



念珠菌—上皮细胞互作研究进展

汪天明^{1,2,3}, 施高翔^{1,2}, 吴大强^{1,2}, 邵菁^{1,2}, 汪长中^{1,2*}

1 安徽中医药大学中西医结合学院 生命科学学院, 安徽 合肥 230012

2 安徽省中医药科学院中西医结合研究所, 安徽 合肥 230012

3 安徽医科大学药学院, 安徽 合肥 230032

汪天明, 施高翔, 吴大强, 邵菁, 汪长中. 念珠菌—上皮细胞互作研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(3): 918-931.

WANG Tianming, SHI Gaoxiang, WU Daqiang, SHAO Jing, WANG Changzhong. *Candida*-epithelial interactions[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(3): 918-931.

摘要: 念珠菌作为共生菌定植于机体黏膜表面, 一般情况下并不引起感染, 但当机体出现免疫力下降或微生态失衡等状况时, 可引发口咽念珠菌病、外阴阴道念珠菌病等黏膜感染。对于念珠菌黏膜感染的治疗, 虽然抗菌药物是不可或缺的因素, 但宿主自身的免疫力, 尤其是黏膜上皮细胞作为抵御念珠菌感染的第一道防线, 发挥着重要作用。本文将念珠菌—上皮细胞相互作用研究进展作一综述。

关键词: 念珠菌; 上皮细胞; 相互作用

资助项目: 国家自然科学基金(81774034, 81573725); 安徽省重点研究与开发计划项目(202104a07020020); 安徽省自然科学基金(1908085MH291); 安徽省教育厅重点项目(KJ2021A0590)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81774034, 81573725), the Key Research and Development Project of Anhui Province (202104a07020020), the Natural Science Foundation of Anhui Province (1908085MH291), and the Key Scientific Research Project of Anhui Provincial Department of Education (KJ2021A0590).

*Corresponding author. E-mail: ahwc63@sina.com

Received: 2022-07-15; Accepted: 2022-09-14; Published online: 2023-01-05

Candida-epithelial interactions

WANG Tianming^{1,2,3}, SHI Gaoxiang^{1,2}, WU Daqiang^{1,2}, SHAO Jing^{1,2},
WANG Changzhong^{1,2*}

1 College of Integrated Chinese and Western Medicine (College of Life Science), Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China

2 Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China

3 School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China

Abstract: *Candida* normally colonizes mucosal surfaces without causing any problems. Sometimes, it causes mucosal infections such as oropharyngeal candidiasis and vulvovaginal candidiasis in individuals with compromised immunity or microecological imbalance. For the treatment of the infections, antifungal agents are indispensable, and the host's immunity, especially mucosal epithelial cells as the first line of defense against *Candida* infection, plays an important role. In this paper, we summarize the research on the *Candida*-epithelial interactions.

Keywords: *Candida*; epithelial cells; interactions

随着肿瘤、器官移植和 AIDS 等疾病造成免疫力下降患者的日益增多,以及抗生素不当使用造成的微生态失衡人群的不断出现,包括白念珠菌(*Candida albicans*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、克柔念珠菌(*Candida krusei*)和耳念珠菌(*Candida auris*)等在内的真菌感染呈逐年上升趋势^[1-2]。其中,外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、口咽念珠菌病(oropharyngeal candidiasis, OPC)等黏膜感染尤为常见,严重时念珠菌可突破黏膜屏障进入血液,引发血液感染或深部脏器感染,导致极高的死亡率^[3]。

唑类、多烯类和棘白菌素类等药物虽然通过靶向菌体细胞壁或细胞膜的结构组分而发挥抑菌甚至杀菌作用,但仅凭药物的干预而没有机体免疫力的作用也难以完全控制感染,因此,机体免疫力实际上起着至关重要的作用。在黏膜感染时,作为固有免疫重要组成部分的黏膜

上皮细胞发挥抵御念珠菌感染的第一道防线作用^[4-5]。念珠菌对黏膜上皮感染的预后成功与否取决于两种生物学过程的相互作用,一方面,念珠菌通过黏附、侵袭、生物膜形成等过程作用于上皮细胞,另一方面,上皮细胞凭借维持完整性、分泌炎症介质、产生自噬等防御机制以克服念珠菌侵袭^[6]。

1 念珠菌对上皮细胞的作用

念珠菌通过黏附、定植、侵袭或形成生物膜等过程损伤上皮细胞,这些作用成为念珠菌引发黏膜感染的重要致病因素(表 1)。

1.1 黏附和定植

黏附(adhesion)是念珠菌定植(colonization)于黏膜组织并引起组织损伤的初始环节,也是致病过程中最关键的一步。因此,明确念珠菌黏附相关机制对预防及控制黏膜念珠菌病具有重要意义^[7]。

表 1 念珠菌对上皮细胞的作用

Table 1 The effects of *Candida* on epithelial cells

Effects	<i>Candida</i> species	Structural or molecular basis	Types of epithelial cells affected
Adhesion	<i>Candida albicans</i>	Als	Oral, vaginal epithelial cells
		Vacuole/Zcf8	Oral, intestinal epithelial cells
	<i>Candida glabrata</i>	Epa1	Human laryngeal carcinoma cell line HEp2
	<i>Candida auris</i>	EVs	Human cervical cancer cell line HeLa
Invasion	<i>Candida albicans</i>	Als, Ssa1	Oral epithelial cells
		Candidalysin	Oral, vaginal epithelial cells
		SAPs, PL, Lip	Oral epithelial cells, others
Biofilm formation	<i>Candida albicans</i>	Mrv8	Oral epithelial cells
		Not identified	Vaginal, respiratory, intestinal cells
Quorum sensing	<i>Candida albicans</i>	Farnesol, tyrosol	Oral, intestinal epithelial cells

念珠菌主要通过菌体细胞壁表面的黏附素(adhesins)与宿主上皮细胞上相应的受体结合,介导黏附与定植^[8-9]。早期研究认为,白念珠菌的 *ALAI*、*ALSI* 和 *HWPI* 基因表达产物具有黏附功能^[10]。随后,凝集素样序列(agglutinin-like sequence, Als)蛋白家族逐渐成为研究最多的白念珠菌黏附素,其中,Als3 被认为具有广泛的黏附力,对上皮细胞等多种生物体或非生物体均显示出极强的黏附性^[10-11]。白念珠菌在体外与阴道上皮细胞或口腔上皮细胞共培养,或在体内口腔、阴道腔感染时,均可观察到白念珠菌 *ALS3* 基因表达明显上调。因此,Als3 被认为是干预口腔、阴道念珠菌病的一个重要靶点^[12-14]。

Epithelial adhesion 1 (Epa1)是光滑念珠菌细胞壁表面的一种黏附素,体外实验证实,其缺失突变会造成对人喉癌上皮细胞 HEp2 黏附性下降 95%^[15]。Epa1 由 3 个结构域组成,即负责结合上皮细胞的 N 端细胞间结合区、连接细胞壁的 C 端 GPI 锚定区,以及介于两者之间的富含丝氨酸/苏氨酸的连接区。其中,链接部位结构域包含一个由 40 个氨基酸组成的串联重复区,临床来源的不同分离株在该区域的重复拷贝数具有可变性,推测这种重复拷贝的变化可能涉及蛋白质某些功能的调节。通过在酿酒

酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中以不同重复拷贝数重组表达 Epa1 进行进一步验证,最终证实,重复拷贝数的变异具有多效性,其中包括影响对人上皮细胞黏附等诸多生物学特征^[16]。研究表明,念珠菌的黏附性不仅由菌体表面的黏附素介导,胞内的某些结构或释放至胞外的某些成分也可以影响到黏附性。近期发现,耳念珠菌产生的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)与其黏附性密切相关。耳念珠菌(*C. auris*)是近年来发现的一种多耐药真菌,已在世界多地暴发,其血液感染所造成的死亡率高达 70%,被称作“超级真菌”^[17-18]。Zamith-Miranda 等从蛋白质组、脂质组学、转录组学角度对 EVs 在致病性中的作用在耳念珠菌和白念珠菌之间进行了比较,发现耳念珠菌释放的 EVs 能促进该菌对宫颈上皮细胞系 HeLa 细胞的黏附,而白念珠菌的 EVs 则不参与对这种上皮细胞的黏附作用;同时发现,两种真菌 EVs 所含有的蛋白质、脂质等组分也有显著差异^[19]。因此,EVs 被认为是耳念珠菌释放的一种重要的毒力因子,参与了包括对上皮细胞黏附性在内的致病作用^[19]。耳念珠菌经 10 次传代而产生的复制性细胞衰老(replicative aging, RA)时,相比于 0-3 次传代的菌体细胞,传代衰老的细胞表现出更强的对

氟康唑、米卡芬净、5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 等药物的耐药性,同时,伴有对 Hela 宫颈上皮细胞的黏附性的明显提高,以及黏附素 Als5 的表达显著上调^[20]。鉴于耳念珠菌的致病性与耐药性,有必要加大对其包括黏附作用在内的多种生物学特性的研究,为最终有效控制该菌的广泛传播奠定基础。

液泡(vacuole)是真菌细胞内的细胞器,在氨基酸、磷酸盐和钙的储存、蛋白周转和水解、离子稳态、pH 和渗透压调节等方面具有重要功能,现发现其与黏附性也有关联^[21-22]。Reuter-Weissenberger 等利用全基因组测序技术研究了白念珠菌转录调节蛋白 Zcf8 的功能,观察到 ZCF8 基因的缺失或过表达不仅影响液泡形态、泡内 pH 以及对尼日利亚菌素(nigericin)与布雷菲德菌素 A (brefeldin A)这两种损伤液泡功能的药物的敏感性,进一步发现,该基因通过调节液泡功能状态而抑制白念珠菌对口腔上皮细胞系 TR146、肠上皮细胞系 Caco-2 与 HT29-MTX-E12 细胞的黏附性^[23]。这项研究不仅表明了液泡及 Zcf8 在白念珠菌黏附上皮细胞过程中的重要作用,同时也给抗黏膜真菌感染提供了新的潜在靶点。

1.2 侵袭

白念珠菌是酵母—菌丝二相性真菌,由酵母相转化为菌丝相后,菌体更具有侵袭性,更有利于白念珠菌穿透黏膜组织造成感染,菌丝缺陷型突变株的毒力则大大减弱^[24-25]。白念珠菌菌丝的侵袭主要通过侵袭素、念珠菌溶素(candidalysin)和水解酶等来实现,侵袭过程涉及被上皮细胞诱导内吞(induced endocytosis)和对上皮细胞主动穿透(active penetration) 2 种机制^[26-27]。

1.2.1 侵袭素(invasins)

侵袭素是由侵袭基因编码产生的蛋白,有

利于菌体向邻近组织细胞侵袭扩散^[28]。目前已明确,白念珠菌菌丝产生两种侵袭素: Als3 和 Ssa1^[28-29]。Als3 既是黏附素,也是侵袭素。Als3 为白念珠菌菌丝与多种宿主细胞表面受体蛋白结合所必需,通过与上皮细胞上 E-钙粘蛋白结合进而诱导内吞^[30]。

另一侵袭素 Ssa1 是热休克蛋白 Hsp70 家族成员。白念珠菌 *ssa1* 缺失突变株在小鼠口咽念珠菌病(OPC)模型中的毒力明显减弱;在体外实验中, *ssa1* 缺失突变株对口腔上皮细胞系的损伤也明显减轻,与上皮细胞 E-钙粘蛋白的结合出现缺陷,而此类受体蛋白在介导宿主细胞内吞白念珠菌过程中发挥重要作用^[31]。因此,与 Als3 一样, Ssa1 也是白念珠菌侵袭宿主上皮细胞重要的毒力基础。

白念珠菌侵入口腔上皮细胞时, Als3、Ssa1 与细胞上表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合,诱导内吞作用的激活,上皮细胞微丝发生重排,导致伪足形成,吞没真菌并将其“拉入”上皮细胞内。在这过程中,芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)通过 Src 家族激酶(SFKs)磷酸化 EGFR 并诱导白念珠菌的内吞。若给予 AhR 的小分子抑制剂可以改善小鼠的 OPC,由此表明,可以通过阻断与内吞相关的信号通路来干预 OPC^[32]。

1.2.2 念珠菌溶素(candidalysin)

念珠菌溶素是白念珠菌在菌丝状态下由 *ECE1* 基因编码的能损伤宿主细胞的一种肽类毒素,是近年来发现的白念珠菌最重要的致病因子^[33]。念珠菌溶素参与了 VVC、OPC、念珠菌相关肠炎等黏膜上皮的念珠菌感染。相比于野生株, *ece1* 缺失突变株感染的 VVC 小鼠模型中,阴道腔中性粒细胞渗出与黏膜上皮损伤程度远不及野生株。进一步地,以念珠菌溶素在体外作用于阴道上皮细胞系 A431,会导致 IL-1 α 、

IL-1 β 、IL-8、G-CSF、GM-CSF 等炎症因子呈剂量依赖性的释放反应,以及引起以 LDH 产生为标志的细胞损伤,并发现这种损伤与 c-Fos 及 MAPK 信号通路的激活有关。该研究不仅显示出念珠菌溶素在 VVC 中的作用,同时也初步阐明了其可能的作用机制^[34]。现在,念珠菌溶素被认为是治疗 VVC 时的一个重要靶标,或许是因为该毒力因子发现较晚,目前尚未见有以其为靶点治疗 VVC 的药物问世。

1.2.3 水解酶

念珠菌水解酶主要包括分泌型天冬氨酸蛋白酶(secreted aspartyl proteinases, SAP)、磷脂酶(phospholipase)和脂肪酶(lipases)。研究发现, Sap9 不仅与白念珠菌菌丝形成相关,也与对上皮细胞损伤密不可分。与野生株相比, sap9 缺失突变株即使在含有诱导菌丝生成的血清条件下也表现出酵母—菌丝形态转换的缺陷。同时,该突变株还显示转录因子基因 *EFG1* 的表达显著下调。重要的发现是,与野生株相比, sap9 缺失突变株被口腔上皮细胞的内吞作用减少 70%,对细胞主动穿透作用下降 25%,细胞损伤减弱了 40%,但 Sap9 通过何种机制作用于宿主上皮细胞并引起损伤尚不清楚^[35]。此外,磷脂酶和脂肪酶也能通过侵袭对上皮细胞产生损伤^[36-37]。

