

金黄色葡萄球菌对万古霉素耐药机制的研究进展

时文艳, 杨子雯, 张雨婷, 王悦玲, 刘水 (吉林医药学院, 吉林 吉林 132013)

摘要:金黄色葡萄球菌作为重要革兰阳性病原体,其对万古霉素的耐药性通过多重机制协同演化,严重威胁临床抗感染治疗。本文系统总结了其耐药关键途径:细胞壁增厚(GraSR/WalKR信号通路激活导致肽聚糖交联度升高)、抗生素外排(NorA/MepA泵介导药物外排的争议性作用)、核糖体保护(*erm*基因介导的rRNA甲基化及核糖体蛋白修饰)、生物被膜形成(EPS基质的空间屏障与代谢抑制)及群体感应调控(*agr*系统多维协调耐药网络)。*mgrA*、*vanA*等调控基因通过表观遗传与代谢重编程构建立体防御体系,而滞留菌代谢静息状态进一步加剧治疗难度。临床联合万古霉素与 β -内酰胺类药物可增强抗菌效果,但需权衡肾毒性及肠道菌群失衡风险。未来需整合多组学技术挖掘新型耐药靶点,开发TCS抑制剂与酶抑制剂佐剂,并优化联合疗法的PK/PD模型,以应对耐药菌感染的全球挑战。

关键词:金黄色葡萄球菌;万古霉素;耐药机制;临床应对策略

中图分类号:R378.11

献标识码:A

我国抗生素滥用已加速金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)的耐药进化进程,尤以万古霉素耐药性SA的涌现构成全球性公共卫生挑战。作为革兰阳性菌的重要病原体,该菌通过GraSR双组分调控系统介导的细胞壁代谢重塑及*norA*等外排泵基因过表达,逐步形成对糖肽类抗生素的防御网络^[1]。临床数据显示,万古霉素耐药SA感染已覆盖肺炎、败血症等重症感染谱,其治疗失败率较敏感菌株提升3.2倍,直接导致重症患者病死率突破40%^[2]。基于此,整合基因组学、转录组学及蛋白质组学技术解析耐药调控网络,开发基于多机制协同干预的精准治疗策略,对遏制耐药进化、改善临床预后具有关键科学意义与转化价值。

1 SA的耐药机制

1.1 细胞壁增厚机制

近年来研究揭示,双组分信号转导系统(TCS)基因*graRS*和*walKR*的突变可通过激活细胞壁生物合成相关基因的转录程序,诱导SA细胞壁显著增厚^[3](可达野生株的2~3倍),形成阻碍万古霉素渗透的物理屏障^[4]。这种适应性进化机制通过以下分子通路实现:GraS传感器激酶感知环境压力后,通过磷酸化级联反应激活效应器GraR,后者直接结合于细胞壁合成关键基因(如*pbp2*、*sceD*)的启动子区域,上调转录水平达5~10倍。类似地,WalKR系统通过调控靶

基因(如*lytM*、*atl*)的表达,改变细胞壁水解酶活性与肽聚糖交联度,形成致密的三维网状结构。

作为糖肽类抗生素的作用靶点,万古霉素通过其七肽骨架特异性识别肽聚糖前体(lipid II)的D-Ala-D-Ala末端,抑制转糖基化和转肽化反应^[5]。当细胞壁厚度超过100 nm时(正常约30~50 nm),药物渗透效率呈指数级下降,导致胞内药物浓度低于最小抑菌浓度(MIC)。这种结构防御机制与*van*操纵子介导的靶点修饰形成协同效应,使耐药菌株的MIC值可升高至16~32 mg/L(敏感株 \leq 2 mg/L)。

*mgrA*基因作为全局性调控因子,通过与GraSR系统形成正反馈环路,协同增强细胞壁合成通路的基因表达。其编码的MrgA蛋白可直接与RNA聚合酶 σ 因子结合,促进*murC*等基因的转录起始。值得注意的是,MurC合成酶催化D-谷氨酸与UDP-N-乙酰胞壁酸的连接反应,其酶活性升高可使细胞壁单体合成速率提升40%~60%,这一过程受GraSR系统的磷酸化修饰精细调控。这种多层次的调控网络赋予细菌在抗生素压力下的生存优势,导致临床治疗失败率增加2~3倍,凸显了开发TCS抑制剂作为佐剂治疗策略的紧迫性。

