

# 苦参凝胶(坤立舒®)治疗外阴阴道假丝酵母菌病(湿热下注证)的临床综合评价

苏鑫鑫, 崔鑫, 王连心, 张强, 谢雁鸣\*

中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

**摘要:** **目的** 开展苦参凝胶治疗外阴阴道假丝酵母菌病(VVC, 湿热下注证)的临床综合评价。**方法** 经过系统梳理苦参凝胶治疗VVC(湿热下注证)的现有研究, 采用定性和定量的相结合的评价方法, 基于多准则决策(MCDA)模型, 应用CSC v2.0软件, 从“6+1”维度对苦参凝胶进行临床综合评价。**结果** 苦参凝胶开展了自发呈报系统(SRS)监测数据、随机对照试验(RCT)、真实世界研究、Meta分析和非临床安全研究, 未发现严重不良反应, 安全性评为A级; Meta分析显示苦参凝胶和抗真菌药物(氟康唑胶囊、克霉唑阴道片、克霉唑阴道泡腾片、酮康唑片)联合使用在假丝酵母菌转阴率、复发率、临床症状改善时间方面优于抗真菌药, 有效性评为A级; 采用决策树模型, 根据增量效应水平分析, 苦参凝胶联合克霉唑阴道片治疗方案更具有经济性, 经济性评为B级; 苦参凝胶联用抗真菌药可显著降低VVC的复发率, 为国内首个阴道用卡波姆凝胶剂(专利号: ZL031151981), 创新性评为B级; 一般不需要个体化治疗方案, 供应贮运方便较高, 政策宣传促销信息和药品信息规范, 医护、患者都易操作; 中成药信息齐全, 符合国家标准的规定, 比较规范, 准确; 适宜性评为B级; 药品价格属于中等, 可负担性和可获得性均较好, 可及性评为B级; 来源于《金匱要略》的苦参汤, 人用经验丰富, 中医药特色评为B级。**结论** 综合“6+1”维度, 采用CSC v2.0软件计算得出, 苦参凝胶的临床价值评价为A类, 建议可直接按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

**关键词:** 苦参凝胶; 外阴阴道假丝酵母菌病; 假丝酵母菌转阴率; 临床综合评价; 多准则决策分析

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)02-0237-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.003

## Clinical comprehensive evaluation of Kushen Gel (Kunlishu®) in treatment of vulvovaginal candidiasis (dampness-heat syndrome)

SU Xinxin, CUI Xin, WANG Lianxin, ZHANG Qiang, XIE Yanming

Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical effect of Kushen Gel (Kunlishu®) on vulvovaginal candidiasis (damp-heat syndrome). **Method** This study through the system combing Kushen Gel (Kunlishu®) treating vulvovaginal candidiasis (dampness-heat syndrome) of existing research, using the combination of qualitative and quantitative evaluation method, based on multiple criteria decision making (MCDA) model, the application of CSC v2.0, the clinical comprehensive evaluation of Kushen Gel (Kunlishu®) was carried out from the dimension of "6 + 1". **Results** Kushen Gel (Kunlishu®) has carried out self-reporting system (SRS) monitoring data, RCT, real world studies, Meta-analysis and non-clinical safety studies. No serious adverse reactions have been found, and its safety is rated as GRADE A. Meta-analysis showed that the combined use of Kushen Gel (Kunlishu®) and antifungal drugs (fluconazole capsules, clotrimazole vaginal tablets, clotrimazole vaginal effervescent tablets, ketoconazole tablets) was superior to antifungal drugs in terms of candida negative conversion rate, recurrence rate and clinical symptom improvement time, and the effectiveness was rated as GRADE A. According to the analysis of incremental effect level, the treatment plan of Kushen Gel (Kunlishu®) combined with clotrimazole vaginal tablet was more economical by decision tree model. However, due to the availability of data, this study only calculated direct medical costs, which is rated B for economy. Kushen Gel (Kunlishu®) combined

收稿日期: 2023-10-30

基金项目: 国家中医药管理局2021年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A00702)

第一作者: 苏鑫鑫, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药上市后再评价。E-mail: 1743328393@qq.com

\*通信作者: 谢雁鸣, 女, 研究方向为中药上市后再研究与评价。E-mail: ktzu2018@163.com

with antifungal drugs can significantly reduce the recurrence rate of VVC, which is the first vaginal carpod gel in China (patent no. ZL031151981), rated as B grade for innovation. Generally, there is no need for individual treatment plan, the supply, storage and transportation are relatively convenient, and the policy publicity and promotion information and drug information are standardized, which are easy to operate for doctors and patients. Chinese patent medicine information is complete, in line with the provisions of national standards, relatively standardized, accurate, Suitability rated as B. The price of drugs is medium, with good affordability and availability. Rated B for accessibility. It comes from the Golden Chamber synopsis, and people are experienced in using it. Chinese medicine features rated B. **Conclusion** Based on the "6 + 1" dimension, the CSC V2.0 software was used to calculate the clinical value of Kushen Gel (Kunlishu®), and it was suggested that it could be translated directly into relevant policy results of basic clinical medication management according to the program.

**Key words:** Kushen Gel (Kunlishu®); vulvovaginal candidiasis; conversion rate of candida to negative; clinical comprehensive evaluation; multi-criteria decision analysis

正常情况下,乳杆菌是阴道中的优势菌群,当阴道内酸性环境受到破坏时,可影响阴道微生态平衡,引起阴道感染。女性长期服用抗生素、激素类药物,免疫力低下或处于妊娠期时,体内的白假丝酵母菌(白色念珠菌)会大量繁殖并呈现菌丝相,从而诱发外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)。VVC发病范围分布在全国各个地区,据统计,大约有78%的女性一生中至少患过1次VVC,国内外报告显示其发病率呈上升趋势<sup>[1-4]</sup>。VVC的治疗以抗真菌药为主<sup>[5-6]</sup>,但长期口服抗真菌药物可能发生肝、肾功能损害及其他有关不良反应,治疗过程中需注意监测<sup>[7]</sup>。VVC已成为危害女性群体身心健康、增加女性群体健康负担的疾病,长远看来不利于生殖健康与社会良性发展<sup>[8-9]</sup>。阴道环境对女性的健康和生育至关重要<sup>[10-11]</sup>。VVC患者若不及时治疗可并发盆腔炎,增加人乳头瘤病毒(HPV)感染和宫颈癌风险,孕期患者亦有胎膜早破、流产、羊水感染及产后子宫内膜感染风险,是导致艾滋病、宫颈炎和流产等一系列疾病的危险因素之一<sup>[12-15]</sup>;其反复发作、难以根治,是临床妇科疾病治疗的难点,也是迫切需要解决的临床问题<sup>[14,16-17]</sup>。

苦参凝胶(坤立舒®,下文简称苦参凝胶)来源于《金匱要略》中的苦参汤,为医保乙类产品。苦参凝胶具有抗病原微生物、修复阴道黏膜、促进阴道乳杆菌增殖等多重药理作用<sup>[18]</sup>,符合《阴道微生态评价的临床应用专家共识》<sup>[19]</sup>恢复阴道微生态平衡治疗理念。苦参凝胶联用抗真菌药显著降低VVC的复发率,在显著缩短阴道瘙痒、阴道疼痛症状改善时间方面效果更优。苦参凝胶为阴道用药,与口服给药相比,能提高阴道局部药物浓度、减少药物的相互作用、且不干扰胃肠道,无明显不良反应。苦参凝胶含水量高,可进一步为阴道提供水分微环境和润滑效果,有助于缓解与阴道干燥相关的症状,

