

• 综 述 •

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展*

李雪寒 综述,李一荣[△] 审校

(武汉大学中南医院检验科,湖北武汉 430071)

摘 要:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)广泛传播是全球重要的公共卫生问题。葡萄球菌染色体 mec 基因盒元件(SCCmec)在金黄色葡萄球菌中转移是导致 MRSA 广泛传播的重要原因。SCCmec 中的 mecA 和 mecC 基因分别编码 PBP2a 和 PBP2c,其结合 β-内酰胺类抗菌药物能力低下,是导致 MRSA 发生的关键因素,而且 mecA 和 mecC 介导的耐药表型存在一定差异。本文就 SCCmec 的基本结构与功能、mecA 与 mecC 介导的耐药机制与表型以及 MRSA 的检测方法等方面做以下综述。

关键词:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; mecA; mecC; 头孢西丁; 苯唑西林

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.020 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2019)05-0586-05 **文献标识码:**A

Advances in the resistance mechanism and detection methods of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

LI Xuehan, LI Yirong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

Abstract: The wide spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is an important global public health problem. The transfer of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) among Staphylococcus aureus is a key reason that MRSA spread widely. The mecA and mecC located in SCCmec encode PBP2a and PBP2c respectively. The low affinity for beta-lactams of PBP2a and PBP2c is a pivotal factor leading to the occurrence of MRSA. In addition, there are some differences between the mecA-mediated methicillin resistant phenotype and the mecC-mediated. This paper reviews the basic structure and function of SCCmec, the mecA- and mecC-mediated methicillin resistant phenotypes and mechanism and the detection methods of MRSA.

Key words: methicillin-resistant Staphylococcus aureus; mecA; mecC; ceftazidime; oxacillin

金黄色葡萄球菌常定植于皮肤和鼻腔,致病能力强,能导致皮肤软组织感染、中耳炎、心内膜炎及菌血症等多种感染。20 世纪 40 年代初期,青霉素 G 应用于临床后显著改善了金黄色葡萄球菌感染的治疗疗效。但是,1942 年,临床上就发现了耐青霉素 G 的金黄色葡萄球菌。1959 年,为治疗耐青霉素 G 的金黄色葡萄球菌感染,临床上引入了甲氧西林,一种半合成的耐青霉素酶的 β-内酰胺类抗菌药物,它对产青霉素酶金黄色葡萄球菌有良好的杀伤作用。1961 年,JEVONS 在英国首次证实了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的存在,此后,临床上 MRSA 菌株的检出率逐年增长。到 1985 年,MRSA 开始出现暴发性流行,成为全球院内感染的首要病原体。在 2011 年,仅在美国一个国家,MRSA 就造成了超过 8 万例的侵袭性感染^[1]。MRSA 感染的高发生率和死亡率已经导致巨大的社会和经济损失。现就 MRSA 的流行状况、耐药机制和检测方法等研究进展做一综述。

1 MRSA 的流行状况

自 1961 年首株 MRSA 发现以来,临床上 MRSA 的检出率逐年升高,到 20 世纪 80 年代后期,MRSA 已成为全球发生率最高的院内感染病原菌之一。在印度,1999 年 MRSA 的检出率已达 80.8%,到 2004—2006 年,更是增长到了 86.5%^[2]。在欧洲的罗马尼亚,2015 年,MRSA 的检出率达到 57.2%^[3]。还有一些地区,MRSA 的检出率虽然不高但呈持续增长趋势。例如澳大利亚,MRSA 的检出率由 2000 年的 12.0% 上升到 2013 年的 19.0%。在欧洲的塞浦路斯和斯洛伐克,MRSA 的检出率从 2012 年的 35.2% 和 21.7% 分别上升到了 2015 年的 43.4% 和 28.1%^[4]。在我国,从 2005 年中国细菌耐药性监测开始以来,在检出的革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌所占比例一直都是第 1 位,在 33.0% 左右波动,而 MRSA 又是耐药性金黄色葡萄球菌中最常见的。虽然自 2005 年以来,我国的 MRSA 检出率处于下降趋势,但局部区域的

* 基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2016CFB672)。
[△] 通信作者, E-mail:liyirong838@163.com。
本文引用格式:李雪寒,李一荣.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):586-590.

