专家述评

文章编号:1000-5404(2013)23-2502-06

AI-2群体感应系统抑制剂:细菌生物膜感染的潜在新药



夏培元,史惠卿 (400038 重庆,第三军医大学西南医院药剂科)

[关键词] 生物膜;群体感应系统;LuxS/AI-2;细菌耐药;毒力因子
[中图法分类号] R978.1 [文献标志码] A

AI-2 quorum sensing inhibitors: potential drug to bacterial biofilm infections

Xia Peiyuan, Shi Huiqing (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Bacterial biofilms possess strong drug resistance and can evade from immune attack, resulting in chronic infection, which is difficult to control and can't be effectively treated by conventional anti-infective therapy. In the searching of an effective drug therapeutic target for anti-biofilm, bacterial quorum sensing (QS) system has been attached great importance. QS system is an important signal regulatory system of bacterial cells, and participates in a large number of gene expressions. AI-2 QS system is widespread in gram-positive bacteria and gram-negative bacteria, which is the only currently-known intra- and inter-specific QS signal transduction system. The phenotypes of AI-2 QS system include luminescent effect, locomotory capacity, biofilm formation, and release of virulence factors. QS suppression system may inhibit bacterial biofilm formation and significantly affect the expression of bacterial toxin or virulence. This provides a new research direction for the prevention and control of bacterial biofilm infection. This article reviewed the progress of AI-2 QS system inhibitors and discussed its potential as a new anti-infective agent.

[**Key words**] biofilm; quorum sensing; LuxS/AI-2; bacterial resistance; virulence factors

Corresponding author: Xia Peiyuan, Tel: 86-23-68754438, E-mail: peiyuan_xia@aliyun.com

细菌生物膜是细菌粘附于非生物或生物表面后将其包裹在自身分泌的多聚物中形成的一种具有立体结构的细胞群落,是细菌为了适应生存环境而形成的一种与浮游细胞相对应的存在形式。临床上80%的感染都和生物膜相关。细菌粘附于人体内自身组织或植入人体的医疗装置表面,如导管、隐形眼镜及心脏起搏器并形成生物膜时,由于生物膜的屏障作用及生物膜内细菌低代谢的特点,形成生物膜的细菌具有高度的耐药性并能逃避免疫系统攻击,使感染易慢性化并难于控制[1-3]。细菌生物膜一旦形成,其耐药性可提高成百上千倍[4-5]。细菌生物膜感染是临床感染迁延不愈、病原菌难以彻底清除的重要原因。常规的抗感染治疗手段往往束手无策。

鉴于常规抗菌药物对细菌生物膜作用的局限,研究者致力于从细菌生物膜形成的机制中寻找抗细菌生物膜的有效药物靶点。近年来细菌群体感应系统(quorum sensing, QS)受到了普遍关注。细菌生物膜形成可受多种外界条件因素影响,如糖、盐、渗透压、酸碱度等,其调控机制复杂,目前虽尚未完全阐明,但在生物膜形成过程中细菌QS系统的调控被认为是关键的环节,直接影响了细菌生物膜的形成和解离[6-7]。

[通信作者] 夏培元,男,教授,博士生导师。任全军医学科技"十二五"发展计划编制专家组成员、国家卫生部和食品药品监督局"药物临床试验机构"认证特聘专家、中国药理学会药学监护专业委员会副主任委员、全军第九届药学专业委员会临床药理专业分委会副主任委员、全军第九届科学技术委员会药学专业委员会常务委员、全军第九届科学技术委员会医院感染学专业委员会委员、中国人民解放军总后勤部直属单位药学专业委员会副主任委员、重庆市医学会临床药学委员会主任委员、重庆药学会医院药学专业委员会主任委员和多家国内杂志常务编委或编委;主持并完成包括国家863、国家重大新药创制在内的十余项重大项目;获得重庆市科技进步二等奖1项(2009年)、军队医疗成果二等奖1项(2006年);近三年来在国外SCI收录杂志发表论文15篇。主要从事细菌对抗菌药物耐药的分子基础及其感染防治的研究。电话:(023)68754438, E-mail: peiyuan_xia@aliyun.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131023.1132.001.html(2013-10-23)

