

金黄色葡萄球菌毒力因子研究进展

李佳婷, 柳雅馨, 宋琪, 王艺华, 沈奕漩, 冯旭凯, 刘斌*

(西北农林科技大学食品科学与工程学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 本文简述了金黄色葡萄球菌各类细胞毒素、细胞毒性酶、超抗原外毒素的特点, 以及毒力因子的调控系统, 以期金黄色葡萄球菌食物中毒和致病性相关研究与预防提供理论基础与借鉴。

关键词: 金黄色葡萄球菌; 超抗原外毒素; 细胞毒素; 细胞毒性酶; 作用机制

中图分类号: R378.1¹

文献标识码: A

文章编号: 2096-5877(2020)03-0124-05

Research Progress of Virulence Factors in *Staphylococcus Aureus*

LI Jiating, LIU Yaxin, SONG Qi, WANG Yihua, SHEN Yixuan, FENG Xukai, LIU Bin*

(College of Food Science and Engineering, Northwest A&F University, Yangling 712100, China)

Abstract: In this paper, the characteristics of various cytotoxins, cytotoxic enzymes, and pyrogenic toxin superantigens (PTSAgs) and the regulatory system of virulence factors were summarized. The purpose is to provide theoretical basis and reference for the related research and prevention of *Staphylococcus aureus* food poisoning and pathogenicity.

Key words: *Staphylococcus aureus*; Pyrogenic toxin superantigens; Cytotoxin; Cytotoxic enzyme; Mechanism of action

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是世界范围内常见的食源性致病菌之一, 同时也是临床上人类化脓感染中最常见的病原菌^[1], 常见于患者化脓的伤口、动物的皮肤、被污染的环境以及空气中, 致病性强, 患者感染金黄色葡萄球菌后, 有很高的发病率和死亡率, 严重威胁了患者的生命安全^[2]。金黄色葡萄球菌还可通过多种途径污染食物产生毒素而使食用者出现食物中毒症状, 中毒食物主要有牛奶、奶油、生肉、冷冻产品、奶油糕点、黄油、火腿、奶酪、香肠、肉罐头、色拉、三明治馅料、甜点、汤圆、加工的红肉、剩饭等。在美国, 每年由金黄色葡萄球菌引起的食物中毒数量占细菌性食物中毒的33%, 加拿大高达45%, 我国每年发生的此类中毒事件也非常多^[3]。金黄色葡萄球菌的致病性主要是因为在其生长繁殖期间会产生多种致病因子, 在其指数生长初期, 会

产生细胞表面因子, 如蛋白A、纤连蛋白、结合蛋白、聚集因子以及识别粘附基质成分等, 这些细胞表面因子能促使金黄色葡萄球菌在宿主中定植, 并免受宿主免疫系统的攻击。在指数生长后期和静止期前期, 金黄色葡萄球菌不再产生细胞表面因子, 而是分泌超抗原外毒素(pyrogenic toxin superantigens, PTSAgs)、细胞毒素、细胞毒性酶等毒力因子^[4]。超抗原外毒素是一种可干扰受体功能但不破坏宿主细胞膜的毒素, 能介导大量细胞因子的产生, 并触发T细胞与B细胞增殖。细胞毒素为膜破坏性毒素, 作用于宿主细胞膜, 导致宿主靶细胞裂解和炎症。细胞毒性酶会破坏宿主细胞, 以剥脱性毒素(ET)为代表, 主要破坏表皮细胞的完整性^[5]。几乎金黄色葡萄球菌分泌的所有毒力因子的表达都取决于辅助基因调节剂(accessory gene regulator, Agr)的活性, Agr是一种群体感应系统, 可感应环状肽信号分子的局部浓度, 通过响应免疫反应来改变基因表达^[5-6]。本文综述了金黄色葡萄球菌细胞毒素、细胞毒性酶、超抗原外毒素的特点以及毒力因子的调控系统, 以期金黄色葡萄球菌食物中毒的研究提供理论依据。

