

社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 USA300 克隆的研究进展*

肖 成, 王玉明, 胡 莹, 胡家伦 (昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650000)

摘要:社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA) 是一种人类病原体, 可导致一系列感染甚至死亡, 包括菌血症、肺炎和软组织感染等。其中, USA300 克隆具有很强的毒性和传染性, 它在美国的流行率不断上升, 并且已经开始向世界其他地区蔓延。该文就近年来关于 USA300 克隆的分子流行特征、耐药机制及治疗等相关方面的研究作一综述。

关键词:社区相关性金黄色葡萄球菌; USA300 克隆; 分子流行; 耐药; 治疗

中图分类号:R378.11; Q786 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)04-160-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.046

Reserch Progress of USA300 Clone of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*

XIAO Cheng, WANG Yu-ming, HU Ying, HU Jia-lun (Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

Abstract: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a human pathogen. It can cause a series of infections cause morbidity and mortality, including bacteremia, pneumonia and soft tissue infections. USA300 clone is highly toxic and contagious. Its prevalence in the United States continues to rise, and has begun to spread to the rest of the world. This article briefly reviews the recent research on relevant aspects of molecular epidemiological characteristics, drug resistance mechanisms and treatment of USA300 clone.

Keywords: community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; USA300 clone; molecular epidemic; drug resistance mechanism; treatment

社区相关性金黄色葡萄球菌 (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA) 指从门诊患者或住院 48 h 内的患者分离出的 MRSA 菌株。患者无 MRSA 定植或感染史, 在过去一年中没有住院治疗、手术或透析、留置植入物。CA-MRSA 在全球范围内流行, 会导致皮肤软组织的感染甚至严重的全身感染, 如败血症和坏死性肺炎等疾病。它通常包含或分泌多种毒力因子, 如: 中毒性休克毒素-1、凝集因子 A、表皮剥脱素、金黄色葡萄球菌肠毒素、杀白细胞毒素等。USA300 克隆属于多位点序列 ST8 型, 通常包含 SCCmec IVa 型元件、arcA 基因、编码 Pantone-Valentine 杀白细胞素基因的噬菌体 Φ SA2USA, 精氨酸分解代谢移动遗传元件 (arginine catabolic mobile genetic element, ACME) 和 SpeG 基因^[2,3], 这些基因被认为是其得以生存和发挥毒力作用的重要因素。USA300 还包含编码葡萄球菌肠毒素 K 和 Q 的 sek 基因和 seq 基因、编码细菌素的 bsaB 基因、lukFS-PV 基因以及一个 I

型 agr 操纵子和一个 spa t008 型基因^[6]。近来又发现了携带 opp3 基因的 USA300 克隆^[14]。如今流行的 USA300 克隆大多是由 CC8 谱系的 NCTC8325 菌株获得 SCCmec IV, pvl, sek, seq 后形成^[20]。USA300 克隆 20 多年前在美国被发现, 据统计该克隆的流行率高于在院内流行的 USA100 克隆^[1], 高达 98% 的 CA-MRSA 感染与该克隆相关^[4]。它通常导致社区相关性的皮肤和软组织感染 (SSTI), 可在人体任何部位分离出该克隆。

1 USA300 克隆的流行病学

1.1 USA300 在亚洲的流行 在日本, USA300 克隆只在零星地区被发现。Kawaguchiya 等^[7]研究发现 USA300-0114 (ST8-SCCmec IVa-spa t008-PVL⁺-ACME⁺) 型菌株在日本北部流行传播了数年。Yoshiko 等^[5]对日本冲绳地区金黄色葡萄球菌导致皮肤软组织感染的标本进行研究, 发现 75% 的 PVL 阳性菌株为 USA300 型, 33% 的病人产生了疖痈但没有造成肺炎或脓毒症。笔者认为

* 作者简介: 肖 成, 男, 硕士研究生, 研究方向为微生物学、分子生物学, Tel: 18655292380, E-mail: xiaochengfemkore@126.com。

