

综 述

抗生物膜感染的群体效应抑制剂

冯梦蝶¹, 洪 愉², 毛普加¹, 许泽仰¹, 曾韦锟^{1,3}1. 昆明理工大学 基础医学院病原生物学与免疫学教研室, 昆明 650500; 2. 成都军区昆明总医院核医学科, 昆明 650032;
3. 昆明学院 医学院临床检验教研室, 昆明 650214

[摘要] 生物膜是微生物群落附着在基质或表面并被自身合成的胞外基质包裹形成的复合物。细菌生物膜为细菌提供保护层,阻止抗生素进入,使细菌表现出抗抗生素能力。据临床统计表明,80%病原菌感染与其群体效应(QS)介导的生物膜相关,因此,要根治病原菌的感染,抑制生物膜的形成至关重要。QS分子参与生物膜形成,而QS抑制剂(QSI)能抑制生物膜形成。该文就QSI在抗生物膜方面的进展进行综述。

[关键词] 生物膜;群体效应;群体效应抑制剂

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.03.027 [中图分类号] Q939.39; R378 [文献标志码] A

Quorum sensing inhibitors on biofilm formation

FENG Meng-die¹, HONG Yu², MAO Pu-jia¹, XU Ze-yang¹, ZENG Wei-kun^{1,3}

1. Department of Pathogenic Biology and Immunology, Basic Medicine Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming 650032, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Kunming University School of Medicine, Kunming 650214, China

[Abstract] Biofilms are complexes resulting from microbial sessile communities attached to a substratum or interface and embedded in a self-produced extracellular matrix, which can provide a protective layer for bacteria, block antibiotic entry, and allow bacteria to exhibit antibiotic resistance. Clinical statistics showed that about 80% of microbial infections are associated with quorum sensing-mediated biofilms. Thus it is essential to inhibit the formation of biofilm in order to cure pathogen infections. Quorum sensing (QS) molecules are involved in biofilm formation, while QS inhibitors (QSI) can inhibit biofilm formation. This papers reviews advances of QSI in anti-biofilm.

[Key words] biofilm; quorum sensing; quorum sensing inhibitors

细菌生物膜是指黏附于细菌表面,通过自身分泌多糖基质、纤维蛋白和脂质蛋白,将自身包绕其中并形成大量高度组织化、系统化的膜样聚合物^[1]。生物膜可以在生物及非生物表面附着,如肺组织、眼植入物、心脏瓣膜、骨骼、牙齿及各种医疗设备。据统计,80%微生物感染与群体效应(quorum sensing, QS)介导的生物膜相关^[2]。与游离的单个细胞相比,生物膜中的细菌对抗生素、环境压力和宿主免疫系统的耐受能力增强^[3]。由于生物膜中细菌对抗菌药

物的高耐性,需要开发生物膜特异性的治疗剂,最近一系列的研究聚焦于与生物膜形成密切相关的QS^[4]。QS是指细菌产生自诱导分子(auto inducer, AI),通过感知信号分子浓度启动相应基因的表达从而调节群体行为的过程^[5]。虽然目前对生物膜形成、维持和扩散与QS之间的关系还有待深入研究,但不可否认多种细菌生物膜的形成、成熟及功能调节需要QS信号分子参与^[6]。因此,QS抑制剂(QS inhibitors, QSI)可作为抗生物膜感染的有效工具。

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金项目重点项目(2015Z168);云南省应用基础研究面上项目(2012FB135);国家自然科学基金(31160193)(Scientific Research Foundation of Yunnan Educational Committee, 2015Z168; General Program of Yunnan Applied Basic Research Projects, 2012FB135; National Natural Science Foundation of China, 31160193)。

