

湘潭地区白色念珠菌和光滑念珠菌的耐药特征

韩晓丹, 严照峰

(湖南大学生命医学交叉研究院, 湖南省长沙市, 410082)

摘要: 念珠菌属是一类重要的机会性致病真菌, 其中白色念珠菌、光滑念珠菌等引发的感染在医院和社区广泛存在, 严重威胁全球人类健康。氟康唑作为治疗念珠菌感染的一线药物, 长期使用导致耐药问题日益突出。因地区人群的健康状态、抗生素用药习惯、医疗卫生条件以及该地区气候环境等差异, 念珠菌感染的临床分布具有显著的地域差异。本研究旨在开展湘潭地区白色念珠菌和光滑念珠菌感染的流行病学调查并进一步探究药物外排泵与氟康唑耐药的内在联系, 为该地区制定精准化抗念珠菌感染防控策略、优化临床用药方案提供科学依据。

关键词: 医学微生物学; 白色念珠菌; 光滑念珠菌; 临床分布; 氟康唑耐药

中图分类号: R37

Drug Resistance Characteristics of *Candida albicans* and *Candida glabrata* in Xiangtan

HAN Xiaodan, YAN Zhaofeng

(School of biomedical sciences Hunan University, Changsha 410082)

Abstract: *Candida* is a kind of important opportunistic pathogenic fungi. Among them, infections caused by *Candida albicans*, *Candida glabra*, etc. are widespread in hospitals and communities, seriously threatening global human health. Fluconazole, as a first-line drug for the treatment of candida infections, has led to increasingly prominent drug resistance problems due to long-term use. Due to differences in the health status of the regional population, antibiotic medication habits, medical and health conditions, as well as the climate and environment of the region, the clinical distribution of candida infections shows significant regional differences. This study aims to conduct an epidemiological investigation of *Candida albicans* and *Candida glabra* infections in Xiangtan area and further explore the intrinsic connection between drug efflux pumps and fluconazole resistance, providing a scientific basis for formulating precise anti-*Candida* infection prevention and control strategies and optimizing clinical medication regimens in this area.

Keywords: Medical Microbiology; *Candida albicans*; *Candida glabra*; Clinical distribution; Fluconazole resistance

0 引言

侵袭性念珠菌病可由白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌等引起^[1], 随着侵入性技术的广泛开展, 抗生素滥用以及艾滋病、恶性肿瘤、器官移植等高危患者的增多, 念珠菌感染的整体发病风险持续增加^[2,3]。

念珠菌属的流行病学特征存在显著的地理差异, 不同地区的优势致病菌种类可能并不相同^[4-7]。临床中多种念珠菌混合感染的现象并不鲜见, 以光滑念珠菌和白色念珠菌的混合感

作者简介: 韩晓丹 (2001-), 女, 硕士研究生

通信联系人: 严照峰 (1991-), 男, 教授、博导, 主要研究方向: 病原生物学、结构生物学. E-mail: zhaofengyan@hnu.edu.cn

染最为常见,在约 70% 的口腔念珠菌病患者中发现^[8]。氟康唑因其价格低廉、抗真菌谱广、疗效好等优势在临床中被大量使用,是治疗念珠菌感染的一线药物。氟康唑能够选择性抑制念珠菌的 14- α -去甲基酶 CYP51,阻碍念珠菌细胞膜麦角固醇的合成以及引发毒性中间体 14- α -甲基固醇的积聚。这两种作用共同促使细胞膜通透性发生变化,最终引发念珠菌死亡。然而,氟康唑并非通过直接的机械性破坏致使细胞破裂死亡,而是通过干扰细胞膜合成从而抑制念珠菌增殖,这种作用模式为获得性耐药的产生创造了条件^[9]。

念珠菌重要的耐药机制之一是通过上调外排泵基因表达,主动将念珠菌内药物排出,降低胞内的药物浓度以致无法杀死念珠菌。作为 ATP 结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporters, ABC)家族的典型代表,白色念珠菌和光滑念珠菌中外排泵 Cdr1 和 Cdr2 已确定与唑类药物耐药相关^[10,11]。