通讯作者: 王玉明, 昆明医科大学第二附属医院检验科主任, 博士生导师。

该地区 USA300 的高检出率与大批美军军事基地驻扎于此有关^[5]。在韩国, Lee 等^[12]首次由 CA-MRSA 引起的新生儿复杂性皮肤或皮肤软组织感染(SSTI)中分离出 USA300 克隆, 患儿病情的演变迅速并且呈暴发式流行。此次暴发流行的原因可归咎于 CA-MRSA 传播的五种形式, 即拥挤、接触、皮肤受损、污染的物品和卫生不佳。Huang 等^[13]提出在全球范围减少移民或人口流通是比监测和筛查更有效减少感染的方法。

1.2 USA300 在拉美地区的流行 Bartoloni 等^[8]在玻利维亚的查科地区发现一种 SCCmec IVc, *arcA* 缺失型 USA300 菌株, 称为 USA300 拉丁美洲变异型 (USA300 Latin American Variant, USA300-LV)。USA300-LV 为哥伦比亚及一些拉美北部国家的社区及医院内主要流行的克隆^[9,10]。USA300-LV 克隆是查科地区金黄色葡萄球菌分离株中所检测到的唯一 MRSA 类型, 突显了其在该地区重要的临床和流行病学的影响。Egea 等^[11]第一次在阿根廷发现 USA300-0114 菌株。该菌株从一名在美国生活多年的 SSTI 患者身上分离出, 提示这一克隆可能是从美国传入。但其是否会在阿根廷传播以及在多大程度上会影响疾病和死亡率还不得而知。Hopman 等在古巴一术后感染患者身上首次发现 USA300 分离株, 并在后续研究中发现由 USA300 感染所占比例居第二位, 警示了预防皮肤软组织发生微生物感染的重要性。在美国对古巴及加勒比地区禁运的背景下 USA300 在这一地区流行率仍然很高, 其原因值得研究。

1.3 USA300 在欧洲地区的流行 在欧洲流行的 CA-MRSA 主要是 ST80-IV 型, 但 USA300 感染的报道也在逐年上升。包括在意大利、西班牙、奥地利、北欧五国、德国、英格兰和威尔士等国家均有报道发现。推测其原因可能是与来自南美洲的移民和旅游者增多有关。

2 USA300 的耐药机制及生物膜的作用

2.1 葡萄球菌 A 蛋白的作用 最新研究发现, USA300 可通过其携带的葡萄球菌 A 蛋白(staphylococcal protein A, SPA)引起感染性疾病^[15]。SPA 是一种可分泌金黄色葡萄球菌胞壁蛋白的蛋白质, 大小为 42 kD。它可侵入免疫正常的宿主并且逃避宿主的免疫攻击, 还可结合到抗体的 Fc 端起到抑制吞噬的作用, 导致免疫逃避^[15]。在动物模型实验中, SPA 还参与细菌的粘附并通过激活 TNF- α 受体信号 1 的传导促进骨和关节以及肺部发生感染。进一步对 SPA 缺失的金黄色葡萄球菌研究发现其可以产生菌株的保护性免疫应答^[15],

这有利于对细菌的感染清除, 提示了 SPA 可作为抗葡萄球菌治疗的靶标。

2.2 USA300 对药物和消毒剂的耐药机制

2.2.1 对糖肽类药物耐药的机制主要有: ①由于细胞壁肽聚糖层的 D-丙氨酰-D-丙氨酰残基与万古霉素的结合将部分的药物阻于细胞壁外; ②肽聚糖单体五肽支链上的谷氨酸残基未被酰胺化, 使肽聚糖交联减少, 而肽聚糖单体增加结合了更多的万古霉素, 使作用于细菌靶点的药物减少; ③万古霉素可诱导青霉素结合蛋白 2 的表达量增加, 间接使葡萄球菌的细胞壁增厚, 降低杀菌效果; ④耐药基因的转移、微管系统与万古霉素等协同作用使得水解酶、溶解酶活性降低^[26]。

2.2.2 对环脂肽类药物耐药的机制主要有: ①抗菌作用位点的基因发生突变, 导致药物与细菌的结合数量下降; ②参与细胞壁新陈代谢的几种基因表达上调, 导致细菌胞壁增厚, 使药物对细菌的作用下降^[27]。

2.2.3 对唑烷酮类药物耐药的机制主要有: ①在 23S rRNA V 区出现点突变^[28]; ②细菌核糖体肽酰转移酶活性中心区域的 RNA 发生突变^[29]。

