

养殖源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的SCCmec耐药元件、毒力危害和流行性分析

张 阳¹, 周文渊¹, 张志刚³, 邹忠爱², 闫 鹤¹

摘要:金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是一种常见的人兽共患病病原菌,其分泌的外毒素如溶血素、杀白细胞素、脱皮毒素、肠毒素等可引发人或养殖动物多种疾病。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是携带含mec基因簇的葡萄球菌盒式染色体(Staphylococcal chromosome cassette mec, SCCmec)遗传元件的多重耐药菌。SCCmec对MRSA的多重耐药性起重要作用。SCCmec元件中mecA基因介导了MRSA对β-内酰胺类药物的耐药性,而SCCmec元件的可变区插入的耐药基因对MRSA的多重耐药性具有重要作用。近年来,欧洲、北美等国家陆续报道在养殖业环境及动物中检测到多重耐药的养殖源MRSA(Livestock-associated MRSA, LA-MRSA),且LA-MRSA可以通过养殖环境等途径传播到人,对人的健康和公共卫生安全构成潜在威胁。本文综述了*S. aureus*的耐药性变化、MRSA的SCCmec耐药元件和SCCmec型别变迁以及LA-MRSA的毒力危害和流行状况,对了解*S. aureus*耐药性和SCCmec分型以及控制和预防LA-MRSA在人兽间传播、感染具有一定的指导意义。

关键词:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药、葡萄球菌盒式染色体(SCCmec)、毒力危害

中图分类号:R378 文献标识码:A 文章编号:1002-2694(2018)02-0109-09

SCCmec resistant mechanism, toxicity and prevalence in livestock-associate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

ZHANG Yang¹, ZHOU Wen-yuan¹, ZHANG Zhi-gang³, ZOU Zhong-ai², YAN He¹

(1. School of Food Science and Technology, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;

2. Xiamen Huaxia College, Xiamen 3610242, China;

3. State Key Laboratory of Food Safety Technology for Meat Products, Xiamen 361000, China)

Abstract: *Staphylococcus aureus* is one of the most frequently encountered zoonotic pathogens. This bacterium produces the notable virulence factors such as hemolysin, panton-valentine leucocidin, exfoliative toxins and enterotoxin, which can cause invasive disease in humans and animals. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is a multidrug-resistant bacterium which acquired the staphylococcal chromosome cassette mec (SCCmec). SCCmec is one of the key reasons for the antibiotic resistance of MRSA. As for MRSA resistance, the β-lactam resistance is mediated by meca gene, and the drug-resistance genes inserted in the variable area of the SCCmec element play an important role in the multidrug resistance of MRSA. In recent years, it has been reported in Europe, North America and other countries that the multidrug resistance MRSA was detected in aquaculture environment and livestock. Besides, MRSA poses a serious threat to public health, and it can colonize and cause invasive disease in humans through aquaculture environment or other ways. This review summarizes drug resistance change of *S. aureus* and analysis of SCCmec resistance elements, toxicity and prevalence of livestock-associate MRSA, which would have theoretical and practical significance to understand *S. aureus* drug resistance, SCCmec typing, as well as control and prevent LA-MRSA transmission and infection between animals and humans.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); multidrug resistance; staphylococcal cassette chromosome mec; virulence factors

国家重点研发计划资助项目(No.2016YFD0500606);广东省科技计划项目(No.2014A020214001, No.2016A020219001);“十二五”国家科技支撑计划(No.2014BAD3B01)联合资助

通讯作者:1.邹忠爱,Email:zhongaizhou168@163.com;

2.闫鹤,Email:yanhe@scut.edu.cn

作者单位:1.华南理工大学食品科学与工程学院,广州 510642;

2.厦门华夏学院,厦门 3610242;

3.肉食品安全生产技术国家重点实验室,厦门 361100

Supported by the National Key Basic Research Program (No. 2016YFD0500606), the Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, China (No. 2014A020214001,

No.2016A020219001), the "Twelve-Five" National Science and Technology Support Program (No.2014BAD3B01)

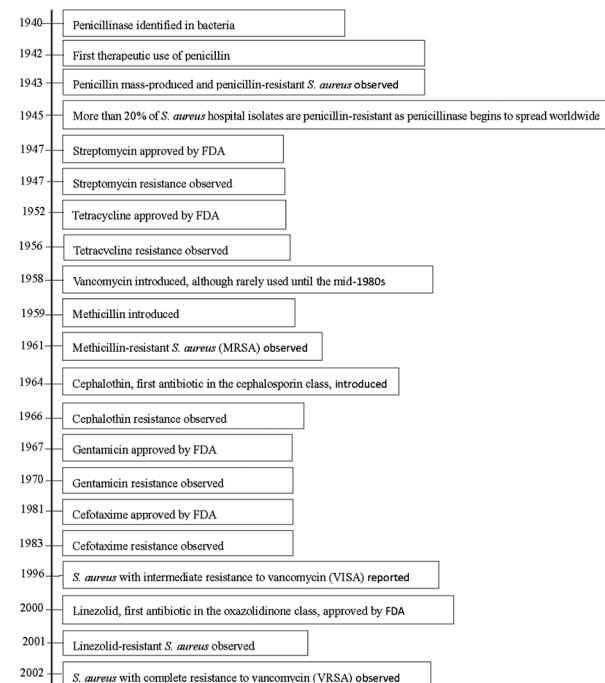
Corresponding author: Zou Zhong-ai, Email:zhongaizhou168@163.com; Yan He, Email:yanhe@scut.edu.cn

