

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20256333

· 论 著 ·

## Garvicin LG6 对不同溶血表型金黄色葡萄球菌的抗菌活性

唐 伟<sup>1,2</sup>, 翁胜男<sup>2</sup>, 王亚武<sup>2</sup>, 姚 杰<sup>2</sup>, 李 昕<sup>2</sup>, 周 强<sup>2</sup>, 徐元宏<sup>1</sup>

(1. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽 合肥 230022; 2. 安徽医科大学第二附属医院检验科, 安徽 合肥 230601)

**[摘要]** **目的** 探索格氏乳球菌 SHAMU-LG6 所分泌的细菌素(初步命名为 garvicin LG6)对不同溶血表型金黄色葡萄球菌的抗菌活性。**方法** 收集分离自 2021—2023 年安徽某医院临床患者的金黄色葡萄球菌, 三点接种法检测金黄色葡萄球菌的溶血表型, 并根据药敏检测结果将各溶血表型金黄色葡萄球菌进一步划分为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。牛津杯法抑菌试验检测格氏乳球菌 SHAMU-LG6 对不同溶血表型金黄色葡萄球菌的拮抗活性。对格氏乳球菌 SHAMU-LG6 进行全基因组测序, 使用 antiSMASH 7.0 和 BAGEL4 在线数据库, 寻找 garvicin LG6 的生物合成基因簇。经过大孔树脂吸附、梯度乙醇洗脱、旋转蒸发干燥和旋干物复溶, 牛津杯法抑菌试验检测 garvicin LG6 粗提物对金黄色葡萄球菌的抗菌活性。**结果** 格氏乳球菌 SHAMU-LG6 能够明显拮抗不同溶血表型的 MSSA 和 MRSA。格氏乳球菌 SHAMU-LG6 的染色体基因组上存在 garvicin LG6 生物合成基因簇。格氏乳球菌 SHAMU-LG6 单个菌落或 6 mL 发酵液所分泌的 garvicin LG6 抗菌活性至少相当于 30  $\mu$ g 头孢西丁药敏纸片。**结论** Garvicin LG6 能够高效杀伤不同溶血表型 MSSA 和 MRSA, 具有开发成新型抗菌药物的潜力, 临床应用前景很大。

**[关键词]** 格氏乳球菌; 细菌素; 金黄色葡萄球菌; 溶血表型; 抗菌活性

**[中图分类号]** R378.1<sup>†</sup>1

## Antimicrobial activity of garvicin LG6 against *Staphylococcus aureus* of different hemolytic phenotypes

TANG Wei<sup>1,2</sup>, WENG Shengnan<sup>2</sup>, WANG Yawu<sup>2</sup>, YAO Jie<sup>2</sup>, LI Xin<sup>2</sup>, ZHOU Qiang<sup>2</sup>, XU Yuanhong<sup>1</sup> (1. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the antimicrobial activity of the bacteriocin (tentatively named garvicin LG6) secreted by *Lactococcus garvieae* (*L. garvieae*) SHAMU-LG6 against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) of different hemolytic phenotypes. **Methods** *S. aureus* isolated from clinical patients in a hospital of Anhui from 2021 to 2023 were collected. The hemolytic phenotypes of *S. aureus* were detected by three-point inoculation method. *S. aureus* of different hemolytic phenotypes were further categorized into methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) according to antimicrobial susceptibility testing results. The antagonistic activity of *L. garvieae* SHAMU-LG6 against *S. aureus* of different hemolytic phenotypes was assayed by Oxford cup method. The whole-genome sequencing of *L. garvieae* SHAMU-LG6 was performed. Biosynthetic gene cluster of garvicin LG6 was searched by online databases antiSMASH 7.0 and BAGEL4. Through macroporous resin adsorption, ethanol gradient elution, rotary evaporation, and dried material reconstitution, antimicrobial activity of garvicin LG6 crude extract against *S. aureus* was detected by the inhibitory testing of Oxford cup method. **Results** *L. garvieae*

[收稿日期] 2024-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82102460); 安徽医科大学第二附属医院临床研究培育计划项目(2021LCZD13); 安徽医科大学校科研基金项目(2022xkj197)

