

综 述

万古霉素敏感性下降的 金黄色葡萄球菌的临床意义及对策

Clinical significance of staphylococcus aureus with decreased vancomycin sensitivity and countermeasures

郑旭婷, 陈佰义

(中国医科大学附属第一医院 感染病科, 辽宁 沈阳, 110001)

关键词: 金黄色葡萄球菌; 万古霉素; 耐药; 危险因素

中图分类号: R 378 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)09-119-05 DOI: 10.7619/jcmp.201909034

自1961年英国报道了首例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌株以来, MRSA在世界范围内迅速传播, 成为医院及社区获得性感染的重要且常见的病原体, 是引起包括脑膜炎、肺炎、皮肤软组织感染、骨髓炎、感染性心内膜炎及血流感染等侵袭性细菌感染的主要病原体。糖肽类抗菌药物万古霉素(VAN)一直被认为是经验治疗和目标治疗严重MRSA感染的首选抗菌药物, 在临床上占有重要地位。自1958年问世以来, VAN在临床应用近40年未发现明显耐药现象。近年来, 由于MRSA感染的不断增多与VAN的广泛应用, 已经出现对VAN敏感性下降的MRSA菌株, 包括万古霉素中介耐药金黄色葡萄球菌(VISA)、异质性万古霉素中介耐药金黄色葡萄球菌(hVISA)以及耐受性菌株。2006年美国临床实验室标准化协会(CLSI)指南降低了VAN对金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度(MIC)的折点, 更新后的折点定义如下: 采用微量肉汤稀释法测得的VAN MIC ≤ 2 mg/L为万古霉素敏感金黄色葡萄球菌(VSSA), 4~8 mg/L为VISA, ≥ 16 mg/L为万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(VRSA)。而hVISA是指原代细菌对万古霉素敏感(MIC ≤ 2 mg/L), 但子代中含有少量对万古霉素中介性耐药(MIC ≥ 4 mg/L)的亚群, 这部分细菌亚群对更高浓度的万古霉素耐药, 且出现的概率为 10^{-6} 或更高^[1]。hVISA/VISA的出现很可能是抗生素选择性压力所致^[2], 往往与VAN治疗失败有关, 导致临床患者预后不佳^[3-4]。随着hVISA/VISA在世界范围内的报道不断增多, hVISA/VISA得到了广泛关注。本研究对hVISA/

VISA的流行病学、耐药机制、危险因素及临床预后、治疗方案等进行综述。

1 流行病学

自从1997年日本报道了第1株hVISA—Mu3, 第1株VISA—Mu50^[1, 5], 关于由hVISA和VISA引起的感染的报道越来越多^[6]。由于缺乏标准、统一的检测方法, hVISA目前为止仅限于实验室研究, 尚未开展常规临床检测, 同时由于人种差异、地域差异等因素, 各研究^[7-11]报道的hVISA发病率存在很大差异, 范围从0%至73.7%^[11]。

2009年和2011年对美国超过40个医疗中心进行监测的两项研究^[12-13]监测了金黄色葡萄球菌感染患者中耐药菌株的检出率, 在所有MRSA菌株中, hVISA的检出率2011年要高于2009年(分别为1.2%和0.4%, $P < 0.01$), 值得注意的是并没有检出VISA菌株。有研究^[2]显示, hVISA是VISA的前体, 所以hVISA感染发病率的疑似增高也许预示着更多的VISA感染, VAN的广泛应用为VISA的进一步出现提供了选择性压力。根据现有数据, hVISA的出现似乎呈上升趋势, 但VISA依旧很罕见, 临床还需要更多的研究去探索更合适的hVISA和VISA发生率的监测方法。