随着念珠菌耐药性问题加剧,外排泵抑制剂成为研究热点。米尔贝肟(milbemycin oxime)是米尔贝霉素的肟衍生物,对白色念珠菌 Cdr1 和 Cdr2 同样具有抑制作用,可针对性逆转此类外排泵过表达引起的唑类耐药^[10,12,13]。大环内酯类免疫抑制剂他克莫司(tacrolimus, FK506)对光滑念珠菌 Cdr1、Cdr2 均有抑制效果,可显著增强氟康唑、伏立康唑等药物的疗效^[10]。外排泵抑制剂的应用,可恢复部分氟康唑耐药菌株的药物敏感性,我们利用这一现象对湘潭地区的氟康唑耐药菌株进行研究,深入探究外排泵对于氟康唑抗性的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

白色念珠菌标准菌株 SC5314 保存于本实验室;所用到的临床分离菌株均来自湘潭市中心医院 2024 年 2 月-2024 年 11 月期间收集的病例,其中,共有 121 株白色念珠菌及 86 株光滑念珠菌,排除不符合标准的白色念珠菌 7 株及光滑念珠菌 13 株,最终用于本实验的菌株有白色念珠菌 114 株及光滑念珠菌 73 株。

(1) 纳入标准:

- ①标本来源:来源于临床患者的各类标本,如尿液、血液、痰液、阴道分泌物、伤口分泌物、脑脊液、胸腹水等,且标本采集过程符合无菌操作规范;
- ②形态学鉴定:使用嘉利玛显色培养基进行鉴定,蓝绿色为白色念珠菌,白色、粉红色或紫色为光滑念珠菌;
- ③分子生物学鉴定:必要时进行质谱鉴定。

(2) 排除标准

- ①来自同一患者的重复菌株,仅保留第一次分离的菌株;
- ②生长较差的菌株。

1.2 实验方法

1.2.1 统计学方法

将患者病例信息整理并导入 Excel,计数资料采用例数及百分比描述其分布,以 n (%)表示,使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。

1.2.2 最小抑菌浓度实验

(1) 活化: 取少量菌在沙氏培养基固体平板上活化, 挑取单克隆于 3 mL 沙氏液体培养基中, 30℃ 220 rpm, 培养至对数生长期。使用改良的 RPMI 1640 培养基 (RPMI 1640 培养基+2% 葡萄糖溶液) 将菌液稀释至 OD_{600} 约为 0.006, 经涂板计数后得到此时菌落数约为 $0.5\sim1.0\times10^4$ CFU/mL。

(2) 药物配制: 取-80℃冰箱保存的 DMSO 溶解的 20 mg/mL 氟康唑溶液放至常温, 使用改良 RPMI 1640 培养基稀释至 128 μ g/mL。

(3) 加样: 在 96 孔板的第 3-11 列每孔中加入 100 μ L 的改良 RPMI 1640 培养基, 第 12 列每孔中加入 200 μ L 的 128 μ g/mL 氟康唑溶液, 采用二倍稀释的方法, 从第 12 列的孔中吸取 100 μ L 到第 11 列的孔中并混匀, 以此类推至第 3 列, 混匀后吸取 100 μ L 丢弃。第 2 列的孔中各加入 100 μ L 的改良 RPMI 1640 培养基, 作为阳性对照组; 第 1 列的孔中加入 200 μ L 改良 RPMI 1640 培养基, 作为阴性对照组。现在每孔中药物浓度均为终浓度的二倍, 将稀释的菌液加入含有药物的 96 孔板中, 第 2-12 列每孔 100 μ L, 以获得终浓度约 $2.5\sim5.0\times10^3$ CFU/mL 的菌液, 氟康唑终浓度为 0.125 μ g/mL~64 μ g/mL。

(4) 真菌培养及数据收集: 混匀后盖上细胞培养板盖, 35℃培养, 24 h 后使用酶标仪测量 OD_{600} 。

(5) 数据处理: 在 Excel 中整理各孔数据, 每孔内菌量=每孔 OD_{600} -阴性对照 OD_{600} , 将各药物浓度下的菌量与不加药的阳性对照组进行比较, 得到各组的 OD_{600} 相对值。

根据 CLSI-M27 的标准, 为了确保实验体系的重复性和准确性, 每次实验都需要使用质控菌株, 这里我们使用了白色念珠菌标准菌株 SC5314 和光滑念珠菌 ATCC2001。当菌株浓度随药物浓度增加而呈现下降趋势时, 则认为本次实验是有效的。由于白色念珠和光滑念珠菌均存在拖尾生长, 即随着培养时间的延长, 在一定药物浓度范围内菌量减少但仍有少量菌持续生长的现象, 因此, 我们选用菌量浓度降低至少 50% 时的药物浓度作为最小抑菌浓度。重复实验至少 2 次, 使每种菌株的 MIC 稳定在相邻两个药物浓度范围内。对于 $MIC\geq4$ μ g/mL 白色念珠菌以及 $MIC\geq32$ μ g/mL 光滑念珠菌中可能耐药的菌株, 重复 3 次以上。

