

苦参凝胶治疗细菌性及滴虫性阴道炎有效性与安全性系统评价

兰 琳

贵阳市妇幼保健院, 贵州 贵阳 550000

摘 要: 通过检索国内外数据库, 收集近 10 年来国内外针对苦参凝胶与甲硝唑的随机对照试验 (RCT), 根据纳入和排除标准, 提取有效数据并利用 Rev Man5.0 软件进行荟萃分析。系统评价苦参凝胶与甲硝唑治疗细菌性及滴虫性阴道炎有效性与安全性。共初检出 63 篇文献, 经筛选最终纳入 4 篇 RCT 进行荟萃分析, 苦参凝胶组与甲硝唑组相比改善阴道炎症的作用更明显 [$RR=1.13$, 95% CI (1.06, 1.20), $P<0.01$]; 苦参凝胶组较甲硝唑组不良反应事件发生率更低 [$RR=0.29$, 95% CI (0.15, 0.56), $P<0.01$]。苦参凝胶比甲硝唑更能有效缓解阴道炎症, 不良事件发生率较后者低。

关键词: 苦参凝胶; 甲硝唑; Meta 分析; 有效性; 安全性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)24-3779-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.24.028

System evaluation on efficacy and safety of Kushen Gel for treatment of bacterial and trichomonas vaginitis

LAN Lin

Guiyang Maternity and Child Health Hospital, Guiyang 550000, China

Abstract: Related randomly controlled trials about Kushen Gel and Metronidazole in recent 10 years were collected by various kinds of database according to strict inclusion and exclusion criteria. Valid data were extracted to conduct Meta-analysis by RevMan5.0. To evaluate the efficacy and safety of Kushen Gel and Metronidazole for bacterial and trichomonas vaginitis. A total of 63 articles were retrieved, but only four of them were finally included. Meta-analysis showed that the effective proportion of Kushen Gel was significantly higher than that of Metronidazole [$RR=1.13$, 95% CI (1.06 and 1.20), $P<0.01$]. The incidence of adverse effects was significantly lower in Kushen group compared to the Metronidazole group [$RR=0.29$, 95% CI (0.15 and 0.56), $P<0.01$]. Kushen Gel can improve symptoms of vaginitis more effectively than Metronidazole and tend to have lower incidence of adverse effects.

Key words: Kushen Gel; Metronidazole; Meta-analysis; efficacy; safety

阴道炎是阴道黏膜下结缔组织炎症, 为妇科常见疾病, 其病原体主要有细菌、霉菌、滴虫等, 也是宫颈癌发生的危险因素之一^[1]。目前常用的治疗药物为甲硝唑、替硝唑等, 但耐药现象逐年增加。苦参凝胶是由苦参碱及氧化苦参碱等运用卡波姆工艺加工制成的胶冻状半固体水溶性凝胶, 具有良好的杀虫、抑菌、抗病毒等药理活性, 能直接作用于宫颈组织, 加速创面的愈合, 同时不影响阴道自然的免疫功能, 是理想的阴道给药药物^[2-3]。目前有关的临床试验病例数有限, 研究质量也未得到系统的评价。为获得苦参凝胶使用的效果和安全性证据, 本文采用循证医学的方法对其进行系统评价。

1 对象与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①苦参凝胶治疗阴道炎症的随机对照试验 (RCT), 无论是否进行分配隐藏或使用盲法。②纳入研究对象为 18~63 岁, 非孕、非哺乳期, 均有性生活史, 阴道分泌物镜检可见滴虫或细菌。③试验组使用苦参凝胶, 对照组使用甲硝唑类药物, 排除联合用药的研究。④由于各文献划分疗效的标准不同, 故直接采用有效率作为此次系统评价的有效性指标之一, 将用药前后症状、体征无改善的患者列为无效治疗。不良事件则由研究者根据症状、体征和实验室检查判定。

收稿日期: 2015-09-23

作者简介: 兰琳 (1971—), 女, 贵阳市妇幼保健院妇产科副主任, 熟练掌握妇科门诊各种疾病诊治、宫颈疾病的筛查处理、阴道镜手术、各种妇科手术及计划生育手术。Tel: 13608516066 E-mail: 1406726370@qq.com

1.1.2 排除标准 ①重复文献,包括文题重复、内容重复和同一试验不同时期的报告;②无随机对照的试验;③研究目的不符合要求的文献,非治疗阴道炎症的研究;④试验组与对照组除使用苦参凝胶和甲硝唑治疗外,还联合使用了其他的治疗手段。