2 hVISA和VISA的耐药机制

hVISA和VISA的耐药机制复杂, 有证据^[14-15]表明hVISA和VISA的出现与长期VAN

治疗或不恰当的 VAN 暴露有关。有学者^[1-2]提出耐药机制是 VAN 选择性压力导致极少的 VAN 耐药克隆发展成为 hVISA, 在持续万古霉素暴露的情况下发展成为 VISA。这些菌株在细胞生理学上有明显差异, 包括形态的改变和基因的改变。hVISA 和 VISA 菌株具有细胞壁增厚的特点, 这个特点与 VAN MIC 升高相关^[5]。增厚的细胞壁削弱了 VAN 的细胞穿透性导致 VAN 无效^[2]。另外, hVISA 和 VISA 较完全敏感的菌株生长缓慢, 可能与持续感染或反复感染有关。其他的耐药机制包括转录与代谢的基因改变, 以及功能缺失突变严重干扰细胞壁生物合成^[6]。agr 操纵子管理许多关键的毒力通路, 特别是外毒素的产生^[6]。hVISA/VISA 菌株 agr 功能减退, 有利于 VAN 耐药的发展, 有促进细菌生物被膜产生的潜能, 最终提高 hVISA 和 VISA 菌株的存活率^[15]。

3 hVISA 和 VISA 感染相关危险因素与预后

在已有报道^[3, 10]中, 具有异质性的 MRSA 菌株的 VAN MIC 可以为 0.5 mg/L, 但是 VAN 几乎无效。有研究^[16]指出, 在 VAN 敏感的 MRSA 菌株都出现了 VAN 治疗失败和病死率增高的现象, 特别是那些 VAN MIC 为 1.5 mg/L 或 2 mg/L 的菌株。一项 2013 年的 meta 分析^[16]对 20 项评价成人 MRSA 感染高 VAN MIC 高 MIC(由微量肉汤稀释法定义为 MIC $\geq$ 1 mg/L 或由 Etest 法定义为 MIC $\geq$ 1.5 mg/L) 菌株对比低 VAN MIC 菌株临床预后进行了分析, 结果显示, 与低 VAN MIC 组相比, 高 VAN MIC 组 VAN 治疗失败的风险增加, 死亡的风险增加。虽然研究人员试图排除 hVISA 株, 但并不是所有的研究都检测 hVISA, 故研究结果中 VAN 的治疗反应可能会受到 hVISA 的影响。另一项研究^[17]对 559 株 MRSA 进行评价发现, 在 VAN MIC 为 1~2 mg/L 的菌株中 hVISA 的检出率增加, 在 VAN MIC 为 2 mg/L 的菌株中, hVISA 的检出率接近 40%, 与很多研究^[3, 13, 17]的结论相似 hVISA 的比率与 VAN MIC 的升高相关。VAN MIC 的升高具有医院特异性, 也可能通过克隆爆发。然而, 这强调了 VAN 耐受的趋势也许由 VAN 过度应用, 亚治疗剂量 VAN 浓度的暴露, 较高的细菌负荷及 VAN 缓慢的杀菌作用所导致^[18]。hVISA 和 VISA 已在社区获得性感染和医院获得性感染的 MRSA 菌株均有发现^[10]。评价 hVISA 感染的临床预测因子和预后的相关研究结

果不尽一致。这也许归因于这些研究在研究设计、临床定义、菌株筛选(初始分离菌种、最终分离菌株或随机筛选菌株)、患者群体及检测方法方面存在相当大的异质性。hVISA 和 VISA 感染常见于 VAN 治疗失败的病例及 MRSA 高接种量的感染中(如血流感染、感染性心内膜炎、骨髓炎、深部脓肿和人工植入装置感染)^[3, 9, 15, 19-20], 导致预后往往出现: ① 菌血症持续时间延长; ② 持续发热; ③ 反复感染; ④ VAN 治疗失败, ⑤ 住院时间延长; 临床上潜在的可以预测上述预后的对应的因素有: ① 前期 VAN 暴露(前 6 个月内); ② 前期 MRSA 感染或定植(前 3 个月内); ③ 高细菌负荷量感染; ④ 持续菌血症(7 d 或更长时间); ⑤ 初始低 VAN 血清谷浓度(低于 10 mg/L)及人工/植入装置的存在。

