

VRE肠道定植危险因素、与感染的关联性 及新型治疗方式

张 淇, 周发春*

重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月17日

摘 要

耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant enterococcus, VRE)能够在人类肠道定植, 作为内源性感染源引起菌血症、尿路感染和腹膜炎等严重临床疾病, 给临床诊疗与感染控制带来严峻挑战。本文系统综述VRE肠道定植危险因素, VRE定植与感染的关联性, 以及VRE定植的新型治疗策略, 以期为今后防治VRE感染提供科学依据。

关键词

耐万古霉素肠球菌, 肠道定植, 感染, 新型治疗方式

Risk Factors for Intestinal Colonization of VRE, Correlation with Infection and New Treatment Methods

Qi Zhang, Fachun Zhou*

Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) can colonize the human gut and cause severe clinical diseases such as bacteremia, urinary tract infection and peritonitis as an endogenous source of infection, which brings severe challenges to clinical diagnosis, treatment and infection control. In this

*通讯作者。

文章引用: 张淇, 周发春. VRE 肠道定植危险因素、与感染的关联性
及新型治疗方式[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2651-2659. DOI: 10.12677/acm.2026.1631065

review, we summarize the risk factors for VRE colonization, the association between VRE colonization and infection, and novel treatment strategies for VRE colonization in order to provide scientific basis for the prevention and treatment of VRE infection in the future.

Keywords

Vancomycin-Resistant *Enterococcus*, Intestinal Colonization, Infection, New Treatments

Copyright © 2026 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

耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *enterococcus*, VRE)最为一种多重耐药病原体, 是全球多数国家院内感染的主要致病菌之一, 在 2024 年世界卫生组织(WHO)发布的细菌优先病原体清单中被列为“高度优先级”病原体[1]。我国 VRE 耐药率自 2021 年起呈现明显上升趋势, CHINET2024 年细菌耐药监测报告显示, 2024 年上半年耐万古霉素屎肠球菌(vancomycin-resistant *enterococcus faecium*, VREM)耐药率达 5.1% [2]。检出率存在明显的地区差异, 如广东省 VREfm 的检出率从 2019 年的 1.4%急剧上升至 2023 年的 21.3% [3], 提示 VRE 感染的防控形势日趋严峻。VRE 感染多见于长期住院病人, 尤其是危重疾病或合并多系统疾病的患者, 给临床诊疗与感染控制带来严峻挑战。

肠道是 VRE 定植的主要部位, 对健康人群而言, VRE 肠道定植通常无显著危害, 但一旦 VRE 突破肠道上皮屏障, 即可引发菌血症、尿路感染和腹膜炎等严重临床疾病。更为关键的是, VRE 定植患者不仅自身感染风险增高, 还可能作为传染源造成病原体交叉感染[4], 是 VRE 院内扩散的重要源头。当前针对 VRE 感染的治疗策略仍存在明显局限性, 临床主要依赖检测细菌对各类抗菌药物的敏感度, 根据药敏结果选择敏感药物予以治疗[5]。而抗菌药物的长期使用可能会导致肠道屏障功能受损, 进而诱发肠源性脓毒症等疾病[6], 形成治疗困境。因此, 开发以益生菌为代表的细菌疗法, 有望成为 VRE 感染治疗的安全且有效的方式。基于此, 本文将综述 VRE 肠道定植的相关危险因素, VRE 定植与感染的关联性以及各类新型治疗方式, 旨在为临床 VRE 感染的精准防控与优化治疗提供参考依据。

2. VRE 肠道定植的危险因素

VRE 的肠道定植与多种危险因素密切相关, 主要包括患者自身情况、抗菌药物暴露以及住院相关变量。

在医疗干预方面, 广谱抗生素(尤其万古霉素和头孢菌素)是导致肠道菌群失调并促进 VRE 定植的主要危险因素[7]。巴拉圭一项针对 140 名 PICU 患者的横断面研究显示, 既往一年有住院史、暴露于 2 种以上广谱抗生素的患儿, VRE 定植风险显著升高[8]。针对 ICU 患者的个体水平分析进一步揭示了不同抗菌药物与 VRE 新发定植的关联, 甲硝唑为 VRE 新发定植独立危险因素, 使用后 VRE 定植风险增加 1 倍 (OR = 2.0) [9]; 头孢菌素和氟喹诺酮类药物的使用则分别使 VRE 定植风险增加 2.2 倍和 1.9 倍[10]。此外, VRE 清除后若再次接触既往使用过的抗生素, 也会增加 VRE 再定植的风险[11]。动物水平的研究结果进一步支持上述结论, 接受万古霉素和克林霉素治疗的小鼠的菌群失调最显著, 同时 VRE 定植水平最高(>10⁸ CFUs/100 毫克粪便)。停药 2 周后, 尽管多数组别中小鼠肠道菌群部分恢复、VRE 定植能力有所下降, 但万古霉素组的易感性仍维持较高水平[12]。目前的研究认为抗生素的使用能诱导肠道微生物数量

