基于 FAERS 数据库的头孢洛生他唑巴坦钠不良反应风险信号挖掘与分析

王迎迎¹, 刘小霞^{2*}

1. 江苏省人民医院宿迁医院 药学部, 江苏 宿迁 223800

2. 东台市人民医院 感染性疾病科, 江苏 盐城 224200

摘要: **目的** 挖掘和分析头孢洛生他唑巴坦钠的药品不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2015 年第 1 季度—2025 年第 1 季度的头孢洛生他唑巴坦钠不良事件数据, 采用比例报告比 (PRR) 法和报告比值比 (ROR) 法进行信号挖掘。**结果** 最终筛选以头孢洛生他唑巴坦钠为主要怀疑药物的不良事件报告 731 份, 去除无关信号后最终获得不良事件信号 34 个。发生频次较高的不良事件包括耐药、血小板减少症、治疗失败、痫性发作等。信号较强的不良事件包括药物敏感性试验耐药、耐药、全身性念珠菌病等。其中血小板减少症、痫性发作、全身性念珠菌病等说明书未收录。**结论** 头孢洛生他唑巴坦钠总体安全性良好。除了胃肠道不良反应和抗生素导致菌群失调相关的常见不良反应之外, 应警惕其对肝肾功能的影响, 以及说明书中未提及的中枢神经系统相关不良反应。

关键词: 头孢洛生他唑巴坦钠; 数据挖掘; 比例报告比; 报告比值比; 耐药; 血小板减少症; 治疗失败; 痫性发作

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)06 - 1541 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.032

Signal mining and analysis of ceftolozane tazobactam sodium adverse events based on FAERS database

WANG Yingying¹, LIU Xiaoxia²

1. Department of Pharmacy, Jiangsu Province (Suqian) Hospital, Suqian 223800, China

2. Department of Infectious Diseases, Dongtai People's Hospital, Yancheng 224200, China

Abstract: Objective To explore and analyze the drug adverse event signals of ceftolozane tazobactam sodium, and provide reference for safe clinical use. **Methods** Drug adverse event data for ceftolozane tazobactam sodium was collected from the first quarter of 2015 to the first quarter of 2025 in the FAERS database. Signal mining was conducted using proportional reporting ratio (PRR) and ratio reporting ratio (ROR) methods. **Results** A total of 731 cases with ceftolozane tazobactam sodium as the main suspected drug were ultimately screened, and 34 drug adverse event signals were obtained after removing irrelevant signals. Frequent occurrences of drug adverse event include drug resistance, thrombocytopenia, treatment failure, and epileptic seizures. Drug adverse event with strong signals include microbial drug sensitivity test resistance, resistance, systemic candidiasis, etc. Thrombocytopenia, epileptic seizures, systemic candidiasis, etc. were not included in the drug label. **Conclusion** Ceftolozane tazobactam sodium has good safety. In addition to common adverse reactions related to gastrointestinal and antibiotic induced dysbiosis, attention should be paid to their impact on liver and kidney function, as well as central nervous system related adverse reactions not mentioned in the instructions.

Key words: ceftolozane tazobactam sodium; data mining; proportion report ratio; ratio reporting ratio; drug resistance; thrombocytopenia; treatment failure; epileptic seizures

头孢洛生他唑巴坦钠是一种新型的 β -内酰胺类抗生素复方制剂, 由头孢洛生和他唑巴坦组成^[1]。头孢洛生是一种广谱头孢菌素, 对多种革兰阴性菌和革兰阳性菌具有显著的抗菌活性, 尤其对多重耐

药菌 (如铜绿假单胞菌) 表现出优异的抗菌效果。而他唑巴坦是一种 β -内酰胺酶抑制剂, 能够有效抑制细菌产生的 β -内酰胺酶, 增强头孢洛生的抗菌作用。头孢洛生他唑巴坦钠于 2014 年 12 月在美国获

收稿日期: 2025-03-22

作者简介: 王迎迎, 硕士。E-mail: 492360380@qq.com

*通信作者: 刘小霞 E-mail: lxx64803315@163.com

批上市，用于联合甲硝唑治疗复杂性腹腔感染和复杂性尿路感染，包括肾盂肾炎。后其适应证又扩大至医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关性细菌性肺炎^[2]。之后该药陆续在欧盟、日本等 70 多个国家和地区上市。头孢洛生他唑巴坦钠于 2025 年 2 月在中国获批上市，因其对多重耐药菌的显著疗效，有望成为我国抗感染治疗的重要选择^[3-4]。

