·综 述·

环境中耐万古霉素肠球菌传播及其控制研究进展

李慧[1,2]，金敏[2]

1. 天津中医药大学研究生院，天津 301617；
2. 军事科学院军事医学研究院，天津 300050
通信作者：金敏，E-mail：jinminzh@126.com

【摘 要】 耐万古霉素肠球菌（VRE）能够引起人类尿路感染、心内膜炎和新生儿败血症等多种严重的感染性疾病，不仅是医院获得性感染的重要危险因素，还可引发严重的环境污染公共卫生事件。本文主要概述了 VRE 在环境中的分布及其传播途径，并对其环境污染控制方法及其感染的临床治疗进行了总结，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；环境；传播；控制

Research progress on the transmission and control of vancomycin-resistant Enterococcus in the environment: a review

LI Hui[1,2], JIN Min[2] (*1. Graduate School*, *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, *Tianjin* 301617, *China*; *2. Military Medical Sciences Academy*, *Tianjin* 300050, *China*)
Corresponding author: JIN Min, E-mail: jinminzh@126.com

【Abstract】 Vancomycin-resistant enterococci (VRE) can cause various severe infectious diseases in humans, such as urinary tract infections, endocarditis, and neonatal sepsis. VRE is not only a significant risk factor for hospital-acquired infections but can also trigger severe environmental pollution and public health incidents. This article reviews the distribution and transmission routes of VRE in the environment. We summarize the environmental pollution control methods and clinical treatment of VRE infections. Not applicable. This review aims to provide a scientific basis for the prevention and control of VRE infections in the future.

【Keywords】 vancomycin-resistant Enterococcus; environment; transmission; control

肠球菌普遍存在于水体、土壤、人类及动物的胃肠道中，且对多种抗生素具有天然耐药性[1]。同时，肠球菌也是需氧革兰阳性球菌中仅次于葡萄球菌的医院内感染致病菌，可引起泌尿道感染、腹腔感染、盆腔炎等，严重时可导致脓毒症[2]。万古霉素是一种由东方链球菌产生的三环糖肽抗生素，主要用于治疗肠球菌引起的严重危及生命的感染[3]。20 世纪 80 年代，英国报告了第一例耐万古霉素肠球菌（vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE）感染病例，自此，VRE 感染病例持续增加，并常导致危及生命的严重后果[4]。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）将 VRE 列为对人类健康造成严重等级威胁的病原菌[5]。VRE 可在环境中长时间存在，为医院感染的主要致病菌，可通过患者、医护人员、医院环境、医疗器械等进行传播，对患者健康造成严重威胁，因此，应密切关注 VRE 在环境中，尤其是在医院环境中的污染。基于此，本文概述了环境中 VRE 的分布及其传播途径，并对目前环境中 VRE 污染控制方法及其感染的临床治疗进行了总结，以期为今后预防和控制 VRE 感染导致的疾病提供依据。

1 VRE 临床感染现状及其危害

VRE 作为一种医院感染的主要致病菌，已经引起医学界的广泛关注，且随着 VRE 感染带来的危害逐年增加，目前已成为临床治疗棘手的问题[6]。Gouel-Cheron 等[7] 调查了美国 85 家医院重症监护室（intensive care unit, ICU）患者感染的病原体，结果显示 VRE 感染位居前几位。美国疾病控制预防中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）已将 VRE 列为医院感染菌名录中的第二位[8–9]。我国 2005 年以前未见有 VRE 感染的报道，但 2021 年中国细菌耐药监测网（China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET）的数据显示，我国屎肠球菌临床分离株对万古霉素耐药率为 2.8%[10]。

VRE 对万古霉素等常用抗生素具有天然耐药性，且能通过突变或接受外来遗传物质获得抗生

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0 DOI：10.11847/zgggws1146038
第一作者：李慧（2000—），硕士，研究方向：耐万古霉素肠球菌控制。
收稿日期：2024-09-26 修回日期：2025-01-24 录用日期：2025-04-11
利益冲突：不存在 伦理审查：不需要 出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

