

头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰阴性菌感染的有效性 与安全性:系统综述及 Meta 分析

Efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam in the treatment of gram – negative bacterial infections: A systematic review and Meta – analysis

赵耘佩^{1,2}, 杨 君¹, 杨 戈¹,
秦 杰², 谢林利¹, 陈勇川¹

(1. 陆军军医大学 第一附属医院 药剂科, 重庆 400038; 2. 中国人民解放军陆军第七十四集团军医院, 广东 广州 510000)

ZHAO Yun – pei^{1,2}, YANG Jun¹,
YANG Ge¹, QIN Jie²,
XIE Lin – li¹, CHEN Yong – chuan¹

(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. The 74th Group Army Hospital of PLA, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China)

作者简介: 赵耘佩 (1995 –), 女, 主管护师, 主要从事抗菌药物临床药理方面的研究
通信作者: 陈勇川, 副主任药师, 硕士生导师
Tel: (023) 68766772
E – mail: zwmcy@tmmu.edu.cn

摘要:目的 本研究对头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰阴性菌感染的临床有效性和安全性进行系统评价。方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普中文科技期刊、万方数据库建库至 2025 年 4 月公开发表的头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰阴性菌感染的临床研究。以 Cochrane 风险偏倚评估工具、纽卡斯尔 – 渥太华量表对纳入研究进行质量评价, RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 22 篇文献, 5 728 例患者, 头孢洛扎/他唑巴坦对铜绿假单胞菌感染的临床疗效优于对照组药物 (OR = 1.61; 95% CI: 1.07 ~ 2.42; $I^2 = 60\%$; $P = 0.02$), 且在细菌清除率方面有显著优势 (OR = 1.27; 95% CI: 1.05 ~ 1.55; $I^2 = 11\%$; $P = 0.01$), 在不良反应发生率 (OR = 0.90; 95% CI: 0.70 ~ 1.15; $I^2 = 55\%$; $P = 0.40$)、严重不良反应发生率 (OR = 0.83; 95% CI: 0.53 ~ 1.29; $I^2 = 73\%$; $P = 0.40$) 及全因死亡率 (OR = 0.92; 95% CI: 0.78 ~ 1.10; $I^2 = 0\%$; $P = 0.37$) 方面未见明显差异。结论 头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰阴性菌感染时, 临床疗效与安全性不劣于对照组药物, 且细菌清除率更高; 对铜绿假单胞菌感染可能是潜在优选方案。

关键词: 头孢洛扎/他唑巴坦; 革兰阴性菌; 有效性; 安全性; Meta 分析

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.016

中图分类号: R978 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2025)20-2941-07

Abstract: Objective This study systematically evaluated its clinical efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam for gram – negative bacterial (GNB) infections. **Methods** Clinical studies on ceftolozane/tazobactam for GNB infections were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, and WanFang databases from inception to April 2025. Study quality was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and Newcastle – Ottawa Scale (NOS). Meta – analysis was performed using RevMan 5.4.1. **Results** Twenty – two studies involving 5 728 patients were included. Ceftolozane/tazobactam demonstrated superior clinical efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* infections compared to control drugs (OR = 1.61; 95% CI: 1.07 – 2.42; $I^2 = 60\%$; $P = 0.02$) and significantly higher bacterial eradication rates (OR = 1.27; 95% CI: 1.05 – 1.55; $I^2 = 11\%$; $P = 0.01$). No significant differences were observed in adverse event rates (OR = 0.90; 95% CI: 0.70 – 1.15; $I^2 = 55\%$; $P = 0.40$), serious adverse event rates (OR = 0.83; 95% CI: 0.53 – 1.29; $I^2 = 73\%$; $P = 0.40$), or all – cause mortality (OR = 0.92; 95% CI: 0.78 – 1.10; $I^2 = 0\%$; $P = 0.37$). **Conclusion**

For GNB infections, ceftolozane/tazobactam exhibits non-inferior clinical efficacy and safety to comparator drugs with higher bacterial eradication rates. It may represent a preferred alternative for *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Key words: ceftolozane/tazobactam; gram-negative bacteria; efficacy; safety; Meta-analysis

