维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)04-0542-05

多西环素与阿奇霉素随机双盲对照治疗泌尿系统感染

袁 喆[1],贾 杰[2],钟良宝[3],刘振湘[4],陈 文[5]

(1.重庆医科大学附属第一医院感染科 重庆市传染病寄生虫病学重点实验室,重庆 400016;
2.海南省人民医院,海口 570311;3.海南医学院附属医院,海口 570102;
4.海南省海口市人民医院,海口 570208;5.海南省农垦总局医院,海口 570311)

【摘 要】目的:评价国产盐酸多西环素注射液治疗泌尿系统感染的有效性和安全性。方法:采用多中心随机对照双盲试验。试验药盐酸多西环素注射液静脉滴注,每次 200mg,每日 1 次,疗程 5 ~ 12 天。对照药阿奇霉素每次 500mg,每日 1 次,静脉滴注,疗程 5 ~ 12 天。结果:试验组与对照组可进行安全性评价者分别有 63,60 例;可进行疗效评价者分别有 62,60 例。试验组痊愈率 90.32%、临床有效率 100%、细菌清除率 92.5%、对支原体的清除率为 94.1%;对照组分别为 73.33%,95%,88.9%,76.7%,两组比较,痊愈率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多西环素对革兰阳性菌体外抗菌活性优于其他几种抗生素。对革兰阴性菌的抗菌活性与其他几种抗生素相近或略优。不良事件的发生率分别为 7.9%和 6.7%,2 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:国产多西环素抗菌谱广、抗菌活性强,是一个高效、安全的抗菌药物,治疗敏感菌及支原体引起的泌尿系统感染疗效确切,安全性好。

【关键词】多西环素;阿奇霉素;泌尿系统感染;随机对照试验;双盲法;多中心研究;
【中国图书分类法分类号】R969.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-02-17

A multi-center randomized contorlled clinical trial of doxycycline versus azithromycin injection in treatment of urinary tract infections.

YUAN Zhe ,et al

(*Department of Infectious Diseases,the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Key Laboratory of Chongqing Infectious and Parasitic Diseases*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the safety and efficacy of domestic intravenous doxycycline in the treatment of urinary tract infections. *Methods:*A multicenter,double-blind,randomized controlled clinical trial of intravenous doxycycline and azithromycin on patients with urinary tract infections were conducted. The dosage of doxycycline was 0.2g, once daily ,for 5~12d and that of azithromycin was 0.5g,once daily ,for 5~12d. Both drugs were given intravenously. *Results:* In this trial,62 patients were enrolled in doxycycline group,and 60 were enrolled in azithromycin group.The overall efficacy rates and cure rate in trial and control group were 100%,90.32% and 73.33%,95% respectively. There was statistical significant difference in the cure rates between the two groups. The bacterial clearance rates in two groups were 92.5% and 88.9% respectively. The adverse drug reaction rates were7.9% and6.7% respectively. There were no statistical significant differences in the above results between the two groups. The activity of doxycycline against gram-positive organisms was generally higher than that of the other 5 antibacterial agents. Antibacterial activity of doxycycline against gram-negtive bacterium was similar to or stronger than the other antibacterial agents. *Conclusion:* The results suggest that domestic doxycycline injection with powerful antibacterial activity and wide spectrum is highly effective in treating urinary tract infections.

【Key words】 Doxycycline;Azithromycin;Urinary tract infections; Randomized controlled;Double-blind test; Multi-center clinical research

注射用盐酸多西环素(doxycycline)属半合成四环类抗生素,其抗菌原理通过阻断细菌蛋白质合成的各个环节、抑制细菌的复制,达到抗菌的效果。与其他四环素类药物相比,其特点为抗菌作用较强,半衰期长达 20h,不良反应少。体内、外试验表明该药对 G^+ 需氧菌中包括金黄色葡萄球菌、链球菌、G^- 需氧菌中的淋病奈瑟氏菌、部分 G^- 杆菌及支原体、衣原体有良好的抗菌作用。国外临床上主要用

作者介绍:袁 喆(1965-),男,副教授,博士,
主要研究方向:感染性疾病及新药临床研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染等。本研究对国产注射用盐酸多西环素（海口奇力制药有限公司研制、国家食品药品监督管理局批文 2004L00341）进行多中心、随机双盲对照试验，治疗泌尿系统感染，以评价其临床疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 试验设计

采用区组随机化，多中心、平行、随机对照双盲试验方法。

1.2 试验药品及给药方案

试验药 盐酸多西环素冻干粉剂：100mg/瓶，海口奇力制药有限公司研制，批号：20040712。每次 200mg，溶于生理盐水或 5%葡萄糖注射液 500～1000ml，qd，iv，疗程 5～12 天。

