

刘馨遥:解码真菌耐药机制的探索者

● 本报记者 张思玮

真菌感染已成为全球公共卫生重大挑战之一。

数据表明,每年由真菌感染造成的死亡人数高达 375 万人。其中,耳念珠菌(*C. auris*)因易引起医院内暴发感染等问题被世界卫生组织(WHO)列入真菌重点病原体清单中的严重级别组。

“该菌对临床常用唑类、棘白菌素类和多烯类药物广泛耐药,可在医院内暴发流行,死亡率高达 50%。”近日,四川大学华西医院副研究员刘馨遥等首次揭示了光动力抗菌疗法(aPDT)可通过重塑多药耐药耳念珠菌的三维基因组结构,进而扰乱其线粒体能量代谢,为应对全球日益严峻的真菌耐药性问题提供了全新的理论基础和干预策略。相关研究发表于 *Redox Biology*。

“此项发现将光动力作用机制从传统氧化损伤理论提升至基因组结构调控的新维度,为耐药真菌防治提供了全新的理论依据,对推动抗真菌药物研发的新靶点挖掘与耐药防控均具有引领作用。”中国工程院院士廖万清做出上述评价。

从临床痛点中凝练科学问题

临床上,针对真菌感染的传统药物多为靶向单一通路,易加剧耐药突变。除上述提及的耳念珠菌,在我国西部地区,特殊的地理环境和复杂的人群结构使真菌感染呈现更加多样化的表现。

以 *Fonsecaea monophora* 为代表的暗色真菌,常导致慢性肉芽肿性皮肤病感染,病程迁延且治疗反应差,临床药物治疗往往疗效有限。

因此,研发作用机制新颖、适用于多种耐药和难治性真菌的新型治疗策略,已成为亟待突破的科学问题。

刘馨遥告诉《医学科学报》,光动力疗法(PDT)近年来在肿瘤和皮肤病治疗中获得广泛应用,具备非侵入性、靶向性强和耐药风险低等优势。

然而,PDT 在抗真菌领域的系统研究尚处于起步阶段。为此,刘馨遥聚焦临床耐药真菌感染的实际需求,带

领团队将竹红菌素应用于多种病原微生物的治疗研究中,包括耐药念珠菌、暗色真菌、皮肤癣菌以及痤疮丙酸杆菌等,取得初步成果。

但摆在团队面前的一大难题是:竹红菌素本身存在水溶性差、易聚集等理化缺陷,显著影响其在体内环境中的分布与生物利用度,限制了临床应用。

在查阅文献过程中,刘馨遥注意到北京航空航天大学教授刘宇宙团队在 *Nature Communications* 上发表的一项关于新型有机笼状分子的研究成果,判断该材料具有良好的水分散性和氧气富集能力,可能成为理想的光敏剂载体。

随后,双方通过邮件沟通迅速达成合作,并成功将竹红菌素改造为一种具备优异水溶性和光动力活性的有机笼状光敏剂,为后续体内外应用奠定了技术基础。

从临床痛点出发、直面耐药难题,研究团队围绕天然光敏剂、耐药真菌与多学科材料融合开展系统研究,为光动力疗法在抗真菌领域的应用提供了理论与技术支撑。

在持续研究中取得关键突破

传统观念认为,PDT 主要通过活性氧类物质诱导细胞膜破坏及氧化损伤导致真菌死亡,但这种解释未能深入细胞内部核心生物学过程,如染色质动态变化与能量代谢调控。

研究团队发现,耳念珠菌在接受 PDT 处理后出现明显的线粒体功能障碍与能量代谢异常。“这表明与耳念珠菌能量代谢相关的通路可能是 PDT 作用的重要靶点,而非简单的细胞膜结构损伤。”刘馨遥说。

为深入厘清 PDT 在真菌内部的具体作用机制,研究团队进行了系统的亚细胞定位和成像分析。实验发现,低剂量 PDT 处理下,光敏剂集中于真菌的线粒体;而当剂量升高时,除线粒体信号增强,部分菌体的核周区域亦出现清晰的荧光信号。这种剂量相关的分布模式揭示出 PDT 可能同时作用于真菌的线粒体

与核内结构。

基于上述发现,研究团队提出了一个新的假设:PDT 或通过同时扰乱线粒体功能与染色质空间构象,实现更为系统性的抗真菌效应。

为验证该假设,刘馨遥等研究人员首次构建了耳念珠菌的三维基因组图谱,并结合 Hi-C 技术、转

录组学分析与基因功能验证,系统揭示了 PDT 诱导下染色质拓扑结构的重塑过程及其对关键代谢通路的调控作用。

研究结果显示,染色质空间构象的变化可直接影响能量代谢相关基因的表达状态,为真菌生理活动带来深远影响。该研究不仅突破了传统“氧化破坏”单一模式的局限性,更将 PDT 的作用机制提升至“结构调控—功能改变”的新高度,开辟了以染色质为靶点的抗真菌治疗新方向。该理论框架也为下一代具备精准调控能力的光敏剂设计提供了明确靶标和技术路线。

谈及未来研究,刘馨遥表示,将继续拓展研究的深度与广度。一方面,探索笼状光敏剂介导的 PDT 在宿主层面是否能够激活特定免疫反应,增强抗真菌效果;另一方面,进一步解析染色质重塑的调控机制,重点聚焦于关键调控元件的变化及其对靶基因表达的影响,从而进一步夯实“结构调控—功能改变”的分子基础,为未来的临床转化提供更坚实的支持。

在科研实践中彰显责任担当

当记者问到为何对真菌这种“边缘而复杂”的病原体充满兴趣,刘馨遥不假思索地说:“是患者及家属的无助眼神。”

“医学科研人员的责任感便是推动我研究前行的力量。”刘馨遥表示,一名科研者长期坚守在科研前沿的动力,不只是“热爱”,更是“责任”。科研不只是写文章、发论文,更是为一个生命争取可能的“解药”。

当前,在科研、教学等多重任务交



刘馨遥(左二)指导团队成员做实验。受访者供图

织下,刘馨遥坦言,要兼顾家庭是极其不容易的。“尤其是作为母亲,面对孩子成长过程中一个个值得陪伴的时刻,我也常常会内疚与挣扎。实验的截止时间、项目的申报节点、学生的培养需求,每一个都不可推迟,而孩子的成长也无法重来。”

真正支撑刘馨遥坚持下去的,是家人的理解与支持。“家庭成员之间互相支持,在对方最忙碌的时候彼此补位。这种团队作战式的家庭结构,是我坚持科研事业的重要支柱。”

刘馨遥表示,科研之路靠单打独斗很难成功,而是需要整个家庭的默默托举、整个团队成员之间的相互信任与高效协作。

当前,AI 大模型正在深刻改变医学研究模式。作为一名医学科研人员,刘馨遥认为,医学与 AI 的融合应坚持“以临床需求为导向”。在抗真菌机制研究中,AI 的确能够在处理大规模组学数据时展现出强大优势,例如识别潜在的关键变量、辅助疾病分型、预测耐药趋势乃至筛选治疗靶点等。

但她也表示,AI 的推理结果仍需依赖科研人员的专业知识进行判断和甄别。毕竟 AI 无法取代人类对疾病本质的深入理解,尤其是在面对复杂的临床背景和生物学机制时更是如此。

“AI 应被视为医学科研的工具,而非主导者。医学科学家应主动学习并善用 AI 技术,不断拓展研究的边界,但更重要的是始终保持临床的敏锐性与严谨的批判性思维,确保科研结论的科学性、可解释性与临床价值。”刘馨遥说。