

## 抗真菌药物的新型研发策略与前沿技术应用

黄彬彬,何喜云,许明敏

(赣南医科大学基础医学院,江西 赣州 341000)

**摘要:**在全球真菌感染负担日益加重的背景下,抗真菌药物研发面临着药物毒性显著与耐药性加剧的双重挑战,开发低毒、低耐药性的抗真菌药物已成为研究重点。本文梳理了现有抗真菌药物的作用机制与局限,重点分析基于天然产物挖掘、结构优化、药物再利用和纳米递送系统的新型研发策略,并探讨了人工智能、CRISPR-Cas9基因编辑、高通量筛选及类器官模型等前沿技术在新药设计、机制研究和药物开发与评估中的关键作用。通过整合多学科交叉的创新成果,本综述旨在为抗真菌药物的精准设计、高效筛选与临床转化提供理论依据与方向指引。

**关键词:**抗真菌药物;耐药性;新型研发策略;前沿技术;多学科交叉

**中图分类号:**R978.5 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)03-0262-07

**DOI:**10.3969/j.issn.2097-7174.2026.03.011

## New research and development strategies and cutting-edge technology applications of antifungal drugs

HUANG Binbin, HE Xiyun, XU Mingmin

(School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract:**In the context of the increasing global burden of fungal infections, the development of antifungal drugs faces the dual challenges of significant drug toxicity and escalating drug resistance. The development of antifungal agents with low toxicity and reduced resistance has become a key research focus. This article systematically reviews the mechanisms and limitations of current antifungal drugs, with a particular emphasis on novel research and development strategies based on natural product discovery, structural optimization, drug repurposing, and nano-delivery systems. Furthermore, it explores the critical roles of cutting-edge technologies, such as artificial intelligence, CRISPR-Cas9 gene editing, high-throughput screening, and organoid models in new drug design, mechanism research, and drug development evaluation. By integrating innovative achievements from interdisciplinary fields, this review aims to provide a theoretical foundation and directional guidance for the precise design, efficient screening, and clinical translation of antifungal drugs.

**Key words:** Antifungal drugs; Drug resistance; New research and development strategy; The cutting-edge technology; Interdisciplinary

侵袭性真菌感染已成为全球公共卫生领域的重大威胁。常见的致病真菌包括念珠菌属、曲霉菌属和隐球菌属等,这些真菌不仅引发高死亡率的机会性感染,更随着免疫抑制剂应用、肿瘤化疗及器官移植的普及,其感染范围持续扩大。据估算,每年约有650万人受侵袭性真菌感染威胁,导致380万人死亡,其中约250万人可直接归因于真菌感染<sup>[1]</sup>。这一严峻形势凸显了抗真菌药物研发的紧迫性。

目前,临床抗真菌治疗面临两大核心难题:一是药物毒性问题。临床常用的抗真菌药物大多以真菌细胞膜或细胞壁成分为作用靶点,但真菌与哺乳动物同属真核生物,两者在代谢途径、膜结构及信号转导系统等细胞基质上存在共性,导致这些靶点易与哺乳动物细胞通路发生交叉反应,使药物产生毒副作用<sup>[2]</sup>。二是药物耐药性问题。随着氟康唑和伏立康唑等唑类药物的广泛使用,临床耐药现象

**基金项目:**赣南医科大学高层次人才科研启动基金(QD202407)

**通信作者:**许明敏,男,博士,硕士生导师,研究方向:生物信息学。E-mail:xumingmin@gmu.edu.cn

日益严峻,例如超过90%的耳念珠菌临床分离株对氟康唑高度耐药<sup>[3]</sup>。这两大难题严重制约了传统抗真菌药物的临床应用与开发。

为应对上述挑战,研究人员正积极寻求新的研发路径。随着转化医学的发展与多学科方法的融合,抗真菌药物研发进入了新的阶段。转化医学的推进促进了新药研发<sup>[4]</sup>;人工智能与计算生物学为靶点预测和先导化合物筛选提供了高效工具;CRISPR-Cas9基因编辑技术加速了耐药机制解析与关键靶点验证;高通量筛选平台大幅提升了药物筛选效率;而类器官模型则能提供更贴近人体生理环境的平台,用于药效与毒性评估。这些前沿技术与策略都为抗真菌药物的研发带来了新的方向。

