

# 皮肤癣菌病耐药现状及中药可做贡献

袁芳草<sup>1\*</sup>, 吴 然<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>贵州中医药大学第一附属医院皮肤科, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月24日

## 摘 要

近年来, 由于抗真菌药物自身局限性以及不合理使用等问题, 临床耐药菌株不断增多, 使顽固性(耐药)皮肤癣菌病的感染发生率大大增加, 难以治疗, 对人类健康造成很大的威胁。这些问题导致人们亟需找新的、替代的、基于天然的抗真菌药物。至今已几百余种中草药被发现具有抗真菌活性, 为抗皮肤癣菌耐药感染研究奠定了基础。本文综述皮肤癣菌耐药的感染概况以及近年来国内外中药抗皮肤癣菌作用的研究, 为中药治疗耐药皮肤癣菌病提供依据。

## 关键词

皮肤癣菌, 耐药, 中药, 高通量测序

# Drug Resistance Status of Dermatophy-Tosis and Contribution of Traditional Chinese Medicine

Fangcao Yuan<sup>1\*</sup>, Ran Wu<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Oct. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 24<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In recent years, due to the limitations of antifungal drugs and unreasonable use, clinical drug-resistant

\*第一作者。

#通讯作者。

strains are increasing, so that the incidence of refractory (drug-resistant) dermatophytosis infection greatly increased, difficult to treat, causing a great threat to human health. These problems lead to the urgent need to find new, alternative, natural-based antifungal drugs. So far more than hundreds of Chinese herbal medicines have been found to have antifungal activity, which laid the foundation for the study of anti-dermatophyte drug-resistant infection. This article reviews the general situation of drug-resistant dermatophytosis infection and the research on the anti-dermatophytosis effect of traditional Chinese medicine at home and abroad in recent years, which provides a basis for the treatment of drug-resistant dermatophytosis with traditional Chinese medicine.

## Keywords

Dermatophyte, Drug Resistance, Chinese Medicine, High-Throughput Sequencing

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

皮肤癣菌主要包括表皮癣菌、小孢子菌和毛癣菌属,为丝状真菌,红色毛癣菌是皮肤癣菌病主要致病菌,交叉毛癣菌和须癣毛癣菌等引起的感染发生率也正在增加,皮肤癣菌侵犯皮肤、毛发和指甲等角质化组织引起皮肤癣菌病或癣,又称浅部真菌病,是人和动物最常见的皮肤病之一[1]。目前,因为真菌的宿主适应性、毒力因子、药物敏感性,宿主医源性和疾病相关免疫缺陷、局部类固醇滥用、长期治疗的依赖性、以及一些不良卫生习惯等方面的问题,出现以体癣和股癣为主要表现的顽固性皮肤癣菌病[2],成为全世界关注的问题。特别是以印度为主的特比萘芬耐药菌株增多并有向全球播散输出的倾向,引起了全球性的警惕和关注。为应对当前情况,研究者们思索了多种方法,比如替代治疗策略、寻找新的靶点药物,从天然化合物中筛选新型高效抗真菌剂[3][4]。在我国,中草药具有来源广泛、抗菌药理成分丰富的良好优势,从中草药中筛选抗真菌化合物自然成为了抗皮肤癣菌治疗药物筛选的首选。

## 2. 耐药皮肤癣菌感染概况

自20世纪九十年代以来,从不同的地理位置报告了皮肤癣菌耐药菌株的出现,本文收集了墨西哥、新加坡、美国、中美洲、南美洲、印度、德国、埃及、丹麦、日本、伊朗、瑞士、加拿大、中国等地区对皮肤癣菌耐药菌株的报道,总结了其耐药菌株与耐药类型[5]-[22](见表1)。从报道来看,目前皮肤癣菌耐药菌株以三唑类(氟康唑酮康唑、伊曲康唑)和烯丙胺类(特比萘芬)两类为主,特比萘芬耐药率远高于三唑类,两者均出现高度耐药报道。另外,值得注意的是,以特比萘芬耐药为主的皮肤癣菌耐药菌株呈现以印度为中心向外播散的趋势,多与印度流行菌株 ITS-VIII 型 T.m 相关。且印度一项多中心前瞻性研究显示,皮肤癣菌耐药菌株在印度将会持续扩大感染[14],并且随着全球化贸易与旅行的推进,这些菌株呈逐渐向外播散的趋势,引起高度关注。

