

达托霉素治疗复杂皮肤软组织感染有效性及安全性的 meta 分析

孙秀颖, 高靓, 蒋媛* (天津市人民医院药学部, 天津 300121)

摘要: 目的 对现已发表的达托霉素和其他对照药物治疗革兰阳性球菌皮肤及软组织感染的文献进行 meta 分析, 评价达托霉素的疗效及安全性是否优于对照药物。方法 计算机检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane library、Wanfang 和 CNKI 等数据库, 纳入比较达托霉素和其他对照药物治疗革兰阳性球菌皮肤及软组织感染疗效的随机对照试验, 进行 meta 分析。由 2 名评价员独立筛查文献, 评价质量和提取资料。采用 Jadad 量表评估纳入试验的方法学质量。采用 χ^2 检验鉴定研究间异质性, 使用随机效应或固定效应模型合并研究。结果 共纳入 7 个随机对照试验, 包括 1 810 例革兰阳性球菌皮肤及软组织感染患者。Meta 分析结果显示, 达托霉素组与对照组比, 意向性治疗患者随访完成后的临床治愈率差异无统计学意义[OR=1.04, 95%CI(0.84, 1.29), Z=0.38, P=0.70]; 临床可评估患者随访完成后的临床治愈率差异无统计学意义[OR=0.96, 95%CI(0.72, 1.28), Z=0.26, P=0.80]; 微生物学可评估患者随访完成后的微生物学总治愈率差异无统计学意义[OR=0.96, 95%CI(0.70, 1.31), Z=0.27, P=0.79]。另外, 达托霉素组与对照药物组在不良反应总体发生率方面亦相当[OR=0.89, 95%CI(0.69, 1.15), Z=0.89, P=0.37], 但达托霉素组患者磷酸肌酸激酶(CPK)升高比例高于对照组, 差异有统计学意义[OR=1.95, 95%CI(1.04, 3.65), Z=0.208, P=0.04]。结论 在治疗革兰阳性球菌皮肤及软组织感染中, 达托霉素疗效相当于万古霉素或其他对照药物, 药物不良反应中 CPK 的升高比例显著高于对照组。但还需要设计更严格的、大样本的随机双盲对照试验来进一步验证和支持。

关键词: 达托霉素; 皮肤及软组织感染; meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)06-0733-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.06.018

引用本文: 孙秀颖, 高靓, 蒋媛. 达托霉素治疗复杂皮肤软组织感染有效性及安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 733-738.

Efficacy and Safety of Daptomycin in the Treatment of Complex Skin and Soft Tissue Infections: a Meta Analysis

SUN Xiuying, GAO Liang, JIANG Yuan*(Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE A meta analysis of the published literature on the efficacy and safety in patients with skin and soft tissue infections caused by Gram-positive infections treated with daptomycin versus comparator drugs. **METHODS** Meta analysis was applied to analyse data which were collected from MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, Wanfang Data and CNKI. Randomized controlled trials the efficacy of compared daptomycin and the comparator drugs in the patients with skin and soft tissue infections caused by Gram-positive infections were eligible for inclusion. Two investigators independently screened the literature, assessed the quality and extracted the data. The methodological quality of trails was assessed by the Jadad-scale. Chi-square test was employed to examine heterogeneity. Fixed effects model or random effects model were used to pool the data. **RESULTS** Seven randomized controlled studies comparing daptomycin with the comparator drugs were analyzed, including 1 810 patients with skin and soft tissue infections caused by Gram-positive infections. The results of meta analysis showed that daptomycin compared with the control group, there was no significant difference in clinical cure rate of patients with intention-to-treat treatment after follow-up[OR=1.04, 95%CI(0.84, 1.29), Z=0.38, P=0.70]; there was also no difference in clinically evaluated patients at the test-of-cure visit[OR=0.96, 95%CI(0.72, 1.28), Z=0.26, P=0.80]. With respect to microbiological treatment success, daptomycin had no more effective than the comparator drugs in microbiologically evaluated patients at the test-of-cure visit[OR=0.96, 95%CI(0.70, 1.31), Z=0.27, P=0.79]. Treatment with daptomycin was not associated with more adverse effects comparing with the comparator drugs[OR=0.89, 95%CI(0.69, 1.15), Z=0.89, P=0.37]. However, there was a significant difference in the growth of creatine phosphate kinase(CPK) in daptomycin group[OR=1.95, 95%CI(1.04, 3.65), Z=0.208, P=0.04]. **CONCLUSION** Daptomycin is equivalent to vancomycin or the other comparator drugs in treatment of patients with skin and soft tissue infections caused by Gram-positive infections, and the growth of CPK is significantly higher than that of control group. Furthermore, rigorous designed large sample size randomized double blind clinical trials are required to demonstrate and support this conclusion.

