

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205628

· 综述 ·

巨噬细胞在新生隐球菌感染过程中的作用及机制概述

姚国泰¹, 王中志¹, 王晓莉¹, 朱成凤², 陈江汉¹

(1. 海军军医大学附属长征医院皮肤科, 上海 200003; 2. 联勤保障部队第 940 医院神经外科, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] 新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*, *C. neoformans*)是一种酵母样真菌,既可引起肺组织感染,也可引起危及生命的脑膜脑炎。当新生隐球菌感染人体后,巨噬细胞作为第一道免疫防线,迅速识别、吞噬及破坏病原体。新生隐球菌与巨噬细胞相互作用的不同结果会导致疾病向不同的结局发展,了解这些作用机制对于隐球菌病的防治起到关键作用。本文就新生隐球菌感染期间与巨噬细胞的相互作用及内在分子机制作一综述,以期疫苗研制及免疫疗法提供理论基础和方向。

[关键词] 新生隐球菌; 真菌; 巨噬细胞; 隐球菌病; 抗吞噬

[中图分类号] R519.4

The role and mechanism of macrophages in the progress of *Cryptococcus neoformans* infection

YAO Guo-tai¹, WANG Zhong-zhi¹, WANG Xiao-li¹, ZHU Cheng-feng², CHEN Jiang-han¹

(1. Department of Dermatology, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Neurosurgery, 940 Guarantee Force Hospital, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) is a yeast-like fungus, which can not only cause lung tissue infection, but also cause life-threatening meningoencephalitis. When humans are infected with *C. neoformans*, macrophages act as the first line of immune defense to quickly identify, phagocytose and destroy pathogens. The different results of interactions between *C. neoformans* and macrophages will lead to different outcomes, understanding these mechanisms plays a key role in the prevention and treatment of cryptococcosis. This article reviews the interaction between *C. neoformans* and macrophages and the intrinsic molecular mechanism during infection, and provides theoretical basis and direction for vaccine development and immunotherapy of cryptococcosis.

[Key words] *Cryptococcus neoformans*; fungus; macrophage; cryptococcosis; anti-phagocytosis

目前,隐球菌病的发病率在发展中国家尤其高,据统计,每年大约有 100 万人感染,约 65 万人在感染后 3 个月内死亡^[1],使得新生隐球菌成为全球致死率最高的真菌。隐球菌病常见于实体器官移植受者、恶性肿瘤患者、艾滋病患者、静脉注射吸毒者以及各种自身免疫性疾病需要免疫抑制药物治疗的人群^[2-4]。随着新的自身免疫和恶性肿瘤免疫抑制治疗的发展,隐球菌病的高危感染人群正在扩大^[5]。

巨噬细胞是单核细胞分化的免疫吞噬细胞,几乎存在于所有组织中,尤其在黏膜表面特别丰富,通过识别、吞噬和破坏病原体,在新生隐球菌入侵机体期间参与第一道免疫防线,并可将先天免疫与适应性免疫反应联系起来,巨噬细胞可能是杀灭隐球菌及最终消除隐球菌感染的主要效应细胞^[6]。在机体免疫受损的情况下,隐球菌会从肺扩散到大脑,导致致命的隐球菌性脑膜炎,治疗困难,费用高。了解新生隐

[收稿日期] 2019-07-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81772158)

[作者简介] 姚国泰(1990-),男(汉族),甘肃省武威市人,住院医师,主要从事隐球菌感染机制的研究。

[通信作者] 陈江汉 E-mail: chenjianghan@smmu.edu.cn

球菌和巨噬细胞之间相互作用的具体机制及可能结果,通过疫苗及预防性抗真菌治疗提高先天免疫效率,对降低隐球菌病的发生至关重要。笔者对新生隐球菌和巨噬细胞间的相互作用进行综述,包括新生隐球菌在巨噬细胞内存活,避免吞噬机制,以及与巨噬细胞极化的关系,从而为隐球菌病的治疗提供新思路和方法。

