

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.10.021

· 综述 ·

泌尿系感染研究若干新进展

Research advances in urinary tract infection

郭彩芬(GUO Cai-fen), 申吉泓(SHEN Ji-hong), 李同海(LI Tong-hai)
(昆明医科大学第一附属医院, 昆明 云南 650032)
(First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

[关键词] 泌尿系感染; 抗菌肽; 雌激素; 维生素 D; 中草药
[中图分类号] R691.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2017)10-0976-05

泌尿系感染是临床上最常见的感染性疾病, 超过 50% 的女性一生中至少经历一次泌尿系感染^[1], 尽管泌尿系感染具有自限性, 但仍给患者和公共卫生系统带来沉重的经济负担^[2]。此外, 在相当多女性中, 感染在一年内会复发多次。成人女性发病率高于男性^[3]; 儿童中, 女孩的发病率约为 7%, 男孩约为 2%^[4]。大多数泌尿系感染的预后较好, 但肾脏发生瘢痕增生的风险高达 40%^[5]。与女性泌尿系感染相似, 儿童复发的风险为 25%~40%^[6]。泌尿系感染最常见的病原微生物是大肠埃希菌, 超过 80% 的非复杂性泌尿系感染与此病原微生物相关^[7]。目前, 抗菌药物是治疗泌尿系感染最有效的方法^[8], 但人类在与泌尿系感染的战斗中从未取得过完全的胜利, 由于抗菌药物的滥用, 耐药性细菌感染越来越严重^[9-10], 尤其是对于感染后内毒素引起的脓毒血症一直缺乏更有效的治疗方法^[11]。尽管细菌已经产生多种机制对内源性抗生素耐药^[12], 但并未发现对抗菌肽耐药^[13]。抗菌肽是一种具有抗菌活性的小分子多肽, 能作用于细胞膜, 在膜上形成跨膜离子通道, 破坏膜的完整性, 造成细胞内容物外漏, 从而杀死细胞^[14]。除了直接的抗菌活性, 抗菌肽也具有选择性免疫激活和调节功能^[15]。抗菌肽具有抗菌活性高、抗菌谱广, 以及靶菌株不易产生抗性突变等特点而备受瞩目^[16]。在本综述中, 我们将讨论抗菌肽在泌尿系感染中的作用及其提高固有免疫方法的不同作用机制, 同时, 探讨维生素 D、雌激

素、中草药用于预防和治疗泌尿系感染的潜在价值。

1 泌尿系感染反复发作的机制

虽然泌尿系急性感染具有自限性, 但在相当多的女性中, 感染可能会在几周或几个月内复发。复发往往是由之前感染过的同种菌株引发, 表明尽管使用了敏感的抗菌药物进行治疗但细菌仍残存体内^[17]。研究^[18]表明, 大肠埃希菌可持续存在膀胱组织, 当其侵入膀胱时, 会黏附在膀胱上皮细胞, 少量细菌可侵入细胞内, 使感染的细胞发生凋亡, 从而与邻近细胞失去联系, 脱落并随尿液排出体外, 而细菌从胞内释放并侵入深肌层, 暴露在伞状细胞外层脱落物的表面。在这些细胞内, 细菌不会繁殖, 取而代之的是形成小的休眠体, 休眠体是感染的源头, 但其重新激活的机制尚未完全阐明^[19]。尽管此研究仍处于动物实验阶段, 但也有迹象表明其与女性的反复感染机制相似。

由于胞内菌和休眠体的存在, 使抗菌药物和机体自身免疫很难发挥作用, 膀胱内细菌持续存在, 表明抗菌药物对反复发作的泌尿系感染效果不佳。尽管传统的抗菌药物治疗急性泌尿系感染有效, 但却不能防止感染复发, 因为胞内菌和休眠体未被完全清除。长期预防性使用低剂量的抗菌药物在治疗期间可能会有效地抑制膀胱内细菌繁殖, 但预防性治疗终止时感染可能会复发^[20]。因此, 替代的预防措