本综述旨在梳理近年来现有抗真菌药物的作用机制与局限性,分析基于天然产物、结构优化、药物再利用及纳米技术等新型研发策略的最新进展,并探讨人工智能、基因编辑、类器官模型等前沿技术的应用前景。通过聚焦抗真菌药物研发与化学信息学、药理学及临床医学的交叉领域,以期为抗真菌药物的创新研发提供有价值的参考。

## 1 抗真菌药物作用机制

**1.1 细胞壁合成抑制剂** 细胞壁合成抑制剂是一类通过阻断真菌细胞壁关键成分的合成或破坏其结构完整性,进而抑制真菌生长或导致其死亡的药物。 $\beta$ -(1,3)-葡聚糖合成酶抑制剂(如棘白菌素类药物)通过非竞争性结合到 $\beta$ -(1,3)-葡聚糖合成酶的Fks1p亚基上,抑制该酶活性。此抑制作用会阻碍细胞壁核心组分 $\beta$ -(1,3)-葡聚糖的合成,从而导致细胞壁结构异常、强度降低,最终引发真菌生长抑制或细胞死亡<sup>[5]</sup>;几丁质合成酶抑制剂(如多氧霉素和尼克霉素)因结构与底物尿苷二磷酸N-乙酰葡糖胺相似,可竞争性抑制几丁质合成,破坏真菌细胞壁完整性,最终导致真菌死亡<sup>[6]</sup>。

**1.2 细胞膜靶向药物** 细胞膜靶向药物主要通过破坏膜结构完整性或干扰膜关键成分的生物合成发挥作用。多烯类药物[如两性霉素B(Amphotericin B, AmB)]的作用机制是:通过与真菌细胞膜中的麦角固醇结合形成跨膜孔道,破坏细胞膜的完整性,导致细胞死亡<sup>[7]</sup>。但有研究<sup>[8]</sup>发现,AmB还能在细胞膜外形成聚集体,通过抽取膜中的麦角固醇破坏其完整性,这一发现为开发低毒性的新型抗真菌药物提供新的研究方向。唑类药物则

通过抑制麦角固醇生物合成过程中的关键酶——甾醇14- $\alpha$ -去甲基化酶(Sterol 14 $\alpha$ -demethylase, CYP51)阻断麦角固醇的生物合成,从而导致真菌细胞膜结构与功能异常,发挥抗真菌作用<sup>[9]</sup>。

**1.3 核酸合成抑制剂** 核酸合成抑制剂主要通过干扰真菌细胞内核酸(DNA/RNA)的合成代谢过程发挥作用。氟胞嘧啶作为代表性药物,经嘌呤-胞嘧啶渗透酶进入真菌细胞内后会转化为活性代谢物5-氟尿嘧啶。5-氟尿嘧啶作为抗代谢物抑制DNA合成并干扰细胞分裂,同时可掺入RNA中,干扰蛋白质的正常合成<sup>[10]</sup>。

## 2 真菌耐药性机制与应对策略

**2.1 耐药性产生的主要途径** 真菌产生耐药性的途径主要有以下几种:一是靶点突变。例如,白色念珠菌对唑类药物的常见耐药机制源于ERG11基因的点突变,该突变使药物无法有效抑制麦角固醇合成,最终导致耐药<sup>[11]</sup>;二是外排泵过表达。主要涉及两类转运蛋白:ATP结合盒(ATP-binding cassette transporter, ABC)转运蛋白通过ATP水解供能主动外排药物;主要易化载体超家族(Major facilitator superfamily, MFS)则利用质子梯度驱动药物外排<sup>[12]</sup>。外排泵的过表达常与转录因子的功能获得性突变相关,此过程能显著降低胞内药物浓度,使真菌能在高浓度药物环境中存活<sup>[13]</sup>。此外,外排泵还可通过影响初始黏附、运输代谢物、外排有害物质及调控群体感应信号等途径,参与生物膜形成的调控<sup>[14]</sup>;三是生物膜形成。真菌生物膜可通过多种机制增强其耐药性。细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的物理屏障、 $\beta$ -1,3-葡聚糖的阻隔作用、独特的细胞微环境与生理状态变化,以及生物膜内常见的外排泵过表达等,共同导致生物膜内的真菌对药物敏感性显著降低<sup>[15]</sup>。