素耐药性，因此，VRE 比肠道菌群中的其他微生物更具有选择性优势[11]。另外，VRE 还可将抗生素耐药基因转移至其他致病菌，由此产生危害更大的病原体[12]，如万古霉素目前是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）及耐青霉素肺炎链球菌（penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP）感染的唯一有效药物，但一旦 VRE 将万古霉素类耐药基因转移至 MRSA 和 PRSP，将导致患者术后感染，引起菌血症及肺炎，造成无药可用。由于目前针对 VRE 感染的治疗方法有限，因此其严重威胁全球的公共健康[13]。

万古霉素可与肠球菌末端氨基酸残基 D-丙氨酸-D-丙氨酸 (D-Ala-D-Ala）相结合，进而阻碍肠球菌转糖基化及转肽化反应，并通过抑制细菌细胞壁的合成而杀灭肠球菌[14]。然而，肠球菌可通过染色体介导的天然耐药基因（如 *vanC* 基因）和肽聚糖的合成前体（Lipid Ⅱ）末端氨基酸残基（D-Ala-D-Ala) 突变成 D–丙氨酸–D–乳酸 (D-Ala-D-Lac) 或 D–丙氨酸–D–丝氨酸（D-Ala-D-Ser），从而使细菌对万古霉素的亲和力降低，产生耐药性。至目前，已鉴定出 *vanA*、*vanB*、*vanD*、*vanE*、*vanG*、*vanL*、*vanM* 和 *vanN* 8 种相关耐药基因，其中 *vanA* 和 *vanB* 基因表型在 VRE 中最为常见，可引起人类感染，*vanA* 可将 D-Ala-D-Ala 末端替换为 D-Ala-D-Lac（*vanB* 机制尚未明确）。

2 VRE 的环境分布

2.1 *VRE 在水体中的分布*　工业、医疗、生活及水产养殖废水的排放是水环境中万古霉素的主要来源，易导致水体中 VRE 的产生。随着淡水资源的急剧减少，经过处理的城市污水或再生水被广泛用于农作物灌溉、地下水补给等，在其使用过程中或接触再生水的人可能会暴露于 VRE，从而对其生命健康造成严重威胁[15]；同时，在水环境下，VRE 可以将抗性基因转移给其他细菌，促进抗生素耐药基因更广泛地传播[16]。Enayati M 等[17] 通过对 15 种不同来源水样中分离的粪肠球菌种类及其耐药性、毒力的研究，发现地表水和井水等天然水体中存在大量的 VRE，且水是毒力肠球菌传播的重要来源；Wei L 等[18] 通过对我国天然泉水的研究，发现泉水中 VRE 的检出率高达 32%。另外，有研究从城市污水处理的各个阶段均检出 VRE [19]；Nishiyama M 等[20] 从城市污水和河水样品中均分离出 VRE，分离率达 12% 和 24%，且分离株中检测出万古霉素耐药基因 *vanC1* 和 *vanC2/3*；Seong J U 等[21] 研究发现，欧洲废水和河水中 VRE 分离株均为 *vanA* 表型；Morris D[22] 从污水处理厂出水和农村饮用水中均检测到 VRE。这些研究表明，VRE 广泛存在于地表水、河水、灌溉水以及城市污水等水体环境中，可导致 VRE 传播至环境和人类社区，对人类构成潜在的健康风险。

2.2 *VRE 在土壤及沉积物中的分布*　用于农业施肥的污水处理厂产生的污泥和养殖场排放的粪便均有残留的万古霉素，可导致万古霉素进入土壤环境中；同时，残留的万古霉素也可通过雨水冲刷、地表径流及渗透等途径进入土壤中，最终导致土壤中 VRE 的产生，并对土壤自然生态系统产生负面影响[23]。Rajendiran S 等[24] 研究发现，马来西亚雪兰莪州 28 个家禽养殖场的土壤中含有大量 VRE。另外，沉积物也是传播万古霉素耐药菌的一种介质，并最终影响人类健康，如，Young S 等[25] 在污水泄漏的沉积物中发现了高耐药性且含 *vanA* 的 VRE；Carey S A[26] 阐述在美国 48 个不同地点的废水处理厂中均检出 VRE；Harwood V J 等[27] 发现在鸡粪沉积物中存在大量的 VRE，且均具有 *vanC* 基因，该基因可导致肠球菌对万古霉素天然耐药。农业生产中长期施用的粪肥会导致稻田土壤中产生 VRE，给人类健康带来了严重威胁[28]。

