

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研究进展

钟 钰, 雷雯阳, 肖红俊

华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月28日

摘 要

真菌性外耳道炎(Fungal Otitis Externa)是一种由真菌感染引发的外耳道炎性病变,属于常见的耳鼻喉科疾病。该病多见于生活环境潮湿、温暖的人群,并具有较高的复发率,易进展为难治性复发性真菌性外耳道炎(Refractory and Recurrent Otitis Externa Mycotica),增加治疗难度。伊曲康唑是一种广谱抗真菌药物,广泛应用于多种真菌性疾病的临床治疗,具有高效和高安全性的特点。临床观察表明该药物在难治性复发性真菌性外耳道炎的治疗中显示出显著效果。本文通过对中国知网、万方数据库、PubMed和Web of Science等文献库进行系统检索,搜集了近15年来与临床应用伊曲康唑治疗难治性复发性真菌性外耳道炎相关的文献,旨在全面综述和深入讨论该药物在此领域中的治疗效果,以期对相关学科提供可靠的参考依据。

关键词

难治性复发性真菌性外耳道炎, 伊曲康唑, 临床疗效

Progress in Clinical Efficacy Observation of Itraconazole in the Treatment of Refractory and Recurrent Otitis Externa Mycotica

Yu Zhong, Wenyang Lei, Hongjun Xiao

Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 28th, 2024

Abstract

Fungal otitis externa is an inflammatory disease of the external auditory canal caused by fungal

文章引用: 钟钰, 雷雯阳, 肖红俊. 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研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1836-1841. DOI: 10.12677/acm.2024.1451624

infections, which is a common ENT (Ear, Nose, and Throat) disorder. The disease is more common in people who live in damp and warm environments, and has a high recurrence rate, easily progressing into refractory and recurrent otitis externa mycotica, making treatment more difficult. Itraconazole is a broad-spectrum antifungal drug widely used in the clinical treatment of various fungal diseases, characterized by its high efficiency and safety. Clinical observations have shown that this drug has significant effects in the treatment of refractory and recurrent otitis externa mycotica. This article systematically searched databases such as CNKI (China National Knowledge Infrastructure), Wanfang Database, PubMed, and Web of Science to collect literature related to the clinical application of itraconazole in the treatment of refractory and recurrent otitis externa mycotica over the past 15 years. The purpose is to comprehensively review and thoroughly discuss the therapeutic effects of this drug in this field, aiming to provide reliable reference for related disciplines.

Keywords

Refractory and Recurrent Otitis Externa Mycotica, Itraconazole, Clinical Effect

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

真菌性外耳道炎是指真菌侵入外耳道或外耳道内的条件致病性真菌，在适宜条件下大量繁殖，引发的外耳道炎性病变[1] [2]。其中，曲霉菌和念珠菌是该病最常见的致病菌，放线菌、毛霉菌、芽生菌、酵母菌等也能导致真菌性外耳道炎[3]。环境因素与真菌性外耳道炎的发生紧密相关，在温暖和潮湿的环境中，该病的发病率相对较高。在热带及亚热带地区，真菌性外耳道炎甚至能够占据感染性耳炎病例的25% [4]。临床治疗真菌性外耳道炎的主要方法是清洁外耳道后给予局部抗真菌药物[5]。然而，真菌性外耳道炎的复发率较高，容易演变为难治性复发性真菌性外耳道炎，导致病情反复发作、迁延不愈，严重影响患者的生活质量[6]。由于常规抗真菌药物对难治性复发性真菌性外耳道炎的治疗效果不够理想，因此需要寻找更高效安全的治疗药物[7]。伊曲康唑作为一种广谱抗真菌药物，对多种真菌感染性疾病均具有较好的治疗效果。临床研究发现，伊曲康唑在治疗真菌性外耳道炎，尤其是难治性复发性病例中效果显著，可提高患者的康复率，帮助患者更早地恢复正常生活。

2. 真菌性外耳道炎

真菌侵入外耳道或外耳道内的条件致病性真菌，在适宜的环境下容易迅速繁殖，从而诱发真菌性外耳道炎。

2.1. 诱因

真菌性外耳道炎的诱因多种多样，主要包括：

- ① 外耳道进水或不当用药导致外耳道 pH 值改变；
- ② 挖耳等行为损伤外耳道皮肤，进而刺激炎症的发生；
- ③ 化脓性中耳炎等疾病发生时分泌物在外耳道积存；
- ④ 全身性慢性疾病或服用免疫抑制剂导致机体抵抗力下降；

