

· 综述 ·

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的流行状况及其起源进化

张文双 综述, 沈叙庄, 杨永弘 审校

(首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[中图分类号] R738.1⁺1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)03-0426-05

金黄色葡萄球菌(简称金葡菌; *Staphylococcus aureus*, SA) 主要定植在人皮肤表面, 也存在于 25% ~ 30% 健康人群的鼻前庭^[1]。金葡菌为革兰阳性球菌, 可引起各种感染, 从轻微的皮肤感染到术后伤口感染、严重的肺炎和败血症等。青霉素应用以前, 金葡菌感染死亡率为 80%^[2]。上世纪 40 年代初青霉素应用不久, 于 1942 年发现了对其耐药的金葡菌, 20 年后, 80% 以上的金葡菌对青霉素耐药。虽又研发了耐酶青霉素-甲氧西林, 但上市 6 个月以后, Jevons 于 1960 年 10 月就分离到了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)^[1], 随后的 20 年 MRSA 逐渐成为医院感染的主要病原菌, 称医院相关 MRSA (Hospital-associated MRSA, HA-MRSA)。上世纪 80 年代社区相关 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA) 感染病例开始增加, 虽然是在社区获得的感染, 但这些患者存在长期使用医疗设备或因慢性疾病多次接受医疗服务的情况, 因此应该界定为医疗相关的 MRSA (health care-associated MRSA) 感染。最近 10 年 CA-MRSA 在没有易感因素的健康人群出现, 主要涉及儿童和年轻人, 感染比例甚至超过 HA-MRSA^[3], 临床医生应对此予以关注。1997 年日本首先分离到中介耐万古霉素的 SA (vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, VISA)^[4], 2002 年美国报道了耐万古霉素的 SA (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA), 临床面临金葡菌无药可用的困境。

金葡菌耐药性的不断增加和广泛传播以及流行特点的变化, 给临床治疗 MRSA 感染和控制其流行传播带来严峻的挑战。近年来随着分子生物学技术的发展, 对 MRSA 基因水平的研究更加深入细致。为此, 本文对 MRSA 流行状况及其起源进化予以综述。

1 MRSA 的感染流行状况

1960 年 MRSA 在英国首先被发现, 上世纪 60 年代中期欧洲许多国家及加拿大分离到 MRSA, 80 年代以来各国的分离率显著上升, 受到全球的关注。近 10 年 MRSA 占金葡菌分离株的比率超过 50% 的国家主要在亚洲(日本、新加坡等), 大部分欧美国家和澳大利亚为 25% ~ 50%, 印度为 10% ~ 25%, 加拿大 MRSA 相对较低, 5% ~ 10%, 北欧国家最低, 5% 以下^[1]。

我国成人 MRSA 感染占 29.8% ~ 53.9%^[5-14] (图 1), 香港地区和台湾省更高^[15]。儿童中 MRSA 分离率为 7.15% ~ 14.0%^[8,11], 明显低于成人, 与美国上世纪 90 年代儿童 MRSA 分离率(3.0% ~ 10.6%)^[16] 接近。近几年尽管我国成人的 MRSA 感染逐年增加, 儿童中的感染相对比较稳定。MRSA 存在地区差异, 湖北地区低于北京和上海, 也可能与湖北地区监测的大部分是中等城市的医院有关^[10]。

根据美国疾病控制中心(Centers for Infectious Disease Control and Prevention, CDC) 的标准, MRSA 感染的患者在近期(此次感染之前的一年内)没有接受住院治疗或某些医疗操作(例如血液透析、外科手术或留置导管等), 可以判定为 CA-MRSA 感染。我国卫生部对社区感染的规定一般指门诊病人或住院病人在入院 48 h 之内发生的感染。通常表现为皮肤感染, 例如小脓疱和疖, 多发生在平素健康的儿童和年轻人。自从 CA-MRSA 于 1982 年首先在美国密西西比州被报道以来, 其在 MRSA 感染中所占的比例呈逐年上升的趋势。Fridkin 等^[17] 报道 2001 ~ 2002 年 CA-MRSA 已占 MRSA 感染的 8% ~ 20%, 我国章锐锋等^[18] 调查杭州地区 CA-MRSA 占全部 MRSA 感染的 15.3%。全国九城市的调查显