2.2.4 对消毒剂产生耐药的机制主要有: ①外排泵分子上的 *norA*, *norC*, *mepA* 和 *mdeA* 基因表达上调, 导致细菌对消毒剂产生抗性; ② *QacR* 基因对 *qacA* 基因起负调节作用, 当消毒剂从细菌细胞内外排时或者有与 *QacR* 基因相互作用的底物存在时, 其与 *QacR* 基因结合阻止了与 *qacA* 基因启动子的结合, 使得 *qacA* 基因的表达上调, 促进对胞内较高浓度消毒剂的消除^[30]。

2.3 生物膜(biofilm)的作用 Biofilm 是粘附到细菌细胞基质上形成的微生物菌落, 菌落被胞外聚合物包裹后使细菌的生理学、代谢和基因转录等发生改变, 导致其适应性增强。Biofilm 一旦形成, 一方面会对药物产生严重耐药(可增加 10~1 000 倍), 对先天性免疫和特异性免疫产生极强的抵抗力。所以, 在研发新药时可从分解生物膜的角度着手。

3 治疗药物方面

3.1 抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMP)的作用 AMPs 是一类抗菌化合物, 可改善细菌感染的耐药性。人体可产生两大 AMPs, 即 Defensins 和 Cathelicidins^[16]。

3.1.1 Defensins 是一类阳离子亲两性多肽, 大小为 3.5~3.6 kDa, 又可分为 α 和 β -defensins。目前发现有 4 种 α -defensins 从人类中性粒细胞中分离, 称为中性粒细胞肽(human neutrophil peptide, HNP)1-4。HNPs 是中性粒细胞中的溶酶体, 可以

发挥无氧杀菌的功效且在中性粒细胞脱颗粒后仍然存在。HNPs 可以发挥多种生物学效应,如:免疫系统应答的调节、中和细菌毒素、改变细菌膜内外结构以及抑制细菌中的 RNA, DNA 和蛋白质的合成等,这些效应都可以影响毒力因子的产生。 β -defensins(HBDs)包含 HBD1-6。HBDs 能够有效地抵抗细菌、真菌及病毒等微生物的入侵。研究表明,HBDs 抗 G^+ 球菌的活性强于抗 G^- 菌,可作为治疗 USA300 菌株感染的药物。 β -defensins 的抗菌机制是精氨酸侧链的阳离子与微生物胞膜结构中的阴离子结合后,在电势驱动下, β -defensins 的疏水端插入细胞膜内,形成具有活性的膜成分。这些活性成分通过分子移动在膜上形成若干个通道,通道间相互融合后破坏细胞膜完整性导致微生物死亡。目前,国内外对 HNPs 和 HBDs 单独或联用抗生素对 USA300 克隆毒力因子影响的研究很少,有报道称亚浓度的利奈唑胺和克林霉素能够减低 SPA 表达量的同时提高机体吞噬 G^+ 球菌的能力^[17]。因此,进一步研究 Defensins 联用一些经典抗生素,如:克林霉素、利奈唑胺、替加环素和万古霉素产生的协同效应对 CA-MRSA 毒力因子的作用可作为研究的切入点。

3.1.2 Cathelicidins(CATHs)是人体产生的一种防御肽,由 N-端信号肽、保守的 cathelin 区和 C-末特异的成熟肽构成,具有常见蛋白质的二级结构。CATHs 抗菌肽具有亲两性的螺旋结构和带正电荷的氨基酸,与带负电荷的 G^+ 菌通过静电作用相互吸附并破坏其细胞膜结构^[18]。推测此类 CATHs 是通过“地毯”或者“桶板”模型两种机制破坏微生物的细胞膜^[18]。“地毯”模型指带阳离子的 CATHs 与细菌胞膜的磷脂双分子层中带负电的头基相结合,像地毯样覆盖于细菌细胞膜表面,然后通过反转作用使亲水侧朝向磷脂双分子层头基、疏水侧朝向疏水核心,破坏了细胞膜的结构^[19]。“桶板”模型则需要 CATHs 富含阳离子又具备亲两性的。CATHs 首先聚集在细菌细胞膜表面,其亲水区域与细菌细胞膜的磷脂头基相互吸引,疏水区域与细菌细胞膜的疏水核心相互作用,使得细胞膜上形成孔洞^[18]。CATHs 作为研发新型抗生素的模板具有抗菌谱广、抗菌活性强、不易诱导产生耐药性、低溶血性及低细胞毒性^[19,20]、调节免疫活性等优势^[21,22]。因此,可以以 CATHs 为基础研发治疗 G^+ 菌,如 USA300 的新型抗菌药物。