KEYWORDS: daptomycin; skin and soft tissue infections; meta analysis

作者简介: 孙秀颖, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (022)27557096
药师 Tel: (022)27557161 E-mail: jy_0609@163.com

E-mail: amily.sun@126.com

*通信作者: 蒋媛, 女, 硕士, 主管

皮肤及软组织感染(skin and soft tissue infections, SSTIs)是由化脓性致病菌侵入表皮、真皮和皮下组织引起的感染。SSTIs 有一个广泛的范围,从皮肤表面局部感染到严重的软组织坏死感染,足以造成四肢残疾甚至死亡。由于其不同的临床特征, SSTIs 分为简单的 SSTIs 和复杂的 SSTIs(cSSTIs)。cSSTIs 被定义为特定来源感染或条件致病情况,如伴有皮肤屏障功能或免疫功能下降的创伤、癌症、化疗的^[1]SSTIs。对于 cSSTIs 住院患者,除了手术清创和广谱抗菌药物经验性应用,应考虑耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的可能^[2]。达托霉素属于环脂肽类抗菌药物,为治疗耐甲氧西林、糖肽类以及利奈唑胺的革兰阳性菌感染提供了新的方案;2010 年 IDSA 成人及儿童 MRSA 感染的临床实践指南推荐用于治疗 cSSTIs、成人败血症、感染性心内膜炎及 MRSA 骨关节感染^[3]。但受临床应用时间较短的限制,各个研究纳入的病例数量有限。因此,本研究通过 meta 分析的方法评价达托霉素在治疗革兰阳性菌感染引起的 cSSTIs 中的疗效及安全性,以期为其在临床安全合理使用提供循证参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(RCT),对盲法的实施无限制,语种限定为中文和英文;②研究对象:诊断为 cSSTIs 的年龄 ≥ 18 岁的成年患者。③干预措施:试验组接受达托霉素治疗,对照组接受其他抗革兰阳性球菌药物治疗,剂量、疗程不限;④结局指标:疗效评价指标包括,意向性治疗(intention-to-treat, ITT)患者随访完成后的临床治愈率,ITT 是指患者应按随机分组进行分析,而不论他们是否接受或坚持所分配的干预;临床可评估患者随访完成后的临床治愈率,是指考察结局时不考虑退出或没有采用随机分配干预的患者;微生物学可评估患者随访完成后的微生物学治愈率,是指治疗初期获得微生物学培养阳性结果,在随访时完成微生物学培养转阴情况,不考虑退出或没有采用随机分配干预的患者;治疗药物相关的不良反应(adverse drug reaction, ADR)的比例。

1.1.2 排除标准 非 RCT;重复报告;动物试验;非中文、英文的原文;数据不完整且通过联系作者无法获得的研究。

1.2 文献检索策略

主要通过计算机检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane library、Wanfang 和 CNKI 等数据库。检索年限范围为建库到 2017 年 12 月。中文检索词为“达托霉素”“革兰阳性球菌感染”“皮肤软组织感染”“随机对照实验”。英文检索词为“daptomycin”“skin and soft tissue infection(skin structure infection, bacterial infections, staphylococcal skin infections, csssi, ssti, cssti)”“randomised controlled trials”。

