



铜绿假单胞菌与真菌的相互作用

高亚梅, 郭孟亚, 徐思成 (通信作者*)

(新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: 铜绿假单胞菌是呼吸道的常见致病菌, 与真菌存在共生关系。本文从二者共生时相互作用的机制, 及其对致病力、肺功能, 呼吸机相关性肺炎, 抗生素的敏感性等影响进行综述, 以加深对呼吸道菌群共生机制的理解, 为有效抗感染提供思路。

关键词: 铜绿假单胞菌; 真菌; 相互作用

中图分类号: R379

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.031.002

本文引用格式: 高亚梅, 郭孟亚, 徐思成. 铜绿假单胞菌与真菌的相互作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(031): 10-16.

Interaction Between Pseudomonas Aeruginosa and Fungi

GAO Ya-mei, GUO Meng-ya, XU Si-cheng*

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830054)

ABSTRACT: Pseudomonas aeruginosa is a common pathogenic bacterium of the respiratory tract and has a symbiotic relationship with fungi. This article reviews the interaction mechanism of the two symbiosis, and its impact on pathogenicity, lung function, ventilator-associated pneumonia, antibiotic sensitivity, etc., in order to deepen the understanding of the symbiosis mechanism of respiratory tract flora and provide ideas for effective anti-infection.

KEY WORDS: pseudomonas aeruginosa; fungus; interactions

0 引言

铜绿假单胞菌是临床上一种常见的非发酵菌, 常与真菌形成共生关系。二者相互竞争, 相互依存, 在呼吸道感染中起重要作用。研究表明, 在多菌群共生的环境中, 各种群间可能会因近距离及营养限制而造成竞争, 改变其代谢及毒力因子的表达, 从而产生竞争优势^[1-2], 形成优势菌群。该菌群的形成为微生物学病原体诊断、治疗及患者预后产生影响。铜绿假单胞菌作为临床中最常与真菌共生的细菌菌群, 多研究均表明两者间的相互作用可能会导致混合菌群感染的患者发病率与死亡率均显著增加^[3-4]。通过研究共生关系及其相互作用机制, 不仅有助于临床混合感染的诊断, 还有助于为研究共生机制提供思路。

1 共生关系的作用机制

在铜绿假单胞菌与真菌的微生态研究中, 白色念珠菌出现机会较多, 曲霉与新型隐球菌共生较少。不同菌群共生的作用机制可由其细胞结构、细胞外产物及相关信号分子共同介导, 从而进一步改变菌群生长代谢及毒力因子等特征, 影响其各自致病性。

1.1 细胞壁结构在共生关系中的作用

铜绿假单胞菌的细胞壁结构脂多糖也被发现对白色念珠菌生物膜有不良影响^[5-6]。包括抑制念珠菌生物膜的形成、菌丝的发育^[6]及生物膜的代谢及生长。Brand及其同事发现白色念珠菌细胞壁结构甘露聚糖可以防止铜绿假单胞菌的杀伤活性^[7]。

1.2 QS系统在共生关系中的作用

群体感应 (quorum sensing QS) 是指生

物被膜内部细胞根据群体密度大小通过分泌可扩散的信号分子(QSSMS)调控特定基因的表达,从而协调菌群的群体行为,促进细胞间信息交流,又被称为密度感应系统。铜绿假单胞菌与白色念珠菌均存在各自密度感应系统和对应的信号分子。这些细胞信号分子不仅在自身QS系统中调节菌群生长代谢,生物膜及外酶形成的细胞活动外,还可以对共生菌群的生物行为产生影响,相互调节毒力特征。