3.2 氧杂蒽酮(xanthones)的作用 Xanthones 是一类从藤黄属植物中提取的化合物,分子结构为 4-oxa-tricyclo(4.3.1.0.^{3,7})dec-8-en-2-one scaf-

fold。这个结构包含一个具有三个季碳的四氢呋喃环,它对于发挥其生物学效应至关重要。目前,超过 40 种 xanthones 从藤黄属植物中提取。这类化合物除具有抗恶性肿瘤、抗炎、抗氧化及抗菌活性外,还具有酶抑制性、抗病毒活性、杀伤癌细胞等效应^[24]。Chaiyakunvat 等^[23]采用天然的 caged xanthone1-9 和人工合成的 Methyl morellate 3a-31 化合物对 CA-MRSA USA300 进行药敏实验,发现 caged xanthones 3, caged xanthones 4 和 methyl morellate 3b 对 USA300 的生长抑制很有效。caged xanthones 3 和 caged xanthones 1 的结构相似,仅在 C-30 位置有所不同,经过验证后发现这类化合物抗菌活性的差异正是由于其 C-30 位置羧基化不同所导致^[23]。然而,此类化合物同样存在很强的细胞毒性。如:诱导 caspase3, Bax, Bcl-2 等关键蛋白凋亡、抑制端粒酶活性、下调金属蛋白酶和整联蛋白的表达、抑制细胞转移并影响血管发生、影响细胞发生和减少血细胞计数等^[23]。因此,未来可利用人工合成技术合成低或无毒性作用的 caged xanthones 化合物用于治疗 USA300 感染,同时需监测其疗效及安全性。

3.3 万古霉素的作用 万古霉素作为治疗 G^+ 菌感染的最佳药物对各种耐药型 MRSA 的感染都有不错的疗效。然而,副作用也是不可忽视的,如:肾毒性、耳毒性等。使用该药时,一定要做出正确的诊断,随时检测药敏及药物浓度情况。利奈唑胺与万古霉素的作用相似且安全性更优,近来发现联合利奈唑胺与达托霉素可有效治疗 MRSA 感染^[28]。另一方面,尽管国内未出现耐万古霉素金黄色葡萄球菌的报道,但日本和美国已出现,可考虑用替考拉宁代替。

3.4 噬菌体的作用 目前,对噬菌体的研究还处于初步阶段,有报道称注射噬菌体能使患者迅速恢复。噬菌体的变异性和多样性也可为治疗耐药菌提供多种选择。其制备、保存、作用条件等方面的要求较高,对其安全性和易控性了解甚少,未来可以此为研究方向。

4 USA300 克隆相关的分子检测 Sabirova 等^[25]利用基因测序、RT-PCR,流动生物膜测定和生物膜量化的方法结合质粒转导技术对 USA300 和突变菌株 SAUSA300_1119 进行实验,再结合与 USA300 克隆相关的临床表型及各自基因组信息的对比,发现了与金黄色葡萄球菌生物膜形成有关的基因位点,有 PLA, SasG, Bap 等。随后又发现脂肪酸激酶 A 对 USA300 克隆生物膜的形成起到关键作用,如:磷脂的合成、多种毒力因子的转录、形成对生物膜的负调节^[25]。Boyle-Vavra 等^[31]发

现 USA300 菌株不产生荚膜多糖是由于其基因片段的 cap5 位点发生了保守性突变。Jones 等^[32]发现噬菌体 Φ Sa2usa 和 Φ Sa3usa 均可导致 USA300 菌株的外毒素表达量升高。Chadwick 等^[4]发现金黄色葡萄球菌 pbp3 基因广泛存在于 USA300-0114 亚型中,此基因的高携带率可能是造成 USA300 在美国流行的主要原因。

