

Delafloxacin: A Novel Fluoroquinolones Broad-Spectrum Antibacterial

Zhongqiu Guo, Bingmi Liu, Yu Liu*

School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning
Email: 2360930345@qq.com, ¹liuyu0710@163.com

Received: Dec. 10th, 2018; accepted: Dec. 20th, 2018; published: Dec. 27th, 2018

Abstract

Delafloxacin is a novel fluoroquinolones antibacterial with anionic properties and good antibacterial activity under acidic conditions. By inhibiting the activity of topoisomerase IV and DNA helicases, the replication of bacterial DNA was blocked and sterilization is achieved. It has a wide range of antibacterial activities for gram-positive bacteria, Gram-negative and anaerobic bacteria. In June 2017, it was approved by the US FDA for the treatment of acute bacterial skin and skin structural infections. There are two dosage forms of oral tablet and injection powder. The recommended dose is intravenous injection of 300 mg or oral 450 mg. It has good safety and tolerability, no heart QT prolongation and phototoxicity. The basic properties, antibacterial activity, mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerance of delafloxacin were reviewed in this paper.

Keywords

Delafloxacin, Fluoroquinolones, Antibacterial Drugs, Mechanism of Action

德拉沙星：一种新型氟喹诺酮类广谱抗菌药

郭忠秋, 刘冰弥, 刘宇*

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳
Email: 2360930345@qq.com, ¹liuyu0710@163.com

收稿日期: 2018年12月10日; 录用日期: 2018年12月20日; 发布日期: 2018年12月27日

摘要

德拉沙星是一种新型的氟喹诺酮类广谱抗菌药, 具有阴离子特性, 在酸性条件下具有较好的抗菌活性。

*通讯作者。

通过抑制细菌DNA的复制过程，从而达到杀菌的作用。对革兰氏阳性菌，革兰氏阴性菌和厌氧菌都具有较好的抗菌活性。2017年6月获得美国FDA批准用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染。有口服片剂和注射用粉针两种剂型，推荐剂量为静脉注射300 mg或口服450 mg。具有较好的安全性和耐受性，没有明显的心脏QT间期延长和光毒性。本文对德拉沙星的基本性质，抗菌活性，作用机制，药动学，药效学，安全性和耐受性等方面进行介绍。

关键词

德拉沙星，氟喹诺酮，抗菌药，作用机制

Copyright © 2019 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抗菌药物对于对抗致病菌感染，降低疾病发生率，增强体质具有十分重要的作用。但是，随着抗菌药的广泛使用，抗菌药物的滥用情况也越来越严重，致病菌的耐药性逐渐增加，导致抗菌药的抗菌效力不断下降[1]。由耐药性病原体引起的感染病越来越具有挑战性，革兰氏阴性和革兰氏阳性病原体的耐药性不断增加，导致高的发病率和死亡率，这些现象在医学界引起了广泛关注[2] [3]。在细菌耐药性增加的时代，急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)作为临床常见的疾病之一，其发病率和住院率逐年上升，并伴有严重的并发症，是一个具有挑战性的医学难题[4]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)是 ABSSSI 最常见的致病病原体，MRSA 对酸性环境的耐受性较好，能在脓肿等偏酸性的组织中存活，而一般抗菌药物对该组织的抗菌活性都会减弱[5]。因此，为了减缓传统抗菌药物的耐药性，仍然需要不断研发具有较高抗菌活性的新型抗菌药，用来治疗包含 MRSA 在内的多重耐药细菌感染。