3 VRE 的环境传播途径

3.1 *环境介质传播*　空气、土壤、水体等环境均可成为 VRE 储存及传播过程的介质[29]。空气可加快 VRE 的远距离传播，并通过降雪沉降到陆地系统，从而增加环境中 VRE 的传播风险[30]。在农牧业生产中，由于禽畜粪便的不当处理及粪肥的施用均可导致 VRE 直接排放至土壤环境中；同时，由于土壤对 VRE 的吸附是可逆的，降雨等又可使土壤中 VRE 的解吸并释放到水体中导致 VRE 向人类及动物的传播风险[31]。另外，医院污水是 VRE 传播的重要介质，如，Novais C 等[32] 从医院的污水样本和医院下游的杜罗河口样本中检测出了 VRE，并通过基因克隆、Tn1546 分型和毒力性状等分析，推断 VRE 的分离株来源于医院；Girijan S K 等[33] 从医院污水中分离出 113 株 VRE，其中 *vanA* 和 *vanB* 检出率分别为 46.5% 和 59.3%。这些研究均表明 VRE 可能通过环境介质传播并感染人类，造成人类严重的 VRE 感染性疾病[34]。

3.2 *医院环境传播*　医院是 VRE 感染的多发区域，因此医院内感染是 VRE 传播的主要途径之一，由此对病人和医护人员的健康造成严重威胁；同时因患者自身免疫力的下降，也会使自身菌群失调而引起 VRE 机会性感染[35]。VRE 能够在患者之间传播并在医院环境中持续存在，如，

Tang Y F 等[36] 研究发现，在实施严禁接触预防措施后，医院内 VRE 感染仍呈上升趋势，且社区获得性 VRE 感染不断升级；2019—2022 年，在意大利暴发 SARS-CoV-2 疫情期间，Cremona A 等[37] 发现意大利某医院患者的 VRE 携带率呈上升趋势；2015 年 10 月—2019 年 11 月，在德国南部发生一起 VRE 疫情，Bender J K 等[38] 通过流行病学调查和全基因组测序等，发现医院内 VRE 的传播以及 VRE 不断输入医院。

另外，VRE 能够在医院的环境中定植，且可发生病房之间的水平传播和医护人员之间的接触传播，如：Noble M A 等[39] 报道一名老年患者在住进曾检测出 VRE 的重症监护室（ICU）后感染了 VRE，因此认为该患者可能从医院环境中获得并感染了 VRE；Byers K E 等[40] 研究发现，在对医院环境进行消毒后，16% 的病房表面仍有 VRE 的定植，手部接触、穿戴鞋套的鞋子以及医院地板均可导致 VRE 的传播；Lee A S 等[41] 根据患者和环境中 VRE 分离株的全基因组测序结果及对 VRE 在 ICU 中出现和持续存在的传播动力学研究，证实 VRE 主要为克隆性暴发，具有复杂的传播动力学；Jackson S S 等[42] 研究发现，细菌负荷较高的 ICU 患者更有可能将 VRE 传播给医护人员；医护人员即使戴手套，也会发生 VRE 的定植[43]；与不同护士照顾的患者相比，同一病房的患者较不同病房的患者获得 VRE 的感染风险可能高出 6 倍[44]；一项对专业护理机构 VRE 分离株的多样性和关联性研究发现，尽管对房间进行了消毒处理，但 VRE 仍然呈现高趋势传播现象[45]；El Haddad L[46] 等比较了来自环境和免疫功能低下患者的 VRE 菌株，证实造血干细胞移植和白血病患者与其病房间环境存在高度相关的 VRE，VRE 是免疫功能低下患者发病和死亡的主要原因。

