

## · 综 述 ·

## 中药协同抗真菌药物抗念珠菌的研究进展

李贞, 陈伟琴, 刘维薇\*

上海中医药大学附属龙华医院 检验科, 上海 200032

**摘要:** 侵袭性念珠菌感染已成为备受关注的公共卫生问题, 而现行治疗念珠菌感染的药物有限, 联合用药是一种实用有效的新药开发策略。从天然植物(尤其是药用植物)中提取的化合物及其衍生物与传统的抗真菌剂联合使用对杀灭念珠菌具有显著的协同作用。归纳了念珠菌对传统抗真菌药物的耐药情况, 并总结了中药协同传统抗真菌药物的抑菌活性和抑菌机制, 以期对抗念珠菌新型治疗策略的研究提供参考依据。

**关键词:** 中药; 抗真菌药物; 念珠菌; 耐药; 抑菌活性; 抑菌机制

**中图分类号:** R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2891-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.040

## Research progress of traditional Chinese medicine in synergy with commonly used clinical antifungal agents against *Candida*

LI Zhen, CHEN Wei-qin, LIU Wei-wei

Department of Clinical Laboratory, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

**Abstract:** Invasive *Candida* infection has become a public health issue of great concern. However, the current drugs for treatment of *Candida* infection are limited, and drug combination is a practical and effective new drug development strategy. The combination of compounds and their derivatives extracted from natural plants (especially medicinal plants) and traditional antifungal agents has significant synergistic effect on killing *Candida*. This article summarized the resistance of *Candida* against traditional antifungal drugs, and summarized the antibacterial activity of traditional Chinese medicine combination with traditional antifungal drugs, to clarify the antibacterial mechanism, in order to provide a reference for new treatment strategies of drugs against *Candida*.

**Key words:** traditional Chinese medicine; antifungal agent; *Candida*; drug resistance; antibacterial activity; antibacterial mechanism

念珠菌是定植于人体口腔、胃肠道的共生菌, 在某些情况下(营养变化、菌群失调、宿主机体免疫力降低)可变为致病菌, 引发浅表感染甚至严重的全身系统性感染。虽然是机会性致病菌, 念珠菌引起的真菌感染近年来急剧增加, 尤其是免疫功能低下的患者<sup>[1-2]</sup>。因较高的致死率, 侵袭性念珠菌感染已成为备受关注的公共卫生问题<sup>[3]</sup>。治疗念珠菌感染的药物有限, 且抗真菌药物日益加剧的耐药性和不可忽略的不良反应更是导致治疗失败的主要原因<sup>[3]</sup>。联合用药是一种实用有效的新药开发策略, 提高药物疗效的同时可以潜在减少单一药物的使用剂量, 降低药物不良反应<sup>[4]</sup>。越来越多的研究表

明, 从天然植物(尤其是药用植物)中提取的化合物及其衍生物联合传统的抗真菌剂对杀灭念珠菌具有显著的协同作用<sup>[5-7]</sup>。因此本文归纳了念珠菌对传统抗真菌药物的耐药情况, 并总结了中药协同传统抗真菌药物的抑菌活性和抑菌机制, 以期对抗念珠菌新型治疗策略的研究提供参考依据。

### 1 念珠菌对传统抗真菌药物耐药现状

目前临床使用的抗真菌剂主要有唑类、多烯类、烯丙胺类、棘白菌素类和核苷类。这些药物都聚焦于抑制细胞生长, 主要作用靶点有所不同, 如抑制麦角甾醇、DNA、葡聚糖、几丁质等的合成<sup>[8-16]</sup>, 具体的抗真菌机制和耐药机制见表1。

收稿日期: 2022-08-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82003817)

