·论著·

利奈唑胺耐药肠球菌感染危险因素及耐药机制分析

夏 晴，吕 梅，李庆蓉，和平安，李 江*，杨 旭

摘要：目的 分析医院获得性和社区获得性利奈唑胺耐药肠球菌（LRE）感染的危险因素及其主要耐药机制。**方法** 收集 2018 年 9 月—2020 年 12 月分离的 LRE 菌株，根据 LRE 感染来源分为医院获得性和社区获得性，采用回顾性病例对照研究分别分析两种感染的危险因素。通过 PCR 和测序技术等方式检测菌株已知利奈唑胺耐药机制。**结果** 共检出 38 株 LRE。排除资料不完整病例，共纳入 16 例医院获得性 LRE 感染组和 64 例医院获得性利奈唑胺敏感肠球菌（LSE）感染对照组，17 例社区获得性 LRE 感染组和 68 例社区获得性 LSE 感染对照组。医院获得性 LRE 感染单因素分析表明，气管插管、入住 ICU、膀胱冲洗是主要危险因素；多因素分析表明气管插管是独立的危险因素。社区获得性 LRE 感染单因素分析表明，复数菌感染、低蛋白血症是主要危险因素；多因素分析表明低蛋白血症、复数菌感染是独立危险因素。医院获得性和社区获得性 LRE 耐药机制均主要为携带 *optrA* 基因（分别为 61.5% 和 78.9%）。**结论** 携带 *optrA* 基因为 LRE 主要耐药机制。医院获得性和社区获得性 LRE 感染危险因素分别为气管插管和低蛋白血症、复数菌感染。

关键词： 耐药肠球菌；利奈唑胺；危险因素；*optrA*；社区感染；医院感染

中图分类号：R515；R378.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1009-7708(2022)01-0023-07

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.01.005

Risk factors for and the mechanism underlying linezolid-resistant *Enterococcus* infection

XIA Qing, LÜ Mei, LI Qingrong, HE Ping'an, LI Jiang, YANG Xu（*Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming* 650000*, China*）

Abstract: Objective To investigate the risk factors of hospital-acquired and community-acquired linezolid-resistant *Enterococcus* (LRE) infection and explore the mechanisms of linezolid resistance. **Methods** LRE strains isolated from September 2018 to December 2020 were collected and assigned to community-acquired or hospital-acquired strains according to the source of LRE infection. Risk factors for hospital-acquired and community-acquired LRE infection were analyzed by retrospective case-control studies. The mechanism of linezolid resistance was examined by PCR and sequencing analysis. **Results** A total of 38 LRE strains were included in this analysis. A case control study was then conducted with 16 patients with hospital-acquired LRE infection and 64 controls with hospital-acquired linezolid-susceptible *Enterococcus* (LSE) infection, 17 patients with community-acquired LRE infection cases and 68 controls with community-acquired LSE infection. Univariate analysis showed that endotracheal intubation, admission to ICU, and bladder irrigation were the main risk factors for hospital-acquired LRE infection. Multivariate analysis showed that endotracheal intubation was an independent risk factor. Univariate analysis showed that polymicrobial infection and hypoproteinemia were the main risk factors for community-acquired LRE infection, while multivariate analysis demonstrated that hypoproteinemia and polymicrobial infection were independent risk factors. The *optrA* gene was the main mechanism underlying hospital-acquired LRE resistance (61.5%), and community-acquired LRE resistance (78.9%). **Conclusions** The *optrA* gene is the main mechanism of linezolid resistance in LRE. The risk factors are different for hospital-acquired and community-acquired LRE infection.

