

导尿管抑菌涂层的研究进展

林承雄¹, 黄正宇^{1,2}, 王耀程^{1,2}, 张锦¹, 黄德群¹, 徐志彪²

(1. 广东省科学院生物与医学工程研究所 国家医疗保健器具工程技术研究中心, 广州 510316;
2. 五邑大学 轨道交通学院, 广东 江门 529020)

摘要: 由导尿管引发的尿路感染 (CAUTI) 是医院常见的感染, 在各种院内感染中的占比高达 20%~30%, 极大地影响了病人的生命健康。目前, 基于导尿管表面生物膜生成及无机盐沉积等问题, 研究人员提出了多种方法来预防或改善, 以实现导尿管的抗菌和抗阻塞性能, 如导尿管表面涂层构建、改进导尿管的结构设计、缩短临床使用时间等。综述了近年来导尿管表面抗菌涂层的研究进展, 主要从物理改性和化学改性等方面展开。物理改性方法一般通过将聚乙二醇、聚两性离子、抑菌酶等沉积在导管表面, 或在导管表面进行仿生微纳结构修饰等, 以达到润滑和降低细菌黏附的效果。化学改性方法主要通过将可直接作用于细菌的药物或者因子 (包括分子泵抑制剂、抗生素、一氧化氮、抗菌肽等) 附着在导尿管表面, 以达到抑菌、延长导管堵塞时间等目的。在此基础上, 通过对当前导尿管研究趋势的总结及思考, 对未来导尿管的功能、抑菌机制及验证等方面进行展望, 以期为导尿管抑菌材料的选择和设计提供一定的指导。

关键词: 导尿管; 表面改性; 抗菌; 润滑; 尿路感染

中图分类号: TQ316.6; R472 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3660(2022)08-0156-12

DOI: 10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2022.08.013

Research Progress of Bacteriostatic Coating for Urethral Catheter

LIN Cheng-xiong¹, HUANG Zheng-yu^{1,2}, WANG Yao-cheng^{1,2},
ZHANG Jin¹, HUANG De-qun¹, XU Zhi-biao²

(1. National Engineering Research Center for Healthcare Devices, Institute of Biological and Medical Engineering, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou 510316, China; 2. School of Rail Transportation, Wuyi University, Guangdong Jiangmen 529020, China)

ABSTRACT: Catheter-related urinary tract infection (CAUTI) is a common infection in hospitals, accounting for up to 20%-30% of all nosocomial infections, which greatly affects the quality and health of patients. Urinary tract infections and

收稿日期: 2021-07-14; 修订日期: 2022-01-24

Received: 2021-07-14; **Revised:** 2022-01-24

基金项目: 中国博士后科学基金 (2020M682631); 广东省区域联合基金 (2021A1515110572); 广东省科学院财政专项 (2019 GDASYL-0105009, 2020 GDASYL-20200103041); 国家自然科学基金 (52105202); 广东省自然科学基金 (2022A1515011996, 2020A1515011407)

Fund: China Post-doctoral Science Foundation (2020M682631); Guangdong Regional joint Funds (2021A1515110572); Fund Projects of Guangdong Academy of Sciences (2019 GDASYL-0105009, 2020GDASYL-20200103041); National Natural Science Foundation of China (52105202); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2022A1515011996, 2020A1515011407)

作者简介: 林承雄 (1992—), 男, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为生物摩擦学及 3D 打印骨修复支架。

Biography: LIN Cheng-xiong (1992-), Male, Doctor, Assistant research fellow, Research focus: biotribology and 3D printed bone repair scaffolds.

通讯作者: 徐志彪 (1989—), 男, 博士, 讲师, 主要研究方向为微动摩擦学、摩擦磨损、表面技术。

Corresponding author: XU Zhi-biao (1989-), Male, Doctor, Lecturer, Research focus: fretting friction, friction and wear, surface technology.

引文格式: 林承雄, 黄正宇, 王耀程, 等. 导尿管抑菌涂层的研究进展[J]. 表面技术, 2022, 51(8): 156-167.

LIN Cheng-xiong, HUANG Zheng-yu, WANG Yao-cheng, et al. Research Progress of Bacteriostatic Coating for Urethral Catheter[J]. Surface Technology, 2022, 51(8): 156-167.

blocked catheters are mainly caused by the following processes: Urethral infection induced by urethral mucosa injury and invasion of external pathogens are the main sources for CAUTI; bacterial colonization and the formation of biofilm; expression of bacterial urease and catalyses conversion of urease to ammonia and carbon dioxide; elevation of urinary pH and local supersaturation and precipitation of struvite and apatite salts; formation of crystalline biofilms and obstruction of urine flow and catheter blockage.

Based on the formation of biofilm and deposition of inorganic salts on catheter, researchers have proposed many methods to prevent CAUTI to realize the antibacterial and anti-blocking capability, such as catheter surface coating, structure design of the catheter, short time for clinical use, etc. There are different methods, directions and ranges to review and conclude the latest research progress concerning the antibacterial coatings on urethral catheter. For example, it can review the research progress from engineering and medical perspectives in prevention of encrustation and blockage of long-term indwelling catheters; it can also review current understanding of bacterial biofilm formation on urethral catheters, crystalline biofilm formation as well as approaches that may be used to control biofilm formation on these devices.

This paper mainly reviewed the research progress of antibacterial coating on ureter surface from physical modification and chemical modification in recent years, especially paying attention to the antibacterial activity and anti-blocking effect. The physical modification methods were mainly aimed at inhibiting bacterial adhesion, and acting on the initial stage of bacterial adhesion, colonization, proliferation and biofilm formation. The physical modification method usually used polyethylene glycol, bacteriostatic enzymes or polyzwitterion hydrogel coating to wrap the surface of catheter, or modify the surface micro-nano structure of the catheter to achieve the effect of lubrication and reduce the inhibition of bacterial adhesion. Chemical modification methods were based on the direct action of drugs or proteins on bacteria, which can affect the whole process of bacterial adhesion, colonization, proliferation and biofilm formation. Chemical modification methods mainly summarized the substances that can directly act on bacteria, including molecular pump inhibitors, antibiotics, nitric oxide and antimicrobial peptides, and attached these drugs or factors on the surface of catheter to achieve bacteriostasis, and prolonged the plugging time of the catheter. On this basis, by summarizing the current research process of antibacterial coating on urethral catheters, the function, antibacterial mechanism and validation of urethral catheters in the future were prospected in order to provide some guidance for the selection and design of urethral bacteriostatic materials in the future. It mainly included: multi-antibacterial mechanism can be used to reduce bacterial resistance and prolong the effective time of indwelling catheter, and the important factors during the process from bacterial infection to catheter blockage can be real-time monitored. It can transform the current continuous passive release of drugs into active intelligent release, in vitro culture can be combined with in vivo experiments to test its effectiveness.

KEY WORDS: catheter; surface modification; antibacterial; lubrication; urinary infection

导尿管是一种由尿道插入膀胱以便引流尿液的管道。目前, 应用最广泛的 Foley 导尿管于 20 世纪 30 年代发明, Foley 导尿管通常由乳胶或硅胶组成, 其基本结构为一根通过尿道插入膀胱的柔性管^[1]。2011 年, 我国导尿管的需求量为 10 240 万支, 2017 年我国导尿管的需求量增长至 26 640 万支, 增长幅度较大^[2]。尽管导尿管给患者提供了大量的便利, 但导尿管带来的感染、阻塞等并发症也困扰着患者, 由导尿管引发的尿路感染 (Catheter-associated urinary tract infection, CAUTI) 是医院常见的感染^[3-6]。统计表明, 英国每年使用导尿管大约花费 100~250 万英镑, 同时导致 2 100 人死亡^[7]; 美国每年有超过 13 000 例的死亡与导尿管引发的尿路感染有关, 每年花费约 1.13 亿美元^[8-9]; 我国每年由导尿管引发的泌尿系统感染发生率在各种院内感染中的占比高达 20%~30%, 仅次于呼吸道感染^[10], 极大地影响了病人的生命质量和

健康。

泌尿系统感染 (CAUTI) 的判定标准为细菌尿或真菌尿中菌落总数大于 10^4 CFU/mL^[11]。由于导尿管自身材质的原因, 在插入过程中导管-尿道界面间的摩擦会使患者感到痛苦, 常引发尿道炎性反应和膀胱黏膜水肿, 甚至造成患者尿道黏膜损伤, 从而诱发尿道感染^[12]。另一方面, 病原体的入侵和定植也是感染 CAUTI 的重要原因^[13], 导尿管的插入使得微生物绕过了在尿道定植的固有障碍, 如上皮细胞的定期脱落、自有的黏膜免疫功能及定期的排尿冲洗行为^[14], 使得尿道面临直接接触病原体的风险。导尿管为细菌提供了易于定植的非生物表面, 促进了从膀胱往外的缓慢持续的尿液流动, 在膀胱与外部环境之间提供了一个有效的“桥梁”^[15], 使得细菌进一步地在导尿管表面定植, 并产出脲酶, 将尿液中的尿素催化分解为氨及二氧化碳, 提升了尿液的 pH 值, 进而利于钙、

