



耳念珠菌致病及耐药机制的研究进展

赵伟娜, 张冰, 王启明*

河北大学生命科学学院, 保定 071002

* 联系人, E-mail: wamgqm@hbu.edu.cn

收稿日期: 2021-04-20; 接受日期: 2021-05-25; 网络版发表日期: 2021-09-14

国家自然科学基金(批准号: 31770018, 31961133020)资助

摘要 耳念珠菌(*Candida auris*), 又称耳道假丝酵母, 是2009年被发现的一种病原真菌, 有“超级真菌”之称, 特点是较难在临床中鉴别、易在患者皮肤中定植, 大多数菌株在医疗环境中可以持久生存, 具有多重耐药性等, 致使临床病症难以治疗及流行难以控制。耳念珠菌对三类主要的抗真菌药物——唑类药物、多烯类药物和棘白菌素类药物通常都具有单一或多重耐药性, 且耐药性程度不尽相同, 这大大增加了临床治疗的难度。耳念珠菌在过去十年中迅速流行, 在世界多地引发了重大的感染疫情, 对全球的公共卫生健康造成了严重的威胁。本文主要阐述了耳念珠菌的致病和耐药机制。

关键词 耳念珠菌, 多重耐药性, 生物膜, *ERG11*

耳念珠菌(*C. auris*)是在2009年从一位日本女性患者的外耳道中发现的病原真菌^[1], 至今为止, 该酵母菌已经在除南极洲以外其他六大洲的40多个国家被报道^[2]。耳念珠菌感染可以发生在各个年龄段的人群, 其中在老年人中最为常见, 新生儿和儿童也偶有感染^[3-5]。耳念珠菌常见的宿主可以分为三类: 一是患有严重免疫缺陷疾病或自身免疫能力较弱的人群, 二是开放性手术患者或侵入性导管使用患者, 三是使用广谱抗菌药物治疗的人群^[6]。研究表明, 耳念珠菌可以引起多种侵袭性感染, 包括血液感染、尿路感染、皮肤感染和下呼吸道感染, 尤其容易感染患有严重糖尿病、肾脏病等疾病的患者^[6]。尽管耳念珠菌首先在外耳道内发现, 但是它可以在患者的皮肤表面长期定植, 通常定植在腋窝、腹股沟和鼻孔处^[7]; 其在医疗保健

环境中也可以长时间存活, 如在医疗设备、病床、地板等处都可以持久生存, 对常见的医疗消毒剂具有很高的耐受力, 所以容易造成传播, 常常导致耳念珠菌在医院内爆发感染^[6]。耳念珠菌具有耐热性, 其最适生长温度为37℃, 在40℃和42℃下仍然可以生长^[8]; 此外, 对高盐浓度的耐受性也是耳念珠菌的一个重要特征^[6]。在临床治疗方面, 大多数耳念珠菌具有多重耐药性, 其中包括三大类主要的抗真菌药物——唑类药物、多烯类药物和棘白菌素类药物。因此, 耳念珠菌感染的治愈难度高, 给临床治疗带来了严峻挑战。追溯耳念珠菌的鉴定历史发现, 2009年以前几乎未见报道, 迄今为止发现最早的耳念珠菌分离物是在1996年^[9], 尽管当时研究显示该菌可能是一种新出现的致病性真菌, 但是关于其能够在短期内迅速广泛感染人类的原因尚不清

引用格式: 赵伟娜, 张冰, 王启明. 耳念珠菌致病及耐药机制的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1254-1263

Zhao W N, Zhang B, Wang Q M. Mechanisms of pathogenesis and drug resistance in *Candida auris* (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1254-1263, doi: [10.1360/SSV-2021-0230](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0230)

楚. 基因组分析显示, 在过去的400年里, 除了南极洲以外的六大洲的不同地理位置几乎同时出现了耳念珠菌的不同谱系^[10], 主要分为四个分支: 南亚分支(I), 东亚分支(II), 南非分支(III)和南美分支(IV)^[11,12]. 全基因组分析表明, 不同的分支之间基因组多样性差别很大, 差异多达数十万个碱基对, 但每个分支内的基因组序列差别较小, 多为近亲克隆菌株. 近来, Chow等人^[13]报道了第五个分支——伊朗分支(V). 为实现对耳念珠菌的感染与传播控制首先必须要了解其致病及耐药机制, 以及相关的传播途径, 进而为采取适当的治疗和控制措施提供理论支持.

1 耳念珠菌的鉴定

病原体的准确鉴定是任何传染病治疗的前提条件, 及时准确的诊断才能保证实施最快的合理治疗, 并有效控制进一步传染的风险, 从而降低传染性疾病在环境中爆发的机会^[14]. 耳念珠菌在表型及生理生化方面与其他念珠菌具有普遍的相似性, 因此导致其在临床诊断过程中容易被误诊. 因此该真菌感染的诊断需要使用相对特殊的生化检测或分子生物学检测手段, 例如, 基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)检测特异性蛋白或基于核糖体内转录间隔区(internally transcribed spacer, ITS)及28S rDNA(ribosomal DNA)D1/D2区的序列分析鉴定^[15].

