

# 香鳞毛蕨有效部位乳膏对糠秕马拉色菌所致豚鼠感染模型的影响

刘家媛, 江涛, 王洁, 沈志滨, 张莉莉, 王秋新, 陈强威, 唐春萍\*  
(广东药科大学 中药学院, 实验动物中心, 广州 510006)

**[摘要]** 目的:评价香鳞毛蕨有效部位乳膏(DF乳膏)对糠秕马拉色菌所致豚鼠感染模型的治疗作用。方法:构建糠秕马拉色菌豚鼠皮肤感染模型,按皮损评分值随机分成模型组,酮康唑组( $1.33 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ),DF乳膏高、中、低剂量组(含生药2,1,0.5  $\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ),通过测定肉眼评分、菌落计数(CFU),真菌学转阴率及组织病理检查4项指标,评价DF乳膏对糠秕马拉色菌所致豚鼠感染模型的治疗作用。结果:与模型组比较,DF乳膏高、中、低剂量组均可显著降低糠秕马拉色菌所致感染模型豚鼠皮损评分( $P < 0.05$ ),明显减少病变皮肤菌落形成数( $P < 0.05$ ),提高真菌培养的转阴率( $P < 0.05, P < 0.01$ );皮肤病理切片结果表明DF乳膏高、中剂量可明显减少感染组织皮肤角质层孢子数。结论:DF乳膏对糠秕马拉色菌所致的豚鼠感染有较好的治疗作用。

**[关键词]** 香鳞毛蕨有效部位乳膏; 体内抗真菌活性; 糠秕马拉色菌; 豚鼠模型

**[中图分类号]** R282;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)04-0183-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040183

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161129.1058.018.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-29 10:58

## Therapeutic Effect of *Dryopteris fragrans* Effective Parts Ointment in *Malassezia furfur*-infected Skin Model in Guinea Pigs

LIU Jia-yuan, JIANG Tao, WANG Jie, SHEN Zhi-bin, ZHANG Li-li,  
WANG Qiu-xin, CHEN Qiang-wei, TANG Chun-ping\*

(School of Traditional Chinese Medicine, Laboratory Animal Center, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To assess the antifungal effect of *Dryopteris fragrans* effective parts ointment (DF ointment) in the *Malassezia furfur*-infected skin model in guinea pigs. **Method:** Guinea pigs infected with *M. furfur* for 7 days were divided into 5 groups on the 8<sup>th</sup> day according to skin lesion scores: namely model group, ketoconazole group ( $1.33 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ), high-dose, moderate-dose and low-dose DF ointment groups (containing 2, 1, 0.5  $\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  of crude herb). The groups were treated with corresponding drugs for 10 days, *qd*. The efficacy of DF ointment was evaluated through observation of changes in skin lesion score, CFU number, negative rate and PAS staining. **Result:** High-dose, moderate-dose and low-dose DF ointment groups showed lower skin lesions ( $P < 0.05$ ) and CFU number ( $P < 0.05$ ) than model group, and higher negative rate ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). PAS staining revealed fewer spores in High-dose and moderate-dose DF ointment groups than model group. **Conclusion:** DF ointment has a better therapeutic effect on *M. furfur*-infected skin model in guinea pigs.

**[Key words]** *Dryopteris fragrans* effective parts ointment; *in vivo* antifungal activity; *Malassezia furfur*; guinea pig model

**[收稿日期]** 20160509(003)

**[基金项目]** 国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507004);国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09102-007-03);广东省科技计划项目(2015B020234009);广东省公益研究与能力建设专项资金项目(2015A030302088)