hVISA 感染患者会经历长期的临床过程, 出现对 VAN 治疗反应欠佳和住院时间延长的趋势^[3-4, 9, 14-15, 18, 20]。一项回顾性病例对照研究^[9]比较了 27 例 hVISA 血流感染和 223 例 MRSA 血流感染的临床特点和预后, 与 MRSA 血流感染相比, hVISA 血流感染患者的血流感染持续时间显著延长(中位时间 12 d vs. 2 d, $P < 0.01$), 感染性心内膜炎(18.5% vs. 3.6%, $P < 0.01$)和骨髓炎(25.9% vs. 7.2%, $P < 0.01$)的发生率显著增高。值得注意的是, hVISA 血流感染组患者的基础状态明显有更多的人工/植入装置(如人工心脏瓣膜、心脏起搏器或整形外科植入物)和手术部位感染(前 1 个月), 可能是导致预后较差的因素。在一个小规模病例研究^[4]中, 25 例 hVISA 感染患者(血流感染、心内膜炎、骨髓炎、化脓性关节炎)中有 19 例(76%)发生糖肽类抗菌药物治疗失败(应用糖肽类抗菌药物治疗 7 d 或更长时间后仍有血培养金黄色葡萄球菌阳性, 或应用糖肽类抗菌药物治疗 21 d 或更长时间后无菌部位培养金黄色葡萄球菌阳性)。一项比较 hVISA 和 VAN 敏感的 MRSA 血流感染预后的回顾性、多中心、配对队列研究^[3]发现了类似结果, 研究者认为, hVISA 血流感染 VAN 治疗失败率是 MRSA 血流感染的 11 倍。与 MRSA 血流感染相比, hVISA 血流感染的患者更容易发生持续性血流感染(59.0% vs. 21.3%, $P < 0.01$)、60 d 内反复感染(25.5% vs. 1.9%, $P < 0.01$)和住院时间延长(中位时间 24 d vs. 16 d, $P < 0.05$), 差异显著。在 MRSA 感染相关 30 d 病死率和全因病死率方面, hVISA 血流感染组与 VAN 敏感 MRSA 血流

感染组无显著性差异。类似的,没有其他研究更有力地支持 hVISA 感染和非 hVISA 感染在病死率方面有显著性差异。一项系统回归和荟萃分析^[11]根据 8 项关于 hVISA 感染的研究评价了 30 d 病死率,合并数据后, hVISA 感染与 VSSA 感染的 30 d 病死率无显著差异。这些研究结果可能因为定义的不同导致的原始研究的回顾性设计的差异而具有局限性。尽管 hVISA 和病死率之间缺乏相关性部分因为菌株特性(如毒力下降)和宿主免疫反应,仍需要更大样本的研究以准确地明确两者相关性。

VISA 感染还可能导致反复感染、长期发热、血流感染、VAN 治疗失败和住院时间增加^[8, 14-15, 20]。在一个单中心回顾性研究^[19]中, 6 例 VISA 与 22 例 hVISA 相比血流感染持续时间显著延长,但 2 组间病死率并无显著差异。然而, hVISA 组和 VSSA 组的归因病死率相似,而 VISA 组和 VSSA 组的归因病死率不同。尽管这项研究有一些局限性,包括样本量过小和菌株入选的偏倚,研究结果表明 VISA 在临床可能有严重的影响且可能影响患者的预后。迄今为止,也许是因为 VISA 感染的罕见性,还没有其他发表的评价 VISA 感染预后的研究。

4 hVISA/VISA 感染的治疗

对于 hVISA/VISA 感染的治疗,虽然已有 VAN 治疗失败的报道,但是没有数据显示其他备选抗菌药物会有更优的临床效果。可作为备选的具有抗 hVISA/VISA 活性的抗菌药物包括达托霉素、利奈唑胺、头孢洛林、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑、替加环素、奎奴普汀/达福普汀以及 VAN 或达托霉素联合 β -内酰胺类抗菌药物^[8]。

