

# 新型抗耐药革兰阳性菌药物研究进展

许红霞\*, 韩海霞, 杨少辉\*(山东省文登整骨医院, 山东 文登 264400)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0127-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.41

**摘要** 目的:综述各类新型抗耐药革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌药物或候选物的研究进展。方法:以“新型抗菌药物”“抗耐药G<sup>+</sup>菌”“Novel antimicrobial agents”“Multi-drug-resistant”“Gram-positive”等为关键词,组合查询2005年1月至2014年2月维普中文检索数据库、PubMed中有关新型抗耐药G<sup>+</sup>菌药物的研究文献,对各类新型抗耐药G<sup>+</sup>菌药物或候选物的研究资料进行汇总分析。结果:共查阅到90余条文献,得到有效文献47条。目前,各类新型抗耐药G<sup>+</sup>菌药物研发方向较多,主要包括新型糖肽类、新型头孢菌素类、新型碳青霉烯类、新型大环内酯类、四环素类、链阳霉素、新型噁唑烷酮类、脂肪酸合成酶抑制剂等。结论:目前出现了多种具有广阔临床应用前景的新型抗耐药G<sup>+</sup>菌药物或候选物,特别是特拉万星、达巴万星、奥利万星、头孢吡普、头孢洛林、喹红霉素、雷得唑来、泰地唑利、阿祖培南、托莫培南等,为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌等耐药G<sup>+</sup>菌株的治疗带来了新希望。  
**关键词** 耐药;革兰阳性菌;抗菌药物;研究进展;文献综述

由于临床应用不规范、养殖业滥用等原因,导致抗菌药物细菌耐药菌株出现、传播,使得严重感染性疾病的治疗复杂化,医疗费用增长,发病率、死亡率增加。金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌是引起医院交叉感染的主要致病菌。尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、

对万古霉素不敏感甚至耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、高度耐药的肺炎链球菌等耐药类菌株的出现,常常导致临床治疗失败<sup>[1-2]</sup>,因此研发新型抗菌药物迫在眉睫。本文以“新型抗菌药物”“抗耐药G<sup>+</sup>菌”“Novel antimicrobial agents”“Multi-drug-resistant”“Gram-positive”等为关键

品抽验信息共享平台,实现全国31个省市药品抽验信息的资源共享。利用信息共享平台,各个省市的药品抽样人员可以及时了解到其他省市的药品抽样信息,比如所抽品种、生产企业、生产批号等,可以有效避免重复抽样、重复检验的问题。同时,应建立针对抽验方重复抽验的惩罚制度,对于重复抽样而相关费用应由抽验方承担,不应该由国家财政支付。并且为避免各省(区、市)在抽样时发生地方保护主义,应尽可能采取产地之外省份的异地抽样,从而提高药品抽验的公平性。

### 参考文献

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2001-02-28) [2014-01-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0784/23396.html>.
- [2] 纪晔, 任明艳, 赵振宇. “药品抽验按3倍全检量抽取样品”值得商榷[J]. 首都医药, 2010(10):13.
- [3] 朱清丽, 谭艳萍, 侯方萍. 安康市2008—2011年化学药品抽验结果分析[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3):320.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于印发药品质量抽查检验管理规定的通知 [EB/OL]. (2006-07-21) [2014-01-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/10583.html>.
- [5] 孙苓苓, 毕开顺. 中国药品上市后抽验模式现状及问题[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(8):762.
- [6] 谢志洁. 浅析药品抽查检验法律制度体系构成:关于我国

- 药品抽查检验法律制度的系列思考:2[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(4):1.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品质量公告 [EB/OL]. (2013-12-09) [2014-02-05]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1208/>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 数据查询药品 [EB/OL]. (2014-03-06) [2014-03-06]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应通报 [EB/OL]. (2013-11-21) [2014-01-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/index.html>.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 2011年国家药品不良反应监测年度报告 [EB/OL]. (2012-05-31) [2014-01-18]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/72193.html>.
- [11] 广西壮族自治区南宁食品药品检验所. 药品抽样指导原则 [EB/OL]. (2001-08-17) [2014-01-18]. <http://www.nnifdc.com/web/fgzc/ypczydyz.htm>.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 2012年度统计年报 [EB/OL]. (2013-10-16) [2014-01-17]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0108/93454.html>.
- [13] 中国统计年鉴. 卫生和社会服务 [EB/OL]. (2013-11-04) [2014-01-20]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2013/index.htm>.

