

## 0.9 ms 1064 nm Nd :YAG 激光联合伊曲康唑治疗趾甲真菌病

钟泽敏<sup>1,2</sup>, 杨烨政<sup>1,2</sup>, 周思彤<sup>1,2</sup>, 胡永轩<sup>1</sup>, 毛祖豪<sup>1</sup>, 吴中<sup>1</sup>, 韩雪<sup>1</sup>, 刘康兴<sup>1</sup>, 黄诗韵<sup>1</sup>, 胡燕卿<sup>1</sup>, 卢艳<sup>1</sup>, 周洗苡<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>南方医科大学第三附属医院皮肤科, 广东 广州 510630; <sup>2</sup>南方医科大学, 广东 广州 510515

**摘要:**目的 探究0.9 ms 1064 nm Nd:YAG激光联合伊曲康唑治疗趾甲真菌病的临床疗效及安全性。方法 对37例(178个甲)趾甲真菌病患者随机分为甲乙两组,再按甲真菌病临床评分指数(SCIO)和甲真菌病严重度指数(OSI)分值高低各分为不同亚组。所有患者均使用激光治疗(1次/周,共8次)。乙组第1周口服伊曲康唑0.2 g,2/日。比较治疗前后的疗效、临床评分、外观变化以及不良反应,并进行患者满意度调查。**结果** 随访12个月,临床有效率甲组31.33%、乙组35.79%;真菌清除率甲组30.00%、乙组41.18%;两组临床有效率、真菌清除率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。SCIO/OSI变化,甲组均无统计学意义( $P>0.05$ )、乙组均有统计学意义( $P<0.05$ );SCIO<12、OSI<16时,不同亚组之间临床有效率无明显差异( $P>0.05$ );SCIO≥12、OSI≥16时,不同亚组之间临床有效率有差异性( $P<0.05$ )。分别有33.71%、74.72%、70.79%的病甲在面积、形状、颜色方面得到改善。62.16%患者对治疗效果满意。所有患者无明显不良反应。**结论** 0.9 ms 1064 nm Nd:YAG激光1年内有效改善甲真菌病病甲的外观,对于较为严重的甲真菌病,联合伊曲康唑治疗是个更好的选择。

**关键词:**趾甲;甲真菌病;激光治疗;伊曲康唑

### Effect of 0.9-ms 1064-nm Nd:YAG laser combined with itraconazole for treatment of toenail onychomycosis

ZHONG Zemmin<sup>1,2</sup>, YANG Yemei<sup>1,2</sup>, ZHOU Sitong<sup>1,2</sup>, HU Yongxuan<sup>1</sup>, MAO Zuhao<sup>1</sup>, WU Zhong<sup>1</sup>, HAN Xue<sup>1</sup>, LIU Kangxing<sup>1</sup>, HUNAG Shiyun<sup>1</sup>, HU Yanqing<sup>1</sup>, LU Yan<sup>1</sup>, ZHOU Xianyi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venerology, Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China;

<sup>2</sup>Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of 0.9-ms 1064-nm Nd:YAG laser alone or combined with itraconazole for treatment of toenail onychomycosis. **Methods** A total of 37 patients with onychomycosis (178 toenails) were randomly assigned to groups A and B, and each group was further divided into different subgroups according to the Scoring Clinical Index of Onychomycosis (SCIO) and Onychomycosis Severity Index (OSI) scoring. All the patients were treated with 0.9-ms Nd:YAG laser once a week for 8 times. The patients in group A were treated with laser alone, and those in group B were treated with laser combined with itraconazole. The clinical effect, clinical scores, appearance of the toenails and adverse reactions in the two groups were analyzed, and the patients' satisfaction rate was also investigated. **Results** At the 12th months of follow-up, the clinical response rate and mycological cure rate in group A were 31.33% and 30.00%, respectively, similar to the rates in group B (35.79% and 41.18%, respectively) ( $P>0.05$ ). After the treatments, the SCIO and OSI scores showed no significant changes in group A ( $P>0.05$ ) but both increased significantly in group B ( $P<0.05$ ). The response rates did not differ significantly among the subgroups with SCIO<12 or with OSI<16 ( $P>0.05$ ), but showed significant differences among the subgroups with SCIO≥12 or with OSI≥16 ( $P<0.05$ ). Of the total of 178 toenails, 33.71%, 74.72% and 70.79% toenails showed improvements in terms of clear nail growth, shape and color, respectively. The overall patients' satisfaction rate was 62.16%, and no adverse reactions related with the therapy were recorded in these patients. **Conclusion** For treatment of toenail onychomycosis, 0.9-ms 1064-nm Nd:YAG laser can effectively improve the aesthetic appearance of the toenails, and a combined treatment with Nd:YAG laser and itraconazole can be better option in severe cases of onychomycosis.