喹诺酮类药物是在 1962 年通过萘啶酸的批准而引入临床实践的[6]。通过对喹诺酮类化合物进行结构修饰，以调节它们的药物活性，药代动力学特性和安全性，现已成功用于治疗各种由革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌引起的腹腔内，皮肤和皮肤结构，尿道和呼吸道感染[7]。德拉沙星是一种新型的氟喹诺酮类药物，能对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体，德拉沙星在抗革兰氏阳性菌上具有比其他喹诺酮类药物更有效的活性[8]。德拉沙星具有独特的作用机制，是临床使用的唯一一类直接靶向 DNA 复制中的两种必需酶的抗生素[9]。德拉沙星通过抑制细菌拓扑异构酶 IV 和 DNA 螺旋酶的活性，阻碍细菌 DNA 复制、转录等过程，最终导致细菌死亡[10]。与其他氟喹诺酮类药物相比，德拉沙星具有阴离子特性，能够增强它在酸性环境中的抗菌活性，使其在酸性环境下积累量是其他药物的 10 倍，这种特殊的性质使其能够更加有效地杀灭酸性环境下的 MRSA [11]。德拉沙星的药效通过两个 III 期临床试验进行了验证，其单药疗效不比万古霉素和氨曲南联合用药的效果差，安全性和耐受性良好，无心脏 QT 间期延长和光毒性，也没有显示对肝功能、肾功能和葡萄糖利用的不良影响[12]。

2. 德拉沙星简介

德拉沙星是由日本 Wakunaga 制药公司与美国 Melinta 公司共同研制开发的新型氟喹诺酮类广谱抗菌药，对大多数病原菌引起的 ABSSSIs 以及呼吸道感染具有良好的抗菌活性[13]。2017 年 6 月 19 日美国

FDA 首次批准其上市, 临床上用于治疗 ABSSSI [14]。以德拉沙星葡甲胺盐的形式存在, 有注射用粉针和口服片剂两种剂型, 推荐使用剂量为静脉注射 300 mg 或口服 450 mg [15]。德拉沙星的商品名是 baxdela, 通用名是 delafloxacin, 化学名称为 1-(6-氨基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氯-6-氟-1,4-二氢-7-(3-羟基-1-氮杂环丁基)-4-氧代-3-喹啉羧酸, 化学式为 $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_4$, 相对分子量为 440.76 [16]。结构式如图 1 所示。

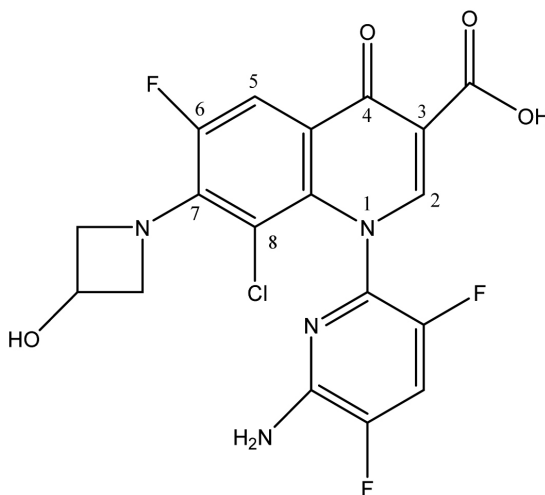


Figure 1. Structure of delafloxacin
图 1. 德拉沙星的结构式

德拉沙星的化学结构与其他大多数氟喹诺酮类药物不同, 主要体现在以下 3 点[17]: 1) 它在 C-7 位缺乏强碱性基团, 使其呈弱酸性, 可以增强在弱酸性环境中的抗菌活性; 2) C-8 位的氯(与 C-6 位的氟一致)会对芳环产生强烈的吸电子效应, 有助于提高分子的稳定性; 3) 在 N-1 位上存在一个芳香杂环取代, 与其他氟喹诺酮类相比, 可以形成更大的分子表面。通过对氟喹诺酮类化合物的构效关系进行研究发现, C-3 位羧基和 C-4 位的羰基是保持抗菌活性必需的基团, C-6 位的氟和 C-8 位的氯有助于增强其抗菌活性 [18]。

