

- 675-682.
- 18 Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ, et al. Isotretinoin treatment of acne and related disorders : An update [J]. J Am Acad Dermatol, 1983, 9(4) : 629-638.
 - 19 Dicken CH, Connolly SM. Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid) [J]. Arch Dermatol, 1980, 116(8) : 951-952.
 - 20 Gollnick H. Elevated levels of triglycerides in patients with skin disease treated with oral aromatic retinoid. The significance of risk factors [A]. in : Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, et al (Eds). Retinoids-Advances in basic research and therapy [M]. New York : Springer-Verlag New York Inc, 1981 : 503-505.
 - 21 Autret E, Berjot M, Jonville-Bera AP, et al. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy [J]. Lancet, 1997, 350(9074) : 339.
- (收稿日期: 2009-12-09)

他克莫司软膏在皮肤科的应用进展

马英 陈连军

(复旦大学附属华山医院皮肤科 上海 200040)

中图分类号: R986

文献标识码: C

文章编号: 1006-1533(2010)04-0159-05

他克莫司(tacrolimus)是从链霉菌产物中提取得到的一种具有免疫调节活性的钙调神经磷酸酶抑制剂,其分子量较环孢素(CsA)小,但免疫活性是CsA的10~100倍。他克莫司最早用于器官移植,后来发现它对多种免疫相关疾病有效,且局部外用较CsA具有更好的透皮性。他克莫司软膏已被批准短期或以长期间歇性给药方案治疗中、重度特应性皮炎。除此之外,它还被用于其它皮肤科疾病治疗。下面就他克莫司软膏的临床应用进展作一综述。

1 作用机理

淋巴细胞是他克莫司作用的主要靶细胞,通过抑制早期淋巴细胞相关基因的表达,抑制T淋巴细胞的免疫活性。他克莫司首先与胞内的特异性受体(FKBP)结合,形成一个FKBP-12复合物,抑制钙调磷酸酶(calcineurin)的活化,抑制神经钙蛋白去磷酸,阻止激活的T淋巴细胞胞浆中的核因子亚单位转位至细胞核内形成具有转录活性的复合物,干扰基因转录的主要核因子(NF-AT)的组装,使细胞因子如IL-2、IL-3、IL-4、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 α -肿瘤坏死因子(TNF- α)等的转录受到阻遏,由此在细胞发育早期即干扰T淋巴细胞的活性,抑制机体的细胞免疫^[1]。另外,他克莫司还能抑制皮肤朗格汉斯细胞的作用以及肥大细胞介导的释放组胺的作用^[2,3]。

2 皮肤科应用

2.1 特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)^[4]

他克莫司软膏已获美国FDA批准,用作二线药物治疗特应性皮炎,并得到了临床的广泛应用。最早应用者

为Nakagawa,外用的浓度分别为0.3%、0.1%和0.03%,每周2次共3wk,在应用3d后即见皮疹和瘙痒明显减轻。第一项随机、双盲、对照研究是由欧洲他克莫司多中心研究组进行的。他们对215例中、重度AD患者分别用0.3%、0.1%和0.03%的他克莫司软膏或赋形剂治疗3wk,以湿疹面积与严重程度指数(EASI)评分为疗效指标。结果显示,各治疗组的有效率依次分别达到75%、83.3%和66.7%,而安慰剂组仅为22.5%,各治疗组与对照组间差异有统计学意义,而各治疗组间疗效差异无统计学意义。在美国,Palmer等^[5]对351例中、重度AD患儿(受累面积达10%以上)用0.03%或0.1%他克莫司或安慰剂治疗12wk,结果显示治疗组获中度改善者比例分别为72.6%和78%,而安慰剂组仅26.7%。两种浓度的他克莫司治疗AD的疗效无明显区别。

2.2 掌、跖部湿疹(chronic palmoplantar eczema)

