综述

念珠菌感染——口腔白斑恶变的危险因素

Candida infection: a risk factor for malignant transformation of oral leukoplakia

刘子建　韩　莹　综述　　刘宏伟　审校

DOI:10.12337/zgkqjxjyzz.2021.01.002

摘　要

口腔白斑是一种口腔潜在恶性疾患，具有较高的恶变率；同时，大量研究显示念珠菌具有致癌能力，因而口腔白斑如果合并念珠菌感染，可能会增加其恶变概率。念珠菌作为口腔白斑的危险因素只在部分临床试验和体外实验中被简短的提及，本文综合已有的临床循证医学数据对念珠菌与白斑恶变的关系进行举证，并从细胞生物学角度总结论述了念珠菌促进白斑恶变且念珠菌在白斑中更难被清除；最后，我们讨论了临床上常用的检测方法对口腔白斑合并念珠菌感染诊断的准确性。

关键词　白斑；念珠菌；恶变；检测方法

1　引言

口腔白斑是临床和病理上不能被诊断为任何其他病变的口腔黏膜白色病变，是一种常见的口腔潜在恶性疾患[1]，最新的 meta 分析显示其有约 9.7% 的癌变率。由于目前缺乏确切有效的治疗口腔白斑的方法，减少其他诱因加速其恶变进程尤为重要[2]。念珠菌的致癌能力已经被广泛的研究和证实[3]，口腔白斑与真菌感染的好发年龄相近，且念珠菌更易进入病损状态的黏膜上皮，这可能会增加口腔白斑恶变的风险。本文通过对已有文献的总结，论述口腔白斑恶变与念珠菌感染的联系。

2　白斑伴念珠菌感染的临床研究

2.1　白斑伴念珠菌感染的阳性率

白斑患者同时存在念珠菌感染的比例在不同的研究中相差甚远（表 1），大样本量的试验得到白斑患者的念珠菌感染率为 6.8–19%，但这些试验均采

作者单位　北京大学口腔医学院 · 口腔医院，口腔黏膜科
国家口腔医学中心、国家口腔疾病临床医学研究中心、口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室
联系方式　19800302815
电子邮箱　hongwei2569@163.com
通讯地址　北京市海淀区中关村南大街 22 号，100081

用活检切片 PAS 染色法，这很有可能低估了真实的感染率，我们在之后的检测方法的相关讨论中给出了相应的解释。此外，已有的研究大多年代久远且集中在中国及印度，西方国家的研究更喜欢用“异常增生”这一诊断，但这种诊断难以判定其原发病损，故被排除在外，这也造成了一定的选择偏倚。即使如此，在健康人群中出现念珠菌增多的比例仅为 0–18%[4, 5]，口腔白斑患者念珠菌感染率明显升高。

2.2　白斑伴念珠菌感染的预后

多数观点认为念珠菌感染增加了口腔白斑的危险度[6]。研究显示 14.3 ～ 81.8% 的白斑伴念珠菌感染出现上皮异常增生（表 2）。从另一个角度看，白斑伴有上皮异常增生的患者念珠菌感染阳性率为 36.4 ～ 76.9%（表 3），而无异常增生的患者的感染阳性率仅为 0 ～ 34.2%[5]。

