

# 新一代抗菌药物 Dalbavancin 的研究进展

林忠, 孙渊, 杨建苗, 林建群(浙江省恩泽医疗中心台州医院药剂科, 台州 318000)

**摘要:** 目的 综述新一代抗菌药物 Dalbavancin 的最新研究进展。方法 通过检索 Google Scholar 以及 Science Direct 查阅大量近 10 年的相关文献, 对 Dalbavancin 抗菌机制、抗菌活性、药动学、药效学以及安全性多角度综述分析。结果 Dalbavancin 是一种糖肽类浓度依赖性抗菌药物, 其体内外抗耐甲氧西林葡萄球菌( $MIC_{50}=0.06 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )的活性明显优于万古霉素( $MIC_{50}=1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )、替考拉宁( $MIC_{50}=0.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ); 其临床药动学表明具有每周给药 1 次的潜力, 体内有效治疗浓度为  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论 Dalbavancin 是一种菌体耐药性突变率低, 不良反应温和, 药物毒性较小处于临床 III 期研究的最具应用价值的新一代抗菌药物。

**关键词:** Dalbavancin; 抗菌药; 药动学; 药效学

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)07-0809-06

## Advances in Research of a New Antibiotics Dalbavancin

LIN Zhong, SUN Yuan, YANG Jianmiao, LIN Jianqun(Department of Taizhou Hospital from Enze Medical Centre, Taizhou 318000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce advances in research of a new antibiotics Dalbavancin. **METHODS** Based on the correlative materials of recent 10 year searched from the data base of Google Scholar and Science Direct, the antibacterial mechanism, the antibacterial activity, the pharmacokinetics, the pharmacodynamics and drug safety of Dalbavancin had been briefly summarized overlaying multiple perspectives. **RESULTS** Dalbavancin is a concentration-dependent antibiotic of glycopeptides. The antibacterial activity in vivo and vitro of Dalbavancin with low bacteria resistance mutation rate, mild untoward effect and low drug toxicity( $MIC_{50}=0.06 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) is obviously superior to vancomycin( $MIC_{50}=1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) and teicoplanin( $MIC_{50}=0.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ); The clinical pharmacokinetics of Dalbavancin indicated the potential of administration once-weekly and the effective treatment concentration is  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . **CONCLUSION** Dalbavancin is a lower bacteria resistance mutation rate, moderate adverse reactions and lower drug toxicity new antibiotics with most application value in phase III clinical studies.

**KEY WORDS:** Dalbavancin; antibacterial; pharmacokinetics; pharmacodynamics

抗菌药物的出现对人类来说既是福又是祸, 因为抗菌药物在临床细菌感染治疗中发挥重大作用的同时不可避免的加速了耐药菌株的出现。近 60 年来, 由于抗菌药物滥用, 耐药菌株不断出现。早在 1946 年, 医师在使用青霉素治疗感染患者后不久, 便证实青霉素在发挥杀菌作用的同时促使了耐药菌株的产生。于是, 药物科学家们便开始了与细菌之间的博弈之争。随着时间的推移, 各种先进的抗菌药物不断进入临床, 同时各种更加强大的超级耐药细菌也频见报道。

不可否认, 21 世纪多重耐药性革兰阳性菌( $G^+$ )的出现已严重威胁人类生命的健康。其中 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 是多重耐药细菌的典型代表。从 1961 年首次发现 MRSA 以来, 随着抗菌药物临床使用的更加广泛, MRSA 相继出现了对多种抗菌药物的耐药性<sup>[1]</sup>。万

古霉素是公认的治疗 MRSA 的一线药物, 但自 1996 年 Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* 和 2002 年 Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* 的出现, 具有抗菌药物最后一道防线之称的万古霉素也不得不俯首称臣<sup>[2]</sup>。

在这样一种耐药性细菌急剧增加的时代背景下, 研究出新型的抗多重耐药性细菌的药物已迫在眉睫。Dalbavancin 是一种替考拉宁类似糖肽 (A-40926) 半合成衍生物, 很多研究数据表明, 其抗菌谱与其它糖肽类抗菌药物相类似, 但由于其具有比万古霉素和替考拉宁更强的抗菌活性以及更长的药物代谢半衰期, 已受到全世界药物科学家的关注。其体外抗 MRSA 活性  $MIC_{50}$  仅  $0.06 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 与万古霉素( $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )、替考拉宁( $0.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )相比大大降低。再加上其体内半衰期达到 149~250 h, 说明其具有每周给药达到治疗目的的

