

头孢比罗酯钠在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染中应用的研究进展[△]

吕鹏^{1*}, 张倩², 黄怡菲³, 张卓^{4#} (1. 皖南医学院附属太和医院药剂科, 安徽 阜阳 236600; 2. 皖南医学院附属太和医院中医内科, 安徽 阜阳 236600; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药理学部, 武汉 430022; 4. 新疆生产建设兵团第六师医院药理学部, 新疆 五家渠 831300)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)03-0380-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.03.028



摘要 多重耐药菌引起的血流感染仍是全球性的公共卫生问题之一, 具有较高的发病率和死亡率。头孢比罗酯钠作为第5代头孢菌素, 对包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在内的多种革兰阳性菌和革兰阴性菌具有活性, 是治疗复杂和潜在耐药性感染的潜力药物。该文综述了头孢比罗酯钠的作用机制、抗菌活性, 以及其在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染中的临床应用, 为临床合理选择和使用药物提供参考。

关键词 头孢比罗酯钠; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 血流感染; 研究进展

Progress on Application of Ceftobiprole Medocaril Sodium in the Treatment of Blood Stream Infection Induced by Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*[△]

LÜ Peng¹, ZHANG Qian², HUANG Yifei³, ZHANG Zhuo⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Taihe Hospital of Wannan Medical College, Anhui Fuyang 236600, China; 2. Dept. of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Taihe Hospital of Wannan Medical College, Anhui Fuyang 236600, China; 3. Dept. of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 4. Dept. of Pharmacy, Xinjiang Production and Construction Corps Sixth Division Hospital, Xinjiang Wujiaqu 831300, China)

ABSTRACT Blood stream infection induced by multi-drug resistant bacteria is still one of the global public health problems with high incidence rate and mortality. Ceftobiprole medocaril sodium is the fifth generation cephalosporin, which has activity against various Gram-positive including methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and Gram-negative bacteria. Ceftobiprole medocaril sodium is a potential drug for treatment of complex and potentially drug-resistant infections. This article reviews the mechanism of action, antibacterial activity, and clinical application of ceftobiprole medocaril sodium in blood stream infections induced by methicillin resistant *S. aureus*, providing reference for rational selection and use in clinical practice.

KEYWORDS Ceftobiprole medocaril sodium; Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; Blood stream infection; Research progress

据统计, 全球范围内金黄色葡萄球菌血流感染 (blood stream infection induced by *Staphylococcus aureus*, SA-BSI) 的发病率为每年 9.3~65 例/10 万人, 病死率为 15%~40%^[1-3]。其中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 检出率逐年升高、单药治疗药物缺乏等情况, 给临床治疗带来巨大挑战^[4]。同时, 与医院获得性 MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌

(MSSA) 感染相比, 社区获得性 MRSA 菌株含有 *PVL* 基因, 这种基因突变、强大的毒力机制和生物膜形成能力, 导致更为严重的发病率和死亡率^[5]。且现有治疗方案中的抗菌药物需要进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM), 以达到足够的血药浓度和良好的治疗效果^[6]。

头孢比罗酯钠 (ceftobiprole medocaril sodium, CMS) 作为新型、第5代头孢菌素, 被美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2024 年 4 月批准用于成人 SA-BSI、成人急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSSI)、成人及年龄 ≥ 3 个月儿童社区获得性细菌性肺炎 (community-acquired bacterial pneumonia, CABP) 患者的治疗^[7-8]。近年来, CMS 在 MRSA-BSI 的治疗中逐渐显露出更大

△ 基金项目: 国家卫生健康委医院管理研究所 2024 年医疗质量管理研究项目 (No. YLZLXZ24G047)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 抗感染专业临床药学。E-mail: lvpeng210800@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: sammykelly@163.com