综上，VRE 可在病房、医疗设备及医院的门把手等多个区域定植并污染病房内空气，且可在病房之间水平传播及医护人员之间接触传播[47]。医护人员在护理病人过程中，若忽视对 VRE 污染区域的消毒处理，再接触其他人员时，极易增加 VRE 向他人传播的风险[48–49]。因此，医院应加强对环境的清洁消毒，医护人员要严格执行卫生规范，对病人的医疗护理物品必须进行严格的消毒，以减少 VRE 的传播，降低医院内 VRE 交叉感染的风险。

4 VRE 环境污染控制方法

目前针对 VRE 环境污染的控制方法主要包括紫外线消毒、臭氧消毒、消毒剂消毒、新型消毒技术等。

4.1 *紫外线消毒* 紫外线消毒具有杀菌广谱性、消毒效率高、不产生消毒副产物等优点，目前已经广泛应用于环境消毒。VRE 经紫外线照射后，核酸发生突变，不能进行正常复制和转移，使蛋白的合成受到影响，从而失去生长和繁殖能力，如，Sundermann A J 等[50] 用脉冲氙紫外线消毒后，在样品中未检测到 VRE；Kitagawa H 等[51] 用紫外线对物体表面 VRE 消毒后，发现物体表面的 VRE 去除率为 76.6%。

4.2 *臭氧消毒* 臭氧消毒具有杀菌彻底、广谱且无残留等特点，越来越多地被用于环境中 VRE 的灭活。臭氧通过与 VRE 细胞膜上的脂蛋白和脂多糖发生反应，改变细胞膜通透性，破坏 VRE 细胞膜组织，导致其死亡。Azuma T 等[52] 用臭氧处理废水 10 min 后，VRE 灭活率 > 99.9%；Bong C 等[53] 等报道，用 500 mg/L 剂量的臭氧处理 15 min，不锈钢、织物和木材表面的 VRE 减少>2 log，玻璃和塑料表面的 VRE 减少 1～2 log。虽然臭氧消毒彻底、广谱，但目前臭氧消毒尚存在成本大、臭氧易分解等缺点。

4.3 *消毒剂消毒* 目前常用于 VRE 的消毒剂有苯扎氯铵、氯己定和过氧化氢等。苯扎氯铵与水发生反应生成次氯酸进行灭菌；氯己定是一种氯己定盐溶液，其阳离子可附着在带负电荷的细胞包膜上，损害细胞质膜导致细胞裂解。过氧化氢能破坏 VRE 的酶系统，从而影响其代谢[54]。Alotaibi S M 等[55] 对从医院获得的 37 株 VRE 进行了苯扎氯铵、氯己定和过氧化氢的敏感性测试，结果发现 8 mg/L 苯扎氯铵可去除环境中 89% 的 VRE，4 mg/L 氯己定可去除 95% 的 VRE，相比之下，较低浓度的过氧化氢可去除环境中 99% 的 VRE。Dogan-Guner E M 等[56] 将 H_2O_2 微囊化置二氧化硅水凝胶中进行环境消毒，3 d 内环境中检测不到 VRE。

4.4 *新型消毒技术* 随着科学技术的进步，噬菌体、抗菌肽和聚合纳米颗粒等新型消毒技术有望在 VRE 环境污染控制中发挥重要作用。噬菌体是一种感染和裂解细菌的病毒，具有特异性预防和控制特定的细菌物种且不破坏宿主的微生物群等优点；抗菌肽具有广谱抗菌、可生物降解和稳定性好等优点；纳米颗粒比表面积大，可与 VRE 充分接触从而提升杀菌效率。El Haddad L 等[57] 分离的 2 种噬菌体可以有效根除环境中的 VRE；Mutters N T 等[58] 研究发现，制备的纳米金材料 Au@Van NPs 对 VRE 具有抗菌活性。

