

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221115

· 耳科疾病专栏 ·

外耳道真菌病的病原菌分布及疗效分析

贾雯¹, 李灿¹, 庞盼², 李钰乐², 张晓雪², 曹永华³, 郭瑞林^{1,2}

(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院 检验科, 陕西 咸阳 712000; 3. 陕西中医药大学第二附属医院 耳鼻咽喉科, 陕西 咸阳 712000)

摘要: **目的** 通过分析外耳道真菌病的临床特征, 研究其病原菌分布及临床用药情况, 为有效诊治外耳道真菌病提供科学依据。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 12 月收治的 91 例确诊为外耳道真菌病患者的临床资料, 采集所有患者患病耳道分泌物并进行病原菌培养和涂片镜检, 棉蓝染色进行真菌鉴定。**结果** 91 例患者耳闷耳痒 100%, 听力下降者 63%, 鼓膜穿孔者 19.78%; 真菌培养检出黑曲霉菌 43%、土曲霉菌 21%、假丝酵母菌 12%, 菌株均对唑类药物敏感性较高; 临床使用唑类真菌药物治愈 51 例 (56.04%), 好转 36 例 (39.56%), 无效 4 例 (4.40%), 总有效率为 95.60%。**结论** 曲霉菌和念珠菌属是引起外耳道真菌病的最常见病原体, 清除真菌团块后应用敏感性抗真菌药, 临床疗效较好。

关键词: 外耳道真菌病; 病原菌分布; 耐药性; 治疗
中图分类号: R764

Pathogen distribution and therapeutic effect of otomycosis extema

JIA Wen¹, LI Can¹, PANG Pan², LI Yule², ZHANG Xiaoxue², CAO Yonghua³, Guo Ruilin^{1,2}

(1. College of Medical Technology, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China; 2. Clinical Lab, the Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China; 3. Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract: **Objective** To provide a scientific basis for standardized treatment of otomycosis externa via analyzing the clinical characteristics, pathogen distribution and treatment of this disease. **Methods** Clinical data of 91 patients with otomycosis externa between Jan 2018 and Dec 2020 were analyzed retrospectively. Secretions were collected for fungal smear microscopy and culture test, fungal identification was performed with cotton blue solution. **Results** The major symptoms and signs of the 91 patients included ear stuffy and itching (100%), hearing loss (63%) and tympanic membrane perforation (19.78%). The pathogenic fungi were *Aspergillus niger* (43%), *Aspergillus terreus* (21%) and *Candida* (12%), which were highly sensitive to azole drugs. Infection was completely resolved in 51 cases (56.04%), improved in 36 (39.56%) and unchanged in 4 (4.40%), with a total effective rate of 95.60%. **Conclusions** The most prevalent fungal pathogens of otomycosis externa are *Aspergillus* and *Candida* species. Topical treatment including thorough removal of fungal crusts and clumps and anti-fungal creams is effective.

Keywords: Otomycosis; Pathogen distribution; Drug resistance; Treatment

外耳道真菌病,是由真菌感染外耳道引起的一种急性、亚急性或慢性感染性疾病。临床发病率不高,易误诊,误治,临床症状以耳闷耳痒多见,严重可造成鼓膜穿孔^[1]。真菌一旦侵入耳道深部或血液内,可引起较难治疗且患者愈后较差的深部真菌感染^[2-3]。临床上出现的多重耐真菌药的强侵袭性真

菌,引起的多例高致死率感染使深入研究外耳道真菌的菌群分布及药敏特点尤为重要^[4]。本研究回顾性分析 2018—2020 年诊治的外耳道真菌病患者的临床资料,着重分析其临床特征,真菌培养结果及治疗效果,为临床提供诊疗方法。

第一作者简介:贾雯,女,在读硕士研究生,检验师。
通信作者:郭瑞林,Email:szefjyk@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取陕西中医药大学第二附属医院 2018 年 1 月—2020 年 12 月诊治的 91 例患者作为研究对象,其中男 44 例,女 47 例;年龄 5 ~ 85 岁,平均年龄 45 岁。感染左耳 45 例,右耳 34 例,双耳 12 例,病程从 1 d 至 50 年。患者常以耳闷、耳痒、自觉听力下降、耳溢液、流脓、耳道肿胀就诊。询问病史发现部分患者喜采耳,有耳部进水史;在入院诊治前存在自行用左氧氟滴耳液等行为;部分患者有外耳道感染病史,在感冒、“上火”等机体免疫力下降时易反复发生外耳道感染。

