

DOI: 10.12235/E20240609

文章编号: 1007-1989 (2025) 05-0001-07

论 著

耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏 治疗外耳道真菌病的疗效观察*

张思思, 周宇, 许应鹏, 林川耀, 高下

[南京大学医学院附属鼓楼医院(南京鼓楼医院)耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210008]

摘要: 目的 探讨耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗外耳道真菌病的临床疗效。
方法 收集2023年1月—2023年12月于该院耳鼻咽喉头颈外科就医, 诊断为外耳道真菌病的患者130例(166耳), 随机分为观察组65例(86耳, 采用耳内镜下耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗)和对照组65例(80耳, 采用沾有相同乳膏的清洁棉签, 患者自行涂抹外耳道治疗)。所有患者均治疗4周, 并随访半年, 比较两组患者临床疗效、复发率和不良反应等指标。**结果** 观察组总有效率为97.67%, 明显高于对照组的73.75%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中均未出现明显的不良反应。随访期间, 两组患者均未见明显复发。**结论** 耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗外耳道真菌病的疗效好, 相比较传统方式涂药, 其具有不良反应小、治愈率高和复发率低等优势, 值得临床推广应用。

关键词: 耳内镜; 推注式给药器; 曲安奈德益康唑; 外耳道真菌病; 疗效观察

中图分类号: R764.1

Curative effect observation on combined application of ear canal injected administration dispenser and triamcinolone acetonide econazole nitrate cream in the treatment of mycosis externa*

Zhang Sisi, Zhou Yu, Xu Yingpeng, Lin Chuanyao, Gao Xia

[Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School (Nanjing Drum Tower Hospital), Nanjing, Jiangsu 210008, China]

Abstract: Objectives To investigate the clinical efficacy on combined application of ear canal injected administration dispenser and triamcinolone acetonide econazole nitrate cream in the treatment of mycosis externa.
Methods Clinical data of 130 patients (166 ears) diagnosed with mycosis externa from January 2023 to December 2023 were collected and randomly divided into two groups. In the observation group, 65 cases (86 ears) were treated with ear canal injected administration dispenser combined with triamcinolone acetonide econazole nitrate cream, while in the control group, 65 cases (80 ears) applied clean cotton swabs with triamcinolone acetonide econazole nitrate cream to the external auditory canal by themselves to treat mycosis externa. All the patients were treated for 4 weeks and followed up for half a year. The clinical efficacy, recurrence rate and adverse reactions were statistically analyzed and compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.67%, which was

收稿日期: 2024-10-14

* 基金项目: 国家自然科学基金重大项目 (No: 82192862); 江苏省重点研发计划 (No: BE2023653); 江苏省医学重点学科/实验室 (No: ZDXK202243)

* 发明专利: 耳道给药方式及其使用方法 (专利号: ZL 2017 1 1248496.4)

[通信作者] 林川耀, E-mail: lcyent@163.com

significantly higher than that of the control group was 73.75%, there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in either group. No obvious recurrence was observed in the recovered patients of both groups during the follow-up period. **Conclusion** The efficacy of combined of ear canal injected administration dispenser and triamcinolone acetonide econazole nitrate cream in the treatment of mycosis externa is significant. Compared with the traditional way of medicine application, the adverse reactions are less. It can improve the cure rate and reduce the recurrence rate, which is worthy in clinical application.

Keywords: otoscope; injected administration dispenser; triamcinolone acetonide econazole nitrate cream; mycosis externa; curative effect observation

