

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.042

· 专论与综述 ·

革兰氏阴性细菌 LuxR/I 型群体感应抑制剂研究进展 *

孔凡栋 周丽曼 马青云 黄圣卓 赵友兴[△]

(中国热带农业科学院热带生物技术研究所 海南 海口 571101)

摘要:细菌群体感应(Quorum sensing, QS)被视为对抗细菌感染与解决细菌耐药性问题的新靶点。以 AHLs 为信号分子的 LuxR/I 型群体感应系统广泛存在于革兰氏阴性菌包括多种临床致病菌中,因此寻找 LuxR/I 型群体感应抑制剂(Quorum sensing inhibitors, QSIs)是研发抗革兰氏阴性致病菌药物的重要途径。迄今为止,已知的 LuxR/I 型小分子 QSIs 来源包括化学合成、天然产物与已知药物库的化合物,大分子则包括群体感应淬灭酶与群体感应淬灭抗体。本文总结了近年来 LuxR/I 型 QSIs 研究进展,为新型抗菌药物研发提供理论依据。

关键词:细菌群体感应;LuxR/I 型群体感应系统;群体感应抑制剂;研究进展

中图分类号:R378 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)30-5984-05

Research Advances in the LuxR/I Type Quorum Sensing Inhibitors of Gram-Negative Bacteria *

KONG Fan-dong, ZHOU Li-man, MA Qing-yun, HUANG Sheng-zhuo, ZHAO You-xing[△]

(Institute of tropical bioscience and biotechnology, Chinese academy of tropical agricultural sciences, Haikou, Hainan, 571101, China)

ABSTRACT: Research of quorum sensing (QS) is supposed to be a new way to solve bacterial infection and antibiotic resistance problem. The LuxR/I type quorum sensing system with AHLs as signaling molecules are widely existed in the Gram-negative bacteria including many kinds of clinical pathogens. So it is an important approach for developing Gram-negative pathogenic bacteria drugs to exploit the LuxR/I type quorum sensing inhibitors (QSIs). Of the LuxR/I type QSIs that have been discovered so far, the small molecular QSIs include synthetic compounds, natural products, and the compounds screened from known drugs, while the macro-molecule QSIs include the quorum quenching enzymes and the quorum quenching antibodies. This article reviewed the advance of LuxR/I type QSIs discovered in recent years to provide theoretical basis for developing new antibacterial drugs.

Key words: Quorum sensing; LuxR/I type quorum sensing (QS) system; Quorum sensing inhibitors; Research advances

Chinese Library Classification(CLC): R378 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)30-5984-05

前言

细菌群体感应(Quorum sensing, QS)即当细菌生长数量达到一定密度(quorum)时利用自诱导的信号分子(autoinducer, AI)调控基因表达才能发生的感应现象(sensing)。细菌 QS 可以调控很多细菌生理现象,包括细菌毒力的产生、细菌生物发光、细菌运动、生物被膜的形成等^[1]。细菌耐药性问题是人类面临的一大医学难题。越来越多的细菌表现出严重耐药性,“超级细菌”更是让医学工作者束手无策。因此,寻找新型抗菌药物、建立新型抗菌治疗模式已经成为生物医学领域的紧迫课题。研究表明,通过抑制细菌 QS 系统可有效减弱病原菌的生物致病性,由于这一过程并不将细菌直接杀死,因而不会使细菌产生生存压力、避免细菌对其产生耐药性^[2]。群体感应抑制剂(Quo-

rum sensing inhibitors, QSIs)有望成为控制细菌感染和耐药性产生的有力武器。

自 1994 年 Fuqua 等^[3]提出细菌 QS 现象以来,国际上已有很多实验室开始致力于 QSIs 的筛选和研究,其中以革兰氏阴性细菌 QSIs 的研究最为广泛。酰基高丝氨酸内酯(Acyl-homoserine Lactones, AHLs)介导的革兰氏阴性菌 QS 系统是细菌 QS 系统主要类型之一,最早发现于海洋发光细菌费氏弧菌(*Vibrio fischeri*)^[4]。在自然环境中,由于不同细菌中 LuxR 蛋白具有特殊的 AHL 酰基结合框,每种细菌都能对其自身的信号分子进行识别、监控并作出反应。LuxR/I 型 QS 系统在革兰氏阴性细菌中广泛存在,其中包括很多重要的人类致病菌。例如,铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)中的 LasR/I 系统与 RhlR/I 系统^[5]、假结核耶尔森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)

