

新型抑白念珠菌黄酮类化合物筛选、结构优化及作用机制研究

刘志伟, 彭令川, 江玉凤*

济宁市第一人民医院中心实验室, 山东 济宁

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月15日

摘要

白念珠菌是临床常见机会致病性真菌,可引起口腔、阴道、皮肤黏膜、导管相关感染及侵袭性血流感染。免疫抑制人群扩大、医用材料广泛应用以及唑类等抗真菌药物长期使用,使白念珠菌耐药、生物被膜相关感染和复发性感染问题日益突出。筛选具有新骨架、新作用方式和抗毒力活性的候选化合物,是抗白念珠菌药物研发的重要方向。黄酮类化合物来源广泛、结构类型丰富,兼具直接抑菌、抗毒力、抗生物被膜、氧化应激调节和药物增敏等活性,已成为新型抑白念珠菌先导化合物筛选与结构优化的重要资源。本文围绕异补骨脂查尔酮、黄芩素、槲皮素、黄芩苷、根皮素、柚皮苷、橙皮素、雌马酚、黄腐酚、异黄酮及查尔酮衍生物等代表性化合物,综述其筛选来源、抗白念珠菌活性、毒力因子和生物被膜干预效应、作用机制、结构优化线索及转化前景。现有研究表明,黄酮类化合物不仅可抑制浮游白念珠菌生长,还可干预黏附、酵母-菌丝转换、胞外水解酶和胞外多糖产生、生物被膜形成及成熟被膜发展;其机制涉及细胞膜/细胞壁损伤、麦角甾醇稳态破坏、活性氧过量生成、线粒体功能障碍、凋亡或自噬样死亡、cAMP-PKA信号调节、ENO1/烯醇化酶靶向、糖酵解抑制及外排泵功能干扰等。结构优化方面,查尔酮母核、 α,β -不饱和羰基、邻位或多酚羟基、异戊烯基、杂环/卤素取代及适度疏水性与活性增强密切相关。未来研究应在标准化筛选和活性评价基础上,加强体内药效、安全性、直接靶点验证、联合用药和递药系统研究,以推动黄酮类抗真菌先导化合物向临床转化。

关键词

黄酮类化合物, 白念珠菌, 筛选, 结构优化, 作用机制, 生物被膜

Screening, Structural Optimization and Mechanisms of Novel Flavonoid Compounds against *Candida albicans*

Zhiwei Liu, Lingchuan Peng, Yufeng Jiang*

*通讯作者。

文章引用: 刘志伟, 彭令川, 江玉凤. 新型抑白念珠菌黄酮类化合物筛选、结构优化及作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1284-1296. DOI: 10.12677/acm.2026.1672644

Central Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 15, 2026

Abstract

Candida albicans is a common opportunistic fungal pathogen that can cause oral, vaginal, mucocutaneous, catheter-associated and invasive bloodstream infections. The expansion of immunosuppressed populations, widespread use of medical devices and prolonged application of azole antifungals have increased the clinical burden of drug resistance, biofilm-associated infection and recurrent disease. Screening candidate compounds with new scaffolds, new modes of action and antivirulence activity has become an important direction in anti-*C. albicans* drug discovery. Flavonoids are widely distributed natural products with diverse structures and multiple activities, including direct growth inhibition, antivirulence activity, antibiofilm effects, oxidative-stress modulation and antifungal potentiation, making them important resources for screening and structural optimization of novel anti-*C. albicans* lead compounds. This review summarizes representative flavonoids and related derivatives, including isobavachalcone, baicalein, quercetin, baicalin, phloretin, naringin, hesperetin, equol, xanthohumol, isoflavans and chalcone derivatives, with emphasis on screening sources, antifungal activity, effects on virulence factors and biofilms, mechanisms of action, structural optimization clues and translational prospects. Current evidence indicates that flavonoids can inhibit planktonic *C. albicans* growth and interfere with adhesion, yeast-to-hypha transition, extracellular hydrolase and polysaccharide production, biofilm formation and mature biofilm development. Their mechanisms involve cell membrane and cell wall damage, disruption of ergosterol homeostasis, excessive reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction, apoptosis- or autophagy-like death, cAMP-PKA signalling regulation, ENO1/enolase targeting, glycolysis inhibition and efflux-pump interference. From the perspective of structural optimization, the chalcone scaffold, α,β -unsaturated carbonyl group, ortho- or polyphenolic hydroxyl groups, prenyl groups, heterocyclic or halogen substituents and appropriate hydrophobicity are closely associated with enhanced activity. Future studies should strengthen standardized screening, activity evaluation, in vivo efficacy, safety assessment, direct target validation, combination therapy and delivery-system development to promote the translation of flavonoid antifungal leads.

Keywords

Flavonoids, *Candida albicans*, Screening, Structural Optimization, Mechanism, Biofilm

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

白念珠菌是人体口腔、胃肠道、泌尿生殖道和皮肤黏膜常见共生真菌，在宿主免疫功能下降、菌群稳态破坏、长期使用广谱抗菌药物或置入导管、义齿、种植体等医用材料后，可从定植状态转变为机会致病状态。其感染谱从浅表口腔念珠菌病、外阴阴道念珠菌病延伸至导管相关血流感染和侵袭性念珠菌病，死亡率高达 40% [1] [2]。白念珠菌的致病性并不只取决于增殖速度，而与黏附、酵母-菌丝形态转换、分泌水解酶、形成生物被膜、逃避免疫识别以及适应氧化和营养应激等过程密切相关[3] [4]。

抗真菌治疗长期受限于可用药物种类少、选择性靶点有限和耐药风险高。临床常用药物主要包括多

烯类、唑类、棘白菌素类及少数新型药物。随着唑类长期应用、棘白菌素耐药出现及跨物种耐药念珠菌传播，传统抗真菌策略在难治性和复发性白念珠菌感染中面临明显压力[5][6]。研发具有新骨架、新作用方式或抗毒力特征的抗白念珠菌候选化合物，已成为真菌感染治疗和药物发现研究中的重要任务。

天然产物是抗感染药物发现的重要来源。黄酮类化合物广泛存在于中药、药食同源植物、果蔬和微生物代谢产物中，涵盖黄酮、黄酮醇、黄酮苷、黄烷酮、异黄酮、二氢查尔酮和查尔酮等多个亚类。既有综述和实验研究显示，黄酮类化合物不仅可直接抑制白念珠菌生长，还可降低黏附、菌丝形成、胞外酶释放和生物被膜成熟，并可与氟康唑等药物产生协同或增敏作用[7][8]。异补骨脂查尔酮、黄芩素、槲皮素、黄芩苷、根皮素、柚皮苷、橙皮素、雌马酚、黄腐酚及多种合成查尔酮衍生物，是近年来抗白念珠菌研究中证据较集中的代表性化合物。

