DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250725003
引用格式: 陈雅娟, 辜依海, 侯轩, 等. 一株甲氧西林敏感 *mecA* 基因阳性金黄色葡萄球菌的鉴定及生物学特性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(1): 130–136.
CHEN YJ, GU YH, HOU X, *et al*. Identification and biological characteristics study of an oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* strain [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(1): 130–136. (in Chinese with English abstract).

一株甲氧西林敏感 *mecA* 基因阳性金黄色葡萄球菌的鉴定及生物学特性研究

陈雅娟, 辜依海, 侯　轩, 王　辉, 邓明惠, 牟　建, 张　微*
(三二〇一医院微生物免疫科, 汉中　723000)

摘　要: 目的　对一株分离自零售鸡肉样本、表型为甲氧西林敏感但携带 *mecA* 基因的金黄色葡萄球菌(oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*, OS-MRSA)进行全面的生物学特性分析, 评估其毒力潜能及分子分型特征。**方法**　从超市冷冻整鸡样本中分离金黄色葡萄球菌 SAC10, 通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)进行鉴定, 并采用药敏实验和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测耐药性和 *mecA* 基因。利用全基因组测序分析其耐药基因、毒力基因及分子分型。通过溶血实验、生物被膜形成实验和大蜡螟感染模型评估其毒力表型。采用序列比对分析 *mecA* 基因的调控机制。**结果**　SAC10 为 ST59-t437-IVa(2B)型 OS-MRSA, 携带 *mecA* 但表型敏感, 所携带的耐药基因和耐药谱一致。其基因组携带多种毒力因子(*hlgABC*、*seb*、*sek*、*seq*、*aur*、*sak*、*scn*), 表现出强溶血活性和生物被膜形成能力。大蜡螟实验显示中等毒力(72 h 存活率 16.67%)。*mecA* 基因上游启动子区域插入 ISSau3 抑制 *mecA* 表达, 从而呈现敏感表型。**结论**　SAC10 作为食源性 OS-MRSA, 兼具毒力与隐蔽性耐药基因, 可能通过食物链传播构成潜在健康风险。*mecA* 基因的插入突变导致表型-基因型不一致现象, 提示常规药敏实验需结合分子检测以避免漏检。为食源性 OS-MRSA 的监测和风险评估提供科学依据。

关键词: 甲氧西林敏感 *mecA* 基因阳性的金黄色葡萄球菌; *mecA* 基因沉默; 毒力特征

Identification and biological characteristics study of an oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* strain

CHEN Ya-Juan, GU Yi-Hai, HOU Xuan, WANG Hui, DENG Ming-Hui, MOU Jian, ZHANG Wei*
(*Department of Microbiology*, 3201 *Hospital*, *Hanzhong* 723000, *China*)

ABSTRACT: Objective　To conduct a comprehensive biological characterization of an oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) strain isolated from a retail chicken sample, assess its virulence

收稿日期: 2025-07-25
基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2024SF-YBXM-279)
第一作者: 陈雅娟(1988—), 女, 主管检验师, 主要研究方向为病原微生物血清学致病机制研究。E-mail: 280496896@qq.com
***通信作者:** 张微(1987—), 女, 硕士, 副主任检验师, 主要研究方向为病原微生物耐药及毒力机制。E-mail: xiaoxiong435@126.com

potential and molecular typing characteristics. **Methods** *Staphylococcus aureus* strain SAC10 was isolated from supermarket frozen whole-chicken samples. Identification was performed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), and antibiotic resistance profiles and the *mecA* gene were detected by antibiotic susceptibility testing and polymerase chain reaction (PCR). Whole-genome sequencing analyzed resistance genes, virulence genes and molecular typing. Virulence phenotypes were assessed via hemolysis assays, biofilm formation assays, and *Galleria mellonella* infection models. Sequence alignment elucidated the regulatory mechanism of the *mecA* gene. **Results** SAC10 was identified as ST59-t437-IVa(2B) OS-MRSA. It carried *mecA* but exhibited phenotypic susceptibility, with its resistance gene profile consistent with the antimicrobial susceptibility pattern. The genome harbored multiple virulence factors (*hlgABC*, *seb*, *sek*, *seq*, *aur*, *sak*, *scn*), demonstrating strong hemolytic activity and biofilm-forming capability. *Galleria mellonella* assays revealed moderate virulence (16.67% survival at 72 h). Insertion of ISSau3 into the upstream promoter region of *mecA* suppressed its expression, resulting in the susceptible phenotype. **Conclusion** As a foodborne OS-MRSA, SAC10 combines virulence with concealed resistance genes, posing potential health risks via the food chain. The insertion mutation in *mecA* causing genotype-phenotype discordance highlights the need to combine conventional susceptibility testing with molecular detection to prevent underdiagnosis. These findings provide a scientific basis for improved monitoring and risk assessment of foodborne OS-MRSA.

