

## · 临床论著 ·

## 布鲁菌病抗菌药物不同联合治疗方案比较

殷萌<sup>1</sup> 王艳红<sup>1</sup> 宋瑜<sup>1</sup> 李晖<sup>2</sup> 张璐<sup>3</sup> 李明慧<sup>3</sup>

【摘要】目的 比较左氧氟沙星 + 利福平 + 多西环素和利福平 + 多西环素在急性布鲁菌病治疗中的疗效及不良反应。方法 将64例急性布鲁菌病患者随机分为左氧氟沙星 + 利福平 + 多西环素组(ORD组)和利福平 + 多西环素(RD组), 每组患者各32例, 治疗结束后随访6个月, 观察患者的疗效及不良反应。结果 两组患者经治疗后临床症状均消失达到临床治愈标准。其中ORD组患者用药后体温恢复正常时间为(4.5 ± 1.9) d, RD组则为(5.7 ± 2.0) d ( $\chi^2 = 3.78$ ,  $P = 0.0175$ )。RD组患者复发率为12.5%, ORD组复发率为0。结论 左氧氟沙星 + 利福平 + 多西环素联合治疗布鲁菌病可以快速杀灭病菌, 降低复发率。

【关键词】布鲁菌病, 急性; 联合治疗

Comparison of different combination therapy for acute brucellosis Yin Meng<sup>1</sup>, Wang Yanhong<sup>1</sup>, Song Yu<sup>1</sup>, Li Hui<sup>2</sup>, Zhang Lu<sup>3</sup>, Li Minghui<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Bortala Mongol Autonomous People's Hospital, Bortala Mongol Autonomous 833400, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The Central Hospital of Wuhan, 430014 Wuhan, China; <sup>3</sup>Liver Diseases Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Yin Meng, Email: 1335515045@qq.com

【Abstract】Objective To compare the efficacy and adverse reactions of patients with acute brucellosis treated by the combination of levofloxacin, doxycycline and rifampicin and those treated by rifampicin and doxycycline. Methods Total of 64 patients with acute brucellosis were randomly divided into two groups (32 cases in each group). Each patient was followed up until six months after treatment, and the curative effect and adverse reactions of the treatment were analyzed. Results The clinical symptoms disappeared and clinical cure standards were achieved for all patients of both groups after treatment. The body temperature returned to normal in (4.5 ± 1.9) days in group ORD and (5.7 ± 2.0) days in group RD, with significant difference ( $\chi^2 = 3.78$ ,  $P = 0.018$ ). There were 4 (12.5%) patients experienced relapse in group RD but none in group ORD. Conclusions The combination therapy regimen of levofloxacin, rifampicin and doxycycline could kill *Brucella melitensis* quickly and decrease the relapse rate.

【Key words】Acute brucellosis; Combination treatment

布鲁菌病(brucellosis)是由布鲁菌属细菌引起的人畜共患的传染性疾病。其临床特点为长期发热、多汗、关节痛及肝、脾肿大等。随着畜牧业的发展, 布鲁菌病在人群中的发病率越来越高。目前的治疗方案多采用1986年世界卫生组织推荐的多西环素加利福平联合治疗6周方案<sup>[1]</sup>, 该方案的复发率及治疗失败率为5%~15%, 因此, 需要寻找一种新的有效的治疗方案。本研究根据随机双盲对照原则将64例布鲁菌病患者分为两组, 分别采用左氧氟沙

星 + 利福平 + 多西环素和利福平 + 多西环素两种治疗方案进行对比确定治疗效果有无差别, 现报道如下。

## 资料与方法

## 一、研究对象

2010年1月~2012年12月新疆博尔塔拉蒙古自治州人民医院感染科收治急性布鲁菌病患者共64例, 诊断标准参考我国卫生部颁发的布鲁菌病诊疗指南(2012试行), 全部患者均于6个月内出现发热、多汗、乏力等表现, 无脑膜炎、心肌炎骨关节炎等严重并发症, 布鲁杆菌补体结合试验滴度 $\geq$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.021

作者单位: 833400 博尔塔拉蒙古自治州, 新疆博尔塔拉蒙古自治州人民医院感染科<sup>1</sup>, 430014 武汉市, 武汉市中心医院消化内科<sup>2</sup>, 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心<sup>3</sup>