减少, 从而导致营养富集和抑制性代谢产物的枯竭, 促进肠道 VRE 定植[7][13]。且抗生素的使用会下调肠道上皮细胞 RegIII γ 表达, 导致肠道先天免疫缺陷, 使 VRE 定植和血液感染风险升高[14]。

患者自身因素也是 VRE 定植的重要因素。老年患者, 尤其合并卒中中等心血管疾病者, VRE 定植风险增高, 这可能与病情重、在 ICU 的时间更长以及抗生素使用和管饲频率较高有关[15][16]。此外, 恶性肿瘤患者因长期放化疗导致的免疫抑制、胃肠道黏膜屏障损伤, 并频繁接受侵入性操作, 其 VRE 定植概率也显著增加[17][18]。已有数据证实, 多发性骨髓瘤与 VRE 定植呈显著相关性($p = 0.001$, $OR = 7.449$, $95\%CI: 2.161\sim 25.669$) [11], 凸显了恶性肿瘤尤其是血液系统肿瘤患者作为 VRE 定植高危人群的特征[18]。

住院相关变量中, 住院时长是 VRE 定植的重要预测指标。ICU 住院时间与 VRE 定植持续时间呈显著正相关[15]。不同住院时长的分层分析显示, 住院时间为 3~7、8~15 天及超过 16 天的患者, 其 VRE 定植风险分别高出 5.0 倍、4.7 倍和 6.6 倍[10]。而 ICU 患者的肠道 VRE 定植率在入院第 14 天达到峰值, 随后略有下降, 且与肠道菌群 α 多样性降低相关[19]。美国一项对 2013~2015 年期间 290 例接受直肠拭子 VRE 定植筛查的住院患者的研究表明, 有无抗生素过敏标签的患者在 VRE 定植率上无显著差异(36.2% vs 46.9%, $p = 0.10$), 但 VRE 定植患者住院次数、住院时长均较未定植者更高, 提示住院暴露本身为定植重要危险因素[20]。

综上所述, VRE 肠道定植的发生是患者自身基础状况、抗菌药物选择压力及住院环境暴露等多重因素共同作用、相互交织的结果, 这提示临床需针对上述危险因素制定并实施综合防控策略。

3. VRE 定植与感染的关联性

VRE 定植与 VRE 感染密切相关, 但是由定植进展到感染的具体机制尚不明确, 目前认为可能与个体免疫力下降、肠道微生态平衡紊乱以及肠道黏膜屏障通透性改变引发的细菌易位密切相关[21]。VRE 的致病过程依赖其耐药性、毒力特征与上皮损伤的协同作用, 近期研究发现, 血流来源的 VRE 菌株可通过“强粘附 + 分泌细胞毒性代谢物(如 H_2O_2)”的方式破坏肠道上皮屏障, 进一步促进细菌易位, 这也是免疫功能低下患者发生 VRE 血流感染的重要致病途径[22]。此外, 广谱抗生素的使用会破坏肠道菌群平衡, 为肠球菌易位并侵入血液创造条件[23]。VRE 肠道定植对健康人相对无害, 然而在免疫力低下患者中, 肠道内的 VRE 可作为内源性感染源, 通过易位侵入机体不同部位, 显著增加血流感染、尿路感染、伤口感染及脑膜炎等多种感染的发生风险。已有研究证实, VRE 定植可使患者后续感染风险升高 5~10 倍[24][25]; 住院儿童中, VRE 定植者发生 VRE 感染的概率是非定植者的 8.75 倍[26]; 多变量 Cox 模型亦显示, VRE 定植与患者死亡或全因感染风险增加相关($aHR = 1.46$, $95\% CI 1.06\sim 2.00$) [13]。在中性粒细胞减少症患者[27]和高危发热性中性粒细胞减少患者[28]中, VRE 感染还可能进一步升高患者发病率和死亡率, 因此 VRE 定植患者应尽可能推迟侵入性操作, 以降低感染风险。

3.1. 与血流感染的关联性

VRE 是住院患者抗生素耐药性感染的主要病原体之一。当肠道定植抵抗力受损时, VRE 可大量增殖并达到极高的密度, 进而侵入血流引起菌血症[29]。大量研究证实, VRE 定植会显著增加后续血流感染风险, 定植患者发生 VRE 血流感染的概率是非定植患者的 24.15 倍($95\% CI, 10.27\sim 56.79$) [17]。其中, 血液肿瘤患者及接受造血干细胞或实体器官移植的个体, 因免疫功能缺陷等原因, 成为 VRE 定植和感染的高发人群[17][30][31]。一项针对儿科重症监护病房与血液科/肿瘤科患者的回顾性研究显示, 55% 的 VRE 定植儿童后续发生了 VRE 血流感染[24]; 在接受伊达比星和阿糖胞苷诱导化疗的急性髓系白血病及骨髓增生异常综合症患者中, VRE 定植者的感染发生率也显著高于未定植者(25/126(20%) vs 8/103(8%), $p = 0.01$) [32]。抗菌药物暴露可进一步促进 VRE 由定植向感染转变, 接受过碳青霉烯类和头孢菌素类(使用 >

