

抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌药物的研究进展

徐霄龙^{1,2,3} 郭玉红^{1,2} 赵京霞^{1,2,3} 何莎莎^{1,2,3} 刘清泉^{1,2,3}

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010; 3 北京市中医研究所,北京,100010)

摘要 近年有多种逆转 MRSA 耐药的有潜力的抗菌药入市或进入后期临床研究阶段,其耐药机制各不相同。中药有效成分逆转 MRSA 耐药的研究也在逐年增加,证实多种中药有效成分单独应用可抑制耐药菌的生长,且可以通过组方的形式联合多种抗菌药物使用,具备不同耐药机制,产生协同作用,有效阻止细菌短期内耐药机制的发挥,降低耐药菌的进化。作者通过文献分析对报道的新型抗 MRSA 药物和中药有效成分进行综述归纳,探讨近年在研的新型抗菌药及中药对抗 MRSA 的效果及逆转耐药的机制。

关键词 新型抗菌药;中药;抗 MRSA;逆转耐药

Research Progress in Study of Anti-MRSA Medicine

Xu Xiaolong^{1,2,3}, Guo Yuhong^{1,2}, Zhao Jingxia^{1,2,3}, He Shasha^{1,2,3}, Liu Qingquan^{1,2,3}

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated with Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2 Beijing Key Laboratory of Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Infectious Diseases, Beijing

100010, China; 3 Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

Abstract In recent years, several kinds of pre-clinical and clinical molecule medicine were organized into categories with different regulating mechanisms and therapeutic effects on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). And the number of studies on active constituent in Chinses material medica is growing, and indicated that large amount of Chinese material medica inhibited growth of drug-resistance bacteria both in component and by using separately, to prevent resistant mechanism and the evolution of the bacteria. The purpose of this review was to discuss the mechanisms of molecules currently and Chinese material medica on anti-MRSA properties via analysis.

Key Words Novel antibacterial agents; Chinese metrial medica; Anti-MRSA; Reversal of drug resistance

中图分类号:R378.99+1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.005

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus Aureus*)是临床上常见细菌,毒性较强,可引起多种类型的化脓感染,甚至危及生命。上世纪 40 年代青霉素治疗金黄色葡萄球菌引起的感染性疾病一度取得了良好的疗效,但是随着青霉素的大量应用,导致部分金黄色葡萄球菌产生可水解 β -内酰胺环的青霉素酶,使其对青霉素耐药。之后科学家又研究出一种耐青霉素酶的半合成青霉素甲氧西林(methicillin),使金黄色葡萄球菌产酶株一度得到较好的控制。但仅过了两年,在英国就检出了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*, MRSA)。时至今日,MRSA 已经发展成遍布全球的高致死病原菌,被称为“超级细菌”。近年来,科学家相继开发出达托霉素、利奈唑胺和万古霉素等对 MRSA 感染具有较好疗效的新型抗生素,但是,细菌耐药株的进化速度也在加快,现已经检出针对包括上述药物在内的多种耐药菌株^[1]。如何对抗包括 MR-

SA 在内的耐药菌已成为研究人员刻不容缓的任务。中药治疗感染性疾病也有丰富的临床基础,从中药和天然植物药中寻找开发新型抗菌药物成为了国内外研究的重要领域。我们就国际上新近研发的抗 MRSA 和金黄色葡萄球菌药物和传统中药及有效成分抗菌的研究作如下综述。

1 新型抗生素的研发

不断研制新型抗生素是人们对抗 MRSA 的主要手段,主要途径包括生物提取、化学合成和对已有抗生素进行结构修饰。

1.1 抑制肽聚糖和细胞膜合成

1.1.1 酯肽类抗生素 在达托霉素检出耐药菌株后,新型的 Ca^{2+} 依赖性的循环酯肽 MX-2401 受到广泛关注,其在体内外试验中均展现了抑制多种耐药革兰氏阳性菌的作用,包括 MRSA^[2]。虽然与达托霉素结构类似,但是在抑菌机制上,二者有所不同。MX-2401 主要是通过与肽聚糖合成脂质载体 $\text{C}_{55}\text{-P}$

