

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.05.008

· 综述 ·

中性粒细胞胞外捕获网在口腔感染性疾病中的研究进展

景棋¹, 余逸如², Chu ChunHung², 李燕¹, 李明云¹

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔医学中心 四川大学华西口腔医学院, 四川 成都(610041); 2. 香港大学口腔医院, 香港(999077)

【摘要】 中性粒细胞是第一批到达炎症部位的先天免疫细胞,其产生的中性粒细胞胞外捕获网(neutrophil extracellular traps, NETs)可以快速捕获并限制病原体扩散,便于清除病原体及其碎片。口腔中的中性粒细胞是由血液中的循环中性粒细胞特异性转化而来,其释放的NETs数量远高于循环中性粒细胞,以此能以更好地维持口腔微环境的平衡。白色念珠菌作为双形态真菌,只有菌丝相能够诱导NETs,这与通过中性粒细胞弹性蛋白酶感应病原微生物大小有关,但作为形态为球状的金黄色葡萄球菌,大小远小于白色念珠菌,但仍能诱导NETs产生。牙龈卟啉单胞菌作为牙周炎复合体之一的微生物,对NETs的诱导作用小于口腔链球菌和放线菌这两种口腔常见微生物,可能存在逃避中性粒细胞免疫的机制。尽管目前对NETs产生的两种主要途径有较多研究,但不同微生物诱导中性粒细胞(特别是口腔中性粒细胞)的机制并不明晰。本文就口腔中病原微生物对中性粒细胞产生NETs的免疫效应作用机制进行综述,为找寻口腔感染性疾病的治疗靶点和关键药物的研发提供参考。

【关键词】 中性粒细胞; 口腔中性粒细胞; 中性粒细胞胞外捕获网; 白色念珠菌; 金黄色葡萄球菌; 牙龈卟啉单胞菌; 义齿性口炎; 口咽念珠菌; 膜性口炎; 牙周炎

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)05-0359-06

【引用著录格式】 景棋,余逸如,Chu ChunHung,等.中性粒细胞胞外捕获网在口腔感染性疾病中的研究进展[J].口腔疾病防治,2023,31(5):359-364. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.05.008.

Research progress on neutrophil extracellular traps in oral infectious diseases JING Qi¹, YU Yiru², CHU Chun-hung², LI Yan¹, LI Mingyun¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Center of Stomatology, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Faculty of Dentistry, the University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

Corresponding author: LI Mingyun, Email: limingyun@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501232

【Abstract】 Eutrophils are the first innate immune cells to reach the site of inflammation. Neutrophils produce neutrophil extracellular traps (NETs) that can quickly capture and limit the spread of pathogens, facilitating the removal of pathogens and their debris. Neutrophils in the oral cavity are specifically transformed from circulating neutrophils in the blood, and the number of NETs released by oral neutrophils is much higher than that of circulating neutrophils, thus better maintaining the balance of the oral microenvironment. As a bimorphic fungus, only the mycelium phase of *Candida albicans* can induce NETs, which is related to the neutrophils' ability to sense the size of pathogenic microorganisms through neutrophil elastase. However, spherical *Staphylococcus aureus* are much smaller than *Candida albicans*, and they can still induce NETs. *Porphyromonas gingivalis*, as one of the microorganisms in the periodontitis complex, induces fewer NETs than *Streptococcus oralis* and *Actinomycetes*, which are two common oral microorganisms, and there may be a mechanism allowing them to escape neutrophilic immunity in the early stage of periodontitis. Although the two

【收稿日期】 2022-05-09; **【修回日期】** 2022-07-06

【基金项目】 四川省科技计划项目(2021YFH0188);四川省科技厅重点项目(2020YFSY0008)

【作者简介】 景棋, 学士, Email: jingqi@stu.scu.edu.cn

【通信作者】 李明云, 副教授, 博士, Email: limingyun@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501232



微信公众号

main pathways of NET production have been studied in detail, the mechanisms involved in the induction of NETs by different microorganisms, especially from oral neutrophils, are not well understood. This review describes the mechanism of the immune effects of pathogenic microorganisms on neutrophil NETs in the oral cavity, providing a reference for the search for therapeutic targets and the development of key drugs for treating oral infectious diseases.

