

研究报告

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分型及流行现状

杨永刚^{1,2} 陈瑜^{2*} 陈晓² 余斐² 康云平¹ 陈松¹滕勇¹ 陈轶¹ 裘新民¹ 崔大伟²

(1. 杭州市第三人民医院 浙江 杭州 310009)

(2. 浙江大学附属第一医院 浙江 杭州 310003)

摘要:【目的】研究杭州地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的基因型别, 探讨 MRSA 菌株流行变化趋势及进化特点, 为该地区 MRSA 的进一步防治提供科学依据。【方法】对 86 株 MRSA 进行葡萄球菌盒式染色体 *SCCmec* 基因、*spa* 基因分型, 并开展多位点序列分型(Multi-locus sequence typing, MLST), 与国际上 MRSA 的流行型别进行比较, 分析进化关系。【结果】86 株 MRSA 共发现 13 个 *spa* 型(以 t311 型为主, 占 48.8%; 其次为 t6418 型, 占 11.6%); MLST 分型共发现 9 个 ST 型(以 ST5 为主, 占 59.3%; 其次为 ST239, 占 16.3%), 经 eBURST 软件分析它们属于 4 个群(Group 1、Group 6、Group 8、Group 12)和 8 种克隆复合体(CC1、CC5、CC630、CC20、CC59、CC88、CC239、CC573); *SCCmec* 基因分型以 *SCCmec* II 型为主, 占 61.6%; 其次为 *SCCmec* III 型, 占 22%; 5 株社区相关性 MRSA (*SCCmec*-IV 型)。其中第一流行克隆型为 *SCCmec*-II-ST5-t311-CC5 (占 47.7%)、其次为 *SCCmec*-III-ST239-t030/t037-CC239 (占 12.8%)。【结论】*SCCmec*-II-ST5-t311 为杭州地区当前流行菌株; CA-MRSA 菌株的出现, 提示 MRSA 菌株有由医院向社区播散的趋势; 此外, 对新发展了单位点变体的菌株(*SCCmec*-I-ST1921-t164-CC20 和 *SCCmec*-IV-ST965-t062-CC5), 应加强重视。

关键词:耐甲氧西林葡萄球菌, *SCCmec* 基因, 多位点序列分型, *spa* 基因

Genotype and epidemic status of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Hangzhou area

YANG Yong-Gang^{1,2} CHEN Yu^{2*} CHEN Xiao² YU Fei² KANG Yun-Ping¹
CHEN Song¹ TENG Yong¹ CHEN Shi¹ QIU Xin-Min¹ CUI Da-Wei²

(1. The Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang 310009, China)

(2. The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

Abstract: [Objective] To analyze the genotype of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), discover the epidemiology and evolutionary pattern of MRSA and provide a scientific basis for prevention and control of MRSA in Hangzhou area. [Methods] In total 86 MRSA strains were characterized by *spa* typing, multi-locus sequence typing (MLST), staphylococcal cassette chromosome *mec* (*SCCmec*) typing. Results were compared with prevalent genotypes of MRSA reported worldwide

*通讯作者: Tel: 86-571-87827214; ✉: 43754962@qq.com

收稿日期: 2014-07-09; 接受日期: 2014-09-15; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-10-15

to analyze the evolutionary relationships. [Results] The 86 MRSA isolates were classified into 13 *spa* types and 9 STs, which were further categorized into 4 groups and 8 clonal complex. The *SCCmec* II was the predominant genotype (61.6%), followed by *SCCmec*-III (22%), 5 strains of CA-MRSA (*SCCmec*IV). *SCCmec*-II-ST5-t311-CC5 and *SCCmec*-III-ST239-t030/t037-CC239 were the main clones, representing for 47.7% and 12.8%, respectively. [Conclusion] *SCCmec*-II-ST5-t311 was the most prevalent strain of MRSA in Hangzhou area. The emergence of CA-MRSA strains suggested that MRSA has spread from hospitals to community in Hangzhou. In addition, the strains (*SCCmec*-I-ST1921-t164-CC20 and *SCCmec*-IV-ST965-t062-CC5) developed a new variant strain that needs more attention.

