



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：溶血型表皮葡萄球菌的微生物学特征研究
作者：冷贵云, 陈苇, 王成浩, 姚杰, 陈传平, 唐伟
收稿日期：2025-11-12
网络首发日期：2025-12-02
引用格式：冷贵云, 陈苇, 王成浩, 姚杰, 陈传平, 唐伟. 溶血型表皮葡萄球菌的微生物学特征研究[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20251202.0925.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

溶血型表皮葡萄球菌的微生物学特征研究

冷贵云¹, 陈 苇¹, 王成浩¹, 姚 杰¹, 陈传平², 唐 伟¹

(¹安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601; ²皖西卫生职业学院医学技术系, 六安 237005)

摘要 目的 探讨溶血型表皮葡萄球菌 (SEHP) 的微生物学特征。**方法** 采用三点接种法检测溶血型, 共纳入 5 株 SEHP 和 5 株非溶血型表皮葡萄球菌 (SENHP)。Microflex LT MALDI-TOF 质谱分析仪鉴定种属, 16s rRNA 序列比对构建进化树。微量培养法监测生长曲线。微孔板成膜结晶紫染色法检测生物膜形成能力。微孔板法检测红细胞毒性。VITEK 2 GP639 药敏卡检测 SEHP 和 SENHP 对常用抗生素的耐药谱。牛津杯法抑菌试验检测 SEHP 和 SENHP 对金黄色葡萄球菌及纹带棒杆菌的拮抗作用。**结果** 与 SENHP 相比, SEHP 对数生长后期生长速率明显下降, 溶血毒性显著, 对左氧氟沙星和莫西沙星的耐药率低, 能够拮抗金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌。**结论** SEHP 的微生物学特征有别于 SENHP, 能够拮抗金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌, 有待进一步研究。

关键词 表皮葡萄球菌; 溶血型; 微生物学特征; 耐药性; 拮抗作用; 生长曲线; 人红细胞毒性

中图分类号 R378.1+1; R446.5; Q934.3

文献标志码 A

Characterization of *Staphylococcus epidermidis* with hemolytic phenotype

Leng Guiyun¹, Chen Wei¹, Wang Chenghao¹, Yao Jie¹, Chen Chuanping², Tang Wei¹

(¹Dept of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601; ²Dept of Medical Technology, West Anhui Health Vocational College, Lu'an 237005)

Abstract Objective To explore the microbiological characteristics of *Staphylococcus epidermidis* with hemolytic phenotype (SEHP). **Methods** Hemolytic phenotype was detected using the three-point inoculation method, involving a total of 5 strains of SEHP and 5 strains of *S. epidermidis* with non-hemolytic phenotype (SENHP). Bacterial species were identified using the Microflex LT MALDI-TOF mass spectrometer, and a phylogenetic tree was constructed through 16S rRNA sequence alignment. Antimicrobial susceptibility testing of SEHP and SENHP against

2025-11-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82102460); 安徽医科大学研究生科研与实践创新项目 (编号: YJS20240100); 安徽省教育厅自然科学重点研究项目 (编号: 2022AH053046)

作者简介: 冷贵云, 女, 硕士研究生;

唐 伟, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: tangwei317822887@sina.com

commonly used antibiotics was performed using a VITEK 2 GP639 test kit. Antagonistic effects of SEHP and SENHP against *Staphylococcus aureus* and *Corynebacterium striatum* were evaluated by the Oxford cup inhibition assay. Red blood cell toxicity was detected using the microplate method. Biofilm formation ability was assessed by microplate crystal violet staining. Growth curves were monitored through the microcultivation assay. **Results** Compared with SENHP, SEHP had lower resistance rates to levofloxacin and moxifloxacin. Additionally, SEHP could antagonize *S. aureus* and *C. striatum*, exhibiting significant hemolytic toxicity, as well as a marked decrease in growth rate during the late logarithmic phase. **Conclusion** The microbiological characteristics of SEHP differ from those of SENHP in that SEHP demonstrates antagonistic effects against *S. aureus* and *C. striatum*, warranting further investigation.

Key words *Staphylococcus epidermidis*; hemolytic phenotype; microbiological characteristics; antibiotic resistance; antagonistic effects; growth curve; toxicity to human erythrocytes

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82102460); Graduate Student Scientific Research and Practical Innovation Project of Anhui Medical University (No. YJS20240100); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH053046)