## 3. 皮肤癣菌的耐药类型及相应机制

临床可选用的抗真菌药物有唑类、丙烯胺类、多烯类、非多烯类、棘白菌素类、吗啉类等几大类。多烯类以两性霉素 B 为主,因具有严重的毒副作用,现临床已较少使用,而非多烯类基、吗啉类及硫代氨基甲酸盐、羟基吡啶酮常作为局部药物使用,在监督规范使用的情况下较少出现耐药。临床目前较多

使用的系统性抗真菌药为唑类与丙烯胺类, 而对皮肤癣菌的耐药报道也这两类为多, 新型三唑类在临床上也逐渐出现耐药, 研究显示其和唑类药物有相同的抗菌作用有关, 唑类耐药菌株引起对三唑类药物同样的耐药机制, 与烯丙胺相比, 唑类在致病真菌中具有诱导耐药性的高潜力, 与耐药性的形成密切相关 [23]。各类药物作用机制、可能耐药机制总结如表 2 [2] [4]。

**Table 1.** Epidemiology of drug-resistant dermatophytes

**表 1.** 耐药皮肤癣菌流行病学

地区	耐药菌株	药物
墨西哥	红色毛癣菌( <i>Trichophyton rubrum</i> , T.r); 须癣毛癣菌( <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , T.m); 断发毛癣菌( <i>T. tonsurans</i> , T.t)	氟康唑 酮康唑、伊曲康唑
新加坡	皮肤癣菌(Dermatophyte) 100 株	酮康唑、伊曲康唑
美国、中美洲、印度、南美洲	断发毛癣菌(T.t) 718 株; 紫色毛癣菌( <i>Trichophyton violaceum</i> ) 13 株; T.r 1 株; 犬小孢子菌( <i>M. canis</i> ) 83 株; 吉普赛姆小孢子菌 3 株	氟康唑(先天耐药性)
埃及	毛癣菌属和小孢子菌属	TRB、伊曲康唑
美国	红色毛癣菌 6 株	TRB (原发性耐药)
丹麦	红色毛癣菌 2 株	TRB
	红色毛癣菌 12 株、趾间毛癣菌 2 株	TRB (获得性耐药)
日本	红色毛癣菌、趾间毛癣菌、 <i>M. canis</i> 各 1 株 毛癣菌属 17 株	TRB TRB (与药物暴露增多有关)
印度	T.t, T.m 内转录间隔物 ITS-VIII 型 314 株 须癣毛癣菌复合体 18 株; 红色毛癣菌 19 株	特比萘芬(terbinafine TRB) 高耐药率(71%)、伊曲康唑、伏立康唑 MIC↑
	趾间毛癣菌 20 株、T.m 复合体 15 株、ITS-VIII 型须癣毛癣菌 314 株	TRB
伊朗	须癣毛癣菌 8 株、红色毛癣菌 19 株; 断发毛癣菌 29 株、核糖体 ITS-VIII 型 T.m 5 株	TRB
德国	印度 ITS-VIII 型的 T.m 1 株	TRB
瑞士	须癣毛癣菌 2 株	TRB
加拿大	红色毛癣菌、NDMs 短裂球孢霉和曲霉属混合	TRB、伊曲康唑
中国	红色毛癣菌 28 株、 <i>M. canis</i> 12 株、须癣毛癣菌 4 株、絮状表皮癣菌 5 株	氟康唑高耐药率(94.5%)

**Table 2.** Antifungal drugs, their action mechanism and drug resistance mechanism

**表 2.** 抗真菌药物、其作用机制和耐药机制

分类	代表药物	作用机制	耐药机制
唑类	系统用药: 氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、伊沙康唑 局部用药: 克替咪唑、咪康唑、益康唑、卢利康唑、埃夫那康唑、酮康唑、奥康唑、依泊康唑、联苯苄唑	羊毛甾醇 14 $\alpha$ 去甲基酶的抑制作用	药物外排; 药物靶点修饰(羊毛甾醇 14 $\alpha$ 去甲基酶 Erg11 基因产物过度表达和突变; 应激反应)