(收稿日期:2014-02-19 修回日期:2014-03-19)  
(编辑:刘萍)

**本栏目协办**

**北京康众时代医学研究发展有限公司**

地址:北京丰台区西三环南路201号融达国际中心715室  
电话:010-83624052 邮编:100070

\* 主管药师, 硕士。研究方向:抗菌药物、临床药学。电话:0631-8981201。E-mail: congjikexu@163.com  
# 通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向:抗菌药物、临床药学。电话:0631-8472309。E-mail: Yangshaohui-1975@163.com

词,组合查询2005年1月至2014年2月维普中文检索数据库、PubMed中有关新型抗耐药G<sup>+</sup>菌药物的研究文献,对各类新型抗耐药G<sup>+</sup>菌药物或候选物的相关研究资料进行了综述。

## 1 新型糖肽类

糖肽类抗菌药物具有独特的抗耐药G<sup>+</sup>菌作用。随着万古霉素、去甲万古霉素在临床中的作用得以肯定,糖肽类抗耐药G<sup>+</sup>菌药物成为研发的重点。目前,处于研发前沿的糖肽类抗菌药物主要包括特拉万星(Telavancin)、达巴万星(Dalbavancin)、奥利万星(Oritavancin)等。

### 1.1 特拉万星

糖肽类抗菌药物可抑制细菌细胞壁的合成,通过与生长期糖肽链中的C-末端-D-丙氨酸基-D-丙氨酸生成复合物阻滞肽聚糖交联而发挥杀菌作用。2009年9月11日,美国FDA批准特拉万星上市,用于治疗由G<sup>+</sup>菌引起的成人复杂性皮肤及皮肤结构感染。特拉万星除可阻断肽聚糖的合成外,还可干扰细菌细胞膜脂质的合成而使细菌细胞膜破裂。特拉万星通过引入亲脂性基团,可提高对敏感菌或耐药菌的活性<sup>[3]</sup>。Polyzos KA等<sup>[4]</sup>对6个试验的中位分析(4个复杂性皮肤及皮肤结构感染试验,2个医院相关性肺炎试验)显示,特拉万星同万古霉素相比,特拉万星具有较高的MRSA根除率[风险比(OR)为1.71,95%可信区间(CI)为1.08~2.70],并且具有良好的临床效应(OR=1.71;95% CI为0.93~2.58)。特拉万星是潜在的抗MRSA治疗替代药物,已有报道在万古霉素或达托霉素治疗失败后应用特拉万星成功治愈的案例<sup>[5]</sup>。而且,对达托霉素不敏感的MRSA兔心内膜炎模型,特拉万星显示了良好的抗菌活性<sup>[6]</sup>。

### 1.2 达巴万星

达巴万星是第二代杀菌半合成脂糖肽类药。2014年5月23日,美国FDA批准达巴万星上市,用于治疗急性细菌性皮肤及皮肤结构感染。达巴万星的亲脂性侧链固定在细菌细胞膜中,可提高其与靶点的亲和力,比其他抗G<sup>+</sup>菌药物的体外杀菌活性更强<sup>[7]</sup>。达巴万星在人体中的蛋白结合率大于95%,最终半衰期为9~12 d,在临床试验中以每周的给药方式(在第1、8天给药)可提供14 d的抗菌活性。在治疗复杂性皮肤及皮肤结构感染、导尿管相关血行感染中,达巴万星同标准治疗方案相比并不处于劣势<sup>[8]</sup>。

