

创伤患者医院内感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌毒力基因分析

黄支密 糜家睿 罗雪平 盛以泉 杨伟平 夏守慧 沈娟 周芸

摘要 目的 了解某医院临床分离的创伤患者医院内感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)毒力基因分布状况。**方法** 在2004年3月~2005年6月间从住院的创伤患者中分离48株MRSA,采用PCR法检测金黄色葡萄球菌看家基因 spa 进行菌株分子鉴定、检测甲氧西林耐药决定基因 $mecA$ 确认为MRSA、检测SCCmec(I、II、III、IVa、IVb、IVc、IVd、V)进行菌株基因分型均为III型。采用PCR及序列分析的方法分析7类共43种毒力基因即1种金黄色葡萄球菌蛋白A编码基因(spa)、2种荚膜抗原(血清型)编码基因($cap5$ 、 $cap8$)、4种调节基因($agr1$ 、 $agr2$ 、 $agr3$ 、 $agr4$)、16种黏附毒素编码基因($sasX$ 、 $fnbA$ 、 $clfA$ 、 $clfB$ 、 $icaA$ 、 cna 、 bbp 、 $ebpS$ 、 $sdrC$ 、 $sdrD$ 、 $sdrE$ 、 map 、 efb/fib 、 $isdA$ 、 $isdB$ 、 $isdC$)、10种细胞毒素编码基因(pvl 、 $lukE$ 、 $lukM$ 、 $psm-mec$ 、 $psm-\alpha$ 、 hla 、 hly 、 hld 、 hlg 、 $hly-2$)、9种胞外酶编码基因(ssp 、 $splB$ 、 $edinA$ 、 $edinB$ 、 $edinC$ 、 sak 、 nuc 、 $hysA$ 、 lip)和1种中毒性休克毒素编码基因(tst)。**结果** 在48株中,除了 tst 基因未检出外,其他6类基因均有检出,阳性率在75.0%~100.0%。共有28种毒力基因呈阳性,其中24种基因 spa 、 $cap8$ 、 $agr1$ 、 $fnbA$ 、 $clfA$ 、 $clfB$ 、 $icaA$ 、 can 、 $sdrC$ 、 $sdrD$ 、 $sdrE$ 、 efb/fib 、 $isdA$ 、 $isdB$ 、 $isdC$ 、 $lukE$ 、 hld 、 $hly-2$ 、 ssp 、 $splB$ 、 sak 、 nuc 、 $hysA$ 和 lip 阳性率均为100%,4种基因 $sasX$ 、 pvl 、 $psm-mec$ 和 hla 阳性株数(阳性率)分别为47株(97.92%)、36株(75.00%)、46株(95.83%)、46株(95.83%);其余15种基因均阴性。毒力基因检测结果可分为5种阳性模式。**结论** 对创伤患者医院内感染MRSA同时检测43种毒力基因为国内首次报道。毒力基因在本组菌株中广泛存在,并且是产生致病性的重要原因。

关键词 创伤 患者 医院内感染 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 毒力基因

中图分类号 R515

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.028

Investigation of Virulence Genes in Nosocomial-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from the Trauma Patients.

Huang Zhimi, Mi Jiarui, Luo Xueping, et al. Microbiology Laboratory, The 98th Hospital of People's Liberation Army, Zhejiang 313000, China

