

• 短篇论著 •

长效抗菌材料喷雾剂联合硝酸咪康唑乳膏治疗足癣疗效与复发性研究

何春峰 高剑 柳文红 马伟民 任润霞 陈丽 杜华

(解放军联勤保障部队第九四〇医院, 兰州 730050)

【关键词】 足癣; 长效抗菌材料; 硝酸咪康唑乳膏

【中图分类号】 R 756.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1673-3827(2021)16-0113-03

足癣(tinea pedis)是由皮肤癣菌感染足底、足侧以及趾间皮肤的浅表真菌性疾病。国外报道足癣患病率为 25%~50%^[1], 国内患病率为 50%~60%^[2], 占皮肤浅表真菌病的 1/3 以上^[3]。足癣可引起手癣、体癣、股癣或伴发细菌感染, 36.2% 的足癣患者合并甲真菌病^[2]。目前临床上主要采用局部抗真菌药物治疗, 最常用的药物是硝酸咪康唑乳膏等, 但由于涂抹不均匀、渗透性差等原因, 停药后极易复发, 据国内调查报道足癣复发率为 50%~80%^[2], 高发病率和复发对患者日常生活和人际交往造成明显困扰。长效抗菌材料喷雾剂(JUC)是一种长效抗菌材料, 可以抑制或杀灭包括细菌、真菌和病毒在内的多种病原微生物, 临床上多用于妇产科、外科介入治疗消毒以及院内感染预防方面^[4,5], 有学者将该药用于浅表真菌性疾病的治疗并且取得了一定的疗效^[6,7]。本研究采用 JUC 联合硝酸咪康唑乳膏治疗足癣取得了一定的疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

所有入选病例(脱落病例已经剔除)均为 2018 年 4 月—2019 年 9 月我科确诊为足癣的患者, 入组符合以下入选标准。

入选标准 ①符合足癣诊断标准^[8]; ②年龄 18~60 岁, 同意签署知情同意书并对本研究方案

能遵照执行, 依从性好; ③就诊前 1 个月内无系统使用抗真菌、免疫抑制剂、糖皮质激素等药物, 2 周内无外用抗真菌及糖皮质激素类药物。

排除标准 ①有心、肝、肾等严重系统性疾病或者恶性肿瘤患者; ②妊娠期及哺乳期妇女; ③对本研究所用药物有过敏者; ④伴有严重焦虑、抑郁、烦躁等神经症患者; ⑤合并甲真菌病、严重足部细菌感染患者。

剔除标准 ①依从性差以及中途退出者; ②治疗及随访期间, 擅自用药以及更改其他抗真菌药物者; ③入选且经过一段时间治疗后发现符合本研究的排除标准者; ④凡不按规定用药或不按时复诊者。

该研究经解放军联勤保障部队第九四〇医院伦理委员会同意后实施。

1.2 方法

药物 长效抗菌材料喷雾剂(JUC)(商品名洁悠神, 南京神奇科技开发有限公司生产), 批号 20163640807, 规格: 30 mL/支。硝酸咪康唑乳膏(商品名达克宁, 西安杨森制药有限公司生产), 批号 H61020001, 规格: 15g/支。

治疗方法 受试者每次用药前均水洗足部。试验组给予 JUC 距皮肤 15 cm 喷洒治疗, 药物均匀覆盖足部所有皮肤, 每日 2 次, 每次每足 6~10 喷。如果为水疱型或间擦糜烂型足癣, 在喷药前用无菌镊进行清创。喷洒 JUC 2 h 后患处局部外用硝酸咪康唑乳膏, 每天 2 次。对照组仅使用硝酸咪康唑乳膏, 用法同试验组。两组在用药后第 2 周和第 4 周比较临床疗效、真菌清除率和不良反应, 痊