5 VRE 感染的临床治疗

目前用于治疗 VRE 感染的药物主要包括恶唑烷酮类的利奈唑胺、环脂肽类的达托霉素、甘

氨酰环类的替加环素、脂糖肽类的特拉万星等[59]。利奈唑胺作为全合成的恶唑烷酮类药物，是临床上抗 VRE 感染最常用的药物，其与 VRE 50S 核糖体亚基上的 23S 核糖体部分结合，通过抑制 VRE 蛋白质的合成产生抗菌作用[60]；达托霉素是一种环状脂肽类抗生素，其与钙离子形成复合物，破坏正在分裂细胞的细胞膜，形成多孔通道，导致细胞内离子的泄漏和 VRE 死亡，在 VRE 感染性心内膜炎等深层感染治疗中具有潜在优势；特拉万星、达巴万星和奥立万星等作为 3 种新型脂糖肽类抗生素，具有体外抗 VRE 活性，但这类药物会引起消化道反应，且影响凝血功能[61]。

另外，中药材具有抗菌效果好、毒性低且不易产生耐药性等优点，近年来成为抗 VRE 感染的研究热点。目前，多种中药已被证实具有较好的抗 VRE 感染效果，如雷公藤、甘草、海藻提取物等[62]。

6 结　语

近年，VRE 感染呈不断上升趋势，尤其是医院内 VRE 感染[63]，已成为医院内感染的重要病原菌之一，长时间住院、频繁使用抗生素、免疫抑制剂治疗以及长期使用护理设备等均为 VRE 感染的高危因素。目前，治疗 VRE 感染的特效药物较少，且 VRE 可将耐药基因转移给其他毒力更强的菌株，给临床治疗带来巨大困难。因此，今后应重点开发适用于环境 VRE 检测的快速、便捷、灵敏度高的检测技术，以应对日益严峻的 VRE 环境污染问题。*vanB* 及其他基因的耐药机制还未完善，今后应进一步完善不同基因型 VRE 的耐药机制，为开发针对性新型抗 VRE 感染药物提供科学依据；还要急需开发新型抗菌材料或抗菌制剂，特别是对抗菌效果好、毒性低且不易产生耐药性的中药材的开发，探讨其作用机制；噬菌体、纳米材料等也是新型抗 VRE 感染技术的开发方向，从而缓解当前 VRE 传播的严峻局面。

参考文献

[1] Iancu A V, Arbune M, Zaharia E A, et al. Prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp: a retrospective study in hospitals of Southeast Romania[J]. Applied Sciences, 2023, 13(6): 3866.

[2] Dalesandro B E, Pires M M. Immunotargeting of gram-positive pathogens *via* a cell wall binding tick antifreeze protein[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 66(1): 503-515.

[3] Kristensen S S, Oftedal T F, Røhr Å K, et al. The extracellular domain of site-2-metalloprotease RseP is important for sensitivity to bacteriocin EntK1[J]. Journal of Biological Chemistry, 2022, 298(11): 102593.

[4] Bhardwaj S, Mehra P, Dhanjal D S, et al. Antibiotics and antibiotic resistance-flipsides of the same coin[J]. Current Pharmaceutical Design, 2022, 28(28): 2312-2329.

[5] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(3): 318-327.

[6] Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall C G. Vancomycin-resistant enterococci [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2000, 13(4): 686-707.

[7] Gouel-Cheron A, Swihart B J, Warner S, et al. Epidemiology of ICU-onset bloodstream infection: prevalence, pathogens, and risk factors among 150, 948 ICU patients at 85 U. S. hospitals[J]. Critical Care Medicine, 2022, 50(12): 1725-1736.

[8] Goldstein R E R, Micallef S A, Gibbs S G, et al. Detection of vancomycin-resistant enterococci (VRE) at four U. S. wastewater treatment plants that provide effluent for reuse[J]. Science of the Total Environment, 2014, 466-467: 404-411.