从而更好地发挥疗效。苦参凝胶由单一中药组分苦参总碱组成,相较于复方制剂来说,具有制剂简单、质量稳定可控、有效成分明确、疗效确切、无药物间相互作用、不良反应少的优势。

本研究经过系统地梳理苦参凝胶治疗VVC的现有研究资料,进行“6+1”维度的临床证据和综合价值评估,体现苦参凝胶的优势和特点,明确苦参凝胶治疗VVC(湿热下注证)的临床定位,为国家医药管理部门决策提供参考。同时,为在临床与基础方面进一步深入研究提供基础和研究方向,并为深入开发研究提供基础证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

全面获取所有关于苦参凝胶治疗VVC的“6+1”维度所有材料,其中安全性来源于国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(SRS)、药品说明书、文献研究、非临床安全性研究、上市前临床研究、药物警戒与风险管理、官网信息等;有效性来源于药品说明书、文献研究、适应症相关诊疗指南/专家共识、临床试验注册网站、灰色文献等;经济性来源于文献研究、灰色文献等;创新性来源于文献资料、专家访谈、企业服务体系 and 产业创新等;适宜性来源于问卷调查、法定和非法定中成药信息;可及性来源于相关网站信息(米内网、药智网等)、灰色文献等;中医药特色来源于文献、专家访谈等。

### 1.2 文献检索

检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普生物医学数据库(VIP)等中文数据库及EMbase、PubMed、Cochrane Library等英文数据库。中文检索词为:“苦参凝胶”“霉菌性阴道炎”“念珠菌性阴道炎”“外阴阴道假丝酵母菌病”“外阴阴道念珠菌病”“真菌性阴道炎”。英文检

索词包括：“kushen gelatum”“vulvovaginal candidiasis”“candidal vaginitis”“colpitis mycotica”，进行主题词检索。检索时间设定为苦参凝胶上市时间2005年1月1日开始，截至时间2023年1月1日。将所有查询到的文献进行汇总、整合，删除重复、报告不全、逻辑有误、不相关的文献。最后按照安全性、有效性、经济性进行分类，整合为数据集。

### 1.3 评价方法

遵照国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》<sup>[20]</sup>，基于循证医学、临床流行病学、临床医学、循证药学、药物经济学、数理统计学、卫生技术评估(HTA)等方法学，通过问卷调查、官方网站数据信息、公开发表文献的二次评价、真实世界数据等，从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性及中医药特色“6+1”维度进行药品临床综合评价，评价结果为A、B、C、D 4个等级。临床价值综合评价基于多准则决策分析<sup>[21]</sup>(MCDA)框架，对各维度和价值指标进行赋权，采用中成药临床证据和价值评估软件(CSC V2.0)计算，综合评价苦参凝胶的临床综合价值。

问卷调查时间2021年11月22日—2021年12月25日，在全国范围内，且在地域、医院等级等方面具有代表性，采用问卷星APP共调查712人，其中医护479人，患者233人。医护版全部具有药品使用经验。其中男性10人(2.09%)，女性469人(97.91%)；医生467人(97.49%)，护士4人(0.84%)，药师1人(0.21%)，其他7人(1.46%)；高级职称218人(45.51%)，中级212人(44.26%)，初级49人(10.23%)。医护受访者来自安徽、北京、河北、上海等25个省市自治区。患者版全部为女性患者，其中门诊19人(8.15%)，药店购买214人(91.85%)。患者受访者来自安徽、河北、黑龙江、吉林等13个省市自治区。问卷调查包括医护版和患者版2种问卷。医护版包括5个维度：配制及给药难易，不良反应救治难易，个体化方案，技术与管理要求，政策与

宣传促销。患者版包括4个维度：药品特性与用法是否方便使用，安全性和经济性是否影响用药，药品信息的影响，供应与贮运是否方便用药。

药品临床综合评价，评价结果为A、B、C、D 4个等级，证据充分、结果确定，建议可直接按程序转化为基本临床用药管理相关政策结果评价为A类；证据比较充分、结果明确，建议可按程序有条件转化为基本临床用药管理相关政策结果评价为B类；有证据支持、结果较好，建议在一定区域范围内或特定医疗机构内按程序转化为基本临床用药管理相关政策结果评价为C类；证据不足、结果不确定好，不建议转化政策结果评价为D类。

### 1.4 质量控制

按照国际公认的循证医学证据评价方法进行证据严格评价，各种证据质量评价的标准见表1。

文献检索、文献筛选以及证据质量评价采用双人评价、意见不同时由具有高级技术职称的第3人决策。各维度评价人撰写报告后由质量控制人员进行审核，由品种负责人汇总整合后，召开专家会议，对评价结果和报告内容进行全面审核，提出意见后，品种负责人进行修订、完善，完成临床证据和价值评估报告最终版。

对评价过程实施全程质量控制。评价各步骤原始记录(纸质版和电子数据)保存于世界中医药学会联合会上市后研究与评价专委会档案室。

## 2 结果

### 2.1 药品基本资料

**2.1.1 处方来源** 古籍中《金匱要略》的苦参汤，有记载“蚀于下部、咽干，苦参汤洗之”，用法用量为“苦参一升，以水一斗，煎取七升，去滓，熏洗，目三服”。苦参凝胶是由苦参总碱为主要成分，独取苦参一味，加入卡波姆940等辅料制成的阴道用水溶性凝胶剂。

**2.1.2 药理作用** 药效学研究中，苦参凝胶具有抗病原微生物的作用，主要是通过抑制白色假丝酵母

表1 评价工具

Table 1 Evaluation tool

评价对象	评价工具	发布组织	维度
Meta分析	AMSTAR <sup>[22]</sup>	荷兰 Vrije Universiteit 大学医院研究中心和加拿大渥太华大学	有效性
随机对照试验(RCT)	Cochrane ROB <sup>[23]</sup>	Cochrane 协作网	经济性
经济学评价	CASP <sup>[24]</sup>	英国牛津循证医学中心文献严格评价项目组	经济性
临床价值综合评价	MCDA <sup>[21]</sup>	英国卫生政策和医学技术研究组	综合评价
证据质量评价	GRADE <sup>[25]</sup>	国际GRADE工作组	有效性
中成药临床证据和价值	CSC 2.0	中国·世界中联中药上市后评价专委会(SCEPCM-WFCMS)	综合评价

生长等机制<sup>[26]</sup>;具有抗菌、保护阴道黏膜、增加乳酸杆菌、在阴道腔内滞留时间长等优点;能够有效抑制和杀灭阴道加德纳菌(GV)临床菌株,对于甲硝唑耐药的GV也具有较好的抗菌活性<sup>[27]</sup>。苦参凝胶具有黏膜修复、糖萼的修复、恢复乳杆菌增殖的作用<sup>[28-29]</sup>。在非临床安全性研究方面,开展了急性毒性实验<sup>[30]</sup>、长期毒性实验<sup>[31]</sup>、生殖毒性实验<sup>[32]</sup>、刺激反应实验<sup>[33]</sup>和皮肤过敏实验<sup>[34]</sup>,均显示安全性良好。

