

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.008  
文章编号: 1005-8982 (2021) 21-0047-06

综述

## 孢子丝菌病诊断及治疗进展\*

俞梦微<sup>1</sup>, 郭亚南<sup>2</sup>, 刘慧瑜<sup>1</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院 皮肤性病科, 黑龙江 哈尔滨 150001;  
2. 黑龙江省医院南岗院区 皮肤性病科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**摘要:** 孢子丝菌病是由孢子丝菌复合体感染引起的亚急性或慢性感染性疾病, 广泛分布于世界各地, 特别是热带和亚热带地区。诊断的金标准为经典的菌种培养及鉴定, 但其耗时较长, 且结果易受杂菌影响, 不利于临床的快速诊断。随着分子生物学、血清学及免疫研究的深入, 涌现出一系列快速的诊断方法, 如基于PCR的一系列诊断方法、酶联免疫吸附试验、孢子丝菌皮内试验等; 孢子丝菌病的治疗有新进展, 如传统治疗药物的新发现、治疗的新手段、新药的研究等。该文围绕孢子丝菌病诊断及治疗的进展进行综述。

**关键词:** 孢子丝菌病; 分子生物学; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R756

**文献标识码:** A

## Progress in diagnosis and treatment of sporotrichosis\*

Meng-wei Chou<sup>1</sup>, Ya-nan Guo<sup>2</sup>, Hui-yu Liu<sup>1</sup>

(1. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin 150001, China; 2. Department of Dermatology, Nangang Hospital District of Heilongjiang Hospital, Heilongjiang, Harbin 150000, China)

**Abstract:** Sporotrichosis is a subacute or chronic infectious disease caused by infection by the sporozoite complex. It is widely distributed in all parts of the world, especially in tropical and subtropical areas. The gold standard for diagnosis is classical strain culture and identification, but it takes a long time and the results are susceptible to bacteria, which is not conducive to rapid clinical diagnosis. With the rapid development of molecular biology, serology and immunology, a series of rapid diagnostic methods, such as a series of PCR-based diagnostic methods, ELISA, intradermal test of spores, etc. have been developed and improved on this basis. There are also some new advances in the treatment of diseases, such as the new discovery of traditional therapeutic drugs, new therapeutic methods, new drug research and so on. This article reviews the progress of diagnosis and treatment.

**Keywords:** sporotrichosis; molecular biology; diagnosis; treatment

孢子丝菌病是由申克孢子丝菌复合体感染引起的一种慢性炎症性肉芽肿性真菌病, 临床表现多样。诊断的金标准为经典的菌种培养及鉴定<sup>[1]</sup>, 但其耗时较长, 且结果易受杂菌影响, 不利于临床的快速诊断。随着分子生物学、血清学及免疫学研究的深入, 涌现出一系列快速的诊断方法,

如基于聚合酶链反应(PCR)的一系列诊断方法、酶联免疫吸附试验(ELISA)、孢子丝菌皮内试验等, 并且不断改良。孢子丝菌病的治疗方法也逐渐增多, 如传统治疗药物的新发现、治疗的新手段、新药的研究等。本文围绕孢子丝菌病的诊断及治疗的进展进行综述。

收稿日期: 2021-03-04

\* 基金项目: 黑龙江省青年科学基金 (No: QC2012C028)

