

孟 丹,孟庆玲,乔 军,等.牛源 MRSA 新疆流行株毒力基因检测及 Agr 分子分型研究[J].江苏农业科学,2018,46(15):27-30.  
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2018.15.007

# 牛源 MRSA 新疆流行株毒力基因检测 及 Agr 分子分型研究

孟 丹,孟庆玲,乔 军,蔡扩军,于伟伟,伍晔晖,才学鹏,陈创夫

(石河子大学动物科技学院,新疆石河子 832003)

**摘要:**为了解新疆地区引起奶牛乳房炎和子宫内膜炎的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)流行株的分子特征及毒力基因分布状况,对采集的 221 份样品进行金黄色葡萄球菌的分离,采用生化试验和分子生物学方法进行了鉴定,通过药敏试验对 MRSA 进行判定;应用多重 PCR 方法对 MRSA 新疆流行株进行 Agr 基因分型研究,并检测了 MRSA 流行株的部分毒力基因。结果表明,在新疆地区 71 株金黄色葡萄球菌临床分离株中共检出 13 株 MRSA,检出率为 18.3%;13 株 MRSA 检出 *hld*、*lukED* 和 *tst* 这 3 种毒力基因,其中 3 株检出 *hld*,10 株检出 *lukED*,13 株检出 *tst*;不同地区来源的 13 株 MRSA 均检出 Agr I 和 Agr IV 2 种 Agr 型。本研究表明新疆地区 MRSA 流行株的毒力基因以 *lukED* 和 *tst* 为主,Agr 分型以 Agr I 和 Agr IV 基因型为主。

**关键词:**耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA);毒力基因;Agr 分型

**中图分类号:** S855.1<sup>+</sup>1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2018)15-0027-04

金黄色葡萄球菌是一种感染人畜最为常见的病原菌<sup>[1]</sup>。目前,人类医源感染的病原菌多为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA),会引起深

收稿日期:2017-03-06

基金项目:新疆生产建设兵团中青年科技创新领军人才计划(编号:2016BC001);国家“十三五”重点研发计划子课题(编号:2016YFD0500900);新疆维吾尔自治区研究生科研创新项目(编号:XJGR12016040);乌鲁木齐市科学技术局现代服务业促进计划(编号:F141310002)。

作者简介:孟 丹(1990—),女,安徽宿州人,硕士,主要从事病原分子生物学研究。E-mail:2393802294@qq.com。

通信作者:乔 军,教授,主要从事畜禽病原分子生物学研究。E-mail:qj710625@163.com。

responses to defoliation and drought in *Arabidopsis lyrata* (Brassicaceae) [J]. *Annales Botanici Fennici*, 2010, 47(3):199-207.

[6] Levin D A. The role of trichomes in plant defence [J]. *The Quarterly Review of Biology*, 1973, 48(1):3-15.

[7] Saltveit M E, Hepler P K. Effect of heat shock on the chilling sensitivity of trichomes and petioles of African violet (*Saintpaulia ionantha*) [J]. *Physiologia Plantarum*, 2004, 121(1):35-43.

[8] Davidian J C, Grill D, de Kok L, et al. Sulfur transport and assimilation in plants: regulation, interaction, signaling [M]. Leiden: Backhuys Publishers, 2003:1933-1949.

[9] Li W X, Chen T B, Chen Y, et al. Role of trichome of *Pteris vittata* L. in arsenic hyperaccumulation [J]. *Science in China Series C - life Sciences*, 2005, 48(2):148-154.

[10] 高 英,郭建强,赵金凤.拟南芥表皮毛发育的分子机制[J].植物学报,2011,46(1):119-127.