近年来,多重耐药革兰阴性菌(multidrug-resistant gram-negative bacterial, MDR-GNB)感染的患病率显著增加,且常伴随高死亡率^[1-3],给患者带来极大的健康威胁与医疗负担,因此,确保有效安全的抗菌治疗对患者至关重要。头孢洛扎/他唑巴坦(ceftolozane/tazobactam)作为一种新型 β -内酰胺复方制剂,能够有效应对耐药菌感染并降低碳青霉烯类药物使用需求,平衡疗效与耐药风险^[4],其对铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌的敏感性高达97.5%^[5],包括多重耐药和泛耐药菌株,目前该药已于2025年2月正式获得中国国家药品监督管理局批准上市,凭借其针对多重耐药革兰阴性菌的疗效和低耐药性潜力,为我国复杂性腹腔感染、尿路感染及医院获得性肺炎和呼吸机相关性细菌肺炎等治疗困境提供了新选择。鉴于国内耐药菌感染率持续攀升的现状,其临床疗效与安全性备受关注。

随着头孢洛扎/他唑巴坦临床应用的日益广泛,已有研究^[6]对其疗效和安全性进行初步评价,但因纳入文章数量、类型有限且亚组分析较为片面,使现有证据仍存在明显局限,难以全面反映该药物的实际疗效差异。本文拟针对不同细菌种类和感染类型,从临床治愈率、细菌清除率、不良反应及严重不良反应发生率和全因死亡率等五个方面系统分析头孢洛扎/他唑巴坦和对照组药物相比治疗革兰阴性菌感染的异同,纳入文献类型更加广泛,真实世界数据更加详实,旨在为头孢洛扎/他唑巴坦的临床应用提供更加可靠的循证医学支持。

资料与方法

1 文献检索策略

本研究严格遵循系统评价与Meta分析报告规范(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA)开展。通过系统检索PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台,纳入自建库至2025年4月发表的所有相关临床研究。独立检索主题词和关键词包括“ceftolozane/tazobactam”、“ceftolozane tazobactam drug combination”、“Zerbaxa”、“CXA201”、“CLZ-TAZ”、“COL-TAZ”、

“ceftolozane”、“头孢洛扎/他唑巴坦”,为最大限度减少选择偏倚,对纳入文献的出版语言不作限制。

2 文献纳入与排除标准

2.1 纳入标准

根据研究人群、干预措施、对照措施、结局指标、研究设计(population、intervention、comparison、outcomes、study design, PICOS)框架制定纳入标准:①临床诊断为革兰阴性菌感染的成人住院患者;②每项研究中试验组接受头孢洛扎/他唑巴坦静脉治疗,对照组接受除头孢洛扎/他唑巴坦以外其他抗菌药物治疗;③至少包含一个结局指标;④研究类型为随机对照试验(randomized control trial, RCT)、队列研究(cohort study)、病例对照研究(case-control study)。

2.2 排除标准

①无法获取全文;②数据重复使用的研究;③未描述样本信息或结局判定不标准等质量较差的文献。

2.3 结局指标

主要结局(临床治愈)、次要结局指标(微生物学清除、不良反应、严重不良反应及全因死亡率)定义参照抗菌药物临床试验技术指导原则^[7]。

3 文献筛选与信息提取

本研究采用3人协作模式确保数据质量,其中两位研究者根据纳排标准独立完成文献筛选和信息提取,若2者存在分歧,由第3位研究者评定,3者讨论解决。主要从纳入文献中提取以下内容:①研究的基本信息;②方法学特征;③样本信息;④用药方案;⑤主要及次要结局。

4 质量评价

随机对照试验通过Cochrane偏倚风险评估工具^[8]进行评估,主要从随机序列生成、分配隐藏、参与者和工作人员盲法、结果评估盲法、不完整的结局数据、选择性报告、意向治疗分析的纳入及其他偏倚七个维度进行“低风险”、“高风险”或“不确定”的评级;队列研究或病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(newcastle-ottawa scale, NOS)^[9]从研究对象选择(4分)、组间可比性(2分)、结局评估(3分)3个核心维度进行评价。评分 ≥ 7 分视为高质量研究,5~6分为中等质量, ≤ 4 分则排除。

5 统计学处理

采用RevMan5.4.1软件对数据进行统计学分析。

2 组研究对象整体效应值 Z 对应的 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。计数资料采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。异质性检验在卡方检验 (Q test, chi-square test) 基础上借助 I^2 定量估计异质性大小。以 $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ 为界, 当异质性检验无统计学意义 ($P > 0.1$) 且 $I^2 < 50\%$ 时, 采用固定效应模型, 反之则采用随机效应模型, 并对可能影响疗效结局的变量按对照组药物、细菌种类、感染类型进行亚组分析, 结果用森林图表示, 若临床异质性过于明显 ($I^2 > 95\%$), 仅作定性汇总描述。

