

输尿管支架管相关尿路感染及抗菌生物材料的研究进展*

徐彬¹ 王子源¹ 刘春^{2△}

[摘要] 输尿管支架管是泌尿外科常用的临时植入物之一,然而由于细菌易黏附到留置的植入物表面上形成生物膜,使得相关尿路感染的机制变得更为复杂。生物膜一旦形成便很难去除,即便使用大剂量抗生素也不易治愈,并且易躲避免疫机制的杀伤,有可能发展为难治性感染,严重者甚至形成脓毒症。因此,了解其发病机制具有重要意义。本文就输尿管支架管导致尿路感染的相关机制以及新材料的运用进行综述,从而为输尿管支架管的改进以及输尿管支架应用于下尿路感染的预防和控制提供策略。

[关键词] 输尿管支架管;尿路感染;生物膜;抗菌生物材料

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.05.016

[中图分类号] R693 **[文献标志码]** A

Research progress of ureteral stent-related urinary tract infection and antibacterial biomaterials

XU Bin¹ WANG Ziyuan¹ LIU Chun²

(¹First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; ²Department of Urology, First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: LIU Chun, E-mail: sxtlyiuchun@126.com

Abstract The ureteral stent is one of the temporary implants commonly used in urology. However, because bacteria adhere to the surface of indwelling implants and subsequently form a biofilm layer, the related urinary tract infection mechanism becomes more complicated. Once the biofilm is formed, it's difficult to remove. Even if a large doses of antibiotics is used, it's not easy to cure, and it's easy to avoid the killing of immune mechanisms. It may develop to refractory infections, and even sepsis in severe cases. Therefore, it is important to understand its pathogenesis. This article reviews the related mechanisms of ureteral stents leading to urinary tract infections and the application of new materials, so as to provide strategies for the improvement of ureteral stents and the prevention and control of lower urinary tract infections.

Key words ureteral stent; urinary tract infection; biofilm; antibacterial biomaterial

输尿管支架管(ureteral stents, US)是经特殊设计的中空管状装置,通过手术放置在患者输尿管内部,为泌尿外科常用的临时植入物之一^[1]。输尿管支架管已成为泌尿外科临床工作中不可或缺的工具,其主要作用是支撑输尿管,保障尿液顺利流入膀胱,达到解除梗阻、控制感染、促进手术伤口愈合以及预防输尿管狭窄的作用,用于几乎所有的上尿路手术和部分下尿路手术^[2]。但是,当其长期留置于体内时,通常会带来一些并发症,如:血尿、结石、尿路刺激征、异物排斥反应及相关的尿路感染(urinary tract infection, UTI)等^[3]。给患者带来不同程度的痛苦,影响患者带管期间的生活、工作。值得重视的是,尿路感染是我国继下呼吸道感染后排名第2位的医院感染,感染率为12.3%^[4]。

1 输尿管支架管导致尿路感染的相关机制

定植和黏附是尿路感染机制的重要步骤。通常,在尿路周围生存并定植于尿液中的细菌,会在排尿时被冲走。在这个过程中,如果有泌尿生殖系统的相关操作或医疗干预,将会促使细菌向尿路的移动,进而导致细菌黏附^[4]。细菌黏附是输尿管支架管引起感染的第一步,是细菌定植的基础。在稳定的情况下,病原体聚集形成微菌落群进而形成生物膜,其为植入物相关感染持续存在的原因^[5]。宿主免疫防御以及传统抗菌疗法均对生物膜内的细菌无效。因此,黏附定植和生物膜的形成在输尿管支架管相关的尿路感染机制中起关键作用。

1.1 黏附与定植

生物膜形成的第一步是细菌黏附。病原体与宿主细胞之间的相互作用使病原体避免被尿液排出体外,这是允许细菌在宿主的尿路内定植、内化和持续存在并引起感染的重要步骤^[6]。支架管植入泌尿系统后,尿液中的一些成分如蛋白和膀胱细胞基质等沉积到支架管表面,形成了细菌黏附的

* 基金项目:山西省重点研发计划项目(No:201803D31101)

¹ 山西医科大学第一临床医学院(太原,030001)

