

## ·病原真菌公共卫生风险与防控·

## 孢子丝菌病公共卫生风险与防控

李苏珊 刘哲 吕莎 王爽 李福秋

吉林大学第二医院皮肤科, 长春 130041

通信作者: 李福秋, Email: lifuqiu1234@126.com

**【摘要】** 孢子丝菌病是一种慢性肉芽肿性真菌病, 由孢子丝菌属感染引起, 可造成局部皮肤、黏膜及淋巴管的炎症, 严重者可致全身播散、威胁生命。孢子丝菌病在世界广泛分布, 我国孢子丝菌病主要分布在东北和部分南方地区, 以球形孢子丝菌感染为主, 其他地区可能缺乏相关的认识和重视, 使其成为我国公共卫生领域的挑战之一。了解其流行病学特征、公共卫生风险对开展科学防控十分重要。

**【关键词】** 真菌学; 孢子丝菌病; 公共卫生; 流行病学; 预防控制

**基金项目:** 长春市科技计划(21ZGY22); 国家重点研发计划(2022YFC2504800)

**Public health risk and prevention and control of sporotrichosis**

Li Sushan, Liu Zhe, Lyu Sha, Wang Shuang, Li Fuqiu

Dermatology Department of the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Li Fuqiu, Email: lifuqiu1234@126.com

**【Abstract】** Sporotrichosis, a fungal infection caused by *Sporothrix species*, can greatly lead to chronic inflammation of the skin, mucosa, and lymphatic vessels and disseminate systemically sometimes, even threatening life. It is known that *Sporothrix* is distributed worldwide, while in China, most of the cases were reported in northeast China and parts of south China. *Sporothrix globosa* is the main source of infection, and other regions may lack relevant awareness and attention to the disease, making it a public health challenge in China. Thus, it is important to understand its epidemiology and public health risks to prevent and control the disease properly.

**【Key words】** Mycology; Sporotrichosis; Public Health; Epidemiology; Prevention and control

**Fund programs:** Changchun Science and Technology Planning Project (21ZGY22); National Key Research and Development Program of China (2022YFC2504800)

孢子丝菌[*Sporothrix*(S.)]由 Schenck 于 1896 年从临床患者的皮损处分离获得, 1900 年 Hektoen 和 Perkins 将其正式命名为 *S. schenckii*<sup>[1]</sup>。孢子丝菌属真菌界、真菌门、子囊菌亚门、核菌纲、长喙壳菌目、长喙壳菌科、孢子丝菌属<sup>[1]</sup>, 存在于土壤和植物中, 如芦苇、玉米秸秆、腐烂的木材、苔藓等。孢子丝菌病是一种慢性肉芽肿性真菌病, 其病原体宿主众多, 可引起动物和人类的感染, 动物中以猫最常见。

人类可通过接触环境中的真菌或被抓伤、咬伤、接触动物皮损处的渗出物罹患孢子丝菌病, 皮肤感染是常见的感染形式。感染孢子丝菌后, 轻者在暴露部位皮肤如面颈部、四肢及手背等出现炎性丘疹、结节, 严重者可表现为全身广泛分布的多发损害, 皮损表现为炎性结节、囊肿、脓肿、溃疡, 可累及肺、骨关节及脑。目前从人类或动物身上分离出的致病菌, 主要包括狭义的申克孢子丝菌、球形孢子丝

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230608-00357

收稿日期 2023-06-08 本文编辑 张婧

引用格式: 李苏珊, 刘哲, 吕莎, 等. 孢子丝菌病公共卫生风险与防控[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(12): 1999-2004.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230608-00357.

Li SS, Liu Z, Lyu S, et al. Public health risk and prevention and control of sporotrichosis[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(12):1999-2004. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230608-00357.