基于现有证据，新型抑白念珠菌黄酮类化合物研究可概括为四个相互衔接的层面。第一，从天然产物、植物提取物、合成衍生物和递药系统中筛选具有直接抑菌或抗毒力活性的候选化合物；第二，评价其对浮游菌、耐药株、生物被膜和黏膜感染模型的抗白念珠菌活性；第三，围绕查尔酮母核、酚羟基、异戊烯基、杂环取代和疏水性等结构因素开展结构优化和构效关系归纳；第四，解析其对细胞膜/细胞壁完整性、氧化应激、能量代谢、信号通路、外排泵和宿主免疫识别的调节机制。本文按照筛选与活性评价、毒力和生物被膜干预、作用机制、结构优化及转化开发的路径展开综述，以期新型抑白念珠菌黄酮类先导化合物发现和后续优化提供参考。

2. 新型黄酮类化合物抗白念珠菌活性研究

黄酮类化合物抗白念珠菌研究已从早期粗提物筛选逐渐转向明确结构化合物、合成衍生物和递药系统评价。在候选化合物筛选阶段，研究者通常以 MIC、MFC、生长曲线、菌丝形成、生物被膜抑制和耐药株敏感性作为主要评价指标；在活性确认阶段，则进一步结合体内感染模型、药物协同实验和初步机制分析判断其先导开发价值。本节按化合物结构类型梳理代表性研究，并将筛选来源、直接抗菌活性、体内外模型结果和关键机制线索一并呈现(见表 1)。需要说明的是，MIC、MFC 及被膜抑制浓度受菌株来源、培养基、接种量、判读终点和模型体系影响较大，不同研究之间宜作趋势性比较，不宜简单等量换算。

Table 1. Overview of antifungal activity and mechanisms of representative flavonoids against *Candida albicans*
表 1. 代表性黄酮类化合物抗白念珠菌活性与机制概况

化合物/类别	主要活性	主要机制或靶点	文献
异补骨脂查尔酮(IBC)	MIC/MFC 约 4~5 µg/mL; MIC ₉₀ 2 µg/mL、 MFC 8 µg/mL; 抑制菌丝、 黏附、被膜和磷脂酶	膜/细胞壁损伤、ROS 升高、麦 角甾醇抑制、ATP 下降、ENO1/ 糖酵解抑制、凋亡/自噬样死亡	[9][10]
黄芩素及衍生物	黄芩素具广谱抗真菌活性; A4、B5 与氟康唑联用 MIC ₈₀ 可至 0.125 µg/mL	靶向 CaENO1, 抑制糖酵解; 与氟康唑协同	[11][12]
槲皮素 + 黄芩素	对白念珠菌参考株和 VVC 临 床株 MIC 为 0.5~256 µg/mL; 部分菌株协同	降低黏附、CSH、絮凝、菌丝和 被膜基因表达, 增加膜通透性	[13]
黄芩苷	促进 β-1,3-葡聚糖暴露, 增强巨噬细胞反应	改变细胞壁免疫识别, 增强宿主 - 真菌互作层面的清除反应	[14]

续表

根皮素	MIC 74.55 $\mu\text{g/mL}$; 体内减轻口腔念珠菌病	抑制菌丝、被膜、蛋白酶和磷脂酶, 调控 HWP1、ALS3 等	[15]
柚皮苷/橙皮素	柚皮苷对白念珠菌和混合被膜具有抑制作用; 橙皮素诱导凋亡样死亡	ROS 生成、 Ca^{2+} 稳态紊乱、NADPH 氧化酶相关通路、SAP2 结合	[16] [17]
雌马酚	MIC 0.25 mg/mL ; 降低系统性念珠菌病小鼠真菌负荷	抑制菌丝和被膜, 影响 Ras1-cAMP-PKA 信号	[18]
TMMC、pinocembrin、8PP	TMMC MIC 0.39 mg/mL ; 8PP 可逆转氟康唑耐药	抑制麦角甾醇合成、ALS3 表达、Cdr 相关 ATPase	[19] [20]
喹啉-查尔酮、杂环查尔酮	增强氟康唑对耐药株活性; 抑制或清除被膜	膜作用、麦角甾醇相关机制、外排泵抑制、分子对接支持	[21] [22]

注: MIC、MFC 等数值受菌株、培养基、检测标准和终点判读影响, 表中仅列所引文献中的代表性结果。

2.1. 查尔酮类化合物

查尔酮类是当前抗白念珠菌研究较活跃的黄酮亚类之一。其开放链结构和 α,β -不饱和羰基提供了较大的结构修饰空间, 也使其更容易与膜结构、氧化还原系统和代谢酶发生相互作用。异补骨脂查尔酮 (isobavachalcone, IBC) 来源于补骨脂等植物, 是目前证据较集中的天然异戊烯基查尔酮。Yang 等[9]报道, IBC 对白念珠菌 SC5314、ATCC10231 及多株临床分离株具有显著抗真菌活性, MIC 和 MFC 多为 4~5 $\mu\text{g/mL}$; 同时可抑制 RPMI-1640、Spider 和 GlcNAc 诱导条件下的菌丝形成, 降低白念珠菌对聚苯乙烯表面和 A549 细胞的黏附, 并减少生物被膜形成、胞外多糖及胞外磷脂酶产生。PI 染色、膜电位检测、DCFH-DA 染色和 N-乙酰半胱氨酸拯救实验提示, 细胞膜损伤和 ROS 过量生成参与 IBC 的抗真菌及抗被膜作用[9] [23]。

Qian 等[10]进一步证实, IBC 对白念珠菌 SC5314 具有抗真菌和抗生物被膜作用, 32 $\mu\text{g/mL}$ 可分散成熟生物被膜并损伤被膜细胞。转录组结果提示, IBC 处理影响细胞壁合成相关基因 WSC1、FKS1, 麦角甾醇合成相关基因 ERG3、ERG11, 凋亡相关基因 HSP90、AIF1 及自噬相关基因 ATG8、ATG13、ATG17 等, 说明其作用并不局限于膜破坏, 还涉及细胞壁/膜稳态、凋亡和自噬样死亡。Wu 等[24]从靶点角度提出, IBC 可抑制白念珠菌烯醇化酶活性和糖酵解过程, 提示代谢靶向可能是 IBC 抗真菌作用的重要机制。Luiz Correa 等[28]在体内外模型中报道 IBC 的 MIC₉₀ 为 2 $\mu\text{g/mL}$ 、MFC 为 8 $\mu\text{g/mL}$, 并可诱导细胞膜去极化、线粒体功能紊乱、ATP 合成受阻和 DNA 片段化。

