

健康人携带金黄色葡萄球菌耐药表型及基因型研究

闫笑梅 陶晓霞 遇晓杰 闫军 张建中

【摘要】 目的 调查我国健康人携带的金黄色葡萄球菌药物敏感性及其大环内酯类耐药基因分布情况。方法 应用E-test方法,对2009—2011年收集的100株健康从业人员携带菌株进行16种抗生素的药物敏感性分析,以D试验测定红霉素对克林霉素的诱导耐药表型。采用spa分型对上述菌株进行分型分析。利用PCR检测基因:甲基化酶[erm(A),erm(B),erm(C),erm(F),erm(T),erm(Y),erm(33)和erm(G)],ATP结合转运蛋白[msr(A)和msr(D)],主要易化子[mef(A)],酯酶[ere(A)]及磷酸化酶[mph(C)],并与猪来源菌株38株(31株MRSA,7株MSSA)和患者来源MRSA菌株20株进行比较。结果 健康人群携带菌株对红霉素和克林霉素耐药率较高,分别为52%和27%。克林霉素诱导耐药率为29%。共鉴定35个spa型别,其中51.0%的spa型别为t189、t571、t002、t796、t437、t034和t701。52株健康人菌株主要携带erm(C)(57.7%)和erm(B)(34.6%),95.0%的临床分离菌株携带erm(A),100.0%猪鼻拭子分离菌株均携带erm(C)菌株。结论 携带erm(C)和erm(B)耐药基因的大环内酯类耐药菌株在健康人群中广泛存在,这些耐药基因在金黄色葡萄球菌中呈散在克隆传播。

【关键词】 金黄色葡萄球菌; 抗生素敏感性; 大环内酯类; spa分型

Phenotype and genotype of antimicrobial resistance on nasal *Staphylococcus aureus* isolates from healthy people Yan Xiaomei¹, Tao Xiaoxia¹, Yu Xiaojie², Yan Jun², Zhang Jianzhong¹. 1 State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 Heilongjiang Provincial Center for Disease Control and Prevention
Corresponding author: Yan Xiaomei, Email: yanxiaomei@icdc.cn

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81301463).

【Abstract】 Objective To investigate the antimicrobial susceptibility and molecular nature related to the resistance on macrolides from nasal *Staphylococcus (S.) aureus* isolates among healthy people. **Methods** A total of 100 *S. aureus* isolates collected from 2009 to 2011 were tested for antimicrobial susceptibility by E-test. Double disc test (D-test) was used to detect the inducible clindamycin resistance. All *S. aureus* isolates were characterized by spa typing. Macrolides resistance genes were detected and compared with isolates that were collected clinically or from the livestock. **Results** High resistance rates on erythromycin or clindamycin was noticed, with 52% and 27%, respectively. Inducible clindamycin resistance was identified in 29 of the 100 (29%) isolates. In total, the 100 isolates were assigned to 35 spa types. The most common spa types were found to be t189, t571, t002, t796, t437, t034 and t701, that accounted for 51.0% of all the isolates. erm(C) (57.7%) and erm(B) (34.6%) were found as the dominant genes in 52 *S. aureus* isolates from healthy people. On the other hand, erm(A) and erm(C) were identified in 95.0% *S. aureus* isolates from patients and all the livestock, respectively. **Conclusion** erm(C) and erm(B) carrying *S. aureus* strains were circulating in healthy people and these genes were distributed in different *S. aureus* clones.

【Key words】 *Staphylococcus aureus*; Antibiotic susceptibility; Macrolide; spa typing

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.022

基金项目: 国家自然科学基金(81301463)

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所传染病诊断室(闫笑梅、陶晓霞、张建中); 黑龙江省疾病预防控制中心(遇晓杰、闫军)