Corresponding author Tang Wei, E-mail: tangwei317822887@sina.com

表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和纹带棒杆菌 (*Corynebacterium striatum*)，均是定植于人体皮肤和黏膜的正常菌群。由于定植部位高度重合，三者间的相互作用会影响定植部位微生态的平衡和机会性感染的发生。其中，表皮葡萄球菌属于凝固酶阴性葡萄球菌，在哥伦比亚绵羊血琼脂平板 (columbia blood agar plate, BAP) 上菌落周围通常无溶血现象，即非溶血型表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis* with non-hemolytic phenotype, SENHP)。侵入性医疗和抗生素滥用不仅会增加医疗器械相关的表皮葡萄球菌机会性感染，而且还可能会诱发菌株表型或基因型变异，产生多重耐药菌株或高毒力菌株^[1]。课题组在日常微生物检验工作中发现了 5 株溶血型表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis* with hemolytic phenotype, SEHP)。在 BAP 上，SEHP 菌落周围有类似金黄色葡萄球菌的完全溶血环，只是尺寸稍小。该研究探讨了 SEHP 菌株的菌体形态、菌落特点、溶血表型、生长曲线、生物膜形成能力、人红细胞毒性、常用抗生素药敏以及对金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌的拮抗能力等微生物学特征。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源

SEHP、SENHP、金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌菌株，分离自 2022 年 1 月—2023 年 7 月安徽医科大学第二附属医院临床患者的呼吸道、肠道、尿道、血液、皮肤和感染组织等（剔除同一患者相同部位的标本），经 Microflex LT 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）分析仪鉴定确认。上述菌株均来自常规临床微生物送检样本，属于伦理审查范围。

1.1.2 主要试剂和仪器

琼脂、胰蛋白胨、酵母粉、氯化钠、戊二醛溶液、Ezup 柱式细菌基因组 DNA 抽提试剂盒、一次性无菌塑料培养皿等（上海生物工程公司）；96 孔平底无菌微孔板和 96 孔圆底无菌微孔板（美国康宁公司）；0.22 μm 的除菌滤器（美国密理博公司）；牛津杯（徐州樊越仪器仪表有限公司）；BAP 和结晶紫染液（合肥天达诊断试剂有限公司）；冷冻研磨仪和液氮研磨管（上海净信实业发展有限公司）；Spectra max i3x 多功能酶标仪（美国美谷分子仪器公司）；麦氏比浊仪和 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定药敏分析仪（法国生物梅里埃公司）； α -氰基-4-羟基肉桂酸基质液和 Microflex LT MALDI-TOF MS 分析仪（德国布鲁克公司）。

1.2 方法

1.2.1 菌体和菌落形态

在 BAP 上，四区划线法复苏菌株，35℃、5% CO₂ 孵育 24 h，观察菌落形态并拍照。洁净玻片上滴加适量无菌生理盐水，使用无菌加样枪尖挑取少量菌落，制备菌悬液涂片，烤干后，进行革兰染色。显微镜下，观察菌体形态并拍照。

1.2.2 溶血表型检测

复苏菌株，配制 1.0 麦氏浊度（McFarland, MCF）菌悬液。在 BAP 上，采用三点法，依次接种 0.5 μL 菌悬液。35 °C、5%CO₂ 孵育 24 h。对光观察菌落周围溶血情况并拍照记录。

1.2.3 菌株 DNA 的提取

在 BAP 上复苏菌株。使用一次性无菌接种环，将适量菌落转移到液氮研磨管中。使用冷冻研磨仪破碎表皮葡萄球菌的细胞壁。按照 Ezup 柱式细菌基因组 DNA 抽提试剂盒说明书，提取表皮葡萄球菌 DNA。

1.2.4 菌种鉴定

- ① MALDI-TOF MS 法：使用无菌加样枪尖挑取适量菌落，均匀涂抹在靶板检测区域。

依次滴加 1 μ L 70%甲酸和 1 μ L α -氰基-4-羟基肉桂酸基质液。按照 Microflex LT MALDI-TOF MS 分析仪的操作说明, 上机检测。使用 MALDI FlexAnalysis 和 Biotyper 软件, 采集并分析菌株的质谱图, 鉴定菌株种属。质谱鉴定分值 ≥ 1.70 , 表示鉴定结果可信。

② 16S rDNA 测序法: 以菌株 DNA 为模板, 使用细菌通用引物 27F/1492R 进行 PCR 扩增, 产物外送上海生物工程公司测序, 将获得的基因序列上传 NCBI 数据库 (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) 进行比对分析。使用 MEGA7.0 软件构建系统发育树, 明确菌株种属。

1.2.5 生长曲线监测

用微量培养法对菌株的生长动力学进行监测。用 LB 肉汤配制各表皮葡萄球菌菌株的菌悬液 (1×10^6 CFU/mL), 加入 96 孔平底无菌微孔板中, 200 μ L/孔。每个菌株设置 5 个平行孔, 37 $^{\circ}$ C 孵育。使用美谷分子 Spectra max i3x 多功能酶标仪, 定时监测各孔的 OD₆₀₀。使用 Origin 2019 软件绘制生长曲线。

