

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.010

马鞍山市临床来源金黄色葡萄球菌的
耐药性和肠毒素基因特征分析*王芳¹, 刘晓², 任小东³, 汪永禄⁴, 晏世园¹, 胡金桓¹, 武倩¹, 郑娟¹, 王多春^{2△}1. 安徽省马鞍山市临床检验中心, 安徽马鞍山 243000; 2. 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206;
3. 兰州大学公共卫生学院, 甘肃兰州 730000; 4. 安徽省马鞍山市疾病预防控制中心, 安徽马鞍山 243000

摘要:目的 分析马鞍山市临床检验中心临床培养分离的金黄色葡萄球菌的标本来源、耐药性及毒力基因的特征。方法 以马鞍山市临床检验中心 2022 年收集的 98 株金黄色葡萄球菌作为研究对象, 使用 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定药敏分析仪检测耐药表型; 使用聚合酶链反应扩增法检测肠毒素基因, 对 13 株多药耐药菌株进行全基因组测序并分析耐药相关基因。结果 98 株金黄色葡萄球菌主要来源于分泌物标本 (40.82%), 其次是痰液 (36.73%)、脓液 (6 株, 6.12%) 和血液 (6 株, 6.12%)。药敏试验结果表明, 金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高 (98.97%), 其次是红霉素 (53.06%) 和克林霉素 (46.94%), 而对庆大霉素、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星的耐药率相对较低, 对喹努普汀/达福普汀、利福平、利奈唑胺、万古霉素表现出完全敏感。29 株金黄色葡萄球菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA), 占总分离株数的 29.59%。肠毒素基因分布显示, SEA 基因最为常见 (95.92%), 其次是 SEC (71.43%) 和 SEF (31.63%), SEE (5.10%) 检出率较低。13 株多药耐药金黄色葡萄球菌基因组的耐药基因预测, 共发现了 26 个耐药基因, 可以分为 11 个大类。所有菌株均含有氟喹诺酮类、氨基糖苷类、消毒剂 and 防腐剂类、四环素类抗菌药物耐药基因及多药耐药基因。结论 该中心分离的 98 株金黄色葡萄球菌表现出明显的耐药性, 以 SEA、SEC 和 SEF 肠毒素基因为主。全基因组测序分析进一步揭示了其耐药和致病力背后的复杂机制, 为制订有效的预防和治疗策略提供了依据。

关键词:金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 肠毒素基因; 耐药性; 全基因组测序; 耐药基因; 临床分布

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)24-3631-06

Analysis of drug resistance and enterotoxin gene characteristics of

Staphylococcus aureus from clinic in Ma'anshan city*

WANG Fang¹, LIU Xiao², REN Xiaodong³, WANG Yonglu⁴, YAN Shiyuan¹,HU Jinhuan¹, WU Qian¹, ZHENG Juan¹, WANG Duochun^{2△}

1. Ma'anshan Clinical Laboratory Center, Ma'anshan, Anhui 243000, China; 2. National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 3. School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 4. Ma'anshan Center for Disease Control and Prevention, Ma'anshan, Anhui 243000, China

Abstract: **Objective** To analyze the sample sources, drug resistance and virulence gene characteristics of strains of Staphylococcus aureus isolated from clinical culture of Ma'anshan Clinical Laboratory Center. **Methods** A total of 98 strains of Staphylococcus aureus samples collected in Ma'anshan Clinical Laboratory Center in 2022 were used as the research subjects, and the antibiotic resistance phenotype was detected using VITEK 2 Compact fully automated microbial identification drug sensitivity analyzer. Polymerase chain reaction amplification method was used to detect enterotoxin genes, genome sequencing was performed on 13 multidrug-resistant strains, and resistance related genes were analyzed. **Results** A total of 98 strains of Staphylococcus aureus were mainly derived from secretion specimens (40.82%), followed by sputum (36.73%), pus (6 strains, 6.12%) and blood (6 strains, 6.12%). The drug sensitivity test results showed that the Staphylococcus aureus had the highest resistance rate to penicillin (98.97%), followed by erythromycin (53.06%) and clindamycin (46.94%), while the resistance rates to gentamicin, compound sulfamethoxazole, ciprofloxacin, levo-

