

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research屎肠球菌中 *vanM* 基因簇表型与基因型相关性研究Investigation of phenotypic and genotypic correlations of the *vanM* gene cluster in *Enterococcus faecium*苏 博¹, 陈晓林², 郑 波¹

(1. 北京大学 第一医院 临床药理研究所, 北京 100034; 2. 北京大学 第一医院 泌尿外科, 北京 100034)

SU Bo¹, CHEN Xiao - lin²,
ZHENG Bo¹(1. Institute of Clinical Pharmacology,
Peking University First Hospital, Beijing
100034, China; 2. Department of
Urology, Peking University First
Hospital, Beijing 100034, China)作者简介: 苏博(1999 -), 男, 硕士研究生, 主要
从事细菌耐药机制方面的研究通信作者: 郑波, 教授, 主任医师, 博士生导师
Tel: (010) 82802542
E - mail: doctorzhengbo@163. com

摘要:目的 对4株携带 *vanM* 基因的屎肠球菌进行药物敏感性试验和测序分析, 从而揭示屎肠球菌中 *vanM* 基因与不同糖肽类耐药表型的关联。**方法** 用微量肉汤稀释法对4株屎肠球菌进行糖肽类抗菌药物敏感性试验, PCR 检测万古霉素耐药基因型, 菌群谱型分析(PAP)检测万古霉素敏感菌株中是否存在异质性耐药菌株。用 qRT - PCR 分析屎肠球菌中 *vanM* 基因的相对表达水平, 基因组测序比对耐药基因簇。**结果** 4株屎肠球菌均携带 *vanM* 基因, SZD1 对万古霉素敏感, SZD2 为万古霉素异质性耐药菌株, SZD3 中 *vanM* 基因相对表达量高, 对万古霉素耐药, SZD4 携带 *vanA* 和 *vanM* 双基因型, 对万古霉素高度耐药。**结论** 携带 *vanM* 基因的屎肠球菌可呈现出不同的糖肽类耐药表型, 该差异可能与 *vanM* 基因簇的结构、拷贝数、表达水平以及是否与其他耐药基因共存等相关。

关键词: 万古霉素; 替考拉宁; 屎肠球菌; *vanM* 基因簇

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.007

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0192-05

Abstract: Objective To reveal the association between the *vanM* gene and different glycopeptide resistance phenotypes in *Enterococcus faecium*, drug susceptibility testing and sequencing analysis were conducted on four *E. faecium* strains carrying the *vanM* gene. **Methods** The broth microdilution method was employed to determine the susceptibility of four *E. faecium* strains to glycopeptide antibiotics. Polymerase chain reaction (PCR) was performed to detect the vancomycin - resistant genotypes, while population analysis profiling (PAP) was used to identify the presence of heteroresistant strains among vancomycin - susceptible isolates. Quantitative real - time PCR (qRT - PCR) was conducted to analyze the relative expression level of the *vanM* gene in *E. faecium*, and genomic sequencing was carried out for alignment of the resistance gene cluster. **Results** All four *E. faecium* strains carried the *vanM* gene. Strain SZD1 was susceptible to vancomycin, whereas SZD2 was identified as a vancomycin - heteroresistant strain. Strain SZD3 exhibited a high relative expression level of the *vanM* gene and showed resistance to vancomycin. In addition, strain SZD4 harbored both *vanA* and *vanM* genotypes, conferring high - level resistance to vancomycin. **Conclusion** *E. faecium* strains harboring the *vanM* gene can exhibit diverse glycopeptide resistance phenotypes, and such variations may be

associated with the structure, copy number, and expression level of the *vanM* gene cluster, as well as the coexistence of other resistance genes.

