

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.002  
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0009-05

口腔疾病专题·论著

## 制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病的疗效及安全性分析\*

陈冲, 热依拉·艾克兰木, 郭涛

(新疆医科大学第五附属医院 口腔科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:** **目的** 探讨制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病的疗效及安全性。**方法** 选取2018年3月—2020年4月新疆医科大学第五附属医院口腔科收治的86例口腔念珠菌病患者, 按照随机分组方法分为对照组和研究组, 每组43例。对照组接受制霉菌素口服50万u/次, 3次/d, 研究组在对照组基础上联合光动力抗菌疗法, 每隔24h光疗1次, 均治疗1周。对比两组临床疗效、安全性、治疗前后念珠菌菌数、复发率。**结果** 研究组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前两组念珠菌菌数比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后研究组念珠菌菌数低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后两组念珠菌菌数均低于治疗前( $P < 0.05$ )。研究组复发率低于对照组( $P < 0.05$ )。两组治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病疗效显著, 可降低复发率及念珠菌菌数, 且安全可靠。

**关键词:** 口腔念珠菌病; 制霉菌素; 光动力抗菌疗法; 临床疗效; 安全性

**中图分类号:** R781.54

**文献标识码:** A

## The efficacy and safety of nystatin combined with antimicrobial photodynamic therapy on oral candidiasis\*

Chong Chen, Aikelanmu Reyila, Tao Guo

(Department of Stomatology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of nystatin combined with antimicrobial photodynamic therapy on oral candidiasis. **Methods** We selected 86 patients with oral candidiasis who were admitted to our department from March 2018 to April 2020, and they were randomly divided into two groups. The control group received 500,000 u of oral nystatin each time, 3 times a day. On the basis of the control groups, the research group was treated with antimicrobial photodynamic therapy which was performed every 24 hours for 1 week. The clinical efficacy, safety, the Candida count before and after the treatment, and the recurrence rate were compared between the groups. **Results** The overall effective rate was higher in the research group relative to the control group ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the Candida count between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the Candida count was lower in the research group ( $P < 0.05$ ), though the Candida count after treatment was decreased in both groups compared with that prior to the treatment ( $P < 0.05$ ). The recurrence rate of the research group was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Additionally, there was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Nystatin combined with antimicrobial photodynamic therapy is effective and safe in treating patients with oral

收稿日期: 2021-09-11

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(No.2015211C159)

[通信作者] 郭涛, E-mail: 835771078@qq.com; Tel: 15099686686

candidiasis, by reducing the recurrence rate and the Candida count.

**Keywords:** oral candidiasis; nystatin; antimicrobial photodynamic therapy; clinical efficacy; safety

口腔念珠菌病是一种常见的口腔疾病。近年来,随着广谱抗生素和皮质激素的大量应用、艾滋病的传播及流行等,口腔念珠菌病的发病率呈逐年上升的趋势,逐渐发展为医院内感染的重要原因<sup>[1-2]</sup>。临床上常采用唑类、氟胞嘧啶、制霉菌素等药物治疗口腔念珠菌病,虽然能改善患者临床症状,但是存在耐药性高、毒性大等缺点,疗效仍需进一步提高<sup>[3-4]</sup>。相关研究指出,光动力抗菌疗法作为一种新型抗微生物疗法,可通过光化学染料或光敏剂在特定波长的光源照射下产生活性氧物质,该物质具有细胞毒性作用,可杀死或损伤微生物<sup>[5]</sup>。然而,制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病的疗效及安全性尚不清楚,因此本研究选取新疆医科大学第五附属医院收治的86例口腔念珠菌病患者进行治疗,获得满意效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年3月—2020年4月新疆医科大学第五附属医院收治的86例口腔念珠菌病患者,按照随机分组方法分为对照组和研究组,每组43例。两组患者的性别构成、年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(见表1)。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属均签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较 ( $n=43$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/(月, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	18/25	52.18 ± 6.84	15.47 ± 4.32
研究组	19/24	52.25 ± 6.91	15.57 ± 4.38
$t/\chi^2$ 值	0.047	0.047	0.107
$P$ 值	0.828	0.962	0.915

