

• 综 述 •

VISA/VRSA 相关耐药进化史及耐药进化代价*

罗云桃,夏启航,王庆忠 综述,王敬华[△]审校

上海市临床检验中心,上海 200126

摘 要:金黄色葡萄球菌是最常见的临床病原菌之一,对医疗卫生机构构成重大威胁。1980 年以来,万古霉素作为治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的严重感染的一线药物,成为治疗重症金黄色葡萄球菌感染的有效保障。然而,随着越来越多的万古霉素敏感减弱菌株在全球范围报道,研究人员和医生们开始担心万古霉素中度耐药性金黄色葡萄球菌(VISA)/耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)是否也会暴发。该综述简单回顾了金黄色葡萄球菌耐药性的历史,并归纳了相关 VISA/VRSA 进化模式和相应的进化改变,提出如何更好地优化临床治疗策略。

关键词:金黄色葡萄球菌; 万古霉素; 万古霉素中度耐药性金黄色葡萄球菌; 耐万古霉素金黄色葡萄球菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.017

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)16-2001-05

文献标志码:A

Evolution history and cost of drug resistance related to VISA/VRSA*

LUO Yuntao, XIA Qihang, WANG Qingzhong, WANG Jinghua[△]

Shanghai Center for Clinical Laboratory, Shanghai 200126, China

Abstract: Staphylococcus aureus is one of the most common clinical pathogens, and it represents a major threat to medical and health institutions. Since 1980, vancomycin has been used as a first-line drug for the treatment of severe infection caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus, and it has become the effective therapy against serious Staphylococcus aureus infections. Nevertheless, as growing reports of strains with reduced sensitivity to vancomycin worldwide, researchers and physicians have begun to concern whether vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus/vancomycin resistant Staphylococcus aureus (VISA/VRSA) will breakout. In this review, the history of antibiotic resistance of Staphylococcus aureus was briefly reviewed and the evolution mode of VISA/VRSA and the corresponding evolution changes were summarized, and how to optimize the clinical treatment strategy was proposed as well.

Key words: Staphylococcus aureus; vancomycin; vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus; vancomycin resistant Staphylococcus aureus;

金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)是常见临床病原分离菌,其多重耐药不断挑战临床治疗底线。如今,由于患者病理特点各异,临床医生已无法从经验性用药策略获得更多收益。即使万古霉素作为临床一线治疗最有效的药物,也出现了万古霉素中度耐药性金黄色葡萄球菌(VISA)/耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)的报道。人们把这类难治性、泛耐药细菌称为超级细菌,并开始对其是否会突破万古霉素最后的防线而感到担忧。随着越来越多 VISA/VRSA 耐药机制的揭示,研究人员认识到金葡菌为抵御外部不利因素,自身拥有一套完整且复杂的生物进化体系。通

过进化适应性成本交换,金葡菌获得存活于外部环境的能力。在演进过程中,金葡菌往往也产生其他关联的代偿性生理结构和功能性改变。本文通过对金葡菌的相关耐药进化史进行回顾性分析,从细菌生物进化角度客观讨论目前 VISA/VRSA 的现状和对临床治疗策略的影响。

1 金葡菌耐药进化史

1.1 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)耐药史
抗菌药物用于抗菌治疗初始于 1941 年的青霉素,那时的疗效曾让医生乐观认为,所有微生物感染疾病是可以通过抗菌药物有效治疗的,但青霉素投入临床不

* 基金项目:上海市临床检验中心科研自选课题(2021ZXKT-06)。

[△] 通信作者, E-mail: wangjinghua@sccl.org.cn。

久便迅速出现了耐青霉素金黄色葡萄球菌(PRSA)。当时的这种 PRSA 被命名为噬菌体型 80/81,并于 20 世纪 50~60 年代在医院和社区引起流行^[1]。随后甲氧西林以一种半合成 β -内酰胺类抗菌药物,于 1959 年被引入治疗 PRSA 感染,但在临床使用 2 年内也迅速出现了 MRSA 菌株,其中一种 COL 菌株成为 20 世纪 60~70 年代欧洲主流传播菌株^[2]。20 世纪 70~80 年代新一轮的 MRSA 菌株在美国出现并随后在世界范围流行^[1,3]。20 世纪 90 年代,MRSA 继而进入社区引起大范围感染(CA-MRSA)^[2],并流行至今。

