

万古霉素在金黄色葡萄球菌中的耐药性研究进展

魏 利, 李桂秋*

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 哈尔滨 150001)

中图分类号: R446.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)01-0119-06

摘要:金黄色葡萄球菌(SA)通过抗生素的选择性压力导致多重耐药。万古霉素是侵入性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的首选药物,主要用于治疗 MRSA 的感染。万古霉素敏感性降低的 SA 菌株报道越来越多。万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)中耐药性的分子基础可能是多基因的逐步突变,主要涉及编码参与细胞膜生物合成分子的基因。万古霉素耐药金黄色葡萄球菌的耐药性是由存在于质粒上的 *vanA* 基因和操纵子介导的。VISA 的分离率相对较高,但其耐药的分子机制尚不完全明确。因可能存在交叉耐药性,替代疗法治疗异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌感染时应谨慎。为了防止进一步的耐药,适当使用抗菌药物和实施感染控制指南必不可少。

关键词:金黄色葡萄球菌;万古霉素;流行病学;耐药机制

Research Progress of Drug Resistance to Vancomycin in Staphylococcus Aureus WEI Li, LI Guiqiu. (Department of Laboratory Diagnosis, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Staphylococcus aureus (SA) causes multiple resistance through selective pressure of antibiotics. Vancomycin is the first-choice drug for invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection and is primarily used to treat MRSA infections. SA strains with reduced vancomycin sensitivity are reported more and more. The molecular basis of drug resistance in vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA) may be a gradual mutation of multiple genes, mainly involving genes encoding molecules participating cell membrane biosynthesis. The resistance of VISA is mediated by the *vanA* gene and operon present on the plasmid. The separation rate of VISA is relatively high, but the molecular mechanism of its resistance is not completely clear. Because of the possible cross-resistance, alternative therapy should be used with caution when treating heterogeneous vancomycin-resistant Staphylococcus aureus infection. In order to prevent further drug resistance, proper use of antimicrobials and the implementation of guidelines for infection control are essential.

Key words: Staphylococcus aureus; Vancomycin; Epidemiology; Resistance mechanism

金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus, SA)是一种重要的人类病原体,在 19 世纪 80 年代就已经被认为是化脓性脓肿的病因^[1]。SA 感染的范围从轻微的皮肤和软组织感染到威胁生命的心内膜炎、慢性骨髓炎、肺炎或菌血症,这些感染性疾病的发病率和病死率均较高^[2]。在 20 世纪中期,抗生素如青霉素和甲氧西林的出现和使用,最初被证明对治疗 SA 感染有效。然而,SA 对这些抗生素迅速产生耐药性,且耐青霉素金黄色葡萄球菌感染进一步发展

成为难治的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)。近年来,万古霉素虽然被认为是治疗严重 MRSA 感染的标准方法,但临床上已分离出 SA 对万古霉素敏感性降低的中介耐药株^[3],主要是广泛报道的异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌[heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus, hVISA, 最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$]和万古霉素中介金黄色葡萄球菌(vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus, VISA, MIC 4 ~ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$),或是较少见的对万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant Staphylococcus

aureus, VRSA, MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$)。现对万古霉素在 SA 中耐药性的研究进展进行综述。

1 流行病学

1997 年,日本平松啓一教授团队首次发现一株对万古霉素的敏感性降低的 SA^[4],该团队从 1 例接受心脏手术后胸骨切口发生化脓性感染患者的分泌物中分离培养出了 MRSA,给予该患者万古霉素联合氨苄西林/舒巴坦和阿贝卡星治疗后痊愈。随后,许多国家开始筛选 VISA/hVISA。Song 等^[5]使用琼脂平板筛选法筛选分离了来自 12 个亚洲国家的 1 349 株 MRSA,58 株确认为 hVISA,发生率为 4.3%;Lewis 等^[6]报道在 2005—2007 年英国血流感染的 195 例 SA 标本中检测出 hVISA 发生率约为 18.0%;Sun 等^[7]收集了来自 14 个城市的 MRSA,在 1 012 株 MRSA 中 hVISA 的发生率为 13%~16%。不同国家和地区分离培养出 VISA/hVISA 菌株数不同,如 Młynarczyk 等^[8]从来自波兰的 103 株 SA 菌株中分离 VISA/hVISA,分离率为 4.8%;Garnier 等^[9]收集法国 2 300 株 SA 菌株,其中 VISA/hVISA 的分离率为 11.1%;Rybak 等^[10]对美国的 356 株 SA 菌株分离 VISA/hVISA,分离率为 7.6%;Casapao 等^[11]对美国的 66 株 SA 菌株分离 VISA/hVISA,分离率为 18.8%。各国家或地区的分离率不同,这些差异的主要原因可能是不同患者、不同地域和不同的检测方法造成的。

