

阿魏植物精油对紫色杆菌群体感应的影响

王锦利, 周爱莲, 林其洋, 刘明鑫, 白伟娟, 李梅娟, 方婷

(福建农林大学食品科学学院, 福建福州 350002)

摘要: 本研究采用肉汤微量稀释法对阿魏精油的抗菌活性进行了研究, 同时使用紫色杆菌作为细菌模型对阿魏精油的群体抑制活力进行了评估。结果表明: 阿魏可作为与食品有关微生物和群体感应的抑制剂。阿魏精油的最小抑菌浓度(MIC)值为 0.25 mg/mL, 可以抑制所有被测细菌的生长。对于阪崎肠杆菌/大肠杆菌/鼠伤寒沙门菌/李斯特菌, 其最小杀菌浓度(MBC)值分别为 0.25、0.50、0.48、0.48 mg/mL。此外, 含浓度为 6.25 和 12.5 mg/mL 的阿魏精油纸片显著的抑制紫色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)色素的产生, 但不影响紫色杆菌的生长。当浓度被提升到 25 mg/mL, 既抑制色素的产生也抑制细菌的生长。同样地, 所有浓度的阿魏精油抑制了紫色杆菌素的产生, 即使最低浓度的阿魏精油 0.13 mg/mL, 也使色素产物减少 38%以上; 浓度为 0.13、0.50 和 1.0 mg/mL 的阿魏精油不影响紫色杆菌的生存能力, 只有最高浓度 2.0 mg/mL 抑制了细菌的生长, 在培养后使细菌数量减少 1.37 log CFU/mL。这些结果表明阿魏精油作为一种新型的群体感应抑制剂可有效影响紫色杆菌的群体感应机制。

关键词: 阿魏精油; 紫色杆菌; 群体感应; 抗菌活性

文章编号: 1673-9078(2016)10-90-95

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.10.015

Influence of Herbal Essential Oil from *Ferula* spp. on Quorum Sensing in *Chromobacterium violaceum*

WANG Jin-li, ZHOU Ai-lian, LIN Qi-yang, LIU Ming-xin, BAI Wei-juan, LI Mei-juan, FANG Ting

(College of Food Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China)

Abstract: The broth microdilution method was used to evaluate the antibacterial activity of Ferula essential oil (FEO), and the quorum sensing (QS) inhibitory activity of FEO was evaluated using *Chromobacterium violaceum* as a bacterial model. The results revealed that FEO could be used as a food antimicrobial agent and quorum sensing inhibitor. FEO showed a strong inhibitory effect on bacterial growth at minimum inhibitory concentration (MIC) of 0.25 mg/mL for all tested bacteria. Additionally, the minimum bactericidal concentration (MBC) values of FEO against *Cronobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, and *Listeria monocytogenes* were 0.25, 0.50, and 0.48 mg/mL, respectively. Additionally, the paper disks containing FEO at 6.25 and 12.5 mg/mL significantly inhibited the pigment produced by *C. violaceum*, but did not affect the growth of *C. violaceum* CVO26. However, when the concentration was increased to 25 mg/mL, both bacterial growth and the pigment production were inhibited. The FEO samples at all tested concentrations inhibited violacein production by *C. violaceum* ATCC 12472, and even FEO at the lowest concentration (0.13 mg/mL) reduced pigment production by more than 38%. In addition, the viability of *C. violaceum* was not affected when the concentrations of FEO samples were 0.13, 0.50, and 1.0 mg/mL, and only the FEO at the highest concentration (2.0 mg/mL) inhibited the bacterial growth and reduced bacterial counts by 1.37 log CFU/mL after incubation. These results show that FEO can effectively affect the quorum sensing system in *Chromobacterium violaceum* as a novel QS inhibitor.