通讯作者: 殷萌, Email: 1335515045@qq.com

1:10,既往未接受任何布鲁杆菌病治疗,排除孕妇以及年龄小于16岁的患者。

## 二、分组及治疗方案

随机将入组的64例患者分为左氧氟沙星+利福平+多西环素组(ORD组)和利福平+多西环素(RD组),每组患者各32例,ORD组采用3种抗菌药物联合治疗方案:左氧氟沙星0.4 g、静脉输注7 d,多西环素100 mg/次、2次/d、6周+利福平600 mg/次、1次/d、6周。RD组采用两种抗菌药物联合治疗方案:多西环素100 mg/次、2次/d、6周+利福平600 mg/次、1次/d、6周。治疗结束后均随访6个月。

## 三、统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ ,组间比较采用 $t$ 检验;计数数据以百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

# 结 果

## 一、患者的一般资料

每组患者各32例,ORD组和RD组男女比例分别为20/12和24/8,两组患者中均男性多于女性。两组患者平均年龄分别为(40.8±19.3)岁和(43.2±18.1)岁,RD组患者略高于ORD组,但两者差异无统计学意义,见表1。

## 二、两组患者的民族构成

两组患者中均包括维吾尔族、哈萨克族、蒙古族和汉族。其中以少数民族患者居多,其原因

是布鲁杆菌病为人畜共感染疾病,在博州地区主要以羊布鲁杆菌感染为主,因此感染者以牧民为主。在本地区的牧民主要为维吾尔族、哈萨克族、蒙古族民族,因此,发病人群以少数民族患者为主。

## 三、患者的潜伏期及临床表现

两组患者发病时间均以出现发热开始计算,其中ORD组平均发病时间为(7.8±3.2)d,RD组平均发病时间为(6.4±3.8)d,两组差异无统计学意义。

所有患者均出现发热,也是其就诊的首要症状。两组患者中分别有26例、27例出现多汗表现;分别有14例、12例患者出现关节疼痛的表现;大部分患者有不同程度的丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,两组患者ALT平均水平分别为(86.3±42.1)U/L和(73.8±38.4)U/L。两组患者基线水平差异均无统计学意义。

## 四、两组患者的治疗疗效及不良反应

两组患者经治疗后临床症状均消失达到临床治愈标准,其中ORD组患者用药后体温恢复正常时间为(4.5±1.93)d,低于对照组RD组的(5.7±2)天,差异具有统计学意义( $\chi^2=3.78$ , $P<0.05$ )。RD组患者在半年随访中有4例出现复发,复发率为12.5%;而加用左氧氟沙星的ORD组则没有出现复发病例,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.800$ , $P<0.05$ )。ORD组和RD组分别有8例(25.0%)和6例(18.8%)出现胃肠道反应,ORD组略高于RD组,但差异无统计学意义( $\chi^2=0.921$ , $P=0.337$ )。两组患者中各有1例出现了皮疹,详见表3。

表1 两组患者基线资料的比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别(男/女)	ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	发病时间(d, $\bar{x} \pm s$ )
ORD	32	40.8±19.3	20/12	86.3±42.1	7.8±3.2
RD	32	43.2±18.1	24/8	73.8±38.4	6.4±3.8
统计量值		$t=1.61$	$\chi^2=0.2807$	$t=2.03$	$t=1.51$
P值		0.611	0.4185	0.241	0.722

表2 两组患者的临床资料比较[例(%)]

组别	例数	关节疼	多汗
ORD组	32	14(43.75)	26(81.25)
RD组	32	12(37.50)	27(84.38)
$\chi^2$ 值		0.25	0.10
P值		0.61	0.74

表3 两组患者的疗效及不良反应的比较

组别	例数	疗效观察		不良反应	
		平均退热时间(d)	复发[例(%)]	胃肠道反应[例(%)]	皮疹[例(%)]
ORD组	32	4.5±1.9	0(0.0)	8(25.0)	1(3.1)
RD组	32	5.7±2.0	4(12.5)	6(18.8)	1(3.1)
统计量		$\chi^2=3.780$	$t=4.800$	$t=0.921$	
P值		0.018	0.040	0.337	