* 基金项目:农业部公益性行业(农业)科研专项(201303117);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项

(1630052016008, 1630052017002)

作者简介:孔凡栋(1987-),博士,助理研究员,主要研究方向:天然产物化学,电话:0898-66989095, E-mail: kongfandong@itbb.org.cn

△ 通讯作者:赵友兴,博士,研究员,主要研究方向:天然产物化学, E-mail: zhaoyouxing@itbb.org.cn

(收稿日期:2016-12-07 接受日期:2016-12-30)

中的 YtbR/I 系统^[6]、紫色杆菌 (*Chromobacterium violaceum*) 中的 CviR/I 系统^[7]、嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophila*) 中的 AhyR/I 系统^[8]、伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cenocepacia*) 中的 CepR/I 系统^[9]等, 均与费氏弧菌有着相似的作用方式。因此, 发现新型 QSIs 用于对抗革兰氏阴性细菌感染、解决细菌耐药性问题具有重要的现实意义。本文就近年来报道的 AHLs 介导的革兰氏阴性细菌 QS 的 LuxR/I 型 QSIs 研究展开综述, 为新型抗菌药物研发提供理论依据。

1 革兰氏阴性细菌 LuxR/I 型小分子 QSIs

目前发现的 QSIs 作用机理大致分为三种: ① 抑制信号分子的合成; ② 促进信号分子的降解; ③ 干扰信号分子与受体蛋白的结合。前两种作用机制均可使信号分子浓度达不到一定阈值, 无法启动 QS; 第三种作用机制则可使受体蛋白失活从而抑制 QS, 当前报道的大多数 QSIs 主要基于此机制。

1.1 合成来源的 QSIs

天然呋喃酮类化合物经过化学修饰合成的卤代呋喃酮类衍生物溴化呋喃 C30、C56 可显著降低铜绿假单胞菌中受 QS 调控毒力因子的表达^[10]。呋喃酮类化合物也成为了经典的 LuxR/I 型 QSI, C30 还常被用作阳性对照, 然而该类化合物的致癌性阻碍了其临床利用。在溴化呋喃酮的结构基础上合成的二元溴化呋喃酮化合物 BBF-5、BBF-6 及 BBF-7 均检测到铜绿假单胞菌 QS 系统抑制活性, 且它们的毒性均明显低于一元溴化呋喃酮类化合物 BF8^[11]。合成的 AHLs 类似物也是筛选 QSIs 的重要方向, 该类似物通过拮抗信号分子结合受体蛋白, 从而抑制 QS 过程, 如合成的 C2^[12]与在铜绿假单胞菌 rhl 系统信号分子 C4-HSL 的基础上合成的化合物 C11^[13] 都能够有效抑制 QS 调控的毒力基因表达, C2 还可有效抑制细菌的泳动 (Swarming motility), C11 则可抑制生物被膜的形成。2015 年美国化学学会杂志报道了在 AHLs 类似物的基础上, 通过对铜绿假单胞菌 LasR 受体蛋白进行配基设计修饰, 发现了多个 LasR 蛋白抑制剂, 其中 12 号 (N-(3-hydroxyphenyl)-3-oxododecanamide)、13 号 (N-(3-methoxyphenyl)-3-oxododecanamide) 还可以有效抑制铜绿假单胞菌中弹性蛋白酶的表达^[14]。另外, 合成的 S7 等 AHLs 类似物可以通过激活 LasR 受体蛋白的负调控蛋白 QscR 并同时抑制 LuxR 型蛋白的方式, 抑制铜绿假单胞菌 QS 调控基因的表达^[15]。近年来, 合成的吡咯生物碱类化合物 (R)-norbgugaine^[16]、噻吩酮类化合物 mBTL^[17]、噻唑烷二酮类化合物 TZD-C8^[18] 均被报道有较好的抗铜绿假单胞菌 QS 活性。其中, (R)-norbgugaine 能够抑制铜绿假单胞菌多种毒力因子如绿脓菌素、鼠李糖脂的产生, 对其泳动及生物被膜的产生抑制作用也十分明显。mBTL 对绿脓菌素的抑制活性较高, IC₅₀ 为 8 (± 2) μM, 还可以有效抑制其生物被膜的形成。TZD-C8 抑制机制则是通过亲和 LasI 合成蛋白从而抑制信号分子的合成, TZD-C8 也是少数已知的可以通过抑制 LasI 蛋白的 QSI。