作者简介: 林忠, 男, 硕士, 助理研究员 Tel: (0576)86337117

E-mail: lz6323@163.com

潜力, 并且有可能会成为人类历史上第一个以周来计算给药频率的抗菌药物。因此, 从它出现伊始, 便受到了全世界的高度关注。目前该药已处于 III 期临床研究, 有望成为新一代明星糖肽类抗菌药物<sup>[3]</sup>。

## 1 结构及作用机制

Dalbavancin 是一种替考拉宁类似糖肽 (A-40926) 半合成衍生物, 结构见图 1。其半合成过程是在 A-40926 七肽骨架的 C-末端加上一个 N,N-二甲基丙胺, 同时在糖基上连接长脂肪酸链<sup>[4]</sup>。其作用机制与万古霉素、替考拉宁等糖肽类抗菌药物相似<sup>[5]</sup>。首先非特异性地与细胞壁的外层结构相结合, 然后与细胞壁肽聚糖合成的前体 UDP-N-乙酰胞壁酸所接五肽上的 D-丙氨酰-D-丙氨酸特异性结合, 抑制细胞壁的合成<sup>[6]</sup>。由于其连接二甲基丙胺, 增强了活性中心与靶点的结合作用。同时由于其可引起细胞内 UDP-N-乙酰胞壁酰五肽的积累, 对细菌的生长同样具有抑制作用。另外, 由于糖基上连有长脂肪酸链, 与细胞膜及脂溶性物质具有更强的亲和力, 因此在治疗过程中与细菌的亲和力更强, 抑菌效果更明显, 在人体内更易进入血液等组织内, 延长其体内代谢时程。

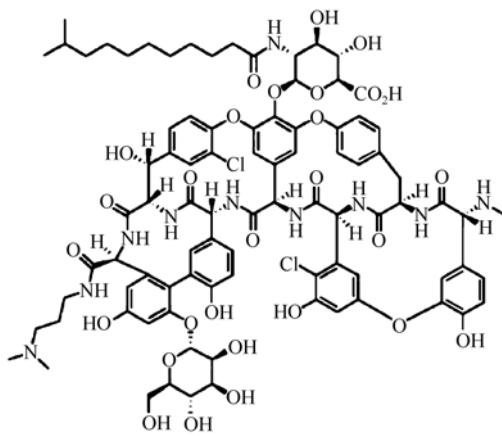


图 1 Dalbavancin 结构图<sup>[4]</sup>

Fig 1 Chemical structure of Dalbavancin

## 2 抗菌活性

### 2.1 Dalbavancin 对 G<sup>+</sup> 的体外抗菌活性

2007 年, Biedenbach 等<sup>[7]</sup>利用来自于美国 52 个不同医疗中心分离得 *hemolytic streptococcus* 测定了 Dalbavancin 的抗菌活性, 证明了 Dalbavancin 对美国多个医疗中心的致重度皮肤组织感染 (SSSI) 病菌具有出色的抗菌活性, 达到了 100% 的敏感性。

2009 年, Biedenbach 等<sup>[8]</sup>利用 33 个国家耐

药监测中心收集到的 81 673 株 *staphylococcus*、*enterococcus* 以及 *streptococcus* 测定了 Dalbavancin 的抗菌活性, 结果显示, Dalbavancin 对 *staphylococcus aureus* 和 *coagulase negative staphylococcus* (CoNS) 的 MIC<sub>90</sub> 为 0.06~0.12 mg·L<sup>-1</sup>, 对  $\beta$ -*hemolytic streptococcus* 和 *viridans streptococcus* 的 MIC<sub>90</sub> < 0.03 mg·L<sup>-1</sup>, 而万古霉素的 MIC<sub>90</sub> 则为 1~2 mg·L<sup>-1</sup>, 说明 Dalbavancin 对 G<sup>+</sup> 的抗菌活性是万古霉素的 16 倍。Dalbavancin 对 G<sup>+</sup> 的体外抗菌活性见表 1。