**Keywords:** toenails; onychomycosis; laser therapy; itraconazole

甲真菌病是皮肤科的常见病之一,其病程缓慢且具传染性,发病率占自然人群的2%~18%<sup>[1]</sup>。与甲真菌病相关的因素有:年龄、性别、遗传易感性、足癣、甲银屑病、外周动脉疾病、吸烟、糖尿病等<sup>[2]</sup>。由于药物不易进入甲板且甲生长较为缓慢,所以甲真菌病的治疗一直以来都是临床的难题。近年来,激光治疗甲真菌病有所突

破,其中长脉宽(5~30 ms)1064 nm Nd:YAG激光是研究的焦点,已有诸多国内外的研究<sup>[3-5]</sup>表明了其有效性。由于5~30 ms大于皮肤组织的热弛豫时间1ms,甲板周围皮肤组织温度迅速上升容易引起疼痛。研究者们逐渐将关注点转向脉宽小于1 ms的1064 nm Nd:YAG激光,多采用0.3 ms<sup>[6-9]</sup>。我们在小于皮肤组织的热弛豫时间1 ms的范围内选用了0.9 ms的脉宽,既安全又可以提高治疗效果;联合口服伊曲康唑1个疗程的冲击治疗,既弥补了激光无法直接作用到甲根部真菌,又有效地治疗了易引起甲癣的足癣。为评估这种脉宽参数不

收稿日期:2017-11-05

基金项目:天河区科技计划项目(2013KW008)

作者简介:钟泽敏,在读硕士研究生,E-mail: 455920349@qq.com

通信作者:周洗苡,主任医师,硕士生导师,E-mail: zxy1962@163.com

同于以往文献报道的 1064 nm Nd: YAG 激光的有效性,以及对比单用激光治疗与联合药物治疗的疗效差异,我们进行了如下研究,为甲真菌病患者制定优化治疗方案提供有力的参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择

病例纳入标准:年龄 25~71 岁,自 2015 年 4 月~2017 年 1 月在我科确诊为趾甲真菌病的患者,真菌直接镜检和培养结果均为阳性,临床表型包括白色浅表型、远端侧位甲下型、近端甲下型、全甲毁损型;甲真菌病临床评分指数(SCIO)<sup>[10]</sup>为 1~30、甲真菌病严重度指数(OSI)<sup>[11]</sup>为 1~35。

排除标准:(1)病人自动中止治疗程或拒绝后续治疗;(2)在过去 6 月内,系统用过抗真菌药或糖皮质激素者;(3)甲板及甲床有外伤史;(4)严重变色的甲;(5)同时伴有其他疾病相关的不正常甲表现,如银屑病、扁平苔藓或特应性皮炎;(6)患有外周循环性疾病、或动脉供血不足者;(7)由于疾病或治疗诱导的免疫抑制患者;(8)在筛选之前 30 d 内参加其他药物试验者;(9)妊娠或哺乳期妇女;(10)未采取避孕措施的育龄期妇女;(11)凡对伊曲康唑或其赋形剂过敏者;(12)同时服用利福平、苯妥英钠、三氮唑类药物或羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂者。

