

论著·基础研究

五倍子水煎剂抑制鲍曼不动杆菌生物膜形成分子机制的研究*

娄 茜,杨 翼,刘大鹏,胡小芳,张茹芳,蒋洪彦,叶晓莉,黄长武[△]
(重庆市第五人民医院检验科,重庆 400060)

摘 要:**目的** 证实五倍子水煎剂对鲍曼不动杆菌生长及生物膜形成的抑制作用,并初步探究其分子机制。**方法** 选取该院检验科亚胺培南敏感及耐药鲍曼不动杆菌各 5 株,测定五倍子水煎剂的最小抑菌浓度(MIC)。每株菌分为 Control 组,1/4MIC 组及 MIC 组,Control 组为空白对照组。采用绘制生长曲线及结晶紫染色方法观察五倍子水煎剂对鲍曼不动杆菌生长及生物膜的抑制作用。对生物膜抑制作用最强的鲍曼不动杆菌-1 和鲍曼不动杆菌-8 菌株,采用 RT-PCR 方法检测五倍子水煎剂对其生物膜相关基因 mRNA 表达水平的影响。**结果** 绘制的生长曲线显示无论是亚胺培南敏感还是耐药鲍曼不动杆菌,随着五倍子药物浓度的增大,其抑制生长作用越明显。结晶紫染色实验显示五倍子对亚胺培南耐药株生物膜的抑制能力强于敏感株,随五倍子浓度增大,生物膜抑制作用越强。RT-PCR 结果显示,鲍曼不动杆菌-1 与对照组相比,abaI 相对表达量为 (0.57 ± 0.14) $(P=0.007,t=5.08)$,abaR 相对表达量为 (0.63 ± 0.14) $(P=0.010,t=4.13)$,bfmR 相对表达量为 (0.53 ± 0.10) $(P=0.003,t=6.19)$,bfmS 相对表达量为 (0.66 ± 0.17) $(P=0.032,t=3.22)$,BAP 相对表达量为 (0.72 ± 0.09) $(P=0.013,t=4.26)$;鲍曼不动杆菌-8 与对照组相比,abaI 相对表达量为 (0.71 ± 0.03) $(P=0.000,t=11.78)$,abaR 相对表达量为 (0.68 ± 0.04) $(P=0.000,t=10.19)$,bfmR 相对表达量为 (0.64 ± 0.04) $(P=0.000,t=11.13)$,bfmS 相对表达量为 (0.64 ± 0.06) $(P=0.002,t=7.09)$,BAP 相对表达量为 (0.65 ± 0.03) $(P=0.000,t=9.07)$ 。**结论** 五倍子不仅能够抑制鲍曼不动杆菌的生长,还能抑制其生物膜的形成,对亚胺培南耐药株生物膜的抑制作用强于敏感株,并随五倍子浓度增大,生物膜抑制作用越强;可能通过下调生物膜形成相关基因 bfmS、bfmR、abaI、abaR、BAP 的表达发挥抑制作用。

关键词:五倍子; 鲍曼不动杆菌; 生物膜

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.002

中图法分类号:R378.7

文章编号:1673-4130(2019)20-2439-05

文献标识码:A

Molecular mechanism of Galla chinensis decoction inhibiting biofilm formation of Acinetobacter baumannii Bauman*

LOU Qian, YANG Yi, LIU Dapeng, HU Xiaofang, ZHANG Rufang, JIANG Hongyan, YE Xiaoli, HUANG Changwu[△]

(Department of clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400060, China)

Abstract:**Objective** To confirm the inhibitory effect of galla chinensis decoction on the growth and biofilm formation of acinetobacter baumannii and preliminarily explore its molecular mechanism. **Methods** A total of 5 strains of imipenem sensitive and resistant Acinetobacter were selected from the undergraduate room, and the minimum inhibitory concentration(MIC)of galla chinensis decoction was determined. Each strain was divided into control group, 1/4 MIC group and MIC group. Control group was the blank control group. The growth curve and crystal violet staining method were used to observe the inhibitory effect of galla chinensis decoction on the growth and biofilm of acinetobacter baumannii bauman. STRAINS acinetobacter baumannii-1 and acinetobacter baumannii-8, which had the strongest inhibitory effect on biofilm, were used to detect the effect of galla chinensis decoction on the expression of genes related to biofilm by RT-PCR. **Results** The growth curve showed that whether the imipenem sensitive or acinetobacter baumannii increased, the inhibitory effect of gallnut increased with the increase of gallnut concentration. Crystal violet staining showed that galla chinensis had stronger inhibitory effect on the biofilm of imipenem-resistant strains than that of sensitive