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)是一种广泛分布于自然界的革兰氏阳性条件致病菌,能够分泌一系列的外毒素和酶,对人和牲畜造成局部化脓性感染等疾病。自1959年耐青霉素酶的抗菌药物甲氧西林运用临床后,不到两年时间,英国学者Jevons发现了第一株对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌,将其命名为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)^[1]。随着我国养殖业现代化、集约化发展程度的提高,为预防动物疾病或生长促进而促使抗生素在养殖业中广泛使用,养殖环境中耐药菌株的分离日益增多,MRSA的流行病学发生了很大的变化,出现了可导致人兽共患病的养殖相关性MRSA(Livestock-associated MRSA, LA-MRSA)^[2]。早在2003年首次发现LA-MRSA可以导致人兽共感染患病^[3]后,已有多篇文献报道LA-MRSA能够在人兽间传播感染^[3-5]。美国学者Lance B. Price团队研究发现:LA-MRSA起源于人类携带甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA),在养殖环境获得了对四环素和甲氧西林的耐药性后,进化成为新型耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),且具有分布广泛、高耐药性、宽耐药谱等特点^[6],该病菌不仅在动物间传播,还可以通过动物或养殖环境传播并感染人类,从而危害人类健康。目前,LA-MRSA的复杂耐药机制、毒力危害及传播引起了世界范围内的高度关注。本文对*S. aureus*的耐药性变化、MRSA的SCCmec耐药元件和SCCmec型别变迁以及LA-MRSA的毒力危害和流行状况进行了分析和综述。

1 金黄色葡萄球菌的耐药性变迁

抗生素的发明和使用是人类治疗*S. aureus*感染的重要武器。青霉素的发现是20世纪医学界的重大突破,随后美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了链霉素(1947)、四环素(1952)、万古霉素(1958)、甲氧西林(1959)、头孢菌素(1964)、庆大霉素(1967)、头孢噻肟(1981)和利奈唑胺(2000)等抗生素用于治疗*S. aureus*感染,但一种抗生素的杀菌机理相对单一,*S. aureus*可以通过自身进化或获得外源耐药基因的方式对多种抗生素产生不同的耐药机制从而表现多种耐药性^[7-8]。虽然有不同新型抗生素被发现并用于治疗

*S. aureus*感染,但相应抗生素的耐药菌株也随后被发现,见图1。



Pen: Penicillin; Cep: Cephalosporins; Car: Carbapenems; Erm: Erythromycin; Mer: Methicillin; Oxa: Oxacillin; Chl: chloramphenicol; Amp: Ampicillin; Tet: Tetracycline; Mac: Macrolides; Flu: Fluoroquinolones; Cip: Ciprofloxacin; Sxt: Trimethoprim/sulfamethoxazole; Tri: Trimethoprim; Lin: Lincosamides; Van: Vancomycin; Str: StreptozotocinB; Apr: Apramycin; Ami: Amikacin; Mup: Mupirocine.

图1 金黄色葡萄球菌耐药表型变化^[7-8]

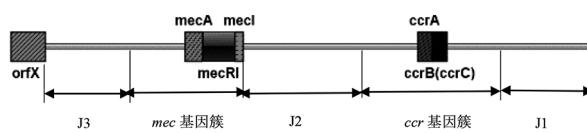
Fig.1 Change of antibiotic resistance phenotype in *S. aureus*^[7-8]

2 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的SCCmec耐药元件

葡萄球菌盒式染色体(*S. cassette chromosomes*, SCC)是*S. aureus*中一种重要的可移动遗传元件(mobile genetic elements, MGE),而获得了mec基因簇的SCCmec元件是对MRSA的多重耐药性有重要作用^[9]。

MRSA中SCCmec由mec基因簇和ccr基因簇及3个可变区(J区)构成^[10-11](如图2)。mec基因簇与MRSA的耐药密切相关,根据调节基因的完整性、插入序列的有无等可以分为A、B、C、D、E5种,其中mecA基因存在于classAmec、classBmec、classCmec、classDmec中,mecC存在于classEmec

中,而 classEmec 目前只在 SCCmec XI 中被发现^[12-13]。ccr 基因簇调控 SCCmec 的整合和切离,由 ccr 基因(分为 ccrC1、ccrC2)和两端的编码框(orfs)组成。ccr 基因编码的重组酶具有特异性,不仅能够通过位点特异的 DNA 重组作用将外源基因整合到 SCCmec 中,而且能够识别相应的 SCCmec,从染色体上精确的切离、转移而整合到其它葡萄球菌属中^[10]。J 区是 SCCmec 的高度可变结构,其含有一些抗生素耐药决定簇(Tn554、PUB110 等),此外由于其可变性不仅可以插入多种外源基因,同时也决定了 SCCmec 的长度和大小,可作为 SCCmec 的亚型分类标准^[9]。



1. There is no mec I in SCCmec I, SCCmec IV, SCCmec V, SCCmec VI and SCCmec VII; 2. There is only mecA in mec gene complex in SCCmec IX and SCCmec X; 3. ccrB and ccrA are not included in SCCmec V and SCCmec VII, instead of ccrC; 4. The sequences of mecgene complex and ccr gene complex in SCCmec VII and SCCmec IX are reversed; 5. In SCCmec XII, there is a new ccrC2 (type 9) in ccr gene complex, and the SCCmec element is named 9C2 type; 6. Due to the variation of the variable region, the mobile element of IS1272, PUB110, Tn554 and PT181 are distributed in different type of SCCmec element, respectively.