### 1.2 仪器

本研究采用科英 KL-P 型脉冲式 Nd: YAG 激光治疗仪。

### 1.3 方法

**1.3.1 分组方法** 共入选 37 名患者(178 个病甲)年龄  $40.84 \pm 13.39$ (25~71)岁。随机分为 2 组:

甲组 20 名患者,年龄为  $39.85 \pm 13.60$ (25~71)岁,乙组患者 17 名患者,年龄为  $42.00 \pm 13.45$ (25~68)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $t=0.48, P>0.05$ ),具有可比性。

(1)甲组共 20 名患者,83 个趾甲,按 SCIO 评分分为 S<sub>1</sub> 亚组(SCIO<12,64 个病甲),S<sub>2</sub> 亚组(SCIO≥12,19 个病甲);按 OSI 评分分为 O<sub>1</sub> 亚组(OSI<16,40 个病甲),O<sub>2</sub> 亚组(OSI≥16,43 个病甲);(2)乙组共 17 名患者,95 个趾甲,按 SCIO 评分分为 S<sub>3</sub> 亚组(SCIO<12,69 个病甲),S<sub>4</sub> 亚组(SCIO≥12,26 个病甲);按 OSI 评分分为 O<sub>3</sub> 亚组(OSI<16,36 个病甲),O<sub>4</sub> 亚组(OSI≥16,59 个病甲)。

**1.3.2 治疗方法** 甲、乙两组 37 名患者(共 178 个病甲)均采用 1064 nm Nd: YAG 激光治疗。激光参数设定为脉宽 0.9 ms,光斑直径 3 mm,能量 31.8 J/cm<sup>2</sup>,每周行 1 次激光治疗,共 8 周。治疗时每个病甲照射 4~6 轮,根据患者甲板厚度、病人的耐受和病情程度适量调整照射轮数,每轮激光照射时确保激光光斑覆盖全部病甲范围,

光斑可有小面积重叠,间隔时间 2 min。乙组 17 名患者同时口服伊曲康唑(斯皮仁诺,西安杨森制药有限公司)0.2 g,2 次/d,在进餐时服用,连用 1 周。

治疗前削/磨薄增厚的病甲,并记录患者的年龄、性别、病甲位置、SCIO/OSI 评分,病甲均拍照存档,每位患者临床表现最典型的一个病甲行真菌镜检及培养。于治疗开始后的 3 月、12 月再次对所有患者进行随访,照片、真菌直接镜检及培养结果由未参与治疗的医生进行评价。如果病甲周围同时合并足癣,则给予萘替芬酮康唑乳膏(必亮)外涂,2 次/d。

### 1.4 疗效评价标准

记录患者年龄、病甲感染类型、甲板厚度、感染面积、甲板感染长度,计算并比较 SCIO 和 OSI。根据病甲消退面积判定疗效。痊愈:病甲完全消退,甲板变光滑平整,色泽明亮;显效:病甲消退大于或等于 60%;好转:病甲消退大于 20% 并小于 60%;无效:病甲消退小于 20%。痊愈加显效、改善例数的百分数合计为有效率。真菌学疗效评价:真菌镜检和培养均为阴性为清除;真菌镜检和(或)培养阳性为未清除。

### 1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。临床疗效评价运用  $\chi^2$  检验。偏态分布的计量资料采用两个相关样本的 Wilcoxon 符号秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 甲、乙两组的临床疗效

甲、乙两组治疗前、治疗后 3 月、12 月的 SCIO、OSI 评分详见表 1。经统计学分析,甲组治疗开始后 3 月、12 月与治疗前相比,SCIO(Z=1.99、2.74,  $P>0.05$ ) 和 OSI(Z=2.45、2.76,  $P>0.05$ ) 差异均无统计学意义。乙组治疗后 3 月、12 月与治疗前相比,SCIO(Z=3.33、4.88,  $P<0.05$ ) 和 OSI(Z=4.05、5.11,  $P<0.05$ ) 差异均有统计学意义。在治疗后 3 月,甲乙两组临床有效率分别为 10.84%、18.95%;治疗后 12 月,则为甲组 31.33%、乙组 35.79%。治疗后 3、12 月,甲、乙两组的临床有效率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.26, 0.40, P>0.05$ , 表 2)。