结合,进而剂量依赖性地抑制细菌细胞壁脂质前体 I、II,以及磷壁酸脂质前体 III 生成。同时,与达托霉素相比,MX-2401 的效果不受肺表面活性剂的影响^[3]。此外,MX-2401 介导的杀菌过程并不涉及膜的去极化过程,提示其与达托霉素的杀菌机制存在差异。该药物仍在前期临床试验中,具有很广泛的应用前景。Tripropeptin C (TPPC) 是由 *Lysobacter sp.* BMK333-48F3 肉汤培养基中分离得到的天然环状酯肽类抗生素,现已证明其对 MRSA 有较好的杀灭作用。TPPC 的抑菌机制与达托霉素和 MX-2401 亦不尽相同,TPPC 并不改变细菌膜电位和膜完整性,也不影响 K⁺ 的流出和脂质体 I 和 II 的合成^[4]。TPPC 主要抑制细菌细胞壁合成中的十一异戊二烯焦磷酸酶 (UPPs) 活性,还引起 C₅₅-P 累积,形成 Ca²⁺ 依赖形式的 TPPC/C₅₅-P 复合体,进而抑制转糖基作用和细胞壁生物合成等。

1.1.2 脂糖肽类抗生素 2009 年特拉万星批准后,又有 3 个半合成脂糖肽类进入三期临床试验阶段,即达巴万星,奥利万星和替考拉宁。通常认为,糖肽类抗生素的抑菌机制主要是通过与细菌细胞壁上 D-Ala-D-Ala 部分结合,进而抑制细胞壁的合成。而脂糖肽类的不同在于其具有的脂质部分可以直接连接到细胞壁的核心部分^[5]。达巴万星可以通过其亲脂性侧链与细胞壁脂质结构形成二聚体,便于其锚定到细胞壁上,增强其与 D-Ala-D-Ala 部分的结合能力^[6]。体内和体外试验均证实,达巴万星对 MRSA 具有很强的抑制能力^[7]。从现已公布的三期临床试验结果来看,达巴万星治疗由 MRSA 导致的复杂性皮肤和皮肤结构感染 (Complicated Skin and Skin Structure Infection, cSSSI) 的效果并不比利奈唑胺差,且不良反应较少^[8]。奥利万星具有更广泛的抗菌谱,且对耐万古霉素肠球菌依然有效^[9]。在治疗金黄色葡萄球菌过程中,奥利万星与万古霉素的抗菌机制不同,奥利万星主要通过抑制转糖基作用和转肽作用抑制细菌细胞壁生物学合成^[10]。此外,改变膜电位和抑制 RNA 合成也是奥利万星高效抑菌的关键^[11]。最新的两项三期临床试验和一项二期临床实验结果证实了奥利万星的安全性,且其治疗 MRSA 等革兰氏阳性菌引起的 cSSSI 效果与万古霉素相当^[12]。替考拉宁抗 MRSA 的作用早在 20 世纪 80 年代就已被体内和体外研究证实^[13]。虽然到目前为止替考拉宁的抗菌机制仍不明确,但抑制细菌细胞壁合成可能是其抗菌的关键。虽然替考拉宁在欧洲多个国家广泛使用,但因其在试验中反映出的

剂量效应和药物配伍问题,FDA 仍未将其批准使用^[14]。

1.1.3 细胞膜抑制剂 目前有 3 个开发前景良好的细菌细胞膜抑制剂,包括 TD-1792,Brilacidin 和 XF-73 等。TD-1792 是将万古霉素与头孢菌素通过共价键结合形成的嵌合分子^[15]。多项体内和体外的研究证实,TD-1792 展现出的抗 MRSA 能力比单独使用万古霉素或头孢菌素效果更优,提示 2 个成分之间可能存在协同作用^[16]。Brilacidin 是一类新型的成孔药物,属于防御素类似物范畴,在治疗由 MRSA 引起的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection, ABSSI) 有较好的疗效。最新研究表明,Brilacidin 在治疗多种革兰氏阴性菌和阳性菌感染时均有显著疗效。近期一项二期试验证实,Brilacidin 在治疗 ABSSI 时展现出的安全性和疗效与达托霉素相当^[17]。XF-73 是一类卟啉类化合物,在治疗包括 MRSA 在内的多种革兰氏阳性菌感染均有显著疗效^[18]。研究证实,XF-73 抗菌活性主要与其膜扰动活性有关,可以导致细胞内 K⁺/ATP 流失,且对金黄色葡萄球菌的生物膜有效^[19]。此外,苯并菲啶类生物碱根碱也展现了良好的抗 MRSA 活性,其主要通过扰乱 MRSA 细胞质膜发挥作用^[20]。