Keywords: resistant *Enterococcus*, linezolid, risk factor, *optrA*, community-acquired, hospital-acquired

基金项目：国家科技基础资源调查专项（2019FY101200；2019FY101209）。

作者单位：昆明医科大学第二附属医院检验科，昆明 650000；*输血科。

第一作者简介：夏晴（1994—），女，硕士研究生，主要从事检验诊断学微生物研究。

通信作者：杨旭，E-mail：yx8250696@163.com。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

肠球菌为兼性厌氧的革兰阳性球菌，广泛分布于人和动物消化道内和自然环境中，是人体正常菌群之一，同时也是一种条件致病菌。近年来，由于临床上抗生素的广泛使用及侵袭性操作的普及，肠球菌已成为医院感染的主要病原菌之一。肠球菌对多种抗生素天然耐药，并可通过接受外来的耐药质粒、转座子或通过基因突变获得耐药性[1]，给预防治疗带来了巨大挑战。

利奈唑胺为噁唑烷酮类药物，用于治疗由多重耐药的革兰阳性病原体引起的各种严重感染。它作用于细菌 50S 核糖体亚单位，抑制 mRNA 与核糖体连接，阻止 70S 起始复合物的形成，从而抑制了细菌蛋白质的合成[2]。由于利奈唑胺特殊的抗菌机制，很少与其他抗生素产生交叉耐药性。然而近年来利奈唑胺耐药肠球菌（LRE）已在国内外多个地区出现暴发流行，文献中关于 LRE 感染危险因素相关研究报道很少且结果也并不一致，本研究探讨 LRE 感染相关的危险因素及其主要耐药机制，为临床感染控制和流行病学提供了理论基础。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 研究对象 收集 2018 年 9 月—2020 年 12 月昆明医科大学第二附属医院分离的非重复肠球菌标本 2 898 份，其中 LRE 阳性标本 38 份。根据 LRE 感染来源分为医院获得性（HA-LRE）组和社区获得性（CA-LRE）组，同时在尽可能相同标本和科室中按照 1 ∶ 4 的比例随机抽取利奈唑胺敏感肠球菌（LSE）感染者标本作为对照组。

肠球菌分离自患者无菌部位血液、体液标本，胸腔和腹腔保留积液标本，中段尿标本。分离的菌株吸附在滤纸上而后冷冻干燥保存于−80 ℃。

不同感染部位诊断[3]：①尿路感染，出现尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状，或有下腹触痛、肾区叩痛，伴或不伴发热，清洁中段尿培养肠球菌菌数≥10^4 CFU/mL；②腹腔感染，引流液培养阳性和新的或加重的腹膜炎症状如腹部压痛和反跳痛，腹水量增加或性质改变；③烧伤后伤口感染，伤口愈合不良，切口周围出现红肿、发热和疼痛，渗出物明显增多，创面分泌物或脓液培养阳性；④血流感染为急性发热，白细胞及中性粒细胞明显增高，而无局限于某一系统的急性感染，出现皮疹、肝脾肿大、迁徙性脓肿等症状，血培养阳性。

1.1.2 病例资料收集 收集临床基本信息包括人口学特征（性别、年龄），住院特征（外院转入、住院科室、ICU 入住情况），基础疾病（高血压、糖尿病、泌尿系统疾病），免疫状态（低蛋白血症、肿瘤），侵袭性操作（近 6 个月手术史、气管插管、导尿管），近 6 个月抗菌药物使用史（碳青霉烯类、利奈唑胺），多数菌感染（同一患者有 2 个或更多种细菌或真菌感染）。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定及药敏试验 分离的 LRE 采用纸片扩散法（K-B 法）进行验证，根据临床和实验室标准化协会（CLSI）M100-S30 的标准，最低抑菌浓度（MIC）≥8 mg/L 为耐药。通过在 VITEK 2-Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统（法国生物梅里埃公司）上使用 AST-GP67 卡对分离株进行药物敏感性试验。

1.2.2 利奈唑胺耐药基因检测 复苏 LRE 菌株，提取基因组 DNA 及质粒 DNA，采用 PCR 技术分别扩增 23S rRNA V 区基因、编码核糖体蛋白的 L3、L4 基因及 *cfr*、*optrA* 和 *poxtA* 基因。阳性扩增产物送至北京擎科生物科技公司进行双向测序。与标准菌株粪肠球菌 ATCC 29212 进行比对，确认肠球菌是否存在基因突变及耐药基因。