### 2.2 Dalbavancin 对需氧 G<sup>+</sup> 和厌氧 G<sup>+</sup> 的体外抗菌活性

Goldstein 等<sup>[9]</sup>利用 209 种需氧 G<sup>+</sup> 和 120 种厌氧 G<sup>+</sup> 测定了不同抗菌药物之间抗菌活性, 发现 Dalbavancin 对 MRSA、*Clostridium perfringens*、*Peptoniphilus asaccharolyticus*、*Fingoldia magna*、*Anaerococcus prevotii* 的 MIC<sub>90</sub> ≤ 0.125 mg·L<sup>-1</sup>, 而万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、克林霉素对 MRSA 分的 MIC<sub>90</sub> 别为 0.5, 4, 0.5, 0.25 mg·L<sup>-1</sup>, 对 *Clostridium perfringens*、*Peptoniphilus asaccharolyticus*、*Fingoldia magna*、*Anaerococcus prevotii* 的 MIC<sub>90</sub> 分别为 1, 4, 0.5, 8 mg·L<sup>-1</sup>。说明无论是厌氧性还是需氧性 G<sup>+</sup>, Dalbavancin 对其抗菌活性都比目前临床使用的一线抗菌药物体外抗菌活性强。

### 2.3 Dalbavancin 对耐药性 G<sup>+</sup> 的体外抗菌活性

Dalbavancin 的抗菌活性比万古霉素和替考拉宁强。Streit 等<sup>[10]</sup>用 1 000 多株临床分离得到的 MRSA 测定了 Dalbavancin 的体外抗菌活性, 结果显示 Dalbavancin 的 MIC<sub>50</sub> 是 0.06 mg·L<sup>-1</sup>, 而万古霉素和替考拉宁的 MIC<sub>50</sub> 分别为 1, 0.5 mg·L<sup>-1</sup>。Flamm 等<sup>[11]</sup>研究发现, Dalbavancin 对耐甲氧苯青霉素 CoNS 的 MIC<sub>90</sub> 是 0.06 mg·L<sup>-1</sup>, 而万古霉素和替考拉宁的 MIC<sub>90</sub> 分别为 2, 4 mg·L<sup>-1</sup>。2011 年, Karlowky 等<sup>[12]</sup>利用加拿大医院收集的葡萄球菌和链球菌测定了 Dalbavancin 的抗菌活性, 结果表明 Dalbavancin 对耐青霉素肺炎链球菌和耐青霉素化脓性链球菌的抗菌活性 ≤ 0.06 mg·L<sup>-1</sup>。葡萄球菌染色体 SCC<sub>mec</sub> 基因型是区分社会性金黄色酿脓葡萄球菌 (CA-MRSA) 和院内耐甲氧苯青霉素金黄色酿脓葡萄球菌 (HA-MRSA) 的分子学元素之一。SCC<sub>mec</sub> IV 主要存在于 CA-MRSA 中, SCC<sub>mec</sub> 基因型 II 和 III 主要存在于 HA-MRSA<sup>[13]</sup>。2010 年, Huang 等<sup>[14]</sup>研究了 Dalbavancin 对临床分离到的 CA-MRSA 和 MDR HA-MRSA 的抗菌活性, 结果

表明对 CA-MRSA 抗菌活性来说, Dalbavancin=万古霉素>替加环素>米诺环素=替考拉宁>四环素 ( $P<0.006$ ), 对于 MDR HA-MRSA 抗菌活性来说, Dalbavancin=万古霉素=替考拉宁>替加环素=米诺环素>四环素 ( $P>0.05$ )。另外, CA-MRSA 的感染总是与杀白细胞素(PVL)相关联的, 这可能与皮肤坏死、软组织感染以及肺炎等疾病相关<sup>[15]</sup>。说明无论是 CA-MRSA 还是 HA-MRSA, Dalbavancin 都具有很强的抗菌活性。