1.2 蛋白合成抑制剂

1.2.1 唑烷酮类抗生素 唑烷酮类抗生素主要通过结合核糖体 50S 亚基抑制细菌蛋白的合成。体内交联试验和 X-Ray 结晶衍射等试验均证实唑烷酮类药物可以与肽基转移酶中心 23S rRNA 发生结合,阻止氨酰转移 RNA 结合到肽基转移酶的 A 位点^[21]。利奈唑胺因应用广泛产生耐药,但其衍生物泰地唑胺 (TR701) 和雷得唑来 (RX1741) 表现出了对耐利奈唑胺金黄色葡萄球菌的抗菌活性^[22-23],这可能与化学结构上的差异有关。但针对临床常见的 23S rRNA U2500A 和 G2576U 位点突变引起的利奈唑胺耐药,泰地唑胺的治疗效果比雷得唑来更好^[24]。已公布的二期临床试验结果表明泰地唑胺的安全性和有效性更适合于后期继续研发^[25]。

1.2.2 氨甲基环素类抗生素 氨甲基环素类抗生素是四环素的一类衍生物,其抗菌机制与四环素类似,主要通过抑制细菌蛋白合成发挥作用^[26]。最新研发的该类药物有 Omadacycline 和 Eravacycline 2 种。Omadacycline 是米诺环素衍生物,具有很强的抗菌能力,且抗菌谱广泛^[27]。二期临床研究表明,Omadacycline 安全有效,治疗 MRSA 引起的 cSSSI 效

果与利奈唑胺相当。Eravacycline 也展现了良好的抗革兰氏阴性菌和阳性菌的能力,对 MRSA 也有较好的杀灭作用^[28]。

1.2.3 氨基糖苷类抗生素 氨基糖苷类药物的抗菌机制主要是通过结合 30S 核糖体上 16S rRNA 亚基 tRNA 受体位点,从而抑制细菌蛋白的合成^[29]。新型的氨基糖苷类药物 Plazomicin 对革兰氏阴性菌及 MRSA 均有较好的抑菌作用^[30]。

1.2.4 肽脱甲酰基酶抑制剂 细菌内肽脱甲酰基酶可将 N-甲酰基团从 N 段的起始甲硫氨酸上切除。该分子机制在细菌蛋白合成的起始阶段发挥重要的作用,同时也是设计药物分子靶点的重要热点^[31]。GSK1322322 是一类新型的肽脱甲酰基酶抑制剂,目前的研究主要针对其治疗 MRSA 引起的 cSSSI 和社区获得性肺炎 (Community-acquired Pneumonia, CAP)^[32]。公布的前期研究和临床实验结果表明, GSK1322322 安全性高,且对 MRSA 的抗菌能力很强^[27]。

1.3 DNA 合成抑制剂

1.3.1 氟喹诺酮类抗生素 氟喹诺酮类药物抑菌的机制主要是通过结合拓扑异构酶 II 和 IV,进而抑制细菌 DNA 超螺旋结构的形成^[33]。目前在研的氟喹诺酮类药物主要有莫西沙星、德拉沙星、非那沙星和那氟沙星等。莫西沙星是 FDA 批准使用的治疗革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌感染的药物^[34],但由于其对 MRSA 的治疗效果并不明确,所以主要用于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌引起的 cSSSI 和 CAP 治疗^[35]。德拉沙星在一系列体外研究中展现了良好的对抗革兰氏阴性菌的效果,包括耐喹诺酮和喹诺酮敏感的 MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (Methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA)^[36]。与其他氟喹诺酮类药物相比,德拉沙星抑制革兰氏阴性菌的机制主要是抑制 DNA 回旋酶的作用,而对革兰氏阳性菌的抑制主要通过抑制拓扑异构酶 IV 的活性实现^[37]。非那沙星是一类新型的 8-氟基氟喹诺酮类药物。在酸性条件下,非那沙星展现的抗菌能力远强于其他氟喹诺酮类药物,包括莫西沙星^[38]。那氟沙星是三环氟喹诺酮类药物,在体内外试验中均展现出良好的对抗耐喹诺酮和喹诺酮敏感的 MRSA、MSSA 和表皮葡萄球菌^[39-40]。目前那氟沙星已被广泛应用于治疗寻常性痤疮和皮肤感染等^[41]。