## 讨 论

目前主要有四环素类、氨基糖苷类、喹诺酮类以及利福平4类药物用于治疗布鲁菌病。四环素类、氨基糖苷类和利福平作为WHO以及我国布鲁菌诊疗指南推荐一线用药,治疗方案多以两种药物联合治疗为主。其中一线治疗方案为多西环素+利福平或链霉素,但是在两联治疗方案中布鲁菌病的治疗失败及复发是难以避免的问题。综合不同的文献,链霉素+多西环素联合治疗失败率为2%~10%,而复发率则为0%~9.7%<sup>[3-7]</sup>。而多西环素+利福平联合治疗失败率为3.1%~15%,复发率3.5%~16%<sup>[4, 7-11]</sup>。喹诺酮类+利福平复发率介于3.2%~26%<sup>[4, 13]</sup>。但是从文献中也可以看出布鲁菌病的复发率及耐药率越来越高,因此,已经有专家开始尝试三联治疗方案。对于急性布鲁菌病多西环素+利福平+链霉素三联治疗后可以100%治愈<sup>[4]</sup>,长期三联治疗对于布鲁菌病引起的脊柱骨质破坏患者亦有疗效<sup>[14]</sup>。

由于氨基糖苷类药物具有肾毒性及耳毒性等严重不良反应,在我国临床中已经很少应用,而喹诺酮类药物则是常见药物,因此,本研究中对左氧氟沙星+利福平+多西环素与利福平+多西环素进行比较。本研究从疗效及不良反应两个方面比较了左氧氟沙星+利福平+多西环素和利福平+多西环素两种治疗方案的疗效。结果表明经过三联抗菌药物治疗的ORD组患者体温恢复正常的时间显著短于RD组,说明三联治疗能更快速有效地杀灭体内的布鲁杆菌,从而缩短病程,减少患者痛苦。三联治疗组患者经过半年随访未发现复发病例,从而可以减少布鲁杆菌耐药及慢性化的风险。本研究两组患者中不良反应的发生率差异无统计学意义,说明三联治疗并不会增加不良反应的发生率,是一种安全可靠的治疗方案。由于本研究入组病例数较少,可能会出现一定的误差,因此,需要进一步通过大规模的临床试验来进一步比较两种治疗方案的优劣。

本研究显示左氧氟沙星+利福平+多西环素三联疗法较利福平+多西环素二联疗法能够更快速地杀灭病菌,更有效地减少复发率,而不良反应的发生率无显著增加,经过临床实践证实是安全可靠的。

## 参 考 文 献

- 1 World Health Organization. Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis[M]. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations:1971.
- 2 Solis García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis[J]. PLoS One,2012,7(2):e32090.
- 3 Hasanjan Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, et al. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans[J]. Clin Infect Dis,2006,42(8):1075-1080.
- 4 Bayindir Y, Sonmez E, Aladag A, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study[J]. J Chemother,2003,15(5):466-471.
- 5 Roushan MR, Amiri MJ, Janmohammadi N, et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial[J]. J Antimicrob Chemother,2010,65(5):1028-1035.
- 6 Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial[J]. Int J Infect Dis,2012,16(4):e247-e251.
- 7 Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, et al. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis[J]. Trop Doct,2005,35(4):210-212.
- 8 Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis[J]. Swiss Med Wkly,2004,134(37-38):564-568.
- 9 Solera J, Rodríguez-Zapata M, Geijo P, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas[J]. Antimicrob Agents Chemother,1995,39(9):2061-2067.
- 10 Ranjbar M, Keramat F, Mamani M, et al. Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis[J]. Int J Infect Dis,2007,11(2):152-156.
- 11 Karabay O, Sencan I, Kayas D, et al. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial[J]. BMC Infect Dis,2004,4:18.
- 12 Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, et al. A comparative trial of three therapeutic regimens: ciprofloxacin-rifampin, ciprofloxacin-doxycycline and doxycycline-rifampin in the treatment of brucellosis[J]. Trop Doct,2009,39(4):207-210.
- 13 Akova M, Uzun O, Akalin HE, et al. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin[J]. Antimicrob Agents Chemother,1993,37(9):1831-1834.
- 14 Giannitsioti E, Papadopoulos A, Nikou P, et al. Long-term triple-antibiotic treatment against brucellar vertebral osteomyelitis[J]. Int J Antimicrob Agents,2012,40(1):91-93.

(收稿日期: 2015-01-03)

(本文编辑: 孙荣华)

殷萌, 王艳红, 宋瑜, 等. 布鲁菌病抗菌药物不同联合治疗方案比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(6): 811-