

· 综述 ·

两性霉素 B 联合用药的研究进展

赵柳娅, 曹颖瑛, 姜远英 (第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 两性霉素 B (amphotericin B, AmB) 属于多烯类抗真菌药物, 因其耐药率低、抗菌谱广, 被称为治疗深部真菌感染的“金标准”, 但是严重的毒副作用 (尤其是肾毒性) 大大限制了 AmB 在临床上的应用。在目前高效、低毒的抗真菌药物较少的情况下, 联合使用不同作用机制的抗真菌药物, 使其发挥协同作用, 缩短疗程、减少药物毒副作用、扩大药物抗菌谱、避免耐药性的出现, 是当前深部真菌感染治疗研究领域的一个重要研究方向。本文对 AmB 与不同种类抗真菌药物联合使用的研究进展作一综述。

[关键词] 抗真菌药物; 两性霉素 B; 联合用药

[中图分类号] R969.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)01-0001-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.001

Research progress in the combined use of amphotericin B

ZHAO Liuya, CAO Yingying, JIANG Yuanying (The Center of New Drug Development, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** Amphotericin B (AmB) was a polyene antifungal agent. Because of its lowest resistance rate and broad antibiotic spectrum, AmB was considered as a "gold standard" for the treatment of deep fungal infections. However, the occurrence of toxicity and serious side effects, especially renal toxicity, greatly limited the application of AmB in clinical antifungal therapy. Due to the lack of antifungal with high efficiency and low toxicity, the combination of antifungal agents with different mechanisms of action was a promising research direction. The advantage of the combinations was the course of treatment shortened, drug side effects reduced, the antibacterial spectrum expanded, and drug resistance avoided. The research progress in the combined use of AmB with different types of antifungal compounds were introduced in this article.

[Key words] antifungal agents; amphotericin B; combination

抗真菌药物联合应用的理论基础主要包括: 不同作用机制药物的联合 (如多烯类联合三唑类或棘白菌素类抗真菌药物)、不同抗菌谱药物的联合、药物的稳定性和药动学特性。联合用药的可能益处有: 提高抗真菌疗效、增加药物的安全性和耐受性以及减少真菌的耐药性^[1,5]。当然, 联合用药也可能降低药物的抗菌作用而降低疗效, 增加药物之间的相互作用及药物不良反应, 增加患者的经济负担^[6]。近年来, 抗真菌药物的联合应用越来越受到人们的关注和重视, 有关抗真菌药物联合应用的体内、体外以及临床研究不断增多。现将国内外多烯类药物两性霉素 B (amphotericin B, AmB) 联合用药的研究进展作一综述。

AmB 被称为治疗深部真菌感染的“金标准”,

其耐药率最低、抗菌谱广。但是 AmB 的毒副作用也最为严重, 静脉给药时 50% ~ 80% 的患者会出现发热、发冷、寒战、恶心、呕吐、头痛及肌肉与关节痛, 其最主要的毒副作用是不可逆的肾脏毒性, 上述毒副作用严重限制了 AmB 的临床应用^[7-9]。因此, 寻找一种与其有协同作用的抗真菌药物具有重要意义。

1 AmB 与唑类药物合用

两类药物均作用于真菌的同一部位, 即 AmB 通过与真菌细胞膜中固醇的结合发挥作用, 改变其渗透性, 引起糖、钾离子及氨基酸等内容物外渗, 从而抑制真菌的正常生长和代谢, 对多种深部和浅部真菌及原虫等有抑杀作用, 唑类药物则与细胞色素 P450 类固醇合成酶结合, 抑制该酶的催化活性, 从而抑制麦角固醇的生成。有研究者认为, 真菌暴露于唑类药物后, 细胞膜中麦角固醇会耗竭, AmB 的作用部位消失将导致其失去抗菌活性, 两者之间表现为拮抗作用。Louie 等^[10,11]先后

[作者简介] 赵柳娅, 女, 硕士研究生. Tel: 13764270575, E-mail: 13764270575@163.com.