虽然MALDI-TOF MS是一种鉴定耳念珠菌比较准确、快速的方法, 但其必须基于纯培养物, 并且可用于菌株特异性鉴定的蛋白质种类有限, 因此在实际应用中往往受到限制. 而通过对28S D1/D2区或ITS的rDNA测序, 可以快速实现对耳念珠菌的准确鉴定^[15]. 此外, Kordalewska等人^[16]还开发了一种基于实时荧光定量PCR(polymerase chain reaction)检测耳念珠菌的方法, 通过对熔融曲线的分析实现了耳念珠菌与希木龙念珠菌(*Candida haemulonii*), *Candida duobushaemulonii*, *Candida lusitanae*差异性鉴别. 耳念珠菌的特异引物对常见病原真菌和人类DNA都表现出极好的选择性, 这使得基于PCR的检测方法可用于拭子或其他临床标本的检测. 对28S D1/D2和ITS的rDNA序列和50个蛋白质序列的分析表明, 耳念珠菌属于*Can-*

*didia/Clavispora*分支中的Metschnikowiaceae家族^[1,8,12,17]. 耳念珠菌与白色念珠菌(*Candida albicans*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、希木龙念珠菌和*C. lusitanae*等其他念珠菌一样, 也是CTG分支中的一员, 这一分支中的物种将CTG密码子翻译为丝氨酸而非亮氨酸^[18,19]. 相比白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)等常见的致病真菌, 希木龙念珠菌与耳念珠菌亲缘关系较近, 是一种不常见的酵母类真菌^[20,21].

作为公共卫生预防与控制的一部分, 全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)在检测新的耳念珠菌方面发挥了重要作用^[22]. 为了更好地评估与其他念珠菌物种的亲缘关系和评估菌株之间的相似性, WGS还被应用于全球分离株的群体遗传研究^[23]. 基因组草图比较显示, 99.5%耳念珠菌基因组与之前测序的白色念珠菌、光滑念珠菌、*C. lusitanae*和酿酒酵母基因组有很大的差异, 这表明耳念珠菌在基因组水平上与其他念珠菌等真菌发生了很大分歧^[8].

2 耳念珠菌致病机制

研究表明, 出芽、黏附、生物膜的形成、磷脂酶和蛋白酶的产生都与念珠菌致病相关, 同样耳念珠菌也具有以上其他念珠菌的致病机制, 例如, 其分泌的酶类、产生的免疫抑制活性物质和生物膜形成都与其致病性相关(图1)^[6,24-26].

2.1 酶类致病因子

耳念珠菌的致病性多是其溶血素、酯酶和磷脂酶等对宿主的侵袭导致的, 它们参与宿主组织的降解和病原菌的繁殖. 分泌型蛋白酶是目前最常见的真菌毒性相关酶类, 胞外水解酶的产生是致病性念珠菌毒力的重要特征, 分泌型天冬氨酸蛋白酶(secreted aspartic acid protease, SAPs)是较为常见的致病性胞外水解酶^[6,27]. SAPs除具有分解宿主组织, 进而维持所需营养的作用外, 还具有维持和重塑细胞壁、形成多菌体生物膜、黏附宿主外部保护屏障、与宿主防御细胞相互作用, 水解宿主产生的抗体和补体分子、降解宿主蛋白酶抑制剂、干扰凝血和激肽的形成等作用^[28-30]. 白色念珠菌中具有10个SAPs家族的成员, 其中SAP4, SAP5和SAP6对白色念珠菌的毒性有重要的作用^[2,24],



图1 耳念珠菌致病相关毒力因子

Figure 1 Virulence factors associated with *C. auris* pathogenesis

热带念珠菌中至少具有4个编码SAPs的基因, 近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)含有14个潜在的SAPs基因^[2]。希木龙念珠菌可以分泌天冬氨酸蛋白酶和溶血酶等, 其最适温度为生理温度, 且在不同pH环境中活性较为稳定^[31]。耳念珠菌可以分泌蛋白酶, 但是分泌能力与菌株来源有关^[2]。此外, 念珠菌产生的SAPs的活性与环境温度有关。耳念珠菌和白色念珠菌在25℃、37℃和40℃条件下产生的SAPs都具有很高的活性, 当温度为42℃时, 耳念珠菌产生的SAPs仍然表现出较高的活性, 但白色念珠菌产生的SAPs活性显著降低, 表明在较高温度下耳念珠菌也可以保持较强的致病性^[32]。此外, 溶血素的产生有助于菌丝的延伸和侵入, 可以辅助实现耳念珠菌在宿主体内的定植^[25]。磷脂酶的作用主要体现在念珠菌生物膜的形成过程中破坏宿主细胞和辅助逃避免疫系统的攻击^[26], 有助于菌株对宿主细胞的黏附和入侵^[25]。耳念珠菌也能分泌磷脂酶, 但产生能力普遍弱于白色念珠菌, 其分泌磷脂酶的能力也与其分支、来源等有关^[25,33]。磷脂酶与耳念珠菌致病性的相关性尚不明确。

2.2 宿主免疫反应相关的致病因子

正常情况下, 中性粒细胞通过产生胞外杀菌网络

(neutrophil extracellular traps, NETs)或吞噬细胞来杀灭真菌, 从而实现对机体的免疫防御作用, 中性粒细胞受损可能会增加患者感染耳念珠菌的风险^[6]。抗真菌免疫反应研究发现, 耳念珠菌会刺激外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)分泌肿瘤坏死因子TNF- α , IL-10和IL-1 β 的水平升高^[6]。此外, 耳念珠菌自身可以产生丙酸, 而丙酸本身具有一定的免疫抑制活性。吡嗪衍生物也是一种耳念珠菌的致病因子, 其分泌可以辅助耳念珠菌在宿主体内的定植^[34]。