结 果

1 纳入文献结果

1.1 文献筛选结果

初步检索共获得文献 3 299 篇, 导入 Endnote 后剔除重复文献 1 310 篇, 通过阅读标题及摘要排除 1 937 篇, 剩余 52 篇文献经阅读全文逐层筛选后最终纳入 22 篇 (6 篇 RCT^[10-15], 12 篇队列研究^[16-27] 以及 4 篇病例对照研究^[28-31]), 其中 19 篇^[10-18, 21-25, 27-31] 用于疗效分析, 20 篇^[10-22, 24-26, 28-31] 用于安全性分析。

1.2 纳入文献基线特征

收集患者年龄、性别、对照组药物、感染类型、病原菌种类、剂量方案及患者结局等信息。纳入文献共涉及 5 728 例患者 (其中头孢洛扎/他唑巴坦组 2 741 例, 对照组 2 987 例), 男性居多, 平均年龄从 45.6 ~ 72 岁不等, 均存在革兰阴性菌感染。对照组药物包括黏菌素/氨基糖苷类^[16, 21-22, 25, 29-31]、 β -内酰胺类^[11, 13-15, 17, 18, 20, 24, 26-27]、喹诺酮类^[12] 及联合用药^[10, 19, 23, 28]。感染类型: 涵盖骨关节感染^[18]、肺部感染^[14, 19, 23, 26, 31]、血流感染^[10, 21, 28]、尿路感染^[12, 27]、腹腔感染^[11, 13, 15] 及混合感染^[16-17, 20, 22, 24, 25, 29-30]。病原菌种类主要包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等。剂量方案方面头孢洛扎/他唑巴坦剂量为每次 1 ~ 3 克, 一日 3 次, 对照组按诊疗常规给药。包含临床疗效 18 篇^[10-15, 17-18, 21-25, 27-31]、微生物学清除 11 篇^[10-12, 14-16, 21, 25, 27, 29, 31]、不良反应 11 篇^[10-15, 18-19, 25-26, 31]、严重不良反应 12 篇^[10-16, 22, 25, 29-31]、全因死亡率 20 篇^[10-22, 24-26, 28-31]。

1.3 纳入文献质量评价

所纳入 22 项研究中有 21 项属于低偏倚风险, 其中 5 项 RCT^[11-15] 均提及随机序列生成及盲法使用,

未采用不完整数据和选择性报告, 16 项^[16-31] 队列研究及病例对照研究质量评级均在五星级以上, 1 项^[10] 高偏倚风险, 原因是未涉及分配隐藏和参与人员盲法。

2 Meta 分析结果

2.1 临床疗效

综合分析 18 项研究显示, 头孢洛扎/他唑巴坦的临床治愈率与对照组相比无统计学差异 ($n = 4\ 624$; OR = 1.24; 95% CI: 0.96 ~ 1.61; $I^2 = 57\%$; $P = 0.1$)。按照对照组药物、细菌种类、感染类型进行亚组分析, 头孢洛扎/他唑巴坦的临床治愈率显著高于多黏菌素/氨基糖苷类药物 (polymyxin/aminoglycoside, PL/AG) (OR = 2.62; 95% CI: 1.31 ~ 5.25; $I^2 = 60\%$; $P = 0.006$), 与美罗培南 (meropenem, MEM) 和头孢他啶/阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam, CAZ-AVI) 相比, 头孢洛扎/他唑巴坦的临床治愈率不亚于 2 者见图 1。头孢洛扎/他唑巴坦对铜绿假单胞菌的临床治愈效果更好, 差异具有统计学意义 (OR = 1.61; 95% CI: 1.07 ~ 2.42; $I^2 = 60\%$; $P = 0.02$), 对大肠埃希菌临床治愈效果与对照组相当, 差异不具有统计学意义且异质性较小 (OR = 0.94; 95% CI: 0.71 ~ 1.24; $I^2 = 37\%$; $P = 0.66$)。针对不同感染类型, 头孢洛扎/他唑巴坦的临床治愈率与对照组之间差异无统计学意义。

