

耳内镜下抗真菌药局部注入治疗真菌性外耳道炎

李永奇, 何理风

中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510630

摘要: **目的** 总结南方地区真菌性外耳道炎患者的临床表现、病原学特点和治疗转归, 探讨耳内镜清理 + 曲安奈德克霉唑乳膏局部注入治疗真菌性外耳道炎的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月就诊的来自南方地区、资料完整的 256 例真菌性外耳道炎患者, 随机分为两组, 注药组 (152 例) 采用耳内镜下先清理外耳道内真菌病变, 再外耳道内注入曲安奈德克霉唑乳膏, 每周复诊同上治疗 1 次, 共 3~4 次; 涂药组 (104 例) 采用耳内镜下清除真菌病变, 嘱患者自行外耳道内涂曲安奈德克霉唑乳膏, 每天 1 次, 每周复诊治疗 1 次, 共 3~4 次。随访 6 个月, 以症状和耳内镜检查结果评价效果。非随机法连续选择部分患者取外耳道分泌物行真菌病原学培养。**结果** 两组共 256 例真菌性外耳道炎患者, 主要症状是耳痒 (89.8%)、耳内阻塞感 (80.9%)、流脓 (69.1%)、听力下降 (51.2%)、耳痛 (42.2%)、耳内臭味 (18.0%) 等。96 例外耳道分泌物行真菌病原学检测, 89 例阳性, 7 例阴性, 培养阳性率 92.7%; 89 例中曲霉菌属 75 例, 念珠菌属 8 例, 6 例未能鉴别出真菌种属。随访 6 个月以上, 注药组 152 例, 治愈 141 例, 复发 11 例; 涂药组 104 例, 治愈 86 例, 复发 18 例; 注药组治愈率 (92.8%) 高于涂药组 (82.7%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.235, P = 0.013$)。**结论** 真菌性外耳道炎南方地区常见, 早期多无特殊症状, 以耳痒、耳内流液和耳内阻塞感较常见, 耳内镜的临床应用能提高其早期诊断率。曲霉菌属感染最常见, 连续多次耳内镜下彻底清除局部病变、同期抗真菌药物局部注药能显著提高治愈率。

关键词: 真菌性外耳道炎; 耳内镜; 外耳道; 局部注入; 抗真菌药; 曲霉菌

中图分类号: R 764.1⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)01-0088-04

Local filling of antifungal drugs under otoendoscopy in the treatment of fungal external otitis

LI Yong-qi, HE Li-feng

Department of Otolaryngology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China

Abstract: Objective To summarize the clinical manifestations, etiological characteristics and treatment outcome of patients with fungal external otitis in Southern China to explore the clinical effect of endoscopic debridement plus triamcinolone acetonide cream local injection in the treatment of fungal external otitis. **Methods** A total of 256 patients with fungal external otitis from the Southern China region between January 2014 and December 2015 were randomly separated into the injection group ($n = 152$) and drug smearing group ($n = 104$). In injection group, triamcinolone acetonide cream was injected into the external auditory canal after the fungal lesions were cleared under the otoendoscopy, once a week, for 3-4 times. In smearing group, the fungal lesions were cleared under the otoendoscopy, and patients were instructed to apply triamcinolone triazide cream to the external auditory canal, once a day, and revisited once a week for a total of 3-4 times. After 6 months follow-up, the therapeutic effects were evaluated by main symptoms and otoendoscopic results. The secretion of external auditory canal was continuously collected from some patients randomly by non-random method for fungal pathogen culture. **Results** The main symptoms of 256 patients were ear itching (89.8%), ear blocked (80.9%), pus discharge (69.1%), hearing loss (51.2%), ear pain (42.2%), ear odor (18.0%), and so on. Pathogenic detection of fungi in secretion of ear canal in 96 cases showed that 7 cases were negative, and 89 cases (92.7%) were positive with 75 cases of *Aspergillus*, 8 cases of *Candida* and 6 cases of positive culture results without identified species. Over 6 months follow-up, 141 cases were cured, and 11 cases recurred in injection group; 86 cases were cured, and 18 cases were recurred in smearing group. The cure rate in injection group was significant higher than that in smearing group (92.8% vs 82.7%, $\chi^2 = 6.235, P = 0.013$). **Conclusions** Fungal external otitis is very common in Southern China. In the early stage, there are no special symptoms. Ear itching, ear blocked and pus discharge are the main

symptoms. The clinical application of otoendoscopy can significantly improve the early diagnosis rate. Aspergillus species is the most common pathogenic fungus. Clearing the local lesions in the external auditory canal under otoendoscopy and injection the canal with local antifungal cream could improve the therapeutic effect obviously.