Key words: vancomycin; teicoplanin; *Enterococcus faecium*; *vanM* gene cluster

vanM 基因型,最早于 2006 年在中国上海一株屎肠球菌临床分离株 Efm-HS0661 中发现,该菌株对万古霉素和替考拉宁均耐药^[1]。糖肽类抗菌药物通过抑制细菌细胞壁合成发挥杀菌作用,是革兰阳性细菌感染的有效治疗手段。但随着 *vanA*、*vanM* 耐药基因型的不断检出,其通过改变细菌细胞壁的肽聚糖结构介导耐药,致使耐药菌的防治更加棘手^[2]。2006 年至 2014 年间,对上海九家医院分离的 70 株万古霉素耐药屎肠球菌进行研究发现,*vanM* 基因的检出率高达 64.3%^[3]。此后,中国多地也陆续报告 *vanM* 阳性肠球菌的检出^[4]。部分携带 *vanM* 基因的肠球菌表现为万古霉素敏感表型,但该类菌株接触万古霉素后,可通过 *vanM* 基因的串联扩增迅速发展为高水平万古霉素耐药菌株^[5]。另外,*vanM* 基因不仅可以独立存在于质粒或染色体上,还常与其他耐药基因(如 *vanA* 基因)共存于同一菌株或同一质粒上^[6]。同时,*vanM* 基因序列上下游常存在 IS1216-like 插入序列,该元件可介导 *vanM* 基因在不同菌株或质粒间的水平转移,进而促进耐药基因播散^[4-6]。*vanM* 基因糖肽类耐药表型与基因型的关系较为复杂,目前缺少对其全面的研究。基于此,本研究重点筛选 4 株屎肠球菌,探讨 *vanM* 基因糖肽类耐药表型与基因型的相关性,并检测 *vanM* 基因在不同表型菌株中的表达水平,进一步证实耐药表型与基因型的关联。

材料与方法

1 材料

菌株 屎肠球菌 SZD1,分离自 2013 年北京市某医院一名成年女性患者的分泌物标本;屎肠球菌 SZD2,分离自 2017 年天津市某医院一名成年女性患者的引流液标本;屎肠球菌 SZD3,分离自 2016 年重庆市某医院一名成年男性患者的脑脊液标本;屎肠球菌 SZD4,分离自 2023 年吉林省某医院一名老年男性患者的血液样本。标准质控菌株粪肠球菌 ATCC 29212,购自国家卫健委临床检验中心。

药品与试剂 药品万古霉素,规格:每支 150 mg,纯度:1066 U·mg⁻¹,批号:130360-202103;替考拉宁,规格:每支 100 mg,纯度:89.4%,批号:130374-201002,均购自中国食品药品检定研究院。脑心浸液肉汤培养基(brain-heart infusion broth,BHI)、琼脂干

粉,均购自英国 OXOID 公司;*vanA*、*vanM* 和 *gyrB* 基因引物合成由北京诺赛基因组研究中心有限公司提供;细菌基因组脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)提取试剂盒、细菌核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)提取试剂盒,购自北京天根生化科技有限公司;聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)试剂、反转录实时定量 PCR(reverse transcription quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)试剂盒,均购自北京兰博利德商贸有限公司;细菌全基因组测序由北京赛默百合生物科技有限公司提供。

仪器 Microflex LRF 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪,德国 Bruker 公司产品;BS-MFL-01 麦氏比浊仪,珠海贝索生物技术有限公司产品;Eppgradient-S 型 PCR 扩增仪,德国 Eppendorf 公司产品;Syngene Gene Genius 全自动凝胶成像系统,英国 Syngene 公司产品;Rotor-Gene-05 实时荧光定量 PCR 仪分析仪,上海凯杰生物公司产品。

2 试验方法

2.1 细菌鉴定与药敏试验

采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪鉴定菌株类型。根据美国临床实验室标准化委员会(CLSI M100-S35,2025)^[7]推荐,使用微量肉汤稀释法测定万古霉素和替考拉宁的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration,MIC)。质控菌株为粪肠球菌 ATCC 29212。

2.2 以 PCR 检测万古霉素耐药基因型

将细菌接种于脑心浸液琼脂(brain heart infusion agar,BHA)平板上过夜培养,用高压蒸汽灭菌后的牙签挑取少量菌落,根据细菌基因组 DNA 提取试剂盒说明书操作,获取细菌 DNA 进行 PCR 扩增。*vanA* 和 *vanM* 基因的引物设计和反应条件参见文献^[8]。PCR 反应体系为 20 μL,其中 Taq PCR MasterMix 10 μL,上下游引物各 1 μL,DNA 模板 3 μL,超纯水 5 μL。PCR 扩增结束后取 3 μL 产物进行琼脂糖凝胶电泳,电泳条件为 120 V,40 min。采用凝胶成像系统观察电泳条带,以出现与目的基因片段大小一致的特异性条带判定为阳性。