## 2.4 Dalbavancin 对炭疽杆菌体内外抗菌活性

炭疽是一种由炭疽杆菌引起的可致命的感染性疾病。2010 年, Heine 等<sup>[16]</sup>的研究报告指出, Dalbavancin 的体外抗炭疽杆菌的 MIC 为  $0.03\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对应的 MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 分别为 0.06,  $0.25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。并且在吸入法老鼠炭疽模型实验中发现, 以  $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的给药剂量给药, 在给药后 6 d 内都可以检测到 Dalbavancin 的抗菌活性。优化给药方式后, 以每隔 36 h 给药  $15\sim 120\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  或者以每隔 72 h 给药  $30\sim 240\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 42 d 后, 吸入炭疽老鼠的存活率达到了  $80\%\sim 100\%$ 。说明 Dalbavancin 在炭疽疾病治疗中疗效显著。

## 3 Dalbavancin 的药动学研究

抗菌药物药动学研究不仅是评价动物感染模型药物治疗效果的重要方法, 也是抗菌药物能否进入临床的先决研究方法; 不仅能够为临床实验提供合适的给药方案, 也能够预测药物在人体内的血药浓度、代谢途径及药物的毒理反应。Cavaleri 等<sup>[17]</sup>研究了 Dalbavancin 在老鼠体内的药动学特点, 结果表明血浆  $t_{1/2}$  很长, 接近 187 h, 代谢途径有 2 条,  $2/3$  Dalbavancin 以尿液的形式排出体外,  $1/3$  Dalbavancin 以粪便的形式排出体外。给药 70 d 之后, 分别有  $44.2\%$  和  $22.3\%$  的药物衍生物在尿液和粪便中被检测到, 在处死的动物体内残留的药物衍生物不到给药剂量的  $5\%$ , 说明药物在体内完全消除。

Dorr 等<sup>[18]</sup>通过动物感染模型研究, 认为 Dalbavancin 在动物体内的抗菌活性血药浓度  $\geq 5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 通过健康人体临床药物研究, 表明血清抗菌活性血药浓度约  $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 在此基础上, 研究了利用 Dalbavancin 治疗 SSSI 患者临床抗菌活性, 结果表明以双剂量给药方式( $1\ 000\text{ mg Dalbavancin iv d 1, 500 mg Dalbavancin iv d 8}$ )临床治疗效果远远超过单剂量给药方式( $1\ 000\text{ mg Dalbavancin iv d 1}$ )

和阳性对照组的治疗效果, 并且在这种情况下人体的耐受性良好, 临床治疗效果也更好。以临床实验证据说明了 Dalbavancin 在治疗  $G^+$  感染时具有每周给药 1 次的潜力。

2007 年, Nicolau 等<sup>[19]</sup>研究了 Dalbavancin 在人体血浆和皮肤水泡中的药动学特征, 结果显示, Dalbavancin 在人体血浆和皮肤水泡中的药物平均浓度分别为  $285, 67.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 相对应的 AUC<sub>Day 7</sub> 分别为  $10\ 806, 6\ 438\text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ , 进入皮肤水泡中的药物占  $59.6\%$ 。

表 1 Dalbavancin 对  $G^+$  的体外抗菌活性

Tab 1 *In vitro* antibacterial activity by Dalbavancin

菌体种类	菌种数量	MIC <sub>90</sub> / mg·L <sup>-1</sup>	MIC 范围/ mg·L <sup>-1</sup>
<i>β-hemolytic streptococcus</i> <sup>[7]</sup>	479	0.047	0.032~0.5
<i>S. aureus</i> <sup>[8]</sup>			
<i>Oxacillin susceptible</i>	27 052	0.06	0.03~0.25
<i>Oxacillin-resistant</i>	19 721	0.06	0.03~0.50
CoNS <sup>[8]</sup>			
<i>Oxacillin susceptible</i>	2 836	0.06	0.03~1
<i>Oxacillin resistant</i>	9 472	0.12	0.03~2
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>[8]</sup>			
<i>Vancomycin susceptible</i>	10 025	0.06	0.03~0.5
<i>Vancomycin nonsusceptible</i>	349	>4	≤0.03~>4
Aerobes <sup>[9]</sup>			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	24	0.06	0.03~0.25
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	20	0.125	0.06~1
Anaerobes <sup>[9]</sup>			
<i>Clostridium spp.</i>	20	0.03	0.015~8
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	20	0.06	0.03~0.25
<i>Finegoldia magna</i>	29	0.06	0.015~0.125
<i>Anaerococcus prevotii</i>	20	0.03	0.015~0.125
<i>Bacillus anthracis</i> <sup>[11]</sup>	30	0.25	0.03~0.5