Key words: Fungal external otitis; Otoendoscope; External auditory canal; Local filling; Antifungal agents; Aspergillus

Fund program: Guangdong Natural Science Fund Project (2015A0303313180); Guangdong Science and Technology Innovation Strategy Special Fund Science and Technology Assistance Project in Xinjiang (2018YJ037)

真菌性外耳道炎在南方地区比较常见,患者的症状也呈多样化的特点。虽然国内外文献报道的治疗方法有多种,但实际上能较好地应用于临床,有效控制其反复发作的方法仍不多^[1]。早期发现和规范治疗是真菌性外耳道炎获得较高治愈率的重要条件。

耳内镜的广泛临床应用使更多的真菌性外耳道炎患者能早期被诊断,局部清理和抗真菌药物的持续灌注是快速控制症状、长期抑制真菌再发的重要措施^[2-4]。我科自 2014 年开展了耳内镜检查+清理外耳道真菌分泌物+局部抗真菌药曲安奈德克霉唑乳膏注药的真菌性外耳道炎患者的诊疗流程,绝大多数患者取得了满意的治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在我院门诊就诊的来自南方地区(中南六省地区)的临床资料完整的 256 例真菌性外耳道炎患者,男 133 例,女 123 例;年龄 2~80 岁,中位年龄 35.1 岁;病史 1 d~2 年,左侧 104 例,右侧 123 例,双侧 29 例。随机分为注药组和涂药组。注药组 152 例,男 80 例,女 72 例;年龄 2~80 岁,中位年龄 35.1 岁;左耳 64 例,右耳 70 例,双耳 18 例。涂药组患者 104 例,男 53 例,女 51 例;年龄 6~66 岁,中位年龄 34.6 岁;左耳 40 例,右耳 53 例,双耳 11 例。两组年龄、性别和患耳侧别的构成比差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 诊断依据和真菌病原学检测 (1)真菌性外耳道炎的诊断依据包括以下 3 点:①主观症状,具备以下一种或多种,耳痒、耳痛、耳内异物感、耳内流液、听力下降;②查体(包括耳内镜检查),外耳道皮肤表现见片状、点状或块状的灰色、褐色或棕色真菌菌丝、真菌孢子等病变,外耳道皮肤充血,可有黄色脓性分泌物;③耳道分泌物真菌涂片阳性。(2)真菌病原学检测:非随机法连续性选择共约 96 例患者,在耳内镜清理外耳道分泌物时取部分耳道内分泌物送常规真菌涂片和真菌培养,以进一步明确病原学。

1.3 治疗 (1)注药组:患者在耳内镜下先清理外耳道内真菌分泌物,再外耳道内注入曲安奈德克霉唑乳膏(派瑞松,西安杨森制药),以后 1 周复诊 1 次,

每次治疗方式一样,共治疗 3~4 次。(2)涂药组:患者在耳内镜下彻底清除真菌感染病变,嘱患者自行外耳道内涂曲安奈德克霉唑乳膏,每天 1 次,1 周后复查,共治疗 3~4 次。所有患者治疗完成后再随访 6 个月,以治疗结束时的症状和耳内镜检查结果评价治疗效果。

1.4 疗效评价 主观症状消失,且耳内镜下外耳道内无异常分泌物即为治愈,否则均为未愈(含复发)。

1.5 统计学方法 本研究获取的数据采用 GraphPad Prism 5 统计软件分析。采用频数(构成比)进行统计性描述;注药组和涂药组的疗效比较采用四格表 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状 两组 256 例真菌性外耳道炎患者中,主要症状:耳痒(89.8%)、耳内阻塞感(80.9%)、流脓(69.1%)、听力下降(51.2%)、耳痛(42.2%)、耳内臭味(18.0%)等。见图 1。