1.2.3 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料通过 *t* 检验（正态分布变量）或秩和检验（非正态分布变量）进行单因素分析，计数资料通过卡方检验或 Fisher 精确概率法进行单因素分析，计算相关统计量用百分比（%）表示。单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入 logistic 回归模型中，用于评估 LRE 感染的独立危险因素。优势比（*OR*）和 95% 置信区间（*CI*）以评估关联的强度。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

从 38 例 LRE 感染患者检出 38 株 LRE，排除资料不完整 5 例，共纳入 33 例 LRE 感染患者。16 例为医院获得性 LRE 感染组，64 例医院获得性 LSE 感染为对照组；17 例为社区获得性 LRE 感染组，68 例社区获得性 LSE 感染为对照组。38 株 LRE 菌株主要来源为中段尿（20 例，52.6%），引流液（11 例，28.9%）。见图 1。科室主要分布在泌尿外科（17 例，44.7%）。见图 2。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

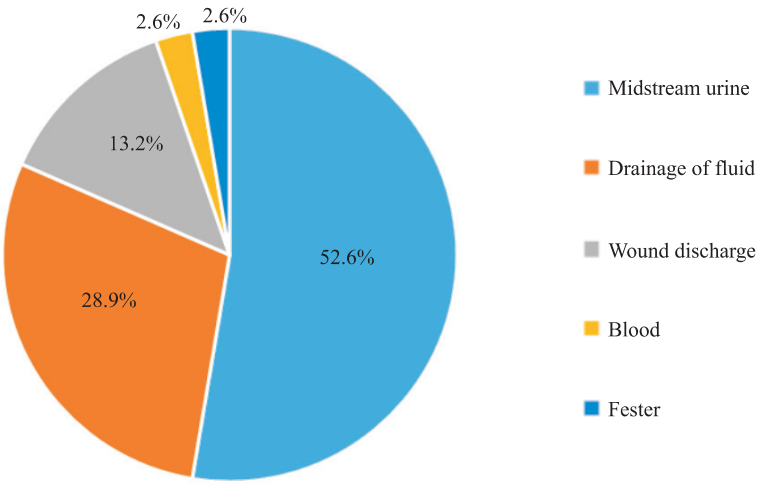

图 1　利奈唑胺耐药肠球菌菌株标本来源分布

Figure 1　Source distribution of linezolid-resistant *Enterococcus* strains

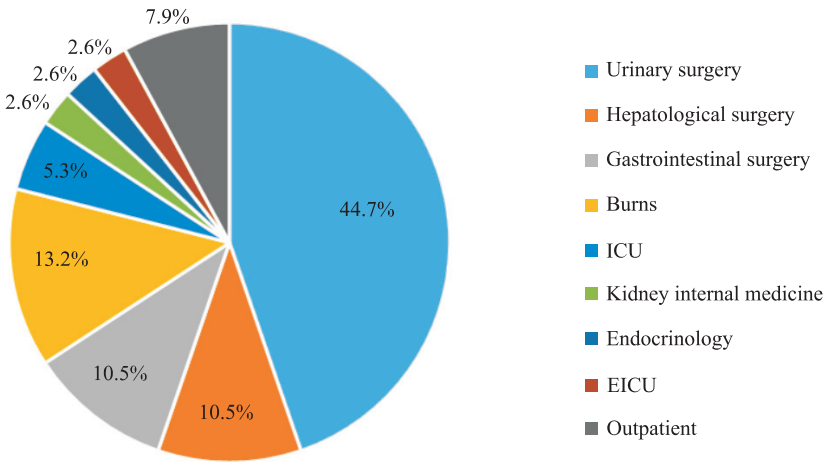

图 2　利奈唑胺耐药肠球菌菌株科室分布

Figure 2　Distribution of linezolid-resistant *Enterococcus* strains by clinical setting