1.2 VISA 和 VRSA 的耐药史 由于纯化药物技术障碍、药物肾毒性的因素,同时存在其他一些可用 β -内酰胺酶类抗菌药物,万古霉素一直未在临床大量推广。20 世纪 80 年代,当 MRSA 泛滥难治,针对 MRSA 的改良型万古霉素才大量使用。此后,万古霉素耐药肠球菌在 20 世纪 80 年代后期出现。而后,公认的 VISA/VRSA 报道分别为 1996 年的日本(VISA)和 2002 年的美国(VRSA)。不过回顾文献,万古霉素敏感性降低金葡菌株的出现最早可追溯到 1987 年^[3]。

2 VISA/VRSA 耐药相关进化及代价

VISA/VRSA 耐药机制随菌株遗传背景和环境异质性而复杂多变。在各种条件下,万古霉素敏感金黄色葡萄球菌(VSSA)演变成 VISA/VRSA 的过程并非类似。为获得相应适应力,菌种会以不同进化方式形成某些改变,包括自身方式,如基因突变、调控;也包括菌群间,如菌落亚群的更替、菌群的竞争抑制等。

2.1 VISA/VRSA 分子水平突变进化 在细菌基因组测序技术未能普及临床检测之前,对于 VISA/VRSA 的分子耐药机制,学者们并不十分清楚,认为 VISA 和 VRSA 是各自遵循独立的进化路线^[4]。比如 VISA,世界多地病例通常与住院、持续感染、长期应用万古霉素治疗有关。一般认为,VISA 是在依赖万古霉素环境压力下导致的长期表观进化结果,而非基因组突变引起。为适应外部环境作出的成本代价,一般细菌相关基因调控远比本身基因突变来得容易。不过,基因调控往往适应度有限,这也能在一定程度上解释临床分离 VISA 的最小抑菌浓度(MIC)值仅呈轻中度升高^[4]。再者,表观调控往往可逆。许多研究报道,VISA 的抗药性不稳定,在无万古霉素环境压力下往往会恢复至 VSSA 状态^[4-6]。而较之 VRSA,之前的研究仅发现其高浓度的万古霉素耐受性(MIC ≥ 16 g/mL)是由外源性耐万古霉素肠球菌接合质粒(Tn1546 转座子编码的 vanA 操作子)水平转移至 VSSA,导致其基因组的改变^[3]。

随着现代微生物分子技术的临床推进,对之前 VISA/VRSA 的理解有了明显完善。VISA 的分子进

化不仅限于万古霉素药物压力下的基因调控表达或单基因位点突变。最近已发现众多基因位点变异与万古霉素 MIC 值中度增高相关,最主要的有 ropB (编码 DNA 依赖的 RNA 聚合酶亚单位)及 walKR、vrsSR 和 graSR (编码双组分调节系统)^[5]。CHEN 等^[6]通过全基因组测序比对同源 VSSA 和 VISA 发现,菌株在分子进化中 2 个重要的遗传变异步骤分别伴随着 VSSA 至异质性 VISA(hVISA)和 hVISA 至 VISA 的表型转换。VSSA 至 hVISA 转变中,hVISA 菌株的基因变化包括基因 agrC 位点丢失及编码具有多种酶活性蛋白的 5 个非同义突变;hVISA 至 VISA 转变中,有 rpoB 和 fusA 突变介入。VIDAILLAC 等^[7]更进一步指出,在不同的外部环境下,即使是具有相同基因背景的菌株,VSSA 至 VISA 的基因突变路径也有巨大差异。对于非外源性 DNA 介入的 VISA,往往是多步骤、多环节上基因突变的累加导致 MIC 值逐步增高。同样,对于未携带外源性 vanA 基因的 VRSA,KIM 等^[5]也以类似同源 VSSA 与 VRSA 基因比对方法研究发现,子代 VRSA 具有 8 个非同义突变,同样可由自身基因组改变导致高耐药性,其中发现的相关基因 RimM、rpsK 往往参与细胞分裂、生长速率、生物膜形成;KIM 等^[5]还发现了一些存在于 VISA 的其他突变基因,比如 vrrA、walk 和 rpob,它们都与后续的转录调控有关。因此,VISA/VRSA 并不是以往认为的各自具有独立耐药进化机制,在临床治疗环境下,二者之间存在某些互相进化递进关联,分子耐药机制更复杂多变。