1.3.2 二氢叶酸还原酶抑制剂 Iclaprim 是一类新型的二氨基嘧啶药物,与甲氧苄氨嘧啶类似,具有很强的拮抗二氢叶酸还原酶的能力^[42]。然而与甲氧

苄氨嘧啶相比, Iclaprim 还能对耐甲氧苄氨嘧啶的 MRSA 产生抑制作用^[43]。其可以通过增加疏水作用,增强 Iclaprim 结合突变酶的能力,逆转 F98Y 二氢叶酸还原酶导致的甲氧苄氨嘧啶耐药^[44]。随机双盲二期试验和三期临床试验的结果表明, Iclaprim 在治疗 MRSA 引起的 cSSSI 时效果与万古霉素和利奈唑胺相当^[45]。

1.4 脂肪酸合成抑制剂 在已知的能够抑制细菌脂肪酸生成的成分当中,三氯生和异烟肼的应用最为广泛。三氯生主要抑制金黄色葡萄球菌中 FabI 活性,二异烟肼主要抑制结核分枝杆菌中 FabI 的活性^[46]。AFN-1252 (Affinium Pharmaceuticals) 也是一类 FabI 活性抑制剂,研究表明其对 MRSA、MSSA 和表皮葡萄球菌的抑制效果都很强^[47-48]。此外,2 个正在研发中的 FabI 抑制剂, Fab-001 和 CG-400549,在金黄色葡萄球菌感染的试验中均展现了良好的抗菌能力。Fab-001 是一种窄谱抗生素,主要通过抑制金黄色葡萄球菌 FabI 活性发挥抑菌作用^[49]。CG-400549 则在二期临床治疗 ABSSSI 的试验中展现了优于利奈唑胺和万古霉素的治疗效果^[50-51]。

2 中药抗耐药菌的研究

中药在治疗感染性疾病方面也积累了大量的临床应用基础,单独应用或联合抗生素类药物应用,都展现出了一定的抗菌作用。中药注重整体观念,通常单味中药或中药复方中含有多种天然活性成分,个别成分可直接发挥抑菌作用,或者多种有效成分发挥协同作用,逆转细菌耐药,提高机体免疫能力。

2.1 抑制细菌生物膜形成 黄芩苷是黄芩抑菌的主要成分,对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 2 048 $\mu\text{g/mL}$ 。研究证实黄芩苷可以显著降低金黄色葡萄球菌生物膜生成,其机制可能是通过减少细菌对载体的黏附,抑制和清除细菌生物膜^[52]。五倍子水提液抗 MRSA 的效果也较明显, MIC 为 64 mg/mL 。研究显示五倍子水提液可以剂量依赖性的金黄色葡萄球菌的活菌数量,清除细菌生物膜^[53],但对细胞间多糖黏附素合成及生物膜的形成无抑制作用^[54]。大蒜素可以抑制表皮葡萄球菌生长, MIC 为 8 $\mu\text{g/mL}$,其亚浓度剂量可以明显抑制表皮葡萄球菌生物膜的形成^[55]。金银花也具有很强得抗金黄色葡萄球菌的能力,其醇提物可以显著抑制金黄色葡萄球菌生物膜形成。进一步通过分离金银花各有效成分对金黄色葡萄球菌生物膜进行研究,发现白果醇、肉桂酸、咖啡酸、原儿茶酸、獐牙菜苷、7-表断马钱子苷半缩醛内酯和熊果酸等 7 中有效成分具备清除生物膜