念珠菌作为一种临床常见的双相菌群,其形态对菌群致病力有很强影响,引导念珠菌从酵母形态转换为菌丝形态在其黏附、生长及致病力的形成中起重要作用^[8]。而铜绿假单胞菌的群体感应信号分子被发现可以抑制这种形态转换,从而降低其致病力。如信号分子3-oxo-HSL可以对粘附蛋白的产生进行调节,影响菌丝的粘附^[8]。相关学者还发现该信号分子可以抑制念珠菌从酵母细胞向菌丝的转变而不影响真菌生长速度。将提纯后的3-oxo-HSL分子加入到念珠菌共培养后也验证了这一结论,并表明该影响存在剂量依赖关系^[9-10]。

除信号分子3-oxo-HSL外,铜绿假单胞菌的喹诺酮信号(PQs)分子在与真菌共生中也发挥着抗炎^[11]、调节菌群自身群集运动^[12]、促进氧化对自身产生破坏的作用外,还可以通过产生毒力因子对共生菌群产生影响^[13]。其中氧化还原活性吩嗪类物质不仅对念珠菌具有毒性^[14],还可以抑制其代谢与生物膜的形成^[15]。且研究发现在与新型隐球菌相接触时也会对其生长产生抑制作用^[16]。

法尼醇与酪醇是在白色念珠菌中发现的主要真菌QS信号分子^[17-18],其他信号分子还包括苯基乙醇和色醇^[19]。实验证实法尼醇不仅可以对自身菌群的形态转变,生物被膜结构、菌群黏附及分散产生影响调节菌群生长外^[20],还可以通过对铜绿假单胞菌的鼠李糖脂产生影响,从而抑制该菌的群集运动^[21],影响其致病力。这可能导致铜绿假单胞菌在导管或呼吸机设备等表

面上生物膜的形成及对导管的粘附增加,这一推测也在之后的体外研究中得到了证实^[22]。群体感应分子酪醇也在Abdel-Rhman等人的研究中首次被证实^[23]可以强烈抑制铜绿假单胞菌致病因子溶血素和蛋白酶的产生,影响其致病性。

此外,两种菌群的群体感应分子不仅可以直接对其自身及共生菌群产生影响外,法尼醇还以剂量依赖方式抑制铜绿假单胞菌的喹诺酮信号(PQs)分子^[24]。这表明铜绿假单胞菌与真菌间信号分子的作用是双向且相互的。

1.3 生物膜在共生关系中作用

在绝大多数环境中,微生物都倾向于以生物膜的形式存在。在共生菌群中各物种既可形成各自的生物膜,也可混合存在于同一生物膜中。且彼此藻酸盐相关的细胞外基质会增强生物膜的厚度^[25]。且不同物种间通过相互竞争附着点及营养物质,从而影响其生长及致病力的改变。如体外研究证实铜绿假单胞菌与真菌共生形成的混合生物膜中,假单胞菌可从数量和质量上抑制白色念珠菌生物膜的形成并逐渐成为优势物种,进而引起菌群数量及其代谢产物脂肪酸的增加^[26]。这可能与HOGAN等人发现的念珠菌为铜绿假单胞菌的增殖和生长提供足够的营养,从而促使铜绿假单胞菌这一优势菌群的发展有关^[27]。El-Azizi等人也通过直接计数生物膜中细菌或真菌数量的变化,发现将铜绿假单胞菌加入念珠菌的成熟生物膜中时细菌数量显著增加;而将念珠菌加入铜绿假单胞菌的成熟生物膜中,真菌数量没有增加这一现象^[28],推测在上述两种菌群的混合培养中,铜绿假单胞菌在竞争附着点与营养时更有竞争力。然而,Kasetty等人于2021年的一项研究却得出了完全与之相反的结论^[29],这表明菌群共生时的相互作用不应该被简单理解,还需要进一步考虑共生菌群中的空间结构。

在国内研究中,李更森等人^[30]发现当铜绿假单胞菌与曲霉菌混合感染时,混合生物膜中



的铜绿假单胞菌可通过QS系统来调整混合生物膜的形成能力，且铜绿假单胞菌及其产生的小分子物质如葵醇、葵酸、十二醇等均能抑制烟曲霉生物被膜的形成^[31]。更有体外研究发现这一作用对烟曲霉孢子期的作用效果最为显著，对早期生物被膜无明显抑制作用，对菌丝期的抑制作用介于两者之间^[32]。Bandara等人也在体外双物种生物被膜模型中明确表明铜绿假单胞菌与其他五种非白念珠菌间亦存在着相互抑制作用^[5]。这表明生物膜在共生菌群的共生中发挥着广泛且重要的作用。