1.3 形成生物膜

念珠菌的黏膜感染还与其在黏膜上皮细胞表面的生物膜形成有关^[38-39]。生物膜(biofilms)是由菌体分泌的含有蛋白、脂质、胞外 DNA 等成分的基质将菌体自身包裹于其中而形成的一种复杂的微生态结构^[40-41]。念珠菌生物膜因菌种不同而在结构上显示出较大差异,但均表现出高度耐药性、免疫逃逸以及引发慢性感染的特征^[42]。

1.3.1 念珠菌生物膜对口腔上皮细胞的影响

研究表明,OPC 与口腔黏膜表面形成的生

物膜相关^[43-44]。Costa ACBP 等报告了一种谱系特异性基因 *MRV8*,该基因编码一种四次跨膜蛋白,为白念珠菌和都柏林念珠菌所特有。*MRV8* 若缺失虽不影响白念珠菌对人口腔上皮的黏附或初始侵袭,但抑制了作为白念珠菌生物膜主要支架的菌丝的发育,同时造成生物膜基质的缺陷,进而显著减少对上皮细胞的损伤,表明 *MRV8* 在白念珠菌生物膜形成以及念珠菌-宿主相互作用中起着重要作用^[45]。

1.3.2 念珠菌生物膜对阴道上皮细胞的影响

VVC,尤其是 RVVC(复发性外阴阴道念珠菌病),也与念珠菌在阴道上皮细胞表面形成生物膜密切相关^[46-47]。Wu 等将在体外筛选出的生物膜阳性的白念珠菌参考菌株与临床分离株接种进小鼠阴道腔,用扫描电镜观察到,菌体在小鼠阴道上皮表面形成大量生物膜并进一步侵入上皮,引起中性粒细胞浸润和黏膜下微脓肿等阴道上皮局部炎症反应的组织病理学改变,而生物膜阴性的菌株(即生物膜缺陷突变株)既不能形成生物膜,也不能向阴道上皮内渗透,表明其致病性大大减弱^[48]。事实上,阴道上皮表面形成的念珠菌生物膜不仅导致对抗真菌药物的高度耐受性,同时生物膜中的持留菌(persister cells)将成为慢性复发性阴道念珠菌病的重要原因^[49]。因此,防止念珠菌在阴道形成生物膜对于治疗慢性外阴阴道念珠菌病具有积极意义。

1.3.3 念珠菌生物膜对呼吸道黏膜上皮细胞的影响

史清梅等比较了生物膜形成能力不同的白念珠菌体外诱导人气道上皮细胞损伤及作用机制^[50]。结果显示,强产膜菌株以菌丝相互交错生长,极少数酵母相细胞包裹于其中。扫描电镜观察到菌丝能够主动入侵上皮细胞;上皮细胞纤毛乙酰化的微管蛋白和角蛋白的表达量明

显减少,同时细胞增殖相关蛋白(Ki67)的表达下调,该研究表明白念珠菌生物膜可通过下调上皮细胞增殖相关蛋白的表达以抑制细胞的增殖,破坏上皮细胞完整性,从而诱导气道上皮细胞的损伤^[50]。

1.3.4 念珠菌生物膜对肠黏膜上皮细胞的影响

虽然细菌是肠道菌群的主要构成,但近年来研究表明,真菌(主要是念珠菌)也是肠道菌群的一个组成部分,一般情况下其丰度较低。但在某些条件下,尤其是在滥用广谱抗生素造成肠道菌群失调时,念珠菌可大量增殖并以生物膜方式感染肠道黏膜形成肠炎,甚至通过转位(translocation)进入血液引发系统性感染^[51]。因此,有学者建议,采用防治念珠菌生物膜形成并保护肠黏膜上皮屏障的策略以针对念珠菌引发的肠道感染^[38]。

1.4 群感效应分子对肠黏膜上皮细胞的影响

念珠菌在液相状态下生长到一定密度时,释放一种能感应菌体密度且具有多种生物学功能的活性产物——群感效应(quorum sensing, QS)分子。目前已知,白念珠菌有两种重要 QS 分子——farnesol 与 tyrosol,其中以 farnesol 研究最为深入^[52-53]。外源性 farnesol 通过影响口腔上皮细胞表达 TLR2、IL-6 以及 β 防御素 2 而抑制白念珠菌对口腔上皮的损伤^[54]。在白念珠菌感染肠道上皮细胞时, farnesol 能够通过调节细胞内 JAK/STAT3 信号通路而改善肠黏膜上皮屏障^[55]。事实上, farnesol 除了具有保护上皮细胞对抗念珠菌感染的作用外,还具有抑制白念珠菌二相性转换、影响生物膜生成、调节宿主免疫、抗肿瘤等多种生物学效应,成为对人体健康有益的产物^[56-58]。由此类推,其他病原体或许也存在像白念珠菌这样对人类既有害又有益的双重效应。

2 上皮细胞对念珠菌的反应

黏膜上皮组织构成了机体内表面的物理屏障,是固有免疫的重要组成部分。面对念珠菌的黏附、定植、侵袭、形成生物膜等作用,上皮细胞通过维持屏障完整性、分泌多种抗感染效应分子、自噬、脱落等方式做出一系列积极的防御反应(表 2)。

2.1 上皮细胞维持完整性

黏膜屏障作为固有免疫重要组成部分对于抵御念珠菌的侵袭尤为重要,其完整性的作用不言而喻。肠黏膜上皮屏障主要由肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)与紧密连接蛋白共同构成^[59]。用白念珠菌感染肠上皮细胞系 C2BBel,导致跨上皮电阻(transepithelial electric resistance, TEER)短暂升高后急剧下降, occludin, JAM-A, claudin 1、3、4, ZO-1 等连接蛋白水平显著下调,提示黏膜屏障遭到破坏。进一步转录组学分析显示, MAPK 和 NF- κ B 信号通路在肠上皮细胞对白念珠菌感染的应答过程中发挥了潜在重要作用,如果抑制 NF- κ B 活化,则会增强白念珠菌对上皮细胞的损伤。由此表明,在肠上皮细胞对白念珠菌反应时, NF- κ B 通路的激活将是一个对肠上皮细胞起保护作用的重要信号^[60]。

细胞膜损伤在上皮组织中较为常见,及时有效的细胞膜修复(plasma membrane repair, PMR)能够保证细胞存活,反之,细胞则可能死亡。PMR 由许多修复相关功能蛋白协同完成,它们分工明确且呈现出一定的时序特点。其中,转运必需内体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)是近年来研究发现的在细胞膜损伤修复中发挥关键作用的蛋白复合物,其由 ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III、Vps4-Vta1 及 ALIX 等

表 2 上皮细胞对念珠菌的反应

Table 2 The responses of epithelial cells to *Candida* challenge

Responses	Types of epithelial cells	<i>Candida</i> spp. challenged	Mechanisms of action
Maintenance of epithelial barrier integrity	Intestinal cell line C2BBel	<i>C. albicans</i>	MAPK and NF- κ B \uparrow
	Oral epithelial cells	<i>C. albicans</i>	ESCRT and exocytosis of lysosomes repair the host membrane and remove candidalysin
Mucus secretion	Vaginal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	Mucin1, mucin4 \uparrow
Production of cytokines	Oral epithelial cells	<i>C. albicans</i>	CXCL1/KC, CCL20, IL-1 α , IL-17A, TNF- α \uparrow ; activation of EphA2-EGFR signaling
		<i>C. albicans</i>	Type I interferon \uparrow
		<i>C. glabrata</i>	Type I interferon \uparrow
		<i>C. parapsilosis</i>	Type I interferon \uparrow
Production of defensins	Intestinal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	Type I interferon \uparrow
	Vaginal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	HBD-2, HBD-3 \uparrow
Autophagy	Vaginal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	Psoriasin \uparrow
	Intestinal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	ATG5, LC3-I, LC3-II, LAMP-1 \uparrow
Exfoliation	Intestinal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	LC3-II, PI3P, ATG16L1, WIPI2 \uparrow
	Vaginal epithelial cells	<i>C. albicans</i>	Not clarified