## Continued

新型三唑类	泊沙康唑	羊毛甾醇 14 $\alpha$ 去甲基酶的抑制作用	14 $\alpha$ -甾醇去甲基酶基因突变
烯丙胺类	全身: 特比萘芬 局部: 特比那芬、布替那芬、萘替芬	角鲨烯环氧酶的抑制作用	突变修饰靶酶: 增加药物外排; 水杨酸单加氧酶过表达的应激适应
多烯类	制霉菌素、纳他霉素、两性霉素 B (局部)	与麦角甾醇的结合和细胞膜功能的不稳定	药物外排和应激适应增加; 细胞内麦角甾醇的减少; 氧化现象
非多烯类	灰黄霉素	有丝分裂(微管聚集)抑制	应激适应; 外排泵
棘白菌素类	阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净	葡聚糖合酶抑制	Fks1 突变与外排泵
吗啉类	阿莫洛芬(局部)	C-14 还原酶和 C8 异构酶的抑制	较少出现耐药(但需监督使用)
硫代氨基甲酸酯	甲苯磺酸酯(局部)	角鲨烯环氧酶的抑制作用	——
羟基吡啶酮	环吡酮(外用)	三价金属阳离子的螯合作用; 抑制金属依赖性酶; 抑制与线粒体传递过程和能量产生有关的酶	——
其他	氟胞嘧啶	核酸合成抑制	渗透酶失活/FUMP 转化酶失活

## 4. 中药抗皮肤癣菌研究进展

中药具有来源广泛、抗真菌化学成分多, 不易产生耐药性和调节机体整体功能等优点, 从中草药中筛选和开发新型、高效、广谱的抗真菌药物成为国内外学者研究的一大热点。研究者们通过大量抗真菌药敏实验筛选出抑菌效果良好的中药, 根据中医理论的指导和科学配伍, 组成中药复方应用于临床, 取得较好的疗效。且越来越多研究者对抗真菌中药有效成分进行分离鉴定, 筛选出很多具有抗真菌活性的中药单体, 并研究其抗菌作用机制, 为中药抗真菌临床应用提供了科学依据。中药可作为替代或辅助抗真菌剂应用于临床, 对其开发和利用在皮肤癣菌感染的防治上有极大的价值。

### 4.1. 中药抗皮肤癣菌的活性成分

目前研究报道的中药生物活性成分超过 40 万余种, 具有抗真菌活性的主要包括萜类、黄酮类、碱类、酸类、挥发油、甾体类、酚类和醛类等, 这些单体显示出抗真菌作用。在报道的抗真菌中药单体中, 本文主要筛选对皮肤癣菌具有抗真菌活性的中药成分。

土荆乙酸 B 对絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*, E.f)有抑菌作用, MIC<sub>50</sub> 为 16  $\mu\text{g/ml}$  [24], Li 等发现其对发癣菌和石膏样小孢子菌(*Microsporon gypseum*, M.g)也有抑制作用[25]; 香鳞毛蕨有效成分为间苯三酚类, 其异黄绵马酸 PB 和黄绵马酸 PB 对 T.r 和 M.g 均有较好的抑制作用, MIC 均  $\leq 13.33 \mu\text{g/ml}$  [26]; 苦参碱对武汉羊毛状小孢子菌有较强的抑菌作用, MIC 为 0.578  $\mu\text{g/ml}$ , 对上海株 E.f、大脑状毛癣菌、M.g、武汉株猴毛癣菌抑制能力次之, MIC 为(3.13~6.25)  $\mu\text{g/L}$  [27]。虎杖和山葡萄提取物白藜芦醇在低浓度下对 T.r 有较好的抑制作用, 其 MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 均为 64  $\mu\text{g/ml}$  [24]。蒺藜全草分离出来的甾体皂苷 TTS-12 对 T.r 标准株的 MIC 值为 2  $\mu\text{g/mL}^{-1}$ , 对 27 株临床菌株的 MIC 范围为 1~8  $\mu\text{g/mL}^{-1}$ , 对 T.m 标准株的 MIC 值为 1  $\mu\text{g/mL}^{-1}$ , 对 27 株临床菌株的 MIC 范围 0.5~8  $\mu\text{g/mL}^{-1}$  [28]。汉麻果胶中皂苷类成分