1.2.6 生物膜形成能力检测

采用微孔板成膜结晶紫染色法检测生物膜形成能力。用 LB 肉汤配制表皮葡萄球菌菌悬液 (1×10^6 CFU/mL), 加入 96 孔平底无菌微孔板中 (200 μ L/孔、5 个平行孔), 37 $^{\circ}$ C 孵育 36 h。弃去上清液, 用无菌水洗涤 3 次。每孔加入 200 μ L 2.5%戊二醛, 固定 30 min。弃去固定液, 用无菌水洗涤 3 次。干燥后, 加入 200 μ L 0.2% (wt/vol) 结晶紫溶液, 染色 15 min。弃去染液, 用无菌水洗涤至洗液无色。将 96 孔板倒置晾干, 加入 200 μ L 30%醋酸溶液, 静置 20 min。使用美谷分子 Spectra max i3x 多功能酶标仪, 测定各孔 OD₅₈₅。200 μ L LB 肉汤作为阴性对照孔, 生物膜形成的吸光度 cut-off 值 (OD_c) 为阴性对照孔吸光度值的两倍。根据各孔的 OD₅₈₅ 值, 将菌株分为非生物膜形成菌 (OD₅₈₅ < OD_c)、弱生物膜形成菌 (OD_c $\leq$ OD₅₈₅ < 2OD_c) 和强生物膜形成菌 (OD₅₈₅ $\geq$ 2OD_c)。

1.2.7 人红细胞毒性检测

表皮葡萄球菌菌株接种于 LB 肉汤, 摇床中 37 $^{\circ}$ C 培养 12 h。7 000 r/min 离心 10 min, 滤过除菌, 留取无菌发酵上清液 (cell-free supernatant, CFS)。向 96 孔圆底无菌微孔板各孔加入 100 μ L 1%洗涤人红细胞悬液。将各菌株 100 μ L CFS 原液、1:1 (原液/PBS) 稀释液、1:3 稀释液或 1:7 稀释液 (每菌株设置 3 个平行孔) 加入孔中, 混匀。37 $^{\circ}$ C 孵育 15 h, 1 400 r/min 离心 5 min。将每孔 100 μ L 孵育上清液转移至新的 96 孔平底无菌微孔板。使用美谷分子 Spectra max i3x 多功能酶标仪, 以 570 nm 和 600 nm 双波长, 测定各孔吸光度值 (optical density, OD)。阴性对照孔加入 100 μ L 生理盐水和 100 μ L 1%洗涤人红细胞悬液; 阳性对

照孔加入 100 μ L 超纯水和 100 μ L 1%洗涤人红细胞悬液。

1.2.8 常用抗生素药敏检测

复苏 5 株 SEHP 和 10 株 SENHP，分别配制 0.5 MCF 菌悬液。按照 VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定药敏仪的操作说明，使用微量肉汤稀释法进行药敏试验。依据美国临床实验室标准化协会制订的标准（CLSI M100-S29），判断药敏结果。

1.2.9 牛津杯法抑菌实验

复苏表皮葡萄球菌、10 株金黄色葡萄球菌和 10 株纹带棒杆菌菌株，分别配制 3.0 MCF、0.5 MCF 和 0.5 MCF 菌悬液。无菌棉签密集划线法，分别将金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌菌悬液涂布卢里亚-贝尔塔尼（Luria-Bertani, LB）琼脂平板（ $\Phi = 90$ mm）。放置牛津杯（ $\Phi = 6$ mm），杯内加入 30 μ L 表皮葡萄球菌菌悬液。待杯内液体被完全吸收，移除牛津杯，29 $^{\circ}$ C 孵育 12 h。观察牛津杯压痕周围有无抑菌圈形成，并测量抑菌圈直径。参考左双海 等^[2]的方法，计算抑菌指数（antibacterial index, AI）评估表皮葡萄球菌对金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌的拮抗效应。AI = 1，无拮抗活性； $1 < AI < 2$ ，弱拮抗活性； $2 \leq AI < 3$ ，中等拮抗活性； $AI \geq 3$ ，强拮抗活性。

$$AI = \text{抑菌圈直径} \div \text{菌落直径}$$

1.3 统计学处理

使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组样本间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘图使用 MEGA7.0、Origin 2019、Photoshop 2019 和 Illustrator 2019 软件。

2 结果

2.1 菌体形态与溶血表型

SEHP 菌株（图 1A）和 SENHP 菌株（图 1D）均呈革兰染色阳性，球形、散在、链状或葡萄串状排列。在 BAP 上，SEHP 与 SENHP 均为圆形、灰白色、凸起菌落。SEHP 菌落周围出现边缘清晰的完全溶血环（图 1B、C），SENHP 菌落周围无溶血环（图 1E、F）。

