

两性霉素 B 联合过氧化氢治疗真菌性外耳道炎的临床研究

徐建华, 张欢, 杨栋, 刘乃斌, 于雪莹

青岛市城阳区人民医院 耳鼻喉科, 山东 青岛 266109

摘要: **目的** 探讨两性霉素 B 溶液联合过氧化氢溶液治疗真菌性外耳道炎的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月青岛市城阳区人民医院收治的真菌性外耳道炎患者 82 例, 随机分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组给予过氧化氢溶液, 3% 溶液冲洗外耳道, 3 次/d。在对照组基础上, 治疗组患者滴耳注射用两性霉素 B, 25 mg 溶于注射用水 5 mL, 药液耳浴 10 min, 3 次/d。两组治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 气导 (AC) 和耳骨导 (BC) 听阈值, 血清降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.68%, 明显高于对照组 (78.05%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状缓解时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患耳 AC 听阈值、BC 听阈值比治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患耳的 AC 听阈值、BC 听阈值低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、PCT、TGF- β 1、IL-6 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 两性霉素 B 联合过氧化氢治疗真菌性外耳道炎, 可有效改善患耳症状, 听力能力明显缓解, 降低外耳道炎症反应。

关键词: 注射用两性霉素 B; 过氧化氢溶液; 真菌性外耳道炎; 耳骨导听阈值; 降钙素原; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R987 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)03-0730-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.034

Clinical study on amphotericin B combined with hydrogen peroxide in treatment of fungal otitis externa

XU Jianhua, ZHANG Huan, YANG Dong, LIU Naibin, YU Xueying

Department of Otolaryngology, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao 266109, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of amphotericin B combined with hydrogen peroxide in treatment of fungal otitis externa. **Methods** Patients (82 cases) with fungal otitis externa in Qingdao Chengyang People's Hospital from September 2021 to September 2023 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) group. Patients in the control group were administered with Hydrogen Peroxide Solution, rinsed external ear canal with 3% solution, three times daily. Patients in the treatment group were administered with Amphotericin B for injection on the basis of the control group, 25 mg added into injection water 5 mL for 10 min, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the AC and BC hearing thresholds, the levels of serum TNF- α , PCT, TGF- β 1 and IL-6 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 92.68%, which was significantly higher than that of the control group (78.05%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the AC hearing threshold and BC hearing threshold in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , PCT, TGF- β 1 and IL-6 in two groups were lower than those before treatment, and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment of hydrogen peroxide solution and amphotericin B is effective in improving the symptoms of the affected ear, can obviously alleviate the hearing ability and reduce the inflammatory reaction of the external auditory canal.

Key words: Amphotericin B for injection; Hydrogen Peroxide Solution; fungal external otitis; bone conduction hearing threshold; PCT; TGF- β 1

收稿日期: 2023-10-30

作者简介: 徐建华, 主任医师, 本科, 研究方向是耳鼻喉科疾病的诊疗。E-mail: qdcyxjh503@163.com

真菌性外耳道炎属浅部真菌病,是真菌进入外耳道引起的皮肤感染,为耳鼻咽喉科的临床常见疾病^[1]。病原菌以曲霉菌属、念珠菌属、青霉菌属等多见,常发生于夏季,患者常单耳发病(少数患者有双耳同时患病),伴有不同程度的外耳道瘙痒感,以夜间为甚^[2]。患者常感外耳道分泌物增多,呈清水状或黏脓性,部分病程较长者可出现患耳耳鸣、耳痛,甚至听力下降症状,给患者的工作及生活带来极大的困扰^[3]。该病诱发因素较多,如临床慢性化脓性中耳炎、外耳道炎等耳科疾病治疗不规范或不彻底;不合理的应用抗生素或激素类滴耳液,使外耳道长期处于潮湿环境中^[4]。机体抵抗力下降,如糖尿病、内分泌失调患者的外耳道更易真菌生长;佩戴入耳式助听器或有不洁挖耳习惯,而导致的交叉感染等,使该疾病的发病率近年来不断升高^[5]。两性霉素 B 溶液使真菌细胞内钾离子、氨基酸等物质通透膜外,破坏真菌正常代谢,进而使真菌细胞凋亡^[6]。过氧化氢溶液可用于病灶部位的冲洗清洁,并且能在外耳道腔内,将生态氧大量释放起到杀菌的目的^[7]。为此,本研究采用两性霉素 B 溶液与过氧化氢溶液联合治疗真菌性外耳道炎。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月青岛市城阳区人民医院耳鼻喉科收治的 82 例真菌性外耳道炎患者为研究对象,均符合《真菌性外耳道炎诊疗指南》^[8]。其中男 43 例,女 39 例;年龄 18~58 岁,平均年龄(37.26±12.57)岁;病程 6~15 周,平均病程(9.67±2.57)周;发病部位:单耳 76 例,双耳 6 例。本研究经过青岛市城阳区人民医院医学伦理委员会批准(批件号 2023112001)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)耳中取出物送检,经真菌学检查结果为阳性;(2)家属签订知情同意书。

