

隐球菌感染中枢神经系统的致病机制

杨颖茵 李凌华

广州医科大学附属市八医院感染病中心, 广州 510060

通信作者: 李凌华, Email: llheliza@126.com

【摘要】 隐球菌是一种机会性致病真菌, 主要侵犯中枢神经系统, 引起致命性的隐球菌脑膜炎。本文就隐球菌侵袭中枢神经系统机制的研究进展作一综述, 旨在为隐球菌脑膜炎的诊断与治疗提供新思路。

【关键词】 隐球菌属; 中枢神经系统; 脑膜炎; 机制; 致病性

基金项目: 国家自然科学基金(82072265); 广州市基础研究计划民生科技专题(202002020005)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220303-00047

Pathogenesis on central nervous system infection due to *Cryptococcus*

Yang Yingyin, Li Linghua

Department of Infectious Diseases, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Li Linghua, Email: llheliza@126.com

【Abstract】 *Cryptococcus*, an opportunistic pathogenic fungus, mainly invades the central nervous system and causes fatal cryptococcal meningitis. In this paper, the mechanism of *Cryptococcus* infection in the central nervous system is reviewed, so as to provide new ideas for the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis.

【Key words】 *Cryptococcus*; Central nervous system; Meningitis; Mechanism; Pathogenicity

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (82072265); Guangzhou Basic Research Program on People's Livelihood Science and Technology (202002020005)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220303-00047

隐球菌是一种广泛存在于自然界的机会性致病真菌, 主要感染免疫功能不全的人群, 它能突破血脑屏障侵入中枢神经系统, 引发脑膜炎。据统计, 隐球菌脑膜炎在全球范围内的年发病人数约 23 万, 其中有约 18 万例患者死亡^[1]。近年来, 关于隐球菌感染中枢神经系统致病机制的研究取得了重大进展, 隐球菌侵入中枢神经系统的主要毒力因子和突破血脑屏障的途径被相继发现。本文就隐球菌感染中枢神经系统致病机制的最新研究进展综述如下。

一、隐球菌侵入中枢神经系统的机制

隐球菌能够利用细胞旁转运机制、跨细胞转运机制和“特洛伊木马”机制突破血脑屏障防御, 造成中枢神经系统感染^[2]。

1. 细胞旁转运机制

细胞旁转运是指病原微生物经细胞间隙穿过血脑屏障。隐球菌分泌的尿素酶是其经细胞旁转运侵入中枢神经系统的重要毒力因子。尿素酶能将尿素分解为高毒性的氨, 血氨浓度的增加会破坏脑微血管内皮细胞(BMECs)的紧密连接, 影响血脑屏障的完整性, 以利于隐球菌经细胞间隙进入中枢神经系统。当对感染野生型隐球菌的小鼠注射尿素酶抑制剂时, 大脑内隐球菌数量显著减少^[3]。与野生型隐球菌相比, 尿素酶基因突变株不能明显破坏血脑屏障的 ZO-1 连接蛋白, 感染中枢神经系统的能力显著减弱^[4]。

隐球菌还能利用宿主的纤溶蛋白溶解系统破坏 BMECs 的紧密连接, 经细胞间隙侵入中枢神经

系统。研究发现,血浆中富含的纤溶酶原能黏附在隐球菌表面,在纤溶酶原激活因子和尿激酶等作用下被激活为纤溶酶。纤溶酶还能激活基质金属蛋白酶,两者共同分解细胞外基质,使细胞间隙疏松,有利于隐球菌穿过血脑屏障^[5]。进一步研究表明,隐球菌可诱导 BMECs 分泌尿激酶,使用尿激酶抑制剂或干扰尿激酶基因的表达均能抑制纤溶酶原活化,从而减弱隐球菌对血脑屏障的侵袭能力^[6]。另有研究发现,宿主细胞表达的 S100A10 钙结合蛋白是纤溶酶原受体,通过改变纤溶酶原蛋白的空间构象使其更易被尿激酶激活。隐球菌可诱导 BMECs 表达 S100A10 蛋白,协助尿激酶激活纤溶酶原,最终使菌体更易穿过血脑屏障^[7]。