Abstract Objective To investigate the prevalence of virulence genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from the trauma patients under nosocomial infection in the study hospital. **Methods** Forty eight strains of MRSA causing wound infection were isolated from the inpatients of trauma between Mar 2004 and Jun 2005. By PCR, housekeeping gene spa of *Staphylococcus aureus* were detected for molecular identification, methicillin resistant gene $mecA$ were recognized as MRSA, and typing of SCCmec(I, II, III, IVa, IVb, IVc, IVd, V) genes all reported SCCmec III. 7 classes (43 kinds) of virulence genes were analyzed by PCR and verified by DNA sequencing: Staphylococcal Protein A (spa), 2 kinds of capsular antigens ($cap5$, $cap8$), 4 of accessory gene regulator ($agr1$, $agr2$, $agr3$, $agr4$), 16 of adhesins ($sasX$, $fnbA$, $clfA$, $clfB$, $icaA$, can , bbp , $ebpS$, $sdrC$, $sdrD$, $sdrE$, map , efb/fib , $isdA$, $isdB$, $isdC$), 10 of cytotoxins (pvl , $lukE$, $lukM$, $psm-mec$, $psm-\alpha$, hla , hly , hld , hlg , $hly-2$), 9 of proteases (ssp , $splB$, $edinA$, $edinB$, $edinC$, sak , nuc , $hysA$, lip) and 1 of toxic shock syndrome toxin (tst). **Results** In 48 strains, 6 classes of virulence genes, Staphylococcal protein A, capsular antigens, accessory gene regulator, adhesins, cytotoxins and proteases were positive, and the positive rates were 75.0%~100.0%, while tst gene was not detected. 28 of 43 kinds of virulence genes were positive. For 24 kinds of genes (spa , $cap8$, $agr1$, $fnbA$, $clfA$, $clfB$, $icaA$, can , $sdrC$, $sdrD$, $sdrE$, efb/fib , $isdA$, $isdB$, $isdC$, $lukE$, hld , $hly-2$, ssp , $splB$, sak , nuc , $hysA$ and lip), the positive rates were all 100%. For $sasX$, pvl , $psm-mec$ and hla , the positive rates were 97.92% (47/48), 75.00% (36/48), 95.83% (46/48) and 95.83% (46/48), respectively. The rest 15 kinds of genes were all negative. 48 strains of MRSA virulence gene detecting results can be divided into 5 positive modes. **Conclusion** It's the first report in China that 43 kinds of virulence genes in MRSA isolated from the trauma patients under nosocomial infection were analyzed. Virulence genes are prevalent in this group of MRSA isolates, and played a key part in pathogenicity.

作者单位:313000 湖州,中国人民解放军第98医院检验科(黄支密、罗雪平、盛以泉、杨伟平、夏守慧、沈娟、周芸);212013 镇江,江苏大学临床医学院(糜家睿)(注:黄支密、糜家睿为共同第一作者)

通讯作者:黄支密,电子信箱:hzmccfhy@163.com

Key words Trauma; Patients; Nosocomial infection; Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*; Virulence genes

金黄色葡萄球菌(*staphylococcus aureus*, Sa)往往携带多种毒力基因,其相应的编码产物即所产生的多种毒力因子(毒素)相互发挥作用,促进相关感染的发生、发展甚至与耐药有关。Sa 携带毒力基因如黏附毒素基因 *fnbB* 等并表达在细菌的定植和侵袭宿主组织的过程中发挥关键作用^[1]。细胞壁锚定蛋白编码基因 *sasX* 阳性的 Sa 对庆大霉素、头孢西丁和复方新诺明等抗菌药物的耐药率明显高于 *sasX* 阳性者,*SasX* 可能是 Sa 在医院环境中持续感染毒力因子之一^[2]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*methicillin – resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)是创伤患者医院内感染的重要病原菌,往往可导致手术部位感染和创伤伤口感染,并可能引起严重的并发症,如心内膜炎、骨髓炎等,严重威胁患者康复,对其抗菌感染治疗仍旧是临床的难点^[3-6]。国内有关 Sa 毒力基因研究起步较晚,研究用的菌株大多是近年来分离的(多数分离于 2009 年以后),多数为非创伤患者送检的标本,并且涉及的毒力基因种类较少,资料也不够全面^[7-11]。本研究报道一组分离自中国人民解放军第 98 医院 2004 年 3 月~2005 年 6 月住院创伤患者送检的各种临床细菌学检验标本共 48 株 MRSA 43 种毒力基因检测结果。

材料与方法

1. 菌株来源及常规鉴定:本组 48 株 MRSA 均分离自中国人民解放军第 98 医院 2004 年 3 月~2005 年 6 月住院创伤患者送检的各种临床细菌学检验标本,分别为:骨科患者创伤伤口/创面分泌物 17 份和左胸窝囊肿内容物 1 份,颅脑外伤患者痰液 11 份、气管切开分泌物 2 份和静脉血 1 份,烧伤患者创面分泌物 10 份、静脉血 2 份、深静脉置管尖端 1 份和痰液 1 份,普外科外伤性脾破裂患者痰液 1 份,五官科患者创伤伤口分泌物 1 份。采用生物 – 梅里埃公司产品 API Staph 进行菌种常规生化鉴定,结果均为 Sa。标准菌株为 Sa ATCC 25923 和 ATCC 29213。

