

· 论著 ·

特比萘芬与其他抗真菌药物对外阴阴道念珠菌病病原菌的体外相互作用研究

季雅娟 王爱平 刘伟 万喆 李若瑜

(北京大学第一医院皮肤性病科 北京大学真菌和真菌病研究中心, 北京 100034)

【摘要】 目的 了解特比萘芬 (TEB) 分别与氟康唑 (FLU)、伊曲康唑 (ITR)、咪康唑 (MCZ)、克霉唑 (CMZ) 及制霉菌素 (NYS) 联合对外阴阴道念珠菌病患者分离的念珠菌体外相互作用。**方法** 受试念珠菌株 46 株, 包括白念珠菌 (20 株)、热带念珠菌 (15 株)、光滑念珠菌 (4 株)、克柔念珠菌 (3 株)、近平滑念珠菌 (3 株) 和季也蒙念珠菌 (1 株)。方法参考 CLSI M27-A3 方案中的微量液基稀释法, 观察各药单独和联合后的 MIC, 并计算 FICI。**结果** TEB、FLU、ITR、MCZ、CMZ 和 NYS 的单药 MIC 范围分别为 0.5 ~ 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5 ~ 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5 ~ 32.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.125 ~ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.03 ~ 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 2 ~ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。当 TEB 与 FLU、ITR、MCZ 和 CMZ 联合时, 对白念珠菌表现为协同作用的分别为 100% (20/20)、80% (16/20)、55% (11/20) 和 90% (18/20); 对 1 株季也蒙念珠菌均显示为协同作用; 对热带念珠菌, TEB 分别与上述 4 种唑类药物联合时, 显示有协同作用的分别为 67% (10/15)、60% (9/15)、20% (3/15) 和 20% (3/15); TEB 与唑类药物联合对光滑念珠菌、克柔念珠菌和近平滑念珠菌均无协同作用; TEB 与 NYS 联合时对所有菌株均无协同作用。**结论** TEB 与唑类药物联合对不同种的念珠菌显示有不同的效应, 但对外阴阴道念珠菌病主要的致病菌白念珠菌显示有良好的协同作用。TEB 与 NYS 联合对念珠菌均无协同作用。

【关键词】 特比萘芬; 药物联合; 念珠菌; 外阴阴道念珠菌病

【中图分类号】 R 379.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2012)07-0073-04

In vitro activity of terbinafine in combinations with other antifungi drugs against clinical pathogenic fungi of vulvovaginal candidiasis

JI Ya-juan, WANG Ai-ping, LIU Wei, WAN Zhe, LI Ruo-yu

(Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Research Center for Medical Mycology, Peking University, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Objective To investigate the *in vitro* activity of terbinafine (TEB) in combinations with, itraconazole (ITC) fluconazole (FLC), clotrimazole (CMZ); miconazole (MCZ) and nystatin (NYS) against clinical isolates of vulvovaginal candidiasis. **Methods** The minimal inhibitory concentrations (MICs) of TEB, FLU, ITR, MCZ, CMZ and NYS against 46 strains of *Candida* were determined by using CLSI broth microdilution method (M27-A3). Additionally, the interactions of TEB with ITR, FLU, MCZ, CMZ and NYS, were assessed by using the checkerboard technique. The fractional inhibitory concentration index (FICI) was used to categorize drug interactions as following, synergy, $FICI \leq 0.5$; indifference, $FICI > 0.5$ and ≤ 4.0 ; or antagonism, $FICI > 4.0$. **Results** The MIC ranges of TEB, FLU, ITR, MCZ, CMZ and NYS against *Candida* spp were 0.5-256 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.5-128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.5-32.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.125-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.03-4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 2-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. The combinations of TEB with FLU, ITR, MCZ, CMZ showed synergic effects are 20/20 (100%), 16/20 (80%), 11/20 (55%) and 18/20 (90%) in *C. albicans* isolates, respectively. Besides, the combinations of TEB with FLU, ITR, MCZ and CMZ showed indifference against *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata*. The combinations of TEB with all the azoles showed synergic for *Candida guilliermondii*. The combinations of TEB with FLU, ITR, MCZ, CMZ showed synergic effects are 67%, 60%, 20% and 20% in *Candida tropicalis*, respectively. There was not synergic effect when TEB combined with NYS in all strains. **Conclusions** Different *Candida* spp show different effects to the combinations of TEB with azoles. There is not synergic effect when TEB in combination with NYS for all strains.