2.2 hVISA 在菌群内异质性进化 菌群异质性已被证实于各类菌种内。金葡菌小克隆菌落变异(SCV)往往是多种耐药菌的来源,它们与整体菌群相比较,为适应环境压力作出了很多生理上的改变^[8-9]。hVISA 可看作是耐万古霉素 SCV 其中的一个特别分支,具有相关生理代谢上的改变,如生长缓慢、形态变化等^[10]。最近国外文献频繁用到“creep”一词来描述 hVISA 的 MIC 值变化状态^[11],借以说明在万古霉素 MIC 敏感范围内,金葡菌菌群内存在小比例的 hVISA ($10^{-6} \sim 10^{-5}$ cfu)^[12],并在长期万古霉素治疗压力下,hVISA 所占比例上升而整体 MIC 值增高,hVISA 最终成为优势适应菌替代原有 VSSA 菌群。因此,hVISA 可看作是 VISA 的前置过渡状态。不过对于 hVISA 的来源存在很多争议:是经历了长期药物压力诱导其基因选择突变,还是 hVISA 本身就异质地自发存在于 VSSA 菌落内,对于这样的问题,可结合 VISA 菌种不同分布来源解答^[13-14]。据报道,hVISA 并不特定于医源性感染的菌群内^[2],有些 hVISA 并未接受过药物的选择,基于这一现象,某种程度上可以说,hVISA 这类异质群体是可自发存在于自然环境下的。生物物种的基因多态性赋予了物种适应力的多样性,这也同样存在于金葡菌菌群内。在

无外界选择压力的进化中,获得随机性的耐药表型,比如 VSSA 内小比例 hVISA 的天然存在。当处于治疗剂量的万古霉素压力下,hVISA 以取代菌落内其他 VSSA 的方式为代价^[15],迅速发展为 VISA 菌群,这可解释许多临床未经预治疗,MIC 整体处于敏感范围的 VSSA 仅在短期治疗干预后就会出现 VISA 的情况。临床不仅需注意长期应用万古霉素治疗后的 VISA,对于短期治疗下出现 hVISA 的可能性也不容忽视。

2.3 VISA 菌群间竞争抑制性进化 不同细菌间存在竞争抑制性,分泌酶类、抗菌药物、细胞因子等压制其他微生物以获取同环境下更多的生存空间和资源^[16],最近有文献揭示,同一金葡菌菌群内部也存在这种情况,以同类竞争抑制作为进化代价。KOCH 等^[17]研究发现,在对 MRSA 分离菌株进行培养的过程中,可明显辨别出 2 个不同的、依次出现的菌落群体。在没有外部环境压力下,第 1 个衍生出自原菌落的菌株通过分泌毒素因子而压制该菌群的其他群体。随着培养持续,后续出现的第 2 种菌落能对第 1 种细菌分泌的毒素自行产生抗性。重要的是,经药物测试,第 2 种自带抗性的菌株会天然对一些抗菌药物产生抗性,包括 VISA^[16]。KOCH 等^[17]等的研究提示了另一种 VISA 进化模式,这类实验模型能完好地解释临床某些 VISA 能够在未使用任何抗菌药物的条件下自发产生;ZHU 等研究^[18]认为,这种现象在临床上往往需要病灶内大量细菌数量的聚集,如深部感染伤口、脓肿厌氧部位等,对于此类隐秘性环境,药物往往在病灶内达不到最佳杀菌浓度。临床上初治时更应考虑感染确切部位,或介入外科引流、切除等手段,而非直接进行药物治疗策略。

2.4 VISA/VRSA 生理和功能进化 为适应万古霉素压力,VISA/VRSA 会存在形态和生理改变^[10],并随环境压力的撤除,VISA/VRSA 适应性代价(比如生长速率、毒力减弱等)往往具有可逆性^[19]。

2.4.1 形态和代谢改变 VISA/VRSA 较易形成生物膜及细胞壁增厚,这些适应性有助于细菌抱团聚集,抵御外部万古霉素渗透^[19]。VISA 生物膜和细胞壁由关键的附属基因调节因子(Agr)调控,起群体感应作用,使新生细胞壁合成增加及衰老细胞壁自溶力下降。不过,VISA/VRSA 适应性代价具有多面性关联,耐药性的获得伴随相应其他生理的补偿影响,如衰老细胞壁增厚会导致菌体物质交换能力下降及生物膜形成影响内部生存空间等。有研究称,生物膜内部会造成厌氧或缺氧,导致细菌只能处于半静止、低代谢状态^[20]。生理上相应的有些进化代价对细菌生长不利,但也有利于耐药菌成为持留菌,如半静止、低代谢状态的 VISA/VRSA 往往菌体分裂减少或停滞,使许多针对细胞对数生长期的药物治疗失败。低活力、休眠态有点类似于芽孢自我保护性结构,能抵御