组成^[61]。白念珠菌菌丝感染口腔上皮细胞时，菌丝扩张所施加的机械力以及菌丝产生的念珠菌溶素会损伤细胞，此时，细胞动用两种关键的钙依赖性修复机制，一种是通过 Alg-2/Alix/ESCRT III 依赖性滤泡过程处理含有念珠菌溶素的受损膜区域，一种是通过溶酶体膜的外分泌插入来修复菌丝机械力诱导的细胞膜撕裂，从而在白念珠菌感染期间维持上皮细胞完整性并防止黏膜损伤^[62]。

2.2 上皮细胞分泌黏液

上皮细胞平时分泌一定量的黏液并覆盖于黏膜表面，对于润滑腔道，防止干燥与摩擦，以及隔绝病原体的侵袭尤为重要。黏液中含有大量的黏蛋白(mucin)以及多糖、脂质、核酸等成分^[63-64]。阴道黏膜炎症时，上皮细胞产生较多的黏液以缓解炎症^[65]。Mucin 是由 *MUN* 基因家族编码的一组糖蛋白，通过其凝胶状的黏附作用阻止病原体对上皮细胞的侵袭，是阴道黏

膜表面黏液中最重要屏障保护分子^[66]。

Mucin 不仅抑制白念珠菌从椭圆形酵母相向菌丝相的转换，同时还下调黏附、生物膜形成、SAPs 酶等毒力因子相关基因的表达^[67]。人阴道黏膜上皮表面表达两种 mucin，即 mucin1 与 mucin4，并受雌、孕激素的调节^[68]。Zhao 等在小鼠 VVC 模型中观察到，阴道黏膜上皮组织 mucin-1 和 mucin-4 蛋白表达均明显升高，推测可能是黏膜上皮结构损伤以及失去表层角化层保护作用之后机体的一种代偿性保护反应^[69]。事实上，mucin 除了对黏膜上皮屏障的保护作用外，还能作为某些疾病的生物标志物，对某些疾病的诊断具有参考价值^[70]。

2.3 上皮细胞分泌细胞因子

因最先接触到病原体，上皮细胞被认为是黏膜免疫中的“哨兵”。上皮细胞通过其模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular

pattern, AMP), 并经一定的信号通路激活炎症因子的释放, 同时进一步调控适应性免疫应答^[71]。

当白念珠菌侵入口腔上皮引发口咽念珠菌病(OPC)时, 口腔上皮细胞上两种受体——EphA2 (ephrin type-A receptor 2)与 EGFR 以二聚体方式识别菌体表面 β -葡聚糖, 并释放炎症因子以清除病原体。但口腔上皮细胞释放何种炎症因子(细胞因子)依赖于白念珠菌毒力因子种类以及细胞受体类型, 如, 细胞因子 CXCL1/KC 和 CCL20 的产生依赖于念珠菌溶素和 EGFR 的存在, 但不依赖于 Als3; IL-1 α 和 IL-17A 的产生也需要念珠菌溶素, 但不依赖于 Als3 和 EGFR; 而 TNF α 的产生则需要 Als1、Als3 和念珠菌溶素。上述结果表明, 在 OPC 时, 口腔上皮细胞受体 EphA2 和 EGFR 以及白念珠菌毒力因子 Als1、Als3 和念珠菌溶素之间存在复杂的相互作用^[72]。另一项研究发现, 球状 C1q 受体(globular C1q receptor, gC1qR)作为共受体(coreceptor)与 EGFR 共同作用, 促进人口腔上皮细胞最大程度地内吞白念珠菌以及分泌 IL-1 β 、IL-8、GM-CSF 等细胞因子^[73]。

干扰素(interferon, IFN)是最早发现的细胞因子, 具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能^[74]。近年来研究表明, 干扰素具有抗真菌作用^[75-76]。Pekmezovic 等运用互作转录组测序技术(dual RNA sequencing)检测人阴道上皮细胞系 A431 被白念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌和热带念珠菌感染后的I型干扰素表达水平。结果发现, 针对上述不同念珠菌的干预, 阴道上皮细胞显示出早、晚期截然不同的反应: 在感染晚期(24 h), 各种念珠菌对于阴道上皮细胞所引起的损伤作用各有区别; 但在各种念珠菌感染早期(3 h), 均可诱导阴道上皮细胞内线粒体而产生I型干扰素, 对阴道上皮细胞发挥保护作用, 显示阴道上皮细胞针对真菌感染以一种保守性

的应答作为其早期的防御机制^[77]。

2.4 上皮细胞产生抗菌肽

防御素(defensins)是生物体中存在的一组阳离子抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs), 对抵御包括念珠菌在内的病原体感染起着重要作用^[78-79]。Fusco 等构建了一个能够稳定表达编码人类 β -防御素-2 (HBD-2)和-3 (HBD-3)基因的肠上皮细胞系, 体外观察其对白念珠菌侵袭的抵抗作用。结果显示, 上述防御素的存在促进了肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达, 并增加了跨上皮电阻值(TEER), 表明防御素对保护上皮细胞免受白念珠菌侵袭具有重要作用^[80]。研究发现, 在 VVC 发生时, 源自上皮细胞的抗菌肽 psoriasin 表达升高。Psoriasin 虽不直接杀菌, 但可以结合白念珠菌表面 β -葡聚糖, 抑制菌体黏附, 促进黏膜上皮细胞因子 IL-8 产生, 通过这些机制而发挥其间接的抗念珠菌作用^[81]。

2.5 上皮细胞自噬

自噬(autophagy)是由溶酶体介导的清除细胞内受损大分子物质或衰老细胞器的过程, 在维持细胞稳态中发挥着重要作用, 同时, 参与细胞增殖、生长、功能及表型改变等多种重要的细胞生理过程的调节^[82]。研究表明, 自噬也涉及包括癌症、神经退行性疾病等在内的多种疾病的发生^[83-84]。在对感染性疾病研究中发现, 自噬能够消除入侵的病原体, 如真菌、细菌、病毒、寄生虫等, 因此, 自噬实际上构成宿主固有免疫的一个重要组成部分^[85-88]。

以白念珠菌感染人阴道上皮细胞系 VK2/E6E7, 分析自噬标记物 LC3 和 LAMP-1 表达的变化。6 h 后, LC3 和 LAMP-1 在 mRNA 和蛋白水平的表达上调; 12 h 后, 免疫荧光检测到细胞内自噬体形成, 透射电镜显示白念珠菌被“包裹”在自噬体中, 且阴道上皮细胞培养上清中细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 表达上调^[89]。进

