

# 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

杨延成<sup>1</sup>, 程航<sup>1</sup>, 周人杰<sup>2</sup>, 饶贤才<sup>1</sup>

1. 第三军医大学基础部微生物学教研室, 重庆 400038;

2. 第三军医大学新桥医院急救部, 重庆 400038

**摘要:** 携带 *mec* 基因簇的葡萄球菌盒式染色体(Staphylococcal chromosome cassette *mec*, SCC*mec*)遗传元件的获得是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)耐药的主要原因。SCC*mec* 由一个 *mec* 基因簇、一个染色体重组酶(*ccr*)基因簇及 3 个 J 区组成。*mec* 基因簇含有 *mecA* 及其调控基因, *mecA* 基因编码的耐药决定簇使 MRSA 对  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药; *ccr* 基因簇编码的重组酶负责 SCC*mec* 元件的整合与切离; J 区差异大, 导致不同来源 MRSA 菌株携带 SCC*mec* 的大小不一, 在组成上也具有多样性。这些特征为利用 SCC*mec* 元件进行 MRSA 分型创造了条件。文章介绍了 SCC*mec* 元件的结构和功能, 综述了基于 SCC*mec* 的 MRSA 分型研究。

**关键词:** 金黄色葡萄球菌; 耐药性; SCC*mec* 元件; 分子分型

## Application of the SCC*mec* element in the molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yancheng Yang<sup>1</sup>, Hang Cheng<sup>1</sup>, Renjie Zhou<sup>2</sup>, Xiancai Rao<sup>1</sup>

1. Department of Microbiology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

2. Department of Emergency, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

**Abstract:** Acquisition of the staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC*mec*) is one of the key reasons for the resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). SCC*mec* is composed of a *mec* gene complex encoding the PBP2a determinant that is responsible for the  $\beta$ -lactam resistance of MRSA, and a *ccr* gene complex encoding recombinases that mediate the integration of SCC*mec* into and its excision from the recipient chromosome, and so-called three junkyard (J) regions of different sizes. The SCC*mec* elements carried by MRSA from different geographic locations are diverse, and each type contains characteristic DNA fragments in size. These characteristics of SCC*mec* element may facilitate the usage of SCC*mec* in the molecular typing of MRSA strains. In this review, we summarize the structure and function of SCC*mec* elements, and discuss the application of SCC*mec* elements in the molecular typing of MRSA.

收稿日期: 2014-11-14; 修回日期: 2014-12-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81171622)和重庆市自然科学基金项目(编号: CSTC 2012jjA10066)资助

作者简介: 杨延成, 硕士研究生, 专业方向: 金黄色葡萄球菌的分子分型研究。Tel: 023-68771915; E-mail: yancheng.y@163.com

通讯作者: 饶贤才, 教授, 博士生导师, 研究方向: 金葡萄耐药性与致病机理。E-mail: raoxiancai@126.com

DOI: 10.16288/j.ycz.14-397

网络出版时间: 2015-2-9 11:46:19

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150209.1146.001.html>



B *mec* 包括 *mecA* 基因、截短的 *mecR1* 基因(因插入 IS1272 所致)、高变区和下游的 IS431 序列, 无 *mecI* 基因; class C *mec* 包括 *mecA*、截短的 *mecR1* (因插入 IS431 而产生)、高变区和下游的 IS431 序列; class D *mec* 包含一个 *mecA* 基因, *mecR1* 基因则发生截短突变或缺失, 其下游不含插入序列<sup>[13,14,16]</sup>。根据插入序列的方向, class C *mec* 又可分为 2 种亚型: class C1 *mec* 的 *mecA* 上游的 IS431 序列与下游的 IS431 序列有相同的方向, 而 class C2 *mec* 中 *mecA* 基因上、下游的 IS431 序列方向则相反。

尽管 *mec* 基因簇有不同的型别, 但目前仅发现 MRSA 中存在该基因簇, 甲氧西林敏感菌 MSSA 中缺乏<sup>[13]</sup>, 这表明 *mec* 基因簇与 MRSA 的耐药表型密切相关。通常在没有药物选择压力下, MRSA SCC*mec* 上耐药基因 *mecA* 的表达受到严格的控制<sup>[17]</sup>。*mec* 基因簇的 *mecI* 编码的阻遏蛋白 MecI 结合在 *mecA* 的启动子区, 使 *mecA* 表达处于抑制状态; 当有抗生素(如青霉素、苯唑西林等)存在时, 抗生素一方面攻击正常细胞壁肽聚糖合成酶, 即青霉素结合蛋白 2(Penicillin-binding protein 2, PBP2)的转肽酶功能域, 使其失活而丧失合成细胞壁的能力, 另一方面可作为诱导剂, 与分布在细菌细胞膜上的诱导分子 MecR1 蛋白结合, 使其发生自裂解而发挥肽酶活性, 分解结合在 *mecA* 启动子上的阻遏蛋白 MecI, 从而启动 *mecA* 的表达, 产生 PBP2a, 代替 PBP2 的转肽酶活性, 继续细菌肽聚糖的合成, 维持 MRSA 耐药性(图 2),

