

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)抗毒力抑制剂的药理作用研究进展

赵玲¹, 靳英丽^{2*}

1. 吉林大学 白求恩第一临床医学院, 吉林 长春 130021

2. 吉林大学 基础医学院, 吉林 长春 130061

摘要: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是常见病原菌之一,并且其多重耐药菌株对人类健康造成了较大威胁。靶向毒力因子的MRSA抗毒力抑制剂可以在解决细菌感染问题的同时有效避免多重耐药的产生与发展,具有较大应用潜力。目前已知MRSA抗毒力抑制剂包括靶向ClpP蛋白酶的泽兰黄酮、槲皮苷,靶向转肽酶A的异牡荆苷,靶向转肽酶B的根皮素,靶向 α -溶血素的胡椒碱、厚朴总酚,靶向生物膜的黄绵马酸BB及绿原酸代谢产物等。就上述MRSA抗毒力抑制剂的药理作用进行综述,旨在为MRSA抗毒力抑制剂的进一步研发提供参考。

关键词: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 抗毒力抑制剂; 天然产物; 转肽酶A; α -溶血素; 药理作用

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)09-1903-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.028

Advanced study in pharmacological action of anti-virulence inhibitors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)ZHAO Ling¹, JIN Yingli²

1. The First Norman Bethune Clinical Medical College, Jilin University, Changchun 130021, China

2. College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130061, China

Abstract: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the common pathogenic bacteria and the multiple drug-resistant MRSA strains have threatened people's health. Anti-virulence inhibitors which inhibit MRSA virulence by targeting important virulence factors can effectively avoid the generation and development of multiple drug resistance while solving the problem of bacterial infection. Therefore, the study in anti-virulence inhibitors has great potential. At present, Anti-virulence inhibitors include nepetin and quercetin targeting ClpP, isovitexin targeting sortase A, phloretin targeting sortase B, piperine and total magnolol targeting α -hemolysin, flavaspodic acid BB and chlorogenic acid metabolites targeting biofilm, etc. In this paper, the recent research results of pharmacological actions and possible future research direction of the anti-virulence inhibitors above are summarized as follows, in order to provide reference for the further research and development of anti-virulence inhibitors.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); anti-virulence inhibitors; natural products; sortase A; α -hemolysin; pharmacological action

金黄色葡萄球菌是典型的革兰阳性菌,与人类皮肤的化脓性感染、肺炎、心内膜炎和严重败血症等病症有关^[1]。抗生素过量使用所造成的选择压力导致了耐药菌株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的出现及广泛传播^[2]。目前在临床中检出的金黄色葡萄球菌菌株多为耐药性菌株,其中又以具有广谱耐药性的MRSA菌株为主^[3]。MRSA通

过侵入宿主、免疫逃避、侵袭组织和维持感染等发挥其致病作用,并且该过程与其产生的多种毒力因子密切相关^[4]。其毒力因子主要包括其细胞表面结构、毒素、酶类及生物膜^[5]。除此之外其致病性还与调控其毒力的群体感应系统密切相关^[6]。而其耐药机制一般分为固有耐药机制、获得性耐药机制、生物膜的形成、抗菌药物作用靶点的改变及抗菌药物

收稿日期: 2022-04-10

基金项目: 吉林大学2021年大学生创新创业训练计划项目(S202110183547)

第一作者: 赵玲(2001—),女,本科,研究方向为临床医学。Tel:13504708022 E-mail:3098732852@qq.com

*通信作者: 靳英丽,女,教授,硕士生导师,研究方向为抗炎免疫药理学。E-mail:jinyingli@jlu.edu.cn

与作用靶点亲和力的改变等^[7-8]。

抗毒力抑制剂旨在通过靶向毒力因子进而抑制细菌毒力来达到治疗效果。MRSA 复杂多样的毒力因子,既给科研工作者带来了巨大挑战,也给抗毒力抑制剂带来了更大发展空间。抗毒力抑制剂应给细菌提供较小的选择压力,以防止细菌耐药的进一步加重,同时应靶向重要的毒力因子或参与多个过程的毒力因子以达到更好的作用效果。