除 IBC 外, 根皮素作为二氢查尔酮类黄酮, 也显示出抗白念珠菌潜力。Liu 等[15]报道其对白念珠菌 SC5314 的 MIC 为 74.55 $\mu\text{g/mL}$, 在 0.5 $\times$ 、1 $\times$ 和 2 $\times$ MIC 下可抑制生物被膜形成、阻断酵母-菌丝转换, 并下调 HWP1、ALS3 等菌丝和黏附相关基因, 同时降低胞外蛋白酶和磷脂酶活性。在小鼠口腔念珠菌病模型中, 根皮素可减轻舌部损伤、炎症浸润和真菌负荷, 显示一定体内疗效。

人工查尔酮衍生物进一步拓展了结构优化方向。喹啉-查尔酮类化合物与氟康唑联用可增强对耐药白念珠菌的抑制作用, 其机制涉及膜完整性破坏、麦角甾醇合成干扰、罗丹明 6G 外排减少和耐药相关通路调节[21]。杂环查尔酮和合成查尔酮在白念珠菌和热带念珠菌中表现出膜作用与抗被膜特征, 分子对接研究也支持其可能与被膜相关酶或毒力因子结合[22] [25]。上述结果说明, 查尔酮母核可作为抗白念珠菌和抗被膜药物设计的重要平台。

2.2. 黄酮和黄酮醇类化合物

黄芩素是机制研究较深入的代表性黄酮。Li 等[11]发现,黄芩素可通过靶向白念珠菌 ENO1 编码的烯醇化酶,抑制糖酵解并发挥抗真菌作用。晶体结构和分子相互作用分析显示,黄芩素在 CaENO1 上的预测主要结合区域位于 D261 至 W274 之间,其中 D263、S269 和 K273 在结合中具有关键作用。由于 S269 和 K273 与人源 ENO1 对应位点存在差异,该结果提示黄芩素骨架可能具有一定真菌选择性。基于黄芩素母核的衍生物研究进一步显示,A4 和 B5 在与氟康唑联用时 MIC₈₀ 可降至 0.125 $\mu\text{g/mL}$,并使氟康唑 MIC₈₀ 显著下降,表明黄芩素骨架具有较大的结构优化空间[12]。

槲皮素属于黄酮醇类化合物,具有多酚羟基和较强氧化还原调节能力。槲皮素与黄芩素联用的研究显示,二者对白念珠菌参考株和 50 株外阴阴道念珠菌病临床分离株的 MIC 范围为 0.5~256 $\mu\text{g/mL}$ 。二者联合及其与氟康唑联合可呈现无关、部分协同或协同效应;复合处理可抑制黏附、聚集、细胞表面疏水性、絮凝、生物被膜形成和菌丝生长,并下调生物被膜相关基因表达,同时增加细胞膜通透性和结构破坏[13]。这提示黄酮和黄酮醇类化合物可通过直接抑菌、毒力削弱和药物增敏等多重方式参与抗白念珠菌作用。

2.3. 黄酮苷、二氢黄酮及异黄酮类化合物

黄芩苷是黄芩素的糖苷形式,被报道可促进白念珠菌 β -1,3-葡聚糖暴露并增强巨噬细胞反应,提示黄酮苷类除直接杀菌外,还可能通过提高宿主免疫识别参与抗感染过程[14]。柑橘来源黄酮亦表现出抗白念珠菌潜力。Kim 和 Lee [26]报道,柚皮苷可诱导白念珠菌细胞内超氧阴离子和羟自由基生成,引发 Ca^{2+} 稳态紊乱、线粒体功能异常和凋亡样死亡。Carević [16]进一步发现,橙皮素诱导的 ROS 主要来源于 NADPH 氧化酶相关途径,并不表现为典型线粒体 ROS 释放,而是激活胞质 metacaspase,伴随磷脂酰丝氨酸外翻、膜破坏和 DNA 碎裂。

Reddy 等[17]在变形链球菌-白念珠菌混合生物被膜中发现,柚皮苷对白念珠菌及混合培养生物被膜均具有抑制和清除作用,并可与白念珠菌 SAP2 和变形链球菌 GtfB 形成较强结合。雌马酚属于异黄酮类代谢产物。Wang 等[18]报道,雌马酚对白念珠菌 MIC 为 0.25 mg/mL ,可抑制白念珠菌生长、菌丝形态发生和生物被膜形成;转录组和 RT-qPCR 结果提示其可能通过影响 Ras1-cAMP-PKA 信号通路发挥作用。在免疫抑制小鼠系统性念珠菌病模型中,雌马酚经灌胃给药可降低组织真菌负荷,说明其具有一定体内抗白念珠菌潜力。

其他黄酮来源化合物也为活性发现提供了补充证据。5,6,8-三羟基-7,4'-二甲氧基黄酮(TMMC)来源于 *Dodonaea viscosa* var. *angustifolia*,其对白念珠菌 ATCC90028 的 MIC 和 MFC 分别为 0.39 mg/mL 和 1.56 mg/mL ;TMMC 可抑制生物被膜形成并损伤成熟被膜,MIC 水平下可使麦角甾醇含量显著降低,并减少生殖管形成,提示其主要靶向膜甾醇合成和菌丝相关过程[19]。*Boesenbergia rotunda* 提取物中 pinostrobin 和 pinocembrin 可抑制白念珠菌生物被膜形成,其中 pinocembrin 对丝状形态和细胞表面疏水性的影响更明显,并可降低 ALS3 表达[27]。

2.4. 黄酮类递药系统及复合制剂

黄酮类化合物普遍存在水溶性和生物利用度不足的问题,递药系统和复合制剂因此成为提升其抗真菌潜力的重要方向。柚皮素稳定银纳米粒可提高对白念珠菌临床分离株的抗真菌潜力,提示黄酮既可作为活性成分,也可参与纳米体系稳定和表面功能化[28]。黄腐酚与麝香草酚在种植体表面白念珠菌生物被膜模型中可影响菌丝化、被膜结构、尺寸和细胞活性,说明黄酮类与其他天然抗菌成分复配有助于模拟临床材料表面的被膜干预场景[29]。

复合制剂还包括天然产物之间或天然产物与抗真菌药物之间的协同。脱氢姜酮可增强甘草异黄酮 glabridin 对白念珠菌的杀真菌作用[30]; *Erythrina senegalensis* 和 *Carex meyeriana* 等植物提取物研究也提示黄酮、多酚和其他天然产物可能通过复合成分协同影响白念珠菌生长和生物被膜[31]。不过,复合制剂研究需进一步明确有效成分、相互作用方式和质量控制标准,否则容易停留在经验性筛选层面。

3. 黄酮类化合物对白念珠菌毒力因子和生物被膜的干预作用

白念珠菌感染并非单纯由细胞数量增加驱动,而是由黏附定植、形态转换、组织侵袭、胞外酶分泌和生物被膜形成等过程共同决定。因此,在直接抗菌活性之外,评价黄酮类化合物对白念珠菌毒力因子和生物被膜过程的影响,有助于阐明其抗感染价值,并为后续作用机制研究提供功能性入口。