作者简介: 何春峰, 男(汉族), 硕士, 副主任医师。E-mail: hchf_yf@163.com

通信作者: 杜华, E-mail: duhuapf@163.com

愈病例在停药第 12 周后评价复发率。

1.3 观察项目

临床观察 临床症状包括瘙痒和疼痛, 体征包括丘疹、红斑、鳞屑、水疱、浸渍糜烂。严重程度均按“0 分=无, 1 分=轻, 2 分=中, 3 分=重”进行评估。

真菌学检查 患者在入组前以及治疗后第 2 周、第 4 周分别行真菌镜检及培养。痊愈病例在停药 12 周后行真菌镜检。

安全性评估 每次复诊时记录可能出现的不良反应。

1.4 疗效判定标准

根据临床症状和体征总积分(total symptom score, TSS)以及真菌检查结果进行“痊愈、显效、有效、无效”四级疗效评价。疗效指数(%)=(治疗前 TSS-治疗后 TSS)/治疗前 TSS×100%。痊愈: 皮损及症状均消失, 疗效指数=100%, 真菌镜检及培养结果阴性; 显效: 60%≤疗效指数≤99%, 瘙痒程度明显缓解; 真菌镜检为阴性和培养结果均阴性。有效: 20%≤疗效指数≤59%, 真菌镜检或培养阳性。无效: 疗效指数<20%, 真菌镜检或培养阳性。痊愈和显效合并计算总有效率。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料以百分比表示。总有效率、真菌清除率的比较采用 χ^2 检验, 症状体征评分比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

本研究入组的 129 例患者, 按随机数字表分别纳入试验组 66 例, 对照组 63 例; 试验组 66 例中, 男性 46 例, 女 20 例, 年龄 19~60 岁(平均 37.13±7.07 岁), 病程 6~96 个月, 平均(29.07±10.67)个月。水疱型、间擦糜烂型及鳞屑角化型分别为 26 例、16 例及 24 例; TSS(9.67±3.50); 对照组 63 例中, 男性 40 例, 女性 23 例, 年龄 20~59 岁(平均 39.33±6.67 岁), 病程 8~94 个月, 平均(28.08±11.33)个月。其中水疱型、间擦糜烂型及鳞屑角化型例数分别为 24 例、14 例和 25 例; TSS 积分(9.97±2.44)。两组在性别、年龄、病期、足癣类型以及严重程度方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 治疗前后症状与体征评价

组内比较: 试验组与对照组在第 2、4 周 TSS 均降低, 与治疗前比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。组间比较: 两组分别在第 2 周及第 4 周 TSS 比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.3 临床疗效评价

两组在第 2 周和第 4 周总有效率比较见表 2, 疗效比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.039, \chi^2 = 6.353, P$ 均 < 0.05)。

2.4 真菌清除率评价

试验组与对照组真菌清除率比较见表 3。在第 2 周分别为 42.42% 及 23.81%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.026, P < 0.05$), 在第 4 周分别为 84.85% 及 63.49%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.722, P < 0.01$)。

2.5 复发率评价

治疗 4 周后试验组累计痊愈 42 例, 对照组累计痊愈 25 例, 以上病例在停药 12 周后复查, 试验组与对照组复发例数分别为 10 例(23.8%) 及 13 例(52%)。复发率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.524, P < 0.05$)。

2.6 不良反应

两组共有 9 例患者出现不良反应, 其中试验组 4 例(6%), 对照组 5 例(7.9%), 症状主要为涂抹硝酸咪康唑乳膏后皮损处一过性刺激不适症状, 均不影响继续治疗及疗效判定。两组不良反应差异无统计学意义($\chi^2 = 0.0052, P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后症状体征比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab. 1 Comparison of skin symptoms and signs between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	临床症状体征积分		
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
试验组	9.67±3.50	7.90±2.49	2.67±2.20
对照组	9.97±2.44	8.30±2.74	3.97±2.39
t	0.413	2.162	2.315
P	>0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

足癣是临床上最常见的皮肤真菌病之一, 主要的致病菌我国各地区基本相似, 本研究培养的致病菌菌株数量依次为红色毛癣菌、絮状表皮癣菌与须

表 2 两组临床疗效比较 (例, %)

Tab. 2 Clinical efficacy of two groups of treatment (n, %)

治疗时间	组别	例数	临床疗效					χ^2	P
			痊愈	显效	有效	无效	总有效率		
治疗后第 2 周	试验组	66	10	19	22	15	43.94	4.039	<0.05
	对照组	63	6	11	22	24	26.98		
治疗后第 4 周	试验组	66	42	12	9	3	81.82	6.353	<0.05
	对照组	63	25	14	14	10	61.90		

