维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)05－0633－03

复方萘替芬霜治疗豚鼠须癣毛癣菌及白念珠菌感染的疗效观察

李安荣，江　舟，王体强，毛　郴

(重庆医科大学临床学院药剂科，重庆　400016)

【摘　要】目的：观察复方萘替芬霜治疗豚鼠皮肤须癣毛癣菌及白念珠菌感染的疗效。方法：皮肤须癣毛癣菌及白念珠菌感染的动物模型各 60 只，分别分为 6 组，分别外用 2.5%、1.25%和 0.625%复方萘替芬霜剂和 0.5%酮康唑霜与 2%萘替芬霜和空白赋形剂，治疗疗程 14 天。结果：复方萘替芬霜疗效均较酮康唑霜、茶替芬霜和空白赋形剂优($P<0.01$)。结论：复方萘替芬霜剂治疗豚鼠须癣毛癣菌及白念珠菌均有较高的疗效。

【关键词】萘替芬；酮康唑；须癣毛癣菌；白念珠菌；霜剂

【中国图书分类法分类号】R986　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2002－03－10

Therapeutic effects of compound naftifine cream on experimental dermatophytosis in guinea pigs

LI Anrong, et al

(*Pharmacy of College of Clinical Medicine, Chongqing Medicine University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the therapeutic effects of compound naftifine cream on experimental dermatophytosis caused by trichophyton purpureatum or candida albicans. *Methods*: Two dermatophytosis models of 120 guinea pigs were made and divided into 6 groups($n=10$) respectively. Topically 2.5%, 1.25%, 0.625% of compound naftifine cream and 0.5% cream ketoconazole and 2% cream naftifine and control agent were used in all laboratory animals respectively. All were used for 14days. *Results*: The efficacy of the compound naftifine cream in topically administered animals was better than that in the ketoconazole or nafiifine cream treatment groups ($P<0.01$) respectively. *Conclusion*: The compound naftifine cream topically used in the treatment of dermatophytosis can be permitted.

【Key words】Naftifine; Ketoconazole; Candida albicans; Trichophyton purpureatum; Cream

酮康唑(ketoconazole)与萘替芬(naftifine)是临床上广泛使用的外用抗真菌药物，将酮康唑与萘替芬进行优化组合研制而成高效、广谱抗真菌外用药——复方萘替芬霜剂(compound naftifine cream)，国内外未见报道。体外试验对主要致病真菌的 MIC 明显低于萘替芬或酮康唑单独使用，说明联合使用抗菌作用增强[1]。为了观察复方萘替芬霜剂对实验性感染真菌动物的治疗效果，为临床使用提供实验依据，我们进行了复方萘替芬霜剂外用治疗豚鼠皮肤须癣毛癣菌及白念珠菌感染的疗效观察。现报道如下。

作者介绍：李安荣(1958－　)，男，主管药师，
主要研究方向：药物学。

1　材料与方法

1.1　实验动物

健康白色豚鼠 120 只，体重 200～300g，♀♂兼有，随机分为 2 组，一组感染白念珠菌，另一组感染须癣毛癣菌。将所有实验豚鼠背部及左右两侧脱毛，约 5cm×4cm，然后按常规方法建立豚鼠皮肤真菌感染模型。感染后动物皮肤出现皮疹、鳞屑或痂皮，刮取皮疹、鳞屑或痂皮镜检出相应的真菌，证明真菌感染动物模型成功[2]。将感染成功的模型动物各自随机分为 6 组使用，分别为 0.5%酮康唑霜组，2%萘替芬霜组，复方萘替芬霜剂高(含 2%萘替芬和 0.5%酮康唑)、中(含 1%萘替芬和 0.25%酮康唑)、低(含 0.5%萘替芬和 0.125%酮康唑)浓度组，空白基质组。