3.1. 抑制黏附和宿主细胞定植

黏附是白念珠菌从共生向致病转化的起始环节,涉及 Als 家族黏附素、HWP1、细胞表面疏水性和宿主细胞相互作用等因素[32]。IBC 可显著降低白念珠菌对聚苯乙烯表面和 A549 细胞的黏附[9]; 黄芩素-槲皮素组合可降低细胞表面疏水性、絮凝和聚集能力[13]; 根皮素可下调 HWP1、ALS3 等黏附和菌丝相关基因[15]; pinocembrin 可降低 ALS3 表达并影响细胞表面疏水性[27]。这些结果表明,黄酮类可在感染早期削弱白念珠菌定植能力。

从抗毒力策略看,抑制黏附并不一定要求完全杀死真菌,因此理论上可能降低药物选择压力。对于口腔义齿、导管、种植体和黏膜表面感染而言,早期阻断黏附可减少后续菌丝侵袭和被膜形成,是黄酮类化合物值得重点开发的应用场景。

3.2. 抑制酵母-菌丝转换

酵母-菌丝转换是白念珠菌核心毒力特征之一。菌丝不仅促进组织穿透和被膜三维结构形成,还与 candidalysin 介导的上皮损伤密切相关[3] [33]。IBC 在 RPMI-1640、Spider 和 GlcNAc 等诱导条件下均可抑制菌丝形成[9]; 根皮素可阻断酵母-菌丝转换并下调 HWP1、ALS3 [15]; 雌马酚可抑制菌丝形态发生并可能影响 Ras1-cAMP-PKA 通路[18]; TMMC 和 pinocembrin 亦可减少生殖管或丝状形态形成[27]。

菌丝抑制作用构成活性研究与机制研究之间的重要桥梁。一方面,菌丝形成依赖 cAMP-PKA、MAPK、钙调神经磷酸酶和代谢适应等网络; 另一方面,菌丝相关基因表达下降往往伴随生物被膜形成能力降低,并可减少宿主组织损伤。因此,将抗菌丝作用独立讨论,有助于突出黄酮类化合物的抗毒力价值。

3.3. 抑制胞外水解酶和胞外多糖产生

白念珠菌可分泌蛋白酶、磷脂酶等胞外水解酶,参与组织屏障破坏和侵袭扩展。Yang 等[9]报道,IBC 可降低胞外磷脂酶产生; 根皮素可减少蛋白酶和磷脂酶活性[21]。这些结果提示,黄酮类化合物可通过削弱胞外水解酶相关毒力降低组织损伤潜力。

胞外多糖是白念珠菌生物被膜基质的重要组成部分,可限制药物渗透并增强被膜稳定性。IBC 可降低胞外多糖水平[9]; 柚皮苷和多种查尔酮类衍生物则在单菌或混合菌被膜模型中表现出基质和被膜结构干预效应[17] [22]。由于成熟被膜中胞外基质复杂且动态变化,未来应结合多糖定量、CLSM、SEM 和代谢活性检测,系统评价黄酮类对被膜基质的影响。

3.4. 抑制生物被膜形成和成熟被膜发展

生物被膜是白念珠菌难治性感染的关键基础。成熟被膜由酵母细胞、假菌丝、菌丝及 β -葡聚糖、甘露聚糖、蛋白质、核酸等胞外基质构成,具有空间结构复杂、药物渗透受限、细胞代谢异质和应激耐受

增强等特点[34]-[36]。IBC 对新生被膜抑制作用较强,但对成熟被膜往往需要较高浓度[9][10];柚皮苷对变形链球菌-白念珠菌混合被膜显示清除潜力[17];黄腐酚、柚皮素纳米粒和合成查尔酮也在特殊被膜模型中显示一定作用[22][28][29]。

成熟生物被膜清除是当前研究难点。不同药物在静态、流动和成熟被膜条件下疗效可能存在显著差异[34][35][37]。未来研究应更多采用临床相关模型,如义齿、导管、种植体、混合菌群、流动剪切力和宿主免疫细胞共培养模型,以提高体外结果对临床转化的预测价值。从抗毒力药物开发角度看,抑制菌丝形成和生物被膜不一定要完全杀死真菌,因此可能降低选择压力、延缓耐药产生。小分子抗被膜和抗菌丝研究已证明,靶向毒力过程可在较低耐药风险下削弱白念珠菌致病性[32][38]-[40]。

4. 新型黄酮类化合物抗白念珠菌作用机制

4.1. 细胞膜、细胞壁及麦角甾醇稳态破坏

真菌细胞膜和细胞壁是抗真菌药物最重要的选择性作用部位。IBC、TMMC、喹啉-查尔酮衍生物和合成查尔酮等均可增加白念珠菌膜通透性或改变膜电位[18][21][22][24]。TMMC 可显著降低麦角甾醇水平,说明部分黄酮可能通过抑制甾醇合成或干扰甾醇沉积破坏膜稳态[19]。Qian 等[10]发现 IBC 影响 ERG3 和 ERG11 表达;Xie 等[41]亦报道 IBC 可抑制麦角甾醇生物合成。由于麦角甾醇是白念珠菌细胞膜结构和功能的核心成分,该机制有助于解释黄酮类化合物诱导膜破坏、离子泄漏和细胞死亡的现象[41]。

细胞壁方面,IBC 可影响 WSC1、FKS1 等细胞壁合成和完整性相关基因[10]。黄芩苷促进 β -1,3-葡聚糖暴露并增强巨噬细胞反应[11],提示黄酮类还可能通过改变细胞壁外层甘露蛋白屏蔽状态,提高宿主对真菌的免疫识别。白念珠菌细胞壁具有动态重塑能力,既参与应激适应,也参与免疫逃逸;因此,细胞壁暴露和免疫识别改变可能成为黄酮类抗感染作用的重要补充机制[42]-[44]。

4.2. ROS、线粒体功能障碍与凋亡/自噬样死亡

氧化应激是黄酮类抗白念珠菌机制中的高频主题。IBC、柚皮苷、橙皮素等均被报道可诱导 ROS 生成[9][26][45]。过量 ROS 可攻击脂质、蛋白和核酸,引起膜脂质过氧化、线粒体膜电位下降、DNA 碎裂和能量代谢障碍。IBC 的抗被膜作用可被抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸部分逆转,说明 ROS 不是单纯伴随现象,而是其抗真菌活性的重要参与因素[9][23]。

