

白色念珠菌影响口腔黏膜癌变的机制进展

文书琼 郭君怡 戴文晓 王迪侃 王智

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院黏膜科 广东省口腔医学重点实验室 广州 510055

[摘要] 微生物感染是癌症发生的重要因素,目前,越来越多的研究支持这样的观点:机会性白色念珠菌通过患者的免疫抑制状态,增加患者患癌的概率和肿瘤转移的风险。最近的研究结果表明,白色念珠菌可能通过以下几种机制来促进癌症发生:产生致癌副产物、引发炎症以及诱导辅助性T细胞17反应。本文就白色念珠菌影响口腔黏膜癌变机制的研究进展作一综述,以期能够进一步阐明白色念珠菌和癌症发生之间的关系,有望为预防和治疗口腔黏膜癌变提供新思路。

[关键词] 白色念珠菌; 致癌物质; 癌变; 炎症; 辅助性T细胞17免疫反应

[中图分类号] R 781.5⁴ **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019104



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Research progress on the mechanism of *Candida albicans* in oral carcinogenesis Wen Shuqiong, Guo Junyi, Dai Wenxiao, Wang Dikan, Wang Zhi. (Guanghua School of Stomatology, Dept. of Oral Medicine, Hospital of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81772896).

[Abstract] Microbial infection is one of the important causes of carcinogenesis. To date, an increasing number of researches have indicated that *Candida albicans* can increase the patients' risk of carcinogenesis and tumor metastasis through the immunosuppressive state. Recent studies have demonstrated that *Candida albicans* promote the carcinogenesis through several mechanisms such as producing carcinogenic byproducts, triggering inflammation and inducing T helper cell 17 response. Here, we provide an overview of the research progress of oncogenic potential of *Candida albicans* and discuss the relationship between *Candida albicans* and cancer, trying to provide new ideas for the prevention and treatment of oral cancer.

[Key words] *Candida albicans*; carcinogen; carcinogenesis; inflammation; T helper cell 17 immune response

念珠菌(亦称假丝酵母菌)是一种条件致病菌,常见于消化道以及口腔中。当人体全身或局部状态发生变化时,如营养不良或长期使用免疫抑制剂等,都容易引起念珠菌感染。目前已知念珠菌菌属至少有150种,致病性7种,白色念珠菌致病性最强,同时也是念珠菌感染最常见的病原菌^[1]。近年来,越来越多的研究表明,白色念珠菌感染与口腔癌前病变和口腔癌关系十分密切。口腔黏膜癌变是由黏膜上皮的单纯增生到异常增生并发展成口腔鳞状细胞癌的一系列变化,且通常是从一个或多个已经存在的癌前病变开始的,

而白色念珠菌在口腔癌前病变以及口腔癌中频繁出现,提示了它在促进癌变中可能的潜在作用。目前国内外学者研究比较多的是,白色念珠菌引起白斑以及其在白斑癌变进展过程中的机制。本文将就白色念珠菌引起口腔黏膜癌变的机制进展作一综述。

1 白色念珠菌具有潜在致癌作用

1.1 流行病学研究

口腔白斑为常见的癌前病损,在白斑中检测白色念珠菌与患者预后相关分析,已经成为众多学者们研究白色念珠菌致癌性的主要研究途径。Barrett等^[2]在4 744例口腔黏膜病组织切片中统计出念珠菌感染率为4.7%,其中21.9%伴重度异常增

[收稿日期] 2019-02-24; **[修回日期]** 2019-05-16

[基金项目] 国家自然科学基金(81772896)

[作者简介] 文书琼,博士,Email: wenshq@mail2.sysu.edu.cn

[通信作者] 王智,主任医师,博士,Email: wangzh75@sysu.edu.cn

生，而不伴念珠菌感染的病变中仅7.6%伴重度异常增生。Roed-Petersen等^[3]在98例白斑的活检中发现，40%伴上皮异常增生，在上皮异常增生的白斑中，有67%伴白色念珠菌感染。以上研究表明，白斑中白色念珠菌感染概率较高，同时伴有念珠菌感染的白斑恶变率也增高，提示白色念珠菌在口腔黏膜癌变中发挥着不可忽略的作用。

