

铜绿假单胞菌的群体感应系统及其抑制剂研究进展

高雅婷¹ 李晓霞² 段金菊^{2,*}

(1 天津市中医药研究院附属医院 药剂科, 天津 300120; 2 山西医科大学第二医院 药剂科, 太原 030013)

摘要: 群体感应系统 (quorum sensing system, QS) 是一种微生物细胞与细胞间的交流系统。铜绿假单胞菌是该系统的典型代表, 可调控细菌产生对抗生素的耐药、形成生物膜、产生毒力因子, 并且减弱宿主的免疫应答。群体感应系统抑制剂 (quorum sensing inhibitors, QSIs) 在不影响细菌生长的前提下可降低细菌的毒性, 且增强细菌生物膜对抗生素治疗的敏感性, 这些特点使 QSIs 成为目前抗感染领域的研发热点。本文就铜绿假单胞菌的群体感应系统及 QSIs 的研究进展进行了综述。

关键词: 群体感应系统; 铜绿假单胞菌; 群体感应抑制剂

中图分类号: Q935 **文献标志码:** A

Study on quorum sensing system and its inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa*

Gao Ya-ting¹, Li Xiao-xia² and Duan Jin-ju²

(1 School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 300120;

2 Department of Pharmacy, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030013)

Abstract Quorum sensing system (QS) is a communication system between microbial cells. *Pseudomonas aeruginosa* is a typical representative of this system, which regulates bacterial resistance to antibiotics, formation of biofilm, production of virulence factors and attenuating the host immune response. Without affecting bacterial growth, quorum sensing inhibitors (QSIs) could reduce bacterial toxicity and enhance the sensitivity of bacterial biofilm to antibiotic therapy. These characteristics making QSIs to be a research hot spot in the current anti-infective field. This review summarizes the current research advance on quorum sensing system and QSIs of *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words Quorum sensing system; *Pseudomonas aeruginosa*; Quorum sensing inhibitors

群体感应系统 (quorum sensing system, QS) 是一种微生物细胞与细胞间的交流系统, 在生长繁殖过程中细胞会分泌并感知某些信号分子的浓度, 当其达到一定阈值后启动群体感应系统各基因的表达, 进而调控细胞以群体的形式作出反应以适应环境。目前发现群体感应系统主要存在于革兰阴性菌 (典型代表: 铜绿假单胞菌) 和革兰阳性菌 (典型代表: 金黄色葡萄球菌)^[1], 还有研究发现群体感应现象也存在于真菌中 (典型代表: 白念珠菌)^[2]。

大量研究发现不同的微生物会产生不同的群体感应信号分子: (1)N-酰基高丝氨酸内酯类 (Acyl-homoserine lactones, AHLs) 及其衍生物作为信号分子, 主要作用于革兰阴性菌; (2)氨基酸和短肽类 (autoinducing peptide, AIPs), 主要作用于革兰阳性菌; (3)呋喃硼酸酯类 (furanostl borate diester, AI-2), 在革兰阳性菌和革兰阴性菌中均存在; (4)苯乙醇和色醇金合欢醇 (E-farnesol) 作用于白念珠菌等真菌^[3-4]。微生物通过分泌和感知各信号分子浓度启动群体感应

收稿日期: 2017-11-29

基金项目: 山西省面上自然基金项目 (No. 201601D11113)

作者简介: 高雅婷, 女, 生于 1991 年, 药师, E-mail: 861878004@qq.com

* 通讯作者, E-mail: duanjinju@163.com

系统, 调控某些集体行为而赋予菌落更好适应环境的能力, 包括: 生物发光, 水平基因转移, 生物膜形成, 产生致病毒力因子、抗生素和其他次生代谢物等^[5]。

1 铜绿假单胞菌的群体感应系统

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, Pa) 是一种常见院内感染致病菌, 其 QS 系统是细胞间交流系统的典型代表^[7]。目前发现 Pa 群体感应系统包括 4 个子系统: las 系统、rhl 系统、pqs 系统和 iqs 系统^[6]。各系统的信号分子分别为 N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone (3-oxo-C12-HSL)、N-butanoyl-L-homoserine lactone (C4-HSL)、2-heptyl-hydroxy-4-quinolone (*Pseudomonas* quinolone signal, PQS) 和 2-(2-hydroxyphenyl)-thiazole-4-carbaldehyde (Integrated QS System, IQS)^[9]。其中 3-oxo-C12-HSL 和 C4-HSL 是群体感应信号分子, 当其浓度增加到一定阈值时, 就可启动 QS 系统基因的表达^[10-11]。