外耳道真菌病是耳鼻喉科门诊常见的一种耳科疾病,其具有治疗周期较长、难根治和易反复等特点,特别是对于耳道狭窄的患者来说,常因药物涂抹不到位而影响治疗效果。目前,外耳道真菌病的治疗尚无统一和公认的标准。有文献^[1-3]报道,外耳道局部涂抹广谱抗真菌药膏,可取得较好的治疗效果,但涂药方式和使用工具的差异较大。由于人类外耳道呈S形弯曲,有两处较狭窄,这些特殊的解剖学特点导致膏状药物不容易涂抹到位,或者涂抹不均匀,且部分患者依从性欠佳。因此,部分外耳道真菌病患者治疗效果差,迁延不愈,患者长期辗转就诊于多家医院,影响正常的学习和生活。有Meta分析^[4]报道,针对药物选择方面,在所有纳入研究的16种局部外用药物中,曲安奈德益康唑乳膏治疗效果最佳。在涂抹药物方式上,部分医生选择在耳内镜引导下,用麦粒头耳钳夹取表面沾有曲安奈德益康唑乳膏的清洁棉球,从外耳道口向鼓膜表面推进式涂抹药膏,但此操作过程中,可能会因患者无法耐受疼痛而突然动头、操作者晃动器械、药膏碰触镜头影响视野和耳道狭窄弯曲等主客观因素造成耳道损伤,严重者甚至会发生鼓膜穿孔。另有文献^[5]报道,医生在耳内镜下使用耳吸引管,将药膏从里到外注入外耳道,直至完全将外耳道填满,不留缝隙,但这种操作也存在一些弊端,药物大量堆积会造成患者耳闷和听力下降等症状无改善,甚至加重,在一定程度上影响了患者的生活。本研究组自主申请了国家发明专利“推注式给药器”并成功授权,现已转化为“耳道推注式给药器”。该推注式给药器设有可移动的固定装置,可有效地固定推杆位置,调节长度,适应不同深度的外耳道,且前端设有软气囊,可避免误伤鼓膜,临床应用效果较好。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月—2023年12月在本院耳鼻咽喉头颈外科门诊诊断为外耳道真菌病的患者130例(166耳),随机分为观察组65例(86耳,采用耳内镜下耳道推注式给药器,联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗)和对照组65例(80耳,采用沾有曲安奈德益康唑乳膏的清洁棉签,患者自行涂抹外耳道治疗)。其中,男60例,女70例;年龄7~93岁,平均(45.62 ± 12.18)岁,病程3 d~20年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

纳入标准:耳内镜下诊断为外耳道真菌病;均在耳内镜下彻底清理外耳道、鼓膜表面分泌物和真菌团块;临床资料完整。排除标准:外耳道极度狭窄或闭锁等先天畸形;外耳道胆脂瘤、急慢性中耳炎和/或良恶性肿瘤等其他疾病合并真菌感染;曲安奈德益康唑药物过敏或慎用者;临床资料不完整。本研究通过南京鼓楼医院伦理审查委员会审查。

1.2 方法

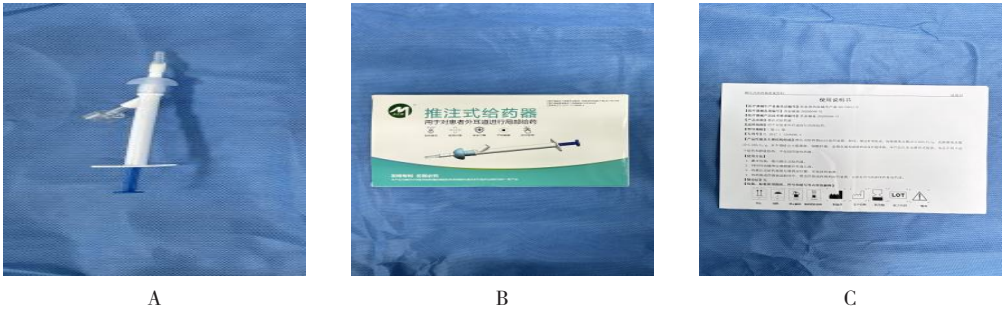
1.2.1 耳道给药装置发明及转化 耳内镜下耳道涂药技术对医生的稳定性和患者的配合度要求高,操作难度大,操作不当会损伤耳道甚至鼓膜,不同患者涂药周期和疗程根据情况需个体化调整。本研究组自主申请了国家发明专利,获得国家知识产权局授权后,成功转化为推注式给药器。见图1。

1.2.2 耳内镜下耳道推注式给药器操作方法
1) 患者取坐位,嘱其头部固定于诊疗椅靠背,将药物置入“推注式给药器”装置内备用;2) 于耳内镜下充分清理外耳道和鼓膜表面病变组织,调整给药器

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	性别/例		年龄/岁	病程/月
	男	女		
观察组 (n = 65)	29	36	46.18±11.93	29.51±59.97
对照组 (n = 65)	31	34	45.05±12.49	27.12±61.55
t/χ ² 值	0.12 [†]		0.53	0.22
P 值	0.725		0.596	0.823

