

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0038-06

## 抗耐药革兰阳性菌药物研究进展

【作者】 肖永红

北京大学第一医院感染科 (北京 100034)

【摘要】 近年来, 抗耐药阳性菌药物研究与开发取得了一些进展, 包括对一些老药的深入研究和新型抗菌药物的开发, 本文就糖肽类药物临床应用研究进展以及新型抗耐药阳性菌药物情况进行介绍, 供临床应用参考。

【关键词】 革兰阳性菌; 耐药性; 抗菌药物

【中图分类号】 R978.1;R915

【文献标识码】 A

进入21世纪, 抗菌药物的研究与开发处于相对低谷, 新型抗菌药物的上市非常稀少, 参与抗菌药物研究开发的大型跨国制药企业越来越少, 在继续进行的抗菌药物开发中, 企业主要关注是对耐药菌有效的药物, 特别是对耐药革兰阳性菌有效的药物, 如糖肽类衍生物、噁唑烷酮类、达托霉素等<sup>[1]</sup>。同时, 面对革兰阳性耐药菌感染, 临床对一些老药的研究也取得了不小成果。本文就这2个方面情况加以介绍。

### 1 糖肽类药物研究进展

糖肽类(glycopeptides)药物是一组从多种土壤放线菌中提取出来的抗生素, 临床常用药物有万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁。通过抑制细菌细胞壁生物合成发挥抗菌作用, 以D-丙氨酰-D-丙氨酸(D-ala-D-ala)为末端的细菌细胞壁五肽为糖肽类抗生素的特异性作用靶点, 阻遏转糖基作用(肽聚糖的延伸)和转肽作用(交联), 使细胞壁的合成受抑, 最终导致细菌死亡。糖肽类药物具有共同的抗菌谱, 主要作用于革兰阳性菌, 特别是对各种耐药葡萄球菌、链球菌和肠球菌具有突出抗菌活性。大多数革兰阴性菌对糖肽类药物耐药<sup>[2]</sup>。

由于糖肽类药物抗菌机制独特, 自1958年万古霉素应用以来, 细菌耐药现象还比较少见, 迄今临床较为常见的耐药菌为对糖肽类耐药的肠球菌; 2002年美国首先报道了耐万古霉素葡萄球菌, 目前全球已报道11例耐万古霉素金黄色葡萄球菌感染, 必须引起重视<sup>[3-4]</sup>。

细菌对糖肽类药物的主要耐药机制在于细菌细胞壁肽糖前体末端的D-丙氨酰-D-丙氨酸改变为D-丙氨酰-D-乳酸盐, 而药物不能与之结合, 不能抑制细菌细胞壁合成。肠球菌对糖肽类耐药有多种表现型与基因型, 主要的耐药表现型有VanA、VanB、VanC、VanD及VanE, 其中对VanA、VanB型耐药的研究较为详尽, 这两种耐药有重要临床意义; 对VanC、VanD型耐药的研究临床价值有限。VanA为诱导性耐药, 细菌对万古霉素和替考拉宁都具有高水平耐药, 可通过结合在细菌间传递。VanB型耐药性与VanA相似, 为诱导性耐药, 菌株对万古霉素的耐药水平各异, 对替考拉宁保持敏感。我国临床分离万古霉素耐药肠球菌既有VanA型, 也有VanB型, 国外所发现的糖肽类耐药的金黄色葡萄球菌均为VanA型<sup>[3,5]</sup>。

#### 1.1 万古霉素研究进展

1958年万古霉素应用于临床以来, 经历50年历史, 大多数细菌仍然保持对其高度敏感性, 同时由于制剂纯度日益提高, 不良反应发生率逐渐降低, 该药已经成为治疗耐药阳性菌感染的标准药物。

1.1.1 细菌耐药情况 细菌对万古霉素耐药是长期以来备受关注的课题, 主要集中在葡萄球菌耐药、葡萄球菌中介、葡萄球菌对万古霉素敏感性降低、肠球菌耐药等。

迄今为止, 全球发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌感染仅11例, 需要严密关注其流行趋势; 对万古霉素主要耐药问题为肠球菌耐药, 全球耐万