在 Pa 中的 QS 网络中, 各子系统并不是孤立存在的, 其存在级联调节机制 (图 1)。已有研究表明 las 系统中的 *lasRI* 基因位于其他系统的上游, 是 QS 网络系统的主控因子^[8], 启动 *lasRI* 基因后可上调其他系统基因的表达; pqs 系统可上调 *rhlI* 的表达, 作为 las 系统和 rhl 系统的连接枢纽^[12]; iqs 系统近些年新发现^[13], 可正调控 PQS 和 C4-HSL 产生^[9]。

2 铜绿假单胞菌 QS 的调控机制

QS 系统启动后各子系统基因经过复杂的级联机制可调控 Pa 产生对抗生素的耐药、形成生物膜及产生毒力因子, 近期还有研究发现 QS 可减弱宿主的免

疫应答^[14]。

Pa 对于抗生素耐药的机制众多, 但主要来源于 β -内酰胺酶的产生和外排泵基因的过量表达^[16]。高表达的外排泵除了可泵出多种抗生素还可泵出 QS 信号分子^[17], 且反过来 QS 系统中 las 系统可上调外排泵基因 *mexXY-oprM* 的表达^[15], 因此可以推断, QS 和抗生素耐药之间很有可能存在进化关系和生物相关性^[19]。而且大量研究表明低浓度的抗生素可作为信号分子参与 QS 调控, 高浓度的 QS 信号分子也具有抗菌活性^[18]。综上所述, QS 可能优化了细菌的某些机制直接或间接地上调了外排泵基因的表达进一步增强抗生素的耐药性。但具体的机制尚不明确, 仍然需要大量的研究来验证 QS 与抗生素耐药的关系。

Pa 中生物膜的形成和扩散是造成其多重耐药的重要机制^[20]。从 1998 年 *Science*^[25] 中第一次描述了 Pa las 系统在细菌生物被膜形成中的作用后, 大量研究表明 QS 系统对于生物膜形成的各阶段 (黏附、成熟、聚集和分散) 均有调控作用^[28]: 其中 las 系统决定了细菌生物膜结构的差异性, 该系统的信号分子亦可以调控细菌的黏附、游动、细菌生物膜丛的形成^[26]; rhl 系统通过对鼠李糖脂产量的调节来维持生物被膜的基本结构^[27]; pqs 系统可能通过增加鼠李糖脂产量促进生物膜的形成^[29]。虽然 QS 系统调控生物膜的形成已基本明确, 但各子系统调控生物膜的具体机制交错复杂且尚不清楚^[30], 需要相关研究继续深入探索。

Pa 的 QS 系统调控 30 余种毒力因子的释放, 可造成致病性极强的重症感染^[20], 主要包括弹性蛋白酶、碱性蛋白酶、外毒素、绿脓菌素、鼠李糖脂、运动能力等。其中研究表明 las 系统可调控弹性蛋白酶、碱性蛋白酶和外毒素的表达^[21]; rhl 系统可调控鼠李糖脂的形成^[22]; 而 pqs 系统可增强弹性蛋白酶和绿脓菌素的表达^[23]。事实上, QS 各子系统对于毒力因子的调控机制错综复杂且相互交叉重叠^[24], 各毒力因子是否单独由某个基因控制尚不明确, 仍需大量实验论证。

3 群体感应系统抑制剂

目前在全球范围内, 抗生素耐药都是一个不容忽视的问题, 如何延缓其进一步恶化以及是否能寻找到新的靶点而更有效地控制感染成为当前研究的热点。近些年发现的群体感应系统抑制剂 (quorum sensing inhibitors, QSIs) 可在不影响细菌生长的前提下, 大大降低 Pa 的毒性^[31], 这一作用使其不易诱导细菌耐药,

