

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20246727

· 综述 ·

## 耳念珠菌基因组学研究综述

孙怀远, 冯佳佳, 孔维华, 江 坤, 林丽开

(武汉大学医院管理研究所, 湖北 武汉 430071)

**[摘要]** 耳念珠菌是一种具有多重耐药特性的真菌。目前基因组学研究显示, 在基因组大小和演化方面, 耳念珠菌与其他耐药酵母菌种有相似之处。耳念珠菌在不同地理群之间存在基因组大小差异和结构变异, 可能与其表型和耐药性差异有关。耳念珠菌对多种抗真菌药物包括三唑类、两性霉素 B 和棘白菌素类药物均呈现耐药性。基因组学分析耳念珠菌耐药性可能与膜转运蛋白、麦角固醇途径突变等因素有关, 并且在演化过程中, 其耐药性可以进一步变化。本文对相关研究进行综述, 以期了解耳念珠菌的耐药机制, 为制定耳念珠菌的防控策略、治疗方案提供重要依据。

**[关键词]** 耳念珠菌; 基因组学; 耐药性

**[中图分类号]** R379.4

### A review of the studies on genomics of *Candida auris*

SUN Huai-yuan, FENG Jia-jia, KONG Wei-hua, JIANG Kun, LIN Li-kai (Hospital Management Institute, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**[Abstract]** *Candida auris* (*C. auris*) is a fungus with multidrug resistance. Current genomic studies indicate that *C. auris* shares similarities in genome size and evolution with other resistant yeast species. There are differences in genome size and structural variations among different geographical clades of *C. auris*, which may be related to differences in phenotype and drug resistance. *C. auris* exhibits resistance to multiple antifungal agents, including triazole, amphotericin B, and echinocandins. Genomic studies have found that resistance of *C. auris* may be related to factors such as membrane transport protein and mutation in the ergosterol pathway, its resistance can change further during evolution. In this paper, the relevant studies are reviewed, with a view to understanding the mechanism of drug resistance of *C. auris*, and providing important basis for formulating prevention and control strategies as well as treatment programs of *C. auris*.

**[Key words]** *Candida auris*; genomics; drug resistance

耳念珠菌(*Candida auris*)于2009年首次从日本一家医疗机构住院患者的外耳道中分离<sup>[1]</sup>, 被鉴定为一种新的子囊菌酵母物种, 因此称为耳念珠菌。耳念珠菌与其他致病菌不同, 一般不定植在黏膜表面和肠道, 但能够在人类皮肤和无机物体表面存活较长时间, 可定植于人体及医疗机构环境中, 同时能够引起人类血液、中枢神经系统等局部或侵袭性感染<sup>[2-3]</sup>。侵袭性耳念珠菌感染的病死率达29%~53%, 其感染主要发生在危重症和免疫功能低下的患者中, 如

癌症患者、骨髓和器官移植患者。在世界卫生组织(WHO)2022年发布的真菌优先病原体清单中, 耳念珠菌被列为关键组(critical group)病原体之一<sup>[4]</sup>。耳念珠菌对多种临床常用抗真菌药物耐药, 并且部分菌株呈泛耐药, 部分耳念珠菌分离株对三唑类药物(azoles)、棘白菌素类药物(echinocandins)和两性霉素B(amphotericin B, AmB)三类抗真菌药物均呈现耐药性, 临床治疗困难。此外, 耳念珠菌具有耐热性, 对部分消毒剂呈现耐受<sup>[5]</sup>。耳念珠菌无法通过