[收稿日期] 2008-04-01; [修回日期] 2008-04-20

[作者简介] 张文双, 女, 博士研究生, 主治医师。主攻方向: 抗生素使用和细菌耐药。

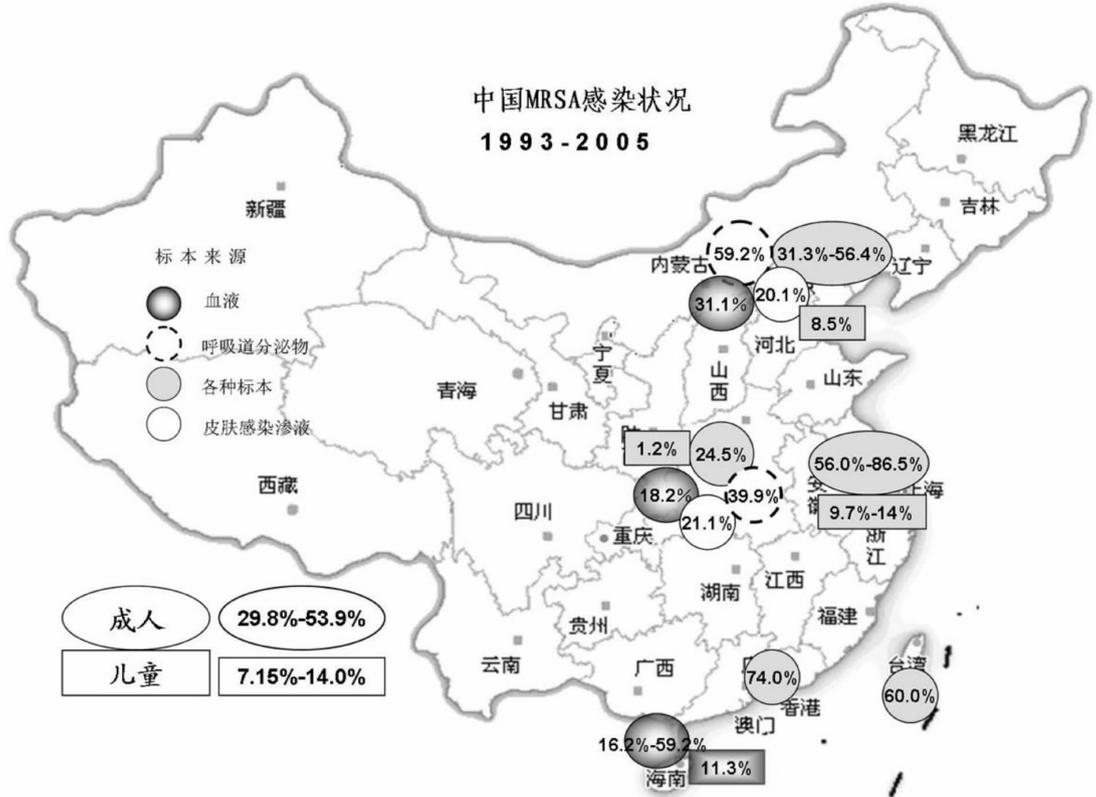


图1 中国MRSA感染流行状况(1993-2005)

示成人 CA-MRSA 的分离率为 30.2%，台湾省报道儿科 MRSA 占到社区获得性金葡菌感染的 44%^[19]。美国得克萨斯儿童医院 2000~2003 年 MRSA 分离率为 19%~62.4%，其中 90% 是社区获得感染，并且这些感染患儿近一半需要住院治疗，与上世纪 90 年代相比这种需要住院治疗的病例增加了 70 倍^[16]。法国和英国的 NICU 曾发生过 CA-MRSA 菌株在医院内的爆发流行，且与典型的社区获得的皮肤软组织感染不同，多为侵袭性感染^[20,21]。目前我国有关儿童 CA-MRSA 感染的研究很有限，流行情况还不清楚。

2 MRSA 起源和进化

随着耐药金葡菌感染的不断增加和广泛传播以及流行特点的变化，对其起源、进化和分子特征也进行了不断地深入研究，这些研究对于控制其感染和流行十分重要。近年来借助分子生物学技术，对于 MRSA 耐药基因来源、遗传谱系的进化关系以及克隆群的形成有了全面深入的认识。

MRSA 是因为获得了外源性甲氧西林耐药决定因子 A (methicillin resistance determinant A, *mecA*)，该基因编码可诱导的低亲和力青霉素结合蛋白

