

江苏地区金黄色葡萄球菌耐药及分子分型研究

洪 捷¹, 曹 阳², 谈忠鸣¹, 钱慧敏¹, 董 晨¹, 顾 玲¹, 孔筱筱¹, 周 璐¹

摘要: 目的 研究江苏省不同地区金葡萄的耐药性、耐药基因和分子分型的特征联系。方法 收集2017年全省各市哨点医院金黄色葡萄球菌227株,采用微量肉汤稀释法测定15种抗生素最小抑菌浓度,PCR方法检测7种不同的耐药基因,并用多位点序列分型(multilocus sequence typing MLST)进行分子分型。结果 本研究中金葡萄对青霉素、红霉素、头孢西丁、苯唑西林、克林霉素、左氧氟沙星、四环素、庆大霉素的耐药率较高,而对替考拉宁、利福平、复方新诺明、达托霉素、利奈唑胺以及呋喃妥因多呈敏感,耐药率均低于10%,且所有菌株均对万古霉素敏感。共计检出117株MRSA,MRSA平均耐药种类数和平均耐药基因携带数高于MSSA($P<0.05$)。江苏省苏北地区的菌株耐药种类数要高于苏中和苏南地区($P<0.05$),而苏中地区的耐药基因平均携带数高于苏南地区($P<0.05$)。在227株金葡萄中发现了60个ST型,以ST59和ST398分布数量最多,并有29个新ST型。成簇菌株中,CC59的平均耐药种类数和MRSA检出率均高于其他克隆群。结论 江苏省内不同地区的金葡萄耐药率和耐药机制存在差异,且以CC59克隆群耐药情况最为严峻。

关键词: 金葡萄; 耐甲氧西林金葡萄; 多位点序列分型; 耐药基因

中图分类号:R382.5 文章标识码:A 文章编号:1002-2694(2019)07-0604-06

Antimicrobial resistance features and molecular typing of *Staphylococcus aureus* in Jiangsu Province, China

HONG Jie¹, CAO Yang², TAN Zhong-min¹, QIAN Hui-min¹,
DONG Chen¹, GU ling¹, KONG Xiao-xiao¹, ZHOU Lu¹

(1. Intestinal Pathogenic Microorganisms Key Laboratory of Health Department,
Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009;
2. Nanjing Medical University, Nanjing 210029)

Abstract: In order to study the characteristics of drug resistance, resistance genes and genotype of *Staphylococcus aureus* in different areas of Jiangsu Province, a total of 227 *Staphylococcus aureus* from each hospital were collected during January 2017 and December 2017. Fifteen Antimicrobial minimal inhibitory concentrations were detected by method of micro-dilution broth. Seven different resistance genes were detected by PCR. Molecular typing was performed using multilocus sequence typing (MLST). Results indicated that the 227 strains of *S.aureus* showed high drug resistance rate to penicillin, erythromycin, ceftoxitin, oxacillin, clindamycin, levofloxacin, tetracycline and gentamycin. Though the strains were sensitive to teicoplanin, rifampin, sulfamethoxazole, daptomycin, linezolid and macrodantin, the drug resistance rates were less than 10%. The results also revealed that all isolates were sensitive to vancomycin. Of 117 strains of MRSA were found that the average drug-resistance types and the carrying number of the drug-resistance genes higher than those of MSSA ($P<0.05$). The strains from north of Jiangsu Province exhibited a more number of drug-resistance than midland and south, while drug-resistance genes of Midland had more quantity than the south. Sixty STs were discovered in the 227 strains of *S.aureus*, and twenty-nine of them were novel. ST59 and ST398 distribute the largest number in all isolates. Clone complex 59 (CC59) indicated a higher number of drug-resistance and detected rate of MRSA than any other clone complex. In conclusion, the isolates of *S.aureus* from different area

in Jiangsu Province display differences between drug-resistance rate and drug-resistance mechanism, and the strains of CC59 had a grim situation to drug-resistance.

