

金黄色葡萄球菌肠毒素与多位点序列 分型分子分型研究进展

王 琦^{1,2}, 宋衍燕^{2*}

(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 包头 014040; 2. 北京市朝阳区疾病预防控制中心, 北京 100020)

摘 要: 金黄色葡萄球菌肠毒素是金黄色葡萄球菌引起食物中毒的重要毒力因子, 目前已发现 27 种金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素, 不同来源的金黄色葡萄球菌携带的肠毒素/类肠毒素存在差异, 且有研究发现肠毒素/类肠毒素与猩红热、全身感染等临床疾病关系密切。致病能力较强的金黄色葡萄球菌已在全球各地形成具有独特优势的区域克隆型, 多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)作为一门新兴的监测细菌遗传进化趋势的分子分型技术, 是目前描述金黄色葡萄球菌全球流行情况的主要分子分型方式。遗传基因与毒力基因的联合检测是监测菌株流行传播趋势、评估致病能力的重要实验室方法。肠毒素/类肠毒对部分 ST 分型的致病能力起决定性作用, 遗传基因与毒力基因作为参与菌体不同表达调控的重要因子, 二者影响菌株致病能力的相关报道提示金黄色葡萄球菌可能存在未被关注的新致病机制。本文围绕不同来源金黄色葡萄球菌的肠毒素/类肠毒素携带情况、分子分型特征及二者对金黄色葡萄球菌致病能力的关联研究进行综述。

关键词: 金黄色葡萄球菌; 肠毒素; 类肠毒素; 分子分型

Research progress of *Staphylococcus aureus* enterotoxin and multilocus sequence typing molecular typing

WANG Qi^{1,2}, SONG Yan-Yan^{2*}

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China;
2. Center for Disease Control and Prevention of Chaoyang District, Beijing 100020, China)

ABSTRACT: *Staphylococcus aureus* enterotoxin is an important virulence factor of staphylococcal food poisoning. At present, 27 kinds of *Staphylococcus aureus* enterotoxins/enterotoxin-likes have been found. There are differences in enterotoxins/enterotoxin-likes carried by different sources of *Staphylococcus aureus*. Recent studies have found that enterotoxins/enterotoxin-likes are closely related to scarlet fever, systemic infection and other clinical diseases. *Staphylococcus aureus* with strong pathogenic ability has formed unique regional clonotypes all over the world. As an emerging molecular typing technology to monitor the genetic evolution trend of bacteria, multilocus sequence typing (MLST) is currently the main molecular typing method to describe the global epidemic of *Staphylococcus aureus*. The combined detection of genetic information and virulence factor is an important laboratory method for monitoring the spreading trend of strains and assessing pathogenicity. Enterotoxins/enterotoxin-likes play a decisive role in the pathogenicity of some ST typing. Genetic information and virulence factor are important factors involved in the regulation of different expressions of bacteria. The related reports that the two affect the pathogenicity of the strains

*通信作者: 宋衍燕, 博士, 主任技师, 主要研究方向为食品安全与环境卫生。E-mail: songyanyancdc@163.com

*Corresponding author: SONG Yan-Yan, Ph.D, Chief Technician, Beijing Chaoyang District Center for Disease Control and Prevention, No.23, Huaweili, Chaoyang, Beijing 100020, China. E-mail: songyanyancdc@163.com

suggest that *Staphylococcus aureus* may have a new pathogenic mechanism that has not been paid attention to. This article focused on the carrying status of enterotoxins/enterotoxin-likes of *Staphylococcus aureus* from different sources, molecular typing characteristics, and the relationship between the two on the pathogenicity of *Staphylococcus aureus*.

KEY WORDS: *Staphylococcus aureus*; enterotoxins; enterotoxin-likes; molecular classification

0 引 言

金黄色葡萄球菌是仅次于沙门氏杆菌和副溶血性弧菌导致细菌性食物中毒的第三大致病因素^[1],也是引起临床/社区感染的常见致病菌。肠毒素被认为是引起金黄色葡萄球菌相关食物中毒的主要外毒素^[2],但近年有肠毒素导致猩红热、全身感染等临床疾病的相关报道^[3-4],作为食物中毒相关毒力因子,肠毒素在临床疾病中发挥的作用仍不明确,但肠毒素可能增加了金黄色葡萄球菌的临床致病能力。金黄色葡萄球菌在全球形成多种优势克隆群/分子分型,但遗传进化机制尚未完全掌握,目前主要采用多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)、脉冲场凝胶电泳(pulsed field gel electrophoresis, PFGE)等多种分子分型技术监测金黄色葡萄球菌的遗传进化以及全球传播流行趋势。近年来有研究发现肠毒素已成为部分金黄色葡萄球菌 ST 型别致病的关键。遗传基因与毒力基因的联合检测是监测菌株流行传播趋势、评估致病能力的重要实验室方法,也是预防食物中毒、院内感染、社区传播的理论来源。本文将描述不同来源金黄色葡萄球菌中肠毒素/类肠毒素的携带情况、分子分型特征及二者间致病能力的关联的研究进展,以期了解不同来源金黄色葡萄球菌的肠毒素/类肠毒素携带情况、MLST 分型的流行趋势及致病优势型,为金黄色葡萄球菌遗传基因与毒力基因的关联研究提供支持。

