在 CBM 中, PRRs 的遗传变异可能影响对硬壳小体(Medlar cell)的识别效率。若个体携带功能缺陷型等位基因(如 CLEC7A Y238X 突变), 其 β -葡聚糖识别能力下降, 导致 Th1/Th17 应答不足对裴氏着色霉的免疫清除能力显著降低, 易发展为慢性感染[5]; Mincle 作为协同受体, 其信号通路异常可通过抑制 IL-12 分泌导致 Th1 分化受阻, 形成 Th2 型免疫偏倚, 削弱抗真菌免疫[6]。Dectin-2 通过 Syk-CARD9 信号轴介导 Th17 细胞分化, 促进 IL-17A 分泌, 驱动早期中性粒细胞募集和真菌控制, 而 Mincle 作为调节性受体限制过度炎症, 同时由于真菌细胞壁成分主要被 CLR 识别, 而未能有效识别 TLR, 从而导致缺乏 TLR 介导的 MyD88 信号, 形成 IL-10/TNF 失衡的免疫抑制微环境, 三者共同塑造宿主对病原真菌的免疫应答格局[7]。TLR-2/TLR-4 作为 Toll 样受体也是 PRRs 的重要组成部分, 该基因的突变则会导致趋化因子(CXCL1/CCL3)分泌减少及中性粒细胞迁移受损, 显著增加脾/肝真菌负荷, 揭示 TLR 信号在宿主抗感染免疫中的重要地位[8]。甘露糖受体(MRC1)高表达基因型则可增强几丁质-MR 轴介导的免疫抑制信号。此外, 宿主酸性哺乳动物几丁质酶(AMCase)的基因表达水平或活性差异也决定局部几丁质清除能力, 影响感染进展。AMCase 低活性个体可能因无法有效降解硬壳小体表面几丁质而更易发展为慢性感染[5]。

2.2. 基因功能验证与免疫应答失衡

宿主的某些基因突变会显著增加对 CBM 的易感性。胱天蛋白酶募集域蛋白 9 (caspase recruitment domain-containing protein 9, CARD9)是一种存在于髓系细胞细胞质中的接头蛋白, 对于诱导产生白细胞介素-17 (IL-17)的 T 辅助细胞(Th17 细胞)至关重要, 并且在抗真菌免疫中发挥重要作用。研究表明人类 CARD9 缺陷会导致对侵袭性真菌感染的选择性防御缺陷, 这是由于吞噬细胞杀伤功能受损所致[9]。李若瑜教授团队首次报告了一例由 *Phialophora expanda* 引起的着色芽生菌病患者存在 CARD9 基因突变。通过一系列体内外研究, 特别是比较转录组研究, 发现 CARD9 缺陷导致 TLR4/Mincle/Dectin 通路激活受损, 导致 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 分泌显著降低($p < 0.05$), Th17/Th22 细胞分化能力降低(IL-17A 分泌减少 75%, IL-22 减少 68%), CARD9 缺陷与着色芽生菌病之间存在直接联系, 且不同真菌种类在 CARD9 缺陷宿主中引起的免疫反应存在差异[10]; 后续研究发现 IL-17 信号通路缺陷也是着色芽生菌病遗传易感性的核心分子基础[11]。此外, 人类白细胞抗原(HLA)分子介导的抗原呈递功能异常也是 CBM 遗传易感性的重要因素。巴西研究显示, CBM 患者 HLA-A29 抗原频率显著高于健康对照组(28.1% vs 3.9%, 校正 $p = 0.03$), 携带者患病风险增加 10 倍, 提示 MHC-I 类分子介导的 CD8+ T 细胞应答缺陷可能削弱宿主对暗色真菌的清除能力[12]。

3. 免疫微环境调控机制

3.1. 免疫识别机制与先天免疫的启动

3.1.1. 模式识别受体的真菌识别

PRRs 在宿主对真菌感染的免疫反应中起着至关重要的作用。PRRs 能够识别 PAMPs, 从而启动免疫反应。在 CBM 中, 多种 PRRs 参与了对真菌的识别和免疫反应的调控。Dectin-1 和 Dectin-2 是 C 型凝集素受体(C-type Lectin Receptors, CLR)家族的重要成员, 它们通过识别真菌细胞壁中的 β -葡聚糖和 α -甘露聚糖来启动免疫反应。Dectin-1 主要识别 β -葡聚糖, 激活 Syk-CARD9 信号通路, 促进 IL-23 的分泌, 从而驱动 Th17 细胞的分化。Th17 细胞通过分泌 IL-17A 等细胞因子, 增强中性粒细胞的募集和活化, 发挥抗真菌作用。然而, 某些真菌如裴氏着色霉(*Fonsecaea pedrosoi*)可以通过黑色素遮蔽 β -葡聚糖, 显著降低