注: †为χ²值。



A: 耳道给药装置; B: 装置包装; C: 装置说明书。

图 1 耳道给药装置图片
Fig.1 Pictures of the ear canal drug delivery device

固定卡箍后,在耳内镜辅助下,将给药器置于耳道病变最深处,推注药物到达病变区域并旋转装置,随后缓慢退出装置,一边退一边旋转,均匀涂抹不留死角,实现可视化精准涂药;3)所有患者4 d涂药1次,疗程4周,门诊定期随访半年,每次复诊均完善耳内镜检查,观察外耳道及鼓膜治疗情况。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 1)痊愈:外耳道清洁,无真菌,无充血红肿,无分泌物或结痂,真菌镜检结果阴性;2)显效:外耳道皮肤仍有轻微红肿充血,无真菌,伴有少许分泌物或结痂,真菌镜检结果阴性;3)好转:外耳道皮肤仍有红肿充血,观察到少量真菌,伴有分泌物或结痂,但整体较治疗前有改善,真菌镜检为阴性;4)无效:真菌无改善或加重,伴有分泌物或结痂,临床症状持续,真菌镜检为阳性。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 好转) / 总例数 × 100.00%^[6]。

1.3.2 复发率 指治疗痊愈后,临床症状再次出现,耳内镜下可见真菌伴有分泌物或结痂,真菌镜检

结果阳性。复发率 = (复发例数/总例数) × 100.00%。

1.3.3 不良反应 包括:严重的耳闷、耳痛、耳痒和流脓等。

1.4 统计学方法

选用SPSS 29.0统计学软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例或百分率 (%) 表示,比较采用χ²检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率为97.67%,明显高于对照组的73.75%,差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表2。

2.2 两组患者不良反应发生率比较

两组患者均未发生明显的不良反应,用药期间少数患者有轻度耳闷或耳痒等症状,均在1至2 d内药物吸收后自行缓解。

2.3 两组患者复发率比较

随访半年期间，痊愈患者未见明显复发；显效患者有 26 耳外耳道局部伴有结痂，清理后未见复发；好转患者继续清理外耳道、鼓膜表面分泌物和结痂，并用药直至痊愈；无效患者在彻底清理外耳道和鼓膜表面真菌性分泌物后，由经验丰富的高年资医生用麦粒头耳钳夹取表面沾有曲安奈德益康唑乳膏的清洁棉球，从外耳道口向鼓膜表面均匀涂抹，直至痊愈。

2.4 典型病例

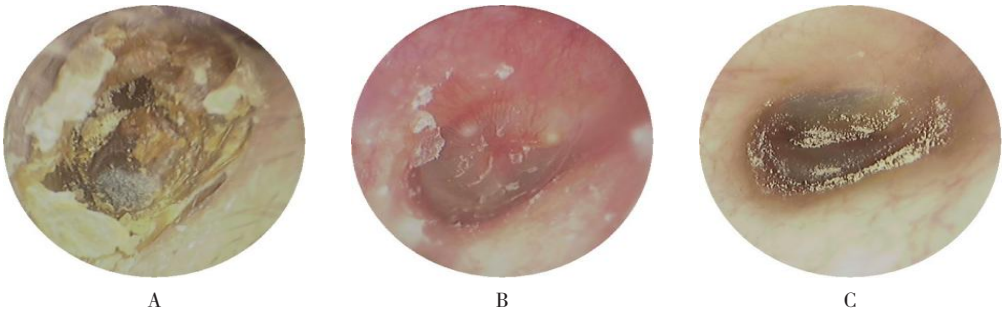
2.4.1 典型病例 1 清理前，耳内镜下见外耳道真

菌感染，鼓膜无法窥见（图 2A）；清理后，涂药前鼓膜表面见真菌性分泌物，外耳道稍充血，鼓膜完整（图 2B）；患者自行涂药治疗后，外耳道深部和鼓膜表面仍可见真菌丝（图 2C）。

2.4.2 典型病例 2 清理前，耳内镜下外耳道见真菌感染，鼓膜完整（图 3A）；清理后，涂药前鼓膜表面见真菌性分泌物，外耳道充血，鼓膜完整（图 3B）；在耳内镜下使用耳道推注式给药器联合曲安奈德益康唑乳膏后，外耳道和鼓膜表面均匀涂布药膏（图 3C）。

