

组织胞浆菌病的诊治进展

黄丽云¹, 林剑勇^{2*}

¹右江民族医学院, 研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院, 呼吸与危重症医学科, 广西 百色

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

组织胞浆菌广泛存在于自然环境中, 主要感染免疫功能低下的人群。该病通常引起肺部感染, 严重时可发展为播散型, 感染全身脏器。在我国主要流行于南方地区, 发病率逐渐上升, 且早期诊断及治疗较困难, 为避免漏诊、误诊, 现就组织胞浆菌病的流行病学、临床特征、诊断及治疗等诊治进展作一综述。

关键词

组织胞浆菌, 肺组织胞浆菌病, 播散型, 诊断, 治疗

Progress in the Diagnosis and Treatment of Histoplasmosis

Liyun Huang¹, Jianyong Lin^{2*}

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

Histoplasma is widely present in the natural environment and primarily infects immunocompromised individuals. The disease typically causes pulmonary infection, which can progress to the disseminated form in severe cases, involving multiple organs throughout the body. In China, it is mainly prevalent in southern regions, with an increasing incidence. Early diagnosis and treatment are challenging. To avoid missed diagnosis and misdiagnosis, this review summarizes the recent advances in the epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment of histoplasmosis.

*通讯作者。

文章引用: 黄丽云, 林剑勇. 组织胞浆菌病的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1861-1868.

DOI: 10.12677/acm.2025.1561925

Keywords

***Histoplasma*, Pulmonary Histoplasmosis, Disseminated, Diagnosis, Treatment**

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

组织胞浆菌常引起肺部疾病, 该病通常认为是机会性感染疾病, 特别是免疫缺陷、免疫低下等人群易感染, 甚至引起多器官功能衰竭。一般为自限性疾病, 但近年来免疫功能正常的病例报道逐渐增多, 并发展成播散型组织胞浆菌病, 该病具有非特异性及高度变异, 在临床上难以诊断, 容易漏诊、误诊。本文主要介绍组织胞浆菌病的病原学及分类、流行病学、发病机制、易感人群、临床表现、实验室检查、治疗和预后, 整合相关研究成果及诊治发展, 旨在提高临床医师对组织胞浆菌的认识及重视, 提供临床参考, 从而降低漏诊率, 提高患者生存率。

2. 病原学及分类

组织胞浆菌病为荚膜组织胞浆菌引起的真菌性疾病, 传统上的菌属可分为三种, 杜波氏变种(*Histoplasma capsulatum* var *dubossii*)和荚膜变种(*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*)、法西米诺变种(*H. capsulatum* var. *farciminosum*)。研究发现杜波氏变种、荚膜变种能够引起人类发病, 前者在中非及西非地区较为普遍, 主要累及皮肤、骨骼、皮下组织, 症状较轻, 罕见发展为播散型。后者则分布于世界各地, 主要引起肺部疾病, 也可扩散到其他脏器, 如肝脏、脾脏等, 在病原学上两个变种的差异主要表现在酵母细胞的大小[1]-[3]。组织胞浆菌的分类至今仍在探索中, 随着分子技术的不断发展, 通过多位点序列分型(MLST)将组织胞浆菌分为 8 个分支: 北美分支 1 和 2 (NAm 1 和 NAam 2), 拉丁美洲分支 A 和 B (LAm A 和 LAm B), 欧亚、荷兰、澳大利亚和非洲, 以及由巴拿马分离株组成的独特谱系(H81), 更有研究者将 MLST 扩展到更大的分离株集, 并确定了美国的两个集群可能代表独特的物种, 其他物种可能在遗传学存在差异[4] [5]。据目前研究表明组织胞浆菌与其他真菌相比, 有更多的谱系(未被命名)或隐僻种类未被发现, 根据全基因组序列提示至少存在五个不同的物种并重新命名, 即 NAam 1 (*H. mississippiense* 物种)、NAam 2 (*H. ohioense* 物种)、LAm A (*H. suramericanum* 物种)、巴拿马谱系 H81 (*H. capsulatum sensu stricto* 物种)和非洲, 并且这些物种之间基因都是独立的, 并被证实在毒力、抗药性和地理表现具有差异性[3]。虽然将组织胞浆菌分为不同分支/物种的研究数据众多, 但物种命名并未严格遵循《国际植物学命名法典》的规定, 尚未接受为有效的物种[6]。2022 年, Jofre GI 和其同事发现了印度组织胞浆菌谱系, Taylor ML 等人提出组织胞浆菌至少有 14 个系统发育的物种分布在世界范围内, 这些发现也证明了组织胞浆菌的遗传多样性[7] [8]。在了解遗传学多样性、真菌毒力、药耐及敏感性、地理位置与物种的基因关联, 仍需要进一步研究[8]。组织胞浆菌为热二态真菌, 这是一种在鸟类和蝙蝠排泄物污染的土壤中发现的真菌, 在环境中以霉菌形式存在, 会在 37℃ 下转化为酵母形式[9]。该病菌生活在特定地区的土壤、植被、洞穴或动物中, 可分为大分子孢子、微分生孢子两种类型, 会在特定环境下会产生微分生孢子, 孢子随呼吸道吸入后被肺泡巨噬细胞摄入, 这些孢子会在体温下转化, 形成直径为 2 μm 至 5 μm 的单细胞酵母, 这是主要的体内寄存方式[10]。

