

肠球菌*poxA*基因的遗传多样性及进化研究进展

韩 淇, 夏 云*

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆

收稿日期: 2025年4月26日; 录用日期: 2025年5月19日; 发布日期: 2025年5月28日

摘 要

肠球菌作为重要的条件致病菌, 其多重耐药性(MDR)特别是对利奈唑胺的耐药性日益严峻, 对临床治疗构成重大挑战。*poxA*基因作为ABC-F家族核糖体保护蛋白的编码基因, 可介导肠球菌对恶唑烷酮类、氯霉素类和四环素类药物的耐药性。本文介绍了*poxA*基因的发现、功能和基因环境的多样性, 并系统总结了该基因在全球范围内的分布与流行特征。*poxA*基因多位于质粒中, 与插入元件IS1216E密切相关, 且常与*optrA*、*cfr*、*fexB*等耐药基因共携带。*poxA*基因广泛分布于人类、动物和环境来源的肠球菌中, 其中屎肠球菌和粪肠球菌为主要携带菌种, 属于克隆复合群17 (CC17)的菌株在临床环境中占据主导地位。需要注意的是, 兽用抗生素的滥用加速了*poxA*的进化与传播。需加强耐药基因的跨宿主传播监测, 优化抗生素使用策略, 以避免利奈唑胺耐药基因的流行。

关键词

poxA, 利奈唑胺耐药肠球菌, 序列类型, 传播方式, 公共卫生

Genetic Diversity and Evolutionary Research Progress of the *poxA* Gene in *Enterococcus*

Qi Han, Yun Xia*

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

Received: Apr. 26th, 2025; accepted: May 19th, 2025; published: May 28th, 2025

Abstract

Enterococcus, as a critical opportunistic pathogen, poses escalating challenges in clinical treatment

*通讯作者。

文章引用: 韩淇, 夏云. 肠球菌 *poxA* 基因的遗传多样性及进化研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2046-2052.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551590

due to the rising prevalence of multidrug resistance (MDR), particularly linezolid resistance. The *poxA* gene, encoding an ABC-F family protein, mediates resistance to oxazolidinones, phenicols, and tetracyclines. This article reviews the discovery, functional role, and genetic environment diversity of the *poxA* gene, while systematically summarizing its global distribution and epidemiological characteristics. The *poxA* gene is predominantly located on plasmids, closely associated with the insertion element IS1216E, and frequently co-carried with resistance genes such as *optrA*, *cfr*, and *fexB*. It is widely distributed in *Enterococcus* strains of human, animal, and environmental origins, with *E. faecium* and *E. faecalis* serving as primary carriers. Strains belonging to clonal complex 17 (CC17) dominate clinical settings. Notably, the misuse of veterinary antibiotics has accelerated the evolution and dissemination of *poxA*. Enhanced monitoring of cross-host transmission of resistance genes and optimized antibiotic stewardship are imperative to curb the spread of linezolid resistance determinants.

Keywords

poxA, Linezolid-Resistant *Enterococcus*, Sequence Type, Dissemination Mechanism, Public Health

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

肠球菌属于条件致病菌，它们主要定植在人类和动物的肠道中。肠球菌引起的感染主要包括尿路感染、心内膜炎和血流感染[1]。2022 年，在中国抗菌药物耐药监测系统(CARSS)和中国细菌耐药监测网(CHINET)收集的所有临床分离株中，屎肠球菌和粪肠球菌的检出率均为革兰阳性菌的前三位，仅次于金黄色葡萄球菌[2]。

近来，多重耐药(MDR)肠球菌的数量不断增长，其流行和传播给临床治疗带来更大的挑战。在我国，约 67%的肠球菌具有多重耐药性。在人类来源的肠球菌中，近 50%为 MDR 表型，且屎肠球菌多于粪肠球菌。而 MDR 粪肠球菌更多地来源于牲畜和农场环境[3]。据调查显示，2021~2022 年我国万古霉素耐药肠球菌(VRE)在患者来源的革兰阳性菌中的检出率为 1.6%，利奈唑胺非敏感粪肠球菌和屎肠球菌的检出率均有明显升高[4]。大多数携带恶唑烷酮类耐药基因的肠球菌属于粪肠球菌或屎肠球菌，它们是人类和动物中的主要肠球菌种类，也是全球最重要的革兰阳性院内病原体[5]。