的应用潜力。现将 CMS 的作用机制、抗菌活性及其在 MRSA-BSI 治疗中的临床应用综述如下。

1 CMS 的作用机制及抗菌活性

1.1 作用机制

与其他 β -内酰胺类抗菌药物相似, CMS 的作用机制主要是通过通过与转肽酶青霉素结合蛋白 (PBP) 结合后, 抑制细菌细胞壁合成, 达到杀菌效果^[9-10]。同时, 对耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP) 的 PBP2x/2b、MRSA 特有的 PBP2a 及 MSSA PBP3 具有非常高的亲和力^[11-12]。

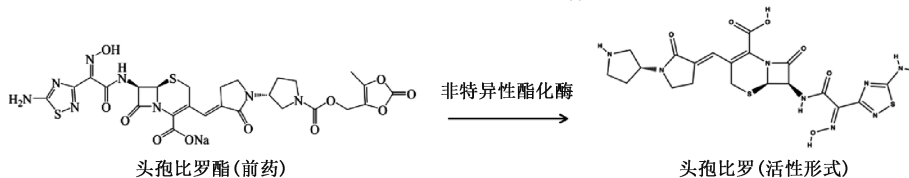


图 1 CMS 转化过程

Mirza 等^[16]采用梯度扩散法测定 CMS 对 100 株 MRSA 的体外活性, 结果显示, 其 MIC_{50}/MIC_{90} 为 1/1.5 mg/L, 100 株 MRSA 对 CMS 的敏感性为 96%。全国血流感染细菌耐药监测联盟开展了一项关于 CMS 及其同类药物对我国不同血液分离株和不同序列型 MRSA 的抑菌活性的研究, 结果表明, MRSA、MSSA 和甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌 (MSCNS) 对 CMS 的敏感性均 >95%, 与对利奈唑胺、达托霉素和万古霉素的敏感性相似^[17]。李玲琴等^[18]比较了 CMS 与万古霉素、利奈唑胺、达托霉素对血流感染葡萄球菌的体外药效学, 结果显示, CMS 对 MRSA 表现出较强的抗菌活性, 其 MIC_{50} 、 MIC_{90} 分别为 0.5、1.0 mg/L, CMS 在较低药物浓度时即开始抑菌, 相较于万古霉素、利奈唑胺体现出更佳的抗菌活性。

Gemme 等^[19]评价了 CMS 对 2015—2023 年加拿大 16 家三级医院分离菌的体外活性, 结果显示, CMS 浓度 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 时, 对 MRSA 的抑制率为 100%; CMS 浓度 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 时, 对 MSSA 的抑制率为 100%, 对 MRSA 的抑制率为 99.8%; CMS 浓度 $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 时, 对肺炎链球菌和化脓性链球菌的抑制率为 100%。Sader 等^[20]通过微量肉汤稀释法, 评估了 CMS 对美国 MRSA 和多药耐药金黄色葡萄球菌临床分离株的活性, 结果显

1.2 抗菌活性

CMS 作为头孢三嗪的前药形式, 进入体内经非特异性酯化酶 10~54 s 迅速水解为活性形式的头孢三嗪, 见图 1^[13]。体外研究结果显示, CMS 具有广谱的抗菌活性, 对不产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 及碳青霉烯酶的革兰阴性杆菌和包括 MRSA、PRSP、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE) 和耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (VRSA) 在内的革兰阳性菌均有较高的体外活性, 其对 MSSA、MRSA 的抑制 90% 受试菌生长的最低浓度 (MIC_{90}) 分别为 0.5、2.0 mg/L^[14-15]。

示, CMS 对 MRSA 的敏感性为 99.3%, 对多药耐药金黄色葡萄球菌的敏感性为 98.1%, 同时对其他抗菌药物不敏感的菌株具有高度敏感性。CANWARD 研究调查了 2007—2023 年加拿大医院 MRSA 的特征, 结果显示, 所有 MRSA 分离株对 CMS 的敏感性 $\geq 99\%$ ^[21]。可见, CMS 对 MRSA、MSSA、MSCNS 具有较高的抗菌活性、极低的耐药率, 可作为 MRSA-BSI 治疗的新选择。