3. 流行病学

荚膜组织胞浆菌分布于热带、亚热带和温带地区, 通常为地方性疾病, 主要位于美国的俄亥俄河和密西西比河河谷, 在一项调查中该地区人群中 90% 以上皮肤试验呈阳性, 表明既往感染或暴露于该病原体中[11][12]。随着社会的发展, 人口流动性大, 除传统地区外, 感染的地理位置逐渐扩大, 如欧洲意大利、中美洲(厄瓜多尔、委内瑞拉)和南美洲、西非(刚果和津巴布韦)、南非、东南亚(印度、马来西亚)和澳大利亚等国家也出现散发病例[13]。该病于 1905 年在巴拿马首先发现, 中国首次的病例报道于 1995 年广东省确诊, 患者为新加坡归国的华侨[14][15]。目前中国的感染率出现明显的上升趋势, 研究发现中国地区组织胞浆菌皮肤试验阳性的患病率从 6% 上升至 50% [16][17]。Xingyao Liu 等人回顾 2000 至 2024 年间中国大陆报告的组织胞浆菌病病例, 同 1990 至 2011 年报告的病例相比, 病例增多了 228 例[18]。既往统计大多数病例来自长江流域地区, 但目前最新的流行病学显示, 长江流域(云南、湖北、江苏)的病例逐渐下降, 南部地区气候潮湿、温热, 病例逐渐增多, 如广东, 其中有 13.8% 的病例被确诊[19][20]。根据临床病例报告及全球组织胞浆菌素皮肤试验报告, 组织胞浆菌的感染远比我们想象更广泛, 除了蝙蝠、鸟类因素外, 其他自然环境因素, 如暴风, 都可能导致空气中菌丝孢子的传播[7]。在中国, 因旅游流动人口大, 除了流行地区外, 对于新发现的病例很难追溯到疾病的起源。可以说组织胞浆菌在全球人群中普遍存在, 是全世界最常见的全身性感染之一[21]。

4. 致病机制

人类感染是通过吸入环境中的微孢子, 当真菌侵入人体, 体内先天性反应中的免疫细胞, 如巨噬细胞和树突状细胞(DC), 通过受体识别吞噬病菌, 前者通过 CD11/CD18 整合素, 而后者则利用 VLA-5 识别[22]。这些受体调节细胞增值、激活激酶以及促炎症细胞因子的产生。微孢子被识别后, 在中性粒细胞、Th1 型细胞因子(IFN- γ GM-CSF 和 TNF- α)、各中细胞炎症因子的作用下抑制病菌、参与病原体的清除, 其中 CD4⁺ T 细胞在机体免疫组织胞浆菌起决定作用[22]-[24]。不同于其他真菌, 组织胞浆菌在肺巨噬细胞转化为酵母形式, 通过该形式形成免疫逃逸, 并在巨噬细胞或其他吞噬细胞存活和复制, 减少宿主细胞的先天免疫反应, 从而引起肺部或全身疾病[7][25][26]。该菌可在巨噬细胞内处于休眠状态, 对免疫功能低下的个体可重新激活感染。组织胞浆菌首先引起肺部感染, 起初常被误诊为社区获得性肺炎或肺结核(TB), HIV/AIDS 感染者、使用免疫制剂或器官移植等免疫低下者, 会通过酵母的形式通过淋巴结, 感染至远处器官(肝和脾), 引起全身重度感染, 导致器官功能衰竭, 甚至危及生命。