1.2.3 棋盘法

(1) 活化: 参考方法 1.2.2。

(2) 药物配制: 将氟康唑和抑制剂用改良的 RPMI 1640 培养基稀释到所需的最大浓度的四倍, 再利用二倍稀释法将两种药物逐步稀释。

(3) 加样: 在第一列的 8 个孔中分别加入改良 RPMI 1640 培养基以及各浓度的药物 200 μ L 作为阴性对照。在第一行分别加入 100 μ L 二倍终浓度的氟康唑溶液, 在第二列分别加入 100 μ L 二倍终浓度的抑制剂溶液, 在其他孔中各加入四倍终浓度的氟康唑溶液 50 μ L 以及抑制剂溶液 50 μ L。混匀后, 除第一列以外的所有孔中加入 100 μ L 稀释后的菌液, 得到氟康唑终浓度为 0.125 μ g/mL~64 μ g/mL, 米尔贝肟终浓度为 0.25 μ g/mL~8 μ g/mL。

(4) 真菌培养、数据收集及处理: 参考方法 1.2.2。

1.2.4 氟康唑联用 FK506

(1) 活化: 参考方法 1.2.2。

115 (2) 药物配制: 将氟康唑用改良的RPMI 1640 培养基稀释到所需的最大浓度的四倍,
再利用二倍稀释法将氟康唑溶液逐步稀释。将FK506 用改良的RPMI 1640 培养基稀释到 100
μg/mL备用。

120 (3) 加样: 第一列的 8 个孔中仍然分别加入改良的RPMI 1640 培养基以及不同浓度的
药物溶液作为阴性对照。第二列加入 100μL 改良RPMI 1640 培养基, 第三列至第十二列分
别加入四倍终浓度的氟康唑溶液 50μL, 各孔继续加入 100 μg/mL的FK506 溶液 50 μL, 除第
一列以外的所有孔中加入 100 μL稀释后的菌液。

(4) 真菌培养、数据收集及处理: 参考方法 1.2.2。

2 念珠菌感染的临床分布特征

2.1 念珠菌感染患者的性别及年龄分布

125 如图 1 所示, 白色念珠菌感染患者共有 114 名, 其中男性 66 例 (57.89%), 女性 48
例 (42.11%), 经统计学分析发现性别分布无显著性差异 ($P>0.05$); 患者年龄从 1 天到
96 岁, 中位数为 67.5 岁, 以 60 岁以上的老年人为主 (65.79%), 多集中在 70-79 岁年龄段
(30.70%)。

130 光滑念珠菌感染患者共有 73 名, 其中男性 26 例 (34.67%), 女性 49 例 (65.33%),
性别分布有差异 ($P<0.05$); 患者年龄从 11 个月到 92 岁, 中位数为 71 岁, 同样以 60 岁
以上的老年人为主 (67.12%), 多集中在 70-79 岁年龄段 (28.76%)。

对比 60 岁以上人群以及 60 岁以下人群的分布, 发现 60 岁以上的老年人更易患白色念
珠菌和光滑念珠菌感染 ($P<0.05$)。老年人由于免疫系统功能下降、基础疾病多、长期用
药以及个人卫生和环境因素的影响, 更容易成为念珠菌感染的高危人群。