进一步研究发现念珠菌感染可能与病变的恶性

表 1　白斑患者伴有念珠菌感染的相关临床研究

作者	地区	检测方法	阳性率	研究类型	备注
Dany A et al.(2011)	印度	活检＋切片观察	11/30 (36.7)	横断面研究	
Singh SK Singh et al. (2015)	印度	活检＋切片 PAS 染色	0/19(0.0)	横断面研究	
Daftary DK et al.(1972)	印度	活检＋切片 PAS 染色	49/723 (6.8)	横断面研究	
Xu ZY et al.(2014)	中国	活检＋切片 PAS 染色	63/448 (14.1)	回顾性研究	
Chiu CT et al.(2011)	中国台湾	活检＋切片 PAS 染色	20/105(19.0)	回顾性研究	口腔内仅有一处白斑的患者
Dorko et al.(2001)	斯洛伐克	活检＋切片 PAS 染色	23/64(35.9)	横断面研究	
Chiu CT et al.(2011)	中国台湾	活检＋切片 PAS 染色	21/35(67.7) 按人数算；35/73(47.9) 按病变部分数算	回顾性研究	口腔内出现两处及以上白斑的患者
Sarkar R et al. (2014)	印度	活检＋切片甲酰胺银染色	17/42.5 (42.5)	横断面研究	
Sandhya Tamgadge et al.(2011)	印度	活检＋切片钙荧光白染色	23/30(76.7)	回顾性研究	
Singh SK et al. (2014)	印度	脱落细胞涂片+PAS 染色	8/19(42.1)	横断面研究	
Sarkar R et al. (2014)	印度	拭子擦拭＋涂片＋改良 Gram 染色	19/40 (47.5)	横断面研究	
Sarkar R et al. (2014)	印度	拭子擦拭＋真菌培养	18/40 (45.0)	横断面研究	
Dilhari A et al. (2016)	斯里兰卡	拭子擦拭＋真菌培养	38/80 (47.5)	横断面研究	病变处菌落数大于 50cfu/ml，并且未受影响的部位小于 50cfu/ml 为阳性
Krogh P et al.(1987)	美国	拭子擦拭＋真菌培养	14/17(82.4)	横断面研究	
Gupta V et al.(2019)	印度	口腔冲洗＋真菌培养	11/30 (36.7)	横断面研究	
Vidas I et al.(1988)	英国	真菌培养（采集方式不清）	19/28(67.9)	横断面研究	
Dorko et al.(2001)	斯洛伐克	真菌培养（采集方式不清）	64/64(100.0)	横断面研究	

表 2　白斑伴念珠菌感染的上皮异常增生发生率的相关临床研究

作者	地区	检测方法	异常增生发生率（%）	轻度异常增生发生率（%）	中度异常增生发生率（%）	研究类型	备注
Daftary DK et al.（1972）	印度	活检＋切片 PAS 染色	7/49(14.3)			前瞻性研究	
Chiu CT et al.(2011)	中国台湾	活检＋切片 PAS 染色	4/20(20.0)			回顾性研究	口腔内仅有一处白斑的患者
Chiu CT et al.(2011)	中国台湾	活检＋切片 PAS 染色	10/35(28.6)			回顾性研究	口腔内出现两处及两处以上白斑的患者
Xu ZY et al.（2016）	中国	活检＋切片 PAS 染色	36/63(57.1)			回顾性研究	
LanWu et al.(2012)	中国	活检＋切片 PAS 染色	33/59(55.9)			横断面研究	慢性增殖性念珠菌病的患者
Dany A et al.(2011)		活检＋切片 PAS 染色	9/11(81.8)	3/11(27.3)	6/11(54.5)	横断面研究	

表 3　伴有上皮异常增生的白斑的念珠菌感染阳性率的相关临床研究

作者	地区	检测方法	念珠菌感染阳性率（%）				研究方法	备注
			异常增生	轻度异常增生	中度异常增生	重度异常增生		
Chiu CT et al.(2011)	中国台湾	活检＋切片 PAS 染色	4/11(36.4)				回顾性研究	口腔内仅有一处白斑的患者
Vivek Gupta et al.（2019）	印度	口腔冲洗＋真菌培养	11/30(36.7)	0/11(0.0)	5/11(45.5)	6/8(75.0)	横断面研究	
Tamgadge S et al.(2017)	印度	活检＋切片钙荧光白染色	21/30(70.0)	3/10(30.0)	8/10(80.0)	10/10(100.0)	回顾性研究	
Chiu CT et al.(2011)	中国台湾	活检＋切片 PAS 染色	10/13(76.9)				回顾性研究	口内出现两处及两处以上白斑的患者

程度相关。Dany 等人的研究表明随着白斑异常增生程度的增加，念珠菌的感染率依次增加[7]，这一规律对于白色念珠菌也是成立的[8–10]。更有说服力的前瞻性研究显示：Bánóczy 等人 30 年随访了 670 名口腔白斑患者发现念珠菌促进了白斑转化为口腔癌[11]；最新的一项平均随访 80.9 个月的研究显示 9% ～ 40% 的口腔白斑伴念珠菌感染最终转化为口腔癌，这一比例甚至高于非均质型白斑[12]。

其次，感染的念珠菌的量也可能与病变的恶性程度相关[13，14]。Alnuaimi 等人通过唾液真菌培养发现念珠菌的高口腔定植（>567cfu/ml）与口腔癌呈显著正相关[15]；Cullough 等人发现在口腔潜在恶性疾患中中重度异常增生的患者唾液真菌培养结果大于 1000cfu/ml 的比例增多[16]。最近的关于慢性增殖性念珠菌病的研究显示病损局部菌丝数量与异常增生的程度呈正相关[10]。

