

廖万清

海军军医大学第二附属医院皮肤科主任医师、教授、皮肤病与真菌病学专家，一代名师，中国工程院医药卫生学部院士。长期从事皮肤病与真菌病学研究，主持完成了国家和省部级科研课题 24 项。创建了我国第一个隐球菌专业实验室，在国内外发现了 9 种新的病原真菌及其引起的疾病类型，首次确立了隐球菌性脑膜炎分期综合治疗法，率先提出中枢神经系统外隐球菌病诊治两项新原则，显著提高了我国隐球菌性脑膜炎的治愈率，并达到国际先进水平。获国家科技进步二等奖 2 项、三等奖 1 项，军队科技进步一等奖 1 项，二等奖 4 项，军队医疗成果 1 项，上海市科技进步一等奖 1 项，及其他各类成果奖共 24 项，国家发明专利 10 项。获全军专业技术重大贡献奖，叶剑英奖，中华医学会皮肤科分会卓越贡献奖，上海市医学会终身成就奖。被评为国家优秀科技工作者称号、全国优秀归侨侨眷知识分子称号。荣立二等功 1 次、三等功 4 次。



浆细胞样树突状细胞在宿主抵御隐球菌肺部感染中的作用及机制研究进展

张克明¹ 张蕾¹ 蔡良奇² 刘晓刚¹ 潘炜华¹ 廖万清^{1*}

①上海市医学真菌分子生物学重点实验室 第二军医大学长征医院皮肤科 上海 200003

②厦门大学附属第一医院 福建 厦门 361000

摘要：肺隐球菌病是由隐球菌感染引起的常见真菌病，由于症状的非特异性，临床上诊断较为困难。作为条件致病性真菌感染，肺隐球菌病的结局主要与宿主免疫力有关。目前肺隐球菌病免疫学发病机制研究主要局限在 T 细胞和巨噬细胞。近年研究表明，作为树突状细胞亚群之一的浆细胞样树突细胞，由于其激活后可以产生大量的 I 型干扰素并活化相关的 T 细胞，所以在机体抵抗病毒和细菌免疫中发挥着重要的作用。但是浆细胞样树突细胞在真菌病，尤其是在隐球菌病的发生发展中发挥的作用尚不明确。本文将介绍肺隐球菌病的临床表现、诊治及 T 细胞和巨噬细胞在肺隐球菌病中的免疫机制，并通过介绍肺隐球菌病和浆细胞样树突细胞及二者之间已有报道的联系，初步阐述浆细胞样树突细胞在肺隐球菌病免疫学发病机制中的相关作用。

关键词：肺隐球菌病，浆细胞样树突细胞，免疫

基金项目：国家自然科学基金（31770161）；上海市科学技术委员会基金（14DZ2272900）；国家卫生部基金（2018ZX10101003）；上海市科委技术标准专项（16DZ0500401）

Supported by National Natural Science Foundation of China (31770161), Fund of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (14DZ2272900), National Health Department (2018ZX10101003), Shanghai Science and Technology Commission Technical Standards (16DZ0500401).

* Corresponding author. E-mail: liaowanqing@sohu.com

Received: 2018-05-07, accepted: 2018-06-22

Advances in the role and mechanism of plasmacytoid dendritic cells in the protection of cryptococcal pneumococcal infection

ZHANG Ke-Ming¹ ZHANG Lei¹ CAI Liang-Qi² LIU Xiao-Gang¹ PAN Wei-Hua¹ LIAO Wan-Qing¹✉

① Shanghai Key Laboratory of Molecular Mycology, Department of Dermatology, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, and Dermatological Department, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

② The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China

Abstract: Cryptococcus pneumonia is a common fungal disease which is caused by cryptococcal infection. Due to the nonspecific symptoms, it is difficult to make a definite diagnosis. As a conditional pathogenic fungal infection, the outcome of cryptococcal pneumonia is mainly related to host immunity. At present, the immunological pathogenesis of cryptococcal pneumonia is mainly limited to T cells and macrophages. In recent years, studies have shown that plasmacytoid dendritic cells, one of the subpopulations of dendritic cells, play a role in the human's resistance to virus and bacterial immunity because they can produce large amounts of type I interferons and activate related T cells. However, the role of plasmacytoid dendritic cells in fungal diseases, especially in cryptococcosis, remains unclear. This article will introduce the clinical manifestations, diagnosis and treatment of *Cryptococcus pneumonia*, and the immune mechanisms of T cells and macrophages in *Cryptococcus pneumonia* and introduce the previously reported links between cryptococcal pneumonia and plasmacytoid dendritic cells in order to initially explain the role of plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of cryptococcal pneumonia immunology.

