

近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*) 致病能力和抗藥性機制

【國立清華大學分析與環境科學研究所 環境微生物研究室
國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所 台灣黴菌實驗中心
黃子恒 / 曾國鑒 / 羅秀容 摘評】

黴菌感染易造成人體各種健康問題，不僅會產生過敏症候群和黏膜皮膚感染，當感染侵入性疾病則會使人類生命造成威脅。每年全球約 10 億人受到黴菌感染，約 150 萬人死亡與黴菌感染有關聯，如念珠菌引起的侵入性黴菌感染導致死亡的比例高達 30%。在美國，感染念珠菌血症需長期住院的病人，費用每人約 46,684 美元。

念珠菌常見於人體的消化道、黏膜和皮膚等部位。當腸胃道和皮膚屏障被破壞、局部感染或置換靜脈內導管等狀況下，都可能導致侵入性念珠菌病的感染，這被廣泛認為是造成疾病和死亡的重要原因。其中又以老年人、早產兒以及因愛滋病毒、化療或移植所需的免疫抑制治療而導致免疫系統受損的患者為高風險族群。念珠菌的分佈因地理位置而異，不同醫院之間存在顯著差異。患者的基本狀況以及是否曾接受過抗黴菌治療都會

影響念珠菌的分佈和檢出率。白色念珠菌是侵入性念珠菌病最常見的病原體，研究發現近年感染非白色念珠菌有日益增加的趨勢，包括光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌 (*C. parapsilosis*)、熱帶念珠菌 (*C. tropicalis*)、克柔念珠菌 (*C. krusei*) 和耳念珠菌 (*C. auris*)。北歐國家較常見是光滑念珠菌，而近平滑念珠菌和/或熱帶念珠菌則是印度、巴基斯坦、拉丁美洲和地中海國家比較常見的菌種。本篇是摘譯近平滑念珠菌的致病能力與抗藥性機制 [1]。

近平滑念珠菌於 1928 年從一位來自波多黎各腹瀉患者的糞便中首次分離出來，在自然環境中也廣泛分佈，可成功定殖 (colonization) 在人類皮膚和黏膜上，其中醫療保健專業人員的手被認為是院內感染近平滑念珠菌的主要載體。近平滑念珠菌是一種二倍體病原體，有八對染色體，基因體大小約 13.1 Mb，與其它念珠菌

屬相比突變率非常低，每 15,553 個鹼基僅有一個單核苷酸多態性 (single nucleotide polymorphism; SNP)。

近平滑念珠菌的毒力屬性——在於生物膜的形成。近平滑念珠菌的致病力主要依據其黏附在醫療器械和生醫材料的表面以及宿主黏膜上皮的能力而定，其黏附能力對於生物膜形成及對宿主的危害是重要因素之一。與其他念珠菌屬相比，近平滑念珠菌臨床分離株的黏附能力在種內存在很高的差異，由皮膚分離株表現出較高的黏附性。

近平滑念珠菌的假菌絲表面存在五種黏附素 (adhesins) 蛋白，直系同源的 CaAls7 是黏附宿主上皮細胞的關鍵因素，其他具有類似特性的黏附蛋白和非蛋白因子，也在其他念珠菌中發現，但迄今為止尚未得到廣泛的研究。大多數的念珠菌可以產生及分泌多種水解酶，這些酶的活性與念珠菌的黏附、細胞損傷和侵襲宿主組織等致病性密切相關。在近平滑念珠菌中發現 3 種 *SAP* (*SAP1*, *SAP2*, *SAP3*) 及 2 種脂肪酶 (*LIP1*, *LIP2*)，但對其了解仍然知之甚少。

生物膜形成是導致念珠菌產生強毒力屬性的原因，感染過程中生物膜的形成與較高死亡率相關。近平滑念珠菌不形成真正的菌絲，菌體較其他念珠菌小，生物膜由聚集的囊生孢子和假菌絲組成，常見於裝有中心靜脈導管並接受全腸道外營養的患者。此外，有別於其他念珠菌種細胞外基

質主要由多醣體所組成，近平滑念珠菌生物膜主要由碳水化合物和少量蛋白質組成。研究發現近平滑念珠菌形成生物膜的機制，*ACE2*、*BCR1* 和 *EFG1* 是調控生物膜發育所需的基因，*CZF1*、*UME6*、*GZF3* 和 *CPH2* 為生物膜形成關鍵因子，*NDT80* 則可直接作用抑制近平滑念珠菌毒力屬性。