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①参照《口腔黏膜病学》<sup>[6]</sup>,患者符合口腔念珠菌病诊断标准,且病损区真菌学培养阳性;②年龄>18岁;③近2周内未使用抗真菌药物治疗。

**1.2.2 排除标准** ①伴有严重肝、肾等脏器功能不全者;②患有血液系统疾病者;③合并慢性黏膜念珠菌感染者;④对本研究治疗药物过敏者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥伴有口腔恶性肿瘤者。

### 1.3 方法

两组患者均采用免疫抑制等基础治疗。对照组:采用制霉菌素治疗。治疗前用磷酸盐缓冲液(国药准字S10850002,北京生物制品研究所)漱口3次,患者口服制霉菌素片(国药准字H34024132,山西云鹏制药有限公司,规格为50万u),50万u/次,3次/d,每次口服后用3%碳酸氢钠(国药准字H20083391,石家庄市国药集团容生制药有限公司)漱口。研究组:在对照组基础上采用光动力抗菌疗法。治疗前用磷酸盐缓冲液漱口3次,在患处均匀涂抹0.8 mmol/L二甲基蓝(沈阳乐横科技有限公司),0.5 h后用LED灯(波长635 nm)持续照射,光疗照射能量为10 J/cm<sup>2</sup>,每隔24小时光疗1次。两组均持续治疗1周。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 疗效评估** 参照《临床路径管理汇编(2010-2011增补版)》<sup>[7]</sup>疗效评估标准。①痊愈:口腔黏膜白色角化物及自觉症状完全消除,口腔黏膜病损区色泽恢复正常,念珠菌培养和检查涂片均为阴性,萎缩的舌背乳头恢复正常;②显效:自觉症状明显改善,口腔黏膜病损区大量红斑消失,念珠菌培养为阳性,检查涂片为阴性,口腔黏膜白色角化物消失;③有效:自觉症状有所改善,口腔黏膜病损区缩小,念珠菌培养为阳性,检查涂片为可疑阴性,口腔黏膜白色角化物消失;④无效:念珠菌培养和检查涂片均为阳性,自觉症状和口腔黏膜病损区未见改善,甚至加重,口腔黏膜白色角化物难以擦掉。临床总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

**1.4.2 念珠菌的平均真菌计数** 治疗前,两组患者用磷酸盐缓冲液漱口3次,然后含漱20 mL磷酸盐缓冲液10 s,以此作为治疗前的标本。治疗后的标本采取同样方法留取,将治疗前后的标本经Avanti JXN-30高速冷冻离心机(美国贝克曼公司)

3 500 r/min 离心 10 min, 离心半径 13 cm, 倒出上清液, 取沉淀物, 将 0.1 mmol/L 磷酸盐缓冲液加入沉淀物中定容至念珠菌混悬液后稀释 10 倍, 采用血细胞计数板进行镜检, 计算每毫升的念珠菌菌数, 结果取 3 次计算的平均值<sup>[8]</sup>。

**1.4.3 随访情况** 随访 6 个月, 观察两组患者的复发情况。复发: 经治疗后患者临床症状及病损消失或减弱, 但停药 6 个月后又重新出现口腔念珠菌病的临床症状或病损。复发率=复发例数/总例数 × 100%。

**1.4.4 安全性指标** 两组患者治疗期间不良反应发生情况, 包括恶心、腹痛、腹泻等。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验或配对  $t$  检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

两组患者治疗总有效率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.460, P=0.019$ ), 研究组较高。见表 2 和图 1。

表 2 两组临床疗效比较 [n=43, 例(%)]

组别	无效	有效	显效	痊愈	总有效率
对照组	11(25.58)	6(13.95)	15(34.88)	11(25.58)	32(74.42)
研究组	3(6.98)	8(18.60)	18(41.86)	14(32.56)	40(93.02)