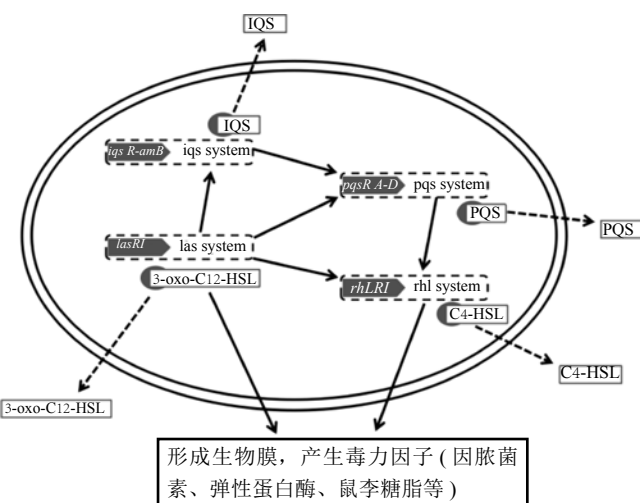


图 1 铜绿假单胞菌的群体感应系统及其调控
Fig. 1 Quorum sensing system and its regulation of *Pseudomonas aeruginosa*

因此此类药物成为目前抗感染领域的研发热点。

3.1 可发挥 QSI 作用的临床已用药物

3.1.1 抗菌药物

众所周知,大环内酯类抗生素的治疗剂量既不能杀死 Pa 也不能抑制其生长,但是近些年许多研究发现克拉霉素、阿奇霉素等在治疗慢性 Pa 感染的囊性纤维化和弥漫性全细支气管炎患者中发挥了重要作用,其具体机制可能包括大环内酯类药物本身具有一定的抗炎作用并且它能调控细菌毒力因子以及引起宿主防御反应^[62]。也有实验研究证实亚抑菌浓度状态下的以阿奇霉素为代表的大环内酯类药物显著抑制了 QS 信号分子、毒力因子的产生以及生物膜的形成,使 Pa 的致病性大大降低^[50]。这提示可能还存在其他抗菌药物在发挥杀菌或抑菌活性的同时还具有 QSI 活性,即通过调控 QS 系统抑制细菌毒力因子的产生和生物膜的形成,因此近些年国内外研究者陆续发现了一些具有 QSI 活性临床常用药物。

喹诺酮类药物中亚抑菌浓度,即药物浓度低于最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的环丙沙星 (1/4MIC) 在不影响 Pa 生长的前提下,可抑制泳动能力、弹性蛋白酶、鼠李糖脂等毒力因子的产生和生物膜的形成,其机制在于该浓度的环丙沙星显著减少了 QS 系统信号分子的生成^[54]。

β -内酰胺类药物中亚抑菌浓度头孢他啶可抑制 Pa 生物膜的形成和毒力因子的释放,且随浓度增大 (1/16~1/2MIC) 抑制作用增强^[63]; 1/2MIC 浓度的哌拉西林 / 三唑巴坦抑制 Pa 的毒力因子、生物膜的形成和氧化应激反应的敏感性^[52]。

氨基糖类药物中的阿米卡星随亚抑菌浓度的增大 (1/128~1/2MIC, 除外 1/16 和 1/32MIC) 抑制生物膜作用逐渐增强^[55]; 庆大霉素 1/4MIC 浓度对 QS、毒力因子和生物膜的抑制作用强于 1/16MIC 浓度^[64]。

莫匹罗星是目前唯一的氨酰-tRNA 合成酶 (AaRS) 的抑制剂,是常用的外用抗菌药物,其 1/4MIC 浓度可抑制生物膜的形成及鞭毛的运动^[53]。

综上所述,各类抗 Pa 的药物包括 β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类和喹诺酮类药物均有研究证实具有不同程度的 QSI 活性。且几乎所有的研究都指出在亚抑菌浓度范围内,抗菌药物在 1/4MIC 浓度时既不会影响细菌的生长还具有相对较好的抑制 QS 系统调控、毒力因子生成以及生物膜形成的能力。还有一些研究对各类药物的 QSI 活性做了比较,

发现相同的亚抑菌浓度下,头孢他啶抑制作用强于环丙沙星^[51]; 阿奇霉素强于庆大霉素^[64]。

亚抑菌浓度抗菌药物的 QSI 活性这一实验室发现进一步指导临床在抗 Pa 感染治疗过程中,可通过选择抗生素后效应较长的药物 (如碳青霉烯类、氨基糖苷类或氟喹诺酮类等) 或通过延长输注时间、每日多次给药 (β -内酰胺类) 的给药方式,使得在杀菌作用结束以后,未杀死的细菌仍然能较长时间地暴露在亚抑菌浓度的抗生素环境中,大大降低其致病性和耐药性,最终改善临床抗感染结果。