因此QS系统被认为是抗生物膜治疗的有效靶标,其调控研究已成为该领域的热点[8-9]。

1 细菌QS系统——抗生物膜治疗靶标

QS是细菌细胞间的重要信号调控系统。在该系统中,细菌通过感知外界环境及监控自身及其他种群密度,合成信号分子,调控细菌相应生理功能,使细菌适应外界环境变化。这些信号分子被称为自诱导分子(autoinducers,AIs),以极低的阈浓度调控目的基因的表达。这种信号传递途径使得生物膜内细菌个体之间的行动趋于协调,从而具备了多细胞生物的行为特征,这在感染宿主的过程中具有重要的意义[10]。

作为细菌个体间的整体调控系统,QS系统参与了大量基因表达的调控,其所涉及的表型包括发光效应、运动能力、生物膜形成、毒力因子释放等[11-13]。抑制QS系统可以抑制细菌生物膜的形成和降低细菌的毒素表达及致病力。这些研究结果为细菌生物膜感染的防治提供了新的研究方向。并且传统抗感染治疗的机制通常为抑制细胞生长(抑菌剂)或导致细胞死亡(杀菌剂),这种"生存挑战"促使细菌通过选择性压力产生耐药,而QS抑制剂不直接杀灭细菌也不会产生耐药。以QS系统为靶点的抑制剂的研究使生物膜感染的治疗成为可能。

2 S-核糖基高半胱氨酸酶(S-ribosylhomocysteinase,LuxS)/AI-2 QS系统——分布最广泛的QS系统

细菌QS系统对目的基因的调控通过自诱导分子的产生、释放和交换实现,AIs与特异性受体的结合启动QS系统,继而调节目的基因表达产生相应的生理变化。常见自诱导分子包括:AHL(N-acylhomoserine lactones,又称AI-1)、AI-2、AI-3、CAI-1(cholerae autoinducer-1)、PQS(Pseudomonas quinolone signal)和AIP(autoinducer peptides)。常见的G^+菌释放的寡肽、G^-菌LuxI/AI-1系统的AHLs都是种属内信号交流。而LuxS/AI-2系统广泛存在于G^+和G^-中,既发挥种内信号作用,又可作为种间信号发挥作用,较仅存在于G^-菌的LuxI/AI-1系统作用更广泛,而自然界中绝大多数环境中都为多种菌种共生,不同菌种间通过信号传递相互调节,对种间信号分子AI-2的抑制具有更为普遍的意义。在一些细菌中,AI-2信号可经酶作用转化为新的自诱导信号分子AI-3,使其调控的范围更为广泛[14]。对其抑制剂、抑制作用和机制的研究对生物膜感染的防治更具普遍意义。

LuxS/AI-2 QS系统以AI-2为自诱导分子[15],其合成限速酶LuxS的编码基因的同源基因在多种细菌体内被发现,包括革兰阳性菌和革兰阴性菌[16-17]。从结构来看,AI-2没有种属特异性,是目前所知的唯一能进行种内和种间信号传递作用的自诱导分子[18]。关于AI-2的报道最早见于哈氏弧菌[19],与其发光效应有关。此外,AI-2尚可在多种细菌体内发挥影响毒力因子释放、促进生物膜形成等作用[20-22]。

2.1 AI-2的生物合成

AI-2的前体4,5-二羟基-2,3-乙酰基丙酮(4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione,DPD)是甲基循环的产物,因此AI-2在细菌体内是甲基循环的副产品[23]。在甲基循环过程中,S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine,SAM)在转甲基酶的作用下转化为毒性中间产物S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine,SAH)。SAH在S-腺苷高半胱氨酸核苷酶(S-adenosylhomocysteine nucleosidase,Pfs)及LuxS的先后催化下生成DPD。DPD为线性分子,经过分子内环化转化为多种呋喃酰硼酸二酯,统称为AI-2。AI-2合成过程中各环节的抑制均为LuxS/AI-2系统抑制剂的研究靶点。

2.2 AI-2释放和入胞的调控

在哈氏弧菌,AI-2合成后释放到细胞外,当细胞外AI-2浓集至一定程度,即可与细胞膜受体LuxP结合,通过与组氨酸蛋白磷酸激酶LuxQ的相互作用,激活下游基因发挥调控作用。而在大肠埃希菌,其调控途径完全不同,不是通过与受体蛋白的结合发挥作用,而是通过载体"ATP结合盒转运子"转运进入细胞。大肠埃希菌的ATP结合盒转运子又称为lsr(LuxS-regulated)ACDB,lsr操纵子上游尚有两个反向转录的基因lsrR和lsrK,其中lsrR编码的蛋白LsrR是操纵子lsr的转录抑制因子。当细胞外AI-2浓度较低时,LsrR结合操纵子启动区抑制其转录。当细胞外AI-2浓集至一定程度,通过ATP结合盒转运子进入细胞,被lsrK编码的蛋白LsrK磷酸化成为活化的AI-2时,可以解除LsrR对操纵子的抑制,使操纵子的转录被激活,更多的AI-2进入细胞,形成一个正反馈。这种正反馈的意义在于:快速调控目的基因,使细菌面对压力时能做出快速反应[24-25]。