[11] Schellmann S, Hülkamp M. Epidermal differentiation: trichomes in *Arabidopsis* as a model system [J]. *International Journal of*

部感染以及皮肤感染,具有较高的发病率和病死率<sup>[2]</sup>。动物源特别是牛源 MRSA 感染易引起奶牛严重的乳房炎和子宫内膜炎,给奶牛养殖业带来严重的经济损失。美国疾病预防控制中心报告,在细菌感染引起的疾病中,由金黄色葡萄球菌引起的感染占第 2 位,仅次于大肠杆菌<sup>[3]</sup>。此外,一些致病性金黄色葡萄球菌能够产生多种致病因子,如 *lukF*、*lukS*、*hla*、*hly* 等,这些致病因子可诱发炎症,并引起组织损伤,加剧了临床治疗难度<sup>[4]</sup>。

金黄色葡萄球菌能够分泌多种毒素和酶,这些毒力蛋白的表达由 RNA III 调控,它是 Agr (accessory gene regulator) 位点转录的一个中心多向调节因子。目前,认为 RNA III 至少是由 2 个双组分系统激活,这 2 个双组分系统一个是由 agr 位

Developmental Biology, 2005, 49(5/6):579-584.

[12] Yang C, Ye Z. Trichomes as models for studying plant cell differentiation [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013, 70(11):1937-1948.

[13] Perazza D, Herzog M, Hülkamp M, et al. Trichome cell growth in *Arabidopsis thaliana* can be derepressed by mutations in at least five genes [J]. *Genetics*, 1999, 152(1):461-476.

[14] Bensussan M, Lefebvre V, Ducamp A, et al. Suppression of dwarf and irregular xylem phenotypes generates low-acetylated biomass lines in *Arabidopsis* [J]. *Plant Physiology*, 2015, 168(2):452-463.

[15] Downes B P, Stupar R M, Gingerich D J, et al. The HECT ubiquitin-protein ligase (UPL) family in *Arabidopsis*: UPL3 has a specific role in trichome development [J]. *Plant Journal*, 2003, 35(6):729-742.

[16] El Refy A, Perazza D, Zekraoui L, et al. The *Arabidopsis* KAKTUS gene encodes a HECT protein and controls the number of endoreduplication cycles [J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2004, 270(5):403-414.

点编码的 AgrC 与 AgrA,在金黄色葡萄球菌中,研究最清楚的双组分调节系统是 AgrCA<sup>[5]</sup>。金黄色葡萄球菌的大多数毒力因子是由 Agr 位点调控,基于 Agr 编码的自动诱导肽和相关受体的氨基酸序列多态性,学者们把金黄色葡萄球菌 Agr 分成 4 个主要基因型(Ⅰ~Ⅳ)<sup>[6]</sup>。为此,本研究利用多重 PCR 技术,分析了新疆地区 MRSA 不同流行株的 Agr 基因型的流行状况,并检测了 MRSA 流行株的部分毒力基因携带状况,以期了解 MRSA 新疆流行株的分子特征,为进一步研究毒力基因与 Agr 不同基因型之间的内在联系,以提供流行病学资料。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

甘露醇高盐琼脂培养基、BHI 液体培养基,购自青岛高科园海博生物技术有限公司;大肠杆菌(*E. coli*)DH5 $\alpha$  菌株,由笔者所在实验室保存;细菌基因组 DNA 提取试剂盒、pMD19-

T 载体,DNA Marker,均购自 TaKaRa 公司;生化鉴定管,购自杭州滨和微生物试剂有限公司;抗菌药物纸片,购自杭州微生物试剂有限公司;质粒小量提取试剂盒和 DNA 凝胶回收试剂盒,购自诺维森(北京)生物科技有限公司。

1.2 样品的采集

分别从新疆五家渠、石河子、沙湾、乌鲁木齐 4 个地区的规模化奶牛场,采集临床型乳房炎和子宫内膜炎样品 221 份,乳样采集通过温水清洗乳房并使用 75% 乙醇棉球对乳头进行消毒处理,收集第 3 把奶后的奶样。子宫内膜炎样品通过直肠把握子宫直接采样法收集,放于灭菌的试剂管中,置于冰盒中,运送实验室进行分离培养。