2. 跨细胞转运机制

跨细胞转运是隐球菌直接被 BMECs 内吞后,由膜性小泡包裹转运至细胞对侧,随后通过胞吐至中枢神经系统^[8]。研究发现,荚膜的透明质酸是隐球菌跨细胞转运过程中的重要毒力因子。透明质酸与 BMECs 质膜脂筏中的 CD44 跨膜蛋白受体结合后,激活 Ras 同源基因家族成员 A (RhoA)、Ras 相关的 C3 肉毒素底物 (Rac1) 和细胞分裂周期蛋白 42 (Cdc42) 等 Rho GTP 酶,随后引起局部黏着斑激酶 (FAK)、埃兹蛋白 (ezrin) 和蛋白激酶 C α (PKC α) 等下游信号蛋白的磷酸化,导致 BMECs 肌动蛋白骨架结构重组,细胞形态发生变化,从而有利于隐球菌黏附 BMECs,最终经脂筏介导的内吞途径进入细胞,并在细胞内转运^[9]。脂筏上的小窝蛋白和细胞内蛋白激酶 DYRK3 在脂筏介导的内吞及转运过程也起着重要作用^[10-11]。与野生型隐球菌相比,透明质酸编码基因 *CPS1* 突变株荚膜明显缩小,透明质酸含量降低,且对 BMECs 的黏附率下降,感染小鼠的存活时间增长^[12]。在小鼠隐球菌感染模型中,CD44 敲除小鼠大脑的真菌负荷较野生型小鼠明显降低^[13]。

Vu 等^[14]发现隐球菌分泌的金属蛋白酶 Mpr1 可以促进菌体与 BMECs 的黏附,从而有利于隐球菌侵入中枢神经系统。当隐球菌缺乏 Mpr1 时,BMECs 的膜褶皱明显减少,导致 Mpr1 突变株不能黏附于 BMECs 表面,感染小鼠的大脑内真菌负荷减少,小

鼠存活率显著提高。此外,单独表达隐球菌 Mpr1 的酿酒酵母获得了穿越 BMECs 的能力,鉴于酿酒酵母自身不能表达透明质酸,故 Mpr1 可能独立于透明质酸-CD44 途径在隐球菌跨细胞转运过程中发挥作用。Na Pombjira 等^[15]进一步研究发现,Mpr1 通过靶向质膜和细胞骨架重塑相关蛋白诱导 BMECs 细胞骨架重塑,从而促进隐球菌跨越 BMECs。在 Mpr1 诱导的细胞骨架重塑中,BMECs 的表面蛋白 Annexin A2 (ANXA2) 起着核心作用:一方面,隐球菌诱导宿主表达 ANXA2 并抑制其活化,引起下游活化的丝切蛋白 conffilin 去磷酸化,通过调节细胞骨架改变细胞表面形态,促进隐球菌黏附 BMECs;另一方面,隐球菌穿越 BMECs 的过程依赖 ANXA2 伴侣蛋白 S100A10^[16-17]。S100A10 通过调节 BMECs 的钙离子浓度改变肌动蛋白细胞骨架网络,抑制 S100A10 表达能明显降低宿主细胞内的钙离子浓度,进而抑制 BMECs 对隐球菌的吞噬和非溶解胞吐^[18],同时 ANXA2 能发挥稳定 S100A10 的作用,从而间接调节隐球菌穿越血脑屏障的过程。隐球菌分泌的磷脂酶 B1 还能与 BMECs 膜脂质相互作用,激活 Rac1 及其关联的转录因子 3 (STAT3) 通路,引起细胞肌动蛋白骨架结构重塑,促进隐球菌穿越 BMECs^[19]。此外,隐球菌还可以诱导 BMECs 表达 Pdlim2 蛋白,Pdlim2 蛋白通过调节细胞骨架促进隐球菌在 BMECs 的转运和排出^[20]。

