

· 综 述 ·

糖肽类抗生素的研究进展

鞠永静, 马淑涛*

(山东大学药学院, 济南 250012)

摘 要 糖肽类抗生素不仅有较高的选择性抗 HIV、FIPV 和 SARS 活性, 还有显著的抗革兰氏阳性菌活性, 但致病菌耐药性的不断产生给临床治疗带来极大困难。本文从抗菌机制、耐药机制和结构修饰等方面对糖肽类抗生素进行介绍和综述, 并对糖肽类抗生素的发展前景进行预测和展望。

关键词 糖肽类抗生素; 抗菌机制; 耐药机制; 结构修饰; HIV; FIPV; SARS

中图分类号 R978.1 **文献标识码** A **文章编号** 1000-5048(2008)02-0188-05

Research advances in glycopeptide antibiotics

JU Yong-jing, MA Shu-tao*

School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract Glycopeptide antibiotics not only possess selective activities against HIV, FIPV and SARS, but also have potent activities against Gram-positive bacteria. Meanwhile, the occurrence of bacterial resistance bring about significant challenges in clinical therapy. Recent progresses of glycopeptide antibiotics, including antimicrobial mechanism, mechanism of resistance, structural modification, etc, were summarized in this paper. Further perspective on many aspect concerning glycopeptides is also provided.

Key words glycopeptide antibiotics; antimicrobial mechanism; mechanism of resistance; structural modification; HIV; FIPV; SARS

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20372043) and the Science and Technique Foundation of Shandong Province (No. 2005GG3202098)

糖肽类抗生素具有高度修饰的七肽骨架, 通过与细菌细胞壁五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基结合产生抗菌活性^[1]。糖肽类抗生素对几乎所有的革兰阳性细菌有活性, 其中, 对甲氧西林耐药葡萄球菌、肺炎链球菌和肠球菌有较强的抗菌活性。此外, 糖肽类抗生素衍生物可选择性产生抗人类免疫缺陷病毒 (HIV)、抗猫传染性腹膜炎病毒 (FIPV) 和抗冠状病毒 (SARS) 活性^[2], 抗 HIV 机制主要是抑制 HIV-1 和 HIV-2 侵入宿主细胞这一过程, 抗 FIPV 和 SARS 机制有待于进一步研究。

万古霉素耐药金黄色葡萄球菌 (VRSA)、肠球菌 (VRE)、万古霉素耐药金敏葡菌 (VISA) 和糖肽类抗生素耐药金敏葡菌 (GISA) 的出现, 给临床治疗带来极大困难。因此, 新型糖肽类抗生素已成为国内外同行的研究热点。本文就近年来这方面的研究进展做一综述。

1 抗菌机制

1.1 抑制细胞壁的合成

糖肽类抗生素抑制细胞壁形成的最后阶段, 通过与细菌细胞壁肽聚糖前体和新生肽聚糖特异性结合, 阻止肽基转移酶、糖基转移酶和羧肽酶参与催化的交联反应^[3], 干扰细菌细胞壁合成, 导致细胞无法形成刚性结构而产生渗透性溶解。

1.2 抑制转肽作用及新生肽聚糖的合成

革兰阳性细菌上有两个可供结合的靶点, 点糖肽类抗生素与第一个靶点五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基结合可抑制肽内桥的形成, 但不抑制新生肽聚糖的形成; 与第二个靶点糖基转移酶底物单体结合可完全抑制肽聚糖的合成, 使细胞停止增殖。

* 收稿日期 2007-10-09 * 通讯作者 Tel: 0531-88382009 E-mail: mashutao@sdu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 20372043) 和山东省科技攻关项目 (No. 2005GG3202098)

2 细菌耐药机制

大量 *van* 基因族耐药株的产生,可降解正常的肽聚糖前体,并合成末端连有 D-丙氨酰-D-丙氨酸的肽聚糖前体,影响糖肽类抗生素与脂质体 II 复合物形成氢键,从而显著降低糖肽类抗生素分子与靶点的亲和力。*vanA*、*vanB* 和 *vanD* 型耐药菌株,其耐药性有明显差别。例如:*vanB* 型耐药菌株产生万古霉素耐药性,*vanD* 型耐药菌株产生中等水平万古霉素和替考拉宁耐药性,*vanA* 型耐药菌株产生高水平万古霉素和替考拉宁耐药性。