作者简介: 季雅娟, 女 (汉族), 博士研究生在读. E-mail: doublepig1973@126.com

通讯作者: 李若瑜, E-mail: ly0660@gmail.com

[Key words] terbinafine; drug combinations; *Candida* spp; vulvovaginal candidiasis

[Chin J Mycol, 2012, 7(2): 73-76]

外阴阴道念珠菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 是一种由念珠菌引起的阴道黏膜的真菌感染。有些患者为 VVC 无症状的携带者, 而一些患者则可能发展为顽固难治的慢性复发性外阴阴道念珠菌病 (RVVC)。治疗 VVC 常用的抗真菌药物主要为唑类药物, 包括氟康唑 (fluconazole, FLU)、伊曲康唑 (itraconazole, ITR)、咪康唑 (miconazole, MCZ)、克霉唑 (clotrimazole, CMZ), 其次为制霉菌素 (nystatin, NYS)。大量的临床研究已经证明, 长期应用单一的唑类药物治疗 VVC 容易诱导耐药菌株的出现, 而联合用药则能减少耐药性的发生并减少使用大剂量单一药物带来的副作用。特比萘芬 (terbinafine, TEB) 是丙烯胺类抗真菌药物, 具有广谱抗真菌作用, 对皮肤癣菌、酵母菌和其他霉菌有抗菌活性, 对于皮肤癣菌具有杀菌效应; 而对于酵母菌, 根据菌种的不同特比萘芬具有杀菌或抑菌效应, 对近平滑念珠菌呈杀菌效应^[1]。基于 TEB 的药效学特点, 在临床上 TEB 主要用于皮肤癣菌病的治疗。而在国外并未开发其妇科产品, 在我国则开发出了盐酸特比萘芬阴道泡腾片 (50 mg/片), 临床研究显示其治疗 VVC 的临床疗效与硝酸咪康唑栓的疗效相似^[2]。因此, 为了更好的了解 TEB 与妇科常用的五种抗真菌药物在体外对分离自 VVC 患者的念珠菌的抗菌活性以及联合药敏试验, 我们应用 CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) M27-A3^[3] 方案推荐的微量液体稀释法对念珠菌的酵母相进行了研究, 希望为临床治疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 实验菌株

保存于北京大学真菌与真菌病研究中心的 46 株念珠菌均来自 VVC 患者分离的临床菌株, 其中白念珠菌 (*Candida albicans*) 20 株, 热带念珠菌 (*Candida tropicalis*) 14 株, 光滑念珠菌 4 株 (*Candida glabrata*), 克柔念珠菌 (*Candida krusei*) 3 株, 近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*) 3 株, 季也蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*) 1 株。质控株为近平滑念珠菌 ATCC 22019。菌株的活化用改良的 SDA 转种菌株

2 次, 以保证菌株的活力。

1.2 实验药物

抗真菌药物由厂家提供或购买原粉。TEB 由山东齐鲁制药有限公司提供, 批号 960111, 纯度为 99.9%。伊曲康唑购自山东省寿光富康制药公司, 批号 20050902, 纯度为 99.7%。咪康唑购自中国药品生物制品检定所, 批号 100213-200705, 纯度为 99.7%。克霉唑购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 16H0194, 纯度为 99%。制霉菌素购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 087k14693V, 纯度为 99%。上述 5 种药物均用 100% 二甲基亚砷 (DMSO) 溶解, 药物浓度为 1 600 μg/mL。氟康唑购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 200406040, 纯度为 98.83%, 用无菌蒸馏水溶解, 药物浓度为 3 200 μg/mL。配好的药物贮存液置 -20℃ 冰箱备用。

