

金黄色葡萄球菌耐药性及相关耐药基因分析

田英杰¹ 于慧² 王占黎²

¹ 包头医学院研究生学院, 内蒙古自治区包头 014060; ² 包头医学院第二附属医院检验科, 内蒙古自治区包头 014030

通信作者: 王占黎, Email: wang.zhanli@hotmail.com

【摘要】目的 了解金黄色葡萄球菌(SA)对常见抗菌药物的耐药性及相关耐药基因的分布情况,为临床合理使用抗菌药物和医院感染控制提供依据。**方法** 收集 2017 年 1 月至 12 月包头医学院第二附属医院细菌室分离的 SA 135 株。采用 PhoenixTM-100 全自动微生物鉴定和药敏系统以及纸片扩散法进行菌落鉴定与药敏检测;采用聚合酶链反应(PCR)检测耐药基因。**结果** 135 株 SA 中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)共 16 株(占 11.9%),甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)119 株(占 88.1%)。在 14 种抗菌药物中,SA 对氨苄西林、哌拉西林和红霉素的耐药率最高,分别为 91.1%, 91.1% 和 64.4%;未发现替考拉宁、利奈唑胺和万古霉素的耐药菌株。MRSA 对环丙沙星的耐药率显著高于 MSSA [31.3% (5/16) 比 5.0% (6/119), $P < 0.05$]。135 株 SA 中, *mecA*、*aac(6')/aph(2'')*、*ermA*、*ermB*、*ermC*、*tetM* 的检出率分别为 4.4% (6/135)、10.4% (14/135)、0.7% (1/135)、27.4% (37/135)、31.4% (46/135) 和 0.7% (1/135)。MRSA 中 *mecA* [37.5% (6/16) 比 0 (0/119)], *aac(6')/aph(2'')* [31.3% (5/16) 比 7.6% (9/119)] 及 *ermB* [31.3% (5/16) 比 26.9% (32/119)] 的检出率显著高于 MSSA (均 $P < 0.05$), 其中 MRSA 中 *mecA* 的检出率仅为 37.5% (6/16)。**结论** 本院 MRSA 检出率低于全国平均水平,耐药基因 *mecA*、*aac(6')/aph(2'')* 及 *ermB* 检出率较高,可能是产生耐药的重要原因。仅通过 *mecA* 基因检测 MRSA 可能会造成漏诊,应引起实验室的重视。

【关键词】 金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌; 耐药性; 耐药基因

基金项目: 国家自然科学基金 (81460049, 81560057)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.015

Analysis of drug resistance and related drug resistance genes of *Staphylococcus aureus* Tian Yingjie¹, Yu Hui², Wang Zhanli²

¹Graduate School, Baotou Medical College, Baotou 014060, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²The Second Affiliated Hospital, Baotou Medical College, Baotou 014030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Wang Zhanli, Email: wang.zhanli@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the drug resistance and the distribution situation of the related drug resistant genes in *Staphylococcus aureus* (SA), and to provide a basis for the clinical rational use of antibiotics and the hospital control of infection. **Methods** A total of 135 strains of SA were collected from the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College during January to December 2017. BD Phoenix TM-100 automatic microorganism identification and drug sensitivity systems and K-B agar diffusion method were used to identify SA colony and analyze its drug susceptibility; the related drug resistant genes were detected by polymerase chain reaction (PCR). **Results** Among 135 strains of SA, 16 (11.9%) methicillin-resistant SA (MRSA) and 119 (88.1%) methicillin-sensitive SA (MSSA) were detected. In the 14 strains of MRSA, the resistance rates to ampicillin, penicillin and erythromycin were high (91.9%, 91.1% and 64.4%, respectively), and no vancomycin, teicoplanin and linezolid-resistant strains were found. Additionally, the resistance rates of MRSA to ciprofloxacin were significantly higher than that of MSSA [31.3% (5/16) vs. 5.0% (6/119), $P < 0.05$]. Among 135 strains of SA, the detection rates of *mecA*, *aac(6')/aph(2'')*, *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, and *tetM* were 4.4% (6/135), 10.4% (14/135), 0.7% (1/135), 27.4% (37/135), 31.4% (46/135) and 0.7% (1/135), respectively. In MRSA, the detection rates of *mecA* [37.5% (6/16) vs. 0 (0/119)], *aac(6')/aph(2'')* [31.3% (5/16) vs. 7.6% (9/119)], and *ermB* [31.3% (5/16) vs. 26.9% (32/119)] were significantly higher than those in MSSA. It is noteworthy that the detection rate of *mecA* in MRSA was only 37.5% (6/16). **Conclusions** The MRSA detection rate of our hospital was below the national average level. The detection rates of resistance genes *mecA*, *aac(6')/aph(2'')* and *ermB* were higher, which may be an important cause of drug resistance. Moreover, the detection of MRSA by *mecA* alone may lead to missed diagnosis, that should be paid attention to.

