

肺炎链球菌群体感应系统的调控机制及其抑制剂的研究进展

黄建鑫¹, 黄娅¹, 李琪^{1,2}, 周向东^{1,2*}

1. 海南医学院第一附属医院 呼吸内科, 海南 海口 570100

2. 海南省呼吸疾病中心, 海南 海口 570100

摘要: 群体感应系统是一种涉及信号分子密度依赖性识别的细胞间交流系统。肺炎链球菌是一种常见的条件致病菌, 通常无症状地定植在人类的鼻咽部, 当机体免疫力下降时可引起多种疾病。近年来研究表明肺炎链球菌的致病性和耐药性与群体感应有关, 提示可以通过群体感应系统对其进行抑制。群体感应抑制剂具有不易诱导抗生素耐药、增强细菌生物膜对抗生素敏感性等优点。概述了肺炎链球菌群体感应系统的调控机制, 如通过外排泵基因过表达诱导抗生素耐药、调控毒力因子和调控生物被膜的形成, 归纳了植物源性、人工合成的群体感应抑制剂和具有群体感应抑制剂特性的药物 3 类群体感应抑制剂对肺炎链球菌群体感应系统的抑制作用, 为肺炎链球菌群体感应抑制剂的筛选和肺炎链球菌的临床治疗提供参考。

关键词: 群体感应系统; 群体感应抑制剂; 肺炎链球菌; 调控机制

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0719-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.041

Research progress on regulation mechanism and its inhibitors of *Streptococcus pneumoniae* quorum sensing system

HUANG Jian-xin¹, HUANG Ya¹, LI Qi^{1,2}, ZHOU Xiang-dong^{1,2}

1. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

2. The Respiratory Medical Center of Hainan Province, Haikou 570100, China

Abstract: Quorum sensing system is an intercellular communication system involving the density-dependent recognition of signal molecules. *Streptococcus pneumoniae* is a common opportunistic pathogen, and it is usually colonized in the human nasopharynx asymptotically which can cause a variety of diseases under hypimmunity. In recent years, studies have reported the pathogenicity and drug resistance of *S. pneumoniae* were related to population induction, suggesting that it could be prevented by inhibiting quorum sensing of *S. pneumoniae*. Quorum sensing inhibitors have the advantages of not easily inducing antibiotic resistance and enhancing the sensitivity of bacterial biofilms to antibiotics. This paper summarizes the regulatory mechanism of quorum sensing system of *S. pneumoniae*, such as the induction of antibiotic resistance through overexpression of efflux pump gene, regulation of virulence factors, and regulation of biofilm formation, reviews the inhibitory effects of plant-derived quorum sensing inhibitors, synthetic quorum sensing inhibitors, and drugs with the characteristics of quorum sensing inhibitors on the quorum sensing system of *S. pneumoniae*, providing references for the screening of quorum sensing inhibitors of *S. pneumoniae* and the clinical treatment of *S. pneumoniae*.

Key words: quorum sensing system; quorum sensing inhibitor; *Streptococcus pneumoniae*; regulation mechanism

群体感应系统是一种涉及信号分子密度依赖性识别的细胞间交流系统, 被称作细菌的“语言”, 是细菌之间交流的重要机制, 一旦细菌种群

密度达到一个临界阈值, 细菌分泌和感应各种信号分子, 并将其作用于自身, 以协调菌群的合作活动, 如生物发光现象、致病毒力因子的释放、胞外蛋白

收稿日期: 2022-12-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860001, 82160012, 82260001); 海南省重点研发计划国际科技合作项目(GHYF2022011); 海南省重点研发项目(ZDYF2020223); 海南省重大科技专项(ZDKJ2021036); 海南省创新团队项目(820CXTD448); 海南省临床医学中心建设项目基金