Key words: *Ferula* essential oil; *Chromobacterium violaceum*; quorum sensing; antibacterial activity

群体感应(Quorum Sensing, QS)是依赖细菌种群密度的一种细菌交流机制^[1]。它包含了小扩散性信号分子, 这种信号分子可以激活多种基因的表达, 例如

收稿日期: 2015-11-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31101327); 国家青年科学基金项目资助项目(31401597); 福建省自然科学基金资助项目(2013J01084)
作者简介: 王锦利(1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 预测微生物学
通讯作者: 方婷(1981-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 预测微生物学、食品非热力加工技术

生物发光、毒力、生物膜的形成、芽孢的形成^[2]。由于群体感应与多种临床相关细菌的毒力有关^[3], 影响这个机制被认为是减弱细菌毒力的有效方法。另外, 用抗生素来治疗细菌性疾病的方法受到耐药性细菌传播的严重威胁, 耐药性细菌可导致持续性感染, 且常涉及到高抗性生物膜的形成^[4]。群体感应抑制剂可以通过干扰细菌交流系统破坏致病过程。它不像传统的抗生素, 不会杀死或抑制微生物的生长, 且不会为药物耐药性细菌的产生提供选择性压力^[5]。

紫色杆菌是分布在热带亚热带地区的土壤中的一种革兰氏阴性菌,它产生的紫色杆菌素受体感应系统控制^[6]。它通过自体诱导物(autoinducer, AI)合酶 CviI 合成 N-酰基高丝氨酸内酯(AHL), AHL 结合受体 CviR, 当信号受体复合物积累到一定的阈值浓度时使特定基因表达, 引发群体感应, 产生紫色杆菌素^[21]。

近年来, 植物精油显示了抗菌和抗群体感应活性^[11]。植物合成的次生代谢产物包括生物碱、类黄酮、异黄酮、单宁、香豆素、葡萄糖苷、萜类和酚类化合物。这些化合物有抗菌特性, 被应用于食品中预防细菌和真菌感染, 也具有药学应用价值^[12]。香料和药草中的精油被报道对一些食源性致病菌具有抗菌活性^[13]。阿魏(*Ferula asafetida* L.)是一种伞形科草本植物, 在伊朗、阿富汗和印度等干旱气候中广泛分布, 印度人把它当成一种重要的香料用于烹饪, 在伊朗西部, 这种植物广泛应用于减轻细菌性感染^[7]。因为阿魏对微生物性感染存在潜在的治疗作用, 所以我们推测该植物有可能有抗群体感应的特性。

目前, 尽管很多植物的代谢产物被证明可以治疗微生物感染, 但是它们的作用模式并不清晰。本文通过评估阿魏精油的抗菌活性和抗群体感应活力, 探究其阿魏精油作为群体感应抑制剂的潜在可能性。两株紫色杆菌(CVO26 和 ATCC 12472)被用于群体感应的抑制活性检测, 紫色杆菌 CVO26 在外源信号分子存在下引发群体感应产生紫色杆菌素, 而紫色杆菌 ATCC 12472 其本身可产生内源性信号分子, 在不添加外源信号分子下仍可引发群体感应, 产生紫色杆菌素。探究阿魏精油对紫色杆菌群体感应系统的影响, 为控制食源性致病菌提供新的选择, 具有重要的现实意义。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 菌株及其特性

紫色杆菌 CVO26 由福建农林大学张燎原教授惠赠。紫色杆菌 ATCC 12472, 购于浙江杭州弘赛生物科技有限公司; 紫色杆菌 CVO26 是野生菌株紫色杆菌 ATCC 31532 的 mini-Tn5 突变体^[8], 它自身不能合成 AHL, 但它对 C4-HSL、C6-HSL 敏感, CVO26 的受体 CviR 可识别同源性 C6-HSL, 当外源 AHL 存在时, 诱导产生紫色杆菌素。CVO26 被用于群体感应的生物检测。紫色杆菌 ATCC 12472 这种野生型菌株通过自体诱导物合酶 CviI 合成 C4-AHL 和 C6-AHL 信号分子, 这些信号分子结合受体 CviR 形成复合物并引

起紫色杆菌素的产生。紫色杆菌 ATCC 12472 被用于检测潜在的群体感应抑制剂^[9]。

阪崎肠杆菌 CICC 21563, 大肠杆菌 ATCC 8739, 鼠伤寒沙门菌 CICC 22956, 李斯特菌 CICC 21662 购于中国工业微生物菌种保藏管理中心。

