

DOI:10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20257091

综述·真菌感染专题

真菌感染/定植生物膜形成机制与防治措施研究新进展

钱贤哲¹, 张庶文¹, 李春辉^{3,4,5}, 向天新²

[1. 南昌大学玛丽女王学院, 江西 南昌 330006; 2. 南昌大学第一附属医院感染控制中心, 江西 南昌 330006; 3. 中南大学湘雅医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008; 4. 中南大学湘雅医院超级耐药菌感染防治研究中心, 湖南 长沙 410008; 5. 国家老年疾病临床研究中心(湘雅医院), 湖南 长沙 410008]

[摘要] 真菌感染是一个日益严重的临床问题, 尤其是在免疫抑制的患者中。真菌如白念珠菌、曲霉和隐球菌会形成生物膜, 这种结构提高了其耐药性和免疫逃逸能力, 已成为其感染治疗的重大障碍。生物膜不仅局限于在人体内形成, 还会在医疗器械表面生成, 导致慢性和复发性感染。本文详细阐述了不同真菌如白念珠菌和曲霉等的生物膜形成机制及其造成的危害, 强调了免疫抑制、慢性疾病和医疗器械作为生物膜形成的高危因素。真菌通过黏附、增殖、细胞外基质(ECM)构建和细胞分散等多阶段形成生物膜, 并依赖物理屏障和基因调控加强其耐药性。尽管现有抗真菌药物在浮游态真菌感染中有效, 但对真菌生物膜疗效有限。因此, 本文探讨了新型治疗策略, 包括非药物疗法如光动力疗法以及新型生物材料的应用, 呼吁加强基础研究与临床应用的结合, 开发高效低毒的治疗方案以提高患者治疗成功率。

[关键词] 生物膜; 真菌感染; 抗真菌药物; 真菌耐药性; 免疫抑制宿主

[中图分类号] R379

Research advances in biofilm formation mechanisms as well as prevention and control measures of fungal infection/colonization

QIAN Xianzhe¹, ZHANG Shuwen¹, LI Chunhui^{3,4,5}, XIANG Tianxin² (1. Nanchang University Queen Mary School, Nanchang 330006, China; 2. Department of Infection Control, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3. Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 4. Research Center for Super Drug-resistant Organism Infection Prevention and Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 5. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China)

[Abstract] Fungal infection is an increasingly serious clinical problem, especially in immunocompromised patients. Fungi, such as *Candida albicans*, *Aspergillus*, and *Cryptococcus*, can form biofilm, which enhance their drug resistance and immune evasion ability, thus become major obstacles to the treatment of infection. Biofilm formation is not limited to human body, it can also form on the surface of medical devices, leading to chronic and recurrent infection. This article elaborates the biofilm formation mechanisms and hazards caused by different fungi such as *Candida albicans* and *Aspergillus*, emphasizes immune suppression, chronic diseases, and medical devices as high-risk factors for biofilm formation. Fungi can form biofilm through multiple stages such as adhesion, proliferation, extracellular matrix (ECM) construction, and cell dispersion, and enhance drug resistance based on physical barriers and

[收稿日期] 2024-10-17

[基金项目] 湖南省人才托举工程项目—中青年优秀科技人才培养计划(2023TJ-Z11)

[作者简介] 钱贤哲(2003-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 本科在读。

[通信作者] 向天新 E-mail: txxiangmed@163.com; 李春辉 E-mail: lichunhui@csu.edu.cn

gene regulation. Although existing antifungal agents are effective in infection caused by planktonic fungi, their treatment efficacy on fungal biofilm is limited. Therefore, the article explores new treatment strategies, including non-pharmacological therapies such as photodynamic therapy and electric field therapy, as well as targeted gene editing and the application of new biomaterials. It is necessary to strengthen the combination of basic research and clinical applications, develop efficient and low toxicity treatment scheme to improve the successful treatment rate for patients.