第一作者: 洪 捷, Email: hongjie@jcdc.cn;

ORCID: 0000-0002-6480-0029

作者单位: 1. 卫生部肠道病原微生物重点实验室, 江苏省疾病预防控制中心, 南京 210009;

2. 南京医科大学, 南京 210029

Keywords: *Staphylococcus aureus*; MRSA; MLST; drug resistance gene

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是导致社区感染和院内感染的一种重要病原菌。SA 广泛分布于健康人的皮肤表面和鼻咽等部位，并可感染人引起多种侵袭性疾病和毒素性疾病^[1]。抗生素是治疗细菌感染的主要药物，但随着抗生素广泛使用，SA 对各类抗生素的敏感性逐渐降低。在我国，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)检出率较高，最高占 SA 感染总数的 50%以上^[2]。多数 MRSA 对目前临床应用的绝大多数抗生素均耐药，且其感染常发生于免疫缺陷、大面积烧伤、大手术后及老年患者，容易造成流行和暴发，病死率可高达 50%。

SA 对不同的抗生素有不同的耐药机制，对 β -内酰胺类药物的耐药，主要通过 *mec* 基因复合体调控合成新的青霉素结合蛋白以及合成 β -内酰胺酶阻止药物到达作用靶点两种方式^[3]；对于四环素类药物耐药，主要通过 *tetM* 基因加速药物自核糖体解离以及 *tetK* 基因编码外排泵蛋白加速药物外排的方式来实现^[4]；对大环内酯类药物的耐药，主要通过 *erm* 基因修饰靶位核糖体而阻止药物与之结合、产生灭活酶灭活大环内酯类抗生素以及 *esr* 基因调控加速药物泵出的方式^[5]。

本文通过研究 2017 年全省范围内收集的 227 株金黄色葡萄球菌，检测其对 15 种抗生素的耐药性，检测 7 种耐药基因的携带率，同时采用 MLST 方法对金葡萄进行分子分型，分析不同地区、不同来源的金葡萄的耐药性、耐药机制和分子流行病之间的特征关系。

1 材料与方法

1.1 对象 本研究中的 227 株金黄色葡萄球菌均为 2017 年通过国家致病菌识别网收集，菌株来自全省 13 个设区市的 26 家哨点医院，其中苏中地区 40 株，苏北地区 87 株，苏南地区 100 株，药敏质控株粪肠球菌 ATCC29212 和金黄色葡萄球菌 ATCC29213 均购自中国药品生物制品检定所。

1.2 方法

1.2.1 药物敏感性检测 采用微量肉汤稀释法检测金葡萄对抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)。检测使用的药敏板为商品化的致病菌识别网定制板条，检测的抗生素包括苯唑西林、头孢西丁、青霉素、四环素、红霉素、克林霉素、万古霉素、替考拉宁、庆大霉素、左氧氟沙星、利福平、复方新诺明、达托霉素、利奈唑胺以及呋喃妥因多呈敏感，耐药率均低于 10%，且所有菌株均对万古霉素敏感。所有菌株的具体耐药情况见表 1。

技有限公司。药敏结果判读根据美国国立临床标准实验室委员会(CLSI)2018 M100 手册要求。

1.2.2 DNA 提取 将菌株接种于营养琼脂，37 °C 培养 16~18 h，挑取足量的菌落重悬于无菌的生理盐水中，然后使用商品化的核酸提取试剂盒(QIAamp® DNA Mini Kit)提取 DNA。

1.2.3 耐药基因检测 甲氧西林耐药基因(*mecA*)、四环素耐药基因(*tetK*、*tetM*)、红霉素耐药基因(*ermA*、*ermB*、*ermC*)、克林霉素耐药基因(*linA*)的引物序列参照文献[6-7]，由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。扩增产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳，90 V, 50 min 在凝胶成像仪下判读结果。

1.2.4 MLST 分子分型 7 个管家基因(*arcC*、*aroE*、*glpF*、*gmK*、*pta*、*tpi*、*yqiL*)的引物序列参照金黄色葡萄球菌 MLST 数据库(<https://pubmlst.org/saureus/>)，由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。PCR 扩增产物送生工生物工程(上海)股份有限公司进行测序。将测序结果上传到金黄色葡萄球菌 MLST 数据库进行在线分析，获取每个菌株 7 个管家基因的等位基因编号(allelic profile)，根据等位基因编号得出序列型(Sequence type, ST)。与数据库比对后数据库中没有的 ST 型，则为新发现的 ST 型。最后根据已获得的 ST 型使用 eBURST 分析软件进行聚类分析。

