

白假丝酵母与口腔常见细菌相互作用的进展研究

胡垚 程磊 郭强 任彪

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心

四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 成都 610041

[摘要] 白假丝酵母是人体正常的共生菌群，在健康成人口腔中，白假丝酵母的检出率为30%~50%。同时白假丝酵母也是一种机会致病菌，常可造成人体皮肤、黏膜、血液系统等部位的感染。在其感染过程中，常伴有与不同细菌的混合感染。在口腔中，白假丝酵母可与多种细菌一起参与龋病、义齿性口炎、黏膜感染等疾病的的发生与发展。本文对白假丝酵母与口腔常见细菌的相互作用以及其可能机制进行综述，以为临床对口腔常见疾病的诊断、预防、治疗等提供新思路。

[关键词] 白假丝酵母；口腔疾病；相互作用

[中图分类号] R 37 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019081



开放科学（资源服务）

标识码（OSID）

Research progress on cross-kingdom interactions between *Candida albicans* and common oral bacteria Hu Yao, Cheng Lei, Guo Qiang, Ren Biao. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81870778).

[Abstract] *Candida albicans* is one of the most prevalent commensal species of human microbiota, which can be detected in the oral cavity of 30%-50% healthy adults. However, it is also an opportunistic pathogen that can cause severe skin, mucosal or bloodstream infections. The impact of *C. albicans* typically depends on its interaction with bacteria. For example, together with other bacteria, *C. albicans* can participate in the development of caries, denture stomatitis and mucosal infections. Therefore, in this review, the interactions between *C. albicans* and common oral bacteria and the possible mechanisms are summarised, thereby providing novel ideas on the clinical prevention and treatment of common oral diseases.

[Key words] *Candida albicans*; oral diseases; cross-kingdom interaction

白假丝酵母是人体正常的共生菌群，可寄生在人体的皮肤、口腔、肠道以及阴道黏膜等部位。在健康成人的口腔中，白假丝酵母的检出率为30%~50%，而在婴幼儿口腔中其检出率则可高达45%~65%^[1]。白假丝酵母同时也是一种机会致病菌，可造成人体皮肤、黏膜、血液等部位的感染，在其感染过程中常伴有与不同细菌的混合感染。在口腔中，白假丝酵母可与多种细菌一起参

与龋病、黏膜感染等疾病的的发生与发展^[1-5]。本文就口腔中白假丝酵母与常见细菌间的相互作用及其可能机制的研究进展进行综述。

1 白假丝酵母与链球菌属

链球菌属为口腔最常见的微生物之一，常与白假丝酵母相互作用共同影响口腔、皮肤、黏膜或血液系统等部位的疾病进展。在口腔中，白假丝酵母与变异链球菌、戈登链球菌以及口链球菌等通过物理黏附、化学信号传导以及代谢产物等方式相互作用共同影响龋病、黏膜感染等疾病的的发生与发展^[6-8]。

[收稿日期] 2019-02-20; [修回日期] 2019-07-06

[基金项目] 国家自然科学基金(81870778)

[作者简介] 胡垚，硕士，Email: 412456830@qq.com

[通信作者] 任彪，教授，博士，Email: renbiao@scu.edu.cn

1.1 白假丝酵母与变异链球菌

变异链球菌是一种革兰阳性球菌，是最主要的致龋菌之一，其通过自身具有的产酸、耐酸、产糖以及对牙齿的黏附能力能够直接或间接地使牙齿脱矿，进而导致牙面的破坏。近年来的研究^[7-8]表明，白假丝酵母可与变异链球菌相互作用影响龋病的发展。

一些体外研究^[8-10]已证实了白假丝酵母与变异链球菌的双菌种生物膜对牙面具有更高的黏附力。变异链球菌可产生黏附于白假丝酵母胞壁的葡聚糖，而白假丝酵母则能以此为变异链球菌提供黏附位点。此外，有研究认为变异链球菌抗原I/II能调节白假丝酵母在变异链球菌中的定植以及双菌种生物膜的产酸量，这可能是两者新的黏附方式。扫描电子显微镜观察也证实了变异链球菌对白假丝酵母菌丝的高亲和力以及两者的双菌种生物膜对牙面的高黏附力。

