·综 述·

慢性皮肤黏膜念珠菌病的免疫致病机制及新型治疗方法

卢晓迪[1,2]，张　蕾[3]，都　琳[4]，潘炜华[1,2]*，廖万清[1,2]
（1. 上海长征医院皮肤科，上海 200003；2. 上海市医学真菌分子生物学重点实验室，上海 200003；
3. 陕西省人民医院皮肤科，西安 710000；4. 海军军医大学海军特色医学中心皮肤科，上海 200003）

摘要：慢性皮肤黏膜念珠菌病（chronic mucocutaneous candidiasis，CMC）的特征表现为皮肤、指甲及黏膜（如口腔、食道及阴道）对念珠菌反复或持续感染。CMC 病例多散发并继发于其他基础疾病，例如人类免疫缺陷病毒感染导致 T 细胞免疫缺陷、糖尿病（diabetes mellitus）、接受免疫抑制治疗及类固醇疗法等。家族性遗传性 CMC 十分罕见，疾病原发于先天性免疫缺陷，2015 年国际免疫协会专家委员会将其归类为原发性免疫缺陷病。该文旨在探讨已发现的 CMC 先天免疫缺陷机制及基于此的多种传统或新型疗法。

关键词：慢性皮肤黏膜念珠菌病；免疫缺陷；辅助性 T 细胞 17；治疗
中图分类号：R756.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)08-0851-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.014

Review of immunopathogenesis and new treatment of chronic mucocutaneous candidiasis

LU Xiaodi[1,2], ZHANG Lei[3], DU Lin[4], PAN Weihua[1,2]*, LIAO Wanqing[1,2]
(*1. Department of Dermatology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Molecular Medical Mycology, Shanghai 200003, China; 3. Department of Dermatology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 200003, Shaanxi Province, China; 4. Department of Dermatology, Naval Medical Center, Naval Medical University, Shanghai 200003, China*)

Abstract: Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is characterized by repeated or persistent infections by Candida albicans of skin, nail and mucous membranes (such as mouth, esophagus and vagina). CMC cases are mostly sporadic and secondary to other diseases, such as T-cell immunodeficiency caused by human immunodeficiency virus infection, diabetes, receiving immunosuppressive therapy or steroid therapy, etc. Familial hereditary CMC is quite rare, and is caused by congenital immunodeficiency. In 2015, it was classified as primary immunodeficiency disease by the International Union of Immunological Societies Expert Committee. This article reviewed the mechanisms of congenital immune deficiency in CMC and various traditional or novel treatment based on them.

Key words: chronic mucocutaneous candidiasis; immunodeficiency; T helper 17 cell; treatment

Thorpe 等[1]报道首个具有慢性皮肤黏膜念珠菌病（chronic mucocutaneous candidiasis，CMC）症状的病例。20 世纪 60 年代后期，“慢性皮肤黏膜念珠菌病”这一术语被提出并沿用至今[2]。CMC 是一种原发性免疫缺陷性疾病，临床特征为皮肤、指甲及黏膜对念珠菌反复或持续感染，极少数发展成播散性或全身性念珠菌感染[3]。在宿主抵御真菌感染的过程中，先天性和获得性免疫发挥重要作用，其中辅助性 T 细胞 17（T helper 17 cell，Th17）介导信号通路或真菌识别模式等先天缺陷，均可导致 CMC 的发生、发展。可通过涂片体外分离、培养念珠菌及基因突变

收稿日期：2021-12-09
作者简介：卢晓迪，硕士研究生，研究方向：真菌病及皮肤病。
通信作者：潘炜华，主任医师，研究方向：皮肤病及性病学。
基金项目：国家自然科学基金面上项目（82072257）；上海市医学真菌分子生物学重点实验室（20DZ2272000）；一带一路真菌病国际联合实验室（21410750500）。