也有研究表达了不同的观点。上世纪 70 年代一项 723 名口腔白斑患者参与的试验得到结论：念珠菌阳性与异常增生之间无显著相关性[17]。Singh 等人对口腔潜在恶性疾患行 PAS 染色得到了相同的结果[18]。

反观慢性增殖性念珠菌病，大多数在抗真菌治疗后可消退，危险程度低[10，19]。值得注意的是抗真菌治疗后未消失的病损目前尚无明确的诊断依据[20–22]。鉴

于此类病损难以与白斑区分开来，对这一类患者，临床医生或应当加以重视[23]。

2.3 白斑伴念珠菌感染的念珠菌分类及白色念珠菌亚型

真菌培养鉴定发现 82% ~ 94.7% 的口腔白斑伴有念珠菌感染为白色念珠菌所致[24]，一致的是正常人群和义齿性口炎的患者的念珠菌感染绝大多数也是白色念珠菌引起的[4，25]，但这两种疾病的预后截然不同。

为进一步探究病变的危险程度与白色念珠菌的联系，早在上世纪 80 年代，Krogh 等人基于 Odds &Abbott 分类法发现白色念珠菌的特定亚型可能与白斑的恶变相关[26]。随着基因型分类逐渐普及，Abdulrahim 等人发现口腔白斑分离株中 C 基因型明显丰富，而在健康人口腔中的白色念珠菌多属于 B 型；在口腔癌中 A 型最为常见[15，27]，这说明特定的白色念珠菌亚型的危险程度更高。至于口腔癌与白斑的感染的念珠菌基因型不一致，Anna 等人认为念珠菌仅在白斑的恶变进程中起作用，而鳞状细胞癌一旦形成，则病情的进展不再受念珠菌感染影响[28]。

除了众所周知的白色念珠菌，近年的研究更多的强调非白色念珠菌在白斑恶变中的作用，Negi 等人使用念珠菌差异琼脂进行念珠菌亚型鉴定，发现热带念珠菌和光滑念珠菌与白色念珠菌的比值高于正常念珠菌携带者和白色角化症患者，且这些菌种的抗药性更强[29]。体外研究还显示热带念珠菌产生的乙醛量远高于其他非白色念珠菌；光滑念珠菌通过发酵甚至能够产生致癌剂量的乙醛[30]；最新的研究发现粘滑罗斯菌在乙醇中产生乙醛的能力也与白色念珠菌相当[31]。

3 白斑伴念珠菌感染的基础研究

3.1 白斑中念珠菌促进恶变的机制概述

白色念珠菌侵入上皮后，通过释放毒力因子（乙醛、亚硝胺、乙酸）以及制造局部酸性环境和持续的感染、炎症促进恶变[15，32，33]；具体的致病机制在之前的两篇综述中已有详解[9，34]。不仅如此，白色念珠菌还可以与有致癌能力的细菌通过纤维链接构成复合体，共同促进白斑恶变[33，35，36]。遗憾的是尽管近年关于白斑恶变的分子机制的研究颇多，但其与念珠菌的促进恶变的机制重叠甚少[37]。

烟草——这一相关研究中常见的混杂因素值得注意，早期的研究显示其增加了白斑伴发念珠菌感染的概率和白斑恶变率[24]，但近年的研究显示其不仅降低了白斑伴发念珠菌感染的可能性，还通过激活口腔上皮细胞的自噬和凋亡降低了白斑中恶变细胞的存活率[29，38]。

3.2 白斑中的念珠菌的免疫逃逸及药物抵抗性

念珠菌的免疫逃逸是其在白斑内持续作用、促进恶变的保障。Dorko 等人发现大多数白色念珠菌和光滑念珠菌菌株可以调整表面形态以适应其所处的环境并免于被免疫细胞识别和清除[8]，Qian 等人对 40 例口腔白斑标本进行免疫组化分析的结果显示白色念珠菌感染可通过抑制核苷酸结合寡聚结构域 1（NOD1）信号通路，降低人 β－防御素 1、2、3 在口腔白斑中的表达水平[39]。 van der Wielen 等人甚至得到了一个与普遍认知相反的结果：分泌型 IgA 以剂量依赖性的方式促进白色念珠菌对口腔上皮细胞的黏附，具体的原因还未知[40]。此外，Mahalakshmi 发现白斑内的念珠菌除可以躲避机体免疫清除外，还可以抵抗临床常用抗真菌药物[41]。