2 CMS 在 MRSA-BSI 治疗中的临床应用

2.1 批准适应证及给药方案

目前, CMS 于 2020 年首次获批用于治疗成人的医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) (呼吸机相关性肺炎除外) 以及社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP); 2025 年 1 月新增儿童 (3 个月至 18 岁) 相同肺炎相关适应证, 成为国内首个可用于儿科抗 MRSA 感染的头孢菌素。健康成人的常规推荐给药方案为 500 mg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h, 肾功能不全者根据肌酐清除率进行调整, 其用法用量见表 1^[18]。而美国 FDA 批准的适应证较为广泛, 用于成人 SAB、ABSSSI, 以及 ≥ 3 个月儿童和成人 CABP 的治疗, 其在成人和儿童中的用法用量见表 2^[22]。

表 1 我国批准的 CMS 的适应证和给药方案

人群	适应证	给药方案	肾功能	调整给药方案
成人	HAP(呼吸机相关性肺炎除外); CAP	常规 500 mg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h	肾功能正常	500 mg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h
			肌酐清除率 (CrCl): 30~50 mL/min	500 mg, 每 12 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h
			CrCl: <30 mL/min 间歇性血透者	250 mg, 每 12 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h 250 mg, 每 24 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h
3 个月至 12 岁	HAP(呼吸机相关性肺炎除外); CAP	体重 ≥ 33 kg 者: 500 mg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h; 体重 <33 kg 者: 1 次 15 mg/kg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h	—	—
>12~18 岁	HAP(呼吸机相关性肺炎除外); CAP	体重 ≥ 50 kg 者: 500 mg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h; 体重 <50 kg 者: 1 次 10 mg/kg, 每 8 h 给药 1 次, 静脉滴注 2 h	—	—

注: “—”表示无相关数据。

目前, 治疗 MRSA-BSI 的常用抗菌药物为万古霉素、利奈唑胺、达托霉素。但传统治疗 MRSA-BSI 的药物在临床应用中有一定的局限性, 见表 3^[23-27]。(1) 万古霉素的肾毒性较大。根据不同的研究, 在 5%~35% 的病例中, 通常治疗后 4~8 d 发生肾损伤, 是万古霉素的常见不良事件^[23]。相关指南建议, 利用药动学方程或贝叶斯建模对万古霉素进行 TDM, 以达到目标药时曲线下面积 (AUC), 将 AUC/MIC 维持在 400~600 mg/mL

范围内, 以降低临床失败和急性肾损伤发生的风险^[24]。万古霉素的 $MIC > 1 \text{ mg/L}$ 时, 15~20 mg/kg、每 8~12 h 给药 1 次的方案可能无法达到 AUC, 但更高的剂量可能会增加肾毒性的风险, 因此, 如果 $MIC > 1 \text{ mg/L}$, 则不建议使用万古霉素^[24-25]。(2) 万古霉素的杀菌活性较低, 其效力可能会受到高接种量 MRSA 感染的阻碍^[26]。(3) 利奈唑胺的蛋白结合率低 (10.5%~31%)、组织分布大、血流浓度低, 理论上限制了

