

氟康唑联合萘替芬酮康唑治疗外耳道真菌病的临床研究

李素娟¹, 孟娟¹, 寸丽花², 李明华²

1. 郑州大学第一附属医院 耳科, 河南 郑州 450052

2. 保山市人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 云南 保山 678000

摘要: **目的** 探讨氟康唑注射液联合萘替芬酮康唑乳膏治疗外耳道真菌病的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 4 月—2024 年 3 月在郑州大学第一附属医院就诊的 108 例外耳道真菌病患者, 共 122 耳, 按随机数字表法将患者分为对照组 (54 例、62 耳) 和治疗组 (54 例、60 耳)。对照组在外耳道患处涂抹萘替芬酮康唑乳膏, 每次 2 个指尖单位, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上患耳朝上滴入氟康唑注射液 5 滴/ (耳·次), 6 次/d。两组持续治疗 14 d。比较两组患者的临床疗效、症状消失时间、听力程度和血清指标水平。**结果** 治疗组、对照组患者的总有效率分别为 96.30%、83.33%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的耳痒、耳痛、肿胀消失时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组耳气导听阈值、血清降钙素原 (PCT)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的耳气导听阈值、血清 PCT、SAA、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 氟康唑注射液联合萘替芬酮康唑乳膏可提高外耳道真菌病的疗效, 减轻临床症状, 改善听力状态, 降低炎症反应。

关键词: 氟康唑氯化钠注射液; 萘替芬酮康唑乳膏; 外耳道真菌病; 耳气导听阈值; 降钙素原; 血清淀粉样蛋白 A

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)09 - 2394 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.032

Clinical study on fluconazole combined with naftifine hydrochloride and ketoconazole in treatment of fungal diseases of external auditory canal

LI Sujuan¹, MENG Juan¹, CUN Lihua², LI Minghua²

1. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Baoshan People's Hospital, Baoshan 678000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Fluconazole Injection combined with Naftifine Hydrochloride and Ketoconazole Cream in treatment of fungal diseases of the external auditory canal. **Methods** A total of 122 ears were selected from 108 patients of fungal diseases with external auditory canal mycosis treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2021 to March 2024. Patients were divided into control group (54 cases, 62 ears) and treatment group (54 cases, 60 ears) according to random number table method. In the control group, Naftifine Hydrochloride and Ketoconazole Cream was applied to the affected area of the external ear canal, 2 fingertip units each time, once daily. Patients in the treatment group was given Fluconazole Injection on the basis of control group, 5 drops/ear per time, 6 times daily. Both groups were treated for 14 d. The clinical efficacy, symptom disappearance time, hearing level, and serum indicator levels were compared between two groups. **Results** The total effective rates of the treatment group and the control group were 96.30% and 83.33% of, and the difference was statistically significant between the groups ($P < 0.05$). The disappearance time of ear itching, ear pain, and swelling in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the auditory threshold of ear air conduction, PCT, SAA, and TNF- α levels in both groups was lower than those before treatment ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fluconazole Injection combined with Naprofen Ketoconazole Cream can improve the efficacy of fungal diseases of external auditory canal, alleviate clinical symptoms, improve hearing status, and reduce inflammatory reactions.

Key words: Fluconazole Injection; Naftifine Hydrochloride and Ketoconazole Cream; fungal disease of the external auditory canal; ear bone conduction hearing threshold; PCT; SAA

收稿日期: 2024-06-26

基金项目: 河南省卫生计生科技英才海外研修工程 (2018021)

作者简介: 李素娟 (1984—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为耳科学与耳聋防治。E-mail: lisj168432@163.com

外耳道真菌病是由于真菌侵入外耳道引发的感染性病变,主要病原菌为曲霉菌、酵母菌、念珠菌、毛霉菌等,主要症状包括渗出性炎症和瘙痒、肿胀等^[1]。外耳道真菌病的治疗除常规清除分泌物和真菌痂皮外,常使用酮康唑、安奈德益康唑乳膏、硝酸咪康唑乳膏、两性霉素 B、氟康唑等治疗^[2]。萘替芬酮康唑是一种复方制剂,可发挥协同抗真菌细胞膜麦角固醇的形成,破坏细胞膜结构,进而抑制细胞生长,可显著减轻外耳道真菌病的临床症状^[3]。氟康唑属于三唑类抗真菌药物,具有强效、特异性杀菌作用,通过抑制色素 P450 合成,阻止细胞膜上麦角固醇的合成,改变细胞膜的通透性,还能破坏真菌细胞的亚微结构,可用于外耳道真菌病的治疗^[4]。本研究对外耳道真菌病使用氟康唑注射液联合萘替芬酮康唑治疗,取得理想疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 4 月—2024 年 3 月在郑州大学第一附属医院就诊的 108 例外耳道真菌病患者,共 122 耳。其中男 73 例,女 35 例;年龄 20~59 岁,平均(40.18±6.18)岁;病程 3~19 个月,平均(11.26±2.26)个月;耳拭子培养曲霉菌 69 耳、酵母菌 11 耳、念珠菌 23 耳、毛霉菌 19 耳。研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(202102081 号)。