3 耳念珠菌耐药机制

3.1 生物膜耐药机制

生物膜(biofilm)是在非生物和生物表面形成并嵌入细胞外基质的结构化微生物群落^[35-37], 是由糖蛋白、碳水化合物、多糖等组成的胞外结构^[38]。生物膜在感染宿主的过程中至关重要, 位于生物膜中的细胞能更好地抵抗药物或外界影响, 逃避宿主免疫系统的攻击^[39]。白色念珠菌具有形成生物膜的能力, 其致密性和结构复杂性, 导致抗真菌药物(如唑类、多烯类)很难有效作用于真菌细胞, 从而表现为对该类药物的抗性^[40]。虽然耳念珠菌也能够形成生物膜, 但与白色念珠菌相比, 其生物膜形成能力明显降低, 但是比光滑念珠菌能力强^[41]。一些耳念珠菌分离菌株形成的子代细胞不能脱离母体细胞, 会在体外产生不容易破坏的细胞聚集体。研究表明, 聚集型菌株的致病性明显低于非聚集型菌株^[42]。对临床分离(包括中心静脉导管、支架和伤口)耳念珠菌研究发现, 生物膜的形成会增加其对抗真菌药物的耐药性。此外, 生物膜的形成也有助于耳念珠菌在环境表面的长期生存以及面临宿主时的免疫逃避。在白色念珠菌中, 生物膜外层基质会无特异性地结合到所有抗真菌药物上, 从而把药物隔离在细胞外^[43]。在念珠菌形成生物膜的过程中, 黏附素蛋白起着十分重要的作用。虽然耳念珠菌的黏附素家族基因数明显低于白色念珠菌^[8,12], 但是存在白色念珠菌*ALS1*, *ALS3*和*ALS5*的同源基因^[44,45]。转录组学分析发现, 在生物膜形成的所有阶段都有糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidylinositol, GPI)锚定的黏附细胞壁基因表达的上调, 另外, 成熟的生物膜中则会显著出现特异性的外排泵相关蛋白(ABC转运蛋白(ATP-bind-

ing cassette transporter, 依赖ATP能量的转运蛋白超家族)和MFS转运蛋白(major facilitator superfamily transporter, 易化扩散载体蛋白超家族))表达基因的上调, 表明外排泵相关蛋白在耳念珠菌的生物膜耐药过程中发挥重要作用^[2,45]. 有关耳念珠菌逃避生物膜机制的一项研究发现, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)隔离物贡献了70%的真菌耐药性^[46]. 此外, 研究人员在细胞外基质中也发现了大量的甘露聚糖-葡聚糖多糖, 关于基因表达水平的研究发现, 葡聚糖修饰相关基因的表达也有所上调^[45].

3.2 染色体非整倍体耐药机制

非整倍体是真菌中尤其是念珠菌中常见的一种现象, 即一条或多条染色体数目发生异常^[47]. 在白色念珠菌和新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)中, 非整倍体通常与菌株的耐药性有关, 因为染色体数目异常往往会导致某些耐药基因的表达异常^[47,48]. 研究发现, 至少50%的对氟康唑有耐药性的白色念珠菌分离株是非整倍体^[48]. Bing等人^[49]研究发现, 氟康唑耐药菌株携带一条额外的V染色体, 该染色体上至少有23个与耐药性或麦角甾醇生物合成相关的基因, 包括*TAC1B*, *NCPI*, *ERG9*和*ERG13*等, 表明该染色体的获得与耳念珠菌对氟康唑的耐药性相关. 白色念珠菌的V染色体也与氟康唑耐药有关, 该染色体含有编码唑类药物和外排蛋白靶向的麦角甾醇途径酶基因(*ERG11*)^[48]. 体外实验分析表明, 在抗真菌药物和环境压力下, 真菌中非整倍体的形成现象十分普遍^[12,50,51], 非整倍体可能是耳念珠菌耐药性的一个重要机制.

3.3 耳念珠菌对抗真菌药物的耐药机制

抗真菌药物种类很少, 目前常用的抗真菌药物主要分为三大类——唑类药物、多烯类药物和棘白菌素类药物, 核苷类似物也是抗真菌药物, 但是并不常用. 研究表明, 耳念珠菌表现出对唑类药物尤其是氟康唑的明显耐药性, 远远高于其对多烯类药物和棘白菌素类药物的耐药性, 而该真菌对棘白菌素的敏感性最高. 在国内, 目前报道研究的耳念珠菌以唑类耐药为主, 所有的菌株对两性霉素B和棘白菌素都是敏感的^[52].

(1) 耳念珠菌对唑类药物的耐药机制. 麦角甾醇是真菌细胞膜的重要组分. *ERG11*基因编码14- α -脱甲基酶(14- α -demethylase, LD), LD可以将细胞膜中的羊毛

甾醇转化为麦角甾醇^[52,53]. LD是唑类药物的主要作用靶点, 唑类药物可以抑制该酶的活性, 阻止麦角甾醇合成, 并积累有毒甾醇, 从而破坏细胞膜的完整性, 抑制细胞生长, 造成其对宿主免疫系统的敏感性增加^[53,54].

