DOI:10.16016/j.1000-5404.201510160

特比萘芬联合半导体激光治疗甲癣102例疗效观察

季 刚 (100069 北京,北京丰台右安门医院皮肤科)

[摘要] **目的** 分析特比萘芬联合半导体激光治疗甲癣的临床疗效。**方法** 选取我科2011年3月至2015年3月门诊就诊的甲癣患者共102例。按照患者接受的治疗方案,分为联合组和对照组。对照组口服盐酸特比萘芬片0.25 g,1次/d,连服12周。联合组在对照组治疗方案基础上,加用半导体激光照射治疗,每周2次,疗程相同。停药24周后,对比两组患者的临床疗效。**结果** 与对照组比较,联合组治疗后病甲(指甲、趾甲)的指甲生长长度、甲分离、甲板增厚、甲板破坏程度和甲沟炎评分、甲真菌病临床评分指数差异有统计学意义($P<0.05$);联合组治疗后的总有效率、清除率高于对照组(100.00% *vs* 90.19%,54.92% *vs* 29.41%,$P<0.05$)。**结论** 特比萘芬联合半导体激光治疗甲癣具有较好的临床疗效。

[关键词] 特比萘芬;半导体激光;甲癣
[中图法分类号] R454.2;R756.405;R986 [文献标志码] A

Efficacy of terbinafine combined with semiconductor laser for 102 cases of onychomycosis

Ji Gang (Department of Dermatology, Beijing You'anmen Hospital, Beijing, 100069, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical efficacy of terbinafine combined with semiconductor laser for onychomycosis. **Methods** A total of 102 outpatients with onychomycosis in our department from March 2011 to March 2015 were divided into a combination group and a control group. The control group was treated with terbinafine hydrochloride tablets, 0.25 g qd, for 6 weeks. The combination group was added with semiconductor laser irradiation treatment, twice a week for 6 weeks. The clinical efficacy was compared between the 2 groups. **Results** After treatment, the growth length of fingernail and toenail in the combination group was significantly improved ($P<0.05$), and the deck thickness, deck damage extent, paronychia score and scoring of clinical index for onychomycosis (SCIO) had statistically significant differences compared with the control group ($P<0.05$). The total efficiency and clearance rate of the combined group after treatment was higher (100.00% *vs* 90.19%, 54.92% *vs* 29.41%, $P<0.05$). **Conclusion** Terbinafine combined with semiconductor laser has good clinical efficacy for onychomycosis.

[**Key words**] terbinafine; semiconductor laser; onychomycosis

Corresponding author: Ji Gang, E-mail: daxingjigang@aliyun.com

甲癣又名灰指甲,是一种好发于指(趾)甲及甲下的真菌病[1]。本病多由皮肤癣菌侵犯甲板所致。临床表现以甲板颜色改变,表面变形、增厚,其下蛀空,容易脱落,或甲板有白点,失去光泽为特点。本病有一定传染性,常由单侧1~2个甲板开始,由于未及时治疗,逐渐累及邻甲及全甲。以往关于甲癣的治疗,常单纯用药,特比萘芬就是其中一种。此药具有广谱抗真菌作用,对皮肤真菌有杀菌作用,适用于浅表真菌引起的皮肤、指甲感染。然而,单用此药并不能很好地控制甲癣,加之治疗疗程太长,患者常常不能坚持而中断治疗。近年来,随着局部治疗技术的发展,半导体激光被

[通信作者] 季 刚,E-mail:daxingjigang@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1431.008.html(2016-02-01)

用来治疗甲癣的报道越来越多[2]。基于此,本研究探讨在使用特比萘芬的基础上联合半导体激光治疗甲癣的临床效果,为该病的治疗积累临床资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我科2011年3月至2015年3月门诊就诊的甲癣患者共102例。纳入标准:①诊断标准符合第7版《皮肤性病学》甲癣诊断[3],即临床表现为甲板呈灰褐色或灰黄色,甲床残留角化堆积物,甲板脱落或部分中空、破损严重,真菌培养和/或真菌镜检阳性;②肝功能正常;③入组前2个月内未进行全身或外用抗真菌药物或糖皮质激素治疗。排除标准:①近端甲下型、白色表浅甲真菌病或远端侧位甲下甲真菌病患者;②对于特比萘芬过敏患者;③合并自身免疫性疾病,糖尿病,心、肝、肺、肾疾病,甲沟炎,甲周软组织外伤,外周循环性疾病患者。