除去上述物理黏附之外，白假丝酵母与变异链球菌亦可通过化学信号的传导相互影响进而影响疾病进展。变异链球菌可产生一种名为感受态刺激因子的小分子肽，在生物膜形成的初期抑制白假丝酵母菌丝的形成^[8]。而另一种变异链球菌产生的胞外酶，即葡萄糖基转移酶（glucosyltransferase, Gtf）B，则可增加白假丝酵母与菌丝形成及生物膜形成相关基因（如HWP1、ALS1以及ALS3等）的表达。此外，GtfB与白假丝酵母细胞壁的甘露聚糖结合能促进细胞外基质的产生，调节细菌-真菌的相互作用^[11-15]。

对白假丝酵母与变异链球菌的代谢研究^[9,16]表明，白假丝酵母可代谢变异链球菌产生的乳酸并产生氨，使两者双菌种生物膜的pH值高于变异链球菌的单菌种生物膜，因而创造了一个龋风险更低的环境。

如上所述，虽大部分学者认为白假丝酵母与变异链球菌相互作用可促进龋病进程，但仍有少部分学者持相反的意见。对大鼠的实验研究^[17-18]发现，白假丝酵母与变异链球菌的双菌种生物膜可导致更多数量的严重龋损，而另有线虫模型的体内研究表明变异链球菌可产生抑制白假丝酵母生物膜形成、菌丝形成以及其毒力的代谢产物，从而减轻线虫的感染。这些现象是否是由双菌种生物膜在影响龋病发展或全身感染时存在不同的相互作用机制引起，仍需要对两者相互作用更深入的研究以及更精确的体内模型来证实。对白假

丝酵母与变异链球菌相互作用的研究提供了对龋病以及一些全身疾病的预防、诊断、治疗的新思路。

1.2 白假丝酵母与戈登链球菌

戈登链球菌是口腔中最早定植于牙面、种植体或黏膜表面的微生物之一，其定植之后可为其他细菌提供定植与黏附位点，促使生物膜的形成。同时，进入血液循环系统的戈登链球菌还可造成急性细菌性心内膜炎^[19]。

白假丝酵母与戈登链球菌在龋病以及义齿性口炎中均有共同检出的报道。与变异链球菌相同，戈登链球菌对白假丝酵母亦有很强的黏附作用。戈登链球菌的表面蛋白SspA、SspB可与白假丝酵母菌丝细胞壁上的蛋白质Als3（尤其是其N末端）结合而促进黏附，且戈登链球菌可促进白假丝酵母菌丝的形成^[19-21]。此外，对戈登链球菌的细胞外GtfG的研究^[6,12,20,22-23]表明，GtfG可促进戈登链球菌对白假丝酵母的初期黏附并增加双菌种生物膜中链球菌的积聚。

戈登链球菌的群体感应系统ComDE可受到ComC（也是一种感受态刺激因子）的激活，从而调节环境DNA（environmental DNA, eDNA）的产生，以减少白假丝酵母在双菌种生物膜中的量，这一点也与变异链球菌有着异曲同工的作用。LuxS是戈登链球菌的另一群体感应系统，可显著促进两者双菌种生物膜的形成以及刺激白假丝酵母菌丝形成。

对白假丝酵母与戈登链球菌双菌种生物膜的转录组分析显示，戈登链球菌可促进白假丝酵母菌丝形成、黏附以及压力应激等相关基因表达的上调，而白假丝酵母对戈登链球菌基因表达的影响则相对较小^[24-25]。此外，目前已有体外研究^[26-27]证实，两者的双菌种生物膜对抗生素的耐药性较之单菌种生物膜有显著的上升。

2 白假丝酵母与葡萄球菌属

长期以来，葡萄球菌属都被认为是口腔正常菌群的组成部分，在健康成年人的口腔中金黄色葡萄球菌的检出率可达24%~84%^[28-29]。同时，金黄色葡萄球菌也是一种机会致病菌，能造成一些口腔疾病，如口角炎、腮腺炎、黏膜炎等。白假丝酵母与金黄色葡萄球菌常可在一些感染性疾病中共同检出，例如在全身性假丝酵母感染中，两