* 基金项目:重庆市卫计委面上项目(ZY20150222)。

作者简介:娄茜,女,主管技师,主要从事临床微生物致病机制和耐药机制的研究。 [△] 通信作者, E-mail: c5huang@126.com。

本文引用格式:娄茜,杨翼,刘大鹏,等. 五倍子水煎剂抑制鲍曼不动杆菌生物膜形成分子机制的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(20):2439-2443.

strains. With the increase of galla chinensis concentration, the inhibition of biofilm was stronger. RT-PCR results showed that acinetobacter baumannii-1 compared with control group, *abaI* relative expression was (0.57 ± 0.14) ($P=0.007, t=5.08$), *abaR* relative expression was (0.63 ± 0.14) ($P=0.010, t=4.13$), *bfmR* relative expression was (0.53 ± 0.10) ($P=0.003, t=6.19$), *bfmS* relative expression was (0.66 ± 0.17) ($P=0.032, t=3.22$), *BAP* (0.72 ± 0.09) ($P=0.013, t=4.26$). Acinetobacter baumannii-8 compared with the control group, *abaI* relative expression was (0.71 ± 0.03) ($P=0.000, t=11.78$), *abaR* relative expression was (0.68 ± 0.04) ($P=0.000, t=10.19$), *bfmR* relative expression was (0.64 ± 0.04) ($P=0.000, t=11.13$), *bfmS* relative expression was (0.64 ± 0.06) ($P=0.002, t=7.09$), *BAP* relative expression was (0.65 ± 0.03) ($P=0.000, t=9.07$). **Conclusion** Gallnut can not only inhibit the growth of acinetobacter, but also inhibit the formation of biofilm, and the inhibitory effect on the imipenem resistant biofilm is stronger than that of the sensitive strain. With the increase of gallnut concentration, the inhibitory effect of biofilm is stronger. It may inhibit the expression of *bfmS*, *bfmR*, *abaI*, *abaR* and *BAP* genes related to biofilm formation.

Key words: gallnut; acinetobacter baumannii; biofilm

鲍曼不动杆菌是一种需氧非发酵革兰阴性条件致病菌,广泛存在于自然环境,以及人体呼吸道、泌尿道等部位,在世界范围内引起院内感染爆发并导致呼吸机相关性肺炎、菌血症、血流感染等^[1]。能够在短时间内形成成熟的生物膜,长期黏附于致病部位,造成机体慢性和反复感染,给临床治疗和预防带来极大的挑战^[2]。生物膜的形成对抗菌药具有较强的耐受性,传统的治疗方法对大多数生物膜感染无效^[3]。目前,碳青霉烯类抗生素是治疗鲍曼不动杆菌的首选药物,但已出现大量多重耐药及泛耐药菌株^[4]。所以,寻找不受细菌种群中已有耐药机制影响的新的抗菌途径非常必要。

中药植物的抗菌活性已引起人们的广泛关注,如茯苓、白芷等能够抑制 PAO1 的群集运动和绿脓菌素的产生,黄连提取物可防止脂质过氧化和炎症反应,具有抗炎、镇痛的作用^[5-6]。五倍子水煎剂可以降低或抑制生物膜生长和乳酸形成^[7]。本实验研究人员也报道五倍子水煎剂对表皮葡萄球菌的生长有明显的抑制作用,但五倍子对鲍曼不动杆菌的影响尚未可知^[8]。本研究通过五倍子水煎剂对鲍曼不动杆菌生长及其生物膜抑制分子机制的研究,揭示五倍子对鲍曼不动杆菌生物膜相关基因如 *bfmS*、*bfmR*、*abaI*、*abaR* 等表达的影响,以期对鲍曼不动杆菌感染的治疗与预防和控制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料 五倍子由本院药房鉴定并提供;鲍曼不动杆菌菌株从本院临床患者的痰液或血液中获得,均使用 VITEK 微生物自动鉴定系统鉴定;结晶紫染料(C0121)购于碧云天公司;逆转录试剂盒(A3500)购自 Promega 公司;细菌 RNA 提取试剂盒(LS1040)购自上海 Promega 公司;iTaq Universal SYBR Green Supermix 酶(1725121)购自 BIO-RAD 公司;溶菌酶(RT401)购自天根公司;EDTA 缓冲液(BS0025)购自赛米克公司。