的能力,其中獐牙菜苷、7-表断马钱子苷半缩醛内酯和熊果酸清楚能力较强^[56]。甘草查耳酮 A 也可显著降低 MRSA 生物膜厚度, MIC 范围 1-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。组学研究证实甘草查耳酮 A 显著下调参与 MRSA 自溶素、生物膜形成及细胞壁形成的基因,从而抑制生物膜形成^[57]。

2.2 破坏细菌的细胞结构 细菌细胞结构的完整对细菌生存有重要意义,破坏其细胞结构是很多抗菌药物发挥作用的重要机制。多种中药被报道具有阻碍细胞壁合成,增加细胞膜通透性等作用,进而发挥抗菌作用。蛇莓水提液可以显著改变金黄色葡萄球菌的菌体超微结构,造成细胞质壁严重分离,胞质空腔化^[58]。五倍子水提液可以明显改变表皮葡萄球菌形态,作用使细菌体积膨胀,细胞壁和细胞质等细胞内容物消失^[59]。小檗碱可以改变细菌细胞壁和细胞膜通透性,进而影响钙离子通道的功能,使胞内钙离子大量流失,造成细菌死亡^[60]。

2.3 抑制 β -内酰胺酶活性 MRSA 还可以通过产生 β -内酰胺酶、减少药物积聚、改变抗生素作用的靶位、表达修饰酶和过表达药物靶蛋白等多种途径产生耐药。多种黄酮类化合物可以降低金黄色葡萄球菌 β -内酰胺酶的活性,从而逆转 MRSA 耐药。小檗碱单独应用或联合 β -内酰胺类抗生素对抗 MRSA 的效果显著。单独应用小檗碱 MIC 值范围在 32 ~ 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而联合氨苄西林和苯唑西林抗菌效果显著增加^[61],激活自溶酶系统使其抗菌机制之一^[62]。苦豆子总碱对产 β -内酰胺酶耐药菌株和产超广谱 β -内酰胺酶耐药菌株的抑菌作用^[63]。黄芩苷和黄芩素联合苯唑西林具有很好的抗 MRSA 作用,主要机制是通过抑制青霉素结合蛋白 PBP2a 表达逆转 MRSA 耐药^[64]。大蒜原汁对氨苄西林诱导的 MRSA 内 β -内酰胺酶的抑酶率可达到 45%。茶多酚与苯唑西林合用抑菌圈明显大于苯唑西林单独用药,提示其抗 MRSA 的协同作用^[65]。

2.4 抑制耐药菌外排泵 主动外排机制是多数耐药菌的重要耐药机制之一, *norA* 外排泵基因在该过程中发挥重要作用。研究证实,浙贝母、射干、穿心莲和菱角水提液均可对 *norA* 过表达致金黄色葡萄球菌耐药的 MRSA 菌株产生抗菌作用^[66]。白毛茛提取液中所含的黄酮类化合物和生物碱均具备抗 MRSA 外排泵的作用^[67];从中药黄连中分离得到的 5-甲氧基大风子品可作为金黄色葡萄球菌 *NorA* 外排泵抑制剂,抑制细菌外排的功能^[68]。

2.5 抑制细菌蛋白和核酸合成 研究证实大豆异

黄酮可以显著抑制金黄色葡萄球菌总蛋白的生成,达到抗菌作用,处理金黄色葡萄球菌 28 h 可使细菌总蛋白表达量减少 90%^[69]。小檗碱也具有抑制细菌蛋白合成的功能,通过同位素前体渗入试验证明小檗碱可以与细菌蛋白 DNA 结合,从而抑制相关基因的转录和翻译过程,最终抑制细菌蛋白的合成^[60]。蝎子草醇提浸膏可以通过抑制菌体核算的合成及菌体可溶性蛋白的表达,抑制金黄色葡萄球菌的生长^[70]。