MRSA 检出率依然在 70.0% 以上^[5]。

20 世纪 90 年代以来,MRSA 所致感染的流行病学发生了显著的变化,不仅局限于医院内,而且呈现出向院外蔓延的趋势,于是提出了 MRSA 的两种分型,即医院获得性 MRSA(HA-MRSA)和社区获得性 MRSA(CA-MRSA)。HA-MRSA 通常引起住院、免疫力低下或老年患者的感染,这类人群一般是有手术史、经常接触医院卫生设施以及接受抗菌药物治疗的患者。而 CA-MRSA 则在社区间相互传播,倾向于感染健康的年轻人,这些人在发病前与医疗机构无任何接触。美国德克萨斯州的研究表明,大约 70.0% 的社区获得性金黄色葡萄球菌的感染均是 CA-MRSA^[6]。此外,CA-MRSA 也可以引起医院感染的暴发,这可能是由于 CA-MRSA 可以产生杀白细胞素(PVL)造成的^[7]。细菌和患者在社区和医院间不断流动,相互传播,导致了复杂的 MRSA 流行状况。

2 MRSA 的耐药机制

2.1 葡萄球菌染色体 mec 基因盒元件(SCCmec)的基本结构和功能 金黄色葡萄球菌通常是通过获得 SCCmec 而产生对甲氧西林的耐药性。SCCmec 为可移动遗传元件,能在葡萄球菌属内菌株间转移。SCCmec 的大小为 21~67 kb,具有高度多态性。目前,世界范围内共发现 11 种 SCCmec(I~XI 型)。虽然不同类型的 SCCmec 的大小和基因组成有所差异,但仍具有以下共同特征^[1]:(1)携带一个 mec 基因复合体,由 mec 基因及其调控系统组成,与 MRSA 耐药相关的 mec 基因为 mecA 和 mecC。(2)携带一个 ccr 基因复合体,由位于复合体中央的 ccr 基因和相邻的 7~8 个开放阅读框(ORFs)组成,其中 ccr 基因包括 ccrA、ccrB 和 ccrC^[8]。ccr 编码的重组酶 ccrAB 或 ccrC 具有位点特异性,能识别相对应的 SCCmec 元件,使之从葡萄球菌染色体中精确地分离,并通过转移整合到其他葡萄球菌的菌株中,从而实现 SCCmec 在葡萄球菌属内菌株间转移^[9]。如 ccrB 结合 attB 和 attS 序列能完成 SCCmec 的剪切或整合,而 ccrA 尽管不直接参与 SCCmec 的剪切或整合,但起到促进 ccrB 对序列的识别作用,因而 ccrA 和 ccrB 总是成对出现。而 ccrC 单独出现即可完成 SCCmec 的剪切或整合^[1]。(3)SCCmec 在 orfX 基因(编码 rRNA 甲基转移酶)3'端的 attB 序列处整合入金黄色葡萄球菌染色体组,且 SCCmec 的插入对 orfX 的表达没有影响。此外,SCCmec 元件还含有 3 个 J 区域,主要起连接作用,也可能携带一些其他的抗菌药物耐药决定簇,如转座子 Tn554(编码对红霉素的耐药)、质粒 pT181(编码对四环素的耐药)、质粒 pUB110(编码对氨基糖苷类的耐药)等基因元件。J 区域的结构差异性为 SCCmec 分型的依据^[10]。

2.2 mecA 基因介导的耐药机制 mecA 大小为 2 129 bp,位于 I~X 型 SCCmec 上,编码一种新的青霉素结合蛋白 PBP2a。PBP2a 与 β -内酰胺类抗菌药

