

DOI:10.13350/j.cjpb.240424

• 综述 •

念珠菌属免疫逃逸与生存策略的研究进展*

赵珺涛^{1,2}, 刘锦燕², 王鲁灵^{1,2}, 黄思佳^{1,2}, 项明洁^{1,2**}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放免检验科)

【摘要】 念珠菌属是最常见的真菌感染病原体,因其高发病率和危害性而成为一个威胁全球数百万人口健康的公共卫生问题。念珠菌侵入人体后会不可避免地受到免疫系统的防御,两者间的互相作用决定了念珠菌感染的严重程度。本文概述了免疫系统与念珠菌作用的机制,并从念珠菌的形态变化、粘附因子与生物膜、分泌型酶类、营养获取系统和细胞程序性死亡诱导能力等多个方面入手,阐述念珠菌属多方面的免疫逃逸与生存的策略,旨在对念珠菌如何应对人体免疫系统和相关生物学机制进行较为系统的介绍。

【关键词】 念珠菌;免疫反应;免疫逃逸;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)04-0495-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Apr.;19(4):495-496, inside back cover, back cover.]

Research progress on immune escape and survival strategies of *Candida* spp.

ZHAO Juntao^{1,2}, LIU Jinyan², WANG Luling^{1,2}, HUANG Sijia^{1,2}, XIANG Mingjie^{1,2} (1. Department of Clinical Laboratory, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Radioimmunology and Clinical Laboratory, Ruijin Hospital Luwan Branch, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】 *Candida* spp. is the most common pathogen of fungal infection. Because of its high incidence rate and harmfulness, it has become a public health problem threatening the health of millions of people worldwide. After *Candida* invades the human body, it will inevitably be defended by the immune system, and the interaction between the two determines the severity of *Candida* infection. This review provides an overview of the mechanism of the interaction between the immune system and *Candida*, and elaborates on the multi-dimensional immune escape and survival strategies of *Candida* spp. from various aspects such as the morphological changes, adhesion factors and biofilms, secretory enzymes, nutrient acquisition systems, and programmed cell death induction capabilities, aiming to provide a systematic introduction to how *Candida* spp. responds to the human immune system and related biological mechanisms.

【Key words】 *Candida*; immune response; immune evasion; review

***念珠菌属(*Candida* spp.)是真真菌感染最常见的病原体,作为定植于人体多个部位的机会性致病菌,既可引起外阴阴道念珠菌病、口腔念珠菌病等浅表性感染,也可造成危及生命的系统性念珠菌病等侵袭性感染^[1-3]。多中心研究和全球监控调查显示,超过80%的侵袭性真菌感染(Invasive fungal infections, IFI)由念珠菌属导致,且其造成的侵袭性感染有高达50%左右的高病死率,每年有数百万人的健康受到其威胁,是一个全球性的公共卫生问题^[4-6]。

宿主-病原体相互作用在侵袭性真菌感染的发病机制中至关重要,真菌感染的严重程度主要归因于病原体克服宿主免疫防御和导致组织损伤的能力^[7]。念珠菌属目前发现200多个物种,而临床上绝大多数念珠菌感染由白念珠菌(*C. albicans*)、热带念珠菌(*C. tropicalis*)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)和克柔念珠菌(*C. krusei*)所引起^[8];尽管它们的进化上的起源相距遥远,但它们都已成功演化出能有效地通过某些机制克服宿主的免疫杀伤的能力^[9-11]。在这里,我们对念珠菌属应对人体免疫反应的各种免疫逃逸与生存的策略的研究成果进行归纳和梳理。

1 人体对念珠菌的免疫反应

针对病原真菌的免疫反应包括先天性免疫反应和适应性免疫反应,涉及多种免疫细胞和多种分子机制。念珠菌属的细胞壁表面具有病原体相关分子模式(PAMPs, pathogen-associated molecular patterns),包括甘露聚糖、甘露糖蛋白、几丁质和β-葡聚糖等;PAMPs可由模式识别受体(PRRs, pattern-recognition receptors)识别,包括几丁质受体、toll样受体(TLR-4/TLR-2)和C型凝集素受体等,它们在吞噬细胞(如单核-巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞)的细胞表面上分布^[12]。当这些PRRs对念珠菌菌体上的PAMPs结合,会激活一系列细胞内信号通路,导致肌动蛋白细胞骨架重组,启动吞噬作用和抗菌机制,这些机制有助于杀伤菌体或抑制菌体生长。此外,吞噬细胞的抗原呈递作用和细胞因子等免疫调节蛋白的产生