1 细胞毒素

细胞毒素的主要作用是破坏和裂解宿主细胞

收稿日期: 2019-04-06

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1602201); 国家自然科学基金项目(31471638); 浙江省公益性技术应用研究(分析测试)项目(2018C37015); 质检总局科技计划项目(2017IK206); 西北农林科技大学大学生科技创新项目(X201910712070)

作者简介: 李佳婷(1999-), 女, 在读本科, 主要从事粮油加工及食品微生物检测方面研究。

通讯作者: 刘斌, 男, 博士, 副教授, E-mail: liubin7723@163.com

膜,导致重要分子和代谢产物外排,具有溶解细胞作用。根据抗原的不同,细胞毒素可分为造孔毒素(α -毒素和双组分毒素)、 β -毒素(鞘磷脂酶)和 δ -毒素(包括酚溶性调节蛋白,PSM)^[7]。

1.1 α -毒素

α -毒素为293个氨基酸组成的亲水性多肽,分子量33 kDa。早期研究发现, α -毒素会导致红细胞内 K^+ 的泄漏,最终造成细胞胶体渗透溶解,因此最初被命名为红细胞溶解毒素,后期通过X射线衍射分析证实 α -毒素是结合到细胞膜上形成七聚体,进而在细胞中形成 1.4×10^{-9} m的桶状区域,将 K^+ 和 Ca^{2+} 转运出细胞,导致靶细胞坏死^[8]。 α -毒素可裂解红细胞、淋巴细胞、单核细胞和内皮细胞,但不能溶解嗜中性粒细胞。 α -毒素也可引起单核细胞、T细胞和 β 细胞凋亡^[9-10]。此外, α -毒素还在细胞信号传导、增殖、免疫调节、自体吞噬方面发挥作用,可引起靶细胞的一系列信号通路变化,诱导细胞凋亡,还能抑制巨噬细胞的吞噬活性,并募集中性粒细胞^[9]。

1.2 双组分毒素

双组分毒素是异六聚体结构,分子量约为200 kDa,每种毒素的两种成分均以相等量存在,主要有杀白细胞素(Panton-valentine, PVL)、杀白细胞素ED(LukED)、杀白细胞素AB(LukAB,又称LukGH)和 γ -毒素(γ -溶血素)^[11]。PVL是一种引起白细胞破坏和组织坏死的细胞毒素,插入宿主的质膜并形成横跨磷脂双层的 β 桶形孔,对白细胞具有高度亲和力。LukED靶向细胞上的G蛋白偶联受体(CXCR₁, CXCR₂, CCR₅和DARC)能杀伤多形核白细胞,对红细胞有弱溶血效应。LukAB是金黄色葡萄球菌在生长的指数后期分泌的表面蛋白,需在高浓度条件下(PVL的100倍左右)才对白细胞具有毒性。 γ -毒素包括S成分(HlgA、HlgC)和F成分(HlgB),形成八聚体,然后折叠成 β 桶形孔,对红细胞具有毒性。双组分毒素作用机理类似,需要与细胞溶质受体相互作用,以非依赖性受体方式发挥功能,受该毒素影响的宿主细胞主要有粒细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞,Toll样受体(TLR)家族的TLR2和TLR4可能是其靶标^[12]。

1.3 β -毒素

β -毒素为中性鞘磷脂酶,分子量约为29~30 kDa,能水解细胞膜中鞘磷脂,使红细胞、免疫细胞、上皮细胞发生裂解而死亡^[13]。 β -毒素的细胞裂解活性是通过水解鞘磷脂的磷酸二酯键,释

放磷酸胆碱和神经酰胺(N-酰基鞘氨醇);水解时形成的孔会造成离子损失和ATP消耗,导致细胞死亡^[14]。 β -毒素对单核细胞和淋巴细胞具有毒性,而粒细胞和纤维细胞对其具有抗性^[15]。 β -毒素还具有DNA生物膜连接酶活性。