图 2 MRSA 中 SCCmec 元件基本结构^[9,14-15]

Fig.2 Basic structure of SCCmec in MRSA^[9,14-15]

mecA 基因是 SCCmec 上的保守基因,对其耐 β -内酰胺类抗生素有重要作用。该基因能够编码一种构建细胞壁所必须的蛋白质—青霉素结合蛋白 2a(Penicillin binding protein 2a, PBP2a), PBP2a 对 β -内酰胺类抗生素具有较低的亲和能力,因此当 β -内酰胺类抗生素结合青霉素结合蛋白(Penicillin binding proteins, PBPs, PBPs 由 PBP1、PBP2、PBP3、PBP3'、PBP4 组成,参与细菌细胞壁转肽酶、羧肽酶、和内肽酶的合成)时,PBP2a 可代替 PBPs 完成细胞壁合成的功能,继续维持 MRSA 生长和繁殖,进而使其表现出对 β -内酰胺类抗生素的耐药性^[16]。

MRSA 除对 β -内酰胺类抗生素耐药外,还对其他种类抗生素耐药。SCCmec 元件 J 区的多态性可插入多种可移动遗传元件,如转座子、插入序列等,SCCmec 携带的遗传元件多数含有耐药决定簇的编码基因,所以 SCCmec 中遗传因子的数量越多,耐药

谱就越广。如 SCCmec 的 J 区中插入 PUB110 质粒可编码对氨基糖苷类抗生素的耐药性、pT181 质粒能编码对四环素的耐药性、转座子 Tn554 可编码对红霉素和大观霉素的耐药性^[17]。

SCCmec 可自发的从染色体上剔除、重组、整合不同的耐药基因,是 SCCmec 元件具有多态性重要原因^[18]。对 SCCmec 的研究分析,不仅可以为区分鉴别 HA-MRSA、CA-MRSA 和 LA-MRSA 提供依据,同时可以为不同来源 *S. aureus* 感染的治疗提供可靠信息。目前发现的 SCCmec 可以分为 I 型、II 型、III 型、IV 型、V 型、VI 型、VII 型、VIII 型、IX 型、X 型、XI 型和 XII 型。其中 HA-MRSA 主要为 I 型、II 型和 III 型,CA-MRSA 主要为 IV 型、V 型和 VII 型,而 LA-MRSA 主要为 IV 型和 V 型。IV 型和 V 型 SCCmec 元件与 II 型和 III 型相比结构短小,携带的遗传因子数量少,可能是 LA-MRSA 比 HA-MRSA 耐药谱窄、致病率低的原因之一。

LA-MRSAST398 是重要的人兽共患病 LA-MRSA 之一,具有全球传播性感染趋势,其携带多种耐药性基因,且这些耐药基因在人和动物源葡萄球菌属中也有报道^[19]。如 β -内酰胺酶基因组 blaZ-blaI-blaR、四环素抗性基因 tetM, tetK 和 tetL、大环内酯类-林可胺类-链阳性菌素 B(MLSb)耐药基因 ermA, ermB, ermC 和 ermT 等、利胆醇类药物外排基因 fexA、多种耐药基因 cfr、甲氧苄氨嘧啶类抗性基因 dfrK、截短侧耳素-林可胺类-链霉杀阳菌素 A 耐药基因 vgaC 和 vgaE 和阿普拉毒素耐药基因 apmA 等,不同抗生素耐药表型、耐药机制和抗性基因在人和动物源葡萄球菌属和 LA-MRSAST398 中的分布情况如表 1 所示。

3 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 SCCmec 型别变迁

自抗生素被用来治疗 MRSA 感染病起,MRSA 的耐药性不断增强、耐药表型趋于复杂,且 SCCmec 型别也多样化(如图 3)。目前,已发现有 12 种 SC-

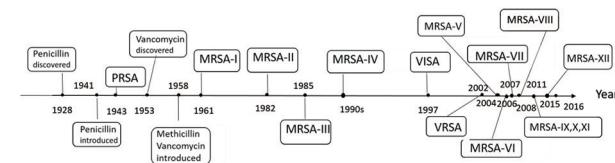


图 3 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 SCCmec 型别变迁^[7,12,20-21]

Fig.3 Change of SCCmec type in methicillin-resistant *S. aureus*^[19]

表 1 葡萄球菌属和 LA-MRSA ST398 中已知耐药基因^[19]Tab.1 Summary of the resistance genes reported to occur in staphylococci and in LA-MRSA ST398^[19]