镁等离子的沉积，最终导致导尿管堵塞^[16-18]。

目前，基于导尿管表面生物膜和表面结晶的形成过程，研究人员提出了多种方法来预防 CAUTI，以实现导尿管的抗菌、抗堵塞功能，如涂敷导尿管涂层、改进导尿管的结构设计、缩短临床使用时间等^[19]。文中主要从物理方法和化学方法等方面来论述目前已有的解决策略。其中，物理方法包括导尿管表面改性、抑制细菌的初始附着、导尿管表面的润滑改性，其主要代表为防污涂层。防污涂层并不直接杀死微生物，而是阻止细菌附着在导尿管表面，从而抑制其生物膜的形成^[20-22]。化学方法指将各种抗菌材料（包括官能团、聚合物、抗生素、噬菌体、抗菌肽、抑制剂等）直接作用于导尿管表面，并杀死细菌，以实现抑菌功能。目前，临床测试的生物抗菌材料以抗生素为主，其他药物（如抗菌肽、噬菌体等）大多处于研究阶段。此外，通过总结现有抗菌方案的优点及存在的问题，文中还对抗菌、抗阻塞导尿管的前景和发展方向进行了预测，以期更好地预防和控制 CAUTI。

1 以物理方法为主的抗菌涂层

细菌是引起 CAUTI 的最常见的病原体。一旦细菌附着在导尿管表面，并在适当的环境下增殖，生物膜就会成为病原体的储存库，保护细菌，以致细菌很难被抗生素杀死，或被免疫系统清除^[23]。由此可见，针对尿路感染的最有效方法是防止导尿管表面的细菌黏附，进而抑制细菌膜的生成。目前，通常采用将聚乙二醇、聚两性离子、抑菌酶等沉积在导管表面，或在导管表面进行仿生微纳结构修饰等方法。

1.1 聚乙二醇涂层

聚乙二醇（PRG）具有生物相容性、非免疫原性、非抗原性和蛋白排斥特性，研究表明，PEG 聚合物涂层能够阻挡细菌与底物相互作用的远距离吸引力，并引入斥力空间效应，进而改变导管的表面亲水性和摩擦性能，使其具备较好的润滑性能^[24]。Zhang 等^[25]开发了一种复合涂层，并用于防治导管细菌感染，该涂层以聚乙二醇为上层防污涂层，在正常和轻度感染情况下，该涂层表现出良好的防污性，针对蛋白质和细菌具有良好的生物相容性。Voo 等^[26]研究了不同长度的防污聚乙二醇（PEG）和马来酰亚胺功能化聚碳酸酯的二嵌段共聚物涂层，结果表明，大分子质量（10 ku）的 PEG 涂层比小分子质量（2.4 ku）的涂层具有更强的防污活性，使金黄色葡萄球菌和大肠杆菌生物膜的形成时间延迟 14 d。Ekblad 等^[27]在玻璃或硅橡胶表面制备了一层薄的 PEGMA 共聚物水凝胶层，结果表明，该水凝胶涂层具有优异的防污性能，可以将动物孢子的沉降密度降低到 5%以下。Wan 等^[28]设计了一种 PEG 功能化的透明质酸涂层，结果表明，它为导管表面提供了良好的润滑性能和优越的保水

性能，有助于防止血管内表面层的磨损。Yang 等^[29]通过将 PEG 作为一种抗氟剂与含有多巴胺的聚碳酸酯刷子和抗菌阳离子结合在一起，结果表明，PEG 抗菌涂层对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均具有良好的防污和抗菌性能。Gao 等^[30]通过合成具有单链抗菌和防污段的双嵌段两亲性分子，开发出一种抗菌和抗生物膜表面涂层，结果表明，该 PEG 复合涂层极大地降低了蛋白质吸附和血小板黏附，说明涂层具有优良的防污能力。总之，通过不同方法改性聚乙二醇涂层具有良好的防污和抗菌效果，具有广阔的应用前景。

1.2 聚两性离子涂层

两性聚合物指一种特定的大分子，其中重复单元由相同数量的阳离子和阴离子基团组成，这些基团可以在广泛的 pH 值范围内完全解离，从而保持整体的电中性。与 PEG 类似，两性离子聚合物的防污机制主要在于它们吸收水并形成紧密的水化层，从而抑制蛋白质沉积在导管表面。此外，由于两性聚合物的电荷基团密度较高，因此聚两性离子比 PEG 结合水的能力更强。PEG 的防污性能在氧和过渡金属存在的情况下易受到氧化损伤^[31]，两性离子材料被认为是下一代防污材料中较有潜力的候选材料^[32]。

含磷酰胆碱基团的聚合物是常见的聚两性离子聚合物。Hayward 等^[33]发现，带负电荷的磷脂会引起血栓，而含磷酰胆碱的表面不会引起血栓，该研究引起了人们对两性电子材料的抗污和生物相容性的兴趣。在此基础上，Ueda 等^[34]研究了 MPC 与甲基丙烯酸丁酯（C4，MPC-co-BMA）共聚物，Bird 等^[35]研究了 MPC 与甲基丙烯酸正十二烷基共聚物（C12，MPC-co-DMA）。结果表明，这 2 种聚合物都具有良好的防污性能。Chang 等^[36]对含两性离子聚磺基甜菜碱的热响应性聚（n-异丙基丙烯酰胺）共聚物进行了研究，结果表明，与聚苯乙烯培养板相比，该共聚物可显著减少革兰氏阳性菌（金黄色葡萄球菌）和革兰氏阴性菌（大肠杆菌）的沉积。甲基丙烯酸磺基甜菜碱（SBMA）作为另一种常见的两性聚合物，也常用于导尿管涂层中。2014 年，Blanco 等^[37]发现具有两性离子基团的功能化导管具备对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的生物膜抗性，该涂层复合了甲基丙烯酸磺基甜菜碱（SBMA）。Cheng 等^[38]采用静电吸附的制备原理，利用阳离子层的聚咪唑盐和阴离子层的透明质酸，采用层层自组装法构筑抗菌涂层，结果表明，该涂层对表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌大肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌率均超过 90%。如果这些涂层在尿液中的浸泡时间过长，则其水化层可能会被破坏，蛋白质会继续附着在导管表面。当前的研究集中于超亲水两性离子涂层的设计，使其水化层的稳定可维持 1 个多月，以更好地满足目前留置型导尿管长期使用的需求。如 Yeh 等^[39]研究开发了一种稳定的超亲水两性离子界面，以抵抗

细菌、蛋白质和脂类的非特异性吸附。结果表明, 该涂层即使在环境中存储 30 d, 仍具有良好的生物惰性。

1.3 表面形貌修饰

以仿生为主的表面微纳结构修饰可有效地改善材料的表面性能, 减少细菌的黏附, 进而更好地满足对器械的性能需求^[40]。此方法通过改变现有材料的物理化学性质, 如组成、电荷、疏水性、粗糙度和孔隙率等, 减少了接触时微生物的黏附。Feng 等^[41]使用阳极氧化技术制造具有纳米尺度特征的表面, 其几何形状和尺寸可控, 孔径为 15、25 nm 的纳米多孔阳极氧化铝 (AAO) 表面显著减少了大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的附着, 而孔直径为 50 nm 的表面(或更大的)与小孔径表面和纳米光滑表面相比, 表现出细菌附着增加。Hasan 等^[42]研究发现一种与纳米柱有关的机械杀菌机制, 纳米柱的形貌类似于钉子床, 细菌附着在上面会造成生物膜的破坏, 从而将细菌消灭。其中, 一些纳米柱结构的灵感来自于大自然。Ivanova 等^[43]通过观察蝉翅膀的表面, 发现其表面被纳米柱附着, 该表面对铜绿假单胞菌具有良好的杀灭作用。Dickson 等^[44]成功地将蝉翅表面的纳米结构仿生复制在聚(甲基丙烯酸甲酯)薄膜 (PMMA) 上, 通过将大肠杆菌种植于具备纳米结构的 PMMA 上发现, 表面细菌的黏附密度得到显著降低, 死亡率与对照组相比提高了 16%~141%。此外, 直径较小、间距较窄的纳米柱在杀死细菌方面的表现更好。Carman 等^[45]受到海底鲨鱼皮表面特殊微纳结构的启发, 将该结构应用于导管表面, 结果表明, 该涂层具备较好的抑制细菌生物膜生成的能力。Watson 等^[46]开发了一种超疏水和生物相容的微/纳米结构壁虎皮肤状表面, 结果表明, 该微纳结构具有疏水性、自洁性、抗菌性及低黏附性等。Mann 等^[47]证明鲨鱼微图案表面可以抑制致病性大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的定植及形成生物膜的能力, 在体外测试中具有优异的抗菌性能, 但目前缺乏在体实验数据的支撑。由于导尿管易诱发炎症反应, 导致尿路上皮细胞脱落, 并释放血清蛋白, 这也可能对表面形貌修饰的有效性造成影响。

