

替加环素与米诺环素治疗布鲁菌病的进展

蔡仁田,陶臻

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)感染科,南京 210001

摘要:布鲁菌病是由布鲁菌引起的人畜共患传染病,由带菌动物通过多种途径传染给易感人群。目前布鲁菌病治疗方案为多西环素、利福平、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物组合的二联或者三联抗菌方案,但治疗无效率和疾病复发率仍较高。替加环素和米诺环素作为四环素类药物,经体外实验证明均可有效抑制布鲁菌,且 50% 最小抑菌浓度 (50% minimal inhibitory concentration, MIC₅₀) 和 90% 最小抑菌浓度 (90% minimal inhibitory concentration, MIC₉₀) 均较低。临床研究亦证实,包含替加环素和米诺环素的联合抗菌方案具有较低的治疗无效率和疾病复发率。因此,替加环素和米诺环素可作为治疗布鲁菌病的候选用药。本文就布鲁菌病传统治疗方案以及替加环素和米诺环素的抗菌效果进行综述。

关键词:布鲁菌;治疗方案;米诺环素;替加环素

中图分类号: R378.5; R516.7; R978.1

文献标识码: A

Progress in the treatment of brucellosis

CAI Rentian, TAO Zhen

Department of Infectious Disease, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Abstract: Brucellosis is a contagious disease caused by *Brucella* infection. It is transmitted from carrier animals to susceptible people through multiple transmission pathways. The recommended anti-brucella regimens include double and triple antibacterial combination consisting of doxycycline, rifampicin, quinolone drugs and aminoglycosides. Unfortunately, the failure and relapse rate are still high. Tigecycline and minocycline as tetracycline can be selected as candidate new drugs for brucellosis. *Brucella* is sensitive to both drugs *in vitro*. Fifty percent minimal inhibitory concentration (MIC₅₀) and 90% minimum inhibitory concentration (MIC₉₀) of the two drugs were low. Clinical studies have also confirmed that combined antibacterial regimens containing tigecycline and minocycline have lower failure rate and relapse rate. Therefore, tigecycline and minocycline can be candidates for the treatment of brucellosis.

Keywords: *Brucella*; Treatment regimen; Minocycline; Tigecycline

布鲁菌属革兰阴性多形球状杆菌,胞内生长,无芽胞形成^[1],可产生多种毒力因子,包括脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)、超氧化物歧化酶和过氧化

氢酶、环状 β-1, 2-葡聚糖(cyclic β-1-2-glucans, cβg)、脲酶(ure)、细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase)、烷基氢过氧化物还原酶(alkyl hydroperoxide reductase)、一氧化氮还原酶(nitric

通信作者:陶臻

Correspondence to: TAO Zhen E-mail: zhentao010@sina.com

oxide reductase, NorD)、布鲁菌毒力因子 A (*Brucella* virulence factor A, BvfA)、核酸外切酶Ⅲ(exonuclease Ⅲ)、BvrR/BvrS 等^[2]。LPS 是其主要致病毒力因子,由 3 个结构域组成:O 抗原、类脂 A 和核心低聚糖,其中 O 抗原起主要致病作用^[3]。

布鲁菌病的传染源主要是带菌动物,包括动物肉、奶、皮毛、排泄物、分泌物等。传播方式广泛,可通过消化道、呼吸道、皮肤、黏膜接触等,人群对布鲁菌普遍易感,但人与人之间水平传播事件罕见。布鲁菌病在世界流行,我国也常见,主要集中在北方,如内蒙古自治区、新疆维吾尔自治区、东北三省等地;在南方(如广东省、广西壮族自治区)也可见。

布鲁菌可侵犯人体的各个器官。被感染后几乎所有患者均发热,表现为波状热,即发热持续数周后体温正常,之后再次发热,周而复始。同时可伴有器官炎症表现(如睾丸炎、附睾炎和输卵管炎造成的肿胀)和疼痛,脊柱关节炎、膝关节炎、骶髂关节炎造成的疼痛和活动障碍,神经系统受累表现的头痛、呕吐、嗜睡,精神上的抑郁等。

