

熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 的抗藥機制

【國衛院感染症與疫苗研究所 台灣黴菌實驗中心 曾國鋆/陳盈之/羅秀容 摘譯】

近年來，念珠菌在醫院造成病患感染逐漸成為感控的一個挑戰，尤其是對於免疫功能低落的病患，念珠菌感染增加了病患發病率以及死亡率。在中國，熱帶念珠菌和平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)，是並列非白色念珠菌 (*Non-albicans Candida species*) 感染中最普遍的念珠菌種。目前抗黴菌藥物中，唑類 (azole)，尤其是氟康唑 (fluconazole) 因低副作用與低成本的特性，成為臨床上最常被使用的抗黴菌藥物之一。近幾年，原本對唑類與其他種類抗生素都具有感受性的熱帶念珠菌，逐漸出現對唑類有抗藥性。

在中國，由 2011 年至 2015 年的研究中，發現熱帶念珠菌對氟康唑的抗藥性比例由 11.2% 增加至 42.7%。這篇論文則是專注於熱帶念珠菌抗藥性機制的探討。

念珠菌對唑類藥物的抗藥機制通常是經由突變或增加唑類藥物標的基因 *ERG11* 的表現，或是提高調

控排藥幫浦基因 (*CDR1* 和 *MDR1*) 所致。*ERG11* 是參與 lanosterol (羊毛脂固醇) 形成 Ergosterol (麥角固醇) 一連串的酵素反應重要成員之一。在中國臨床菌株研究中，已發現 *ERG11* 突變或是增加其表現是造成熱帶念珠菌對唑類藥物有抗藥性的重要機制。但是，目前還沒有證據說明 *CDR1* 和 *MDR1* 在熱帶念珠菌對唑類藥物具抗藥性中扮演的角色。因此，作者為了瞭解熱帶念珠菌對唑類藥物抗藥的機制，從中國醫院收集了 12 株具有氟康唑抗藥性的熱帶念珠菌菌株，同時取 10 株對氟康唑具有感受性的熱帶念珠菌菌株作為對照組以進行基因表現量分析。

本試驗的 22 株熱帶念珠菌其中 7 株對氟康唑有高度的抗藥性，最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 是 ≥ 128 mg/L；另外 5 株對氟康唑有低感受性，最低抑菌濃度在 8~64 mg/L 之間；其餘 10 株為對照組具感受性菌株，最低抑菌

濃度 ≤ 2 mg/L。其中有 3 株菌株的外觀特徵為非野生型態並且對 4 種抗生素皆產生抗藥性。此外，所有菌株皆對兩性黴素 B (amphotericin B) 與 5-氟胞嘧啶 (5-flucytosine) 均具有感受性。

進一步分析基因表現結果顯示，*ERG11* 突變和增加輸出幫浦 *MDR1* 的表現與氟康唑的抗藥性有高度相關。目前已有文獻發現 Erg11p 在 Y132F 和 S154R 發生突變及 *UPC2* 大量調控 *ERG11* 的表現兩者是造成熱帶念珠菌對氟康唑產生抗藥性的機制，但作者分析了收集到的 12 株抗藥菌株發現有 11 株具有 Y132F 及 S154R 突變的特性，但卻沒有發現 *UPC2* 增加調控 *ERG11* 的表現的特徵。除了 Erg11p 突變外，作者之前也發現 *MDR1* 基因的表現也會影響菌株對氟康唑的抗藥性。以此次的菌株發現，3 株對泛唑類藥物有抗藥性的菌株，*MDR1* 表現量是所有菌株中最高的。因此，作者推測 *MDR1* 的大量表現，與熱帶念珠菌對氟康唑的抗藥性有正相關影響，而 *MDR1* 的大量表現伴隨 Erg11p 在 Y132F 及 S154F 的突變是熱帶念珠菌對泛唑類藥物有抗藥性的重要機制。

作者為了深度分析這些菌株之間的差異，以多重基因座序列分型法 (multilocus sequence typing, MLST) 進行分析，多重基因座序列分型法是以 DNA 序列為基礎 (DNA-based) 的分型法所得之實驗結果，可提供更詳

細的序列訊息以解開菌株的演化過程及解釋菌株與流行病學間的相關性，並且容易在不同實驗室間作分析與比對。多重基因座序列分型法具備的最大優點，是具有良好的鑑別力同時可獲知核酸序列的分析結果，使不同實驗室間進行快速的資料庫比對，不但能針對境內菌株進行長期的疫情監控，亦可作為全球性的流行病學研究。多重基因座序列分型法首先針對六個基因座，分別為 *ICL1*，*MDR1*，*SAPT2*，*SAPT4*，*XYR1* 和 *ZWF1a* 進行 PCR 增幅，分析六個基因個別的基因編號，串聯此六個基因編號組成每支菌的基因譜，也就是這支菌的基因型。

在 10 株對氟康唑具有感受性的熱帶念珠菌菌株中，一共有 9 種不同基因型，而 12 株對氟康唑具有抗藥性的熱帶念珠菌菌株中，一共有 7 種不同基因型。所以，和我們團隊先前發現一樣，氟康唑具有抗藥性的熱帶念珠菌其親源關係較相近。

【譯者評】值得注意的是，在 12 株對氟康唑有抗藥性的菌株中，有 4 株的基因型是 DST225，其中包含了 2 株對泛唑類藥物有抗藥性的菌株。還有 DST169, DST508, and DST639 各 2 株。有趣的是，我們團隊在台灣的病人和水果表面分離出的熱帶念珠菌中，也具有 DST225 基因型的菌株。同樣 DST225 基因型的熱帶念珠菌如何傳播如此廣，是下一個

重要議題[2]。

參考文獻

1. Jin L, Cao Z, Wang Q, et al: MDR1 overexpression

combined with ERG11 mutations induce high-level fluconazole resistance in *Candida tropicalis* clinical isolates. *BMC Infect Dis* 2018;18:162

2. Lo HJ, Tsai SH, Chu WL, et al: Fruits as the vehicle of drug resistant pathogenic yeasts. *J Inf Secur*. 2017;75:254.