1.3 文献质量评价和资料提取

由 2 名评价员依据“1.1”项下纳入和排除标准独立完成质量评价和资料提取,如经过复查后仍有分歧,由第 3 名评价员协助判断。提取内容为第一作者、发表年份、研究类型、病例数、患者特点、干预措施(药物、剂量、给药间隔、疗程、随访时间),研究结论性指标(临床治愈率、微生物学治愈率),患者 ADR 发生比例。方法学质量评价采用 Jadad 质量评分法^[4],包括以下内容:随机方法正确性;分配隐藏实施情况、其方法正确性;盲法实施情况;失访或退出情况,如有,是否详细记录原因,是否采用 ITT 分析。经过质量评价,1~2 分属于低质量文献,3~5 分属于高质量文献。

1.4 统计分析方法

数据采用 Review Manager 5.1(Version: 5.1.0, Cochrane Collaboration, UK)^[5]进行分析。资料采用比数比(odds ratio, OR)表示,给出 95%可信区间(confidence intervals, CI)。研究间异质性采用 χ^2 检验进行分析,研究间无统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型合并后分析;研究间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),如无明明显临床异质性因素,采用随机效应模型合并后分析,如存在明显临床异质性,进一步采用亚组分析、敏感性分析,或只完成描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究基本信息

按“1.2”项下检索策略进行检索,初检出英文文献 382 篇,中文文献 0 篇,无其他资料补充,剔除重复后获得 352 篇。阅读文献题目与摘要,排除综述、动物试验及其他不相关文献,检出英文文献 30 篇;根据纳入标准再次进行筛选,排除存在重复发表的文献,最终有 7 篇^[6-12]英文文献纳入本研究,具体筛选流程见图 1。

7 个研究^[6-12]总共纳入 1 810 例患者，只有成年人被纳入研究，1 个研究^[7]针对 65 岁以上的老年患者。各研究纳入患者伴随基础疾病复杂程度，本次感染基线严重程度，基本具可比性。各纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 方法学质量评价结果

就方法学而言，所有 7 个研究^[6-12]Jadad 得分 ≥ 2 都被视为合格，具体 Jadad 评分情况详见表 1。所有 7 个研究^[6-12]均只表明采用随机化分配方案，没有详细说明随机化隐藏如何实现，都没有实现双盲对照法，均采用 ITT 分析方法。同时，所有 7 个研究^[6-12]具体说明了退出及失访情况、报告随访

完成后的死亡情况，6 个研究^[6-8,10-12]记录了随访期间 ADR 的发生。

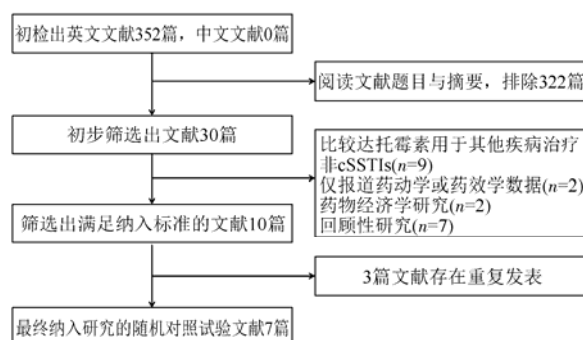


图 1 纳入文献的筛选流程

Fig. 1 Screening process for inclusion in literature

表 1 纳入试验的基本特征和治疗方案

Tab. 1 Main characteristics and therapeutic regimen of RCTs included in the meta analysis