排除标准:(1)在治疗前 2 周服用过抗真菌药、抗抑郁药;(2)药物过敏史;(3)患有其他部位严重真菌性疾病患者;(4)用过任何抗过敏药物或止痛药;(5)有恶性肿瘤及严重的病变者。

1.3 药物

过氧化氢溶液由沈阳红旗制药有限公司生产,规格为过氧化氢含量 3%,产品批号 202107012、202305027。注射用两性霉素 B 由华北制药股份有限公司生产,规格 25 mg/支,产品批号 202012017、

202306013。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组(41 例)和治疗组(41 例),其中对照组男 22 例,女 19 例;年龄 18~55 岁,平均年龄(37.19±11.76)岁;病程 6~13 周,平均病程(9.48±1.86)周;发病部位:单耳 37 例,双耳 4 例。治疗组男 21 例,女 20 例;年龄 22~58 岁,平均年龄(37.41±12.09)岁;病程 8~15 周,平均病程(9.70±0.94)周;发病部位:单耳 39 例,双耳 2 例。两组患者性别、年龄、病程、发病部位等比较差异无统计学意义,具有可比性。

在药物干预前,采用硬性耳内镜下清洁外耳道。对照组给予过氧化氢溶液,3%溶液冲洗外耳道,清除痈块、异物,3 次/d。在对照组的基础上,治疗组患者滴耳注射用两性霉素 B,25 mg 溶于注射用水 5 mL 中,患侧耳向上,药液耳浴 10 min,3 次/d。治疗期间禁食刺激性食物。两组用药 14 d 观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:患者症状(耳痒、外耳道肿胀等)基本消失。有效:患者耳闷胀感、听力减退等症状有所好转,其他症状好转显著。无效:症状及体征未见变化,有病者病情加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状缓解时间 分析患者外耳道肿胀、耳痒、听力减退、耳闷胀感等症状缓解时间。

1.6.2 听力状况 治疗前后,对所有患者的患耳听力状况进行评估,采用上海益联 431 麦德森 II 型诊断听力计仪器测定,对患耳气导(AC)听阈值、耳骨导(BC)听阈值以判断听力状况,听阈值数越高表示患者听力下降越明显。

1.6.3 血清因子含量 清晨空腹状态下,抽取患者上肢血液 5 mL,离心机(离心 10 min),血清在-50℃冰箱存储备用,采用酶联免疫吸附法检测降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-6(IL-6)水平,按照试剂盒的标准操作。

1.7 不良反应

在药物治疗中,记录分析患者出现头晕、呕吐、血压下降、皮疹等不良情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件处理,计数数据用 χ^2 检验,

以百分比表示；计量数据用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 92.68%，明显高于对照组（78.05%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组外耳道肿胀、耳痒、听力减退、耳闷胀感等症状缓解时间均明显短于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患耳听力状况比较

治疗后，两组患耳的 AC 听阈值、BC 听阈值比治疗前明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组患耳