目前推荐的抗布鲁菌治疗方案包括多西环素、利福平、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物组合的二联或者三联抗菌方案,但该方案经常出现疗效欠佳的情况。替加环素和米诺环素作为四环素类药物,经体外实验证明均可有效抑制布鲁菌。本文就布鲁菌病传统治疗方案以及药物替加环素和米诺环素的抗布鲁菌的效果进行综述。

1 传统治疗方案

我国于 2012 年公布布鲁菌病的治疗方案^[4],但内容相对简略。2017 年由《中华传染病杂志》编辑委员会编写的专家共识,进一步细化了布鲁菌病的诊断和治疗^[1],但治疗药物及方案与 2012 年公布的《布鲁氏菌病诊疗指南》(以下简称《指南》)相同,其特点均为联合抗菌方案加长疗程用药。

《指南》和专家共识推荐的布鲁菌病抗菌方案均为二联或三联药物。根据不同的感染部位,用药及疗程略有差异。如合并脊柱炎和骶髂关节炎,可给予多西环素 + 庆大霉素 + 利福平或多西环素 + 利福平 + 头孢曲松,疗程>3 个月,其中庆大霉素或头孢曲松应用 1 个月后可停用。合并脑膜炎和脑膜脑炎,可应用多西环素 + 利福平 + 头孢曲松,疗程 4~5 个月,头孢曲松应用 1 个月后可停用。合并心内膜炎,可给予多西环素 + 利福平 + 复方新诺明 + 庆

大霉素,疗程 6 周~6 个月,其中庆大霉素可用 2~4 周后停用;或者在二联药物基础上加第三代头孢菌素。此外,妥布霉素和左氧氟沙星亦有抗布鲁菌活性,可根据药物的不同作用机制进行二联或三联组合,起到协同抗菌作用。如果内科治疗疗效欠佳,或有明确的手术指征,则需外科手术^[1,4]。

然而,上述抗布鲁菌的方案经常出现疗效欠佳的情况,推测可能是由于布鲁菌对目前抗菌药物产生耐药所致^[5-7]。

2 传统治疗方案的效果回顾

目前《指南》推荐的抗布鲁菌方案,治疗后无效率和复发率仍然较高。有荟萃分析研究显示,在二联抗菌方案中,多西环素 + 链霉素方案治疗布鲁菌病,无效率和复发率分别为 2%~10%^[8-9] 和 2%~11%^[10-11]。而多西环素 + 利福平方案治疗,无效率和复发率分别为 3.1%~15%^[12-13] 和 3.3%~14.3%^[12,14]。多西环素 + 庆大霉素方案治疗,无效率和复发率分别为 5.1%~10.8% 和 3.1%~12.3%^[15-16]。环丙沙星(或氧氟沙星) + 多西环素(或复方新诺明、或利福平)方案治疗,无效率和复发率为 10%~26%^[13,17] 和 4.6%~26%^[13,16]。链霉素 + 四环素方案治疗,无效率和复发率分别为 0%~14% 和 0%~9%^[8,12-13],与链霉素 + 多西环素方案无差异。复方新诺明 + 多西环素方案治疗,无效率和复发率分别为 1.9%~7.1% 和 5.8%~8.6%^[9,18]。

此外,三联抗菌方案研究显示,链霉素 + 多西环素 + 利福平方案治疗布鲁菌病,累及的脊柱炎可获得 100% 的有效率,且无复发^[13,18]。但是,也有研究发现,多西环素 + 利福平 + 氨基糖苷类药物三联方案治疗(其中氨基糖苷类药物仅在前 1 周使用,之后应用多西环素 + 利福平方案 8~12 周),无效率和复发率分别为 2.6% 和 7.9%,与相应疗程的多西环素 + 利福平二联方案比较,无效率和复发率并无明显差异^[19-20]。因此,三联与二联抗菌方案的疗效比较还需要积累更多的研究数据。

3 新的治疗药物

3.1 替加环素

替加环素为新一代四环素类广谱抗菌药物,临幊上主要用于非铜绿假单胞菌(包括产超广谱 β 内酰胺酶(extensive-spectrum beta-lactamase, ESBL)肠杆菌科、泛耐药不动杆菌属和多重耐药革兰阳性球