**[第一作者]** 刘家媛,在读硕士,从事中药药效与安全性评价研究,Tel:15918756490,E-mail:353569023@qq.com

**[通讯作者]** \*唐春萍,教授,从事中药药效与安全性评价研究,Tel:020-39352180,E-mail:tchp66@163.com

糠秕马拉色菌 *Malassezia furfur*, 属于马拉色菌属中常见的皮肤寄生菌致病菌。从马拉色菌属所致的各类型疾病中均能分离出 *M. furfur*<sup>[1]</sup>, 该菌主要分布于人的头皮、面部、胸背部等, 可诱发或加剧皮炎、毛囊炎、瘙痒病等症状<sup>[2]</sup>。虽然临床上抗菌药物的出现给真菌病的治疗带来转机, 但由于其毒副作用大, 患者往往难以耐受。近几年来, 随着皮质类固醇激素、广谱抗生素、放化疗药物的广泛应用, *M. furfur* 引起的浅部皮肤感染日益增多<sup>[3]</sup>。

香鳞毛蕨为一种野生多年生蕨类植物, 系鳞毛蕨科鳞毛蕨属。民间验方利用香鳞毛蕨已有几十年的历史, 证实香鳞毛蕨对老年性皮肤瘙痒、各种皮肤病的治疗效果明显<sup>[4]</sup>。课题组前期研究表明香鳞毛蕨的醇提取液对红色毛癣菌、石膏样毛癣菌等皮肤癣菌有较好的抑制作用<sup>[5]</sup>, 香鳞毛蕨 95% 乙醇提取液的总间苯三酚含量最高, 体外抑菌活性最强, 为香鳞毛蕨抗真菌的有效部位<sup>[6]</sup>。香鳞毛蕨有效部位有较强的体外抗 *M. furfur* 的作用<sup>[7]</sup>, 但目前未见香鳞毛蕨有效部位抗马拉色菌的相关体内实验报道, 且 *M. furfur* 致豚鼠皮肤感染模型文献报道较少。本实验改进了 *M. furfur* 所致皮肤感染动物模型造模方法, 建立豚鼠皮肤感染动物模型, 研究并评价香鳞毛蕨有效部位乳膏对 *M. furfur* 致豚鼠皮肤真菌感染的疗效。

## 1 材料

香鳞毛蕨采自黑龙江省五大连池, 由哈尔滨商业大学药学院张德连教授鉴定为鳞毛蕨属类植物香鳞毛蕨 *Dryopteris fragrans* 的地上部分。

香鳞毛蕨有效部位浸膏由广东药科大学中药学院中药化学研究室制备, 通过取香鳞毛蕨地上部分经乙醇提取并经过工艺富集纯化后制得, 其主要物质成分为间苯三酚类化合物, 经分光光度法测定, 总间苯三酚其含量为 58%, 浸膏为含生药 10 g·g<sup>-1</sup>。

乳膏基质(广东恒建制药有限公司提供, 批号 150708), 酮康唑乳膏(西安杨森制药有限公司, 国药准字 H20043171)。

Hartley 普通级豚鼠 50 只, 雌雄各半, 体重为 250 ~ 300 g, 由广东省医学实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK(粤)2014-0035; 本研究所涉及的动物相关操作均在广东药科大学动物伦理委员会的批准下进行(批准号 gdpu2014091); *M. furfur* 标准株(中国医学科学院南京皮肤病研究所, 菌株编号 CBS1878)。

蛋白胨(英国 Oxoid 公司, 批号 981557), 葡萄

糖(国药集团化学试剂有限公司, 批号 20120417), 琼脂(美国 Mbchem 公司, 批号 20110626), 麦芽浸膏和酵母浸膏(北京奥博星生物技术有限公司, 批号分别为 20140120, 20120802), 聚山梨酯-80(天津市富宇精细化工有限公司, 批号 20120703), 单硬脂酸甘油酯(江苏永华精细化学品有限公司, 批号 20110504), 橄榄油(美国 Aladdin 公司, 批号 108001-25-0)。

BA310 型光学显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司), DHP-9052 型电热恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司), SW-CJ-1F 型超净工作台(苏净集团安泰公司), XYQSG46-280S 型电热手提式压力蒸气灭菌器(上海博讯实业有限公司医疗设备厂), XSP-10C 型生物显微镜(上海永享光学仪器制造有限公司), PB-10 型 pH 计(赛多利斯股份有限公司)。