[作者简介] 唐伟(1989-), 男(汉族), 安徽省寿县人, 主治医师, 主要从事新型细菌素的抗菌活性研究。

[通信作者] 徐元宏 E-mail: xyhong1964@163.com

SHAMU-LG6 could significantly antagonize MSSA and MRSA of different hemolytic phenotypes. Biosynthetic gene cluster of garvicin LG6 was present on the chromosomal genome of *L. garvieae* SHAMU-LG6. The antimicrobial activity of garvicin LG6 secreted by a single colony or 6 mL fermentation fluid of *L. garvieae* SHAMU-LG6 were at least equal to that of antibiotic disc of 30  $\mu\text{g}$  cefoxitin. **Conclusion** Garvicin LG6 can efficiently kill MSSA and MRSA of different hemolytic phenotypes, and has the potential to be developed into a novel antimicrobial agent, which has great prospects for clinical application.

[**Key words**] *Lactococcus garvieae*; bacteriocin; *Staphylococcus aureus*; hemolytic phenotype; antimicrobial activity

金黄色葡萄球菌连续多年都是临床标本中分离率最高的革兰阳性病原菌<sup>[1-2]</sup>,常引起局部化脓性或全身性感染。根据最新数据,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)全国分离率为 29.4%,个别省份分离率高达 46.0%<sup>[2]</sup>,MRSA 感染临床治疗棘手。在血琼脂平板上,典型的完全溶血表型金黄色葡萄球菌(*S. aureus* with complete hemolytic phenotype, SCHP)菌落周围可见明显的  $\beta$ -溶血环。然而,从 2015 年开始,国内外文献陆续报道了两种不完全溶血表型金黄色葡萄球菌(*S. aureus* with incomplete hemolytic phenotypes, SIHP),二者在溶血表型、药敏、毒力和致病力等方面与 SCHP 相比,存在较大差异<sup>[3-10]</sup>。近几年,我院陆续检出弱溶血表型金黄色葡萄球菌(*S. aureus* with weak hemolytic phenotype, SWHP)以及另外三种 SIHP。

当前,随着 teixobactin<sup>[11]</sup>、darobactin<sup>[12]</sup> 和 clovibactin<sup>[13]</sup> 的先后发现,关于细菌素的研究逐渐成为热点。新型细菌素杀菌机制高效且独特,具有开发成新型抗菌药物的潜力。乳酸菌通常被认为是益生菌,是细菌素的重要来源<sup>[14]</sup>,包括乳杆菌属、乳球菌属(*Lactococcus*)、明串珠菌属等。为挖掘新型细菌素,本课题组对日常微生物检验工作中的培养物进行长时间、大范围的筛选和鉴定,获取 1 株对金黄色葡萄球菌具有很强拮抗活性的格氏乳球菌(*Lactococcus garvieae*)SHAMU-LG6。本研究目的是探索该效应菌株所分泌的细菌素(初步命名为 garvicin LG6)对不同溶血表型金黄色葡萄球菌的抗菌活性,为新型抗菌药物和益生菌制剂的研发提供物质基础。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 不同溶血表型金黄色葡萄球菌,分

离自 2021—2023 年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),经过 VITEK 2 GP 鉴定卡、Microflex LT 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)分析仪和 16S rRNA 扩增测序,3 种方法共同鉴定确认为金黄色葡萄球菌。格氏乳球菌 SHAMU-LG6 分离自 1 例泌尿外科普通患者(非泌尿系统感染)的尿标本,经过 MALDI-TOF MS 和 16S rRNA 测序,鉴定为格氏乳球菌。2023 年 4 月 6 日将其保藏在中国典型培养物保藏中心,保藏名称为 *Lactococcus garvieae* SHAMU-LG6,保藏编号为 CCTCC No:M 2023482。

上述菌株均分离自常规临床送检标本,属于免伦理审查范围。质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC 29213,来自安徽医科大学第二附属医院检验科微生物室。