### 2.2 不同 SCIO 组的临床疗效

对于 SCIO<12 的 S<sub>1</sub>、S<sub>3</sub> 组,临床有效率差异无统计学意义( $\chi^2=1.09, P>0.05$ )。而 SCIO≥12 时,S<sub>4</sub> 组的临床有效率明显高于 S<sub>2</sub> 组,差异有统计学意义( $\chi^2=8.99, P<0.05$ , 表 3)。

### 2.3 不同 OSI 组的临床疗效

对于 OSI<16 的 O<sub>1</sub>、O<sub>3</sub> 组,临床有效率差异无统计学意义( $\chi^2=2.83, P>0.05$ )。而 OSI≥16 时,O<sub>4</sub> 组的临床有效率高于 O<sub>2</sub> 组,差异有统计学意义( $\chi^2=8.41, P<0.05$ , 表 4)。

表1 临床疗效评分比较

Tab.1 Clinical scores in groups A and B at 3 and 12 months after the treatments ( $Mean \pm SD$ )

Group	n	SCIO			OSI		
		Before	After 3 months	After 12 months	Before	After 3 months	After 12 months
A	83	8.67±5.05	8.41±5.11	7.71±5.59	16.39±10.44	15.19±9.89	14.14±10.34
B	95	8.95±4.55	7.95±4.67	6.69±5.22	17.35±10.33	14.47±10.64	12.56±10.63

表2 临床有效率(%,%)

Tab.2 Response rates in groups A and B at 3 and 12 months after the treatments ( $Mean \pm SD$ )

Group	n	After 3 months			After 12 months		
		Cure and significant effect	Improvement	Inefficacy	Cure and significant effect	Improvement	Inefficacy
A	83	0 (0.00%)	9 (10.84%)	74 (89.16%)	13 (15.66%)	13 (15.66%)	57 (68.67%)
B	95	7 (7.37%)	11 (11.58%)	77 (81.05%)	26 (27.37%)	8 (8.42%)	61 (64.21%)

表3 不同SCIO组的临床疗效

Tab.3 Response rates in the subgroups with different SCIO scores at 3 and 12 months after the treatments

SCIO	Subgroup	n	SCIO			Response rate	
			Before	After 3 months	After 12 months	n	P
<12	S <sub>1</sub>	64	6.66±3.31	6.44±3.51	5.61±3.87	24 (37.03%)	>0.05
	S <sub>3</sub>	69	6.91±3.30	5.92±3.33	4.81±3.97	20 (30.51%)	
≥12	S <sub>2</sub>	19	15.46±3.87	15.05±3.93	14.12±5.22	2 (12.50%)	<0.05
	S <sub>4</sub>	26	14.36±2.50	13.36±3.14	11.68±4.89	14 (45.45%)	

表4 不同OSI组的临床疗效

Tab.4 Response rates in the subgroups with different OSI scores at 3 and 12 months after the treatments

OSI	Subgroup	n	SCIO			Response rate	
			Before	After 3 months	After 12 months	n	P
<16	O <sub>1</sub>	40	6.30±3.66	6.35±4.64	5.73±6.18	21 (50.00%)	>0.05
	O <sub>3</sub>	36	5.00±3.61	4.25±3.34	4.08±4.17	12 (30.30%)	
≥16	O <sub>2</sub>	43	25.77±3.63	23.42±5.22	21.44±7.39	5 (15.79%)	<0.05
	O <sub>4</sub>	59	24.88±3.59	20.71±8.51	17.73±10.03	22 (37.50%)	