⑤ 抗生素和糖皮质激素的不当使用[8] [9] [10]。

2.2. 临床表现

真菌性外耳道炎的临床表现复杂多样, 主要包括外耳道发痒或奇痒、耳闷、耳臭味、耳堵塞感以及分泌物增多等症状。当合并外耳道细菌感染时, 可能会出现耳痛、流脓等症状, 严重的情况下还会导致听力下降和耳鸣。检查可见外耳道内有白色、灰黄色菌丝或褐色霉苔, 呈粉末状、绒毛状或颗粒状附着, 清除后可见外耳道皮肤红肿、糜烂, 可伴有外耳道及鼓膜肉芽生长[11]。若未采取及时有效的治疗手段, 则会引发鼓膜穿孔、乳突感染、中耳鼓室感染、内耳感染等合并症, 临床治疗难度大[12]。

2.3. 难治性复发性真菌性外耳道炎

真菌性外耳道炎通常采用局部抗真菌治疗, 即应用抗真菌药物对外耳道进行局部涂擦, 其治疗有效率约为 75%~90% [13]。常用药物包括曲安奈德氟康唑软膏(派瑞松)、硝酸咪康唑和氟康唑等[14]。然而, 真菌性外耳道炎容易复发, 若前期治疗效果不理想, 则可能进展为难治性复发性真菌性外耳道炎[15] [16]。这种情况主要由以下原因引起:

- ① 治疗周期长, 患者自行过量涂药可能堵塞耳道甚至导致听力下降, 从而影响患者依从性;
- ② 患者自行涂药时未能充分深入到外耳道深部以及鼓膜表面, 导致用药无效;
- ③ 患者难以自行清理外耳道内的霉苔、皮屑和分泌物;
- ④ 存在鼓膜穿孔等合并症时, 不宜进行局部用药;
- ⑤ 抗生素使用不当[17] [18] [19] [20]。

单纯的真菌性外耳道炎在转变为难治性复发性真菌性外耳道炎后, 常规的抗真菌药物往往难以取得理想的治疗效果, 使得治疗难度显著增加。

3. 伊曲康唑

伊曲康唑是一种三氮唑衍生物, 作为临床中常用的抗真菌药物, 具有广谱抗真菌活性。其通过抑制真菌细胞膜中麦角甾醇的合成, 导致细胞膜通透性增加, 从而有效地遏制真菌生长。该药物对多种真菌类型, 包括皮肤癣菌、酵母菌、念珠菌属和曲霉属等, 均展示出了卓越的抑制效果[21]。实验室培养和药敏测试结果显示, 曲霉属对伊曲康唑具有良好的敏感性[22]。而马光群等人的研究显示, 伊曲康唑类衍生物表现出一定的体外抗真菌活性, 能够有效地抑制真菌尤其是白色念珠菌的生长, 从而减轻机体深部真菌感染[23]。由于具有出色的亲脂性和亲角质性, 伊曲康唑能够在外耳道皮肤角质层中维持较高浓度, 并长时间停留。当大剂量使用时, 可产生药物贮存效应, 从而提高对真菌的清除效率。临床研究结果显示, 与其他唑类药物相比, 伊曲康唑具有更长的半衰期, 在组织中的有效浓度维持时间更久, 并且具备抗菌谱广和抑菌效果强大的优点。

4. 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研究进展

4.1. 伊曲康唑治疗难治性复发性真菌性外耳道炎的临床疗效

在真菌性外耳道炎的治疗中, 伊曲康唑表现出显著的治疗效果。毛承刚等人的研究表明, 伊曲康唑是治疗曲霉属引起的外耳道真菌病的有效药物[24]。彭丹等人对 239 例在荆州市中心医院耳鼻咽喉科门诊治疗的外耳道真菌病患者的外耳道分泌物进行药敏测试, 收集了 2020 年 4 月至 2021 年 11 月期间的数据。结果显示, 外耳道真菌病的常见致病菌对伊曲康唑的耐药率极低, 伊曲康唑可作为治疗的首选药物[25]。