真菌细胞壁中 α -(1,3)-葡聚糖是一种毒力因子, 这种多糖位于组织胞浆菌酵母细胞(但不是菌丝)的外表面, 它可以使病菌逃脱先天免疫 β -葡聚糖受 dectin-1 识别, 即使有些分离株在缺乏该多糖的情况下仍保持毒力[27]-[30]。在 *H. capsulatum* 中, 目前已知 RYP 家族的蛋白质 Ryp1、Ryp2、Ryp3 和 Ryp4、组氨酸激酶 Drk1、Sod3、CatB、CatP、HSP60 系列、Ctr3、PCK1、CD11、CD18、半胱氨酸、巯基化合物和细胞外囊泡等毒力因子及调节因子, 在机体内环境发挥重要作用, 其中细胞外囊泡(EV)作为一种新的毒力因子, 它们参与疾病发展, 但人们对其生物学作用所知甚少[31]。荚膜组织胞浆菌营养的获取, 依赖于巨噬细胞内糖异生产生的碳源, 它们也可以使用氨基酸作为非碳水化合物碳源[31][32]。在应对宿主营养免疫中, 除了能在缺少微量元素(铁、锌、铜)元素环境中生存, 还能合成除硫胺素外的所有必需维生素来抵消吞噬体缺乏营养的环境[30]。目前研究表明, 组织胞浆菌仅知道少数的毒力因子, 关于如何在宿主细胞定植、酵母形式的转变、免疫逃逸及调节因子在内环境中具体发挥的作用, 仍需进一步探讨。

5. 易感人群

研究发现在野生动物中, 如啮齿及哺乳动物(蝙蝠、熊、猴子)和家畜(狗、猫、羊、牛和马), 曾均在

胃肠道内容物及组织器官中发现组织胞浆菌病原体, 这表明农民、家禽饲养者、以及经常前往蝙蝠出没洞穴的人, 更容易感染组织胞浆菌。一项研究调查显示, 从 1938 年至 2013 年期间, 在美国多个州和波多黎各领土上报告了 100 多起疫情, 涉及约 3000 例病例, 约 70% 以上的病例与环境的存在鸟类、蝙蝠或其粪便高度相关, 40% 以上病例与工作场所暴露相关, 如拆迁、维护的建筑工人, 也是感染疾病的危险因素[9]。在墨西哥, 组织胞浆菌病被认为是一种职业病, 尤其是矿工、农民、家禽饲养员、地质学家、洞穴学家、人类学家和生物学家这类人群, 都是感染病菌的危险因素[33]。HIV 感染者, 尤其是 CD4 计数低于 150 个细胞/ μL 的患者, 感染重度组织胞浆菌病的风险更高, 通常会导致播散型疾病[34]。在拉丁美洲, 组织胞浆菌是 HIV 感染者最普遍的机会性感染之一, 死亡率高达 30%, 而巴西的 AIDS 患者中, 可能患有组织胞浆菌发病率约高达 5%, 死亡率为 26.2% 至 47.4% [35] [36]。组织胞浆菌也发生在患有免疫抑制的人体, 如自身免疫性疾病、慢性肺阻塞性疾病、心脏病、糖尿病、长期使用生物制剂、器官移植等患者。免疫功能正常的人可能会在翻耕土壤、参观洞穴、清理旧建筑、旧房子或在鸟类栖息地, 甚至砍伐树木时感染这种疾病, 因此农民和园林绿化者是主要受害群体[5]。

6. 临床表现

通常认为组织胞浆菌主要引起肺部疾病, 有无症状则是取决于吸入真菌的数量、毒力、人体免疫情况。其临床表现广泛缺乏特异性, 可从轻微的肺部症状到严重全身感染, 根据病原菌与宿主免疫结果可表现为三种类型: 一、急性肺组织胞浆菌病; 二、慢性肺组织胞浆菌病; 三、播散型组织胞浆菌病。

7.1. 急性肺组织胞浆菌病(APH)

该类型通常无症状, 多为自限性疾病, 尤其是在免疫功能正常的人群。患者在吸入大量的病原体 7 至 21 天后, 大多表现为流感样症状, 如发热、咳嗽、疲劳、呼吸急促、胸痛、出汗、体重减轻、头痛和胃肠道不适等症状, 大多数患者会在 1 月内好转, 常常与细菌性肺炎、肺结核难以鉴别[13] [37]。值得注意的是在感染期间引起胸膜疾病较罕见, 相反心包炎相关疾病则较多见, 多数病例报道表明约 6% 的会发展为急性心包炎可伴有心包积液, 约 5% 的患者会出现急性风湿病和/或皮肤病表现[13] [38]-[40]。影像学表现可有斑片弥漫性型、结节型、粟粒型、淋巴结型和混合型, 伴或不伴纵隔和/或肺门淋巴结肿大, 影像学表现多样性与患者自身免疫状态及暴露条件有关[41]。