【Key words】 neutrophils; oral neutrophils; neutrophil extracellular traps; *Candida albicans*; *Staphylococcus aureus*; *Porphyromonas gingivalis*; denture stomatitis; oropharyngeal candidiasis; membranous stomatitis; periodontitis

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(5): 359-364.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from the Sichuan Science and Technology Program (No. 2021YFH0188); the Key Projects of Sichuan Provincial Department of Science and Technology (No. 2020YFSY0008).

口腔拥有仅次于肠道的第二大多多样性微生物群,在漫长的进化中逐渐成为维持口腔动态平衡的关键性因素。口腔健康受许多因素影响,如口腔pH值变化、宿主饮食、营养条件、药理因素和外部环境,而口腔微生物群落在口腔微环境动态平衡的调节中占据主导地位^[1],如龋齿、牙周病和口腔念珠菌病等由于微生物群和宿主之间的不平衡而引起的疾病常有发生^[2]。口腔中的微生物主要定居在牙齿的硬组织和口腔黏膜的软组织中,不同的微生物之间可以形成复杂的生物膜,从而加快口腔疾病的发生发展^[3]。

口腔免疫系统由三个主要部分组成:上皮层、固有层和黏膜相关淋巴组织。在口腔的免疫调节中先天免疫系统的作用处于战略性地位,其中中性粒细胞作为第一批到达炎症部位的先天免疫细胞^[4],以庞大的数量和快速的行动力发挥其杀菌抗感染作用,在面对口腔微生物病态侵袭中起着至关重要的作用。中性粒细胞由骨髓细胞分化而来,离开骨髓后寿命短,常以静止、启动或活跃状态存在。通过内皮细胞产生的细胞因子激活,或者在血管屏障受损后而激活,经过一系列级联招募到达炎症部位或受损组织中(图1)^[5]。中性粒细胞的主要功能是通过吞噬清除病原体及其碎片^[6],相比于其他的免疫细胞还具一种独特免疫形式,释放一种网状结构中性粒细胞胞外捕获网(neutrophil extracellular traps, NETs)对快速增殖扩散的病原体进行捕获,并使之灭活^[7]。由于其功能的特殊性,大量产生可能会导致组织损伤,在目前的研究中发现NETs形成和降解之间的失衡在炎症、凝血功能障碍、器官损伤、免疫血栓形成和新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)重症病例的病理生理学中起着重要作用^[8]。

1 中性粒细胞炎症相关 NETs 形成机制

2004年首次报道了中性粒细胞的另一种杀死病原体的机制^[9],即中性粒细胞胞外捕获网,它是由中性粒细胞产生的复杂DNA网络,由离散的DNA和多种包括组蛋白在内的30多种组分构成^[10],特殊的网状结构可以包裹住病原体,并限制其扩散到其他未受侵袭的组织。作为中性粒细胞的免疫路径之一,NETs的形成也是一个受调控的过程,但是相关的信号仍然未知,目前已知并证明的有关NETs生成的通路主要有自杀性和非自杀性两种,自杀性NETs的形成过程通常伴有中性粒细胞破裂死亡(图1),而非自杀性NETs的形成机制可独立于细胞死亡发生,形成分泌型核染色质通过胞吐排出。两者在依靠通路上有所区别,其中自杀性NETs的形成依赖于活性氧(reactive oxygen species, ROS)通过蛋白质肽基精氨酸脱氨酶4(peptidyl arginine deaminase 4, PAD4)进行组蛋白瓜氨酸化,使染色质解密集,其开始于核泡沫化和核膜的解体,并继续伴随着细胞极化的丧失、染色质的解凝和质膜的破裂,最终释放形成NETs;而非自杀性的NETs的形成不表现出核或质膜丢失,且与ROS和Raf/MERK/ERK通路无关^[11]。