菌、巴西孢子丝菌、墨西哥孢子丝菌、卢艾里孢子丝菌和苍白球孢子丝菌。巴西孢子丝菌是孢子丝菌亲缘种中毒力较强的菌种,主要见于巴西的东南地区,近5年在巴西的东北地区逐渐增多<sup>[2]</sup>。我国常见球形孢子丝菌感染,且孢子丝菌病的病例报道主要分布在东北和部分南方地区。本文主要介绍孢子丝菌病的病原学、流行病学特征及预防和治疗等,为孢子丝菌病的科学防控提供参考。

### 一、孢子丝菌的种类及特点

根据分子生物学分类,据报道孢子丝菌已有53个亲缘种,分为2个进化分支<sup>[3]</sup>。一个分支以致病性真菌为主,从人类或动物身上分离出,主要包括狭义的申克孢子丝菌、球形孢子丝菌、巴西孢子丝菌、卢艾里孢子丝菌。另一个分支以非致病性真菌为主,为除了上述临床致病菌种外从环境中分离出的菌种,包括苍白球孢子丝菌、墨西哥孢子丝菌、智利孢子丝菌、*S. stenoceras*、*S. gossypinum*、*S. curviconia*、*S. abietinum*、*S. lunatum*、*S. fusiforme*、*S. brunneoviolacea*、*S. lignivora*等,通常分布在埋有腐烂植物的土壤及木材等有机质中,其中的苍白球孢子丝菌、智利孢子丝菌、*S. stenoceras*、墨西哥孢子丝菌也有报道从人体皮损中分离出,但该分支对脊椎动物几乎没有毒力<sup>[4-5]</sup>。

#### 1. 致病性孢子丝菌的种类及特点:

(1)申克孢子丝菌:1896年由医学生 Schenck 首次从人体标本中分离获得<sup>[1]</sup>,存在于土壤和植物中,可以感染人类和动物,常见的感染途径为通过皮肤割伤或刺伤将孢子引入体内。既往孢子丝菌病的病原体统一称为申克孢子丝菌,随着分子生物学发展,逐渐发现致病菌并非单一菌种,除了狭义的申克孢子丝菌,还包括巴西孢子丝菌、球形孢子丝菌、卢艾里孢子丝菌等。

(2)球形孢子丝菌:在亚洲国家,球形孢子丝菌占有孢子丝菌种类的99%以上,欧洲(西班牙、意大利和英国)占28%,美洲(巴西、美国、委内瑞拉、危地马拉、哥伦比亚和墨西哥)占11%,非洲(南非)占5%<sup>[6]</sup>。其毒力在致病分支中排在第四位,弱于巴西孢子丝菌、申克孢子丝菌和卢艾里孢子丝菌。有学者对不同种孢子丝菌进行实验后发现,蔗糖、核糖醇和棉子糖的同化可以帮助鉴别球形孢子丝菌,球形孢子丝菌对蔗糖和核糖醇具有正同化作用,而对棉子糖具有负同化作用,申克孢子丝菌对这3种糖有正同化作用,而巴西孢子丝菌对蔗糖和棉子糖具有负同化作用,对核糖醇具有正同化

作用<sup>[7]</sup>。

(3)巴西孢子丝菌:巴西东南部地区首次报道巴西孢子丝菌,由该真菌引起的孢子丝菌病在1990年以前曾在该地区流行<sup>[8]</sup>。然而,该病已迅速传播到巴西其他地区 and 南美洲地区邻国的阿根廷、巴拉圭、玻利维亚、哥伦比亚和巴拿马<sup>[8]</sup>。据报道,巴西的孢子丝菌病病例中,88%是由巴西孢子丝菌引起的<sup>[9]</sup>。有学者从肠道和猫科动物粪便样本中分离出巴西孢子丝菌,表明受感染猫的粪便可能会污染土壤并导致疾病传播<sup>[10]</sup>。体内实验发现巴西孢子丝菌是同属真菌中毒性最强菌种,会引起更高层次的局部和全身炎症反应<sup>[11]</sup>。有报道指出由巴西孢子丝菌引起的肺孢子丝菌病致死病例,患者无皮肤外伤史或免疫功能低下史,进一步支持了巴西孢子丝菌相比申克孢子丝菌毒力更强的观点<sup>[12]</sup>。

(4)卢艾里孢子丝菌:1956年从一名患有固定型孢子丝菌病的南非男性身上分离出的孢子丝菌新型变种<sup>[13]</sup>。该菌种形态特征与申克孢子丝菌类似,但不同处在于卢艾里孢子丝菌有单隔膜、厚壁的球形细胞及在燕麦培养基上生长会产生菌核,组织可观察到具有典型“眼镜”结构的厚壁大细胞<sup>[13]</sup>。