作者简介: 李贞(1988—), 女, 主管技师, 硕士, 主要从事中西医结合防治感染相关研究。E-mail: lizhen929@126.com

\*通信作者: 刘维薇, 女, 博士。E-mail: huashanvivian@126.com

表 1 临床常用抗真菌剂抑菌机制和耐药机制

Table 1 Antimicrobial mechanism and drug resistance mechanism of commonly used clinical antifungal agents

| 药物种类                      | 代表药物                              | 抑菌机制                                                                             | 耐药机制                                                                                                           |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 烯丙胺类 <sup>[10]</sup>      | 特比萘芬、萘替芬                          | 抑制角鲨烯环氧酶 (ERG1), 导致麦角固醇合成减少、有毒固醇中间体积累                                            | 药物外排增加、ERG1 过表达、水杨酸单加氧酶过表达 (药物降解)                                                                              |
| 核苷类 <sup>[10]</sup>       | 5-氟胞嘧啶                            | 形成有毒的氟化嘧啶, 抗代谢物损害核酸生物合成                                                          | 5-氟胞嘧啶摄取减少, 毒性抗代谢物形成减少, 胞嘧啶通透酶缺陷                                                                               |
| 唑类 <sup>[12-14]</sup>     | 咪唑类 (酮康唑、咪康唑)、三唑类 (氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑) | 抑制依赖细胞色素 P450 的羊毛甾醇 (ERG11 基因编码) C-14 去甲基化, 阻碍麦角固醇合成                             | 外排泵基因过表达 (CDR、MDR)、药物靶基因 ERG11 突变或过表达, ERG3 失活使麦角固醇合成途径改变, ERG3 介导的耐药依赖应激反应调节因子, 如钙调磷酸酶、蛋白激酶 Pkc1、分子伴侣 Hsp90 等 |
| 多烯类 <sup>[10, 15]</sup>   | 两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体、制霉菌素脂质体         | 与真菌细胞膜上麦角固醇结合, 改变细胞膜的通透性                                                         | 与麦角固醇合成途径的后期阻断有关, 涉及 ERG2、ERG3、ERG6、ERG11、ERG5                                                                 |
| 棘白菌素类 <sup>[12, 16]</sup> | 卡泊芬净、米卡芬净                         | 靶向作用于 Fks1、Fks2 亚基, 抑制 $\beta$ -(1,3)-D-葡萄糖合成酶, 阻碍 $\beta$ -(1,3)-D-葡萄糖合成, 破坏细胞壁 | 稳态应激反应通路 (HSP90、钙调神经磷酸酶) 上调, FKS1、FKS2 基因突变, 现 FKS1 突变见于白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌及克柔念珠菌, FKS2 突变见于光滑念珠菌                |

耐药性、宿主毒性是限制抗真菌药物使用的主要障碍。氟康唑是临床治疗全身或局部感染最常用的抗真菌药物, 靶向作用于去甲基化酶 Erg11, 抑制细胞膜主要成分麦角固醇的合成以达到杀菌效果<sup>[4]</sup>。氟康唑的不良反映相对较小, 但耐药或交叉耐药现象突出。Xiao 等<sup>[11]</sup>历时 3 年从国内 77 家医院收集到念珠菌血症患者分离的 4 010 株念珠菌, 分析其对临床常用抗真菌剂的耐药性, 发现白色念珠菌、近平滑念珠菌对各种唑类药物相对敏感, 耐药率小于 5%; 而热带念珠菌对氟康唑的耐药率为 36.5%, 伏立康唑的耐药率为 50.8%, 对两种药物的交叉耐药率也高达 26.5%; 光滑念珠菌对氟康唑的耐药率也达到了 10.2%。两性霉素 B 对真菌细胞的杀灭作用是由于其对真菌细胞膜上的麦角固醇具有较高的亲和性, 使细胞膜上形成微孔, 改变了细胞膜的通透性, 导致胞内物质外泄。然而, 两性霉素 B 对宿主细胞膜中的胆固醇也表现出较高的亲和力, 从而影响肾小管的通透性<sup>[10]</sup>。5-氟胞嘧啶可阻碍 DNA 的合成, 可能对骨髓有一定的毒性。棘白菌素通过抑制葡聚糖的合成靶向作用于真菌细胞壁。因此类靶标不存在于哺乳动物细胞中, 这些药物对宿主细胞的毒性较小<sup>[10]</sup>。近年来也出现了对抗两性霉素 B、棘白菌素类药物卡泊芬净耐药的念珠菌<sup>[4, 10]</sup>。