* 基金项目: 国家科技基础资源调查专项 (2021FY100900)。

作者简介: 王芳, 女, 主管技师, 主要从事临床微生物学检验方向研究。△ 通信作者, E-mail: wangduochun@icdc.cn。

floxacin and moxifloxacin were relatively low, showing complete sensitivity to quinoputin/dapoxetine, linezolid, vancomycin and rifampicin. A total of 29 strains *Staphylococcus aureus* belong to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), accounting for 29. 59%. The distribution of enterotoxin genes showed that SEA gene was the most common (95. 92%), followed by SEC (71. 43%) and SEF (31. 63%), while SEE (5. 10%) had a lower detection rate. Prediction of resistance genes in the genomes of 13 multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* strains revealed a total of 26 resistance genes, which could be classified into 11 major categories. All strains contain resistance genes for fluoroquinolones, aminopyrimidines, disinfectants and preservatives, tetracycline antibiotics, multidrug resistance gene. **Conclusion** The 98 strains *Staphylococcus aureus* isolated from the center demonstrated significant resistance, primarily characterized by the presence of SEA, SEC, and SEF enterotoxin genes. Whole-genome sequencing analysis further revealed the complex mechanisms behind their resistance and pathogenicity, providing important insights for the development of effective prevention and treatment strategies.

Key words: *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; enterotoxin gene; drug resistance; whole genome sequencing; resistance gene; clinical distribution

金黄色葡萄球菌是一种在空气、灰尘、水及人与动物的排泄物中普遍存在的细菌^[1]。其产生的毒力因子可引起人的多器官感染,如创口感染、泌尿系统感染、肺炎、菌血症、心内膜炎等,严重的可危及患者生命,是引起医院内感染的重要病原体之一^[2];此外还可引起中毒性休克综合征和食物中毒,如其主要毒力因子的肠毒素(SEs)可引起呕吐、腹泻等症状^[3]。抗菌药物的广泛使用使金黄色葡萄球菌的耐药性逐渐增加,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的出现,为临床治疗致病菌感染带来了重大的挑战。MRSA自1961年出现以来,一直是导致医院内交叉感染的重要病原菌^[4],且其感染率呈现逐年上升的趋势^[5]。本研究回顾性分析2022年马鞍山市临床检验中心分离的金黄色葡萄球菌的临床分布、耐药性、毒力基因特征,为制订针对性的管理措施提供科学依据,为控制金黄色葡萄球菌感染传播、提高抗菌药物使用效率和优化患者治疗结果提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本采集 收集2022年马鞍山市临床检验中心内科、外科、急诊科和感染病科等多个临床科室分离的98株金黄色葡萄球菌。本研究通过马鞍山市临床检验中心审批[马人医学伦审(2024)第09-04号]。

1.2 仪器与试剂 VITEK MS全自动快速微生物质谱检测仪,以及VITEK 2 Compact全自动微生物鉴定药敏分析仪和细菌鉴定卡(GP)、药敏卡(GP67)均为法国生物梅里埃公司产品;聚合酶链反应(PCR)仪为美国伯乐公司产品,试剂购自上海生工生物工程有限公司。

1.3 方法

1.3.1 病原菌分离鉴定 根据《全国临床检验操作规程》第4版,采用VITEK MS全自动快速微生物质谱检测仪和VITEK 2 Compact全自动微生物鉴定药敏分析仪对临床标本进行病原菌分离鉴定及耐药性分析。

1.3.2 药敏试验方法 采用VITEK 2 Compact全自动微生物鉴定药敏分析仪及配套的药敏卡(GP67)进行药敏试验。结果参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2022年标准进行判读^[6]。质控菌株为金黄色葡萄球菌(ATCC 29213)。