1.3 引物

根据 GenBank 中已公布的金黄色葡萄球菌的耐药基因 *mecA* 序列和部分毒力基因序列,应用 primer 5 软件设计引物,再送至北京华大生物科技有限公司合成备用。本研究中所用的主要耐药基因和部分毒力基因的引物设计见表 1。

表 1 耐药基因和部分毒力基因的引物

基因类型	基因名称	序列 (5'→3')	退火温度 (℃)	扩增长度 (bp)
毒力基因	<i>luk-PV</i>	F:ATCATTAGCTAAAATGCTCTGGACATGATCCA;R:GCATCAASTGTATTGGACATGATCCA	55	433
	<i>tst</i>	F:TTCACTATTTGTAAAAAGTGTGACACCCACT;R:TACTAATGAATTTTTTATCGTAAGCCCTT	57	180
	<i>eta</i>	F:ACTGTAGGAGCTAGTGCATTGT;R:TGGATACTTTTGTCTATCTTTTCATCAAC	57	190
	<i>etb</i>	F:CAGATAAAGAGCTTTATACACACATTAC;R:GTGAAC TTATCTTTCTATTGAAAAACACTC	55	612
	<i>lukED</i>	F:TGAAAAAGGTTCAAAGTTGATACGAG;R:TGTATTCGATAGCAAAAGCACTGCA	52	269
	<i>lukM</i>	F TGGATGTTACCTATGCAACCTAC;R:GTTCGTTTCCATATAATGAATCACTAC	58	780
	<i>hla</i>	F:CTGATTACTATCCAAGAAATTGCGATTG;R:CTTTCAGCCTACTTTTTTATCAGT	58	209
	<i>hlb</i>	F:GTGCACTTACTGACAATAGTGC;R:GTTGATGAGTAGCTACCTTCAGT	56	309
	<i>hld</i>	F:AGAATTTTATCTTAATTAAGGAAGGAGTG;R:TTAGTGAATTTGTTCACTGTGTCCA	55	111
	<i>edin</i>	F:GAAGTATCTAATACTTCTTTAGCAGC;R:TCATTTGACAATTCTACACTTCCAAC	58	625
耐药基因	<i>mecA</i>	F:5'-TAGAATGACTGAACGTCGGATAA-3';R:5'-CCAATTCATGTTTCGGTCTAA-3'	55	310

1.4 分离鉴定

将采集的样品接种于甘露醇高盐琼脂培养基,放置于 37℃ 恒温箱培养 12~48 h。挑取具有典型特征的单菌落,在营养琼脂培养基上进行纯化培养,对纯化菌进行涂片、革兰氏染色、镜检。随机选取分离株用 SA 生化鉴定管测定其生化反应特性,根据 GenBank 中已公布的金黄色葡萄球菌 16S rRNA 的序列设计通用引物,对 SA 分离株进行 16S rRNA 序列比对分析,鉴定分离株为金黄色葡萄球菌。将分离的金黄色葡萄球菌在 BHI 肉汤中 37℃ 培养 24 h,再将 500  $\mu$ L 所得新鲜菌液加入到 500  $\mu$ L 40% 甘油中振荡混合均匀制成 20% 甘油菌,-20℃ 保存备用。

1.5 药敏试验及 MRSA 确证方法

用无菌接种环挑取单个菌落,接种于 BHI 培养液于 37℃ 培养 20~24 h,再用灭菌生理盐水将细菌浓度调至 0.5 麦氏浊度,取 200  $\mu$ L 均匀涂布于 MHA 培养基,涂布均匀后贴上苯唑西林药敏纸片,用镊子轻压纸片使其与培养基表面紧密接触。放置 37℃ 恒温培养箱中培养 48 h 后测量抑菌圈直径。进一步通过 PCR 方法扩增 *mecA* 来确定 MRSA 阳性菌。判断 30  $\mu$ g 苯唑西林抑菌环直径 $\leq$ 1 cm 的菌株,即为 MRSA。