[作者简介] 冯梦蝶(1989—),女,硕士生;电子信箱:fengmengdier@163.com。

[通信作者] 曾韦锟,电子信箱:zengweikun@gmail.com。

QS 系统可以分为 3 种:以酰基高丝氨酸内酯(acyl-homoserine lactone, AHL)为信号分子的革兰阴性菌 QS 系统、以寡肽类分子(auto inducing peptides, AIP)作为信号分子的革兰阳性菌 QS 系统和以 4,5-二羟基-2,3-戊二酮(4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione, DPD)为信号分子的细菌 QS 系统^[7]。QSI 可以通过抑制信号分子合成、降解信号分子、抑制信号分子与受体的结合以及抑制信号分子级联转导水平这 4 种方式实现。本文就生物膜形成和成熟中发挥作用的 QSI 作一综述。

1 抑制 QS 信号分子合成

QS 信号分子是由细菌自身产生。细菌根据特定信号分子浓度可以监测周围环境中自身或其他细菌数量变化,当信号达到一定浓度时能启动菌体中相关基因表达来适应环境变化。这些信号分子有 AHL、AIP 和 DPD,通过抑制 QS 信号分子的合成抑制细菌生物膜形成。

1.1 抑制 AHL 信号分子合成

在革兰阴性菌中,最经典的信号分子为 AHL。AHL 信号分子是由酰基载体蛋白结合的脂酰基衍生物作为酰基供体, Lux I 同源蛋白家族将氨基转移至 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)的核心氨基酸合成的^[8]。鉴于信号分子的合成反应, SAM、脂肪酸生物合成相关酶抑制剂均可作为 AHL 的 QSI。如 las I 调控铜绿假单胞菌合成 AHL 信号分子,当 las I 突变时不能合成 3-氧代十二烷基高丝氨酸内酯,从而形成扁平、不连续的生物膜^[9]。嗜水气单胞菌中的基因 *ahy I* 编码 AHL 信号分子合成酶,其发生突变后细菌不能合成 AHL 信号分子, QS 不能正常激活,导致无法形成成熟的生物膜^[10]。生物膜的形成与 QS 调控毒力基因的表达有密切关系。Chang 等^[11]研究发现,非抗生素 QSI,如水杨酸、鞣酸和反式-肉桂醛抑制剂具有抑制 AHL 合酶的作用,使 AHL 合成受到抑制,可以使铜绿假单胞菌产生的绿脓菌素下降 42.06%,并且抑制生物膜的形成。

1.2 抑制 AIP 信号分子合成

革兰阳性菌的 QS 是通过双组分感应蛋白感知 AIP 信号,从而调控基因的表达^[12]。因此,推测参与 AIP 合成和翻译后修饰的蛋白质可能作为抑制革兰阳性菌 QS 信号分子的靶点,但到目前为止尚无这方

面的报道。而一些线性 AIP 抑制剂能通过抑制 I 型信号肽酶 SpsB 而降低 AIP-I 信号分子的产生^[13],但未用于抑制生物膜形成的研究。

1.3 抑制 AI-2 信号分子合成

AI-2 是革兰阳性菌和革兰阴性菌 QS 系统中均存在的一类信号分子, AI-2 分子的生物合成首先是 S-腺苷高半胱氨酸核苷酶(5'-methylthioadenosine/S-adenosyl-homocysteine nucleosidase, MTAN/Pfs)将腺嘌呤从 S-腺苷高半胱氨酸去除生成 S-腺苷高半胱氨酸核苷(S-ribosylhomocysteine, SRH), SRH 在 LuxS 作用下裂解为高半胱氨酸和 DPD,随后 DPD 发生分子重排和修饰形成的混合物统称为 AI-2^[14]。MTAN 和 LuxS 仅在细菌中发现,使它们成为抑制 QS 信号分子的靶标。Guillerm 等^[15]首次发现羟基化的吡咯烷是 MTAN 抑制剂,并推测这些化合物是过渡态类似物。最近的研究表明,霍乱弧菌 MTAN 过渡态类似物 MT-DADMe-Immucillin-A、ETT-DADMe-Immucillin-A 和 BuTDADMe-Immucillin-A 在飞摩尔水平(femtomolar level)能破坏自诱导物 AI-2 合成,而不影响细菌的正常生长。Gutierrez 等^[16]还发现, MT-DADMe-Immucillin-A 和 BuDADMe-Immucillin-A 抑制肠出血性大肠埃希菌 AI-2 产生,其中 BuDADMe-Immucillin-A 能抑制肠出血性大肠埃希菌合成 AI-2,导致生物膜形成显著减少。Alfaro 等^[17]合成两种底物类似物 S-脱水核糖-L-高半胱氨酸和 S-同源核糖-L-半胱氨酸,它们分别阻断 LuxS 参与的酶解反应和 DPD 重排形成 AI-2 反应,从而使 QS 系统无法激活影响生物膜的形成。此外,几种与 LuxS 催化位点同源的多肽,如 5411(MHTLEHLFAGFM)为 12 个氨基酸残基的多肽包含 LuxS 催化位点,能竞争性结合与 LuxS 特异性结合的底物使爱德华氏菌 AI-2 合成受到抑制,外源性表达该多肽,细菌的生长状况不受影响,但阻碍 AI-2/LuxS 介导 QS 从而使细菌生物膜形成明显减少^[18]。