3. 抗菌活性

德拉沙星作为弱酸性分子, 在微酸性 pH 下, 多数形式以中性状态存在, 容易透过生物膜进入细菌。中性 pH 下主要以阴离子形式存在, 从而在细菌内蓄积[19]。这种特殊的性质可以解释为什么在酸性 pH 下, 德拉沙星会在细菌中积累更多。在体内局部感染部位一般为酸性环境, 基于这些特点, 可以在吞噬溶酶体, 炎症细胞和感染组织等低 pH 环境下增强德拉沙星的抗菌活性[20]。德拉沙星是一种双靶向的氟喹诺酮类化合物, 可以与 DNA 和拓扑异构酶 IV 或 DNA 促旋酶形成三元复合物, 从而抑制细菌 DNA 形成超螺旋, 破坏 DNA 的复制过程, 从而达到杀菌的作用[21]。德拉沙星在体外对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的杀菌活性呈浓度依赖性, 对 MRSA 的抗菌活性比其他氟喹诺酮类药物更强。德拉沙星对 MRSA 敏感株 110 (左氧氟沙星敏感株)、124 株(三重突变株)和 165 株(四重突变株)的最小杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)分别为 0.008 $\mu\text{g/mL}$, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 8 $\mu\text{g/mL}$, 而左氧氟沙星的最小杀菌浓度(MBC)分别为 0.5 $\mu\text{g/mL}$, 8 $\mu\text{g/mL}$ 和大于 32 $\mu\text{g/mL}$ 。大部分浓度的德拉沙星和左氧氟沙星对 MRSA 株 110 的杀菌活性均在 6 小时观察到, 德拉沙星在 16 倍最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)时对 MRSA 菌株 124 的杀灭速度比相同浓度的左氧氟沙星更快, 在 16 倍和 32 倍 MIC 时对 MRSA 株 165 的杀菌活性在 24 小时观察到[22]。

4. 药动学

通过三项 I 期临床试验对德拉沙星的药代动力学特征进行了研究。首先是一项双盲, 随机, 单次递增剂量研究, 向 52 名健康志愿者静脉注射剂量分别为 300 mg、450 mg、600 mg、750 mg、900 mg 和 1200 mg 的德拉沙星。药代动力学分析显示, 在所研究的剂量范围内(300 mg 至 1200 mg), 德拉沙星的最大血药浓度(C_{\max})随给药剂量成比例增加, 而药时曲线下面积(AUC)的增加超过给药剂量的比例。在所有测试的剂量中达到最大血药浓度的时间(T_{\max})为 1.0 小时。全身清除率(CL)和分布容积(Vd)分别在 7.59 L/h 至 12.53 L/h 之间和 30.2 L 至 38.50 L 之间。肾清除率约占全身清除率的 32.1%到 39.7%, 并且有随着德拉沙星剂量的增加而降低的趋势[23]。在第二项研究中, 向健康志愿者每日两次静脉给药德拉沙星 300 mg, 共 14 天, 评估多次给药后药物累积的程度。比较第 1 天和第 14 天的药物暴露时, 未观察到明显的德拉沙星蓄积, 累积率为 1.09 [23]。第三项研究是在 56 名健康志愿者中进行的 2 期 2 序列交叉研究, 以评估单次给药剂量为口服 450 mg 和静脉注射 300 mg 之间的生物等效性。结果显示平均绝对生物利用度为 58.8%, 口服 450 mg 与静脉给药 300 mg 等效[23]。

在开放标签的 I 期临床试验中研究了德拉沙星的排泄率和途径, 在健康男性志愿者中静脉注射 300 mg 用 ^{14}C 标记的德拉沙星后, 观察德拉沙星的排泄情况。研究表明, 德拉沙星的氧化代谢很低, 主要经肾脏排泄。尿排泄量约占放射性总量的 $65.7\% \pm 4.97\%$, 144 小时粪便排泄量占放射性的 $28.5\% \pm 4.92\%$ 。德拉沙星占回收剂量的 69.7% (41.2%尿液和 28.5%粪便), 而葡萄糖醛酸(德拉沙星主要循环代谢物, 排泄在尿液中)占回收剂量的 20.4%。总的来说, 大约 66%的剂量在尿液中被回收, 主要是没有发生改变的德拉沙星, 大约 29%是由于胆汁排泄或肠道消除而在粪便中回收。德拉沙星主要与白蛋白结合, 通过平衡透析确定了德拉沙星人血浆蛋白结合的含量约为 84% [24]。