外排泵是一种可以将多种分子(包括蛋白质、小肽、氨基酸、环状糖、离子和抗生素)跨膜运输到胞外的蛋白质, 在真菌耐药过程中发挥重要作用. 研究发现, ABC和MFS这两个家族的泵蛋白过表达往往会导致病原性念珠菌对唑类药物的敏感性降低^[55,56]. 外排泵的过表达则会显著增强致病性念珠菌对唑类药物的耐药性^[52,53]. 荧光染料罗丹明6G(rhodamine 6G)示踪研究发现, 耳念珠菌ABC型外排泵的活性明显高于光滑念珠菌^[57]. 在白色念珠菌中, CaCdr1和CaCdr2是两种主要的外排泵蛋白, 它们是转录调控因子Tac1的下游蛋白, Tac1活性增强型突变导致白色念珠菌对唑类药物的耐受性提高, 而CaCdr1和CaCdr2的过表达是导致真菌多重耐药的主要原因^[58,59]. 在白色念珠菌拥有的95个MFS蛋白中, 只有CaMdr1蛋白与临床耐药有关, 其对药物的响应受多药耐药调节因子(Mrr1)调节. 该蛋白在唑类耐药过程中的高表达被广泛报道^[60]. 在热带念珠菌中, *CDR1*和*MDR1*基因的高表达与菌株唑类药物耐受性有关^[61]. 希木龙念珠菌对多种唑类药物的耐受可能是由其外排泵基因*CDR1*的高表达所致^[31]. 在耳念珠菌中存在MFS外排泵基因^[6,8,53], 但目前没有相关的耐药报道. 与光滑念珠菌相比, 耳念珠菌的ABC外排泵活性更高^[57], *CDR1*基因对耐药起重要作用^[52,62]. *ERG11*基因热点区域3个氨基酸序列的突变会降低耳念珠菌对唑类药物敏感性, 这三个突变分别是Y132F, K143R和F126L^[9,12], 其中Y132F是最为常见的唑类药物耐受相关的突变^[10,23]. 希木龙念珠菌中也存在*ERG11*的Y132F突变^[63]. *ERG11*基因的高表达也会增加念珠菌的耐药性. 在白色念珠菌中, Upc2转录因子突变会导致白色念珠菌临床分离株的*ERG11*基因上调, 而*ERG11*基因的过表达会增强其对唑类药物的耐受性^[64-66]. 然而, 目前尚未在耳念珠菌敏感株中测试过*ERG11*基因高表达是否导致耐药. *Candida pseudo-haemulonii*和*C. duobushaemulonii*存在对唑类药物耐药菌株^[67,68], 希木龙念珠菌中存在一个属于MHR家族的转录调节基因, 该基因可在唑类耐药菌株中自发突变, 进而影响细胞形态以及细胞壁的完整性^[69], 但在耳念珠菌中尚未见报道.

(2) 耳念珠菌对棘白菌素类药物的耐药机制. β -(1,3)-D-葡聚糖是真菌细胞壁的关键组分. *FKS1*和*FKS2*基因均编码 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶. 棘白菌素类药物可以抑制该酶活性, 从而使真菌形成有缺陷的细胞壁^[53,70].

研究发现, β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶基因*FKS1*和*FKS2*的突变会导致念珠菌耐药^[53,71]. 在白色念珠菌临床分离耐药株中, 已发现*FKS1*基因突变聚集在两个不同的区域, 即热点1(hot spot 1, HS1)和热点2(hot spot 2, HS2), 这两个区域的突变会导致棘白菌素类药物耐受现象^[71]. 在耐药光滑念珠菌中也检测到了*FKS1*和*FKS2*的获得性突变^[72]. 热带念珠菌对棘白菌素的抗药性主要是由于*FKS1*基因热点区域内的错义突变, 导致高度保守的Fks1p位点的氨基酸改变. *FKS1*的某些突变会导致药物对其靶标的亲和力降低^[73]. 耐棘白菌素的耳念珠菌菌株在其*FKS1*热点经常携带S639P, S639F和S639Y替代突变^[74]. 其中, S639F和S639Y突变在分支I和III中常见, S639P在分支IV中常见^[10,75~77]. *FKS2*基因突变与耳念珠菌耐药的关系尚未见报道. 除点突变外, 药物靶点的过度表达也是实现耐药的有效机制. 随着靶蛋白数量的增加, 需要更高甚至超标的药物浓度来抑制它们的活性, 最终会导致菌株产生耐药性. 研究发现, 希木龙念珠菌、*C. pseudohaemulonii*和*C. duobushaemulonii*菌株对米卡芬净敏感, 这种敏感性与靶蛋白 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶的高表达有关^[78].

(3) 耳念珠菌对多烯类药物的耐药机制. 多烯类药物具有两亲性, 能够与脂质双分子层结合, 并与麦角甾醇形成复合物, 导致细胞膜上形成孔隙, 影响膜通透性. 孔隙形成导致细胞膜破裂, 胞质内容物外泄, 氧化损伤, 最终引起细胞死亡^[79]. 麦角甾醇功能的紊乱被认为是多烯类药物抑制真菌的重要机制^[80].

在非耳念珠菌真菌中, 麦角甾醇通路基因突变(*ERG2*, *ERG3*, *ERG5*, *ERG6*, *ERG11*等)会导致细胞膜甾醇组分的变化, 从而减少靶标暴露数目, 导致耐药^[81]; 另外, 菌株的过氧化氢酶活性升高, 会使其具有更强的抗氧化能力, 也会增加菌株的耐药性^[82]. 通过对耐药光滑念珠菌的研究发现, 部分耐药菌株的*ERG6*基因中存在无义突变, 导致其所编码的半胱氨酸被苯丙氨酸取代, 从而使麦角甾醇含量下降, 提高菌株对多烯类药物的耐受性^[36,83]. 在热带念珠菌中, *ERG3*基因的错义突变(如S258F和S113G)与唑类和两性霉素B

的交叉耐药性存在相关性^[84,85]. 在白色念珠菌中, *ERG3*突变会导致菌株绕过麦角甾醇合成途径, 从而防止有毒甾醇积累^[53]. 耳念珠菌中存在*ERG3*, 但没有*ERG3*突变与耳念珠菌多烯类药物耐受相关的报道^[53]. 体外药敏实验证实, 大部分希木龙念珠菌、*C. pseudohaemulonii*和*C. duobushaemulonii*菌株对两性霉素B具有天然抗性, 但是其对两性霉素B的耐药机制仍不清楚^[31,78]. 在耳念珠菌中, 麦角甾醇通路5个基因(*MVD*, *ERG1*, *ERG2*, *ERG6*和*ERG13*)的突变与菌株耐药相关^[12,52].

(4) 耳念珠菌对核苷类似物药物的耐药机制. 5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine, 5-Fc)是核苷类似物, 具有抑菌活性, 可用于治疗中枢神经系统念珠菌病和念珠菌导致的心内膜炎. 该药物通过真菌细胞膜上的胞嘧啶渗透酶进入细胞, 从而抑制核酸的合成. 在进入细胞后, 5-氟胞嘧啶需要通过激活Fur1蛋白才能发挥抑制细胞生长的作用^[53,86].