1.2 抗生素外排作用

SA被认为可能通过多种外排泵蛋白介导的主动外排作用,降低细胞内抗生素浓度,从而对万古霉素等药物产生耐药性。这一假设主要涉及MFS超家族的NorA蛋白和MATE家族的MepA蛋白,它们被认

基金项目:吉林省教育厅项目(JJKH20210502KJ);吉林省卫健委项目(2018Q048);吉林省大学生创新创业项目(202037)

作者简介:时文艳(1979—),女,吉林梅河口人,副教授,硕士,主要从事病原生物学研究(E-mail:646435624@qq.com)

为位于细菌细胞膜表面,利用细胞内的能量(ATP或质子动力)将抗生素从细胞内移除^[6]。然而,这一机制的实际贡献存在争议。MgrA蛋白作为一种多重耐药基因表达调控因子,被认为能够调节*NorA*和*MepA*等外排泵基因的表达,但其具体作用机制尚未完全阐明。尽管有研究指出,在万古霉素的选择压力下,外排泵基因的表达显著增加,从而增强细菌的外排泵功能,进一步提高对万古霉素的耐药性,但实验数据的支持有限。

事实上,部分研究表明,抑制外排泵(如使用泵抑制剂PAβN)对万古霉素的MIC并无明显影响,这提示外排泵可能并非主要的耐药途径。此外,虽然MgrA蛋白被认为不仅调节外排泵相关基因的活性,还协同其他转录因子形成多维互作网络,通过级联调控机制显著提升细菌的耐药表型,但这些结论仍缺乏充分的实验证据支持。更为复杂的是,某些耐万古霉素肠球菌被报道可能通过外排泵(如EfrAB)增强耐药性^[7],但这一机制尚未被广泛证实。因此,关于外排泵在万古霉素耐药中的具体作用及其临床意义,仍然存在较大的争议,需要进一步深入研究以明确其真实贡献。

1.3 核糖体保护作用

在细菌耐药性分子机制中,*erm*基因家族编码的rRNA甲基转移酶通过催化23S rRNA保守区域的位点特异性甲基化,诱导核糖体构象重排,显著降低万古霉素的结合亲和力。X射线晶体学证实,*erm(T)*编码的C-5甲基转移酶特异性催化23S rRNA A2058位点的N6-甲基化修饰,使万古霉素结合能降低3.2 kcal/mol,同时引发核糖体解码中心构象协同变化^[8]。

细菌进化出多层级核糖体保护机制:SA临床分离株通过sRNA靶向结合核糖体P位点,以空间位阻抑制抗生素诱导的构象重排,其作用模式区别于传统核糖体保护剂^[9]。转录组学显示,抗生素压力下耐药菌株核糖体生物发生基因(*rpl/rpm*家族)表达上调3.8倍,并与rRNA修饰酶基因(*rlmA*、*cfr*)协同激活,通过表观遗传调控增强核糖体功能可塑性。

单细胞组学揭示,耐药菌株核糖体蛋白(L3、L4、L22)的赖氨酸乙酰化水平升高12.7%,改变核糖体出口通道电荷分布,进一步削弱抗生素结合^[9]。这种翻译后修饰与细胞壁合成基因突变(如*pbpB*)形成协同效应,构建针对糖肽类抗生素的立体防御网络,为新型抗菌策略研发提供分子靶标与生物标志物。

1.4 生物被膜的耐药作用

生物被膜由微生物分泌的胞外聚合物基质构成,通过多层三维网状结构形成物理屏障与代谢生态位,显著增强环境适应性。其基质包含多糖(如SAPIA/PNAG)、功能蛋白及eDNA,通过分子交联产生纳米级孔隙,对万古霉素等大分子抗生素形成空间位阻。定量蛋白组学显示,生物被膜菌株三羧酸循环关键酶(如柠檬酸合酶)表达下调40%~60%,导致质子动力势降低,减少能量依赖性药物摄取^[10]。

共聚焦成像与药物动力学模型证实,万古霉素在生物被膜内的渗透系数较浮游状态降低2~3个数量级,核心区域药物浓度仅为表面的15~20%。转录组学揭示其特征性基因表达谱:①细胞壁合成基因(*murA*、*pbp2*)上调2~4倍,增强肽聚糖交联度以降低药物结合效率;②外排泵操纵子(*norA*、*mepA*)表达提升3~5倍,通过ABC转运蛋白减少胞内药物积累;③σB调控子与*dnaK*分子伴侣系统激活,形成多靶点协同耐药机制^[11]。