对照药 阿奇霉素冻干粉剂：250mg/瓶，海口奇力制药有限公司提供，批号：040792，每次 500mg，溶于生理盐水或 5%葡萄糖注射液 500～1000ml，qd，iv，疗程 5～12 天。

上述所有用药在外观、颜色等方面完全相同。

1.3 病例选择

年龄 18～65 岁，性别不限；临床症状、体征及相关实验室检查证实为由对试验药敏感的致病菌引起的急性尿道炎、前列腺炎、急性膀胱炎、急性肾盂肾炎、慢性肾盂肾炎急性发作及肾脓肿；细菌阳性率达 80%以上；试验前未用过其他抗菌药或使用 72 h 以上确证无效者；受试者知情，同意参加本试验。

1.4 疗效评价标准

临床疗效评价标准按痊愈、显效、进步及无效四级评定，痊愈与显效合计为有效，并据此计算有效率。

1.5 细菌学评价标准

对致病菌在治疗前、治疗中及停药后第 1 日各作病原学分离鉴定 1 次。

对分离的致病菌做多西环素、阿奇霉素、米诺环素、阿米卡星、头孢噻肟、左旋氧氟沙星 6 种抗菌药物纸片法药敏及最低抑菌浓度测定。

支原体、衣原体检测：用药前及停药后第 1 日各作 1 次。

细菌学疗效评价标准按清除、部分清除、未清除、替换及再感染五级标准。

1.6 安全有效性监测

试验期间逐日观察症状、体征变化，并密切观察各种不良反应的发生时间、表现、程度、处理及结果。

1.6.1 实验室及辅助检查

血、尿常规及肝肾功能：用药前、治疗中及停药后第 1 日各查 1 次。

1.6.2 不良事件评价标准

评价不良事件和化验值异常与所试验药物的关系：按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级进行评价，前 3 者计为不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SAS8.2 统计分析软件，按资料性质，进行中心效应校正的相应统计分析，定量资料进行 t 检验，定性资料进行卡方检验或精确概率法检验，比较试验与对照组各项指标是否有统计学差异。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较（表 1）

本试验共有 123 例签署知情同意书进入试验，可进行安全性评价的病例数试验组为 63 例、对照组为 60 例，可进行疗效评价的病例数试验组和对照组分别 62 和 60 例。

试验组与对照组在平均年龄、性别、平均体重、病情程度、疗程、给药前白细胞升高的例数、细菌阳性率方面差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2 临床疗效评价（表 2）

多西环素组 62 例中，痊愈率为 90.32%，有效率为 100%；阿奇霉素组 60 例中，痊愈率为 73.33%，有效率为 95.00%；两组比较，多西环素组痊愈率高

表 1 一般临床资料比较

项目	多西环素组（n=62）	阿奇霉素组（n=60）	统计量	两组比较结果统计量值	P值
性别(男/女)	39/23	41/19	Q-CMH	0.5300	0.4666
年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	33.31±8.06	35.58±9.11	t	1.46	0.1462
体重(kg，$\bar{x}\pm s$)	60.26±8.48	60.23±10.27	t	-0.06	0.9529
疗程(天，$\bar{x}\pm s$)	8.05±1.80	8.95±2.05	H	6.0595	0.0138
病情(轻/中)	16/46	24/36	Q-CMH	2.9627	0.0852
白细胞或中性升高	42	39	t	2.58	0.6531
细菌阳性率(%)	91.94	95.00	Q-CMH	0.4316	0.5112

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 两组临床疗效评价

	例数				痊愈			有效		
	痊愈	显效	进步	无效	率(%)	Q-CMH	P	率(%)	Q-CMH	P
多西环素	56	6	0	0	90.32			100		
(n=62)						6.7970	0.0091		3.0821	0.0792
阿奇霉素	44	13	2	1	73.33			95		
(n=60)										

表 3 细菌培养阳性患者临床疗效

	例数				痊愈			有效		
	痊愈	显效	进步	无效	率(%)	Q-CMH	P	率(%)	Q-CMH	P
多西环素	33	4	3	0	82.50			92.50		
(n=40)						1.0094	0.3151		0.0122	0.9121
阿奇霉素	21	3	3	0	77.77			88.89		
(n=27)										

表 4 支原体阳性患者临床疗效

	例数				痊愈			有效		
	痊愈	显效	进步	无效	率(%)	Q-CMH	P	率(%)	Q-CMH	P
多西环素	15	2	0	0	88.24			100		
(n=17)						1.2358	0.3557		0.0153	0.9325
阿奇霉素	21	7	1	1	73.33			93.33		
(n=30)										