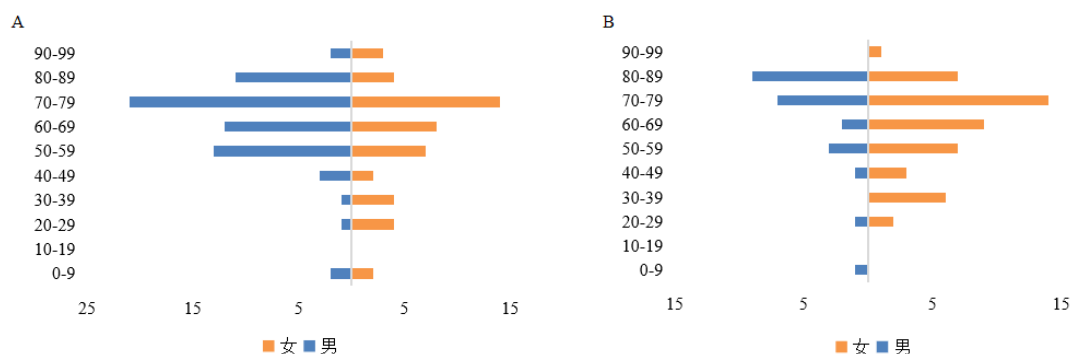


图 1 念珠菌感染患者的性别及年龄分布

Fig. 1 The gender and age distribution of patients with *Candida* infection

A. 白色念珠菌感染患者的性别及年龄分布; B. 光滑念珠菌感染患者的性别及年龄分布

A. The gender and age distribution of patients with *Candida albicans*; B. Gender and age distribution of patients with *Candida glabra*

2.2 念珠菌感染患者的科室分布

140 本研究所收集白色念珠菌感染患者 114 例, 来源最多的科室前三名分别为重症医学科、

呼吸与危重症医学科和神经内科,占比分别为 26 例(22.81%)、13 例(11.4%)和 8 例(7.02%)。所收集光滑念珠菌感染患者 73 例中,来源最多的科室第一名同样为重症医学科 13 例(17.81%), 往后依次为产科和心血管监护室各 6 例(8.22%)、泌尿外科 5 例(6.85%)、骨科 4 例(5.48%), 见图 2。

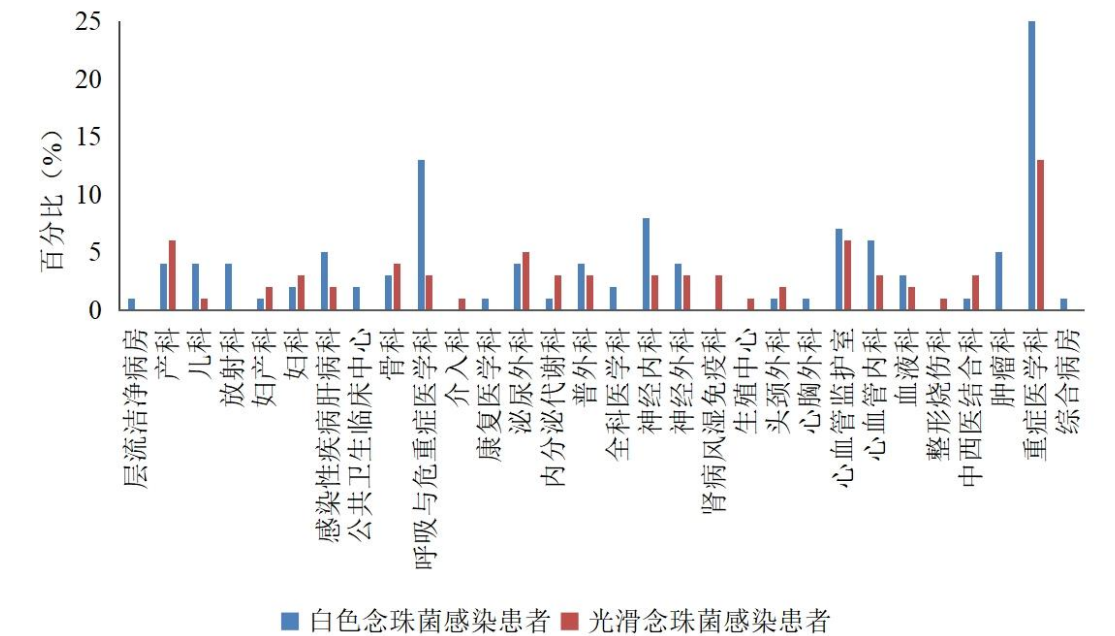


图 2 念珠菌感染患者的科室分布

Fig. 2The departmental distribution of patients with *Candida* infection

2.3 念珠菌感染患者的样本类型

本研究所收集的 114 株临床分离白色念珠菌中,样本类型最多的前三名分别是尿液、痰和分泌物,占比分别为 42 例(36.84%)、33 例(28.95%)和 15 例(13.16%)。73 株临床分离光滑念珠菌中,样本类型最多的前三名分别是尿液、分泌物、痰和导管,占比分别为 43 例(58.9%)、10 例(13.7%)以及各 4 例(5.48%)。白色念珠菌和光滑念珠菌的临床分离菌株来源最多的同样为尿液,见图 3。