1.2 动物实验研究

为进一步验证白色念珠菌的致癌作用，相关学者利用动物模型进行了进一步的研究。O'Grady等^[4]用水溶性致癌物4-硝基喹啉-1-氧化物(4NQO)的口腔黏膜致癌模型与口腔黏膜念珠菌病模型组合，以检查白色念珠菌在上皮细胞中促进肿瘤形成的能力，结果发现，所用念珠菌菌株与已知的癌启动子佛波醇-12,13-二癸酸盐具有相似的促进肿瘤生成的能力，这为白色念珠菌可能参与引起人类肿瘤转化的推测提供了依据。章魁华等^[5]选用金黄地鼠以二甲基苯并蒽(dimethylbenzanthracene, DMBA)诱导上皮增生模拟白斑，再加以白色念珠菌感染，结果发现，涂DMBA 6周+白色念珠菌组感染的42只动物均有癌变发生，且肿瘤体积大而多发；而单纯DMBA涂抹4周的仅有1例上皮重度异常增生。该实验证明：口腔黏膜的上皮增生病变如合并白色念珠菌感染，癌变的可能性将大为增加。

2 白色念珠菌发挥致癌作用的前提条件

上皮细胞作为人体防御病原体入侵的第一道防线具有至关重要的作用，黏膜表面通过形成细胞间通讯网络维持宿主内部和外部环境之间的稳态，但同时也为病原体提供重要的进入路径。白色念珠菌对上皮细胞的黏附是菌落生长的重要第一步，它通过分泌细胞表面蛋白(Sap1、Als1、Eap1等)黏附于口腔上皮细胞表面^[6]，被口腔上皮细胞(TR146细胞系)识别，并且在15 min内诱导3个信号通路：核转录因子(nuclear factor, NF)- κ B通路，磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)和促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径^[7]，随后通过诱导内吞作用和主动渗透入侵上皮细胞，这是黏膜念珠菌病发病机制中的关键一步^[8-10]。一旦白色念珠菌进入上皮层或黏膜下层，将诱导细胞凋亡和坏死^[11]

(图1)。目前国内外学者研究发现，侵袭性酶、溶血因子、表型转换、黏附素可促进白色念珠菌在上皮细胞的黏附、识别、侵袭以及诱导损伤。其中，侵袭性酶破坏黏膜组织的完整性，增强其毒力；溶血因子帮助其获得营养物质供其生存繁殖；表型转换可以帮助白念珠菌适应宿主的组织环境；黏附素可以辅助其识别组织和定植^[12-16]。综上，白色念珠菌对于上皮细胞的黏附、识别、侵袭以及诱导损伤，是其能够发生致癌作用的必要前提条件。



图1 白色念珠菌入侵口腔上皮细胞

Fig 1 *Candida albicans* invades oral epithelial cells

3 白色念珠菌促进癌变机制

3.1 产生致癌副产物

3.1.1 通过催化亚硝基胺生成促进癌变发生 Kroggh^[17]的研究最先发现，从白斑和口腔正常黏膜分离出来的真菌具有亚硝基催化潜能，能够将存在于胡萝卜、赫林油和冻干咖啡中的N-苯甲基甲胺与口腔内其他细菌代谢生成的亚硝酸盐转化成氮-亚硝基-苯甲基甲胺(N-nitroso-phenylmethyleamine, NBMA)，而NBMA能够诱导鼠的食管癌和口腔癌。不同念珠菌的亚硝化潜力不同，其中生物型051、147、151、153、157和353的白色念珠菌菌株表现出最高的亚硝化潜力。Sanjaya等^[18]提出了念珠菌在口腔癌前病变和口腔癌中作用机制的假设，某些因素如免疫功能低下，可能导致了白色念珠菌的活化，活化的白色念珠菌具有从前体如亚硝酸盐形成亚硝胺的亚硝化能力，然后这些亚硝胺作用于正常上皮，导致黏膜发育不良，并进一步发展为口腔癌。已知烟草产品可以通过亚硝化潜力引起上皮病变，因此推测与烟草