Keywords: MRSA, *SCCmec*, MLST, *spa*

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是金黄色葡萄球菌的一类独特菌株,能抵抗甲氧西林及其他抗 β 内酰胺酶的抗生素,而且耐药发展迅速,是引起医院内感染的主要病原菌之一。自1961年发现第一株MRSA以来,由于大量抗生素的使用,目前MRSA在各地的感染率日益上升,耐药程度也日益严重^[1],并常常引起MRSA感染的流行和暴发。针对院内感染监测的需求,一般的表型分型方法已不能完全适用^[2]。为了有效监控MRSA的感染,了解其进化趋势,对病原菌进行微生物学表型分析和遗传学基因分型比对是非常有必要的。本文将86株MRSA进行*spa*分型、多位点序列分析(MLST)及葡萄球菌盒式染色体*SCCmec*基因分型,明确杭州地区MRSA基因型别,探讨MRSA菌株流行变化趋势及进化特点,为该地区MRSA的进一步防治提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源:分离自浙江大学医学院附属第一医院2010年9月–2012年11月门诊及住院病人的86株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。菌株分别来自于穿刺液(2株)、导管(10株)、腹水(4株)、尿液(7株)、脑脊液(2株)、胸水(1株)、血液(52株)及引流液(8株)。男性67人,女性23人,年龄分布为11–80岁。所有菌株在研究前一直于–70℃保存。

1.1.2 药品和试剂:金黄色葡萄球菌质控菌株为ATCC29213。*SCCmec*各型阳性对照菌株 harmany 21 (*SCCmec*I)、harmany24 (*SCCmec*II)、harmany20

(*SCCmec*III)、harmany22 (*SCCmec*IV)和 HS662 (*SCCmec*V)均由瑞典卡罗林斯卡医学院 CarlErikNord 教授和 HongFang 博士惠赠。5%羊血哥伦比亚琼脂培养基购自杭州天和微生物试剂有限公司;脑心浸出液培养基由法国生物梅里埃公司提供;dNTPs、*Taq* DNA聚合酶、PCR Buffer Mix、100 bp DNA Marker、溴化乙锭购自大连 TaKaRa 公司;PCR所用引物委托上海生工生物工程技术服务有限公司合成。

1.1.3 仪器:PCR扩增仪(Bio-Rad S1000 Thermal Cycle)、凝胶成像系统(Bio-Rad GelDoc 2000)、凝胶电泳仪(Bio-Rad Mini-Protean3)均购自美国 Bio-Rad 公司。

1.2 方法

1.2.1 MRSA 确证:参考 Monaco 等^[3]的方法,对收集的MRSA经PCR检测 *mecA*147、*mecA*P4-P7 基因,检测呈阳性的菌株确证为MRSA。

1.2.2 *spa* 基因分型:*spa*引物设计参照文献[4–5]。PCR产物送上海生工生物工程技术服务有限公司纯化并双向测序,测序结果经BioEdit软件处理后,与数据库(<http://www.ridom.de/spaserver/>)中公布的碱基重复序列比较,从而确定MRSA菌株的*spa*型别。

1.2.3 MLST 分型:MLST分型7个管家基因(*arcc*、*aroE*、*glp*、*gmk*、*pta*、*tpi*、*yqiI*)的引物设计参照文献[6]。PCR反应体系的条件均采用如下方式:取20 $\mu\text{mol/L}$ 上、下游引物各1 μL 、dNTPs 4 μL 、10 \times Buffer (20 mmol/L Mg^{2+} Plus) 5 μL 、*Ex Taq* (5 U/ μL) 0.3 μL 、模板(1.5 pmol/L) 2.5 μL ,无菌纯水加至50 μL 。加样后轻微离心,将反应管放入PCR

