

• 论 著 •
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.002
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190614.0916.018.html>(2019-06-17)

头孢他啶纳米粒包被导管对铜绿假单胞菌介导小鼠
导管相关性尿路感染的影响*

冯伟¹,王瑜¹,张定林²,李晓宇^{1,3},孙凤军^{1△}

(1.陆军军医大学西南医院药剂科,重庆400038;2.陆军军医大学基础部化学教研室,重庆400038;
3.中国人民解放军联勤保障部队第980医院邯郸院区药剂科,河北邯郸056001)

[摘要] **目的** 探讨头孢他啶(CAZ)纳米粒包被导管对铜绿假单胞菌引起的导管相关性尿路感染(CAUTI)的影响,为CAUTI治疗提供理论依据。**方法** 采用高效液相色谱法测定CAZ纳米粒的药物含量,平板扩散法测定纳米粒包被导管的体外抑菌活性,菌落平板计数法测定小鼠膀胱组织和导管表面的细菌数,苏木素-伊红(HE)染色观察小鼠膀胱组织病理特征,酶联免疫吸附试验(ELISA)测定膀胱组织炎症细胞因子水平。**结果** CAZ纳米粒包被导管表面可以持续释放药物,且在体外具有较长的抗菌活性。铜绿假单胞菌介导小鼠CAUTI模型结果显示,CAZ纳米粒包被导管表面生物膜形成量较未包被的导管显著降低($P<0.01$);CAZ处理组(小鼠体内植入CAZ纳米粒包被导管)小鼠膀胱组织细菌数较空白对照组(小鼠体内植入未包被的导管)也显著降低($P<0.01$)。CAZ处理组小鼠膀胱组织上皮细胞有部分脱落和轻微炎症,但未发现有空白对照组所表现的上皮细胞大量脱落坏死、水肿及中性粒细胞浸润等严重炎症。此外,CAZ处理组膀胱组织IL-6和TNF- α 水平显著低于空白对照组,而IL-10水平显著高于空白对照组($P<0.01$)。**结论** CAZ纳米粒包被导管通过在体内释放有效的药物浓度可防止铜绿假单胞菌的黏附和生物膜形成。

[关键词] 铜绿假单胞菌;头孢他啶;纳米球;导管;留置;泌尿道感染;生物膜
[中图法分类号] R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2705-05

Effect of ceftazidime nanoparticles coated-catheters on Pseudomonas aeruginosa-mediated
catheter-associated urinary tract infection in mice*

FENG Wei¹,WANG Yu¹,ZHANG Dinglin²,LI Xiaoyu^{1,3},SUN Fengjun^{1△}

(1. Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China;
2. Department of Chemistry, College of Basic Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China;
3. Department of Pharmacy, Handan Branch of 980th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese PLA, Handan, Hebei 056000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of urinary catheters coated with ceftazidime (CAZ) nanoparticles on catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) caused by Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), and provide a theoretical basis for clinical treatment of CAUTI. **Methods** The drug content of CAZ nanoparticles was determined by high performance liquid chromatography, the antibacterial activity of CAZ nanoparticles-coated catheter was measured by plate diffusion method, the bacterial number of bladder tissue in murine and the implant's surface was determined by colony plate counting method. HE staining was used to observe the pathological features of bladder tissues. ELISA method was used to determine the level of inflammatory cytokines in bladder tissue. **Results** The surface of catheter coated with CAZ nanoparticles could release drug continuously and had a longer antibacterial activity in vivo. The results of P. aeruginosa-mediated CAUTI in the murine model showed that the biofilm formation on the surface of catheters coated with CAZ nanoparticles and the number of bacteria in the bladder tissue were significantly reduced when compared with catheters coated without CAZ nanoparticles ($P<0.01$). In the CAZ nanoparticles-coated group (mice implanted with catheters coated with CAZ nanoparticles), there was partial shedding of the bladder epithelial cells and slight inflammation, but the severe inflammation such as loss and necrosis of many epithelial cells,

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81301397)。 作者简介:冯伟(1986—),主管技师,硕士,主要从事细菌耐药感染防治研究。
△ 通信作者,E-mail:fengj_sun@163.com。

edema and neutrophil infiltration which present in the uncoated control group (mice implanted with catheters coated without CAZ nanoparticles) was not observed. In addition, the levels of IL-6 and TNF- α in the bladder tissue in the CAZ nanoparticles-coated group were significantly lower than those in the uncoated control group, while the IL-10 level was significantly higher than that in the uncoated control group ($P < 0.01$). **Conclusion** CAZ nanoparticles-coated catheters prevent the adhesion and biofilm formation of *P. aeruginosa* by releasing effective drug concentrations in vivo.

