

基于真实世界数据的万古霉素原研与仿制药血药浓度及安全性比较研究[△]

林丽芬^{1*}, 卢艳钦¹, 郑雯绮¹, 曹畅¹, 刘岳金¹, 陈沭^{1#1}, 潘坤明^{1,2#2}, 李晓宇^{1,2}, 吕迁洲^{1,2} (1. 复旦大学附属中山医院厦门医院药剂科, 福建 厦门 361016; 2. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R978.1+1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)09-1040-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.09.004



摘要 目的: 基于真实世界数据, 对比国家集采中选万古霉素仿制药与原研药的血药浓度特征、达标情况及用药安全性, 为临床合理用药提供循证依据。方法: 采用回顾性队列研究设计, 收集2022年7月—2024年12月某院接受万古霉素治疗并完成血药浓度监测的住院患者资料。通过倾向性评分匹配平衡仿制药组与原研药组的基线特征。以稳态谷浓度为主要评价指标, 以10~20 mg/L血药浓度达标率、肾毒性发生率及总体药物不良反应发生率为次要评价指标。结果: 匹配后, 两组各纳入181例患者。仿制药组稳态谷浓度为14.50(10.64, 19.78) mg/L, 高于原研组的12.05(8.32, 17.43) mg/L, 差异有统计学意义($P=0.003$); 然而, 两组的稳态谷浓度中位数的比值为119.83%, 仍处于80%~125%的生物等效性判定标准范围内。两组的血药浓度达标率(53.59% vs. 48.62%, $P=0.344$)、肾毒性反应发生率(18.23% vs. 13.26%, $P=0.194$)及药物不良反应报告率(2.21% vs. 2.21%, $P=1.000$)比较, 差异均无统计学意义。结论: 集采中选万古霉素仿制药与原研药生物等效性达标, 血药浓度达标情况、肾功能安全性及整体用药安全性基本一致, 可为临床合理用药提供参考, 但二者临床疗效是否相当仍需进一步验证。

关键词 万古霉素; 仿制药; 原研药; 血药浓度; 治疗药物监测; 集中带量采购

Comparative Study on Blood Concentration and Safety of Vancomycin Generic Drugs versus Original Drugs Based on Real-World Data[△]

LIN Lifan¹, LU Yanqin¹, ZHENG Wenqi¹, CAO Chang¹, LIU Yuejin¹, CHEN Shu¹, PAN Kunming^{1,2}, LI Xiaoyu^{1,2}, LYU Qianzhou^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Fujian Xiamen 361016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the blood concentration characteristics, target attainment rate and medication safety of vancomycin generic drugs selected in the national centralized drug volume-based procurement with the original drug based on real-world data, so as to provide an evidence-based basis for rational clinical medication. **METHODS:** A retrospective cohort study was conducted. The data of hospitalized patients who received vancomycin therapy and underwent therapeutic drug monitoring at a hospital, from July 2022 to December 2024 were collected. Propensity score matching was employed to balance baseline characteristics between the generic drug group and the original drug group. The primary outcome measured was the steady-state trough concentration, while secondary outcomes included the attainment rate of target blood concentration (10-20 mg/L), the incidence of nephrotoxicity and the overall incidence of adverse drug reactions. **RESULTS:** Following matching, each group comprised 181 patients. The steady-state trough concentration of generic drug group [14.50 (10.64, 19.78) mg/L] was significantly higher than that of original drug group [12.05 (8.32, 17.43) mg/L] ($P=0.003$). However, the ratio of median steady-state trough concentrations between the two groups was 119.83%, which remained within the bioequivalence standard (80%-125%). There were no statistically significant differences between the two groups regarding the target blood concentration attainment rate (53.59% vs. 48.62%, $P=0.344$), the incidence of nephrotoxicity (18.2% vs. 13.3%, $P=0.194$) and the rate of adverse drug reactions (2.21% vs. 2.21%, $P=1.000$). **CONCLUSIONS:** The

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82204520)

* 药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 976435924@qq.com

通信作者 1: 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 18250477915@163.com

通信作者 2: 主管药师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: panxso@163.com

vancomycin generic drug selected in centralized volume-based procurement meets the bioequivalence standard with the original drug. The blood concentration attainment, renal safety and overall medication safety of the two formulations are basically consistent, which can provide reference for rational clinical medication. However, whether their clinical efficacy is equivalent still needs further verification.