## 2 方法

**2.1 DF 乳膏制备** 称取含生药 10 g·g<sup>-1</sup> 的香鳞毛蕨有效部位浸膏 10, 5, 2.5 g 至烧杯中, 置于水浴上加热至 60 °C 融化; 另称取适量的乳膏基质, 亦于水浴加热至 60 °C 融化后, 等温搅拌下, 将乳膏基质分别加入香鳞毛蕨有效部位浸膏中混匀, 加至 50 g 后, 将其置于室温下继续搅拌至冷凝, 即制得高、中、低剂量分别为含生药 2, 1, 0.5 g·g<sup>-1</sup> 的乳膏, 避光密封置 4 °C 保存, 备用。

**2.2 马拉色固体培养基配制** 称取麦芽浸膏 20 g, 酵母浸膏 2 g, 聚山梨酯-80 2 mL, 单硬脂酸甘油酯 2.5 g, 葡萄糖 40 g, 蛋白胨 10 g, 玉米油 20 mL, 琼脂 20 g, 加入蒸馏水 1 000 mL, 将其 pH 调至 5.6, 加热溶解, 分装后 121 °C 高压灭菌 15 min。置 4 °C 保存, 备用。

**2.3 *M. furfur* 菌悬液的配制** 将 *M. furfur* 在马拉色固体培养基上 32 °C 连续传代 2 次, 以保证其活力。第 2 次传代 4 d 后, 挑其菌落于匀浆器中, 用无菌 0.9% NaCl 溶液研磨均匀, 制成菌悬液, 在血细胞计数板上, 将其调整至 1 × 10<sup>8</sup> CFU·mL<sup>-1</sup>, 并加入 2% 的橄榄油以提供菌生长所需的营养成分。

**2.4 *M. furfur* 感染模型的建立** 用剃毛刀将豚鼠背部剃成 4.5 cm × 4.5 cm, 再用脱毛膏将软毛脱去。24 h 后, 用 75% 乙醇消毒脱毛区, 并用无菌砂纸打磨脱毛区, 直至脱毛处点状渗血。用无菌棉签沾取少量橄榄油均匀涂于脱毛区, 待其稍干后, 用无菌棉签蘸取新鲜配置的 *M. furfur* 菌悬液涂于渗血处。连续涂抹 7 d。

第 8 天取豚鼠背部毛发及皮屑进行 10% 氢氧化钾常规镜检,同时接种于含青霉素和链霉素的马拉色固体培养基,以镜检和培养阳性为造模成功。模型建立成功后,应可观察到 3 种皮损,①圆形淡红斑,上覆白色糠状鳞屑,似人类花斑癣皮疹;②绿豆大小红色毛囊性皮疹,似人类毛囊炎皮疹;③大片淡红斑,上覆白色糠状鳞屑,似人类脂溢性皮炎。第 8 天观察皮损区是否出现上述症状,以 0~3 分计<sup>[8]</sup>,无皮损为 0 分;轻度(皮损 < 感染区 20%)为 1 分;中度(皮损占感染区 20%~50%)为 2 分;重度(皮损 > 感染区 50%)为 3 分。

**2.5 分组与给药** 末次涂抹菌液 24 h 后,对每只豚鼠进行皮损评分,按皮损评分进行随机分组,即:模型组,酮康唑乳膏组(1.33 mg·g<sup>-1</sup>),DF 乳膏高、中、低剂量组(2,1,0.5 g·g<sup>-1</sup>)。每组开始涂予相应的药物,每只 0.4 g·d<sup>-1</sup>,连续给药 10 d。给药期间,于造模第 8 天(给药起始天数),13,17 d 涂药前对每只豚鼠进行肉眼评分并记录皮损情况。