的 AC 听阈值、BC 听阈值低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清因子含量比较

治疗后，两组患者血清 TNF- α 、PCT、TGF- β 1、IL-6 水平低于治疗前（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组的 TNF- α 、PCT、TGF- β 1、IL-6 水平明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组头晕 1 例，呕吐 1 例，血压下降 2 例，皮疹 1 例，发生率 12.19%；治疗组头晕 1 例，血压下降 1 例，皮疹 1 例，发生率 7.32%；两组不良反应比较差异无统计学意义，见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	20	12	9	78.05
治疗	41	32	6	3	92.68*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	耳痒缓解时间/d	耳闷胀感缓解时间/d	听力减弱缓解时间/d	外耳道肿胀缓解时间/d
对照	41	11.51 $\pm$ 3.47	12.74 $\pm$ 3.50	11.87 $\pm$ 3.91	10.79 $\pm$ 3.06
治疗	41	9.59 $\pm$ 2.63*	11.28 $\pm$ 2.46*	9.66 $\pm$ 3.47*	8.72 $\pm$ 1.38*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组患耳听力状况恢复比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on hearing recovery between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	AC 听阈值/dB		BC 听阈值/dB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	47.36 $\pm$ 11.28	35.59 $\pm$ 8.56*	26.47 $\pm$ 7.16	24.15 $\pm$ 4.12*
治疗	41	47.51 $\pm$ 10.39	23.48 $\pm$ 5.59* Δ	26.54 $\pm$ 6.81	18.83 $\pm$ 2.25* Δ

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\Delta P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组血清因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 4 Comparison on serological levels between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	PCT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/(pg·mL $^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α /(pg·mL $^{-1}$)
对照	41	治疗前	7.16 $\pm$ 2.14	15.61 $\pm$ 4.73	83.59 $\pm$ 21.46	41.79 $\pm$ 7.16
		治疗后	5.48 $\pm$ 1.29*	9.38 $\pm$ 2.05*	67.45 $\pm$ 18.24*	33.21 $\pm$ 5.17*
治疗	41	治疗前	7.09 $\pm$ 1.56	15.56 $\pm$ 3.81	83.67 $\pm$ 21.55	41.81 $\pm$ 7.04
		治疗后	2.06 $\pm$ 0.78* Δ	5.86 $\pm$ 1.67* Δ	28.13 $\pm$ 6.72* Δ	21.16 $\pm$ 4.14* Δ

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\Delta P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	呕吐/例	血压下降/例	皮疹/例	发生率/%
对照	41	1	1	2	1	12.19
治疗	41	1	0	1	1	7.32

3 讨论

真菌性外耳道炎是最常见的耳鼻喉科疾病，目前耳真菌病的发生机制还不是很确切，多数认为真菌感染是直接的致病因素^[10]。该病多由曲霉菌、白色念珠菌及青霉菌等致病菌感染外耳道皮肤浅层引起发病，临床表现为听力下降、外耳道瘙痒疼痛^[11]。该病以夜间为甚，常伴水样或脓性分泌物，耳内镜检查可见典型真菌丝或菌块，呈白色绒毛状或丝状，清除后可见外耳道皮肤充血肿胀、糜烂，甚至伴外耳道狭窄^[12]。部分患者耳内菌丝与脱落的上皮组织形成痂皮，阻塞外耳道覆盖在鼓膜表面，可导致患者听力下降、耳鸣及耳闷胀感的发生^[13]。该病诱因较多，如不洁掏耳损伤外耳道皮肤引起的交叉感染，生活环境不卫生或潮湿，易使外耳道滋生真菌，长期不合理使用抗生素或糖皮质激素，也是造成本病发病率不断升高的重要因素^[14]。另有研究证实，真菌性外耳道炎中真菌是真正的致病实体，尤其在潮湿的环境中曲霉菌在外耳道内的大量繁殖，成为发病的重要原因^[15]。两性霉素 B 溶液是抗真菌药物，可抑制真菌细胞膜的合成物质麦角固醇的产生，促使真菌细胞内过氧化氢大量聚集，导致真菌细胞破损及坏死^[16]。过氧化氢溶液可抑制真菌细胞繁殖体，并具有很强的氧化能力，与细菌接触时能破坏细菌体杀死细菌^[17]。