菌)引起的多重耐药菌感染的治疗。土耳其是布鲁菌病高发国家,该国学者做了多项替加环素的体外实验研究。早在2007年,Arman等对16株布鲁菌研究显示,替加环素对布鲁菌的50%最小抑菌浓度(50% minimal inhibitory concentration, MIC₅₀)和MIC₉₀分别为0.064 μg/mL和0.094 μg/mL,而多西环素的MIC₅₀和MIC₉₀分别是0.094 μg/mL和0.25 μg/mL,替加环素的MIC值要明显低于多西环素。并且替加环素+利福平方案对16株布鲁菌的部分抑菌浓度(fractional inhibitory concentration, FIC)<0.5,提示具有协同抗布鲁菌作用;而替加环素+链霉素方案,在1株菌中具有相加作用,在13株菌中无相关性,在另外2株菌中有拮抗作用^[21]。2008年,该研究团队将布鲁菌增加到60株,结果显示替加环素抗布鲁菌的MIC₅₀为0.064 μg/mL, MIC₉₀为0.125 μg/mL^[22]。2009年,Arslan对16株布鲁菌研究发现,替加环素的MIC₅₀和MIC₉₀与上述2个研究结果相似,该团队尝试了更多含替加环素的组合方案,包括替加环素+利福平、替加环素+复方新诺明、替加环素+链霉素、替加环素+庆

大霉素、替加环素+米诺环素、替加环素+左氧氟沙星。结果显示,替加环素+利福平、替加环素+庆大霉素和替加环素+左氧氟沙星均具有协同抗菌效果,但是替加环素+左氧氟沙星方案均需4倍MIC值才可在24 h内杀灭布鲁菌,而单倍MIC值的替加环素+左氧氟沙星方案,需48 h才可将布鲁菌灭。这与单倍MIC值的替加环素+利福平、替加环素+庆大霉素方案在24h内即杀灭布鲁菌的方案比较,所需更高药物浓度、更长作用时间才能灭菌^[23],故不推荐使用。2010年,Ozhak-Baysan等的研究显示,替加环素抗布鲁菌的MIC₅₀和MIC₉₀与既往研究结果类似,但是没有涉及替加环素与其他抗菌药物组合的研究^[24-27]。来自伊朗学者Khormali等的一项研究显示,替加环素抗布鲁菌的MIC₅₀和MIC₉₀分别是0.64 μg/mL和0.125 μg/mL,亦缺乏联合抗菌方案的研究^[28]。以上体外研究显示,替加环素具有良好的抗布鲁菌活性,且替加环素+利福平和替加环素+庆大霉素这2种方案均具有更好的抗布鲁菌活性。替加环素抑菌浓度研究数据见表1。

表1 文献报道的替加环素和米诺环素抗布鲁菌实验室研究

Tab. 1 The laboratory research of tigecycline and minocycline against brucella

Medicine	Author	Publication year	Country	Number of strains	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
Tigecycline	Dizbay M ^[21]	2007	Turkey	16	0.064	0.094
	Kilic S ^[22]	2008	Turkey	60	0.640	0.125
	Aliskan H ^[23]	2009	Turkey	16	0.060	0.120
	Ozhak-Baysan B ^[24]	2010	Turkey	77	0.064	0.094
	Bayram Y ^[25]	2011	Turkey	56	0.064	0.094
	Parlak M ^[26]	2013	Turkey	73	0.094	0.125
	Kesli R ^[27]	2017	Turkey	106	0.190	0.640
	Irajian GR ^[28]	2016	Iran	30	0.640	0.125
Minocycline	Aliskan H ^[23]	2009	Turkey	16	0.030	0.120
	Liu ZH ^[31]	2018	China	85	0.032	0.032

MIC: minimal inhibitory concentration.