1.4 抗菌酶

抗菌酶作为抗菌涂层的活性成分, 在导尿管上的应用较多。作为对抗致病性微生物的生物体免疫系统的主要组成, 抗菌酶的作用机制: 通过降解微生物的结构成分(水解酶)、诱导生物体中产生抗菌物质(氧化酶)、切断细菌之间的群体感知(淬灭酶)等方式, 达到阻止细胞的聚集和毒性化合物的产生等目的。

酰基转移酶是一种使群体感应猝灭, 抑制生物膜的形成, 且不会对细菌产生杀灭作用的酶, 它产生细菌耐药性的可能性很小。Zhu 等^[48]用 α -淀粉酶与酰化酶联合使用对群体淬灭进行了测试, 结果表明, 这种包膜能够使铜绿假单胞菌生物膜减少 40%以上, 金

黄色葡萄球菌生物膜减少 30%以上, 共培养生物膜减少 50%以上。Ivanova 等^[49]证实酰化酶单独对导管细菌生物膜的群体淬灭作用使得导管的服役时间延长了 1 倍。

纤维素脱氢酶 (CDH) 是一种氧化酶, 可以利用各种低聚糖作为电子供体产生过氧化氢, 进而产生抗菌作用。Liporsky 等^[50]的研究表明, 利用超声波将 CDH 纳米颗粒层附着在硅树脂表面, 对金黄色葡萄球菌进行了测试, 附着的 CDH 能够在 2 h 内产生 18 $\mu\text{mol/L}$ 的过氧化氢, 显著减少了活金黄色葡萄球菌的数量, 以及细菌对表面的黏附。Tan 等^[51]的研究发现, 将纤维二糖脱氢酶 (CDH) 和脱氧核糖核酸酶 (Dnase) 固定在带正电荷的壳聚糖纳米粒子 (CSNPs) 上, 得到了一种双功能的靶向生物膜基质和微生物的纳米粒子 (CSNP-Dnase-CDH), 结果表明, 该纳米粒子对白色念珠菌和金黄色葡萄球菌的生物膜具备显著抗菌活性。

胰凝乳蛋白酶 α -CT 是一种丝氨酸内肽酶, 主要通过水解碳碳键来切断肽链, 以实现抗菌功能。除蛋白质外, 该酶还会水解多肽、酯、酰胺和芳基酰胺等^[52]。根据 α -CT 的性质, Catto 等^[53]通过将 α -CT 共价固定在低密度聚乙烯 (LDPE) 片上, 与含大肠杆菌 MG1655 的 LB 培养基在 CDC 生物膜反应器中共培养, 结果表明, LDPE- α -CT 显著减少了贴壁细胞的数量, 降低了大肠杆菌生物膜的厚度。

此外, 胞外多糖作为细菌生物膜的重要组成部分, 糖苷水解酶 (Ghs) 可靶向水解生物膜基质中由胞外多糖组成的糖苷键, 从而抑制生物膜的形成。Baker 等^[54]在铜绿假单胞菌和其他临床菌株生物膜形成后加入不同浓度的 Ghs, 结果表明, Ghs 可显著防止或破坏生物膜的形成。Asker 等^[55]通过将细胞膜中性外多糖 Psl 的特定水解酶 Ghs 共价设计在防污涂层中, 实验结果发现, Psl-Ghs 结构的存在可显著减少相关细菌的数量。雷文茜等^[56]通过将 Ghs 装载在动态多孔海绵结构多层膜中, 结果表明, 该方法可以有效延长抗菌时间, 提高表层对革兰氏阴性菌的杀灭能力。

2 以化学方法为主的抗菌涂层

以化学方法为主制备的抗菌涂层可通过将杀菌剂释放到环境中杀灭细菌, 从而抑制生物膜的形成, 延缓导管堵塞时间。这里主要介绍了目前导管抗菌涂层常用的化学抗菌方法, 主要代表有抗生素、金属离子、抗菌肽、噬菌体、分子泵抑制剂、一氧化氮等, 这些方法可通过化学手段解决当前存在的一些问题。

2.1 抗生素

自抗生素被发现以来, 在较多研究中它一直是治疗细菌感染的首选。许多抗生素被证明对大多数革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌有很好的杀菌效果, 其中包

括呋喃西林、庆大霉素、诺氟沙星、环丙沙星、三氯生、氯己定等。

呋喃西林 (Furacilin) 的抗菌原理在于能抑制 DNA 的复制, 从而抑制其生长和生物膜的形成^[48]。Johnson 等^[57]通过使用硝基呋喃酮浸渍导管对大肠杆菌、克雷伯氏菌、柠檬酸杆菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和粪肠球菌进行抗菌测试, 结果表明, 硝基呋喃酮浸渍导管可抑制除万古霉素耐药菌株外所有菌株的活性, 且抑制时间最长可达 5 d, 其抑菌效果优于常规含银水凝胶涂层。Lam 等^[58]对置管时间小于 1 周的患者使用硝基呋喃酮浸渍导管和无涂层导管, 临床结果表明, 硝基呋喃酮组的菌尿发生率较低。Pickard 等^[59]研究指出, 呋喃西林涂层导管在短期插管时存在舒适性较差的问题。Hiraku 等^[60]研究表明, 呋喃西林的使用会使动物患乳腺和卵巢肿瘤的概率增大。由于此类致癌风险的存在, 因此呋喃西林被美国食品及药物管理局列为第 1 类禁止食用动物药物, 这也导致该领域的研究进程放缓。

庆大霉素 (Gentamicin) 作为一种广谱氨基糖苷类抗生素 (链球菌和厌氧细菌除外), 主要通过与细菌 30S 核糖体亚基相结合来抑制蛋白质的合成, 以实现抗菌功能^[61]。Gaonker 等^[62]使用庆大霉素涂层导管在兔 CAUTI 模型中进行了测试, 结果表明, 该导管成功地降低了短期导管感染的发生率和严重程度。Rafienia 等^[63]的实验证明, 在庆大霉素中混入一定量的 PEG, 可将庆大霉素的控制释放时间延长至 12 d, 这意味着庆大霉素的释放可以通过改变 PEG 的含量和初始庆大霉素的浓度来控制。Fernández-Hidalgo 等^[64]通过实验评价了多种抗生素治疗实验性金黄色葡萄球菌导管相关性感染的有效性, 结果表明, 庆大霉素对 MSSA 和 MRSA 生物膜均有较高的抑制活性。

诺氟沙星 (Norfloxacin) 常用来覆盖导管材料。Park 等^[65]将诺氟沙星涂于大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、寻常性肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的抑制区进行实验, 结果表明, 诺氟沙星涂层的存在使得细菌的数量显著减少。此外, 诺氟沙星与其他抗生素联合使用对生物膜的抑制效果也较好。Saini 等^[66]发现将诺氟沙星与环丙沙星和阿奇霉素联合使用, 并将其在 4 周时间内持续释放, 结果表明, 联合药物能显著抑制微生物的生长, 并使导管的堵塞时间延迟了 4 周。Vollaard 等^[67]通过收集 34 名患者的临床实验数据, 结果表明, 诺氟沙星对革兰氏阴性杆菌的预防效果非常好, 大幅降低了菌尿的发生率。

环丙沙星 (ciprofloxacin) 为人工合成的第 3 代喹诺酮类抗菌药物, 具有广谱抗菌活性, 对于肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、变形杆菌和铜绿假单胞菌有较好的杀菌效果^[68]。与第 1 代的石蜡油涂层导尿管相比, 新一代的缓释环丙沙星润滑涂层导尿管的插管舒适度得到明显改善, CAUTI 的发生率大幅降低^[69]。

Pugach 等^[70]在家兔体内模型中进行实验, 将环丙沙星脂质体浸渍的水凝胶泡沫导管与未涂覆的水凝胶导管进行比较, 通过在尿液中培养发现, 因尿液导致感染的时间从无任何处理导管的 3.5 d 推迟到环丙沙星修饰导管的 5.3 d。

三氯生 (Triclosan) 是一种对脂肪酸合成的酶促活性起抑制作用的分子。奇异变形杆菌对三氯生有极强的敏感性, 在单独接种奇异变形杆菌的体外膀胱模型中, 三氯生已被证明在控制结晶生物膜的形成和导管堵塞等方面有效, 与对照组相比, 使用三氯生处理后导管能够在 7 d 内不出现堵塞现象, 显示出三氯生优异的抗菌、抗堵塞性能^[71]。三氯生能够轻松地通过硅酮导管材料扩散到周围的尿液中, 并有效控制结晶生物膜的形成^[72]。Cadieux 等^[73]在体内测试了三氯生洗脱导管在兔尿路感染模型中的有效性, 结果表明, 与未洗脱的对照组相比, 三氯生洗脱导管显著降低了 CAUTI 的发生率。此外, Lange 等^[74]证明三氯生洗脱导管可以有效地阻止尿路致病菌 (如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌) 的黏附, 并使导管堵塞的时间延迟了 1 倍。另一方面, 长时间使用三氯生容易导致菌株产生耐药性, 此现象已经在三氯生抗药性的实验研究中得到证实^[75]。Westfall 等^[76]的研究表明, 三氯生在体外和体内实验中均能促进细菌的抗生素耐受性, 其中具有高水平三氯生抗性的突变体的耐药菌不受三氯生溶液抑制其结晶生物膜的影响。