[Key words] biofilm; fungal infection; antifungal agent; drug resistance of fungus; immunocompromised host

真菌感染在临床上日益成为一个严峻的问题,特别是在免疫抑制宿主中^[1]。随着抗菌药物的滥用和医疗器械的广泛使用,病原性真菌如白念珠菌(*Candida albicans*)、曲霉(*Aspergillus spp.*)和隐球菌(*Cryptococcus spp.*)的感染病例显著增加^[2]。这些真菌能够形成生物膜,使感染治疗更加复杂,展现出更强的耐药性和免疫逃逸能力,给传统的抗真菌治疗带来巨大挑战。

生物膜是一种由微生物及其分泌的聚合物基质共同构成的复杂结构,具有组织复杂、感染难以治愈等特点^[3]。真菌生物膜不仅能在自然环境中生成,还能在宿主体内及医疗设备表面形成,导致难以根治的慢性和复发性感染。深入理解真菌生物膜形成的分子机制,对于采取新型抗真菌策略和提高现有疗法的有效性具有重要意义。

近年来,研究人员在真菌生物膜形成的起始步骤、结构特征、信号传导途径及防治措施等多个方面取得了显著进展^[4-5]。本文系统综述相关领域的最新研究成果,揭示真菌感染/定植生物膜形成的复杂机制,探讨当前已知的防治措施及其局限性,并展望未来发展方向,旨在为临床医生、生物医学研究者及制药公司提供理论依据和实践指导,推动抗真菌感染的研究和防治进程,提高患者的生活质量;为未来的研究和临床实践提供支持,促进有效治疗方法的开发和应用。

1 形成生物膜的真菌种类及其危害

真菌能够在多种宿主环境和非宿主环境中形成生物膜,这为其感染和定植提供了极大的生存优势。以下是几种在临床和环境中常见的、能够形成生物膜的重要真菌种类及其相关危害的详细描述。

1.1 念珠菌(*Candida spp.*) 白念珠菌是人体常见的共生菌或定植菌共生体,一般情况下不会引起疾病。然而,在患者免疫抑制或者微生态失衡时,该真菌可能引发严重感染。白念珠菌是真菌感染和全身感染最常见的病原体,大多数白念珠菌感染都与

生物膜形成有关。白念珠菌能够在多种医疗器械(如导管和假体)上广泛形成生物膜,并对多种抗真菌药物表现出强大的抗性,使治疗难度大幅增加,还导致了感染的复发和慢性化^[6]。

除白念珠菌外,其他非白念珠菌种类如热带念珠菌(*C. tropicalis*)等也具备形成生物膜的能力^[7]。尽管这些真菌的致病能力可能不及白念珠菌,但在临床中亦导致了一定比例的感染病例。特别是对于免疫抑制患者,非白念珠菌形成的生物膜同样具有显著抗药性,增加了治疗的复杂性和失败率^[8]。

1.2 隐球菌(*Cryptococcus spp.*) 隐球菌,如新生隐球菌(*C. neoformans*),主要感染免疫抑制患者,尤其在人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者中更为常见^[9]。这些真菌能够形成生物膜,特别是在中枢神经系统中,并表现出极强的适应性和持久性,导致难以根除的感染。隐球菌性脑膜炎在临床治疗中常常表现出复发性和持续性^[9]。

1.3 曲霉(*Aspergillus spp.*) 曲霉,尤其是烟曲霉(*A. fumigatus*),通常在免疫功能低下的患者中引发侵袭性感染。目前发现该类真菌能够在肺部形成生物膜,导致难治性感染和组织损伤^[10]。曲霉生物膜不仅增加了治疗的难度,还可能导致持续性的组织损伤,使患者的康复过程变得复杂和漫长^[11]。

1.4 毛霉(*Rhizopus spp.*)和其他接合菌(*Zygomycetes*) 毛霉及其他接合菌通常在潮湿环境中存在。它们能够导致免疫功能低下患者的严重感染^[12]。虽然接合菌生物膜的形成机制尚不完全明确,但已有研究^[13]开始关注其生物膜形成的潜在机制和临床影响。

2 真菌感染或定植患者生物膜形成的危险因素

真菌生物膜的形成是一个复杂且多因素共同作用的过程,受宿主、环境及微生物自身多方面因素的影响。现就真菌感染或定植患者生物膜形成的主要危险因素进行详细讨论。

免疫抑制是形成生物膜的重要因素。免疫抑制

状态如 HIV 感染、肿瘤化学治疗、长期使用免疫抑制剂等,显著增加了感染风险^[14]。在免疫抑制状态下,宿主防御能力降低,真菌易于黏附、定植和形成生物膜,导致难治性感染。

慢性疾病患者免疫调节功能常受损,容易感染真菌并促进生物膜形成。糖尿病患者由于高血糖环境和免疫抑制,对真菌易感^[15],而白血病患者因为化学治疗和住院,更易发生生物膜感染^[16]。