80%乙醇洗脱物对 T.r、T.m、犬小孢子菌(*M. canis*)有抑制作用, 其 MIC 值分别为 16 ug/mL、8 ug/mL、2 ug/mL [29]。柠条锦鸡儿籽油通过影响真菌细胞膜上麦角甾醇的合成而发挥抗真菌作用, 对 T.r、*M. canis*、T.m 有抑菌作用, 对后两种皮肤癣菌的 MIC  $\leq$  512  $\mu$ g/ml [30]。地锦草醇提取物 40%乙醇水洗脱部位对 T.r、M.g、T.v、许兰毛癣菌、疣状毛癣菌具有抑菌作用, 其活性成分主要包括山柰酚、槲皮素、没食子酸乙酯等[31]。褐藻提取物多酚类化合物对 E.f 和 T.r 具有抑制作用[24]。莪术挥发油莪术醇对 13 株皮肤癣菌的 MIC 及 MFC 相同, 对 T.r 上海株、M.g 上海株的 MIC  $>$  50  $\mu$ g/ml, 对大脑状毛癣菌上海株的 MIC 为 50  $\mu$ g/ml [32]; 荣在丽等人[33]发现, 山苍子油对 E.f、T.r、M.g、*M. canis* 均具有抑菌作用, MIC 值为 312.5  $\mu$ g/mL。

#### 4.2. 单味中药抗皮肤癣菌作用

从抗真菌有效中药看来, 对皮肤癣菌显示出抗真菌效果的中药以清热祛湿、杀虫止痒药为主, 其次为收敛药。考虑是否因清热燥湿药作用清热祛湿, 可祛除湿温环境, 使局部小环境不利于真菌的生长和繁殖, 杀虫止痒药可能含有抑制真菌生长的化合物, 从而破坏真菌结构或影响真菌代谢而杀菌。高璐等人[34]研究发现知母、黄连、蛇床子等中药对须癣毛癣菌均具有抑菌效果, 知母抑菌效果最为明显; 王玲等人[35]研究发现醇提黄连、黄柏、土槿皮等中药对皮肤癣菌有良好抑菌作用, 水提黄连、乙醇提黄连和蛇床子能起到杀菌作用; 万东华等人[36]测定 5 种中草药对甲癣常见致病菌的 MIC, 结果发现干姜、大蒜、丁香、川椒、斑蝥对红色毛癣菌、石膏样毛癣菌均有抑菌作用, 以川椒、斑蝥对红色毛癣菌抑菌效果最好; 杨晓伟等人[37]研究发现蜂胶、狼毒、苦参、白鲜皮和土荆皮醇提取物对 3 种皮肤癣菌均有良好的杀灭作用, 其中以蜂胶的 MIC 最低, 效果最好; 刘真等人[38]通过测定发现 18 味中药中黄连对星形毛孢子菌和枝孢样枝孢霉抑菌效果最好, 蛇床子、黄芩对石膏样小孢子菌抑菌效果最好; 邱莹等人[39]通过体外抑菌实验筛选发现大风子、皂角、川椒等对皮肤癣菌抑菌作用较好, MIC 在 1.25%~2.5%之间; 周汛等人[40]研究发现黄连、黄柏、黄芩对石膏样小孢子菌及红色毛癣菌有很强的抗菌活性, 其 MIC<sub>50</sub> 均  $<$  0.062; 李昕等人[41]通过筛选 32 味中药, 发现黄连、苦参、五倍子、诃子等 7 味药对皮肤癣菌的抑菌效果良好。