氯己定 (Chlorhexidine) 作为一种阳离子双胍类化合物, 其作用方式主要为破坏细胞质膜。因为氯己定带正电荷, 与带负电荷的细菌细胞表面有亲和力, 对细菌和真菌都有一定的抑制作用, 但对哺乳动物的毒性相对较低, 因此常用于清洗导尿管和保持无菌条件。目前, 较多实验研究已证实氯己定具有抑制细菌黏附及杀菌的效果。Srisang 等^[77]通过将氯己定包埋在纳米颗粒中, 并采用喷雾方式黏附在导管表面, 结果显示, 氯己定的持续释放可显著降低泌尿系统病原体, 在 14 d 内导管未出现堵塞的现象。Yang 等^[78]研究了氯己定改性多孔钛的抗菌性能, 结果表明, 氯己定接枝的多孔钛表面具有良好的抗菌性能, 能较好地抑制细菌的黏附。Aubert-Viard 等^[79]设计了一种可释放氯己定的创面敷料, 结果同样表明, 它能有效杀灭周围细菌, 抑制细菌的黏附。Shiels 等^[80]通过在骨科植入物表层浸覆氯己定涂层, 结果表明, 无污染的氯己定涂层种植体可减少骨内和种植体上的整体细菌定植, 减少骨溶解, 增加放射线愈合, 减少高风险感染伤口的并发症。

综上所述, 抗生素涂层导管的抗菌效果良好, 具有较大的市场潜力。由于细菌对抗生素易产生耐药性, 在导管上形成更加难以清除的生物膜, 因而抗生素的临床使用受到限制。Belfield 等^[81]的研究发现, 他们所使用的 3 种药物联合浸渍导管在长达 12 周内

保持抗菌活性, 并且该方法是首个对产碳青霉烯酶(NDM-1)大肠杆菌具有12周保护活性的抗菌导管技术。考虑到细菌类群的不同、抗生素的最低抑菌浓度的不同, 且引起CAUTIs的微生物物种具有多样性, 采用多抗生素联合抗菌方式, 以降低微生物的耐药性具有较大的发展潜力。

2.2 噬菌体

相较于其他抗菌剂, 噬菌体具有的优势: 控制生物膜的潜力, 可针对特定的病原体进行特异性修饰; 在宿主细胞中存在时会进行自我复制, 并在宿主细胞消失时被机体消灭; 可有效对抗多药耐药菌, 并且可以将多个噬菌体结合, 以扩大治疗的有效范围。Curtin等^[82]最早使用噬菌体对CAUTI病原体进行研究, 使用了水凝胶包覆的导管, 该导管采用凝血阴性噬菌体(裂解的表皮葡萄球菌噬菌体456)预处理, 噬菌体可以防止表皮葡萄球菌生物膜的形成。与未经处理的导管相比, 处理后导管的生物膜显著减少。最近的研究证明, 噬菌体可以减少导管上奇异变形杆菌生物膜的形成, 普通导管在使用40 h后通常就会发生堵塞, 而带有噬菌体的导管在使用180 h后才开始发生堵塞, 证明了噬菌体对导管抗堵塞的作用^[83]。通过体外膀胱模型模拟奇异变形杆菌的感染, 结果表明, 单剂量噬菌体显著延长了阻断时间, 可根除早期感染, 导管可在不包壳的情况下自由排水8 d, 直到实验结束。在更为复杂的奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌双生物膜感染实验中, 通过使用共价噬菌体, 在48 h内使铜绿假单胞菌减少了99.9%。Lehman等^[84]研究发现, 经噬菌体鸡尾酒疗法预处理的硅酮水凝胶涂层导管被观察到具有抗菌活性。水凝胶包覆导管的前处理是将导管浸泡在铜绿假单胞菌和奇异变形杆菌的噬菌体中孵育1 h。该涂层在72~96 h内减少了2种CAUTI病原体生物膜的形成。Carson等^[85]与Liao等^[86]也对鸡尾酒形式的噬菌体抗菌进行了研究, 以防止噬菌体耐药性的发展。

进一步的研究表明, 噬菌体具有制备因尿液中pH升高而触发其释放的抗菌涂层的潜力。噬菌体可自动释放到尿路中, 以对抗感染早期阶段结晶生物膜的形成。该导管涂层采用双层系统, 底部是含有噬菌体的水凝胶“储存层”, 顶部是pH响应聚合物聚甲基丙烯酸甲酯的“触发”层。经过实验评估, 在确定感染条件下(10^8 CFU/mL), 使用噬菌体可使导管堵塞时间延迟1倍(13~26 h)^[87]。鉴于细菌抗生素耐药性水平的提高, 以及越来越多的证据表明噬菌体在治疗细菌感染方面的有效性, 噬菌体治疗产品的开发仍具有挑战性。主要挑战在于噬菌体的宿主范围很窄, 难以应对复杂环境下多种细菌联合作用形成的生物膜, 以及如何用药、与噬菌体相关产品的生产缺乏明确的规定^[88]。

2.3 外排泵抑制剂

外排系统在细菌生物膜形成的过程中作用较大, 通过细菌细胞膜上的外排泵(Efflux pumps, EPs)将进入胞内的抗菌药物泵出胞外, 从而使菌体内药物的浓度降低, 导致出现耐药现象。在革兰阴性菌(如肠杆菌科、不动杆菌属和假单胞菌属)中, 通过细菌细胞膜上的外排泵将抗生素排出细胞是比较常见的方法^[89]。Amaral等^[90]研究了吩噻嗪治愈广泛耐药结核分枝杆菌(XDR)和多药结核分枝杆菌(MDR)结核病感染的潜力, 吻噻嗪主要作用于原核生物和真核生物的质膜。通过影响细菌细胞膜上的外排泵以达到抑菌效果, 临床实验证明治愈了10名出现XDR结核病感染的患者。Kvist等^[91]的研究发现, 外排泵在细菌生物膜中高度活跃, 而细菌依靠外排泵来清除有毒物质。通过外排泵抑制剂的使用能够使细菌外排泵失活, 减少生物膜的形成, 外排泵抑制剂(EPIs)还能阻断生物膜的抗生素耐受性。Nzakizwanayo等^[92]评价了已经用于人类医学的药物(氟西汀和硫嘧啶)作为奇异变形杆菌的外排泵抑制剂, 实验显示, 这2种药物具有抑制结晶生物膜形成的潜力, 在早期及导管表面生物膜形成时使用均能延迟导管堵塞的时间(2~3倍)。Holling等^[93]的研究强调了外排系统在细菌生物膜形成中的作用, 并提供了奇异变形杆菌结晶生物膜形成的新见解, 包括生物膜的形成与该生物体的抗生素耐药性之间的联系, 并表明外排泵抑制剂在奇异变形杆菌结晶生物膜的治疗或预防中能够起到积极影响。

2.4 一氧化氮

一氧化氮(NO)的抗菌机制包括胺和硫醇的亚硝化、脂质过氧化、酪氨酸硝化和DNA裂解^[94]。虽然NO作为一般抗菌药物在医疗器械中被广泛研究, 但很少对NO或NO供体浸渍泌尿管进行研究。Regev-Shoshani等^[95]发现, 硝基呋喃涂层导管与一氧化氮浸渍导管具有相似的抗菌效果, 与空白对照导管相比, 一氧化氮浸渍导管具有更优异的抗菌作用。Colletta等^[96]通过将合成的NO供体SNAP(S-nitroso-N-acetyl-d-penicillamine)以溶剂膨胀法浸入导管中, SNAP作为一种合成的NO供体, 当与低吸水聚合物结合时, 表现出长期的NO释放性和稳定性, 实验结果表明, 生物膜的形成速率显著降低, 在生物膜成熟的各个阶段, SNAP掺杂的导管能够显著降低细菌的生存能力。Ren等^[97]采用一种新型精密控制的电化学释放NO导管装置, 研究了NO生理水平对成熟铜绿假单胞菌生物膜(7 d)根治效果的影响, 以及NO与抗菌药物联合应用的潜力。结果表明, NO在生理水平上具有杀灭细菌和分散周围生物膜的混合作用。NO不仅可在一定程度上清除细菌生物膜, 而且能够提高一些抗生素的抗菌功效。总而言之, 一氧化

化氮在生理上是可用的，在定量范围内不会对人体健康造成威胁。过往的研究证实，为了进一步研究 NO 在体内的控制释放机制，重点可放在 NO 供体的研究上，以避免无供体扩散到生理环境中。