物的亲和力很低。因此,PBP2a 不受 β -内酰胺类抗菌药物的影响,继续发挥细胞壁黏肽合成酶的功能,催化细胞壁的合成,从而导致 MRSA 的产生^[11]。mecA 的表达受其相邻的 mecR1-mecI 系统的调控,这个系统与金黄色葡萄球菌中调控 β -内酰胺酶表达的 blaR1-blaI 系统同源。mecR1 编码感受器蛋白 MecR1,mecI 编码与 MecR1 相耦联的抑制蛋白 MecI。MecR1 是一种金属内肽酶原,能通过胞外的青霉素结合区域感受到 β -内酰胺类抗菌药物的存在。当 β -内酰胺类抗菌药物结合到 MecR1 的感受器结构域,MecR1 被激活,其构象发生改变,诱导胞内感受器区域自动裂解,直接或间接导致 MecI 分裂,从而阻碍 MecI 结合到 mecA 启动子区域,去除 MecI 对 mecA 的抑制作用,mecA 开始表达,生成大量的 PBP2a,使细菌产生耐药性^[1]。

2.3 mecC 基因介导的耐药机制 2007 年,在一项关于奶牛乳腺炎的研究中发现了金黄色葡萄球菌菌株 LGA251,它具有 MRSA 的表型,对苯唑西林和头孢西丁耐药,但是对 mecA 和 PBP2a 进行验证时却反复显示为阴性。随后对其作全基因组测序显示,LGA251 菌株携带一种新型的 mecA 同源基因,起初命名为 mecALGA251,于 2012 年更名为 mecC^[12]。在此之后,在瑞典^[13]、西班牙^[14]、斯洛文尼亚^[15]等地相继发现 mecC。mecC 大小为 2 198 bp,位于 XI 型 SCCmec 上,其核苷酸序列与 mecA 的同源性为 69%。BALLHAUSEN 等^[16]用 mecC 敲除菌株(W44646 Δ mecC)进行实验,发现该菌株对头孢西丁的最小抑菌浓度(MIC)值由 16.00 μ g/mL 下降到 4.00 μ g/mL,对苯唑西林的 MIC 值由 8.00 μ g/mL 下降到 0.25 μ g/mL。将敲除的 mecC 恢复后,菌株恢复对头孢西丁和苯唑西林的耐药性(MIC 值上升为 64.00 μ g/mL),从而证明了 mecC 与 MRSA 的形成有关。该研究还对 mecA 和 mecC 进行了对比研究,发现 mecA 和 mecC 的启动子和操纵子的核苷酸序列也有所不同。mecA 启动子-10 区域的序列为 TAT ACT,而 mecC 该处序列为 TAT TAT,该差异可能是导致 mecA 启动子的活性在转录水平上高于 mecC 启动子的原因。在 MecI 的结合位点处,mecA 操纵子上包含一个 30 bp 的回文序列,由 2 个紧密相连的 15 bp 序列组成。而 mecC 操纵子上的回文结构则被一个 8 bp 的连接肽分为两段 14 bp 的序列。这些差异表明,mecC 的转录调控系统与 mecA 的存在差异。mecC 的调控元件为 mecISCCmec XI 和 mecR1SCCmec XI,分别编码 mecC 转录抑制蛋白和感受器蛋白。其编码的蛋白与 MecI 和 MecR1 同源性分别为 66%和 45%^[16]。与 mecA 类似,mecC 也编码一种青霉素结合蛋白,称为 PBP2c。PBP2c 与 mecA 编码的 PBP2a 同源性为 63%。KIM 等^[17]对 PBP2c 的性质进行研究,发现 PBP2c 具有药物偏好性,相对头孢西丁而言,其对苯唑西林的亲和力更高,其对苯唑西林的亲和力是 PBP2a 的 4 倍,因此表现为对头孢