2.2　药敏试验

所有LRE菌株利奈唑胺的MIC值为8～16 mg/L，呈低水平耐药。利奈唑胺耐药屎肠球菌（LREfm，6 株）对环丙沙星、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、米诺环素、四环素均耐药，对万古霉素、替考拉宁和替加环素均敏感。利奈唑胺耐药粪肠球菌（LREfs，32 株）对克林霉素、奎奴普丁-达福普汀均耐药，对红霉素、四环素耐药率为 90% 以上，对替加环素 100% 敏感，有 3 株对万古霉素耐药。多重耐药被定义为对 3 种及以上抗菌药物不敏感,本研究中所有 LRE 菌株均为多重耐药。见表1。

2.3　耐药机制

HA-LRE 和 CA-LRE 菌株主要耐药机制都是携带 *optrA* 基因，均未发现 23S rRNA V 区突变和获得 *poxtA* 基因存在。有 2 株 LRE 菌株均未检测到 23S rRNA V 区，核糖体蛋白 L3、L4 基因突变和携带 *cfr*、*optrA* 和 *poxtA* 基因，是否存在其他耐药机制，有待进一步研究。见图 3。

2.4　HA-LRE 感染危险因素分析

2.4.1　单因素分析　单因素分析结果显示，入住 ICU、气管插管、膀胱冲洗是 HA-LRE 感染主要的危险因素（P 均＜0.05）。见表 2。

2.4.2　多因素分析　对单因素分析中 P＜0.1 的变量进行多变量 logistic 回归分析发现气管插管（OR 4.913，95%CI：1.119～21.571，P=0.035）是 HA-LRE 感染的独立危险因素。logistic 回归模型的 Hosmer Lemeshow 检验表明数据拟合良好（χ^2 = 8.595，df=7，P=0.283）。

2.5　CA-LRE 感染危险因素分析

2.5.1　单因素分析　单因素分析结果显示，低蛋白血症、复数菌感染是 CA-LRE 感染主要的危险因素（P 均＜0.05）。见表 3。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 利奈唑胺耐药肠球菌对 17 种抗菌药物的药敏试验

Table 1 Susceptibility of linezolid-resistant *Enterococcus* to 17 antibiotics

[*n*（%）]

Antibiotic	*Enterococcus faecium*（*n*=6）*			*Enterococcus faecalis*（*n*=32）		
	R	S	I	R	S	I
Ampicillin	3	3	NA	3（9.4）	29（90.6）	NA
Chloramphenicol	5	1	NA	23（71.9）	6（18.8）	3（9.4）
Ciprofloxacin	6	NA	NA	15（46.9）	11（34.3）	6（18.8）
Erythromycin	6	NA	NA	29（90.6）	1（3.1）	2（6.3）
Gentamicin-high	5	NA	1	2（78.1）	6（18.8）	1（3.1）
Clindamycin	6	NA	NA	32（100）	NA	NA
Levofloxacin	6	NA	NA	16（50.0）	15（46.9）	1（3.1）
Moxifloxacin	6	NA	NA	16（50.0）	16（50.0）	NA
Minocycline	6	NA	NA	2（81.2）	3（9.4）	3（9.4）
Nitrofurantoin	1	4	1	NA	29（90.6）	3（9.4）
Penicillin	3	3	NA	3（9.4）	29（90.6）	NA
Quinupristin-dalfopristin	1	4	1	32（100）	NA	NA
Streptomycin-high	4	2	NA	1（34.3）	21（65.7）	NA
Tetracycline	6	NA	NA	2（90.6）	2（6.3）	1（3.1）
Teicoplanin	NA	6	NA	2（6.3）	28（87.4）	2（6.3）
Tigecycline	NA	6	NA	NA	32（100）	NA
Vancomycin	NA	6	NA	3（9.4）	29（90.6）	NA

*Number of strains is presented instead of percentage when *n*＜10. NA，not available.