KEYWORDS Vancomycin; Generic drug; Original drug; Blood concentration; Therapeutic drug monitoring; Centralized volume-based procurement

万古霉素作为糖肽类抗生素代表药物,在临床抗感染治疗中占据重要地位,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌引起的严重感染具有不可替代的治疗作用^[1]。随着全球范围内抗生素耐药问题的日益严峻,万古霉素的临床应用需求呈现持续增长趋势^[2]。在此背景下,如何平衡药品可及性与治疗成本,已成为各国医疗体系面临的重要挑战。自 2018 年起,中国实施的药品集中带量采购政策,通过“以量换价”的市场机制,显著降低了多种临床必需药品的价格,大幅减轻了患者的经济负担^[3-4]。作为集采政策实施的关键基础,药物一致性评价体系通过严格的药学等效性和生物等效性研究,确保通过评价的仿制药在质量和疗效上与原研药具备临床可替代性^[5]。对于万古霉素这类治疗窗较窄的抗菌药物,真实世界研究相较于传统随机对照试验,能更全面地反映药物在复杂临床环境中的真实表现,涵盖不同人群的药代动力学特征、药物相互作用以及长期用药安全性等关键信息^[6]。值得注意的是,治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)数据的积累和分析,可为评估仿制药与原研药的临床等效性提供直接证据^[7-8]。在此背景下,本研究依托复旦大学附属中山医院厦门医院的临床数据库,采用真实世界研究方法,系统比较国家集采中选万古霉素仿制药与原研药在血药浓度特征和安全性方面的差异,为集采抗生素的临床合理使用提供重要的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

基于复旦大学附属中山医院厦门医院电子病历系统,本研究回顾性分析 2022 年 7 月—2024 年 12 月接受静脉注射万古霉素治疗并完成血药浓度监测的住院患者资料。所涉及药品包括原研药注射用盐酸万古霉素[VIANEX S. A. (PLANT C), 国药准字 HJ20140174, 规格: 0.5 g (50 万单位) (按 C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄ 计)]和仿制药注射用盐酸万古霉素[丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H20193378, 规格: 0.5 g (50 万单位) (按 C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄ 计)]。样本量计算: 使用两独立样本 *t* 检验公式, 设定 $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.2$ (功效 80%)、预期标准差 $\sigma=3$ 、预期均值差 $\varepsilon=1$, 每组需约 142 例。考虑数据可能存在缺失, 增加 10% 样本量, 即两组各需至少 157 例, 共需至少 314 例。本研究实际纳入分析样本量为 362 例 (匹配后每组 181 例), 满足样本量要求。根据使用药品不同分为原研药组与仿制药组。匹配前两组基线肌酐水平差异有统计学意义 ($P<0.05$), 经倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)后, 两组各纳入 181 例, 基线特征达到良好平衡 (P 均 >0.05), 具有可比性 (表 1)。本研究方案经复旦大学附属中山医院厦门医院伦理

委员会批准(B2025-051), 鉴于研究的回顾性性质及所用数据的匿名化处理, 伦理委员会批准豁免患者知情同意。

纳入标准: 住院期间静脉使用万古霉素; 至少监测 1 次稳态血药谷浓度; 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: 万古霉素血药浓度未达稳态或采样时机不合理; 万古霉素用药期间进行肾脏替代治疗; 多器官衰竭、妊娠哺乳期患者; 临床关键数据缺失或记录不清; 先后使用原研药与仿制药。

1.2 方法

两组患者均依据临床常规进行万古霉素治疗, 给药剂量和间隔根据患者肾功能、体重等因素由临床医师决定, 常见给药方案包括 0.5 g, 每 12 h 1 次; 0.5 g, 每 8 h 1 次; 1 g, 每 12 h 1 次; 1 g, 每 8 h 1 次等。两组 PSM 匹配后给药方案无差异 (表 1)。通过医院信息系统收集的临床资料主要包括: 患者的基本资料 (如年龄、性别、身高、体重)、实验室检查指标 (包括血常规、肝肾功能、血药浓度) 以及患者的万古霉素用药情况 (如给药剂量、给药间隔、给药持续时间)。

1.3 观察指标

(1) 主要指标: 稳态谷浓度, 统计两组 PSM 前后总体及不同给药剂量亚组下稳态谷浓度并对比。

(2) 次要指标: 血药浓度 (目标范围 10~20 mg/L) 达标率。

(3) 安全性指标: 肾毒性反应发生率 (肾毒性反应定义为 7 日内肌酐升高超过基线 50% 或 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$); 不良反应报告率 (分为严重不良反应和一般不良反应); 严重不良反应界定为导致死亡、危及生命、住院或住院时间延长、永久或显著伤残、先天畸形的不良反应; 其余归为一般不良反应。