仪中进行扩增。扩增条件: 95 °C 5 min ; 94 °C 30 s , 55 °C 30 s , 72 °C 1 min , 35 个循环 ; 72 °C 10 min。电泳、测序、序列比对同前, 结果提交数据库 (<http://www.mlst.net/>), 获得等位基因的序列号 (STs), 从而确定 ST 型; 再将所有菌株的 ST 型用 eBURST (<http://eburst.mlst.net/>)^[7] 进行分析, 结果以克隆群 (Clonal complex, CC) 表示, 如 CC5 是指在 MLST 数据库中由一个祖先 ST5 通过基因突变而演化出的所有 ST 型的集合。与目前国际上已有的 ST 型进行比较, 可绘制不同型别之间的进化关系图, 了解本地区的 MRSA 与国际流行菌株的关系, 进而分析其进化过程。

1.2.4 *SCCmec* 基因分型: *SCCmec* 分型引物参考文献[3]设计, 包括 *ccr* 基因引物 (CIF、KDP、MECI、DCS、RIF4、RIF5、PUB110R1-IS431P4、PT181R1-IS431P4) 和 *mec* 复合物引物 (Type I-Type V)。PCR 产物电泳方法同上, 记录 *ccr* 基因和 *mec* 复合物检测结果, 并将结果与质控菌株对照分型。

2 结果与分析

2.1 MRSA 的确定

86 株 MRSA 菌株, 经 PCR 检测 *mecA*147、*mecAP4-P7* 基因均呈阳性, 确证为 MRSA 菌株。

2.2 *spa* 分型

根据 *spa* 分型结果, 86 份菌株共包含 13 个基因型, 以 t311 为主, 占 48.8%。其他型别为 t6418 (11.6%)、t002 (9.3%)、t030 (8.1%)、t037 (5.8%)、t2592 (4.7%)、t127 (2.3%)、t421 (2.3%)、t601 (2.3%)、t062 (1.2%)、t3388 (1.2%)、t164 (1.2%)、t12007 (1.2%)。

2.3 MLST 分型

MLST 分型将 86 份菌株分为 9 个基因型, 以 ST5 为主, 占 59.3%, 其他型别还有: ST239 (16.3%)、ST59 (11.6%)、ST88 (4.7%)、ST1 (3.5%)、ST573 (1.2%)、ST630 (1.2%)、ST1291 (1.2%)、ST965 (1.2%)。MLST 分型结果经 eBURST 软件分析, 与数据库对照的亲缘关系见图 1。

所研究的 86 株 MRSA 分属于 4 个群 (Group): Group 1、Group 6、Group 8、Group 12; 8 种克隆

复合体 (CC): CC1、CC5、CC630、CC20、CC59、CC88、CC239、CC573。Group 1: CC5-ST5/ST965、CC239-ST239、CC1-ST1、CC573-ST573、CC630-ST630; Group 6: CC59-ST59; Group 8: CC88-ST88; Group 12: CC20-ST1291。如图 1-3 所示, 在 9 种 ST 型别中, ST5、ST59、ST88 为根, ST239、

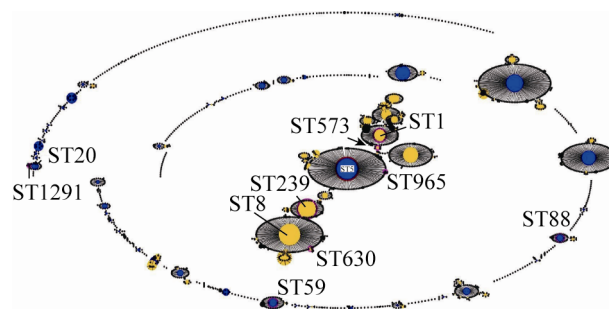


图 1 ST 型的亲缘关系图

Figure 1 Genetic relationship diagram of STs

注: 蓝色的点为根, 黄色的点为亚根, 点直径大小代表株数, 红色圆圈标记表示数据库中相同的 ST。

Note: The primary founder of the group is coloured blue; Subgroup coloured yellow; Diameter size represents the number of strains; Red circle means STs found in both the reference and query datasets.