**2.1.3 药学特性** 苦参凝胶以苦参总碱为主要成分,加入卡波姆凝胶940等辅料制成的阴道用水溶性凝胶剂<sup>[21]</sup>。企业内控标准为国家药品标准,按干燥品计算,含苦参总碱以氧化苦参碱( $C_{15}H_{24}N_2O_2$ )计,不得少于70.0%。苦参总碱检验项目包括性状、鉴别、碱度、干燥失重、炽灼残渣、重金属、砷盐、白色念珠菌、含量测定等,均符合且高于企业执行的国家标准。2014—2021年上半年苦参凝胶产品稳定性考察共计38批次,苦参凝胶产品持续稳定性研究,以性状、鉴别、pH值、黏度、含量为考察指标。考察结果表明:上述考察批次,各考察节点的检测结果均符合标准要求,与0个月的检测结果无显著差异,说明苦参凝胶在有效期24个月内质量稳定。其生产企业于2015年9月通过《药品生产质量管理规范(2010年修订)》认证,于2020年10月取得新药品生产许可证,有效期至2025年10月27日。拥有通过药品生产质量管理规范(GMP)认证的8个剂型生产线及2条饮片生产线。于2020年形成《苦参凝胶临床应用指导意见》<sup>[35]</sup>。

## 2.2 安全性

**2.2.1 证据概述** (1)说明书安全性信息:苦参凝胶说明书不良反应、禁忌、注意事项均为尚不明确。(2)上市前III期临床试验:苦参凝胶上市前开展了1项III期临床试验,试验组(苦参凝胶)324例、对照组(苦参栓)144例,治疗周期为2周。安全性结果显示:试验组患者用药后均未发现实验室指标有临床意义的改变,表明用药后均无不良反应发生。(3)被动监测数据:2014—2021年SRS系统报告苦参凝胶不良反应874例次。不良反应主要临床表现为外阴阴道灼烧感、疼痛、瘙痒、肿胀、不适、阴道疾病等,且经停药处理后均好转或者痊愈,暂未发现严重不良反应报道。(4)文献研究:纳入的Meta分析<sup>[17]</sup>结果显示在不良反应发生率方面,6项研究报道了试验组(苦参凝胶联合抗真菌药组)( $n=308$ )vs对照组(抗真菌药组, $n=308$ )治疗VVC的不良反应发

生率。试验组不良反应6例,包括食欲不振、恶心呕吐、阴道轻度灼伤等;对照组不良反应7例,包括食欲不振、恶心呕吐、胃部不适、尿急等。Meta分析<sup>[17]</sup>结果显示,试验组与对照组不良反应差异无统计学意义[RR=0.86,95% CI(0.29,2.49), $P=0.78$ ],经敏感性分析发现,剔除任意1项研究,RR(95% CI)值无显著变化,且均有 $P>0.05$ ,提示Meta分析结果稳定可靠。其他关于不良反应的文献(包括观察性研究3篇,RCT 122篇),其中71篇文献报道了不良反应,27篇报道无不良反应,有2篇文献只提及了不良反应但未报告不良反应例数;42篇文献中苦参凝胶组及苦参联合用药组共计291例不良反应,暂未发现严重不良反应,不良反应包括术后阴道排液(98例)、恶心(48例)、阴道红肿(19例)、阴道刺激(13例)、(轻微)头痛(11例)等,且记录相应处理后好转。(5)政府采取的措施:苦参凝胶上市以来政府未因安全性方面采取措施。苦参凝胶自国家药品监督管理部门批准上市以来,查询国家药品监督管理局及药源性疾病信息网无安全性相关报道,且未收到国家药品监督管理局要求修改苦参凝胶说明书及标签安全性信息的情况。(6)药物警戒与风险管理:苦参凝胶原料药只含有1味药材苦参,原料药材苦参的来源,企业有固定苦参产地、供应商等,使得苦参原料质量能够有效把控,做到来源可追溯,质量稳定可控。苦参总碱执行《国家药品标准》要求,且企业进行历次质量检验,报告均显示符合且高于企业执行的国家标准。因辅料含乙醇,酒精过敏者不可使用。其生产企业成立了药物警戒部门和药品安全委员会,在药物警戒岗位设置了专人负责,配备了不良反应专员,建立了完善的质量管理体系,以及涵盖原材料采购相关内容的风险管理文件,建立了不良反应报告等,目前正在开展上市后药品安全性监测(进行中)。鉴于苦参凝胶说明书对于“使用苦参凝胶过程中可能出现外用部位不适症状”提示不足,目前制药企业药物警戒部门已同国家药品监督管理局药品审评中心积极沟通,拟采取“更新苦参凝胶说明书安全性信息”为风险最小化,以确保患者在使用苦参凝胶过程中治疗获益最大化。

**2.2.2 证据评价** 安全性维度评价包括2个方面,一是证据的充分性,二是已知风险<sup>[36]</sup>。证据充分性方面,苦参凝胶上市后开展了RCT研究并进行了系统评价、SRS系统报告、III期临床试验、真实世界人用经验研究和非临床安全性研究。根据安全性证

据充分性评价原则,苦参凝胶安全性证据较充分。已知风险方面SRS数据分析结果、文献研究、Meta分析等结果均未发现严重不良反应报道,因而苦参凝胶已知风险小。综合证据充分性和已知风险大小,运用CSC v2.0软件计算得出安全性标准化效用分数为0.75,安全性评价等级为A级,见图1。

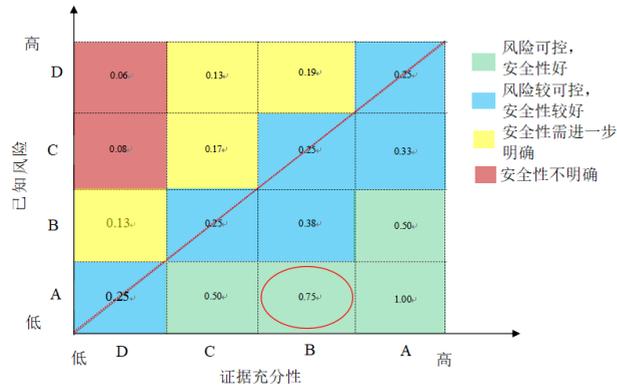


图1 安全性风险-证据矩阵

Fig. 1 Risk-evidence matrix of safety

### 2.3 有效性

**2.3.1 证据概述** (1)说明书有效性信息:苦参凝胶说明书功能主治为抗菌消炎。用于宫颈糜烂,赤白带下,滴虫性阴道炎及阴道霉菌感染等妇科慢性炎症。(2)指南/临床路径:苦参凝胶已被3个指南所收录为推荐用药,被2个临床路径收录为推荐用药,见表2。(3)Meta分析证据及质量:苦参凝胶治疗VVC有效性Meta分析<sup>[17]</sup>,最终共34项研究符合纳入排除标准,34项研究的样本量总计3272例,其中试验组受试者1646例、对照组受试者1626例。结果显示,苦参凝胶联用抗真菌药较抗真菌药治疗VVC相比可显著提高假丝酵母菌转阴率[RR=1.20,95%CI(1.17,1.24),P<0.00001];苦参凝胶联用抗真菌药组的复发率显著低于真菌药治疗组[RR=0.25,95%CI(0.17,0.35),P<0.00001];苦参凝胶联用抗真菌药对比抗真菌药治疗VVC在阴道瘙痒、阴