**2.6 皮损区菌落形成(CFU)及转阴率测定** 末次给药后 24 h 后,将豚鼠处死,将背部感染区皮肤用 75% 乙醇棉球消毒,每只豚鼠剪下直径为 1.5 cm 圆形皮损,剪碎,置于 0.9% 生理盐水 1 mL 的玻璃匀浆器中,并加入 0.5% 聚山梨酯-80,充分匀浆,制成混悬液。取上述混悬液 300 μL 接种于 45 °C 含青霉素和链霉素的马拉色固体培养基平皿,立即混匀,置 32 °C 培养 3 d,观察、记录其菌落数,计算真菌学转阴率。治疗后各组真菌菌落数用  $\bar{x} \pm s$  表示。培养皿中的菌落数  $\leq 1$  CFU<sup>[9]</sup>,即视为阴性。

表 1 DF 乳膏对 *Malassezia furfur* 所致豚鼠感染模型皮损评分的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of DF ointment on skin lesion score in *Malassezia furfur*-infected guinea pigs( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·g <sup>-1</sup>	n	造模第 8 天(起始)	造模第 13 天	造模第 17 天
模型	-	10	2.81 ± 0.40	2.80 ± 0.42	2.00 ± 0.76
酮康唑	1.33 × 10 <sup>-3</sup>	8	2.90 ± 0.32	1.56 ± 0.88 <sup>1)</sup>	0.13 ± 0.35 <sup>2)</sup>
DF/乳膏	2	9	2.90 ± 0.32	2.06 ± 0.39	0.33 ± 0.50 <sup>1)</sup>
	1	10	2.90 ± 0.30	2.20 ± 0.42	0.50 ± 0.85 <sup>1)</sup>
	0.5	10	2.78 ± 0.44	2.50 ± 0.53	0.60 ± 0.84 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01(表 2 同)。

**3.2 DF 乳膏对豚鼠皮损区菌落形成的影响** 治疗 10 d 后,与模型组相比,酮康唑组、DF 乳膏高、中剂量组菌落数(CFU)明显下降(P < 0.01),香鳞毛蕨低剂量组的 CFU 具有下降趋势,但无统计学差异。见表 2。

**3.3 DF 乳膏对豚鼠感染模型真菌学转阴率的影响** 真菌学转阴率中,模型组的转阴率均为 0%。与模

真菌学转阴率 = 每组培养阴性数/每组感染动物总数 × 100%

**2.7 组织病理学检查** 实验结束时处死动物,随机剪取各组 2 只豚鼠皮损处皮肤,中性甲醛固定 72 h 后,石蜡包埋切片,过碘酸-雪夫氏(periodic acid-Schiff, PAS)染色,显微镜下观察皮损组织中的真菌孢子数量。

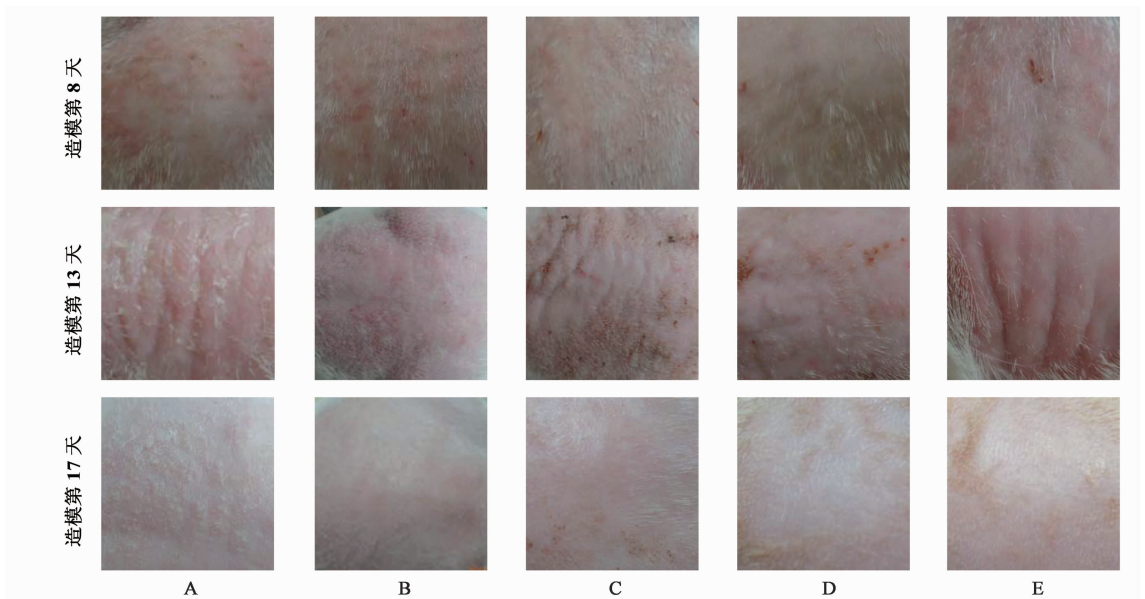
**2.8 统计学方法** 采用统计软件 SPSS V21 进行数据分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用 Fisher's 确切概率检验,以 P < 0.05 表示统计学有显著性差异。

