

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.034

网络首发 <https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20191217.1132.007.html>(2019-12-18)

乳杆菌属在抗细菌生物膜相关感染中的研究进展*

黄永平,魏学强,马煜辉,田宇综述,黄云超[△]审校
(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院胸外一科,昆明 650118)

[摘要] 细菌生物膜(BBF)具有独特的空间结构和理化性质,这与目前细菌耐药性的增强以及细菌感染难以根治密切相关。乳杆菌属属于乳杆菌科中很少有致病性的一类细菌,也是应用最广的一类益生菌,其在调节肠道菌群失调、治疗腹泻等方面具有重要的实际价值,在 BBF 相关感染的预防和治疗上也表现出潜在的应用价值。现 BBF 感染难治原因、乳杆菌属在抑制细菌生长及生物膜形成的作用机制方面做一综述,为探讨 BBF 相关感染的治疗提供参考。

[关键词] 细菌生物膜;乳杆菌属;生物膜相关感染
[中图分类号] R378.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1697-05

Research progress of Lactobacillus in antibacterial biofilm-associated infections*

HUANG Yongping,WEI Xueqiang,MA Yuhui,TIAN Yu,HUANG Yunchao[△]

(Department of Thoracic Surgery I,the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/
Yunnan Cancer Hospital,Kunming,Yunnan 650118,China)

[Abstract] Bacterial biofilm (BBF) has unique spatial structures and physicochemical properties, which is closely related to the enhancement of bacterial resistance and the difficulty in eradicating bacterial infections. Lactobacillus belongs to Lactobacillaceae which is rarely pathogenic and is one of the most widely used probiotics. It has important practical value in regulating intestinal flora imbalance, treating diarrhea and other aspects. It also shows potential application value in the prevention and treatment of bacterial biofilm-associated infections. This article summarizes the causes of refractory BBF infection, the mechanism of Lactobacillus in inhibiting bacterial growth and biofilm formation, which can be a reference for the treatment of bacterial biofilm-associated infections.

[Key words] bacterial biofilm; Lactobacillus; biofilm-associated infections

细菌生物膜(bacterial biofilm, BBF)以其独特的空间结构、理化特性及对人类疾病带来的影响而被大量学者所关注,被认为是慢性或持续性感染以及生物材料相关感染的主要病因^[1]。有研究发现, BBF 的存在可通过阻止宿主对细菌的免疫攻击等途径,使其耐药性相对浮游菌提高 100~1 000 倍^[2],这是近年来细菌感染治疗困难的重要原因之一。针对这一难题,大量研究者致力于抗生物膜(biofilm, BF)的研究:如整理出 BF 的临床诊断标准、实验室检查方法^[3];建立了聚乙烯氯化物(PVC)材料表皮葡萄球菌 BF 的体外模型^[4];研究出如改良消毒法、抗菌涂层生物材料、基于纳米技术的抗菌药物等的治疗方式^[5-7]。

另外,研究也证实乳杆菌属可预防或治疗儿童或新生儿腹泻、龋齿、胃肠道疾病、慢性伤口感染、呼吸道

感染等^[8-11]。但目前还不明确乳杆菌属抗细菌生长及 BF 形成的机制。本文就 BBF 感染难治原因、乳杆菌属抗细菌生长及 BF 形成的作用机制进行综述。

1 BBF 感染难治原因分析

长期以来,人们对细菌感染的认识都是建立在浮游菌致病的理论上。然而,在临床工作中,医疗时常会发现,即使分离培养出了致病菌,并根据药敏试验规范和强化了抗生素治疗,感染仍不能根除^[12],其原因之一在于 BF 的形成,因 BBF 具有以下能力:

(1)耐药性强,因 BF 主要成分是胞外聚合物(extra-cellular polymeric substance, EPS),具有屏障作用,既可阻止抗生素的渗入,又可阻止毒力因子和耐药基因的排出,有的细菌还可以分泌抗生素降解酶,使抗生素的抑菌杀菌作用减弱^[13-14]。(2)耐受性强,耐受