2. 病原学特点:作为双相真菌,孢子丝菌在25℃下为腐生状态,在沙氏培养基上以菌丝相生长,由最初的白色至奶黄色菌落,随后进一步产生色素变为棕灰色至黑色菌落并逐渐出现褶皱,镜下可见围绕着透明分隔菌丝生长的泪滴、纺锤状小分生孢子呈簇状或梅花样分布;在37℃下为寄生状态,此温度下培养或在受感染的动物和人体内繁殖时呈细长、雪茄状的椭圆形酵母形态,通常为较光滑的白色菌落。孢子丝菌由菌丝相到酵母相的转化可在脑心浸液培养基中于35~37℃的培养条件下进行。在超微结构水平上观察孢子丝菌的形态转化,可见在菌丝顶端或沿着菌丝形成出芽结构,并非直接从分生孢子出芽,且母菌丝细胞的胞质内容无明显改变<sup>[14]</sup>。

申克孢子丝菌、巴西孢子丝菌、球形孢子丝菌在马铃薯葡萄糖琼脂培养基中30℃生长时,分生孢子具有2种相似的形态,一种是合轴分生孢子,通常是透明的,呈倒卵圆形,细胞长2~5 μm、宽1~3 μm;另一种是无柄分生孢子,呈棕色至深棕色,厚壁,球形至近球形,细胞长2.5~4.0 μm,宽2.0~3.5 μm<sup>[7,15]</sup>。然而,在37℃下,申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌可正常生长,而球形孢子丝菌的生长速率随着温度升高而降低。大多数球形孢子丝菌在

30 °C 时平均菌落直径为 16~42 mm, 在 35 °C 时为 3~15 mm, 在 37 °C 时生长受限明显, 平均菌落直径为 1.5~5.5 mm<sup>[15-17]</sup>。这几种孢子丝菌的宏观形态也非常相似, 菌落呈奶油色丝状, 有的颜色深至棕色或黑色, 椭圆形或球状, 边缘乳白色膜质, 表面有皱纹<sup>[15,17]</sup>。在 37 °C 的脑心浸液培养基中生长的球形孢子丝菌呈细长、雪茄状或球形的透明出芽酵母细胞, 约长 5~7 μm, 宽 1~3 μm, 菌落潮湿、无毛且呈浅棕色<sup>[7]</sup>, 与在相同条件下生长的申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌相似。因同属不同种孢子丝菌在形态上难以区分, 通常需要分子生物学方法进行鉴定。

## 二、孢子丝菌病的公共卫生风险

1. 宿主、媒介及传播途径: 孢子丝菌主要引起皮肤感染, 也可累及黏膜、皮下组织及附近淋巴管, 严重者可经血液、淋巴系统播散引起系统性损害。

(1) 传播媒介及宿主: 被孢子丝菌污染的土壤、木材、植物等作为传播媒介, 通过接触传播给宿主, 同时孢子丝菌病也可以通过人-人、动物-人、动物-动物传播。人类和动物是孢子丝菌的宿主, 在动物中, 猫最易感染孢子丝菌, 严重者可引起死亡。其他动物也有感染孢子丝菌的报道, 包括狗、马、骡子、驴、猩猩、牛、山羊、猪、老鼠、仓鼠、海豚、狐狸、玃、穿山甲、骆驼和家禽等<sup>[18-19]</sup>。

(2) 传播途径及易感人群: 孢子丝菌病主要的传播途径为接触传播, 通常情况下人类和动物可通过破损的皮肤局部接触被孢子丝菌污染的土壤、木材或植物等发生感染, 因此从事灌木修剪、干草打包等工作的农民、园丁、花匠等为孢子丝菌病的高危职业人群。20 世纪 80 年代末美国园艺业发生了较大规模的孢子丝菌病暴发, 84 名处理泥炭藓包裹的针叶树苗后感染, 来自 15 个州的林业、园艺人员受到该疫情影响<sup>[18]</sup>。20 世纪 40 年代中期南非暴发孢子丝菌病, 3 000 余名矿工被污染的金矿和木材所感染<sup>[20]</sup>。

作为一种人畜共患病, 孢子丝菌病可以由被感染的动物传播给人类, 通过抓伤或咬伤人类后将病原体接种到皮肤及更深部组织造成感染。巴西孢子丝菌为主要病原体, 猫为重要的感染来源。巴西西南部多个地区因家猫及野猫暴发疫情, 有报道兽医院治疗因车祸入院的猫而致医疗人员的手、眼部感染孢子丝菌的病例<sup>[21]</sup>。我国还无确切动物传播给人类的报道。孙瑾鹏等<sup>[22]</sup>报道过一例犬咬伤后继