[Key words] *Pseudomonas aeruginosa*; ceftazidime; nanoparticles; catheters; indwelling; urinary tract infections; biofilm

尿道导管主要用于手术期间收集尿液和测量 ICU 患者的尿量或长期用于治疗输尿管梗阻、尿滞留和尿失禁^[1]。伴随医疗技术的进步患者使用尿道导管的比例不断增高,同时使用尿道导管导致的导管相关性尿路感染(catheter associated urinary tract infection, CAUTI)也越来越多,尤其是细菌生物膜感染。在 ICU,超过 39% 的 CAUTI 是由铜绿假单胞菌和大肠埃希菌引起的^[2-3]。而细菌一旦形成生物膜,即可逃避宿主免疫反应的攻击和抗菌药物的杀灭,而一旦条件合适,细菌生物膜就可发生播散,导致慢性感染或感染复发,给临床治疗带来了极大困难^[4-5]。

抗菌药物通过全身性使用会导致耐药菌和药物不良反应的出现^[6]。有文献报道通过广谱抗菌药物涂抹生物材料来防止细菌的黏附、定植和生物膜形成^[7]。对于短期尿道插管,已有呋喃西林或银合金浸渍导管控制尿路感染的相关报道。 β -内酰胺类抗菌药物头孢他啶(ceftazidime, CAZ)在体外可以显著抑制铜绿假单胞菌生物膜的形成^[8],然而关于体内研究目前尚无相关报道。因此,本研究以雌性 C57BL/6 系小鼠为动物模型,考察 CAZ 纳米粒包被导管对铜绿假单胞菌引起的 CAUTI 的影响,为临床治疗 CAUTI 提供依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验菌株及动物来源 铜绿假单胞菌 PAO1 保存于陆军军医大学西南医院药理基地。C57BL/6 系雌性小鼠,6~8 周龄,体质量 20 g 左右,来自陆军军医大学动物中心。

1.2 主要试剂及设备 CAZ(中国食品药品检定研究院),MH 琼脂(英国 Oxoid 公司),LB 培养基(青岛海博生物技术有限公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(杭州联科生物技术有限公司),聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA, 50 : 50)、脱氧胆酸钠(美国 Sigma 公司),15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(HS15,德国 BASF 公司),医用级硅胶导管(型号 SIL025,美国 Braintree Scientific 公司),PE-10 聚乙烯管(美国 BD 公司),高效液相色谱仪(HPLC,美国 Waters 公司),超声波破碎仪(美国 Sonics 公司)。

1.3 方法

1.3.1 CAZ 纳米粒的制备及浓度测定 将 20 mg

PLGA 溶于 1 mL 氯仿中,将 2 mg CAZ、0.5% 脱氧胆酸钠和 0.5% HS15 溶于 10 mL 超纯水中,将有机相加入水相中,探头超声搅拌 10 min,功率 45%,超声间隔每次 5 s,于旋转蒸发仪上旋转蒸发除去有机溶剂,溶液由白色乳状液变为带有乳光的澄清溶液即得 CAZ 纳米粒。采用 HPLC 测定 CAZ 在 PLGA 纳米粒中的含量。取制备好的纳米粒溶液 100 μ L,加入 900 μ L 乙腈溶液破乳,混合均匀,用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤后进行 HPLC 分析。色谱条件:色谱柱为 Diamonsil 反相 C18 柱(250.0 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5.0 μ m),流动相为乙腈-含 0.05 mol/L 磷酸二氢钾缓冲盐溶液(pH=2.5,体积比 10.4 : 89.6),流速为 1.2 mL/min,检测波长为 254 nm,柱温 30 $^{\circ}$ C,进样体积为 20 μ L。另取 100 μ L 纳米粒溶液称质量,计算载药量。纳米粒载药量=包裹在纳米粒中的药物含量/称取的纳米粒质量 $\times$ 100%。