2.3 AI-2对细菌的调控功能

AI-2在革兰阳性和革兰阴性菌中普遍存在,但在不同菌种,功能存在差异。在哈氏弧菌,AI-2主要调控生物发光效应;在霍乱弧菌,AI-2参与毒力因子的产生和释放[26];在大肠埃希菌,AI-2参与生物膜形成和毒力因子释放[20-22],AI-2的生成对大肠埃希菌的初始粘附、生物膜形成和细菌生物膜的空间结构均有影响,luxS基因突变导致的AI-2合成受阻可致生物膜形成减少[21];在革兰阳性菌,AI-2可以调节变异链球

菌对酸的耐受性[27]，促进肺炎链球菌生物膜的形成[28]。

3 LuxS/AI-2 系统抑制剂可能的药物作用环节——信号产生、传递、接受

具有 LuxS/AI-2 QS 系统的细菌在生长过程中，基础合成 AI-2 分子并分泌到细胞外，细胞内外 AI-2 浓度处于平衡状态，这时细胞外 AI-2 的浓度就代表着细菌的密度。随着细菌密度增加，AI-2 富集达到阈值，激活 ABC 结合盒转运子进入细胞，并被磷酸化从而激活下游基因表达。基于 QS 系统的信号传导机制，我们可以通过抑制 AI-2 合成、传递和信号接受 3 个途径来干扰 QS 系统。

3.1 抑制信号产生

AI-2 合成过程中的限速酶为合成 SRH 的 Pfs 和合成 DPD 的 LuxS。因此，以抑制信号产生为目标的 QS 抑制剂多以 Pfs 和 LuxS 为靶点。

3.1.1 抑制 Pfs 表达 Allart 等[29]最先报道了羟基化吡咯烷类物质对 SAH 转化的抑制作用。近年来，晶体学研究已经阐明大肠埃希菌 Pfs 的结合位点，促进了其抑制剂的研究。Tedder 等[30]与 Li 等[31]筛选出上千种噁唑或吲哚衍生物可拮抗该结合位点，其中有很多物质尚有抗菌活性。Gutierrez 等[32]发现多种霍乱弧菌 Pfs 类似物，如 MT-DADMe-Immucillin-A，EtT-DADMe-Immucillin-A 和 BuT-DADMe-Immucillin-A 等可剂量依赖性减少 AI-2 的产生而不干扰细菌生长，同时可抑制大肠埃希菌 AI-2 的生成并进而影响其生物膜形成。

3.1.2 抑制 LuxS 活性 Ren 等[33]研究发现藻类中提取的呋喃酮类物质可减少 AI-2 生成抑制大肠埃希菌 QS 系统，采用基因芯片技术发现呋喃酮类化合物抑制的基因中有 79% 可被 AI-2 诱导[21]，提示呋喃酮类化合物抑制 LuxS/AI-2 系统，其影响的基因主要为与趋向性、活动性、鞭毛合成相关的基因。Zang 等[34]研究卤代呋喃酮类化合物对铜绿假单胞菌生物膜的影响时，发现某些呋喃酮类化合物可以减少 AI-2 的合成，但是并未抑制 LuxS 转录。进一步研究发现，具有较强 QS 抑制作用的化合物 furanone 1 对 LuxS 酶活性的影响不随底物 SRH 浓度变化而改变，而高效液相法检测 LuxS 浓度时则发现 furanone 1 与 LuxS 共孵可在 346 nm 波长产生新的吸收峰，提示 furanone 1 可能对 LuxS 进行共价修饰而影响其催化活性。目前呋喃类化合物及其衍生物是研究较多的 QS 抑制剂，但是其成分复杂，对不同种属的 LuxS 系统作用也不同[35]，且部分化合物具有细胞毒性[36]，针对呋喃类化合物的作用还需进一步研究。

