

## 中国医学真菌学的发展

温 海 (第二军医大学长征医院皮肤性病科,上海 200003)

**[摘要]** 医学真菌学是真菌学的一门分支学科,它包括了与医学相关的致病真菌与真菌病的研究。随着医学科学的发展,医学真菌学受到了全世界的广泛重视。我国医学真菌学近年来取得了比较大的发展和进步,本文对我国医学真菌学的发展作一介绍。

**[关键词]** 真菌学;真菌病;病原真菌;中国

**[中图分类号]** R 379 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)02-0117-03

### Progress of medical mycology in China

WEN Hai (Department of Dermatology and Venereology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** Medical mycology, a branch of mycology, mainly involves studies on various kinds of pathogenic fungi and fungal infective diseases. With the rapid development of medicine science, medical mycology has drawn great attention from all over the world. China has made substantial contribution to the research of medical mycology in recent years. This article summarized the current status of medical mycology research in China.

**[KEY WORDS]** mycology; mycoses; fungi; China

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(2): 117-119]

医学真菌学(medical mycology)是真菌学(mycology)的一门重要分支学科,它包括了与医学相关的致病真菌与真菌病的研究。随着真菌感染发病率的迅速增加和病死率的居高不下,医学真菌学作为一门古老而又年轻的学科近年来受到了世界各国的普遍重视,也得到了巨大的发展。虽然我国在该领域起步较晚,且和国外研究的进展相比还有相当距离,但是在新中国建立后,在全国各地几代医学真菌学工作者的共同努力下,我国医学真菌学的研究工作有了很大的进步,在流行病学、临床诊断治疗学、发病机制、免疫学与分子生物学诸多方面取得了许多显著的成绩。

### 1 中国医学真菌学发展的促进因素

真菌感染发病率的迅速增高,尤其是深部真菌感染的发病率的升高和病死率的居高不下是医学真菌学受到广泛重视的重要原因。1995~2002年美国49所医院连续7年的监测资料显示:念珠菌败血症在医院感染败血症中居第4位,仅次于凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌,病死率则居首位<sup>[1]</sup>。国内近10余年来,条件致病性真菌感染亦呈显著上升趋势,其中念珠菌感染居首位,占败血症的第4位,侵袭性曲霉病已成为器官移植患者特别是骨髓移植患者常见的合并症;隐球菌脑膜炎在我国人群中也并非少见。据统计,近20年来深部真菌

感染率上升了约40倍,而且病死率高,占住院患者病死率的29%(无真菌感染者仅占17%)<sup>[2]</sup>。

真菌感染发病率的升高是伴随着整个医学科学的发展而发生的。真菌感染的高发病率与免疫抑制剂、广谱抗生素的大量应用,导管、插管的普遍开展,放疗、化疗、器官移植的广泛进行,免疫抑制患者尤其是AIDS患者的不断增加密切相关。深部真菌感染患者中常见的基础疾患为HIV感染(47.7%)、恶性肿瘤(14.7%)、糖尿病(9.9%)、慢性肺部疾患(9.3%)、腹部和心脏手术(7.6%)、淋巴瘤(4.0%)、白血病(3.1%)、透析(3.1%)和器官移植(1.3%)等<sup>[3]</sup>。

我国医学真菌学的发展与全世界对医学真菌学的日益重视同样密不可分。目前每年国际上有关于医学真菌的论文高达近千篇,其中许多文章发表于Science, New Engl J Med, PNAS等高影响因子的期刊。国际人与动物真菌学会的专业期刊Med Mycol的影响因子也不断升高,其他医学真菌学专业期刊也在快速发展。

### 2 我国医学真菌学发展的现状

**2.1 起步虽晚,起点不低** 虽然我国医学真菌学的研究起步较晚,但是在很多方面形成了自己的特色,

**[作者简介]** 温 海,教授、主任医师,博士生导师,《中国真菌学杂志》主编。E-mail: wenhai98@sohu.com

在国际上也具有一定的影响。目前每年均有第一作者为中国人的文章被国外期刊采用,每年均有2项以上医学真菌学研究课题获得国家自然科学基金的资助,还有许多课题获得省部级基金的支持。陆续有一些较高水准的医学真菌学专著问世,如《临床真菌学》、《真菌感染学》、《临床真菌病学图谱》、《真菌病学》等,为医学真菌学的普及和提高提供了坚实的理论基础。2000年由第二军医大学长征医院和中国医学科学院皮肤病研究所联合申报的“真菌病的基础与临床系列研究”获得国家科技进步二等奖。还有许多研究成果获得省部级一等奖。