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81871706);上海市科学技术委员会课题(No. 22ZR1439800);上海市卫生健康委员会课题(No. 202240205)。

** **【通讯作者】** 项明洁, E-mail: mjxiang123456@126.com

【作者简介】 赵珺涛(1996-),男,上海人,硕士研究生,主要研究方向真菌学研究。E-mail: zhao19960930zjt@qq.com

促进了随后的先天性免疫反应和适应性免疫反应的激活^[13]。

中性粒细胞构成了防止念珠菌在血管内播散的第一道防线。患有中性粒细胞功能障碍或中性粒细胞减少的患者具有高风险发生侵袭性念珠菌病^[14]。中性粒细胞通过 PRRs 识别 PAMPs 并吞噬念珠菌菌体,其中 TLR 和白细胞介素受体的激活能激发中性粒细胞的抗真菌效应功能,如 TNF- α 等炎症细胞因子的产生、中性粒细胞胞外陷阱 (NET, neutrophil extracellular trap) 的释放和细胞内杀伤效应的激活^[15]。中性粒细胞能通过氧化和非氧化机制破坏念珠菌菌丝^[16]。非氧化机制包括溶菌酶、乳铁蛋白、防御素和钙卫蛋白的释放;氧化机制包括吞噬细胞 NADPH 氧化酶介导的活性氧 (ROS, reactive oxygen species) 的产生和诱导型一氧化氮合酶介导的活性氮物质 (RNS, reactive nitrogen species) 的产生,ROS 和 RNS 可以与念珠菌中的许多靶标相互作用,包括脂质、金属酶、硫醇、蛋白质和 DNA,并最终导致菌体死亡^[17]。

单核细胞存在于外周血中,在炎症过程中可以迁移到发炎的组织并分化成巨噬细胞或树突状细胞。当念珠菌侵入组织被免疫细胞 PRRs 识别后会触发 IL-1 α 和趋化因子等炎症因子的释放,使得单核-巨噬细胞迅速募集到感染部位,这些细胞能通过多种机制杀伤菌体,包含巨噬细胞胞外陷阱 (MET, macrophages extracellular traps)、释放 ROS 和 RNS^[18]。树突状细胞吞噬菌体后能通过超氧阴离子进行杀伤,更重要的是能通过主要组织相容性复合体 (MHC, major histocompatibility complex) 把抗原提呈给淋巴细胞,激发适应性免疫反应^[19]。树突状细胞吞噬菌体后还能分泌不同的细胞因子模式以应对不同的真菌形态,如吞噬酵母相菌体后产生 IL-12 诱导 Th1 细胞反应,而吞噬菌丝相菌体后产生更多的 IL-4 诱导 Th2 细胞反应;除此之外,树突状细胞还能产生 IL-1 β 和 IL-6,诱导 Th17 释放 IL-17 和 IL-23 等,这些物质与预防粘膜念珠菌病相关^[20]。

免疫系统在抗感染过程中使用多种细胞和物质来中和或消除念珠菌属。另一方面,念珠菌属也演化出了多方位的免疫逃避与生存策略以应对机体免疫防御作用,这对于其在宿主体内存活并造成感染至关重要。

2 多方位的免疫逃避与生存策略

2.1 酵母相-菌丝相形态变化 念珠菌从酵母相可逆地转变为菌丝相的能力对毒力和菌株生存能力至关重要^[21]。念珠菌菌丝或假菌丝的延伸可以抵抗吞噬作用,一般而言,巨噬细胞能够吞噬 0.5 到 20 μ m 的病原体颗粒,而念珠菌属的菌丝则可以成长至大于 30 μ m 以妨碍巨噬细胞吞噬作用,在这种情况下,需要多个吞噬细胞协同进行细胞外杀伤作用^[22]。所有形态的念珠菌菌体都能在吞噬细胞的吞噬体内观察到,并伴随着逐渐降解的迹象,但菌丝可以促进吞噬体膜破裂并从中内部逸出,使得菌体在细胞质中游离从而逃脱吞噬体的杀伤作用^[23]。在多数情况下,巨噬细胞的膜不会限制被吞噬的念珠菌菌丝的扩张,这可能导致吞噬细胞的破裂,如白念珠菌被巨噬细胞吞噬后依然可以形成菌丝,生长至一定程度后刺穿巨噬细胞的膜,并在吞噬作用后 40 min 左右从吞噬中逃逸,那些从巨噬细胞中逃逸出来的菌丝能继续生长并产生新的酵母相形态菌体,并具有被吞噬细胞再次摄入后转变为菌丝生长并穿透细胞膜的能力;相反,菌丝功能缺陷的念珠菌突变体会被巨噬细胞更