2.2 微生物学疗效

共有 11 篇文献报告细菌清除率数据, 纳入 Meta 分析显示, 头孢洛扎/他唑巴坦的细菌清除率显著高于对照组, 差异具有统计学意义, 并与对照组药物种类 (OR = 1.27; 95% CI: 1.05 ~ 1.55; $I^2 = 11\%$; $P = 0.01$)、细菌种类 (OR = 1.28; 95% CI: 1.05 ~ 1.56; $I^2 = 16\%$; $P = 0.01$) 及感染类型 (OR = 1.38; 95% CI: 1.10 ~ 1.74; $I^2 = 34\%$; $P = 0.006$) 有关, 见图 2 和图 3。亚组分析显示, 与左氧氟沙星 (levofloxacin, LEV) 相比, 头孢洛扎/他唑巴坦的细菌清除率显著提升 ($P = 0.006$); 头孢洛扎-他唑巴坦对大肠埃希菌的清除效果优于对照组药物, 且差异具有统计学意义 (OR = 1.33; 95% CI: 1.05 ~ 1.69; $I^2 = 34\%$; $P = 0.02$), 而以铜绿假单胞菌为目标病原体时, 现有条件尚不能证明 2 者之间存在差异 (OR = 1.18; 95% CI: 0.83 ~ 1.67; $I^2 = 8\%$; $P = 0.36$); 针对尿路感染, 使用头孢洛扎-他唑巴坦细菌清除效果更好, 差异具有统计学意义但异质性较高 (OR = 1.41; 95% CI: 1.03 ~ 1.92; $I^2 = 80\%$; $P = 0.03$), 在面临其他感染 (如肺部感染、腹腔内感染、血流感染) 时, 头孢洛扎/他唑巴坦在细菌清除效果上未见显著优势。

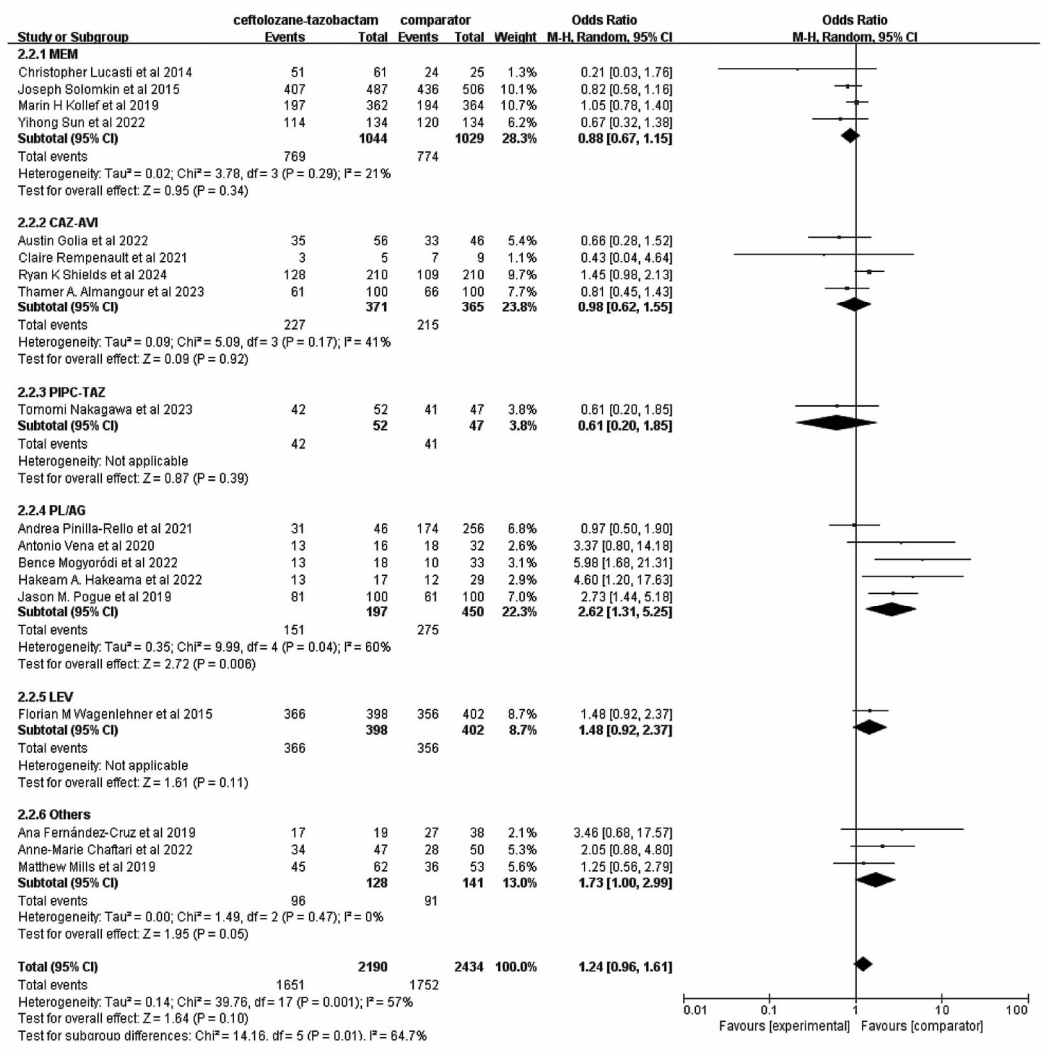


图 1 头孢洛扎/他唑巴坦及其对照药物临床治愈率森林图(根据对照药物)

