

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.02.002

· 论 著 ·

## 徐州地区 116 株 MRSA 耐药性分析与分子流行病学调查

纵 帅<sup>1</sup>, 徐萍萍<sup>2</sup>, 顾 兵<sup>1</sup>, 郝婷婷<sup>1</sup>, 寇艳波<sup>3</sup>, 徐银海<sup>1</sup>

(1 徐州医科大学附属第一医院, 江苏 徐州 221002; 2 徐州市中心医院, 江苏 徐州 221002; 3 徐州医科大学感染与免疫实验室, 江苏 徐州 221004)

**[摘要]** **目的** 了解耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染现状和耐药机制,为临床合理用药提供依据。**方法** 收集徐州地区 2012—2015 年各类标本中分离的金黄色葡萄球菌(SA),用头孢西丁纸片扩散法初筛 MRSA 菌株,扩增 *mecA* 基因进行确认,K-B 法检测 MRSA 对药物的敏感性,E-test 法测定万古霉素的最低抑菌浓度(MIC),采用多重 PCR 进行葡萄球菌染色体 *mec*(*SCCmec*)基因分型。**结果** 2012—2015 年 210 株 SA 共检出 MRSA 116 株,其中 *mecA* 基因阳性 114 株,MRSA 总检出率为 55.24%。MRSA 对万古霉素、奎奴普汀/达福普汀、替考拉宁和利奈唑胺的敏感率均为 100%,对氯霉素和呋喃妥因的耐药率最低,分别为 15.52%、1.72%,MRSA 对 10 种抗菌药物的耐药率 >80%;MRSA 对青霉素类、氨基糖苷类、红霉素、喹诺酮类、磺胺类、利福平、四环素、克林霉素的耐药率高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)。2012—2015 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 均为 1.0 μg/mL, MIC<sub>90</sub> 均为 1.5 μg/mL,2015 年发现 1 株 MRSA 的万古霉素 MIC 为 2.0 μg/mL。116 株 MRSA 分型结果显示,SCC*mec* II 型 11 株(9.48%),SCC*mec* III 型 85 株(73.28%),SCC*mec* IV 型 4 株(IVa 和 IVb 型各 2 株,均为 1.72%),未分型 MRSA 16 株(13.79%),未检出 SCC*mec* I 和 V 型。**结论** MRSA 呈严重的多重耐药,对万古霉素 MIC 无漂移,临床 MRSA 分离株以 SCC*mec* III 型为主,临床应采取感染控制措施,控制 MRSA 感染。

**[关键词]** 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; MRSA; 耐药性; 最低抑菌浓度; MIC; 葡萄球菌染色体 *mec* 盒; SCC*mec*

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 R378.1<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)02-0104-05

## Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of 116 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Xuzhou area

ZONG Shuai<sup>1</sup>, XU Ping-ping<sup>2</sup>, GU Bing<sup>1</sup>, HAO Ting-ting<sup>1</sup>, KOU Yan-bo<sup>3</sup>, XU Yin-hai<sup>1</sup>

(1 The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; 2 Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221002, China; 3 Infection and Immunity Laboratory of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate infection status and antimicrobial resistance mechanism of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and provide reference for the rational antimicrobial use in clinic. **Methods**

*Staphylococcus aureus* (SA) isolated from various specimens in Xuzhou area in 2012–2015 were collected, MRSA strains were preliminarily screened by cefoxitin disk diffusion method, and confirmed by amplification of *mecA* gene, antimicrobial resistance of MRSA was determined by Kirby-Bauer method, minimal inhibitory concentration (MIC) was measured by E-test method, genotypes of staphylococcal chromosomal cassette *mec*(*SCCmec*) were determined by multiplex PCR. **Results** A total of 116 strains of MRSA were identified among 210 SA strains in 2012–2015, 114 of which were positive for *mecA* gene, the total detection rate of MRSA was 55.24%. Susceptibility rates of MRSA to vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid were all 100%, resistance rates of MRSA to

[收稿日期] 2016-05-30

[基金项目] 徐州市科技局资助项目(KC14SH116)