1.2 检索策略

以Cochrane工作手册4.2.7^[4]的要求,根据不同数据库制定不同检索策略。对2000—2014年所有发表的相关文献进行计算机检索,涉及的数据库有中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Medline、EMBASE。检索主题词为“苦参”“甲硝唑”“Kushen”“Metronidazole”。配合文献追溯、手工检索保证文献查全率。

1.3 质量评价

通过阅读文献题目、摘要,排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合标准的文献阅读全文,以确定纳入文献的质量。其中纳入的RCT方法学质量评价使用Cochrane工作手册4.2.7^[4]所表述的质量评价标准进行评价:(1)随机方法是否正确;(2)是否进行分配隐藏及其方法是否正确;(3)是否实施盲法;(4)是否对失访和退出进行了清楚的描述,若存在失访或退出是否采取了意向性分析分析(intent-to-treat, ITT);(5)其他可能造成偏倚的来源,如基线是否可比。其中对于分配隐藏,将研究评为A(隐藏方法正确)、B(不清楚是否隐藏)、C(隐藏方法不正确)、D(未使用隐藏)。若各条目均为A,则该研究质量评为A级,发生偏倚的可能性

最小;若有1个及以上条目为B,则质量评定为B,有发生偏倚的中度可能性;若有1个及以上条目为C,则质量评定为C,有发生偏倚的高度可能性。

1.4 资料提取

由2位研究人员按纳入和排除标准分别独立进行文献的筛查和数据提取,当意见不一致时,征求第3方意见解决。从各研究提取的资料主要包括:研究的类型、干预措施、结局指标、失访及其处理,研究对象的基本情况、基线情况,反映研究质量的指标,如随机化与盲法的实施、分配隐藏、基线可比性等。如资料不全,尽可能与作者联系获取。

1.5 统计分析

使用Revman 5.0软件进行Meta分析。有效性比较的指标采用有效率,效应量为相对危险度(risk ratio, RR)及其95%置信区间(CI)。安全性指标则采用不良事件发生率,效应量为RR及其95%CI。对所纳入各个研究的异质性采用 χ^2 检验结合 I^2 ,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,若 $P<0.05$ 或 $I^2>50\%$ 则采用随机效应模型分析,反之则采用固定效应模型。另外,若研究间存在异质性,则根据入选文献的一般特征,对质量较低、权重特别大或结果与其他研究不同的研究进行敏感性分析,寻找各原始研究间异质性的原因。

2 结果

2.1 纳入研究的情况

共检索到63篇文献,通过阅读文题、摘要、全文,有59篇文献因不符合入选标准或重复发表而被筛选,最终纳入4篇RCT文献。文献的筛选过程见图1,纳入研究的基本特征见表1,基线情况见表2。

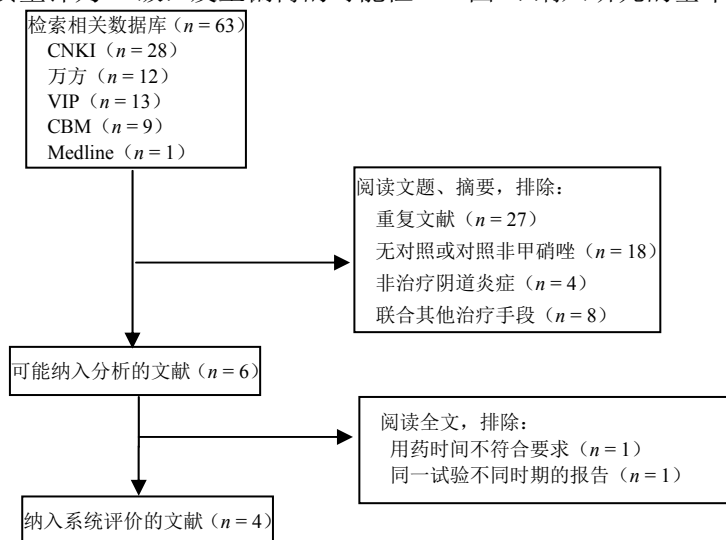


图1 文献纳入流程

Fig. 1 Inclusive process of literatures

表 1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of inclusive literatures

文献作者	年份	研究设计	干预措施		选取治疗时间/d
			苦参组/(g·d ⁻¹)	甲硝唑组/(mg·d ⁻¹)	
孙桂华等 ^[5]	2009	随机对照	苦参凝胶, 5	甲硝唑, 500	8
张国梅等 ^[6]	2013	随机对照	苦参凝胶, 5	甲硝唑, 500	7
王婉萍等 ^[7]	2010	随机对照	苦参凝胶, 5	甲硝唑, 200	7
黄彦霞等 ^[8]	2012	随机对照	苦参凝胶, 5	甲硝唑, 200	7

