

状应予经验性抗真菌治疗,常选用伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B。因真菌感染诊断困难、发展迅速、愈后差,应予重视。

血清学实验结合影像学诊断等支持的临床诊断病例,根据临床推断可针对性使用氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B;推断困难时可考虑使用伏立康唑、卡泊芬净。有意义的真菌培养结果确认的真菌感染应予针对性治疗,白色念珠菌可选择氟康唑、伊曲康唑或伏立康唑、两性霉素 B;非白色念珠菌可选择伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净、两性霉素 B;曲霉菌可选择伏立康唑、两性霉素 B、伊曲康唑或卡泊芬净;接合菌、镰刀菌可选择两性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑;肺孢子虫可选择复方新诺明,但此时作为初治病例的侵袭性真菌感染死亡率>50%。

有报道一些药物可预防或辅助治疗真菌感染,如微生物酵素、大蒜素及含党参黄芪的中成药。另外对于病灶较大的毛霉菌感染应在抗真菌治疗取得一定效果时予以手术切除。

【参考文献】

- [1] 杨扬,陈规划,蔡常洁,等.原位肝移植术后真菌感染 43 例次诊治体会.中国普通外科杂志,2003,18(5):273~275
- [2] 张杏怡,郭海英,周新,等.肝移植术后肺部真菌感染临床研究.中华医院感染学杂志,2005,15(3):277~279
- [3] 樊华,秦建民,贺强,等.原位肝移植术后真菌感染的诊治.中华器官移植杂志,2006,27(5):280~282
- [4] 丁娟娟.肝移植术后感染的研究现状.华西医学,2004,19(2):350
- [5] 骆俊.肝移植受者感染的诊治进展.中华抗感染化疗杂志,2001,1(4):252~253

文章编号:1672-3384(2007)-01-0027-05

浅部真菌感染的药物治疗

【作者】 郭代红 陈超

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R969.3; R915

【文献标识码】 B

近 20 多年来,真菌感染的药物治疗效果与领域均有显著的拓展。目前的治疗焦点主要集中于系统感染方面(深部真菌病),特别是某些少见真菌的致命性感染逐年增加^[1]。文献报道多为深部真菌感染的系统性药物治疗,浅部真菌感染的治疗仅涉及单一病种的零散临床试验研究。通常浅部真菌感染(superficial mycoses)指限于皮肤最外层(表皮)、甲板、毛发和黏膜的真菌感染,其主要病原菌为皮肤癣菌、糠秕孢子菌、念珠菌等。此类疾病是皮肤科最常见的感染性疾病,据统计其发病率可占全部皮肤病的 1/4 左右^[2],其中以手足癣和股癣发病率最高且一直居高不下;近年来甲癣(甲真菌

病)的发病率也日益增加,虽然以往未引起足够重视,但却严重影响着患者的生活质量。对于这些浅部真菌感染(包括甲真菌病)有多种药物治疗方案,本文对泛发、难治性浅部真菌感染作一综述。

1 抗真菌药物

上世纪 50 年代以前,对浅部真菌感染的治疗唯有外用药物可选,但因其使用不便,患者依从性较差。灰黄霉素是第一个治疗真菌感染的口服药物,与外用药物相比有多种较强的优势,因而得到了广泛应用;但灰黄霉素仅对表皮癣菌感染有效,且疗程较长,会引发严重不良反应,对其治疗的扩展有较大的影响。通常,当我们考虑使用某种口服

抗真菌药时,主要看重以下几个方面:药物的抗菌谱、药物动力学、感染的临床类型以及药物安全性、病人依从性和所需费用。继灰黄霉素之后陆续开发出了具有广谱抗真菌作用的唑类药物,该类药物作用机制是直接对真菌细胞膜麦角甾醇作用或直接作用于真菌细胞膜,使麦角甾醇的前体发生去甲基化反应,从而阻碍真菌合成麦角甾醇,在真菌发育的后期抑制其生长。第一个开发上市的口服唑类药物是酮康唑,疗效肯定但能导致肝脏损害;20世纪80年代进入市场的有伊曲康唑和氟康唑,不仅抗真菌谱更广、疗效更好,毒副作用也有所降低;后期开发的丙烯胺类抗真菌药物特比萘芬是广谱杀真菌药物,能在真菌发育的早期杀灭之^[3]。

