

- 3663-3666.
- [8] 王艳,方俊华,佐满珍,等.腹腔镜开窗取胚术联合甲氨蝶呤局部注射与药物保守治疗异位妊娠后再次妊娠的临床对比研究[J].腹腔镜外科杂志,2017,22(3):223-226.
- [9] 刘山,房娟,朱桃花,等.腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠可行性研究[J].中国妇幼保健,2016,31(17):3565-3567.
- [10] 李玮,鲁意,金建华,等.不同甲氨蝶呤给药方案联合微创保守手术对输卵管妊娠的治疗效果[J].生殖医学杂志,2018,27(4):305-309.
- [11] 李亚玲,王宝玲.腹腔镜联合小剂量甲氨蝶呤在 160 例异位妊娠治疗中的观察[J].陕西医学杂志,2016,45(8):988-990.
- [12] 周丽红,张菊平.甲氨蝶呤在异位妊娠腹腔镜术后预防异位妊娠的应用研究[J].河北医药,2017,39(6):901-903.
- [13] 宋菁华,王克芳,张军,等.腹腔镜输卵管妊娠保守性手术后发生持续性异位妊娠的多因素分析[J].中国微创外科杂志,2016,16(8):677-680.
- [14] 王玲云,夏淑华,金蕾,等.腹腔镜手术与甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的效果及对再孕影响的比较分析[J].中国妇幼保健,2016,31(23):5104-5106.
- (收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-06-02)
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.046

多西环素联合复方磺胺甲噁唑治疗急性期布鲁氏菌病的疗效观察

刘 瑾¹,刘爱军¹,幕卫东²

1. 陕西省延安市延川县疾病预防控制中心,陕西延安 717200;
2. 陕西省延安市延川县人民医院内三科,陕西延安 717200

摘 要:**目的** 探讨多西环素联合复方磺胺甲噁唑治疗急性期布鲁氏菌病(布病)的疗效。**方法** 选择 2016 年 2 月至 2018 年 5 月在延川县疾病预防控制中心就诊的急性布病患者 124 例,分为试验组 64 例与对照组 60 例。对照组给予多西环素治疗,试验组在对照组治疗的基础上给予复方磺胺甲噁唑治疗,两组均治疗 12 周,记录疗效与不良反应发生情况。**结果** 治疗后试验组的总有效率为 100.00%,显著高于对照组的 88.33%($P<0.05$)。两组治疗期间的不良反应主要为皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应、头晕,两组不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 6 周与治疗 12 周关节的视觉模拟(VAS)评分均低于治疗前($P<0.05$),且试验组治疗 6 周与治疗 12 周的 VAS 评分显著低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。两组治疗前后不同时间点的白细胞计数在组内与组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 多西环素联合复方磺胺甲噁唑治疗急性期布病能缓解关节疼痛,提高治疗效果,且安全性好,对白细胞计数无明显影响。

关键词:多西环素; 复方磺胺甲噁唑; 布鲁氏菌病; 关节疼痛; 白细胞计数

中图法分类号:R516.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3376-03

布鲁氏菌病又名波浪热(简称布病),是布鲁氏菌感染引起的人畜共患传染性疾病^[1],是我国《传染病防治法》规定的乙类传染病。布鲁氏菌可以通过皮肤黏膜、消化道和呼吸道等传播^[2],该病在临床上主要表现为乏力、发热、多汗、关节疼痛、肝脾及淋巴结肿大等^[3]。该病在牧区多见,世界范围内均有分布,全球每年约有 50 万人成为布病患者^[4],家庭养殖户的发病率较高^[5]。该病的治疗原则为早期、联合、足量、足疗程用药,必要时延长疗程,以防止该病复发及慢性化。不过布鲁氏菌属于胞内寄生菌,常规抗菌药物无法进入细胞内,难以彻底发挥杀菌效应。复方磺胺甲噁唑主要成分为磺胺甲噁唑与甲氧苄啶,属于磺胺类抗菌药物^[6]。多西环素为四环素类抗菌药物之一,可阻止细菌的肽链增长及蛋白质生成,它可以与细菌核糖体的 30S 亚基结合,阻碍转运 RNA(tRNA)与细菌核糖体结合,达到抑制细菌生长的目的。已有研究表明,多种药物的联合使用在布病治疗中可发挥协同

作用,在减轻药物不良反应的同时也降低了耐药性^[7],但是多西环素联合复方磺胺甲噁唑的应用还较少见相关报道。本文观察了多西环素联合复方磺胺甲噁唑治疗急性期布病的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2018 年 5 月在延川县疾病预防控制中心就诊的急性布病患者 114 例。纳入标准:符合中华人民共和国卫生行业标准《布鲁氏菌病诊断标准》,布鲁氏菌凝集试验阳性,关节疼痛、乏力、出汗症状出现 ≥ 2 项;年龄 16~70 岁;无药物过敏史。排除标准:能引起发热及肝脾肿大疾病的患者;妊娠与哺乳期女性;风湿热和风湿性关节炎患者;病历资料缺乏者;结核病、败血症、氟骨症患者。本研究经延川县疾病预防控制中心批准且所有研究对象均签署了知情同意书。124 例患者分为试验组(64 例)与对照组(60 例),两组患者的临床症状(关节疼痛、乏力、出汗)、性别、年龄、病程、体质量指数比