3 结语

以天然活性产物为先导的抗 MRSA 药物研究已有较长历史,但随着抗感染药物的不合理使用和农牧业的滥用,使多重耐药菌株的检出率不断增加,进而限制了临床可供选择的抗生素种类。因此,找寻具备新的结构和新的逆转耐药菌的药物已成为国内外研究的热点。目前虽然有多种新型抗菌药物正在研发中,也展现出了令人期待的抗菌效果,但抗生素类药物作用机制单一等特点使其易被耐药菌株克服。中药讲究整体观念,虽然多种中药有效成分单独应用也可抑制耐药菌的生长,但中药应用时往往通过组方形式联合多种抗菌药物使用,具备不同耐药机制的中药同时应用可以产生协同作用,有效阻止细菌短期内耐药机制的发挥,降低耐药菌的进化。虽然目前中药各单体有效成分逆转耐药的机制研究已有较多基础,各中药成分间通过相互协同逆转耐药的机制仍不明确。通过网络药理学和代谢组学等现代分子生物学技术对中药复方逆转耐药菌的机制进行研究,对于优化组方和逆转多重耐药菌株有重要的意义。

参考文献

- [1] 李娟,张学顺,傅春升. 中药抗菌作用的研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23(2): 90-93.
- [2] Craig WA, Andes DR, Stamstad T. In vivo pharmacodynamics of new lipopeptide MX-2401 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12): 5092-5098.
- [3] Rubinchik E, Schneider T, Elliott M, et al. Mechanism of action and limited cross-resistance of new lipopeptide MX-2401 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2743-2754.
- [4] Hashizume H, Sawa R, Harada S, et al. Tripropeptin C blocks the lipid cycle of cell wall biosynthesis by complex formation with undecaprenyl pyrophosphate [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(8): 3821-3828.
- [5] Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, et al. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics [J]. Chem Rev, 2005, 105(2): 425-448.
- [6] Meeker DG, Beenken KE, Mills WB, et al. Evaluation of Antibiotics Active against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Based on Activity in an Established Biofilm [J]. Antimicrob Agents Chemother,

- 2016,60(10):5688-5694.
- [7] Chen A Y, Zervos M J, Vazquez J A. Dalbavancin: a novel antimicrobial[J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(5): 853-863.
 - [8] 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.
 - [9] Mendes R E, Woosley L N, Farrell D J, 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): 1639-1642.
 - [10] Kim SJ, Cegelski L, Stueber D, et al. Oritavancin exhibits dual mode of action to inhibit cell-wall biosynthesis in *Staphylococcus aureus* [J]. *J Mol Biol*, 2008, 377(1): 281-293.
 - [11] Belley A, Neesham-Grenon E, McKay G, et al. Oritavancin kills stationary-phase and biofilm *Staphylococcus aureus* cells in vitro[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(3): 918-925.
 - [12] Dunbar LM, Milata J, McClure T, et al. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7): 3476-3484.
 - [13] Pallanza R, Berti M, Goldstein B P, et al. Teichomycin: in-vitro and in-vivo evaluation in comparison with other antibiotics[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1983, 11(5): 419-425.
 - [14] van Hal S J, Paterson D L. New Gram-positive antibiotics: better than vancomycin? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(6): 515-520.
 - [15] Leuthner KD, Vidaillac C, Cheung CM, et al. In vitro activity of the new multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic TD-1792 against vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus* isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9): 3799-3803.
 - [16] Blais J, Lewis SR, Krause KM, et al. Antistaphylococcal activity of TD-1792, a multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3): 1584-1587.
 - [17] Kowalski RP, Romanowski EG, Yates KA, et al. An Independent Evaluation of a Novel Peptide Mimetic, Brilacidin (PMX30063), for Ocular Anti-infective[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(1): 23-27.