1.1.2 药物试剂

阿魏精油, 购于上海颇黎贸易有限公司; C6-HSL, 3-oxo-C8-HSL 购于西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司。脑-心浸萃液态培养基(BHI), LB 琼脂购自广东环凯微生物科技有限公司; 蛋白胨(Peptone), 购自北京双旋微生物培养基制品厂; 二甲基亚砷等其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.1.3 实验仪器与设备

电动移液枪(Levo Plus Pipette Filler), 德国 VITLAB 公司; THZ-C 恒温振荡器, 太仓市实验设备厂; DSX-280B 手提式不锈钢压力蒸汽灭菌器, 上海申安医疗器械厂; I 类 B 型超净工作台, 上海博迅实业有限公司医疗设备厂; DHP-500W 电热鼓风干燥箱, 上海-恒科学仪器有限公司; QL-866 涡旋振荡器, 海门市其林贝仪器制造有限公司; HK-TC-2200AS 电子称, 上海-恒科学仪器有限公司; GNP-9080 型隔水式恒温培养箱, 上海精宏实验设备有限公司; 100 μ L 和 1000 μ L 的移液器, Dragon Lab; IPP 200 低温培养箱, 泰宏医疗器械专业; SP-2300A2 型光吸收型全波长酶标仪, 上海闪谱生物有限公司; 不锈钢蒸汽塔式蒸馏水器, 科尔顿(中国)有限公司。其他用具: 电冰箱, 移液管, 量筒, 烧杯, 培养皿, 试管, 锥形瓶等微生物实验常用工具。

1.2 实验方法

1.2.1 肉汤微量稀释法评估阿魏精油的抗菌活性

接种物的制备: 检测阿魏精油的抗菌活力所用到的菌株: 阪崎肠杆菌 CICC 21563, 大肠杆菌 ATCC 8739, 鼠伤寒沙门菌 CICC 22956, 李斯特菌 CICC 21662。接种物的制备: 在酶标仪中培养至 OD₆₀₀ nm 为 0.1, 再用 BHI 肉汤稀释至细菌数量大约为 1.25×10^8 CFU/mL。

取 5 μ L 接种物和 195 μ L 富含阿魏精油的 BHI 肉汤(阿魏精油浓度范围 0.1~1 mg/mL)置于无菌 96 微孔板中, 在 37 $^{\circ}$ C 下培养 24 h。最小抑菌浓度^[20]为(Minimum inhibitory concentration, MIC)为肉眼不能看见被测菌生长的最低阿魏精油浓度; 最低杀菌浓度^[20](Minimum bactericidal concentration, MBC)为能够杀死接种物的最低阿魏精油浓度。

1.2.2 纸片扩散法检测阿魏精油对 *C. violaceum* CVO26 群体感应的抑制

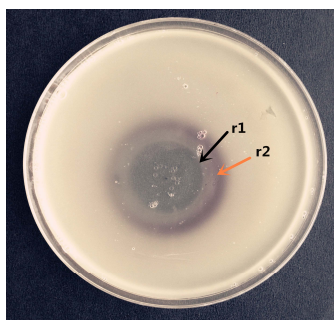


图1 *C. violaceum* CVO26 作为指示菌，纸片扩散法测量阿魏精油的抗群体感应活力

Fig.1 Anti-QS activity of Ferula essential oil by disk diffusion method using *C. violaceum* CVO26 as an indicator strain

C. violaceum CVO26 在 LB 肉汤中有氧培养，在 30 °C 下培养至 OD_{600 nm} 为 0.1，在 LB 琼脂板上涂布 0.1 mL 的 *C. violaceum* CVO26 接种物，同时将 40 μmol/L 的 AHL 信号分子(N-Hexanoyl-L-homoserine, C6-HSL 或 N-3-Oxo-octanoyl-L-homoserine, 3-oxo-C8-HSL)点样于 LB 琼脂板，并将直接用阿魏精油浸渍的纸片(0、6.25、12.5 和 25 mg/mL)置于 LB 琼脂板中，在 30 °C 下培养 24 h。在培养后，采用 Zahin^[10] 文献中的方法，记录在纸片周围的生长或产色抑制。