【Key words】 *Staphylococcus aureus*; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; Drug resistance; Drug resistance gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81460049, 81560057)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.015

目前金黄色葡萄球菌(SA)感染的发病率急剧上升^[1-2],已成为全球亟待解决的重大公共卫生难题^[3-4],且耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的出现使全世界抗感染治疗面临更严峻挑战^[5]。MRSA

对几乎所有的 β -内酰胺酶均有抵抗性,可导致皮肤、软组织以及全身侵袭性感染等各种疾病。MRSA 与对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)在临床上的分布特征、耐药情况及基因分布情况不

尽相同^[6]。现通过对本院细菌室分离的菌株进行药敏试验及基因检测,分析本院 MRSA 和 MSSA 流行病学和分子特征,为指导临床合理使用抗菌药物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源:选取 2017 年 1 月至 12 月包头医学院第二附属医院细菌室分离的 SA 共 135 株,标本来源于不同科室的不同样本(样本留取过程规范,送检及时),并结合临床剔除不符合标准者(细菌涂片上皮细胞<10 个/HP,白细胞>25 个/HP)和污染菌。

1.2 主要试剂与仪器:哥伦比亚血琼脂培养基、麦康凯琼脂培养基、巧克力琼脂培养基、MH 琼脂培养基(由济南百博生物技术股份有限公司生产),药敏纸片(由英国 Oxoid 公司生产),细菌基因组 DNA 提取试剂盒〔由天根生化科技(北京)有限公司生产〕,PhoenixTM-100 全自动微生物鉴定及药敏系统(由美国 BD 公司生产),T100 梯度反转录聚合酶链反应(PCR)仪(由美国伯乐公司生产)。

1.3 细菌菌株的鉴定及药敏试验:试验菌株经哥伦比亚血琼脂培养基培养后,挑取单个菌落,经革兰染色和触酶试验证实后,用传统划线法接种于血琼脂培养基上进行分离纯化,用 PhoenixTM-100 全自动微生物鉴定和药敏系统以及纸片扩散法鉴定细菌并进行药敏检测,鉴定后的菌株保存于-80℃冰箱备用。药敏试验严格遵守临床标准研究所/美国临床实验室标准委员会(CLSI/NCCLS)2017 年操作及判读标准^[7]。采用纸片扩散法将 SA 配置为 1.5×10^8 cfu/L,接种于 MH 琼脂培养基上,贴入 30 μg 头孢西丁纸片,培养后测量抑菌圈直径。抑菌圈直径≤19 mm 确定为 MRSA。质控菌株为金黄色葡萄球菌(ATCC 29213)及大肠埃希菌(ATCC 25922)。

1.4 PCR 反应:将保存菌株复苏后,选取单个菌落置于 6 mL LB 培养基的摇菌管中过夜培养 16 h,应用细菌基因组 DNA 提取试剂盒提取细菌 DNA。PCR 反应体系:模版 DNA 5 μL(50 mg/L),上下游引物各 2 μL(10 μmol/L),2×Taq PCR MasterMix 25 μL,双蒸水补充至 50 μL 体系。循环条件:94℃预变性 3 min,94℃30 s,55℃30 s,72℃1 min,共 35 个循环,最后 72℃延长 5 min。产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳进行检测,电泳条件:100 V,50 min。引物由北京索莱宝科技有限公司合成。根据 Marker 条带确定产物条带,并与产物大小相匹配确定目的基因。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件进行数

据处理,计量资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本院 SA 的构成及分布(图 1):2017 年本院共收集 SA 135 株,其中 MRSA 16 株(11.9%),MSSA 119 株(88.1%),本院 MRSA 和 MSSA 标本主要来源于分泌物和痰液。