1.2 天然产物来源的 QSIs

植物是天然产物的重要来源, 传统中草药为 QSIs 的开发提供了丰富天然产物资源。利用计算机辅助模拟药物设计 (Computer aided drug design) 方法, 通过计算机模拟受体蛋白

与信号分子的相互作用对中药化合物进行筛选, 先后发现了多个对铜绿假单胞菌生物被膜具有抑制作用的化合物^[19, 20], 其中黄芩素与大黄素在较低浓度 20 μM 下均可有效抑制生物被膜的形成。近年发现的有抗革兰氏阴性菌 LuxR/I 型 QS 活性的天然产物还有儿茶素^[21]、Malabaricone C^[22]、原白头翁素^[23]、丁香酚^[24]、咖啡因^[25]、香芹酚^[26]、香豆素^[27]、咖啡酸异戊二烯酯^[28]和槲皮素^[29]等。食物中的天然产物因其安全性被研究者们视为开发无毒 QSIs 的宝库, 受到学术界的关注。大蒜提取物阿焦烯具有铜绿假单胞菌 QS 抑制活性并可以抑制鼠李糖脂等毒力因子的产生, 小鼠肺部感染实验也证实阿焦烯可以明显降低感染小鼠的死亡率^[30]。调味品辣根的提取物 3- 甲磺酰基丙基异硫代氰酸酯也有抗铜绿假单胞菌 QS 系统活, 实时荧光定量 PCR 与基因芯片实验表明其可以抑制铜绿假单胞菌 QS 相关基因的表达^[31]。计算机模拟数据表明, 鲜姜提取物 6- 姜醇可以抑制铜绿假单胞菌 LasR 蛋白活性, 而实验证实 6- 姜醇确实可以抑制生物被膜的形成与毒力基因的表达^[32]。2015 年从牛初乳中提取的多聚己糖 CHS 可以抑制紫色杆菌中紫色菌素的产量, 其抗 QS 机制可能是通过降解 AHLs 类信号分子实现的^[33]。此外, 覆盆子、蓝莓和葡萄等食物粗体物也发现有抗 LuxR/I 型 QS 活性^[34]。

细菌、真菌及放线菌的次生代谢产物也是挖掘 QSIs 的重要来源。事实上, 微生物在竞争激烈的环境中长期进化, 为保证自身生存, 极有可能会产生 QSIs 抑制细菌的 QS 系统。使用基因芯片技术发现两种产自青霉菌的次级代谢产物青霉酸和棒曲霉素能够显著抑制铜绿假单胞菌中受 QS 调控基因的表达, 棒曲霉素还可以提高铜绿假单胞菌生物被膜对妥布霉素的敏感性^[35]。分离自伊拉克的海洋链霉菌 sdLi 产生的次生代谢产物粗提物在亚抑菌浓度下可以有效地抑制尿路病原体奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*) UCB4 生物被膜的形成, 并可以抑制该菌株毒力活性如溶血素活性、脲酶活性、酸碱度等^[36]。