作者简介: 黄建鑫(1995—), 男, 湖南人, 住院医师, 硕士研究生。E-mail: 362994386@qq.com

*通信作者: 周向东, 男, 江苏人, 主任医师, 教授, 博士, 长期从事呼吸内科临床工作。E-mail: zxd999@263.net

的分泌和生物被膜的形成等。1978 年, Kempner 和 Hanson 在费氏弧菌中首次系统描述了群体感应现象^[1]。此后, 这种细胞间的交流机制被证实广泛存在于革兰阳性菌、革兰阴性菌中, 真菌中也存在群体感应现象(如白色念珠菌^[2]、新型隐球菌^[3])。目前已知的群体感应信号分子有: 革兰阳性菌的寡肽信号分子^[4]; 革兰阴性菌自诱导的信号分子: *N*-酰基高丝氨酸内酯类(AHLs)及其衍生物, AHLs 包括 AI-1、AI-2、AI-3, 其中 AI-2(呋喃丙酮类化合物)在革兰阴性菌、革兰阳性菌中均存在; 作用于真菌的法尼醇。

肺炎链球菌是一种常见的条件致病菌, 通常情况下无症状地定植在人类的鼻咽部, 当机体免疫力降低时可引起多种疾病, 如中耳炎、脑膜炎、社区获得性肺炎和败血症等^[5]。目前研究发现的肺炎链球菌群体感应系统有 5 个: Com ABCDE 双组分系统、BlpABCSRH 系统、LuxS/AI-2 系统、RGG/SHP 系统和 TprA/PhrA 系统。各系统的信号分子分别是能力刺激肽(CSP)、肽信息素 BlpC 前体、自诱导素-2(AI-2)、疏水短肽 SHP^[6]、信号肽 PhrA^[7]。在肺炎链球菌的群体感应网络系统中, 各个系统并不是孤立存在的, Wholey 等^[8]研究表明 Com 系统对 Blp 系统的调控有直接的影响: Com E 直接参与 Blp 基因的转录, Com AB 除了接收 CSP 信号分子外, 还分泌和加工 BlpC。在这两个系统的共同作用下, 肺炎链球菌可以裂解潜在的竞争对手, 吸收裂解的 DNA 和营养物质, 以增强自身的竞争力和对环境的适应力。近年来研究表明肺炎链球菌的致病性和耐药性与群体感应有关, 提示可以通过群体感应系统对其进行抑制。

传统抗生素药物一般通过干扰细菌的 DNA、生物膜、蛋白质和肽聚糖的合成等方式抑制细菌。临床治疗细菌感染的患者时, 抗生素使用是必不可少的一环, 这会导致抗生素耐药菌的发展和传播, 抗生素耐药已是世界范围内较严重的公共卫生问题, 因此需要开发新的抗菌药物以对抗新兴的抗菌株。群体感应抑制剂是一类仅抑制靶细菌的群体感应系统且不会影响细菌生长的化合物总称, 具有不易诱导抗生素耐药、增强细菌生物膜对抗生素敏感性等优点。目前已有大量有关肺炎链球菌群体感应抑制剂的研究报道, 许多化合物被证实对肺炎链球菌有群体感应系统抑制效果。基于此, 本文概述了肺炎链球菌群体感应系统的调控机制, 如通过外排泵

基因过表达诱导抗生素耐药、调控毒力因子和调控生物被膜的形成, 归纳了植物源性群体感应抑制剂、人工合成的群体感应抑制剂和具有群体感应抑制剂特性的药物 3 类群体感应抑制剂对肺炎链球菌群体感应系统的抑制作用, 为肺炎链球菌群体感应抑制剂的筛选和肺炎链球菌的临床治疗提供参考。

1 肺炎链球菌的群体感应调控机制

1.1 通过外排泵基因过表达诱导抗生素耐药

目前大量研究证实外排泵基因的过量表达是细菌形成抗生素耐药性的最重要机制, 外排泵能主动将抗生素从细胞内泵出, 使得胞内保持较低的药物浓度, 进而削弱抗生素治疗效果^[9]。而且部分群体感应信号分子可作为底物被外排泵转移出胞外。外源加入自诱导信号分子可使外排泵基因提前表达^[10-12]。樊欢等^[13]研究表明 Com 双组分系统与肺炎链球菌对头孢氨噻的耐药性有关。因此群体感应与抗生素耐药密切相关。但目前针对肺炎链球菌群体感应各个子系统与抗生素耐药关系的报道较少, 仍不明确其内在机制, 还需大量研究论证。