古霉素肠球菌(VRE)的流行情况差异较大。2005年全国细菌耐药监测结果表明,肠球菌对万古霉素耐药菌株非常少见;2008年<3%,主要分离自重症监护室(ICU)。美国VRE最初出现于1989年,其后迅速增加,美国疾病控制预防中心医院感染监控系统(NNIS)的数据表明,1989-1999年,VRE在美国ICU感染患者中分离率由0.4%上升到25.2%,2006-2007年NHSN监测VRE检出率为33.3%,其中万古霉素耐药粪肠球菌为6.9%,屎肠球菌为80%。全球VRE发生率差别较大,TEST监测发现VRE屎肠球菌在中国、加拿大、德国<3%,在英国、意大利、瑞士、印度、巴基斯坦<40%,而在韩国、美国、阿根廷>60%<sup>[6-8]</sup>。

另一热点问题在于临床分离葡萄球菌是否出现对万古霉素整体敏感性降低的问题,即所谓万古霉素“MIC漂移”,但有关大型连续性细菌耐药监测与专题研究,并没有确认存在“MIC漂移”现象。由美国Jones组织的全球细菌耐药监测网Sentry结果表明,1998-2003年连续6年全球监测结果发现,万古霉素对金黄色葡萄球菌的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>均保持为1mg·L<sup>-1</sup>,对凝固酶阴性葡萄球菌则始终为2mg·L<sup>-1</sup>;国内同期的监测结果也基本与之相似<sup>[6,9]</sup>。2009年欧洲临床微生物与感染性疾病大会报道2005-2008年美国在欧洲细菌耐药监测结果,万古霉素对金黄色葡萄球菌只有两个MIC值:0.5mg·L<sup>-1</sup>和1mg·L<sup>-1</sup>,MIC值为0.5mg·L<sup>-1</sup>的细菌比例从2005年40%逐步降低为2008年的15%或30%,但2009年这种细菌比例又恢复到60%或70%,细菌对万古霉素的敏感性并没有呈单一方向漂移<sup>[10]</sup>。Reynolds等为了避免由于不同时间测定结果比较的偏差,以盲法统一测定了2001-2007年间临床分离金黄色葡萄球菌对万古霉素的敏感性,发现细菌对万古霉素敏感性不但没有降低,反而呈逐步上升趋势<sup>[11]</sup>。

对于通过特殊实验室监测方法才能发现的万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)或异质性中介金黄色葡萄球菌(hVISA),由于检测方法要求高,

且各地区检出率差异极大,即同一城市不同医院其发生率也相距甚远,临床价值有限;一般建议对于VISA感染可增加万古霉素使用剂量或换用利奈唑胺治疗<sup>[3]</sup>。

1.1.2 用药方案研究 万古霉素属于时间依赖性抗菌药物,具有明显的抗菌药物后效应(PAE),临床上预测其治疗效果有关的PK/PD参数为AUC/MIC比值,通过临床感染患者研究发现,取得良好治疗效果的AUC/MIC应该>125<sup>[12-13]</sup>。由于存在万古霉素对金黄色葡萄球菌“MIC漂移”的观点,对现行每日2g的使用剂量提出了诸多质疑。Kaur等按照金黄色葡萄球菌对万古霉素MIC值不同,把接受万古霉素治疗的MRSA败血症患者分为两组(<2mg·L<sup>-1</sup>和2mg·L<sup>-1</sup>),所有患者均接受常规剂量万古霉素治疗,结果2组患者30d死亡率和与感染相关并发症的发生没有差异,但MIC为2mg·L<sup>-1</sup>患者血流中细菌清除时间较长;Wilhelm等的观察也得出了相似结论<sup>[14-15]</sup>。为了获得更好的临床治疗效果,也有研究人员进行了万古霉素间歇静脉滴注和持续静脉输注的临床比较,结果并未发现差异<sup>[3]</sup>。

在万古霉素的用药方案设计上,有人认为必须使血药谷浓度在15~20mg·L<sup>-1</sup>,以保证治疗效果,避免不良反应。最近由美国感染病学学会等3个专业学会提出的有关万古霉素血药浓度监测,并没有要求对所有患者进行血药浓度监测,只建议对老年、肾功能不全患者、大剂量用药者等进行药物浓度监测<sup>[16]</sup>。