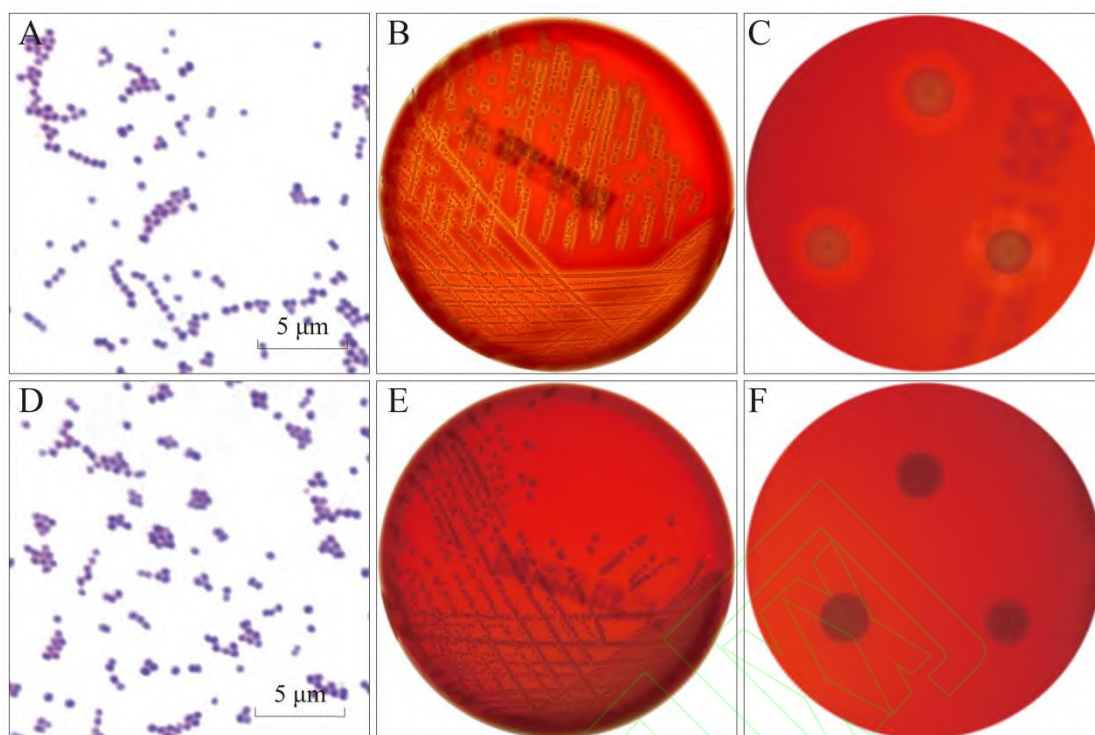


图 1 SEHP 和 SENHP 的菌体革兰染色、菌落形态及溶血表型 $\times 1\ 000$

Fig.1 Bacterial gram staining, colony morphology and hemolytic phenotype of SEHP and SENHP $\times 1\ 000$

注：A: Gram staining of SEHP; B: Colony morphology of SEHP on BAP; C: Hemolytic phenotype of SEHP on BAP; D: Gram staining of SENHP; E: Colony morphology of SENHP on BAP; F: Hemolytic phenotype of SENHP on BAP.

2.2 菌种鉴定

SEHP 和 SENHP 的 MALDI-TOF MS 质谱图见图 2A、B。鉴定结果均为表皮葡萄球菌，评分大于 1.70，结果可信。根据 16S rDNA 序列比对，构建的系统发育树如图 2C 所示。SEHP 菌株和 SENHP 菌株，与 *S. epidermidis* ATCC14990 的种属同源性达 100%。因此，鉴定为表皮葡萄球菌。