2 降解 QS 信号分子

信号分子合成后,酶将信号分子降解而阻止信号分子的积累和 QS 系统的激活,从而使 QS 介导的生物膜形成受到抑制。这些降解酶包括 AHL 内酯酶、酰基转移酶和氧化还原酶。其中 AHL-内酯酶水解 AHL 信号分子使 QS 受阻进而影响生物膜形成的研究较多。如地衣芽孢杆菌 DAHB1 表达的 AHL 内酯酶具有广谱 AHL 底物特异性,它水解 AHL 信号分

子的高丝氨酸内酯环,使信号分子降解而抑制体外弧菌生物膜的形成并减少弧菌在虾肠道的数量,降低虾的死亡率^[19]。Rajesh 等^[20]发现,小叶紫檀属内生细菌分离的无细胞裂解物,含有潜在的 AHL 内酯酶,当作用于铜绿假单胞菌 POA1,降解 AHL 抑制 QS 调控的生物膜形成。Bijtenhoorn 等^[21]从宏基因文库中获得烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)依赖性短链脱氢酶/还原酶(SDR)基因,该基因编码的蛋白可以使 N-(3-氧代-十二烷酰基)-L 高丝氨酸内酯失活,在铜绿假单胞菌中表达该酶可降低绿脓素含量,并抑制生物膜形成。最新的研究^[22]表明,除了相关的酶外,牛初乳六糖能降解 AHL,是生物膜形成的强抑制剂,并能清除已经形成的生物膜。

关于 AIP 和 AI-2 QS 信号分子的具体淬灭酶迄今没有报道。但 Kim 等^[23]将长双歧杆菌 ATCC15707 细胞提取物作用于肠出血性大肠埃希菌 O157:H7, AI-2 分子活性下降了 98%,生物膜的形成下降了 36%,说明该细胞提取物可能含有相关酶或类似物发挥了降解或抑制 AI-2 信号分子的作用。此外,这两个信号受免疫系统的影响。最近的研究^[24]表明,抗 AIP 和 AI-2 单克隆抗体分别影响金黄色葡萄球菌合成 AIP 和鼠伤寒沙门菌合成 AI-2 而使相应 QS 受到抑制并进一步影响生物膜的形成。因此,可以用这些抗体干扰以 AIP 和 AI-2 为信号分子的病原菌生物膜形成。

3 抑制 QS 信号分子与受体结合

3.1 抑制 AHL 信号分子结合受体

信号分子是 QS 抑制剂设计最有价值的模板,信号分子抑制剂一般都是通过对天然信号分子进行结构修饰^[25]。AHL 信号分子的修饰包括酰基侧链修饰、内酯部分修饰和酰胺部分的改变。Ishida 等^[26]研究发现,AHL 内酯环被替换为环戊基或环己酮,覆盖了受体的结合位点,显著影响铜绿假单胞菌生物膜的形成。酰基侧链具有芳香基团的 AHL 类似物,如苯丙丝氨酸内酯和苯氧乙酰高丝氨酸内酯,也可抑制铜绿假单胞菌生物膜形成^[27]。此外,Wu 等^[28]从饮用水环境中分离的细菌菌株,当 AHL 类似物 3-氯-4-(二氯甲基)-5-羟基-2(5H)-呋喃酮(MX)和 2(5H)-呋喃酮存在时,可抑制生物膜形成。除了这些 AHL 类似物,还有一些与 AHL 不相关的化合物,它们存在时也会破坏 AHL 与受体的结合从而影响细