表 2 纳入文献的基线情况 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Baseline information of inclusive literatures

文献作者	病例数		退出或失访		年龄/岁	
	苦参组	甲硝唑组	苦参组	甲硝唑组	苦参组	甲硝唑组
孙桂华等 ^[5]	35	44	—	—	23~63	23~63
张国梅等 ^[6]	125	120	0	0	18~50	18~50
王婉萍等 ^[7]	40	40	0	0	38.45±11.56	31.56±10.42
黄彦霞等 ^[8]	90	90	2	5	24~59	24~59

“—” 未报道
“—”none reported

所有纳入的研究均为临床 RCT。本研究纳入的 4 篇文献均有提及“随机”，但并未阐述具体的随机方法。所有文献均未报道是否采用分配隐藏。3 篇文献报道了失访和退出情况，见表 3。所有文献均提供了试验组与对照组的基线情况，分析显示 2 组基线具有可比性。4 篇文献方法学质量分级均为 B 级，非高质量的临床 RCT（A 级）。

表 3 纳入文献的质量评价

Table 3 Quality assessment of inclusive literatures						
文献作者	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	基线可比性	质量分级
孙桂华等 ^[5]	B	B	B	B	A	B
张国梅等 ^[6]	B	B	B	A	A	B
王婉萍等 ^[7]	B	B	B	A	A	B
黄彦霞等 ^[8]	B	B	B	A	A	B

2.2 苦参凝胶治疗阴道炎的有效性

4 篇文献报道了苦参凝胶与甲硝唑治疗阴道炎的疗效^[5-8]，试验组为苦参凝胶，对照组为甲硝唑，选取的治疗时间为 7 d。苦参组与甲硝唑组入选的总样本量分别为 288 和 289，各研究间无异质性 ($\chi^2=1.7, P=0.64, I^2=0$)，故使用固定效应模型进行分析，结果显示，RR=1.13，95% CI (1.06, 1.20)， $P<0.01$ ，提示苦参组比甲硝唑组在治疗阴道炎方面效果更好，差异有统计学意义（图 2）。

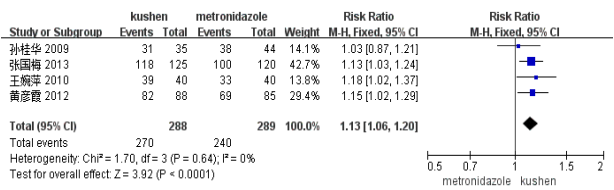


图 2 苦参凝胶与甲硝唑治疗阴道炎有效性的比较
Fig. 2 Comparison on efficacy of Kushen Gel and Metronidazole

2.3 苦参凝胶治疗阴道炎的安全性

纳入的 4 篇文献均提供了 2 组的不良事件发生例数。其中具体不良事件情况见表 4。

表 4 不良事件发生情况
Table 4 Current situation of adverse events

文献作者	苦参组	甲硝唑组
孙桂华等 ^[5]	无明显不良症状	无明显不良症状
张国梅等 ^[6]	3 例阴道刺激症状	5 例阴道刺激症状, 3 例恶心、食欲减退, 4 例腹泻
王婉萍等 ^[7]	3 例胃肠道反应, 2 例皮疹, 1 例头晕嗜睡	12 例胃肠道反应, 4 例头晕嗜睡, 3 例肝功能异常
黄彦霞等 ^[8]	1 例阴道刺激症状	2 例食欲减退, 1 例皮疹

3 篇文献报道了苦参凝胶和甲硝唑治疗阴道炎的安全性情况^[6-8]，均是苦参组和甲硝唑组作比较，异质性检验无差异 ($\chi^2=0.14$, $P>0.05$, $I^2=0$)，故使用固定效应模型进行分析。结果显示，RR=0.29, 95% CI (0.15, 0.56), $P<0.01$ ，提示苦参组不良反应发生率低于甲硝唑组，且有统计学意义($P<0.01$)，见图3。