(Penicillin Binding Protein, PBP2a, 亦称为 PBP 2')，从而对 β-内酰胺类抗生素耐药，包括青霉素类、头孢菌素类以及碳青霉烯类。*mecA* 基因位于可移动的葡萄球菌染色体 *mec* 基因盒 (staphylococcal cassette chromosome *mec*, *SCCmec*) 上。在 MRSA 出现以前 *SCCmec* 在葡萄球菌属中就已经存在，动物中广泛分布的松鼠葡萄球菌 (*Staphylococcus sciuri*) 都携带天然的 *mecA* 拷贝，与 MRSA 中的 *mecA* 有 80% DNA 序列和 87.7% 氨基酸序列相同。松鼠葡萄球菌的 *mecA* 同源物可能是 MRSA 中 *mecA* 基因的进化前体^[22]。另外，还发现插入子 IS1272 在溶血性葡萄球菌中具有完整的多个拷贝，而在金葡菌中通常缺失，提示金葡菌可能从溶血性葡萄球菌中获得的^[1]。Wielders 等^[23]报道了 1 例新生儿体内发生的表皮葡萄球菌和金葡菌之间 *mecA* 基因的水平传递。表皮葡萄球菌甲氧西林的耐药率高达 70% 以上，远高于金葡菌。因此，表皮葡萄球菌可能是 *SCCmec* 的储存库^[1]，提示 MRSA 的 *SCCmec* 很可能来自凝固酶阴性的葡萄球菌。目前发现 *SCCmec* 有五种主要类型：I 型 (34.3 kb)、II 型 (53.0 kb)、III 型 (66.9 kb)、IV 型 (20.9-24.3 kb) 和 V 型 (28 kb)。I 型、IV 型和 V 型只编码 β-内酰胺类抗生素耐药基因，II 型和 III 型还包含整合的质粒耐药基因

(pUB110、pI258 和 pT181) 和转座子耐药基因 (Tn554), 从而表现为多重耐药^[24]。

有关 MRSA 的进化研究提示 SCCmec 可能分多次插入不同遗传谱系 (genetic lineage) 的甲氧西林敏感的金葡菌 (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) 基因组中。多种基因型的 MRSA 又逐渐形成主要流行克隆, 随后主要克隆多样化形成一个克隆群, 进一步演变进化, 选择出适应性更强的克隆。这一系列的进化历程表明 MRSA 的进化频率很快^[25]。Enright 等^[26]对分离自 1961 ~ 1999 年 20 个国家的 553 株 MSSA 和 359 株 MRSA 进行了多位点序列分型 (multilocus sequence typing, MLST) 和 SCCmec 分型研究, 包括 MLST 确定的序列型 (sequence type, ST) 和 SCCmec 型。应用 BRUST (Based Upon Related Sequence Types) 分析这些菌株的遗传相关性, 认为 MLST 7 个等位基因 (*arc*、*aro*、*glp*、*gmk*、*pta*、*tpi* 和 *yqi*) 中 5 个相同即属于同一克隆群 (clonal complex, CC)。主要流行的 MRSA 克隆包含在五大克隆群中 (CC5、8、22、30 和 45)。第一株 MRSA 是 ST250-SCCmec I 克隆 (属于 CC8 克隆群)。ST250 与 ST8 只是在看家基因 *yqi* 上有一个点突变, ST8-MSSA 是当时引起感染的流行克隆。后来, ST247-SCCmec I 克隆又取代了 ST250-SCCmec I, 成为欧洲地区医院感染的流行克隆, 两者之间的差别也只是在 *gmk* 基因上存在一个单一点突变。CC8 克隆群中另外一个主要的克隆是 ST239-SCCmec III 型, 它是 ST30 染色体中 557kb 大小的一个片段通过同源性基因重组插入到 ST8-SCCmec III 中进化而来。ST239-SCCmec III 是目前医院感染的主要流行克隆。上世纪 50 年代青霉素耐药的金葡菌 (噬菌体分型 80/81, ST30-MSSA) 在全球流行, 引起的感染不仅局限在医院内, 而且扩展到社区, 随着耐青霉素酶的 β -内酰胺类抗生素的应用, 这一克隆逐渐消失, 近年来在欧洲流行的克隆 EMRSA-16 (ST36-SCCmec II) 很可能是由 ST30-MSSA 获得了 II 型 SCCmec 进化而来, 在 SCCmec 整合过程中看家基因的一个位点发生了突变。

MRSA 的分子研究揭示多种遗传背景的 MSSA 菌株因为获得不同类型的 SCCmec 而转化为 MRSA。Crisóstomo 等^[27]研究发现上世纪 50 年代末致病的 MSSA 与 60 年代首次出现的 MRSA 遗传背景十分相似, 提示 MRSA 起源于同地区、同时代的 MSSA。CC5、2、30 和 45 之间以及它们与 ST8 的遗传背景都有很大的差别, 7 个看家基因中 6 个不同, 因此认为它们是由主要的 MSSA 谱系获得了不同类型的