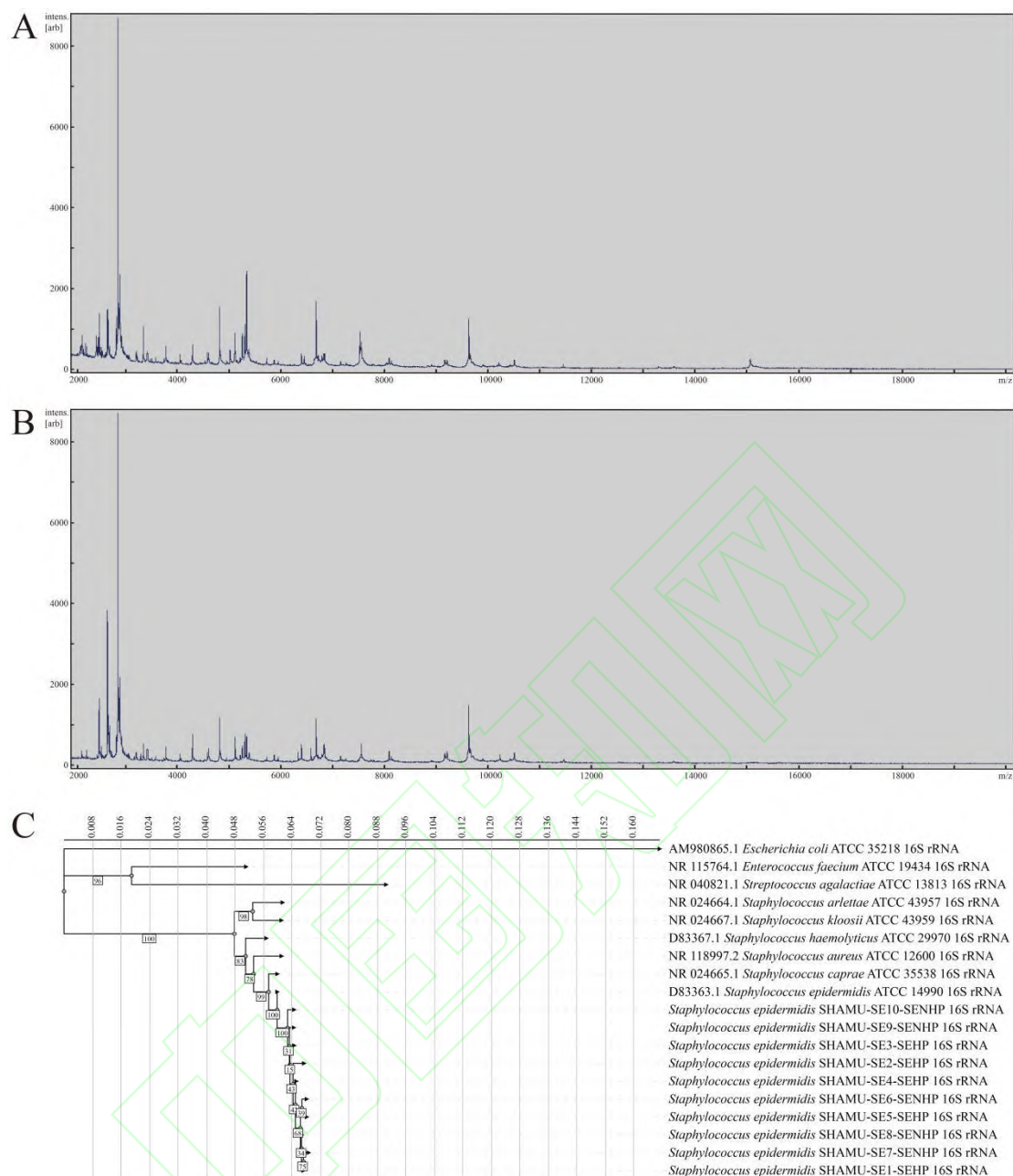


图 2 SEHP 和 SENHP 的 MALDI-TOF MS 鉴定图谱及系统发育树

Fig.2 MALDI-TOF MS characterization map and phylogenetic tree of SEHP and SENHP

注：A: MALDI-TOF MS characterization map of SEHP; B: MALDI-TOF MS characterization map of SENHP; C: Phylogenetic tree of *S. epidermidis*.

2.3 生长曲线与生物膜形成能力

SEHP 菌株和 SENHP 菌株的对数生长前期，曲线高度相似。SEHP 菌株的对数生长后期繁殖速率和稳定期菌体密度，均明显低于 SENHP 菌株。见图 3A。SEHP 菌株和 SENHP 菌株的 OD₅₈₅ 值，均在 1ODc 与 2ODc 之间（图 3B）。因此，二者均属于弱生物膜形成菌，生物膜形成能力无统计学差异。

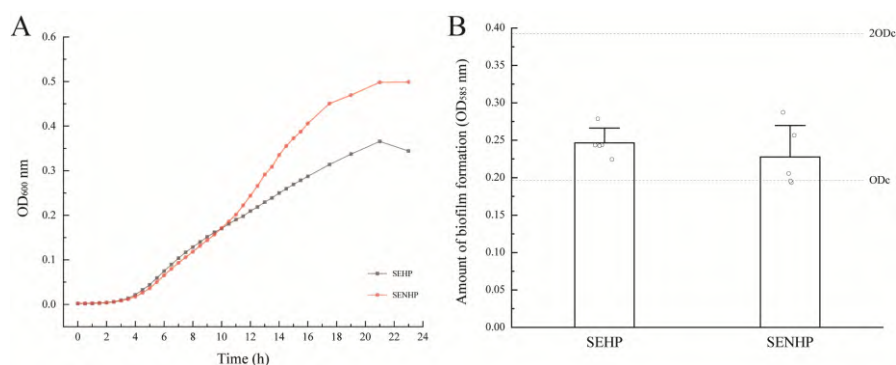


图3 SEHP 和 SENHP 的生长曲线及生物膜形成能力

Fig.3 The growth curve and biofilm formation ability of SEHP and SENHP

注：A: The growth curve of *S. epidermidis*; B: The biofilm formation ability of *S. epidermidis*.