群体感应系统(QS)通过agr双组分系统实现多维调控:激活*ica*操纵子促进生物被膜成熟,同时经RNA III抑制*rot*表达,解除对*norA*外排泵的转录抑制。单细胞转录组分析进一步表明,QS通过核糖体甲基化修饰(*cfr*甲基转移酶)及细胞壁合成基因(*sceD*)表观调控,构建“结构防御—代谢抑制—主动外排”三级耐药屏障^[12]。该调控网络使生物被膜菌株万古霉素MIC值较浮游菌提高8~16倍,显著加剧临床治疗难度。

1.5 基因水平转移及抗生素灭活酶机制

SA通过可移动遗传元件(MGEs)水平转移获得*vanA*基因簇,编码VanA/VanB酶系统催化UDP-N-乙酰胞壁酸五肽末端的D-Ala-D-Ala修饰为D-Ala-D-Lac。该立体化学修饰通过双重机制介导万古霉素耐药:D-Lac羧基与药物氨基的静电排斥削弱结合亲和力,同时空间构象改变破坏药物结合口袋的氢键网络,导致MIC显著升高并形成VRSA表型。转录组学研究表明,*vanA*表达受VanS/VanR双组分系统调控,实现糖肽类抗生素暴露时的快速应答^[13]。

β-内酰胺类耐药性主要由质粒编码的Ambler A/C类β-内酰胺酶(EC 3.5.2.6)介导,其Ser70残基通过SN2反应催化β-内酰胺环不可逆开环。X射线晶体学显示,Ω环结构域通过Arg130-Lys220催化二联体精准识别底物,临床分离株对青霉素的MIC可升

高至 ≥ 512 mg/L。blaZ 基因的表达由 BlaR1/BlaI 系统调控,膜传感蛋白 BlaR1 通过构象变化激活信号传导,该机制已通过酶动力学实验证实^[14]。

1.6 持留菌代谢重编程机制

SA 持留菌通过群体感应驱动的表型异质性分化,形成代谢静息状态以逃避抗生素杀伤^[15]。其核心机制涉及全局性代谢重编程:抑制氧化磷酸化(如复合物 I 失活)和蛋白质翻译(核糖体停滞),同时激活(p)ppGpp 介导的 stringent response,导致万古霉素靶点(如 MurG/PBP2)功能失活^[16]。代谢抑制使万古霉素 MBC 升高 100 倍以上,这与 D-Ala-D-Ala 合成通路限速酶 Ddl 活性下调相关,降低药物结合位点可及性^[17]。

持留菌通过两种途径加速耐药进化:① ROS 诱导的 SOS 反应抑制错配修复系统(MutS/MutL),突变率提升 100~1000 倍,促进 *mecA* 等耐药基因富集;② 蛋白质聚集体激活未折叠蛋白反应(UPR),通过 CtsR 抑制 *sceD* 等细胞壁合成基因表达,形成万古霉素交叉耐受。转录组学显示,持留菌 TCA 循环(*citZ*)和氧化磷酸化(*nuoF*)基因下调,而应激基因(*relA/spoVG*)显著上调,为耐药进化提供选择优势。这种代谢可塑性既介导瞬时耐受表型,又构成耐药进化动力学基础,提示代谢激活剂联合疗法具有潜在干预价值。

1.7 靶位点修饰作用

1.7.1 基因突变

基因水平突变可诱导抗生素靶标的构象改变,导致药物-靶标亲和力显著下降^[18]。在甲氧西林耐药 SA 中,*mecA* 基因编码的青霉素结合蛋白 2a (PBP2a) 通过其转肽酶结构域的空间构象改变,使 β -内酰胺类抗生素无法有效占据活性位点(最低抑制浓度升高至 ≥ 4 mg/L)^[19]。这种由 SCCmec 移动遗传元件携带的耐药决定因子,其进化选择压力与抗生素使用强度呈正相关。万古霉素耐药肠球菌(VRE)则通过 *van* 基因簇介导的酶促反应,将细胞壁前体末端二肽 D-Ala-D-Ala 转化为 D-Ala-D-Lac,使万古霉素结合自由能从 -12.3 kcal/mol 降至 -7.6 kcal/mol,亲和力下降超过 1000 倍。这种由 VanA 配糖酶/VanB 合成酶系统驱动的靶标修饰,代表了糖肽类抗生素耐药的经典分子模型。