1.3.3 肠毒素基因引物设计与合成 基于GenBank(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)公开的金黄色葡萄球菌肠毒素基因序列,使用Primer Premier软件设计,引物由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列见表1。

表 1 金黄色葡萄球菌肠毒素基因引物及序列

基因	引物	序列(5'-3')	产物长度(bp)
SEA	正向	GCAGGGAACAGCTTTAGGC	127
	反向	GTTCTGTAGAAGTATGAAACACG	
SEB	正向	ACATGTAATTTTGATATTCGCACTG	477
	反向	TGCAGGCATCATGTCATACCA	
SEC	正向	CTTGTATCTATGGAGCAATAACAA	271
	反向	TGCAGGCATCATATCATACCA	
SED	正向	GTGGTGAAATAGATAGGACTGC	319
	反向	ATATGAAGGTCCTCTGTGG	

续表 1 金黄色葡萄球菌肠毒素基因引物及序列

基因	引物	序列(5′-3′)	产物长度(bp)
SEE	正向	TACCAATTAACCTGTGGATAGAC	178
	反向	CTCTTTGCACCTTACCGC	
SEF	正向	CGTCTCCACCTGTTGAAGG	642
	反向	CCAAGTGATIGTCTATTGTCG	

1.3.4 肠毒素基因 PCR 检测 采用煮沸法从菌落中提取 DNA,挑取平板上的 2~3 个菌落放入 400 μL 三蒸水中,混匀,100 ℃煮沸 15~30 min 后,以 12 000 r/min 离心 10 min,取出上清液,并保存在-20 ℃冰箱中备用。吸 2 μL 上清液标本作为 PCR 扩增模板。PCR 扩增反应体系体积为 20 μL,其中 2×Taq PCR Master Mix 10 μL,10 μmol/L 的正、反向引物各 1 μL,灭菌 ddH₂O 6 μL,DNA 模板 2 μL。离心混匀完成后,置 PCR 仪上进行扩增反应。反应条件:94 ℃预变性 5 min,94 ℃ 30 s,50~55 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s 至 1 min,以上反应经 30 次循环后,72 ℃延伸 10 min。以 DNA 标志物为分子量标准,取 5 μL 的扩增产物与 1 μL 上样缓冲液(6×Loading buffer)混匀后,点样于含核酸染料的 2%琼脂糖凝胶,150 V 电泳 20 min 后,在凝胶成像仪中观察结果并照相。

1.3.5 全基因组测序与分析 选取标本中多药耐药的金黄色葡萄球菌,采用柱式 DNA 提取套件按照制造商说明书进行细菌全基因组 DNA 的提取。使用 Nextera XT DNA Library Preparation Kit 构建文库,经 Illumina 平台进行高通量测序,以获得足够覆盖度的测序数据。使用 SPAdes 软件^[7]进行基因组组装,再利用 Prodigal^[8]进行基因注释。应用 CARD 数据库(<https://card.mcmaster.ca/>)识别耐药基因,进一步了解菌株的耐药性。

1.4 统计学处理 采用 WHONET 5.6 统计软件对耐药性基因的分布进行统计分析。

2 结 果

2.1 标本检出率与分布 98 株金黄色葡萄球菌中,包含 29 株 MRSA,占总分离株数的 29.59%。98 株金黄色葡萄球菌主要来源于分泌物标本(40 株,40.82%),其次是痰液(36 株,36.73%)、脓液(6 株,6.12%)和血液(6 株,6.12%)。其他标本类型如引流液、尿液、穿刺液和羊水的检出率较低。

2.2 药敏试验结果 分离的金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高(97 株,98.97%),其次是红霉素(53.06%)和克林霉素(46.94%),而对庆大霉素、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星的耐药率相对较低,对喹努普汀/达福普汀、利福平、利奈唑胺、万古霉素表现出完全敏感。见表 2。