[通信作者] 刘慧瑜, E-mail: 834806009@qq.com

## 1 诊断

孢子丝菌病临床表现多种多样,可分为皮肤型(固定型、淋巴管型及播散型)和皮肤外型,临床中以皮肤型多见,其中又以固定型与淋巴管型为主。固定型好发于面及颈部、手背、前臂等外露部位,局限于初发部位;皮损呈多形性,常见的皮损形态有丘疹、结节、脓疱、浸润样斑块、溃疡、肉芽肿,还有相对少见的疣状改变及呈坏疽样皮损。淋巴管型好发于四肢,多为单侧发病,典型皮损通常发生在外伤后5~180 d,局部出现丘疹或皮下结节,呈红、紫或黑色,中央坏死形成溃疡,表面有脓液或覆有厚痂,经过数天或数周,沿着淋巴管出现向心性排列成串的新结节,一般后发生的结节较少破溃,其受累的淋巴管会出现纤维化。典型病理表现为真皮和皮下组织的化脓性肉芽肿性炎症,PAS染色后可有酵母相病原菌,并可见细胞内或细胞外孢子、星状体、雪茄样小体,偶见菌丝。但由于菌数较少,病理检查很难见到典型星状体与孢子。目前临床上孢子丝菌病的诊断主要依靠典型临床表现+真菌培养和/或组织病理检查,诊断的金标准为真菌培养。然而培养往往需要2~4周,耗时较长,且结果易受杂菌污染出现假阴性。亟待快速、准确的诊断方法以满足临床及流行病学研究的需要。近年来涌现出一系列分子生物学、血清学及免疫学诊断方法,快速、准确,但由于种种原因尚未普及应用。

### 1.1 分子生物学

分子生物学是生物学研究的前沿与生长点,自20世纪50年代广泛应用于临床及实验研究,其主要研究领域包括蛋白质体系、蛋白质-核酸体系(中心是分子遗传学)和蛋白质-脂质体系(即生物膜)。孢子丝菌病的分子诊断方法以PCR为主导。PCR可扩增特定的遗传区域以鉴定病原体,主要包括巢氏PCR、PCR-RFLP、滚轮扩增(rolling circle amplification, RCA)、T3B指纹识别、物种特异性PCR、DNA测序等,这些分子检测手段都具有标准的操作过程,特异性强、敏感性高、简便快速,但其中大部分方法对分离培养物及DNA的纯度要求较高,需要高级仪器,操作要求高且费用高,不能对菌种进行鉴定,限制了临床应用和推广。以下3种分子方法能够克服或部分克服以上限制。

**1.1.1 RCA** RCA自20世纪90年代以来已广泛应用于病毒、细菌的鉴定工作。RODRIGUES等<sup>[2]</sup>研究表明其也可用于真菌鉴定:他们设计、优化6种物种特异性挂锁探针进行RCA以检测及鉴定孢子丝菌DNA(直接从10 d的96株真菌菌落中提取和纯化DNA,菌型包括申克孢子丝菌、球形孢子丝菌、巴西孢子丝菌、墨西哥孢子丝菌、卢艾里孢子丝菌和苍白孢子丝菌),BLASTn分析其特异性为100%,RCA通过系统发育分析及物质特异性PCR鉴定准确性为100%。还可从土壤、植物、小鼠脾脏及粪便等混合物中选择性地检测孢子丝菌DNA。RCA不需要精密仪器,成本低,操作过程便捷、快速,易于判读结果,特异性、准确性高,对本标本纯度及浓度要求低,可用于检测复杂样本,降低了临床开展的难度,未来可取代DNA测序及PCR-RFLP用于临床诊断及流行病学的研究,特别是在疾病流行地区及低收入地区。但其敏感性一般,检测限(limit of detection, LOD)为 $3 \times 10^6$ 拷贝,可做改良以提高敏感性。

**1.1.2 T3B指纹识别** T3B指纹识别技术是使用通用引物T3B(5'-AGGTCGCGGGTTCGAATCC-3')进行PCR检测,通过所得指纹谱进行物种鉴定。OLIVEIRA等<sup>[3]</sup>使用T3B指纹识别技术鉴定43株来自于临床和环境中的孢子丝菌分离株(申克孢子丝菌、球形孢子丝菌、巴西孢子丝菌、墨西哥孢子丝菌、卢艾里孢子丝菌和苍白孢子丝菌),提取菌丝相的DNA,通过相同条件下、3个不同实验室重复至少3次,再经系统发育分析其准确性为100%。虽然种内T3B谱非100%相似,但在变异范围内(70%~85%),种间差异也足以明确区分所有物种并对其分组。此方法需要的专业技术知识较少、成本低,具有可重现性,可取代测序应用于流行病学的研究,临床上有应用前景。但其敏感性和特异性未明确提出,亦未用临床样本行此检测,需进一步验证。且要避免人工判读结果时出现误判。