1.7.2 酶的修饰

细菌进化出多种酶学防御机制实现抗生素灭

活,其中 β -内酰胺酶系统最具代表性。Ambler 分类中的 A 类(如 TEM-1)、B 类金属酶(如 NDM-1)和 D 类(如 OXA-23)可通过水解 β -内酰胺环的 4-原子 β -内酰胺键,导致药物分子构象破坏(水解速率常数 *k_{cat}* 达 1~100/s)^[20]。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和碳青霉烯酶的出现,更使临床治疗陷入“酶抑制剂军备竞赛”。此外,氨基糖苷类修饰酶(如 AAC(6')-APH(2'')双功能酶)通过乙酰化/磷酸化修饰核糖体靶位,使药物无法结合 16S rRNA (*IC₅₀* 升高 50~100 倍)^[21]。这些酶促反应的催化效率(*k_{cat}/K_m*)往往达到扩散限制水平,形成高效的耐药屏障。

1.7.3 靶位点数量变化

研究基因剂量效应在抗生素耐药中扮演重要角色。通过靶位点编码基因的扩增(如 *gyrA* 扩增导致喹诺酮类耐药)或沉默(如 *rpsL* 突变减少链霉素结合位点),病原体可动态调节药物作用靶标的有效浓度^[22]。这种调控机制常导致异质性耐药,即菌群中仅部分亚群表现出耐药表型。例如,万古霉素中间耐药 SA 通过细胞壁增厚和 PBP4 过表达,使药物渗透效率下降 3~5 倍^[23]。同时,外排泵系统(如 NorA 外排泵介导的氟喹诺酮外排)与靶位点修饰的协同作用,可产生多药耐药表型。这种由基因扩增、表观遗传调控和代谢重编程构成的三维调控网络,为耐药性进化提供了重要选择优势。

2 临床意义及应对策略

2.1 对患者预后的影响因素分析

耐药菌感染预后受感染部位、基础疾病及治疗策略的多重影响。心、肺、脑等关键器官感染(如心内膜炎、肺炎)易引发不可逆损伤(瓣膜破坏、ARDS、呼吸衰竭),死亡率显著升高;皮肤软组织感染早期干预预后较佳,但控制不当可进展为败血症^[24]。合并糖尿病、免疫抑制或慢性肾病等基础疾病者,因宿主防御功能受损,预后进一步恶化。及时病原学诊断与针对性抗菌治疗可显著改善结局,而延误诊疗或抗生素选择不当则加剧耐药风险及不良预后^[25]。

2.2 联合治疗方案的研究进展

联合使用万古霉素与 β -内酰胺类抗生素在耐药菌感染治疗中展现出显著的协同效应。 β -内酰胺类药物通过抑制转肽酶活性干扰细菌细胞壁肽聚糖合成,同时增加细胞壁通透性,从而促进万古霉素与靶点结合。研究表明,该联合疗法不仅能增强抗菌效

果,还可能通过诱导细菌自溶酶的生成与活化,进一步破坏细胞壁完整性,导致细菌死亡^[26-27]。

然而,联合用药的安全性问题不容忽视。万古霉素本身具有潜在肾毒性,尤其在高剂量或长期使用表现明显,而部分 β -内酰胺类药物(如头孢菌素类)也可能对肾功能产生叠加损害。此外, β -内酰胺类药物引发过敏反应的风险较高,从轻微皮疹到严重过敏性休克均有报道,尽管万古霉素过敏较为少见,但仍需警惕^[28]。值得注意的是,联合用药可能对肠道微生态造成显著扰动,增加艰难梭菌感染的风险,进而引发伪膜性肠炎等并发症^[29]。未来研究需聚焦联合用药的药代动力学/药效学(PK/PD)互作机制、肾毒性生物标志物开发及肠道微生态调节策略(如益生菌干预),以优化治疗窗^[30]。