炎症是由多因素导致的,其中可以诱导NETs生成的炎症刺激因子的类型分为无菌性炎症、微生物性炎症及病毒性炎症。微生物性炎症是最为常见炎症类型,能引起炎症的微生物种类繁多,其中较为典型病原微生物类有白色念珠菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠杆菌,均受到NETs及其组分的影响。NETs在免疫中的作用是一把双刃剑,虽然限制病原体的扩散,但其强大且复杂的作用机制,使病原体可能通过NETs对其他免疫细胞产生细胞毒性作用^[12],同时NETs的过量表达会对

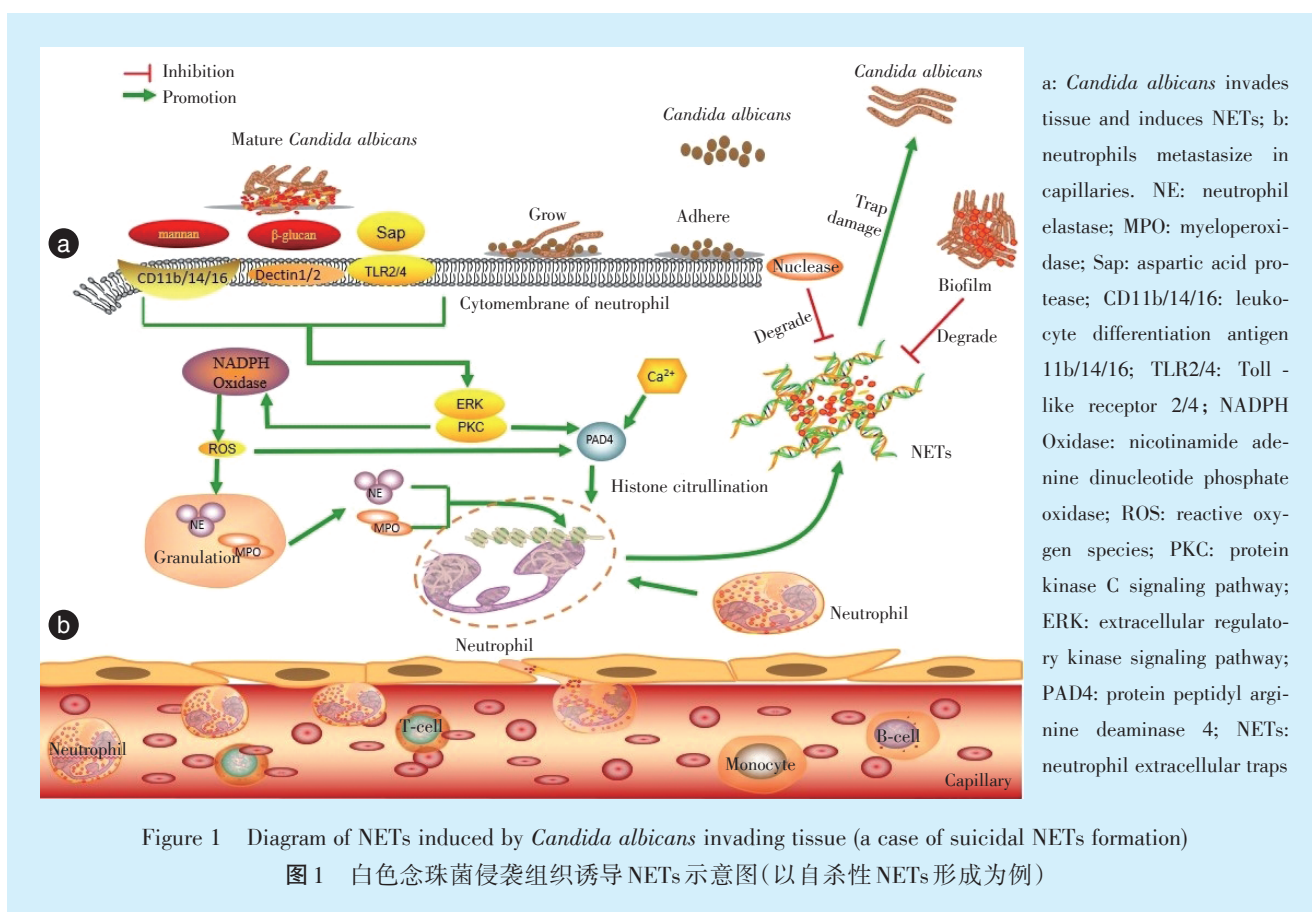


Figure 1 Diagram of NETs induced by *Candida albicans* invading tissue (a case of suicidal NETs formation)

图1 白色念珠菌侵袭组织诱导NETs示意图(以自杀性NETs形成为例)

生物体造成损害^[13]。NETs空间结构的构成与DNA密切相关,细菌可通过释放DNA酶来降解NETs中的DNA结构从而达到逃离其捕获的作用。相关研究也发现使用DNA酶能对炎症过程中过量产生的NETs进行降解,能够减缓组织损伤^[14],这也反向证明了NETs具有的负面作用。

2 口腔中的中性粒细胞

中性粒细胞是终末分化的先天性免疫细胞,由骨髓中的造血干细胞分化而来,在转化初期作为循环性中性粒细胞(cyclical polymorphonuclear leukocyte, cPMN)在外周血循环中转运^[15]。传统效应过程中,受到炎症因子刺激后cPMN离开血管系统,迁移到组织损伤、炎症和感染的部位,执行各种保护和抗菌功能,有助于消除病原体和受损细胞。中性粒细胞作为免疫中的重要细胞,为更好地对各部位进行合理调控,其产生的各种细胞因子在各部位表达上也有所不同。口腔作为一个富有各种微生物的开放性消化器官,在健康状态下,每分钟约有30 000个口腔中性粒细胞(oral polymorphonuclear leukocyte, oPMN)通过龈沟液到达口腔。在面临各种外来的病原体时,维持口腔微环

