

## · 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.10.010

# 皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性研究进展

刘文韬<sup>1,2</sup>, 周昕<sup>1,3</sup>, 冯佩英<sup>1,2</sup>✉

(1. 中山大学附属第三医院皮肤与整形美容科, 广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院过敏科, 广东 广州 510630; 3. 奈梅亨大学医学中心, 荷兰 奈梅亨 6525GA)

**【摘要】** 皮肤癣菌病分布于世界各地, 全球患病率高达 20%~25%; 而过敏性疾病在全球普通人群中患病率也高达 10%~45%。近年来, 皮肤癣菌与过敏性鼻炎、特应性皮炎、哮喘等过敏性疾病相关性的研究陆续被报道, 而皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性并未受到广泛关注。文章对真菌过敏原研究现状、皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性报道以及皮肤癣菌导致过敏性疾病的可能机制等进行综述, 为临床诊疗皮肤癣菌病与过敏性疾病提供参考。

**【关键词】** 皮肤癣菌; 皮肤癣菌病; 真菌过敏原; 过敏性疾病; 机制

## Advances in the study of dermatophytes and allergic diseases

LIU Wentao<sup>1,2</sup>, ZHOU Xin<sup>1,3</sup>, FENG Peiying<sup>1,2</sup>✉

(1. Department of Dermatology and Cosmetic Surgery, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Allergy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. RadboudUMC/CWZ Center of Expertise for Mycology, Nijmegen 6525GA, The Netherlands)

Corresponding author: FENG Peiying, E-mail: fengpy@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Dermatophytosis is distributed worldwide, with a global prevalence of 20%-25%, while allergic diseases have a high prevalence of 10%-45% in the global population. In recent years, research on the correlation between dermatophytosis and allergic diseases such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma has been reported successively, highlighting a previously overlooked relationship between dermatophytes and allergic diseases. This review summarizes the research progress on fungal allergens, the correlation between dermatophytosis and allergic diseases, as well as the mechanisms of interaction, aiming to provide insights for the clinical diagnosis and treatment of dermatophytosis and allergic diseases.

**【Key words】** Dermatophytes; Dermatophytosis; Fungal allergens; Allergic diseases; Mechanism

皮肤癣菌病是由皮肤癣菌侵犯人和动物的皮肤、毛发和甲板等引起的真菌感染性疾病, 全球患病率高达 20%~25%<sup>[1]</sup>。皮肤癣菌具有亲角蛋白的特点, 按生态学特点可分为亲人性、亲动物性和亲土性三大类<sup>[2]</sup>。在临床上, 亲动物性和亲土性皮肤癣菌比亲人性皮肤癣菌更易引起严重的炎症反应, 同时容易继发癣菌疹、脓癣等变应性炎症反应, 这提示皮肤癣菌除了作为病原菌引起感染外, 还作为过敏原引起过敏反应。过敏性疾病包括呼吸道过敏性疾病[如过敏性鼻炎和支气管哮喘(哮喘)]、消化道过敏性疾病(如口腔过敏综合征、嗜酸性粒细胞性食管炎、食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征)、皮肤过敏性疾病(如荨麻疹

和特应性皮炎)和眼部过敏性疾病(如过敏性结膜炎)等。近年来, 皮肤癣菌与过敏性鼻炎、特应性皮炎、哮喘、荨麻疹等过敏性疾病相关性的研究陆续被报道<sup>[3]</sup>。临床医师往往关注皮肤癣菌引起的感染, 而忽视了皮肤癣菌与过敏之间的关系。本综述旨在对真菌过敏原、皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性及其相互作用的机制等研究进展进行概述, 为临床诊疗皮肤癣菌病与过敏性疾病提供参考。

## 1 真菌过敏原

过敏原是指任何能触发人体产生过敏反应的

收稿日期: 2024-08-12

基金项目: 广东省自然科学基金(2020A1515011183)

作者简介: 刘文韬, 博士研究生, 研究方向: 皮肤癣菌病与变态反应性疾病, E-mail: liuwt55@mail2.sysu.edu.cn; 冯佩英, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 医学真菌病学和变态反应性疾病, E-mail: fengpy@mail.sysu.edu.cn