菌生物膜的形成。多酚类化合物,如黄芩苷水合物和表儿茶素能够阻断 AHL QS,并能影响铜绿假单胞菌的生物膜后阶段形成和成熟^[29]。大蒜提取物阿交烯抑制 QS,从而能够提高铜绿假单胞菌生物膜对妥布霉素治疗的易感性并增强体内肺部感染模型中铜绿假单胞菌形成生物膜清除能力^[30]。

3.2 抑制 AIP 信号分子结合受体

至今已经发现了很多 AIP 的类似物。在金黄色葡萄球菌属发现 4 种不同的 AIP(AIP I-IV)和 4 种胞外受体 AgrC(AIP I-IV)。早期研究^[31]发现,其中一种天然信号分子可以交叉抑制其他 3 种的非同源性受体。Scott 等^[32]发现,去除 AIP I 和 AIP II 环外尾部形成的截短多肽能抑制自身活性,它们能与 AgrC 受体结合但不能被激活。最近,Tal-Gan^[33]根据 AIP III 设计并合成多种化合物,发现这些合成的非天然多肽能在皮摩尔水平抑制所有报道菌株的 4 种信号分子的 QS。此外,合成的 3-氧代 12 烷基酰基高丝氨酸内酯(3-oxo-C12-HSL)、吡咯烷-2,4-二酮、季酮酸类似物为 AIP 的非竞争性抑制剂,可激活 AgrC 受体,从而使 AIP 与受体的结合降低,抑制金黄色葡萄球菌的 QS,而 3-十四烷基季酮酸能减少细菌在鼻腔内的定植和降低关节炎小鼠模型的感染^[34]。然而,目前还没有直接的研究证明这些化合物对生物膜形成的影响。金黄色葡萄球菌除了 AIP 介导的 QS 外,还存在 RNA III 激活肽(RNA III activating peptide, RAP)介导的途径,它靶向于 RNA III 激活的蛋白质(targeting RNA III activating protein, TRAP)。RNA III 抑制肽(RNA III A inhibiting peptide, RIP)的几个类似物和非肽类似物可以与 RAP 竞争性结合 TRAP,抑制 TRAP 磷酸化而干扰 agr QS 系统使金黄色葡萄球菌生物膜产量下降^[35]。

3.3 抑制 AI-2 信号分子结合受体

DPD 很多类似物,如双氧乙酰化 DPD[bis-(O)-acetylated derivative DPD, Ac2-DPD]、烷基 DPD 和硼酸盐能与 AI-2 受体结合在 AI-2 QS 体系中发挥作用且与生物膜的形成有关。Ac2-DPD 与信号分子受体结合可激活 AI-2 QS 系统,它不仅能介导发光弧菌的生物发光,还能抑制革兰阳性菌芽孢杆菌生物膜的形成^[36]。AI-2 烷基类似物如异丁基 DPD 是广泛有效的 QS 抑制剂,能抑制大肠埃希菌、沙门菌和哈维弧菌等细菌的 QS,它是通过 LsrK 将异丁基 DPD 磷酸化与 LsrR 受体结合抑制 *lsr* 基因的表达使 QS 受到

抑制而显著影响体外大肠埃希菌生物膜的形成,与庆大霉素联合使用时几乎能完全去除已经形成的大肠埃希菌生物膜^[37]。相似地,苯基化 DPD 能抑制铜绿假单胞菌生物膜的形成,与庆大霉素同时使用能清除铜绿假单胞菌生物膜^[38]。此外,AI-2 的突变体和截短类似物与相应受体结合可阻断 QS,但不影响细菌的生长。核苷类似物影响鳗弧菌、创伤弧菌和霍乱弧菌生物膜的形成^[39]。