1.4 统计方法

统计分析均使用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件完成。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以例 (%) 表示。连续变量比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验, 分类变量比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。鉴于仿制药组与原研药组基线特征存在差异, 本研究采用 PSM 进行样本配对。匹配变量包括年龄、性别、身高、体重、基线肌酐、白蛋白、给药剂量及给药间隔, 设定卡钳值为模糊卡钳值, 以在保证匹配质量的同时尽可能保留样本量。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

纳入静脉使用万古霉素并开展谷浓度监测者共 889 例。依次剔除临床资料不完整者 312 例、年龄 <18 岁 4 例、用药期间行肾脏替代治疗 15 例、血药浓度未达稳态或采样时机不合

理 26 例、多器官功能衰竭及妊娠/哺乳期患者 3 例、先后使用原研药与仿制药者 4 例,最终本研究共纳入患者 525 例,其中原研药组 344 例,仿制药组 181 例。经基线数据比较,匹配前两组基线肌酐水平差异有统计学意义($P<0.05$);经 PSM 后,

表 1 PSM 前后两组基线情况比较

项目	PSM 前				PSM 后			
	原研药组($n=344$)	仿制药组($n=181$)	$\chi^2/t/Z$	P	原研药组($n=181$)	仿制药组($n=181$)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄/ $(\bar{x}\pm s,岁)$	61.85 $\pm$ 14.17	62.87 $\pm$ 14.68	-0.775	0.439	62.81 $\pm$ 13.51	62.87 $\pm$ 14.68	-0.041	0.967
性别(男)/例(%)	23(66.86)	126(69.61)	0.412	0.521	127(70.17)	126(69.61)	0.013	0.500
身高/ $(\bar{x}\pm s,cm)$	165.65 $\pm$ 8.46	164.39 $\pm$ 8.14	1.649	0.100	164.55 $\pm$ 8.73	164.39 $\pm$ 8.14	0.184	0.854
体重/ $(\bar{x}\pm s,kg)$	63.84 $\pm$ 14.40	64.36 $\pm$ 16.26	-0.374	0.709	64.36 $\pm$ 14.21	64.36 $\pm$ 16.26	0.000	1.000
肌酐/ $[M(P_{25},P_{75}),\mu mol/L]$	67.00(52.00,95.00)	83.00(53.00,123.50)	-3.656	<0.001	77.00(56.00,111.00)	83.00(53.00,123.50)	-0.804	0.422
白蛋白/ $(\bar{x}\pm s,g/L)$	34.64 $\pm$ 4.43	34.28 $\pm$ 4.55	0.878	0.380	34.60 $\pm$ 4.58	34.28 $\pm$ 4.55	0.679	0.497
给药剂量/ $[M(P_{25},P_{75}),g]$	0.50(0.50,1.00)	0.50(0.50,1.00)	-0.540	0.589	0.50(0.50,1.00)	0.50(0.50,1.00)	-0.164	0.870
给药间隔/ $[M(P_{25},P_{75}),h]$	12.00(12.00,12.00)	12.00(12.00,12.00)	-0.158	0.875	12.00(12.00,12.00)	12.00(12.00,12.00)	-1.458	0.145

2.2 药物浓度比较

各个给药剂量组下,两组合计稳态谷浓度对比,差异有统计学意义($P<0.001$),PSM 后两组对比,差异仍有统计学意义($P=$

0.003)。进一步分组分析,两组稳态谷浓度差异主要集中于“0.5 g,每 12 h 1 次”的给药方案中,差异有统计学意义($P<0.001$),PSM 后两组对比差异有统计学意义($P=0.003$)。见表 2。