真菌产生耐药性的主要途径及作用见表1。

**2.2 克服耐药性的新方法** 为了克服上述耐药性机制,研究人员探索出多种新方法。多靶点药物设计能同时干扰多个生物途径,有效削弱真菌的适应能力。例如,天然产物辣椒素的多重机制有利于克服真菌耐药性,它不仅可以通过干扰麦角固醇合成,破坏细胞膜的完整性,抑制菌丝形成及生物膜发育,还能与常规抗真菌药协同作用降低耐药性发生风险<sup>[16]</sup>。药物联合使用策略也能延缓真菌耐药性的产生,通过联合使用不同作用机制的药物(如唑

表1 真菌产生耐药性的主要途径

途径	机制描述	主要作用	文献
靶点突变	真菌基因突变,改变药物靶点(如ERG11)结构或功能	导致药物无法有效结合或发挥作用	[11]
外排泵过表达	主要两类外排泵:ABC转运蛋白通过ATP水解供能主动外排药物;MFS家族利用质子梯度驱动药物外排	导致真菌胞内药物浓度降低,使其在高浓度药物环境中存活	[12-14]
生物膜形成	可通过ECM的物理屏障作用、 $\beta$ -1,3-葡聚糖的阻隔作用、细胞微环境与生理状态影响、外排泵过表达等多种机制增强真菌耐药性	导致生物膜内的真菌对药物的敏感性降低	[15]

注:上述途径可能单独或共同作用,导致真菌对药物产生耐药性。

类与棘白菌素类),阻断真菌依赖单一机制产生耐药的途径<sup>[17]</sup>。外排泵抑制剂则通过阻断真菌细胞膜上的转运蛋白,阻止抗真菌药物被主动泵出细胞外,从而提高细胞内药物浓度。例如,新型外排泵抑制剂 azofluxin 能抑制外排泵 Cdr1 功能,增强氟康唑对耳念珠菌的抑制作用<sup>[18]</sup>。在生物膜形成方面,甘露糖基转移酶基因的缺失会导致生物膜基质多糖结构改变,从而削弱生物膜对药物及宿主免疫细胞(如中性粒细胞)的抵抗力<sup>[19]</sup>,提示干预此类关键酶或通路是克服生物膜相关耐药的有效策略。

### 3 抗真菌药物新型研发策略与前沿技术应用

**3.1 开发天然产物** 天然产物是一类具有重要药用价值的化合物,主要源自植物、微生物及海洋生物等。由其衍生而来的抗真菌药物凭借独特的化学结构和显著的抗真菌活性而备受关注。例如,海洋微生物能合成的次级代谢产物灰黄霉素及其衍生物对植物病原菌和皮肤癣菌有显著的抗真菌活性<sup>[20]</sup>。天然产物不仅提供结构来源,也为阐明新靶点和新机制提供线索。例如,天然产物 Enfumafungin 衍生而来的半合成三萜类化合物 Ibrexafungerp (原名 SCY-078),通过抑制真菌细胞壁中(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖的合成发挥抗菌作用,对曲霉属有广谱抗菌活性<sup>[21]</sup>。该药物的研发体现了天然产物作为先导化合物的价值,其独特的作用机制还为探索真菌细胞壁生物合成途径和开发新药提供了关键线索。值得一提的是,该药物不仅口服生物利用度高、能有效穿透组织,还能在酸性环境中保持活性<sup>[21-22]</sup>。2021年,美国食品药品监督管理局批准该药物用于治疗外阴阴道念珠菌病,这是20年来首个新型口服抗真菌药物<sup>[22]</sup>。天然产物在创新药物开发中扮演着不可替代的角色,为应对现有抗真菌药物的耐药性等挑战提供了新的思路与方向。

**3.2 合成化合物与结构优化** 在抗真菌药物研发中,从头开始设计全新的化合物骨架常耗费大量的

时间和资源,相较之下,基于现有药物骨架进行衍生物设计是一种更为高效的研发路径。例如,针对唑类药物的耐药性问题,研究人员开发了四氮唑类衍生物,该类化合物不仅保持了广谱抗真菌活性,还通过增强与靶酶 CYP51 的结合亲和力及减少脱靶效应,在提升疗效的同时提高了安全性<sup>[23]</sup>。

真菌特有通路的靶点和人类同源蛋白存在结构差异,这有助于研究靶向性强、安全性高的抗真菌药。例如,糖基磷脂酰肌醇酰基转移酶(Glycosylphosphatidylinositol acyltransferase, GWT1)是真菌糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白合成的关键酶,其抑制剂 manogepix 竞争性结合棕榈酰辅酶A位点,有效阻断真菌细胞壁形成<sup>[24]</sup>。