2. 药敏试验:采用 ATB Staph 药敏试验板测试 16 种抗菌药物的敏感度。采用 CLSI 2013 年文件规定的临界值判定敏感(S)、中介(I)和耐药(R)^[12]。

3. MRSA 的确认:采用 ATB Staph 药敏试验板检测试验菌株苯唑西林的 MIC 值且均 $\geq 4\text{mg/L}$ 、同时采用 PCR 法检测 *mecA* 基因并且均阳性,结果为本组

48 株均符合 CLSI 2013 年文件制定的有关 MRSA 判定标准^[12]。

4. 菌株分子鉴定和基因分型:采用 PCR 法检测 Sa 的看家基因 *spa* 进行菌株分子鉴定,检测 SCCmec (I、II、III、IVa、IVb、IVc、IVd、V)进行菌株基因分型。SCCmec 基因分型 PCR 引物序列、产物长度及热循环参数见参考文献[9]。

5. 细菌模板 DNA 制备:采用蛋白酶 K 消化法,具体见参考文献[11]。

6. 毒力基因检测:采用 PCR 法检测各类共 43 种毒力基因,靶基因 PCR 引物序列及产物长度见表 1。PCR 扩增体系、热循环参数和产物分析见参考文献[11]。

7. 测序分析:对 PCR 检测阳性基因每种至少抽取 1 株进行测序,委托上海铂尚生物技术有限公司完成。测序结果用 Chromas 直接上网做 BLAST 比对。

结 果

1. 药敏试验结果:本组 48 株对万古霉素、替考拉宁、呋西地酸和奎奴普丁 – 达福普汀均敏感,复方新诺明和米诺四环素的耐药率均为 97.9% (47/48),呋喃妥因和利福平的耐药率分别为 2.1% (1/48) 和 12.5% (6/48),青霉素、庆大霉素、红霉素、克林霉素、四环素、诺氟沙星和左旋沙星均耐药。

2. 菌株分子鉴定和基因分型结果:经 PCR 扩增,本组 48 株看家基因 *spa* 均阳性,均确认为 Sa。同时本组 48 株基因分型结果均为 SCCmec III 阳性。

3. 毒力基因检测结果:本组 48 株中,有 24 种毒力基因 *spa*、*cap8*、*agrI*、*fnbA*、*clfA*、*clfB*、*icaA*、*can*、*sdrC*、*sdrD*、*sdrE*、*efb/fib*、*isdA*、*isdB*、*isdC*、*lukE*、*hld*、*hlg – 2*、*ssp*、*splB*、*sak*、*nuc*、*hysA* 和 *lip* 阳性率均为 100%,4 种基因 *sasX*、*pvl*、*psm – mec* 和 *hla* 阳性株数(阳性率)分别为 47 株(97.92%)、36 株(75.00%)、46 株(95.83%)和 46 株(95.83%);其他 15 种基因 *cap5*、*agr2*、*agr3*、*agr4*、*bbp*、*ebpS*、*map*、*lukE*、*psm – α*、*hly*、*hlg*、*edinA*、*edinB*、*edinC* 和 *tst* 均为阴性。毒力基因检测结果可分为 5 种阳性模式。共有 33 株 28 种基因阳性、13 株 27 种基因阳性、2 株 26 种基因阳性。

4. 毒力基因测序结果:对每种经 PCR 检测阳性基因至少抽取 1 株进行测序、比对,均得到进一步确认。图 1 和图 2 分别为 *sdrC* 和 *efb* 基因测序图片段。