## 2 中药协同传统抗真菌药物的抑菌活性

常规抗真菌剂耐药性的出现对临床治疗念珠菌感染带来了挑战, 这一现状也使得联合用药策略受到更广泛的关注。越来越多的研究表明, 传统抗真菌药物与中药联合使用可以协同抑制念珠菌 (包括浮游细胞、生物膜), 克服念珠菌耐药性或增强抗真菌剂的活性, 以实现协同抑菌作用。

### 2.1 协同抑制浮游细胞

有研究表明联合用药对耐药念珠菌浮游细胞有良好的协同抑菌效果。Shao 等<sup>[17]</sup>发现鱼腥草酸钠联合氟康唑对白色念珠菌表现出良好的协同抑菌效果, 能明显降低药物的使用浓度。单独使用鱼腥草酸钠时, 对白色念珠菌的最低抑菌浓度 (MIC) 范围为 32~256  $\mu\text{g/mL}$ , 而与氟康唑联合使用时, 鱼腥草酸钠的 MIC 范围下降至 8~64  $\mu\text{g/mL}$ ; 两药合用时氟康唑的 MIC 下降更显著, 较单独使用降低了 2~256 倍。同时应用部分抑菌浓度指数 (FICI) 评估两种药物的作用方式, 发现与氟康唑敏感的菌株相比, 鱼腥草酸钠联合氟康唑对耐氟康唑的白色念珠菌表现出更好的协同作用。Liu 等<sup>[7]</sup>研究绞股蓝皂苷联用氟康唑对白色念珠菌的抑菌效果也有类似的现象, 两种药物联合对耐氟康唑的白色念珠菌具有良好的协同抗菌活性 (FICI 0.253 9~0.257 8), 而两种药物对敏感的白色念珠菌表现为无关作用。

出现这种现象的原因可能是敏感的菌株本身对氟康唑的 MIC 就相对较低,联合用药时 MIC 的下降幅度不如耐药菌株下降明显。

## 2.2 协同抑制生物膜

中药联用抗真菌剂对抗生物膜也有较好疗效。生物膜是不同于浮游细胞的另外一种生物存在形式,是由菌株自身产生的细胞外基质包裹菌细胞(酵母细胞、菌丝体和假菌丝)形成的微生物群落。念珠菌通过黏附可以在医疗器械(静脉留置导管、人工心脏瓣膜、置换关节等)、宿主组织中形成生物膜,其内的酵母细胞可播散至其他部位,引发局部或全身的感染<sup>[18]</sup>。在美国,每年使用静脉插管 500 多万个,其中 50% 以上的静脉插管会引发生物膜感染<sup>[8]</sup>。生物膜特有的致密三维网状结构不仅有助于病原体逃避宿主免疫攻击,还能抵御药物的抗菌作用<sup>[19]</sup>。念珠菌生物膜对抗真菌药物的耐药性是其浮游细胞的 1 000 倍<sup>[20]</sup>。生物膜形成是持续性念珠菌血症发展、治疗失败的主要因素。因此,研发能够对抗生物膜的有效药物和治疗策略有重要意义。