3.3 白斑阻碍侵入其中的念珠菌被机体清除

3.3.1 朗格汉斯细胞难以抑制白斑表面念珠菌的黏附

Daniels 发现部分念珠菌感染的患者的唾液中的朗格汉斯细胞上没有念珠菌的抗原呈递[42]，Abiko 进一步发现在口腔病理的条件下，人 β－防御素 2 无法趋化朗格汉斯细胞[43]；此外，Upadhyay 认为念珠菌更易定植在朗格汉斯细胞较少或缺失之处[44]，而白斑恰恰提供了这样的条件。

3.3.2 白斑为念珠菌定殖提供了舒适的环境

体外实验发现口腔上皮细胞分化的多层结构阻碍了菌丝的穿透进入，而白斑角化层丧失了此功能[45]。念珠菌侵入角化层后，由于白斑内部唾液流率的下降使得其被冲刷以及被唾液中的免疫球蛋白攻击的可能性下降[39]。最近的研究还发现从慢性念珠菌感染和鳞状细胞癌中分离出的菌株，前者的脂质、蛋白水解活性和生物膜形成能力甚至高于后者，但其相对疏水性远低于后者[14]，而白斑的增厚的上皮提供了天然的疏水区，使得容易促进恶变的菌株在其中保留了下来促使恶变[20]。白斑的角化层可将真菌及细菌生物膜转运的糖很好的储存起来，同时伴随着酸性产物的积累，创造有利的定植环境[34]。

3.3.3 白斑中体液、细胞免疫被抑制

Lehner 等人的研究表明白斑中淋巴细胞转化与巨噬细胞迁移的联系被切断[46]。这抑制了巨噬细胞的募集作用和 IgA 组分的免疫球蛋白的分泌，多数观点认为上述两者是均是抑制白色念珠菌粘附的主力[34]。另一方面，研究发现白斑中 β－防御素 3 表达的调控机制丧失，阻碍了 IL−17 对念珠菌的杀灭作用[47]。Cheng 等人通过白斑与正常组织中分离出的成纤维细胞的对比，发现白斑的成纤维细胞通过抑制 ERK 信号通路减少 CX3CL1（一种具有抗真菌活性的趋化因子）的分泌，从而导致细胞对白色念珠菌的抵抗力受损[48]。

4 关于白斑中念珠菌的检测方法的讨论

4.1 PAS 染色的局限性

念珠菌在孢子相和菌丝相转化的过程中和侵入上皮的菌丝较少的阶段，PAS 染色均检测不到阳性菌丝[34]；上皮感染后，菌丝与组织会有强烈的分离趋势，此时，菌丝在活检组织处理的过程中（如在福尔马林中浸泡）易脱落[26]。不仅如此，PAS 染色仅限于活检的局部位置，若活检没有切到有菌丝侵入的位置亦可导致漏诊；另一方面，即使病损暂时没有菌丝侵入，但只要口内存在念珠菌感染，白斑就更容易吸引念珠菌定植[49]。因而将 PAS 染色法作为白斑患者有无念珠菌感染的唯一诊断标准可能会存在一定的漏诊率。一些学者探索了其他类似的染色方法（如钙荧光白染色、甲胺磷银染色法）得到了较 PAS 染色更为理想的结果[4, 13]，但尚未被推广。

4.2 唾液真菌培养及涂片镜检

Cullough 等人对 223 名上皮异常增生的患者进行唾液真菌培养和活检组织 PAS 染色，发现即使真菌培养结果 >1000cfu/ml 的患者中也仅有 22% 的 PAS 阳性[16]。多项实验证明白斑患者的唾液真菌培养或涂片镜检的阳性率远高于活检切片染色法（详见表 1）。Gupta 甚至认为唾液真菌培养可以先于病理发现念珠菌感染[5]。

鉴于缺少大型队列研究的证据支持，未来需要不同检测方法或多种方法联合应用的横向对比以及对病人长期随访观察的纵向研究来明确不同染色法所确定的念珠菌阳性结果的准确率以及对病损预后的影响。

综上所述，鉴于白斑易伴发念珠菌感染，念珠菌促进白斑的恶性转化，且在白斑内难以被清除，从而导致临床恶性结局。建议临床医师提高对白斑患者是否伴有念珠菌感染的关注度，这可能需要除 PAS 染色外的其他检测方法。未来需要大样本量的队列或横断面的专项研究说明念珠菌感染与白斑恶变之间的关系。

参考文献

[1] Mohammed Faraz, Fairozekhan Arishiya T. Oral Leukoplakia. StatPearls, 25 August 2020.Bookshelf ID: NBK442013

[2] Acpda B, Jcdab C, Hfda B, et al. Malignant transformation rate of oral leukoplakia—systematic review [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2020, 129(6):600-611.

