

苦参凝胶临床应用指导意见

杜惠兰^{1*}, 魏绍斌^{2*}, 谈 勇³, 胡晓华⁴, 王东梅⁵, 赵 红⁶, 梁瑞宁⁷, 刘雁峰⁸, 冯晓玲⁹, 邓高丕¹⁰, 闫 颖¹¹, 刘笑梅¹², 金义光¹³, 于春泉¹⁴, 刘鸿雁¹⁵, 李沛霖¹⁶

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200
2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072
3. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029
4. 河南省中医院, 河南 郑州 450002
5. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011
6. 北京中日友好医院, 北京 100029
7. 江西省中医院, 江西 南昌 330012
8. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
9. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040
10. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405
11. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
12. 天津市南开医院, 天津 300100
13. 军事医学科学院, 北京 100850
14. 天津中医药大学, 天津 300193
15. 河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450003
16. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘 要: 坤立舒®苦参凝胶具有抗菌消炎的功效, 是国内首个阴道用卡波姆凝胶剂。临床上常用于治疗女性下生殖道感染, 其安全性和有效性得到高度认可。现代药理研究表明, 苦参凝胶及其主要成分苦参总碱具有抑菌杀虫、抗炎、抗病毒、镇痛止痒、促进黏膜修复、恢复乳杆菌增殖等药理作用。临床研究显示, 苦参凝胶单用或联合其他药物治疗细菌性阴道病、外阴阴道假丝酵母菌病、滴虫阴道炎、混合性阴道炎、萎缩性阴道炎, 可显著改善患者临床症状, 提高疾病的治疗有效率, 恢复阴道微生态, 降低复发率。此外, 对于宫颈人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染、慢性宫颈炎患者也具有显著疗效。结合文献证据及临床专家用药经验, 对苦参凝胶的药理药效研究、临床研究、临床应用及药物安全性进行归纳总结, 形成苦参凝胶临床应用指导意见, 以规范临床医生合理应用苦参凝胶治疗女性下生殖道感染。

关键词: 苦参凝胶; 女性下生殖道感染; 阴道微生态; 抗菌; 抗炎; 抗病毒; 镇痛止痒

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2088-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.014

Guideline on clinical application of Kushen Gel

DU Hui-lan¹, WEI Shao-bin², TAN Yong³, HU Xiao-hua⁴, WANG Dong-mei⁵, ZHAO Hong⁶, LIANG Rui-ning⁷, LIU Yan-feng⁸, FENG Xiao-ling⁹, DENG Gao-pi¹⁰, YAN Ying¹¹, LIU Xiao-mei¹², JIN Yi-guang¹³, YU Chun-quan¹⁴, LIU Hong-yan¹⁵, LI Pei-lin¹⁶

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China
2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan 610072, China
3. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China
4. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China
5. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

收稿日期: 2020-01-10

*通信作者 杜惠兰(1960—), 女, 研究方向为中医妇科。E-mail: duhuilan@163.com

魏绍斌(1957—), 女, 研究方向为中医妇科。E-mail: ws2012gcp@163.com

6. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China
7. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330012, China
8. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
9. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China
10. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China
11. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
12. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
13. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China
14. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
15. The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China
16. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Kunlishu® Kushen Gel has antibacterial and anti-inflammatory effects, which is the first vaginal carbomer gel in China. It is commonly used clinically to treat female lower genital tract infections, and its safety and effectiveness have been highly recognized. Modern pharmacological studies show that Kushen Gel and its main component total matrine have pharmacological effects such as antibacterial, insecticidal, anti-inflammatory, antiviral, analgesic and antipruritic, promotion of mucosal repair and restoration of lactobacillus proliferation. Clinical studies show that Kushen Gel used alone or in combination with other drugs on the patients with bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, trichomonas vaginitis, mixed vaginitis and atrophic vaginitis, can significantly improve the clinical symptoms, enhance the therapeutic efficiency, restore the vaginal microecology and reduce the recurrence rate. In addition, it also has notable effects on patients with cervical human papillomavirus (HPV) infection and chronic cervicitis. Based on the published evidence and the experience of clinical experts, this paper summarized the pharmacology and pharmacodynamics, clinical research, clinical application and drug safety of Kushen Gel, and then formed the guideline on the clinical application of Kushen Gel, so as to standardize the rational use of Kushen Gel in the treatment of female lower genital tract infection.