### 3 结果

**3.1 DF 乳膏对豚鼠皮损评分的影响** 采用磨砂法造模后,由于豚鼠生存能力较弱,生理状况易受到多种外界因素的影响,个别豚鼠出现死亡现象。造模第 8 天,取病变周围毛发及皮屑镜检,结果均为阳性,成模率为 100%。模型建立成功后,豚鼠病灶皮肤表现为大面积的红斑,红斑处多隆起且有不规则的皱缩,有的伴随皮疹样皮损。造模第 13 天,模型组皮损区红斑、皮疹增多,出现褶皱状,且皮损区附着白色糠状鳞屑,与文献报道<sup>[10]</sup>基本一致。随着给药时间延长各给药组皮损程度明显减轻(图 1);与模型组相比,各给药组皮损评分持续下降。治疗 10 d 后,各给药组皮损评分与模型组相比均明显降低(P < 0.05, P < 0.01),各给药组皮损减轻顺序为酮康唑组 > DF 乳膏高剂量组 > DF 乳膏中剂量组 > DF 乳膏低剂量组。见表 1。

型组比较,DF 乳膏高、中、低剂量组均能明显提高 *M. furfur* 致豚鼠感染模型给药 10 d 的转阴率(P < 0.05, P < 0.01)。与酮康唑乳膏对比,DF 乳膏高剂量组治愈效果较好,转阴率接近酮康唑乳膏。见表 2。

**3.4 DF 乳膏对豚鼠病变组织病理学变化的影响** PAS 染色可见,模型组皮损区角质层结构严重破坏,有一定量圆形、杆型孢子。与模型组比较,



A. 模型组; B. 酮康唑组; C~E. DF 乳膏高、中、低剂量组(图 2 同)

图 1 DF 乳膏对 *Malassezia furfur* 所致豚鼠感染模型皮损外观的影响

Fig. 1 Effect of DF ointment on improvement of skin lesion in *Malassezia furfur*-infected guinea pigs

表 2 DF 乳膏对 *Malassezia furfur* 所致豚鼠感染模型的皮损逆培养菌落计数、转阴率的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of DF ointment on colony counts, negative conversion ratio of reverse cultivation of lesions areas in *Malassezia furfur*-infected guinea pigs ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·g <sup>-1</sup>	n	菌落数/CFU	阴性数/只	转阴率/%
模型	-	10	107.50 ± 83.34	0	0
酮康唑	1.33 × 10 <sup>-3</sup>	8	0.25 ± 0.46 <sup>2)</sup>	6	75.0 <sup>2)</sup>
DF 乳膏	2	9	2.00 ± 3.27 <sup>2)</sup>	6	66.7 <sup>2)</sup>
	1	10	8.11 ± 10.04 <sup>2)</sup>	5	50.0 <sup>1)</sup>
	0.5	10	42.66 ± 33.17	5	50.0 <sup>1)</sup>