图 1 为实验典型图，如图 1 所示，测量紫色杆菌生长抑制(清晰的抑菌圈)，用半径 r 表示，记为 r1；测量生长和色素抑制(清晰加浑浊的抑制圈)，记为 r2，色素抑制为(r2-r1)，其抑制半径的结果可以评估阿魏精油对 *C. violaceum* CVO26 群体感应的干扰效应。

1.2.3 阿魏精油对 *C. violaceum* ATCC 12472 群体感应的抑制

1.2.3.1 色素产生的量化

C. violaceum ATCC 12472 在 LB 肉汤中有氧培养，在 30 °C 下培养至 OD_{600 nm} 为 0.1，并接种于 20 mL 的 LB 肉汤，如表 1 所示，对照组(a)不添加阿魏精油；实验组(b)添加的阿魏精油浓度为：0.13、0.50、1.0 和 2.0 mg/mL。在 30 °C 下培养 24 h。按 Choo^[6]文献中的方法测量紫色杆菌素：从每个离心管中取 1.0 mL 培养物，进行离心(1300 r/min)使不溶性紫色杆菌素沉淀。将培养上清液废弃，同时将沉淀物溶解于 1.0 mL 的二甲亚砷中，涡旋震荡直到紫色色素被提取；再离心(1300 r/min)去除细胞。在 600 nm 处测量含紫色色素上清液的 OD 值，结果表示为紫色色素产物的百分含量。对照样本的色素产生设为 100%，不添加紫色杆菌的 LB 肉汤作为阴性对照。测量色素的产量可以评估在这个过程中阿魏精油对 *C. violaceum* ATCC 12472 群体感应的干扰效应。

表 1 离心管中培养物质的成分

Table 1 Composition of media for the centrifuge tube incubation assay

材料	离心管(25 mL)		最终浓度
	(a)	(b)	
LB 肉汤	18 mL	18 mL	-
<i>C. violaceum</i> ATCC 12472	1.0 mL	1.0 mL	1×10 ⁸ CFU/mL
阿魏精油	-	1.0 mL	0.13, 0.50, 1.0, 2.0 mg/mL
二甲亚砷	1.0 mL	-	<0.55% (V/V)
总体积	20 mL		

1.2.3.2 菌落计数法测量紫色杆菌的生存能力

从上述培养后的添加有阿魏精油的 *C. violaceum* ATCC 12472 取出 1 mL 连续稀释，将其加入 LB 琼脂板上，30 °C 培养 24 h 后计数。

1.2.4 数据处理与统计分析

采用 Excel 对数据进行初步处理，然后利用软件 SPSS 20.0 (IBM Corporation, NY, USA)进行方差分析，用 Duncan 法进行多重比较，0.01<p<0.05 表示显著。

表 2 阿魏精油对食源性致病菌的最小抑菌浓度和最小杀菌浓度

Table 2 Minimum inhibitory concentration (MIC; mg/mL) and minimum bactericidal concentration (MBC; mg/mL) of FEO against pathogenic bacteria

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Cronobacter sakazakii</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
MIC	0.25	0.25	0.24	0.25
MBC	0.25	0.5	0.48	0.48

从表 2 可以看出，阿魏精油对大肠杆菌，阪崎肠杆菌，鼠伤寒沙门菌，李斯特菌的最低抑菌浓度分别为 0.25、0.25、0.24 和 0.25 mg/mL；对大肠杆菌，阪崎肠杆菌，鼠伤寒沙门菌，李斯特菌的最低杀菌浓度

2 结果与分析

2.1 阿魏精油的抗菌活性

分别为 0.25、0.50、0.48 和 0.48 mg/mL。阿魏精油浓度在 0.25 mg/mL 时可以抑制所有被测菌的生长。

2.2 阿魏精油对 *C. violaceum* CVO26 群体感应的抑制作用

C.violaceum CVO26 产生的紫色杆菌素受群体感应系统控制，在纸片周围的生长或产色抑制可以反应阿魏精油的抗群体感应活力。从表 3 可以看出，根据抑制半径结果，浓度为 6.25 和 12.5 mg/mL 的阿魏精