2.3 MRSA 菌株耐药特征 29 株 MRSA 对青霉素和苯唑西林表现出完全耐药,而对其他抗菌药物的耐

药性各不相同。对于喹努普汀/达福普汀、利奈唑胺、万古霉素和利福平平均表现出 100.00%的敏感性。见表 3。头孢西丁筛选、诱导克林霉素以最小抑菌浓度(MIC)值阳性与阴性表示,MRSA 菌株头孢西丁筛选全为阳性;诱导克林霉素 11 株阳性、18 株阴性。

表 2 金黄色葡萄球菌药敏试验结果[n(%)]

抗菌药物	耐药	敏感	中介
青霉素	97(98.97)	1(1.02)	0(0.00)
红霉素	52(53.06)	46(46.94)	0(0.00)
克林霉素	46(46.94)	52(53.06)	0(0.00)
苯唑西林	29(29.59)	69(70.41)	0(0.00)
四环素	13(13.27)	85(86.73)	0(0.00)
环丙沙星	12(12.24)	81(82.65)	5(5.10)
左氧氟沙星	12(12.24)	84(85.71)	2(2.04)
莫西沙星	12(12.24)	86(87.76)	0(0.00)
复方磺胺甲噁唑	4(4.08)	94(95.92)	0(0.00)
庆大霉素	3(3.06)	95(96.94)	0(0.00)
喹努普汀/达福普汀	0(0.00)	98(100.0)	0(0.00)
利奈唑胺	0(0.00)	98(100.0)	0(0.00)
万古霉素	0(0.00)	98(100.0)	0(0.00)
利福平	0(0.00)	98(100.0)	0(0.00)

2.4 金黄色葡萄球菌肠毒素基因检出与分布 PCR 检测结果显示,98 株金黄色葡萄球菌均携带至少 1 种肠毒素基因,见表 4。SEA、SEB、SEC、SED、SEE、SEF 基因检出率分别为 95.92%、9.18%、71.43%、7.14%、5.10%、31.63%,其中 SEA 基因检出率最高,其次是 SEC 基因和 SEF 基因,SEB、SED 和 SEE 基因的检出率较低。

表 3 MRSA 菌株耐药情况[n(%)]

抗菌药物	耐药	敏感	中介
青霉素	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
苯唑西林	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
红霉素	21(72.41)	8(27.59)	0(0.00)
克林霉素	21(72.41)	8(27.59)	0(0.00)
环丙沙星	6(20.69)	22(75.86)	1(3.45)
左氧氟沙星	6(20.69)	22(75.86)	1(3.45)
莫西沙星	6(20.69)	23(79.31)	0(0.00)

续表 3

MRSA 菌株耐药情况[n(%)]			
抗菌药物	耐药	敏感	中介
四环素	5(17.24)	24(82.76)	0(0.00)
庆大霉素	1(3.45)	28(96.55)	0(0.00)
复方新诺明	1(3.45)	28(96.55)	0(0.00)
喹努普汀/达福普汀	0(0.00)	29(100.00)	0(0.00)
利奈唑胺	0(0.00)	29(100.00)	0(0.00)
万古霉素	0(0.00)	29(100.00)	0(0.00)
利福平	0(0.00)	29(100.00)	0(0.00)

2.5 多药耐药金黄色葡萄球菌的耐药基因情况 共选取 13 株多药耐药金黄色葡萄球菌基因组进行了耐药基因预测,共发现了 26 个耐药基因,这些基因可以分为 11 个大类。所有菌株均含有氟喹诺酮类抗菌药物耐药基因(包括 *arlR*、*arlS*、*norA*、*norC*、*Saur_norA* 和 *sdrM*)、氨基嘧啶类抗菌药物耐药基因(如 *dfrC*)、消毒剂类和防腐剂(*sepA*)类耐药基因、多药耐药基因(*mgrA*)及四环素类抗菌药物耐药基因[如 *mepA*、*mepR* 和 *tet(38)*]。另外,还发现了不同菌株之间存在着耐药基因的差异。例如,不同菌株中检测到了氨