Dectin-1 的识别能力,从而抑制 Th17 细胞的分化[6]。Dectin-2 则主要识别 α -甘露聚糖,通过 Dectin-2/FcR γ /Card9 信号轴驱动 IL-6 依赖性 Th17 分化。这种信号通路的激活对于早期抗真菌免疫至关重要。然而,Minle 受体可以通过未知机制抑制 Dectin-2 介导的 Th17 分化,导致 Th2 型免疫偏倚,这种 CLR 信号网络的失衡是着色芽生菌病慢性化的一个关键因素[13]。TLRs 也是 PRRs 的重要组成部分,其中 TLR2 和 TLR4 在识别真菌成分中发挥重要作用。TLR2/TLR4 缺陷小鼠显示出严重的真菌感染,这证实了这些受体在抗真菌免疫中的核心地位[6]。中性粒细胞通过 TLR-2/TLR-4 依赖性吞噬/活性氧(ROS)途径杀伤真菌分生孢子,而菌丝则通过 TLR 非依赖性中性粒细胞胞外陷阱(NETs)机制清除。这种差异识别机制为理解 CBM 的慢性化提供了新的视角[14]。

3.1.2. 抗原提呈细胞对先天免疫的启动

在 CBM 中,抗原提呈细胞(APCs)在启动先天免疫反应中发挥着关键作用,它们通过识别和处理真菌抗原,激活下游的免疫反应。树突状细胞(DCs)是专业的抗原提呈细胞,能够高效地捕捉、处理和呈递抗原。在 CBM 中,DCs 通过其表面的 PRRs 识别真菌细胞壁中的 PAMPs 激活,激活后的 DCs 能够分泌多种细胞因子,如 IL-6、IL-23 等,这些细胞因子对于 Th17 细胞的分化至关重要。在感染初期,DCs 从感染部位(如足垫)迁移到局部淋巴结,这一过程对于启动适应性免疫反应至关重要。Kimura 等(2020)的研究表明,*Fonsecaea pedrosoi* 感染后,DCs (CD11c+细胞)在足垫中的数量显著减少,而在局部淋巴结中的数量显著增加。这表明 DCs 能够有效地从感染部位迁移到淋巴结,并在那里成熟。成熟后的 DCs 通过上调 MHC-II 和共刺激分子(如 CD86)的表达,增强其抗原呈递能力[15]。此外,DCs 不仅在激活 T 细胞中发挥作用,还在调节免疫微环境中起着关键作用。在 CBM 中,DCs 能够通过分泌细胞因子和趋化因子,调节中性粒细胞和巨噬细胞的募集和活化;DCs 还能够通过调节 Th1/Th2 细胞的平衡,影响免疫反应的类型。朗格汉斯细胞(LCs)是皮肤和黏膜上皮中的树突状细胞,通过形态特异性机制调控宿主免疫应答。在 CBM 中,LCs 能够高效吞噬分生孢子,并抑制其 CD40/B7-2 表达,阻断共刺激信号传递,导致 T 细胞活化阈值升高及 Th1 应答缺陷[16]。而未被吞噬的硬壳小体则通过上调 B7-2 驱动 Th2 极化,与慢性感染中抗体优势应答及肉芽肿形成相关。此外,LCs 通过分泌 IL-17A 参与局部抗真菌免疫应答,其表达强度与病程慢性化正相关[17]。