表 2 美国 FDA 批准的 CMS 的适应证和给药方案

人群	适应证	肾功能	给药剂量*	给药频次	
成人	SA-BSI	正常	667 mg	每 6 h 给药 1 次(第 1—8 日)、每 8 h 给药 1 次(第 9 日),静脉滴注 2 h	
		CrCl:30~<50 mL/min	667 mg	每 8 h 给药 1 次(第 1—8 日)、每 12 h 给药 1 次(第 9 日),静脉滴注 2 h	
		CrCl:15~<30 mL/min	333 mg	每 8 h 给药 1 次(第 1—8 日)、每 12 h 给药 1 次(第 9 日),静脉滴注 2 h	
	ABSSSI, CABP	CrCl<15 mL/min, 血液透析者	正常	333 mg	每 24 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h
			正常	667 mg	每 8 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h
		CrCl:30~<50 mL/min	正常	667 mg	每 12 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h
			正常	333 mg	每 12 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h
		CrCl<15 mL/min, 血液透析者	正常	333 mg	每 24 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h
			正常	667 mg	每 8 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h
12~<18 岁	CABP	正常	13.3 mg/kg(最大至 667 mg)	每 8 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
		估算肾小球滤过率(eGFR):30~<50 mL/(min·1.73 m ²)	10.0 mg/kg(最大至 667 mg)	每 12 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
		eGFR:15~<30 mL/(min·1.73 m ²)	10.0 mg/kg(最大至 333 mg)	每 12 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
6~<12 岁	CABP	正常	20.0 mg/kg(最大至 667 mg)	每 8 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
		eGFR:30~<50 mL/(min·1.73 m ²)	10.0 mg/kg(最大至 667 mg)	每 12 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
		eGFR:15~<30 mL/(min·1.73 m ²)	10.0 mg/kg(最大至 333 mg)	每 24 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
2~<6 岁	CABP	正常	20.0 mg/kg(最大至 667 mg)	每 8 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
		eGFR:30~<50 mL/(min·1.73 m ²)	13.3 mg/kg(最大至 667 mg)	每 12 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
		eGFR:15~<30 mL/(min·1.73 m ²)	13.3 mg/kg(最大至 333 mg)	每 24 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	
3 个月至<2 岁	CABP	正常	20.0 mg/kg(最大至 667 mg)	每 8 h 给药 1 次,静脉滴注 2 h	

注:“*” ,给药剂量以 CMS 计算,667,333 mg CMS 分别等同于 500,250 mg 头孢比罗。

表 3 传统抗 MRSA 感染药物治疗 MRSA-BSI 的优势和局限性

抗菌药物	抗菌活性	深部感染穿透性	安全性	是否推荐 TDM
万古霉素	杀菌剂	肺部和中枢神经系统受限	肾毒性较大	强烈推荐
达托霉素	强效杀菌剂	肺部易被肺泡表面活性物质灭活,不适于肺部感染	肌酐磷酸激酶升高,嗜酸性粒细胞增多	推荐
利奈唑胺	抑菌剂	肺和中枢神经系统最佳	骨髓抑制、乳酸酸中毒	强烈推荐

其在 BSI 治疗中的应用,有必要对其进行 TDM,以优化其治疗^[27]。

2.2 真实世界中 CMS 治疗 MRSA-BSI 的临床应用

近年来,已有多项临床研究针对 CMS 治疗 MRSA 感染的疗效与安全性展开了评估。一项 III 期、双盲、非劣效性临床研究中,共纳入 390 例 SA-BSI 成人患者(MRSA-BSI 感染率为 24.3%),其中,CMS 治疗组的治疗成功率为 69.8%(132/189),达托霉素治疗组为 68.7%(136/198);亚组分析结果显示,两组患者的死亡率(9.0%、9.1%;95%CI=-6.2~5.2)和微生物根除的患者百分比(82.0%、77.3%;95%CI=-2.9~13.0)无差异,在复杂 SA-BSI 患者的总体治疗成功率方面,CMS 不逊于达托霉素,且安全性良好^[28]。

意大利一项多中心、观察性研究评估了 CMS 在真实世界中的临床应用,共纳入的 195 例患者,其中血流感染患者占 19%(37/195),对患者感染类型和特定感染病原体类型(MRSA)进行分析,结果显示,肺炎和菌血症的临床治疗成功率分别为 85%、100%;CMS 单药治疗与联合治疗患者之间的逆概率加权(IPTW)分析结果显示,单药治疗组与联合治疗组在临床治愈率(IPTW-OR=1.19,95%CI=0.40~3.45)、全因死亡率(IPTW-OR=0.76,95%CI=0.22~2.69)方面的差异无统计学意义(P=0.617)^[29]。一项 CMS 治疗 MRSA-BSI 的病例系列描述,共纳入 6 例 MRSA-BSI 患者,4 例使用 CMS 与万古霉素联合治疗,治疗 14 d 后,患者的微生物学和临床症状得到改善^[30]。