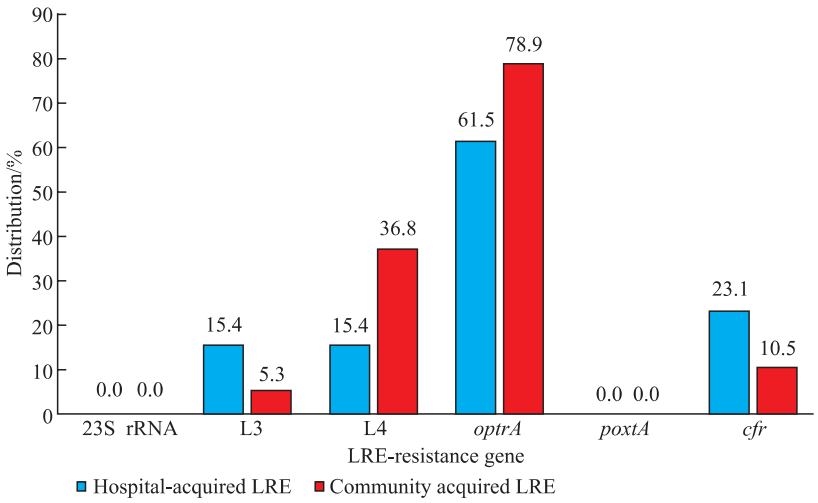

图 3 医院获得性和社区获得性利奈唑胺耐药肠球菌耐药基因分布

Figure 3 Prevalence of the genes conferring linezolid resistance in hospital-acquired and community-acquired linezolid-resistant *Enterococcus*（LRE）strains

表 2 医院获得性利奈唑胺耐药肠球菌感染危险因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of risk factors for hospital-acquired LRE infection

Risk factor	LRE（*n*=16）	LSE（*n*=64）	*P* value
Age（mean ± *SD*）/years	61.1 ± 12.8	53.8 ± 16.6	0.109
Hospital stay[median（P_{25}，P_{75}）]/d	10.5（8.5，15.2）	8.5（5.0，16.0）	0.113
Female	8（50.0）	27（42.2）	0.573
Elderly（≥ 60 years）	10（62.5）	25（39.1）	0.091
Transfer from another hospital	3（18.8）	13（20.3）	1.000
Prior hospital admission	7（43.8）	17（26.6）	0.225

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2（续）
Table 2（continued）

Risk factor	LRE（*n*=16）	LSE（*n*=64）	*P* value
Admission to ICU	10（62.5）	21（32.8）	0.029
Hypertension	6（37.5）	18（28.1）	0.545
Diabetes mellitus	3（18.8）	10（15.6）	0.717
Hepatobiliary disease	4（25.0）	17（26.6）	1.000
Gastrointestinal disease	3（18.8）	13（20.3）	1.000
Urinary disease	5（31.2）	14（21.9）	0.514
Malignant tumor	7（43.8）	13（20.3）	0.102
Hypoproteinemia	12（75.0）	34（53.1）	0.113
Surgery in the past 6 months	9（56.2）	44（68.8）	0.344
Central venous catheter	10（62.5）	28（43.8）	0.179
Urinary catheter	12（75.0）	33（51.6）	0.091
Gastric tube	6（37.5）	28（43.8）	0.651
Drainage tube	14（87.5）	47（73.4）	0.333
Endotracheal intubation	8（50.0）	7（10.9）	0.001
Fistula formation	7（43.8）	13（20.3）	0.102
Bladder irrigation	12（75.0）	26（40.6）	0.014
Parenteral nutrition	3（18.8）	7（10.9）	0.410
Enema	8（50.0）	28（43.8）	0.653
Prior linezolid	0	0	NA
Prior carbapenems	2（12.5）	5（7.8）	0.553
Prior cephalosporins	12（75.0）	41（64.1）	0.408
Prior aminoglycosides	2（12.5）	10（15.6）	1.000
Polymicrobial infection	6（37.5）	21（32.8）	0.723

Data are presented as number（%）unless otherwise specified. LRE，linezolid-resistant *Enterococcus*; LSE，linezolid-susceptible *Enterococcus*; NA，not available.