[作者简介] 纵帅(1981-),男(汉族),江苏省徐州市人,主管检验师,主要从事临床微生物检验和细菌耐药机制研究。

[通信作者] 徐银海 E-mail:1755789156@qq.com

chloramphenicol and furantoin were both low, which were 15.52% and 1.72% respectively, resistance rates of MRSA to 10 kinds of antimicrobial agents were all >80%; resistance rates of MRSA to penicillins, aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfanilamide, rifampicin, tetracycline, and clindamycin were all higher than methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). MICs of vancomycin to MRSA in 2012–2015 were all 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MIC<sub>90</sub> were all 1.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , one MRSA isolate was with a vancomycin MIC of 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in 2015. MRSA typing results of 116 MRSA isolates showed that SCCmec II, SCCmec III, and SCCmec IV accounted for 9.48% ( $n=11$ ), 73.28% ( $n=85$ ), and 1.72% (Iva,  $n=2$ ; IVb,  $n=2$ ) respectively, 13.79% ( $n=16$ ) of MRSA isolates were nontypeable, SCCmec I and SCCmec V type strains were not found. **Conclusion** MRSA is seriously multidrug-resistant, the drift has not been discovered in MIC value of vancomycin against MRSA, the major SCCmec genotype of MRSA is SCCmec III, infection control measures should be taken to control MRSA infection.

**[Key words]** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA; drug resistance; minimal inhibitory concentration; MIC; staphylococcal chromosomal cassette *mec*; SCCmec

[Chin J Infect Control, 2017, 16(2): 104–108]

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 是目前引起医院感染最重要的革兰阳性菌之一, 文献<sup>[1]</sup>报道, 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 获得外源性 *mecA* 产生耐药成为 MRSA, 存在于葡萄球菌染色体 *mec* 盒 (SCCmec) 的 *mecA* 基因编码新的青霉素结合蛋白 PBP2a, 降低其与  $\beta$ -内酰胺类抗生素的亲合力, 而产生耐药。SCCmec 还可携带除 *mecA* 基因外的其他耐药基因, 造成多药耐药 (multidrug-resistance, MDR)。SCCmec 目前主要分为 8 型, 基因型与 MRSA 的流行背景有关, 不同 SCCmec 型别的菌株结构、耐药性和流行特点不同, 不同地区的 SCCmec 基因型分布可能不同。本研究对徐州地区的 MRSA 进行相关实验, 明确本地区 MRSA 的耐药表型和分子流行病学特征, 为临床提供相关依据。

## 1 对象与方法

1.1 菌株来源 210 株金黄色葡萄球菌 (SA) 分离自本地区 4 所三级综合性医院 2012—2015 年临床送检的痰、血和分泌物等标本, 经培养、分纯和微生物全自动鉴定系统鉴定, 除去同一患者分离的重复菌株, 初步鉴定为 MRSA 后 -80 °C 保存。质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC 29213, 购自国家卫生计生委临床检验中心, MRSA 阳性对照菌株为北京大学人民医院王辉教授馈赠。

1.2 主要试剂与仪器 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定分析系统为法国生物梅里埃公司产品, MyCycler PCR 热循环仪、电泳仪和凝胶成像系统均为美国伯乐 (Bio-Rad) 公司产品, TaKaRa PCR

Amplification Kit 和琼脂糖购自宝生物工程 (大连) 有限公司, GelGreen 核酸染料和 DL2000 Plus DNA Marker 购自南京诺唯赞生物科技有限公司, 所有药敏纸片为英国 OXOID 公司产品, E-test 试纸条为法国生物梅里埃公司产品, 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成。

1.3 药敏试验 纸片扩散法 (K-B 法) 检测 MRSA 对临床常用的 19 种抗菌药物的敏感性, 检测抗菌药物为青霉素、苯唑西林、阿莫西林、氧氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、红霉素、克林霉素、庆大霉素、四环素、磺胺甲噁唑、复方磺胺甲噁唑、氯霉素、利福平、呋喃妥因、奎奴普汀/达福普汀、替考拉宁和利奈唑胺。所有折点判断采用美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 2015 标准。

1.4 初步鉴定 采用 CLSI 2015 版标准推荐的头孢西丁 (30  $\mu\text{g}/\text{片}$ ) K-B 法, 纸片抑菌环直径  $\leq 21$  mm 判定为 MRSA。

1.5 万古霉素 MIC 检测 选用万古霉素 E-test 试剂条对初步鉴定的 MRSA 进行 MIC 测定。根据 MIC 测定结果, 分别统计出 MIC 几何均值、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> 和 MIC 范围。