一项双盲, 使用安慰剂作为对照的 I 期临床试验研究了年龄和性别对德拉沙星药代动力学性质的影响。结果显示, 女性和男性的药代动力学参数具有可比性, 而老年人的 C_{\max} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 显著高于年轻人, 这可能是由于老年人的肌酐清除率较低的原因($P < 0.05$) [25]。肾损伤似乎显著影响了德拉沙星的清除率, 与肾功能正常的患者相比, 严重肾脏疾病患者的药物 CL 约减半[26]。在存在严重肾损伤(肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$)的情况下, 建议在静脉给药途径中将给药剂量减至 200 mg。在 I 期开放标签单次 300 mg 静脉剂量研究中, 根据 Child-Pugh 分级系统将 18 名肝损伤患者均匀分成 3 组(A 组: 轻度; B 组: 中等; C 组: 严重)并且与 18 名健康对照者 1:1 匹配。肝损伤患者的平均德拉沙星 $\text{AUC}_{0-\infty}$, C_{\max} , 暴露和清除率与健康受试者无显著差异[27]。基于这些数据, 不需要对肝损伤患者进行德拉沙星的剂量调整。

5. 药效学

5.1. 动物模型

德拉沙星的药效学性质通过小鼠肺感染模型进行了考察。以小鼠肺部感染模型作为实验对象, 选取肺炎克雷伯菌, 肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌各 4 株检测德拉沙星的药效学指标。将游离德拉沙星的 AUC 与 MIC 的比值 AUC/MIC 确定为预测德拉沙星药效的最可靠参数。结果表明, 德拉沙星对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌都显示较好的抗菌活性[28]。

5.2. 临床试验

两项 II 期和两项 III 期临床试验评估了德拉沙星治疗皮肤和皮肤结构感染(SSSIs)的疗效和安全性。在对 150 名 ABSSSI 患者进行的第一项 II 期临床试验中, 给予德拉沙星(300 mg 和 450 mg IV/12 h)与替加环素(首次 100 mg IV, 随后 50 mg/12 h) 5~14 天, 评估与替加环素相比德拉沙星的安全性和有效性。在每

12 小时使用 300 mg 的德拉沙星, 每 12 小时使用 450 mg 的德拉沙星, 以及每 12 小时使用 50 mg 替加环素的患者中, 治愈率分别为 94.3%, 92.5%和 91.2% [29]。第二项 II 期临床试验是在 256 例 ABSSSI 患者中进行的, 其中蜂窝组织炎患者占 45%, 脓肿患者 28.5%, 伤口感染患者 25%和烧伤患者 1.5%。将德拉沙星(300 mg IV)与万古霉素(每 12 小时 15 mg/kg IV)和利奈唑胺(600 mg IV/12 h)进行比较, 考察德拉沙星的疗效。德拉沙星治愈率为 70.4%, 与利奈唑胺相当(64.9%), 明显高于万古霉素(54.1%)。在 MRSA 感染的患者中, 临床治愈率相似, 而在体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的患者中, 德拉沙星的治愈率更高[30]。第一项 III 期临床研究在 660 例 ABSSSI 患者中进行, 随机选取 331 名患者每 12 小时注射德拉沙星 300 mg, 其余 329 人每 12 小时注射万古霉素(15 mg/kg)和氨曲南, 5~14 天后将德拉沙星单药疗法的功效与万古霉素和氨曲南联合用药进行比较。结果表明, 与万古霉素和氨曲南联合用药相比, 德拉沙星在 48~72 小时内减少原发感染部位的病灶大小方面表现出非劣效性[31] [32]。在第 2 项 III 期临床研究中评估了德拉沙星在革兰氏阳性细菌(包括 MRSA)和革兰氏阴性菌引起的 ABSSSI 中的治疗效果。在由革兰氏阴性病原体引起的 ABSSSI 患者中, 德拉沙星的治疗效果通过肺炎克雷伯菌进行了评估, 其 MIC_{50} , MIC_{90} 和 MIC 范围分别为 $0.12 \mu\text{g/mL}$, $0.25 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.03\sim 4 \mu\text{g/mL}$ 。在 48~72 小时, 第 14 天和第 21~28 天, 使用德拉沙星治疗的患者的临床缓解率分别为 85.6%、98.7%、97.3%, 万古霉素/氨曲南联合用药的缓解率为 88.3%、97.6%、97.4% [33]。在革兰氏阳性菌感染患者中, 在 48~72 小时、第 14 天和第 21~28 天德拉沙星与万古霉素/氨曲南的临床缓解率分别为 87.9%和 87%, 97.9%和 98.1%, 97.2%和 97.5%。德拉沙星与万古霉素/氨曲南治疗的 MRSA 感染微生物根除率分别为 98.1%和 98.0% [34]。

