

肠球菌尿路感染研究进展

刘子寒, 张晓兵*

重庆医科大学附属第一医院医学检验科, 重庆

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月20日

摘要

肠球菌感染最常见的部位是泌尿道, 尿路感染最常见的革兰阳性细菌为肠球菌。近年来, 肠球菌因其在临床上的耐药性和致病性受到越来越多的关注, 尤其是耐万古霉素肠球菌出现后, 肠球菌成为引发感染的第二大病原体, 同时也是重要的医院获得性感染病原体之一, 给患者的生命带来了威胁, 同时也给肠球菌尿路感染的临床治疗带来了挑战。本文就肠球菌的病原学特征、耐药性、致病机制、肠球菌尿路感染的临床特征以及防治手段进行综述。

关键词

肠球菌, 耐药情况, 致病机制, 肠球菌尿路感染, 防治

Advances in Enterococcal Urinary Tract Infection Research

Zihan Liu, Xiaobing Zhang*

Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 15th, 2024; accepted: Jan. 8th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

Abstract

The urinary tract is the most prevalent site for enterococcal infections, and enterococci are the most frequently encountered Gram-positive bacteria responsible for urinary tract infections. In recent years, enterococci have garnered significant attention due to their clinical resistance and pathogenic potential, especially with the emergence of vancomycin-resistant Enterococci. Enterococci have become the second leading cause of infections, as well as one of the important pathogens of hospital-acquired infections, posing a threat to patients' lives and challenging the clinical treatment of Enterococcal urinary tract infections. This article reviews the characteristics, resistance,

*通讯作者。

文章引用: 刘子寒, 张晓兵. 肠球菌尿路感染研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 878-885.
DOI: 10.12677/acm.2025.151118

pathogenic mechanisms of enterococci and characteristics of enterococcal urinary tract infections, and strategies for prevention and treatment.

Keywords

Enterococci, Resistance Situation, Pathogenic Mechanism, Enterococcal Infections, Prevention and Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

尿路感染是医院最常见的感染之一, 国内外文献报道尿路感染是仅次于呼吸道感染的第二大细菌感染, 约占医院内感染的 20%~40% [1]-[4]。尿路感染具有复发性, 研究表明在 18~39 岁其他方面健康的女性中, 首次尿路感染后 6 个月复发的风险高达 24% [5]。在我国, 尿路感染的发生率约为 2%, 因尿路感染而死亡的人口位居感染性休克死亡人口的第三位[6]。

肠球菌是医院感染最常见的病原菌之一[7], 尿路感染则是肠球菌所致的重要感染之一。既往研究表明在导管相关性尿路感染中肠球菌是检测到的第二大最常见细菌种属[8], 同时也有研究表明肠球菌是尿路感染最常见的革兰阳性细菌, 是引起尿路感染的第二大病原菌[9] [10]。

随着医疗手段的发展、抗生素的滥用, 近年来肠球菌万古霉素耐药分离株的比例每年都在增加, 由此所致的尿路感染呈上升趋势, 这大大加重了感染的诊疗负担。本文就肠球菌的病原学特征、耐药性、致病机制、肠球菌尿路感染的临床特征以及防治手段进行系统性综述, 旨在为临床工作者提供有价值的参考和实践指导, 以期减轻肠球菌尿路感染的临床负担。

2. 肠球菌的病原学特征

肠球菌为肠球菌属链球菌科的革兰阳性球菌, 兼性厌氧、无鞭毛、无芽孢, 细胞壁厚, 广泛分布于水、植物、土壤环境中, 可定植于人类下消化道、生殖道, 其中人体结肠内的肠球菌所占比例较高, 属于人和动物胃肠道中的正常菌群之一[11]-[13]。目前明确的肠球菌种类很多, 包括粪肠球菌、屎肠球菌和鸟肠球菌、铅黄肠球菌等。肠球菌对环境的耐受性极强, 其在一般环境中可存活数周, 甚至可在医院环境长期存[14]。肠球菌属于条件致病菌, 通常情况下不会致病, 但具有潜在致病性, 且不可忽略。