**1.1.3 多重实时荧光定量PCR** 实时荧光定量PCR相较于传统PCR更快速、敏感,污染低,广泛应用于病原体检测,但尚未用于孢子丝菌检测。ZHANG等<sup>[4]</sup>开发一种新的多重实时荧光定量PCR方法(基于CAL)鉴定临床相关的孢子丝菌(球形孢子丝菌、申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌):25份孢子

丝菌 DNA 模板(21 份球形孢子丝菌、3 份申克孢子丝菌、1 份巴西孢子丝菌、25 份菌株在 2% 马铃薯葡萄糖琼脂玻片上于 28℃ 传代培养 7 ~ 14 d, 切成小块置于液氮中彻底研磨后提取、纯化 DNA) 阳性检出率 100%; 33 份 DNA 模板(28 份其他真菌、3 份细菌、1 份人、1 份小鼠) 检测特异性为 100%; 将 40 份临床样本、6 份加标样本(人工感染申克孢子丝菌、巴西孢子丝菌) 的结果与培养和物种特异性 PCR 的结果比较以评估准确性。多重实时荧光定量 PCR 的阳性检出率与物种特异性 PCR 存在差异(采用配对  $\chi^2$  检验,  $P < 0.01$ ), 与培养差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 构建 3 个质粒(球形孢子丝菌、申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌) 确定 LOD 为 10 拷贝、10 拷贝、100 拷贝, 使用 9 种不同量质粒的组合以检验其是否能检测共感染。该方法对样本要求低, 敏感性、特异性和准确性高, 还可检测共感染, 有标准化操作更容易判断结果, 成本低。但该方法只用申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌的临床样本进行验证, 应增加用以验证此方法的临床样本, 并且可使用脓肿或活动性病变的分泌物为模板以进一步验证。若此方法确实可行, 可开发成商业试剂盒用于部分菌种的鉴定, 因其只能检测 3 种病原菌, 并不能满足临床对疾病诊断的需求, 需加以完善。

## 1.2 血清学

血清学鉴定是采用含有已知特异性抗体的免疫血清(诊断血清)与分离培养出的未知纯种细菌或标本中的抗原进行血清学反应, 以确定病原菌的种型。血清学鉴定方法包括沉淀技术、凝集技术及 ELISA。沉淀和凝集虽特异性高但敏感性低; ELISA 敏感性、特异性更高, 且可对治疗效果进行监测, 缺点是仍存在假阳性。ELISA 法诊断孢子丝菌病相较于传统的真菌培养操作简单、快速, 但其广泛应用受到假阳性的限制。COELHO 等<sup>[5]</sup>将患者血清离心 10 min 后置于 3 ml 无菌管中 -20℃ 冷冻保存, 将 6 mol/L 尿素加入血清中温育 5 min 后, 室温下进行 ELISA, 获得 100% 的敏感性和特异性, 并经 20 份患者血清验证。此 ELISA 法只需在原基础上稍作修饰, 即可克服存在假阳性的缺点, 但目前用以验证的样本量较少, 需大样本的患者血清验证其敏感性和特异性。若此改良 ELISA 法通过大样本的验证, 则可做为一种有效的孢子丝菌病