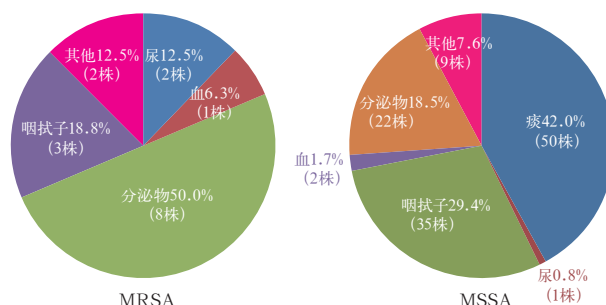


图 1 MRSA(左)与 MSSA(右)标本来源分布情况

2.2 MRSA 和 MSSA 对常见抗菌药物的耐药率分析(表 1):在 14 种抗菌药物中,SA 对氨苄西林、哌拉西林和红霉素的耐药率最高;MRSA 对临床上常见抗菌药物的耐药性均高于 MSSA;MRSA 对环丙沙星的耐药率显著高于 MSSA($P<0.05$)。未检出万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺的耐药菌株。

表 1 MRSA 与 MSSA 对常见抗菌药物的耐药率分析

抗菌药物	MRSA 耐药率 〔%(株/株)〕	MSSA 耐药率 〔%(株/株)〕	总耐药率 〔%(株/株)〕
庆大霉素	25.0(4/16)	23.5(28/119)	23.7(32/135)
妥布霉素	25.0(4/16)	23.5(28/119)	23.7(32/135)
氨苄西林	100.0(16/16)	89.9(107/119)	91.1(123/135)
哌拉西林	100.0(16/16)	89.9(107/119)	91.1(123/135)
苯唑西林	100.0(16/16)	0(0/119)	11.9(16/135)
红霉素	75.0(12/16)	63.0(75/119)	64.4(87/135)
克林霉素	50.0(8/16)	33.6(40/119)	35.6(48/135)
复方新诺明	43.8(7/16)	26.1(31/119)	28.1(38/135)
环丙沙星	31.3(5/16)	5.0(6/119) ^a	8.1(11/135)
氯霉素	12.5(2/16)	0(0/119)	1.5(2/135)
四环素	18.8(3/16)	5.0(6/119)	6.7(9/135)
万古霉素	0(0/16)	0(0/119)	0(0/135)
替考拉宁	0(0/16)	0(0/119)	0(0/135)
利奈唑胺	0(0/16)	0(0/119)	0(0/135)

注:与 MRSA 耐药率比较,^a $P<0.05$

2.3 耐药基因分析(表 2;图 2):本研究共分离出 135 株 SA,携带 *mecA* 基因仅为 6 株,与头孢西丁筛选出的 16 株 MRSA 不一致;MRSA 中 *mecA*、*aac*(6′)/*aph*(2′′)、*ermB* 的检出率均显著高于 MSSA(均 $P<0.05$)。部分基因的 PCR 产物凝胶电泳结果显示,目的基因存在且出现在相应位置。

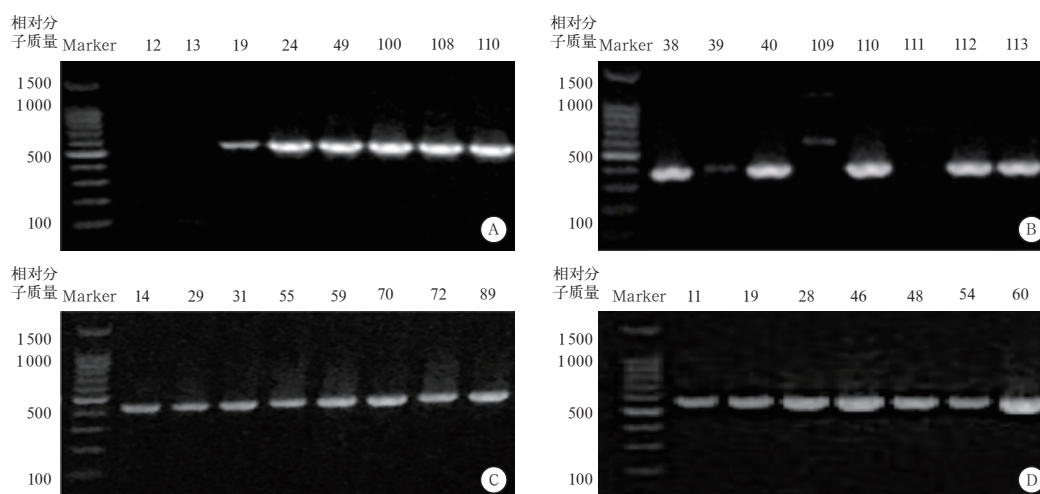
A 为 *mecA*; B 为 *aac(6')/aph(2'')*; C 为 *ermB*; D 为 *ermC*; 数字代表不同菌株编号