通信作者: 闫笑梅, Email: yanxiaomei@icdc.cn

据估算,约 20% 的健康白种人携带金黄色葡萄球菌^[1]。金黄色葡萄球菌可以通过破损的皮肤或黏膜进入组织引起广泛感染。1960 年甲氧西林耐药 [Methicillin-resistant *Staphylococcus* (*S.*) *aureus*, MRSA] 菌株在英国出现,成为近 40 年世界范围内医院获得性感染的主要病原菌。虽然我国医院内 MRSA 流行率从 2006 年开始呈下降趋势,至 2011 年仍有 50% 左右的金黄色葡萄球菌为 MRSA^[2]。在医院内,MRSA 对多种抗生素的耐药率明显高于甲氧西林敏感菌株^[3]。20 世纪 90 年代后期,社区获得性 MRSA (CA-MRSA) 作为社区发生严重感染的重要致病因子引起广泛关注^[4]。CA-MRSA 具有医院内 MRSA 完全不同的遗传特征,包括对大部分抗生素 (除 β -内酰胺类) 敏感,携带更小的葡萄球菌染色体 *mec* 基因盒 (staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCC*mec*) 和毒力更强^[5]。金黄色葡萄球菌的分子流行特征变化引导研究者更加关注健康人群携带菌株的遗传特征。目前,国内相关数据贫乏。2009—2011 年本课题组对北京和哈尔滨地区 2 448 名健康从业人员进行调查,发现金黄色葡萄球菌和 MRSA 人群携带率分别为 16.5% 和 0.33%^[6]。本研究旨在进一步分析这些菌株的耐药情况及耐药相关基因分布。

对象与方法

1. 研究对象: 药物敏感性分析选取 2009—2011 年收集的北京和哈尔滨地区健康人鼻部携带的金黄色葡萄球菌共 100 株,其中 50 株北京分离株全部为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA), 而 50 株哈尔滨分离株中 1 株为 MRSA, 其余为 MSSA 菌株。耐药基因检测所用菌株包括红霉素抗性的健康人携带菌株 52 株、黑龙江省哈尔滨市猪来源菌株 38 株 (31 株 MRSA、7 株 MSSA)、安徽省合肥市患者 MRSA 菌株 20 株,共 110 株。

2. 研究方法:

(1) 菌株分离及鉴定: 金黄色葡萄球菌用 5% 羊血的哥伦比亚培养基, 37 °C 培养 18 h。菌株鉴定包括乳胶凝集实验和 *nuc* 基因检测^[7]。*mecA* 基因检测用于确认 MRSA 菌株^[7]。

(2) 试剂与仪器: 乳胶凝集实验用法国生物梅里埃公司试剂盒 (REF73116), 金黄色葡萄球菌染色体提取试剂盒 (DNeasy blood and tissue kit) 为德国 Qiagen 公司产品; 溶葡萄球菌酶购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司。PCR 仪 (Mycycler™ thermal

cycler) 和凝胶成像系统 (CHEF DR III System) 为美国伯乐公司产品; 分光光度计为德国 Eppendorf 公司产品。E-test 药敏条为瑞典 AB bioMérieux 公司产品, Mueller-Hinton 琼脂和 D 实验药敏纸片为英国 Oxiod 公司产品。PCR 引物合成由生工生物工程 (上海) 股份有限公司完成, 测序由北京天一辉远生物科技有限公司完成。

(3) E-test 法测最小抑菌浓度 (MIC): 将细菌配成 0.50 号麦氏比浊管浊度的纯菌悬液, 用无菌棉拭子蘸取菌液挤干后均匀涂布于 150 mm 直径 (60 ml 琼脂/皿) 的药敏平板上, 贴 E-test 条 6 条。35 °C 培养 16~20 h, 椭圆形的抑菌环与试验条的交界处上的刻度读出 MIC 结果, 单位为 $\mu\text{g/ml}$ 。结果按美国临床实验室标准化研究所 (CLSI, 2013) 规定将 MIC 值判定为敏感或耐药。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC29213。选择药物: 头孢西丁、氯霉素、四环素、庆大霉素、万古霉素、环丙沙星、红霉素、克林霉素、利福平、磺胺甲恶唑/甲氧苄啶、替考拉宁、奎奴普丁/达呋普丁、莫匹罗星、利奈唑烷、替加环素和达托霉素。

(4) 克林霉素诱导 D 实验: 将细菌配成 0.50 McFarland 的菌悬液, 用无菌棉拭子蘸取菌液挤干后均匀涂布于 MH 平皿上, 15 μg 红霉素纸片和 2 μg 克林霉素纸片边缘相距 15~26 mm, 37 °C 孵育 16~18 h, 与红霉素相邻侧抑菌圈出现“截平” (D 抑菌圈) 或克林霉素抑菌圈内有薄雾状生长时为阳性, 克林霉素抑菌圈为圆形时为阴性。