目前治疗浅部真菌感染的口服用药较多选用特比萘芬、伊曲康唑和氟康唑。口服伊曲康唑和特比萘芬治疗体癣和干燥型足癣的治愈率可达80%~90%。具体应用方法各有不同,对浅表真菌感染更为强调较短程治疗方法,特比萘芬为每日疗法,伊曲康唑为1周间歇疗法,氟康唑为每周给药1次。

1.1 唑类

1.1.1 咪唑类 唑类均属于广谱抗真菌药,可抑制真菌细胞膜中麦角甾醇合成,从而抑制真菌生长。克霉唑、咪康唑、益康唑、硫康唑、奥昔康唑和酮康唑广泛用于外用治疗。因其通过抑制细胞色素P450的14- α -去甲基化酶而发挥作用,故存在严重的药物不良作用。酮康唑因其肝毒性^[2],目前主要外用(香波、霜剂),但因其对糠秕孢子菌有良好疗效,故仍可用每周间歇疗法口服治疗花斑癣,方法为每周口服0.4g,分2次服,共服2~3周。此外唑类药物对由念珠菌引起的局部皮肤黏膜感染,如鹅口疮、真菌性肠炎及阴道炎等有较好疗效。

1.1.2 三唑类 三唑类抗真菌药物有氟康唑、伊曲康唑、泰康唑等。三唑类抗真菌药体外抗菌谱最广,包括皮肤癣菌、念珠菌和糠秕马拉色菌,治疗条件性真菌感染有更好的疗效,血浆半衰期长,口服吸收好、分布广,并可有效蓄积,目前广泛应用

于临床。但三唑类也作用于细胞色素P450系统,与多种药物有相互作用,不良反应严重时可能会危及生命,因而在使用时要全面了解患者合并使用的药物,预估体内药物水平及其可能发生的变化。

对于皮肤真菌感染而言,皮肤癣菌不是惟一病因^[4],花斑癣全部由酵母菌引起,6.2%的体癣、29.6%的股癣、56.8%的足癣、90.8%的手癣是由非皮肤癣菌——酵母菌和霉菌引起。伊曲康唑较之氟康唑、酮康唑有更广的抗菌谱,对皮肤癣菌、酵母菌和霉菌均有效,并且伊曲康唑抗菌活性强于酮康唑^[5],用于皮肤癣菌疗效好,特别适用于甲癣的治疗。需要注意的是抗菌剂和胃酸抑制剂可影响或降低其吸收,采用冲击疗法可减少其不良反应的发生。除氟康唑外,食物可增加该类药物的体内吸收。与伊曲康唑和氟康唑相比,泰康唑不能口服,仅供外用,对常见的隐球菌、念珠菌、发癣菌等均有效。

1.2 丙烯胺类

丙烯胺类抗真菌药包括特比萘芬、萘替芬,均属治疗甲癣和皮肤真菌感染的新药。作用方式类似于硫氨基甲酸,可抑制角鲨烯环氧化酶,达到杀灭真菌的作用,具有口服抗真菌药的大多数优点。本品与其他药物相互作用较少,口服吸收不受食物影响。不良反应有肝毒性、白细胞减少、严重皮疹和味觉障碍等,通常发生率较低。如果持续用药超过6周,应当进行临床和实验室的监测。虽然体外研究显示特比萘芬对念珠菌的作用很弱,但在临床使用中常常有效;用于治疗花斑癣口服无效而外用有效。Evans等的多中心、双盲、随机的研究用1%特比萘芬霜治疗65例足癣,经4周观察,发现经1d治疗者真菌感染治愈率为78%,临床显效率为61%,与3.5d、7d治疗组无明显统计学差别,且复发少;其他14例体股癣治疗结果与足癣相似;说明1%特比萘芬霜对皮肤真菌感染的疗效强且疗程短^[5]。