图 2 SA 耐药基因的 PCR 凝胶电泳图谱

表 2 MRSA 和 MSSA 耐药基因分布

基因	MRSA [% (株/株)]	MSSA [% (株/株)]	合计 [% (株/株)]
<i>mecA</i>	37.5 (6/16)	0 (0/119) ^a	4.4 (6/135)
<i>aac(6')/aph(2'')</i>	31.3 (5/16)	7.6 (9/119) ^a	10.4 (14/135)
<i>ermA</i>	0 (0/16)	0.8 (1/119)	0.7 (1/135)
<i>ermB</i>	31.3 (5/16)	26.9 (32/119) ^a	27.4 (37/135)
<i>ermC</i>	31.3 (5/16)	34.5 (41/119)	34.1 (46/135)
<i>tetM</i>	0 (0/16)	0.8 (1/119)	0.7 (1/135)
<i>ermA+ermB+ermC</i>	62.5 (10/16)	62.2 (74/119)	62.2 (84/135)

注: 与 MRSA 比较, ^a*P* < 0.05

3 讨论

近年来, SA 的阳性检出率逐渐升高, 与患者感染的高发病率和病死率密切相关, 已成为院内感染革兰阳性(G⁺)菌中居于首位的病原菌。由于临床抗菌药物的不合理使用导致细菌的耐药性逐年增高, 耐药基因的转移也使得感染发生率居高不下, 严重威胁全世界的公共卫生^[13]。

SA 普遍存在于人体鼻咽部和皮肤, 本院 MRSA 和 MSSA 标本主要来源于分泌物和痰液, 与张静等^[14]报道的以分泌物、痰液及血液为主要来源的结果大致相同。β-内酰胺类抗菌药物是青霉素结合蛋白(PBP)的灭活剂, PBP 是负责细菌细胞壁生物合成的转肽酶。SA 通过外源获得位于基因盒(SSCmec)上的 *mecA* 基因而产生低亲和力的 PBP2a, 从而对 β-内酰胺类抗菌药物耐药^[15]。几乎所有 SA 均产 β-内酰胺酶进而水解青霉素, 导致对氨苄西林、哌拉西林等青霉素类药物耐药。本研究分离的 135 株 SA 中, 用头孢西丁筛选出 MRSA 为 16 株, 检出率为 11.9%, 显著低于 2016 年、2017 年

中国细菌耐药监测网(CHINET)的细菌耐药性检测结果(38.4%、35.3%)^[16-17]。其中仅 6 株携带 *mecA* 基因, 占 37.5%。国内外相关文献一致认为, 分子技术扩增 *mecA* 基因为检测 MRSA 的标准, 马晓波等^[18]研究显示, *mecA* 阳性菌株的多重耐药率高于 *mecA* 阴性菌株, *mecA* 与多重耐药率之间有较好的相关性。但 Ba 等^[19]的研究报道了 4 株特殊的 MRSA, 虽然缺乏 *mecA* 基因, 但仍具有甲氧西林抗性, 并在抗性菌株中发现内源性 PBP_s 1、2 和 3 中的许多氨基酸被取代, 其可能是产生 β-内酰胺抗性的替代机制。Siddiqui 等^[20]的实验也对检测 MRSA 的标准表示质疑, 并通过传统方法对所收集到的 201 株 SA 进行鉴定, 药敏试验结果显示, 104 株被诊断为 MRSA, 然而在对所有 MRSA 进行 *mecA* 基因分析时表明, *mecA* 阳性仅占 36.5%, 推测可能存在其他不依赖 *mecA* 基因的 β-内酰胺类抗菌药物机制使 SA 获得甲氧西林抗性^[20]。本研究结果同样支持此观点, 仅通过分子技术扩增 *mecA* 检测 MRSA 可能造成漏诊, 应引起诊断实验室的重视, 但具体机制有待进一步研究考证。