2.5 抗菌肽

抗菌肽 (Antimicrobial peptide, AMPS) 是一种对细菌、真菌、病毒都具有抗菌活性的短链氨基酸，是先天免疫反应的一部分，可以起到免疫调节剂的作用。抗菌肽可以通过破坏细胞膜或作用于多个阴离子靶点来杀死细菌，但是抗菌肽具有潜在毒性，还存在 pH 敏感性和合成的成本高等问题^[98]。

较多学者对抗菌肽在基材表面的抗菌效果进行了研究，Mishra 等^[99]采用巯基偶联剂将抗菌肽 Lasio-III 固定在硅胶导尿管上，在人工模拟的膀胱实验中证实了其抗菌活性，它对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均能维持抗菌活性长达 4 d。Lim 等^[100]的研究证实，利用聚多巴胺 (Polydopamine) 将 AMP、CWR11 交联到聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 膜的表面，该涂层使抗生物膜活性的保持时间为 21 d。Zhang 等^[101]通过表面引发原子转移自由基聚合 (SI-ATRP) 在聚氨酯 (PU) 上构建具有分层结构的类“聚合物刷”涂层，制备了表面功能化的聚氨酯 (PU-DMH)。PU-DMH 表面对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具有良好的杀菌性能，并能防止细菌碎片在表面的堆积。同时，PU-DMH 样品具有良好的血液相容性和低的细胞毒性。此外，在体内和体外的实验都验证了其良好的抗感染性能。Yu 等^[102]报道了一种有效的表面抗菌策略，通过将抗粘连亲水性聚合物涂层用于导管制造常见生物医用塑料聚氨酯 (PU) 上，以制备 AMP 涂层。抗菌肽涂层在 PU 导管表面表现出广谱抗菌活性，并在体外显示出长期活性。表面涂层对革兰氏阳性菌和阴性菌黏附的抑制率高达 99.9%，对浮游细菌生长的抑制率高达 70%。

AMPs 抗菌机制的多功能性使其成为尿导管涂层的可候选材料。还可以看到，这些抗菌剂可以很容易附着在常规使用的医疗设备聚合物（如 PDMS 和其他类型的导管用硅胶）的表面，因此，将抗菌肽涂层作为一种有效的导尿管抗菌手段具有广阔的研究前景。

3 未来抗菌方向

针对化学抗菌方法普遍会引起的细菌耐药性问题，大量的研究表明，多机制联合抑制病原体的抗菌涂层在未来具备较大的发展潜力^[103-104]。多机制的抗菌方法可在一定程度上降低病原体的耐药能力，具备更为完整的抗菌活性，例如阳离子型杀菌剂、外排泵抑制型杀菌剂及酶水解等的联合作用。另一方面，目前的药物释放方法主要采取被动释放，在植人体内药物保持持续释放状态，不仅容易造成药物浪费，且对

人体会造成附加伤害，而且无法根据感染的程度智能释放药物的量，因此研究主动释放也是未来的一个趋势。例如，在脲酶水解使得 pH 逐步升高时，药物的释放较慢，且以柠檬酸钠为主，降低 pH 值，抑制其结晶，当 pH 的升高速度较快时，药物的释放速度也随之增加。针对上述抗菌思路，目前一些学者从不同方面或领域进行了研究及佐证。Wang 等^[105]通过将聚二甲基硅氧烷微球负载到聚乙烯醇中，使得复合水凝胶具有较高的平衡含水率和溶胀率，并具有较好的保水性和力学性能，在伤口愈合中作为敷料具有广阔的应用前景。Sun 等^[106]通过将聚乳酸微球装载药物混入水凝胶中来治疗皮肤感染，结果表明，该材料能够长时间持续地释放药物，具备良好的给药效果。虽然目前较少将这种载微球水凝胶方法应用于导尿管方面，但可以通过这种途径实现多机制药物的联合抗菌，这是一种很有前途的抗菌方法。Chen 等^[107]采用乳液-溶剂蒸发法制备了含醋酸氯己定 (CHA) 与纤维细胞生长因子 (bFGF) 的聚乙二醇壳聚糖 (GC) 核壳微球，实验结果表明，PLGA-GC 微球具有有序释放药物的能力，并且具有良好的抗菌效果。Phuengkham 等^[108]制备了包覆氯己定 (CHX) 的纳米微球，研究了氯己定从尿管中持续释放的新方法，体外膀胱模拟的结果表明，适当剂量的 CHX 在几周内以持续的方式释放。此外，CHX 纳米微球对引起 UTIs 的常见细菌具有长达 15 d 的抑菌活性。另外，Milo 等^[109]研制了一种 pH 响应型水凝胶涂层，当 pH 值上升到一定程度后其外层水凝胶降解，通过释放有色染料来提醒患者，从而实现导管堵塞的早期预警。此外，顶部水凝胶的降解，其底部含噬菌体的水凝胶可释放噬菌体，用于消灭细菌，该方法成功地将导管堵塞时间延迟了 1 倍^[87]。通过这种抗菌原理，能够将药物的被动释放变为主动释放，但仍存在 pH 的响应性不可逆，一旦药物释放就自动进入被动释放阶段的弊端，因此主动型智能释放是未来的重要研究方向。

总的来说，为了更好地预防及控制与导尿管相关的尿路感染，减少抗生素涂层导尿管引起的耐药性和副作用，延长药物释放的周期，未来导尿管的设计、功能、机制等可从如下几方面考虑：采用多抑菌机制的多药物联合抗菌，如抗生素与分子泵抑制剂联合，及抗生素与抑菌酶联合等，可以减轻细菌的耐药性，延长留置导尿管的有效使用时间；结合细菌在导尿管定植过程中 pH、温度、离子浓度等指标的变化情况，对从细菌感染到导尿管堵塞过程的上述重要因子进行实时监控；将当前药物的持续被动释放转变为主动智能释放，节约药物用量，减轻药物对人的副作用，并延长药物的有效时间，如在脲酶分解 pH 升高时主动释放药物，在 pH 回归到正常生理水平时药物释放速率下降；体外培养与体内实验相结合，以检测其有效性。当前文献中导尿管堵塞时长的差异性验证均以体外膀胱模型为主，没有相关的动物实验支撑，因此

为了更好地服务于临床需求, 活体动物验证也是必需的过程。

4 结语

导尿管相关尿路感染是全球第二大常见的医院感染, 国内外每年在预防和治疗上都花费巨大, 因此预防及抑制导尿管表面生物膜和结晶的形成尤为必要。相关结果表明, 在无菌条件下对导尿管进行简单的抗菌剂浸渍不足以预防导尿管相关的尿路感染, 因此, 学者们研究了具有持续抗菌、协同抗菌效果的导尿管改性方法。文中主要从物理改性和化学改性等 2 个方面展开, 包括物理层面的仿生防污涂层设计(表面微纳结构、抑菌酶、润滑性水凝胶等), 以及化学层面的抗菌抗结晶涂层(阳离子型杀菌型、广谱抑菌型、分子泵抑制型、抗菌肽等), 这些方法均对细菌的黏附、定植及增殖, 以及生物膜的形成有较好的效果, 有效地延长了导尿管在体内的留置时间。此外, 在总结了当前抗菌效果的优缺点的基础上, 针对目前研究中存在的耐药性及被动释放等问题, 提出了一些未来的发展方向, 包括多机制联合抑菌、pH 值及温度等敏感性控制释放等, 最终获得良好的抗菌效果, 实现可长时间留置的目标。同时, 目前的研究大多处于实验室阶段, 尽管文献报道了大量的方法, 但很少有研究达到临床研究阶段, 其抑菌稳定性、有效性、安全性等均需要进一步的优化, 因此, 未来的实验设计及方案需要更多的临床试验, 以更好地服务于人类的健康生活。

参考文献:

- [1] PELLING H, NZAKIZWANAYO J, MILO S, et al. Bacterial Biofilm Formation on Indwelling Urethral Catheters[J]. Letters in Applied Microbiology, 2019, 68(4): 277-293.
- [2] 舒明蓉, 黄文治, 万泉卉. 2012—2018 年导尿管相关尿路感染现患率调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(15): 2321-2325.
SHU Ming-rong, HUANG Wen-zhi, WAN Quan-hui. Prevalence Rate of Catheter-Associated Urinary Tract Infection from 2012-2018[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(15): 2321-2325.
- [3] 林梅珍, 梁勇, 王秀红, 等. 712 例医院感染现患率调查与分析[J]. 当代护士(上旬刊), 2017(2): 31-32.
LIN Mei-zhen, LIANG Yong, WANG Xiu-hong, et al. Investigation and Analysis of Prevalence Rate of 72 Cases of Nosocomial Infection[J]. Today Nurse, 2017(2): 31-32.
- [4] 李会芳, 佟柳. 349 例医院感染监测及护理对策[J]. 中外医学研究, 2015, 13(10): 137-139.
LI Hui-fang, TONG Liu. Nosocomial Infection Surveillance and Nursing Countermeasures of 349 Cases[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2015, 13(10): 137-139.
- [5] 王志刚, 夏娴, 周霞. 军队大型综合性医院应对突发公共卫生事件的感染管理能力建设[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(17): 2719-2720.
WANG Zhi-gang, XIA Xian, ZHOU Xia. Capacity Building of Infection Management in Large General Military Hospitals to Deal with Public Health Emergencies[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2010, 20(17): 2719-2720.
- [6] 贾磊, 郁慧杰, 陆锦琪, 等. 重症医学科导管相关性血流感染患者流行病学特点及危险因素[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(9): 654-658.
JIA Lei, YU Hui-jie, LU Jin-qi, et al. Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Catheter-Related Bloodstream Infection in Intensive Care Unit Chinese Medical Journal, 2015, 95(9): 654-658.
- [7] FENELEY R C L, HOPELY I B, WELLS P N T. Urinary Catheters: History, Current Status, Adverse Events and Research Agenda[J]. Journal of Medical Engineering & Technology, 2015, 39(8): 459-470.
- [8] DELCARU C, ALEXANDRU I, PODGOREANU P, et al. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating Strategies[J]. Pathogens (Basel, Switzerland), 2016, 5(4): 65.
- [9] ARMBRUSTER C E, MOBLEY H L T. Merging Mythology and Morphology: The Multifaceted Lifestyle of Proteus Mirabilis[J]. Nature Reviews Microbiology, 2012, 10(11): 743-754.
- [10] 张琼予, 申红梅, 常艺艺. 集束化护理干预在预防留置导尿管病人尿道感染中的应用价值分析[J]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(4): 135-136.
ZHANG Qiong-yu, SHEN Hong-mei, CHANG Yi-yi. Application Value Analysis of Cluster Nursing Intervention in Preventing Urethral Infection of Patients with Indwelling Catheter[J]. Sichuan Journal of Anatomy, 2019, 27(4): 135-136.
- [11] 刘秀芬. 留置导尿管导致泌尿系统感染的影响因素研究[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(2): 12-13.
LIU Xiu-fen. Study on the Influencing Factors of Urinary Tract Infection Caused by Indwelling Catheter[J]. China Medical Device Information, 2021, 27(2): 12-13.
- [12] 刘厚荣, 杜志成. 集束化干预降低导尿管相关尿路感染的效果[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 340-345.
LIU Hou-rong, DU Zhi-cheng. Effect of Bundle Intervention on Reducing Catheter-Associated Urinary Tract Infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(4): 340-345.
- [13] 斯娜佳, 周建妹, 陈月华, 等. ICU 患者导管相关医院感染病原菌特点及目标性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(4): 527-530.
SI Na-jia, ZHOU Jian-mei, CHEN Yue-hua, et al. Pathogen Characteristics and Objective Monitoring of Catheter-Related Hospital Infections in Patients in Intensive Care

- unit(ICU)[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(4): 527-530.
- [14] JACOBSEN S M, STICKLER D J, MOBLEY H L T, et al. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to Escherichia Coli and Proteus Mirabilis[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2008, 21(1): 26-59.
- [15] TENKE P, MEZEI T, BÖDE I, et al. Catheter-Associated Urinary Tract Infections[J]. European Urology Supplements, 2017, 16(4): 138-143.
- [16] 崔云涛, 吴玉秀, 韩海燕. 老年女性糖尿病患者尿路感染病原菌分布及耐药分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2017, 26(10): 862-864.
- CUI Yun-tao, WU Yu-xiu, HAN Hai-yan. Analysis of the Composition and Drug Resistance of Urinary Tract Infection of Elderly Female Patients with Diabetes Mellitus[J]. Journal of Logistics University of PAP (Medical Sciences), 2017, 26(10): 862-864.
- [17] MILO S, NZAKIZWANAYO J, HATHAWAY H J, et al. Emerging Medical and Engineering Strategies for the Prevention of Long-Term Indwelling Catheter Blockage [J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H, Journal of Engineering in Medicine, 2019, 233(1): 68-83.
- [18] SINGHA P, LOCKLIN J, HANDA H. A Review of the Recent Advances in Antimicrobial Coatings for Urinary Catheters[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 50: 20-40.
- [19] 周小婷, 徐玉茵, 田林奇, 等. 涂层导尿管的研究进展[J]. 品牌与标准化, 2020(1): 46-50.
- ZHOU Xiao-ting, XU Yu-yin, TIAN Lin-qi, et al. Advances in the Study of Coated Catheters[J]. Brand & Standardization, 2020(1): 46-50.
- [20] CAMPOCCIA D, MONTANARO L, ARCIOLA C R. A Review of the Biomaterials Technologies for Infection-Resistant Surfaces[J]. Biomaterials, 2013, 34(34): 8533-8554.
- [21] HAMILTON-BROWN P, GENGENBACH T, GRIESSEMER H J, et al. End Terminal, Poly(ethylene oxide) Graft Layers: Surface Forces and Protein Adsorption[J]. Langmuir, 2009, 25(16): 9149-9156.
- [22] KUANG Jing-hao, MESSERSMITH P B. Universal Surface-Initiated Polymerization of Antifouling Zwitterionic Brushes Using a Mussel-Mimetic Peptide Initiator [J]. Langmuir, 2012, 28(18): 7258-7266.
- [23] MAH T F C, OTOOLE G A. Mechanisms of Biofilm Resistance to Antimicrobial Agents[J]. Trends in Microbiology, 2001, 9(1): 34-39.
- [24] KONRADI R, ACIKGOZ C, TEXTOR M. Polyoxazolines for Nonfouling Surface Coatings-a Direct Comparison to the Gold Standard PEG[J]. Macromolecular Rapid Communications, 2012, 33(19): 1663-1676.
- [25] ZHANG Yi-dan, ZHANG Xiang, ZHAO Yu-qing, et al. Self-Adaptive Antibacterial Surfaces with Bacterium-Triggered Antifouling-Bactericidal Switching Properties[J]. Biomaterials Science, 2020, 8(3): 997-1006.
- [26] VOO Z X, KHAN M, XU Qing-xing, et al. Antimicrobial Coatings Against Biofilm Formation: The Unexpected Balance between Antifouling and Bactericidal Behavior [J]. Polymer Chemistry, 2016, 7(3): 656-668.
- [27] EKBLAD T, BERGSTROM G, EDERTH T, et al. Poly(Ethylene Glycol)-Containing Hydrogel Surfaces for Antifouling Applications in Marine and Freshwater Environments[J]. Biomacromolecules, 2008, 9(10): 2775-2783.
- [28] WAN Hong-ping, LIN Cheng-xiong, KAPER H J, et al. A Polyethylene Glycol Functionalized Hyaluronic Acid Coating for Cardiovascular Catheter Lubrication[J]. Materials & Design, 2020, 196: 109080.
- [29] YANG C, DING X, ONO R J, et al. Brush-Like Polycarbonates Containing Dopamine, Cations, and PEG Providing a Broad-Spectrum, Antibacterial, and Antifouling Surface via One-Step Coating[J]. Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla), 2014, 26(43): 7346-7351.
- [30] GAO Qiang, YU Meng, SU Ya-juan, et al. Rationally Designed Dual Functional Block Copolymers for Bottlebrush-Like Coatings: *In Vitro* and *in Vivo* Antimicrobial, Antibiofilm, and Antifouling Properties[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 51: 112-124.
- [31] SHEN Ming-chao, MARTINSON L, WAGNER M S, et al. PEO-Like Plasma Polymerized Tetraglyme Surface Interactions with Leukocytes and Proteins: *In Vitro* and *in Vivo* Studies[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2002, 13(4): 367-390.
- [32] HE Ming-rui, GAO Kang, ZHOU Lin-jie, et al. Zwitterionic Materials for Antifouling Membrane Surface Construction[J]. Acta Biomaterialia, 2016, 40: 142-152.
- [33] HAYWARD J A, CHAPMAN D. Biomembrane Surfaces as Models for Polymer Design: The Potential for Haemocompatibility[J]. Biomaterials, 1984, 5(3): 135-142.
- [34] UEDA T, OSHIDA H, KURITA K, et al. Preparation of 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Copolymers with Alkyl Methacrylates and Their Blood Compatibility[J]. Polymer Journal, 1992, 24(11): 1259-1269.
- [35] LE R BIRD R, HALL B, CHAPMAN D, et al. Material Thrombelastography: An Assessment of Phosphorylcholine Compounds as Models for Biomaterials[J]. Thrombosis Research, 1988, 51(5): 471-483.
- [36] CHANG Y, YANDI W, CHEN W Y, et al. Tunable Bioadhesive Copolymer Hydrogels of Thermoresponsive Poly(n-isopropyl Acrylamide) Containing Zwitterionic Polysulfobetaine[J]. Biomacromolecules, 2010, 11(4): 1101-1110.
- [37] BLANCO C, ORTNER A, DIMITROV R, et al. Building an Antifouling Zwitterionic Coating on Urinary Catheters Using an Enzymatically Triggered Bottom-up Approach [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2014, 6(14): 11385-11393.
- [38] 程长远. 一种导尿管表面抗菌涂层制备方法应用研究 [J]. 云南化工, 2021, 48(1): 77-79.