KEY WORDS: oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*; *mecA* gene silencing; virulence profile

0　引　言

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是一种可引起多种临床表现, 从轻微的皮肤和软组织感染到危及生命的侵袭性感染的病原体[1–3]。MRSA 对甲氧西林和其他 β-内酰胺类抗生素耐药的机制主要是由于葡萄球菌的移动遗传元件葡萄球菌染色体盒(SCCmec)上携带 *mecA*, 该基因可编码产生青霉素结合蛋白 PBP2a[4], PBP2a 与 β-内酰胺类抗菌药物亲和力降低, 从而导致耐药发生。有研究也表明, 除 *mecA* 外, *mecC* 也可以介导耐药的发生[5]。在实际工作中, 正确选择抗菌药物治疗 MRSA 感染取决于对 MRSA 菌株的正确鉴定, *mecA* 或 *mecC* 基因的阳性检测是“金标准”, 但由于其检测方法复杂、耗时长且昂贵, 在临床实验室中的应用受到限制[6]。目前, 临床实验室一般采用表型分析来鉴定 MRSA, 根据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)判读标准: 金黄色葡萄球菌对苯唑西林最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)≥4 μg/mL, 或头孢西丁 MIC≥8 μg/mL 为耐药; 苯唑西林 MIC≤2 μg/mL, 或头孢西丁 MIC≤4 μg/mL 为敏感。但是由于方法学限制, 近年来, 临床实验室出现了 MRSA 误诊的新问题, 这主要是由于全球多个地区出现了苯唑西林敏感 *mecA* 阳性金黄色葡萄球菌(oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*, OS-MRSA)[7–8]。

OS-MRSA 是一种特殊耐药表型的 MRSA 亚群, 其主要特征是对苯唑西林敏感(<4 mg/L), 但是携带 *mecA* 基因[9–10]。OS-MRSA 的存在揭示了 *mecA* 基因表达调控的复杂性, 可能涉及基因突变、调控元件变化、启动子区域突变或环境因素影响, 导致 PBP2a 蛋白表达不足或功能受限, 从而表现为敏感表型, 然而, 关于 *mecA* 基因启动子区域插入序列的报道较为罕见。OS-MRSA 已在全球多地报道, 包括中国上海地区流行的 ST59 克隆株[8]。值得注意的是, 金黄色葡萄球菌作为人畜共患病原体, 在食用动物(如家禽)中的定植可能通过食物链传播至人类[11]。近年来, 食品尤其是家禽肉制品被认为是耐药菌传播的重要途径之一。多项研究显示, 家禽肉制品中 MRSA 的检出率逐年上升, 也有报道动物源性耐药菌可能通过食物链传播给人类, 构成公共卫生威胁。值得关注的是目前针对整鸡样本中 OS-MRSA 系统性及分子流行特征还鲜有报道。本研究聚焦于一株从鸡肉样本中分离得到的、经分子生物学鉴定为 *mecA* 基因阳性、但药敏实验证实对苯唑西林敏感的金黄色葡萄球, 结合分子生物学、药敏实验、生物被膜检测等技术, 深入研究该菌株, 旨在为动物源性 OS-MRSA 的准确识别和风险评估提供科学依据, 促进食品安全管理和抗菌药物合理使用, 减少耐药菌通过食物链传播的公共卫生风险。

1　材料与方法

1.1　仪器与试剂

GHP-9080 培养箱(中国上海一恒科学仪器有限公司); Hfsafe-1800TE 生物安全柜(中国上海力申科学仪器有限公司); Microflex LT/SH 型质谱仪(德国布鲁克公司);

PhoenixSpec 浊度仪(美国 BD 公司); victorX3 多功能酶标仪(美国 PE 公司); C1000 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪、GE1DOC XR+凝胶成像分析系统(美国伯乐公司)。