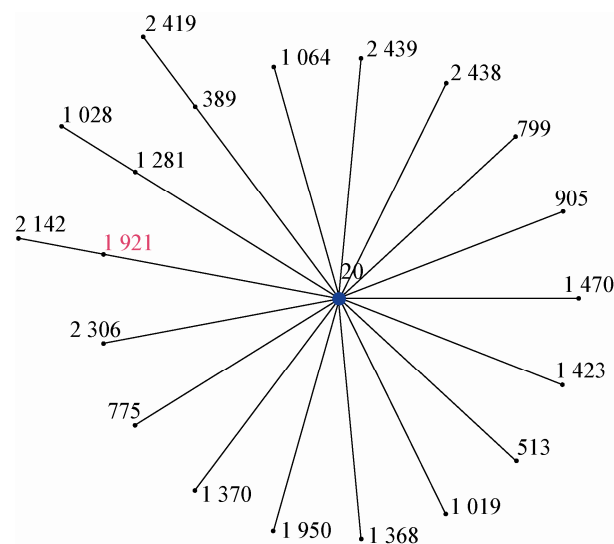


图 2 CC20 分析图

Figure 2 Genetic relationship diagram of CC20

注: 蓝色的点为根, 点直径大小代表株数, 红色标记 1921 表示 ST1291。

Note: The primary founder of the group is coloured blue; Diameter size represents the number of strains; Red number 1921 means ST1291.

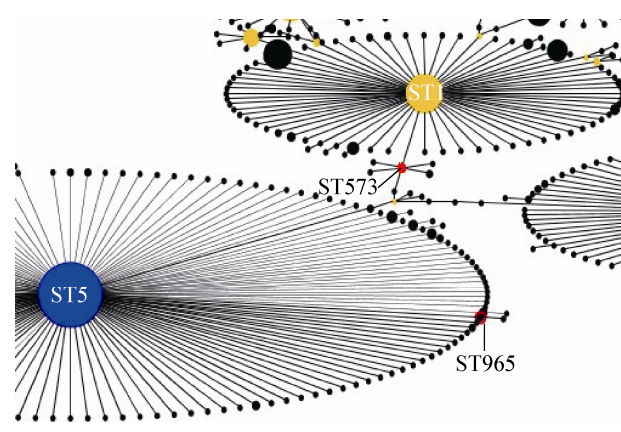


图3 CC573 和 ST965 在亲缘关系图中的位置

Figure 3 Genetic relationship diagram of CC573 and ST965

注：蓝色的点为根，黄色的点为亚根，点直径大小代表株数，红色的点为新亚根，红色圆圈标记表示数据库中相同的 ST.

Note: The primary founder of the group is coloured blue; Subgroup coloured yellow; The new subgroup coloured red; Diameter size represents the number of strains; Red circle means STs found in both the reference and query datasets.

ST1、ST573、ST630 为亚根，ST1921、ST965 分别为 CC20、CC5 克隆复合体发展了单位点变体。

2.4 *SCCmec* 基因

mec 复合物及 *ccr* 复合物各基因组分型结果：分离出的 MRSA 以 *SCCmec* II 型为主，共 53 株 (61.6%)；其次为 *SCCmec* III 型，共 19 株 (22%)；*SCCmec* I 型共 7 株；*SCCmec* IV 型共 5 株；未明确型共 2 株。MLST、*SCCmec*、*spa* 分型的对应关系见表 1。

3 讨论

MRSA 已成为社区和医院人群感染的常见致病菌，由于其致病能力强，耐药谱广，会对公众的健康造成严重感染，并使临床抗感染面临极大困难，由此备受医学界关注。更由于不同国家、不同地区间流行的 MRSA 基因型别不同，且菌株型别不断变异，熊祝嘉等^[8]报道，临床治疗和防控工作要有针对性，故对本地区现阶段 MRSA 流行病学资料的把握相当重要。