1.2 方法

1.2.1 五倍子水煎剂溶液的制备 称取 200 g 五倍子置于砂锅中,加入 10 倍水浸泡过夜,随后加热至沸腾,改文火煎 30 min,纱布过滤,水浴浓缩定容至 400 mL,倒入玻璃瓶中,高压灭菌,取出放置室温后 4 ℃ 冰箱保存,得到浓度为 500 mg/mL 的五倍子水煎剂。

1.2.2 最小抑菌浓度(MIC)的测定 选取本科室五珠亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌编号为鲍曼不动杆菌 1~5,五珠亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌编号为鲍曼不动杆菌 6~10。采用微量肉汤稀释法检测五倍子的 MIC。

1.2.3 鲍曼不动杆菌生长曲线测定 挑取平板上单克隆鲍曼不动杆菌,调至 0.5 McF,稀释 100 倍备用。每株菌同时设置对照组和实验组,各设 3 个复孔。96 孔板中每孔加入稀释后菌悬液 100 μ L,然后对照组加入 MH 培养基 100 μ L,实验组加入 1/4 MIC 及 MIC 五倍子水煎剂 100 μ L,37 ℃ 孵箱孵育。分别于 6、12、18、24 h 取出,酶联仪测 570 nm 处的吸光度值,观察五倍子是否影响鲍曼不动杆菌的生长。

1.2.4 鲍曼不动杆菌生物膜定量试验 菌株于 96 孔板中 37 ℃ 孵育 24 h 后,弃菌液,PBS 清洗 3 次,小心地去掉浮游菌,各孔加入 100 μ L 甲醇固定 15 min,弃甲醇室温干燥。加入 100 μ L 结晶紫溶液染色 5 min,PBS 清洗 3 次。温箱干燥后分别加入 100 μ L 95%乙醇溶解与细菌结合的结晶紫,酶联仪测 570 nm 处的吸光度值,观察五倍子是否具有抑制鲍曼不动杆菌生物膜形成的能力。

1.2.5 细菌 RNA 提取 12 孔板中每孔加入稀释后菌悬液 1 mL,对照组加入 MH 培养基 1 mL,实验组加入 MIC 五倍子水煎剂 1 mL,37 ℃ 孵育 24 h 后转移至 1.5 mL EP 管中,14 000 g 离心 2 min,留下细菌沉淀。100 μ L 新鲜配置含溶菌酶的 TE 缓冲液(0.4 mg/mL)重悬沉淀,室温孵育 5 min。加入 200 μ L RNA 裂解液、300 μ L RNA 稀释液及 300 μ L 无水乙醇吹打混匀。混合物转移至离心柱内,14 000 g 离心 1 min,然后 600 μ L RNA 洗液洗 1 次,14 000 g 离心 45 s。离心柱中央加入 50 μ L 新鲜配置的 DNA 酶 I

孵育液,室温静置 15 min。RNA 洗液洗两次,离心柱转移至洗脱管,加入 100 μ L 无核酶水,室温放置 2 min 后离心,RNA 保存于-80 $^{\circ}$ C。

1.2.6 Real-time PCR 检测鲍曼不动杆菌生物膜相关靶基因 mRNA 的表达变化 分别选取亚胺培南敏感及耐药鲍曼不动杆菌中生物膜抑制作用最强的鲍曼不动杆菌-1 和鲍曼不动杆菌-8,采用 Real-time PCR 的方法检测相关靶基因 mRNA 的表达变化。

1.2.6.1 cDNA 的制备 用 Promega 逆转录试剂盒将细菌 RNA 逆转录为 cDNA,然后用 iTaq Universal SYBR Green Supermix 酶进行 Real-time PCR。