1.2　感染真菌

白念珠菌(Candida albicans)CZATCC76615 及须癣毛癣

维普资讯 http://www.cqvip.com

菌(Trichophyton purpureatum)CZ1251 由第二军医大学长征医院皮肤科提供的标准菌株。实验前恢复其致病力并分别接种与沙堡琼脂(Sabrouraud dextrose agar,SDA)斜面试管,红色须癣毛癣菌 26℃,白念珠菌 37℃ 培养,7～10d 后小心刮取菌落,分别用生理盐水制成相应的浆状混悬液备用。SDA 由 4% 葡萄糖、1% 蛋白胨和 2% 的琼脂组成。

1.3 药物与试剂

原料药萘替芬由重庆华邦制药有限公司提供,批号:010208,酮康唑由重庆华邦制药有限公司提供,批号:010202。供试药物 0.5% 酮康唑霜,2% 萘替芬霜,复方萘替芬霜高、中、低浓度,均使用相同的空白基质,由重庆华邦制药有限公司提供。基质所用药物均为药用规格,其他试剂为分析纯。

1.4 治疗方法与疗效评价

参照文献[1]用砂纸反复磨擦豚鼠脊柱两侧去毛皮肤,以皮肤有渗出液但又不出血为准,用玻棒将制备的菌种浆状混悬液涂擦于损伤皮肤,感染真菌后(室温保持 30℃),于第 10 天镜检菌丝或孢子,然将感染阳性动物随机分组,弃去阴性动物。于豚鼠模型制成后 48h 内,各实验组分别给相应的药物,每日抹 1 次于病损处,每次 1g,共 14d,同时设霜剂空白基质和未治疗组,观察疗效。

治愈为皮损消退,真菌镜检连续 2 次阴性及真菌培养阴性;无效为皮损未消退,真菌镜检阳性。抹药 4th d 后每日检查病变处皮疹、鳞屑或痂皮 1 次,直到 14d 为止。记录各组动物的痊愈数并计算痊愈率。

2 结 果

各组动物使用相应的药物连续治疗 14d,其 7d,10d,14d 的治愈率如表 1、2 所示。可见,复方萘替芬霜的疗效较阳性对照药物 2% 酮康唑霜或 1% 萘替芬霜为优。

表 1 复方萘替芬霜治疗感染白念珠菌豚鼠的疗效

组别	动物数	7d 治愈率(%)	10d 治愈率(%)	14d 治愈率(%)
空白基质	10	0	0	0
0.5% 酮康唑霜,	10	0	40*	50**
2% 萘替芬霜,	10	30	50**	80**
高浓度复方萘替芬霜	10	50**##	90**##	100**△△
中浓度复方萘替芬霜	10	50**##	90**##	100**△△
低浓度复方萘替芬霜	10	30	60**#	90**△△

与基质和空白组比较:*$P<0.05$,**$P<0.01$;与相同浓度酮康唑组比较:#$P<0.05$,##$P<0.01$;与相同浓度萘替芬组比较:△$P<0.05$,△△$P<0.01$,以下相同。

表 2 复方萘替芬霜治疗感染须癣毛癣菌豚鼠的疗效

组别	动物数	7d 治愈率(%)	10d 治愈率(%)	14d 治愈率(%)
0.5% 酮康唑霜,	10	20	30	50**
2% 萘替芬霜,	10	40	60**	90**
高浓度复方萘替芬霜	10	80**##	90**##	100**△△
中浓度复方萘替芬霜	10	80**##	90**##	100**△△
低浓度复方萘替芬霜	10	60	70**#	100**△△
空白基质	10	0	0	0

3 讨 论

大量研究表明,皮肤浅部真菌感染以须癣毛癣菌居首位,其次是白念珠菌[3～6],而且该两种菌容易感染豚鼠,因此,我们在实验中采用这两种致病菌为实验菌株来建立豚鼠皮肤真菌感染模型。

目前抗真菌药物最引人注目的有两类化合物,即氮唑类和丙烯胺类,它们都是抗菌谱广,抑杀真菌浓度低的化合物[7～8]。氮唑类化合物的作用机制是抑制真菌细胞内麦角甾醇的合成,而麦角甾醇是真菌细胞膜的基本成分,麦角甾醇的缺乏改变了真菌细胞膜的化学合成,使膜的通透性和连接于膜上的许多酶的活性发生相应的改变,从而抑制真菌生长;丙烯胺类化合物的作用机制也是抑制真菌细胞内麦角甾醇的生物合成,但作用部位与氮唑类不同,它通过引起鲨烯环氧化反应,在鲨烯向环氧化合物转变水平上干扰甾醇的合成,而不直接涉及细胞色素 p450 同功酶,使真菌细胞内角鲨烯大量蓄积和麦角甾醇的缺乏,从而引起杀菌作用。通过体外抑菌