对 86 株 MRSA 的分子分型发现，杭州地区

2010–2012 年间主要流行两大克隆菌株，其一为 *SCCmec*-II-ST5 和 *SCCmec*-III-ST239。其中，*SCCmec*-II-ST5 型是此次研究最主要的流行克隆，*SCCmec*-II-ST5 属于 CC5 克隆复合体，代表菌株为 *SCCmec*-II-ST5-*spa* t311，占 47.7%，而非我国其他大部分城市流行的 ST239-III 型克隆^[8-9]，ST5-II 型属于纽约/日本克隆系，最初在美国和日本流行，随后传播至欧洲和亚洲一些国家，也曾在我国一些城市流行(沈阳和大连)^[9]。据熊祝嘉等^[8]对中国 7 所各地医院的院感 MRSA 的调查发现，t030 为主要克隆型；沈阳^[10]也是以 t030 为主；广西^[11]、山西^[12]以 t037 为主。国内还未见有关 *spa* 分型中 t311 优势菌株的报道，可以认为我国不同地区 MRSA 的 *spa* 分型优势克隆型不具有唯一性。但此型克隆并非国内独有，在尼日利亚^[13]、巴西^[14]、阿根廷^[15]也有该菌株的报道。

表 1 MLST、 <i>SCCmec</i> 、 <i>spa</i> 分型的对应关系					
Table 1 Correspondence between the MLST, <i>SCCmec</i> , <i>spa</i> typing					
MLST	<i>SCCmec</i>	<i>spa</i>	CC	<i>n</i>	eBURST
ST5	II	t311	CC5	41	Group 1
ST5	II	t002	CC5	8	Group 1
ST5	II	t601	CC5	2	Group 1
ST965	IV	t062	CC5	1	Group 1
ST239	III	t037	CC239	5	Group 1
ST239	III	t030	CC239	6	Group 1
ST239	IV	t030	CC239	1	Group 1
ST239	III	t421	CC239	2	Group 1
ST1	I	t127	CC1	1	Group 1
ST1	IV	t127	CC1	1	Group 1
ST1	II	t311	CC1	1	Group 1
ST573	IV	t12007	CC573	1	Group 1
ST630	II	t3388	CC630	1	Group 1
ST59	III	t6418	CC59	6	Group 6
ST59	II–III	t6418	CC59	1	Group 6
ST59	I–IV	t6418	CC59	1	Group 6
ST59	I	t6418	CC59	1	Group 6
ST59	IV	t6418	CC59	1	Group 6
ST88	I	t2592	CC88	4	Group 8
ST1921	I	t164	CC20	1	Group 12

在 CC5 克隆复合体中还有 *SCCmec*IV-ST965。王登峰等^[16]在牛场乳房炎的病例中也检出了 *SCCmec*IV-ST965, 并认为此菌株为牛源性。ST965 (ST5 pta 单位点突变体)和 ST5 MSSA 早在 1996 年就被发现, 然后随着时间的推移, ST5-MRSA-II 在 2002 年出现, ST965-MRSA-II 在 2008 年被发现, 2010 年北京的陈宏斌^[9]也发现了 4 株 ST965-MRSA。如今杭州地区也发现了 1 株 ST965-MRSA, 标本来源于肝小静脉闭塞导致腹水的病人, 菌株具体型别为 *SCCmec*-IV-ST965-t062-CC5, 基因突变点为等位基因上的第 303 位碱基由 ST5 的鸟嘌呤被 ST965 的腺嘌呤代替。

由于 *SCCmec* I-III 型菌株主要存在于医院环境中, 通常感染年龄较大、病情较重、皮肤有伤口的人, 被称为医院相关性 MRSA (HA-MRSA), 而 IV-V 型 *SCCmec* 菌株多感染无相关危险因素的健康人群, 被称为社区相关性 MRSA (CA-MRSA), 并成为 CA-MRSA 的独特标记^[17], 本文共发现 5 株 CA-MRSA, *SCCmec*-IV-ST965-t062-CC5 就是其中之一。CA-MRSA 菌株 *SCCmec* 片段相对较小, 未负载其他“额外”耐药基因, 因此非常利于传播, 较易造成大范围的流行^[10]。此外还有: *SCCmec*-IV-ST573-t12007-CC573, 此菌来源于一门诊所病人的血液培养。ST573 从属于 CC1 克隆复合体, 现已发展成为独立的 CC573 克隆复合体。ST573 已经在中国台湾^[18]、马来西亚^[19]、孟加拉国^[20]有发现。