道疼痛症状改善时间方面均显著缩短:阴道瘙痒改善时间的标准化均数差[SMD=-2.93,95%CI(-3.35,-2.51),P<0.00001];阴道疼痛改善时间[SMD=-3.21,95%CI(-4.10,-2.32),P<0.00001];苦参凝胶联用抗真菌药对比抗真菌药治疗VVC,可显著缩短白带异常症状改善时间[SMD=-2.25,95%CI(-2.72,-1.78),P<0.00001];苦参凝胶联用抗真菌药较抗真菌药治疗相比,可显著缩短黏膜充血症状改善时间[SMD=-2.60,95%CI(-3.10,-2.10),P<0.00001]。采用AMSTAR清单<sup>[22]</sup>的评价标准评价已发表的Meta分析的质量,本篇Meta分析未提及是否提供前期设计,所有作者均声明不产生相关利益冲突。其余条目较符合AMSTAR清单,说明Meta分析文献质量较好。

**2.3.2 证据评价** 有效性维度的评价从证据质量和证据价值2个方面进行评价。(1)证据质量评价:证据质量按照GRADE证据体系进行评价<sup>[25]</sup>,苦参凝胶治疗VVC证据质量为B级,见表3。(2)证据价值评价:证据价值按照PICO原则<sup>[42]</sup>来衡量,P确定为VVC患者,I确定为联合用药,C为指南推荐用药,O为核心指标,这3条(I、C、O)同时满足,对应的证据价值得分最高,评价为A级。

**2.3.3 有效性的证据综合评价** 综合评价采用加权乘积模型<sup>[42]</sup>(WPM),采用CSC v2.0计算,苦参凝胶治疗VVC的有效性标准化效用分数为0.74,有效性评价等级为A级,见图2。

### 2.4 经济性

**2.4.1 证据概述** 从卫生体系角度出发,基于已发表的RCT<sup>[43]</sup>文献分析结果分析所得出的相关指标(假丝酵母菌转阴率),采用决策树模型评价苦参凝胶组[苦参凝胶联合克霉唑阴道片(Bayer公司生产,国药准字J20130174)]与对照组(单用克霉唑阴道片)2组方案治疗VVC的经济性。模型模拟的时间跨度为14d。研究使用TreeagePro 2018.2.1软件

表2 指南/临床路径收录情况

Table 2 Guidelines/clinical pathway inclusion

序号	年份	发布单位	指南收录情况	疾病名称
1	2012	中华中医药学会	《中医妇科常见病诊疗指南》 <sup>[37]</sup>	湿热下注证带下病
2	2015	中华中医药学会	《中成药临床应用指南-感染性疾病分册》 <sup>[38]</sup>	湿热内蕴证宫颈炎
3	2021	中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组	《细菌性阴道病诊治指南》 <sup>[39]</sup>	细菌性阴道病
4	2016	中国中医药出版社	《中西医结合妇产科学》 <sup>[40]</sup>	带下病
5	2017	人民卫生出版社	《中西医结合生殖医学》 <sup>[41]</sup>	湿热下注性阴道炎、宫颈炎

表 3 苦参凝胶治疗 VVC 临床研究证据总结

Table 3 Summary of evidence of clinical study on treatment of VVC by Kunshen gel

结局指标	干预措施	质量评价					样本量		P 值	证据质量	GRADE 分级
		局限性 <sup>a</sup>	不一致性 <sup>b</sup>	间接性	不确定性 <sup>c</sup>	发表偏倚	试验组	对照组			
假丝酵母菌转阴率	苦参凝胶	严重	不严重	不严重	不严重	不严重	1 646	1 626	<0.000 01	中等质量	B
复发率	胶+抗	严重	不严重	不严重	不严重	不严重	926	904	<0.000 01	中等质量	B
阴道瘙痒症状改善时间	真菌药	严重	严重	不严重	不严重	不严重	935	933	<0.000 01	低质量	C
阴道疼痛症状改善时间	物 vs 抗	严重	严重	不严重	不严重	不严重	935	933	<0.000 01	低质量	C
白带异常症状的改善时间	真菌药	严重	严重	不严重	不严重	不严重	761	769	<0.000 01	低质量	C
黏膜充血症状改善时间	物	严重	严重	不严重	不严重	不严重	885	883	<0.000 01	低质量	C

a-研究中未报告样本量估算、盲法实施和随机分配方案的隐藏情况;b-I<sup>2</sup>>50%;c-二分类变量的观察事件少于300,连续变量的总样本量少于400。

a-Failure to report sample size estimation, blind implementation, and hiding of random assignment schemes in the study; b-I<sup>2</sup> > 50%; c-binary categorical variables had fewer than 300 observed events, and the total sample size for continuous variables was less than 400.

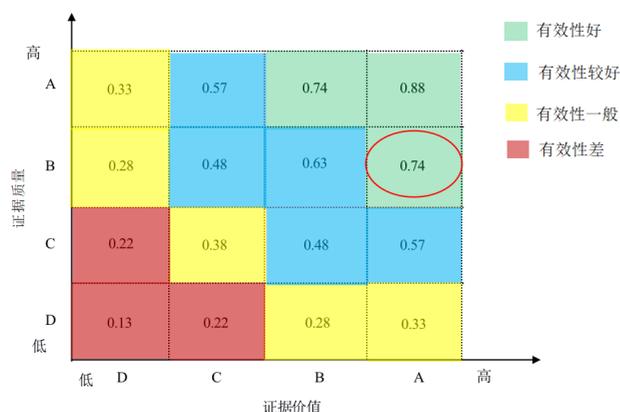


图 2 有效性证据价值-质量矩阵

Fig. 2 Evidence value-quality matrix of efficacy

构建决模型结构,进行成本效果分析和敏感性分析。苦参凝胶组和对照组的直接医疗成本分别为123.28元和86.56元,效果分别为0.93和0.71;苦参凝胶组与对照组相比,成本较高,疗效更好,苦参凝胶组与对照组相比的增量成本为36.72元,增量效果为0.22,以假丝酵母菌转阴率为指标的增量成本效果比(ICER)为166.15元,即相比于克霉唑治疗,使用苦参凝胶联合克霉唑治疗VVC每多治愈一个VVC患者需多花费166.15元,基于2020年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设(32 189元,国家统计局),认为苦参凝胶联合克霉唑阴道炎片比单用克霉唑片更具有经济性。

通过CASP清单<sup>[24]</sup>对经济学报告质量进行评价,显示研究结果基本可靠;在干预成本和结果方面,由于干预时间小于1年,因此不需要对成本和结果的贴现率进行调整,但受限于数据的可获得性,未取得间接成本进行计算,因此,成本数据的转化

