

文章编号: 1001-8689(2021)08-0736-07

苯唑西林敏感耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(OS-MRSA)研究进展

刘柔杉¹ 王俊瑞^{2,*}

(1 内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010010; 2 内蒙古医科大学附属医院检验科, 呼和浩特 010050)

摘要: 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是导致医院内感染及社区获得性感染的一种常见病原菌, 可引起宿主不同部位的感染, 感染类型多样。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)呈现对多种类型抗菌药物的耐药特征, 其在不同国家和地区的检出率和流行特征存在明显差异。随着对MRSA耐药性和耐药机制研究的不断深入, 一种具有特殊耐药特征的MRSA亚群逐渐被报道, 即苯唑西林敏感的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, OS-MRSA)。OS-MRSA典型特征为携带抗药性基因mecA, 但其对苯唑西林的MIC值较低(通常<4mg/L)。由于目前临床实验室主要采用苯唑西林和或头孢西丁药敏试验方法来区分MRSA及甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA), 而很少应用基因检测方法(mecA基因)进行检测或确认, 因此OS-MRSA常被错误报告为MSSA, 临床依据药敏报告进行抗感染治疗, 常导致治疗失败及患者病死率的增加。此外, OS-MRSA菌株在不同国家和地区人群分离率及其分子流行病学特征存在较大差异。因此, 本文将从分子流行病学、实验室检测方法、耐药机制、毒力特征及临床治疗等5个方面对OS-MRSA的最新研究进展进行综述。

关键词: 苯唑西林敏感耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 异质性耐药; 流行病学; 耐药机制; 毒力

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

Research progress of oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Liu Rou-shan¹ and Wang Jun-rui²

(1 The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010;

2 Department of Clinical Laboratory, the Affiliated hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050)

Abstract *Staphylococcus aureus* is a common pathogen causing nosocomial and community acquired infections, which can cause various types of infections. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exhibits resistance to many types of antibiotics, and its incidence rates and epidemic characteristics in different countries and regions varied significantly. With continuous exploration on the resistance features and resistance mechanism of MRSA, a subpopulation of MRSA with special resistance characteristics has been gradually reported around the world, which is called oxacillin-sensitive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA). The characteristics of OS-MRSA is positive with resistance gene *mecA*, but its MIC value for oxacillin is low (usually under 4mg/L). However, oxacillin and or cefoxitin sensitivity testing methods were normally used in clinical laboratories to distinguish MRSA and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA), while genetic testing method (*mecA* gene detection) was rarely used. OS-MRSA is often incorrectly reported as MSSA, which may lead to failure of anti-infection therapy.

收稿日期: 2020-04-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81260244和No. 81660352)和内蒙古自治区青年科技英才支持计划项目(No. NJYT-17-B06)

作者简介: 刘柔杉, 女, 生于1997年, 在读硕士研究生, 研究方向: 微生物耐药机制, E-mail: 2477347102@qq.com

*通讯作者, E-mail: wangjunrui123@yeah.net

and increased mortality of patients, since anti-infective treatment is often performed based on drug sensitivity testing results. In addition, the isolation rates and molecular epidemiological characteristics of OS-MRSA strains in different countries and regions are significantly different. Therefore, this review summarizes the latest research progress of OS-MRSA from the following five aspects, molecular epidemiology, laboratory testing methods, drug resistance mechanism, virulence characteristics, and clinical treatment.