Zhao 等[37-38]报道了 SRH 类似物作为 LuxS 作用底物竞争抑制 AI-2 生成的作用。Gopishetty 等[39]研究发现 Glu-57 和 Cys-84 残基在 LuxS 的催化活性中发挥决定性作用，并合成了系列 SRH 类似物以拮抗 LuxS。这些化合物可以在亚微摩尔浓度竞争性、可逆性抑制 LuxS 的活性。Han 等[40]研发的噬菌体编码肽与 LuxS 酶具有高亲和力从而抑制其活性，这为 QS 抑制剂的研究开辟了一个新领域。Matsunaga 等[41]观察了多种儿茶素在亚抑菌浓度可抑制啮蚀艾肯菌生物膜形成，这一现象在 LuxS 基因缺失株并不存在，提示上述物质对啮蚀艾肯菌 LuxS/AI-2 群体感应系统有抑制作用，并通过其对 QS 系统的影响干扰其生物膜形成。

3.2 抑制信号传递

通过降低周围环境中活性信号分子的浓度可以抑制细菌细胞间的交流。这一抑制思路最早应用于以 AHL 为信号分子的 QS 系统[42]。在 LuxS/AI-2 系统，这一思路可通过促进 AI-2 磷酸化实现。AI-2 磷酸化是其发挥作用的重要环节。生理状态下，AI-2 合成后释放至细胞外，被位于细菌细胞膜的 LsrB 识别后经通过 ABC 转运系统进入细胞内，在细胞内由 LsrK 磷酸化成为活性 AI-2 从而激活下游途径发挥自诱导分子的作用。然而，若 AI-2 在细胞外被磷酸化，则亲水性增强，很难透过细胞膜进入细胞发挥 QS 信号分子的作用，因此可以推测促进 AI-2 细胞外磷酸化的物质可以发挥 QS 抑制作用。事实上，通过在培养基中添加 LsrK 和 ATP 促使 AI-2 在细胞外被磷酸化已被证实可在大肠埃希菌、伤寒沙门菌和哈氏弧菌发挥 QS 抑制作用[43]。这种抑制作用在多种细菌混合感染中可能具有更为重要的意义，因为 LsrK 对 AI-2 的磷酸化作用不受 AI-2 结构的影响，即 LsrK 对各菌种不同结构的 AI-2 均有作用[44]。

3.3 抑制信号接受

通过与天然 AI-2 分子竞争结合受体可以抑制 QS 系统的信号转导。这种竞争性抑制剂具有与天然 AI-2 信号分子相似的化学结构，能够结合到受体结合位点，但不能激活下游蛋白。由于 AI-2 为其前体 DPD 经过分子内环化转化得到的多种物质的总称，因此 AI-2 的竞争拮抗多通过 DPD 类似物与受体分子的结合而实现。呋喃类物质就其中的代表之一。Kuehl 等[36]观察了溴代呋喃酮类物质(5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone 对恶臭假单胞菌 QS 活性及其 QS 调控的含铁细胞合成的作用，证实上述物质可抑制恶臭假单胞菌的 QS 系统活性，并剂量依赖性减少含铁细胞的生成。类似还有 Ren 等[45]在哈氏

弧菌和大肠埃希菌、Janssens 等[46]在鼠伤寒沙门菌、Defoirdt 等[47]在坎贝弧菌和哈氏弧菌的研究。

近年研究发现,其他基团取代 DPD 各位点得到的类似物亦可能有较好的 QS 抑制作用。Lowery 等[48]以烷基、丙基、丁酰基取代 DPD 的 C1～C4 及 C6 各位点合成多种 DPD 类似物,使霍乱弧菌的 AI-2 QS 被抑制,其中,丙基和丁酰基取代 DPD 作用最强。Smith 等[49]进一步观察多种基团,如异丙基和叔丁基取代线性 DPD 侧链,或以环丙基和环己基取代环化 DPD 形成的化合物,证实多种类似物均对哈氏弧菌 QS 有激活作用。Lowery 等[50]研究发现 C1 烷基类似物可显著减弱哈氏弧菌的发光效应,这一作用强于之前报道的具有 AI-2 抑制作用的溴化呋喃酮类物质[35],且上述烷基类似物对伤寒沙门菌 AI-2 合成的抑制作用亦很显著。以绿脓素为指标对铜绿假单胞菌进行评价的研究中,丁基和戊基取代的线性 DPD 类似物可使绿脓素的生成减少 50%[51]。Roy 等[52]试图探讨 DPD 类似物的作用机制,他们合成了 14 种不同结构的 DPD 类似物,包括线性结构(C1～C7)、支链结构(异丁基、异丙基和新戊基取代)、环状结构(环丙基)和脱氧结构(异丁酯),在 lsrR 存在的情况下可抑制大肠埃希菌 lsr 的激活,因此推测 lsrR 可能是其作用靶点。Defoirdt 等[53]采用 lsrR 突变株进行研究证实了 lsrR 在 DPD 类似物抑制哈氏弧菌 AI-2 QS 中的作用。