3天)治疗的VRE定植患者, 菌血症发生风险分别增加6.67倍和4.32倍, 提示广谱 β -内酰胺类抗生素的使用可能是推动这一转变的关键因素[33]。基于上述发现, 将VRE定植状态与其他临床危险因素相结合, 可为血液系统恶性肿瘤患者经验性抗VRE治疗方案的制定提供重要参考依据[34]。

3.2. 与尿路感染的关联性

侵入性操作(如长期留置导尿管)是导致VRE定植患者发生尿路感染的重要诱因, 可显著增加定植肠球菌易位引发感染的风险。一项针对儿科危重患者的调查显示, VRE定植者中10.2%发生了系统性VRE感染, 且长期住院(≥ 30 天)及定植后使用糖肽类药物是感染发展的独立危险因素[35]。这提示VRE定植检测对重症患儿具有重要临床意义, 需及时采取严格感染控制措施以预防定植及后续感染的发生。对于合并中风等心血管疾病的患者, 多因素logistic回归分析结果显示, VRE定植者的尿路感染阳性率显著更高, 且大肠杆菌(OR = 8.87)、肠球菌(OR = 16.10)感染风险大幅升高[36]。这提示临床实践中, 应结合患者VRE等多重耐药菌定植状态、导尿管使用情况等个体特征, 个体化选择初始抗生素治疗方案, 并持续监测尿路致病菌分布及耐药趋势, 以优化中风患者尿路感染的治疗效果, 同时减少多重耐药菌传播。

4. 治疗方法

近年来, 以调节肠道微生态为核心的新型治疗策略不断涌现, 其中益生菌与益生元干预、噬菌体疗法、共生细菌调控及酶抑制剂应用等方向展现出良好的应用前景, 为VRE定植的临床干预提供了新的思路。

4.1. 益生菌和益生元干预

益生菌是一类通过调节肠道微生物群多样性发挥健康益处的活体非致病微生物, 其可减轻抗生素暴露引发的肠道菌群 α 和 β 多样性下降, 进而改善菌群失衡状态[37]。益生菌主要通过竞争性排除病原体、增强肠道定植抵抗、改善肠道屏障功能以及调节免疫特性等机制, 实现对肠道内VRE的清除或定植抵制。动物实验证实, 乳酸杆菌Y74和HT121菌株能快速、有效降低小鼠肠道内VRE定植水平, 同时增加肠道中产短链脂肪酸(SCFAs)和次级胆汁酸相关微生物的丰度, 显著恢复肠道微生物群的多样性[38]; 副干酶乳酸杆菌CNCM I-3689则能减少抗生素治疗后小鼠模型中VRE的持续定植, 其作用机制可能与促进肠道拟杆菌门恢复、上调抗菌肽LL-37表达以及强化肠道屏障功能相关[39]。人类临床试验结果同样显示出益生菌干预的潜力, 鼠李糖乳杆菌GG能帮助新生儿患者在6个月内成功根除VRE定植, 根除时间范围为8天和180天, 这说明该菌株对新生儿VRE的早期清除具有积极作用[40]。但需注意的是, 益生菌的作用存在菌株特异性, Crouzet等[39]在小鼠模型研究中发现, 鼠李糖乳杆菌CNCM I-3690对VRE清除无显著效果。这表明临床应用中需针对VRE定植特性进行菌株的精准筛选, 不可一概而论。

益生元是一类不含微生物、可通过选择性刺激肠道有益菌生长发挥健康效应的化合物, 其核心作用在于调节肠道菌群平衡, 间接抑制病原体定植。益生元经肠道菌群代谢可产生SCFAs, 通过降低肠腔pH值营造不利于病原体生存的微环境[38], 同时其自身的抗粘附特性还可减少致病菌在肠道内的定植与粘附[41]。例如水苏糖已在动物实验中被证实可以促进益生菌生长[42], 口服水苏糖可显著增加小鼠肠道内紫斑胞菌科、副杆菌类和狄氏副杆菌的相对丰度($p < 0.01$), 通过调控肠道微生物组组成及相关基因表达, 有效抑制VRE定植, 维护肠道微生态健康。尽管益生菌及益生元在动物实验和部分临床研究中显示出抑制VRE定植的潜力, 其临床转化仍存在明显限制。首先, 益生菌在免疫功能低下人群中的安全性问题值得关注, 既往已有益生菌相关菌血症的报道, 限制了其在高危患者中的广泛应用。其次, 益生菌和益生元的干预效果高度依赖宿主基础菌群状态、抗生素暴露史及给药时机, 导致疗效存在显著个体差异。目