² 山西医科大学第一医院泌尿外科

△ 审校者

通信作者:刘春, E-mail: sxtlyiuchun@126.com

“调节膜”,这个过程在支架管植入后的几分钟内就可以发生。黏附和定植过程通常由黏附素的致病性外膜介导,黏附素能够识别并结合宿主细胞表面上的特定受体进行定植,如糖蛋白或糖脂受体的寡糖残基、胶原蛋白和纤连蛋白等^[7]。细菌黏附素还可以多种形式存在,如蛋白质和表面结构、菌毛、脂多糖和荚膜多糖等。细菌细胞经常受到植入物表面或宿主细胞的排斥力,这是由于宿主细胞或支架管表面常带负电^[8]。黏附素通过发展成为特有的细胞表面结构来抵消这一排斥力。在这种结构中,黏附素可形成位于细菌丝状表面附属物尖端的菌毛或纤维膜^[9]。

大肠杆菌是利用这种扩展的黏附素的最常见尿路致病菌。该细菌具有多种毒力因子,辅助其附着在留置支架管表面和宿主细胞上。I型菌毛存在于大多数致病性大肠杆菌中,I型菌毛的特征性成分是菌毛蛋白 filmH,其可与甘露糖分子结合,如 Tamm-Horsfall 蛋白 (THP),此为尿液中最丰富的蛋白质,因此其易导致细菌与留置输尿管支架管的结合^[8]。而 THP 又通常是宿主尿中防止细菌黏附膀胱细胞机制的一部分,因为它能防止大肠杆菌中与甘露糖有高度亲和力的毒力因子与膀胱表面的甘露糖相互作用。然而,当存在留置输尿管支架时,THP 又对细菌黏附起促进作用,其中支架管结合 THP 成为细菌细胞结合的锚定物,允许细菌在植入物表面定植。同样,奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌也被发现与 THP 结合^[10]。

在大肠杆菌中发现的其他一些黏附素也可能附着到输尿管支架管表面上发挥作用,包括与整合素和Ⅳ型胶原结合的黏附素家族成员。同样,来自粪肠球菌的 Ace 黏附素、来自金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的黏附素也能与Ⅳ型胶原以及其他可附着于留置支架管表面的细胞外基质成分结合。细菌能够表达多种受体特异性的黏附素,使其能够结合到不同特性的生物材料表面上^[8]。

尿路病原体还可以通过改变表面结构的表达能力使黏附素所带来的问题更加复杂化。如脂多糖、胞外多糖和荚膜多糖有助于细菌在支架管上的附着^[11]。通常,为了便于支架管置入和提高患者的舒适度,许多支架管表面都覆盖了一层亲水性聚合物薄膜。最初,细菌通过弱的疏水力和静电力附着在亲水涂层上。然而,随着细菌黏附素与细菌表面多糖共同结合在支架管表面的靶分子上,很快就會发生不可逆的黏附,导致新生簇的形成,最终成熟为多层生物膜^[12]。

同样,粪大肠杆菌利用表面特性的不均匀性作为黏附植入物表面的机制,表现出可变的表面电荷,从而增加黏附和生物膜形成的机会。使得细菌能够黏附在广泛的表面材料上。过去的研究发现,

与不具备这种能力的菌株相比,异质菌株能更好地与亲水表面结合。一旦黏附,细菌就可以在植入物表面定植和形成生物膜。这些生物膜可在尿路感染中发挥重要作用,并发展为难治性感染。

细菌定植可促进生物膜形成进而导致支架管相关感染的重要机制。Kehinde 等^[13]的研究发现支架管植入时间越长,定植率越高。当然,也有研究表明,在支架管植入后的 24 h 内就会发生细菌定植,且从患者身上取出后,高达 90% 的细菌会黏附于留置支架管上^[14]。因此感染的风险不仅可能存在于长期置入支架管的患者中,而且存在于留置 1~2 周的短期支架管的患者中。输尿管支架管对细菌定植的这种易感性会促进尿路感染的发展,这些菌落的持续存在有助于尿液中细菌的总体生长^[15],继而增加了尿路上皮细胞上尿路病原体的数量,从而引发进一步感染。

1.2 生物膜形成

虽然当下生物材料学在实现生物相容性的安全性方面取得了很大进展,但是植入的生物材料到现在仍然被认为易受到微生物定植,进而造成感染。因此,只有深刻理解细菌和生物材料之间的相互作用,才可能寻找到可提供最佳抗感染能力的生物材料^[16]。