1.2 调控毒力因子

肺炎链球菌的毒力因子一般分为 3 大类: 荚膜多糖、细胞壁、肺炎链球菌相关蛋白。肺炎链球菌相关蛋白中研究较多的是肺炎链球菌溶血素(PLY)、神经氨酸酶(NAS)。LuxS/AI-2 系统不仅可以调控 PLY 基因转录^[14], 甚至还与荚膜多糖的表达密切相关^[15]。当气道微环境中的半乳糖、甘露糖浓度升高时, 肺炎链球菌的 TprA/PhrA 群体感应系统控制神经氨酸酶基因的表达和合成^[16-18]。另外, 由 Gly-Gly 肽基因编码的毒力肽(VP1)也是一个有效的毒力因子, 其受 Rgg/SHP 群体感应系统的调控^[19]。因此群体感应系统与毒力因子的调控和表达息息相关。但目前仅在 LuxS/AI-2 介导的群体感应系统有较多报道, 其他子系统与毒力因子的表达和释放仍需继续深入研究。

1.3 调控生物被膜的形成

多数细菌生物被膜的形成要经历黏附期、生长期、成熟期和播散期 4 个阶段。自从 2011 年 Vidal 等^[20]首次描述了 LuxS/AI-2 系统在肺炎链球菌早期生物膜形成的作用后, 大量研究表明群体感应系统在生物膜形成的各个时期均具有调控作用。Oggioni 等^[21]研究发现向肺炎链球菌菌株 D39 补充外源 CSP 可以产生更多的生物膜数量, 证实了 Com 系统同样调控肺炎链球菌的生物膜形成。RGG/SHP 系

统通过调控 VP1 毒力因子的表达促进生物膜厚度增加,外源添加的 VP1 可以恢复野生型肺炎链球菌的生物膜^[19]。到目前为止,肺炎链球菌的群体感应系统调控其生物膜的形成已基本明确,但各系统调控生物膜形成的具体机制交错复杂,仍需继续深入研究探讨。

2 群体感应抑制剂

由于抗生素的滥用导致许多耐药菌的出现,抗生素耐药已经成为临床抗菌治疗中不可忽视的问题。已有多项研究报道肺炎球菌生物膜对青霉素、四环素、利福平、阿莫西林、红霉素、克林霉素和左氧氟沙星表现出更高的耐药性^[22-23]。Marks 等^[24]发现在小鼠鼻咽组织上形成的肺炎球菌生物膜对庆大霉素和青霉素具有较强的耐药性。因此,寻找替代的抗菌靶点来更有效地控制细菌感染是当前研究的重中之重。群体感应抑制剂这种能降低细菌致病力同时不抑制细菌生长的新型药物是当前研究的热点。大部分群体感应抑制剂通过降解相应信号分子、抑制信号分子的合成、竞争或抑制信号分子结合受体等方法抑制群体感应系统^[25]。

2.1 植物源性群体感应抑制剂

随着抗生素耐药问题愈发严重,不论是寻找代替的新靶点,抑或研究新型抗菌药物均需要漫长的过程,但研究发现许多植物及其提取物具有抑制群体感应和抗生物膜形成的能力^[26],而且植物源性群体感应抑制剂具有安全性高、来源丰富等优点,因此许多国内外学者期望通过植物源群体感应抑制剂来解决抗生素耐药问题。迄今为止,研究较多的是从大蒜中提取的大蒜素,通过体外实验发现当其最低抑菌浓度为 0.61 $\mu\text{mol/mL}$ 时对毒力因子肺炎球菌溶血素 PLY 有完全的抑制作用^[27],同时还具有干扰生物膜分化的功能。Sharifi 等^[28]发现了百里香精油、夏薄荷提取物、牛至精油通过影响细胞膜、细胞壁合成等方式显著下调 *Luxs*、*pfs* 基因的表达,其中牛至精油在亚抑菌浓度 (0.625~1.25 $\mu\text{g/mL}$) 效果更明显。不仅如此,近年来还陆续发现了桑白皮^[29]、姜黄素^[30]、大黄素^[31]、芹菜素^[32]等植物提取物可以抑制肺炎链球菌毒力因子的毒性、生物膜的形成。但是目前这些提取物的疗效只在体外实验评估,其安全性、成药可能性还需要进一步证实和研究。