Key words Oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Heterogeneous resistance; Epidemiology; Drug resistance mechanism; Virulence

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是全球范围内造成医院内感染和社区获得性感染的主要病原体之一^[1-2], 可引起多种感染性疾病, 如肺炎、骨髓炎、心内膜炎、皮肤软组织感染、脓肿、食物中毒和败血症^[3-4]。近年来, 金黄色葡萄球菌在临床标本中的检出率仍居于较高水平; 在各种革兰阳性球菌中, 分离率一直居于首位^[5]。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是指携带mecA基因或苯唑西林最低抑菌浓度(MIC)≥4mg/L的金黄色葡萄球菌^[6]。MRSA的mecA基因可编码产生青霉素结合蛋白(PBP2a)。PBP2a与β-内酰胺类抗菌药物亲和力降低, 导致MRSA对β-内酰胺类药物如苯唑西林等的耐药^[7]。苯唑西林敏感耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, OS-MRSA)是一种具有特殊耐药表型的MRSA亚群, 其典型特征为具有抗药性基因mecA, 但其对苯唑西林的MIC值较低(通常<4mg/L)^[8]。由于其青霉素结合蛋白(PBP2a)处于低表达或不表达状态, 从而使OS-MRSA对β-内酰胺酶类抗菌药物呈隐性耐药; 常规体外药敏试验显示其对苯唑西林和或头孢西丁敏感, 所以常常被误判为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA)^[9]。

1 流行病学

近年来, OS-MRSA在世界各地受到越来越多的关注^[10-13], 分离菌株主要来自人体标本, 部分菌株分离自动物及各种环境标本^[10,12]。应用多种分子分型技术, 如多位点序列分型(MLST)技术、葡萄球菌染色体mec基因盒(SCCmec)分型技术、金黄色葡萄球菌附属基因调节子(agr)分型技术、葡萄球菌蛋白A(spa)分型技术等, 研究人员发现OS-MRSA基因型分布存在显著的地区差异。2009—2014年间, Song等^[14]从中国21所医院共收集到2068株非重复金黄色葡萄球菌, 共检出34株OS-MRSA(1.6%), 发

现我国OS-MRSA分离株最常见的克隆是ST338-t437-SCCmecV型。Phaku等^[15]对2013—2014年间非洲刚果地区分离100株金黄色葡萄球菌进行全基因组测序(WGS), 检出9株OS-MRSA(9%), 属于ST8-t1476型。2016年, Chung等^[16]对非洲地区分离9株OS-MRSA进行分子分型, 发现7株归属“非洲克隆” ST88-SCCmec IVa型, 另两株为ST8-SCCmec V型。2016年, Mistry等^[17]对印度地区19株分离自牛乳腺炎的OS-MRSA进行MLST分型, 发现多种基因型菌株, 包括SCCmec III型(6株)、IVc型(3株)、V型(5株), 其中3株为混合型(III+IVc), 2株不可分型。2019年, Brahma等^[18]对74株随机选择的引起眼部感染的金黄色葡萄球菌进行筛查, 检出11株OS-MRSA(14.86%), 归属于10种不同的ST型, 分别为ST30(2株)、ST120、ST772、ST1133、ST1、ST5、ST14、ST45、ST88和ST217。SCCmec分型结果显示为V型(n=3)、IVc型(n=2)、IVa型(n=1)、III型(n=2)和II型(n=2), 1株不可分型。agr分型结果主要为III型(54.5%)和I型(18.2%), 其次为IV型(18.2%), 其中1株不可分型(5%)。2019年, Quijada等^[19]在维也纳机场600份食物样本中, 发现1株OS-MRSA(ST5- SCCmec V型)。目前已知V型SCCmec菌株不携带功能性mecI-mecR1基因, meca的表达受bla系统(blaI-blaRI-blaZ)调控。本研究中报道的OS-MRSA在质粒上含有bla系统, blaRI基因出现了缺失突变而形成一种移码突变子, 最终导致一个不完整BlaR1蛋白的形成。这一发现突显了食品作为新发MRSA变种的一个传播途径, 而这种传播途径易被忽视。