除了隐球菌与 BMECs 直接相互作用外,隐球菌还能分泌直径为 100~200 nm 的微囊泡,微囊泡离开菌体后与 BMECs 融合,诱导细胞质膜上的脂筏结构重新排布,从而促进隐球菌与细胞黏附融合,增强其侵袭血脑屏障的能力,且隐球菌对 BMECs 的黏附和融合程度呈微囊泡剂量依赖性^[21]。

3. “特洛伊木马”机制

“特洛伊木马”机制是病原体通过寄生的巨噬细胞穿越血脑屏障。Charlier 等^[22]表明,游离隐球菌感染小鼠的脑部细菌载量明显低于寄生于单核巨噬细胞的隐球菌组。此外,通过注射氯膦酸盐清除单核巨噬细胞能够显著减轻隐球菌脑膜炎程度,脑部真菌负荷显著降低。Santangelo 等^[23]发现隐球菌磷

脂酶突变株不能入侵中枢神经系统,但注射含有该突变株的单核细胞则能造成中枢神经系统感染。以上研究表明,隐球菌能利用单核巨噬细胞作为一种载体和伪装工具,逃避免疫系统监测,有利于在宿主主体内播散和入侵中枢神经系统。

隐球菌通过“特洛伊木马”机制进入中枢神经系统的首要条件是在巨噬细胞内存活和繁殖。巨噬细胞主要分为经典活化的 M1 型巨噬细胞和选择性活化的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞起到促进炎症发生发展、杀菌及吞噬等作用;M2 型巨噬细胞则具有抗炎作用,在血管生成和伤口愈合中起关键作用,但不具有抗隐球菌作用^[24]。隐球菌分泌的热休克蛋白 70 同源物 Ssa1, 通过刺激 IL-4 和 IL-13 的产生,促进巨噬细胞向 M2 型分化,以利于隐球菌在胞内存活,并将其作为逃避宿主识别及杀灭的保护性媒介^[25]。荚膜在隐球菌胞内存活中发挥重要作用。无荚膜突变株不能在巨噬细胞内繁殖,但在突变株表面加入荚膜主要成分葡萄糖醛木糖基甘露聚糖后可以恢复其胞内存活能力^[26]。荚膜多糖具有抗氧化性,隐球菌通过增大荚膜来抵抗巨噬细胞产生的活性氧化物和抗菌肽的杀伤作用^[27]。此外,吞噬体酸化是巨噬细胞杀死胞内病原体的关键机制之一。荚膜多糖中的葡萄糖醛酸残基可以缓冲吞噬体酸化,从而抵抗吞噬体酸化对隐球菌的杀伤作用^[28]。隐球菌尿素酶分解尿素形成的氨也可以提高吞噬溶酶体内的 pH,抑制溶酶体酸化^[29]。隐球菌磷脂酶 B1 可以水解膜上的脂质造成吞噬体膜通透性增加,有利于隐球菌从吞噬体外获得营养物质来生存繁殖,并且抗菌物质等吞噬体内容物外流会降低对隐球菌的杀伤作用^[30]。黑色素也是隐球菌在巨噬细胞内存活的重要毒力因子,其通过清除吞噬体内活性氧和活性氮增强隐球菌的氧化应激耐受能力^[31]。隐球菌利用漆酶合成黑色素,同时漆酶本身也是毒力因子,研究表明,高活性漆酶能增强巨噬细胞对菌体的摄取和非溶解性胞吐,这过程与黑色素产生无关^[32-33]。

