

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20220418002

万春云, 汪庆, 李思敏, 等. 群体感应对细菌生物膜及细菌耐药性影响的研究进展[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(1): 149-159

Wan C Y, Wang Q, Li S M, et al. Research progress on influence of quorum sensing on bacterial biofilm and bacterial drug resistance [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2023, 18(1): 149-159 (in Chinese)

群体感应对细菌生物膜及细菌耐药性影响的研究进展

万春云, 汪庆*, 李思敏, 孙岩, 张晓婷, 陈信任, 李双双, 魏贺红

河北工程大学能源与环境工程学院, 河北省大气污染成因与影响重点实验室, 邯郸 056038

收稿日期: 2022-04-18 录用日期: 2022-06-18

摘要: 群体感应作为微生物间的特殊通信感应系统, 通过合成、分泌信号分子控制着整个细菌群体行为。群体感应直接参与细菌生物膜的形成过程, 进而影响着细菌耐药性的传播扩散。本文综述了群体感应对生物被膜形成和细菌耐药性的传播扩散的影响, 以及群体感应抑制剂在生物被膜形成和抗生素耐药性的传播扩散过程中的作用, 并结合国内外研究现状, 对细菌耐药性未来研究重点进行了展望。

关键词: 群体感应; 生物膜; 细菌耐药性; 群体感应抑制剂

文章编号: 1673-5897(2023)1-149-11 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress on Influence of Quorum Sensing on Bacterial Biofilm and Bacterial Drug Resistance

Wan Chunyun, Wang Qing*, Li Simin, Sun Yan, Zhang Xiaoting, Chen Xinren, Li Shuangshuang, Wei Hehong

College of Energy and Environmental Engineering, Hebei Key Laboratory of Air Pollution Cause and Impact, Hebei University of Engineering, Handan 056038, China

Received 18 April 2022 accepted 18 June 2022

Abstract: Quorum sensing, as a unique communication sensing system among microorganisms, regulates the entire bacterial colony behavior by synthesizing and secreting signal molecules. Quorum sensing directly participates in the formation of bacterial biofilm, and thus affects the spread of bacterial drug resistance. This paper reviews the effects of quorum sensing on biofilm formation and the spread of bacterial drug resistance, as well as the role of quorum sensing inhibitors in biofilm formation and the spread of antibiotic resistance. Combined with the research status quo at home and abroad, the future research focus on bacterial drug resistance is prospected.

Keywords: quorum sensing; biofilm; bacterial drug resistance; quorum sensing inhibitor

微生物的个体与群体之间密切相关, 在生存与繁殖进程中进化出了其特有的生活方式, 以适应周

围的环境^[1]。群体感应是微生物一种依赖于细胞密度的通信感应系统, 它是指小分子自诱导物或群体

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(42077393, 52070065); 国家重点研发项目计划课题(2021YFC1910601); 河北省研究生创新资助项目(CXZZSS2022031); 河北省自然科学基金青年基金资助项目(D2021402035)

第一作者: 万春云(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为环境微生物, E-mail: chunyun_wan@163.com

* 通信作者(Corresponding author), E-mail: wangqing@hebeu.edu.cn

感应分子的外来信号分子在细胞之间扩散以感知种群密度,并通过响应种群密度的存在及其与转录因子的相互作用来调节一系列靶基因的表达。细菌生物膜是指黏附在细菌表面上,分泌多种蛋白质和多糖基质,将自身包裹在其中,并形成大量高度系统化和有组织的膜聚合物。由于生物膜通常含有高浓度的细胞,群体感应细胞密度依赖的基因表达调控是生物膜生理形成的重要组成部分。据美国国家卫生研究院统计,大约80%的微生物感染与群体感应介导的生物膜有关^[2-3]。与自由的单细菌相比,生长在生物膜中的细菌对抗生素、环境选择压力和宿主免疫系统更具抵抗力^[1]。

水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)导致抗生素抗性基因在不同的微生物之间转移和表达,促进耐药基因的交流和传递,造成耐药基因的扩散污染^[4]。其中最值得关注的是细菌携带的可移动遗传元件的接合转移^[5],生物膜中相对稳定的环境和细菌的紧密接触促进了细菌接合转移的发生,它是基因水平转移最重要的模式^[6]。群体感应系统通过感知细菌密度来调节与其生长、代谢等行为相关基因的表达,操控整个细菌群体统一行动,来保证细菌代谢物的正常分泌和生物膜微环境的稳定,为生物膜形成和细菌的正常生长繁殖提供保障^[7]。群体感应对生物膜及抗性基因的调控有重要意义。本文综述了群体感应对细菌生物被膜和细菌耐药性的影响,探讨了群体感应抑制剂在生物膜的形成和细菌耐药性产生过程中的影响,为细菌耐药性的研究提供一定理论依据,对控制细菌出现多药耐药性具有现实意义。

1 生物被膜的耐药机制 (Mechanism of drug resistance of biofilm bacteria)

生物膜是附着在基质表面的微生物群落,许多未确诊的人类慢性疾病很可能是生物膜引起的。结肠炎、中耳炎、尿道炎和结膜炎等相当数量的人类疾病与细菌生物膜有关系。生物膜引起人类疾病主要有两方面的原因,一是细菌生物膜能够高度抵抗免疫杀伤和清除,以及抗生素的治疗。因为生物膜有一定的物理或化学作用,使内部细菌不易受到抗生素的影响,从而对抗生素的耐药性增强^[3];二是成熟的生物膜可能会将单个细菌和脱落的生物膜碎片释放到周围环境中,这种脱落细菌或组织碎片可能会引发急性疾病^[8-11]。尽管可以通过强力的抗菌治疗治愈,但是急性疾病仍有复发的可能,还存

在微生物在强力抗生素的选择压力下,进一步突变的可能。

细菌生物膜的形成过程是动态的(图1),其主要分为4个生长阶段:第1阶段为游离态细菌黏附聚集在一起,附着在载体表面;第2阶段为细胞的分裂增殖形成微型菌落,生物膜初步形成,同时分泌出胞外聚合物(extracellular polymeric substances, EPS)黏附于细菌外围,形成聚集态;在第3阶段,生物膜成熟,细菌之间通过生长繁殖形成一个复杂而坚固的结构,将细菌包裹在内,细菌之间通过自体诱导物进行通信;第4阶段是生物膜的分散再定植阶段,在这一阶段生物膜中的胞外聚合物分解,单个细菌脱落进入周围环境中,到达下一个新的位置,继续黏附定植,进入下一个循环周期^[12-13]。