1.6 毒力基因的检测

采用多重 PCR 的方法<sup>[7]</sup>对毒力基因白细胞毒素基因(*PVL*、*lukED*、*lukM*)、溶血素基因(*hla*、*hly*、*hld*)、表皮剥脱素

基因(*eta*、*etb*)、中毒休克综合征毒素基因 *tst* 和黏附素基因 *edin* 进行检测。

1.7 菌株基因组 DNA 提取

用无菌接种环挑取单个菌落接种至无菌 BHI 培养液于 37℃ 振荡过夜,取 1.5 mL 细菌培养液于无菌 EP 管内 12 000 r/min 下高速离心,弃去上清后,按细菌基因组 DNA 提取试剂盒的操作说明进行后续试验。DNA 提取结束后,采用 4  $\mu$ L PCR 产物用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测,EB 染色后在凝胶成像系统上照相。DNA 模板于-20℃ 保存,用于 Agr 分型研究。

1.8 Agr 基因分型

根据 Agr 等位基因(Ⅰ~Ⅳ)4 种类型,引物合成参照文献[8]进行。采用多重 PCR 扩增 4 种类型的基因,PCR 扩增条件如下:95℃,5 min;95℃,40 s,58℃ 50 s,72℃ 50 s,进行 35 个循环;72℃ 延伸 10 min;4℃ 保存。扩增后,取其产物 10  $\mu$ L 进行琼脂糖凝胶电泳(1.5%),80 V40 min,凝胶成像系统照相,观察扩增条带,比较电泳图像。

2 结果与分析

2.1 MRSA 的分离与鉴定

从新疆 4 个不同的牛场采集了 221 份样,共分离到 71 株金黄色葡萄球菌,在甘露醇高盐培养基中长出黄色或乳白色菌

落(图 1)。其中 MRSA 有 13 株,4 株来自沙湾,4 株来自乌鲁木齐,2 株来自石河子,3 株来自五家渠(表 2)。并且 13 株菌的 *mecA* 基因检测均为阳性。MRSA 流行株占 5.9% (13/221)。

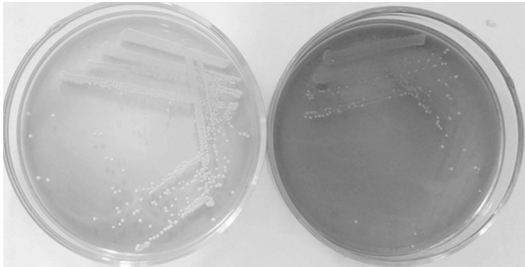


图1 SA 在甘露醇高盐培养基的菌落形态

表 2 13 株 MRSA 毒力基因的检测结果

毒力基因	阴性菌株数量 (n = 13)	MRSA 菌株携带的毒力基因			
		五家渠 WJQ (n = 3)	石河子 SHZ (n = 2)	沙湾 SW (n = 4)	乌鲁木齐 WLMQ (n = 4)
<i>PVL</i>	13	0	0	0	0
<i>lukED</i>	3	3	1	3	3
<i>lukM</i>	13	0	0	0	0
<i>hla</i>	13	0	0	0	0
<i>hly</i>	13	0	0	0	0
<i>hld</i>	10	0	1	1	1
<i>eta</i>	13	0	0	0	0
<i>etb</i>	13	0	0	0	0
<i>tst</i>	0	3	2	4	4
<i>edin</i>	13	0	0	0	0