1 金黄色葡萄球菌肠毒素

金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素(以下简称肠毒素/类肠毒素)是一类对热和蛋白酶有较强耐受能力的胞外分泌蛋白,由二硫键及小分子多肽链构成^[5],具有丰富的 β -折叠、 β -转角以及 α -螺旋等二级结构,其中 β -折叠的含量与肠毒素的热稳定性关系密切^[6]。1954 年肠毒素在引起食物中毒的金黄色葡萄球菌中被分离纯化,1963 年 CASMAN 等^[7]将最初以 F(食物中毒)、E(肠炎)表示的 2 种肠毒素分别命名为 *sea*、*seb*,随后葡萄球菌超抗原国际命名委员会^[2]宣布将已经被证实可致鼠类动物呕吐的种类命名为肠毒素,无致吐活性或活性尚未得到证实的种类命名为类肠毒素。肠毒素又根据发现先后顺序分为经典肠毒素、新型肠毒素。截至目前,已发现至少 27 种肠毒素/类肠毒素,2000 年以来共发现了 18 种新型肠毒素

/类肠毒素,其中 *selw* (2012 年)、*selx* (2011 年)、*sey* (2015 年)、*selz* (2018 年)、*sel26* (2018 年)、*sel27* (2018 年)^[8]在近 10 年被发现。新型肠毒素/类肠毒素大多发现于基因水平,后经动物实验验证致病能力;其中基因起源、致病能力、宿主差异始终是金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素的研究热点。

1.1 肠毒素基因簇 *egc*

有研究提出肠毒素基因簇(enterotoxin gene cluster, *egc*)可能是肠毒素/类肠毒素种类不断增加的根本原因^[9],*egc* 形成的分子机制是非等位基因通过复制、转位、突变等方式错配重组产生的不均等交叉。2001 年 JARRAUD 等^[9]发现“*sem-sen-seo*”与“*seg-sei*”共同串联在 1 段 3.2 kb 的 DNA 片段上,“*seg-sei-sem-sen-seo*”成为首个被报道的 *egc* 基因簇,目前 *egc* 主要存在 3 种亚型^[10]。受生存环境、宿主条件的影响,*egc* 通常不能完整检出,常存在 1 个或多个基因的缺失^[11]。近年 *egc* 在人源、食源、动物源的金黄色葡萄球菌中出现频繁^[4,11-12],由于 *egc* 在疾病中发挥的作用尚不明确且与肠毒素/类肠毒素种类不断增加密切相关,已成为近年来研究的热点。

1.2 肠毒素/类肠毒素致病机制

肠毒素/类肠毒素主要参与金黄色葡萄球菌食物中毒,其超抗原特性也有加剧感染的风险。肠毒素/类肠毒素引起食物中毒主要表现为起病急,摄入 30 min 后即可出现喷射性呕吐或伴腹泻等典型症状^[13],人群普遍易感。肠毒素通过刺激腹部脏器中的迷走神经,将信号传递到大脑的呕吐中枢导致呕吐^[14],相关腹泻症状与小肠对水和电解质的再吸收被抑制有关^[15]。新型肠毒素致吐能力普遍弱于经典肠毒素,尤其是 *sek*、*sel*、*sem*、*seq* 等缺失半胱氨酸环结构的新型肠毒素^[16]。同时肠毒素/类肠毒素还具有超抗原活性,可绕过抗原呈递细胞直接与 β 链受体相结合,与组织相容性复合物分子(major histocompatibility complex, MHC) II 形成非常规的 T 细胞激活复合物。异常激活的 T 淋巴细胞,可释放大量的肿瘤坏死因子、白细胞介素等促炎因子,加剧炎症。

1.3 不同来源金黄色葡萄球菌携带肠毒素/类肠毒素情况

1.3.1 人源性金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素

金黄色葡萄球菌在自然环境中存在广泛,可定植

于人或动物体表及腔道。年轻男性、不良清洁习惯、住院史、牲畜接触是被定植的危险因素,被定植者存在感染其他人的风险^[17]。由于无症状定植大多不会发展为临床疾病,所以临床患者和可能导致突发性公共卫生事件的相关人群是人源性金黄色葡萄球菌监测的主要目标人群。食品从业人员以及医疗卫生相关人员是产肠毒素/类肠毒素金黄色葡萄球菌的重要传播者,易导致食物中毒或院内感染的发生。1 项对食品加工者携带金黄色葡萄球菌的研究显示,所有分离株均携带至少 1 个肠毒素/类肠毒素基因^[18],其中 *sea-see* 等与食物中毒密切相关的肠毒素检出率在 20% 左右,可见食品从业人员是食品加工过程中金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素污染的主要来源^[19]。临床住院患者的金黄色葡萄球菌分离株中肠毒素携带率超过也 60%, *sea*、*sec* 具有绝对优势^[20]。*sea*、*sec* 同样在卫生相关从业人员中广泛检出^[21],2 项研究中均未检出 *seb*、*sed*、*see*,但二者是否存在相关性尚未得到证实。不同人群金黄色葡萄球菌携带肠毒素/类肠毒素种类存在差异,可能与细菌来源、选择压力、宿主条件有关^[22]。