分析、比对已知的潜在致病遗传缺陷来确诊 CMC。随着基因检测技术不断发展，目前对 CMC 潜在免疫致病机制了解愈加深入，有利于探索新型、个性化治疗方法。

1 免疫机制

目前认为，CMC 是 T 细胞严重免疫缺陷的临床表现之一[4—5]。通过测序技术，在 CMC 患者中发现多种基因缺陷均可导致 Th17 通路受损，包括信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）1 杂合子功能获得性（gain of function，GOF）突变、信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）突变、白介素（interleukin，IL）17 或 IL17 受体 A/C（interleukin-17 receptor A/C，IL-17RA/RC）突变、NF-κB 活化因子 1（nuclear factor κB activator 1，ACT1）突变以及视黄酸相关孤核受体 C（retinoid-related orphan receptors C，RORC）突变等。

1.1 *STAT1* GOF 突变

STAT1 GOF 突变通常是常染色体显性遗传，GOF 指细胞核中 STAT1 的去磷酸化受损和（或）过度磷酸化，多数位于卷曲螺旋结构域（coiled-coil domain，CCD）和 DNA 结合结构域（DNA-binding domain，DBD）。通过全外显子测序确定 *STAT1* 突变是伴有甲状腺功能减退 CMC 患者的遗传病因，并且在Ⅰ、Ⅱ型干扰素（interferon，IFN）和 IL-27 的刺激下 STAT1 的 Y701 位点磷酸化，证明这种 *STAT1* 突变属于 GOF 突变[6]。后续研究显示，*STAT1* GOF 突变占可遗传性 CMC 病例一半以上，且多是综合征性 CMC[7—8]。*STAT1* GOF 突变不仅导致 CMC，还会造成其他感染性或非感染性症状，引起深部真菌病如粗球孢子菌病和组织胞浆菌病，增加患者对细菌性窦肺感染、分枝杆菌及疱疹病毒感染的易感性。*STAT1* GOF 突变患者还常见自身免疫性疾病。一项大样本队列研究统计显示，同时患有自身免疫性甲状腺疾病人数占总突变患者的 44%，相关病例还报道过自身免疫性血球细胞缺乏症、自身免疫性肝病（autoimmune liver disease）、白癜风（vitiligo）、1 型糖尿病（diabetes mellitus）及系统性红斑狼疮样疾病等[7,9]。因此目前认为 *STAT1* GOF 突变会导致综合征性 CMC。

此外，在患者的全外周血单核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMCs）、$CD3^+$或 $CD4^+$ T 细胞、自然杀伤（natural killer，NK）细胞及单核细胞中，Ⅰ、Ⅱ型 IFN 和 IL-27 刺激均会促 STAT1 磷酸化；在患者的成纤维细胞系中也证实Ⅱ型 IFN 刺激会导致 STAT1 过度磷酸化[10]。关于 *STAT1* GOF 突变参与 Th17 细胞发育和 IL-17 反应的分子机制，可能是由于突变抑制下游 STAT3 介导的 Th17 细胞发育和生长的基因表达，例如 IL-6、IL-21 及 IL-23 激活的 STAT3 信号通路。此外，Ⅰ、Ⅱ型 IFN 及 IL-27 反应会抑制 Th17 细胞发育。

迄今为止，*STAT1* GOF 突变导致 STAT1 磷酸化水平增加的相关机制已有大量研究。过去认为部分原因是细胞核去磷酸化受损，*STAT1* 敲除的纤维肉瘤细胞系在蛋白激酶抑制剂星形孢菌素的刺激下，瞬时表达突变 STAT1 会持续磷酸化，表明核去磷酸化损伤是 STAT1 过度磷酸化的分子机制[6]。根据不同的状态 STAT1 会形成 2 种同源二聚体，磷酸化 STAT1 形成平行二聚体，而去磷酸化 STAT1 形成反平行二聚体。Kagawa 等[11]在 CCD 和 DBD 上进行丙氨酸扫描突变研究，发现 GOF 突变丙氨酸取代基主要位于反平行 STAT1 二聚体的接合面，提示 GOF 突变阻碍 STAT1 反平行二聚化。反平行 STAT1 二聚体的 Y701 磷酸化位点位于两端，此结构更有利于磷酸酶作用。因此，STAT1 反平行二聚化过程受阻或许可以抵抗磷酸酶的去磷酸化作用。已知 STAT1 的磷酸酶包括 TCPTP（PTPN2）和 SHP-2（PTPN11），然而目前缺乏相关实验数据证明 *STAT1* GOF 突变可削弱其的去磷酸化作用。