3. 肠球菌的致病机制

一般情况下肠球菌需要宿主免疫功能受损才能引起感染, 在过往研究中肠球菌被认定为一种非高毒力菌株, 其中最常见两种致病菌株为粪肠球菌和屎肠球菌, 既往认为粪肠球菌是肠球菌感染的主力军, 近年来屎肠球菌的比例也越来越多[15] [16], 他们的致病性一方面与其携带的毒力因子相关, 另一方面则与肠球菌在富含抗菌素的敌对环境中的生存能力有关, 如逃避免疫系统的能力, 附着在宿主细胞、细胞外基质(EM)和惰性材料(如导管等各种医疗设备)上的能力, 以及生物膜形成的能力。目前, 已知的毒力因子包括细胞溶解素[17]、肠球菌溶血素(Cyl) [18]、明胶酶 E (GelE) [19]、丝氨酸蛋白酶、聚集物质[20]、表面蛋白(Esp 编码新型表面蛋白的基因) [21]、心内膜炎抗原[22]、透明质酸酶、脂磷壁酸(LTA) [23]等。有学者发现一种氧化应激的基因编码调节因子 AsrR 是一种重要的屎肠球菌毒力因子[24]。毒力因子在人

体中,可直接定植于黏膜等部位,从而引起定植部位的感染,还可能因直接扩散或迁徙引起其他部位的感染,如尿路感染、血流感染、心内膜炎。相比屎肠球菌,毒力因子在粪肠球菌中更为明显[25],也许可以解释它在肠球菌感染中仍然起主导作用。Sansone, S.等的研究通过体外渗透试验表明,增强肠球菌的表面渗透可以增加泌尿生殖道感染风险[26]。

一些毒力因子与生物膜的形成能力相关,如明胶酶 E (GelE) [18]、聚集物质、细胞溶解素、表面蛋白 [27]等。Esp 是一种细胞壁相关蛋白,被认为是促进细菌在尿路定植、持续存在和生物膜形成的重要因素 [28],但关于表面蛋白对于生物膜形成具有争议,亦有学者认为表面蛋白对于生物膜的形成意义不大,或者说可有可无较为贴切[29] [30]。有学者通过小鼠模型证明了转肽酶 A (SrtA)和 C (SrtC)以及心内膜炎及生物膜相关菌毛(Ebp)有助于在体内硅胶植入物表面形成粪肠球菌生物膜,从而在小鼠模型中建立持续性膀胱炎和肾盂肾炎,这表明导尿管植入对于粪肠球菌生物膜的形成有一定价值,该研究进一步证明硅胶植入物上的生物膜形成和成功的肠球菌 UTI 的发展与 GelE 和 Atm (也称为 AtlA)无关[31]。另外亦有研究认定 Ebp 是细菌引起 UTI 的必要条件[32]。Fallah, F.等学者的研究表明,屎肠球菌较粪肠球菌更容易形成生物膜,esp、asa1 和 ebpR 基因的存在与肠球菌分离株的生物膜形成之间没有显著的关系[33]。另外有研究表明,奇异变形杆菌在生物膜形成过程中可优先粘附在粪肠球菌上,并且粪球菌和奇异变形杆菌之间的接触依赖性相互作用有助于建立强大的生物膜结构,从而增强这两个物种的抗菌素耐药性[34]。总而言之肠球菌生物膜的形成与肠球菌的种类、毒力基因、宿主和环境因素相关[35],但关于肠球菌毒力基因在生物膜形成中的作用,现在已经发表了相互矛盾的结果,关于肠球菌生物膜的形成机制仍需进一步研究。

现有研究还发现肠球菌的生物膜与某些抗菌药物的耐药性显著相关[33],因其能够有效抵抗宿主免疫反应和抗生素的作用,为细菌生长提供保护,抵抗更高浓度抗菌药物及免疫系统的攻击,使它们对抗生素杀伤和吞噬攻击更具抵抗力,从而导致感染迁延不愈甚至复发。肠球菌慢性感染常与生物膜形成相关[36] [37]。