SCCmec 进化而来。将 *mecA* 基因整合到不同谱系的 MSSA 中, 在主要的几种 MRSA 克隆群中 *mecA* 基因更易于转化和表达, 而在少见的 MRSA 克隆以及目前尚未发现 MRSA 的克隆中转化和表达都受到限制, 表明金葡菌特定的遗传背景对于保持 SCCmec 的稳定性很重要^[28]。ST36 只携带 II 型 SCCmec, ST30 只有 IV 型和 I 型, 而传播最广的 ST5 和 ST8 有四种类型的 SCCmec^[26]。

关于 CA-MRSA 的来源目前还不十分清楚。CA-MRSA 与 HA-MRSA 在表型和基因型上都存在很大的差别, CA-MRSA 对于非 β -内酰胺类抗生素很敏感, 脉冲场凝胶电泳和 MLST 分型显示 CA-与 HA-MRSA 菌株的遗传背景不同, 且 CA-MRSA 具有克隆多样性^[29,30], 通常携带 IV 型和 V 型 SCCmec 以及编码 Panton-Valentine 杀白细胞素 (PVL) 的基因。最近 Robinson 等^[31]的研究发现 CA-MRSA ST30-SCCmec IV 克隆与 HA-MRSA ST36-SCCmec II 克隆拥有共同祖先。ST30-SCCmec IV 很可能是上世纪 50 年代流行广泛的 ST30-MSSA (携带 PVL 基因) 获得 IV 型 SCCmec 并再次出现, 成为澳大利亚 CA-MRSA 的主要克隆; 另外, ST30-MSSA 可能又通过一些中间环节获得 II 型 SCCmec, 成为 ST36-SCCmec II, 即流行克隆 EMRSA-16。因此, CA-MRSA 很可能是由社区 MSSA 菌株获得了 SCCmec 转化而来, 有些 CA-MRSA 菌株有可能起源于医院。

3 MRSA 克隆分布和传播

MRSA 在世界范围的流行克隆是 archaic (ST250-SCCmec I)、Iberian (ST247-SCCmec I)、Brazilian/Hungarian (ST239-SCCmec III)、New York/Japan (ST5-SCCmec II) 和 Paediatric (ST5-SCCmec IV)^[32]; 在欧洲, 流行株是 EMRSA-3 (ST5-SCCmec I)、EMRSA-15 (ST22-SCCmec IV) 和 EMRSA-16 (ST36-SCCmec II)^[2]。各国 MRSA 主要克隆存在差别, 分布情况见表 1^[2,20,21,26~39]。西班牙的一项研究^[37]显示 2000 年以前流行克隆是 ST247-SCCmec I, 之后 ST36-SCCmec II 成为主要克隆。日本在 90 年代初 MRSA 流行克隆也由 ST30-SCCmec IV/I 向 ST5-SCCmec II 转变^[32]。

澳大利亚首次分离到西南太平洋克隆株 (southwest Pacific clone, SWP), 即 CA-MRSA 菌株 ST30, 亚洲和欧洲的很多国家也相继发现^[1]。2004 年新加坡出现了该菌株的流行^[38]。ST30 目前是全球 CA-MRSA 主要流行克隆。Tristan 等^[39]对近年

CA-MRSA 的研究发现,以前具有地理分布特征的克隆出现跨国家和跨大洲的传播: USA300 (ST8)、USA400 (ST1) 和 USA1000 (ST59) 由美国传到欧洲和亚洲;ST80 由欧洲传到亚洲;ST30 由大洋洲传到欧洲和亚洲。在新加坡由于国际交往较频繁,MRSA 出现的流行克隆最多。

表1 MRSA 主要流行克隆分布

	HA-MRSA	CA-MRSA
中国内地	ST239-III, ST88-III, ST5-II, ST59	ST30-IV
香港地区	ST239-III	ST30-IV, ST59-V, ST8-IV
台湾省	ST239-III, ST59, ST5	ST59-IV, ST59-V _T
韩国	ST5-II	ST72-IV _a
日本	ST5-II	ST30-IV
新加坡	ST239-III, ST59	ST30-IV, ST59, ST1, ST80
澳大利亚	ST239-III	ST30-IV, ST22-IV, ST1-IV, ST93-IV
欧洲	ST36-II, ST22, ST239-III	ST1-IV, ST30-IV, ST45-IV, ST80-IV
美国	ST239-III, ST59	ST1-IV, ST8-IV