 - [18] Farrell DJ, Robbins M, Rhys-Williams W, et al. In vitro activity of XF-73, a novel antibacterial agent, against antibiotic-sensitive and-resistant Gram-positive and Gram-negative bacterial species[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(6): 531-536.
 - [19] Ooi N, Miller K, Randall C, et al. XF-70 and XF-73, novel antibacterial agents active against slow-growing and non-dividing cultures of *Staphylococcus aureus* including biofilms[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(1): 72-78.
 - [20] Obiang-Obounou BW, Kang OH, Choi JG, et al. The mechanism of action of sanguinarine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Toxicol Sci*, 2011, 36(3): 277-283.
 - [21] Ippolito JA, Kanyo ZF, Wang D, et al. Crystal structure of the oxazolidinone antibiotic linezolid bound to the 50S ribosomal subunit[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(12): 3353-3356.
 - [22] 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): 4442-4447. DOI: 10.1128/AAC.00859-08.
 - [23] Lawrence L, Danese P, DeVito J, et al. In vitro activities of the Rx-01 oxazolidinones against hospital and community pathogens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(5): 1653-1662.
 - [24] 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): 5337-5343.
 - [25] Prokocimer P, Bien P, Surber J, et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(2): 583-592.
 - [26] 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): 2559-2564.
 - [27] Sutcliffe JA. Antibiotics in development targeting protein synthesis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1241: 122-152.
 - [28] Xiao X Y, Hunt D K, Zhou J, et al. Fluorocyclines. 1. 7-fluoro-9-pyrrolidinoacetamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline: a potent, broad spectrum antibacterial agent[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(2): 597-605.
 - [29] Dozzo P, Moser HE. New aminoglycoside antibiotics[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2010, 20(10): 1321-1341.
 - [30] Tenover FC, Tickler I, Armstrong ES, et al. Activity of ACHN-490 against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from patients in US hospitals[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(4): 352-354.
 - [31] Margolis PS, Hackbarth CJ, Young DC, et al. Peptide deformylase in *Staphylococcus aureus*: resistance to inhibition is mediated by mutations in the formyltransferase gene[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(7): 1825-1831.
 - [32] Ross JE, Scangarella-Oman NE, Miller LA, et al. Determination of disk diffusion and MIC quality control ranges for GSK1322322, a novel peptide deformylase inhibitor [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(11): 3928-3930.
 - [33] Kampranis SC, Maxwell A. Conformational changes in DNA gyrase revealed by limited proteolysis [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(35): 22606-22614.
 - [34] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(10): 1373-1406.
 - [35] Lemaire S, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC, et al. Activity of moxifloxacin against intracellular community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with clindamycin, linezolid and cotrimoxazole and attempt at defining an intracellular susceptibility breakpoint[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(3): 596-607.
 - [36] Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS, et al. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance se-