与浮游细菌相比,生长在生物膜内的细菌会表现出一些不同的特性,对抗生素抗性增加就是其中一种。研究表明,一个生物膜群落中可能有多重耐药性机制起作用。对于某些化合物来讲,胞外多糖基质的物理和化学结构会作为一种初始屏障,延缓抗生素的渗透,以赋予生物膜细菌耐药性^[14]。De Beer等^[15]报道了在铜绿假单胞菌与肺炎克雷伯菌混合的生物膜中,通过微电极测量到消毒剂氯的浓度只有溶液中的20%甚至更少,研究证明,氯在生物膜基质中的渗透限制,影响了其杀菌效果。Anderl等^[16]研究发现,氨基青霉素不能穿透肺炎克雷伯菌生物膜,而环丙沙星能快速穿透生物膜,渗透性差异导致生物膜对氨基青霉素耐药,但对环丙沙星不耐药。该研究还发现,氨基西林和环丙沙星可以完全渗透到突变型肺炎克雷伯菌生物膜中,但是生物膜细菌对2种抗生素耐药性增加,这表明有其他耐药机制参与其中。

生物膜中细菌的营养、氧气等限制造成微生物的生长缓慢会导致抗生素抗性增强^[14, 17]。研究发现当细菌细胞培养物缺乏特定营养时,细菌生长会减缓,细菌从指数增长过渡到稳定增长期,这一过程中往往伴随着抗生素耐药性的增加^[14, 18-19]。生物膜中的营养压力导致细菌生长缓慢和异质性群体产生。与上层对抗生素敏感的细胞相比,宿存在生物膜中间的细胞对抗生素具有极强的耐受性,并占据了生物膜的内部核心^[20]。Desai等^[21]研究比较了不同生长期和生长模式下洋葱伯克霍尔德氏菌对抗生素的耐药性特征。发现生物膜中的细胞和浮游培养液中的细胞,耐药性在指数生长期逐渐增强,在稳定期达

到最大抗性,在生物膜中生长细菌的抵抗力是同等浮游生长细菌的大约 15 倍。所以,生长率不是产生耐药性的关键因素,生长期和生长模式对细菌耐药性有根本影响。另外也有其他研究证实了,生长速率较低的成熟生物膜细胞不受抗生素作用影响,这可能与细胞密度有一定关系^[14]。除生长速率外还有一些因素影响细菌的耐药性。

生物膜细胞的异质性、应激反应和胞外 DNA 等因素,也会引起生物膜细菌的耐药性^[14, 17]。成熟生物膜中还会存在异质细菌,这些异质细胞之间会经历生物膜内轻微不同的环境(如氧气、营养的竞争限制等)以不同的速率生长,形成低代谢活性的细胞和高代谢活性的细胞,对抗生素具有不同的抗性。研究发现,生物膜群落特定位置的细胞,对抗生素的反应有很大差异^[22]。有观点认为生物膜内某些细胞生长引发的一般应激反应,引起细胞生理变化,保护细胞免受 pH、温度和抗生素胁迫等环境变化的影响^[14],这种响应主要由 RpoS 蛋白介导。高细胞密度是诱导 RpoS 蛋白表达的一种因素,研究证明绿脓杆菌中 RpoS 蛋白介导的应激反应,使得菌群对氧氟沙星等抗生素具有一定耐受性^[23]。在群体感应

控制下,有些细菌生物膜可以释放胞外 DNA(eDNA)到胞外聚合物基质中,这有助于细胞外基质的形成,促进微生物的聚集。除此之外,eDNA 在生物膜中还发挥着整合和钝化阳离子抗生素,并导致细菌耐药性的作用。研究表明在淋球菌生物膜中通过单一耐药淋球菌之间的基因转移来介导双重耐药的形成。生物膜生长阶段对基因转移的效率有重要影响。早期生物膜表现出较高的基因转移效率,并随着生物膜年龄的增加而下降,并且疏松的生物膜结构有助于双重耐药细菌的传播^[24-25]。

群体感应(quorum sensing, QS)在生物膜发育中也起着至关重要的作用。生物膜中的病原菌利用 QS 机制激活毒力因子并产生抗生素耐药性^[26]。部分细菌生物膜中产生的抗生素降解酶和某些基因产物也是细菌耐药机制。抗生素降解酶通过群体感应作为应激反应获得抗生素耐药性表达,研究表明,细菌产生的 β -内酰胺酶是生物膜对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的关键因素。抗生素通过生物膜的渗透性降低是由于抗生素可能结合到生物膜基质的结构内容物^[27],而不是抗生素在生物膜基质中扩散的减少。