在一项随机、单盲研究中,16例患者使用0.1%他克莫司软膏治疗手掌部位汗疱疹性湿疹,结果发现其疗效与0.1%糠酸莫米松乳膏疗效相当,而对足底皮损的疗效则不如后者^[6]。掌跖部湿疹是一种表现为水疱、红斑、鳞屑、皲裂和瘙痒的常见病,外用皮质类固醇通常用于控制症状,但长期使用会增加不良反应的发生率。在一项开放性研究中,25例患者每日2次使用0.1%他克莫司软膏治疗8wk,结果发现有显著效果。但在停止治疗后2wk,包括红斑、水疱、皲裂和瘙痒等症状均又复发^[7]。

2.3 脂溢性皮炎(seborrheic dermatitis)

脂溢性皮炎是一种慢性炎症性疾病,主要发生在面部和其它脂溢性区域。炎症反应被认为与卵状糠秕孢子菌有关。因此,其治疗一般用外用类固醇或抗真菌药、

或两者兼施,但都缺乏确切的疗效。在一项开放性研究中,18例患者接受0.1%他克莫司软膏治疗,结果证明该药是一种安全、有效的替代治疗药物^[8]。

2.4 慢性光化性皮炎 (chronic actinic dermatitis)

这种主要影响中、老年男性的持久性光敏感性皮肤病主要累及光暴露部位,临床上表现为瘙痒、红斑、鳞屑和苔藓样改变,组织学表现有时似假性淋巴瘤样改变。在一项开放性研究中,6例男性慢性光化性皮炎患者接受0.1%他克莫司软膏治疗(主要用于脸部和颈部),每天2次持续4 wk,结果显示有很好的效果和可耐受性^[9]。

2.5 银屑病 (psoriasis)

银屑病是一种以红斑、鳞屑为特点的慢性复发性皮肤病,以头皮和四肢伸侧为好发部位。Zonneveld等^[10]报道,在一项随机、安慰剂平行对照研究中,斑块型银屑病患者每天2次用0.03%他克莫司软膏治疗,结果显示其疗效与安慰剂相当。然而,另一项随机、双盲研究却发现,在去除银屑病的鳞屑后使用他克莫司治疗是有效的。在一项随机、开放性研究中,0.3%他克莫司凝胶和0.5%他克莫司软膏与0.005%卡泊三醇一样有效、安全。相反,单独使用0.1%他克莫司软膏或联合中等剂量的紫外线UVA1治疗对减少银屑病斑块厚度和掌跖部的银屑病无明显疗效。

外用他克莫司制剂也可用于其它类型的银屑病治疗。在一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,0.1%他克莫司软膏成功治疗了166例面部和皱褶部位的银屑病患者^[11]。另一项回顾性研究表明,他克莫司软膏治疗13例银屑病儿童患者也有效。此外,亦有个例报道^[12],0.1%他克莫司软膏治疗连续性肢端皮炎具有很好的疗效,且复发率低。1例全身泛发的脓疱性银屑病患者对系统皮质类固醇治疗无反应,但全身给予外用0.1%他克莫司软膏10 g/d后取得了很好的疗效^[13]。

2.6 扁平苔藓 (lichen planus)

扁平苔藓往往发生在口腔黏膜,主要表现为溃疡伴有疼痛等症状。迄今共有5项开放性和3项回顾性研究评估了他克莫司治疗口腔扁平苔藓的疗效。Laeijendecker等^[14]报道,在一项随机、前瞻性研究中,40例口腔扁平苔藓患者分别接受0.1%他克莫司软膏或0.1%曲安奈德软膏治疗,结果发现患者对他克莫司软膏的反应更好,但两组的复发率相当。Byrd等报道了一项对37例患者的回顾性研究,结果显示他克莫司软膏对口腔扁平苔藓暂时有效。在另一项回顾性研究中,16例生殖器扁平苔藓患者局部外用他克莫司软膏,结果见能有效控制症状,但也是暂时有效。另有1例外用他克莫司成功治疗非黏膜线性扁平苔藓的报道。