- lection and characterization[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(12): 2814-2820.
- [37] Nilius A M, Shen L L, Hensey-Rudloff D, et al. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(10): 3260-3269.
- [38] Stubbings W, Leow P, Yong GC, et al. In vitro spectrum of activity of flinafloxacin, a novel, pH-activated fluoroquinolone, under standard and acidic conditions[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(9): 4394-4397.
- [39] Bhagwat SS, McGhee P, Kosowska-Shick K, et al. In vitro activity of the quinolone WCK 771 against recent U. S. hospital and community-acquired Staphylococcus aureus pathogens with various resistance types[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 811-813.
- [40] Patel MV, De Souza NJ, Gupte SV, et al. Antistaphylococcal activity of WCK 771, a tricyclic fluoroquinolone, in animal infection models[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4754-4761.
- [41] Jacobs MR, Appelbaum PC. Nadifloxacin: a quinolone for topical treatment of skin infections and potential for systemic use of its active isomer, WCK 771[J]. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7(14): 1957-1966.
- [42] Schneider P, Hawser S, Islam K. Iclaprim, a novel diaminopyrimidine with potent activity on trimethoprim sensitive and resistant bacteria[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13(23): 4217-4221.
- [43] Oefner C, Bandera M, Haldimann A, et al. Increased hydrophobic interactions of iclaprim with Staphylococcus aureus dihydrofolate reductase are responsible for the increase in affinity and antibacterial activity[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4): 687-698.
- [44] Oefner C, Parisi S, Schulz H, et al. Inhibitory properties and X-ray crystallographic study of the binding of AR-101, AR-102 and iclaprim in ternary complexes with NADPH and dihydrofolate reductase from Staphylococcus aureus[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2009, 65(Pt 8): 751-757.
- [45] Krievins D, Brandt R, Hawser S, et al. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(7): 2834-2840.
- [46] Heath RJ, Rock CO. Fatty acid biosynthesis as a target for novel antibacterials[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2004, 5(2): 146-153.
- [47] Karlowsky JA, Kaplan N, Hafkin B, et al. AFN-1252, a FabI inhibitor, demonstrates a Staphylococcus-specific spectrum of activity[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(8): 3544-3548.
- [48] Payne DJ, Miller WH, Berry V, et al. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(10): 3118-3124.
- [49] Escaich S, Prouvensier L, Saccomani M, et al. The MUT056399 inhibitor of FabI is a new antistaphylococcal compound[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(10): 4692-4697.
- [50] Kim BY, Sohn YT. Solid state of CG-400549, a novel FabI inhibitor: characterization, dissolution, transformation[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(5): 775-779.
- [51] Park HS, Yoon YM, Jung SJ, et al. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(3): 568-574.
- [52] 杜仲业, 陈一强, 孔晋亮, 等. 黄芩苷对金黄色葡萄球菌生物膜抑制作用的体外研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(8): 1541-1543.
- [53] 黄晓敏, 王婧婷, 汪若波, 等. 五倍子水提取物对金黄色葡萄球菌生物膜的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(4): 536-539, 543.
- [54] 黄长武, 廖璞, 杨钰欣, 等. 五倍子水煎剂对表皮葡萄球菌生物膜抑制的研究[J]. 微生物学杂志, 2007, 27(6): 41-44.
- [55] Pérez-Giraldo C, Cruz-Villalón G, Sánchez-Silos R, et al. In vitro activity of allicin against Staphylococcus epidermidis and influence of subinhibitory concentrations on biofilm formation[J]. J Appl Microbiol, 2003, 95(4): 709-711.
- [56] 何敏. 金银花对细菌生物膜的抑制作用及其化学成分研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [57] 申凤鸽. 甘草查耳酮 A 抗金黄色葡萄球菌生物被膜的分子机制初步研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [58] 林居纯, 黄玲, 刘丹, 等. 蛇莓水提物的体外抗菌活性及抗菌机制[J]. 中国兽医科学, 2013, 7(6): 645-649.
- [59] 李仲兴, 王秀华, 时东彦, 等. 五倍子提取物对表皮葡萄球菌的抗菌作用及其扫描和透射电镜观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(10): 867-869.
- [60] 华国强. 小檗碱抑菌特点及抑菌机制的初步研究[D]. 济南: 山东大学, 2005.
- [61] 陈广灿, 周树勤, 刘淑慧, 等. 小檗碱与 β -内酰胺类抗生素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的协同抗菌作用[J]. 广东医学, 2011, 32(14): 1812-1814.
- [62] 周树勤, 姚芬, 黄源春, 等. 小檗碱对 MRSA 自溶酶系统作用的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(4): 310-312.
- [63] 周学章, 贾芳, 宋振威. 苦豆子碱对产 β -内酰胺酶动物源性菌株的药敏分析[J]. 中国动物检疫, 2010, 27(4): 45-47.
- [64] 陈勇川, 谢林利, 熊丽蓉, 等. 黄芩苷/黄芩素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗药性的逆转作用研究[J]. 中国药房, 2008, 19(9): 644-646.
- [65] 华德兴, 彭青, 曾香连, 等. 绿茶及其提取物抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(3): 228-233.
- [66] 宋战岗, 冯新, 韩文瑜, 等. 金黄色葡萄球菌 norA 外输泵中药耐药抑制剂的筛选[J]. 吉林农业大学学报, 2007, 29(3): 329-333, 337.
- [67] Cech NB, Junio HA, Ackermann LW, et al. Quorum quenching and antimicrobial activity of goldenseal (Hydrastis canadensis) against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) [J]. Planta Med, 2012, 78(14): 1556-1561.
- [68] Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, et al. Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxy-hydnocarpin, a multidrug pump inhibitor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(4): 1433-1437.
- [69] 王海涛. 大豆异黄酮的抑菌活性及其机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁师范大学, 2009.
- [70] 江震彪, 彭霞, 张晓林, 等. 蝎子草醇提浸膏对金黄色葡萄球菌抗菌机制的研究[J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2011, 33(5): 184-188.