1.6 MRSA 确认试验 初步鉴定的菌株采用煮沸法提取基因组 DNA, 利用核酸蛋白测定仪测定其浓度和纯度, 用 PCR 扩增 *mecA* 基因。PCR 反应体系为 25  $\mu\text{L}$ , 内含 2.5 mmol/L dNTP Mixture 2  $\mu\text{L}$ 、250 nmol/L 上下游引物各 0.5  $\mu\text{L}$ 、5 U/ $\mu\text{L}$  TaKaRa-Taq 酶 0.25  $\mu\text{L}$ 、100 ng DNA 模板 0.5  $\mu\text{L}$ 、10 $\times$  PCR 缓冲液 (pH8.3) 2.5  $\mu\text{L}$ , 余用灭菌蒸馏水补齐。PCR 反应条件: 94 °C 10 min 预变性; 94 °C 30 s, 54 °C 退火 45 s, 72 °C 延伸 1 min, 30 个循环; 最后 72 °C 再延伸 5 min。PCR 产物在 1.0% 琼脂糖凝胶

(含 1% GelGreen) 中电泳, 电压 5 V/cm, 电泳 30 min, 在凝胶成像系统成像。引物见表 1。

1.7 SCCmec 基因分型 用多重 PCR 进行 SCCmec 基因分型, 参照 Zhang 等<sup>[2]</sup>的方法进行。PCR 反应体积为 50 μL, 包括 2.5 mmol/L dNTP Mixture 4 μL, 250 nmol/L 上下游引物各 0.5 μL, 5 U/μL TakaRa-Taq 酶 0.5 μL, DNA 模板各 1 μL, 10 × PCR 缓冲液 (pH 8.3) 5 μL, 余用灭菌蒸馏水补齐。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min; 94 °C 变性 30 s, 52 °C 退火 45 s, 72 °C 延伸 1 min, 30 个循环; 最后 72 °C 再延伸 10 min。PCR 产物在琼脂糖凝胶中电泳, 电泳条件同 mecA 基因。引物见表 1。

表 1 mecA 及 SCCmec 基因 PCR 扩增引物及其产物大小

Table 1 PCR amplification primer and size of products of mecA and SCCmec genes

目的基因	引物序列 (5' - 3')	产物长度 (bp)
mecA	F:GTAGAAATGACTGAACGTCGGATAA R:CCAATTCATGTTTCGGTCTAA	310
SCCmec I	F:GCTTTAAAGAGTGTGCTTACAGG R:GTTCTCTCATAGTATGACGTCC	613
SCCmec II	F:CGTTGAAGATGATGAAGCG R:CGAAATCAATGGTTAATGACC	398
SCCmec III	F:CCATATTGTGTACGATGCG R:CCTTAGTTGTGTAACAGATCG	280
SCCmec IVa	F:GCCTTATTCGAAGAAACCG R:CTACTCTTCTGAAAAGCGTCG	776
SCCmec IVb	F:TCTGGAATTAATTCAGCTGC R:AAACAATATTGCTCTCCCTC	493
SCCmec IVc	F:ACAATATTGTATTAATCGGAGAGC R:TTGGTATGAGGTATTGCTGG	200
SCCmec IVd	F:CTCAAAATACGGACCCCAATACA R:TGCTCCAGTAATTGCTAAAG	881
SCCmec V	F:GAACATTTGTTACTTAAATGAGCG R:TGAAAAGTTGTACCCTTGACACC	325
内标基因 mecA147	F:GTGAAGATATACCAAGTGATT R:ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT	147

1.8 统计学方法 应用 WHONET 5.6 软件和 SPSS 11.5 软件对数据进行分析, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, MIC 均值比较采用方差分析。

## 2 结果

2.1 MRSA 检出率 经头孢西丁纸片初筛试验, 2012—2015 年 210 株 SA 共检出 116 株 MRSA, 检出率为 55.24%; 4 年分别检出 MRSA 23、25、33、35 株, 检出率分别为 57.50%、52.08%、56.90%、54.69%, 4 年间检出率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.35, P = 0.95$ )。见表 2。