3.2. 固有免疫与适应性免疫失衡

在着色芽生菌病中,固有免疫和适应性免疫的失衡是疾病慢性化和难以治疗的关键因素之一。这种免疫失衡不仅影响了宿主对真菌的清除能力,还可能导致疾病的持续和播散。

固有免疫细胞,如中性粒细胞和巨噬细胞,在 CBM 的早期免疫反应中起着关键作用。中性粒细胞通过吞噬和释放活性氧(ROS)来杀伤真菌,而巨噬细胞则通过吞噬和消化真菌细胞来限制感染。然而,*Fonsecaea pedrosoi* 等真菌能够诱导中性粒细胞过度激活,从而向 PMN-MDSC 表型转化,激活 IL-6/STAT3 信号轴,抑制 CD4+ T 细胞增殖,同时增强 B 细胞介导的非保护免疫,形成抑制性免疫微环境从而促进真菌的慢性感染[18]。研究显示 *Fonsecaea monophora* 通过差异激活 TLR4/Dectin-1-MyD88/NF- κ B 通路调控宿主免疫反应,其中色素株通过黑色素介导的 TNF- α 抑制机制形成免疫逃逸[19]。而 *Fonsecaea monophora* 通过调控巨噬细胞极化影响宿主免疫应答,实验显示该真菌通过对 THP-1 细胞的调控,促进巨噬细胞经典(M1)极化并抑制旁路(M2)极化,M1 极化巨噬细胞及其所分泌的抗炎细胞因子(CD80, IL-1 β /TNF- α)可能参与真菌对宿主的免疫逃逸和疾病慢性化的进展,而 M2 极化巨噬细胞及其所分泌的抗炎细胞因子(CD206, IL-10/TGF- β)对防御 *Fonsecaea monophora* 的感染具有重要作用。因此促炎-抗炎平衡破坏,导致巨噬细胞不能快速杀伤和清除入侵的 *Fonsecaea monophora*,造成持续性感染,病程迁延[20]。此外,真菌黑色素通过以下机制抑制中性粒细胞和巨噬细胞对病原真菌的识别和吞噬:(1) 覆盖 β -葡聚糖

等 PAMPs 分子, 显著降低 Dectin-1、TLR4 等模式识别受体表达, 抑制病原相关分子模式识别[21]; (2) 通过清除自由基和下调 iNOS 表达, 抑制 NO、ROS 等氧化杀伤物质产生[22][23]; (3) 抑制 MHC-II 类分子表达和 M1 型极化, 诱导 Th2 型免疫偏移, 从而下调巨噬细胞的杀伤能力[24]。适应性免疫反应在 CBM 的慢性化过程中也起着重要作用。研究表明, CBM 患者的 Th17 细胞反应受损, 而 Th1 细胞反应在感染后期逐渐占据主导地位[25]。研究发现 CD4⁺ T 细胞缺失显著加重小鼠斐氏着色霉感染, 表现为脾肝真菌负荷升高、IFN- γ 分泌减少及迟发超敏反应抑制, 证实其通过 Th1 免疫主导宿主防御。Th17 细胞通过分泌 IL-17A 等细胞因子, 增强中性粒细胞的募集和活化, 发挥抗真菌作用[26]。因此, Th17 细胞的缺陷可能导致真菌清除障碍, 进而促进慢性感染的发生。此外, Treg 细胞在感染早期的耗竭虽然能够降低真菌负荷, 但却阻碍了后期的真菌清除, 导致临床症状延长。适应性免疫的失衡还体现在 Th1/Th2 细胞的极化状态上: CBM 严重型患者呈现 Th2/Treg 极化特征, IL-10 高表达伴随 IFN- γ 分泌不足, 这种 Th2/M2 型免疫偏移促进了真菌的慢性感染[27]。IL-10 作为一种免疫抑制细胞因子, 能够抑制 Th1 型免疫反应, 从而削弱宿主的抗真菌能力。此外, 真菌诱导的 M2 型巨噬细胞极化也能够通过分泌 IL-10 等细胞因子, 抑制 IFN- γ 驱动的 Th1 分化, 进一步加剧免疫失衡。而 CD4⁺ T 细胞缺失直接导致 IFN- γ 下降和真菌播散[8], 提示 Th1 应答缺陷是免疫逃逸的关键。此外, Treg 细胞的动态调控异常[28]及 B1 细胞功能缺陷[29]也加剧免疫失衡。这种多层次免疫紊乱形成“慢性化陷阱”: 固有免疫效应受限无法清除真菌, 适应性免疫抑制性微环境则阻碍保护性 Th1/Th17 应答, 最终导致病原体持续定植和组织纤维化。