外耳道专科检查:于耳内镜下检查患者外耳道,外耳道内生长有白色、黑色、黄色、褐色等真菌团;粉末状、颗粒状、绒毛状等干痂或脓性分泌物。所有患者均进行耳内镜拍照,动态记录其治疗过程中的体征变化。

患者其中合并糖尿病 13 例,高脂血症 6 例,外耳道湿疹 5 例,变应性鼻炎 3 例,神经性皮炎 1 例,病毒性肝炎 2 例,甲状腺功能减退症 1 例,鼻部 NKT 细胞淋巴瘤 1 例,鼻咽癌 1 例。

1.2 诊断与治疗

1.2.1 采集方法 在治疗前用无菌尼龙拭子蘸取 75% 乙醇对耳廓前外表进行清洁处理,采集患病耳道的分泌物和干痂皮,于耳内镜下在外耳道患病深部提取分泌物后将拭子倒悬于无菌试管内,及时送检。进行真菌涂片镜检及真菌培养试验,镜检发现真菌孢子/菌丝或培养出真菌即可确诊^[5]。

1.2.2 培养及药敏试验 按照《全国临床检验操作规程》第 3 版,对外耳道分泌物做真菌涂片镜检和/或培养,采用棉蓝染色的方法对培养出的真菌菌落进行真菌鉴定,使用 K-B 琼脂扩散法进行药敏试验,结果按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)的标准进行判定。

1.2.3 治疗方法 先在耳内镜下清洁患者外耳道,采集耳分泌物作真菌涂片镜检和/或培养。若遇较难清理的真菌团或者痂皮可用过氧化氢溶液浸泡软化后,再用负压将分泌物吸尽。随后用无菌卷棉子吸净外耳道水分及残余细小分泌物。先根据经验予碳酸氢钠滴耳液均匀涂于外耳道及鼓膜表面,改善耳道酸碱环境,后根据真菌培养药敏结果使用克霉唑软膏厚涂,1 次/d,直至症状、体征改善/或消失。

对合并中耳炎及细菌性外耳道炎的病例进行细菌培养并根据药敏结果予抗生素治疗,而鼓膜穿孔或有肉芽肿形成患者,在治愈外耳道真菌感染后,若鼓膜穿孔较小可自愈者进行健康教育后嘱咐随访,而鼓膜穿孔严重患者则需在治愈外耳道真菌感染后根据实际情况进行鼓膜修复术。

1.3 疗效判定标准^[6-7]

疗效判定分为痊愈、好转、无效。痊愈:临床症状消失,外耳道及鼓膜清洁,色泽正常,无耳道及鼓膜充血糜烂,真菌镜检阴性;好转:临床症状和/或体征较治疗前改善,但外耳道仍未恢复至正常,真菌镜检阴性或阳性;无效:临床症状较治疗前未改善或加重,外耳道仍有痂皮或分泌物,或仍肿胀充血糜烂。总有效率 = 痊愈率 + 好转率。

2 结果

2.1 外耳道真菌病临床特征

患者自述耳闷、耳痒、听力下降、耳溢液、流脓、耳痛、耳鸣,于耳内镜下清理分泌物后发现部分患者耳道充血肿胀糜烂,累及鼓膜后造成鼓膜充血和/或糜烂、鼓膜肉芽肿形成甚至存在鼓膜穿孔。主诉听力下降者 57 例,其中传导性听力下降 18 例,神经性听力下降 10 例,混合性耳聋者 4 例,其余电测听结果正常。对本资料外耳道真菌病的临床特征表现总结见表 1。

表 1 91 例外耳道真菌病临床特征分布率 (例,%)		
临床特征	感染例数	百分比
耳闷、耳痒	91	100.00
鼓膜充血和/或糜烂	75	82.42
听力下降	57	62.64
耳溢液、流脓	50	54.95
耳道肿胀	50	54.95
耳痛	39	42.86
耳鸣	19	20.88
鼓膜穿孔	18	19.78