另外一个流行菌株为 *SCCmec*-III-ST239, 前面提到的 *spa* 分型中的 t030、t037、t12007 就在此列。*SCCmec*-III-ST239 型属于巴西/匈牙利克隆系, 曾有研究显示此型别隶属于 CC8 复合体, 然而随着 ST239 菌株的流行和繁衍, 现已发展为一个独立的世系, 成为 CC239 复合体的始祖菌株, 见图 4。ST630 与 ST239 相似, 以前也属于 CC8 克隆复合体, 现已发展成独立的 CC630 复合体, 本文检出的型别为 *SCCmec*-II-ST630-t3388-CC630, ST630 型菌株在上海^[21]也有检出。它们都属于 Group 1 家族, 在 Group 1 家族中还有 CC1、CC573 克隆复合体, 它

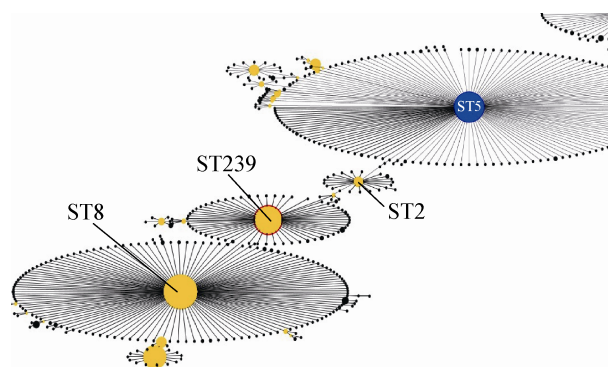


图 4 CC239 分析图

Figure 4 Genetic relationship diagram of CC239

注: 蓝色的点为根, 黄色的点为亚根, 点直径大小代表株数, 红色圆圈标记表示数据库中相同的 ST。

Note: The primary founder of the group is coloured blue; Subgroup coloured yellow; Diameter size represents the number of strains; Red circle means STs found in both the reference and query datasets.

们具体的型别为: *SCCmec* I /IV-ST1-t127-CC1、*SCCmec*-II-ST1-t311-CC1, 除有一 CA-MRSA 外, 暂无其他特殊性。

此外本地区的流行菌株 *SCCmec*-I/II/III/IV-ST59-t6418, 共 10 株, 属于 CC59 克隆复合体。ST59 菌株在美国、新加坡、中国台湾^[22]和香港地区^[23]的 CA-MRSA 中广泛传播。我国南方地区存在 ST59-MRSA 可能由于接近香港和台湾等地, 这些地区的流行克隆株传播至中国内陆地区所致^[24]。2011 年在上海地区分离的 MRSA 中, ST59 的检出率为 33.7%, 以 IV 型为主, 且部分携带杀白细胞毒素(Panton-Valentine leucocidin, *PVL*)基因^[6]。2011 年赵春江^[25]在北京协和医院检出 1 株 *SCCmec*-IV-ST59, 2012 年潘宏升等^[10]在中国东北地区的沈阳, 也发现了 ST59 菌株, 3 株全部为 IV 型。这说明了 ST59 已经从南向北逐渐传播开来。2012 年中国台湾地区发现的 CC59 复合体 MRSA 基因型别为 *SCCmec*-III-ST59-CC59^[26]。本文也发现了 6 株 *SCCmec*-III-ST59-CC59, *spa* 分型全部为 t6418 型; 另外 4 株 ST59 *SCCmec* 分型分别为: I、II-III、I-IV、IVa 型。

另有 4 株 MRSA 检测为 *SCCmec*-I-ST88-t2592,

属于 CC88 克隆复合体。ST88 在上海^[6]、天津^[27]、温州^[28]发现过, 由于处于散发状态, 检出率低且无特殊性, 所以针对此型的具体研究很少。

在 Group12 中, 本文代表菌株为 *SCCmec*-I-ST1921-t164, 属于 CC20 复合体。如图 2 所示, ST1921-t164 菌株来自于输尿管结石患者的尿液。经查阅文献, 瑞士奶酪原材料^[29]、秘鲁在热带脓性肌炎患者^[30]及比利时甲沟炎患者^[31]中有检出 t164, 同样来自于 CC20 克隆复合体, 但都没有详尽的报道。本文研究结果显示, ST1921 为 ST20 单位点变体, 其等位基因 *yqil* 上第 417 位碱基由 ST20 的腺嘌呤变为鸟嘌呤, 且为 ST20 发展了一个单位点变体, 提示该菌株正在发生变异, 应关注并提高重视。