OS-MRSA研究报道的增多及已发现菌株基因背景的多样性, 说明其分布可能更为广泛^[20]。由于目前检测手段的局限性, 其真实分布及流行特征尚需进一步探究。

2 实验室检测方法

目前, 实验室检测MRSA的方法有多种, 包括显色培养基、药物敏感性试验、乳胶凝集试验检

测PBP2a蛋白、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测*mecA*基因和或*mecC*基因^[20]。在多数实验室能够常规开展的方法主要是药物敏感性试验方法。头孢西丁纸片扩散法及稀释法和苯唑西林稀释法是美国临床实验室标准化协会(CLSI)的推荐检测方法。PCR法被认为是确认MRSA(*mecA/mecC*)的“金标准”^[21]，由变性-退火-延伸三个基本反应步骤构成，根据有无*mecA*及*mecC*基因阳性扩增产物及目的基因片段长度进行分析^[22]，但检测费用高等因素限制了其在临床实验室的广泛应用。对于*mecC*-MRSA来说，由于其对苯唑西林敏感的耐药表型以及*mecA*基因和PBP2a蛋白检测阴性的特征，可能会被误判为MSSA^[23]。乳胶凝集法的原理是加入提取液，通过加热裂解提取MRSA菌体所含PBP2a蛋白，加入对PBP2a单克隆抗体特异性致敏的乳胶颗粒溶液，如出现肉眼可见的特异性凝集现象，则证实有PBP2a蛋白的存在，以此判断MRSA^[24]。

2000年，Martineau等^[25]发现4株苯唑西林耐药但*mecA*基因阴性的金黄色葡萄球菌，进一步研究发现这4株菌均为*blaZ*基因阳性，表现型为β-内酰胺酶高产菌株，这解释了其边缘型的苯唑西林耐药表型(MICs 4~8μg/mL)。Becker等^[26]发现9株苯唑西林敏感、不产生PBP2a、但*mecA*基因阳性的临床分离株。如果只使用耐药表型或只使用基因检测技术，OS-MRSA都可能会被错误鉴定或漏检，进而造成严重后果^[27]。此外，郭振秀等^[28]对MRSA及其异质性耐药株的检测方法进行了统计学分析，发现PBP2a胶乳凝集试验、苯唑西林纸片扩散法与头孢西丁纸片扩散法3种方法的检测敏感性高度一致；但苯唑西林纸片扩散法特异性明显偏低，不建议常规应用于MRSA异质性耐药株的临床检测中。

综上，耐药表型与基因检测方法联合应用能更准确的筛选OS-MRSA菌株。临幊上单独进行耐药表型检测可能掩盖真正的*mecA*基因阳性菌株，基因检测始终是鉴别MRSA的“金标准”，但目前，基因检测方法在临幊实验室尚不能普遍开展。而且，若过度依赖基因检测方法可能会剥夺患者选择其他更适宜治疗方案的权利^[20]。

3 耐药机制及耐药特征

3.1 OS-MRSA的耐药机制

3.1.1 *femXAB*基因的突变

2010年，Giannouli等^[29]对4株OS-MRSA临幊

分离株(SA 1306, SA 1326, SA 1552, SA 4666)和1株MRSA对照株(SA 6083)进行研究，对照株SA 6083苯唑西林MIC值为6mg/L。与4株OS-MRSA临幊分离株相比，对照株*mecA*、*femA*、*femB*和*femX*基因表达特征相似但呈低水平表达。发现*mecA*、*femA*、*femB*和*femX*基因在SA 1306, SA 1326, SA 1552, SA 4666和SA 6083的表达量相似，且无*meca*基因突变，当进行多次比对时，发现每个Fem因子都会累积几个氨基酸替换，这些氨基酸替换突变可能影响Fem酶活性。Fem蛋白中氨基酸变化的累积可能影响完整的细胞壁合成，使菌株的适应度减低，导致非典型苯唑西林敏感。2013—2014年，Phaku等^[15]发现刚果民主共和国OS-MRSA的高检出率与*femA*的Y195F突变相关($p=0.015$)。2018年，Brahma等^[18]对OS-MRSA分离株*femXAB*基因的序列分析显示*femX*(K3R, H11N, N18H和I51V)和*fem-B*(L410F)基因有突变，并在*femX*基因(I51V)中发现了一个新的突变子，但*femA*中未发现突变。基因表达分析显示，与MRSA相比，所有*fem*基因的表达降低。甲氧西林耐药是由细胞壁代谢相关基因的改变引起的，*fem*基因家族也参与了细胞壁的生物合成，因此*fem*基因的表达降低可能导致OS-MRSA分离株对苯唑西林的敏感性改变。