2.2 真菌和细菌分布情况

91 例(103 耳)外耳道真菌病,其中仅送检细菌和/或真菌涂片检出孢子或菌丝 14 例(14 耳),左侧耳 6 例,右侧耳 8 例;病原菌培养标本真菌感染 77 例(89 耳),左耳 39 例,右耳 26 例,双耳 12 例;同时检出细菌病原菌 4 例,为真菌细菌混合感染,其中 1 例为黑曲霉混合路邓葡萄球菌感染;1 例为金黄色葡萄球菌混合白假丝酵母菌及黑曲霉感染;1 例为施氏葡萄球菌混合土曲霉感染;1 例为黏质沙雷氏

菌混合克柔假丝酵母菌感染,具体的病原菌分布及检出率见表 2。

表 2 外耳道病原菌检出分布率

病原菌	例数	耳数	致病菌占比(%)
真菌	77	89	
黑曲霉	33	38	42.70
土曲霉	12	19	21.35
黄曲霉	9	9	10.11
构巢曲霉	6	6	6.74
克柔假丝酵母菌	4	4	4.49
光滑假丝酵母菌	4	4	4.49
白假丝酵母菌	3	3	3.37
烟曲霉	2	2	2.25
青霉属	2	2	2.25
曲霉属	2	2	2.25
混合细菌	4	4	
金黄色葡萄球菌	1	1	25.00
路邓葡萄球菌	1	1	25.00
施氏葡萄球菌	1	1	25.00
黏质沙雷氏菌	1	1	25.00
涂片镜检	14	14	
孢子或菌丝	14	14	100.00

注:细菌真菌混合感染 4 例(黑曲霉+路邓葡萄球菌,金黄色葡萄球菌+白假丝酵母菌+黑曲霉,施氏葡萄球菌+土曲霉,黏质沙雷氏菌+克柔假丝酵母菌)。

2.3 病原菌药敏结果

2 例患者检出细菌主要为葡萄球菌属,为耐苯唑西林的葡萄球菌;其余菌株对临床常用药物均敏感。89 耳患者真菌感染主要药敏结果见表 3。

2.4 治疗效果

外耳道感染症状较轻就诊患者其真菌痂皮及团块较易拭去,外耳道皮肤轻度充血、糜烂,于耳内镜下进行外耳道清理后,由临床医师或护师亲自于外耳道涂抹克霉唑软膏,1 次/d 用药。患者 3 d 后症

状基本缓解,平均 7~10 d 症状好转甚至基本痊愈。而 15 例合并有中耳炎感染者除进行克霉唑软膏涂抹外还需进行抗菌治疗,如加滴氧氟沙星滴耳液,3 次/d,此类患者病情易反复,病程较长,平均 3 周后症状好转。合并胆脂瘤型中耳炎患者在外耳道真菌感染得以治愈后进行手术治疗,愈后较好。无效患者因患者基础疾病较重,免疫力低,外用涂抹药物无效后拒绝口服抗真菌药,愈后较差。所有患者并未出现任何药物不良反应现象。其中治愈 51 例(56.04%),好转 36 例(39.56%),无效 4 例(4.40%)。总有效率为 95.60%。

3 讨论

真菌性外耳道炎患者就诊时常主诉耳闷、耳痛、耳溢液,该症状出现的可能原因为真菌团生长填充侵蚀耳道,导致患者疼痛难忍^[8]。外耳道真菌病的分泌物以白色苔状物常见,但根据感染病原菌的不同和病情发展情况耳道也会出现黑色煤渣样团块,甚至流出黑色脓样或水样分泌物,易被误诊为耵聍栓塞或中耳炎^[1]。文中数据表明患者临床表现除耳闷耳痒外,耳溢液、流脓者 50 例(54.95%);耳痛 39 例(42.86%),且外耳道常见白色、黑色、黄色、褐色等真菌团,以粉末状、颗粒状、绒毛状等干痂存在同时伴有脓性或水样分泌物。因此,对于初次就诊临床表现不典型的患者,临床医师应提高鉴别诊断能力,防止误诊。有研究表明外耳道真菌感染会侵蚀至鼓膜造成鼓膜充血、水肿,若没有得到及时有效的治疗,当炎症剧烈时,可造成鼓膜缺血坏死,甚至溃破、穿孔^[9-10]。外耳道真菌病虽然是耳鼻咽喉

表 3 检出真菌药敏耐药率 [耳(%)]

