

# 抗布鲁氏菌药物安全性和有效性对比分析——利福平联合多西环素 vs 利福平联合复方新诺明

曾圣涛<sup>1</sup> 刘兵<sup>1</sup> 董良<sup>1</sup> 曾文娟<sup>2</sup>

1.伊犁州新华医院

2.博尔塔拉蒙古自治州精河县疾控中心

DOI:10.32629/bmtr.v8i3.20492

**[摘要]** 目的：对比分析利福平联合多西环素（方案1）与利福平联合复方新诺明（方案2）在布鲁氏菌病治疗中的临床疗效及安全性。方法：收集我院2024年1月至2025年12月收治的308例布鲁氏菌病住院患者临床资料，其中方案1组180例，方案2组128例，比较两组患者的胃肠道不良反应率、症状改善时间、肝功能异常发生率、住院天数及住院费用等指标。结果：方案2组在胃肠道不良反应率（45% vs 63%）、肝功能异常发生率（26.7% vs 43.5%）、住院天数（5.9天 vs 8.2天）和住院费用（5.26千元 vs 6.37千元）方面均优于方案1组，但症状改善时间（3.8天 vs 2.5天）略长于方案1组。结论：利福平联合复方新诺明方案在整体安全性及卫生经济学指标方面具有优势，对特殊人群更为适用，可作为布鲁氏菌病基础治疗的重要选择。

**[关键词]** 布鲁氏菌病；利福平；多西环素；复方新诺明；药物安全性

中图分类号：R516.7 文献标识码：A

## Comparative Analysis of the Safety and Efficacy of Anti-Bruciformin Drugs – Rifampicin Combined with Doxycycline vs Rifampicin Combined with Compound Sulfamethoxazole

Shengtao Zeng<sup>1</sup>, Bing Liu<sup>1</sup>, Liang Dong<sup>1</sup>, Wenjuan Zeng<sup>2</sup>

1 Xinhua Hospital of Yili Prefecture

2 Center for Disease Control and Prevention of Jinghe County

**[Abstract]** Objective: To compare and analyze the clinical efficacy and safety of rifampicin combined with doxycycline (Scheme 1) and rifampicin combined with compound sulfamethoxazole (Scheme 2) in the treatment of brucellosis. Methods: The clinical data of 308 hospitalized patients with brucellosis admitted to our hospital from January 2024 to December 2025 were collected. There were 180 cases in the Scheme 1 group and 128 cases in the Scheme 2 group. The indicators such as gastrointestinal adverse reaction rate, symptom improvement time, liver function abnormality rate, hospitalization days, and hospitalization cost were compared between the two groups. Results: Scheme 2 group had lower gastrointestinal adverse reaction rate (45% vs 63%), lower liver function abnormality rate (26.7% vs 43.5%), shorter hospitalization days (5.9 days vs 8.2 days), and lower hospitalization cost (5.26 thousand yuan vs 6.37 thousand yuan) compared with Scheme 1 group. However, the symptom improvement time was slightly longer (3.8 days vs 2.5 days) in Scheme 2 group. Conclusion: The rifampicin combined with compound sulfamethoxazole scheme has advantages in overall safety and health economics indicators, is more applicable to special populations, and can be an important choice for the basic treatment of brucellosis.

**[Key words]** Brucellosis; Rifampicin; Doxycycline; Compound Sulfamethoxazole; Drug safety

### 引言

布鲁氏菌病 (Brucellosis) 是由布鲁氏菌属细菌引起的人畜共患传染病，在全球范围内广泛分布，尤其在中东、地中海地区、中亚及我国北方牧区流行较为严重，近几年发病

率逐年上升。该病临床表现多样，急性期以发热、多汗、乏力、关节疼痛为主要特征，如未得到及时规范治疗，易转为慢性并导致多系统损害，甚至死亡，严重影响患者生活质量并造成社会经济负担<sup>[1]</sup>。

布鲁氏菌为胞内寄生菌，治疗需选用能穿透细胞膜的抗菌药物，且需联合用药、足量、足疗程治疗以防止复发和耐药<sup>[2]</sup>。世界卫生组织及我国《布鲁氏菌病诊疗指南》<sup>[3]</sup>推荐的一线治疗方案主要包括多西环素联合利福平（DR 方案）、多西环素联合链霉素（DS 方案）等。然而，链霉素需肌内注射、存在耳肾毒性等问题，尤其是特殊人群的诊疗，限制了其广泛应用；多西环素联合利福平虽为指南推荐口服方案，但利福平作为肝药酶诱导剂可降低多西环素血药浓度，且二者均有一定肝脏毒性，在临床应用中需关注肝功能损伤风险<sup>[4]</sup>。