者的共同检出率为20%；在牙周炎中，两者的共同检出率为13.4%；在义齿性口炎中，两者的共同检出率为49.5%。此外，在种植体周围炎中两者也有共同检出的报道^[30-35]。

第一篇发现白假丝酵母与金黄色葡萄球菌有相互作用关系的文章发表于1976年，此后多项研究相继证实了体内实验中白假丝酵母与金黄色葡萄球菌的协同作用：在小鼠腹腔注射低于致死剂量的金黄色葡萄球菌和白假丝酵母可使小鼠死亡率从0增加至40%~100%，同时其半数致死剂量可下降至原来的1/70 000^[36]。此外，近年的研究^[37]表明，白假丝酵母与金黄色葡萄球菌可相互促进耐药，白假丝酵母可使金黄色葡萄球菌对万古霉素的耐药性增强约100倍。

白假丝酵母与金黄色葡萄球菌主要通过2种方式相互作用，一为物理黏附共同定植，二则为小分子化合物作用。研究^[38-41]发现，金黄色葡萄球菌对白假丝酵母菌丝相的黏附是其对白假丝酵母酵母相黏附的30倍，其原因是金黄色葡萄球菌表面蛋白可与白假丝酵母Als3结合，促进黏附。而Als3仅在菌丝相的白假丝酵母中高表达。另有研究^[42-43]表明，将金黄色葡萄球菌包裹于白假丝酵母的细胞外基质，可促进金黄色葡萄球菌耐药。这种作用是通过白假丝酵母细胞外基质中的β-1,3-葡聚糖实现的，然而其具体作用机制仍有待进一步研究。

除此之外，小分子化合物是白假丝酵母与金黄色葡萄球菌相互作用的另一途径。白假丝酵母的一些蛋白酶可通过降解血清中抑制细菌生长的蛋白质以促进金黄色葡萄球菌增殖。而白假丝酵母亦可通过金黄色葡萄球菌产生的δ毒素与其协同引起小鼠死亡^[44]。金黄色葡萄球菌分泌的eDNA则可促进白假丝酵母的生物膜形成，若此eDNA在白假丝酵母生物膜中被降解，则会影响金黄色葡萄球菌对其的黏附。eDNA的这种作用为控制白假丝酵母与金黄色葡萄球菌协同感染提供了新的思路。白假丝酵母的群体感应分子法尼醇也具有调节金黄色葡萄球菌的作用。法尼醇可通过抑制脂肪酶的活性或造成金黄色葡萄球菌钾离子外漏，抑制金黄色葡萄球菌生长及生物膜形成。此外，另有一些学者^[10,44-47]认为一定浓度的法尼醇也可在一定程度上促进金黄色葡萄球菌生长，而此过程中更重要的小分子化合物则是白假丝酵母产生的前列腺素E₂。

如上所述，白假丝酵母与金黄色葡萄球菌协同致病的机制目前虽已取得一些进展，但仍需进一步深入研究。基于两者共同检出的报道，二者协同感染不仅能引起血液及全身系统的疾病，在一些口腔疾病当中也扮演了至关重要的角色。

3 白假丝酵母与乳杆菌属

乳杆菌是目前普遍应用的益生菌，同时也是口腔常见菌群之一。乳杆菌能够产生有机酸、过氧化氢、细菌素以及类细菌素等抑菌物质，抑制腐败菌与病原菌生长，调节微生态平衡。由于其产酸、耐酸的特点，传统观点认为乳杆菌可促进龋病的发展。目前研究^[48-50]证明乳杆菌不是龋病的初始致病菌，但参与了龋病的发展。

在阴道、口腔及胃肠道等部位均有共同检出白假丝酵母与乳杆菌的报道。已有多项研究^[51-52]证实了乳杆菌与白假丝酵母的相互作用关系：不同菌种的乳杆菌对白假丝酵母有抑制作用。乳杆菌可降低白假丝酵母对宿主细胞的黏附，抑制其菌丝形成并表现出杀灭真菌的效果。另一方面，白假丝酵母也可抑制乳杆菌的生长。