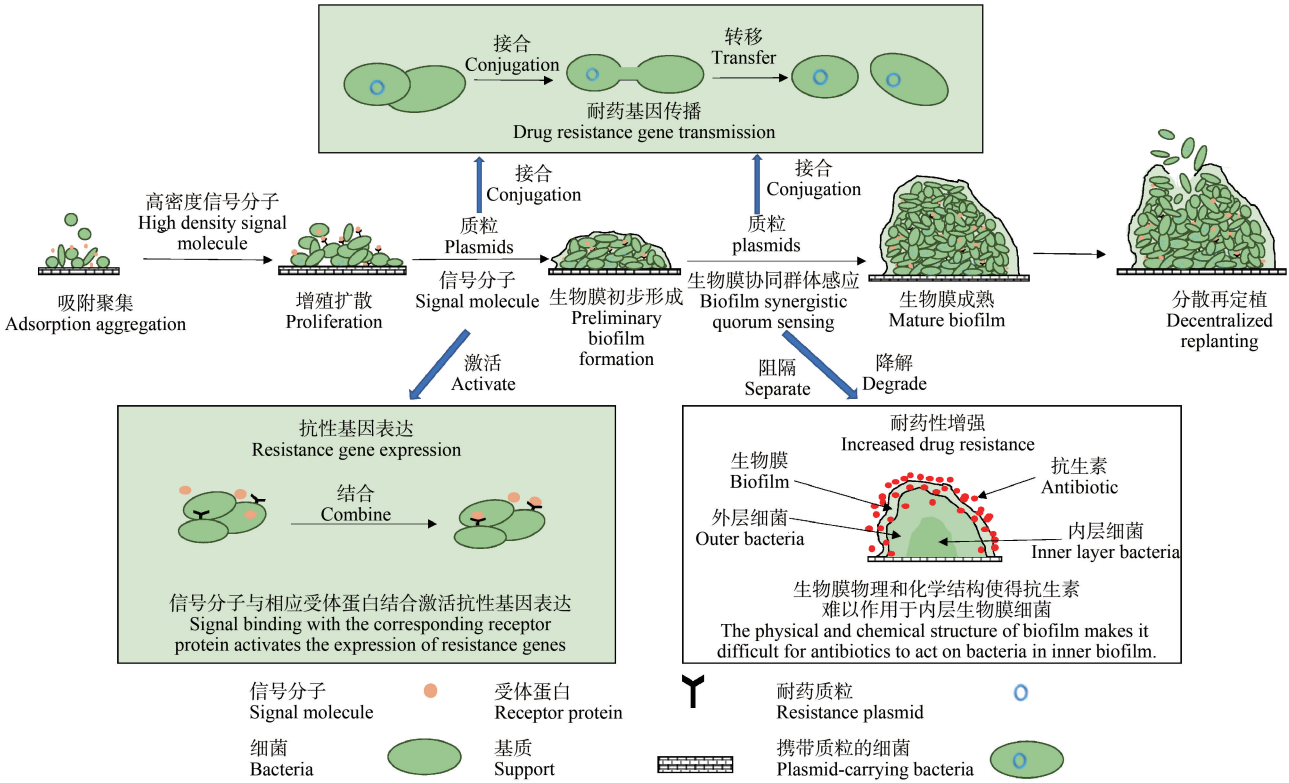


图 1 群体感应调节生物膜与细菌耐药性作用机制

Fig. 1 Mechanism of quorum sensing regulating biofilm and bacterial drug resistance

2 群体感应促进细菌耐药性的发生 (Quorum sensing promotes the occurrence of bacterial drug resistance)

2.1 信号分子

群体感应会影响细菌不同基因的表达,包括生物膜形成、细菌耐药性和毒力因子等^[28-29](图1)。An等^[30]研究发现,在铜绿假单胞菌中存在顺式-2-不饱和脂肪酸信号分子参与物种间的交流,可导致生物膜形成和对各种抗生素耐受性改变。王婷等^[31]在研究信号分子对耐药基因转移的影响中发现,信号分子自体诱导剂-2(autoinducer-2, AI-2)能通过调控接合转移相关基因的表达水平来提高接合频率,促进副溶血性弧菌四环素耐药基因的接合转移。窦懿^[32]在研究中发现,在抗生素的诱导下 N-酰基-高丝氨酸内酯(N-acyl homoserine lactones, AHL)类信号分子活性能够促进耐药基因的表达,还有可能导致鲍曼不动杆菌逐步产生多重耐药作用,使细菌向多重耐药菌株变化。信号分子是细菌交流的工具,当环境中存在相关信号分子时,细菌感知到信号分子会直接导致细菌相互接触的机会增加,将会引起耐药基因的转移频率发生变化^[33]。Hao等^[34]在研究中发现二价铜离子作为天然的信号分子能调控 MarR 蛋白的转录活性,介导细菌耐药性的产生。

2.2 质粒

在群体感应参与的细菌生物膜形成过程中,生物膜中的细菌通过质粒的接合转移实现抗生素耐药基因的转移传播^[3, 35-37]。细菌生物膜中有大量相似的细菌,稳定的生活环境和质粒的积累为细菌获取耐药基因提供了良好的条件^[38]。耐药质粒的转移受生物膜形成能力的影响^[39]。

生物膜内质粒的接合转移(图1)是抗性基因扩散的常见方式^[39]。例如,质粒介导的多黏菌素耐药基因可以在沙门氏菌及大肠杆菌中转移,并且表现出较高频率的质粒融合现象,融合质粒有稳定遗传和较强接合转移的能力^[40]。生物膜中质粒的接合效率是悬浮细胞中的700倍^[41]。Licht等^[42]在研究质粒的接合转移时,发现在悬浮细胞间的接合转移频率远低于生物膜系统中(4倍~50倍),并且在短时间内生物膜系统中质粒的接合转移频率就达到峰值。另外,在已形成生物膜的细菌中引入含有抗性质粒的细菌时,质粒接合转移的频率也很高。Savage等^[43]研究报道了金黄色葡萄球菌生物膜中存在耐药质粒的接合转移,促进了抗生素耐药基因的水

平转移,但在浮游生长的细菌中质粒接合转移发生的频率很低,甚至不发生。Zhu等^[44]也研究证实了,细菌群体感应现象促进了生物膜中耐多药质粒 RP4 在细菌间的接合转移,极大地影响了耐药基因的传播扩散。

2.3 群体感应协同生物膜

细菌耐药性的产生不仅与质粒的接合转移有关,还与其形成的生物膜相关。群体感应协同生物膜共同介导抗生素耐药性的传播,有研究通过阻断生物膜中的群体感应系统,进一步反映了耐药性的变化与群体感应之间的作用关系^[45]。因为生物膜外聚合物的保护(图1),生物膜内细菌生长和呼吸速率的减弱,天然和人工抗生素不能充分破坏感染性生物膜群体^[46-47]。生物膜已经是影响抗生素耐药性的原因之一。当成熟的细菌生物膜附着时,生物膜内细菌表现出很强的抵抗力,使得细胞对抗生素的抗性比在相同生长期的同种浮游细菌高10倍~1000倍^[3]。例如 Luppens等^[48]的研究表明,杀死暴露于苯扎氯铵和次氯酸钠的生物膜细菌所需的浓度,分别比浮游细菌达到这种杀灭水平所需的浓度高50倍和600倍。生物膜会降低抗生素的灭菌效率,最终造成感染难以治愈,这通常是生物膜内多种耐药机制共同作用的结果。