1.3 化合物库筛选的 QSIs

Rasmussen 等^[37] 在筛选化合物库时发现了多个能够阻断 LuxR/I 型 QS 系统的化合物, 其中 4-NPO 最为有效。基因芯片分析 4-NPO 发现受 RhIR 单独调控或者被 RhIR 和 LasR 共同调控的基因的表达量明显降低。Bradley 等^[38]使用构建的报告菌株作为生物传感器对来自圣地亚哥 ChemBridge 公司的 16000 个化合物进行高通量筛选, 发现了 9 个可以抑制铜绿假单胞菌 LasR 蛋白的化合物 X2-X10, 其抑制机制同样为与信号分子拮抗性地结合 LasR 蛋白。Dobretsov 等^[39]利用紫色杆菌 QS 报告菌株和大肠杆菌异源表达的 Lux QS 系统菌株, 从海洋生物化合物库中筛选得到 7 种具有抗革兰氏阴性菌 LuxR/I 型群体 QS 活性的化合物 (分别为 Tenuazonic acid, Demethoxy eneccalin, Midpacamide, (10Z)-Hymenialdisin, Microcolins A and B, Kojic acid)。开发药物的新型适用症是研究药物的热点课题, 在已知药物库中寻找到的 QSIs 因其毒副作用较低且被人们熟知的特点, 可以针对新的适用症迅速应用于临床, 是开发新型抗菌药物的捷径。FDA 批准的药物库中的氯硝柳胺 (俗称“灭绦灵”) 具有抗铜绿假单胞菌 QS 系统活性, 可以抑制绿脓菌素、鼠李糖脂等多种毒力因子的表达^[40]。常用药阿司匹林及维生素 C 可以在亚抑菌浓度下抑制铜绿假单胞菌中多个 QS

相关基因如 *lasI*、*lasR*、*rhlI*、*rhlR* 的表达^[41,42]。

2 革兰氏阴性细菌 LuxR/I 型大分子 QSIs

2.1 LuxR/I 型群体感应淬灭酶类

群体感应淬灭酶(Quorum quenching enzymes, QQ 酶)相对于化学药物来说是一种毒副作用更小、更安全的 QSIs。由于 LuxR/I 型 QS 系统在不同种属的微生物之间存在一定的差别,因此 QQ 酶在开发广谱的 QSIs 方面有光明前景。目前发现的 LuxR/I 型 QS 系统的 QQ 酶大致有存在于细菌中的 AHL 内酯酶(AHL-lactonase)与 AHL 酰基转移酶(AHL-acylase),来源于红平红球菌的氧化还原酶(Oxidoreductase)以及哺乳动物中的对氧磷酶(Paraoxonases, PONs)。AHL 内酯酶因可以水解保守的高丝氨酸内酯环而具有广谱性^[43]。几乎所有的 AHL 内酯酶都属于金属 β 内酰胺酶,如 AiiA、AttM 等。它们拥有高度保守的 Zn^{2+} 结合域 HXHXDH-6aa-H 结构,对于 AHL 内酯酶活性是必需的,活性中心的两个 Zn^{2+} ,一个起活性催化作用,另一个则发挥稳定蛋白质的作用。AHL 酰基转移酶属于 N 末端亲核水解酶超家族,如 AiiC、AiiD、AhlM 等,虽然不同菌属产生的酰基转移酶同源性较高,但这些酶能作用的底物信号分子则有所不同。将一种 AHL 酰基转移酶固定在纳米级微孔滤膜上,这种固定化 QQ 酶的滤膜可以有效抑制水中生物被膜及胞外聚合物(EPS)的产生^[44]。将酰基转移酶 PvdQ 的两个氨基酸突变并重组得到的突变酶 PvdQL α 146W, F β 24Y 能显著减少伯克霍尔德氏菌中信号分子 C8-HSL 的产生并抑制 QS 调控表型的表达^[45]。