[收稿日期] 2024-09-12

[作者简介] 孙怀远(1993-), 男(汉族), 浙江省温州市人, 助理研究员, 主要从事生物信息学相关研究。

[通信作者] 林丽开 E-mail: linlikai\_1963@163.com

常规检测方法准确鉴定,故存在将耳念珠菌误检为其他念珠菌的情况<sup>[6-8]</sup>。这些因素均为耳念珠菌容易在医疗机构内出现大规模暴发的原因。

迄今为止,耳念珠菌已在全球范围内广泛流行,包括北美地区,以及英国、西班牙、意大利、德国等欧洲国家<sup>[9-13]</sup>。截至 2022 年 12 月 31 日,美国疾病控制与预防中心(CDC)官网共报道了 5 647 例耳念珠菌临床病例。2016 年首次报道耳念珠菌感染病例,此后病例数迅速增长。美国 CDC 开展耳念珠菌临床筛查,2016—2022 年共筛查阳性病例 13 167 例,病例数呈现快速上升趋势<sup>[14]</sup>。2020 年美国 CDC 收集的分离株中,86%分离株对三唑类药物呈现耐药,26%分离株对两性霉素 B 呈现耐药;尽管 2020 年耳念珠菌对棘白菌素类药物耐药率较低(<5%),但 2021 年对棘白菌素类耐药和泛耐药菌株分离数量有所增加,且出现棘白菌素类耐药菌聚集事件<sup>[15]</sup>。欧洲 CDC 曾对 30 个欧洲国家耳念珠菌流行情况进行分析,发现 2013—2021 年共 15 个国家报道了 1 812 例耳念珠菌病例。其中大部分病例考虑为定植(1 146 例,63.2%),血流感染、其他类型的感染分别为 277 例(15.3%)、186 例(10.3%),其余 203 例(11.2%)病例未进行感染或定植的分析<sup>[16]</sup>。

中国 2018 年首次报道耳念珠菌分离株,此后耳念珠菌播散到 10 余个省份,虽然未发现大规模流行,但感染病例数呈快速上升趋势<sup>[17-19]</sup>。因此,当前亟需加强对耳念珠菌耐药机制的研究,从而优化耳念珠菌诊治方案。目前,耳念珠菌相关的基础和临床研究已经广泛开展,耳念珠菌基因组学研究为人们了解其遗传结构和耐药性提供了独特的视角。

## 1 耳念珠菌及其类群的基因组学研究

耳念珠菌是梅氏酵母科家族中克拉维斯波拉支系(*Clavispora clade*)中 CTG 类群的一员。CTG 类群主要将 CUG 密码子翻译为丝氨酸,而不是亮氨酸<sup>[20]</sup>。根据 26S rDNA D1/D2 区域、核糖体 DNA 内转录间隔子(internal transcribed spacer, ITS)区域序列分析,耳念珠菌新种被认为与梅氏酵母科(Metschnikowiaceae)类群中的鲁氏假丝酵母(*Candida ruelliae*)和希木龙念珠菌(*Candida haemulonii*)有密切的系统发育关系<sup>[1]</sup>。希木龙念珠菌(*Candida haemulonii*)、亚希木龙念珠菌(*Candida duobushaemulonii*)和假希木龙念珠菌(*Candida pseudohaemulonii*)也都属于这一类群。比较

耳念珠菌与上述三种菌的基因组发现,它们的基因组大小非常相似。耳念珠菌是一种七染色体酵母菌,基因组大小在 12.1~12.7 Mb<sup>[21]</sup>。耳念珠菌的种群中,电泳核型分析研究显示其基因组存在染色体数量和大小变化。比较不同耳念珠菌类群的基因组,发现存在缺失、倒位和易位等结构变异现象<sup>[22-23]</sup>。

目前,耳念珠菌分离株主要属于四个地理类群,按地点编号和命名分别为:南亚(I)、东亚(II)、非洲(III)和南美(IV)。2018 年伊朗发现了第五个新类群<sup>[24]</sup>。基因组分析显示,I~IV 类群分离株可能源自过去 360 年内出现的一个共同祖先,而其中 I、III、IV 类群分离株的共同祖先可以追溯到 1980 年代<sup>[25]</sup>。除了上述五大地理类群以外,Suphavitai 等<sup>[26]</sup>在 2023 年通过全基因组测序提示可能存在 VI 类群。该研究发现的 VI 类群分离株与现有耳念珠菌类群基因差异超过 36 000 个单核苷酸多态性(SNP),尽管与 IV 类群最为接近,但在交配型等位基因和染色体重排方面有着完全不同的特征。