真菌生物膜的形成不仅受宿主内部因素的影响,环境因素同样起到关键作用。植入医疗器械如假体、义齿和人工关节等,为真菌提供了适宜的表面,成为生物膜形成的温床^[17]。置入性医疗器械的材料和表面特性(如粗糙度)对真菌的黏附能力有显著影响^[18]。长时间、大剂量使用抗菌药物可能直接抑制宿主正常菌群,打破菌群平衡,为多重耐药性真菌的繁殖提供机会^[19]。抗菌药物选择压力下,耐药菌株占据主导地位,增加生物膜形成概率并使治疗更加复杂。

真菌种类与毒力差异同样显著影响生物膜形成^[20],如白念珠菌生物膜形成过程展示了其高效黏附、快速增殖和稳固聚集的能力,相比之下,光滑念珠菌(*C. glabrata*)的黏附力相对较弱,生物膜稳定性较差,易于控制^[21]。基因表达和调控机制在生物膜形成中起关键作用,如白念珠菌的转录因子 Bcr1、Tec1、Ndt80 等通过调控黏附、菌丝形成、细胞外基质(ECM)合成等基因表达,调节生物膜成熟和稳固^[22]。多种微生物共存形成的生物膜结构更为复杂,增强其抗药性。不同微生物间通过信号机制协调生理活动,共同抵御外界抗菌药物和宿主免疫系统攻击,如铜绿假单胞菌与白念珠菌共同生物膜在流动环境下可相互促进积累,从而进一步增强生物膜^[23]。

3 真菌生物膜的形成机制及耐药机制

真菌生物膜的形成是一个复杂且多阶段的过程,涉及多个基因、信号传导途径和细胞间的相互作用。以下将从生物膜形成的具体机制及其耐药机制进行详细阐述。

3.1 生物膜形成机制

3.1.1 初始黏附 生物膜形成的第一步是真菌细胞在宿主组织或医疗器械表面的黏附,这一过程主要依赖于细胞表面的黏附素和其他表面蛋白。白念珠菌的黏附素家族(如 ALS3、HWP1)在初始黏附

过程中起关键作用。HWP1 是一种位于白念珠菌细胞壁的黏附蛋白,特别在菌丝(hypha)形成阶段起作用,通过利用宿主的谷氨酰转氨酶使其蛋白质谷氨酰胺残基与宿主细胞表面的赖氨酸残基形成异肽键,达成稳固的固定。这一过程类似哺乳动物组织修复中细胞外基质的交联过程,使 HWP1 成为稳固连接的重要因子^[24]。这些蛋白通过与宿主细胞表面受体或医疗器械表面结合,介导真菌黏附^[24]。环境条件如 pH 值、温度及表面特性(如粗糙度和化学特性)也在初始黏附中起到重要作用^[25-26]。

3.1.2 细胞增殖与菌丝形成 黏附后,真菌细胞开始增殖并形成菌丝,这一过程涉及大量细胞分裂和黏附分子的表达。蛋白质如 EFG1 和 EAP1 在此过程中起到调控作用。EFG1 通过激活菌丝特异性基因(如 hwp1、als3)促进菌丝形成,同时在 cAMP-PKA 信号通路中作为下游效应分子,响应营养信号(如葡萄糖)并激活菌丝形成相关基因(如 UME6 和 HGC1),从而调控生物膜的结构扩展。EAP1 通过促进细胞间聚集和细胞-基质相互作用,帮助形成更紧密的微菌落结构^[27]。群体感应(quorum sensing)信号机制调控了细胞密度依赖性的行为,如白念珠菌中通过金合欢醇和酪醇等分子调节生物膜的厚度和稳定性。在高细胞密度下,金合欢醇通过与特定受体相互作用,抑制某些转录因子的活性,减缓细胞增殖与菌丝形成速率,可能与保持微菌落的稳定性有关^[28]。酪醇在低细胞密度下分泌,作用于细胞表面受体,增强代谢活性并促进生物膜扩展^[29]。