(5) *spa* 分型: 所有菌株进行 *spa* 分型^[8], 依据网站 (<http://www.seqnet.org>), 引物序列分别为 *spaF*: 5'-ACG ATC CTT CGG TGA GC-3' 和 *spaR*: 5'-CAG CAG TAG TGC CGT TTG-3', 分析软件为 Ridom StaphType 1.5.12。

(6) 大环内酯类耐药相关基因检测: 检测的耐药基因包括甲基化酶 [*erm* (A), *erm* (B), *erm* (C), *erm* (F), *erm* (T), *erm* (Y), *erm* (33) 和 *erm* (G)]、ATP 结合转运蛋白 [*msr* (A) 和 *msr* (D)]、主要易化子 [*mef* (A)]、酯酶 [*ere* (A)] 及磷酸化酶 [*mph* (C)]。PCR 所用引物见表 1。

3. 统计学分析: χ^2 检验使用 PASW Statistics 18.0.3 软件。P \leq 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 健康携带者菌株药物敏感性分析: 所有菌株对红霉素和克林霉素耐药率较高, 分别为 52% 和

表1 金黄色葡萄球菌大环内酯类耐药基因检测引物序列与目的扩增产物大小

基因	引物	序列(5'~3')	产物长度 (bp)	参考文献*
<i>erm(A)</i>	F	CTTCGATAGTTTATTAATATTAGT	645	[9]
	R	TCTAAAAAGCATGTAAGAA		
<i>erm(B)</i>	F	AGTAACGGTACTTAAATTGTTTAC	639	[9]
	R	GAAAAGGTACTCAACCAAATA		
<i>erm(C)</i>	F	GCTAATATTGTTTAAATCGTCAAT	642	[9]
	R	TCAAAACATAATATAGATAAA		
<i>erm(F)</i>	F	CGGGTCAGCACTTACTATTG	466	[10]
	R	GGACCTACCTCATAGACAAG		
<i>erm(T)</i>	F	ACTTTCTGTAGCTGTGCTTTCA	265	[11]
	R	TGAGATTGGTTCAGGGAAAGGT		
<i>erm(Y)</i>	F	ACAATCGCGCCCTTTTGTAG	997	
	R	AAGGACTGCCTAGATGGCAA		
<i>erm(33)</i>	F	AATTGGCTCAGGAAAAGGGC	322	
	R	ACCCAAAGCTCGTTGCAGAT		
<i>erm(G)</i>	F	ACGCATATCGGGATGAACCA	943	
	R	ACACCTTGTATTGGACGCCT		
<i>msrA</i>	F	TGCAAAATGGCATACTATCGTC	160	[12]
	R	CAAGAACGCTCAAGTGCTTC		
<i>msrD</i>	F	ATAGCACAGGCCTTATCGGC	649	
	R	CCACTTTTGTCTCTAGCGGA		
<i>mef(A)</i>	F	ACAGGATCTGCGATGGTCTT	264	[13]
	R	AGCTGTTCCAATGCTACGGA		
<i>ereA</i>	F	TTGGAATGTGGGGCGATTCA	673	
	R	GCTCGCCTGAAAAGGAGACT		
<i>mph(C)</i>	F	GAGACTACCAAGAAGACCTGACG	722	
	R	CATACGCCGATTCTCTGAT		

注: *未标注参考文献的为本研究自行设计

27%。98%红霉素和100%克林霉素耐药菌株为高度耐药(MIC>256 μg/ml)。磺胺甲恶唑/甲氧苄啶的耐药率为10%,其余抗生素敏感率较高(表2)。所有菌株对奎奴普丁/达福普丁、万古霉素、利福平、替考拉宁、莫匹罗兴、利奈唑烷、替加环素和达托霉素均敏感。药物敏感性分析未见地区差异有统计学意义。

2. 不同来源菌株克林霉素诱导耐药实验:健康人携带菌株克林霉素诱导耐药率为29%,北京地区菌株耐药率为18%,而哈尔滨地区菌株耐药率为40%,高于北京地区,差异有统计学意义(P=0.015),见表2。临床患者与动物菌株均表现为克林霉素固有耐药。

3. 健康携带者菌株 *spa* 分型:100株健康携带者菌株,共鉴定出35个 *spa* 型(表3),其中51.0%的 *spa* 型别为 t189、t571、t002、t796、t437、t034 和 t701。50.0%北京地区菌株的 *spa* 型别为 t002、t189、t571、t796、t701 和 t437,哈尔滨地区菌株以 t189、t571、t034、t216、t437 和 t377 为主,占该地区菌株总数的