发球形孢子丝菌局部皮肤感染的病例, 但未提及是否从动物身上同样分离出球形孢子丝菌, 因此是被携带病原体的犬咬伤所致感染还是咬伤后继发感染有待商榷。

其他传播途径包括吸入真菌孢子引起肺部感染等。肺孢子丝菌病相对少见, 但肺孢子丝菌病在免疫缺陷患者或免疫功能正常个体均有相关报道, 大部分患者曾从事暴露于泥土气溶胶的职业<sup>[23]</sup>。还有学者报道免疫功能正常患者经皮肤感染后出现骨髓内播散性孢子丝菌病<sup>[24]</sup>。

2. 地理分布特征: 南美洲的巴西、哥伦比亚、危地马拉、秘鲁, 北美洲的墨西哥、美国, 亚洲的中国、日本、印度和马来西亚等国家均有孢子丝菌感染的相关报道<sup>[25]</sup>, 其中巴西、墨西哥和中国是全球孢子丝菌病的高发国家。孢子丝菌分布也有种间差异, 巴西孢子丝菌在巴西非常普遍, 球形孢子丝菌在亚洲占主导地位, 申克孢子丝菌感染主要分布于澳大利亚、南非、南美洲、中美洲西部以及北美洲地区<sup>[26]</sup>。

在亚洲, 中国、印度、日本和马来西亚的孢子丝菌感染均有报道, 且球形孢子丝菌感染在亚洲孢子丝菌病中占主导地位, 而在中国的发病率居全球前列<sup>[26-28]</sup>。在中国, 多个省(自治区/直辖市)均有孢子丝菌病的病例报道, 但有地域分布差异。我国吉林省发病率位居全国首位, 其次为黑龙江省和辽宁省, 重庆市次之, 北京、河南、江西、内蒙古、新疆、广东、四川、江苏、山东、湖北、河北、广西、天津、安徽、湖南、云南等省(自治区/直辖市)均有报道, 目前西藏、青海、甘肃、山西、陕西、贵州、福建等省(自治区/直辖市)尚无明确的文献报道<sup>[29]</sup>。孢子丝菌生长在温度和湿度波动较大的土壤中, Ramírez-Soto 等<sup>[30]</sup>提出其生长适宜温度为 6.00~28.84 °C, 湿度为 37.50%~99.06%, 土壤中的腐烂树叶、芦苇、秸秆等有利于其繁殖环境的形成。

孢子丝菌在我国东北地区高发, 冬季为孢子丝菌病高发季节。我国东北地区属温带季风气候, 夏季温热多雨, 冬季寒冷干燥。东北农村地区通过焚烧木材、树枝、秸秆等来烹饪及取暖, 接触被孢子丝菌污染的木材等增加了感染的概率。玉米秸秆作为东北农村地区的青贮饲料及发电原料, 处理不当会成为其重要传播媒介, 尤其近年来国家禁止焚烧秸秆, 建议农民将秸秆返田作肥, 冰雪消融后长期浸泡及田间沤肥为真菌繁殖提供条件。金学洙等<sup>[31]</sup>从腐烂芦苇、玉米秸秆、腐木及土壤中分离出

孢子丝菌,表明其会寄生在芦苇、秸秆等植物中。

我国南方是孢子丝菌病的高发地区,以重庆市为例,属于亚热带季风气候,年均气温在 18℃左右,平均最低气温为 6~8℃,每年 7、8 月最高气温可达 35℃以上,常年雨水充沛,温度与湿度适宜孢子丝菌的生长和繁殖。但我国其他地区温度、湿度不尽相同,孢子丝菌适合的生存条件及环境有待进一步研究。

3. 感染人群特征:孢子丝菌病实际上可以感染任何人,无论性别和年龄,主要取决于是否暴露于存在该病原真菌的环境中。为明确中国孢子丝菌病的流行病学特征,对 2010 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日文献报道的 6 565 例病例进行统计分析<sup>[29]</sup>,在已知临床类型的病例中,固定型占 69.5%,淋巴管型 29.4%,皮肤播散型占 1.0%;男女性别比为 1:1.46,可能是由于女性在田间和家里劳作,接触农作物的机会更大。而在国外孢子丝菌病的患病性别与职业有关联,如在南非,男性从事金矿相关职业者孢子丝菌病的发病率较高<sup>[26]</sup>;在乌拉圭,男性从事打猎工作者的发病率较高<sup>[18]</sup>;在日本和印度东北部,女性更多地参与农业活动,发病率更高;在秘鲁安第斯山脉,儿童的发病率是成年人的 3 倍,在田间和家里的地板上玩耍可能是儿童暴露于孢子丝菌的主要途径<sup>[18]</sup>。