Key words: cryptococcal pneumonia, plasmacytoid dendritic cells, immunity

隐球菌病是由致病性真菌新生隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 及其格鲁比变种 *C. neoformans* var. *grubii* 和原变种 *C. neoformans* var. *neoformans* 和格特隐球菌 *Cryptococcus gattii* 引起的严重真菌感染性疾病 (廖万清和温海 2013), 全球每年新增 100 万例病例, 死亡率达 60% 以上, 给社会和家庭都造成了巨大经济负担 (Park *et al.* 2009)。隐球菌感染的主要途径是吸入环境中干燥的酵母或孢子 (Giles *et al.* 2009; Velagapudi *et al.* 2009), 进入宿主体内的隐球菌可以通过自身荚膜的增厚, 抵御宿主免疫系统的清除 (Cassone *et al.* 1974; Feldmesser *et al.* 2001), 在免疫力低下的患者如艾滋病 (Chuck & Sande 1989) 和移植受者 (Pappas *et al.* 2001) 中, 常可引起致死性的系统性感染如隐球菌性脑膜炎。

肺隐球菌病作为临床常见的侵袭性隐球菌病, 主要分布于美洲、东南亚等地 (Chang *et al.* 2015)。新生隐球菌导致的肺真菌病主要发生于免疫缺陷

的患者, 继而侵犯中枢神经系统致隐球菌脑膜炎的发生 (Chang *et al.* 2015)。而在我国, 我们综合上海市部分三级甲等医院和专科医院 (肺科、传染病) 1998 年 1 月–2009 年 12 月肺隐球菌病病例后提示肺隐球菌病更多见于非免疫抑制 (包括 HIV/AIDS) 人群 (廖万清和温海 2013)。临床上由于其表现的多样性, 主要通过影像学检查和微生物学检查进行诊断 (Chang *et al.* 2015)。对于其免疫机制的研究, 目前主要集中于 T 淋巴细胞和巨噬细胞。

1 肺隐球菌病及相关免疫机制

1.1 肺隐球菌病的临床表现及诊治

由于缺乏特异性表现, 目前的医疗技术对于肺隐球菌病的诊断依然存在诸多问题。临床上诊断为仅患有肺隐球菌病的患者通常无明显症状或缺乏特异性症状, 如仅仅报告咳嗽, 痰量少, 发烧, 呼吸困难和胸痛等, 无法与其他肺炎区分 (Song *et al.* 2010; Ye *et al.* 2012; Zhang *et al.* 2012; Kohno *et al.*

2015)。为防止漏诊,所有中枢神经系统隐球菌病患者应进行详细的影像学检查评估肺部累及情况。而患有肺隐球菌病的艾滋病早期患者,常常会发生严重肺炎并发急性呼吸衰竭(Visnegarwala *et al.* 1998)。