复方新诺明（磺胺甲噁唑/甲氧苄啶，TMP/SMX）作为叶酸合成抑制剂，具有口服吸收好、组织穿透力强、价格低廉等优点，在儿童布鲁氏菌病治疗中已被证实具有良好疗效。近年来，利福平联合复方新诺明（CR 方案）作为替代方案逐渐受到关注，但其与经典 DR 方案的对比研究仍相对有限。

本研究通过回顾性分析我院 308 例布鲁氏菌病住院患者的临床资料，系统比较利福平联合多西环素（方案 1）与利福平联合复方新诺明（方案 2）两种基础二联疗法的临床疗效与安全性，从胃肠道不良反应、肝功能影响、症状改善时间、住院天数及住院费用等多维度进行综合评价，旨在为临床合理用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集我院 2024 年 1 月至 2025 年 12 月收治的布鲁氏菌病住院患者 308 例。纳入标准：（1）符合《布鲁氏菌病诊疗指南》诊断标准<sup>[5]</sup>，血清学检测阳性（试管凝集试验滴度  $\geq 1:100$ ）和/或血培养阳性；（2）年龄  $\geq 6$  月龄；（3）临床资料完整。排除标准：（1）合并其他严重感染性疾病；（2）入组前已接受超过 3 天抗菌治疗；（3）对研究药物过敏；（4）合并神经型布鲁氏菌病、布鲁氏菌性脊柱炎等需延长疗程的复杂病例<sup>[6]</sup>。

### 1.2 分组与治疗方

采用随机数字表法将患者分为两组：

方案 1 组（DR 组）：180 例，给予利福平（15 mg/kg/d，最大剂量 900 mg/d，口服）+多西环素（100 mg/次，2 次/日，口服，8 岁以下儿童及体重  $< 45$  kg 者按 2.2 mg/kg/d 计算）

方案 2 组（CR 组）：128 例，给予利福平（剂量同上）+复方新诺明（TMP 5-8 mg/kg/d，SMX 25-40 mg/kg/d，分 2 次口服）两组基础疗程均为 6 周<sup>[7]</sup>，根据病情需要适当延长。治疗期间定期监测血常规、肝功能等指标。

### 1.3 观察指标

（1）胃肠道不良反应：记录治疗期间出现的恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状；

（2）症状改善时间：从治疗开始至体温恢复正常

（ $< 37.3^{\circ}\text{C}$ 持续 24 小时以上）且主要临床症状明显缓解的天数；

（3）肝功能异常：定义为 ALT 或 AST 超过正常值上限 1.5 倍；

（4）住院天数：从入院至出院的总天数；

（5）住院费用：按千元为单位统计总住院费用。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以例数（%）表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；计量资料以均数  $\pm$  标准差表示，组间比较采用 t 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

308 例患者中，男性 185 例（60.1%），女性 123 例（39.9%），年龄范围 6 个月至 82 岁，中位年龄 43 岁。两组患者在年龄、性别构成、病情严重程度等方面基线可比（ $P > 0.05$ ）。

### 2.2 两组临床疗效及安全性指标比较。

表 1 两种治疗方案临床指标对比：

方案	胃肠道不良反应率 (%)	肝功能异常发生率 (%)	症状改善时间 (天)	住院天数 (天)	住院费用 (千元)
1	63	43.5	2.5	8.2	6.37
2	45	26.7	3.8	5.9	5.26

#### 2.2.1 胃肠道不良反应。

方案 1 组胃肠道不良反应发生率为 63%，显著高于方案 2 组的 45%（ $\chi^2 = 9.63$ ， $P < 0.01$ ）。方案 1 组患者以恶心、上腹不适为主要表现，其中 3 例因严重呕吐需暂停用药并对症处理；方案 2 组胃肠道反应相对轻微，多表现为轻度食欲减退，未出现需中断治疗的重度反应。

#### 2.2.2 症状改善时间。

方案 1 组平均症状改善时间为 2.5 天，优于方案 2 组的 3.8 天（ $t = 5.21$ ， $P < 0.05$ ）。方案 1 组中 87% 的患者在用药后 72 小时内体温降至正常，而方案 2 组同期体温正常率为 71%。