4. 实验获得性孢子丝菌病:既往有报道在实验室进行孢子丝菌相关实验后工作人员被感染的病例,大部分为接触到感染性的动物或实验材料,少部分因感染性物质溅到眼内而发生眼部感染<sup>[32]</sup>。孢子丝菌的研究人员应注意自身防护,规范实验操作,避免增加感染风险。

### 三、预防与控制

1. 个人防护:孢子丝菌的主要传播途径为接触传播,通过切断该传播途径可达到防控目的。建议农民、园丁等高危职业人群佩戴手套、袖套及穿着长袖上衣,降低在接触农作物及会导致皮肤破损的植物时感染孢子丝菌的风险。饲养员及兽医等人员在接触受感染动物时应佩戴手套、口罩及护目镜等,避免通过外伤、吸入或结膜接触等方式传播。

2. 环境清洁:玉米秸秆、柴火垛需定期清理、保持干燥,减少腐烂植物的产生,降低病原体繁殖的风险;家里养宠物者,定期清理住所、对宠物进行保健、限制宠物的数量、进行宠物绝育;限制野猫、野狗入户与家猫家狗互动玩耍,降低动物间传播及动物传播给人类的风险。若宠物感染后无法医治,建

议用火葬代替土葬,减少可能的环境污染。

3. 暴露后措施:当怀疑为孢子丝菌感染时,应用抗真菌药治疗,若家里的宠物被感染,同样需要接受抗真菌药物治疗,早期治疗作为控制其传播的措施,可有效降低其带来的社会负担。

4. 诊断检测技术:真菌镜检及真菌培养可协助诊断,组织病理学检查是金标准,镜下可见混合性炎性细胞肉芽肿,由内向外分别由化脓区、结核样区、梅毒样区构成的“三区病变”为孢子丝菌病的特征结构<sup>[33]</sup>。化脓区位于中央,由中性粒细胞及少量嗜酸性粒细胞构成;结核样区由组织细胞、上皮样细胞及少量的多核巨细胞构成;梅毒样区位于最外层,由淋巴细胞及浆细胞构成。对组织进行革兰染色或过碘酸雪夫染色可见染色阳性的圆形或卵圆形孢子。

### 5. 药物与疫苗:

(1) 药物治疗与新药研发:伊曲康唑、特比萘芬等抗真菌药作为临床主要用药,既往碘化钾是治疗孢子丝菌病的首选药物,现因其不良反应已经逐渐被替代,其他药物包括两性霉素 B、氟康唑等。近年来研发治疗孢子丝菌病的新药包括  $\gamma$ -松油烯、迷迭香、马郁兰、香豆素衍生物、棕色巴西蜂胶、戊双咪、舍曲林、二氢咪喃萘醌类等<sup>[34-41]</sup>,但这些药物的研究主要集中在体外试验,其对人类孢子丝菌病的安全性和有效性评价还需要进一步探索。