表 3 真菌清除率比较 (株, %)

Tab. 3 Comparison of fungal clearance rate (n, %)

组别	例数	治疗后培养出主要致病真菌									真菌清除率	
		治疗前培养出主要致病真菌			治疗 2 周后			治疗 4 周后			治疗 2 周后	治疗 4 周后
		红色毛癣菌	须癣毛癣菌	絮状表皮癣菌	红色毛癣菌	须癣毛癣菌	絮状表皮癣菌	红色毛癣菌	须癣毛癣菌	絮状表皮癣菌		
试验组	66	32	20	14	17	12	9	5	4	1	42.42	84.85
对照组	63	34	16	13	26	14	8	10	12	1	23.81	63.49

癣毛癣菌。咪康唑是足癣患者最常用的外用药物, 据调查显示局部用药中使用最多的药物依次是咪康唑(47.9%)、特比萘芬(17.5%)、曲安奈德益康唑(14.9%)等^[2]。硝酸咪康唑的抗真菌机制是通过抑制麦角甾醇的生物合成, 达到损伤真菌细胞膜、导致细胞结构变性坏死的目的, 具有高效、广谱抗真菌作用, 在足癣治疗上应用广泛并且取得了一定的疗效。有报道回顾性分析了其真菌学治愈率为 60%~91%, 临床治愈率为 64%~95%^[9]。本实验中, 对照组采用单独硝酸咪唑康唑乳膏治疗足癣, 4 周总有效率为 61.90%, 与国内其他研究结果接近^[10,11]。即使该药有较高的有效率, 但仍然面临高复发率^[2] 以及患者依从性差的问题, 所以临床常常需要联合其他药物以提高治愈率, 降低复发率, 提高患者依从性。

JUC 主要成分为有机硅季铵盐, 作用机制为药物在创面或者植入导管的表层形成一层致密的带正电荷的物理抗菌膜, 能够强力吸附带负电荷的病原菌(包括细菌、真菌、病毒)以及其他微生物, 导致病原菌不能与其赖以生存的呼吸酶结合, 从而起到抑制及杀灭病原微生物作用。本研究结果显示两组在第 2 周及 4 周后, 试验组临床疗效以及真菌

清除率明显优于对照组, 表明 JUC 在足癣的治疗中不但有较强的抗真菌作用, 并且起效较快。两组在复发率方面, 试验组复发率低于对照组, 表明 JUC 联用硝酸咪康唑比单一硝酸咪康唑抗真菌作用更持久, 复发率较低。在不良反应发生方面, 两组均有较轻微的一过性皮肤刺激, 而且均与使用硝酸咪康唑有关, 不良反应差异无统计学意义, 表明 JUC 在抗真菌过程中有较强的安全性, 有创面的皮肤亦可耐受, 而且 JUC 剂型为喷剂, 患者有更好的依从性。JUC 不但具有抗真菌作用, 还兼顾抗细菌以及其他病原微生物作用, 无明显刺激性, 所以对水疱型、间擦糜烂型以及继发细菌感染的足癣以及有创面的皮损较硝酸咪康唑更有优势, 联合用药可弥补硝酸咪康唑的不足。

综上所述, JUC 是一种安全、起效快的物理抗真菌方法, 联合局部抗真菌药物有助于提高足癣的临床疗效, 可以迅速缓解症状, 降低复发率, 不会诱导耐药^[10], 患者依从性好, 可作为足癣辅助治疗手段。本研究尚存在不足之处, 缺乏单一使用 JUC 治疗足癣与硝酸咪康唑之间的随机对照试验以及 JUC 对于不同分型的足癣之间的疗效比较研究。

(下转第 120 页)