2.1 细胞壁增厚

细胞壁增厚是金黄色葡萄球菌对糖肽类抗生素耐药的主要原因,有两种可能的机制:一种是“亲合陷阱”,肽聚糖层上大量 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基与糖肽类抗生素分子结合,导致大部分药物分子被挂在细胞壁上而不能发挥杀菌作用^[4];另一种是“堵塞现象”,糖肽类抗生素分子与细菌表面五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基结合,堵塞肽聚糖层网眼,阻止药物分子向细胞内渗透并到达作用靶点。

2.2 肽聚糖链间交联减少

肽聚糖单体五肽支链上谷氨酸残基未被酰胺化而形成异常肽聚糖单体,导致肽聚糖链不能在转肽酶催化下形成交联。交联减少直接导致金黄色葡萄球菌细胞壁上游离的 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基增多,因此,过多糖肽类抗生素分子被结合而不能到达作用靶点;与酰胺化肽聚糖上 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基相比,非酰胺化肽聚糖与糖肽类抗生素分子更易结合,也导致金黄色葡萄球菌耐药性的产生^[5]。此外,转肽酶活性改变是肽聚糖链间交联减少的另一个原因,但这一机制尚未完全阐明,有待于进一步研究。

2.3 其他

除上述两大机制外,还有其他因素参与糖肽类抗生素耐药性的产生。Boyle-Vavra 等^[6]认为抗生素的选择性与耐药性产生也有关。例如:金黄色葡萄球菌对糖肽类产生耐药性,主要是由于细菌在抗生素选择性压力的不断作用下发生突变所致,该突变是涉及染色体上多个位点的一个逐步的过程,这种突变不稳定且必须在抗生素持续存在的条件下才能得以维持。Boyle-Vavra 等还认为金黄色葡萄球菌表面的夹膜多糖也导致耐药性的产生。

3 结构修饰与生物活性

3.1 万古霉素类

3.1.1 万古霉素 万古霉素(1)由两个芳香氨基酸相连形成的醚环和一个联芳环组成骨架结构,并在骨架结构上引入了糖基、羧基、氨基等侧链。在万古霉素的 C-30 位引入亲脂性侧链后得到的衍生物,不仅对甲氧西林敏感葡萄球菌和耐药葡萄球菌、盘尼西林耐药肺炎球菌和耐药肠球菌有高的抗菌活性,而且还有长的消除半衰期^[7]。此外,对万

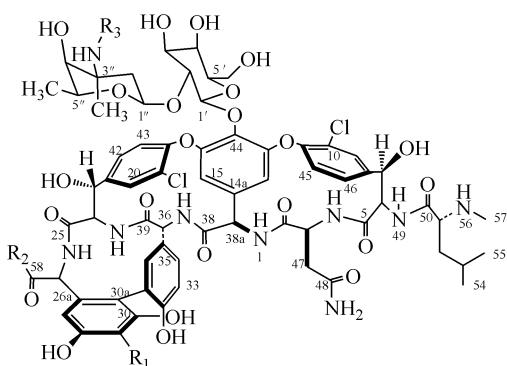
古霉素苷元进行结构修饰可能成为克服细菌耐药的一种策略^[8]。

万古霉素主要用于治疗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的感染,但会引起较大的肾毒性,目前,这一机制还不是很清楚,一定程度上与羟基自由基的形成有关^[9]。

3.1.2 万古霉素二硫衍生物 在万古霉素 C-3''位氮原子上引入二硫脂肪侧链得到一类化合物(2),这类化合物对 MRSA 有较高的抗菌活性,对 *vanA* 和 *vanB* 型耐药肠球菌也有显著的抗菌活性,但吸收、分布、代谢和排泄不理想^[10]。二硫衍生物抗 MRSA 活性和脂肪链长短有一定关系($m=1, n=5$, MIC = 0.2 $\mu\text{g/mL}$; $m=1, n=7$, MIC = 2.4 $\mu\text{g/mL}$)。

3.1.3 万古霉素脂肪胺衍生物 在万古霉素 C-29 位引入脂肪胺得到一类化合物,这类化合物有显著的选择性抗病毒活性,但引入的脂肪胺侧链至少含 9 个碳原子上,也可以含一个苯基或含一个联苯基。其中,化合物 3 和化合物 4 抗 FIPV 活性高(EC_{50} 在 3.4 ~ 8.9 $\mu\text{mol/L}$),但抗 SARS 活性低(EC_{50} 在 31 ~ 65 $\mu\text{mol/L}$),而化合物 5 抗 FIPV 和抗 SARS 活性较高(EC_{50} 均在 5.4 ~ 14 $\mu\text{mol/L}$)。