图 1 典型病例

### 2.2 两组念珠菌菌数比较

治疗前两组念珠菌菌数比较, 经  $t$  检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组念珠菌菌数比

较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组较低。见表 3。

对照组治疗前后的念珠菌菌数比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $t=16.095, P=0.000$ ), 治疗后降低; 研究组治疗前后的念珠菌菌数比较, 差异有统计学意义 ( $t=27.717, P=0.000$ ), 治疗后降低。见表 3 和图 2。

表 3 两组治疗前后念珠菌菌数比较

(n=43, × 10<sup>7</sup>/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后
对照组	2.62 ± 0.44	1.24 ± 0.35
研究组	2.53 ± 0.41	0.62 ± 0.19
$t$ 值	0.981	10.209
$P$ 值	0.329	0.000

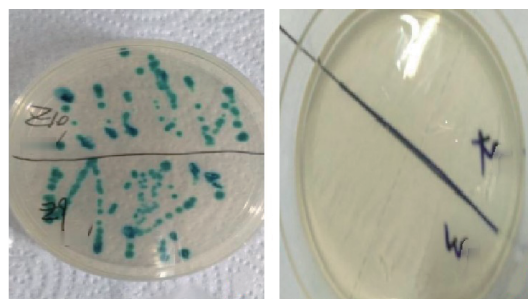


图 2 治疗前后培养基菌落变化

### 2.3 复发情况比较

随访 6 个月, 对照组复发 10 例 (23.26%), 研究组复发 3 例 (6.98%), 两组复发率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.440, P=0.035$ ), 研究组较低。

### 2.4 安全性指标比较

治疗期间, 对照组 1 例腹痛、1 例恶心; 研究组 2 例恶心, 1 例腹泻、1 例腹痛, 对照组和研究组不良反应发生率分别为 4.65% 和 9.30%, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.717, P=0.676$ )。

## 3 讨论

口腔念珠菌病是临床常见的真菌性疾病, 发展迅速, 易破坏患者局部组织或口腔组织, 引发炎症, 严重影响患者身心健康<sup>[9]</sup>。近年来, 随着口腔医学的快速发展, 制霉菌素等药物广泛应用



于口腔念珠菌病的治疗,但存在部分患者耐药性强等缺陷,其临床效果仍需提高<sup>[10]</sup>。相关研究指出,光动力抗菌疗法具有副作用小、安全性高的特点,可通过改变念珠菌的通透性,造成念珠菌死亡<sup>[11]</sup>。因此,分析制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病的疗效及安全性具有重要的临床意义。

本研究结果显示,两组患者疗效等级分布差异显著,且研究组总有效率优于对照组,提示制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病疗效显著。义齿性口炎作为口腔念珠菌病常见的一种类型,既往研究分别采用制霉菌素和光敏动力抗菌疗法治疗,结果显示两种治疗方法在清除念珠菌方面并无明显差异,制霉菌素对于腭部炎症的改善和治愈效果更佳,但光敏动力抗菌疗法具有临床医师监测疗效更方便和取得相同临床效果所需时间较短等优点<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组念珠菌菌数均降低,且研究组更低,提示制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病可降低念珠菌菌数。相关研究指出,光动力学抗菌疗法的光敏剂可用于病变组织,通过光化学反应可激发光敏剂,受激发的光敏剂能够产生活性氧,该活性氧可与细胞的蛋白质、磷脂等多种生物大分子发生反应,从而产生活性,最终灭活细胞,可在一定程度上清除念珠菌,改善临床症状<sup>[13]</sup>。本研究随访6个月后发现,研究组复发率显著低于对照组,提示采用制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病,可在一定程度上减少复发率。参照《口腔黏膜病学》<sup>[6]</sup>,念珠菌不宜生长繁殖在碱性环境中,用碱性溶液漱口能够抑制念珠菌生长繁殖,当碳酸氢钠不能明显改善患者临床症状时,可联合制霉菌素进行治疗;针对耐药性强、毒性大、制霉菌素疗法疗效欠佳的口腔念珠菌患者,可进一步联合光动力抗菌法进行治疗。相关研究指出,光动力抗菌疗法产生的细胞内活性氧可与细胞中核酸、蛋白质等反应,损伤真菌细胞,通过细胞自噬、凋亡及坏死等造成真菌细胞死亡而发挥灭活作用<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗期间不良反应发生率相近,且不良反应无需治疗即可自行缓解,提示制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病安全可靠,