1.3.2 动物源性金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素

环境和饲养人员是动物感染金黄色葡萄球菌的主要来源,金黄色葡萄球菌主要引起牛羊等哺乳动物的乳腺感染。来自乳腺炎奶牛的生乳或乳制品会导致食物中毒的发生,肠毒素/类肠毒素在引起乳腺炎的金黄色葡萄球菌中的检出率超过 95%^[23]。*seb* 是引起美国田纳西州奶牛金黄色葡萄球菌乳腺炎的主要肠毒素类型^[24],*sec*、*sed* 及 *egc* 基因簇与瑞士奶牛金黄色葡萄球菌乳腺炎关系密切^[12],*seh*、*sei* 在导致中国新疆奶牛乳腺炎的金黄色葡萄球菌中分离率为 41.5%^[23],相关肠毒素免疫制剂的接种会抑制感染的发生^[25]。对于动物金黄色葡萄球菌鼻腔定植的相关报道较少,1 项对台湾流浪动物的研究发现^[26],季节对动物鼻腔定植金黄色葡萄球菌携带肠毒素/类肠毒素有影响,*sea*、*seb* 仅出现在冬季,而 *seg-sei-sem-sen-seo-seu* 大多出现在夏季。

1.3.3 食源性金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素

食源性金黄色葡萄球菌主要来自食品加工者和食源性动物本身,对肠毒素的定量研究显示,0.02 ng/g 便可导致易感人群出现食物中毒症状^[13]。来自金黄色葡萄球菌食物中毒事件的食物和患者样本中肠毒素的检出率可达 100%^[27],日常致病菌监测显示食源性金黄色葡萄球菌的肠毒素/类肠毒素携带率已超过 30%^[28]。*sea-see* 通常被认为是与食物中毒关系最密切的肠毒素分型,但近年对食源性金黄色葡萄球菌的风险监测显示新型肠毒素/类肠毒素 *seg*、*seh*、*sek*、*sel*、*sen*、*seo*、*sep*、*seq*、*ses*、*selu* 广泛存在^[29-30]。*seh* 在辽宁省食源性金黄色葡萄球菌中检出率达 77.8%^[31],成为新优势型;*sej*、*ser* 是欧洲南部食物中毒

事件中常见的新型肠毒素^[32];被 *seh* 污染的乳制品在罗马尼亚造成 36 人出现食物中毒症状^[33]。近年陆续出现新型肠毒素单独或联合经典肠毒素导致食物中毒事件的报道,提示多种新型肠毒素已成为引起食物中毒不可忽视的危险因素^[34]。

不同来源金黄色葡萄球菌携带的肠毒素/类肠毒素种类繁多,各类肠毒素/类肠毒素虽无显著的宿主差异,但与食物中毒等致病相关的经典 5 型肠毒素在不同人群中检出广泛,来自动物及食源的金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素种类较人源更丰富,这可能与动物生存环境、食品生产保存卫生条件有关。

2 多位点序列分型

MLST 是对比细菌 6~14 个 400~600 bp 管家基因核酸序列突变位点差异性的分型技术,是了解细菌遗传进化以及突发性公共卫生事件溯源分析的重要手段。作为新兴的分子分型技术,截至 2021 年初 MLST 数据库已建立 128 种细菌的分型数据库,其中金黄色葡萄球菌数据库中包含 6583 种 ST 型别。2000 年 ENRIGHT 等^[35]选取了金黄色葡萄球菌 7 个管家基因以建立 MLST 分型(表 1)。PFGE 被称为细菌分型的“金标准”,MLST 常与 PFGE 共同应用于突发事件的实验室检测^[36],多种分型技术的联合检测可以更好地描述细菌分子流行特点,且 MLST 分子分型技术数字化、具体化的分型特点优于 PFGE,更利于实验室间比较。

3 金黄色葡萄球菌 MLST 分型起源及流行现状

目前的研究表明金黄色葡萄球菌的 MLST 型别具有地域差异,各地区均有独特致病型别流行,文献报道主要来自亚洲、北美洲、欧洲等地^[37-41],以下将围绕上述三洲展开金黄色葡萄球菌 MLST 分型起源及流行现状叙述。

3.1 亚 洲

ST59、ST72、ST772 是起源于亚洲的金黄色葡萄球菌分型。ST59 起源于中国台湾地区,2018 年 ST59 及其单位点变异株仍在中国台湾地区儿童鼻腔携带金黄色葡萄球菌中占比为 85%^[37],且已发展成为亚太地区流行的主要分型,常引起蜂窝织炎、皮肤脓肿等社区相关感染。ST59-MRSA 耐药株往往会携带更多毒力基因^[40],在中国大陆及香港 ST59-MRSA 已经发展为可引起临床感染的社区获得性分型^[42],毒力甚至较医院获得株更强,并且正在逐渐取代 ST239 成为金黄色葡萄球菌菌血症的主要致病型^[43];ST72 主要流行于韩国,是导致社区性肺炎、手术创口感染的流行型别^[44]。ST72 仅在韩国出现医院、社区、动物间的流行传播,其他国家及地区偶有检出但尚未成为流行型别^[45];ST772 是起源于东南亚的社区相关分型^[46],目前仅发现其在印度、孟加拉国发现散在传播,致病能力尚不知晓。

表 1 金黄色葡萄球菌 MLST 分型 7 个管家基因
Table 1 Seven house-keeping genes in MLST typing of *Staphylococcus aureus*