在万古霉素 C-29 位和 C-3''位氮原子上分别引入磷酸酯基和氨基侧链得到 TD-6424(6),其对 MRSA 和 VRSA 有抗菌活性^[11](MIC₉₀ 分别是 1 $\mu\text{g/mL}$ 和 2 $\mu\text{g/mL}$),特别是对金黄色肺炎链球菌有显著的抗菌活性(MIC₉₀ = 0.008 $\mu\text{g/mL}$),但体内溶解度较小。



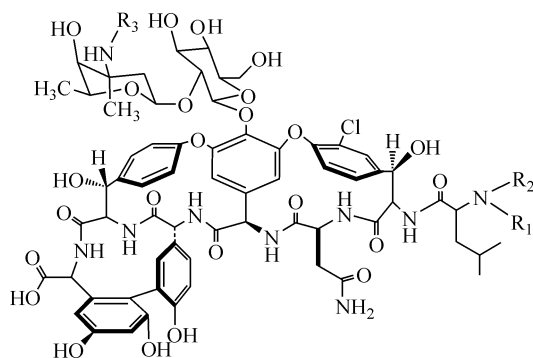
- 1 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$
- 2 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = [\text{CH}_2]_m \text{S}_2 \text{CH}_2 [\text{CH}_2]_n \text{CH}_2 \text{CH}_3$
- 3 $R_1 = \text{CH}_2 \text{NHC}_{18}\text{H}_{37}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$
- 4 $R_1 = \text{CH}_2 \text{NHC}_{12}\text{H}_{25}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$
- 5 $R_1 = \text{CH}_2 \text{N}[\text{CH}_2 \text{CH}_2]_2, R_2 = \text{NHMe}, R_3 = \text{H}$
- 6 $R_1 = \text{CH}_2 \text{NHCH}_2 \text{PO}_2 \text{H}_2, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NH}[\text{CH}_2]_9 \text{CH}_3$

3.2 去甲万古霉素类

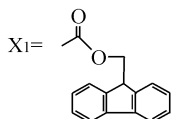
3.2.1 去甲万古霉素 万古霉素脱掉 N-56 位甲基得到去甲万古霉素(7),其对化脓性链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌有高的抗菌活性,但对低水平 VRE 无效(MIC $\geq 10 \mu\text{g/mL}$)。研究结果表明^[12]:N-烷基取

代去甲万古霉素和 N,N' -二烷基取代去甲万古霉素, 这两类化合物与细胞壁五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸没有强的亲和力, 而且烷基取代基越长, 分子与受体的亲和力越弱。

3.2.2 去甲万古霉素衍生物 在去甲万古霉素 C-3' 位氮原子上引入 9-芴甲氧羰基 (X_1) 时, 可恢复对万古霉素耐药粪肠球菌的活性^[14]。化合物 **8** 对万古霉素耐药粪肠球菌有一定的抗菌活性 ($MIC = 5 \mu g/mL$), 但对其它菌的抗菌活性低, 而化合物 **9** 对 MRSA 有较高的抗菌活性 (MIC 均是 $2.5 \mu g/mL$)。

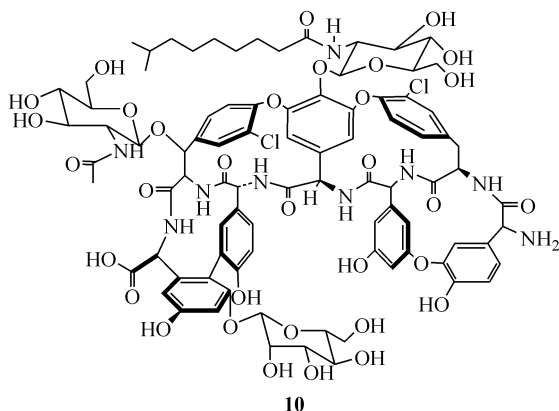


- 7 $R_1 = H, R_2 = R_3 = H$
 8 $R_1 = Me, R_2 = R_3 = X_1$
 9 $R_1 = Me, R_2 = H, R_3 = X_1$



3.3 替考拉宁类

3.3.1 替考拉宁 替考拉宁 (**10**) C-30 位羟基和 C-2' 位分别连有甘露糖和脂肪酰胺, 抗革兰阳性菌活性是万古霉素的 2~8 倍, 而且肾毒性小, 半衰期长。替考拉宁对金黄色葡萄球菌和 *vanB* 型耐药肠球菌敏感 (MIC 均是 $0.2 \mu g/mL$), 但对 *vanA* 型耐药肠球菌不敏感^[14] ($MIC \geq 100 \mu g/mL$)。