在生物膜内部的细菌更不易受到抗生素的影响,EPS可以作为吸附剂或反应物,使可与生物膜作用的抗生素量变少;另外,生物膜结构可以通过隔离菌群与外界环境的接触,从物理上减少抗生素的渗透^[49-50]。Billings等^[51]研究发现,在铜绿假单胞菌产生的胞外多糖能通过静电作用,将生物膜中的抗生素进行物理阻隔,使得铜绿假单胞菌对环丙沙星等药物具有抗性。生物膜细胞在生理上不同于浮游细菌,可表达特定的保护因子,如应激反应调节因子等^[14, 49-50, 52-56]。随着分子机制的深入研究,充分说明应激反应调节因子等因素在生物膜对抗生素的耐药性中起重要作用。此外,细菌聚集成胞外聚合物层时可能使它们不容易被吞噬。

生物膜的物理阻隔作用,使得细菌生物膜对抗生素的耐药性增强。有研究通过检测生物膜底部抗生素的浓度来评估抗生素的渗透性能^[57-58]。Suci等^[57]研究了抗生素环丙沙星在红外场中穿透附着在锗晶体上的铜绿假单胞菌生物膜的能力。结果证实了生物膜能够显著减少抗生素的渗透,但不能完全阻断。Vrany等^[58]的研究证实了生物膜的渗透率取

决于使用的抗生素种类,与抗生素的敏感性没有直接关系。有研究证明,耐药生物膜细菌在生物膜分散或解聚后对抗生素的处理变得敏感,进一步支持了胞外聚合物可能通过限制运输来保护生物膜内细菌的说法^[59-60]。

3 群体感应抑制剂对生物膜形成及细菌耐药性的影响(Effect of quorum sensing inhibitor on biofilm formation and bacterial drug resistance)

群体感应系统通过调节生物膜的形成和直接调节药物外排泵,在细菌耐药的形成中发挥重要作用。细菌耐药性的增加,加剧了疾病预防的难度,过度用药带来的副作用也可能危害人体健康^[45]。近年来,群体猝灭现象的发现,为控制生物耐药性提供了新思路^[61-62]。群体猝灭是某些化学物质通过干扰群体感应系统,阻断信号分子的产生和识别交流的现象^[63]。这种具有群体猝灭活性的物质被称为群体感应抑制剂(quorum sensing inhibitors, QSIs)。与目前常用的抗生素不同,群体猝灭剂通过抑制微生物群体诱导来减少微生物感染,并且它们通常不影响微生物生长^[64]。群体猝灭不会影响微生物的生长和耐药性的产生。因此,QSIs的研发逐渐引起了研究者的关注,并成为控制有害微生物的新思路。

3.1 群体感应抑制剂对生物膜形成的影响

微生物感染与群体感应介导的生物膜密切相关,群体感应信号分子参与各种细菌生物膜的形成、成熟和功能调节^[65]。QSIs 可以用作抗生物膜感染的有效工具。目前已有大量研究表明 QSIs 能抑制细菌生物膜的形成发展、胞外蛋白酶的产生和细菌运动。

脂肪酸和 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)生物合成相关的酶抑制剂可用作 AHL 信号分子的群感效应抑制剂。在铜绿假单胞菌中,lasI 系统负责调节 AHL 信号分子的合成,如果 lasI 系统突变,AHL 信号分子的合成将被抑制,进而生物膜的形成被抑制。Padmavathi 等^[66]的研究表明,2,4-二叔丁基苯酚不仅可以抑制群体感应介导的生物膜,还可以诱导微生物细胞壁水化,可构成潜在的双途径抗生物膜机制。上官文丹等^[67]研究发现鼠李糖乳杆菌中提取的乙酸乙酯提取物对副溶血弧菌群体感应信号分子 AI-2 的活性、EPS 的合成和生物被膜的形成均有抑制作用。Shivaprasad 等^[68]发现天然氧化剂维生素 C 对多重耐药生物膜的大肠杆菌具有抗菌活性,通过活性氧的产生抑制群体感应 LuxS 信号系统和胞外多

糖的产生,并诱导细菌细胞中糖和蛋白质的渗透。

3.2 群体感应抑制剂对细菌耐药性的影响

QSIs 在抑制细菌生物膜形成的过程中对细菌耐药性的传递有明显的抑制作用。Zhu 等^[44]研究发现,QSIs 可以通过下调接合相关基因来抑制生物膜和胞外蛋白的产生,并且抑制了耐药质粒在细菌间的接合转移。Mahdally 等^[69]研究发现了一种 Agr 系统介导的新型群体感应抑制剂,它能够通过抑制溶血素、脂肪酶产生以及影响生物膜的形成和分离,有效控制细菌感染并且调节金黄色葡萄球菌毒力。Musthafa 等^[70]研究了菠萝、香蕉和人心果的提取物作为群体感应抑制剂,通过降低绿脓菌素等毒力因子的产生和生物膜的形成,抑制铜绿假单胞菌的群体感应系统。大蒜是被大量研究的群体感应抑制剂。Harjai 等^[71]研究发现,大蒜提取物能够抑制铜绿假单胞菌中 AHL 信号分子和细胞外毒力因子(绿脓菌素、溶血素等)的生成,并且一定程度上影响了细菌生物膜的形成。丁荣荣等^[72]的研究也证实了新鲜大蒜提取物能够干扰铜绿假单胞菌 PA01 的群体感应系统,影响 EPS 的产生和生物膜的形成。大蒜提取物还影响了铜绿假单胞菌对抗生素的敏感性,阿奇霉素和大蒜提取物共同作用时,显著抑制了铜绿假单胞菌 PA01 的生长^[72]。Teplitski 等^[73]发现了豌豆苗的分泌物中含有 AHL 信号分子类似物,菌株受 AHL 调节的基因可能会受到影响。这些信号分子类似物的化学性质尚不清晰。一些新鲜药草和香料等,也在干扰群体感应系统中发挥作用。香草豆提取物中的主要成分香草醛是一种酚醛。Kappachery 等^[74]研究认为香草醛是一种潜在的群体感应抑制剂,能够干扰嗜水气单胞菌生物膜的生长发育。此外,有研究表明,香草醛可能通过干扰信号分子的合成,进一步抑制生物膜的形成,影响群体感应系统的作用^[39]。马小芳^[75]的研究证实了香草醛可有效抑制超滤膜表面铜绿假单胞菌 PA01 生物膜的形成,抑制率可达 81.7%,借助香草醛可缓解超滤膜表面生物膜的形成。Li 等^[76]研究证实了亚抑菌浓度的香草醛显著降低了生物膜的形成(68.5%),同时降低了 HalI/HalR 的表达水平,影响了群体感应的发生和细菌耐药质粒转移。邱潇^[39]在研究香草醛对铜绿假单胞菌 PA01 群体感应的影响中发现,香草醛可以通过抑制 Las 系统和 Phl 系统中特定基因的表达及群体感应信号分子 C₄-HSL 和 3-oxo-C₁₂-HSL 的合成,干扰群体感应系统,进一步影响了细