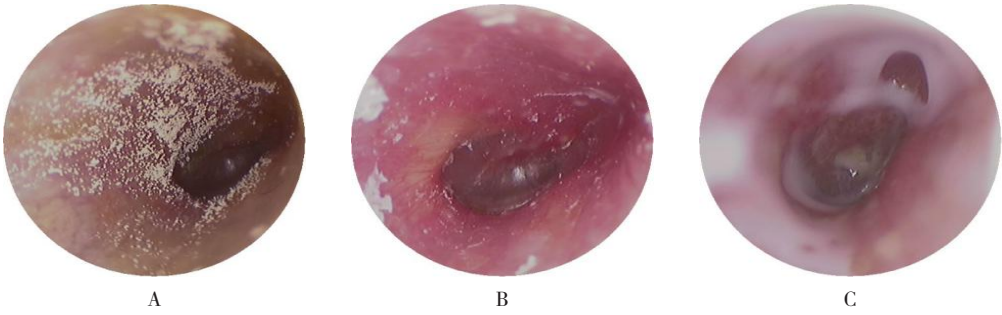
表 2 两组患者临床疗效比较
Table 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups

组别	痊愈/耳	显效/耳	好转/耳	无效/耳	总有效率/%
观察组 (n = 86)	43	36	5	2	97.67
对照组 (n = 80)	26	24	9	21	73.75
χ^2 值					19.88
P值					0.001



A: 清理前; B: 清理后涂药前; C: 患者自行涂药治疗后。

图 2 典型病例 1
Fig.2 Typical case 1



A: 清理前; B: 清理后涂药前; C: 耳内镜下耳道推注式给药器使用后。

图 3 典型病例 2
Fig.3 Typical case 2

3 讨论

3.1 外耳道真菌病的临床发展现状

外耳道真菌病是指外耳道内的条件致病性真菌在适宜的环境下繁殖感染,引起的一类外耳道炎性病变。临床症状常表现为:耳痒、耳闷胀感、耳鸣、听力下降和耳漏等^[7-8]。长时间佩戴降噪耳机、助听器、游泳和洗澡进水等,使外耳道长期处于相对封闭潮湿的环境,造成真菌繁殖生长,随意挖耳等不良的生活方式,也会造成真菌的传播^[9-10]。根据文献^[11]报道,外耳道真菌病发病率约占所有外耳道炎的20.00%。近年来,随着人们生活水平的提高,休闲娱乐方式发生改变,因采耳感染真菌的患者越来越多,外耳道真菌病的发病率呈逐年上升趋势,已成为不可忽视的社会健康问题。

3.2 外耳道真菌病的临床治疗方法

真菌感染种类繁多,外耳道真菌常见的有:烟曲霉菌、黑曲霉菌和念珠菌等^[12-13],局部使用广谱抗真菌药治疗,可以取得良好的治疗效果。虽然外耳道真菌病的诊断并不难,耳内镜下看见真菌丝即可直接诊断该病,诊断率达90.00%以上^[14],但目前外耳道真菌病的治疗尚无统一和公认的标准。各家医院大多按照自己的经验治疗,如:给予水杨酸酒精滴耳液耳浴、外耳道冲洗真菌团块和达克宁涂抹等,临床疗效差异较大^[15-17]。已有文献^[18-19]证实,耳内镜下清理外耳道真菌团块后联合曲安奈德益康唑乳膏涂抹外耳道,可提高外耳道真菌病的治疗效果,达到缩短疗程、改善症状、提高听力和缓解炎症的目的。外耳道弯曲的特点影响了膏状药物送达深部,部分患者依从性差,治疗不规范也不彻底,营造出外耳道真菌病难治愈的假象。

3.3 患者自行涂抹乳膏治疗外耳道真菌病的弊端

本研究发现,对照组80耳中,无效21耳。治疗效果不佳的原因较多。不同患者外耳道生理性S形弯曲的程度不一样,部分患者涂布药膏的难度大,如果病变部位在外耳道深部或者鼓膜表面,药膏很难涂抹到位,影响了治疗效果。部分患者害怕棉签戳伤鼓膜,无法把握插入深度,导致深部真菌无法彻底根治。医生在给患者做用药指导时,很难描述用药剂