头孢洛生他唑巴坦钠在美国等国家已有多年临床使用数据，为增加该药在我国临床使用的安全性，本研究通过检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）中数据，对头孢洛生他唑巴坦钠不良事件进行信号挖掘，分析其在真实世界中不良事件发生情况，以期为临床用药提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与提取

以头孢洛生他唑巴坦钠英文通用名“ceftolozane tazobactam sodium”和商品名“Zerbaxa”为检索词在 FAERS 数据库中进行检索，收集头孢洛生他唑巴坦钠 2015 年第 1 季度—2025 年第 1 季度的不良事件报告，对于 DEMO 表进行数据处理，剔除信息不全、重复的报告，选择以头孢洛生他唑巴坦钠为首要怀疑药物的不良事件报告。根据不良事件首选术语（PT）和首选系统器官分类（SOC）对头孢洛生他唑巴坦钠相关不良事件进行描述和分类。

1.2 数据处理与挖掘

描述性分析：描述头孢洛生他唑巴坦钠的不良事件报告的例数，患者基本人口学特征、上报人员等。信号挖掘：本研究采用比例报告比（PRR）法和报告比值比（ROR）法进行信号检测^[5]。基于比值失衡的四格表，ROR、PRR 的计算公式如下：

$$ROR = ad/bc$$

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

$$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$$

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$SE(\ln PRR) = \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}$$

$$95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$$

其中， a 为目标药物的目标不良事件报告数， b

为目标药物的其他不良事件报告数， c 为其他药物的目标不良事件报告数， d 为其他药物的其他不良事件报告数。信号判断的标准如下：（1）ROR 法： $a \geq 3$ ；ROR 值的 95% CI 下限 > 1 ，则提示生成 1 个信号；（2）PRR 法： $a \geq 3$ ；PRR 值的 95% CI 下限 > 1 ，则提示生成 1 个信号。本研究采用 Microsoft Excel 2020 软件进行数据计算、PT 规范性编码及统计分析。

2 结果

2.1 不良事件数据处理结果

通过 FAERS 数据库检索 2015 年第 1 季度—2025 年第 1 季度不良事件共计 22 775 812 份个人信息记录（DEMO），去除 DEMO 表中相同的病例编号，保留日期更新的报告后不良事件剩余 19 026 509 例，最终筛选以头孢洛生他唑巴坦钠为主要怀疑药物的不良事件案例 731 份。

2.2 不良事件报告的基本特征

FAERS 数据库共检索并筛选出以头孢洛生他唑巴坦钠为首要怀疑药物的不良事件报告 731 份。排除性别和年龄未知者，以男性为主 333 份（45.6%），年龄集中于 18~64 岁（28.5%）；上报国家主要为美国 387 份（52.9%）和日本 67 份（9.2%），主要上报人群是医师（30.0%），其次为其他健康专家（28.2%），见表 1。

2.3 头孢洛生他唑巴坦钠不良事件信号挖掘

挖掘头孢洛生他唑巴坦钠相关的不良事件报告共获得 57 个可分析的信号。由于 PT “死亡” [$a = 75$, $ROR(95\% CI) = 3.63(2.88, 4.58)$] 的原因比较复杂，因此暂不作为信号统计。此外，超说明书使用 [$a = 124$, $ROR(95\% CI) = 6.32(5.26, 7.59)$] 等与产品使用相关的报告不属于药物的不良反应，不纳入统计。去除无关信号后最终获得头孢洛生他唑巴坦钠不良事件信号 34 个。不良事件报告例数排名前 20 位的风险信号见表 2。由表 2 可知，发生频次较高的 PT 包括耐药、血小板减少症、治疗失败、痫性发作、脓毒症、急性肾损伤、肾功能损害、肾衰等。其中血小板减少症、痫性发作、脓毒症等 PT 未收录于药品说明书中。