2.3 以菌群谱型分析法(population analysis profile,PAP)检测异质性耐药菌株

配置万古霉素浓度为 0.25、0.50、1.00、2.00、

4.00、8.00 和 16.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 BHA 平板,将转种三次 BHI 培养过夜的菌悬液进行 1:10 连续稀释,分别取 5 μL 均匀涂布于不同浓度万古霉素 BHA 平板上。空白对照不加万古霉素,设置 3 组平行重复实验。将平板倒置放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中培养 48 h,然后对菌落计数,计算耐药亚群的发生频率^[9-10]。耐药亚群发生频率计算方法为,万古霉素耐药亚群细菌数占空白对照细菌总数的百分比。观察菌株在含药平板上的生长状况,记录菌株生长良好的万古霉素最高浓度,若该浓度 8 倍及以上浓度下仍有少量菌株生长,且耐药亚群的发生频率大于 1×10^{-7} 时,证实该菌株为万古霉素异质性耐药菌株^[11]。对照菌株为粪肠球菌 ATCC 29212。

2.4 以 qRT-PCR 检测 *vanM* 基因的表达水平

将细菌接种于脑心浸液培养液,过夜培养,12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、5 min 离心收集菌体沉淀,用细菌 RNA 提取试剂盒提取菌体 RNA。然后根据 qRT-PCR 试剂盒说明书操作将其反转录成 cDNA。95 $^{\circ}\text{C}$ 条件下用 Taq SYBR Green qPCR Premix 进行反应 3 min,然后进行 40 次循环(95 $^{\circ}\text{C}$, 10 s; 60 $^{\circ}\text{C}$, 10 s; 72 $^{\circ}\text{C}$, 30 s)。参考相关文献^[12-13],以粪肠球菌 *gyrB* 基因表达水平作为内参,菌株 SZD1 作为对照,用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 *vanM* 基因的相对表达水平。

2.5 细菌全基因组测序分析

用细菌基因组 DNA 提取试剂盒提取菌体 DNA,用 Illumina NovaSeq 6000 测序平台对菌株进行二代测序,重点关注测序结果中的耐药基因;同时,复核菌株类型鉴定与 PCR 电泳结果是否正确。之后使用 Nanopore 测序平台对菌株进行三代测序,应用层次基因组组装进程(hierarchical genome-assembly process, HGAP)组装测序片段^[13]。用 Easyfig v2.2.5(<https://mjsull.github.io/Easyfig/>)对 *vanM* 基因序列比对结果进行可视化^[14]。

3 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用两独立样本 *t* 检验分析比较。

结 果

1 屎肠球菌糖肽类抗菌药物耐药表型与基因型分析

屎肠球菌 SZD1、SZD2 对万古霉素和替考拉宁均敏感;SZD3 对万古霉素耐药,但替考拉宁敏感;SZD4 对万古霉素和替考拉宁均耐药。具体药物敏感性结果,见表 1。通过 PCR 检测糖肽类抗菌药物耐药基

因,屎肠球菌 SZD1、SZD2、SZD3 均携带 *vanM* 基因, SZD4 携带 *vanA* 和 *vanM* 双耐药基因。

表 1 屎肠球菌糖肽类抗菌药物耐药表型与基因型检测结果

Table 1 Detection results of glycopeptide antibacterial resistance phenotypes and genotypes in *Enterococcus faecium*

Strains	Vancomycin MIC ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Teicoplanin MIC ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Vancomycin resistance gene
SZD1	1	1	<i>vanM</i>
SZD2	1	0.5	<i>vanM</i>
SZD3	256	8	<i>vanM</i>
SZD4	512	512	<i>vanA</i> + <i>vanM</i>

MIC: Minimum inhibitory concentration

2 屎肠球菌 SZD1 和 SZD2 的 PAP 结果

SZD1 在万古霉素药物浓度为 0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,耐药频率为 0.94;万古霉素药物浓度为 0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,耐药频率为 0.85;随着药物浓度的继续增加,含药平板上基本无菌落的生长,不属于万古霉素异质性耐药菌株。SZD2 随着万古霉素药物浓度的增加,含药平板上均有菌落的生长。与空白对照相比,菌株在 0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 含药平板上生长良好,1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 含药平板上菌株生长量少,以 0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为多数菌株不受药物干扰的最高浓度,16 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度下仍有菌株生长,耐药频率为 2.16×10^{-6} ,该耐药频率大于 1×10^{-7} ,SZD2 属于万古霉素异质性耐药菌株。菌株 SZD2 随着万古霉素浓度变化的耐药亚群发生频率散点分布,见图 1。