(2) 疫苗研发:疫苗的开发有助于控制孢子丝菌的扩散,但目前市面上还没有针对人类和动物孢子丝菌病的有效疫苗。孢子丝菌疫苗研究主要有真菌细胞壁成分、重组蛋白、免疫佐剂等<sup>[18]</sup>。报道较多的为孢子丝菌细胞表面的黏附因子 Gp70 糖蛋白相关疫苗<sup>[42-43]</sup>,Gp70 糖蛋白的单克隆抗体已被证明可以诱发针对孢子丝菌较强烈的免疫反应,可作为潜在的疫苗保护宿主免受孢子丝菌的感染<sup>[44]</sup>。Chen 等<sup>[42]</sup>成功开发了 Th1 和 Th17 细胞诱导、针对球形孢子丝菌的疫苗,基于 Gp70 糖蛋白展示重组噬菌体,其安全性已获得美国联邦药物管理局批准。还有研究提供了更多的潜在疫苗靶点,包括内质网信号肽酶 Gp60-Gp70 和来自 Gp60-Gp70 蛋白的 ZR8 肽。ZR8 肽通过干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素(IL)-17A、IL-1 $\beta$  等细胞因子及 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的募集来诱导细胞免疫反应,还可增加中性粒细胞数量从而帮助清除皮损处的真菌,也是极具潜力的候选疫苗<sup>[45-46]</sup>。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李苏珊:收集资料、论文撰写/修改;刘哲、吕莎:审阅论文;王爽:指导、支持;李福秋:指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Barros MBDL, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis[J]. Clin Microbiol Rev, 2011, 24(4):633-654. DOI:10.1128/cmr.00007-11.
- [2] Gremião IDF, Oliveira MME, de Miranda LHM, et al. Geographic expansion of Sporotrichosis, Brazil[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(3): 621-624. DOI: 10.3201/eid2603.190803.
- [3] Rodrigues AM, Hagen F, de Camargo ZP. A spotlight on *Sporothrix* and Sporotrichosis[J]. Mycopathologia, 2022, 187(4):407-411. DOI:10.1007/s11046-022-00642-9.
- [4] de Beer ZW, Duong TA, Wingfield MJ. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship[J]. Stud Mycol, 2016, 83(1): 165-191. DOI: 10.1016/j.simyco.2016.07.001.
- [5] Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics[J]. An Bras Dermatol, 2017, 92(5): 606-620. DOI: 10.1590/abd1806-4841.2017279.
- [6] Nava-Pérez N, Neri-García LG, Romero-González OE, et al. Biological and clinical attributes of *Sporothrix globosa*, a causative agent of sporotrichosis[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:2067-2090. DOI:10.2147/idr.S362099.
- [7] Rudramurthy SM, Shankarnarayan SA, Hemashetter BM, et al. Phenotypic and molecular characterisation of *Sporothrix globosa* of diverse origin from India[J]. Braz J Microbiol, 2021, 52(1): 91-100. DOI: 10.1007/s42770-020-00346-6.
- [8] Etchecopaz A, Toscanini MA, Gisbert A, et al. *Sporothrix brasiliensis*: A review of an emerging South American fungal pathogen, its related disease, presentation and Spread in Argentina[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(3): 170. DOI:10.3390/jof7030170.
- [9] Zhang Y, Hagen F, Stielow B, et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports[J]. Personia, 2015, 35(1):1-20. DOI:10.3767/003158515x687416.
- [10] Gremião IDF, da Silva da Rocha EM, Montenegro H, et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision [J]. Braz J Microbiol, 2021, 52(1):107-124. DOI:10.1007/s42770-020-00365-3.
- [11] Batista-Duarte A, Téllez-Martínez D, Roberto de Andrade C, et al. *Sporothrix brasiliensis* induces a more severe disease associated with sustained Th17 and regulatory T cells responses than *Sporothrix schenckii sensu stricto* in mice[J]. Fungal Biol, 2018, 122(12): 1163-1170. DOI: 10.1016/j.funbio.2018.08.004.
- [12] do Monte Alves M, Milan EP, da Silva-Rocha WP, et al. Fatal pulmonary sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* in Northeast Brazil[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(5): e0008141. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008141.