### 1.3 奥利万星

2014年8月6日,美国FDA批准奥利万星上市,用于治疗急性细菌性皮肤及皮肤结构感染。奥利万星可同细胞壁的2个结合部位作用,即经典的肽聚糖D-丙氨酸基-D-丙氨酸五肽链及五甘氨酸桥片断,提供了双重作用机制:同时抑制转糖基作用(细胞壁结合部位)及转肽作用(生物合成),这样可在体外提高对耐万古霉素细菌的杀菌活性<sup>[9]</sup>。奥利万星的半衰期甚至比达巴万星长,在整个治疗周期中给药1次即可<sup>[10]</sup>。

## 2 新型头孢菌素类

头孢菌素类抗菌药物已开发出第五代,前几代对MRSA的作用均不明显,而第五代头孢菌素如头孢吡普(Ceftobiprole)、头孢洛林(Ceftaroline)等对包括MRSA在内的G<sup>+</sup>菌具有强大的抗菌活性。

### 2.1 头孢吡普

头孢吡普是第五代吡咯烷酮类头孢菌素,可抗耐甲氧西林葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、铜绿假单胞菌及肠球菌等。头孢吡普特异性地作用于MRSA的青霉素结合蛋白PBP2a,该靶点对目前应用的β-内酰胺类显示出低度亲和力;而头孢吡普在位置3有吡咯烷酮甲叉基单位,帮助其同青霉素

结合蛋白PBP2a结合而发挥亲和力作用,形成具有多位点结合的抑制复合物,对耐药性G<sup>+</sup>菌具有较强的抑制作用<sup>[11]</sup>。在治疗复杂性皮肤及皮肤结构感染中,同万古霉素与头孢他定联合治疗相比,头孢吡普并未显示出劣势<sup>[12]</sup>。

### 2.2 头孢洛林

头孢洛林是第五代吡咯烷酮类广谱头孢菌素,对包括耐青霉素肺炎链球菌、MRSA在内的大多数耐药G<sup>+</sup>菌具有较强的抗菌活性,但对铜绿假单胞菌、不动杆菌、产碱杆菌属敏感性低。头孢洛林被欧洲医学会(EMA)及美国FDA批准用于复杂性皮肤及皮肤结构感染、社区获得性肺炎的治疗,但其未被特明确批准应用于MRSA社区获得性肺炎的治疗<sup>[13]</sup>。在目前进行的IV期临床试验<sup>[14]</sup>中,患者为持续性MRSA感染者,给予头孢洛林600 mg、q8h。以q8h的给药方式代替被审批的在复杂性皮肤及皮肤结构感染中的600 mg、q12h,依据为在体外实验模型中,其对耐药性肺炎链球菌具有高度活性:抑制50%细菌生长的最低药物浓度(MIC<sub>50</sub>)、抑制90%细菌生长的最低药物浓度(MIC<sub>90</sub>)分别为0.12、0.25 μg/ml。

## 3 新型碳青霉烯类

尽管碳青霉烯类具有广谱、高效的抗菌活性,可抗大部分革兰阴性(G<sup>-</sup>)、G<sup>+</sup>菌,但是目前市场上的碳青霉烯类对MRSA、VRE无效。

Sumita Y等<sup>[15]</sup>及Shinagawa H等<sup>[16]</sup>均报道了合成的碳青霉烯类化合物,对MRSA具有潜在的抗菌活性,其主要代表药物为SM-17466及其衍生物。尽管其抗VRE活性不足以用于体内抗菌,但Sunagawa M等<sup>[17]</sup>于2002年报道了合成的3种可作用于治疗MRSA与VRE感染的碳青霉烯类药。

### 3.1 阿祖培南(SM-216601)

阿祖培南对葡萄球菌、肠球菌、MRSA等具有抗菌活性<sup>[18]</sup>。Eguchi K等<sup>[19]</sup>通过体外试验表明,阿祖培南抗VRE的杀菌活力所需要的药效学指标为:血清血药浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的持续率为9%~19%,其抗MRSA的所需要的药效学指标为23%~37%。所以,同治疗MRSA相比,阿祖培南抗VRE所需要的血药浓度可能更低。