3.1.2 或与*blaI*-*blaR1*-*blaZ*系统有关

Liu等^[30]采用耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)株NW19和DY39及其突变体作为研究对象，NW19和DY39都携带完整的*mecA*，一个截短的*mecR1*基因和一个*bla*调节系统的单一拷贝。NW19具有高表达*blaR1*-*blaI*，低表达*mecA*，对苯唑西林敏感。DY39低表达*blaR1*-*blaI*，高表达*mecA*，对苯唑西林耐药。通过过表达(overexpression)或反义(antisense)RNA技术实现*bla*调节因子的增高或减少。在DY39-R中*blaR1*-*blaI*的表达增加导致苯唑西林敏感表型。在DY39-R中过度表达*blaR1*没有导致任何表型改变。他们认为*blaI*的表达水平主要与不含*mec*调节因子的苯唑西林敏感*mecA*阳性葡萄球菌对苯唑西林的耐药表型有关。在β-内酰胺类抗菌药物暴露下，BlaR1的初始量决定了表型转化速度。*mec*和*bla*系统以及其他遗传因素，在调控金黄色葡萄球菌对甲氧西林耐药的表达方面至关重要^[20]。Sabat等^[20]对一株*mecA*阳性的苯唑西林敏感金黄色葡萄球菌GR2菌株在有/无β-内酰胺类抗菌药物压力的情况下分别对*mecA*的表达程度进行定量分析。GR2的基因组由染色体和质粒pGR2A及

pGR2B组成。GR2携带SCC*mec* IV型，带有无应答/无功能的*mecR1*基因，无*mecI*。在质粒pGR2A的作用下，发现了一个bla系统(金黄色葡萄球菌特有结构)的单拷贝，特别是*blaZ*基因的定位与其调控基因*blaI*和*blaR1*相似，*blaZ*和调控基因整合了一个编码转座子IS66的基因，删除了*blaR1*的5'端，编码*blaZ/mecA*阻遏物完整无缺。质粒丢失后，GR2对青霉素和苯唑西林耐药(MICs分别为0.5和6mg/L)。他们认为OS-MRSA暴露于β-内酰胺类抗菌药物后，非功能性的BlaR1不会分裂*mecA*阻遏物BlaI，不出现脱抑制效应，这使得*mecA*不能有效表达。pGR2A固化后，清除bla系统可导致*mecA*的结构性表达，进而显现苯唑西林和青霉素耐药。

3.1.3 与*mecA*基因序列核苷酸重复区的突变有关

Goering等^[10]通过全基因组测序对7株OS-MRSA临床分离株进行鉴定，以确定导致OS-MRSA耐药表型的核苷酸序列变化特征。研究结果表明：OS-MRSA对苯唑西林的易感性与*mecA*基因序列核苷酸重复区的突变有关。亚抑菌浓度抗菌药物(将10⁷CFU/mL菌液接种在含有头孢西丁(4μg/mL)的BHI琼脂平板上)暴露可使OS-MRSA产生继发性*mecA*突变，这种突变使菌株恢复对苯唑西林的耐药性。因此在接触抗菌药物后，含有*mecA*基因但耐药表型呈现敏感的金黄色葡萄球菌菌株可能会产生耐药性，这可能导致抗感染治疗失败。这证明：金黄色葡萄球菌*mecA*基因序列中串联碱基重复序列的固有不稳定性，可在不同菌株背景和临床环境中产生“隐形”MRSA(OS-MRSA)；而这些菌株能够通过简单和相对频繁的点突变恢复基因功能，从而恢复其耐药性。