由于观察到 CMC 患者 STAT1 蛋白水平升高和信使（messenger，m）RNA 表达增加，Bernasconi 等[12]认为 STAT1 磷酸化水平增加的原因为去磷酸化受损

和 STAT1 总量增加。Tamaura 等[13]在敲入 R274Q 突变基因的小鼠模型中，证明存在 STAT1 mRNA 和蛋白高表达水平。然而，要揭示 STAT1 总量增多的分子机制还有待更加深入的研究。

1.2 *STAT3* 突变

STAT3 被 IL-6、IL-23 激活，对视黄酸受体相关孤儿受体 γt（retinoic acid receptor-related orphan receptor γt，RORγt）诱导的 Th17 细胞分化十分关键。因此，STAT3 缺陷患者由于 Th17 生成不足易患 CMC。研究表明，由常染色体显性遗传 *STAT3* 功能丧失性（loss of function，LOF）突变导致的高免疫球蛋白（immunoglobin，Ig）E 综合征患者，其中 85% 会表现 CMC[14]。另一方面，DOCK8、TYK2 及 PGM3 缺陷会引发高 IgE 综合征，呈现常染色体隐性遗传，该病患者也可能表现出 CMC 症状。DOCK8 缺陷对 T 细胞、B 细胞、NK 细胞功能都有影响，Th17 细胞分化受损，取而代之的是 Th2 细胞分化趋势增加[15]。一项纳入 64 例 DOCK8 缺陷患者的研究显示，64% 同时具有 CMC[16]。另一项纳入 136 例 DOCK8 缺陷患者的研究显示，CMC 发生率为 53%[17]。

1.3 *IL-17RA*、*IL-17RC*、*IL-17F* 及 *ACT1* 突变

在极少数的 CMC 患者中还发现 *IL-17RA*、*IL-17RC*、*ACT1* 常染色体隐性突变以及 *IL-17F* 常染色体显性突变，均会导致 Th17 功能障碍[18—19]。虽然 IL-17F 和 IL-17RA 是 CMC 最早确定的 2 个遗传性病因，但由 IL-17 细胞因子或其受体出现先天缺陷所致孤立性 CMC 的病例屈指可数，仅有 5 例 IL-17F、27 例 IL-17RA 和 3 例 IL-17RC 先天缺陷[18—22]。ACT1 位于 IL-17 受体下游，至今也仅有 11 例病例报道 ACT1 编码基因 *TRAF3* 作用蛋白 2 发生突变[4,23—28]。相较于 *STAT1* GOF 突变，这些遗传突变表现的临床症状较为局限。*IL-17F* 或 *IL-17RC* 突变只表现 CMC，没有证据表明会增加其他感染风险。*IL-17RA* 或 *ACT1* 突变对葡萄球菌表浅性感染易感，例如皮炎、睑缘炎[18,23]。这些临床表现差异可能是由于 *IL-17F* 或 *IL-17RC* 突变不会影响 IL-17E 的功能完整性，而 *IL-17RA* 或 *ACT1* 突变会破坏 IL-17E 的功能[19]。

1.4 视黄酸相关孤核受体 C

RORC 基因通过可变剪切能够编码翻译出 RORγ1 和 RORγ2（RORγt），其中 RORγt 是 Th17 细胞发育的关键转录因子，主要表达于免疫系统不同类型细胞。RORγt 缺陷由常染色体隐性遗传，被确定为 CMC 的独立病因之一[29]。除生成 IL-17A/F 的细胞减少，还发现 RORγt 缺陷患者在对分枝杆菌免疫反应过程中产生的 IFN-γ 减少，因此除导致 CMC、RORγt 缺陷外，还会增加患者对播散性分枝杆菌感染的易感性。