1.3 培养基

改良沙堡固体培养基 (SDA), RPMI 1640 液体培养基。

1.4 主要试剂和器材

RPMI 1640 粉, MOPS 缓冲液粉剂, DMSO, 96 孔细胞培养板, 麦氏比浊管和比浊仪。

1.5 方法

菌悬液制备 从 SDA 培养基上用无菌生理盐水收集念珠菌的孢子, 并进一步用 RPMI 1640 液体培养基稀释至终浓度为 $(1 \sim 2.5) \times 10^4$ CFU/mL。

药物敏感测试板的制备 标准的液体培养基 RPMI 1640 中加入 0.165 mol/L MOPS, 调 pH 至 7.0。将 FLU、ITR、MCZ、CMZ 和 NYS 的药物母液用 RPMI 1640 液体培养基进行 10 级倍比稀释, FLU 的药物浓度范围是 128 ~ 0.25 μg/mL, ITR 和 NYS 的药物浓度是 32 ~ 0.06 μg/mL, MCZ 的药物浓度范围是 16 ~ 0.03 μg/mL, CMZ 药物浓度范围是 4 ~ 0.007 5 μg/mL。将 TEB 的药物母液进行 7 级倍比稀释, 浓度范围是 256 ~ 4 μg/mL (除近平滑念珠菌所用的药敏板浓度范围是 4 ~ 0.06 μg/mL 以外)。配置药敏板时以上各药物浓度均为 4 倍应测试药物浓度。每次配制药敏板时均制备质控菌药敏板进行质控, 配好的药敏板密封后放置 -20℃ 冰箱贮存备用。

棋盘式微量稀释法 药物在体外的相互作用

是通过棋盘微量液基稀释法进行评价的,包括判读各个单药的 MIC 值并在相同药敏板上读出联合用药后的 MIC 值。根据抗真菌药物的浓度范围将药物分别加入到药敏板中。培养板横向以 1~12 列表示,即有 12 孔;纵向以 A~H 行表示,即有 8 孔。第 1 列及第 H 行为单独药敏试验区,第 2~11 列及 A~G 行为联合药敏试验区。6 种药物的储存液分别用 RPMI 1640 培养基进行倍比稀释,取 50 μ L 各稀释浓度 TEB 药液分别加入 A~G 行各孔,取 50 μ L 各稀释浓度其他药物加入 1~11 列。第 12 列加入 200 μ L 培养基作为阴性对照^[4]。之后各孔接种制备好的菌悬液 100 μ L,将药敏板放置 35 $^{\circ}$ C 恒温培养箱,48 h 观察结果。

最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的判定 采用终点判读法观察与生长对照相比 90%^[5-6] 生长受抑制的最低药物浓度为单药的 MIC 值和与其他药物联合后的 MIC 值。实验重复 2 次。

联合用药的效果评价 分数抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration, FICI) 被用于评价药物间的相互作用。FICI 值的计算方法是每一种药物联合用药后的 MIC 值除以该单药的 MIC 值,然后相加,计算出的值即为 FICI 值。判读标准是^[7]:当 FICI 值 \leq 0.5 时,为协同;当 0.5 < FICI \leq

4.0,为无关;当 FICI >4.0 时为拮抗。并计算各药物单独和联合用药时 MIC 的几何均数 GM。

2 结 果

2.1 抗真菌药物对念珠菌的 MIC 值

TEB 单药的 MIC 范围是 0.5~256 μ g/mL, *C. parapsilosis* 的 MIC 值是 0.5~1 μ g/mL,其余念珠菌均为 256 μ g/mL。FLU 的 MIC 范围是 0.5~128 μ g/mL。ITR 的 MIC 范围是 0.5~32 μ g/mL。MCZ 的 MIC 范围是 0.125~16 μ g/mL。CMZ 的 MIC 范围为 0.03~4 μ g/mL。NYS 的 MIC 范围为 2~8 μ g/mL (见表 1)。