3.4 其他类的 QS 抑制剂

除了上述作用位点较为明确的物质外,还有一些天然来源的物质对细菌 AI-2 QS 有抑制作用,但其作用靶点尚不明确,有些为混合物,有效成分亦不明确。Widmer 等[54]发现禽肉洗涤废水中提取的脂肪酸类物质,可抑制哈氏弧菌 BB170 AI-2 活性而不影响细菌生长。在随后的研究中发现了上述物质对伤寒沙门菌 AI-2 也有类似作用[55]。Lu 等[56-57]发现,某些食物,如火鸡肉、鸡胸、乳酪等可抑制大肠埃希菌 AI-2 活性。植物提取物桂皮醛在多种哈氏弧菌可表现 AI-2 QS 抑制作用[58]。

4 展望

细菌群体感应系统抑制剂作为有效对抗细菌耐药和致病性的潜在药物已展现出了良好的苗头,但是现有研究多限于现象的观察,加之体外环境的局限性,一系列新型化合物的研究目前仍缺乏有力的临床应用依据,而部分传统意义的抗菌药物在亚抑菌浓度也被发现具有 QS 调控活性。本课题组前期研究发现,以头孢他啶抑制大肠埃希菌的 LuxS 系统最具临床意义。由于此类药物已经广泛应用于临床的抗感染治疗,如果同时具有抑制细菌生物膜的作用,有利于进行临床实验和治疗。Brackman 等[9]以具有 QS 抑制活性的物质,如黄芩苷、桂皮醛等,与抗生素联合应用,发现 QS 抑制剂可以提高生物膜细菌对药物的敏感性并有助于宿主的存活。这种联用在未来可能成为一种趋势。关于 QS 抑制剂在感染性疾病治疗中的应用,研究还很缺乏,但随着研究的深入,极有可能带来抗菌治疗的新阶段。

参考文献:

[1] Cernohorska L, Votava M. Antibiotic synergy against biofilm-forming Pseudomonas aeruginosa[J]. Folia Microbiol (Praha), 2008, 53(1): 57-60.

[2] Wolcott R D, Ehrlich G D. Biofilms and chronic infections[J]. JAMA, 2008, 299(22): 2682-2684.

[3] Rao R S, Karthika R U, Singh S P, *et al*. Correlation between biofilm production and multiple drug resistance in imipenem resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii[J]. Indian J Med Microbiol, 2008, 26(4): 333-337.

[4] Joly V, Pangon B, Vallois J M, *et al*. Value of antibiotic levels in serum and cardiac vegetations for predicting antibacterial effect of ceftriaxone in experimental Escherichia coli endocarditis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1987, 31(10): 1632-1639.

[5] Muli F, Struthers J K. Use of a continues-culture biofilm system to study the antimicrobial susceptibilities of Gardnerella vaginalis and Lactobacillus acidophilus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(6): 1428-1432.

[6] Irie Y, Parsek M R. Quorum sensing and microbial biofilms[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2008, 322: 67-84.

[7] Lim Y, Jana M, Luong T T, *et al*. Control of glucose- and NaCl-induced biofilm formation by rbf in Staphylococcus aureus[J]. J Bacteriol, 2004, 186(3): 722-729.

[8] Romero M, Acuna L, Otero A. Patents on quorum quenching: interfering with bacterial communication as a strategy to fight infections[J]. Recent Pat Biotechnol, 2012, 6(1): 2-12.

[9] Brackman G, Cos P, Maes L, *et al*. Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics *in vitro* and *in vivo*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2655-2661.

[10] Waters C M, Bassler B L. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2005, 21: 319-346.

[11] Hall-Stoodley L, Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens[J]. Trends Microbiol, 2005, 13(1): 7-10.

[12] Matsusaki H, Chinachoti N, Sonomoto K, *et al*. Purification, identification, and effective production of a peptide antibiotic produced by Lactococcus lactis IO-1 (JCM 7638)[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 864: 422-427.