4. 肠球菌的耐药情况

肠球菌对多种抗菌素具有固有耐药,如氨基糖苷类、绝大多数的头孢菌素、克林霉素、磺胺类、 β -内酰胺类、氨曲南、多粘菌素等。同样的肠球菌对于万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等也有获得性耐药。易爱玲等人关于肠球菌耐药情况的分析表明,肠球菌对于万古霉素总耐药率 3%,其中粪肠球菌 0.9%,屎肠球菌 8.00%;粪肠球菌和屎肠球菌对替考拉宁的耐药率分别为 0.90%和 2.20%;对氨苄西林的耐药率分别为 13.80%和 93.40%;对利奈唑胺耐药率为 1.00%和 0 [38]。中国细菌耐药性监测数据显示,2019~2023 年,粪肠球菌中万古霉素耐药株检出率为 0.1%,呈稳定状态;而屎肠球菌中万古霉素耐药株检出率呈明显的上升趋势,从 2019 年的 1.0%暴增到 2023 年的 3.2% [39]-[43]。2021~2022 中国粪肠球菌、屎肠球菌对氨苄西林的耐药率分别为 3.1%和 92.9%。万古霉素耐药肠球菌(VRE)检出率为 1.6%,利奈唑胺不敏感粪肠球菌比例为 32.2%,连续 2 次监测上升;利奈唑胺不敏感屎肠球菌比例(12.5%)亦明显升高[44]。

总的来说,粪肠球菌对多数测试抗菌药物的耐药率均显著低于屎肠球菌,万古霉素和替考拉宁仍是粪肠球菌和屎肠球菌最敏感的药物[45]。肠球菌的耐药性主要归因于其独特的遗传特性和适应能力。耐药机制主要涉及细胞壁合成的改变、抗生素外排泵的激活以及基因水平的转移。这些耐药性基因的传播不仅限于肠球菌自身,还可能通过水平基因转移的方式传播给其他细菌,进一步加剧了抗生素耐药性危机。

5. 肠球菌尿路感染的临床特征

大多数肠球菌尿路感染是医院感染,通常与留置导尿管、泌尿道生殖道解剖结构异常、梗阻、使用

泌尿道器械有关[12]。导尿管相关性尿路感染是医院获得性感染非常常见的类型,从无菌尿液转化为菌尿的发生率从每天 3% 提高到 10%。此外,所有长期留置导尿管患者中,3% 在 30 d 内会发生菌血症。几乎所有患者在导管放置 30 d 后都会发生感染[46] [47]。同时研究还发现,肠球菌尿路感染的患者多为老年人或有基础疾病的患者,肠球菌尿路感染多发生在危重患者身上,这些合并症可能也会干扰诊断[12]。糖尿病患者因血糖控制不佳,易出现尿路感染的并发症,肠球菌在此类患者中更易繁殖。老年人群体由于生理功能的下降,尿路感染的风险亦显著增加,特别是在长期住院或使用导尿管的情况下。另外女性尿路感染发生率较男性高,或许因生理结构的缘故,这在国内外都有研究支持[48]-[50]。

肠球菌尿路感染还与医院环境、抗生素使用以及个人卫生习惯密切相关。在医院环境中,抗生素广泛使用导致细菌耐药性增加,同时抗生素的选择和使用不当,可能导致肠球菌的过度生长,进而引发尿路感染。缺乏良好的排尿习惯、阴部卫生不佳,尤其是在女性中,均可导致细菌的入侵和繁殖。此外,某些生活方式,如不规律的饮水习惯、久坐等,也可能增加尿路感染的风险。

6. 肠球菌尿路感染的诊断

在临床诊断方面,传统的培养方法是金标准[51],但其结果往往需要较长时间,且对某些耐药菌株的检测灵敏度不足,同时越来越多的复数菌尿路感染的出现,表现为一种肠球菌和一种阴性菌同时为尿路感染的致病菌,这在一定程度上也影响了传统培养方法的报告时限。需要注意的是肠球菌可能是定植菌,尤其是导尿管存在的情况下,故而在对细菌培养数据的临床意义存在疑问时,应当给予更多的关注。