1.2 主要材料与仪器 0.45  $\mu\text{m}$  和 0.22  $\mu\text{m}$  膜过滤器(美国密理博公司),0.45  $\mu\text{m}$  和 0.22  $\mu\text{m}$  过滤膜(上海新亚净化器件厂),XAD16 非离子型大孔树脂(上海源叶生物科技有限公司),哥伦比亚绵羊血琼脂平板(合肥天达公司),VITEK 2 GP 鉴定卡和 AST-GP639 药敏卡(法国梅里埃公司),头孢西丁药敏纸片(美国赛默飞公司),Luria-Bertani(LB)肉汤、LB 琼脂平板(上海生工公司),无水乙醇(无锡展望公司)。高速冷冻离心机(美国贝克曼公司),Microflex LT MALDI-TOF 质谱仪(德国布鲁克公司),麦氏比浊仪和 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定药敏仪(法国梅里埃公司),旋转蒸发仪(郑州长城科工贸公司)。

1.3 溶血表型检测 将经过复苏的金黄色葡萄球菌调整菌液浓度至 1.0 麦氏单位。在血琼脂平板上,采用三点法,依次接种 0.5  $\mu\text{L}$  菌液。35  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  孵育 20 h,再 4  $^{\circ}\text{C}$  冷藏 20 h。拍照记录菌落周围溶血区的变化。

1.4 药敏检测 将复苏后的金黄色葡萄球菌菌株按照 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定药敏仪的操作要求,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定的标准(CLSI M100-S29)判断药敏结果。其中,苯唑西林最低抑菌浓度(MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 、头孢西丁 MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 或头孢西丁(30  $\mu\text{g}$ )药敏纸片抑菌圈直径 $\leq 21 \text{ mm}$ ,判定为 MRSA。

1.5 格氏乳球菌 SHAMU-LG6 全基因组测序及其生物信息学分析 委托生工生物工程(上海)股份有限公司,对格氏乳球菌 SHAMU-LG6 进行全基因组测序。具体方法如下:(1)采用全基因组鸟枪法(whole genome shotgun, WGS)的策略,构建不同插入片段的文库;(2)利用第二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)基于 Illumina NovaSeq 测序平台,同时利用第三代单分子测序技术基于 Oxford Nanopore ONT 测序平台,分别对这些文库进行测序;(3)拼装第三代单分子测序数据,并使用二代数据对三代结果进行纠错,最终得到完整序列。

使用 antiSMASH 7.0(<https://antismash.secondarymetabolites.org>)和 BAGEL4(<http://bagel.molgenrug.nl/>)在线数据库,寻找格氏乳球菌 SHAMU-LG6 的细菌素(garvicin LG6)生物合成基因簇。