表 2 2012—2015 年分离的 SA 中 MRSA 检出情况

Table 2 Detection of MRSA among SA isolated in 2012 - 2015

年份	SA 株数	MRSA 株数	检出率 (%)	$\chi^2$	P
2012	40	23	57.50	0.35	0.95
2013	48	25	52.08		
2014	58	33	56.90		
2015	64	35	54.69		
合计	210	116	55.24		

2.2 药敏试验结果 MRSA 对万古霉素、奎奴普汀/达福普汀、替考拉宁和利奈唑胺的敏感率为 100%; MRSA 对氯霉素和呋喃妥因的耐药率最低, 分别为 15.52% 和 1.72%, MRSA 对检测的 10 种抗菌药物的耐药率 > 80%。MRSA 对青霉素类、氨基糖苷类、红霉素、喹诺酮类、磺胺类、利福平、四环素、克林霉素的耐药率高于 MSSA, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 MRSA 和 MSSA 对 20 种抗菌药物的耐药率 (%)

Table 3 Resistance rates of MRSA and MSSA to 20 kinds of antimicrobial agents (%)

抗菌药物	MRSA (n = 116)	MSSA (n = 94)	$\chi^2$	P
青霉素	100.00	81.91	22.83	0.00
苯唑西林	100.00	0.00	210.00	0.00
阿莫西林	94.83	15.96	134.06	0.00
庆大霉素	85.34	11.70	112.89	0.00
万古霉素	0.00	0.00	-	-
替考拉宁	0.00	0.00	-	-
奎奴普汀/达福普汀	0.00	0.00	-	-
利奈唑胺	0.00	0.00	-	-
四环素	82.76	25.53	69.44	0.00
氯霉素	15.52	8.51	2.35	0.13
红霉素	87.07	47.87	37.65	0.00
克林霉素	69.83	39.36	19.58	0.00
环丙沙星	88.79	21.28	97.54	0.00
氧氟沙星	93.97	12.77	140.20	0.00
诺氟沙星	90.52	14.89	120.93	0.00
左氧氟沙星	88.79	5.32	144.84	0.00
呋喃妥因	1.72	0.00	-	0.50*
复方磺胺甲噁唑	60.34	28.72	20.89	0.00
磺胺甲噁唑	56.90	29.79	15.43	0.00
利福平	38.79	6.38	29.66	0.00

\* : 采用 Fisher 精确概率法

2.3 万古霉素对 MRSA 的 MIC 2012—2015 年万古霉素对 MRSA 的 MIC<sub>50</sub> 均为 1.0 μg/mL, MIC<sub>90</sub> 均为 1.5 μg/mL; 2012—2014 年 MIC 范围为 (0.5 ~ 1.5) μg/mL, 2015 年 MIC 范围为 (0.5 ~ 2.0) μg/mL。2015 年发现 1 株 MRSA 的万古霉素

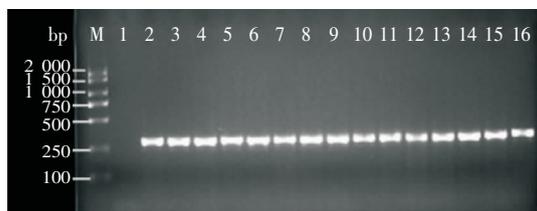
MIC 为 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 2012—2015 年万古霉素对 MRSA 的 MIC 几何均值分别为 1.15、1.09、1.24 和 1.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 4 年几何均值总体比较, 差异无统计学意义 ( $F = 2.35, P = 0.18$ )。见表 4。

表 4 2012—2015 年万古霉素对 MRSA 的 MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

Table 4 MICs of vancomycin to MRSA strains in 2012—2015 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

年份	MIC 范围	MIC 的几何 平均值	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
2012	0.5~1.5	1.15	1.0	1.5
2013	0.5~1.5	1.09	1.0	1.5
2014	0.5~1.5	1.24	1.0	1.5
2015	0.5~2.0	1.26	1.0	1.5