2.7 白癜风 (vitiligo)

白癜风是一种病因不明、后天逐步获得的、以皮肤色素脱失为表现的皮肤病。在一项随机、双盲研究中,

儿童患者经0.1%他克莫司软膏治疗,并与0.05%丙酸氯倍他索乳膏相对照,结果显示两者疗效相当。一项回顾57例白癜风患儿分别接受0.1%或0.03%他克莫司软膏治疗的疗效研究也显示,他克莫司是一种有效的儿童白癜风替代治疗药物,尤其对涉及面颈部皮损者的效果更佳,而对四肢躯干部位的效果要相对差一些^[15]。相反,Ostovari等^[16]报道,9例白癜风患者使用0.1%他克莫司软膏治疗失败。同一项研究还发现,外用他克莫司联合308 nm准分子激光治疗会引起复色。

2.8 大疱性疾病 (bullous diseases)

外用他克莫司已被用于治疗各种大疱性疾病。Gach等^[17]外用他克莫司治疗寻常性天疱疮,发现控制局部顽固病灶复发相当有效。Cohen等^[18]报道,外用他克莫司和氯倍他索软膏治疗天疱疮的疗效相当。Vecchietti等^[19]观察到,他克莫司软膏对副肿瘤性天疱疮性口腔病变有效。另有Sand等^[20]注意到,他克莫司软膏能成功治疗家族性慢性良性天疱疮。

2.9 斑秃及其它头皮皮肤病 (alopecia areata and other scalp dermatoses)

Park等^[21]报道,外用他克莫司治疗4例泛发性斑秃患者效果不佳,而Price在随后进行的一项开放性试验中进一步证实了这一结论。不过,Freyschmidt-Paul报道,外用他克莫司能成功治疗小鼠斑秃。另有报道,外用他克莫司治疗扁平苔藓造成的假性斑秃无效。然而对脓疱性皮肤病引起的头皮糜烂,使用0.1%他克莫司软膏治疗却相当有效。笔者认为这可能与药物的渗透程度有关。

2.10 酒渣鼻 (rosacea)

酒渣鼻是一种慢性皮肤疾病,主要位于面部中央,伴有各种临床表现如红斑、脱屑、脓疱、丘疹、毛细血管扩张以及结节形成。治疗酒渣鼻至今仍是一个挑战。在一项开放性研究中,24例主要表现为红斑毛细血管扩张或丘疹、脓疱的酒渣鼻患者使用0.1%他克莫司治疗,每天2次,维持12 wk。结果显示,治疗组患者的红斑改善具有显著的统计学意义,但丘疹和脓疱没有改善^[22]。

2.11 肉芽肿性疾病 (granulomatous diseases)

结节病是一种病因不明的肉芽肿性疾病,以巨噬细胞发起和T细胞介导的反应为特点。Katoh等^[23]曾报道,1例皮肤结节病患者使用0.1%他克莫司治疗获得成功。另有一项研究显示,使用0.1%他克莫司软膏治疗6 wk,4例散发的环状肉芽肿得到完全缓解^[24]。然而,在另一项研究中,4例局部环状肉芽肿患者使用同样方案治疗,结果仅见适度疗效。Sniezek等成功运用口服羟氯喹和外用他克莫司联合治疗环状弹力纤维溶解性巨细胞肉芽肿。另有3例类脂质渐进性坏死患者使用0.1%他克莫司软膏治疗后,1例得到完全缓解,2例得到部分缓解。

2.12 坏疽性脓皮病的伤口愈合 (pyoderma gangrenosum: wound healing)