3.3. 形成依赖性免疫逃逸

在着色芽生菌病中, 病原真菌通过多种机制实现免疫逃逸, 从而在宿主体内持续存在并引发慢性感染。这些机制涉及对宿主免疫系统的精细调控, 包括巨噬细胞的极化、补体系统的激活以及细胞因子网络的重塑。巨噬细胞在 CBM 的免疫反应中起着关键作用。研究表明, 硬壳小体(muriform cells)通过几丁质-MR 信号诱导巨噬细胞向 M2 表型极化。M2 型巨噬细胞上调精氨酸酶-1 (Arg1)并分泌 IL-10, 这些变化抑制了 IFN- γ 驱动的 Th1 分化。这种极化状态的巨噬细胞倾向于产生抗炎细胞因子, 如 IL-10, 从而抑制炎症反应, 为真菌的生存和增殖创造了有利的免疫微环境。此外, Dectin-1 信号的抑制导致 IL-23/IL-17 轴缺陷。IL-23 是 Th17 细胞分化和维持的关键细胞因子, 而 IL-17A 在中性粒细胞的募集和活化中起重要作用。因此, Dectin-1 信号的抑制不仅削弱了中性粒细胞的募集, 还导致活性氧(ROS)生成减少和 IL-17A 水平下降, 形成正反馈循环, 进一步削弱了病原清除能力[30]。补体系统在 CBM 的免疫反应中也发挥着重要作用。真菌黑色素通过替代途径激活补体系统, 产生 C3b 和 C5a 等效应分子。这些补体成分在调控宿主免疫微环境中具有双重作用: 一方面, 它们通过趋化因子招募吞噬细胞并促进抗原呈递; 另一方面, 它们通过抑制氧化杀伤和膜攻击复合体(MAC)的形成, 促进真菌的免疫逃逸[31]。真菌的形态变化也是其免疫逃逸策略的一部分。例如, 斐氏着色霉(*Fonsecaea pedrosoi*)通过形态依赖性机制调控宿主免疫应答。菌丝态触发急性炎症反应, 而硬壳小体通过黑素介导的免疫抑制和几丁质驱动的 IL-10 高表达, 重塑免疫微环境向抗炎表型, 导致炎症慢性化。此外, 硬壳小体通过特定胞外酶谱(如酸性磷酸酶)和几丁质介导的 IFN- γ 抑制实现免疫逃逸[32][33]。宿主的遗传背景也影响着 CBM 的免疫逃逸机制。例如, CARD9 基因突变和 IL-10 多态性与真菌免疫逃逸策略协同作用, 共同决定疾病进展。这些遗传因素可能影响巨噬细胞的极化状态和细胞因子的分泌, 从而影响免疫反应的类型和强度。在慢性感染中, S100A8/9 等损伤相关分子模式(DAMPs)持续激活 TLR4/MyD88 通路。这种持续的激活虽然能够促进炎症反应, 但同时也抑制了杀菌功能, 导致肉芽肿形成。这种慢性炎症状态不仅无法有效清除真菌, 还可能导致组织损伤和功能障碍[30]。综上所述, 着色芽生菌病中的免疫逃逸机制涉及巨噬细胞的极化、补体系统的激活、真菌形态的变化以及宿主遗传因素的综合作用。这些机制共同作用, 导致免疫反应的失衡和慢性感染的发生。

4. 转化医学：从机制到临床的研究进展

4.1. 诊断标志物开发

近年来，随着对宿主遗传易感性和免疫微环境特征的深入研究，越来越多的潜在标志物被发现。宿主的某些基因多态性(如 CARD9、CLEC7A、MRC1 及 AMCase 相关基因的 SNP)可作为高危个体的筛查标志物。此外，病灶中 Th17/Treg 比值、IL-17A/IL-10 浓度梯度等免疫指标，已被证实与疾病的进展和治疗反应密切相关。这些标志物不仅可以用于早期诊断，还可以作为监测疾病进展和评估治疗效果的重要参数。

4.2. 免疫调节剂及靶向治疗策略

4.2.1. 现有免疫调节剂

局部应用 TLR7 激动剂咪喹莫特可通过激活固有/适应性免疫协同作用改善着色芽生菌病。其纠正了患者因 TLR 信号缺陷导致的 Th1 应答低下，诱导 CD4⁺ T 细胞浸润及促炎因子分泌，重塑抗真菌免疫微环境[34]。