#### 4.3. 中药复方抗皮肤癣菌作用

高璐等人[34]在对知母、黄连、地肤子等 13 味中药对红色毛癣菌、须癣毛癣菌两种皮肤癣菌的抑菌作用中发现, 中药合剂比单味中药抑菌效果更好, 且用量更少。邱莹等人[39]在对 20 种中药及其复方抗真菌实验中发现, 复方抑菌强度较单药明显提高, 且中药之间有协同作用。伊可尔抗菌剂是纯中药复方外用溶液, 其主要成分为鸦胆子、大青叶、苦参等, 万喆等[42]在体外药敏实验中证实该抗菌剂对红色毛癣菌和趾间毛癣菌有明显抑菌活性。孙明杰等人[43]研究发现中药复方喷剂在对患有须癣毛癣菌感染兔的治疗中取得良效, 其治疗效果优于达克宁乳膏组。蛇油、苦参等中药合用制成的蛇脂清癣软膏对红色毛癣菌和羊毛状小孢子菌的豚鼠感染模型有较好的疗效, 具有抗炎和降低皮损的镜检评分的作用[44]。胡瑾瑾等[45]对单用盐酸特比萘芬乳膏及联合土槿皮黄柏汤外用治疗水疱型足癣进行了比较, 结果显示盐酸特比萘芬乳膏联合土槿皮黄柏汤组总有效率(87.69%)明显高于单用盐酸特比萘芬乳膏组(78.18%), 联合治疗组优于对照组, 且无明显不良反应出现, 说明药物安全可靠。以上研究表明, 复方抗菌效果明显优于单药, 且与一些西药效果相当, 较单药具有更大的临床应用价值。

#### 4.4. 高通量测序技术在中药抗耐药菌株上的应用

高通量测序技术在微生物的耐药机制研究中扮演重要角色, 通过此技术可以得到微生物的耐药基因以及耐药菌的演化过程。通过耐药菌株与标准基因组数据的对比, 筛选突变基因, 得出耐药基因并进行

耐药机制的研究[46]。高通量测序技术可以通过中药作用前后的基因组对比,检测出中药作用后的真菌的突变位点,找出早期生物标志物,为中药治疗皮肤浅部真菌病提供技术支持,探究中药治疗皮肤浅部真菌病的作用机制。应用高通量测序技术可以探究用药后红色毛癣菌和须癣毛癣菌的基因突变谱,并分析常见的基因突变与抑菌作用之间的关系,为寻找抑制真菌的中药以及药物治疗的靶点以及关键基因突变奠定基础[47]。

## 5. 总结与展望

综上所述,由于抗真菌药物种类有限及耐药性的发生使新型天然抗真菌化合物的开发迫在眉睫。国内外学者通过研究筛选出了大量对皮肤癣菌有抑菌效果的中药,且一些临床使用取得良好疗效。除了用于一般皮肤癣菌病的治疗外,这些具有良好抗真菌活性的中药也可作为耐药型(顽固性)皮肤癣菌治疗药物开发的选择。现在对中药抗真菌实验研究多数停留在抑菌实验,对其具体的作用机制研究较少,对耐药菌株针对性的抗菌研究也较少。因此在未来,给我们提出进一步的研究方向,通过高通量测序等分子生物学与中药研究相结合,针对耐药菌株研究具有抗真菌活性的中药,以及研究其具体作用机制,找出对突变耐药基因干预有效的中药,针对其开发更精确高效的抗真菌中药化合物,为抑制皮肤癣菌耐药的发生和发展提供新的方法。