抗原性物质,通常是蛋白质或糖蛋白,相对分子量为5 000~100 000 Da<sup>[4]</sup>。真菌是广泛分布于自然界的一大类真核微生物。据估计自然界约有500万~600万种真菌,其中大多数对人类无害,对人类致病的病原真菌仅几百种,而对人类致敏的真菌约有80个属被证实可以诱导I型变态反应<sup>[5]</sup>。相比真菌与感染,真菌与过敏之间的关系一直以来被严重忽视。真菌的地区性和季节性分布规律不明确,其既可以作为室内过敏原,也可以作为室外过敏原,一年四季均可引起发病,患者在生活中可能因此忽略了真菌暴露的病史。同时,真菌过敏患者往往存在多种过敏原,真菌常与其他吸入性过敏原(如尘螨、动物皮屑、花粉)共同致敏,因此真菌致敏的诊断容易被忽视<sup>[6]</sup>。实际上正常人群中真菌致敏的发生率约为3%~10%<sup>[7]</sup>。一项对4 962例呼吸道过敏患者的研究显示,19%的患者对链格孢菌属、曲霉菌属、念珠菌属、枝孢菌属、青霉菌属、酵母菌属和毛癣菌属中至少1种真菌皮肤点刺试验结果呈阳性<sup>[5]</sup>。在气候温暖湿润的地区真菌致敏率可高达20%<sup>[7]</sup>。迄今为止,由世界卫生组织/国际免疫学会联盟(World Health Organization/International Union of Immunological Societies, WHO/IUIS)过敏原命名小组委员会建立的过敏原命名数据库(www.allergen.org)已公布了来自31种不同真菌种属的120种组分过敏原或过敏原分子。真菌过敏原可通过吸入、接触、食入或注射等方式使机体产生过敏反应。每立方米大气中平均飘浮着约50 000个真菌孢子及菌丝体,这些孢子和菌丝体被吸入呼吸道后,可能引起过敏性鼻炎和哮喘的发作。吸入性真菌过敏原主要来自室外霉菌链格孢霉(*Alternaria*)和枝孢霉(*Cladosporium*),以及室内霉菌曲霉(*Aspergillus*)和青霉(*Penicillium*)。在过敏原命名数据库中,红色毛癣菌、断发毛癣菌和马拉色菌被归类为通过接触而致敏的真菌,其中仅有Tri r2、Tri r4、Tri t1和Tri t4被确认为皮肤癣菌的组分过敏原。脓癣和癣菌疹是机体对真菌或真菌代谢产物发生的迟发型变态反应,主要由亲动物性和亲土性皮肤癣菌引起。由此可见,更多的非亲人性皮肤癣菌的致敏蛋白有待开发研究。很多真菌过敏原具有交叉反应,种属越近,交叉反应越强,而且部分分类学上远缘的菌种之间,甚至在形成孢子的微真菌和可食用大型真菌之间存在交叉反应。例如,Gauld等<sup>[8]</sup>报道1例链格孢霉过敏的鼻炎患者在摄入轻度煮熟的蘑菇后出现花粉食物过敏综合征

样症状,该患者的多种霉菌的皮肤点刺试验和特异性IgE结果均呈阳性,使用新鲜波托贝洛蘑菇和克雷米尼蘑菇进行皮肤点刺试验结果也均呈阳性,但罐装蘑菇的皮肤点刺试验结果呈阴性。除了蘑菇外,对链格孢霉过敏的患者在摄入菠菜后也会出现过敏症状,被称为“链格孢霉-菠菜综合征”<sup>[9]</sup>。链格孢霉的组分过敏原Alt a15与红色毛癣菌的Tri r2存在交叉反应。过敏人群对单一真菌过敏的情况罕见。在法国一项纳入6 000例患者的研究中,仅有1%患者只对链格孢霉过敏<sup>[5]</sup>。这提示临床医师需要关注更多的皮肤癣菌与其他真菌交叉过敏的可能,正确评估真菌过敏原在不同过敏性疾病中的角色。

## 2 皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性

目前被发现的皮肤癣菌有40余种,引起人类或动物感染的有20余种。毛癣菌属、小孢子菌属和表皮癣菌属是最常见的致病菌属,其共同特点是亲角质蛋白,可侵犯人类或动物皮肤角质层、甲板或毛发,引起不同类型的皮肤癣菌病。过敏性疾病作为同样影响广泛的疾病,其病因复杂。随着目前研究的深入,研究者发现皮肤癣菌也可能是过敏性疾病发生或加重的重要因素。