[收稿日期] 2017-03-10
[基金项目] 国家自然科学基金项目(8156040135)
[作者简介] 郭彩芬(1990-), 女(汉族), 云南曲靖市人, 硕士研究生, 主要从事泌尿系感染的研究。
[通信作者] 申吉泓 E-mail: kmsjh99@aliyun.com

施和治疗策略亟待出现,尤其是复发性泌尿系感染。

2 抗菌肽对泌尿系的保护作用

2.1 抗菌肽的种类 抗菌肽是生物体内存在的一种具有抗菌活性的小分子,常带正电荷,是生物体免疫防御系统产生的一类对抗外源性病原体具有致病作用的防御性多肽活性物质,是生物天然免疫的重要组成部分。抗菌肽种类繁多,根据其二级结构和来源可有不同的分类方式,依其结构可分为 α -螺旋型、 β -折叠型和环链结构型,依其来源可分为昆虫抗菌肽,哺乳动物抗菌肽,两栖动物抗菌肽,鱼类、软体动物、甲壳类动物来源的抗菌肽,植物抗菌肽和细菌抗菌肽^[21]。早期研究^[22-23]发现,抗菌肽 LL-37/hCAP18 在保护泌尿系中具有重要作用;近期研究^[24]发现,人类 α -防御素 5 可表达于泌尿系,主要通过消耗营养物质铁元素抑制细菌生长,也能通过直接的抗菌活性抑制细菌。人类 β -防御素在泌尿生殖道高表达,但在泌尿系感染中的作用机制却不甚明确。此外,S100A7 对大肠埃希菌有明显的抗菌活性并能表达于泌尿系^[25],但其对泌尿系的防御功能却未得到证实。Tamm-Horsfall 蛋白是一种肾脏特异性蛋白,可随高浓度尿液分泌,通过干扰大肠埃希菌和其他病原体黏附到下尿路宿主细胞发挥作用^[26]。

2.2 组织蛋白酶抑制素在泌尿系中的作用 人组织蛋白酶抑制素(LL-37)是由中性粒细胞产生的 hCAP18 经丝氨酸蛋白酶 3 和其他蛋白水解酶酶解后释放出的有活性的物质。在小鼠中其同源肽被称为 CRAMP,即 cathelicidin 相关的抗菌肽。上述结果是基于动物实验对 CRAMP 的分析,LL-37/hCAP18 在人体泌尿系的确切作用还停留在猜测阶段。

泌尿系不同感染程度患者分离的大肠埃希菌敏感性不同。体外实验中,从孤立性肾盂肾炎等较严重感染患者中分离的菌株,与从膀胱炎等较轻的感染患者分离的菌株相比,前者对 LL-37 的敏感性有所下降^[22]。尿道致病性大肠埃希菌(UPEC)通过菌毛结合到 LL-37,从而阻止 LL-37 与细菌细胞膜的相互作用^[27]。生物膜本身可能会通过一系列非特异性的方式阻碍 LL-37 渗透,从而削弱其作用。外膜蛋白激酶 OmpT 可降解 LL-37 的肽段,从而抵抗其与肠道大肠埃希菌的作用^[28]。在各种革兰阴性菌中,外膜的变异与 LL-37 抗菌作用密切相关,LPS 脂质 A 的结构变化可以部分地中和负电荷,从而使细菌表面更不易结合阳离子抗菌肽,其可能是 LPS

保护大肠埃希菌抵抗 LL-37 的机制。

LL-37 在整个泌尿系均有表达,与健康对照组相比,感染过程中,泌尿系感染患者会产生较高水平的 LL-37 作用于细菌^[22]。在上行感染的肾盂肾炎小鼠模型中,缺乏 CRAMP 组的发病率和病死率均高于野生型组,并且肾脏和膀胱具有较高的细菌滴度^[22]。小鼠中性粒细胞耗竭实验表明,中性粒细胞来源的 LL-37 会减少肾脏细菌聚集,并能抑制感染全身蔓延。LL-37 的作用不是直接杀死病原体,而是促进网状结构的形成并增加其稳定性^[29]。但泌尿系中性粒细胞外网的重要性与 LL-37 的作用迄今为止还无相关研究。