3.1.3 成熟生物膜构建 随着生物膜的发展,ECM 的生成和积累使其结构更加稳定和复杂。ECM 由多糖、蛋白质、脂类和 DNA 等成分组成,提供生物膜的结构支持和保护屏障^[30]。关键成分如 β -1,3-葡聚糖、甘露聚糖和蛋白质特种分子的合成受多种基因(如 *fks1*)调节。*fks1* 编码合成 β -1,3-葡聚糖的关键酶。FKS1 是一个膜整合的跨膜蛋白,直接催化 β -1,3-葡聚糖的合成,其活性受 Rho1 GTP 酶的调控^[31]。Bcr1、Tec1 和 Ndt80 等转录因子通过调控菌丝分化、黏附和药物抗性相关基因的表达,与 ECM 相关基因 *Zap1* 和 *Rlm1* 等共同促进生物膜的成熟和持久性^[22]。Bcr1 和 Tec1 等转录因子通过调控黏附相关基因和菌丝形成,间接影响 ECM 的生成与生物膜的成熟^[32]。Ndt80 通过调控细胞分离、唑类耐药性、毒力以及生物膜形成,确保生物膜在各种环境压力下的持久性和稳定性^[33]。

3.1.4 生物膜分散 部分成熟生物膜中的细胞会

分散至新的位置,形成新的生物膜结构,进一步传播感染。分散机制包括环境信号、形态转换、基因调控、化学信号及流体力学条件^[34]。*pes1* 过表达促进生物膜释放细胞,而敲低则抑制分散;*nrg1* 过表达抑制菌丝形成但依赖 *pes1* 维持细胞增殖,显示二者在分散调控中的层级关系^[35]。见图 1。

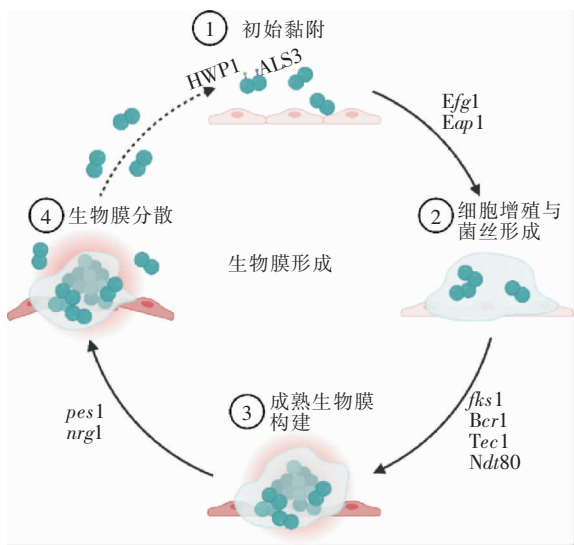


图 1 真菌生物膜的形成过程及相关调控因子

3.2 生物膜的耐药机制 真菌生物膜中 ECM 形成一个物理屏障,阻挡抗真菌药物渗透,是真菌生物膜耐药的主要原因。ECM 特别是高多糖含量部分(如 β -1,3-葡聚糖)通过吸附和阻隔作用,使药物难以有效进入生物膜深处^[36]。生物膜状态下的真菌细胞表现出类似于浮游状态的基因表达模式,是构成其耐药性的重要成分^[37]。生物膜中特定耐药基因如 *cdr1* 的过表达利用药物外排系统将抗真菌药物泵出细胞外,从而降低细胞内药物浓度。CDR1 蛋白利用 ATP 水解提供的能量,将抗真菌药物如氟康唑泵出细胞外,从而降低药物在细胞内的浓度^[38]。部分外排泵表现出时间依赖性激活,随着生物膜的形成活性逐渐增加^[39]。应激反应基因如抗氧化酶(如 SOD 和 CAT)、热休克蛋白(如 HSP90)等上调表达,可以帮助真菌细胞应对药物引起的应激反应^[40]。生物膜真菌的耐药与其氧分压与代谢下调有关。真菌生物膜中存在缺氧微环境,导致局部细胞代谢活性降低,减少药物靶点(如线粒体)的暴露,从而降低抗真菌药的效力^[39]。缺氧区域的低氧环境会限制 ROS 生成,使得通过诱导线粒体 ROS 发挥杀菌作用的抗真菌药效果减弱^[39]。见图 2。

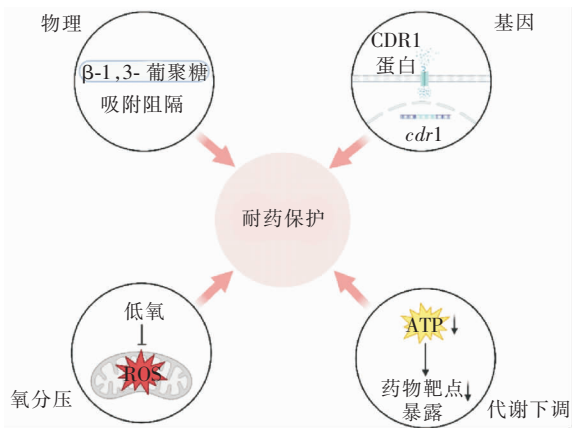


图 2 真菌生物膜耐药相关机制

4 真菌生物膜的防治方法

真菌生物膜的形成和耐药性给临床治疗带来了显著挑战,因而开发和优化防治方法显得尤为重要。以下将从预防措施、抗真菌药物、非药物疗法和新型治疗策略等方面详细阐述真菌生物膜的防治方法。