2.2 人工合成的群体感应抑制剂

目前人工合成的群体感应抑制剂以天然存在

的信号分子的类似物为主,其中研究最多的是呋喃酮化合物,因其与 AHLs 结构相似^[33]。从 1974—1984 年,罗氏海洋药理研究所从红藻中提取出来了卤代呋喃酮和溴代呋喃酮化合物,研究发现这类化合物对革兰阴性菌和革兰阳性菌具有广谱的抗菌活性和群体感应抑制能力^[34],但溴代呋喃酮因具有毒性而被限制应用。在这之后,大量研究通过化学方法人工合成不同的呋喃酮衍生物,刘志阳等^[35]人工合成芳基吡咯烷酮化合物 10a~10f,发现这 6 种化合物对肺炎链球菌的自然生长无明显抑制作用,不会给肺炎链球菌的生长带来选择压力,是一类具有潜力的群体感应抑制剂,其中(Z)-1-苄基-5-(3-甲基苄烯)-4-(3-甲基)-1,5 二氢-2H-吡咯-2-酮(化合物 10a)在低剂量 (10 $\mu\text{mol/L}$) 时能提高克拉霉素和环丙沙星的抑菌率 1 倍以上,具有降低细菌耐药性的能力。Cevizci 等^[36]在人工耳蜗植入模型中测试了一种代码为“yd47”的 AHL 类似物,并发现其具有抑制肺炎球菌生物膜形成的可能性。Abdel-Aziz 等^[37]人工制备的 5-硝基呋喃-2-酮类化合物 21a~21h 和 22a~22e,这 10 余种化合物具有抗肺炎链球菌等革兰阳性菌的广谱抗菌能力,其中化合物 21f 在 0.06~0.98 $\mu\text{g/mL}$ 表现出了优异的抗菌活性,同时还发现当其药物质量浓度为 3.9 $\mu\text{g/mL}$ 时有较好的抗结核杆菌活性。

不仅仅是呋喃酮类似物,CSP 作为肺炎链球菌的 Com ABCDE 群体感应系统的信号分子,其类似物也是目前群体感应抑制剂的研究方向之一。Koirala 等^[38]人工合成的 CSP-2 类似物 CSP2-E1AI4Nvad10L14Q 可有效抑制了 Com 受体,且下调了 Cia RH 双组分系统,影响了肺炎链球菌生物膜的形成。同样地,CSP-1 类似物 CSP1-E1A-Cyc (Dap6E10)可以通过竞争结合 ComD 受体,从而抑制肺炎链球菌毒力因子的产生,无论是单独使用还是联合抗生素使用,均能表现出良好抑菌作用^[39]。除此之外,Motib 等^[16]以信号分子 PhrA 为模板,通过线性分子印迹技术研发了名为 PhrA 10/LMIP 的聚合物,该聚合物通过特异性结合 TprA 受体阻止了群体感应过程,起到了阻止肺炎链球菌入血传播和减慢肺炎链球菌生长速度的作用,研究发现其在 100 nmol/L 浓度下的抑菌效果最显著,同时研究还发现不论任何试验剂量的 PhrA 10/LMIP 均能明显抑制毒力因子神经氨酸酶的活性。LMIP 还具有低分子可溶性,理论上具备成药的可能性。与植物源