坏疽性脓皮病是一种病因不明的慢性溃疡性皮肤病,往往与炎症性肠道疾病或恶性肿瘤有关。在一项开放性研究中,5例坏疽性脓皮病患者接受0.1%他克莫司软膏治疗,其中3例病变加剧停止治疗,另2例(包括1例口周坏疽性脓皮病)患者溃疡得到完全愈合^[25]。另一项开放性研究显示,0.03%他克莫司软膏治疗口周坏疽性脓皮病的疗效较0.05%丙酸氯倍他索乳膏更好。Mackelfresh等^[26]还报道,1例静脉性溃疡患者经使用他克莫司软膏结合口服强力霉素治疗获得成功。

2.13 皮肤型红斑狼疮和结缔组织疾病(cutaneous lupus erythematosus and connective tissue diseases)

红斑狼疮(LE)是一种自身免疫性炎症性疾病。一项对18例LE(包括13例系统性LE、颧骨皮疹、4例盘状LE和1例亚急性LE)患者进行的随机、双盲研究表明,使用0.1%他克莫司软膏治疗不仅疗效与0.05%丙酸氯倍他索乳膏相当,且有更好的安全性^[27]。一项开放性研究显示,12例皮肤型LE患者经0.1%他克莫司软膏持续治疗6wk,半数以上盘状和亚急性LE患者的症状得到改善,而系统性LE患者的皮损得到了显著改善。系统和局部使用他克莫司已用于治疗皮炎的皮肤损害。Hollar等^[28]报道,6例皮炎患者使用0.1%他克莫司软膏治疗6~8wk,结果显示2例获显著改善(改善>90%),1例获中度改善(改善40%~90%),3例获轻度改善(改善20%~40%)。他克莫司软膏也被用于治疗局限性硬皮病。在一项开放性研究中,7例局限性硬皮病患者使用0.1%他克莫司软膏治疗后,临床皮损有显著改善。另有1例干燥综合征患者伴有环形红斑表现,经0.1%他克莫司软膏治疗7d后得到完全改善^[29]。

2.14 继发性皮肤瘙痒症(pruritus secondary to systemic causes)

他克莫司软膏能减轻内在疾病引起的瘙痒。在一项前瞻性研究中,21例透析患者的严重尿毒症性瘙痒经外用他克莫司软膏治疗后得到显著缓解^[30]。外用他克莫司已成功治疗原发性胆汁性瘙痒症^[31]。但是,这方面的研究还需进一步深入。

2.15 其它皮肤病(miscellaneous dermatoses)

目前有很多外用他克莫司软膏成功治疗各种皮肤病的个例报道。他克莫司软膏可用于治疗硬化性萎缩性苔藓。在一项多中心Ⅱ期试验中,79例肛门生殖器和5例生殖器外硬化性萎缩性苔藓患者经接受0.1%他克莫司软膏每天2次共维持16wk治疗,结果显示外用他克莫司治疗硬化性萎缩性苔藓安全和有效^[32]。不论是慢性还是急性苔藓样糠疹,外用他克莫司都有成功治疗的报道。他克莫司软膏结合口服阿维A胶囊治疗毛发红糠疹患者有效。此外,还有外用他克莫司对斑块期蕈样肉芽肿、嗜酸性脓疱性毛囊炎、Darier病、皮肤浆细胞增多症和剥脱性唇炎等疾病治疗有效的报道。

3 安全性

与皮质类固醇相比,钙调磷酸酶抑制剂同样有效,安全性更佳,主要不良反应是用药部位出现烧灼感、刺痛和暂时性红斑症状。有数据显示,Netherton氏综合征或其它皮肤屏障功能遭到破坏的皮肤病患者广泛应用他克莫司软膏后的血药浓度可能会增加^[33]。所以,对外用他克莫司造成的全身性吸收也需要提高警惕,尽管这一问题还没有得到确认。另有报道,使用他克莫司软膏后的局部感染发生率有所增加^[34]。