耳念珠菌的不同类群之间存在显著的序列差异和基因内容差异。I 类群和 III 类群分离株之间存在数百 kb 基因组倒位和易位<sup>[25,27]</sup>。耳念珠菌基因组可以迅速发生重排,特别是 II 类群,通常对大多数抗真菌药物敏感,呈现不稳定性和端粒缩短的情况。耳念珠菌的亚端粒区域富集了细胞壁蛋白相关基因,这部分区域在 II 类群分离株中相对其他类群大量缺失。此外,涉及 L-鼠李糖(L-rhamnose)同化的基因簇的存在是 III 类群和 V 类群的独特特征<sup>[23]</sup>。基因组内容的不同可能有助于解释不同类群分离株的表型差异。如与其他类群相比,II 类群分离株对破坏细胞壁的药物钙荧光白和刚果红高度敏感<sup>[28]</sup>。此外,相对于 I 类群、III 类群和 IV 类群,II 类群分离株显示出对消毒剂和紫外线更高的敏感性,导致细胞因子产生较少,并且甘露聚糖(mannans)更简单<sup>[24,29-31]</sup>。然而,I 类群分离株多重耐药分离株比例最高<sup>[25]</sup>。II 类群分离株染色体重排对其毒力和耐药性的影响尚未完全确定,一些分离株可能导致真菌血症(fungemia)并呈现对三唑类耐药,可能引发严重的耐药菌感染<sup>[32]</sup>。

## 2 耳念珠菌耐药性相关基因组学研究

目前常见的抗真菌药物主要分为四类:三唑类药物、多烯类药物(polyenes)、棘白菌素类药物和氟胞嘧啶(flucytosine)<sup>[33]</sup>。抗真菌药物的耐药机制考

虑为膜转运蛋白、麦角固醇途径(ergosterol pathway)中的突变,以及细胞壁合成酶的突变<sup>[34]</sup>。目前,耳念珠菌分离株对常用抗真菌药物,如三唑类、两性霉素 B(多烯类)和棘白菌素类药物,都表现出较强的耐药性<sup>[35]</sup>。鉴于具有遗传学联系的分离株存在不同抗性基因的等位基因,耳念珠菌的耐药性可能不是固有的,而是后天获得的<sup>[36]</sup>。值得注意的是,基于群体基因组分析研究发现,与三唑类药物耐药性相关的类群特异性突变距今只有 37 年<sup>[25]</sup>。

据报道,尽管不同类群之间的耐药水平差异很大,但超过 90% 的耳念珠菌分离株对氟康唑(三唑类药物)具有耐药性。氟康唑是目前使用最广泛的抗真菌药物,因其成本低、口服生物利用度高、抗菌谱广和安全性良好备受青睐。氟康唑通过抑制羊毛甾醇脱甲基酶(lanosterol demethylase, 由 ERG11 基因编码)从而抑制真菌细胞膜中麦角固醇的生物合成,这种抑制作用会导致 Erg11 底物羊毛甾醇增加和异常固醇中间体的产生。虽然在耳念珠菌中已经发现了许多类群特异性的三唑类耐药机制,但耐药机制仍未明确。既往研究<sup>[23, 25, 37-39]</sup>分析,耳念珠菌中的三唑类耐药性通常源于染色体非整倍体引起的遗传多样性、染色体重排、靶酶突变、药物靶标过表达和有限的药物摄取/外流。然而在其他念珠菌物种中,氟康唑主要耐药机制涉及靶基因 ERG11 热点区域的点突变。I 类群和 IV 类群分离株中,最常见的点突变是 Erg11Y132F 和 Erg11K143R 上发生的替代(嘌呤核苷酸之间的转换),III 类群分离株通常为 Erg11F126L 上发生的替代<sup>[21]</sup>, II 类群分离株通常没有特定的 ERG11 突变<sup>[32]</sup>。由于染色体非整倍体或染色体小区域的重复变异,导致的 ERG11 过表达在耳念珠菌三唑类耐药中发挥重要作用。相比于该片段只有一个拷贝的分离株,具有包含 ERG11 基因在内的 1 号染色体片段重复的分离株氟康唑的最低抑制浓度(MIC)明显更高<sup>[25]</sup>。此外,耳念珠菌的 5 号染色体包括基因 TAC1B、NCP1、ERG9 和 ERG13,其非整倍体能够快速获得氟康唑耐药性<sup>[40]</sup>。由于药物外排泵转录调节因子 TAC1B 突变导致外排泵的转录上调,是氟康唑高水平耐药性产生的重要原因;删除 TAC1B 则可以使耐药性消失<sup>[41]</sup>。

两性霉素 B 作为多烯类抗真菌药物的重要成员,自 20 世纪 50 年代研制上市以来,一直是治疗隐球菌脑膜炎、黏霉菌病和许多双相真菌感染的一线选择<sup>[42-45]</sup>。但耳念珠菌是临床上少数几种对两性霉

