

革兰氏阳性菌耐药性的研究进展

李彤彤, 阮奔放

浙江工业大学, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年10月31日; 录用日期: 2022年11月25日; 发布日期: 2022年12月5日

摘要

抗生素的发现为治疗感染性疾病创造了一个转折点, 但抗生素在发挥治疗作用的同时, 也会诱导细菌耐药性的产生。耐药细菌的出现给利用现有抗生素治疗细菌感染带来了巨大挑战。其中包括很多耐药革兰氏阳性菌, 他们给医院感染防控和治疗带来了严重威胁, 而耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素屎肠球菌和耐药肺炎链球菌尤其值得关注。在本文中, 主要对常见的革兰氏阳性菌耐药机制进行综述。

关键词

抗生素, 耐药性, 革兰氏阳性菌

Research Progress of Drug Resistance in Gram-Positive Bacteria

Tongtong Li, Benfang Ruan

Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Received: Oct. 31st, 2022; accepted: Nov. 25th, 2022; published: Dec. 5th, 2022

Abstract

The discovery of antibiotics has created a turning point for the treatment of infectious diseases, but antibiotics can also induce the development of bacterial resistance while playing a therapeutic role. The emergence of drug-resistant bacteria poses a great challenge to the use of existing antibiotics to treat bacterial infections. These include many drug-resistant Gram-positive bacteria, which pose a serious threat to the prevention and treatment of nosocomial infections. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* are of particular concern. In this article, the common drug resistance mechanisms of Gram-positive bacteria were reviewed.

Keywords

Antibiotics, Drug Resistance, Gram-Positive Bacteria

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着抗生素的发展和应用, 抗生素的耐药问题一直以来都未被解决。自 1928 年弗莱明发现青霉素以来, 人们开发了大量抗生素, 但是每一次使用抗生素都会导致耐药性的产生, 从而使患者可用治疗方案减少, 发病率和死亡率增加。近年世界卫生组织公布了一份全球重点病原体清单, 并将它们归类为急需新治疗方法的重点病原体。在这些病原体中, 革兰氏阳性菌可引起严重感染, 被认为是目前急需解决的临床问题, 特别是多重耐药性(Multi-Drug Resistance, MDR)细菌, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌(Vancomycin Resistant enterococcus, VRE)和耐 β -内酰胺酶肺炎链球菌[1]。

2. 革兰氏阳性菌的耐药性

2.1. 金黄色葡萄球菌

金黄色葡萄球菌隶属于葡萄球菌属, 是革兰氏阳性菌代表。金黄色葡萄球菌是一种常见的食源性致病菌, 具有较高的感染率和死亡率, 可引起皮肤软组织感染、外科切口、创伤等局部化脓性感染和肺炎、脑膜炎等全身性感染[2] [3]。

1928 年, 细菌学家亚历山大·弗莱明在一次巧合中发现了青霉素, 开创了抗生素用于感染治疗的年代, 较好的控制了由金黄色葡萄球菌引起的感染性疾病。但是随着青霉素在临床上的普遍使用, 部分金黄色葡萄球菌产生了一种能水解 β -内酰胺环的青霉素酶, 使青霉素抗菌活性减弱[4]。

2.1.1. 金黄色葡萄球菌——耐药甲氧西林

1959 年, 耐青霉素酶的半合成青霉素, 即甲氧西林被科学家研究出来, 应用于临床后曾有效地控制了耐青霉素金黄色葡萄球菌的感染, 但是在 1961 年, 英国科学家发现了第一个耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌, 发现它对所有 β -内酰胺类抗生素, 包括头孢类和碳青霉烯类抗生素都具有耐药性, 唯独对万古霉素敏感。其耐药性是由于产生了一种独特的青霉素结合蛋白(PBP2a), 降低了对青霉素和 β -内酰胺类抗生素的亲合力[5]。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染可进一步分为医院相关感染[6]和社区相关感染[7], 特点分别是: 1) 医院获得性 MRSA (Hospital-Associated MRSA, HA-MRSA)有手术、住院、透析或居住在长期的卫生看护机构的历史, 常多重耐药, 可选药物很少; 2) 社区获得性 MRSA (Community-Associated MRSA, CA-MRSA)可以感染与医疗机构没有接触的健康人群, 多数对非 β -内酰胺抗生素敏感。