诊断方法加以广泛应用。

## 1.3 免疫学测试

孢子丝菌皮内试验是在患者前臂皮内注入孢子菌素 M(菌丝体), 48 h 后判定结果(与结核菌素皮肤试验相同的标准, 当存在硬结并且  $\geq 0.8$  cm 时, 结果为阳性)。此方法能够了解患者细胞免疫状态, 可作为孢子丝菌病流行病学研究的基本工具<sup>[6]</sup>。但美国或大多数欧洲国家并不接受该检查, 认为其缺乏标准化, 细胞免疫改变的患者(主要是艾滋病、糖尿病和播散性孢子丝菌病)还可出现假阴性<sup>[7-9]</sup>。BONIFAZ 等<sup>[10]</sup>收集 138 例临床怀疑孢子丝菌病的患者对其进行孢子丝菌素皮内试验, 后又行真菌培养来验证结果的准确性, 结果显示皮内试验敏感性为 94.5%, 特异性为 95.2%, 假阳性为 7.1%。表明孢子丝菌皮内试验至少可作为孢子丝菌病的辅助诊断手段, 在等待培养结果期间, 可为试验性治疗提供依据, 尽早治疗, 有效控制病情的发展, 缩短治疗时间。在疾病的高发地区可以作为筛查手段, 控制疾病的流行。此技术在我国尚未开展。另外还有直接免疫荧光等技术, 虽然非常敏感, 但是因为价格较高, 在欠发达地区不做为常规手段。

## 2 治疗

孢子丝菌病的传统治疗方法包括药物、辅助治疗及联合治疗。药物主要是抗真菌药和碘化钾。辅助治疗包括热疗、冷冻、手术等。联合治疗则为药-药及药-辅联合。具体治疗方案因人群及皮损类型的不同有所差异。目前临床上有一部分患者使用传统治疗效果较差, 疗程长且存在可疑耐药, 因此多采用联合治疗。一些治疗方法及药物的开发也有新进展。

### 2.1 药物

**2.1.1 伊曲康唑** 伊曲康唑因其广谱抗菌作用及疗效已取代碘化钾成为指南推荐治疗固定型和淋巴管型孢子丝菌病的首选用药, 但国内外推荐的剂量不同, 成人: 国内 200 ~ 400 mg/d, 国外 200 mg/d; 儿童: 国内 5 mg/(kg·d), 国外 6 ~ 10 mg/(kg·d)。伊曲康唑虽不是播散型的首选药物, 但如果患者不愿或不宜应用两性霉素 B 时, 伊曲康唑与碘化钾联合仍是一种选择<sup>[11]</sup>。最近联合应用越来越多, LI 等<sup>[12]</sup>将伊曲康唑与激光(Nd:YAG 1 064 nm)联合应用成

功治疗皮肤型孢子丝菌病(淋巴管型除外),疗程短于单用伊曲康唑治疗,且激光未加重色素残留及瘢痕形成。激光为有创操作且痛感较重,虽治疗前麻醉,但治疗时仍有不同程度的痛感,故此法不适合儿童及老年患者(前者恐不能配合治疗,后者如合并糖尿病等易致创口感染、愈合缓慢)。联合治疗可提高疗效、缩短疗程,减少不良反应和费用,在临床中可做更多尝试。

**2.1.2 特比萘芬** 特比萘芬作为二线药物,使用时对年龄有要求(2岁以上患者方可酌情应用)。有临床观察 20 余例 < 2 岁患儿应用特比萘芬未出现不良反应<sup>[13-14]</sup>,提示临床应用特比萘芬时可适当放宽年龄限制,但仍需大样本临床观察以明确其在 < 2 岁患儿应用的安全性。

**2.1.3 碘化钾** 碘化钾既往为孢子丝菌病的一线药物,但因部分患者无效、不良反应相对常见,且有些地区购药困难,目前临床应用有所减少。碘化钾治疗皮肤型孢子丝菌病是通过抗真菌作用还是通过增强人体免疫应答尚不明确,但目前倾向于后者。碘化钾对播散型及内脏型的孢子丝菌病基本无效<sup>[15]</sup>。碘化钾有效且廉价,对经济状况较差且无禁忌证的患者仍推荐使用。一项随机对照试验比较正常剂量及低剂量碘化钾治疗孢子丝菌病的疗效<sup>[16]</sup>,正常剂量组成人和儿童日剂量分别为 4.2 ~ 6.3 g 和 2.1 ~ 4.2 g,低剂量组约为 1/2 正常剂量,两组的疗效、疗程及不良反应发生率差异无统计学意义。提示临床在使用碘化钾治疗孢子丝菌病时可减低剂量,从而降低不良反应及副作用。

