

# 四种抗真菌药物治疗甲癣疗效比较的文献系统复习

乔建军<sup>1</sup>, 张宏<sup>1</sup>, 石婧<sup>2</sup>

**摘要** 目的 比较特比萘芬与伊曲康唑、氟康唑、灰黄霉素治疗甲癣疗效的差异。方法 检索 Medline 文献数据库, 查找所有比较特比萘芬与伊曲康唑、氟康唑、灰黄霉素治疗甲癣的双盲随机对照试验的文献, 找出这 4 种药物治疗甲癣的真菌学治愈率并对其进行汇总, 得出合并后真菌学治愈率的比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI)。结果 有 6 篇比较特比萘芬与伊曲康唑、1 篇特比萘芬与氟康唑、2 篇特比萘芬与灰黄霉素治疗甲癣的双盲随机对照试验文献被纳入。特比萘芬 250 mg/d 连续疗法优于伊曲康唑 400 mg/d 冲击疗法 [OR = 5.01, 95% CI (3.42 ~ 7.33)] 和伊曲康唑 200 mg/d 连续疗法 [OR = 2.58, 95% CI (1.91 ~ 3.49)]。特比萘芬的疗效亦优于氟康唑 ( $P < 0.001$ ) 和灰黄霉素 [OR = 3.46, 95% CI (1.89 ~ 6.31)]。结论 特比萘芬治疗甲癣的疗效优于伊曲康唑、氟康唑和灰黄霉素。

**关键词** 甲真菌病; 皮肤癣菌; Meta 分析; 特比萘芬; 伊曲康唑; 氟康唑; 灰黄霉素

**中图分类号** R 756 **文献标识码** B **文章编号** 1001 - 7089 (2005) 07 - 0419 - 02

## The Efficacy of Four Antifungal Agents in the Treatment of Dermatophyte Onychomycosis: A Systemic Review

QIAO Jian-jun, ZHANG Hong, SHI Jing

(Department of Dermatology, the First affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**Abstract: Objective** To compare the efficacy of terbinafine with itraconazole, fluconazole and griseofulvin in the treatment of dermatophyte onychomycosis. **Methods** In order to find the double blind randomized clinical trials comparing the efficacy of terbinafine with itraconazole, fluconazole, and griseofulvin in the treatment of dermatophyte onychomycosis, the medical database of Medline was searched, and the data of the mycological cure rates of these four antifungal agents were extracted from the published papers and then were pooled. The odds ratios and the 95% confidence intervals of the mycological cure rates were calculated. **Results** Six, one and two double blind randomized clinical trials comparing the efficacy of terbinafine with itraconazole, fluconazole and griseofulvin in the treatment of dermatophyte onychomycosis were included into this article. Continuous terbinafine 250 mg per day was more effective than itraconazole pulse 400mg per day [OR = 5.01, 95% CI (3.42 ~ 7.33)] and continuous itraconazole 200mg per day [OR = 2.58, 95% CI (1.91 ~ 3.49)]. Terbinafine was more effective than fluconazole ( $P < 0.001$ ) and griseofulvin [OR = 3.46, 95% CI (1.89 ~ 6.31)]. **Conclusion** Terbinafine is more effective than itraconazole, fluconazole and griseofulvin in the treatment of dermatophyte onychomycosis.

**Key words:** Onychomycosis; Dermatophyte; Systematic review; Meta-analysis; Terbinafine; Itraconazole; Fluconazole; Griseofulvin

甲癣是指由皮肤癣菌引起的甲板感染。在新型抗真菌药物问世以前, 本病的治疗较为困难。它不仅是一个病理和美容的问题, 而且还严重影响了患者的生活质量<sup>[1]</sup>。近 10 余年新一代的口服抗真菌药物, 尤其是特比萘芬和新型唑类药物的问世使得甲癣的治疗有了较大的改善。特比萘芬、伊曲康唑、灰黄霉素是英国皮肤科医师协会推荐用于甲癣治疗的 3 种药物<sup>[2]</sup>, 此外也有人用氟康唑来治疗本病<sup>[3]</sup>。本研究运用系统评价的方法对特比萘芬与伊曲康唑、氟康唑和灰黄霉素治疗甲癣的疗效进行了比较, 以期得出客观结论, 指导临床用药。

## 1 材料和方法

### 1.1 文献检索策略 以“onychomycosis”, “tinea unguium”,

“dermatophyte”, “terbinafine”, “itraconazole”, “fluconazole”, “griseofulvin”作主题词, 检索 Medline (1966 年 ~ 2004 年 6 月) 医学文献数据库, 收集所有特比萘芬与伊曲康唑或氟康唑或灰黄霉素治疗甲癣的双盲随机对照试验 (RCT)。