文献	研究设计	病例数		患者特点	治疗方案		Jadad 评分	疗程	治疗后随访	ADR 发生比例		研究结论性指标	
		入组人数, <i>n</i> (达托霉素/其他)	临床可评价人数, <i>n</i> (达托霉素/其他)		达托霉素 (剂量、 给药间隔)	对照组 (药物、剂量、 给药间隔)				达托霉 素组/%	对照组 /%		
Shaw, et al 2015 ^[6]	单中心 单盲 RCT	100(50/50)	99(49/50)	cSSTIs 患者 且年龄 ≥ 18 岁	iv 4 mg·kg ⁻¹ qd	万古霉素 15 mg·kg ⁻¹ q12h	iv.gtt q12h	3	10~14 d	30 d	8	14	①②④
Konychev, et al 2013 ^[7]	多中心 单盲 RCT	120(81/39)	103(73/30)	cSSTIs 患者 且年龄 ≥ 65 岁	iv 4 或 6 mg·kg ⁻¹ qd	半合成青霉素 ^A iv.gtt 2 g q6h; 伴菌血症患者 q4h/ 万古霉素 iv.gtt 1 g q12h	iv.gtt q12h	3	5~14 d, 伴随菌 血症患 者 10~28 d	21~28 d	13.8	12.5	①②③④
Aikawa, et al 2013 ^[8]	多中心 单盲 RCT	111(88/22)	74(55/19)	SSTIs 患者 确诊 MRSA 3 d 内感染且 年龄 ≥ 20 岁	iv 4 mg·kg ⁻¹ qd	万古霉素 1 g q12h	iv.gtt q12h	2	7~14 d	—	21.6	27.3	①②③④
Quist, et al 2012 ^[9]	多中心 单盲 RCT	189(97/92)	108(58/47)	cSSTIs 成人 患者需要静 脉抗感染治 疗	iv 4 mg·kg ⁻¹ qd	万古霉素 1 g q12h/替考 拉宁 400 mg qd	iv.gtt iv.gtt q12h	3	7~14 d	7~14 d	—	—	①②③
Pertel, et al 2009 ^[10]	多中心 单盲 RCT	103(51/52)	101(50/51)	蜂窝组织炎 或丹毒患者 需要静脉抗 感染治疗且 年龄 ≥ 18 岁	iv 4 mg·kg ⁻¹ qd	万古霉素静 脉标准治疗方 案		2	7~14 d	7~14 d	5.9	1.9	①②③④
Katz, et al 2008 ^[11]	多中心 单盲 RCT	96(48/48)	79(39/39)	cSSTIs 成人 患者需要静 脉抗感染治 疗且年龄 ≥ 18 岁	iv.gtt 10 mg·kg ⁻¹ qd	万古霉素 1 g q12h	iv.gtt q12h	3	达托霉 素 4 d, 万古霉 素 14 d	7~14 d	41.7	22.9	①②③④
Arbeit, et al 2004 ^[12]	多中心 单盲 RCT	1 092 (534/558)	1 002 (446/456)	患者年龄 18~85 岁	iv 4 mg·kg ⁻¹ qd	耐酶青霉素 ^B iv.gtt 4~12 g q6h/ 万古霉 素 iv.gtt 1 g q12h	iv.gtt q12h	2	7~14 d	7~14 d	17.6	21.3	①②③④

注：A—半合成青霉素：苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林；B—耐酶青霉素：氯唑西林、萘夫西林、苯唑西林、氟氯西林；①—ITT 患者随访完成后的临床治愈率；②—临床可评估患者随访完成后的临床治愈率；③—微生物学可评估患者随访完成后的微生物学治愈率；④—ADR 的比例。

Note: A—semi-synthetic penicillin: oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; B—enzyme-resistance penicillin: cloxacillin, nafcillin, oxacillin, flucloxacillin; ①—clinical treatment success in ITT patients at the test-of-cure visit; ②—clinical treatment success in clinically evaluated patients at the test-of-cure visit; ③—microbiological treatment success in microbiologically evaluated patients at the test-of-cure visit; ④—occurrence ratio of ADR.