### 2.1 癣菌疹是因皮肤癣菌感染导致的过敏性疾病之一

癣菌疹是指皮肤癣菌感染病灶处出现明显炎症时,在非感染部位皮肤发生的多形性皮疹,实质上是一种继发性变应性炎症反应。癣菌疹临床表现多种多样,主要包括急性播散性癣菌疹、湿疹样癣菌疹及其他少见类型,例如结节性红斑样、离心性环状红斑样、游走性栓塞性脉管炎、丹毒样及荨麻疹样癣菌疹等。调查研究显示,亲动物性须癣毛癣菌为癣菌疹的主要诱发病原菌,检出率为35%~90%,其次为絮状表皮癣菌(17%)和红色毛癣菌(7%)。水疱型足癣多由趾间毛癣菌引起,此型易激发湿疹样型癣菌疹,发病率为3.6%~17.0%<sup>[10]</sup>。脓癣主要由亲动物性和亲土性皮肤癣菌引起,也常伴发癣菌疹。土耳其学者的一项前瞻性研究显示,19例脓癣患者中有13例(68%)发生癣菌疹,多表现为湿疹样型(36.8%)、瘙痒性丘疹(15.8%)、血痂性丘疹并脓疱(10.5%)和血管性水肿样反应(5.3%)<sup>[11]</sup>。癣菌疹的临床类型多样,但致病菌均以亲动物性皮

皮肤癣菌为主，两者之间的相关性仍有待进一步研究证明。

## 2.2 皮肤癣菌感染与过敏性疾病的相关性系列报道

笔者团队回顾分析 2007 至 2022 年儿童头癣临床数据和流行病学变迁，多变量回归结果显示儿童头癣与特应性皮炎或湿疹、过敏性鼻炎、荨麻疹、饮食过敏和哮喘等过敏性疾病间的危险因素，结果显示亲动物性癣菌犬小孢子菌和须癣毛癣菌是最常见的致病菌，127 例头癣中有 34 例（26.8%）头癣患儿合并过敏性疾病，其中 14 例合并特应性皮炎或湿疹、13 例合并过敏性鼻炎，8 例合并荨麻疹，6 例合并食物过敏和 1 例合并过敏性哮喘；而脓癣、亲动物性皮肤癣菌感染和动物接触史是儿童头癣合并过敏性疾病的主要危险因素<sup>[12]</sup>。早在 20 世纪 30 年代，Wise<sup>[13]</sup>首次报道了皮肤癣菌感染与荨麻疹和花粉热相关。此后，陆续有关于过敏性鼻炎、哮喘、特应性皮炎、荨麻疹和皮肤癣菌病共存的病例报道，皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性研究也逐渐开展。

### 2.2.1 皮肤癣菌与荨麻疹

Palma-Carlos 等<sup>[14]</sup>报道 89 例皮肤癣菌病患者中有 57 例伴发慢性荨麻疹或血管性水肿，其中 18 例经抗真菌治疗后痊愈。Godse 等<sup>[15]</sup>报道 4 例慢性荨麻疹患者合并皮肤癣菌病（甲癣、手癣和体股癣），抗组胺药物治疗无效，但经抗真菌治疗后荨麻疹痊愈。Zhang 等<sup>[16]</sup>用红色毛癣菌、絮状表皮癣菌、须癣毛癣菌和白念珠菌作为皮肤点刺试验等过敏原对慢性荨麻疹患者进行检测，结果发现须癣毛癣菌阳性率为 84.9%，红色毛癣菌阳性率为 75.5%，絮状表皮癣菌阳性率为 71.7%，而白念珠菌阳性率仅为 3.6%，提示皮肤癣菌为慢性荨麻疹的主要过敏原。由此为皮肤癣菌与过敏性疾病的相关性提供有力证据，但目前抗真菌治疗后慢性荨麻疹症状得到缓解的机制仍未阐明，且不排除药物本身具备抗组胺作用。

### 2.2.2 皮肤癣菌与特应性皮炎

Klein 等<sup>[17]</sup>报道 1 例特应性皮炎合并复发性足癣和甲真菌病患者，在使用抗真菌药物治疗期间，特应性皮炎和足癣症状均可得到缓解，认为红色毛癣菌感染可引起特应性皮炎发作。另一项对 15 例特应性皮炎患者的研究显示，11 例患者对红色毛癣菌致敏，并认为红色毛癣菌可能加重特应性皮炎患者的皮损<sup>[18]</sup>。但有研究者认为特应性