1.4 铁的竞争在共生关系中的作用

铁离子是多种生物生长过程中不可或缺的营养物质。在通过对单一物种生物膜和混合生物膜中蛋白质组学研究发现，铜绿假单胞菌与念珠菌共存时存在对铁资源的竞争，并相互影响致病性。Pyochelin（螯铁蛋白）及pyoverdine（荧光铁载体）是铜绿假单胞菌中两种重要的铁载体。相关研究发现铜绿假单胞菌与白色念珠菌混合生物膜中高亲和力铁结合载体^[6,33]pyoverdine可以导致不同菌群间的竞争，从而增强假单胞菌螯合铁的能力，增强对铁的利用^[34]。相关学者推测，这可能与铜绿假单胞菌中的吡咯烷结构对有效铁的隔离，从而导致白色念珠菌对铁的可获得性降低有关^[35]。这一研究结果表明微生物不仅可与宿主竞争营养物质外，共生菌群间也存在激烈竞争，以获得竞争优势。

此外，混合生物膜中铁载体pyoverdine还可以作为信号分子来调节pyoverdine自身及外毒素等毒力因子的行为^[36]。例如，铁载体pyoverdine的增加可以上调铜绿假单胞菌毒力因子PQS及其产物的表达，包括鼠李糖脂及绿脓菌素等。由此可见，这些机会性病原体间的种间竞争不仅可以导致多微生物感染中宿主-病原体相互作用的过程发生改变，还可以通过资源的竞争产生优势菌群，改变混合菌群中的各自致病性。

1.5 细胞外产物在共生关系中的作用

绿脓菌素是铜绿假单胞菌胞外产物中被研究最为广泛的一种。其在共生菌群中相互作用机制被为与磷酸腺苷(CAMP)的减少^[37]及ROS的产生^[38]有关，对菌群的作用方式主要为抑制白色念珠菌从酵母到菌的形态改变及生长。其前体（5MPCA）也被发现与一种可以降低念珠菌活性的红色色素有关^[14]。国内杨宝友等人^[39]也通过实验证明产生色素的铜绿假单胞菌菌株抗真菌活性明显优于不产生色素的菌株。这也提示绿脓菌素可能在预防铜绿假单胞菌定植患者的肺部念珠菌病中发挥作用。

此外，铜绿假单胞菌的细胞外产物磷酸脂酶c可以通过降解磷脂酰胆碱(卵磷脂)，导致细胞结构的破坏^[14]；鼠李糖脂可以对念珠菌的生物膜产生破坏^[40]。

白色念珠菌的发酵产物乙醇^[41]可以抑制铜绿假单胞菌的蜂群运动，促进菌群粘附及生物膜的形成，促进抗真菌吩嗪类物质的产生^[42]，且这类物质与唑类抗真菌药物具有协同作用。

2 共生关系的临床研究

在呼吸系统疾病中，细菌和真菌的混合感染会恶化感染过程，并对患者的多项临床特征产生影响。铜绿假单胞菌作为血流及肺部感染中常见的共分离物，它与真菌间相互作用对临床的影响也得到了一定的研究，目前主要集中在肺功能，呼吸机肺炎发病率及抗菌药物的耐药性，以下分述之。

2.1 对呼吸机肺炎发生率的影响

Kerr等人首次通过对三名手术患者术后的肺部感染情况进行评估，观察到定植铜绿假单胞菌的体内抗念珠菌活性，使用抗菌药物根除铜绿假单胞菌后白念珠菌的再生长证实了这种抑制作用^[43]。此后，多项研究表明念珠菌的呼吸道定殖可促进铜绿假单胞菌引起的呼吸机相关肺炎。多项研究均表明在疑似患有VAP