按照患者接受的治疗方案,分为联合组和对照组。联合组51例,男性32例,女性19例;年龄22~59(44.27±2.25)岁;病程1~6(3.39±0.34)年;合并手、足癣38例,累计病甲数153个,其中指甲83个,趾甲70个。对照组51例,男性30例,女性21例;年龄21~62(43.02±2.84)岁;病程2~7(3.41±0.29)年;合并手、足癣40例,累计病甲数149个,其中指甲78个,趾甲71个。两组患者性别构成,年龄,病程,合并手、足癣例数和累计病甲情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组:口服盐酸特比萘芬片(北京诺华制药有限公司,0.25 g×7片,国药准字H20000251)0.25 g,1次/d,连服12周。联合组:在对照组治疗方案的基础上,加用半导体激光治疗仪(武汉市南康经贸有限公司,nk-808型)进行治疗。具体操作如下:选择波长808 nm,激光功率500 mW,光斑直径10 cm,垂直照射病甲,照射距离2~3 cm,每个光斑照射时间20 min,每周2次,疗程12周。疗程结束并停药24周后,对两组患者的病甲指甲生长长度、症状体征评分、甲真菌病临床评分指数和临床效果进行统计分析。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前真菌培养及鉴定 用手术刀刮取患者病甲或甲下碎屑进行培养,常规选用改良沙堡氏琼脂培养基和放线菌酮培养基,置25~28 ℃培养2~3周,3 d观察1次,4周后无真菌生长视为培养阴性。

1.3.2 病甲指甲生长长度(growth length of fingernail, GLFN) 用尖头手术刀片于患者每个指甲根部距甲小皮约2 mm垂直于指甲纵轴刻线,用数显游标卡尺取中线,测量甲小皮根部至横线处距离为D1;停药24周后重新测量这段距离为D2;GLFN=D2-D1(mm)[4]。

1.3.3 症状体征评分 采用如下标准评价两组患者治疗前及停药24周后甲分离、甲板增厚、甲板破坏程度、甲沟炎程度:0分,无;1分,轻度;2分,中度;3分,重度。

1.3.4 甲真菌病临床评分指数(scoring clinical index for onychomycosis, SCIO) 采用国际公认的SCIO,将各项评分结果相加算出靶甲的SCIO积分,靶甲为白色浅表型、受累长度<1/3,甲下角化程度<1 mm、患者年龄15~24岁、靶甲部位为2~4指甲者各记1分。靶甲为远端侧缘甲下型、受累长度1/3~1/2、甲下角化程度1~2 mm、患者年龄25~60岁、靶甲部位为拇指甲或2~4趾甲者各记2分。靶甲为近端甲下型或全甲毁损型、受累长度>2/3、甲下角化程度>2 mm、患者年龄61~75岁、靶甲部位为拇趾甲者各记3分。按SCIO积分的高低将甲真菌病的严重程度分为5度:SCIO<6分为Ⅰ度,6分<SCIO<9分为Ⅱ度,9分<SCIO<12分为Ⅲ度,12分<SCIO<15分为Ⅳ,SCI≥15分为Ⅴ度[5]。

1.3.5 临床疗效评价 两组患者停药24周后,采用如下标准评价临床疗效:痊愈,病甲症状、皮损完全消失,真菌镜检培养阴性;显效,病甲症状、皮损显著下降,真菌镜检培养阴性或镜检可见少量破碎菌丝;好转,病甲症状、皮损下降,真菌镜检培养可为阳性;无效,病甲症状、皮损未下降,真菌镜检和/或培养为阳性[6]。总有效率=(痊愈+显效)例数/总例数×100%。真菌学疗效评价指标为真菌清除率,清除:真菌镜检及培养均为阴性;未清除:真菌镜检及清除率=清除例数/总例数×100%。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件,以$\bar{x}\pm s$表示计量资料,采用t检验分析两组间差异;以百分率表示计数资料,采用χ^2检验分析两组间差异。

2 结果

2.1 菌种分析

102例真菌培养阳性98例(96.1%)。其中酵母菌36例(36.7%),皮肤癣菌41例(41.8%),霉菌15例(15.3%),混合真菌感染6例(6.12%)。