1.3.2 CAZ 纳米粒包被导管及表面药物含量测定

将无菌的 4~6 mm 硅胶导管浸入载有 CAZ 的 PLGA 纳米粒溶液中,浸泡 1 h 后取出,于 37 $^{\circ}$ C 干燥过夜。为获得均匀致密的涂层,重复此过程 3 次。上述过程均在无菌层流条件下完成。之后将导管用去离子水冲洗后于室温干燥至少 2 h,备用。取 1 cm CAZ 纳米粒包被导管浸入含有 2 mL 乙腈的烧杯中,破乳使药物释放出来。将导管置于乙腈溶液中室温放置 24 h。之后将导管取出放入新鲜的乙腈溶液中,使药物继续释放。重复该过程 3 次,确保药物释放完全。合并 3 次的药物溶液,取 1 mL 过滤进行 HPLC 分析,测定药物总量。

1.3.3 CAZ 纳米粒包被导管的体外释药率 取 3 段 1 cm CAZ 纳米粒包被导管分别置于含有 20 mL 磷酸盐缓冲液(PBS, pH=7.4)的离心管中,将离心管置于恒温摇床中,每天自离心管中取出 4 mL 液体,共取 7 d,用 HPLC 测定溶液中 CAZ 含量,同时立即向离心管中补加 4 mL 同温度的新鲜介质,由标准曲线计算溶液中 CAZ 的浓度及累计释放率。取 3 份样本的平均值绘制导管表面 CAZ 的累积释放曲线图。体外 CAZ 释放率=释放介质中 CAZ 含量/导管上 CAZ 总量。

1.3.4 CAZ 纳米粒包被导管的体外抑菌活性 挑取铜绿假单胞菌 PAO1 单菌落接种于 LB 肉汤中,37

℃、180 r/min 振荡培养过夜。用无菌生理盐水稀释菌液至 0.5×10^8 CFU/mL, 然后用无菌棉签蘸取菌液涂布在 MH 琼脂平板上。使用无菌镊子分别将 1 cm 不含有 CAZ 的导管和 1 cm CAZ 纳米粒包被尿管轻轻放置在 MH 琼脂板上, 37 ℃ 培养 24 h。通过测量和记录导管周围的抑菌圈评估其抗菌活性。然后将导管取出并转移至新鲜的 MH 琼脂平板, 确保导管的同一侧与琼脂接触, 重复如此操作至第 7 天, 记录每天抑菌圈大小。

1.3.5 小鼠 CAUTI 模型的建立 (1) 菌液制备: 将无菌导管放入 24 孔板中, 铜绿假单胞菌 PAO1 过夜培养物用 LB 稀释 1 000 倍, 然后取 1 mL 稀释菌液加入 24 孔板中, 37 ℃ 培养 24 h。将导管表面的生物膜洗脱下来, 稀释至 1×10^8 CFU/mL 用于体内试验。(2) 感染模型建立: 4~6 mm 长的硅胶导管安装在 6~8 mm 长的 PE-10 聚乙烯管上, 后者再连接到鲁尔接头适配器上。整个装配浸泡在 70% 乙醇中, 空气干燥后用紫外线消毒约 2 h。每只小鼠尿道区域用 75% 乙醇擦拭, 膀胱排空尿液。将带有硅胶导管和 PE-10 聚乙烯管的适配器轻轻地插入小鼠的尿道口。PE-10 聚乙烯管用镊子轻轻推进。硅胶导管被释放到膀胱中, 小心取出带有 PE-10 聚乙烯管的适配器, 从而将硅胶管留在膀胱中。在膀胱内植入硅胶导管后, 将 50 μ L PBS 或铜绿假单胞菌 PAO1 菌液经尿道导管接种到膀胱中。实验分组: 空白对照组, 小鼠体内植入未包被的导管; CAZ 处理组: 小鼠体内植入 CAZ 纳米粒包被导管。所有小鼠在感染后的指定时间脱颈处死。每组每天处死 5 只小鼠, 试验重复 3 次。