- [3] 刘涵, 廖勇, 杨蓉娅, 等. 2013 欧洲毛霉病临床诊疗指南解读[J]. 实用皮肤病学杂志, 2014, 7(3): 201-203.
- [4] 王棕杨, 王有为, 赵薇, 等. 真菌荧光染色法在甲真菌病诊断中的效率比较[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(3): 30-33.
- [5] 刘晓雨, 梁官钊, 郭健, 等. 改良荧光染色法在皮下真菌病组织病理诊断中的应用分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2019(5): 319-322.
- [6] 石炳毅, 巨春蓉. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 227-236.
- [7] 赵锋, 乔赛, 张俊丽, 等. 荧光染色技术在临床少见侵袭性真菌病中的快速诊断价值[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(7): 538-543.
- [8] Kontoyiannis DP, Yang H, Song J, et al. Prevalence, clinical and economic burden of mucormycosis-related hospitalizations in the United States: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 730.
- [9] Hanba C, Svider PF, Lai W, et al. An investigation of operative outcomes: Pediatric invasive fungal sinusitis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 102: 142-147.
- [10] Bagshaw E, Kuessner D, Posthumus J, et al. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK[J]. Future Microbiol, 2017, 12: 515-525.
- [11] Wagner L, de Hoog S, Alastruey-Izquierdo A, et al. Revised species concept for opportunistic *Mucor* species reveals species-specific antifungal susceptibility profiles[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00653-19.
- [12] Wei LW, Wang H, Song YG, et al. Disfiguring *Mucor irregularis* infection cured by amphotericin B and itraconazole: a case report and treatment experience[J]. Mycopathologia, 2019, 184(5): 677-682.
- [13] Fu M H, Liu J, Liang G Z, et al. Successful treatment of eczema-like mucormycosis in a child by combination of intravenous drip and percutaneous injection amphotericin B[J]. Mycopathologia, 2019, 184(2): 309-313.
- [14] 吕雪莲, 刘维达. 毛霉与毛霉病-实验室与临床的新挑战[J]. 中国真菌学杂志, 2012, 7(6): 321-325.
- [15] Baldin C, Soliman S, Jeon HH, et al. PCR-based approach targeting mucorales-specific gene family for diagnosis of mucormycosis[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(10): e00746-18.

[收稿日期] 2020-08-18

[本文编辑] 施慧

(上接第 115 页)

参考文献

- [1] Mahreen A. Epidemiology of superficial fungal infections[J]. Clin Dermatol, 2010, 28(2): 197-201.
- [2] 王爱平, 高露娟, 席丽艳, 等. 足癣患者治疗现状调查[J]. 中国真菌学杂志, 2014, 9(6): 335-338.
- [3] Watanabe S, Harada T, Hiruma M, et al. Epidemiological survey of foot diseases in Japan: result of 30,000 foot checks by dermatologists[J]. J Dermatol, 2010, 37(5): 397-406.
- [4] 马佩芬, 王东敏, 张秀, 等. 长效物理抗菌材料应用于中心静脉导管相关性感染的有效性及其安全性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24): 5592-5595.
- [5] 罗月英, 王富兰, 王丽, 等. 洁悠神在妇科开腹手术备皮中的应用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(2): 290-292.
- [6] 刘淮, 刘景桢. 皮肤物理抗菌膜在皮肤性病科的临床应用[J]. 皮肤病与性病, 2010, 32(3): 12-14.
- [7] 魏跃钢, 闵仲生, 陈垒, 等. “皮肤物理抗菌膜”专利技术治疗足癣的疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2010, 32(2): 30-32.
- [8] 赵辨. 中国临床皮肤性病学[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 586-587.
- [9] 李筱芳, 刘维达. 足癣治疗的进展[J]. 中国真菌学杂志, 2006, 1(3): 171-173.
- [10] 高永军, 余喜红, 赵志军, 等. 足浴联合硝酸咪康唑乳膏治疗角化过度型足癣疗效观察[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2018, 25(1): 26-28.
- [11] 周家梅, 陈砚香. 祛癣止痒洗液联合硝酸咪康唑乳膏治疗角化型足癣疗效观察[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10(3): 168-170.
- [12] 陈传俊, 于益鹏, 孙步梅, 等. “皮肤物理抗菌膜”与常用抗生素对临床耐药菌株药敏情况的比较研究[J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(3): 129-131.

[收稿日期] 2020-03-06

[本文编辑] 陈雪红