[9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC reminds clinical laboratories and healthcare infection preventionists of their role in the search and containment of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)[R]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2012.

[10] 全国细菌耐药监测网. 2021 年全国细菌耐药监测网急诊科细菌耐药监测报告 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(22): 3410-3416.

[11] Jeong B, Jang H A, Lee J, et al. Proteolytic activity of DegP is required for the *Burkholderia* symbiont to persist in its host bean bug[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(1): e0433022.

[12] Lebreton F, Valentino M D, Schaufler K, et al. Transferable vancomycin resistance in clade B commensal-type *Enterococcus faecium*[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(6): 1479-1486.

[13] Sivaradjy M, Gunalan A, Priyadarshi K, et al. Increasing trend of Vancomycin-resistant Enterococci bacteremia in a tertiary care hospital of South India: a three-year prospective study[J]. Indian Journal of Critical Care Medicine, 2021, 25(8): 881-885.

[14] O'Driscoll T, Crank C W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management[J]. Infection and Drug Resistance, 2015, 8: 217-230.

[15] Sanderson H, Ortega-Polo R, Zaheer R, et al. Comparative genomics of multidrug-resistant *Enterococcus spp*. isolated from wastewater treatment plants[J]. BMC Microbiology, 2020, 20(1): 20.

[16] Nakipoğlu M, Yilmaz F, Icgen B. *van*A gene harboring enterococcal and non-enterococcal isolates expressing high level vancomycin and teicoplanin resistance reservoired in surface waters[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2017, 98(5): 712-719.

[17] Enayati M, Sadeghi J, Nahaei M R, et al. Virulence and antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* isolated from water samples[J]. Letters in Applied Microbiology, 2015, 61(4): 339-345.

[18] Wei L, Wu Q P, Zhang J M, et al. Prevalence and genetic diversity of *Enterococcus faecalis* isolates from mineral water and spring water in China[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1109.

[19] Savin M, Bierbaum G, Hammerl J A, et al. Antibiotic-resistant bacteria and antimicrobial residues in wastewater and process water from German pig slaughterhouses and their receiving municipal wastewater treatment plants[J]. Science of the Total Environment, 2020, 727: 138788.

[20] Nishiyama M, Iguchi A, Suzuki Y. Identification of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* as *vanC*-type Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) from sewage and river water in the provincial city of Miyazaki, Japan[J]. Journal of Environmental Science and Health, Part A, 2015, 50(1): 16-25.

[21] Seong J U, Cha S B, Ryu K H, et al. Distribution characteristics and antibiotics resistance of *Enterococcus* spp. in Nakdong River[J]. Korean Journal of Ecology and Environment, 2013, 46(3): 360-366.

[22] Morris D, Galvin S, Boyle F, et al. *Enterococcus faecium* of the *vanA* genotype in rural drinking water, effluent, and the aqueous environment[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(2): 596-598.

[23] Wang S L, Wang H. Adsorption behavior of antibiotic in soil environment: a critical review[J]. Frontiers of Environmental Science and Engineering, 2015, 9(4): 565-574.

[24] Rajendiran S, Veloo Y, Thahir S S A, et al. Resistance towards critically important antimicrobials among *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* in poultry farm environments in Selangor, Malaysia[J]. Antibiotics, 2022, 11(8): 1118.

[25] Young S, Nayak B, Sun S, et al. Vancomycin-resistant enterococci and bacterial community structure following a sewage spill into an aquatic environment[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2016, 82(18): 5653-5660.

[26] Carey, S. A, Goldstein, R. E. R, Gibbs, S. G, et al. Occurrence of vancomycin-resistant and-susceptible Enterococcus spp. in reclaimed water used for spray irrigation[J]. Environmental Research, 2016, 147: 350-355.