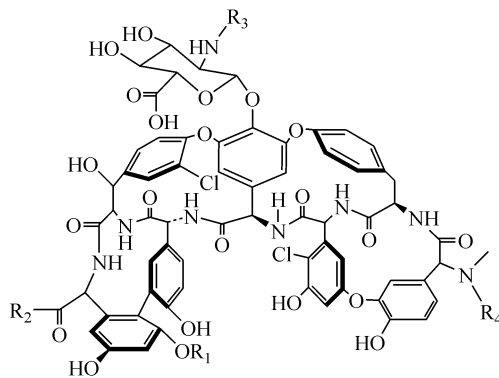
10

3.3.2 替考拉宁脱 O-乙酰葡萄糖胺衍生物 替考拉宁脱掉 C-22 位氧原子上的乙酰葡萄糖胺后得到达巴万星 (**11**), 在 C-2' 位引入亲脂性侧链, 不仅增强药物的组织渗透性, 而

且提高药物分子与五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基的亲和力。达巴万星对苯唑西林耐药葡萄球菌、*vanB* 和 *vanC* 型耐药肠球菌有抗菌活性, 对 VRE 和替考拉宁耐药凝固酶阴性葡萄球菌有较高的抗菌活性^[16] (MIC 均在 $0.03 \sim 0.25 \mu g/mL$), 特别是对盘尼西林耐药肺炎链球菌和头孢曲松耐药肺炎链球菌^[16] 有显著的抗菌活性 (两者 $MIC \leq 0.016 \mu g/mL$), 但对万古霉素耐药粪肠球菌和屎肠球菌抗菌活性低。

达巴万星脱掉 C-26 位羰基上的氨基侧链, 缩短 C-2' 位的脂肪酰胺后得到 A40926 (**12**), 其对 *vanS* 型耐药粪肠球菌、*vanS* 型耐药屎肠球菌和金黄色酿脓葡萄球菌有高的抗菌活性 (MIC 分别是 $0.125 \mu g/mL$ 、 $0.5 \mu g/mL$ 和 $0.25 \sim 0.5 \mu g/mL$), 对 A40926 芳香修饰后得到化合物 (**13**), 其对以上各菌株也有显著的抗菌活性^[17] (MIC 均在 $0.125 \sim 1 \mu g/mL$), 而 A40926 脱掉 C-2' 位氮原子上的脂肪侧链得到 DA40926 (**14**), 其对肠球菌和金黄色酿脓葡萄球菌的抗菌活性都相对较低 ($MIC \geq 4 \mu g/mL$)。

DA40926 脱掉 C-30 位羟基上的甘露糖得到 DM-DA40926 (**15**), 其没有选择性抗病毒活性。在 DMDA40926 的 C-30 位羟基和 C-2' 氮原子上均引入苯基侧链得到化合物 **16**, 其抗 HIV-1 和 FIPV 活性均较高 (EC_{50} 分别是 $3.5 \mu mol/L$ 和 $4.5 \mu mol/L$), 但抗 SARS 活性较低。