1 在巨噬细胞中的结局

了解新生隐球菌和巨噬细胞之间的相互作用是探索隐球菌性脑膜脑炎致病机制的基础。理想情况下,新生隐球菌与巨噬细胞保持着复杂的相互作用,从而达到良好的平衡关系,利于机体的稳态。研究^[7]证实,在宿主中新生隐球菌和巨噬细胞共同存活,从而导致潜伏感染。巨噬细胞吞噬新生隐球菌后,新生隐球菌在吞噬体内同时暴露于低 pH 值、低活性氧、低活性氮和营养缺乏的环境中^[8],相应上调氧化应激酶、饥饿反应和自噬相关的基因表达,与自身黑色素和荚膜的抗氧化特性协同作用,从而有效地保护真菌免受宿主攻击。新生隐球菌感染后在巨噬细胞中的结局至少包括吞噬、复制、非溶解性胞吐及横向转移。

1.1 吞噬作用 巨噬细胞对新生隐球菌的吞噬作用受多种因素介导。靶向荚膜葡糖醛酸木糖甘露聚糖(glucuronoxylomannan, GXM)的 IgM 和 IgA 促进补体非依赖及 CD18 依赖的吞噬作用^[9]。在缺乏 sIgM 的小鼠中,肺巨噬细胞吞噬新生隐球菌的功能明显受损^[10]。与 IgG1、IgM 和 IgA 不同,IgG3 介导的吞噬作用与 fcy 受体和 CD18 无关^[11]。新生隐球菌的抗吞噬蛋白 1 (antiphagocytic protein, App1) 与补体受体 2/3 (complement receptor, CR2/CR3) 结合,抑制巨噬细胞的吞噬作用^[12]。巨噬细胞的吞噬作用与隐球菌性脑膜脑炎患者的高死亡率之间存在联系^[13],对新生隐球菌的有效吞噬将导致疾病预后不良^[14]。

1.2 复制 Diamond 等^[15]首先描述了新生隐球菌的胞内复制,观察到人类巨噬细胞内新生隐球菌的复制速度比在细胞外快。作为一种兼性细胞内病原体,新生隐球菌在巨噬细胞内复制并碱化巨噬细胞的吞噬体,导致吞噬体破裂及巨噬细胞溶解^[16]。新生隐球菌的增殖也可能刺激一些巨噬细胞的有丝分裂^[17],但在长期的新生隐球菌感染中,隐球菌酵母能特异性地抑制细胞周期蛋白 D1 表达^[18],从而

减少巨噬细胞有丝分裂^[19]。因此,新生隐球菌的复制和巨噬细胞裂解/有丝分裂平衡背后的机制仍然需要探索。

1.3 排出 当新生隐球菌在巨噬细胞内存活时,某些机制允许其从巨噬细胞中排出,因此可能会增加组织中的真菌负担。新生隐球菌的增殖可促进巨噬细胞的溶解,从而进入组织^[20]。此外,研究发现在小鼠和人类巨噬细胞中,新生隐球菌在不杀死宿主细胞的情况下排出巨噬细胞的新机制^[21],此过程称为非溶解性胞吐作用。这种排出可能发生在吞噬病原体数小时后,整个过程持续小于 5 min^[22]。实时成像证实该过程依赖活酵母细胞^[23],因为新生隐球菌分泌的毒力因子磷脂酶 B1 (phospholipase B1, PLB1) 和 SEC14 基因,对于非溶解性胞吐是必需的^[24]。空泡 ATP 酶抑制剂, Arp2 (actin-related proteins 2, Arp2) 复合物介导的肌动蛋白聚合, Th1 和 Th17 细胞因子,以及自噬基因的敲除能抑制非溶解性胞吐作用,氯化铵和氯喹以及 Th2 细胞因子增加非溶解性胞吐作用^[25-27],可能导致新生隐球菌的排出和疾病的加重。

1.4 横向转移 活的新生隐球菌也可以从一个巨噬细胞转移到另一个巨噬细胞^[28],并且与酵母细胞的内吞途径相互独立。与非溶解性胞吐相比,横向转移是一个肌动蛋白依赖过程,可以被细胞松弛素 D 抑制。横向转移可能在新生隐球菌潜伏期间反复发生,从而避免被免疫系统发现,防止被抗真菌药物杀灭。