7.2. 慢性肺组织胞浆菌病(CPH)

慢性肺组织胞浆菌病是一种长期频繁接触荚膜组织胞浆菌引起的慢性疾病, 该类型常好发于老年人, 其临床症状与其他微生物感染相似, 患者可表现为咳嗽、咳痰、咯血、胸痛和呼吸困难, 肺外表现有疲劳、发热、盗汗、厌食和体重减轻[23]。该类型可损害肺实质, 出现胸膜增厚、纤维化和进行性空洞。慢性空洞型组织胞浆菌病(CCPH)好发于肺尖, 难以和空洞型肺结核、侵袭性曲霉菌鉴别, CCPH 多发生在有肺大疱或支气管扩张结构变异的慢性阻塞性肺病(COPD)患者中, 但也并非所有患者都有 COPD 病史, 而非空洞 CPH 影像学上表现为结节、浸润、实变、和纵隔淋巴结肿大[42] [43]。

7.3. 播散型组织胞浆菌病(DH)

DH 是最严重的一种类型, 在免疫功能正常的个体较为罕见, 常发生于免疫缺陷病人, 如 ARDS、器官移植、长期服用免疫抑制等, 其特点是起病急、进展快、死亡率高、诊断及治疗难度大。病原体可感染至全身器官, 临床表现多样缺乏特异性, 可有发热、厌食、体重减轻等全身表现, 可累及皮肤病变、肝脏、脾脏、中枢神经系统、肾上腺皮质、胃肠道组织、骨髓, 伴有肝、脾、淋巴结肿大、皮疹等, 也可引起严重者并发症, 如噬血组织细胞增多症[42] [44]。胸部影像学还可显示肺结节或淋巴结肿大、肺实变等

不典型影像学。

8. 实验室诊断

8.1. 真菌培养

真菌培养是诊断的金标准, 包括从血液、痰液或组织样本中分离微生物。组织胞浆菌丝期生长有可能长达 8 周, 这也表明了真菌培养时间长, 其敏感性会受到临床表现、免疫状态、疾病的轻重影响。DH (74%) 的敏感性高于 APH 的敏感性(42%), 在 HIV/AIDS 患者中, 呼吸道培养可能高达 90% 呈阳性, 血培养可能高达 50% 呈阳性[23] [34] [45]。真菌培养过程复杂、时间长, 在临床上不适用于早期诊断。

8.2. 直接显微镜和组织病理学

组织中找到酵母细胞是诊断组织胞浆菌病的金标准, 镜下的酵母呈卵形, 大小约 2~5 μm , 薄壁或厚壁窄基部出芽, 通常位于巨噬细胞和组织细胞中, 干酪性或非干酪性肉芽肿是组织胞浆菌病的典型表现, 该表现无特异性, 容易误诊为其他菌属, 属于侵入性操作, 对专业技术人员要求高。该方法对肺型组织胞浆菌病的敏感性较低, 对体内真菌含量高者诊断率高, 如严重的 DH [34]。

8.3. 抗原检测

抗原检测具有较高的灵敏度和特异性, 并有监测治疗效果的优点, 在流行地区已成为早期诊断主要方法。尿液检测比血清检测阳性率高, 两者结合共同检测会提高阳性率。抗原检测也用于其他体液, 包括 BAL 液和脑脊液(CSF), 对于肺组织胞浆菌、组织胞浆菌脑膜炎中, BAL 液、CSF 可作为诊断的辅助工具, 减少漏诊。目前有三种酶免疫测定法: MiraVista EIA、IMMY EIA 和 cHGEI IMMY, 前两种应用更广泛。这三种方法在 HIV 感染者的播散型组织胞浆菌病中, 其尿液抗原检测敏感性 & 特异性高达 90% 以上[46]。抗原检测在 DH 诊断阳性率最高, 其次是 APH、CPH, 亚急性组织胞浆菌病最低, 但容易与芽生菌病或副球孢子菌病产生交叉反应, 出现假阳性[13] [34] [47]。