目前缺乏关于 HIV 感染者和非感染者肺隐球菌病患者临床表现的直接比较研究,其原因可能是虽然肺部隐球菌病在免疫缺陷的患者中预后不良,但大部分患者并无特殊临床表现。在日本一个大型的 HIV 阴性的肺隐球菌病患者研究中,无症状、症状轻微的发生率为 46.4%,无潜在疾病的患者为 64.2%;存在潜在性疾病的患者表现为咳嗽、咳痰、胸痛、发热的比例分别是 17.6%、3.6%、17.6%、3%;无潜在性疾病的患者则为 22.3%、10.4%、6%、23% (Kohno *et al.* 2015)。在韩国的一个 23 例 HIV 阴性患者研究中,57%患者无症状,26%表现为咳嗽,17%表现为胸痛,9%表现为发烧,值得指出的是,只有 1 例患者在隐球菌培养结果出来之前被确诊为肺隐球菌病 (Song *et al.* 2010)。在一项回顾性研究中,24%免疫功能正常的肺隐球菌病患者无明显症状;其他患者出现包括咳嗽(62%),咯痰(38%),呼吸困难(22%),发烧(21%),胸痛(20%)和消瘦(13%)等非特异性临床表现 (Ye *et al.* 2012)。在一项澳大利亚的格特隐球菌感染中,累及肺部的 63%,并且其中大多并发中枢神经系统感染(占 81%) (Chen *et al.* 2013)。相反,在北美地区爆发的病例中,许多患者出现呼吸道症状(不列颠哥伦比亚病例中占 87%,美国病例中占到 59%),而少有累及中枢神经系统 (Franco-Paredes *et al.* 2015)。综上,可以看出肺隐球菌病的临床症状缺乏特异性,且不同区域症状差异较大。

正如上文所提到的,临床上早期诊断肺隐球菌病可通过详细的影像学检查。总体而言,50%左右的肺隐球菌病可以通过胸部 X 片进行早期诊断,主要表现为肺部结节和团状块影(廖万清和温海 2013)。当胸部 X 片无效时,可通过胸部 CT 进一步检查,以提高诊断的敏感性 (Skolnik *et al.* 2017)。而肺隐球菌病的确诊还需要结合微生物学检查,如

痰培养、墨汁染色、GMS 染色、PAS 染色、FMS 染色、乳胶凝集试验及经皮肺穿刺后行细胞学检查、真菌培养和病理检查等 (Huston & Mody 2009; McTaggart *et al.* 2011; 廖万清和温海 2013)。

目前对于肺隐球菌病的患者主要是抗真菌治疗和手术切除治疗。部分国外文献报道中提出已确诊但无症状的肺隐球菌病患者,并不需要进行抗真菌治疗,即使存在隐球菌肺结节,一般也无需手术切除 (Limper *et al.* 2011)。但是,免疫抑制的患者必须进行抗真菌治疗 (Perfect *et al.* 2010; Limper *et al.* 2011)。而我们认为,未及治疗的肺隐球菌病可以经血流播散至任何器官和系统,从而导致败血症和隐球菌脑膜炎,甚至导致患者死亡。因此,我们提出,对于免疫健全而无症状的肺隐球菌病患者应采取积极的抗真菌治疗;对于病灶局限的肺隐球菌病患者应采取积极的手术治疗,同时手术切除后也应采取抗真菌治疗。综合国内资料,局灶性病变单纯手术组复发率 13.6%,手术联合药物治疗组复发率 8.6% (廖万清和温海 2013)。而治疗过程中出现的患者药物不耐受、手术治疗引起的相关并发症等,往往导致患者预后不理想。近年来出现的对关键抗真菌剂具有抗性的隐球菌菌株也为肺隐球菌病的治疗提出新的挑战 (Skolnik *et al.* 2017)。

1.2 肺隐球菌病的免疫机制

目前,在人肺隐球菌病免疫机制的研究中,发现由 T 细胞介导的适应性免疫发挥了重要的作用 (Josie & Simon 2015),主要通过诱导分泌白细胞介素 IL-2, 干扰素 IFN- γ 和肿瘤坏死因子 TNF- α 的 Th1 型 CD4⁺ T 细胞的产生 (Chang *et al.* 2013),发挥抗隐球菌的功能。而 Th1-Th17 细胞因子谱的变化也与机体免疫细胞的吞噬活性改变和是否抵抗隐球菌生长紧密相关 (Chang *et al.* 2013)。由 Th1 介导的 CXCR3 和 CCR5 作为效应 T 细胞的归巢受体及效应分子 II 型干扰素的产生是机体抵抗肺隐球菌病的特征性免疫反应 (Chang *et al.* 2013)。尤其是 II 型干扰素的产生在控制小鼠模型和人类隐球菌病中的肺部疾病起着关键作用 (Chang *et al.* 2013)。尽管 II 型干扰素可以在隐球菌肺病中发挥