总之, *SCCmec*-II-ST5-*spa* t311 为杭州地区的优势菌株, 属于防控的重点对象; CA-MRSA 菌株的出现, 提示 MRSA 菌株有由医院向社区播散的趋势; 对新发展了单位点变体的菌株 (*SCCmec*-I-ST1921-t164-CC20 和 *SCCmec*-IV-ST965-t062-CC5), 应加强重视。

参 考 文 献

- [1] Wrodycki W. Etiology and course of sepsis in adult patients treated in the department of infectious diseases, medical university of lodz-two-year observation[J]. Przegląd Epidemiologiczny, 2001, 3(55): 34-37
- [2] Zong CH. Molecular epidemiological studies of methicillin-resistant *staphylococcus aureus*[D]. Tianjin: Master's Thesis of Tianjin Medical University, 2010 (in Chinese)
宗春辉. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分子流行病学研究[D]. 天津: 天津医科大学硕士学位论文, 2010
- [3] Monaco M, Sanchini A, Grundmann H, et al. Vancomycin-heteroresistant phenotype in invasive methicillin-resistant *staphylococcus aureus* isolates belonging to *spa* type 041[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2010, 29(7): 771-777
- [4] Frenay HM, Bunschoten AE, Schouls LM, et al. Molecular typing of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* on the basis of *protein A* gene polymorphism[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 1996, 15(1): 60-64
- [5] Hallin M, Deplano A, Denis O, et al. Validation of pulsed-field gel electrophoresis and *spa* typing for long-term, nationwide epidemiological surveillance studies of *staphylococcus aureus* infections[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2007, 45(1): 127-133
- [6] Cao JH, Li GH. Current perspective of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2012(3): 234-237 (in Chinese)
曹江红, 李光辉. 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌研究现状及进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012(3): 234-237
- [7] Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, et al. EBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(5): 1518-1530
- [8] Xiong ZJ, Xiao M, Wang H, et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from seven teaching hospitals in China[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2012(1): 22-26 (in Chinese)
熊祝嘉, 肖盟, 王贺, 等. 中国7所教学医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分子流行病学及耐药性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012(1): 22-26
- [9] Chen HB. The study of molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)[D]. Beijing: Master's Thesis of Chinese Peking Union Medical College, 2010 (in Chinese)
陈宏斌. 甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)分子进化机制研究[D]. 北京: 中国协和医科大学硕士学位论文, 2010
- [10] Pan HS, Xun FJ, Tian SF, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* molecular study[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2012(2): 292-295 (in Chinese)
潘宏升, 荀凤娇, 田素飞, 等. 社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分子分型研究[J]. 中国实验诊断学, 2012(2): 292-295
- [11] Yang CS. The drug resistant profile and *spa* homology analysis for *Staphylococcus aureus*[D]. Nanning: Master's Thesis of Guangxi Medical University, 2009 (in Chinese)
杨朝生. 金黄色葡萄球菌耐药特征和蛋白 A 基因同源性分析[D]. 南宁: 广西医科大学硕士学位论文, 2009
- [12] Gao YJ, Xu YQ, Hou LP, et al. Distribution and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Linfen district of Shanxi[J]. Shanxi Medical Journal, 2011(2): 115-117 (in Chinese)
高亚静, 徐勇全, 侯临平, 等. 山西临汾地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J]. 山西医药杂志, 2011(2): 115-117
- [13] Kolawole D, Adeyanju A, Becker K, et al. Characterization of colonizing *staphylococcus aureus* isolated from surgical wards' patients in a Nigerian university hospital[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68721
- [14] Camargo C, da Cunha M, Bonesso M, et al. Systemic CA-MRSA infection following trauma during soccer match in inner Brazil: clinical and molecular characterization[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2013, 76(3): 372-374
- [15] Sola C, Paganini H, Bocco J, et al. Spread of epidemic MRSA-ST5-IV clone encoding *PVL* as a major cause of community onset *Staphylococcal* infections in Argentinean children[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30487
- [16] Wang DF, Duan XH, Wu JY, et al. The current status of the drug resistance and evolutionary relationship of MSSA and MRSA isolates from bovine of China[J]. Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2011(10): 1416-1425 (in Chinese)
王登峰, 段新华, 吴建勇, 等. 牛源金黄色葡萄球菌耐药性及甲氧西林敏感和耐甲氧西林菌株演化相关性研究[J]. 畜牧兽医学报, 2011(10): 1416-1425
- [17] Zhang K, McClure J, Elsayed S, et al. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* types I to V in methicillin-resistant *staphylococcus aureus*[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43(10): 5026-5033
- [18] Wang J, Wu H, Weng C, et al. Prognosis of patients with