头孢洛生他唑巴坦钠号强度排名前 20 位的风险信号见表 3。PT 以药物敏感性试验耐药、耐药、全身性念珠菌病、菌血症、粒细胞缺乏症、高胆红素血症等信号较强。其中全身性念珠菌病、菌血症、粒细胞缺乏症、高胆红素血症等 PT 说明书未收录。

表 1 头孢洛生他唑巴坦钠相关不良事件报告的基本信息

	项目	报告数	构成比/%
性别	女性	208	28.5
	男性	333	45.6
	未知	190	26.0
年龄/岁	<18	65	8.9
	18~64	208	28.5
	65~85	151	20.7
	>85	13	1.8
	未知	294	40.2
上报年份	2015 年	43	5.9
	2016 年	69	9.4
	2017 年	110	15.0
	2018 年	90	12.3
	2019 年	96	13.1
	2020 年	111	15.2
	2021 年	37	5.1
	2022 年	50	6.8
	2023 年	64	8.8
	2024 年	47	6.4
	2025 年	14	1.9
上报人员	医师	219	30.0
	消费者	52	7.1
	医疗机构	189	25.9
	药师	56	7.7
	其他健康专家	206	28.2
	未知	9	1.2
上报国家 (前 5 位)	美国	387	52.9
	日本	67	9.2
	法国	53	7.3
	葡萄牙	23	3.1
	意大利	21	2.9

2.4 头孢洛生他唑巴坦钠相关不良事件累及的 SOC

本研究共挖掘到的 34 个不良事件阳性信号, 涉及 245 例报告, 10 个 SOC, 见表 4。累计报告数较多的 SOC 为感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病。

3 讨论

在头孢洛生他唑巴坦钠治疗医院获得性肺炎的 ASPECT-NP 研究中, 361 例患者中有 38 例(11%) 发生了与治疗相关的不良事件, 主要包括艰难梭菌性结肠炎、腹泻、肝功能检查异常等, 8 例(2%) 发生了严重的治疗相关不良事件, 28 d 全因死亡率为 24.0%^[6]。在中国的 III 期研究 ASPECT-cIAI 中, 评估了 268 例患者使用头孢洛生他唑巴坦钠联合甲硝唑对比美罗培南治疗复杂性腹腔感染的疗效和安全性^[7]。头孢洛生他唑巴坦钠的药物相关不良事件为 15 例(11.2%), 最常见的不良反应($\geq 3\%$) 为恶心、头痛、便秘、腹泻和发热, 其严重程度通常为轻度或中度。在治疗复杂性尿路感染的 ASPECT-cUTI 研究中, 最常见的不良事件是头痛和胃肠道症状, 大多数不良事件为轻中度^[8]。头孢洛生他唑巴坦钠在国内尚无真实世界的临床研究, 安全性信息较少, 为进一步了解该药的不良反应发生情况, 本研究基于 FAERS 数据库对头孢洛生他唑巴坦钠的不良事件进行数据挖掘, 分析其在真实世界中的临床安全性。

表 2 头孢洛生他唑巴坦钠相关不良事件报告例次数排名前 20 位的 PT

Table 2 Top 20 PT in terms of the number of reported adverse events related to ceftolozane tazobactam sodium

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
耐药	50	感染及侵染类疾病	228.44 (172.21, 303.03)	221.15 (10 893.28)
血小板减少症*	19	血液及淋巴系统疾病	6.86 (4.36, 10.87)	6.79 (93.88)
治疗失败	15	全身性疾病及给药部位各种反应	7.59 (4.56, 12.62)	7.53 (85.00)
痫性发作*	12	各类神经系统疾病	2.75 (1.56, 4.85)	2.74 (13.25)
脓毒症*	12	感染及侵染类疾病	4.28 (2.42, 7.55)	4.25 (29.91)
急性肾损伤	11	肾脏及泌尿系统疾病	2.23 (1.23, 4.03)	2.22 (7.40)
肾功能损害	10	肾脏及泌尿系统疾病	4.83 (2.60, 9.00)	4.81 (30.21)
肾衰	10	肾脏及泌尿系统疾病	2.89 (1.55, 5.38)	2.87 (12.25)
白细胞减少症*	9	血液及淋巴系统疾病	7.19 (3.73, 13.87)	7.15 (47.67)
多器官功能不全综合征*	7	全身性疾病及给药部位各种反应	6.22 (2.96, 13.07)	6.20 (30.53)
中性粒细胞减少症*	7	血液及淋巴系统疾病	2.05 (0.98, 4.31)	2.05 (3.75)
菌血症*	6	感染及侵染类疾病	20.92 (9.38, 46.63)	20.84 (113.31)
粒细胞缺乏症*	6	血液及淋巴系统疾病	13.36 (5.99, 29.78)	13.31 (68.30)
胃肠出血*	4	胃肠系统疾病	1.83 (0.69, 4.89)	1.83 (1.51)
药物敏感性试验耐药	4	各类检查	514.44 (191.52, 1 381.86)	513.12 (2 016.21)