境平衡的oPMN通过产生NETs限制并消灭病原体。由于作用环境的特殊性,oPMN相较于cPMN增加了对各种微生物的黏附性和吞噬作用,且无论是否受到刺激,oPMN形成的NETs是cPMN的13倍^[16]。在慢性炎症的情况下,如牙周炎^[17]发生过程中有过度活跃表型的oPMN大量涌入口腔^[18],这种现象一定程度反映了牙周病的严重程度和治疗的具体情况^[17]。与其他部位的炎症情况相类似,口腔招募中性粒细胞也是通过各种内源性和外源性化学诱导因子进行介导的,如白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、细菌源脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和n-甲酰基甲硫酰基-亮氨酸-苯丙氨酸(N-formylmethionyl-leucyl-phenyl-alanine, fMLP)。oPMNs在口腔生态系统的高度活跃^[19]和特化特点能使它们在进入口腔后仍有较强能力将微生物连同oPMNs产生大量NETs一起吞噬,所以对维持口腔生态系统的平衡有至关重要的作用。

研究表明,口腔黏膜屏障的破坏可能有助于口腔鳞状细胞癌的发展^[20],同时口腔微生物失调导致的炎症反应会引起牙龈屏障破坏,导致牙周炎患者骨质流失^[21]。作用于口腔黏膜屏障的口腔中性粒细胞对维持口腔微环境平衡至关重要。

3 口腔感染性疾病相关微生物与 NETs

3.1 白色念珠菌与 NETs

口腔黏膜是最有可能受到后天系统性疾病损害的组织^[22]。很多疾病最初的病理现象出现在口腔黏膜中,并且口腔黏膜疾病是部分系统性疾病的并发症。口腔念珠菌病是人类最常见的口腔真菌感染^[23]。口腔念珠菌病可能伴随或继发于其他口腔黏膜疾病或系统性疾病^[24]。