Wang 等<sup>[21]</sup>研究表明,单独用药时,氟康唑、巴马汀对抗生物膜的生物被膜生长 80% 被抑制时的药物浓度(SMIC<sub>80</sub>)都大于 1 024  $\mu\text{g/mL}$ ,而巴马汀联用氟康唑时,氟康唑的药物浓度下降了 4~32 倍,巴马汀下降了 4~128 倍。Dong 等<sup>[22]</sup>发现 32  $\mu\text{g/mL}$  姜黄素衍生物联用 4  $\mu\text{g/mL}$  氟康唑对白色念珠菌生物膜的抑制率可达到 90%,同时在激光共聚焦扫描显微镜下观察到,未经药物处理的生物膜可见丰富的菌丝,而联用组生物膜的结构被严重破坏,其内细胞以酵母相细胞为主,且细胞有凋亡的趋势。此外,小檗碱+氟康唑/咪康唑、儿茶素没食子酸盐+氟康唑/酮康唑、芍药醇+氟康唑/两性霉素 B、土槿皮甲酸+氟康唑也可抑制念珠菌生物膜的形成<sup>[23-26]</sup>,见表 2。由此可见,中药联合传统抗真菌药物对耐药念珠菌、生物膜都能发挥协同抑菌的活性,发挥药效的同时还能降低药物的使用浓度,表现出了新型治疗策略的潜在价值。只是目前的研究多集中在白色念珠菌,中药联合抗真菌剂杀灭非白念珠菌的研究相对较少。

## 3 中药协同传统抗真菌药物的抑菌机制

### 3.1 外排泵

外排泵基因过表达促进药物外排是念珠菌对唑类药物耐药的主要机制。而一些中药活性成分联合唑类药物恰恰可以降低外排泵基因(*CDR*、*MDR*)

的表达,从而达到协同抑菌的效果。Shao 等<sup>[27]</sup>研究表明,与未用药的对照组相比,小檗碱(2  $\mu\text{g/mL}$ )联用氟康唑(8  $\mu\text{g/mL}$ )下调 *CDR1* 基因 3 倍、下调 *CDR2* 基因 10 倍( $P<0.05$ ),*MDR1* 变化并不显著。巴马汀联用氟康唑作用于白色念珠菌也能显著降低外排泵相关基因 *CDR1*、*CDR2*、*MDR1*、*FLU1* 的表达。巴马汀联用氟康唑扩展到非白色念珠菌,也有抑制外排泵基因表达的作用,可显著下调近平滑念珠菌 *CDR1*、*MDR1* 基因表达,下调光滑念珠菌 *CDR2* 表达<sup>[21]</sup>。

### 3.2 毒力因子

念珠菌的毒力因子也是联合用药抑菌机制的一类靶点。毒力是指病原体致病能力的强弱,以及对各种不利环境的抵抗能力。毒力因子可以促进病原菌在宿主组织中黏附、浸润和扩散,也有助于病原体耐受宿主的适应性免疫<sup>[2]</sup>。念珠菌的毒力因子包括利于病原菌黏附宿主的黏附素、破坏宿主组织的水解酶(磷脂酶、脂肪酶、蛋白酶)和菌丝形成、生物膜形成等。与单药相比,芍药醇联用唑类药物氟康唑或两性霉素 B 对抑制念珠菌的毒力因子具有较强的协同作用,可抑制菌丝生长、生物膜形成(512  $\mu\text{g/mL}$  芍药醇联合 512  $\mu\text{g/mL}$  氟康唑或 4  $\mu\text{g/mL}$  两性霉素 B)和水解酶分泌(蛋白酶、磷脂酶)<sup>[25]</sup>。绞股蓝皂苷联合氟康唑抗白色念珠菌不仅可以抑制毒力因子菌丝(32  $\mu\text{g/mL}$  绞股蓝皂苷+8  $\mu\text{g/mL}$  氟康唑)和早期生物膜的生长(32  $\mu\text{g/mL}$  绞股蓝皂苷+0.5  $\mu\text{g/mL}$  氟康唑),在 32  $\mu\text{g/mL}$  浓度下绞股蓝皂苷还可以抑制药物外排<sup>[7]</sup>。此外小檗碱、姜黄素衍生物、儿茶素没食子酸盐、巴马汀、土槿皮甲酸联用唑类药物也可抑制念珠菌毒力因子的产生,见表 2。