较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	临床症状[<i>n</i> (%)]			男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,月)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
		关节疼痛	乏力	出汗				
试验组	64	56(87.50)	55(85.93)	45(70.31)	34/30	34.10±2.20	3.19±0.56	24.20±2.85
对照组	60	52(86.67)	53(88.33)	46(76.67)	33/27	33.19±1.82	3.31±0.57	23.78±3.11
<i>t</i> / χ^2		0.019	0.158	0.640	0.044	0.166	0.241	0.305
<i>P</i>		0.890	0.691	0.424	0.834	0.782	0.711	0.673

1.2 方法 对照组:给予多西环素治疗,口服多西环素 100 毫克/次,2 次/天。6 周后增服利福平 600~900 毫克/次(口服),1 次/天,服用 6 周。试验组:在对照组治疗的基础上给予复方磺胺甲噁唑治疗,口服复方磺胺甲噁唑 500 mg,1 次/天,治疗 12 周。同时两组都给予常规治疗,包括注意休息,补充营养,采用高热量、多维维生素、易消化饮食,维持水及电解质平衡。高热者可采用物理方法降温,持续不退者可用退热剂等对症治疗。

1.3 观察指标 (1)疗效标准:治愈为患者关节疼痛、乏力、出汗等临床症状完全消失,体温恢复正常,未出现肝、脾及淋巴结肿大现象;好转为关节疼痛、乏力、出汗等临床症状明显改善,体温基本正常,未出现肝、脾及淋巴结肿大现象;无效为未达到上述标准甚至恶化。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数×100%。(2)记录两组在治疗期间出现皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应等不良反应。(3)在治疗前、治疗 6 周与治疗 12 周比较两组关节的视觉模拟(VAS)评分与白细胞计数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对本研究所获取的数据进行统计处理和分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组总有效率对比 治疗后试验组的总有效率为 100.00%,显著高于对照组的 88.33%($\chi^2=7.913$, $P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组总有效率对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	治愈	好转	无效	总有效
试验组	64	59(92.19)	5(7.81)	0(0.00)	64(100.00)
对照组	60	40(66.67)	13(21.66)	7(11.67)	53(88.33)

2.2 两组不良反应发生情况对比 两组治疗期间皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应、头晕的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	皮疹	肝功能损伤	胃肠道反应	头晕
试验组	64	3(4.7)	1(1.6)	3(4.7)	3(4.7)
对照组	60	2(3.3)	1(1.7)	4(6.7)	3(5.0)
χ^2		0.147	0.002	0.228	0.007
<i>P</i>		0.701	0.964	0.633	0.933

2.3 两组治疗前后关节 VAS 评分对比 两组治疗 6 周与治疗 12 周的关节 VAS 评分均低于治疗前($P<0.05$),试验组治疗 6 周与治疗 12 周的关节 VAS 评分也显著低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后关节 VAS 评分对比($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周
试验组	64	4.44±1.47	1.10±0.40*	0.45±0.04*
对照组	60	4.51±1.20	1.89±0.22*	1.21±0.14*
<i>t</i>		0.211	5.602	5.133
<i>P</i>		0.722	0.018	0.026

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 两组治疗前后白细胞计数对比 两组治疗前后不同时间点白细胞计数的组内与组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后白细胞计数对比($\bar{x}\pm s$,×10⁹/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 6 周	治疗 12 周	<i>F</i>	<i>P</i>
试验组	64	5.72±1.44	5.41±1.48	5.39±1.14	1.033	0.103
对照组	60	5.68±1.22	5.47±1.24	5.53±1.85	0.866	0.122
<i>t</i>		0.077	0.144	0.422		
<i>P</i>		0.872	0.755	0.502		

3 讨 论

布病为我国北方地区常见的人畜共患变态反应性传染性疾病^[8],人群感染布病后,可造成多脏器损伤,严重影响患者的身心健康^[9]。布鲁氏菌可在机体内长期生存并繁殖,如果不及时治疗可造成疾病持续进展,使急性布病转变为慢性布病,患者病情反复发