量,若给药量过少,则涂抹不均匀不到位,无法达到理想的治疗效果。若给药量过多,则容易造成药膏在外耳道堆积,导致患者出现耳闷和耳鸣等不适感。患者很难准确地执行医嘱,无法精准地涂抹药膏到所有病变区域。

3.4 耳道推注式给药器治疗外耳道真菌病的临床应用价值

3.4.1 操作技巧 本研究团队前期临床研究是由医生在耳内镜下使用耳道推注式给药器,于外耳道精准涂药,取得了良好的治疗效果。在应用此项发明专利之前,医生长期使用麦粒头耳钳,夹取沾有曲安奈德益康唑乳膏的清洁棉球,从外耳道口向鼓膜表面均匀涂抹。但是,在操作过程中,细小棉球容易脱落,且药膏容易使镜面模糊,需反复擦拭镜面,以保持视野清晰;由于患者耳道结构存在个体差异,耳道口狭窄和耳道弯曲度大,都会使膏状药物无法精准送达至耳道深部和鼓膜表面;麦粒头耳钳属于尖头硬质器械,操作过程中有一定的风险,容易擦伤耳道,甚至损伤鼓膜。由此可见,此操作有一定的难度,需要医生极大的耐心,动作仔细轻柔,保持高度的稳定性,还需参加相关操作培训,并顺利通过考核,以具备该操作资质。因此,目前尚无法普及到各级医疗单位。

3.4.2 临床疗效和安全性 本研究中,观察组使用国家发明专利转化产品耳道推注式给药器,取得了良好的治疗效果,得益于推注式给药器前端设有软气囊,气囊周围分布小孔,可均匀涂布药膏,并有效地保护鼓膜不受损伤,减轻了患者疼痛,且给药器设有可移动的固定装置,可有效地固定推杆位置,调节长度以适应不同深度的耳道。观察组86耳中,只有2耳无效,分析原因为:患者耳道为骨性狭窄且伴有明显弯曲,推注式给药器也无法全面涂抹到位,导致治疗效果不佳。后期还需要不断优化和改进给药器的设计,以适应不同人群。总体来说,该涂药装置安全性高,无明显不良反应,少部分患者可能存在耳闷和耳痒症状,为涂抹药物局部堆积所致,待药物于耳道皮肤吸收完全后,症状会逐渐缓解。目前,尚未出现鼓膜穿孔等严重不良事件的报道。

3.4.3 较患者自行涂抹用药的优势 耳道推注式

给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏,治疗外耳道真菌病,是一种新型的治疗方法,与患者自行棉签涂抹用药相比,其疗效显著,安全性高,且经济实用,操作方便。应用该给药器后,95.00%以上的外耳道真菌病患者症状明显缓解或消失,得到明确诊断和及时治疗,均较快地恢复到日常生活和工作中,取得了很好的社会效益。

3.5 本研究的局限性

本研究中,耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗,只用于单纯外耳道真菌病患者,在未来的工作中,将积极推广耳内镜下外耳道真菌病标准化诊疗流程和扩大耳道给药装置的应用范围,实现耳道推注式给药器规范化治疗。