对于抗 Pa 感染治疗的抗生素,其 QSI 活性的研究近些年日益增加,实验技术日益成熟,但绝大多数实验都是建立在 18~24h 的亚抑菌浓度抗生素暴露的基础上进行的,研究者只限于在此实验技术上去探索新的具有 QSI 活性的抗生素,而亚抑菌浓度的长期暴露对于铜绿假单胞菌毒力、生物膜和 QS 影响的研究少之又少,相关研究者未来可以从这个方向出发继续深入探讨。

3.1.2 其他

除治疗 Pa 感染的部分抗生素被发现具有 QSI 活性外,一些研究还发现某些临床常用药也具有这样的活性。阿司匹林作为临床常用的解热镇痛药,被发现在 6mg/mL 浓度时不影响铜绿假单胞菌的生长,可抑制 QS 信号分子的产生,弹性蛋白酶、绿脓菌素等毒力因子的产生,生物膜的形成以及下调相关 QS 基因的表达^[56]。氨溴索作为临床常用的化痰药,被发现具有 QSI 活性,可破坏 Pa 生物膜的结构,高浓度 (3.75g/L) 效果更显著^[57]。云南白药是临床常用的活血化瘀药,有研究发现亚抑菌浓度 (2.5mg/mL) 的云南白药能通过下调 QS 相关基因的转录水平,从而有效地干扰 QS 系统的信号通路,影响 PA 生物膜的形成,抑制蛋白酶 LasA、弹性蛋白酶 LasB 及绿脓菌素的分泌^[58]。驱虫药氯硝柳胺可明显抑制 PA 毒力因子合成及生物被膜形成^[59]。清热解毒的双黄连注射液,1/16MIC 浓度单独或与 1/4MIC 莫西沙星联合作用均可减少 Pa 生物膜的形成^[60]。亚抑菌浓度的吡哆醛 (维生素 B6 的一种形式)^[40] 和维生素 C^[42] 也被发现具有 QSI 活性,可抑制 QS 相关毒力因子的产生。黄藤素作为一种中成药,具有抗菌活性,亦被发现亚抑菌浓度状态下可抑制铜绿假单胞菌外毒素 A、绿脓菌素、弹性蛋白酶、蛋白水解酶等毒力因子的产生^[61]。

越来越多的研究发现很多临床常用药均具有 QSI

活性, 这些可喜的研究成果使得临床合并其他疾病的 Pa 感染患者, 在选择治疗其他疾病的药物时又有了新的依据。这也激励相关研究者去探索更多具有 QSI 活性的临床常用药, 为临床用药提供依据。

3.2 研究中的 QSI 化合物

3.2.1 植物提取物

众多研究发现许多植物提取物均有抑制群体感应系统的能力, 其中相对成熟的是大蒜中提取的大蒜素, 体外实验发现其可抑制 Pa 群体密度感应系统调控的毒力因子表达, 减弱其毒力, 干扰生物膜分化成熟^[35]。且有临床研究表明, 服用大蒜提取物可以显著改善肺囊性纤维化患者的肺功能、体重和症状评分^[36]。这一临床研究表明, 具有 QSI 活性的植物提取物有希望作为药物应用于临床抗感染治疗。因此越来越多的国内外研究者致力于发现存在潜在 QSI 活性的植物提取物。近些年发现胡萝卜素 zeaxanthin^[37]、栝苦楝提取物^[38]、树叶的甲醇提取物^[39]、洋葱的乙酸乙酯提取物^[46]、穿心莲内酯和半枝莲的水提物^[47-48]、姜油酮^[41]、姜黄素^[43]、金丝桃苷^[44]、茯苓提取物^[45]、黄芩苷^[49]等众多植物提取物都具有 QSI 活性, 可抑制 Pa 毒力因子的产生和生物膜的形成。但是这些研究几乎都只停留在体外实验, 植物提取物的成药可能性以及临床活性和安全性还没有进一步证实和研究。