念珠菌对5-Fc的摄取能力下降、5-Fc代谢相关酶Fur1的突变都会导致菌株耐药; 另外, 嘧啶合成能力的增强也会通过竞争性抑制5-Fc的抗真菌作用, 使菌株产生耐药性. 研究发现, 存在希木龙念珠菌、*C. pseudohaemulonii*、*C. duobushaemulonii*菌株对5-Fc敏感^[87]. 少数耳念珠菌氟胞嘧啶耐药株具有*FUR1*的F211I突变^[52]. 表1汇总了耳念珠菌和其他念珠菌耐药性机制的对比结果.

4 耳念珠菌的控制预防

因为耳念珠菌容易感染免疫力低下的患者, 并引发严重的念珠菌病, 所以医护人员应该坚持良好的手部卫生, 并采取标准的接触预防措施, 将受感染的患者安置在私人房间, 每天进行彻底清洁, 并使用对耳念珠菌有效的制剂对房间进行消毒^[17]. 最近的研究表明, 过氧化氢和氯基消毒剂均能高效杀灭耳念珠菌^[88,89], 但广泛使用的季铵盐类消毒剂对耳念珠菌的杀灭效果相对较差^[90]. 碘基皮肤清洁剂和洗必泰也能够有效杀灭耳念珠菌^[88,89]. 保持手部卫生是控制耳念珠菌感染的重要环节. 手部卫生可以通过使用肥皂水、酒精为主的洗手液或洗必泰洗手液实现. 耳念珠菌在医院内特别是在重症监护环境中极易发生传播, 但确切的传播方式尚未确定, 极有可能是通过患者或

表 1 念珠菌抗真菌药物的耐受机制

Table 1 Mechanisms of drug resistance in *Candida* species

抗真菌药物	非耳念珠菌耐药机制	耳念珠菌耐药机制
唑类	白色念珠菌: 调控因子Tac1突变, 导致ABC(依赖ATP能量的转运蛋白超家族)中耐药蛋白CaCdr1和CaCdr2高表达 ^[58,59] ; 调节因子Mrr1突变, 导致MFS(易化扩散载体蛋白超家族)中CaMdr1蛋白过表达 ^[60] ; 转录因子Upc2突变导致 <i>ERG11</i> 基因上调 ^[64,65,66] .	在MFS外排泵基因, 但目前没有相关耐药报道 ^[6,8,53] .
	热带念珠菌: <i>CDR1</i> 和 <i>MDR1</i> 基因高表达 ^[61] .	<i>CDR1</i> 基因对耐药起重要作用 ^[52,62] .
	希木龙念珠菌: 外排泵基因 <i>CDR1</i> 高表达 ^[31] ; <i>ERG11</i> 的Y132F突变 ^[63] ; MHR家族转录调节基因自发突变 ^[69] . <i>C. pseudohaemulonii</i> 和 <i>C. duobushaemulonii</i> : 存在对唑类药物耐药菌株 ^[67,68] .	<i>ERG11</i> 基因存在3个点突变: Y132F, K143R和F126L ^[10,23] . 目前尚未在耳念珠菌敏感株中测试过 <i>ERG11</i> 基因过表达是否导致耐药.
棘白菌素类	白色念珠菌: 编码 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶编码基因 <i>FKS1</i> 两个区域的突变——热点1(HS1)和热点2(HS2) ^[71] .	在 <i>FKS1</i> 基因中, 有三个热点突变与耐药相关: S639Y, S639P和S639F ^[74] .
	热带念珠菌: <i>FKS1</i> 基因热点区域错义突变 ^[73] . 希木龙念珠菌、 <i>C. pseudohaemulonii</i> 、 <i>C. duobushaemulonii</i> : 存在对米卡芬净敏感的菌株 ^[78] .	尚未报道 <i>FKS2</i> 基因突变与耐药相关.
多烯类	白色念珠菌: <i>ERG3</i> 突变, 导致绕过麦角甾醇合成途径, 防止有毒甾醇积累 ^[53] .	麦角甾醇通路5个基因(<i>MVD</i> , <i>ERG1</i> , <i>ERG2</i> , <i>ERG6</i> 和 <i>ERG13</i>)的突变与菌株耐药相关 ^[12,52] .
	光滑念珠菌: <i>ERG6</i> 基因无义突变, 导致相应蛋白质中的半胱氨酸被苯丙氨酸取代, 麦角甾醇含量下降 ^[36,83] .	存在 <i>ERG3</i> , 但未见相关耐药报道 ^[53] .
	热带念珠菌: <i>ERG3</i> 基因错义突变(S258F和S113G), 导致对两性霉素B耐药 ^[84,85] . 希木龙念珠菌、 <i>C. pseudohaemulonii</i> 和 <i>C. duobushaemulonii</i> : 大部分菌株对两性霉素B具有天然抗性, 但对两性霉素B的耐药机制仍不清楚 ^[31,78] .	
核苷类似物	希木龙念珠菌、 <i>C. pseudohaemulonii</i> 、 <i>C. duobushaemulonii</i> : 存在对5-FC敏感的菌株 ^[87] .	少数耳念珠菌存在 <i>Fur1</i> 中的F211I点突变 ^[52] .

他们的环境传播到医护人员手中, 进而造成交叉感染. 耳念珠菌具有很强的体外存活能力, 可在塑料上存活14天以上^[91]. 疾病预防控制机构应考虑对更多病例进行前瞻性监测, 对所有检测到念珠菌的临床培养菌株进行物种鉴定, 有效杜绝其通过尿液、伤口等方式进行传播^[92].