[通讯作者] 曹颖瑛. Tel: 13918074146, E-mail: caoyingying608@163.com.

通过体外实验发现 AmB 与氟康唑合用对白念珠菌有拮抗作用。另有研究者认为, AmB 与细胞膜结合导致唑类药物更易进入真菌细胞浆而使其抑制麦角固醇的作用增加。主张多烯类可与唑类药物联用者认为, 不同唑类药物发挥作用的分子机制存在一定差异。AmB 的作用机制包括与固醇之间的生化作用、诱导阳离子渗透及与膜磷脂特别是饱和脂肪酸之间相互作用等, 使用唑类药物治疗后并未完全耗竭细胞膜的固醇, AmB 可与细胞膜中残存的麦角固醇相结合而发挥其抑制真菌的生长作用。Barchiesi 等^[12]用棋盘微量稀释法研究发现, AmB 分别与伊曲康唑和氟康唑合用时对新生隐球菌主要表现为协同和相加作用, 而且未发现拮抗作用。AmB (或脂质体) 与唑类药物 (伊曲康唑、氟康唑、酮康唑) 合用也可相互增强抗菌活性。虽然体外实验中两种药合用对曲霉有拮抗作用, 但 Popp 等^[13]通过对 21 例侵袭性曲霉病的病例回顾发现, AmB 与氟康唑合用的临床治疗中并无拮抗表现, 其疗效高于单用 AmB 治疗组。但是, AmB 与唑类药物合用还需要大量随机研究来确定其使用价值。近来国外正在进行氟康唑与 AmB 合用治疗念珠菌血症的大样本临床试验。

2 AmB 与丙烯胺类合用

丙烯胺类抗真菌药能抑制真菌角鲨烯环氧化酶, 导致麦角固醇合成减少, 角鲨烯堆积又可导致细胞膜破坏, 导致细胞死亡。因其抗菌作用与细胞色素 P450 酶系无关, 故不影响人体内分泌功能, 肝脏损害极小, 与其他药物的相互作用也相当低, 丙烯胺类药物包括萘替芬、特比萘芬、布特萘芬等。与唑类药物一样, AmB 和丙烯胺类也有可能相互拮抗。但体外实验并未发现作用, 而是发现两者有协同和相加作用。在治疗曲霉病、念珠菌病时可以考虑用 AmB 和特比萘芬联合治疗。Barchiesi 等^[12]在体外实验中发现, AmB 与特比萘芬合作用于白念珠菌时均有协同和相加作用, 而且未发现拮抗作用。Ryder 等^[14]报道, 将特比萘芬与 AmB 联合应用于烟曲霉和黑曲霉时, 有协同和相加作用。

3 AmB 与核酸抑制剂合用

核酸抑制剂 5-氟胞嘧啶 (5-FU) 可以选择性地抑制真菌核酸和蛋白质的合成, 体内分布广, 可透过血-脑屏障 (脑脊液中浓度可达血药浓度的 60% ~ 90%), 适用于治疗念珠菌属心内膜炎、念珠菌属或隐球菌属所致败血症等。但是, 单用本品易致真菌产生耐药性。5-FU 在真菌细胞内可转化为 5-氟尿

嘧啶 (5-FU), 进一步转化可抑制真菌 RNA 和 DNA 的合成, 由于它可以穿透血-脑屏障, 曾成功地单用 5-FU 治疗隐球菌脑膜炎和肺部隐球菌病, 但人们很快发现单用 5-FU 容易形成耐药性, 故常与其他药物合用。AmB 与 5-FU 的药代动力学不同, 两药合用有协同或相加作用, 可减少耐药菌株的产生, 且联合用药目前尚未出现 5-FU 耐药的报道。两药联用的临床疗效好, 临床应用已有 40 多年的历史。Rodero 等^[15]发现 AmB 和 5-FU 合用对隐球菌有明显的协同作用。临床资料还显示, 联合应用 5-FU 和 AmB 治疗隐球菌脑膜炎可以减少第 1 年的复发率。此外, 还发现联合治疗的神经毒性比单用 AmB 小。将 AmB 与 5-FU 联合应用, 临床上采取静脉滴注 AmB 0.7 ~ 1.0 mg/kg + 5-FU 10 mg/kg 2 周后, 再用氟康唑 400 mg/kg 巩固治疗^[16]。由于 AmB 和 5-FU 作用于不同靶点, 耐药性问题被明显遏制, 两药合用后剂量降低、肾毒性下降。