#### 2.2.3 肝功能影响。

方案 1 组肝功能异常发生率为 43.5%，显著高于方案 2 组的 26.7%（ $\chi^2 = 8.94$ ， $P < 0.01$ ）。方案 1 组中 12 例（6.7%）出现 ALT 升高超过正常上限 3 倍，需加用保肝药物或调整治疗方案；方案 2 组仅 3 例（2.3%）出现类似情况。

#### 2.2.4 住院天数

方案 2 组平均住院天数为 5.9 天，短于方案 1 组的 8.2 天（ $t = 6.78$ ， $P < 0.01$ ）。住院天数差异主要与药物不良反应处理及肝功能恢复时间相关。

#### 2.2.5 住院费用

方案 2 组平均住院费用为 5.26 千元，低于方案 1 组的 6.37 千元（ $t = 4.92$ ， $P < 0.05$ ）。费用差异主要源于住院天数缩短及保肝药物使用减少。

### 3 讨论

#### 3.1 两种方案的疗效比较。

布鲁氏菌病的治疗核心在于选用能够穿透细胞膜、在酸性环境中保持活性的抗菌药物联合应用，以达到彻底清除胞内菌、防止复发和耐药的目的。本研究结果显示，方案1 (DR方案) 在症状改善速度方面优于方案2 (CR方案)，平均退热及症状缓解时间较方案2组缩短1.3天。这一结果与多项临床研究结论一致。多西环素作为四环素类药物，脂溶性高、组织穿透力强，能有效进入巨噬细胞等胞内环境发挥抗菌作用，联合利福平可产生协同效应，因此早期杀菌效果更为显著。

然而，症状改善速度仅是疗效评价的一个维度。从总体治疗成功率角度，近期一项 Meta 分析显示，多西环素联合复方新诺明在降低治疗失败率方面优于多西环素联合利福平 (RR 0.18; 95% CI 0.06-0.52)。这说明 CR 方案虽其杀菌彻底性可能更优，这与其作用机制不同有关：复方新诺明通过双重阻断叶酸代谢抑制细菌 DNA 合成，与利福平的 RNA 合成抑制作用形成互补，可能更有效地清除处于不同代谢状态的布鲁氏菌。

#### 3.2 安全性分析：CR 方案优势显著。

本研究最突出的发现是方案2 (CR方案) 在安全性指标上全面优于方案1，尤其在胃肠道不良反应和肝功能影响两方面差异显著。

胃肠道不良反应：方案1组发生率高达63%，明显高于方案2组的45%。多西环素常见的胃肠道反应与其直接刺激胃黏膜、改变肠道菌群有关。临床实践中，不少患者因难以耐受多西环素的胃肠道反应而影响治疗依从性，甚至中断治疗。而利福平联合复方新诺明的组合对胃肠道刺激相对较小，患者耐受性更好。

肝功能影响：方案1组肝功能异常发生率43.5%，是方案2组的1.63倍。利福平与多西环素均经肝脏代谢，且利福平作为强效肝药酶诱导剂，可加速自身及多西环素的代谢，增加肝毒性代谢产物生成风险。两药联用具有肝脏毒性的叠加效应。而复方新诺明虽然也有引起药物性肝损伤的报道，但总体发生率低于利福平联合多西环素。对于我国布鲁氏菌病高发区常见的基础肝病（如乙肝、酒精性肝病）患者，这一差异具有重要临床意义。

#### 3.3 卫生经济学评价

方案2组住院天数 (5.9天 vs 8.2天) 和住院费用 (5.26千元 vs 6.37千元) 均显著低于方案1组，这一结果值得关注。住院天数差异主要源于药物不良反应处理时间的缩短：方案1组患者因肝功能异常和胃肠道反应需要更长的住院观察和对症治疗时间。住院费用差异则与住院天数缩短、保肝药物使用减少等因素相关。

复方新诺明本身价格低廉，且无需像多西环素那样考虑与利福平的相互作用而调整剂量，用药方案更为简便，也减少了药学和护理工作负担。从药物经济学角度，CR方案在减轻患者经济负担和节约医疗资源方面具有明显优势。