4.1 达托霉素

达托霉素为 20 世纪末从玫瑰链霉菌中提取出的一种新型的具有独特环状结构的脂肽类抗生素,具有多方面破坏细胞膜的功能,导致细胞膜迅速降解,细胞膜的功能丧失,从而抑制蛋白质、DNA、RNA 的合成,迅速杀死革兰阳性菌。达托霉素属于浓度依赖性抗生素,并且拥有很长的抗生素后效应。Leonard 和 Rybak^[7]发现,在体外心内膜炎感染模型中,达托霉素对 MRSA 和 hVISA 均有较好的杀菌活性。Rybak 等研究发现,达托霉素对 MRSA 和 VISA 的活性强于万古霉素,鉴于其独特的作用机制,达托霉素是治疗 MRSA、hVISA、VISA 感染的很好的药物。尽管如此,但既

往的 VAN 的暴露可以导致达托霉素出现一定程度的交叉耐药^[21]。有研究^[21-22]指出,在体外随着 VAN MIC 的升高,达托霉素的不敏感性也同时上升。一项评价 47 例来自澳大利亚的从未有过达托霉素暴露史的 hVISA 和 VISA 菌株的达托霉素不敏感率的研究^[22]中报道了最高的达托霉素不敏感率,该报道显示在 hVISA 和 VISA 中,达托霉素不敏感率分别为 15% 和 38%。由于达托霉素的杀菌活性呈浓度依赖性,在治疗达托霉素 MIC 升高、高负荷菌量感染(心内膜炎)以及感染部位抗菌药物穿透性差的 hVISA 和 VISA 感染时也许需要更高的剂量^[23]。高剂量达托霉素可以防止对达托霉素敏感性下降的菌株的筛选和发展,并阻止后续治疗的失败^[23],但是高剂量使用的安全性仍需更多研究加以证实。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准达托霉素主要用于革兰阳性球菌引起的复杂性皮肤软组织感染以及葡萄球菌引起的血流感染、右心心内膜炎。达托霉素可作为 MRSA 血流感染和右心心内膜炎的一线用药,但是由于能被肺表面活性剂灭活,不能用于肺炎的治疗。达托霉素的不良反应有肌痛、横纹肌溶解及肌激酶升高等。

4.2 利奈唑胺

利奈唑胺为一种全新类别的人工合成的小分子噁唑烷酮类抗生素。利奈唑胺在美国已于 2000 年和 2002 年分别被批准用于成年人和新生儿。2007 年 9 月利奈唑胺进入中国临床,作为一种全新研发的抗 MRSA 药物,其已成为抗 MRSA 治疗的研究热点。利奈唑胺的作用机制为与细菌 50S 亚基上核糖体 RNA 的 23S 位点结合,阻止形成 70S 始动复合物,从而抑制细菌蛋白质的合成。与万古霉素相比,利奈唑胺具有以下优势:① 利奈唑胺口服吸收快速、完全,绝对生物利用度约 100%,静脉滴注/口服序贯给药无需调整剂量;② 具有强大的体液和组织穿透性,肺泡上皮衬液血浆浓度高,保证足量药物到达感染部位;③ 肾毒性比万古霉素小,对于肾功能不全患者不必调整剂量;④ 抑制细菌蛋白质合成机制与其他抗菌药不同,因此,不太可能与其他类别抗菌药物产生交叉耐药。利奈唑胺对侵袭性 hVISA 和 VISA 感染的治疗作用也存在一定的问题,应用利奈唑胺单独或联合其他抗菌药物成功治疗一些经 VAN 治疗失败或达托霉素治疗失败的 hVISA 和 VISA 引起的心内膜炎和血流感染已有报道^[4]。尽管有上述报道,但是在体外研究^[24]并没有显示