* 基金项目:国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项(2017YFC0907902);云南省科技厅科技计划重点项目(2017FA039);云南省应用基础研究(昆医联合专项)[2017FE468(-159)]。 作者简介:黄永平(1992—),在读硕士研究生,主要从事胸部肿瘤、生物材料相关感染方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: huangych2001@aliyun.com。

性是细菌在杀菌、抑菌药物或不利细菌生长环境中存活的能力,当细菌繁殖到一定菌群密度后,BF 中的细菌代谢缓慢,对抗生素不敏感,可长期存活于感染部位^[14]。(3)抗吞噬性强,由于胞外多聚物包裹,阻挡了免疫细胞对膜内致病菌的吞噬杀伤作用,使适应性免疫功能受限制;同时抗体和 BF 表面抗原结合形成抗原抗体复合物,使得膜内细菌可以逃避宿主免疫系统的攻击^[2,14]。

2 乳杆菌属对 BF 的影响

本文介绍的乳杆菌均归属于乳杆菌属及其种或亚种。乳杆菌属归于厚壁菌门(Firmicutes)杆菌纲(Bacilli)乳杆菌目(Lactobacillales)乳杆菌科(Lactobacillaceae),是目前应用最为广泛的益生菌之一^[15]。在抗感染的应用上,由于细菌对传统抗生素耐药性的增加,研究者已思考开发使用乳杆菌属来预防和治疗感染,如研究发现干酪乳杆菌^[16]、发酵乳杆菌(*Lb. fermentum*)、唾液乳杆菌(*Lb. salivarius*)^[17]、植物乳杆菌(*Lb. plantarum*)^[18-19]等可抑制金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)的生长及 BF 形成,从而预防和治疗感染。但对于具体抑菌机制,各个报道有所不同,总的可归纳为直接竞争性抑制、免疫调节、干扰群体感应系统、分泌抗菌物质。

2.1 乳杆菌属对致病菌的直接竞争性抑制作用

乳杆菌属的直接抑制作用主要表现在以下方面:(1)乳杆菌黏附于生物或非生物表面,形成一层“保护膜”,占据致病菌的黏附位点,抑制致病微生物的黏附和侵袭,阻止其生长繁殖、形成优势菌群;(2)与各种致病菌竞争营养物质,从而抑制致病菌生长;(3)与致病菌共同聚集,通过蠕动消除聚集复合物,促进病原体从黏膜表面清除;(4)通过乳杆菌与上皮细胞受体的高亲和力和结合,将致病菌从皮肤或黏膜表面置换出去^[20-21]。

LEGATZKI 等^[22]的研究表明,瑞士乳杆菌(*Lb. helveticus*)能有效黏附到咽上皮细胞,占据感染位点,拮抗化脓性链球菌(*Staphylococcus pyogenes*)的感染。KELLER 等^[23]的研究结果显示,来自 8 种商业用途的乳杆菌都能和变形链球菌(*Staphylococcus mutans*)临床分离株共聚集,并抑制链球菌生长。ŽIVKOVIC 等^[24]在研究人工分离的副干酪乳杆菌(*Lb. paracasei*)亚种产生的胞外多糖的作用时发现,副乳杆菌 BGSJ2-83 菌株对 Caco-2 细胞表现出更高的粘附性,并且比大肠杆菌(*Escherichia coli*)菌株 ATCC25922 更能竞争肠黏膜的定殖。叶联华等^[25]认为,细菌的黏附是生物膜形成的始动阶段,此期 BF 还不稳定,细菌缺乏 BF 结构的有效保护,对各种理化因素、环境、药物等敏感,是研究 BBF 感染治疗的关键环节。以上乳杆菌对致病菌的直接竞争性抑制作用主要是抑制 BBF 形成的初始黏附期,故在 BF 感染的

治疗上有较大的研究价值和潜在的使用价值。

2.2 乳杆菌属对宿主免疫功能的调节

乳杆菌属可以通过调节宿主免疫功能,刺激机体固有免疫和适应性免疫[包括激活自然杀伤(NK)细胞、树突状细胞(DC)、巨噬细胞以及 T 淋巴细胞等],间接抑制致病菌生长及 BF 形成^[20,26]。