西丁的高度耐药,对苯唑西林处于中介耐药甚至是敏感水平,而 PBP2a 则没有这种现象。此外,两者在热稳定性方面也表现出了差异,在 37 °C 时 PBP2a 的活性最高且稳定,而 PBP2c 则在 25 °C 时表现出稳定的高活性。

2.4 fem 基因介导的耐药机制 除 *mecA*、*mecC* 之外,金黄色葡萄球菌染色体上还有一些基因也参与 MRSA 耐药性的产生。这些基因一般与肽聚糖的合成、细胞的分裂和细胞壁的代谢相关。*fem* 就是一种独立于 *mecA* 和 *mecC* 的基因。与 *mecA* 和 *mecC* 不同,*fem* 既存在于耐药菌中,也存在于敏感菌中。敏感菌中的 *fem* 基因被灭活,可使菌株对 β -内酰胺类抗菌药物敏感性提高。目前,已被确定的 *fem* 有 6 种:*femA*、*femB*、*femC*、*femD*、*femE* 和 *femF*。如 *femA* 和 *femB* 分别编码 FemA 和 FemB 两种胞质蛋白,分别添加第 2 个和第 3 个甘氨酸残基以及第 4 个和第 5 个甘氨酸残基到细胞壁上的五甘氨酸肽间桥,从而参与细胞壁五甘氨酸肽间桥的形成。当 *femA* 和 *femB* 失活时,五甘氨酸肽间桥被单甘氨酸取代,使细胞壁肽聚糖成分发生改变,细菌对甲氧西林耐药性降低^[18]。*femC* 是谷氨酰胺合成酶抑制因子,当 *femC* 失活时,谷氨酰胺合成酶基因(*glnA*)的转录减少,主干肽链的 D-谷氨酸的酰胺化减少,从而使谷氨酰胺生成减少,使细菌细胞壁的正常结构遭到破坏,细菌对甲氧西林的耐药性降低。*femD* 编码磷酸葡萄糖胺变位酶,催化葡萄糖-6-磷酸与葡萄糖-1-磷酸的相互转化,*femD* 失活会影响肽聚糖前体物质的合成,使细菌对甲氧西林的耐药性降低^[19]。

3 MRSA 的检测方法

快速精准地检测 MRSA 对临床抗感染治疗具有重要的作用。MRSA 检测方法较多,主要包括 MRSA 表型检测(苯唑西林以及头孢西丁纸片扩散法、苯唑西林琼脂筛选法、胶乳凝集法检测 PBP2a、显色培养基法等)和 MRSA 耐药基因检测。2008 年,美国临床实验室标准化协会(CLSI)将头孢西丁纸片扩散法列为 MRSA 的推荐检测方法。2011 年,DATTA 等^[20]比较了 5 种 MRSA 表型检测方法的性能,证明头孢西丁纸片扩散法为一种非常好的 MRSA 表型检测方法,但他们认为还需要使用其他的方法作为补充来提高检测的灵敏度。实验数据显示,乳胶凝集法的灵敏度为 100.0%,特异度为 99.2%,因此,推荐使用头孢西丁纸片扩散法与乳胶凝集法联合检测。之后,FARAHANI 等^[21]也通过实验证明了头孢西丁纸片扩散法是临床首选的 MRSA 检测方法。PCR 法检测 *mecA* 基因一直以来被认为是检测 MRSA 的“金标准”。KOU PAHI 等^[22]对比了 PCR 法和 4 种表型检测方法,结果显示,头孢西丁纸片扩散法和 PCR 法的灵敏度和特异度均为 100.0%,苯唑西林纸片扩散法、苯唑西林琼脂稀释法和显色培养基法的灵敏度分别为 95.45%、97.22% 和 98.13%,并认为头孢西丁纸