不同黄酮诱导 ROS 的来源和下游事件并不完全相同[26]。柚皮苷主要诱导线粒体相关凋亡样过程;橙皮素则被报道通过 NADPH 氧化酶依赖性 ROS 诱导线粒体非依赖性凋亡样死亡[45];IBC 可诱导线粒体膜电位去极化、ATP 下降和 DNA 碎裂,同时 Qian 等[26]发现其可诱导凋亡和自噬相关基因改变[41]。天然产物中亦有通过 ROS 升高和 cAMP 下降抑制白念珠菌的案例,如 retigeric acid B [46]。因此,黄酮类可能在“ROS 生成-膜/线粒体损伤-能量耗竭-程序性死亡”轴线上形成多节点打击。

4.3. ENO1、糖酵解、ATP 耗竭与外排泵干扰

能量代谢靶向是近年来黄酮类抗白念珠菌研究的重要进展。黄芩素被证明可直接靶向 CaENO1 并抑制糖酵解,且在 ENO1 缺失突变体中失去抗真菌活性,提示 ENO1 不仅是代谢酶,也是黄酮类抗真菌药物开发的潜在靶点[11]。IBC 也被报道可抑制烯醇化酶活性和糖酵解[24],并在其他研究中引起 ATP 合成受阻[41]。由于菌丝形成、外排泵运行、细胞壁合成和应激反应均依赖 ATP 供应,糖酵解抑制可进一步放大抗毒力和逆转耐药效应[47]。

外排泵功能调节与耐药逆转密切相关。8PP 与氟康唑联用可抑制 Cdr 相关 ATPase 活性[20],提示黄酮类化合物可通过能量利用和外排泵功能调节参与耐药逆转。这一发现与喹啉-查尔酮类衍生物降低罗

丹明 6G 外排的结果相呼应[21] [48]。因此，“代谢 - 外排泵 - 耐药”网络可能是黄酮类与现有抗真菌药物联合应用的关键机制基础。

4.4. 信号通路和免疫识别调节

白念珠菌菌丝形成和生物被膜发展受 Ras1-cAMP-PKA 等信号网络控制[3] [49]。雌马酚通过转录组和 qPCR 分析被认为可能影响该通路，从而抑制菌丝形态发生和生物被膜形成[18]。IBC 研究中，外源性 db-cAMP 可部分恢复其对菌丝和被膜的抑制作用，亦提示 cAMP 相关信号参与其抗毒力效应[9]。此外，茶皂苷等天然产物也被报道可通过降低胞内 cAMP 抑制白念珠菌丝状化。这些证据说明，黄酮及相关天然产物可通过信号调控而非单纯生长抑制削弱白念珠菌毒力[50]。

免疫识别方面，黄芩苷促进 β -葡聚糖暴露并增强巨噬细胞应答[14]，与细胞壁动态结构和免疫逃逸研究相互呼应[43] [44] [51]。因此，部分黄酮类化合物可能兼具直接抗真菌和间接增强宿主识别的双重效应。未来可结合巨噬细胞、中性粒细胞和上皮细胞模型，进一步评价黄酮类化合物对宿主 - 真菌互作的影响。

5. 新型黄酮类化合物抗白念珠菌构效关系

现有研究虽尚未形成完整定量构效关系模型，但已显示若干规律。第一，查尔酮及二氢查尔酮骨架具有较高开发价值。查尔酮的开放链 α,β -不饱和羰基可提高与膜结构、含巯基蛋白或代谢酶的相互作用能力，IBC、根皮素、多种合成查尔酮及喹啉 - 查尔酮衍生物的活性支持这一判断[9] [10] [15] [21] [22] [24] [25] [48]。第二，异戊烯基和适度疏水性可增强膜亲和力。IBC 和 8PP 均含异戊烯基，分别表现出膜损伤、抗被膜、糖酵解干扰和 ATPase 抑制等作用[9] [10] [20] [24] [52]。第三，多酚羟基位置影响氢键形成、金属离子络合和氧化还原调节能力。黄芩素可与 CaENO1 形成关键相互作用，黄芩素核心衍生物 A4、B5 活性显著增强，说明母核上取代基优化可明显改善药效[12]。第四，杂环、卤素、硝基和喹啉等片段可增强脂溶性、电子效应和靶点结合，但也可能增加细胞毒性，因此需要在活性和安全性之间平衡[21] [22] [48]。第五，糖苷化通常提高水溶性和体内相容性，但可能降低细胞膜穿透性；柚皮苷等黄酮苷的抗真菌作用更多体现为 ROS 诱导、被膜清除和酶靶点结合[14] [17] [45]。第六，纳米化或表面稳定化可改善黄酮溶解度和局部递送，如柚皮素稳定银纳米粒显示出增强抗真菌潜力[28]。

总体而言，黄酮类构效优化应避免仅以 MIC 作为单一指标，而应同时关注抗菌丝、抗黏附、抗被膜、耐药逆转、细胞毒性、溶解度、代谢稳定性和体内暴露(见表 2)。尤其是 IBC 和黄芩素这类已出现明确靶点线索的化合物，可进一步通过衍生物库、分子对接、酶活验证、耐药突变体和组学分析建立更可靠的 SAR 模型。

Table 2. Key clues of structure-activity relationships for antifungal flavonoids against *Candida albicans*
表 2. 黄酮类抗白念珠菌化合物的主要构效关系线索

结构因素	可能贡献	代表证据
查尔酮开放链和 α,β -不饱和羰基	增强膜作用、Michael 受体反应和酶靶点结合	IBC、根皮素、喹啉 - 查尔酮、杂环查尔酮
异戊烯基/疏水取代	提高膜亲和力，增强膜损伤、外排泵干预和被膜穿透	IBC、8PP
邻位或多酚羟基	形成氢键、调节氧化还原、影响 ENO1 等靶点结合	黄芩素、柚皮苷、橙皮素
杂环、卤素、硝基、喹啉片段	改善脂溶性和电子效应，增强与膜或蛋白结合，但需控制毒性	喹啉 - 查尔酮、杂环查尔酮

续表

糖苷化与纳米化	改善水溶性、局部递送和生物相容性，可能降低直接膜穿透	黄芩苷、柚皮苷、柚皮素银纳米粒
代谢靶点亲和力	提高真菌选择性，降低宿主毒性风险	黄芩素-CaENO1、IBC-ENO1/糖酵解

6. 联合用药、递药系统与转化前景

由于白念珠菌临床感染常伴随耐药和生物被膜，黄酮类化合物与现有药物联合具有现实意义。黄芩素与氟康唑具有良好协同基础，其衍生物可显著降低氟康唑 MIC80 [11] [12]；黄芩素与槲皮素复合及其与氟康唑联用在部分临床株中呈协同或部分协同[13]；8PP 可通过抑制 Cdr 相关 ATPase 降低氟康唑耐药 [49]；喹啉 - 查尔酮类化合物可增强氟康唑对耐药白念珠菌的活性[21] [48]。此外，小檗碱、绞股蓝皂苷、白屈菜红碱和其他天然产物与氟康唑联用的研究也提示，外排泵抑制、膜通透性改变和被膜削弱是天然产物增敏的重要机制[37] [53]。