利奈唑胺是美国食品药品监督管理局(FDA)首个批准用于临床治疗的人工合成恶唑烷酮类抗生素，通过与细菌 23S rRNA 的肽基转移酶中心结合来抑制细菌蛋白质的合成。主要用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及耐万古霉素肠球菌(VRE)引起的肺炎、皮肤及软组织感染，是临床环境中针对多重耐药革兰阳性菌感染的最后手段之一[6]。因此利奈唑胺耐药肠球菌(LRE)的增多和传播具有很大的风险和危害。

2. *poxA* 基因概述

2.1. *poxA* 基因的发现与作用机制

恶唑烷酮类抗生素的耐药机制主要分为基因突变，如 23S rRNA、编码核糖体蛋白 L3、L4、L22 的基因突变，以及获得性耐药基因 *cfr* 及其变体、*optrA* 和 *poxA*。*poxA* 基因编码 ABC-F 家族核糖体保护蛋白，其通过药物置换的耐药机制，驱动结合在核糖体上的抗生素解离，使得细菌被抗生素抑制的蛋白

质翻译过程得到恢复,从而介导细菌对恶唑烷酮类、苯酚类和四环素类药物的敏感性降低[7]。2018年,*poxA*首次被发现于意大利一名病人来源的MRSA中并被报道[7]。同年,在希腊的一株屎肠球菌相关的研究中也报道了*poxA*基因[8]。但有研究表明,*poxA*出现的实际时间早于它被报道的时间。在2016之前,*poxA*就已在临床肠球菌中出现和传播[9]。2021年,在玻利维亚查科人类来源的鸡肠球菌中,发现了*poxA*样基因*poxA2*,在同年报道的韩国动物来源的粪肠球菌中,也发现了同样的*poxA2*序列[10]。经过对其基因环境的分析,研究者们推断*poxA2*为*poxA*的祖先[11]。

2.2. *poxA* 基因对肠球菌耐药表型的影响

携带*poxA*基因的肠球菌常对四环素及氟苯尼考耐药,而对利奈唑胺的表现,可能为敏感、中介或耐药[12][13],耐药的MIC值从8到32 mg/L不等。我国江苏省某养殖场猪源肠球菌中的*poxA*阳性率为20.9%,这些菌株均对氟苯尼考、四环素耐药,而对利奈唑胺的耐药率27.14%,因此*poxA*阳性菌株不一定对利奈唑胺耐药,该基因功能尚待深入探讨[14]。*poxA*与其他恶唑烷酮类耐药机制共同存在时,可导致更高水平的利奈唑胺MIC值。有报道称在西班牙分离得到的5株同时携带*poxA*和*optrA*基因的菌株中,有4株引起了侵袭性院内感染,包含腹腔脓肿、关节感染、腹水感染和菌血症[15]。

2.3. *poxA* 在肠球菌中的分布与流行情况

虽然*poxA*在中国临床标本的检出率较低且有关报道相对较少[16],但*poxA*基因目前已广泛存在于人类、动物和环境。屎肠球菌是最常见的携带*poxA*基因的肠球菌。最新的研究显示,在比利时临床分离的LRE中,*poxA*基因在利奈唑胺耐药粪肠球菌(LREfs)和利奈唑胺耐药屎肠球菌(LREfm)中的检出率分别为3%和23%[17]。在西班牙,一项对临床2015~2018年LRE分离株的研究显示,*poxA*存在于6.2%的LRE菌株中,其中LREfm和LREfs分别占比13.9%和1.6%[15]。2017年,对中国养殖场中猪和鸡的粪便拭子进行肠球菌的分离和检测,发现8.65%的屎肠球菌和0.73%的粪肠球菌携带*poxA*基因,这些阳性菌株来自中国的八个省份,表明了*poxA*在中国食用动物中的广泛传播。在波兰动物来源的食品样本中,26.9%的分离株为LRE,其中64%携带*poxA*基因,均为粪肠球菌[18]。在日本农场环境中,*poxA*阳性肠球菌的检出率也高达6.8%,包含了屎肠球菌、希拉肠球菌和泰国肠球菌[13]。在中国养殖场猪来源的分离株中也检测到了携带*poxA*基因的希拉肠球菌和酪黄肠球菌[19]。可以看出,在人类来源的样本中,屎肠球菌为携带*poxA*的主要优势菌株,而动物相关来源的*poxA*阳性的肠球菌属菌株,种类则更加丰富。需要注意的是,在海洋环境中也有*poxA*基因的检出。研究者在意大利沿海地区泥沙样本中发现了3株携带*poxA*基因的屎肠球菌[12]。除了患病宿主,*poxA*也被发现存在于健康动物和人群中。针对葡萄牙健康志愿者的肠道菌群,研究者们进行了筛选和鉴定,发现了携带*poxA*的屎肠球菌[20]。除此之外,在西班牙健康的猪、狗、白鹳和养猪户的鼻腔或气管标本中,也都发现了LRE,且白鹳所携带的LRE为*poxA*阳性的屎肠球菌菌株。因鸟类的迁徙性及活动范围大,其携带的*poxA*基因更易传播到其他生物系统[5]。