4.1 预防措施 加强对医疗设备和环境的消毒处理,尤其是对置入性医疗器械,如导尿管、呼吸机管道等的定期清洁和更换,减少病原真菌的黏附和生物膜形成。医护人员需严格遵守手卫生规范,减少真菌传播,特别是在重症监护病房等高风险环境中。

4.2 抗真菌药物 传统抗真菌药物包括多烯类如两性霉素 B,其通过与真菌细胞膜上的麦角固醇结合而破坏细胞膜,但在生物膜中的效力有限且存在较高的不良反应^[41]。唑类如氟康唑,通过抑制麦角固醇生物合成起效,常用于念珠菌相关感染的治疗^[42]。然而,生物膜中的真菌对唑类药物普遍具有更高的耐药性^[43]。棘白菌素类如卡泊芬净,通过抑制 β -1,3-葡聚糖合成干扰细胞壁形成。其对生物膜中的真菌具有较好的活性,常作为难治性感染的首选^[44]。新型抗真菌药物包括吡咯类中的新型四唑类药物,对多重耐药菌株表现出良好的活性,有望应用于早期生物膜相关感染^[45]。见表 1。

4.3 非药物疗法 光动力疗法(PDT)通过光敏剂在特定波长的光照射下产生 ROS,直接破坏生物膜结构和真菌细胞。PDT 具有选择性高、不良反应少等优点,能够有效针对生物膜进行局部处理^[46]。

4.4 新型治疗策略 开发新型生物材料是防治真菌感染的重要策略之一。开发具有长效抗菌性能的生物材料,如银纳米颗粒涂层,能够减少医疗设备上真菌黏附和生物膜生成^[47]。

表 1 抗真菌药物对真菌生物膜作用比较

药物类别	代表药物名称 (英文)	作用机制	抗真菌谱	作用特点	作用强弱	引用文献
多烯类抗真菌药物	两性霉素 B (amphotericin B)	与麦角固醇结合,形成孔道,导致细胞内容物外漏	广谱抗真菌,包括毛霉	有一定的生物膜穿透能力,总体效力低,需大剂量	弱	41,48
三唑类抗真菌药物	氟康唑 (fluconazole)	抑制 14- α -脱甲基酶,干扰麦角固醇生物合成	大部分念珠菌	对早期生物膜有一定抑制作用,对成熟生物膜效力降低	弱-中等	42,49
	伏立康唑 (voriconazole)	抑制 14- α -脱甲基酶,干扰麦角固醇生物合成	对多种真菌感染有效,特别是曲霉	对新形成的生物膜有一定抑制作用,对成熟生物膜效力降低	弱-中等	49
	艾沙康唑 (isavuconazole)	抑制 14- α -脱甲基酶,干扰麦角固醇生物合成	广谱抗真菌,包括毛霉	对早期生物膜有抑制作用,对生物膜状态下真菌效果需要进一步研究	中等-强	45,50
	泊沙康唑 (posaconazole)	抑制 14- α -脱甲基酶,干扰麦角固醇生物合成	广谱抗真菌,包括毛霉	有助于预防生物膜的形成,对生物膜状态下真菌效果有限,难以根除生物膜	弱-中等	51,52
棘白菌素类抗真菌药物	卡泊芬净 (caspofungin)	抑制 β -1,3-葡聚糖合成酶,干扰细胞壁形成	大多数念珠菌(包含对氟康唑耐药)和曲霉	对真菌生物膜具有较好效果,能够破坏生物膜结构	强	53,54
	米卡芬净 (micafungin)	抑制 β -1,3-葡聚糖合成酶,干扰细胞壁形成	大多数念珠菌(包含对氟康唑耐药)和曲霉	对成熟生物膜有较好清除作用	强	44,55
新型抗真菌药物	四唑类药物 (tetrazole)	抑制 14- α -脱甲基酶,干扰麦角固醇生物合成	广谱抗真菌,包括毛霉	对早期生物膜有抑制作用,对生物膜状态下真菌效果需要进一步研究	中等-强	45