义齿性口炎、口腔念珠菌病是白色念珠菌定植导致的口腔黏膜性疾病,两者都常见于免疫力低下的人群。其中义齿性口炎是由于活动义齿为微生物的黏附提供了依附表面,可使白色念珠菌为主的病原菌生成生物膜,其形成会使致病因子的表达增加,从而使免疫系统抗菌作用和免疫细胞的吞噬作用的敏感性急剧下降^[25],为黏附在口腔黏膜表面以及口炎的发生提供了条件^[26]。口咽念珠菌病则是接受大剂量癌症化疗患者的常见感染。该患者群体发病和死亡的主要原因是黏膜损伤加上化疗对骨髓中免疫细胞的抑制作用,通过黏膜屏障促进细菌和真菌移位,导致血液感染。在健康宿主中,未受干扰的常住共栖细菌群落在限制白色念珠菌在黏膜部位的定植方面起着重要作用^[27]。

白色念珠菌诱导 NETs 的路径既有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH) 相关的路径,也有与 NADPH 无关的路径^[28-29]。有研究表明未被调理素作用过的白色念珠菌通过 dectin-2 及其下游信号通路诱发不依赖于 NADPH 氧化酶的 NETs 的形成,而 dectin-2 介导的 NETs 有助于抑制真菌的传播^[28]。白色念珠菌作为双形态真菌,致病性主要体现在其菌丝相,而酵母相一般不引发 NETs,这种现象与中性粒细胞能通过中性粒细胞弹性蛋白酶感知微生物的大小并选择性地释放 NETs 有关。dectin-1 受体作为广泛存在于免疫细胞表面的主要模式识别受体,可识别真菌相关成分如 β -葡聚糖、分泌的天冬氨酸蛋白酶和甘露聚糖^[30], dectin-1 缺陷会导致感染期间异常的 NETs 释放和过度生成导致的组织损伤^[31]。

3.2 金黄色葡萄球菌与 NETs

金黄色葡萄球菌相较于白色念珠菌毒性更强,但是相较于丝状白色念珠菌,金黄色葡萄球菌更难直接依附在口腔黏膜表面,常在义齿性口炎中和白色念珠菌被共同检出。鉴于义齿性口炎的特殊性,金黄色葡萄球菌会黏附在义齿材料的裂

纹和缺口处,使假牙成为病原体的宿主,提供更进一步黏膜暴露的机会。佩戴假牙后的宿主环境可能使金黄色葡萄球菌的毒性更强,同时在假牙上定植的金黄色葡萄球菌可能会扩散传播到身体的其他部位。已发表的证据表明,义齿表面的生物膜碎片可能会被送到肺部,导致系统性感染^[32]。

引发膜性口炎的球菌主要是金黄色葡萄球菌,并常伴有其他的球状细菌,正常情况金黄色葡萄球菌很难单独致病,只有生物体遭受生物化学物理的特殊刺激,导致生物体的免疫功能降低时才会引发此病。