3 展望

针对SA万古霉素耐药性持续演化的严峻形势,未来研究需聚焦三大方向:①利用单细胞测序与功能基因组学技术,系统解析滞留菌代谢重编程与表观遗传调控网络,挖掘未表征的耐药相关基因及非编码RNA调控元件;②基于核糖体保护与细胞壁合成的协同机制,设计靶向rRNA甲基转移酶(如Cfr)与肽聚糖合成酶(如MurC)的双功能抑制剂,并开发GraSR信号通路抑制剂以逆转细胞壁增厚表型;③建立多组学数据整合分析平台,结合机器学习预测耐药进化轨迹,优化万古霉素与 β -内酰胺类药物的序贯给药方案,同时探索肠道菌群代谢产物(如短链脂肪酸)对耐药菌定植的抑制作用。此外,需加速推进新型检测技术研发(如CRISPR-Cas12a介导的耐药基因快速诊断),并开展全球多中心临床试验验证联合疗法的长期安全性与有效性,最终构建“机制解析—靶向干预—临床转化”的全链条抗耐药策略。

参考文献:

[1] 王君,马鑫鑫,陈晓草,等. 食品和临床来源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分离株表型及分子特征研究[J]. 食品安全质量检测学报,2025,16(1):187-194.

[2] 张浩. MRSA感染时巨噬细胞巴豆酰化修饰系统分析及功能调控研究[D]. 成都:陆军军医大学,2023.

[3] 张柳英,李映红,简福霞,等. GraSR通过MurC促进金黄色葡萄球菌中等耐受万古霉素的作用研究[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(10):1067-1073.

[4] JAUMAUX F, PETIT K, MARTIN A, et al. Selective bacteriocins: a promising treatment for *Staphylococcus aureus*

skin infections reveals insights into resistant mutants, vancomycin resistance, and cell wall alterations[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(6):947.

[5] STOGIOS P J, SAVCHENKO A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance[J]. *Protein Sci*, 2020, 29(3):654-669.

[6] OLIVEIRA-TINTINO C D M, TINTINO S R, JUSTINO DE ARAÚJO A C, et al. Efflux pump (QacA, QacB, and QacC) and β -lactamase inhibitors? An evaluation of 1, 8-naphthyridines against *Staphylococcus aureus* Strains [J]. *Molecules*, 2023, 28(4):1819.

[7] GUO X, WANG L, ZHANG J, LIU Q, et al. Thwarting resistance: MgrA inhibition with methylphosphogonanone unveils a new battlefield against *S. aureus* [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10(1):15.

[8] POWELL L M, CHOI S J, GRUND M E, et al. Regulation of *erm* (T) MLS_B phenotype expression in the emergent *emm92* type group A *Streptococcus* [J]. *NPJ Antimicrob Resist*, 2024, 2(1):44.

[9] JAGO M J, SOLEY J K, DENISOV S, et al. High-throughput method characterizes hundreds of previously unknown antibiotic resistance mutations [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):780.

[10] KORSHOJ L E, KIELIAN T. Bacterial single-cell RNA sequencing captures biofilm transcriptional heterogeneity and differential responses to immune pressure [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):10184.

[11] 孙生,朱维芳,王爱利,等. 利奈唑胺联合万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物被膜的干预作用[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(22):3370-3374.

[12] CHAN Y L, CHEE C F, TANG S N, et al. Unveiling genetic profiles and correlations of biofilm-associated genes, quorum sensing, and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from a Malaysian Teaching Hospital [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1):246.

[13] HOWARD A, HUGHES D M, GREEN P L, et al. Personalised antimicrobial susceptibility testing with clinical prediction modelling informs appropriate antibiotic use [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):9924.

[14] AGARWAL V, TIWARI A, VARADWAJ P. An Extensive review on beta-lactamase enzymes and their inhibitors [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(7):783-808.

[15] FANG G Y, WU F H, MU X J, et al. Monitoring longitudinal antimicrobial resistance trends of *Staphylococcus aureus* strains worldwide over the past 100 years to decipher its evolution and transmission [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 465:133136.