特殊人群的万古霉素使用研究,主要集中在肾功能不全以及透析患者。一般认为肾功能不全患者应用万古霉素需要根据肌酐清除率进行调整,主要调整为延长给药间歇;对透析或血液超滤患者需要根据其所使用透析种类、滤过膜等情况加以调整。万古霉素属于大分子多肽类药物,透过血脑屏障较少,虽然我国研究表明常规剂量万古霉素在脑膜炎患者脑脊液中能达到有效浓度,但一般建议在治疗中枢神经系统MRSA感染时需要增加剂量或结合局部鞘内/脑室内注射给药<sup>[17-18]</sup>。

1.1.3 安全性研究 在万古霉素应用之初,由于药物纯度低,患者发生耳肾毒性、红人综合征较为常见,但随着药物纯度不断提高,不良反应的发生日益减少,特别是耳毒性基本不再发生,肾功能损害情况也和其他抗菌药物基本相似,红人综合征也非常罕见<sup>[19]</sup>。有关临床研究已证明万古霉素发生肾毒性多与联合使用氨基糖苷类药物有关,单药使用每日>4g可导致肾功能损害,为此临床应避免超大剂量应用,避免与氨基糖苷类药物联合使用<sup>[20]</sup>。

1.2 替考拉宁研究进展

替考拉宁化学结构与万古霉素相似,但其特有的乙酰取代基使其亲脂性为万古霉素的30~100倍,更容易渗入组织和细胞,半衰期延长。替考拉宁体外抗菌活性与万古霉素相似,对MRSA和MRSE的MIC<sub>90</sub>为0.15~2.99mg·L<sup>-1</sup>,稍高于万古霉素。但替考拉宁对链球菌的活性稍强于万古霉素,对肺炎链球菌的MIC和MIC<sub>90</sub>分别为0.05~0.08mg·L<sup>-1</sup>和0.125mg·L<sup>-1</sup>,低于万古霉素的MIC和MIC<sub>90</sub>;替考拉宁对肠球菌的MIC为0.2~3.1mg·L<sup>-1</sup>,接近或略高于万古霉素。只有VanA型VRE对替考拉宁耐药,VanB型细菌对替考拉宁敏感。

本品的胃肠道吸收很差,单次静脉推注3mg·kg<sup>-1</sup>和6mg·kg<sup>-1</sup>后,C<sub>max</sub>分别为53.3mg·L<sup>-1</sup>和112mg·L<sup>-1</sup>,90%药物与血浆蛋白结合,清除半衰期为33~130h,几乎完全由肾小球滤过清除,肾衰竭患者及老年人清除半衰期明显延长,有必要调整剂量。血液滤过和血液透析不能清除本药。由于本品绝大部分与血浆蛋白结合,游离药物浓度较低,按照PK/PD原则,现有的体外抗菌活性折点标准对替考拉宁偏高,需要进一步评估<sup>[21]</sup>。

与万古霉素相比,两者安全性基本相似,不良反应一般轻微;万古霉素与替考拉宁安全性对照研究表明,替考拉宁发生血小板减少与发热比例稍高<sup>[22]</sup>。

1.3 新型糖肽类抗菌药物

由于糖肽类抗菌药物所具有的独特药学与临床特征,新型糖肽类药物的开发取得了突出成绩。通过结构改造,由万古霉素演变而来的奥利万星、

telavacin和替考拉宁衍生物dalbavacin已经在不同国家上市或进行临床研究。

新型糖肽类抗菌药物由于结构改造,其侧链亲脂性增强;碱性基团的引入使其抗菌活性增强。就抗菌机制而言,新型糖肽类抗菌药物与万古霉素没有本质区别,但由于其亲脂性使药物可以锚定在细菌细胞膜,与细胞壁的结合更加紧密;同时,新型糖肽类药物可以形成2分子二聚体,更有利于药物与细胞壁结合;最近研究还发现,这些新型化合物,还可以直接和细胞壁五肽交联桥结合,使药物与细胞壁的结合位点增加,抗菌作用得以提高<sup>[23]</sup>。

新型糖肽类药物抗菌活性提高,且奥利万星、telavancin对VRE具有抗菌作用,而dalbavancin抗菌谱与替考拉宁没有区别(表1);主要改变在于新型化合物与蛋白质结合率提高,半衰期明显延长,如oritavancin的半衰期为360h(表2)<sup>[21,23]</sup>。