MecR1-MecI 组成的二组份调控系统对 *mecA* 表达起着关键作用。然而 MecR1 对抗生素的应答敏感性不一, 对头孢西丁敏感, 而对甲氧西林和苯唑西林的敏感性较低<sup>[18]</sup>。2012 年, Arede 等<sup>[19]</sup>报道了在 *mecR1* 基因的下游存在一个 *mecR2* 基因, 其产物 MecR2 可与阻遏蛋白 MecI 直接相互作用, 降低 MecI 的稳定性, 阻碍其与 *mecA* 基因的启动子结合, 并有利于 MecI 被细菌胞浆蛋白酶降解, 促进金葡菌 PBP2a 的产生和耐药性表现。因此 MecR2 又称为抗阻遏因子(anti-repressor)。之后, Arede 等<sup>[20]</sup>又通过定点突变方法证实 MecR2 是金葡菌对甲氧西林耐药所必须的调节因子, 从而建立了 MRSA 菌 *mecA* 基因调控的三元(MecR1-MecI-MecR2)学说。

此外, 金葡菌产青霉素酶(BlaZ)基因 *blaZ* 受 *blaR1-blaI* 的调控, 其阻遏蛋白 BlaI 也能识别 *mecA* 的启动子, 调控 *mecA* 的表达, 但 BlaI 的解离仅能由 BlaR1 完成, MecR1 对 MecI 有裂解作用, 而对 BlaI 没有作用<sup>[18]</sup>。

基于上述 *mec* 基因簇的结构和调控特点, 如果在调节基因不完整或缺失时(如 Class B, C, D *mec*), *mecA* 的表达将不受控制, 即 *mecA* 的表达由调节型转变为组成型持续表达, 在此状态下, MRSA 菌耐药表型的变化是值得关注的。

## 2.2 *ccr* 基因簇

*ccr* 基因簇由 *ccr* 基因和其两边的编码框(*orfs*)

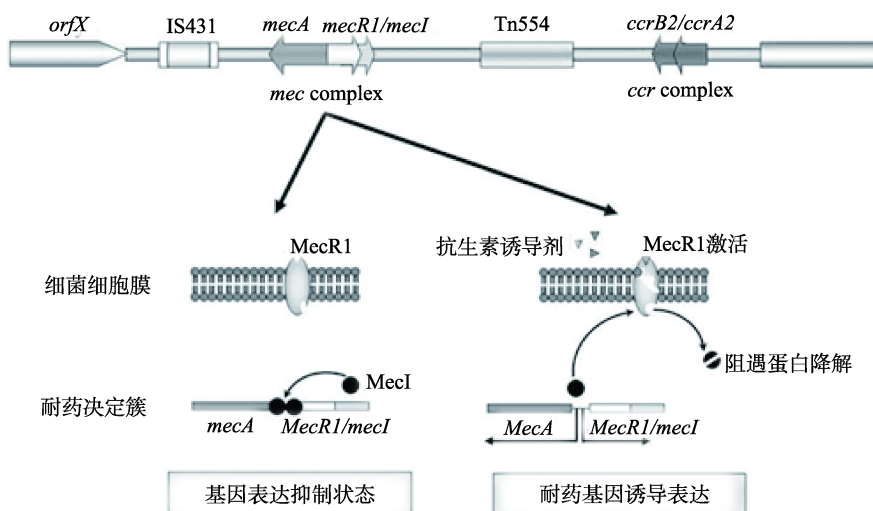


图 2 MRSA SCC*mec* 耐药基因 *mecA* 的表达调控

组成。*ccr*基因编码的重组酶具有位点特异性,即通过位点特异的DNA重组作用,能将许多外源的耐药基因整合到SCCmec元件中,使SCCmec元件呈现多重耐药性;同样这些重组酶也能识别相对应的SCCmec元件,使之从葡萄球菌染色体中精确地切离,通过转移,并整合到其他葡萄球菌的菌株中,实现葡萄球菌菌株之间的信息交换,以适应不同环境条件,尤其是不同抗生素压力下的生存需求<sup>[21]</sup>。目前,在MRSA中已鉴定的*ccr*基因有3种,称为*ccrA*、*ccrB*及*ccrC*。通过对不同地区来源的MRSA菌株分析发现,*ccrA*和*ccrB*分别拥有4种以上的变异型,而*ccrC*仅发现一种<sup>[22]</sup>。基于*ccr*基因型的不同将*ccr*基因簇分为7型,用数字表示:如1型拥有*ccrA1*和*ccrB1*基因(type-1);2型携带*ccrA2*和*ccrB2*基因(type-2);3型由*ccrA3*和*ccrB3*基因构成(type-3);4型则携带*ccrA4*和*ccrB4*基因(type-4);5型比较特殊,仅含*ccrC*基因(type-5);6型携带*ccrA1*和*ccrB6*基因(type-6);7型则携带*ccrA1*和*ccrB3*基因(type-7)<sup>[16]</sup>。研究表明,不同类型的SCCmec元件至少含有一个*ccr*基因,至于携带2个*ccr*基因是否会增加外源耐药基因在SCCmec中的整合,或者增加SCCmec元件从MRSA染色体上的切离?目前尚无直接证据。探索SCCmec元件的切离机制,寻找SCCmec元件从MRSA染色体上的消除手段,对控制MRSA蔓延有意义。

### 2.3 J区

除了*mec*和*ccr*基因簇外,SCCmec元件还包含3个“junkyard”(J)区(图1),这些区域虽然不是构成SCCmec元件所必需,但这些区域常常携带一些抗生素耐药决定簇,可赋予SCCmec元件表达更多的耐药表型。J区内编码耐药性的整合性质粒序列的存在或缺失可以作为SCCmec元件亚型分类的标准<sup>[14,17,23]</sup>。