1.4 δ -毒素

δ -毒素属于酚溶性调节蛋白肽(PSMs)家族成员,是由26个氨基酸组成的溶血肽毒素,分子量为2.9 kDa。PSM通过与甲酰肽受体2(FPR2)相互作用触发炎症反应,但其溶解细胞活性不依赖FPR2^[16]。 δ -毒素能溶解红细胞和由角质形成的细胞;在溶解角质形成的细胞时, δ -毒素的浓度能促进促炎细胞因子白介素8(IL-8)的分泌,减缓细胞增殖速度,影响伤口的正常愈合^[17]。据推测, γ -毒素裂解宿主细胞的机制可能通过三种不同的途径形成:通过在宿主细胞膜上的聚集体形成小孔、结合到宿主细胞表面并破坏质膜、充当表面活性剂以溶解宿主细胞膜^[18]。

2 细胞毒性酶

金黄色葡萄球菌还产生大量具有酶促性质的毒力因子,可以大致分为两类:激活宿主酶原的辅助因子和降解宿主组织成分的胞外酶。这些辅助因子和胞外酶的主要作用是分解宿主分子来获取营养,利于细菌存活和繁殖^[19]。

2.1 辅助因子

辅助因子有金黄色葡萄球菌凝固酶(Coa)、von Willebrand因子结合蛋白(vWbp)和葡萄球菌激酶(Sak),它们本身没有酶活性,但可以激活宿主酶原^[20]。这三种辅助因子从不同方面控制宿主凝血系统,操纵固有防御能力,从而促进细菌的繁殖^[21]。

2.2 胞外酶

胞外酶主要有核酸酶、金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶(ScpA、SplA、SplB、SplC、SplD、SplE、SplF)、剥脱性毒素、透明质酸酶、生物膜连接酶、磷脂酶、脂肪酶等。胞外酶会降解宿主分子或干扰宿主代谢和细胞信号转导的级联反应^[19]。剥脱性毒素是丝氨酸蛋白酶,也是生物学功能最明确的胞外酶,其在皮肤表层识别和切割桥粒钙粘蛋白,导致葡萄球菌皮肤烫伤样综合征的发生^[22],其临床表现是形成水疱和皮疹,伴有发烧,全身不适和结膜病等症状,多发生在1~5岁儿童,且发病急,死亡率高。影响人类的三种剥脱性毒素(ETA、ETB、ETD)具有明显的序列同源性,对钙黏着蛋

白 desmoglein-1 (Dsg1) 中氨基酸 381 位的丝氨酸残基和谷氨酸具有特异性。作为钙黏着蛋白家族的桥粒蛋白,是角质形成细胞粘附所必需的,并负责表皮的完整性。剥脱性毒素可导致皮肤屏障的破坏,是金黄色葡萄球菌感染的重要因素^[23]。

3 超抗原外毒素

超抗原外毒素为非糖基化外蛋白,是一类强力免疫刺激性毒素,分子量相对较低(19~30 kDa)^[24],包括中毒性休克综合征毒素-1(TSST-1)、金黄色葡萄球菌肠毒素(SEs)和金黄色葡萄球菌类肠毒素(SEIs)。超抗原外毒素的作用是杀死感染部位的免疫细胞,且表现出至少三种生物学特性,即致热原性(pyrogenicity)、超抗原性和增强内毒素致死性^[25]。

3.1 有催吐活性的葡萄球菌肠毒素(SEs)

金黄色葡萄球菌肠毒素是分子量为 26.90~29.699 kDa 的单链蛋白,目前已发现了 13 种不同的金黄色葡萄球菌肠毒素,即 SEA、SEB、SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE、SEG、SEH、SEI、SER、SES、SET^[26]。SEs 可以通过诱导 5-羟色胺的释放,从而刺激肠道来引起呕吐。尽管此类肠毒素的氨基酸序列同源性介于 22%(SEG 和 SED)到 67%(SEB 和 SEC)之间,但与其他超抗原组一样,都是由 β -桶状结构和 β -抓握折叠(β -grasp fold)结构通过保守方式连接^[27], β -桶状结构和 β -抓握折叠结构在连接处形成浅凹,易与 T 细胞受体结合,并且若在该结构域中产生突变,就可抑制肠毒素与 T 细胞受体的结合^[28]。