表 2 (续)

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
肝细胞损伤	4	肝胆系统疾病	9.32 (3.49, 24.87)	9.30 (29.63)
艰难梭菌感染	4	感染及侵袭类疾病	7.55 (2.83, 20.16)	7.54 (22.69)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	4	各类检查	2.94 (1.10, 7.83)	2.94 (5.12)
胆汁淤积*	4	肝胆系统疾病	8.43 (3.16, 22.49)	8.41 (26.12)
丙氨酸氨基转移酶升高	4	各类检查	2.55 (0.96, 6.80)	2.55 (3.76)

*为头孢洛生他唑巴坦钠说明书未收录的不良事件。

* represents adverse events not included in the instructions of ceftolozane tazobactam sodium.

表 3 头孢洛生他唑巴坦钠信号强度排名前 20 位的风险信号

Table 3 Top 20 risk signals in terms of signal intensity of ceftolozane tazobactam sodium

PT	n/例	SOC	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
药物敏感性试验耐药	4	各类检查	514.44 (191.52, 1 381.86)	513.12 (2 016.21)
耐药	50	感染及侵袭类疾病	228.44 (172.21, 303.03)	221.15 (10 893.28)
全身性念珠菌病*	3	感染及侵袭类疾病	51.93 (16.72, 161.33)	51.83 (149.35)
菌血症*	6	感染及侵袭类疾病	20.92 (9.38, 46.63)	20.84 (113.31)
粒细胞缺乏症*	6	血液及淋巴系统疾病	13.36 (5.99, 29.78)	13.31 (68.30)
高胆红素血症*	3	肝胆系统疾病	11.79 (3.80, 36.59)	11.77 (29.57)
肝细胞损伤	4	肝胆系统疾病	9.32 (3.49, 24.87)	9.30 (29.63)
胆汁淤积*	4	肝胆系统疾病	8.43 (3.16, 22.49)	8.41 (26.12)
治疗失败	15	全身性疾病及给药部位各种反应	7.59 (4.56, 12.62)	7.53 (85.00)
艰难梭菌感染	4	感染及侵袭类疾病	7.55 (2.83, 20.16)	7.54 (22.69)
白细胞减少症*	9	血液及淋巴系统疾病	7.19 (3.73, 13.87)	7.15 (47.67)
嗜酸性粒细胞增多症*	3	血液及淋巴系统疾病	6.92 (2.23, 21.50)	6.91 (15.18)
血小板减少症*	19	血液及淋巴系统疾病	6.86 (4.36, 10.77)	6.79 (93.88)
多器官功能不全综合征*	7	全身性疾病及给药部位各种反应	6.22 (2.96, 13.07)	6.20 (30.53)
脑病*	3	各类神经系统疾病	4.93 (1.59, 15.30)	4.92 (9.38)
肾功能损害	10	肾脏及泌尿系统疾病	4.83 (2.60, 9.00)	4.81 (30.21)
血碱性磷酸酶升高	3	各类检查	4.64 (1.49, 14.39)	4.64 (8.54)
全身性强直阵挛性癫痫发作*	3	各类神经系统疾病	4.60 (1.48, 14.26)	4.59 (8.42)
C 反应蛋白升高*	4	各类检查	4.38 (1.64, 11.69)	4.37 (10.41)

*为头孢洛生他唑巴坦钠说明书未收录的不良事件。

* represents adverse events not included in the instructions of ceftolozane tazobactam sodium.