### 3.2 托莫培南(Tomopenem)

托莫培南是一种新型的1β甲基碳青霉烯类药。Koga T等<sup>[20]</sup>研究显示,托莫培南抗MRSA、铜绿假单胞菌的MIC<sub>90</sub>为亚胺培南、美罗培南抗MRSA、铜绿假单胞菌的MIC<sub>90</sub>的1/4。托莫培南的高效抗MRSA活性归结于其同PBP2a的高度结合。托莫培南同时对实验室铜绿假单胞突变菌株,包括染色体编码的AmpC β-内酰胺酶过量产生、多种药物主动外排泵的过度表达或膜孔蛋白损伤等的菌株,均显示出较高的抗菌活性。

### 3.3 ME1036

ME1036对各类病原菌的活性均优于现有的碳青霉烯类药,这些病原菌包括流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌、肺炎链球菌等。Fenoll A等<sup>[21]</sup>研究证实,ME1036在严重入侵性感染中对多重耐药肺炎链球菌克隆体具有优良的体外抗菌活性,对90%青霉素敏感性肺炎链球菌的MIC≤0.008 mg/L,对青霉素耐药型肺炎链球菌的MIC为0.06 mg/L。Sader HS等<sup>[22]</sup>研究显示,ME1036对MRSA具有抗菌活性,其作用同利奈唑胺相当(二者的MIC<sub>90</sub>均为2 mg/L,但二者的活性均弱于替加环素:MIC<sub>90</sub>为0.5 mg/L)。

## 4 大环内酯类

大环内酯类药为另一类具有抗MRSA潜力的抗菌药物。Sutcliffe JA<sup>[23]</sup>的研究显示,啞红霉素(ABT-773)显示出抗耐药G<sup>+</sup>菌活性。Luna VA等<sup>[24]</sup>在分离的170例社区获得性MRSA菌

株中进行药物敏感试验,结果显示喹红霉素对170例菌株均有良好的抗菌活性,其MIC为0.002~0.125 mg/L, MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>均≤0.002 mg/L。喹红霉素也被用作预防吸入炭疽的药物。美国FDA已指定将喹红霉素列为吸入炭疽预防用药的孤儿药。喹红霉素已完成了社区获得性肺炎的Ⅲ期临床试验,其治疗效果及安全性不亚于克拉霉素,尤其显示出对肺炎链球菌的活性较强<sup>[25]</sup>。

## 5 四环素类

经对传统四环素类药物进行改造,获得了新型四环素类抗菌药物,其对MRSA、VRE等耐药G<sup>+</sup>菌有效。目前,除了已应用于临床的替加环素外,还包括Omadacycline、Eravacycline等新型四环素类抗菌药物。

### 5.1 Omadacycline(PTK 0796)

Omadacycline是四环素类衍生物,在体内外均有抗多重耐药G<sup>+</sup>活性。在体外筛查四环素的7位与7、9位衍生物,确认4种具有潜在的抗MRSA、VRE、肺炎链球菌活性(MIC<0.06~2.0 mg/ml)。这些衍生物显示出低毒性, MIC<sub>50</sub>>100 mg/ml<sup>[26]</sup>。在Ⅱ期临床试验中,在急性皮肤及皮肤结构感染的患者中,对其与利奈唑胺的疗效进行比较:Omadacycline组患者每日静脉注射100 mg或口服200 mg Omadacycline,利奈唑胺组患者每日静脉滴注或口服600 mg利奈唑胺。结果,Omadacycline组患者显示出88.3%的临床治疗效果,而利奈唑胺组患者为75.9%,但2组的不良反应发生率相当<sup>[27]</sup>。

### 5.2 Eravacycline(TP-434)

Eravacycline是一种广谱四环素类药,对四环素D环的C-7、C-9位进行调整可提高其靶点结合能力<sup>[28]</sup>。Eravacycline除了可抵抗多重G<sup>+</sup>耐药菌,其对表达四环素Tn1721编码排出泵的埃希菌的活性是替加环素的4倍<sup>[29]</sup>。这些性质使其在治疗由多重耐药菌导致的严重感染中成为一种具有潜力的候选药物。