[3] Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar J M, et al. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression?[J]. Crit Rev Microbiol, 2014(2):1-13.

[4] Sarkar R, Rathod G. Clinicopathologic assessment of Candida colonization of oral leukoplakia[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014, 80(5):413-418.

[5] Gupta V, Abhisheik K, Balasundari S, et al. Identification of Candida albicans using different culture media and its association in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2019, 23(1):28-35.

[6] 许子元 , 魏本娟 , 施琳俊 , 等 . 口腔黏膜白斑与念珠菌感染的临床分析 [J]. 临床口腔医学杂志 , 2014, 000(010): 625-626, 627.

[7] Dany A, Kurian K, Shanmugam S. Association of Candida in Different Stages of Oral Leukoplakia[J]. J Indian Acad Oral Med Radiol, 2011, 23(1):14-16.

[8] Dorko E, M Zibrín, Jenca A, et al. The histopathological characterization of oral Candida leukoplakias[J]. Folia Microbiol, 2001, 46(5):447-451.

[9] Sanjaya P R, Gokul S, Patil B G, et al. Candida in oral pre-cancer and oral cancer[J]. Med Hypotheses, 2011, 77(6):1125-1128.

[10] Pina P, M Custódio, Sugaya N N, et al. Histopathologic aspects of the so-called chronic hyperplastic candidiasis: An analysis of 36 cases[J]. J Cutan Pathol, 2020(5):66-71.

[11] Bánóczy, Jolán. Follow-up studies in oral leukoplakia[J]. J Maxillofac Surg, 1977, 5:69-75.

[12] Chiang W, Liu S, Lin J, et al. Malignant development in patients with oral potentially malignant disorders detected through nationwide screening: Outcomes of 5-year follow-up at a single hospitall[J]. Head Neck, 2019, 42(1): 67-76.

[13] Tamgadge S, Tamgadge A, Pillai A, et al. Association of Candida sp. with the Degrees of Dysplasia and Oral Cancer: A Study by Calcofluor White under Fluorescent Microscopy[J]. Iran J Pathol, 2017, 12(14):348-355.

[14] Castillo G, Blanc S, Sotomayor C E, et al. Study of virulence factor of Candida species in oral lesions and its association with potentially malignant and malignant lesions[J]. Arch Oral Biol, 2018,91:35-41.

[15] AD Alnuaimi, D Wiesenfeld, NM O' Brien-Simpson, et al. Oral Candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study[J]. Oral Oncol, 2015, 51(2):139-145.

[16] Mccullough M, Jaber M, Barrett A W, et al. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia[J]. Oral Oncol, 2002, 38(4):391-393.

[17] Daftary D K, Mehta F S, Gupta P C, et al. The presence of Candida in 723 oral leukoplakias among Indian villagers[J]. Eur J Oral Sci, 2010, 80(1):75-79.

[18] Mathur H . Correlation of Presence of Candida and Epithelial Dysplasia in Oral Mucosal Lesions[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(10):31-35.

[19] Speight P M, Khurram S A, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2017, 125(6):612-627.

[20] Millsop J W, Fazel N. Oral candidiasis.[J]. Clin Dermatol, 2016, 34(4):487-494.

[21] Al A, Aviv Ouanounou BSc, MSc, DDS, FICD, FACD, FICO b. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2020, 130(5):533-546.

[22] Schmidt-Westhausen, AM. 103-Medical Management of Oral Mucosal Lesions[J]. Maxillofacial Surgery, 2017,1544-1555.

[23] Warnakulasuriya S . Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management[J]. Oral Oncol, 2020;102:104550.

[24] Dilhari A, Weerasekera M M, Siriwardhana A, et al. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem[J]. Acta Odontol Scand, 2016, 74(7):565-569.

[25] Coimbra F, Rocha M M, Oliveira V C, et al. Antimicrobial activity of effervescent denture tablets on multispecies biofilms[J]. Gerodontology, 2020, 38(1):87-94.

[26] Krogh P, Holmstrup P, Thorn J J, et al. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987, 63(1):48-54.

[27] Mcmanus B, Coleman D. Genotyping Candida albicans from Candida Leukoplakia and Non-Candida Leukoplakia Shows No Enrichment of Multilocus Sequence Typing Clades but Enrichment of ABC Genotype C in Candida Leukoplakia[J]. PLoS ONE, 2013, 8(9):e73738.