1.3.6 膀胱组织和导管表面细菌菌落计数 经下腹部正中中线切口迅速取出膀胱, 称质量, 加入 1 mL 生理盐水, 用研磨器研磨成匀浆。导管取出后放入装有 1 mL 生理盐水的离心管中, 超声处理 15~20 min, 然后涡旋混匀。用生理盐水按照 10 倍浓度梯度将组织或导管进行稀释, 取每个浓度稀释液 1 mL 分装于无菌培养皿中, 再加入 9 mL 无菌的 LB 固体培养基混匀, 37 ℃ 培养过夜。采用平板菌落计数法进行细菌计数。

1.3.7 膀胱组织病理观察 [苏木素-伊红 (HE) 染色] 首先使用梯度乙醇为膀胱组织脱水, 每次 30 min。脱水完成后, 用二甲苯透明; 将已经透明后的组织块置于已经融化的石蜡中, 放入溶蜡箱保温, 待石蜡完全浸入组织后进行包埋; 将包埋好的石蜡块固定于切片机上, 切成 5~8 μ m 厚的薄片。切下的薄片往往皱褶, 需放到加热的水中烫平, 再贴到载玻片上, 放 45 ℃ 恒温箱中烘干; 用二甲苯脱去切片中的石蜡, 再经梯度乙醇脱水, 最后入蒸馏水, 就可行 HE 染色; 染色后的切片经 100% 乙醇脱水, 再经二甲苯透明, 树脂封片, 盖上盖玻片, 贴标签, 在光学显微镜下进行观察。

1.3.8 细胞因子定量免疫分析 采用 ELISA 试剂盒对小鼠膀胱组织匀浆上清液白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-10 细胞因子进行定量检测, 实验重复 3 次。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对实验数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用独立样本 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CAZ 纳米粒载药量及导管表面药物总量的测定 经 HPLC 测定, 载 CAZ 的 PLGA 纳米粒载药量为 $(6.56 \pm 1.24)\%$, 每 1 厘米导管表面所含药物总量为 $(10.48 \pm 0.04) \mu\text{g}$ 。

2.2 CAZ 纳米粒包被导管的体外释药率 结果显示, 7 d 内导管表面 CAZ 累积释放量为 71.34%。其中前 4 d 释放速度较快, 累积释放量达到 64.46%, 见图 1。

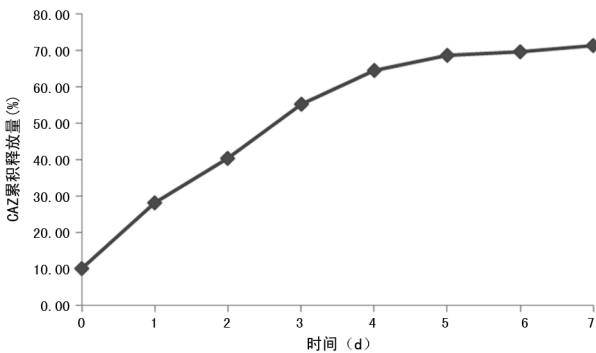


图 1 CAZ 纳米粒包被导管的体外药物累积释放量

2.3 CAZ 纳米粒包被导管的体外抑菌活性检测 未包被导管 7 d 内均无抑菌圈出现, 而 CAZ 纳米粒包被导管周围抑菌圈大小在 $(17.7 \pm 2.2) \sim (28.2 \pm 3.3)$ mm, 表明 CAZ 纳米粒包被导管具有较好的抗菌作用, 见图 2。