### 3.3 其他

中药协同传统抗真菌剂抗念珠菌的机制还有以下几点:姜黄素衍生物联用氟康唑可协同抑制念珠菌胞内 ATP 生成,破坏细胞膜通透性<sup>[22,28]</sup>;丁香酚(100  $\mu\text{g/mL}$ )联用两性霉素 B(0.05  $\mu\text{g/mL}$ )则可促进白色念珠菌线粒体超极化,降低胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,提高内源性活性氧水平,诱导细胞凋亡<sup>[29]</sup>;鱼腥草酸钠(16  $\mu\text{g/mL}$ )联合氟康唑(8  $\mu\text{g/mL}$ )发挥协同抑菌作用的机制与干扰细胞壁  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成转运有关,二者联用可抑制相关基因 *IFD6*、*PHR1* 的表达,促进基因 *ZAP1*、*ADH5*、*XOG1* 和 *FKS1* 的表达<sup>[17]</sup>。

表 2 中药联用抗真菌剂的协同抑菌机制

Table 2 Synergistic effects of traditional Chinese medicine combined with antifungal agents

| 药物组合                                  | 实验菌种                           | 协同抑菌机制                                                         |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 鱼腥草酸钠+氟康唑 <sup>[17]</sup>             | 白色念珠菌                          | 干扰细胞壁 $\beta$ -1,3-葡聚糖的合成转运                                    |
| 巴马汀+氟康唑/伊曲康唑 <sup>[21]</sup>          | 白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌 | 抑制外排泵表达, 抑制生物膜形成                                               |
| 姜黄素衍生物+氟康唑 <sup>[22]</sup>            | 白色念珠菌                          | 抑制酵母相到菌丝相的形态转化、抑制生物膜形成, 抑制胞内 ATP 生成, 破坏细胞膜通透性                  |
| 小檗碱+氟康唑/咪康唑 <sup>[23]</sup>           | 白色念珠菌                          | 抑制生物膜形成                                                        |
| 儿茶素没食子酸盐+氟康唑/酮康唑 <sup>[24]</sup>      | 白色念珠菌、光滑念珠菌、都柏林念珠菌             | 与麦角固醇结合破坏细胞膜、抑制生物膜形成                                           |
| 芍药醇+氟康唑/两性霉素 B <sup>[25]</sup>        | 白色念珠菌                          | 抑制菌丝生长、生物膜形成、水解酶分泌(蛋白酶、磷脂酶)                                    |
| 土槿皮甲酸+氟康唑 <sup>[26]</sup>             | 白色念珠菌                          | 抑制黏附、菌丝形成、生物膜形成                                                |
| 小檗碱+氟康唑 <sup>[27]</sup>               | 热带念珠菌                          | 上调 <i>ERG11</i> 基因、抑制外排泵基因 <i>CDR1</i> 、增加内源性活性氧的生成            |
| 姜黄素单酮衍生物+氟康唑 <sup>[28]</sup>          | 白色念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌              | 降低胞内 ATP 浓度、改变细胞膜通透性                                           |
| 丁香酚+两性霉素 B <sup>[29]</sup>            | 白色念珠菌                          | 促进线粒体超极化, 降低胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度, 提高内源性活性氧水平, 诱导细胞凋亡         |