出利奈唑胺类似的作用。

4.3 头孢洛林

头孢洛林是新的广谱头孢菌素类抗生素,临床使用其水溶性前体药,静脉给药后在体内释放出头孢洛林而起作用,为时间依赖性杀菌剂,静脉给药, 600 mg, 2 次/d, 因为通过尿排泄,故肾功能受损患者需要调整剂量。头孢洛林已被批准可单用于治疗 MRSA 所致的复杂性皮肤软组织感染及社区获得性肺炎。头孢洛林对 MRSA 菌株包括 hVISA、VISA 和达托霉素不敏感的菌株有较强的体外抗菌活性^[25-26]。在一些体外 PK/PD 模型的研究^[25-26]中也观察到了“跷跷板效应”,即随着 VAN 和达托霉素对 hVISA、VISA 和达托霉素不敏感菌株的敏感性下降,头孢洛林的敏感性增强。现有的研究证实头孢洛林用于治疗 hVISA、VISA 和达托霉素不敏感菌株引起的侵袭性感染是安全有效的,但作为新药仍需要更多的研究支持。

4.4 替加环素

替加环素是米诺环素的衍生物,是第一个应用于临床的新型甘氨酸环素类抗生素,其作用机制是与细菌 30S 亚单位核糖体结合,阻止 tRNA 分子进入核糖体 A 位而抑制蛋白质的合成。替加环素可以克服由于 tet K 基因编码的外排系统及 tet M 基因编码的核糖体保护蛋白所致的耐药性。替加环素具有广谱抗菌活性,对革兰阳性或阴性菌特别是耐药革兰阳性菌均有强大的活性。2005 年 FDA 批准替加环素用于治疗 18 岁及以上患者敏感菌所致感染,适应证包括复杂腹腔内感染(如复杂阑尾炎、烧伤感染、腹内脓肿、深部软组织感染及溃疡感染)和复杂的皮肤及软组织感染。与其他类抗菌药物相比,替加环素的优势在于:①替加环素为肝肾双通道排泄药物,对于肾功能不全及血液透析患者、轻中度肝功能损害患者以及老年人均无需调整剂量;②可有效对抗四环素类药物两大耐药机制,不受常见耐药机制影响;③广泛分布于人体各组织,腹腔组织浓度高,尤其适用于复杂腹腔内感染的治疗;④抗菌谱广,对耐药革兰阴性菌、耐药革兰阳性菌、厌氧菌以及非典型病原体均有效。替加环素常见的不良反应为轻中度的恶心和呕吐。

4.5 联合治疗

上述抗菌药物的出现,为临床治疗 MRSA、hVISA 及 VISA 感染提供了更多的选择,但疗效及安全性还有待临床进一步发现与验证。虽然已经

出现了 VAN 治疗失败的病例,但 VAN 作为经典的抗 MRSA 感染的药物,在临床治疗中仍占有重要位置。越来越多的学者开始研究 VAN 联合其他抗菌药物对 MRSA、hVISA 及 VISA 的体内外活性,以期寻找更有效的治疗方案。

在众多的 VAN 联合治疗方案中,VAN 联合 β -内酰胺类抗菌药物受到了极大关注,最近的研究^[27]中表明,大多数关于 VAN 联合 β -内酰胺类的抗菌药物对 hVISA/VISA 的抗菌作用都表现出二者呈协同作用。Thomas 等^[27]通过体外药动学药效学(PK/PD)模型评价 VAN 联合哌拉西林他唑巴坦(TZP)抗 MRSA 和 VISA 的作用,结果显示 VAN 联合 TZP 对 MRSA 及 VISA 的抗菌活性要优于 VAN 单药。尽管近年来有越来越多研究支持 VAN 和 β -内酰胺类抗菌药物联合应用,但也有研究^[28]结果显示接受 VAN 联合 TZP 治疗的患者肾毒性的发生率有所上升。故尽管 VAN 联合 β -内酰胺类抗菌药物无论是在体内还是在体外的研究中均显示可以作为治疗 hVISA/VISA 感染的一种选择方案,仍需要更多的研究以在众多的 VAN 联合 β -内酰胺类抗菌药物的方案中探索安全性好且能够获得最佳临床预后的 VAN 联合治疗方案。