1.5 自身免疫性多发性内分泌病 - 念珠菌病 - 外胚层营养不良（autoimmune polyndocrinopathy-dandidiasis-ectodermal dystrophy，APECED）

APECED 是一种单基因遗传病，由自身免疫调节剂（autoimmune regulator，AIRE）基因突变所致，大多数情况下为常染色体隐性遗传。1946 年提出 APECED 三联征，即甲状旁腺功能减退、CMC 和肾上腺功能不全，当时临床诊断 APECED 需至少满足 3 项中的 2 项。1997 年确定 *AIRE* 突变为 APECED 的病因。AIRE 于髓质胸腺上皮细胞中发现，可以使自身抗原呈递给发育的胸腺细胞，在消除自身反应性 T 细胞的过程中必不可少，而 AIRE 缺失或受损将容许自身反应性 T 细胞存活。直至 2010 年 APECED 相关 CMC 的具体病因才明确，系因产生 Th17 细胞因子 IL-22、IL-17A 和（或）IL-17F 的自身中和抗体[30]。不过后续发现并非所有患有 CMC 的 APECED 患者都能检测出自身抗体，表明有其他途径导致患者出现皮肤黏膜对真菌的易感性。直至 2021 年，有研究者提出在患者 17 型免疫反应完整的情况下，异常的 1 型免疫反应可促进 IFN-γ-STAT1 通路依赖的上皮屏障损伤，从而导致皮肤黏膜对真菌易感[31]。

1.6 Dectin/Syk/ 半胱天冬酶募集结构域蛋白（caspase recruitment domains protein，CARD)9 信号通路

Dectin-1 是巨噬细胞表达的一种模式识别受体

(pattern recognition receptor，PRR)，能结合真菌细胞壁上的β- 葡聚糖。Dectin-1 介导的信号转导可促进 IL-2、IL-23 的分泌，这二者与 Th17 的分化和免疫应答密切相关。文献[32]报道一个小家系中 3 人出现 C 型凝集素域家族 7 成员 A(Dectin-1) 纯合突变，具有 Y238X 多态性的纯合子患者出现复发性外阴阴道念珠菌和甲真菌感染。Y238X 多态性常见于部分人群且存在健康纯合子，因此 CMC 患者 Dectin-1 突变的意义尚不明晰[33]。现阶段的研究结果更倾向于 Dectin-1 的多态性会增加 CMC 的患病风险，而不是作为 CMC 独立的单基因遗传病因。

CARD9 是 Dectin-1 和 Dectin-2 下游信号通路中的衔接蛋白。*CARD9* 基因突变由常染色体隐性遗传，导致 Th17 分化和中性粒细胞对真菌的杀伤能力受损。不同于 Dectin-1 多态性，*CARD9* 基因突变患者不仅发生表浅部真菌感染，还易受侵袭性真菌感染，尤其是念珠菌性脑膜炎 (meningitis)。起初真菌可能感染表皮、甲面，之后会侵入真皮并扩散到其他组织器官，如骨骼、淋巴结及大脑等[34]。

2 治疗方法

2.1 常规治疗方案

目前公认治疗和预防 CMC 的一线用药仍是唑类抗真菌药，通过抑制真菌合成麦角甾醇从而发挥疗效，氟康唑 (fluconazole) 为典型代表，还有伊曲康唑 (itraconazole) 和泊沙康唑 (posaconazole) 等。氟康唑的推荐剂量为一日 100 ～ 200 mg，全身性感染可增加至一日 800 mg，儿童用药为一日 6 ～ 12 mg/kg。然而念珠菌对氟康唑的敏感性会随用药时间延长而降低，故需要定期分离念珠菌进行药敏试验。一项大型队列研究显示，大多数 *STAT1* GOF 突变患者需要长期接受局部或全身抗真菌治疗，其中约 39% 的长期接受抗真菌治疗的患者会出现对至少 1 种抗真菌药耐药，患者需要二、三线治疗，例如伏立康唑 (voriconazole)、棘白菌素 (acanthomycin)、特比奈芬 (terbinafine) 和两性霉素 B 脂质体 (amphotericin B liposome for injection)[7]。棘白菌素和两性霉素 B 还可用于重症或难治性 CMC 患者。前者可通过抑制细胞壁葡萄糖合成以对抗真菌，因其相对安全且与其他抗真菌药具有潜在协同作用，被认为是重症全身性念珠菌感染的一线用药。