菌生物膜的形成。同时,该研究还证明了香草醛可以有效抑制生物膜内耐药质粒 RP4 在细菌间的接合转移,进一步阻止了细菌耐药基因的扩散转移^[39](表 1)。

表 1 部分群体感应抑制剂及作用机理

Table 1 Some quorum sensing inhibitors and their mechanism of action

群体感应抑制剂 Quorum sensing inhibitors	靶向细菌 Targeted bacteria	作用及影响 Function and influence	参考文献 References
橄榄提取液中的酚类物质 Phenols in olive extract	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	生物膜的形成、聚集和游动能力降低,抑制鞭毛合成基因表达 The formation ability of biofilm is reduced, and the aggregation and swimming ability of bacteria are reduced, which inhibits the expression of flagella synthesis gene	[77]
1,10-癸二醇 1,10-decanediol	杀鲑气单胞菌 <i>Aeromonas salmonicida</i>	生物膜形成,胞外蛋白酶活性,群集和泳动行为降低 Biofilm formation, extracellular protease activity, clustering and swimming behavior decreased	[78]
肉桂醛 Cinnamaldehyde	荧光假单胞菌 <i>Pseudomonas fluorescens</i>	生物膜形成,细胞外蛋白酶产生,群集和泳动能力降低 Biofilm formation, extracellular protease production, clustering and swimming behavior decreased	[79]
柠檬烯 Limonene	紫色杆菌 <i>Chromobacterium violaceum</i>	生物膜形成,抑制 AHL 介导的群体感应 Biofilm formation, inhibition of AHL-mediated quorum sensing	[80]
八角茴香中的酚类化合物和类黄酮 Phenolic compounds and flavonoids in star anise	鼠伤寒沙门氏菌、铜绿假单胞菌 <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	生物膜形成,蠕动 Biofilm formation, peristalsis	[81]
苦苣菜的 α,γ -松油烯 α,γ -terpinene from <i>Satureja hortensis</i>	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	生物膜形成 Biofilm formation	[82]
槲皮素和苯甲酸 Quercetin and benzoic acid	大肠杆菌、铜绿假单胞菌 <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	生物膜形成,群聚运动 Biofilm formation, cluster movement	[83]
丁香酚 Eugenol	紫色杆菌 <i>Chromobacterium violaceum</i>	生物膜形成,胞外多糖产生,鞭毛运动 Biofilm formation, extracellular polysaccharide production, flagellar movement	[84]
枯草杆菌蛋白酶 Subtilisin	单核细胞增生李斯特菌、大肠杆菌 <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i>	生物膜形成 Biofilm formation	[85]
黑木耳提取物 Black fungus extract	大肠杆菌、荧光假单胞菌和铜绿假单胞菌 <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	生物膜形成 Biofilm formation	[86]
呋喃酮 Furfuranone	芽孢杆菌 <i>Bacillus</i>	生物膜形成和胞外聚合物形成,质粒接合转移频率降低 Biofilm formation and extracellular polymer formation, the frequency of plasmid conjugation and transfer decreased	[44]

续表1			
群体感应抑制剂 Quorum sensing inhibitors	靶向细菌 Targeted bacteria	作用及影响 Function and influence	参考文献 References
香豆素 Coumarin	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	生物膜形成,质粒接合转移频率降低 Biofilm formation, the frequency of plasmid conjugation and transfer decreased	[44]
大蒜提取物 Garlic extract	铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AHL 信号分子产生,细胞外毒力因子产生 AHL signaling molecules are produced, and extra-cellular virulence factors are produced	[71]
香草醛 Vanillin	哈夫尼菌 <i>Hafnia Møller</i>	生物膜形成,耐药质粒转移,群体感应系统相关基因表达 Biofilm formation, drug-resistant plasmid transfer, quorum sensing system-related gene expression	[76]
香草醛 Vanillin	铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	信号分子合成基因表达,生物膜形成,质粒接合转移 Signaling molecule synthesis gene expression, bio-film formation, plasmid junction transfer	[39]

4 结论与展望 (Conclusion and prospect)

细菌耐药性污染问题严重威胁着人和动物的健康以及生存环境的安全,基于群体感应系统的研究既能深挖细胞生物膜中细菌耐药性的转移机制,同时能够在抑制群体感应系统作用和阻止细胞间耐药性的传播扩散方面进行深入研究。为控制细菌的耐药性传播扩散,解决致病菌生物膜形成,降低感染风险提供了较好的解决思路。在此基础上有以下几个方面还需深入研究。

(1)深入研究细菌群体感应系统和细菌耐药性之间的调控机理,进一步深挖基因层面的作用关系,以探究群体感应参与的生物膜形成过程中细菌耐药性转移机制。

(2)群感效应抑制剂分子或酶的靶向和递送路径,群感效应抑制剂对生物群体、细胞和亚细胞水平上的毒性和不良影响的评估等值得深入探究。

(3)抗生素与群体感应抑制剂联合杀菌作用的发现,有利于治疗生物膜引起的细菌感染。但是尚需明确这种联合作用机制,进一步探明抗生素和群体感应抑制剂在杀菌过程中承担的作用角色。

通信作者简介:汪庆(1985—),男,博士,教授,主要研究方向为抗生素和耐药基因的环境风险与污染控制。

参考文献 (References) :

[1] Barriuso J, Hogan D A, Keshavarz T, et al. Role of quorum sensing and chemical communication in fungal biotechnology and pathogenesis [J]. FEMS Microbiology Re-

views, 2018, 42(5): 627-638

[2] Arciola C R, Campoccia D, Speziale P, et al. Biofilm formation in *Staphylococcus* implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials [J]. Biomaterials, 2012, 33(26): 5967-5982