表1 金黄色葡萄球菌 43 种毒力基因 PCR 引物序列及产物长度

靶基因	引物序列(5'→3')		产物长度 (bp)	文献
金黄色葡萄球菌蛋白 A 编码基因:同时为看家基因,并可用作菌种鉴定				
spa	P1:GGTGTAGGTATTGCATCTG	P2:CGACGTCCAGCTAATAACG	1303	[13]
荚膜抗原(血清型)编码基因(2种):并可用作菌株荚膜抗原分型				
cap5	P1:ATGACGATGAGGATAGCG	P2:CTCGGATAACACCTGTTGC	881	[13]
cap8	P1:ATGACGATGAGGATAGCG	P2:CACCTAACATAAGGCAAG	1148	[13]
调节基因(4种):并可用作菌株 agr 分型				
agr1	P1:ATGCACATGGTGCACATGC	P2:GTCACAAGTACTATAAGCTGCGAT	439	[14]
agr2	P1:ATGCACATGGTGCACATGC	P2:TATTACTAATTGAAAAGTGCCATAGC	572	[14]
agr3	P1:ATGCACATGGTGCACATGC	P2:GTAATGTAATAGCTGTATAATAATACCCAG	320	[14]
agr4	P1:ATGCACATGGTGCACATGC	P2:CGATAATGCCGTAATACCCG	657	[14]
黏附毒素编码基因(16种)				
sasX	P1:AGAATTAGAAGTACGTCTAAATGC	P2:GCTGATTATGTAAATGACTCAAATG	615	[1]
fnbA	P1:CACAACCAGCAAATATAG	P2:CTGTGTGGTAATCAATGTC	1362	[15]
clfA	P1:GTAGGTACGTTAATCGGTT	P2:CTCATCAGGTTGTTCAGG	1584	[15]
clfB	P1:TGCAAGATCAAACTGTTCTCT	P2:TCGGTCTGTAAATAAAGGTA	596	[15]
icaA	P1:GATTATGTAATGTGCTTGGA	P2:ACTACTGCTGCGTTAATAA	770	[15]
cna	P1:AGTGGTTACTAATACTG	P2:CAGGATAGATTGGTTTA	可变	[15]
bbp	P1:CAGTAAATGTGTCAAAAAGA	P2:TACACCCTGTTGAACTG	1055	[15]
ebpS	P1:CAATCGATAGACACAAATTC	P2:CAGTTACATCATCATGTTTA	526	[15]
sdrC	P1: ACGACTATTAACCAAGAAC	P2:GTACTTGAAATAAGCGGTTG	560	[15]
sdrD	P1:GGAATAAAAGTTGAAGTTTC	P2:ACTTTGTCATCAACTGTAAT	500	[15]
sdrE	P1:CAGTAAATGTGTCAAAAAGA	P2:TTGACTACCAGCTATATC	767	[15]
map	P1:TAACATTTAATAAGAATCAA	P2:CCATTTACTGCAATTGT	可变	[15]
efb/fib	P1:AACATTAGCGGCAATAGG	P2:ATTCGCTCTTGTAAGACC	432	[13]
isdA	P1:ATGACAAAACATTATTTAAACAGTAAG	P2:ATTGTAATAATTGTATTCTTTCCAGAA	360	本研究
isdB	P1:GTTGCATCTGTAGCGATTAGTACA	P2:ATTGTTAGTGGCTTTTGCTGCTGG	300	本研究
isdC	P1:ACATTTCAGTAATTTGCAAAATGCC	P2:ATAAACGTCAATTTTCCATCTAT	300	本研究