皮炎患者针对皮肤癣菌产生的 IgE 抗体是由交叉抗原引起。一项对特应性皮炎伴或不伴足癣感染的患者进行的调查研究中，与长期足癣感染患者及对照组进行比较的结果显示，在伴有足癣感染的特应性皮炎患者中，50% 患者对毛癣菌素表现出速发型超敏反应，而霉菌在特应性皮炎（不伴有感染）组的皮肤点刺试验或放射变应原吸附试验的结果与皮肤癣菌大致相似。特应性皮炎的毛癣菌素阳性反应并不一定意味着皮肤癣菌致敏，而可能是对霉菌存在交叉致敏<sup>[19]</sup>。在过敏原命名数据库中，已有 4 种毛癣菌抗原被确认为过敏原，但根据上述报道及临床试验结果，仍然需排除交叉致敏，以明确毛癣菌感染是否为导致过敏性疾病发生的直接因素。

### 2.2.3 皮肤癣菌与过敏性鼻炎

Kivity 等<sup>[20]</sup>报道了 8 例过敏性鼻炎合并甲癣或体癣的患者，其中 5 例患者对红色毛癣菌提取物表现出过敏反应，当中 4 例患者给予灰黄霉素治疗，2~3 个月后皮肤或指甲感染和鼻过敏症状均有显著改善，因此认为皮肤癣菌感染可引起 I 型超敏反应。一项对 660 名足科医师的调查研究显示，230 名医师（35%）对患者的趾甲尘屑出现打喷嚏、鼻部瘙痒和鼻塞等症状，同时研究显示从业时间越长的医师，其血清更容易对红色毛癣菌变应原产生抗体，由此提示甲真菌病与过敏性鼻炎之间可能存在相关性<sup>[21]</sup>。另一项对局限性过敏性鼻炎患者进行为期 10 年的随访调查结果显示，患者在鼻腔过敏原激发试验中，链格孢致敏阳性率每 5 年呈现递增趋势，而链格孢与皮肤癣菌存在交叉过敏原<sup>[22]</sup>。皮肤癣菌在人群中的致敏率也可能在不断增加，因此临床医师需要重视皮肤癣菌在过敏性鼻炎发病中的作用。

### 2.2.4 皮肤癣菌与哮喘

Elewski 等<sup>[23]</sup>报道 1 例哮喘患者合并红色毛癣菌引起的足癣和甲癣，抗真菌治疗不但治愈了其皮肤癣菌病，还缓解了其哮喘症状。一项小型随机对照试验显示，11 例哮喘患者合并足癣或股癣，口服氟康唑治疗 5 个月后，支气管对毛癣菌的敏感性（ $P = 0.012$ ）降低、口服糖皮质激素量（ $P = 0.01$ ）减少；持续治疗 36 个月后，哮喘症状、血流峰值和糖皮质激素用量均有改善<sup>[24]</sup>。研究提示对于哮喘控制不佳的患者，应该仔细检查其皮肤、头发和指甲，若发现真菌感染的证据，应予积极治疗。Hürlimann 等<sup>[25]</sup>报道 2 例由红色毛癣菌引起

的甲癣患者在服用特比萘芬治疗期间,其合并的过敏性疾病(哮喘、鼻炎和皮炎)症状显著改善,但停药后复发,而其白念珠菌、青霉和曲霉皮肤点刺试验结果均呈阳性,作者推测可能为特比萘芬抑制潜在的真菌过敏原而使过敏症状改善,红色毛癣菌不一定与过敏性疾病相关。皮肤癣菌病与过敏性疾病均为世界范围内广泛存在且对人们生活影响显著的疾病,而两者的地域分布不一致,进一步增加了对两者相关性研究的难度。由此可见,皮肤癣菌与过敏性疾病的关联性仍需更大样本量、多中心的临床研究来证实。

### 3 皮肤癣菌感染对过敏性疾病发生和发展的影响

目前对过敏性疾病的发病机制尚不完全清楚,多数观点认为由机体免疫系统对环境中的典型无害物质产生的、免疫和非免疫机制介导的炎症反应导致。其中,由特异性IgE介导过敏是临床最常见的I型超敏反应,临床常见的过敏性鼻炎、特应性皮炎、哮喘和食物过敏等多为特应性疾病,具有共同的潜在病理生理机制,并且被认为至少部分是由IgE介导的免疫反应。非IgE介导过敏有IgG/IgM介导的细胞毒型、免疫复合物型和细胞介导迟发型超敏反应,其中迟发型超敏反应涉及1型辅助性T细胞(T helper 1 cell, Th1)、Th2、Th17、细胞毒性和混合亚组,而Th2和混合反应可能在过敏性炎症中起作用。部分患者同时存在IgE及非IgE混合介导的过敏机制。研究显示,毛癣菌提取物可与肥大细胞表面IgE抗体相结合,诱导肥大细胞脱颗粒,促进组胺、白三烯等炎症介质的释放<sup>[26]</sup>。皮肤癣菌感染以Th1、Th17参与为主,而过敏性疾病主要由Th2细胞介导,因此皮肤癣菌感染与过敏性疾病之间的相关性可能涉及多种免疫反应。