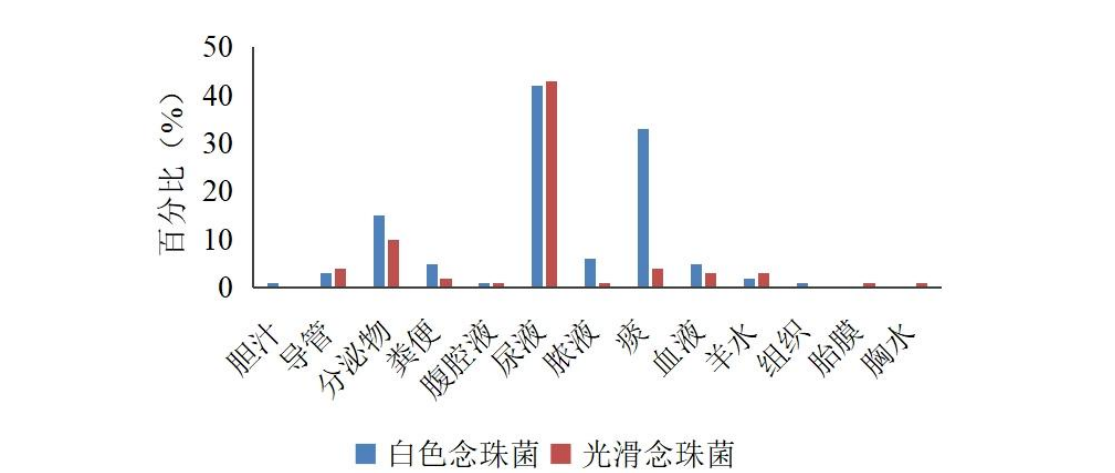


图 3 念珠菌感染患者的样本类型

Fig. 3The sample types of patients with *Candida* infection

2.4 念珠菌的氟康唑耐药情况

2.4.1 白色念珠菌的氟康唑耐药情况

根据 CLSI-M60 的标准, 在白色念珠菌中, 将氟康唑 MIC≤2 μg/mL 的菌株定义为敏感型, MIC=4 μg/mL 的菌株定义为剂量依赖性敏感, MIC≥8 μg/mL 的菌株定义为耐药型。本次研究从湘潭市中心医院来源的 114 株临床分离白色念珠菌中筛选出 6 株耐药型 (5.26%), 2 株剂量依赖性敏感 (1.75%) 以及 105 株敏感型 (92.98%), 敏感型占绝大部分。

在耐药型白色念珠菌感染患者当中, 共有男性 3 人、女性 3 人, 多为老年人 (83.33%), 可见老年患者更易感染氟康唑耐药的白色念珠菌。这些患者来自妇产科、呼吸与危重症医学科、重症医学科等科室, 样本类型有分泌物、粪便、尿液等, 见表 1。

表 1 感染氟康唑耐药型白色念珠菌的患者情况

Tab. 1 The condition of patients infected with fluconazole resistant *Candida albicans*

菌株	性别	年龄	科室	样本类型
XTCA8	女	31	妇产科	分泌物
XTCA18	女	96	呼吸与危重症医学科	粪便
XTCA41	男	85	重症医学科	尿液
XTCA54	男	70	呼吸与危重症医学科	痰液
XTCA68	女	76	感染性疾病肝病科	尿液
XTCA73	男	68	神经内科	尿液

2.4.2 光滑念珠菌的氟康唑耐药情况

根据 CLSI-M60 的标准, 在光滑念珠菌中, 将氟康唑 MIC≤32 μg/mL 的菌株定义为剂量依赖性敏感, MIC≥64 μg/mL 的菌株定义为耐药型。本次研究从湘潭市中心医院来源的 73 株临床分离光滑念珠菌中筛选出 10 株耐药型 (13.70%) 和 63 株剂量依赖性敏感 (86.30%), 大多数为剂量依赖性敏感光滑念珠菌。与其他研究中得到的结果类似, 光滑念珠菌中约有 11%~13% 存在氟康唑耐药, 相较于其他类型的念珠菌属, 光滑念珠菌对氟康唑耐药性普遍较强, 这一问题值得进一步深入关注。

在表 2 中展示了感染氟康唑耐药光滑念珠菌的患者情况, 从该表中可以看出, 这些患者中女性占比更高 (8 例, 80%), 与男性 (2 例, 20%) 相比, 女性更易感染氟康唑耐药光滑念珠菌 (P<0.05)。在这些患者中, 绝大部分年龄大于 60 岁 (9 例, 90%), 同样是老年人感染氟康唑耐药光滑念珠菌的风险更高。这些患者多来自重症医学科 (3 例, 30%)、心血管监护室 (2 例, 20%) 和心血管内科 (2 例, 20%)。在样本类型方面, 这些氟康唑耐药的光滑念珠菌均来自尿液。

