耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 *SCCmec* 基因分型及耐药性分析

林娅[1]，叶永志[1]，屠雷钧[1]，边保华[2*]（1.台州市中西医结合医院，浙江 温岭 317523；2.台州学院医学院中心实验室，浙江 台州 318000）

摘要：目的 分析台州市中西医结合医院临床分离的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）*SCCmec* 基因分型及耐药情况，为临床 MRSA 感染的诊治提供参考。**方法** 以笔者所在医院 2017 年 1 月—2018 年 12 月从临床各类标本中分离的 297 株金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*，SA）为研究对象。根据对头孢西丁的药敏试验筛选出 MRSA 菌株，并采用 PCR 对其进行 MRSA 及 *SCCmec* 鉴定及基因分型；采用 K-B 纸片扩散法分析不同 *SCCmec* 基因型菌株耐药情况。**结果** 297 株 SA 经 MRSA 初筛试验结果 127 株为阳性，初筛试验阳性率为 42.76%，127 株初筛阳性菌株再经 *mecA* 基因检测有 121 株阳性，MRSA 确证试验阳性率为 40.74%，表型与基因型检测符合率为 95.28%。MRSA 的 *SCCmec* 分型：77 株为 *SCCmec*Ⅲ型，34 株为 *SCCmec*Ⅱ型，3 株为 *SCCmec*Ⅳ型，7 株用此法无法分型；药敏试验显示：*SCCmec*Ⅱ型与 *SCCmec*Ⅲ型菌株对万古霉素、替考拉宁 100%敏感，相反对β-内酰胺类抗菌药物 100%耐药。*SCCmec*Ⅲ菌株对大环内酯类、喹诺酮类、四环素类和林可霉素类耐药率显著高于 *SCCmec*Ⅱ菌株，差异有统计学意义。**结论** 笔者所在医院临床各类标本分离的 MRSA 以 *SCCmec*Ⅲ型为主要流行菌株，MRSA 耐药情况较为严重，表现为多重耐药现象。

关键词：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；甲氧西林耐药决定子 A；葡萄球菌染色体 mec 基因盒；基因分型；耐药性
中图分类号：R969.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2021)02-0184-05
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.010
引用本文：林娅，叶永志，屠雷钧，等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 *SCCmec* 基因分型及耐药性分析[J]. 中国现代应用药学，2021，38(2)：184-188.

Genotyping and Drug Resistance Analysis of Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus SCCmec*

LIN Ya[1], YE Yongzhi[1], TU Leijun[1], BIAN Baohua[2*] (*1.Taizhou Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wenling 317523, China; 2.Center Laboratory of Medical School, Taizhou University, Taizhou 318000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyse genotyping and drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *SCCmec* isolated in Taizhou Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, and to provide reference for diagnosis and treatment of clinical MRSA infection. **METHODS** The 297 strains of *Staphylococcus aureus*(SA) isolated from clinical specimens in hospital where author work in were studied from January 2017 to December 2018, and MRSA were screened according to the drug sensitivity test of cefoxitin. The MRSA and *SCCmec* were identified and genotyped by PCR. The resistance of different *SCCmec* genotypes was analyzed by K-B disk diffusion method. **RESULTS** The 127 strains were positive by MRSA screening test in 297 SA strains. The positive rate of primary screening test was 42.76%. There were 121 positive strains in 127 primary screening positive strains by *mecA* gene test. The positive rate of MRSA confirmation test was 40.74%, and the coincidence rate of phenotype and genotype detection was 95.28%. *SCCmec* typing of MRSA: 77 strains were *SCCmec* type III, 34 strains were *SCCmec* type II, and 3 strains were *SCCmec* type IV. Seven strains could not be classified by this method. Drug susceptibility test showed that *SCCmec* type II and *SCCmec* type III strains were 100% sensitive to vancomycin and teicoplanin, but 100% resistant to beta-lactam antibiotics. The resistance rate of *SCCmec* type III strain to quinolones, macrolides, tetracyclines and lincomycin was significantly higher than that of *SCCmec* type II strain, and the difference was statistically significant. **CONCLUSION** The main epidemic strain of MRSA isolated from clinical specimens in hospital where author work in is *SCCmec* type III. The drug resistance of MRSA is serious, manifesting as multi-drug resistance.
KEYWORDS: methicillin-resistance *Staphylococcus anreus*; methicillin resistance determinant A(*mecA*); *Staphylococcal aureus* cassette chromsome mec; genotyping; drug resistance