在抗膀胱输尿管反流的小鼠模型中,CRAMP 缺乏并未导致更高的细菌滴度^[30]。相反,在野生型小鼠急性感染模型中,CRAMP 的促炎症反应可导致更严重的组织损伤和更高的细菌负荷。实验^[27]表明,卷曲菌毛能够捕获 LL-37,防止其在细菌外膜发挥杀菌作用。国外学者^[22,30]研究非卷曲菌毛大肠埃希菌菌株 CFT073 引起的肾盂肾炎及 UTI89 引起的膀胱炎,结果表明,由于具有卷曲菌毛,故该菌株可能对 LL-37 或 CRAMP 不敏感。由于抗菌肽的存在,膀胱中存活的细菌无法对人体产生太大影响;相反,CRAMP 的促炎症活性可促使膀胱中的细菌对人体造成影响,支配该病理生理过程。在用同基因型大肠埃希菌菌株做的协同感染实验中,与缺少卷曲菌毛菌株相比,同基因型大肠埃希菌菌株表达的卷曲菌毛的野生型菌株数量更多^[31],主要原因可能是由于 LL-37 的存在对非卷曲菌毛菌株的敏感性增加所致。

中性粒细胞衍生的 CRAMP 在保护上尿路和阻止感染全身蔓延中发挥重要作用^[22]。对于泌尿系感染的女性,下尿路存在低水平的 LL-37 比泌尿系无 LL-37 更有益,提示 CRAMP 在对下尿路的保护中具有重要作用^[23]。

2.3 LL-37 与细菌生物膜的相互作用 在亚抑菌浓度下,LL-37 能影响泌尿系不同种细菌生物膜的形成^[27, 32]。LL-37 能与微生物表面结构直接作用^[27],如机会致病菌-假丝酵母菌。此外,LL-37 通过影响铜绿假单胞菌的群体感应系统,减少生物膜的形成,从而减少细菌黏附^[32]。在大肠埃希菌中,LL-37 通过结合到单体 CsgA 上抑制了聚合及卷曲菌毛形成,从而减少生物膜的合成。然而,将 LL-37 结合到细菌表面已生成的卷曲菌毛上,抗菌肽的抗菌活性却会被中和。

3 内源性防御机制

由于预防性使用抗菌药物治疗的效果不甚满意,而且会使菌株产生耐药性,故有人研究了替代的治疗方案,其中,维生素 D、雌激素及中草药加强内源性防御机制是行之有效的方法。

3.1 维生素 D 维生素 D 对免疫系统的影响广为人知,已被经验性地用来抗感染,如肺结核^[33]。最近一项研究^[34]发现,维生素 D 和 CAMP 的表达机制有潜在的联系。CAMP 基因的启动子区域包含维生素 D 的反应元件(VDRE),该区域以配体依赖性和非依赖性的方式结合受体,转录起始效能极大地增强了维生素 D 的表达,但此种遗传结构仅限于灵长类动物,如人类,而不出现在啮齿类动物,故阻碍了该方面的动物研究。

足量的维生素 D 对保护泌尿系免受感染具有重要作用,对于有泌尿系感染的儿童,血清维生素 D 水平低于健康对照组^[35]。此外,维生素 D 水平与感染的严重程度相关,对于绝经前女性,低水平的血清维生素 D 常伴随高风险的复发性泌尿系感染^[36]。口服维生素 D 能够增加人类膀胱上皮细胞 CAMP 的含量,从而增加对大肠埃希菌的免疫应答,说明补充维生素 D 对于易反复发生泌尿系感染的人群是一种有效的替代治疗。