血琼脂平板(广州市迪景微生物科技有限公司); 质谱样品处理基质(德国布鲁克 Bruker 公司); 甲酸(分析纯, 河北百灵威超精细材料有限公司); 细菌基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型, 天根生物科技有限公司); 革兰阳性需氧菌药敏检测板[复星诊断科技(长沙)有限公司]; 头孢西丁药敏纸片(英国 OXOID 公司); 水解酪蛋白(mueller-hinton, M-H)琼脂培养基(广州市迪景微生物科技有限公司); 金黄色葡萄球菌显色培养基(上海科玛嘉微生物技术有限公司); 胰酪大豆胨肉汤培养基(tryptic soy broth, TSB)(青岛高科园海博生物科技有限公司); 0.1% Triton X-100、结晶紫(北京索莱宝科技有限公司); 无菌抗凝绵羊血(郑州诚睿生物科技有限公司); 大蜡螟幼虫(体重范围 0.4~0.5 g)(河南科云生物公司); 质控标准菌株 ATCC 25923、ATCC 29213(美国菌种保藏中心); 菌株 SAC01、SAC36 为本研究从鸡肉样本中分离得到。

1.2 实验方法

1.2.1 菌株鉴定及 MRSA 筛选

冷冻整鸡样本经过增菌后, 取 2 接种环增菌肉汤加入金黄色葡萄球菌显色培养基, 挑取培养基上的疑似菌落涂布于质谱仪靶板上, 加入甲酸(1 μL), 自然晾干后, 在靶孔加 1 μL/孔质谱样品处理基质, 对菌株种属进行鉴定; 用头孢西丁纸片扩散法检测金黄色葡萄球菌对甲氧西林的耐药性, 以鉴定 MRSA, 具体为从血琼脂平板上挑取数个形态一致的菌落, 悬浮于无菌生理盐水中, 调成浊度为 0.5 麦氏单位菌悬液, 均匀涂抹于 M-H 平板表面, 贴上 30 μg 头孢西丁纸片, 35 ℃培养 16~18 h 观察结果, 抑菌圈直径小于等于 21 mm 判定为耐药(R)/MRSA, ATCC 25923 为质控菌株。PCR 检测 *mecA* 基因: F: AAAATCGATGGTAAAGGTTGGC, R: AGTTCTGCAGTACCGGATTTGC, 反应条件: 95 ℃ 3 min, 95 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 60 s 30 循环, 72 ℃ 10 min。

1.2.2 耐药性检测

采用微量肉汤稀释法对分离株进行抗菌药物敏感性实验; 根据革兰阳性需氧菌药敏检测板厂家说明书进行药敏实验, 使用的抗菌药物及浓度见表 1。选择金黄色葡萄球菌 ATCC29213 为质控菌株, 根据 2024 年 CLSI M100 的相应标准判读结果[12]。

1.2.3 溶血能力及生物被膜形成能力检测

取 100 μL 过夜培养后的细菌上清液与等体积 6%绵羊红细胞悬液于 96 孔板, 充分混匀后 37 ℃静置培养, 0.1% Triton X-100 溶液和 TSB 溶液分别为阳性对照和阴性对照。孵育 3 h 后, 2500 r/min 离心 5 min, 取 100 μL 悬液于另一个洁净的 96 孔板, 在 405 nm 处测定吸光度(OD_{405}), 每个样本重复 3 次, 溶血能力计算如公式(1):

$$溶血率/\%=(A-C)\times 100/(B-C) \quad (1)$$

式中: A 为样本 OD 值; B 为阳性样本 OD 值; C 为阴性样本 OD 值。

采用结晶紫半定量法对金黄色葡萄球菌生物被膜形成能力进行检测。过夜菌液 1:100 (V:V)稀释后取 200 μL 加入 96 孔细胞培养板, 37 ℃静置培养 24 h, 弃去菌液, 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗 2~3 次, 置于 56 ℃烘箱中烘干。每孔中加入 200 μL 0.1% (m:V)结晶紫染色 10 min, PBS 冲洗 3 次, 干燥后, 用 200 μL 33%冰醋酸(m:V)溶解 10 min, 使用酶标仪于 570 nm 波长下测定各孔吸光度值($OD_{570\ nm}$), TSB 溶液为阴性对照, 每个样本重复 4 次。判断标准如下: 当 $OD_{570\ nm}\leqslant$ODc 时(ODc 为阴性对照孔 OD 值的平均值加 3 倍标准差)菌株不能形成生物被膜; 当 ODc<$OD_{570\ nm}\leqslant$2ODc 时, 菌株生物被膜形成能力较弱; 当 2ODc<$OD_{570\ nm}\leqslant$4ODc 时, 菌株生物被膜形成能力中等; 当 $OD_{570\ nm}$>4ODc 时, 菌株生物被膜形成能力较强。

