

## 伊曲康唑间歇冲击疗法治疗甲真菌病的多中心开放性研究

廖万清, 李志刚, 温 海

(第二军医大学长征医院皮肤性病科, 上海 200003)

**[摘要]** **目的:**观察伊曲康唑治疗甲真菌病的疗效、安全性及对甲生长速度的影响。**方法:**在全国 15 家医疗单位进行多中心开放性临床研究,患者采用口服伊曲康唑间歇冲击疗法,观察对靶甲(患甲)的临床疗效、真菌学疗效、不良反应及治疗后各期靶甲正常甲板的净增长长度。**结果:**该疗法对指甲真菌病及趾甲真菌病都有良好的疗效,对皮肤癣菌、酵母菌和非皮肤癣菌丝状真菌所致的甲真菌病都有很好的疗效,真菌清除率达 97.86%,并在停药后有后续的治疗作用。停药后 6 个月和停药后 9 个月时,趾甲真菌病的靶甲正常甲板的净增长长度略高于指甲真菌病。未见严重不良反应发生。**结论:**该疗法对甲真菌病疗效确切,安全性好,对患甲尤其是趾甲真菌病有一定的促甲生长作用。

**[关键词]** 伊曲康唑;冲击疗法;甲真菌病;甲生长速度;多中心开放性研究

**[中图分类号]** R 519 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)03-0327-04

### Efficacy of itraconazole pulse therapy in treatment of onychomycosis: a multicentre open study

LIAO Wan-qing, LI Zhi-gang, WEN Hai (Department of Dermatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To observe the efficacy and safety of itraconazole in treatment of onychomycosis and its influence on nail growth speed. **Methods:** In a multicentre open study involving 15 medical units nationwide, patients with onychomycosis were treated with orally itraconazole pulse therapy. At each stage after treatment, the clinical efficacy, mycological efficacy, and side-effects of the therapy and the net growth length of normal nail deck were observed. **Results:** The therapy had a satisfactory efficacy and prolonged effect in treating onychomycosis for both affected fingers and toe nails. The therapy was effective for onychomycosis infected with dermatophyton, yeast or non-dermatophyton fungus and had a fungus-eliminating-rate of 97.86%. The average net growth length of normal nail deck in affected toe nails was slightly longer than that in finger nails on 6 months and 9 months after treatment. No severe side effects were found. **Conclusion:** Itraconazole pulse therapy is effective and safe for onychomycosis and can increase nail growth length, especially for toe nails.

**[KEY WORDS]** itraconazole; pulse therapy; onychomycosis; nail growth speed; multicentre open study

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(3): 327-330]

甲真菌病是一种常见病,以往应用的抗真菌药物治疗效果不佳,易于复发,且存在较多的不良反应,甚至严重的毒副作用。自三唑类抗真菌药物问世以来,特别是可供口服用药的伊曲康唑(斯皮仁诺)的出现,为甲真菌病的治疗提供了一种较好的方法。为了观察伊曲康唑治疗对甲生长速度的影响,1997年9月至1998年12月全国15个医疗单位的皮肤科采用伊曲康唑间歇冲击疗法治疗甲真菌病,进行了为期15个月的临床多中心开放性研究,以探索国人使用该方案的疗效和安全性,以及伊曲康唑间歇冲击疗法对甲生长速度的影响。

### 1 材料和方法

1.1 病例入选标准 (1)年龄在18~65岁;(2)临床诊断为指(趾)甲真菌病且靶甲满足如下标准:为远端或远端侧位甲下甲真菌病,受累面积不多于75%,近端甲板未被累及,近端至少有2 mm正常,

在4周筛选阶段(同时作真菌直接镜检培养等)甲至少长出1 mm,靶甲不能为小趾甲;(3)真菌镜检及培养证实有皮肤癣菌、酵母菌或其他真菌的感染;(4)患者愿意并且能够完成此项研究的要求;(5)除甲真菌病外,如患有其他皮肤真菌病也可入选。

1.2 病例排除标准 (1)对伊曲康唑或其他唑类抗真菌药物过敏者;(2)患者同服如下药物之一:利福平、苯妥英、阿司咪唑、特非那丁、西沙必利、咪达唑仑、三氮唑类药物或HLMG-CoA还原酶抑制剂如lovastatin等可能延长伊曲康唑在血中浓度时间的药物、伊曲康唑能延长这些药物血中浓度时间以及可能影响伊曲康唑吸收的药物;(3)1个月内曾外用抗真菌药物或系统使用皮质固醇类激素者,或2个月内曾系统应用抗真菌药物者;(4)患有外周循环性疾病或动脉供血不足者(如雷诺病、血栓性脉管炎);