的患者群体中，有真菌定植的患者的死亡率及耐药菌群出现的可能性高于无真菌定植的患者^[44-46]。这些实验结果原因可能是念珠菌定植引起机体免疫反应阻碍了肺泡巨噬细胞ROS的产生，从而损害巨噬细胞的功能，促进铜绿假单胞菌肺炎的发生^[47]。国内也有卿草等人在研究^[48]中发现，共同感染铜绿假单胞菌与白色念珠菌的病情恶化率较单纯感染单一病原体的几率高。

2.2 对肺功能的影响

菌群混合感染对患者肺功能影响的研究主要集中在铜绿假单胞菌与烟曲霉感染间。为了确定持续感染烟曲霉对囊性纤维化（CF）儿童肺部恶化和肺功能的影响，Amin等人^[49]通过院内回顾性队列研究发现持续性烟曲霉感染是CF患者住院的独立危险因素，且FEV₁的分层线性回归模型表明，烟曲霉菌和铜绿假单胞菌的持续感染与肺功能低下相关。数据表明持续感染烟曲霉菌的患者的FEV₁比从未感染烟熏病毒的患者低3.61%。未感染铜绿假单胞菌或烟熏菌的患者肺功能最高，两者同时感染的患者肺功能最差，且烟曲霉菌和铜绿假单胞菌之间存在显著的相互作用。

2.3 对抗菌药物敏感性的影响

铜绿假单胞菌与真菌还会通过各自的群体感应信号分子及细胞外产物对其各自的致病性产生影响。例如，铜绿假单胞菌的QS分子^[50]N-(3-氧十二烷酰基)-L-高丝氨酸内酯(AHL-12)，PQS^[51]，HHQ^[52]等物质^[53]均被发现对唑类（如伊曲康唑，氟康唑）抗真菌药物有协同作用。在体外研究中，铜绿假单胞菌的细胞外产物铁载体（pyochelin和pyoverdine），鼠李糖脂，绿脓菌素等吩嗪类物质^[42]也被发现不仅可以抑制真菌菌株生物膜的代谢，还可以介导抗烟曲霉菌生物膜的形成，与唑类抗真菌药物产生协同作用。且国内杨蓓等人还发现白色念珠菌的耐药性可以随着生物膜的成熟逐渐增强^[54]。此外，近年来Alam等人^[55]亦发现白

色念珠菌可以依赖其细胞外基质及细胞壁结构甘露聚糖和葡聚糖增强铜绿假单胞菌生物膜对抗菌药物美罗培南的耐受性。上述这些研究均提示铜绿假单胞菌与真菌间可以通过彼此的群体感应信号分子及细胞外产物相互影响其致病性，并对菌群在临床上的特征发生改变，提示我们在临床诊治中应该注意到菌群间的相互作用，并在抗感染治疗中，应考虑菌群间相互作用对抗菌药物的协同作用。

这些研究结果均突出了先前被忽视的气道定植菌群对肺部感染的影响，并表明进一步研究菌群间相互作用在抗真菌治疗中的潜力的必要性，以期为临床中耐药菌群的治疗提供新的思路。

3 小结与展望

铜绿假单胞菌与真菌的相互作用是常见且高度复杂的，发生相互作用的类型不仅与菌株类型及其菌群性质有关，还取决于一系列环境及宿主因素。尽管目前研究取得一些进展，但仍局限于固定菌群间相互促进或抑制上。但临床呼吸道感染环境中常是多菌且非固定菌群间的，因此基于多菌环境下的动态微生物间共生的相互作用研究是必要的。我们应进一步开发适当的体外及体内模型来探讨这些共生关系及其分子作用细节，从而更进一步理解它们对人类疾病的作用。我们相信随着研究数据的指数增长，细菌与真菌间的共生关系及作用细节将逐渐被精准地发现，这也将为寻找新的抗菌药物作用机制及靶点提供线索，为临床上预防和控制耐药侵袭性真菌感染提供依据。