### 1.2 文献的纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 研究目的为比较特比萘芬与伊曲康唑、氟康唑或灰黄霉素治疗甲癣疗效的双盲 RCT; 患者年龄大于 18 岁, 且肝功能正常, 无系统性疾病; 患者在进入研究前至少停用口服、外用抗真菌药物分别在 3 个月和 1 个月以上; 甲癣的诊断标准为病甲标本真菌培养和 (或) 镜检可查到皮肤癣菌; 治愈标准为随访结束时真菌培养和镜检均阴性; 有研究结束时真菌学治愈率的记录。

1.2.2 排除标准 综述文献或非双盲 RCT; 研究目的不是比较特比萘芬与伊曲康唑、氟康唑或灰黄霉素治疗甲癣疗效; 重复报道; 研究对象为儿童或老年人等特殊人群。

1.3 资料的提取 逐一阅读检索到的文献的题目和摘要, 如

[作者单位] 1 暨南大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州 510632;

2 广东省妇幼保健院皮肤科, 广东 广州 510010

[作者简介] 乔建军 (1978 - ), 男, 山东鱼台县人, 在读医学硕士, 主要从事病原真菌和真菌病的研究。

为 RCT则进一步阅读全文,记录其诊断标准和排除标准、随机化方法、给药方法和治愈标准等。符合上述标准的文献即可纳入本研究。

1.4 统计学分析 采用比值比 (OR)及其 95%可信区间 (CI)为疗效分析统计量。首先通过计算齐性检验的 Q值,对各研究 OR<sub>i</sub>进行齐性检验,各研究 OR<sub>i</sub>之间齐性用固定模型作 Meta分析;若 OR<sub>i</sub>不齐则采用随机效应模型作 Meta分析。计算合并的比值比 OR<sub>s</sub>及其 95% CI。计算方法按照文献<sup>[4]</sup>进行,计

算和统计学分析采用 SPSS10.0软件包。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 最终有 6篇特比萘芬与伊曲康唑、1篇特比萘芬与氟康唑、2篇特比萘芬与灰黄霉素治疗甲癣疗效和安全性比较的双盲 RCT被纳入到本系统评价中。各研究的特征见表 1。

表 1 四种抗真菌药物治疗甲癣的疗效比较的文献

文献出处	* 给药方 (治疗时间)		真菌学治愈率 (%)		随访时间
	特比萘芬组	伊曲康唑组	特比萘芬组	伊曲康唑组	
Sigurjeirsson B <sup>[5]</sup>	250 (12周)	400 (3疗程)	46.0	13.0	54月
Evans EG <sup>[6]</sup>	250 (12周)	400 (3疗程)	75.7	38.3	72周
Evans EG <sup>[6]</sup>	250 (16周)	400 (4疗程)	80.8	49.1	72周
Degreef H <sup>[7]</sup>	250 (12周)	200 (12周)	67.0	61.0	48周
De Backer <sup>[8]</sup>	250 (12周)	200 (12周)	73.0	45.8	48周
Honeyman J <sup>[9]</sup>	250 (4月)	200 (4月)	95.3	84.3	52周
Brautigam M <sup>[10]</sup>	250 (12周)	200 (12周)	81.0	63.0	52周
Havu H <sup>[3]</sup>	250 (12周)	150 (12周)	89.0	51.0	60周
Havu H <sup>[3]</sup>	250 (12周)	150 (24周)	89.0	49.0	60周
Haneke E <sup>[11]</sup>	250 (6月)	500 (11月) (微粒制剂)	90.0	64.0	48周
Hofmann H <sup>[12]</sup>	250 (3月)	1 000 (3月)	81.0	62.0	72周

\* 给药方法均为 mg/d; :表示为氟康唑; :表示为灰黄霉素

### 2.2 真菌学治愈率比较

2.2.1 特比萘芬与伊曲康唑比较 特比萘芬 250 mg/d连续疗法与伊曲康唑冲击疗法 (400 mg/d,连用 1周,停 3周为 1个疗程)比较,特比萘芬的疗效高于伊曲康唑,差异有统计学意义 [OR = 5.01, 95% CI (3.42 ~ 7.33)];特比萘芬 250 mg/d连续疗法与伊曲康唑 200 mg/d连续疗法比较,特比萘芬的疗效亦高于伊曲康唑,差异有统计学意义 [OR = 2.58, 95% CI (1.91 ~ 3.49)]。

2.2.2 特比萘芬与氟康唑比较 特比萘芬用法为 250 mg/d,连用 12周;氟康唑用法为 150 mg/周,连用 12或 24周。特比萘芬组的治愈率高于两氟康唑治疗组,差异均有统计学意义 (P < 0.001)。