片扩散法可以在没有分子检测设备的情况下作为“金标准”的替代方法用于检测 MRSA。

临床上对于 MRSA 的检测主要是根据 MRSA 对苯唑西林和头孢西丁高度耐药的表型以及通过验证 *mecA* 和 PBP2a 来判定的。但是,对于 *mecC* MRSA,由于其对头孢西丁高度耐药而对苯唑西林敏感的表型以及 *mecA* 和 PBP2a 阴性,可能会将其误判为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)。因此,在进行检测时,选用头孢西丁进行药敏试验比苯唑西林对 *mecC* MRSA 的检测结果更准确^[23]。当然,仅根据药敏试验结果检测 *mecC* MRSA 是不够可靠的。与传统 MRSA 的检测相似,应用 PCR 技术验证 *mecC* 是检测 *mecC* MRSA 的“金标准”。STEGGER 等^[24]应用多重 PCR 技术对 185 株金黄色葡萄球菌同时进行 *mecA* 和 *mecC* 的检测,结果显示灵敏度和特异度均为 100%。此外,该项技术还能同时检测 PVL 毒力基因和进行 *spa* 分型。PICHON 等^[25]应用四重实时 PCR 技术同时检测 *mecA*、*mecC*、PVL 毒力基因和 *nuc*,此项技术不仅能精确检测出 4 种基因,并且能将检测时间缩短到 1 h 以内,这为临床上检测 MRSA 提供了更为快速且全面的方法。BECKER 等^[26]利用 Xpert MRSA Gen 3 系统联合 PCR 技术同时检测 *mecA*、*mecC* 和 SCC*mec*-orfX 连接区域,这项技术大大增加了 MRSA 检测的特异度。SEIDEL 等^[27]将核酸侧流免疫分析(NALFIA)技术与 PCR 技术相结合用于检测 *mecA* 和 *mecC* 基因来检测 MRSA。相对于普通 PCR 和实时 PCR 技术来说,PCR D 核酸横向流动免疫检测技术有更精密的检测限度,并可以区分 *mec* 的不同等位基因,且耗时较短,这使 MRSA 的检测向着更精准快速的方向迈进。

4 总 结

MRSA 被世界卫生组织列入了 2017 年“重点致病菌”名单,其所造成的感染在今后相当长时间内依然是棘手的全球公共卫生问题。临床微生物室通常使用纸片扩散法或显色培养法来鉴定 MRSA,但是由于 *mecA* 和 *mecC* 的基因序列与调控序列均存在一定差异,金黄色葡萄球菌体内 *mecA* 和 *mecC* 表达的 PBP2a 和 PBP2c 结合 β -内酰胺类抗菌药物的能力不同,从而呈现不同的耐药表型。*mecA* 介导的耐药表型已引起高度关注,但 *mecC* 介导的耐药表型(头孢西丁耐药/苯唑西林敏感或轻度耐药)易被忽视甚至误认为甲氧西林敏感,从而导致治疗失败。因此,了解 MRSA 的耐药机制及其检测方法,特别是 *mecC* 基因介导的耐药机制及相应的检测方法,对于指导临床抗感染治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] PEACOCK S J, PATERSON G K. Mechanisms of methicillin resistance in staphylococcus aureus[J]. Annu Rev Biochem, 2015, 84(1): 577-601.