8.4. 抗体检测

血清抗体可在感染后 4~8 周产抗体, 并可能持续数年, 抗体滴度下降缓慢, 不适用于早期诊断和治疗评估。目前该检查有三种方法: 包括免疫扩散(ID)、补体结合(CF)和酶免疫测定(EIA), 前两种比较常用。ID 在 75~80% 患者中, 无法区分急性感染和既往感染, CF 抗体滴度出现 4 倍, 或 $\geq 1: 32$ 提示近期感染, EIA 抗体检测阳性率更高于 ID 和 CF [13] [34] [47]。抗体检测在免疫功能极低的患者诊断意义不大, 在 CPH 阳性率更高, 在组织胞浆菌脑膜炎中, 血清抗体检测阳性率高, 其中一种检测方法存在抗体可明确诊断[34]。

8.5. 分子检测

PCR 检测缩短了诊断时间, 有研究表明 PCR 对荚膜组织胞浆菌, 有 100% 的敏感性和 100% 的特异性。但根据核酸靶点的不同, 测试的组织/液体也不同, 缺乏统一标准化, 因此目前没有获得美国 FDA 批准的检测。随着新技术的不断发展, 在临床上无创检测仍然是首选诊断手段, PCR 检测的进一步研究和标准化可能在未来会更广泛使用。目前宏基因组下一代测序(mNGS), 广泛用于病原学诊断, 在 DH 阳性率高, 是一种补充诊断的方法。

9. 治疗和预后

根据 2007 年传染病学会(IDSA)制定了组织胞浆菌病治疗指南, 症状小于 4 周的 APH 不需要治疗,

CPH 和严重 APH、DH 要接受抗真菌治疗[13][23][48]。针对免疫功能正常的个体, 对于轻度和中度的 APH、CPH、DH, 首选一线药物伊曲康唑, 伏立康唑和泊沙康唑作为次选用药[31][42]。根据上述诊疗指南, 在轻度或中感染的患者中, 对于需要治疗的 APH 治疗可持续 3 个月, CPH、DH 治疗可长达 12 个月, CCPH 疗程甚至长达需要 24 个月。中重度和重度感染的患者, 首选对肾毒性较小的脂质体两性霉素 B 静脉滴注, 若使用两性霉素 B 脱氧胆酸盐, 应预防肾损伤, 静脉滴注 1~2 周, 待症状改善后改用口服伊曲康唑至少 12 个月。在治疗期间应进行血药浓度、肾功能、电解质等监测, 确保药物疗效, 是否停用抗真菌药应结合胸部病灶、抗体滴度、抗原检测进行综合评估。

当肺组织胞浆菌病有并发症时如心包炎关节炎、关节痛、纵膈淋巴结炎、肉芽肿等大多不需要抗真菌治疗, 使用非甾体类药物即可, 根据症状及是否使用皮质醇决定抗真菌药物治疗, 对于引起气道、血管阻塞等可视情况手术治疗[48]。根据 2020 年 WHO 制定的 HIV 感染者播散型组织胞浆菌病的诊断和管理指南, 这类人群缩短疗程以 CD4 细胞计数大于 200 个细胞/mm³ 和临床症状消退为标准, 对于复发的患者应重新开始治疗, 对于免疫功能无法恢复的, 可终生服用伊曲康唑。CNS 组织胞浆菌病是一种难治性疾病, 其予药物治疗到脑脊液及抗原正常[48]。

现在根据一项研究发现, 播散型组织胞浆菌病并发 HIV/AIDS 和噬血细胞增多症的患者, 予抗真菌和类固醇联合治疗大大改善患者的病情[49]。在一项临床试验中, 证明了患有播散型组织胞浆菌病的 AIDS 患者可以用单次高剂量脂质体两性霉素 B (10 mg/kg), 并且能够缩短及简化疗程[50]。该病在免疫功能正常的个体治疗效果总体预后良好。研究表明, 高龄患者或出现严重并发症者死亡率较高, 对于合并有糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等患者, 预后较差[42]。

10. 总结

综上所述, 我们了解到组织胞浆菌病不仅在临床表现及影像学上缺乏特异性, 且在检测时间周期较长及标本易污染等因素下, 导致临床医师容易漏诊、误诊和延误治疗。在我国对于组织胞浆菌病研究较少, 诊断困难, 抗原检测未普遍在所有地区适用, 新的诊断技术并未得到统一标准化。因此我们更应高度关注高危人群, 做到早检测、早诊断、早治疗, 避免漏诊误诊, 缩短治疗周期, 改善预后。