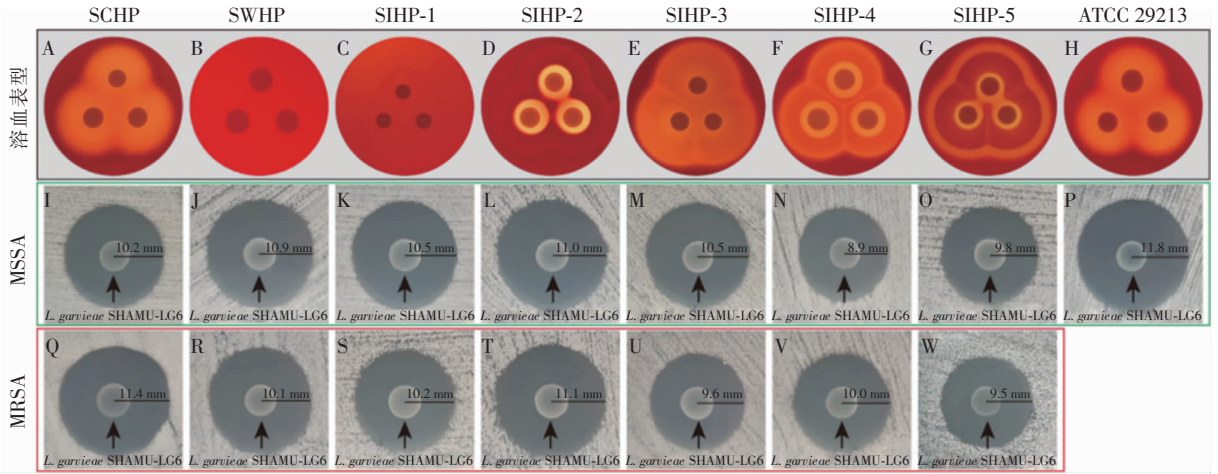
1.6 Garvicin LG6 粗提物的制备 参照文献<sup>[15]</sup>制备 garvicin LG6 粗提物。将复苏后的格氏乳球菌 SHAMU-LG6 接种在 LB 肉汤中,35℃振荡培养至 OD<sub>600</sub> = 0.25。取 4 mL 培养物接种于 400 mL 新鲜 LB 肉汤,180 r/min、28℃ 孵育 24 h。发酵液以 4℃、12 000 g 离心 10 min,去除菌体沉淀。随后,负压法将上清液通过 0.45  $\mu\text{m}$  和 0.22  $\mu\text{m}$  过滤膜除菌,获取无菌发酵上清液。加入适量大孔树脂,磁力搅拌吸附过夜后,湿法灌装分离柱。使用足量超纯水,适量 30%、50%、60%、70%、80%和 90%乙醇,依次洗脱。收集梯度乙醇洗脱液,旋干后分别用 4 mL 超纯水复溶,并使用膜过滤器除菌。以金黄色葡萄球菌为指示菌,牛津杯法验证各梯度乙醇洗脱物的杀菌活性,筛选出具有活性的洗脱物,即为 garvicin

LG6 粗提物。

1.7 牛津杯法抑菌试验 使用无菌棉签,将靶菌以 0.5 麦氏单位菌悬液均匀涂布 LB 琼脂平板。放置牛津杯,向杯中加入 3.0 麦氏单位格氏乳球菌 SHAMU-LG6 菌悬液、梯度乙醇洗脱物或 garvicin LG6 粗提物。待杯内液体被平板完全吸收,移除牛津杯,28℃ 过夜孵育。观察杯痕周围有无抑菌圈形成,并测量抑菌圈直径。根据耐药性的差异,金黄色葡萄球菌分为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA)和 MRSA。检测格氏乳球菌 SHAMU-LG6 对不同溶血表型 MSSA 和 MRSA 的拮抗作用。

## 2 结果

2.1 格氏乳球菌 SHAMU-LG6 对不同溶血表型金黄色葡萄球菌的作用 不同金黄色葡萄球菌在哥伦比亚绵羊血琼脂平板上的溶血表型: SCHP 菌落周围出现双层完全溶血环,其内层稍小、透明、边缘清晰,外层较大、半透明、边缘模糊(图 1A)。SWHP 菌落周围几乎没有可见的溶血环(图 1B)。SIHP-1 菌落周围有一层深色不透明的不完全溶血环(图 1C);SIHP-2 菌落周围有两层溶血环,内层完全溶血环较小、透亮,外层不完全溶血环较大、暗淡(图 1D)。该院检出的三种 SIHP(SIHP-3、SIHP-4、SIHP-5)各具特点。SIHP-3 菌落周围有一个明亮、半透明、微分层的不完全溶血环(图 1E)。SIHP-4 菌落周围有两层溶血环,内层完全溶血环较小、透明,外层不完全溶血环较大、半透明(图 1F)。SIHP-5 菌落周围有三层溶血环,内层完全溶血环透明,中层不完全溶血环暗淡,外层不完全溶血环几近透明(图 1G)。5 种 SIHP(SIHP-1~SIHP-5)相邻不完全溶血环的交界处都有一个透明的线性溶血增强区。质控菌株 ATCC 29213 菌落周围的溶血环特征与 SCHP 相似,只是尺寸稍小(见图 1H)。格氏乳球菌 SHAMU-LG6 能够明显拮抗不同溶血表型的 MSSA(图 1I~P)和 MRSA(图 1Q~W),单个菌落所分泌细菌素(garvicin LG6)的抗菌活性甚至优于头孢西丁(30  $\mu\text{g}$ )药敏纸片。