6. 安全性和耐受性

临床研究表明, 德拉沙星不良反应的发生与给药剂量有关。在剂量递增研究中, 当德拉沙星静脉给药剂量超过 800 mg 时, 50%以上的受试者出现不良反应, 然而在整个剂量范围内, 德拉沙星口服给药的耐受性良好[35]。与其他氟喹诺酮相似, 德拉沙星最典型的不良反应是胃肠道相关疾病, 包括恶心, 腹泻和呕吐。无 QT 间期延长和光毒性, 也没有显示对肝功能、肾功能和葡萄糖利用的不良影响[36] [37]。

包括德拉沙星在内的所有氟喹诺酮类抗菌药, 都有可能通过靶细菌的拓扑异构酶 IV 和 DNA 促旋酶突变产生耐药菌株[38]。在体外 MRSA 中研究了德拉沙星选择耐药性的能力。Remy 等人证实德拉沙星在 MRSA 中选择耐药突变体的概率很低: MRSA 菌株的自发德拉沙星耐药频率非常低, 预防突变浓度是任何分离株 MIC 的 1~4 倍, 低于其他喹诺酮类[39]。

7. 总结

从 20 世纪 90 年代中期开始, 几乎所有的革兰氏阴性和革兰氏阳性病原体对氟喹诺酮类抗菌药的耐药性都开始增加[40]。因此, 开发具有高效的抗菌活性, 抗病原体作用, 较高的安全性, 并显示增强的药代动力学性质的新型抗菌药是医学研究的重要任务。德拉沙星是一种新型的氟喹诺酮类化合物, 其特征在于对革兰氏阳性菌(如 MRSA)和革兰氏阴性病原体(包括对喹诺酮耐药的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌)具有广谱抗菌活性。德拉沙星凭借其对于革兰氏阳性细菌(特别是 MRSA)和厌氧菌的低 MIC 值以及对革兰氏阴性细菌的活性, 在治疗细菌感染方面具有很好的应用前景。德拉沙星存在静脉注射和口服给药两种给药途径, 应用范围广泛, 具有较好的临床应用价值。

8. 展望

随着抗菌药物的耐药问题日益严重, 新型抗菌药物的问世, 可以在一定程度上应对该问题。德拉沙星作为新型广谱氟喹诺酮类抗菌药物, 为应对急性细菌性皮肤和皮肤结构感染提供了新的选择。另外,

由于德拉沙星对大量的高耐药菌显示出了广泛的抗菌活性，它还有可能作为多种严重感染的替代治疗药物，包括复杂性皮肤感染，呼吸系统感染，心内膜炎，复杂尿路感染及其他重症感染性疾病，有望成为临床对抗耐药细菌感染的有力工具，有着潜在的市场价值。