相应的免疫作用, 但是否 I 型干扰素也存在类似抵抗真菌的作用? 这个还需要进一步的研究。另一方面 T 细胞也可以向 Th2 细胞极化, 抑制机体炎症反应, 加速病情发展 (Chang *et al.* 2013)。

在宿主抵抗隐球菌肺部感染的免疫反应中, 天然免疫发挥的作用也极为重要。目前对于肺隐球菌病的天然免疫机制研究主要集中于巨噬细胞。巨噬细胞在不同的刺激下可以极化成不同的表型, 包括 M1 型巨噬细胞 (经典激活巨噬细胞)、M2 型巨噬细胞 (选择性激活巨噬细胞) (Davis *et al.* 2013; Leopold Wager & Wormley 2014)、M3 型巨噬细胞 (表型转换巨噬细胞) (Malyshev & Malyshev 2015)。在诱导 Th1 型免疫反应产生的刺激物如 IFN- γ 或者微生物产物脂多糖作用下, 巨噬细胞可以分化为 M1 型巨噬细胞 (经典激活巨噬细胞) (Leopold Wager & Wormley 2014); 与此类似, 当巨噬细胞在 Th2 型免疫反应的细胞因子如 IL-4、IL-13 等的作用下, 则可以极化为 M2 型巨噬细胞 (选择性激活巨噬细胞) (Davis *et al.* 2013; Leopold Wager & Wormley 2014)。有研究表明, 在隐球菌感染时, M1 型巨噬细胞的极化与 STAT1 基因的转录水平提高和 STAT1 蛋白的磷酸化水平紧密相连 (Hardison *et al.* 2012)。将 H99 γ 隐球菌感染 STAT1 敲除的小鼠后发现, 小鼠的存活率显著降低 (Leopold Wager & Wormley 2014), 这提示在 M1 型巨噬细胞激活后可能通过活化 STAT1 通路, 促进炎症反应以抵抗隐球菌的侵袭。与之相反, M2 型巨噬细胞与 Th2 型免疫反应的产生相关, 在隐球菌感染时主要表现为非保护性作用 (Arora *et al.* 2011; Hardison *et al.* 2012; Leopold Wager *et al.* 2014; Leopold Wager *et al.* 2015)。近年来提出的 M3 型巨噬细胞又称为表型转换巨噬细胞, 可以在不同细胞因子的影响下转变为 M1 或 M2 型巨噬细胞, 调节机体炎症反应, 以达到维持机体免疫稳态的目的 (Malyshev & Malyshev 2015), 但目前其在感染免疫中的作用尚需进一步的研究。

作为天然免疫系统的重要组成部分, 树突状细胞 (dendritic cells, DC) 通过有效识别病原体和抗

原提呈以启动适应性免疫应答, 在宿主抗真菌免疫中也发挥了极其重要的作用 (Hole *et al.* 2014)。随着对不同组织来源的 DC 研究的深入, 目前已知的 DC 亚群包括存在于淋巴组织、血液和非淋巴组织的经典 DC (conventional DC, cDC), 以及分泌 I 型干扰素的浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC) (Schmidt *et al.* 2006)。对 pDC 的研究主要集中于其在机体防御病毒和细菌中发挥的作用, 而近来的研究表明, pDC 在隐球菌感染的过程中也具有不可或缺的重要功能, 故本文就 pDC 的免疫功能及其在肺隐球菌病中的作用做一小结。

2 pDC 的免疫功能及对肺隐球菌病的免疫

2.1 pDC 的免疫功能

在正常生理情况下, 骨髓中的浆细胞样树突状细胞以前体的形式在 G-CSF、FLT-3L 等细胞因子的动员下释放入血, 之后再通过淋巴循环进入到二级淋巴组织, 如二级淋巴结、扁桃体组织、脾脏、黏膜相关淋巴组织等, 其在单个核细胞中的比例约为 0.2%–0.8% (Tversky *et al.* 2008)。