## 6 链阳霉素

NXL-103是一种半合成的链阳霉素。NXL-103是链阳霉素A与链阳霉素B以70:30制成的混合物。NXL-103的生物利用度高,可口服给药,在治疗社区获得性肺炎、社区或医院获得性MRSA、VRE及复杂性细菌皮肤软组织感染中具有潜在的治疗效果。在Ⅰ期临床试验中,NXL-103在血液中的浓度可达到抗菌水平,耐受性好,不良反应主要集中在胃肠道<sup>[30]</sup>。NXL-103不受细菌对其他常见抗菌药物耐药性的影响,并且对克林霉素不敏感的化脓性链球菌及MRSA显示出良好的抗菌活性<sup>[31]</sup>。

## 7 GSK1322322

GSK1322322是干扰蛋白质合成的一种新型化合物。其作用于肽脱甲酰基酶,肽脱甲酰基酶在细菌中的新多肽形成过程中使甲酰基从新多肽上移除。GSK1322322具有良好的抗G<sup>+</sup>菌活性,包括皮肤、软组织感染及呼吸道感染。其在体内外的抗菌谱包括多重耐药肺炎链球菌、MRSA<sup>[32]</sup>。目前,GSK1322322已完成了一项随机、双盲、双模拟、多中心的Ⅱ期临床试验,结果表明其对耐药性G<sup>+</sup>菌有较好的抑制效果<sup>[23]</sup>。

## 8 新型噁唑烷酮类

噁唑烷酮类是合成类抗G<sup>+</sup>菌药。利奈唑胺是目前上市的噁唑烷酮类药,其通过与23SrRNA肽酰转移酶区结合抑制细菌蛋白转录的起始发挥作用。利奈唑胺可有效地抵抗包括MRSA、VRE、耐青霉素肺炎链球菌在内的大部分G<sup>+</sup>菌<sup>[33]</sup>。但最近的研究显示,全世界范围内出现了耐利奈唑胺的葡萄球菌、肠球菌。其主要的耐药机制为23SrRNA基因突变,最近被

描述为易变性氯霉素-氟甲砜霉素耐药甲基转移酶基因<sup>[34]</sup>。噁唑烷酮类的抗菌活性依赖于同核糖体的作用部位的亲和力,所以通过修改其化学结构,可获得新型噁唑烷酮类抗菌药物。

### 8.1 泰地唑利(Todizolid)

2014年6月20日,美国FDA批准了一种新型噁唑烷酮类抗菌药物泰地唑利,用于治疗金黄色葡萄球菌(包括耐甲氧西林菌株、甲氧西林敏感菌株)、各种链球菌属和粪肠球菌等G<sup>+</sup>菌引起的急性细菌性皮肤及皮肤结构感染。

Brown SD等<sup>[35]</sup>研究显示,泰地唑利对G<sup>+</sup>菌标本的活性是利奈唑胺的4~8倍。Shaw KJ等<sup>[36]</sup>研究证实,泰地唑利对利奈唑胺耐药菌株(包括携带易变性氯霉素-氟甲砜霉素耐药基因的MRSA及VRE)的潜在活性可增加8~16倍。

### 8.2 雷得唑来(Radezolid)

雷得唑来是一种新型噁唑烷酮类药。在临床前及临床研究中显示,雷得唑来可在免疫细胞中聚集,并且可用于治疗利奈唑胺耐药菌株。雷得唑来已成功完成了Ⅱ期临床试验,结果证实其每日1次的给药方式是安全、有效的<sup>[37]</sup>。