表1 新型糖肽类药物体外抗菌活性比较

| 细菌      | 耐药型     | MIC <sub>90</sub> (mg·L <sup>-1</sup> ) |        |            |            |             |
|---------|---------|---|--------|------------|------------|-------------|
|         |         | 万古霉素                                    | 奥利万星   | telavancin | 替考拉宁       | dalbavancin |
| 金黄色葡萄球菌 | 甲氧西林敏感  | 1~2                                     | 1      | 0.5        | 1~4        | 0.06~0.125  |
|         | 甲氧西林耐药  | 1~4                                     | 1~2    | 0.5~1      | 2~8        | 0.06~0.25   |
|         | 万古霉素中介  | 8                                       | 1~8    | 2          |            | 2           |
| 表皮葡萄球菌  | 万古霉素耐药  | >128                                    | 0.5    | 2          |            |             |
|         | 甲氧西林敏感  | 1~2                                     | 2      | 0.5        | 4~8        | 0.25        |
| 肺炎链球菌   | 甲氧西林耐药  | 1~4                                     | 1      | 1          | 8~16       | 0.25        |
|         | 青霉素敏感   | 0.5                                     | 0.006  | 0.015      | 0.06~0.125 | 0.03~0.06   |
| 肠球菌     | 青霉素耐药   | 0.25~0.5                                | <0.002 | 1          | 0.03       | 0.03        |
|         | 万古霉素敏感  | 1                                       |        | 0.016      | 0.5~1      | 0.12        |
| VanA型耐药 | 万古霉素敏感  | >128                                    | 1~4    | 0.5        | >32        | >128        |
|         | VanB型耐药 | 128                                     | 0.125  | 4~8        | 2          | 1           |

表2 新型糖肽类抗菌药物药动学参数比较

| 参数                                     | 药物与剂量(mg·kg <sup>-1</sup> ) |             |                     |             |                     |
|--|-----------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|  | 万古霉素<br>(15)                | 奥利万星<br>(3) | telavancin<br>(7.5) | 替考拉宁<br>(6) | dalbavancin<br>(15) |
| C <sub>max</sub> (mg·L <sup>-1</sup> ) | 20~50                       | 31          | 89                  | 43          | 312                 |
| Vd(L·kg <sup>-1</sup> )                | 0.3                         |             | 0.1                 | 0.9~1.6     | 0.11                |
| PB(%)                                  | 10~55                       | 90          | 90~93               | 90          | 96                  |
| T <sub>1/2</sub> (h)                   | 4~8                         | 360         | 7                   | 83~168      | 149                 |
| AUC(mg·h·L <sup>-1</sup> )             | 260                         | 152         | 600                 | 550         | 27103               |
| PK/PD折点*                               | 2                           | 0.1         | 0.5                 | 0.4         | 4                   |

\* PK/PD折点依据药物AUC/MIC进行设定

临床研究表明,新型糖肽类药物治疗各种革兰阳性菌感染安全有效,治疗效果不低于或优于对照药物,包括万古霉素<sup>[24]</sup>。dalbavancin 每周1次给药,治疗 MRSA 所致复杂性皮肤软组织感染疗效与利奈唑胺相当<sup>[25]</sup>。

## 2 噁唑烷酮类

利奈唑胺(linezolid)是第一个应用于临床的噁唑烷酮类抗菌药物,2001 年在美国上市,适用于治疗皮肤和软组织感染、医院和社区获得性肺炎及对万古霉素耐药的肠球菌感染。

噁唑烷酮类化合物通过阻止细菌核糖体与 mRNA 结合,导致 mRNA 中与核糖体结合的序列 3' 端上片段不能被识别,阻断了细菌蛋白质合成起始复合物而发挥抗菌作用。利奈唑胺对革兰阳性球菌有强大的抗菌活性,对甲氧西林敏感或耐药的金黄色葡萄球菌的  $MIC_{90}$  为  $1 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,对凝固酶阴性葡萄球菌的  $MIC_{90}$  为  $0.25 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,对各种链球菌具有抑制作用,对肺炎链球菌的  $MIC_{90}$  为  $0.25 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;对万古霉素敏感和耐药肠球菌的  $MIC$  为  $0.5 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,对其他革兰阳性菌(如草绿色链球菌、芽胞杆菌、单核细胞增生李斯特菌等)的  $MIC$  均  $\leq 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,抗菌活性与万古霉素相近。对绝大多数革兰阴性菌无抗菌活性。对厌氧菌,尤其是革兰阳性厌氧菌有较强抗菌活性,对结核分枝杆菌、鸟-胞内分枝杆菌复合体的  $MIC \leq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[26-27]</sup>。