有效地摄入,并难以抵抗吞噬杀伤作用^[24]。

除了菌丝的机械穿孔作用外,白念珠菌诱导焦亡的作用也部分依赖于菌丝形态发生,可介导感染后的巨噬细胞程序性细胞死亡^[25]。在口腔念珠菌病中,白念珠菌形成的菌丝可以触发物理性渗透进行主动侵袭或诱导巨噬细胞内吞作用然后从中逸出以进行被动性侵袭,这对念珠菌在上皮细胞中的传播十分重要^[26]。

众所周知,区别于大多数念珠菌属物种,光滑念珠菌通常只有酵母相形态,然而,已有研究表明部分光滑念珠菌在长久暴露于巨噬细胞后可呈现假菌丝样的生长,相比于酵母相,具有更强的对巨噬细胞损伤和抵抗吞噬杀伤的能力^[27]。由以上可见,念珠菌的酵母相形态可能偏向于传播和增殖模式,而菌丝相形态可能偏向于组织侵袭和逃离免疫吞噬,这种毒力形态转变的能力在菌体感染时从免疫系统逃逸的过程中扮演着重要的角色。

2.2 生物膜和粘附因子 形成生物膜的能力是念珠菌最为关键的毒力因子之一,为念珠菌感染过程带来先决条件。生物膜的形成与粘附因子相辅相成,不同的念珠菌物种能各自表达多种不同的粘附因子,如白念珠菌的 Als 家族、光滑念珠菌的 Epa 家族等,这些粘附因子可使菌体牢固地附着在宿主细胞上,抑制它们被外力冲走,帮助菌体能够在各种医疗设备和宿主细胞上形成生物膜附着生长^[28]。念珠菌通过生物膜形成能够在不同刺激下选择游离生长或固着生长以适应环境。相比游离的菌体,在生物膜内的菌体难以被吞噬细胞吞噬^[29];此外,念珠菌生物膜外基质能妨碍 NET 的形成并有效抵抗中性粒细胞的杀伤,这些功能使得它们更容易在宿主的各种免疫防御中存活下来^[30]。同样,生物膜内的菌体相比游离菌体受抗真菌药物诱导的损伤更小,表现出更低的药物敏感性,这使得生物膜形成能力也被认为是决定念珠菌耐药性的重要因素之一^[31]。据报道,近年新发现的致病物种耳念珠菌与其它念珠菌相比,难以被中性粒细胞进行吞噬或阻碍释放 NET,且几乎无法刺激人类单核-巨噬细胞中 TNF α 、IL-6、IL-1 β 或 IL-10 等促炎因子的产生^[32-33]。这两种现象的机制尚未被完全解释,或许与其能形成被称为聚集体的小细胞群的能力相关,而这种能力与其生物膜形成能力紧密相连^[34]。综上所述,生物膜系统在念珠菌属于各种生物或非生物恶劣环境中存活、并适应宿主多种免疫作用、最终导致感染的整个过程中的发挥关键作用。

2.3 酶类酶类的产生与分泌 作为念珠菌属经典的毒力因子,也是念珠菌属抵抗宿主免疫防御的重要途径。蛋白酶和磷脂酶的分泌可以使得念珠菌菌体主动降解宿主组织细胞的物理屏障,利于在体内广泛传播并侵入身体的不同部位,并促进念珠菌从吞噬细胞中逃逸^[35]。分泌型天冬氨酸蛋白酶 (Sap) 家族存在于大多数致病性念珠菌属物种中,如白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌等,其中与酵母相相关的 Sap1-3p 与表型变化、粘附、粘膜感染等作用相关;而与菌丝相相关的 Sap4-6p 与侵袭、损伤组织、破坏补体等作用相关,也有助于菌体从淋巴细胞和吞噬细胞的包围中突破或触发宿主细胞焦亡,从而进行免疫逃逸^[36]。这些机制使得念珠菌更有机会突破粘膜细胞、侵入宿主,并在全身感染期间减轻免疫细胞的防御作用。