[27] Harwood V J, Brownell M, Perusek W, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. isolated from wastewater and chicken feces in the United States[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2001,

67(10): 4930-4933.
[28] Xie X Q, Chen B Y, Zhu S Q, et al. Comparative analysis of characteristics of antibiotic resistomes between Arctic soils and representative contaminated samples using metagenomic approaches[J]. Journal of Hazardous Materials, 2024, 469: 133943.
[29] Melese Z T, Mwalili S M, Orwa G O. Threshold dynamics of the transmission of antibiotic-resistant infections[J]. Biosystems, 2018, 171: 80-92.
[30] Shamalov L, Heath M, Lynch E, et al. Timing and clinical risk factors for early acquisition of gut pathogen colonization with multidrug resistant organisms in the intensive care unit[J]. Gut Pathogens, 2024, 16(1): 10.
[31] Cheah A L Y, Cheng A C, Spelman D, et al. Mathematical modelling of vancomycin-resistant Enterococci transmission during passive surveillance and active surveillance with contact isolation highlights the need to identify and address the source of acquisition[J]. BMC Infectious Diseases, 2018, 18(1): 511.
[32] Novais C, Coque T M, Ferreira H, et al. Environmental contamination with vancomycin-resistant enterococci from hospital sewage in Portugal[J]. [J].Applied and Environmental Microbiology, 2005, 71(6): 3364-3368.
[33] Girijan S K, Pillai D. Identification and characterization of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital wastewaters: evidence of horizontal spread of antimicrobial resistance[J]. Journal of Water and Health, 2021, 19(5): 785-795.
[34] Khader K, Thomas A, Huskins W C, et al. Effectiveness of contact precautions to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci in intensive care units[J]. Clinical Infectious Diseases, 2021, 72(S1): S42-S49.
[35] Mutters N T, Brooke R J, Frank U, et al. Low risk of apparent transmission of vancomycin-resistant *Enterococci* from bacteraemic patients to hospitalized contacts[J]. American Journal of Infection Control, 2013, 41(9): 778-781.
[36] Tang Y F, Lin Y S, Su L H, et al. Increasing trend of healthcare-associated infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE-fm) paralleling escalating community-acquired VRE-fm infections in a medical center implementing strict contact precautions: an epidemiologic and pathogenic genotype analysis and its implications[J]. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2023, 56(5): 1045-1053.
[37] Cremona A, Bordino V, Vicentini C, et al. Evaluating the trend of VRE carriages in health facilities: a retrospective study from 2019-2022[J]. Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunità, 2024, 36(1): 115-120.
[38] Bender J K, Hermes J, Zabel L T, et al. Controlling an unprecedented outbreak with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany, October 2015 to November 2019[J]. Microorganisms, 2022, 10(8): 1603.
[39] Noble M A, Isaac-Renton J L, Bryce E A, et al. The toilet as a transmission vector of vancomycin-resistant enterococci[J]. Journal of Hospital Infection, 1998, 40(3): 237-241.
[40] Byers K E, Durbin L J, Simonton B M, et al. Disinfection of hospital rooms contaminated with vancomycin-resistant *Entemcocms faecium*[J]. Infection Control and Hospital Epidemiology, 1998, 19(4): 261-264.
[41] Lee A S, White E, Monahan L G, et al. Defining the role of the environment in the emergence and persistence of *vanA* vancomycin-resistant enterococcus (VRE) in an intensive care unit: a molecular epidemiological study[J]. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2018, 39(6): 668-675.
[42] Jackson S S, Harris A D, Magder L S, et al. Bacterial burden is associated with increased transmission to health care workers from patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus*[J]. American Journal of Infection Control, 2019, 47(1): 13-17.
[43] Jain S, Clezy K, Mclaws M L. Safe removal of gloves from contact precautions: the role of hand hygiene[J]. American Journal of Infection Control, 2018, 46(7): 764-767.
[44] Kakimoto K, Nishiki S, Kaga Y, et al. Effectiveness of patient and staff cohorting to reduce the risk of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) acquisition: a retrospective cohort study during a VRE outbreak in Japan[J]. Journal of Hospital Infection, 2023, 134: 35-42.