这些数据反映出了在 7 d 的治疗期内皮肤水泡中的药物浓度始终处于药物的 MIC<sub>90</sub> 以上, 以药动学的研究形式说明了 Dalbavancin 对治疗  $G^+$  感染的 SSSI 患者的有效性以及长效性。

## 4 药效学特征

评价抗菌药物的临床疗效, 通常采用体外获得的静态数据如 MIC 和 MBC 为指标, 但这些参数仅仅说明抗菌活性的高低, 不能反映其抗菌的时间长短, 近年来将药物浓度、作用时间和抗菌活性进行整合, 提出了 PK/PD 相关参数, 从药效学角度预测抗菌药物疗效和指导临床合理用药。根据抗菌药物体内杀菌动力学过程不同, 将抗菌药物分为 2 类, 即浓度依赖性抗菌药物和时间依赖性抗菌药物。预测 2 类抗菌药物的 PK/PD 参数各不相同。浓度依赖型 PK/PD 参数主要以 AUC<sub>24 h</sub>/MIC<sub>s</sub> 和 C<sub>max</sub>/MIC<sub>s</sub> 进行评估, 而时间依赖型主要以 T > MIC<sub>s</sub>

进行评估。Bowker等<sup>[20]</sup>利用Staphylococcus aureus体外模拟Dalbavancin代谢半衰期,分别在24, 120, 240 h测定了AUC<sub>24h</sub>/MIC分别为214, 195, 331, AUC<sub>24h</sub>/MIC与抗菌效应呈线性相关,以体外模拟药物代谢变化的角度研究药物的药效学,为体内研究药效学提供可靠的实验数据。

Andes等<sup>[21]</sup>利用中性白细胞减少症肺感染老鼠模型研究了Dalbavancin的体内药效学,结果表明药物与老鼠血浆的结合率达到了98.4%,当单次给药剂量2.5 mg·kg<sup>-1</sup>或者更高剂量时,药物对*S. pneumoniae*的抑制作用呈剂量相关。当单次给药20 mg·kg<sup>-1</sup>或者更高剂量时,药物对*S. aureus*的抑制作用呈剂量关系。多次给药策略研究得到的Dalbavancin对于5株*S. pneumoniae*和5株*S. aureus*药效学参数C<sub>max</sub>/MIC<sub>s</sub>、AUC<sub>24h</sub>/MIC<sub>s</sub>的值与疗效通过非线性统计学分析,结果表明二者之间存在线性相关(R<sup>2</sup>分别为78%和77%)。其中5株*S. pneumoniae*的AUC<sub>24h</sub>/MIC<sub>s</sub>为17±7,5株*S. aureus* AUC<sub>24h</sub>/MIC<sub>s</sub>为265±143。说明Dalbavancin属于浓度依赖型抗菌药物。

## 5 Dalbavancin的临床应用和安全性

### 5.1 Dalbavancin的临床应用有效性及安全性评估

血管介入仪器是常用医疗设备,使用血管介入仪器有可能会对患者导管相关性血液感染(CR-BSIs),而CR-BSIs经常会导致患者在治疗过程中死亡。Raad等<sup>[22]</sup>利用Dalbavancin治疗CR-BSIs患者,对Dalbavancin的临床应用有效性及安全性进行了评估。结果表明Dalbavancin治疗CR-BSIs患者的治愈率为87%,而万古霉素的治愈率为50%,经统计学分析,Dalbavancin治疗效果优于万古霉素。在Dalbavancin的所有治疗组中患者的耐受性较好,71%的患者认为有不良反应,其中不良反应率>1%的症状在治疗过程中比较温和,主要的不良反应是口腔念珠菌病、腹泻、便秘、发热,而万古霉素治疗组中患者的不良反应主要是口腔念珠菌病、便秘、皮肤霉菌感染,阴道真菌感染、急性肾功能衰竭。其中万古霉素治疗组中3例患者由于不良反应过大导致治疗中断。说明Dalbavancin治疗CR-BSIs,不仅治愈率高,而且不良反应小。