菌株	患耳数	制霉菌素 耐药	两性霉素 B 耐药	益康唑 耐药	克霉唑 耐药	咪康唑 耐药	伏立康唑 耐药	酮康唑 耐药	米诺环素 耐药	氟康唑 耐药
丝状真菌										
黑曲霉	38	33(86.84)	1(2.60)	1(2.60)	0(0.00)	2(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.60)	2(5.26)
土曲霉	19	19(100.00)	1(5.26)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	0(0.00)
黄曲霉	9	9(100.00)	2(22.22)	1(11.11)	0(0.00)	2(22.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(11.11)
构巢曲霉	6	6(100.00)	4(66.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
烟曲霉	2	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
青霉属	2	1(50.00)	0(0.00)	1(50.00)	0(0.00)	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
曲霉属	2	1(50.00)	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
酵母样真菌										
白假丝酵母菌	3	3(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
克柔假丝酵母菌	4	3(75.00)	1(25.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
光滑假丝酵母菌	4	4(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

科常见疾病之一,但临床医师对它可导致鼓膜穿孔的认识非常有限。本研究发现患者鼓膜充血和/或糜烂者达 100%,听力下降者 62.64%,较方秀玲等^[6]的研究多,其中鼓膜穿孔者 18 例(31.58%)。而当鼓膜穿孔时,感染易蔓延至中耳道造成中耳炎,甚至可能会引发脑部感染和全身性感染^[11-12]。因此,临床应提高认识真菌性外耳道炎的重要性,及时诊断治疗以免造成病患严重损伤。

真菌喜潮湿、温热的环境。当外耳道环境潮湿或外力原因使耳道遭受创伤时,耳道的酸碱环境改变,皮肤屏障保护能力减弱,为真菌生长提供有利的环境,导致真菌感染发生。而且近年来广谱抗生素、抗肿瘤药物、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用也使外耳道真菌病的发病率大幅升高。同时有研究表明外耳道真菌与细菌的混合感染甚至可蔓延至中耳造成急性中耳炎^[10,13]。回顾我院患者病史发现,外耳道真菌病的发生与患者自行掏耳、机体免疫力下降、自主进行耳道不合理用药等原因有关。因此,对临床感染患者患病部位感染的病原菌进行及时鉴定对临床治疗有效至关重要。本院对送检的外耳道分泌物标本病原菌培养结果表明,真菌检出率为 87.30%,曲霉菌及念珠菌较为常见,其中曲霉菌以黑曲霉(42.70%)和土曲霉(21.35%)为主;同时也检测出 4 例真菌与细菌混合感染的病例。而我们发现有些病患患有外耳道真菌病的临床症状如耳内镜下发现有可疑真菌团生长等,但真菌镜检及培养结果为阴性的病例,分析其发生的可能原因为:采样及送检不当或临床经验用药后取样送检,降低了病原菌检出率。因此,及早采样,及时送检病原菌培养可有效提高病原菌检出率,进而有针对性治疗,减轻患者的痛苦和负担。

鉴于自然界中存在数量繁多的可导致机体感染的真菌,且不同真菌对治疗药物的敏感性存在差异,因此正确的诊断感染真菌并根据药敏结果针对性的治疗,是根治疾病,防止病灶迁延、反复发作、出现耐药真菌的有效手段。国外不同地区已出现多例由多重耐真菌药所致的强侵袭性高死亡率真菌感染症状,且该类真菌可长期存在于医疗机构内引起广泛传播,使根据真菌培养的药敏结果进行治疗更为重要^[4,14]。目前临床应用的抗真菌药物主要有多烯类和唑类,这些药物主要通过损伤真菌细胞膜,抑制真菌生长和代谢发挥作用。与 Ali 等^[15]研究相比,本次研究发现临床分离的酵母样真菌和丝状真菌,对制霉菌素与两性霉素 B 的耐药率均较高,甚至出