[45] Cassone M, Wang J, Lansing B J, et al. Diversity and persistence of MRSA and VRE in skilled nursing facilities: environmental screening, whole-genome sequencing and development of a dispersion index[J]. Journal of Hospital Infection, 2023, 138: 8-18.
[46] El Haddad L, Hanson B M, Arias C A, et al. Emergence and transmission of daptomycin and vancomycin-resistant enterococci between patients and hospital rooms[J]. Clinical Infectious Diseases, 2021, 73(12): 2306-2313.
[47] Di Pentima M C, Chan S, Briody C, et al. Driving forces of vancomycin-resistant E. faecium and E. faecalis blood-stream infections in children[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2014, 3: 29.
[48] Gilbert E M, Zembower T R, Rhodes N J, et al. Factors contributing to vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. horizontal transmission events: exploration of the role of antibacterial consumption[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2017, 89(1): 72-77.
[49] Zhou M J, Li J, Salmasian H, et al. The local hospital milieu and healthcare-associated vancomycin-resistant enterococcus acquisition [J]. Journal of Hospital Infection, 2019, 101(1): 69-75.
[50] Sundermann A J, Babiker A, Marsh J W, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in interventional radiology: detection through whole-genome sequencing-based surveillance[J]. Clinical Infectious Diseases, 2020, 70(11): 2336-2343.
[51] Kitagawa H, Tadera K, Mori M, et al. The effect of pulsed-xenon ultraviolet disinfection on surfaces contaminated with vancomycin-resistant *Enterococci* in a Japanese hospital[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2021, 27(11): 1665-1668.
[52] Azuma T, Usui M, Hayashi T. Inactivation of antibiotic-resistant bacteria in wastewater by ozone-based advanced water treatment processes [J]. Antibiotics, 2022, 11(2): 210.
[53] Bong C, Choi J Y, Bae J, et al. Effectiveness of ozone generated by a dielectric barrier discharge plasma reactor against multidrug-resistant pathogens and *Clostridioides difficile* spores[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 14118.
[54] Bhardwaj P, Islam M Z, Kim C, et al. *ddcP, pstB*, and excess D-lactate impact synergism between vancomycin and chlorhexidine against *Enterococcus faecium* 1, 231, 410[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249631.
[55] Alotaibi S M, Ayibiekea A, Pedersen A F, et al. Susceptibility of vancomycin-resistant and-sensitive *Enterococcus faecium* obtained from Danish hospitals to benzalkonium chloride, chlorhexidine and hydrogen peroxide biocides[J]. Journal of Medical Microbiology, 2017, 66(12): 1744-1751.
[56] Dogan-Guner E M, Mohamed H, Orbey N, et al. Stabilization and controlled release of micro-encapsulated hydrogen peroxide for wound treatment applications[J]. Journal of Applied Microbiology, 2019, 126(3): 965-972.
[57] El Haddad L, Angelidakis G, Clark J R, et al. Genomic and functional characterization of Vancomycin-resistant Enterococci-specific bacteriophages in the *Galleria mellonella* wax moth larvae model[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(8): 1591.
[58] Mutters N T, Werner G, Tacconelli E, et al. Vancomycin-resistente enterokokken: welche therapieoptionen gibt es?[J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2015, 140(1): 42-45.
[59] Isenman H, Fisher D. Advances in prevention and treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* infection[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2016, 29(6): 577-582.
[60] Yim J, Smith J R, Rybak M J. Role of combination antimicrobial therapy for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections: review of the current evidence[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(5): 579-592.
[61] James R C, Pierce J G, Okano A, et al. Redesign of glycopeptide antibiotics: back to the future[J]. ACS Chemical Biology, 2012, 7(5): 797-804.
[62] 胡焱, 王瑶, 何淞. 天然药用植物提取物抗耐万古霉素肠球菌的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(35): 179-181.
[63] Werner G, Neumann B, Weber R E, et al. Thirty years of VRE in Germany-"expect the unexpected": the view from the National Reference Centre for staphylococci and enterococci[J]. Drug Resistance Updates, 2020, 53: 100732.