完整形态的金黄色葡萄球菌主要诱导非溶解形式的 NETs 产生^[33],金黄色葡萄球菌释放的有关毒力因子同样也可诱导 NETs 的形成,有研究证明杀白细胞素 (panton-valentine leucocidin, PVL) 是自杀形式 NETs 形成的主要诱导物^[34],金黄色葡萄球菌通过核酸酶和腺苷合酶的协同作用,将网中的 DNA 转化为脱氧腺苷,从而逃避宿主的防御。脱氧腺苷反过来杀死巨噬细胞,防止其渗入金黄色葡萄球菌诱导的脓肿,从而降低抗菌作用^[35];同时金黄色葡萄球菌也会产生生物膜,与中性粒细胞接触时,会诱导 NETs 病变并阻断其抗菌活性。金黄色葡萄球菌生物膜会释放 PVL 使中性粒细胞产生 NETs 和形成胞浆体即无核的中性粒细胞,生成的无核中性粒细胞虽然仍能渗透生物膜结构并吞噬细菌,但不能有效清除生物膜。同样,诱导的 NETs 不足以清除金黄色葡萄球菌生物膜。这些结构的低效性归因于白细胞毒素 GH,一种在吞噬过程中促进金黄色葡萄球菌存活的毒素,同时由金黄色葡萄球菌核酸酶介导的降解 NETs 作用能够让包裹在 NETs 中的生物膜相关细菌的持久性得到提升。金黄色葡萄球菌(和其他细菌物种)可能从诱导形成网状结构和利用这些结构损伤宿主组织中获益,导致细菌的扩散和慢性感染的持久性,而不是阻断 NETs 结构的抗菌活性^[36]。金黄色葡萄球菌能够定植在白色念珠菌生物膜上,引起致病性^[35],同时白色念珠菌和金黄色葡萄球菌共培养时水解酶、分泌天冬氨酸蛋白酶 (aspartic acid protease, SAP) 的分泌增强。SAP 是白色念珠菌的毒力因子之一,有助于其蛋白水解,并在宿主组织黏附和定植中发挥重要作用^[36]。有研究表明白色念珠菌生物膜可促进金黄色葡萄球菌的生长,并且抗真菌靶向治疗可有效减少金黄色葡萄球菌的生长^[37]。

3.3 牙龈卟啉单胞菌与 NETs

牙周炎红色复合体有6种微生物:伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、牙龈类杆菌、中间普氏菌、梭形杆菌和螺旋体等,其中牙龈卟啉单胞菌是牙周炎的主要病原体,可通过产生牙龈蛋白酶和胶原酶等干扰细胞间连接。牙周炎患者的口腔比健康人的口腔更容易检测到 NETs^[38]。中性粒细胞对病原体反应和中性粒细胞凋亡的平衡对维持口腔健康非常重要,打破这种平衡会导致牙周炎的发展^[39]。一方面,过度活跃的中性粒细胞、中性粒细胞释放的破坏性酶(如基质金属蛋白酶或活性氧)和 NETs 的局部积累可导致组织破坏,从而导致牙周炎^[5];另一方面,抑制中性粒细胞的抗菌反应也可导致牙周炎的发展增快^[40],而且高水平的 NET 可促进炎症反应,并为牙周病原菌提供合适的环境。

与口腔链球菌和放线菌相比,牙龈卟啉单胞菌诱导中性粒细胞减少了 NETs 形成和基质金属蛋白酶的分泌,可能是为了逃避中性粒细胞的抗菌机制^[41]。此外,牙龈卟啉单胞菌逃避中性粒细胞介导的杀伤,可能有助于其在组织中的定植和入侵^[42]。因此,中性粒细胞可能无法完全清除牙龈卟啉单胞菌,这种病原体的持续存在可能引起感染后期中性粒细胞持续募集和激活,随后导致中性粒细胞过度激活,产生大量 NETs 并破坏组织,为牙龈卟啉单胞菌提供营养^[43]。

4 小结

口腔中存在功能特异化的口腔中性粒细胞,它在一些特性上与常见的针对于其他身体炎症的中性粒细胞有一定差异,口腔感染性疾病的发生群体较为广泛,NETs 作为一种特殊的具有双面性的效应物质,可从口腔内的 NETs 机制探索其与各种病原体的相互作用。