2.2 两组患者治疗后病甲的 GLFN

联合组治疗后病甲(指甲、趾甲)的 GLFN 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

表1 两组患者治疗后病甲的 GLFN

组别	病甲总数	病甲部位		GLFN(mm)	
		指	趾	指	趾
联合组	153	83	70	3.42±0.29[a]	2.96±0.18[a]
对照组	149	78	71	2.89±0.24	2.42±0.21

a:$P<0.05$,与对照组比较

2.3 两组患者治疗前后的症状体征评分

两组患者治疗后的甲分离、甲板增厚、甲板破坏程度和甲沟炎评分与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);联合组治疗后的甲分离、甲板增厚、甲板破坏程度和甲沟炎评分与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

表2 两组患者治疗前后症状体征评分($n=51$, $\bar{x}\pm s$)

组别	甲分离	甲板增厚	甲板破坏程度	甲沟炎
联合组				
治疗前	2.05±0.43	1.96±0.37	2.13±0.39	1.79±0.28
治疗后	1.27±0.35[ab]	0.98±0.29[ab]	1.06±0.24[ab]	0.53±0.19[ab]
对照组				
治疗前	2.09±0.40	1.93±0.42	2.08±0.32	1.81±0.25
治疗后	1.75±0.33[a]	1.23±0.26[a]	1.57±0.29[a]	1.03±0.27[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

2.4 两组患者治疗前后的 SCIO 评分

联合组治疗前后 SCIO 评分分别为(11.27±2.16)、(4.45±0.77)分,对照组治疗前后 SCIO 评分分别为(11.53±1.97)、(5.24±0.92)分,两组患者治疗后 SCIO 评分与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),联合组治疗后 SCIO 评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗前后 SCIO 分级情况见表3。

表3 两组患者治疗前后 SCIO 分级情况[例(%),$n=51$]

组别	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	Ⅴ度
联合组					
治疗前	0	22(43.14)	24(47.06)	5(9.80)	0
治疗后	28(54.90)	15(29.41)	7(13.73)	1(1.96)	0
对照组					
治疗前	0	22(43.14)	23(45.10)	6(11.76)	0
治疗后	23(45.10)	12(23.53)	14(27.45)	2(3.92)	0

2.5 两组患者治疗后的临床疗效和清除率

联合组治疗后的总有效率和清除率均高于对照组($P<0.05$,表4)。

表4 两组患者治疗后的临床疗效及清除率

[例(%),$n=51$]

组别	痊愈	显效	进步	无效	总有效率	清除率
联合组	34(66.67)	16(31.37)	1(1.96)	0	51(100.00)[a]	28(54.92)[a]
对照组	17(33.33)	20(39.22)	9(17.64)	5(9.81)	46(90.19)	15(29.41)

a:$P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

甲癣是皮肤科最常见的甲病变。致病菌中以皮肤癣菌、酵母菌和非皮肤癣菌性丝状真菌(霉菌)多见。本病易复发,常迁延不愈,给患者社交和精神上带来极大的困扰。一旦发现,应及时治疗。然而,本病的治疗一直是一个棘手的问题。目前关于甲癣的治疗方法很多,有提出局部治疗,有推荐系统治疗,还有推崇应用局部治疗新技术的相关报道[7]。

一般认为局部外用药治疗代价低,但不适合于所有临床分型,对于持续半年的局部单一疗法仍无效的患者,可以选择口服抗真菌药治疗[8]。特比萘芬就是一种常见的抗真菌药,广泛应用于抗真菌领域。此药属于丙烯胺类抗真菌药,其抗真菌机制是通过抑制角鲨烯环氧化酶,阻断真菌细胞膜麦角固醇的生物合成,导致鲨烯在细胞中蓄积而发挥杀菌作用的。研究证明在治疗甲癣病方面,特比萘芬较伊曲康哩和氟康具有更加明显的优势,尤其是长期连续应用比间歇疗法应用效果更好[9]。然而有学者指出:单纯药物治疗甲癣,患者服药时间长,剂量大,容易产生耐受性,药物成本高,复发率也高,加之药物对肝肾功能的不良影响,常使许多患者不得不中断治疗[10]。

近年来,随着医疗技术的发展,国内外许多报道提出利用激光半导体治疗法辅助治疗甲癣病,并取得了理想的疗效[11]。如 Vural 等[12]报道用波长为 1 064 nm,能量密度为 4、8 J/cm^{2}的激光照射红色毛癣菌菌落时,能明显抑制其生长。Landsman 等[13]研究发现在治疗中重度的甲真菌病时,采用 870、930 nm 近红外波长的二极管激光效果明显。为了提高治疗甲癣的临床治愈率,本研究尝试将系统药物治疗和局部激光治疗联合应用,探讨其临床效果,以期为甲真菌的治疗方案提供参考。