前针对 VRE 定植的高质量随机对照研究仍然有限, 其长期安全性及最优应用策略尚需进一步验证。

4.2. 噬菌体疗法

噬菌体因其具有强大的靶向杀菌活性和宿主特异性, 成为控制 VRE 感染与定植的极具前景的替代治疗策略。一项在人源性小鼠的研究中表明, 噬菌体可以特异性靶向针对与酒精肝炎患者肝病严重程度和死亡率相关的细胞溶解性粪肠球菌, 实现对致病菌株的精准清除[43]。与传统抗生素相比, 噬菌体疗法具有明显优势: 易于与环境储存库分离、具备自我放大能力以及广泛的宿主特异性[44]。同时, 噬菌体不携带毒力因子及抗生素耐药基因, 诱导细菌产生耐药性的概率显著低于传统抗菌药物[45]。多项动物研究已验证噬菌体对 VRE 定植的干预效果, 例如针对 VRE 的特异性噬菌体 A155, 小鼠口服给药 1 天后, 肠道内 VRE 滴度显著降低了 1.13 个数量级, 凸显了其针对粪肠杆菌定植的治疗潜力[46]。更具临床转化价值的是, 在一项小样本的临床研究中提到, VRE 特异性噬菌体可直接从患者的粪便中分离获得, 经扩增回收后即可用于该患者的 VRE 定植清除, 尤其适用于造血细胞移植等免疫功能低下人群, 强调了这些噬菌体在体外和体内根除 VRE 的可行性和潜在成功, 或许能够为这类高危群体的 VRE 定植干预提供新的替代方案[47]。

噬菌体疗法因其高度靶向性在 VRE 定植干预中具有吸引力, 但其临床应用仍面临多重挑战。一方面, 噬菌体对宿主菌株的高度特异性决定了其往往需要个体化制备, 增加了临床实施的复杂性和成本; 另一方面, 噬菌体在体内的药代动力学特征、免疫原性及重复给药后的潜在影响尚缺乏系统评估。此外, 噬菌体制剂在生产规范、质量控制及监管审批方面仍缺乏统一标准, 这些因素共同限制了其在临床中的规模化应用。

4.3. 细菌联盟调控

肠道微生物群作为机体健康的核心调控因素, 包含约 10¹³ [13] 个细菌及 2000 种不同物种, 个体平均携带约 300 个物种, 其组成平衡与 VRE 定植抵抗密切相关。粪便微生物移植(FMT)虽已在部分临床回顾性研究中被证实对复发性艰难梭状杆菌感染有效[48], 可实现肠道微生物群的快速恢复, 但是由于 FMT 的菌群成分未明确, 存在携带致病菌的安全隐患, 限制了其在 VRE 定植干预中的应用。近年来, 鉴定并应用可介导 VRE 定植抵抗的特定共生菌及菌群组合, 成为精准调控肠道微生态、抑制 VRE 定植的研究热点, 具有重要临床意义。

Caballero 等[49]的研究成功筛选出由 4 种共生菌(*B. sartorii*、*P. distasonis*、*C. boltea*、*B. producta*)组成的精准联合体 CBBP, 体内实验显示, 对 VRE 高密度定植的小鼠输注 CBBP 后, 12 天内可完全清除其回肠和盲肠部位的 VRE, 定植密度下降近 10⁶ 倍。且 CBBP 输注后可占据小鼠肠道菌群的 90% 以上, 在氨苄西林停药后仍能稳定定植 12 天, 为机体提供长期的 VRE 定植抵抗保护。Oliveira 等[50]的研究结果发现, 合笼养殖的小鼠可通过微生物交换维持更高的菌群均一性和多样性, 从而有效抵抗大肠杆菌定植, 而 80% 以上的单笼饲养小鼠对大肠杆菌高度易感。体外实验进一步证实密歇根克雷伯氏菌能和大肠杆菌共享肠道生态位, 且在葡萄糖、果糖、岩藻糖等多种碳源中, 密歇根克雷伯氏菌的生长速率和产量均优于大肠杆菌, 通过直接的营养竞争抑制致病菌定植。随后 Isaac 等[12]的研究也发现共生菌奥森氏菌可通过表达果糖转运和代谢相关基因, 耗竭肠道中促进 VRE 生长的果糖, 从而显著限制 VRE 定植。因此, 共生细菌抑制 VRE 定植的核心机制之一就是营养竞争, 即通过争夺病原体生长所需的营养物质, 增强机体对机会性病原体的定植抵抗能力。此外, 共生细菌的代谢产物及特定功能基因也参与 VRE 定植调控。Akan 等[51]的研究筛选了 7 株菌株组成 Mix7 联合体, 该联合体可通过恢复肠道菌群平衡及调控氨基酸、胆汁酸和糖类代谢两个途径显著抑制 VRE 肠道定植。另有研究表明, 肠道共生菌的羊毛硫抗生素基因丰