#### 3.1 癣菌疹的临床类型与免疫反应机制

癣菌疹的临床类型与致敏的病原菌种类及宿主的免疫状态有关,一般速发型超敏反应多见于慢性复发性皮肤癣菌病患者,而迟发型超敏反应则好发于急性炎症反应的皮肤癣菌病。Shi等<sup>[27]</sup>研究发现,红色毛癣菌的主要致敏原Tri r2是一种由枯草杆菌蛋白酶基因SUB6编码的丝氨酸蛋白酶,可引发机体速发型和迟发型超敏反应。湿

疹样型癣菌疹由Th1细胞通过分泌大量干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )激活巨噬细胞引发IVa型超敏反应。急性播散性癣菌疹由Th2分泌白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-5和IL-13细胞因子促进肥大细胞、嗜酸性粒细胞及B细胞产生IgE和IgG4型抗体引起IVb型超敏反应。结节性红斑样癣菌疹被认为是多因素触发的超敏反应,涉及I、II及IV型超敏反应<sup>[10]</sup>。也有研究者认为,皮肤癣菌感染后局部的炎症反应降低了远隔部位皮肤的刺激阈值,从而促进新发皮疹的产生,这一过程可能是由角质形成细胞产生的促炎症介质IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 等介导及活化的记忆T细胞诱发<sup>[28]</sup>。可见癣菌疹的发生是涉及Th1和Th2细胞及多种炎症因子的复杂过程。

#### 3.2 皮肤癣菌感染的代谢反应通过影响上皮屏障参与过敏性疾病的发生

自19世纪以来,环境污染、全球变暖、工业化生活以及生物多样性改变带来的威胁不断升级,导致过敏性疾病发病率激增。上皮屏障是将人体与外部环境分开的重要防御机制,具有物理、化学和免疫屏障功能。上皮屏障在保护身体免受过敏原、病原体 and 污染物等环境风险因素的影响方面发挥着关键作用。新近研究显示,上皮屏障功能障碍在过敏性鼻炎、哮喘和特应性皮炎等过敏性疾病的发病机制中起着重要的作用。2017年,Pothoven等<sup>[29]</sup>提出2型炎症疾病的上皮屏障假说,认为上皮屏障功能障碍可导致过敏性疾病。由于各种环境风险因素暴露会引发皮肤、呼吸道和肠道上皮屏障渗漏,促炎上皮细胞预警细胞因子,如IL-25、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的分泌和聚集。这些细胞因子使树突状细胞和其他细胞能够使幼稚细胞成为Th2极化。Th2细胞释放促炎细胞因子,如IL-4、IL-5、IL-9和IL-13。上皮来源的细胞因子激活II型先天淋巴样细胞(type 2 innate lymphoid cell, ILC2),它也释放IL-5和IL-13。这些细胞因子有利于B细胞激活,IgM同种型转化为IgE,IgE通过高亲和力的IgE受体Fc $\epsilon$ R1与肥大细胞和嗜碱性粒细胞等效应细胞的表面结合,释放预先形成和重新合成的促炎介质,如组胺和前列腺素等,引起的炎症反应持续损伤上皮而形成恶性循环。皮肤癣菌具有嗜角蛋白性,可侵犯人