1.3 吗啉类

阿莫罗芬系苯丙基吗啉衍生物类抗真菌药,具有广谱抗真菌活性,对皮肤癣菌、酵母、马拉色菌、

暗色真菌及部分双相真菌和一些条件致病真菌都很敏感,低浓度下有抗菌作用,并具有很强的甲板穿透能力,可用于敏感菌引起的皮肤及甲真菌病。

1.4 多烯类

目前应用的治疗浅部真菌感染的多烯类代表药物是制霉菌素,通过与真菌细胞膜的特有成分麦角固醇形成不可逆的结合,显现广谱抗真菌作用,不仅能抑菌,也能杀菌。对念珠菌属的抗菌活性高,对皮肤癣菌亦敏感,临床主要用于白色念珠菌感染,如消化道念珠菌感染,鹅口疮、念珠菌性阴道炎及外阴炎等,对全身性真菌感染无治疗作用^[6]。

1.5 杂类

1.5.1 灰黄霉素 灰黄霉素是口服抗浅部真菌抗生素,能竞争性抑制鸟嘌呤进入DNA分子中,干扰真菌DNA合成,同时干扰真菌微管蛋白聚合成微管,抑制真菌有丝分裂。主要用于毛发癣菌、小孢子菌、表皮癣菌等浅部真菌感染,抗菌作用良好,但对于念珠菌属及花斑癣等感染无效。因灰黄霉素不易透入皮肤角质层,外用无效,且药物不良反应发生较多,目前已较少使用;但头癣的治疗药物,在许多国家仍选用灰黄霉素,疗程约6周。

1.5.2 其他 特异性吡啶酮类抗真菌药环吡酮胺(巴特芬),体外对皮肤癣菌、酵母菌、放线菌、双相真菌等均显示出较强的抑菌和杀菌作用,对各种革兰阳性、阴性细菌及支原体、衣原体和毛滴虫等也有较好效果,该药经皮吸收后能穿透表皮进入真皮、毛囊和皮脂腺,并具有穿透指(趾)甲的能力^[6],对甲真菌病疗效尤佳,也可用于花斑癣、手足、体股、皮肤念珠菌病的治疗。此外碘氯苯炔醚以及非特异性的韦氏软膏、卡氏搽剂、龙胆紫、复方十一烯酸、硫代硫酸钠、硫化硒、吡啶硫酸锌、丙二醇也都在浅部真菌病的局部治疗中发挥作用。

2 药物治疗方法的改进

2.1 新药、新制剂、新处方的开发^{2,7]}

2.1.1 开发的新药和新制剂 主要目标是改善疗效,减少毒副作用,提高疗效/风险的比率,价格低廉,给药方案简化,疗程缩短。对新药的评估除了药物

本身的特性外,还有赖于靶感染的部位和性质。①benzylamine:此药外用对浅部真菌病有高效,已在美、日上市。对皮肤癣菌的最低抑菌浓度和最低杀菌浓度均非常低,与外用特比萘芬相比,治疗皮肤癣菌病1周短程即有显效。②布替萘芬(butenafine):为丙胺类抗真菌药,其1%的霜剂外用每日1次,共4周,每日1次共2周,分别治疗足癣、体股癣有效。不良反应发生率<2%,具有外用抗真菌药的一切优点。③利拉萘酯(liranaftate):为硫代氢甲酸酯衍生物,抑制真菌麦角甾醇的合成,对发癣菌属、小孢霉属和表皮癣菌属等丝状真菌有很强的活性(MIC为0.009μg/mL~0.078μg/mL),常用2%乳膏剂,每日1次,治疗发癣菌病和皮肤真菌感染,副作用低微。④抗念珠菌素(candins):是真菌细胞壁抑制药,该药可阻止1,3-β-D-葡聚糖合成酶而使细胞壁受损,发挥杀菌作用,其抗菌谱比两性霉素B和氟康唑更广,但目前尚在临床试验阶段。⑤其他类抗真菌药:如细胞表面甘露蛋白结合剂(pradimicins和benanomycins),均由放线菌衍化而来,通过与细胞表面甘露蛋白结合生成复合物而起作用,具有包括抗皮肤癣菌在内的广谱抗真菌活性。