参考文献

- [1] Araúz, A.B. and Papineni, P. (2021) Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, **35**, 471-491. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.011>
- [2] Venâncio de Barros, A., Sousa Gonçalves, F., Mendonça, L., Carvalho, D. and Melo Cristino, J. (2025) *Histoplasma capsulatum* Var. *duboisii*: A Case of Histoplasmosis 50 Years after the Exposure. *Cureus*, **17**, e77854. <https://doi.org/10.7759/cureus.77854>
- [3] Sepúlveda, V.E., Rader, J.A., Li, J., Goldman, W.E. and Matute, D.R. (2024) Phenotypic Characterization of Cryptic Species in the Fungal Pathogen *Histoplasma*. *mSphere*, **9**, e924. <https://doi.org/10.1128/msphere.00009-24>
- [4] Kasuga, T., White, T.J., Koenig, G., McEwen, J., Restrepo, A., Castañeda, E., et al. (2003) Phylogeography of the Fungal Pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Molecular Ecology*, **12**, 3383-3401. <https://doi.org/10.1046/j.1365-294x.2003.01995.x>
- [5] Teixeira, M.D.M., Patané, J.S.L., Taylor, M.L., Gómez, B.L., Theodoro, R.C., de Hoog, S., et al. (2016) Worldwide Phylogenetic Distributions and Population Dynamics of the Genus *Histoplasma*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **10**, e0004732. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004732>
- [6] Lockhart, S.R., Toda, M., Benedict, K., Caceres, D.H. and Litvintseva, A.P. (2021) Endemic and Other Dimorphic Mycoses in the Americas. *Journal of Fungi*, **7**, Article 151. <https://doi.org/10.3390/jof7020151>
- [7] Taylor, M.L., Reyes-Montes, M.D.R., Estrada-Bárceñas, D.A., Zancopé-Oliveira, R.M., Rodríguez-Arellanes, G. and Ramírez, J.A. (2022) Considerations about the Geographic Distribution of *Histoplasma* Species. *Applied and Environmental Microbiology*, **88**, e201021. <https://doi.org/10.1128/aem.02010-21>
- [8] Jofre, G.I., Singh, A., Mavengere, H., Sundar, G., D'Agostino, E., Chowdhary, A., et al. (2022) An Indian Lineage of