2.2 新型治疗方案

粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF) 和巨噬细胞集落刺激因子 (Macrophage colony stimulating factor，M-CSF) 是治疗严重和侵袭性真菌感染的二线用药，可促进 Th17 的分化，同样可用于治疗 CMC。Shahar 等[35]报道 1 例 *STAT1* GOF 突变的 CMC 患者，在接受 GM-CSF 治疗后临床症状获得明显改善。但是，van de Veerdonk 等[36]报道 2 例 *STAT1* GOF 突变患者经过 4 周 GM-CSF 治疗后未达到预期疗效。此外，对具有 Dectin1 或 *CARD9* 基因缺陷的 CMC 患者，GM-CSF 可增加 Dectin 1 的表达[8]，治疗后病情明显改善[37]。可见，GM-CSF 治疗 CMC 患者仅在某些情况下可产生疗效。

此外，部分 CMC 患者还可以通过口服 Janus 激酶 (Janus kinase，JAK) 抑制剂进行治疗，例如 JAK1 和 JAK2 抑制剂鲁索替尼 (ruxolitinib)。尽管 IFN 和 IL-27(抑制 Th17 的发育) 在胞内信号转导依赖 JAK1 和 JAK2，但在实际临床治疗过程中鲁索替尼对于 Th17 分化及 IL-17 生成的促进作用仍存争议。一些学者认为治疗具有积极作用[38—39]，另一些报道则显示接受治疗的患者游离 Th17 数量无明显变化[40—41]。STAT 是 JAK 下游的底物，JAK/STAT 信号通路参与多种疾病的发病机制，JAK 抑制剂对治疗 *STAT1* GOF 或 *STAT 3* GOF 突变具有良好前景。鲁索替尼可以抑制 STAT1 对配体刺激的高反应性，引发 Th1 和滤泡 T 辅助细胞正常反应[38]，NK 细胞分化及功能部分恢复[42]。1 例 *STAT1* GOF 突变患者口服巴瑞替尼 (baricitinib) 后出现明显好转，患者 PBMCs 产生 IL-17A 的功能得到部分恢复[43]。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase，HDAC) 抑制剂是 *STAT1* GOF 突变的 CMC 患者的新型潜

在治疗手段。STAT1 乙酰化会抵消由 IFN 诱导的 STAT1 磷酸化、核易位、DNA 结合和靶基因表达。另外，HDAC 抑制剂也会乙酰化 STAT3，激活 STAT3 通路同样有利于 Th17 免疫反应。体外试验显示，HDAC 抑制剂可修复 CMC 患者分离细胞的功能，使 Th17 细胞因子生成接近正常水平[44]。选择性 HDAC 抑制剂恩替诺特（entinostat）和 RGFP966 可在体外试验中降低 *STAT1* GOF 突变患者 PBMCs 的 STAT1 磷酸化水平[45]。这些证据表明 HDAC 抑制剂有望用于临床 CMC 的治疗。

造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplant，HSCT）是现阶段惟一可彻底治愈重症或难治性 CMC 的方法。CMC 临床谱具有多样性，既包含轻度感染者也包括发展至严重联合免疫缺陷病（severe combined immune deficency，SCID）者，由于存在临床异质性，因此难以确定患者是否适合骨髓移植以及移植的最佳时机。已有报道 *STAT1* GOF 突变患者接受 HSCT 治疗后，因为感染无法控制及移植物抗宿主反应，最终死亡[46—47]。在 Leiding 等[47]的队列研究中，15 例伴重度感染的 *STAT1* GOF 突变患者，其中 5 例伴有严重的自身免疫性疾病如 IPEX 症候群，所有患者均接受 HSCT 治疗，3 年后总体存活率仅为 40%。尽管 HSCT 为治愈重症或难治性 CMC 带来希望，但在临床工作中更倾向于选择病情控制稳定、未处于病情活动期的患者进行移植，以期获得更好的预后。