二、隐球菌在中枢神经系统生存的机制

另一个隐球菌感染中枢神经系统的条件,即能在营养缺乏的脑脊液中生存繁殖。Chen 等^[34]发现隐

球菌体外脑脊液中生长时碳水化合物转运蛋白高度表达,表明隐球菌在营养缺乏的环境中能高效利用营养物质。Lee 等^[35]研究了隐球菌体内转录谱,发现参与营养感应和代谢的基因对隐球菌在中枢神经系统中生存至关重要。哺乳动物大脑含有高浓度的肌醇,与其他真菌仅有 1~2 个肌醇转运蛋白基因相比,隐球菌具有超过 10 个成员的肌醇转运蛋白基因家族,能帮助菌体高效获取肌醇作为碳源进行生长^[36]。Wang 等^[37]对从隐球菌脑膜脑炎患者的脑脊液中分离的菌体进行转录组测序分析,结果表明肌醇分解代谢途径中的肌醇加氧酶高度表达,该酶能将肌醇转化为荚膜的组成部分葡萄糖醛酸,导致隐球菌荚膜增厚,增强菌株毒力及抗逆性。此外,肌醇转化的葡萄糖醛酸可能是二磷酸尿苷(UDP)葡萄糖醛酸的前体,而 UDP 葡萄糖醛酸可用于合成透明质酸,增强隐球菌利用跨膜转运机制进入中枢神经系统的能力。当隐球菌缺乏 Itr1a 和 Itr3c 这两种主要的肌醇转运蛋白时,隐球菌透明质酸含量降低,感染小鼠脑部的菌荷量显著减少^[38]。哺乳动物大脑还富含酚类物质,隐球菌分泌的漆酶能催化多巴胺等酚类物质合成黑色素,以此抵抗中枢神经系统的不利条件^[39]。近期研究表明, Hob1 是隐球菌中枢神经系统感染的关键转录调节因子,能控制漆酶和肌醇转运蛋白 Itr1a、Itr3c 的表达。与野生型新型隐球菌相比, Hob1 突变株感染中枢神经系统的能力显著减弱,感染小鼠存活率增加。然而, Hob1 的缺失对主要感染肺部的 *Cryptococcus deuterogattii* 的菌株毒力无明显影响^[35]。