Marco等<sup>[23]</sup>在2009年美国专利中报道了关于62例G<sup>+</sup>感染患者为期15d的治疗,结果发现在治疗过程中2次给药组(two-dose Dalbavancin 1 000/

500 mg)的有效性(94.1%)明显高于单次给药组(single-dose Dalbavancin 1 100 mg)和标准G<sup>+</sup>治疗组(分别为61.5%和76.2%)。Dalbavancin的不同给药方式对其药动学参数也产生较大的影响,2次给药组中分别在8 d, 20 d, 34 d测定Dalbavancin的体内浓度为(30.4±8.2), (21.2±10.0)和(9.0±4.4)mg·L<sup>-1</sup>,而单次给药组中分别在8 d, 10 d和24 d测定Dalbavancin的体内浓度为(31.1±7.1), (25.2±4.8)和(10.2±3.5)mg·L<sup>-1</sup>。说明2次给药方式能够在总给药剂量增加400 mg的情况下明显延长Dalbavancin在体内>20 mg·L<sup>-1</sup>的抑菌时间,从而使相同剂量的Dalbavancin在体内发挥药效时间明显延长。同时,Dalbavancin在2次给药组中所表现的不良反应(76.2%)也明显低于单次给药组以及标准治疗组(分别为95%和100%)。

### 5.2 Dalbavancin对肠道正常菌群的影响

Dalbavancin主要以尿液和粪便的形式排出体外。人体的正常微生物菌群比较稳定。一般情况下,正常微生物菌群是致病菌的天然屏障。正常微生物菌群的平衡破坏通常是由饮食、辐射或者抗菌药物所引起的。Dalbavancin是一种强效抗G<sup>+</sup>的抗菌药物,在治疗过程中如果使用不当或者滥用都有可能对人体的正常微生物菌群平衡的破坏。Nord等<sup>[24]</sup>研究了Dalbavancin对人体肠内正常菌群的影响,结果表明Dalbavancin对肠球菌和大肠杆菌的数量有所影响,对乳酸杆菌、梭菌属和类杆菌属的数量没有影响,没有检测到difficult Clostridium,没有Dalbavancin抗性的需氧或厌氧菌被检测到。因此,Dalbavancin对于人体的正常菌群没有明显的影响。

### 5.3 Dalbavancin的临床监测

在III期临床药物等效性研究中表明,在以Dalbavancin 1周给药2次(1 000 mg day 1和500 mg day 8)对照利奈唑胺每天给药2次[500 mg·(12 h)<sup>-1</sup>]的疗效比较中,2者都具有很高的治愈率(分别为88.9%和91.2%)。在每组患者中所表现的药动学参数也很相似,发生不良反应比率为利奈唑胺高于Dalbavancin(分别为32.2%和25.4%)<sup>[25]</sup>。

2008年Seltzer等<sup>[26]</sup>在临床2/3比例项目研究中给出了这样一份报告,研究对象共1 699例患者,其中1 126例患者给予Dalbavancin治疗,对照药物包括头孢唑林、万古霉素和利奈唑胺。在所有的治疗组中药动学参数基本相似;在血清标

本肝功能和肾功能检测中与对照组相比出现反常的数据比率很低;心脏 QT 时程并没有影响;因此, Dalbavancin 对于肝脏、肾脏和心脏没有毒性,且对老年人和糖尿病患者也是安全的。

2010 年,美国阿斯特拉制药公司的临床监测证实了 Dalbavancin 具有稳定的抗菌疗效,是一种潜在的已被实验证明具有治疗金黄色葡萄球菌特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的 cSSSI 和 CR-BSIs 有确切疗效的抗菌药物。因此, Dalbavancin 是一种高治疗效果、低治疗成本、低不良反应的新型抗菌药物<sup>[27]</sup>。