基糖苷类抗菌药物耐药基因[如 *AAC(6′)-Ie-APH(2′′)-Ia*、*ANT(4′)-Ib*、*ANT(9)-Ia*]、夫西地烷类抗菌药物耐药基因(如 *fusB*)、林可霉素类抗菌药物耐药基因(如 *lnuA*)、大环内酯类抗菌药物耐药基因(如 *ermA*、*ermB*、*ermC*)、培南类抗菌药物耐药基因(如 *mecA*、*mecR1*、*PC1_blaZ*)、磷霉素类抗菌药物耐药基因(如 *fosB*)。此外,四环素类抗菌药物耐药基因中还发现了其他类型,如 *tetK*、*tetM*。见图 1。

表 4

标本类型		肠毒素基因数量					
		SEA	SEB	SEC	SED	SEE	SEF
分泌物	40	39	4	28	3	2	11
痰液	36	37	2	27	2	2	13
血液	6	4	1	3	1	0	2
脓液	6	5	1	4	0	1	3
引流液	4	4	0	4	0	0	2
中段尿	3	2	0	1	0	0	0
穿刺液	2	2	1	2	1	0	0
羊水	1	1	0	1	0	0	0
合计	98	94	9	70	7	5	31

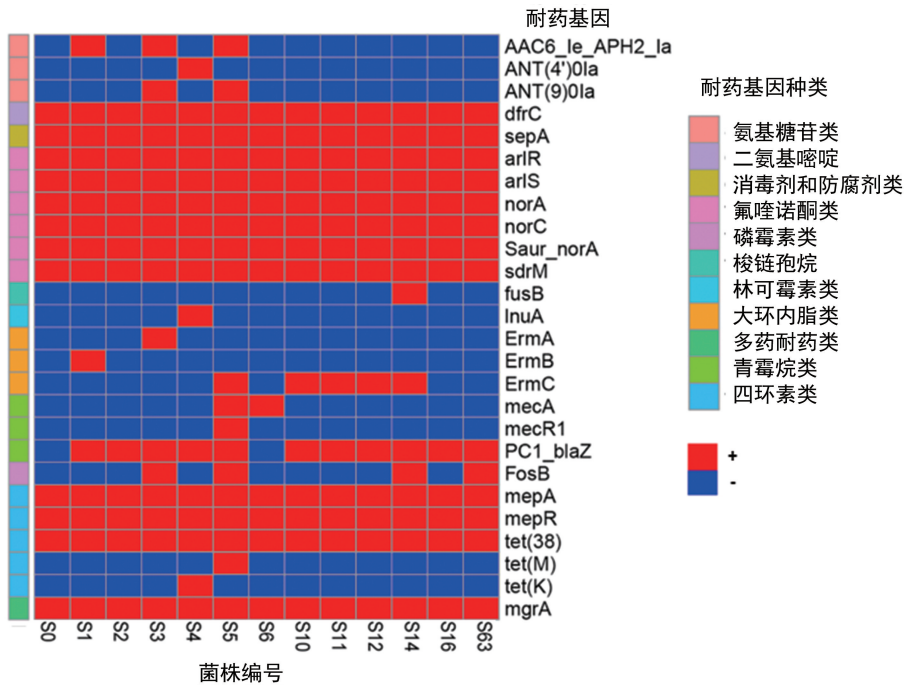


图 1 13 株多药耐药金黄色葡萄球菌耐药差异分布热图

3 讨 论

本研究收集的金黄色葡萄球菌主要标本来源为分泌物和痰液,说明金黄色葡萄球菌在呼吸道感染及一些炎症中较为常见。作为医院和社区获得性感染的常见致病菌,金黄色葡萄球菌分布广泛、致病性强,且存在多种耐药菌株,使得临床治疗金黄色葡萄球菌成为公共卫生领域中的重大挑战^[9]。特别是 MRSA 的出现和多重耐药性的增加,给临床治疗带来了巨大