1.2.6.2 鲍曼不动杆菌生物膜形成相关基因检测 选取与生物膜形成相关的靶基因 bfmS、bfmR、abaI、abaR、BAP,设计引物序列见表 1。反应条件为:95 $^{\circ}$ C 30 s;95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环;72 $^{\circ}$ C 5 min。本实验重复 3 次。

表 1 引物序列

基因		序列	片段大小(bp)
abaI	正义链	5'-GTA CAG TCG ACG TAT TTG AAT ATT TGG G-3'	379
	反义链	5'-CGT ACG TCT AGA GTA ATG AGT TGT TTT GCG CC-3'	
abaR	正义链	5'-ACC TCT TGT TTG GTC GAG TCA-3'	107
	反义链	5'-CGT GCT TCC TCC CAA AAA T-3'	
bfmR	正义链	5'-GTT TAA CCG TTT GTC GTG-3'	138
	反义链	5'-GTG GTT GAA CTG GTT TCG-3'	
bfmS	正义链	5'-ACC GCC CGT AAT CCG AAC-3'	126
	反义链	5'-TGA ACT TAT TCC ACC GCC TTT A-3'	
BAP	正义链	5'-TGC TGA CAG TGA CGT AGA ACC ACA-3'	183
	反义链	5'-TGC AAC TAG TGG AAT AGC AGC CCA-3'	

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件,计量数据用 $mean \pm s$ 表示,两组数据之间比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MIC 测定结果 五倍子水煎剂对 10 株鲍曼不动杆菌的 MIC 测定结果:除鲍曼不动杆菌-10 为 1.56 mg/mL 外,其余菌株均为 0.78 mg/mL。

2.2 五倍子对鲍曼不动杆菌生长的影响 10 株鲍曼不动杆菌生长曲线见图 1。无论亚胺培南敏感还是耐药鲍曼不动杆菌,随着五倍子药物浓度的增大,其抑制生长作用增强。

2.3 五倍子对鲍曼不动杆菌生物膜形成的影响 10 株鲍曼不动杆菌在 MIC、1/4MIC 时生物膜形成结果见图 2。五倍子对亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌的生物膜抑制能力较弱,而对耐药菌株,随着五倍子药物浓度的增大,生物膜抑制作用增强。

2.4 Real-time PCR 检测鲍曼不动杆菌生物膜相关

靶基因 mRNA 的表达变化 鲍曼不动杆菌-1、鲍曼不动杆菌-8 生物膜相关靶基因 mRNA 的表达变化见图 3。鲍曼不动杆菌-1 与对照组相比,abaI 相对表达量为 (0.57 ± 0.14) ($P=0.007, t=5.08$),abaR 相对表达量为 (0.63 ± 0.14) ($P=0.010, t=4.13$),bfmR 相对表达量为 (0.53 ± 0.10) ($P=0.003, t=6.19$),bfmS 相对表达量为 (0.66 ± 0.17) ($P=0.032, t=3.22$),BAP 相对表达量为 (0.72 ± 0.09) ($P=0.013, t=4.26$);鲍曼不动杆菌-8 较对照组相比,abaI 相对表达量为 (0.71 ± 0.03) ($P=0.000, t=11.78$),abaR 相对表达量为 (0.68 ± 0.04) ($P=0.000, t=10.19$),bfmR 相对表达量为 (0.64 ± 0.04) ($P=0.000, t=11.13$),bfmS 相对表达量为 (0.64 ± 0.06) ($P=0.002, t=7.09$),BAP 相对表达量为 (0.65 ± 0.03) ($P=0.000, t=9.074$)。说明加入五倍子后,相关靶基因均表达明显降低。该实验重复 3 次。