2.2 MRSA 毒力基因的检测

13 株 MRSA 经 PCR 扩增 10 对毒力基因,出现 3 种毒力基因特征性条带(图 2)。其中,2 株同时检出毒力基因 *hld*、*lukED*、*tst*,1 株同时检出毒力基因 *hld*、*tst*,2 株仅检出毒力基因 *TST*,其他菌株均检出毒力基因 *lukED*、*TST*,可见除 3 株菌检出溶血素毒力基因 *hld* 外,白细胞毒素基因 *lukED* 和中毒休克综合征毒素基因 *tst* 为主要检测出的毒力基因(表 2)。

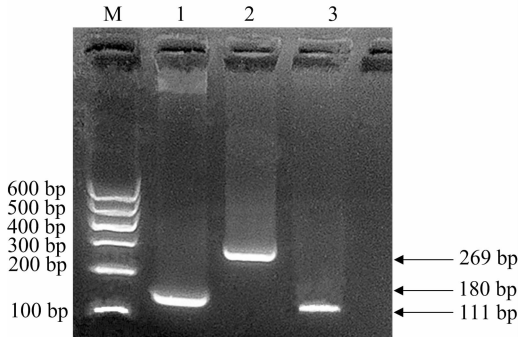


图2 毒力基因 *TST*、*lukED*、*Hld* 的 PCR 检测结果

2.3 *Agr* 基因分型结果

由图 3、表 3、图 4 可知,13 株 MRSA 流行株 *Agr* 分型出现 2 种特征性条带,均为 *Agr* I 型和 *Agr* IV 型,且每株菌同时具有 2 种分型,其中 *Agr* II 型和 *Agr* III 型均未检出,*Agr* 分型与毒力基因的分布存在一定的差异。

3 讨论

目前,MRSA 仍然是全世界感染的最严重的病原菌之一,

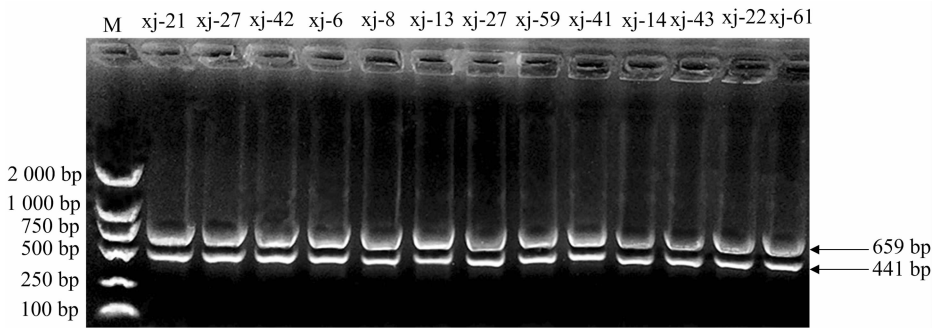


图3 13株 MRSA 的 *Agr* 基因分型结果电泳

表 3 13 株 MRSA 流行株 *Agr* 分型

基因	<i>Agr</i> 分型			
	<i>Agr</i> I	<i>Agr</i> II	<i>Agr</i> III	<i>Agr</i> IV
<i>hld</i>	3	0	0	3
<i>lukED</i>	10	0	0	10
<i>tst</i>	13	0	0	13

并且呈不断增加的趋势<sup>[9]</sup>。与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌相比,MRSA 具有更强的引发患者感染及发生菌血症的能力<sup>[10]</sup>,而这与 MRSA 携带的独特的毒力因子密切相关。一般来说,MRSA 的主要毒力因子有肠毒素、杀白细胞毒素、溶血素、毒性休克综合征毒素等,这些毒力因子因具有不同的生物学特性而呈现出不同的致病特征<sup>[11]</sup>。在本研究中,从 13 株 MRSA 中共检出 *hld*、*ukED*、*tst* 这 3 种毒力基因,其中 *lukED* 和 *tst* 检出率相对较高,且出现同一株菌携带 3 种或 2 种毒力基