多重耐药 MRSA 菌株复杂的耐药机制为治疗带来了更大的难度^[9-10]。临床上尽管已有意识地减少了抗生素的应用量,但仍然无法阻止菌株耐药性的产生。因此迫切需要研发新型抗菌药,以防止在未来形成真正的“超级细菌”,对人类公共卫生事业造成不可控的影响。目前 MRSA 抗毒力抑制剂方面的研究以天然产物为主,并已取得一定成果。本文就目前 MRSA 抗毒力抑制剂选用的不同药物靶点及主要药理作用综述如下,并对未来的研究方向进行展望,旨在为抗 MRSA 毒力抑制剂的进一步研发提供参考。

1 ClpP 蛋白酶

ClpP 蛋白酶是一种丝氨酸水解酶,与 MRSA 的复制及致病机制相关,可以调节中性粒细胞的溶菌作用,同时还参与调控其他毒力因子的表达^[11]。

Jing 等^[12]报道泽兰黄酮抑制 ClpP 的半数抑制浓度(IC₅₀)为(32.65±1.86)μmol·L⁻¹,且是 ClpP 的可逆抑制剂,以非共价方式与之结合。100 μmol·L⁻¹泽兰黄酮对 MRSA 生长基本无抑制作用,对非洲绿猴肾 Vero 细胞增殖无影响,无细胞毒性。热漂移实验(TSA)和分子动力学实验发现泽兰黄酮与 ClpP 结合降低了其热稳定性,平衡解离常数(K_d)=6.02×10⁻⁷ mol·L⁻¹,两者结合作用较强,同时泽兰黄酮不影响 ClpP 酶促反应的米氏常数(K_m)并降低了其最高速度(V_{max}),是非竞争性抑制剂。体内研究表明经鼻感染 MRSA 后,96 h 时 ClpP 缺失组小鼠生存率 100%,泽兰黄酮治疗组生存率 50%,而对照组仅为 10%。上述结果说明了泽兰黄酮通过抑制 ClpP 减弱了 MRSA 毒力。

Kong 等^[13]报道通过荧光共振能量转移法(FRET)发现槲皮苷可以抑制 ClpP 活性,IC₅₀为(13.98±1.25) μg·mL⁻¹,64 μg·mL⁻¹槲皮苷对 MRSA 生长基本无抑制作用并且无细胞毒性。TSA 实验和动力学实验发现槲皮苷与 ClpP 可以直接结合且能力较强,K_d=1.97×10⁻⁷ mol·L⁻¹。分子对接实验发现在槲皮苷与 ClpP 结合中氨基酸残基 Gly-33

和 Gln-47 均参与了该过程。在使用致死剂量(2×10⁸ cfu)的 MRSA 菌液感染小鼠后,100 mg·kg⁻¹槲皮苷治疗组生存率提高到 50%。槲皮苷治疗组小鼠肺部组织载菌量由 8.72×10⁸ cfu 降至 7.45×10⁶ cfu。以上研究结果说明槲皮苷抑制 ClpP 减弱了 MRSA 毒力。

2 转肽酶 A

转肽酶 A 在某些革兰阳性细菌表面致病性蛋白如葡萄球菌 A 蛋白(SPA)等,锚定到细胞壁的过程中发挥十分重要的作用,其通过识别切割表面蛋白的 LPXTG 基序继而形成酰基酶中间体,再由肽聚糖前体发起亲和攻击,使表面蛋白结合于肽聚糖前体,并随肽聚糖前体进一步交联聚合,从而被锚定在细胞壁上^[14]。通过影响转肽酶 A,可以影响表面蛋白锚定的过程,进而减弱 MRSA 毒力。我国拥有丰富的中草药资源,为转肽酶 A 天然产物抑制剂的研究提供了便利。目前发现的天然产物抑制剂主要以黄酮类为主,包括异牡荆苷、二氢槲皮素等^[15]。

田莉莉等^[16]报道异牡荆苷以剂量相关的方式抑制转肽酶 A 活性,IC₅₀为(28.98±0.21)mg·L⁻¹。可逆抑制实验将 10 倍 IC₅₀ 浓度异牡荆苷与转肽酶 A 共同培养后测定活性,发现转肽酶 A 的相对活性率恢复到了(83±2.31)%。细胞侵袭实验发现异牡荆苷通过对转肽酶 A 可逆抑制降低了其对非小细胞肺癌 A549 细胞的侵袭能力,异牡荆苷对小鼠金黄色葡萄球菌所致肺炎的保护作用实验显示其有效提高了金黄色葡萄球菌肺炎小鼠的生存率,96 h 时被致死细菌量感染的小鼠异牡荆苷治疗组的生存率比对照组高出 50%,同时异牡荆苷治疗组小鼠炎症严重程度明显轻于对照组,局灶性感染较少,病理组织学显示炎症细胞浸润较少。分子对接与分子动力学模拟实验则确定了异牡荆苷与转肽酶 A 的结合位点。说明异牡荆苷作为可逆抑制剂与转肽酶 A 结合可以减弱 MRSA 的细菌毒力。