氨基糖苷类属广谱抗菌药物, 由于与 β-内酰胺类或万古霉素等药物具有协同作用, 故联合用于治疗 SA 感染^[21]。有研究显示, *aac(6')/aph(2'')* 是 SA 分离株中最突出的氨基糖苷修饰酶(AME)基因^[22]。本研究中 *aac(6')/aph(2'')* 基因的检出率为 10.4%, 其中有两株菌株同时携带 *mecA* 与 *aac(6')/aph(2'')* 基因, 此结果低于 Emaneini 等^[22]和 Seyedi-Marghaki 等^[23]的研究结果, 可能是由于人种、地域差异, 导致耐药基因表达水平不尽相同。

在大环内酯类和四环素类抗菌药物应用于临床后不久, SA 的耐药率显著增加^[24-26]。*erm* 基因是引起 SA 对大环内酯类抗菌药物产生耐药性的重要原因。本研究中 SA 的 *erm* 基因的携带率高达 89.7%, 其中 *ermC* 表达量最高(31.3%), 其次为 *ermB*。具体来讲, MRSA 与 MSSA 的 *ermB* 的携带率分别为 31.3%、26.9%, 与 MRSA 和 MSSA 对红霉素的耐药率较一致。*erm* 基因既可位于转座子内, 又可由质粒携带, 并常与四环素耐药基因发生连锁反应。但本研究仅在 MSSA 中检出 1 株四环素耐药基因 *tetM*, 其原因可能是由于阴性菌株携带着其他 *tet* 基因所致。

综上所述, 本院 MRSA 对临床上常见抗菌药物的耐药率均高于 MSSA, 对 β -内酰胺抗菌药物耐药形势严峻, β -内酰胺类抗菌药物不适合用于临床抗感染的治疗。由于在 SA 中, β -内酰胺类药物存在多种不同的抗性机制, 仅通过 *mecA* 扩增检测 MRSA 可能造成漏诊, 应引起诊断实验室的重视。