1.2.4 大蜡螟毒力检测

分离菌株的毒力评估通过大蜡螟幼虫感染模型进行。待测菌株经培养后收集细菌沉淀, PBS 洗涤 3 次, 重悬至细菌浓度为 1×10^9 CFU/mL。每组随机分配 30 只幼虫, 通过微量注射器在其第二对腹足基部注射 20 μL 菌悬液; 阴性对照组注射等体积无菌 PBS。置于 37 ℃ 恒温培养箱中孵育 72 h。期间每 12 h 监测幼虫存活情况, 以对物理刺激(触摸)无反应作为死亡判定标准。北美流行高毒力株 USA300 作为阳性对照。

1.2.5 全基因组提取及分子生物学分析

参照试剂盒说明书提取细菌基因组 DNA, 北京诺禾致源公司完成测序, 使用二代测序平台 Illumina 平台 PE150 开展全基因组测序分析。使用 SOAPdenovo 软件(华大基因开发)对测序结果进行拼接; 使用 CGE 网站(http://www.genomicepidemiology.org/)预测耐药基因、毒力基因以及分子分型, 使用 prokka 进行基因组注释, 使用 easyfig 进行可视化。

2 结果与分析

2.1 菌株鉴定及抗菌药物敏感性结果

该菌株分离自超市来源的冷冻整鸡样本, 经基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪鉴定为金黄色葡萄球菌, 鉴定值: 2.131, 头孢西丁药敏纸片抑菌圈直径为 23 mm, *mecA* 基因阳性, 根据结果判定为 OS-MRSA, 命名为 SAC10。该株菌对苯唑西林和头孢西丁敏感, 对红霉素、克林霉素和青霉素耐药(耐药谱型: 红霉素-克林霉素-青霉素), 抗菌药物敏感性实验结果见表 1。

表 1　菌株 SAC10 MIC 测定结果
Table 1　MIC testing results for strain SAC10

编号	抗生素	说明书质量浓度范围/(μg/mL)	判定折点/(μg/mL)			测定 MIC 值/(μg/mL)	结果
			S	I	R		
1	苯唑西林	0.125–8	≤2	-	≥4	0.5	S
2	红霉素	0.25–16	≤0.5	1~4	≥8	16	R
3	克林霉素	0.125–8	≤0.5	1~2	≥4	8	R
4	左氧氟沙星	0.125–8	≤1	2	≥4	0.25	S
5	四环素	0.25–16	≤4	8	≥16	≤0.25	S
6	庆大霉素	0.125–16	≤4	8	≥16	0.5	S
7	万古霉素	0.5–32	≤2	4~8	≥16	1	S
8	替考拉宁	0.5–32	≤8	16	≥32	≤0.5	S
9	利福平	0.06–4	≤1	2	≥4	0.125	S
10	复方新诺明	0.25/4.75–8/152	≤2/38	-	≥4/76	≤0.25/4.75	S
11	达托霉素	0.125–4	≤1	-	-	1	S
12	青霉素	0.06–2	≤0.12	-	≥0.25	>2	R
13	利奈唑胺	1–8	≤4	-	≥8	2	S
14	头孢西丁	1–8	≤4	-	≥8	4	S
15	呋喃妥因	16–128	≤32	64	≥128	≤16	S

注: S 为敏感(susceptible); I 为中介(intermediate); R 为耐药(resistant); -为无折点。

2.2　分离株的溶血及生物被膜形成能力

SAC10 对绵羊红细胞溶血能力测定的 $OD_{405\ nm}$ 为 3.44、3.43 和 3.44, 均值为 3.44, 阳性对照 $OD_{405\ nm}$ 为 3.85、3.90 和 3.88, 均值为 3.88, 阴性对照 $OD_{405\ nm}$ 为 0.40、0.25 和 0.20, 均值为 0.28, 根据公式(1)计算 SAC10 溶血率为 87.78%。生物被膜形成能力测定 $OD_{570\ nm}$ 为 0.79、1.03、1.14 和 1.16, 平均值为 1.03, 阴性对照 $OD_{570\ nm}$ 为 0.074、0.077、0.077 和 0.083, ODc 为 0.087, SAC 测定结果大于 4 倍的 ODc (4ODc=0.35), 该菌株形成生物被膜能力强。