综上所述,耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗外耳道真菌病,疗效显著,不良反应小,治愈率高,复发率低,在提高患者依从性的同时,还节约了医疗资源。值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] MAYSER P. Treatment of dermatoses: significance and use of glucocorticoids in fixed combination with antifungals[J]. *Hautarzt*, 2016, 67(9): 732-738.
- [2] NA Y G, HUH H W, KIM M K, et al. Development and evaluation of a film-forming system hybridized with econazole-loaded nanostructured lipid carriers for enhanced antifungal activity against dermatophytes[J]. *Acta Biomater*, 2020, 101: 507-518.
- [3] MADRIGAL D A, ESCALANTE C H, GUTIÉRREZ-REBOLLEDO G A, et al. Synthesis and highly potent anti-inflammatory activity of licofelone- and ketorolac-based 1-arylpyrrolizin-3-ones[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(20): 115053.
- [4] 樊磊,刘碧瑶,黄晶,等. 药物治疗真菌性外耳道炎的网状Meta分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2024, 22(6): 980-988.
- [4] FAN L, LIU B Y, HUANG J, et al. A Meta-analysis on pharmacological treatments of fungal otitis externa[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2024, 22(6): 980-988. Chinese
- [5] 曾宇慧,胡志瑛,林泓霖,等. 外耳道灌注派瑞松治疗真菌性外耳道炎的疗效分析[J]. *中国内镜杂志*, 2022, 28(2): 56-62.
- [5] ZENG Y H, HU Z Y, LIN H L, et al. Efficacy analysis of perfusion of pevisone in external auditory canal for fungal otitis externa[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2022, 28(2): 56-62. Chinese
- [6] 张祥宝,胡宝华. 外耳道注入派瑞松软膏治疗真菌性外耳道炎疗效观察[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2017, 25(1): 26-29.
- [6] ZHANG X B, HU B H. Effect observation of the external auditory canal injection of pevisone paste in the treatment of otomycosis[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2017, 25(1): 26-29. Chinese
- [7] DE LA PAZ COTA B R, CEPERO VEGA P P, MATUS NAVARRETE J J, et al. Efficacy and safety of eberconazole 1% otic solution compared to clotrimazole 1% solution in patients with otomycosis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(3): 307-312.
- [8] OMRAN S M, YOUSEFZADE Z, KHAFRI S, et al. Effect of combination therapy with ceftizoxime and clotrimazole in the treatment of otomycosis[J]. *Curr Med Mycol*, 2018, 4(1): 18-23.
- [9] JACKMAN A, WARD R, APRIL M, et al. Topical antibiotic induced otomycosis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(6): 857-860.
- [10] ANWAR K, GOHAR M S. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(3): 564-567.
- [11] DA SILVA PONTES Z B V, FERREIRA SILVA A D, DE OLIVEIRA LIMA E, et al. Otomycosis: a retrospective study[J]. *Braz J Otorhinolaryngol (Impr)*, 2009, 75(3): 367-370.
- [12] AGARWAL P, DEVI L S. Otomycosis in a rural community attending a tertiary care hospital: assessment of risk factors and identification of fungal and bacterial agents[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(6): DC14-DC18.
- [13] 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.
- [13] ZHOU Z Z, YANG H D, ZHENG Y Q, et al. Fungus culture of the ear discharge and therapeutic effects in 60 outpatients with otitis externa[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 29(10): 899-902. Chinese
- [14] 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.
- [14] ZHANG S S, LIN C Y, LU L, et al. Effect observation of different administration frequency of compound econazole nitrate cream under ear endoscopy in the treatment of fungal otitis externa[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2018, 26(4): 253-256. Chinese
- [15] XU S, LI J F, DING L, et al. Efficacy and safety of terbinafine hydrochloride spray and 3% boric acid alcohol ear drops in otomycosis[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(4): 302-306.
- [16] ARENSMAN K, MILLER J L, CHIANG A, et al. Clinical

- outcomes of patients treated for candida auris infections in a multisite health system, illinois, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(5): 876-880.
- [17] ARSOVIC N, RADIVOJEVIC N, JESIC S, et al. Malignant otitis externa: causes for various treatment responses[J]. J Int Adv Otol, 2020, 16(1): 98-103.
- [18] 杨蓦雷, 唐玲, 徐先发. 耳内镜下双氧水冲洗联合曲安奈德益康唑治疗霉菌性外耳道炎的疗效及复发情况分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2022, 30(6): 412-415.
- [18] YANG M L, TANG L, XU X F. Curative effect of otoscopic hydrogen peroxide flushing combined with triamcinolone acetonide and econazole nitrate cream on fungal otitis externa and its recurrence[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine, 2022, 30(6): 412-415. Chinese
- [19] CHEN Z B, LI X R, WU X P, et al. Synergistic activity of

econazole -nitrate and chelerythrine against clinical isolates of candida albicans[J]. Iran J Pharm Res, 2014, 13(2): 567-573.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

张思思, 周宇, 许应鹏, 等. 耳道推注式给药器联合使用曲安奈德益康唑乳膏治疗外耳道真菌病的疗效观察[J]. 中国内镜杂志, 2025, 31(5): 1-7.

ZHANG S S, ZHOU Y, XU Y P, et al. Curative effect observation on combined application of ear canal injected administration dispenser and triamcinolone acetonide econazole nitrate cream in the treatment of mycosis externa[J]. China Journal of Endoscopy, 2025, 31(5): 1-7. Chinese