2 VRSA 和 VISA 的分子机制

2.1 VRSA 的分子机制

VRSA (MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) 由转座子 Tn1546 编码的 VanA 操纵子编码,通过保留原始的肠球菌质粒或通过万古霉素耐药肠球菌质粒中的 Tn1546 转换成葡萄球菌常驻质粒而发挥耐药作用^[12]。

细菌细胞壁的主要成分是交联的肽聚糖,肽聚糖主要由通过甘氨酸桥和五肽 (UDP-MurNAc-L-Ala-D-iso-Gln-L-Lys-D-Ala-D-Ala) 彼此交联的聚糖链 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸组成。在革兰阳性菌中,万古霉素通过与新合成的 UDP-MurNAc-五肽的倒数第 2 个 D-Ala-D-Ala 残基形成非共价氢键,抑制后期肽聚糖的合成,从而破坏下游肽聚糖组装。所以,当给予万古霉素治疗 SA 感染后,万古霉素-五肽复合物可在细胞内形成,进而抑制细胞壁的合成,杀死细菌^[13]。

VanA 操纵子介导的万古霉素耐药主要通过两个重要步骤:①水解与万古霉素结合的二肽 D-Ala-D-Ala 肽聚糖前体;②不能结合万古霉素的 D-Ala-D-Lac 肽聚糖前体的合成^[14]。VanA 操纵子由 VanA、VanH、VanX、VanS、VanR、VanY 和 VanZ 基因组成。VanA 操纵子是通过由 VanS 和 VanR 编码的双重传感器-调节子系统控制的,分别识别万古霉素并激活操纵子的转录^[15]。VanA、VanH 和 VanX 是万古霉素抗性表型必不可少的部分,其中, VanA 和 VanH 负责合成缩肽 D-Ala-D-Lac; VanA 是催化 D-Ala-D-Lac 缩酞酸酯键形成的连接酶; VanH 是通过还原丙酮酸盐形成 D-Lac 的脱氢酶^[16]; VanX 是 D,D-二肽酶,水解 D-Ala-D-Ala 酯键,确保减少新形成的 D-Ala-D-Lac 缩酞酸肽与结合 UDP 三联肽聚糖前体的竞争。VanY 是一种 D,D-羧基肽酶,通过促进已经附着在茎五肽结构末端的 D-Ala-D-Ala 二肽的裂解来执行类似的功能,但不是必需功能^[17]。VanZ 的作用尚不清楚,但它可能与 SA 对替考拉宁的耐药性有关。

2.2 VISA 的分子机制

VISA 通常与持续感染、万古霉素治疗时间延长等有关。hVISA 表型是指亲代 SA 对万古霉素敏感 (MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$),而子代 SA 可以含有少量能在万古霉素 $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 培养基中生长的耐药亚群^[18]。尽管近年来对 hVISA 的研究取得了一定的进展,但 hVISA 发展的分子机制尚未完全确定。如 Roch 等^[19]证明,SA 暴露于非糖肽类抗生素如 β 内酰胺类可能会引发 hVISA 表型。Haaber 等^[20]报道 USA300 菌株暴露于黏菌素,增强了万古霉素的耐药性,证明这种现象是在基因表达水平上进行调节,因此是可逆的。上述研究为 hVISA 的发展是表观遗传学过程提供了证据。

目前普遍认为 VISA 对万古霉素具有均一的耐药性,VISA 是由长期使用糖肽类抗生素治疗的 hVISA 发展而来^[19-20]。VISA 表型的基本特征包括由差异调节的细胞壁生物合成和刺激途径引起的细胞壁厚度增加,肽聚糖的交联减少,与细胞壁更新相关酶的自溶活性降低,表面蛋白质谱改变,辅助基因调节因子 (agr) 系统的功能障碍和生长特性变化^[21]。近年来,已形成多种研究 VISA 表型的分子遗传学的方法。Katayama 等^[22]通过向万古霉素敏感金黄色葡萄球菌 (vancomycin susceptible *S. aureus*,

VSSA) 毒株 N315 的 6 个不同基因中引入序列突变来产生实验室衍生的 VISA 毒株, 研究发现 VSSA 菌株最有可能逐步发展成万古霉素中介菌株, 通过获得突变且每个突变都可以降低万古霉素的易感性。