不利环境压力,长期存活。

2.4.2 毒力性改变 有研究认为,VISA/VRSA 存在毒力减弱现象^[21],与 Agr 系统下调有关^[15],导致相关毒性基因表达下降,如 hla、hlyb、coa 等^[1,22-23]。VISA/VRSA 毒力减弱是一种适应性改变,同时也是细菌自我保护的一种隐秘策略^[21]。VISA/VRSA 的毒力减弱,弱化了菌体相关抗原的识别,易于逃逸宿主免疫系统。因而,临床上如果使用次优方案行万古霉素治疗,可能会诱导菌群从一种抗菌药物敏感和毒力较强的状态演变为另一种抗菌药物耐药而毒力较弱的状态,造成残留 VISA/VRSA 菌群持续感染。

2.5 VISA/VRSA 侧支耐药 有研究认为,VISA/VRSA 获得万古霉素敏感性减弱的同时,会提高对 β -内酰胺类药物的敏感性(拉锯效应)^[24]。但反过来,长期只接受 β -内酰胺类药物治疗,体内金葡菌对 β -内酰胺类药物产生抗性的同时,不会诱导其对万古霉素的敏感性增强,更多为耐药^[25]。不过目前拉锯效应应用于临床存在很多争议。有研究显示,金葡菌菌株耐药进化有很大不确定性^[24],这类类似于细菌抗菌药物侧支敏感/耐药的概念^[15,26]。最近有研究通过多种药物两两组合模型,分别对大肠埃希菌做了药敏重复性试验^[27]。有研究发现,同样的菌株在产生第 1 种药物耐药后会对第 2 种药物在产生侧支敏感性上有很大的随机性^[26-27]。产生随机性的影响因素很多,比如自身细胞结构、基因改变和外部环境等。有研究表明,细菌对第 1 种抗菌药物耐药时,对其他多种药物产生的是侧支耐药性而非敏感性增加^[27]。金葡菌的拉锯效应应归属于细菌的抗菌药物侧支敏感/耐药范畴。鉴于临床来源的 VISA/VRSA 遗传背景、医疗环境各异,因此,对于二线抗菌药物的替代治疗更应遵循现代循证用药而非传统经验用药。

3 VISA 和 VRSA 尚未泛滥现状分析

目前 VISA/VRSA 并没有到如 MRSA 泛滥成灾的现状,但很多学者认为,这也许是时间早晚的问题。不过结合相关资料不难发现,的确有些因素导致目前还不流行。

3.1 特定环境 VISA/VRSA 的来源多是住院患者,与持续感染、万古霉素治疗有关。长期药物选择压力,导致了 VISA 的逐步演变^[21,28]。不过选择进化是有代价的,医源性 VISA/VRSA 生物适应力的特定性,并非能适应医疗外环境^[29],这与当时某些在医疗系统的 MRSA 菌株不能进入社区流行类似^[2]。

3.2 检出率 VISA 耐药表型存在可逆性。随着环境改变,如冷冻复苏、撤药等,VISA 会恢复到敏感状态,并且药敏测试只针对于对数生长期的菌群,而处于深部脓肿、相对厌氧环境的 VISA 菌群则易处于静止期^[23]。VISA/VRSA 生长缓慢,常规临床药敏试验周期并不足够覆盖;MIC 为 1~2 $\mu\text{g/mL}$ 的 VSSA 依然存在 hVISA 一定概率的漏检^[8]。

3.3 折点 2006 年,美国临床和实验室标准协会重新下调了万古霉素药敏判定折点(MIC:2 $\mu\text{g/mL}$ 敏感,4~8 $\mu\text{g/mL}$ 中介,16 $\mu\text{g/mL}$ 耐药)。折点上的改变,对于之前的研究数据,很多临界值的 VISA 将被落入统计外。