美国FDA在2006年宣布批准更新吡美莫司和他克莫司的标签,以增加可能罹患癌症风险的黑框警告。这种黑框警告来源于3种实验动物(猴子、大鼠和小鼠)在全身和局部使用他克莫司后出现了29例癌症(其中有12例淋巴瘤和8例皮肤恶性肿瘤)的报告。然而,无论是欧洲皮肤科论坛、还是美国皮肤病协会专责小组都不支持这一论点。至目前为止,共有超过700万的患者接受过局部钙调磷酸酶抑制剂治疗,数据显示并没有增加皮肤恶性肿瘤的危险。一项随机、对照试验显示,在4000例使用他克莫司治疗患者中没有癌症发生,而在2300例使用安慰剂或外用皮质类固醇的患者中却有3例癌症报告^[35]。他克莫司对人类和动物癌症风险的增加可能与局部屏障功能以及使用面积和浓度有关。总的来说,他克莫司外用治疗皮肤疾病是安全、有效的。

参考文献

- 1 Carroll CL, Fleischer AB Jr. Tacrolimus ointment: The treatment of atopic dermatitis and other inflammatory cutaneous disease [J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5(10): 2127-2137.
- 2 Wollenberg A, Sharma S, von Bunnoff D, et al. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(3): 519-525.
- 3 Inoue T, Katoh N, Kishimoto S. Prolonged topical application of tacrolimus inhibits immediate hypersensitivity reactions by reducing degranulation of mast cells [J]. Acta Derm Venereol, 2006, 86(1): 13-16.
- 4 Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(2): 228-241.
- 5 Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies [J]. J Am Acad Dermatol, 2005, 52(5): 810-822.
- 6 Schnopp C, Remling R, Mohrenschlager M, et al. Topical

- tacrolimus(FK506)and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema : A randomized, observer-blinded trial [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(1) : 73-77.
- 7 Thelmo MC, Lang W, Brooke E, et al. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/or foot eczema [J]. J Dermatolog Treat, 2003, 14(3) : 136-140.
 - 8 Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 49(1) : 145-147.
 - 9 Uetsu N, Okamoto H, Fujii K, et al. Treatment of chronic actinic dermatitis with tacrolimus ointment [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 47(6) : 881-884.
 - 10 Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study [J]. Arch Dermatol, 1998, 134(11) : 1101-1102.
 - 11 Lebwohl M, Freeman Chapman MS, Feldman SR, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis [J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(5) : 723-730.
 - 12 Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Dederer H, et al. Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment [J]. Br J Dermatol, 2004, 150(6) : 1194-1197.
 - 13 Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, et al. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus [J]. Arch Dermatol, 2003, 139(9) : 1219.
 - 14 Laeijenecker R, Tank B, Dekker SK, et al. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment [J]. Acta Derm Venereol, 2006, 86(3) : 227-229.
 - 15 Silverberg NB, Lin P, Travis L, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children : A review of 57 cases [J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(5) : 760-766.
 - 16 Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, et al. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure [J]. Arch Dermatol, 2006, 142(2) : 252-253.
 - 17 Ilchyshyn A. Beneficial effects of topical tacrolimus on recalcitrant erosions of pemphigus vulgaris [J]. Clin Exp Dermatol, 2004, 29(3) : 271-272.
 - 18 Cohen SN, Lim RP, Paul CJ, et al. Equal efficacy of topical tacrolimus and clobetasone butyrate in pemphigus foliaceus [J]. Int J Dermatol, 2006, 45(11) : 1379.
 - 19 Vecchietti G, Kerl K, Hugli A, et al. Topical tacrolimus (FK506) for relapsing erosive stomatitis in paraneoplastic pemphigus [J]. Br J Dermatol, 2003, 148(4) : 833-834.
 - 20 Sand C, Thomsen HK. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease [J]. Arch Dermatol, 2003, 139(11) : 1401-1402.
 - 21 Park SW, Kim JW, Wang HY. Topical tacrolimus (FK506) : Treatment failure in four cases of alopecia universalis [J]. Acta Derm Venereol, 2002, 82(5) : 387-388.
 - 22 Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea [J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 50(1) : 107-108.
 - 23 Katon N, Mihara H, Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus [J]. Br J Dermatol, 2002, 147(1) : 154-156.
 - 24 Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus [J]. Br J Dermatol, 2004, 150(5) : 1042-1043.
 - 25 Kontos Andrew P, Kerb HA, Fivenson David P, et al. An open-label study of topical tacrolimus ointment 0.1% under occlusion for the treatment of pyoderma gangrenosum [J]. Int J Dermatol, 2006, 45(11) : 1383-1385.
 - 26 Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination therapy of doxycycline and topical tacrolimus for venous ulcers [J]. Arch Dermatol, 2005, 141(11) : 1476-1477.
 - 27 Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus : A randomized, double-blind, bilateral comparison study [J]. Br J Dermatol, 2007, 156(1) : 191-192.
 - 28 Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis : A pilot study [J]. J Dermatolog Treat, 2004, 15(1) : 35-39.
 - 29 Yokota K, Shichinohe R, Hayasaka T. Topical tacrolimus in the treatment of annular erythema associated with Sjogren's syndrome [J]. Clin Exp Dermatol, 2005, 30(4) : 450-451.
 - 30 Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(7) : 1895-1901.
 - 31 Aguilar BM, Bassas VJ, Sanz MC, et al. Successful treatment of pruritus with topical tacrolimus in a patient with primary biliary cirrhosis [J]. Br J Dermatol, 2005, 152(4) : 808-809.
 - 32 Hengge UR, Krause W, Hofmann H. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen scleroses [J]. Br J Dermatol, 2006, 155(5) : 1021-1028.
 - 33 Allen A, Siegfried E, Silverman R, et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome [J]. Arch Dermatol, 2001, 137(6) : 747-750.
 - 34 Lonsdale-Eccles AA, Velangi S. Herpes simplex of the vulva evoked by topical tacrolimus treatment [J]. Clin Exp Dermatol, 2005, 30(1) : 95-96.
 - 35 Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety

of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis [J]. *Dermatology*, 2005, 211(2): 174-187.

(收稿日期: 2009-12-11)

抗真菌药在皮肤浅部真菌病治疗中的合理应用

张成锋 陈连军

(复旦大学附属华山医院皮肤科 上海 200040)

中图分类号: R978.5; R986

文献标识码: C

文章编号: 1006-1533(2010)04-0163-05

在感染性皮肤病中, 真菌病的病原菌种类最多, 发病率也最高。传统上将真菌病分为四大类, 即浅表真菌病、皮肤真菌病、皮下组织真菌病和系统性真菌病。浅表真菌病和皮肤真菌病又合称为浅部真菌病, 而深部真菌病则包括皮下组织真菌病和系统性真菌病。有些真菌如念珠菌, 既能侵犯浅部又能累及深部^[1]。在皮肤科临床中, 接触的大多数真菌病为浅部真菌病。现将抗真菌药的分类作一综述, 重点介绍抗真菌药在皮肤浅部真菌病治疗中的应用及不良反应。

1 抗真菌药分类

根据化学结构特点, 抗真菌药可分为以下几类:

1) 多烯类抗真菌药。包括三烯类抗真菌药, 如变曲霉素; 四烯类抗真菌药, 如制霉菌素、匹马霉素和金褐霉素; 五烯类抗真菌药, 如制霉菌素、喷他霉素和戊霉素; 六烯类抗真菌药, 如恩多霉素; 七烯类抗真菌药, 如两性霉素 B、曲古霉素、克念菌素、杀念珠菌素、美帕曲星和帕曲星等。其中, 七烯类抗真菌药的抗菌作用较其它多烯类抗真菌药强, 故国内、外的研究和应用也最多。特别是两性霉素 B, 其抗真菌谱广、抗菌活性强, 是治疗深部真菌感染疗效确切的药物, 但因毒性大而限制了广泛应用。近年来研制的两性霉素 B 脂质体, 既保持了该药原有的高抗菌活性, 又降低了毒性, 是一种很有临床应用前景的抗深部真菌感染药新制剂。