光滑念珠菌是少数不产 Sap 的念珠菌物种,取而代之的是分泌 yapsin 蛋白酶家族 (Yps),它们和 Sap 结构上有一定相似

性,也有一些共同的功能属性,两者都有助于细胞粘附,抵抗吞噬细胞作用,从而增加菌体毒力^[37]。被巨噬细胞吞噬的光滑念珠菌会增加 Yps 蛋白酶的表达式以抑制巨噬细胞促炎因子的表达,并分泌大量过氧化氢酶(Cta1)、超氧化物歧化酶(Sod1-6)和硫氧还蛋白(Trx2、Trr1、Tsa1),以抵消吞噬细胞的氧化爆发^[38]。值得注意的是,当光滑念珠菌被巨噬细胞内吞时,不仅不会被吞噬作用正常杀伤,还能在巨噬细胞内部进行增殖繁衍,直到巨噬细胞最终破裂,并且通过这一过程有效地躲避其它免疫细胞的攻击达成免疫逃逸的策略^[39]。

2.4 营养获取系统 从宿主体内获取营养对于真菌建立和维持感染至关重要,在念珠菌侵入宿主期间,宿主和菌体之间发生营养争夺现象,宿主试图限制菌体对必需的营养素的获取,而菌体需要这些营养素才能生存和繁殖。念珠菌释放的蛋白酶能破坏宿主组织释放寡肽和氨基酸,并通过寡肽转运体和氨基酸转运体被菌体吸收^[40]。微量营养素,特别是铁和锌等会受到“营养免疫”的过程的影响,宿主会主动将这些元素与入侵的微生物隔离开^[41]。锌作为许多蛋白质的中心辅助因子,在感染期间受到宿主的积极限制,但白念珠菌等可通过分泌载体蛋白 Pra1 系统、光滑念珠菌可通过高亲和力的锌转运蛋白 Zrt1 系统,与宿主展开锌的抢夺^[42]。人体血清中的铁含量对于念珠菌过低,为了抵抗这种营养缺乏,念珠菌有大量的铁采集系统可供使用:以白念珠菌为例,可以利用来自其他细菌的铁载体,并结合宿主的转铁蛋白和铁蛋白^[43];也分泌溶血素破坏红细胞,然后通过 Rbt5/Hmx1 系统结合和利用血红蛋白^[44];同时具有还原酶、氧化酶和铁渗透酶的大基因家族促进游离铁的吸收^[45]。有趣的是,光滑念珠菌没有已知的血红素受体,但可以结合真核生物来源的异氧脲型黄铁载体,这种能力外加光滑念珠菌自身庞大的铁稳态系统使得其被巨噬细胞吞噬后有着高度的适应性和存活率^[46]。

2.5 细胞程序性死亡 诱导能力念珠菌属介导的吞噬细胞损伤不仅是由于对细胞完整性的物理性破坏,还与诱导焦亡有关,焦亡是巨噬细胞中触发的炎性小体介导的程序性细胞死亡途径,目前已发现多个与之相关的转录因子。Stp2 是白念珠菌一个与形态变化和从吞噬细胞中逃逸有关的转录因子,可以通过调控多种氨基酸渗透酶来碱化或中和吞噬体的酸化环境,并足以诱导半胱天冬酶-1(caspase-1)介导的巨噬细胞焦亡帮助白念珠菌从吞噬杀伤作用中逃逸;而 Ahr1 与 Stp2 类似,也是白念珠菌碱化环境或中和吞噬体及诱导巨噬细胞焦亡所必需的转录因子^[47]。此外,转录因子 Upc2 在调节麦角甾醇和耐药性方面有相当作用,同时也被证明对于诱导焦亡有重要影响^[48]。

白念珠菌毒素(*Candida* lysin)为近年新发现的一种由白念珠菌 ECE1 基因编码的分泌型溶细胞毒素,它能直接对上皮细胞起破坏作用、触发危险反应信号通路、并募集炎症细胞激活上皮免疫^[49]。白念珠菌毒素既是导致 NLRP3 炎性小体依赖性的半胱天冬酶-1 激活诱导焦亡作用的核心触发因素,又是巨噬细胞和树突状细胞中炎性小体非依赖性的细胞溶解的关键驱动因素^[50]。这种毒素使得白念珠菌足以对巨噬细胞和树突状细胞快速造成损伤,是白念珠菌抵抗吞噬细胞的重要机制之一。

3 小结

随着全球范围内各种原因导致的免疫功能低下的患者数量增加,在过去的几十年中,人类念珠菌感染的发病率和耐药性显著增加,念珠菌感染的防控已成为一个持续的挑战。念珠菌属触发宿主免疫应答后的体内生存能力与菌株毒力一同决定了念珠菌属是否能成为病原体侵入人体造成感染以及感染的严重程度。念珠菌属的免疫逃逸与生存策略,作为念珠菌属应对人体免疫系统的长年演化结果和其体内生存能力与毒力的体现,近年来受到更多的关注与研究。