白假丝酵母与乳杆菌相互抑制的具体机制目前仍有待更深入的研究，学者们^[53-55]就目前发现的现象提出了一些假设。乳杆菌可与白假丝酵母竞争其生存环境中的营养物质以及与宿主的结合位点，从而抑制了白假丝酵母的入侵。此外，乳杆菌发酵的代谢副产物如一些短链脂肪酸（包括乳酸、乙酸、丙酸、丁酸等）可降低环境的pH值。而在低pH的环境中，白假丝酵母菌丝形成也会受到抑制。酸性环境还可使乳酸盐质子化成为乳酸，乳酸则可穿透白假丝酵母细胞膜，酸化细胞质而造成其功能障碍。乙酸也有相似的作用，可造成白假丝酵母凋亡及坏死。乳杆菌还可产生过氧化氢、生物表面活性剂以及一些细菌素等，抑制白假丝酵母的生长及毒力^[56]。

乳杆菌也可通过调节宿主免疫从而间接作用于白假丝酵母。乳杆菌可通过刺激宿主上皮细胞产生更多的黏蛋白，从而加强黏膜屏障，以降低白假丝酵母的入侵。乳杆菌产生的短链脂肪酸等还可刺激宿主上皮细胞产生作用于白假丝酵母的抗菌肽。此外，乳杆菌还可作用于宿主的黏膜免疫系统，上调可识别白假丝酵母的Toll样受体的表达，从而减轻白假丝酵母感染^[57]。

目前就白假丝酵母对乳杆菌抑制作用机制的研究仍集中在以下两方面：白假丝酵母细胞壁 β -葡聚糖可激活宿主的Dectin-1受体，刺激产生抗菌肽，作用于乳杆菌而抑制其生长；在阴道内，白假丝酵母可降解宿主来源的血红蛋白，生成对乳杆菌有害的含铁血黄素^[58]。对白假丝酵母与乳杆菌相互抑制的具体机制仍需要进一步研究。此两者的相互作用可为临幊上治疗由白假丝酵母引起的皮肤、黏膜、血液系统感染以及乳杆菌相关的龋坏提供新的治疗手段。

4 白假丝酵母与其他口腔常见细菌

除上述几种常见细菌外，白假丝酵母与口腔内其他多种细菌也存在相互作用关系。铜绿假单胞菌也可黏附于白假丝酵母的菌丝，且黏附后会杀死白假丝酵母，其机制目前尚不明确^[59-62]。铜绿假单胞菌和白假丝酵母也可通过分泌结构相似的群体感应分子互相抑制。与之相似，粪肠球菌释放的细菌素EntV也可抑制白假丝酵母菌丝形成及生物膜的形成与成熟^[63]。放线聚集杆菌也可通过其群体感应系统LuxS，起到对白假丝酵母的抑制作用。细菌与白假丝酵母也可通过对环境尤其是细胞外基质的影响互相作用。铜绿假单胞菌释放的吩嗪类产物则能被白假丝酵母利用产生乙醇，这两者相互促进可提高两者的毒力^[64-65]。

5 总结与展望

白假丝酵母与口腔常见菌群的相互作用可通过不同的方式影响一些口腔常见疾病的进程。本文总结了一些常见的口腔细菌与白假丝酵母的相互作用关系以及其可能的作用机制。对白假丝酵母与口腔常见细菌的相互作用关系的认识是彻底了解疾病发生、发展机制的关键一步。同时，针对这些相互作用关系以及机制，未来可提出诊断、预防、治疗口腔疾病的新方法、新思路，从而从疾病病因的角度及早控制口腔疾病，避免抗生素的滥用以及新型耐药菌或超级细菌的产生。