耐药表型 Antimicrobial resistance phenotype	耐药机制 Resistance mechanism	葡萄球菌属中目前报道的耐药基因 Resistance genes so far reported to occur in staphylococci	LA-MRSA ST398 中目前报道的耐药基因 Resistance genes so far detected in LA-MRSA ST398
Pen	Enzymatic inactivation	<i>blaZ</i>	<i>blaZ</i>
β-lactams(Pen Cep Car Mon)	Target site modification (alternative penicillin binding protein)	<i>mecA</i>	<i>mecA</i>
Van-Tei	Target site modification	<i>vanA</i> gene cluster	none
Tri	Target replacement (trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase)	<i>dfrA</i> (<i>dfrS1</i>), <i>dfrD</i> , <i>dfrG</i> , <i>dfrK</i>	<i>dfrA</i> (<i>dfrS1</i>), <i>dfrD</i> , <i>dfrG</i> , <i>dfrK</i>
Tet	Active efflux	<i>tetK</i> , <i>tetL</i> , <i>tet38</i> , <i>tet42</i>	<i>tetK</i> , <i>tetL</i>
Tet	Target site protection (ribosome protective protein)	<i>tetM</i> , <i>tetO</i> , <i>tetS</i> , <i>tetW</i>	<i>tetM</i>
Tet	Unknown	<i>tetU</i>	none
Tet	Multidrug efflux pump (MA-TE)	<i>mepA</i>	none
Mac-Lin-StrB	Target site modification (rRNA methylation)	<i>ermA</i> , <i>ermB</i> , <i>ermC</i> , <i>erm-FermG</i> , <i>ermQ</i> , <i>ermT</i> , <i>ermY</i> , <i>erm33</i>	<i>ermA</i> , <i>ermB</i> , <i>ermC</i> , <i>ermT</i>
Mac(14-membered)-Str B	Active efflux (major facilitator superfamily)	<i>msrA</i> , <i>msrD</i>	<i>msrA</i>
Lin	Active efflux (ABC transporter)	<i>lsaB</i>	none
Str A(+Lin)	Active efflux (ABC transporter)	<i>vgaA variants</i> , <i>vgaB</i> , <i>vgaC</i> , <i>vgaE</i>	<i>vgaA variants</i> , <i>vgaC</i> , <i>vgaE</i>
Mac	Enzymatic inactivation (hydrolyzation)	<i>ereA</i> , <i>ereB</i>	none
Mac	Enzymatic inactivation (phosphorylation)	<i>mphC</i>	none
Lin	Enzymatic inactivation (nucleotidylation)	<i>lnuA</i> , <i>lnuB</i>	<i>lnuA</i>
StrB	Enzymatic inactivation (hydrolyzation)	<i>vgbA</i> , <i>vgbB</i>	none
StrA	Enzymatic inactivation (acetylation)	<i>vatA</i> , <i>vatB</i> , <i>vatC</i>	none
Non flu-phe	Enzymatic inactivation (acetylation)	<i>catpC221</i> , <i>catpC223</i> , <i>catpC194</i>	none
All Phe	Active efflux	<i>fexA</i>	<i>fexA</i>
All Phe-Lin-Oxa-Ple-Str A	Target site modification (rRNA methylation)	<i>cfr</i>	<i>cfr</i>
Gen-Kan-Tob(Ami)	Enzymatic inactivation (acetylation and phosphorylation)	<i>aacA-aphD</i>	<i>aacA-aphD</i>
Kan-Neo	Enzymatic inactivation (adenylation)	<i>aadD</i>	<i>aadD</i>

表 1 续

耐药表型 Antimicrobial resistance phenotype	耐药机制 Resistance mechanism	葡萄球菌属中目前报道的耐药基因 Resistance genes so far reported to occur in staphylococci	LA-MRSA ST398 中目前报道的耐药基因 Resistance genes so far detected in LA-MRSA ST398
Kan-Neo-Ami	Enzymatic inactivation (phosphorylation)	<i>aphA3</i>	<i>aphA3</i>
Str	Enzymatic inactivation (adenylation)	<i>aadE, str</i>	none
Spe	Enzymatic inactivation (adenylation)	<i>spxc</i>	<i>spxc</i>
Str	Enzymatic inactivation (acetylation)	<i>sat4</i>	none
Apr	Enzymatic inactivation (acetylation)	<i>apmA</i>	<i>apmA</i>
Fus acid	Target site protection (ribosome protective protein)	<i>fusB, fusC</i>	none
Fus acid-Nov	Active efflux	<i>mdeA</i>	none
Mup	Target replacement (mupirocin insensitive isoleucyl-tRNA synthase)	<i>mupA (ileS-2)</i>	<i>mupA (ileS-2)</i>

Cmec 型别 MRSA。1941 年青霉素的使用控制了 *S. aureus* 感染,但到 1943 年就出现了耐青霉素的金黄色葡萄球菌(Penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, PRSA),并在 20 世纪 50 年代初期成为流行性病原菌。到 1959 年,甲氧西林抗菌药物用于治疗 PRSA 感染,控制了 PRSA 的蔓延。1961 年英国学者 Jevons 在临床 MRSA 中发现了 I 型 SCCmec^[1],也是全球首次发现 MRSA。1982 年携带 II 型 SCCmec 的 MRSA 在日本临床株中被发现,1985 年携带 III 型 SCCmec 的 MRSA 在新西兰临床株中被发现^[21],这标志着新型 MRSA(SCCmec-II-MRSA 和 SCCmec-III-MRSA)在 20 世纪 80 年代成为全球医院内传播的流行性病原菌,并被称为 HA-MRSA。到 20 世纪 90 年代,Oliveria 等^[8]在养殖环境中发现了携带 IV 型 SCCmec 的 MRSA。随后万古霉素被广泛用于治疗 MRSA 感染,但中介耐万古霉素的金葡萄(VISA)($4 \text{ ug/mL} < \text{MIC} < 8 \text{ ug/mL}$)和耐万古霉素的金葡萄(VRSA)($\text{MIC} > 16 \text{ ug/mL}$)相继在日本^[17]和美国^[18]临床株中被发现。到 1990 年,在澳大利亚社区环境中分离到 MRSA,标志着 CA-MRSA 的出现。2003 年养殖业 MRSA(LA-MRSA)传播感染到人体,LA-MRSA 成为人兽共患病病原菌之一^[3]。随后,SCCmec-VII 型 MRSA 于 2007 年在台湾发现^[16],2008 年加拿大 Zhang 等发现 SCCmec-VIII 型 MRSA^[19];2011 年