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床结局 7 个研究^[6-12]均报道了 ITT 患者随访完成后的临床治愈率,共纳入 1 792 例。各试验组间无统计学异质性($Ch^2=4.5$, $df=6$, $P=0.61$, $I^2=0$)。合并后达托霉素组临床治愈率(72.0%)高于对照组(70.2%),但差异无统计学意义[OR=1.04, 95%CI(0.84, 1.29), $Z=0.38$, $P=0.70$]。7 个研究^[6-12]均报道了临床可评估患者随访完成后的临床治愈率,共纳入 1 462 例。各试验组间无统计学异质性($Ch^2=4.53$, $df=6$, $P=0.61$, $I^2=0$)。合并后达托霉素组临床治愈率(81.6%)与对照组(81.5%)差异无统计学意义[OR=0.96, 95%CI(0.72, 1.28), $Z=0.26$, $P=0.80$]。结果见图 2。

2.3.2 微生物学结局 6 个研究^[7-12]报道了微生物学可评估患者随访完成后的微生物学总治愈率,

共纳入 1 155 例。各试验组间无统计学异质性($Ch^2=8.36$, $df=5$, $P=0.14$, $I^2=40\%$)。合并后对照组微生物学总治愈率(83.5%)高于达托霉素组(81.3%),但差异无统计学意义[OR=0.96, 95%CI(0.70, 1.31), $Z=0.27$, $P=0.79$]。结果见图 3。

2.3.3 ADR 6 个研究^[6-8,10-12]具体报道了 ITT 患者 ADR 发生率。共纳入 1 621 例患者。各试验组间无统计学异质性($Ch^2=7.53$, $df=5$, $P=0.18$, $I^2=34\%$)。合并后达托霉素组的 ADR 发生率(17.7%)低于对照组(19.4%),但差异无统计学意义[OR=0.89, 95%CI(0.69, 1.15), $Z=0.89$, $P=0.37$]。在纳入研究中,达托霉素组患者磷酸肌酸激酶(CPK)升高比例高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.95, 95%CI(1.04, 3.65), $Z=2.08$, $P=0.04$]。结果见图 4。