5 小结 USA300 克隆在全世界范围的流行趋势不断上升,其原因可能包括:①存在大量的菌株携带者。②该克隆可以定植在人体任何部位,现有筛查不能反映真实感染率。③被感染的患者可能会采取预先治疗,导致培养率不准确,使用药选择变得困难。④多重耐药日益严重且有可能误诊为医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(HA-MRSA)感染。⑤人口的流通与交流愈来愈密切。USA300 克隆目前还没有在国内流行,但其流行及感染能力不容小觑。随着全球人口不断流通以及抗生素不合理的使用增加了其流行及变异的能力。针对 USA300 克隆的生物学特性研发疗效好、副作用少的新药也变得尤为迫切。

参考文献:

- [1] Diekema DJ, Richter SS, Heilmann KP, et al. Continued emergence of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: results from a nationwide surveillance study[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(3): 285-292.
- [2] Thurlow LR, Joshi GS, Clark JR, et al. Functional modularity of the arginine catabolic mobile element contributes to the success of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Cell Host Microbe, 2013, 13(1): 100-107.
- [3] Planet PJ, LaRussa SJ, Dana A, et al. Emergence of the epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 coincides with horizontal transfer of the arginine catabolic mobile element and speG-mediated adaptations for survival on skin[J]. MBio, 2013, 4(6): e00889-13.
- [4] Chadwick SG, Prasad A, Smith WL, et al. Detection of epidemic USA300 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains by use of a single allele-specific PCR assay targeting a novel polymorphism of *Staphylococcus aureus* pbp3[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2013, 51(8): 2541-2550.
- [5] Mine Y, Nakasone I, Yamamoto Y, et al. Dissemination of panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in okinawa, Japan[J]. Journal of Dermatology, 2013, 40(1): 34-38.
- [6] Escobar JA, Marquez-Ortiz RA, Alvarez-olmos MI, et al. Detection of a new community genotype methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone that is unrelated to the USA300 clone and that causes pediatric infections in colombia[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(2): 661-664.
- [7] Kawaguchiya M, Urushibara N, Ghosh S, et al. Genetic diversity of emerging panton-valentine leukocidine/arginine catabolic mobile element (ACME)-positive ST8 SCCmec-IVa methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains and ACME-positive CC5 (ST5/ST764) MRSA strains in Northern Japan[J]. Journal of Medical Microbiology, 2013, 62 (pt12): 1852-1863.
- [8] Bartoloni A, Riccobono E, Magnelli D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients from the Bolivian Chaco[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2015(30): 156-160.
- [9] Machuca MA, Sosa LM, Gonzalez CI. Molecular typing and virulence characteristic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from pediatric patients in Bucaramanga, Colombia[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e73434.
- [10] Marquez-Ortiz RA, Alvarez-Olmos MI, Escobar Pérez JA, et al. USA300-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone is the predominant cause of community and hospital MRSA infections in Colombian children[J]. Int J Infect Dis, 2014(25): 88-93.
- [11] Egea AL, Gagetib P, Lamberghin R, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2014, 304 (8): 1086-1099.
- [12] Lee H, Kim ES, Choi C, et al. Outbreak among healthy newborns due to a new variant of USA300-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of Hospital Infection, 2014, 87(3): 145-151.
- [13] Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2255-2265.
- [14] David MZ, Taylor A, Lynfield R, et al. Comparing pulsed-field gel electrophoresis with multilocus sequence typing, spa typing, *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec) typing, and PCR for panton-valentine leukocidin, arcA and opp3 in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a U. S. Medical Center[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(3): 814-819.
- [15] Falugi F, Kim HK, Missiakas DM, et al. Role of protein A in the evasion of host adaptive immune responses by *Staphylococcus aureus*[J]. Mbio, 2013, 4(5): e00575-13.
- [16] Cardot Martin E, Michela A, Raynala B, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 resists staphylococcal protein A modulation by antibiotics and antimicrobial peptides[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2015, 45(1): 19-24.
- [17] Otto MP, Martin E, Badiou C, et al. Effects of sub inhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(7): 1524-1532.