度与 VRE 定植密度呈负相关, 在移植了患者粪便的无菌小鼠中, 对 VRE 定植的抵抗力与羊毛硫抗生素基因的丰度相关, 提示胃肠道中产生羊毛硫抗生素的共生菌株可通过分泌抗菌物质减少 VRE 的定植, 是重新建立对 VRE 耐药性的潜在益生菌制剂[52]。

尽管细菌联盟和特定共生菌组合在动物模型中展现出显著的 VRE 定植抑制效果, 其向临床转化仍需谨慎推进。与 FMT 类似, 联合菌群制剂在免疫功能低下患者中可能存在潜在感染风险, 且动物模型中实现的稳定定植和生态重塑未必能够直接外推至人类复杂肠道环境。目前相关研究多集中于短期机制验证, 缺乏对长期安全性、菌群稳定性及对宿主免疫和代谢影响的系统评估。因此, 在明确核心功能菌株及其安全边界之前, 此类策略仍有待进一步临床验证。

4.4. 其他药物治疗

一些新型药物如酶抑制剂类药物和细菌鞭毛蛋白也展现出 VRE 定植清除潜力, 动物实验证实 1,3,4-噻二唑碳酸酐酶抑制剂比利奈唑胺表现出更优的清除小鼠肠道内的 VRE 定植效果[53]。细菌鞭毛蛋白可作为 TLR5 激动剂, 特异性诱导 RegIII γ 表达, 且不影响其他抗菌蛋白, 从而恢复抗生素诱导的先天免疫缺陷。对抗生素处理的小鼠全身施用鞭毛蛋白, 可将小鼠的 VRE 肠道定植水平(肠腔 1.5×10^7 CFU、肠壁 1.5×10^5 CFU)降至正常水平($p < 0.001$), 为临床预防广谱抗生素相关的 VRE 感染提供了潜在治疗策略[54]。

5. 总结和展望

VRE 作为临床上棘手的多重耐药病原体, 其肠道定植是院内感染的重要来源, 对临床诊疗与感染控制构成严峻挑战。VRE 肠道定植与感染密切相关, 可通过细菌易位等机制诱发血流感染、尿路感染, 且定植状态显著提高患者感染风险及不良预后概率, 其中抗菌药物的持续暴露还会进一步促进定植向感染的转化, 但是其定植向感染转化的具体机制还未明确。未来研究需要进一步深入分析 VRE 定植向感染转化的关键机制, 明确肠道微生态失衡、黏膜屏障损伤及宿主免疫状态的协同调控作用, 为靶向干预提供理论基础。其次, 目前益生菌及细菌联盟等新型治疗方式仍停留在临床前研究阶段, 未来需要推动新型干预策略的临床转化, 优化益生菌菌株筛选、噬菌体鸡尾酒疗法设计及共生菌联合体的精准配比, 建立标准化的治疗方案。最后, 完善院内 VRE 感染防控体系, 将定植筛查结果与感染控制措施相结合, 减少交叉传播, 最终实现对 VRE 院内感染的精准防控与优化治疗, 降低其对公共卫生的威胁。

参考文献

- [1] Sati, H., Carrara, E., Savoldi, A., Hansen, P., Garlasco, J., Campagnaro, E., *et al.* (2025) The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: A Prioritisation Study to Guide Research, Development, and Public Health Strategies against Antimicrobial Resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, **25**, 1033-1043. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(25\)00118-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(25)00118-5)
- [2] 郭燕, 丁丽, 胡付品, 等. 2024 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2025, 25(6): 597-607.
- [3] 卓楚越, 林烨欣, 王译靖, 等. 广东省 2019-2023 年耐万古霉素屎肠球菌检出率升高的时空变迁研究[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 397-402.
- [4] Meschiari, M., Kaleci, S., Monte, M.D., Dessilani, A., Santoro, A., Scialpi, F., *et al.* (2023) Vancomycin Resistant Enterococcus Risk Factors for Hospital Colonization in Hematological Patients: A Matched Case-Control Study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **12**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01332-x>
- [5] 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2010, 4(2): 224-231.
- [6] 韩悦, 冷玉鑫, 么改琦. 抗菌药物对肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响及机制[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(11): 1047-1051.
- [7] King, O.G., Yip, A.Y.G., Horrocks, V., Miguéns Blanco, J., Marchesi, J.R., Mullish, B.H., *et al.* (2025) Vancomycin-Resistant Enterococci Utilise Antibiotic-Enriched Nutrients for Intestinal Colonisation. *Nature Communications*, **16**,