本品既能注射也可以口服给药,口服后能迅速吸收,生物利用度几乎为 100%,1.5~2h 内达血药峰浓度。组织渗透性好,广泛分布于体内,能较好透过血脑屏障。本品的总清除率平均为  $125 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。AUC 和  $C_{\max}$  随剂量成比例增加,药物的稳态分布容积为 50L。血浆蛋白结合率约 30%。半衰期为 5~7h,大约 28% 的药物以原形经尿排泄,肾清除率约  $40 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,非肾清除率平均为  $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。研究资料显示,肝病与肾病患者用药时无须作剂量调整<sup>[27]</sup>。

利奈唑胺临床疗效与对照药物(包括万古霉

素)相当<sup>[28]</sup>;人体对利奈唑胺的耐受良好,各期临床实验均未发现严重不良反应。本品比较特殊不良反应主要包括较高发生率的血小板减少或全血象下降,个别患者用药期间发生周围神经炎、乳酸性酸中毒。患者用药期间需要避免使用含高酪氨酸食物,否则容易导致血管升压素样反应<sup>[29]</sup>。

作为全合成小分子抗菌药物,临床应用必须合理,避免滥用与不合理使用导致过快产生耐药菌。实验室研究发现,敏感金黄色葡萄球菌在含有利奈唑胺的培养基中连续传代,细菌对药物的敏感性逐渐降低,最终成为高度耐药菌;同时对现有每日 1200mg 给药方案体外 PK/PD 模型评估发现,该用药剂量可能无法克服肠球菌耐药的出现;实际上,利奈唑胺应用于临床后不久就发现肠球菌、葡萄球菌耐药菌株,并且欧美国家 ICU 已经有耐利奈唑胺金黄色葡萄球菌感染暴发流行的报道。体外与临床分离的耐药菌株耐药机制完全相同,即细菌核糖体 50S 亚基中 23SrRNAV 区点突变(G2576T 突变),不同细菌具有多个 V 区等位基因,细菌通过各个等位基因逐步累加突变而产生高度耐药菌株,同时细菌对利奈唑胺耐药可能导致对作用于细菌蛋白质合成的其他抗菌药物耐药,如氯霉素、链阳霉素等<sup>[30-32]</sup>。

## 3 链阳霉素

辛纳西是第一个上市的链阳霉素(streptogramins),由两种半合成组分达福普汀(dalfopristin)和奎奴普汀(quinupristin)按 3:7 组成。抗菌机制为抑制蛋白质的合成,两组分分别与细菌核糖体转肽酶部位结合,前者阻止氨基酰-tRNA 与核糖体结合及肽键形成而阻断多肽链延长,后者可能干扰多肽链释放,两组分协同增强抗菌作用。辛纳西对革兰阳性菌包括 MRSA、VRE(屎肠球菌)、PRSP 等有广谱抗菌作用,对部分厌氧菌如消化链球菌属、脆弱拟杆菌和个别革兰阴性菌如卡他莫拉菌、奈瑟菌属、流感嗜血杆菌等也有抗菌作用,但对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌等无抗菌活性。

辛纳西为静脉途径给药的,两组分人体药动学

特点相似,健康志愿者静脉注射 5、10、15mg·kg<sup>-1</sup> 后,达福普汀的 C<sub>max</sub> 为 1.3~3.3mg·L<sup>-1</sup>,奎奴普汀的 C<sub>max</sub> 为 5.1~8.5 mg·L<sup>-1</sup>,两组分的剂量与 C<sub>max</sub> 呈线性关系。达福普汀与奎奴普汀的半衰期分别为 1h 和 0.4~0.5h。