植入物相关感染的发病机制涉及病原体、植入物表面和宿主之间的相互作用^[17]。感染的有机体通常在生物材料植入过程中引入,也可来自暂时性菌血症。它们附着在生物材料上并生长形成生物膜,细菌生物膜可以简单地描述为一个包裹在自生基质中的细菌的结构化联合体。生物膜基质由多种化学性质的物质组成,如胞外多糖、蛋白质、表面活性物质和胞外 DNA (eDNA)^[18]。在生物膜内,多个细菌层也受到细菌分泌的厚厚的胞外多糖层的保护,该保护层的存在使生物膜对抗菌药物的抵抗比浮游生物更强。抗菌剂可能无法通过胞外多糖层充分渗透到下层细菌,这可能是由于其将细菌群落合成一起形成联合体的力量所致^[19]。此外,嵌入细菌的表型和代谢功能也被修饰,生物膜内生长的细菌往往具有较慢的生长速率,从而使它们对许多抗菌剂的作用更具抵抗力。这些包埋的细菌在表型上也不同于浮游细菌,而针对浮游细菌研制的抗菌药物无法根除生物膜内的生物^[20]。生物膜内的细菌能够感知外部环境与相邻细胞通讯,并向它们传递遗传信息和质粒。研究证明,在完整的生物膜中的细菌,能够在比最低抑制浓度高 1000 倍的抗生素浓度中生存,这使生物膜内的细菌可引起难治性的感染^[10]。

生物膜的形成分为 4 步过程:①细菌细胞的初始附着;②细胞在多个细胞层中的聚集;③生物膜成熟;④细胞从生物膜上分离成浮游生物状态,

从而在别处启动新的生物膜形成周期^[21]。在第 1 步中,将输尿管支架管插入尿路后,尿液、血液或周围组织中的多糖,离子和糖蛋白等成分会在几分钟内沉积在植入物表面,而各种细菌的表面结构可以重新编码和结合,形成调节膜^[22]。调节膜会改变植入物表面特性允许各种浮游细菌黏附在植入物表面^[23]。调节膜作为植入物相关感染的作用至关重要,细菌和植入物表面之间的初始相互作用是可逆的,因其受到弱疏水力和静电力的驱动^[24],但在随后的步骤中黏附变得不可逆。此外,调节膜的蛋白质可能为细菌黏附提供受体位点^[25]。因此,调节膜可以使细菌在第一步中被动地吸附在植入物表面^[10]。除此之外,还发现了介导与非生物表面结合的特异蛋白质,即自溶素。自溶素通过离子或疏水作用与表面结合,具有双重作用:酶(肽聚糖水解酶)和粘合剂。在第 2 步中,细胞在多个细菌层中的积累,是由识别黏附基质分子的微生物表面成分(MSCRAMMs)和细胞间黏附因子介导的活性过程^[26],由于细菌黏附素与其在植入物表面上的靶分子的结合以及细菌胞外多糖的分泌,黏附变得不可逆转生物膜在植入物表面逐渐形成^[27]。在第 3 步中,由于细胞间聚集而形成的生物膜积聚,不同细菌的生物膜的结构特征开始显露,生物膜逐渐成熟。在第 4 步中,先前包裹在生物膜结构中并受到保护的细菌恢复到它们最初的浮游生命形式,为新的入侵阶段做好准备,从而在别处启动新的生物膜形成周期^[28]。见图 1。

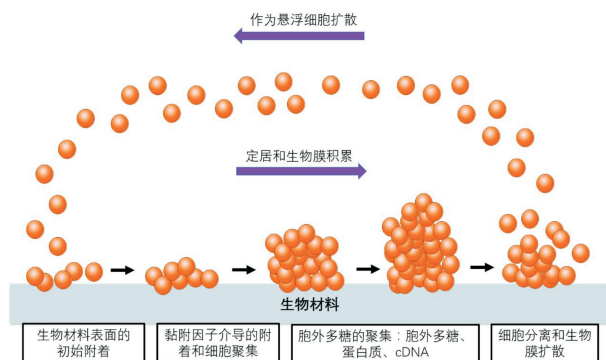


图 1 生物膜的形成步骤

当生物膜在植入物表面形成后,因抗菌药物难以进入生物膜,且其易躲避人体免疫机制的杀伤,可引起患者泌尿路及全身的反反复感染,成为难治性感染^[29]。抗生素的使用可延缓生物膜的形成,却不能阻止其形成。如何破坏生物膜的形成是治疗长期留置支架管患者尿路感染的关键,而阻止生物膜形成的一个重要方法就是改变支架管的表面,使其具有杀灭病原微生物的作用。