3. *poxA* 基因的遗传多样性

3.1. *poxA* 与其他耐药基因的共携带

*poxA*在临床环境中既可作为单一的恶唑烷酮类耐药基因存在于肠球菌中,也常与*optrA*共同携带[19]。在近期的报道中,也证实了同时携带*optrA*、*poxA*、*cfr*肠球菌的存在[19][21]。同时携带三个恶唑烷酮类获得性耐药基因的酪黄肠球菌对利奈唑胺的耐药性(MIC = 16 mg/L)明显高于同研究中仅携带*poxA*或携带*poxA*和*optrA*的肠球菌(MIC ≤ 4 mg/L)。*poxA*也常与其他抗菌药物耐药基因共携带,如氟

苯尼考耐药基因 *fexB* 和 *poxA* 基因在屎肠球菌中被同时检测到[22]。同时携带四个恶唑烷酮和氟苯尼考耐药基因(*fexB*、*poxA*、*fexA*、*optrA*)的屎肠球菌 P47, 具有较高的利奈唑胺(8 mg/L)和氟苯尼考(256 mg/L) MIC [23]。在 *poxA* 的上游, 还常检测到四环素抗性基因 *tet* (M)和 *tet* (L)的存在[12] [15]。*poxA* 与其他耐药基因的共携带使得利奈唑胺抗性与氟苯尼考抗性常同时出现, 对临床最后手段抗生素和兽用抗生素的同时耐药, 加大了人畜耐药基因传播的风险。并且, 常赋予细菌更明显的耐药性和更复杂的耐药表型, 给临床治疗带来更大的挑战和困难。超过 95%利奈唑胺耐药的肠球菌同时对多种抗生素耐药, 特别是四环素类和大环内酯类[18]。

3.2. *poxA* 的位置和相关的移动性元件

大多数 *poxA* 位于质粒上, 但也有 *poxA* 曾在染色体中出现, 相关研究的 S1-PFGE 杂交结果提示了其在染色体和质粒的双重位置[12]。移动性元件(MEG)促进了 *poxA* 的传播和流行。在大部分携带 *poxA* 的质粒中, IS1216E 元件多以相同方向插入到 *poxA* 的两侧, 也有 IS1216E 以相反方向排列于 *poxA* 侧翼的报道[24]。*fexB* 也常与 IS1216E 相关联, 位于 *poxA* 的上游或下游[25]。IS1216 样元件通过介导 *poxA*-IS1216 片段的重组, 促进了 *poxA* 的传播和流行。Tn6246、Tn6657 和 Tn6349 均是被报道的能够携带 *poxA* 和 *fexB* 基因的转座子[26]。在意大利一项研究中, 希拉肠球菌和屎肠球菌分离株携带 *poxA* 的质粒仅共享 Tn6657 样区域, 表明转座子在肠球菌中的广泛传播[12]。