作,难以治愈。

布病的病情较复杂,症状不典型,临床表现多种多样^[10]。在病理上,该病以单核-巨噬细胞系统的病变最为突出,容易诱发关节疼痛、乏力、出汗等症状。并且布鲁氏菌是一种微小的球杆菌,可在适宜的环境下长期存活,需要采用对症的抗菌药物治疗^[11]。当前该病的常见治疗药物包括四环素类、磺胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类及第三代头孢药物等。多西环素是土霉素经过 6 α 位上脱氧进而得到的半合成四环素类抗菌药物,具有广谱、强效抗菌作用。但是由于布病的病因较复杂,单一药物治疗效果十分有限,故临床常采用联合用药的方案以提高疗效。复方磺胺甲噁唑能够抑制或选择性抑制二氢叶酸还原酶,双重阻断细菌叶酸的合成和代谢,增强磺胺类药物的抗菌活性,干扰细菌核酸的合成而影响其增殖。本研究结果显示,治疗后试验组的总有效率为 100.00%,显著高于对照组的 88.33%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗 6 周与治疗 12 周的关节 VAS 评分均低于治疗前($P<0.05$),且试验组显著低于同时段的对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明多西环素联合复方磺胺甲噁唑治疗急性期布病能有效缓解关节疼痛,提高治疗效果。

布病的发生、发展过程较为复杂,临床表现不一,且该病累及的组织和器官较为广泛。布鲁氏菌产生的内毒素能够引起机体体液免疫功能亢进^[12],导致不同阶段的造血细胞受损,引起血细胞数量的减少;布鲁氏菌侵入机体后也会影响血细胞自骨髓向外释放的过程,造成患者白细胞计数下降。而长期用药对患者的免疫功能也有一定的影响,可能会加重白细胞计数下降。两组治疗前后不同时间点白细胞计数的组内与组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。这表明两种治疗方法都不会导致机体白细胞计数严重下降。在治疗中需嘱咐患者适当休息,加强营养支持,以增强体质,从而达到更好的疗效。

多西环素治疗布病的作用机制为通过特异性结合细菌核糖体 30S 亚基的 A 位置,阻碍细菌蛋白质合成,进而抑制细菌生长,改善患者临床症状^[13]。复方磺胺甲噁唑是磺胺甲噁唑和甲氧苄啶的复方制剂,口服后 90% 以上的药物可经胃肠道吸收,吸收后广泛分布于全身组织液和体液中,达到治疗浓度。本研究中两组患者治疗期间的不良反应主要为皮疹、肝功能损伤、胃肠道反应、头晕,两组不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明两种方法都有较高的安全性。特别是复方磺胺甲噁唑,其进入吞噬细

胞内可杀灭侵入机体网状内皮系统吞噬细胞内的布鲁氏菌,从而阻断慢性肉芽肿形成,促进患者病情改善。本研究也有一些不足,所有患者的观察时间都比较短,且两种药物的相互作用机制也不明确,将在下一步进行深入分析。

综上所述,多西环素联合复方磺胺甲噁唑治疗急性期布病能缓解关节疼痛,提高治疗效果,且安全性好,对白细胞计数无明显影响。

参考文献

- [1] 黄艳,唐光鹏,余春,等.剑河县首起布鲁氏菌病聚集性疫情调查报告[J].贵州医药,2017,41(3):310-311.
- [2] 王英明,杨萍.布氏杆菌病 38 例临床分析[J].中国现代医药杂志,2018,20(1):84-85.
- [3] 顾晓英.2 例非牧区布鲁氏菌感染致关节疼痛患者的护理[J].中西医结合护理,2017,3(10):180-182.
- [4] 赵建东,解松林,项朝荣,等.山羊不同途径免疫 S2 株布鲁氏菌活疫苗后的抗体消长规律[J].黑龙江畜牧兽医,2018,61(4):136-137.
- [5] 崔步云,姜海.2005—2016 年全国布鲁氏菌病监测数据分析[J].疾病监测,2018,33(3):188-192.
- [6] 林宏彬,谢天仁,张燕琴,等.1 例儿童布鲁氏菌病的流行病学调查[J].海峡预防医学杂志,2018,24(2):110-111.
- [7] 陈宝宝,安翠红,雷毅,等.陕西省 2004—2016 年人畜间检出布鲁氏菌特征分析[J].中华疾病控制杂志,2018,22(3):321-322.
- [8] LIU Z,DI D,WANG M,et al. In Vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis* isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):43-47.
- [9] 耿向华.基层人畜间布鲁氏菌病感染情况的调查与思考[J].河南畜牧兽医(综合版),2016,37(4):36-37.
- [10] 王敬琦,胡雪靓,马力扬.61 例布鲁氏菌病患者流行病学特征、临床表现及疗效分析[J].中国真菌学杂志,2015,10(5):288-290.
- [11] TSEVELMAA N,NARANGEREL B,ODGEREL O,et al. Anti-*Brucella* activity of *Caryopteris mongolica* Bunge root extract against *Brucella melitensis* infection in mice[J]. BMC Complement Altern Med,2018,18(1):144-150.
- [12] 罗海光,郑贵专.我国非疫区人布鲁菌病首例病例流行情况[J].职业与健康,2017,33(24):3441-3444.
- [13] 郑永智,陈飞飞,王上增.多西环素联合利福平对慢性布鲁氏菌病骨关节疼痛疗效分析[J].中国地方病防治杂志,2016,31(3):331.