困难^[10]。药敏试验结果显示,金黄色葡萄球菌对青霉素的高耐药率与滁州某医院^[11]、湖南省^[12]细菌耐药性监测结果相似,强调了抗菌药物广泛使用对耐药性增加的促进作用,而金黄色葡萄球菌和 MRSA 对喹努普汀/达福普汀、利福平、利奈唑胺和万古霉素的全面敏感性,则提示这些药物可作为治疗 MRSA 等耐药菌株感染的优先选择,同时也需警惕这些抗菌药物的使

用可能会促进耐药性变迁。因此,在临床应用中,必须严格控制这些药物的使用,以延缓耐药性的进一步发展。

与 CHINET 的 2022 年数据相比,马鞍山市临床检验中心 MRSA 的检出率略低,也明显低于尹莎莎等^[13]报道的 37.34%,以及谢强等^[11]报道的 44.1%,与湖南省 2021 年 MRSA 检出率接近^[12],反映了马鞍山市临床检验中心细菌耐药监测和多重耐药菌控制措施相对有效。MRSA 对 β -内酰胺类抗菌药物的高耐药率主要是因为 *mecA* 基因编码的 PBP2a 蛋白代替原来的青霉素结合蛋白 PBP2,造成 β -内酰胺类抗菌药物结合位点的缺失而导致对该药物的耐药^[14]。

本研究结果显示,MRSA 对临床其他常用抗菌药物的耐药性存在差异,这提示临床医生在选择抗菌药物时必须更加谨慎,并应重视细菌培养,以便选择最有效的治疗方案。与其他研究结果进行比较发现,其他研究中也报告了 MRSA 对多种抗菌药物耐药性的明显差异,这进一步强调了根据具体耐药谱调整治疗策略的重要性^[15-16]。例如,ZHANG 等^[17]的研究结果显示,MRSA 对临床使用的抗 MRSA 药物,包括万古霉素、达托霉素、利奈唑胺等都有不同程度的耐药。FOSTER^[18]也指出,不同 MRSA 菌株对抗菌药物的耐药性差异明显,强调了个体化治疗的必要性。

金黄色葡萄球菌携带的肠毒素基因种类繁多,分布广泛^[19]。不同类型的肠毒素基因在金黄色葡萄球菌中的分布越来越受到关注。陈培超等^[2]在上海某医院环境中(病区扶手、患者的枕头被褥和床头等)检出的 54 株金黄色葡萄球菌及患者分离的 75 株金黄色葡萄球菌中肠毒素基因的携带率分别为 48.15%和 61.33%,以 SEB、SEA、SEC 等 3 种毒力基因携带为主。另外,汪永禄等^[20]对马鞍山市临床患者标本中 55 株金黄色葡萄球菌 SEA、SEB、SEC、SED、SEE、SEG、SHE、SEI、SEJ 等 9 种肠毒素基因检测,结果表明其以携带 SEA、SEB 和 SEC 这 3 种肠毒素基因为主。本研究中金黄色葡萄球菌肠毒素基因的检测结果显示,SEA、SEC 和 SEF 基因在马鞍山市临床检验中心分离的菌株中广泛存在,与其他研究结果基本一致^[2,20]。本研究对收集的医源性金黄色葡萄球菌肠毒素进行检测,98 株金黄色葡萄球菌均携带 5 种不同的肠毒素基因,其中 SEA 基因检出率最高,为 95.92%,其次是 SEC(71.43%)和 SEF(31.63%)。在金黄色葡萄球菌肠毒素中,较为常见的是 SEA 型,而 SEF 型肠毒素有可能导致人体出现中毒性休克^[21]。这些肠毒素基因的高携带率不仅增加了金黄色葡萄球菌致病性,也可能对临床治疗和医院内感染防控造成巨大挑战。