本品主要用于耐药屎肠球菌感染。主要不良反应为恶心、皮肤发红、腹泻、呕吐,近来由于发现用药后肌肉关节疼痛而使用受限<sup>[33]</sup>。

#### 4 达托霉素

达托霉素(daptomycin)是由 13 个氨基酸组成的环酯肽类抗生素,具有亲水头部与亲脂性尾部,在 Ca<sup>2+</sup> 参与下,亲脂尾部插入细菌细胞膜,数个药物分子互相积聚形成孔道,导致细胞膜去极化,细胞内重要代谢物质流出细胞外,细菌死亡。达托霉素主要对革兰阳性菌具有抗菌活性,包括 MRSA、VRE、PRSP 等。达托霉素需要静脉注射给药,6mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射后 C<sub>max</sub> 为 99mg·L<sup>-1</sup>,分布容积 0.1L·kg<sup>-1</sup>,提示主要分布在血浆和组织液中,主要通过肾脏排泄,药物通过肺组织时,受肺泡表面活性物质作用而失活,临床治疗肺部感染无效;本品消除半衰期为 8~9h<sup>[34]</sup>。

临床适应证为复杂性皮肤软组织感染、血流感染与右侧心内膜炎;主要不良反应包括血肌苷酶上升,但停药后很快恢复正常,未发现肌溶解现象。

#### 5 其他抗阳性菌药物

##### 5.1 酮内酯类抗菌药物

是大环内酯类衍生物,主要修饰在于内酯环中引入酮基,药物抗菌活性得以增强,第一个应用于临床的药物为泰利霉素(telithromycin),本品抗菌谱与阿奇霉素相似,但对大环内酯耐药的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌具有突出抗菌活性,临床主要用于耐药菌所致呼吸道感染治疗,但由于上市后发现其可能导致肝功损害,甚至肝坏死,临床应用受到限制<sup>[35]</sup>。

##### 5.2 甘酰胺环素

是四环素类衍生物,主要在四环素母核第 9 位引入甘酰胺基团,抗菌活性得以改变,第一个上市

的药物是替加环素(tigecycline),本品属于超广谱抗菌药物,不仅对革兰阳性菌具有抗菌活性,对革兰阴性菌、部分非发酵菌、厌氧菌等均具有抗菌作用,但对变形杆菌、铜绿假单胞菌无效。本品为静脉注射给药,患者耐受良好,但胃肠道反应以及转氨酶增加等发生率较高。临床已经批准适应证为复杂性皮肤软组织感染、腹腔感染<sup>[36]</sup>。

##### 5.3 头孢菌素

具有抗 MRSA 活性的头孢菌素也是近年来研究热点,国外已经上市或处于临床研究阶段的药物包括头孢匹普(ceftobiprole)、头孢塔啉(ceftaroline),前者被批准用于治疗社区获得性肺炎<sup>[37]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, et al. Antimicrobial Drug Resistance, Regulation, and Research[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(2):183-189.
- [2] 袁哲. 临床抗生素学; 糖肽类抗生素、链阳霉素、噻唑烷酮类// 肖永红. 主编临床抗生素学. 重庆: 重庆出版社, 2004.
- [3] Chua K & Howden BP. Treating Gram-positive infections: vancomycin update and the whys, wherefores and evidence base for continuous infusion of anti-Gram-positive antibiotics[J]. Cur Opin Infect Dis, 2009, 22:525-534.
- [4] CDC. Staphylococcus aureus Resistant to Vancomycin - United States, 2002[J]. MMRW, 2002, 51(26):565-567.
- [5] Courvalin P. Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(S):S25-S34.
- [6] Xiao YH, Wang J, Li Y. Bacterial resistance surveillance in China: a report from Mohnarlin 2004 - 2005[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27:697-709.
- [7] Pootoolal J, Neu J, & Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance. Annu. Rev[J]. Pharmacol. Toxicol, 2002, 42:381-408.
- [8] Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococcus in Europe[J]. Eurosurveillance, 2008, 13(47):1-11.
- [9] Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century; minimum inhibitory concentration Creep, bactericidal/Static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(S):S13-S24.
- [10] Draghi DC, Moeck G, Arhin FF, et al. A Current Look at the In Vitro Activity of Oritavancin and Vancomycin against Isolates of S.