1.3 数据处理 将数据录入 SPSS24.0 系统进行统计分析，分类资料采用卡方检验，非参数资料采用秩和检验，以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。卡方分割采用 Bonferroni 校正 P 值。

2 结 果

2.1 金葡萄的标本来源 2017 年 1 月至 12 月，共收集 227 株金黄色葡萄球菌，其中分离自无菌部位样本 67 株(包括血液、脑脊液等)，占 29.5%，分离自开放部位样本 160 株(包括分泌物、脓液、粪便、痰液等)，占 70.5%。

2.2 金葡萄耐药性 227 株金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素、头孢西丁、苯唑西林、克林霉素、左氧氟沙星、四环素、庆大霉素的耐药率较高，而对替考拉宁、利福平、复方新诺明、达托霉素、利奈唑胺以及呋喃妥因多呈敏感，耐药率均低于 10%，且所有菌株均对万古霉素敏感。所有菌株的具体耐药情况见表 1。

227 株金葡萄中，耐三类以上抗生素的菌株，即多重耐药菌株 98 株，占 43.1%。有 1 株对 10 种抗生素耐药，对全部 15 种抗生素均敏感的菌株有 10 株。

表 1 金黄色葡萄球菌的耐药性

Tab.1 Drug resistance of *Staphylococcus aureus*

抗菌药物	耐药菌株数(n)	耐药率/%
苯唑西林	117	51.5
头孢西丁	127	55.9
青霉素	208	91.6
四环素	53	23.3
红霉素	156	68.7
克林霉素	99	43.6
万古霉素	0	0
替考拉宁	7	3.0
庆大霉素	45	19.8
左氧氟沙星	75	33.0
利福平	3	1.3
复方新诺明	15	6.6
达托霉素	1	0.4
利奈唑胺	2	0.9
呋喃妥因	9	4.0

无菌部位分离的菌株平均耐药数为 3.82 种, 开放部位分离的菌株平均耐药数为 4.12 种, 两组菌株在耐药种数和不同抗生素耐药率均不存在统计学差异(均 $P > 0.05$)。苏北地区菌株平均耐药种数为 4.49 种, 苏南地区平均耐药种数为 3.74 种, 苏中地区平均耐药种数为 3.75 种, 苏北地区耐药种数高于苏南地区菌株($Z = -2.206, P = 0.027$)。且苏北地区菌株克林霉素耐药率要高于苏中($\chi^2 = 5.643, P = 0.018$)和苏南地区($\chi^2 = 5.523, P = 0.019$)。

2.3 MRSA 与 MSSA 检出情况 本研究以更稳定的苯唑西林代替甲氧西林, 将耐苯唑西林的金葡菌判定为耐甲氧西林金葡菌(MRSA), 共检出 117 株 MRSA, 检出率为 51.5%。

无菌部位标本检出 MRSA35 株, 开放部位标本检出 82 株, 不同部位标本 MRSA 检出率无统计学差异($\chi^2 = 1.109, P = 0.292$)。苏北地区检出 MRSA 45 株, 苏中地区菌株检出 22 株, 苏南地区检出 50 株, 3 个地区之间 MRSA 检出率无统计学差异($\chi^2 = 0.288, P = 0.866$)。MRSA 平均耐药种数 4.81 种(不计算苯唑西林), 甲氧西林敏感金葡菌(*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*, MSSA) 平均耐药种数 2.14 种, MRSA 耐药种数高于 MSSA ($Z = -11.172, P < 0.001$)。且 MRSA 的庆大霉素耐药率高于 MSSA($\chi^2 = 5.141, P = 0.023$)。

2.4 耐药基因携带情况 227 株金黄色葡萄球菌中, *mecA*、*tetK*、*tetM*、*ermA*、*ermB*、*ermC*、*linA* 耐药基因的携带情况见表 2, 每株菌平均携带耐药基因 1.51 个。7 种耐药基因都不携带的菌株有 51 株, 共有 16 株菌最多携带 4 种耐药基因, 最常见的 4 种耐药基因携带谱为 *mecA*+*tetK*+*ermB*+*ermC*。