4 AmB 与棘白菌素类合用

棘白菌素又称棘球白素, 是一类新型抗真菌药, 属于乙酰六环类, 为葡聚糖合成酶抑制剂, 非竞争性地抑制真菌细胞壁的 β -(1,3)-D-葡聚糖的合成而发挥杀菌作用。目前, 临床上常用的棘白菌素类抗真菌药物主要有卡泊芬净和米卡芬净。这类药物与 AmB 合用具有协同作用。AmB 通过与真菌细胞膜中固醇的合成发挥作用, 而卡泊芬净则抑制真菌细胞壁的 β -(1,3)-D-葡聚糖的合成而发挥杀菌作用, 这使得两药联用产生协同作用成为可能。Sevtap 等^[17]发现, AmB 和卡泊芬净合用具有协同抗曲霉菌和镰刀菌的作用。对 24 种临床曲霉和镰刀菌株, 将 AmB 和卡泊芬净单独使用以及联合应用, 作用 24 h 后观察协同指数值 (FICI) 和完全抑制生长值 (MIC₀), 发现超过半数的临床菌株中两药合用具有协同作用。卡泊芬净的 MIC₀ 明显下降, 而 AmB 的 MIC₀ 值轻微下降。Jon 等^[18]用光滑念珠菌感染免疫抑制小鼠, 分别用 AmB、卡泊芬净和米卡芬净单独治疗以及采用 AmB 合用卡泊芬净或米卡芬净治疗。发现单用 AmB 的治疗效果明显高于空白组并具有剂量依赖性, 单用卡泊芬净治疗效果同样明显高于空白组但没有剂量依赖性, 而 AmB 与卡泊芬净或米卡芬净合用能达到单用所不能达到的完全清除感染效果, 证明 AmB 与卡泊芬净或米卡芬净合用能明显提高抗光滑念珠菌的效果。Francesco 等^[19]发现, AmB 和卡泊芬净合用对近平滑念珠菌具有协同作用。通过棋盘稀释法发现, AmB 和卡泊芬净合用的 MIC₉₀ 值明显低于两药分别单用值。动物模型

中发现, AmB、卡泊芬净合用与单用相比, 肾脏中的菌落计数明显降低。采用纸片扩散法研究发现, AmB与卡泊芬净合用的抑菌圈半径大于单用 AmB。

5 AmB 与天然化合物合用

最近的研究表明, 一些本身不是抗真菌或者抗真菌活性很低的化学药和天然产物在与临床常用药物合用后, 显现出显著的抗真菌增效作用。大蒜素(allicin)又名大蒜新素, 是从百合科葱属植物蒜的鳞茎中提取的一种含硫代亚磺酸酯的化合物, 可以增强体内 Cu^{2+} 活性^[20], 而 Cu^{2+} 通过促进内源性活性氧的生成而产生杀菌活性。蛋白质组学和功能研究结果也表明, AmB 与大蒜素合用可以通过增强三羧酸循环和抑制线粒体 ATP 合酶的活性这两条途径使内源性活性氧大量生成。内源性活性氧的大量生成可导致耐药菌株的氧化损伤, 这可能是其协同作用的机制^[21]。An 等^[22] 实验表明, 大蒜素与 AmB 合用能与临床分离白念珠菌发挥协同作用; 大蒜素能使 AmB 对白念珠菌的时间-杀菌曲线明显下移; 大蒜素能够协同 AmB 对白念珠菌芽管及菌丝形成的抑制作用。动物体内实验研究发现, 与单独应用 AmB 相比, 大蒜素与 AmB 合用能够显著延长系统性白念珠菌感染的免疫功能低下小鼠的生存时间, 并且显著降低肝脏、脾脏、肾脏等主要器官的真菌负荷量。大蒜素是通过多途径、多靶点发挥协同抗真菌作用的, 其主要作用机制包括: 氧化损伤、抑制麦角固醇生物合成、抑制细胞内 ATP 产生及产生活性代谢产物等, 但是, 大蒜素协同抗白念珠菌作用的具体靶点及动物体内的药代动力学, 尚有待于进一步研究。