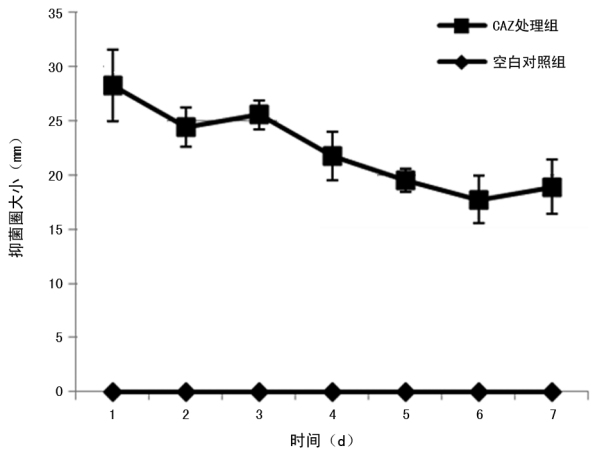
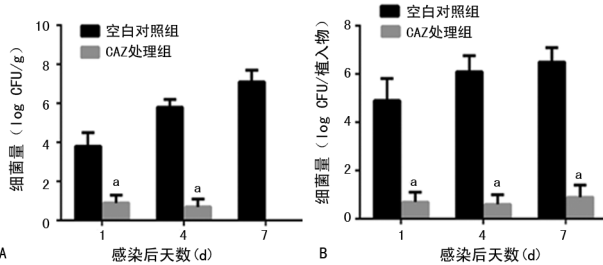


图 2 CAZ 纳米粒包被导管对铜绿假单胞菌的抗菌活性

2.4 膀胱组织和导管表面细菌菌落计数 采用菌落平板计数法对小鼠的膀胱组织和导管表面进行细菌

学分析,空白对照组小鼠膀胱组织平均细菌量增加,从感染后第 1 天的 3.8 logCFU/g 到第 7 天的 7.1 logCFU/g;然而 CAZ 处理组在感染后第 1~4 天小鼠膀胱组织细菌平均值小于 1.0 logCFU/g,第 7 天未检测到细菌(图 3A)。空白对照组导管表面细菌数从第 1 天的 4.9 logCFU/植入物增加到第 7 天的 6.5 logCFU/植入物;相反,CAZ 的存在限制了细菌在植入物表面上的定植,第 1~7 天导管表面的细菌数均小于 1.0 logCFU /植入物(图 3B)。



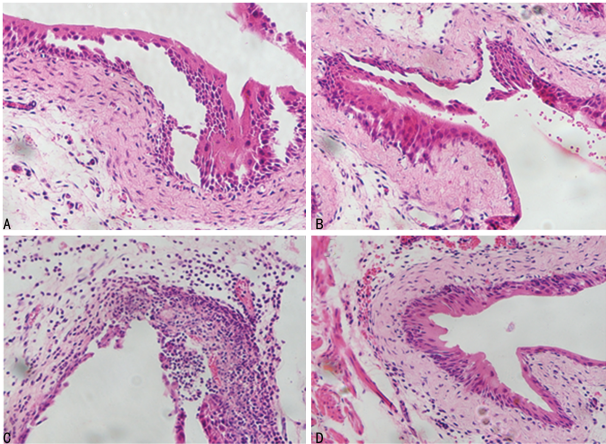
A:膀胱组织;B:导管表面;^a: $P<0.01$,与空白对照组比较

图 3 小鼠膀胱组织和植入物表面细菌菌落计数结果

2.5 小鼠膀胱组织病理观察结果 在感染后第 1 天,空白对照组小鼠膀胱组织有上皮细胞脱落,且伴有中性粒细胞浸润(图 4A),而 CAZ 处理组小鼠膀胱表现出上皮细胞有部分脱落,出现轻微炎症(图 4B)。7 d 后,空白对照组小鼠膀胱有大量上皮细胞脱落、坏死,并伴有中性粒细胞浸润,存在水肿(图 4C),但是