到目前为止,替加环素治疗布鲁菌的研究均为个案报道,缺乏系列队列研究。一位41岁的高加索男性,既往患有丙型肝炎、肝硬化、肝细胞癌。2008年3月因发热入院,血培养明确为布鲁菌感染,予以环丙沙星+多西环素治疗6周,复查血培养阴性,好转出院。2008年6月再次发热,骨髓培养再次明确

为布鲁菌病,但此次合并肝衰竭和贫血,故选用庆大霉素+替加环素方案治疗15 d,好转后给予多西环素维持治疗。最终该患者于2008年11月成功进行了肝移植^[29]。我国也有相应的治疗经验。2013年,中国台湾地区中国医药大学附属医院收治1例既往有3年肾移植病史的58岁男性患者,以间断发

热 1 周为主要临床表现。由于前期病原学不明,医生怀疑巨细胞病毒和细菌感染,经验性给予更昔洛韦 + 氨苄西林舒巴坦 5 d, 无效;但在入院后第 5、10、17 d, 血培养结果均提示小的革兰阴性球菌,故先后调整抗菌方案为亚胺培南西司他丁钠 + 多黏菌素 4 d 及亚胺培南西司他丁钠 + 左氧氟沙星 7 d 治疗,均无效;再次调整抗菌方案为替加环素 + 左氧氟沙星抗菌 2 周,患者病情平稳,血培养转阴,出院后抗菌方案为米诺环素 + 克拉霉素 + 左氧氟沙星;但出院后该细菌鉴定结果为布鲁菌,故再次更改抗菌方案为米诺环素 + 复方新诺明继续抗菌治疗 3 个月,最终该患者痊愈且无复发^[30]。虽然替加环素药品说明书提示该药慎用于严重肝病患者,但上述个案报道提示,肝衰竭时应用替加环素治疗并没有进一步加重病情。但是,这种超适应症使用也需要规范,需根据替加环素药品说明书使用(即肝功能分级(Child Pugh 分级)为 A 和 B 级,无须调整剂量;而 Child Pugh 分级为 C 级,则需减量并监测不良反应)。临床应用相关数据见表 2。

3.2 米诺环素

米诺环素亦为四环素类广谱抗菌药物,虽然《指南》没有推荐米诺环素为治疗布鲁菌病的常用抗菌药物,但已有许多研究显示米诺环素具有抗布鲁菌活性。

Arslan 等进行了关于替加环素抗布鲁菌活性的研究,以米诺环素作为对照,研究结果显示米诺环素对布鲁菌 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.06 μg/mL 和 0.12 μg/mL;同时选择米诺环素 + 替加环素的联合用药方案,结果显示两者的抗布鲁菌活性无相关性,故不推荐两者联合用药。从药理学也可以做出推断,2 个四环素类药物不适宜联合^[23]。我国内蒙古自治区布鲁菌发病率高,国内 Xia 等对来自该地区的 85 株布鲁菌研究显示,其中 1 株对利福平耐药,6 株对复方新诺明耐药,而对米诺环素全部敏感,且抗布鲁菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 0.032 μg/mL^[31]。而周等对来自云南玉溪 41 株布鲁菌进行的药敏研究显示,布鲁菌对米诺环素的敏感率为 95.12%^[32]。提示米诺环素可作为的抗布鲁菌的备选用药。米诺环素抑菌浓度研究数据见表 1,目前在抗布鲁菌治疗方案中,无论是多西环素还是喹诺酮类药物都不适合儿童使用,主要原因是多西环素可致牙齿色素沉着,因此儿童布鲁菌病治疗困难。而米诺环素比多西环素的螯合钙作用明显减低。早在 2003 年,意大利学者 Titone 等对米诺环素治疗布鲁菌病进行

了报道,研究回顾性分析了米诺环素 + 利福平抗菌方案在<8 岁儿童中的疗效和安全性。研究共入组了 239 例患者,其中成人 135 例,儿童 104 例,经过筛选,共有 174 例患者(成人 80 例,儿童 94 例)符合治疗方案,即利福平(儿童 10 mg/kg, 最大 600 mg)静脉输注,每日 1 次 + 米诺环素(儿童 2.5 mg/kg, 最大 100 mg)口服,每日 2 次,疗程 3 周。6 例儿童和 5 例成人患者出现米诺环素相关的舌色素沉着,发生率为 6.38% 和 6.25%,两者没有统计学差异,停药 2 周后舌色素沉着均消失;随访 3~18 个月,2 例儿童和 1 例成人复发,复发率分别为 2.13% 和 1.25%,两者亦没有统计学差异^[33]。虽然没有患者抱怨有明显的牙齿色素沉着,但之后 Campisi 等对 41 名应用米诺环素 + 利福平方案的布鲁菌病患儿进行了专业口腔检查,发现 14 例(34.1%)患儿出现牙齿色素沉着,与之性别、年龄匹配但未暴露于米诺环素的 82 名儿童也有 30 例(36.6%)出现牙齿色素沉着,两组间的牙齿色素沉着发生率差异无统计学意义^[34]。因此,米诺环素 + 利福平方案具有较强的抗布鲁菌疗效,且可应用于<8 岁的儿童患者。临床应用相关数据见表 2。