2.1.2. 金黄色葡萄球菌——耐药万古霉素

由于万古霉素针对 MRSA 感染疗效甚好, 所以被广泛应用于临床治疗上。1996 年在日本首次发现对万古霉素中度耐药性金黄色葡萄球菌(Vancomycin intermediate *S. aureus*, VISA), 其最低抑菌浓度(Minimum

Inhibitory Concentration, MIC)为 4 $\mu\text{g/ml}$ ~8 $\mu\text{g/ml}$ 。2002 年美国第一次分离到对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(Vancomycin resistant *S. aureus*, VRSA), 其 MIC 为 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ [8]。VISA 和 VRSA 都是从 MRSA 发展而来的, 但 VRSA 并非从 VISA 发展而来, 因为两者的抗性机制不同。VISA 与细胞壁增厚有关, 肽聚糖交联的减少和游离丙氨酸残基过量是在细胞壁内作为万古霉素的靶标。因此, 增厚的细胞壁中的 D-Ala-D-Ala 残基作为诱饵靶点, 会阻断细胞壁外层的万古霉素, 使其无法到达真正的靶点。而 VRSA 的出现是由于获得了耐万古霉素肠球菌(VRE)的 *vanA* 基因所致。*vanA* 基因编码合成修饰的肽聚糖前体 D-Ala-D-Lac, 与野生型末端 D-Ala-D-Ala 相比, 万古霉素在该末端的亲和力要低得多[9]。

2.1.3. 金黄色葡萄球菌——其他抗生素耐药性

20 世纪 80 年代末, 第三代喹诺酮类药物引入后, 金黄色葡萄球菌对氟喹诺酮类药物的耐药性很快出现, 尤其是 MRSA。耐药性的产生主要是由于药物作用靶位酶以及编码基因的改变和 *norA*, *norB*, *norC* 基因介导的外排泵表达增加导致外排增加, 使得药物在体内积蓄量减少[10]。

1987 年合成的新型噁唑烷酮类抗生素利奈唑胺, 通过结合细菌核糖体的 50S 亚基, 阻止 70S 起始复合物的形成, 从而抑制蛋白质合成[11]。鉴于该抗生素对多药耐药菌的治疗效果显著, 2000 年被食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准可替代万古霉素用于由 MRSA 引起的医院感染。利奈唑胺耐药原因是由于基因变异或者耐药基因介导的耐药[12]。

达托霉素是一种环化脂肽抗生素, 可用于治疗 MRSA 引起的皮肤软组织感染和血流感染。其作用机制是在钙离子存在的条件下扰乱细胞膜对氨基酸的转运, 从而阻碍细胞壁肽聚糖的磷脂质的生物合成[13]。2006 年 FDA 批准达托霉素用于治疗由金黄色葡萄球菌引起的心脏感染和菌血症, 产生达托霉素耐药性的原因目前主要有基因突变、细胞膜的变化、细胞壁增厚、细胞膜表面电荷的变化等[14]。

克林霉素可以用于对抗 MRSA, 特别是 CA-MRSA。主要通过作用于细菌核糖体 23S rRNA 基因, 阻断蛋白质的合成, 发挥了抗菌作用。对这种药物的耐药性源自位于质粒和染色体上的 *erm* 基因, 该基因编码细菌核糖体 23S 亚基腺嘌呤残基的甲基化。这导致了对大环内酯、林可酰胺和链霉素等抗生素的耐药性, 即 MLSB (Macrolide Lincosamide Streptogramin B)耐药[15]。