13 株多药耐药金黄色葡萄球菌的基因组测序结

果显示它们普遍具有对氟喹诺酮、二氨基嘧啶类、四环素类抗菌药物的抗性。这与其他研究中金黄色葡萄球菌药敏试验结果基本一致^[18,22],进一步验证了这些耐药性的存在。这提示在临床实践中,医生在选择抗菌药物治疗时需要谨慎考虑金黄色葡萄球菌可能存在的多重耐药性,以避免治疗失败和耐药菌株的进一步传播。另外,耐药基因在不同菌株中的分布差异表明金黄色葡萄球菌具有较高的遗传多样性。这种多样性可能是由于不同菌株在不同环境条件下的适应性演化而产生的。了解菌株间耐药基因的多样性,有助于揭示金黄色葡萄球菌的进化机制和流行病学特征,从而为预防和控制金黄色葡萄球菌感染提供更有效的策略^[23]。

本研究结果表明,对金黄色葡萄球菌临床分离株进行细致的耐药性和肠毒素基因监测具有重要意义,不仅有助于指导临床合理用药,还对预防和控制医院内感染至关重要。未来的研究应进一步探索金黄色葡萄球菌耐药性和毒力因子的动态变化,以及针对这些因素应采取什么样的有效感染治疗策略和预防措施。基于本研究的发现,可以进一步制订和优化抗菌药物的使用指南,减少不必要的 β -内酰胺类抗菌药物使用,从而降低耐药菌株的选择压力。其次,未来可以通过基因检测手段,快速识别 *mecA* 基因阳性的 MRSA 菌株,从而在早期干预中采取更有效的治疗措施。

综上所述,马鞍山市临床检验中心分离的 98 株金黄色葡萄球菌表现出明显的耐药性,以 SEA、SEC 和 SEF 肠毒素基因为主。全基因组测序分析进一步揭示了其耐药和致病力背后的复杂机制,为制订有效的预防和治疗策略提供了依据。未来的工作应继续关注 MRSA 耐药性的变化趋势,并开发更精准的诊断和治疗方法,以有效控制和预防医院内感染的发生。

参考文献

- [1] 黄欣悦,陈娟,马欣玥.食品中金黄色葡萄球菌定量风险评估的研究进展[J].食品工业科技,2021,42(22):390-397.
- [2] 陈培超,黄强,谢丽君,等.2018—2021 年上海某医院环境及患者金黄色葡萄球菌肠毒素基因携带状况[J].上海预防医学,2023,35(4):343-348.
- [3] 李青,窦磊娜,温凯,等.金黄色葡萄球菌肠毒素中毒的免疫治疗策略[J].生物化学与生物物理进展,2023,50(8):1855-1870.
- [4] MLYNARCZYK-BONIKOWSKA B,KOWALEWSKI C,KROLAK U,et al. Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. Int J Mol Sci,2022,23(15):8088.
- [5] ABEBE A A,BIRHANU A G. Methicillin resistant sta-