2.4 MRSA 确认试验 116 株头孢西丁检测为 MRSA, 其中 114 株菌 *mecA* 基因 PCR 扩增为阳性, 在 310 bp 有目的条带。见图 1。

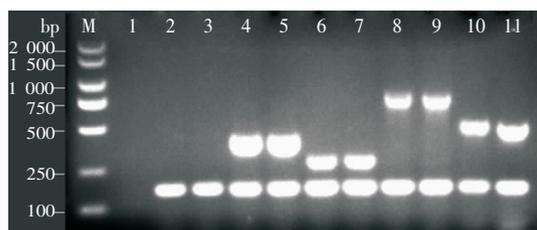


M: DL2000 DNA Marker; 1: 阴性对照; 2: 阳性对照; 3—16: 临床菌株 *mecA* 基因阳性

图 1 MRSA *mecA* 基因 PCR 产物电泳图

Figure 1 PCR product electrophoresis map of MRSA *mecA* gene

2.5 SCC*mec* 分型结果 116 株 MRSA 多重 PCR 分型结果显示, SCC*mec*II 型 11 株 (9.48%), SCC*mec*III 型 85 株 (73.28%), SCC*mec*IV 型 4 株 (IVa 和 IVb 型各 2 株, 均为 1.72%), 仅内标基因阳性的未分型 MRSA 16 株 (13.79%), 未检出 SCC*mec* I 和 SCC*mec* V 型。见图 2。



M: DL2000 DNA Marker; 1: 阴性对照; 2—3: 未分型; 4—5: SCC*mec*II 型; 6—7: SCC*mec*III 型; 8—9: SCC*mec*IVa 型; 10—11: SCC*mec*IVb 型

图 2 MRSA SCC*mec* 多重 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳图

Figure 2 Agarose gel electrophoresis map of multiplex PCR product of MRSA SCC*mec*

### 3 讨论

MRSA 是目前世界性医院感染的重要病原菌, 多呈多重耐药, MRSA 感染的治疗是临床十分棘手的难题。本研究 210 株 SA 检出 116 株 MRSA, 检出率为 55.24%, 2012—2015 年检出率比较, 差异无统计学意义, 在国内外处于较高水平<sup>[3-4]</sup>, 高检出率除与规范化送检有关外, 还提示该地区 MRSA 感染情况较严重。研究<sup>[5]</sup>表明, 地区性的持续性协同预防和数据监测可以有效阻断 MRSA 传播。

药敏试验结果显示, MRSA 对氯霉素和呋喃妥因的耐药率最低, 分别为 15.52%、1.72%, MRSA 对检测的 10 种抗菌药物的耐药率 >80%, 说明多重耐药情况严重。MRSA 对万古霉素、奎奴普汀/达福普汀、替考拉宁和利奈唑胺的敏感率为 100%, 未发现耐药株, 可作为 MRSA 感染初次治疗的首选药物。本研究中 MRSA 耐药率高于 MSSA, 表明 MRSA 的耐药情况总体比 MSSA 更严重, 且 MRSA 感染可导致更高的病死率和更长的住院时间<sup>[6]</sup>, MRSA 形成机制使其更易发生医院感染, 因此临床治疗 MRSA 感染时要重视药敏试验, 根据药敏结果合理选用抗菌药物, 同时根据患者感染情况制定差异化治疗方案<sup>[7]</sup>, 防止或延缓强耐药株的出现。

万古霉素仍是目前临床治疗 MRSA 的最重要抗菌药物, 临床上将万古霉素对 MRSA 仍敏感但其 MIC 逐年上升的现象称“MIC 漂移”。本研究发现本地区 2012—2015 年万古霉素 MIC 未发生漂移, 但随着万古霉素使用剂量、时间、强度和频度的增加, 万古霉素对 MRSA 耐药压力选择增加, 不能排除本地区对 MRSA 的敏感性有下降趋势。万古霉素 MIC  $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  称为高 MIC。研究<sup>[8]</sup>表明, 高 MIC 与 MRSA 感染患者治疗失败率和病死率密切相关, 高 MIC 存在潜在的治疗失败风险。台湾地区对 123 例 MRSA 感染患者的研究<sup>[9]</sup>结果表明, 万古霉素 MIC 为 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的患者平均住院时间、医疗费用和病死率均高于 MIC < 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的患者, 因此应监控高 MIC MRSA 感染者, 尤其是万古霉素 MIC 为 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的, 降低其感染病死率。

SA 获得外源性基因 *mecA* 成为 MRSA, 因此把 *mecA* 基因作为 MRSA 的分子标志, 作为鉴定 MRSA 的“金标准”<sup>[10]</sup>。近年发现, MRSA 形成除与 *mecA* 基因有关外, 某些 MRSA 还表达 *mecA* 同源基因 *mecB* 和 *mecC* <sup>[1,11]</sup>, MRSA 形成机制复