日本学者 Li 等在 CC398 型 *S. aureus* 中发现 IX 型和 X 型 SCCmec 元件^[20];2011 年英国科学家发现 SCCmec-XI 型 MRSA^[15];2015 年中国研究团队 Wu 等发现了含新型基因 ccrC2 的 SCCmec 元件,并命名为 SCCmec-XII 型 MRSA^[21]。

4 LA-MRSA 的毒力危害

金黄色葡萄球菌外毒素引发的人和动物感染性疾病主要有两种,一是化脓性疾病,如脓肿、蜂窝织炎、局部化脓性感染、肺炎、乳腺炎、关节炎、心包炎、伪膜性炎、败血症和脓毒症等全身感染;二是毒素性疾病,人或动物误食被金葡萄污染的食物或饲料引起的中毒性呕吐、肠炎、腹泻以及毒素休克综合征等。金黄色葡萄球菌的致病力强弱与其产生的毒素密切相关,如粘附素、杀白细胞素、表皮剥脱毒素、肠毒素、中毒休克综合症毒素等^[22-23](如表 2)。

LA-MRSA 不仅含有表 2 中 *S. aureus* 毒力因子,且在其 SCCmec 元件上含有编码酚溶调制肽(PSM)的毒力基因 psm-mec。2011 年 Chatterjee 等^[24]研究发现 psm-mec 基因是目前唯一存在于 SCCmec 元件中的毒力基因,其编码的 PSM 是由 20 余个氨基酸构成的多肽,具有溶解中性粒细胞促进炎症反应、参与免疫调节,降低免疫力的作用,psm-mec 主要分布在 SCCmec II、SCCmec III 和 SCCmec VII 中。

表 2 金黄色葡萄球菌外毒素的危害^[22-23]Tab.2 Damage of different toxins secreted by *Staphylococcus aureus*^[22-23]

毒力量因子 Virulence factors	机制及危害 Mechanism and damage
Hemolysins	Formation of small pores on the host cell membrane, resulting in intracellular fluid outflow and cell destruction;
Adhesion	Promote the contact, identification and binding of receptors on the target cells, and activate the uptake of endothelial cells, which is beneficial to the persistent infection and reinfection;
Panton-Valentine leukocidin	After contacting with target cells (mainly white cells), the pore structure of the eight-polymer complex was formed on the cell membrane, and the cell lysis was finally induced.
Exfoliative toxins	Skin lesions with vesicular characteristics on the surface;
Enterotoxins	Food poisoning in humans or animals;
Toxic shock syndrome toxin	Cause nausea, vomiting, muscle pain, congestion rash and hypotension in humans or animals.

养殖业动物是我国肉类食品的主要来源,而肉类食品是 *S. aureus* 生长的良好环境之一,因此在生鲜肉制品生产链(养殖—屠宰—加工—零售)是 *S. aureus* 传播到人的主要途径之一,对人类的健康构成了潜在威胁^[25-26]。从 2011 年至 2014 年,我国共发生 1 244 起由病原微生物引起的食物中毒事件,共导致 27 479 人患病,其中由 *S. aureus* 引发的患病人数为 3269,占比 11.9%^[23]。在世界范围内,不同地区和食品样品中 *S. aureus* 的检出率也有所差异。作为全球畜肉产品出口大国的荷兰,2009 年荷兰食品消费品安全机构发现在荷兰有 11% 的零售肉被检出 MRSA^[27]。在尼日利亚,Etinosa O. Igbinosa 等于 2015 年 2 月到 4 份从 126 份生鲜肉样品中分离得到 55 株耐甲氧西林葡萄球菌,同时通过多种抗生素药敏实验和耐药基因、毒力基因的扩增,发现生鲜肉中污染有多重耐药且高毒力的葡萄球菌属^[28]。在我国已有在生鲜肉食品中检测到 *S. aureus* 及其毒素的相关研究。崔莹等对郑州市区各大商场超市上柜售的速冻食品中随机抽取 985 份,其中有 108 份被检测出 *S. aureus* 污染,在 108 株 *S. aureus* 中产毒力达到 62.96%^[22-23,29];沈伟伟等对台州市 380 份食品样品进行检测,共有 47 份被检测 *S. aureus*,以肉类食品的检出率最高,且被检测出 *S. aureus* 部分携带多种毒素基因^[25];刘伟等对北京市海淀区日常食品及食物中毒样品进行 *S. aureus* 检测,共分离出 *S. aureus* 127 株,其中产肠毒素菌株 108 株,占比 85%^[22];吴平芳等从深圳市罗湖、福田等 8 区有代表性商场超市和农贸市场的 576 份生肉样品中检测致病菌 198 株,其中 *S. aureus* 60 株,占比 10.42%^[26];索玉娟等从保定市各

超级、农贸市场和市郊奶户采得的生鲜肉、生牛乳等 510 份样品中分离得到 *S. aureus* 108 株,检出率为 21.2%^[30];巢国祥等从扬州市 975 份食品中 *S. aureus* 检出率为 2.72%,其中生鲜猪肉样品检出率为 10.96%^[31];马雪莲从温州市 273 份食品中 *S. aureus* 的检出率为 8.4%,其中生鲜猪肉样品的检出率为 7.7%^[32]。