本文从人体对念珠菌属的免疫反应和念珠菌属如何应对人体免疫系统开始讨论,并分别从念珠菌属的双相形态变化、粘附因子及生物膜、分泌型酶类、营养获取系统和细胞程序性死亡诱导能力等方面对念珠菌属多维度的免疫逃逸与生存策略进行详细的论述与归纳。了解念珠菌和免疫系统之间的相互作用有助于开发针对念珠菌的新靶标,为免疫疗法和抗真菌疫苗等新型抗真菌治疗方法或预防思路的出现提供基础与依据。

【参考文献】

- [1] McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2): 389-413.
- [2] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133-163.
- [3] Czechowicz P, Nowicka J, Gosciniak G. Virulence factors of *Candida* spp. and host immune response important in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 5895.
- [4] Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(4): 1027-1053.
- [5] Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The current treatment landscape: Candidiasis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(suppl 2): ii13-ii22.
- [6] Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, et al. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil [J]. Mycoses, 2018, 61(1): 11-21.
- [7] Miceli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(2): 142-151.
- [8] Butler G, Rasmussen MD, Lin MF, et al. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes [J]. Nature, 2009, 459(7247): 657-662.
- [9] Gerard R, Sendid B, Colombel JF, et al. An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn's disease[J]. Crit Rev Microbiol, 2015, 41(2): 135-139.
- [10] Mavor AL, Thewes S, Hube B. Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes[J]. Curr Drug Targets, 2005, 6(8): 863-874.
- [11] Miramon P, Kasper L, Hube B. Thriving within the host: *Candida* spp. interactions with phagocytic cells [J]. Med Microbiol Immunol, 2013, 202(3): 183-195.
- [12] Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, et al. Immune sensing of *Candida albicans* [J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(2): 119.