2.4 溶血毒性

SEHP 菌株的 CFS 原液对人红细胞的溶血毒性明显强于 SENHP 菌株，差异有统计学意义 ($t = 3.101$, $P = 0.004$)，详见图 4A。二者稀释液 (1:1、1:3 和 1:7) 对人红细胞的溶血毒性，差异均无统计学差异，详见图 4B、C、D。

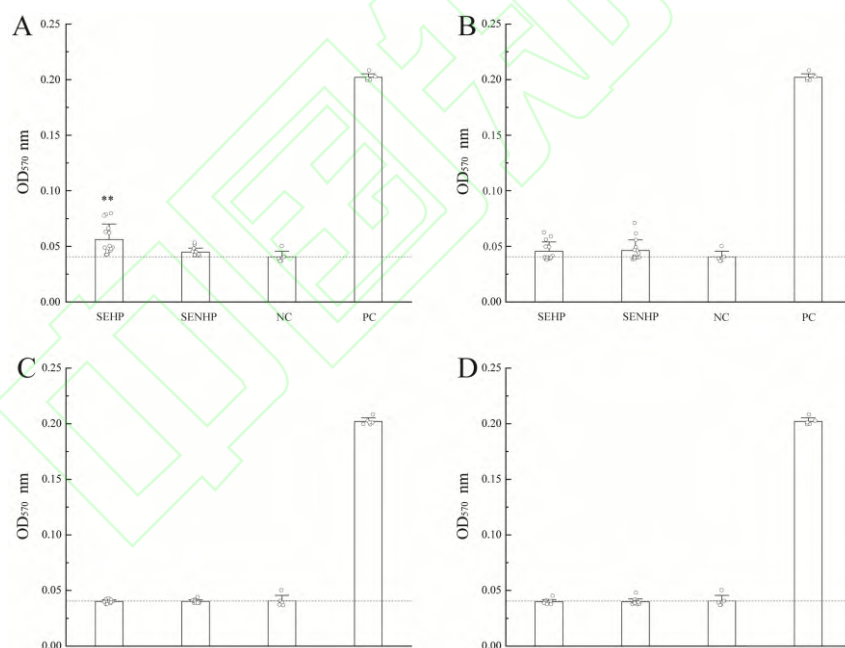


图4 SEHP 和 SENHP 的 CFS 原液及其稀释液对人红细胞的溶血毒性评估

Fig.4 Evaluation of hemolytic toxicity of SEHP and SENHP (CFS and dilution) to human red blood cells

注：A: Hemolytic toxicity of 100 μ L CFS; B: Hemolytic toxicity of 100 μ L CFS dilution (1:1); C: Hemolytic toxicity of 100 μ L CFS dilution (1:3); D: Hemolytic toxicity of 100 μ L CFS dilution (1:7); NC: Negative control; PC: Positive control; ** $P < 0.01$ vs SENHP.

2.5 耐药性分析

如表 1 所示，与 SENHP 菌株相比，SEHP 菌株对左氧氟沙星和莫西沙星更敏感，对庆大霉素、利福平、克林霉素和复方新诺明较为敏感，对青霉素 G 和红霉素的耐药率更高。其余 6 种常用抗生素，二者间的耐药率无明显差异。

表 1 SEHP 和 SENHP 对常用抗生素的耐药性分析(%)

Tab.1 The antimicrobial resistance of SEHP and SENHP to commonly used antibiotics (%)

Commonly used antibiotics	SEHP (n=5)			SENHP (n=10)		
	R	I	S	R	I	S
PEN	100	0	0	90	0	10
OXA	100	0	0	100	0	0
GEN	0	0	100	30	20	50
RIF	0	0	100	20	0	80
LVX	0	0	100	60	0	40
MFX	0	0	100	0	60	40
SXT	40	0	60	50	0	50
CLI	40	0	60	60	0	40
DAP	0	0	100	0	0	100
ERY	100	0	0	90	0	10
LNZ	0	0	100	0	0	100
VAN	0	0	100	0	0	100
TEC	0	0	100	0	0	100
TGC	0	0	100	0	0	100

注：PEN: penicillin; OXA: oxacillin; GEN: gentamicin; RIF: rifampicin; LVX: levofloxacin; MFX: moxifloxacin; SXT: trimethoprim/sulfa-methoxazole; CLI: clindamycin; DAP: daptomycin; ERY: erythromycin; LNZ: linezolid; VAN: vancomycin; TEC: teicoplanin; TGC: tigecycline; R: resistant; I: intermediate; S: sensitive.

2.6 对金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌的拮抗作用

SEHP 菌株对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径为 (9.25 ± 0.16) mm, 表现为弱拮抗活性 ($1 < AI < 2$); 对纹带棒杆菌的抑菌圈直径为 (16.41 ± 0.30) mm, 表现为中等拮抗活性 ($2 < AI < 3$), 见图 5A、C。SENHP 菌株对金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌, 均未产生抑菌圈, 无拮抗活性, 见图 5B、D。SEHP 菌株对纹带棒杆菌的拮抗活性强于金黄色葡萄球菌, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 5E。