青霉素的产生使金黄色葡萄球菌引起的感染性疾病得到了有效控制，但随着青霉素的广泛使用，陆续出现青霉素耐药菌株，1959 年研究出一种新的能耐青霉素酶的半合成青霉素，即甲氧西林，但在甲氧西林应用 2 年后，1961 年英国学者 Jevons 首先在住院患者中发现了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistance *Staphylococcus anreus*，MRSA），随后欧洲许多国家也分离得到

作者简介：林娅，女，主管护师 Tel: (0576)89664570 E-mail: linya197808@163.com ***通信作者：**边保华，女，高级实验师 Tel: (0576)88665198 E-mail: anquan_621212@163.com

MRSA，20 世纪 70 年代末 MRSA 感染遍及全球，成为医院内感染的重要病原菌之一[1-2]。MRSA 的产生是由于 MRSA 获得了甲氧西林耐药决定子 A(methicillin resistance determinant A，*mecA*)，*mecA* 基因存在于葡萄球菌染色体 *mec* 基因盒(*Staphylococcal aureus* cassette chromsome mec，*SCCmec*)中，是 MRSA 中存在的一种移动的遗传元件，携带多种耐药基因使得 MRSA 呈现多重耐药。该元件的主要组成成分包括 *mec* 和负责 *SCCmec* 移动的染色体盒重组酶基因复合(cassette chromosome recombinases，ccr)，根据 *mec* 基因复合体和 *ccr* 基因复合体的组成不同，*SCCmec* 有多种型别。*SCCmec* 基因型与 MRSA 流行背景有关，不同地区的 *SCCmec* 可能不同，不同遗传背景的克隆株携带的 *SCCmec* 也可能不同，同时存在显著差异。由于 *SCCmec* 的基因型别是 MRSA 重要的分子流行病学特征之一，通过对 *SCCmec* 基因分型，除对判断其同源性，作为区分暴发与聚集的重要依据外，还可对对应医院或地区 MRSA 流行的主要型别、所携带耐药基因的情况、预防 MRSA 暴发流行以及合理选用抗菌药物提供科学依据。为了解台州市中西医结合医院患者 MRSA 感染流行状况、*SCCmec* 基因分型及耐药特性，本研究对笔者所在医院近 2 年从临床各类标本中分离的 297 株金黄色葡萄球菌作 MRSA 鉴定、基因分型及耐药性检测，现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集台州市中西医结合医院 2017 年 1 月—2018 年 12 月住院患者各类标本中的不重复金黄色葡萄球菌 297 株。质控菌株：金黄色葡萄球菌 ATCC25923(MSSA 菌株)、金黄色葡萄球菌 ATCC43300(MRSA 菌株)均购自中国菌种保藏中心。

1.2 仪器与试剂

VITEK-2Compact 全自动微生物分析仪、革兰阳性细菌鉴定片(法国梅里埃公司)；Thermal cycle PCR 扩增仪、Cel Doc XR+成像系统(美国 Bio-Rad 公司)；其他各种生物试剂及药敏纸片均购自杭州天和微生物试剂公司。

1.3 方法

1.3.1 菌株分离及鉴定 按《全国临床检验操作规程》(第 4 版)进行操作[3]，对疑似菌落经全自动细菌分析仪鉴定。

1.3.2 MRSA 初筛试验 采用美国临床实验室标准化委员会(CLSI)推荐的头孢西丁琼脂扩散法[4]。结果判断标准：以头孢西丁抑菌圈直径≤21 mm 初筛为 MRSA 菌株，头孢西丁抑菌圈直径≥22 mm 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌。采用金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和金黄色葡萄球菌 ATCC43300 作质控。