表2 100株健康人群携带的金黄色葡萄球菌对不同抗菌药物的耐药率(%)

抗生素	耐 药 率		
	所有菌株 (n=100)	北京地区菌株 (n=50)	哈尔滨地区菌株 (n=50)
头孢西丁	1	0	2
奎奴普丁/达福普丁	0	0	0
氯霉素	3	4	2
四环素	6	8	4
庆大霉素	6	10	2
万古霉素	0	0	0
环丙沙星	3	2	4
红霉素	52	50	54
克林霉素	27	32	22
利福平	0	0	0
替考拉宁	0	0	0
莫匹罗兴	0	0	0
利奈唑烷	0	0	0
磺胺甲恶唑/甲氧苄啶	10	12	8
替加环素	0	0	0
达托霉素	0	0	0
克林霉素诱导耐药*	29	18	40

注: *克林霉素诱导耐药率为克林霉素诱导耐药阳性菌株数/菌株总数

52.0%。红霉素耐药菌株分布在24个 *spa* 型中。59.5%的红霉素耐药菌株的 *spa* 型别为 t002、t796、t437、t216、t571、t034 和 t701。

4. 不同来源菌株大环内酯类耐药相关基因分析:52株健康人菌株主要携带 *erm(C)* (57.7%) 和 *erm(B)* (34.6%),未检测出同时携带2种以上耐药基因的菌株,4株菌未检测出任何已知耐药基因(表4)。82.7%(24/27)的克林霉素诱导耐药菌株携带 *erm(C)*。哈尔滨地区菌株以携带 *erm(C)* 为主,其检出率略高于北京地区分离菌株(P=0.054)。在安徽临床分离菌株中,95%的菌株携带 *erm(A)*,其中有3株菌同时还携带 *erm(C)* 基因。100%哈尔滨猪鼻拭子分离菌株均携带 *erm(C)* 菌株,其中2株菌分别携带 *erm(B)* 和 *ere(A)*。

讨 论

国内关于健康携带者菌株药物敏感性分析研究非常有限。本研究发现健康携带者菌株对大部分测试抗生素敏感,对红霉素及克林霉素的耐药率较高,分别为52%和27%,与之前报道的健康士兵携带菌株的结果相似^[9]。而本研究发现磺胺甲恶唑/甲氧苄啶的耐药率(10%)略高于士兵携带菌株(1.1%)^[14],但低于另一项针对特定人群(医学院校学生)的调查结果,该研究显示,医学院校学生携带菌株对磺胺甲

表3 健康携带人群携带的红霉素耐药菌株 *spa* 型别

<i>spa</i> 型别	所有菌株	北京地区菌株	哈尔滨地区菌株	红霉素耐药菌株
t189	12.0	8.0	16.0	1.9
t216	4.0	0	8.0	7.7
t571	8.0	8.0	8.0	5.8
t034	6.0	4.0	8.0	5.8
t437	6.0	6.0	6.0	9.6
t377	3.0	0	6.0	0
t796	6.0	8.0	4.0	11.5
t701	6.0	8.0	4.0	5.8
t078	3.0	2.0	4.0	3.8
t1544	2.0	0	4.0	3.8
t1305	2.0	0	4.0	0
t1451	2.0	0	4.0	0
t002	7.0	12.0	2.0	13.5
t084	2.0	2.0	2.0	1.9
t9100	1.0	2.0	2.0	1.9
t167	1.0	0	2.0	1.9
t349	1.0	0	2.0	1.9
t548	1.0	0	2.0	1.9
t568	1.0	0	2.0	1.9
t127	1.0	0	2.0	0
t803	3.0	6.0	0	3.8
t163	2.0	4.0	0	3.8
t091	3.0	6.0	0	1.9
t1107	1.0	2.0	0	1.9
t1250	1.0	2.0	0	1.9
t3471	1.0	2.0	0	1.9
t768	1.0	2.0	0	1.9
t164	2.0	4.0	0	0
t011	1.0	2.0	0	0
t1265	1.0	2.0	0	0
t1425	1.0	2.0	0	0
t2592	1.0	2.0	0	0
t616	1.0	2.0	0	0
t9104	1.0	2.0	0	0
t9110	1.0	0	0	0
未知	4.0	0	8.0	1.9