6 参考文献

- [1] Simón-Soro A, Tomás I, Cabrera-Rubio R, et al. Microbial geography of the oral cavity[J]. J Dent Res, 2013, 92(7): 616-621.
- [2] Dupuy AK, David MS, Li L, et al. Redefining the human oral mycobiome with improved practices in amplicon-based taxonomy: discovery of *Malassezia* as a prominent commensal[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90899.
- [3] Krom BP, Kidwai S, Ten Cate JM. *Candida* and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota[J]. J Dent Res, 2014, 93(5): 445-451.
- [4] Wolcott R, Costerton JW, Raoult D, et al. The polymicrobial nature of biofilm infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(2): 107-112.
- [5] Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* biofilms and human disease[J]. Annu Rev Microbiol, 2015, 69: 71-92.
- [6] Xu H, Jenkinson HF, Dongari-Bagtzoglou A. Innocent until proven guilty: mechanisms and roles of *Streptococcus-Candida* interactions in oral health and disease[J]. Mol Oral Microbiol, 2014, 29(3): 99-116.
- [7] Xiao J, Moon Y, Li L, et al. *Candida albicans* carriage in children with severe early childhood caries (S-ECC) and maternal relatedness[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164242.
- [8] Harriott MM, Noverr MC. Importance of *Candida*-bacterial polymicrobial biofilms in disease[J]. Trends Microbiol, 2011, 19(11): 557-563.
- [9] Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms *in vivo*[J]. Infect Immun, 2014, 82(5): 1968-1981.
- [10] Peters BM, Ovchinnikova ES, Krom BP, et al. *Staphylococcus aureus* adherence to *Candida albicans* hyphae is mediated by the hyphal adhesin Als3p[J]. Microbiology, 2012, 158(Pt 12): 2975-2986.
- [11] Bowen WH, Koo H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms[J]. Caries Res, 2011, 45(1): 69-86.
- [12] Dutton LC, Nobbs AH, Jepson K, et al. O-mannosylation in *Candida albicans* enables development of interkingdom biofilm communities[J]. MBio, 2014, 5(2): e00911.
- [13] Gregoire S, Xiao J, Silva BB, et al. Role of glucosyl-

- transferase B in interactions of *Candida albicans* with *Streptococcus mutans* and with an experimental pellicle on hydroxyapatite surfaces[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(18): 6357-6367.
- [14] Hwang G, Liu Y, Kim D, et al. *Candida albicans* mannans mediate *Streptococcus mutans* exoenzyme GtfB binding to modulate cross-kingdom biofilm development *in vivo*[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(6): e1006407.
- [15] Hwang G, Marsh G, Gao L, et al. Binding force dynamics of *Streptococcus mutans*-glucosyltransferase B to *Candida albicans*[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(9): 1310-1317.
- [16] Matsui R, Cvitkovitch D. Acid tolerance mechanisms utilized by *Streptococcus mutans*[J]. *Future Microbiol*, 2010, 5(3): 403-417.
- [17] Willems HM, Kos K, Jabra-Rizk MA, et al. *Candida albicans* in oral biofilms could prevent caries[J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(5). doi: 10.1093/femspd/ftw039.
- [18] Říčicová M, Kucharíková S, Tournu H, et al. *Candida albicans* biofilm formation in a new *in vivo* rat model [J]. *Microbiology*, 2010, 156(Pt 3): 909-919.
- [19] Rath H, Feng D, Neuweiler I, et al. Biofilm formation by the oral pioneer colonizer *Streptococcus gordonii*: an experimental and numerical study[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2017, 93(3). doi: 10.1093/femsec/fiw010.
- [20] Bamford CV, Nobbs AH, Barbour ME, et al. Functional regions of *Candida albicans* hyphal cell wall protein Als3 that determine interaction with the oral bacterium *Streptococcus gordonii*[J]. *Microbiology*, 2015, 161(Pt 1): 18-29.
- [21] Diaz PI, Xie Z, Sobue T, et al. Synergistic interaction between *Candida albicans* and commensal oral streptococci in a novel *in vitro* mucosal model[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(2): 620-632.
- [22] Dutton LC, Paszkiewicz KH, Silverman RJ, et al. Transcriptional landscape of trans-kingdom communication between *Candida albicans* and *Streptococcus gordonii*[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2016, 31(2): 136-161.
- [23] Jack AA, Daniels DE, Jepson MA, et al. *Streptococcus gordonii* comCDE (competence) operon modulates biofilm formation with *Candida albicans* [J]. *Microbiology*, 2015, 161(Pt 2): 411-421.
- [24] Jesionowski AM, Mansfield JM, Brittan JL, et al. Transcriptome analysis of *Streptococcus gordonii* Challis DL1 indicates a role for the biofilm-associated fruRBA operon in response to *Candida albicans* [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2016, 31(4): 314-328.
- [25] Montelongo-Jauregui D, Srinivasan A, Ramasubramanian AK, et al. An *in vitro* model for oral mixed biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus gordonii* in synthetic saliva[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 686.
- [26] Montelongo-Jauregui D, Srinivasan A, Ramasubramanian AK, et al. An *in vitro* model for *Candida albicans*-*Streptococcus gordonii* biofilms on titanium surfaces[J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(2). doi: 10.3390/jof4020066.
- [27] Ricker A, Vickerman M, Dongari-Bagtzoglou A. *Streptococcus gordonii* glucosyltransferase promotes biofilm interactions with *Candida albicans*[J]. *J Oral Microbiol*, 2014. doi: 10.3402/jom.v6.23419.
- [28] de Carvalho Dias K, Barbugli PA, de Patto F, et al. Soluble factors from biofilm of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* promote cell death and inflammatory response[J]. *BMC Microbiol*, 2017, 17(1): 146.
- [29] Kean R, Rajendran R, Haggarty J, et al. *Candida albicans* mycofilms support *Staphylococcus aureus* colonization and enhances miconazole resistance in Dual-species interactions[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 258.
- [30] Krause J, Geginat G, Tammer I. Prostaglandin E₂ from *Candida albicans* stimulates the growth of *Staphylococcus aureus* in mixed biofilms[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135404.
- [31] Li H, Zhang C, Liu P, et al. *In vitro* interactions between fluconazole and minocycline against mixed cultures of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(6): 655-661.
- [32] Lindsay AK, Hogan DA. *Candida albicans*: molecular interactions with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*[J]. *Fungal Biol Rev*, 2014, 28(4): 85-96.
- [33] Nash EE, Peters BM, Palmer GE, et al. Morphogenesis is not required for *Candida albicans*-*Staphy-*