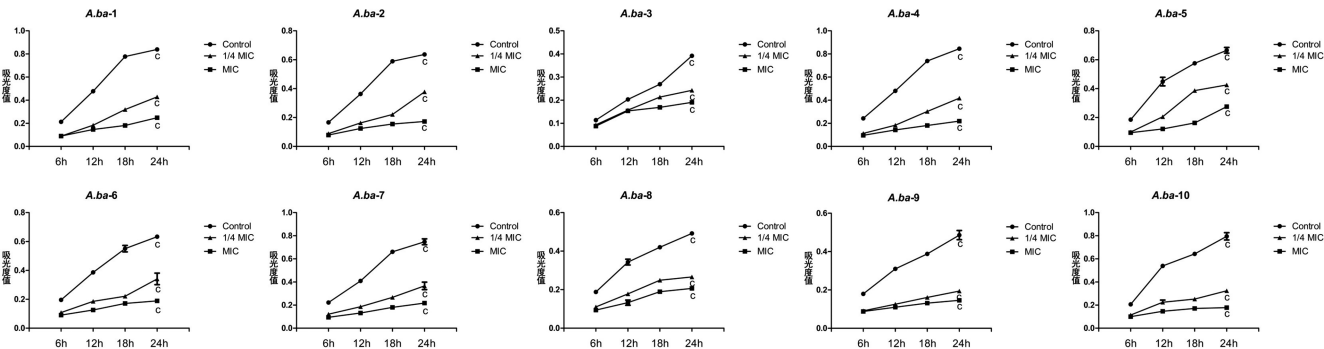


图 1 五倍子对鲍曼不动杆菌生长的影响

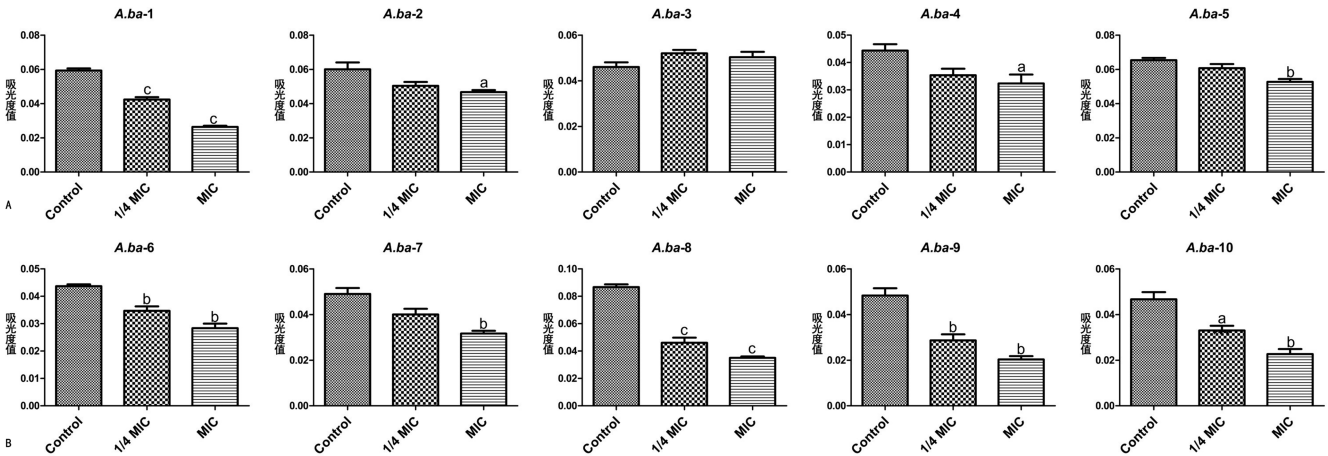


图 2 五倍子对鲍曼不动杆菌生物膜的影响

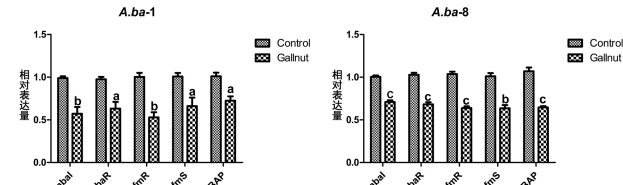


图 3 Real-time PCR 检测生物膜相关靶基因 mRNA 的表达变化

3 讨 论

五倍子为传统天然中药,富含水解单宁,具有广泛的生物活性,自古以来因其解毒、抗菌、抗癌等特点而被广泛应用,多项研究报道其能够抑制龋病病原菌的生长和代谢^[9]。而鲍曼不动杆菌因极强的耐药性及生物膜形成能力成为医院感染的主要原因。2016 年全国细菌耐药网数据报道,鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率已高达 66.7%,且生物膜的增强限制了抗菌药物对特定靶点的获取。