油明显的抑制色素的产生，但不影响紫色杆菌的生长。当浓度被提升到 25 mg/mL，阿魏精油不仅有抗群体感应活力，也有抗菌活性。随着阿魏精油浓度的提高，阿魏精油的抗群体感应活力也在逐渐提高。短链的信号分子 C6-HSL 比长链的信号分子 3-oxo-C8-HSL 有更高的色素抑制效应。含最高浓度阿魏精油(25 mg/mL)，既抑制色素的产生也抑制细菌的生长。这些不同可能是 *C. violaceum* CVO26 对不同碳链长度信号分子的敏感程度导致。

表 3 使用 *C. violaceum* CVO26 作为指示菌通过纸片扩散法测量阿魏精油的抗群体感应活力

Table 3 Anti-QS activity of FEO by disk diffusion method using *C. violaceum* CVO26 as the indicator strain

FEO/(mg/mL)	<i>C.violaceum</i> CVO26 的抑制区域/(r/mm)		
	生长抑制(r1)	生长和色素抑制(r2)	群体感应抑制(r2-r1)
0	ND	ND	ND
C6-HSL	6.25	ND	11.3±0.29
	12.5	6.9±0.21	20.3±0.29
	25	33.7±0.24	53.2±1.60
	25	33.7±0.24	53.2±1.60
3-oxo-C8-HSL	0	ND	ND
	6.25	ND	2.7±0.27
	12.5	1.9±0.35	6.1±0.49
	25	22.5±0.29	31.3±1.60

注：抑制半径 r 表示为平均值±标准差；ND (not detected inhibition)表示未检测到抑制。

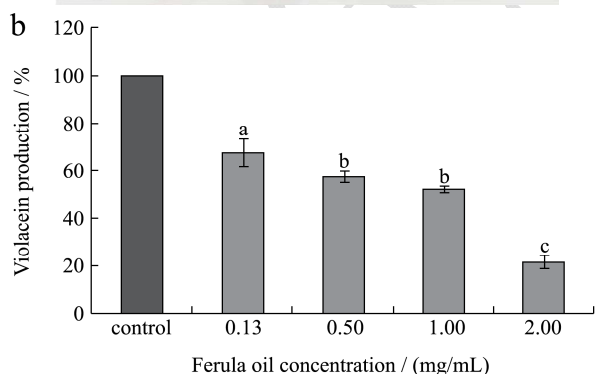
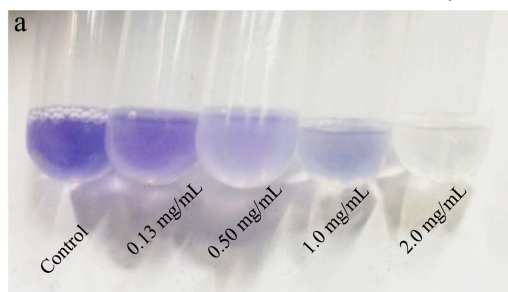


图 2 不同浓度的阿魏精油对 *C. violaceum* ATCC 12472 的产紫色杆菌素抑制

Fig.2 Inhibition of violacein production in *C. violaceum* ATCC 12472 by Ferula essential oil at different concentrations

注：图 a 为在不同阿魏精油浓度下，二甲亚砜提取不溶性紫色杆菌素照片图。

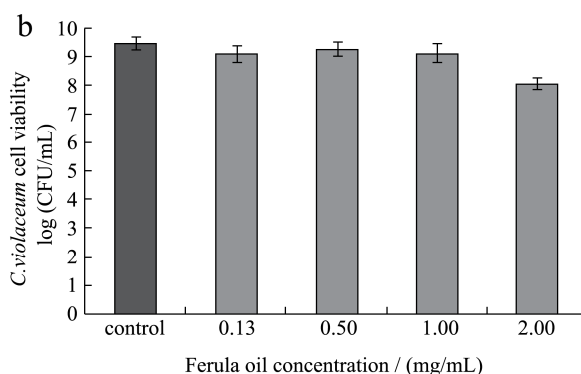
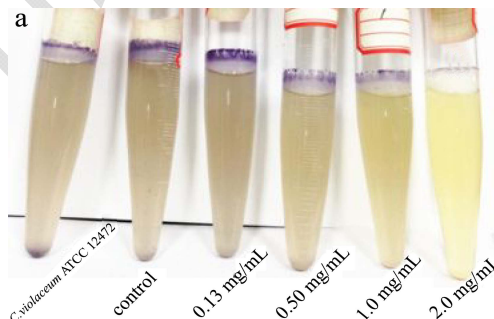