结合的白色念珠菌将增强癌变的发生过程。

3.1.2 通过代谢乙醇为乙醛来促进癌症发生 乙醛剧毒并具有致癌作用,这已经在许多细胞培养研究以及动物模型中得到充分证明^[19-20]。乙醛能够诱导DNA加合物干扰正常的DNA复制,导致点突变和染色体畸变。参与胞嘧啶甲基化和DNA修复的酶也受到该化合物的影响,促进原癌基因激活和细胞周期紊乱,这可能导致肿瘤发展。参与乙醛代谢的酶是醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)和醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH),在口腔中,醇转化为乙醛可以通过来自上皮和口腔微生物的ADH催化。有临床研究^[21]表明,真菌是口腔内乙醛产生的主要来源。Tsai等^[22]从患有口腔白斑、口腔扁平苔藓、苔藓样病损且白色念珠菌培养呈阳性的患者中分离出白色念珠菌,当它们接触到葡萄酒和乙醇等底物时,能够产生致突变量的乙醛,他们还发现从既是吸烟者又是饮酒者的患者中分离出来的乙醛产量最高,暗示了吸烟和饮酒可能导致念珠菌乙醛代谢增加,这也在一定程度上解释了为何吸烟和饮酒会增加口腔恶性转变的风险。Alnuaimi等^[23]运用气相色谱法比较了从口腔癌和非口腔癌患者中分离得到的口腔念珠菌代谢乙醇为乙醛的能力,发现了这种能力越大越能促进口腔癌的发展,它们之间存在显著正相关关系。Bakri等^[24]检测了在不同生长阶段不同培养基中生长的3种白色念珠菌ADH基因(CaADH1、CaADH2和CaADH3)表达,确定了一位ADH家族的成员CaADH1p是在体外生长条件下作用于乙醇的酶,更进一步猜测它可能有助于口内乙醛的产生。以上研究表明:白色念珠菌利用ADH1代谢乙醇和其他物质(如碳水化合物)为致癌的乙醛,而乙醛能够通过各种不同的途径诱导肿瘤发生。它可以与蛋白质和DNA结合修饰它们结构和功能,并降低谷胱甘肽的抗氧化活性,增加活性氧细胞,这些改变可能导致与抑制相关凋亡机制的基因组不稳定从而导致肿瘤产生与发展。

3.2 白色念珠菌改变微环境诱导慢性炎症

慢性炎症和癌症之间的关联一直存在争议,根据现有研究,炎症和癌症之间的联系一般认为由2种途径组成:一种是外在机制,长期的炎症微环境有助于增加癌症的风险并促进其进展;另一种是内在机制,慢性炎症可以导致上皮细胞获得性遗传变异,如癌基因的激活,从而促进肿瘤发

展^[25]。微生物与癌症的关系也较为复杂,一旦黏膜表面宿主-微生物稳态被打破,微生物可以通过诱导慢性炎症或者免疫抑制来影响免疫反应,进而逐渐形成肿瘤微环境^[26],这种微生物-炎症-肿瘤的关系已在包括胃癌、结肠直肠癌^[27]在内的许多肿瘤中有报道。

在口腔癌的发生中,慢性炎症可通过免疫抑制^[28]或者产生炎症介质^[1]等机制促进口腔黏膜病变。白色念珠菌感染口腔黏膜常见的慢性炎症,同时也被证明是影响口腔黏膜癌变的重要因素。现有研究表明,白色念珠菌通过炎性信号导致口腔癌的机制研究主要包括以下几个方面(图2)。1)白色念珠菌的致癌产物亚硝胺可以启动PI3K信号通路,从而激活NF- κ B信号通路导致多种炎性相关基因的表达,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2^[29]和白细胞介素(interleukin, IL)-6^[30]等。2)NF- κ B作为炎症促癌过程中重要的转录因子,响应来自Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)-MyD88信号通路传递的信号,促进肿瘤发生^[31]。已经证明,TLR家族成员在识别白色念珠菌和随后诱导产生细胞因子方面具有重要意义^[32],白色念珠菌、TLR和NF- κ B之间的联系可能是白色念珠菌影响口腔癌发展的另一种潜在机制,这种影响可能在癌症发展的早期阶段发挥作用,同时癌症相关的炎症也参与了恶性细胞的转移。3)胱天蛋白酶募集域蛋白(Caspase recruitment domain protein, CARD)9是一种髓系细胞特异的信号蛋白,位于多种模式识别受体的下游,可以调节炎性反应,也能激活NF- κ B通路,在抗真菌感染中起着重要作用,但是不当的CARD9激活则有助于某些癌症的发展^[33],这也提示了在长期慢性炎症中,抗白色念珠菌的免疫反应与癌变发生的关联。4)白色念珠菌感染后,抑癌基因与DNA修复基因(例如p16、RAR- β 2、TIMP3、BRCA1、ERCC1)的突变也能促进癌变进程^[34]。