性群体感应抑制剂一样，人工合成化合物的研究和效果评估几乎只在体外实验完成，其最佳剂量、给药方案还需进一步探讨。

2.3 具有群体感应抑制剂特性的药物

目前对于 AI-2 信号分子的合成途径已基本明确：甲硫氨酸通过 *MetK* 基因编码的合成 S-腺苷甲硫氨酸酶转化为 S-腺苷甲硫氨酸（即 SAM），SAM 作为甲基供体，同时也是毒素中间物，其产生的毒性产物 S-腺苷高半胱氨酸（SAH）被甲硫腺苷/SAH 核苷酶（Pfs）水解成 S-核糖高半胱氨酸（SRH），S-核糖高半胱氨酸裂解酶（LuxS）将 SRH 裂解为同型半胱氨酸和 4,5-二羟基-2,3 戊二酮（即 AI-2 前体）。5-氮杂胞苷是嘧啶核苷胞苷的类似物，具有干扰 DNA 合成的作用，在临床上作为治疗骨髓增生异常综合征的药物，Yadav 等^[40]研究发现，在悬浮肺炎链球菌中加入 5-氮杂胞苷后影响了肺炎球菌生物膜的形成，其抑制效果与加入的 5-氮杂胞苷剂量呈正比，在 500 mmol/L 浓度下约 70% 的肺炎球菌生物膜被有效抑制，但无法影响已形成的生物膜，该研究还对参与 AI-2 合成、DNA 修复和合成的 11 个基因表达进行了相对定量，发现 *MetK*、*Pfs*、*LuxS* 基因的表达显著下调。在这之后，Yadav 等^[41]还发现 DNA 腺嘌呤甲基转移酶抑制剂嘧啶二酮在 1 μm/mL 的最小抑菌浓度（MIC）下会抑制浮游肺炎链球菌的生长，但其通过下调 CiaRH 双组分系统负向调节 *ply*、*lytB*、*Com C* 基因的表达，进而抑制生物膜的形成，同时该研究还发现其对表皮葡萄球菌、对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有相似的抑制效果。同一年，Yadav 团队还发现了 S-腺苷甲硫氨酸类似物西奈芬净通过干扰甲基再循环过程减少了 AI-2 信号分子的合成，同时还下调了 *LuxS*、*pfs* 基因的表达，进而减少了体外肺炎链球菌的生物膜的合成^[42]。除此之外，Domenech 等^[43]通过高通量筛选方法从 1 366 种化合物中选择了 3 种能抑制肺炎链球菌群体感受态的药物：三氯生（杀菌剂）、匹罗齐特（抗精神病类药物）、盐酸氯胍（抗疟药），这 3 种化合物通过抑制质子动力在不抑制肺炎链球菌生长的情况下，下调了 *ComAB*、*Com CED* 基因的表达，减少 CSP 的合成，它们在亚抑菌浓度（低于最低抑菌浓度 16%~32%）下效果最显著，研究者们将具有这种特性的药物称为 COM-blockers（COM 受体阻滞剂）。COM 受体阻滞剂似乎有着不错的发展前景，其与

抗生素联合使用可能是未来抗感染方案的新方法，而且具有 COM-blockers 特性的药物繁多，相关研究者未来可从此方向继续深入研究。上述具有群体感应抑制剂活性的药物有一部分已在临床使用，如 5-氮杂胞苷、三氯生、匹罗齐特等，但其具体用法、用量仍需继续考究。相信会有越来越多研究继续发现具有群体感应抑制剂特性的临床药物，这些研究成果可能会为其他疾病合并肺炎球菌感染的患者提供新的治疗方案，为临床用药提供新依据。

3 结语

面对日益严重的抗生素耐药问题，群体感应抑制剂是一种较理想的抗感染替代方案，与传统抗生素相比，首先其不会给细菌的生长带来的压力，仅抑制靶细菌的群体感应系统；其次群体感应抑制剂与抗生素联合使用可以减少抗生素耐药的情况，同时还能增加致病菌对抗生素的敏感性。不但如此，群体感应抑制剂在防腐保鲜、水产养殖等诸多方面有着广阔的市场前景和应用潜力。但是如何让群体感应抑制剂“走出”实验室、切实可行地参与到人们生产生活中，还需要研究者们朝着这个方向继续深入探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Neelson K H, Hastings J W. Bacterial bioluminescence: Its control and ecological significance [J]. *Microbiol Rev*, 1979, 43: 496-518.
- [2] 杨璠宁, 马晓平, 古玉, 等. 群体感应分子—法尼醇与白色念珠菌的相互作用 [J]. *畜牧兽医学报*, 2019, 50(1): 28-36.
- [3] Tian X, He G J, Hu P, et al. *Cryptococcus neoformans* sexual reproduction is controlled by a quorum sensing peptide [J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(6): 698-707.
- [4] Reading N C, Sperandio V. Quorum sensing: The many languages of bacteria [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 254(1): 1-11.
- [5] Högberg L, Geli P, Ringberg H, et al. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(3): 948-952.
- [6] Junges R, Salvadori G, Shekhars S, et al. A Quorum-sensing system that regulates *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation and surface polysaccharide production [J]. *mSphere*, 2017, 2(5): e00324-17.
- [7] Hoover S E, Perez A J, Tsui H C T, et al. A new quorum-sensing system (TprA/PhrA) for *Streptococcus pneumoniae*