- [13] Cruz ILR, Figueiredo-Carvalho MHG, Zancopé-Oliveira RM, et al. Evaluation of melanin production by *Sporothrix luriei* [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2018, 113(1): 68-70. DOI: 10.1590/0074-02760170339.
- [14] Zheng FL, Gao W, Wang Y, et al. Map of dimorphic switching-related signaling pathways in *Sporothrix schenckii* based on its transcriptome[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3):646. DOI:10.3892/mmr.2021.12285.
- [15] Marimon R, Cano J, Gené J, et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(10): 3198-3206. DOI:10.1128/jcm.00808-07.
- [16] Camacho E, León-Navarro I, Rodríguez-Brito S, et al. Molecular epidemiology of human sporotrichosis in Venezuela reveals high frequency of *Sporothrix globosa*[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15:94. DOI: 10.1186/s12879-015-0839-6.
- [17] Zhao LP, Cui Y, Zhen Y, et al. Genetic variation of *Sporothrix globosa* isolates from diverse geographic and clinical origins in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(10):e88. DOI:10.1038/emi.2017.75.
- [18] Sharma B, Sharma AK, Sharma U. Sporotrichosis: a comprehensive review on recent drug-based therapeutics and management[J]. Curr Dermatol Rep, 2022, 11(2): 110-119. DOI:10.1007/s13671-022-00358-5.
- [19] Rodrigues AM, Bagagli E, de Camargo ZP, et al. *Sporothrix schenckii sensu stricto* isolated from soil in an armadillo's burrow[J]. Mycopathologia, 2014, 177(3-4):199-206. DOI: 10.1007/s11046-014-9734-8.
- [20] Mapengo RE, Maphanga TG, Grayson W, et al. Endemic mycoses in South Africa, 2010-2020: A decade-long description of laboratory-diagnosed cases and prospects for the future[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2022, 16(9): e0010737. DOI:10.1371/journal.pntd.0010737.
- [21] Xavier JRB, Waller SB, Osório LDG, et al. Human sporotrichosis outbreak caused by *Sporothrix brasiliensis* in a veterinary hospital in Southern Brazil[J]. J Mycol Med, 2021, 31(3): 101163. DOI: 10.1016/j.mycmed. 2021. 101163.
- [22] 孙瑾鹏, 刘士瑞, 高瑞佳, 等. 犬咬伤继发孢子丝菌病 1 例 [J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(1):42-43. DOI:10.3969/j.issn.1673-3827.2022.01.009.
- [23] Sun JP, Liu SR, Gao RJ, et al. A case of sporotrichosis secondary to dog bite[J]. Chin J Mycol, 2022, 17(1):42-43. DOI:10.3969/j.issn.1673-3827.2022.01.009.
- [24] Rojas FD, Fernández MS, Lucchelli JM, et al. Cavitory pulmonary sporotrichosis: case report and literature review[J]. Mycopathologia, 2017, 182(11/12):1119-1123. DOI:10.1007/s11046-017-0197-6.
- [25] Perrault JL, Endelman LA, Kraemer MR, et al. Intramedullary disseminated sporotrichosis in an immunocompetent patient: case report and review of the literature[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 450. DOI: 10.1186/s12879-023-08344-3.
- [26] Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Global epidemiology of sporotrichosis[J]. Med Mycol, 2015, 53(1):3-14. DOI:10.1093/mmy/myu062.
- [27] Rodrigues AM, Gonçalves SS, de Carvalho JA, et al. Current progress on epidemiology, diagnosis, and treatment of sporotrichosis and their future trends[J]. J Fungi (Basel), 2022, 8(8):776. DOI:10.3390/jof8080776.
- [28] Moussa TAA, Kadasa NMS, Al Zahrani HS, et al. Origin and distribution of *Sporothrix globosa* causing sapronoses in

