

曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴治疗真菌性外耳道炎的疗效及机制分析

夏正平 曾冬前 刘源兵 袁洵易

既往研究表明,真菌性外耳道炎常见病原菌为青霉菌、曲霉菌、白假丝酵母菌以及热带假丝酵母菌,临床治疗较为困难^[1]。真菌性外耳道炎常见治疗方案为清洁外耳道,并通过碳酸氢钠耳浴控制真菌繁殖,达到治疗目的,但疗效欠佳且治疗后易反复^[2]。曲安奈德益康唑乳膏包含硝酸益康唑和曲安奈德两种主要的有效成分,具有较为全面的抗真菌效果,既往研究显示,其在皮肤真菌感染中应用效果较好,但在真菌性外耳道炎中治疗效果及机制尚未完全明确^[3]。本次研究分析曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴治疗真菌性外耳道炎的疗效及机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年6月至2021年5月于浙江省荣军医院耳鼻咽喉科治疗的真菌性外耳道炎患者100例,其中男性56例、女性44例;年龄51~79岁,平均(65.06±5.10)岁。纳入标准为:符合《耳鼻咽喉头颈外科学》^[4]中对真菌性外耳道炎的诊断要求;真菌培养结果阳性;对本次研究知情同意。排除:合并肝肾功能不全者;对曲安奈德益康唑乳膏、碳酸氢钠不耐受者;合并其他感染性疾病者等。本次研究获医院医学伦理委员会批准。采用随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。观察组中男性29例、女性21例;年龄56~76岁,平均(65.21±4.23)岁。对照组中男性27例、女性23例;年龄51~79岁,平均(64.90±4.16)岁。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组:首先对外耳道内分泌物或痂皮进行清理,采用碳酸氢钠注射液(由武汉滨湖双鹤

药业有限责任公司生产)耳浴15 min,每日1次,耳浴结束后使用0.9%氯化钠溶液冲洗外耳道并擦干。观察组:在对照组治疗基础上,将曲安奈德益康唑乳膏(由南京臣功制药股份有限公司生产)均匀薄涂于外耳道壁,每日1次。两组在接受治疗前嘱患者维持外耳道干燥,严禁挖耳。两组均治疗1个月,并随访6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 治疗1个月后,根据《耳鼻咽喉头颈外科学》中相关标准评价患者疗效。显效:外耳道皮肤及鼓膜恢复正常,外耳道瘙痒、外耳道炎深部附着的堆积物均消失,涂片及镜检均阴性;有效:外耳道皮肤及鼓膜有所恢复,外耳道瘙痒、外耳道炎深部附着的堆积物明显减少,涂片和/或镜检阴性;无效:未达到有效标准。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%

1.3.2 真菌转阴率 治疗1个月后,将外耳道的碎屑或硬皮除去,采用湿拭子在外耳道用力旋转取样,进行真菌培养,采用VITEK 2 COMPACT全自动微生物分析系统进行鉴定,观察真菌转阴情况,计算两组真菌转阴率,并记录各菌种的阳性情况。

1.3.3 炎症反应 治疗前、治疗1个月后,抽取两组患者空腹静脉血3 ml,离心处理(3 500 r/min, 15 min)后取血清,通过酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.3.4 不良反应及复发情况 观察两组治疗期间头晕、恶心、皮疹等不良反应发生情况及随访3、6个月时复发情况,复发根据《耳鼻咽喉头颈外科学》以临床症状及真菌检测阳性为依据。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.004.021

作者单位:314000 浙江嘉兴,浙江省荣军医院耳鼻咽喉头颈外科

数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验和 $fisher$ 精确概率法。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较见表1

由表1可见,观察组患者治疗后的总有效率高

于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.74, P<0.05$)。

表1 两组疗效比较/例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	25(50.00)	24(48.00)	1(2.00)	49(98.00)*
对照组	50	22(44.00)	20(40.00)	8(16.00)	42(84.00)

注:*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组真菌转阴率和各菌种阳性情况比较见表2

表2 两组真菌转阴率和各菌种阳性情况比较/例(%)

组别	<i>n</i>	转阴率	阳性情况			
			曲霉菌	青霉菌	白假丝酵母菌	热带假丝酵母菌
观察组	50	45(90.00)*	3(6.00)*	1(2.00)	1(2.00)	0
对照组	50	33(66.00)	11(22.00)	3(6.00)	2(4.00)	1(2.00)

注:*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,治疗1个月后,观察组真菌转阴率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.39, P<0.05$)。两组青霉菌、白假丝酵母菌感染率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.04、0.34, P 均 >0.05),两组热带假丝酵母菌感染率比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$);观察组的曲霉菌阳性率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.32, P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后的炎症反应指标比较见表3

表3 两组治疗前后的炎症反应指标比较

组别	TNF- α /pg/ml	IL-2/ng/ml	IL-6/pg/ml
观察组			
治疗前	15.43 $\pm$ 1.12	170.28 $\pm$ 40.05	30.72 $\pm$ 1.29
治疗后	5.28 $\pm$ 1.30* [#]	142.23 $\pm$ 10.06* [#]	16.53 $\pm$ 1.13* [#]
对照组			
治疗前	15.16 $\pm$ 1.35	170.27 $\pm$ 41.04	30.53 $\pm$ 1.15
治疗后	7.21 $\pm$ 1.36*	161.19 $\pm$ 10.03*	21.37 $\pm$ 1.41*

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

由表3可见,两组患者治疗前的血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.08、0.01、0.77, P 均 >0.05)。治疗1个月后,两组的血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=41.83、4.80、58.51、29.34、1.52、35.60, P 均 >0.05);治疗1个月后,观察组血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=7.25、9.43、18.94, P 均 <0.05)。