Figure 1 Forest plot of clinical cure with ceftolozane/tazobactam and comparators (according to comparators)

MEM; Meropenem; CAZ – AVI; Ceftazidime – avibactam; PIPC – TAZ; Piperacillin – tazobactam; LEV; Levofloxacin; PL; Polymyxin; AG; Aminoglycosides

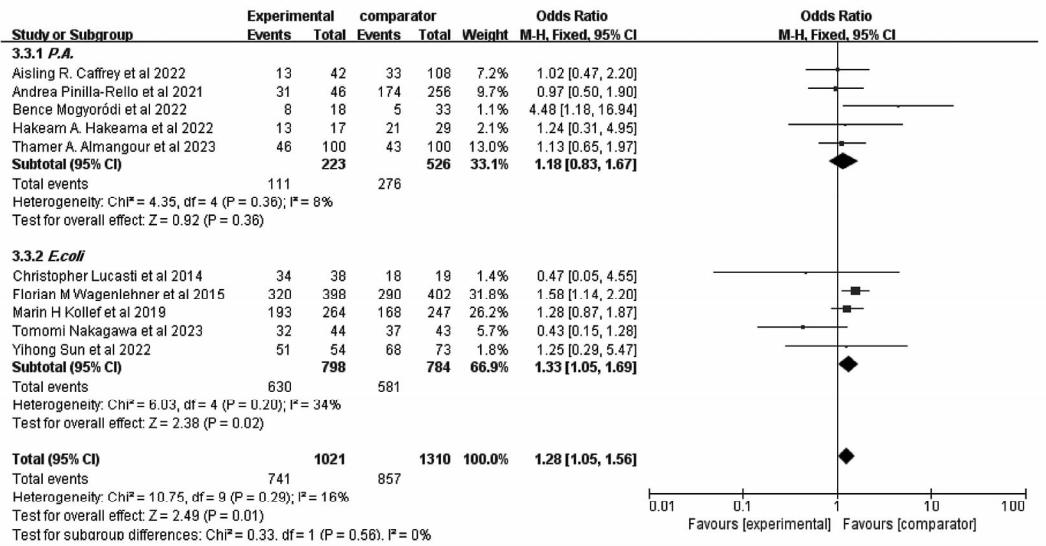


图 2 头孢洛扎/他唑巴坦及其对照药物细菌清除率森林图(根据细菌种类)

Figure 2 Forest plot of microbiological eradication with ceftolozane/tazobactam and comparators (according to the bacterial species)

P. A. ;Pseudomonas aeruginosa;E. coli;Escherichia coli

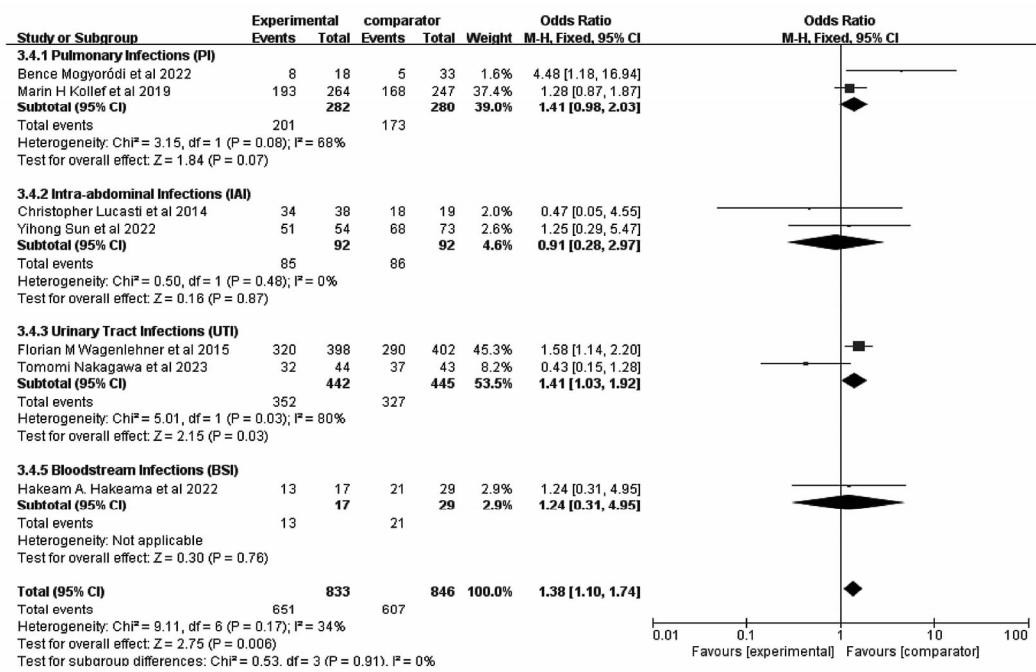


图 3 头孢洛扎/他唑巴坦及其对照药物细菌清除率森林图(根据感染类型)