3 总结与展望

CMC 是一种原发性免疫缺陷，主要与 Th17 细胞发育、分化参与的免疫反应受损相关，不同免疫机制下可能伴有广泛多样的临床表现，目前全外显子测序等基因检测手段对疾病诊断和病因分析大有裨益。随着对不同遗传病因和免疫缺陷机制的深入了解，探索更多个性化、新型靶向治疗之路仍在继续。

参考文献：

[1] Thorpe ES, Handley HE. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years[J]. Am J Dis Child, 1929, 38(2): 328-338.

[2] Chilgren RA, Quie PG, Meuwissen HJ, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis, deficiency of delayed hypersensitivity, and selective local antibody defect[J]. Lancet, 1967, 2(7518): 688-693.

[3] Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis[J]. Pediatr Infecti Dis J, 2001, 20(2): 197-206.

[4] Okada S, Puel A, Casanova JL, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity[J]. Clin Transl Immunology, 2016, 5(12): e114.

[5] Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis[J]. Hum Genet, 2020, 139(6-7): 1011-1022.

[6] Liu L, Okada S, Kong XF, *et al.* Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis[J]. J Exp Med, 2011, 208(8): 1635-1648.

[7] Depner M, FuchS S, Raabe J, *et al.* The extended clinical phenotype of 26 patients with chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutations in STAT1[J]. J Clin Immunol, 2016, 36(1): 73-84.

[8] Toubiana J, Okada S, Hiller J, *et al.* Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype[J]. Blood, 2016, 127(25): 3154-3164.

[9] Van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, *et al. STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(1): 54-61.

[10] Hartono S P, Vargas-Hernández A, Ponsford MJ, *et al.* Novel STAT1 gain-of-function mutation presenting as combined immunodeficiency[J]. J Clin Immunol, 2018, 38(7): 753-756.

[11] Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, *et al*. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(1): 232-241.

[12] Bernasconi AR, Yancoski J, Villa M, *et al.* Increased STAT1 amounts correlate with the phospho-STAT1 level in STAT1 gain-of-function defects[J]. J Clin Immunol, 2018, 38(7): 745-747.

[13] Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, *et al*. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice[J]. Int Immunol, 2020, 32(4): 259-272.

[14] Chandesris MO, Melki I, Natividad A, *et al*. Autosomal

dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey[J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(4): e1-e19.

[15] Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(5): 406-411.

[16] Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, *et al*. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2): 402-412.

[17] Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, *et al*. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients[J]. J Clin Immunol, 2015, 35(2): 189-198.

[18] Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, *et al*. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity[J]. Science, 2011, 332(6025): 65-68.

[19] Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, *et al*. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis[J]. J Exp Med, 2015, 212(5): 619-631.

[20] Lévy R, Okada S, Béziat V, *et al*. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(51): e8277-e8285.

[21] Fellmann F, AngelinI F, Wassenberg J, *et al*. IL-17 receptor a and adenosine deaminase 2 deficiency in siblings with recurrent infections and chronic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(4): 1189-1196.

[22] Kılıç M, Özcan MH, Taşkın E, *et al*. A family with interleukin-17 receptor a deficiency: a case report and review of the literature [J]. Turk J Pediatr, 2023, 65(1): 135-143.

[23] Boisson B, Wang C, Pedergnana V, *et al.* An *ACT1* mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis[J]. Immunity, 2013, 39(4): 676-686.

[24] Bhattad S, Dinakar C, Pinnamaraju H, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis in an adolescent boy due to a novel mutation in TRAF3IP2[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(6): 596-599.