一项研究评估了 CMS 在治疗复杂皮肤感染、CAP/HAP 中

SA-BSI 的临床治愈率和死亡率,结果显示,CMS 治疗组与对照组患者具有相似的临床治愈率(48.9%、44%;95%CI=-12.2~25.0)和 30 d 死亡率(8.9%、16%;95%CI=-20.2~6.0);但在 18 例 MRSA-BSI 患者的亚组中,CMS 治疗组患者具有更高的临床治愈率(55.6%、22.2%,95%CI=-9.0~77.7)和更低的 30 d 全因死亡率(0.0%、22.2%,95%CI=-49.4~4.9),提示 CMS 治疗具有更好的临床预后趋势^[31]。

目前,应结合患者的微生物培养结果、个体风险/获益比、药物过敏等因素,根据感染的严重程度、复杂性和(或)总体风险对患者进行分级,综合确定 CMS 单药或者联合治疗的方案^[8]。当患者出现休克或器官功能障碍、存在感染性心内膜炎、症状持续 72 h 或血培养阳性等较高风险的 BSI 或治疗失败时,CMS 的联合治疗可能更有益^[32]。

3 安全性及耐药性

目前,国际多项关键性临床试验数据一致表明,CMS 具有良好的总体安全性和耐受性,其不良反应多为轻至中度,主要集中在胃肠道反应(如恶心、呕吐)、味觉障碍和注射部位反应,儿童的安全性特征与成人相似^[33]。III 期临床试验发现,CMS 的临床应用具有较好的安全性,大多数不良事件表现为轻度,包括恶心、呕吐、输液部位反应、腹泻和头痛^[34]。在现有的回顾性研究中,CMS 的不良事件主要表现为轻度胃肠道不适、艰难梭菌感染、血液学改变(白细胞减少、贫血、血小板减少)或轻度肝酶升高^[28-29,35]。

Membrillo de Novales 等^[36]回顾性分析了法国、意大利和

西班牙 15 个中心 CMS 在严重肾损害、肝损害和免疫功能低下状态患者中的安全性,结果显示,与无脏器/免疫异常的对照组患者比较,肝功能受损患者中肝脏相关不良事件的发生率更高(33.3% vs. 10.8%),免疫功能低下患者中低钠血症的发生率也高于对照组(11.7% vs. 4.4%),基础疾病、伴随用药和患者健康状况不佳可能对其产生影响,但总体而言,在重度肾损害、肝损害或免疫功能低下状态的真实世界患者中,未发现与 CMS 使用相关的新安全性问题。

尽管 CMS 在 MRSA 感染治疗中已展现出优越的应用前景,然而,其耐药性方面的问题依旧值得高度关注。Zhu 等^[37]评估了 472 株 MRSA 对 CMS 的敏感性,并探讨了其耐药机制,测序结果显示,对 CMS 耐药的 MRSA 分离株中存在 2 个 *SCCmec* 重复序列,且在 ST239 MRSA 分离株中,CMS 的暴露可诱导 *SCCmec* 扩增,诱导的 CMS 耐药的 MRSA 分离株还获得了 *mecA* 和其他基因(如 *guaA*、*guaB*、*relA*、*rpoA* 和 *oatA*)的突变,导致对 CMS 的耐药性。

与国际上丰富的临床试验数据相比,CMS 在我国的安全性研究数据显得非常有限。目前,仍缺乏针对我国人群大规模、多中心的 CMS 上市后安全性监测报告或真实世界研究。注射用 CMS 在国内的安全性研究集中于肺炎相关适应证的成人与儿童群体,不良反应以轻中度为主。