真核宿主在对抗细菌的同时可产生降解 AHLs 的酶 PONs 以对抗细菌侵略,因此 PONs 的研究对于揭示宿主与病原菌的相互作用有重要意义。PONs 存在于多数哺乳动物的血清中,属于 Ca^{2+} 依赖酶家族,作用方式与 AHL 内酯酶相似,包括 PON1、PON2 与 PON3 三种类型。三种酶对铜绿假单胞菌信号分子 3-oxo-C12-HSL 的降解活性顺序为 PON2>> PON1 > PON3^[46]。PON1 可以有效抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成,而临床感染铜绿假单胞菌的病人体内 PON1 活性明显低于正常人^[47]。PON2 除可使信号分子失活外,其抗铜绿假单胞菌毒力因子的作用还通过其抗氧化及抗炎作用实现^[48]。

2.2 LuxR/I 型群体感应淬灭抗体

细菌的信号分子 AHLs 不仅是细菌之间交流的媒介,还可以引起哺乳动物细胞的免疫反应。Janda 团队^[49-51]多次阐述了使用免疫药物干扰细菌 QS 从而达到治疗效果的可能性,群体感应淬灭抗体(Quorum quenching antibodies, QQ 抗体)应运而生。该团队曾利用 3-oxo-C12-HSL 类似物制备出单克隆抗体 RS2-1G9, RS2-1G9 不仅表现出对 3-oxo-C12-HSL 的亲 and 性,还能明显降低铜绿假单胞菌对感染小鼠的毒性反应^[50]。该团队制备的另一个单克隆抗体 XYD-11G2 对 3-oxo-C12-HSL 有水解作用,使用动力学分析方法可以检测到 XYD-11G2 的催化活性^[51]。

3 展望

安全有效是新药的基本属性,寻找安全有效的 QSIs 是新型抗菌药物研发的关键。虽然国际上对于革兰氏阴性细菌

LuxR/I 型 QS 系统抑制剂的研究方兴未艾,但是目前发现的该类型 QSIs 由于毒性大或活性低等各方面的原因,并没有进入临床研究。理想的 QSIs 应该是化学稳定、不被宿主支配的,能对病原菌 QS 系统表现出高度专一性与抑制活性,并且对宿主没有毒副作用。从安全性角度考虑,在食用性的动植物与大型真菌中寻找 QSIs 是一种避免毒性的有效方式,为开发低毒 QSIs 提供了一个新的思路。对于一些毒性大、抗 QS 活性高的化合物,可以通过化学结构改造的方式降低其对宿主的毒副作用,应加强现有毒性大、抗 QS 活性高的化合物的化学结构改造以期开发新型 QSIs。在大分子的 QSIs 研究方面,对 QQ 酶进行改造以提高其活性及广谱性是一种新途径,此外,利用固定化酶技术将 LuxR/I 型 QQ 酶进行固定化研究,在污染治理和医药研发等方面也有诱人的应用前景。QQ 抗体是近年新兴的 QSIs,开发 QQ 抗体有望成为预防细菌感染并应对耐药性产生的新策略,使用 LuxR/I 型 QQ 抗体开发 QQ 疫苗,可以预防铜绿假单胞菌等细菌感染后对人体产生的各种危害,QQ 疫苗与传统抗感染疫苗合用,则可以预防细菌耐药性的产生。

目前发现的 QSIs 数量十分有限,具有抗菌药物开发价值的苗头分子仍有待研究,自然界更多的 QSIs 尤其是天然产物来源的 QSIs 值得深入挖掘。随着革兰氏阴性细菌 LuxR/I 型 QS 系统机制的不断研究与完善,相信会有更多安全高效的 QSIs 被发现, LuxR/I 型 QSIs 还可能会应用于临床研究,开发新型抗菌药物对抗细菌感染指日可待。

参考文献(References)