5 LA-MRSA 的流行状况

LA-MRSA 最早于 1972 年在患乳腺炎的奶牛中分离^[33]。在 2003 年研究发现 LA-MRSA CC398 可以传播感染到人类^[3],随后 LA-MRSA 感染并危害人类健康的事件被陆续报道。在欧洲,养殖人员携带 LA-MRSA 的现象普遍,但致病率相对较低,而在荷兰,LA-MRSA 已被作为养殖相关人员重要的致病考虑因素^[3]。目前研究表明 LA-MRSA 主要在养殖环境、养殖场工作人员及其家属间传播^[10]。在荷兰,对 LA-MRSA 风险评估数据显示,携带 LA-MRSA 最多的人群是与家畜有直接接触饲养工和屠宰场工人^[13,34]。LA-MRSA 耐药性多样化、耐药程度日益加深,且在欧洲、加拿大、荷兰、中国等地引发多起人和动物感染^[35-37]。荷兰奈梅亨大学医学中心的安德烈亚斯·沃斯等(2010)在《SCIENCE》上发表首例人类感染 LA-MRSA 的事件,即荷兰 6 个月大的女婴在先天性心脏缺陷手术修复治疗前被确诊为 LA-MRSA 感染,追溯原因是女婴父母的工作环境是猪养殖场,该养殖环境的 LA-MRSA 通过其父母传播到女婴^[34]。

目前 LA-MRSA 的致病率相对 HA-MRSA 和 CA-MRSA 较低,但其在世界范围内的养殖环境及

动物性食品中检出率较高。2008年,加拿大圭尔夫大学兽医学院研究者 Khanna 等研究发现来自加拿大20个养猪场中285个猪样品中LA-MRSA的检出率为24.9%^[4]。Smith TC等2012年对美国45个猪养殖场进行LA-MRSA检测,结果表明猪样品中LA-MRSA的检出率为4.6%,而猪场工作人员的检出率为20.9%^[35]。作为全球畜肉产品出口大国的荷兰,LA-MRSA的检出率从2007年的30%增加至2008年的42%^[36-37]。2008年2月至2009年5月,韩国研究者 Suk-Kyung Lim 等从657份猪样品中检测到3.2%的LA-MRSA携带率^[38]。中国食品药品监督局的 Cui 等2008年从河北,湖北,山西和四川的13个养猪场与2个猪屠宰场的猪鼻腔分离到58株LA-MRSA^[39]。2009年Jaap等从我国四川省9个猪养殖场环境样品中分离出55.6%的LA-MRSA^[40]。2013年Yan等从哈尔滨2个猪屠宰场中分离出38株LA-MRSA^[41]。2014年樊润等从河南省3个养猪场和1个猪屠宰场中分离出119株LA-MRSA,检出率为10.8%^[42]。2013年王雪敏等从上海地区的5个规模化养猪场和1个屠宰场中分离出70株LA-MRSA,检出率为30.2%^[43]。

目前,根据多位点序列分型(Multi-Locus Sequences Typing, MLST)发现危害人兽健康的LA-MRSA的主要型别为ST398和ST9,MRSAST398主要分布于欧洲^[44]、美国^[45];MRSAST9以中国^[40]为主,后来有研究在中国^[41]、韩国^[38]发现MR-SAST398。除了ST398型和ST9型外,ST5型^[46]、ST97型^[11]、ST1型^[47]和ST239型^[48]等也分别在加拿大、美国、欧洲、亚洲等地的养殖业LA-MRSA中被检测发现。LA-MRSA型别不断多样化,可以在人和动物间传播、感染引发人兽共患病。英国爱丁堡大学研究者 Laura E. Spoor 等(2013)研究发现养殖业动物很可能成为人类新型致病菌的传播来源^[11]。

参考文献:

- [1] Barber M. Methicillin-resistant staphylococci [J]. J Clin Pathol, 1961, 14: 385
- [2] Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(4): 273
- [3] Van-cleef BA, Monnet DL, Voss A, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans, Europe [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(3): 502
- [4] Khanna T, Friendship R, Dewey C, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers [J]. Vet Microbiol, 2008, 128(3/4): 298
- [5] Van DE, Ikawaty R, Broekhuizen-Stins MJ, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms [J]. Vet Microbiol, 2008, 126(4): 383
- [6] Price LB, Stegger M, Hasman H, et al. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock [J]. MBio, 2012, 3(1). DOI: 10.1128/mBio.00356-11
- [7] Harrison EM, Paterson GK, Holden MT, et al. A *Staphylococcus xylosus* isolate with a new meC allotype [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(3): 1524
- [8] Oliveira DC, De LH. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* is not affected by the overexpression in trans of the mecA gene repressor: a surprising observation [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23287
- [9] Malachowa N, DeLeo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus* [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(18): 3057
- [10] Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(9): 629
- [11] Spoor LE, McAdam PR, Weinert LA, et al. Livestock origin for a human pandemic clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. MBio, 2013, 4(4). DOI: 10.1128/mBio.00356-13
- [12] Pfingsten-Würzburg S, Pieper DH, Bautsch W, et al. Prevalence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing home residents in northern Germany [J]. J Hosp Infect, 2011, 78(2): 108
- [13] Van-cleef BA, Verkade EJ, Wulf MW, et al. Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in The Netherlands [J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9385
- [14] Yang YJ, Cheng H, Zhou RJ, et al. Application of the SCC-mec element in the molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Hereditas, 2015, 37(5): 442. (in Chinese)
杨延成,程航,周人杰,等.SCCmec遗传元件及其在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分子分型中的应用[J].遗传,2015(05):442.
- [15] Garcia-Alvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(8): 595
- [16] Takano T, Higuchi W. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3): 837
- [17] Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin [J]. Lancet, 1997, 350(9092): 1670
- [18] Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006 [J].