5 总结与展望

真菌感染,特别是由其生物膜引起的感染,随着免疫抑制患者的增多和抗菌药物滥用,已成为一个严峻的临床挑战。本文综述了常见真菌如白念珠菌、曲霉和隐球菌的生物膜形成机制及耐药机制,强调了基因调控、ECM 和环境适应性的重要作用。

尽管传统抗真菌药物在抗浮游态真菌感染中表现出色,但在应对生物膜时疗效显著降低。卡泊芬净和米卡芬净对生物膜显示出相对较好的效果,而新型药物如四唑类药物有一定潜力,尚需进一步研究。

未来应关注真菌生物膜的分子机制和信号传导途径,开发新型抗真菌药物和采取多模态联合治疗策略。此外,加强个体化治疗和新兴非药物疗法的应用,优化预防和监控措施对提高真菌感染防治效果尤为重要。

多学科协作并结合基础研究与临床应用,将有望推动抗真菌治疗的创新,提高治疗成功率和患者生活质量。通过不断探索和优化治疗方法,未来有望找到更加高效、不良反应少的防治方案。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Garnacho-Montero J, Barrero-García I, León-Moya C. Fungal infections in immunocompromised critically ill patients[J]. J Intensive Med, 2024, 4(3): 299–306.

[2] Xia JX, Wang ZX, Li TT, et al. Immunosuppressed patients with clinically diagnosed invasive fungal infections; the fungal species distribution, antifungal sensitivity and associated risk factors in a tertiary hospital of Anhui province[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 321–333.

[3] Nirmala B, Omar BJ. Microbial biofilm detection and differentiation by dual staining using maneval’s stain[J]. Bio Protoc, 2025, 15(5): e5228.

[4] Yin M, Li N, Zhang LN, et al. Pseudolaric acid B ameliorates fungal keratitis progression by suppressing inflammation and reducing fungal load[J]. ACS Infect Dis, 2023, 9(6): 1196–1205.

[5] Corrêa-Almeida C, Borba-Santos LP, Rollin-Pinheiro R, et al. Characterization of *Aspergillus nidulans* biofilm formation and structure and their inhibition by pea defensin Ps d2[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 795255.

[6] Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, et al. *Candida albicans*-

the virulence factors and clinical manifestations of infection [J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(2): 79.

[7] de Souza CM, Dos Santos MM, Furlaneto-Maia L, et al. Adhesion and biofilm formation by the opportunistic pathogen *Candida tropicalis*: what do we know? [J]. Can J Microbiol, 2023, 69(6): 207–218.

[8] Sasani E, Khodavaisy S, Rezaie S, et al. The relationship between biofilm formation and mortality in patients with *Candida tropicalis* candidemia [J]. Microb Pathog, 2021, 155: 104889.

[9] Pruitt HM, Zhu JC, Riley SP, et al. The hidden fortress: a comprehensive review of fungal biofilms with emphasis on *Cryptococcus neoformans* [J]. J Fungi (Basel), 2025, 11(3): 236.

[10] Liu S, Le Mauff F, Sheppard DC, et al. Filamentous fungal biofilms: conserved and unique aspects of extracellular matrix composition, mechanisms of drug resistance and regulatory networks in *Aspergillus fumigatus* [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2022, 8(1): 83.

[11] Seidler MJ, Salvenmoser S, Müller FMC. *Aspergillus fumigatus* forms biofilms with reduced antifungal drug susceptibility on bronchial epithelial cells [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(11): 4130–4136.

[12] Peng M, Meng H, Sun YH, et al. Clinical features of pulmonary mucormycosis in patients with different immune status [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(12): 5042–5052.

[13] Kaur M, Kumari A, Singh R. The indigenous volatile inhibitor 2-methyl-2-butene impacts biofilm formation and interspecies interaction of the pathogenic mucorale *Rhizopus arrhizus* [J]. Microb Ecol, 2022, 83(2): 506–512.

[14] Hu Y, Ren B, Cheng L, et al. *Candida species* in periodontitis: a new villain or a new target? [J]. J Dent, 2024, 148: 105138.

[15] Rasoulpoor S, Shohaimi S, Salari N, et al. *Candida albicans* skin infection in patients with type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Diabetes Metab Disord, 2021, 20(1): 665–672.