## 3 SCCmec 元件的分类

迄今为止,从MRSA分离株中已发现11种SCCmec类型(图3)。最初I型SCCmec元件于1961年在英国发现,也是全球第1株MRSA,代表菌株为NCTC10442;II型SCCmec则于1982年在日本发现,N315为代表菌株;1985年,在新西兰流行的MRSA中发现了III型SCCmec,代表株为MRSA

85/2082<sup>[24]</sup>。20世纪90年代,Oliveira等(MRSA HDE288)及Ma等(MRSA CA05, 8/6-3P)从各自的代表菌株中发现2种不同的IV型SCCmec元件<sup>[14]</sup>,进一步研究后,将前者重新定义为VI型SCCmec元件。Deurenberg等<sup>[25]</sup>于2004年在澳大利亚发现V型SCCmec元件,代表菌株MRSA WIS。VII型SCCmec元件于2007年在台湾发现<sup>[26]</sup>,2008年在加拿大由Zhang等<sup>[27]</sup>发现VIII型SCCmec元件;2011年日本学者Li等<sup>[28]</sup>在CC398克隆群金葡菌中发现IX型(JCSC6943)和X型(JCSC6945)SCCmec元件;2011年英国科学家又发现XI型(LGA251)SCCmec元件<sup>[29,30]</sup>。其中,IX、X和XI型SCCmec元件主要存在于动物MRSA分离株中,也可存在于人源分离株中。人源MRSA菌株中主要携带SCCmec ~VIII型元件,~V型为常见,占分离株的90%以上。本课题组曾对2009~2012年间收集于北京、上海、重庆、广州、沈阳、乌鲁木齐等6城市9所医院的517株金葡菌进行了分型研究,鉴定出MRSA 309株(阳性率59.8%),并对这些MRSA菌株进行分子分型研究,发现SCCmec ~V型的比例分别为6.2%(19/309)、22.0%(68/309)、57.6%(178/309)、8.7%(27/309)、4.2%(13/309),另有4株未分型(占1.3%)<sup>[31]</sup>。表明我国流行的MRSA菌株以SCCmec III型为主,其次为II型,SCCmec I~V型占绝对优势(98.7%)。

综上所述,金葡菌SCCmec遗传元件的分类是按它们被发现的顺序使用罗马体数字来命名的。各型SCCmec遗传元件中的*mec*和*ccr*基因簇的组成也有区别,通常使用数字来区分*ccr*基因簇,使用大写字母来区分*mec*基因簇的组成。如I型SCCmec元件包含Type-I *ccr*和class B *mec*基因簇,人类流行MRSA菌株的主要SCCmec元件之基因簇构成见表1所示。在各不同类型的SCCmec元件中,除主要组分*mec*基因簇和*ccr*基因簇外,在J区也发现存在结构多样性,包含不同类型的转座子和插入序列。因此,根据J区的多态性,SCCmec元件还可以更深入地分为不同的亚型<sup>[32]</sup>。SCCmec元件亚型的区分主要根据J区上特征性遗传序列确定,例如是否含有特定功能的基因,有否假基因,以及是否含有可移动的遗传因子及其类型,例如转座子、插入序列和质粒的种类和数量等。通常,SCCmec元件携带的遗传因子多数含有耐药决定簇的编码基因,故