表 4 头孢洛生他唑巴坦钠相关不良事件信号累及的 SOC
Table 4 SOC involving signals of adverse events related to ceftolozane tazobactam sodium

SOC	n/例
感染及侵袭类疾病	75
血液及淋巴系统疾病	47
肾脏及泌尿系统疾病	31
各类检查	28
全身性疾病及给药部位各种反应	22
各类神经系统疾病	18
肝胆系统疾病	11
代谢及营养类疾病	6
胃肠系统疾病	4
血管与淋巴管类疾病	3

3.1 不良事件报告基本情况分析

经数据收集和处理, FAERS 数据库共筛选出以头孢洛生他唑巴坦钠为主要怀疑药物的不良事件案例 731 份。其中美国作为该药的原研及首个上市国家共上报 387 份 (52.9%) 不良事件。头孢洛生他唑巴坦钠的不良事件报告在 2017—2020 年较多, 后显著降低。据统计, 在 2016—2021 年, 头孢洛生他唑巴坦钠在新型抗生素的使用中占主导地位^[9], 与不良事件报告数的峰值时间重合, 之后可能由于积累了临床使用经验或其他新型抗生素的使用, 不良事件报告数有所下降。

3.2 重点关注的不良事件信号分析

本研究采用公式简单、且灵敏度较高的ROR法和PRR法,分析得出57个相关不良事件信号。删去死亡、超说明书使用等无关信号后,最终得到不良事件信号34个。根据头孢洛生他唑巴坦钠说明书,该药最常见的不良反应为胃肠道症状。但可能由于此类症状普遍轻微且无法确定是否因该药引起,在FAERS数据库中相关报告较少。说明书中明确提出了艰难梭菌相关性腹泻和伪膜性结肠炎的不良反应,该不良反应为抗生素影响肠道菌群的常见不良反应^[10]。在头孢洛生他唑巴坦钠的系统评价和荟萃分析中也提到了艰难梭菌感染的风险^[11]。因此在使用头孢洛生他唑巴坦钠期间出现腹泻的患者,应考虑这种不良反应,并进行支持治疗以及针对艰难梭菌的治疗。与之类似不良反应的是口腔及肠道菌群失调引起的念珠菌感染^[10],其在FAERS数据库中表现出强信号,也需引起注意。

说明书指出头孢洛生他唑巴坦钠可能导致肾功能损害。FAERS数据库中报告了急性肾损伤、肾功能损害、肾衰案例。1项该药真实世界的回顾性研究结果也证实肾脏损伤的不良反应在临床有一定的发生率,这可能与该药主要通过肾脏排泄有关^[12]。因此用药期间应密切关注患者的肾功能情况。对于中重度肾功能损害的患者,还需调整头孢洛生他唑巴坦钠的剂量^[13]。头孢洛生他唑巴坦钠导致的肝功能损伤主要表现为肝功能检查的异常,如丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高,血清碱性磷酸酶升高等^[14]。FAERS数据库中有高胆红素血症和胆汁淤积的报告,未在说明书中提及,提示用药期间也应密切监测患者肝功能情况。

除此之外,“耐药”作为抗生素治疗的重大挑战在该药的使用中也有报道,FAERS数据库的“耐药”“药敏试验耐药”“治疗失败”等报告均提示此类问题。头孢洛生他唑巴坦钠对多重耐药的铜绿假单胞菌有强大的活性,对产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌也显示出较强活性,但其对产碳青霉烯酶的菌株无效^[15-16]。因此在临床选用抗生素时应根据患者感染部位、症状、怀疑的病原体以及药敏试验结果选择,避免出现因抗菌谱不覆盖导致的治疗无效。

3.3 头孢洛生他唑巴坦钠说明书未载入的不良事件风险信号

本研究挖掘报告例次较多及信号强度较强的不良事件风险信号,其中说明书未载入的新的不良

反应需引起临床医生的重视。痫性发作、全身强直阵挛性癫痫发作、脑病均提示头孢洛生他唑巴坦钠可能引起的中枢神经系统相关的不良反应。经查阅文献,虽然该药无相关报道,但头孢类抗生素引起药物性癫痫时有发生^[17]。特别是头孢类药物在肾功能不全的患者中使用时,药物排泄减慢、蓄积,通过血脑屏障,进而会诱发癫痫^[18]。因此,头孢洛生他唑巴坦钠在用于既往有中枢神经系统疾病的患者或肾功能不全的患者时,应慎用或小剂量使用,密切监测患者神经系统症状,防止癫痫的发生。血细胞检验结果的相关异常信号,如白细胞、血小板的减少,无特殊文献报道及临床意义,可在用药期间定期监测血常规并持续观察。