- D39 that regulates a lantibiotic biosynthesis gene cluster [J]. *Mol Microbiol*, 2015, 97(2): 229-243.
- [8] Wholey W Y, Kochan T J, Storck D N, *et al.* Coordinated bacteriocin expression and competence in *Streptococcus pneumoniae* contributes to genetic adaptation through neighbor predation [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(2): e1005413.
- [9] Alekshun M A, Levy S B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance [J]. *Cell*, 2007, 128(6): 1037-1050.
- [10] Sawada I, Maseda H, Nakae T, *et al.* A quorum-sensing autoinducer enhances the mexAB-*oprM* efflux-pump expression without the MexR-mediated regulation in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Microbiol Immunol*, 2004, 48(5): 435-439.
- [11] Maseda H, Sawada I, Saito K, *et al.* Enhancement of the mexAB-*oprM* efflux pump expression by a quorum-sensing autoinducer and its cancellation by a regulator, MexT, of the mexEF-*oprN* efflux pump operon in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(4): 1320-1328.
- [12] Chan Y Y, Chua K L. The burkholderia pseudomallei BpeAB-*OprB* efflux pump: Expression and impact on quorum sensing and virulence [J]. *J Bacteriol*, 2005, 187(14): 4707-4719.
- [13] 樊欢, 孙爱华, 夏肖萍, 等. 肺炎链球菌 comD/E/C 基因重组表达及 ComD/C 与 β -内酰胺类抗生素耐药的相关性 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2009, 38(3): 276-282.
- [14] Vidal J E, Howery K E, Ludewick H P, *et al.* Quorum-sensing systems LuxS/autoinducer 2 and Com regulate *Streptococcus pneumoniae* biofilms in a bioreactor with living cultures of human respiratory cells [J]. *Infect Immun*, 2013, 81(4): 1341-1353.
- [15] Rezzonico F, Duffy B. Lack of genomic evidence of AI-2 receptors suggests a non-quorum sensing role for luxS in most bacteria [J]. *BMC Microbiol*, 2008, 8(1): 154.
- [16] Motib A, Guerreiro A, Al-Bayati F, *et al.* Modulation of quorum sensing in a Gram-positive pathogen by linear molecularly imprinted polymers with anti-infective properties [J]. *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2017, 56(52): 16555-16558.
- [17] Robb M, Hobbs J K, Woodiga S A, *et al.* Molecular characterization of N-glycan degradation and transport in *Streptococcus pneumoniae* and its contribution to virulence [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(1): e1006090.
- [18] Kahya H F, Andrew P W, Yesilkaya H. Deacetylation of sialic acid by esterases potentiates pneumococcal neuraminidase activity for mucin utilization, colonization and virulence [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(3): e1006263.
- [19] Cuevas R A, Eutsey R, Kadam A, *et al.* A novel streptococcal cell-cell communication peptide promotes pneumococcal virulence and biofilm formation [J]. *Mol Microbiol*, 2017, 105(4): 554-571.
- [20] Vidal J E, Ludewick H P, Kunkel R M, *et al.* The LuxS-dependent quorum-sensing system regulates early biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strain D39 [J]. *Infect Immun*, 2011, 79(10): 4050-4060.
- [21] Oggioni M R, Trappetti C, Kadioglu A, *et al.* Switch from planktonic to sessile life: A major event in pneumococcal pathogenesis [J]. *Mol Microbiol*, 2006, 61(5): 1196-1210.
- [22] Prado G, Ruiz V, Naves P, *et al.* Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strains and effects of human serum albumin, ibuprofen, N-acetyl-L-cysteine, amoxicillin, erythromycin, and levofloxacin [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 67(4): 311-318.
- [23] García-Castillo M, Morosini M I, Valverde A, *et al.* Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis samples and blood cultures [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(2): 301-304.
- [24] Marks L R, Parameswaran G, Hakansson A P. Pneumococcal interactions with epithelial cells are crucial for optimal biofilm formation and colonization *in vitro* and *in vivo* [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(8): 2744-2760.
- [25] Suga H, Smith K M. Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing as a new drug target [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, 7(5): 586-591.
- [26] Silva L N, Zimmer K R, Macedo A J, *et al.* Plant natural products targeting bacterial virulence factors [J]. *Chem Rev*, 2016, 116(16): 9162-9236.
- [27] Arzanlou M, Bohlooli S, Jannati E, *et al.* Allicin from garlic neutralizes the hemolytic activity of intra- and extra-cellular pneumolysin O *in vitro* [J]. *Toxicon*, 2011, 57(4): 540-545.
- [28] Sharifi A, Ahmadi A, Mohammadzadeh A. *Streptococcus pneumoniae* quorum sensing and biofilm formation are affected by *Thymus daenensis*, *Satureja hortensis*, and *Origanum vulgare* essential oils [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2018, 65(3): 345-359.
- [29] Grienke U, Richter M, Walther E, *et al.* Discovery of prenylated flavonoids with dual activity against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27156.
- [30] Vattam D A, Mihalik K, Crixell S H, *et al.* Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors [J].