氨基糖苷类用于治疗葡萄球菌感染, 通过作用于细胞 30S 核糖体亚单位的 16S rRNA 解码区的 A 部位, 影响细菌蛋白质合成而发挥杀菌作用, 与其他抗菌药物可以联合用药。由于细菌产生氨基糖苷修饰酶, 导致其不能与核糖体靶位点结合, 不能阻断蛋白质合成[16], 从而产生耐药性。

四环素通过结合 30S 亚基抑制蛋白质合成。对四环素的耐药性通过两种不同的机制发生: 一是基因 *tetK* 和 *tetL* 介导的外排作用, 二是通过基因 *tetM* 和 *tetO* 介导的核糖体保护作用[17], 而金黄色葡萄球菌含有这四种基因, 所以可产生耐药。

夫西地酸是一种局部制剂, 可以高效治疗金黄色葡萄球菌引起的皮肤感染。通过干扰延长因子 G 抑制细菌核糖体的易位, 从而阻碍细菌蛋白质的合成。低浓度夫西地酸具有抑菌作用, 而高浓度具有杀菌作用。金黄色葡萄球菌可通过染色体和质粒介导耐药, 包括染色体靶位的突变和外膜通透性的改变[18]。夫西地酸和利福平单独用药治疗会导致快速的单一突变, 可以被联合使用来治疗 MRSA 感染, 并作为利奈唑胺的替代品[19]。

2.2. 屎肠球菌

肠球菌为革兰阳性兼性厌氧球菌, 主要存在于人和动物消化道内以及自然界中。临床分离的肠球菌中, 粪肠球菌占有所有临床分离株的 80%~90%, 屎肠球菌占 5%~15%, 而屎肠球菌的耐药率高达 82.1%。屎肠球菌是人类和动物体内正常肠道菌群的一部分, 但是如果病人自身免疫力低下, 会使该菌变成致病菌, 可导致严重的发病率和死亡率[20]。

2.2.1. 屎肠球菌——耐药青霉素和头孢菌素

目前各种 β -内酰胺类抗生药的作用机制均相似, 都能抑制细菌细胞壁重要成分 - 肽聚糖的合成, 在临床上常用于治疗革兰氏阳性菌感染, 但是时间久了有些细菌会分泌 β -内酰胺降解酶使药物失效。屎肠球菌对 β -内酰胺类药物的耐药性主要是其与 PBP-1、PBP-2 的亲合力下降有关。此外, PBP 的突变和 β -内酰胺酶的过度表达导致了 β -内酰胺抗生药的高耐药水平[21] [22]。

2.2.2. 屎肠球菌——耐药万古霉素

自从 20 世纪 80 年代, 万古霉素耐药肠球菌(VRE)感染首次被英国发现以来, 世界很多国家都有报道分离到 VRE, 并在 20 世纪 90 年代已经成为第二大最常见的医院病原体。万古霉素等糖肽类抗生药通过与细菌细胞壁肽聚糖前体五肽 C 末端的 D-Ala-D-Ala 结合, 抑制细胞壁肽聚糖合成, 引起细菌死亡。耐万古霉素肠球菌对万古霉素耐药是由自身的万古霉素耐药基因簇(Van Gene Cluster)介导编码多种功能蛋白, 催化合成对万古霉素亲和力极低的新细胞壁前体, 从而细菌产生耐药性, 导致了耐万古霉素肠球菌产生[23] [24]。屎肠球菌的耐药基因型包括 VanA、VanB、VanD、VanM 和 VanN 型, 流行病学研究显示, VanA、VanB 这两种基因型是临床最常见的类型, 而 VanD、VanN 型则少见报道[25]。VanM 型是由我国上海复旦大学附属华山医院抗生药研究所 2006 年首次发现, 后续监测则发现已在上海多家医院传播[26] [27]。屎肠球菌 VanA 型基因簇是最常见的类型, 发现它常常位于转座子 Tn1546 上[23], 造成近年来万古霉素耐药的增加。