- Asia[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(5): 560-569. DOI: 10.1099/jmm.0.000451.
- [28] Lv S, Hu X, Liu Z, et al. Clinical epidemiology of sporotrichosis in Jilin province, China (1990-2019): a series of 4 969 cases[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1753-1765. DOI:10.2147/idr.S354380.
- [29] 吕莎. 孢子丝菌病临床流行病学特征分析和诊断方法的探索[D]. 长春:吉林大学, 2020.  
Lv S. Clinical and epidemiological characteristics of sporotrichosis and study in the methods of diagnosis[D]. Changchun: Jilin University, 2020.
- [30] Ramírez-Soto MC, Aguilar-Ancori EG, Tirado-Sánchez A, et al. Ecological determinants of sporotrichosis etiological agents[J]. J Fungi (Basel), 2018, 4(3): 95. DOI: 10.3390/jof4030095.
- [31] 金学洙, 李福秋, 朱明姬, 等. 从芦苇等植物及土壤中分离孢子丝菌的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 1998, 31(5): 298-299. DOI:10.3760/j.issn:0412-4030.1998.05.009.  
Jin XZ, Li FQ, Zhu MJ, et al. Isolation of *Sporothrix* from reed and soil[J]. Chin J Dermatol, 1998, 31(5): 298-299. DOI:10.3760/j.issn:0412-4030.1998.05.009.
- [32] Munson E, Bowles EJ, Dern R, et al. Laboratory focus on improving the culture of biosafety: statewide risk assessment of clinical laboratories that process specimens for microbiologic analysis[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(1):e01569-17. DOI:10.1128/jcm.01569-17.
- [33] 中华医学会皮肤性病学分会真菌学组, 中国医师协会皮肤科医师分会医学真菌亚专业委员会, 中西医结合学会皮肤性病专业委员会真菌学组. 孢子丝菌病诊疗指南[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(7): 456-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.07.002.  
Mycology Group of Chinese Society of Dermatology, Subcommittee on Medical Mycology, Chinese Dermatologist Association, Mycology Group, Committee on Dermatology and Venereology, China Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of Sporotrichosis[J]. Chin J Dermatol, 2016, 49(7): 456-459. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.07.002.
- [34] Waller SB, Ripoll MK, Gonçalves HP, et al. Are  $\gamma$ -terpinene, 1, 8-cineole, *p*-coumaric acid, and quercetin active against wild-type and non-wild-type *Sporothrix brasiliensis* to itraconazole? [J]. Braz J Microbiol, 2023, 54(1): 531-541. DOI:10.1007/s42770-022-00879-y.
- [35] Waller SB, Madrid IM, Hoffmann JF, et al. Chemical composition and cytotoxicity of extracts of marjoram and rosemary and their activity against *Sporothrix brasiliensis* [J]. J Med Microbiol, 2017, 66(7): 1076-1083. DOI: 10.1099/jmm.0.000517.
- [36] Waller SB, Madrid IM, Ferraz V, et al. Cytotoxicity and anti-*Sporothrix brasiliensis* activity of the *Origanum majorana* Linn. oil[J]. Braz J Microbiol, 2016, 47(4): 896-901. DOI:10.1016/j.bjm.2016.07.017.
- [37] da SM Forezi L, Borba-Santos LP, Cardoso MFC, et al. Synthesis and antifungal activity of Coumarins derivatives against *Sporothrix* spp[J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18(2): 164-171. DOI: 10.2174/1568026618666180221115508.
- [38] Waller SB, Peter CM, Hoffmann JF, et al. Chemical and cytotoxic analyses of brown Brazilian propolis (*Apis mellifera*) and its *in vitro* activity against itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis*[J]. Microb Pathog, 2017, 105:117-121. DOI:10.1016/j.micpath.2017.02.022.
- [39] Brilhante RS, Pereira VS, Oliveira JS, et al. Pentamidine inhibits the growth of *Sporothrix schenckii* complex and exhibits synergism with antifungal agents[J]. Future Microbiol, 2018, 13(10): 1129-1140. DOI: 10.2217/fmb-2018-0070.
- [40] Villanueva-Lozano H, Treviño-Rangel RDJ, Téllez-Marroquín R, et al. In vitro inhibitory activity of sertraline against clinical isolates of *Sporothrix schenckii*[J]. Rev Iberoam Micol, 2019, 36(3): 139-141. DOI: 10.1016/j.riam.2019.01.004.
- [41] Ferreira PG, Borba-Santos LP, Noronha LL, et al. Synthesis, stability studies, and antifungal evaluation of substituted  $\alpha$ - and  $\beta$ -2, 3-dihydrofuranaphthoquinones against *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii*[J]. Molecules, 2019, 24(5):930. DOI:10.3390/molecules 24050930.
- [42] Chen F, Jiang RH, Wang YC, et al. Recombinant phage elicits protective immune response against systemic *S. globosa* infection in mouse model[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42024. DOI:10.1038/srep42024.
- [43] Martínez- Álvarez JA, García-Carnero LC, Kubitschek-Barreira PH, et al. Analysis of some immunogenic properties of the recombinant *Sporothrix schenckii* Gp70 expressed in *Escherichia coli*[J]. Future Microbiol, 2019, 14(5):397-410. DOI:10.2217/fmb-2018- 0295.
- [44] de Almeida JR, Kaihama GH, Jannuzzi GP, et al. Therapeutic vaccine using a monoclonal antibody against a 70-kDa glycoprotein in mice infected with highly virulent *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*[J]. Med Mycol, 2015, 53(1):42-50. DOI:10.1093/mmy/myu049.
- [45] Terra PPD, Rodrigues AM, Fernandes GF, et al. Exploring virulence and immunogenicity in the emerging pathogen *Sporothrix brasiliensis*[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(8): e0005903. DOI:10.1371/journal.pntd.0005903.
- [46] de Almeida JRF, Jannuzzi GP, Kaihama GH, et al. An immunoproteomic approach revealing peptides from *Sporothrix brasiliensis* that induce a cellular immune response in subcutaneous sporotrichosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):4192. DOI:10.1038/s41598-018-22709-8.