表 3　社区获得性利奈唑胺耐药肠球菌感染危险因素的单因素分析
Table 3　Univariate analysis of risk factors for community-acquired LRE infection

Risk factor	LRE（*n*=17）	LSE（*n*=68）	*P* value
Female	3（17.6）	17（25.0）	0.751
Elderly（≥ 60 years）	5（29.4）	33（48.5）	0.156
Prior hospital admission	8（47.1）	19（27.9）	0.130
Diabetes mellitus	3（17.6）	17（25.0）	0.751
Urinary disease	14（82.4）	58（85.3）	0.718
Malignant tumor	4（23.5）	5（7.4）	0.074
Hypoproteinemia	5（29.4）	2（2.9）	0.003
Surgery in the last 6 months	6（35.3）	19（27.9）	0.552
Urinary catheter	2（11.8）	5（7.4）	0.623
Fistula formation	2（11.8）	6（8.8）	0.658
Chemotherapy drugs	2（11.8）	3（4.4）	0.260
Polymicrobial infection	5（29.4）	4（5.9）	0.014

Data are presented as number（%）unless otherwise specified. LRE，linezolid-resistant *Enterococcus*; LSE，linezolid-susceptible *Enterococcus*.

2.5.2　多因素分析　对单因素分析中 $P<0.1$ 的变量进行多变量 logistic 回归分析发现低蛋白血症（*OR* 10.166，95%*CI*：1.378～74.972，*P*=0.023）、复数菌感染（*OR* 5.773，95%*CI*：1.198～27.828，*P*=0.029）是 CA-LRE 感染的独立危险因素。logistic 回归模型的 Hosmer Lemeshow 检验表明数据拟合良好（χ^2=0.39，*df*=1，*P*=0.532）。

3　讨论

利奈唑胺是治疗由多重耐药革兰阳性细菌包

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和耐万古霉素肠球菌（VRE）引起严重感染的重要药物。在中国，2007 年将利奈唑胺引入临床实践后不久就出现了耐利奈唑胺的分离株[4]。近期研究显示，在几个监测项目中，肠球菌分离株对利奈唑胺耐药率较低（＜2%）[5]。但是，一旦出现高耐药率，临床治疗就会出现问题，因此应该引起足够关注。本研究中，CA-LRE 感染占 57.9%，表明社区感染不可忽视。我院分离的 LRE 菌株主要来自泌尿外科，标本类型主要为中段尿，可能原因为泌尿系统疾病（肾结石、输尿管狭窄、前列腺增生、肿瘤等）引起排尿不畅，尿液潴留，增加了耐药菌繁殖，以及泌尿道相关侵袭性操作，导致防御功能减弱，增加了耐药菌感染的机会[6]。

本研究的 38 株 LRE 菌株对利奈唑胺呈低水平耐药性，MIC 值为 8～16 mg/L。LREfs 对克林霉素、奎奴普丁-达福普汀均耐药，对红霉素、四环素耐药率为 90% 以上，与姚丹等[7]的研究相一致；与全国耐药监测数据相比[8]，我院 LREfs 菌株对左氧氟沙星和庆大霉素的耐药率明显增高，可能与这些抗菌药物普遍使用有关；其中有 3 株对万古霉素耐药，对替加环素都敏感。LREfm 对环丙沙星、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、米诺环素、四环素均有高的耐药率，LREfm 整体耐药水平高于 LREfs。耐药性的差异提示临床应根据细菌种类、耐药率的变化合理选择治疗方案。