1.3.3 MRSA 基因检测与分型

1.3.3.1 MRSA 基因组 DNA 提取 参照文献[5]将菌株接种于血培养基中，经 35 ℃培养 18~24 h，然后取 2~3 个菌落至 1 mL 灭菌生理盐水的 EP 管内混匀，在 4~8 ℃经 12 000 r·min^{-1} 离心 15 min，弃去上清液，沉淀物置 100 mL 灭菌去离子水中混匀，100 ℃煮沸 12 min，12 000 r·min^{-1} 离心 5 min，上清液即为 PCR 扩增模板。

1.3.3.2 *mecA* 及 *SCCmec* 基因分型检测 引物设计：由上海生工生物工程有限公司设计合成 *mecA*、*SCCmec* 基因引物，见表 1。PCR 扩增体系及条件：反应体系为 25 μL。其中上下游引物各 1 μL，2×Taq Master Mix 12.5 μL，DNA 模板 1 μL，ddH_2O 补足至 25 μL。扩增条件：95 ℃预变性 2 min，95 ℃变性 60 s，50 ℃退火 60 s，72 ℃延伸 60 s，循环 35 个周期，最后 72 ℃延长至 5 min。取 PCR 产物 5 μL 在 1.5%琼脂糖凝胶电泳，EB 染色紫外灯下成像，观察分析结果。

表 1 *mecA*、*SCCmec* 基因扩增引物序列

Tab. 1 Gene amplification primer sequence of *mecA*, *SCCmec*

引物名称	引物碱基序列(5'~3')	产物长度/bp
mecA-F	GTGAAGATATACCAAGTGATT	147
mecA-R	ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT	
SCCmec Ⅰ-F	GCTTTAAAGAGTGTCGTTACAGG	613
SCCmec Ⅰ-R	GTTCTCTCATAGTATGACGTCC	
SCCmec Ⅱ-F	CGTTGAAGATGATGAAGCG	398
SCCmec Ⅱ-R	CGAAATCAATGGTTAATGGACC	
SCCmec Ⅲ-F	CCATATTGTGTACGATGCG	280
SCCmec Ⅲ-R	CCTTAGTTGTCGTAACAGATCG	
SCCmec Ⅳa-F	GCCTTATTCGAAGAAACCG	776
SCCmec Ⅳa-R	CTACTCTTCTGAAAAGCGTCG	
SCCmec Ⅳb-F	TCTGGAATTACTTCAGCTGC	493
SCCmec Ⅳb-R	AAACAATATTGCTCTCCCTC	
SCCmec Ⅳc-F	ACAATATTGTATTATCGGAGAGC	200
SCCmec Ⅳc-R	TTGGTATGAGGTATTGCTGG	
SCCmec Ⅳd-F	CTCAAAATACGGACCCCAATACA	881
SCCmec Ⅳd-R	TGCTCCAGTAATTGCTAAAG	
SCCmec Ⅴ-F	GAACATTGTTACTTAAATGAGCG	325
SCCmec Ⅴ-R	TGAAAGTTGTACCCTTGACACC	

1.3.3.3 基因序列测序与分析 PCR 产物送上海生工生物工程技术有限公司纯化测序，测序结果经 Gen Bank 序列数据库中采用 BLAST 程序进行核苷酸序列比对，确定基因型。

1.4 药敏试验

MRSA 2 种 *SCCmec* 基因型药敏试验采用 K-B 纸片扩散法，结果判断参照 CLSI 2017 年的标准[6]。金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和金黄色葡萄球菌 ATCC43300 作质控。

1.5 统计分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析。耐药率差异采用 χ^2 检验进行分析，结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 297 株金黄色葡萄球菌各科室分布情况