参考文献

- [1] TAY W H, CHONG K K, KLINE K A. Polymicrobial-Host Interactions during Infection[J]. J mol biol, 2016, 428(17):3355-3371.
- [2] HE J, KIM D, ZHOU X, et al. RNA-Seq Reveals Enhanced Sugar Metabolism in Streptococcus



- mutans Co-cultured with *Candida albicans* within Mixed-Species Biofilms[J]. *Front Microbiol*,2017,8(null):1036.
- [3] CARLSON E. Synergistic effect of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* on mouse mortality[J]. *Infect immun*,1982,38(3):921–924.
- [4] DIAZ P I, XIE Z, SOBUE T, et al. Synergistic interaction between *Candida albicans* and commensal oral streptococci in a novel in vitro mucosal model[J]. *Infect immun*,2012,80(2):620–632.
- [5] BANDARA H M, YAU J Y, WATT R M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* inhibits in-vitro *Candida* biofilm development[J]. *BMC Microbiol*,2010,10(null):125.
- [6] BANDARA H M, K CHEUNG B P, WATT R M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide inhibits *Candida albicans* hyphae formation and alters gene expression during biofilm development[J]. *Mol oral microbiol*,2013,28(1):54–69.
- [7] BRAND A, BARNES J D, MACKENZIE K S, et al. Cell wall glycans and soluble factors determine the interactions between the hyphae of *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Fems microbiol lett*,2008,287(1):48–55.
- [8] STAAB J F, BRADWAY S D, FIDEL P L, et al. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1[J]. *Science*,1999,283(5407):1535–1538.
- [9] MCALESTER G, O' GARA F, MORRISSEY J P. Signal-mediated interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*[J]. *J med microbiol*,2008,57(Pt 5):563–569.
- [10] HOGAN D A, VIK A, KOLTER R. A *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule influences *Candida albicans* morphology[J]. *Mol microbiol*,2004,54(5):1212–1223.
- [11] HäUSSLER S, BECKER T. The pseudomonas quinolone signal (PQS) balances life and death in *Pseudomonas aeruginosa* populations[J]. *Plos pathog*,2008,4(9):e1000166.
- [12] DéZIEL E, LÉPINE F, MILOT S, et al. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) reveals a role for 4-hydroxy-2-heptylquinoline in cell-to-cell communication[J]. *P natl acad sci USA*,2004,101(5):1339–1344.
- [13] PHELAN V V, MOREE W J, AGUILAR J, et al. Impact of a transposon insertion in *phzF2* on the specialized metabolite production and interkingdom interactions of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J bacteriol*,2014,196(9):1683–1693.
- [14] GIBSON J, SOOD A, HOGAN D A. *Pseudomonas aeruginosa*-*Candida albicans* interactions:localization and fungal toxicity of a phenazine derivative[J]. *Appl environ microb*,2009,75(2):504–513.
- [15] MORALES D K, GRAHL N, OKEGBE C, et al. Control of *Candida albicans* metabolism and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* phenazines[J]. *mBio*,2013,4(1):e00526–00612.
- [16] RELLA A, YANG M W, GRUBER J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* inhibits the growth of *Cryptococcus* species[J]. *Mycopathologia*,2012,173(5–6):451–461.
- [17] YU L H, WEI X, MA M, et al. Possible inhibitory molecular mechanism of farnesol on the development of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilm[J]. *Antimicrob agents ch*,2012,56(2):770–775.
- [18] CHEN H, FUJITA M, FENG Q, et al. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans*[J]. *P natl acad sci USA*,2004,101(14):5048–5052.
- [19] CHEN H, FINK G R. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols[J]. *Gene dev*,2006,20(9):1150–1161.
- [20] DEVEAU A, HOGAN D A. Linking quorum sensing regulation and biofilm formation by *Candida albicans*[J]. *Methods Mol Biol*,2011,692(null):219–233.
- [21] KöHLER T, GUANELLA R, CARLET J, et al. Quorum sensing-dependent virulence during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation and