【Author contributions】 Jing Q collected the references and wrote the article. Yu YR, Chu CH, Li Y, Li MY revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- Moutsopoulos NM, Konkil JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier[J]. Trends Immunol, 2018, 39(4): 276-287. doi: 10.1016/j.it.2017.08.005.
- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(12): 745-759. doi:10.1038/s41579-018-0089-x.
- Şenel S. An overview of physical, microbiological and immune barriers of oral mucosa[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 7821. doi: 10.3390/ijms22157821.
- Lamichhane PP, Samarasinghe AE. The role of innate leukocytes during influenza virus infection[J]. J Immunol Res, 2019, 2019(1): 8028725. doi: 10.1155/2019/8028725.
- Wang J, Zhou Y, Ren B, et al. The role of neutrophil extracellular traps in periodontitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11(1): 639144. doi: 10.3389/fcimb.2021.639144.
- Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(1): 377-396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
- Barr FD, Ochsenbauer C, Wira CR, et al. Neutrophil extracellular traps prevent HIV infection in the female genital tract[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(5): 1420-1428. doi: 10.1038/s41385-018-0045-0.
- Ackermann M, Anders HJ, Bilyy R, et al. Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(11): 3125-3139. doi: 10.1038/s41418-021-00805-z.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535. doi:10.1126/science.1092385.
- Pires RH, Felix SB, Delcea M. The architecture of neutrophil extracellular traps investigated by atomic force microscopy[J]. Nanoscale, 2016, 8(29): 14193-14202. doi:10.1039/c6nr03416k.
- Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview[J]. Front Immunol, 2017, 8(1): 81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.
- Nakazawa D, Marschner JA, Platen L, et al. Extracellular traps in kidney disease[J]. Kidney Int, 2018, 94(6): 1087-1098. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.035.
- Cheng OZ, Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases[J]. Front Immunol, 2013, 4: 1. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001.
- Czaikoski PG, Mota JM, Nascimento DC, et al. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148142. doi:10.1371/journal.pone.0148142.
- Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know[J]. Cell Tissue Res, 2018, 371(3): 399-406. doi:10.1007/s00441-018-2790-5.
- Moonen CGJ, Hirschfeld J, Cheng L, et al. Oral neutrophils characterized: chemotactic, phagocytic, and neutrophil extracellular trap (NET) formation properties[J]. Front Immunol, 2019, 10(1): 635. doi: 10.3389/fimmu.2019.00635.
- Loos BG, Papantonopoulos G, Jepsen S, et al. What is the contribution of genetics to periodontal risk?[J]. Dent Clin North Am, 2015, 59(4): 761-780. doi:10.1016/j.cden.2015.06.005.
- Fine N, Hassanpour S, Borenstein A, et al. Distinct oral neutrophil subsets define health and periodontal disease states[J]. J Dent Res, 2016, 95(8): 931-938. doi:10.1177/0022034516645564.
- Rijkschroeff P, Jansen ID, van der Weijden FA, et al. Oral poly-