3.2 OS-MRSA的异质性耐药

绝大多数耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)临床分离株对β-内酰胺类抗菌药物表现出独特的异质性耐药^[30]。在体外药敏试验中，大多数菌株通常仅表现出低水平(接近菌株MIC敏感折点)甲氧西林耐药；然而在同一克隆菌群中，高抗性细菌亚群也以不同的频率出现，其频率约为10⁻⁴~10⁻⁵^[31]；虽然*mecl-mecR1*或*blaI-blaR1*基因等调控元件可对*mecA*转录活性进行调控，但不能用以解释这种抗性水平的变化^[32]。1960年，Jevons^[33]首次提及MRSA菌株在甲氧西林作用下经过几次传代后，产生了高度耐药的菌株。但是，尽管高度耐药的细胞能够在非常高浓度的甲氧西林

存在的情况下生长，但当甲氧西林浓度为25μg/mL或更高时，细胞的生长程度和菌落大小比低浓度时要小得多。2013年，Mwangi等^[31]将耐药基因*mecA*拷贝克隆到温敏质粒中，并将其导入耐甲氧西林的临床分离株476中。临床分离株476的*mecA*基因转导株对甲氧西林呈现异质性耐药：绝大多数细胞仅表达低水平苯唑西林抗性(MIC 0.75μg/mL)，少数高耐药克隆(MIC>300μg/mL)也存在，频率为10⁻⁴。应用全基因组测序方法比较发现，唯一可检测到的差异是高度耐药的少数亚群*relA*的突变：*relA*基因编码合成的(*p*)*ppGpp*是一种对β-内酰胺类抗菌药物均相耐药的严格反应的效应物。莫匹罗星(mupirocin, MUP)是一种能够在细菌中引起严格的应激反应和高水平抗性的药剂，在OS-MRSA生长培养基中加入MUP能够通过触发细菌的严格应激反应来提高苯唑西林抗性^[16]，也可引起细胞内*ppGpp*和*ppGppp*的积累。多个研究表明，临床分离株增菌子代在亚抑菌浓度(0.03μg/mL)莫匹罗星存在下，原本对苯唑西林低水平异质性耐药株可被诱导为高水平均质性耐药株^[34]。另外，MRSA的异质性部分是受遗传控制的，即在同一克隆大多数低抗性菌株中的高抗性细菌亚群也携带“野生型”的某些基因决定簇^[32]。

与MRSA相似，OS-MRSA增菌后大部分子代亚群耐药表型为敏感，但有一小部分亚群呈耐药表型，极少数的亚群甚至出现高水平耐药表型，频率在10⁻⁴~10⁻⁶^[16]，且同样严格受莫匹罗星的诱导。1991年，Tokue等^[35]对6株OS-MRSA和1株MSSA菌株用含有5μg/mL头孢唑肟的Mueller Hinton培养液培养2d，以确定抗菌药物压力能否增加OS-MRSA对甲氧西林及苯唑西林的耐药性。结果表明，6株*mecA*阳性菌株经培养后对甲氧西林和苯唑西林的耐药水平均升高，但升高幅度存在菌株间差异；1株*mecA*阴性菌株对甲氧西林及苯唑西林的耐药水平仍保持在相同水平。Chung等^[16]发现，9株OS-MRSA在莫匹罗星存在下，7株(均为ST88-SCC*mecIva*型)表型为非常高水平均质性苯唑西林耐药；2株(均为ST8-V型)耐药水平增加，但耐药表型保持异质性特征。对保持异质性耐药特征的2株菌株用0.03%的莫匹罗星作为诱导剂会导致PBP2a表达量的增加，添加苯唑西林则没有影响。作者认为，两组之间差异与这些菌株中没有β-内酰胺酶有关。对临床工作中甲氧西林耐药性不明确的金葡菌或许可在含有亚抑菌浓度β-内酰胺类抗