递药系统是提高黄酮类转化价值的重要方向。黄酮类普遍存在疏水性强、溶解度低、体内暴露不足等问题，可考虑可从以下三个方面进行探索：一是用于局部感染的递药策略(口腔/阴道感染)：白念珠菌局部感染可优先采用局部递送策略以提高药物浓度并降低系统毒性。根皮素在口腔感染模型中可抑制 HWP1/ALS3 并减少炎症损伤[15]；黄芩素在阴道感染模型中抑制菌丝形成[11] [12]；柚皮苷可破坏混合生物被膜[17]。二是医疗器械表面涂层抗生物被膜策略：IBC 可抑制黏附与成熟被膜形成[10]；黄腐酚可降低种植体表面生物被膜结构稳定性[29]；柚皮素纳米体系可增强材料抗菌能力[28]。三是联合用药与耐药逆转策略：黄芩素与氟康唑联用可显著降低 MIC80 [11]；喹啉 - 查尔酮可抑制外排泵增强药效[21] [48]；8PP 可抑制 ATPase 逆转耐药[21]。

从转化角度看，黄酮类抗白念珠菌研究仍存在不足。首先，大量研究停留在体外药敏和静态被膜模型，缺乏系统药代动力学、安全性和动物感染模型证据。其次，不同研究使用菌株、培养基、接种量和终点判读不一致，导致 MIC 差异较大。再次，构效关系仍以经验归纳为主，缺少大规模衍生物库、靶点组学和定量 SAR 模型。最后，部分黄酮疏水性强、体内暴露不足，需借助脂质体、纳米粒、凝胶、涂层或局部给药系统改善转化可行性[54] [55]。

另外，现有研究存在体外模型局限、机制不清及缺乏统一评价体系等问题(见表 3)。

Table 3. Comparative analysis of representative compounds
表 3. 代表性化合物横向对比

化合物	MIC 范围	抗生物被膜能力	主要机制	体内/问题
IBC	μg/mL 级(4~5)	强抑制/成熟被膜	膜/ROS/ENO1/ERG	动物模型；疏水毒性
黄芩素	中等	抑制菌丝黏附	ENO1/糖酵解	溶解度差
槲皮素	0.5~256	协同抑制	膜通透/ROS	稳定性差
柚皮苷	中等	混合被膜清除	ROS/Ca ²⁺	穿透差
橙皮素	中等	抑制被膜	NADPH-ROS	生物利用度低

未来研究可优先从五个方面推进。第一，建立统一的体外抗白念珠菌评价体系，区分浮游菌 MIC、生物被膜形成抑制浓度、成熟被膜清除浓度和抗毒力浓度。第二，引入临床耐药株、混合菌群被膜和体内黏膜感染模型。第三，将转录组、蛋白质组、代谢组、分子靶点验证和化学生物学探针结合，确认直接

作用靶点。第四,围绕 IBC、黄芩素和查尔酮骨架开展系统结构优化,提升选择性和药代性质。第五,评价黄酮类化合物与唑类、棘白菌素类和多烯类药物的协同、拮抗及耐药风险。

7. 结语

新型抑白念珠菌黄酮类化合物在候选物筛选、结构优化和作用机制研究中已展现出较高开发价值。IBC 代表了查尔酮类黄酮中活性较强、机制较明确的候选物,可通过膜/细胞壁破坏、ROS 诱导、麦角甾醇抑制、ATP 耗竭、糖酵解干扰及凋亡/自噬样死亡等多途径发挥作用。黄芩素及其衍生物强调 ENO1 和糖酵解靶向,根皮素、柚皮苷、橙皮素、雌马酚等则分别在抗菌丝、抗被膜、氧化应激和信号通路调节方面具有特色。这些研究提示,黄酮类化合物的开发价值不只在于直接抑制白念珠菌生长,也在于削弱毒力、干预生物被膜、增强既有抗真菌药物疗效并提供新的结构优化方向。

总体来看,黄酮类抗白念珠菌研究已从单纯体外抑菌活性评价,逐渐拓展至候选化合物筛选、结构优化、毒力因子干预、生物被膜控制、多靶点机制解析和转化路径探索。后续研究应以临床耐药株和生物被膜感染为导向,建立更统一的筛选和活性评价体系,围绕查尔酮、黄芩素、异戊烯基黄酮及黄酮甙药系统开展系统结构改造,并结合组学靶点验证、体内药效评价、安全性研究和联合用药实验,推动黄酮类化合物从体外活性发现走向可转化的抗真菌候选药物。

基金项目

项目等级: 市级项目; 项目名称: 济宁市重点研发计划; 项目编号: 2023YXNS187。

参考文献

- [1] Lass-Flörl, C., Kanj, S.S., Govender, N.P., Thompson, G.R., Ostrosky-Zeichner, L. and Govrins, M.A. (2024) Invasive Candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>
- [2] Pfaller, M.A. and Diekema, D.J. (2007) Epidemiology of Invasive Candidiasis: A Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews*, **20**, 133-163. <https://doi.org/10.1128/cmr.00029-06>
- [3] Chen, H., Zhou, X., Ren, B. and Cheng, L. (2020) The Regulation of Hyphae Growth in *Candida albicans*. *Virulence*, **11**, 337-348. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1748930>
- [4] Moyes, D.L., Wilson, D., Richardson, J.P., Mogavero, S., Tang, S.X., Wernecke, J., et al. (2016) Candidalysin Is a Fungal Peptide Toxin Critical for Mucosal Infection. *Nature*, **532**, 64-68. <https://doi.org/10.1038/nature17625>
- [5] Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N. and Cowen, L.E. (2020) Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chemical Reviews*, **121**, 3390-3411. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199>
- [6] Hoenigl, M., Sprute, R., Egger, M., Arastehfar, A., Cornely, O.A., Krause, R., et al. (2021) The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs*, **81**, 1703-1729. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01611-0>
- [7] Carević, T., Stojković, D. and Ivanov, M. (2023) Plant Flavonoids as Reservoirs of Therapeutics against Microbial Virulence Traits: A Comprehensive Review Update. *Current Pharmaceutical Design*, **29**, 914-927. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230413085029>
- [8] Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M., Orhan, I.E., Banach, M., Rollinger, J.M., et al. (2021) Natural Products in Drug Discovery: Advances and Opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 200-216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- [9] Yang, L., Li, W., Zhong, J. and Liu, X. (2024) Inhibitory Effects and Mode of Antifungal Action of Isobavachalcone on *Candida albicans* Growth and Virulence Factors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **179**, Article ID: 117352. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117352>
- [10] Qian, W., Lu, J., Gao, C., Liu, Q., Yao, W., Wang, T., et al. (2024) Isobavachalcone Exhibits Antifungal and Antibiofilm Effects against *C. albicans* by Disrupting Cell Wall/Membrane Integrity and Inducing Apoptosis and Autophagy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article ID: 1336773. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1336773>
- [11] Li, L., Lu, H., Zhang, X., Whiteway, M., Wu, H., Tan, S., et al. (2022) Baicalein Acts against *Candida albicans* by Targeting Enol and Inhibiting Glycolysis. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0208522.