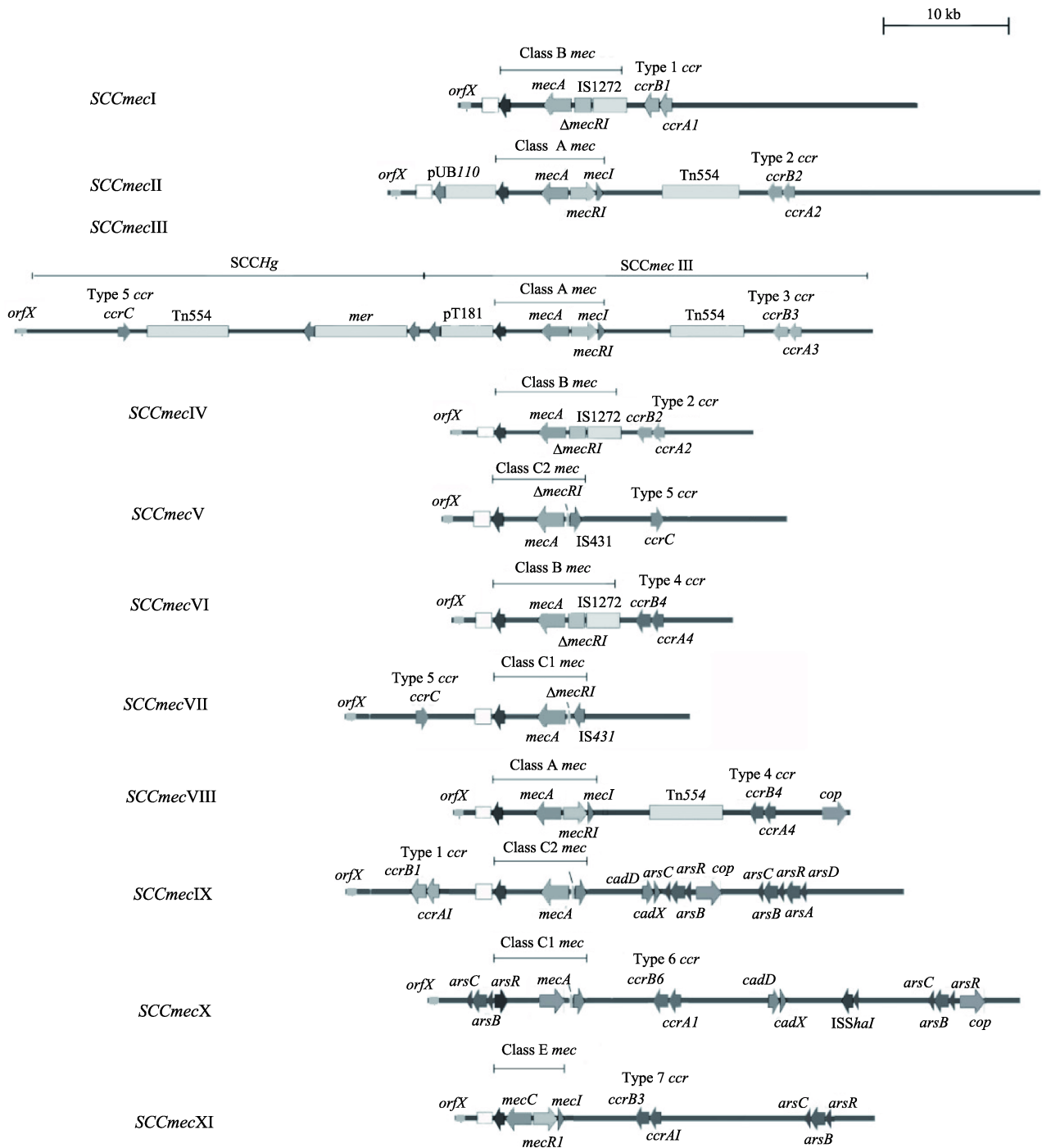


图 3 11 种 SCCmec 元件的结构

SCCmec 元件中携带的遗传因子愈多, 耐药谱就会愈广, 当然 SCCmec 元件中携带的遗传因子愈多, 元件也就愈大。

在已发现的 SCCmec 元件中, Ⅱ型最大, 约 67 kb, 由 SCCHg 元件和一个 Ⅰ型 SCCmec 元件整合后形成<sup>[16]</sup>。从临床耐药表型上看, Ⅰ型、Ⅳ型、Ⅴ型、Ⅵ型、

Ⅶ型 MRSA 菌株通常只对 β-内酰胺类抗生素耐药, 而 Ⅱ型和 Ⅲ型分离株通常表现为多重耐药, 这可能与较大的 SCCmec 元件中整合了除 mecA 之外的耐药基因有关<sup>[32,33]</sup>。例如, Ⅱ型 MRSA 菌株通常携带的耐药基因会比 Ⅰ型多, 除 mecA 基因外, Ⅱ型菌携带的 PUB110 质粒可编码对氨基糖苷类抗生素的耐药



表 1 MRSA 中已发现的 SCCmec 类型

SCCmec 型别	ccr 和 mec 基因簇的构成
Type I	Type-1 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA1</i> 和 <i>ccrB1</i> )和 Class B <i>mec</i>
Type II	Type-2 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA2</i> 和 <i>ccrB2</i> )和 Class A <i>mec</i>
Type III	Type-3 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA3</i> 和 <i>ccrB3</i> )和 Class A <i>mec</i>
Type IV	Type-2 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA2</i> 和 <i>ccrB2</i> )和 Class B <i>mec</i>
Type V	Type-5 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrC</i> )和 Class C2 <i>mec</i>
Type VI	Type-4 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA4</i> 和 <i>ccrB4</i> )和 Class B <i>mec</i>
Type VII	Type-5 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrC</i> )和 Class C1 <i>mec</i>
Type VIII	Type-4 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA4</i> 和 <i>ccrB4</i> )和 Class A <i>mec</i>
Type IX	Type-1 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA1</i> 和 <i>ccrB1</i> )和 Class C2 <i>mec</i>
Type X	Type-6 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA1</i> 和 <i>ccrB6</i> )和 Class C1 <i>mec</i>
Type XI	Type-7 <i>ccr</i> (携带 <i>ccrA1</i> 和 <i>ccrB3</i> )和 Class E <i>mec</i> ( <i>mecC</i> )

性,携带的Tn554型转座子则含有红霉素耐药基因。在目前发现的SCCmec元件中,III型是含耐药基因种类最多者,该型元件中整合的前噬菌体φTn554 可编码对重金属镉的抗性,*mer*基因可编码汞抗性,质粒pT181 能编码对四环素抗性,转座子Tn554 则携带红霉素和大观霉素的抗性基因。故 I型和II型MRSA菌株通常表现为多重耐药性,也是我国的主要流行株<sup>[34,35]</sup>。新发现的VIII型SCCmec元件携带有红霉素等耐药基因<sup>[27]</sup>。从目前已有的分子流行病学证据来看,I型、II型和III型SCCmec元件主要存在于医院获得型MRSA(HA-MRSA)分离株中;IV型、V型SCCmec元件则主要存在于CA-MRSA中。由于IV型和V型元件的长度相对较短,移动更为轻便,故相对容易在不同遗传背景的流行菌株间转移,每一次成功转移,往往造成新耐药菌的出现和流行,甚至造成暴发流行<sup>[25]</sup>。