4 成人与儿童 MRSA 分离株

有研究比较了分离自成人和儿童的 MRSA 菌株,发现耐药特性和分子特征方面存在差别^[20,40-42],分离自儿童的 CA-MRSA 多重耐药少见,最多对3种抗生素耐药,对非β-内酰胺类抗生素敏感性较高,多携带IV型 SCCmec 和 PVL 基因,大部分导致皮肤和软组织感染。侵袭性菌株多来自早产儿和存在危险因素的患儿。David 等^[40]提出成人与儿童作为 MRSA 宿主存在以下不同之处:①由于皮肤定植环境和宿主免疫的差别,儿童可能会对新型 MRSA 易感;②儿童处于其特有的环境,例如托儿所、学校和儿童娱乐场所,定植菌株较特殊;③疾病谱、药物适应证以及使用抗感染药物不同,可能造成儿童的 SA 菌株的药物选择压力有别于成人。

5 总结

金葡菌作为条件致病菌可致各种感染,伴随着抗生素的应用,短短60年间相继出现了对青霉素、耐青霉素酶的β-内酰胺类抗生素耐药、多重耐药和对万古霉素耐药的耐万古霉素的金葡菌。MRSA 获得了外源性编码低亲和力青霉素结合蛋白的 mecA 基因,该基因位于可移动的 SCCmec 上。各种类型 SCCmec 可能分

多次插入特定遗传背景的 MSSA 中。CA-MRSA 与 HA-MRSA 菌株表型和基因型存在很大的差异,CA-MRSA 主要感染健康儿童和年轻人。具有地理分布特征的 MRSA 克隆近年来出现了跨国家和跨大洲的广泛传播。由于 MRSA 的起源、进化与流行具有区域特点,针对我国分离株全面深入地研究非常必要,为临床合理选药,制定控制 MRSA 流行措施,延缓和减少 VRSA 提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat [J]. Lancet, 2006, 368 (9538): 874-885.
- [2] Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13 (3): 222-235.
- [3] Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27 (2): 87-96.
- [4] Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Trends Microbiol, 2001, 9 (10): 486-493.
- [5] 李家泰,李耘,王进. 中国医院和社区获得性感染革兰阳性球菌耐药性监测研究 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83 (5): 365-374.
- [6] 马越,姚蕾,陈鸿波,李景云,张力,胡昌勤,等. 中国51家医院2000年葡萄球菌属临床分离株的耐药性 [J]. 中国抗感染治疗杂志, 2002, 2 (1): 24-26.
- [7] 杜娜,王辉,牛俊奇,孙宏莉,陈民钧,胡必杰,等. 我国五家教学医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCCmec 分型及毒素基因的检测 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30 (5): 499-504.
- [8] 朱德妹,汪复,张婴元. 2004年上海地区细菌耐药性监测 [J]. 中国抗感染治疗杂志, 2005, 5 (4): 195-200.
- [9] 贾杰,苏林光,莫成锦,符健. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌药物敏感度的监测 [J]. 内科急危重症杂志, 2006, 12 (3): 108-109.
- [10] 马越,陈鸿波,李景云,姚蕾,张力,胡昌勤,等. 1999~2000年北京和湖北地区金黄色葡萄球菌耐药性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18 (3): 185-187.
- [11] 汪玲,陆权,王传清,邓秋莲,刘岚,甄景慧,等. 2000~2004年京沪穗渝5家儿童医院革兰阳性球菌耐药情况分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1 (2): 113-121.
- [12] 董方,张美和,甄景慧. 北京儿童医院1998~2002年临床分离菌种类分布和耐药性监测 [J]. 中国抗感染治疗杂志, 2004, 4 (2): 75-78.
- [13] 张蓓,尧荣凤,黄卫春,沈立松. 儿科院内临床常见细菌耐药性监测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16 (1): 91-95.
- [14] 胡红兵,刘翎,罗德娟,杨荣荣. 儿童医院葡萄球菌感染现状及耐药性调查 [J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15 (2): 197-199.
- [15] McDonald LC, Lauderdale TL, Shiau YR, Chen PC, Lai JF, Wang HY, et al. The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-positive pathogens: the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) programme, 2000 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2004, 23 (4): 362-370.