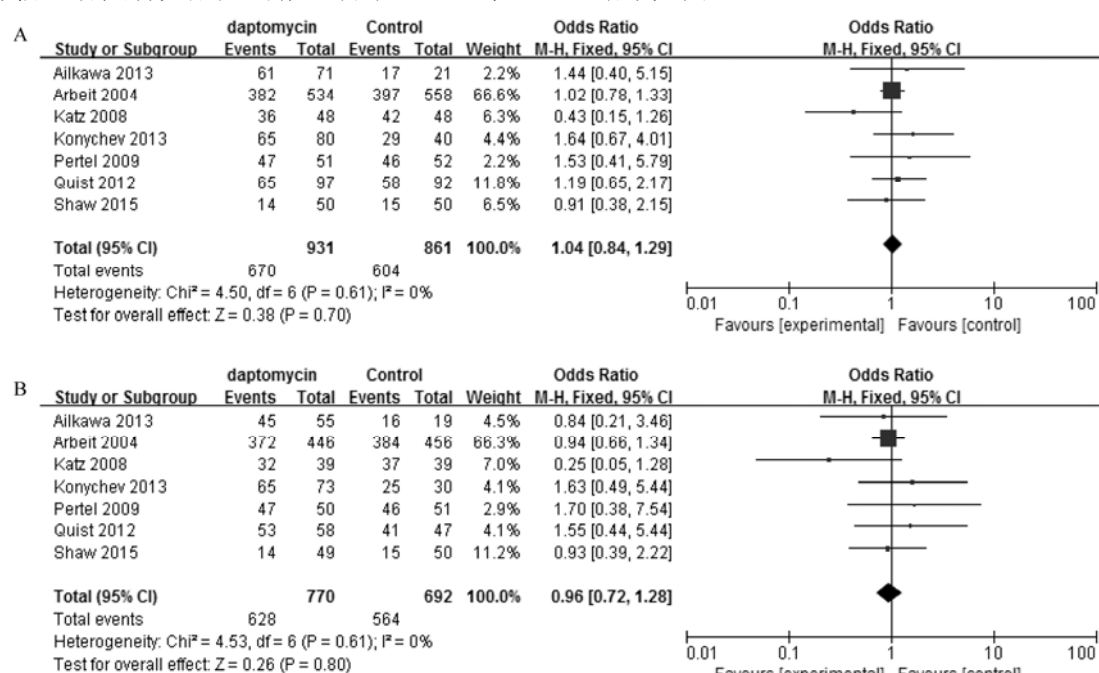


图2 达托霉素与对照药物临床治愈率比较

A-ITT 患者; B-临床可评估患者。

Fig. 2 Comparison of clinical cure rate between daptomycin and control drugs

A-ITT patients; B-clinically evaluation patients.

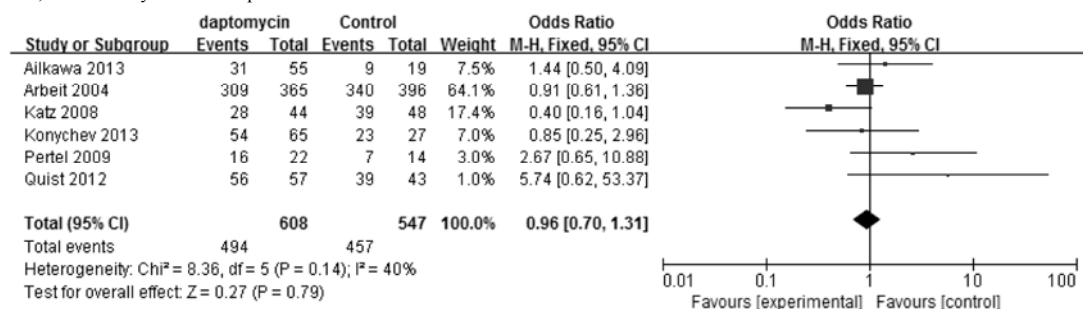


图3 达托霉素与对照药物微生物学总治愈率比较

Fig. 3 Comparison of total cure rate between daptomycin and control drugs

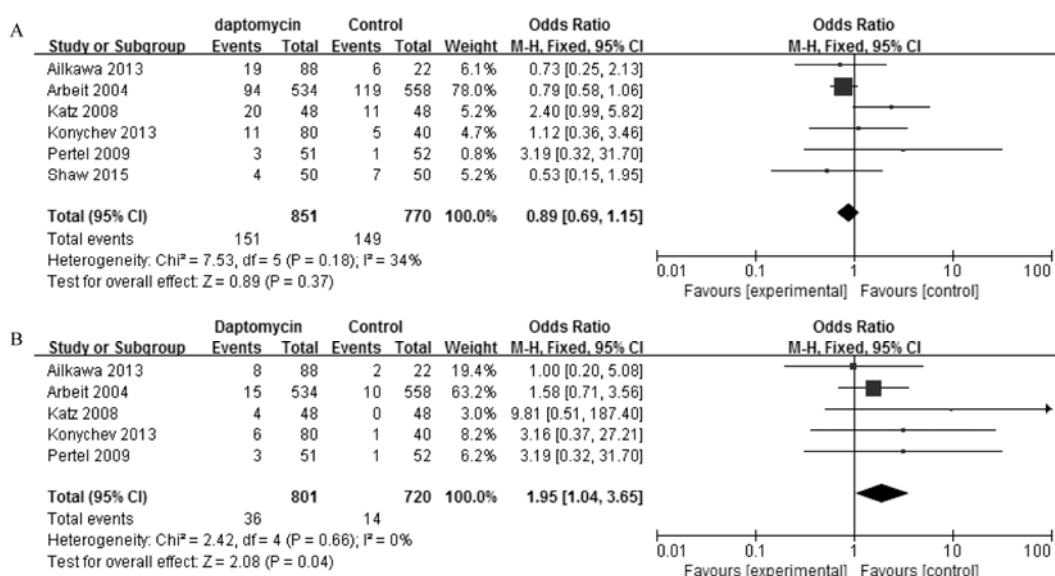


图4 达托霉素与对照药物 ADR 发生情况对比

A-总体 ADR; B-CPK 升高相关不良反应。

Fig. 4 Comparison of ADR with daptomycin and control drugs

A-overall ADR; B-CPK elevations regarded as adverse events.