[3] Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 2(2): 114-122

[4] Dutta C, Pan A. Horizontal gene transfer and bacterial diversity [J]. Journal of Biosciences, 2002, 27(1): 27-33

[5] Chen I, Christie P J, Dubnau D. The ins and outs of DNA transfer in bacteria [J]. Science, 2005, 310(5753): 1456-1460

[6] 陈涛. 群感效应对饮用水活性炭深度处理中抗生素抗性基因水平转移的作用及调控研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018: 1-5

Chen T. Effects of quorum sensing on antibiotic resistance promotion in drinking water during biological activated carbon treatment [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018: 1-5 (in Chinese)

[7] 贾鸣, 胡晓梅, 胡福泉. 细菌生物被膜的耐药机制及控制策略[J]. 生命的化学, 2008, 28(3): 315-317

[8] Kreve S, Reis A C D. Bacterial adhesion to biomaterials: What regulates this attachment? A review [J]. The Japanese Dental Science Review, 2021, 57: 85-96

[9] Srinivasan R, Santhakumari S, Poonguzhali P, et al. Bacterial biofilm inhibition: A focused review on recent therapeutic strategies for combating the biofilm mediated infections [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 676458

[10] Niño-Padilla E I, Velazquez C, Garibay-Escobar A. My-

- cobacterial biofilms as players in human infections: A review [J]. *Biofouling*, 2021, 37(4): 410-432
- [11] Sportelli M C, Kranz C, Mizaikoff B, et al. Recent advances on the spectroscopic characterization of microbial biofilms: A critical review [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1195: 339433
- [12] 张天震, 刘伶普, 李文超, 等. 群体感应系统介导细菌生物膜形成的研究进展[J]. *生物加工过程*, 2020, 18(2): 177-183
- Zhang T Z, Liu L P, Li W C, et al. Advances in quorum sensing regulating formation of biofilm [J]. *Chinese Journal of Bioprocess Engineering*, 2020, 18(2): 177-183 (in Chinese)
- [13] 钟华晨, 贺银凤. 群体感应系统调控细菌生物膜的研究进展[J]. *畜牧与饲料科学*, 2020, 41(5): 7-12
- Zhong H C, He Y F. Research advances on regulative role of quorum sensing system in formation of bacterial biofilm [J]. *Animal Husbandry and Feed Science*, 2020, 41(5): 7-12 (in Chinese)
- [14] Mah T F C, O'Toole G A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents [J]. *Trends in Microbiology*, 2001, 9(1): 34-39
- [15] De Beer D, Srinivasan R, Stewart P S. Direct measurement of chlorine penetration into biofilms during disinfection [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1994, 60(12): 4339-4344
- [16] Anderl J N, Franklin M J, Stewart P S. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44(7): 1818-1824
- [17] Saxena P, Joshi Y, Rawat K, et al. Biofilms: Architecture, resistance, quorum sensing and control mechanisms [J]. *Indian Journal of Microbiology*, 2019, 59(1): 3-12
- [18] Tuomanen E, Cozens R, Tosch W, et al. The rate of killing of *Escherichia coli* by beta-lactam antibiotics is strictly proportional to the rate of bacterial growth [J]. *Journal of General Microbiology*, 1986, 132(5): 1297-1304
- [19] Wentland E J, Stewart P S, Huang C T, et al. Spatial variations in growth rate within *Klebsiella pneumoniae* colonies and biofilm [J]. *Biotechnology Progress*, 1996, 12(3): 316-321
- [20] Satpathy S, Sen S K, Pattanaik S, et al. Review on bacterial biofilm: An universal cause of contamination [J]. *Bio-catalysis and Agricultural Biotechnology*, 2016, 7: 56-66
- [21] Desai M, Bühler T, Weller P H, et al. Increasing resistance of planktonic and biofilm cultures of *Burkholderia cepacia* to ciprofloxacin and ceftazidime during exponential growth [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 42(2): 153-160
- [22] Korber D R, James G A, Costerton J W. Evaluation of fleroxacin activity against established *Pseudomonas fluorescens* biofilms [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1994, 60(5): 1663-1669
- [23] Wang S X, Li T B, Ye H B, et al. Advances in the regulation of RpoS protein expression and its function in bacteria [J]. *Agricultural Science & Technology*, 2012, 13(6): 1215-1221, 1225
- [24] Ibáñez de Aldecoa A L, Zafra O, González-Pastor J E. Mechanisms and regulation of extracellular DNA release and its biological roles in microbial communities [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1390
- [25] Okshevsky M, Meyer R L. The role of extracellular DNA in the establishment, maintenance and perpetuation of bacterial biofilms [J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2015, 41(3): 341-352
- [26] Antunes L C M, Ferreira R B R, Buckner M M C, et al. Quorum sensing in bacterial virulence [J]. *Microbiology*, 2010, 156(Pt 8): 2271-2282
- [27] Wu H, Moser C, Wang H Z, et al. Strategies for combating bacterial biofilm infections [J]. *International Journal of Oral Science*, 2015, 7(1): 1-7
- [28] Wu K, Zheng Y Y, Wu Q P, et al. Erratum to: *Vibrio parahaemolyticus* cqsA controls production of quorum sensing signal molecule 3-hydroxyundecan-4-one and regulates colony morphology [J]. *Journal of Microbiology*, 2020, 58(1): 78
- [29] Jose V G R, Bedoya M G, Jorge H C, et al. Detection of quorum sensing signal molecules, particularly N-acyl homoserine lactones, 2-alkyl-4-quinolones, and diketopiperazines, in Gram-negative bacteria isolated from insect vector of Leishmaniasis [J]. *Frontiers in Tropical Diseases*, 2021, 2: 10.3389/FITD.2021.760228
- [30] An S Q, Murtagh J, Twomey K B, et al. Modulation of antibiotic sensitivity and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* by interspecies signal analogues [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 2334
- [31] 王婷, 林才云, 姚琳, 等. 信号分子 AI-2 对副溶血性弧菌四环素耐药基因接合转移的影响[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(2): 505-510
- Wang T, Lin C Y, Yao L, et al. Effects of signaling molecule AI-2 on conjugation transfer of tetracycline resistance genes in *Vibrio parahaemolyticus* [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2022, 13(2): 505-510 (in Chinese)
- [32] 窦懿. 鲍曼不动杆菌群体感应系统信号分子 N-酰基高丝氨酸内酯的鉴定以及与耐药基因相关性的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2015: 46-49