2.1.2 新处方^[2]:市场上有28%的泰康唑溶液和5%阿莫罗芬涂剂。前者增加了渗入甲板的能力。后者对皮肤癣菌、酵母菌、双相型真菌和一些条件致病真菌很敏感,对甲板有良好的穿透性,其0.5%的乳膏和5%的指甲油分别用于治疗皮肤癣菌病和甲真菌病,疗效和耐受性均良好,尤其是甲母质未受累时更好,且无吸收,副作用少,治疗甲真菌病每周仅1~2次,为惧怕全身治疗带来不良反应的病人提供了局部治疗的新手段。

2.2 联合药物治疗是大势所趋

大多数浅部真菌感染治疗主要是外用方式,但其治疗中存在的难点主要为患者依从性差、药物渗透性弱、药物相互作用的影响以及耐药菌株的出现。近几年比较强调联合用药的重要性,主要是因为即使采用新的抗真菌药物,其治疗也有20%以上的失败率,但如果考虑从药物不同作用靶点、药物

不同渗入途径实施联合治疗，则可以得到满意的协同或相加作用。联合治疗的方案包括两种以上口服药物联用、外用和口服药物联用^[8]。Gupa 等^[2]在 2000 年应用伊曲康唑和特比萘芬连续冲击治疗甲真菌病，方法为：先用伊曲康唑口服冲击治疗，200mg，bid，连续 1 周，停药 3 周后再用特比萘芬口服冲击治疗，250mg，bid，连续 1 周，在开始治疗 4 个月后，如真菌学检查仍呈阳性，则再加 1 周伊曲康唑冲击治疗。据分析联用伊曲康唑和特比萘芬，连续冲击治疗甲真菌病安全、有效，依从性好，花费少，值得推广。其他唑类和丙烯类的联用

因可能存在的拮抗作用较少采用。新开发上市的药物之间的联合治疗，如口服特比萘芬和外用阿莫罗芬、唑类药伴阿莫罗芬、环比罗司与丙烯类药等，口服/外用或口服/口服疗法治疗甲真菌病尚在探索之中。另外还有尿素联合外用抗真菌药如联苯苄唑/尿素的治疗方案。