菌药物的培养基中添加亚抑菌浓度莫匹罗星诱导其对β-内酰胺类药物的抗性，以减少OS-MRSA感染造成治疗失败^[16]。

4 毒力特征

生物膜的形成是原核生物生命周期的一个固有组成部分，可抵御宿主免疫攻击和免受外部治疗药物/抗菌药物的作用，确保菌体生存，并促进细菌扩散到其他未受感染的部位，从而维持慢性感染^[36]。可形成生物膜的细菌，其对抗菌药物的耐受性增强，导致慢性感染的出现。Brahma等^[18]通过对参与生物膜形成的*fnb*和*ica*基因的基因表达特征进行分析后发现：在所有OS-MRSA分离株中，*fnbA*和*fnbB*基因表达上调，而*icaABCD*基因表达呈下调趋势；生物膜形成是独立于*icaABCD*基因的，而受*fnbA*和*fnbB*的调节。2018年，He等^[37]通过比较MSSA菌株(BWSA23)和OS-MRSA菌株(BWSA11)对头孢他啶(TZ)的反应来探究OS-MRSA(BWSA15)的生物膜形成诱导因素。TZ(16μg/mL)处理后，BWSA15的生物膜形成能力(10.21倍)和聚集能力(2.56倍)显著增加。这表明，β-内酰胺类抗菌药物可诱导OS-MRSA中生物膜的形成，OS-MRSA中生物膜被诱导主要归因于暴露于疏水性增强的膜泡(MVs)，而不是多糖细胞间黏附素、细胞壁锚定表面蛋白和胞外DNA。

杀白细胞毒素(panton-valentine leucocidin, PVL)是金黄色葡萄球菌分泌的一种细胞打孔毒素，可导致细胞裂解或细胞凋亡，与脓肿形成和严重坏死性肺炎相关。该基因可以通过噬菌体溶源性转换或质粒介导传入金葡菌，并整合到其染色体上，由于存在这种基因传导机制，临床*pvl*基因携带株有逐年上升趋势^[38]。Mistry等^[17]发现印度地区19株分离自牛乳腺炎的OS-MRSA中17株为*pvl*阳性(89%)。2009—2014年间，Song等^[14]从中国21所医院收集34株OS-MRSA中17株*pvl*为阳性(50%)。此外，*pvl*携带率较高的机制尚有待进一步阐明^[17]。

5 临床治疗

2019年，Duarte等^[39]报告了巴西南部一家三级医院第一例由OS-MRSA引起的致命败血症。该患者为43岁女性，入院时其血培养和耐药表型试验提示病原菌为金黄色葡萄球菌，该菌株仅对青霉素耐药。主管医师随即停止已开始2d的经验性万古霉素治疗(静脉注射最初剂量为1g，随后为500mg/6h)，改为静脉注射苯唑西林(2g/4h)。在苯唑西林治疗的

第6天，患者临床症状迅速恶化，演变成致命的感染性休克。重复耐药表型试验仍提示MSSA。停用苯唑西林并改用达托霉素(500mg/24h)，但患者于入院10天后死亡。Jones等^[40]发现与MRSA引起的血流感染(BSI)患者相比，OS-MRSA-BSI患者更容易出现临床抗感染治疗失败(OS-MRSA组58.8%，MRSA组11.8%，P=0.010)，主要原因是OS-MRSA易引起持续性菌血症(OS-MRSA组35.3%，MRSA组11.8%)。OS-MRSA-BSI患者临床预后差的风险较高。他们认为对于复杂的OS-MRSA菌血症，特别是感染性心内膜炎，针对MRSA和MSSA的联合抗生素治疗(β-内酰胺类抗菌药物联合万古霉素或达托霉素)可能是必要的。抗菌药物的选择和时机对严重菌血症的预后有很大影响，这强调了早期识别OS-MRSA和确定最佳抗菌药物敏感程度的重要性^[41]。