297 株金黄色葡萄球菌主要来自住院患者痰液、血液、尿液、引流液、导管、腹水、各种穿刺液等标本。其中呼吸内科 61 株(20.54%)、ICU 43 株(14.48%)、肿瘤科 37 株(12.46%)、普外科 33 株(11.11%)、神经科 31 株(10.44%)、消化内科 24 株(8.08%)、骨科 22 株(7.41%)、泌尿外科 17 株(5.72%)、妇产科 11 株(3.70%)、儿科 7 株(2.36%)、其他科室 11 株(3.70%)。

2.2 MRSA 初筛试验结果

从医院患者各类标本中分离的筛选出 297 株金黄色葡萄球菌，经头孢西丁敏感试验筛选出 127 株初筛阳性菌株，MRSA 初筛阳性率为 42.76%。

2.3 MRSA 确证试验结果

127 株 MRSA 初筛阳性菌株经 PCR 检测 *mecA* 基因，电泳结果 121 株 PCR 反应扩增到 147 bp 左右的 DNA 片段，MRSA 确证试验阳性率为 40.74%。PCR 结果见图 1。

2.4 MRSA 菌株 *SCCmec* 分型结果

经 PCR 电泳有 77 株在 280 bp 处出现阳性条带，占 63.64%；34 株在 398 bp 处出现阳性条带，占 28.10%；3 株在 200 bp 处出现阳性条带，占 2.43%；还有 7 株用此法未能进行分型，占 5.79%；PCR 结果见图 2。

2.5 基因序列测序结果

PCR 阳性产物经上海生工生物工程技术有限公司纯化后测序，并与 Gen Bank 序列数据库提供的 *SCCmec* 基因核苷酸序列比对，结果确定 200 bp 处阳性条带为 *SCCmec* Ⅳ型，398 bp 处阳性条带为 *SCCmec*Ⅱ型，280 bp 处阳性条带为 *SCCmec*Ⅲ型。

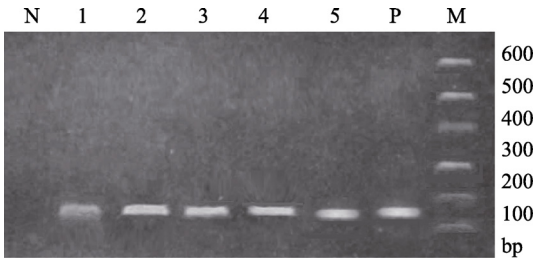

图 1 *mecA* 基因 PCR 扩增电泳图

N–阴性对照；1~5–测定标本；P–阳性对照；M–标记。

Fig. 1 PCR electrophoresis graphs of *mecA* gene

N–negative control; 1–5–determination of samples; P–positive control; M–marker.

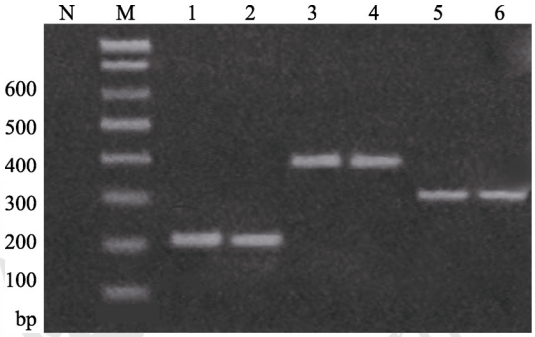

图 2 *SCCmec* 分型 PCR 基因扩增电泳图

N–阴性对照；M–标记；1~6–测定标本。

Fig. 2 PCR electrophoresis graphs of *SCCmec* genotype

N–negative control; M–marker; 1–6–determination of samples.