2.2.3 特比萘芬与灰黄霉素比较 特比萘芬用法为 250 mg/d连用 12或 24周;灰黄霉素用量为 1 000 mg/d,微粒灰黄霉素用量为 500 mg/d。特比萘芬治疗组的治愈率高于灰黄霉素治疗组,差异有统计学意义 [OR = 3.46, 95% CI (1.89 ~ 6.31)]。

## 3 讨论

系统评价是一种临床研究的方法,它通过收集具有相同研究目的的所有临床研究,并逐个进行严格评价和分析,必要时进行定量合成的统计学处理,以达到增加统计学功效的目的 (Meta分析),最终得出客观结论。系统评价在循证医学证据当中的质量和可靠程度最高<sup>[13]</sup>。本系统评价纳入的均为多中心、大样本、随机双盲对照试验,它们具有研究质量高、代表性的特点。这为本系统评价得出较客观的结果奠定了良好的基础。由于甲真菌病的治疗目标是清除甲中的病原真菌,这是甲真菌病治愈判断的主要指标;而临床好转和治愈是次要的评判标准<sup>[2]</sup>。因此,本研究选择了真菌学治愈率这一指标来评判

这 4种抗真菌药物治疗甲癣的疗效。

本研究显示,特比萘芬治疗甲癣的疗效优于伊曲康唑和氟康唑。其原因可能与特比萘芬是杀菌剂,而伊曲康唑和氟康唑仅为抑菌剂有关。特比萘芬的最低杀菌浓度 (MFC)和最低抑菌浓度 (MIC)相近,约为 0.001 ~ 0.06 μg/ml,且口服后其在甲中的浓度大约比其 MFC高 100倍;而伊曲康唑在甲中的浓度仅介于杀菌和抑菌浓度之间;氟康唑每周用药 150 mg,其在甲中的浓度低于其 MIC,要使药物达到杀灭病甲中皮肤癣菌的浓度,则要每天给药 450 mg甚至 600 mg,这一剂量无论从安全性还是成本-效益方面考虑对甲癣的治疗都不适合<sup>[3,6]</sup>。

灰黄霉素吸收后与甲的角蛋白结合,阻止真菌的继续侵入,待病甲脱落后,由新甲代替,达到治疗目的<sup>[14]</sup>。因此,该药治疗甲癣需要长疗程,本研究显示其疗效不如特比萘芬;而且该药的不良反应也较多。故在现今有各种新型抗真菌药物的情况下,该药已不再适合用于甲癣的治疗<sup>[2]</sup>。

## [参 考 文 献]

[1] 甲真菌病调查协作组. 甲真菌病患者生活质量调查研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34 (5): 364 - 366.

[2] Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of Onychomycosis [J]. Br J Dermatol, 2003, 148 (3): 402 - 410.

[3] Havu V, Heikkila H, Kuokkanen K, et al. A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis [J]. Br J Dermatol, 2000, 142 (1): 97 - 102.

[4] 徐勇勇. Meta分析常见资料类型及统计分析方法 [J]. 中华预防医学杂志, 1994, 28 (5): 303 - 307.

[5] Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-

- year blinded prospective follow-up study[J]. Arch Dermatol, 2002, 138(3): 353 - 357.
- [6] Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis[J]. BMJ, 1999, 318(7190): 1031 - 1035.
- [7] Degreef H, del Palacio A, Mygind S, *et al* Randomized double-blind comparison of short-term itraconazole and terbinafine therapy for toenail onychomycosis[J]. Acta Derm Venereol, 1999, 79(3): 221 - 223.
- [8] De Backer M, De Vroey C, Lesaffre E, *et al* Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: a double-blind comparative trial of terbinafine 250 mg/day versus itraconazole 200 mg/day[J]. J Am Acad Dermatol, 1998, 38(5Pt3): 57 - 63.
- [9] Honeyman J, Talarico F, Arruda LH, *et al* Itraconazole versus terbinafine (LAMISIL): which is better for the treatment of onychomycosis? [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1997, 9(3): 215 - 221.
- [10] Brautigam M, Nolting S, Schopf RE, *et al* Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail infection[J]. BMJ, 1995, 311(7010): 919 - 922.
- [11] Haneke E, Tausch I, Brautigam M, *et al* Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: A randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin[J]. J Am Acad Dermatol, 1995, 32(1): 72 - 77.
- [12] Hofmann H, Brautigam M, Weidinger, *et al* Treatment of toenail onychomycosis[J]. Arch Dermatol, 1995, 131(8): 919 - 922.
- [13] 魏强, 吴建臣. 循证医学的最好证据——系统评价[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(11): 790 - 791.
- [14] 乔建军, 张宏. 抗真菌药物[A]. 见: 张宏. 临床真菌病诊断治疗学[M]. 广州: 世界图书出版公司, 2004. 267 - 291.