6 小结

OS-MRSA在世界范围内被广泛发现并报道，临床工作中检测手段的局限性造成OS-MRSA对MSSA的误认，OS-MRSA使用β-内酰胺酶类药物后易转变为高度耐药的MRSA，造成抗感染治疗的失败。目前OS-MRSA对β-内酰胺类抗菌药物的耐药机制及耐药特征仍不够清晰、完整。早期准确地检测苯唑西林的耐药性是成功治疗金黄色葡萄球菌感染的首要因素，表型与基因型的联合检测能更准确的筛选和鉴别OS-MRSA。由于OS-MRSA异质性耐药特征以及与β-内酰胺类药物暴露相关的生物膜形成诱导效应的存在，伤口感染药物治疗方案的选择将是一个巨大的挑战^[37]。

参考文献

- [1] Lindsay J A. Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance-what have we learned from genomics[J]? *Int J Med Microbiol*, 2013, 303(6-7): 318-323.
- [2] Otto M. Community-associated MRSA: What makes them special[J]? *Int J Med Microbiol*, 2013, 303(6-7): 324-330.
- [3] Gonzalez C D, Ledo C, Cela E, et al. The good side of inflammation: *Staphylococcus aureus* proteins SpA and Sbi contribute to proper abscess formation and wound healing during skin and soft tissue infections[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(10): 2657-2670.
- [4] Jauneikaitė E, Ferguson T, Mosavie M, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and acquisition of skin and soft tissue infection among Royal Marines recruits: A prospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(3): 381.

- [5] Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network(CHINET) in 2018[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. Document M100-S24[S]. Wayne, PA: CLSI, 2014.
- [7] Hao H, Dai M, Wang Y, et al. Key genetic elements and regulation systems in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Fut Microbiol*, 2012, 7(11): 1315-1329.
- [8] Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, et al. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA[J]. *J Infect Chemother*, 2007, 13(2): 79-86.
- [9] 赵吴静, 徐进强, 武中庸. 苯唑西林敏感耐甲氧西林金黄色葡萄球菌研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(8): 2458-2464.
- [10] Goering R V, Swartzendruber E A, Obradovich A E, et al. Emergence of oxacillin resistance in stealth methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* due to *mecA* sequence instability[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(8): e00558-19.
- [11] Rodriguez-Lazaro D, Oniciuc E A, Garcia P G, et al. Detection and characterization of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in foods confiscated in EU borders[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1344.
- [12] Mahato S, Mistry H U, Chakraborty S, et al. Identification of variable traits among the methicillin resistant and sensitive coagulase negative staphylococci in milk samples from mastitic cows in India[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1446.
- [13] Han J E, Lee S, Jeong D G, et al. Complete genome sequence of multidrug-resistant *Staphylococcus sciuri* strain SNUDS-18 isolated from a farmed duck in South Korea[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 11: 108-110.
- [14] Song Y, Cui L, Lv Y, et al. Characterisation of clinical isolates of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* in China from 2009 to 2014[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 11: 1-3.
- [15] Phaku P, Lebughe M, Strauss L, et al. Unveiling the molecular basis of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* from the Democratic Republic of the Congo using whole genome sequencing[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(7): 644 e1-5.
- [16] Chung M, Kim C K, Conceicao T, et al. Heterogeneous oxacillin-resistant phenotypes and production of PBP2A by oxacillin-susceptible/*mecA*-positive MRSA strains from Africa[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2804-2809.
- [17] Mistry H, Sharma P, Mahato S, et al. Prevalence and Characterization of oxacillin susceptible *mecA*-positive clinical isolates of *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis in India[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162256.
- [18] Brahma U, Sharma P, Murthy S, et al. Decreased expression of *femXAB* genes and *fnpb* mediated biofilm pathways in OS-MRSA clinical isolates[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16028.
- [19] Quijada N M, Hernandez M, Oniciuc E A, et al. Oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* associated with processed food in Europe[J]. *Food Microbiol*, 2019, 82: 107-110.
- [20] Sabat A J, Pournaras S, Akkerboom V, et al. Whole-genome analysis of an oxacillin-susceptible CC80 *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* clinical isolate: Insights into the mechanisms of cryptic methicillin resistance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(11): 2956-2964.
- [21] Cojutti P, Scarparo C, Sartor A, et al. A 5-year survey of antimicrobial susceptibility profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from patients with bloodstream infections in Northeast Italy[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 81(1): 53-56.
- [22] 邓向斌, 蔡博涛, 蒲彰雅. 苯唑西林和头孢西丁敏感金黄色葡萄球菌*mecA*基因检测研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(16): 1-3.
- [23] 李雪寒, 李一荣. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 586-589.
- [24] 任利珍, 干迪郁, 朱立军. 乳胶凝集法检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(8): 1020.
- [25] Martineau F J, Picard N, Lansac, et al. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(2): 231-238.
- [26] Becker K, Denis O, Roisin S, et al. Detection of *mecA*- and *mecC*- positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates by the New Xpert MRSA Gen 3 PCR Assay[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(1): 180-184.
- [27] Sharff K A, Monecke S, Slaughter S, et al. Genotypic resistance testing creates new treatment challenges: Two cases of oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(12): 4151-4153.
- [28] 郭振秀, 李凌云. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的异质性耐药株的检测方法分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(14): 2685-2686.
- [29] Giannouli S, Labrou M, Kyritsis A, et al. Detection of mutations in the FemXAB protein family in oxacillin-susceptible *mecA*- positive *Staphylococcus aureus* clinical isolates[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(4): 626-33.