一步地,在阴道上皮细胞中过表达野生型或突变型自噬相关基因 5 (*ATG5*),并检测白念珠菌感染时自噬和溶酶体标记基因表达的水平。结果显示,过表达突变型 *ATG5* 的阴道上皮细胞不能形成 Atg5-Atg12 复合物,而该复合物恰恰是自噬途径所必需的;另外,也不能上调细胞内 LC3-II 和 LAMP-1 的表达,表明自噬途径存在缺陷。相反,在白念珠菌感染后,过表达野生型 *ATG5* 的阴道上皮细胞显示自噬标记基因 *ATG5*、*LC3-I*、*LC3-II* 和 *LAMP-1* 水平上调,且凋亡和坏死细胞的数量显著减少。结果提示,自噬过程活跃的阴道上皮细胞能够应对白念珠菌感染,避免感染带来的损伤,而自噬缺陷的阴道上皮细胞在白念珠菌感染时容易出现凋亡和坏死^[90]。

Lapaquette 等则研究了自噬在白念珠菌感染肠上皮细胞时的作用,观察到在白念珠菌菌丝主动穿透肠上皮细胞并引起细胞膜损伤的过程中,自噬相关分子 LC3-II、PI3P、ATG16L1 和 WIPI2 被招募至菌丝侵袭的部位并参与自噬体形成,进一步证实,自噬关键蛋白 Atg5 和 Atg16L1 有助于溶酶体胞吐介导的质膜修复,并参与保护上皮细胞免受白念珠菌诱导的细胞死亡^[91-92]。该研究表明,面对白念珠菌在肠道黏膜引发的感染,肠上皮细胞可以自噬的方式来维持自身的稳态免于细胞受损。

2.6 上皮细胞脱落

上皮细胞脱落(exfoliation)是一种正常生理现象,对于防止病原微生物定植具有重要意义^[93]。研究发现,奈瑟淋球菌感染小鼠阴道时,该菌能抑制阴道上皮细胞的脱落,从而促进菌体在阴道上皮表面的定植。深入研究发现,奈瑟淋球菌的这种作用与其产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)密切相关。NO 的产生触发了阴道上皮细胞内 cGMP-PKG 信号通路与 CD105 分子的表达,进而阻止细胞的脱落,若将该信号进

行阻断,则能恢复上皮细胞的脱落以及减少菌体在上皮细胞表面的定植。因此,该信号通路被认为是治疗奈瑟淋球菌感染阴道所致淋病的一个重要靶标^[94]。受该研究的启发,我们自然容易联想到,同样是阴道的病原菌感染,念珠菌感染阴道时是否也会出现类似于奈瑟淋球菌那样的抑制阴道上皮细胞脱落的现象?如果也存在类似影响的话,那么,这种影响的机制又是什么?是否也可以成为干预 VVC 的一个靶标?这些问题尚有待学者们进一步深入研究。

3 结语

如上所述,念珠菌对黏膜的感染取决于菌体与黏膜上皮细胞之间复杂的相互作用的结果。一方面,念珠菌凭借其一系列毒力因子损伤上皮细胞,但同时,宿主会本能性调动包括上皮细胞自身在内的一系列先天防御机制以克服念珠菌感染。就感染结局而言,如果感染只是停留在黏膜表面,对宿主的影响一般比较局限,但当念珠菌一旦突破黏膜上皮屏障,就可能通过血液循环转位至其他器官,引发血液感染或深部器官感染,给宿主带来严重损伤,甚至是致命性后果。因此,充分了解念珠菌致病性,积极探索黏膜免疫识别与防御机制具有重要意义。近年来兴起的类器官培养技术使得能够在体外构建源自干细胞的上皮细胞类器官(epithelial organoids),可以运用该项技术模拟体内上皮细胞生长,避免体内复杂因素的影响,以便更深入研究上皮细胞与念珠菌的互作机制^[95]。

在治疗上,现有抗真菌感染的药物,如氟康唑、两性霉素 B、棘白菌素等,无一不是针对菌体本身,从念珠菌—上皮细胞互作的角度来看,这些药物都是单向作用的,即只是一味地靶向菌体,而没有考虑或顾及到对宿主的免疫调控作用。大量研究表明,中药直接抗真菌

作用虽不及上述西药,但其多成分、多靶点、综合调节(尤其是免疫调节)的作用特点决定了其在抗真菌黏膜感染性疾病过程中能通过调节宿主免疫力,包括对黏膜免疫的调节,而发挥重要作用。如课题组近年来的研究证明,在治疗 VVC 这种阴道黏膜真菌感染性疾病时,中药在一定程度抗真菌的同时,还能够促进阴道黏膜上皮屏障损伤的修复,减少“无能”中性粒细胞向阴道腔的渗入,以及抑制炎症因子对阴道黏膜的炎性损伤,做到多管齐下,最终达成对 VVC 的成功治疗^[69]。另外,在体外实验中发现,中药有效成分小檗碱对于白念珠菌与阴道上皮细胞的黏附过程有明显抑制作用,这也为将来有可能将其开发为基于黏附抑制作用而治疗 VVC 的药物奠定了基础^[96]。因此,在念珠菌的黏膜感染时,从念珠菌—上皮细胞互作的角度考虑,在治疗的策略上,既可以干预菌体,也可以调控宿主黏膜免疫而发挥“殊途同归”的功效。

参考文献

- [1] MCCARTY TP, WHITE CM, PAPPAS PG. Candidemia and invasive candidiasis[J]. Infectious Disease Clinics of North America, 2021, 35(2): 389-413.
- [2] LOGAN C, MARTIN-LOECHES I, BICANIC T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions[J]. Intensive Care Medicine, 2020, 46(11): 2001-2014.
- [3] PAPPAS PG, LIONAKIS MS, ARENDRUP MC, OSTROSKY-ZEICHNER L, KULLBERG BJ. Invasive candidiasis[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2018, 4: 18026.
- [4] VERMA A, GAFFEN SL, SWIDERGALL M. Innate immunity to mucosal *Candida* infections[J]. Journal of Fungi: Basel, Switzerland, 2017, 3(4): 60.
- [5] CONTI HR, GAFFEN SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis[J]. Microbes and Infection, 2010, 12(7): 518-527.
- [6] PELLON A, SADEGHI NASAB SD, MOYES DL. New insights in *Candida albicans* innate immunity at the mucosa: toxins, epithelium, metabolism, and beyond[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 81.
- [7] 邱熙然, 陈思敏, 侯炜彤, 张玉, 郭诗雨, 姜远英, 安毛毛. 白念珠菌侵袭宿主毒力因子研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2020, 15(3): 183-188.
- [8] QIU XR, CHEN SM, HOU WT, ZHANG Y, GUO SY, JIANG YY, AN MM. Research progress on virulence factors of *Candida albicans* invading host[J]. Chinese Journal of Mycology, 2020, 15(3): 183-188 (in Chinese).
- [9] MARTIN H, KAVANAGH K, VELASCO-TORRIJOS T. Targeting adhesion in fungal pathogen *Candida albicans*[J]. Future Medicinal Chemistry, 2021, 13(3): 313-334.
- [10] GARCIA-RUBIO R, de OLIVEIRA HC, RIVERA J, TREVIJANO-CONTADOR N. The fungal cell wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* species[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 10: 2993.
- [11] SUNDSTROM P. Adhesins in *Candida albicans*[J]. Current Opinion in Microbiology, 1999, 2(4): 353-357.
- [12] ERNESTO C, HOYER LOIS L. The *Candida albicans* agglutinin-like sequence family of adhesins: functional insights gained from structural analysis[J]. Future Microbiology, 2015, 10(10): 1635-548.
- [13] KARKOWSKA-KULETA J, WRONOWSKA E, SATALA D, ZAWROTNIAK M, BRAS G, KOZIK A, NOBBS AH, RAPALA-KOZIK M. Als3-mediated attachment of enolase on the surface of *Candida albicans* cells regulates their interactions with host proteins[J]. Cellular Microbiology, 2021, 23(4): e13297.
- [14] GAO Y, LIANG GZ, WANG Q, SHE XD, SHI DM, SHEN YN, SU XH, WANG X, WANG WM, LI DM, LIU W. Different host immunological response to *C. albicans* by human oral and vaginal epithelial cells[J]. Mycopathologia, 2019, 184(1): 1-12.
- [15] PHAN QT, MYERS CL, FU Y, SHEPPARD DC, YEAMAN MR, WELCH WH, IBRAHIM AS, EDWARDS JE JR, FILLER SG. Als3 is a *Candida albicans* invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells[J]. PLoS Biology, 2007, 5(3): e64.
- [16] CORMACK BP, GHORI N, FALKOW S. An adhesin of the yeast pathogen *Candida glabrata* mediating adherence to human epithelial cells[J]. Science, 1999, 285(5427): 578-582.
- [17] RAPOSO CJ, MCELROY KA, FUCHS SM. The Epithelial adhesin 1 tandem repeat region mediates protein display through multiple mechanisms[J]. FEMS Yeast Research, 2020, 20(3): foaa018.
- [18] DU H, BING J, HU TR, ENNIS CL, NOBILE CJ, HUANG GH. *Candida auris*: epidemiology, biology,