3.4 谱系特异 对于外源性 vanA 转移获得的 VR-SA,由于质粒高度不稳定性、基因水平转移偶然性及

质粒自带限制性修饰系统^[19,30],导致相应耐药获得的罕见性,如只存在特定的医源性金葡萄菌株上^[31]。

4 临床影响

近年来,现代抗感染策略正在发生巨大改变(表 1),比如万古霉素的 MIC 值不仅可作为用药的监测手段,也可作为临床复发后的预后指标^[12,32]。

表 1 现代 VISA/VRSA 研究治疗策略的转变

传统观点	现代观点	临床影响
VISA 表观调控;VRSA 外源性基因导入所致	VISA/VRSA 多耐药机制	多方法结合检测决定抗药性,如耐药基因、蛋白等
单一 VISA/VRSA 克隆菌落为研究对象	注重 VISA/VRSA 与其他菌种间整体菌群的互相影响	病灶微生态重塑,如生物制剂等
VSSA 同质性	hVISA 仅与医源性相关;忽略 VSSA 中 hVISA	VSSA 异质性
hVISA 与遗传背景、环境相关;可存在自然环境	hVISA 的检测;结合病史和地域分布进行目的性、个体化治疗	无
万古霉素治疗导致 VISA	VISA 需长期治疗诱导	多药诱导亦可产生 VISA
天然 hVISA 可短期成为 VISA	药物检测,循证用药	无
内科二线药物替代治疗	多学科联合治疗	给予益生菌恢复正常微生态;影像寻找隐秘病灶外科去除;免疫治疗;噬菌体疗法等
万古霉素 MIC 值仅作用药监测	可作为复发后预后指标	如撤药再感染,根据 MIC 值初判复发感染或是新感染等
常规药敏试验测试 VISA/VRSA	VISA/VRSA 生长、代谢率缓慢	合理选择临床药敏试验的培养周期,多方法联用检测 VISA/VRSA 的耐药性

5 小 结

VISA/VRSA 在一系列适应性演变过程中,其首要目的是选择适合的进化代价以获得对万古霉素的适应力,在此过程中,其自身基因、生理状态会发生相应变化。菌种不同改变会造成临床治疗效果的随机性和不确定性。如何目的性、个性化治疗是研究人员和临床医生需要考虑的新思路。而个性化治疗的前提是必须充分掌握微生物学证据,这些证据可以从 VISA/VRSA 基础研究、临床大数据、实验室检测等获得。随着微生物检测技术不断更替,相信越来越多的确实证据会指导临床治疗策略更完善。

参考文献

[1] KENNEDY A D,OTTO M,BRAUGHTON K R,et al. Epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: recent clonal expansion and diversification[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(4):1327-1332.

[2] CHAMBERS H F,DELEO F R. Waves of resistance; *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era[J]. Nat Rev Microbiol, 2009,7(9):629-641.

[3] JACKSON M A,HICKS R A. Vancomycin failure in *Staphy-*

lococcal endocarditis[J]. *Pediatr Infect Dis J*,1987,6(8):750-751.

[4] XU J,PANG L,MA X X,et al. Phenotypic and molecular Characterisation of *Staphylococcus Aureus* with Reduced Vancomycin Susceptibility derivated in vitro[J]. Open Med (Wars),2018,13:475-486.

[5] KIM J W,LEE K J. Single-nucleotide polymorphisms in a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain based on whole-genome sequencing[J]. Arch Microbiol, 2020, 202(8):2255-2261.

[6] CHEN C J,LIN M H,SHU J C,et al. Reduced susceptibility to vancomycin in isogenic *Staphylococcus aureus* strains of sequence type 59; tracking evolution and identifying mutations by whole-genome sequencing[J]. J Antimicrob Chemother,2014,69(2):349-354.

[7] VIDAILLAC C,GARDETE S,TEWHEY R,et al. Alternative mutational pathways to intermediate resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Infect Dis,2013,208(1):67-74.