管家基因名称	引物序列(5'-3')	片段大小/bp	分型/种
<i>arcC</i> 氨基甲酸激酶基因	F: TTGATTCAACCAGCGCGTATTGTC R: AGGTATCTGCTTCAATCAGCG	456	769
<i>aroE</i> 苯草酸脱氢酶基因	F: ATCGGAAATCCTATTTCACATTC R: GGTGTTGTATTAATAACGATATC	456	961
<i>gmk</i> 鸟苷酸激酶基因	F: ATCGTTTTATCGGGACCATC R: TCATTAACTACAACGTAATCGTA	417	513
<i>pta</i> 磷酸转乙酰酶基因	F: GTTAAAATCGTATTACCTGAAGG R: GACCCTTTTGTTGAAAAGCTTAA	474	795
<i>tpi</i> 磷酸丙糖异构酶基因	F: TCGTTCATTCTGAACGTCGTGAA R: TTTGCACCTTCTAACAATTGTAC	402	741
<i>yqiL</i> 乙酰辅酶 A 乙酰转移酶基因	F: CAGCATACAGGACACCTATTGGC R: CGTTGAGGAATCGATACTGGAAC	516	886
<i>glpF</i> 甘油激酶基因	F: CTAGGAACTGCAATCTTAATCC R: TGGTAAAATCGCATGTCCAATTC	465	854

3.2 北美洲

ST5/USA100、ST1/USA400、ST8/USA300 是首先在美国发现的临床/社区感染相关谱系, 起初基于 PFGE 分型以 USA100、USA300、USA400 的方式命名^[47]。1999 年 ST8/USA300 首次出现在密西西比州的监狱^[38], 随后有引起社区性肺炎的相关报道^[48], 十年左右便发展成为美国皮肤软组织感染的主要致病型^[49]。目前, ST8/USA300 在澳洲^[50]、欧洲^[51]、亚洲^[52]均有检出。瑞典 1 项为期 9 年的回顾性研究显示^[53], ST8/USA300 分型与 78% 的社区金黄色葡萄球菌感染相关, 与 21% 的医院相关金黄色葡萄球菌感染, 这一现象提示 ST8/USA300 株正在由社区向医疗卫生保健行业传播。作为社区获得性分型, ST8/USA300 有很强的传播能力和持续定植能力, 初次定植便可维持 1 年以上^[54], 对免疫力低下人群, 如艾滋病病毒感染人群有更强的感染力^[55]。但 ST8 (USA300) 与非 ST8/USA300 感染在临床致病能力上并无显著差异^[56]。

3.3 欧洲

目前全球流行的医院获得克隆 ST22/EMRSA-15 和动物中流行的 ST398 都首先出现于欧洲^[39,57]。ST22/EMRSA-15^[39]是引起金黄色葡萄球菌血流感染的主要分型^[41], 在英国一经发现便迅速取代之前的流行株流行于各医院中^[58]; ST22/EMRSA-15 可通过定植新生儿和孕产妇由医院向社区传播^[59], 在 2000 年左右, ST22/EMRSA-15 开始出现在亚洲, 并在 2006—2010 年间逐渐取代 ST239 在临床感染中的地位^[60-61], 随后 ST22/EMRSA-15 在欧洲和亚洲都出现了社区传播流行^[62], 如今甚至已发展成为皮肤软组织感染的优势型^[63]。

2003 年法国猪群携带的 ST398 引起人类乳腺炎和社区性肺炎^[57]的报道引起人们对动物携带金黄色葡萄球菌

的注意。ST398 是首个由动物携带引起人类感染的分型, 起初只流行于欧洲猪群和饲养者中^[64], 但目前 ST398 的危害更多体现在牛羊相关乳腺感染^[65]。ESPINOSA-GONGORA 等^[66]的研究显示与动物关系密切的 ST398 可能起源于人类而后传播给了动物, 对 ST398 的流行传播途径的研究虽尚不完善, 但 ST398 已经成为全球动物金黄色葡萄球菌感染或定植的主要谱系。

由于 MLST 建立时间较晚, 对于金黄色葡萄球菌起源和发展进化的描述能力有限, 主要用于流行现状的描述和长期进化趋势的监测, ST 分型提示金黄色葡萄球菌具有明显的宿主特异性, 在医院、社区和动物中均存在不同优势型, 也监测到不同谱系在人和动物; 医院与社区间交叉传播, 这种传播可能与国际旅行和货物运输关系密切^[46]。

4 金黄色葡萄球菌肠毒素基/类肠毒素基因与 MLST 分子分型相关性

随着分子生物学的快速发展, 基因研究的广泛应用, 将遗传信息与毒力因子的联合检测成为菌株特征描述的新方式。由于肠毒素/类肠毒素的出现常与食物中毒的发生相关联, 其与临床疾病的相关研究在近年鲜有报道, 相关性研究多以肠毒素/类肠毒素在 ST 分型中的检出率作为判断二者相关性的研究指标^[67-68], 而致病机制研究仅在 2020 年有部分报道^[69]。