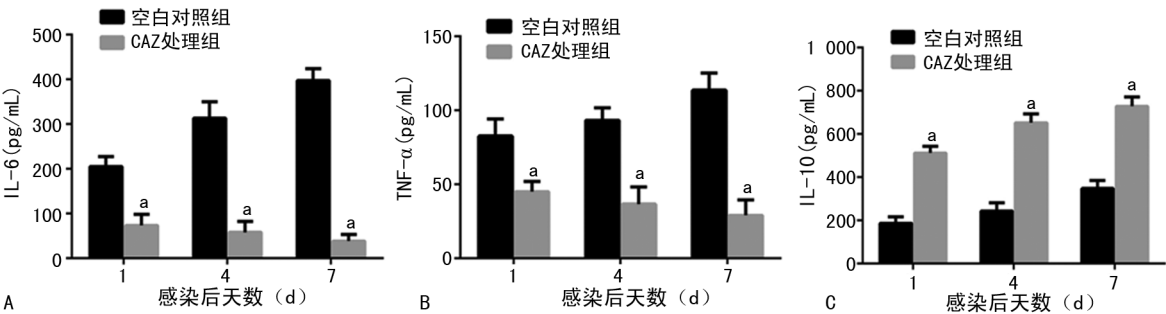
CAZ 处理组膀胱炎症细胞部分增加,膀胱组织比较完整,没有明显的炎症信号(图 4D)。

2.6 细胞因子水平定量免疫分析 空白对照组小鼠膀胱组织促炎性细胞因子 IL-6 和 TNF- α 水平随感染后天数增加而升高,且 CAZ 处理组两种细胞因子水平显著低于空白对照组($P<0.01$)。然而,空白对照组抗炎性细胞因子 IL-10 水平虽然随感染后天数增加而升高,但 CAZ 处理组 IL-10 水平显著高于空白对照组($P<0.01$),见图 5。



A:空白组感染第 1 天;B:CAZ 处理组感染第 1 天;C:空白组感染后第 7 天;D:CAZ 组感染第 7 天

图 4 小鼠膀胱组织石蜡切片 HE 染色(×100)



A:IL-6;B:TNF- α ;C:IL-10;^a: $P<0.01$,与空白对照组比较

图 5 小鼠膀胱 IL-6、TNF- α 和 IL-10 细胞因子水平测定

3 讨 论

尿路感染(UTI)是医院获得性感染最常见的类型之一,约 80%院内尿路感染与尿道插管有关,尿道导管内缺乏免疫,益于细菌定植,为尿路致病菌进入膀胱创造了条件^[9-10]。由于铜绿假单胞菌能够在尿道导管表面形成难以清除的生物膜,因此铜绿假单胞菌介导的 CAUTI 的发病机制非常复杂。本研究中的药物释放数据显示 CAZ 纳米粒包被导管能够持续释放药物,且释放浓度高于其最小抑菌浓度(MIC),可有效预防 CAUTI,而且即使药物以亚 MIC 浓度释放时也可避免耐药的发生。体外抑菌活性检测结果显示 CAZ 可以保持较强的抗菌活性,表明导管表面的药物

可以持续释放。这与其他抗菌药物涂抹导管的抗菌作用相似^[11]。

膀胱组织中的细菌数量与所有时间点取出的植入物表面的细菌量相关。有研究报道肠球菌感染小鼠膀胱炎模型中,膀胱植入尿道导管 7 d 后其膀胱和肾脏中细菌数增加及植入物表面生物膜形成增加^[12],这与本研究结果一致。此外,有文献报道兔子 CAUTI 模型中羟基磷灰石纳米粒包被导管表面生物膜形成较未包被导管减少和尿路上皮组织无明显病理特征^[13]。本研究也发现 CAZ 纳米粒包被导管后其更能抵抗细菌定植和生物膜形成。病理切片结果显示 CAZ 纳米粒包被植入物几乎不影响膀胱组织病理,其

异物介导的轻微炎症归因于宿主的免疫反应,它能够克服未被植入物引起的严重炎症,并不出现水肿、淋巴细胞增多等症状。提示 CAZ 纳米粒包被导管在预防和治疗铜绿假单胞菌引起的 CAUTI 方面具有一定的临床疗效。