4 抑制 QS 信号分子的级联转导

级联反应是细胞信号通路中的一个反应过程,当胞外信号需要转换为胞内信号时细胞通过级联反应将信号一步步扩大,最终达到调节细胞生理功能的作用。组成级联反应的各个部分称为一个级联。QS 系统阻断可以通过抑制信号分子级联水平而实现。其中研究最广泛的是一种天然呋喃酮化合物——(5Z)-4-溴-5-(溴亚甲基)3-丁酰基-2(5H)-呋喃酮^[40]。Ren 等^[41]发现该化合物能够抑制大肠埃希菌增殖和生物膜的形成。而这种作用源于该化合物能降低信号级联转导最初应答调节因子 LuxR 的 DNA 结合能力^[42]。至今已有多种天然呋喃酮类似物和人工合成呋喃酮。呋喃酮类似物的不同主要是卤素取代基的不同,它们能抑制 QS 并能有效防止生物膜的形成,如溴代呋喃酮增强了鼠伤寒沙门菌生物膜对抗生素的敏感性^[43]。Hentzer 等^[44]利用呋喃酮 C-30 作为铜绿假单胞菌 QS 信号拮抗剂,不仅能抑制编码多药外排和毒力因子基因的表达,同时发现其能显著增强生物膜细菌对抗生素的敏感性。最近的研究^[45]表明,当呋喃酮 C-30 作用于链球菌突变菌株和 LuxS 突变菌株时,这两种菌株形成的生物膜质量显著下降,生物膜薄而疏松。此外,天然呋喃酮共价修饰可分别加速 LuxR 周转、灭活 LuxS,从而阻断 AHL 和 AI-2 QS。虽然一些研究^[46]已经证实了 QSI 如呋喃酮及其衍生物对生物膜的作用,但鉴于这些化合物的毒性,限制了它们在治疗生物膜病原菌感染中的应用。

5 展望

众所周知,细菌生物膜的形成增强了细菌对于抗菌药物的耐药性,而难以清除感染部位的生物膜,加大了临床的治疗难度。QS 在生物膜的形成中具有重要的作用,但由于 QS 和生物膜的形成都是复杂的

动态过程,再加之不同菌属有不同的 QS,因此,许多已知的 QSI 是在不同的 QS 系统中发挥基本的作用。尽管一些 QSI 存在毒性,验证实验是在模型动物上而非人体,但不可否认 QSI 已经展示出在抗生物膜感染方面的潜在应用前景,而解决这些问题还有待于进一步探索 QSI 与生物膜的形成、维持、分散和成熟之间的机制,以及结构生物学和药物合成等方面更多的实践。