[16] Bunetel L, Tamanai-Shacoori Z, Martin B, et al. Interactions between oral commensal *Candida* and oral bacterial communities in immunocompromised and healthy children [J]. J Mycol Med, 2019, 29(3): 223–232.

[17] Singh M, Anees M, Afreen A, et al. Development of iodine based sustained release antimicrobial coatings for polyurethane voice prostheses [J]. J Mater Chem B, 2024, 12(24): 5907–5916.

[18] Arslan E, Akay C, Erdönmez D, et al. Evaluation of the effect of new generation denture base materials aged in artificial saliva at different pH levels on surface roughness and *Candida albicans* adhesion [J]. BMC Oral Health, 2025, 25(1): 356.

[19] Gow NAR, Johnson C, Berman J, et al. The importance of antimicrobial resistance in medical mycology [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5352.

[20] Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, et al. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces [J]. Infect Immun, 2002, 70(2): 878–888.

[21] Hassan Y, Chew SY, Than LTL. *Candida glabrata*: pathogenicity and resistance mechanisms for adaptation and survival [J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(8): 667.

[22] Rodriguez DL, Quail MM, Hernday AD, et al. Transcriptional circuits regulating developmental processes in *Candida albicans* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 605711.

[23] Kasetty S, Mould DL, Hogan DA, et al. Both *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* accumulate greater biomass in Dual-Species biofilms under flow [J]. mSphere, 2021, 6(3): e0041621.

[24] Nobile CJ, Nett JE, Andes DR, et al. Function of *Candida albicans* adhesin Hwp1 in biofilm formation [J]. Eukaryot Cell, 2006, 5(10): 1604–1610.

[25] Bürgers R, Hahnel S, Reichert TE, et al. Adhesion of *Candida albicans* to various dental implant surfaces and the influence of salivary pellicle proteins [J]. Acta Biomater, 2010, 6(6): 2307–2313.

[26] Casagrande Pierantoni D, Corte L, Casadevall A, et al. How does temperature trigger biofilm adhesion and growth in *Candida albicans* and two non-*Candida albicans* *Candida* species? [J]. Mycoses, 2021, 64(11): 1412–1421.

[27] Wang DD, Zeng N, Li CJ, et al. Fungal biofilm formation and its regulatory mechanism [J]. Heliyon, 2024, 10(12): e32766.

[28] Zawrotniak M, Wojtalik K, Rapala-Kozik M. Farnesol, a quorum-sensing molecule of *Candida albicans* triggers the release of neutrophil extracellular traps [J]. Cells, 2019, 8(12): 1611.

[29] Márton R, Nagy B, Molnár M. Biofilm development of *Candida boidinii* and the effect of tyrosol on biofilm formation [J]. Biotechnol Lett, 2023, 45(11): 1541–1554.

[30] Taff HT, Mitchell KF, Edward JA, et al. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance [J]. Future Microbiol, 2013, 8(10): 1325–1337.

[31] Hu XL, Yang P, Chai CD, et al. Structural and mechanistic insights into fungal β -1,3-glucan synthase FKS1 [J]. Nature, 2023, 616(7955): 190–198.

[32] Xu ZB, Huang TY, Min D, et al. Regulatory network controls microbial biofilm development, with *Candida albicans* as a representative: from adhesion to dispersal [J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 253–267.

[33] Cavalheiro M, Teixeira MC. *Candida* biofilms: threats, challenges, and promising strategies [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 28.

[34] Uppuluri P, Chaturvedi AK, Srinivasan A, et al. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(3): e1000828.