**[作者简介]** 廖万清(1938-),男(汉族),教授、主任医师,博士生导师。



(5)因疾病或治疗导致免疫抑制者;(6)银屑病患者;(7)研究者认为应排除此项研究的其他任何情况或疾病者;(8)在筛选之前30 d内参加其他药物试验者;(9)怀孕或哺乳期妇女;(10)有生育能力但未采取适当避孕措施的妇女。

1.3 病例剔除标准 (1)患者用药后发生了严重的不良反应;(2)由于安全性的原因,研究者认为受试者最好退出;(3)患者要求退出。

1.4 入选病例一般资料 入选患者随访至9个月的合格病例达234例,平均(40.81±12.84)岁,平均病期(5.12±5.01)年。其中男性96例,平均(43.65±13.30)岁,平均病期(5.32±5.90)年。女性138例,平均(38.83±12.18)岁,平均病期(4.99±4.30)年。234例合格病例中靶甲为指甲79例,靶甲为趾甲155例,共有指甲甲真菌病病甲数569个,趾甲甲真菌病病甲数795个。

1.5 入选病例真菌学检查资料 234例合格病例真菌学镜检和培养均阳性,其中明确真菌菌种有231株,7株菌种不明。231株菌种中皮肤癣菌172株(74.46%),包括红色毛癣菌105株,须癣毛癣菌49株,紫色毛癣菌1株,絮状表皮癣菌14株,铁锈色小孢子菌2株,羊毛状小孢子菌1株;酵母菌49株(21.21%),包括念珠菌属27株,白念珠菌4株,近平滑念珠菌3株,酵母菌属12株,红色酵母菌2株,土生隐球菌1株;非皮肤癣菌丝状真菌10株(4.33%),包括青霉菌6株,曲霉菌3株,链格孢菌1株。

1.6 治疗方案 采用伊曲康唑间歇冲击疗法,伊曲康唑由西安杨森制药公司生产。(1)指甲真菌病:靶甲为指甲的甲真菌病患者于第1、5周各连续7 d口服伊曲康唑200 mg,2次/d;(2)趾甲真菌病:靶甲为趾甲的甲真菌病患者于第1、5、9周各连续7 d口服伊曲康唑200 mg,2次/d。药物应于进餐时服用,且所吃食物宜富含油脂。

1.7 评价参数 于第9或13周、24周、36周和48周末进行评价。

1.7.1 靶甲生长状况 患者入选时,在距近端甲皱约1 mm的正常甲板处作一个表浅的横向切口标记。每次就诊时都应对此标记与近端甲皱之间的距离进行测量记录靶甲生长长度。

1.7.2 靶甲症状、体征 对甲分离、角化过度(甲板增厚)、甲沟炎等症状体征按0=无、1=轻度、2=中度、3=重度进行评分评价。

1.7.3 临床疗效 痊愈:靶甲症状及皮损完全消失,真菌镜检培养均为阴性;显效:靶甲症状及皮损

数值明显下降,疗效指数60%以上,真菌镜检培养均为阴性或镜检仅见少量破碎的菌丝;进步:靶甲症状及皮损数值下降,疗效指数20%以上但小于60%,真菌镜检培养可为阳性;无效:靶甲症状及皮损数值下降很少或不下降,疗效指数小于20%,真菌镜检和(或)培养为阳性。其中,疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。痊愈与显效合计计算有效率。

1.7.4 真菌学疗效 在第1次就诊、停药后6个月时进行真菌镜检及培养,真菌镜检及培养均阴性为消除;真菌镜检和(或)培养为阳性为未消除。

1.7.5 不良反应 试验过程中出现的包括胃肠反应、头晕等不良反应给予记录。必要时行肝肾功能检查。若服药期间肝功能ALT的数值为正常的2倍或2倍以上时,应立即停药。

1.8 统计学处理 治疗后各期的靶甲、指甲、趾甲的净增长长度以及治疗后指甲、趾甲的净增长长度采用单因素方差分析;靶甲症状、体征的评分值在男女患者之间采用t检验;停药后各期的临床疗效以及指甲、趾甲之间的疗效比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