当患者依从性低、常规局部抗真菌治疗无效或存在鼓膜穿孔等不适宜局部用药的合并症时，真菌性外耳道炎易于反复迁延，并最终演变为难治性复发性真菌性外耳道炎，进一步增加临床治疗的难度。伊曲康唑在难治性复发性真菌性外耳道炎的治疗中存在潜在优势，相关研究结果显示其有效率超过85% [26] [27]。此外，研究表明，在使用伊曲康唑进行外耳道局部治疗时，存在部分患者难以坚持用药的情况，这一现象与真菌性外耳道炎常规局部治疗过程中普遍存在的患者依从性较低的问题相符。因此，为了增加患者的接受程度和提高治疗效果，通常更倾向于选择口服伊曲康唑的用药方式[28]。陈志伟等人选取了2013年6月至2018年6月收治的100例难治性复发性真菌性外耳道炎患者进行随机对照试验，对照组单纯应用外用药物治疗，观察组在对照组基础上联合口服伊曲康唑治疗，对两组患者的临床症状消失时间、治疗总有效率及6个月内复发率及不良反应发生率进行统计。结果显示，对于难治性复发性真菌性外耳道炎的治疗，口服伊曲康唑组相较于常规用药组表现出更佳的治疗效果。具体而言，口服伊曲康唑组的患者症状消失时间更早，治疗的有效率和治愈率均有显著提升，同时不良反应率和治疗后6个月内的复发率均明显降低[29]。陈月红的研究结果显示，在治疗难治性复发性真菌性外耳道炎时，伊曲康唑相较于氟康唑展现出更为显著的治疗效果[30]。对于难治性复发性真菌性外耳道炎，口服伊曲康唑能够显著提升血药浓度，利于清除外耳道深部真菌感染，从而显著增强治疗效果。徐翔等人的研究结果显示，将伊曲康唑口服用药与局部应用抗真菌药物相结合时，复发性真菌性外耳道炎的治疗有效率和复发率均显著优于单一局部应用抗真菌药物，并且具有良好的安全性[31]。孟凡英的研究结果同样也显示了口服伊曲康唑的近期治疗效果和远期治疗效果都有明显优势[32]。

4.2. 伊曲康唑治疗难治性复发性真菌性外耳道炎的不良反应

伊曲康唑的常见不良反应包括头晕、头痛、味觉障碍、呼吸困难、咳嗽、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、消化不良和皮疹等。目前临床研究尚未发现该药物具有致突变性、生殖毒性和致癌作用。伊曲康唑口服后能够迅速经胃肠道吸收，约在用药后3~4 h即可达到血药浓度峰值，其终末半衰期为1~1.5天。此外，该药物主要分布在皮脂中，并主要集中于真菌感染部位。值得注意的是，伊曲康唑经肝脏代谢排出，因此肝功能不全患者需谨慎使用。

临床疗效观察研究结果显示，伊曲康唑在治疗难治性复发性真菌性外耳道炎时的不良反应发生率相对较低。然而，值得注意的是，儿童应用该药物的不良反应表现与成人相似，但可能存在更高的不良反应发生风险。因此，儿童真菌性外耳道炎患者应尽量避免使用伊曲康唑。另外，陈志伟等人的研究结果表明，接受外用药物与口服伊曲康唑联合治疗的观察组患者，其不良反应的发生率显著低于对照组，这表明联合使用伊曲康唑可能有助于减少不良反应的发生[29]。王志高的研究结果显示，伊曲康唑胶囊与派瑞松乳膏的联合应用在真菌性外耳道炎的治疗过程中不仅取得了显著的治疗效果，同时不良反应较少，显示出较高的安全性[33]。何平等人的研究结果显示，伊曲康唑胶囊间歇冲击疗法具有较高的安全性。在该研究中，所有纳入的患者在接受治疗前后，其肝肾功能指标均保持在正常范围内[34]。

5. 总结和展望

真菌性外耳道炎是临床常见疾病，通常由于外耳道进水、使用某些药物、炎症等因素，导致外耳道内真菌大量繁殖，最终引发真菌感染。该病多以急性形式出现，大多数患者在接受规范治疗后可以治愈。然而，部分患者因治疗不及时或不彻底，使得病情反复发作、迁延不愈，进而演变为难治性复发性真菌性外耳道炎，严重影响患者的正常生活。因此，在治疗难治性复发性真菌性外耳道炎时，应迅速控制症状，防止病情进一步恶化。常规局部抗真菌治疗对难治性复发性真菌性外耳道炎疗效有限，而系统抗真菌治疗则表现出显著的治疗效果。本文通过对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