2.2 TEB 与其他 5 种抗真菌药物体外药物相互作用

对 *C. albicans*, TEB 分别与 FLU、ITR、MCZ 和 CMZ 联合,表现为协同作用所占比例分别为 100% (20/20)、80% (16/20)、55% (11/20) 和 90% (18/20)。1 株 *C. guilliermondii* 对 TEB 与上述四种唑类药物的联合均表现为协同; *C. tropical* 对 TEB 与 FLU、ITR、MCZ、CMZ 联合表现为协同作用的分别为 67% (10/15)、60% (9/15)、20% (3/15)、20% (3/15)。对 *C. glabrata*, *C. krusei* 和 *C. parapsilosis*, 联合药敏的结果显示 TEB 与唑类药物均无协同作用。TEB 与 NYS 联合对所有菌株均无协同作用 (见表 2)。

表 1 6 种抗真菌药物对念珠菌的 MIC 值范围及 GM 值 (μ g/mL)

Tab. 1 MIC ranges and geometric mean of six antifungi drugs against *Candida* spp (μ g/mL)

		TEB	ITR	FLU	MCZ	CMZ	NYS
<i>C. albican</i>	MIC ^a	256	1~8	1~128	0.12~16	0.5~4	2~4
	GM ^b	256	4	11	3	1	4
<i>C. tropical</i>	MIC	256	0.5~8	0.5~128	0.5~4	0.25~4	4~8
	GM	256	5.026	11.055	1.447	0.723	4.387
<i>C. glabrata</i>	MIC	256	8~32	8~128	0.5~4	1~4	4~8
	GM	256	11.314	38.055	1.189	1.414	4.757
<i>C. krusei</i>	MIC	256	2~8	8~32	1~4	0.25~1	8
	GM	256	4	16	2	0.5	8
<i>C. parapsilosis</i>	MIC	0.5~1	0.5~2	0.5~2	0.5~1	0.03~0.25	4
	GM	0.933	1	1	0.794	0.098	4
<i>C. guilliermondii</i>	MIC	256	2	64	4	0.5	8
	GM	256	2	64	4	0.5	8

注: TEB. terbinafine, ITC. itraconazole, FLC. fluconazole, CMZ. clotrimazole, MCZ. miconazole, NYS. nystatin; MIC^a. at which 90% of the isolates were inhibited, GM^b. geometric mean

表 2 特比萘芬与其他药物联合对念珠菌协同作用的百分比 (n, %)

Tab. 2 Synergistic interaction of terbinafine and other drugs to *Candida* spp (n, %)

	TEB/ITR	TEB/FLU	TEB/MCZ	TEB/CMZ	TEB/NYS
<i>C. albicans</i>	80% (16/20)	100% (20/20)	55% (11/20)	90% (18/20)	0% (0/20)
<i>C. tropical</i>	60% (9/15)	67% (10/15)	20% (3/15)	20% (3/15)	0% (0/20)
<i>C. guilliermondii</i>	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	0% (1/1)
<i>C. glabrata</i>	0% (0/4)	0% (0/4)	0% (0/4)	0% (0/4)	0% (0/4)
<i>C. krusei</i>	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)
<i>C. parapsilosis</i>	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)

注: TEB. terbinafine, ITC. itraconazole, FLC. fluconazole, CMZ. clotrimazole, MCZ. miconazole, NYS. nystatin