- Fitoterapia*, 2007, 78(4): 302-310.
- [31] 韩强. 抗 *S.suis* BF 中药的筛选及大黄素对毒力基因和 *luxS* 的影响 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2014.
- [32] Song M, Li L, Li M, *et al.* Apigenin protects mice from pneumococcal pneumonia by inhibiting the cytolytic activity of pneumolysin [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115(1): 31-36.
- [33] Zhang W, Li C. Exploiting quorum sensing interfering strategies in Gram-negative bacteria for the enhancement of environmental applications [J]. *Front Microbiol*, 2016, 6(1): 1535.
- [34] Reichelt J L, Borowitzka M A. Antimicrobial activity from marine algae: Results of a large-scale screening programme [J]. *Hydrobiologia*, 1984, 116(1): 158-168.
- [35] 刘志阳. 芳基吡咯烷酮衍生物的设计、合成和群体感应抑制活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [36] Cevizci R, Düzl ü M, Dündar Y, *et al.* Preliminary results of a novel quorum sensing inhibitor against pneumococcal infection and biofilm formation with special interest to otitis media and cochlear implantation [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(6): 1389-1293.
- [37] Abdel-Aziz H A, Eldehna W M, Fares M, *et al.* Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of some novel 5-nitrofuran-2-yl hydrazones as antimicrobial and antitubercular agents [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(10): 1617-1630.
- [38] Koirala B, Tal-Gan Y. Development of *Streptococcus pneumoniae* Pan-group quorum-sensing modulators [J]. *Chembiochem*, 2020, 21(3): 340-345.
- [39] Yang Y, Lin J, Harrington A, *et al.* Designing cyclic competence-stimulating peptide (CSP) analogs with pan-group quorum-sensing inhibition activity in *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(3): 1689-1699.
- [40] Yadav M K, Chae S W, Song J J. Effect of 5-azacytidine on *in vitro* biofilm formation of *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Microb Pathog*, 2012, 53(5-6): 219-226.
- [41] Yadav M K, Go Y Y, Chae S W, *et al.* The small molecule DAM inhibitor, pyrimidinedione, disrupts *Streptococcus pneumoniae* biofilm growth *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139238.
- [42] Yadav M K, Park S W, Chae S W, *et al.* Sinefungin, A natural nucleoside analogue of S-adenosylmethionine, inhibits *Streptococcus pneumoniae* biofilm growth [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1): 156987.
- [43] Domenech A, Brochado A R, Sender V, *et al.* Proton motive force disruptors block bacterial competence and horizontal gene transfer [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(4): 544-555.

[责任编辑 解学星]