我国学者发表数篇米诺环素抗布鲁菌的个案报道。Huang 等对 1 例肾移植患者感染布鲁菌后先后给予含替加环素的抗菌方案及含米诺环素的抗菌方案治疗,最终患者治愈^[30]。Zhao 报道 1 例 45 岁中年男性,发热 10 d, 辅助检查示尿液潜血阳性及右肾低密度病变,其血培养和肾脓肿穿刺脓液培养显示布鲁菌感染,给予米诺环素 + 莫西沙星抗菌治疗 4 个月停药。2 个月后复发,再次予以米诺环素 + 利福平方案抗菌治疗 2 个月,后随访 20 个月,没有再复发^[35]。提示布鲁菌引起的器官脓肿,即使穿刺引流,也需要足够的抗菌疗程。Yang 等报道,1 例 15 岁男性青少年患者反复发热及腹痛、腹泻 4 周,布鲁菌试管凝集试验 1 : 160, 诊断为肠布鲁菌病,予以米诺环素 + 利福平抗菌治疗 12 周后好转^[36]。李等对 20 例神经型布鲁菌病患者进行了相对系统的回顾性研究,采用含米诺环素联合抗菌方案治疗,即米诺环素 + 利福平方案治疗 8 例,米诺环素 + 利福平 + 头孢曲松方案治疗 4 例,米诺环素 + 利福平 + 氧氟沙星方案治疗 3 例,米诺环素 + 利福平 + 链霉素方案治疗 3 例,米诺环素 + 利福平 + 复方新诺明 + 头孢曲松方案治疗 2 例,疗程 6 周~9 个月。结果 18 例患者神经系统症状改善明显,2 例患者症状改善不明显^[37]。以上研究提示,无论是布

表 2 文献报道的替加环素和米诺环素治疗布鲁菌病的临床研究
Tab. 2 Clinical study of tigecycline and minocycline in the treatment of brucellosis

Author	Publication year	Country (Region)	Infection type	Number of cases	Treatment regimen	Failure rate (%)	Relapse rate (%)
Cascio A ^[33]	2003	Italy	—	174	Minocycline + Rifampicin(3W)	0	1.70
Cascio A ^[34]	2004	Italy	—	41	Minocycline + Rifampicin(3W)	—	—
Cochi S ^[29]	2010	Italy	Septicemia	1	Ciprofloxacin + Doxycycline(6W) , cease 3M, relapse, Gentamicin + Tigecycline(15D) , Doxycycline(2W)	0	0
Ting IW ^[30]	2013	China (Taiwan)	Septicemia	1	Ampicillinsulbactam(5D) ; Imipenem and Cilastatin Sodium + Polymyxin(4D) , Imipenem and Cilastatin Sodium + Levofloxacin(7D) , Tigecycline + Levofloxacin(14D) , Minocycline + Clarithromycin + Levofloxacin(no data) ; Minocycline + SMZ(3M)	0	0
Li J ^[35]	2014	China	Renal abscess	1	Minocycline + Moxifloxacin(4M) , cease 2M, relapse, Minocycline + Rifampicin(2M) ,	0	0
Wang M ^[36]	2017	China	Intestines	1	Minocycline + Rifampicin(12W)	0	0
Ge Y ^[37]	2017	China	Nerve	20	Minocycline + Rifampicin (8 cases) , Minocycline + Rifampicin + Cefatriaxone (4 cases) , Minocycline + Rifampicin + Ofloxacin (3 cases) , Minocycline + Rifampicin + Streptomycin (3 cases) , Minocycline + Rifampicin + SMZ+Cefatriaxone (2 cases)	10	—

D: day; M: month; W: week. SMZ: sulfamethoxazole.