近年来,分子生物学技术如聚合酶链反应(PCR)和基因测序的应用,为肠球菌尿路感染的快速诊断提供了新的可能性。这些技术不仅能够提高病原体的检出率,还能为临床提供耐药性基因的信息,帮助医生制定更加合理的治疗方案。

7. 肠球菌尿路感染的治疗和预防

7.1. 移除导尿管

肠球菌尿路感染多数无需杀菌治疗,尤其导管相关的细菌尿多数在拔出尿管后消退。据研究表明在某些病例中,仅采取此项干预措施就解决了导尿管相关的肠球菌感染[12]。

7.2. 抗生素治疗

对于尿路感染的治疗应结合尿培养和药敏试验的结果选用敏感抗生素。由于培养结果需要一定时间才可以报告临床,临床可结合症状体征经验性用药。国家抗微生物治疗指南提出肠球菌感染的首选治疗是青霉素和氨苄西林。当然对于对青霉素敏感的肠球菌引起的尿路感染,阿莫西林、呋喃妥因或磷霉素是口服药物治疗肠球菌下尿路感染的最佳选择。如果肠球菌对氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素)高水平耐药,但对万古霉素敏感,那么万古霉素是比较合适的选择。近年来,利奈唑胺也被用于治疗耐万古霉素肠球菌(VRE)引起的尿路感染。利奈唑胺可以抑制细菌蛋白质合成,对 VRE 有较好的抗菌活性。在治疗肠球菌尿路感染时,有时会采用联合用药的方式。例如,对于严重的肠球菌感染,特别是肠球菌心内膜炎合并尿路感染的情况,常常采用青霉素类(如氨苄西林)与氨基糖苷类(如庆大霉素)联合使用。这种联合用药可以产生协同抗菌作用,增强对肠球菌的杀菌效果。但需要注意的是,在联合使用氨基糖苷类药物时,要密切监测患者的肾功能和听力情况,因为氨基糖苷类药物有一定的肾毒性和耳毒性[52] [53]。

7.3. 其他治疗方法

在临床治疗中,移除留置医疗设备,结合抗菌药物治疗,也可能不足以消退感染,尤其面对耐药肠

球菌的威胁, 新的治疗方法亟需被开发。近年来, 研究者们正在探索多种策略, 包括靶向治疗、疫苗开发、替代疗法、免疫治疗等。

甘露糖和蔓越莓产品是两种具有体外 fimh 阻断特性的天然产品, 最近已被评估为临床疗效, 尽管亦有研究表明蔓越莓意义不大。基于 D-甘露糖设计出的甘露糖苷, 在体外试验和动物实验中展示出治疗前景, 目前正处于一期试验中[54]。

靶向治疗可通过识别肠球菌特有的生物标记物, 开发更为精准的药物。一项关于 gepotidacin 的药物三期临床试验, 将新药与呋喃妥因对单纯性尿路感染的治疗效果进行了对比, 发现仅在对粪肠球菌导致的感染而言, gepotidacin 的治疗成功率为 57.1% (8/14), 呋喃妥因的治疗成功率为 28.6% [55]。同样地, 最近在一项治疗复杂 UTI 和肾盂肾炎的 III 期临床试验中, 与静脉注射厄他培南相比, 口服碳青霉烯-特比培南氢溴酸酯在临床表现出非劣效性[56]。

噬菌体治疗被认为是一种消除病原体的有效替代疗法, 它可以特异性侵蚀细菌, 在耐多药的肠球菌感染治疗中有重大价值。有研究发现了一种具有裂解能力的内溶素可以有效裂解形成生物膜的粪肠球菌, 并在体外试验中成功根除肠道中的粪肠球菌[57]。有学者通过小鼠模型发现基于 EbpA 的疫苗可以通过抑制 EbpA 和纤维蛋白原的相互作用来抑制与粪肠球菌相关的导管相关尿路感[58]。当前, 也有部分研究者探索基于免疫治疗的策略, 以增强宿主对肠球菌的免疫应答, 从而降低感染风险。