性需进一步精确。其他研究条目基本明确。本研究使用效果数据仅来自1项RCT分析结果,存在一定局限性,需更多高质量的证据支持。此外,由于公开数据统计时间的限制,本研究的意愿支付价格的参考阈值、药品单价、疾病治疗的平均治疗费用难以统一。

2.4.2 证据评价 经济性维度评价主要通过经济性评价研究的质量评价和价值评价2个方面来体现。质量评价通过CASP清单<sup>[24]</sup>来进行评价。通过计算CASP清单12条目得分的均值,评价其经济性研究质量。经济学质量评分为0.91。

价值评价从增量效应水平和干预方案成本水平进行评定,根据苦参凝胶经济性评价报告,采用CSC v2.0计算,苦参凝胶治疗VVC的经济性价值的标准化效用分数为0.25,经济性价值评为B级,见图3。

根据经济性质量与价值,采用CSC v2.0计算,

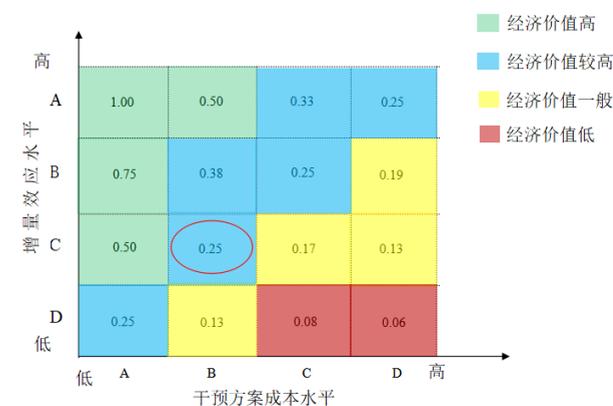


图 3 增量效应-干预方案成本水平

Fig. 3 Incremental effect-intervention programme matrix of economic

苦参凝胶治疗VVC的经济性标准化效用分数为0.71,经济性评价等级为B级。

## 2.5 创新性

**2.5.1 证据概述** 从临床创新性角度,苦参凝胶是国内首个阴道用卡波姆凝胶剂(专利号:ZL031151981),其特点为黏附性强、水溶制剂、无刺激、无异物感。与传统栓剂相比,其与阴道黏膜黏附效果好,能渗透至阴道黏膜皱壁深处,半固体的性质也使得其在阴道中不易流出,延长阴道内滞留时间,促进药物释放和渗透,提高药物的生物利用度。苦参凝胶为阴道用药,与口服给药相比,直接作用于患病部分,更好发挥作用。相对于其他药物来说,苦参凝胶单一中药组分,质量稳定可控,减少相互作用,疗效更佳。安全性方面不良反应少,有效性方面多项研究表明,苦参凝胶可有效恢复阴道微生态平衡。杜惠兰Meta分析<sup>[17]</sup>,苦参凝胶联合抗真菌药(氟康唑、克霉唑或酮康唑等)治疗VVC,能显著提高病原体转阴率,降低VVC的复发率,填补了VVC反复发作、难以痊愈的临床空白。苦参凝胶获得4项专利,包括苦参总碱凝胶制剂及该凝胶制剂的制备方法等3项发明专利,药品包装盒(苦参凝胶)1项外观设计专利。同时,从产业创新和企业服务体系创新方面开展了充足的工作,包括质量控制、生产工艺、科研研发、药品安全、销售、公司理念等多有创新。

**2.5.2 证据评价** 创新性评价设置3个一级指标、18个二级指标<sup>[44]</sup>。针对每个二级指标进行评价,最后从临床、企业、产业计算3个一级指标的加权求和,运用CSC v2.0软件计算得出创新性标准化效用分数0.74,创新性评价等级为B级。

## 2.6 适宜性

**2.6.1 证据概述** 为全面、科学地评价苦参凝胶的适宜性,凸显其临床价值和优势特色,同时促进临床合理用药、精准用药、推动中成药品质提升而开展问卷调查及中成药信息服务评价。

(1)问卷调查:采用问卷调查的方式获得苦参凝胶的适宜性数据。

从医护角度:①苦参凝胶从药名的容易记忆、容易混淆、包装方便应用方便度、规格合理度寄给药难易程度,综合得出苦参凝胶配置容易及给药难度低;②从给药频次/间隔及苦参凝胶的贮藏条件为:遮光,密封,在25℃下凉暗处保存,并防止结冰;不属于高风险中成药,说明书其他内容全面,无误导说明书信息,供应贮运方便较高,综合得出苦参

凝胶除储存条件外无特殊技术和管理要求;③从不良反应的风险大小、救治难度、可预防及是否影响用药医院方面,综合得出苦参凝胶安全性较好;④从苦参凝胶不需要特殊药品管理、无菌配置等要求,不需要个体化用药方案,无联合用药风险等信息,综合得出一般不需要个体化治疗方案;⑤从药品的报销限制、品牌效应、企业的贡献、药品的获取信息难易及政策支持等方面,综合得出政策宣传促销信息和药品信息影响较低。

从患者角度:①苦参凝胶从剂型适宜度、方便度、疗程及疗效等方面,得出从患者角度,本药品是用药方便适宜;②患者对不良反应信息的了解程度及对继续用药的影响等信息,得出本药品安全不影响患者用药;③从药品购买渠道、携带方便度及药品保存条件,得出本药品购买、携带、服用均方便于患者;④且本药品易于患者对药品信息了解。

综合以上信息,认为苦参凝胶对临床医生、护士、药师以及使用本药品的患者具有较好的适宜性。

(2)中成药信息服务评价:法定的中成药信息包括苦参凝胶说明书、标签和包装的信息。资料来源于苦参凝胶说明书、标签和包装、注册资料、企业申报资料、批准文号、国家药品监督管理局(NMPA网站)。非法定的中成药信息包括厂商中成药推广资料,厂商网站和中成药广告的信息。苦参凝胶为处方药,无兴奋剂目录禁用物质。总体的法定的中成药信息齐全,符合国家标准的规定,比较规范,准确。非法定中成药的信息比较完整,准确,与我国中成药主管部门批准的中成药信息相一致。

**2.6.2 证据评价** 综合调查问卷和中成药信息服务评价结果,计算各条目的得分,运用CSC v2.0软件计算得出适宜性标准化效用分数为0.75,适宜性等级评为B级。

## 2.7 可及性

**2.7.1 证据概述** 药品价格水平方面,根据说明书,苦参凝胶每晚1支,每盒4支,每盒38.27元。日治疗费用为9.57元。本研究参照药品说明书、指南、临床研究文献,结合专家咨询获得具体疗程信息。本研究中假设初次发生VVC的患者平均接受2个疗程的治疗,即14d,VVC复发患者平均接受4个疗程的治疗,即28d。疗程费用分别为133.98、267.96元。