3 屎肠球菌 *vanM* 基因的 qRT-PCR 结果

以菌株 SZD1 为参照,菌株 SZD2 和菌株 SZD4 的

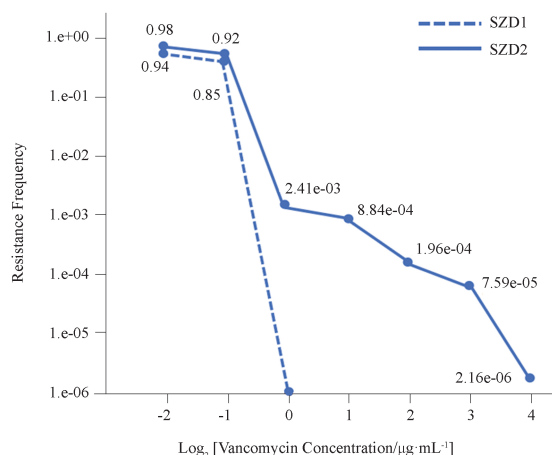


图 1 屎肠球菌万古霉素异质性耐药的菌群谱型分析图

Figure 1 The results of the population analysis profile for *Enterococcus faecium* heteroresistant to vancomycin

vanM 基因相对表达水平均在 1 左右,差异无统计学意义($P > 0.05$)。菌株 SZD3 的 *vanM* 基因相对表达水平是菌株 SZD1 的 2.66 倍,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

4 屎肠球菌 *vanM* 基因簇比对结果

菌株 SZD1、SZD3 和 SZD4 均含有“IS1216E - *vanR* - *vanS* - *vanY* - *vanH* - *vanM* - *vanX* - IS1216E”的基因序列。菌株 SZD2 缺少 *vanR* 基因,且 *vanS* 基因序列亦不完整(56% 的基因片段缺失),*vanX* 和右侧 IS1216E 之间有较长的片段间隔。SZD3 和 SZD4 的 *vanM* 基因簇相似度接近 100%。SZD1 与 SZD4 的 *vanM* 基因簇相比,SZD4 中 *vanR* 和左侧 IS1216E 之间、*vanX* 和右侧 IS1216E 之间均多出一段序列(左侧多出 175 个碱基对,右侧多出 122 个碱基对),SZD1 缺失 8% 的 *vanX* 基因。图 2 和图 3 展示了屎肠球菌中 *vanM* 基因簇比对结果。

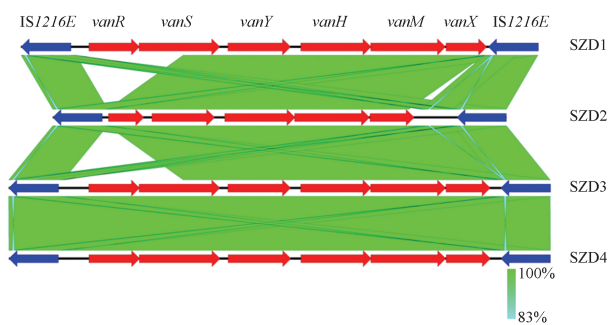


图 2 屎肠球菌中 *vanM* 基因簇线性比对

Figure 2 Linear alignment of different *vanM* gene clusters in *Enterococcus faecium*

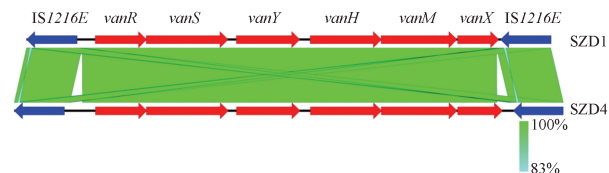


图 3 菌株 SZD1 和 SZD4 中 *vanM* 基因簇线性比对

Figure 3 Linear alignment of the *vanM* gene cluster in strains SZD1 and SZD4

讨 论

本研究通过对 4 株屎肠球菌糖肽类耐药表型和基因型关联进行分析,揭示出 *vanM* 基因簇与不同程度的糖肽类耐药的相关性。SZD1 虽携带 *vanM* 基因簇,但基因簇结构不完整,且 *vanM* 基因表达量较低,