本实验分别选取亚胺培南敏感及耐药鲍曼不动杆菌相比较,证实五倍子水煎剂能够抑制鲍曼不动杆菌的生长,与五倍子的传统抗菌作用一致。但与亚胺培南敏感菌株相比,五倍子对耐药菌株的生物膜抑制作用更明显。目前,生物膜形成与耐药性之间的关系仍存在争议。有研究表明,与敏感菌株相比,生物膜形成与耐药菌株的耐药性呈显著正相关性,还有研究表明,生物膜形成能力较强的鲍曼菌株对碳青霉烯类抗菌药的耐药率较低^[3,10]。根据本实验结果,推测敏感菌株的耐药能力不足以维持生存,需要更强的生物膜来应对生存压力,故生物膜形成机制和影响均较复杂,单一因素难以调控,所以单独的五倍子水煎剂虽能抑制其生长,但并不能显著抑制其生物膜形成。而耐药菌株依靠耐药能力维持生存,生物膜对其抵抗生存压力的作用并不强大,形成的生物膜较弱,五倍子水煎剂能够显著抑制其生物膜形成。此外,虽然耐药菌株形成的生物膜很弱,但它们仍然可以为菌株提供保护,生物膜基质由细胞外聚合物构成,对抗菌药起

着物理屏障的作用,所以未来的探索应着力提高临床上对鲍曼生物膜感染过程的研究,并在预防和治疗方面提供新的见解^[11]。

本实验还选取两株均有显著生物膜抑制作用的菌株,RT-PCR 结果表明五倍子通过调控生物膜相关基因 *bfmS*、*bfmR*、*abaI*、*abaR*、*BAP* 的表达发挥抑制作用。鲍曼不动杆菌生物膜的形成是一个众多因素参与的复杂过程:第一,通过激活 *bfmS* 导致 *bfmR* 磷酸化,促进细菌菌毛的合成分泌,介导初始的黏附过程。虽然目前 *bfmRS* 双组分系统的直接激活剂尚未确定,但已有研究表明,添加群体感应分子 C6-HSL (一种酰基高丝氨酸内酯)会导致 *bfmRS* 的表达增加^[12]。第二,通过 *abaI* 和 *abaR* 介导群体感应系统,引来同类细菌聚集,产生大量的胞外多糖黏结单个菌落,许多细菌利用群体感应来调节生理功能,如酶的分泌、生物膜的形成等。据研究,鲍曼不动杆菌中酰基高丝氨酸内酯分子与 *abaR* 蛋白结合并调节基因表达,但这是直接还是间接的还有待确定,且位于 *AbaR* 结合位点下游的 *abaI* 突变可通过影响群体感应系统而导致生物膜产生减少^[13]。第三,通过生物膜相关蛋白 *BAP* 的协同作用形成微菌落,*BAP* 存在于细菌表面,是维持生物膜厚度和体积的必要物质,直接影响生物膜的成熟发育^[14]。除此之外,还有 *ompA*、*bla-_{PER-1}*、*PgaABCD* 等转录因子参与了鲍曼不动杆菌的调控,它们之间的相互作用组成了错综复杂的调控网。而群体感应系统是启动这一调控网的关键,现已成为新的抗菌治疗靶点,其优势在于群体猝灭对细菌的 DNA 复制和细胞分裂不构成任何威胁,因此针对群体感应的化合物产生耐药性的机会可能很少^[15]。已有文献报道,五倍子对由 C8-HSL 信号分子(一种酰基高丝氨酸内酯)介导的 β -半乳糖苷酶活性有显著抑制作用,表明五倍子参与了群体感应的调控^[6]。故推测本研究中五倍子有可能是通过影响群体感应系统发挥对 *bfmS*、*bfmR*、*abaI*、*abaR*、*BAP* 的抑制作用,