#### 4 异型 SCCmec 元件

经典的SCCmec元件含有一个*mec*基因簇、一个*ccr*基因簇和 3 个J区。近年来,发现少数特殊的SCCmec元件可携带 2 个*ccr*基因簇,称为异型SCCmec (SCCmec variant)。例如,金黄色葡萄球菌ZH47 株携带的SCCmec元件是由 1 个 5 型的*ccr*基因簇(*ccrC*)、1 个 2 型的*ccr*基因簇(*ccrA2* 和*ccrB2*)、1 个Class B2 *mec*基因簇和 1 个与IV型SCCmec元件有同源性的J1 区共同组成<sup>[23]</sup>。当 1 个SCCmec元件携带 2 个*ccr*基因簇时,通常怀疑该元件是否隐藏了某

个或多个SCCmec元件的组成元素,如*mec*基因簇,其形成过程也许是复杂的。有研究者推测,当一个SCCmec元件与另外一个类似元件发生整合时,部分同源序列发生重组交换,而*ccr*基因簇却保留了下来,进而在一个SCCmec元件中出现了 2 个*ccr*基因簇;也有可能这两个*ccr*基因簇是由 2 个含有正向重复序列的SCC元件在整合时缺失了包含一个*mec*基因簇的起始结合区而产生<sup>[34]</sup>。*ccr*基因簇的主要功能是负责SCCmec元件的整合与切离,至于含两个*ccr*基因簇的SCCmec元件的形成,以及两个*ccr*基因簇是否会增加元件的切离和重组效率均有待进一步进行深入探讨。

#### 5 SCCmec 元件在 MRSA 分子分型中的应用

病原菌的分子分型是进行流行病学调研和菌株溯源的重要手段。目前,针对MRSA菌株的分子分型方法主要包括SCCmec分型、脉冲场凝胶电泳分型(Pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)、多位点序列分型(Multilocus sequence typing, MLST)和葡萄球菌A蛋白基因(Staphylococcal protein A gene, *spa*)分型等<sup>[31]</sup>。在这些常用的分子分型方法中,MLST和*spa*均是基于对MRSA菌株特定靶基因的序列分析,有公共的数据库做参考(<http://www.mlst.net>, <http://spaserver.ridom.de>),有利于世界范围内不同实验室间的结果比较,因此被广泛应用;PFGE分型法则对全基因组进行分析,分辨率高,需要脉冲场电泳仪,操作较繁琐,费时,仅限于对本实验室检测结果的分析;SCCmec检测是MRSA分型的基本方法之一,分辨率中等,操作相对简便、快速,便于规模化分型分析<sup>[36]</sup>。金葡菌常用分子分型方法的比较见表 2。一般而言,有条件的实验室,往往可采用 2 种以上方法对MRSA进行检测分型,这对于揭示MRSA的进化路线、确定暴发流行菌株间关系、追踪基因的水平转移与播散有重要意义。

针对MRSA菌株SCCmec元件进行分型的基本方法是:首先利用一对PCR扩增引物检测菌株是否存在*mec*基因簇的关键结构基因*mecA*;然后再依据SCCmec元件中两个基因簇(*mec*和*ccr*)的结构和型别设计特异性PCR引物进行扩增鉴定,通过PCR扩增产物的有无以及大小来区分不同的SCCmec元件类型。在人源MRSA分离株中,8 种主要的SCCmec元件

型别的PCR检测引物如表 3 所示(共 9 对引物)<sup>[37]</sup>, 这些PCR产物对待检基因组DNA扩增产物的有和无, 以及扩增片段的大小均对MRSA菌SCC*mec*型别的鉴定有实际意义(表 4)。

表 2 金葡菌不同分子分型方法的优劣比较

	SCC <i>mec</i> 分型	MLST 分型	<i>spa</i> 分型	PFGE 分型
基本原理与方法	根据 SCC <i>mec</i> 元件不同, 采用多重 PCR 分析元件中等位序列的变异	针对 7 个看家基因( <i>arcC</i> , <i>aroE</i> , <i>glpF</i> , <i>gmk</i> , <i>pta</i> , <i>tpi</i> , <i>yqiL</i> )进行 PCR 扩增和测序, 分析的序列变异	针对金葡菌 SPA 蛋白编码基因高变区(X 区)进行 PCR 扩增和测序, 分析重复序列	针对细菌基因组, 先用限制性酶切, 再用脉冲场电泳进行分离, 分析电泳片段的多态性
优势	快速, 体现遗传元件的进化历程, 易于实验室间比较	核心基因(core)的进化分析, 易于实验室间比较, 有标准命名	快速, 高通量, 易于实验室内比较, 有标准命名	分辨率高, 通量较高
劣势	分辨率低	分辨率有限, 通量低, 费用高	分辨率中等, 对有重组事件的 ST 容易错分	技术要求高, 需要特殊设备, 费时, 不易进行实验室间比较, 命名差异大