表 2 耐药基因携带情况

Tab.2 Carriage of drug-resistance genes

耐药基因	菌株数量(n)	携带率/%
<i>mecA</i>	107	47.1
<i>tetK</i>	32	14.1
<i>tetM</i>	21	9.3
<i>ermA</i>	32	14.1
<i>ermB</i>	37	16.3
<i>ermC</i>	101	44.5
<i>linA</i>	15	6.6
None	51	24.2

无菌部位分离的菌株平均携带耐药基因数为 1.58 个, 开放部位分离的菌株平均携带耐药基因数为 1.48 个。不同部位分离到的菌株耐药基因数不存在统计学差异($Z = -0.709, P = 0.478$)。MRSA 菌株平均携带耐药基因数为 2.15 个, MSSA 菌株平均携带耐药基因数为 0.83 个, MRSA 携带的耐药基因数要高于 MSSA($Z = -8.750, P < 0.001$)。苏北地区菌株平均携带耐药基因数为 1.55 个, 苏南地区为 1.35 个, 苏中地区为 1.80 个, 苏中菌株耐药基因携带数要高于苏南地区($Z = -2.048, P = 0.041$)。

2.5 金葡菌 MLST 分子分型 在 227 株金葡萄菌中发现了 60 个 ST 型, 其中有 29 个为新发现 ST 型, 包含 59 株菌, 占比 26.0%。新 ST 型数据信息已经上传数据库并获得新的 ST 型编号, 分别为 ST4842-ST4870。主要 ST 型分布情况见图 1。

将所有 ST 型数据录入 eBurst 软件进行聚类分析, 设定群所需最小相同等位基因数为 6, 取样自展值设置为 1000, 结果见图 2。共有 31 个 ST 型分别以 ST5, ST59, ST398, ST630 和 ST4495 为节点聚类成 5 个簇, 分别为 CC5、CC59、CC398、CC630 和 C4495, 成簇菌株 138 株, 占比 61.7%。