素 B 耐药性高的真菌物种之一<sup>[46-48]</sup>。最近的流行病学和转录研究表明,耳念珠菌对两性霉素 B 表现出高水平耐药性<sup>[21, 36, 49]</sup>;在一个克隆群中,高达 30% 的耳念珠菌分离株表现出两性霉素 B 耐药<sup>[25, 49]</sup>。白念珠菌(*Candida albicans*)和光滑念珠菌(*Candida glabrata*)中两性霉素 B 耐药性的增加可能与麦角固醇生物合成途径(ergosterol biosynthetic pathway)的突变相关<sup>[50-51]</sup>。多项研究发现,在两性霉素 B 耐药的耳念珠菌分离株中,麦角固醇途径受到调控,患者会在治疗过程中获得两性霉素 B 的耐药性<sup>[21, 52]</sup>。然而,由于绝大多数耳念珠菌麦角固醇生物合成基因没有观察到突变,考虑可能存在其他两性霉素 B 相关的耐药机制。Rybak 等<sup>[53]</sup>研究发现,ERG6 基因突变与耳念珠菌对两性霉素 B 的耐药性增加有关。Shivarathri 等<sup>[52]</sup>对两性霉素 B 耐药的耳念珠菌分离株进行转录分析显示,膜脂渗透性降低也可能是耐药性产生的原因。

棘白菌素类药物由于其安全性、便捷性、早期杀真菌活性,是治疗大多数念珠菌血症和侵袭性念珠菌感染的首选药物<sup>[54]</sup>。棘白菌素类药物的耐药性通常与  $\beta$ -1,3-葡聚糖合酶亚基基因 FKS1 和 FKS2 的热点区域发生突变有关,这些突变与动力学研究中动物感染模型的药物反应差以及临床治疗失败有关<sup>[55-57]</sup>。 $\beta$ -葡聚糖是真菌细胞壁特有的核心多糖,其合成途径需要葡聚糖合成酶催化。棘白菌素类药物通过非竞争性抑制葡聚糖合成酶,阻止 Fks1 介导的  $\beta$ -葡聚糖在细胞壁中沉积,导致真菌细胞壁渗透性改变,细胞溶解死亡,从而杀灭真菌。但由于棘白菌素类药物可能作用于细胞膜的细胞外表面,目前尚不确定药物是否需要进入细胞内才能发挥抗真菌活性<sup>[58-59]</sup>。在耳念珠菌中,导致 Fks1 氨基酸位点 S639(S639F、S639P 和 S639Y)替换的突变是棘白菌素类药物耐药性的主要决定因素<sup>[25, 60-61]</sup>。另外,一个双组分信号通路和高渗甘油 1(Hog1)MAP 激酶信号可能增加棘白菌素类药物的耐药性<sup>[62]</sup>。Jenuil 等<sup>[63]</sup>对棘白菌素类药物敏感与耐药的分离株的转录谱进行对比分析,发现与敏感耳念珠菌分离株相比,耐药分离株含有更高的甘露聚糖和葡聚糖,并表现出附着塑料能力的增强和对细胞壁干扰剂钙荧光白(calcofluor white)敏感性的差异。此外,耳念珠菌对棘白菌素类药物耐药似乎与抗性代价(fitness cost)有关,与敏感分离株相比,耐药分离株更容易被巨噬细胞吞噬<sup>[64]</sup>。

耳念珠菌具有多药耐药性,目前导致其耐药的

分子机制尚未研究清楚,基因组学技术的应用可以揭示部分耐药性产生的分子机制。棘白菌素类药物抗性的出现伴随着 FKS1 热点 1 中密码子缺失和 FKS1 中新的热点 3 中的替代。ERG3 和 CIS2 的突变进一步增加了棘白菌素类药物的 MIC 值。与三唑类药物敏感性降低相关的因素包括转录因子 TAC1b 的突变、药物外排泵 Cdr1 的过度表达,以及一个含有 ERG11 的 1 号染色体区段重复和含有 TAC1b 的整个 5 号染色体的重复。这两个染色体重复与 ERG11、TAC1b 和 CDR2 的过表达相关,但与 CDR1 无关。ERG3 和 ERG11 中出现的无义突变导致分离菌株对两性霉素 B 的敏感性降低,同时伴随着对氟康唑的交叉耐药。MEC3 作为一个主要在 DNA 损伤稳态中起作用而闻名的基因,其突变进一步增加了多烯类药物的 MIC 值。总体而言,耳念珠菌多药耐药性具有丰富的多样性和突变潜力,即使在迄今未与多药耐药相关联的 II 类群中也值得警惕<sup>[65]</sup>。