## 9 I型脂肪酸合成酶(FAB I)抑制剂

脂肪酸生物合成是膜脂质合成的第一阶段,其代表了细菌生理学的重要方面。在大部分细菌中,Ⅱ型脂肪酸合成酶(FAS II)可生成细胞膜内的主要脂质类化合物。在FAS II中,NADH依赖性反式-2-烯酰基-酰基载体蛋白还原酶Fab I对许多细菌的生长很重要,特别是金黄色葡萄球菌、大肠杆菌<sup>[38]</sup>。Fab I在细菌的饱和及非饱和脂肪酸的合成中是控制酰基链延长的重要调节因子。由于烯酰基-酰基载体蛋白还原酶似乎具有种源特异性,因此Fab I抑制剂被期待为一种窄谱的药物,可特异性地作用于可利用Fab I合成脂肪酸的菌株,如葡萄球菌<sup>[39]</sup>。

### 9.1 MUT056399

MUT056399是一种新型Fab I酶抑制剂,其抗MRSA活性(包括利奈唑胺耐药菌株)MIC<sub>50</sub>为0.03~0.12 mg/L。通过在大腿感染的非粒细胞缺乏的鼠模型中应用MUT056399,已获得了成功的体内数据结果<sup>[40]</sup>。

### 9.2 CG400549

CG400549是具有潜力的作用于Fab I靶点的一线抗菌药物候选物。CG400549具有新的化学结构,MUT056399可作用于多重耐药菌株,如抗MRSA、VRSA的药物。CG400549已处于Ⅰ期临床试验研究阶段<sup>[41]</sup>。

### 9.3 AFN-1252

AFN-1252也被设计成为选择性地作用于葡萄球菌的Fab I抑制剂。AFN-1252对所有耐药型金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌有效<sup>[42]</sup>。特异性地作用于葡萄球菌,对避免筛选出多重耐药菌株如难辨梭状芽孢杆菌与VRE等可提供生态学优势,而且安全性会更好,因为其对真核细胞影响程度最小。AFN-1252在数个鼠感染模型中灌胃给药后均显示出了良好的活性,包括大腿脓肿、皮肤脓肿、肺炎、腹膜炎、败血症等<sup>[43]</sup>。在Ⅱ期临床试验中,研究了其口服给药形式,并将在近期进行注射给药形式的临床前研究。

## 10 其他作用机制的抗耐药G<sup>+</sup>菌化合物

### 10.1 M131

M131是肽酶抑制剂,对MRSA具有天然活性, MIC<sub>50</sub>为4.0 mg/L,其可使菌株对亚胺培南更敏感:在体外试验中,0.5 mg/L的M131可使亚胺培南的MIC下降<4.0 mg/L,显示出抗菌协同作用<sup>[44]</sup>。

### 10.2 GE2270 A

GE2270 A 是一种含硫环状多肽的天然产物,对 G<sup>+</sup>菌有效,包括 MRSA、糖肽类耐药金黄色葡萄球菌。在体外试验中,GE2270A 在金黄色葡萄球菌及大腿感染鼠模型中显示了抗菌活性<sup>[45]</sup>。

### 10.3 LTX-109

LTX-109 是一种具有抗菌活性的肽类化合物。经检测,其对几乎所有的耐药 G<sup>+</sup>菌有效,同时与目前应用的任何一种抗菌药物无交叉耐药性<sup>[46]</sup>。LTX-109 的 MIC 为 2.0~4.0 mg/L,目前处于 II 期临床试验中<sup>[47]</sup>。

## 11 结语

G<sup>+</sup>菌如 MRSA、VRE、耐青霉素肺炎链球菌等不断增加的耐药性,给临床治疗提出了新的问题,临床需要新型的抗菌药物以应对细菌的耐药性。目前,出现了多种具有广阔临床应用前景的新型抗耐药 G<sup>+</sup>菌药物或候选物,包括新型糖肽类、碳青霉烯类、大环内酯类、噁唑烷酮类、脂肪酸合成酶抑制剂等。其中,非常引人注目的是特拉万星、达巴万星、奥利万星、头孢吡普、头孢洛林、喹红霉素、雷得唑来、泰地唑利、阿祖培南、托莫培南等药物或化合物,为抗 MRSA、VRE 等耐药 G<sup>+</sup>菌株的治疗带来了新希望。

## 参考文献

[1] Saravolatz LD, Pawlak J, Johnson LB. In vitro susceptibilities and molecular analysis of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant staphylococcus aureus isolates [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(4):582.