在抗藥性機制上，抗黴菌藥物與治療策略的研究雖持續進行中，但目前可供臨床使用的抗黴菌藥物僅包括三種主要藥物類別：多烯 (polyenes) 類、棘白菌素 (echinocandins) 類和唑 (azoles) 類。

兩性黴素 B (Amphotericin B) 是多烯類中最常用的成員，臨床使用已超過 55 年。殺菌機制為與黴菌細胞之細胞膜脂質結合，在細胞膜上形成孔洞，導致細胞滲透性發生巨大變化，最終造成細胞裂解，但其對宿主細胞具有劇毒，因此在長期抗黴菌治療的使用上受到限制。目前已開發出毒性較小的脂質多烯製劑，如脂質體兩性黴素 B (Liposomal amphotericin B)，已成為各種侵入性黴菌感染的一線治療用藥。近平滑念珠菌對多烯類藥物產生抗性的情況很少見。近期的全球數據分析其對兩性黴素 B 的抗藥性比率只有 1.3% [3]。

棘白菌素是用於治療侵入性黴菌感染的最新一類抗黴菌藥物，以非競爭性地抑制 (1,3)- β -D- 葡聚醣合成酶 (β -(1,3)-D-glucan synthase) 作用，

阻斷 1,3-β-D- 葡聚醣合成。導致細胞壁葡聚醣結構不完整、滲透不穩定、細胞裂解和死亡。隨著這些藥物的使用範圍擴大，原本對棘白菌素感受性比其他念珠菌低的近平滑念珠菌，也對棘白菌素產生抗藥性。目前已發現主要機制在於棘白菌素的作用目標：*FKSI* 發生突變使近平滑念珠菌對棘白菌素敏感性降低。

唑類藥物由於其良好的安全性不會干擾人體細胞，在臨床上廣泛使用為最大宗的抗黴菌藥物。其與羊毛脂固醇 14α- 脫甲基酶 (lanosterol 14α-methyl fecosterol) 結合並抑制其活性，影響麥角固醇 (ergosterol) 的合成，麥角固醇是黴菌細胞膜的重要成分。當麥角固醇的合成中斷會導致有毒的 14α- 甲基固醇 (14α-methyl sterol) 積累，損害膜的完整性以及部分膜結合蛋白的功能，影響細胞的生長。

研究發現近平滑念珠菌的 *TAC1*、*MRR1* 及 *ERG11* 基因突變與唑類抗藥能力有關。轉錄因子 *TAC1* 與 *MRR1* 的突變可能提高調控排藥幫浦基因 *CDR1*、*CDR2*；*MDR1*、*CDR1B* 的表現量，促使近平滑念珠菌將抗黴菌藥物排出，因此增加其抗藥性。*Erg11p* 在 Y132F 發生突變，使麥角固醇的生物合成途徑發生改

變，影響近平滑念珠菌對唑類藥物的感受性。也有文獻指出，臨床環境中，持續存在 *Erg11p* Y132F 突變的近平滑念珠菌與院內感染的爆發有正相關，且可能造成致命的後果。

【譯者評】我們團隊從台灣的病人 (2018)、醫院環境 (2020) 和農場 (2012) 分離出的近平滑念珠菌比例分別約為 7.0% (91/1292) [3]、22.1% (未發表) 及 2.6% (未發表)，其結果與文章提及的相同，在醫院環境中所分離出的近平滑念珠菌比起從病人及農場所分離出的多出許多，可能與近平滑念珠菌有比較強黏附在環境表面的特性。雖然目前在病人身上所分離的近平滑念珠菌具有抗藥性的比率非常低，近平滑念珠菌在醫院環境高比例的分佈是一個不可忽視的議題。

參考文獻

1. Branco J, Miranda IM, Rodrigues AG: *Candida parapsilosis* Virulence and Antifungal Resistance Mechanisms: A Comprehensive Review of Key Determinants. *J Fungi (Basel)*. 2023;9:80.
2. Yamin D, Akanmu MH, Al Mutair A, et al: Global prevalence of antifungal-resistant *Candida parapsilosis*: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7:188.
3. Zhou ZL, Tseng KY, Chen YZ, et al: Genetic relatedness among azole-resistant *Candida tropicalis* clinical strains in Taiwan from 2014 to 2018. *Int J Antimicrob Agents* 2022;59:106592.