2.4 发表性偏倚分析和敏感性分析

倒漏斗图绘制基于临床可评估患者的临床治愈率。从图 5 可见, 漏斗图基本呈对称分布, 同时通过 Stata 12.0 软件进行 Begg 法检测, 结果为 $Pr>|Z|=0.077>0.05$, 即结果无统计学意义, 因此纳入的研究不存在发表性偏倚, 可以进行 meta 分析。根据对照组药物的不同分为万古霉素组^[6,8-11]以及青霉素组^[7,12]2 个亚组, 对主要结局指标进行分析, 观察结果的稳定性。同时, 因 Katz^[11]研究中达托霉素采用高剂量短疗程方案, 与其他研究存在差异, 也将其剔除后, 对主要结局指标进行分析, 观察结果的稳定性。Meta 分析显示以上操作均不影响最终结论, 结果稳定性良好。结果见表 2。Arbeit^[12]研究对整个研究的权重超过 70%, 其方法学设计及执行水平对整个研究影响过大。如针对 ITT 患者随访完成后的临床治愈率, 通过剔除该研

究数据, 观察对合并效应量的影响, 并将固定模型转变为随机效应模型, 再次运行 meta 分析, $[OR=1.10, 95\%CI(0.76, 1.59), Z=0.51, P=0.61]$, 与剔除前结论无差异。证明其结果较为稳定。其余统计指标敏感性分析的结果均提示 meta 分析结果稳定性较好。

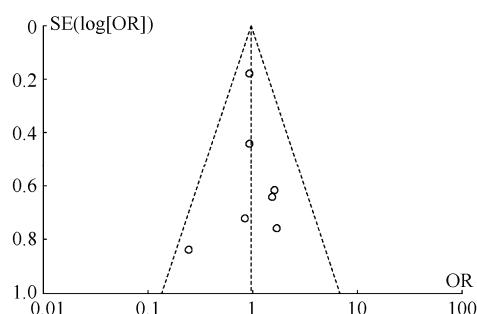


图5 纳入文章偏倚性分析的漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of publication bias of RCTs

表2 敏感性分析结果

Tab. 2 Results of sensitivity analysis

结局指标	万古霉素对照组	青霉素对照组	剔除达托霉素采用高剂量研究 ^[11]
ITT 患者临床治愈率	[OR=1.01, 95%CI(0.67, 1.50), Z=0.03, P=0.98]	[OR=1.06, 95%CI(0.82, 1.36), Z=0.44, P=0.66]	[OR=1.08, 95%CI(0.87, 1.35), Z=0.72, P=0.47]
临床可评估患者临床治愈率	[OR=0.92, 95%CI(0.54, 1.57), Z=0.31, P=0.75]	[OR=0.98, 95%CI(0.70, 1.38), Z=0.10, P=0.92]	[OR=1.02, 95%CI(0.76, 1.36), Z=0.11, P=0.91]
微生物微生物学总治愈率	[OR=0.92, 95%CI(0.22, 3.86), Z=0.12, P=0.91]	[OR=1.60, 95%CI(0.46, 5.60), Z=0.74, P=0.46]	[OR=1.04, 95%CI(0.96, 1.13), Z=0.97, P=0.33]
ADR 发生率	[OR=1.28, 95%CI(0.73, 2.26), Z=0.86, P=0.39]	[OR=0.81, 95%CI(0.60, 1.08), Z=1.45, P=0.15]	[OR=0.81, 95%CI(0.61, 1.06), Z=1.56, P=0.12]