本研究结果显示，与对照组比较，治疗后治疗组的耳痒、耳闷胀感、听力减退、外耳道肿胀等症状好转时间均缩短；治疗后治疗组患耳的 AC 听阈值、BC 听阈值均低于对照组。说明同时应用两性霉素 B 溶液与过氧化氢溶液治疗，对患者外耳道的炎症有效抑制，疾病恢复加快。本研究结果显示，与对照组比较，治疗后治疗组 TNF- α 、PCT、IL-6、TGF- β 1 水平均降低。说明 2 种药物两性霉素 B 溶液与过氧化氢溶液联合治疗，可抑制外耳道真菌的繁殖，显著减轻患者的症状，患者生活质量得以较好提高。PCT 可反映机体炎症进展程度敏感活跃的指标因子，当机体受到细菌感染后水平快速升高，疾病进程延长。TGF- β 1 是促炎趋化因子，其水平升

高可大量聚集炎性因子，使炎症的外耳道出现胶原沉积，从而加重病情^[18]。IL-6 是炎性介质因子，水平升高可促进外耳道黏膜血管透性增加，致使鼓室黏膜发生水肿，并加重疾病的症状。TNF- α 是多种活性炎性因子，水平升高可诱发中耳黏膜下浸润水肿，并能刺激内毒素促使组织损伤炎症加重^[19]。

综上所述，过氧化氢溶液联合两性霉素 B 溶液治疗，可有效改善患耳症状，患者听力恢复显著，耳道局部炎性反应减弱，且安全性高，值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 林红艳. 真菌性外耳道炎的临床治疗观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(33): 116-117.
- [2] 刘春青, 刘海成, 侯峥. 耳内镜下治疗真菌性外耳道炎 77 例 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2013, 27(4): 51-52.
- [3] 张旭东, 李楠, 刘清源, 等. 抗真菌性外耳道炎药物载体应用于真菌性外耳道炎的临床效果 [J]. 武警医学, 2022, 33(6): 461-463.
- [4] 敬光怀. 真菌性外耳道炎 88 例临床疗效对比观察 [J]. 当代医学, 2010, 16(9): 3-4.
- [5] 雷雨萌. 真菌性外耳道炎的治疗体会 [J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(20): 45-46.
- [6] 罗红强, 李年娥, 邓林强. 复方两性霉素 B 溶液治疗耳真菌病临床疗效研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(8): 750-753.
- [7] 张彩霞. 过氧化氢溶液冲洗联合曲安奈德益康唑乳膏治疗真菌性耳道炎 50 例疗效观察 [J]. 医药卫生, 2022, 14(5): 592-595.
- [8] 祝宝莲, 刘亮, 王忠明. 真菌性外耳道炎的诊治体会 [J]. 中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学, 2020, 36(18): 311-316.
- [9] 廖树森. 五官科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 513-521.
- [10] 吴丽华, 蒋刘, 陈娟, 等. 真菌性外耳道炎的病原学特征及治疗效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(21): 3288-3292.
- [11] 龚子鉴, 赖维, 黄健聪, 等. 真菌性外耳道炎 1 例 [J]. 皮肤病诊疗学杂志, 2015, 22(3): 243-244.
- [12] 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.
- [13] Hamzany Y, Soudry E, Preis M, *et al.* Fungal malignant external otitis [J]. *J Infect*, 2011, 62(3): 226-231.
- [14] 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, 2020, 43(27): 1051-1057.
- [15] 郝小康, 周军, 李楠. 真菌性外耳道炎感染患者病原菌分布及其耐药性分析 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22(1): 21-23.
- [16] 罗红强, 邓林强. 两性霉素 B 联合利福平复方溶液治疗耳真菌病临床疗效研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(9): 38-40.
- [17] 王木庆, 林章华. 碘附与水杨酸治疗真菌性外耳道炎的比较 [J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(2): 158.
- [18] 成颖, 许珉, 任晓勇. 人 β 防御素 2 和白介素 1 β 在中耳黏膜上皮的表达 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2022, 8(1): 115-117.
- [19] 高娟, 王建明. TNF- α 和 MMP-2、白细胞介素-6 在外耳道中的表达及意义 [J]. 中国当代医药, 2020, 16(9): 413-416.

[责任编辑 金玉洁]