REN 等^[18]实验研究植物乳杆菌的免疫调节功能时发现,植物乳杆菌可以刺激小鼠 IFN- γ 以及肠黏膜 sIgA 的分泌,抑制金黄色葡萄球菌感染诱导的炎症反应。CHONG 等^[27]开展的一项植物乳杆菌 DR7 对上呼吸道感染影响的随机、双盲对照研究发现:与安慰剂相比,DR7 组中年成人的血浆促炎细胞因子(IFN- γ 、TNF- α)降低,而年轻成人的抗炎细胞因子(IL-4、IL-10)增高,并得出假设:DR7 通过改善炎症参数和增强免疫来改善上呼吸道感染症状。另有多项研究也证实了,乳杆菌属可通过刺激机体免疫应答,分泌 IL-10、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子,调节机体免疫能力,预防和减轻宿主的感染^[26,28]。另外,HE 等^[29]的研究表明,罗伊乳杆菌不仅调节肠道微生物群的平衡,还减少了自身免疫性脑脊髓炎(autoimmune encephalomyelitis)小鼠中的 TH1/TH17 细胞及其相关细胞因子 IFN- γ /IL-17 的活化和分泌,减少了小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎的发生。

以上研究表明,乳杆菌属既可通过上调宿主的免疫功能,又可通过下调免疫功能发挥作用。同时,还有研究表示,不同乳杆菌调节宿主免疫的通路和信号分子不同,如 JUNG 等^[30]的研究指出,清酒乳杆菌可刺激巨噬细胞活化,产生 IL-22 等细胞因子调节免疫功能;而 SOLDI 等^[31]的研究指出,罗伊乳杆菌(*Lb. reuteri*)通过刺激 T 淋巴细胞产生 IL-22 调节免疫功能。总的来说,乳杆菌属在适当条件下通过加强或降低机体固有免疫和适应性免疫,对致病菌的生长及 BF 的形成起间接抑制作用。需要注意的是,使用乳杆菌可能存在免疫偏离或过度免疫的风险,尤其是对免疫功能低下的宿主,使用乳杆菌或益生菌存在诱发菌血症的风险。有研究发现,新生裸鼠接种罗伊乳杆菌等可以导致致命的败血症^[32]。这就提出一个问题:何种乳杆菌、何时才能产生正确的免疫调节作用,还需要进一步大量的体内外研究证实。或许可以尝试通过对乳杆菌某种性能的改变,如利用分子技术敲除某种乳杆菌的免疫抑制作用,保留或重组增强免疫功能的基因,得到具有明确免疫抑制或增强作用的“工程菌”,个性化地针对性治疗。

2.3 乳杆菌属与群体感应(QS)系统

2.3.1 群体感应系统简介

群体感应是细菌感受到菌体密度变化或自诱导信号分子时,通过调控特定基因表达,进而调节细菌群体之间的行为和交流的一种机制^[33-34]。群体感应系统在调节细菌活力、毒力基因表达、BF 形成等方面

具有重要作用^[35]。

群体感应系统主要作用机制包括:(1)革兰阴性菌群体感应系统,细菌产生 N-酰基高丝氨酸内酯(N-acyl-l-homoserinylactones,AHLs)信号分子,当细菌周围环境中 AHL 浓度达到一定阈值后,自由通过细胞膜,与胞内 DNA 受体蛋白 LuxR 结合后,调控目的基因表达;(2)革兰阳性菌群体感应系统,细菌产生自诱导肽(autoinducing peptides,AIPs)作为信号分子,借助 ABC 转运系统(ATP-binding cassette)或其他膜通道蛋白协助跨膜,调控目的基因表达,实现种内的细胞交流;(3)混合型群体感应系统,由 LuxS 蛋白催化合成 AI-2 介导种内和种间通讯^[34]。另外,也有研究发现了其他群体感应系统如:自体诱导物 3(AI-3)/肾上腺素/去甲肾上腺素型信号系统,链球菌中由感受态刺激因子(competence-stimulating peptide,CSP)介导的 COM-X 群体感应系统等^[34,36]。