5 小 结

金黄色葡萄球菌从 MRSA 发展到 hVISA 和 VISA,已成为全球瞩目的公共卫生问题。VAN 作为治疗 MRSA 的首选用药,其不恰当的应用也许是导致对 VAN 敏感性下降的菌株出现的主要原因。由于临床检测 hVISA 的方法有限,故积极探索正确的检测方法对于临床及时诊断 hVISA 感染及指导治疗是非常必要的。对于临床上 VAN 治疗失败的 MRSA 感染患者,具有 hVISA/VISA 感染危险因素的患者,临床医生需警惕 hVISA/VISA 感染,以及时调整抗感染治疗方案,争取最佳预后。为防止 VAN 耐药的进一步发展,VAN 的合理应用和感染控制管理势在必行。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(3): 147-155.
- [3] Casapao A M, Leonard S N, Davis S L, et al. Clinical outcomes in patients with heterogeneous vancomycin-intermediate

- staphylococcus aureus bloodstream infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(9): 4252–4259.
- [4] Howden B P, Ward P B, Charles P G, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(4): 521–528.
- [5] Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40(1): 135–136.
- [6] Howden B P, Davies J K, Johnson P D, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains; resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1): 99–139.
- [7] Leonard S N, Rybak M J. Evaluation of vancomycin and daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterogeneously vancomycin-intermediate *S. aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(1): 155–160.
- [8] Horne K C, Howden B P, Grabsch E A, 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): 3447–3452.
- [9] Maor Y, Hagin M, Belausov N, et al. Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia[J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(5): 619–624.
- [10] Rybak M J, Leonard S N, Rossi K L, 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] van Hal S J, Paterson D L. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(1): 405–410.
- [12] Richter S S, Diekema D J, Heilmann K P, et al. Activities of vancomycin, ceftaroline, and mupirocin against *Staphylococcus aureus* isolates collected in a 2011 national surveillance study in the United States[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 740–745.
- [13] Richter S S, Satola S W, Crispell E K, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* isolates with heterogeneous intermediate-level resistance to vancomycin in the United States[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(12): 4203–4207.
- [14] Charles P G, Ward P B, Johnson P D, et al. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(3): 448–451.
- [15] Howden B P, Johnson P D, Ward P B, et al. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(9): 3039–3047.
- [16] Jacob J T, DiazGranados C A. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(2): e93–e100.
- [17] Chen H B, Liu Y D, Sun W J, et al. The incidence of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* correlated with increase of vancomycin MIC[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 71(3): 301–303.
- [18] Rose W E, Leonard S N, Rossi K L, et al. Impact of inoculum size and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) on vancomycin activity and emergence of VISA in an in vitro pharmacodynamic model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 805–807.
- [19] Khatib R, Jose J, Musta A, et al. Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(7): 1594–1599.
- [20] Fong R K, Low J, Koh T H, et al. Clinical features and treatment outcomes of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) in a tertiary care institution in Singapore[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(8): 983–987.
- [21] Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, et al. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(4): 1581–1585.
- [22] Kelley P G, Gao W, Ward P B, 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.
- [23] Vidallac C, Steed M E, Rybak M J. 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.
- [24] Leonard S N, Szeto Y G, 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.
- [25] Steed M, Vidallac C, Rybak M J. Evaluation of ceftaroline activity versus daptomycin (DAP) against DAP-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7): 3522–3526.
- [26] Werth B J, Steed M E, Kaatz G W, et al. Evaluation of ceftaroline activity against heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-intermediate methicillin-resistant *S. aureus* strains in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model: exploring the “seesaw effect”[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2664–2668.
- [27] Dilworth T J, Leonard S N, Vilay A M, et al. Vancomycin and piperacillin-tazobactam against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(10): 1334–1344.
- [28] Peyko V, Smalley S, Cohen H. Prospective comparison of acute kidney injury during treatment with the combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin versus the combination of cefepime or meropenem and vancomycin [J]. *J Pharm Pract*, 2017, 30(2): 209–213.