3 转肽酶 B

转肽酶 B 与转肽酶 A 都属于转肽酶家族,同样在某些 MRSA 表面蛋白锚定到细胞壁的过程中发挥作用^[17]。与转肽酶 A 比较,尽管转肽酶 B 已被证实是金黄色葡萄球菌的重要毒力因子并在感染中发挥重要作用^[18],但是以其为药物靶点的研究仍较缺乏。

Wang 等^[19]报道根皮素对提取纯化的转肽酶 B 蛋白具有抑制作用,IC₅₀为 9.74 μg·mL⁻¹。通过测定最小抑菌浓度(MIC)、绘制不同浓度根皮素作用下

MRSA的生长曲线,发现在 $2\sim 16\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,根皮素对MRSA生长基本无抑制作用。分子对接与分子动力学模拟实验结果表明根皮素通过氨基酸残基Ala-226和Tyr-227与转肽酶B有强烈的结合作用。酶联免疫吸附实验(ELISA)发现在MRSA与不同浓度根皮素处理组细胞培养液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)和 γ 干扰素(IFN- γ)等炎症因子水平较MRSA组下降。细胞侵袭实验发现根皮素处理后,MRSA对A549细胞的侵袭能力显著下降,说明MRSA毒力减弱。

4 α -溶血素

α -溶血素是金黄色葡萄球菌重要毒力因子之一,通过激活核苷酸结合域和富含亮氨酸重复序列的基因家族及炎性小体来诱导白细胞介素产生和细胞凋亡^[20]。靶向 α -溶血素药物通过抑制其产生和活性来达到减弱MRSA毒力的作用。

Feng等^[21]报道异黄酮biochain A在最低剂量 $32\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 可以抑制溶血活性。蛋白免疫印迹(Western blotting)实验和实时荧光定量PCR(qRT-PCR)发现其以剂量相关的方式降低MRSA中 α -溶血素的产生和表达。体内研究证实对被致死菌量感染的小鼠,给予biochain A可以提高其生存率,减少肺组织中细菌菌群数量、肺泡灌洗液中 α -溶血素的分泌和肺水肿程度,对MRSA引起的小鼠肺炎具有保护作用。

刘宗争等^[22]报道对不同浓度胡椒碱与MRSA的共培养物进行测定,发现在一定浓度范围($0\sim 360\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)下,胡椒碱对MRSA生长无抑制作用,但以剂量相关的方式抑制共培养物的溶血活性,下调菌株中 α -溶血素的表达。在使用不同浓度胡椒碱与MRSA共培养A549细胞后, $32, 64\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 胡椒碱处理组细胞死亡率降低明显,说明胡椒碱减弱了MRSA毒力。

刘桂兰等^[23]报道通过溶血实验、免疫印迹实验、荧光定量PCR实验发现厚朴总酚能以剂量相关的方式降低调控金黄色葡萄球菌 α -溶血素表达的hla基因和agrA基因的转录水平,抑制 α -溶血素的表达及MRSA菌株对细胞溶血活性,在 $4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,厚朴总酚对MRSA菌液上清对兔红细胞的溶血活性有较强的抑制效果,溶血活性仅为对照组的2.36%。减弱了MRSA毒力。

5 杀白细胞素

临床相关数据显示产生杀白细胞素(PVL)的

MRSA菌株大多来源于社区^[24-25],致病力较强,儿童与中青年易感,主要会引发皮肤软组织感染与肺炎^[26]。已证实PVL可以诱导巨噬细胞自噬等^[27],但除此之外更详细的致病机制仍有待研究。