本研究发现两组患者治疗后的甲分离、甲板增厚、甲板破坏程度和甲沟炎评分较治疗前差异显著。该结果提示采用系统药物治疗和在此基础上联合应用半导体激光治疗,均可发挥较好的抗真菌作用,充分肯定了

两种疗法的有效性。这和其他文献的报道是一致的。另外,结果还显示联合组治疗后的(指甲、趾甲)的GLFN、甲分离、甲板增厚、甲板破坏程度和甲沟炎评分较对照组差异明显($P<0.05$),且联合组治疗后的临床有效率优于对照组。上述结果提示:在药物治疗的基础上配合半导体激光治疗甲真菌病较单独用药治疗效果更优。甲癣患者由于指甲变形,血液循环差,对真菌的抵抗力低,药物渗透差,故临床效果有一定差异性,临床有效率有待提高。而本研究所使用的半导体激光为808 nm,由于能量密度高,穿透性强,作用于组织时可将能量转换为热能,促进生物分子的震动与转动,并产生热化反应,从而加强局部血液循环,提高机体免疫力,促进药物从指甲部位渗透和吸收,提高疗效。此疗法一般不单用,常配合药物进行治疗,可达到更佳的治疗效果。本研究验证了这一更优的疗效。

综上所述,关于甲癣的治疗,传统常用采用系统口服药物的方法,该法疗效较高,但鉴于有一定的副作用,已逐渐被其他疗法所替代。特比萘芬联合半导体激光治疗甲癣具有较好的临床疗效,而且简单方便,无痛苦,患者依从性好。对于传统治疗方法无效或副作用大的患者的确是个不错的选择,值得临床推广。但具体治疗方法的选择尚需要根据患者自身疾病的状况以及经济能力等因素综合考虑。

参考文献:

[1] Barot B S, Parejiya P B, Patel H K, *et al*. Microemulsion-based antifungal gel delivery to nail for the treatment of onychomycosis: formulation, optimization, and efficacy studies[J]. Drug Deliv Transl Res, 2012, 2(6): 463-476. DOI: 10.1007/s13346-012-0109-8

[2] 徐晓容, 赖爱民, 郑俊彬, 等. 1064nmNd: YAG 激光治疗甲真菌病疗效观察[J]. 中国热带医学, 2014, 14(10): 1246-1248.

[3] 张学军. 皮肤性病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 83.

[4] Verrier J, Bontems O, Baudraz-Rosselet F, *et al*. Oral terbinafine and itraconazole treatments against dermatophytes appear not to favor the establishment of Fusarium spp. in nail[J]. Dermatology, 2014, 228(3): 225-232. DOI: 10.1159/000357764

[5] Sergeev I V, Sergeev A I. Onychomycosis: the medern treatment approaches Russian[J]. New Medical Journal, 1997, 2(1): 25-28.

[6] 孙瑞丽, 王华玺, 王哲新. 阿莫罗芬搽剂联合特比萘芬片治疗甲真菌病82例疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2015, 14(2): 116-118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2015.02.017

[7] 刘建军. 伊曲康唑合特比萘芬治疗甲真菌病54例临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2014(18): 63.

[8] 李雪, 安琪, 王秋枫, 等. 特比萘芬与伊曲康唑治疗甲真菌病疗效的Meta分析[J]. 热带病与寄生虫学, 2014, 12(4): 248-251. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2302.2014.04.019

[9] 王伯仁. 国产特比萘芬片治疗指甲真菌病疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2014, 36(3): 169, 172. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2014.03.020

[10] 刘红芳, 黄莉宁, 陈勇军, 等. 不同疗程长脉宽Nd: YAG 1064 nm激光治疗甲真菌病的疗效观察[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(3): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2015.03.008

[11] 王小琴, 王科, 陈谊. 长脉宽激光治疗甲真菌病63例临床疗效观察[J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(5): 535-537. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2669.2014.05.025

[12] Vural E, Winfield H L, Shingleton A W, *et al*. The effects of laser irradiation on Trichophyton rubrum growth[J]. Lasers Med Sci, 2008, 23(4): 349-353.

[13] Landsman A S, Robbins A H, Angelini P F, *et al*. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2010, 100(3): 166-177.

(**收稿**:2015-10-28;**修回**:2016-01-17)

(编辑 邓强庭)