通过现有药物骨架衍生优化或靶向真菌特有通路的策略,可以有效应对传统药物的耐药性问题,提高药物的有效性和安全性。

**3.3 药物再利用** 药物再利用可挖掘现有抗肿瘤、抗寄生虫药物的潜在抗真菌活性,这种方式既能加速新疗法的开发,还能降低成本。例如,传统抗疟药甲氟喹被发现对白色念珠菌具有多重抗真菌机制,包括抑制菌丝形成和生物膜形成、降低细胞膜麦角固醇含量、上调氧化应激相关基因(*SOD1*、*SOD2*、*CAT1*)的表达<sup>[25]</sup>。也有研究<sup>[26]</sup>发现,甲氟喹衍生物对多种难治性霉菌和地方性真菌表现出广谱抗菌活性。其中,NSC-4377在小鼠模型中有良好的药代动力学特性,其能够穿透中枢神经系统并且在脑组织中达到较高的浓度,这为其治疗中枢神经系统真菌感染提供了可能。

**3.4 纳米技术药物递送系统** 传统抗真菌药物递送系统常面临体内稳定性差、生物利用度低、溶解性不佳、靶向性不足及毒副作用明显等问题<sup>[27]</sup>。而纳米技术药物递送系统可有效提高抗真菌药物的靶向性并降低毒性,其主要类型包括固体脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、脂质体、纳米结构脂质载体、纳米乳液等<sup>[28]</sup>。两性霉素B脂质体通过将药

物包裹于脂质双分子层中,改善了药物的聚集状态,从而显著提升其在体内的稳定性与靶向性,并大幅降低了毒副作用<sup>[29]</sup>。聚合物纳米颗粒则通过封装疏水性药物提高其溶解性,并通过靶向递送有效降低游离药物对正常细胞的毒性<sup>[30]</sup>。值得关注的是,不同类型纳米系统的联合应用(如脂质体与聚合物纳米颗粒联用)可进一步优化药物的包封率与体内循环时间,并通过多种机制的协同,为应对耐药的真菌感染提供新的治疗策略<sup>[31]</sup>。

**3.5 AI与计算生物学** 随着AI与计算生物学的发展,深度学习在抗真菌药物研发中越来越重要。深度学习模型可从大规模化合物库中实现对真菌活性、作用靶点、耐药相关基因及耐药标记的多维度预测。例如,针对耐药白色念珠菌,研究人员利用已知活性数据训练机器学习模型,并通过虚拟筛选,成功发现新型活性化合物Dp44mT<sup>[32]</sup>。此外,还有研究人员开发了一种结合深度学习与定量构效关系的DL-QSARES方法,将其用于抗真菌肽的靶点预测与虚拟筛选,从中识别出49种对多种病原真菌有潜在抑制作用的候选肽<sup>[33]</sup>。

机器学习模型可通过特征提取识别与真菌毒性或耐药性直接相关的通路。全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS)与机器学习模型的结合在耐药性预测领域的应用也越来越多。例如,在多个临床中心研究中,通过GWAS发现了与耐药性显著相关的突变,并通过机器学习特征选择策略进一步筛选出潜在的耐药决定因子<sup>[34]</sup>。此外,还有研究<sup>[35]</sup>利用全基因组序列和已知的表型耐药数据训练极端梯度提升和人工神经网络分类器来预测耐药标记,并通过沙普利可加性解释方法识别每种药物相关耐药突变。

**3.6 CRISPR-Cas9技术** CRISPR-Cas9技术因其高效性和特异性成为研究真菌基因功能的重要工具<sup>[36]</sup>。相较于锌指核酸酶以及转录激活因子类效应子核酸酶等传统方法,CRISPR-Cas9技术在新物种中更容易建立,且编辑效率更高<sup>[36]</sup>。该技术在实际应用中有良好的表现,例如在二倍体酵母中可通过单步操作生成纯合突变体,加快表型相关基因的筛选速度<sup>[37]</sup>。在耐药机制研究中,研究人员利用CRISPR-Cas9技术,对近平滑念珠菌中*ERG11*、*ERG3*、*MRR1*和*TAC1*基因上的7个常见氨基酸替换位点进行了精确编辑,这些突变会让真菌对抗真菌药物产生特定的耐药性<sup>[38]</sup>。