## 2.4 真菌学疗效

37名患者治疗前选取临床表现最典型的一个病甲行真菌镜检及培养,治疗12月后复查。甲组:6名患者治疗后趾甲真菌镜检及培养阴性,14名患者趾甲真菌镜检或培养阳性,真菌清除率为30.00%;乙组:7名患者治疗后趾甲真菌镜检及培养阴性,10名患者趾甲真菌镜检或培养阳性,真菌清除率为41.18%。甲乙两组的真菌学清除率差异无统计学意义( $\chi^2=0.50, P>0.05$ )。

## 2.5 病甲外观改变

甲乙两组大部分患者病甲的外观有所改善(图1、2)。178个病甲在治疗后,病变面积消退大于20%有60个(33.71%),其中甲组26个,乙组34个;经治疗后,病甲不规则增厚或甲板变形有所改善有133个(74.72%),其中

甲组53个,乙组80个;经治疗后,病甲颜色改变或污秽有所改善有126个(70.79%),其中甲组50个,乙组76个。

## 2.6 满意度调查

对37名患者在治疗后12月进行满意度调查。23名患者表示对治疗效果满意(62.16%),4名表示中立(10.81%),10名表示不满意(27.03%)。其中甲组:12名表示满意(60.00%),2名中立(10.00%),6名不满意(30.00%);乙组:11名表示满意(64.71%),2名中立(11.76%),4名不满意(23.53%)。

## 2.7 不良反应

激光治疗过程中较薄的甲板会出现一过性轻微疼痛,中断治疗后自行缓解,无因疼痛退出观察的病例。未发现甲下出血、甲板缺损等其他不良反应。17例联合



图1 甲组患者激光治疗趾甲真菌病前后对比

Fig.1 Toenail appearance in 2 patients before and at 3 months and 12 months after receiving laser treatment alone.



图2 乙组患者激光联合伊曲康唑治疗趾甲真菌病前后对比

Fig.2 Toenail appearance in 2 patients before and at 3 months and 12 months after receiving combined treatment.

口服药物的患者有1例出现恶心,但症状轻微,可耐受,无其他不良反应。

### 3 讨论

1064 nm Nd: YAG激光治疗甲真菌病是一种新方法,目前的研究认为其基本原理是选择性光热作用。激光产生的微空洞作用及声学冲击波对真菌生长有一定的抑制作用<sup>[12-14]</sup>。而我们选用脉宽0.9 ms的1064 nm Nd: YAG激光治疗甲真菌病,局部皮肤组织的温度可在1ms内降至一半,无需任何冷却措施和局部麻醉剂,病甲中的真菌受到损伤而其周围的皮肤组织不受影响。

本次研究将单纯使用激光治疗与联合伊曲康唑激光治疗进行了疗效对比,选用SCIO与OSI评分标准评估甲真菌病病情严重程度,分值越高,患者多表现为甲受累面积大、甲板明显增厚,病情较为严重。结果发现:①两组的SCIO/OSI分值经过治疗后都有所下降,甲组SCIO/OSI治疗前后相比,均无显著性差异,而联合口服药的乙组SCIO/OSI治疗前后相比较有统计学差异。本研究中,我们发现大部分病甲经过治疗后,外观上都得