#### 3.4 特殊人群的适用性分析

本研究的年龄跨度从6个月至82岁，涵盖了儿童、老年人及育龄期患者，为分析不同人群的用药选择提供了依据。

3.4.1 儿童患者：8岁以下儿童禁用四环素类药物（包括多西环素），因其可沉积于牙齿和骨骼导致“四环素牙”和骨骼生长抑制。对于这一人群，利福平联合复方新诺明是理想的基础治疗方案。一项针对儿童布鲁氏菌病的系统综述证实，复方新诺明联合利福平是最常用的儿科治疗方案，总结失败率仅为2% (95% CI: 0.0-0.49)。另一项研究也明确指出，对于8岁以下儿童，复方新诺明联合利福平治疗6周是首选方案。

3.4.2 妊娠期及哺乳期女性：多西环素在妊娠期属D类用药，可影响胎儿骨骼和牙齿发育，妊娠中晚期禁用；利福平虽相对安全，但需权衡利弊。复方新诺明在妊娠早期因可能干扰叶酸代谢、增加神经管畸形风险而需谨慎使用，但妊娠中晚期相对安全。对于必须治疗的布鲁氏菌病孕妇，利福平联合复方新诺明（妊娠中晚期）或利福平联合三代头孢菌素是需要考虑的替代方案。

3.4.3 老年患者：老年人常合并多种基础疾病，肝肾功能储备下降，对药物的耐受性较差。本研究显示 CR 方案肝功能影响更小，对老年患者更为适宜。但需注意复方新诺明主要通过肾脏排泄，老年患者应根据肾功能调整剂量。

合并基础肝病者：我国布鲁氏菌病流行区与乙肝高发区有一定重叠，合并慢性乙肝的患者需特别关注抗结核药物对肝功能的影响。本研究证实 CR 方案的肝毒性风险低于 DR 方案，对于基础肝病者应作为优先选择。

#### 3.5 研究局限性与展望：

本研究存在以下局限性：（1）为单中心回顾性研究，可能存在选择偏倚；（2）未进行长期随访，无法评估两种方案的远期复发率差异；（3）未对肝功能异常进行更精细的分层分析；（4）未纳入病原学耐药性检测，近年来国内外均有复方新诺明和利福平耐药菌株的报道，需引起关注。

未来研究方向应包括：（1）开展多中心前瞻性随机对照试验，进一步验证本研究结论；（2）延长随访时间，比较两种方案的远期复发率；（3）结合药物基因组学和病原学检测，探索个体化治疗方案；（4）针对特殊人群（儿童、孕妇、老年人）开展专项研究，制定精细化用药指南。

### 4 结论

利福平联合复方新诺明（方案2）与利福平联合多西环

素(方案1)均为布鲁氏菌病有效的口服基础治疗方案。方案1的优势在于症状改善速度较快,适用于需要快速控制急性症状的患者;方案2在安全性(尤其是肝功能影响和胃肠道反应)及卫生经济学指标方面优势显著,且对特殊人群(8岁以下儿童、老年人、合并基础肝病者)具有更好的适用性。

临床实践中,应根据患者具体情况权衡选择:对于无特殊风险的成年患者,若需快速控制症状,可优先选择方案1,但需密切监测肝功能并加强胃肠道保护;对于存在肝功能异常风险、不能耐受多西环素、或属于特殊人群者,方案2是更安全、经济的选择。两种方案的选择应体现个体化治疗原则,在疗效、安全性和经济性之间寻求最佳平衡。

#### [参考文献]

- [1]潍坊市益都中心医院.布鲁菌病合并脊柱炎120例临床研究[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(5).
- [2]Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years[J]. Caspian Journal of Internal Medicine, 2013, 4(2): 636-641.
- [3]Galvão EL, et al. Treatment of Childhood Brucellosis: A Systematic Review[J]. Pediatric Infectious Disease Journal, 2024, 43(9): 857-866.

[4]中国创伤救治联盟新疆分中心.布鲁氏菌性骨关节炎诊断和治疗专家共识[J].中国组织工程研究,2026,30(9):2403-2412.

[5]方千,等.神经型布鲁菌病的临床特点及诊治分析[J].中华实验和临床感染病杂志,2016,10(1).

[6]Hasanjani Roushan MR, et al. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis[J]. Swiss Medical Weekly, 2004, 134(37-38): 564-568.

[7]Huang S, et al. Updated therapeutic options for human brucellosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2024.

#### 作者简介:

曾圣涛(1972.09-),男,汉族,新疆伊宁市人,本科,单位:伊犁州新华医院,职位:感染性疾病科主任,研究方向:感染性疾病。

曾文涓(1977.12-),女,汉族,新疆精河县人,博尔塔拉蒙古自治州精河县疾控中心,副主任医师,本科,研究方向为传染病及地方病防控。