Figure 3 Forest plot of microbiological eradication with ceftolozane/tazobactam and comparators (according to the the type of infection)

2.3 安全性评价

共 15 篇文献报告患者在用药过程中出现不良反应($n = 11$)或严重不良反应($n = 12$),通过合并分析纳入研究的安全性数据,未发现头孢洛扎/他唑巴坦与对照组在不良反应发生率($OR = 0.90$; 95% CI: $0.70 \sim 1.15$; $I^2 = 55\%$; $P = 0.40$)或严重不良反应发生率($OR = 0.83$; 95% CI: $0.53 \sim 1.29$; $I^2 = 73\%$; $P = 0.40$)方面存在统计学差异。

对 20 项报告死亡率的研究进行 Meta 分析,结果显示头孢洛扎/他唑巴坦与对照组相比并无统计学差异($OR = 0.92$; 95% CI: $0.78 \sim 1.10$; $I^2 = 0\%$; $P = 0.37$)。

讨 论

本研究对头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰阴性菌感染的有效性与安全性进行了系统评价,结果表明,在疗效方面,头孢洛扎/他唑巴坦的细菌清除率优于对照组药物,安全性方面,与对照组相比差异无统计学意义,与 CHI 等人^[32]研究结果基本一致。就临床疗效而言,暂未发现头孢洛扎与对照组药物存在差异。亚组分析显示,针对铜绿假单胞菌感染,头孢洛扎/他唑巴坦临床治愈率更高但细菌清除率无差异,该结果可能由以下因素导致:首先,临床治愈是指患者经过治疗后综合症状缓解、影像学改善、炎症指标恢复等,

反映整体治疗效果,而细菌清除仅通过微生物学检测(如痰/血培养转阴)评估,对样本采集时机和方法敏感。接受头孢洛扎/他唑巴坦治疗的患者可能因其快速可靠的抑菌活性提前达到临床治愈标准,却未完全根除定植菌,微生物培养仍呈间歇阳性;其次,头孢洛扎/他唑巴坦属于时间依赖型抗菌药物,通过抑制细胞壁合成导致细菌“不可逆生长停滞”,但部分菌体可能仍存留(培养阳性但无致病力),对比氨基糖苷类(浓度依赖型)药物,培养转阴可能更快,但临床改善相对滞后。因此,头孢洛扎/他唑巴坦的疗效评估应当采用多维指标体系,尤其对于重症感染患者,其快速缓解临床症状、有效控制炎症风暴的临床价值,远比单纯追求微生物学清除更具现实意义。而以大肠埃希菌为目标病原体时,头孢洛扎/他唑巴坦的临床治愈率则与对照组相当,这是因为针对大肠埃希菌感染的对照组药物主要是 MEM,对产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌具有更好的体外活性,但其中三分之一菌株对头孢洛扎/他唑巴坦耐药。

此外,研究还发现头孢洛扎/他唑巴坦的临床治愈率显著高于 PL/AG 类药物($OR = 2.62$; 95% CI: $1.31 \sim 5.25$; $I^2 = 60\%$; $P = 0.006$),这可能由纳入文献^[21-22,29-31]的局限性导致,以 PL/AG 类药物作为对照组的感染类型主要来源于铜绿假单胞菌导致的肺部感染,一方面,黏菌素类药物对生物膜渗透性差,肺组织分布浓度低且易被痰液吸附^[33],而铜绿假单胞

菌也可通过产生氨基糖苷修饰酶对其耐药致使临床疗效不佳^[34]。另一方面,头孢洛扎/他唑巴坦作为第五代新型头孢菌素,在肺上皮细胞中的浓度可达血药浓度的50%~100%^[35],对青霉素结合蛋白亲和力更强,且他唑巴坦可减少因 β -内酰胺酶介导的耐药,两者协同对多重耐药铜绿假单胞菌的敏感性达90%以上^[4],故其对*P. A.*导致的肺部感染治疗效果显著优于PL/AG类药物。