与适应性免疫紧密相关的 pDC 是宿主防御病毒和细菌的一线细胞, pDC 前体表达 TLR7 和 TLR9, 后者可以通过识别单链 RNA (ssRNA) 和咪唑并喹啉 5,6 或者含有 DNA 和 CpG 的寡核苷酸激活 pDC, 促进其分化为成熟浆细胞样树突状细胞 (Hole *et al.* 2014)。pDC 激活后通过 MyD88 介导的 IRF7 信号通路刺激大量 I 型干扰素和促炎性细胞因子的产生 (Hole *et al.* 2014), 发挥抵抗病毒和细菌的作用。RNA 病毒, 如人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 和登革热病毒, 通过 TLR7 诱导 I 型干扰素的分泌和 proapoptotic 配体 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的膜上表达, 将 pDC 诱导分化为可产生干扰素的杀伤 pDC (IKpDC) (Liu *et al.* 2005; Dan *et al.* 2008; Drobits *et al.* 2012)。在小鼠中, IKpDC 可以诱导肿瘤细胞的凋亡 (Liu *et al.* 2005)。这提示浆细胞样树突细胞可能在机体的肿瘤免疫中存在不可或缺的重要作用。然而, 长时间的 pDC 活化, 将导致

大量 I 型干扰素的产生,可能对自身免疫性疾病和艾滋病的慢性期的患者产生不利影响 (Reizis *et al.* 2011; Chan *et al.* 2012)。

2.2 浆细胞样树突状细胞在隐球菌肺病中的研究进展

pDC 在宿主对 *C.neo* 的防御中具有重要的作用。早期的体外研究表明,与骨髓衍生的常规 DCs 不同,小鼠骨髓衍生的 pDCs 在 *C.neo* 1841 系菌株诱导下,并不会上调 MHCII 和 CD86,这与骨髓衍生的巨噬细胞相似 (Zhang *et al.* 2012)。但是,在体外用隐球菌甘露糖蛋白和 TLR9 配体 CpG DNA 联合刺激 pDC 后,将刺激宿主分泌大量的 IL-12 和 IFN- α (Dan *et al.* 2008)。此外,pDC 在体外能够吞噬 *C.neo* 并显示出抑菌活性 (Hole *et al.* 2014)。这些提示,pDC 在宿主抗隐球菌的过程中,可能发挥了其在抗病毒和细菌感染中类似的作用。有学者提出 pDC 可能是肺保护性免疫的效应细胞 (Hole *et al.* 2014)。在 *C.neo* 感染的小鼠中,pDC 在 7d 内被募集到肺部并有效抑制隐球菌 (Hole *et al.* 2014)。同时有研究表明,pDC 募集到小鼠肺部有可能是由 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 等相关分子活化 IFN- γ 和 STAT1 信号通路介导的 (Hole *et al.* 2014)。

此外,体外研究表明,小鼠来源 pDC 可以直接抑制隐球菌生长,这种抑制作用主要是通过 ROS,而非依赖于 NO 的产生,同时在此过程中需要 Dectin-3 分子的参与 (Hole *et al.* 2016)。与老鼠体内的 pDC 作用类似,人类 pDC 能够以相似的方式和机制来抑制隐球菌生长,也需要 Dectin-3 的参与 (Hole *et al.* 2016)。但是需要注意的是,人类来源的 pDC 并未摄取隐球菌相关抗原,且通过趋化因子受体 CXCR3 进行 pDC 的募集 (Hole *et al.* 2016)。这些提示 pDC 在肺隐球菌病中,可能并不是通过直接吞噬病原体来完成其抑菌作用,而是由细胞表面的相关分子介导的。

值得注意的是,也有研究表明,pDC 在肺部暴露于非保护性隐球菌抗原后,会在肺部的区域淋巴结中累积,加重肺部的炎症反应 (Bauman *et al.* 2000),提示 pDC 对宿主可能也具有不利的作用。

上述研究显示,pDC 不仅在抗病毒方面存在重要意义,在抗真菌方面,尤其是抗隐球菌病方面也可能存在巨大的作用。

3 小结

肺隐球菌病是隐球菌感染引起的常见真菌病,具有非特异性的临床表现。隐球菌作为条件致病性真菌,感染的临床结局主要与宿主的免疫状态密切相关。目前对其免疫机制的研究主要局限于 T 细胞和巨噬细胞。本篇综述通过介绍 pDC 的相关免疫功能及近年发现其在肺隐球菌病中的相关作用,以为为隐球菌与宿主的相互作用研究提供新的思路,为患者的免疫学个体化治疗研究提供新的理论依据。