纳入标准:(1)符合外耳道真菌病的标准^[5];(2)肝肾功能、心电图基本正常;(3)患者签订知情同意书。排除标准:(1)其他类型耳部病变;(2)重要器官功能不全;(3)对氟康唑、萘替芬酮康唑过敏;(4)伴有细菌感染;(5)近 1 个月内进行抗真菌、免疫抑制剂治疗;(6)鼓膜穿孔、耳部畸形、耳部手术治疗史;(7)其他部位伴有真菌感染。

1.2 药物

氟康唑注射液,规格 5 mL/支,由山东鲁抗辰欣药业有限公司生产,批号 20210206、20220109、20230106。萘替芬酮康唑乳膏,规格 10 g/支,由重庆华邦制药有限公司生产,批号 2102191、2201043、2211094、2306123。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组(54 例、62 耳)和治疗组(54 例、60 耳)。对照组男 38 例,女 16 例;年龄 20~59 岁,平均(40.32±6.09)岁;病程 3~19 个月,平均(11.09±2.18)个月;耳拭子培养曲霉菌 36 耳、酵母菌 5 耳、念珠菌 12 耳、

毛霉菌 9 耳。治疗组男 35 例,女 19 例;年龄 21~58 岁,平均(40.04±6.27)岁;病程 4~18 个月,平均(11.43±2.34)个月;耳拭子培养曲霉菌 33 耳、酵母菌 6 耳、念珠菌 11 耳、毛霉菌 10 耳。两组资料无明显差异,存在可比性。

两组患者常规清除分泌物、痂皮,进行过氧化氢洗耳,待干燥。对照组在外耳道患处涂抹萘替芬酮康唑乳膏,每次 2 个指尖单位,1 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上患耳朝上滴入氟康唑注射液 5 滴/(耳·次),6 次/d。两组持续治疗 14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:病损全消退,未复发;好转:病损面积降低大于原有 2/3;无效:病损面积未见明显降低。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 随访记录患者耳痒、耳痛、肿胀消失时间,由同一医师对患者进行电话随访。

1.5.2 听力程度 使用贝耳美 MISOAE-1H 型听力检测仪测定患者在治疗前后的听阈值变化,记录耳骨导听阈值、耳气导听阈值。

1.5.3 血清指标 患者于治疗前后进行外周血标本采集,经离心处理后在优迈 Caris200 型化学发光免疫分析仪上采用免疫色谱法测定降钙素原(PCT)水平,采用放射免疫法测定血清中血清淀粉样蛋白 A(SAA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,所用试剂盒均购自美国贝克曼公司。

1.6 不良反应观察

记录患者恶心呕吐、腹痛腹泻、头昏头痛、皮肤刺激的出现情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 27.0 处理,计数资料行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行独立 t 检验,组内行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组、对照组的总有效率分别为 96.30%、83.33%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状消失时间比较

治疗后,治疗组的耳痒、耳痛、肿胀消失时间明显短于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组听力程度比较

治疗后,两组耳气导听阈值显著降低($P <$

0.05); 治疗组的耳气导听阈值低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 PCT、SAA、TNF- α 水平

降低 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 PCT、SAA、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	25	20	9	83.33
治疗	54	28	24	2	96.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组耳痒、耳痛、肿胀消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance times of ear itching, ear pain, and swelling between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	耳痒消失时间/d	耳痛消失时间/d	肿胀消失时间/d
对照	54	10.05 \pm 2.26	9.12 \pm 1.88	11.34 \pm 2.17
治疗	54	8.26 \pm 1.79*	7.88 \pm 1.34*	8.95 \pm 2.01*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组耳骨导听阈值、耳气导听阈值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hearing thresholds of ear bone conduction and ear air conduction between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/耳	观察时间	耳骨导听阈值/dB	耳气导听阈值/dB
对照	62	治疗前	20.30 \pm 2.74	46.20 \pm 6.59
		治疗后	19.56 \pm 2.41	29.54 \pm 5.10*
治疗	60	治疗前	20.79 \pm 2.68	46.38 \pm 6.42
		治疗后	19.04 \pm 2.50	24.13 \pm 4.27* \blacktriangle

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

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

表 4 两组血清 PCT、SAA、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of PCT, SAA, and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PCT/(ng mL ⁻¹)	SAA/(mg L ⁻¹)	TNF- α /(pg mL ⁻¹)
对照	54	治疗前	4.01 \pm 1.64	309.36 \pm 64.01	240.55 \pm 74.12
		治疗后	1.82 \pm 0.52*	230.27 \pm 40.18*	149.41 \pm 36.38*
治疗	54	治疗前	4.13 \pm 1.52	321.95 \pm 62.47	247.08 \pm 73.06
		治疗后	1.38 \pm 0.41* \blacktriangle	186.04 \pm 37.23* \blacktriangle	110.23 \pm 26.47* \blacktriangle