2.1 靶甲生长状况 治疗后的正常甲板有明显的生长;指甲和趾甲的净增长长度无明显差别;各期分别比较指甲与趾甲的净增长长度无显著性差异(表1)。

表1 治疗后各期靶甲(指甲/趾甲)正常甲板净增长长度

Tab 1 Net growth length of normal deck in affected (toe/finger) nails

Time after treatment	( $\bar{x} \pm s, l/mm$ )		
	Target nails (N=234)	Finger nails (n=79)	Toe nails (n=155)
Immediately	3.50±1.71	3.59±1.79	3.45±1.68
3 months	4.28±2.36	4.33±2.37	4.26±2.36
6 months	2.95±2.19	2.58±2.11	3.14±2.21
9 months	0.93±1.94	0.69±2.02	1.05±1.90

2.2 靶甲症状和体征的评价 伊曲康唑治疗甲真菌病的疗效在男女之间无明显差别(表2)。

2.3 临床疗效的评价 停药后3个月、停药后6个月以及停药后9个月较停药时的疗效均有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ ),伊曲康唑治疗有后效作用(表3、表4)。

2.4 真菌学疗效 234例第1次就诊时真菌镜检和培养均阳性,停药后6个月时进行真菌镜检及培养,均为阴性229例,镜检和培养真菌清除率均为97.86%。



表2 各期靶甲(男/女)症状和体征的评分

Tab 2 Score of symptoms and signs in affected nails (male/female)

Time	Target nails (N=234)	(x±s)	
		Male (n=79)	Female (n=155)
Before treatment	3.68±1.90	3.85±1.72	3.57±2.02
After treatment			
Immediately	2.05±1.47	2.32±1.48	1.86±1.43
3 months	0.85±1.15	0.90±1.13	0.81±1.17
6 months	0.29±0.77	0.34±0.87	0.26±0.70
9 months	0.17±0.66	0.22±0.76	0.14±0.58

2.5 不良反应 234例患者中有30例次出现轻微、一过性不良反应,不良反应发生率为12.82%。不良反应为口干3例,轻微恶心7例,轻微头晕7例,腹部不适8例,食欲增加1例,食欲减退1例,便秘1例,腹胀1例,心慌1例。未发现肝肾功异常者。

### 3 讨论

伊曲康唑是一个有广谱抗真菌活性的三唑类药物,它通过抑制真菌细胞色素P450干扰真菌

表3 停药后靶甲各期的临床疗效

Tab 3 Clinical outcome of affected(toe/finger) nails

Time after treatment	[n(%)]				Efficacy rate (%)
	Cured	Obvious effect	Improved	Failure	
Immediately	28(11.97)	54(23.08)	85(36.32)	67(28.63)	35.15
3 months	123(52.56)*	57(24.36)*	41(17.52)*	13(5.56)*	76.92*
6 months	195(83.33)*	29(12.39)*	5(2.14)*	5(2.14)*	95.72*
9 months	212(90.60)**	15(6.41)**	3(1.28)**	4(1.71)**	97.01**

\* P<0.05, \*\* P<0.01 vs immediately after treatment

表4 停药后各期指甲及趾甲真菌病的治愈率和有效率

Tab 4 Cure rate and effective rate of affected toe/finger nails

Time after treatment	[n(%)]			
	Finger nails(N=79)		Toe nails(N=155)	
	Cured	Effective	Cured	Effective
Immediately	6(7.59)	29(36.71)	22(14.19)	53(34.19)
3 months	44(55.70)*	70(88.61)*	79(50.97)*	110(70.97)*
6 months	71(89.87)*	77(97.47)**	124(80.00)*	147(94.84)*
9 months	74(93.67)**	77(97.47)**	136(87.74)**	150(96.77)**

\* P<0.05, \*\* P<0.01 vs immediately after treatment

细胞膜麦角甾醇的生物合成,导致麦角甾醇的缺乏,使真菌细胞死亡,达到抗真菌作用<sup>[1]</sup>。伊曲康唑的药代动力学表明,服用伊曲康唑后甲板中的药物浓度高于绝大多数皮肤癣菌的最小抑菌浓度(MIC),在停药后9个月尚能检出一定浓度的伊曲康唑<sup>[2]</sup>。

本项多中心开放性甲真菌病的临床研究表明,伊曲康唑间歇冲击疗法无论对指甲真菌病和趾甲真菌病都有良好的疗效,停药后6个月和停药后9个月伊曲康唑对指甲真菌病和指甲真菌病的治愈率和有效率均较高;伊曲康唑对皮肤癣菌、酵母菌、非皮肤癣菌丝状真菌所致的甲真菌病<sup>[6]</sup>均有很好的疗效,真菌清除率达97.86%;停药后伊曲康唑的临床及真菌学治愈率仍进一步提高,说明该方案使用伊曲康唑有较好的后续作用,这可能与药物能在甲板中保留,抑菌杀菌浓度维持较长时间有关<sup>[2]</sup>。