- antifungal resistance, and virulence[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(10): e1008921.
- [18] RHODES J, FISHER MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2019, 52: 84-89.
- [19] ZAMITH-MIRANDA D, HEYMAN HM, COUVILLION SP, CORDERO RJB, RODRIGUES ML, NIMRICHTER L, CASADEVALL A, AMATUZZI RF, ALVES LR, NAKAYASU ES, NOSANCHUK JD. Comparative molecular and immunoregulatory analysis of extracellular vesicles from *Candida albicans* and *Candida auris*[J]. *mSystems*, 2021, 6(4): e0082221.
- [20] BHATTACHARYA S, HOLOWKA T, ORNER EP, FRIES BC. Gene duplication associated with increased fluconazole tolerance in *Candida auris* cells of advanced generational age[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 5052.
- [21] VESES V, RICHARDS A, GOW NA. Vacuoles and fungal biology[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2008, 11(6): 503-510.
- [22] HARTLEY S, KLIONSKY DJ. Found art: the yeast vacuole[J]. *Autophagy*, 2019, 15(9): 1638-1644.
- [23] REUTER-WEISSENBERGER P, MEIR J, PÉREZ JC. A fungal transcription regulator of vacuolar function modulates *Candida albicans* interactions with host epithelial cells[J]. *mBio*, 2021, 12(6): e0302021.
- [24] WHITEWAY M, BACHEWICH C. Morphogenesis in *Candida albicans*[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2007, 61: 529-553.
- [25] IRACANE E, VEGA-ESTÉVEZ S, BUSCAINO A. On and off: epigenetic regulation of *C. albicans* morphological switches[J]. *Pathogens: Basel, Switzerland*, 2021, 10(11): 1463.
- [26] WÄCHTLER B, CITIULO F, JABLONOWSKI N, FÖRSTER S, DALLE F, SCHALLER M, WILSON D, HUBE B. *Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36952.
- [27] SHEPPARD DC, FILLER SG. Host cell invasion by medically important fungi[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 5(1): a019687.
- [28] LIU YP, FILLER SG. *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin[J]. *Eukaryotic Cell*, 2011, 10(2): 168-173.
- [29] SUN JN, SOLIS NV, PHAN QT, BAJWA JS, KASHLEVA H, THOMPSON A, LIU YP, DONGARI-BAGTZOGLU A, EDGERTON M, FILLER SG. Host cell invasion and virulence mediated by *Candida albicans* Ssa1[J]. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(11): e1001181.
- [30] FAN Y, HE H, DONG Y, PAN HB. Hyphae-specific genes *HGC1*, *ALS3*, *HWP1*, and *ECE1* and relevant signaling pathways in *Candida albicans*[J]. *Mycopathologia*, 2013, 176(5): 329-335.
- [31] HAN Q, WANG N, YAO GY, MU CH, WANG Y, SANG JL. Blocking β -1,6-glucan synthesis by deleting *KRE6* and *SKN1* attenuates the virulence of *Candida albicans*[J]. *Molecular Microbiology*, 2019, 111(3): 604-620.
- [32] SOLIS NV, SWIDERGALL M, BRUNO VM, GAFFEN SL, FILLER SG. The aryl hydrocarbon receptor governs epithelial cell invasion during oropharyngeal candidiasis[J]. *mBio*, 2017, 8(2): e00025-e00017.
- [33] MOYES DL, WILSON D, RICHARDSON JP, MOGAVERO S, TANG SX, WERNECKE J, HÖFS S, GRATACAP RL, ROBBINS J, RUNGLALL M, MURCIANO C, BLAGOJEVIC M, THAVARAJ S, FÖRSTER TM, HEBECKER B, KASPER L, VIZCAY G, IANCU SI, KICHIK N, HÄDER A, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection[J]. *Nature*, 2016, 532(7597): 64-68.
- [34] RICHARDSON JP, WILLEMS HME, MOYES DL, SHOAIE S, BARKER KS, TAN SL, PALMER GE, HUBE B, NAGLIK JR, PETERS BM. Candidalysin drives epithelial signaling, neutrophil recruitment, and immunopathology at the vaginal mucosa[J]. *Infection and Immunity*, 2018, 86(2): e00645-e00617.
- [35] YANG HP, TSANG PCS, POW EHN, LAM OLT, TSANG PWK. Potential role of *Candida albicans* secreted aspartic protease 9 in serum induced-hyphal formation and interaction with oral epithelial cells[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 139: 103896.
- [36] JAYATILAKE JAMS, SAMARANAYAKE YH, SAMARANAYAKE LP. An ultrastructural and a cytochemical study of candidal invasion of reconstituted human oral epithelium[J]. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2005, 34(4): 240-246.
- [37] GÁCSEER A, TROFA D, SCHÄFER W, NOSANCHUK JD. Targeted gene deletion in *Candida parapsilosis* demonstrates the role of secreted lipase in virulence[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(10): 3049-3058.
- [38] PENG ZY, TANG JG. Intestinal infection of *Candida albicans*: preventing the formation of biofilm by *C. albicans* and protecting the intestinal epithelial barrier[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 12: 783010.