2.2 真菌培养结果 96 例行外耳道分泌物送真菌培养,89 例阳性(92.7%),7 例阴性。89 例中曲霉属最多,共 75 例,包括黑曲霉 54 例、土曲霉 12 例、黄曲霉 9 例;其次是念珠菌属 8 例,包括光滑念珠菌 5 例、白色念珠菌 2 例、乳酒念珠菌 1 例;6 例培养结果阳性但未能鉴别真菌种属。见图 2。

2.3 注药组和涂药组疗效比较 (1)注药组患者 152 例,治疗平均次数为(3.7±0.5)次,第 1 次复诊症状改善率 94.7%,治疗 4 周时治愈率为 100%;6 个月后复查,有 11 例复发,治愈率 92.8%,复发病例再次同样治疗 4 周,随访 6 个月无复发。(2)涂药组患者 104 例,治疗平均次数(3.9±0.5)次,第 1 次复诊症状改善率 59.6%,治疗 4 周时治愈率为 50.0%;6 个月后复查,有 18 例复发,治愈率 82.7%;复发病例接受耳道内注药治疗 4 周,随访 6 个月无复发。(3)两组疗效比较:6 个月后复查,注药组治愈率(92.8%)显著高于涂药组(82.7%),差异有统计学意义($P=0.013$)。见表 1。患者症状改善时间注药组平均 1 周,涂药组则大于 10 d。

2.4 治疗过程中典型病例图片 注药组和涂药组典

型病例治疗各阶段耳内镜图片分别见图 3、图 4。图 3 可见,注药组患者第 1 次清理 + 注药后症状即明显改善,耳内镜复查外耳道内无真菌分泌物,3 次基本治愈;图 4 可见,涂药组连续清理 3 次后症状、体征才有改善,治疗结束后局部仍有少许炎症改变。

3 讨论

真菌性外耳道炎在南方地区很常见,高热、潮湿的气候是环境因素,而经常进水、自行掏耳朵及去不洁场所采耳等是常见的诱发因素,其他全身因素糖尿病、慢性化脓性中耳炎的反复流脓等也会导致外耳道反复真菌感染。由于真菌性外耳道炎的临床症状表现多样化,缺乏特异性,故临床上早期诊断率一直不高,不少患者被误诊为细菌性外耳道炎或外耳道湿疹,长期应用抗菌药物滴耳或激素滴耳,结果症状反复发作并加重^[5],而有些中耳炎患者甚至引起中耳真菌感染。

如何提高真菌性外耳道炎的早期诊断是值得探

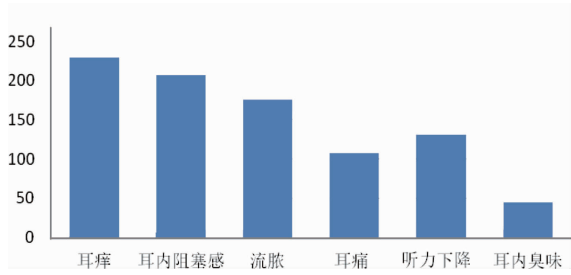


图 1 256 例真菌性外耳道炎患者主要症状分布

讨的临床问题,外耳道由于解剖结构的特点,管道弯曲且深长,并常有耵聍等分泌物,因此专科检查医师的细致检查和清理对早期诊断十分关键,传统额镜下检查存在一些盲区,耳内镜的广泛应用使很多外耳道疾病和中耳疾病的早期诊断成为可能。借助光学照明清晰的耳内镜和精细的耳科器械,临床医师很容易检查和发现深藏在外耳道内的病变,如新生物、异物及真菌菌丝及孢子等,并可利用适合的显微器械予以充分清理干净。任妍妍和魏先梅等^[5-6]报道了采用耳内镜诊断和治疗真菌性外耳道炎的多组病例,治疗效果满意,复发率较低。本研究也表明耳内镜在真菌性外耳道炎早期诊断和规范治疗中的重要地位。

表 1 治疗 6 个月两组疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	复发
注药组	152	141(92.8)	11(7.2)
涂药组	104	86(82.7)	18(17.3)
χ^2 值			6.235
P 值			0.013