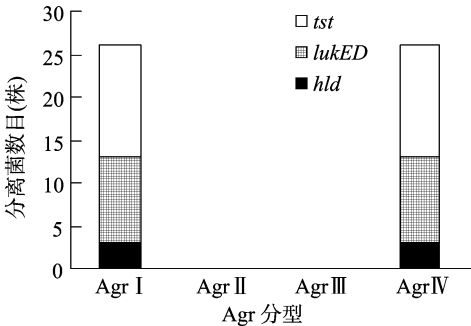


图4 毒力基因分布

因的情况,表明 MRSA 的毒力差异不仅体现在菌株之间,还与细菌本身的进化以及宿主因素的影响关系密切。而对于检出的 *hld* 是 1 种溶血素,可在宿主细胞膜上形成小孔,造成细

胞内液外流而导致细胞破坏<sup>[12]</sup>。lukED 属于一种白细胞毒素,是 MRSA 的重要毒力基因,可以对抗宿主的免疫系统<sup>[13]</sup>。*tst* 主要与编码基因的一些特定可移动序列有关,可表达 *tst* - 1,是一种超抗原,能够直接活化 T 淋巴细胞,使其在感染患者体内释放出炎症介质而导致机体发病<sup>[14]</sup>。MRSA 及其携带的 *hld*、*lukED*、*tst* 毒力基因的流行,使其成为牲畜感染的主要致病菌,给患畜的抗感染临床治疗带来了严峻挑战。因此,检测 MRSA 的毒力基因可为临床治疗及感染控制提供依据。

金黄色葡萄球菌附属基因调节系统 Agr 是最早发现的金黄色葡萄球菌调控位点<sup>[15]</sup>。同时,也被认为是金黄色葡萄球菌最重要的群集感应系统,它影响着许多外毒素和胞外蛋白的分泌表达<sup>[16]</sup>。金黄色葡萄球菌附属基因调节子(Agr)位点是一个全面的群集感应系统并且控制着毒力因子的产生。尽管 Agr 基因在细菌的毒力调节上具有重要的影响,研究表明大量的抗生素使用会造成金黄色葡萄球菌出现 Agr 阴性,抗生素产生的耐药也会使毒力出现一定程度的下降<sup>[17-18]</sup>。可见 Agr 基因与抗生素、毒力因子之间可能存在一定的联系。王琼等针对人源、牦牛源、食品源、鸡源和羊源金黄色葡萄球菌分离菌株进行 Agr 基因分型检测出 Agr II、Agr III、Agr IV 3 种型<sup>[19]</sup>。Xie 等的研究表明,108 株医院源菌株分离菌株中,Agr I 型占据最流行地位<sup>[20]</sup>。在本研究中,从新疆牛源 MRSA 菌株中检出 Agr I 和 Agr IV 型,Agr IV 与王琼等从不同来源的样品中检出的 Agr 型相同,Agr I 与 Xie 等从医院源菌株检出的 Agr 型<sup>[20]</sup>相同,可见 MRSA 有可能在 Agr 基因水平上有人畜间传播的可能。本研究为 MRSA 分离株的分子分型奠定一定基础,同时也为进一步探讨 MRSA 毒力因子与 Agr 之间的相关性奠定基础。

近年来,随着新疆地区奶牛饲养方式的改变,奶牛规模化养殖迅速发展,乳房炎和子宫内膜炎已经成为奶牛的高发病和常发病,成为制约新疆奶牛业发展的瓶颈。为了防治奶牛乳房炎和子宫内膜炎,在兽医临床上大量使用抗菌药物,导致 MRSA 菌株不断出现,给该病的防控和人们健康带来了严重的威胁。国内外学者在奶牛上检出 MRSA 菌株日益增多,而且随着 MRSA 菌株的不断遗传进化,耐药表型、传播规律和致病机理越来越复杂,提示牛源的 MRSA 与人源 MRSA 之间的关系越来越密切,MRSA 在人畜之间,甚至不分国界的传播与扩散也越来越严重。因此,开展牛源 MRSA 分子流行病学和毒力基因检测研究,对于防控型人-畜之间 MRSA 的相互传播至关重要。