3.2 未确认有催吐活性的金黄色葡萄球菌类肠毒素(SEIs)

金黄色葡萄球菌类肠毒素具有与 SEs 类似的三维结构,但有研究表明并不一定会引起呕吐。到目前为止,已对 SEIQ、SEIJ、SEIK、SEIM、SEIN、SEIO、SEIP、SEIU、SEIU2、SEIV、SEIW、SEIY、SEIX 等 13 种 SEIs 进行研究,其结构相似,能使 T 细胞受体和抗原呈递细胞(APC)膜上的主要组织相容性复合体 II 类(MHC II)分子交联^[29]。研究表明,金黄色葡萄球菌可以通过在肠毒素基因簇内重组编码毒素基因来快速产生 SEIs 类的新超抗原^[30]。因此,未来可能会有更多的 SEIs 被发现。最新研究发现了 SEI26 和 SEI27 这两种新型的 SEIs 毒素,但相关信息还很缺乏^[30]。近期有研究人员采用猴为实验动物摄取含有金黄色葡萄球菌类肠毒素的食物,确认出 SEIK、SEIL、SEIM、SEIN、SEIO、SEIP、

SEIQ 具有催吐活性^[31],但 SEIJ、SEIU、SEIV、SEIW、SEIX 等的催吐活性尚未得到证实,在食物中毒中的作用不清楚,因此,有催吐活性 SEIs 如何分类尚存争议。

3.3 中毒性休克综合征毒素-1(TSST-1)

中毒性休克综合征毒素-1是由 194 个氨基酸组成的多肽,分子量为 22 kDa,最初被归类在 SEs 中,被命名为 SEF,后期发现其缺乏催吐活性,但具有较强的超抗原活性,因此重命名为中毒性休克综合征毒素-1^[32]。中毒性休克综合征毒素-1中有许多疏水氨基酸,但高度溶于水;没有半胱氨酸残基,对热和蛋白酶具有抵抗力。经煮沸 1 h 以上而不丧失活性,并且胰蛋白酶长时间作用,也不能使其裂解。中毒性休克综合征毒素-1能引起中毒性休克综合征、化脓症、创伤感染以及婴幼儿灼伤性皮肤病等多种疾病^[33]。其作用的机制是通过互补决定区 2(CDR2)的分子间接触使毒素与 TCR 的 hVb2.1 结合,尽管该区域有其他高度同源 V β 链(hVb4),但是 TSST-1 对 hVb2.1 具有特异性^[34]。

4 毒力因子的调控系统

金黄色葡萄球菌的进化主要通过突变和水平基因转移来进行。金黄色葡萄球菌存在多种不同类型的移动基因元件(MGEs),如噬菌体、质粒、致病岛(SaPI)、肠毒素基因簇和葡萄球菌盒式染色体等,其中一些移动基因元件会携带肠毒素基因^[35]。噬菌体是水平基因转移的主要载体,也是导致菌株间变异最常见的移动基因元件,通常通过遗传转导来转移 DNA,其中,噬菌体转导 DNA 是菌株之间 DNA 转移的常见模式。致病岛是另一个可移动的基因元件,可以编码超抗原。质粒在金黄色葡萄球菌获得抗生素抗性的过程中起着重要作用,同样对菌株获得毒力因子也有作用^[36]。

金黄色葡萄球菌已进化出复杂的调控系统来控制毒力因子,调控系统的主要功能是感知各种环境提示,并通过改变在宿主内生存所需毒力因子的产生来做出必要反应^[35]。主要的调控系统有双组分信号转导系统(如 AgrAC、SaeRS、SrrAB、ArlSR 等)和转录因子(如 SarA、Rot、MgrA、SigB 等)^[37]。双组分信号转导系统是细菌用来感知外界环境变化并响应为监管的一种机制,能够识别环境信号和细胞质信号,并与胞内反应相结合。双组分分别指的是感应蛋白(又称组氨酸蛋白激酶)和反应调控蛋白。对于一个典型的双组分信