我国医学真菌学的临床和基础研究队伍不断扩大,素质不断提高。目前已经初步形成了若干个医学真菌学的医教研中心,如中国医学科学院皮肤病研究所成立了中国微生物菌种保藏管理委员会医学真菌中心,并在念珠菌的研究方面做出了许多成绩;北京大学第一医院真菌与真菌病研究中心在暗色真菌及丝状真菌的研究方面引人注目;第二军医大学长征医院皮肤科隐球菌专业实验室在隐球菌的基础和临床研究方面成果累累。复旦大学附属华山医院、山东大学齐鲁医院、四川大学附属华西医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、中山大学附属孙逸仙纪念医院、河北医科大学附属四院等也是以医学真菌学作为其传统优势学科。近年来,第三军医大学西南医院、大连医科大学附属一院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、中山大学附属三院、山东省立医院等在医学真菌学方面亦做出了自己的贡献。

**2.2 研究范围日益广泛,研究队伍不断壮大** 目前能够开展临床真菌学检查的医院和科室的数量在快速增长,基本覆盖了全国主要三级甲等医院。国内以医学真菌学为主攻方向的博士学位授权单位近10家,硕士点更是高达几十家,培养了大量的医学真菌学专业高层次研究人员。每年在各地举办数个国家级继续医学教育项目——医学真菌学新进展学习班,还经常性举行国际性和全国性医学真菌学学术研讨会。如中韩国际真菌病学术会议自1997年开始已经连续召开了5届,下一届将于今年10月于韩国首都首尔召开,中国的医学真菌学研究受到了世界的重视。2005年国内陆续举行了深部真菌感染学术会议及医学真菌学术会议,参会人数众多,参展厂家踊跃。

目前国内医学真菌学的研究领域包括了真菌病的流行病学调查,发病机制的探讨,疑难真菌病的发现和诊治,抗真菌药物的体内外评价,病原真菌的生

态学研究以及新技术在医学真菌学研究领域的应用等,特别是致病真菌与宿主相互作用的机制研究近年来受到了广泛重视。这些研究领域基本涵盖了医学真菌学的各个方面。在分子医学日新月异的今天,我国医学真菌学工作者们不甘落后,奋起直追,及时将研究开展到基因和分子水平,将分子诊断、基因分型、cDNA文库、RT-PCR、分子克隆、原位杂交、探针筛选、基因芯片、基因敲除、DNA测序等新技术应用到医学真菌学中,许多创新性论文在国际知名期刊上发表,使我国在国际医学真菌学研究领域的地位不断提高。

### 3 《中国真菌学杂志》的问世,标志着中国医学真菌学的新发展

随着我国医学真菌学的发展,有关真菌与真菌病的基础和临床研究的论文每年都有1000多篇,而且呈逐年增长态势。但是,由于目前国内还没有一本医学真菌方面的专业期刊,这些论文不得不分发表在近百种不同的期刊上,这一现象严重阻碍了本专业的学术交流。由于专业分类上的差异,有相当部分作者不知该将自己的论文投向何种期刊,另一方面又由于编委专业不对口而致使许多质量较高的真菌方面的论文不能被采用。医学真菌专业论文刊登在近百种期刊上,这对于广大要订阅或查找真菌病学文献的医务工作者来说都非常不便。

2005年8月,国家新闻出版总署批准由第二军医大学长征医院主办我国医学真菌学的第一本专业期刊——《中国真菌学杂志》(CN 31-1960/R,ISSN 1673-3827),双月刊,逢双月出版,国内外公开发行。这本期刊的创办受到了国家各个学会及广大医学工作者的普遍欢迎和重视,中华医学会会长钟南山院士、中国中西医结合学会会长陈可冀院士担任名誉主编并题词祝贺。第一届编委会的组成人员有近70人,包括了我国医学真菌学研究的老前辈以及基础与临床各学科的本专业资深研究人员。2005年11月25~26日,《中国真菌学杂志》在上海召开了创刊仪式暨第一次编委会会议。参加创刊仪式的有主办单位、主管单位的领导,有上海市医学会、卫生局、新闻出版局及各个兄弟期刊、医院的主编、院长;中华医学会会长钟南山院士、中国中西医结合学会会长陈可冀院士、国家新闻出版总署副署长、总政治部新闻出版局局长均发来了贺信与贺辞;上海东方电视台、解放日报、新民晚报均进行了相关报道。经过与会编委与领导的广泛探讨,把期刊定位于:贯彻党和国家的卫生工作方针政策,主要报道我国真菌