3.2 雌激素 雌激素对泌尿系感染发病机制具有重大的影响。在年轻的女性中,高雌激素水平对大肠埃希菌感染的耐受性增加;绝经后妇女易反复发生泌尿系感染,雌激素补充可能会改善此状况。然而,最近一些动物体外模型实验的数据却得出了相反的结果^[37]。在高雌激素水平下,处于经期的女性尿路上皮特异蛋白 1a 和 $\beta 1$ 整合素的表达是增高的,而该蛋白是介导尿路上皮大肠埃希菌黏附和入侵的主要宿主受体^[38],此现象部分解释了雌激素水平高时泌尿系感染的发病率也高。另一方面,75% 绝经后女性在局部使用雌激素治疗两周后至少 3/5 的抗菌肽表达增加,其中 hBD3 具有最显著的效果^[37]。抗菌肽的表达可增加细胞间的接触,说明雌激素存在能提升上皮细胞的完整性。与维生素 D 相似,在基因启动子中,雌激素通过其受体和雌激素应答原件发挥作用,雌激素对 AMP 的表达有普适性,而不是通过间接效应促进尿路上皮细胞分化。在缺少雌激素的情况下,膀胱上皮细胞会出现异常分化^[39],此现象支持了上述假设。雌激素作用于尿

路上皮细胞能增加上皮细胞的完整性,并促进 AMPs 的表达,同时还可能减少胞内细菌群(反复感染的来源)的形成^[37,39]。

妊娠时雌激素水平也很高,虽无确凿的数据比较妊娠妇女与非妊娠妇女对泌尿系感染抵抗能力的差异,但妊娠时泌尿系上行感染的风险确实增加了^[40],可能是因为妊娠妇女泌尿系解剖发生了改变,如输尿管扩张,膀胱、输尿管张力降低,故易引起膀胱输尿管反流,细菌从膀胱逆行至肾脏。妊娠时,由于这些复杂的解剖结构,生理和激素的变化可能会使上皮细胞降低了雌激素的保护效应^[41]。

3.3 中草药 草药制剂也是替代治疗方案的一部分,但由于有效成分或作用方式未完全明确,因此,往往是经验性治疗,且疗效不是十分肯定。临床上正努力阐明这些药物的作用机制,并评估其替代传统抗菌药物治疗感染的价值。临床试验发现中草药制剂对复发性泌尿系感染具有有效的预防作用。在体外试验中,该制剂对大肠埃希菌等多种细菌均具有抗菌活性^[42]。传统的植物提取物用于治疗泌尿系感染的系统筛查表明,一些物质不具有直接的抗菌作用,但能干扰细菌黏附到宿主细胞^[43]。偃麦草和玉米的提取物能直接作用于细菌,而蔓越莓则是直接干扰 P 伞状细菌黏附^[44]。

Rafsanjany 等^[43]对桦木、猫须草、荨麻三种草药提取物做了进一步研究,发现其能直接作用于宿主细胞,减少病原体的黏附。山莴苣具有抗炎、利尿特性,通过干扰宿主细胞信号通路,减轻细菌感染效应^[45]。卡琪花蒂玛的提取物通过下调入侵的中介受体 $\beta 1$ 整合素,从而减少膀胱上皮细胞的细菌入侵^[46]。这些机制整合起来能减少膀胱上皮细胞层的细菌负担。双盲、随机临床试验发现对于大多数非复杂性感染来说,单纯的症状治疗已经足够了,如大鼠服用绞股蓝的提取物后,能减轻细菌引起的炎症反应^[47]。

尽管大多数传统中草药的作用机制并未完全弄清楚,安慰剂对照的临床试验也很少,但已有的研究结果表明^[43-46],它们的作用机制是复杂的、多功能的。找出抗菌活性物质有助于为泌尿系感染患者开发新的治疗方案和预防策略。

4 结语

泌尿系感染严重危害人类健康,新的、有效的治疗方法亟待出现。抗菌肽在各物种的天然防御、固

有免疫及适应性免疫中起着重要的作用,抗菌肽抗菌谱广、抗菌效率高,杀菌效力远超过传统的抗菌药物,并且对耐药菌仍然有效。针对耐药菌开发特异、高效的抗菌肽的研究仍然较少,且仍处于动物实验研究阶段,因此,深入研究抗菌肽治疗泌尿系感染具有重要的临床意义,有望为解决泌尿系感染这一科学难题提供新的思路和线索,尤其是复发性泌尿系感染。此外,维生素 D、雌激素和中草药通过调节内源性防御机制替代治疗泌尿系感染也具有重要的临床应用价值,值得我们进一步深入研究。