目前已明确的肠球菌对利奈唑胺耐药机制主要有 5 种，包括 23S rRNA V 区突变，L3、L4 核糖体蛋白突变，携带 *poxtA* 基因，多重耐药基因 *cfr* 介导的耐药以及近年来研究逐渐增多的 *optrA* 基因[9]。各国对肠球菌利奈唑胺耐药机制的报道越来越多，但主要耐药机制不同。在本研究中，可转移耐药基因 *optrA* 是对利奈唑胺耐药的主要机制，携带 *optrA* 基因菌株的高发率与韩国的先前研究相似[10]。爱尔兰研究表明[11]，*poxtA* 基因有较高流行。美国多中心研究发现利奈唑胺的主要耐药机制是 23S rRNA 中的 G2576T 突变[12]。然而我院未发现 LRE 菌株携带 *poxtA* 基因和 23S rRNA 突变。表明主要耐药机制存在地域差异。

HA-LRE 感染危险因素中，气管插管是独立危险因素，与 Ma 等[13]研究相一致。可能原因有：①气管插管的患者住院时间长，医院环境中可能存在 LRE 定植，通过医源性感染、交叉感染等途径将其传播至患者；②患者免疫功能低下，同时伴有严重的基础疾病更易获得 LRE 感染；③患者同时伴有更多部位的侵袭性操作容易破坏皮肤和黏膜的屏障，损害宿主的防御系统，并把 LRE 带入机体引起感染。文献报道男性、入住 ICU、肠道灌洗、外院转入、肿瘤等可能是 LRE 感染的危险因素，不同的研究结果之间存在差异。本研究除气管插管外未发现其他危险因素，可能原因是样本量少。一些研究表明肠球菌对利奈唑胺耐药性与利奈唑胺长期暴露有关[14]，但是也有从未接触过利奈唑胺的患者体内分离出利奈唑胺耐药肠球菌[15]。我院 HA-LRE 感染患者住院期间均无利奈唑胺用药史，可能的解释是先前的暴露或者院外曾经使用但病史未记录等。

在 CA-LRE 感染危险因素中，复数菌感染、低蛋白血症是独立危险因素。值得注意的是，肠球菌和大肠埃希菌的缀合实验确定了革兰阳性菌和革兰阴性菌之间利奈唑胺耐药基因的可转移性[16]。本研究发现复数菌感染是独立危险因素，可能原因是在肠球菌分离物中检测到的 *optrA* 基因可能是从临床中的其他细菌（如大肠埃希菌）转移而来的。通常低蛋白血症患者免疫功能降低，容易受到外来细菌的侵袭，耐药细菌间的水平传播也更易在该环境下进行。CA-LRE 耐药机制检测以 *optrA* 基因（78.9%）为主。有文献报道，*optrA* 基因在动物来源肠球菌中检出率可能更高，动物源的肠球菌可能作为耐药基因的贮存库，成为社区内肠球菌 *optrA* 基因的潜在来源[17]。有研究表明，肠球菌对利奈唑胺耐药很可能通过耐药基因的克隆扩增或水平转移在社区环境中传播，然而社区环境中大多数病例与医疗相关，因此主要以医疗保健相关的方式传播[18]。CA-LRE 感染的增加需要考虑动物-环境-人的传播途径，动物和食物可能成为潜在的危险因素，需要加强食品安全管理。

综上所述，本研究发现 HA-LRE 和 CA-LRE 感染的危险因素有所不同，因此医务人员应该意识到有这些危险因素的患者中存在 LRE 感染的可能，并采取适当抗感染措施。在社区环境中 *optrA* 基因介导的 LRE 的出现令人震惊，应该引起高度重视。

本研究存在一些局限性。首先，研究的 LRE 分离株的数量相对较少；其次，这是一项单中心研究。需要进一步的多中心研究来确认 LRE 感染危险因素及其主要耐药机制。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献

[1] CHO S Y，KIM H M，CHUNG D R，et al. Resistance mechanisms and clinical characteristics of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolates：a single-centre study in South Korea[J]. J Glob Antimicrob Resist，2018，12：44-47.