- [1] Li YH, Tian XL. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms[J]. Sensors (Basel), 2012, 12(3): 2519-2538
- [2] LaSarre B, Federle MJ. Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2013, 77(1): 73-111
- [3] Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: The LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators[J]. J Bacteriol, 1994, 176(2): 269-275
- [4] Asad S, Opal SM. Bench-to-bedside review: Quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection [J]. Crit Care, 2008, 12(6): 236
- [5] Chatterjee M, Anju CP, Biswas L, et al. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa and alternative therapeutic options [J]. Int J Med Microbiol, 2016, 306(1): 48-58
- [6] Joshua GWP, Atkinson S, Goldstone RJ, et al. Genome-Wide Evaluation of the Interplay between Caenorhabditis elegans and Yersinia pseudotuberculosis during in vivo biofilm formation [J]. Infect Immun, 2015, 83(1): 17-27
- [7] Oca-Mejía MM, Castillo-Juárez I, Martí nez-Vázquez M, et al. Influence of quorum sensing in multiple phenotypes of the bacterial pathogen Chromobacterium violaceum [J]. Pathog Dis, 2015, 73(2): 1-4
- [8] Jahid IK, Mizan MFR, Ha AJ, et al. Effect of salinity and incubation time of planktonic cells on biofilm formation, motility, exoprotease production, and quorum sensing of Aeromonas hydrophila [J]. Food Microbiol, 2015, 49: 142-151
- [9] Subramoni S, Sokol PA. Quorum sensing systems influence Burkholderia cenocepacia virulence [J]. Future Microbiol, 2012, 7

- (12): 1373-1387
- [10] Wu H, Song Z, Hentzer M, et al. Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(6): 1054-1061
 - [11] 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
 - [12] Yang YX, Xu ZH, Zhang YQ, et al. A new quorum-sensing inhibitor attenuates virulence and decreases antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J Microbiol, 2012, 50(6): 987-993
 - [13] Furiga A, Lajoie B, El Hage S, et al. Impairment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm resistance to antibiotics by combining the drugs with a new quorum-sensing inhibitor [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(3): 1676-1686
 - [14] Moore JD, Rossi FM, Welsh MA, et al. A comparative analysis of synthetic quorum sensing modulators in *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into mechanism, active efflux susceptibility, phenotypic response, and next-generation ligand design [J]. J Am Chem Soc, 2015, 137(46): 14626-14639
 - [15] Margrith EM, Patrick MS, Nicole JH, et al. Potent and selective synthetic modulators of a quorum sensing repressor in *Pseudomonas aeruginosa* identified from second-generation libraries of N-acylated L-homoserine lactones[J]. Chembiochem, 2011, 12(6): 942-949
 - [16] Majik MS, Naik D, Bhat C, et al. Synthesis of (R)-norbugaine and its potential as quorum sensing inhibitor against *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(8): 2353-2356
 - [17] O'Loughlin CT, Miller LC, Siryaporn A, et al. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(44): 17981-17986
 - [18] Lidor O, Al-Quntar A, Pesci EC, et al. Mechanistic analysis of a synthetic inhibitor of the *Pseudomonas aeruginosa* LasI quorum-sensing signal synthase[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16569
 - [19] Zeng Z, Qian L, Cao L, et al. Virtual screening for novel quorum sensing inhibitors to eradicate biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2008, 79(1): 119-126
 - [20] Ding X, Yin B, Qian L, et al. Screening for novel quorum-sensing inhibitors to interfere with the formation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(12): 1827-1834
 - [21] Vandeputte OM, Kiendrebego M, Rajaonson S, et al. Identification of catechin as one of the flavonoids from *Combretum albiflorum* bark extract that reduces the production of quorum-sensing-controlled virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(1): 243-253
 - [22] Chong YM, Yin WF, Ho CY, et al. Malabaricone C from *Myristica cinnamomea* exhibits anti-quorum sensing activity [J]. J Nat Prod, 2011, 74(10): 2261-2264
 - [23] Bobadilla Fazzini RA, Skindersoe ME, Bielecki P, et al. Protoanemonin: a natural quorum sensing inhibitor that selectively activates iron starvation response[J]. Environ Microbiol, 2013, 15(1): 111-120
 - [24] Zhou LM, Zheng HD, Tang YD, et al. Eugenol inhibits quorum sensing at sub-inhibitory concentrations[J]. Biotechnol Lett, 2013, 35 (4): 631-637
 - [25] Norizan SN, Yin WF, Chan KG. Caffeine as a potential quorum sensing inhibitor[J]. Sensors (Basel), 2013, 13(4): 5117-5129
 - [26] Burt SA, Ojo-Fakunle VTA, Woertman J, et al. The natural antimicrobial carvacrol inhibits quorum sensing in *Chromobacterium violaceum* and reduces bacterial biofilm formation at sub-lethal concentrations[J]. Plos One, 2014, 9(4): e93414
 - [27] Guti  rrez-Barranquero JA, Reen FJ, McCarthy RR, et al. Deciphering the role of coumarin as a novel quorum sensing inhibitor suppressing virulence phenotypes in bacterial pathogens [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2015, 99(7): 3303-3316
 - [28] Gemiarto AT, Ninyio NN, Lee SW, et al. Isoprenyl caffeate, a major compound in manuka propolis, is a quorum-sensing inhibitor in *Chromobacterium violaceum* [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2015, 108(2): 491-504
 - [29] Ouyang J, Sun F, Feng W, et al. Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J Appl Microbiol, 2016
 - [30] Jakobsen TH, van Gennip M, Phipps RK, et al. Ajoene, Asulfur-rich molecule from garlic, inhibits genes controlled by quorum sensing[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2314-2325
 - [31] Jakobsen TH, Bragason SK, Phipps RK, et al. Food as a source for QS inhibitors: iberin from horseradish revealed as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(7): 2410-2421
 - [32] Kim HS, Lee SH, Byun Y. 6-Gingerol reduces *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence via quorum sensing inhibition[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8656
 - [33] 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
 - [34] Vatter DA, Mihalik K, Crixell SH, et al. Dietary phytochemicals as quorum[J]. Fitoterapia, 2007, 78(4): 302-310
 - [35] Rasmussen TB, Skindersoe ME, Bj  rnsholt T, et al. Identity and effects of quorum-sensing inhibitors produced by *Penicillium* species [J]. Microbiology, 2005, 151(5): 1325-1340
 - [36] Younis KM, Usup G, Ahmad A. Secondary metabolites produced by marine streptomyces as antibiofilm and quorum-sensing inhibitor of uropathogen *Proteus mirabilis*[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2016, 23 (5): 4756-4767
 - [37] Rasmussen TB, Bj  rnsholt T, Skindersoe ME, et al. Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector[J]. J Bacteriol, 2005, 187(5): 1799-1814
 - [38] Bradley RB, Grant DG, Helen EB, et al. Identification of Synthetic Inducers and Inhibitors of the Quorum-Sensing Regulator LasR in *Pseudomonas aeruginosa* by High-Throughput Screening [J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(24): 8255-8258
 - [39] Dobretsov S, Teplitski M, Bayer M, et al. Inhibition of marine biofouling by bacterial quorum sensing inhibitors [J]. Biofouling, 2011, 27(8): 893-905
 - [40] Imperi F, Massai F, Ramachandran Pillai C, et al. New life for an old drug: the anthelmintic drug niclosamide inhibits *Pseudomonas*