2.3　大蜡螟毒力实验分析

本研究采用大蜡螟模型系统评估了不同菌株的毒力差异, SAC10 为测试菌株, SAC36 作为同来源、同 ST59 型别的对照菌株, USA300 为强毒力对照株, PBS 为阴性对照。从生存曲线可以看出(图 1), 阴性对照 PBS 组 72 h 存活率仍达 93.33%, 证实实验体系稳定可靠。USA300 组大蜡螟存活率在实验初期即迅速下降, 显示出强的致死性, 符合其作为高毒力流行株的生物学特征。0 h 时, 所有组大蜡螟存活率均为 100.00%。随着时间推移, SAC10 展现出逐步增强的毒力效应, 24 h 时存活率仍较高, 为 96.67%, 36 h 存活率降至 53.33%, 48 h 进一步下降至 26.67%, 60 h 和 72 h 均维持在 16.67%, 显示出其对大蜡螟具有一定的致死能力, 且毒力作用呈现随时间递增的趋势。与之相比, 同型别对照菌株 SAC36 的毒力略强于 SAC10, 24 h 存活率为 93.10%, 36 h 大幅降至 27.59%, 48 h 为 13.79%, 60 h 和 72 h 均为 10.34%。结果表明 SAC10 在大蜡螟模型中表现出较强的毒力, 虽低于北美流行的高毒力株 USA300, 但远高于阴性对照, 提示其具备较高的致病潜力。

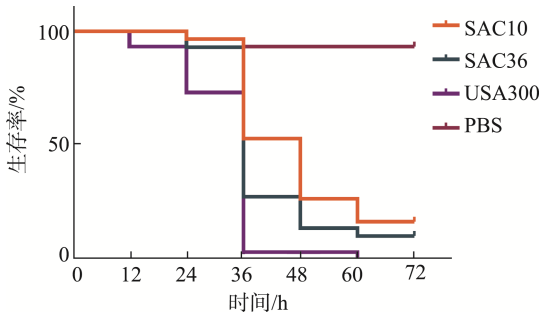


图 1　不同菌株大蜡螟生存曲线
Fig.1　Survival curves of *Galleria mellonella* larvae infected with different bacterial strains

2.4　生物信息学分析

SAC10 菌株基因组序列全长 2768171 bp, 基因组 GC 含量为 32.8%。该菌株携带多种耐药基因, 包括介导氨基糖苷类耐药的 *aph(3′)-III*、介导 *β*-内酰胺类耐药的 *mecA* 和 *blaZ*, 以及介导大环内酯-林可酰胺类(红霉素/克林霉素)耐药的 *erm(B)*, 该菌株的耐药基因和耐药表型一致。通过毒力基因分析发现, SAC 携带了金属蛋白酶 *aur*、免疫逃逸基因 *sak* 和 *scn*, 编码 *γ*-溶血素的 *hlgA*, *hlgB* 和 *hlgC*, 肠毒素基因 *seb*、*sek* 和 *seq*。经过序列比对, 该菌株 MLST 分型为 ST59,

spa 分型为 t437, SCC*mec* 分型为 IVa(2B), 该型别属于我国目前社区获得性 MRSA (CA-MRSA)的主要流行型。

2.5 *mecA* 基因分析

为阐明菌株 SAC10 携带 *mecA* 基因却对头孢西丁敏感(呈现 MSSA 表型)的分子机制, 本研究对其 *mec* 基因盒区域进行了序列分析。与课题组分离的功能性 *mecA* 基因序列比对结果显示, 在 SAC10 菌株的 *mecA* 基因上游启动子区域存在一个完整的插入序列 IS*Sau3*。该插入导致启动子功能丧失, 阻碍了 RNA 聚合酶结合及后续的转录启动, 致使 *mecA* 基因无法转录表达, 最终导致 PBP2a 蛋白缺失。PBP2a 蛋白的功能性缺失是该菌株呈现 MSSA 表型的分子机制(图 2)。