Maczawa等^[28]报道1种在日本被称为Tokiinshi的传统药物方剂含有当归、地黄、蒺藜、芍药、蛇床子、防风、蓼、黄芪、荆芥、甘草等药味,在 $20\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对MRSA存在一定的生长抑制作用。并测定加入 $5\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质量浓度Tokiinshi培养后,MRSA菌株产生的PVL含量。结果发现与对照组比较,Tokinshi处理组产生的PVL明显减少,对PVL生成量抑制效果可达4~16倍,其中Taiwan系MRSA菌株对照组产生PVL的为 $(5.6\pm 1.7)\times 10^9$,而Tokiinshi处理组仅产生 $(4.90\pm 0.01)\times 10^9$ 。qRT-PCR研究显示Tokiinshi以剂量相关的方式抑制PVL相关基因的表达。说明Tokiinshi可以有效抑制PVL的产生,继而减弱MRSA毒力。

6 生物膜

生物膜是由胞外多糖、蛋白质、磷壁酸和胞外DNA等组成的细胞外基质所包裹的细菌多细胞团^[29]。具有生物膜的细菌受抗生素影响较小,多呈现耐药性^[30]。而靶向细菌生物膜相关药物研发正是研究的热点。选择生物膜为靶点的药物作用机制大多为干预生物膜形成基因,抑制生物膜形成以及清除生物膜。在该领域研究中,中草药及其提取成分越发受到重视。

莫梓童等^[31]报道向接种于96孔板中培养了不同时间的MRSA菌悬液($1\times 10^6\ \text{cfu}\cdot\text{mL}^{-1}$)中加入不同浓度黄绵马酸BB共同孵育并测定其450 nm处的吸光度(A)值,计算其生物膜清除率,发现在3 h后的初黏附阶段其以剂量相关的方式对生物膜有清除作用, $160\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时的清除率即可达到70%,3~9 h的聚集阶段和9~36 h的成熟阶段则可达到80%,说明黄绵马酸BB对MRSA菌株生物膜具有较好的清除作用。

曾铭等^[32]报道通过结晶紫染色法得到绿原酸的代谢产物苯甲酸、对香豆酸和对羟基苯甲酸在亚抑菌浓度下对MRSA生物膜形成有抑制作用,在1/2 MIC浓度作用下,生物膜量与对照组相比分别为34.8%、25.5%和23.3%,同时三者对生物膜还具有清除作用,在1/2 MIC浓度作用下,三者处理后MRSA生物膜量与对照组相比分别为52.0%、48.1%和47.7%。荧光定量PCR测得绿原酸及其代谢产物在1/4 MIC~1/16 MIC浓度范围对agrA基因均有下

调作用,虽然同时对 *lcaa* 等基因有所上调,但整体上对 MRSA 生物被膜呈抑制和消除作用。

程峰等^[33]报道通过观察接种 MRSA 菌株后含有 0、0.02%、0.04%、0.08% 茶树精油的刚果红平板变色情况,发现茶树精油可以抑制 MRSA 生物膜中多糖黏附素的形成。结晶紫生物膜染色实验发现茶树精油能以剂量相关的方式对生物膜形成有良好的抑制作用,0.16% 浓度茶树精油在 24 h 时抑制作用达到 65%,而 0.32% 和 0.64% 浓度茶树精油处理组基本没有生物膜形成。用不同浓度茶树精油处理成熟的生物被膜 24 h 后染色测定生物膜量,发现浓度达到 0.16% 时清除率几乎达到 100%。说明茶树精油不止抑制生物膜形成,也可以清除已形成的成熟 MRSA 生物膜,有效减弱了 MRSA 毒力。

7 其他类

除上述常见的药物靶点外, Wang 等^[34]用亚抑菌浓度的双脱甲氧基姜黄素处理 MRSA 后进行蛋白免疫印迹实验,发现 1/4 MIC 时,肠毒素 A 和 B 的表达都受到抑制,1/2 MIC 时肠毒素 B 基本完全被抑制。qRT-PCR 显示经 1/2 MIC 浓度双脱甲氧基姜黄素处理后,肠毒素相关基因 *sea* 和 *seb* 的表达均受到抑制。

Gao 等^[35]报道通过金黄色葡萄球菌小鼠肺炎实验发现与葡萄球菌黄素合成相关的基因 *CrtN* 缺失后,细菌毒力明显减弱。使用已知的脱水鲨烯脱氢酶(*CrtN*)抑制剂 NP16 处理金黄色葡萄球菌后,发现菌株产生色素的能力明显下降,同时更容易被 H₂O₂ 和中性粒细胞杀伤,40 μmol·L⁻¹ NP16 处理时 H₂O₂ 杀伤作用可达对照组 16 倍。