此外, 益生菌对肠球菌的调节作用也引起了医疗界的广泛关注。某些益生菌能够通过竞争抑制、产生抗菌物质等方式抑制肠球菌的生长, 维护肠道微生态的平衡。研究发现, 特定的益生菌如双歧杆菌和乳酸杆菌等, 能够在一定程度上降低肠道中肠球菌的丰度。因此, 益生菌的应用可能成为预防和治疗肠球菌尿路感染的新方向。

亦有学者将重点放在了修饰导管本身上, 这建立在导管相关性尿路感染的基础上, 试图减少或消除宿主蛋白的附着, 研究亦表明这种思路在技术上是可行的, 对于减少临床细菌负担有意义, 同时不需要使用抗生素是其一大优势[59] [60]。

7.4. 肠球菌尿路感染的预防

加强对肠球菌尿路感染的预防, 需从多方面入手, 包括改善患者的基础健康状况、提高医院感染控制措施、加强抗生素管理以及普及个人卫生知识, 如基础疾病的处理, 加强环境卫生、手卫生的管理、加强尿管的护理等手段, 从而有效降低肠球菌感染的发生率[61]。同时在公共卫生领域, 监测肠球菌的耐药性及其流行趋势也是至关重要的。定期进行肠球菌耐药性监测, 可以为抗生素使用提供指导, 减少耐药性的发展。

8. 总结与展望

综上所述, 肠球菌尿路感染的研究涵盖了流行病学、致病机制、分子生物学、临床治疗等多个领域。未来的研究应聚焦于耐药机制的深入探讨、新型抗生素的开发以及有效的预防措施, 以期在防控肠球菌尿路感染方面取得更大的进展。同时, 医疗界应增强对肠球菌耐药性的认知, 加强对临床和基础研究的结合, 促进肠球菌尿路感染的综合管理, 提升患者预后和公共健康水平。

参考文献

- [1] Goh, H.M.S., Yong, M.H.A., Chong, K.K.L. and Kline, K.A. (2017) Model Systems for the Study of Enterococcal Colonization and Infection. *Virulence*, **8**, 1525-1562. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1279766>
- [2] Nicolle, L.E. (2008) The Prevention of Hospital-Acquired Urinary Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 251-253. <https://doi.org/10.1086/524663>