3.3 诱导辅助性T细胞(T helper cell, Th)17反应

机体抵抗口腔念珠菌主要是由T细胞和效应中性粒细胞与巨噬细胞共同介导的免疫反应^[35]。过去普遍认为,Th1细胞介导的免疫反应是口腔和胃肠道防御白色念珠菌最主要的细胞反应,随着研究不断深入,越来越多的证据表明,Th17介导

的免疫应答才是机体针对白色念珠菌感染的关键保护机制^[36]。首先, 宿主免疫系统通过模式识别受体TLR、C型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)、核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体, 识别真菌细胞壁成分甘露聚糖和葡聚糖^[37]。CLR尤其是Dectin-1和Dectin-2在先天识别真菌病原体中起着主要作用^[38-39]。这些受体识别真菌表位后, 通过其下游信号激活NF-κB和其他信号通路来导致促炎反应, 包括产生Th17诱导细胞因

子, 如IL-6、IL-10和IL-23, 同时抑制IL-12^[40]。真菌表位还通过二级介体激活STAT3(Th17增殖和功能所必需), 来确保念珠菌的初始模式识别提供细胞因子环境准备激活Th17应答^[41]。Th17细胞激活后, 主要产生IL-17(IL-17A)、IL-17F、IL-21、IL-22和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)^[42], 其中IL-17、IL-17F和IL-22在抗真菌免疫中的作用越来越明显^[43-44]。

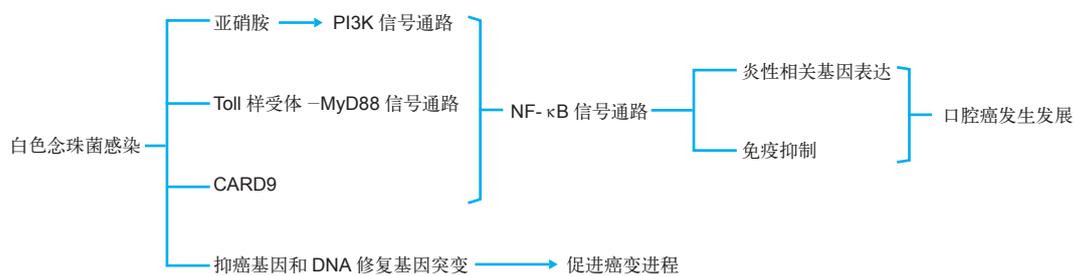


图 2 白色念珠菌通过慢性炎症促进口腔癌发生发展

Fig 2 *Candida albicans* promotes oral cancer through chronic inflammation

尽管IL-17是Th17细胞的标志性细胞因子, 是抵抗白色念珠菌所必需的关键因子^[45], 但它的作用也具有双面性。譬如IL-17可以通过募集中性粒细胞间接地促进癌症进程, 中性粒细胞是抗白色念珠菌的主要效应细胞, 但它们在肿瘤组织中的存在也与肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、支气管肺泡型肺腺癌等类型癌症的预后不良相关^[46]。中性粒细胞在肿瘤生物学中具有重要作用, 主要包括促进肿瘤进展、转移以及中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NET)依赖性肿瘤转移^[47]。Th17家族的其他细胞因子如IL-23也能促进血管生成, 促进肿瘤的发生和生长^[48], 此外, IL-23还能拮抗IL-12和干扰素(interferon, IFN)-γ引起的Th1型抗肿瘤免疫反应。基于这些研究, 可以推测Th17介导的免疫应答过程似乎潜在地促进了真菌感染中正常黏膜向恶性的转变, 进而猜想这一复杂的免疫反应可能在其中承担了某些关键的致癌作用。