呈现万古霉素敏感表型。同样,SZD2 携带 *vanM* 基因,亲代菌株由于 *vanM* 基因不完整且表达量低,对万古霉素敏感,但接触万古霉素后可转变为异质性耐药亚群。SZD3 携带完整的 *vanM* 基因簇,且 *vanM* 基因表达量较高,对万古霉素耐药。SZD4 携带 *vanA* 和 *vanM* 基因,*vanM* 基因的表达量并不高,但双基因的存在却大大提高菌株对糖肽类抗菌药物的耐受性。

屎肠球菌临床分离株 Efm-HS0661 携带的 *vanM* 基因簇最早被报道,该菌株对万古霉素表现出高水平耐药($MIC > 256 \mu g \cdot mL^{-1}$),且对替考拉宁耐受(MIC 为 $96 \mu g \cdot mL^{-1}$)^[1]。2019 年,中国浙江对 54 株携带 *vanM* 基因的万古霉素敏感菌株进行分析,其中 25 株属于异质性耐药菌株,能够从敏感表型转变为耐药表型^[5]。万古霉素敏感菌株中携带的 *vanM* 基因簇是耐药基因的重要储库,可能导致耐药基因的播散,相比 *vanA* 基因簇,*vanM* 基因簇在接合转移过程中稳定性差,播散能力整体较弱^[3-5]。目前,*vanM* 基因簇的串联扩增被认为是导致万古霉素异质性耐药菌株产生的一个重要驱动因素,异质性耐药菌株中 *vanM* 基因的表达量也相对增加^[5,12]。SZD2 的检出表明异质性耐药菌株已具备一定的流行基础。国外万古霉素异质性耐药菌株中携带 *vanA* 基因簇,由于基因簇中调控组分 *vanRS* 缺失或移动元件 ISL3 插入,导致 *vanHAX* 基因无法正常转录使菌株呈现敏感表型^[15-16]。从异质性耐药机制方面看,*vanM* 基因簇具有表达调控不稳定性 and 质粒转移后的遗传变异特征,使其更容易形成异质性耐药倾向。国内尚无 *vanA* 型万古霉素异质性耐药菌株检出,需在敏感菌株中常规开展耐药基因型鉴定来早期筛查。自 2011 年以来,*vanM* 基因在中国上海万古霉素耐药屎肠球菌中占主导地位,该类菌株对万古霉素高度耐药(MIC 介于 128 到 $> 256 \mu g \cdot mL^{-1}$ 之间),替考拉宁耐药表型呈多样性(MIC 介于 0.5 到 $> 256 \mu g \cdot mL^{-1}$ 之间)^[3]。本研究中重庆市 SZD3 的检出表明,携带 *vanM* 基因簇的万古霉素耐药屎肠球菌可能已在国内临床环境中播散。美国国家生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information,NCBI)收录的 2 235 例高质量的屎肠球菌基因组序列中,40.9% 的序列包含 *vanA* 基因,仅 0.5% 的序列包含 *vanM* 基因,*vanA* 是全球最主要流行的万古霉素耐药基因型^[17]。国内一家三级医院对 4 年间收集的 89 株屎肠球菌鉴定,发现 27 株携带 *vanA* 基因,对万古霉素耐药,其余均为敏感菌株^[18]。目前,全球屎肠球菌万古霉素耐药基因型仍主要关注 *vanA*,我国需兼顾 *vanM* 耐药基因的流行。

2013至2017年间,中国上海已报道出33株携带 $vanA$ 和 $vanM$ 双耐药基因的屎肠球菌,该批菌株对万古霉素耐药($MIC \geq 128 \mu g \cdot mL^{-1}$),替考拉宁耐药率为40%左右(MIC 介于 <1 到 $128 \mu g \cdot mL^{-1}$ 之间)^[19]。SZD4对糖肽类抗菌药物高度耐受,可能与 $vanM$ 基因的存在增强 $vanA$ 基因的表达有关,其具体机制需后续通过体外实验进一步验证。

总之,4株均携带 $vanM$ 基因的菌株具有不同糖肽类耐药表型,在只携带 $vanM$ 基因的万古霉素耐药菌株中该基因的表达量相对较高。国内 $vanM$ 基因在屎肠球菌中的检出率逐渐增高,异质性耐药菌株的鉴定需要更快速、准确的工具。同时,由于 $vanM$ 基因簇具有可转移性,必须定期监测该基因的流行趋势。关注 $vanM$ 基因与其他耐药基因的共存现象,预防超级耐药细菌的出现,以应对更加严峻的全球公共卫生挑战。