陈智尧^[70]的研究发现, 具体 ST 型别与肠毒素/类肠毒素的检出无明显相关性, 但 ST 分型的聚类分析克隆群 (clonal complex, CC) 与携带肠毒素/类肠毒素基因数量间存在明显对应关系, 例如 CC1 克隆通常同时携带 *seh*、*sek*, 但 CC5 仅携带 *seh*。CC239 克隆群均可检出完整或者部分 *sea-sek-seq* 基因^[67]。此外, 有研究发现 ST22 均携带 *sem*、*sen* 基因, *seg*、*seo*、*sei* 携带率也超过 70%^[68], ST5 均携带

egc 基因簇^[4]。不同克隆群/ST 分型携带肠毒素/类肠毒素的差异可能与菌株来源及遗传背景有关^[71]。在致病机制研究中发现肠毒素/类肠毒素基因对部分 CC/ST 型别的致病表达起决定性作用,例如 *selw* 是目前发现动物源 CC398 唯一携带的类肠毒素,检出率高达 98%,*selw* 在 CC398 免疫逃逸中发挥关键作用,*selw* 的缺失会导致 CC398 丧失刺激 T 细胞异常增殖分化的能力^[69]。*seb* 与在临床及社区中广泛传播的 ST59 关系密切,BAE 等^[4]研究发现 ST59 引起系统性全身感染依赖于 *seb* 基因的存在,*seb* 对于 IFN- γ 因子表达的影响决定了 ST59 是否会导致全身感染的发生。目前,肠毒素/类肠毒素与临床感染相关的致病能力已被发现,但由于发现时间较短,相关报道仍很罕见。随着肠毒素/类肠毒素致病性的研究深入及不断被发现的新种类和 MLST 不断扩大公共数据库及基因组学的发展,二者之间相关性的规律和致病机制会得到进一步阐明。

5 结论与展望

随着耐甲氧西林/耐万古霉素等多重耐药金黄色葡萄球菌的出现,金黄色葡萄球菌感染的治疗难度陡增,2012—2017 年间,美国每年有超过 30 万人因金黄色葡萄球菌感染入院^[72]。作为金黄色葡萄球菌重要外毒素之一,金黄色葡萄球菌肠毒素/类肠毒素约导致 12% 的食源性暴发事件,经典 5 型肠毒素仍是人源性金黄色葡萄球菌主要携带的种类;动物源及食源性金黄色葡萄球菌中检出多种新型肠毒素/类肠毒素的现象值得关注,其可能成为食物中毒或临床疾病的新致病原,新型肠毒素/类肠毒素的致病机制需要开展更深入的研究。

随着越来越多的实验室采用 MLST 作为金黄色葡萄球菌的分型研究技术,MLST 分型数据库正在得到迅速扩充,2016—2021 年初金黄色葡萄球菌数据库新增 3000 余个 ST 型别^[73]。目前的分型数据库已初步揭示了金黄色葡萄球菌的传播流行情况,ST 分型成为判断菌株来源和致病能力的标志之一,不断丰富数据库将更好地描述金黄色葡萄球菌的全球分布,为研究金黄色葡萄球菌遗传进化规律提供更多的理论支持。遗传基因与毒力基因作为参与菌体不同表达调控的重要因子,二者影响菌株致病能力的相关报道提示金黄色葡萄球菌可能存在未被关注的新致病机制,随着遗传基因与毒力基因关联研究的深入,这一机制会得到进一步揭示。

参考文献

- [1] 付萍,王连森,陈江,等. 2015 年中国大陆食源性疾病暴发事件监测资料分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2019, 31(1): 64–70.
FU P, WANG LS, CHEN J, et al. Analysis of surveillance data of foodborne disease outbreaks in mainland China in 2015 [J]. Chin J Food Hyg, 2019, 31(1): 64–70.
- [2] LINA G, BOHACH GA, NAIR SP, et al. Standard nomenclature for the superantigens expressed by *Staphylococcus* [J]. J Infect Dis, 2004, 189(12): 2334–2336.
- [3] MUN SJ, KIM SH, BAEK JY, et al. Staphylococcal scarlet fever associated with staphylococcal enterotoxin M in an elderly patient [J]. Int J Infect Dis, 2019, 8(85): 7–9.
- [4] BAE JS, DA F, LIU R, et al. Staphylococcal enterotoxin B contributes to *Staphylococcus aureus* systemic infection [J]. J Infect Dis, 2020, 9: 1–10.
- [5] MARRACK P, KAPPLER J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives [J]. Science, 1990, 248(4959): 1066.
- [6] 田万帆,刘骥,赵燕英,等. 金黄色葡萄球菌新型肠毒素 SEK 原核表达、纯化及溶液构象分析[J]. 食品科学, 2019, 40(4): 148–155.
TIAN WF, LIU J, ZHAO YY, et al. Prokaryotic expression, purification and solution conformation analysis of a novel *Staphylococcus aureus* enterotoxin SEK [J]. Food Sci, 2019, 40(4): 148–155.
- [7] CASMAN EP, BERGDOLL MS, ROBINSON J. Designation of staphylococcal enterotoxins [J]. J Bacteriol, 1963, 85(3): 715–716.