- morphonuclear neutrophil characteristics in relation to oral health: a cross-sectional, observational clinical study[J]. *Int J Oral Sci*, 2016, 8(3): 191-198. doi: 10.1038/ijos.2016.23.
- [20] Wang SS, Tang YL, Pang X, et al. The maintenance of an oral epithelial barrier[J]. *Life Sci*, 2019, 227(1): 129-136. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.029.
- [21] Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, et al. On-going mechanical damage from mastication drives homeostatic Th17 cell responses at the oral barrier[J]. *Immunity*, 2017, 46(1): 133-147. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.010.
- [22] Porter SR, Mercadante V, Fedele S. Oral manifestations of systemic disease[J]. *Br Dent J*, 2017, 223(9): 683-691. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.884
- [23] Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis[J]. *Clin Dermatol*, 2016, 34(4): 487-494. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.022
- [24] Hu L, He C, Zhao C, et al. Characterization of oral candidiasis and the *Candida species* profile in patients with oral mucosal diseases [J]. *Microb Pathog*, 2019, 134(1): 103575. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103575.
- [25] Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, et al. Oral *Candidiasis*: a disease of opportunity[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(1): 15. doi: 10.3390/jof6010015.
- [26] Yano J, Yu A, Fidel PL Jr, et al. *Candida glabrata* has no enhancing role in the pathogenesis of *Candida*-associated denture stomatitis in a rat model[J]. *mSphere*, 2019, 4(2): e00191-19. doi: 10.1128/mSphere.00191-19.
- [27] Bertolini M, Ranjan A, Thompson A, et al. *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007717. doi: 10.1371/journal.ppat.1007717.
- [28] Wu SY, Weng CL, Jheng MJ, et al. *Candida albicans* triggers NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular traps through dectin-2[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(11): e1008096. doi: 10.1371/journal.ppat.1008096.
- [29] Wu SY, Wu-Hsieh BA. Neutrophil extracellular trap killing assay of *Candida albicans*[J]. *Bio Protoc*, 2020, 10(16): e3716. doi: 10.21769/BioProtoc.3716.
- [30] Zawrotniak M, Bochenska O, Karkowska-Kuleta J, et al. Aspartic proteases and major cell wall components in *Candida albicans* trigger the release of neutrophil extracellular traps[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7(1): 414. doi: 10.3389/fcimb.2017.00414.
- [31] Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1017-1025. doi: 10.1038/ni.2987.
- [32] Nair VV, Karibasappa GN, Dodamani A, et al. Microbial contamination of removable dental prosthesis at different interval of usage: an *in vitro* study[J]. *J Indian Prosthodont Soc*, 2016, 16(4): 346-351. doi: 10.4103/0972-4052.176536.
- [33] Speziale P, Pietrocola G. *Staphylococcus aureus* induces neutrophil extracellular traps (NETs) and neutralizes their bactericidal potential[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19(1): 3451-3457. doi: 10.1016/j.csbj.2021.06.012.
- [34] Mazzoleni V, Zimmermann K, Smirnova A, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin triggers an alternative NETosis process targeting mitochondria[J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21167. doi: 10.1096/fj.201902981R.
- [35] Kean R, Rajendran R, Haggarty J, et al. *Candida albicans* mycofilms support *Staphylococcus aureus* colonization and enhances micazazole resistance in dual-species interactions[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(1): 258. doi: 10.3389/fmicb.2017.00258.
- [36] Kumar R, Saraswat D, Tati S, et al. Novel aggregation properties of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase Sap6 mediate virulence in oral *Candidiasis*[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(7): 2614-2626. doi: 10.1128/IAI.00282-15.
- [37] Luo Y, McAuley DF, Fulton CR, et al. Targeting *Candida albicans* in dual-species biofilms with antifungal treatment reduces *Staphylococcus aureus* and MRSA *in vitro*[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249547. doi: 10.1371/journal.pone.0249547.
- [38] Magan-Fernandez A, O'Valle F, Abadia-Molina F, et al. Characterization and comparison of neutrophil extracellular traps in gingival samples of periodontitis and gingivitis: a pilot study[J]. *J Periodontol Res*, 2019, 54(3): 218-224. doi: 10.1111/jre.12621.
- [39] Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Influence of microbes on neutrophil life and death[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7(1): 159. doi: 10.3389/fcimb.2017.00159.
- [40] Silva LM, Brenchley L, Moutsopoulos NM. Primary immunodeficiencies reveal the essential role of tissue neutrophils in periodontitis[J]. *Immunol Rev*, 2019, 287(1): 226-235. doi: 10.1111/immr.12724.
- [41] Mikolai C, Branitzki-Heinemann K, Ingendoh-Tsakmakidis A, et al. Neutrophils exhibit an individual response to different oral bacterial biofilms[J]. *J Oral Microbiol*, 2020, 13(1): 1856565. doi: 10.1080/20002297.2020.1856565.
- [42] Sochalska M, Potempa J. Manipulation of neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the development of periodontitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 197. doi: 10.3389/fcimb.2017.00197.
- [43] de Buhr N, Bonilla MC, Pfeiffer J, et al. Degraded neutrophil extracellular traps promote the growth of *Actinobacillus pleuropneumoniae*[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 657. doi: 10.1038/s41419-019-1895-4.

(编辑 罗燕鸿)



官网