现制霉菌素 100% 耐药的情况。咪唑类抗真菌药物因口服吸收差,不良反应较多,常作为外用药物作用于局部。对药敏培养分析表明真菌对唑类药物的敏感率大多高于 90%,并且克霉唑药物对各种真菌的敏感率甚至为 100%。研究发现克霉唑不仅能有效治疗外耳道真菌病,且单次外耳道填充给药效果优于长期局部治疗^[16-17]。我们的治疗结果也表明对于诊断为真菌性外耳道炎的患者,临床医师每日在清理外耳道后涂抹克霉唑软膏,大部分患者基本 3 d 内症状可缓解,10 d 内病情好转甚至痊愈。因此,克霉唑软膏可作为治疗外耳道真菌感染的基础药物,且根据药敏结果指导治疗外耳道真菌病可有效降低患者痛苦,提高临床治疗疗效。对于临床治疗好转未痊愈甚至无效的患者,其产生的可能原因有:①患者感染程度较重但依从性差,临床治疗时间较短;②临床仅采样进行真菌涂片判断真菌感染,未进行真菌培养鉴定和药敏分析,凭经验治疗;③怀疑合并有细菌感染但未进行抗菌治疗;④可能感染为普通实验室较难鉴定出的真菌。因此,临床应重视外耳道真菌病,建议除送检真菌涂片外也应同时进行外耳道分泌物细菌与真菌培养,根据药敏结果进行用药。对于治疗效果不理想的病患,应多次进行病原菌培养,必要时送真菌实验基地进行鉴定与药敏检测,防止高致病菌的漏诊。

总之,本研究通过分析外耳道真菌病的菌群分布发现黑曲霉菌和土曲霉是外耳道真菌病的主要致病菌且药敏培养发现真菌对唑类药物敏感性较高,根据药敏结果进行针对性治疗除可降低耐药菌的出现,也有效提高了临床疗效,降低病患负担。

参考文献:

- [1] 金玲,车娜,葛荣明,等.耳真菌病 360 例的诊治体会[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2015,15(3):205-206.
- [2] Glikson E, Sagiv D, Wolf M, et al. Necrotizing otitis externa: diagnosis, treatment, and outcome in a case series[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 87(1):74-78.
- [3] Kaushik V, Malik T, Saeed S R. Interventions for acute otitis externa[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1): CD004740.
- [4] Tsay S, Kallen A, Jackson BR, et al. Approach to the investigation and management of patients with Candida auris, an emerging multidrug-resistant yeast[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(2):306-311.
- [5] 黄选兆,汪吉宝,孔维佳.实用耳鼻咽喉头颈外科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2007:1169-1170.
- [6] 方秀玲,林功标,林伟,等.103 例外耳道真菌病的诊疗分析

- [J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17 (5): 727-731.
- [7] 彭勇新. 216 例外耳道真菌病病例诊断与治疗[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17 (4): 522-526.
- [8] Ho T, Vrabec JT, Yoo D, et al. Otomycosis: clinical features and treatment implications[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 135 (5): 787-791.
- [9] Hurst WB. Outcome of 22 cases of perforated tympanic membrane caused by otomycosis[J]. J Laryngol Otol, 2001, 115 (11): 879-880.
- [10] Vennewld I, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment[J]. Clin Dermatol, 2010, 28 (2): 202-211.
- [11] Moniot M, Montava M, Ranque S, et al. Malignant aspergillus flavus otitis externa with jugular thrombosis[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25 (4): 830-832.
- [12] Pichon M, Joly V, Argy N, et al. Aspergillus flavus malignant external otitis in a diabetic patient: case report and literature review[J]. Infection, 2020, 48 (2): 193-203.
- [13] Aboutaleb S, Mahmoudi S, Mirhendi H, et al. Molecular epidemiology of otomycosis in Isfahan revealed a large diversity in causative agents[J]. J Med Microbiol, 2019, 68 (6): 918-923.
- [14] Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et al. Investigation of the first seven reported cases of Candida auris, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus-United States, May 2013-August 2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65 (44): 1234-1237.
- [15] Ali K, Hamed MA, Hassan H, et al. Identification of fungal pathogens in otomycosis and their drug sensitivity: our experience[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2018, 22 (4): 400-403.
- [16] Dundar R, İyner İ. Single dose topical application of clotrimazole for the treatment of otomycosis: is this enough? [J]. J Audiol Otol, 2019, 23 (1): 15-19.
- [17] Khan F, Muhammad R, Khan MR, et al. Efficacy of topical clotrimazole in treatment of otomycosis[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2013, 25 (1-2): 78-80.

(收稿日期:2021-04-09)

本文引用格式: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. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221115

Cite this article as:JIA Wen, LI Can, PANG Pan, et al. Pathogen distribution and therapeutic effect of otomycosis extema[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022, 28 (2): 32-36. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221115