3 不同类型浅部真菌病的治疗进展

3.1 几种不同类型浅部真菌病的药物治疗^[5,8-10]，详见表 1。

3.2 甲真菌病的药物治疗

甲真菌病^[11]是一种甲组织内真菌感染，包括皮

表 1 不同类型的浅部真菌病的药物治疗

致病菌	病种	治疗原则	选用药物 (po)	替代药物 (po)	注解
皮肤 癣菌	头癣	单一外用治疗无效，内服抗真菌药为主，综合治疗（强调个体化）	灰黄霉素	伊曲康唑 特比萘芬	口服特比萘芬 4 周的效果与用灰黄霉素 8 周的效果相似。可外用酮康唑、益康唑、硫化硒香波及搽剂，水杨酸制剂、硫磺制剂等
	体股癣	以外用抗真菌药为主，泛发性体癣可选用系统性抗真菌治疗	灰黄霉素 (超微粒型) 特比萘芬	伊曲康唑 氟康唑	仅有 1、2 块损害斑片时，外用治疗即可，包括唑类、丙烯胺类、环比酮胺类以及吗啉类的水剂、霜剂、凝胶和软膏均有效
	手足癣	外用抗真菌药物，泛发和严重病例选用系统性抗真菌治疗，防治合并细菌感染	特比萘芬	伊曲康唑 氟康唑	克霉唑、咪康唑、硫康唑、奥昔康唑、环比酮胺、益康唑、酮康唑也均有效，而且易于使用。严重病例可先用 2%醋酸铝浸泡。皮质类固醇抗炎效果明显
	须癣	口服抗真菌药治疗为主，辅以外用药	特比萘芬	伊曲康唑 氟康唑	大面积者需采用头癣治疗方法，小范围者拔须和外用药物
	癣菌疹	内服抗真菌药物为优，外用药物应尽量避免刺激原有皮疹，治疗原发真菌感染灶及变应性炎症反应	特比萘芬 抗组胺药物	伊曲康唑 氟康唑 灰黄霉素	严重病例可酌情加用小剂量糖皮质激素。注意不可将伊曲康唑与特非那丁等抗组胺药物同服，以免引起心脏不良反应
	甲真菌病	可采用局部或系统药物治疗	特比萘芬	伊曲康唑	外用抗真菌药疗效低于口服，只使用于表浅性白色假真菌病和轻症远端侧位甲下甲真菌病
同心性 毛癣菌	叠瓦癣	单一外用药物治疗不佳，应用系统性抗真菌治疗，如有免疫抑制者应提高免疫功能，延长治疗时间	特比萘芬	灰黄霉素 伊曲康唑 氟康唑	疗程要长，至少 6 周
糠秕马 拉色菌	花斑癣	外用药物治疗为主，严重或反复发作病例可口服抗真菌药	伊曲康唑	氟康唑	外用酮康唑洗剂疗效好，口服特比萘芬无效，但外用 1%霜有效
	糠秕孢子菌毛囊炎	外用内服抗真菌药，首选系统抗真菌治疗	伊曲康唑	氟康唑	酮康唑引其肝毒性而不推荐系统用药
暗色孢 科真菌	掌黑癣	外用抗真菌药物治疗	—	—	外用克霉唑、咪康唑、酮康唑、硫康唑、益康唑等咪唑类药物有效，灰黄霉素无效
白色念 珠菌	皮肤念 珠菌病	外用抗念珠菌药物治疗为主	伊曲康唑	氟康唑	主要应用唑类抗真菌外用药，外用环吡酮胺、制霉菌素、布替萘芬、特比萘芬等也有同样效果

注：表中的选用药物和替代药物均指口服剂型

皮肤癣菌、非皮肤癣菌性霉菌、酵母菌（主要是念珠菌属），其中80%病例为趾甲真菌病，皮肤癣菌仍然是甲真菌病的常见致病菌。可采用局部或系统药物治疗甲真菌病，治疗后要根据显微镜检查和真菌培养结果证明根治与否。外用和口服抗真菌药联合疗法可以提高治愈率，缩短口服抗真菌药的过程。

局部治疗中的外用真菌药阿莫罗芬甲漆剂（罗美乐）和噻康唑甲溶液的疗效有大量临床研究文献佐证，受推荐力度较高，但外用甲制剂很难真正达到临床和真菌学治愈，其治愈率难以与口服抗真菌药相比，疗效低于口服抗真菌药，故近年来外用治疗仅推荐用于表浅性白色假真菌病（SWO）和早期的远端侧位甲下甲真菌病（DLSO）。

口服灰黄霉素治疗仅批准用于成人和儿童甲真菌病。与灰黄霉素相比，特比萘芬具杀菌性、高治愈率、短疗程、良好耐受性的显著优势，但目前尚没有混悬液剂型，不良反应表现为可逆性味觉障碍的发生率为1/400。对于皮肤癣菌性甲真菌病，特比萘芬在体内、体外均优于伊曲康唑，因此可作为一线首选药物，伊曲康唑为第二选择，一般不选用灰黄霉素。伊曲康唑抗白色念珠菌有效，可采用冲击疗法，但应注意的是当治疗时间超过1个月时需要监测肝功能，且未批准儿童使用，孕妇禁用。