号转导系统,外部信号激活细胞膜中相关组氨酸激酶,导致其磷酸化和随后的反应调节磷酸化,一旦发生磷酸化,反应调节剂就可以结合到特定的DNA序列基序上,导致靶基因表达改变^[36]。双组分信号转导系统在金黄色葡萄球菌中的功能包括自溶调节、抗菌肽抗性、稳态、氧化、热、pH、细胞膜应激反应、群体感应和毒力基因调节。大多数金黄色葡萄球菌编码有16个不同的双组分信号转导系统,它们相互影响并独立调节靶基因,一些双组分信号转导系统如AgrAC、SaeRS和ArlRS与金黄色葡萄球菌的毒力强弱有关,并调节宿主影响分泌大量的蛋白^[4]。目前对双组分信

号转导系统研究最深入的是AgrAC,由Agr基因座编码,并在金黄色葡萄球菌中用作群体感应(QS)系统。AgrAC的调节作用一般认为是由RNA聚合酶III介导的。AgrAC编码一个信号传导通路,该通路能产生且感知在C端羰基和半胱氨酸侧链的硫原子之间具有独特的硫代内酯键的小肽,是一个主要毒力调节剂的群体感应系统^[37]。结合不同的双组分信号转导系统,金黄色葡萄球菌可通过一套重要的细胞质调节剂在宿主环境中存活,包括转录调节因子的SarA蛋白家族(SarA、Rot、MgrA)和 σ 因子(SigB、SigH)^[38-39]。金黄色葡萄球菌重要的毒力调控系统见表1^[4]。

表1 金黄色葡萄球菌重要的毒力调控系统

调控系统	作用	体内
AgrAC	以AIPs为信号的单元间通信(群体感应),Agr激活导致外毒素和外酶的表达	在皮肤感染、肺炎和心内膜炎的动物模型中的毒力所必需
SaeRS	诱导外源蛋白(exo-protein)的产生	在皮肤感染和肺炎动物模型中的毒力所必需
SrrAB	氧敏感型TCS,诱导Plc和Ica表达,抑制Agr, TSST-1 and Spa	防御中性粒细胞所必需
ArlRS	自溶和细胞表面TCS,诱导MgrA表达,抑制Agr和自溶	在皮肤感染和心内膜炎的动物模型中的毒力所必需
SarA	细胞质调节剂,诱导外源蛋白和抑制Spa	在生物膜感染动物模型中的毒力所必需
Rot	毒素和胞外蛋白酶的细胞质调节器,激活AGR防止Rot转化	在agr-null背景下兔心内膜炎模型rot恢复毒力的突变
MgrA	细胞质调节剂,诱导外排泵和荚膜表达,表面蛋白的抑制	在皮肤感染和心内膜炎的动物模型中的毒力所必需
SigB	抑制Agr活性	对建立大鼠肺模型慢性感染很重要

5 结 语

食物在“从农场到餐桌”的过程中涉及原料的处理、加工、运输、存储等许多条件,如处理不当,上述环节均易受金黄色葡萄球菌的污染,对食品安全与公共卫生构成重大威胁^[40]。在我国,食品安全问题一直是群众关注的焦点,金黄色葡萄球菌引起的食物中毒是仅次于沙门氏菌和副溶血性弧菌的第三大细菌性食源性疾病,因此有必要了解金黄色葡萄球菌产生的细胞毒素、细胞毒性酶、超抗原外毒素等毒力因子的特点以及毒力因子的调控系统,以期为金黄色葡萄球菌食物中毒和保障食品安全提供理论借鉴。

参考文献:

- [1] 董晓琳,李志萍,高玮村,等.基于适配体的金黄色葡萄球菌流式细胞术检测方法[J].东北农业科学,2016,41(3):81-86.
- [2] Pal M, Kerors G B, Marami L M, et al. Epidemiology, pathogenicity, animal infections, antibiotic resistance, public health sig-

nificance, and economic impact of *Staphylococcus aureus*: A Comprehensive Review[J]. American Journal of Public Health, 2020, 8(1): 14-21.