- Dou Y. Study on N-acylhomoserine lactones of *Acinetobacter baumannii* quorum sensing and its relation to drug resistant gene expression [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2015: 46-49 (in Chinese)
- [33] 朱艮苗, 杨维青. 群体感应系统对细菌耐药的调控作用[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(1): 7-10
- Zhu G M, Yang W Q. Quorum sensing system regulation on bacterial resistance [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2011, 36(1): 7-10 (in Chinese)
- [34] Hao Z Y, Lou H B, Zhu R F, et al. The multiple antibiotic resistance regulator MarR is a copper sensor in *Escherichia coli* [J]. Nature Chemical Biology, 2014, 10(1): 21-28
- [35] Biswas R, Panja A S, Bandopadhyay R. Molecular mechanism of antibiotic resistance: The untouched area of future hope [J]. Indian Journal of Microbiology, 2019, 59(2): 254-259
- [36] Blair J M A, Webber M A, Baylay A J, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance [J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(1): 42-51
- [37] Whitehead B, Robinson K, Alexander H, et al. Understanding the molecular mechanisms of antibiotic resistance in the human pathogen *Acinetobacter baumannii* [J]. Molecular Biology of the Cell, 2018, 29(26): 1
- [38] 马文婷. 土壤矿物介导下细菌生物膜形成过程及机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2017: 11-14
- Ma W T. The processes and mechanisms of bacteria biofilm formation in the presence of soil minerals [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2017: 11-14 (in Chinese)
- [39] 邱潇. 生物膜群感效应调控对细菌耐药性转移和毒力因子表达影响机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020: 11-12
- Qiu X. The mechanism of biofilm quorum sensing regulation on the antibiotic resistance genes transfer and virulence factors expression [D]. Jinan: Shandong University, 2020: 11-12 (in Chinese)
- [40] 李伟. mcr-1 基因在食源性沙门氏菌及大肠杆菌中的转移机制[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021: 59-89
- Li W. The transmission mechanism of mcr-1 gene in foodborne *Salmonella* and *Escherichia coli* [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2021: 59-89 (in Chinese)
- [41] Król J E, Wojtowicz A J, Rogers L M, et al. Invasion of *E. coli* biofilms by antibiotic resistance plasmids [J]. Plasmid, 2013, 70(1): 110-119
- [42] Licht T R, Christensen B B, Krogfelt K A, et al. Plasmid transfer in the animal intestine and other dynamic bacterial populations: The role of community structure and environment [J]. Microbiology, 1999, 145(Pt 9): 2615-2622
- [43] Savage V J, Chopra I, O'Neill A J. *Staphylococcus aureus* biofilms promote horizontal transfer of antibiotic resistance [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(4): 1968-1970
- [44] Zhu L, Chen T, Xu L, et al. Effect and mechanism of quorum sensing on horizontal transfer of multidrug plasmid RP4 in BAC biofilm [J]. The Science of the Total Environment, 2020, 698: 134236
- [45] Zhao X H, Yu Z X, Ding T. Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria [J]. Microorganisms, 2020, 8(3): 425
- [46] Pople I K, Bayston R, Hayward R D. Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: A study of etiological factors [J]. Journal of Neurosurgery, 1992, 77(1): 29-36
- [47] Passerini L, Lam K, Costerton J W, et al. Biofilms on indwelling vascular catheters [J]. Critical Care Medicine, 1992, 20(5): 665-673
- [48] Luppens S B, Reij M W, van der Heijden R W, et al. Development of a standard test to assess the resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm cells to disinfectants [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(9): 4194-4200
- [49] Stewart P S. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms [J]. International Journal of Medical Microbiology, 2002, 292(2): 107-113
- [50] Gilbert P, Allison D G, McBain A J. Biofilms *in vitro* and *in vivo*: Do singular mechanisms imply cross-resistance? [J]. Journal of Applied Microbiology, 2002, 92(Suppl.): 98S-110S
- [51] Billings N, Millan M, Caldara M, et al. The extracellular matrix component Psl provides fast-acting antibiotic defense in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(8): e1003526
- [52] Brown M R W, Allison D G, Gilbert P. Resistance of bacterial biofilms to antibiotics a growth-rate related effect? [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1988, 22(6): 777-780
- [53] Anwar H, Strap J L, Costerton J W. Establishment of aging biofilms: Possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992, 36(7): 1347-1351
- [54] Sauer K, Camper A K. Characterization of phenotypic changes in *Pseudomonas putida* in response to surface-associated growth [J]. Journal of Bacteriology, 2001, 183(22): 6579-6589
- [55] Pugliese G, Favero M S. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms [J]. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2002, 23(6): 352