2 抗吞噬作用

避免吞噬以逃避氧化应激和营养缺乏是新生隐球菌发病机制的核心。逃避吞噬作用的一种方法是通过改变其细胞形态,增大后的新生隐球菌菌体体积是酵母样新生隐球菌体积的 5~10 倍,被成为“titan cell”^[29]。由于巨噬细胞不能摄取这些巨型酵母细胞,使新生隐球菌在巨噬细胞外定植,从而易于侵入组织。新生隐球菌在组织表面形成生物膜和水通道结构,保护新生隐球菌免受组织抗微生物作用及巨噬细胞吞噬作用,增强真菌抗性、群体感应和存活能力^[30]。新生隐球菌也表达 App1,其特异性抑制补体受体 CR3 的 CD11b 结构域,阻止 CR3 的配体 iC3b 被吞噬^[31],因为抗体调理素化的细胞通过 Fc 受体内化而非 CR3,故 App1 不能抑制抗体介导的吞噬作用^[31]。此外,带负电荷的新生隐球菌荚

膜有助于产生静电排斥力,阻止细胞与细胞因接触而被吞噬^[32]。

在肺组织环境中,直径 50~100 μm 的巨型新生隐球菌细胞(超过标准酵母型 10 倍)有不同厚度的荚膜,使其对吞噬作用具有抗性^[29]。此外,新生隐球菌荚膜还具有掩盖其病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的功能,避免被宿主细胞上的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别,从而逃避免疫系统,防止被吞噬。总之,新生隐球菌已发展出多种机制来避免被巨噬细胞内化,其中一些依赖于荚膜,另一些依赖于抗吞噬蛋白和信号传导途径,因此,可以作为研究病原微生物与吞噬细胞相互作用的良好模型。

3 在巨噬细胞内存活的机制

新生隐球菌在吞噬细胞内杀伤及存活的能力,不仅对真菌的增加有重要影响,也对感染期间的真菌负担和传播有直接影响。已发现多种病原体在巨噬细胞内存活的机制,包括抑制吞噬体-溶酶体融合或避免被吞噬溶酶体杀灭。新生隐球菌的吞噬会形成较大的吞噬溶酶体^[33]。电子显微镜观察到吞噬溶酶体膜上存在空穴,表明含有新生隐球菌的吞噬溶酶体发生了泄漏^[16],这些数据表明,尽管发生了吞噬溶酶体的融合,但新生隐球菌有能力削弱其功能,保证新生隐球菌在其中生存和复制,而且胞内新生隐球菌抑制一氧化氮(NO)的产生,而 NO 对杀灭吞噬的病原体起重要作用。荚膜多糖是新生隐球菌的主要毒力因子,对避免和干扰巨噬细胞的正常功能起着重要作用。荚膜是隐球菌胞内存存所必需的,无荚膜突变体不能在巨噬细胞内复制。荚膜可根据环境条件改变大小,在感染过程中,荚膜显著增大。研究^[34]表明,巨噬细胞提取物也可以诱导荚膜增大。巨噬细胞对于隐球菌病的早期控制至关重要,在被巨噬细胞吞噬的前 2 h 新生隐球菌多糖荚膜较小。随着荚膜的扩大,巨噬细胞的吞噬作用及对新生隐球菌的控制能力被限制。由于荚膜多糖具有抗氧化特性,因此,荚膜增大有助于避免新生隐球菌被杀灭。荚膜增大的细胞对自由基和抗菌肽的敏感性降低,表明荚膜增大通过一种“缓冲”或“捕获”机制来应对吞噬体的应激状态^[35]。荚膜变大还可以增大吞噬溶酶体的大小,稀释溶酶体内容物避免新生隐球菌被杀灭。此外,Feldmesser 等^[36]观察

到,在含有新生隐球菌酵母的吞噬溶酶体中,酵母细胞和吞噬溶酶体膜之间存在物理隔离。许多抗菌化合物是从膜上释放出来的,荚膜增大也可能有助于避免新生隐球菌被这些分子杀灭。由此可见,荚膜通过体积增大及结构变化来增强新生隐球菌抵抗外界环境的能力。

新生隐球菌具有多种内在物质,如荚膜、黑色素和抗氧化酶,能抵抗吞噬溶酶体的杀伤作用。此外新生隐球菌的胞外产物甘露醇和鞘脂,对抵抗巨噬细胞的杀菌作用及促进细胞内生存有一定的帮助^[37]。新生隐球菌还可通过产生胞外荚膜多糖干扰吞噬溶酶体和巨噬细胞的功能,从而在巨噬细胞内存活。