细胞毒素:杀白细胞素编码基因(3种)				
pvl	P1:GTGCCAGACAATGAATTACCC	P2:TTCATGAGTTTTCCAGTTCAC TTC	256	[16]
lukE	P1:TGAAAAAGGTTCAAAGTTGATACGAG	P2:TGTATTGATAGCAAAAAGCAGTGCA	可变	[17]
lukM	P1:TGGATGTTACCTATGCAACCTAC	P2:GTTGCTTTCCATATAATGAATCACTAC	780	[17]
细胞毒素:酚溶调制肽(溶细胞素)编码基因(2种)				
psm - mec	P1:GAAGATCTATCACAAGATGAAATA	P2:ATGGATTTCACTGGTGTTATTACA	210	本研究
psm - α	P1:ATGGGTATCATCGCTGGCATCATTAAAGTTA	P2:GTAATTTCCATTAAAGTCCACCAG	406	[14]
细胞毒素:溶血素编码基因(5种)				
hla	P1:CTGATTACTATCCAAGAAATTCGATTG	P2:CTTTCCAGCTACTTTTTTATCAGT	209	[17]
hlb	P1:GTGCACTTACTGACAATAGTGC	P2:GTTGATGAGTAGCTACCTTCAGT	309	[17]
hld	P1:AAGAATTTTTATCTTAATTAAGGAAGGACTG	P2:TTAGTGAATTTGTTCAGTGTGTGCA	111	[17]
hlg	P1:GTCAYAGAGTCCATAATGCATT TAA	P2:CACCAAATGTATAGCCTAAAGTG	535	[17]
hlg - 2	P1:GACATAGAGTCCATAATGCATTYGT	P2:ATAGTCATTAGGATTAGGTTTCACAAAG	390	[17]
蛋白酶编码基因(5种)				
ssp	P1:TTGTTCTTCGAAACTT	P2:GGCTTTGGCTTTTATTG	1550	[15]
splB	P1:CCATATACTGGTGTAGTT	P2:GGGCTGTGGATAACCAATC	332	[13]
edinA	P1:GGAGATATTAATAAGCTAGATTC	P2:ATTTTCTTTTTATCATTTGACAATTCT	455	[18]
edinB	P1:GGTGACGTGAACAAATTATCCGA	P2:ATCTTTCTTTTGTTATCAGAAAATTTA	455	[18]
edinC	P1:CGCCATTAAGGTCTAGTCAAGG	P2:TAGGTCTTCCAGCTAATGCAGC	320	[18]
葡激酶编码基因				
sak	P1:ACTAATGAGGTAAGTGCATCAAGT	P2:GTGACTTCGATCTTTGCGCTTGGA	287	本研究
核酸酶编码基因				
nuc	P1:ATGACAGAATACTTATTAAGTGCTGGC	P2:TGTATCAACCAATAATAGTCTGAATGT	360	本研究
透明质酸酶编码基因				
hysA	P1: GTGATTACTTTGAATGGTGGTGAA	P2:ATTACGATAGGTACGAGTCATATG	300	本研究
脂酶编码基因				
lip	P1: GCAGCTGAGAAGCAAGTGAAT	P2:CTGTTCTAACCCCTTGATTTACATC	321	本研究
中毒性休克毒素编码基因				
tst	P1:TTCACTATTTGTAAAAGTGTCAGACCCACT	P2:TACTAATGAATTTTTTTATCGTAAGCCCTT	180	[17]