- [16] Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2005, 159(10):980-985.
- [17] Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities [J]. N Engl J Med, 2005, 352(14):1436-1444.
- [18] 章锐锋,徐志江. 社区获得性MRSA感染的临床特征和耐药性分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(7): 573-576.
- [19] Chen CJ, Huang YC. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2005, 38(6): 376-382.
- [20] Regev-Yochay G, Rubinstein E, Barzilai A, Carmeli Y, Kuint J, Etienne J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit [J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(3): 453-456.
- [21] David MD, Kearns AM, Gossain S, Ganner M, Holmes A. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; nosocomial transmission in a neonatal unit [J]. J Hosp Infect, 2006, 64(3):244-250.
- [22] Couto I, Sanches IS, Sá-Leão R, de Lencastre H. Molecular characterization of *Staphylococcus sciuri* strains isolated from humans [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(3):1136-1143.
- [23] Wielders CL, Vriens MR, Brisse S, de Graaf-Miltenburg LA, Trolstra A, Fleer A, et al. In-vivo transfer of *mecA* DNA to *Staphylococcus aureus* [J]. Lancet, 2001, 357(9269): 1674-1675.
- [24] Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(7): 2637-2651.
- [25] Feil EJ, Enright MC. Analyses of clonality and the evolution of bacterial pathogens [J]. Curr Opin Microbiol, 2004, 7(3): 308-313.
- [26] Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(11): 7687-7692.
- [27] Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, de Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and-resistant isolates and contemporary epidemic clones [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(17): 9865-9870.
- [28] Katayama Y, Robinson DA, Enright MC, Chambers HF. Genetic background affects stability of *mecA* in *Staphylococcus aureus* [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(5): 2380-2383.
- [29] Coombs GW, Nimmo GR, Bell JM, Huygens F, O'Brien FG, Malkowski MJ, et al. Genetic diversity among community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing outpatient infections in Australia [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(10): 4735-4743.
- [30] Ho PL, Cheung C, Mak GC, Tse CW, Ng TK, Cheung CH, et al. Molecular epidemiology and household transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hong Kong [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 57(2): 145-151.
- [31] Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, et al. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone [J]. Lancet, 2005, 365(9466):1256-1258.
- [32] Ma XX, Ito T, Chongtrakool P, Hiramatsu K. Predominance of clones carrying Panton-Valentine leukocidin genes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in Japanese hospitals from 1979 to 1985 [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(12): 4515-4527.
- [33] Soo Ko K, Peck KR, Sup Oh W, Lee NY, Hiramatsu K, Song JH. Genetic differentiation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Korea and Japan [J]. Microb Drug Resist, 2005, 11(3): 279-286.
- [34] Ko KS, Lee JY, Suh JY, Oh WS, Peck KR, Lee NY, et al. Distribution of major genotypes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Asian countries [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(1):421-426.
- [35] 余方友,李美兰,张雪青,陈占国,陈增强,周铁丽. 携带Panton-Valentine 杀白细胞素基因金黄色葡萄球菌所致感染类型研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(5): 568-571.
- [36] Boyle-Vavra S, Ereshesky B, Wang CC, Daum RS. Successful multiresistant community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage from Taipei, Taiwan, that carries either the novel staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC*mec*) type VT or SCC*mec* type IV [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(9): 4719-4730.
- [37] Montesinos I, Delgado T, Riverol D, Salido E, Miguel MA, Jimenez A, et al. Changes in the epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* associated with the emergence of EMRSA-16 at a university hospital [J]. J Hosp Infect, 2006, 64(3): 257-263.
- [38] Hsu LY, Koh YL, Chlebicka NL, Tan TY, Krishnan P, Lin RT, et al. Establishment of ST30 as the predominant clonal type among community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Singapore [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 1090-1093.
- [39] Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin—positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006 [J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(4): 594-600.
- [40] David MZ, Crawford SE, Boyle-Vavra S, Hostetler MA, Kim DC, Daum RS. Contrasting pediatric and adult methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(4):631-637.
- [41] Kilic A, Li H, Stratton CW, Tang YW. Antimicrobial susceptibility patterns and staphylococcal cassette chromosome *mec* types of, as well as Panton-Valentine leukocidin occurrence among, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children and adults in Middle Tennessee [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(12): 4436-4440.
- [42] Park JY, Jin JS, Kang HY, Jeong EH, Lee JC, Lee YC, et al. A comparison of adult and pediatric methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from patients at a university hospital in Korea [J]. J Microbiol, 2007, 45(5): 447-452.

(本文编辑: 吉耕中)