3.3. *poxA* 阳性肠球菌的多种序列类型

从不同地区和物种中分离出的 *poxA* 阳性肠球菌的序列类型(ST)具有多样性。在一项针对比利时 2013~2021 年期间 LRE 的研究中, *poxA* 阳性粪肠球菌 ST 型均被认定为 480, 而携带 *poxA* 基因的屎肠球菌则为 ST18 和 ST117, 且该 ST117 菌株同时携带 *van* 基因[17]。在西班牙一项针对 2015~2018 年临床分离菌株的研究显示, 同时携带 *optrA* 和 *poxA* 基因的屎肠球菌分离株属于 ST25、ST323 和 ST17, 而同时携带 *optrA* 和 *poxA* 基因的粪肠球菌属于 ST480。仅携带 *poxA* 基因的屎肠球菌分离株属于 ST117 [15]。ST17、ST18、ST117 和 ST323 均属于克隆复合群 17 (CC17), 它是与医院环境高度适应的遗传谱系。ST17 是医院相关分支 A1 的祖先, 后被命名为 CC17, 随着适应性原件的不断积累, 现 CC17 屎肠球菌在医院感染中已占有很大的优势, 包括的 ST 型别有 17、117、78、18、203、323、725 等[27]。同样, 在巴基斯坦临床标本中分离得到的 *poxA* 阳性 LREfm, 除一株不可分型外, 均属于 CC17 [21]。由此可见, 克隆复合群 17 的 *poxA* 阳性屎肠球菌已在临床环境中广泛传播和流行。并且, 在家畜、野生动物和环境中的已有关于 CC17 屎肠球菌的多次报道, 需警惕其引起人畜共患疾病并转移到人类的风险 [28]。除 CC17 外, *poxA* 阳性屎肠球菌近期也被证明聚集在另一个克隆复合体——CC94 [12]。作为传统分支的 CC94 在患者标本中的频繁出现, 表明了它正在向医院环境的扩散, 以及 LRE 危害性的不断扩大[3]。在我国, 宠物来源的 LRE 分离株呈现多种 ST 型, 其中 LREfm 主要为 ST80 [29], 食用动物来源的 *poxA* 阳性屎肠球菌也涵盖了多种 ST 型别, 如 ST29、ST156、ST1818、ST1819 和 ST1820 [19] [23]。

4. 对 *poxA* 基因传播和进化的相关研究

4.1. *poxA* 基因的传播方式

poxA 基因同时存在克隆传播和水平转移传播两种方式。通过 MLST 分型、S1-PFGE、Southern blot 和全基因组测序等研究方法, 发现 *poxA* 阳性利奈唑胺耐药菌株具有多样性的来源及复杂的基因遗传环境[14]。大量研究已证明, *poxA* 基因能够实现种内或种间的转移, 如从屎肠球菌转移至屎肠球菌或粪肠

球菌,或是从希拉肠球菌转移至屎肠球菌[12],并且不同国家和地区间的 *poxA* 基因环境也存在一定的相似性[13][19]。有研究发现 Inc18 质粒和 IS1216E 介导的水平转移及克隆传播共同促进了猪场 *poxA* 的传播。共轭质粒的水平转移是耐药基因传播的重要途径,而 Inc18 家族包含重要的共轭质粒,其广泛存在于肠球菌中,对 *poxA* 基因的传播发挥了重要作用[30]。通过全基因测序发现,来自中国某猪场的肠球菌 *poxA* 质粒,大部分(6/7)属于 Inc18 家族的 rep2 质粒[19]。也有研究表明, *poxA* 阳性屎肠球菌和粪肠球菌在传播方式上存在差异。通过对爱尔兰临床来源菌株的分析,研究者们发现, *poxA* 基因在屎肠球菌中主要通过移动元件在多个 ST 型中传播。而 *poxA* 阳性的粪肠球菌均属于同一个 ST 型——ST480,且等位基因差异小,表明了克隆传播的存在[31]。

4.2. *poxA* 相关的系统发育分析

研究者们通过结合大量 NCBI 数据库中的基因数据进行系统发育分析,发现从宠物中分离出的 LREfs,能够在宠物、农场动物、人类和环境间形成混合进化簇,说明存在跨宿主传播的可能性[29]。而对更大范围菌株的分析,即对属于 7 个属的携带利奈唑胺耐药基因的菌株进行的系统发育分析,也验证了利奈唑胺耐药基因在生态系统中的流动。同一物种的菌株仍存在明显的系统发育距离和多克隆结构,表现为多样化的系统发育谱系,进一步证明了水平转移的发生和流行。当然,克隆传播也存在于特定的生态位中[32]。

4.3. 影响 *poxA* 基因进化的因素

在不同地区间的克隆传播,或许与兽用抗生素的大量使用有关[15]。在一项对仔猪使用氟苯尼考并监测肠道微生物组的实验中,氟苯尼考被证实能够共选择多种抗菌素的耐药基因,包括 *poxA*。研究者在仔猪氟苯尼考耐药的肠球菌(鸟肠球菌、屎肠球菌和粪肠球菌)分离株中,检测到了携带 *fexB* 和 *poxA* 的质粒[33]。除兽用抗生素外,利奈唑胺也被报道能够影响 *poxA* 阳性肠球菌的进化。在利奈唑胺暴露下,粪肠球菌所携带的 *poxA* 基因可通过扩增来抵抗抗生素压力,且具有药物浓度依赖性。在利奈唑胺浓度达到 32 mg/L 时,除 *poxA* 拷贝数增加外,粪肠球菌还会产生 23S rRNA 的突变来抵抗抗生素压力。但 *poxA* 串联序列并不稳定,在抗生素压力消失时容易丢失[34]。