- [8] ZHANG DF, YANG XY, ZHANG J, et al. Identification and characterization of two novel superantigens among *Staphylococcus aureus* complex [J]. Int J Med Microbiol, 2018, 308(4): 438–446.
- [9] JARRAUD S, PEYRAT MA, LIM A, et al. *Egc*, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus* [J]. J Immunol, 2001, 166(1): 669–677.
- [10] COLLERY MM, SMYTH DS, TUMILTY JJG, et al. Associations between enterotoxin gene cluster types *egc1*, *egc2* and *egc3*, *agr* types, enterotoxin and enterotoxin-like gene profiles, and molecular typing characteristics of human nasal carriage and animal isolates of *Staphylococcus aureus* [J]. J Med Microbiol, 2009, 58(1): 13–25.
- [11] 宋明辉. 上海地区不同来源金黄色葡萄球菌分子分型及毒力多样性 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
SONG MH. Molecular typing and virulence diversity of *Staphylococcus aureus* from different sources in Shanghai [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.
- [12] KÄPPELI N, MORACH M, CORTI S, et al. *Staphylococcus aureus* related to bovine mastitis in Switzerland: Clonal diversity, virulence gene profiles, and antimicrobial resistance of isolates collected throughout 2017 [J]. J Dairy Sci, 2019, 102(4): 3274–3281.
- [13] DENAYER S, DELBRASSINNE L, NIA Y, et al. Food-Borne outbreak investigation and molecular typing: High diversity of *Staphylococcus aureus* strains and importance of toxin detection [J]. Toxins (Basel), 2017, 9(12): 407–419.
- [14] SUGIYAMA H, HAYAMA T. Abdominal viscera as site of emetic action for staphylococcal enterotoxin in the monkey [J]. J Infect Dis, 1965, 115(4): 330–336.
- [15] SHEAHAN DG, JERVIS HR, TAKEUCHI A, et al. The effect of staphylococcal enterotoxin on the epithelial mucosubstances of the small intestine of rhesus monkeys [J]. Am J Pathol, 1970, 60(1): 1–18.
- [16] OMOE K, HU DL, ONO HK, et al. Emetic potentials of newly identified staphylococcal enterotoxin-like toxins [J]. Infect Immun, 2013, 81(10): 3627–31.
- [17] CHEN B, DAI X, HE B, et al. Differences in *Staphylococcus aureus* nasal carriage and molecular characteristics among community residents and healthcare workers at Sun Yat-Sen University, Guangzhou, southern China [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 303.
- [18] AUNG MS, SAN T, AYE MM, et al. Prevalence and genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus argenteus* isolates harboring panton-valentine leukocidin, enterotoxins, and tSST-1 genes from food handlers in Myanmar [J]. Toxins (Basel), 2017, 9(8): 241–253.