- lococcus aureus* intra-abdominal infection-mediated dissemination and lethal sepsis[J]. Infect Immun, 2014, 82(8): 3426-3435.
- [34] Nash EE, Peters BM, Fidel PL, et al. Morphology-independent virulence of *Candida* species during polymicrobial intra-abdominal infections with *Staphylococcus aureus*[J]. Infect Immun, 2015, 84(1): 90-98.
- [35] O'Donnell LE, Millhouse E, Sherry L, et al. Polymicrobial *Candida* biofilms: friends and foe in the oral cavity[J]. FEMS Yeast Res, 2015, 15(7). doi: 10.1093/femsyr/fov077.
- [36] Beenken KE, Blevins JS, Smeltzer MS. Mutation of sarA in *Staphylococcus aureus* limits biofilm formation[J]. Infect Immun, 2003, 71(7): 4206-4211.
- [37] Harriott MM, Noverr MC. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form polymicrobial biofilms: effects on antimicrobial resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(9): 3914-3922.
- [38] Boyen F, Verstappen KM, De Bock M, et al. *In vitro* antimicrobial activity of miconazole and polymyxin B against canine meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates[J]. Vet Dermatol, 2012, 23(4): 381-385.
- [39] Memmi G, Nair DR, Cheung A. Role of ArlRS in autolysis in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains[J]. J Bacteriol, 2012, 194(4): 759-767.
- [40] Kong EF, Tsui C, Kucharíková S, et al. Commensal protection of *Staphylococcus aureus* against antimicrobials by *Candida albicans* biofilm matrix[J]. MBio, 2016, 7(5). doi: 10.1128/mBio.01365-16.
- [41] Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014, 4: 178.
- [42] Nobre LS, Todorovic S, Tavares AF, et al. Binding of azole antibiotics to *Staphylococcus aureus* flavohemoglobin increases intracellular oxidative stress [J]. J Bacteriol, 2010, 192(6): 1527-1533.
- [43] Peters BM, Jabra-Rizk MA, Scheper MA, et al. Microbial interactions and differential protein expression in *Staphylococcus aureus-Candida albicans* dual-species biofilms[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2010, 59(3): 493-503.
- [44] Peters BM, Noverr MC. *Candida albicans-Staphylococcus aureus* polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity[J]. Infect Immun, 2013, 81(6): 2178-2189.
- [45] Rajendran R, Borghi E, Falleni M, et al. Acetylcholine protects against *Candida albicans* infection by inhibiting biofilm formation and promoting hemocyte function in a *Galleria mellonella* infection model[J]. Eukaryot Cell, 2015, 14(8): 834-844.
- [46] Schlecht LM, Peters BM, Krom BP, et al. Systemic *Staphylococcus aureus* infection mediated by *Candida albicans* hyphal invasion of mucosal tissue[J]. Microbiology, 2015, 161(Pt 1): 168-181.
- [47] Weidt S, Haggarty J, Kean R, et al. A novel targeted/untargeted GC-Orbitrap metabolomics methodology applied to *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. Metabolomics, 2016, 12(12): 189.
- [48] Allonsius CN, van den Broek MFL, De Boeck I, et al. Interplay between *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Candida* and the involvement of exopolysaccharides[J]. Microb Biotechnol, 2017, 10(6): 1753-1763.
- [49] Jørgensen MR, Kragelund C, Jensen PØ, et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species *in vitro*[J]. J Oral Microbiol, 2017, 9(1): 1274582.
- [50] Liang W, Guan G, Dai Y, et al. Lactic acid bacteria differentially regulate filamentation in two heritable cell types of the human fungal pathogen *Candida albicans*[J]. Mol Microbiol, 2016, 102(3): 506-519.
- [51] Mailänder-Sánchez D, Braunsdorf C, Grumaz C, et al. Antifungal defense of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG is mediated by blocking adhesion and nutrient depletion[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184438.
- [52] Matsubara VH, Ishikawa KH, Ando-Sugimoto ES, et al. Probiotic bacteria alter pattern-recognition receptor expression and cytokine profile in a human macrophage model challenged with *Candida albicans* and *Lipopolysaccharide*[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2280.
- [53] Ribeiro FC, de Barros PP, Rossoni RD, et al. *Lacto-*