杂。本研究经头孢西丁纸片扩散法 116 株 SA 鉴定为 MRSA, 其中 114 株携带 *mecA* 基因, 两种方法符合率为 98.28%, 另 2 株经头孢西丁纸片扩散法(K-B 法)、苯唑西林 MIC 法和 PBP2 $\alpha$  胶乳凝集法检测均鉴定为 MRSA, 提示 MRSA 存在除 *mecA* 外的其他耐药机制。

SCC*mec* 是一种携带 *mecA* 基因的可移动遗传元件, 根据其复合体组成不同可将 SCC*mec* 分为 11 个亚型<sup>[12]</sup>, 其中 SCC*mec* I—V 型是常见的类型。本研究根据 SCC*mec* 各亚型的特异性片段设置引物, 通过多重 PCR 扩增常见的 5 种 SCC*mec* 基因型, 多重 PCR 产物电泳结果除内标基因外, 每株细菌仅扩增出一个特异性片段, 提示本研究所有分型菌株均只携带 SCC*mec* 的 1 个亚型, 其中 SCC*mec* III 型占 73.28%, 为最主要型别, SCC*mec* II 基因型占 9.48%, 另有 4 株为 SCC*mec* IV。116 株 MRSA 菌株中 100 株 (86.21%) 属 SCC*mec* II-IV 型, 与国内某些地区研究<sup>[13]</sup> 结果相似, 但基因型存在明显的地区性差异, 如杭州地区 SCC*mec* 基因分型以 II 型为主, III 型次之<sup>[14]</sup>。有研究发现, SCC*mec* II 型基因和 SCC*mec* III 型基因分子结构长, 携带多种耐药基因<sup>[11]</sup>, 与多重耐药相关, 是主要的 MRSA 型别。本组 MRSA 对多数抗菌药物耐药率均 > 50%, 除氯霉素和呋喃妥因外, MRSA 耐药率均高于 MSSA (均  $P < 0.01$ ), 进一步提示 MRSA 严重的多重耐药可能与携带 *mecA* 及其他耐药基因相关。

本组研究检测了徐州地区 MRSA 的耐药表型, 万古霉素 MIC 漂移情况和 SCC*mec* 基因型, 对确定本地区 MRSA 优势菌株的分子流行病学特征、临床治疗和感染控制均具有重要意义。

#### [参考文献]

[1] Hiramatsu K, Ito T, Tsubakishita S, et al. Genomic basis for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. Infect Chemother, 2013, 45(2): 117-136.

[2] Zhang K, McClure JA, 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]. J Clin Microbiol, 2005, 43(10): 5026-5033.

[3] 申桂娟, 陆军, 祝进, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床分布与耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 282-284.

[4] Grema H, Geidam Y, Gadzama G, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a review [J]. Adv Anim Vet Sci, 2015, 3(2): 79-98.

[5] Jurke A, Kock R, Becker K, et al. Reduction of the nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence density by a region-wide search and follow-strategy in forty German hospitals of the EUREGIO, 2009 to 2011 [J]. Euro Surveill, 2013, 18(36): pii=20579.

[6] de Kraker ME, Wolke W, Davey PG, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4): 1598-1605.

[7] Gould IM, David MZ, Esposito S, et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(2): 96-104.

[8] Jacob JT, DiazGranados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis [J]. Int J Infect Dis, 2012, 17(2): e93-e100.

[9] Wang JL, Wang JT, Sheng WH, et al. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2 mg/L, by the broth microdilution method [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 159.

[10] Chowdhury D, Jhora ST, Paul S, et al. Comparison of cefoxitin and oxacillin disc diffusion test for the detection of *mecA* mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. Bangladesh J Med Microbiol, 2013, 7(1): 7-10.

[11] Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Trends Microbiol, 2014, 22(1): 42-47.

[12] 杨延成, 程航, 周人杰, 等. SCC*mec* 遗传元件及其在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分子分型中的应用 [J]. 遗传, 2015, 37(5): 442-451.

[13] 赵彩芸, 吕媛, 李耘, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCC*mec* 分型与耐药性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(15): 3102-3105.

[14] 杨永刚, 陈瑜, 陈晓, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分型及流行现状 [J]. 微生物学通报, 2015, 42(1): 110-116.

(本文编辑: 豆清娅)