- [39] NEGRI M, SILVA S, BREDA D, HENRIQUES M, AZEREDO J, OLIVEIRA R. *Candida tropicalis* biofilms: effect on urinary epithelial cells[J]. Microbial Pathogenesis, 2012, 53(2): 95-99.
- [40] RABIN N, ZHENG Y, OPOKU-TEMENG C, DU YX, BONSU E, SINTIM HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents[J]. Future Medicinal Chemistry, 2015, 7(4): 493-512.
- [41] DEL POZO JL. Biofilm-related disease[J]. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2018, 16(1): 51-65.
- [42] PEREIRA R, DOS SANTOS FONTENELLE RO, de BRITO EHS, de MORAIS SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance[J]. Journal of Applied Microbiology, 2021, 131(1): 11-22.
- [43] VILA TVM, CHATURVEDI AK, ROZENTAL S, LOPEZ-RIBOT JL. *In vitro* activity of miltefosine against *Candida albicans* under planktonic and biofilm growth conditions and *in vivo* efficacy in a murine model of oral candidiasis[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 59(12): 7611-7620.
- [44] PURI S, KUMAR R, CHADHA S, TATI S, CONTI HR, HUBE B, CULLEN PJ, EDGERTON M. Secreted aspartic protease cleavage of *Candida albicans* Msb2 activates Cdk1 MAPK signaling affecting biofilm formation and oropharyngeal candidiasis[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e46020.
- [45] COSTA ACBP, BACK-BRITO GN, MAYER FL, HUBE B, WILSON D. *Candida albicans* Mrv8, is involved in epithelial damage and biofilm formation[J]. FEMS Yeast Research, 2020, 20(5): foaa033.
- [46] RODRÍGUEZ-CERDEIRA C, MARTÍNEZ-HERRERA E, CARNERO-GREGORIO M, LÓPEZ-BARCENAS A, FABBROCINI G, FIDA M, EL-SAMAHY M, GONZÁLEZ-CESPÓN JL. Pathogenesis and clinical relevance of *Candida* biofilms in vulvovaginal candidiasis[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 544480.
- [47] RODRÍGUEZ-CERDEIRA C, GREGORIO MC, MOLARES-VILA A, LÓPEZ-BARCENAS A, FABBROCINI G, BARDHI B, SINANI A, SÁNCHEZ-BLANCO E, ARENAS-GUZMÁN R, HERNANDEZ-CASTRO R. Biofilms and vulvovaginal candidiasis[J]. Colloids and Surfaces B, Biointerfaces, 2019, 174: 110-125.
- [48] WU XQ, ZHANG SS, LI HY, SHEN LE, DONG CL, SUN Y, CHEN HL, XU BY, ZHUANG WY, DEIGHTON M, QU YUE. Biofilm formation of *Candida albicans* facilitates fungal infiltration and persister cell formation in vaginal candidiasis[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 1117.
- [49] WU XQ, ZHANG SS, XU XX, SHEN LE, XU BY, QU WZ, ZHUANG WY, LOCOCK K, DEIGHTON M, QU Y. RAFT-derived polymethacrylates as a superior treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis by targeting biotic biofilms and persister cells[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 2592.
- [50] 史清梅, 杨丹丹, 孟繁君, 杨晓燕, 王利新. 白色念珠菌感染诱导人气道上皮细胞的损伤机制[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(25): 1924-1930.
- SHI QM, YANG DD, MENG FJ, YANG XY, WANG LX. Mechanism of human airway epithelial cell injury induced by *Candida albicans* infection[J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(25): 1924-1930 (in Chinese).
- [51] WU CR, YIN X, CUI YH, XU D, WANG ZT, ZHOU ZY, YANG CH, TANG JG. Investigation of the potential mechanism of farnesol in protecting the intestinal epithelium barrier from invasion by *Candida albicans* via untargeted metabolomics[J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(1): 484-494.
- [52] RODRIGUES CF, ČERNÁKOVÁ L. Farnesol and tyrosol: secondary metabolites with a crucial quorum-sensing role in *Candida* biofilm development[J]. Genes, 2020, 11(4): 444.
- [53] PADDER SA, PRASAD R, SHAH AH. Quorum sensing: a less known mode of communication among fungi[J]. Microbiological Research, 2018, 210: 51-58.
- [54] DÉCANIS N, SAVIGNAC K, ROUABHIA M. Farnesol promotes epithelial cell defense against *Candida albicans* through Toll-like receptor 2 expression, interleukin-6 and human β -defensin 2 production[J]. Cytokine, 2009, 45(2): 132-140.
- [55] FANG YX, WU CR, WANG QY, TANG JG. Farnesol contributes to intestinal epithelial barrier function by enhancing tight junctions via the JAK/STAT3 signaling pathway in differentiated Caco-2 cells[J]. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2019, 51(6): 403-412.
- [56] DIŽOVÁ S, BUJDÁKOVÁ H. Properties and role of the quorum sensing molecule farnesol in relation to the yeast *Candida albicans*[J]. Die Pharmazie, 2017, 72(6): 307-312.
- [57] POLKE M, LEONHARDT I, KURZAI O, JACOBSEN ID. Farnesol signalling in *Candida albicans*-more than just communication[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2018, 44(2): 230-243.
- [58] SCHEPER MA, SHIRTLIFF ME, MEILLER TF, PETERS BM, JABRA-RIZK MA. Farnesol, a fungal

- quorum-sensing molecule triggers apoptosis in human oral squamous carcinoma cells[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(9): 954-963.
- [59] SUZUKI T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: the role of tight junctions[J]. *Animal Science Journal=Nihon Chikusan Gakkaiho*, 2020, 91(1): e13357.
- [60] BÖHRINGER M, POHLERS S, SCHULZE S, ALBRECHT-ECKARDT D, PIEGSA J, WEBER M, MARTIN R, HÜNNIGER K, LINDE J, GUTHKE R, KURZAI OLIVER. *Candida albicans* infection leads to barrier breakdown and a MAPK/NF- κ B mediated stress response in the intestinal epithelial cell line C2BBel[J]. *Cellular Microbiology*, 2016, 18(7): 889-904.
- [61] 赵莎莎, 石丽君, 吴迎. ESCRT 复合体在细胞质膜损伤修复中的功能[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(3): 503-513.
- ZHAO SS, SHI LJ, WU Y. The function of ESCRT complex in plasma membrane repair[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2022, 49(3): 503-513 (in Chinese).
- [62] WESTMAN J, PLUMB J, LICHT A, YANG M, ALLERT S, NAGLIK JR, HUBE B, GRINSTEIN S, MAXSON ME. Calcium-dependent ESCRT recruitment and lysosome exocytosis maintain epithelial integrity during *Candida albicans* invasion[J]. *Cell Reports*, 2022, 38(1): 110187.
- [63] HANSSON GC. Mucins and the microbiome[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2020, 89: 769-793.
- [64] OUWERKERK JP, de VOS WM, BELZER C. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface[J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2013, 27(1): 25-38.
- [65] MALL AS, HABTE H, MTHEMBU Y, PEACOCKE J, de BEER C. Mucus and Mucins: do they have a role in the inhibition of the human immunodeficiency virus?[J]. *Virology Journal*, 2017, 14(1): 1-14.
- [66] LINDEN SK, SUTTON P, KARLSSON NG, KOROLIK V, MCGUCKIN MA. Mucins in the mucosal barrier to infection[J]. *Mucosal Immunology*, 2008, 1(3): 183-197.
- [67] KAVANAUGH NL, ZHANG AQ, NOBILE CJ, JOHNSON AD, RIBBECK K. Mucins suppress virulence traits of *Candida albicans*[J]. *mBio*, 2014, 5(6): e01911.
- [68] GIPSON IK, HO SB, SPURR-MICHAUD SJ, TISDALE AS, ZHAN Q, TORLAKOVIC E, PUDNEY J, ANDERSON DJ, TORIBARA NW, HILL JA 3rd. Mucin genes expressed by human female reproductive tract epithelia[J]. *Biology of Reproduction*, 1997, 56(4): 999-1011.
- [69] 赵婷, 王亚东, 章康, 张梦翔, 段强军, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 白头翁汤正丁醇提取物对外阴阴道念珠菌病小鼠阴道黏膜上皮屏障的影响[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20): 4991-4996.
- ZHAO T, WANG YD, ZHANG K, ZHANG MX, DUAN QJ, WANG TM, SHAO J, WANG CZ. Effect of butyl alcohol extract of Baitouweng Decoction on epithelial barrier of vaginal mucosa in mice with vulvovaginal candidiasis[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(20): 4991-4996 (in Chinese).
- [70] JONCKHEERE N, VINCENT A, NEVE B, van SEUNINGEN I. Mucin expression, epigenetic regulation and patient survival: a toolkit of prognostic biomarkers in epithelial cancers[J]. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer*, 2021, 1876(1): 188538.
- [71] PATEL NN, KOHANSKI MA, MAINA IW, WORKMAN AD, HERBERT DR, COHEN NA. Sentinels at the wall: epithelial-derived cytokines serve as triggers of upper airway type 2 inflammation[J]. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2019, 9(1): 93-99.
- [72] SWIDERGALL M, SOLIS NV, MILLET N, HUANG MY, LIN JF, PHAN QT, LAZARUS MD, WANG ZP, YEAMAN MR, MITCHELL AP, FILLER SG. Activation of EphA2-EGFR signaling in oral epithelial cells by *Candida albicans* virulence factors[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(1): e1009221.
- [73] PHAN QT, LIN JF, SOLIS NV, ENG M, SWIDERGALL M, WANG F, LI S, GAFFEN SL, CHOU TF, FILLER SG. The globular C1q receptor is required for epidermal growth factor receptor signaling during *Candida albicans* infection[J]. *mBio*, 2021, 12(6): e0271621.
- [74] NEGISHI H, TANIGUCHI T, YANAI H. The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(11): a028423.
- [75] PAPON N, NAGLIK JR. *Candida* vaginitis: the importance of mitochondria and type I interferon signalling[J]. *Mucosal Immunology*, 2021, 14(5): 975-977.
- [76] SALGADO RC, FONSECA DLM, MARQUES AHC, da SILVA NAPOLEAO SM, FRANÇA TT, AKASHI KT, de SOUZA PRADO CA, BAIOCCHI GC, PLAÇA DR, JANSEN-MARQUES G, FILGUEIRAS IS, DE VITO R, FREIRE PP, DE MIRANDA GC, CAMARA NOS, CALICH VLG, OCHS HD, SCHIMKE LF,