4 总结与展望

目前有许多研究揭示了某些细菌和病毒刺激癌症发生或促进癌症进展的机制, 但较少涉及真菌在癌症发生发展中的作用, 但白色念珠菌代谢

产生的致癌副产物及其诱导的炎症免疫反应均提示其与口腔黏膜癌变发生密切相关。然而, 白色念珠菌产生的这些致癌物质以及炎症免疫反应如何在细胞及分子水平促进口腔黏膜癌变发生仍需进一步探讨。随着分子生物学, 微生物组学, 蛋白组及基因组学的发展, 其中的机制有望得到明确。深入研究口腔念珠菌促进口腔黏膜癌变的潜在机制将为临床预防及治疗口腔癌提供理论基础。

5 参考文献

- [1] McManus BA, Coleman DC. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*[J]. Infect Genet Evol, 2014, 21: 166-178.
- [2] Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions[J]. Oral Dis, 1998, 4(1): 26-31.
- [3] Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. *Candida* in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study[J]. Scand J Dent Res, 1970, 78(4): 323-328.
- [4] O'Grady JF, Reade PC. *Candida albicans* as a promoter of oral mucosal neoplasia[J]. Carcinogenesis, 1992,

- 13(5): 783-786.
- [5] 章魁华, 王洪君, 秦锦霞, 等. 白色念珠菌感染对增生口腔粘膜上皮的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 1994, 29(6): 339-341, 384.
Zhang KH, Wang HJ, Qin JX, et al. Effect of candidal infection on the hyperplastic oral epithelium[J]. Chin J Stomatol, 1994, 29(6): 339-341, 384.
- [6] Naglik JR, König A, Hube B, et al. *Candida albicans*-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity[J]. Curr Opin Microbiol, 2017, 40: 104-112.
- [7] Ho J, Yang X, Nikou SA, et al. Candidalysin activates innate epithelial immune responses via epidermal growth factor receptor[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2297.
- [8] Filler SG. *Candida*-host cell receptor-ligand interactions[J]. Curr Opin Microbiol, 2006, 9(4): 333-339.
- [9] Wächtler B, Citiulo F, Jablonowski N, et al. *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.
- [10] Allert S, Förster TM, Svensson CM, et al. *Candida albicans*-induced epithelial damage mediates translocation through intestinal barriers[J]. MBio, 2018, 9(3): e00915-e00918.
- [11] Naglik JR, Moyes DL, Wächtler B, et al. *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity[J]. Microbes Infect, 2011, 13(12/13): 963-976.
- [12] Hornbach A, Heyken A, Schild L, et al. The glycosylphosphatidylinositol-anchored protease Sap9 modulates the interaction of *Candida albicans* with human neutrophils[J]. Infect Immun, 2009, 77(12): 5216-5224.
- [13] Furlaneto MC, Favero D, França EJ, et al. Effects of human blood red cells on the haemolytic capability of clinical isolates of *Candida tropicalis*[J]. J Biomed Sci, 2015, 22: 13.
- [14] Tao L, Du H, Guan G, et al. Discovery of a “white-gray-opaque” tristable phenotypic switching system in *Candida albicans*: roles of non-genetic diversity in host adaptation[J]. PLoS Biol, 2014, 12(4): e1001830.
- [15] Zhu W, Filler SG. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells[J]. Cell Microbiol, 2010, 12(3): 273-282.
- [16] Noble SM, Gianetti BA, Witchley JN. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(2): 96-108.
- [17] Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation[J]. Acta Odontol Scand, 1990, 48(1): 85-88.
- [18] Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, et al. *Candida* in oral pre-cancer and oral cancer[J]. Med Hypotheses, 2011, 77(6): 1125-1128.
- [19] Seitz HK, Cho CH. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development[J]. Methods Mol Biol, 2009, 472: 217-241.
- [20] Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(8): 599-612.
- [21] Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature[J]. Head Neck, 2009, 31(9): 1228-1239.
- [22] Tsai ST, Wong TY, Ou CY, et al. The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer[J]. Int J Cancer, 2014, 135(10): 2424-2436.
- [23] Alnuaimi AD, Ramdzan AN, Wiesenfeld D, et al. *Candida* virulence and ethanol-derived acetaldehyde production in oral cancer and non-cancer subjects[J]. Oral Dis, 2016, 22(8): 805-814.
- [24] Bakri MM, Rich AM, Cannon RD, et al. *In vitro* expression of *Candida albicans* alcohol dehydrogenase genes involved in acetaldehyde metabolism[J]. Mol Oral Microbiol, 2015, 30(1): 27-38.
- [25] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(11): 759-771.
- [26] Garrett WS. Cancer and the microbiota[J]. Science, 2015, 348(6230): 80-86.
- [27] Brennan CA, Garrett WS. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer[J]. Annu Rev Microbiol,