**3.7 类器官模型与高通量筛选** 类器官模型能够模拟体内多细胞结构和功能,进而给出更准确的药物反应信息<sup>[39]</sup>。与传统2D模型相比,3D类器官在模拟体内微环境、疾病建模及高通量药物筛选方面具有优势,能更真实地捕捉药物应答的动态变化<sup>[40]</sup>。在药物毒性评估方面,以3D类器官为代表的先进体外系统(3D皮肤感染模型)可替代动物实验,能够更真实地模拟人体环境,适用于评估药物对宿主细胞的不良反应<sup>[41]</sup>。类器官模型凭借其对体内微环境的高仿真性,在抗真菌药物的活性筛选、毒性评估等方面展现出独特优势,推动抗真菌药物研发的精准化和高效化。而类器官模型与高通量筛选平台的有机结合,可成为高效筛选抗真菌药物的核心路径。为实现类器官在药物筛选中的规模化应用,高通量筛选平台通过自动化技术对其进行分析,这类平台可通过自动获取并量化类器官的形态、数量和大小等关键指标,显著提升数据处理的速度与一致性,减少人工误差<sup>[42]</sup>。例如,OrganoID是一种支持高通量类器官筛选的自动化图像分析工具,其凭借自动化和精确的量化分析提升药物筛选效率和准确性<sup>[42]</sup>。

**3.8 新型抗真菌药物的临床研究及应用评价** 为应对耐药真菌感染,多种新型抗真菌药物相继进入临床试验阶段,部分已展现出良好的应用前景。例如,Fosmanogepix(FMGX)作为一种新型作用机制药物,通过抑制GWT1酶,对唑类、棘白菌素耐药的真菌,以及镰刀菌、毛霉目等罕见霉菌均展现出体外抗菌活性<sup>[43]</sup>。在II期研究中,FMGX对耳念珠菌引起的念珠菌血症/侵袭性念珠菌病表现出较高的治疗成功率,且安全性良好<sup>[43]</sup>。临床试验中,严重药物相关不良事件较少见,主要为轻中度胃肠道反应,通常可通过剂量调整得到缓解<sup>[43]</sup>。Olorofim(F901318)是首个orotomide类抗真菌药,通过抑制真菌的二氢乳清酸脱氢酶来干扰嘧啶生物合成途径,从而导致真菌细胞死亡。这一独特的作用机制使其与现有的抗真菌药物之间不存在交叉耐药性<sup>[44]</sup>。一项纳入203例侵袭性真菌病患者的IIb期临床试验显示,Olorofim对曲霉菌(包括22例唑类耐药株)、球孢子菌等多种病原体均有显著疗效<sup>[44]</sup>。Olorofim在难治性侵袭性真菌病患者中有良好的耐受性,其主要安全性风险为药物性肝损伤,可通过密切的肝功能监测和及时的剂量调整得到有效控制<sup>[44]</sup>。目前,FMGX与Olorofim均尚未被国内外主要治疗指南列

为常规推荐,其临床应用主要限于耐药或治疗失败的难治性病例,且需要在专家指导下谨慎使用。

## 4 挑战与未来方向

**4.1 科学挑战** 多烯类药物是重症真菌感染的一线治疗选择,但严重的肾毒性、肝毒性及过敏反应等毒副作用限制了其长期应用<sup>[45]</sup>。因此,临床使用时必须严格控制给药时间与累积剂量,以平衡疗效与毒性。此外,抗真菌药物治疗中耐药性的迅速产生是另一关键挑战,白色念珠菌在氟康唑作用下,大约10代后就能通过染色体拷贝数变异和杂合性丢失形成耐药亚群,而Chr3与Chr6的并发三体等基因组变异,可协同增强对多种唑类药物的耐受性<sup>[46]</sup>。因此,在单细胞层面动态监测真菌群落的基因组变化,对于及时预警耐药趋势、指导临床用药至关重要,也凸显了持续监测耐药性演变的迫切性<sup>[46]</sup>。

**4.2 转化医学与临床需求** 抗真菌药物的研发进程高度依赖于基础研究与临床需求之间的双向驱动。在这一过程中,转化医学作为连接两者的桥梁,通过系统整合科学发现与临床实际,为实现个性化治疗和优化精准用药策略提供了理论支撑与技术平台。在临床应用中,AmB面临的持留菌耐药问题受到关注。一项研究通过结合加权基因共表达网络分析,探究新型隐球菌对AmB持留的潜在机制,揭示ATP耗竭与抗氧化系统激活是介导持留状态的关键通路<sup>[47]</sup>。该成果不仅为针对持留菌的新药设计提供了直接依据,也回应了临床对克服药物耐受的迫切需求。这一过程体现了“从临床问题出发,通过基础研究解析机制,最终回归临床转化”的双向驱动模式,以及转化医学在抗真菌药物研发中衔接科研创新与临床实践的核心作用。