2.2.3. 屎肠球菌——其他抗生药耐药性

自从 1979 年法国首次报道肠球菌对高浓度庆大霉素产生耐药以来, 耐氨基糖苷类药物的屎肠球菌引起的感染在医院日益增加。屎肠球菌对卡那霉素和庆大霉素等氨基糖苷类药物的耐药机制主要是其产生氨基糖苷类修饰酶, 使药物失去活性, 从而导致耐药。具体是氨基糖苷乙酰基转移酶使游离的氨基乙酰化; 氨基糖苷磷酸转移酶使游离的羟基磷酸化; 氨基糖苷核苷酸转移酶使游离的羟基核苷化[28]。

氟喹诺酮类药物对屎肠球菌的耐药性主要包括两个方面, 一个是 *gyrA* 基因或 *gyrB* 基因发生突变导致 DNA 旋转酶发生改变和 *parC* 基因或 *parE* 基因突变导致拓扑异构酶 IV 发生了改变而产生耐药, 另一个是药物主动外排导致细胞内药物浓度降低[29]。

2.3. 肺炎链球菌

肺炎链球菌是一种化脓性革兰氏阳性细菌, 根据世界卫生组织发布, 在全球, 每年死于肺炎链球菌感染的患者大约有 200 万, 中国肺炎链球菌感染性疾病发病率位于全球第二[30]。一般通过吸入感染肺部, 并可能引起脑膜炎、鼻窦炎、支气管炎、肺炎等感染。

2.3.1. 肺炎链球菌——耐药青霉素

自从 1967 年第一次发现耐药青霉素肺炎链球菌以来, 肺炎链球菌耐 β -内酰胺类抗菌药物的现象日渐严重。肺炎链球菌 - 青霉素耐药的发生主要是由于其细胞膜中的六个 PBP 中的一个或多个发生了突变, 突变后的 PBP 与 β -内酰胺类抗生药的亲和力降低[31]。其次是与 PBP 突变无关的介导细菌感受态的 ComD/ComE-TCSS 以及调控细胞壁合成或完整性的 CiaH/CiaR-TCSS 和 StKP-PhpP 信号偶联相关基因突变, 其耐药机制到目前为止并不清晰[32]。儿童、老人和日托中心的就诊人群是耐药肺炎链球菌感染的高危人群。

2.3.2. 肺炎链球菌——其他抗生药耐药性

随着肺炎链球菌对 β -内酰胺类药物的耐药率不断升高, 临床上使用大环内酯类抗生药治疗肺炎链球菌的频率变高, 但是由于其广泛使用而导致许多国家出现大环内酯类抗生药耐药肺炎链球菌。其耐药机

制主要是 *ermB* 基因产物甲基化酶对结合核糖体的位点进行甲基化修饰和 *mefA/E* 基因产物组成的药物主动外排功能增强, 少数菌株是因为核糖体突变而产生耐药[33]。

由于对抗生素耐药的肺炎链球菌菌株日渐增多, 临床上也越来越多使用氟喹诺酮类抗生素治疗儿童肺炎链球菌感染的疾病。而由此产生的对氟喹诺酮类抗生素耐药的耐药机制与对屎肠球菌产生耐药的耐药机制相似。

肺炎链球菌对三种以上不同种类的抗生素产生耐药即为多重耐药。其耐药性主要是通过三条传播途径: 水平传播、克隆传播和通过基因突变。

2.4. 其他革兰氏阳性菌的耐药

表皮葡萄球菌广泛存在于健康皮肤上, 可因院内感染而引起败血症, 其中部分感染菌具有耐药性。经研究发现 RpoB 蛋白的 D471E 和 I527M 双突变是产生利福平耐药性的最常见原因, 同时也降低了对万古霉素和替考拉宁的敏感性[34]。

腐生葡萄球菌是继大肠杆菌之后引起尿路感染的次常见病原菌。对常用的尿路感染抗生素如氨苄西林、头孢曲松、头孢氨苄、环丙沙星产生耐药[35]。

草绿色链球菌是人体的重要正常菌群之一, 目前仍是细菌性心内膜炎的主要病原菌。对青霉素及其他 β -内酰胺类药物产生耐药性的原因是改变了细胞内膜上与抗生素结合的靶蛋白, 降低了与抗生素的亲合力。此外, 根据 2021 年 CHINET 发布的数据, 草绿色链球菌对头孢噻肟、头孢曲松、红霉素等抗生素存在耐药情况[36]。