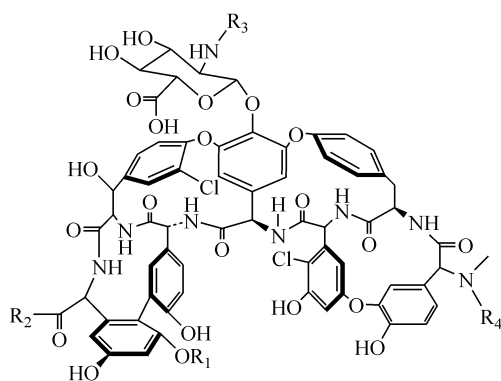


- 11 $R_1 = \text{Mannose}, R_2 = NH[CH_2]_2N[CH_3]_2,$
 $R_3 = CO[CH_2]_8CH[CH_3]_2, R_4 = H$
 12 $R_1 = \text{Mannose}, R_2 = OH, R_3 = CO[CH_2]_6CH[CH_3]_2, R_4 = H$
 13 $R_1 = \text{Mannose}, R_2 = NH[CH_2]_3N[CH_3]_2,$
 $R_3 = CH_2PhOBu-p, R_4 = CH_2PhOBu-p$
 14 $R_1 = \text{Mannose}, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H$
 15 $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H$
 16 $R_1 = CH_2N[CH_2CH_2]_2NBnPh-p, R_2 = OH,$
 $R_3 = p-BuBn, R_4 = H$

3.3.3 替考拉宁脱甘露糖和葡萄糖衍生物 替考拉宁分别脱掉 C-30 位和 C-44 位羟基上的甘露糖和葡萄糖得到 A47394 (**17**), 其对金黄色酿脓葡萄球菌有较高的抗菌活性 ($MIC = 1 \mu g/mL$), 但对粪肠球菌和 *vanB* 型耐药肠球菌有较低的抗菌活性 (MIC 均是 $4 \mu g/mL$)。A47394 脱掉硫酸

酯基后得到 A41030A (**18**), 其对金黄色酿脓葡萄球菌、*vanB* 型耐药肠球菌和粪肠球菌均有显著的抗菌活性 (MIC 分别是 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $2 \mu\text{g/mL}$ 和 $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$)。以上抗菌活性数据表明: 硫酸酯基不是活性必需基团, 它的引入反而降低了化合物对菌株的抗菌活性^[18]。

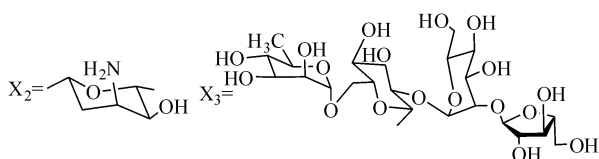
3.3.4 替考拉宁多糖衍生物 利托菌素 A (**19**) 是从诺卡氏菌属中分离得到的替考拉宁多糖衍生物, 其对金黄色葡萄球菌有高的抗菌活性 (MIC = $1.6 \mu\text{g/mL}$), 对 *vanB* 型耐药肠球菌有低的抗菌活性 (MIC = $12.5 \mu\text{g/mL}$), 但对 *vanA* 型耐药肠球菌无活性 (MIC $\geq 100 \mu\text{g/mL}$)。利托菌素 A 在抗菌治疗中导致血小板凝集, 但脱掉 C-30 位鼠李糖得到的苷元对万古霉素耐药菌株可产生抗菌活性^[19], 在利托菌素 A 的苷元羧基端引入甲氧基得到的苷元衍生物, 其可能对 *vanB* 型耐药菌株有抗菌活性。



17 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Cl}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{Cl}, R_7 = \text{SO}_3\text{H}, R_8 = \text{H}, R_9 = \text{Cl}$

18 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Cl}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{Cl}, R_7 = \text{H}, R_8 = \text{H}, R_9 = \text{Cl}$

19 $R_1 = \text{Mannose}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{X}_2, R_4 = \text{Cl}, R_5 = \text{X}_3, R_6 = \text{H}, R_7 = \text{H}, R_8 = \text{CH}_3, R_9 = \text{H}$



3.4 伊瑞霉素类

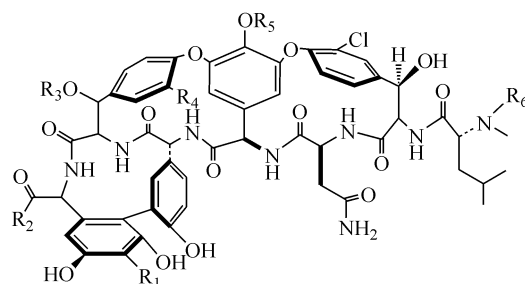
3.4.1 伊瑞霉素 伊瑞霉素 (**20**) C-44 位羟基上连有葡萄糖侧链, 在其 C-19 位上引入氯原子得到氯化伊瑞霉素 (**20**)。伊瑞霉素和氯化伊瑞霉素各自形成二聚体后, 均能提高分子与靶点的亲和力, 增强抗菌活性^[21], 但药物代谢动力学分布不理想。此外, 与伊瑞霉素相比, 氯化伊瑞霉素与细胞壁五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基的结合有稳定性和特异性^[21], 对万古霉素耐药肠球菌的最低抑菌浓度是伊瑞霉素的 1/32。