表 2 PSM 前后两组不同给药剂量稳态谷浓度对比 $[M(P_{25},P_{75}),mg/L]$

剂量	PSM 前				PSM 后			
	原研药组($n=344$)	仿制药组($n=181$)	Z	P	原研药组($n=181$)	仿制药组($n=181$)	Z	P
0.5 g,每日 1 次	14.99(5.21,19.47)	12.10(10.58,13.74)	-0.330	0.742	18.49(11.26,22.22)	12.10(10.58,13.74)	-2.099	0.036
0.5 g,每 12 h 1 次	8.50(5.28,13.64)	14.19(10.35,25.82)	-4.663	<0.001	10.14(6.34,15.48)	14.20(10.40,25.80)	-2.950	0.003
0.5 g,每 8 h 1 次	13.32(10.69,17.34)	15.12(11.81,18.91)	-1.163	0.245	11.70(9.10,17.34)	15.12(11.81,18.91)	-1.517	0.129
1 g,每 12 h 1 次	11.93(8.42,16.93)	15.09(8.82,20.92)	-1.526	0.127	11.82(8.54,16.93)	15.09(8.82,20.92)	-1.320	0.187
1 g,每 8 h 1 次	17.10(8.32,24.30)	15.79(13.40,27.39)	-0.608	0.543	17.10(10.53,23.17)	15.79(13.40,27.39)	-0.162	0.871
其他	15.41(12.55,18.18)	13.19(7.31,19.07)	-0.744	0.457	15.13(11.31,17.43)	13.19(7.31,19.07)	-0.528	0.598
合计	11.76(7.52,16.68)	14.50(10.64,19.78)	-4.285	<0.001	12.05(8.32,17.43)	14.50(10.64,19.78)	-2.924	0.003

2.3 血药浓度达标率及安全性比较

PSM 后,两组血药浓度达标率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。安全性方面,两组药物使用后发生肾毒性反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不良反应发生情况方面,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),其中,两组各报告 1 例严重不良反应,分别为严重肝细胞损伤(原研药组)和急性肾衰竭(仿制药组);两组各 3 例一般不良反应,原研药组为眩晕、皮疹及肝酶升高,仿制药组为头痛、皮疹和淀粉酶升高。

表 3 PSM 匹配后两组患者药物浓度的达标率及安全性比较[例(%)]

组别	血药浓度达标	肾毒性反应	不良反应总计
原研药组($n=181$)	88(48.62)	24(13.26)	4(2.21)
仿制药组($n=181$)	97(53.59)	33(18.23)	4(2.21)
χ^2	0.895	1.687	0.000
P	0.344	0.194	1.000

3 讨论

本研究基于真实世界数据,比较了万古霉素集采中选仿制药与原研药的血药浓度特征及安全性差异。结果显示,仿制药组的稳态谷浓度高于原研药组($P<0.05$),其两组稳态谷浓度中位数的比值为 119.83%,位于 80%~125%区间内,符合一致性评价的生物等效要求^[5,9]。此外,两组血药浓度达标情况、肾毒性反应发生情况、不良反应报告情况,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

本研究发现,万古霉素仿制药组的药物稳态谷浓度较原

研药组高,尤其在“0.5 g,每 12 h 1 次”的给药方案中差异更为显著($P<0.05$)。该结果提示,仿制药在该剂量下的体内暴露量可能略高于原研药,可能与两者在制剂释放行为或个体患者群体的药动力学变异有关^[10-11]。尽管仿制药在上市前已通过生物等效研究,但真实世界中的患者群体更复杂,可能受年龄、肾功能、合并用药等因素影响,导致血药浓度波动^[5,12]。此外,不同厂家的制剂工艺(如辅料、溶出度)可能影响药物吸收和分布,从而影响血药浓度^[13-15]。值得注意的是,尽管仿制药组的稳态谷浓度较高,但两组达标率无差异且均未超出治疗窗上限(20 mg/L),该结果提示,仿制药仍能维持在有效且安全的浓度范围内。这一发现与既往研究相符,部分仿制药与原研药整体表现相近,但在部分药动力学参数上可能存在微小差异^[8,16]。

万古霉素的肾毒性反应与其血药浓度密切相关,尤其是稳态谷浓度>15 mg/L 时风险增加^[17]。本研究中,仿制药组的稳态谷浓度均值较高,但肾毒性反应发生率并未显著增加,提示仿制药的肾毒性反应风险可控。这一结果与国内外多项研究一致,即仿制药在安全性方面与原研药差异无统计学意义^[18-21]。然而,仍需警惕高谷浓度带来的潜在风险。本研究中仿制药组的稳态谷浓度中位数为 14.5 mg/L,部分患者可能接近或超过 20 mg/L,因此临床使用时仍需加强治疗药物监测,尤其需关注肾功能不全或老年患者^[22]。