参考文献

- [1] 韩伟佳. 目前抗菌药临床应用中的某些问题与对策[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(8): 26-27.
- [2] Abbas, M., Paul, M. and Huttner, A. (2017) New and Improved? A Review of Novel Antibiotics for Gram-Positive Bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, **23**, 697-703. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.010>
- [3] Cerceo, E., Deitelzweig, S.B., Sherman, B.M., et al. (2016) Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microbial Drug Resistance*, **22**, 412-431. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0220>
- [4] Corcione, S., De, R. and Francesco, G. (2018) The Optimal Duration of Treatment for Skin and Soft Tissue Infections and Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **31**, 155-162. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000440>
- [5] Jindamwar, P., Roy, P., Chaudhary, C.N., et al. (2016) Novel Reporting of Community Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) Strain at a Tertiary Care Centre. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, **5**, 555-564. <https://doi.org/10.20546/ijemas.2016.510.062>
- [6] 高红彦. 喹诺酮类抗菌药应用情况调查及合理用药分析[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2017, 39(3): 221-223.
- [7] 张磊, 毛东东, 陈秋. 2014-2016年平顶山市部分医院喹诺酮类抗菌药的应用分析[J]. 青岛医药卫生, 2018, 50(2): 109-112.
- [8] Pfaller, M.A., Sader, H.S., Rhomberg, P.R., et al. (2017) *In Vitro* Activity of Delafloxacin Against Contemporary Bacterial Pathogens from the United States and Europe, 2014. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e02609-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02609-16>
- [9] Aldred, K.J., Kerns, R.J. and Osheroff, N. (2014) Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, **53**, 1565-1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- [10] Bambeke, V.F. (2014) Renaissance of Antibiotics Against Difficult Infections: Focus on Oritavancin and New Ketolidides and Quinolones. *Annals of Medicine*, **46**, 512-529. <https://doi.org/10.3109/07853890.2014.935470>
- [11] 毕煌垒, 张佳岳, 刘晓慧, 等. 新型广谱氟喹诺酮类抗菌药物——德拉沙星[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(7): 6-10.
- [12] Bambeke, V.F. (2015) Delafloxacin, A Non-Zwitterionic Fluoroquinolone in Phase III of Clinical Development: Evaluation of Its Pharmacology, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Efficacy. *Future Microbiology*, **10**, 1111-1123. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.39>
- [13] Bassetti, M., Della, S.P., Pecori, D., et al. (2015) Delafloxacin for the Treatment of Respiratory and Skin Infections. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **24**, 433-442. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1005205>
- [14] Bassetti, M., Vena, A., Carnelutti, A., et al. (2018) Emerging Treatment Options for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Focus on Intravenous Delafloxacin. *Infection and Drug Resistance*, **11**, 479-488. <https://doi.org/10.2147/IDR.S142140>
- [15] 张建忠. 2017年6月FDA批准新药概况[J]. 上海医药, 2017, 38(15): 95.
- [16] 王秀娟, 郭彦玲. 一种德拉沙星的制备方法[J]. 精细化工中间体, 2017, 47(1): 56-59.
- [17] Kocsis, B., Domokos, J. and Szabo, D. (2016) Chemical Structure and Pharmacokinetics of Novel Quinolone Agents Represented by Avarofloxacin, Delafloxacin, Fnafoxacin, Zabofloxacin and Nemonoxacin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **15**, 34. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0150-4>
- [18] 王亚娟. 氟喹诺酮类药物结构改造与抗菌活性研究新进展[J]. 河北化工, 2011, 34(6): 12-18.
- [19] Cho, J.C., Crotty, M.P., White, B.P. and Worley, M.V. (2018) What Is Old Is New Again: Delafloxacin, a Modern Fluoroquinolone. *Pharmacotherapy*, **38**, 108-121. <https://doi.org/10.1002/phar.2050>
- [20] So, W., Crandon, J.L. and Nicolau, D.P. (2015) Effects of Urine Matrix and pH on the Potency of Delafloxacin and Ciprofloxacin against Urogenic *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Urology*, **194**, 563-570.
- [21] Markham, A. (2017) Delafloxacin: First Global Approval. *Drugs*, **77**, 1481-1486. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0790-5>
- [22] McCurdy, S., Lawrence, L., Quintas, M., et al. (2017) *In Vitro* Activity of Delafloxacin and Microbiological Response