【参考文献】

- [1] Dufour D, Leung V, Lévesque CM. Bacterial biofilm: structure, function, and antimicrobial resistance[J]. Endodontic Topics, 2010, 22(1): 2-16.
- [2] Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, et al. Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials [J]. 2012, 33(26): 5967-5982.
- [3] Martin C, Low WL, Gupta A, et al. Strategies for antimicrobial drug delivery to biofilm[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(1): 43-66.
- [4] Taylor PK, Yeung AT, Hancock RE. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms: towards the development of novel anti-biofilm therapies[J]. J Biotechnol, 2014, 191: 121-130.
- [5] Dandekar AA, Chugani S, Greenberg EP. Bacterial quorum sensing and metabolic incentives to cooperate [J]. Science, 2012, 338(6104): 264-266.
- [6] Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Høiby N, et al. Interference of Pseudomonas aeruginosa signalling and biofilm formation for infection control[J]. Expert Rev Mol Med, 2010, 12: e11.
- [7] Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2005, 21: 319-346.
- [8] Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs[J]. Int J Med Microbiol, 2006, 296(2-3): 149-161.
- [9] Heurlier K, Dénevald V, Haas D. Impact of quorum sensing on fitness of Pseudomonas aeruginosa[J]. Int J Med Microbiol, 2006, 296(2-3): 93-102.
- [10] Truchado P, Gil-Izquierdo A, Tomás-Barberán F, et al. Inhibition by chestnut honey of N-Acyl-L-homoserine lactones and biofilm formation in Erwinia carotovora, Yersinia enterocolitica, and Aeromonas hydrophila[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(23): 11186-11193.
- [11] Chang CY, Krishnan T, Wang H, et al. Non-antibiotic quorum sensing inhibitors acting against N-acyl homoserine lactone synthase as druggable target[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7245.
- [12] Shojima A, Nakayama J. Quorum sensing in gram-positive bacteria: assay protocols for staphylococcal agr and enterococcal fsr systems [J]. Methods Mol Biol, 2014, 1147: 33-41.
- [13] Buzder-Lantos P, Bockstael K, Anné J, et al. Substrate based peptide aldehyde inhibits bacterial type I signal peptidase [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(10): 2880-2883.
- [14] Vendeville A, Winzer K, Heurlier K, et al. Making 'sense' of metabolism: autoinducer-2, LuxS and pathogenic bacteria[J]. Nat Rev Microbiol, 2005, 3(5): 383-396.
- [15] Guillermin G, Varkados M, Auvin S, et al. Synthesis of hydroxylated pyrrolidines derivatives as potential inhibitors of SAH/MTA nucleo-