## 6 结论

人类与病原体之间的斗争始终持续着。抗药病原菌的不断增长将在未来很长一段时期内始终成为威胁人类健康的热点问题。因此,合理使用抗菌药物,加强抗菌药物的临床管理,加大研究更安全更有效更适合人体药物代谢规律的新抗菌药物品种已迫在眉睫。Dalbavancin 是一种新糖肽类广谱抗 G<sup>+</sup> 药物,特别值得关注的是其对于耐 MRSA 的抗菌活性。在动物模型和临床实验中已经验证了 Dalbavancin 治疗 SSTIs 的有效性和长效性。其独特的药动学特点能够为出院治疗的患者带来很大帮助。虽然美国已经研究出好几种具有抑制抗多重药物病原菌的抗菌药物(达托霉素、利奈唑胺、奎奴普丁、替加环素)<sup>[28]</sup>,但是从药物的安全性、有效性以及经济性角度来看,由于 Dalbavancin 独特的药动学特性,能够极大地缩短患者的住院时间,避免频繁而长期的静脉注射带来的院内感染风险,从而给患者节省了医疗、护理费用,也为患者提供了更安全、更方便的治疗方式。

## REFERENCES

[1] MORAN G J, KRISHNADAN A, GORWITZ R J, et al. Methicillin-resistant *S.aureus* infections among patients in the emergency department [J]. N Engl J Med, 2006, 355(7): 666-674.

[2] PILLAI S K, GOLD H S, SAKOULAS G, et al. Daptomycin nonsusceptibility in *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility is independent of alterations in MprF [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6): 2223-2225.

[3] DAROUICHE R O, MANSOURI M D. Dalbavancin compared with vancomycin for prevention of *Staphylococcus aureus* colonization of devices *in vivo* [J]. J Infect, 2005, 50(3): 206-209.

[4] MALABARBA A, GOLDSTEIN B P. Origin, structure, and activity *in vitro* and *in vivo* of Dalbavancin [J]. J Antimicrob

Chemother, 2005, 55(Suppl 2): 15-20.

[5] GREEN D W. The bacterial cell wall as a source of antibacterial targets [J]. Expert Opin Ther Targets, 2002, 6(1): 1-19.

[6] MALABARBA A, NICAS T I, THOMPSON R C. Structural modifications of glycopeptide antibiotics [J]. Med Res Rev, 1997, 17(1): 69.

[7] BIEDENBACH D J, ROSS J E, FRITSCHKE T R, et al. Activity of Dalbavancin tested against *Staphylococcus spp.* And  $\beta$ -Hemolytic *Streptococcus spp.* isolated from 52 geographically diverse medical centers in the united states [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(3): 998-1004.

[8] BIEDENBACH D J, BELL J M, SADER H S, et al. Activities of Dalbavancin against a worldwide collection of 81 673 gram-positive bacterial isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(3): 1260-1263.

[9] GOLDSTEIN E J, CITRON D M, WARREN Y A, et al. *In vitro* activities of Dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positive isolates recovered from diabetic foot infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8): 2875-2879.

[10] STREIT J M, SADER H S, FRITSCHKE T R, et al. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant gram-positive pathogens [J]. Diagn Microbiol Infect, 2005, 53(4): 307-310.

[11] FLAMM R K, DRAGHI D C, KARLOWSKY J A. Activity of Dalbavancin against clinical isolates of staphylococci and streptococci from the U.S. and Europe [J]. American Society for Microbiology, 2004, 15: 173.

[12] KARLOWSKY J A, ADAM H J, POUTANEN S M, et al. *In vitro* activity of Dalbavancin and telavancin against staphylococci and streptococci isolated from patients in Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69(3): 342-347.

[13] DAVIS S L, RYBAK M J, AMJAD M, et al. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(10): 1025.

[14] HUANG V, CHEUNG C M, KAATZ G W, et al. Evaluation of Dalbavancin, tigecycline, minocycline, tetracycline, teicoplanin and vancomycin against community-associated and multidrug-resistant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3): 25-29.

[15] OLIVEIRA D C, DE LENCASTRE H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(7): 2155-2161.

[16] HEINE H S, PURCELL B K, BASSETT J, et al. Activity of Dalbavancin against bacillus anthracis *in vitro* and in a mouse inhalation anthrax model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3): 991-996.

[17] CAVALERI M, RIVA S, VALAGUSSA A, et al. Pharmacokinetics and excretion of Dalbavancin in the rat [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(Suppl 2): 31-35.

[18] DORR M B, JABES D, CAVALERI M, et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of Dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptides [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(Suppl 2): 25-30.