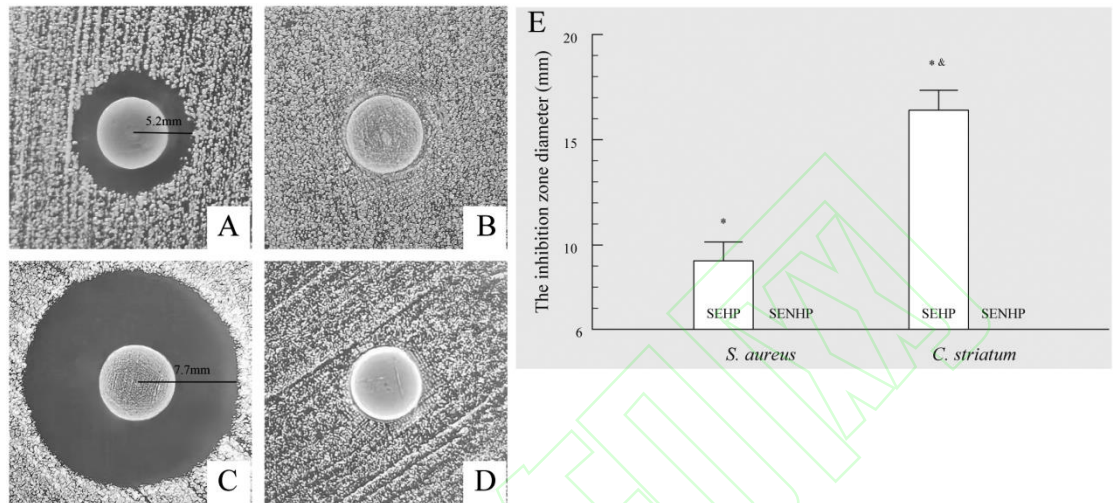


图 5 SEHP 和 SENHP 对金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌的拮抗活性

Fig.5 The antagonistic activity of SEHP and SENHP against *S. aureus* and *C. Striatum*

注: A: The antagonistic effect of SEHP against *S. aureus*; B: The effect of SENHP against *S. aureus*; C: The antagonistic effect of SEHP against *C. striatum*; D: The effect of SENHP against *C. striatum*; E: Evaluation of antagonistic activity of *S. epidermidis* against *S. aureus* and *C. striatum*; * $P < 0.05$ vs SENHP; & $P < 0.05$ vs the antagonistic effect of SEHP against *S. aureus*.

3 讨论

表皮葡萄球菌, 作为一种凝固酶阴性葡萄球菌, 其毒力因子相对有限, 生物膜形成能力是其关键的致病因素。在 BAP 上, 表皮葡萄球菌菌落周围通常无溶血现象。然而, Chajęcka-Wierzchowska et al^[3]的研究表明, 表皮葡萄球菌的基因组中确实存在溶血素基因。因此, 理论上存在 SEHP。

本研究涉及的菌株, 均源自临床样本。患者长期反复感染及治疗过程中, 致病菌株易受机体免疫系统和亚抑菌浓度抗生素的双重影响。因此, 筛选出与 SENHP 不同的 SEHP 菌株, 有一定合理性。与 SENHP 相比, SEHP 菌落在 BAP 上能够形成边缘清晰的完全溶血环, 且对人红细胞具有明显溶血毒性。虽然 SEHP 菌株对数期生长稍慢, 但两者生物膜形成能力差异无统计学意义。此外, SEHP 菌株对左氧氟沙星和莫西沙星的耐药率更低。

近年来,随着抗菌药物的滥用和侵入性医疗操作的增加,细菌耐药性问题日益严重。特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和多重耐药纹带棒杆菌,治疗难度大,对全球公共卫生构成了严重威胁。细菌素是由细菌核糖体合成的一类小分子蛋白或多肽,通过破坏细胞膜或抑制细胞壁的合成来发挥抗菌作用。近年来,随着 Teixobactin、Darobactin 和 Clovibactin 等新型抗生素的发现^[4-6],细菌素的研究逐渐成为热点。这类新型细菌素具有高效且独特的杀菌机制,能够介导细菌或古生菌种内或种间的拮抗作用,具有成为新型抗生素的潜力。研究^[7]表明,细菌素的合成受到多种环境因素的调控,如温度和 PH。这些因素可能通过影响细菌的代谢状态或信号传导通路,进而调节细菌素的表达和分泌。

迄今为止,已发现 8 种由表皮葡萄球菌分泌的细菌素,其抗菌谱和活性各具特点。Nukacin IVK45 对藤黄微球菌、拥挤棒状杆菌和卡他莫拉菌具有抑菌作用,活性受过氧化氢和铁离子调控^[8]; PeP 5 对金黄色葡萄球菌有抑菌作用,而对链球菌无活性^[9]; Epidermicin NI01 可抑制金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)和肠球菌(包括耐万古霉素肠球菌)的生长^[10]; Epidermin 可抑制金黄色葡萄球菌的生长^[11]; Epilancin K7 可抑制 A 群链球菌和金黄色葡萄球菌的生长^[12], Epicidin 280 可抑制肉葡萄球菌和模仿葡萄球菌的生长^[13]。Epilancin 15X 可抑制金黄色葡萄球菌和粪肠球菌的生长^[14]。此外, Epilancin A37 可抑制多种棒杆菌,但对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌无效^[15]。为争夺营养,在同一部位定植的不同种属细菌,能够进化出多种复杂的竞争策略。其中,分泌细菌素是一种有效手段。由于不同宿主的微生态构成存在差异,因此,不同来源菌株分泌不同抗菌谱的细菌素具有合理性和必然性。本研究筛选出的 SEHP 菌株,能够拮抗金黄色葡萄球菌和纹带棒杆菌,并且对纹带棒杆菌的拮抗活性更强。究其原因,很可能是由于 SEHP 分泌了某种新型细菌素,其编码基因与溶血素的编码基因关联在同一个基因簇上,作用机制和抑菌谱不同于上述 8 种已知细菌素。此外,纹带棒杆菌与金黄色葡萄球菌的菌体结构有异,后者的胞壁更厚,新型细菌素的靶点数量可能更少。