- aeruginosa quorum sensing [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(2): 996-1005
- [41] El-Mowafy SA, Shaaban MI, Abd El Galil KH, et al. Sodium ascorbate as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Appl Microbiol, 2014, 117(5): 1388-1399
- [42] El-Mowafy SA, Abd El Galil KH, El-Messery SM, et al. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Microb Pathog, 2014, 74: 25-32
- [43] Manolescu BN. Paraoxonases as protective agents against N-acyl homoserine lactone- producing pathogenic microorganisms [J]. Maedica (Buchar), 2013, 8(1): 49-52
- [44] Kim JH, Choi DC, Yeon KM, et al. Enzyme-immobilized nanofiltration membrane to mitigate biofouling based on quorum quenching[J]. Environ Sci Technol, 2011, 45(4): 1601-1607
- [45] Koch G, Nadal-Jimenez P, Reis CR, et al. Reducing virulence of the human pathogen *Burkholderia* by altering the substrate specificity of the quorum-quenching acylase PvdQ [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(4): 1568-1573
- [46] Manolescu BN. Paraoxonases as protective agents against N-acyl homoserine lactone-producing pathogenic microorganisms [J]. Maedica (Buchar), 2013, 8(1): 49-52
- [47] Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis[J]. Clin Exp Med, 2010, 10 (1): 21-25
- [48] Schweikert EM, Amort J, Wilgenbus P, et al. Paraoxonases-2 and -3 are important defense enzymes against *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors due to their anti-oxidative and anti-inflammatory properties[J]. J Lipids, 2012, 2012: 352857
- [49] Kaufmann GF, Sartorio R, Lee SH, et al. Antibody interference with N-acyl homoserine lactone-mediated bacterial quorum sensing [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(9): 2802-2803
- [50] Kaufmann GF, Park J, Mee JM, et al. The quorum quenching antibody RS2-1G9 protects macrophages from the cytotoxic effects of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signalling molecule N-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone [J]. Mol Immunol, 2008, 45 (9): 2710-2714
- [51] De Lamo Marin S, Xu Y, Meijler MM, et al. Antibody catalyzed hydrolysis of a quorum sensing signal found in Gram-negative bacteria[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(6): 1549-1552