[2] van Bambeke F, Reinert RR, Appelbaum PC, et al. Multi-drug-resistant streptococcus pneumoniae infections: current and future therapeutic options[J]. *Drugs*, 2007, 67(16):2355.

[3] Higgins DL, Chang R, Debabov DV, et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(3):1127.

[4] Polyzos KA, Mavros MN, Vardakas KZ, et al. Efficacy and safety of telavancin in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e41870.

[5] Joson J, Grover C, Downer C, et al. Successful treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus mitral valve endocarditis with sequential linezolid and telavancin monotherapy following daptomycin failure[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9):2186.

[6] Xiong YQ, Hady WA, Bayer AS, et al. Telavancin in therapy of experimental aortic valve endocarditis in rabbits due to daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5528.

[7] Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA. Dalbavancin: a novel antimicrobial[J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(5):853.

[8] Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(3):374.

[9] Mendes RE, Woosley LN, Farrell DJ, et al. Oritavancin activity against vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant

Enterococci with molecularly characterized glycopeptide resistance genes recovered from bacteremic patients, 2009-2010[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3):1639.

[10] Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin[J]. *Drugs*, 2010, 70(7):859.

[11] Livermore DM. Can beta-lactams be re-engineered to beat MRSA? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(Suppl 2):11.

[12] Noel GJ, Bush K, Bagchi P, et al. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(5):647.

[13] EMA. Zinforo (ceftaroline fosamil)[EB/OL]. (2013-05-27) [2014-06-20]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002252/human\\_med\\_001584.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002252/human_med_001584.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

[14] Farrell DJ, Castanheira M, Mendes RE, et al. In vitro activity of ceftaroline against multidrug-resistant staphylococcus aureus and streptococcus pneumoniae: a review of published studies and the AWARE surveillance program: 2008-2010[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(Suppl 3):S206.

[15] Sumita Y, Nouda H, Kanazawa K, et al. Antimicrobial activity of SM-17466, a novel carbapenem antibiotic with potent activity against methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(4):910.

[16] Shinagawa H, Yamaga H, Houchigai H, et al. Synthesis and biological properties of a new series of anti-MRSA beta-lactams: 2-(thiazol-2-ylthio) carbapenems[J]. *Bioorg Med Chem*, 1997, 5(3):601.

[17] Sunagawa M, Itoh M, Kubota K, et al. New anti-MRSA and anti-VRE carbapenems; synthesis and structure-activity relationships of 1beta-methyl-2-(thiazol-2-ylthio) carbapenems[J]. *J Antibiot: Tokyo*, 2002, 55(8):722.

[18] Livermore DM, Warner M. Effects of low temperature and high salt on the activity of the novel carbapenem PZ-601 (SMP-601) against methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(2):411.

[19] Eguchi K, Kanazawa K, Eriguchi Y, et al. Pharmacodynamics of SMP-601 (PTZ601) against vancomycin-resistant enterococcus faecium and methicillin-resistant staphylococcus aureus in neutropenic murine thigh infection models[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(8):3391.

[20] Koga T, Masuda N, Kakuta M, et al. Potent in vitro activity of tomopenem (CS-023) against methicillin-resistant staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(8):2849.

[21] Fenoll A, Aguilar L, Robledo O, et al. In vitro activity of ME1036 versus other beta-lactams against penicillin-resistant streptococcus pneumoniae serotypes exhibiting higher amoxicillin than penicillin MIC[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(5):1156.