5. 结论与讨论

以屎肠球菌和粪肠球菌为代表的肠球菌,不仅是人类感染中的主要病原体,也是动物中的常见致病菌[29]。目前,在食用动物和养殖场环境中有大量 MDR 肠球菌的报道,且 LRE 检出率也正在逐步上升。可能是因为氯霉素、四环素及氟苯尼考等抗生素在农场中的广泛使用,不仅能够对兽用抗生素耐药的肠球菌产生选择作用,也能通过共选择对临床耐药性产生影响。已有多个报道称,动物来源的 LRE 可通过直接或间接途径,如食用农产品、职业暴露、动物粪便及污水对人类构成传播和感染风险[29][35]。农民和农场环境之间以及养宠家庭和宠物之间的密切互动使得动物在耐药肠球菌的传播中起着重要作用。并且,食用动物的加工和消费以及农场堆肥和污水的处理等过程,均可能污染食物链,这增加了食物作为载体传播 LRE 的风险。有研究发现,在我国农场、食物和患者腹泻粪便标本中存在相同 ST 型的屎肠球菌和粪肠球菌,进一步证明了病原体依托食物链传播的可能性[3]。食用动物中抗菌素的使用与人类公共卫生相关耐药性之间的关系是一个复杂且有争议的话题。

poxA 基因在多种生态位中广泛存在。水平转移在驱动 *poxA* 基因在人-动物-环境中的传播发挥至关重要的作用。在作为最后手段的抗生素的耐药性不断增加的情况下,需引起人们对公共卫生风险的担忧和重视,持续监测临床的耐药基因储存库和健康人群的肠道微生物组。