- <https://doi.org/10.1128/spectrum.02085-22>
- [12] Zhou, H., Yang, N., Li, W., Peng, X., Dong, J., Jiang, Y., *et al.* (2023) Exploration of Baicalein-Core Derivatives as Potent Antifungal Agents: SAR and Mechanism Insights. *Molecules*, **28**, Article No. 6340. <https://doi.org/10.3390/molecules28176340>
 - [13] Janeczko, M., Gmur, D., Kochanowicz, E., Górka, K. and Skrzypek, T. (2022) Inhibitory Effect of a Combination of Baicalein and Quercetin Flavonoids against *Candida albicans* Strains Isolated from the Female Reproductive System. *Fungal Biology*, **126**, 407-420. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2022.05.002>
 - [14] Pan, Y., Shi, Z., Wang, Y., Chen, F., Yang, Y., Ma, K., *et al.* (2024) Baicalin Promotes β -1,3-Glucan Exposure in *Candida albicans* and Enhances Macrophage Response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article ID: 1487173. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1487173>
 - [15] Liu, N., Zhang, N., Zhang, S., Zhang, L. and Liu, Q. (2021) Phloretin Inhibited the Pathogenicity and Virulence Factors against *Candida albicans*. *Bioengineered*, **12**, 2420-2431. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1933824>
 - [16] Carević, T., Kostić, M., Nikolić, B., Stojković, D., Soković, M. and Ivanov, M. (2022) Hesperetin—Between the Ability to Diminish Mono- and Polymicrobial Biofilms and Toxicity. *Molecules*, **27**, Article No. 6806. <https://doi.org/10.3390/molecules27206806>
 - [17] Reddy, C.S.S., Venkatesan, L.S., Ganapathy, D. and Sathishkumar, P. (2026) Prevalence and Eradication of Mixed Biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* Using Naringin: *In Vitro* and *in Silico* Investigations. *Archives of Oral Biology*, **183**, Article ID: 106482. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2025.106482>
 - [18] Wang, F., Zhang, J., Zhang, Q., Song, Z. and Xin, C. (2024) Antifungal Activities of Equol against *Candida albicans* *in Vitro* and *in Vivo*. *Virulence*, **15**, Article ID: 2404256. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2404256>
 - [19] Patel, M., Srivastava, V. and Ahmad, A. (2020) Derived 5,6,8-Trihydroxy-7,4'-Dimethoxy Flavone Inhibits Ergosterol Synthesis and the Production of Hyphae and Biofilm in. *Journal of Ethnopharmacology*, **259**, Article ID: 112965. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112965>
 - [20] Passero, P., Muthular, M., Barceló, S., Miozza, V. and Pérez, C. (2022) Inhibition of Azole-Resistant *Candida albicans* ATPase and Oxidoreductase Activity by a Flavonoid from *Dalea Elegans*. *Journal of Medical Mycology*, **32**, Article ID: 101247. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101247>
 - [21] Chai, N., Sun, A., Zhu, X., Li, Y., Wang, R., Zhang, Y., *et al.* (2023) Antifungal Evaluation of Quinoline-Chalcone Derivatives Combined with FLC against Drug-Resistant *Candida albicans*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **86**, Article ID: 129242. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.129242>
 - [22] Lucas dos Santos, A.T., Audilene de Freitas, M., Queiroz da Silva, M.L., Silva, F.d.S., Guilhermino dos Santos, A., Silva Meneses, A.V., *et al.* (2025) *In Silico* Activity and Effect of Synthetic Chalcones on *Candida albicans* and *Candida tropicalis* Biofilms. *Biochimie*, **234**, 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2025.03.004>
 - [23] Gonzalez-Jimenez, I., Perlin, D.S. and Shor, E. (2023) Reactive Oxidant Species Induced by Antifungal Drugs: Identity, Origins, Functions, and Connection to Stress-Induced Cell Death. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1276406. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1276406>
 - [24] Wu, H., Ji, Z., Huang, X., Li, L., Hang, S., Yu, J., *et al.* (2024) Isobavachalcone Exhibits Potent Antifungal Efficacy by Inhibiting Enolase Activity and Glycolysis in *Candida albicans*. *ACS Infectious Diseases*, **10**, 3059-3070. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00399>
 - [25] Kamra, N., Rani, S., Thakral, S., Singh, A., Sangwan, P.L., Singh, S.K., *et al.* (2022) Synthesis, Biological Activity and Molecular Docking Studies of Heterocyclic Chalcones. *Chemistry & Biodiversity*, **19**, e202200560. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200560>
 - [26] Kim, H. and Lee, D.G. (2021) Naringin-Generated ROS Promotes Mitochondria-Mediated Apoptosis in *Candida albicans*. *IUBMB Life*, **73**, 953-967. <https://doi.org/10.1002/iub.2476>
 - [27] Kanchanapiboon, J., Kongsu, U., Pattamadilok, D., Kamponchaidet, S., Wachisunthon, D., Poonsatha, S., *et al.* (2020) Boesenbergia Rotunda Extract Inhibits *Candida albicans* Biofilm Formation by Pinostrobin and Pinocembrin. *Journal of Ethnopharmacology*, **261**, Article ID: 113193. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113193>
 - [28] Luiz Correa, J., Kikuchi, L., Ferreira, D.G., Gomes da Silva, F., de Oliveira, K.M.P., de Souza, M., *et al.* (2025) Antifungal Potential of Silver Nanoparticles Stabilized with the Flavonoid Naringenin. *Journal of Medical Microbiology*, **74**. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001945>
 - [29] Bravo, E., Arce, M., Herrera, D. and Sanz, M. (2024) The Effect of Xanthohumol and Thymol on *Candida albicans* Filamentation and Its Impact on the Structure, Size, and Cell Viability of Biofilms Developed over Implant Surfaces. *Cells*, **13**, Article No. 1877. <https://doi.org/10.3390/cells13221877>
 - [30] Yamano, S., Tsukuda, Y., Mizuhara, N., Yamaguchi, Y., Ogita, A. and Fujita, K. (2023) Dehydrozingerone Enhances the Fungicidal Activity of Glabridin against *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Letters in Applied*