黄芩素(baicalein, BE) 来源于唇形科植物黄芩的干燥根。黄芩作为中草药已经被广泛研究和报道, 并且显示出广泛的生物活性, 如抗氧化、抗细菌、抗病毒、抗真菌等作用。近年来, 多篇文献报道了 BE 对于微生物的单独药物作用, BE 能抑制白念珠菌的凋亡和生物被膜的形成^[23,24]。FU 等^[25] 报道了 AmB 与 BE 联用促进白念珠菌凋亡伴随着活性氧的增加。AmB 能诱导半胱氨酸蛋白酶(caspase)的活性和编码白念珠菌 caspase(CaMCA1)基因的 mRNA 表达, 当 AmB 与 BE 合用时, 该效用显著增强。众所周知, AmB 能够与真菌细胞膜上的麦角固醇结合, 破坏其结构, 导致细胞表面形成许多微孔, 膜通透性增加, 细胞膜内重要成分外漏而使细胞受损死亡。Phillips 等^[26] 报道 AmB 诱导白念珠菌凋亡, 提示了 AmB 对于白念珠菌可能存在新的抗真菌机制。BE 和 AmB 合用时

的细胞凋亡率高于 BE 或 AmB 单用。ROS 是细胞凋亡的一个重要因素, 随后检测到 ROS 的增加进一步证实了上述结论。据报道, Ras-cAMP-protein kinase A (PKA) 参与了乙酸和氧化应激介导白念珠菌细胞凋亡的过程。敲除 Ras-cAMP-PKA 的突变菌株中, 凋亡的应答被抑制, 而在被激活的 Ras-cAMP-PKA 的突变菌株中, 其信号的上调使得凋亡过程加速^[27]。CaMCA1 是一种类似于酿酒酵母中 YCA1 的因子, 与过氧化氢诱导的白念珠菌凋亡有关^[28]。但是, AmB 诱导白念珠菌凋亡的主要原因目前尚不清楚。单用 AmB 能明显增加 caspase 活性, 而 BE 和 AmB 合用具有更高的 caspase 活性。RT-PCR 结果表明, CaMCA1 的 RNA 表达量在单用 AmB 和联用 BE、AmB 中都增加。用 CaMCA1 敲除突变菌株进行细胞凋亡检测, 发现 CaMCA1 的敲除明显减弱了 AmB 诱导的凋亡作用和 caspase 活性。以上结果表明, CaMCA1 介导 caspase 通路并与 AmB 诱导的白念珠菌凋亡相关。值得注意的是, 由 BE 诱导的白念珠菌凋亡与 CaMCA1 介导的 caspase 通路不相关, 因为单用 BE 没有发现显著的 caspase 活性的变化以及 CaMCA1 表达的变化。但是, 当 BE 和 AmB 合用, CaMCA1 介导的 caspase 通路是高表达的, 说明 CaMCA1 介导的 caspase 通路与 BE 和 AmB 的合用具有相关性^[25]。