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

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

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹痛腹泻/例	头昏头痛/例	皮肤刺激/例	发生率/%
对照	54	1	1	1	0	7.41
治疗	54	2	1	1	1	9.26

3 讨论

外耳道真菌感染的主要病理特征为大量菌丝和灰暗色分泌物脱落、皮肤角质层上皮脱落,通过耳部分泌物涂片镜检可确诊^[7]。长期抗生素、外耳道进水、放化疗、免疫抑制剂、外耳道耳内操作的使用是造成外耳道真菌感染的主要诱因^[8]。该病的治疗难度较大,复发率较高,病情常迁延不愈,严重影响患者生活质量^[9]。外耳道的形态特殊,加之弥漫性炎症可造成皮肤肿胀和耳道狭窄,少量真菌分泌物易残留于内,增加治疗难度和复发的风险^[10]。

萘替芬酮康唑乳膏由盐酸萘替芬和酮康唑组成,前者可靶向作用于角鲨烯环氧化酶,后者可作用于羊毛类固醇的 C-14 去甲基化酶,共同阻止麦角固醇的合成,增加细胞膜的脆性,促细胞膜结构破裂,发挥抗真菌作用^[11]。氟康唑具有较高的水溶性和组织穿透力,可通过皮肤黏膜进入病变部位,发挥抗菌作用,可抑制真菌 14- α -甲基甾醇堆积,进而降低过氧化酶、氧化酶的活性,造成细胞结构变形和坏死,还能改变真菌细胞膜通透性,加快细胞内物质外泄^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,且耳痒、耳痛、肿胀消失时间、耳气导听阈值比对照组低,结果提示氟康唑联合萘替芬酮康唑可提高外耳道真菌病的疗效,进一步减轻临床症状,改善听力状态。

PCT 可参与机体真菌感染的严重程度,其水平与炎症反应程度呈正比^[13]。SAA 在感染早期急剧释放,常用于评估感染性疾病的疗效转归^[14]。TNF- α 是主要的免疫调节因子,其高表达可诱导多种炎症因子的分泌,加剧真菌引起的炎症反应^[15]。本研究结果显示,治疗组血清 PCT、SAA、TNF- α 水平显著低于对照组,提示氟康唑联合萘替芬酮康唑能进一步减轻外耳道真菌病患者的炎症反应,进而减轻外耳道皮肤组织损伤,改善外耳道结构,对改善听力发挥积极意义。

综上所述,氟康唑注射液联合萘替芬酮康唑乳膏可提高外耳道真菌病的疗效,减轻临床症状,改善听力状态,降低炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾雯,李灿,庞盼,等. 外耳道真菌病的病原菌分布及疗效分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(2): 32-36.
- [2] 毛承刚,彭丹,孔梦丹,等. 外耳道真菌病致病曲霉菌菌种鉴定及药物敏感性检测 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2023, 31(4): 332-336.
- [3] 孔健峰. 特比萘芬与萘替芬酮康唑联合治疗外耳道真菌病的疗效分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(5): 700-701.
- [4] 陈晓轩. 氟康唑注射液治疗外耳道真菌病疗效分析 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2013, 21(2): 124.
- [5] 廖树森. 五官科学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 513-521.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1129.
- [7] 王艳. 外耳道真菌病 88 例诊疗体会 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2006, 6(6): 393.
- [8] 时乐洋,陶安周. 外耳道真菌病的研究进展 [J]. 转化医学杂志, 2021, 10(2): 121-125.
- [9] 布荣霞,宿江,维古尔穆拉提·艾合坦木,等. 真菌性外耳道炎的临床特征、诱发因素和治疗方案的选择 [J]. 农垦医学, 2015, 37(4): 322-325.
- [10] 杜娥,潘鹏,窦训武. 耳内镜下外耳道真菌感染诊治 20 例体会 [J]. 国际感染病学: 电子版, 2020, 9(1): 84-85.
- [11] 徐翔,何庆文,肖才文,等. 伊曲康唑联合萘替芬酮康唑乳膏治疗复发性真菌性外耳道炎 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(11): 683-684.
- [12] 王又,詹必武. 氟康唑注射液外用治疗外耳道真菌病 [J]. 重庆医学, 2005, 34(7): 1108.
- [13] 吴皖,陈俊清,吴赛君. 不同真菌感染血清降钙素原的水平差异与疾病预后的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(9): 2332-2334.
- [14] 余珈漫,陆怡德. PCT、hs-CRP 及 SAA 检测在感染性疾病诊断中的临床应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(4): 207-211.
- [15] 刘艳丽,崔永辉. 血清内毒素、肿瘤坏死因子- α 改变与真菌感染的相关性研究 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36(5): 44-45.

【责任编辑 解学星】