2.4 两组治疗期间不良反应比较见表4

表4 两组治疗期间不良反应比较/例(%)

组别	<i>n</i>	头晕	恶心	皮疹	不良反应
观察组	50	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	4(8.00)
对照组	50	1(2.00)	0	1(2.00)	2(4.00)

由表4可见,治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.17, P>0.05$)。

2.5 两组随访复发情况比较见表5

表5 两组随访复发情况比较/例(%)

组别	<i>n</i>	随访3个月	随访6个月
观察组	46	1(2.17)*	2(4.35)*
对照组	37	7(18.92)	12(32.43)

注:*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表5可见,随访3、6个月时,观察组复发率明显低于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.81、11.53, P 均 <0.05)。

3 讨论

真菌性外耳道炎患者可表现出耳内明显瘙痒、分泌物堆积症状,甚至可导致患者出现听力下降情况,严重影响患者生活质量,干扰其正常工作与学习。目前,真菌性外耳道炎尚无特效治疗方案,患者治疗期较长且预后差,具有高复发率。碳酸氢钠耳浴可改变耳道酸碱度,使其成为真菌不易生长的碱性环境,进而抑制真菌的生长,但真菌性外耳道炎难以根治,单纯应用清洁耳道、碳酸氢钠耳浴难以有效治疗真菌性外耳道炎。抑制真菌生长为真菌性外耳道炎治疗的主要目标,本次研究结果显

示,治疗1个月后,与单纯碳酸氢钠耳浴治疗比较,采用曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴治疗患者的总有效率更高,真菌转阴率更高,曲霉菌阳性率更低,随访3、6个月时复发率更低(P 均 <0.05),结果提示曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴可促进真菌转阴,治疗真菌性外耳道炎的疗效确切,复发率低。分析其原因为曲安奈德益康唑乳膏中硝酸益康唑为咪唑类抗真菌药,具有广谱抗菌作用,一方面可通过降低真菌细胞膜上麦角甾醇以及磷脂合成,使得真菌的细胞膜功能受损,进而促进细胞凋亡^[5];另一方面可通过抑制线粒体酶和过氧化物酶,提高真菌细胞内过氧化物水平,当过氧化物水平达到一定程度后可形成毒性,引发真菌死亡,曲安奈德还可增加硝酸益康唑的皮肤穿透性,进而杀灭真菌,避免其复发^[6]。

真菌性外耳道炎作为炎症性疾病,炎症因子在疾病发生及发展中发挥着重要作用,TNF- α 、IL-2、IL-6等炎症级联因子释放增加,可增加外耳道组织炎症损伤,促进疾病进展^[7]。治疗1个月后,与单纯碳酸氢钠耳浴治疗比较,采用曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴治疗患者的血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平更低(P 均 <0.05),提示曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴治疗真菌性外耳道炎可改善机体炎症反应。分析其原因为曲安奈德益康唑乳膏中曲安奈德为合成皮质类固醇,局部使用时的耐受性极佳,可发挥抗炎、抗瘙痒及收缩血管的作用,与硝酸益康唑相互配合可提高杀菌、抗炎的效果,抑制真菌持续增殖释放代谢产物,对巨噬细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞增殖的促进作用,进而控制其释放TNF- α 、IL-2、IL-6入血^[8]。此外,本次研究结果还显示,治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠耳浴治疗真菌性外耳道炎安全性高,与既往研究^[9]一致。

综上所述,曲安奈德益康唑乳膏联合碳酸氢钠

耳浴可促进真菌转阴,抑制机体炎症反应,治疗真菌性外耳道炎的疗效确切,复发率低,且不增加治疗不良反应,值得临床进一步研究与应用。值得注意的是,本次研究为样本量有限的单中心研究,结果可能存在偏倚,仍有待临床进一步研究予以验证。

参考文献

- 1 屠晓明.氟康唑眼水滴耳治疗霉菌性外耳道炎的临床效果及对复发率炎症因子的影响[J].浙江临床医学,2019,21(12):1681-1682.
- 2 赵鹏.5%碳酸氢钠耳浴联合制霉菌素粉治疗真菌性外耳道炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2019,34(5):1446-1448.
- 3 Chen Q, Chu H, Tao Y, et al. A comparison of triamcinolone acetate econazole cream and nystatin suspension in treatment of otomycosis[J]. Laryngoscope, 2021, 131(5): 1640-1646.
- 4 孔维佳,周梁.耳鼻咽喉头颈外科学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2015:391-392.
- 5 Mostafa MG, Ahmed S, Islam MR, et al. Efficacy of clotrimazole 1% solution compared to econazole nitrate 1% + triamcinolone acetate 0.1% cream in patient with otomycosis[J]. Mymensingh Med J, 2021, 30(3): 638-643.
- 6 王宗杰,于若卉,房庆鹏,等.中药醇提制剂联合达克宁乳膏治疗真菌性外耳道炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2021,30(33):3727-3730.
- 7 汪琳,张丹,张庆玲,等.真菌性中耳炎患者血清炎症因子及中耳肉芽组织标本TLR2、TLR4蛋白表达与mRNA水平[J].中华医院感染学杂志,2022,32(2):247-251.
- 8 商黎明,刘福学,钟熠颖,等.碳酸氢钠耳浴联合曲安奈德益康唑乳膏治疗真菌性外耳道炎临床效果及对真菌转阴率的影响[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2021,29(6):422-424.
- 9 马新军,汪晓静.曲安奈德益康唑乳膏联合莫匹罗星软膏治疗外耳道真菌病的临床分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(1):103-105.

(收稿日期 2022-12-26)

(本文编辑 高金莲)