- [22] Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of ceftaroline and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10):1 153.
- [23] Sutcliffe JA. Antibiotics in development targeting protein synthesis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011(1 241):122.
- [24] Luna VA, Xu ZQ, Eiznhamer DA, et al. Susceptibility of 170 isolates of the USA300 clone of MRSA to macrolides, clindamycin and the novel ketolide cethromycin[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(3):639.
- [25] English ML, Fredericks CE, Milanesio NA, et al. Cethromycin versus clarithromycin for community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety outcomes from two double-blinded, randomized, parallel-group, multicenter, multinational noninferiority studies[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(4):2 037.
- [26] Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011(1 241):17.
- [27] Noel GJ, Draper MP, Hait H, et al. A randomized, evaluator-blind, phase 2 study comparing the safety and efficacy of omadacycline to those of linezolid for treatment of complicated skin and skin structure infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5 650.
- [28] Grossman TH, Starosta AL, Fyfe C, et al. Target-and resistance-based mechanistic studies with TP-434, a novel fluorocycline antibiotic[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5):2 559.
- [29] Fyfe C, TG, O'Brien W, et al. *The novel broad spectrum fluorocycline TP-434 is active against MDR gram-negative pathogens*[R]. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011.
- [30] Politano AD, Sawyer RG. NXL-103, a combination of flopristin and linopristin, for the potential treatment of bacterial infections including community-acquired pneumonia and MRSA[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(2):225.
- [31] Vidaillac C, Parra-Ruiz J, Winterfield P, et al. In vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic activity of NXL103 versus clindamycin and linezolid against clinical Staphylococcus aureus and streptococcus pyogenes isolates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(4):301.
- [32] Lewandowski T, Demarsh P, Peters T, et al. *Potent activity of GSK1322322, a novel peptide deformylase inhibitor, after oral dosing in a murine multi-drug resistant staphylococcus aureus infection model*[R]. 50th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother, 2010.
- [33] Jones RN, Ross JE, Bell JM, et al. Zyvox annual appraisal of potency and spectrum program: linezolid surveillance program results for 2008[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 65(4):404.
- [34] Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2):603.
- [35] Brown SD, Traczewski MM. Comparative in vitro antimicrobial activities of torezolid (TR-700), the active moiety of a new oxazolidinone, torezolid phosphate (TR-701), determination of tentative disk diffusion interpretive criteria, and quality control ranges[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(5):2 063.
- [36] Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, et al. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(12):4 442.
- [37] Locke JB, Finn J, Hilgers M, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant staphylococcus aureus strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(12):5 337.
- [38] Ji Y, Yin D, Fox B, et al. Validation of antibacterial mechanism of action using regulated antisense RNA expression in staphylococcus aureus[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, 231(2):177.
- [39] Massengo-Tiasse RP, Cronan JE. Diversity in enoyl-acyl carrier protein reductases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(9):1 507.
- [40] Escaich S, Prouvensier L, Saccomani M, et al. The MUT056399 inhibitor of fab I is a new antistaphylococcal compound[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(10):4 692.
- [41] Bogdanovich T, Clark C, Kosowska-Shick K, et al. Antistaphylococcal activity of CG400549, a new experimental fab I inhibitor, compared with that of other agents[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(11):4 191.
- [42] Parsons JB, Frank MW, Subramanian C, et al. Metabolic basis for the differential susceptibility of gram-positive pathogens to fatty acid synthesis inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(37):15 378.
- [43] Karlowsky JA, Kaplan N, Hafkin B, et al. AFN-1252, a Fab I inhibitor, demonstrates a staphylococcus-specific spectrum of activity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(8):3 544.
- [44] Therien AG. *Inhibitors of SpsB as potentiators of  $\beta$ -lactam antibiotics in methicillin-resistant staphylococcus aureus* [R]. 51st Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother, 2011.
- [45] Lamarche MJ. *Lead optimization of thiopeptide GE2270 A: identification of clinical compound LFF571* [R]. 51st Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother, 2011.
- [46] Saravolatz LD, Pawlak J, Johnson L, et al. In vitro activity of LTX-109, a synthetic antimicrobial peptide against MRSA, VISA, VRSA, daptomycin-non-susceptible staphylococcus aureus (DNSSA) and linezolid-non-susceptible SA (LNSSA) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8):4 478.
- [47] Isaksson J, Brandsdal BO, Engqvist M, et al. A synthetic antimicrobial peptidomimetic (LTX 109): stereochemical impact on membrane disruption[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(16):5 786.

(收稿日期:2014-02-24 修回日期:2014-10-20)

(编辑:杨小军)