5 展望

在过去的几年里, 耳念珠菌传播迅速, 在全球众多地域都有耳念珠菌感染报道. 大多数耳念珠菌临床分离株均具有多重耐药性, 但是并非所有的耳念珠菌都具有高致病性. 在国内发现的一些耳念珠菌临床分离株对抗真菌药物都具有较高的敏感性, 所以不必引起过度恐慌. 目前对于耳念珠菌耐药机制的研究还比较浅显, 对耳念珠菌及其近源种耐药演化机制研究十分

稀少. 今后应该关注对耳念珠菌野生分离株和其近源物种比较研究, 包括自然环境和临床环境中不同的物种和菌株, 探究它们间的相关性和不同点, 更加深入地了解耳念珠菌耐药性的演化及传播途径. 重点对耳念珠菌及其近源种的临床分离株、自然环境分离株进行基因组分析, 发掘其与耐药、致病性相关的特异性基因, 同时结合分子遗传手段验证组学获得的特异基因的功能. 另外, 关于耳念珠菌, 仍然有许多悬而未决的问题: (i) 它的起源问题, 该种是长期存在于自然界, 但由于某种原因通过某种途径传播到人体? 还是在人体已经存在很久, 受某种因素影响导致近十几年才开始致病? (ii) 它的感染和分布会趋于平稳还是会继续扩大? (iii) 它是如何传播的, 以及需要采取哪些预防和控制措施来防止其在医院内传播. 通过进一步研究以上内容, 最终解析其传播及耐药性产生的机制, 以有效控制这种病原体的传播.

参考文献

- 1 Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*, 2009, 53: 41–44
- 2 Fan S R, Du H. Research advances in the epidemiology and biology of *Candida auris* (in Chinese). *Mycosystema*, 2020, 39: 2044–2059 [范淑如, 杜洽. 耳念珠菌的流行病学和生物学研究进展. *菌物学报*, 2020, 39: 2044–2059]
- 3 Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19: 1670–1673
- 4 Calvo B, Melo A S A, Perozo-Mena A, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infection*, 2016, 73: 369–374
- 5 Hu S, Zhu F, Jiang W, et al. Retrospective analysis of the clinical characteristics of *Candida auris* infection worldwide from 2009 to 2020. *Front Microbiol*, 2021, 12: 658329
- 6 Chakrabarti A, Singh S. Multidrug-resistant *Candida auris*: an epidemiological review. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18: 551–562
- 7 Cortegiani A, Misseri G, Giarratano A, et al. The global challenge of *Candida auris* in the intensive care unit. *Crit Care*, 2019, 23: 150
- 8 Chatterjee S, Alampalli S V, Nageshan R K, et al. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics*, 2015, 16: 686
- 9 Lee W G, Shin J H, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*, 2011, 49: 3139–3142
- 10 Chow N A, Muñoz J F, Gade L, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *mBio*, 2020, 11: e03364-19
- 11 Sharma M, Chakrabarti A. On the origin of *Candida auris*: ancestor, environmental stresses, and antiseptics. *mBio*, 2020, 11
- 12 Muñoz J F, Gade L, Chow N A, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun*, 2018, 9: 5346
- 13 Chow N A, de Groot T, Badali H, et al. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 1780–1781
- 14 Lone S A, Ahmad A. *Candida auris*—the growing menace to global health. *Mycoses*, 2019, 62: 620–637
- 15 Spivak E S, Hanson K E. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen. *J Clin Microbiol*, 2018, 56: e01588
- 16 Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart S R, et al. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *J Clin Microbiol*, 2017, 55: 2445–2452
- 17 Daniel H M, Lachance M A, Kurtzman C P. On the reclassification of species assigned to *Candida* and other anamorphic ascomycetous yeast genera based on phylogenetic circumscription. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2014, 106: 67–84
- 18 Jackson B R, Chow N, Forsberg K, et al. On the origins of a species: what might explain the rise of *Candida auris*? *J Fungi*, 2019, 5: 58
- 19 Santos M A S, Gomes A C, Santos M C, et al. The genetic code of the fungal CTG clade. *C R Biol*, 2011, 334: 607–611
- 20 Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izquierdo A, et al. Reclassification of the *Candida haemulonii* complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* group I), *C. duobushaemulonii* sp. nov. (*C. haemulonii* group II), and *C. haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: three multiresistant human pathogenic yeasts. *J Clin Microbiol*, 2012, 50: 3641–3651
- 21 Kumar A, Prakash A, Singh A, et al. *Candida haemulonii* species complex: an emerging species in India and its genetic diversity assessed with multilocus sequence and amplified fragment-length polymorphism analyses. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5: 1–12
- 22 Forsberg K, Woodworth K, Walters M, et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*, 2019, 57: 1–12
- 23 Lockhart S R, Etienne K A, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*, 2017, 64: 134–140
- 24 Lee S A, Jones J, Hardison S, et al. *Candida albicans* *VPS4* is required for secretion of aspartyl proteases and *in vivo* virulence. *Mycopathologia*, 2009, 167: 55–63
- 25 Kumar D, Banerjee T, Pratap C B, et al. Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *J Infect Dev Ctries*, 2015, 9: 435–437
- 26 Samaranayake Y H, Dassanayake R S, Cheung B P K, et al. Differential phospholipase gene expression by *Candida albicans* in artificial media