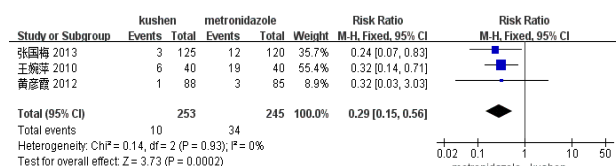


图3 苦参凝胶与甲硝唑治疗阴道炎安全性的比较

Fig. 3 Comparison on safety of Kushen Gel and Metronidazole

3 讨论

细菌性阴道炎为阴道内正常菌群失调所致的一种混合性感染；滴虫阴道感染是由毛滴虫引起的常见阴道疾病，临床症状多表现为分泌物异常、瘙痒等。苦参凝胶主要成分为苦参总碱，用于抗菌消炎，适用于宫颈糜烂、赤白带下、滴虫性阴道炎及阴道霉菌感染等妇科慢性炎症。本研究通过 Meta 分析方法，比较苦参凝胶与甲硝唑治疗细菌性及滴虫性阴道炎的疗效与安全性。

本次系统评价共纳入 4 篇文献，均为已发表的中文文献。大多数研究存在方法质量与报告结果不足的问题。虽然所有研究都提及随机，但均未提及随机化方法，且均未报道是否进行分配隐藏。有 3 项研究^[6-8]较完整地报道了基线情况，其余则较为简略或仅部分报道。另外没有研究提到盲法，故各研究中可能存在各种偏倚，研究质量不高，导致结果的论证强度有限。

纳入的 4 篇文献均报道了治疗阴道炎的有效性，合并分析结果显示，苦参凝胶与甲硝唑相比，改善阴道炎症症状的作用更为显著。纳入的 4 篇文献中，也报道了总的不良反应发生情况，合并分析结果显示，苦参组不良反应主要有阴道刺激症状、胃肠道反应、皮疹、头晕嗜睡等，症状一般较轻，与甲硝唑相比不良反应发生率更低。

另外，牛奎之^[9]发现苦参凝胶中的苦参碱可有

效抑制 IgE 及其异性抗原引起的肥大细胞释放组织胺、白三烯等介质，对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等均有不同程度的抑菌作用，同时能不破坏阴道的正常菌群环境，不影响阴道自然的免疫功能。合并分析结果显示，苦参凝胶可有效治疗细菌性、滴虫性阴道炎，且安全性高于甲硝唑。

综上所述，本研究提示苦参凝胶治疗细菌性、滴虫性阴道炎是一种有前景的药物，与甲硝唑相比，苦参凝胶在改善阴道炎症症状方面的效果更好，对减少不良反应更有优势，有推广使用的潜力。目前由于国内临床条件和各种试验因素的制约，关于苦参凝胶治疗各类阴道炎的研究试验数量有限，使纳入的研究存在多种偏倚的可能性。因此，苦参凝胶治疗各类阴道炎的疗效与安全性，尚需更多高质量、多中心、大样本临床随机对照试验来做出客观、可信、准确的评价，从而进一步证明苦参凝胶的有效性和安全性，为阴道炎临床治疗决策提供依据。

参考文献

- [1] Chuery A C, Speck N M, Moura K F, *et al.* Efficacy of vaginal use of topical estriol in postmenopausal women with urogenital atrophy [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2011, 38(2): 143-145.
- [2] 蒋合众. 苦参碱及氧化苦参碱药理作用和制备方法研究进展 [J]. *实用中西医结合临床*, 2007, 7(1): 89-90.
- [3] 陈炳锦, 葛亚娟, 朱芳, 等. 倍美力软膏联合苦参凝胶治疗老年性阴道炎 [J]. *中国全科医学*, 2008, 11(7A): 1181-1182.
- [4] Higgins J P T, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [M]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2007.
- [5] 孙桂华, 陈炳锦, 陈蕾, 等. 甲硝唑联合苦参凝胶治疗细菌性阴道病 41 例 [J]. *南通医学院学报*, 2009, 29(6): 503-504.
- [6] 张国梅, 相元翠. 苦参凝胶治疗混合性阴道炎的疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(3): 86-87.
- [7] 王婉萍, 张甦. 苦参凝胶治疗细菌性阴道炎 40 例 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(11): 2009-2010.
- [8] 黄彦霞, 张曦, 任琛琛. 苦参凝胶治疗滴虫性阴道炎的疗效观察 [J]. *医药论坛杂志*, 2012, 33(8): 103-104.
- [9] 牛奎之. 苦参的药理和临床应用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(11): 698-700.