- 2016, 70: 395-411.
- [28] Sun Y, Liu N, Guan X, et al. Immunosuppression induced by chronic inflammation and the progression to oral squamous cell carcinoma[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 5715719.
- [29] Nasry WHS, Rodriguez-Lecompte JC, Martin CK. Role of COX-2/PGE2 mediated inflammation in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10): E348.
- [30] Sonis ST, Amaral Mendes R. Could the PI3K canonical pathway be a common link between chronic inflammatory conditions and oral carcinogenesis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(7): 469-474.
- [31] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [32] Netea MG, Suttmuller R, Hermann C, et al. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2004, 172(6): 3712-3718.
- [33] Drummond RA, Franco LM, Lionakis MS. Human CARD9: a critical molecule of fungal immune surveillance[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1836.
- [34] Terayama Y, Matsuura T, Ozaki K. Lack of correlation between aberrant p16, RAR- β 2, TIMP3, ERCC1, and BRCA1 protein expression and promoter methylation in squamous cell carcinoma accompanying *Candida albicans*-induced inflammation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159090.
- [35] Feller L, Khammissa RA, Chandran R, et al. Oral candidosis in relation to oral immunity[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(8): 563-569.
- [36] Richardson JP, Moyes DL. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection[J]. *Virulence*, 2015, 6(4): 327-337.
- [37] Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, et al. Immune defence against *Candida* fungal infections[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(10): 630-642.
- [38] Becker KL, Ifrim DC, Quintin J, et al. Antifungal innate immunity: recognition and inflammatory networks[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(2): 107-116.
- [39] Tang J, Lin G, Langdon WY, et al. Regulation of C-type lectin receptor-mediated antifungal immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 123.
- [40] Dennehy KM, Willment JA, Williams DL, et al. Reciprocal regulation of IL-23 and IL-12 following co-activation of Dectin-1 and TLR signaling pathways [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(5): 1379-1386.
- [41] Rodríguez M, Márquez S, de la Rosa JV, et al. Fungal pattern receptors down-regulate the inflammatory response by a cross-inhibitory mechanism independent of interleukin-10 production[J]. *Immunology*, 2017, 150(2): 184-198.
- [42] Mengesha BG, Conti HR. The role of IL-17 in protection against mucosal *Candida* infections[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(4): E52.
- [43] Kirchner FR, Littringer K, Altmeier S, et al. Persistence of *Candida albicans* in the oral mucosa induces a curbed inflammatory host response that is independent of immunosuppression[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 330.
- [44] Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 signaling: the yin and the yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-322.
- [45] Martínez-López M, Iborra S, Conde-Garrosa R, et al. Microbiota sensing by mincle-syk axis in dendritic cells regulates interleukin-17 and -22 production and promotes intestinal barrier integrity[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 446-461.e9.
- [46] Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 983698.
- [47] Magalhaes MA, Glogauer JE, Glogauer M. Neutrophils and oral squamous cell carcinoma: lessons learned and future directions[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(5): 695-702.
- [48] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 461-465.

(本文编辑 张玉楠)