- and cultured human oral epithelium. *APMIS*, 2006, 114: 857–866
- 27 ElBaradei A. A decade after the emergence of *Candida auris*: what do we know? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39: 1617–1627
- 28 de Jong A W, Hagen F. Attack, defend and persist: how the fungal pathogen *Candida auris* was able to emerge globally in healthcare environments. *Mycopathologia*, 2019, 184: 353–365
- 29 Naglik J R, Challacombe S J, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003, 67: 400–428
- 30 Rapala-Kozik M, Bochenska O, Zajac D, et al. Extracellular proteinases of *Candida* species pathogenic yeasts. *Mol Oral Microbiol*, 2018, 33: 113–124
- 31 Deng Y C, Li S H, Pan W H, et al. A review of the study on *Candida haemulonii* (in Chinese). *Mycosystema*, 2020, 39: 2035–2043 [邓宇晨, 李帅虎, 潘伟华, 等. 希木龙念珠菌研究进展. 菌物学报, 2020, 39: 2035–2043]
- 32 Wang X, Bing J, Zheng Q, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7: 1–9
- 33 Larkin E, Hager C, Chandra J, et al. The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61: e02396
- 34 Semreen M H, Soliman S S M, Saeed B Q, et al. Metabolic profiling of *Candida auris*, a newly-emerging multi-drug resistant *Candida* species, by GC-MS. *Molecules*, 2019, 24: 399
- 35 Nobile C J, Johnson A D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev Microbiol*, 2015, 69: 71–92
- 36 Silva S, Negri M, Henriques M, et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36: 288–305
- 37 Du H, Bing J, Hu T, et al. *Candida auris*: epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*, 2020, 16: e1008921
- 38 Prasad R, Nair R, Banerjee A. Emerging mechanisms of drug resistance in *Candida albicans*. *Prog Mol Subcell Biol*, 2019, 58: 135–153
- 39 Hall-Stoodley L, Costerton J W, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2: 95–108
- 40 Taff H T, Mitchell K F, Edward J A, et al. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. *Future Microbiol*, 2013, 8: 1325–1337
- 41 Sherry L, Ramage G, Kean R, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23: 328–331
- 42 Borman A M, Szekely A, Johnson E M. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*, 2016, 1: e00189
- 43 Nett J E, Crawford K, Marchillo K, et al. Role of Fks1p and matrix glucan in *Candida albicans* biofilm resistance to an echinocandin, pyrimidine, and polyene. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 3505–3508
- 44 Singh S, Uppuluri P, Mamouei Z, et al. The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. *PLoS Pathog*, 2019, 15: e1007460
- 45 Kean R, Delaney C, Sherry L, et al. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *mSphere*, 2018, 3: e00334
- 46 Dominguez E G, Zarnowski R, Choy H L, et al. Conserved role for biofilm matrix polysaccharides in *Candida auris* drug resistance. *mSphere*, 2019, 4: e00680
- 47 Kwon C K J, Chang Y C. Aneuploidy and drug resistance in pathogenic fungi. *PLoS Pathog*, 2012, 8: e1003022
- 48 Selmecki A, Forche A, Berman J. Aneuploidy and isochromosome formation in drug-resistant *Candida albicans*. *Science*, 2006, 313: 367–370
- 49 Bing J, Hu T, Zheng Q, et al. Experimental evolution identifies adaptive aneuploidy as a mechanism of fluconazole resistance in *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65: e01466
- 50 Gerstein A C, Lim H, Berman J, et al. Ploidy tug-of-war: evolutionary and genetic environments influence the rate of ploidy drive in a human fungal pathogen. *Evolution*, 2017, 71: 1025–1038
- 51 Bravo Ruiz G, Ross Z K, Holmes E, et al. Rapid and extensive karyotype diversification in haploid clinical *Candida auris* isolates. *Curr Genet*, 2019, 65: 1217–1228
- 52 Bing J. Progress in the study of drug resistance mechanism of *Candida auris* (in Chinese). *Mycosystema*, 2020, 39: 2120–2130 [邢健. 耳念珠菌耐药机制研究进展. 菌物学报, 2020, 39: 2120–2130]