3 讨 论

TEB 是丙稀胺类抗真菌药物,对多种丝状菌和其他的病原菌有良好的抗真菌活性^[8]。由于有比较高的亲脂特性并在皮肤组织中广泛分布,TEB 被广泛用于多种皮肤癣菌病的治疗^[9-10]。但其对念珠菌属,包括 *C. albicans* 的作用则以抑菌效应为主,且 MIC 值较高。因此,临床上对于 TEB 是否可以用于治疗 *C. albicans* 感染还缺乏统一的认识。三唑类药物,包括 FLU、ITR 等,通过抑制真菌细胞膜上与麦角固醇生物合成有关的 C14-羊毛甾醇脱甲基酶来发挥抗真菌作用^[11]。FLU 已广泛应用于多种念珠菌属引起的真菌感染^[12]。ITR 已用于多种侵袭性真菌感染,包括念珠菌血症^[13]。MCZ 和 CMZ 属咪唑类抗真菌药,作用机制是影响真菌甾醇或脂肪酸的代谢,引起毒性产物在细胞内聚集,造成代谢障碍等,从而达到抗真菌的作用。NYS 可与胞膜上的固醇相结合,由此导致菌膜的通透性改变,胞质内容物外漏,导致菌体死亡。不同种类的药物由于药物作用靶点的不同,联合后可能显示为协同作用。

本实验结果提示:TEB 与唑类药物联合,对 *C. albicans* 产生协同作用,与国内的一些研究结果吻合^[14-15]。对 *C. tropical*,TEB 与唑类药物联合表现为部分协同。对于 *C. glabrata*,*C. krusei* 和 *C. parapsilosis*,联合药敏无协同作用;而 *C. guilliermondii* 则表现为协同作用。但由于这些非白念株菌株数目较少,可能不能完全体现真实情况。因此,不同种属的念珠菌可能对相同的药物联合表现出不同的效应,临床医生可以根据菌种鉴定的结果来选择合适的抗真菌药物。

本实验采用 M27-A3 方法测定 MIC 值,TEB 判定值临界点明显,无拖尾现象。FLU 和 ITR 在低浓度时对真菌起抑制作用,高浓度时才呈现出杀菌作用,容易出现拖尾现象。我们参考国外文献^[5-6],对 TEB 和唑类药物的单药和联合用药后的 MIC 值均读取与生长对照相比 90% 生长抑制所对应的药物浓度。

本研究采用念珠菌的酵母形态进行了体外抗菌活性研究,而在临床中念珠菌真正的致病状态为菌丝形态。我们曾经的体外研究结果显示 TEB 对念珠菌的菌丝相 MIC 值明显低于酵母相^[16],本研究亦显示类似的结果。今后有待对念珠菌的菌丝相状态进行相关研究,这样的结果可能更接近临床疾病发病的真实过程。尽管抗真菌药物体外 MIC 值与体内实际抗菌效能相关,但并非完全平行,因此还需进一步用动物模型和临床疗效来评价联合用药的疗效。

参 考 文 献

- [1] 刘伟,李若瑜. 特比萘芬的体外抗真菌活性及药物动力学特征[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19 (7): 8-11.
- [2] 卞美璐,陈庆云,张友忠,等. 盐酸特比萘芬阴道泡腾片治疗外阴阴道假丝酵母菌病 71 例[J]. 中国新药杂志, 2005, 14 (9): 1184-1186.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of Yeasts; Approved standard-Third Edition[S]. CLSI Document M27-A3.
- [4] 王爱平,高那,刘伟,等. 伊曲康唑联合特比萘芬治疗孢子丝菌病疗效及其对病原真菌体外抗菌活性研究[J]. 中国真菌学杂志, 2011, 2(6): 5-8.