[收稿日期] 2005-01-25 [修回日期] 2005-03-09

## 妊娠痒疹 78例临床分析

Clinical Analyses of 78 Cases of Prurigo Gestationis

赵燕云<sup>1</sup>, 杨怀珠<sup>2</sup>

ZHAO Yan-yun, YANG Huai-zhu

**摘要** 目的 探讨妊娠痒疹对妊娠结局的影响。方法 回顾分析妊娠痒疹患者 78例。结果 78例妊娠痒疹患者中, 实验室检查发现 67例胆汁酸(TBA)、丙酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)均升高。妊娠结果: 妊娠痒疹伴有胆汁酸水平升高、转氨酶异常 67例患者中, 早产 12例(17.91%), 剖宫产 51例(76.12%), 死胎 2例(2.98%); 同期对照组 79例孕产妇, 依次为 4例(5.06%)、20例(25.32%)、0例。两组早产率、剖宫产率比较差异有极显著性( $\chi^2=6.13, P<0.01$ ;  $\chi^2=37.46, P<0.005$ )。两组死胎率比较差异无显著性( $\chi^2=2.39, P>0.05$ )。结论 妊娠痒疹孕产妇妊娠期胆汁酸水平升高、转氨酶异常者胎儿预后不佳, 早产、剖宫产率均很高, 应适时剖宫产终止妊娠, 防止死胎的发生。

**关键词** 痒疹; 妊娠; 胆汁酸; 转氨酶

**中图分类号** R 758.3; R 714.14 **文献标识码** B **文章编号** 1001-7089(2005)07-0421-02

妊娠痒疹是发生在妊娠中、晚期特有的瘙痒性疾病, 孕妇预后良好。但据资料报道<sup>[1-3]</sup>, 此病可影响胎儿的生长发育, 导致早产、胎儿宫内窘迫及死胎的发生, 已经引起临床医生的高度重视。为了进一步探讨妊娠痒疹对妊娠结局的影响, 笔者对 78例妊娠痒疹患者的资料进行回顾性分析, 结果如下。

### 1 临床资料

1.1 一般资料 78例妊娠痒疹资料来源于本院妇产科 2002年 5月~2004年 6月住院治疗患者。年龄 23~30岁, 平均 26.8岁; 初次妊娠 70例, 二次妊娠 8例; 单胎 75例, 双胎 3例; 孕龄 21<sup>+2</sup>~39<sup>+3</sup>周, 平均 36.1+1.4周。对照组为随机抽取同期住院分娩的孕产妇共 79例; 年龄 24~30岁, 平均 27.2岁。初

次妊娠 72例; 二次妊娠 7例; 单胎 77例, 双胎 2例; 孕龄 22<sup>+2</sup>~38<sup>+4</sup>周, 平均 36.4+1.2周。两组患者的年龄、胎龄、胎次均有可比性。

1.2 皮肤瘙痒出现的时间 孕龄 20周~22周 4例, 22~24周 9例, 25~27周 20例, 28~30周 15例, 31~33周 16例, 34~36周 10例, 37周 4例。

1.3 临床表现 患者均有不同程度的瘙痒性丘疹, 首发四肢伸侧 49例, 腹部妊娠纹上 29例。皮损局限四肢伸侧、腹部 47例, 全身泛发 31例。主要表现为米粒大小红色或正常肤色的丘疹, 散在丘疹或风团样皮疹, 间夹有抓痕、血痂及丘疹, 顶端脱色或色素沉着, 部分呈苔藓样改变。

1.4 实验室检查 检查嗜酸性粒细胞、血清胆汁酸水平、胆红素、丙酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶。

1.5 诊断根据依据《中华妇产科》<sup>[3]</sup>。

1.6 治疗 及时发现胎儿缺氧并采取相应的措施, 改善妊娠结局。局限性瘙痒者外用冰片炉甘石洗剂和尤卓尔软膏, 全身泛发者予熊去氧胆酸 15 mg/(kg·d)分 3次口服, 共 20天; 地塞米松 10 mg 静滴。连用 6天。

**作者单位** 1 福建省泉州市泉港区妇幼保健院妇产科, 福建 泉州 362801; 2 福建省泉州市泉港区妇幼保健院皮肤科, 福建 泉州 362801

**作者简介** 赵燕云(1971-), 女, 宁夏银川人, 医学学士, 主治医师, 主要从事妇产科临床工作。