表 2 感染氟康唑耐药型光滑念珠菌的患者情况

Tab. 2 The condition of patients infected with fluconazole-resistant *Candida glabra*

菌株	性别	年龄	科室	样本类型
XTCG13	女	77	心血管内科	尿液
XTCG23	女	65	神经内科	尿液
XTCG50	女	89	重症医学科	尿液
XTCG52	女	76	心血管监护室	尿液
XTCG57	男	80	重症医学科	尿液
XTCG59	女	89	心血管内科	尿液
XTCG63	女	76	心血管监护室	尿液
XTCG65	女	56	骨科	尿液
XTCG67	女	87	重症医学科	尿液
XTCG75	男	72	内分泌代谢科	尿液

3 药物外排泵与氟康唑耐药性的关联

3.1 白色念珠菌中氟康唑与米尔贝肟联用

分级抑菌浓度指数（Fractional Inhibitory Concentration, FIC）常被用来评估两种药物一起使用时的疗效，计算公式如下： $FIC = MIC_a / MIC_A + MIC_b / MIC_B$ 。其中， MIC_a 和 MIC_b 分别指联合用药时 A 药和 B 药的 MIC 值，而 MIC_A 和 MIC_B 分别指单独使用 A 药或 B 药的 MIC 值。当 $FIC \leq 0.5$ 时，两种药物为协同作用；当 $0.5 < FIC \leq 1$ 时，为相加作用；当 $1 < FIC \leq 2$ 时，为无关作用；当 $FIC > 2$ 时，为拮抗作用。

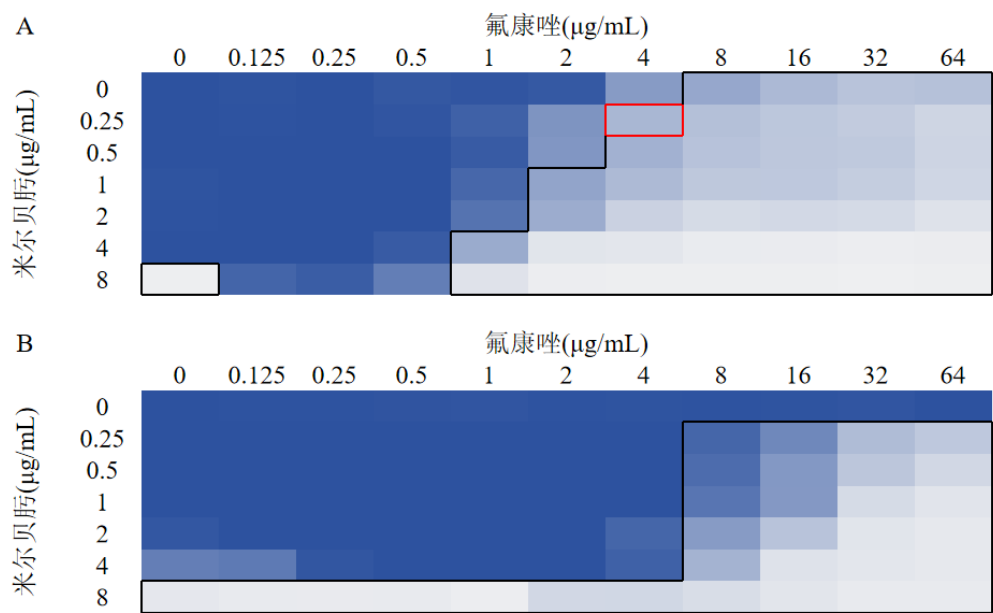


图 4 白色念珠菌棋盘法结果

Fig. 4The result of the *Candida albicans* board method

图 4 中展示了氟康唑耐药白色念珠菌 XTCA8 和 XTCA68 在联用氟康唑和米尔贝肟时的相对 OD₆₀₀ 值，颜色越深表示菌体生长量越多，黑色框表示生长抑制≥50%的区域。