[2] LIU B G，YUAN X L，HE D D，et al. Research progress on the oxazolidinone drug linezolid resistance[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2020，24（18）：9274-9281.

[3] 中华人民共和国卫生部 . 医院感染诊断标准（试行）[J]. 中华医学杂志，2001，81（5）：314-320.

[4] 刘保光，贺丹丹，白明，等 . 噁唑烷酮类药物利奈唑胺耐药基因 *optrA* 研究进展 [J]. 中国人兽共患病学报，2020，36（8）：672-677.

[5] 胡付品，郭燕，朱德妹，等 . 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志，2020，20（1）：1-10.

[6] KLINE K A，LEWIS A L. Gram-positive uropathogens，polymicrobial urinary tract infection，and the emerging microbiota of the urinary tract[J]. Microbiol Spectr，2016，4（2）：10.1128/microbiolspec.VTI-0012-2012.

[7] 姚丹，余方友，黄晓颖，等 . 利奈唑胺耐药的粪肠球菌临床分离株的耐药性分析 [J]. 中国临床药理学杂志，2015，31（22）：2260-2262.

[8] 全国细菌耐药监测网 . 2014—2019 年尿标本细菌耐药监测报告 [J]. 中国感染控制杂志，2021，20（1）：53-60.

[9] CHEN M，PAN H，LOU Y，et al. Epidemiological characteristics and genetic structure of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*[J]. Infect Drug Resist，2018，11：2397-2409.

[10] TAMANG M D，MOON D C，KIM S R，et al. Detection of novel oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in enterococcal isolates from food animals and animal carcasses[J]. Vet Microbiol，2017，201：252-256.

[11] EGAN S A，SHORE A C，O'CONNELL B，et al. Linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from hospitalized patients in Ireland：high prevalence of the MDR genes *optrA* and *poxtA* in isolates with diverse genetic backgrounds[J]. J Antimicrob Chemother，2020，75（7）：1704-1711.

[12] FARRELL D J，MENDES R E，ROSS J E，et al. LEADER Program results for 2009：an activity and spectrum analysis of linezolid using 6，414 clinical isolates from 56 medical centers in the United States[J]. Antimicrob Agents Chemother，2011，55（8）：3684-3690.

[13] MA X，ZHANG F，BAI B，et al. Linezolid resistance in *Enterococcus faecalis* associated with urinary tract infections of patients in a tertiary hospitals in China：resistance mechanisms，virulence，and risk factors[J]. Front Public Health，2021，9：570650.

[14] SMITH T，TAMMA P，DO T，et al. Prolonged linezolid use is associated with the development of linezolid-resistant *Enterococcus faecium*[J]. Diag Microbiol Infect Dis，2018，91（2）：161-163.

[15] BAI B，HU K，ZENG J，et al. Linezolid consumption facilitates the development of linezolid resistance in *Enterococcus faecalis* in a tertiary-care hospital：A 5-year surveillance study[J]. Microb Drug Resist，2019，25（6）：791-798.

[16] LI D，WANG Y，SCHWARZ S，et al. Co-location of the oxazolidinone resistance genes *optrA* and *cfr* on a multiresistance plasmid from *Staphylococcus sciuri*[J]. J Antimicrob Chemother，2016，71（6）：1474-1478.

[17] ELGHAIEB H，FREITAS A R，ABBASSI M S，et al. Dispersal of linezolid-resistant enterococci carrying *poxtA* or *optrA* in retail meat and food-producing animals from Tunisia[J]. J Antimicrob Chemother，2019，74（10）：2865-2869.

[18] PARK K，JEONG Y S，CHANG J，et al. Emergence of *optrA*-mediated linezolid-nonsusceptible *Enterococcus faecalis* in a tertiary care hospital[J]. Ann Lab Med，2020，40（4）：321-325.

收稿日期：2021-04-06　**修回日期**：2021-06-05

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net