- [19] SATO O Y, OMOE K, NAITO I, *et al.* Molecular epidemiology and identification of a *Staphylococcus aureus* clone causing food poisoning outbreaks in Japan [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7): 2637–2640.
- [20] LIM KT, HANIFAH YA, MOHD Y, *et al.* Investigation of toxin genes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia [J]. Trop Biomed, 2012, 29(2): 212–219.
- [21] VAEZ H, GHALEHNOO ZR. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* nasal carriage among health care workers at a referral Hospital in Zabol, Iran [J]. Pan Afr Med J, 2019, 34: 196.
- [22] 张林吉, 张小荣, 曹永忠, 等. 金黄色葡萄球菌肠毒素基因与 MLST 及 spa 分子克隆相关性研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(5): 449–456.
- ZHANG LJ, ZHANG XR, CAO YZ, *et al.* Cloning of *Staphylococcus aureus* enterotoxin gene with MLST and SPA [J]. J Pathog Biol, 2018, 13(5): 449–456.
- [23] REN Q, LIAO G, WU Z, *et al.* Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from subclinical bovine mastitis in southern Xinjiang, China [J]. J Dairy Sci, 2020, 103(4): 3368–3380.
- [24] VAUGHN JM, ABDI RD, GILLESPIE BE, *et al.* Genetic diversity and virulence characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from cases of bovine mastitis [J]. Microb Pathog, 2020, 144: 104171–104179.
- [25] CUI JC, ZHANG BJ, LIN YC, *et al.* Protective effect of glutathione S-transferase-fused mutant staphylococcal enterotoxin C against *Staphylococcus aureus*-induced bovine mastitis [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2010, 135(1-2): 64–70.
- [26] HUANG TM, CHOU CC. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their toxin genes in the nostrils of dogs and workers at an animal shelter [J]. J Appl Microbiol, 2019, 126(6): 1899–1909.
- [27] 栾阳, 张晔, 张金. 一起由金黄色葡萄球菌及其肠毒素引发食物中毒的实验室检测与分析 [J]. 医学动物防制, 2018, 34(11): 1083–1086.
- LUAN Y, ZHANG Y, ZHANG J. Laboratory detection and analysis of a case of food poisoning caused by *Staphylococcus aureus* and its enterotoxin [J]. J Med Pest Control, 2018, 34(11): 1083–1086.
- [28] 宋明辉, 秦峰, 刘浩, 等. 市售生鲜肉食品中金黄色葡萄球菌基因分型与毒素基因检测 [J]. 伤害预防医学, 2019, 31(6): 461–465.
- SONG MH, QIN F, LIU H, *et al.* Genotyping and toxin gene detection of *Staphylococcus aureus* in commercial fresh meat [J]. Shanghai J Prev Med, 2019, 31(6): 461–465.
- [29] 王伟, 毕蕾, 李新立, 等. 2017 年中国部分省市即食食品来源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性、毒力基因分布及分子分型 [J]. 卫生研究, 2020, 49(1): 56–62.
- WANG W, BI L, LI XL, *et al.* Drug resistance, virulence gene distribution and molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from ready-to-eat food sources in some provinces and cities of China in 2017 [J]. J Hyg Res, 2020, 49(1): 56–62.
- [30] 谢爱蓉, 李毅, 洪程基, 等. 温州市食源性金黄色葡萄球菌耐药分析及肠毒素、毒素基因研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(13): 1872–1875.
- XIE AR, LI Y, HONG CJ, *et al.* Drug resistance analysis of foodborne *Staphylococcus aureus* in Wenzhou city and study on enterotoxin and toxin gene [J]. Chin J Health Lab Technol, 2017, 27(13): 1872–1875.
- [31] 于森, 耿英芝, 魏彤竹, 等. 辽宁省 2018 年食源性金黄色葡萄球菌脉冲场凝胶电泳分子分型及毒力基因的研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(8): 2593–2597.
- YU M, GENG YZ, WEI TZ, *et al.* Molecular typing and virulence genes of food-borne *Staphylococcus aureus* in Liaoning province, 2018 [J]. J Food Saf Qual, 2020, 11(8): 2593–2597.
- [32] BIANCHI DM, GALLINA S, BELLIO A, *et al.* Enterotoxin gene profiles of *Staphylococcus aureus* isolated from milk and dairy products in Italy [J]. Lett Appl Microbiol, 2014, 58(2): 190–196.
- [33] CIUPESCU LM, AUVRAY F, NICORESCU IM, *et al.* Characterization of *Staphylococcus aureus* strains and evidence for the involvement of non-classical enterotoxin genes in food poisoning outbreaks [J]. FEMS Microbiol Lett, 2018, 365(13): 139–145.
- [34] CHIEFFI D, FANELLI F, CHO GS, *et al.* Novel insights into the enterotoxigenic potential and genomic background of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk [J]. Food Microbiol, 2020, 90: 103482.
- [35] ENRIGHT MC, DAY NP, DAVIES CE, *et al.* Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus* [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(3): 1008–1015.
- [36] 栾阳, 金子懿, 张晔, 等. 2013—2017 年西安市食物中毒中金黄色葡萄球菌分型分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 213–216, 222.
- LUAN Y, JIN ZY, ZHANG Y, *et al.* Analysis of *Staphylococcus aureus* typing in food poisoning in Xi'an city from 2013 to 2017 [J]. Chin J Dis Control Prev, 2019, 23(2): 213–216, 222.
- [37] TSAI MS, CHEN CJ, LIN TY, *et al.* Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among otherwise healthy children aged between 2 months and 5 years in northern Taiwan, 2005–2010 [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018, 51(6): 756–762.
- [38] ANONYMOUS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison—Mississippi, 2000 [J]. J Am Med Ass, 2001, 285(42): 919–922.
- [39] RICHARDSON JF, REITH S. Characterization of a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-15) by conventional and molecular methods [J]. J Hosp Infect, 1993, 25(1): 45–52.
- [40] LI S, SUN J, ZHANG J, *et al.* Comparative analysis of the virulence characteristics of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from Chinese children: ST59 MRSA highly expresses core gene-encoded toxin [J]. Apmis, 2014, 122(2): 101–114.
- [41] FARIA NA, MIRAGAIA M, DE-LENCASTRE H. Massive dissemination of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in bloodstream infections in a high MRSA prevalence country: Establishment and diversification of EMRSA-15 [J]. Microb Drug Resist, 2013, 19(6): 483–490.
- [42] CHENG VCC, WONG SC, CAO H, *et al.* Whole-genome sequencing data-based modeling for the investigation of an outbreak of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit in Hong Kong [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(3): 563–573.
- [43] LI S, SUN S, YANG C, *et al.* The changing pattern of population structure of *Staphylococcus aureus* from Bacteremia in China from 2013 to 2016: ST239-030-MRSA replaced by ST59-t437 [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 332.
- [44] JOO EJ, CHUNG DR, HA YE, *et al.* Community-associated panton-valentine leukocidin-negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone (ST72-MRSA-IV) causing healthcare-associated pneumonia and surgical site infection in Korea [J]. J Hosp Infect, 2012, 81(3): 149–55.
- [45] 容冬丽, 吴清平, 吴诗, 等. 我国部分地区即食食品和蔬菜中金黄色葡萄球菌污染分布及耐药和基因分型情况 [J]. 微生物学报, 2018, 58(2): 314–323.
- RONG DL, WU QP, WU S, *et al.* Distribution, drug resistance and genotyping of *Staphylococcus aureus* contamination in ready-to-eat food