- Clin Infect Dis, 2008, 46(5): 668
- [19] Zhang K, McClure JA. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 2(53): 531
- [20] Li S, Skov RL, Han X, et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome *mec* elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 3046
- [21] Wu Z, Li F, Liu D, et al. Novel type XII staphylococcal cassette chromosomemec harboring a new cassette chromosome recombinase, *ccrc2* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (12): 7597
- [22] Liu W, Wang JG, Sun XH, et al. Analysis of enterotoxin of *Staphylococcus aureus* isolated from food and food poisoning samples. [J]. Chin Pre Medi, 2013, 14(8): 608. (in Chinese)
刘伟, 王菊光, 孙晓华, 等. 日常食品及食物中毒样本中金黄色葡萄球菌肠毒素的分型检测分析[J]. 中国预防医学杂志, 2013 (08): 608.
- [23] Wu S, Duan N, Gu H, et al. A review of the methods for detection of *Staphylococcus aureus* enterotoxins [J]. Toxins, 2016, 8(7): 176
- [24] Chatterjee SS, Chen L, Joo HS, et al. Distribution and regulation of the mobile genetic element-encoded phenol-soluble modulin PSM-mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28781
- [25] Shen WW, Qiu DH, Xu J, et al. Surveillance and enterotoxin genes content of *Staphylococcus aureus* isolated from food in Taizhou. [J]. Chin J Health Lab Tec, 2011, 21(11): 2674. (in Chinese)
沈伟伟, 裴丹红, 徐佳, 等. 台州市食源性金黄色葡萄球菌的主动监测及肠毒素基因分布研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(11): 2674.
- [26] Wu PF, He LH, Shi XL, et al. Surveillance on six foodborne pathogens in raw meat in Shenzhen [J]. J Tropical Med, 2015, 15(7): 989.
吴平芳, 贺连华, 石晓路, 等. 深圳市生肉食品 6 种食源性致病菌污染状况调查[J]. 热带医学杂志, 2015(07): 989.
- [27] Martin JGP, De-Oliveira ESG, Da-Fonseca CR, et al. Efficiency of a cleaning protocol for the removal of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* strains in dairy plants [J]. Int J Food Microbiol, 2016, 238: 295. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.09.018
- [28] Igbinosa EO, Beshiru A, Akporehe LU, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococcus species in raw meat samples intended for human consumption in benin city, Nigeria: implications for public health [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(10).DOI: 10.3390/ijerph13100949
- [29] Cui Y, Zhang XL, Hu D, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* and its enterotoxin in quick-frozen foods [J]. Chin J Health Lab Tec, 2013, 23(3): 764. (in Chinese)
- 崔莹, 张秀丽, 胡巔, 等.速冻食品中金黄色葡萄球菌及肠毒素污染状况调查[J].中国卫生检验杂志, 2013, 23(3): 764.
- [30] Suo YJ, Yu HW, Ling W, et al. Analysis on the Contamination of *Staphylococcus aureus* in Food [J]. J Chin Institute Food Sci Technol, 2008, 8(3): 88
索玉娟, 于宏伟, 凌巍, 等. 食品中金黄色葡萄球菌污染状况研究[J]. 中国食品学报, 2008, 8(3): 88.
- [31] Cao GX, Jiao XA, Qian XQ, et al. Contamination status and drug resistance of foodborne pathogens in Yangzhou [J]. Chin J Food Hyg, 2006, 18(1): 23. (in Chinese)
巢国祥, 焦新安, 钱晓勤, 等. 扬州市食品中 7 种食源性致病菌污染状况及耐药性研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2006, 18(1): 23.
- [32] Ma XL, Chen HY, Li Y. Detection and drug resistance analysis of *Staphylococcus aureus* and enterotoxin in food [J]. Strait J Pre Med, 2011, 17(5): 46. (in Chinese)
马雪莲, 陈慧燕, 李毅. 食品中金黄色葡萄球菌及肠毒素检测与耐药性分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2011, 17(5): 46.
- [33] Devriese LA, Van Damme LR, Fameree L. Methicillin(cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases [J]. Zentralbl Vet, 1972, (19): 598-605
- [34] Ferber D. Infectious disease. From pigs to people: the emergence of a new superbug [J]. Science, 2010, 329(5995): 1010
- [35] Smith TC, Gebreyes WA, Abley MJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and farm workers on conventional and antibiotic-free swine farms in the USA [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63704
- [36] Broens EM, Graat EA, Van-der-Wolf PJ, et al. Prevalence and risk factor analysis of livestock associated MRSA-positive pig herds in The Netherlands [J]. Prev Vet Med, 2011, 102(1): 41-49
- [37] Bosch T, van-Luit M, Pluister GN, et al. Changing characteristics of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from humans—emergence of a subclone transmitted without livestock exposure, the Netherlands, 2003 to 2014 [J]. Euro Surveill, 2016, 21(21).DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.21.30236
- [38] Lim S, Nam H, Jang G, et al. The first detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs in Korea [J]. Vet Microbiol, 2012, 155(1): 88
- [39] Cui S, Li J, Hu C, et al. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from swine and workers in China [J]. J Antimicrob Chemoth, 2009, 64(4): 680
- [40] Wagenaar JA, Yue H, Pritchard J, et al. Unexpected sequence types in livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): MRSA ST9 and a single locus variant of ST9 in pig farming in China [J]. Vet Microbiol, 2009, 139(3-4): 405
- [41] Yan X, Yu X, Tao X, et al. *Staphylococcus aureus* ST398 from slaughter pigs in northeast China [J]. Int J Med Microbiol, 2014, 304(3/4): 379
- [42] Fan R, Wu CM, Li DX, et al. Antimicrobial resistance and molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- from pigs in Henan Province [J]. *Vet Sci China*, 2014, 44(12):1223. (in Chinese)
- 樊润, 吴聪明, 李德喜, 等. 河南省猪源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性及分子分型研究[J]. 中国兽医学报, 2014, 44(12): 1223.
- [43] Wang XM, Yao JN, Li BB, et al. Antimicrobial susceptibility and SCCmec typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from swine [J]. *Chin J Zoonoses*, 2013, 29(9): 841-845. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2013.09.003 (in Chinese)
- 王雪敏, 姚建楠, 李蓓蓓, 等. 猪源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药表型及其 SCCmec 基因分型研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2013, 29(9):841-845.
- [44] Witte W, Strommenger B, Stanek C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(2): 255
- [45] Smith TC, Male MJ, Harper AL, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers[J]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4258
- [46] Lowder BV, Fitzgerald JR. Recent human-to-poultry host jump, adaptation, and pandemic spread of *Staphylococcus aureus* [J]. *Virulence*, 2010, 1(4): 283
- [47] Alba P, Feltrin F, Cordaro G, et al. Livestock-associated methicillin resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type (CC)1 in European farmed animals: high genetic relatedness of isolates from Italian cattle herds and humans[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e01371438
- [48] Harris SR, Feil EJ, Holden MT, et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread [J]. *Science*, 2010, 327(5964): 469.
- [49] Yang SS, Wang J, Fan KW, et al. Progress on the research of therapeutic options for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Chin J Zoonoses*, 2016, 32(12):1117-1121. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2016.012.014 (in Chinese)
- 杨守深, 王晶, 范克伟, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2016, 32(12): 1117-1121.