或动物的皮肤、毛发和甲板,当与角质层接触后,通过黏附、菌丝形成并穿透角质层细胞,释放蛋白水解酶、酯酶、糖苷酶等,破坏皮肤黏膜的上皮屏障,影响宿主的免疫反应,同时,皮肤癣菌细胞壁的几丁质、 $\beta$ -葡聚糖及其分泌的蛋白水解酶、酯酶等也可成为过敏原,引起或加重过敏反应,变应原的酶活性还通过改变其蛋白质和碳水化合物含量来影响其变应原性和抗原性<sup>[5]</sup>。这些皮肤癣菌分泌的蛋白水解酶主要是枯草杆菌蛋白酶家族的丝氨酸蛋白酶(S8)和金属蛋白酶家族(M35和M36)(<https://www.ebi.ac.uk/merops/>),不仅是皮肤癣菌的毒力因子,也是致敏因子。既往研究显示,犬小孢子菌的胞外角蛋白酶的活性高低与其致病力呈正相关<sup>[30]</sup>。S9家族的2种二肽基肽酶DppIV和DppV在宿主-真菌的关系中起着特殊作用,与角蛋白降解产物的消化有关<sup>[31]</sup>。皮肤癣菌DppV可作为接触过敏原,结合IgG和IgE抗体并刺激细胞因子的产生,引发IgE介导的速发型过敏反应或迟发型过敏反应<sup>[32]</sup>。类似反应也见于须癣毛癣菌的枯草杆菌蛋白酶Sub6<sup>[25]</sup>。在豚鼠模型中,犬小孢子菌的枯草杆菌蛋白酶Sub3和金属蛋白酶Mep3均可诱发细胞介导的免疫应答<sup>[33]</sup>。一项关于疣状毛癣菌粗提取物的试验显示,提取物皮下注射可直接引发Th1型炎症反应<sup>[34]</sup>。另一项针对复发性皮肤癣菌感染患者的研究显示,此类患者血清IL-4、IgE水平升高,提示皮肤癣菌慢性感染状态下,炎症反应有向Th2型炎症转变的倾向<sup>[35]</sup>。可见,皮肤癣菌引发感染可能是过敏性疾病发生的条件之一。

### 3.3 交叉过敏原在皮肤癣菌感染与过敏性疾病中的作用

值得注意的是,皮肤癣菌过敏原与其他真菌过敏原存在交叉反应性,其中链格孢过敏原Alt a15和毛癣菌Tri r2可能是潜在的交叉过敏原<sup>[5]</sup>。研究显示,红色毛癣菌在入侵甲板的过程中,高表达热休克蛋白<sup>[36]</sup>。另有研究发现丝氨酸蛋白酶、核糖体蛋白、过氧化物酶体蛋白和热休克蛋白之间存在交叉反应,这些蛋白在多种真菌内存在<sup>[5]</sup>。因此,皮肤癣菌与其他真菌过敏原之间可能存在多种交叉反应,而毛癣菌特异性IgE的水平与过敏性疾病的严重程度相关性仍有待明确。Jones等<sup>[37]</sup>对41例哮喘儿童进行毛癣菌素皮试和吸入性真菌皮肤点刺试验,结果显示16例毛癣菌素阳性的患儿中有13例(81%)吸入性真菌皮肤点刺试验

结果呈阳性,提示皮肤癣菌与霉菌之间存在交叉抗原。Matsuoka等<sup>[38]</sup>对比分析了258例哮喘患者(123例轻度哮喘、101例中度哮喘、34例重度哮喘)和114名正常对照组参与者的红色毛癣菌特异性IgE和其他吸入性过敏原特异性IgE的水平,结果提示红色毛癣菌特异性IgE与哮喘的严重程度相关。但是,Escalante等<sup>[39]</sup>研究显示毛癣菌特异性IgE阳性仅见于皮肤癣菌病者,与其是否合并过敏性疾病无关。因此,交叉过敏可能成为影响皮肤癣菌与过敏性疾病相关性研究的重要因素,同时毛癣菌相关性IgE能否应用于临床诊断仍需进一步研究证实。

## 4 结语与展望

皮肤癣菌病是人群中发病率最高的感染性皮肤病,但皮肤癣菌与过敏性疾病之间的相关性未得到关注,传统上认为真菌感染与Th17应答相关,过敏性疾病与Th2应答有关。现有研究显示皮肤癣菌不但可破坏上皮屏障功能引发感染,真菌过敏原、交叉过敏原等还可经被破坏的皮肤屏障进入人体而引发过敏性疾病,但感染与过敏的相关机制仍未阐明。目前皮肤癣菌与过敏性疾病之间的相关性报道不多,正确评估和治疗皮肤癣菌病与过敏性疾病以进行精准医学或验证预测生物标志物是未来研究的重要课题,有利于为过敏性疾病患者个体化治疗提供新思路。