6 三种药物合用

动物实验证实, AmB、氟胞嘧啶和氟康唑联用对小鼠隐球菌脑膜炎有显著疗效。Clancy 等^[29] 报道用 AmB、5-FC 和伊曲康唑合用治愈 1 例骨髓移植患者的皮下暗色丝孢霉病。还有学者采用多烯类药物、唑类药物和 5-FC 合用治疗 42 例 AIDS 患者并发隐球菌脑膜炎, 感染得到控制的成功率超过 90%。从理论上讲, 如果三种药物其两两相互之间是协同或相加作用则三药合用会增强抗菌活性, 但随之而来的是其毒副作用也可能增多。目前, 临床上应用较多的是 AmB、5-FC 和一种唑类药物(氟康唑或伊曲康唑)合用治疗隐球菌病, 故两药或多药联用时应加强对肝、肾功能和血象的观察及检查。

7 其他联合用药

将抗真菌药与细胞因子或单克隆抗体合用治疗真菌病也有良好的应用前景, Ellis 等^[30] 用大剂量 AmB 脂质体和 IFN- γ 成功治愈 1 例颅内曲霉感染, 避免了手术治疗。

8 结语

新型抗真菌药物的不断出现为抗真菌药物的联合应用奠定了基础,各种可能的有效药物组合也逐渐开始应用于临床,不仅可加强疗效、减少单种药物剂量,还可减轻药物的毒副作用。

综上所述,抗真菌药 AmB 的联合应用研究近年来取得了较大进展,很多联合用药已进入临床应用阶段,但药敏试验结果与临床疗效的相关性目前尚无满意结论。有学者认为,在动物体内实验和体外实验中表现出的药物相互作用并不一定会表现在患者身上,同样的药物对不同的患者疗效也会不同。因为影响药物疗效的因素有很多,如患者的体质特性、免疫状况、病原菌在体内的代谢改变、药物在感染部位的渗透性强弱等。因此,对于联合用药还需要进行大样本的临床研究,以总结出安全可靠的用药方案,同时用药应遵循个体化原则。

【参考文献】

[1] Montoya JG, Rosso F. Is combination therapy indicated for invasive fungal infections? Yes and no [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19(4):371-379.

[2] Nivoix Y, Zamfir A, Lutun P, et al. Combination of caspofungin and an azole or an amphotericin B formulation in invasive fungal infections [J]. *J Infect*, 2006, 52(1):67-74.

[3] Kontoyiannis DP, Lewis RE. Combination chemotherapy for invasive fungal infections; what laboratory and clinical studies tell us so far [J]. *Drug Resist Updat*, 2003, 6(1):257-269.

[4] Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al. Combination treatment of invasive fungal infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(1):163-194.

[5] Chamilos G, Kontoyiannis DP. The rationale of combination antifungal therapy in severely immunocompromised patients: empiricism versus evidence-based medicine [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19(4):380-385.

[6] Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(6):797-802.

[7] Matsuoka S, Murata M. Cholesterol markedly reduces ion permeability induced by membrane-bound amphotericin B [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1564(2):429-434.

[8] Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review [J]. *J Chemother*, 2000, 12(6):463-470.

[9] Mayer J, Doubek M, Doubek J, et al. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study [J]. *J Infect Dis* 2002, 186(3):379-388.

[10] Louie A, Kaw P, Banerjee P, et al. Impact of the order of initiation of fluconazole and amphotericin B in sequential or combination therapy on killing of *Candida albicans* *in vitro* and in a rabbit model of endocarditis and pyelonephritis [J]. *Antimicrob Agents*

Chemother, 2001, 45(2):485-494.

[11] Samaranayake YH, Samaranayake LP, Yeung KW. Evaluation of polyene-azole antagonism in liquid cultures of *Candida albicans* using an automated turbidometric method [J]. *Chemotherapy*, 2001, 47(4):279-291.

[12] Barchiesi F, Schimizzi AM, Caselli F, et al. Interactions between triazoles and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(9):2435-2441.

[13] Popp AI, White MH, Quadri T, et al. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergillosis. A three-year retrospective study [J]. *Int J Infect Dis*, 1999, 3(3):157-160.

[14] Ryder NS, Leitner I. Synergistic interaction of terbinafine with triazoles or amphotericin B against *Aspergillus species* [J]. *Med Mycol*, 2001, 39(1):91-95.