图 3 C, D *C. violaceum* ATCC 12472 在富含不同浓度阿魏精油的 LB 肉汤培养后的生存能力

Fig.3 C,D viability of *C. violaceum* ATCC 12472 after incubation in LB broth enriched with different concentrations of Ferula essential oil

2.3 阿魏精油对 *C. violaceum* ATCC 12472 群

体感应的抑制作用

从图 2 可以看出, 与对照组相比, 随着阿魏精油浓度的增加, *C. violaceum* ATCC 12472 产生紫色杆菌色素的能力下降, 即色素产物减少; 所有浓度的阿魏精油都减少了紫色杆菌素的产生, 即使最低浓度的阿魏精油 0.13 mg/mL, 也使色素产物减少 38% 以上。为了确定紫色杆菌素的抑制是由于群体感应机制被抑制还是由于细菌生长数的减少, 我们测量了 *C. violaceum* ATCC 12472 的浓度, 图 3c 为添加阿魏精油培养后紫色杆菌的生长和色素抑制结果。从图 3d 可以看出, 与对照组相比, 浓度为 0.13、0.50 和 1.0 mg/mL 的阿魏精油不影响紫色杆菌的生存能力。只有最高浓度 2.0 mg/mL 抑制了细菌的生长, 在培养后使细菌数量减少 1.37 log CFU/mL。

3 结论

3.1 阿魏精油的抗菌活性在食源性病原菌的相关文章中广泛报道。在本篇研究中, 被测细菌的最小抑菌浓度与以前研究不同。Divya^[7]等人报道阿魏精油对大肠杆菌 MTCC 118 和枯草芽孢杆菌 MTCC 1305 的最小抑菌浓度为 0.57 mg/mL。与原先研究存在不同可能是由于发展阶段、多样性、生态条件等其他植物因素^[14]。阿魏精油的抗菌活性可能是其成分中的(E)-1-丙烯基-二级丁基二硫醚, 1-(1-甲基硫代丙基)-1-丙烯基二硫醚和 1,2-二硫戊环等硫化物, 另外, 其成分中的萜类化合物如柠檬烯也被发现有广谱的高效抗菌活性。阿魏精油在 BHI 培养基中的抗菌活性可反映其在食品工业中用于抗致病菌的潜力^[7]。

3.2 本实验中观察到的抗群体感应效应可能是阿魏精油中的活性物质如单宁酸作用的结果。Kiran MD^[16]等人曾报道了金缕梅单宁对金黄色葡萄球菌群体感应的抑制, 但不影响浮游藻类的生存能力。阿魏精油中活性物质抑制色素的产生与减少编码高丝氨酸内酯基因的表达式有关。高丝氨酸内酯为群体感应的关键信号分子。天然产物干扰的群体感应过程: (a)信号分子生物合成或高丝氨酸内酯信号受体的抑制^[17-18]; (b)酶活性被钝化群体感应分子被生物降解^[19]。本研究结果反应了低浓度的阿魏精油作为群体感应抑制剂的可能性。且其可以干扰细胞内的交流, 抑制紫色杆菌素的产生且不导致生长抑制。