研究发现,巨噬细胞自身吞噬体的酸化有利于新生隐球菌在低 pH 值条件下存活和增殖^[38],用氯喹处理巨噬细胞后,吞噬体 pH 值增加,导致新生隐球菌的增殖率降低^[39]。鼠 RAW264.7 巨噬细胞自噬基因 ATGs(ATG5、ATG9a、ATG12)参与对新生隐球菌的吞噬过程,在感染 15 h 后,ATG2a、ATG5、ATG9a、ATG12 和 LC3 增强新生隐球菌在巨噬细胞内的复制及逃逸能力^[40]。而敲除 Atg2、Atg5 或 Atg9 后,新生隐球菌的吞噬和/或复制显著减少,Atg5 自噬基因的敲除同时减少新生隐球菌的非溶解性胞吐^[27]。

4 新生隐球菌感染与巨噬细胞极化的关系

成功根除新生隐球菌感染需要独特的适应性免疫应答。肺泡和肺组织中浸润的巨噬细胞吞噬并杀灭入侵的病原体,并且能将抗原呈递给活化的 T 细胞,以刺激免疫活性个体的适应性免疫应答。巨噬细胞具有动态可塑性,能根据细胞因子微环境的变化而改变其活化表型。巨噬细胞活化表型大致分为经典型(M1)或替代型(M2)。M1 巨噬细胞通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)介导宿主防御微生物病原体。诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)作用于底物 L-精氨酸,产生 NO,具有抗隐球菌特性^[41]。相反,精氨酸酶-1(Arginase-1, Arg-1)是 M2 巨噬细胞活化的标志性标记物,与 iNOS 竞争产生 L-鸟氨酸和尿素的底物。Arg-1 与 iNOS 的比例通常被认为是巨噬细胞极化表型的指标,因为活化 M2 巨噬细胞的条件抑制 M1 巨噬细胞活化。白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 细胞因

子介导 M2 巨噬细胞的活化。一种由新生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 产生促进早期真菌生长及向 M2 巨噬细胞活化的转变^[42]。M2 巨噬细胞有助于抑制和调节炎症反应, 并在伤口愈合中起关键作用, 但不具有抗新生隐球菌作用^[41]。新生隐球菌可以在 M2 巨噬细胞中存活, 并将其作为逃避宿主识别及杀灭的保护性媒介^[43]。几丁质作为新生隐球菌细胞壁的组成部分, 间接刺激 IL-5 和 IL-13 的产生, 并可引发 IL-4 的产生, 导致 M2 巨噬细胞活化^[44], 从而避免新生隐球菌被杀灭。

在干扰素(IFN)- γ 存在下, 用 IL-4 刺激向 M1 表型极化的巨噬细胞可以将其重新极化为 M2 表型。类似地 M2 表型的巨噬细胞可以在 IFN- γ 的存在下重新极化为功能性 M1 表型, 并且能维持抗新生隐球菌活性^[45], 此标志着局部细胞因子可以驱动巨噬细胞的极化。Th1 型 T 细胞和 NK 细胞产生的 IFN- γ 可以通过刺激信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT1) 依赖的方式激活 M1 巨噬细胞^[46], 已证实 STAT1 信号传导是 M1 巨噬细胞活化和保护所必需的^[41]。但最近一项临床研究^[47]表明, 尽管 2 例非 HIV 隐球菌性脑膜炎患者脑中 IFN- γ 水平和促炎因子水平升高, 巨噬细胞却极化为吞噬能力较差的非保护性的 M2 表型, 表明在人类新生隐球菌感染中巨噬细胞的极化非常复杂, 且需要进一步研究。

新生隐球菌对 M1 巨噬细胞产生的 NO 敏感^[48], 但可以通过下调巨噬细胞 iNOS RNA 的表达, 从而抑制 NO 的产生^[49], 抑制 iNOS 导致 M2 巨噬细胞活化, 造成抗隐球菌活性丧失和疾病进展^[48]。此外, iNOS 缺陷小鼠或用 iNOS 抑制剂处理的野生型小鼠的巨噬细胞, 即使在 ROS 存在时也不能控制新生隐球菌的细胞内增殖^[41], 表明 M1 巨噬细胞利用 NO, 而不是 ROS 在小鼠中控制新生隐球菌的胞内增殖。然而, 此发现是否适用于人类巨噬细胞仍存在争议, 因为人类 iNOS 基因通常通过 CpG 甲基化、组蛋白修饰和染色质压缩被沉默^[50]。其他研究显示, 人类肺组织中的肉芽肿和非人灵长类动物体内含有 iNOS 阳性的巨噬细胞^[51-52], 表明人类巨噬细胞能产生控制新生隐球菌生长的 NO。为解决这个问题, 需要进一步研究人类巨噬细胞对新生隐球菌感染的应答。