参考文献

- [1] Hu, F., Yuan, L., Yang, Y., Xu, Y., Huang, Y., Hu, Y., *et al.* (2022) A Multicenter Investigation of 2773 Cases of Bloodstream Infections Based on China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 1075185. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1075185>
- [2] Qin, X., Ding, L., Hao, M., Li, P., Hu, F. and Wang, M. (2024) Antimicrobial Resistance of Clinical Bacterial Isolates in China: Current Status and Trends. *JAC-Antimicrobial Resistance*, **6**, dlac052. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae052>
- [3] Peng, Z., Hu, Y., Ye, Z., Deng, J., Yang, D., Xu, J., *et al.* (2024) One Health Approach of Enterococcal Population Structure and Antibacterial Resistance along the Food Chain—Four PLADs, China, 2015-2022. *China CDC Weekly*, **6**, 1223-1231. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2024.246>
- [4] 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.
- [5] Abdullahi, I.N., Lozano, C., Juárez-Fernández, G., Höfle, U., Simón, C., Rueda, S., *et al.* (2023) Nasotracheal Enterococcal Carriage and Resistomes: Detection of *optrA*-, *poxtA*- and *cfrD*-Carrying Strains in Migratory Birds, Livestock, Pets, and In-Contact Humans in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **42**, 569-581. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04579-9>
- [6] Bender, J.K., Cattoir, V., Hegstad, K., Sadowy, E., Coque, T.M., Westh, H., *et al.* (2018) Update on Prevalence and Mechanisms of Resistance to Linezolid, Tigecycline and Daptomycin in Enterococci in Europe: Towards a Common Nomenclature. *Drug Resistance Updates*, **40**, 25-39. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2018.10.002>
- [7] Antonelli, A., D'Andrea, M.M., Brenciani, A., Galeotti, C.L., Morroni, G., Pollini, S., *et al.* (2018) Characterization of *poxtA*, a Novel Phenicol-Oxazolidinone-Tetracycline Resistance Gene from an MRSA of Clinical Origin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **73**, 1763-1769. <https://doi.org/10.1093/jac/dky088>
- [8] Papagiannitsis, C.C., Tsilipounidaki, K., Malli, E. and Petinaki, E. (2019) Detection in Greece of a Clinical *Enterococcus faecium* Isolate Carrying the Novel Oxazolidinone Resistance Gene *poxtA*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **74**, 2461-2462. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz155>
- [9] Dejoies, L., Sassi, M., Schutz, S., Moreaux, J., Zouari, A., Potrel, S., *et al.* (2021) Genetic Features of the *poxtA* Linezolid Resistance Gene in Human Enterococci from France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **76**, 1978-1985. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab116>
- [10] Jung, Y., Cha, M., Woo, G. and Chi, Y. (2021) Characterization of Oxazolidinone and Phenicol Resistance Genes in Non-Clinical Enterococcal Isolates from Korea. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **24**, 363-369. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.01.009>
- [11] Baccani, I., Antonelli, A., Di Pilato, V., Coppi, M., Di Maggio, T., Spinicci, M., *et al.* (2021) Detection of *poxtA2*, a Presumptive *poxtA* Ancestor, in a Plasmid from a Linezolid-Resistant *Enterococcus gallinarum* Isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e0069521. <https://doi.org/10.1128/aac.00695-21>
- [12] Fioriti, S., Coccitto, S.N., Cedraro, N., Simoni, S., Morroni, G., Brenciani, A., *et al.* (2021) Linezolid Resistance Genes in Enterococci Isolated from Sediment and Zooplankton in Two Italian Coastal Areas. *Applied and Environmental Microbiology*, **87**, e02958-20. <https://doi.org/10.1128/aem.02958-20>
- [13] Fukuda, A., Nakajima, C., Suzuki, Y. and Usui, M. (2024) Transferable Linezolid Resistance Genes (*optrA* and *poxtA*) in Enterococci Derived from Livestock Compost at Japanese Farms. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **36**, 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.01.022>
- [14] 王梦莉, 黄金虎, 王丽平. 江苏省猪源 *poxtA* 阳性利奈唑胺耐药肠球菌的流行性及其分子分型[C]//中国畜牧兽医学学会兽医药理毒理学分会. 中国畜牧兽医学学会兽医药理毒理学分会第十五次学术讨论会论文集. 南京: 南京农业大学动物医学院, 2019: 213-214.
- [15] Moure, Z., Lara, N., Marín, M., Sola-Campoy, P.J., Bautista, V., Gómez-Bertomeu, F., *et al.* (2020) Interregional Spread in Spain of Linezolid-Resistant *Enterococcus* spp. Isolates Carrying the *Optra* and *poxtA* Genes. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **55**, Article ID: 105977. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105977>
- [16] Wu, W., Xiao, S., Han, L. and Wu, Q. (2025) Antimicrobial Resistance, Virulence Gene Profiles, and Molecular Epidemiology of Enterococcal Isolates from Patients with Urinary Tract Infections in Shanghai, China. *Microbiology Spectrum*, **13**, e01217-24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01217-24>
- [17] Mortelé, O., van Kleef-van Koevinge, S., Vandamme, S., Jansens, H., Goossens, H. and Matheeussen, V. (2024) Epidemiology and Genetic Diversity of Linezolid-Resistant *Enterococcus* Clinical Isolates in Belgium from 2013 to 2021. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **38**, 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.04.010>
- [18] Zarzecka, U., Zakrzewski, A.J., Chajęcka-Wierzchowska, W. and Zadernowska, A. (2022) Linezolid-Resistant *Enterococcus* spp. Isolates from Foods of Animal Origin—The Genetic Basis of Acquired Resistance. *Foods*, **11**, Article 975. <https://doi.org/10.3390/foods11070975>