4.2.2. 光动力学疗法(PDT)的应用

光动力学疗法(Photodynamic Therapy, PDT)是一种新兴的治疗策略，通过使用光敏剂和特定波长的光来产生活性氧(ROS)，从而杀灭病原体并调节宿主的免疫反应。近年来，5-氨基酮戊二酸光动力学疗法(ALA-PDT)在着色芽生菌病的治疗中显示出显著的潜力。Wu 等[35]的研究通过构建 *Fonsecaea monophora* 感染的小鼠足垫模型，系统评估了 ALA-PDT 的治疗机制及其对宿主免疫微环境的调控作用。研究发现，ALA-PDT 显著减轻感染部位的肿胀，降低组织真菌负荷，并通过组织病理学证实其缓解慢性肉芽肿性炎症的效应。机制研究揭示，ALA-PDT 通过上调巨噬细胞胶原结构受体的表达，增强巨噬细胞对病原体的识别与清除能力。同时，该疗法重塑免疫微环境，显著降低促炎因子 TNF- α 和 GM-CSF，提升抗炎因子 IL-4 和 IL-10，提示其通过调节 Th1/Th2 平衡实现免疫稳态。Liu [36]等研究显示了铜基纳米复合物 COP1T-HA 与抗菌光动力学疗法(aPDT)的协同抗真菌机制。COP1T-HA 通过破坏细胞膜结构促进光敏剂内吞并抑制黑色素合成，而 aPDT 通过 ROS 爆发诱导氧化损伤，两者协同作用显著增强了对 *Fonsecaea monophora* 的杀灭效果(抑制率 > 90%)。这一协同策略通过双重靶向真菌毒力因子(黑色素)和宿主免疫微环境(激活 NLRP3 炎症小体、增强 Dectin-1 识别)，弥补宿主的免疫应答缺陷，为着色芽生菌病的耐药及慢性化治疗提供了新思路。Chen 等[37]通过单细胞测序分析了 ALA-PDT 对 *Fonsecaea monophora* 感染小鼠足垫模型中巨噬细胞的影响。研究发现，*Fonsecaea monophora* 感染导致小鼠足垫皮肤中炎症细胞(主要是单核巨噬细胞)数量增加，补体激活和细胞趋化性增强，抗感染相关通路上调。ALA-PDT 治疗后，炎症细胞数量减少，巨噬细胞上调抗原识别相关基因表达，增强吞噬和自噬相关生物功能。此外，研究还探讨了 ALA-PDT 对高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)表达的影响，发现 ALA-PDT 可能通过减少 HMGB1 的释放，诱导巨噬细胞向 M2 型极化，从而减轻炎症反应并保护宿主免受过度炎症反应的损害。这些研究共同表明，PDT 通过“直接杀灭-固有免疫激活-免疫微环境重塑”的三级级联机制，为解决着色芽生菌病的慢性化及宿主遗传异质性挑战提供了创新性干预策略，但需进一步验证其在特定遗传背景宿主中的免疫调节特异性及长期疗效。

4.3. 预后评估模型

多维度预后评估对于 CBM 的临床治疗具有重要意义：结合宿主遗传背景(如 CARD9 突变状态、HLA-A29 携带情况)和免疫微环境特征(如髓系细胞亚群异质性、细胞因子网络失衡程度)，构建多维度预后评估模型，可指导临床分层治疗。

5. 未来研究方向与挑战

5.1. 当前研究局限性

尽管近年来在 CBM 的转化医学研究中取得了显著进展,但仍存在一些局限性。例如,现有遗传易感性研究多集中于巴西、东南亚等地区人群,欧洲及非洲人群的遗传特征与 CBM 易感性的关联尚需深入研究。此外,真菌-宿主代谢互作的分子细节仍不明确,需结合代谢组学和单细胞技术进一步解析。最后,宿主遗传因素与微生物组、代谢组、表观遗传修饰的交互作用,以及时空特异性免疫应答的动态变化,仍需系统性整合研究。

5.2. 精准免疫分型与个体化治疗

精准免疫分型与个体化治疗是未来 CBM 治疗的重要方向。基于患者免疫特征(如 Th17/Treg 比值、M1/M2 极化状态)进行精准分层,开发靶向 Th 细胞亚群(如 Th17 激动剂、Treg 抑制剂)和代谢通路的个体化治疗方案,是未来突破 CBM 治疗瓶颈的关键。此外,结合宿主遗传背景(如 CARD9 突变筛查)与免疫代谢特征(如 Th17/Treg 比例)可优化 ALA-PDT 的个体化应用,为着色芽生菌病的精准免疫干预奠定理论基础。