**4.3 新兴领域展望** 近年来,真菌疫苗与免疫疗法等新兴策略为抗真菌感染提供了治疗思路。例如,白色念珠菌通过调节 $\beta(1,3)$ -葡聚糖等抗原的暴露来逃避免疫识别,这为疫苗设计提供重要靶点<sup>[48]</sup>;其DNA聚合酶突变株CNA25则被证实具有良好的免疫原性与保护效力,展示了减毒活疫苗的潜力<sup>[49]</sup>。在免疫疗法方面,针对特定真菌抗原设计的嵌合抗原受体T细胞,在动物模型中表现出抗真菌活性,这些工程化T细胞能够识别真菌菌丝表面的保守抗原,在体内外都能发挥抗感染作用<sup>[50]</sup>。这些进展为开发基于疫苗或免疫细胞工程的创新疗法奠定了基础。然而,新型抗真菌药物的研发还需要

更多研发策略与前沿技术支撑,未来可以融合发展为临床提供更加精准且安全有效的治疗方法。

## 5 总结

传统抗真菌药物在临床应用中面临耐药性增加和毒副作用等挑战。其核心耐药机制主要包括靶点突变、外排泵过表达及生物膜形成等,这些因素严重制约了传统抗真菌药物的疗效。针对上述机制,可采用多靶点药物设计、药物联合使用、外排泵抑制剂研发等策略克服耐药。在这一背景下,如何优化现有药物并整合新型治疗策略成为当前研究的重点方向。其中,基于天然产物的开发、化合物的结构优化以及药物再利用等方法,为抗真菌药物的研发与治疗提供了新路径。新兴前沿技术的加入和突破,更是加速了新型抗真菌药物的研发,结合AI辅助设计、CRISPR-Cas9技术、类器官模型与高通量筛选等前沿平台,以及纳米技术药物递送系统的应用,显著提升了药物研发效率与治疗精度。随着这些抗真菌药物研发策略及技术的应用,新型抗真菌药物Fosmanogepix和Olorofim也进入了临床研究阶段。未来真菌疫苗研发、免疫疗法等新兴领域有望进一步丰富抗真菌治疗手段,为抗真菌治疗提供更多可能性。值得注意的是,抗真菌药物的研发是多学科交叉的复杂工程,因此需要跨学科协作来加速候选药物的研发进程并推动基础研究成果向临床疗法的高效转化,为真菌感染患者构建更为安全有效的个体化治疗体系。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

## 参考文献:

- [1] Denning D W. Global incidence and mortality of severe fungal disease[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(7): e428-e438.
- [2] Ntow-Boahene W, Papandronicou I, Miculob J, et al. Fungal cell barriers and organelles are disrupted by polyhexamethylene biguanide (PHMB)[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2790.
- [3] Jangir P, Kalra S, Tanwar S, et al. Azole resistance in *Candida auris*: mechanisms and combinatorial therapy [J]. *APMIS*, 2023, 131(8): 442-462.
- [4] Boccellino M. Advances in molecular and translational medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7726.
- [5] Guilloux K, Hegde P, Wong S S W, et al. Comparative analysis of the *Aspergillus fumigatus* cell wall modification