可负担性方面,苦参凝胶治疗VVC患者费用占城镇居民人均年可支配收入中位数的0.33%,治疗

VVC复发患者为中位数的0.66%，苦参凝胶治疗VVC患者占农村居民人均年可支配收入中位数的0.88%，治疗VVC复发患者为中位数的1.76%。

可获得性方面，苦参凝胶全国25个省市在销，覆盖2 643家医院等。2020年11月1日—2021年10月30日的数据，其销售数量727.5万盒，合计金额2.8亿元，已连续10年销售过亿。若按照VVC患者平均接受2个疗程(14 d)的治疗，估计用药人数约为208.9万人；若按照VVC复发平均接受4个疗程(28 d)的治疗，估计用药人数约为104.5万人；苦参凝胶主成分来源于苦参一味药材，药材资源丰富可持续，没有处方、产地等限制。

**2.7.2 证据评价** 苦参凝胶的疗程费用与同类中成药价格相当，价格水平评为B级；苦参凝胶在城镇、农村居民中可负担性良好，评为A级；苦参凝胶销售省在全国省占比80.65%，药材资源丰富外，其余限制条件均为否，可获得性评为B级。综合3个方面，运用CSC v2.0软件计算得出可及性标准化效用分数为0.69，可及性等级评为B级。

## 2.8 中医药特色

**2.8.1 证据概述** 古籍中《金匱要略》的苦参汤，有记载“苦参一升，以水一斗，煎取七升，去滓，熏洗，目三服”，且主治“蚀于下部、咽干，苦参汤洗之”。VVC属“带下病”“阴痒”的范畴，主因是湿邪侵袭，多发于潮湿地区。苦参为常用的中草药，性寒味苦，具有清热燥湿功效<sup>[45]</sup>，适用于该病的治疗。苦参凝胶上市后开展了多项临床研究，如RCT、观察性研究等，其中治疗VVC、细菌性阴道病的Meta分析中共计纳入54篇文献，患者共计2 669例，超过2 000例，表明临床人用经验丰富。

**2.8.2 证据评价** 根据中医药特色评价原则：一是中医药理论(证候、配伍、民族药等)，二是人用经验(1911年以前的经典名方、2 000例以上已发表的真实世界研究)，苦参凝胶来源于古方“苦参汤”，同时积累了2 000例以上的真实世界人用经验，中医药特色评为B级。

## 2.9 临床综合评价

苦参凝胶的“6+1”维度评价结果见图4，基于多准则决策模型，采用CSC v2.0软件计算苦参凝胶的临床综合价值，结果得出苦参凝胶治疗VVC(湿热下注证)的综合评分为0.79分，综合评价等级为A类，建议可直接按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

## 3 结论及建议

苦参凝胶经过系统的梳理现有研究，因上市后

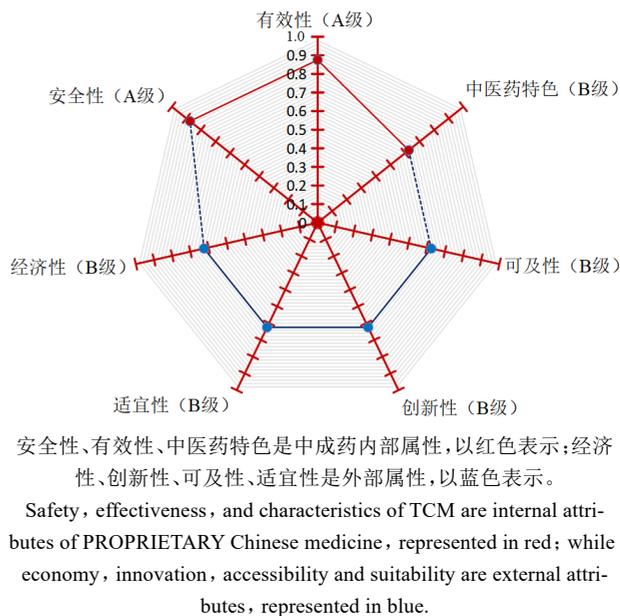


图4 苦参凝胶治疗VVC临床价值综合评价雷达图  
Fig. 4 Radar chart of clinical comprehensive evaluation of Kushen Gel

临床研究较多，人用经验丰富，数据表示，安全性方面尚未发现严重不良反应，有效性方面显示假丝酵母菌转阴率较高，且降低了复发率，在安全性和有效性方面评为A级；基于2020年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设，认为苦参凝胶联合克霉唑阴道片比单用克霉唑阴道片更具有经济性；苦参凝胶是国内首个阴道用卡波姆凝胶剂，可以降低VVC的复发率；从医护、患者的调查问卷结果显示适宜性较好，中成药信息服务评价结果显示符合国家标准规定；同时城镇、居民的可负担性均<2%；在经济性、创新性、适宜性、可及性方面评为B级；来源于《金匱要略》中的“苦参汤”，结合人用经验丰富，故中医药特色较突出。综上，基于多准则决策模型，采用CSC v2.0得出苦参凝胶治疗VVC(湿热下注)综合临床价值为A类，建议可直接按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

药品综合评价是评价主体应用多种评价方法和工具开展的多维度、多层次证据的综合评判。依据英国的MCDA模型，对6个维度进行逐一评价，最后进行综合评价。国内外目前综合评价大部分基于模型来评价，模型较多，综合考虑分析采取的MCDA模型，该模型考虑的指标较全面，也相对是应用于中成药评价，且相对透明化的系统方法，有利于更加公平化的决策。综合评价分析能够综合多个方面去考虑药品的情况，更加全面，也为患者或者相关机构给了更加具象化的表达。

中成药药品综合评价将成为药品质量控制的举足轻重一部分,中成药与化学药不同,故形成一套中成药量身定制的综合评价是非常必要的;既需要遵循国家政策的大方向,也同时通过综合评价凸显中医药之特色。故依据国家政策指南的6个维度进行评价之后,此外增加了中医药特色维度,凸显中成药的优势和特色。目前化学药主要是单成分、单靶点,而中成药是多成分、多靶点,所以通过综合评价来进一步说明中成药的综合优势。目前中成药临床定位不明确,说明书安全性信息不完善,文献数量少且质量不高,通过综合评价分析进一步指出药品的不足之处,精确分析,为药品后续的研究指明方向。

然而,本研究存在一些不足之处,①经济性可获取的数据有限,因此可能存在一定的数据偏倚,尚需通过大样本数据的文献支持。②由于公开数据统计时间的限制,意愿支付价格的参考阈值、药品单价、疾病治疗的平均治疗费用难以统一。③由于本研究基于现有的资料进行评价,所以存在一定的局限性,未来还有很多可能性,除药品本身资料丰富之外,随着医疗、政策的不断发展,本研究体系将在不断的证据和验证下逐渐完善和升级。

此外,基于本研究评价结果,建议进一步完善说明书中不良反应、禁忌、注意事项的描述;加强对VVC的远期复发及阴道微生态的研究。

#### 4 编写组成员

编写专家组(按姓氏笔画排序):于雪峰(辽宁中医药大学第二附属医院)、马晓昌(中国中医科学院西苑医院)、王健(长春中医药大学附属医院)、王新志(河南中医药大学第一附属医院)、支英杰(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、邓悦(长春中医药大学附属医院)、卢健棋(广西中医药大学第一附属医院)、刘红旭(首都医科大学附属北京中医医院)、李平(中日友好医院)、李涛(中国中医科学院西苑医院)、李博(首都医科大学附属北京中医医院)、李楠(北京大学第三医院)、李薇(北京大学医药管理国际研究中心)、吴圣贤(北京中医药大学东直门医院)、邹忆怀(北京中医药大学东直门医院)、张玲(首都医科大学公共卫生学院)、陈卫衡(北京中医药大学第三附属医院)、陈志刚(北京中医药大学东方医院)、陈薇(北京中医药大学中医学院)、赵海滨(北京中医药大学东方医院)、赵敏(河南中医药大学第一附属医院)、赵德喜(长春中医药大学附属医院)、姚魁武(中国中医科学院广