- CHENG Chang-yuan. Study on the Application of a Method for Preparing Antibacterial Coating on the Surface of Catheter[J]. Yunnan Chemical Technology, 2021, 48(1): 77-79.
- [39] YEH S B, CHEN C S, CHEN W Y, et al. Modification of Silicone Elastomer with Zwitterionic Silane for Durable Antifouling Properties[J]. Langmuir, 2014, 30(38): 11386-11393.
- [40] CHENG Yi-fan, FENG Guo-ping, MORARU C I. Micro- and Nanotopography Sensitive Bacterial Attachment Mechanisms: A Review[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 191.
- [41] FENG Guo-ping, CHENG Yi-fan, WANG Shu-yi, et al. Alumina Surfaces with Nanoscale Topography Reduce Attachment and Biofilm Formation by *Escherichia Coli* and *Listeria Spp*[J]. Biofouling, 2014, 30(10): 1253-1268.
- [42] HASAN J, RAJ S, YADAV L, et al. Engineering a Nanostructured "Super Surface" with Superhydrophobic and Superkilling Properties[J]. RSC Advances, 2015, 5(56): 44953-44959.
- [43] IVANOVA E P, HASAN J, WEBB H K, et al. Natural Bactericidal Surfaces: Mechanical Rupture of *Pseudomonas Aeruginosa* Cells by Cicada Wings[J]. Small, 2012, 8(16): 2489-2494.
- [44] DICKSON M N, LIANG E I, RODRIGUEZ L A, et al. Nanopatterned Polymer Surfaces with Bactericidal Properties[J]. Biointerphases, 2015, 10(2): 021010.
- [45] CARMAN M L, ESTES T G, FEINBERG A W, et al. Engineered Antifouling Microtopographies - Correlating Wettability with Cell Attachment[J]. Biofouling, 2006, 22(1): 11-21.
- [46] WATSON G S, GREEN D W, SCHWARZKOPF L, et al. A Gecko Skin Micro/Nano Structure-a Low Adhesion, Superhydrophobic, Anti-Wetting, Self-Cleaning, Biocompatible, Antibacterial Surface[J]. Acta Biomaterialia, 2015, 21: 109-122.
- [47] MANN E E, MANNA D, METTETAL M R, et al. Surface Micropattern Limits Bacterial Contamination[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2014, 3: 28.
- [48] ZHU Zhi-ling, WANG Zi-ping, LI Si-heng, et al. Antimicrobial Strategies for Urinary Catheters[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2019, 107(2): 445-467.
- [49] IVANOVA K, FERNANDES M M, MENDOZA E, et al. Enzyme Multilayer Coatings Inhibit *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilm Formation on Urinary Catheters[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2015, 99(10): 4373-4385.
- [50] LIPOVSKY A, THALLINGER B, PERELSHTEIN I, et al. Ultrasound Coating of Polydimethylsiloxanes with Antimicrobial Enzymes[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2015, 3(35): 7014-7019.
- [51] TAN Yu-long, MA Su, LEONHARD M, et al. Co-Immobilization of Cellobiose Dehydrogenase and Deoxyribo- nuclease I on Chitosan Nanoparticles Against Fungal/Bacterial Polymicrobial Biofilms Targeting both Biofilm Matrix and Microorganisms[J]. Materials Science and Engineering: C, 2020, 108: 110499.
- [52] APPEL W. Chymotrypsin: Molecular and Catalytic Properties[J]. Clinical Biochemistry, 1986, 19(6): 317-322.
- [53] CATTÒ C, SECUNDO F, JAMES G, et al. A-Chymotrypsin Immobilized on a Low-Density Polyethylene Surface Successfully Weakens *Escherichia Coli* Biofilm Formation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(12): 4003.
- [54] BAKER P, HILL P J, SNARR B D, et al. Exopolysaccharide Biosynthetic Glycoside Hydrolases can be Utilized to Disrupt and Prevent *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilms[J]. Science Advances, 2016, 2(5): e1501632.
- [55] ASKER D, AWAD T S, BAKER P, et al. Non-Eluting, Surface-Bound Enzymes Disrupt Surface Attachment of Bacteria by Continuous Biofilm Polysaccharide Degradation[J]. Biomaterials, 2018, 167: 168-176.
- [56] 雷文茜, 任科峰, 陈夏超, 等. 动态多孔海绵结构多层膜负载溶菌酶用于抗菌涂层的研究[J]. 高分子学报, 2017(5): 744-751.
- [57] LEI Xi-lei, REN Ke-feng, CHEN Xia-chao, et al. Dynamic Spongy Microporous Films to Load Lysozyme for Antibacterial Coating[J]. Acta Polymerica Sinica, 2017(5): 744-751.
- [58] JOHNSON J R, DELAVARI P, AZAR M. Activities of a Nitrofurazone-Containing Urinary Catheter and a Silver Hydrogel Catheter Against Multidrug-Resistant Bacteria Characteristic of Catheter-Associated Urinary Tract Infection[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, 43(12): 2990-2995.
- [59] PICKARD R, LAM T, MACLENNAN G, et al. Antimicrobial Catheters for Reduction of Symptomatic Urinary Tract Infection in Adults Requiring Short-Term Catheterisation in Hospital: A Multicentre Randomised Controlled Trial[J]. The Lancet, 2012, 380(9857): 1927-1935.
- [60] HIRAKU Y, SEKINE A, NABESHI H, et al. Mechanism of Carcinogenesis Induced by a Veterinary Antimicrobial Drug, Nitrofurazone, via Oxidative DNA Damage and Cell Proliferation[J]. Cancer Letters, 2004, 215(2): 141-150.
- [61] TANGY F, MOUKKADEM M, VINDIMIAN E, et al. Mechanism of Action of Gentamicin Components. Characteristics of Their Binding to *Escherichia Coli* Ribosomes[J]. European Journal of Biochemistry, 1985, 147(2): 381-386.
- [62] GAONKAR T A, CARAOS L, MODAK S. Efficacy of a Silicone Urinary Catheter Impregnated with Chlorhexidine and Triclosan Against Colonization with *Proteus*

- Mirabilis and other Uropathogens[J]. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2007, 28(5): 596-598.
- [63] RAFIENIA M, ZARINMEHR B, POURSAMAR S A, et al. Coated Urinary Catheter by PEG/PVA/Gentamicin with Drug Delivery Capability Against Hospital Infection [J]. Iranian Polymer Journal, 2013, 22(2): 75-83.
- [64] FERNÁNDEZ-HIDALGO N, GAVALDÀ J, ALMIRANTE B, et al. Evaluation of Linezolid, Vancomycin, Gentamicin and Ciprofloxacin in a Rabbit Model of Antibiotic-Lock Technique for Staphylococcus Aureus Catheter-Related Infection[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010, 65(3): 525-530.
- [65] PARK J H, CHO Y W, CHO Y H, et al. Norfloxacin-Releasing Urethral Catheter for Long-Term Catheterization[J]. Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 2003, 14(9): 951-962.
- [66] 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.
- [67] VOLLAARD E J, CLASENER H A L, ZAMBON J V, et al. Prevention of Catheter-Associated Gram-Negative Bacilluria with Norfloxacin by Selective Decontamination of the Bowel and High Urinary Concentration[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1989, 23(6): 915-922.
- [68] 于虹, 陈一强, 孔晋亮, 等. 革兰阴性菌对喹诺酮类药物耐药性变迁分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(24): 5521-5523.
- YU Hong, CHEN Yi-qiang, KONG Jin-liang, et al. Evolution of Drug Resistance of Gram-Negative Bacteria to Quinolones[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(24): 5521-5523.
- [69] 张莉, 张黎霞, 刘薇, 等. 缓释抗生素导尿管的临床实验与应用[J]. 实用护理杂志, 1996, 12(5): 198-199.
- ZHANG Li, ZHANG Li-xia, LIU Wei, et al. Clinical Trial and Application of Catheter with Slow-Releasing Antibiotics[J]. Journal of Practical Nursing, 1996, 12(5): 198-199.
- [70] PUGACH J L, DITIZIO V, MITTELMAN M W, et al. Antibiotic Hydrogel Coated Foley Catheters for Prevention of Urinary Tract Infection in a Rabbit Model[J]. The Journal of Urology, 1999, 162(3): 883-887.
- [71] STICKLER D, JONES G, RUSSELL A. Control of Encrustation and Blockage of Foley Catheters[J]. The Lancet, 2003, 361(9367): 1435-1437.
- [72] AYYASH M, SHEHABI A A, MAHMOUD N N, et al. Antibiofilm Properties of Triclosan with EDTA or Cranberry as Foley Catheter Lock Solutions[J]. Journal of Applied Microbiology, 2019, 127(6): 1876-1888.
- [73] CADIEUX P A, CHEW B H, KNUDSEN B E, et al. Triclosan Loaded Ureteral Stents Decrease Proteus Mirabilis 296 Infection in a Rabbit Urinary Tract Infection Model[J]. The Journal of Urology, 2006, 175(6): 2331-2335.
- [74] LANGE D, ELWOOD C N, CHOI K, et al. Uropathogen Interaction with the Surface of Urological Stents Using Different Surface Properties[J]. The Journal of Urology, 2009, 182(3): 1194-1200.
- [75] STICKLER D J, JONES G L. Reduced Susceptibility of Proteus Mirabilis to Triclosan[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(3): 991-994.
- [76] WESTFALL C, FLORES-MIRELES A L, ROBINSON J I, et al. The Widely Used Antimicrobial Triclosan Induces High Levels of Antibiotic Tolerance *In Vitro* and Reduces Antibiotic Efficacy up to 100-Fold *In Vivo*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 63(5): e02312-e02318.
- [77] SRISANG S, NASONGKLA N. Spray Coating of Foley Urinary Catheter by Chlorhexidine-Loadedpoly(ϵ -Caprolactone) Nanospheres: Effect of Lyoprotectants, Characteristics, and Antibacterial Activity Evaluation[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2019, 24(4): 402-409.
- [78] YANG Y M, WANG S, LI J J, et al. Chlorhexidine-Grafted Coating to Improve Antibacterial Property of the Micro/Nanoporous Titanium Surfaces[J]. Chinese Journal of Stomatology, 2020, 55(2): 104-110.
- [79] AUBERT-VIARD F, MOGROVEJO-VALDIVIA A, TABARY N, et al. Evaluation of Antibacterial Textile Covered by Layer-by-Layer Coating and Loaded with Chlorhexidine for Wound Dressing Application[J]. Materials Science and Engineering: C, 2019, 100: 554-563.
- [80] SHIELS S M, BOUCHARD M, WANG H, et al. Chlorhexidine-Releasing Implant Coating on Intramedullary Nail Reduces Infection in a Rat Model[J]. European Cells & Materials, 2018, 35: 178-194.
- [81] BELFIELD K, CHEN Xin-yong, SMITH E F, et al. An Antimicrobial Impregnated Urinary Catheter that Reduces Mineral Encrustation and Prevents Colonisation by Multi-Drug Resistant Organisms for up to 12 weeks[J]. Acta Biomaterialia, 2019, 90: 157-168.
- [82] CURTIN J J, DONLAN R M. Using Bacteriophages to Reduce Formation of Catheter-Associated Biofilms by Staphylococcus Epidermidis[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(4): 1268-1275.
- [83] NZAKIZWANAYO J, HANIN A, ALVES D R, et al. Bacteriophage can Prevent Encrustation and Blockage of Urinary Catheters by Proteus Mirabilis[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 60(3): 1530-1536.
- [84] LEHMAN S M, DONLAN R M. Bacteriophage-Mediated Control of a Two-Species Biofilm Formed by Microorganisms Causing Catheter-Associated Urinary Tract Infections in an *In Vitro* Urinary Catheter Model[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 59(2): 1127-1137.
- [85] CARSON L, GORMAN S P, GILMORE B F. The Use of Lytic Bacteriophages in the Prevention and Eradication of Biofilms of Proteus Mirabilis and Escherichia Coli[J].