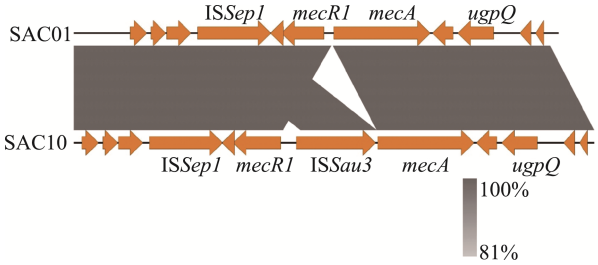


图 2 *mecA* 基因环境分析

Fig.2 Analysis of the *mecA* gene environment

3 讨论与结论

本研究从超市冷冻整鸡样本中分离鉴定出一株具有特殊耐药表型的金黄色葡萄球菌 SAC10。该菌株经基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪鉴定为金黄色葡萄球菌, 凸显了质谱技术在微生物鉴定中的高效性和准确性, 能够显著缩短传统生化鉴定的时间, 为临床和公共卫生监测提供快速可靠的病原学依据[13]。然而, 该菌株虽经头孢西丁药敏实验初步判定为敏感, 但 *mecA* 基因阳性证实其为 OS-MRSA, 这一现象在临床和食品分离株中较为罕见, 具有重要的流行病学和临床意义。目前, 对头孢西丁耐药被认为是检测 *mecA* 基因存在和对所有 *β*-内酰胺类药物临床耐药的一个可靠的标志物[14]。然而, *mecA* 阳性葡萄球菌对 *β*-内酰胺类药物的耐药性问题实则更为复杂。因此 OS-MRSA 的正确鉴定对临床治疗至关重要, 若误判为甲氧西林敏感菌可能导致 *β*-内酰胺类药物的不合理使用, 增加治疗失败风险[15]。在进行 OS-MRSA 质谱快速鉴定基础上, 需结合分子检测如 *mecA/mecC* 基因 PCR 或 PBP2a 检测以确保耐药性精准判定, 从而优化抗生素选择、指导感染控制并监测潜在传播风险。

SAC10 强溶血活性(87.78%)表明其可能产生 *α*-溶血素等毒力因子, *α*-溶血素能作用于上皮细胞、内皮细胞、T 细胞、单核细胞及巨噬细胞等多类人类细胞, 该毒素通过破坏上皮组织屏障功能, 为细菌侵袭开辟通路从而增强其在人类宿主中的侵袭能力[16–17]。同时, 该菌株表现出强生物被膜形成能力, 这一特性对食品安全和公共卫生具有重要意义。生物被膜可使细菌在食品加工设备表面长期存活, 抵抗消毒措施, 进而造成毒素积累或食品变质, 并通过食品链传播至人类[18–19]。溶血活性检测与生物被膜实验均表现出 SAC10 具有较强致病潜力, 在大蜡螟动物模型中也证实其具备较高致死率, 虽略低于北美高毒力流行株 USA300, 但高于阴性对照菌株。结合其 OS-MRSA 特性, 这种兼具强环境适应性、特殊耐药模式和具有毒力特性的菌株可能在食品供应链中持续传播, 对公共卫生构成潜在威胁。

SAC10 菌株基因组数据显示其属于 ST59-t437-SCCmecIVa(2B), 该型别是当前中国及东亚地区最主要的 CA-MRSA 流行克隆型[20], 同时也是 OS-MRSA 的主要克隆型别[6,21]。该菌株携带的 IV 型 SCC*mec* 盒较小, 可能减轻宿主的适应负担。先前研究表明, ST59 分离株在体外显示出比 ST239 更高的生长速率和竞争能力, 这进一步证明 ST59 克隆株可能具有更强的宿主体外生存能力, 并促进其在牲畜与人类之间的传播[22], 该型别已报道于零售肉类、禽类及社区环境中, 具备人-动物-食品-环境间“多宿主-多介质”传播能力[23–24]。金黄色葡萄球菌携带多种毒力因子, 可显著调节细菌的适应能力, 该菌株除携带溶血素基因外, 还携带免疫逃逸基因和肠毒素基因, 携带的毒力基因与 ZHANG 等[25]报道的从食源性疾病和食品分离的 ST59 型 OS-MRSA 菌株一致, 暗示其既能逃避免疫清除又可能引发食物中毒, 使其成为兼具较强生存能力和严重致病潜力的双重威胁。