当同一个 96 孔细胞培养板上出现多个孔生长抑制≤50%时，则进一步计算各孔 FIC 值，若 $FIC_{max} > 4$ ，则 FIC 值定义为 FIC_{max} ，若 $FIC_{max} < 4$ ，则 FIC 值定义为 FIC_{min} 。以 XTCA8 为例，红色框线处 $MIC_{Flu}=8$ ， $MIC_{Mil}=8$ ，联用时 $MIC_{flu}=4$ 、 $MIC_{mil}=0.25$ ，此时 $FICI=4/8+0.25/8=0.5312$ 。按照这种方法计算得到表 3 结果，可见在氟康唑耐药型白色念珠菌中，多数表现出米尔贝肟与氟康唑的协同作用，占比约 60%，少数为相加作用。因此，我们得到结论，Cdr1 和 Cdr2 两种药物外排泵的过表达在白色念珠菌氟康唑耐药性中起着极其重要的作用。

表 3 白色念珠菌 FIC 指数

Tab. 3 FIC index of *Candida albicans*

菌株	MIC_{Flu}	MIC_{Mil}	FIC
XTCA8	8	8	0.53
XTCA18	32	8	0.28
XTCA41	16	>8	/
XTCA54	8	8	0.06
XTCA68	>64	8	/
XTCA73	16	8	0.25

3.2 光滑念珠菌中氟康唑与 FK506 联用

由于 FK506 在水溶液中溶液度不高，实验当中用到的 FK506 溶液最大终浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 。根据 XTCG65 和 XTCG67 两个菌株的棋盘法结果，50 $\mu\text{g/mL}$ 的 FK506 溶液单独使用时对光滑念珠菌的杀伤作用并不明显，达不到 50% 抑制效果，无法得到单独使用抑制剂 FK506 的最小抑菌浓度，见图 5。因此，我们决定固定抑制剂 FK506 的浓度，观察一定浓度的抑制剂 FK506 与氟康唑联合用药时，对获得的临床耐药光滑念珠菌 MIC 的影响。根据图 5 棋盘法的结果，在单独使用浓度为 25 $\mu\text{g/mL}$ 的 FK506 时，这些氟康唑耐药型光滑念珠菌的生长几乎不受抑制，因此选择固定为该浓度。

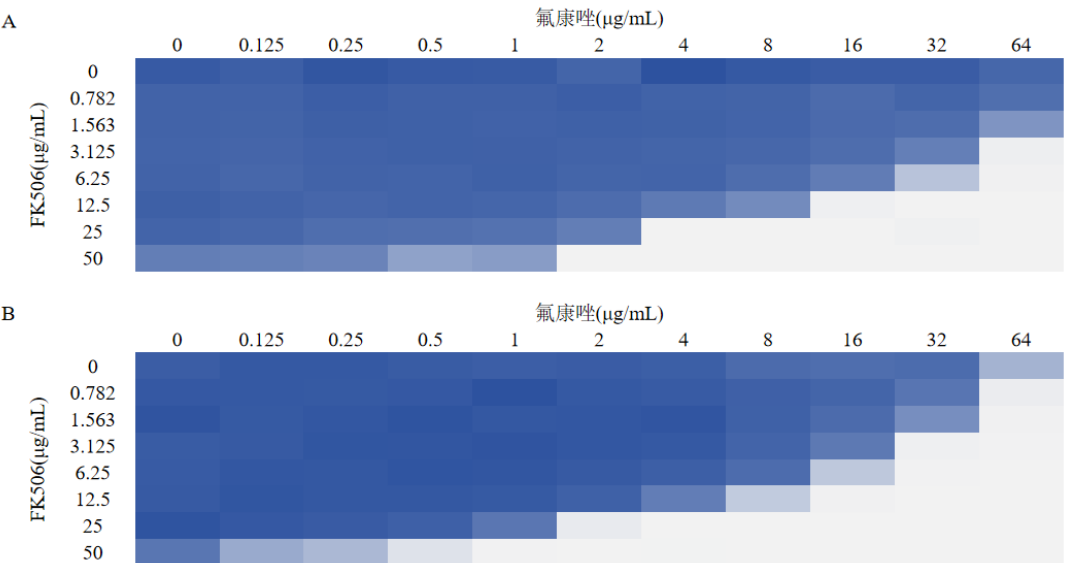


图 5 光滑念珠菌棋盘法结果

Fig. 5The result of the *Candida glabra* board method

为确保实验结果的可靠性与可比性，本研究采用严格的对照实验设计策略。在临床分离的光滑念珠菌 MIC 实验中，我们将同步开展氟康唑单要组以及氟康唑与 25 $\mu\text{g/mL}$ FK506 联合用药组。具体操作过程中，所有实验组的菌液均来源于同一批次活化的临床分离光滑念珠菌株，即从各菌株二次活化后的同一管菌液中取样，用移液器精确定量取至不同实验组，以此消除因菌株个体差异、活化程度不同导致的实验误差。将氟康唑与 FK506 联用的结果整理至表 4 中，10 株耐药光滑念珠菌均出现 MIC 值明显降低，XTCG13、50、57、59、65、67、75 的 MIC 值变化甚至超过 16 倍，我们认为这些菌株中存在 Cdr1 和 Cdr2 外排泵显著过表达。