- JURISICA I, CONDINO-NETO A, et al. The network interplay of interferon and Toll-like receptor signaling pathways in the anti-*Candida* immune response[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 20281.
- [77] PEKMEZOVIC M, HOVHANNISYAN H, GRESNIGT MS, IRACANE E, OLIVEIRA-PACHECO J, SISCAR-LEWIN S, SEEMANN E, QUALMANN B, KALKREUTER T, MÜLLER S, KAMRADT T, MOGAVERO S, BRUNKE S, BUTLER G, GABALDÓN T, HUBE B. *Candida* pathogens induce protective mitochondria-associated type I interferon signalling and a damage-driven response in vaginal epithelial cells[J]. Nature Microbiology, 2021, 6(5): 643-657.
- [78] POLESELLO V, SEGAT L, CROVELLA S, ZUPIN L. *Candida* infections and human defensins[J]. Protein and Peptide Letters, 2017, 24(8): 747-756.
- [79] INTHANACHAI T, THAMMAHONG A, EDWARDS SW, VIRAKUL S, KIATSURAYANON C, CHIEWCHENGCHOL D. The inhibitory effect of human beta-defensin-3 on *Candida glabrata* isolated from patients with candidiasis[J]. Immunological Investigations, 2021, 50(1): 80-91.
- [80] FUSCO A, SAVIO V, DONNIACUO M, PERFETTO B, DONNARUMMA G. Antimicrobial peptides human beta-defensin-2 and-3 protect the gut during *Candida albicans* infections enhancing the intestinal barrier integrity: *in vitro* study[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 666900.
- [81] BRAUNER A, ALVENDAL C, CHROMEK M, STOPSACK KH, EHRSTRÖM S, SCHRÖDER JM, BOHM-STARKE N. Psoriasin, a novel anti-*Candida albicans* adhesin[J]. Journal of Molecular Medicine, 2018, 96(6): 537-545.
- [82] GLICK D, BARTH S, MACLEOD KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. The Journal of Pathology, 2010, 221(1): 3-12.
- [83] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. Cell, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [84] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [85] XIAO YC, CAI W. Autophagy and bacterial infection[A]//Autophagy: Biology and Diseases[M]. Singapore: Springer Singapore, 2020: 413-423.
- [86] CHOI Y, BOWMAN JW, JUNG JU. Autophagy during viral infection-a double-edged sword[J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(6): 341-354.
- [87] VERAS PST, de MENEZES JPB, DIAS BRS. Deciphering the role played by autophagy in *Leishmania* infection[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2523.
- [88] LI CY, LI C, LIN J, ZHAO GQ, XU Q, JIANG N, WANG Q, PENG XD, ZHU GQ, JIANG JQ. The role of autophagy in the innate immune response to fungal keratitis caused by *Aspergillus fumigatus* infection[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2020, 61(2): 25.
- [89] SHROFF A, SEQUEIRA R, REDDY KVR. Human vaginal epithelial cells augment autophagy marker genes in response to *Candida albicans* infection[J]. American Journal of Reproductive Immunology: New York, N Y: 1989, 2017, 77(4): 10.1111/aji.12639.
- [90] SHROFF A, REDDY KVR. Autophagy gene *ATG5* knockdown upregulates apoptotic cell death during *Candida albicans* infection in human vaginal epithelial cells[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2018, 80(6): e13056.
- [91] LAPAQUETTE P, DUCREUX A, BASMACIYAN L, PARADIS T, BON F, BATAILLE A, WINCKLER P, HUBE B, D'ENFERT C, ESCLATINE A, DUBUS E, BRINGER MA, MOREL E, DALLE F. Membrane protective role of autophagic machinery during infection of epithelial cells by *Candida albicans*[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2004798.
- [92] LAPAQUETTE P, DUCREUX A, MOREL E, DALLE F. You shall not pass! Protective role of autophagic machinery in response to plasma membrane damage triggered by *Candida albicans* invasion[J]. Autophagy, 2022, 20: 1-2.
- [93] VEREECKE L, BEYAERT R, van LOO G. Enterocyte death and intestinal barrier maintenance in homeostasis and disease[J]. Trends in Molecular Medicine, 2011, 17(10): 584-593.
- [94] MUENZNER P, HAUCK CR. *Neisseria gonorrhoeae* blocks epithelial exfoliation by nitric-oxide-mediated metabolic cross talk to promote colonization in mice[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(5): 793-808.e5.
- [95] ALI A, SYED SM, JAMALUDDIN MFB, COLINO-SANGUINO Y, GALLEGU-ORTEGA D, TANWAR PS. Cell lineage tracing identifies hormone-regulated and wnt-responsive vaginal epithelial stem cells[J]. Cell Reports, 2020, 30(5): 1463-1477.e7.
- [96] ZHAO T, ZHANG K, SHI GX, MA KL, WANG BF, SHAO J, WANG TM, WANG CZ. Berberine inhibits the adhesion of *Candida albicans* to vaginal epithelial cells[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 814883.