- [18] 王晨, 冯兰, 于海宁, 等. Cathelicidins 结构与功能的关系及其分子设计研究进展[J]. 生物工程学报, 2017, 33(1): 27-35.
- Wang C, Feng L, Yu HN, et al. Relationship between structure and function of cathelicidins and their molecular design: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2017, 33(1): 27-35.
- [19] Rapala-Kozik M, Bochenska O, Zawrotniak M, et al. Inactivation of the antifungal and immunomodulatory properties of human cathelicidin LL-37 by aspartic proteases produced by the pathogenic yeast *Candida albicans* [J]. Infect Immun, 2015, 83(6): 2518-2530.
- [20] Tripathi S, Verma A, Kim EJ, et al. LL-37 modulates human neutrophil responses to influenza A virus [J]. J Leukocyte Biol, 2014, 96(5): 931-938.
- [21] Yu HN, Lu YL, Qiao X, et al. Novel cathelicidins from pigeon highlights evolutionary convergence in a vain cathelicidins and functions in modulation of innate immunity [J]. Sci Rep, 2015, 5(7): 11082.
- [22] Zhang HW, Xia X, Han FF, et al. Cathelicidin-BF, a novel antimicrobial peptide from Bungarus fasciatus, attenuates disease in a dextran sulfate sodium model of colitis [J]. Mol Pharm, 2015, 12(6): 1648-1661.
- [23] Chaikunvat P, Anantachoke N, Reutrakul V, et al. Caged xanthenes: Potent inhibitors of global predominant MRSA USA300 [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, 26(13): 2980-2983.
- [24] 赖燕燕, 黄应雯, 黄丹瑜, 等. 山竹果皮中总氧杂蒽酮对人鼻咽癌 CNE2 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 医药导报, 2016, 35(1): 20-24.
- Lai YY, Huang YW, Huang DY, et al. Effects of the xanthenes from pericarps of mangosteen on proliferation and apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE2 [J]. Herald Medical, 2016, 35(1): 20-24.
- [25] Sabirova JS, Hernalsteens JP, Backer SD, et al. Fatty acid kinase A is an important determinant of biofilm formation in *Staphylococcus aureus* USA300 [J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 861.
- [26] 钱鑫, 谢娟. 耐万古霉素金黄色葡萄球菌的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(15): 1314-1319.
- Qian X, Xie J. Recent progress on the studies vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2014, 34(15): 1314-1319.
- [27] 姜凤全, 龚平, 李士军, 等. 金黄色葡萄球菌对达托霉素临床耐药性的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(22): 2065-2068, 2070.
- Jiang FQ, Gong P, Li SJ, et al. Clinical research progress of daptomycin resistance of *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2015, 35(22): 2065-2068, 2070.
- [28] 虞培娟, 潘扬, 孙兰云, 等. 异质性利奈唑胺耐药金黄色葡萄球菌耐药机制研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(3): 230-234, 238.
- Yu PJ, Pan Y, Sun LY, et al. Antibiotic resistance mechanism of heterogeneous linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2013, 38(3): 230-234, 238.
- [29] 李苏娟. 金黄色葡萄球菌对利奈唑胺耐药机制及其分子基础研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015: 1-2.
- Li SJ. A study of linezolid resistant mechanisms and their molecular basis in *Staphylococcus aureus* [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015: 1-2.
- [30] 饶亚岚. 金黄色葡萄球菌中外排泵分子介导的消毒剂耐药机制 [J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(2): 170-173.
- Rao YL. *Staphylococcus aureus* in the efflux pump molecule-mediated disinfectant drug resistance mechanism [J]. Chinese Journal of Disinfection, 2014, 31(2): 170-173.
- [31] Boyle-Vavra S, Li X, Alam MT, et al. USA300 and USA500 clonal lineages of *Staphylococcus aureus* do not produce a capsular polysaccharide due to conserved mutations in the cap5 locus [J]. MBio, 2015, 6(2): e02585-14.
- [32] Jones MB, Montgomery CP, Boyle-Vavra S, et al. Genomic and transcriptomic differences in community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and USA400 strains [J]. BMC Genomics, 2014(15): 1145.

收稿日期: 2017-01-05

修回日期: 2017-02-23

(上接 159 页)

- [20] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 2015, 9(3): 552-562.
- [21] Zhang X, Zhao Y, Zhang M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42529.
- [22] Wang Y, Shou JW, Li XY, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. Metabolism, 2017 (70): 72-84.

- [23] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice [J]. Science, 2013, 341(6150): 1241214.
- [24] Hartstra AV, Bouter KE, Backhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165.
- [25] Woodworth MH, Carpentieri C, Sitchenko KL, et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: A review [J]. Gut Microbes, 2017, 8(3): 225-237.

收稿日期: 2017-06-06

修回日期: 2017-07-20