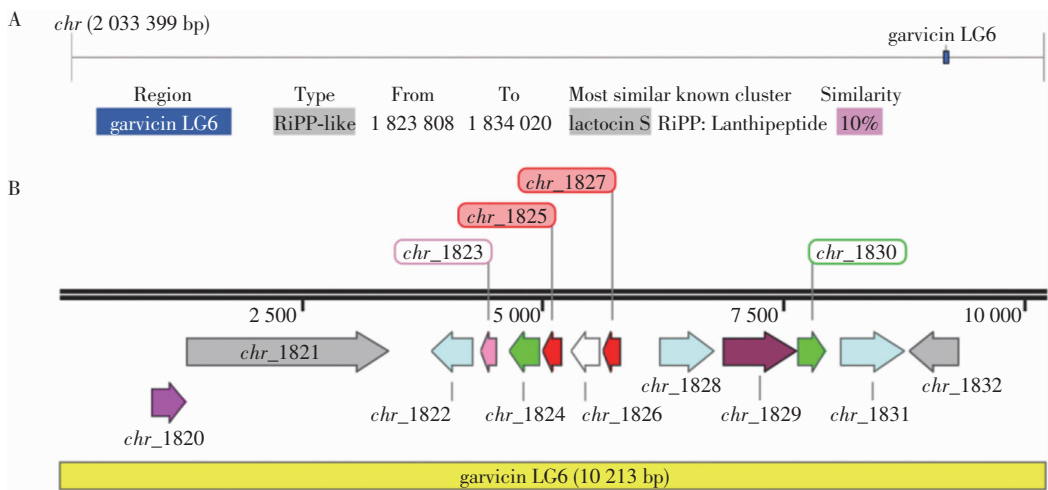
注:A~H 为不同金黄色葡萄球菌在哥伦比亚绵羊血琼脂平板上的溶血表型;I~P 为格氏乳球菌 SHAMU-LG6 对不同溶血表型 MSSA 的拮抗作用;Q~W 为格氏乳球菌 SHAMU-LG6 对不同溶血表型 MRSA 的拮抗作用。

图 1 格氏乳球菌 SHAMU-LG6 对不同溶血表型 MSSA 和 MRSA 的拮抗作用

Figure 1 Antagonistic effect of *L. garvieae* SHAMU-LG6 against MSSA and MRSA of different hemolytic phenotypes

2.2 格氏乳球菌 SHAMU-LG6 基因组 garvicin LG6 生物合成基因簇检出情况 通过 antiSMASH 7.0 和 BAGEL4 在线数据库分析比对,在格氏乳球菌 SHAMU-LG6 染色体基因组上,找到了一个疑似细菌素(garvicin LG6)生物合成基因簇(图 2A),其与 NCBI 数据库中已知的一种核糖体合成和翻译后修饰肽(ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide-like, RiPP-like)的生物合成基因簇相似度仅 10%。因此,garvicin LG6 很

可能是一种新型细菌素。garvicin LG6 的生物合成基因簇约 10 kb,由 13 个功能基因组成,包括 2 个“生物合成关键基因”(chr\_1825 和 chr\_1827),1 个“生物合成相关基因”(chr\_1823),2 个“免疫相关基因”(chr\_1824 和 chr\_1830),2 个“运输相关基因”(chr\_1821 和 chr\_1832),3 个“基因转移和重排相关基因”(chr\_1822、chr\_1828 和 chr\_1831),1 个“DNA 分离机制基因”(chr\_1829),1 个“调控基因”(chr\_1820)和 1 个“功能未知基因”。见图 2B。