3.3 本研究证实了阿魏精油的抗群体感应活性的使用潜力。在紫色杆菌中紫色色素的损失可以指示被生

物活性产物抑制的群体感应。从这篇研究中获得的结果反应了低浓度的阿魏精油可能成为群体感应抑制剂, 它进而干扰细胞膜交流抑制紫色杆菌素的产生却不影响细菌的生长。

参考文献

- [1] Bredenbruch F, Geffers R, Nimitz M, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal (PQS) has an iron-chelating activity [J]. *Environmental Microbiology*, 2006, 8(8): 1318-1329
- [2] Schonewille E, Nesse L L, Hauck R, et al. Biofilm building capacity of *Salmonella enterica* strains from the poultry farm environment [J]. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2012, 65(2): 360-365
- [3] Dong Y H, Wang L H, Zhang L H. Quorum-quenching microbial infections: mechanisms and implications [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 2007, 362(1483): 1201-1211
- [4] Adonizio A, Kong K F, Mathee K. Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* by south Florida plant extracts [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008, 52(1): 198-203
- [5] Hong K W, Koh C L, Sam C K, et al. Quorum quenching revisited-from signal decays to signalling confusion [J]. *Sensors*, 2012, 12(4): 4661-4696
- [6] Choo J H, Rukayadi Y, Hwang J K. Inhibition of bacterial quorum sensing by vanilla extract [J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2006, 42(6): 637-641
- [7] Divya K, Ramalakshmi K, Murthy P S, et al. Volatile oils from *ferula asafoetida* varieties and their antimicrobial activity [J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2014, 59(2): 774-779
- [8] McClean K H, Winson M K, Fish L, et al. Quorum sensing and *Chromobacterium violaceum*: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of N-acylhomoserine lactones [J]. *Microbiology*, 1997, 143(12): 3703-3711
- [9] Chenia H Y. Anti-quorum sensing potential of crude *Kigelia africana* fruit extracts [J]. *Sensors*, 2013, 13(3): 2802-2817
- [10] Truchado P, Tomás-Barberán F A, Larrosa M, et al. Food phytochemicals act as quorum sensing inhibitors reducing production and/or degrading autoinducers of *Yersinia enterocolitica* and *Erwinia carotovora* [J]. *Food Control*, 2012, 24(1): 78-85

- [11] Jaramillo Colorado B, Olivero Verbel J, Stashenko E E, et al. Anti-quorum sensing activity of essential oils from Colombian plants [J]. *Natural Product Research*, 2012, 26(12): 1075-1086
- [12] Tongnuanchan P, Benjakul S. Essential oils: extraction, bioactivities, and their uses for food preservation [J]. *Journal of Food Science*, 2014, 79(7): R1231-R1249
- [13] Ferreira F D, Kimmelmeier C, Arrotéia C C, et al. Inhibitory effect of the essential oil of *Curcuma longa* L. and curcumin on aflatoxin production by *Aspergillus flavus* link [J]. *Food Chemistry*, 2013, 136(2): 789-793
- [14] Özcan M, Erkmen O. Antimicrobial activity of the essential oils of Turkish plant spices [J]. *European Food Research and Technology*, 2001, 212(6): 658-660
- [15] Alvarez M V, Moreira M R, Ponce A. Antiquorum sensing and antimicrobial activity of natural agents with potential use in food [J]. *Journal of Food Safety*, 2012, 32(3): 379-387
- [16] Kiran M D, Adikesavan N V, Cirioni O, et al. Discovery of a quorum-sensing inhibitor of drug-resistant staphylococcal infections by structure-based virtual screening [J]. *Molecular Pharmacology*, 2008, 73(5): 1578-1586
- [17] Rasmussen T B, Bjarnsholt T, Skindersoe M E, et al. Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector [J]. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(5): 1799-1814
- [18] Vatter D A, Mihalik K, Crixell S H, et al. Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(4): 302-310
- [19] Defoirdt T, Boon N, Bossier P, et al. Disruption of bacterial quorum sensing: an unexplored strategy to fight infections in aquaculture [J]. *Aquaculture*, 2004, 240(1): 69-88
- [20] Alvarez M V, Ortega-Ramirez L A, Gutierrez-Pacheco M M, et al. Oregano essential oil-pectin edible films as anti-quorum sensing and food antimicrobial agents [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5
- [21] K Bhardwaj A, Vinothkumar K, Rajpara N. Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance [J]. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*, 2013, 8(1): 68-83