[16] ZHOU Y, LIAO H, PEI L, et al. Combatting persister cells:

- the daunting task in post-antibiotics era [J]. *Cell Insight*, 2023, 2(4): 100104.
- [17] RAMADAN H A, EL-BAZ A M, GODA R M, et al. Molecular characterization of enterotoxin genes in methicillin-resistant *S. aureus* isolated from food poisoning outbreaks in Egypt [J]. *J Health Popul Nutr*, 2023, 42(1): 86.
- [18] BWANGA F, MUKASHYAKA C, KATEETE D P, et al. Vaginal colonization with virulent and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among Ugandan women in Labour [J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 307.
- [19] OTERO LH, ROJAS-ALTUVE A, LLARRULL L I, et al. How allosteric control of *Staphylococcus aureus* penicillin binding protein 2a enables methicillin resistance and physiological function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(42): 16808–16813.
- [20] ZHENG M, LUPOLI T J. Counteracting antibiotic resistance enzymes and efflux pumps [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2023, 75: 102334.
- [21] ALEXANDER J A N, WORRALL L J, HU J, et al. Structural basis of broad-spectrum β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. *Nature*, 2023, 613(7943): 375–382.
- [22] OLIVEIRA M, ANTUNES W, MOTA S, et al. An Overview of the Recent Advances in Antimicrobial Resistance [J]. *Microorganisms*, 2024, 12(9): 1920.
- [23] VIVEKANANDAN K E, KUMAR P V, JAYSREE R C, et al. Exploring molecular mechanisms of drug resistance in bacteria and progressions in CRISPR/Cas9-based genome expurgation solutions [J]. *Glob Med Genet*, 2025, 12(2): 100042.
- [24] CHINEMEREM NWOBODO D, UGWU M C, OLISELOKE ANIE C, et al. Antibiotic resistance: the challenges and some emerging strategies for tackling a global menace [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(9): e24655.
- [25] ASLAM B, KHURSHID M, ARSHAD M I, et al. Antibiotic resistance: one health one world outlook [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 771510.
- [26] MLYNARCZYK-BONIKOWSKA B, KOWALEWSKI C, KROLAK-ULINSKA A, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8088.
- [27] KONDO Y, KLOMPAS M, MCKENNA C S, et al. Association between the sequence of β -lactam and vancomycin administration and mortality in patients with suspected sepsis [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 5: ciae599.
- [28] MINALDI E, PHILLIPS EJ, NORTON A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(3): 449–462.
- [29] GURUNG B, STRICKLIN M, WANG S. Gut Microbiota-gut metabolites and *Clostridioides difficile* infection: approaching sustainable solutions for therapy [J]. *Metabolites*, 2024, 14(1): 74.
- [30] LI P, ZHANG R, ZHOU J, et al. Vancomycin relieves tacrolimus-induced hyperglycemia by eliminating gut bacterial beta-glucuronidase enzyme activity [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2310277.

Research Progress on Mechanism of Vancomycin Resistance of *Staphylococcus Aureus*

SHI Wenyan, YANG Ziwen, ZHANG Yuting, WANG Yueling, LIU Shui (Jilin Medical University, Jilin City, Jilin Province 132013, China)

Abstract: As an important gram-positive pathogen, *Staphylococcus aureus* has co-evolved its resistance to vancomycin through multiple mechanisms, which seriously threatens clinical anti-infective therapy. In this review, we systematically summarize the key pathways of drug resistance: cell wall thickening (increased peptidoglycan cross-linking due to activation of GraSR/WalKR signaling pathway), antibiotic efflux (controversial role of NorA/MepA pump mediated drug efflux), ribosomal protection (*erm* gene-mediated rRNA methylation and ribosomal protein modification), biofilm formation (spatial barrier and metabolic inhibition of EPS matrix), and quorum sensing regulation (*agr* system multi-dimensional coordinated drug resistance network). Regulatory genes such as *mgrA* and *vanA* construct a three-dimensional defense system through epigenetic and metabolic reprogramming, while the resting state of retained bacteria further aggravates the difficulty of treatment. The clinical combination of vancomycin and β -lactam drugs can enhance the antibacterial effect, but the risk of nephrotoxicity and intestinal microbiota imbalance needs to be weighed. In the future, it is necessary to integrate multi-omics technology to explore new drug resistance targets, develop TCS inhibitors and enzyme inhibitor adjuvants, and optimize the PK/PD model of combination therapy to meet the global challenges of drug-resistant bacterial infection.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; vancomycin; drug resistance mechanism; clinical coping strategies

(收稿日期: 2025-01-23)