2.6 药敏试验结果

*SCCmec*Ⅱ型与Ⅲ型菌株对万古霉素、替考拉宁 100%敏感，相反对β-内酰胺类抗菌药物 100%耐药。*SCCmec*Ⅱ型和Ⅲ型菌株对其他常用抗菌药物也有较高耐药性，但 *SCCmec*Ⅲ菌株耐药率显著高于 *SCCmec*Ⅱ菌株，有显著性差异($P<0.05$)。结果见表 2。

3 讨论

MRSA 致病力强，耐药谱广，对人类健康造成严重威胁，其所致感染与艾滋病、乙型肝炎并列成为世界三大难解决的感染性疾病之一，受到各国医学界的高度重视[7-9]。本研究对临床分离的 297 株金黄色葡萄球菌经头孢西丁敏感试验作为 MRSA 初筛，结果 127 株阳性，初筛阳性率为 42.76%。由于 MRSA 对甲氧西林耐药的主要机制是通过各种途径获得了外源性 *mecA* 基因，从而编码产生与 β-内酰胺类亲和力极低的新的青霉素结合蛋白 2a(PBP2a)，造成对 β-内酰胺类药物耐药，早在 2002 年 CLSI 明确指出一旦在金黄色葡萄球

表 2 主要 MRSA 菌株不同 *SCCmec* 基因型的耐药结果
Tab. 2 Resistance of major MRSA strains with different *SCCmec* genotyping

抗菌药物	*SCCmec*Ⅲ型(*n*=77)		*SCCmec*Ⅱ型(*n*=34)		χ^2	*P* 值
	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%		
万古霉素	0	0.00	0	0.00		
替考拉宁	0	0.00	0	0.00		
利奈唑胺	1	1.30	0	0.00	0.446	
苯唑西林	77	100.00	34	100.00		
头孢唑林	77	100.00	34	100.00		
氨苄西林	77	100.00	34	100.00		
阿莫西林	77	100.00	34	100.00		
利福平	47	61.04	13	38.24	4.938	<0.05
克林霉素	58	75.32	15	44.12	10.202	<0.05
环丙沙星	69	89.61	21	61.76	11.922	<0.05
左氧氟沙星	67	87.01	18	52.94	15.265	<0.05
罗红霉素	70	90.91	26	76.47	4.207	<0.05
四环素	68	88.31	20	58.82	12.485	<0.05
米诺环素	56	72.72	16	47.06	6.819	<0.05
庆大霉素	55	71.43	17	50.00	4.752	<0.05
阿米卡星	59	76.62	15	44.12	11.214	<0.05

注：耐药=中介+耐药。
Note: Drug resistance=intermediate + drug resistance.

菌中检测出 *mecA* 基因，即可认定 MRSA[10]，采用 PCR 技术来检测 *mecA* 基因被认为是检测 MRSA 的“金标准”。因此，将 127 株初筛阳性菌株再经 *mecA* 基因特异性检测，有 121 株 PCR 反应扩增到 147 bp 左右的 DNA 片段，MRSA 确诊试验阳性率为 40.74%，低于 2012 年中国医院细菌耐药性监测网监测的 47.9%[11]。表型检测与基因型检测的符合率为 95.28%，表明另 6 株虽然耐甲氧西林表型阳性，但菌株未携带 *mecA* 基因，仍高度表达 β-内酰胺酶。国外学者报道，可能菌株不携带 *mecA* 基因，一旦当金黄色葡萄球菌细胞壁增厚变粗糙也能造成表型阳性[12]。也有学者报道可能是由于β-内酰胺酶及青霉素结合蛋白产生过多或β-内酰胺酶及青霉素结合蛋白的修饰所导致[13]，或是可能 rRNA 甲基化和突变导致的低度耐药[14]，也有可能头孢西丁药敏实验灵敏度过高出现假阳性，其机制有待在以后工作中进一步加以研究。