在伊瑞霉素苷元 C-29 位羟基和 N-56 位分别引入芳香胺和二取代脒得到化合物 **22**, 其抗 HIV-1 和 FIPV 活性较高 (EC_{50} 分别是 $4.0 \mu\text{mol/L}$ 和 $3.6 \mu\text{mol/L}$), 而且抗 FIPV 活性在 $100 \mu\text{mol/L}$ 时不产生不良反应, 但抗 SARS 活性较低

($\text{EC}_{50} = 52 \mu\text{mol/L}$)。

3.4.2 伊瑞霉素 C-3' 位-N-芳香修饰衍生物 奥里沙星 (**23**, LY333328) 抗菌谱广, 对化脓性链球菌、革兰阳性厌氧菌有抗菌活性, 特别是对甲氧西林敏感和耐药的金黄色葡萄球菌、盘尼西林敏感和耐药的肺炎链球菌、万古霉素敏感和耐药的肠球菌有较高的抗菌活性, 但对 *vanA*、*vanB* 和 *vanC* 型耐药菌株的抗菌活性有所不同 (MIC 分别是 $2.0 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.5 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.8 \mu\text{g/mL}$)。奥里沙星通过两种抗菌机制协同作用达到对万古霉素敏感菌和万古霉素耐药肠球菌的杀菌目的, 一种抗菌机制是奥里沙星单体与肽聚糖前体五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基结合, 另一种是二聚体通过烷基侧链吸附在细菌细胞膜上^[22]。

3.4.3 伊瑞霉素脱 C-2' 位-O-侧链衍生物 伊瑞霉素脱掉 C-2' 位羟基上的侧链得到 Balhimycin (**24**), 其抗菌活性与万古霉素衍生物相当^[23], 特别是对 MRSA 有较高的抗菌活性, 但对厌氧菌 (如梭状芽胞杆菌) 的体外抗菌活性明显高于万古霉素衍生物。



20 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{X}_2, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{X}_4, R_6 = \text{H}$

21 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{X}_2, R_4 = \text{Cl}, R_5 = \text{X}_4, R_6 = \text{H}$

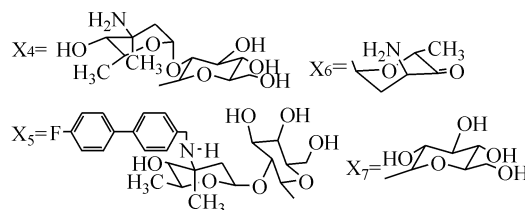
22 $R_1 = \text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2]_2\text{NBnPh-p}, R_2 = \text{NHCH}_3$

$R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{H}, R_6 = [\text{CH}_2\text{CH}_2]_2\text{CH}_2\text{O}$

$\text{NH} = \text{NHC(=O)OCH}_3$

23 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{X}_2, R_4 = \text{Cl}, R_5 = \text{X}_5, R_6 = \text{H}$

24 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{X}_6, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{X}_7, R_6 = \text{H}$



4 展望

万古霉素、替考拉宁和去甲万古霉素是目前临床使用的糖肽类抗生素, 主要用于治疗革兰阳性菌引起的感染性疾病, 但耐药性的不断产生明显降低了这类抗生素的抗菌活性。目前, 一方面, 在糖肽类抗生素 C-3' 位和 C-30 位上分别引入亲脂性的脂肪酰胺和氨基侧链, 可以提高抗生素与细菌靶点的亲和力, 增强抗菌活性。同时, 这也是目前克

服糖肽类抗生素耐药的一种主要策略。另一方面,糖肽类抗生素的二聚体与五肽末端 D-丙氨酰-D-丙氨酸残基的亲合力大,抗菌活性强,因此,使糖肽类抗生素形成二聚体是克服细菌耐药的另一种新策略,但亟待解决的问题是在保持二聚体生物活性的前提下,如何降低二聚体的肾毒性。

在糖肽类抗生素及其苷元的 C-29 位羟基上引入 9 个碳原子以上的脂肪胺或芳香胺得到的脂肪胺衍生物,具有较高的选择性抗 HIV、FIPV 和 SARS 活性,可能成为一类新型的抗病毒药物。