- FEMS Immunology & Medical Microbiology, 2010, 59(3): 447-455.
- [86] LIAO K S, LEHMAN S M, TWEARDY D J, et al. Bacteriophages are Synergistic with Bacterial Interference for the Prevention of Pseudomonas Aeruginosa Biofilm Formation on Urinary Catheters[J]. Journal of Applied Microbiology, 2012, 113(6): 1530-1539.
- [87] MILO S, HATHAWAY H, NZAKIZWANAYO J, et al. Prevention of Encrustation and Blockage of Urinary Catheters by *Proteus Mirabilis* Via PH-Triggered Release of Bacteriophage[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2017, 5(27): 5403-5411.
- [88] PIRNAY J P, BLASDEL B G, BRETAUDEAU L, et al. Quality and Safety Requirements for Sustainable Phage Therapy Products[J]. Pharmaceutical Research, 2015, 32(7): 2173-2179.
- [89] BLAIR J M A, RICHMOND G E, PIDDOCK L J V. Multidrug Efflux Pumps in Gram-Negative Bacteria and Their Role in Antibiotic Resistance[J]. Future Microbiology, 2014, 9(10): 1165-1177.
- [90] AMARAL L, MARTINS A, MOLNAR J, et al. Phenothiazines, Bacterial Efflux Pumps and Targeting the Macrophage for Enhanced Killing of Intracellular XDRTB[J]. In Vivo (Athens, Greece), 2010, 24(4): 409-424.
- [91] KVIST M, HANCOCK V, KLEMM P. Inactivation of Efflux Pumps Abolishes Bacterial Biofilm Formation[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2008, 74(23): 7376-7382.
- [92] NZAKIZWANAYO J, SCAVONE P, JAMSHIDI S, et al. Fluoxetine and Thioridazine Inhibit Efflux and Attenuate Crystalline Biofilm Formation by *Proteus Mirabilis*[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 12222.
- [93] HOLLING N, LEDNOR D, TSANG S, et al. Elucidating the Genetic Basis of Crystalline Biofilm Formation in *Proteus Mirabilis*[J]. Infection and Immunity, 2014, 82(4): 1616-1626.
- [94] FANG F C. Perspectives Series: Host/Pathogen Interactions. Mechanisms of Nitric Oxide-Related Antimicrobial Activity[J]. The Journal of Clinical Investigation, 1997, 99(12): 2818-2825.
- [95] REGEV-SHOSHANI G, KO M, CROWE A, et al. Comparative Efficacy of Commercially Available and Emerging Antimicrobial Urinary Catheters Against Bacteriuria Caused by *E Coli* in Vitro[J]. Urology, 2011, 78(2): 334-339.
- [96] COLLETTA A, WU Jian-feng, WO Ya-qí, et al. S-Nitroso-N-Acetylpenicillamine (SNAP) Impregnated Silicone Foley Catheters: A Potential Biomaterial/Device to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2015, 1(6): 416-424.
- [97] REN Hang, WU Jian-feng, COLLETTA A, et al. Efficient Eradication of Mature Pseudomonas Aeruginosa Biofilm via Controlled Delivery of Nitric Oxide Combined with Antimicrobial Peptide and Antibiotics[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1260.
- [98] 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, Switzerland), 2014, 3(1): 87-97.
- [99] MISHRA B, BASU A, CHUA R R Y, et al. Site Specific Immobilization of a Potent Antimicrobial Peptide Onto Silicone Catheters: Evaluation Against Urinary Tract Infection Pathogens[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2(12): 1706-1716.
- [100] LIM K, CHUA R R Y, HO B, et al. Development of a Catheter Functionalized by a Polydopamine Peptide Coating with Antimicrobial and Antibiofilm Properties[J]. Acta Biomaterialia, 2015, 15: 127-138.
- [101] ZHANG Xin-yang, ZHAO Yu-qing, ZHANG Yi-dan, et al. Antimicrobial Peptide-Conjugated Hierarchical Antifouling Polymer Brushes for Functionalized Catheter Surfaces[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(11): 4171-4179.
- [102] YU Kai, LO J C Y, YAN Mei, et al. Anti-Adhesive Antimicrobial Peptide Coating Prevents Catheter Associated Infection in a Mouse Urinary Infection Model[J]. Biomaterials, 2017, 116: 69-81.
- [103] DÍAZ C, MIÑÁN A, SCHILARDI P L, et al. Synergistic Antimicrobial Effect Against Early Biofilm Formation: Micropatterned Surface Plus Antibiotic Treatment[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2012, 40(3): 221-226.
- [104] HU Rong, LI Guo-zhu, JIANG Yu-jiao, et al. Silver-Zwitterion Organic-Inorganic Nanocomposite with Antimicrobial and Antiadhesive Capabilities[J]. Langmuir: the ACS Journal of Surfaces and Colloids, 2013, 29(11): 3773-3779.
- [105] WANG Hai-ning, WANG Fu, LI Xiu-qi, et al. Preparation and Performance Investigation of Polydimethylsiloxane Microsphere/Polyvinyl Alcohol Composite Hydrogel[J]. Materials Letters, 2018, 228: 399-402.
- [106] SUN Ming-hao, ZHU Chu-ne, LONG Jie-yu, et al. PLGA Microsphere-Based Composite Hydrogel for Dual Delivery of Ciprofloxacin and Ginsenoside Rh2 to Treat *Staphylococcus Aureus*-Induced Skin Infections[J]. Drug Delivery, 2020, 27(1): 632-641.
- [107] CHEN Ming-mao, CAO Huan, LIU Yuan-yuan, et al. Sequential Delivery of Chlorhexidine Acetate and BFGF from PLGA-Glycol Chitosan Core-Shell Microspheres[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2017, 151: 189-195.
- [108] PHUENGKHAM H, NASONGKLA N. Development of Antibacterial Coating on Silicone Surface via Chlorhexidine-Loaded Nanospheres[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2015, 26(2): 78.
- [109] MILO S, THET N T, LIU Dan, et al. An *In-Situ* Infection Detection Sensor Coating for Urinary Catheters[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2016, 81: 166-172.