- and vegetables in some areas of China [J]. *Acta Microbiol Sin*, 2018, 58(2): 314–323.
- [46] STEINIG EJ, DUCHENE S, ROBINSON DA, *et al.* Evolution and global transmission of a multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Lineage from the Indian subcontinent [J]. *mBio*, 2019, 10(6): e01105–e11019.
- [47] MCDUGAL LK, STEWARD CD, KILLGORE GE, *et al.* Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: Establishing a national database [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(11): 5113–5120.
- [48] FRANCIS JS, DOHERTY MC, LOPATIN U, *et al.* Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(1): 100–107.
- [49] TALAN DA, KRISHNADASAN A, GORWITZ RJ, *et al.* Comparison of *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections in US emergency department patients, 2004 and 2008 [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(2): 144–149.
- [50] GOTTLIEB T, SU WY, MERLINO J, *et al.* Recognition of USA300 isolates of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia [J]. *Med J Aust*, 2008, 189(3): 179–80.
- [51] RUPPITSCH W, STÖGER A, SCHMID D, *et al.* Occurrence of the USA300 community-acquired *Staphylococcus aureus* clone in Austria [J]. *Euro Surveill*, 2007, 12(10): E071025.1.
- [52] SHIBUYA Y, HARA M, HIGUCHI W, *et al.* Emergence of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in Japan [J]. *J Infect Chemother*, 2008, 14(6): 439–441.
- [53] ENSTRÖM J, FRÖDING I, GISKE CG, *et al.* USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Stockholm, Sweden, from 2008 to 2016 [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0205761.
- [54] READ TD, PETIT RA, YIN Z, *et al.* USA300 *Staphylococcus aureus* persists on multiple body sites following an infection [J]. *BMC Microbiol*, 2018, 18(1): 206.
- [55] IKEUCHI K, ADACHI E, SASAKI T, *et al.* An outbreak of USA300 MRSA among people with HIV in Japan [J]. *J Infect Dis*, 2020, 223(4): 610–620.
- [56] MURAI T, OKAZAKI K, KINOSHITA K, *et al.* Comparison of USA300 with non-USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 79: 134–138.
- [57] HUIJSDENS XW, VAN DIJKE BJ, SPALBURG E, *et al.* Community-acquired MRSA and pig-farming [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2006, 5: 26.
- [58] MELTER O, URBÁSKOVÁ P, JAKUBŮ V, *et al.* Emergence of EMRSA-15 clone in hospitals throughout the Czech Republic [J]. *Euro Surveill*, 2006, 11(8): E060803.6.
- [59] TINELLI M, MONACO M, VIMERCATI M, *et al.* Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections, northern Italy [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(2): 250–257.
- [60] HSU LY, HARRIS SR, CHLEBOWICZ MA, *et al.* Evolutionary dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* within a healthcare system [J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 81.
- [61] TEO J, TAN TY, HON PY, *et al.* ST22 and ST239 MRSA duopoly in Singaporean hospitals: 2006–2010 [J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141(1): 153–157.
- [62] MOLLAGHAN AM, LUCEY B, COFFEY A, *et al.* Emergence of MRSA clone ST22 in healthy young adults in the community in the absence of risk factors [J]. *Epidemiol Infect*, 2010, 138(5): 673–676.
- [63] XIAO N, YANG J, DUAN N, *et al.* Community-associated *Staphylococcus aureus* PVL (+) ST22 predominates in skin and soft tissue infections in Beijing, China [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 2495–2503.
- [64] ARMAND-LEFEVRE L, RUIYI R, ANDREMONT A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(5): 711–714.
- [65] ZHANG L, GAO J, BARKEMA HW, *et al.* Virulence gene profiles: alpha-hemolysin and clonal diversity in *Staphylococcus aureus* isolates from bovine clinical mastitis in China [J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1): 63.
- [66] ESPINOSA-GONGORA C, MOODLEY A, LIPINSKA U, *et al.* Phenotypes and genotypes of old and contemporary porcine strains indicate a temporal change in the *S. aureus* population structure in pigs [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101988.
- [67] CHAO G, BAO G, CAO Y, *et al.* Prevalence and diversity of enterotoxin genes with genetic background of *Staphylococcus aureus* isolates from different origins in China [J]. *Int J Food Microbiol*, 2015, 211: 142–147.
- [68] 詹铀超, 陈凯锐, 江雁琼. 临床分离金黄色葡萄球菌 ST22 克隆毒力及耐药基因分析[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(7): 1146–1150.
- ZHAN YC, CHEN KR, JIANG YQ. Analysis of virulence and drug resistance genes of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* ST22 [J]. *J Pract Med*, 2019, 35(7): 1146–1150.
- [69] VRIELING M, TUFFS SW, YEBRA G, *et al.* Population analysis of *Staphylococcus aureus* reveals a cryptic, highly prevalent superantigen SEIW that contributes to the pathogenesis of bacteremia [J]. *mBio*, 2020, 11(5): e02082–20.
- [70] 陈智尧. 动物源和人源金黄色葡萄球菌的种属特异性标志物研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- CHEN ZY. Study on species-specific markers of animal and human *Staphylococcus aureus* [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2019.
- [71] 王俊瑞, 杜小莉, 塔拉. 甲氧西林耐药/敏感金黄色葡萄球菌基因分型和毒力基因检测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(1): 70–75.
- WANG JR, DU XL, TA L. Genotyping and virulence gene detection of methicillin-resistant/susceptible *Staphylococcus aureus* [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2015, 15(1): 70–75.
- [72] JERNIGAN JA, HATFIELD KM, WOLFORD H, *et al.* Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012–2017 [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(14): 1309–1319.
- [73] Source of isolates submitted to the *Staphylococcus aureus* database [DB/OL]. [2021-02-04]. <https://pubmlst.org/organisms/staphylococcus-aureus>

(责任编辑: 韩晓红 于梦娇)

作者简介



王 琦, 硕士研究生, 主要研究方向为食品安全与环境卫生。
E-mail: btmwangqi@163.com



宋衍燕, 博士, 主任技师, 主要研究方向为食品安全与环境卫生。
E-mail: songyanyancdc@163.com