表 3 SCC*mec* 元件基本型别 PCR 鉴别引物

靶标	基因型	引物名称	核苷酸序列(5' 3')	扩增产物大小(bp)
MRSA	<i>mecA</i>	<i>mecA</i> -F	GCAATACAATCGCACATACATT	148
		<i>mecA</i> -R	CCTGTTTGAGGGTGGATAGC	
<i>mec</i>	Class A	<i>mecI</i> -F	CGTTATAAGTGTACGAATGGTTTTGT	126
		<i>mecI</i> -R	TCATCTGCAGAATGGGAAGTT	
	Class B	IS1272J-F	GAAGCTTTGGGCGATAAAGA	98
		IS1272J-R	GCACTGTCTCGTTAGACCAATC	
	Class C2	<i>mecC2</i> -F	TCAGTTTCATTGCTCACGATATG	174
		<i>mecC2</i> -R	GCCACCGCTACAGTGATAA	
<i>ccr</i>	Type 1	<i>ccrB1</i> -F	ACCACAAACACACTTAAAGATG	150
		<i>ccrB1</i> -R	CAATTTCAAGTATTTGGTCCATAAC	
	Type 2	<i>ccrB2</i> -F	CTCATGTTACARATACTTGCG	107
		<i>ccrB2</i> -R	CCTTGATAATAGCCTTCTTGG	
	Type 3	<i>ccrB3</i> -F	AACACAACGAACACATTGAAAG	130
		<i>ccrB3</i> -R	CGTATTTCTCAATCACATCAGC	
	Type 4	<i>ccrB4</i> -F	CGAAGTATAGACACTGGAGCGATA	134
		<i>ccrB4</i> -R	GCGACTCTCTTGCGGTTTA	
	Type 5	<i>ccrC</i> -F	TCCAGTCTATAAAGGSTATGTCAG	124
		<i>ccrC</i> -R	ACTTATAATGGCTTCATGCTTACC	

表 4 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCC*mec* 基本型别的 PCR 鉴定结果

SCC <i>mec</i> 类型	<i>ccr</i> 和 <i>mec</i> 型别	靶序列的 PCR 扩增结果								
		<i>mecA</i>	ClassA	ClassB	ClassC2	Type1	Type2	Type3	Type4	Type5
I	1B	+	-	+	-	+	-	-	-	-
II	2A	+	+	-	-	-	+	-	-	-
III	3A	+	+	-	-	-	-	+	-	(+) <sup>a</sup>
IV	2B	+	-	+	-	-	+	-	-	-
V	5C2	+	-	-	+	-	-	-	-	+
VI	4B	+	-	+	-	-	-	-	+	-
VII	5C1	+	-	-	-	-	-	-	-	+
VIII	4A	+	+	-	-	-	-	-	+	-

注: <sup>a</sup> (+)表示 *ccrC* 也存在于 SCC*mec* III 元件的 SCC*Hg* 组件中。

基于HA-MRSA和CA-MRSA在菌株致病性、流行特征及耐药性方面的明显差异,正确区分HA-MRSA和CA-MRSA对临床MRSA感染的治疗和疾病预后有重要指导意义。目前,国际上对HA-MRSA和CA-MRSA的区分主要采用美国CDC的标准<sup>[38]</sup>,即对有下列医院MRSA感染危险因素之一的患者体内分离的菌株定义为HA-MRSA,这些因素包括:(1)在就诊或入院时,体内至少有一种植入性医疗器具,如导管、支架、固定架等;(2)有MRSA感染和定植的病史;(3)在获得培养菌株的前一年内有住院、手术、透析等记录;(4)在入院48 h之后从正常无菌部位采集的标本中分离出MRSA菌。反之,从入院48 h之内,且不具有上述MRSA感染危险因素的患者体内分离的菌株定义为CA-MRSA。从定义可以看出,详细而准确的记录是判断HA-MRSA和CA-MRSA的关键,然而在临床实践中,很多菌株会因病历资料不全而难以区分。通过对MRSA进行SCCmec分型的研究,发现全球范围内HA-MRSA菌株主要为SCCmecI、II和III型,而CA-MRSA主要为SCCmecIV和V型,这种特定的SCCmec型别特征为临床HA-MRSA和CA-MRSA的区分提供了重要的分子水平证据,相对更客观。因此,有研究者提议对HA-MRSA和CA-MRSA的区分采用临床资料加SCCmec分型相结合的方法<sup>[39]</sup>。

对MRSA进行SCCmec分型的研究还发现,不同地区存在特定遗传背景的主要流行克隆,包括HA-MRSA和CA-MRSA,这为MRSA的流行病学监控提供了重要证据。如在欧洲,德国和比利时主要流行的HA-MRSA为Iberian和Southern Germany克隆,均为SCCmec I型<sup>[40]</sup>;英国流行的EMRSA-16克隆为SCCmec II型<sup>[41]</sup>;在亚洲,韩国和日本主要流行的New York/Japan克隆为SCCmec II型,而在印度及我国流行的Brazilian/Hungarian克隆为SCCmec III型<sup>[42]</sup>。对CA-MRSA流行克隆而言,美国流行的USA300、荷兰流行的USA1000和USA300、韩国流行的USA700以及我国香港流行的USA1100和USA1000均为SCCmec IV型,而英国流行的EMRSA-15克隆为SCCmec V型<sup>[41]</sup>。

## 6 结 语

SCCmec 染色体盒是在耐甲氧西林金葡萄菌中普

遍存在的一种可移动遗传元件,大小在21~67 kb之间,*mec*和*ccr*基因簇是该元件的两个重要组分。依据两个基因簇的组成不同,目前已发现11种SCCmec型别,其中人源分离株以SCCmecI~VIII型为主。SCCmec元件可自主从染色体上切离、环化,以一定的方式在葡萄球菌菌株间转移,通过在受体菌染色体上的成功重组,使受体菌获得新的耐药性,是金葡萄菌耐药性传递的重要方式之一。SCCmec元件的转移、重组与整合,以及与外源插入序列、转座子、质粒的序列交换是SCCmec元件具有高度多态性的重要原因,也正因为这些遗传事件的存在,不断会有新的SCCmec型别产生,需要建立MRSA监测网络,对各地流行的菌株进行持续的SCCmec分型分析,同时联合已有的MRSA分子分型方法,以达到探索菌株变迁、进化及溯源的目的,为MRSA感染性疾病控制措施的制定提供重要借鉴。