本研究仍存在一定的局限性。首先纳入研究增多,样本来源复杂、感染类型多样,一定程度上提高了Meta分析的异质性,即使采取亚组分析,也未能将各类细菌、各种感染完全独立,只能根据比例较大的病原体和感染部位进行分类。其次,由于原始数据不易获得,部分文章未提及研究人群及结局时间,因此未按人群进行亚组分析,此外,鉴于部分研究仅报告急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和艰难梭菌感染等特定安全性数据,为最大程度保留样本信息,统一将此类事件归入严重不良事件进行分析。

本研究显示:头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰阴性菌感染的临床疗效和安全性与对照组药物相当,但具有更高的细菌清除率,对铜绿假单胞菌的临床治愈率显著高于对照组,不同感染类型在临床治愈率方面差异无统计学意义,未来仍需更多大样本、多中心的RCT对本研究的结果做进一步验证。

参考文献:

- [1] YASSIN A, HURALSKA M, POGUE J M, *et al.* State of the management of infections caused by multidrug - resistant gram - negative organisms [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(9): 46—56.
- [2] BASSETTI M, POULAKOU G, RUPPE E, *et al.* Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: A visionary approach [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10): 1464—1475.
- [3] JEAN SS, HARNOD D, HSUEH PR. Global threat of carbapenem - resistant gram - negative bacteria [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 823684. 2022 - 03 - 15 [2025 - 06 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35372099/>.
- [4] YAHAV D, GISKE CG, GRAMATNIECE A, *et al.* New β - lactam - β - lactamase inhibitor combinations [J/OL]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 34(1): e00115 - 20. 2020 - 11 - 01 [2025 - 06 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177185/>.
- [5] CARVALHAES CG, CASTANHEIRA M, SADER HS, *et al.* Antimicrobial activity of ceftolozane - tazobactam tested against gram - negative contemporary (2015 - 2017) isolates from hospitalized patients with pneumonia in US medical centers [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(1): 93—102.
- [6] 胡琴,唐博文,刘韶,等. 头孢洛扎/他唑巴坦治疗革兰氏阴性菌感染的meta分析[J]. *中南药学*, 2022, 20(8): 1736—1742.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844—856.
- [8] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J/OL]. *BMJ*, 2011, 343: 5928. 2011 - 10 - 18 [2025 - 06 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/>.
- [9] WELLS G A, Shea B, connell D O, *et al.* The Newcastle - Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in Meta - analyses [EB/OL]. 2021 - 05 - 03 [2025 - 06 - 30]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [10] CHAFTARI A M, HACHEM R, MALEK A E, *et al.* A prospective randomized study comparing ceftolozane/tazobactam to standard of care in the management of neutropenia and fever in patients with hematological malignancies [J/OL]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(6): ofac079.
- [11] LUCASTI C, HERSHBERGER E, MILLER B, *et al.* Multicenter, double - blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane - tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra - abdominal infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5350—5357.
- [12] 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.
- [13] SOLOMKIN J, HERSHBERGER E, MILLER B, *et al.* Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra - abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double - blind, phase 3 trial (ASPECT - cIAI) [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(10): 1462—1471.
- [14] KOLLEF MH, NOVACEK 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.
- [15] SUN Y, 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/OL]. *Int J Infect Dis*, 2022, 123: 157—165. 2022 - 08 - 17 [2025 - 06 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987467/>.
- [16] CAFFREY A R, APPANEAL H J, LIAO J X, *et al.* The comparative effectiveness of ceftolozane/tazobactam versus aminoglycoside - or polymyxin - based regimens in multi - drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(5): 626.
- [17] GOLIA A, GUO Y, MEI H, *et al.* Real - world experience with ceftazidime - avibactam compared with ceftolozane - tazobactam on clinical outcomes in *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *OFID*, 2022, 9 (Suppl 2): 665—666.