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection treated with teicoplanin: a retrospective cohort study investigating effect of teicoplanin minimum inhibitory concentrations[J]. BMC Infectious Diseases, 2013, 13(4): 182
- [19] Lim K, Hanifah Y, Yusof M, et al. Temporal changes in the genotypes of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary Malaysian hospital based on MLST, *spa*, and *mec*-associated *dru* typing[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2012, 74(2): 106-112
- [20] Afroz S, Kobayashi N, Hossain M, et al. Genetic characterization of *staphylococcus aureus* isolates carrying *Panton-Valentine leukocidin* genes in Bangladesh[J]. Japanese Journal of Infectious Diseases, 2008, 61(5): 393-396
- [21] Han L, Ho P, Zhang Y, et al. *Panton-valentine leukocidin*-positive MRSA, Shanghai[J]. Emerging Infectious Diseases, 2010, 16(4): 731-733
- [22] McCure JA, Conly JM, Lau V, et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the *Staphylococcal* virulence marker *Panton-Valentine leukocidin* genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from-resistant staphylococci[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2006, 44(3): 1141-1144
- [23] Pan J. Study on Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* genotype and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[D]. Changsha: Master's Thesis of Central South University, 2009 (in Chinese)
潘军. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCCmec 基因分型及分子流行病学研究[D]. 长沙: 中南大学硕士学位论文, 2009
- [24] Ho P, Chuang S, Yung R, et al. Community-associated methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: skin and soft tissue infections in Hong Kong[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2008, 61(3): 245-250
- [25] Zhao CJ. Epidemiological and molecular study of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Beijing[D]. Beijing: Master's Thesis of Chinese Peking Union Medical College, 2011 (in Chinese)
赵春江. 北京地区社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的流行病学和分子机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院硕士学位论文, 2011
- [26] Wang W, Chiueh T, Sun J, et al. Molecular typing and phenotype characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from blood in Taiwan[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30394
- [27] Wang L. The clinical isolated of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with genetic analysis[D]. Tianjin: Master's Thesis of Tianjin Medical University, 2009 (in Chinese)
王磊. 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床株遗传学分析[D]. 天津: 天津医科大学硕士学位论文, 2009
- [28] Sun MJ, Wang LJ, Liu YC, et al. Molecular characterization and antimicrobial resistance of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with skin and soft tissue infections[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2013(1): 19-24 (in Chinese)
孙明姣, 王丽娟, 刘颖超, 等. 儿童社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌皮肤软组织感染临床分离株的分子特征及耐药性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013(1): 19-24
- [29] Hummerjohann J, Naskova J, Baumgartner A, et al. Enterotoxin-producing *Staphylococcus aureus* genotype B as a major contaminant in Swiss raw milk cheese[J]. Journal of Dairy Science, 2014, 97(3): 1305-1312
- [30] García C, Hallin M, Jacobs J, et al. *Staphylococcus aureus* causing tropical pyomyositis, Amazon Basin, Peru[J]. Emerging Infectious Diseases, 2013, 19(1): 123-125
- [31] Vandendriessche S, Hallin M, Denis O, et al. Previous healthcare exposure is the main antecedent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on hospital admission in Belgium[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2012, 31(9): 2283-2292