VISA 耐药的分子机制尚不明确, 但是编码双重调节系统的基因突变(如与糖肽抗性相关的 *graRS* 和 *walKR* 对 VISA 的耐药性)至关重要。DNA 依赖性的 RNA 聚合酶 β 亚基的基因编码能够通过增加细胞壁的厚度增加对万古霉素的耐药性^[23]。*graRS* 差异调节细胞壁生物合成基因的转录, 与在 VISA 表型中起作用的基因和调节子有关^[24]。*graRS* 上调生物膜合成操纵子中的基因, 导致生物膜生产增加。两项独立研究发现, *graRS* 中的点突变降低了对万古霉素的易感性, 此外, *graRS* 上调 *dlt* 操纵子和 *mprF/fmtC* 基因, 与磷壁酸丙氨酰化和细胞壁电荷的改变有关^[23-24]。*graRS* 突变与全球调节因子阻遏毒素 (*rot*) 和 *agr* 的修饰表达有关^[19, 23]。在 hVISA 和 VISA 菌株中, *agr* 功能降低, 有利于万古霉素耐药性的发展, 并有可能促进生物膜的生成, 最终增加 hVISA 的存活率^[25]。VISA 分离株在 *vraSR* 基因中具有非沉默突变, 这种突变可能导致下游超过 40 个细胞壁合成基因的上调, 包括产生细胞壁衍生物(如 D-Ala-D-Ala)所需的基因^[26]。*walKR* 是与 VISA 表型相关的另一种双组分基因调控系统, 通过获得的突变或插入 IS256 下调 *walKR* 操纵子导致多糖合成增加, 细胞壁厚度增加, 自溶减少^[18, 24]。另外, 与 VSSA 菌株相比, VISA 菌株可能通过使醋酸盐的分解代谢下降, 从而导致细菌的生长特性发生改变、细胞死亡改变, 抗生素耐受性以及细胞间黏附的多糖合成增加^[27]。产生万古霉素中介表型的上述遗传修饰可以在不同分离株之间有显著差异, 某些突变通常与特定的 SA 谱系有关。尽管如此, Vidailac 等^[28]证明亲本遗传背景不一定能导致 VISA 表型的突变, 而来源于相同亲本分离株的平行分离株可以在各种环境压力下获得不同突变。Berscheid 等^[29]证明, VSSA 菌株在体外的序列突变可产生万古霉素 MIC $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离株, 超过了 VRSA 的折点。这种机制与 VanA 型万古霉素抗性相反, 万古霉素不能与修饰的 D-Ala-D-Lac 肽结合。hVISA/VISA 分离株细胞壁更厚, 肽聚糖交联的减少和游离 D-Ala-D-Ala 残基过量是在细胞壁内作为万古霉素

的靶标; 另外, 结合 D-Ala-D-Ala 的万古霉素在细胞壁积累, 从而阻碍万古霉素的进一步扩散^[17, 29]。然而, 有研究表明^[30], 万古霉素耐药水平较高的 VISA 菌株较不稳定, 往往恢复到与 hVISA 或万古霉素耐药性的较低水平。

3 临床分类和治疗

临床上感染 hVISA/VISA 患者越来越普遍, 感染后会引发万古霉素治疗的失败。影响 VISA 和 hVISA 的临床因素较多, 其中一个重要因素是缺乏前瞻性对照研究。临床上普遍认为 SA 中低水平的万古霉素耐药与万古霉素治疗失败和不良的临床结果有关。为提高 hVISA/VISA 检出率, 2006 年, 临床实验室标准化协会将 SA 对万古霉素耐药临界值进行了更新, 规定 VISA 的 MIC 为 $4 \sim 8 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为 VSSA, MIC $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为 VRSA^[31]。临床研究普遍认为, 对于 MIC $> 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 VISA 感染, 糖肽类抗生素的治疗并不是最佳的^[32]。另外, 对于深部脓肿、骨髓炎和心内膜炎等有大量 hVISA 感染, 可考虑手术治疗^[32]。