### 3 基因组学技术应对耳念珠菌的临床应用

基因组学技术可以帮助耳念珠菌分离株进行分型和溯源,同时可以判断病原菌传播来源,并采取有效的防控措施。McDougal 等<sup>[66]</sup>借助基因组学技术调查了在美国德克萨斯州一所最高安全级别监狱医院内发生的耳念珠菌聚集性病例。该调查在 1 例耳念珠菌血流感染病例出现后,对相关的 344 例患者进行筛查,发现 9 例阳性患者。对 9 例阳性患者的分离株进行全基因组测序分析,结果显示所有分离株均属于耳念珠菌 III 类群,该类群与当地广泛传播的菌株有共性。基因组测序分析发现,监狱医院内最初感染患者的分离株与其他分离株之间最大的 SNP 差异仅为 21 个,说明这些分离株感染来源相同。研究人员据此判断该聚集病例发生在一个明确定义的空间和时间内,而非入狱前在社区获得,基于此结果医院加强感染控制措施,从而减缓了耳念珠菌感染的传播<sup>[66]</sup>。

Hong 等<sup>[67]</sup>报道了 1 例使用高通量测序技术进行基因组检测帮助寻找耐药基因的耳念珠菌感染病例。该病例为 1 例 81 岁女性患者,因意识障碍和肢体瘫痪超过 10 个月被诊断为脑出血,接受了气管插管、留置胃管和导尿管。患者住院期间出现发热,经广谱抗菌药物治疗后效果不明显,尿培养发现耳念珠菌感染。该病例先后使用氟康唑和伏立康唑治疗

均无效,改用伊曲康唑后体温降至 36.4℃,但尿培养仍为阳性。对尿样本进行培养,经鉴定确认生长菌落为耳念珠菌。该标本的全基因组测序显示,其组装基因组大小为 13 Mb,基因组 SNP 和 INDEL (插入缺失)共有 3 314 个,在 ERG11-Y132F、CDR1-E709D 处存在氨基酸位点变异,TAC1b-Q503E 和 TAC1b-A583S 处存在转录因子位点变异,其他位点未发现可疑突变。ERG11 是报道的药物耐药基因中最常见的发生错义突变的基因,Y132F 氨基酸替换是三唑类药物耐药的常见机制<sup>[25, 68]</sup>。CDR1 属于外排泵转运基因,耳念珠菌中的 CDR1 过表达会导致对三唑类药物耐药;而当 CDR1 基因缺失时,伊曲康唑和氟康唑的 MIC 值可以降低至 1/64~1/128<sup>[69]</sup>。TAC1B 是一个锌家族转录因子,已被证明在大量氟康唑耐药菌株的编码基因中发生了变化<sup>[69]</sup>。同时,引入包括 TAC1B 在内的氟康唑耐药基因到氟康唑敏感菌株中,氟康唑的 MIC 值翻倍,表明 TAC1B 突变影响了氟康唑的耐药性。

CDR1-E709D 和 TAC1B-Q503E 是此分离标本中独特的突变位点,与其他地方描述的耐药基因位点不同,属于新发现的突变位点。目前,耳念珠菌在医疗机构中缺乏更有效的治疗选择和标准化的防控流程。在临床诊疗过程中,基因组学技术的应用有望快速检测耳念珠菌的分型和耐药基因的突变,协助个体化诊疗方案的制定。

### 4 小结

自耳念珠菌被发现以来,研究学者已经研究了其流行病学、基因组演化、耐药机制、毒力和致病性。由于其高度的遗传变异性,耳念珠菌的诊断、治疗和研究均存在一定的困难,基因组学技术的应用为耳念珠菌的研究提供了更多手段。基因组学技术的应用帮助人们了解耳念珠菌的基因组,然后根据不同的基因组特征对耳念珠菌的类群进行划分,将不同类群的分离株特征与基因组差异关联,从而为后续耳念珠菌流行病学和耐药机制研究奠定了基础。此外,人们可以应用基因组学技术监测耳念珠菌的演化,并对新类群的出现做好准备。