三、结语

隐球菌及其宿主的多种因素参与了隐球菌脑膜炎的发生和发展。隐球菌的透明质酸、荚膜、尿素酶等多种毒力因子,协助其通过细胞旁转运、跨细胞转运和“特洛伊木马”机制突破血脑屏障防御,进入中枢神经系统造成感染。此外,脑部特殊的环境也为隐球菌的生存繁殖提供了有利条件。深入研究上述致病机制有利于加深临床医师对隐球菌脑膜炎的认识,为该病的诊断与治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(8): 873-881. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [2] Zaragoza O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*[J]. *Virulence*, 2019, 10(1): 490-501. DOI: 10.1080/21505594.2019.1614383.
- [3] Shi M, Li SS, Zheng C, et al. Real-time imaging of trapping and urease-dependent transmigration of *Cryptococcus neoformans* in mouse brain[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5):1683-1693. DOI: 10.1172/JCI41963.
- [4] Singh A, Panting RJ, Varma A, et al. Factors required for activation of urease as a virulence determinant in *Cryptococcus neoformans* [J]. *mBio*, 2013, 4(3): e00220-213. DOI: 10.1128/mBio.00220-13.
- [5] Stie J, Fox D. Blood-brain barrier invasion by *Cryptococcus neoformans* is enhanced by functional interactions with plasmin[J]. *Microbiology (Reading)*, 2012, 158(Pt 1):240-258. DOI: 10.1099/mic.0.051524-0.
- [6] Stie J, Fox D. Induction of brain microvascular endothelial cell urokinase expression by *Cryptococcus neoformans* facilitates blood-brain barrier invasion[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49402. DOI: 10.1371/journal.pone.0049402.
- [7] 邱天文, 朱红梅, 温海. 新生隐球菌通过 S100A10 活化尿激酶-纤溶酶系统侵袭血脑屏障的机制研究[J]. *中国真菌学杂志*, 2016, 11(3): 129-134. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2016.03.001.
- [8] Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ, et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(9):4985-4995. DOI: 10.1128/IAI.72.9.4985-4995.2004.
- [9] Kim JC, Crary B, Chang YC, et al. *Cryptococcus neoformans* activates RhoGTPase proteins followed by protein kinase C, focal adhesion kinase, and ezrin to promote traversal across the blood-brain barrier[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(43): 36147-36157. DOI: 10.1074/jbc.M112.389676.
- [10] Huang SH, Long M, Wu CH, et al. Invasion of *Cryptococcus neoformans* into human brain microvascular endothelial cells is mediated through the lipid rafts-endocytic pathway via the dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 3 (DYRK3) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34761-34769. DOI: 10.1074/jbc.M111.219378.
- [11] Long M, Huang SH, Wu CH, et al. Lipid raft/caveolae signaling is required for *Cryptococcus neoformans* invasion into human brain microvascular endothelial cells[J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19(1): 19. DOI:10.1186/1423-0127-19-19.
- [12] Chang YC, Jong A, Huang S, et al. CPS1, a homolog of the *Streptococcus pneumoniae* type 3 polysaccharide synthase gene, is important for the pathobiology of *Cryptococcus neoformans* [J]. *Infect Immun*, 2006, 74(7):3930-3938. DOI: 10.1128/IAI.00089-06.
- [13] Jong A, Wu CH, Gonzales-Gomez I, et al. Hyaluronic acid receptor CD44 deficiency is associated with decreased *Cryptococcus neoformans* brain infection[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(19):15298-15306. DOI: 10.1074/jbc.M112.353375.
- [14] Vu K, Tham R, Uhrig JP, et al. Invasion of the central nervous system by *Cryptococcus neoformans* requires a secreted fungal metalloprotease[J]. *mBio*, 2014, 5(3): e01101-14. DOI: 10.1128/mBio.01101-14.
- [15] Na Pombejra S, Salemi M, Phinney BS, et al. The metalloprotease, Mpr1, engages annexin A2 to promote the transcytosis of fungal cells across the blood-brain barrier[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:296. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00296.
- [16] Fang W, Fa ZZ, Xie Q, et al. Complex roles of annexin A2 in host blood-brain barrier invasion by *Cryptococcus neoformans* [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(4): 291-300. DOI: 10.1111/ens.12673.
- [17] Vu K, Eigenheer RA, Phinney BS, et al. *Cryptococcus neoformans* promotes its transmigration into the central nervous system by inducing molecular and cellular changes in brain endothelial cells [J]. *Infect Immun*, 2013, 81(9): 3139-3147. DOI: 10.1128/IAI.00554-13.
- [18] Chen Y, Chen J, Wen H, et al. S100A10 downregulation inhibits the phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* by murine brain microvascular endothelial cells[J]. *Microb Pathog*, 2011, 51(3): 96-100. DOI: 10.1016/j.micpath.2011.05.003.
- [19] Maruvada R, Zhu L, Pearce D, et al. *Cryptococcus neoformans* phospholipase B1 activates host cell Rac1 for traversal across the blood-brain barrier[J]. *Cell Microbiol*, 2012, 14(10): 1544-1553. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2012.01819.x.
- [20] Li Z, Bruno VM, Kim KS. Central nervous system-infecting pathogens *Escherichia coli* and *Cryptococcus neoformans* exploit the host Pdlim2 for intracellular traversal and exocytosis in the blood-brain barrier[J]. *Infect Immun*, 2021, 89(10):e0012821. DOI: 10.1128/IAI.00128-21.
- [21] Huang SH, Wu CH, Chang YC, et al. *Cryptococcus neoformans*-derived microvesicles enhance the pathogenesis of fungal brain infection[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48570. DOI: 10.1371/journal.pone.0048570.
- [22] Charlier C, Nielsen K, Daou S, et al. Evidence of a role for monocytes in dissemination and brain invasion by *Cryptococcus neoformans* [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(1):120-127. DOI: 10.1128/IAI.01065-08.
- [23] Santangelo R, Zoellner H, Sorrell T, et al. Role of extracellular phospholipases and mononuclear phagocytes in dissemination of cryptococcosis in a murine model[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(4): 2229-2239. DOI: 10.1128/IAI.72.4.2229-2239.2004.
- [24] Johnston SA, May RC. *Cryptococcus* interactions with macrophages:

- evasion and manipulation of the phagosome by a fungal pathogen [J]. *Cell Microbiol*, 2013, 15(3): 403-411. DOI: 10.1111/cmi.12067.
- [25] Eastman AJ, He X, Qiu Y, et al. Cryptococcal heat shock protein 70 homolog Ssa1 contributes to pulmonary expansion of *Cryptococcus neoformans* during the afferent phase of the immune response by promoting macrophage M2 polarization[J]. *J Immunol*, 2015, 194(12): 5999-6010. DOI: 10.4049/jimmunol.1402719.
- [26] Feldmesser M, Kress Y, Novikoff P, et al. *Cryptococcus neoformans* is a facultative intracellular pathogen in murine pulmonary infection[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(7): 4225-4237. DOI: 10.1128/IAI.68.7.4225-4237.2000.
- [27] Zaragoza O, Chrisman CJ, Castelli MV, et al. Capsule enlargement in *Cryptococcus neoformans* confers resistance to oxidative stress suggesting a mechanism for intracellular survival[J]. *Cell Microbiol*, 2008, 10(10): 2043-2057. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2008.01186.x.
- [28] De Leon-Rodriguez CM, Fu MS, Çorbali MO, et al. The capsule of *Cryptococcus neoformans* modulates phagosomal pH through its acid-base properties[J]. *mSphere*, 2018, 3(5): e00437-18 DOI: 10.1128/mSphere.00437-18.
- [29] Fu MS, Coelho C, De Leon-Rodriguez CM, et al. *Cryptococcus neoformans* urease affects the outcome of intracellular pathogenesis by modulating phagolysosomal pH[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(6): e1007144. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007144.
- [30] De Leon-Rodriguez CM, Rossi DCP, Fu MS, et al. The outcome of the *Cryptococcus neoformans*-macrophage interaction depends on phagolysosomal membrane integrity[J]. *J Immunol*, 2018, 201(2): 583-603. DOI: 10.4049/jimmunol.1700958.
- [31] Momin M, Webb G. The Environmental effects on virulence factors and the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans*[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6302. DOI: 10.3390/ijms22126302.
- [32] Sabiiti W, Robertson E, Beale MA, et al. Efficient phagocytosis and laccase activity affect the outcome of HIV-associated cryptococcosis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 2000-2008. DOI: 10.1172/JCI72950.
- [33] Frazão SO, Sousa HR, Silva L, et al. Laccase affects the rate of *Cryptococcus neoformans* nonlytic exocytosis from macrophages[J]. *mBio*, 2020, 11(5): e02085-20. DOI: 10.1128/mBio.02085-20.
- [34] Chen Y, Toffaletti DL, Tenor JL, et al. The *Cryptococcus neoformans* transcriptome at the site of human meningitis[J]. *mBio*, 2014, 5(1): e01087-13. DOI: 10.1128/mBio.01087-13.
- [35] Lee KT, Hong J, Lee DG, et al. Fungal kinases and transcription factors regulating brain infection in *Cryptococcus neoformans* [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1521. DOI: 10.1038/s41467-020-15329-2.
- [36] Healy ME, Dillavou CL, Taylor GE. Diagnostic medium containing inositol, urea, and caffeic acid for selective growth of *Cryptococcus neoformans*[J]. *J Clin Microbiol*, 1977, 6(4): 387-391. DOI: 10.1128/jcm.6.4.387-391.1977.
- [37] Wang Y, Wear M, Kohli G, et al. Inositol metabolism regulates capsule structure and virulence in the human pathogen *Cryptococcus neoformans*[J]. *mBio*, 2021, 12(6): e0279021. DOI: 10.1128/mBio.02790-21.
- [38] Liu TB, Kim JC, Wang Y, et al. Brain inositol is a novel stimulator for promoting *Cryptococcus* penetration of the blood-brain barrier [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(4): e1003247. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003247.
- [39] Lee D, Jang EH, Lee M, et al. Unraveling melanin biosynthesis and signaling networks in *Cryptococcus neoformans*[J]. *mBio*, 2019, 10(5): e02267-19. DOI: 10.1128/mBio.02267-19.

(收稿日期: 2022-03-03)

欢迎订阅

2022 年《国际流行病学传染病学杂志》