达托霉素是 hVISA 和 VISA 感染的替代治疗选择, 有研究指出, 在体外菌株的万古霉素高 MIC 值与达托霉素的非敏感性之间具有相关性^[33]。由于达托霉素的杀菌活性取决于使用浓度, 故需要较高剂量达托霉素 MIC 治疗心内膜炎和以抗微生物穿透力差为特征的感染部位的 hVISA 和 VISA 感染^[34]。体外研究观察到在模拟心内膜赘生物中用高剂量达托霉素 [$10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 持续 8 d] 和剂量递减方案 [$10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 4 d, 接着 $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 4 d] 与标准方案 [$6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 8 d] 和剂量递增 [$6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 4 d, 然后 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 4 d], 两种方案相比, 剂量递减方案对 hVISA 毒株的杀伤作用显著增加 ($P < 0.024$)^[34]。以上达托霉素给药方法可能导致体内菌血症更快治愈, 并防止达托霉素不敏感的情况出现^[34]。然而, 尚未发表评估高剂量达托霉素给药剂量和适当持续时间的体内研究。高剂量达托霉素单独用于 hVISA 或 VISA 感染患者的作用尚不清楚。在有更多证据可供使用前, 对于可能存在 hVISA 或 VISA 感染风险的患者(如高细菌负荷感染, 万古霉素治疗失败)考虑使用达托霉素时需要谨慎。

利奈唑胺用于治疗侵入性 hVISA 和 VISA 感染

的作用也受到质疑。但在万古霉素失败后以及在达托霉素失败后的一些病例中,心内膜炎和菌血症的几个病例报道中已经报道了单独使用利奈唑胺或其他抗菌剂联合使用的成功案例^[35]。1 例植入心脏复律除颤器的 60 岁患者最初由 MRSA 引起菌血症和心内膜炎,后发展为 hVISA,使用万古霉素和达托霉素治疗后达托霉素不敏感^[36],后转为利奈唑胺和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑治疗。患者至少接受了 28 d 的联合治疗和 6 周的单独治疗后血培养转为阴性。治疗 1 年后,患者没有感染复发。万古霉素和达托霉素治疗失败后,该患者的 VISA 感染用利奈唑胺治疗成功^[36]。其他病例报道显示使用利奈唑胺的结果类似,但体外研究没有出现相同的疗效^[37]。推荐使用利奈唑胺治疗 hVISA 和 VISA 的证据不足,需要进一步研究评估利奈唑胺单独或联合用于 hVISA 和 VISA 感染。

Mdicines 公司开发的新型糖肽类抗菌药物奥利万星,对包括耐万古霉素的葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性菌具有良好抗菌活性,通过多重作用机制防止耐药性产生,进而减少耐药形成^[38]。

4 小 结

尽管万古霉素广泛用于治疗严重的 MRSA 感染,但 VRSA 菌株很少见。VRSA 的缺乏可能是由于 VanA 介导的万古霉素耐药性的获得和肠球菌水平基因的频繁转移,同时 SA 具有稳定的限制修饰系统,可防止外源 DNA 摄取。VISA/hVISA 的发病率远高于 VRSA,但目前这些菌株的传播倾向有限。这些菌株的传播失败可能与 hVISA 表型的短暂性质有关,因为在没有糖肽抗生素选择性压力的情况下,生物体可以迅速恢复到 VSSA。在临床治疗方面,万古霉素替代治疗应该用于治疗持续性 MRSA 菌血症和万古霉素治疗失败与万古霉素敏感性降低 (MIC > 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的感染。万古霉素的可行替代品包括高剂量达托霉素与另一种抗生素如庆大霉素、利福平、利奈唑胺、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶或 β -内酰胺的组合。类似地,如果在减少万古霉素敏感性的同时观察到对达托霉素的敏感性降低,则推荐以下药物单独或联合使用:奎奴普丁-达福普汀、甲氧苄啶磺胺甲噁唑、利奈唑胺或特拉万星^[39]。应该全面了解其生物学特性、流行概况、表型特征及耐药分子机制,开发简便有效的检验方法,探索制订以