## 参考文献

- [1] Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*, 2014, 312(13): 1330–1341. [\[DOI\]](#)
- [2] Hepburn L, Prajsnar TK, Klapholz C, Moreno P, Loynes CA, Ogryzko NV, Brown K, Schiebler M, Hegyi K, Antrobus R, Hammond KL, Connolly J, Ochoa B, Bryant C, Otto M, Surewaard B, Seneviratne SL, Grogono DM, Cachat J, Ny T, Kaser A, Török ME, Peacock SJ, Holden M, Blundell T, Wang L, Ligoxygakis P, Minichiello L, Woods CG, Foster SJ, Renshaw SA, Floto RA. A Spaetzle-like role for nerve growth factor  $\beta$  in vertebrate immunity to *Staphylococcus aureus*. *Science*, 2014, 346(6209): 641–646. [\[DOI\]](#)
- [3] Wan MT, Chou CC. Spreading of  $\beta$ -lactam resistance gene (*mecA*) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* through municipal and swine slaughterhouse wastewaters. *Water Res*, 2014, 64: 288–295. [\[DOI\]](#)
- [4] Wilcox MH. MRSA new treatments on the horizon: current status. *Injury*, 2011, 42(Suppl 5): S42–S44. [\[DOI\]](#)
- [5] Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*, 2008, 8(6): 747–763. [\[DOI\]](#)
- [6] David MZ, Cadilla A, Boyle-Vavra S, Daum RS. Replacement of HA-MRSA by CA-MRSA infections at an academic medical center in the midwestern United States, 2004–5 to 2008. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92760. [\[DOI\]](#)
- [7] Byrne FM, Wilcox MH. MRSA prevention strategies



- and current guidelines. *Injury*, 2011, 42( Suppl 5): S3–S6. [\[DOI\]](#)
- [8] Rossolini GM, Arena F, Pecile P, Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 18: 56–60. [\[DOI\]](#)
- [9] Reardon S. Antibiotic resistance sweeping developing world. *Nature*, 2014, 509(7499): 141–142. [\[DOI\]](#)
- [10] Hede K. Antibiotic resistance: An infectious arms race. *Nature*, 2014, 509(7498): S2–S3. [\[DOI\]](#)
- [11] International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(12): 4961–4967. [\[DOI\]](#)
- [12] Garza-González E, Morfin-Otero R, Llaca-Díaz JM, Rodríguez-Noriega E. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC *mec*) in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. A review and the experience in a tertiary-care setting. *Epidemiol Infect*, 2010, 138(5): 645–654. [\[DOI\]](#)
- [13] Haque N, Bari MS, Bilkis L, Haque S, Sultana S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* - an overview. *Mymensingh Med J*, 2011, 20(1): 159–164. [\[DOI\]](#)
- [14] Oliveira DC, de Lencastre H. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* is not affected by the overexpression in trans of the *mecA* gene repressor: a surprising observation. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23287. [\[DOI\]](#)
- [15] 孙丹丹, 马笑雪, 胡建, 罗恩杰. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌染色体盒的研究进展. *微生物学杂志*, 2011, 31(3): 73–80. [\[DOI\]](#)
- [16] Berglund C, Ito T, Ikeda M, Ma XX, Söderquist B, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10): 3512–3516. [\[DOI\]](#)
- [17] Leski TA, Tomasz A. Role of penicillin-binding protein 2 (PBP2) in the antibiotic susceptibility and cell wall cross-linking of *Staphylococcus aureus*: evidence for the cooperative functioning of PBP2, PBP4, and PBP2A. *J Bacteriol*, 2005, 187(5): 1815–1824. [\[DOI\]](#)
- [18] Berger-Bächi B, Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch Microbiol*, 2002, 178(3): 165–171. [\[DOI\]](#)
- [19] Arêde P, Milheirico C, de Lencastre H, Oliveira DC. The anti-repressor *MecR2* promotes the proteolysis of the *mecA* repressor and enables optimal expression of  $\beta$ -lactam resistance in MRSA. *PLoS Pathog*, 2012, 8(7): e1002816. [\[DOI\]](#)
- [20] Arêde P, Oliveira DC. Proteolysis of *mecA* repressor is essential for expression of methicillin resistance by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 2001–2002. [\[DOI\]](#)
- [21] Rolo J, de Lencastre H, Miragaia M. High frequency and diversity of cassette chromosome recombinases (*ccr*) in methicillin-susceptible *Staphylococcus sciuri*. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(6): 1461–1469. [\[DOI\]](#)
- [22] Lindsay JA. Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*, 2010, 300(2–3): 98–103. [\[DOI\]](#)
- [23] Heusser R, Ender M, Berger-Bächi B, McCallum N. Mosaic staphylococcal cassette chromosome *mec* containing two recombinase loci and a new *mec* complex, B2. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(1): 390–393. [\[DOI\]](#)
- [24] Malachowa N, DeLeo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(18): 3057–3071. [\[DOI\]](#)
- [25] Deurenberg RH, Stobberingh EE. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Mol Med*, 2009, 9(2): 100–115. [\[DOI\]](#)
- [26] Takano T, Higuchi W, Zaraket H, Otsuka T, Baranovich T, Enany S, Saito K, Isobe H, Dohmae S, Ozaki K, Takano M, Iwao Y, Shibuya M, Okubo T, Yabe S, Shi D, Reva I, Teng LJ, Yamamoto T. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(3): 837–845. [\[DOI\]](#)
- [27] Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 531–540. [\[DOI\]](#)
- [28] Li S, Skov RL, Han X, Larsen AR, Larsen J, Sørup M, Wulf M, Voss A, Hiramatsu K, Ito T. Novel types of staphylococcal cassette chromosome *mec* elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3046–3050. [\[DOI\]](#)
- [29] García-Álvarez L, Holden MTG, Lindsay H, Webb CR, Brown DFJ, Curran MD, Walpole E, Brooks K, Pickard DJ, Teale C, Parkhill J, Bentley SD, Edwards GF, Girvan EK, Kearns AM, Pichon B, Hill RLR, Larsen AR, Skov RL, Peacock SJ, Maskell DJ, Holmes MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in