参考文献

- [1] Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19 (5): 465-471. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x.
- [2] Allard C, Carignan A, Bergevin M, et al. Secular changes in incidence and mortality associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Quebec, Canada, 1991-2005 [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14 (5): 421-428. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01965.x.
- [3] Michael KE, No D, Roberts MC. *vanA*-positive multi-drug-resistant *Enterococcus* spp. isolated from surfaces of a US hospital laundry facility [J]. J Hosp Infect, 2017, 95 (2): 218-223. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.10.017.
- [4] Fernandes SC, Dhanashree B. Drug resistance & virulence determinants in clinical isolates of *Enterococcus* species [J]. Indian J Med Res, 2013, 137 (5): 981-985.
- [5] Aktas G, Derbentli S. *In vitro* activity of daptomycin combined with dalbavancin and linezolid, and dalbavancin with linezolid against MRSA strains [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72 (2): 441-443. DOI: 10.1093/jac/dkw416.
- [6] Rodríguez EA, Correa MM, Ospina S, et al. Differences in epidemiological and molecular characteristics of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* (MSSA-MRSA) in children from a university hospital and day care centers [J]. PLoS One, 2014, 9 (7): e101417. DOI: 10.1371/journal.pone.0101417.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S26 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Wayne: CLSI, 2017.
- [8] 张志军, 曹海燕, 刘延媛, 等. 医院感染金黄色葡萄球菌耐药表型与耐药基因研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (9): 1924-1926. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141296. Zhang ZJ, Cao HY, Liu YY, et al. Drug resistance phenotypes and drug resistance genes in *Staphylococcus aureus* causing nosocomial infections [J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25 (9): 1924-1926. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141296.
- [9] 宗自卫, 梁树才, 朱宝安, 等. 金黄色葡萄球菌的耐药性与耐药基因检测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (2): 268-271. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-141372. Zong ZW, Liang SC, Zhu BA, et al. Drug resistance of *Staphylococcus aureus* and detection of drug resistance genes [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26 (2): 268-271. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-141372.
- [10] Sedaghat H, Eslahani BN, Mobasherizadeh S, et al. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistance among *Staphylococcus aureus* isolates in Isfahan, Iran [J]. Iran J Microbiol, 2017, 9 (5): 264-270.
- [11] Gad GF, Abdel-Hamid AM, Farag ZS. Antibiotic resistance in lactic acid bacteria isolated from some pharmaceutical and dairy products [J]. Braz J Microbiol, 2014, 45 (1): 25-33.
- [12] Jia W, Li G, Wang W. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: a hospital-based study in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2014, 11 (3): 3424-3442. DOI: 10.3390/ijerph110303424.
- [13] 艾源, 张毅, 任晓辉. 我国医院感染现状与控制的进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (5): 1198-1200. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-134615. Ai Y, Zhang T, Ren XH. Current status of prevalence of nosocomial infections in China and progress of control [J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25 (5): 1198-1200. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-134615.
- [14] 张静, 张琪, 耿静. 2012-2017 年住院患者 MRSA 流行病学变化趋势分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (19): 3033-3036. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-181663. Zhang J, Zhang Q, Geng J. Epidemiological study and trend analysis of MRSA isolated from inpatients from 2012 to 2017 [J]. Chin J Nosocomiol, 2018, 28 (19): 3033-3036. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-181663.
- [15] Gillard K, Miller HB, Blackledge MS. Tricyclic amine antidepressants suppress β -lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by repressing mRNA levels of key resistance genes [J]. Chem Biol Drug Des, 2018, 92 (5): 1822-1829. DOI: 10.1111/cbdd.13361.
- [16] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (5): 481-491. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001. Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across China: report of the results in 2016 [J]. Chin J Infect Chemother, 2017, 17 (5): 481-491. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001.
- [17] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18 (3): 241-251. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.03.001. Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China: report from the CHINET Surveillance Program, 2017 [J]. Chin J Infect Chemother, 2018, 18 (3): 241-251. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.03.001.
- [18] 马晓波, 陈端, 单斌. 昆明地区 MRSA 多重耐药情况与 *mecA*、*femA* 基因检测分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2009, 1 (1): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2009.01.005. Ma XB, Chen D, Shan B. Analysis of the *mecA* gene, *femA* gene and the multiresistance situation of MRSA in Kunming [J]. Chin J Clin Pathol, 2009, 1 (1): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2009.01.005.
- [19] Ba X, Harrison EM, Edwards GF, et al. Novel mutations in penicillin-binding protein genes in clinical *Staphylococcus aureus* isolates that are methicillin resistant on susceptibility testing, but lack the *mec* gene [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69 (3): 594-597. DOI: 10.1093/jac/dkt418.
- [20] Siddiqui T, Muhammad IN, Khan MN, et al. Prevalence of *mecA*: genotyping screening of community acquired-MRSA isolates in Karachi, Pakistan [J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31 (5 Suppl): 2091-2094.
- [21] Fatholahzadeh B, Emaneini M, Feizabadi MM, et al. Characterisation of genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from two hospitals in Tehran, Iran [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33 (3): 264-265. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.09.018.
- [22] Emaneini M, Taherikalani M, Eslampour MA, et al. Phenotypic and genotypic evaluation of aminoglycoside resistance in clinical isolates of staphylococci in Tehran, Iran [J]. Microb Drug Resist, 2009, 15 (2): 129-132. DOI: 10.1089/mdr.2009.0869.
- [23] Seyedi-Marghaki F, Kalantar-Neyestanaki D, Saffari F, et al. Distribution of aminoglycoside-modifying enzymes and molecular analysis of the coagulase gene in clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [J]. Microb Drug Resist, 25 (1): 47-53. DOI: 10.1089/mdr.2017.0121.
- [24] 管程程, 于美美. 金黄色葡萄球菌的致病和耐药机制研究进展 [J]. 实验与检验医学, 2017, 35 (1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2017.01.001. Guan CC, Yu MM. Research progress on pathogenesis and drug resistance mechanism of *Staphylococcus aureus* [J]. Exp Lab Med, 2017, 35 (1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2017.01.001.
- [25] Aryee A, Edgeworth JD. Carriage, clinical microbiology and transmission of *Staphylococcus aureus* [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 409: 1-19. DOI: 10.1007/82_2016_5.
- [26] Rolo J, Miragaia M, Turlej-Rogacka A, et al. High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study [J]. PLoS One, 2012, 7 (4): e34768. DOI: 10.1371/journal.pone.0034768.

(收稿日期: 2019-01-08)