2 改良输尿管支架管的应用

对输尿管支架管的改造可很好的抑制植入输

尿管支架管的患者感染。目前,已经开发出多种类型的支架管和支架管涂层来对抗感染^[30]。一些常用的实验方法包括:用排斥涂层、抗菌剂、表面活性剂或选择的生物分子(如肝素或白蛋白)对材料表面进行处理^[31]。相关抗感染材料通常基于以下策略:①对生物材料表面进行改性以获得抗黏附性能;②在材料中掺杂抗菌物质;③在同一涂层中结合抗黏附和抗菌效果。

第 1 种方法是通过将具有亲水性的分子吸附到材料表面,使其与细菌对宿主基质蛋白之间的相互作用进行竞争^[31]。例如,肝素具有很强的亲水性,可防止细菌细胞黏附,是一种很好的抗黏附涂层工具。继续开发这种可能含有抗菌药物的非黏附性植入物有助于解决感染以及支架管不适的问题。大量研究表明,以聚乙二醇(PEG)或聚环氧乙烷(PEO)为基础的亲水性聚合物也可以抑制细菌在表面的黏附。这些高水合聚合物链在表面的涂层表现出很大的排斥体积效应,从而抑制蛋白质和细菌的黏附^[31]。

第 2 种方法主要将抗生素结合到设备涂层中^[32]。最初的一些设备原型包括抗菌药物洗脱输尿管支架管,但由于药物释放无法控制和对耐药细菌发展的担忧,这些支架管最后以失败告终。近些年的支架管已经被证明了抗生素能够可控地洗脱结合到设备涂层中。目前主要集中在将抗生素掺入到支架涂层中,以对抗可能的细菌耐药性^[33]。除了抗生素,壳聚糖也被证实作为一种有效的抗菌涂层,并已研究了将其结合到材料表面的各种先进技术^[31]。壳聚糖是一种天然的阳离子多糖,也是一种弱聚电解质,具有良好的生物降解性、生物相容性且无毒副作用。其抗菌作用的确切机制尚不清楚,但提出了多种假说,如带正电荷的壳聚糖分子与带负电的微生物细胞膜之间的相互作用导致细胞内成分的渗漏。而在具有内在性的新型生物材料的研究中,季铵化壳聚糖衍生物在阻止生物膜形成方面有很大进展^[34]。季铵化壳聚糖负载的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)对耐药葡萄球菌表面生物膜的形成有抑制作用,比单独使用 PMMA、庆大霉素负载的 PMMA 和壳聚糖负载的 PMMA 抑制作用更强^[35]。此外,季铵化壳聚糖负载的 PMMA 显著下调了生物膜生物合成关键酶 *icaAD* 以及负责甲氧西林耐药性的 *mecA* 的基因的表达。

第 3 种方法是最常用的,即将抗粘连和抗菌生物材料结合将能更有效地防止生物膜的形成从而减少尿路感染的发生概率。例如通过逐层添加肝素和壳聚糖的组装而构建的多层膜^[36]。该多层膜不仅减少了细菌的黏附,而且杀死了黏附在表面上的细菌,是一种非常理想的抗感染涂层。由于抗生素耐药性的提高,从而影响了载有抗生素生物材料