- Microbiology*, **76**, ova040. <https://doi.org/10.1093/lambio/ova040>
- [31] Du, P., Liu, B., Wang, X., Zheng, Z., Liu, S., Guan, S., *et al.* (2024) *Carex Meyeriana* Kunth Extract Is a Novel Natural Drug against *Candida albicans*. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 7288. <https://doi.org/10.3390/ijms25137288>
 - [32] Chow, E.W.L., Pang, L.M. and Wang, Y. (2021) From Jekyll to Hyde: The Yeast-Hyphal Transition of *Candida albicans*. *Pathogens*, **10**, Article No. 859. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070859>
 - [33] Sudbery, P.E. (2011) Growth of *Candida albicans* Hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, **9**, 737-748. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2636>
 - [34] Pierce, C.G., Chaturvedi, A.K., Lazzell, A.L., Powell, A.T., Saville, S.P., McHardy, S.F., *et al.* (2015) A Novel Small Molecule Inhibitor of *Candida albicans* Biofilm Formation, Filamentation and Virulence with Low Potential for the Development of Resistance. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, **1**, Article No. 15012. <https://doi.org/10.1038/npjbiofilms.2015.12>
 - [35] Gulati, M. and Nobile, C.J. (2016) *Candida albicans* Biofilms: Development, Regulation, and Molecular Mechanisms. *Microbes and Infection*, **18**, 310-321. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.01.002>
 - [36] Lohse, M.B., Gulati, M., Johnson, A.D. and Nobile, C.J. (2017) Development and Regulation of Single- and Multi-Species *Candida albicans* Biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 19-31. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.107>
 - [37] Liu, Y., Ren, H., Wang, D., Zhang, M., Sun, S. and Zhao, Y. (2020) The Synergistic Antifungal Effects of Gypenosides Combined with Fluconazole against Resistant *Candida albicans* via Inhibiting the Drug Efflux and Biofilm Formation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article ID: 110580. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110580>
 - [38] Khan, F., Bamunuarachchi, N.I., Tabassum, N., Jo, D., Khan, M.M. and Kim, Y. (2021) Suppression of Hyphal Formation and Virulence of *Candida albicans* by Natural and Synthetic Compounds. *Biofouling*, **37**, 626-655. <https://doi.org/10.1080/08927014.2021.1948538>
 - [39] Lohse, M.B., Gulati, M., Craik, C.S., Johnson, A.D. and Nobile, C.J. (2020) Combination of Antifungal Drugs and Protease Inhibitors Prevent *Candida albicans* Biofilm Formation and Disrupt Mature Biofilms. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article No. 1027. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01027>
 - [40] Lopes, J.P. and Lionakis, M.S. (2021) Pathogenesis and Virulence of *Candida albicans*. *Virulence*, **13**, 89-121. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>
 - [41] Xie, P., Zhou, W., Luo, J., Dai, Y., Yang, S., Li, S., *et al.* (2026) Isobavachalcone Effectively Inhibits the Growth of *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **70**, e0079725. <https://doi.org/10.1128/aac.00797-25>
 - [42] Gow, N.A. and Hube, B. (2012) Importance of the *Candida albicans* Cell Wall during Commensalism and Infection. *Current Opinion in Microbiology*, **15**, 406-412. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.04.005>
 - [43] Naglik, J.R., Moyes, D.L., Wächtler, B. and Hube, B. (2011) *Candida albicans* Interactions with Epithelial Cells and Mucosal Immunity. *Microbes and Infection*, **13**, 963-976. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.06.009>
 - [44] Fukano, K. and Kimura, K. (2014) Measurement of Enolase Activity in Cell Lysates. In: *Methods in Enzymology*, Elsevier, 115-124. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-416618-9.00006-6>
 - [45] Jang, H. and Lee, D.G. (2026) Hesperetin Induces Mitochondria Independent Apoptosis-Like Death in *Candida albicans*. *Biochimie*, **243**, 100-111. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2026.01.008>
 - [46] Chang, W.Q., Wu, X.Z., Cheng, A.X., *et al.* (2011) Retigeric Acid B Exerts Antifungal Effect through Enhanced Reactive Oxygen Species and Decreased cAMP. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1810**, 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.02.001>
 - [47] Dunker, C., Polke, M., Schulze-Richter, B., Schubert, K., Rudolphi, S., Gressler, A.E., *et al.* (2021) Rapid Proliferation Due to Better Metabolic Adaptation Results in Full Virulence of a Filament-Deficient *Candida albicans* Strain. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3899. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24095-8>
 - [48] Sun, A., Chai, N., Zhu, X., Li, Y., Wang, R., Zhang, Y., *et al.* (2023) Optimization and Antifungal Activity of Quinoline Derivatives Linked to Chalcone Moiety Combined with FLC against *Candida albicans*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **260**, Article ID: 115782. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115782>
 - [49] Onyewu, C., Blankenship, J.R., Del Poeta, M. and Heitman, J. (2003) Ergosterol Biosynthesis Inhibitors Become Fungicidal When Combined with Calcineurin Inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 956-964. <https://doi.org/10.1128/aac.47.3.956-964.2003>
 - [50] Li, Y., Shan, M., Li, S., Wang, Y., Yang, H., Chen, Y., *et al.* (2020) Teasaponin Suppresses *Candida albicans* Filamentation by Reducing the Level of Intracellular cAMP. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 175-175. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.124>
 - [51] Hopke, A., Brown, A.J.P., Hall, R.A. and Wheeler, R.T. (2018) Dynamic Fungal Cell Wall Architecture in Stress Adaptation and Immune Evasion. *Trends in Microbiology*, **26**, 284-295. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.01.007>

-
- [52] Xing, N., Meng, X. and Wang, S. (2022) Isobavachalcone: A Comprehensive Review of Its Plant Sources, Pharmacokinetics, Toxicity, Pharmacological Activities and Related Molecular Mechanisms. *Phytotherapy Research*, **36**, 3120-3142. <https://doi.org/10.1002/ptr.7520>
- [53] Gong, Y., Yin, S., Sun, S. and Li, M. (2022) Chelerythrine Reverses the Drug Resistance of Resistant *Candida albicans* and the Biofilm to Fluconazole. *Future Microbiology*, **17**, 1325-1333. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0203>
- [54] Nguyen, W., Grigori, L., Just, E., Santos, C. and Seleem, D. (2021) The *in Vivo* Anti-*Candida albicans* Activity of Flavonoids. *Journal of Oral Biosciences*, **63**, 120-128. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.03.004>
- [55] Li, R., Yang, X., Dan, W. and Dai, J. (2026) Natural Product-Derived Antifungals against *Candida albicans*: Chemical Diversity and Mechanisms of Action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **132**, Article ID: 118435. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2025.118435>