- [2] CHEN C J, HUANG Y C. New epidemiology of staphylococcus aureus infection in Asia[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(7): 605-623.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net)[R]. Eurosurveillance, 2017.
- [4] Di RUSCIO F, BJØRNHOLT J V, LEEGAARD T M, et al. MRSA infections in norway: a study of the temporal evolution, 2006-2015[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e179771.
- [5] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 1: S9-14.
- [6] KALE P, DHAWAN B. The changing face of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Indian J Med Microbiol, 2016, 34(3): 275-285.
- [7] GRUNDMANN H, AIRES-DE-SOUSA M, BOYCE J, et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat[J]. Lancet, 2006, 368(9538): 874-885.
- [8] ITO T, KUWAHARA-ARAI K, KATAYAMA Y, et al. Staphylococcal cassette chromosome mec(SCCmec) analysis of MRSA[J]. Methods Mol Biol, 2014, 1085: 131-148.
- [9] WANG L, AHMED M H, SAFO M K, et al. A Plasmid-Borne system to assess the excision and integration of staphylococcal cassette chromosome mec mediated by CcrA and CcrB[J]. J Bacteriol, 2015, 197(17): 2754-2761.
- [10] KONG H, YU F, ZHANG W, et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance profiles of Methicillin-Resistant staphylococcus aureus strains in a tertiary hospital in china[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 838.
- [11] HIRAMATSU K, ITO T, TSUBAKISHITA S, et al. Genomic basis for methicillin resistance in staphylococcus aureus[J]. Infect Chemother, 2013, 45(2): 117.
- [12] PATERSON G K, HARRISON E M, HOLMES M A. The emergence of mecC methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Trends Microbiol, 2014, 22(1): 42-47.
- [13] UNNERSTAD H E, BENGTTSSON B, HORN AF RANTZIEN M, et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus containing mecC in Swedish dairy cows[J]. Acta Vet Scand, 2013, 55: 6.
- [14] GOMEZ P, GONZALEZ-BARRIO D, BENITO D, et al. Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carrying the mecC gene in wild small mammals in Spain[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(8): 2061-2064.
- [15] DERMOTA U, ZDOVC I, STRUMBELJ I, et al. Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the mecC gene in human samples in Slovenia[J]. Epidemiol Infect, 2015, 143(5): 1105-1108.
- [16] BALLHAUSEN B, KRIEGESKORTE A, SCHLEIMER N, et al. The mecA homologue mecC confers resistance against β -lactams in Staphylococcus aureus irrespective of the genetic strain background [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(7): 3791-3798.
- [17] KIM C, MILHEIRIÇO C, GARDETE S, et al. Properties of a novel PBP2A protein homolog from Staphylococcus aureus strain LGA251 and its contribution to the β -Lactam-resistant phenotype[J]. J Biol Chem, 2012, 287(44): 36854-36863.
- [18] LI X, XIONG Y, FAN X, et al. The role of femA regulating gene on methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates[J]. Med Mal Infect, 2012, 42(5): 218-225.
- [19] BERGER-BÄCHI B, ROHRER S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci[J]. Arch Microbiol, 2002, 178(3): 165-171.
- [20] DATTA P, GULATI N, SINGLA N, et al. Evaluation of various methods for the detection of methicillin-resistant staphylococcus aureus strains and susceptibility patterns [J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 11): 1613-1616.
- [21] FARAHANI A, MOHAJERI P, GHOLAMINE B, et al. Comparison of different phenotypic and genotypic methods for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(11): 637-640.
- [22] KOUPAHI H, HONARMAND JAHROMY S, RAHBAR M. Evaluation of different phenotypic and genotypic methods for detection of methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA)[J]. Iran J Pathol, 2016, 11(4): 370-376.
- [23] SKOV R, LARSEN A R, KEARNS A, et al. Phenotypic detection of mecC-MRSA: Cefoxitin is more reliable than oxacillin[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(1): 133-135.
- [24] STEGGER M, ANDERSEN P S, KEARNS A, et al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus harbouring either mecA or the new mecA homologue mecA LGA251[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(4): 395-400.
- [25] PICHON B, HILL R, LAURENT F, et al. Development of a real-time quadruplex PCR assay for simultaneous detection of nuc, panton-valentine leucocidin (PVL), mecA and homologue mecALGA251 [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(10): 2338-2341.
- [26] BECKER K, DENIS O, ROISIN S, et al. Detection of mecA- and mecC -positive methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) Isolates by the new Xpert MRSA gen 3 PCR assay: TABLE 1[J]. J Clin Microbiol, 2015, 54(1): 180-184.
- [27] SEIDEL C, PETERS S, ESCHBACH E, et al. Development of a nucleic acid lateral flow immunoassay (NALFIA) for reliable, simple and rapid detection of the methicillin resistance genes mecA and mecC[J]. Vet Microbiol, 2017, 200: 101-106.