- [30] Liu P, Xue H, Wu Z, et al. Effect of bla regulators on the susceptible phenotype and phenotypic conversion for oxacillin-susceptible *mecA*-positive staphylococcal isolates[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(8): 2105-2112.
- [31] Mwangi M M, Kim C, Chung M, et al. Whole-genome sequencing reveals a link between beta-lactam resistance and synthetases of the alarmone(p) ppGpp in *Staphylococcus aureus*[J]. *Microb Drug Resist*, 2013, 19(3): 153-159.
- [32] Dordel J, Kim C, Chung M, et al. Novel determinants of antibiotic resistance: identification of mutated loci in highly methicillin-resistant subpopulations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *mBio*, 2014, 5(2): e01000.
- [33] Jevons M P. Celbenin-resistant staphylococci[J]. *BMJ*, 1961, 123: 124-125.
- [34] Kim C, Mwangi M, Chung M, et al. The mechanism of heterogeneous beta-lactam resistance in MRSA: Key role of the stringent stress response[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82814.
- [35] Tokue Y S, Shoji K, Satoh, et al. Comparison of a polymerase chain reaction assay and a conventional microbiologic method for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(1): 6-9.
- [36] Archer N K, Mazaitis M J, Costerton J W, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms: Properties, regulation, and roles in human disease[J]. *Virulence*, 2011, 2(5): 445-459.
- [37] He X, Li S, Yin Y, et al. Membrane vesicles are the dominant structural components of ceftazidime-induced biofilm formation in an oxacillin-sensitive MRSA[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 571.
- [38] 王凤玲, 张金艳, 刘玉枝. 金黄色葡萄球菌致病毒素基因分布特性及与致病性的相关性[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(16): 1967-1968.
- [39] Duarte F C, Danelli T, Tavares E R, et al. Fatal sepsis caused by *mecA*-positive oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: First report in a tertiary hospital of southern Brazil[J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(4): 293-297.
- [40] Jones D, Elshaboury R H, Munson E, et al. A retrospective analysis of treatment and clinical outcomes among patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates possessing detectable *mecA* by a commercial PCR assay compared to patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother* 2017, 62(1): e01396-17.
- [41] Hassoun A, Linden P K, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent development in MRSA management and treatment[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 211.