[REFERENCES]

- Arora S, Olszewski MA, Tsang TM, McDonald RA, Toews GB, Huffnagle GB, 2011. Effect of cytokine interplay on macrophage polarization during chronic pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Infection and Immunity*, 79: 1915-1926
- Bauman SK, Nichols KL, Murphy JW, 2000. Dendritic cells in the induction of protective and nonprotective anticytotoxic cell-mediated immune responses. *Journal of Immunology*, 165(1): 158-167
- Cassone A, Simonetti N, Strippoli V, 1974. Wall structure and bud formation in *Cryptococcus neoformans*. *Archives of Microbiology*, 95(1): 205-212
- Chan VSE, Nie YJ, Shen N, Yan S, Mok MY, Lau CS, 2012. Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 11(12): 890-897
- Chang CC, Crane M, Zhou J, Mina M, Post JJ, Cameron BA, Lloyd AR, Jaworowski A, French MA, Lewin SR, 2013. HIV and co-infections. *Immunological Reviews*, 254(1): 114-142
- Chang CC, Sorrell TC, Chen SC, 2015. Pulmonary cryptococcosis. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*, 36(5): 681-691
- Chen SC, Korman TM, Slavin MA, Marriott D, Byth K, Bak N, Currie BJ, Hajkowicz K, Heath CH, Kidd S, McBride WJ,

- Meyer W, Murray R, Playford EG, Sorrell TC, Australasia and New Zealand Mycoses Interest Group (ANZMIG) Cryptococcus Study, 2013. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*. *Clinical Infectious Diseases*, 57(4): 543-551
- Chuck SL, Sande MA, 1989. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine*, 321(12): 794-799
- Dan JM, Wang JP, Lee CK, Levitz SM, 2008. Cooperative stimulation of dendritic cells by *Cryptococcus neoformans* mannoproteins and CPG oligodeoxynucleotides. *PLoS One*, 3(4): e2046
- Davis MJ, Tsang TM, Qiu Y, Dayrit JK, Freij JB, Huffnagle GB, Olszewski MA, 2013. Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in cytokine microenvironments in *Cryptococcus neoformans* infection. *mBio*, 4: e00264-13
- Drobits B, Holcman M, Amberg N, Swiecki M, Grundtner R, Hammer M, Colonna M, Sibilica M, 2012. Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *Journal of Clinical Investigation*, 122: 575-585
- Feldmesser M, Kress Y, Casadevall A, 2001. Dynamic changes in the morphology of *Cryptococcus neoformans* during murine pulmonary infection. *Microbiology*, 147(Pt 8): 2355-2365
- Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeyer T, Sellers B, Hays A, Patel K, Lizarazo J, Lockhart SR, Siddiqui W, Marr KA, 2015. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis. *Lancet Infectious Diseases*, 15(3): 348-355
- Giles SS, Dagenais TR, Botts MR, Keller NP, Hull CM, 2009. Elucidating the pathogenesis of spores from the human fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Infection & Immunity*, 77(8): 3491-3500
- Hardison SE, Herrera G, Young ML, Hole CR, Wozniak KL, Wormley FL Jr, 2012. Protective immunity against pulmonary cryptococcosis is associated with STAT1-mediated classical macrophage activation. *Journal of Immunology*, 189: 4060-4068
- Hole CR, Leopold Wager CM, Mendiola AS, Wozniak KL, Campuzano AL X, Wormley FL Jr, 2016. Antifungal activity of plasmacytoid dendritic cells against *Cryptococcus neoformans* *in vitro* requires expression of dectin-3 (CLEC4D) and reactive oxygen species *Infection & Immunity*, 84(9): 2493-2504
- Hole CR, Wozniak KL, Wormley FL Jr, 2014. Plasmacytoid dendritic cells and their role during the protective immune response to experimental pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. *Mycoses*, 57(Suppl. 1): 1-108
- Huston SM, Mody CH, 2009. Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis. *Clinics in Chest Medicine*, 30(2): 253-264
- Josie FG, Simon AJ, 2015. Immunity to *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* during cryptococcosis. *Fungal Genetics and Biology*, 78: 76-86
- Kohno S, Takeya H, Izumikawa K, Miyazaki T, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mitsutake K, Miyazaki Y, Maesaki S, Yasuoka A, Tashiro T, Mine M, Uetani M, Ashizawa K, 2015. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. *Journal of Infection & Chemotherapy*, 21(1): 23-30
- Leopold Wager CM, Hole CR, Wozniak L, Olszewski MA, Mueller M, Wormley FL Jr, 2015. STAT1 signaling within macrophages is required for anti-fungal activity against *Cryptococcus neoformans*. *Infection & Immunity*, 83: 4513-4527
- Leopold Wager CM, Hole CR, Wozniak KL, Olszewski MA, Wormley FL Jr, 2014. STAT1 Signaling is essential for protection against *Cryptococcus neoformans* infection in mice. *Journal of Immunology*, 193: 4060-4071
- Liao WQ, Wen H, 2013. Clinical cryptococcosis. People's Medical Publishing House, Beijing. 1-280 (in Chinese)
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, Davies SF, Dismukes WE, Hage CA, Marr KA, Mody CH, Perfect JR, Stevens DA, American Thoracic Society Fungal Working Group, 2011. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(1): 96-128
- Liu YJ, 2005. IPC: professional type 1 interferon-producing

- cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annual Review of Immunology*, 23: 275-306
- Malyshev I, Malyshev Y, 2015. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage "Switch" phenotype. *BioMed Research International*, 2015: 341308
- McTaggart L, Richardson SE, Seah C, Hoang L, Fothergill A, Zhang SX, 2011. Rapid identification of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, *C. neoformans* var. *neoformans*, and *C. gattii* by use of rapid biochemical tests, differential media, and DNA sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(7): 2522-2527
- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, Henderson H, Kauffman CA, Haas DW, Saccante M, Hamill RJ, Holloway MS, Warren RM, Dismukes WE, 2001. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 33(5): 690-699
- Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM, 2009. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/aids. *AIDS*, 23(4): 525-530
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC, 2010. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 50(3): 291-322
- Reizis B, Bunin A, Ghosh HS, Lewis KL, Sisirak V, 2011. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annual Review of Immunology*, 29(1): 163-183
- Schmidt B, Fujimura SH, Martin JN, Levy JA, 2006. Variations in plasmacytoid 583 dendritic cell (PDC) and myeloid dendritic cell (MDC) levels in HIV-infected 584 subjects on and off antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Immunology*, 26(1): 55-64
- Skolnik K, Huston S, Mody CH, 2017. Cryptococcal lung infections. *Clinics in Chest Medicine*, 38(3): 451-464
- Song KD, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Yi CA, Chung MJ, 2010. Pulmonary cryptococcosis: imaging findings in 23 non-AIDS patients. *Korean Journal of Radiology*, 11(4): 407-416
- Tversky JR, Le TV, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT, 2008. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-alpha via Toll-like receptor 9. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(5): 781-788
- Velagapudi R, Hsueh YP, Geunes-Boyer S, Wright JR, Heitman J, 2009. Spores as infectious propagules of *Cryptococcus neoformans*. *Infection & Immunity*, 77(10): 4345-4355
- Visnegarwala F, Graviss EA, Lacke CE, Dural AT, Johnson PC, Atmar RL, Hamill RJ, 1998. Acute respiratory failure associated with cryptococcosis in patients with AIDS: analysis of predictive factors. *Clinical Infectious Diseases*, 27(5): 1231-1237
- Ye F, Xie JX, Zeng QS, Chen GQ, Zhong SQ, Zhong NS, 2012. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis. *Lung*, 190(3): 339-346
- Zhang Y, Li N, Zhang Y, Li H, Chen X, Wang S, Zhang X, Zhang R, Xu J, Shi J, Yung RC, 2012. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis. *European Respiratory Journal*, 40(5): 1191-1200

[附中文参考文献]

- 廖万清, 温海, 2013. 临床隐球菌病学. 北京: 人民卫生出版社. 1-280

(本文责编: 韩丽)