不同标本来源、不同地域的菌株主要 ST 型分布详见表 3。

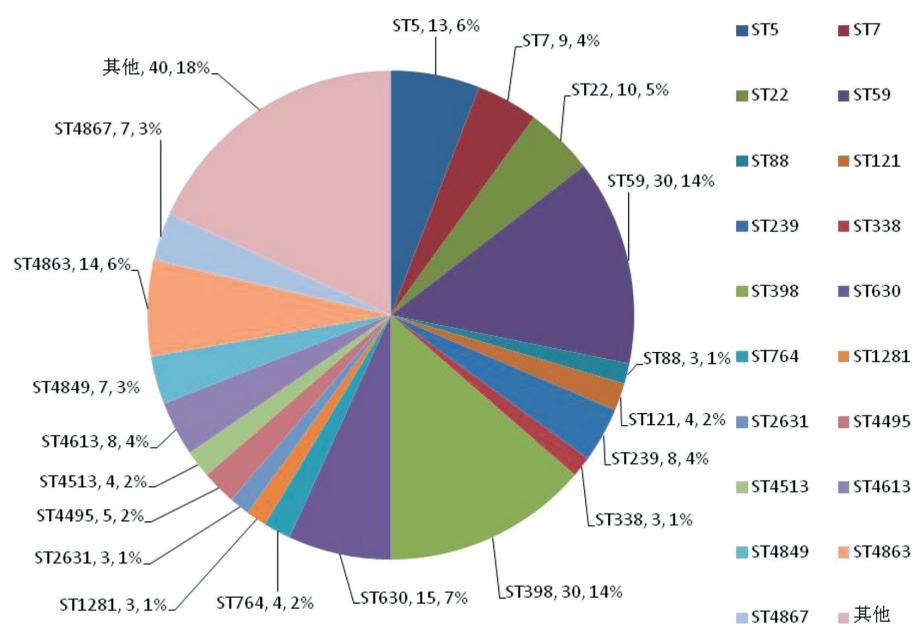


图1 主要ST型分布

Fig.1 Distribution of major STs

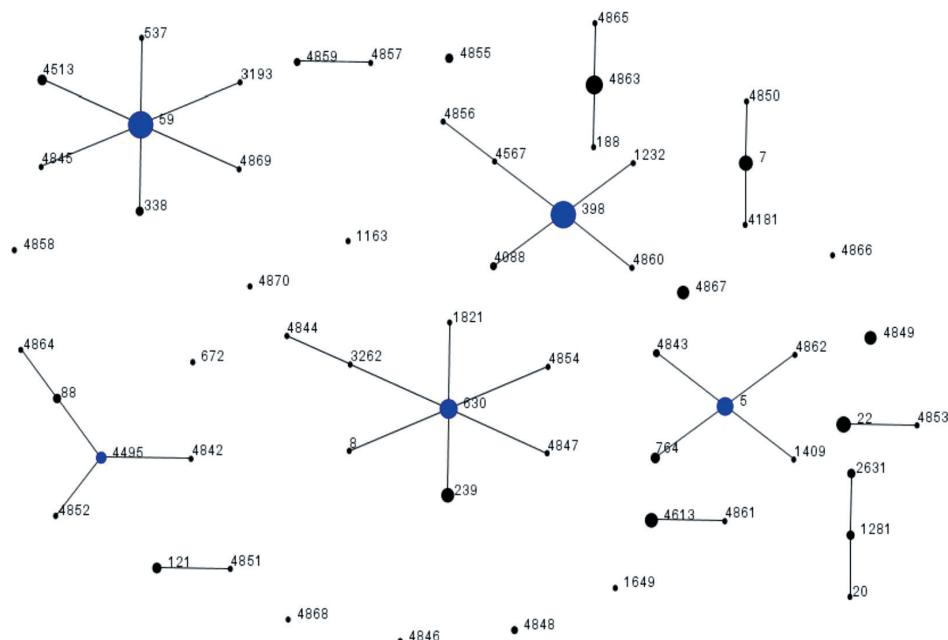


图2 全部ST型聚类

Fig.2 Cluster analysis of all STs

表3 不同标本来源、不同地域的菌株主要ST型分布

Tab.3 Distribution of major STs from different isolates and areas

ST型	克隆群	样本来源		地区			菌株耐药	
		开放部位	无菌部位	苏北	苏中	苏南	MRSA	MSSA
ST59	CC59	25	5	17	3	10	25	5
ST398	CC398	19	11	7	9	14	16	14
ST630	CC630	11	4	0	8	7	11	4
ST4863*	NA	10	4	6	1	7	2	12

* 表示新发现 ST 型, NA 表示未归入克隆群

2.6 成簇克隆群和金葡菌耐药特征的相关性 比较5个簇菌株的耐药种数,平均耐药基因数,抗生素耐药率和MRSA检出率,详见表4。CC5菌株耐药种数高于CC59(调整 $P=0.015$)、CC398(调整 $P<0.001$)、CC630(调整 $P=0.05$)、CC4495(调整 $P=0.007$),CC59高于CC398(调整 $P=0.002$),CC630高于CC398(调整 $P=0.003$)。

CC5耐药基因携带数高于CC59(调整 $P<0.001$)、CC398(调整 $P<0.001$)、CC630(调整 $P=0.037$)、CC4495(调整 $P<0.001$),CC59高于CC398(调整 $P=0.02$),CC630高于CC59(调整 $P<0.001$),C630高于CC4495(调整 $P=0.042$)。

CC4495菌株左氧氟沙星耐药率高于CC59($\chi^2=9.558, P=0.003$)。CC5菌株的MRSA检出率高于CC398($\chi^2=14.131, P<0.001$)、CC630($\chi^2=11.216, P=0.001$),CC59高于CC398($\chi^2=8.122, P=0.004$)。

表4 不同簇菌株耐药相关特征比较

Tab.4 Comparison of drug-resistance characteristics in different clusters

	平均耐药 种数	平均耐药 基因数	左氧氟沙星 耐药率/%	MRSA 检出率/%
CC5	6.38 ^a	3.24 ^a	42.9 ^{ab}	100 ^a
CC59	4.41 ^{bcd}	1.90 ^{bde}	17.1 ^a	82.9 ^a
CC398	2.69 ^c	1.11 ^{ce}	41.7 ^{ab}	52.8 ^b
CC630	4.83 ^b	2.31 ^d	41.4 ^{ab}	69.0 ^b
CC4495	3.55 ^{bcd}	1.18e	63.6 ^b	81.8 ^{ab}

注:耐药相关特征两两比较,同列数字后字母不同表示比较后有统计学差异($P<0.05$),字母相同表示比较后无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨 论