2) 唑类抗真菌药。包括咪唑类抗真菌药, 如克霉唑、咪康唑、益康唑、酮康唑、塞他康唑、奈替康唑、拉诺康唑和氟咪唑等; 三唑类抗真菌药, 如氟康唑、伊曲康唑、特康唑、伏立康唑、泊沙康唑和拉夫康唑等。其中, 三唑类抗真菌药对人体细胞色素 P450 的亲和力低, 对肝药物代谢酶影响小, 与其它药物相互作用较咪唑类抗真菌药少, 加之半衰期长、药动学性质好、抗真菌作用强、毒性低, 已逐渐取代咪唑类抗真菌药, 是目前国内、外开发和研究的热点, 应用渐趋广泛。

3) 丙烯胺类抗真菌药。包括萘替芬、特比萘芬和布特萘芬等。丙烯胺类抗真菌药是近年来研制的真菌角鲨烯环氧化酶抑制剂, 具有抗真菌谱广、杀真菌作用强、

毒性小、与其它药物相互作用小等特点。

4) 吗啉类抗真菌药阿莫罗芬 (amorolfine)。外用可被甲蛋白吸收。具有对次麦角甾醇转化为麦角甾醇所需的还原酶和异构酶的双重抑制作用, 对甲真菌病的常见致病菌 (皮肤癣菌、酵母菌和霉菌) 均有较强的杀菌和抑菌作用。应用 5% 阿莫罗芬溶液后, 溶剂蒸发后药膜中活性成分的浓度达到 25%, 甲中药物出现的时间早于口服特比萘芬或伊曲康唑。每周 1 次治疗无甲根受累的甲真菌病疗效显著, 用药 7 d 后, 甲下浓度仍是皮肤癣菌 MIC 的 100 ~ 2 500 倍、白色念珠菌的 470 倍。

5) 环吡酮胺 (ciclopiroxolamine)。系环吡罗司与乙醇胺结合形成的盐。环吡酮胺每隔 1 天涂一薄层, 药物在 48 h 内渗透入甲板, 发挥杀真菌作用, 对引起甲真菌感染的所有有关真菌都有杀灭作用, 且能杀灭部分真菌孢子。

6) 其它类抗真菌药。包括核酸抑制剂, 如氟胞嘧啶, 可选择性抑制真菌核酸和蛋白质的合成, 口服吸收好, 体内分布广, 能透过血-脑脊液屏障, 在脑脊液中的浓度可达血药浓度的 60% ~ 90%, 但抗真菌谱窄, 适用于治疗念珠菌属心内膜炎、隐球菌属脑膜炎、念珠菌属或隐球菌属所致败血症、肺部感染和尿路感染等。不过, 单用氟胞嘧啶易致真菌产生耐药性^[2]。另有细胞壁抑制剂, 如尼可霉素 Z (nikkomycin Z), 通过抑制几丁质合成酶而阻止真菌细胞壁的合成, 对富含几丁质合成酶的真菌抗菌活性强, 与唑类抗真菌药联用多具协同或相加作用, 但抗真菌谱窄。

皮肤浅部真菌病治疗除了局部或全身应用抗真菌药外, 还常配合使用角质剥脱剂等其它药物。

2 在皮肤浅部真菌病治疗中的应用

2.1 花斑癣

花斑癣又称汗斑, 是由马拉色菌属感染表皮角质层引起的一种浅表慢性真菌感染, 治疗原则以外用药物为主, 严重或反复发作病例可口服药物进行治疗。

局部治疗药物包括: 1) 外用抗真菌霜剂, 如联苯苄唑、咪康唑、克霉唑、益康唑、特比萘芬和环吡酮胺霜