(上接第 5983 页)

- Zhao Yan-ling, Zhang Mei-yun, Guo Chun-cheng, et al. Analysis of water quality and spatial characteristics of a well in Beijing [J]. Journal of Hygiene Research, 2015, (03): 479-481
- [15] 陈海平,宫建,陈建峰,等.北京市海淀区农村自备井生活饮用水毒理学指标合格情况调查[J]. 中国公共卫生, 2016, (07): 944-947
- Chen Hai-ping, Gong Jian, Chen Jian-feng, et al. Qualification rate of toxicological indicators for drinking water from rural self-drilled wells in Haidian district of Beijing [J]. Chinese Journal of Public Health, 2016, (07): 944-947
- [16] 毕二平,高扬,刘长礼.人类活动影响下石家庄市地下水环境质量现状及趋势研究[J].水文地质工程地质, 2000, 27(4): 40-43
- Bi Er-ping, Gao Yang, Liu Chang-li. Study on the current situation and trend of groundwater environmental quality in Shijiazhuang under the influence of human activities [J]. Hydrogeology & Engineering Geology, 2000, 27(4): 40-43
- [17] 金银龙,鄂学礼,张岚.生活饮用水卫生标准释义[M].中国标准出版社, 2007, 59
- Jin Yin-long, E Xue-li, Zhang Lan. Domestic and drinking water hygiene standard definition[M]. Standards Press of China, 2007, 59
- [18] 北京市水务局便民信息, 城市雨情.[OL]. <http://www.bjwater.gov.cn/pub/bjwater/bmfw>
- Beijing Water Bureau convenience information, City rainfall. [OL]. <http://www.bjwater.gov.cn/pub/bjwater/bmfw>
- [19] 韩世丽,赵伟良,陈日暖,等.江门市新会区水源水总硬度的影响因素[J].职业与健康, 2014, 30(3): 391-392, 395
- Han Shi-li, Zhao Wei-liang, Chen Ri-nuan, et al. Influencing factors of total hardness of water source in Xinhui District of Jiangmen [J]. Occupation and Health, 2014, 30(3): 391-392, 395
- [20] 付慧英,聂晶,李勇.北京市门头沟区农村自备井水质总硬度分布特征[J].职业与健康, 2014, 30(17): 2452-2456
- Fu Hui-ying, Nie Jing, Li Yong. Distribution characteristics of total hardness of water supply in rural well in Mentougou District of Beijing[J]. Occupation and Health, 2014, 30(17): 2452-2456
- [21] 石宝友,鲁智礼,徐硕,等.丹江口水源对北方某市管网铁释放影响的研究[J].中国给水排水, 2013, 29(11): 33-39
- Shi Bao-You, Lu Zhi-li, Xu Shuo, et al. Study on the effect of Danjiangkou water source on the iron release from the pipe network in a northern city[J]. ChinaWater&Wastewater, 2013, 29(11): 33-39