isdA、isdB、isdC、psm - mec、sak、nuc、hysA、lip 基因 PCR 引物序列由无锡新区虎马生物信息工作室完成设计

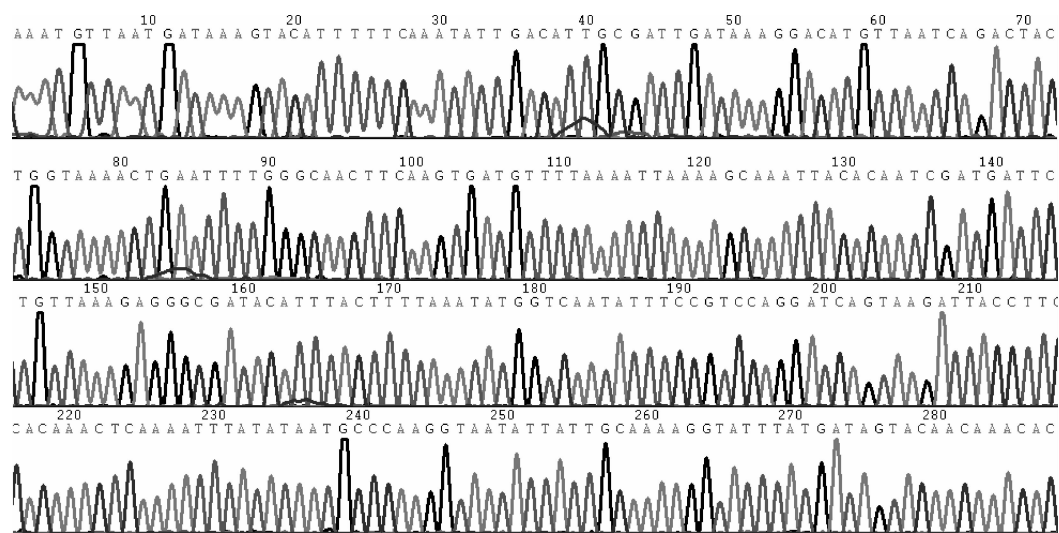


图 1 sdrC 基因测序图片段

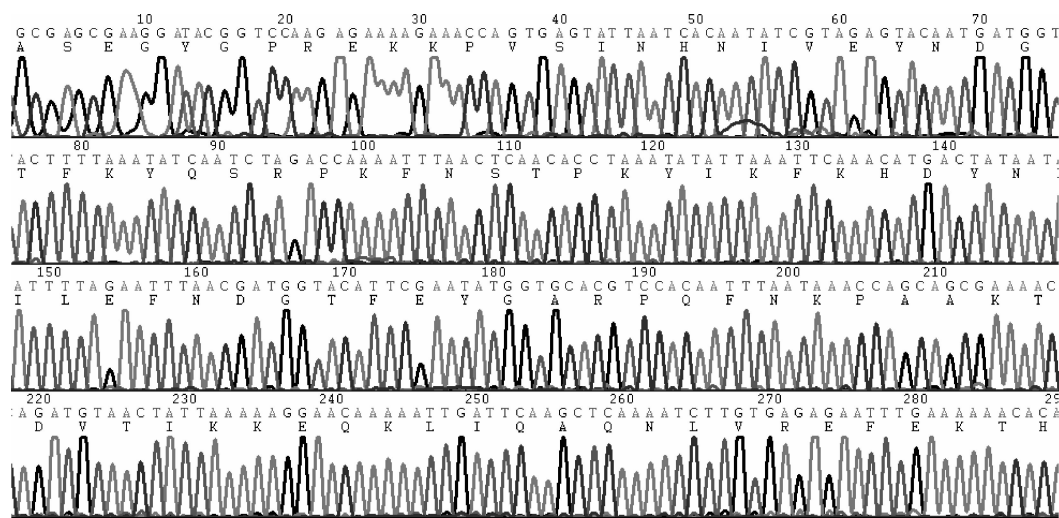


图 2 efb 基因测序图片段

讨 论

毒力因子指能帮助病原体侵入并抵抗宿主防御机制,增强病原体引起疾病的物质^[11]。已在 Sa 中发现的毒力因子包括黏附毒素等 6 大类 100 多种,每种毒力因子均有其编码基因(毒力基因),不同的菌株可携带不同的毒力基因,编码相应的毒力因子,发挥各自作用,并导致不同的疾病。

spa 基因为 Sa 特有的基因(看家基因),故可用作菌种鉴定,本组菌株均阳性。spa 基因表达金黄色葡萄球菌蛋白 A(SPA),表达产物能结合宿主 IgG,起到保护菌株作用,有利于感染。荚膜抗原(血清型)cap5 与 cap8 可保护 Sa 免招宿主多形核白细胞的吞噬,临床分离株大多数为 cap5 或 cap8 型^[19]。本组 48 株均为 cap8 型, cap5 未检出。附属基因调节子

(accessory gene regulator, agr)是葡萄球菌属中最早被识别的一种重要的全局性调控因子,正调控多种毒力基因的表达^[20]。本研究检测了 4 种调节基因,仅 agr1 阳性, agr 系统对毒力基因表达的调控机制有待于进一步研究探讨。

Sa 感染皮肤和黏膜的先决条件为菌体黏附于皮肤,完成这个过程离不开黏附毒素。近年来我国临床分离的 MRSA 中,如皮肤软组织炎症分离株等,黏附毒素基因的检出率很高^[21,22]。本研究检测的黏附毒素编码基因多达 16 种,有 13 种呈阳性,其中 12 种阳性率为 100.0%,另外 1 种细胞壁锚定蛋白编码基因 sasX 阳性率为 97.92%(47/48),阳性率与文献报道的相同或相近,但明显高于文献数据,推断与菌株来源不同有关^[2]。

本组共检测 10 种细胞毒素编码基因,其中 3 种杀白细胞素编码基因和 2 种酚溶调制肽编码基因表达产物杀白细胞,并引起进一步的炎症反应。其余 5 种溶血素编码基因 hla、hbl、hld、hlg 和 hlg-2 表达产物溶血素是 Sa 主要毒力因子,它们分别表达 α 溶血素、 β 溶血素、 δ 溶血素、 γ 溶血素和 γ 溶血素变异体。国内外对 Sa 携带 pvl 基因的研究相对较多,研究对象包括社区获得性和医院获得性 MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌,总体上社区获得株 pvl 基因检出率略高于医院获得株,但这种差别正在缩小,提示 pvl 基因可能不是社区获得性标志,医院获得株也能携带 pvl 基因并已在医院中播散,本研究数据支持此观点^[23]。