可推广使用。但本研究仍然一定不足,如光动力抗菌法需要医师具有丰富的治疗经验,此外光动力抗菌法抗菌作用机制尚无明确定论,针对口腔念珠菌的最佳光动力治疗参数选择、光动力抗菌法与其他治疗方式的最佳协同治疗方式的选择等,都值得深入研究。

综上所述,制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病疗效显著,可降低复发率及念珠菌菌数,且安全可靠。然而,本研究选取病例数有限,研究结果可能存在一定偏倚,仍需进行多中心、大样本的研究。

#### 参考文献:

- [1] HELLSTEIN J W, MAREK C L. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity[J]. *Head Neck Pathol*, 2019, 13(1): 25-32.
- [2] VILA T, SULTAN A S, MONTELONGO-JAUREGUI D, et al. Oral candidiasis: a disease of opportunity[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(1): 15.
- [3] 邱希斌,宋帆,许任伟,等.部分市售抑菌牙膏对7种常见口腔致病菌的体外抑制评价[J]. *日用化学工业*, 2020, 50(12): 861-866.
- [4] 庞恋苏,匡慧慧,孙佟,等.重组人溶菌酶对口腔常见致病菌抑菌活性的研究[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2020, 18(5): 289-292.
- [5] 庞家胤,和亚雄,郑梦雪,等.光动力抗菌法对多重耐药铜绿假单胞菌体外杀伤作用的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(7): 599-605.
- [6] 陈谦明. *口腔黏膜病学*[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 28-29.
- [7] 临床路径编写组. *临床路径管理汇编(2010-2011增补版)*[M]. 北京:科学技术出版社, 2011: 396-399.
- [8] 潘云,陈向东,汪辉.唾液链球菌K12防治口腔及相关疾病的研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(3): 243-247.
- [9] RODRIGUES C F, RODRIGUES M E, HENRIQUES M. Promising alternative therapeutics for oral candidiasis[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(14): 2515-2528.
- [10] MUNDULA T, RICCI F, BARBETTA B, et al. Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2449.
- [11] 胡晓莉.光动力抗菌疗法在口腔疾病治疗中的应用进展[J]. *临床口腔医学杂志*, 2020, 36(9): 565-568.
- [12] JANETH R H K, CARMELLO J C, CAROLINA J C, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in combination with nystatin in the treatment of experimental oral candidiasis induced by candida albicans resistant to fluconazole[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 140.

- [13] 杨雨晨,赵胤杰,赵天一,等.光动力抗菌化学疗法在抗感染、抗耐药菌方面的研究与应用[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,13(10):1016-1020.
- [14] 赵玥,覃金梅,黄力毅,等.二甲基蓝介导的光动力抗菌疗法对AIDS合并口腔白色念珠菌病的疗效观察[J].广西医科大学学报,2018,35(2):178-180.
- [15] WIENCH R, SKABA D, MATYS J, et al. Efficacy of toluidine blue-mediated antimicrobial photodynamic therapy on candida spp. A systematic review[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(4): 349.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 陈冲,热依拉·艾克兰木,郭涛.制霉菌素联合光动力抗菌疗法治疗口腔念珠菌病的疗效及安全性分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(4):9-13.

**Cite this article as:** CHEN C, Reyila Aikelanmu, GUO T. The efficacy and safety of nystatin combined with antimicrobial photodynamic therapy on oral candidiasis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(04): 9-13.