| 蛇床子素+氟康唑 <sup>[30]</sup>              | 白色念珠菌                          | 增加内源性活性氧的产生                                                    |
| 厚朴酚+氟康唑 <sup>[31]</sup>               | 白色念珠菌                          | 与 ABC 转运蛋白的 Cdr1p 底物竞争而增加细胞内唑类药物的水平, 还可抑制麦角甾醇合成                |
| 邻苯三酚+氟康唑 <sup>[32]</sup>              | 光滑念珠菌                          | 降低外排泵基因 <i>CDR1</i> 、 <i>CDR2</i> 、 <i>PDR1</i> 的表达            |
| 阿魏酸+卡泊芬净 <sup>[33]</sup>              | 白色念珠菌                          | 促进细胞凋亡                                                         |
| 菊蒿醋酸乙酯提取物+氟康唑 <sup>[34]</sup>         | 白色念珠菌                          |                                                                |
| 薄荷醇+伊曲康唑 <sup>[35]</sup>              | 光滑念珠菌、克柔念珠菌                    |                                                                |
| 屏边三七皂苷类似物+氟康唑 <sup>[36]</sup>         | 白色念珠菌                          |                                                                |
| 土槿皮乙酸+氟康唑 <sup>[37]</sup>             | 白色念珠菌                          |                                                                |
| 马尾松叶 80%乙醇提取物+氟康唑 <sup>[38]</sup>     | 白色念珠菌                          |                                                                |
| 芒果苷+氟康唑 <sup>[39]</sup>               | 白色念珠菌                          | 降低耐药基因 <i>CDR1</i> 表达水平                                        |
| 黄芩素+氟康唑 <sup>[40]</sup>               | 白色念珠菌                          | 抑制生物膜形成                                                        |
| 黄连碱/黄藤素/药根碱+氟康唑 <sup>[41]</sup>       | 白色念珠菌                          |                                                                |
| 焦性没食子酸+氟康唑/伊曲康唑/伏立康唑 <sup>[42]</sup>  | 光滑念珠菌                          |                                                                |
| 甘草查尔酮 A/甘草次酸/异甘草素+氟康唑 <sup>[43]</sup> | 光滑念珠菌                          |                                                                |
| 人参茎叶皂苷+两性霉素 B <sup>[44]</sup>         | 白色念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌、季也蒙念珠菌      | 抑制生物膜形成                                                        |
| 盐酸小檗碱+氟康唑 <sup>[45]</sup>             | 白色念珠菌                          | 影响液泡膜上的钙离子调节器 Pmc1p 和 Yvc1p 促进质膜内 $\text{Ca}^{2+}$ 内流, 破坏钙离子稳态 |