3.3 黏膜念珠菌病的药物治疗

白色念珠菌可以引起皮肤、甲板、黏膜和内脏不同类型的损害，在很大程度上是一种条件致病菌。从20世纪80年代以来，黏膜念珠菌感染的发病数量和严重性有明显的增加^[5]，其相关的药物治疗可涉及外用和口服抗真菌剂。

外用治疗主要有克霉唑、益康唑、咪康唑、酮康唑、奥昔康唑、硫康唑、环吡酮胺、布替萘芬、制霉菌素和两性霉素B等外用洗剂。口服药物常用伊曲康唑和氟康唑，如治疗念珠菌性包皮龟头炎可采用伊曲康唑200mg/d，共5d，治疗初发性念珠菌阴道炎采用伊曲康唑400mg/d，共2d，治疗复发性念珠菌性阴道炎采用400mg/d，共2d，以后每月月经期加用伊曲康唑200mg/d，共3~5d，连续应用3~

6个月^[12]，临床疗效显著。

口咽部念珠菌病（鹅口疮）是一类常见的黏膜念珠菌病，健康新生儿或虚弱婴儿的口腔黏膜、成人的颊黏膜、唇和舌常可受累。药物治疗可采用多种给药方法^[5]。婴儿可吮吸插在橡皮奶头末端的克霉唑栓，4次/d，连用2~3d；成人可口服克霉唑片剂，也可采用口服氟康唑100~200mg/d，5~10d或伊曲康唑200mg/d，5~10d，疗效不佳时加倍，通常能缓解症状。胡敬富^[13]等比较了伊曲康唑与制霉菌素治疗小儿口腔白色念珠菌病的疗效，伊曲康唑组的有效率（89.47%）明显高于制霉菌素组（57.69%），有显著性差异（ $P<0.01$ ）。

【参考文献】

- [1] Herbrecht R, Waller J, Dufour P, et al. Rare opportunistic fungal diseases in patients with organ or bone marrow transplantation. *Agressologie*, 1992, 33 (2): 77-80
- [2] 朱学骏, 顾有守. 实用皮肤病性病治疗学. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006, 593-597
- [3] 王群, 韩永智. 口服抗真菌药物治疗足癣的系统评价. *循证医学*, 2006, 6 (3): 158-162
- [4] Grant M, Clissold SP. Oral therapeutic agents in various superficial fungal infections. *Drugs*, 1989, 37: 310-344
- [5] R. B. 奥多姆, W. D. 詹姆斯, T. G. 伯杰. 安德鲁斯临床皮肤病学. 第9版. 北京: 科学技术出版社, 2004. 351-381
- [6] 王侠生. 皮肤科用药及其药理. 第1版. 上海: 复旦大学出版社, 2006, 35, 644
- [7] 薬事日报社. *Liranattate*. 最近の新薬, 2001, 52: 60
- [8] 靳培英. 皮肤病药物治疗学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 51-59
- [9] 吴志华. 皮肤科治疗学. 第1版. 北京: 科学出版社, 2006. 223-233
- [10] 赵平. 三唑类抗真菌药的研发进展与临床评价. *中国医院用药评价与分析*, 2005, 4 (2): 75-78
- [11] 虞瑞尧, 王瑞礼. 甲真菌病治疗指南. *皮肤病与性病*, 2005, 27 (4): 11-14
- [12] 解士海, 李安生, 崔盘根. 伊曲康唑治疗浅表念珠菌感染临床经验回顾. *临床皮肤科杂志*, 2004, 33 (9): 540-542
- [13] 胡敬富, 周淑华, 林麟. 伊曲康唑和制霉菌素治疗小儿口腔念珠菌疗效比较. *中国皮肤性病杂志*, 2000, 14 (6): 387-388