表4 不同来源金黄色葡萄球菌大环内酯类耐药相关基因分析

不同来源菌株(数量)	<i>erm(A)</i>	<i>erm(B)</i>	<i>erm(C)</i>	<i>ereA</i>
健康人(n=52)	0	34.6	57.7	0
北京(n=25)	0	40.0	44.0	0
哈尔滨(n=27)	0	29.6	70.4	0
安徽临床菌株(n=20)	95.0	5.0	15.0	0
哈尔滨猪鼻拭子菌株(n=38)	0	2.6	100.0	2.6

恶唑/甲氧苄啶(93.0%)、红霉素(52.1%)和克林霉素(31.2%)具有较高耐药率^[15]。美国在2003—2004年对健康人携带菌株的调查表明,MSSA菌株对红霉素和克林霉素的耐药率分别为24.0%和2.1%^[16]。红霉素和克林霉素在我国临床仍广泛使用。健康携带

者菌株展示的高耐药性值得关注。

到目前为止,金黄色葡萄球菌对大环内酯类抗生素的耐药性主要由3个机制产生。最重要的一个机制是由 *erm* 基因编码产生的核糖体甲基化酶对核糖体23S rRNA 抗生素结合位点进行修饰,导致核糖体对大环内酯类抗生素的亲合力下降^[17]。另一个机制是外排泵将抗生素主动排出菌体外,如 *Msr(A)* 泵和 *Mef* 泵^[18]。第三个机制是合成大环内酯类抗生素失活酶,如 *mph* 编码的磷酸化酶^[19]。

本研究发现不同来源(患者、健康人和动物)金黄色葡萄球菌对大环内酯类抗生素产生耐药性主要通过第一种机制。*erm* 基因在不同来源菌株的分布不同,健康人携带菌株以 *erm(C)* 和 *erm(B)* 为主,动物来源菌株以 *erm(C)* 为主,而临床患者菌株以携带 *erm(A)* 为主。既往研究显示,*erm(B)* 在金黄色葡萄球菌中少见,主要在肠球菌中多见^[13]。我国临床菌株 *erm(B)* 鲜有报道,王立新等^[20] 发现菌血症患者 MSSA 菌株中具有较高 *erm(B)* 携带率,并与结构性耐药有关。本研究首次从健康携带者菌株中发现较高 *erm(B)* 携带率,并以固有型高水平耐药(MIC>256 μg/ml)为主,这些菌株是否是临床 *erm(B)* 阳性菌株的源头还需要进一步证实。*erm(A)* 基因位于转座子 Tn554 上,具有特定的插入识别位点,该转座子通常存在于金黄色葡萄球菌 SCCmec 原件上。研究表明,Tn554 与 II 型和 III 型 SCCmec 关系密切^[21-22],我国也有临床 *erm(A)* 携带菌株主要为 SCCmec III 型的报道^[20]。本研究所用的临床菌株全部为 MRSA 菌株,我国 MRSA 菌株 SCCmec 分型以 II 型和 III 型为主^[23],由此可以解释 *erm(A)* 在临床菌株的高检出率。*erm(C)* 主要在 MSSA 菌株中存在,并与克林霉素诱导抗性相关^[24]。本研究结果与之前的研究一致,在健康人携带的 MSSA 菌株中诱导抗性主要与 *erm(C)* 有关。*erm(C)* 在动物菌株中也广泛检出,我国牛乳腺炎及各种食品中均有报道^[25-26],但本研究所有动物菌株中携带的 *erm(C)* 均与结构型耐药有关。

本研究发现在健康携带者菌株中,这些耐药基因散在于多个克隆系菌株中,并未发现某个耐药基因与特定分子型别相对应,提示这些耐药基因通过水平转移广泛存在于定植人类的菌株中。

参 考 文 献

[1] Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections [J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(12): 751-762.
 [2] Xiao YH, Shen P, Wei ZQ, et al. Mohnarin report of 2011:

- monitoring of bacterial resistance in China [J]. Chin J Nosocomiol, 2012, 22(22):4946-4952. (in Chinese)
- 肖永红, 沈萍, 魏泽庆, 等. Mohnarin 2011 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22):4946-4952.
- [3] Xiao YH, Giske CG, Wei ZQ, et al. Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China [J]. Drug Resist Updat, 2011, 14(4/5):236-250.
- [4] David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3):616-687.
- [5] Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? [J]. Int J Med Microbiol, 2013, 303(6/7):324-330.
- [6] Yan XM, Song YY, Yu XJ, et al. Factors associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthy people in Northern China[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 21(2):157-162.
- [7] Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene [J]. J Clin Microbiol, 1992, 30(7):1654-1660.
- [8] Harmsen D, Claus H, Witte W, et al. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spa* repeat determination and database management[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(12):5442-5448.
- [9] Sutcliffe J, Grebe T, Tait-Kamradt A, et al. Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(11):2562-2566.
- [10] Chung WO, Werckenthin C, Schwarz S, et al. Host range of the *ermF* rRNA methylase gene in bacteria of human and animal origin[J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 43(1):5-14.
- [11] Feßler A, Scott C, Kadlec K, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(4):619-625.
- [12] Nakaminami H, Noguchi N, Ikeda M, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 273 exfoliative toxin-encoding-gene-positive *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo in Japan [J]. J Med Microbiol, 2008, 57(10):1251-1258.
- [13] Jaglic Z, Vlkova H, Bardon J, et al. Distribution, characterization and genetic bases of erythromycin resistance in staphylococci and enterococci originating from livestock [J]. Zoon Public Health, 2012, 59(3):202-211.
- [14] Qu F, Cui EB, Guo TS, et al. Nasal colonization of and clonal transmission of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* among Chinese military volunteers[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1):64-69.
- [15] Du JM, Chen C, Ding BX, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of nasal *Staphylococcus aureus* isolates from a Chinese medical college campus[J]. PLoS One, 2011, 6(11):e27328.
- [16] Tenover FC, McAllister S, Fosheim G, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from nasal cultures collected from individuals in the United States in 2001 to 2004 [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(9):2837-2841.
- [17] Weisblum B. Inducible resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin type B antibiotics: the resistance phenotype, its biological diversity, and structural elements that regulate expression—a review [J]. J Antimicrob Chemother, 1985, 16 Suppl A:S63-90.
- [18] Otto M, Götz F. ABC transporters of staphylococci [J]. Res Microbiol, 2001, 152(3/4):351-356.
- [19] Matsuoka M, Inoue M, Endo Y, et al. Characteristic expression of three genes, *msr(A)*, *mph(C)* and *erm(Y)*, that confer resistance to macrolide antibiotics on *Staphylococcus aureus* [J]. Fems Microbiol Lett, 2003, 220(2):287-293.
- [20] Wang LX, Hu WM, Hu ZD, et al. Detection of *erm* genes and epidemiology research of *Staphylococcus aureus* in patients with bloodstream infection [J]. Lab Med, 2013, 28(3):189-193. (in Chinese)
- 王立新, 胡伟明, 胡志东, 等. 血流感染患者金黄色葡萄球菌 *erm* 基因检测及流行病学研究 [J]. 检验医学, 2013, 28(3):189-193.
- [21] Murphy E, Huwyler L, de Freire Bastos MC. Transposon Tn554: complete nucleotide sequence and isolation of transposition-defective and antibiotic-sensitive mutants [J]. EMBO J, 1985, 4(12):3357-3365.
- [22] Teodoro CRS, Mattos CS, Cavalcante FS, et al. Characterization of MLS_B resistance among *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolates carrying different SCCmec types [J]. Microbiol Immunol, 2012, 56(9):647-650.
- [23] Liu YD, Wang H, Du N, 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 Chemother, 2009, 53(2):512-518.
- [24] Schmitz FJ, Sadurski R, Kray A, et al. Prevalence of macrolide-resistance genes in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates from 24 European university hospitals [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(6):891-894.
- [25] Wang DF, Wang ZC, Yan ZT, et al. Bovine mastitis *Staphylococcus aureus*: Antibiotic susceptibility profile, resistance genes and molecular typing of methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains in China [J]. Infect Genet Evol, 2015, 31:9-16.
- [26] Xu J, Shi CL, Song MH, et al. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance traits of foodborne *Staphylococcus aureus* isolates from Shanghai [J]. J Food Sci, 2014, 79(4):M635-642.

(收稿日期:2015-02-11)

(本文编辑:王岚)