3 讨论

本研究纳入 2004—2017 年发表的有关比较达托霉素和万古霉素及其他对照药物治疗革兰阳性球菌 cSSTIs 疗效的 7 篇文献进行系统评价, 研究结果显示, 达托霉素和对照药物(以万古霉素为主)治疗革兰阳性球菌引起的 cSSTIs 疗效和安全性方面无明显差异。达托霉素与对照药物相比, 临床治愈率(ITT 患者和临床可评估患者)、微生物学治愈率差异无统计学意义。从现有数据来看, Katz^[11] 研究中, 达托霉素高剂量($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)短疗程(4 d)方案与对照组治疗方案相比, 临床治愈率降低, 该方案的应用还需进一步证据支持。

达托霉素组 ADR 发生率与对照组差异无统计学意义, 达托霉素说明书中指出部分患者可有肌肉疼痛或虚弱的症状, 并伴随着 CPK 升高。从现有达托霉素组患者 CPK 升高比例与对照组相比, 产生统计学意义, 是治疗过程中药学监护的重点。

在药物经济学方面, 万古霉素日均费用更低, 相对利奈唑胺、达托霉素更有优势^[13]。万古霉素因为肾脏毒性限制了其在肾功能损伤患者中的应用, 达托霉素可以作为该情况下的选择。近年来, 美国已经出现多例耐万古霉素金黄色葡萄球菌的病例报道^[14], 此时, 达托霉素因与万古霉素相似的治疗效果, 可以作为选择。

但是, 由于方法学存在一些不足, 应用以上分析结果尚需谨慎。首先, 入选研究均未实施双盲法, 无法避免测量偏倚和实施偏倚的存在可能性; 其次, 样本整体含量依然偏小可能导致本研究无法显示出统计学差异。

考虑到 meta 分析的特点和局限, 本研究通过对发表偏倚、各研究间异质性等因素的考察和评价, 增加了研究结果的可靠性。达托霉素如要证实相对于传统抗耐药革兰阳性球菌药物的治疗优势, 尚需要更多方法学设计严谨的大样本、高质量、多中心的 RCT 来加以支撑。

REFERENCES

- [1] DRYDEN M S. Complicated skin and soft tissue infection [J]. J Antimicro Chemother, 2010, 65(Suppl 3): III35-44.
- [2] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the

treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.

- [3] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55.
- [4] MOHER D, JONES A, COOK D J, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? [J]. Lancet, 1998, 352(9128): 609-613.
- [5] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1 [EB/OL]. 2011[2018-04-02]<http://www.handbook.cochrane.org>.
- [6] SHAW G J, MEUNIER J M, KORFHAGEN J, et al. Randomized controlled noninferiority trial comparing daptomycin to vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections in an observation unit [J]. J Emerg Med, 2015, 49(6): 928-936.
- [7] KONYCHEV A, HEEP M, MORITZ R K, et al. Safety and efficacy of daptomycin as first-line treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: an open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial [J]. Drugs Aging, 2013, 30(10): 829-836.
- [8] AIKAWA N, KUSACHI S, MIKAMO H, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections [J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3): 447-455.
- [9] QUIST S R, FIERLBECK G, SEATON R A, et al. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(1): 90-91.
- [10] PERTEL P E, EISENSTEIN B I, LINK A S, et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(3): 368-375.
- [11] KATZ D E, LINDFIELD K C, STEENBERGEN J N, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62(9): 1455-1464.
- [12] ARBEIT R D, MAKI D, TALLY F P, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(12): 1673-1681.
- [13] BOUNTHAVONG M, ZARGARZADEH A, HSU D I, et al. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis [J]. Value Health, 2011, 14(5): 631-639.
- [14] SIEVERT D M, RUDRIK J T, PATEL J B, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006 [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(5): 668-674.

收稿日期: 2018-04-02

(本文责编: 沈倩)