3.2.2 人工合成的 QSI

一些研究发现很多植物中提取的天然化合物因为其 QS 信号分子结构类似, 通过人工改造结构后可发挥抑制群体感应系统的作用。其中研究较多的是呋喃酮 ((5Z)-4-溴-5-(溴亚甲基)-3-丁基-2-(5H)-呋喃酮), 广泛存在于自然界, 其结构与 QS 信号分子类似^[32]。研究发现呋喃酮的人工合成衍生物呋喃酮 C-56 能够影响 Pa 的介导的群体感应系统, 抑制 *lasB-gfp* 指针融合而且能够减少胞外弹性蛋白酶的表达和降低壳多糖酶的活性^[33]; 另外一种衍生物呋喃酮 C-30 能够抑制导致细菌耐药的外排泵和毒力因子基因的表达, 显著增加细菌生物膜对抗生素的敏感性^[34]。一些研究者还可通过计算机辅助设计软件筛选能够与靶蛋白特异性结合, 进而抑制信号分子合成酶和受体的 QSIs^[65]。与植物提取物一样, 这些研究几乎都只停留在体外实验, 其成药可能性以及临床活性和安全性还没有进一步证实和研究。

4 总结与展望

面对全球日益严重的抗生素耐药问题, 寻找新型药物或更有效的治疗方案显得迫在眉睫。QSIs 与传统的抗生素相比, 首先并不妨碍细菌的正常生长和蛋白质的合成, 仅在适当浓度时对靶细菌的 QS 系统产生抑制作用, 降低细菌的毒力, 抑制细菌毒素的产生, 这样可防止其在抑制病原菌的同时杀灭有益菌; 其次 QSIs 不能立即杀死细菌, 因此能够避免因细菌死后产生大量有毒脂多糖而引起败血症^[33]; 而且 QSIs 与常规抗生素联用, 可以增强细菌生物膜对抗生素治疗的敏感性, 进而增强其抗菌疗效, 提高临床存活率^[66]。

但是, 如何让停留在实验室的 QSIs 安全有效地应用于临床以及如何探索出更切实可行的抑制 QS 的抗感染治疗方案将成为研究者们关注的重点。

参考文献

- [1] Castillojuárez I, Maeda T, Mandujannotinoco E A, *et al.* Role of quorum sensing in bacterial infections[J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(7): 575.
- [2] 柯慧慧, 牛永武, 顾頔, 等. 真菌群体感应分子法尼醇及其作用机制 [J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(3): 862-868.
- [3] 梁心琰, 阮海华. 细菌群体感应及其在病原菌防治中的应用 [J]. 生物技术通报, 2015, 31(1): 33-38.
- [4] 杜艳芬. 微生物群体感应系统的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 334-336.
- [5] 徐芳, 李军, 段云飞, 等. 细菌群体感应信号网络及其应用 [J]. 生物学杂志, 2014, (4): 77-81.
- [6] Rasamiravaka T, El J M. Quorum-sensing mechanisms and bacterial response to antibiotics in *P. aeruginosa*[J]. *Curr Microbiol*, 2016, 73(5): 747-753.
- [7] 杨帆, 张乐, 盛哈蕾, 等. 铜绿假单胞菌中群体感应系统的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(1): 16-20.
- [8] Gupta R. Quorum sensing gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Dissertations Theses-Gradworks*, 2012.
- [9] Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Prot Cell*, 2015, 6(1): 26.
- [10] Seed P C, Passador L, Iglewski B H. Activation of the *Pseudomonas aeruginosa lasI* gene by LasR and the *Pseudomonas* autoinducer PAI: An autoinduction regulatory hierarchy[J]. *J Bacteriol*, 1995, 177(3): 654-659.
- [11] Skindersoe M E, Alhede M, Phipps R, *et al.* Effects of antibiotics on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10): 3648-3663.
- [12] Mcknight S L, Iglewski B H, Pesci E C. The *Pseudomonas*