参考文献:

- [1] XU X, LIN D, YAN G, *et al.* $vanM$, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4643—4647.
- [2] ALMEIDA - SANTOS AC, NOVAIS C, PEIXE L, *et al.* Vancomycin - resistant *Enterococcus faecium*: A current perspective on resilience, adaptation, and the urgent need for novel strategies [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2025, 41: 233—252. 2025 - 01 - 10 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39880121/>.
- [3] CHEN C, SUN J, GUO Y, *et al.* High prevalence of $vanM$ in vancomycin - resistant *Enterococcus faecium* isolates from Shanghai, China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12): 7795—7798.
- [4] ZHANG G, LIN X, CAI J, *et al.* Characteristics of clinical and environmental $vanM$ - carrying vancomycin - resistant enterococci isolates from an infected patient [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(6): 932—935.
- [5] SUN L, CHEN Y, HUA X, *et al.* Tandem amplification of the $vanM$ gene cluster drives vancomycin resistance in vancomycin - variable enterococci [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(2): 283—291.
- [6] HASHIMOTO Y, TANIGUCHI M, UESAKA K, *et al.* Novel multidrug - resistant enterococcal mobile linear plasmid pELF1 encoding $vanA$ and $vanM$ gene clusters from a Japanese vancomycin - resistant enterococci isolate [J/OL]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2568. 2019 - 11 - 13 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798546/>.
- [7] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100 [EB/OL]. 2025 - 01 - 27 [2025 - 09 - 23]. <https://clsi.org/shop/standards/m100/>.
- [8] YAN M Y, HE Y H, RUAN G J, *et al.* The prevalence and molecular epidemiology of vancomycin - resistant *Enterococcus* (VRE) carriage in patients admitted to intensive care units in Beijing, China [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(2): 351—357.
- [9] HOWE R A, WOOTTON M, WALSH T R, *et al.* Heterogeneous resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(1): 130—132.
- [10] LI W R, ZHANG Z Q, LIAO K, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* heteroresistance to levofloxacin caused by upregulated expression of essential genes for DNA replication and repair [J/OL]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1105921. 2022 - 12 - 23 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36620018/>.
- [11] NICOLOFF H, HJORK K, LEVIN B R, *et al.* The high prevalence of antibiotic heteroresistance in pathogenic bacteria is mainly caused by gene amplification [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(3): 504—514.
- [12] SUN L, ZHUANG H, CHEN M, *et al.* Vancomycin heteroresistance caused by unstable tandem amplifications of the $vanM$ gene cluster on linear conjugative plasmids in a clinical *Enterococcus faecium* [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(5): e0115923. 2024 - 05 - 02 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38506549/>.
- [13] HASHIMOTO Y, SUZUKI M, KOBAYASHI S, *et al.* Enterococcal linear plasmids adapt to *Enterococcus faecium* and spread within multidrug - resistant clades [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(4): e0161922. 2023 - 04 - 18 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36975786/>.
- [14] SULLIVAN M J, PETTY N K, BEATSON S A. Easyfig: A genome comparison visualizer [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(7): 1009—1010.
- [15] THAKER MN, KALAN L, WAGLECHNER N, *et al.* Vancomycin - variable enterococci can give rise to constitutive resistance during antibiotic therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1405—1410.
- [16] SIVERTSEN A, PEDERSEN T, LARSEN KW, *et al.* A silenced $vanA$ gene cluster on a transferable plasmid caused an outbreak of vancomycin - variable enterococci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(7): 4119—4127.
- [17] YAN R, JI J, SHEN H, *et al.* Deciphering vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*: Gene distribution, sequence typing, and global phylogenetic analysis [J/OL]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1578903. 2025 - 08 - 15 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40895472/>.
- [18] LIU S, LI Y, HE Z, *et al.* A molecular study regarding the spread of $vanA$ vancomycin - resistant *Enterococcus faecium* in a tertiary hospital in China [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 31: 270—278. 2022 - 10 - 20 [2025 - 09 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36273808/>.
- [19] 袁轶群, 丁丽, 周迎, 等. 35株 $vanA$ 与 $vanM$ 双基因型万古霉素耐药屎肠球菌株在重症监护病房的分布及传播特点[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(8): 483—487.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025 - 12 - 17)