Article No. 6376. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61731-z>

- [8] Duarte, L., Arbo, A., Gallardo, M., Riquelme, I., Delgadillo, L. and Jiménez, H.J. (2019) Factors Associated with Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization in a Pediatric Intensive Care Unit of Paraguay: A Cross-Sectional Study on Hospital Charts. *Medwave*, **19**, e7694-e7694. <https://doi.org/10.5867/medwave.2019.08.7694>
- [9] McKinnell, J.A., Kunz, D.F., Moser, S.A., Vangala, S., Tseng, C., Shapiro, M., *et al.* (2015) Patient-Level Analysis of Incident Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization and Antibiotic Days of Therapy. *Epidemiology and Infection*, **144**, 1748-1755. <https://doi.org/10.1017/s0950268815003118>
- [10] Janjusevic, A., Cirkovic, I., Minic, R., Stevanovic, G., Soldatovic, I., Mihaljevic, B., *et al.* (2022) Predictors of Vancomycin-Resistant Enterococcus Spp. Intestinal Carriage among High-Risk Patients in University Hospitals in Serbia. *Antibiotics*, **11**, Article No. 1228. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091228>
- [11] Hughes, H.Y., Odom, R.T., Michelin, A.V., Snitkin, E.S., Sinaii, N., Milstone, A.M., *et al.* (2019) A Retrospective Cohort Study of Antibiotic Exposure and Vancomycin-Resistant Enterococcus Recolonization. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **40**, 414-419. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.15>
- [12] Isaac, S., Flor-Duro, A., Carruana, G., Puchades-Carrasco, L., Quirant, A., Lopez-Nogueroles, M., *et al.* (2022) Microbiome-Mediated Fructose Depletion Restricts Murine Gut Colonization by Vancomycin-Resistant Enterococcus. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7718. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35380-5>
- [13] Yip, A.Y.G., King, O.G., Omelchenko, O., Kurkimat, S., Horrocks, V., Mostyn, P., *et al.* (2023) Antibiotics Promote Intestinal Growth of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae by Enriching Nutrients and Depleting Microbial Metabolites. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5094. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40872-z>
- [14] Brandl, K., Plitas, G., Mihu, C.N., Ubeda, C., Jia, T., Fleisher, M., *et al.* (2008) Vancomycin-Resistant Enterococci Exploit Antibiotic-Induced Innate Immune Deficits. *Nature*, **455**, 804-807. <https://doi.org/10.1038/nature07250>
- [15] Choi, H.E., Lee, J.H., Sim, Y., Jeong, H.J. and Kim, G.C. (2021) Predictors of Prolonged Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization in Acute Stroke Patients Admitted to an Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*, **100**, e26913. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026913>
- [16] Hristova, P.M., Marinova-Bulgaranova, T.V., Strateva, T.V., Trifonov, S.V. and Hitkova, H.Y. (2023) Risk Factors for Gut Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci among Bulgarian Critically Ill Patients. *Gut Pathogens*, **15**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00564-x>
- [17] Alevizakos, M., Gaitanidis, A., Nasioudis, D., Tori, K., Flokas, M.E. and Mylonakis, E. (2016) Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci and Risk for Bloodstream Infection among Patients with Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, **4**, ofw246. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw246>
- [18] Hristova, P.M., Nankov, V.M., Hristov, I.G., Trifonov, S.V., Alexandrova, A.S. and Hitkova, H.Y. (2023) Gut Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci among Patients with Hematologic Malignancies. *Gut Pathogens*, **15**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00538-z>
- [19] Park, H., Abrams, J.A., Uhlemann, A. and Freedberg, D.E. (2025) Gut Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococcus Shapes the Gut Microbiome in the Intensive Care Unit. *The Journal of Infectious Diseases*, **232**, 669-678. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf194>
- [20] Lam, W., Staicu, M.L., Conn, K.M. and Ramsey, A.C. (2020) Is There a Higher Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Colonization in Patients with Antibiotic Allergy Labels? *American Journal of Infection Control*, **48**, 663-667. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.09.021>
- [21] Wang, Y. (2021) Current Progress of Research on Intestinal Bacterial Translocation. *Microbial Pathogenesis*, **152**, Article ID: 104652. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104652>
- [22] Sangiorgio, G., Filannino, I.M.P., Migliorisi, G., Bongiorno, D.S.I., Musso, N., Privitera, G.F., *et al.* (2025) Clinical, Genomic, and Functional Characterization of Vancomycin-Resistant Enterococci from Immunocompromised Patients: Insights into Epithelial Dysfunction and Bloodstream Infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1726074. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1726074>
- [23] Soares, F.S., Amaral, F.C., Silva, N.L.C., Valente, M.R., Santos, L.K.R., Yamashiro, L.H., *et al.* (2017) Antibiotic-induced Pathobiont Dissemination Accelerates Mortality in Severe Experimental Pancreatitis. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01890>
- [24] Kara, A., Devrim, İ., Bayram, N., Katipoğlu, N., Kiran, E., Oruç, Y., *et al.* (2015) Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci Bloodstream Infection among Patients Colonized with Vancomycin-Resistant Enterococci. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **19**, 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.09.010>
- [25] Freedberg, D.E., Zhou, M.J., Cohen, M.E., Annavajhala, M.K., Khan, S., Moscoso, D.I., *et al.* (2018) Pathogen Colonization of the Gastrointestinal Microbiome at Intensive Care Unit Admission and Risk for Subsequent Death or Infection. *Intensive Care Medicine*, **44**, 1203-1211. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5268-8>
- [26] Flokas, M.E., Karageorgos, S.A., Detsis, M., Alevizakos, M. and Mylonakis, E. (2017) Vancomycin-Resistant Enterococci