[8] HOWDEN B P,DAVIES J K,JOHNSON P D,et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains; resistance mecha-

- nisms, laboratory detection, and clinical implications[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(1): 99-139.
- [9] TORRES N J, HARTSON S D, ROGERS J, et al. Proteomic and metabolomic analyses of a tea-tree oil-selected staphylococcus aureus small colony variant[J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(4): 248.
- [10] KATAYAMA Y, SEKINE M, HISHINUMA T, et al. Complete reconstitution of the vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus Phenotype of Strain Mu50 in Vancomycin-Susceptible S. aureus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(6): 3730-3742.
- [11] OTHMAN H B, HALIM R M A, GOMAA F A M, et al. Vancomycin MIC distribution among methicillin-resistant staphylococcus aureus. Is reduced vancomycin susceptibility related to mic creep? [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(1): 12-18.
- [12] MARTIROSOV D M, BIDELE M R, PAI M P, et al. Relationship between day 1 and day 2 Vancomycin area under the curve values and emergence of heterogeneous Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (hVISA) by Etest (R) macromethod among patients with MRSA bloodstream infections: a pilot study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 534.
- [13] GRABER C J, WONG M K, CARLETON H A, et al. Intermediate vancomycin susceptibility in a community-associated MRSA clone[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(3): 491-493.
- [14] HAGEMAN J C, PATEL J, FRANKLIN P, et al. Occurrence of a USA300 vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 62(4): 440-442.
- [15] LENHARD J R, BROWN T, RYBAK M J, et al. Sequential evolution of vancomycin-intermediate resistance alters virulence in staphylococcus aureus: pharmacokinetic/pharmacodynamic targets for vancomycin exposure[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(3): 1584-1591.
- [16] STUBBENDIECK R M, STRAIGHT P D. Multifaceted interfaces of bacterial competition[J]. J Bacteriol, 2016, 198(16): 2145-2155.
- [17] KOCH G, YEPES A, FORSTNER K U, et al. Evolution of resistance to a last-resort antibiotic in Staphylococcus aureus via bacterial competition[J]. Cell, 2014, 158(5): 1060-1071.
- [18] ZHU X H, LIU C L, GAO S, et al. Vancomycin intermediate-resistant staphylococcus aureus (visa) isolated from a patient who never received vancomycin treatment[J]. Int J Infect Dis, 2015, 33: 185-190.
- [19] FOUCAULT M L, COURVALIN P, GRILLOT-COURVALIN C. Fitness cost of vanA-type vancomycin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(6): 2354-2359.
- [20] KIM J, HAHN J S, FRANKLIN M J, et al. Tolerance of dormant and active cells in pseudomonas aeruginosa PA01 biofilm to antimicrobial agents[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(1): 129-135.
- [21] CAMERON D R, LIN Y H, TROUILLET-ASSANT S, et al. Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus isolates are attenuated for virulence when compared with susceptible progenitors[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(10): 767-773.
- [22] DAI Y Y, CHANG W J, ZHAO C C, et al. VraR binding to the promoter region of agr inhibits its function in vancomycin-intermediate staphylococcus aureus (VISA) and heterogeneous VISA[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(5): e02740.
- [23] BRYANT A E, GOMI S, KATAHIRA E, et al. The effects of iclaprim on exotoxin production in methicillin-resistant and vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus [J]. J Med Microbiol, 2019, 68(3): 456-466.
- [24] ZHENG X T, BERTI A D, MCCRONE S, et al. Combination antibiotic exposure selectively alters the development of vancomycin intermediate resistance in staphylococcus aureus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): 1-11.
- [25] ROCH M, CLAIR P, RENZONI A, et al. Exposure of Staphylococcus aureus to Subinhibitory Concentrations of Lactam antibiotics induces heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9): 5306-5314.
- [26] MALTAS J, WOOD K B. Pervasive and diverse collateral sensitivity profiles inform optimal strategies to limit antibiotic resistance[J]. PLoS Biol, 2019, 17(10): e3000515.
- [27] NICHOL D, RUTTER J, BRYANT C, et al. Antibiotic collateral sensitivity is contingent on the repeatability of evolution[J]. Nature Commun, 2019, 10(1): 334.
- [28] BAYM M, LIEBERMAN T D, KELSIC E D, et al. Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes [J]. Science, 2016, 353(6304): 1147-1151.
- [29] MUNCKHOF W J, KLEINSCHMIDT S L, TURNIDGE J D. Resistance development in community-acquired strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus; an in vitro study [J]. Int J Antimicrob Agents, 2004, 24(6): 605-608.
- [30] PERICHON B, COURVALIN P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant Staphylococcus aureus and heterologous expression of the vanA operon[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(11): 3622-3630.
- [31] PERICHON B, COURVALIN P. VanA-type vancomycin-resistant Staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(11): 4580-4607.
- [32] DIAZ R, AFREIXO V, RAMALHEIRA E, et al. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections-a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(2): 97-104.