本研究存在以下局限性:首先,回顾性设计可能引入信息偏倚,且 PSM 无法平衡未测量的混杂因素;其次,单中心数

据和单一仿制药厂家限制了本研究结论的普适性;第三,本研究未设置感染治愈率、退热时间、住院天数、病死率等临床疗效终点指标,无法全面评价两类药物的临床治疗效果;第四,肾毒性判定仅依据肌酐指标变化,未排除原发疾病、合并用药等干扰因素,可能对安全性评价造成影响。后续可开展多中心、前瞻性研究,补充完整疗效终点指标,进一步验证研究结论。

综上所述,本研究为万古霉素集采仿制药的临床应用提供了真实世界证据。尽管发现仿制药的稳态谷浓度略高,但其血药浓度达标率和安全性与原研药差异无统计学意义,可作为临床用药的参考选择。集中带量采购政策通过降低药品价格,提高了万古霉素的可及性^[23]。未来研究可进一步探讨不同仿制药厂家之间的差异,以及长期用药对肾功能的影响,以优化万古霉素的个体化给药策略。

参考文献

[1] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.

[2] GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050[J]. Lancet, 2024, 404(10459): 1199-1226.

[3] 国务院办公厅. 关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知: 国办发[2019]2号[EB/OL]. (2019-01-17)[2026-03-14]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/17/content_5358604.htm.

[4] Yang Ying, Tong Ruiwen, Yin Shicheng, et al. The impact of “4 + 7” volume-based drug procurement on the volume, expenditures, and daily costs of antihypertensive drugs in Shenzhen, China: an interrupted time series analysis[J]. BMC Health Serv Res, 2021, 21(1): 1275.

[5] 国家食品药品监督管理总局. 推进仿制药一致性评价提升行业发展水平: 仿制药质量和疗效一致性评价有关政策解读[J]. 中国药物评价, 2016, 33(5): 393-396.

[6] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world evidence: what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.

[7] 曾俊芬, 宋金春. 仿制药质量和疗效一致性评价思考[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 884-887.

[8] 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]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1361-1364.

[9] Bhushan R, Martens J. Generic pharmaceuticals, regulatory aspects, bioequivalence investigation, and perception[J]. Expert

Opin Drug Saf, 2024, 23(2): 177-186.

[10] Davit B M, Nwakama P E, Buehler G J, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(10): 1583-1597.

[11] Mosley S A, Kim S, El Rouby N, et al. A randomized, cross-over trial of metoprolol succinate formulations to evaluate PK and PD endpoints for therapeutic equivalence[J]. Clin Transl Sci, 2022, 15(7): 1764-1775.

[12] Glerum P J, Yamada W M, Neely M N, et al. Interchangeability of generic drugs for subpopulations: bioequivalence simulation from a nonparametric PK model of gabapentin generic drugs[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(7): 1576-1585.

[13] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 13.

[14] 马莉, 刘兆迅, 王文笙, 等. 制备工艺对格列美脲片溶出行为的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1572-1575.

[15] Tanaka Y, Fukaishi R, Okamoto D, et al. Impact of composition of lipid-based formulations on first-pass drug metabolism after oral administration[J]. Mol Pharm, 2025, 22(4): 2098-2107.

[16] Fang Lanyan, Li Zhichuan, Kinjo M, et al. Generic lamotrigine extended-release tablets are bioequivalent to innovator drug in fully replicated crossover bioequivalence study[J]. Epilepsia, 2023, 64(1): 152-161.

[17] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16.

[18] Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(3): 249-253.

[19] 唐甘翎, 谢祥威, 罗鲜丹, 等. 伏立康唑原研药与仿制药的有效性、安全性及经济性评价[J]. 中国药房, 2024, 35(7): 831-836.

[20] 邢晓璇, 王可, 张晓彤, 等. 他汀类药物仿制药与原研药的疗效和安全性比较的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(5): 588-593.

[21] Kim J M, Joh J W, Choi G S, et al. Generic tacrolimus (tacrolbell®) shows comparable outcomes to brand-name tacrolimus in the long-term period after adult deceased donor liver transplantation [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 4431-4438.

[22] Xi Lin, Li Shanshan, Chen Mengting, et al. Age-related differences in vancomycin-associated nephrotoxicity and efficacy in methicillin-resistant staphylococcus aureus infection: a comparative study between elderly and adult patients[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(4): 324.

[23] 国务院办公厅. 关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见: 国办发[2021]2号[EB/OL]. (2021-01-22)[2026-03-22]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5585228.htm.

(收稿日期:2026-03-26 修回日期:2026-06-14)