A 族链球菌(Group A *Streptococcus*, GAS), 即化脓性链球菌是一种人类病原体, 主要存在于上呼吸道和皮肤。化脓性链球菌对四环素、大环内酯类、林可酰胺类和链霉素(MLS)耐药, 对氨基糖苷类或氟喹诺酮类耐药非常罕见[37]。

B 族链球菌(Group B *Streptococcus*, GBS), 即无乳链球菌是造成大多数新生儿感染的原因, 如新生儿肺炎、败血症、脑膜炎等。无乳链球菌对红霉素和其他大环内酯类抗生素的耐药是由于 *erm* 基因介导 23SrRNA 结合位点的甲基化和 *mef(A)* 基因介导的外排泵[38]。此外, *linB* 基因编码的核糖体易位导致 GBS 对克林霉素耐药[39]。

艰难梭菌可在人体肠道定植, 是引发轻度至重度腹泻的最常见原因, 尤其是高毒性 027 和 078 菌株的相继出现, 导致多次艰难梭菌感染的暴发流行。由于临床治疗需要大量使用氟喹诺酮类抗生素(FQs), 从而产生了较高的耐药性。Spigaglia [40] 等首次发现了 *tetM-ermB* 组合原件, 表明艰难梭菌具有整合不同耐药基因的能力, 增加了多重耐药出现的可能性。梭菌属的另外一个成员产气荚膜梭菌也是一种致病菌, 据报道, 我国有多起因产气荚膜梭菌引起的食源性病例的公共卫生事件[41]。据统计, 产气荚膜梭菌对青霉素、新霉素、氨基糖苷、庆大霉素、头孢噻肟等抗生素都产生了耐药性。

炭疽芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌是作为孢子形成细菌。炭疽芽孢杆菌主要从皮肤侵入, 可引起严重的疾病, 而蜡样芽孢杆菌是一种存在于土壤中的细菌和人类病原体, 其产生的毒素可引起食物中毒。蜡样芽孢杆菌通常产生强大的 β -内酰胺酶, 对 β -内酰胺类抗生素高度耐药, 对四环素、氨基糖苷类、磺胺类、大环内酯类等处于中低度耐药或敏感[42]。

单核细胞增生李斯特菌是一种人畜共患的食源性病原菌, 主要表现为原发性脓毒血症和脑膜炎等。单核细胞增生李斯特菌对第三代头孢菌素和第一代喹诺酮类药物具有天然耐药性, 是由于获得接合转座子和主动外排产生的。对红霉素、庆大霉素和甲氧苄氨嘧啶等的耐药性也已被报道[43]。

白喉棒状杆菌是棒状杆菌属中对人类有重要致病作用的病原菌, 可引起白喉病, 白喉病是经病原菌侵入易感者后分泌外毒素引起的局部炎症和全身中毒症状。据研究, *cmx*、*sull* 和 *tet(W)* 可能导致白喉棒状

杆菌对氯霉素、磺胺类药物和四环素类的耐药[44]。

3. 临床建议

革兰氏阳性菌等耐药致病菌的传播对公共卫生构成了严重威胁,而且这种威胁在日益增多。导致多重耐药革兰氏阳性菌的频繁出现和治疗困难的主要原因是患者过量或过度使用抗生素。因此,必须制定策略以减少抗生素的使用和不必要的处方。可以通过以下方式实现:1) 教育讲座、宣传活动或宣传单,解释抗生素的滥用及其不良影响;2) 监督临床非细菌性感染不使用抗生素、杜绝滥用抗生素;3) 监督患者按照处方完成整个抗生素的疗程,不随便停药。这些方法可以增加患者的用药知识,减少耐药性的发生。