各给药组角质层相对较完整, 治疗 10 d 后未见孢子。见图 2。

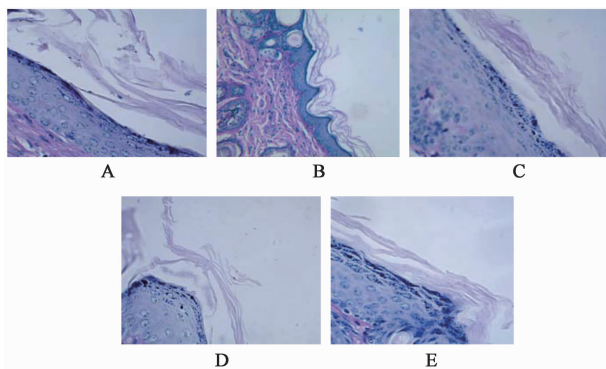


图 2 DF 乳膏对豚鼠病变组织病理变化的影响(过碘酸-雪夫氏染色, × 400)

Fig. 2 Histopathological examination of skin sections from *Malassezia furfur*-infected guinea pigs(PAS, × 400)

#### 4 讨论

马拉色菌是皮肤真菌感染性疾病中最常见的致

病菌, 其与花斑糠疹、马拉色菌毛囊炎、头皮糠疹、脂溢性皮炎、特应性皮炎、银屑病及融合性网状乳头瘤病等疾病的发病有关。在这些疾病中, *M. furfur* 是临床马拉色菌相关疾病中分离率较高的菌种。目前关于马拉色菌药敏试验的研究仍没有标准化的实验方案。*M. furfur* 属于嗜脂性的条件致病菌<sup>[11]</sup>, 在造模过程中, 与其他种属真菌建模方式有所不同<sup>[12]</sup>, 需在培养基的制备和 *M. furfur* 建模中提供 *M. furfur* 生长所需的油脂, 本文参照 CLSI 推出的 M27-A(酵母菌微量稀释法抗真菌敏感试验) 方案, 采用马拉色固体培养基提供了其生长所需的油脂, 结果表明 *M. furfur* 在马拉色固体培养基中生长良好。另外, *M. furfur* 的致病性具有多样性及不稳定性的特征<sup>[2]</sup>, 即与马拉色菌相关的疾病中均可检测出 *M. furfur* 的存在, 但不同疾病其所占比重不同。这种不稳定性也为实验的建模带来了一定的困难。本研究在马拉色菌建模的实验中, 发现该模型无法

模拟出单一一种临床表现,其中以类似人的花斑癣、脂溢性皮炎及马拉色菌毛囊炎为主,并在建模条件摸索中发现,采用文献报道的  $1 \times 10^7$  CFU·mL<sup>-1</sup> 菌悬液<sup>[13]</sup> 构建豚鼠感染模型,少数豚鼠皮肤感染在第3周时可能出现完全自愈现象,病灶皮肤病变已经不明显,并接近豚鼠正常皮肤,这可能是由于豚鼠病变皮肤上的 *M. furfur* 可以被巨噬细胞吞噬和清除造成的<sup>[14]</sup>,因此本实验对造模条件做了改进,除了添加生长所需的油脂外,还将造模菌悬液浓度调整至  $1 \times 10^8$  CFU·mL<sup>-1</sup>,造模 17 d 模型组转阴率仍为 0%,因此能够延缓豚鼠感染皮肤的自愈时间,确保在本实验周期内完成对糠秕马拉色动物皮损评分观察。以上研究结果表明,感染 *M. furfur* 数量越多,清除 *M. furfur* 所需时间越长,建模条件尤其是菌悬液浓度需根据具体实验周期而定。此外,实验期间 DF 乳膏高剂量组出现个别动物死亡,根据课题组对 DF 乳膏新西兰兔急性毒性和长期毒性研究结果表明<sup>[7]</sup>,DF 乳膏未见明显毒性反应,因此 DF 乳膏高剂量组豚鼠出现死亡现象与药物毒性无关。