## 参 考 文 献

- [1] DENG R, WANG X, LI R. Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1285887. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1285887.
- [2] 余凡,朱晓芳.皮肤癣菌感染的治疗进展[J].*皮肤病学诊疗学杂志*, 2020, 27(1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2020.01.017.  
YU F, ZHU X F. Progress in the treatment of dermatophyte infections [J]. *J Diagn Ther Derm Venereol*, 2020, 27(1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2020.01.017.
- [3] DENNING D W, PFAVAYI L T. Poorly controlled asthma: easy wins and future prospects for addressing fungal allergy [J]. *Allergol Int*, 2023, 72(4): 493-506. DOI: 10.1016/j.alit.2023.07.003.
- [4] 陈浩,程雷.《过敏原诊断中国专家共识》解读[J].*中华医学信息导报*, 2021, 36(21): 23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2021.21.135.  
CHEN H, CHENG L. Interpretation of China expert consensus

- on allergen diagnosis[J]. *China Med News*, 2021, 36(21): 23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2021.21.135.
- [5] ABEL-FERNÁNDEZ E, MARTÍNEZ M J, GALÁN T, et al. Going over fungal allergy: *Alternaria alternata* and its allergens[J]. *J Fungi*, 2023, 9(5): 582. DOI: 10.3390/jof9050582.
- [6] TWAROCH T E, CURIN M, VALENTA R, et al. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(3): 205-220. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.3.205.
- [7] SÁNCHEZ P, VÉLEZ-DEL-BURGO A, SUÑÉN E, et al. Fungal allergen and mold allergy diagnosis: role and relevance of *Alternaria alternata* Alt a 1 protein family[J]. *J Fungi*, 2022, 8(3): 277. DOI: 10.3390/jof8030277.
- [8] GAULD R, WALTER G, ZHU R. Pollen food allergy syndrome secondary to molds and raw mushroom cross-reactivity: a case report[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2024, 20(1): 2. DOI: 10.1186/s13223-023-00865-5.
- [9] XING H, WANG J, SUN Y, et al. Recent advances in the allergic cross-reactivity between fungi and foods[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7583400. DOI: 10.1155/2022/7583400.
- [10] ILKIT M, DURDU M, KARAKAŞ M. Cutaneous id reactions: a comprehensive review of clinical manifestations, epidemiology, etiology, and management[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2012, 38(3): 191-202. DOI: 10.3109/1040841X.2011.645520.
- [11] TOPALOĞLU DEMİR F, KARADAG A S. Are dermatophytid reactions in patients with kerion celsi much more common than previously thought: a prospective study[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(5): 635-640. DOI: 10.1111/pde.12515.
- [12] ZHOU X, LIU W, YANG S, et al. Exploring the clinical features and risk factors for children tinea capitis complicated with allergic diseases[J]. *Mycoses*, 2023, 66(4): 338-345. DOI: 10.1111/myc.13558.
- [13] WISE F. Urticaria and hay-fever due to trichophyten (epidermophyton interdigitale)[J]. *JAMA*, 1930, 95(20): 1504. DOI: 10.1001/jama.1930.27210200002011a.
- [14] PALMA-CARLOS A G, PALMA-CARLOS M L. *Trichophyton* allergy: review of 89 cases[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2006, 38(6): 177-181.
- [15] GODSE K V, ZAWAR V. Chronic urticaria associated with tinea infection and success with antifungal therapy: a report of four cases[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(Suppl 3): e364-e365. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.12.005.
- [16] ZHANG M, LIU F, LIU H, et al. Sensitization and cross-reactions of dermatophyte and *Candida albicans* allergens in patients with chronic urticaria[J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(10): 1138-1142. DOI: 10.1111/ijd.13162.
- [17] KLEIN P A, CLARK R A, NICOL N H. Acute infection with *Trichophyton rubrum* associated with flares of atopic dermatitis[J]. *Cutis*, 1999, 63(3): 171-172.
- [18] NISSEN D, PETERSEN L J, ESCH R, et al. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81(3): 247-255. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62821-9.
- [19] RAJKA G, BARLINN C. On the significance of the trichophyten reactivity in atopic dermatitis[J]. *Acta Derm Venereol*, 1979, 59(1): 45-47.
- [20] KIVITY S, SCHWARZ Y, FIREMAN E. The association of perennial rhinitis with *Trichophyton* infection[J]. *Clin Exp Allergy*, 1992, 22(4): 498-500. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00153.x.
- [21] DAVIES R R, GANDERTON M A, SAVAGE M A. Human nail dust and precipitating antibodies to *Trichophyton rubrum* in chiropodists[J]. *Clin Allergy*, 1983, 13(4): 309-315. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1983.tb02605.x.
- [22] RONDON C, CAMPO P, EGUILUZ-GRACIA I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study[J]. *Allergy*, 2018, 73(2): 470-478. DOI: 10.1111/all.13272.
- [23] ELEWSKI B E, SCHWARTZ H J. Asthma induced by allergy to *Trichophyton rubrum*[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999, 12(3): 250-253.
- [24] WARD G W Jr, WOODFOLK J A, HAYDEN M L, et al. Treatment of late-onset asthma with fluconazole[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(3 Pt 1): 541-546. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70321-0.
- [25] HÜRLIMANN A, FÄH J. Asthma, rhinitis and dermatitis triggered by fungal infection: therapeutic effects of terbinafine[J]. *Dermatology*, 2001, 202(4): 330-332. DOI: 10.1159/000051668.
- [26] WOODFOLK J A. Allergy and dermatophytes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(1): 30-43. DOI: 10.1128/CMR.18.1.30-43.2005.
- [27] SHI Y, NIU Q, YU X, et al. Assessment of the function of SUB6 in the pathogenic dermatophyte *Trichophyton mentagrophytes*[J]. *Med Mycol*, 2016, 54(1): 59-71. DOI: 10.1093/mmy/myv071.
- [28] 周昕, 冯佩英. 真菌与变态反应性皮肤病的相关性研究[J]. *菌物学报*, 2019, 38(8): 1245-1252. DOI: 10.13346/j.mycosystema.190079.
- ZHOU X, FENG P Y. Fungi and allergic skin diseases: review of literature[J]. *Mycosystema*, 2019, 38(8): 1245-1252. DOI: 10.13346/j.mycosystema.190079.
- [29] POTHOVEN K L, SCHLEIMER R P. The barrier hypothesis and oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease[J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(3): e1341367. DOI: 10.1080/21688370.2017.1341367.
- [30] VIANI F C, DOS SANTOS J I, PAULA C R, et al. Production of extracellular enzymes by *Microsporum Canis* and their role in its virulence[J]. *Med Mycol*, 2001, 39(5): 463-468. DOI: 10.1080/mmy.39.5.463.468.
- [31] VERMOUT S, BALDO A, TABART J, et al. Secreted dipeptidyl peptidases as potential virulence factors for *Microsporum Canis*[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2008, 54(3): 299-308. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00479.x.
- [32] MONOD M, CAPOCCIA S, LÉCHENNE B, et al. Secreted proteases from pathogenic fungi[J]. *Int J Med Microbiol*, 2002,