- [13] Kasper L, Seider K, Hube B. Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages: immune evasion and persistence[J]. FEMS Yeast Res, 2015, 15(5): f0v042.
- [14] Ha JF, Italiano CM, Heath CH, et al. Candidemia and invasive candidiasis; a review of the literature for the burns surgeon[J]. Burns, 2011, 37(2): 181-195.
- [15] Zawrotniak M, Bochenska O, Karkowska-Kuleta J, et al. Aspartic proteases and major cell wall components in *Candidaalbicans* trigger the release of neutrophil extracellular Traps[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 414.
- [16] Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections [J]. Br J Haematol, 2005, 129(5): 569-582.
- [17] Dantas Ada S, Day A, Ikeh M, et al. Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans* [J]. Biomolecules, 2015, 5(1): 142-165.
- [18] Liu P, Wu X, Liao C, et al. Escherichia coli and *Candidaalbicans* induced macrophage extracellular trap-like structures with limited microbicidal activity [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90042.
- [19] Newman SL, Holly A. *Candida albicans* is phagocytosed, killed, and processed for antigen presentation by human dendritic cells [J]. Infect Immun, 2001, 69(11): 6813-6822.
- [20] Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis[J]. Microbes Infect, 2010, 12(7): 518-527.
- [21] Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, et al. In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination[J]. Cell Microbiol, 2007, 9(12): 2938-2954.
- [22] Bain JM, Louw J, Lewis LE, et al. *Candidaalbicans* hypha formation and mannan masking of β -glucan inhibit macrophage phagosome maturation[J]. mBio, 2014, 5(6): e01874.
- [23] Krysan DJ. The mystery of *Candidaalbicans* hyphal morphogenesis in the macrophage phagolysosome[J]. Infect Immun, 2023, 91(5): e0010423.
- [24] Bain JM, Lewis LE, Okai B, et al. Non-lytic expulsion/exocytosis of *Candidaalbicans* from macrophages[J]. Fungal Genet Biol, 2012, 49(9): 677-678.
- [25] Vylkova S, Lorenz MC. Phagosomal neutralization by the fungal pathogen *Candidaalbicans* induces macrophage pyroptosis[J]. Infect Immun, 2017, 85(2): e00832-16.
- [26] Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, et al. In vivo transcript profiling of *Candidaalbicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination[J]. Cell Microbiol, 2007, 9(12): 2938-2954.
- [27] Brunke S, Seider K, Fischer D, et al. One small step for a yeast-microevolution within macrophages renders *Candidaglabrata* hypervirulent due to a single point mutation[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(10): e1004478.
- [28] Brunke S, Hube B. Two unlike cousins; *Candidaalbicans* and *Candida glabrata* infection strategies [J]. Cell Microbiol, 2013, 15(5): 701-708.
- [29] Brunetti G, Visconti V, Ghezzi MC, et al. The correlation between biofilm production and catheter-related bloodstream infections sustained by *Candida*. a case control study[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 973: 89-98.
- [30] Kernien JF, Johnson CJ, Nett JE. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by Clinical *Candidaalbicans* biofilms[J]. J Fungi (Basel), 2017, 3(3): 49.
- [31] Katragkou A, Kruhlak MJ, Simitsopoulou M, et al. Interactions between human phagocytes and *Candidaalbicans* biofilms alone and in combination with antifungal agents[J]. J Infect Dis, 2010, 201(12): 1941-1949.
- [32] Johnson CJ, Davis JM, Huttenlocher A, et al. Emerging fungal pathogen *Candidaauris* evades neutrophil attack [J]. mBio, 2018, 9(4): e01403-18.
- [33] Navarro-Arias MJ, Hernandez-Chavez MJ, Garcia-Carnero LC, et al. Differential recognition of *Candidatropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, and *Candidaauris* by human innate immune cells[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 783-794.
- [34] Brown JL, Delaney C, Short B, et al. *Candidaauris* phenotypic heterogeneity determines pathogenicity in vitro[J]. mSphere, 2020, 5(3): e00371-20.
- [35] Rapala-Kozik M, Bochenska O, Zajac D, et al. Extracellular proteinases of *Candida* species pathogenic yeasts[J]. Mol Oral Microbiol, 2018, 33(2): 113-124.
- [36] Monika S, Malgorzata B, Zbigniew O. Contribution of aspartic proteases in *Candida* virulence. protease inhibitors against Candidainfections[J]. Curr Protein Pept Sci, 2017, 18(10): 1050-1062.
- [37] Oliver JC, Ferreira CBRJ, Silva NC, et al. *Candida* spp. and phagocytosis; multiple evasion mechanisms[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2019, 112(10): 1409-1423.
- [38] Brunke S, Seider K, Almeida RS, et al. *Candidaglabrata* tryptophan-based pigment production via the Ehrlich pathway [J]. Mol Microbiol, 2010, 76(1): 25-47.
- [39] Brunke S, Hube B. Two unlike cousins; *Candidaalbicans* and *Candida glabrata* infection strategies [J]. Cell Microbiol, 2013, 15(5): 701-708.
- [40] Naglik J, Albrecht A, Bader O, et al. *Candidaalbicans* proteinases and host/pathogen interactions[J]. Cell Microbiol, 2004, 6(10): 915-926.
- [41] Hood MI, Skaar EP. Nutritional immunity; transition metals at the pathogen-host interface[J]. Nat Rev Microbiol, 2012, 10(8): 525-537.
- [42] Citiulo F, Jacobsen ID, Miramon P, et al. *Candidaalbicans* scavenges host zinc via Pral during endothelial invasion[J]. PLoS Pathog, 2012, 8(6): e1002777.
- [43] Almeida RS, Brunke S, Albrecht A, et al. The hyphal-associated adhesin and invasin Als3 of *Candidaalbicans* mediates iron acquisition from host ferritin[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(11): e1000217.
- [44] Weissman Z, Kornitzer D. A family of *Candida* cell surface haem-binding proteins involved in haemin and haemoglobin-iron utilization[J]. Mol Microbiol, 2004, 53(4): 1209-1220.
- [45] Almeida RS, Wilson D, Hube B. *Candidaalbicans* iron acquisition within the host[J]. FEMS Yeast Res, 2009, 9(7): 1000-1012.
- [46] Nevitt T, Thiele DJ. Host iron withholding demands siderophore utilization for *Candidaglabrata* to survive macrophage killing [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(3): e1001322.
- [47] Vylkova S, Lorenz MC. Phagosomal neutralization by the fungal pathogen *Candidaalbicans* induces macrophage pyroptosis[J]. Infect Immun, 2017, 85(2): e00832-16.
- [48] Wellington M, Koselny K, Sutterwala FS, et al. *Candidaalbicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages [J]. Eukaryot Cel, 2014, 13(2): 329-340.
- [49] Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, et al. *Candida* lysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection[J]. Nature, 2016, 532(7597): 64-68.
- [50] Kasper L, Konig A, Koenig PA, et al. The fungal peptide toxin *Candida* lysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4260.