- pneumonia in mechanically ventilated patients[J]. *Thorax*,2010,65(8):703–710.
- [22] FALLEIROS DE P Á DUA R A, NORMAN NEGRI M F, SVIDZINSKI A E, et al. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* to urinary catheters[J]. *Rev Iberoam Micol*,2008,25(3):173–175.
- [23] ABDEL-RHMAN S H, EL-MAHDY A M, EL-MOWAFY M. Effect of Tyrosol and Farnesol on Virulence and Antibiotic Resistance of Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Biomed Res Int*,2015(null):456463.
- [24] CUGINI C, CALFEE M W, FARROW J M, et al. Farnesol, a common sesquiterpene, inhibits PQS production in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Mol Microbiol*,2007,65(4):896–906.
- [25] PHUENGMAUNG P, SOMPARN P, PANPETCH W, et al. Coexistence of *Pseudomonas aeruginosa* With *Candida albicans* Enhances Biofilm Thickness Through Alginate-Related Extracellular Matrix but Is Attenuated by N-acetyl-L-cysteine[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10(null):594336.
- [26] FOURIE R, ELLS R, KEMP G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* produces aspirin insensitive eicosanoids and contributes to the eicosanoid profile of polymicrobial biofilms with *Candida albicans*[J]. *Prostag Leukotr Ess*,2017,117(null):36–46.
- [27] HOGAN D A, KOLTER R. *Pseudomonas-Candida* interactions:an ecological role for virulence factors[J]. *Science*,2002,296(5576):2229–2232.
- [28] EL-AZIZI M A, STARKS S E, KHARDORI N. Interactions of *Candida albicans* with other *Candida* spp. and bacteria in the biofilms[J]. *J Appl Microbiol*,2004,96(5):1067–1073.
- [29] KASETTY S, MOULD D L, HOGAN D A, et al. Both *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* Accumulate Greater Biomass in Dual-Species Biofilms under Flow[J]. *mSphere*,2021,6(3):e0041621.
- [30] 李更森,孔晋亮,罗劲,等.铜绿假单胞菌密度感应系统对铜绿假单胞菌-烟曲霉菌早期混合生物被膜的体外作用研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2019,29(07):961–965+970.
- [31] BRIARD B, HEDDERGOTT C, LATGÉ J P. Volatile Compounds Emitted by *Pseudomonas aeruginosa* Stimulate Growth of the Fungal Pathogen *Aspergillus fumigatus*[J]. *mBio*,2016,7(2):e00219.
- [32] 李更森,孔晋亮,罗劲.铜绿假单胞菌对烟曲霉菌不同时期的抑制作用观察[J]. *中国现代医药杂志*,2019,21(06):1–5.
- [33] PURSCHKE F G, HILLER E, TRICK I, et al. Flexible survival strategies of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms result in increased fitness compared with *Candida albicans*[J]. *Mol Cell Proteomics*,2012,11(12):1652–1669.
- [34] TREJO-HERNÁNDEZ A, ANDRADE-DOMÍNGUEZ A, HERNÁNDEZ M, et al. Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans-Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms[J]. *Isme J*,2014,8(10):1974–1988.
- [35] SYNNOTT J M, GUIDA A, MULHERN-HAUGHEY S, et al. Regulation of the hypoxic response in *Candida albicans*[J]. *Eukaryot Cell*,2010,9(11):1734–1746.
- [36] LAMONT I L, BEARE P A, OCHSNER U, et al. Siderophore-mediated signaling regulates virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *P Natl Acad Sci USA*,2002,99(10):7072–7077.
- [37] KERR J R, TAYLOR G W, RUTMAN A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin and 1-hydroxyphenazine inhibit fungal growth[J]. *J Clin Pathol*,1999,52(5):385–387.
- [38] GLOYNE L S, GRANT G D, PERKINS A V, et al. Pyocyanin-induced toxicity in A549 respiratory cells is causally linked to oxidative stress[J]. *Toxicol In Vitro*,2011,25(7):1353–1358.
- [39] 杨宝友,李仲兴,秦金喜.铜绿假单胞菌抗菌物质对白色念珠菌的体外抑菌活性研究[J]. *河北医科大学学报*,2012,33(04):425–428.
- [40] SINGH N, PEMMARAJU S C, PRUTHI P A, et al. *Candida* biofilm disrupting ability of di-