8 结语

MRSA 菌株对抗生素产生耐药问题愈发严重,已在临床中使用较长时间的 β-内酰胺类药物以及其他种类抗生素基本均已被检测出相应的耐药菌株^[36-37]。处于后抗生素时代,新型抗生素的研发愈发困难。虽然在人工合成抗菌药方面取得了一些突破,如喹诺酮类药物的研发等^[38-39],但是仍不能有效解决耐药问题。因此抗毒力抑制剂应运而生,且研究对象多以天然产物为主。我国中草药资源极其丰富,在该方面研究具有得天独厚的优势。

8.1 MRSA 抗毒力抑制剂靶向毒力因子减弱 MRSA 毒力

目前研究表明多种天然产物及其提取物具有体外抗 MRSA 活性,并且其中一些化合物的抗菌机

制已被证实为通过靶向 MRSA 毒力因子来减弱 MRSA 毒力。泽兰黄酮和槲皮苷都能够通过抑制 ClpP 蛋白酶活性减弱 MRSA 毒力,异牡荆苷与根皮素分别通过抑制转肽酶 A 及转肽酶 B 进而抑制 MRSA 毒力,异黄酮、胡椒碱和厚朴总酚都能够下调 α-溶血素的表达来降低 MRSA 溶血活性,黄绵马酸 BB、绿原酸代谢产物苯甲酸、对香豆酸和对羟基苯甲酸及茶树精油对 MRSA 生物膜有抑制形成及清除作用。这些 MRSA 抗毒力抑制剂对细菌生长提供的选择压力更小,有利于抑制耐药性的传播及发展,具有较高的开发潜力。

8.2 现阶段 MRSA 抗毒力抑制剂研究的不足及相关建议

尽管目前已发现多种 MRSA 抗毒力抑制剂,并对其进行了初步探究,但仍有一些不足:(1)已有的 MRSA 抗毒力抑制剂研究有部分化合物(如根皮素、胡椒碱等)仅在体外进行了研究,并未进行体内实验,不能评估其在体内是否也具有抑制作用。(2)选取的药物靶点除转肽酶 A 等具体机制已较为清晰的靶点外,针对其他靶点的研究有时仅局限于存在抑制作用,具体的作用机制尚未明晰。(3)相关研究表明一些抗毒力抑制剂并不仅仅只靶向一种毒力因子,往往对多种毒力因子都具有作用,并且通常会在基因层面影响 MRSA 的毒力。而针对 MRSA 抗毒力抑制剂药理作用的研究往往很难全面考虑到 MRSA 菌株复杂的致病及耐药机制。(4)部分抗毒力抑制剂靶向 MRSA 毒力因子减弱其毒力的同时仍存在抑制细菌生长的情况,在减缓耐药性产生的方面效果有限。

未来针对 MRSA 抗毒力抑制剂的研究应同时兼顾新药的筛选以及对新靶点的开发。黄酮类化合物分布广泛,并且研究表明多种黄酮类药物对 MRSA 毒力具有抑制作用,具有开发潜力。对已有的 MRSA 抗毒力抑制剂应进一步补充体内实验,并对机制不明的进行进一步探究。同时由于大部分 MRSA 抗毒力抑制剂靶向多个毒力因子,未来研究应尽可能全面,并且由于 MRSA 抗毒力抑制剂发展一定程度受制于对 MRSA 致病机制的研究,因此对 MRSA 致病机制的进一步探究也有助于 MRSA 抗毒力抑制剂的深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheung G Y C, Bae J S, Otto M. Pathogenicity and