- [18] REMPENAU C, PAGIS V, NOUSSAIR L, *et al.* Treatment of bone and joint infections by ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: A cohort study [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021,25:282—286. 2021 - 04 - 30 [2025 - 06 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933698/>.
- [19] HOLGER DJ, REBOLD NS, ALOSAIMY S, *et al.* Impact of ceftolozane - tazobactam *vs.* best alternative therapy on clinical outcomes in patients with multidrug - resistant and extensively drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections [J]. *Infect Dis Ther*, 2022,11(5):1965—1980.
- [20] HAREZA D A, COSGROVE S E, BONOMORA, *et al.* Clinical outcomes and emergence of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane - tazobactam versus ceftazidime - avibactam[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024,68(10): e0090724. 2024 - 11 - 04 [2025 - 06 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39230311/>.
- [21] HAKEAM HA, ASKAR G, AL SULAIMAN K, *et al.* Treatment of multidrug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia using ceftolozane - tazobactam - based or colistin - based antibiotic regimens: A multicenter retrospective study [J]. *J Infect Public Health*, 2022 ,15(10):1081—1088.
- [22] POGUE J M, KAYE K S, VEVE M P, *et al.* Ceftolozane/tazobactam *vs* polymyxin or aminoglycoside - based regimens for the treatment of drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Clin Infect Dis*,2020 ,71(2):304—310.
- [23] MILLS M, MAC - WHINNIE A, TIMMY D, *et al.* Evaluating the impact of ceftolozane/tazobactam on clinical outcomes in patients with multi - drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia [J]. *OFID* ,2019;6 (Suppl 2) :783—784.
- [24] SHIELDS R K, ABBO L M, ACKLEY R, *et al.* Effectiveness of ceftazidime - avibactam versus ceftolozane - tazobactam for multidrug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): A multicentre, retrospective, observational study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2025 ,25(5):574—584.
- [25] ALMANGOUR T A, GHONEM L, ALASSIRI D, *et al.* Ceftolozane - tazobactam versus ceftazidime - avibactam for the treatment of infections caused by multidrug - resistant pseudomonas aeruginosa; A multicenter cohort study[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023 ,67(8):0040523. 2023 - 07 - 05[2025 - 10 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37404159/>.
- [26] LODISE T P, OBI E N, WATANABE A H, *et al.* Comparative evaluation of early treatment with ceftolozane/tazobactam versus ceftazidime/avibactam for non - COVID - 19 patients with pneumonia due to multidrug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2024,79(11):2954—2964.
- [27] NAKAGAWA T, SHIGEHARA K, SHINZAWA R, *et al.* Comparing ceftolozane/tazobactam versus piperacillin/tazobactam for the initial empiric therapy of urinary tract infections: A retrospective comparative study[J]. *J Infect Chemother*, 2024,30(1):12—16.
- [28] FERNANDEZ - CRUZ A, ALBA N, SEMIGLIA - CHONG MA, *et al.* A case - control study of real - life experience with ceftolozane - tazobactam in patients with hematologic malignancy and *Pseudomonas aeruginosa* infection[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019,63(2): e02340 - 18. 2019 - 01 - 29[2025 - 10 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530598/>.
- [29] PINILLA - RELLO A, HUARTE - LACUNZA R, MAGALLON - MARTINEZ A, *et al.* Utilization study in real clinical practice of ceftolozane/tazobactam *vs* aminoglycosides and/or colistin in the treatment of multiresistant or extremely resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2021 ,34(5):441—449.
- [30] VENA A, GIACOBBE D R, MUSSINI C, *et al.* Clinical efficacy of ceftolozane - tazobactam versus other active agents for the treatment of bacteremia and nosocomial pneumonia due to drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Clin Infect Dis*, 2020 ,71 (7) : 1799—1801.
- [31] MOGYORODI B, CSEKO A B, HERMANN C, *et al.* Ceftolozane/tazobactam versus colistin in the treatment of ventilator - associated pneumonia due to extensively drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J/OL]. *Sci Rep*, 2022,12(1):4455. 2022 - 03 - 15 [2025 - 10 - 30] . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292686/>.
- [32] CHI Y, XU J, BAI N, *et al.* The efficacy and safety of ceftolozane - tazobactam in the treatment of GNB infections: A systematic review and meta - analysis of clinical studies[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023,21(2):189—201.
- [33] BURT M, ANGELIDOU G, MAIS C N, *et al.* Lipid A in outer membrane vesicles shields bacteria from polymyxins [J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2024 ,13(5): e12447. 2024 - 05 - 20[2025 - 10 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766978/>.
- [34] SOLTANI B, AHMADRAJABI R, KALANTAR - NEYESTANAKI D. Critical resistance to carbapenem and aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa*: Spread of bla_{NDM}/16S methylase *armA* harboring isolates with intrinsic resistance mechanisms in Kerman, Iran[J]. *BMC Infect Dis*, 2024,24(1):1188.
- [35] PRINCIPE L, LUPIA T, ANDRIANI L, *et al.* Microbiological, clinical, and PK/PD features of the new anti - gram - negative antibiotics: β - Lactam/ β - Lactamase inhibitors in combination and cefiderocol - an all - inclusive guide for clinicians [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022,15(4):463.

(收稿日期 2025 - 07 - 16)