- [35] Uppuluri P, Acosta Zaldívar M, Anderson MZ, et al. *Candida albicans* dispersed cells are developmentally distinct from biofilm and planktonic cells[J]. mBio, 2018, 9(4): e01338 – 18.
- [36] Balducci E, Papi F, Capialbi DE, et al. Polysaccharides' structures and functions in biofilm architecture of antimicrobial-resistant (AMR) pathogens[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 4030.
- [37] Xia CP, Liu RN, Zhang SJ, et al. Fluconazole-induced changes in azole resistance and biofilm production in *Candida glabrata* *in vitro*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2025, 111(3): 116683.
- [38] Niimi M, Niimi K, Tanabe K, et al. Inhibitor-resistant mutants give important insights into *Candida albicans* ABC transporter Cdr1 substrate specificity and help elucidate efflux pump inhibition[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(1): e0174821.
- [39] Mello TP, Oliveira SSC, Branquinha MH, et al. Decoding the antifungal resistance mechanisms in biofilms of emerging, ubiquitous and multidrug-resistant species belonging to the *Scedosporium/Lomentospora* genera[J]. Med Mycol, 2022, 60(6): myac036.
- [40] Emri T, Forgács K, Pócsi I. Biologia futura: combinatorial stress responses in fungi[J]. Biol Futur, 2022, 73(2): 207 – 217.
- [41] Akinosoglou K, Rigopoulos EA, Papageorgiou D, et al. Amphotericin B in the era of new antifungals: where will it stand? [J]. J Fungi (Basel), 2024, 10(4): 278.
- [42] Serrano A, Basante-Bedoya MA, Bassilana M, et al. A live-cell ergosterol reporter for visualization of the effects of fluconazole on the human fungal pathogen *Candida albicans*[J]. mBio, 2023, 14(6): e0249323.
- [43] Zou KM, Yin KD, Ren SM, et al. Activity and mechanism of action of antimicrobial peptide ACPs against *Candida albicans* [J]. Life Sci, 2024, 350: 122767.
- [44] Szymański M, Chmielewska S, Czyżewska U, et al. Echinocandins-structure, mechanism of action and use in antifungal therapy[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2022, 37(1): 876 – 894.
- [45] Chi XC, Zhang HN, Wu H, et al. Discovery of novel tetrazoles featuring a pyrazole moiety as potent and highly selective antifungal agents[J]. ACS Omega, 2023, 8(19): 17103 – 17115.
- [46] Dos Santos GG, Zangirolami AC, Ferreira Vicente ML, et al. Photodynamic therapy as a potential approach for preventing fungal spread associated with the use of endotracheal tubes[J/OL]. Photochem Photobiol, 2024. (2024 – 12 – 22)[2025 – 03 – 22]. <https://doi.org/10.1111/php.14054>.
- [47] Teixeira ABV, Carvalho-Silva JM, Ferreira I, et al. Silver vanadate nanomaterial incorporated into heat-cured resin and coating in printed resin-antimicrobial activity in two multi-species biofilms and wettability[J]. J Dent, 2024, 145: 104984.
- [48] 梁文馨, 周维英, 李菲, 等. 两性霉素 B 在恶性血液病合并侵袭性真菌病患者中的临床应用[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(11): 1068 – 1074.
- Liang WX, Zhou WY, Li F, et al. Clinical use of amphotericin B in patients with malignant hematological diseases combined with invasive fungal disease[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(11): 1068 – 1074.
- [49] Parker JE, Warrilow AGS, Price CL, et al. Resistance to antifungals that target CYP51[J]. J Chem Biol, 2014, 7(4): 143 – 161.
- [50] Nagy F, Tóth Z, Nyikos F, et al. *In vitro* and *in vivo* interaction of caspofungin with isavuconazole against *Candida auris* planktonic cells and biofilms[J]. Med Mycol, 2021, 59(10): 1015 – 1023.
- [51] Čonková E, Proškovcová M, Váczi P, et al. *In vitro* biofilm formation by *Malassezia pachydermatis* isolates and its susceptibility to azole antifungals[J]. J Fungi (Basel), 2022, 8(11): 1209.
- [52] Nakamura T, Yoshinouchi T, Okumura M, et al. Diverse antifungal potency of terbinafine as a therapeutic agent against *Exophiala dermatitidis* *in vitro*[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27500.
- [53] Farhadi Z, Farhadi T, Hashemian SM. Virtual screening for potential inhibitors of $\beta(1,3)$ -D-glucan synthase as drug candidates against fungal cell wall[J]. J Drug Assess, 2020, 9(1): 52 – 59.
- [54] Sumiyoshi M, Miyazaki T, Makau JN, et al. Novel and potent antimicrobial effects of caspofungin on drug-resistant *Candida* and bacteria[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17745.
- [55] Petraitienė R, Petraitis V, Zaw MH, et al. Combination of systemic and lock-therapies with micafungin eradicate catheter-based biofilms and infections caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* in neutropenic rabbit models[J]. J Fungi (Basel), 2024, 10(4): 293.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:钱贤哲, 张庶文, 李春辉, 等. 真菌感染/定植生物膜形成机制与防治措施研究新进展[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(5): 705 – 711. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20257091.

Cite this article as: QIAN Xianzhe, ZHANG Shuwen, LI Chunhui, et al. Research advances in biofilm formation mechanisms as well as prevention and control measures of fungal infection/colonization[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(5): 705 – 711. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257091.