- bacillus rhamnosus* inhibits *Candida albicans* virulence factors *in vitro* and modulates immune system in *Galleria mellonella*[J]. J Appl Microbiol, 2017, 122(1): 201-211.
- [54] Rossoni RD, Fuchs BB, de Barros PP, et al. *Lactobacillus paracasei* modulates the immune system of *Galleria mellonella* and protects against *Candida albicans* infection[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173332.
- [55] Song YG, Lee SH. Inhibitory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* on *Candida* biofilm of denture surface[J]. Arch Oral Biol, 2017, 76: 1-6.
- [56] Han Y, Kim B, Ban J, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2012, 23(7): 667-673.
- [57] Köhler GA, Assefa S, Reid G. Probiotic interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2012, 2012: 636474.
- [58] Wächtler B, Wilson D, Haedicke K, et al. From attachment to damage: defined genes of *Candida albicans* mediate adhesion, invasion and damage during interaction with oral epithelial cells[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17046.
- [59] Bachtiar EW, Bachtiar BM, Jarosz LM, et al. AI-2 of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inhibits *Candida albicans* biofilm formation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014, 4: 94.
- [60] Janus MM, Crielaard W, Volgenant CM, et al. *Candida albicans* alters the bacterial microbiome of early *in vitro* oral biofilms[J]. J Oral Microbiol, 2017, 9(1): 1270613.
- [61] Lambooij JM, Hoogenkamp MA, Brandt BW, et al. Fungal mitochondrial oxygen consumption induces the growth of strict anaerobic bacteria[J]. Fungal Genet Biol, 2017, 109: 1-6.
- [62] Lopez-Medina E, Fan D, Coughlin LA, et al. *Candida albicans* inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence through suppression of pyochelin and pyoverdine biosynthesis[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(8): e1005129.
- [63] Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, et al. Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization[J]. Nat Med, 2015, 21(7): 808-814.
- [64] Imperi F, Massai F, Facchini M, et al. Repurposing the antimycotic drug flucytosine for suppression of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenicity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(18): 7458-7463.
- [65] Mason KL, Erb Downward JR, Mason KD, et al. *Candida albicans* and bacterial microbiota interactions in the cecum during recolonization following broad-spectrum antibiotic therapy[J]. Infect Immun, 2012, 80(10): 3371-3380.

(本文编辑 胡兴戎)