的使用^[30],因此焦点转向了阳离子抗菌肽^[36]。但有报道称一些细菌对天然抗菌肽产生了耐药性,不过进一步的研究和开发可能会通过设计可抵抗宿主和细菌蛋白酶的合成肽来规避耐药性机制^[37],抗菌肽通过共价耦联结合到亲水性聚合物上的方法已被证明能可产生一种非常有效的抗生物膜形成的坚固涂层。由于可以在大多数植入材料表面上合成带有固定抗菌肽的聚合物刷,因此该涂层将广泛应用于对抗植入物的相关感染^[38]。阳离子抗菌肽是(先天性)免疫防御的重要组成部分,已被证明可杀死多种革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌,是治疗多药耐药菌的有发展前景的工具^[39]。Bagheri等^[40]报道了不同生物材料作为表面载体固定阳离子抗菌肽的实例,如树脂珠、金表面、聚合物刷、纤维素膜和嵌段共聚物。虽然这种涂层在导管相关性尿路感染的体内模型中具有防止细菌生物膜形成的有效功效,但由于肽合成的成本,其在医疗器械上的应用受到了一定的限制^[41]。

对生物膜形成机制和细菌黏附对植入物特性(如表面粗糙度)的进一步了解,使生物材料相关的工程取得了更多进展。近些年的研究已经利用纳米技术来解决包括输尿管支架管在内的医疗器械的生物污染问题^[42]。由于纳米颗粒尺寸小,且具有潜在穿透植入物生物膜层的能力,使得用于纳米颗粒防止生物膜介导感染的使用和操作步骤备受关注^[43]。纳米颗粒与细菌细胞壁结合,通过直接相互作用或自由基产生而引起膜破坏。哺乳动物细胞能够吞噬纳米颗粒,随后可通过溶酶体融合降解这些粒子,从而降低毒性和自由基损伤^[44]。纳米颗粒具有促进组织细胞形成的功能,同时还有抑制致病菌的功能。

胶体银通过与DNA结合、与控制呼吸和其他关键细胞功能的酶结合或与具有化学功能的细胞膜上的受体结合^[45],可有效地抵抗大量难治性传染生物(如多重耐药金黄色葡萄球菌)。研究表明,由于金属离子的释放(与表面积有关)或通过增加金属氧化物纳米颗粒的使用,可增加活性氧(ROS)的产生来介导纳米颗粒的抗菌活性。如铁离子通过过氧化氢(H_2O_2)转化为反应性更高的羟基而产生氧自由基,这些自由基可解聚多糖,从而导致DNA链断裂,使酶失活并引起脂质过氧化反应^[46]。与微米颗粒相比,纳米颗粒表面积的增加也会加速此类事件的发生,特别是当纳米颗粒穿透细菌时。

纳米颗粒可通过改变细菌和生物膜的渗透,产生活性氧物种并杀死细菌,这为设计抗感染的生物材料提供了发展方向。迄今为止,纳米颗粒涂层技术已被广泛应用,为今后开发具有持久抗菌性且对患者安全的生物材料奠定了基础^[47]。

3 总结与展望

综上,长期留置输尿管支架管与尿路感染的发生有密切联系,通常由于支架管表面生物膜的形成所造成的。生物膜中的细菌能够通过多种机制和表型变化来自我保护,对这些机制的进一步研究变得极为重要。由于细菌的广谱性以及黏附机制的多样性,制造一种能够防止细菌黏附的支架管涂层变得更加复杂。虽然输尿管支架管涂层采用了多种方法,但因其导致的尿路感染等并发症的发病率仍然很高。目前,阳离子抗菌肽的应用随着创新性的不断提高使其在生物材料方面拥有更好的发展前景。同时,纳米技术和纳米材料为抗菌性的生物材料的研究开辟了新的治疗领域,并且正在迅速发展。