万古霉素为主灵活配伍现有抗生素的治疗策略,积极开发新兴抗生素,达到有效预防和控制 VISA/hVISA 感染的目的。

参考文献

- [1] Classics in infectious diseases. "On abscesses". Alexander Ogston (1844—1929) [J]. Rev Infect Dis, 1984, 6(1): 122-128.
- [2] Durante-Mangoni E, Iossa D, Molaro R, et al. Prevalence and significance of two major inherited thrombophilias in infective endocarditis [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(5): 587-594.
- [3] Li HT, Zhang TT, Huang J, et al. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired Staphylococcus aureus in adult and adolescent patients [J]. Respiration, 2011, 81(6): 448-460.
- [4] Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin [J]. Lancet, 1997, 350(9092): 1670-1673.
- [5] Song JH, Hiramatsu K, Suh JY, et al. Emergence in Asian countries of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4926-4928.
- [6] Lewis T, Chaudhry R, Nightingale P, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: Epidemiology, outcome, and laboratory characteristics in a tertiary referral center in the UK [J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(2): e131-135.
- [7] Sun W, Chen H, Liu Y, et al. Prevalence and characterization of heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus isolates from 14 cities in China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(9): 3642-3649.
- [8] Młynarczyk A, Młynarczyk G, Łuczak M. Searching for Staphylococcus aureus strains with reduced susceptibility to glycopeptides among clinical isolates obtained during the year of 2002 [J]. Med Dosw Mikrobiol, 2003, 55(3): 209-217.
- [9] Garnier F, Chaimier D, Walsh T, et al. A 1 year surveillance study of glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus strains in a French hospital [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(1): 146-149.
- [10] Rybak MJ, Leonard SN, Rossi KL, et al. Characterization of vancomycin-heteroresistant Staphylococcus aureus from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007) [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(9): 2950-2954.
- [11] Casapao AM, Davis SL, McRoberts JP, et al. Evaluation of Vancomycin Population Susceptibility Analysis Profile as a Predictor of Outcomes for Patients with Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8): 4636-4641.
- [12] Barna JC, Williams DH. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group [J]. Annu Rev Microbiol, 1984, 38: 339-357.

- [13] Bugg TD, Wright GD, Dutka-Malen S, *et al.* Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: Hiosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA [J]. *Biochemistry*, 1991, 30(43):10408-10415.
- [14] Basode VK, Abdulhaq A, Alamoudi MUA, *et al.* Prevalence of a carbapenem-resistance gene (KPC), vancomycin-resistance genes (vanA/B) and a methicillin-resistance gene (mecA) in hospital and municipal sewage in a southwestern province of Saudi Arabia [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1):30.
- [15] van der Aart LT, Lemmens N, van Wamel WJ, *et al.* Substrate inhibition of VanA by d-Alanine reduces vancomycin resistance in a VanX-Dependent manner [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8):4930-4939.
- [16] Rezvani J, Nasr R, Shamsabadi FT, *et al.* Frequency of VanA, VanB and VanH variants amongst vancomycin-resistant enterococci isolated from patients in central region of Iran [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2016, 9(4):308-315.
- [17] Reynolds PE, Ambur OH, Casadewall B, *et al.* The VanY(D) DD-carboxypeptidase of *Enterococcus faecium* BM4339 is a penicillin-binding protein [J]. *Microbiology*, 2001, 147(Pt 9):2571-2578.
- [18] Capone A, Cafiso V, Campanile F, *et al.* In vivo development of daptomycin resistance in vancomycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, severe infections previously treated with glycopeptides [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(4):625-631.
- [19] Roch M, Clair P, Renzoni A, *et al.* Exposure of *Staphylococcus aureus* to subinhibitory concentrations of β -lactam antibiotics induces heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9):5306.
- [20] Haaber J, Friberg C, McCreary M, *et al.* Reversible Antibiotic Tolerance Induced in *Staphylococcus aureus* by Concurrent Drug Exposure [J]. *Mbio*, 2015, 6(1):e02268-14.
- [21] McEvoy CR, Tsuji B, Gao W, *et al.* Decreased vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus* caused by IS256 tempering of WalKR expression [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7):3240-3249.
- [22] Katayama Y, Sekine M, Hishinuma T, *et al.* Complete Reconstitution of the VISA Phenotype of Mu50 in Vancomycin-Susceptible *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(6):3730.
- [23] Matsuo M, Hishinuma T, Katayama Y, *et al.* Mutation of RNA Polymerase β Subunit (rpoB) Promotes hVISA-to-VISA Phenotypic Conversion of Strain Mu3 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(9):4188-4195.
- [24] Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA [J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 21(1):575-582.
- [25] Sakoulas G, Eliopoulos GM, Fowler VG Jr, *et al.* Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis and loss of accessory gene regulator (agr) function [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(7):2687-2692.
- [26] Gaupp R, Lei S, Reed JM, *et al.* *Staphylococcus aureus* metabolic adaptations during the transition from a daptomycin susceptibility phenotype to a daptomycin nonsusceptibility phenotype [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7):4226-4238.
- [27] Bhalodi AA, Hagihara M, Nicolau DP, *et al.* In vitro pharmacodynamics of human simulated exposures of ceftaroline and daptomycin against MRSA, hVISA, and VISA with and without prior vancomycin exposure [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2):672-677.
- [28] Vidailiac C, Gardete S, Tewhey R, *et al.* Alternative mutational pathways to intermediate resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(1):67-74.
- [29] Berscheid A, François P, Strittmatter A, *et al.* Generation of a vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) strain by two amino acid exchanges in *VraS* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(12):3190-3198.
- [30] Gardete S, Kim C, Hartmann BM, *et al.* Genetic pathway in acquisition and loss of vancomycin resistance in a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain of clonal type USA300 [J]. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(2):e1002505-1002505.
- [31] Gressner AM, Gressner OA. National Committee for Clinical Laboratory Standards [M]//Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin: Springer, 2017:1.
- [32] Home KC, Howden BP, Grabsch EA, *et al.* Prospective comparison of the clinical impacts of heterogeneous vancomycin-intermediate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-susceptible MRSA [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(8):3447.
- [33] Kelley PG, Gao W, Ward PB, *et al.* Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): Implications for therapy after vancomycin treatment failure [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(5):1057-1060.
- [34] Vidailiac C, Steed ME, Rybak MJ. Impact of dose de-escalation and escalation on daptomycin's pharmacodynamics against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an in vitro model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5):2160-2165.
- [35] Berti A, Schroeder J, Rottier A, *et al.* Evolution of antibiotic tolerance during oxacillin, daptomycin and dalbavancin therapy results in breakthrough *Staphylococcus aureus* bacteremias [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(Suppl 1):S14-14.