综上所述,研究开发高效、特异性抗菌肽,以及利用维生素 D、雌激素和中草药替代治疗泌尿系感染具有较深的临床前景。通过更多的临床研究开发出高效的抗菌肽,找到维生素 D、雌激素和中草药替代治疗泌尿系感染的机制,可为广大的泌尿系感染患者带来福音。

[参 考 文 献]

- [1] Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(5): doi: 10.1128/microbiolspec. UTI-0002-2012.
- [2] François M, Hanslik T, Dervaux B, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France; a cross-sectional survey[J]. BMC Health Serv Res, 2016, 16(a): 365.
- [3] Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden[J]. Infect Dis Clin North Am, 2014, 28(1): 1-13.
- [4] Wani KA, Ashraf M, Bhat JA, et al. Paediatric urinary tract infection: a hospital based experience[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): SC04-SC07.
- [5] Roberts KB. Urinary tract infections and renal damage: focusing on what matters[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(10): 884-885.
- [6] Craig JC, Simpson JM, Williams GJ. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children[J]. N Engl J Md, 2009, 361(18): 1748-1759.
- [7] 王凌嘯,梁麗俊. 宁夏地区 223 例小儿泌尿系统感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科学杂志, 2015,21(3): 32-35.
- [8] Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children[J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(4): 430-438.
- [9] Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, et al. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections; a ten-year surveillance study (2000-2009)[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 19.
- [10] Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J,

et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study [J]. Am J Infect Control, 2014, 42(10): 1033-1038.

- [11] Xu ZP, Yang K, Xu GN, et al. Role of M3 mAChR in vivo and in vitro models of LPS-induced inflammatory response[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(3): 320-327.
- [12] Joo HS, Otto M. Mechanisms of resistance to antimicrobial peptides in *staphylococci* [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1848(11 Pt B): 3055-3061.
- [13] Vale N, Aguiar L, Gomes P. Antimicrobial peptides: a new class of antimalarial drugs? [J]. Front Pharmacol, 2014, 5(5): 275-288.
- [14] Galdiero S, Falanga A, Berisio R, et al. Antimicrobial peptides as an opportunity against bacterial diseases[J]. Curr Med Chem, 2015, 22(14): 1665-1677.
- [15] Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H. Human defensins and cathelicidins in the skin: beyond direct antimicrobial properties [J]. Crit Rev Immunol, 2006, 26(6): 545-575.
- [16] Conlon JM, Mechkarska M. Host-defense peptides with therapeutic potential from skin secretions of frogs from the family pipidae[J]. Pharmaceuticals, 2013, 7(1): 58-77.
- [17] Ejrnaes K, Sandvang D, Lundgren B, et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of *Escherichia coli* strains from samples collected before and after pivmecillinam or placebo treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infection in women[J]. Clin Microbiol, 2006, 44(5): 1776-1781.
- [18] Thumbikat P, Berry RE, Schaeffer AJ, et al. Differentiation-induced uroplakin III expression promotes urothelial cell death in response to uropathogenic *E. coli* [J]. Microbes Infect, 2009, 11(1): 57-65.
- [19] Blango MG, Ott EM, Erman A, et al. Forced resurgence and targeting of intracellular uropathogenic *Escherichia coli* reservoirs[J]. PloS One, 2014, 9(3): e93327.
- [20] Eells SJ, Bharadwa K, McKinnell JA, et al. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a markov chain monte carlo model[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(2): 147-160.
- [21] Salditt T, Li C, Spaar A. Structure of antimicrobial peptides and lipid membranes probed by interface-sensitive X-ray scattering[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1758(9): 1483-1498.
- [22] Chromek M, Slamová Z, Bergman P, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection[J]. Nat Med, 2006, 12(6): 636-641.
- [23] Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P, et al. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections[J]. Infect Immun, 2014, 82(4): 1572-1578.
- [24] Spencer JD, Hains DS, Porter E, et al. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract[J]. PloS One, 2012, 7(2): e31712.