宿主对铜绿假单胞菌引起的尿路感染的有效防御主要取决于非特异性抗菌防御机制^[14]。TNF- α 和 IL-6 是重要的炎症介质,具有调节免疫应答,在机体的抗感染中参与免疫反应,是引起免疫细胞发生功能紊乱的重要促发因子,最终可导致重要器官的衰竭。IL-10 是一种具有抗炎、抗免疫和抗纤维化作用的免疫抑制性因子,通过抑制 Th1 细胞的增殖而发挥其抗炎作用。有研究报道在粪肠球菌感染的小鼠 CAUTI 模型中,膀胱植入导管后 IL-1 β 、IL-6、IL-12 和 IL-17 炎症因子表达均上调^[15]。本研究膀胱组织中细胞因子水平检测结果显示植入 CAZ 纳米粒包被导管后降低了植入物介导的炎症作用,提示 CAZ 纳米粒包被导管提高了宿主对感染的免疫反应。总之,本研究显示 CAZ 纳米粒包被导管可以在体内释放有效的药物浓度而防止铜绿假单胞菌的黏附和生物膜形成,因此为临床医生有效控制铜绿假单胞菌引起的 CAUTI 带来了希望,同时也为抗菌药物纳米粒包被导管治疗其他尿路致病菌引起的各种疾病提供了参考依据。

参考文献

- [1] SAINI H, CHHIBBER S, HARJAI K. Antimicrobial and antifouling efficacy of urinary catheters impregnated with a combination of macrolide and fluoroquinolone antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Biofouling*, 2016, 32(5):511-522.
- [2] LO J, LANGE D, CHEW B H. 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.
- [3] HACHEM R, REITZEL R, BORNE A, et al. Novel anti-septic urinary catheters for prevention of urinary tract infections; correlation of in vivo and in vitro test results[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12):5145-5149.
- [4] SAINI H, CHHIBBER S, HARJAI K. Azithromycin and ciprofloxacin; a possible synergistic combination against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm-associated urinary tract infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(4):359-367.
- [5] COLE S J, RECORDS A R, ORR M W, et al. Catheter-associated urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by exopolysaccharide-independent biofilms[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(5):2048-2058.
- [6] KANG C I, KIM J, PARK D W, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections[J]. *Infect Chemother*, 2018, 50(1):67-100.
- [7] PARK J H, CHO Y W, CHO Y H, et al. Norfloxacin-releasing urethral catheter for long-term catheterization[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2003, 14(9):951-962.
- [8] OTANI S, HIRAMATSU K, HASHINAGA K A, et al. Sub-minimum inhibitory concentrations of ceftazidime inhibit *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(6):428-433.
- [9] SINGHA P, LOCKLIN J, HANDA H. A review of the recent advances in antimicrobial coatings for urinary catheters[J]. *Acta Biomater*, 2017, 50:20-40.
- [10] MURAMATSU K, FUJINO Y, KUBO T, et al. Efficacy of antimicrobial catheters for prevention of catheter-associated urinary tract infection in acute cerebral infarction[J]. *J Epidemiol*, 2018, 28(1):54-58.
- [11] EL-FEKY M A, EL-REHEWY M S, HASSAN M A, et al. In vitro efficacy of ureteral catheters impregnated with ciprofloxacin, N-acetylcysteine and their combinations on microbial adherence [J]. *Clin Med Insights Urol*, 2009, 3:1-8.
- [12] GUITON P S, HUNG C S, HANCOCK L E, et al. Enterococcal biofilm formation and virulence in an optimized murine model of foreign body-associated urinary tract infections[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(10):4166-4175.
- [13] EVLIYAOGU Y, KOBANER M, CELEBI H, et al. The efficacy of a novel antibacterial hydroxyapatite nanoparticle-coated indwelling urinary catheter in preventing biofilm formation and catheter-associated urinary tract infection in rabbits[J]. *Urol Res*, 2011, 39(6):443-449.
- [14] GUPTA R K, CHHIBBER S, HARJAI K. Quorum sensing signal molecules cause renal tissue inflammation through local cytokine responses in experimental UTI caused by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(2):181-185.
- [15] GUITON P S, HANNAN T J, FORD B, et al. Enterococcus faecalis overcomes foreign body-mediated inflammation to establish urinary tract infections[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(1):329-339.

(收稿日期:2019-03-02 修回日期:2019-04-04)