- sidase[J]. *Tetrahedron Lett* 1987, 28: 535–538.
- [16] Gutierrez JA, Crowder T, Rinaldo-Matthis A, Ho MC, Almo SC, Schramm VL. Transition state analogs of 5-methylthioadenosine nucleosidase disrupt quorum sensing[J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5: 251–257.
- [17] Alfaro JF, Zhang T, Wynn DP, et al. Synthesis of LuxS inhibitors targeting bacterial cell-cell communication[J]. *Org Lett*, 2004, 6(18): 3043–3046.
- [18] Zhang M, Jiao XD, Hu YH, et al. Attenuation of *Edwardsiella tarda* virulence by small peptides that interfere with LuxS/autoinducer type 2 quorum sensing[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(12): 3882–3890.
- [19] Vinoj G, Vaseeharan B, Thomas S, et al. Quorum-quenching activity of the AHL-lactonase from *Bacillus licheniformis* DAHB1 inhibits vibrio biofilm formation in vitro and reduces shrimp intestinal colonisation and mortality[J]. *Mar Biotechnol*, 2014, 16(6): 707–715.
- [20] Rajesh PS, Ravishankar Rai V. Quorum quenching activity in cell-free lysate of endophytic bacteria isolated from *Pterocarpus santalinus* Linn, and its effect on quorum sensing regulated biofilm in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. *Microbiol Res*, 2014, 169(7–8): 561–569.
- [21] Bijtenhoorn P, Mayerhofer H, Müller-Dieckmann J, et al. A novel metagenomic short-chain dehydrogenase/reductase attenuates *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence on *Caenorhabditis elegans*[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26278.
- [22] Srivastava A, Singh BN, Deepak D, et al. Colostrum hexasaccharide, a novel *Staphylococcus aureus* quorum-sensing inhibitor[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(4): 2169–2178.
- [23] Kim Y, Lee JW, Kang SG, et al. *Bifidobacterium* spp. influences the production of autoinducer-2 and biofilm formation by *Escherichia coli* O157:H7[J]. *Anaerobe*, 2012, 18(5): 539–545.
- [24] Brackman G, Coenye T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(1): 5–11.
- [25] Rampioni G, Leoni L, Williams P. The art of antibacterial warfare: deception through interference with quorum sensing-mediated communication[J]. *Bioorg Chem*, 2014, 55: 60–68.
- [26] Ishida T, Ikeda T, Takiguchi N, et al. Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by N-acylcyclopentylamides[J]. *Appl Environmental Microbiol* 2007, 73: 3183–3188.
- [27] O'Loughlin CT, Miller LC, Siryaporn A, et al. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2013, 110(44): 17981–17986.
- [28] Wu Z, Wang Q, Guo F, et al. Responses of bacterial strains isolated from drinking water environments to N-acyl-L-homoserine lactones and their analogs during biofilm formation[J]. *Front Environ Sci Engine*, 2014, 8(2): 205–214.
- [29] Brackman G, Cos P, Maes L, et al. Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics *in vitro* and *in vivo*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2655–2661.
- [30] Jakobsen TH, van Gennip M, Phipps RK, et al. Ajoene, a sulfur-rich molecule from garlic, inhibits genes controlled by quorum sensing[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2314–2325.
- [31] Ji G, Beavis R, Novick RP. Bacterial interference caused by autoinducing peptide variants[J]. *Science*, 1997, 276(5321): 2027–2030.
- [32] Scott RJ, Lian LY, Muharram SH, et al. Side-chain-to-tail thiolactone peptide inhibitors of the staphylococcal quorum-sensing system[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(15): 2449–2453.
- [33] Tal-Gan Y, Stacy DM, Foegen MK, et al. Highly potent inhibitors of quorum sensing in *Staphylococcus aureus* revealed through a systematic synthetic study of the group-III autoinducing peptide[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(21): 7869–7882.
- [34] Murray EJ, Crowley RC, Truman A, et al. Targeting *Staphylococcus aureus* quorum sensing with nonpeptidic small molecule inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(6): 2813–2819.
- [35] Cirioni O, Mocchegiani F, Cacciatori I, et al. Quorum sensing inhibitor FS3-coated vascular graft enhances daptomycin efficacy in a rat model of staphylococcal infection[J]. *Peptides*, 2013, 40: 77–81.
- [36] Frezza M, Soullère L, Balestrino D, et al. Ac-2-DPD, the bis-(O)-acetylated derivative of 4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione (DPD) is a convenient stable precursor of bacterial quorum sensing autoinducer AI-2[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(5): 1428–1431.
- [37] Roy V, Smith JA, Wang J, et al. Synthetic analogs tailor native AI-2 signaling across bacterial species[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(32): 11141–11150.
- [38] Roy V, Meyer MT, Smith JA, et al. AI-2 analogs and antibiotics: a synergistic approach to reduce bacterial biofilms[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97(6): 2627–2638.
- [39] Brackman G, Celen S, Baruah K, et al. AI-2 quorum-sensing inhibitors affect the starvation response and reduce virulence in several *Vibrio* species, most likely by interfering with LuxPQ[J]. *Microbiol*, 2009, 155(Pt 12): 4114–4122.
- [40] Arfan M, Shaaban KA, Schüffler A, et al. Furanone derivatives from terrestrial Streptomyces spp[J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(9): 1199–1202.
- [41] Ren D, Sims JJ, Wood TK. Inhibition of biofilm formation and swarming of *Bacillus subtilis* by (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2002, 34(4): 293–299.
- [42] Defoirdt T, Miyamoto CM, Wood TK, et al. The natural furanone (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone disrupts quorum sensing-regulated gene expression in *Vibrio harveyi* by decreasing the DNA-binding activity of the transcriptional regulator protein luxR[J]. *Environ Microbiol*, 2007, 9(10): 2486–2495.
- [43] Janssens JC, Steenackers H, Robijns S, et al. Brominated furanones inhibit biofilm formation by *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(21): 6639–6648.
- [44] Hentzer M, Wu H, Andersen JB, et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors[J]. *EMBO J*, 2003, 22(15): 3803–3815.
- [45] He Z, Wang Q, Hu Y, et al. Use of the quorum sensing inhibitor furanone C-30 to interfere with biofilm formation by *Streptococcus mutans* and its luxS mutant strain[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(1): 30–35.
- [46] Yang S, Abdel-Razek OA, Cheng F, et al. Bicyclic brominated furanones: a new class of quorum sensing modulators that inhibit bacterial biofilm formation[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(4): 1313–1317.

[收稿日期] 2015-05-18

[本文编辑] 朱宝渊