目前,可以通过传统的体液、血培养等来诊断耳念珠菌感染;但其准确性依赖于试验人员能否从初级培养板精确挑选出耳念珠菌的菌落,存在误检和漏检的可能;而基因组测序方法在耳念珠菌的鉴定中则更加可靠<sup>[70]</sup>。在临床诊疗中,基因组测序还能

够发现耳念珠菌的分型和耐药性相关的基因信息,协助制定诊疗方案。

耳念珠菌在全球持续传播,感染率在中国呈现快速上升趋势,这对公共卫生构成了严峻挑战。为有效应对耳念珠菌的传播,必须在监测、防控和诊疗三个关键领域采取措施,而基因组学技术则在此过程中发挥了至关重要的作用。基因组学技术以其高准确度和快速响应的特性,成为诊断耳念珠菌感染的主要手段。与传统的培养筛查相比,基于聚合酶链反应(PCR)的监测筛查能显著缩短检测时间,这不仅减少了患者的隔离时间,也减轻了对个人防护用品的需求。考虑到消毒剂可能产生的耐药性,需要特别注意环境的清洁和消毒,临床应选择合适的消毒剂和确保足够的接触时间,对于有效防止耳念珠菌的传播至关重要。

基因组学技术在这一过程中发挥着重要作用,通过基因组测序可以鉴定出耳念珠菌的耐药基因,从而协助临床选择更加有效的消毒剂。此外,预防性使用抗真菌药物不是减少耳念珠菌感染的有效策略,反而可能由于选择性压力增加耳念珠菌的感染率和耐药性。基因组学技术在此环节能够精确鉴定耳念珠菌及其耐药基因,这有助于抗真菌药物的选择。结合培养及药敏结果,临床可以制定更加精准的治疗策略,从而提高治疗效果并降低耳念珠菌的传播风险。这些措施可以构成一个综合的策略框架,旨在有效控制并最终降低耳念珠菌感染的发生和传播。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [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[J]. *Microbiol Immunol*, 2009, 53(1): 41-44.
- [2] Alanio A, Snell HM, Cordier C, et al. First patient-to-patient intrahospital transmission of clade I *Candida auris* in France revealed after a two-month incubation period[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e0183322.
- [3] Huang X, Hurabielle C, Drummond RA, et al. Murine model of colonization with fungal pathogen *Candida auris* to explore skin tropism, host risk factors and therapeutic strategies[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(2): 210-221. e6.
- [4] World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [EB/OL]. (2022-10-25)[2024-08-10]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
- [5] Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, et al. *Candida auris* isolates resistant to three classes of antifungal medications - New York, 2019[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(1): 6-9.
- [6] Kim TH, Kweon OJ, Kim HR, et al. Identification of uncommon *Candida* species using commercial identification systems [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2016, 26(12): 2206-2213.
- [7] Kathuria S, Singh PK, Sharma C, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by vitek 2, CLSI broth microdilution, and etest method[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(6): 1823-1830.
- [8] Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(2): e01588-17.
- [9] Chow NA, Gade L, Tsay SV, et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(12): 1377-1384.
- [10] Osei Sekyere J. *Candida auris*: a systematic review and Meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen[J]. *Microbiologyopen*, 2018, 7(4): e00578.
- [11] Hinrichs C, Wiese-Posselt M, Graf B, et al. Successful control of *Candida auris* transmission in a German COVID-19 intensive care unit[J]. *Mycoses*, 2022, 65(6): 643-649.
- [12] Di Pilato V, Codda G, Ball L, et al. Molecular epidemiological investigation of a nosocomial cluster of *C. auris*: evidence of recent emergence in Italy and ease of transmission during the COVID-19 pandemic[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(2): 140.
- [13] Kohlenberg A, Struelens MJ, Monnet DL, et al. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(13): 18-00136.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Tracking *C. auris* [EB/OL]. [2024-08-10]. <https://www.cdc.gov/candida-auris/tracking-c-auris/index.html>.
- [15] Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, et al. Worsening spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(4): 489-495.
- [16] Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D, et al. Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021[J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(46): 2200846.
- [17] Du H, Bing J, Nobile CJ, et al. *Candida auris* infections in China[J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 589-591.
- [18] Wang XJ, Bing J, Zheng QS, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 93.