**2.1.4 两性霉素 B** 两性霉素 B 是播散性型及皮肤外型孢子丝菌病的首选药物。推荐脂质体形式的剂量为 3 ~ 5 mg/(kg·d);脱氧胆酸盐形式的剂量为 0.7 ~ 1.0 mg/(kg·d)。治疗持续时间取决于机体对药物的反应状态和副作用(主要是肾脏损害)<sup>[17-18]</sup>,不能继续应用时给予伊曲康唑 400 mg/d 以维持治疗。儿童推荐的两性霉素 B 剂量为 0.7 mg/(kg·d)<sup>[18]</sup>。部分播散型及皮肤外型患者存在免疫缺陷如合并 HIV,因为造成不良后果的风险较大,亦推荐先用两性霉素 B 后以伊曲康唑进行维持治疗。妊娠患者一般不建议使用两性霉素 B,但有报道显示 2 例妊娠患者使用两性霉素 B 治疗成功,并产下健康的新生儿<sup>[19]</sup>。只是例数太少,使用需权衡利弊。

在产后和哺乳期短时间内,建议使用两性霉素 B 或伊曲康唑治疗,但严重患者应加用局部热疗,并暂停哺乳。

**2.1.5 新药的研究** 克霉唑为经典广谱抗真菌药,对多种真菌尤其是白色念珠菌具有较好抗菌作用,对丝状的申克孢子丝菌也有一定活性,但由于在克霉唑问世时并未发现其他孢子菌物种对人类有致病性,因此,近年来克霉唑对孢子丝菌病活性的影响很少受到关注,亦没有应用于孢子丝菌病的治疗。GAGINI 等<sup>[20]</sup>在 2017 年经过体外实验发现,克霉唑对猫和人巴西孢子丝菌有抑制作用,对猫巴西孢子丝菌的抑制活性优于伊曲康唑,与伊曲康唑联合时增加了伊曲康唑的抗菌活性。提示克霉唑本身或与伊曲康唑合用可能是一种治疗孢子丝菌病的新选择。GARCIA 等<sup>[21]</sup>发明一种特异于克霉唑和伊曲康唑的新型微乳液,可用于研究克霉唑和伊曲康唑的最佳药剂组合,但尚无体内试验证明其单独或与伊曲康唑联用时的有效性,且联用时的毒副作用也值得注意。喷他脒是治疗内脏利什曼病和卡氏肺囊虫病的次选药物。BRILHANTE 等<sup>[22]</sup>通过体外实验发现喷他脒具有抗孢子丝菌的活性且与抗真菌药有协同作用,喷他脒通过破坏孢子丝菌的生物膜影响其活性,酵母形式病原菌最小抑菌浓度比丝状形式小 4 倍,可能与丝状形式病细胞壁含黑色素高有关。下一步可行体内研究以明确其疗效及与抗真菌药的最佳组合及毒副作用。萘醌广泛分布在植物、地衣、细菌和高等动物中,萘醌衍生物有抗念珠菌属和皮肤真菌活性<sup>[23-24]</sup>。研究也证实一些萘醌衍生物对申克孢子丝菌具有抗菌活性<sup>[25-28]</sup>。GARCIA 等<sup>[23]</sup>合成 17 种萘醌衍生物(化合物 1-17)显示出良好抗申克孢子丝菌和巴西孢子丝菌的活性和稳定性,体外最活跃者为化合物 6 和 10,化合物 10 与伊曲康唑联合可增加其抗申克孢子丝菌活性,提示化合物 6 和 10 可用于新型抗真菌剂的开发。目前萘醌抗真菌的作用机制尚未明确,未来可行该方面研究,还应对其有效性与安全性做进一步研究。这些发现虽不足以证明其可用于孢子丝菌病的治疗,但无疑为孢子丝菌病的治疗提供了新方向。