- rhamnolipid (RL-2) produced from *Pseudomonas aeruginosa* DSVP20[J]. *Appl biochem biotech*,2013,169(8):2374–2391.
- [41]CHEN A I, DOLBEN E F, OKEGBE C, et al. *Candida albicans* ethanol stimulates *Pseudomonas aeruginosa* WspR–controlled biofilm formation as part of a cyclic relationship involving phenazines[J]. *Plos pathog*,2014,10(10):e1004480.
- [42]NISHANTH KUMAR S, NISHA G V, SUDARESAN A, et al. Synergistic activity of phenazines isolated from *Pseudomonas aeruginosa* in combination with azoles against *Candida* species[J]. *Med mycol*,2014,52(5):482–490.
- [43]KERR J R. Suppression of fungal growth exhibited by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J clin microbiol*,1994,32(2):525–527.
- [44]HAMET M, PAVON A, DALLE F, et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic–resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator–associated pneumonia[J]. *Intens care med*,2012,38(8):1272–1279.
- [45]AZOULAY E, TIMSIT J F, TAFFLET M, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *pseudomonas* ventilator–associated pneumonia[J]. *Chest*,2006,129(1):110–117.
- [46]NSEIR S, JOZEFOWICZ E, CAVESTRI B, et al. Impact of antifungal treatment on *Candida*–*Pseudomonas* interaction:a preliminary retrospective case–control study[J]. *Intens care med*,2007,33(1):137–142.
- [47]ROUX D, GAUDRY S, DREYFUSS D, et al. *Candida albicans* impairs macrophage function and facilitates *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rat[J]. *Crit care med*,2009,37(3):1062–1067.
- [48]卿草.单纯铜绿假单胞菌、白色念珠菌及两者共同感染呼吸机相关性肺炎的临床特征比较[D].广西医科大学,2019.
- [49]AMIN R, DUPUIS A, AARON S D, et al. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis[J]. *Chest*,2010,137(1):171–176.
- [50]BANDARA H, WOOD D L A, VANWONTERGHEM I, et al. Fluconazole resistance in *Candida albicans* is induced by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):7769.
- [51]NAZIK H, SASS G, D ÉZIEL E, et al. *Aspergillus* Is Inhibited by *Pseudomonas aeruginosa* Volatiles[J]. *J Fungi (Basel)*,2020,6(3):null.
- [52]NAZIK H, SASS G, WILLIAMS P, et al. Molecular Modifications of the *Pseudomonas* Quinolone Signal in the Intermicrobial Competition with *Aspergillus*[J]. *J Fungi (Basel)*,2021,7(5):null.
- [53]SASS G, MARSH J J, SHRESTHA P, et al. Synergy Between *Pseudomonas aeruginosa* Filtrates And Voriconazole Against *Aspergillus fumigatus* Biofilm Is Less for Mucoid Isolates From Persons With Cystic Fibrosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12(null):817315.
- [54]杨蓓,刘朝晖,罗新.白假丝酵母菌生物膜形态学及其耐药性研究[J].*现代妇产科进展*,2012,21(06):444–448.
- [55]ALAM F, CATLOW D, DI MAIO A, et al. *Candida albicans* enhances meropenem tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in a dual–species biofilm[J]. *J antimicrob chemoth*,2020,75(4):925–935.