OS-MRSA 的潜在机制可能较为复杂, 因为 MRSA 对甲氧西林类抗生素的耐药性涉及多种因素。编码 PBP2a 的 *mecA* 基因是前提条件, 而位于 *mecA* 基因翻译起始位点上游的启动子序列至关重要[26]。在缺乏功能性“*mecI-mecR1*”系统的 SCC*mec* IV 型和 V 型分离株中, *bla* 转录调控系统对 MRSA 的耐药性起着关键作用[27]。参与细胞壁代谢的辅助基因, 例如甲氧西林耐药性必需因子(*femX*、*femA*、*femB*), 会影响甲氧西林耐药水平[28]。插入序列在原核生物和真核生物中普遍存在, 它们对基因组进化产生重大影响[29]。本研究中, 在 *mecA* 基因上游启动子区域存在一个完整的插入序列 IS*Sau3*, 该插入导致启动子功能丧失, 导致 *β*-内酰胺类药物敏感。以往研究, *mecA* 基因启动子区域的突变对苯唑西林敏感性起关键作用[21,30], *mecA* 阳性苯唑西林敏感分离株中还存在 bla 操纵子的 blaR1-blaI 突变[8,31]、终止密码子获得以及 *mecA* 阅读框移位突变[32]。本研究报道由于启动子区域插入序列导致苯唑西林敏感的现象, 揭示了 MRSA 苯唑西林耐药性调控的新机制。有研究报道, 因“敏感”判读而误导 *β*-内酰胺类药物的使用, 会存在治疗隐患。

尽管在初始检测时, 菌株可能因 *mecA* 基因表达水平低下或调控机制抑制而表现为对甲氧西林“敏感”, 但一旦 *mecA* 基因在治疗过程中被偶然激活, 例如通过插入序列的缺失、移位或是在抗生素的压力选择下原本被抑制的耐药性便会充分表达, 导致 PBP2a 大量产生, 从而引发 *β*-内酰胺类药物治疗的彻底失败[32]。因此, 对 OS-MRSA 的精准检测需结合分子分型和表型验证, 以避免漏检并优化治疗策略。本研究菌株仅分离自单一份超市冷冻整鸡样本, 缺乏多地域、多批次样本的对比, 无法判断该菌株在食品中的流行趋势, 后续研究可增加多种样本来源的菌株, 有助于更准确地探究OS-MRSA的流行分布状况及产生的机制。

综上所述, SAC10 作为一株来源于食品链的、兼具耐药性与致病性的 OS-MRSA, 为抗生素耐药性监测及食品安全风险评估提出了重要警示, 有必要加强禽肉制品源性 MRSA 的监管和分子机制研究, 同时在诊断和治疗这些病原体时应保持警惕。

参考文献

[1] LIN X, HE J, LI W, *et al*. Lung-targeting lysostaphin microspheres for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia treatment and prevention [J]. ACS Nano, 2021, 15(10): 16625–16641.

[2] BAI AD, LO CKL, KOMOROWSKI AS, *et al*. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: A systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2022, 28(8): 1076–1084.

[3] HISATSUNE J, KUTSUNO S, IWAO Y, *et al*. *Staphylococcus aureus* ST764-SCCmecII high-risk clone in bloodstream infections revealed through national genomic surveillance integrating clinical data [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 2698.

[4] PEACOCK SJ, PATERSON GK. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. Annual Review of Biochemistry, 2015, 84: 577–601.

[5] GARCÍA-ÁLVAREZ L, HOLDEN MTG, LINDSAY H, *et al*. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: A descriptive study [J]. The Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(8): 595–603.

[6] MA M, CHU M, TAO L, *et al*. First report of oxacillin susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* in a Children’s hospital in Kunming, China [J]. Infection and Drug Resistance, 2021, 14: 2597–2606.

[7] LIU R, ZHANG J, DU X, *et al*. Clonal diversity, low-level and heterogeneous oxacillin resistance of oxacillin sensitive MRSA [J]. Infection and Drug Resistance, 2021, 14: 661–669.

[8] JIAN Y, LI T, ZHAO L, *et al*. Regulation of bla system in ST59-related oxacillin-susceptible *mecA*- positive *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2022, 77(3): 604–614.

[9] CONCEIÇÃO T, COELHO C, LENCASTRE HDE, *et al*. Frequent occurrence of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) strains in two African countries [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(12): 3200–4.

[10] 刘柔杉, 王俊瑞. 苯唑西林敏感耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(OS-MRSA)研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(8): 736–742.
LIU RB, WANG JR. Research progress of oxacillin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(8): 736–742.

[11] KHAIRULLAH AR, WIDODO A, RIWU KHP, *et al*. Spread of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry and its risks to public health: A comprehensive review [J]. Open Veterinary Journal, 2024, 14(9): 2116–2128.

[12] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 34th ed. CLSI supplement M100 [Z]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2024.