鲁菌引起的肠感染、肾脓肿,还是神经系统病变,应用含有米诺环素的联合抗菌方案均可获得较好的治疗效果。临床应用相关数据见表2。

4 结语

综上所述,治疗布鲁菌病需要联合抗菌方案和长疗程用药,但目前推荐的治疗方案仍存在较高的无效率和复发率,而替加环素和米诺环素治疗提高了治愈率,减少了复发率,可作为治疗布鲁菌病的候选药物。有些患者因本身因素,如严重的肝肾功能不全,其传统药物选择受到限制,故替加环素可作为候选药物,但需根据Child Pugh分级调整剂量。

参考文献

- [1] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(12): 705-710.
- [2] Głowacka P, Zakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózda A. Brucella-virulence factors, pathogenesis and treatment [J]. Pol J Microbiol, 2018, 67(2): 151-161.
- [3] Cloeckaert A, Grayon M, Grépinet O, Boumedine KS. Classification of *Brucella* strains isolated from marine mammals by infrequent restriction site-PCR and development of specific PCR identification tests [J]. Microbes Infect, 2003, 5(7): 593-602.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行) [J]. 传染病信息, 2012, 25(6): 323-324, 359.
- [5] Trott DJ, Abraham S, Adler B. Antimicrobial resistance in *Leptospira*, *Brucella*, and other rarely investigated veterinary and zoonotic pathogens [J]. Microbiol Spectr, 2018, 6(4): 1-13.
- [6] Barbosa Pauletti R, Reinato Stynen AP, Pinto da Silva Mol J, Seles Dorneles EM, Alves TM, de Sousa Moura Souto M, Minharro S, Heinemann MB, Lage AP. Reduced susceptibility to rifampicin and resistance to multiple antimicrobial agents among *Brucella abortus* isolates from cattle in Brazil [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132532. doi: 10.1371/journal.pone.0132532.
- [7] Martínez R, Dunner S, Toro R, Tobón J, Gallego J, Cañón J. Effect of polymorphisms in the *Slc11a1* coding region on resistance to brucellosis by macrophages in vitro and after challenge in two Bos breeds (Blanco Orejinegro and Zebu) [J]. Genet Mol Biol, 2010, 33(3): 463-470.
- [8] Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Sáez L, Martinez-Alfaro E, Sánchez L, Sepulveda MA, Ruiz-Ribó MD. 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.
- [9] Roushan MR, Amiri MJ, Janmohammadi N, Hadad MS, Javanian M, Baiani M, Bijani A. 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.
- [10] Roushan M R, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(6): 544-545.
- [11] Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, But AD. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis [J]. Trop Doct, 2005, 35(4): 210-212.
- [12] Karabay O, Sencan I, Kayas D, Sahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial [ISRCTN11871179] [J]. BMC Infect Dis, 2004, 4: 18. doi: 10.1186/1471-2334-4-18.
- [13] Bayindir Y, Sonmez E, Aladag A, Buyukberber N. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study [J]. J Chemother, 2003, 15(5): 466-471.
- [14] Akova M, Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(9): 1831-1834.
- [15] Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. 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.
- [16] Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, Mamani M, Hajilooi M, Janbakhsh A, Majzoobi MM, Mahjub H. 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.
- [17] Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, Hashemi SH, Zeraati F. 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.
- [18] Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years [J]. Caspian J Intern Med, 2013, 4(2): 636-641.
- [19] Solis Garcia 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. doi: 10.1371/journal.pone.0032090.
- [20] del Pozo JSG, Solera J. Treatment of human Brucellosis—review of evidence from clinical Trials [M/OL]. London:

- IntechOpen, 2015, 185-199. <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/49074.pdf>.
- [21] Dizbay M, Kilic S, Hizel K, Arman D. Tigecycline: its potential for treatment of brucellosis [J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39(5): 432-434.
- [22] Kilic S, Dizbay M, Cabadak H. In vitro activity of tigecycline, tetracycline and fluoroquinolones against *Brucella melitensis* [J]. *J Chemother*, 2008, 20(1): 33-37.
- [23] Aliskan H, Can F, Demirbilek M, Colakoglu S, Kilic S, Arslan H. Determining in vitro synergistic activities of tigecycline with several other antibiotics against *Brucella melitensis* using checkerboard and time-kill assays [J]. *J Chemother*, 2009, 21(1): 24-30.
- [24] Ozhak-Baysan B, Ongut G, Ogunc D, Gunseren F, Sepin-Ozen N, Ozturk F, Aktepe OC, Gultekin M. Evaluation of in vitro activities of tigecycline and various antibiotics against *Brucella* spp [J]. *Pol J Microbiol*, 2010, 59(1): 55-60.
- [25] Bayram Y, Korkoca H, Aypak C, Parlak M, Cikman A, Kilic S, Berkta M. Antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates from various clinical specimens [J]. *Int J Med Sci*, 2011, 8(3): 198-202.
- [26] Parlak M, Guducuoglu H, Bayram Y, Cikman A, Aypak C, Kilic S, Berkta M. Identification and determination of antibiotic susceptibilities of *Brucella* strains isolated from patients in Van, Turkey by conventional and molecular methods [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(10): 1406-1411.
- [27] Kesli R, Bilgin H, Yilmaz H. Determination of in vitro susceptibilities of *Brucella* spp. strains against 11 different antibacterial gents isolated from blood cultures [J]. *Mikrobiyol Bul*, 2017, 51(3): 260-268.
- [28] Irajian GR, Masjedian Jazi F, Mirnejad R, Piranfar V, Zahraei Salehi T, Amir Mozafari N, Ghaznavi-Rad E, Khormali M. Species-specific PCR for the diagnosis and determination of antibiotic susceptibilities of *Brucella* strains isolated from Tehran, Iran [J]. *Iran J Pathol*, 2016, 11(3): 238-247.
- [29] Cocchi S, Bisi L, Codeluppi M, Venturelli C, Di Benedetto F, Ballarin R, Gerunda GE, Rumpianesi F, Esposito R, Guaraldi G. Brucellosis in a patient with end-stage liver disease undergoing liver transplantation: successful treatment with tigecycline [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(10): 1215-1216.
- [30] Ting IW, Ho MW, Sung YJ, Tien N, Chi CY, Ho HC, Huang CC. Brucellosis in a renal transplant recipient [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15(5): E191-E195.
- [31] Liu ZG, Di DD, Wang M, Liu RH, Zhao HY, Piao DR, Zhao ZZ, Hao YQ, Du YN, Jiang H, Cui BY, Xia XZ. In vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis* isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 43. doi: 10.1186/s12879-018-2947-6.
- [32] 左顺武, 倪兆林, 姚颖波, 杨汝松, 王树坤, 周艳华. 某市布鲁氏菌抗菌药的敏感性研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(12): 939-941.
- [33] Cascio A, Scarlata F, Giordano S, Antinori S, Colomba C, Titone L. Treatment of human brucellosis with rifampin plus minocycline [J]. *J Chemother*, 2003, 15(3): 248-252.
- [34] Cascio A, Di Liberto C, D'Angelo M, Iaria C, Scarlata F, Titone L, Campisi G. No findings of dental defects in children treated with minocycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(7): 2739-2741.
- [35] Li J, Li Y, Wang Y, Huo N, Wan H, Lin X, Tian G, Yang X, Cheng J, Wang G, Zhao H. Renal abscess caused by *Brucella* [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 28: 26-28.
- [36] Wang M, Zhu Q, Yang Q, Li W, Wang X, Liu W, Zhou B, Li Z, Yang H. Intestinal brucellosis associated with celiac artery and superior mesenteric artery stenosis and with ileum mucosa and submucosa thickening: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(2): e5893. doi: 10.1097/MD.0000000000005893.
- [37] 葛瑛, 关鸿志, 范思远, 朱瑞, 马小军, 李太生. 神经型布氏菌病 20 例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(10): 729-733.

(收稿日期:2019-08-26)