4. 总结

抗生素耐药是细菌生存进化的必然结果,目前抗生素耐药性上升是全球都在关注的问题。在革兰氏阳性菌中,常见的耐多药耐药菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐氨基糖苷类或万古霉素的肠球菌和耐青霉素的肺炎链球菌,同时这些耐药菌也是引起社区和医疗相关感染的主要威胁。革兰氏阳性病原体表现出对几乎所有临床可用的抗生素的耐药性,主要耐药机制包括细胞壁结构的改变、代谢途径以及作用靶位的改变和通过外排泵的过度表达导致药物外排等。而产生耐药性的原因包括人为因素和自然因素。针对细菌耐药性严重这一情况,各个国家以及全球除了实施防治战略以外,更需要对耐药机制的科研深入研究,为新型抗菌药物的研发提供新思路。总之,解决革兰氏阳性菌耐药性问题离不开医务工作者、科研人员以及全球人们的共同奋战。

参考文献

- [1] Asokan, G.V., Ramadhan, T., Ahmed, E. and Sanad, H. (2019) WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Medical Journal*, **34**, 184-193. <https://doi.org/10.5001/omj.2019.37>
- [2] Karaman, R., Jubeh, B. and Breijyeh, Z. (2020) Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **25**, 2888. <https://doi.org/10.3390/molecules25122888>
- [3] Tong, S.Y., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L. and Fowler, V.G. (2015) *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, **28**, 603-661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- [4] Vrancianu, C.O., Gheorghe, I., Dobre, E.G., Barbu, I.C., Cristian, R.E., Popa, M., Lee, S.H., Limban, C., Vlad, I.M. and Chifiriuc, M.C. (2020) Emerging Strategies to Combat β -Lactamase Producing ESKAPE Pathogens. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 8527. <https://doi.org/10.3390/ijms21228527>
- [5] Dweba, C.C., Zishiri, O.T. and El Zowalaty, M.E. (2018) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Livestock-Associated, Antimicrobial, and Heavy Metal Resistance. *Infection and Drug Resistance*, **11**, 2497-2509. <https://doi.org/10.2147/IDR.S175967>
- [6] Lindsay, J.A. (2013) Hospital-Associated MRSA and Antibiotic Resistance—What Have We Learned from Genomics? *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, **303**, 318-323. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.005>
- [7] Otto, M. (2013) Community-Associated MRSA: What Makes Them Special? *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, **303**, 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.007>
- [8] Baseri, N., Najar-Peerayeh, S. and Bagheri Amiri, F. (2018) Prevalence of Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* among Clinical Isolates in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **15**, 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.06.018>
- [9] Giulieri, S.G., Tong, S. and Williamson, D.A. (2020) Using Genomics to Understand Methicillin- and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Microbial Genomics*, **6**, e000324. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000324>
- [10] Bush, N.G., Diez-Santos, I., Abbott, L.R. and Maxwell, A. (2020) Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **25**, 5662. <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>
- [11] Foster, T.J. (2017) Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. Current Status and Future Prospects. *FEMS*