- 292 ( 5/6 ): 405-419. DOI: 10.1078/1438-4221-00223.
- [33] MIGNON B. New studies on the characterization of virulence factors in *Microsporum Canis* [ J ]. Bull Mem Acad R Med Belg, 2005, 160 ( 5/6 ): 270-275.
- [34] SALAH Z, YADEGARI M H, BAGHERI M, et al. The effect of cytoplasmic crude extracts of *Trichophyton verrucosum* on cell mediated immunity [ J ]. J Mycol Med, 2020, 30 ( 3 ): 100969. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.100969.
- [35] JHA K, SHAW D, KARIM A, et al. Immunological response and clinical profile in patients with recurrent dermatophytosis [ J ]. Mycoses, 2021, 64 ( 11 ): 1429-1441. DOI: 10.1111/myc.13322.
- [36] SARDANA K, GUPTA A, MATHACHAN S R. Immunopathogenesis of dermatophytoses and factors leading to recalcitrant infections [ J ]. Indian Dermatol Online J, 2021, 12 ( 3 ): 389-399. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_503\_20.
- [37] JONES H E, RINALDI M G, CHAI H, et al. Apparent cross-reactivity of airborne molds and the dermatophytic fungi [ J ]. J Allergy Clin Immunol, 1973, 52 ( 6 ): 346-351. DOI: 10.1016/0091-6749 ( 73 ) 90093-6.
- [38] MATSUOKA H, NIIMI A, MATSUMOTO H, et al. Specific IgE response to trichophyton and asthma severity [ J ]. Chest, 2009, 135 ( 4 ): 898-903. DOI: 10.1378/chest.08-1783.
- [39] ESCALANTE M T, SÁNCHEZ-BORGES M, CAPRILES-HULETT A, et al. Trichophyton-specific IgE in patients with dermatophytosis is not associated with aeroallergen sensitivity [ J ]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105 ( 3 ): 547-551. DOI: 10.1067/mai.2000.104381.

( 责任编辑: 林燕薇 )