- [19] Bing J, Du H, Guo PH, et al. *Candida auris*-associated hospitalizations and outbreaks, China, 2018 – 2023 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2302843.
- [20] Santos MA, Keith G, Tuite MF. Non-standard translational events in *Candida albicans* mediated by an unusual seryl-tRNA with a 5'-CAG-3' (leucine) anticodon [J]. *EMBO J*, 1993, 12(2): 607 – 616.
- [21] Muñoz JF, Gade L, Chow NA, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5346.
- [22] Bravo Ruiz G, Ross ZK, Holmes E, et al. Rapid and extensive karyotype diversification in haploid clinical *Candida auris* isolates [J]. *Curr Genet*, 2019, 65(5): 1217 – 1228.
- [23] Muñoz JF, Welsh RM, Shea T, et al. Clade-specific chromosomal rearrangements and loss of subtelomeric adhesins in *Candida auris* [J]. *Genetics*, 2021, 218(1): iyab029.
- [24] Chow NA, de Groot T, Badali H, et al. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(9): 1780 – 1781.
- [25] Chow NA, Muñoz JF, Gade L, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses [J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03364 – 19.
- [26] Suphavitai C, Ko KKK, Lim KM, et al. Detection and characterisation of a sixth *Candida auris* clade in Singapore: a genomic and phenotypic study [J]. *Lancet Microbe*, 2024, 5(9): 100878.
- [27] Spruijtenburg B, Badali H, Abastabar M, et al. Confirmation of fifth *Candida auris* clade by whole genome sequencing [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2405 – 2411.
- [28] Heaney H, Laing J, Paterson L, et al. The environmental stress sensitivities of pathogenic *Candida species*, including *Candida auris*, and implications for their spread in the hospital setting [J]. *Med Mycol*, 2020, 58(6): 744 – 755.
- [29] Sexton DJ, Welsh RM, Bentz ML, et al. Evaluation of nine surface disinfectants against *Candida auris* using a quantitative disk carrier method; EPA SOP-MB-35 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(10): 1219 – 1221.
- [30] Bruno M, Kersten S, Bain JM, et al. Transcriptional and functional insights into the host immune response against the emerging fungal pathogen *Candida auris* [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(12): 1516 – 1531.
- [31] Chatterjee P, Choi H, Ochoa B, et al. Clade-specific variation in susceptibility of *Candida auris* to broad-spectrum ultraviolet C light (UV-C) [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(12): 1384 – 1387.
- [32] Kwon YJ, Shin JH, Byun SA, et al. *Candida auris* clinical isolates from South Korea: identification, antifungal susceptibility, and genotyping [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(4): e01624 – 18.
- [33] Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(9): 603 – 616.
- [34] Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(12): e383 – e392.
- [35] Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, et al. *Candida auris* isolates resistant to three classes of antifungal medications – New York, 2019 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(1): 6 – 9.
- [36] Escandón P, Chow NA, Caceres DH, et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(1): 15 – 21.
- [37] Bing J, Hu TR, Zheng QS, et al. Experimental evolution identifies adaptive aneuploidy as a mechanism of fluconazole resistance in *Candida auris* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65(1): e01466 – 20.
- [38] Jenull S, Tscherner M, Kashko N, et al. Transcriptome signatures predict phenotypic variations of *Candida auris* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 662563.
- [39] Rybak JM, Cuomo CA, Rogers PD. The molecular and genetic basis of antifungal resistance in the emerging fungal pathogen *Candida auris* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2022, 70: 102208.
- [40] Bing J, Wang SJ, Xu HP, et al. A case of *Candida auris* candidemia in Xiamen, China, and a comparative analysis of clinical isolates in China [J]. *Mycology*, 2022, 13(1): 68 – 75.
- [41] Rybak JM, Muñoz JF, Barker KS, et al. Mutations in *TAC1B*: a novel genetic determinant of clinical fluconazole resistance in *Candida auris* [J]. *mBio*, 2020, 11(3): e00365 – 20.
- [42] Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(6): 334 – 341.
- [43] Goughenour KD, Rappleye CA. Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens [J]. *Virulence*, 2017, 8(2): 211 – 221.
- [44] Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis [J]. *AIDS*, 1997, 11(12): 1463 – 1471.
- [45] Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis [J]. *Future Microbiol*, 2013, 8(9): 1163 – 1175.
- [46] Bidaud AL, Chowdhary A, Dannaoui E. *Candida auris*: an emerging drug resistant yeast – a mini-review [J]. *J Mycol Med*, 2018, 28(3): 568 – 573.
- [47] Forsberg K, Woodworth K, Walters M, et al. *Candida auris*: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen [J]. *Med Mycol*, 2019, 57(1): 1 – 12.
- [48] Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al. *Candida auris*: a review of the literature [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31