- [25] Gläser R, Harder J, Lange H, et al. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection [J]. Nat Immunol, 2005, 6(1): 57–64.
- [26] Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, et al. Tamm-Horsfall protein protects against urinary tract infection by *Proteus mirabilis* [J]. J Urol, 2009, 181(5): 2332–2338.
- [27] Kai-Larsen Y, Lühje P, Chromek M, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* modulates immune responses and its curli fimbriae interact with the antimicrobial peptide LL-37 [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(7): e1001010.
- [28] Brannon JR, Thomassin JL, Desloges I, et al. Role of uropathogenic *Escherichia coli* OmpT in the resistance against human cathelicidin LL-37 [J]. FEMS Microbiol Lett, 2013, 345(1): 64–71.
- [29] Neumann A, Völlger L, Berends ET, et al. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases [J]. J Innate Immun, 2014, 6(6): 860–868.
- [30] Danka ES, Hunstad DA. Cathelicidin augments epithelial receptivity and pathogenesis in experimental *Escherichia coli* cystitis [J]. J Infect Dis, 2015, 211(7): 1164–1173.
- [31] Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 57(9): 485–490.
- [32] Jacobsen AS, Jenssen H. Human cathelicidin LL-37 prevents bacterial biofilm formation [J]. Future Med Chem, 2012, 4(12): 1587–1599.
- [33] Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis [J]. Allergy, 2012, 67(1): 10–17.
- [34] Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 [J]. FASEB J, 2005, 19(9): 1067–1077.
- [35] Tekin M, Konca C, Celik V, et al. The association between vitamin D levels and urinary tract infection in children [J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83(3): 198–203.
- [36] Nseir W, Taha M, Nemarny H, et al. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12): 1121–1124.
- [37] Lühje P, Brauner H, Ramos NL, et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(190): 190ra80.
- [38] Eto DS, Jones TA, Sundsbak JL, et al. Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli* [J]. PLoS Pathog, 2007, 3(7): e100.
- [39] Wang C, Symington JW, Ma E, et al. Estrogenic modulation of uropathogenic *Escherichia coli* infection pathogenesis in a murine menopause model [J]. Infect Immun, 2013, 81(3): 733–739.
- [40] Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy [J]. Urol Clin North Am, 2015, 42(4): 547–560.
- [41] Downs DS, Chasantaber L, Evenson KR, et al. Physical activity and pregnancy: past and present evidence and future recommendations [J]. Res Q Exerc Sport, 2012, 83(4): 485–502.
- [42] Conrad A, Biehler D, Nobis T, et al. Broad spectrum antibacterial activity of a mixture of isothiocyanates from nasturtium (*Tropaeoli majori sherba*) and horseradish (*Armoracia rusticanae radix*) [J]. Drug Res, 2013, 63(2): 65–68.
- [43] Rafsanjany N, Lechtenberg M, Petereit F, et al. Antiadhesion as a functional concept for protection against uropathogenic *Escherichia coli*: in vitro studies with traditionally used plants with antiadhesive activity against uropathogenic *Escherichia coli* [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(2): 591–597.
- [44] Ermel G, Georgeault S, Inisan C, et al. Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry [J]. J Med Food, 2012, 15(2): 126–134.
- [45] Lühje P, Dang ND, Brauner A. Lactucaindica extract interferes with uroepithelial infection by *Escherichia coli* [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(3): 672–677.
- [46] Fazliana M, Ramos NL, Lühje P, et al. *Labisia pumila*, var. *alata*, reduces bacterial load by inducing uroepithelial cell apoptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(1): 111–116.
- [47] Lühje P, Lokman EF, Sandström C, et al. *Gynostemma pentaphyllum*, exhibits anti-inflammatory properties and modulates antimicrobial peptide expression in the urinary bladder [J]. J Funct Foods, 2015, 17: 283–292.

(本文编辑:茅一萍、左双燕)