5.3. 多组学整合与临床转化

多组学整合是未来 CBM 研究的重要方向。通过空间转录组+单细胞测序构建动态免疫图谱,结合分层贝叶斯网络和图神经网络解析宿主-真菌互作分子网络;在代谢互作机制上,采用同位素示踪和基因编辑技术揭示几丁质代谢调控免疫逃逸的关键节点;精准免疫治疗则聚焦于开发 7 色流式分型系统及基于遗传背景的决策树模型,结合纳米递药和器官芯片技术优化个体化治疗方案。通过建立 CBM-OMICS 数据库、DeepCBM 算法预测工具及虚拟临床试验平台,形成“机制解析-靶标验证-临床转化”的可操作性研究闭环,为解决该病慢性化难题提供系统研究框架。

6. 结论

宿主遗传易感性与免疫微环境调控机制是 CBM 发生发展的核心驱动力。从模式识别受体基因多态性到 Th 细胞亚群动态平衡,从真菌免疫逃逸策略到代谢微环境重塑,相关研究已初步揭示 CBM 慢性化的分子基础。未来需聚焦种族特异性遗传特征、多组学整合分析及精准免疫干预,为这种被忽视的热带病开发更有效的防治策略。

参考文献

- [1] Queiroz-Telles, F., de Hoog, S., Santos, D.W.C.L., Salgado, C.G., Vicente, V.A., Bonifaz, A., *et al.* (2017) Chromoblastomycosis. *Clinical Microbiology Reviews*, **30**, 233-276. <https://doi.org/10.1128/cmr.00032-16>
- [2] Santos, D.W.C.L., de Azevedo, C.D.M.P.E.S., Vicente, V.A., Queiroz-Telles, F., Rodrigues, A.M., de Hoog, G.S., *et al.* (2021) The Global Burden of Chromoblastomycosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **15**, e0009611. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009611>
- [3] Goyal, S., Castrillón-Betancur, J.C., Klaile, E. and Slevogt, H. (2018) The Interaction of Human Pathogenic Fungi with C-Type Lectin Receptors. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1261. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01261>
- [4] Han, H. and Yi, F. (2013) New Insights into TRP Channels: Interaction with Pattern Recognition Receptors. *Channels*, **8**, 13-19. <https://doi.org/10.4161/chan.27178>
- [5] Dong, B., Tong, Z., Li, R., Chen, S.C., Liu, W., Liu, W., *et al.* (2018) Transformation of *Fonsecaea pedrosoi* into Sclerotic Cells Links to the Refractoriness of Experimental Chromoblastomycosis in BALB/c Mice via a Mechanism Involving a Chitin-Induced Impairment of IFN- γ Production. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **12**, e0006237. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006237>