- Histoplasma* with Strong Signatures of Differentiation and Selection. *Fungal Genetics and Biology*, **158**, Article 103654. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2021.103654>
- [9] Benedict, K. and Mody, R.K. (2016) Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. *Emerging Infectious Diseases*, **22**, 370-378. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151117>
 - [10] Guarner, J. and Brandt, M.E. (2011) Histopathologic Diagnosis of Fungal Infections in the 21st Century. *Clinical Microbiology Reviews*, **24**, 247-280. <https://doi.org/10.1128/cmr.00053-10>
 - [11] Edwards, L.B., Acquaviva, F.A., Livesay, V.T., et al. (1969) An Atlas of Sensitivity to Tuberculin, PPD-B, and Histoplasmin in the United States. *American Review of Respiratory Disease*, **99**, 1-132.
 - [12] Manos, N.E., Ferebee, S.H. and Kerschbaum, W.F. (1956) Geographic Variation in the Prevalence of Histoplasmin Sensitivity. *Diseases of the Chest*, **29**, 649-668. <https://doi.org/10.1378/chest.29.6.649>
 - [13] Akram, S.M. and Koirala, J. (2025) Histoplasmosis. Statpearls Publishing.
 - [14] 王葵, 陈斌, 杜帅先, 等. 慢性乙型病毒性肝炎合并组织包浆菌病 1 例及文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2): 162-165.
 - [15] 吴颖, 李国红, 吴政光. 肺组织胞浆菌病的影像表现特征与鉴别[J]. 罕见疾病杂志, 2018, 25(3): 21-22.
 - [16] Zhao, B., Xia, X., Yin, J., et al. (2001) Epidemiological Investigation of *Histoplasma capsulatum* Infection in China. *Chinese Medical Journal*, **114**, 743-746.
 - [17] Randhawa, H.S. (1970) Occurrence of Histoplasmosis in Asia. *Mycopathologia et Mycologia Applicata*, **41**, 75-89. <https://doi.org/10.1007/bf02051485>
 - [18] Liu, X., Zhao, Z. and Zong, Z. (2024) Precise Geographical Distribution and Call for Accurate Identification of Histoplasmosis Cases in China. *The Lancet Microbe*, **5**, Article 100943. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.07.006>
 - [19] Pan, B., Chen, M., Pan, W. and Liao, W. (2012) Histoplasmosis: A New Endemic Fungal Infection in China? Review and Analysis of Cases. *Mycoses*, **56**, 212-221. <https://doi.org/10.1111/myc.12029>
 - [20] Chen, L., Hu, D., Zhang, C., Wu, T., Cheng, X., Hagen, F., et al. (2023) Histoplasmosis: An Epidemiological and Clinical Update in China, Review and a Case Report. *Mycology*, **15**, 101-109. <https://doi.org/10.1080/21501203.2023.2259934>
 - [21] Silva, D.L., Peres, N.T.A. and Santos, D.A. (2025) Key Fungal Coinfections: Epidemiology, Mechanisms of Pathogenesis, and Beyond. *mBio*, **16**, e56225. <https://doi.org/10.1128/mbio.00562-25>
 - [22] Gildea, L.A., Morris, R.E. and Newman, S.L. (2001) *histoplasma capsulatum* Yeasts Are Phagocytosed via Very Late Antigen-5, Killed, and Processed for Antigen Presentation by Human Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **166**, 1049-1056. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.2.1049>
 - [23] Kauffman, C.A. (2007) Histoplasmosis: A Clinical and Laboratory Update. *Clinical Microbiology Reviews*, **20**, 115-132. <https://doi.org/10.1128/cmr.00027-06>
 - [24] Horwath, M.C., Fecher, R.A. and Deepe, G.S. (2015) *Histoplasma capsulatum*, Lung Infection and Immunity. *Future Microbiology*, **10**, 967-975. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.25>
 - [25] Tobón, A.M. and Gómez, B.L. (2021) Pulmonary Histoplasmosis. *Mycopathologia*, **186**, 697-705. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00588-4>
 - [26] Ray, S.C. and Rappleye, C.A. (2019) Flying under the Radar: *Histoplasma capsulatum* Avoidance of Innate Immune Recognition. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **89**, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.03.009>
 - [27] Sepúlveda, V.E., Williams, C.L. and Goldman, W.E. (2014) Comparison of Phylogenetically Distinct *Histoplasma* Strains Reveals Evolutionarily Divergent Virulence Strategies. *mBio*, **5**, e1314-e1376. <https://doi.org/10.1128/mbio.01376-14>
 - [28] Rappleye, C.A., Eissenberg, L.G. and Goldman, W.E. (2007) *Histoplasma capsulatum* α -(1,3)-Glucan Blocks Innate Immune Recognition by the β -Glucan Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 1366-1370. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609848104>
 - [29] San-Blas, G., San-Blas, F. and Serrano, L.E. (1977) Host-Parasite Relationships in the Yeastlike Form of *Paracoccidioides Brasiliensis* Strain IVIC Pb9. *Infection and Immunity*, **15**, 343-346. <https://doi.org/10.1128/iai.15.2.343-346.1977>
 - [30] Beyhan, S. and Sil, A. (2019) Sensing the Heat and the Host: Virulence Determinants of *Histoplasma capsulatum*. *Virulence*, **10**, 793-800. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1663596>
 - [31] Valdez, A.F., Miranda, D.Z., Guimarães, A.J., Nimrichter, L. and Nosanchuk, J.D. (2022) Pathogenicity & Virulence of *histoplasma capsulatum*—A Multifaceted Organism Adapted to Intracellular Environments. *Virulence*, **13**, 1900-1919. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2137987>
 - [32] Shen, Q., Ray, S.C., Evans, H.M., Deepe, G.S. and Rappleye, C.A. (2020) Metabolism of Gluconeogenic Substrates by an Intracellular Fungal Pathogen Circumvents Nutritional Limitations within Macrophages. *mBio*, **11**, 1-19. <https://doi.org/10.1128/mbio.02712-19>