- quinolone signal regulates *rhl* quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Bacteriol*, 2000, 182(10): 2702.
- [13] Lee J, Wu J, Deng Y, *et al*. A cell-cell communication signal integrates quorum sensing and stress response[J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(5): 339.
- [14] Kariminik A, Majid B S, Kheirkhah B. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing modulates immune responses: an updated review article[J]. *Immunol Lett*, 2017, 190: 1.
- [15] Pourmand M R, Sadighian H, Naderi M. Relation between expression of the *las* quorum-sensing system in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and expression of efflux pump and *ampC*[J]. *J Med Bacteriol*, 2013, 2(3, 4): 32-40.
- [16] Tam V H, Chang K T, Abdelraouf K, *et al*. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1160-1164.
- [17] Yang S, Lopez C R, Zechiedrich E L. Quorum sensing and multidrug transporters in *Escherichia coli*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7): 2386-2391.
- [18] Romero D, Traxler M F, López D, *et al*. Antibiotics as signal molecules[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(9): 5492-5505.
- [19] Xu G M. Relationships between the regulatory systems of quorum sensing and multidrug resistance[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7(114).
- [20] 饶敏, 魏维, 盛下放. 铜绿假单胞菌的群体感应系统与其致病及耐药机制 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(6): 337-341.
- [21] Passador L, Cook J M, Gambello M J, *et al*. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes requires cell-to-cell communication[J]. *Science*, 1993, 260(5111): 1127.
- [22] 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.
- [23] Déziel E, Gopalan S, Tampakaki A P, *et al*. The contribution of *MvfR* to *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis and quorum sensing circuitry regulation: Multiple quorum sensing-regulated genes are modulated without affecting *lasRI*, *rhlRI* or the production of N-acyl-L-homoserine lactones[J]. *Mol Microbiol*, 2005, 55(4): 998-1014.
- [24] Dekimpe V, Déziel E. Revisiting the quorum-sensing hierarchy in *Pseudomonas aeruginosa*: the transcriptional regulator *RhIR* regulates *LasR*-specific factors[J]. *Microbiol*, 2009, 155(Pt 3): 712.
- [25] Davies D G, Parsek M R, Pearson J P, *et al*. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm[J]. *Science*, 1998, 280(5361): 295-298.
- [26] Kjelleberg S, Molin S. Is there a role for quorum sensing signals in bacterial biofilms[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2002, 5(3): 254-258.
- [27] Davey M E, Caiazza N C, O'Toole G A. Rhamnolipid surfactant production affects biofilm architecture in PAO1[J]. *J Bacteriol*, 2003, 185(3): 1027-1036.
- [28] 刘琳, 谭小娟, 贾爱群. 细菌群体感应与细菌生物被膜形成之间的关系 [J]. 微生物学报, 2012, 52(3): 271-278.
- [29] Reen F J, Mooij M J, Holcombe L J, *et al*. The *Pseudomonas*, quinolone signal (PQS), and its precursor HHQ, modulate interspecies and interkingdom behaviour[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2011, 77(2): 413-428.
- [30] 郭俏. 铜绿假单胞菌致病因子抑制剂及喹诺酮信号分子介导的调节途径研究 [D]. 西安: 西北大学, 2013.
- [31] Kalia V C, Purohit H J. Quenching the quorum sensing system: Potential antibacterial drug targets[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2011, 37: 121-140.
- [32] 陈垂继, 周颖, 陈中山, 等. 致病菌群体感应系统及其抑制剂的研究进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2017, (4): 286-288.
- [33] Hentzer M, Riedel K, Rasmussen T B, *et al*. Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria by a halogenated furanone compound[J]. *Microbiol*, 2002, 148(1): 87-102.
- [34] Garcíacontreras R, Perézretza B, Jasso Chávez R, *et al*. High variability in quorum quenching and growth inhibition by furanone C-30 in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from cystic fibrosis patients[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(6).
- [35] 林丽华, 余加林, 芦起, 等. 大蒜素对铜绿假单胞菌生物膜群体密度感应系统调控毒力因子表达的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(6): 481-484.
- [36] Smyth A R, Cifelli P M, Ortori C A, *et al*. Garlic as an inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing in cystic fibrosis--a pilot randomized controlled trial[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(4): 356.
- [37] Gökalsın B, Aksoydan B, Erman B, *et al*. Reducing virulence and biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*, by potential quorum sensing inhibitor carotenoid: Zeaxanthin[J]. *Microb Ecol*, 2017, 74(2): 466-473.
- [38] Mohabi S, Kalantarneyestanaki D, Mansouri S. Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* by quercus infectoria gall extracts[J]. *Iran J Microbiol*, 2017, 9(1): 26-32.
- [39] Niu K, Min K, Jung H, *et al*. Leaf extracts of selected gardening trees can attenuate quorum sensing and pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa*, PAO1[J]. *Ind J Microbiol*, 2017: 1-10.
- [40] Heidari A, Noshiranzadeh N, Haghi F, *et al*. Inhibition of quorum sensing related virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by pyridoxal lactohydrazone[J]. *Microb Pathog*, 2017, 112: 103-110.
- [41] Kumar L, Chhibber S, Kumar R, *et al*. Zingerone silences