SCCmec 是一个能移动的遗传基因元件，该元件除携带有 mecA 基因外，还可携带有多种其他抗菌药物的耐药基因，从而造成多重耐药。依据 *SCCmec* 盒上基因复合体的组成不同，*SCCmec* 有多种型别，目前 *SCCmec* 分型主要还是Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型。*SCCmec*Ⅰ型菌株是 1961 年首次分离的 MRSA，分子较小，携带耐药基因少，主要对 β-内酰胺类抗菌药物耐药，*SCCmec*Ⅱ、Ⅲ型可能是Ⅰ型进化而来，*SCCmec*Ⅱ型菌株含耐药基因比Ⅰ型要多一些，表现为除对β-内酰胺类抗菌药物耐药外，对其他抗菌药物有不同程度耐药，*SCCmec*Ⅲ型菌株携带的耐药基因更多，分子较大，多种耐药基因整合在一起，表现出对多种抗菌药物具有更高耐药性。*SCCmec*Ⅳ、Ⅴ型分子较小，基因较稳定，主要携带 *mecA* 基因，表现为对非 β-内酰胺抗生素大多敏感。*SCCmec*Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型主要见于医院感染获得性 MRSA(HA-MRSA)，*SCCmec*Ⅳ、Ⅴ型主要见于社区获得性 MRSA(CA-MRSA)，近几年又陆续发现了其他新的型别 *SCCmec*。*SCCmec* 的基因分型与 MRSA 的流行背景有一定的关系，不同国家、不同地区 MRSA 菌株携带的 *SCCmec* 型别也不同，在日本、韩国等国家 MRSA 流行株主要以 *SCCmec*Ⅱ型为主，在中国不同地区也有差异，东北地区主要以 *SCCmec*Ⅱ型为主，而在浙江省则以 *SCCmec*Ⅲ型为主[5]。本研究结果 121 株经 *mecA* 基因确证为 MRSA 菌株中，*SCCmec*Ⅲ型 77 株，占 63.64%，低于俞娟等[2]报道的 *SCCmec*Ⅲ型检出率为 94.70%，明显高于沈林海等[15]报道的 *SCCmec*Ⅲ型占 10.7%，表明 *SCCmec*Ⅲ型为笔者所在医院住院患者感染的优势菌株，同时也表明 *SCCmec* 型别存在着地域的差异性。由于 HA-MRSA 主要在医院内流行感染，并可通过质粒等途径在葡萄球菌菌株间传播而导致多重耐药，临床应加强监控，及时发现和控制因 MRSA 感染造成的医院感染暴发流行。

MRSA 耐药性的发生主要是甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌从其他未知宿主中获得了携带 *mec* 基因簇的 *SCCmec* 元件，该元件具有移动性，可自主从染色体上切离、环化，并在金黄色葡萄球菌染色体间转移重组与整合，使受体菌获得新的耐药性。*SCCmec* 元件的转移、重组与整合以及外源性插入序列、转座子、质粒的序列交换是 *SCCmec* 元件具有高度多态性的重要原因,也是因为这些遗传因素的存在，不断会有新的 *SCCmec* 型别产生[16]，从而产生对抗菌药物多重耐药。从药敏试验结果来看，*SCCmec* 基因型不同，其抗菌活性也有所不同。*SCCmec*Ⅱ型与Ⅲ型对万古霉素、替考拉宁 100%敏感，相反对β-内酰胺类抗菌药物 100%耐药。MRSA 对β-内酰胺类抗菌药物的耐药

的主要机制是由于 MRSA 染色体获得了 *mecA*，该基因能编码表达一种新的青霉素结合蛋白 2a，该蛋白与β-内酰胺类抗菌药物的亲和力极低，造成β-内酰胺类抗菌药物不能阻碍细胞壁肽聚糖层合成而产生耐药[17]。*SCCmec*Ⅱ型和Ⅲ型菌株对其他常用抗菌药物也有较高耐药性，但 *SCCmec*Ⅲ菌株对大环内酯类、氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类和林可霉素类耐药率显著高于 *SCCmec*Ⅱ菌株，有显著性差异(P<0.05)。究其原因，*SCCmec*Ⅲ型菌株携带有更多的耐药基因，并且是多种外源性耐药基因的质粒和转座子插入其基因组中，*mecA* 基因与其耐药基因紧密相邻，而形成基因连锁，造成多重耐药现象。值得注意的是，*SCCmec*Ⅱ型和Ⅲ型菌株对利奈唑胺均有很高敏感性，对利奈唑胺耐药的 MRSA 临床较少见到报到，本资料中 *SCCmec*Ⅲ型有 1 株耐药，方颖等[18]曾报道有 1 株对利奈唑胺耐药菌株，可能是主要与 23S 核糖体 RNA 突变或 *cfr* 基因介导的 2503 位腺嘌呤甲基化有关，应引起临床高度重视。