- [3] 王燕芬, 赵玉芬. 泌尿系感染抗菌治疗的药学监护[J]. 安徽医学, 2012, 33(12): 1609-1611.
- [4] Savadogo, H., Dao, L., Tondé, I., Tamini/Toguyeni, L., Ouédraogo, A.I., Ouermi, A.S., *et al.* (2021) Infections du tractus urinaire en milieu pédiatrique: Écologie bactérienne et sensibilité aux antibiotiques au Centre hospitalier universitaire pédiatrique Charles-de-Gaulle de Ouagadougou (Burkina Faso). *Néphrologie & Thérapeutique*, **17**, 532-537. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.04.003>
- [5] Foxman, B., Gillespie, B., Koopman, J., Zhang, L., Palin, K., Tallman, P., *et al.* (2000) Risk Factors for Second Urinary Tract Infection among College Women. *American Journal of Epidemiology*, **151**, 1194-1205. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010170>
- [6] 唐国传. 再发性尿路感染治疗研究进展[J]. 内科, 2013, 8(4): 418-420.
- [7] A Report from the NNIS System (2004) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2004, Issued October 2004. *American Journal of Infection Control*, **32**, 470-485. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.10.001>
- [8] Hidron, A.I., Edwards, J.R., Patel, J., Horan, T.C., Sievert, D.M., Pollock, D.A., *et al.* (2008) Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **29**, 996-1011. <https://doi.org/10.1086/591861>
- [9] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-31.
- [10] 蔡璇, 何飞, 李娟, 等. 4835 株尿路感染的病原菌分布特征及耐药性分析[J]. 西部医学, 2024, 36(11): 1707-1710+1716.
- [11] 王辉, 马筱玲, 钱渊, 等. 临床微生物学手册[M]. 第 12 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2021: 415.
- [12] 哈里森. 感染病学[M]. 第 1 版. 胡必杰, 等, 译. 上海: 上海科学技术出版社, 2019.
- [13] Gilmore, M.S., Clewell, D.B., Ike, Y., *et al.* (2014) Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug-Resistant Infection. *Massachusetts Eye and Ear Infirmary*.
- [14] Arias, C.A. and Murray, B.E. (2012) The Rise of the Enterococcus: Beyond Vancomycin Resistance. *Nature Reviews Microbiology*, **10**, 266-278. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2761>
- [15] Top, J., Willems, R. and Bonten, M. (2008) Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: From Commensal to Hospital-Adapted Pathogen. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **52**, 297-308. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2008.00383.x>
- [16] DeVoe, C., Segal, M.R., Wang, L., Stanley, K., Madera, S., Fan, J., *et al.* (2021) Increased Rates of Secondary Bacterial Infections, Including enterococcus Bacteremia, in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **43**, 1416-1423. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.391>
- [17] Ali, L., Goraya, M., Arafat, Y., Ajmal, M., Chen, J. and Yu, D. (2017) Molecular Mechanism of Quorum-Sensing in *Enterococcus Faecalis*: Its Role in Virulence and Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 960. <https://doi.org/10.3390/ijms18050960>
- [18] Jett, B.D., Huycke, M.M. and Gilmore, M.S. (1994) Virulence of Enterococci. *Clinical Microbiology Reviews*, **7**, 462-478. <https://doi.org/10.1128/cmr.7.4.462>
- [19] Del Papa, M.F., Hancock, L.E., Thomas, V.C. and Perego, M. (2007) Full Activation of enterococcus Faecalis Gelatinase by a C-Terminal Proteolytic Cleavage. *Journal of Bacteriology*, **189**, 8835-8843. <https://doi.org/10.1128/jb.01311-07>
- [20] Chajęcka-Wierzchowska, W., Zadernowska, A. and Łaniewska-Trokenheim, L. (2017) Virulence Factors of Enterococcus Spp. Presented in Food. *LWT*, **75**, 670-676. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.10.026>
- [21] Araújo, T.F. and Ferreira, C.L.D.L.F. (2013) The Genus Enterococcus as Probiotic: Safety Concerns. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, **56**, 457-466. <https://doi.org/10.1590/s1516-89132013000300014>
- [22] Omar, N.B., Castro, A., Lucas, R., Abriouel, H., Yousif, N.M.K., Franz, C.M.A.P., *et al.* (2004) Functional and Safety Aspects of Enterococci Isolated from Different Spanish Foods. *Systematic and Applied Microbiology*, **27**, 118-130. <https://doi.org/10.1078/0723-2020-00248>
- [23] 刘琨, 侯本祥. 粪肠球菌和变异链球菌脂磷壁酸的生物学活性[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(1): 118-123.
- [24] Lebreton, F., van Schaik, W., Sanguinetti, M., Posteraro, B., Torelli, R., Le Bras, F., *et al.* (2012) AsrR Is an Oxidative Stress Sensing Regulator Modulating Enterococcus faecium Opportunistic Traits, Antimicrobial Resistance, and Pathogenicity. *PLOS Pathogens*, **8**, e1002834. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002834>
- [25] 郭伟, 黄江华, 吴蓓, 等. 某县医院肠球菌临床分离株耐药性及毒力基因携带情况分析[J]. 检验医学, 2020, 35(12): 1267-1271.