到了明显改善,病甲的病变面积较前减少,颜色变淡,或厚度变薄、甲板变形程度较前改善等,从外观上看更接近于正常趾甲,其中乙组改善例数更多,说明这两种治疗方法都有一定效果,联合口服药对于外观改善更为明显;②两组的临床有效率比较,差异无统计学意义。虽然两组的临床治愈率及真菌学治愈率都不高,未完全获得治愈,但从我们的调查结果可以看出,甲乙两组各约60%的患者表示对治疗效果满意,患者的病甲外观得到了明显改善,满足了患者的审美心理需求,这对患者来说也是有价值和有意义的。美国食品与药品管理局(FDA)对评判甲真菌病治疗效果的两个标准加以区分,一个是医学终点,另一个是美学终点,前者着重于真菌的清除和临床的治愈,而后者定义为暂时性促进患者新甲的生长。尽管理论上激光有抗真菌的作用,但FDA批准了多种激光治疗甲真菌病,是因其能够暂时性促进患者新甲的生长,强调了使用激光治疗甲真菌病的效果在于视觉上的改善(美学终点),而不是真菌学治愈(医学终点)<sup>[15]</sup>。Gupta等<sup>[16-17]</sup>指出激光治疗不是一种治愈甲真菌病的方法,并不能提供等于或高于传统方法治疗甲真菌病的有效率,并且对于患者来说,病甲外观的改善是他们最直接的感受<sup>[18]</sup>。所以促进患者新甲的生长,改善病甲的外观是激光治疗甲真菌病的一个重要目标;③对于SCIO<12或是OSI<16的病甲,采用联合治疗或单独激光治疗,临床疗效无统计学差异;而当SCIO≥12或是OSI≥16时,联合治疗明显优于单独激光治疗。以上结果可看出病情较轻的甲真菌病,两种治疗方式之间不存在差异,而病情较重的适合选用联合治疗。此外,伊曲康唑停药后仍有后续的效应。王爱平等<sup>[18]</sup>的研究结果表明伊曲康唑口服吸收后从血液迅速向甲组织分布,停药后仍以较高水平储留在甲组织中并持续存在36周以上。故我们推测0.9 ms 1064 nm Nd: YAG激光对真菌仅表现为直接的杀伤或抑制作用,已有国内外的学者在他们的体外实验中通过电子显微镜或原子显微镜观察到不同类型的激光对真菌结构造成了破坏<sup>[20-22]</sup>,但激光并没有类似于系统用药的后续效应,对于病变严重的病甲,激光治疗仍可能未完全清除趾甲中的病原菌,当治疗停止时,残留在病甲中的真菌得以继续繁殖,导致治疗效果相对较差,这尚需进一步研究证实。

激光作为一种局部治疗,避免系统器官或周围健康组织的损伤,且这种新型激光治疗时无明显疼痛或其他不良反应,同时可保持甲的完整性,有利于改善病甲的外观,故该疗法更易于被患者所接受。目前激光治疗甲真菌病的有效率报道不一。Francuzik等<sup>[23]</sup>在926个初始搜索结果中纳入22个研究报告,有10个研究的所有患者对激光治疗的反应良好,即临床症状改善或者(和)真菌学治愈;有8个研究超过50%的患者经过激光治疗后达到完全治愈。而Karsai等<sup>[24]</sup>则认为短脉冲1064 nm

Nd:YAG激光单独应用无长期疗效,所使用的激光参数:脉宽0.1 ms,能量20 J/cm<sup>2</sup>,频率30 Hz,治疗间隔4~6周1次,共4次,结果12个月后治疗组和对照组均未得到真菌学缓解。杨烨政、刘红芳等<sup>[3, 25]</sup>在1064 nm Nd:YAG激光(脉宽分别为45 ms、30~40 ms)治疗甲真菌病的研究中认为年龄、病情严重程度、病甲位置等因素会影响疾病的治疗效果,对于病程长、病情重、足趾甲感染者等延长疗程是非常重要的。所以针对病情不同的患者,0.9 ms 1064 nm Nd:YAG激光治疗甲真菌病如何设计合适最佳治疗方案,仍需积累一定的临床经验及数据。样本例数较少也是本次研究的不足之处,尚待进一步扩大样本量阐明相关问题。

总之,0.9 ms 1064 nm Nd:YAG激光有利于改善甲真菌病病甲的外观,提高患者的满意度,对于较为严重的甲真菌病,联合伊曲康唑治疗是个更好的选择,但需先衡量患者是否能够耐受,所以要针对不同的患者,制定个体化的治疗方案。