通常,甲生长速度比较慢,指甲完全被替代需要4~6个月,趾甲则需12~18个月。甲真菌病患者在甲生长过程中不断受到真菌的侵袭和破坏,严重影响甲的正常生长。应用伊曲康唑后使真菌受到抑制和杀灭,从而促进了甲的正常生长<sup>[3]</sup>。在间歇冲击疗法停药后和停药后3个月,由于指甲本身甲生长速度较快,新甲能较快取代患甲,故此期间的指甲真菌病的甲净增长长度和有效率略高于趾甲真菌病;但停药后6个月和停药后9个月趾甲真菌病的甲净增长长度略高于指甲真菌病并且治愈率和有效率接近,显示伊曲康唑对趾甲真菌病的促进正常生长作用较指甲真菌病的作用明显,提示伊曲康唑对患甲的正常生长有一定的促进作用,伊曲康唑的促进患甲生长作用是治疗甲真菌病疗效较好的因素之一。伊曲康唑促进甲生长的机制尚未明了,有研

究提示伊曲康唑及其代谢产物羟基伊曲康唑能阻止过氧化物对甲母质角化细胞的损害及对角质和黏附分子表达的影响(待发表资料)。

研究过程中,仅少数患者出现轻微、一过性不良反应,未见严重的不良反应发生。未发现肝肾功能异常,说明伊曲康唑的安全性较好。

伊曲康唑具有较高的亲角质特性,服用 400 mg/d 1 周后角质层和甲板中即可达到较高的抑菌杀菌浓度<sup>[4,5]</sup>,而且可以维持较长时期的 MIC,对患甲尤其是趾甲真菌病有一定的促进甲生长作用。多中心临床研究表明,伊曲康唑间歇冲击疗法治疗甲真菌病疗效确切,新甲生长迅速,安全性好、方便可行,又可减少患者的经济负担,降低大剂量用药可能引起的不良反应。

(本研究的协作单位:北京友谊医院,北京医科大学人民医院,北京医院,北京中日友好医院,上海市第一人民医院,上海第二医科大学仁济医院,上海长征医院,上海瑞金医院,西安医科大学第一附属医院,西安医科大学第二附属医院,西安西京医院,徐州医学院附属医院,南京鼓楼医院,武汉协和医院)

[参考文献]

[1] Roseeuw D, De-Doncker P. New approaches to the treatment of onychomycosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 29(1): S45-S50.

[2] De-Doncker P, Decroix J, Pierard GE, et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole[J]. *Arch Dermatol*, 1996, 132(1): 34-41.

[3] Doncker PD, Pierard GE. Acquired nail beading in patients receiving itraconazole--an indicator of faster nail growth? A study using optical profilometry[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19(5): 404-406.

[4] Willemsen M, De-Doncker P, Willems J, et al. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26(5 Pt 1): 731-735.

[5] Matthieu L, De-Doncker P, Cauwenbergh G, et al. Itraconazole penetrates the nail via the nail matrix and the nail bed--an investigation in onychomycosis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1991, 16(5): 374-376.

[6] Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11(3): 415-429.

[收稿日期] 2004-07-10

[修回日期] 2004-11-28

[本文编辑] 曹 静

**Triptolide (PG-490) induces apoptosis of dendritic cells through sequential p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation**

Liu Q, Chen T, Chen H, Zhang M, Li N, Lu Z, Ma P, Cao X(Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Dendritic cells (DCs) are the most potent antigen-presenting cells that play crucial roles in the regulation of immune response. Triptolide, an active component purified from the medicinal plant *Tripterygium wilfordii* Hook F., has been demonstrated to act as a potent immunosuppressive drug capable of inhibiting T cell activation and proliferation. However, little is known about the effects of triptolide on DCs. The present study shows that triptolide does not affect phenotypic differentiation and LPS-induced maturation of murine DCs. But triptolide can dramatically reduce cell recovery by inducing apoptosis of DCs at concentration as low as 10ng/ml, as demonstrated by phosphatidylserine exposure, mitochondria potential decrease, and nuclear DNA condensation. Triptolide induces activation of p38 in DCs, which precedes the activation of caspase 3. SB203580, a specific kinase inhibitor for p38, can block the activation of caspase 3 and inhibit the resultant apoptosis of DCs. Our results suggest that the anti-inflammatory and immunosuppressive activities of triptolide may be due, in part, to its apoptosis-inducing effects on DCs.

[*Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319(3): 980-986]