## 参考文献

- [1] 杨婷. 伊曲康唑联合特比萘芬乳膏治疗泛发性皮肤癣菌病疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 南充: 川北医学院, 2020.
- [2] Khurana, A., Sardana, K. and Chowdhary, A. (2019) Antifungal Resistance in Dermatophytes: Recent Trends and Therapeutic Implications. *Fungal Genetics and Biology*, **132**, Article ID: 103255. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103255>
- [3] Gupta, A.K., Renaud, H.J., Quinlan, E.M., et al. (2021) The Growing Problem of Antifungal Resistance in Onychomycosis and Other Superficial Mycoses. *The American Journal of Clinical Dermatology*, **22**, 149-157. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00580-6>
- [4] Lopes, A.I., Tavará, F.K. and Pintado, M.E. (2020) Conventional and Natural Compounds for the Treatment of Dermatophytosis. *Medical Mycology*, **58**, 707-720. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz116>
- [5] Manzano-Gayosso, P., Méndez-Tovar, L.J., Hernández-Hernández, F., et al. (2008) Antifungal Resistance: An Emerging Problem in Mexico. *Gaceta Médica de México*, **144**, 23-26.
- [6] Goh, C.L., Tay, Y.K., Ali, K.B., et al. (1994) *In Vitro* Evaluation of Griseofulvin, Ketoconazole, and Itraconazole against Various Dermatophytes in Singapore. *International Journal of Dermatology*, **33**, 733-737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1994.tb01523.x>
- [7] Ghannoum, M., Isham, N. and Sheehan, D. (2006) Voriconazole Susceptibilities of Dermatophyte Isolates Obtained from a Worldwide Tinea Capitis Clinical Trial. *Journal of Clinical Microbiology*, **44**, 2579-2580. <https://doi.org/10.1128/JCM.00818-06>
- [8] Nofal, A., Fawzy, M.M. and El-Hawary, E.E. (2020) Successful Treatment of Resistant Onychomycosis with Voriconazole in a Liver Transplant Patient. *Dermatologic Therapy*, **33**, e14014. <https://doi.org/10.1111/dth.14014>
- [9] Mukherjee, P.K., Leidich, S.D., Isham, N., et al. (2003) Clinical *Trichophyton rubrum* Strain Exhibiting Primary Resistance to Terbinafine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 82-86. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.1.82-86.2003>
- [10] Schøsler, L., Andersen, L.K., Arendrup, M.C., et al. (2018) Recurrent Terbinafine Resistant *Trichophyton rubrum* Infection in a Child with Congenital Ichthyosis. *Pediatric Dermatology*, **35**, 259-260. <https://doi.org/10.1111/pde.13411>
- [11] Saunte, D.M.L., Hare, R.K., Jørgensen, K.M., et al. (2019) Emerging Terbinafine Resistance in Trichophyton: Clinical Characteristics, Squalene Epoxidase Gene Mutations, and a Reliable EU-CAST Method for Detection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **63**, c01126-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01126-19>
- [12] 朱红梅, 温海. 特比萘芬耐药皮肤癣菌的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2020, 15(4): 253-256.
- [13] Yamada, T., Maeda, M., Alshahni, M.M., Tanaka, R., et al. (2017) Terbinafine Resistance of Trichophyton Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e00115-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00115-17>