参考文献

- [1] Parenti F, Cavalleri. Novel glycopeptide antibiotics of the dalbavancin group[J]. *Drugs Future*, 1990, **15**(1): 57 - 72.
- [2] Balzarini J, Keyaerts E, Vijgen L, et al. Inhibition of feline (FIPV) and human (SARS) coronavirus by semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics[J]. *Antiviral Res*, 2006, **72**(1): 20 - 33.
- [3] Sinha RR, Yang P, Kodali S, et al. Direct interaction of a vancomycin derivative with bacterial enzymes involved in cell wall biosynthesis[J]. *Chem Biol*, 2001, **8**(11): 1 095 - 1 106.
- [4] Marchese A, Balistreri G, Tonoli E, et al. Heterogeneous vancomycin resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in a large Italian hospital [J]. *Clin Microbiol*, 2000, **38**(2): 866 - 869.
- [5] Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2001, **1**(3): 147 - 155.
- [6] Boyle-Vavra S, Berke SK, Lee JC, et al. Reversion of the glycopeptide resistance phenotype in *Staphylococcus aureus* clinical isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**(2): 272 - 277.
- [7] Bambeke FV. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, **4**(5): 471 - 478.
- [8] Wanner J, Tang DT, Casey C, et al. A new and improved method for deglycosylation of glycopeptide antibiotics exemplified with vancomycin, ristocetin, and ramoplanin [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**(6): 1 169 - 1 173.
- [9] Naghibi B, Ghafghazi T, Hajhashemi V, et al. The effect of 2,3-dihydroxybenzoic acid and tempol in prevention of vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Toxicology*, 2007, **232**(3): 192 - 199.
- [10] Mu YQ, Nodwell M, Pace JL, et al. Vancomycin disulfide derivatives as antibacterial agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, **14**(3): 735 - 738.
- [11] Kevin JJ, Pace JL. Semi-synthetic glycopeptide antibacterials [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**(23): 4 165 - 4 168.
- [12] Hu SH, Qi DF, Cheng XH, et al. Antibiotic activities and affinities for bacterial cell wall analogue of N-demethylvancomycin and its derivatives [J]. *J Antibiot*, 1998, **51**(8): 750 - 756.
- [13] Yao NH, Liu G, He WY, et al. Solid-phase synthesis and antibacterial evaluations of N-demethylvancomycin derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, **15**(9): 2 325 - 2 329.
- [14] McComas CC, Brendan M. Crowley, et al. Synthesis and evaluation of methyl ether derivatives of the vancomycin, teicoplanin, and ristocetin aglycon methyl esters [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**(17): 2 933 - 2 936.
- [15] Jones RN, Streit JM, Fritsche TR. Validation of commercial dry-form broth microdilution panels and test reproducibility for susceptibility testing of dalbavancin, a new very long-acting glycopeptide [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, **23**(2): 197 - 199.
- [16] Streit JM, Sader HS, Fritsche TR, et al. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant Gram-positive pathogens [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, **53**(4): 307 - 310.
- [17] Maffioli SI, Ciabatti R, Romanò G, et al. Synthesis and antibacterial activity of alkyl derivatives of the glycopeptide antibiotic A40926 and their amides [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, **15**(16): 3 801 - 3 805.
- [18] Lamb SS, Koteva KP, Wright GD, et al. Biosynthesis of sulfated glycopeptide antibiotics by using the sulfotransferase StaL [J]. *Chem Biol*, 2006, **13**(2): 171 - 181.
- [19] Pearson AJ, Cui S. Ruthenium mediated SNAr reactions in synthetic approaches to ristocetin an aglycon: preparation of an ABCD ring intermediate [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**(15): 2 639 - 2 642.
- [20] Pace JL, Yang G. Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, **71**(7): 968 - 980.
- [21] Cooper MA, Williams DH. Binding of glycopeptide antibiotics to a model of a vancomycin-resistant bacterium [J]. *Chem Biol*, 1999, **6**(12): 891 - 899.
- [22] Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics [J]. *Microbiol Rev*, 2003, **26**(5): 511 - 532.
- [23] Puk O, Huber P, Bischoff D, et al. Glycopeptide biosynthesis in *amycolatopsis mediterranei* DSM5908: function of a halogenase and a haloperoxidase/perhydrolase [J]. *Chem Biol*, 2002, **9**(2): 225 - 235.