#### 4 结语

一些中药成分不仅自身具有抗念珠菌活性,而且与抗真菌剂联合使用时也显示出良好的协同作用。这在一定程度上归因于中药与抗真菌剂有不同的药物靶点。二者联用时可同时靶向两个甚至多个药物靶点发挥更强的抑菌效果,这种特性是联合用药的优势之一,也是其发挥协同抑菌效果的关键所在。现有的联合用药研究为探索新型抗真菌治疗策略提供了重要参考途径,但仅体外研究不足以证明药物的安全性和有效性,因此今后还需要更多的体内实验进一步评估联合用药的不良反应和疗效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sharifzadeh A, Khosravi A R, Shokri H, *et al.* Synergistic anticandidal activity of menthol in combination with itraconazole and nystatin against clinical *Candida glabrata* and *Candida krusei* isolates [J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 390-396.
- [2] Desnos-Ollivier M, Lortholary O, Bretagne S, *et al.* Azole susceptibility profiles of more than 9,000 clinical yeast isolates belonging to 40 common and rare species [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(6): e02615-e02620.
- [3] Jacobs S E, Zagaliotis P, Walsh T J. Novel antifungal agents in clinical trials [J]. *F1000Res*, 2021, 10: 507.
- [4] De C K, Staes I, Delattin N, *et al.* Combinatorial drug approaches to tackle *Candida albicans* biofilms [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(8): 973-984.
- [5] Cui J, Ren B, Tong Y, *et al.* Synergistic combinations of antifungals and anti-virulence agents to fight against *Candida albicans* [J]. *Virulence*, 2015, 6(4): 362-371.
- [6] Chandrika K V S M, Sharma S. Promising antifungal agents: A minireview [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(7): 115398.
- [7] Liu Y, Ren H, Wang D, *et al.* The synergistic antifungal effects of gypenosides combined with fluconazole against resistant *Candida albicans* via inhibiting the drug efflux and biofilm formation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110580.
- [8] Lomeli-Martinez S M, González-Hernández L A, Villanueva J F A, *et al.* *In vitro* azole antifungals susceptibility of *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients with periodontitis [J]. *J Mycol Med*, 2022, 32(3): 101294.
- [9] Tong Y, Zhang J, Wang L, *et al.* Hyper-synergistic antifungal activity of rapamycin and peptide-Like compounds against *Candida albicans* orthogonally via tor1 kinase [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(10): 2826-2835.
- [10] Khan M S A, Alshehrei F, Al-Ghamdi S B, *et al.* Virulence and biofilms as promising targets in developing antipathogenic drugs against candidiasis [J]. *Future Sci OA*, 2020, 6(2): FSO440.
- [11] Xiao M, Chen S C, Kong F, *et al.* Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing Candidemia in China: An update from the CHIF-NET study [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(Suppl 2): S139-S147.
- [12] Beardsley J, Halliday C L, Chen S C, *et al.* Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside [J]. *Future Microbiol*, 2018, 13(10): 1175-1191.
- [13] Revie N M, Iyer K R, Robbins N, *et al.* Antifungal drug resistance: Evolution, mechanisms and impact [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2018, 45:70-76.
- [14] Pristov K E, Ghannoum M A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(7): 792-798.
- [15] Jensen R H. Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: Prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment [J]. *Dan Med J*, 2016, 63(10): B5288.
- [16] Campoy S, Adrio J L. Antifungals [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 133: 86-96.
- [17] Shao J, Cui Y, Zhang M, *et al.* Synergistic *in vitro* activity of sodium houttuynfonate with fluconazole against clinical *Candida albicans* strains under planktonic growing conditions [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 355-359.
- [18] Wei S L, Yi C C, Shu F K, *et al.* The impact of biofilm formation on the persistence of *Candidemia* [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1196.
- [19] Cavalheiro M, Teixeira M C. *Candida* biofilms: Threats, challenges, and promising strategies [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 28.
- [20] Marioni J, Bresolí-Obach R, Agut M, *et al.* On the mechanism of *Candida tropicalis* biofilm reduction by the combined action of naturally-occurring anthraquinones and blue light [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181517.
- [21] Wang T, Shao J, Da W, *et al.* Strong synergism of palmitate and fluconazole/itraconazole against planktonic and biofilm cells of *Candida* species and efflux-associated antifungal mechanism [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2892.
- [22] Dong H H, Wang Y H, Peng X M, *et al.* Synergistic antifungal effects of curcumin derivatives as fungal biofilm inhibitors with fluconazole [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(5): 1079-1088.