- [3] Tam K, Torres V J. *Staphylococcus aureus* secreted toxins & extracellular enzymes [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(2): 1-10.
- [4] Stach C S, Herrera A, Schlievert P M. Staphylococcal superantigens interact with multiple host receptors to cause serious diseases [J]. Immunol Res, 2014, 59(1): 177-181.
- [5] Jenul C, Horswill A R. Regulation of *Staphylococcus aureus* virulence [J]. Microbiol Spectr, 2018, 6(1):10.
- [6] Hu D L, Ono H K, Isayama S, et al. Biological characteristics of staphylococcal enterotoxin Q and its potential risk for food poisoning[J]. Journal of applied microbiology, 2017, 122(6): 1672-1679.
- [7] Vandenesch F, Lina G, Henry T. *Staphylococcus aureus* Hemolysins, bi-component Leukocidins, and Cytolytic Peptides: A Redundant Arsenal of Membrane-Damaging Virulence Factors? [J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2012, 2:12.
- [8] Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins[J]. Current opinion in microbiology, 2014, 17: 32-37.
- [9] Wilke G A, Bubeck Wardenburg J. Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin-mediated cellular injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107:

- 13473 - 13478.
- [10] Berube B J, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus alpha-toxin: nearly a century of intrigue[J]. Toxins (Basel), 2013, 5:1140-1166.
- [11] Thomsen I P, Sapparapu G, James D B A, et al. Monoclonal antibodies against the Staphylococcus aureus bicomponent Leukotoxin AB isolated following invasive human infection reveal diverse binding and modes of action. [J]. Journal of Infectious Diseases, 2017, 215(7):1124-1131.
- [12] Bien J, Sokolova O, Bozko P. Characterization of virulence factors of Staphylococcus aureus: novel function of known virulence factors that are implicated in activation of airway epithelial proinflammatory response[J]. Journal of pathogens, 2011, 601905:1-13.
- [13] Huseby M, Shi K, Brown CK, et al. Structure and biological activities of beta toxin from Staphylococcus aureus[J]. Journal of bacteriology, 2007, 189(23): 8719-8726.
- [14] Johnston I L J. Sphingomyelinase generation of ceramide promotes clustering of nanoscale domains in supported bilayer membranes[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1778:185-197.
- [15] Walev I U, Weller S, Strauch T, et al. Selective killing of human monocytes and cytokine release provoked by sphingomyelinase (beta-toxin) of Staphylococcus aureus[J]. Infection and Immunity, 1996, 64: 2974-2979.
- [16] Kretschmer D, Gleske A K, Rautenberg M, et al. Human formyl peptide receptor 2 senses highly pathogenic Staphylococcus aureus[J]. Cell Host Microbe, 2010, 7: 463-473.
- [17] Merriman J A, Klingelutz A J, Diekema D J, et al. Novel Staphylococcus aureus secreted protein alters keratinocyte proliferation and elicits a proinflammatory response in vitro and in vivo[J]. Biochemistry, 2015, 54(31): 4855-4862.
- [18] Verdon J, Girardin N, Lacombe C, et al. Delta-hemolysin, an update on a membrane-interacting peptide[J]. Peptides, 2009, 30:817-823.
- [19] Scorne A L, Redde P. Post-transcriptional control of virulence gene expression in Staphylococcus aureus [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2019, 1862(7): 734-741.
- [20] Ko Y P, Flick M J. Fibrinogen is at the interface of host defense and pathogen virulence in *Staphylococcus aureus* infection[J]. Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers, 2016, 42(4): 408-421.