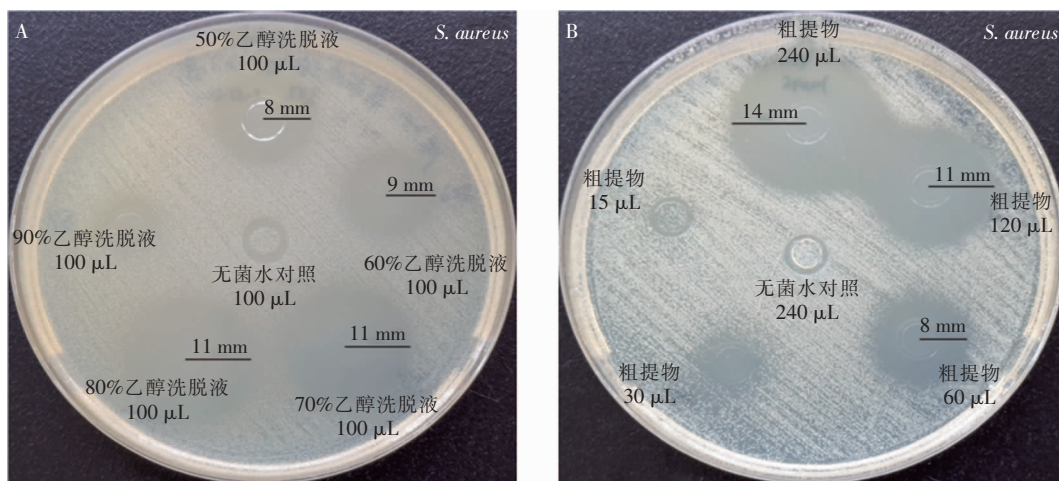
注:A 为 garvicin LG6 生物合成基因簇在基因组中的位置、NCBI 比对结果;B 为 garvicin LG6 生物合成基因簇的功能基因构成。

图 2 Garvicin LG6 生物合成基因簇在基因组中的位置、NCBI 比对结果以及功能基因构成

Figure 2 Location of the garvicin LG6 biosynthetic gene cluster in the genome, NCBI alignment results, and functional gene composition

2.3 Garvicin LG6 粗提物对金黄色葡萄球菌的作用 通过大孔树脂吸附、梯度乙醇洗脱、旋转蒸发干燥和旋干物复溶液活性验证,活性成份主要存在于 70% 和 80% 乙醇洗脱物(图 3A),二者即为 garvicin LG6 粗提物。Garvicin LG6 粗提物对金黄色葡萄球菌具有很强的杀菌活性,杀菌效果与剂量

成正比(图 3B)。忽略制备过程导致的损耗,6 mL 格氏乳球菌 SHAMU-LG6 发酵液含有的 garvicin LG6 活性至少相当于 30  $\mu\text{g}$  头孢西丁药敏纸片,对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径达到 22 mm。Garvicin LG6 粗提物能够高效杀伤金黄色葡萄球菌。



注:A 为梯度乙醇洗脱物对金黄色葡萄球菌的抗菌活性验证;B 为不同剂量 garvicin LG6 粗提物对金黄色葡萄球菌的抗菌活性验证。

图 3 梯度乙醇洗脱物和不同剂量 garvicin LG6 粗提物对金黄色葡萄球菌的抗菌活性验证

Figure 3 Validation of the antimicrobial activity of ethanol gradient elution and different doses garvicin LG6 crude extract against *S. aureus*

### 3 讨论

迄今,由于抗菌药物的不合理使用,金黄色葡萄球菌受亚抑菌浓度抗菌药物和机体免疫系统的双重压力,导致其耐药性、菌体结构和毒力因子表达发生变化<sup>[16]</sup>,进而产生小菌落变异(small colony variants, SCVs)<sup>[17]</sup>。与亲本菌株相比,SCVs 菌株在血琼脂平板上生长缓慢,无色素或色素生成明显减少,溶血明显减弱甚至不溶血。然而,这种改变是一个过程,其中必然会有过渡态菌株的产生,其结果也不一定是 SCVs。金黄色葡萄球菌主要分泌  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  四种溶血素,亚抑菌浓度抗菌药物会诱发溶血素的差异性表达<sup>[18-23]</sup>。因此,临床标本中分离出多种溶血型金黄色葡萄球菌有其合理性和必然性,该院检出的几种新型 SIHP 也从一个侧面印证了其亲本菌株的演化历程。本课题组前期研究结果显示,与典型的 SCHP 菌株相比,部分 SIHP 菌株不仅具有更强的溶血毒性、血浆凝固酶活性和生物膜形