- Microbiology Reviews*, **41**, 430-449. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux007>
- [12] Hashemian, S., Farhadi, T. and Ganjparvar, M. (2018) Linezolid: A Review of Its Properties, Function, and Use in Critical Care. *Drug Design, Development and Therapy*, **12**, 1759-1767. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
- [13] Taylor, S.D. and Palmer, M. (2016) The Action Mechanism of Daptomycin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **24**, 6253-6268. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.052>
- [14] Sulaiman, J.E., Long, L., Qian, P.Y. and Lam, H. (2022) Proteome Profiling of Evolved Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains with Distinct Daptomycin Tolerance and Resistance Phenotypes. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 970146. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.970146>
- [15] García, A., Martínez, C., Juárez, R.I., Téllez, R., Paredes, M.A., Herrera, M. and Giono, S. (2019) Methicillin Resistance and Biofilm Production in Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative Staphylococcus in México. *Biomedica: Revista del Instituto Nacional de Salud*, **39**, 513-523. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4131>
- [16] Krause, K.M., Serio, A.W., Kane, T.R. and Connolly, L.E. (2016) Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- [17] Emaneini, M., Bigverdi, R., Kalantar, D., Soroush, S., Jabalameli, F., Noorazar Khoshgnab, B., Asadollahi, P. and Taherikalani, M. (2013) Distribution of Genes Encoding Tetracycline Resistance and Aminoglycoside Modifying Enzymes in *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from a Burn Center. *Annals of Burns and Fire Disasters*, **26**, 76-80.
- [18] Chen, H.J., Hung, W.C., Tseng, S.P., Tsai, J.C., Hsueh, P.R. and Teng, L.J. (2010) Fusidic Acid Resistance Determinants in *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **54**, 4985-4991. <https://doi.org/10.1128/AAC.00523-10>
- [19] Młynarczyk-Bonikowska, B., Kowalewski, C., Krolak-Ulinska, A. and Marusza, W. (2022) Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
- [20] Lee, T., Pang, S., Abraham, S. and Coombs, G.W. (2019) Antimicrobial-Resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The Past, the Present and the Future. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **16**, 36-47. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.016>
- [21] Galetti, P., Bonofiglio, L., García Gabarrot, G., Kaufman, S., Mollerach, M., Vigliarolo, L., von Specht, M., Toresani, I. and Lopardo, H.A. (2019) Resistance to β -Lactams in Enterococci. *Revista Argentina de Microbiología*, **51**, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.01.007>
- [22] Miller, W.R., Munita, J.M. and Arias, C.A. (2014) Mechanisms of Antibiotic Resistance in Enterococci. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **12**, 1221-1236. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.956092>
- [23] Rubinstein, E. and Keynan, Y. (2013) Vancomycin-Resistant Enterococci. *Critical Care Clinics*, **29**, 841-852. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.006>
- [24] 陈俊, 孙刚. 耐万古霉素肠球菌研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(9): 899-902.
- [25] 林东昉, 陈春辉, 周迎, 徐晓刚. 肠球菌万古霉素高水平耐药基因 vanA、vanB、vanD 和 vanM 快速分型检测[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(2): 99-104.
- [26] Mendes, R.E., Flamm, R.K., Hogan, P.A., Ross, J.E. and Jones, R.N. (2014) Summary of Linezolid Activity and Resistance Mechanisms Detected during the 2012 LEADER Surveillance Program for the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **58**, 1243-1247. <https://doi.org/10.1128/AAC.02112-13>
- [27] Kim, D., Ahn, J.Y., Lee, C.H., Jang, S.J., Lee, H., Yong, D., Jeong, S.H. and Lee, K. (2017) Increasing Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporins, Fluoroquinolone, and Carbapenem in Gram-Negative Bacilli and the Emergence of Carbapenem Non-Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*: Analysis of Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMS) Data from 2013 to 2015. *Annals of Laboratory Medicine*, **37**, 231-239. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.3.231>
- [28] Sparo, M., Delpech, G. and García Allende, N. (2018) Impact on Public Health of the Spread of High-Level Resistance to Gentamicin and Vancomycin in Enterococci. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 3073. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03073>
- [29] Cattoir, V. and Giard, J.C. (2014) Antibiotic Resistance in *Enterococcus faecium* Clinical Isolates. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **12**, 239-248. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.870886>
- [30] Huang, S., Liu, X., Lao, W., Zeng, S., Liang, H., Zhong, R., Dai, X., Wu, X., Li, H. and Yao, Y. (2015) Serotype Distribution and Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates Collected at a Chinese Hospital from 2011 to 2013. *BMC Infectious Diseases*, **15**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1042-5>
- [31] Lupoli, T.J., Lebar, M.D., Markovski, M., Bernhardt, T., Kahne, D. and Walker, S. (2014) Lipoprotein Activators