[25] Nemer G, El-Hachem N, Eid E, *et al*. A novel TRAF3IP2 variant causing familial scarring alopecia with mixed features of discoid lupus erythematosus and folliculitis decalvans[J]. Clin Genet, 2020, 98(2): 116-125.

[26] Marujo F, Pelham SJ, Freixo J, *et al*. A novel *TRAF3IP2* mutation causing chronic mucocutaneous candidiasis[J]. J Clin Immunol, 2021, 41(6): 1376-1379.

[27] Blanco Lobo P, Lei WT, Pelham SJ, *et al.* Biallelic *TRAF3IP2* variants causing chronic mucocutaneous candidiasis in a child harboring a STAT1 variant[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(8): 1804-1812.

[28] Shafer S, Yao Y, Comrie W, *et al*. Two patients with chronic mucocutaneous candidiasis caused by TRAF3IP2 deficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(1): 256-261.

[29] Okada S, Markle JG, Deenick EK, *et al*. Impairment of immunity to candida and mycobacterium in humans with bi-allelic *RORC* mutations[J]. Science, 2015, 349(6248): 606-613.

[30] Puel A, Döffinger R, Natividad A, *et al*. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type Ⅰ[J]. J Exp Med, 2010, 207(2): 291-297.

[31] Break TJ, Oikonomou V, Dutzan N, *et al.* Aberrant type 1 immunity drives susceptibility to mucosal fungal infections[J]. Science, 2021, 371(6526): eaay5731.

[32] Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, *et al*. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections[J]. N Engl J Med, 2009, 361(18): 1760-1767.

[33] MARóDI L,ERDöS M.Dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections[J].N Engl J Med, 2010, 362(4): 367.

[34] Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, *et al*. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1704-1714.

[35] Shahar E, Kriboy N, Pollack S. White cell enhancement in the treatment of severe candidosis[J]. Lancet, 1995, 346(8980): 974-975.

[36] Van de Veerdonk FL, Koenen HJ, van der Velden WJ, *et al*. Immunotherapy with G-CSF in patients with chronic mucocutaneous candidiasis[J] .Immunol Lett, 2015, 167(1): 54-56.

[37] Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, *et al*. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(1): 81-84.

[38] Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, *et al*. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls

autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139 (5): 1629-1640.

[39] Mössner R, Diering N, Bader O, *et al*. Ruxolitinib induces interleukin 17 and ameliorates chronic mucocutaneous candidiasis caused by STAT1 gain-of-function mutation[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62 (7): 951-953.

[40] Bloomfield M, Kanderová V, Paračková Z, *et al*. Utility of ruxolitinib in a child with chronic mucocutaneous candidiasis caused by a novel STAT1 gain-of-function mutation[J]. J Clin Immunol, 2018, 38 (5): 589-601.

[41] Zimmerman O, Rösler B, Zerbe CS, *et al*. Risks of ruxolitinib in STAT1 gain-of-function-associated severe fungal disease[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4 (4): ofx202.

[42] Vargas-Hernández A, Mace EM, Zimmerman O, *et al*. Ruxolitinib partially reverses functional natural killer cell deficiency in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 (6): 2142-2155.

[43] Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, *et al*. Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142 (1): 328-330.

[44] Zheng J, Van de Veerdonk FL, Crossland KL, *et al*. Gain-of-function STAT1 mutations impair STAT3 activity in patients with chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) [J]. Eur J Immunol, 2015, 45 (10): 2834-2846.

[45] Rösler B, Wang X, Keating ST, *et al*. HDAC inhibitors modulate innate immune responses to micro-organisms relevant to chronic mucocutaneous candidiasis[J]. Clin Expl immunol, 2018, 194 (2): 205-219.

[46] Aldave JC, Cachay E, Núñez L, *et al*. A 1-year-old girl with a gain-of-function STAT1 mutation treated with hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Clin Immunol, 2013, 33 (8): 1273-1275.

[47] Leiding JW, Okada S, Hagin D, *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 (2): 704-717.

（编辑：沈　盈）