4 结论

总体上来说,头孢洛生他唑巴坦钠安全性良好。除了胃肠道不良反应和抗生素导致菌群失调相关的常见不良反应之外,应警惕其对肝肾功能的影响,密切监测肝肾功能。此外,应特别注意说明书中未提及的中枢神经系统不良反应。

随着我国人口老龄化和感染性疾病发病率的上升,头孢洛生他唑巴坦钠为临床的多重耐药菌的抗感染治疗提供了新的希望。未来,随着头孢洛生他唑巴坦钠在国内的使用,应进行大规模的中国真实世界研究,进一步收集该药在国内临床使用的安全性数据,降低不良反应发生率,保障其合理安全用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lizza B D, Betthausen K D, Ritchie D J, *et al.* New perspectives on antimicrobial agents: Ceftolozane-tazobactam [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(7): e0231820.
- [2] Martin-Loeches I, Bruno C J, DeRyke C A. Perspectives on the use of ceftolozane/tazobactam: A review of clinical trial data and real-world evidence [J]. *Future Microbiol*, 2024, 19(6): 465-480.
- [3] Yahav D, Giske C G, Grāmatniece A, *et al.* New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 34(1): e00115-e00120.
- [4] Giaccari L G, Pace M C, Passavanti M B, *et al.* Ceftolozane/tazobactam for resistant drugs *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections: A systematic literature review of the real-world evidence [J]. *Life*, 2021, 11(6): 474.
- [5] Khaleel M A, Khan A H, Ghadzi S M S, *et al.* A

- standardized dataset of a spontaneous adverse event reporting system [J]. *Healthcare* (Basel), 2022, 10(3): 420.
- [6] Kollef M H, Nováček M, Kivistik Ü, *et al.* Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): A randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): 1299-1311.
- [7] Sun Y H, Fan J, Chen G, *et al.* A phase III, multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in Chinese participants with complicated intra-abdominal infections [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 123: 157-165.
- [8] Wagenlehner F M, Umeh O, Steenbergen J, *et al.* Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1949-1956.
- [9] Strich J R, Mishuk A, Diao G, *et al.* Assessing clinician utilization of next-generation antibiotics against resistant Gram-negative infections in US hospitals: A retrospective cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(5): 559-572.
- [10] Carmichael H, Asch S M, Bendavid E. Clostridium difficile and other adverse events from overprescribed antibiotics for acute upper respiratory infection [J]. *J Intern Med*, 2023, 293(4): 470-480.
- [11] Wang L T, Lin W T, Lai C C, *et al.* The safety of ceftolozane-tazobactam for the treatment of acute bacterial infections: A systemic review and meta-analysis [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2021, 12: 20420986211027096.
- [12] Jorgensen S C J, Trinh T D, Zasowski E J, *et al.* Real-world experience with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(4): e02291-02319.
- [13] Gorham J, Taccone F S, Hites M. Drug regimens of novel antibiotics in critically ill patients with varying renal functions: A rapid review [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(5): 546.
- [14] Mikamo H, Monden K, Miyasaka Y, *et al.* The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(2): 111-116.
- [15] Giaccari L G, Pace M C, Passavanti M B, *et al.* Ceftolozane/tazobactam for resistant drugs *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections: A systematic literature review of the real-world evidence [J]. *Life*, 2021, 11(6): 474.
- [16] Teo J Q M, Lim J C, Tang C Y, *et al.* Ceftolozane/tazobactam resistance and mechanisms in carbapenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *mSphere*, 2021, 6(1): e01026-e01120.
- [17] Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, *et al.* Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 196-201.
- [18] Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner L K, *et al.* Cefepime neurotoxicity: Thresholds and risk factors. A retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(3): 333-339.

[责任编辑 高源]