- [19] Lei, C., Chen, X., Liu, S., Li, T., Chen, Y. and Wang, H. (2021) Clonal Spread and Horizontal Transfer Mediate Dissemination of Phenicol-Oxazolidinone-Tetracycline Resistance Gene *poxA* in Enterococci Isolates from a Swine Farm in China. *Veterinary Microbiology*, **262**, Article ID: 109219. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109219>
- [20] Almeida-Santos, A.C., Duarte, B., Tedim, A.P., Teixeira, M.J., Prata, J.C., Azevedo, R.M.S., *et al.* (2025) The Healthy Human Gut Can Take It All: Vancomycin-Variable, Linezolid-Resistant Strains and Specific Bacteriocin-Species Interplay in *enterococcus* spp. *Applied and Environmental Microbiology*, **91**, e01699-24. <https://doi.org/10.1128/aem.01699-24>
- [21] Nasir, S.A.R., Zeeshan, M., Ghanchi, N., Saeed, N., Ghayas, H., Zaka, S., *et al.* (2024) Linezolid-Resistant *Enterococcus faecium* Clinical Isolates from Pakistan: A Genomic Analysis. *BMC Microbiology*, **24**, Article No. 347. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03491-2>
- [22] Abdullahi, I.N., Lozano, C., Zarazaga, M., Latorre-Fernández, J., Hallström, S., Rasmussen, A., *et al.* (2024) Genomic Characterization and Phylogenetic Analysis of Linezolid-Resistant *Enterococcus* from the Nostrils of Healthy Hosts Identifies Zoonotic Transmission. *Current Microbiology*, **81**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1007/s00284-024-03737-2>
- [23] Li, P., Gao, M., Feng, C., Yan, T., Sheng, Z., Shi, W., *et al.* (2022) Molecular Characterization of Florfenicol and Oxazolidinone Resistance in *Enterococcus* Isolates from Animals in China. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 811692. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.811692>
- [24] Cinthi, M., Coccitto, S.N., Fioriti, S., Morroni, G., Simoni, S., Vignaroli, C., *et al.* (2021) Occurrence of a Plasmid Co-Carrying *cfr*(D) and *poxA2* Linezolid Resistance Genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus casseliflavus* from Porcine Manure, Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **77**, 598-603. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab456>
- [25] Schwarz, S., Zhang, W., Du, X., Krüger, H., Feßler, A.T., Ma, S., *et al.* (2021) Mobile Oxazolidinone Resistance Genes in Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, **34**, e0018820. <https://doi.org/10.1128/cmr.00188-20>
- [26] D'Andrea, M.M., Antonelli, A., Brenciani, A., Di Pilato, V., Morroni, G., Pollini, S., *et al.* (2019) Characterization of Tn6349, a Novel Mosaic Transposon Carrying *poxA*, *cfr* and Other Resistance Determinants, Inserted in the Chromosome of an ST5-MRSA-II Strain of Clinical Origin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **74**, 2870-2875. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz278>
- [27] 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>
- [28] Lee, T., Pang, S., Abraham, S. and Coombs, G.W. (2019) Antimicrobial-Resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The Past, the Present and the Future. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **16**, 36-47. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.016>
- [29] Dang, X., Jiang, J., Chen, S., Huang, W., Jiao, Y., Wang, S., *et al.* (2025) Prevalence and Risk Factors of Multidrug-Resistant *Enterococcal* Infection in Clinical Dogs and Cats—China, 2018-2021. *China CDC Weekly*, **7**, 77-83. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2025.017>
- [30] Kohler, V., Vaishampayan, A. and Grohmann, E. (2018) Broad-Host-Range Inc18 Plasmids: Occurrence, Spread and Transfer Mechanisms. *Plasmid*, **99**, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2018.06.001>
- [31] Egan, S.A., Shore, A.C., O'Connell, B., Brennan, G.I. and Coleman, D.C. (2020) Linezolid Resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from Hospitalized Patients in Ireland: High Prevalence of the MDR Genes *optrA* and *poxA* in Isolates with Diverse Genetic Backgrounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**, 1704-1711. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa075>
- [32] Shen, W., Cai, C., Dong, N., Chen, J., Zhang, R. and Cai, J. (2024) Mapping the Widespread Distribution and Transmission Dynamics of Linezolid Resistance in Humans, Animals, and the Environment. *Microbiome*, **12**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01744-2>
- [33] Holman, D.B., Gzyl, K.E. and Kommadath, A. (2024) Florfenicol Administration in Piglets Co-Selects for Multiple Antimicrobial Resistance Genes. *mSystems*, **9**, e01250-24. <https://doi.org/10.1128/msystems.01250-24>
- [34] Shan, X., Li, C., Zhang, L., Zou, C., Yu, R., Schwarz, S., *et al.* (2024) *poxA* Amplification and Mutations in 23S rRNA Confer Enhanced Linezolid Resistance in *Enterococcus faecalis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **79**, 3199-3203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac342>
- [35] Chen, W., Wang, Q., Wu, H., Xia, P., Tian, R., Li, R., *et al.* (2024) Molecular Epidemiology, Phenotypic and Genomic Characterization of Antibiotic-Resistant Enterococcal Isolates from Diverse Farm Animals in Xinjiang, China. *Science of the Total Environment*, **912**, Article ID: 168683. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168683>