- [26] Sansone, S., Ramos, Y., Segal, S., Asfaw, T.S. and Morales, D.K. (2024) Uncovering Surface Penetration by Enterococci from Urinary Tract Infection Patients. *Urogynecology*, **30**, 320-329. <https://doi.org/10.1097/spv.0000000000001476>
- [27] Wagner, T., Joshi, B., Janice, J., Askarian, F., Škalko-Basnet, N., Hagestad, O.C., et al. (2018) *Enterococcus faecium* Produces Membrane Vesicles Containing Virulence Factors and Antimicrobial Resistance Related Proteins. *Journal of Proteomics*, **187**, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.05.017>
- [28] Moniri, R., Ghasemi, A., Moosavi, S.G.A., Dastehgoli, K. and Rezaei, M. (2013) Virulence Gene's Relationship with Biofilm Formation and Detection of Aac (6')/aph (2'') in Enterococcus Faecalis Isolated from Patients with Urinary Tract Infection. *Jundishapur Journal of Microbiology*, **6**, e94137. <https://doi.org/10.5812/jjm.6244>
- [29] Lieberman, M.T., Van Tyne, D., Dzink-Fox, J., Ma, E.J., Gilmore, M.S. and Fox, J.G. (2018) Long-Term Colonization Dynamics of Enterococcus Faecalis in Implanted Devices in Research Macaques. *Applied and Environmental Microbiology*, **84**, e01336-18. <https://doi.org/10.1128/aem.01336-18>
- [30] Dworniczek, E., Piwowarczyk, J., Seniuk, A. and Gościński, G. (2014) Enterococcus—Virulence and Susceptibility to Photodynamic Therapy of Clinical Isolates from Lower Silesia, Poland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **46**, 846-853. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.952244>
- [31] Heidari, H., Emameini, M., Dabiri, H. and Jabalameli, F. (2016) Virulence Factors, Antimicrobial Resistance Pattern and Molecular Analysis of Enterococcal Strains Isolated from Burn Patients. *Microbial Pathogenesis*, **90**, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.11.017>
- [32] Guiton, P.S., Hannan, T.J., Ford, B., Caparon, M.G. and Hultgren, S.J. (2013) *Enterococcus faecalis* Overcomes Foreign Body-Mediated Inflammation to Establish Urinary Tract Infections. *Infection and Immunity*, **81**, 329-339. <https://doi.org/10.1128/iai.00856-12>
- [33] Fallah, F., Yousefi, M., Pourmand, M.R., Hashemi, A., Nazari Alam, A. and Afshar, D. (2017) Phenotypic and Genotypic Study of Biofilm Formation in Enterococci Isolated from Urinary Tract Infections. *Microbial Pathogenesis*, **108**, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.014>
- [34] Gaston, J.R., Andersen, M.J., Johnson, A.O., Bair, K.L., Sullivan, C.M., Guterman, L.B., et al. (2020) *Enterococcus faecalis* Polymicrobial Interactions Facilitate Biofilm Formation, Antibiotic Recalcitrance, and Persistent Colonization of the Catheterized Urinary Tract. *Pathogens*, **9**, Article 835. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100835>
- [35] Marinho, A.R., Martins, P.D., Ditmer, E.M., d'Azevedo, P.A., Frazzon, J., Sand, S.T.V.D., et al. (2013) Biofilm Formation on Polystyrene under Different Temperatures by Antibiotic Resistant Enterococcus Faecalis and Enterococcus Faecium Isolated from Food. *Brazilian Journal of Microbiology*, **44**, 423-426. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822013005000045>
- [36] Alhede, M., Kragh, K.N., Qvortrup, K., Allesen-Holm, M., van Gennip, M., Christensen, L.D., et al. (2011) Phenotypes of Non-Attached Pseudomonas Aeruginosa Aggregates Resemble Surface Attached Biofilm. *PLOS ONE*, **6**, e27943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027943>
- [37] Ch'ng, J., Chong, K.K.L., Lam, L.N., Wong, J.J. and Kline, K.A. (2018) Biofilm-Associated Infection by Enterococci. *Nature Reviews Microbiology*, **17**, 82-94. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0107-z>
- [38] 易爱玲, 李金奎, 段瑞华, 等. 肠球菌在各类感染标本中分布及其耐药情况分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(19): 1763-1765+1768.
- [39] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [40] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.
- [41] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [42] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 2022 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(3): 277-286.
- [43] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 2023 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(6): 627-637.
- [44] 李耘, 郑波, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021-2022 年革兰氏阳性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3509-3524.
- [45] CHINET 中国细菌耐药监测网. 2022 年全国细菌耐药监测报告[EB/OL]. <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.chinets.com%2FContent%2FFile%2FCHINET%25202020%25E5%25B9%25B4%25E7%25BB%2586%25E8%258F%258C%25E8%2580%2590%25E8%258D%25AF%25E7%259B%2591%25E6%25B5%258B%25E7%25BB%2593%25E6%259E%259C%25EF%25BC%2588%25E5%2585%25A8%25E5%25B9%25B4%25EF%25BC%258920210329102741.ppt&wdOri>