- Stimulate *Escherichia coli* Penicillin-Binding Proteins by Different Mechanisms. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 52-55. <https://doi.org/10.1021/ja410813j>
- [32] 黄李丹, 杨美娟, 孙爱华, 严杰. 肺炎链球菌耐药分子机制的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(3): 275-280.
- [33] Zähler, D., Zhou, X., Chancey, S.T., Pohl, J., Shafer, W.M. and Stephens, D.S. (2010) Human Antimicrobial Peptide LL-37 Induces MefE/Mel-Mediated Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **54**, 3516-3519. <https://doi.org/10.1128/AAC.01756-09>
- [34] Lee, J., Monk, I.R., Gonçalves da Silva, A., Seemann, T., Chua, K., Kearns, A., Hill, R., Woodford, N., Bartels, M.D., Strommenger, B., Laurent, F., Dodémont, M., Deplano, A., Patel, R., Larsen, A.R., Korman, T.M., Stinear, T.P. and Howden, B.P. (2018) Global Spread of Three Multidrug-Resistant Lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nature Microbiology*, **3**, 1175-1185. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0230-7>
- [35] Lo, D.S., Shieh, H.H., Barreira, E.R., Ragazzi, S.L. and Gilio, A.E. (2015) High Frequency of *Staphylococcus Saprophyticus* Urinary Tract Infections among Female Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **34**, 1023-1025. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000780>
- [36] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530. <https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2022.05.001>
- [37] Chen, Z., Itzek, A., Malke, H., Ferretti, J.J. and Kreth, J. (2013) Multiple Roles of RNase Y in *Streptococcus pyogenes* mRNA Processing and Degradation. *Journal of Bacteriology*, **195**, 2585-2594. <https://doi.org/10.1128/JB.00097-13>
- [38] 李娟, 穆小平, 袁春雷, 计文婧, 刘海英, 高坎坎. 新生儿侵袭性感染b族链球菌的耐药表型及耐药机制[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2018, 12(1): 20-27.
- [39] Bolukaoto, J.Y., Monyama, C.M., Chukwu, M.O., Lekala, S.M., Nchabeleng, M., Maloba, M.R., Mavengwa, R.T., Lebelo, S.L., Monokoane, S.T., Tshewwane, C. and Moyo, S.R. (2015) Antibiotic Resistance of *Streptococcus agalactiae* Isolated from Pregnant Women in Garankuwa, South Africa. *BMC Research Notes*, **8**, Article No. 364. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1328-0>
- [40] Spigaglia, P., Barbanti, F. and Mastrantonio, P. (2007) Detection of a Genetic Linkage between Genes Coding for Resistance to Tetracycline and Erythromycin in *Clostridium difficile*. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, **13**, 90-95. <https://doi.org/10.1089/mdr.2007.723>
- [41] 王玮, 王明良, 云水英, 等. 一起产气荚膜梭菌和致泻大肠埃希菌混合感染引起食源性疾病暴发事件调查[J]. 首都公共卫生, 2019, 13(6): 286-288.
- [42] Bottone, E.J. (2010) *Bacillus cereus*, a Volatile Human Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, **23**, 382-398. <https://doi.org/10.1128/CMR.00073-09>
- [43] Baquero, F., Lanza, V., Duval, M. and Coque, T.M. (2020) Ecogenetics of Antibiotic Resistance in *Listeria monocytogenes*. *Molecular Microbiology*, **113**, 570-579. <https://doi.org/10.1111/mmi.14454>
- [44] Trost, E., Blom, J., Soares, S., Huang, I.H., Al-Dilaimi, A., Schröder, J., Jaenicke, S., Dorella, F.A., Rocha, F.S., Miyoshi, A., Azevedo, V., Schneider, M.P., Silva, A., Camello, T.C., Sabbadini, P.S., Santos, C.S., Santos, L.S., Hirata, R., Mattos-Guaraldi, A.L., Efstratiou, A. and Tauch, A. (2012) Pangenomic Study of *Corynebacterium diphtheriae* That Provides Insights into the Genomic Diversity of Pathogenic Isolates from Cases of Classical Diphtheria, Endocarditis, and Pneumonia. *Journal of Bacteriology*, **194**, 3199-3215. <https://doi.org/10.1128/JB.00183-12>