于阿奇霉素痊愈率统计学差异有显著性 ($P<0.05$)，两组有效率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 细菌学评价

2.3.1 多西环素及阿奇霉素对细菌培养阳性患者的临床疗效(表 3、表 4)

细菌患者培养阳性患者应用多西环素与阿奇霉素治疗，其痊愈率分别为 82.50%与 77.77%，有效率分别为 92.5%与 88.89%，临床疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)。多西环素治疗支原体感染者有效率为 100%，阿奇霉素为 93.3%，临床疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)

2.3.2 细菌培养阳性率、细菌清除率(表 5)

本临床试验共分离出致病菌 67 株，其中革兰阳性菌 32 株，革兰阴性菌 35 株。试验组及对照组细菌阳性率分别为 64.5%及 45%。试验组细菌清除率为 92.5%，其中对革兰阳性菌为 100%，对革兰阴性菌为 83.3%；对照组细菌清除率为 88.9%，其中对革兰阳性菌为 100%，对革兰阴性菌为 80%，两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组对支原体的清除率为 94.1%，对照组对支原体的清除率为 76.7%，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3.3 细菌纸片法药敏结果

纸片法药敏结果显示临床分离的 65 株革兰阳性球菌和革兰阴性菌致病菌(2 株淋球菌除外)对多西环素、阿奇霉素、米诺环素、阿米卡星、头孢噻肟、左旋氧氟沙星的敏感率分别为 100%、90.76%、96.92%、89.23%、75.38%、89.23%。分离菌对多西环素的敏感率高于头孢噻肟、阿米卡星、左旋氧氟沙星，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3.4 最低抑菌浓度(MIC)的测定(表 6)

MIC 值测定显示，多西环素对葡萄球菌属、链球菌属等革兰阳性菌体外抗菌活性优于其他几种抗生素；对革兰阴性菌的体外抗菌活性与其他几种抗生素相当或略优。见表 6。

2.4 安全性评价

本试验中可进行药物不良事件评价的病例数试验组 63 例、对照组为 60 例。试验组中有 5 例出现不良反应，其中，1 例在用药过程中出现心悸症状，2 例出现头晕，1 例出现局部刺激症状，1 例出现恶心，继续用药，经对症处理后症状消失。试验组不

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 5 细菌清除率比较

菌 种	多西环素 (n=62)				阿奇霉素(n=60)			
	株数	消除	未消	替换	株数	消除	未消	替换
革兰阳性球菌	22	22			10	10		
金葡菌	8	8			6	6		
表皮葡萄球菌	6	6			2	2		
溶血葡萄球菌	5	5						
唾液链球菌	1	1						
肠球菌	2	2			2	2		
清除率(%)		100				100		
革兰阴性球菌					2	2		
淋球菌					2	2		
革兰阴性杆菌	18	15	3		15	12	3	
大肠埃希菌	6	5	1		7	6	1	
肠杆菌属	4	3	1		3	2	1	
肺炎克雷伯菌	2	2			1	1		
不动杆菌属	2	1	1		2	1	1	
液化沙雷氏菌	1	1			1	1		
铜绿假单胞菌	2	2						
噬麦芽窄食单胞菌	1	1			1	1		
清除率(%)			83.3				80	
合 计	40	37	3		27	24	3	
细菌阳性率(%)			64.5				45	
细菌清除率(%)			92.5				88.9	
支原体	17	16	1		30	23	7	
清除率(%)		94.1				76.7		

良反应发生率为 7.9%（5/63）。

对照组有 4 例出现不良反应，其中 1 例出现局部刺激症状，1 例出现头晕，1 例出现恶心，1 例出现心悸症状，继续用药，停药后恢复。对照组不良反应发生率为 6.7 %（4/60）。试验中未见严重不良反应。两组不良反应发生率经统计学处理差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨 论

多西环素（doxycycline，强力霉素，脱氧土霉素）是土霉素的脱氧物。为一强效四环素类抗生素。抗菌谱和四环素相似，但抗菌作用强 2～10 倍，且对耐土霉素、四环素的金葡菌有效。可抑制多种需氧革兰阳性、阴性菌。国外已用于临床，主要用于呼吸系统感染、泌尿系统感染、生殖系统感染和胆道感染等。多西环素脂溶性较大，静脉给药 2～4h 血药浓度可达高峰，分布于全身，在前列腺及其分泌物、中浓度较高。药物经肝肠循环肾小管可再吸收，半衰期长达 20h，有效血药浓度可维持 24h 以上。本品在肝脏代谢，药物小部分从肾排泄。大部分无活性代谢产物由粪便排泄，故对肠道菌群无影响，肾功能不全时仍可使用[1]。