- and ensuing human dendritic cell responses by  $\beta$ -(1,3)-glucan synthase inhibitors-caspofungin and enfumafungin[J]. *Mycopathologia*, 2024, 189(5):86.
- [6] Liu L, Wu H, Long Y, et al. Novel spiro [pyrrolidine-2,3'-quinoline] -2'-one derivatives containing piperazine fragment as potential chitin synthase inhibitors and antifungal agents: Design, synthesis and biological evaluation [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 260: 115777.
- [7] Borzyszkowska-Bukowska J, Czub J, Szczeblewski P, et al. Antibiotic-sterol interactions provide insight into the selectivity of natural aromatic analogues of amphotericin B and their photoisomers[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):762.
- [8] Maji A, Soutar C P, Zhang J, et al. Tuning sterol extraction kinetics yields a renal-sparing polyene antifungal [J]. *Nature*, 2023, 623(7989): 1079-1085.
- [9] Tsybruk T V, Kaluzhskiy L A, Mezentsev Y V, et al. Molecular cloning, heterologous expression, purification, and evaluation of protein-ligand interactions of CYP51 of *Candida krusei* azole-resistant fungal strain[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11):2873.
- [10] Yang D H, Khanal Lamichhane A, Kwon-Chung K J, et al. Factors influencing the nitrogen-source dependent flucytosine resistance in *Cryptococcus* species[J]. *mBio*, 2023, 14(1):e0345122.
- [11] Derkacz D, Krasowska A. Alterations in the level of ergosterol in *Candida albicans*' plasma membrane correspond with changes in virulence and result in triggering diversified inflammatory response[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3966.
- [12] Toepfer S, Lackner M, Keniya M V, et al. Functional expression of recombinant *Candida auris* proteins in *Saccharomyces cerevisiae* enables azole susceptibility evaluation and drug discovery [J]. *J Fungi*, 2023, 9(2):168.
- [13] Saha D, Gregor J B, Hoda S, et al. *Candida glabrata* maintains two *HAPI* ohnologs, *HAPIA* and *HAPIB*, for distinct roles in ergosterol gene regulation to mediate sterol homeostasis under azole and hypoxic conditions [J]. *mSphere*, 2024, 9(11):e0052424.
- [14] Ren J, Wang M, Zhou W, et al. Efflux pumps as potential targets for biofilm inhibition [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15:1315238.
- [15] Abreu-Pereira C A, Gorayb-Pereira A L, Menezes Noveletto J V, et al. Zerumbone disturbs the extracellular matrix of fluconazole-resistant *Candida albicans* biofilms [J]. *J Fungi*, 2023, 9(5):576.
- [16] Behbehani J M, Irshad M, Shreaz S, et al. Anticandidal activity of capsaicin and its effect on ergosterol biosynthesis and membrane integrity of *Candida albicans* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1046.
- [17] Caballero U, Kim S, Eraso E, et al. *In vitro* synergistic interactions of isavuconazole and echinocandins against *Candida auris* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(4):355.
- [18] Iyer K R, Camara K, Daniel-Ivad M, et al. An oxindole efflux inhibitor potentiates azoles and impairs virulence in the fungal pathogen *Candida auris* [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):6429.
- [19] Zarnowski R, Horton M V, Johnson C J, et al. Dual function of *Candida auris* mannosyltransferase, MNT5, in biofilm community protection from antifungal therapy and the host [J]. *mBio*, 2025, 16(4):e0034625.
- [20] Zou G, Yang W, Chen T, et al. Griseofulvin enantiomers and bromine-containing griseofulvin derivatives with antifungal activity produced by the mangrove endophytic fungus *Nigrospora* sp. QQYB1 [J]. *Mar Life Sci Technol*, 2024, 6(1):102-114.
- [21] Wring S, Borroto-Esoda K, Solon E, et al. SCY-078, a novel fungicidal agent, demonstrates distribution to tissues associated with fungal infections during mass balance studies with intravenous and oral [<sup>14</sup>C] SCY-078 in albino and pigmented rats [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(2):e02119-e02118.
- [22] Lee A. Ibrexafungerp: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(12):1445-1450.
- [23] Ni T, Chi X, Xie F, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel tetrazoles featuring isoxazole moiety as highly selective antifungal agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 246:115007.
- [24] Dai X, Liu X, Li J, et al. Structural insights into the inhibition mechanism of fungal GWT1 by manogepix [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):9194.
- [25] Basrani S T, Kadam N S, Yadav D V, et al. Antifungal activity of mefloquine against *Candida albicans* growth and virulence factors: insights into mode of action [J]. *Curr Microbiol*, 2024, 81(7):213.
- [26] Guin S, Montoya M C, Wang X, et al. Analogs of the anti-malaria drug mefloquine have broad-spectrum antifungal activity and are efficacious in a model of disseminated *Candida auris* infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(11):e01301-e01324.
- [27] Thomas N, Puluhalawa L E, Cindana Mo'o F R, et al. Potential of pullulan-based polymeric nanoparticles for improving drug physicochemical properties and effectiveness [J]. *Polymers*, 2024, 16(15):2151.
- [28] Virmani T, Kumar G, Sharma A, et al. Amelioration of cancer employing chitosan, its derivatives, and chitosan-