综上所述,SEHP 同时兼具溶血活性和拮抗活性,微生物学特征不同于普通的 SENHP。未来可在扩大菌株数量的基础上,深入研究并纯化新型细菌素,为 MRSA 和多重耐药纹带棒杆菌的治疗提供新选择。

参考文献

- [1] Pouget C, Chatre C, Lavigne J P, et al. Effect of antibiotic exposure on *Staphylococcus epidermidis* responsible for catheter-related bacteremia[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1547.

doi:10.3390/ijms24021547.

[2] 左双海, 彭开松, 操庆庆, 等. 一株拮抗多重耐药菌的芽孢杆菌的初步研究[J]. 中国微生物学杂志, 2013, 25(6): 621-4. doi:10.13381/j.cnki.cjm.2013.06.001.

Zuo S H, Peng K S, Cao Q Q, et al. The preliminary research of one *Bacillus* strain with antagonism to multidrug resistant bacteria[J]. Chin J Microecol, 2013, 25(6): 621-4. doi:10.13381/j.cnki.cjm.2013.06.001.

[3] Chajęcka-Wierzchowska W, Gajewska J, Zakrzewski A J, et al. Molecular analysis of pathogenicity, adhesive matrix molecules (MSCRAMMs) and biofilm genes of coagulase-negative staphylococci isolated from ready-to-eat food[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(2): 1375. doi:10.3390/ijerph20021375.

[4] Imai Y, Meyer K J, Iinishi A, et al. A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens[J]. Nature, 2019, 576(7787): 459-64. doi:10.1038/s41586-019-1791-1.

[5] Shukla R, Peoples A J, Ludwig K C, et al. An antibiotic from an uncultured bacterium binds to an immutable target[J]. Cell, 2023, 186(19): 4059-73.e27. doi:10.1016/j.cell.2023.07.038.

[6] Ling L L, Schneider T, Peoples A J, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance[J]. Nature, 2015, 517(7535): 455-9. doi:10.1038/nature14098.

[7] Valledor S J D, Bucheli J E V, Holzapfel W H, et al. Exploring beneficial properties of the bacteriocinogenic *Enterococcus faecium* ST10Bz strain isolated from boza, a Bulgarian cereal-based beverage[J]. Microorganisms, 2020, 8(10): 1474. doi:10.3390/microorganisms8101474.

[8] Janek D, Zipperer A, Kulik A, et al. High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal *Staphylococcus strains* against bacterial competitors[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(8): e1005812. doi:10.1371/journal.ppat.1005812.

[9] Bastos M C F, Ceotto H, Coelho M L V, et al. Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2009, 10(1): 38-61. doi:10.2174/138920109787048580.

[10] Sandiford S, Upton M. Identification, characterization, and recombinant expression of epidermicin NI01, a novel unmodified bacteriocin produced by *Staphylococcus epidermidis* that displays potent activity against Staphylococci[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(3): 1539-47. doi:10.1128/AAC.05397-11.

- [11] Spoto M, Riera Puma J P, Fleming E, et al. Large-scale CRISPRi and transcriptomics of *Staphylococcus epidermidis* identify genetic factors implicated in lifestyle versatility[J]. mBio, 2022, 13(6): e02632-22. doi:10.1128/mbio.02632-22.
- [12] Condò G, Guerini M, Castello M, et al. Acne vulgaris, atopic dermatitis and *Rosacea*: the role of the skin microbiota-a review[J]. Biomedicines, 2022, 10(10): 2523. doi:10.3390/biomedicines10102523.
- [13] Heidrich C, Pag U, Josten M, et al. Isolation, characterization, and heterologous expression of the novel lantibiotic epicidin 280 and analysis of its biosynthetic gene cluster[J]. Appl Environ Microbiol, 1998, 64(9): 3140-6. doi:10.1128/AEM.64.9.3140-3146.1998.
- [14] Ortega M A, Velázquez J E, Garg N, et al. Substrate specificity of the lanthipeptide peptidase ElxP and the oxidoreductase ElxO[J]. ACS Chem Biol, 2014, 9(8): 1718-25. doi:10.1021/cb5002526.
- [15] Puls J S, Winnerling B, Power J J, et al. *Staphylococcus epidermidis* bacteriocin A37 kills natural competitors with a unique mechanism of action[J]. ISME J, 2024, 18(1): wrae044. doi:10.1093/ismejo/wrae044.