- human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(8): 595–603. [\[DOI\]](#)
- [30] Harrison EM, Paterson GK, Holden MTG, Morgan FJE, Larsen AR, Petersen A, Leroy S, De Vlieghe S, Perreten V, Fox LK, Lam TJGM, Sampimon OC, Zadoks RN, Peacock SJ, Parkhill J, Holmes MA. A *Staphylococcus xylosus* isolate with a new *mecC* allotype. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(3): 1524–1528. [\[DOI\]](#)
- [31] Cheng H, Yuan WC, Zeng FY, Hu QW, Shang WL, Tang DH, Xue WC, Fu JF, Liu J, Liu N, Zhu JM, Yang J, Hu Z, Yuan JZ, Zhang X, Li S, Chen ZJ, Hu XM, Rao XC. Molecular and phenotypic evidence for the spread of three major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones associated with two characteristic antimicrobial resistance profiles in China. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(11): 2453–2457. [\[DOI\]](#)
- [32] Milheirico C, Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome *mec* type in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCCmec multiplex'. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(1): 42–48. [\[DOI\]](#)
- [33] Mohammadi S, Sekawi Z, Monjezi A, Maleki MH, Soroush S, Sadeghifard N, Pakzad I, Azizi-Jalilian F, Emaeini M, Asadollahi K, Pourahmad F, Zarrilli R, Taherikalani M. Emergence of SCCmec type with variable antimicrobial resistance profiles and *spa* types among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from healthcare- and community-acquired infections in the west of Iran. *Int J Infect Dis*, 2014, 25: 152–158. [\[DOI\]](#)
- [34] Zong ZY, Lü XJ. Characterization of a new SCCmec element in *Staphylococcus cohnii*. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14016. [\[DOI\]](#)
- [35] Turlej A, Hryniewicz W, Empel J. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (Sccmec) classification and typing methods: an overview. *Pol J Microbiol*, 2011, 60(2): 95–103. [\[DOI\]](#)
- [36] Struelens MJ, Hawkey PM, French GL, Witte W, Taccconelli E. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(2): 112–119. [\[DOI\]](#)
- [37] Chen L, Mediavilla JR, Oliveira DC, Willey BM, de Lencastre H, Kreiswirth BN. Multiplex real-time PCR for rapid Staphylococcal cassette chromosome *mec* typing. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(11): 3692–3706. [\[DOI\]](#)
- [38] Kleven RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lyfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK, Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*, 2007, 298(15): 1763–1771. [\[DOI\]](#)
- [39] Hu QW, Cheng H, Yuan WC, Zeng FY, Shang WL, Tang DH, Xue WC, Fu JF, Zhou RJ, Zhu JM, Yang J, Hu Z, Yuan JZ, Zhang X, Rao Q, Li S, Chen ZJ, Hu XM, Wu XG, Rao XC. Panton—valentine leukocidin (PVL)-positive healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates are associated with skin and soft tissue infections and colonized mainly by infective PVL-encoding bacteriophages. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(1): 67–72. [\[DOI\]](#)
- [40] Schulte B, Bierbaum G, Pohl K, Goerke C, Wolz C. Diversification of clonal complex 5 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains (Rhine-Hesse clone) within Germany. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(1): 212–216. [\[DOI\]](#)
- [41] Miller RR, Price JR, Batty EM, Didelot X, Wyllie D, Golubchik T, Crook DW, Paul J, Peto TEA, Wilson DJ, Cule M, Ip CLC, Day NPJ, Moore CE, Bowden R, Llewelyn MJ. Healthcare-associated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: role of a cryptic variant of an epidemic clone. *J Hosp Infect*, 2014, 86(2): 83–89. [\[DOI\]](#)
- [42] Khokhlova O, Tomita Y, Hung WC, Takano T, Iwao Y, Higuchi W, Nishiyama A, Reva I, Yamamoto T. Elderly infection in the community due to ST5/SCCmec methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (the New York/Japan clone) in Japan: Panton-Valentine leukocidin-negative necrotizing pneumonia. *J Microbiol, Immunol Infect*, 2012, doi: 10.1016/j.jmii.2012.09.004. (in Press). [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 谢建平)