- based nanoparticles: recent updates[J]. *Polymers*, 2023, 15(13):2928.
- [29] Jarvis J N, Lawrence D S, Meya D B, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1109–1120.
- [30] Xiao X, Teng F, Shi C, et al. Polymeric nanoparticles—Promising carriers for cancer therapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:1024143.
- [31] Jampilek J, Kralova K. Insights into lipid-based delivery nanosystems of protein-tyrosine kinase inhibitors for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12):2706.
- [32] Chai X, Jiang Y, Lu H, et al. Integrating ensemble machine learning and multi-omics approaches to identify Dp44mT as a novel anti-*Candida albicans* agent targeting cellular iron homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1574990.
- [33] Yin K, Li R, Zhang S, et al. Deep learning combined with quantitative structure-activity relationship accelerates *de novo* design of antifungal peptides[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(13):e2412488.
- [34] Wang Q, Chen R, Cao X, et al. Genome analysis and machine learning-based feature selection strategy reveal potential drug-resistance determinants in *Nakaseomyces glabratus* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1):2595789.
- [35] Pal A, Mohanty D. Machine learning-based approach for identification of new resistance associated mutations from whole genome sequences of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Bioinform Adv*, 2025, 5(1):vbaf050.
- [36] Tannous J, Sawyer C, Hassan M M, et al. Establishment of a genome editing tool using CRISPR-Cas9 ribonucleo-protein complexes in the non-model plant pathogen *Sphaerulina musiva* [J]. *Front Genome Ed*, 2023, 5:1110279.
- [37] Ramírez-Zavala B, Hoffmann A, Krüger I, et al. Probing gene function in *Candida albicans* wild-type strains by Cas9-facilitated one-step integration of two dominant selection markers: a systematic analysis of recombination events at the target locus [J]. *mSphere*, 2024, 9(7):e0038824.
- [38] Hartuis S, Ourliac-Garnier I, Robert E, et al. Precise genome editing underlines the distinct contributions of mutations in *ERG11*, *ERG3*, *MRR1*, and *TAC1* genes to antifungal resistance in *Candida parapsilosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(6):e0002224.
- [39] Oishi H, Tabibzadeh N, Morizane R. Advancing pre-clinical drug evaluation through automated 3D imaging for high-throughput screening with kidney organoids [J]. *Biofabrication*, 2024, 16(3):10.1088/1758-10.1088/5090/ad38df.
- [40] Tebon P J, Wang B, Markowitz A L, et al. Drug screening at single-organoid resolution *via* bioprinting and interferometry[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3168.
- [41] Holzknecht J, Dubrac S, Hedtrich S, et al. Small, cationic antifungal proteins from filamentous fungi inhibit *Candida albicans* growth in 3D skin infection models [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3):e0029922.
- [42] Matthews J M, Schuster B, Kashaf S S, et al. OrganoID: a versatile deep learning platform for tracking and analysis of single-organoid dynamics [J]. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18(11):e1010584.
- [43] Hodges M R, Tawadrous M, Cornely O A, et al. Fosmanogepix for the treatment of invasive mold diseases caused by *Aspergillus* species and rare molds: a phase 2, open-label study (*AEGIS*) [J]. *Clin Infect Dis*, 2025, 81(5):e302–e309.
- [44] Maertens J A, Thompson G R, Spec A, et al. Olorofim for the treatment of invasive fungal diseases in patients with few or no therapeutic options: a single-arm, open-label, phase 2b study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2025, 25(11):1177–1188.
- [45] Shivarathri R, Jenull S, Chauhan M, et al. Comparative transcriptomics reveal possible mechanisms of amphotericin B resistance in *Candida auris* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(6):e0227621.
- [46] Zhou X, Hilk A, Solis N V, et al. Single-cell detection of copy number changes reveals dynamic mechanisms of adaptation to antifungals in *Candida albicans* [J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(11):2923–2938.
- [47] Ke W, Xie Y, Chen Y, et al. Fungicide-tolerant persister formation during cryptococcal pulmonary infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(2):276–289. e7.
- [48] Wagner A S, Lumsdaine S W, Mangrum M M, et al. Cek1 regulates  $\beta(1,3)$ -glucan exposure through calcineurin effectors in *Candida albicans* [J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(9):e1010405.
- [49] Sahu S R, Dutta A, Peroumal D, et al. Immunogenicity and efficacy of CNA25 as a potential whole-cell vaccine against systemic candidiasis [J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(6):1254–1283.
- [50] Kumaresan P R, Wurster S, Bavisi K, et al. A novel lentiviral vector-based approach to generate chimeric antigen receptor T cells targeting *Aspergillus fumigatus* [J]. *mBio*, 2024, 15(4):e0341323.

(收稿:2025-06-30)(修回:2025-11-25)

(责任编辑:李萍)