- [33] Muñoz, B., Martínez, M.Á., Palma, G., Ramírez, A., Frías, M.G., Reyes, M.R., *et al.* (2010) Molecular Characterization of *Histoplasma capsulatum* Isolated from an Outbreak in Treasure Hunters. *BMC Infectious Diseases*, **10**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-264>
- [34] Schmidt, T.E., Vieceli, T., Damasceno, L.S., Kimuda, S., Pasqualotto, A.C. and Bahr, N.C. (2025) Evolving Epidemiology, Improving Diagnostic Tests and Their Importance for the Correct Diagnosis of Histoplasmosis. *Journal of Fungi*, **11**, Article 196. <https://doi.org/10.3390/jof11030196>
- [35] Muniz, M.D.M., Pizzini, C.V., Peralta, J.M., Reiss, E. and Zancopé-Oliveira, R.M. (2001) Genetic Diversity of *Histoplasma capsulatum* Strains Isolated from Soil, Animals, and Clinical Specimens in Rio De Janeiro State, Brazil, by a PCR-Based Random Amplified Polymorphic DNA Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 4487-4494. <https://doi.org/10.1128/jcm.39.12.4487-4494.2001>
- [36] de Menezes, M.L.P., Cruz, K.S., Ogusku, M.M., da Silva, B.K.N.I., Alves, M.J., Grisolia, M.E., *et al.* (2024) Histoplasmosis in HIV/AIDS Patients in Amazonas, Northern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, **55**, 1331-1337. <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01277-2>
- [37] Staffolani, S., Buonfrate, D., Angheben, A., Gobbi, F., Giorli, G., Guerriero, M., *et al.* (2018) Acute Histoplasmosis in Immunocompetent Travelers: A Systematic Review of Literature. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 673. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3476-z>
- [38] Qureshi, N.Q., Foley, J., Mufarrih, S.H. and Kazimuddin, M. (2024) Pericardial Effusion in an Immunocompetent Host—A Unique Presentation of Histoplasmosis. *Journal of Cardiology Cases*, **29**, 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2023.10.002>
- [39] 刘雪艳, 李春华, 舒伟强, 等. 急性肺组织胞浆菌病 CT 表现[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(11): 1643-1647.
- [40] Sizemore, T.C. (2013) Rheumatologic Manifestations of Histoplasmosis: A Review. *Rheumatology International*, **33**, 2963-2965. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2816-y>
- [41] 刘雪艳, 李春华, 吕圣秀. 急性肺组织胞浆菌病 CT 影像学表现[C]//中国防痨协会. 第 33 届全国学术大会暨中国防痨科技奖颁奖大会论文集汇编. 2021: 516.
- [42] Babariya, H., Gaidhane, S.A., Acharya, S. and Kumar, S. (2024) Coccidioidomycosis and Histoplasmosis in Immunocompetent Individuals: A Comprehensive Review of Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Cureus*, **16**, e68375. <https://doi.org/10.7759/cureus.68375>
- [43] Soeroso, N.N., Siahaan, L., Khairunnisa, S., Anggriani, R.A.H., Aida, A., Eyanoer, P.C., *et al.* (2024) The Association of Chronic Pulmonary Aspergillosis and Chronic Pulmonary Histoplasmosis with MDR-TB Patients in Indonesia. *Journal of Fungi*, **10**, Article 529. <https://doi.org/10.3390/jof10080529>
- [44] Alves, D.A., Trêpa, J., Sousa-Baptista, J., Pereira-Vaz, J. and Tomé, R. (2025) Disseminated Histoplasmosis as a Presentation of Advanced HIV-1 Infection in a Non-Endemic Country. *Cureus*, **17**, e78571. <https://doi.org/10.7759/cureus.78581>
- [45] Azar, M., Bahr, N., Loyd, J., Hage, C. and Wheat, L. (2015) Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **36**, 729-745. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562899>
- [46] Martínez-Gamboa, A., Niembro-Ortega, M.D., Torres-González, P., Santiago-Cruz, J., Velázquez-Zavala, N.G., Rangel-Cordero, A., *et al.* (2021) Diagnostic Accuracy of Antigen Detection in Urine and Molecular Assays Testing in Different Clinical Samples for the Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Patients Living with HIV/AIDS: A Prospective Multicenter Study in Mexico. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **15**, e0009215. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009215>
- [47] Azar, M.M. and Hage, C.A. (2017) Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **55**, 1612-1620. <https://doi.org/10.1128/jcm.02430-16>
- [48] Wheat, L.J., Freifeld, A.G., Kleiman, M.B., Baddley, J.W., McKinsey, D.S., Loyd, J.E., *et al.* (2007) Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **45**, 807-825. <https://doi.org/10.1086/521259>
- [49] Animalu, C., Singh, N., Guice, K.C. and Maner, K. (2025) Febrile Pancytopenia and Hemophagocytosis from Disseminated Histoplasmosis in HIV/AIDS Patients: Two Cases and a Review of Combined Antifungal and Steroid Therapy. *Case Reports in Infectious Diseases*, **2025**, Article 2623694. <https://doi.org/10.1155/crdi/2623694>
- [50] Pasqualotto, A.C., Lana, D.D., Godoy, C.S.M., Leitão, T.D.M.J.S., Bay, M.B., Damasceno, L.S., *et al.* (2023) Single High Dose of Liposomal Amphotericin B in Human Immunodeficiency Virus/Aids-Related Disseminated Histoplasmosis: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, **77**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad313>