## 参考文献:

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会中国医师协会皮肤科医师分会. 中国甲真菌病诊疗指南(2015年版)[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10(2): 118-25.
- [2] Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis [J]. Dermatol Ther, 2012, 25(6): 582-93.
- [3] 杨烨政, 周思彤, 周洗苡, 等. 长脉宽1064 nm Nd: YAG激光治疗趾甲真菌病的疗效及安全性[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(5): 693-6.
- [4] Kim TI, Shin MK, Jeong KH, et al. A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped *Yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis [J]. Mycoses, 2016 2016 Jul 12. doi: 10.1111/myc.12534. [Epub ahead of print]
- [5] Piccolo D, Kostaki D, Del Duca E, et al. Long-Pulsed 1064-nm Nd: YAG laser for the treatment of onychomycosis[J]. Photomed Laser Surg, 2017, 35(4): 213-6.
- [6] Carney C, Cantrell W, Warner J, et al. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm Neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 69(4): 578-82.
- [7] Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, et al. Lack of efficacy with 1064-nm Neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial [J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(5): 911-7.
- [8] Leverone AP, Guimaraes DA, Bernardes-Engemann AR, et al. Laser treatment of onychomycosis due to *Neoscytalidium dimidiatum*: An open prospective study[J]. Med Mycol, 2018, 56(1): 44-50.
- [9] Rivers JK, Vestvik BJ, Berkowitz J. Real-World efficacy of 1064-nm Nd: YAG laser for the treatment of onychomycosis[J]. J Cutan Med Surg, 2017, 21(2): 108-13.
- [10] Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The scoring clinical index for onychomycosis (SCIO index)[J]. Skin Therapy Lett, 2002, 7(Suppl 1): 6-7.
- [11] Carney C, Tosti A, Daniel R, et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis severity index[J]. Arch Dermatol, 2011, 147(11): 1277-82.
- [12] Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, et al. Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis [J]. Photochem Photobiol, 2010, 86(2): 476-9.
- [13] 徐婧, 裴凤麟, 张蕊娜, 等. 激光治疗甲真菌病的研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2013, 22(1): 41-4.
- [14] 卢祥婷, Karki A, 黄欣, 等. 激光治疗甲真菌病的作用机制研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(3): 171-4.
- [15] US Food and Drug Administration. Medical devices and clinical trial design for the treatment or improvement in the appearance of fungally-infected nails - Draft Guidance for Industry and FDA Staff [OL/E]. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Device-RegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM431312.pdf> (2017-12-1).
- [16] Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. Lasers for onychomycosis [J]. J Cutan Med Surg, 2017, 21(2): 114-6.
- [17] Gupta AK, Versteeg SG. A critical review of improvement rates for laser therapy used to treat toenail onychomycosis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(7): 1111-8.
- [18] Gupta AK, Paquet M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis [J]. J Dermatol Treatment, 2015, 26(4): 376-8.
- [19] 王爱平, 刘伟, 李若瑜, 等. 伊曲康唑间歇冲击治疗趾甲真菌病疗效和血清及甲中药物水平临床研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(9): 574-6.
- [20] Choi MJ, Zheng ZL, Goo B, et al. Antifungal effects of a 1444-nm Neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser on onychomycosis: a pilot study[J]. J Dermatol Treatment, 2014, 25(4): 294-7.
- [21] Zalacain, A. Clinical laser treatment of toenail onychomycoses [J]. Lasers Med Sci, 2017 Apr 4. doi: 10.1007/s10103-017-2198-6. [Epub ahead of print]
- [22] 裴凤麟, 张蕊娜, 王莉, 等. 长脉冲Nd:YAG 1064nm激光对红色毛癣菌生长及超微结构的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014 (8): 451-4.
- [23] Francuzik W, Fritz K, Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis - critical evaluation of methods and effectiveness [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(6): 936-42.
- [24] Karsai S, Jäger M, Oesterhelt A, et al. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(1): 175-80.
- [25] 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): 185-8.

(编辑:吴锦雅)