从治疗的角度来看, 进一步剖析新生隐球菌感染期间巨噬细胞极化的信号传导机制, 可以帮助诱

导巨噬细胞向抗隐球菌表型的极化, 并为抗隐球菌的保护性应答提供新的研究方向。已知多种信号组分参与巨噬细胞极化, 包括 DAP12(DNAX-activating protein of 12kDa)^[53]、HSP70(heat shock protein 70)^[44] 和 STAT1, 研究其他细胞内病原体, 发现 TLR(Toll-Like receptor, TLR) 信号传导可诱导巨噬细胞中 Arg1 的产生^[54], 了解这些过程将有助于揭示哺乳动物中巨噬细胞极化对新生隐球菌感染结局的影响, 并为治疗隐球菌病提供新的疫苗及免疫治疗方案。

5 结论及展望

巨噬细胞与新生隐球菌的相互作用是复杂的宿主与病原体关系中的一部分, 这种关系对于感染的早期控制和清除至关重要。新生隐球菌可以逃避免疫系统的监察或调节宿主细胞, 从而在巨噬细胞内存活和复制。而关于新生隐球菌如何与巨噬细胞相互作用, 以及如何调节及逃避免疫应答, 达到病原体与宿主之间的相对平衡, 对于确定免疫反应的进行和疾病的结局至关重要。未来的研究可以集中在确定新生隐球菌和巨噬细胞之间特定分子的相互作用或信号通路的传导, 以及这些相互作用如何导致疾病的发生、发展, 巨噬细胞极化条件的控制等, 充分了解隐球菌病潜伏状态与播散状态之间转换的重要特征, 为开发以巨噬细胞为靶点的新型疫苗和免疫疗法来预防和治疗隐球菌病奠定重要基础。

[参考文献]

- [1] Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS[J]. AIDS, 2009, 23(4): 525 - 530.
- [2] Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of serum cryptococcal antigen[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46: e12 - e18.
- [3] Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Pracharktam R, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients[J]. Int J Infect Dis, 2006, 10(1): 72 - 78.
- [4] Shorman M, Evans D, Gibson C, et al. Cases of disseminated cryptococcosis in intravenous drug abusers without HIV infection: A new risk factor? [J]. Med Mycol Case Rep, 2016, 14: 17 - 19.
- [5] Szymczak WA, Davis MJ, Lundy SK, et al. X-linked immu-