收稿日期:2017-07-25 编辑:李友松

(上接第 108 页)

- [16] Riley A, Eshaghi A, Olsha R, et al. Antibiotic susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Ontario, Canada during 2011-2013[J]. *Diagn Micr Infect Dis*, 2015, 83(3):292-294.
- [17] Prasad KN, Mathur SK, Dhole TN, et al. Antimicrobial susceptibility and plasmid analysis of *Campylobacter jejuni* isolated from diarrheal patients and healthy chickens in northern India[J]. *J Diarrheal Dis Res*, 1994, 12(4):270-3.
- [18] Jain D, Sinha S, Prasad KN, et al. *Campylobacter* species and drug resistance in a north Indian rural community[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2005, 99(3):207-214.
- [19] Mukherjee P, Ramamurthy T, Bhattacharya MK, et al. *Campylobacter jejuni* in hospitalized patients with diarrhea, Kolkata, India[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(7):1155.
- [20] Gu YX, He LH, Liu HY, et al. Drug susceptibility of *Campylobacter jejuni* isolated in China[J]. *Dis Surveill*, 2013, 28(4): 314-318. (in Chinese)
- 顾一心, 何利华, 刘红莹, 等. 空肠弯曲菌耐药谱特征分析[J]. 疾病监测, 2013, 28(4):314-318.
- [21] Zhang AY. Antibiotic susceptibility and genetic characteristics of *Campylobacter* isolated in China[D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2015. (in Chinese)
- 张艾煜. 弯曲菌抗生素敏感性及遗传特征分析[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2015.
- [22] Qin SS, Wu CM, Wang Y, et al. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* isolated from pigs in two provinces of China[J]. *Int J Food Microbiol*, 2011, 146(1):94-98.
- [23] Zhou J, Zhang M, Wanna Y, et al. A seventeen-year observation of the antimicrobial susceptibility of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates in Beijing, China[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 42(C):28-33.
- [24] Payot S, Bolla J M, Corcoran D, et al. Mechanisms of fluoro-
- quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp[J]. *Microbes Infect*, 2006, 8(7):1967-1971.
- [25] Luo N, Sahin O, Lin J, et al. *In vivo* selection of *Campylobacter* isolates with high levels of fluoroquinolone resistance associated with *gyrA* mutations and the function of the CmeABC efflux pump[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1):390-394.
- [26] Luo N, Pereira S, Sahin O, et al. Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(3):541-546.
- [27] Wang L, Zhang YS, Zhang YH, et al. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones against *Campylobacter jejuni* isolated from chicken[J]. *Vet Microbiol*, 2010, 144(3-4):409-414.
- [28] Chen X, Wang Y, Luo PJ, et al. Characterization of quinolone resistance mechanisms among *Campylobacter jejuni* of broilers originated from Shandong province[J]. *Chin J Vet Medicine*, 2013, 49(6):69-70. (in Chinese)
- 陈霞, 汪洋, 骆鹏杰, 等. 山东省鸡源空肠弯曲菌喹诺酮类药物耐药机制研究[J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(6):69-70.
- [29] Zhang T, Cheng Y, Luo Q, et al. The correlation between *gyrA* and CmeR-Box polymorphism and fluoroquinolones resistance in *Campylobacter jejuni* isolates in China[J]. *Antimicro Agents Chemother*, 2017, 61(7):00422-00417.
- [30] Hu XJ, Han XF, Zhu DM, et al. Molecular characteristics of multidrug resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from broilers[J]. *Chin J Zoonoses*, 2015, 31(8): 694-699. DOI: 10.3969/cjz.j.issn 1002-2694.2015.08.002 (in Chinese)
- 胡欣洁, 韩新锋, 朱冬梅, 等. 肉鸡源多重耐药空肠、结肠弯曲菌的耐药分子特征[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(8): 694-699.

收稿日期:2017-11-17 编辑:李友松