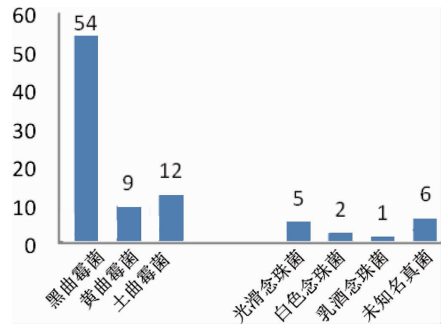


图 2 89 例外耳道分泌物真菌培养阳性结果

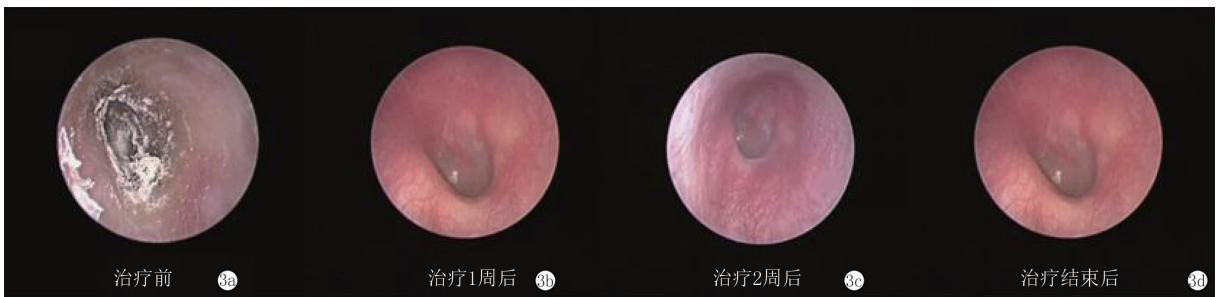


图 3 注药组治疗各阶段耳内镜结果图片

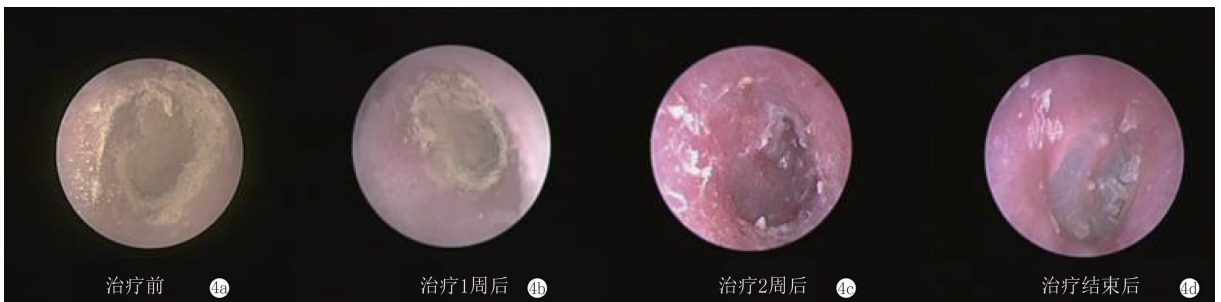


图 4 涂药组治疗各阶段耳内镜结果图片

真菌性外耳道炎属于浅部真菌感染,故治疗原则主要是局部用药。即确诊真菌性外耳道炎后,首先是清除外耳道内真菌分泌物等病变,接着局部应用抗真菌药物,文献报道的药物有多种,如制霉菌素滴耳液、复方间苯二酚溶液、氟康唑滴耳液、3% 硼酸酒精或者 3% ~ 5% 水杨酸酒精等溶液,还有如益康唑霜、酮康唑霜、曲安奈德益康唑乳膏等乳膏或霜剂,种类繁多,疗效差异也较大^[1,4-8]。通过综合文献分析和临床病例观察,本研究发现大部分真菌性外耳道炎患者同时伴有外耳道皮肤的肿胀炎性反应,此时如炎症皮肤接触到硼酸或水杨酸,会引起患者明显的耳痛等皮肤刺激性表现。再者,抗真菌药水剂也存在其局部作用时间短及皮肤刺激性较大的缺点。而乳膏剂型可克服水剂的这些缺点,不仅局部刺激作用轻微,且外用后药物作用时间较长,抗真菌效果更佳。在几种乳膏剂型药物中,文献报道应用较多的是曲安奈德益康唑乳膏,属复方制剂,每克含硝酸益康唑 10 mg,曲安奈德 1.0 mg,益康唑是咪唑类抗真菌药,其可抑制真菌细胞膜主要固醇类 - 麦角固醇的生物合成,使真菌的细胞膜损伤,从而发挥抗真菌的效果,不仅对皮肤霉菌、念珠菌和皮肤癣菌等有抗菌作用,还对一些革兰阳性菌有作用;曲安奈德为糖皮质激素,具有抗炎、止痒及抗过敏的作用。故曲安奈德益康唑乳膏同时具有抗真菌和抗过敏的双重成分,其性质温和,对皮肤的刺激轻微,临床多适用于伴有真菌感染的皮炎、湿疹及真菌、细菌所致的皮肤混合感染,而真菌性外耳道炎也常常表现为真菌和细菌引起的皮肤混合感染,所以很适合用该药。国内外也有报道曲安奈德克霉唑乳膏治疗外耳道真菌感染的临床研究^[9-13]。但其治愈率差别较大,分析原因可能是所采用药膏的用药方法不同,多数是患者自行涂耳,且连续用药的比例不高,造成治疗起效慢、复发率高。