成能力,而且对数期生长更快,耐药情况更严重。不同溶血型金黄色葡萄球菌的存在和演化,不仅增加了临床抗感染治疗的不确定性和难度,同时也带来一个问题:这些金黄色葡萄球菌对于同一种细菌素的敏感性是否存在差异。

本研究中牛津杯法抑菌试验结果证实,格氏乳球菌 SHAMU-LG6 能够产生一种对不同溶血型金黄色葡萄球菌具有很强抗菌活性的效应物。随后,通过对格氏乳球菌 SHAMU-LG6 的全基因组测序和生物信息学分析,锁定了一个新型细菌素生物合成基因簇,并将该细菌素命名为 garvicin LG6。经大孔树脂吸附、梯度乙醇洗脱、旋转蒸发干燥和旋干物复溶液活性验证,发现 garvicin LG6 主要存在于 70% 和 80% 乙醇洗脱物。值得注意的是,不论金黄色葡萄球菌的溶血型如何,以及是否对甲氧西林耐药(MSSA 或 MRSA),garvicin LG6 都展现出很强的抗菌活性。格氏乳球菌 SHAMU-LG6 单个菌落或 6 mL 发酵液所分泌 garvicin LG6 的抗菌活性优于 30  $\mu\text{g}$  头孢西丁药敏纸片。因此,格氏乳球

菌 SHAMU-LG6 及其分泌的新型细菌素 garvicin LG6 具有十分重要的科研价值。本课题组后续拟使用凝胶层析和反相高效液相色谱<sup>[24]</sup>对 garvicin LG6 粗提物进一步分离纯化,获取纯品;使用扫描电镜、透射电镜、相差显微镜、膜电位测量和荧光染色研究 garvicin LG6 的杀菌机制<sup>[12-13,24]</sup>;通过蛋白测序分析氨基酸序列,并结合全基因组测序信息和基因工程技术验证 garvicin LG6 的编码基因<sup>[25]</sup>。

综上所述,garvicin LG6 能够高效杀伤不同溶血表型 MSSA 和 MRSA,具有开发成新型抗菌药物的潜力,临床应用前景很大。

致谢:本研究得到了中国科学院合肥物质科学研究院强磁场科学中心许安研究员和刘颖助理研究员对试验的指导和帮助。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

[1] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15—30.  
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014—2019 [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 15—30.

[2] 全国细菌耐药监测网. 2020 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 122—136.  
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2020 National antimicrobial resistance surveillance report[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2022, 45(2): 122—136.

[3] 廖晚珍. 首次发现“网状样”β-溶血的金黄色葡萄球菌[C]//第六届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛论文集. 长沙: 中国微生物学会, 2015: 61.  
Liao WZ. First discovery of reticulate β-hemolytic *Staphylococcus aureus*[C]//Proceedings of the Microbiology and Immunology Forum of the 6th China Clinical Microbiology Conference. Changsha: Chinese Society for Microbiology, 2015: 61.

[4] Zhang HF, Zheng Y, Gao HS, et al. Identification and characterization of *Staphylococcus aureus* strains with an incomplete hemolytic phenotype[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 146.

[5] 郑毅, 谢小芳, 杜鸿, 等. 不完全溶血表型金黄色葡萄球菌溶血素及毒力等相关基因的研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(3): 236—242.

Zheng Y, Xie XF, Du H, et al. Analysis of the hemolysin and virulence-related genes of incomplete hemolysis *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2016, 9(3): 236—242.

[6] 崔林全, 梁艳. 双溶血环金黄色葡萄球菌的菌落特征及其对抗菌药物的敏感性分析[J]. 中国保健营养, 2016, 26(7): 312.  
Cui LQ, Liang Y. Colony characteristics of double hemolytic *Staphylococcus aureus* and its sensitivity analysis of antimicrobial agents[J]. China Health Care & Nutrition, 2016, 26(7): 312.

[7] 刘美清, 兰英, 蔡曼, 等. 双溶血环金黄色葡萄球菌的菌落特征与药物敏感性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 1921—1923.  
Liu MQ, Lan Y, Cai M, et al. Colony features and drug susceptibility of *Staphylococcus aureus* with double hemolytic rings[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(9): 1921—1923.