BBF 形成的各个阶段(包括定植期或称黏附期、聚集期、成熟期、播散期^[37])都受群体感应系统的调控,如果群体感应系统受影响,既能降低细菌的黏附能力,又影响 BF 的形成,这是目前研究抗感染治疗的一个重要方面^[34]。

2.3.2 乳杆菌属对细菌群体感应系统的影响

乳杆菌属可以通过下调致病菌群体感应系统中相关基因的表达、降解信号分子等途径抑制群体感应,进而抑制 BF 形成和致病菌的致病能力,其主要是通过分泌生物活性物质起作用。张璇等^[38]研究筛选能有效抑制变形链球菌 BF 形成的益生菌菌株时发现,唾液乳杆菌 ZM06 不仅下调了种间群体感应系统中 LuxS 基因的表达,还下调了其他 4 条信号通路关键基因的表达。KIYMACI 等^[33]的研究指出,由乳酸片球菌 M7 菌株产生的乳酸可以抑制铜绿假单胞菌的群体感应和毒力因子的活性。JOSHI 等^[39]的研究指出,表达内酯酶的重组植物乳杆菌 NC8 可通过调控群体感应系统降低多药耐药性铜绿假单胞菌(multiple drug resistant pseudomonas aeruginosa)毒力因子的活性。

虽然目前在 BBF 群体感应系统方面有大量研究,但关于乳杆菌属影响致病菌群体感应系统的研究较少,可能原因是乳杆菌调节群体感应系统的机制模糊,因乳杆菌菌种自身也属细菌,可通过调控种内和种间的群体感应系统促进自身 BF 形成,间接抑制致病菌 BF 的形成^[34]。这就产生一个疑问:乳杆菌属是通过上调自身群体感应间接起抑制作用还是直接抑制致病菌群体感应系统?

2.4 乳杆菌属分泌抗菌物质对 BBF 的影响

乳杆菌属可分泌多种物质,通过干扰致病菌营养获取和黏附定植、减低致病菌毒力、调控 BF 形成相关基因的表达、调控群体感应系统等途径,抑制致病菌的生长和 BF 形成。乳杆菌属分泌的抗菌物质主要包

括生物表面活性剂(biosurfactants,BS)、有机酸、细菌素、过氧化氢,其中生物表面活性剂包括多种分子,如脂肪酸、多糖蛋白复合物、肽聚糖结合蛋白、蛋白酶等^[16,19]。

MELO 等^[40]的实验报道指出,发酵乳杆菌 TCUESC01 可能是通过乳杆菌分泌的上清液调节 icaA 和 icaR 操纵子的表达,从而抑制金黄色葡萄球菌 BF 的形成。SHOKRI 等^[41]在研究乳杆菌对抗铜绿假单胞菌耐药菌株及作用机制时发现,发酵乳杆菌产生的 3 种有机酸(乳酸、乙酸和甲酸)具有抑制耐药性铜绿假单胞菌活性和抗生物膜效应。JOSHI 等^[39]实验研究指出,铜绿假单胞菌对尿路上皮细胞(uroepithelial cells,UECs)黏附的减少可能是由于植物乳杆菌表面表达的糖蛋白阻断了凝集素黏附位点。MATSUBARA 等^[42]研究指出,浮游乳杆菌可能是通过与白色念珠菌(Candida albicans)共培养时产生的细菌素抑制念珠菌 BF 的形成。

虽然目前研究者对于乳杆菌属产生抗菌物质抑制致病菌生长和 BF 形成这一观点表示赞同,但因产生的物质多,对于是单一还是多种协同产生抗菌性能,以及通过何种机制来发挥作用还不明确,需要进一步的实验来验证。

3 小结与展望

BBF 已成为慢性或持续性感染以及生物材料相关感染的主要病因,它的形成受机体免疫能力、环境、基因等多方面调控^[1,15]。由于现有细菌感染治疗手段增加了细菌耐药性的产生,研究新型抗感染药物或治疗手段刻不容缓。而乳杆菌属作为常用益生菌的一种,其抗感染作用早已受到研究者重视,并已有效应用于各种感染的治疗,其主要通过和致病菌竞争性抑制黏附位点、促进或抑制宿主免疫功能、调节群体感应系统、分泌抗菌物质等机制发挥作用。