[19] NICOLAU D P, SUN H K, SELTZER E, et al. Pharmacokinetics of Dalbavancin in plasma and skin blister fluid [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60 (3): 681-684.

[20] BOWKER K E, NOEL A R, MACGOWAN A P.

Pharmacodynamics of Dalbavancin studied in an *in vitro* pharmacokinetic system [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(1): 802-805.

- [21] ANDES D, CRAIG W A. *In vivo* pharmacodynamic activity of the glycopeptide Dalbavancin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(5): 1633-1642.
- [22] RAAD I, DAROUICHE R, VAZQUEZ J, et al. Efficacy and safety of weekly Dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(3): 374-380.
- [23] MARCO C. Methods of administering Dalbavancin for treatment of bacterial infections: United States, US 200910298748 A1[P]. 2009-03-18.
- [24] NORD C E, RASMANIS G, WAHLUND E. Effect of Dalbavancin on the normal intestinal microflora [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(3): 627-631.

- [25] JAUREGUI L E, 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.
- [26] SELTZER E, GOLDBERG L, KRAUSE D. Dalbavancin safety in the phase 2/3 clinical development program [J]. *Critical Care*, 2008, 12(Suppl 2): 27.
- [27] Astellas Pharma Global Development, Inc. VIBATIV package insert. Astellas Pharma Global Development, Inc., Deerfield, IL [J/OL]. US FDA-Approved Product Labeling [2010-1-8]. <http://www.vibativ.com>.
- [28] DREW R H. Emerging options for treatment of invasive, multidrugresistant *Staphylococcus aureus* infections [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(2): 227-249.

收稿日期: 2012-12-08

(上接第 803 页)

研究设定餐前及睡前血糖  $4.4\sim 7.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 而门冬胰岛素 30 每日 2 次注射时下午血糖控制往往不够理想, 需每日 3 次餐前注射来控制午餐后血糖, 使用不方便, 而联用二甲双胍和阿卡波糖在达标的前提下能明显减少胰岛素注射次数, 以联用二甲双胍最佳, 给患者提供极大的方便。3 种治疗方法低血糖事件类似, 无严重低血糖发生。3 种治疗方法达标后日费用以门冬胰岛素 30 联合阿卡波糖较高。

总之, 门冬胰岛素 30 联合二甲双胍或阿卡波糖在改善血糖漂移、缩短疗程、减少胰岛素用量及治疗方便性方面均优于单用门冬胰岛素 30, 取长补短, 削峰填谷, 是不错的搭配。特别是阿卡波糖在控制餐后血糖波动时有更佳疗效, 但费用较贵。本研究例数较少, 尚有待大规模的临床研究进一步证实。

## REFERENCES

- [1] SHI Q, GU H X, XU J H. The effect of a short-term insulin intensification therapy on B-cell function in preliminary diagnosed diabetes disease [J]. *Mod Prev Med(现代预防医学)*, 2011, 38(9): 1798-1799.
- [2] KOHNERT K D, AUGSTEIN P, ZANDER E, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycaemic agents [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(6):

1058-1062.

- [3] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuation compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1681-1687.
- [4] SINGH S R, AHMAD F, LAL A. et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2009, 180(4): 385-397.
- [5] JACOBSEN L V, SOGAARD B, RIIIS A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(5): 399-403.
- [6] HERMANSEN K, COLOMBO M, STORGAARD H, et al. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(5): 883-888.
- [7] QU J C, DOU J T, ZHU K S. Evaluation of effectiveness of BIAsp30 combined with acarbose by CGMS [J]. *Chin J Med Guide(中国医药导刊)*, 2011, 13(1): 54-55.
- [8] QIU S Y, KANG B, WANG Z X, et al. Metformin mechanism of insulin resistance in qvarietormized female rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2013, 30(3): 243-245.
- [9] PALA L, MANNUCCI E, DICEMBRINI I, et al. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 78(1): 132-135.
- [10] SU J, WANG X Q, CHEN J F, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(1): 144-147.
- [11] MA Y R, GE J P, YI W, et al. Adding acarbose to intensive insulin therapy could reduce the night-required insulin dose and decrease night hypoglycaemic attacks in T2DM patients [J]. *Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志)*, 2010, 18(9): 688-689.

收稿日期: 2013-01-16