- 53 Chaabane F, Graf A, Jequier L, et al. Review on antifungal resistance mechanisms in the emerging pathogen *Candida auris*. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2788
- 54 Sanglard D, Ischer F, Koymans L, et al. Amino acid substitutions in the cytochrome P-450 lanosterol 14 α -demethylase (CYP51A1) from azole-resistant *Candida albicans* clinical isolates contribute to resistance to azole antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 241–253
- 55 Prasad R, Goffeau A. Yeast ATP-binding cassette transporters conferring multidrug resistance. *Annu Rev Microbiol*, 2012, 66: 39–63
- 56 Gaur M, Puri N, Manoharlal R, et al. MFS transportome of the human pathogenic yeast *Candida albicans*. *BMC Genomics*, 2008, 9: 579
- 57 Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, et al. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23: 195–203
- 58 Prasad R, Banerjee A, Khandelwal N K, et al. The ABCs of *Candida albicans* multidrug transporter Cdr1. *Eukaryot Cell*, 2015, 14: 1154–1164
- 59 Coste A, Turner V, Ischer F, et al. A mutation in Tac1p, a transcription factor regulating *CDR1* and *CDR2*, is coupled with loss of heterozygosity at chromosome 5 to mediate antifungal resistance in *Candida albicans*. *Genetics*, 2006, 172: 2139–2156
- 60 Prasad R, Banerjee A, Shah A H. Resistance to antifungal therapies. *Essays Biochem*, 2017, 61: 157–166
- 61 Barchiesi F, Calabrese D, Sanglard D, et al. Experimental induction of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* ATCC 750. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 1578–1584
- 62 Kim S H, Iyer K R, Pardeshi L, et al. Genetic analysis of *Candida auris* implicates Hsp90 in morphogenesis and azole tolerance and Cdr1 in azole resistance. *mBio*, 2019, 10: e02529-18
- 63 Gade L, Muñoz J F, Sheth M, et al. Understanding the emergence of multidrug-resistant *Candida*: using whole-genome sequencing to describe the population structure of *Candida haemulonii* species complex. *Front Genet*, 2020, 11: 554
- 64 Heilmann C J, Schneider S, Barker K S, et al. An A643T mutation in the transcription factor Upc2p causes constitutive *ERG11* upregulation and increased fluconazole resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 353–359
- 65 Hoot S J, Smith A R, Brown R P, et al. An A643V amino acid substitution in Upc2p contributes to azole resistance in well-characterized clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 940–942
- 66 Flowers S A, Barker K S, Berkow E L, et al. Gain-of-function mutations in *UPC2* are a frequent cause of *ERG11* upregulation in azole-resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Eukaryot Cell*, 2012, 11: 1289–1299
- 67 Sugita T, Takashima M, Poonwan N, et al. *Candida pseudohaemulonii* Sp. Nov., an amphotericin B- and azole-resistant yeast species, isolated from the blood of a patient from Thailand. *Microbiol Immunol*, 2006, 50: 469–473
- 68 Mohd Tap R, Kamarudin N A, Ginsapu S J, et al. Draft genome sequence of *Candida pseudohaemulonii* isolated from the blood of a neutropenic patient. *Genome Announc*, 2018, 6
- 69 Zhang H, Niu Y, Tan J, et al. Global screening of genomic and transcriptomic factors associated with phenotype differences between multidrug-resistant and -susceptible *Candida haemulonii* strains. *mSystems*, 2019, 4
- 70 Martins I M, Cortés J C G, Muñoz J, et al. Differential activities of three families of specific $\beta(1,3)$ glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast. *J Biol Chem*, 2011, 286: 3484–3496
- 71 Park S, Kelly R, Kahn J N, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 3264–3273
- 72 Alexander B D, Johnson M D, Pfeiffer C D, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of *FKS* mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*, 2013, 56: 1724–1732
- 73 Garcia-Effron G, Kontoyiannis D P, Lewis R E, et al. Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 4181–4183
- 74 Rybak J M, Muñoz J F, Barker K S, et al. Mutations in *TAC1B*: a novel genetic determinant of clinical fluconazole resistance in *Candida auris*. *mBio*, 2020, 11: e00365
- 75 Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the *ERG11* and *FKS1* genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73: 891–899
- 76 Berkow E L, Lockhart S R. Activity of CD101, a long-acting echinocandin, against clinical isolates of *Candida auris*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90: 196–197
- 77 Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer R A, et al. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7: 1–12

- 78 Silva L N, Oliveira S S C, Magalhães L B, et al. Unmasking the amphotericin B resistance mechanisms in *Candida haemulonii* species complex. *ACS Infect Dis*, 2020, 6: 1273–1282
- 79 Oliveira J S, Pereira V S, Castelo-Branco D S C M, et al. The yeast, the antifungal, and the wardrobe: a journey into antifungal resistance mechanisms of *Candida tropicalis*. *Can J Microbiol*, 2020, 66: 377–388
- 80 Lockhart S R. *Candida auris* and multidrug resistance: defining the new normal. *Fungal Genets Biol*, 2019, 131: 103243
- 81 Arendrup M C, Patterson T F. Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis*, 2017, 216: S445–S451
- 82 Linares C E B, Giacomelli S R, Altenhofen D, et al. Fluconazole and amphotericin-B resistance are associated with increased catalase and superoxide dismutase activity in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2013, 46: 752–758
- 83 Rodrigues C F, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33: 673–688
- 84 Eddouzi J, Parker J E, Vale-Silva L A, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in clinical *Candida* species isolated from Tunisian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 3182–3193
- 85 Forastiero A, Mesa-Arango A C, Alastruey-Izquierdo A, et al. *Candida tropicalis* antifungal cross-resistance is related to different azole target (Erg11p) modifications. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 4769–4781
- 86 Waldorf A R, Polak A. Mechanisms of action of 5-fluorocytosine. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 23: 79–85
- 87 Ramos L S, Oliveira S S C, Silva L N, et al. Surface, adhesiveness and virulence aspects of *Candida haemulonii* species complex. *Med Mycol*, 2020, 58: 973–986
- 88 Moore G, Schelenz S, Borman A M, et al. Yeastocidal activity of chemical disinfectants and antiseptics against *Candida auris*. *J Hosp Infect*, 2017, 97: 371–375
- 89 Abdolrasouli A, Armstrong-James D, Ryan L, et al. *In vitro* efficacy of disinfectants utilised for skin decolonisation and environmental decontamination during a hospital outbreak with *Candida auris*. *Mycoses*, 2017, 60: 758–763
- 90 Cadnum J L, Shaikh A A, Piedrahita C T, et al. Effectiveness of disinfectants against *Candida auris* and other *Candida* species. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38: 1240–1243
- 91 Welsh R M, Bentz M L, Shams A, et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol*, 2017, 55: 2996–3005
- 92 Tsay S, Kallen A, Jackson B R, et al. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clin Infect Dis*, 2018, 66: 306–311

Mechanisms of pathogenesis and drug resistance in *Candida auris*

ZHAO WeiNa, ZHANG Bing & WANG QiMing

School of Life Sciences, Hebei University, Baoding 071002, China

The superbug fungus, *Candida auris*, is an emerging fungal pathogen discovered in 2009. It is characterized by difficulty in identification, easy colonization in patient's skin tissue, long-lasting survival in a medical environment, multiple drug resistance for most isolates, etc., resulting in diseases that are difficult to treat and control. *C. auris* usually exhibits drug resistance to one or more of the three main antifungal drugs—azoles, polyenes, and echinocandins—with varying degrees of resistance, leading to difficulty in treatment. In the past decade, *C. auris* has spread worldwide, causing major infections at healthcare institutions, and is becoming a global threat to public health. Thus, this review describes the pathogenesis and drug resistance of *C. auris*.

Candida auris*, multi-drug resistance, biofilm, *ERG11

doi: 10.1360/SSV-2021-0230