## 2.2 辅助治疗

**2.2.1 温热疗法** 孢子丝菌对温度敏感,温度 >

42℃时生长受到抑制。温热疗法为每天进行 2、3 次 45℃热疗、局部加热或热浴等, 每次 15~20 min, 因此温热疗法被应用于固定型及淋巴管型孢子丝菌病的治疗, 通常与药物联合应用。但对于妊娠患者, 因不宜应用唑类及碘化钾等对胎儿有潜在致畸作用的药物, 热疗可作为一种替代方案单独使用。已有学者报道妊娠患者单独应用温热疗法成功治愈<sup>[19, 29-31]</sup>。对不愿接受药物治疗的患者, 尤其是儿童, 也可考虑单独使用温热疗法。温热疗法对患者的依从性要求较高, 在治疗时应避免皮肤灼伤。

**2.2.2 冷冻** 使用低温作用于组织, 导致组织变性坏死。用液氮作用于病变组织是皮肤科一种传统可祛除病变组织的治疗手段。因为孢子丝菌病是一种肉芽肿性疾病, 临床也可应用冷冻治疗孢子丝菌病。对药物治疗效果不理想的患者, 以冷冻辅助疗效较好。如妊娠患者也可应用冷冻治疗。FICHMAN 等<sup>[32]</sup>报道 4 例妊娠患者单独应用冷冻术获得治愈, 冷冻 1~3 次, 无不良反应。虽此报道患者例数较少, 但目前冷冻在临床中用作妊娠患者的单一疗法并不在少数, 且有越来越多的趋势。

**2.2.3 光动力** 光动力自 20 世纪 70 年代末问世以来, 已广泛应用于皮肤疾病的治疗。光动力可影响真菌生物膜的形成, 近年来也有使用光动力(光敏剂: 1% 亚甲蓝)治疗孢子丝菌病的报道, 疗效显著, 其治疗的有效性也已经过体内及体外研究证实<sup>[33-34]</sup>, 采用的光源为 Aktelite 灯和日光, 两者相比, 日光作为光源时没有疼痛和不良反应, 且不会对病变外观造成不良影响, 也不需与抗菌剂联合<sup>[34]</sup>, 患者的治疗体验更佳, 应用日光作为光源的光动力疗法治疗孢子丝菌病做为更优的选择, 可进一步研究其广泛应用的有效性和副作用。

**2.2.4 外科手术** 对药物治疗效果不理想、皮损局限、周围纤维组织包裹明显的固定型皮损患者, 或一些难以耐受药物不良反应及相互作用的固定型特殊患者(肝功能异常等), 可选择手术治疗一次性根除病变。

**2.2.5 电外科** 即通过高频电流的凝固和烧灼作用使病变组织热变性, 破坏组织达到治疗目的。因此可应用电外科来破坏组织中的真菌以治疗孢子丝菌病。SOEIRO 等<sup>[35]</sup>使用 20 W 电极笔作用于皮损, 待其凝固后用刮匙去除组织, 成功治疗 5 例固

定型疣状孢子丝菌病患者。电外科治疗疗效明确、疗程缩短, 可降低成本和药物的不良反应, 易于操作, 相对手术切除还有能保持病变部位功能和外观的优点, 建议临床单独或联合应用。但需注意避免灼伤, 瘢痕体质者慎用, 体内安有起搏器的患者亦尽量避免使用, 会造成起搏器失效。