目前,药物对 *M. furfur* 致豚鼠皮肤感染模型疗效评价文献报道较少,无标准的疗效评价指标。肉眼评分<sup>[15]</sup> 能直接反映出皮肤组织的病变程度,为临床诊断中的重要指标。菌落 CFU 计数<sup>[9]</sup> 属于定量的指标,真菌学逆培养则为定性指标,而 CFU 更能反应药物短期治疗的疗效。PAS 染色法<sup>[16]</sup> 能使皮肤组织中 *M. furfur* 着色,清楚观察到其在组织中的分布,是临床诊断、分类和治疗提供依据的常用染色方法。本研究采用磨砂法造模,连续感染 7 d 建立豚鼠感染模型,通过肉眼观察,菌落计数、转阴率及组织病理检查多指标<sup>[8,13]</sup> 综合评价 DF 乳膏对 *M. furfur* 所致感染模型的疗效,研究结果表明 DF 乳膏可显著减轻豚鼠皮肤病变程度,提高真菌学转阴率,在一定程度上降低病变皮肤菌落形成数,减少 PAS 染色的感染组织皮肤角质层中孢子数。

本课题组前期研究表明香鳞毛蕨有效部位对 *M. furfur* 具有体外抗真菌作用<sup>[7]</sup>,本实验结果表明 DF 乳膏对 *M. furfur* 所致豚鼠皮肤感染模型有一定的治疗作用,以上研究提示 DF 对 *M. furfur* 具有体内外抗真菌作用,为其在皮肤科临床上治疗 *M. furfur* 引起的相关疾病提供实验依据,同时,本研究中的多指标评价方法也为药物体内抗皮肤感染疾病研究提供实验参考。

[参考文献]

[1] Afshar P, Ghasemi M, Kalhori S. Identification of

*Malassezia species* isolated from patients with pityriasis versicolor in Sari, Iran, 2012 [J]. Jundishapur J Microbiol, 2013, 6(6):e8581.

[2] Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(1): 106-141.

[3] 孙国琳, 阎雪莹. 中药抗真菌研究进展[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(2): 295-297.

[4] 李文馨, 胡海清, 陆昕. 香鳞毛蕨研究进展[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(4): 985-988, 993.

[5] 沈志滨, 马英丽, 江蔚新, 等. 香鳞毛蕨对真菌的抑制作用[J]. 中草药, 2005, 36(5): 735-736.

[6] 范华倩, 沈志滨, 陈艳芬, 等. 香鳞毛蕨不同提取液体外抗真菌作用研究[J]. 中药材, 2012, 35(12): 1981-1985.

[7] 王洁, 唐春萍, 江涛, 等. 香鳞毛蕨有效部位对糠秕马拉色菌的体外抗真菌作用研究[J]. 中成药, 2015, 37(3): 642-645.

[8] Crespo E V, Ojeda M A, Vera C A, et al. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor [J]. Brit J Dermatol, 2000, 143(4): 799-803.

[9] 朱敏, 王侠生, 李莉, 等. 3 种中草药单体治疗豚鼠皮肤马拉色菌感染的实验研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37(3): 160-162.

[10] Gaitanis G, Velegriaki A, Mayser P, et al. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies [J]. Clin Dermatol, 2013, 31(4): 455-463.

[11] 何丽莎, 路永红. 马拉色菌实验研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(7): 729-732.

[12] 陈先进, 沈永年, 吕桂霞, 等. 红色毛癣菌感染豚鼠模型的构建[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(5): 599-602, 641.

[13] Nalamothu V, O'Leary A L, Kandavilli S, et al. Evaluation of a nonsteroidal topical cream in a guinea pig model of *Malassezia furfur* infection [J]. Clin Dermatol, 2009, 27(6 Suppl): S41-S43.

[14] 王猛, 李小红, 于建斌. 马拉色菌局部感染豚鼠致病性研究[J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7(6): 601-603, 606.

[15] MEI Y X, DAI X Y, YANG W, et al. Antifungal activity of chitooligosaccharides against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 77: 330-335.

[16] 曾秋林, 陈灵敏, 闵志刚. PAS 染色显示真菌在临床上的应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(21): 2425.

[责任编辑 邹晓翠]