维普资讯 http://www.cqvip.com

筛选试验发现,萘替芬对曲霉菌等丝状真菌的抑杀效果甚佳,而酮康唑对酵母类真菌的抑菌较好,将两种药物按一定比例组成复方,其抗菌作用大大增强,明显强于萘替芬或酮康唑单独使用。

实验结果表明,将萘替芬与酮康唑联合使用对皮肤须癣毛癣菌或白念珠菌引起的皮肤真菌感染的治愈率甚高,不仅治愈时间而且治愈率均较萘替芬或酮康唑单独使用为优,提示复方萘替芬霜一个有发展前景的外用抗真菌药,值得临床试用。

参 考 文 献

[1] 廖万清,李志刚,温 海,等.复方萘替芬喷雾剂及冷霜的研制与应用[J].第二军医大学学报,1999;20(3):187-188.

[2] 郭宁如,吴绍熙,沈永年,等.特比萘芬治疗豚鼠皮肤须癣毛癣菌感染的疗效[J].新药与临床,1996;15(6):339-341.

[3] 鲍燕燕,凌 云,陈冰璞,等.布替萘芬对豚鼠皮肤须发癣霉的疗效观察[J].中国抗生素杂志,2000;25(2):145-147.

[4] 陈光仍,张 莉.浅部真菌致病菌种分析[J].中华皮肤科杂志,1996;29(5):365.

[5] 程培华,廖耀玲,高秋思,等.桂北地区浅部真菌病原菌分离培养观察[J].中华皮肤科杂志,1996;29(1):62.

[6] 郭润身.太原地区病原真菌调查报告[J].中华皮肤科杂志,1989;22(1):28.

[7] 吴绍熙,郭宁如.国产抗真菌药药效学研究[J].中华皮肤科杂志,1994;27(2):80.

[8] Spitzer ED. Persistence of the initial infection in recurrent cryptococcal meningitis[J]. Lancet,1993;(8845):595.

[9] Paltauf FG, Daum G, Iuder G, et al. Squalene and ergosterol biosynthesis in fungi treated with naftifine, a new antimycotic agent[J]. Biochem Biophys Acta,1982;712:268.

(上接第 594 页)免疫组化提示其Ⅰ型胶原的合成也受到了抑制,这可能和 GSH 能对人体氧化还原系统、巯基酶起活化作用,并产生解毒效应,使肝脏受有毒物质的攻击减轻,损伤的肝细胞得以再生有关。

联苯双酯是治疗慢性肝炎的药物,能抑制 CCl_4 引起的肝脏微粒体脂质过氧化及与肝脏微粒体、脂质的共价结合,从而减轻 CCl_4 的毒性代谢产物(自由基)所引起的肝细胞生物膜的结构和功能损害,使升高的 ALT 降低,此外,联苯双酯对肝脏解毒过程中起重要作用的终末氧化酶细胞素 P_{450} 有明显诱导作用,加强对 CCl_4 等毒物的解毒能力。本文中其作为阳性对照药物,显示了抗 CCl_4 致肝细胞损伤作用。

参 考 文 献

[1] 石小枫,刘 杞,郭树华.还原型谷胱甘肽对小鼠急性肝损伤的保护作用[J].现代医药卫生,2002;18(10):849-850.

[2] Kronck KD, Fehsel K, Suschek C, et al. Inducible nitric oxide synthase - derived nitric oxide in gene regulation, cell death and cell survival[J]. Int Immunopharmacol,2001;1(8):1407-1420.

[3] 张全海,郭树华,胡大荣,等.国产还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病疗效观察[J].中华肝脏病杂志,2000;8(4):239-240.