### 3 总结与展望

随着科技进步, 越来越多的技术和方法可应用于孢子丝菌病的诊断, 但仍没有一种真正高效、便捷、易于操作且廉价的方法能进入临床取代菌种培养以实现快速诊断。目前孢子丝菌病的临床表现多样, 不典型的患者也时有出现, 且部分患者对药物的敏感性降低, 更说明了对孢子丝菌病诊治研究的重要性。期望能研究出可广泛应用于临床的准确、高效的孢子丝菌病的诊断及治疗方法。

#### 参考文献:

- [1] OROFIFINOCOSTA R, MACEDO P M D, ANDREA R B E. Hyperendemia of sporotrichosis in the Brazilian Southeast: learning from clinics and therapeutics[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2015, 9: 220-228.
- [2] RODRIGUES A M, NAJAFZADEH M J, de HOOG G S. Rapid identification of emerging human-pathogenic sporothrix species with rolling circle amplification[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 1385.
- [3] OLIVEIRA M M, FRANCO-DUARTE R, ROMEO O, et al. Evaluation of T3B fingerprinting for identification of clinical and environmental sporothrix species[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2015, 362(6): 1-7.
- [4] ZHANG M R, LI F Q, LI R Y, et al. Fast diagnosis of sporotrichosis caused by sporothrix globosa, sporothrix schenckii, and sporothrix brasiliensis based on multiplex real-time PCR[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2019, 13(2): e0007219.
- [5] COELHO L M L, GRISOLIA J C, LÚCIA M, et al. Effects of metaperiodate and urea solutions on the serological diagnosis of human sporotrichosis using an indirect ELISA test[J]. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2019, 50(1): 139-145.
- [6] PÉREZ-GIL S E. Relation of socioeconomic and environmental indicators to the nutritional status of preschool children in a community of sierra norte de Puebla, México[J]. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 1986, 36(1): 35-44.
- [7] DOMINGUEZ-SOTO L, HOJYO-TOMOKA M T. The intradermal sporotrichin test and the diagnosis of sporotrichosis[J]. *Int J Dermatol*, 1983, 22(9): 520.
- [8] BONIFAZ A, VÁZQUEZ-GONZÁLEZ, D. Sporotrichosis: an update[J]. *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia*, 2010, 145(5): 659-673.
- [9] 汪华阳. 孢子丝菌素皮试快速诊断孢子丝菌病的相关研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.