本项临床试验共治疗泌尿系统感染性疾病 122 例，多西环素有效率为 100%，痊愈率为 90.32%，细菌清除率为 92.5%，其中对革兰阳性菌清除率为 100%，对革兰阴性菌清除率为 83.3%，对支原体的清除率为 94.1%，均取得了满意的临床疗效和细菌学疗效。说明多西环素对多种细菌及支原体所致泌尿系统感染疗效肯定，特别对革兰阳性菌及支原体感染疗效尤为突出，以上结果与国外文献报道相似[2-3]。

对临床分离的致病菌进行纸片敏试测定及最低抑菌浓度测定，结果表明多西环素对多种需氧革兰阳性、阴性菌有较强的抗菌活性，对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌肠球菌属等革兰阳性菌有较好的抗菌活性，对大肠埃希菌属、克雷伯菌属及部分

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 6 抗生素对细菌的最低抑菌浓度

菌种	株数	多西环素		米诺环素		阿奇霉素		阿米卡星		左旋氧氟沙星		头孢噻肟	
		MIC_R	MIC_{90}	MIC_R	MIC_{90}	MIC_R	MIC_{90}	MIC_R	MIC_{90}	MIC_R	MIC_{90}	MIC_R	MIC_{90}
葡萄球菌属	19	0.03 – 128	4	0.03 – >128	2	0.03 – >128	16	0.03 – >128	4	0.03 – 32	32	0.03 – >128	16
链球菌属	1	0.06		0.03		<0.03		<0.03		0.25		0.125	
肠球菌	2	4 – 8		2–8		4–16		1–4		1–2		0.25–1	
大肠埃希菌	6	1–>128	64	0.5–>128	64	0.5–>128	128	1–128	8	0.03–128	128	0.03–32	16
克雷伯菌属	2	0.03 – 8	8	0.03 – 4	4	0.03 – 4	16	0.03 – 8	2	0.03 – 32	0.25	0.03 – 128	16
肠杆菌属	4	0.24 – 64	32	0.25 – 8	16	1 – >128	128	0.03 – 16	16	0.03 – 8	8	0.03 – 64	16
不动杆菌属	2	0.25 – 128	64	0.03 – 64	64	0.03–64	64	0.5 – 2	2	0.06 – 16	4	0.03 – 8	4
假单胞菌属	3	1 – 128	128	0.5 – 128	128	2 – 128	128	1 – >128	>128	0.06 – 32	8	32 – >128	>128
液化沙雷氏菌	1	4		2		8		4		1		1	

肠杆菌属科细菌也有良好的抗菌活，与文献报道相似[4,5]。

多西环素临床不良反应发生率为 7.9%，与阿奇霉素相近。不良反应以局部刺激及消化道反应为多见，与文献报道的结果相似[6,7]，治疗过程中应予注意。

综上所述，多西环素临床用于治疗由敏感菌及支原体引起的泌尿系统感染，可获得较好的临床疗效及微生物学疗效，不良反应较少，耐受性好，是一安全有效的抗菌药物。

参 考 文 献

[1] 戴自英,刘裕昆,汪 复.实用抗菌药物学[M].第 2 版,上海:上海科学技术出版社,1998.198–202.

[2] 邵长庚. 泌尿生殖道支原体感染的抗菌疗法:交沙霉素和多西环素疗效比较[J].国外医学:计划生育分册,2004;23(2):125–126.

[3] 李仲兴,王秀华,孟晓洁,等.多西环素、米诺环素和糖肽类药物对凝固酶阴性葡萄球菌的抗菌活性研究 [J]. 中国感染控制杂志,2005;4(2):147–150.

[4] Ross JE,Jones RN. MIC quality control guidelines for doxycycline when testing Gram–positive control strains by the reference methods [J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2004;50 (4):295–297.

[5] 吴 倩,黄长武,聂 红,等.泌尿道感染菌群分布及耐药性分析[J]. 重庆医科大学学报,2004;29(1):83–85.

[6] Skerk V,Schonwald S,Krhen I,et al. Azithromycin and doxycycline in the treatment of female patients with acute urethral syndrome caused by Ureaplasma urealyticum: significance of duration of clinical symptoms[J]. Drugs under Experimental and Clinical Research ,2001;27 (4): 135–139.

[7] Qureshi AK. Azithromycin Versus Doxycycline for Genital Chlamydial Infections: A Meta–Analysis of Randomized Clinical Trials[J]. Sexually transmitted diseases,2002;29(9):497–502.