[15] Rodero L, Cordoba S, Cahn, P, et al. *In vitro* susceptibility studies of *Cryptococcus Neoformans* isolated from patients with no clinical response to amphotericin B therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(2):239-242.

[16] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3):291-322.

[17] Sevtap Arikian, Mario Lozano-Chiu, Victor Paetznick, et al. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B Against *Aspergillus* and *Fusarium spp* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(1):245-247.

[18] Jon AO, Adler-Moore JP, Smith PJ, et al. Treatment of *Candida glabrata* infection in immunosuppressed mice by using a combination of liposomal amphotericin B with caspofungin or micafungin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12):4895-4902.

[19] Francesco B, Elisabetta S, Serena T, et al. Caspofungin in combination with amphotericin B against *Candida parapsilosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3):941-945.

[20] Ogita A, Hirooka K, Yamamoto Y, et al. Synergistic fungicidal activity of Cu²⁺ and allicin, an allyl sulfur compound from garlic, and its relation to the role of alkyl hydroperoxide reductase 1 as a cell surface defense in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Toxicology*, 2005, 215(3):205-13.

[21] Xu Y, Wang Y, Yan L, et al. Proteomic analysis reveals a synergistic mechanism of fluconazole and berberine against fluconazole-resistant *Candida albicans*: endogenous ROS augmentation [J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(11):5296-304.

[22] An M, Shen H, Cao Y, et al. Allicin enhances the oxidative damage effect of amphotericin B against *Candida albicans* [J]. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33(3):258-63.

[23] Cao YY, Dai BD, Wang Y, et al. *In vitro* activity of baicalein against *Candida albicans* biofilms [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32:73-77.

[24] Huang S, Cao YY, Dai BD, et al. *In vitro* synergism of fluconazole and baicalein against clinical isolates of *Candida albicans* resistant to fluconazole. *Biol Pharm Bull*, 2011, 31:2234-2236.

[25] Fu ZJ, Lu H, Zhu ZY, et al. Combination of baicalein and amphotericin B accelerates *Candida albicans* apoptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2):214-218.