- aureus from Both Europe and the US. ECCMIC, 2009, poster 1673.
- [11] Reynolds R, Hope R, Warner M, et al. The Illusion of MIC Creep in MRSA. ICAAC, 2009, poster C2- C145.
- [12] Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin[J]. Clin Infect Dis, 2006,42(S):S35- S39.
- [13] Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, et al. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents[J]. Clin Pharmacokinet, 1995,28(2):143- 160.
- [14] Wilhelm KL, Patel GW, Lat T, et al. Vancomycin: The Impact of MIC on Clinical Outcome in MRSA Bacteremia and Pneumonia. ICAAC, 2008, poster A- 1905.
- [15] Kaus I, Pomerantz S, Zuckerman J, et al. MRSA Bacteremia; Effects of Vancomycin MICs on Outcome. ICAAC, 2008, poster K- 564.
- [16] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health - System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health - Syst Pharm, 2009,66:82- 98.
- [17] Wang Q, Shi Z, Wang J, et al. Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients[J]. Surg Neurol ,2008,69:126- 129.
- [18] Launay - Vacher V, Izzedine H, Mercadal L et al. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients[J]. Crit Care, 2002,6(4):313- 316.
- [19] Levine DP. Vancomycin: A History[J]. Clin Infect Dis ,2006, 42(S):S5- S12.
- [20] Lodisa TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity[J]. Antimicrob Agent Chemother ,2008,52(4):1330- 1336.
- [21] Bambeke FV. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives[J]. Cur Opin Pharmacol, 2004, 4:471- 478.
- [22] Wilson APR. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin [J]. Intl J Antimicrob Agent, 1998,10(2):143- 152.
- [23] Kim SJ, Cegelski L, Stueber S, et al. Oritavancin Exhibits Dual Mode of Action to Inhibit Cell - Wall Biosynthesis in Staphylococcus aureus[J]. J Mol Biol,2008,377:281- 293.
- [24] Zhanel GG, Trapp S, Gin AS, et al. Dalbavancin and telavancin: novel lipoglycopeptides for the treatment of Gram - positive infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2008,6(1):67- 81.
- [25] Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double - blind comparison of once - weekly dalbavancin versus twice - daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections[J]. Clin Infect Dis,2005,41(10):1407- 1415.
- [26] Wilcox MH. Update on linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. Expert[J]. Opin Pharmacother, 2005,6(13):2315- 2326.
- [27] Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent[J]. Clin Ther, 2001,23(3):356- 391.
- [28] Falagas ME, Siempos I, Vardakas KZ, et al. Linezolid versus glycopeptide or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram - positive bacterial infections: meta - analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet Infect Dis ,2008,8: 53- 66.
- [29] Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability[J]. J Infect, 2009 ,59( Suppl ):S59- S74.
- [30] Allen GP, Bierman BC. In vitro analysis of resistance selection by linezolid in vancomycin - susceptible and - resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium[J]. Intl J Antimicrob Agent, 2009,34:21- 24.
- [31] Besier S, Ludwig A, Zander J, et al. Linezolid Resistance in Staphylococcus aureus: Gene Dosage Effect, Stability, Fitness Costs, and Cross - Resistances[J]. Antimicrob Agent Chemother, 2008,52(4):1570- 1572.
- [32] Gómez - Gil Mira MR, Montreuil Iturrí CD, Gómez MDP, et al. Outbreak of Linezolid - resistant MRSA in an intensive care unit. ICAAC, 2009, poster 1264.
- [33] Synercid IV prescription information. NDA 50- 747/S- 008.
- [34] Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft - tissue infections[J]. Int J Clin Pract, 2006, 60(3):370- 378.
- [35] Van Bambeke F, Harms JM, Van Laethem Y, et al. Ketolides: pharmacological profile and rational positioning in the treatment of respiratory tract infections[J]. Expert Opin Pharmacother,2008,9(2):267- 283.
- [36] Doan T, Fung HB, Mehta D, et al. Tigecycline: A Glycylcycline Antimicrobial Agent[J]. Clin Ther,2006,28(8):1079- 1106.
- [37] Bazan JA, Martin SI, Kaye KM, et al. Newer  $\beta$  - lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime[J]. Infect Dis Clin North Am, 2009,23(4):983- 996.