虽然目前对乳杆菌属抗感染治疗的研究很多,但通过进一步探索以下几方面,有利于选择合适的乳杆菌制剂治疗 BF 相关感染以及其他疾病:(1)乳杆菌属或其分泌物抑制细菌生长及 BF 形成的具体机制;(2)乳杆菌 BF 包裹药物在抗感染中的应用效果;(3)重组抗菌基因乳杆菌的应用价值以及可能的不良反应;(4)乳杆菌属或其 BF 在预防胸腔粘连、抗肿瘤方面的研究^[43];(5)乳杆菌种类多,何种菌株对于何种细菌有效。

参考文献

- [1] MALONE M,BJARNSHOLT T,MCBAIN A J,et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds:a systematic review and meta-analysis of published data[J]. J Wound Care,2017,26(1):20-25.

- [2] OLSEN I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(5): 877-886.
- [3] 魏敏, 牛妞, 蒋琪霞. 慢性伤口细菌生物膜临床和实验诊断的研究进展[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(2): 154-156.
- [4] 陈颖, 王小燕, 赵光强, 等. 聚氯乙烯材料表面白色念珠菌-表皮葡萄球菌混合生物膜结构观察[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(5): 609-614.
- [5] 王国旗, 唐佩福. 细菌生物膜特征及治疗的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(2): 168-171.
- [6] ONESTI M G, CARELLA S, SCUDERI N. Effectiveness of antimicrobial-coated sutures for the prevention of surgical site infection: a review of the literature[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5729-5739.
- [7] LIU Y, SHI L, SU L, et al. Nanotechnology-based antimicrobials and delivery systems for biofilm-infection control[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(2): 428-446.
- [8] YANG Z, WU Q, LIU Y, et al. Effect of perioperative probiotics and synbiotics on postoperative infections after gastrointestinal surgery: a systematic review with meta-analysis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(6): 1051-1062.
- [9] URBANSKA M, GIERUSZCZAK-BIAŁEK D, SZAJEWSKA H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(10): 1025-1034.
- [10] PAHUMUNTO N, PIWAT S, CHANKANKA O, et al. Reducing mutans streptococci and caries development by *Lactobacillus paracasei* SD1 in preschool children: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Acta Odontol Scand*, 2018, 76(5): 331-337.
- [11] OZEN M, KOCABAS SANDAL G, DINLEYICI E C. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(1): 9-20.
- [12] 周学东, 施文元. 微生物生物膜与感染[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 142.
- [13] SUBHADRA B, KIM D H, WOO K, et al. Control of biofilm formation in healthcare: recent advances exploiting quorum-sensing interference strategies and multidrug efflux pump inhibitors[J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(9): E1676.
- [14] HALL C W, MAH T F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(3): 276-301.
- [15] 张刚. 乳酸细菌: 基础、技术和应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 41.
- [16] MERGHNI A, DALLEL I, NOUMI E, et al. Antioxidant and antiproliferative potential of biosurfactants isolated from *Lactobacillus casei* and their anti-biofilm effect in oral *Staphylococcus aureus* strains[J]. *Microb Pathog*, 2017, 104: 84-89.
- [17] KANG M S, LIM H S, OH J S, et al. Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*[J]. *Pathog Dis*, 2017, 75(2): 1-10.
- [18] REN D, GONG S, SHU J, et al. Mixed *Lactobacillus plantarum* strains inhibit *Staphylococcus aureus* induced inflammation and ameliorate intestinal microflora in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2017: 7476467.
- [19] YAN X, GU S, CUI X, et al. Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from *Pediococcus acidilactici* and *Lactobacillus plantarum* against *Staphylococcus aureus* CMCC26003[J]. *Microb Pathog*, 2019, 127: 12-20.
- [20] LUKIC J, CHEN V, STRAHINIC I, et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(6): 912-922.
- [21] 赵丹, 谭俊, 钱志祥. 益生菌与抗菌治疗[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(8): 996-1003.
- [22] LEGATZKI A, RÖSLER B, VON MUTIUS E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(10): 466.
- [23] KELLER M K, HASSLÖF P, STECKSÉN-BLICKS C, et al. Co-aggregation and growth inhibition of probiotic *Lactobacilli* and clinical isolates of mutans *Streptococci*: an in vitro study[J]. *Acta Odontol Scand*, 2011, 69(5): 263-268.
- [24] ŽIVKOVIC M, MILJKOVIC M S, RUAS-MADIE DO P, et al. EPS-SJ exopolysaccharide produced by the strain *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* BGSJ2-8 is involved in adhesion to epithelial intes-