- Colonisation, Risk Factors and Risk for Infection among Hospitalised Paediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **49**, 565-572. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.008>
- [27] Kirkizlar, T.A., Akalin, H., Kirkizlar, O., Ozkalemkas, F., Ozkocaman, V., Kazak, E., *et al.* (2020) Vancomycin-Resistant Enterococci Infection and Predisposing Factors for Infection and Mortality in Patients with Acute Leukaemia and Febrile Neutropenia. *Leukemia Research*, **99**, Article ID: 106463. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106463>
- [28] Bossaer, J.B., Hall, P.D. and Garrett-Mayer, E. (2010) Incidence of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) Infection in High-Risk Febrile Neutropenic Patients Colonized with Vre. *Supportive Care in Cancer*, **19**, 231-237. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0808-y>
- [29] Abt, M.C., Buffie, C.G., Sušac, B., Becattini, S., Carter, R.A., Leiner, I., *et al.* (2016) TLR-7 Activation Enhances IL-22-Mediated Colonization Resistance against Vancomycin-Resistant Enterococcus. *Science Translational Medicine*, **8**, 327ra325. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad6663>
- [30] So, M. (2020) Vancomycin-Resistant Enterococcus in Hematology-Oncology Patients: A Review on Colonization, Screening, Infections, Resistance, and Antimicrobial Stewardship. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, **12**, 285-295. <https://doi.org/10.1007/s40506-020-00227-4>
- [31] Rattanont, T., Limvorapitak, W. and Khawcharoenporn, T. (2025) The Incidences and Outcomes of Acquiring Multidrug-Resistant Enterobacteriales and Enterococci Colonization among Hospitalized Hematologic Malignancy Patients. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, **5**, e261. <https://doi.org/10.1017/ash.2025.10171>
- [32] Heisel, R.W., Sutton, R.R., Mascara, G.P., Winger, D.G., Weber, D.R., Lim, S.H., *et al.* (2017) Vancomycin-Resistant Enterococci in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients Undergoing Induction Chemotherapy with Idarubicin and Cytarabine. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 2565-2572. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1306645>
- [33] Kaya, A., Kaya, S.Y., Balkan, I.I., Bayramlar, O.F., Mete, B., Saltoglu, N., *et al.* (2020) Risk Factors for Development of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia among VRE Colonizers. *Wiener klinische Wochenschrift*, **133**, 478-483. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01733-7>
- [34] Webb, B.J., Healy, R., Majers, J., Burr, Z., Gazdik, M., Lopansri, B., *et al.* (2017) Prediction of Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Resistant Enterococcus in Patients Undergoing Leukemia Induction or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, 1753-1759. <https://doi.org/10.1093/cid/cix232>
- [35] Sutcu, M., Akturk, H., Acar, M., Salman, N., Aydın, D., Akgun Karapinar, B., *et al.* (2016) Impact of Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization in Critically Ill Pediatric Patients. *American Journal of Infection Control*, **44**, 515-519. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.026>
- [36] Kim, J.H., Lee, J.H., Sim, Y., Kim, G.C. and Jeong, H.J. (2024) Uropathogenic Distribution and Antibiotic Resistance Patterns According to Multidrug-Resistant Bacteria Colonization Status in Patients with Stroke. *Medicine*, **103**, e36980. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036980>
- [37] Rahman, M.N., Barua, N., Tin, M.C.F., Dharmaratne, P., Wong, S.H. and Ip, M. (2024) The Use of Probiotics and Prebiotics in Decolonizing Pathogenic Bacteria from the Gut; a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2356279. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2356279>
- [38] Karbalaeei, M. and Keikha, M. (2022) Probiotics and Intestinal Decolonization of Antibiotic-Resistant Microorganisms; a Reality or Fantasy? *Annals of Medicine & Surgery*, **80**, Article ID: 104269. <https://doi.org/10.1016/j.jamsu.2022.104269>
- [39] Crouzet, L., Derrien, M., Cherbuy, C., Plancade, S., Foulon, M., Chalin, B., *et al.* (2018) *Lactobacillus paracasei* CNCM I-3689 Reduces Vancomycin-Resistant Enterococcus Persistence and Promotes Bacteroidetes Resilience in the Gut Following Antibiotic Challenge. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 5098. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23437-9>
- [40] Buyukeren, M., Yigit, S., Buyukcam, A., Kara, A., Celik, H.T. and Yurdakok, M. (2020) A New Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG Administration in the NICU: Colonized Vancomycin-Resistant Enterococcus Eradication in the Gastrointestinal System. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 1192-1198. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1743671>
- [41] Janapatla, R.P., Dudek, A., Chen, C., Chuang, C., Chien, K., Feng, Y., *et al.* (2023) Marine Prebiotics Mediate Decolonization of *Pseudomonas Aeruginosa* from Gut by Inhibiting Secreted Virulence Factor Interactions with Mucins and Enriching Bacteroides Population. *Journal of Biomedical Science*, **30**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00902-w>
- [42] Zhu, S., Li, X., Song, L., Huang, Y., Xiao, Y., Chu, Q., *et al.* (2021) Stachyose Inhibits Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization and Affects Gut Microbiota in Mice. *Microbial Pathogenesis*, **159**, Article ID: 105094. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105094>
- [43] Duan, Y., Llorente, C., Lang, S., Brandl, K., Chu, H., Jiang, L., *et al.* (2019) Bacteriophage Targeting of Gut Bacterium Attenuates Alcoholic Liver Disease. *Nature*, **575**, 505-511. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1742-x>