- (1): e00029 – 17.
- [49] Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective[J]. Infect Drug Resist, 2017, 10: 237 – 245.
- [50] Geber A, Hitchcock CA, Swartz JE, et al. Deletion of the *Candida glabrata* *ERG3* and *ERG11* genes; effect on cell viability, cell growth, sterol composition, and antifungal susceptibility[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(12): 2708 – 2717.
- [51] Sanglard D, Ischer F, Parkinson T, et al. *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(8): 2404 – 2412.
- [52] Shivarathri R, Jenull S, Chauhan M, et al. Comparative transcriptomics reveal possible mechanisms of amphotericin B resistance in *Candida auris*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(6): e0227621.
- [53] Rybak JM, Barker KS, Muñoz JF, et al. *In vivo* emergence of high-level resistance during treatment reveals the first identified mechanism of amphotericin B resistance in *Candida auris* [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(6): 838 – 843.
- [54] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(8): 1110 – 1122.
- [55] Dudiuk C, Gamarra S, Jimenez-Ortigosa C, et al. Quick detection of FKS1 mutations responsible for clinical echinocandin resistance in *Candida albicans*[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(7): 2037 – 2041.
- [56] Jensen RH, Astvad KMT, Silva LV, et al. Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance *in vivo* in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(9): 2551 – 2555.
- [57] Perlin DS. Echinocandin resistance in *Candida*[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(S6): S612 – S617.
- [58] Perlin DS. Current perspectives on echinocandin class drugs [J]. Future Microbiol, 2011, 6(4): 441 – 457.
- [59] Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria[J]. Drug Resist Updat, 2011, 14(3): 164 – 176.
- [60] 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]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(4): 891 – 899.
- [61] Kordalewska M, Lee A, Park S, et al. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(6): e00238 – 18.
- [62] Shivarathri R, Jenull S, Stoiber A, et al. The two-component response regulator Ssk1 and the mitogen-activated protein kinase Hog1 control antifungal drug resistance and cell wall architecture of *Candida auris* [J]. mSphere, 2020, 5(5): e00973 – 20.
- [63] Jenull S, Shivarathri R, Tsymala I, et al. Transcriptomics and phenotyping define genetic signatures associated with echinocandin resistance in *Candida auris*[J]. mBio, 2022, 13(4): e0079922.
- [64] de Groot PWJ, Bader O, de Boer AD, et al. Adhesins in human fungal pathogens: glue with plenty of stick[J]. Eukaryot Cell, 2013, 12(4): 470 – 481.
- [65] Carolus H, Pierson S, Muñoz JF, et al. Genome-wide analysis of experimentally evolved *Candida auris* reveals multiple novel mechanisms of multidrug resistance[J]. mBio, 2021, 12(2): e03333 – 20.
- [66] McDougal AN, DeMaet MA, Garcia B, et al. A cluster investigation of *Candida auris* among hospitalized incarcerated patients[J]. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol, 2023, 3(1): e244.
- [67] Hong H, Ximing Y, Jinghan M, et al. *Candida auris* infection, diagnosis, and resistance mechanism using high-throughput sequencing technology: a case report and literature review [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1211626.
- [68] Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, et al. *Candida auris* in various hospitals across Kuwait and their susceptibility and molecular basis of resistance to antifungal drugs [J]. Mycoses, 2020, 63(1): 104 – 112.
- [69] Rybak JM, Doorley LA, Nishimoto AT, et al. Abrogation of triazole resistance upon deletion of CDR1 in a clinical isolate of *Candida auris* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4): e00057 – 19.
- [70] Ninan MM, Sahni RD, Chacko B, et al. *Candida auris*: Clinical profile, diagnostic challenge and susceptibility pattern; experience from a tertiary-care centre in South India[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 21: 181 – 185.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)

本文引用格式:孙怀远,冯佳佳,孔维华,等.耳念珠菌基因组学研究综述[J].中国感染控制杂志,2024,23(11):1456–1462. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246727.

Cite this article as: SUN Huai-yuan, FENG Jia-jia, KONG Wei-hua, et al. A review of the studies on genomics of *Candida auris* [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(11): 1456 – 1462. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246727.