follow up[J]. *Eur Spine J*,2014,23(1):209-215.

[21] Wu H, Fu C, Yu WD, *et al.* The options of the three different surgical approaches for the treatment of Denis type A and B thoracolumbar burst fracture[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*,2014, 24(1):29-35.

[22] 马毅,邓树才,贾占华,等. 比较胸腰段爆裂骨折前后路联合和后路伤椎次全切内固定植骨融合的中长期疗效[J]. *中华医学杂志*,2013,93(27):2112-2116.

[23] Li H, Yang L, Xie H, *et al.* Surgical outcomes of mini-open Wiltse approach and conventional open approach in patients with single-segment thoracolumbar fractures without neurologic injury[J]. *J Biomed Res*,2015,29(1):76-82.

[24] 孔祥清,孟纯阳,张卫红,等. 微创经皮穿刺椎弓根内固定术治疗胸腰椎骨折的临床疗效观察[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015,23(8):692-695.

[25] 吴昊. 微创经皮穿刺椎弓根内固定术治疗胸腰椎骨折的临床疗效观察[J]. *河北医学*,2016,22(6):936-939.

[26] Charles YP, Walter A, Schuller S, *et al.* Temporary percutaneous instrumentation and selective anterior fusion for thoracolumbar fractures[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*,2017,42(9):E523.

[27] Cui S, Busel GA, Puryear AS. Temporary percutaneous pedicle screw stabilization without fusion of adolescent thoracolumbar spine fractures[J]. *J Pediatr Orthop*,2016,36(7):701.

[28] 唐飞,张荣,彭兴平,等. 伤椎置钉单节段固定与短节段固定治疗胸腰段脊柱骨折分析[J]. *创伤外科杂志*,2015,17(4):358,368.

[29] Park SR, Na HY, Kim JM, *et al.* More than 5-year follow-up results of two-level and three-level posterior fixations of thoracolumbar burst fractures with load-sharing scores of seven and eight points[J]. *Clin Orthop Surg*,2016,8(1):71-77.

[30] Pellisé F, Barastegui D, Hernandezfernandez A, *et al.* Viability and long-term survival of short-segment posterior fixation in thoracolumbar burst fractures[J]. *Spine J*,2015,15(8):1796-1803.

收稿日期:2018-08-02 修回日期:2018-10-12 编辑:相丹峰

(上接第 123 页)

[36] Tenover FC, Sinner SW, Segal RE, *et al.* Characterisation of a *Staphylococcus aureus* strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2009,33(6):564-568.

[37] Leonard SN, Szeto YG, Zolotarev M, *et al.* Comparative in vitro activity of telavancin, vancomycin and linezolid against heterogeneously vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*(hVISA)[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2011,37(6):558-561.

[38] 铁远,刘蕾. 新型脂糖肽类抗生素达巴万星、奥利万星和特拉万星的研究进展[J]. *中国新药杂志*,2016,25(22):2542-2549.

[39] McGuinness WA, Malachowa N, Deleo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. *Yale J Biol Med*,2017,90(2):269-281.

收稿日期:2018-03-04 修回日期:2018-11-06 编辑:相丹峰