表 4 光滑念珠菌 MIC 变化

Tab. 4 Changes in MIC of *Candida glabra*

菌株	MIC _{Flu}	MIC _{Flu+FK506}
XTCG13	>64	2
XTCG23	>64	64
XTCG50	>64	2
XTCG52	>64	8
XTCG57	>64	4
XTCG59	>64	4
XTCG63	>64	8
XTCG65	>64	4
XTCG67	>64	1
XTCG75	64	2

4 结论

在本研究中,我们对来自湘潭市中心医院 2024 年 2 月-2024 年 11 月期间的 114 株白色念珠菌和 73 株光滑念珠菌进行分析,发现感染患者中以 60 岁以上老年人最多,样本来源多为尿液。患者的来源科室分布较广,几乎均有涉及,以重症医学科、呼吸与危重症医学科、神经内科等科室为主。药敏实验结果显示,这些菌株中湘潭地区白色念珠菌的氟康唑耐药率为 5.26%,而光滑念珠菌氟康唑耐药率较之稍高,为 13.70%。

氟康唑被广泛用于多种病原真菌感染的治疗,然而,氟康唑耐药性的出现是一个不容忽视的问题,药物外排泵 Cdr1 和 Cdr2 在其中发挥了重要作用。米尔贝肟和 FK506 分别是白色念珠菌和光滑念珠菌的 Cdr1、Cdr2 抑制剂。棋盘法测定 FIC 指数的结果表明多数氟康唑耐药型白色念珠菌中米尔贝肟与氟康唑表现出协同效应。光滑念珠菌的体外实验表明,FK506 与氟康唑联用可使耐药菌株 MIC 降低数十倍,显著恢复氟康唑的敏感性。以上结果显示,对氟康唑耐药的白色念珠菌和光滑念珠菌中多数存在外排泵 Cdr1 和 Cdr2 的过表达。

致谢

感谢湘潭市中心医院感染管理科唐曼娟主任和陈雨晴老师在临床菌株分离与样本收集工作中给予的专业支持。

[参考文献] (References)

- [1] Pappas P G, Lionakis M S, Arendrup M C, et al. Invasive candidiasis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18026.
- [2] Karthaus M, Cornely O A. Treatment options in candidaemia [J]. Mycoses, 2007, 50 Suppl 1: 44-9.
- [3] Pana Z D, Farmaki E, Roilides E. Host genetics and opportunistic fungal infections [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(12): 1254-64.
- [4] Lass-Flörl C, Kanj S S, Govender N P, et al. Invasive candidiasis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 20.
- [5] Bays D J, Jenkins E N, Lyman M, et al. Epidemiology of Invasive Candidiasis [J]. Clin Epidemiol, 2024, 16: 549-66.
- [6] Hoenigl M, Salmanton-Garcia J, Egger M, et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2023, 23(6): 751-61.
- [7] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections [J]. Nat Microbiol, 2022, 7(8): 1127-40.
- [8] Redding S W, Kirkpatrick W R, Coco B J, et al. Candida glabrata oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation treatment for head and neck cancer [J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(5): 1879-81.
- [9] Berkow E L, Lockhart S R. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective [J]. Infect Drug Resist, 2017, 10: 237-45.
- [10] Cannon R D, Lamping E, Holmes A R, et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(2): 291-321, Table of Contents.
- [11] Teo J Q, Lee S J, Tan A L, et al. Molecular mechanisms of azole resistance in Candida bloodstream isolates [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 63.
- [12] Holmes A R, Lin Y H, Niimi K, et al. ABC transporter Cdr1p contributes more than Cdr2p does to fluconazole efflux in fluconazole-resistant Candida albicans clinical isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(11): 3851-62.
- [13] Peng Y, Lu Y, Sun H, et al. Cryo-EM structures of Candida albicans Cdr1 reveal azole-substrate recognition and inhibitor blocking mechanisms [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7722.