- [6] Breda, L.C.D., Menezes, I.G., Paulo, L.N.M. and de Almeida, S.R. (2020) Immune Sensing and Potential Immunotherapeutic Approaches to Control Chromoblastomycosis. *Journal of Fungi*, **7**, Article 3. <https://doi.org/10.3390/jof7010003>
- [7] da Glória Sousa, M., Reid, D.M., Schweighoffer, E., Tybulewicz, V., Ruland, J., Langhorne, J., *et al.* (2011) Restoration of Pattern Recognition Receptor Costimulation to Treat Chromoblastomycosis, a Chronic Fungal Infection of the Skin. *Cell Host & Microbe*, **9**, 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.005>
- [8] Breda, L.C.D., Breda, C.N.D.S., de Almeida, J.R.F., Paulo, L.N.M., Jannuzzi, G.P., Menezes, I.D.G., *et al.* (2020) Fonsecaea pedrosoi Conidia and Hyphae Activate Neutrophils Distinctly: Requirement of TLR-2 and TLR-4 in Neutrophil Effector Functions. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 540064. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.540064>
- [9] Drewniak, A., Gazendam, R.P., Tool, A.T.J., van Houdt, M., Jansen, M.H., van Hamme, J.L., *et al.* (2013) Invasive Fungal Infection and Impaired Neutrophil Killing in Human CARD9 Deficiency. *Blood*, **121**, 2385-2392. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-450551>
- [10] Huang, C., Deng, W., Zhang, Y., Zhang, K., Ma, Y., Song, Y., *et al.* (2022) CARD9 Deficiency Predisposing Chromoblastomycosis: A Case Report and Comparative Transcriptome Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 984093. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984093>
- [11] Li, L.X. and Yoon, H. (2025) Dematiaceous Molds. *Infectious Disease Clinics of North America*, **39**, 75-92. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2024.11.006>
- [12] Tsuneto, L.T., Arce-Gomez, B., Petzl-Erler, M.L. and Queiroz-Telles, F. (1989) HLA-A29 and Genetic Susceptibility to Chromoblastomycosis. *Medical Mycology*, **27**, 181-185. <https://doi.org/10.1080/02681218980000241>
- [13] Wüthrich, M., Wang, H., Li, M., Leksuthirat, T., Hardison, S.E., Brown, G.D., *et al.* (2015) *Fonsecaea pedrosoi*-Induced Th17-cell Differentiation in Mice Is Fostered by Dectin-2 and Suppressed by Mincle Recognition. *European Journal of Immunology*, **45**, 2542-2552. <https://doi.org/10.1002/eji.201545591>
- [14] Castro, R.J.A.D., Siqueira, I.M., Jerônimo, M.S., Basso, A.M.M., Veloso Junior, P.H.D.H., Magalhães, K.G., *et al.* (2017) The Major Chromoblastomycosis Etiologic Agent *Fonsecaea pedrosoi* Activates the NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1572. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01572>
- [15] Kimura, T.F.E., Romera, L.M.D. and de Almeida, S.R. (2020) *Fonsecaea pedrosoi* Conidia Induces Activation of Dendritic Cells and Increases CD11c+ Cells in Regional Lymph Nodes during Experimental Chromoblastomycosis. *Mycopathologia*, **185**, 245-256. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00429-w>
- [16] da Silva, J.P., da Silva, M.B., Salgado, U.I., Diniz, J.A.P., Rozental, S. and Salgado, C.G. (2007) Phagocytosis of *Fonsecaea pedrosoi* conidia, But Not Sclerotic Cells Caused by Langerhans Cells, Inhibits CD40 and B7-2 Expression. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **50**, 104-111. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2007.00239.x>
- [17] Alves de Lima Silva, A., Criado, P.R., Nunes, R.S., Kanashiro-Galo, L., Seixas Duarte, M.I., Sotto, M.N., *et al.* (2017) Langerhans Cells Express IL-17A in the Epidermis of Chromoblastomycosis Lesions. *Biomedicine Hub*, **2**, 1-8. <https://doi.org/10.1159/000477954>
- [18] Breda, L.C.D., de Souza Breda, C.N., Kaihama, G.H., de Almeida, J.R.F., Jannuzzi, G.P., Ferreira, L.G., *et al.* (2021) Neutrophil-Suppressive Activity over T-Cell Proliferation and Fungal Clearance in a Murine Model of *Fonsecaea pedrosoi* Infection. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 220220. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99847-z>
- [19] 宋洋. 球形孢子丝菌黑素对巨噬细胞抗原呈递及 CD4⁺T 细胞活化的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [20] Qin, J., Zhang, J., Shi, M., Xi, L. and Zhang, J. (2020) Effect of *Fonsecaea monophora* on the Polarization of THP-1 Cells to Macrophages. *Mycopathologia*, **185**, 467-476. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00444-x>
- [21] Shi, M., Sun, J., Lu, S., Qin, J., Xi, L. and Zhang, J. (2019) Transcriptional Profiling of Macrophages Infected with *Fonsecaea monophora*. *Mycoses*, **62**, 374-383. <https://doi.org/10.1111/myc.12894>
- [22] Zhang, J., Wang, L., Xi, L., Huang, H., Hu, Y., Li, X., *et al.* (2012) Melanin in a Meristematic Mutant of *Fonsecaea monophora* Inhibits the Production of Nitric Oxide and Th1 Cytokines of Murine Macrophages. *Mycopathologia*, **175**, 515-522. <https://doi.org/10.1007/s11046-012-9588-x>
- [23] Gonçalves, R.d.C.R., Kitagawa, R.R., Raddi, M.S.G., Carlos, I.Z. and Pombeiro-Sponchiado, S.R. (2013) Inhibition of Nitric Oxide and Tumour Necrosis Factor- α Production in Peritoneal Macrophages by *Aspergillus nidulans* Melanin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 1915-1920. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00445>
- [24] 蒋丽, 张军民, 孙九峰, 等. *Fonsecaea monophora* 对巨噬细胞 TLR2、TLR4、Dectin-1 和 TNF- α 表达的影响[J]. 中国真菌学杂志, 2014, 9(3): 134-138.
- [25] Leeyaphan, C., Hau, C., Takeoka, S., Tada, Y., Bunyaratavej, S., Pattanaprichakul, P., *et al.* (2016) Immune Response in Human Chromoblastomycosis and Eumycetoma—Focusing on Human Interleukin-17A, Interferon-gamma, Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-1 β and Human β -Defensin-2. *Mycoses*, **59**, 751-756. <https://doi.org/10.1111/myc.12526>