MRSA 在临床各类标本中分离率较高，其 *SCCmec* 型别多，其所携带耐药基因也不相同，在不同地区该基因型别具有地域性差异，对 MRSA 基因进行分型可以明确当地流行基因型别及携带耐药基因情况，对了解本地区 MRSA 的流行状况和耐药性分析有重要意义。

REFERENCES

[1] YING J F, YU Y H, LU Y, et al. Analysis on *SCCmec* genotypes and drug-resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital[J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2018, 28(23): 65-68.

[2] YU J. DAI L. *SCCmec* typing and analysis of the drug resistance of methicillin-resistant staphylococcus anreus in this hospital[J]. J Pathogen Biol(中国病原生物学杂志), 2017, 12(11): 1066-1069.

[3] 尚红, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程[M]. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[4] PFALLER M A, CHATURVEDI V, DIEKEMA D J, et al. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against Candida spp. using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(4): 365-368.

[5] 李芳芳. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 *SCCmec* 基因分型的研究及耐药性分析[D]. 济南: 山东大学, 2012.

[6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing(27th ed.)[S]. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.

[7] WRODYCKI W. Etiology and course of sepsis in adult patients treated in the departmeut of infectious diseases, Medical University of Lodz-two-year observation[J]. Przegl Epidemiol, 2001, 55(Suppl): 34-37.

[8] 陈灿, 郑林鑫, 陈小容, 等. 某三甲医院2015—2017年金黄色葡萄球菌检出情况及耐药性分析[J]. 医药导报, 2020, 39(7): 1009-1011.

[9] LI S, WANG L, YANG J Y, et al. A novel fluoroquinolone antibiotic for methicillin-resistant staphylococcus aureus: delafloxacin[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(19): 2227-2231.

[10] ONTSIRA NGOYI E N, ATIPO IBARA B I, MOYEN R, et al. Molecular detection of *Helicobacter pylori* and its antimicrobial resistance in Brazzaville, Congo[J]. Helicobacter, 2015, 20(4): 316-320.

[11] WANG F, ZHU D M, HU F P, et al. 2012CHINET surveillance of bacterial resistance in China[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2013, 13(5)：321-330.

[12] YOSHIDA R, KUWAHARA-ARAI K, BABA T, et al. Physiological and molecular analysis of a *MecA*-negative *Staphylococcus aureus* clinical strain that expresses heterogeneous methicillin resistance[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(2): 247-255.

[13] KALLEN A J. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008[J]. JAMA, 2010, 304(6): 641-648.

[14] CAO M. Anaiysis on drug resistance in 78 strains of meticillin-resistant staphylococcus aureus[J]. Int J Lab Med(国际检验医学杂志), 2014, 35(24): 3388-3389.

[15] SHEN L H, ZHAO L, XIE L J, et al. Stuay on antimicrobial resistance and genotypes of staphylococcus anreus[J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(11): 2408-2410.

[16] YANG Y C, CHENG H, ZHOU R J, et al. Application of the *SCCmec* element in the molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Hereditas(遗传), 2015, 37(5): 442-451.

[17] MONACO M, SANCHINI A, GRUNDMANN H, et al. Vancomycin-heteroresistant phenotype in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates belonging to spa type 041[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(7): 771-777.

[18] FANG Y, HUANG Y L, CAI J C, et al. Antibiotic resistance profile and mechanicm of linezolia resistant *Staphylococcus anreus*[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2016, 16(4): 477-480.

收稿日期：2020-02-27

(本文责编：李艳芳)