[8] Gao ML, Sang RR, Wang G, et al. Association of *pvl* gene with incomplete hemolytic phenotype in clinical *Staphylococcus aureus*[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1649—1656.

[9] 梁颖, 卢一, 刘玉磊, 等. 双溶血环金黄色葡萄球菌导致严重脓毒症一例[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(9): 1046—1049.  
Liang Y, Lu Y, Liu YL, et al. A case of severe sepsis caused by *Staphylococcus aureus* with double hemolytic rings[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2018, 27(9): 1046—1049.

[10] Pérez VKC, Custódio DAC, Silva EMM, et al. Virulence factors and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Brazil [J]. Braz J Microbiol, 2020, 51(4): 2111—2122.

[11] Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance [J]. Nature, 2015, 517(7535): 455—459.

[12] Imai Y, Meyer KJ, Iinishi A, et al. A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens [J]. Nature, 2019, 576(7787): 459—464.

[13] Shukla R, Peoples AJ, Ludwig KC, et al. An antibiotic from an uncultured bacterium binds to an immutable target [J]. Cell, 2023, 186(19): 4059—4073. e27.

[14] Alvarez-Sieiro P, Montalbán-López M, Mu DD, et al. Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 100(7): 2939—2951.

[15] Liu S, Deng SL, Liu HL, et al. Four novel leaderless bacteriocins, bacin A1, A2, A3, and A4 exhibit potent antimicrobial and antibiofilm activities against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): e0094522.

[16] Chen J, Zhou HY, Huang JB, et al. Virulence alterations in *Staphylococcus aureus* upon treatment with the sub-inhibitory concentrations of antibiotics[J]. J Adv Res, 2021, 31: 165—

175.

- [17] Atalla H, Gyles C, Mallard B. *Staphylococcus aureus* small colony variants (SCVs) and their role in disease[J]. Anim Health Res Rev, 2011, 12(1): 33 - 45.
- [18] Moneib NA, Shibl AM, el-Said MA, et al. Macrolides induced suppression of virulence factors produced by *Staphylococcus aureus*[J]. J Chemother, 1993, 5(5): 289 - 292.
- [19] Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP, et al. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on alpha-toxin (hla) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(11): 2817 - 2823.
- [20] Worlitzsch D, Kaygin H, Steinhuber A, et al. Effects of amoxicillin, gentamicin, and moxifloxacin on the hemolytic activity of *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in vivo*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(1): 196 - 202.
- [21] Kernodle DS, McGraw PA, Barg NL, et al. Growth of *Staphylococcus aureus* with nafcillin *in vitro* induces alpha-toxin production and increases the lethal activity of sterile broth filtrates in a murine model[J]. J Infect Dis, 1995, 172(2): 410 - 419.
- [22] Goerke C, Köller J, Wolz C. Ciprofloxacin and trimethoprim cause phage induction and virulence modulation in *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1): 171 - 177.
- [23] Rohmer C, Wolz C. The role of hlb-converting bacteriophages in *Staphylococcus aureus* host adaption[J]. Microb Physiol, 2021, 31(2): 109 - 122.
- [24] Wang JJ, Xu HT, Liu S, et al. Toyoncin, a novel leaderless bacteriocin that is produced by bacillus toyonensis XIN-YC13 and specifically targets *B. cereus* and *Listeria monocytogenes* [J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87(12): e0018521.
- [25] Zhang XF, Xin N, Zhu ZL, et al. Three novel leaderless bacteriocins have antimicrobial activity against Gram-positive bacteria to serve as promising food biopreservative[J]. Microb Cell Fact, 2022, 21(1): 194.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**唐伟,翁胜男,王亚武,等. Garvicin LG6 对不同溶血表型金黄色葡萄球菌的抗菌活性[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(1): 23 - 29. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20256333.

**Cite this article as:** TANG Wei, WENG Shengnan, WANG Yawu, et al. Antimicrobial activity of garvicin LG6 against *Staphylococcus aureus* of different hemolytic phenotypes[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(1): 23 - 29. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20256333.