- [14] Singh, A., Masih, A., Khurana, A., *et al.* (2018) High Terbinafine Resistance in *Trichophyton interdigitale* Isolates in Delhi, India Harboring Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Mycoses*, **61**, 477-484. <https://doi.org/10.1111/myc.12772>
- [15] Ebert, A., Monod, M., Salamin, K., *et al.* (2020) Alarming India-Wide Phenomenon of Antifungal Resistance in Dermatophytes: A multicentre Study. *Mycoses*, **63**, 717-728. <https://doi.org/10.1111/myc.13091>
- [16] Shankarnarayan, S.A., Shaw, D., Sharma, A., *et al.* (2020) Rapid Detection of Terbinafine Resistance in Trichophyton Species by Amplified Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1297. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58187-0>
- [17] Salehi, Z., Shams Ghahfarokhi, M., Razzaghi-Abyanch, M., *et al.* (2018) Antifungal Drug Susceptibility Profile of Clinically Important Dermatophytes and Determination of Point Mutations Interbinafine Resistant Isolates. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **37**, 1841-1846. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3317-4>
- [18] Taghipour, S., Shamsizadeh, F., Pchelin, I.M., *et al.* (2020) Emergence of Terbinafine Resistant *Trichophyton mentagrophytes* in Iran, Harboring Mutations in the Squalene Epoxidase (SQLE) Gene. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 845-850. <https://doi.org/10.2147/IDR.S246025>
- [19] Ludes, A., *et al.* (2019) Extensive Tinea Corporis Due to a Terbinafine-Resistant Trichophyton Mentagrophytes isolate of the Indian Genotype in a Young Infant from Bahrain in Germany. *Hautarzt*, **70**, 888-896. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4431-7>
- [20] Hsieh, A., Quenan, S., Riat, A., *et al.* (2019) A New Mutation in the SQLE Gene of *Trichophyton mentagrophytes* Associated Toterbinafine Resistance in a Couple with Disseminated Tinea Corporis. *Journal of Medical Mycology*, **29**, 352-355. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100903>
- [21] Gupta, A.K., Tabora, V.B.A., Tabora, P.R.O., *et al.* (2020) High Prevalence of Mixed Infections in Global Onychomycosis. *PLOS ONE*, **15**, e0239648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239648>
- [22] 宋江勤, 韩利蓉, 刘雄彪, 等. 110 株皮肤癣菌病患者临床分离菌株的药敏试验分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(6): 587-590.
- [23] Oltu, I., Cepoi, L., Rudic, V., *et al.* (2020) Current Research and New Perspectives in Antifungal Drug Development. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1282**, 71-83. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_453](https://doi.org/10.1007/5584_2019_453)
- [24] 黄茹琪, 王爽. 中药抗皮肤癣菌作用研究进展[J]. 中国地方病防治, 2020, 35(4): 432-434.
- [25] Li, E., Clark, A.M. and Hufford, C.D. (1995) Antifungal Evaluation of Pseudolaric Acid B, a Major Constituent of *Pseudolarix kaempferi*. *Journal of Natural Products*, **58**, 57-67. <https://doi.org/10.1021/np50115a007>
- [26] 陈文浩, 宋国强, 贾小舟, 等. 香鳞毛蕨中 1 对间苯三酚类同分异构体的分离与抗真菌活性研究[J]. 中草药, 2017, 48(3): 433-436.
- [27] 桂蜀华, 付涛, 梁远园, 等. 苦参碱体外抗真菌活性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 382-385.
- [28] 上官信一. 蒺藜甾体皂苷成分 TTS-12 及其制剂抗皮肤癣菌的内体外活性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [29] 袁野, 蔡光明. 汉麻果胶皂苷类成分分离及其抗真菌活性研究[J]. 中国药业, 2014, 23(2): 28-30.
- [30] 强伟, 胡娜, 韩丽娟, 等. 柠条锦鸡儿籽油体外抗真菌作用及其机制研究(英文) [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(11): 1614-1617.
- [31] 安惠霞, 古力娜·达吾提, 等. 地锦草有效部位抗真菌作用及其机制研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(9): 1162-1165.
- [32] 李业荣, 桂蜀华, 李翠平, 等. 莪术挥发油主要成分莪术醇的体外抗真菌活性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(1): 46-48.
- [33] 荣在丽, 魏春波, 王刚生, 等. 山苍子油对皮肤癣菌的药物敏感性及其临床试验[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006(3): 247-248.
- [34] 高璐, 吴建美, 刘登宇, 等. 中药合剂对皮肤浅部真菌的体外抑菌作用[J]. 中国皮肤性病杂志, 2022, 36(1): 32-36.
- [35] 王玲. 中药提取物体外抗真菌活性的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2007.
- [36] 万东华, 黄宝建, 周训胜, 等. 五种中药对甲癣常见致病菌的抑菌实验研究[J]. 中医药学刊, 2004(4): 657-658.
- [37] 杨晓伟, 于欢, 古少鹏, 等. 5 种中药对常见皮肤癣菌抑菌效果评价[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(5): 69-71.
- [38] 刘真, 赵娟, 刘红, 等. 18 味中药醇提物对动物 3 种真菌体外抑菌活性的研究[J]. 畜牧兽医学(电子版), 2021(16): 1-5.

- [39] 邱莹, 于腾. 20 种中药及其复方抗真菌实验研究[J]. 济宁医学院学报, 2007(3): 237-238.
- [40] 周汛, 李桂明. 23 种中药对皮肤浅部真菌感染的体外抗真菌活性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2008(11): 1390-1393.
- [41] 李昕, 赵月, 苏昕. 32 味中药水提物对 4 种真菌抑菌实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(3): 36-39.
- [42] 万喆, 侯晴, 李若瑜, 等. 采用微量液基稀释法对伊可尔抗菌剂体外抗真菌活性探索性研究[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(6): 354-356.
- [43] 孙明杰, 崔斌, 陈雷, 等. 中药复方喷剂治疗兔须癣毛癣菌病的效果研究[J]. 中国动物传染病学报, 2020, 28(1): 80-86.
- [44] 曹亮, 陶晓倩, 李娜, 等. 中西药复方蛇脂清癣软膏抗真菌及抗炎作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(9): 1966-1970.
- [45] 胡瑾瑾, 李红文. 水疱型脚癣的中西医结合治疗与盐酸特比奈芬搽剂治疗效果对比[J]. 医药前沿, 2015, 5(14): 63-64.
- [46] 杨继勇. 高通量测序技术在感染病原检测中的应用与展望[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(5): 533-539.
- [47] 高璐, 吴建美, 曲琳. 中药对皮肤浅部真菌病抑制作用的研究进展[J]. 四川中医, 2021, 39(1): 218-221.