察研究进行综述,发现口服伊曲康唑具有高治愈率、低复发率和高安全性等优点,在难治性复发性真菌性外耳道炎的临床治疗中具有一定前景。

基金项目

本文的研究工作得到国家自然科学基金项目的资助(No. 82071057、No. 82101229)。

参考文献

- [1] 文娟, 马永明. 两种不同药物治疗真菌性外耳道炎的疗效比较[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2024, 32(1): 9-12, 64.
- [2] Vennewald, I. and Klemm, E. (2010) Otomycosis: Diagnosis and Treatment. *Clinics in Dermatology*, **28**, 202-211. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.003>
- [3] 张晓冬, 徐莉, 靳云霞, 等. 氟康唑、伊曲康唑治疗孢子丝菌病的临床疗效及体外抗真菌药敏试验研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2009, 10(1): 50-52.
- [4] 翁雅彬, 陈银忠. 氟康唑治疗真菌性外耳道炎的研究进展[J]. 饮食保健, 2018, 5(31): 294-295.
- [5] 陈瑜. 耳内镜下治疗真菌性外耳道炎的临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(87): 95.
- [6] 余建萍. 伊曲康唑治疗难治性复发性真菌性外耳道炎的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(A0): 174-175. <https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2018.a0.118>
- [7] Hodgson, S.H., Sinclair, V.J., Arwyn-Jones, J., et al. (2022) Characteristics, Management and Outcome of a Large Necrotising Otitis Externa Case Series: Need Forst and Ardisedcase Definition. *The Journal of Laryngology & Otology*, **136**, 604-610. <https://doi.org/10.1017/S002221512100462X>
- [8] 卢晓华. 伊曲康唑与硝酸咪康唑乳膏对患者真菌性外耳道炎的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 355-357. <https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2018.02-067>
- [9] 庄桂娟, 张军君. 浅谈用伊曲康唑治疗复发性真菌性外耳道炎的临床疗效[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(20): 203-204.
- [10] 靳阳子, 丁小龙. 苦参洗耳汤耳浴治疗难治性真菌性外耳道炎 27 例[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(8): 563.
- [11] 侯英, 申国东, 金晓娟, 等. 耳内镜下清理联合半导体激光照射及药物治疗真菌性外耳道炎的疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(3): 284-286.
- [12] 李嘉宁, 李亚, 杨凤奇, 等. 真菌性外耳道炎 287 例临床分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2013, 27(3): 200-201.
- [13] 黄远红. 氟康唑氯化钠注射液外用治疗真菌性外耳道炎的可行性及安全性[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(6): 705-706.
- [14] 范明辉, 陈英. 真菌性外耳道炎的进展研究[J]. 智慧健康, 2021, 7(4): 22-24. <https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2021.04.008>
- [15] 郭瑞永, 熊明昭, 王璟, 等. 耳内镜下外耳道冲洗联合曲安奈德益康唑乳膏治疗霉菌性外耳道炎的疗效分析[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(27): 130-131.
- [16] 徐孔昌, 王鹏翔, 张永, 等. 碘伏湿敷 + 曲安奈德益康唑乳膏治疗霉菌性外耳道炎的效果观察[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(8): 180-182.
- [17] 来提, 伊米提. 真菌性外耳道炎的临床治疗体会[C]//中华医学会, 中华医学会耳鼻咽喉-头颈外科学分会. 中华医学会第十次全国耳鼻咽喉-头颈外科学术会议论文汇编(上). 2007: 203-204.
- [18] 廖伟华, 管志伟, 叶燕华, 等. 可视耳镜下清理冲洗外耳道联合药物治疗真菌性外耳道炎[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(15): 179-181.
- [19] 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.
- [20] 侯英, 申国东, 金晓娟, 等. 半导体激光耳腔内照射联合硼酸粉治疗真菌性外耳道炎的临床观察[J]. 河北医药, 2016, 38(3): 415-417.
- [21] Mildenhall N., Honeybrook A., Risoli T., et al. (2020) Clinician Adherence to the Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *The Laryngoscope*, **130**, 1565-1571. <https://doi.org/10.1002/lary.28339>
- [22] 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.
- [23] 马光群, 张胜男, 梁伦海, 等. 伊曲康唑类衍生物的合成及体外抗真菌活性[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2022, 35(4): 390-397.
- [24] 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.
- [25] 彭丹, 毛承刚, 孙毅, 等. 239 例外耳道真菌病的真菌菌种分布及药敏检测结果分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(3): 94-98.
- [26] Mohammed, H., Mather, M.W., Lumb, J., *et al.* (2022) Otitis externa: What Is the Problem with Getting it Right? A Mixed-Methods Study in Primary and Secondary Care. *The Journal of Laryngology & Otology*, **136**, 486-491. <https://doi.org/10.1017/S0022215121003649>
- [27] Linton, S. and Stapleton, E. (2022) Exploring Theories for the Exponential 16-Year Rise in Incidence of Necrotizing Otitis Externa in England. *The Journal of Laryngology & Otology*, **136**, 925-929. <https://doi.org/10.1017/S0022215121004515>
- [28] Takata, J., Hopkins, M., Alexander, V., *et al.* (2023) Systematic Review of the Diagnosis and Management of Necrotizing Otitis Externa: Highlighting the Need for High-Quality Research. *Clinical Otolaryngology*, **48**, 381-394. <https://doi.org/10.1111/coa.14041>
- [29] 陈志伟, 陈丽艳. 伊曲康唑治疗难治性复发性真菌性外耳道炎的效果[J]. 中外医学研究, 2019, 17(22): 8-11. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2019.22.004>
- [30] 陈月红. 伊曲康唑与氟康唑局部治疗难治性复发性真菌性外耳道炎的疗效比较[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(17): 2868-2869.
- [31] 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, 703.
- [32] 孟凡英. 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]. 中国继续医学教育, 2015, 7(7): 244-245.
- [33] 王志高. 伊曲康唑和派瑞松乳膏联合应用治疗真菌性外耳道炎的疗效对比[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(7): 891.
- [34] 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.