- [gin=BROWSELINK](#), 2023-02-18.
- [46] Willson, M., Wilde, M., Webb, M., Thompson, D., Parker, D., Harwood, J., *et al.* (2009) Nursing Interventions to Reduce the Risk of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*, **36**, 137-154. <https://doi.org/10.1097/01.won.0000347655.56851.04>
 - [47] Maki, D.G. and Tambyah, P.A. (2001) Engineering out the Risk of Infection with Urinary Catheters. *Emerging Infectious Diseases*, **7**, 342-347. <https://doi.org/10.3201/eid0702.010240>
 - [48] 杨兵, 田野, 刘刚, 等. 年龄、性别对泌尿系感染病原菌分布及耐药性的影响分析[J]. 质量与安全检验检测, 2021, 31(2): 119-124.
 - [49] 阳静, 全晖. 2019-2022 年成都某三甲医院尿液培养病原菌分布及耐药情况分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(5): 860-866.
 - [50] Saliba, W., Nitzan, O., Chazan, B. and Elias, M. (2015) Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Review of Prevalence, Diagnosis, and Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **8**, 129-136. <https://doi.org/10.2147/dmso.s51792>
 - [51] Simões e Silva, A.C., Oliveira, E.A. and Mak, R.H. (2020) Urinary Tract Infection in Pediatrics: An Overview. *Jornal de Pediatria*, **96**, 65-79. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006>
 - [52] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
 - [53] 大卫·吉尔伯特. 热病: 桑福德指南抗微生物治疗指南[M]. 第 50 版. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
 - [54] Timm, M.R., Russell, S.K. and Hultgren, S.J. (2024) Urinary Tract Infections: Pathogenesis, Host Susceptibility and Emerging Therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*, **23**, 72-86.
 - [55] Wagenlehner, F., Perry, C.R., Hooton, T.M., Scangarella-Oman, N.E., Millns, H., Powell, M., *et al.* (2024) Oral Gepotidacin versus Nitrofurantoin in Patients with Uncomplicated Urinary Tract Infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): Two Randomised, Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3, Non-Inferiority Trials. *The Lancet*, **403**, 741-755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02196-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02196-7)
 - [56] Eckburg, P.B., Muir, L., Critchley, I.A., Walpole, S., Kwak, H., Phelan, A., *et al.* (2022) Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1327-1338. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105462>
 - [57] Fujimoto, K., Hayashi, T., Yamamoto, M., Sato, N., Shimohigoshi, M., Miyaoka, D., *et al.* (2024) An Enterococcal Phage-Derived Enzyme Suppresses Graft-versus-Host Disease. *Nature*, **632**, 174-181. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07667-8>
 - [58] Flores-Mireles, A.L., Pinkner, J.S., Caparon, M.G. and Hultgren, S.J. (2014) EbpA Vaccine Antibodies Block Binding of *Enterococcus faecalis* to Fibrinogen to Prevent Catheter-Associated Bladder Infection in Mice. *Science Translational Medicine*, **6**, 254ra127. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009384>
 - [59] Andersen, M.J., Fong, C., La Bella, A.A., Molina, J.J., Molesan, A., Champion, M.M., *et al.* (2022) Inhibiting Host-Protein Deposition on Urinary Catheters Reduces Associated Urinary Tract Infections. *E Life*, **11**, e75798. <https://doi.org/10.7554/elife.75798>
 - [60] Dubern, J., Hook, A.L., Carabelli, A.M., Chang, C., Lewis-Lloyd, C.A., Luckett, J.C., *et al.* (2023) Discovery of a Polymer Resistant to Bacterial Biofilm, Swarming, and Encrustation. *Science Advances*, **9**, eadd7474. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add7474>
 - [61] Zhou, X., Willems, R.J.L., Friedrich, A.W., Rossen, J.W.A. and Bathoorn, E. (2020) *Enterococcus faecium*: From Microbiological Insights to Practical Recommendations for Infection Control and Diagnostics. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **9**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00770-1>