- tinal cells and decrease on *E. coli* association to Caco-2 cells[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:286.
- [25] 叶联华, 黄云超, 李高峰, 等. 生物材料植入后发生感染与表皮葡萄球菌生物膜[J]. *生物医学工程与临床*, 2010, 14(1):79-83.
- [26] MOON P D, LEE J S, KIM H Y, et al. Heat-treated *Lactobacillus plantarum* increases the immune responses through activation of natural killer cells and macrophages on in vivo and in vitro models[J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(3):467-474.
- [27] CHONG H X, YUSOFF N A A, HOR Y Y, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Dairy Sci*, 2019, 102(6):4783-4797.
- [28] KAJI R, KIYOSHIMA-SHIBATA J, TSUJIBE S, et al. Probiotic induction of interleukin-10 and interleukin-12 production by macrophages is modulated by co-stimulation with microbial components[J]. *J Dairy Sci*, 2018, 101(4):2838-2841.
- [29] HE B, HOANG T K, TIAN X, et al. *Lactobacillus reuteri* reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:385.
- [30] JUNG J Y, SHIN J S, LEE S G, et al. *Lactobacillus sakei* K040706 evokes immunostimulatory effects on macrophages through TLR 2-mediated activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1):88-96.
- [31] SOLDI S, TAGLIACARNE S C, VALSECCHI C, et al. Effect of a multistrain probiotic(*Lactoflorene*® Plus) on inflammatory parameters and microbiota composition in subjects with stress-related symptoms[J]. *Neurobiol Stress*, 2018, 10:100138.
- [32] 肖纯凌. 呼吸道微生态研究进展[J]. *沈阳医学院学报*, 2016, 18(1):1-5.
- [33] KIYMACI ME, ALTANLAR N, GUMUSTAS M, et al. Quorum sensing signals and related virulence inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by a potential probiotic strain's organic acid[J]. *Microb Pathog*, 2018, 121:190-197.
- [34] 邓翌曦, 音建华, 汪海峰. 乳酸菌群体感应与其肠道生物膜形成的研究进展[J]. *微生物学报*, 2018, 58(11):1970-1978.
- [35] TAY S, YEW W. Development of quorum-based anti-virulence therapeutics targeting Gram-negative bacterial pathogens[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(8):16570-16599.
- [36] MORENO-GÁMEZ S, SORG R A, DOMENECH A, et al. Quorum sensing integrates environmental cues, cell density and cell history to control bacterial competence[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):854.
- [37] MOHAMMED Y H E, MANUKUMAR H M, RAKESH K P, et al. Vision for medicine: *Staphylococcus aureus* biofilm war and unlocking key's for anti-biofilm drug development[J]. *Microb Pathog*, 2018, 123:339-347.
- [38] 张璇, 张旻, 王娜, 等. 唾液乳杆菌 ZM06 对变形链球菌生物膜形成的抑制作用[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(8):3414-3421.
- [39] JOSHI S, KAUR A, SHARMA P, et al. Lactonase-expressing *Lactobacillus plantarum* NC8 attenuates the virulence factors of multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in co-culturing environment[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2014, 30(8):2241-2249.
- [40] MELO T A, DOS SANTOS T F, DE ALMEIDA M E, et al. Inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilm by *Lactobacillus* isolated from fine cocoa[J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1):250.
- [41] SHOKRI D, KHORASGANI M R, MOHKAM M, et al. The inhibition effect of lactobacilli against growth and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10(1):34-42.
- [42] MATSUBARA V H, WANG Y, BANDARA H, et al. Probiotic *Lactobacilli* inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(14):6415-6426.
- [43] 吴巍. 可降解生物膜预防组织粘连及肿瘤复发的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.