- virulence of *Staphylococcus aureus* [J]. Virulence, 2021, 12(1): 547-569.
- [2] Turner N A, Sharma-Kuinkel B K, Maskarinec S A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(4): 203-218.
 - [3] 孙 艳, 马旻轩, 阴 晴, 等. 某三甲医院临床分离多耐药菌流行病学分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1931-1935.
Sun Y, Ma M X, Yin Q, et al. Epidemiological distribution and drug resistance of clinical multidrug-resistant organisms in a three-A hospital [J]. Chin J Nosocomiol, 2019, 29(13): 1931-1935.
 - [4] Cheung G Y C, Bae J S, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* [J]. Virulence, 2021, 12(1): 547-569.
 - [5] 张巧丽, 马红映, 张 筠, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血液分离株毒力基因研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4859-4862.
Zhang Q L, Ma H Y, Zhang Y, et al. Virulence genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from blood specimens [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(21): 4859-4862.
 - [6] Simonetti O, Rizzetto G, Cirioni O, et al. New insight into old and new antimicrobial molecules targeting quorum sensing for MRSA wound infection [J]. Future Microbiol, 2022, 17: 177-183.
 - [7] Sofia S C, Miguel V, Adriana E R, et al. Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus* [J]. BMC Microbiol, 2015, 15: 232.
 - [8] 王侯棋, 曾建业, 冯建波, 等. MRSA 耐药机制研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(10): 1227-1230.
Wang W Q, Zeng J Y, Feng J B, et al. Advances in the study of the resistance mechanisms of MRSA [J]. J Pathogen Biol, 2021, 16(10): 1227-1230.
 - [9] Hanif E, Hassan S A. Evaluation of antibiotic resistance pattern in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(3): 1219-1223.
 - [10] Lee Y C, Chen P Y, Wang J T, et al. Prevalence of fosfomycin resistance and gene mutations on clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9: 135.
 - [11] Yang D, Ho Y X, Cowell L M, et al. A genome-wide screen identifies factors involved in *S. aureus*-induced human neutrophil cell death and pathogenesis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 45.
 - [12] Jing S, Ren X, Wang L, et al. Nepetin reduces virulence factors expression by targeting ClpP against MRSA-induced pneumonia infection [J]. Virulence, 2022, 13(1): 578-588.
 - [13] Kong X, Jing S, Wang L, et al. Quercetin reduces the virulence of *S. aureus* by targeting ClpP to protect mice from MRSA-induced lethal pneumonia [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0234021.
 - [14] 罗立新, 施周铭. 一种抗革兰氏阳性致病菌新型靶酶——分选酶 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(9): 828-833.
Luo L X, Shi Z M. Sortase: New target enzyme in Gram-positive pathogens [J]. Progr Biochem Biophys, 2006, 33(9): 828-833.
 - [15] Wang L, Wang G, Qu H, et al. Taxifolin, an Inhibitor of sortase A, interferes with the adhesion of methicillin-resistant *Staphylococcal aureus* [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 686864.
 - [16] 田莉莉, 母 丹, 王 莉, 等. 异牡荆苷作为 sortase A 抑制剂对小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的保护作用 [J]. 中国兽医学报, 2020, 40(7): 1339-1346.
Tian L L, Mu D, Wang L, et al. Isovitexin as an inhibitor of sortase A protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. Chin J Veter Sci, 2020, 40(7): 1339-1346.
 - [17] Zong Y, Mazmanian S K, Schneewind O, et al. The structure of sortase B, a cysteine transpeptidase that tethers surface protein to the *Staphylococcus aureus* cell wall [J]. Structure, 2004, 12(1): 105-112.
 - [18] Wang G, Gao Y, Wang H, et al. *Staphylococcus aureus* pathogenicity by targeting sortase B [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 418.
 - [19] Wang G, Gao Y, Wang H, et al. Phloretin reduces cell injury and inflammation mediated by *Staphylococcus aureus* via targeting sortase B and the molecular mechanism [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2018, 102(24): 10665-10674.
 - [20] Kebaier C, Chamberland R R, Allen I C, et al. *Staphylococcus aureus* α -hemolysin mediates virulence in a murine model of severe pneumonia through activation of the NLRP3 inflammasome [J]. J Infect Dis, 2012, 205(5): 807-817.
 - [21] Feng J, Sun D, Wang L, et al. Biochanin A as an α -hemolysin inhibitor for combating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2021, 38(1): 6.
 - [22] 刘宗争, 邓旭明, 王建峰. 胡椒碱抑制金黄色葡萄球菌 α 溶血素的表达研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2019, 19: 129-132.
Liu Z Z, Deng X M, Wang J F. Piperine inhibits the expression of α hemolysin in *Staphylococcus aureus* [J]. Heilongjiang Animal Sci Veterin, 2019, 19: 129-132.
 - [23] 刘桂兰, 周永林, 李文华, 等. 厚朴总酚对金黄色葡萄球菌的抑菌作用及抗溶血作用 [J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(2): 432-438.
Liu G L, Zhou Y L, Li W H, et al. The antimicrobial and anti-hemolysis effects of total magnolol on *Staphylococcus aureus* [J]. Acta Veterin Zootech Sin,