Sa 还能产生多种胞外酶。本研究共检测了 9 种胞外酶编码基因 ssp、splB、edinA、edinB、edinC、sak、nuc、hysA 和 lip,除 edinA、edinB 和 edinC 均阴性外,其余 6 种基因均 100.0% 阳性。检测表明本组菌株胞外酶编码基因普遍存在,提示其编码产物在感染发生、病灶形成中起了比较关键的作用。Sa 典型特征是能产生大量的胞外酶和毒力因子,各种胞外酶与毒力因子最终导致了宿主(人或温血动物)疾病。本组 48 株在受检的 43 种毒力基因中,菌株阳性基因数量在 26 种到 28 种之间,有很高的阳性率。本组 MRSA 分离于 10 年前住院创伤患者感染各种标本,分离时间较早,对其同时进行多种毒力基因分析并且发现毒力基因广泛分布为国内首次报道。

参考文献

- Rasmussen G, Monecke S, Ehrlich R, *et al.* Prevalence of clonal complexes and virulence genes among commensal and invasive *Staphylococcus aureus* isolates in Sweden[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77477
- 杜昕,宋燕,田月如,等. 新的细胞壁锚定蛋白编码基因 sasX 在金黄色葡萄球菌中的分布[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12): 1093 - 1097
- Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, *et al.* Strategies to prevent methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update[J]. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2014, 35(7): 772 - 796
- Kihla AJ, Ngunde PJ, Evelyn MS, *et al.* Risk factors for wound infection in health care facilities in Buea, Cameroon: aerobic bacterial pathogens and antibiogram of isolates [J]. Pan Afr Med J, 2014, 18: 6
- Godebo G, Kibru G, Tassew H. Multidrug - resistant bacteria isolates in infected wounds at Jimma, Ethiopia [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2013, 12: 13
- Mengesha RE, Kasa BG, Saravanan M, *et al.* Aerobic bacteria in post surgical wound infections and pattern of their antimicrobial susceptibility in Ayder Teaching and Referral Hospital, Mekelle, Ethiopia [J]. BMC Res Notes, 2014, 7(1): 575
- 祝进,陆军,余旭良,等. 不同来源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌毒力基因的研究[J]. 检验医学, 2012, 27(6): 475 - 478
- 马笑雪,罗恩杰. 社区分离金黄色葡萄球菌在健康人群中的分布及其分子生物学特点[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(8): 804 - 807
- 吴霞,王传清,严秀峰,等. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染临床及分子学特征研究[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 512 - 517
- 李小四,叶建中,马伟玲,等. 金黄色葡萄球菌对不育症患者精子活力的影响及其毒力基因谱特征[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(5): 363 - 367
- 翁幸璧,糜祖煌. 金黄色葡萄球菌临床分离株功能基因及其二元分型研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(1): 21 - 26
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty - third informational supplement[S]. Wayne, PA: CLSI, 2013
- Moore PCL, Lindsay JA. Genetic variation among hospital isolates of Methicillin - Sensitive *Staphylococcus aureus*: Evidence for horizontal transfer of virulence genes[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(8): 2760 - 2767
- Li J, Wang L, Ip M, *et al.* Molecular and clinical characteristics of clonal complex 59 Methicillin - Sensitive *Staphylococcus aureus* infections in mainland China[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70602
- Peacock SJ, Moore CE, Justice A, *et al.* Virulent combinations of adhesion and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus* [J]. Infect Immun, 2002, 70(9): 4987 - 4996
- 糜祖煌,金辉,秦玲. 葡萄球菌属连续分离株毒力与耐药基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(4): 454 - 456
- Jarraud S, Mougil C, Thioulouse J, *et al.* Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease[J]. Infect Immun, 2002, 70(2): 631 - 641
- Munro P, Clement R, Lavigne JP, *et al.* High prevalence of edin - C encoding RhoA - targeting toxin in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(8): 965 - 972
- O'Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* polysaccharides[J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(1): 218 - 234
- Sugiyama Y, Okii K, Murakami Y, *et al.* Changes in the agr locus affect enteritis caused by methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(5): 1528 - 1535
- 陈意振,李潮. MRSA 菌皮肤软组织炎症分离株黏附素与细胞毒素编码基因研究[J]. 现代实用医学, 2014, 26(3): 348 - 349, 375
- 张蓉映,朱健铭,翁幸璧. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌毒力与耐药基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3384 - 3385
- 姚丹,余方友,陈坚,等. 金黄色葡萄球菌杀白细胞素基因的检测[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(2): 151 - 153

(收稿日期:2015-04-10)

(修回日期:2015-04-23)