[13] Dunlap P V. Quorum regulation of luminescence in Vibrio fischeri[J]. J Mol Microbiol Biotechnol, 1999, 1(1): 5-12.

[14] Walters M, Sperandio V. Quorum sensing in Escherichia coli and Salmonella[J]. Int J Med Microbiol, 2006, 296(2/3): 125-131.

[15] Hardie K R, Heurlier K. Establishing bacterial communities by 'word

of mouth': LuxS and autoinducer 2 in biofilm development[J]. Nat Rev Microbiol, 2008, 6(8): 635-643.

[16] Li X, Han Y, Yang Q, *et al*. Detection of quorum sensing signal molecules and mutation of LuxS gene in Vibrio ichthyoenteri[J]. Res Microbiol, 2010, 161(1): 51-57.

[17] Li M, Villaruz A E, Vadyvaloo V, *et al*. AI-2-dependent gene regulation in Staphylococcus epidermidis[J]. BMC Microbiol, 2008, 8: 4.

[18] Federle M J. Autoinducer-2-based chemical communication in bacteria: complexities of interspecies signaling[J]. Contrib Microbiol, 2009, 16: 18-32.

[19] Fuqua W C, Winans S C, Greenberg E P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators[J]. J Bacteriol, 1994, 176(2): 269-275.

[20] Soni K A, Lu L, Jesudhasan P R, *et al*. Influence of autoinducer-2 (AI-2) and beef sample extracts on E. coli O157: H7 survival and gene expression of virulence genes yadK and hhA[J]. J Food Sci, 2008, 73(3): M135-M139.

[21] Ren D, Bedzyk L A, Ye R W, *et al*. Differential gene expression shows natural brominated furanones interfere with the autoinducer-2 bacterial signaling system of *Escherichia coli*[J]. Biotechnol Bioeng, 2004, 88(5): 630-642.

[22] Kendall M M, Rasko D A, Sperandio V, *et al*. Global effects of the cell-to-cell signaling molecules autoinducer-2, autoinducer-3, and epinephrine in a LuxS mutant of enterohemorrhagic *Escherichia coli*[J]. Infect Immun, 2007, 75(10): 4875-4884.

[23] Zhu P, Li M. Recent progresses on AI-2 bacterial quorum sensing inhibitors[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(2): 174-186.

[24] De-Keersmaecker S C, Sonck K, Vanderleyden J. Let LuxS speak up in AI-2 signaling[J]. Trends Microbiol, 2006, 14(3): 114-119.

[25] Janssens J C, De-Keersmaecker S C, De-Vos D E, *et al*. Small molecules for interference with cell-cell-communication systems in Gram-negative bacteria[J]. Curr Med Chem, 2008, 15(21): 2144-2156.

[26] Miller M B, Skorupski K, Lenz D H, *et al*. Parallel quorum sensing systems converge to regulate virulence in Vibrio cholerae[J]. Cell, 2002, 110(3): 303-314.

[27] Antunes L C, Ferreira R B. Intercellular communication in bacteria[J]. Crit Rev Microbiol, 2009, 35(2): 69-80.

[28] 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.

[29] Allart B, Gatel M, Guillerm D, *et al*. The catalytic mechanism of adenosylhomocysteine/methylthioadenosine nucleosidase from Escherichia coli--chemical evidence for a transition state with a substantial oxocarbenium character[J]. Eur J Biochem, 1998, 256(1): 155-162.

[30] Tedder M E, Nie Z, Margosiak S, *et al*. Structure-based design, synthesis, and antimicrobial activity of purine derived SAH/MTA nucleosidase inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(12): 3165-3168.

[31] Li X, Chu S, Feher V A, *et al*. Structure-based design, synthesis, and antimicrobial activity of indazole-derived SAH/MTA nucleosidase inhibitors[J]. J Med Chem, 2003, 46(26): 5663-5673.

[32] Gutierrez J A, Crowder T, Rinaldo-Matthis A, *et al*. Transition state analogs of 5-methylthioadenosine nucleosidase disrupt quorum sensing[J]. Nat Chem Biol, 2009, 5(4): 251-257.

[33] Ren D, Sims J J, Wood T K. Inhibition of biofilm formation and swarming of Escherichia coli by (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone[J]. Environ Microbiol, 2001, 3(11): 731-736.

[34] Zang T, Lee B W, Cannon L M, *et al*. A naturally occurring brominated furanone covalently modifies and inactivates LuxS[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(21): 6200-6204.