- phylococcus aureus: molecular mechanisms underlying drug resistance development and novel strategies to combat[J]. Infect Drug Resist, 2023, 14(16): 7641-7662.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 32nd edition; M100[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2022.
- [7] BANKEVICH A, NURK S, ANTIPOV D, et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing[J]. J Comput Biol, 2012, 19(5): 455-477.
- [8] HYATT D, CHEN G L, LOCASCIO P F, et al. Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification[J]. BMC Bioinformatics, 2010, 11: 119.
- [9] JARADAT Z, ABABNEH Q, SHAABAN S, et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus and public fomites: a review[J]. Pathog Glob Health, 2020, 114(8): 426-450.
- [10] 祝丙华, 孔雨薇, 张蓉, 等. 2013—2017 年老年病医院金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(16): 2401-2413.
- [11] 谢强, 徐添天, 谢瑞玉, 等. 安徽省滁州市某医院 2017—2019 年细菌耐药性监测[J]. 中国热带医学, 2021, 21(8): 730-736.
- [12] 邬靖敏, 沈晖, 伍勇, 等. 湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年葡萄球菌属细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 442-447.
- [13] 尹莎莎, 戴月如, 修瑜, 等. 金黄色葡萄球菌毒力和耐药基因分布与耐药相关性分析[J]. 中国抗菌药物杂志, 2024, 49(2): 199-207.
- [14] BILYK B L, PANCHAL V V, TINAJERO-TREJO M, et al. An interplay of multiple positive and negative factors governs methicillin resistance in staphylococcus aureus [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2022, 86(2): e0015921.
- [15] 李红玉, 潘昆怡, 伍锡泉, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药变迁及治疗对策[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(9): 1272-1273.
- [16] 付明霞, 许艳华, 刘敏. 2016—2020 年某院金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药变迁分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(4): 519-523.
- [17] ZHANG F, FANG H, ZHAO Y, et al. A membrane-targeting magnolol derivative for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections[J]. Front Microbiol, 2024, 17(15): 1385585.
- [18] FOSTER T J. Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Current status and future prospects[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 430-449.
- [19] 李静, 胡同平, 张文兰, 等. 金黄色葡萄球菌感染的临床特征及毒力基因分布[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(3): 224-231.
- [20] 汪永禄, 王多春, 张萍, 等. 临床患者标本金黄色葡萄球菌肠毒素基因及耐药性检测分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(2): 18-22.
- [21] 李雅倩, 胡同平. 金黄色葡萄球菌毒力因子的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 2712-2716.
- [22] 严丽, 管湘玉. 苏州某中医院血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(2): 170-173.
- [23] CHEN Y, HONG Y, SUN L, et al. Mining Staphylococcus aureus genomic data for identifying fosfomycin resistance genes[J]. Lancet Microbe, 2024, 16: 267735784.

(收稿日期: 2024-07-30 修回日期: 2024-09-18)

(上接第 3630 页)

- [11] JIA X, WANG Z, HUANG F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 485.
- [12] TAO J, LIU J, CHEN X, et al. Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment[J]. Neuroimage Clin, 2019, 23(1): 101834.
- [13] 辛燕红, 郎桂艳, 陈子为, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值和血小板-淋巴细胞比值预测急性轻型缺血性脑卒中患者认知障碍的价值[J]. 临床荟萃, 2023, 38(6): 504-509.
- [14] 王鹤霖, 赵文婷, 武歆蕊, 等. 纤维蛋白原对脑卒中后认知功能障碍的预测价值[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(1): 23-27.
- [15] 周园园, 刘璐, 王海双, 等. CT 灌注参数联合外周血 NC NLR SII 检测对脑卒中后认知功能障碍的评估作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(11): 1355-1359.
- [16] CHEN F, LIU J, LI F Q, et al. β_2 -Microglobulin exacerbates neuroinflammation, brain damage, and cognitive impairment after stroke in rats[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(3): 603-608.
- [17] 张美妮, 李敏, 薛佳婧, 等. 血清 β_2 -微球蛋白联合脂蛋白相关磷脂酶 A2 与卒中后认知障碍的相关性研究[J]. 实用老年医学, 2022, 36(1): 23-26.
- [18] 苟鑫, 封凯旋, 马斌, 等. HBP、NT-proBNP 及 β_2 -MG 与脓毒血症病情严重程度的相关性及其预后评估价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(12): 1759-1763.
- [19] 陈昕源, 卢根娣. 缺血性脑卒中后认知障碍危险因素前瞻性队列研究[J]. 护理学报, 2022, 29(18): 6-11.
- [20] 张君琴, 张国新, 张振涛. 急性缺血性脑卒中后认知障碍的危险因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(1): 32-35.
- [21] 陈明濠, 谢伟坚, 梅麒, 等. 轻型缺血性脑卒中后认知障碍及其危险因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(1): 136-138.

(收稿日期: 2024-08-08 修回日期: 2024-09-11)