4 小结

CMS 作为具有抗 MRSA 活性的第 5 代头孢菌素,在 MRSA-BSI 的治疗中展现出不少于万古霉素、利奈唑胺、达托霉素等的显著临床疗效和良好安全性。但许多研究问题仍需进一步探索和解决:(1)应根据 MRSA 感染的临床表现、患者免疫功能、不同合并症等情况,探讨推荐的 CMS 单一治疗或联合治疗方案,并确定适当给药策略,包括给药剂量、延长/连续输注时间,或根据感染部位进一步调整剂量等。(2)临床应用过程中,仍需大样本、随机对照研究深入调查不良事件的发生率和预测因素,特别是在并发症风险较高的情况下,包括老年、慢性肝/肾功能衰竭或需长期抗感染治疗者。(3)尽管 CMS 耐药性的数据很少,但部分 MRSA 菌株已经对 CMS 产生了耐药现象,仍需进一步研究其耐药机制。因此,在临床实际应用过程中,务必合理、规范地使用 CMS,以此来有效避免耐药菌的滋生与出现。综上所述,CMS 是治疗 MRSA-BSI 的重要药物,为 MRSA 感染的治疗提供了更多有效的选择。临床应加强用药管理,避免滥用,以延缓耐药性的产生,提高临床治疗效果。

参考文献

[1] HINDY J R, QUINTERO-MARTINEZ J A, LEE A T, et al. Incidence trends and epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review of population-based studies[J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25460.

[2] NAMBIAR K, SEIFERT H, RIEG S, et al. Survival following *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care[J]. *J Infect*, 2018, 77(6): 516-525.

[3] DIEKEMA D J, HSUEH P R, MENDES R E, et al. The

microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7): e00355-19.

[4] KERN W V, RIEG S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2): 151-157.

[5] THAKUR A, RAY P, SHARMA N, et al. Molecular characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, hospital-acquired MRSA isolates, and PVL in one of the Indian hospitals[J]. *Indian J Microbiol*, 2024, 64(4): 1608-1618.

[6] GALFO V, TISEO G, RICCARDI N, et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an updated narrative review for clinicians[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2025, 31(2): 194-200.

[7] 李诗媛,陈雨晞,贺彤. 第五代头孢洛林酯和头孢比罗酯钠药物的临床研究和不良反应研究进展[J]. *国外医药:抗生素分册*, 2024, 45(3): 162-168.

[8] TONG S Y C, FOWLER V G Jr, SKALLA L, et al. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review[J]. *JAMA*, 2025, 334(9): 798-808.

[9] DE OLIVEIRA D M P, FORDE B M, KIDD T J, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(3): e00181-19.

[10] GIACOBBE D R, DE ROSA F G, DEL BONO V, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(9): 689-698.

[11] LUPIA T, PALLOTTO C, CORCIONE S, et al. Ceftobiprole perspective: current and potential future indications[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(2): 170.

[12] DAVIES T A, PAGE M G P, SHANG W C, et al. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(7): 2621-2624.

[13] MURTHY B, SCHMITT-HOFFMANN A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(1): 21-33.

[14] SALEM A H, ZHANEL G G, IBRAHIM S A, et al. Monte Carlo simulation analysis of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, tigecycline, linezolid and vancomycin pharmacodynamics against intensive care unit-isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(6): 437-443.

[15] ROLSTON K V I, JAMAL M A, NESHER L, et al. *In vitro* activity of ceftaroline and comparator agents against gram-positive and gram-negative clinical isolates from cancer patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(4): 416-421.

[16] MIRZA H C, ÖÇÜÇ ŞANLI Ö. Evaluation of *in vitro* activity of ceftaroline, ceftobiprole and their combination with trimethoprim/sulfamethoxazole against MRSA isolates: a two center study[J]. *J Chemother*, 2024, 36(6): 457-464.