学特别是医学真菌学的最新研究进展,内容涉及基础医学及临床医学中的大部分专业,以从事皮肤、感染、血液、呼吸、器官移植、肿瘤、急救、创伤、检验等与真菌感染专业有关的中高级医务人员和从事微生物学、分子生物学及药学等基础研究的研究人员为主要读者群,是真菌学工作者之间交流的窗口和平台。

#### 4 中国医学真菌学研究存在的问题与未来发展的方向

虽然说我国医学真菌学成果卓著,总体学术水平在逐年提高,但各地的发展仍很不平衡,不少地区的医院尚未开展真菌学常规检查;临床真菌检验技术力量偏弱,人员也不足,致使开展真菌病临床与科研的根基不稳;近些年没有全国性设计严谨的真菌病流行病学调查,也没有进行抗真菌药物敏感性试验的室间质控标准研究。另一方面,对一些重要医学真菌或常见真菌病尚缺少整体的多层次系统的研究和探讨;有些真菌传统优势科室开始出现学术断档、后继无人的现象;医学真菌研究各中心或科室之间缺乏相互间的学术沟通和合作;真菌检验以及药敏试验的试剂盒尚没有国产化。

这些问题已经受到了国内医学真菌学工作者的

重视。中国医师协会皮肤科分会已经成立了医学真菌学专业组,将对我国的真菌检验工作者进行统一的培训及颁发上岗证书;国家级真菌学参比实验室也正在筹建中;与国际同行的联系和沟通正在日益加强,许多研究人员开始参与国际性的合作研究。

“雄关漫道真如铁,而今迈步从头越”。虽然我国医学真菌学研究工作的成绩有目共睹,但还需要研究者们不断努力拼搏,勇创高峰!

#### [参考文献]

- [1] Wisplinghoff H, Bischof T, Tallent SM, et al. Nosocomial blood stream infections in US hospitals; analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 309-317.
- [2] Mahfouz TH, Anaissie EJ. Invasive fungal infections; new developments in prevention, diagnosis and management[J]. *Am Soc Hematol Educ Program*, 2003, 445-472.
- [3] Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993; results of population-based laboratory active surveillance[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 1138-1147.

[收稿日期] 2006-01-12

[修回日期] 2006-01-20

[本文编辑] 邓晓群

### Androgen receptor mutants detected in recurrent prostate cancer exhibit diverse functional characteristics

Chen G, Wang X, Zhang S, Lu Y, Sun Y, Zhang J, Li Z, Lu J (Department of Pathophysiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[ABSTRACT] OBJECTIVE:** Alterations in the function of androgen receptor (AR) and its signaling pathway may be responsible for the progression of prostate cancer. The goal of the present study was to investigate the potential roles of AR structural and functional alterations in the progression of prostate cancer, and the relationship between the structure and function of the AR. **METHODS:** AR gene in 58 prostate cancer samples was examined for mutations using PCR-single strand conformation polymorphism (SSCP) analysis and DNA sequencing. Effects of mutations on the structure and function of AR were investigated by androgen-binding assays and transactivation assays, respectively. **RESULTS:** Four novel somatic mutations (G142V, D221H, E872Q, and M886I) were identified from recurrent prostate cancer samples. None of the AR mutants differed from wild-type AR (wtAR) in their abilities to bind the synthetic androgen methyltrienolone. However, these mutated AR exhibited diverse functional characteristics as compared with wtAR. G142V and D221H showed increased responses to DHT. E872Q could be abnormally activated by 17beta-estradiol, progesterone, and cyproterone acetate (CPA). Furthermore, E872Q and M886I presented increased responses to DHT in the presence of coactivators TIF-2 and CBP, but not p300. On the other hand, although overexpression of corepressors N-CoR and SMRT could result in evident inhibition on DHT- or CPA-induced transactivity of wtAR and the AR mutants, N-CoR displayed stronger inhibitory effects on DHT-induced transactivity of the AR mutants (especially for E872Q and M886I) than that of wtAR. To our knowledge, this is the first characterization of enhanced inhibitory effects of corepressors on the transactivity of the AR mutants found in prostate cancer. **CONCLUSIONS:** The data presented here demonstrate that AR mutants found in prostate cancer had different functional alterations, which might play an important role in the progression of prostate cancer.

[Prostate, 2005, 63: 395-406]