[35] Ren D, Zuo R, Wood T K. Quorum-sensing antagonist (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone influences siderophore biosynthesis in Pseudomonas putida and Pseudomonas aeruginosa[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2005, 66(6): 689-695.

[36] Kuehl R, Al-Bataineh S, Gordon O, *et al*. Furanone at subinhibitory concentrations enhances staphylococcal biofilm formation by LuxS repression[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10): 4159-4166.

[37] Zhao G, Wan W, Mansouri S, *et al*. Chemical synthesis of S-ribosyl-L-homocysteine and activity assay as a LuxS substrate[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13(22): 3897-3900.

[38] Alfaro J F, Zhang T, Wynn D P, *et al*. Synthesis of LuxS inhibitors targeting bacterial cell-cell communication[J]. Org Lett, 2004, 6(18): 3043-3046.

[39] Gopishetty B, Zhu J, Rajan R, *et al*. Probing the catalytic mechanism of S-ribosylhomocysteinase (LuxS) with catalytic intermediates and substrate analogues[J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(3): 1243-1250.

[40] Han X, Lu C. Biological activity and identification of a peptide inhibitor of LuxS from Streptococcus suis serotype 2[J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 294(1): 16-23.

[41] Matsunaga T, Nakahara A, Minnatul K M, *et al*. The inhibitory effects of catechins on biofilm formation by the periodontopathogenic bacterium, Eikenella corrodens[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74(12): 2445-2450.

[42] Dong Y H, Zhang X F, Xu J L, *et al*. Insecticidal Bacillus thuringiensis silences Erwinia carotovora virulence by a new form of microbial antagonism, signal interference[J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(2): 954-960.

[43] Roy V, Fernandes R, Tsao C Y, *et al*. Cross species quorum quenching using a native AI-2 processing enzyme[J]. ACS Chem Biol, 2010, 5(2): 223-232.

[44] Armbruster C E, Swords W E. Interspecies bacterial communication as a target for therapy in otitis media[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(10): 1067-1070.

[45] Ren D, Sims J J, Wood T K. Inhibition of biofilm formation and swarming of Bacillus subtilis by (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone[J]. Lett Appl Microbiol, 2002, 34(4): 293-299.

[46] Janssens J C, Steenackers H, Robijns S, *et al*. Brominated furanones inhibit biofilm formation by Salmonella enterica serovar Typhimurium[J]. Appl Environ Microbiol, 2008, 74(21): 6639-6648.

[47] Defoirdt T, Crab R, Wood T K, *et al*. Quorum sensing-disrupting brominated furanones protect the gnotobiotic brine shrimp Artemia franciscana from pathogenic Vibrio harveyi, Vibrio campbellii, and Vibrio parahaemolyticus isolates[J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(9): 6419-6423.

[48] Lowery C A, Park J, Kaufmann G F, *et al*. An unexpected switch in the modulation of AI-2-based quorum sensing discovered through synthetic 4, 5-dihydroxy-2, 3-pentanedione analogues[J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(29): 9200-9201.

[49] Smith J A, Wang J, Nguyen-Mau S M, *et al*. Biological screening of

a diverse set of AI-2 analogues in Vibrio harveyi suggests that receptors which are involved in synergistic agonism of AI-2 and analogues are promiscuous[J]. Chem Commun (Camb), 2009(45): 7033-7035.

[50] Lowery C A, Abe T, Park J, *et al*. Revisiting AI-2 quorum sensing inhibitors: direct comparison of alkyl-DPD analogues and a natural product fimbrolide[J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(43): 15584-15585.

[51] Ganin H, Tang X, Meijler M M. Inhibition of Pseudomonas aeruginosa quorum sensing by AI-2 analogs[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(14): 3941-3944.

[52] Roy V, Smith J A, Wang J, *et al*. Synthetic analogs tailor native AI-2 signaling across bacterial species[J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(32): 11141-11150.

[53] Defoirdt T, Miyamoto C M, Wood T K, *et al*. The natural furanone (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-3-butyl-2(5H)-furanone disrupts quorum sensing-regulated gene expression in Vibrio harveyi by decreasing the DNA-binding activity of the transcriptional regulator protein luxR[J]. Environ Microbiol, 2007, 9(10): 2486-2495.

[54] Widmer K W, Soni K A, Hume M E, *et al*. Identification of poultry meat-derived fatty acids functioning as quorum sensing signal inhibitors to autoinducer-2 (AI-2)[J]. J Food Sci, 2007, 72(9): M363-M368.