- [10] BONIFAZ A, TORIELLO C, ARAIZA J, et al. Sporotrichin skin test for the diagnosis of sporotrichosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(2): 55.
- [11] KHAITAN B K, GUPTA V, ASATI D P, et al. Successful treatment outcome with itraconazole and potassium iodide in disseminated sporotrichosis[J]. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2018, 84(1): 101-104.
- [12] LI J, ZHU M, CHEN F, et al. A randomized comparison of combined itraconazole and Nd: YAG 1064 nm laser vs itraconazole alone for the treatment of cutaneous sporotrichosis[J]. *European Journal of Dermatology*, 2018, 28(4): 558-559.
- [13] 张晓冬, 毕连红, 徐莉. 特比萘芬治疗儿童孢子丝菌病的临床疗效及抗真菌药敏试验研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2017, 46(11): 762-765.
- [14] 肖媛媛, 徐教生, 晁金京, 等. 婴幼儿孢子丝菌病20例临床分析[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2016, 30(6): 586-588.
- [15] 吕莎, 李福秋. 孢子丝菌病的临床表现诊疗与变迁[J]. *皮肤科学通报*, 2017, 34(5): 556-564.
- [16] MACEDO P M, LOPES-BEZERRA L M, BERNARDES-ENGEMANN A R. New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: study of efficacy and safety in 102 patients[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015, 29(4): 719-724.
- [17] MAHAJAN V K. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options[J]. *Dermatology Research and Practice*, 2014, 2014(2): 272376.
- [18] KAUFFMAN C A, BUSTAMANTE B, CHAPMAN S W, et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(10): 1255-1265.
- [19] COSTA R O, BERNARDES-ENGEMANN A R, AZULAY-ABULAFIA L, et al. Sporotrichosis in pregnancy: case reports of 5 patients in a zoonotic epidemic in Rio de Janeiro, Brazil[J]. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2011, 86(5): 995-998.
- [20] GAGINI T, BORBA-SANTOS L P, MESSIAS RODRIGUES A, et al. Clotrimazole is highly effective in vitro against feline sporothrix brasiliensis isolates[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2017, 66(11): 1573-1580.
- [21] GARCIA F P, GUIMARÃES de S L C, NORONHA L L, et al. Development of a method for the quantification of clotrimazole and itraconazole and study of their stability in a new microemulsion for the treatment of sporotrichosis[J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2333.
- [22] BRILHANTE R S, PEREIRA V S, OLIVEIRA J S, et al. Pentamidine inhibits the growth of Sporothrix schenckii complex and exhibits synergism with antifungal agents[J]. *Future Microbiology*, 2018, 13: 1129-1140.
- [23] GARCIA F P, PEREIRA BORBA-SANTOS L, NORONHA L L, et al. Synthesis, stability studies, and antifungal evaluation of substituted  $\alpha$ - and  $\beta$ -2, 3-dihydrofuranaphthoquinones against and molecules[J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 930.
- [24] FERREIRA M P, CARDOSO M F, da SILVA F C, et al. Antifungal activity of synthetic naphthoquinones against dermatophytes and opportunistic fungi: preliminary mechanism-of-action tests[J]. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2014, 13: 26.
- [25] TANDON V K, YADAV D B, SINGH R V, et al. Synthesis and biological evaluation of novel (L)- $\alpha$ -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15(23): 5324-5328.
- [26] TANDON V K, MAURYA H K, VERMA M K, et al. 'On water' assisted synthesis and biological evaluation of nitrogen and sulfur containing hetero-1, 4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(6): 2418-2426.
- [27] TANDON V K, MAURYA H K, MISHRA N N, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1, 4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(8): 3130-3137.
- [28] TANDON V K, CHHOR R B, SINGH R V, et al. Design, synthesis and evaluation of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(5): 1079-1083.
- [29] ALMEIDA H L, LETTNIN C B, BARBOSA J L. Spontaneous resolution of zoonotic sporotrichosis during pregnancy[J]. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2009, 51(4): 237-238.
- [30] AGARWAL S, GOPAL K, UMESH N. Sporotrichosis in Uttarakhand (India): a report of nine cases[J]. *International Journal of Dermatology*, 2008, 47(4): 367-371.
- [31] FERREIRA C P, do VALLE A C, FREITAS D F, et al. Pregnancy during a sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil[J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2012, 117(3): 294-295.
- [32] FICHMAN V, VALLE A CF D, de MACEDO P M, et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis in four pregnant women[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018, 12(4): e0006434.
- [33] GILABERTE Y, ASPIROZ C, ALEJANDRE M C, et al. Cutaneous sporotrichosis treated with photodynamic therapy: an in vitro and in vivo study[J]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2014, 32(1): 54-57.
- [34] GARCÍA-MALINIS A J, MILAGRO B A, TORRES S L, et al. Cutaneous sporotrichosis treated with methylene blue-daylight photodynamic therapy[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, 32(3): e90-e91.
- [35] SOEIRO S F M, SGUISSARDI de O D, SARAIVA F D F. Electrosurgery as adjuvant therapy for cutaneous sporotrichosis[J]. *Dermatologic Surgery*, 2020, 46(1): 140-142.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 俞梦微, 郭亚南, 刘慧瑜. 孢子丝菌病诊断及治疗进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(21): 47-52.

Cite this article as: CHOU M W, GUO Y N, LIU H Y. Progress in diagnosis and treatment of sporotrichosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(21): 47-52.