[13] CHEN C, ZHOU Z, CONG L, *et al*. Rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by MALDI-TOF MS: A meta-analysis [J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2023, 70(3): 1217–1229.

[14] NAIR D, SHASHINDRAN N, KUMAR A, *et al*. Comparison of phenotypic MRSA detection methods with PCR for *mecA* gene in the background of emergence of oxacillin-susceptible MRSA [J]. Microbial Drug Resistance, 2021, 27(9): 1190–1194.

[15] WATANABE S, NSOFOR CA, THITIANANPAKORN K, *et al*. Metabolic remodeling by RNA polymerase gene mutations is associated with reduced *β*-lactam susceptibility in oxacillin-susceptible MRSA [J]. MBio, 2024, 15(6): e0033924.

[16] YANG C, ROBLEDO-AVILA FH, PARTIDA-SABCHEZ S, *et al*. *α*-hemolysin-mediated endothelial injury contributes to the development of *Staphylococcus aureus*-induced dermonecrosis [J]. Infection and Immunity, 2024, 92(8): e0013324.

[17] RUNGELRATH V, DELEO FR. *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, and the interaction with human neutrophils [J]. Antioxidants and Redox Signaling, 2021, 34(6): 452–470.

[18] 张润润, 张颀宜, 楼倚洋, 等. 食品工业中细菌生物被膜研究进展[J]. 浙江大学学报(农业与生命科学版), 2024, 50(4): 551–567.
ZHANG RR, ZHANG XY, LOU YY, *et al*. Research progress on bacterial biofilms in the food industry [J]. Journal of Zhejiang University (Agriculture & Life Sciences), 2024. 50(4):551–567.

[19] RODRÍGUEZ-LÁZARO D, ALONSO-CALLEJA C, ONICIUC EA, *et al*. Characterization of biofilms formed by foodborne methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Frontiers in microbiology, 2018, 9: 3004.

[20] WANG B, XU Y, ZHAO H, *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in China: A multicentre longitudinal study and whole-genome sequencing [J]. Emerging Microbes and Infections, 2022, 11(1): 532–542.

[21] GOSTEV V, SABINOVA K, SOPOVA J, *et al*. Phenotypic and genomic characteristics of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*, rapid selection of high-level resistance to beta-LActams [J].

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2023, 42(9): 1125–1133.

[22] 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]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 332.

[23] PANG R, WU S, ZHANG F, *et al*. The genomic context for the evolution and transmission of community-associated *Staphylococcus aureus* ST59 through the food chain [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 422.

[24] ZHANG W, WANG X, ZHAO L, *et al*. Genome-based surveillance reveals cross-transmission of MRSA ST59 between humans and retail livestock products in Hanzhong, China [J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1392134.

[25] ZHANG P, MIAO X, ZHOU L, *et al*. Characterization of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* from food poisoning outbreaks and retail foods in China [J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2020, 17(11): 728–734.

[26] HUANG YT, LIAO CH, CHEN SY, *et al.* Emergence of multidrug-resistant sequence type 45 strains among *mecA*-positive borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemia in a medical centre in Taiwan [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2018, 52(1): 70–75.

[27] LIANG B, XIONG Z, LIANG Z, *et al.* Genomic basis of occurrence of cryptic resistance among oxacillin- and cefoxitin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* [J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(3): e00291–22.

[28] PHAKU P, LEBUGHE M, STRAUß L, *et al*. Unveiling the molecular basis of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* from the democratic republic of the congo using whole genome sequencing [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2016, 22(7): 644 e1–5.

[29] WANG L, SI W, XUE H, *et al*. Characterization of a functional insertion sequence IS Sau2 from *Staphylococcus aureus* [J]. Mobile DNA, 2018, 9(1): 3.

[30] HARRISON EM, BA X, COLL F, *et al*. Genomic identification of cryptic susceptibility to penicillins and *β*-lactamase inhibitors in methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* [J]. Nature Microbiology, 2019, 4(10): 1680–1691.

[31] LIU P, XUE H, WU Z, *et al*. Effect of *bla* regulators on the susceptible phenotype and phenotypic conversion for oxacillin-susceptible *mecA*-positive staphylococcal isolates [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016, 71(8): 2105–2112.

[32] GOERING RV, SWARTZENDRUBER EA, OBRADOVICH AE, *et al*. Emergence of oxacillin resistance in stealth methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* due to *mecA* sequence instability [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 63(8). DOI: 10.1128/AAC.00558–19

(责任编辑：韩晓红 于梦娇)