- [17] van der Hoeven R, McCallum KC, Cruz M R, *et al.* Ce-Duox1/BLI-3 generated reactive oxygen species trigger protective SKN-1 activity via p38 MAPK signaling during infection in *C. elegans* [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(12):1-14.
- [18] Mahajan-Miklos S, Tan MW, Rahme LG, *et al.* Molecular mechanisms of bacterial virulence elucidated using a *Pseudomonas aeruginosa*-*Caenorhabditis elegans*. *Pathogene Model*[J]. *Cell*, 1999, 96(1):47-56.
- [19] Tan MW, Mahajan-Miklos S, Ausubel F M. Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Pseudomonas aeruginosa* used to model mammalian bacterial pathogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1999, 96(2):715-720.
- [20] Kabir MA, Hussain MA. Human fungal pathogen *Candida albicans* in the postgenomic era: an overview [J]. *Expert Rev Anti-infect Ther*, 2009, 7(1):121-134.
- [21] Breger J, Fuchs B B, Aperis G, *et al.* Antifungal chemical compounds identified using a *C. elegans* pathogenicity assay [J]. *PLoS Pathogens*, 2007, 3(2):0168-0178.
- [22] Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms [J]. *Virulence*, 2013, 4(2):119-128.
- [23] Pukkila-Worley R, Ausubel F M, Mylonakis E. *Candida albicans* infection of *Caenorhabditis elegans* induces antifungal immune defenses [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(6):1-13.
- [24] Pukkila-Worley R, Peleg AY, Tampakakis E, *et al.* *Candida albicans* hyphal formation and virulence assessed using a *Caenorhabditis elegans* infection model [J]. *Eukary cell*, 2009, 8(11):1750-1758.
- [25] Pukkila-Worley R, Mylonakis E. From the outside in and the inside out: antifungal immune responses in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Virulence*, 2010, 1(3):111-112.
- [26] Gantner BN, Simmons RM, Underhill DM. Dectin-1 mediates macrophage recognition of *Candida albicans* yeast but not filaments [J]. *EMBO J*, 2005, 24(6):1277-1286.
- [27] Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, *et al.* An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(1):67-78.
- [28] Jouault T, Sarazin A, Martinez - Esparza M, *et al.* Host responses to a versatile commensal: PAMPs and PRRs interplay leading to tolerance or infection by *Candida albicans* [J]. *Cellular Microbiol*, 2009, 11(7):1007-1015.
- [29] Peleg AY, Tampakakis E, Fuchs BB, *et al.* Prokaryote-eukaryote interactions identified by using *Caenorhabditis elegans* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(38):14585-14590.
- [30] Tampakakis E, Peleg AY, Mylonakis E. Interaction of *Candida albicans* with an intestinal pathogen, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J]. *Eukary Cell*, 2009, 8(5):732-737.
- [31] Mylonakis E, Ausubel FM, Perfect JR, *et al.* Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Cryptococcus neoformans* as a model of yeast pathogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(24):15675-15680.
- [32] van den Berg MC, Woerlee JZ, Ma H, *et al.* Sex-dependent resistance to the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans* [J]. *Genetics*, 2006, 173(2):677-683.
- [33] Tang RJ, Breger J, Idnurm A, *et al.* *Cryptococcus neoformans* gene involved in mammalian pathogenesis identified by a *Caenorhabditis elegans* progeny-based approach [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(12):8219-8225.
- [34] Powell JR, Ausubel FM. Models of *Caenorhabditis elegans* infection by bacterial and fungal pathogens [J]. *Meth Mol Biol*, 2008, 415:403-427.
- [35] Moy T I, Ball A R, Anklesaria Z, *et al.* Identification of novel antimicrobials using a live-animal infection model [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(27):10414-10419.
- [36] Moy TI, Conery AL, Larkins-Ford J, *et al.* High-throughput screen for novel antimicrobials using a whole animal infection model [J]. *ACS Chem Biol*, 2009, 4(7):527-533.
- [37] Zhou YM, Shao L, Li JA, *et al.* An efficient and novel screening model for assessing the bioactivity of extracts against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* using *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(9):1746-1751.
- [38] Okoli I, Coleman JJ, Tempakakis E, *et al.* Identification of antifungal compounds active against *Candida albicans* using an improved high-throughput *Caenorhabditis elegans* assay [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9):1-8.
- [39] Coleman JJ, Okoli I, Tegos GP, *et al.* Characterization of plant-derived saponin natural products against *Candida albicans* [J]. *ACS Chem Biol*, 2010, 5(3):321-332.

[收稿日期] 2013-07-04 [修回日期] 2013-11-17

[本文编辑] 李睿昊

(上接第4页)

- [26] Phillips AJ, Sudbery I, Ramsdale M. Apoptosis induced by environmental stresses and amphotericin B in *Candida albicans* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100:14327-14332.
- [27] Phillips AJ, Crowe JD, Ramsdale M. Ras pathway signaling accelerates programmed cell death in the pathogenic fungus *Candida albicans* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103:726-731.
- [28] Cao YY, Huang S, Dai BD, *et al.* *Candida albicans* cells lacking CaMCA1-encoded metacaspase show resistance to oxidative stress-induced death and change in energy metabolism [J]. *Fungal Genet Biol*, 2009, 46:183-189.
- [29] Clancy CJ, Wingard JR, Hong-Nguyen M. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of invitro synergy between antifungal agents [J]. *Med Mycol*, 2000, 38(2):169-175.
- [30] Ellis M, Watson R, McNabb A, *et al.* Massive intracerebral aspergillosis responding to combination high dose liposomal amphotericin B and cytokine therapy without surgery [J]. *J Med Microbiol*, 2002, 51(1):70-75.

[收稿日期] 2013-03-12 [修回日期] 2013-09-02

[本文编辑] 李睿昊