- [23] Wei G X, Xu X, Wu C D. *In vitro* synergism between berberine and miconazole against planktonic and biofilm *Candida* cultures [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(6): 565-572.
- [24] Behbehani J M, Irshad M, Shreaz S, *et al.* Synergistic effects of tea polyphenol epigallocatechin 3-*O*-gallate and azole drugs against oral *Candida* isolates [J]. *J Mycol Med*, 2019, 29(2): 158-167.
- [25] Pan M, Wang Q, Cheng T, *et al.* Paeonol assists fluconazole and amphotericin B to inhibit virulence factors and pathogenicity of *Candida albicans* [J]. *Biofouling*, 2021, 37(8): 922-937.
- [26] Zhu B, Li Z, Yin H, *et al.* Synergistic antibiofilm effects of pseudolaric acid A combined with fluconazole against *Candida albicans* via inhibition of adhesion and yeast-to-hypha transition [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0147821.
- [27] Shao J, Shi G, Wang T, *et al.* Antiproliferation of berberine in combination with fluconazole from the perspectives of reactive oxygen species, ergosterol and drug efflux in a fluconazole-resistant *Candida tropicalis* isolate [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1516.
- [28] Zhao F, Dong H H, Wang Y H, *et al.* Synthesis and synergistic antifungal effects of monoketone derivatives of curcumin against fluconazole-resistant *Candida* spp [J]. *Medchemcomm*, 2017, 8(5): 1093-1102.
- [29] Khan S N, Khan S, Misba L, *et al.* Synergistic fungicidal activity with low doses of eugenol and amphotericin B against *Candida albicans* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(3): 459-464.
- [30] Li D D, Chai D, Huang X W, *et al.* Potent *in vitro* synergism of fluconazole and osthole against fluconazole-resistant *Candida albicans* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00436- e00417.
- [31] Sun L M, Liao K, Liang S, *et al.* Synergistic activity of magnolol with azoles and its possible antifungal mechanism against *Candida albicans* [J]. *J Appl Microbiol*, 2015, 118(4): 826-838.
- [32] Yao D, Zhang G, Chen W, *et al.* Pyrogallol and fluconazole interact synergistically *in vitro* against *Candida glabrata* through an efflux-associated mechanism [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(7): e0010021.
- [33] Canturk Z. Evaluation of synergistic anticandidal and apoptotic effects of ferulic acid and caspofungin against *Candida albicans* [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1): 439-443.
- [34] Kameri A, Koçani F, Hashani Z, *et al.* Antifungal and synergistic effects of the ethyl acetate extract of *Tanacetum vulgare* (L.) against *Candida albicans* [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019, 25: 179-186.
- [35] Sharifzadeh A, Khosravi A R, Shokri H, *et al.* Synergistic anticandidal activity of menthol in combination with itraconazole and nystatin against clinical *Candida glabrata* and *Candida krusei* isolates [J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 390-396.
- [36] Yin S, Li L, Su L, *et al.* Synthesis and *in vitro* synergistic antifungal activity of analogues of *Panax stipulcanatus* saponin against fluconazole-resistant *Candida albicans* [J]. *Carbohydr Res*, 2022, 517: 108575.
- [37] Guo N, Ling G, Liang X, *et al.* *In vitro* synergy of pseudolaric acid B and fluconazole against clinical isolates of *Candida albicans* [J]. *Mycoses*, 2011, 54(5): e400-e406.
- [38] 孔飞飞, 郑巍, 郭良君, 等. 马尾松叶低极性部位的 GC-MS 分析及协同氟康唑抗耐药白念珠菌活性研究 [J]. 药学实践杂志, 2021, 39(5): 399-402.
- [39] 董怀怀, 王元花, 廖泽彬, 等. 芒果苷协同氟康唑抗耐药白念珠菌作用研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(2): 78-82.
- [40] 赵柳娅, 蒋京辰, 姚响文, 等. 黄芩素与氟康唑协同抗白念珠菌生物被膜作用研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2014(2): 70-74.
- [41] 汪承英, 马超瑜, 尹笋君, 等. 三种生物碱与氟康唑体外协同抗白色念珠菌活性研究 [J]. 解放军药学报, 2015, 31(4): 310-312.
- [42] 张冠怡, 姚冬婷, 胡晓波. 焦性没食子酸联合唑类药物对念珠菌的抑菌作用 [J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(2): 101-105.
- [43] 王元花, 阎芳, 金永生. 甘草有效成分的提取及协同氟康唑抗真菌活性研究 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(3): 218-222.
- [44] 王强兄, 张莉莉, 姜淼, 等. 两性霉素 B 与人参茎叶皂苷联合抗念珠菌生物膜作用的研究 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2018, 39(5): 34-38.
- [45] 雍江堰, 王海, 黄筱雪, 等. 盐酸小檗碱与氟康唑联用对耐药白色念珠菌钙稳态的影响 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(8): 903-909.

[责任编辑 解学星]