- quorum sensing and attenuates virulence of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Fitoterapia*, 2015, 102: 84.
- [42] El-Mowafy S A, Shaaban M I, Kh A E G. Sodium ascorbate as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Appl Microbiol*, 2014, 117(5): 1388-99.
- [43] Packiavathy I A, Priya S, Pandian S K, et al. Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin-an anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa*[J]. *Food Chem*, 2014, 148(3): 453-460.
- [44] Sun Y, Sun F, Feng W, et al. Hyperoside inhibits biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1647.
- [45] Singh V K, Mishra A, Jha B. Anti-quorum sensing and anti-biofilm activity of delftia tsuruhatensis extract by attenuating the quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 337.
- [46] Alyousef H M, Ahmed A F, Alshabib N A, et al. Onion peel ethylacetate fraction and its derived constituent quercetin 4'-O- β -D glucopyranoside attenuates quorum sensing regulated virulence and biofilm formation[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1675.
- [47] Ma L, Liu X, Liang H, et al. Effects of 14- α -lipoyl andrographolide on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(12): 6088.
- [48] 肖骏, 沈立新, 赵琳, 等. 半枝莲对铜绿假单胞菌群体感应系统的抑制作用 [J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(12): 885-890.
- [49] Luo J, Dong B, Wang K, et al. Baicalin inhibits biofilm formation, attenuates the quorum sensing-controlled virulence and enhances *Pseudomonas aeruginosa* clearance in a mouse peritoneal implant infection model[J]. *Plos One*, 2017, 12(4): e0176883.
- [50] Bala A, Kumar R, Harjai K. Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by azithromycin and its effectiveness in urinary tract infections[J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(3): 300-306.
- [51] Roudashti S, Zeighami H, Mirshahabi H, et al. Synergistic activity of sub-inhibitory concentrations of curcumin with ceftazidime and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing related genes and virulence traits[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, 33(3): 50.
- [52] Fonseca A P, Extremina C, Fonseca A F, et al. Effect of subinhibitory concentration of piperacillin/tazobactam on *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Med Microbiol*, 2004, 53(9): 903-910.
- [53] Ishikawa J, Horii T. Effects of mupirocin at subinhibitory concentrations on biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Chemother*, 2003, 51(5): 1175-1179.
- [54] Gupta P, Chhibber S, Harjai K. Subinhibitory concentration of ciprofloxacin targets quorum sensing system of *Pseudomonas aeruginosa* causing inhibition of biofilm formation & reduction of virulence[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(5): 643-651.
- [55] 李俊娟, 王强, 孙开宇. 铜绿假单胞菌生物膜与亚抑菌浓度抗菌药物的相关研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5437-5440.
- [56] Elmowafy S A, Kh A E G, Elmessery S M, et al. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Microb Pathog*, 2014, 74(1): 25-32.
- [57] 芦起. 氨溴索对铜绿假单胞菌生物膜群体感应系统的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2012(3): 139-142.
- [58] Zhao Z G, Yan S S, Yu Y M, et al. An aqueous extract of Yunnan Baiyao inhibits the quorum-sensing-related virulence of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Microbiol*, 2013, 51(2): 207-212.
- [59] Imperi F, Massai F, Pillai C R, et al. New life for an old drug: The anthelmintic drug niclosamide inhibits *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(2): 996.
- [60] 王彦, 方颖, 于淑芬, 等. 双黄连注射液与莫西沙星联用对铜绿假单胞菌生物被膜的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(1): 10-11.
- [61] 赵武, 刘伟, 孟菲, 等. 黄藤素对铜绿假单胞菌 QS 毒力因子的影响 [C]. 中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会会员代表大会暨第十三次学术讨论会与中国毒理学会兽医毒理专业委员会第五次学术研讨会, 2015.
- [62] 李聪然. 大环内酯类药物对铜绿假单胞菌密度感知系统 *las* 基因和相关致病因子的影响 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2007.
- [63] 屈琳, 刘凤霞. 亚抑菌浓度头孢他啶对铜绿假单胞菌生物膜的影响 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34(8): 590-593.
- [64] Bahari S, Zeighami H, Mirshahabi H, et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by subinhibitory concentrations of curcumin with gentamicin and azithromycin[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 10: 21-28.
- [65] Annapoorani A, Umamageswaran V, Parameswari R, et al. Computational discovery of putative quorum sensing inhibitors against LasR and RhIR receptor proteins of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Comput Aided Mol Des*,