参考文献

- [1] 张彩祥,王娟,肖荆,等. 输尿管支架管置入后引起疼痛、排尿症状、一般健康问题的危险因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2020,35(6):471-474,481.
- [2] Chew BH, Lange D. Advances in ureteral stent development[J]. Curr Opin Urol,2016,26(3):277-282.
- [3] Sampogna G, Grasso A, Montanari E. Expandable metallic ureteral stent: indications and results[J]. Minerva Urol Nefrol,2018,70(3):275-285.
- [4] Chen Y, Zhao JY, Shan X, et al. A point-prevalence survey of healthcare-associated infection in fifty-two Chinese hospitals[J]. J Hosp Infect,2017,95(1):105-111.
- [5] Geerlings SE. Urinary tract infections: a common but fascinating infection, with still many research questions[J]. Curr Opin Infect Dis,2015,28(1):86-87.
- [6] Altun N, Willke A, Hamzaoglu O. Ureteral stent infections: a prospective study[J]. Braz J Infect Dis,2017,21(3):361-364.
- [7] Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, et al. Bacterial Biofilm and Associated Infections[J]. J Chin Med Assoc,2018,81(1):7-11.
- [8] Pelling H, Nzakizwanayo J, Milo S, et al. Bacterial biofilm formation on indwelling urethral catheters[J]. Lett Appl Microbiol,2019,68(4):277-293.
- [9] Oliveira WF, Silva P, Silva R, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections on implants[J]. J Hosp Infect,2018,98(2):111-117.
- [10] Paharik A E, Horswill A R. The Staphylococcal Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response[J]. Microbiol Spectr,2016,4(2):10.
- [11] Scotland KB, Lo J, Grgic T, et al. Ureteral stent-associated infection and sepsis: pathogenesis and prevention: a review[J]. Biofouling,2019,35(1):117-127.
- [12] Skariyachan S, Sridhar VS, Packirisamy S, et al. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa and approaches for treatment and biofilm dispersal[J]. Folia Microbiol(Praha),2018,63(4):413-432.

- [13] Kehinde Elijah O, Rotimi Vincent O, Al-Hunayan Adel, et al. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. [J]. J Endourol, 2004, 18(9): 891-896.
- [14] Mendez-Probst CE, Fernandez A, Denstedt JD. Current status of ureteral stent technologies: comfort and antimicrobial resistance[J]. Curr Urol Rep, 2010, 11(2): 67-73.
- [15] Betschart P, Zumstein V, Buhmann MT, et al. Influence of biofilms on morbidity associated with short-term indwelling ureteral stents: a prospective observational study[J]. World J Urol, 2019, 37(8): 1703-1711.
- [16] Aydin HR, Irkilata L, Aydin M, et al. Incidence of bacterial colonisation after indwelling of double-J ureteral stent[J]. Arch Ital Urol Androl, 2016, 87(4): 291-294.
- [17] Shuman EK, Chenoweth CE. Urinary Catheter-Associated Infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(4): 885-897.
- [18] Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections; adhesion, biofilm formation and immune evasion[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(7): 397-409.
- [19] Figueiredo A, Ferreira FA, Beltrame CO, et al. The role of biofilms in persistent infections and factors involved in ica-independent biofilm development and gene regulation in *Staphylococcus aureus*[J]. Crit Rev Microbiol, 2017, 43(5): 602-620.
- [20] Lora-Tamayo J, Murillo O, Ariza J. Clinical Use of Colistin in Biofilm-Associated Infections[M/OL]//Li J, Nation RL, Kaye KS, eds. Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside. Cham: Springer International Publishing, 2019: 181-195.
- [21] Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, et al. Biofilm-Based Implant Infections in Orthopaedics[M/OL]//Donelli G. Biofilm-Based Healthcare-Associated Infections. Cham: Springer International Publishing, 2015: 29-46.
- [22] 赵旭, 赵璐, 严向明, 等. 细菌生物膜的形成与导管相关性尿路感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18): 4154-4158.
- [23] Grover N, Plaks JG, Summers SR, et al. Acylase-containing polyurethane coatings with anti-biofilm activity[J]. Biotechnol Bioeng, 2016, 113(12): 2535-2543.
- [24] Büttner H, Mack D, Rohde H. Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2015, 5: 14.
- [25] Lo J, Lange D, Chew BH. Ureteral Stents and Foley Catheters-Associated Urinary Tract Infections; The Role of Coatings and Materials in Infection Prevention[J]. Antibiotics(Basel), 2014, 3(1): 87-97.
- [26] Montealegre MC, La Rosa SL, Roh JH, et al. The Enterococcus faecalis EbpA Pilus Protein: Attenuation of Expression, Biofilm Formation, and Adherence to Fibrinogen Start with the Rare Initiation Codon ATT[J]. mBio, 2015, 6(3): e00467-15.
- [27] Vazquez V, Liang X, Horndahl JK, et al. Fibrinogen is a ligand for the *Staphylococcus aureus* microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules(MSCRAMM) bone sialoprotein-binding protein(Bbp)[J]. J Biol Chem, 2011, 286(34): 29797-29805.
- [28] Chahales P, Thanassi DG. Structure, Function, and Assembly of Adhesive Organelles by Uropathogenic Bacteria[J]. Microbiol Spectr, 2015, 3(5): 10.
- [29] Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection[J]. Ann Int Med, 2017, 167(7): ITC49-ITC64.
- [30] Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014, 4: 178.
- [31] Junter GA, Thébault P, Lebrun L. Polysaccharide-based antibiofilm surfaces[J]. Acta Biomater, 2016, 30: 13-25.
- [32] Neoh KG, Kang ET. Combating bacterial colonization on metals via polymer coatings: relevance to marine and medical applications[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2011, 3(8): 2808-2819.
- [33] Campoccia D, Montanaro L, Speziale P, et al. Antibiotic-loaded biomaterials and the risks for the spread of antibiotic resistance following their prophylactic and therapeutic clinical use[J]. Biomaterials, 2010, 31(25): 6363-6377.
- [34] Linnes JC, Mikhova K, Bryers JD. Adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to biomaterials is inhibited by fibronectin and albumin[J]. J Biomed Mater Res A, 2012, 100(8): 1990-1997.
- [35] Tan H, Peng Z, Li Q, et al. The use of quaternised chitosan-loaded PMMA to inhibit biofilm formation and downregulate the virulence-associated gene expression of antibiotic-resistant *staphylococcus* [J]. Biomaterials, 2012, 33(2): 365-377.
- [36] Follmann HD, Martins AF, Gerola AP, et al. Antiadhesive and antibacterial multilayer films via layer-by-layer assembly of TMC/heparin complexes[J]. Biomacromolecules, 2012, 13(11): 3711-3722.
- [37] Kang SJ, Kim DH, Mishig-Ochir T, et al. Antimicrobial peptides: their physicochemical properties and therapeutic application[J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(3): 409-413.
- [38] Gruenheid S, Moual H. Resistance to Antimicrobial Peptides in Gram-Negative Bacteria[J]. FEMS Microbiol Lett, 2012, 330(2): 81-89.
- [39] Gao G, Lange D, Hilpert K, et al. The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides[J]. Biomaterials, 2011, 32(16): 3899-3909.