- nodeficient mice exhibit enhanced susceptibility to *Cryptococcus neoformans* infection[J]. mBio, 2013, 4 (4), pii: e00265 - 13.
- [6] Gibson JF, Johnston SA. Immunity to *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* during cryptococcosis [J]. Fung Genet Biology, 2015, 78: 76 - 86.
- [7] Alanio A, Vernel-Pauillac F, Sturny-Leclère A, et al. *Cryptococcus neoformans* host adaptation: toward biological evidence of dormancy[J]. mBio, 2015, 6(2), pii: e02580 - 14.
- [8] Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections[J]. Br J Haematol, 2005, 129(5): 569 - 582.
- [9] Taborda CP, Casadevall A. CR3 (CD11b/CD18) and CR4 (CD11c/CD18) are involved in complement-independent antibody-mediated phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* [J]. Immunity, 2002, 16(6): 791 - 802.
- [10] Subramaniam KS, Datta K, Quintero E, et al. The absence of serum IgM enhances the susceptibility of mice to pulmonary challenge with *Cryptococcus neoformans* [J]. J Immunol, 2010, 184: 5755 - 5767.
- [11] Saylor CA, Dadachova E, Casadevall A. Murine IgG1 and IgG3 isotype switch variants promote phagocytosis of *Cryptococcus neoformans* through different receptors[J]. J Immunol, 2010, 184(1): 336 - 343.
- [12] Williams V, Del Poeta M. Role of glucose in the expression of *Cryptococcus neoformans* antiphagocytic protein 1, App1[J]. Eukaryot Cell, 2011, 10(3): 293 - 301.
- [13] Alanio A, Desnos-Ollivier M, Dromer F. Dynamics of *Cryptococcus neoformans*-Macrophage interactions reveal that fungal background influences outcome during cryptococcal meningoencephalitis in humans[J]. mBio, 2011, 2(4), pii: e00158 - 11.
- [14] 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.
- [15] Diamond RD, Bennett JE. Growth of *Cryptococcus neoformans* within human macrophages in vitro[J]. Infect Immun, 1973, 7(2): 231 - 236.
- [16] Tucker SC, Casadevall A. Replication of *Cryptococcus neoformans* in macrophages is accompanied by phagosomal permeabilization and accumulation of vesicles containing polysaccharide in the cytoplasm[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(5): 3165 - 3170.
- [17] Luo Y, Tucker SC, Casadevall A. Fc- and complement-receptor activation stimulates cell cycle progression of macrophage cells from G1 to S[J]. J Immunol, 2005, 174(11): 7226 - 7233.
- [18] Luo Y, Casadevall A. Intracellular cryptococci suppress Fc-mediated cyclin D1 elevation[J]. Commun Integr Biol, 2010, 3(4): 390 - 391.
- [19] Coelho C, Tesfa L, Zhang J, et al. Analysis of cell cycle and replication of mouse macrophages after in vivo and in vitro *Cryptococcus neoformans* infection using laser scanning cytometry[J]. Infect Immun, 2012, 80(4): 1467 - 1478.
- [20] Del Poeta M. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans* [J]. Eukaryot Cell, 2004, 3(5): 1067 - 1075.
- [21] Voelz K, Lammas DA, May RC. Cytokine signaling regulates the outcome of intracellular macrophage parasitism by *Cryptococcus neoformans* [J]. Infect Immun, 2009, 77(8): 3450 - 3457.
- [22] Ma H, Croudace JE, Lammas DA. Expulsion of live pathogenic yeast by macrophages [J]. Curr Biol, 2006, 16(21): 2156 - 2160.
- [23] Alvarez M, Casadevall A. Phagosome extrusion and host-cell survival after *Cryptococcus neoformans* phagocytosis by macrophages [J]. Curr Biol, 2006, 16(21): 2161 - 2165.
- [24] Chayakulkeeree M, Johnston SA, Oei JB, et al. SEC14 is a specific requirement for secretion of phospholipase B1 and pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* [J]. Mol Microbiol, 2011, 80(4): 1088 - 1101.
- [25] Nicola AM, Robertson EJ, Albuquerque P, et al. Nonlytic exocytosis of *Cryptococcus neoformans* from macrophages occurs in vivo and is influenced by phagosomal PH [J]. mBio, 2011, 2(4), pii: e00167 - 11.
- [26] Johnston SA, May RC. The human fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* escapes macrophages by a phagosome emptying mechanism that is inhibited by Arp2/3 complex-mediated actin polymerisation [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(8): e1001041.
- [27] Nicola AM, Albuquerque P, Martinez LR, et al. Macrophage autophagy in immunity to *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* [J]. Infect Immun, 2012, 80(9): 3065 - 3076.
- [28] Ma H, Croudace JE, Lammas DA, et al. Direct cell-to-cell spread of a pathogenic yeast [J]. BMC Immunol, 2007, 8: 15.
- [29] Okagaki LH, Nielsen K. Titan cells confer protection from phagocytosis in *Cryptococcus neoformans* infections [J]. Eukaryot Cell, 2012, 11(6): 820 - 826.
- [30] Martinez LR, Casadevall A. Specific antibody can prevent fungal biofilm formation and this effect correlates with protective efficacy [J]. Infect Immun, 2005, 73(10): 6350 - 6362.
- [31] Stano P, Williams V, Villani M, et al. App1: An antiphagocytic protein that binds to complement receptors 3 and 2 [J]. J Immunol, 2009, 182(1): 84 - 91.
- [32] Nosanchuk JD, Casadevall A. Cellular charge of *Cryptococcus neoformans*: Contributions from the capsular polysaccharide, melanin, and monoclonal antibody binding [J]. Infect Immun, 1997, 65(5): 1836 - 1841.
- [33] Alvarez M, Burn T, Luo Y, et al. The outcome of *Cryptococcus neoformans* intracellular pathogenesis in human monocytes [J]. BMC Microbiol, 2009, 9: 51.
- [34] Feldmesser M, Kress Y, Casadevall A. Dynamic changes in the morphology of *Cryptococcus neoformans* during murine pulmonary infection [J]. Microbiology, 2001, 147 (Pt 8): 2355 - 2365.

- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Giles SS, Batinic-Haberle I, Perfect JR, et al. *Cryptococcus neoformans* mitochondrial superoxide dismutase: an essential link between antioxidant function and high-temperature growth[J]. Eukaryot Cell, 2005, 4(1): 46–54.
- [38] Levitz SM, Nong SH, Seetoo KF, et al. *Cryptococcus neoformans* resides in an acidic phagolysosome of human macrophages[J]. Infect Immun, 1999, 67(2): 885–890.
- [39] Levitz SM, Harrison TS, Tabuni A, et al. Chloroquine induces human mononuclear phagocytes to inhibit and kill *Cryptococcus neoformans* by a mechanism independent of iron deprivation[J]. J Clin Invest, 1997, 100(6): 1640–1646.
- [40] Qin QM, Luo J, Lin X, et al. Functional analysis of host factors that mediate the intracellular lifestyle of *Cryptococcus neoformans*[J]. PLoS Pathog, 2011, 7(6): e1002078.
- [41] Leopold Wager CM, Wormley KL Jr. Is development of a vaccine against *Cryptococcus neoformans* feasible? [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(6): e1004843.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Van Dyken SJ, Mohapatra A, Nussbaum JC, et al. Chitin activates parallel immune modules that direct distinct inflammatory responses via innate lymphoid type 2 and $\gamma\delta$ T cells [J]. Immunity, 2014, 40(3): 414–424.
- [45] Davis MJ, Tsang YM, Qiu Y, et al. Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in cytokine microenvironments in *Cryptococcus neoformans* infection [J]. mBio, 2013, 4(3): e00264–13.
- [46] Hu X, Herrero C, Li WP, et al. Sensitization of IFN- γ Jak-STAT signaling during macrophage activation [J]. Nat Immunol, 2002, 3(9): 859–866.
- [47] Panaackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical immune responses in non-HIV cryptococcal meningitis [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(5): e1004884.
- [48] Hardison SE, Ravi S, Wozniak KL, et al. Pulmonary infection with an interferon- γ -producing *Cryptococcus neoformans* strain results in classical macrophage activation and protection [J]. Am J Pathol, 2010, 176(2): 774–785.
- [49] Chinen T, Qureshi MH, Koguchi Y, et al. *Candida albicans* suppresses nitric oxide (NO) production by interferon- γ (IFN- γ) and lipopolysaccharide (LPS)-stimulated murine peritoneal macrophages [J]. Clin Exp Immunol, 1999, 115(3): 491–497.
- [50] Gross TJ, Kremens K, Powers LS, et al. Epigenetic silencing of the human NOS2 gene: rethinking the role of nitric oxide in human macrophage inflammatory responses [J]. J Immunol, 2014, 192(5): 2326–2338.
- [51] Facchetti F, Vermi W, Fiorentini S, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in human granulomas and histiocytic reactions [J]. Am J Pathol, 1999, 154(1): 145–152.
- [52] Mattila JT, Ojo OO, Kepka-Lenhart D, et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms [J]. J Immunol, 2013, 191(2): 773–784.
- [53] Heung LJ, Hohl TM. DAP12 inhibits pulmonary immune responses to *Cryptococcus neoformans* [J]. Infect Immun, 2016, 84(6): 1879–1886.
- [54] El Kasmi KC, Qualls JE, Pesce JT, et al. Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens [J]. Nat Immunol, 2008, 9(12): 1399–1406.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:姚国泰,王中志,王晓莉,等.巨噬细胞在新生隐球菌感染过程中的作用及机制概述[J].中国感染控制杂志,2020,19(4):379–384. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20205628.

Cite this article as: YAO Guo-tai, WANG Zhong-zhi, WANG Xiao-li, et al. The role and mechanism of macrophages in the progress of *Cryptococcus neoformans* infection [J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(4): 379–384. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205628.