## 参考文献:

- [1] 曾德兴,杨慧,黄丽雯. 金黄色葡萄球菌鉴定及 *spa* 基因多态性分析[J]. 中国药物经济学,2016(4):181-182.
- [2] van Belkum A, Melles D C, Nouwen J, et al. Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by *Staphylococcus aureus* [J]. Infection Genetics and Evolution, 2009, 9(1):32-47.
- [3] 李克诚,李琼,夏菲,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 *spa* 基因分型[J]. 疾病监测,2012(11):877-880.
- [4] Tokajian S, Haddad D, Andraos R, et al. Toxins and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from a major hospital in Lebanon [J]. ISRN Microbiology, 2011, 2011:1-9.
- [5] Vasquez J, Tal-Gan Y, Cornilescu G, et al. Simplified AIP-II peptidomimetics are potent inhibitors of *Staphylococcus aureus* AgrC quorum sensing receptors [J]. Chem Bio Chem, 2017, 18(4):413-423.
- [6] Goudarzi M, Seyedjavadi S S, Nasiri M J, et al. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from patients with bacteremia based on MLST, SCC *mec*, *spa*, and *agr* locus types analysis [J]. Microbial Pathogenesis, 2017, 104:328-335.
- [7] Khan S, Rasheed F, Zahra R. Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* at two hospitals in Pakistan [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences Online, 2014, 30(1):172-176.
- [8] Li M, Du X, Villaruz A E, et al. MRSA epidemic linked to a quickly spreading colonization and virulence determinant [J]. Nature Medicine, 2012, 18(6):816-819.
- [9] Yu F Y, Li T J, Huang X Y, et al. Virulence gene profiling and molecular characterization of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream infection [J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2012, 74(4):363-368.
- [10] Chatterjee S S, Chen L, Joo H S, et al. Distribution and regulation of the mobile genetic element-encoded phenol-soluble modulins PSM-mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. PLoS One, 2011, 6(12):e28781.
- [11] Rudkin J K, Laabei M, Edwards A M, et al. Oxacillin alters the toxin expression profile of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014, 58(2):1100-1107.
- [12] Momtaz H, Hafezi L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Iranian hospitals: virulence factors and antibiotic resistance properties [J]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2014, 14(4):219-226.
- [13] 张蓉映,朱健铭,翁幸璧. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌毒力与耐药基因分型研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14):3384-3385, 3388.
- [14] Malachowa N, Deleo F R. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus* [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2010, 67(18):3057-3071.
- [15] Ben Ayed S, Boubaker I, Samir E, et al. Prevalence of agr specificity groups among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating at Charles Nicolle hospital of Tunis [J]. Pathologie Biologie, 2006, 54(8/9):435-438.
- [16] Peerayeh S N, Azimian A, Nejad Q B, et al. Prevalence of agr specificity groups among *Staphylococcus aureus* isolates from university hospitals in Tehran [J]. Laboratory Medicine, 2009, 40(1):27-29.
- [17] Tseng C W, Zhang S, Stewart G C. Accessory gene regulator control of staphylococcal enterotoxin *d* gene expression [J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(6):1793-1801.
- [18] Paulander W, Nissen Varming A, Bæk K T, et al. Antibiotic-mediated selection of quorum-sensing-negative *Staphylococcus aureus* [J]. mBio, 2013, 3(6):e00412-e00459.
- [19] 王琼,唐俊妮,汤承,等. 针对不同来源金黄色葡萄球菌分离菌株的 agr I-IV 分型初探 [J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2014, 40(3):354-357.
- [20] Xie Y P, He Y P, Gehring A, et al. Genotypes and toxin gene profiles of *Staphylococcus aureus* clinical isolates from China [J]. PLoS One, 2011, 6(12):e28276.