安门医院)、徐凤芹(中国中医科学院西苑医院)、徐浩(中国中医科学院西苑医院)、徐强(天津中医药大学第二附属医院)、曹俊岭(北京中医药大学东方医院)、常静玲(北京中医药大学东直门医院)、盖国忠(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、彭伟(山东中医药大学附属医院)、雷燕(中国中医科学院医学实验中心)、蔡业峰(广东省中医院)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 徐倩倩, 宁玉梅. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病机制的研究进展 [J]. 健康研究, 2013, 33(5): 339-341.  
Xu Q Q, Ning Y M. An analysis of the factors contributing to recurrent vulva and vagina candidiasis [J]. Health Res, 2013, 33(5): 339-341.
- [2] 范瑞强, 袁娟娜. 复发性外阴阴道念珠菌病中西医结合治疗专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(6): 325-327, 324.  
Fan R Q, Yuan J N. Expert consensus on treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Mycol, 2017, 12(6): 325-327, 324.
- [3] 胡红珍, 魏春霞, 李丽萍, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病的相关因素 [J]. 广东医学, 2016, 37(S1): 167-169.  
Hu H Z, Wei C X, Li L P, et al. Related factors of recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. Guangdong Med J, 2016, 37(S1): 167-169.
- [4] 陈芳, 薛凤霞, 陈轶群, 等. 外阴阴道假丝酵母菌病的临床特征及相关危险因素分析 [J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(1): 21-24.  
Chen F, Xue F X, Chen Y Q, et al. Analysis of the clinical features and risk factors in vulvovaginal candidiasis [J]. Prog Obstet Gynecol, 2006, 15(1): 21-24.
- [5] 刘朝晖, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(6): 401-402.  
Liu Z H, Liao Q P. Specification of diagnosis and treatment of vulvar vaginal candidiasis(VVC) -revised draft [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2012, 28(6): 401-402.
- [6] 谢雪雁. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病的中医证候特征研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.  
Xie X Y. The study of syndrome manifestations characteristics of TCM in recurrent vulvovaginal candidiasis [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2010.
- [7] 宋艳红. 中西医联合用药治疗霉菌性阴道炎的临床效

- 果观察 [J]. 中外女性健康研究, 2016(22): 154, 158.
- Song Y H. Clinical observation on treatment of mycotic vaginitis with combination of traditional Chinese and western medicine [J]. Women's Health Res, 2016(22): 154, 158.
- [8] 米热古力·阿吉. 复方没食子栓治疗滴虫性阴道炎临床疗效观察 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- Miregul. Aji. Clinical observation of compound Gallium suppository in treating trichomonal vaginitis [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2020.
- [9] 商玉林, 商武阳. 氟康唑联合苦参凝胶对霉菌性阴道炎患者血清 IL-1 $\beta$ 、PH 水平的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(8): 1213-1214.
- Shang Y L, Shang W Y. Effects of fluconazole combined with *Sophora flavescens* gel on serum IL-1 $\beta$  and PH levels in patients with mycotic vaginitis [J]. Mod Diagn Treat, 2020, 31(8): 1213-1214.
- [10] 周子瀚. 阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染的关系 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- Zhou Z H. Relationship between vaginal microecology and high-risk human papillomavirus infection [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.
- [11] 刘晓倩, 樊艳萍. 苦参凝胶联合氟康唑胶囊在霉菌性阴道炎治疗中的应用 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(14): 83-84.
- Liu X Q, Fan Y P. Application of *Sophora flavescens* hydrogel and fluconazole capsule in the treatment of mycotic vaginitis [J]. Clin Res Pract, 2017, 2(14): 83-84.
- [12] 王若晨. 天麻多肽提取物抗外阴阴道假丝酵母菌病及其抑菌机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- Wang R C. Study on anti-vulvovaginal candidiasis and its antibacterial mechanism of *Gastrodia elata* polypeptide extract [D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [13] 赵海燕. 氟康唑胶囊联合苦参凝胶治疗霉菌性阴道炎的临床效果观察 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(7): 930-931.
- Zhao H Y. Clinical observation of fluconazole capsule combined with *Sophora flavescens* gel in treating mycotic vaginitis [J]. Med Forum, 2018, 22(7): 930-931.
- [14] 胡红珍, 王丽娟, 李丽萍, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病的菌种及药物敏感度研究 [J]. 新医学, 2016, 47(9): 604-608.
- Hu H Z, Wang L J, Li L P, et al. Strain identification and drug susceptibility of vaginal isolates from patients with recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. J N Med, 2016, 47(9): 604-608.
- [15] 李晓芳, 周凤勤. 不同妊娠期外阴阴道感染假丝酵母菌感染分析及其对妊娠结局影响的临床研究 [J]. 中国性科学, 2016, 25(10): 115-118.
- Li X F, Zhou F Q. Vaginal candida infections at different pregnancy stage and its effect on pregnancy outcomes [J]. Chin J Hum Sex, 2016, 25(10): 115-118.
- [16] 李艳, 闫丽明, 杨敏, 等. 硝呋太尔胶囊联合苦参凝胶对细菌性阴道炎的疗效 [J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(5): 516-519.
- Li Y, Yan L M, Yang M, et al. Effects of nifuratel capsule combined with matrine gel on bacterial vaginitis [J]. Med Sci J Cent South China, 2020, 48(5): 516-519.
- [17] 杜惠兰, 宋亚静, 陈静. 苦参凝胶联合抗真菌药治疗外阴阴道假丝酵母菌病的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4973-4985.
- Du H L, Song Y J, Chen J. Meta-analysis of Kushen Gel combined with antifungal drugs in treatment of vulvovaginal candidiasis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(16): 4973-4985.
- [18] 林琳. 萹蓄渗湿汤治疗湿热下注型外阴阴道假丝酵母菌病的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(8): 68-70.
- Lin L. Clinical observation of Bixie Shenshi Decoction in treating vulvovaginal candidiasis of downward flow of damp-heat [J]. China Naturop, 2021, 29(8): 68-70.
- [19] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(10): 721-723.
- Infectious diseases Collaboration Group, Gynecology and Obstetrics Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical application of vaginal microecological evaluation [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2016, 51(10): 721-723.
- [20] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南 (2021 年版 试行) [EB/OL]. (2021-07-28) [2021-12-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- Department of Pharmaceutical Administration, National Health Commission. Guidelines for the Management of Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs (Trial version 2021) [EB/OL]. (2021-07-28) [2021-12-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [21] Angelis A, Linch M, Montibeller G, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for HTA across four EU Member States: Piloting the Advance Value Framework [J]. Soc Sci Med, 2020, 246: 112595.
- [22] Shea B J, Grimshaw J M, Wells G A, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [23] Higgins J P T, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in

- randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [24] 桂裕亮, 韩晟, 曾宪涛, 等. 卫生经济学评价研究方法学质量评价工具简介 [J]. *河南大学学报: 医学版*, 2017, 36(2): 129-132.
- Gui Y L, Han S, Zeng X T, et al. The methodological quality assessment checklist of economic evaluation: an introduction [J]. *J Henan Univ Med Sci*, 2017, 36(2): 129-132.
- [25] Atkins D, Best D, Briss P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490.
- [26] 王秀, 李见春, 孙晓东, 等. 苦参凝胶治疗阴道假丝酵母病的药效学研究 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(3): 529-532.
- Wang X, Li J C, Sun X D, et al. Pharmacodynamic study of *Sophora flavescens* alkaloid gels for treatment of vaginal candidiasis [J]. *J Int Pharm Res*, 2016, 43(3): 529-532.
- [27] 范琳媛, 白会会, 宗晓楠, 等. 细菌性阴道病患者的加德纳菌临床分离株对苦参凝胶和甲硝唑的敏感性分析 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(11): 51-54.
- Fan L Y, Bai H H, Zong X N, et al. Sensitivity analysis of *Gardnerella vaginalis* clinical isolates of bacterial vaginosis to Kushen gel and metronidazole [J]. *Chin J Human Sexual*, 2021, 30(11): 51-54.
- [28] 李婷, 张旭, 白会会, 等. 大鼠外阴阴道假丝酵母菌病模型感染及治疗后的透射电镜和局部免疫研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(1): 1-5.
- Li T, Zhang X, Bai H H, et al. Study on changes of infection and treatment in vulvovaginal candidiasis in rats: a transmission electron microscopic and local immune study [J]. *Progr Obstetr Gynecol*, 2022, 31(1): 1-5.
- [29] 陶址, 张瑞, 张蕾, 等. 苦参总碱对阴道常见乳杆菌增殖影响的体外研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(10): 1137-1141.
- Tao Z, Zhang R, Zhang L, et al. Effect of *Sophora flavescens* alkaloid on the growth of vaginal lactobacilli: an in vitro study [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstetr*, 2019, 35(10): 1137-1141.
- [30] 张爱慕, 周帆, 顾性初, 等. 苦参凝胶单次给药对大鼠急性毒性的实验研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(9): 81-82.
- Zhang A M, Zhou F, Gu X C, et al. Experimental study on acute toxicity of "Kushen Gel" on single dose in rats [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2015, 49(9): 81-82.
- [31] 李瑞霞, 张飞, 顾性初, 等. 苦参凝胶大鼠阴道给药的长期毒性研究 [J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(2): 188-189, 204.
- Li R X, Zhang F, Gu X C, et al. Study on long-term toxicity of matrine gel administered vaginally in rats [J]. *Zhejiang Clin Med J*, 2020, 22(2): 188-189, 204.
- [32] 张飞, 葛新宇, 顾性初, 等. 苦参凝胶对大鼠胚胎和胎仔的发育毒性研究 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(19): 109-111.
- Zhang F, Ge X Y, Gu X C, et al. Research the development toxicity of Kushen gel on embryo and fetus of rats [J]. *Chin Med Mod Dist Educ China*, 2019, 17(19): 109-111.
- [33] 张飞, 顾性初, 罗金红, 等. 苦参凝胶对新西兰兔阴道黏膜的刺激反应及其安全性评价 [J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29(5): 86-89.
- Zhang F, Gu X C, Luo J H, et al. Stimulation and safety evaluation of matrine gel on vaginal mucosa of New Zealand rabbits [J]. *Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med*, 2015, 29(5): 86-89.
- [34] 金煜文, 陈凯, 顾性初, 等. 豚鼠经皮给予苦参凝胶 Buehler 试验研究 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(24): 141-143.
- Jin Y W, Chen K, Gu X C, et al. Buehler test of Kushen gel transdermal administration in guinea pigs [J]. *Chin Med Mod Dist Educ China*, 2015, 13(24): 141-143.
- [35] 杜惠兰, 魏绍斌, 谈勇, 等. 苦参凝胶临床应用指导意见 [J]. *中草药*, 2020, 51(8): 2088-2094.
- Du H L, Wei S B, Tan Y, et al. Guideline on clinical application of Kushen Gel [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(8): 2088-2094.
- [36] 杨硕, 谢雁鸣, 王连心, 等. 夏荔芪胶囊治疗前列腺增生(本虚标实证)的临床综合评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2879-2888.
- Yang S, Xie Y M, Wang L X, et al. Clinical comprehensive evaluation of Xialiqi Capsules in treatment of prostatic hyperplasia with deficiency in origin and excess in superficiality [J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2021, 46(23): 6068-6077.
- [37] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- China Association of Chinese Medicine. *Guidelines for the diagnosis and treatment of common diseases of gynecology in Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [38] 王永炎, 晁恩祥, 王贵强. 中成药临床应用指南-感染性疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- Wang Y Y, Zhao E X, Wang G Q. *Guideline for Clinical Application of Proprietary Chinese Medicines-Infectious Diseases* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2015.

- [39] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 3-6.  
Infectious diseases Collaboration Group, Gynecology and Obstetrics Branch, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of bacterial vaginosis (2021 revised edition) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56(1): 3-6.
- [40] 杜惠兰. 中西医结合妇产科学 [M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.  
Du H L. *Obstetrics and Gynecology of Integrated Chinese and Western Medicine* [M]. 3rd Ed. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2016.
- [41] 连方. 中西医结合生殖医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.  
Lian F. *Reproductive Medicine of Integrated Chinese and Western Medicine* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.
- [42] 耿洪娇, 谢雁鸣, 王志飞. 脑心痛胶囊治疗气虚血瘀证脑梗死及冠心病心绞痛的临床综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6087-6095.  
Geng H J, Xie Y M, Wang Z F. Clinical comprehensive evaluation of Naoxintong Capsules in treatment of cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis syndrome and coronary heart disease angina pectoris [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(23): 6087-6095.
- [43] 陈炳锦, 葛亚娟, 朱芳, 等. 克霉唑联合苦参凝胶治疗重度外阴及阴道假丝酵母菌病 [J]. 中国医药, 2008, 3(8): 500-501.  
Chen B J, Ge Y J, Zhu F, et al. Treatment of severe vulvovaginal candidiasis with clotrimazole combined with gelatin Kushen [J]. China Med, 2008, 3(8): 500-501.
- [44] 刘福梅, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 碟脉灵®苦碟子注射液治疗脑梗死的临床综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6105-6113.  
Liu F M, Xie Y M, Wang Z F, et al. Clinical comprehensive evaluation of Diemaling® Kudiezi Injection in treatment of cerebral infarction [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(23): 6105-6113.
- [45] 王春艳, 胡旦红. 苦参凝胶联合氟康唑胶囊治疗霉菌性阴道炎疗效观察 [J]. 新中医, 2016, 48(8): 180-181.  
Wang C Y, Hu D H. Observation on therapeutic effect of *Sophora flavescens* gel combined with fluconazole capsule on fungal vaginitis [J]. J N Chin Med, 2016, 48(8): 180-181.

[责任编辑 刘东博]