- against Fluoroquinolone-Susceptible and Non-Susceptible *S. aureus* Isolates from Two Phase 3 Studies of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e00772-17.
- [23] Hoover, R., Hunt, T., Benedict, M., *et al.* (2016) Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Intravenous Delafloxacin after Single and Multiple Doses in Healthy Volunteers. *Clinical Therapeutics*, **38**, 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.11.019>
- [24] McEwen, A., Lawrence, L., Hoover, R., *et al.* (2015) Disposition, Metabolism and Mass Balance of Delafloxacin in Healthy Human Volunteers Following Intravenous Administration. *Xenobiotica*, **45**, 1054-1062. <https://doi.org/10.3109/00498254.2015.1042946>
- [25] Hoover, R., Hunt, T., Benedict, M., *et al.* (2016) Single and Multiple Ascending-Dose Studies of Oral Delafloxacin: Effects of Food, Sex, and Age. *Clinical Therapeutics*, **38**, 39-52. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.10.016>
- [26] Hoover, R., Harry, A.J., Laura, L., *et al.* (2017) Delafloxacin Pharmacokinetics in Subjects with Varying Degrees of Renal Function. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **58**, 514-521.
- [27] Hoover, R., Marbury, T.C., Preston, R.A., *et al.* (2017) Clinical Pharmacology of Delafloxacin in Patients with Hepatic Impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **57**, 328-335. <https://doi.org/10.1002/jcph.817>
- [28] Lepak, A.J. and Andes, D.R. (2016) *In Vivo* Pharmacodynamic Target Assessment of Delafloxacin against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* in the Murine Lung Infection Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**, 4764-4769. <https://doi.org/10.1128/AAC.00647-16>
- [29] O’Riordan, W., Mehra, P., Manos, P., Kingsley, J., Lawrence, L. and Cammarata, S. (2015) A Randomized Phase 2 Study Comparing Two Doses of Delafloxacin with Tigecycline in Adults with Complicated Skin and Skin-Structure Infections. *International Journal of Infectious Diseases*, **30**, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.009>
- [30] Kingsley, J., Mehra, P., Lawrence, L.E., *et al.* (2016) A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study to Evaluate Subjective and Objective Outcomes in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections Treated with Delafloxacin, Linezolid or Vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 821-829. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv411>
- [31] Melinta Therapeutics. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Delafloxacin Compared with Vancomycin plus Aztreonam in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. 2017-3-15/2018-5-25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01811732>
- [32] Melinta Therapeutics. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IV and Oral Delafloxacin Compared with Vancomycin plus Aztreonam in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. 2017-3-15/2018-5-25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984684>
- [33] O’Riordan, W., Overcash, S., Lawrence, L., *et al.* (2017) Outcomes with IV/Oral Delafloxacin Compared to Vancomycin/Aztreonam in Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI) and Gram-Negative Pathogens. Presented at: IDWeek; San Diego, CA, USA. Poster 1856.
- [34] Overcash, S., O’Riordan, W., Lawrence, L., *et al.* (2017) Outcomes with IV/Oral Delafloxacin Compared to Vancomycin/Aztreonam in Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI) and Gram-Positive Pathogens. Presented at: IDWeek; San Diego, CA, USA. Poster 1857.
- [35] Bassetti, M., Pecori, D., Cojutti, P., Righi, E. and Pea, F. (2017) Clinical and Pharmacokinetic Drug Evaluation of Delafloxacin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **13**, 1193-1200. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1386654>
- [36] Litwin, J.S., Benedict, M.S., Thorn, M.D., *et al.* (2015) A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Delafloxacin on Cardiac Repolarization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 3469-3473. <https://doi.org/10.1128/AAC.04813-14>
- [37] Ferguson, J., Lawrence, L., Paulson, S., Schlosser, M.J. and Cammarata, S. (2015) Assessment of Phototoxicity Potential of Delafloxacin in Healthy Male and Female Subjects: A Phase 1 Study. Poster Board Number F-1198A. 2015-09-17/2018-05-25. http://melinta.com/wp-content/uploads/2016/03/ICAAC15-Dela_phototoxicity_ph1.pdf
- [38] Redgrave, L.S., Sutton, S.B., Webber, M.A. and Piddock, L.J.V. (2014) Fluoroquinolone Resistance: Mechanisms, Impact on Bacteria, and Role in Evolutionary Success. *Trends in Microbiology*, **22**, 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>
- [39] Remy, J.M., Tow-Keogh, C.A., McConnell, T.S., Dalton, J.M. and DeVito, J.A. (2012) Activity of Delafloxacin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Resistance Selection and Characterization. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **67**, 2814-2820. <https://doi.org/10.1093/jac/dks307>
- [40] 巴合努拉·赛提哈布勒. 研究氟喹诺酮类药物的不良反应及临床合理用药[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(3): 90-91.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2160-441X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：pi@hanspub.org