具体机制还需进一步研究。

由此可见,生物膜的形成往往由环境触发,从而激活复杂的调控成分。它形成过程中的环境触发因素和调控途径复杂多变,目前尚无确切的机制研究。转录因子、抗菌药抗性基因、生长条件和细胞密度等都会影响生物膜形成。所以,了解鲍曼不动杆菌致病原因,生物膜调控和抗菌机制具有重要的理论意义和应用价值,开发抗生物膜的特异性药物迫在眉睫。虽然本研究证明五倍子有抑制鲍曼不动杆菌生长和生物膜形成的作用,但由于中药本身含有大量的化合物,且其生物活性是多种化合物协同或拮抗作用的结果,很难阐明其确切的作用机制,也很难对其安全性和有效性进行评价,故五倍子对鲍曼不动杆菌的作用机制还需进行更谨慎的药物配方和临床药理研究。五倍子作为传统抗菌中药,或许可与抗生素一起使用,以减少产生耐药性的机会,提高抗菌治疗的有效性,为鲍曼不动杆菌感染的治疗与控制奠定基础。

4 结 论

本研究初步证实五倍子水煎剂能够抑制鲍曼不动杆菌的生长及生物膜形成,对亚胺培南耐药株生物膜的抑制作用强于敏感株,并可能通过下调生物膜形成相关基因 bfmS、bfmR、abaI、abaR、BAP 的表达发挥抑制作用,未来临床工作中或许可与抗菌药物配伍发挥其抗菌作用。

参考文献

- [1] LEE CR, LEE J H, PARK M, et al. Biology of acinetobacter baumannii: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7(55): 55.
- [2] ELLIS D, COHEN B, LIU J, et al. Risk factors for hospital-acquired antimicrobial-resistant infection caused by Acinetobacter baumannii [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2015, 4(1): 40.
- [3] CEPAS V, LOPEZ Y, MUNOZ E, et al. Relationship between biofilm formation and antimicrobial resistance in Gram-Negative bacteria[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(1): 72-79.
- [4] 杨馥嘉, 冯伟, 孙凤军. 我院呼吸科鲍曼不动杆菌耐药及流行病学特征分析[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(3):

- 259-263.
- [5] CHONG Y, HOW K, YIN W, et al. The effects of Chinese herbal medicines on the quorum Sensing-Regulated virulence in pseudomonas aeruginosa PAO1 [J]. Molecules, 2018, 23(4): 972-986.
- [6] ZHANG Y, DJAKPO O, XIE YF, et al. Anti-quorum sensing of Galla chinensis and Coptis chinensis on bacteria[J]. LWT -Food Science and Technology, 2019, 101: 806-811.
- [7] CHENG L, EXTERKATE R, ZHOU X, et al. Effect of galla chinensis on growth and metabolism of microcosm biofilms[J]. Caries Res, 2011, 45(2): 87-92.
- [8] 黄长武, 廖璞, 杨钰欣, 等. 五倍子水煎剂对表皮葡萄球菌生物膜抑制的研究[J]. 微生物学杂志, 2007, 27(6): 41-44.
- [9] ZHANG T T, GUO H J, LIU X J, et al. Galla chinensis Compounds Remineralize Enamel Caries Lesions in a Rat Model[J]. Caries Res, 2016, 50(2): 159-165.
- [10] EZE E C, CHENIA HY, E L ZOWALATY M E. Acinetobacter baumannii biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments[J]. Infect Drug Resist, 2018, 2018(11): 2277-2299.
- [11] QI L, LI H, ZHANG C, et al. Relationship between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation, and Biofilm-Specific Resistance in Acinetobacter baumannii[J]. Front Microbiol, 2016, 12(7): 483.
- [12] LUO L M, WU L J, XIAO Y L, et al. Enhancing pili assembly and biofilm formation in Acinetobacter baumannii ATCC19606 using non-native acy l-homoserine lactones [J]. BMC Microbiol, 2015, 15(62): 1-7.
- [13] 马晓春, 代军, 徐磊, 等. 鲍曼不动杆菌生物膜形成机制研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018(1): 124-128.
- [14] DE GREGORIO E, DEL FRANCO M, MARTINUCCI M, et al. Biofilm-associated proteins: news from Acinetobacter[J]. BMC Genomics, 2015, 141(6): 933.
- [15] KAMARAJU S, RATNAKAR K, SRITHARAN V. Quorum sensing system in Acinetobacter baumannii: a potential target for new drug development[J]. J Appl Microbiol, 2019, 18: 1-13.

(收稿日期: 2019-03-28 修回日期: 2019-06-22)