[17] LI L Q, ZHOU W X, CHEN Y B, et al. *In vitro* antibacterial

- activity of ceftobiprole and comparator compounds against nationwide bloodstream isolates and different sequence types of MRSA [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(2): 165.
- [18] 李玲琴, 喻玮, 嵇金如, 等. 头孢比罗与万古霉素、利奈唑胺、达托霉素对血流感染葡萄球菌的体外药理学比较[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(12): 773-780.
- [19] GEMME É, WALKTY A, BAXTER M, et al. *In vitro* activity of ceftobiprole against 20, 255 recent clinical bacterial isolates in Canada (CANWARD 2015-2023)[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2025, 112(4): 116838.
- [20] SADER H S, SMART J I, MENDES R E, et al. Ceftobiprole activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates collected in the United States from 2016 through 2022[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69(2): e0140224.
- [21] BRAHAMI A, KARLOWSKY JA, MCCracken M, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 17 years of the CANWARD study (2007-23) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(Supplement_2): ii27-ii34.
- [22] BENINGER P. Ceftobiprole medocaril sodium [J]. *Clin Ther*, 2024, 46(8): 659-660.
- [23] BELLOS I, DASKALAKIS G, PERGIALIOTIS V. Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: an exposure-toxicity meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(10): 2725-2734.
- [24] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(11): 835-864.
- [25] MARTIN J H, NORRIS R, BARRAS M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Clin Biochem Rev*, 2010, 31(1): 21-24.
- [26] LAPLANTE K L, RYBAK M J. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an *in vitro* pharmacodynamic model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(12): 4665-4672.
- [27] BANDÍN-VILAR E, GARCÍA-QUINTANILLA L, CASTRO-BALADO A, et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(6): 789-817.
- [28] HOLLAND T L, COSGROVE S E, DOERNBERG S B, et al. Ceftobiprole for treatment of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(15): 1390-1401.
- [29] GENTILE I, BUONOMO A R, CORCIONE S, et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole clinical use in real-life-a multi-centre experience in Italy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(1): 106817.
- [30] TASCINI C, ATTANASIO V, RIPA M, et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: a case series [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 20: 56-59.
- [31] SORIANO A, MORATA L. Ceftobiprole: experience in staphylococcal bacteremia[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32 Suppl 3(Suppl 3): 24-28.
- [32] HITT E M, BOWERS D R. Ceftobiprole: a therapeutic update[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2025, 82(11): e489-e497.
- [33] ZIMMERMAN J, GIULIANO C, KALE-PRADHAN P B. Ceftobiprole medocaril: a new Fifth-Generation cephalosporin [J]. *Ann Pharmacother*, 2025, 59(7): 657-665.
- [34] AWAD S S, RODRIGUEZ A H, CHUANG Y C, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(1): 51-61.
- [35] ZAMPINO R, GALLO R, SALEMME A, et al. Clinical results with the use of ceftaroline and ceftobiprole: real-life experience in a tertiary care hospital[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(2): 106883.
- [36] MEMBRILLO DE NOVALES F J, FALCONE M, SORIANO A, et al. Safety of ceftobiprole in patients with impaired renal, hepatic or immune function: A multinational retrospective hospital chart review (RETRACE study) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2025, 65(4): 107450.
- [37] ZHU F T, ZHUANG H M, DI L F, et al. Staphylococcal cassette chromosome mec amplification as a mechanism for ceftobiprole resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(8): 1151.e1-1151.e7.

(收稿日期:2025-11-18 修回日期:2025-12-16)

(上接第 379 页)

- [47] 黎志福, 胡娟, 张国浩, 等. 小儿氨酚黄那敏颗粒中贝斯素和胆红素的测定[J]. *医药导报*, 2005, 24(5): 443-444.
- [48] 吴璐. 温病条辨[M]. 杨进, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 42, 71-73.
- [49] 张力, 高思华, 周超凡, 等. 从牛黄解毒片(丸)看含砷中成药的安全性问题[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(23): 2010-2013.
- [50] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 刘景源, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 6-7.
- [51] 冯伸洁. 吴崑《医方考》研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.
- [52] 刘遂心, 孙明, 罗由夫, 等. 牛黄降压胶囊治疗原发性高血压病的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(6): 553-555.
- [53] 黄继汉, 郑青山, 高蕊, 等. 牛黄降压片治疗原发性高血压病(肝火亢盛证)的临床等效性试验[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(4): 249-254.
- [54] 谢建絮, 张咏佳, 黄潘雯, 等. 西黄方主要活性成分在乳腺癌癌前病变大鼠体内血浆药理学及尿排泄比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(6): 1642-1651.
- [55] 王维德. 外科证治全生集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 36.

(收稿日期:2025-07-07 修回日期:2025-08-05)