- 2018, 49(2): 432-438.
- [24] Bhatta D R, Cavaco L M, Nath G, et al. Association of panton valentine leukocidin (PVL) genes with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Western Nepal: A matter of concern for community infections (a hospital based prospective study) [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 199.
- [25] 叶千红, 吴许文, 李沛樟. 澳门特别行政区医院金黄色葡萄球菌耐药性分析及杀白细胞素基因的检测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24): 5525-5529.
- Ye Q H, Wu X W, Li P Z. Analusis of antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and detection of panton-valentine leukocidin (PVL) gene in Macao Special Administrative Region [J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(24): 5525-5529.
- [26] 来俊, 孙爱华, 张传领. 杀白细胞素基因阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染及分子特征 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(4): 269-274.
- Lai J, Sun A H, Zhang C L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying panton-valentine leukocidin genes: Clinical and molecular characteristics [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2017, 37(4): 269-274.
- [27] 陆娟, 邹治情, 夏雯, 等. 表达 Panton-Valentine 杀白细胞素(PVL)的金黄色葡萄球菌诱导人 THP-1 单核细胞自噬和凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(5): 406-414.
- Lu J, Zou Z Q, Xia W, et al. *Staphylococcus aureus* expressing panton-valentine leucocidin (PVL) induces autophagy and apoptosis of human THP-1 monocytes [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2021, 37(5): 406-414.
- [28] Maezawa Y, Nakaminami H, Takadama S, et al. Tokiinshi, a traditional Japanese medicine (Kampo), suppresses panton-valentine leukocidin production in the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone [J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0214470.
- [29] 李新圃, 罗金印, 武小虎, 等. 金黄色葡萄球菌生物膜形成及调控机制研究进展 [J]. 中国兽医学报, 2021, 41(10): 2069-2075.
- Li X F, Luo J Y, Wu X H, et al. Research progress on formation and regulation mechanism of *Staphylococcus aureus* biofilm [J]. Chin J Veterin Sci, 2021, 41(10): 2069-2075.
- [30] Venkatesan N, Perumal G, Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria [J]. Future Microbiol, 2015, 10(11): 1743-1750.
- [31] 莫梓童, 吴小诗, 殷川平, 等. 黄绵马酸 BB 对革兰阳性致病菌的抗菌活性和生物被膜清除作用研究 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2324-2330.
- Mo Z T, Wu X S, Yin C P, et al. Antibacterial activity and antibiofilm effect of flavaspodic acid BB against Grampositive pathogenic bacteria [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2021, 52(8): 2324-2330.
- [32] 曾铭, 鲁兰, 樊荣, 等. 绿原酸体内代谢产物抗金黄色葡萄球菌生物被膜作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 34-41.
- Zeng M, Lu L, Fan R, et al. Inhibitory effects of chlorogenic acid metabolites on biofilm of *Staphylococcus aureus* and its mechanism [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 52(8): 2324-2330.
- [33] 程峰, 刘宇, 杨珍, 等. 茶树精油对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物被膜的影响 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(14): 107-112.
- Cheng F, Liu Y, Yang Z, et al. Effect of Tea Tree Oil on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm [J]. Sci Technol Food Ind, 2021, 42(14): 107-112.
- [34] Wang S, Kang O H, Kwon D Y. Bisdemethoxycurcumin reduces methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expression of virulence-related exoproteins and inhibits the biofilm formation [J]. Toxins (Basel), 2021, 13(11): 804.
- [35] Gao P, Davies J, Kao R Y T. Dehydrosqualene desaturase as a novel target for anti-virulence therapy against *Staphylococcus aureus* [J]. mBio, 2017, doi: 10.1128/mbio.01224-17.
- [36] Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: A systematic review and Meta-analysis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12689.
- [37] 林娅, 叶永志, 屠雷钧, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCCmec 基因分型及耐药性分析 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 184-188.
- Lin Y, Ye Y Z, Tu L J, et al. Genotyping and drug resistance analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(2): 184-188.
- [38] Nascimento-Carvalho C M. Delafloxacin as a treatment option for community-acquired pneumonia infection [J]. Exp Opin Pharmacother, 2021, 22(15): 1975-1982.
- [39] 袁红, 王星海, 张菁. 恶唑烷酮类抗耐药菌新药——康替唑胺 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(6): 765-772.
- Yuan H, Wang X H, Zhang J. Contezolid: A new oxazolidinone antibacterial agent [J]. Chin J Infect Chemother, 2021, 21(6): 765-772.

[责任编辑 李红珠]