(下转第 81 页)

- [1]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12): 4078-4083.
- [2] Nailis H, Kuchariková S, Rídicová M, et al. Real-time PCR expression profiling of genes encoding potential virulence factors in *Candida albicans* biofilms: identification of model-dependent and -independent gene expression [J]. BMC Microbiol, 2010, 10(16):114-125.
- [3] Nailis H, Coenye T, Van Nieuwerburgh F, et al. Development and evaluation of different normalization strategies for gene expression studies in *Candida albicans* biofilms by real-time PCR [J]. BMC Mol Biol, 2006, 7(4):7-25.
- [4] García-Sánchez S, Aubert S, Iraqui I, et al. *Candida albicans* biofilms: a developmental state associated with specific and stable gene expression patterns [J]. Eukaryot Cell, 2004, 3(2): 536-545.
- [5] Midkiff J, Borochoff-Porte N, White D, et al. Small molecule inhibitors of the *Candida albicans* budded-to-hyphal transition act through multiple signaling pathways [J]. PLoS One, 2011, 6(9):e25395.
- [6] Nobile CJ, Mitchell AP. Genetics and genomics of *Candida albicans* biofilm formation [J]. Cell Microbiol, 2006, 8(9): 1382-1391.
- [7] Kumamoto CA. A contact-activated kinase signals *Candida albicans* invasive growth and biofilm development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(15):5576-5581.
- [8] 陈曦, 蒋云爱, 孙小刚, 等. MAPK 和 cAMP 途径对白色念珠菌毒性与基因表达的影响 [J]. 科学通报, 2001, 46(2): 104-109.
- [9] Dieterich C, Schandar M, Noll M, et al. *In vitro* reconstructed human epithelia reveal contributions of *Candida albicans* EFG1 and CPH1 to adhesion and invasion [J]. Microbiology, 2002, 148 (pt2):497-506.
- [10] Lane S, Birse C, Zhou S, et al. DNA array studies demonstrate convergent regulation of virulence factors by Cph1, Cph2, and Efg1 in *Candida albicans* [J]. J Biol Chem, 2001, 276(52): 48988-48996.
- [11] Stichternoth C, Ernst JF. Hypoxic adaptation by Efg1 regulates biofilm formation by *Candida albicans* [J]. Appl Environ Microbiol, 2009, 75(11):3663-3672.
- [收稿日期] 2011-11-09
[本文编辑] 卫凤莲

(上接第 76 页)

- [5] Barchiesi F, Spreghini E, Maracci M, et al. *In vitro* activities of voriconazole in combination with three other antifungal agents against *Candida glabrata* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(9): 3317-3322.
- [6] Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW. *In vitro* activities of terbinafine in combination with fluconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconazole against clinical isolates of *Candida glabrata* with decreased susceptibility to azoles [J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(5): 1831-1833.
- [7] Odds FC. Synergy, antagonism, what the checkerboard puts between them [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(1): 1.
- [8] Krishnan-Natesan S. Terbinafine: a pharmacological and clinical review [J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(16): 2723-2733.
- [9] Neoh CY, Tan SH, Perera P. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Cladophialophora bantiana* in an immunocompetent patient [J]. Clin Exp Dermatol, 2007, 32(5): 539-540.
- [10] Revankar SG. Therapy of infections caused by dematiaceous fungi [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005, 3(4):601-612.
- [11] Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi [J]. Rev Iberoam Micol, 2008, 25(2): 101-106.
- [12] Hope WW, Billaud EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles [J]. Curr Opin Infect Dis, 2008, 21(6): 580-586.
- [13] St-Germain G, Laverdiere M, Pelletier R, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: report on 453 cases between 2003 and 2005 [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2008, 19(1): 55-62.
- [14] 陈宏, 温海, 徐红, 等. 伊曲康唑和特比萘芬体外联合药敏试验分析 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(2): 99-102.
- [15] 陈宏, 温海, 徐红, 等. 氟康唑和特比萘芬对新生隐球菌及念珠菌体外联合药敏试验分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2004, 20(1): 17-19.
- [16] 燕华玲, 王爱平, 万喆, 等. 特比萘芬对白念珠菌菌丝相和酵母相敏感性的比较 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(8): 515.
- [收稿日期] 2012-03-31
[本文编辑] 施慧