- [44] de Miguel, T., Rama, J.L.R., Siero, C., Sánchez, S. and Villa, T.G. (2020) Bacteriophages and Lysins as Possible Alternatives to Treat Antibiotic-Resistant Urinary Tract Infections. *Antibiotics*, **9**, Article No. 466. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080466>
- [45] Soleimani-Delfan, A., Bouzari, M. and Wang, R. (2021) vB_EfaS-DELFI, a Novel Siphoviridae Bacteriophage with Highly Effective Lytic Activity against Vancomycin-Resistant Enterococcus Faecalis. *Virus Research*, **298**, Article ID: 198391. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198391>
- [46] Zeng, H., Wang, Y., Tian, Y., Yao, X., Li, Y., Xu, L., et al. (2025) Functional and Genomic Analysis of Enterococcus Phage A155: A Potential Agent for Reducing VRE Gut Colonization. *Virology Journal*, **22**, Article No. 263. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02849-w>
- [47] El Haddad, L., Stibich, M. and Chemaly, R.F. (2017) The Successful Recovery of Bacteriophages with Activity against Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) from Stool Samples of Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*, **4**, S288-S288. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.652>
- [48] Chapman, B.C., Moore, H.B., Overbey, D.M., Morton, A.P., Harnke, B., Gerich, M.E., et al. (2016) Fecal Microbiota Transplant in Patients with Clostridium Difficile Infection: A Systematic Review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **81**, 756-764. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000001195>
- [49] Caballero, S., Kim, S., Carter, R.A., Leiner, I.M., Sušac, B., Miller, L., et al. (2017) Cooperating Commensals Restore Colonization Resistance to Vancomycin-Resistant Enterococcus Faecium. *Cell Host & Microbe*, **21**, 592-602.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.002>
- [50] Oliveira, R.A., Ng, K.M., Correia, M.B., Cabral, V., Shi, H., Sonnenburg, J.L., et al. (2020) Klebsiella Michiganensis Transmission Enhances Resistance to Enterobacteriaceae Gut Invasion by Nutrition Competition. *Nature Microbiology*, **5**, 630-641. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0658-4>
- [51] Jan, A., Bayle, P., Mohellibi, N., Lemoine, C., Pepke, F., Béguet-Crespel, F., et al. (2025) A Consortium of Seven Commensal Bacteria Promotes Gut Microbiota Recovery and Strengthens Ecological Barrier against Vancomycin-Resistant Enterococci. *Microbiome*, **13**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02127-5>
- [52] Kim, S.G., Becattini, S., Moody, T.U., Shliaha, P.V., Littmann, E.R., Seok, R., et al. (2019) Microbiota-Derived Lantibiotic Restores Resistance against Vancomycin-Resistant Enterococcus. *Nature*, **572**, 665-669. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1501-z>
- [53] Abutaleb, N.S., Shrinidhi, A., Bandara, A.B., Seleem, M.N. and Flaherty, D.P. (2023) Evaluation of 1,3,4-Thiadiazole Carbonic Anhydrase Inhibitors for Gut Decolonization of Vancomycin-Resistant Enterococci. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 487-492. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.3c00032>
- [54] Kinnebrew, M.A., Ubeda, C., Zenewicz, L.A., Smith, N., Flavell, R.A. and Pamer, E.G. (2010) Bacterial Flagellin Stimulates Toll-Like Receptor 5-dependent Defense against Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **201**, 534-543. <https://doi.org/10.1086/650203>