- [21] McAdow M, Kim H K, DeDent A C, et al. Preventing Staphylococcus aureus sepsis through the inhibition of its agglutination in blood[J]. PLoS pathogens, 2011, 7(10): e1002307.
- [22] Aalfs A S, Otkarina D A, Diercks GF, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome: loss of desmoglein 1 in patient skin[J]. Eur J Dermatol, 2010, 20(4): 451-456.
- [23] Hanakawa Y, Selwood T, Woo D, et al. Calcium-dependent conformation of desmoglein 1 is required for its cleavage by exfoliative toxin[J]. Journal of investigative dermatology, 2003, 121(2): 383-389.
- [24] McCormick J K, Yarwood J M, Schlievert P M. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update[J]. Annu Rev Microbiol, 2001, 55: 77 - 104.
- [25] Xu S X, McCormick J K. Staphylococcal superantigens in colonization and disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2012, 2:52.
- [26] Papageorgiou A C, Acharya K R. Microbial superantigens: from structure to function[J]. Trends in microbiology, 2000, 8(8): 369-375.
- [27] Le Loir Y, Baron F, Gautier M. Staphylococcus aureus and food poisoning[J]. Genet Mol Res, 2003, 2(1): 63-76.
- [28] Shi X, Zhang D F. Staphylococcus argenteus: an emerging food-borne pathogen?[J]. Current Opinion in Food Science, 2018, 20: 76-81.
- [29] Thomas D Y, Jarraud S, Lemercier B, et al. Staphylococcal enterotoxin-like toxins U2 and V, two new staphylococcal superantigens arising from recombination within the enterotoxin gene cluster[J]. Infection and immunity, 2006, 74(8): 4724-4734.
- [30] Zhang D F, Yang X Y, Zhang J, et al. Identification and characterization of two novel superantigens among Staphylococcus aureus complex[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2018, 308(4): 438-446.
- [31] Omoe K, Hu D L, Ono H K, et al. Emetic potentials of newly identified staphylococcal enterotoxin-like toxins[J]. Infection and immunity, 2013, 81(10): 3627-3631.
- [32] See R H, Adilman S, Bartlett KH, et al. Colony immunoblot assay for the detection of staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) with anti-TSST-1 F(ab')2 fragments[J]. Journal of Clinical Microbiology, 1989, 27(9): 2050-2053.
- [33] Ladhani S, Joannou C L, Lochrie D P, et al. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome[J]. Clinical microbiology reviews, 1999, 12(2): 224-242.
- [34] Umeda K, Nakamura H, Yamamoto K, et al. Molecular and epidemiological characterization of staphylococcal foodborne outbreak of Staphylococcus aureus harboring seg, sei, sem, sen, seo, and selu genes without production of classical enterotoxins. [J]. International Journal of Food Microbiology, 2017, 256(1): 30-35.
- [35] Bronner S, Monteil H, Prévost G. Regulation of virulence determinants in Staphylococcus aureus: complexity and applications [J]. FEMS microbiology reviews, 2004, 28(2): 183-200.
- [36] Haag A F, Bagnoli F. The role of two-component signal transduction systems in Staphylococcus aureus virulence regulation [M] Staphylococcus aureus. Springer, Cham, 2015: 145-198.
- [37] Jenul C, Horswill A R. Regulation of Staphylococcus aureus virulence[J]. Gram-Positive Pathogens, 2019: 669-686.
- [38] Recsei P, Kreiswirth B, O'Reilly M, et al. Regulation of exoprotein gene expression in Staphylococcus aureus by agar[J]. Mol Gen Genetm, 1986,202: 58-61.
- [39] Somerville G A, Proctor R A. At the crossroads of bacterial metabolism and virulence factor synthesis in Staphylococci[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2009, 73:233-248.
- [40] 胡春红, 乔琳, 古红梅, 等. 常用食品防腐剂的抑菌效果[J]. 吉林农业科学, 2013, 38(1): 83-86.

(责任编辑:刘洪霞)