[55] Widmer K W, Jesudhasan P R, Dowd S E, *et al*. Differential expression of virulence-related genes in A Salmonella enterica serotype typhimurium LuxS mutant in response to autoinducer AI-2 and poultry meat-derived AI-2 inhibitor[J]. Foodborne Pathog Dis, 2007, 4(1): 5-15.

[56] Lu L, Hume M E, Pillai S D. Autoinducer-2-like activity associated with foods and its interaction with food additives[J]. J Food Prot, 2004, 67(7): 1457-1462.

[57] Lu L, Hume M E, Pillai S D. Autoinducer 2-like activity in poultry-associated enteric bacteria in response to subtherapeutic antibiotic exposure[J]. Avian Dis, 2005, 49(1): 74-80.

[58] Brackman G, Defoirdt T, Miyamoto C, *et al*. Cinnamaldehyde and cinnamaldehyde derivatives reduce virulence in Vibrio spp. by decreasing the DNA-binding activity of the quorum sensing response regulator LuxR[J]. BMC Microbiol, 2008, 8: 149.

(**收稿**:2013-10-11;**修回**:2013-10-18)

(编辑 张 维)

文章编号:1000-5404(2013)23-2507-01

个案与短篇

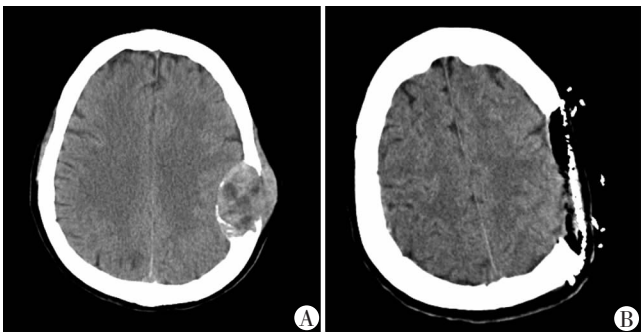
肾透明细胞癌颅骨转移1例

黄 毅,胡 荣,冯 华 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经外科,国家重点学科,全军神经外科研究所)

[**关键词**] 肾透明细胞癌;颅骨转移;颅骨肿瘤
[**中图法分类号**] R737.11 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者女性,66岁,因"左颞部包块进行性长大2个月余"入院。患者于10年前在我院行左肾透明细胞癌根除术,术后予以行重组人白介素2及TNF-α等生物治疗,未行放化疗。查体:神清语晰,左颞部见一大小约4 cm×2 cm包块,活动度差,质韧,无压痛,局部无红肿,与周围组织分界清楚,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,光反射灵敏,颈软,脊柱四肢无畸形,肌张力及肌力正常。生理反射正常,病理反射未引出。头颅CT、MRI提示(图1A、2A):左颞骨长约4.4 cm骨质破坏缺失区,局部可见一大小约3.4 cm×4.4 cm×4.3 cm梭形软组织肿块,边界清楚,增强后见病灶呈不均匀强化,包块性质待定。入院查肾功、尿常规正常,尿量正常,术前常规检查无禁忌,术前考虑颅骨转移性肿瘤,患者拒绝行全身PET/CT检查,遂行左侧颞骨肿瘤切除术+颅骨修补术,术中见肿瘤已侵犯颞肌及颞骨,于肿瘤边界外约2 cm正常颅骨钻孔后铣刀铣下骨瓣,肿瘤血供十分丰富,肿瘤已穿透内板,切除肿瘤后见硬膜尚完整,探查硬膜下未见肿瘤侵犯,因切除肿瘤后颅骨缺损面积较大,同期行颅骨修补术。术后病检示:(左侧颞骨)透明细胞癌,考虑转移性肾透明细胞癌。免疫组化染色:CK(+),Vim(+),PAX-2(+),GFAP(-),EMA(+),PR(-),CD10(+),Ki67阳性细胞数5%,Pgp(-),GST-π(+),TOP-Ⅱ(-)。术后患者拒绝转肿瘤科治疗,康复出院。随访半年,复查头颅CT和增强MRI提示(图1B、2B)颅骨病灶无复发,全身未发现明显转移灶。



A:术前;B:术后

图1 肾透明细胞癌颅骨转移患者手术前后CT表现

[**通信作者**] 冯 华,E-mail:fenghua8888@vip.163.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131104.1518.004.html(2013-11-04)

(下转2512页)