[28] Anna M, Ali N, Antti M, et al. Role of Non-Albicans Candida and Candida Albicans in Oral Squamous Cell Cancer Patients[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 76:2564-2571.

[29] Negi M. Prevalence of oral parameters in smokeless tobacco-associated precancer[J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(12):3956-3961.

[30] Nieminen M T, Uittamo J, Salaspuro M, et al. Acetaldehyde production from ethanol and glucose by non-Candida albicans yeasts in vitro[J]. Oral Oncol, 2009, 45(12):e245-e248.

[31] Abdrazak A, Aine W, Al-Hebshi Nezar N, et al. Acetaldehyde production by Rothia mucilaginosa isolates from patients with oral leukoplakia[J]. J Oral Microbiol, 2020, 12(1):e245-e248.

[32] Fan H, Yuefeng S,Wei C, et al. Effects of Candida albicans infection on defense effector secretion by human oral mucosal epithelial cells[J]. Arch Oral Biol, 2019, 103: 55-61.

[33] Verma A H, Richardson J P, Zhou C, et al. Oral epithelial cells orchestrate innate type 17 responses to Candida albicans through the virulence factor candidalysin[J]. Sci Immunol, 2017, 2(17):eaam8834.

[34] Sitheeque M, Samaranayake L. Chronic Hyperplastic Candidosis/Candidiasis (Candidal Leukoplakia)[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2003, 14(4):253.

[35] Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84:552-558.

[36] Amer A, Galvin S, Healy C M, et al. The Microbiome of Potentially Malignant Oral Leukoplakia Exhibits Enrichment for Fusobacterium, Leptotrichia, Campylobacter, and Rothia Species[J]. Front Microbiol, 2017, 8.

[37] Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition[J]. Oral Dis, 2018, 24(1-2):179-183.

[38] Qin L, Mz A, Wei C, et al. Mainstream cigarette smoke induces autophagy and promotes apoptosis in oral mucosal epithelial cells[J]. Arch Oral Biol, 2020, 111.

[39] Qian Y, Jiang W, Wang X, et al. Expression of nucleotide-binding oligomerization domain 1, nuclear factor-kappa B and human beta-defensins in candidal albicans leukoplakia[J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2014, 49(8): 464-469.

[40] Wielen P, Holmes A R, Cannon R D. Secretory component mediates Candida albicans binding to epithelial cells[J]. Oral Dis, 2015, 22(1):69-74.

[41] Mahalakshmi K, Leenasankari S, Gayathri K. Oral candidal carriage and their antifungal susceptibility pattern in potentially malignant disorders[J]. Int J Infect Dis, 2016;45:315.

[42] Daniels T E, Sehwartz O, Larsen V, et al. Langerhans cells in candidal leukoplakia[J]. J Oral Pathol, 1985, 14(9):733-739.

[43] Abiko Y, Jinbu Y, Noguchi T, et al. Upregulation of human beta-defensin 2 peptide expression in oral lichen planus, leukoplakia and candidiasis. an immunohistochemical study[J]. Pathol Res Pract, 2002, 198(8):537-542.

[44] Upadhyay J, Upadhyay R B, Agrawal P, et al. Langerhans Cells and Their Role in Oral Mucosal Diseases[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(9):505-514.

[45] Dalle F, Wächtler B, L’ Ollivier C, et al. Cellular interactions of Candida albicans with human oral epithelial cells and enterocytess[J]. Cell Microbiol, 2010, 12(2):248-71.

[46] Lehner T, Wilton J, Shillitoe E J, et al. Cell-mediated Immunity and Antibodies to Herpesvirus hominis Type 1 in Oral Leukoplakia and Carcinoma[J]. Br J Cancer, 1973, 27:351-361.

[47] Conti H, Bruno V, Childs E, et al. IL-17 Receptor Signaling in Oral Epithelial Cells Is Critical for Protection against Oropharyngeal Candidiasis[J]. Cell Host Microbe, 2016:606-617.

[48] Ran C, Li D, Shi X, et al. Reduced CX3CL1 Secretion Contributes to the Susceptibility of Oral Leukoplakia-Associated Fibroblasts to Candida albicans[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016; 6:150.

[49] Ye P, Wang X, Ge S, et al. Long-term cigarette smoking suppresses NLRP3 inflammasome activation in oral mucosal epithelium and attenuates host defense against Candida albicans in a rat model[J]. Biomed Pharmacother, 2019; 113:108597.