- [56] Gilbert P, Maira-Litran T, McBain A J, et al. The physiology and collective recalcitrance of microbial biofilm communities [J]. *Advances in Microbial Physiology*, 2002, 46: 202-256
- [57] Suci P A, Mittelman M W, Yu F P, et al. Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1994, 38(9): 2125-2133
- [58] Vraný J D, Stewart P S, Suci P A. Comparison of recalcitrance to ciprofloxacin and levofloxacin exhibited by *Pseudomonas aeruginosa* biofilms displaying rapid-transport characteristics [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41(6): 1352-1358
- [59] Dutta D. Advance in research on *Mycobacterium tuberculosis* FabG4 and its inhibitor [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1184
- [60] Minich A, Levarski Z, Mikulášová M, et al. Complex analysis of vanillin and syringic acid as natural antimicrobial agents against *Staphylococcus epidermidis* biofilms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1816
- [61] Wu S B, Liu J H, Liu C J, et al. Quorum sensing for population-level control of bacteria and potential therapeutic applications [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77(7): 1319-1343
- [62] Saurav K, Bar-Shalom R, Haber M, et al. In search of alternative antibiotic drugs: Quorum-quenching activity in sponges and their bacterial isolates [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 416
- [63] Ćirić A D, Petrović J D, Glamočlija J M, et al. Natural products as biofilm formation antagonists and regulators of quorum sensing functions: A comprehensive review update and future trends [J]. *South African Journal of Botany*, 2019, 120: 65-80
- [64] 陈昱帆, 刘诗胤, 梁志彬, 等. 群体感应与微生物耐药性[J]. *遗传*, 2016, 38(10): 881-893
Chen Y F, Liu S Y, Liang Z B, et al. Quorum sensing and microbial drug resistance [J]. *Hereditas*, 2016, 38(10): 881-893 (in Chinese)
- [65] Flemming H C, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: An emergent form of bacterial life [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(9): 563-575
- [66] Padmavathi A R, Abinaya B, Pandian S K. Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl) of marine bacterial origin inhibits quorum sensing mediated biofilm formation in the uropathogen *Serratia marcescens* [J]. *Biofouling*, 2014, 30(9): 1111-1122
- [67] 上官文丹, 陈松, 韩翔鹏, 等. 鼠李糖乳杆菌 MS1 对副溶血弧菌群体感应淬灭作用的研究[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(24): 64-70
- Shangguan W D, Chen S, Han X P, et al. Quorum sensing quenching effect of *Lactobacillus rhamnosus* MS1 on *Vibrio parahaemolyticus* [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2021, 47(24): 64-70 (in Chinese)
- [68] Shivaprasad D P, Taneja N K, Lakra A, et al. *In vitro* and *in situ* abrogation of biofilm formation in *E. coli* by vitamin C through ROS generation, disruption of quorum sensing and exopolysaccharide production [J]. *Food Chemistry*, 2021, 341(Pt 1): 128171
- [69] Mahdally N H, George R F, Kashef M T, et al. Staquorin: A novel *Staphylococcus aureus* Agr-mediated quorum sensing inhibitor impairing virulence *in vivo* without notable resistance development [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 700494
- [70] Musthafa K S, Ravi A V, Annapoorani A, et al. Evaluation of anti-quorum-sensing activity of edible plants and fruits through inhibition of the N-acyl-homoserine lactone system in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Chemotherapy*, 2010, 56(4): 333-339
- [71] Harjai K, Kumar R, Singh S. Garlic blocks quorum sensing and attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2010, 58(2): 161-168
- [72] 丁荣荣, 陈贵堂, 杨志萍, 等. 大蒜提取物对铜绿假单胞菌生物膜形成的影响[J]. *食品与发酵工业*, 2017, 43(2): 85-89
Ding R R, Chen G T, Yang Z P, et al. Effect of garlic extract on development of biofilm in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2017, 43(2): 85-89 (in Chinese)
- [73] Teplitski M, Robinson J B, Bauer W D. Plants secrete substances that mimic bacterial N-acyl homoserine lactone signal activities and affect population density-dependent behaviors in associated bacteria [J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 2000, 13(6): 637-648
- [74] Kappachery S, Paul D, Yoon J, et al. Vanillin, a potential agent to prevent biofouling of reverse osmosis membrane [J]. *Biofouling*, 2010, 26(6): 667-672
- [75] 马小芳. 膜法耐药性污染控制和膜表面生物膜调控研究[D]. 济南: 山东大学, 2020: 30-35
Ma X F. Control of antibiotic resistance contamination by membrane technology and regulation of membrane surface biofilm [D]. Jinan: Shandong University, 2020: 30-35 (in Chinese)
- [76] Li T T, He B B, Mei Y C, et al. Inhibitory effect of vanillin on the virulence factors and biofilm formation of

- Hafnia alvei* [J]. LWT, 2019, 102: 223-229
- [77] Carraro L, Fasolato L, Montemurro F, et al. Polyphenols from olive mill waste affect biofilm formation and motility in *Escherichia coli* K-12 [J]. Microbial Biotechnology, 2014, 7(3): 265-275
- [78] 牛慧超, 李婷婷, 刘景云, 等. 1,10-癸二醇对杀鲑气单胞菌群体感应的抑制作用[J]. 食品工业科技, 2021, 42(4): 65-70
- Niu H C, Li T T, Liu J Y, et al. Inhibitory effect of 1,10-decanediol on quorum sensing of *Aeromonas salmon* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(4): 65-70 (in Chinese)
- [79] Liu Y F, Zhong Q P, Wang J, et al. Enumeration of *Vibrio parahaemolyticus* in VBNC state by PMA-combined real-time quantitative PCR coupled with confirmation of respiratory activity [J]. Food Control, 2018, 91: 85-91
- [80] Kerekes E B, Deák É, Takó M, et al. Anti-biofilm forming and anti-quorum sensing activity of selected essential oils and their main components on food-related micro-organisms [J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 115(4): 933-942
- [81] Rahman M R, Lou Z X, Zhang J, et al. Star anise (*Illicium verum* Hook. f.) as quorum sensing and biofilm formation inhibitor on foodborne bacteria: Study in milk [J]. Journal of Food Protection, 2017, 80(4): 645-653
- [82] Sharifi A, Mohammadzadeh A, Zahraei Salehi T, et al. Antibacterial, antibiofilm and antiquorum sensing effects of *Thymus daenensis* and *Satureja hortensis* essential oils against *Staphylococcus aureus* isolates [J]. Journal of Applied Microbiology, 2018, 124(2): 379-388
- [83] Wang Y, Yi L, Zhang Z C, et al. Biofilm formation, host-cell adherence, and virulence genes regulation of *Streptococcus suis* in response to autoinducer-2 signaling [J]. Current Microbiology, 2014, 68(5): 575-580
- [84] Sybiya Vasantha Packiavathy I A, Agilandeswari P, Musthafa K S, et al. Antibiofilm and quorum sensing inhibitory potential of *Cuminum cyminum* and its secondary metabolite methyl eugenol against Gram negative bacterial pathogens [J]. Food Research International, 2012, 45(1): 85-92
- [85] Algburi A, Zehm S, Netrebov V, et al. Subtilisin prevents biofilm formation by inhibiting bacterial quorum sensing [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2017, 9(1): 81-90
- [86] Machado I, Silva L R, Giaouris E D, et al. Quorum sensing in food spoilage and natural-based strategies for its inhibition [J]. Food Research International, 2020, 127: 108754
- ◆