本研究中,两组患者均使用曲安奈德克霉唑乳膏,但注药组和涂药组的治愈率相差较大。分析原因:注药组是由医护人员耳内镜明视下注药,药膏可以被注入外耳道深部,到达鼓膜表面并充满整个外耳道皮肤,用药面积充分;而涂药组是患者自行涂药,涂药的深度和广度有限,且患者坚持每日自行涂药的依从性有个体差异,这几均可能是涂药组治愈率低于注药组的原因。国内外也有其他类似给药方式的报

道,但多数只是耳道注药 1 次或两次,未见如本研究治疗组耳内镜下 1 周清理 1 次病灶,加耳道内注入药膏,并连续治疗 3 次以上的方法。本研究借助耳内镜良好的视野及方便快捷的连续多次耳道内注药方式,越来越多的患者已经获得很好的临床疗效。

综上所述,真菌性外耳道炎在南方地区很常见,其早期症状缺乏特异性,耳内镜 + 外耳道分泌物真菌涂片可早期确诊,耳内镜下清理病变分泌物加局部抗真菌软膏注入连续多次治疗能显著提高其疗效。

参考文献

- [1] 何平,钱晓琼,陆江楠,等. 伊曲康唑治疗难治性复发性真菌性外耳道炎的临床疗效观察[J]. 中华耳科学杂志,2012,10(4): 479 - 481.
- [2] 郑亿庆,区永康,陈穗俊,等. 耳内镜在门诊诊治耳疾病的临床应用价值[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2004,18(4): 239 - 241.
- [3] 周梓昭,杨海弟,郑亿庆,等. 60 例门诊外耳道炎分泌物真菌培养结果和治疗效果分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(10): 899 - 902.
- [4] 陈浩. 耳内镜下清理并涂布联苯苄唑乳膏治疗真菌性外耳道炎[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2013,27(3): 197 - 199.
- [5] 任妍妍,张庆翔,于振坤,等. 耳内镜下曲安奈德益康唑乳膏外耳道涂布治疗外耳道真菌病的临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(14): 1304 - 1305.
- [6] 魏先梅,陆玲,高下. 耳内镜下外耳道清理联合克霉唑软膏治疗妊娠期真菌性外耳道炎的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(2): 134 - 137.
- [7] 王敏. 氟康唑联合硝酸咪康唑治疗真菌性外耳道炎的疗效观察[J]. 广西医科大学学报,2017,34(1): 127 - 129.
- [8] Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications[J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(3): 564 - 567.
- [9] 冯国权,冯先权. 真菌性外耳道炎的治疗体会[J]. 中国实用医药,2016,11(8): 166 - 167.
- [10] 胡纯红,张晶,闵小玲,等. 氟康唑滴耳液治疗外耳道真菌病疗效分析[J]. 华西医学,2007,22(4): 805 - 806.
- [11] Munguia R, Daniel SJ. Otopical antifungals and otomycosis: a review[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2008, 72(4): 453 - 459.
- [12] 张思思,林川耀,陆玲,等. 耳内镜下不同给药频率曲安奈德益康唑乳膏治疗真菌性外耳道炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2018,26(4): 253 - 256.
- [13] 姜妍,沈莹. 两种不同药物治疗霉菌性外耳道炎疗效分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2018,26(5): 564 - 565.

收稿日期:2019 - 05 - 20 修回日期:2019 - 06 - 04 编辑:石嘉莹