- [26] Teixeira de Sousa, M.d.G., Ghosn, E.E.B. and Almeida, S.R. (2006) Absence of CD4⁺ T Cells Impairs Host Defence of Mice Infected with *Fonsecaea pedrosoi*. *Scandinavian Journal of Immunology*, **64**, 595-600. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2006.01846.x>
- [27] Mazo Fávero Gimenes, V., Da Glória de Souza, M., Ferreira, K.S., Marques, S.G., Gonçalves, A.G., Vagner de Castro Lima Santos, D., *et al.* (2005) Cytokines and Lymphocyte Proliferation in Patients with Different Clinical Forms of Chromoblastomycosis. *Microbes and Infection*, **7**, 708-713. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.01.006>
- [28] Siqueira, I.M., Wüthrich, M., Li, M., Wang, H., Las-Casas, L.d.O., de Castro, R.J.A., *et al.* (2020) Early Immune Response against *Fonsecaea pedrosoi* Requires Dectin-2-Mediated Th17 Activity, Whereas Th1 Response, Aided by Treg Cells, Is Crucial for Fungal Clearance in Later Stage of Experimental Chromoblastomycosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **14**, e0008386. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008386>
- [29] Machado, A.P., Silva, M.R.R. and Fischman, O. (2010) Prolonged Infection by *Fonsecaea Pedrosoi* after Antigenic Co-Stimulation at Different Sites in Experimental Murine Chromoblastomycosis. *Virulence*, **1**, 29-36. <https://doi.org/10.4161/viru.1.1.9920>
- [30] Wagener, J., MacCallum, D.M., Brown, G.D. and Gow, N.A.R. (2017) *Candida albicans* Chitin Increases Arginase-1 Activity in Human Macrophages, with an Impact on Macrophage Antimicrobial Functions. *mBio*, **8**, e01820-16. <https://doi.org/10.1128/mbio.01820-16>
- [31] Pinto, L., Granja, L.F.Z., Almeida, M.A.D., Alviano, D.S., Silva, M.H.D., Ejzemberg, R., *et al.* (2018) Melanin Particles Isolated from the Fungus *Fonsecaea pedrosoi* Activates the Human Complement System. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **113**, e180120. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180120>
- [32] Dong, B., Liu, W., Li, R., Chen, Y., Tong, Z., Zhang, X., *et al.* (2020) Muriform Cells Can Reproduce by Dividing in an Athymic Murine Model of Chromoblastomycosis Due to *Fonsecaea pedrosoi*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **103**, 704-712. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0465>
- [33] Siqueira, I.M., de Castro, R.J.A., Leonhardt, L.C.D.M., Jerônimo, M.S., Soares, A.C., Raiol, T., *et al.* (2017) Modulation of the Immune Response by *Fonsecaea pedrosoi* Morphotypes in the Course of Experimental Chromoblastomycosis and Their Role on Inflammatory Response Chronicity. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **11**, e0005461. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005461>
- [34] de Sousa, M.D.G.T., Belda, W., Spina, R., Lota, P.R., Valente, N.S., Brown, G.D., *et al.* (2014) Topical Application of Imiquimod as a Treatment for Chromoblastomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, **58**, 1734-1737. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu168>
- [35] Wu, X., Chen, W., Yaqoob, M.D., Liu, K., Hu, Y., Lu, Y., *et al.* (2025) Effects of ALA-PDT on the Murine Footpad Model of *Fonsecaea monophora* Infection and Its Related Mechanisms *in Vivo*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **51**, Article ID: 104452. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104452>
- [36] Liu, X., Zhang, Z., Sun, J., Fang, R., Ran, X., Liu, Y., *et al.* (2024) Improving Treatment of Chromoblastomycosis: The Potential of COPIT-HA and Antimicrobial Photodynamic Therapy against *Fonsecaea monophora* *in Vitro*. *Mycology*, **16**, 413-417. <https://doi.org/10.1080/21501203.2024.2383640>
- [37] Chen, W., Wu, X., Yaqoob, M.D., Liu, K., Hu, Y., Ke, X., *et al.* (2025) Analysis of the Effect of ALA-PDT on Macrophages in Footpad Model of Mice Infected with *Fonsecaea monophora* Based on Single-Cell Sequencing. *Open Medicine*, **20**, Article ID: 20241132. <https://doi.org/10.1515/med-2024-1132>