- [40] Bagheri M, Beyermann M, Dathe M. Mode of action of cationic antimicrobial peptides defines the tethering position and the efficacy of biocidal surfaces[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(1): 66-74.
- [41] Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, et al. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 194.
- [42] Yu K, Lo JC, Yan M, et al. Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model[J]. *Biomaterials*, 2017, 116: 69-81.
- [43] 周雪健, 许华, 姜昊文. 可降解输尿管支架的研究现状及临床前景[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(12): 979-984.
- [44] Jaggesar A, Shahali H, Mathew A, et al. Bio-mimicking nano and micro-structured surface fabrication for antibacterial properties in medical implants[J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 64.
- [45] Wahid F, Wang HS, Lu YS, et al. Preparation, characterization and antibacterial applications of carboxymethyl chitosan/CuO nanocomposite hydrogels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 101: 690-695.
- [46] 张展, 刘春. 纳米 Ag-SiO₂ 导尿管对人体外尿道黏膜细胞的毒性[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(16): 2550-2556.
- [47] Ramasamy M, Lee J. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Devices[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1851242.
- (收稿日期: 2020-07-27)

(上接第 405 页)

- [33] Panigrahi GK, Deep G. Exosomes-based biomarker discovery for diagnosis and prognosis of prostate cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22: 1682-1696.
- [34] Brychtova V, Mohtar A, Vojtesek B, et al. Mechanisms of anterior gradient-2 regulation and function in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 33: 16-24.
- [35] Neeb A, Hefe S, Bormann S, et al. Splice variant transcripts of the anterior gradient 2 gene as a marker of prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8681-8689.
- [36] Kani K, Malihi PD, Jiang Y, et al. Anterior gradient 2 (AGR2): blood-based biomarker elevated in metastatic prostate cancer associated with the neuroendocrine phenotype[J]. *Prostate*, 2013, 73(3): 306-315.
- [37] Trerotola M, Ganguly KK, Fazli L, et al. Erratum: Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 34038.
- [38] Hsu EC, Rice MA, Bermudez A, et al. Trop2 is a driver of metastatic prostate cancer with neuroendocrine phenotype via PARP1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(4): 2032-2042.
- (收稿日期: 2020-05-09)