虽然有研究^[8]发现院内MRSA的检出率近年来呈现下降的趋势,但是金葡菌的耐药形势仍然不容乐观,本研究发现临床分离的多重耐药金葡菌比例超过40%,MRSA的检出率也超过50%,检出率高于黎巴嫩报道的29.5%^[9]和我国深圳地区的26.2%^[10]。本研究中的金葡菌对多种抗生素的耐药结果与全国多数地区沈阳^[11]、珠海^[12]、广州^[13]等地的临床分离株耐药率相近,但在江苏省内的苏北、苏中和苏南地区分离到的金葡菌菌株在耐药种数和克林霉素耐药率方面均存在差异,提示不同地区抗生素的使用和管理策略可能会对金葡菌耐药率产生影响。

本研究中金葡菌mecA和ermC携带率较高,均超过40%,与韩玉涛等^[14]40.0%的结果相近,但高于贾珉等^[15]的21.7%。而tetM、ermA、ermB携带率低于王冬梅等人^[16]的研究结果,但高于安徽^[17]报道的耐红霉素金葡菌的携带率。同时本研究结果提示苏北、苏中和苏南地区的金葡菌耐药基因携带数和携带率不尽相同,因此推测不同地区金葡菌对抗生素的主要耐药机制并不相同。本研究还检测了克林霉素耐药基因linA,阳性率仅为6.6%,远低于克林霉素的耐药率43.6%,推测克林霉素的耐药以诱导型耐药为主^[18]。

金葡菌目前在MLST数据库中的ST型已经超过4800个,而此次分离的227株金葡菌发现ST型60个,其中新发现ST型29个,呈现出较为丰富的种群结构特征。研究^[19]发现ST5和ST239是我国院内分离的金葡菌最常见的ST型,在全国多个城市均有分离,同时也是院内MRSA的主要型别之一^[20],与之不同的是一项新西兰^[21]的研究发现当地MRSA的主要ST型为ST8、ST93和ST1。而在本研究中所发现的ST5和ST239均为MRSA,但是MRSA中分布最多的ST型是ST59和ST398,MSSA中分布最多的是ST398和ST4863。而ST59和ST398则多为社区获得性MRSA(Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA)的主要型别,而荷兰^[22]和德国^[23]的研究则认为在北美和欧洲ST398-MRSA是家畜相关MRSA(Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, LA-MRSA),在家畜和家畜养殖人员身上均有分离^[24],而在亚洲^[25]与猪密切相关的ST型为ST9,但在本次研究中未发现ST9。因此,本研究认为临床分离的金葡菌尤其是MRSA,社区获得的比例可能要高于院内获得的比例,因此导致感染人的比例也会偏高。同时本省不同地区分离的菌株在耐药率和耐药机制方面也存在着较为明显的差异,因此对于预防控制金葡菌感染,除了院内做好感控措施之外,对CA-MRSA应当予以更多的关注和监测。

利益冲突:无

引用本文格式:洪捷,曹阳,谈忠鸣,等.江苏地区金黄色葡萄球菌耐药及分子分型研究[J].中国人兽共患病学报,2019,35(7):604-609. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.70

参 考 文 献:

- [1] 徐建国,阚飙,张建中,等.现场细菌学[M].北京:科学出版社,

- 2011;728-745.
- [2] Xiao YH, Wang J, Li Y, et al. Bacterial resistance surveillance in China: a report from Mohnarin 2004—2005 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27 (8): 697-708. DOI: 10.1007/s10096-008-0494-6
- [3] 张卓然,夏梦岩,倪语星,等.微生物耐药的基础与临床[M].北京:人民卫生出版社, 2007:93-95.
- [4] Lim KT, Hanifah YA, Yusof M, et al. *ermA*, *ermC*, *tetM* and *tetK* are essential for erythromycin and tetracycline resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia[J]. Indian J Med Microbiol, 2012, 30(2):203-207. DOI: 10.4103/0255-0857.96693
- [5] Wang Y, Hougaard AB, Paulander W, et al. Catalase expression is modulated by vancomycin and ciprofloxacin and influences the formation of free radicals in *Staphylococcus aureus* cultures [J]. Appl Environ Microbiol, 2015, 81(18): 6393-6398. DOI: 10.1128/AEM.01199-15. Epub 2015 Jul 6
- [6] Jones CH, Tuckman M, Howe AY, et al. Diagnostic PCR analysis of the occurrence of methicillin and tetracycline resistance genes among *Staphylococcus aureus* isolates from phase 3 clinical trials of tigecycline for complicated skin and skin structure infections [J]. Antimicrob Agents Ch, 2006, 50(2): 505-510. DOI:10.1128/AAC.50.2.505-510.2006
- [7] Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, et al. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among *Staphylococci* [J]. Antimicrob Agents Ch, 1999, 43(5):1062-1066. DOI:10.1128/AAC.43.5.1062
- [8] 刘杰, 韩嘉静, 康熙雄, 等. 2010—2016年临床分离金黄色葡萄球菌的耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(23): 3428-3434. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.23.003
- [9] Harastani HH, Araj GF, Tokajian ST. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from a major hospital in Lebanon [J]. Int J Infect Dis, 2014, 19: 33-38. DOI:10.1016/j.ijid.2013.10.007. Epub 2013 Nov 23
- [10] 曲丹, 徐小漫, 张毅, 等. 317株金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(6):897-899. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2010.06.028
- [11] 李文青, 程锦娥, 吴伟元, 等. 深圳地区甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌耐药性及分子流行病学特征[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 32(12): 1098-1101. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2017.12.009
- [12] 卢锦沛, 陈海仁, 张燕, 等. 某院血流感染金黄色葡萄球菌临床分布特点、耐药性及基因分型研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (19): 2694-2699. DOI: 10.3969/j.issn. 1673-4130. 2017.19.014
- [13] 胡俊庭, 白艳, 吴博. 血流感染金黄色葡萄球菌耐药表型及耐药基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(22): 5381-5383.
- [14] 韩玉涛, 郑智君. 金黄色葡萄球菌药敏表型和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCCmec 基因分型[J]. 中国基层医药, 2013, 20 (10):1455-1457.,10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.10.007
- [15] 贾珉, 江元山, 朱建华, 等. 临床分离金黄色葡萄球菌的耐药特点和 MRSA 分子分型[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 17(4): 289-293. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.04.003
- [16] 王冬梅, 刘传桂, 梁晓静, 等. 91株金黄色葡萄球菌毒力基因和耐药基因分布研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(14):2143-2146. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.054
- [17] 陈莲子, 熊自忠, 曹鸿霞. 红霉素耐药葡萄球菌中 erm 和 msrA 基因检测[J]. 安徽医药, 2008, 12(4):330-331. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2008.04.021
- [18] 周珊, 张蓓, 徐修礼, 等. 血流感染金黄色葡萄球菌克林霉素耐药与分子流行病学研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 26 (24):3517-3519. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.24.004
- [19] Yudong Liu, Hui Wang, Na Du, et al. Molecular evidence for spread of two major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones with a unique geographic distribution in Chinese hospitals [J]. Antimicrob Agents Ch, 2009, 52(2): 512-518. DOI:10.1128/AAC.00804-08. Epub 2008 Nov 24
- [20] 徐修礼, 周珊, 白露, 等. ICU 患者分离金黄色葡萄球菌的耐药性及分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15 (5): 294-298. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2016.05.002
- [21] Alesana-Slater J, Ritchie SR, Heffernan H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Samoa, 2007 – 2008 [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(6): 1023-1029. DOI:10.3201/eid/1706.101083
- [22] Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans [J]. Int J Med Microbiol, 2011, 301(8): 630-634. DOI:10.1016/j.ijmm.2011.09.004. Epub 2011 Oct 7
- [23] Argudin MA, Tenhagen BA, Fetsch A, et al. Virulence and resistance Determinants of german *Staphylococcus aureus* ST398 Isolates from nonhuman sources [J]. Appl Environ Microbiol, 2011, 77 (9): 3052-3060. DOI: 10.1128/AEM.02260-10. Epub 2011 Mar 4
- [24] Arm L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs [J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(5): 711-714. DOI: 10.3201/eid1105.040866
- [25] Fang HW, Chiang PH, Huang YC. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST9 in pigs and related personnel in Taiwan [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (2): e88826. DOI:10.1371/journal.pone.0088826. eCollection 2014