Key words: Kushen Gel; female lower genital tract infection; vaginal microecology; antibacterial; anti-inflammatory; antiviral; analgesic and antipruritic

坤立舒®苦参凝胶于 2005 年作为国家第 9 类中药批准上市（国药准字：Z20050058），由主要成分苦参总碱与弱酸性基质卡波姆 940 等辅料经现代工艺加工制成的棕色透明胶冻状半固体水溶性凝胶，是国内首个阴道用卡波姆凝胶剂（专利号：ZL031151981）。其具有抗菌消炎的功效，临床常用于治疗女性下生殖道感染，改善阴道微生态，疗效确切，现已临床应用 15 年。由中华中医药学会组织编写的《中成药临床应用指南—感染性疾病分册》^[1]和《中医妇科常见病诊疗指南》^[2]中，苦参凝胶被分别推荐用于治疗宫颈炎湿热内蕴证和带下病湿热下注证。此外，苦参凝胶还被编入全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中西医结合妇产科学》^[3]和《中西医结合生殖医学》^[4]教材中，被分别推荐用于治疗带下病和湿热下注所致的阴道炎、宫颈炎。

1 指导意见编制方法与过程

本指导意见制定过程中，以“苦参凝胶”“Kushen gel”或“*Sophora flavescens* alkaloid gel”

为关键词，在中国知网（<http://www.cnki.net>）、万方数据（<http://www.wanfangdata.com.cn>）、Pubmed（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>）等数据库检索截至 2019 年 10 月 31 日的所有文献，去重和排除基础研究及文献综述等，共收集到 122 篇临床研究论文。通过标题、摘要以及全文阅读的方式，对获得的文献进行整理、统计分析，采用 GRADE 证据质量评价系统对文献进行证据等级评价。同时，通过召开专家研讨会，结合文献证据及临床经验进行研讨论证，形成指导意见初稿；并在此基础上，根据专家意见进行反复修改，最终形成本指导意见。

2 中医理论基础

阴道炎、子宫颈炎是妇科常见疾病，临床上多表现为阴道分泌物异常增多、瘙痒、灼热等症状，属中医学“带下过多”、“阴痒”范畴^[3]。《傅青主女科》言：“夫带下俱是湿证”。《诸病源候论·妇人杂病诸候》指出阴痒病机：“妇人阴痒，是虫蚀所为……微则痒，重则痛。”《医宗金鉴》曰：“妇人阴痒，多因湿热生虫，虫毒作痒”。湿邪有内湿或外湿之别，

外湿多因久居湿地,涉水淋雨,或经期产后摄生不慎,湿邪侵袭;内湿多由肝、脾、肾 3 脏功能失调,脾虚失运,水湿内生;肾阳虚衰,气化失常,水湿内停;肝郁侮脾,脾失健运,或肝火挟脾湿下注,湿邪伤及任带二脉,导致任脉不固,带脉失约^[4],均可导致带下病,湿邪下注,阻于阴络,或湿蕴化热生虫或感染虫毒,虫扰阴部,出现阴痒。

苦参 *Sophora flavescens* Ait. 系豆科槐属植物,是我国传统中药之一,其性寒,味苦,具有清热燥湿、杀虫止痒的功效。《本草正义》曰:“苦参,大苦大寒,退热泄降,荡涤湿火,其功效与芩、连、龙胆皆相近,而苦参之苦愈甚,其燥尤烈,故能杀湿热所生之虫,较之芩、连力量益烈……”。现代药理学研究表明,苦参中的主要活性成分为生物碱类成分,也被称为苦参总碱,其中包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐安碱及槐定碱等,具有抗菌、抗炎、杀虫止痒、解热镇痛、免疫调节、抗肿瘤等多种药理活性^[5]。苦参凝胶是以苦参总碱作为主要成分,再与基质卡波姆 940 等辅料经现代工艺加工而制成的胶冻状半固体水溶性制剂,经阴道给药后,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,不仅在阴道内滞留时间长,还可促进药物释放和渗透,提高药物的生物利用度,从而更好地发挥疗效^[6]。

3 药理作用

3.1 抑菌杀虫

研究表明,苦参总碱对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌^[7]、白色念珠菌^[8-9]、铜绿假单胞菌^[10]、变形链球菌^[11]等均有抑制效果。苦参总碱能通过影响滴虫糖酵解途径(如下调磷酸己糖异构酶表达和上调果糖-1,6-二磷酸醛缩酶表达),阻断其能量代谢途径并促进其凋亡,从而起到杀灭滴虫的作用^[12]。

3.2 抗炎

在多种诱导剂所诱发的动物炎症模型中,苦参总碱可通过抑制炎症细胞因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和细胞黏附分子等的释放^[13],下调 IL-6 和 TNF- α mRNA 的表达^[14],调节晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)表达以及核呼吸因子(nuclear respiratory factor, Nrf)易位^[15-16],抑制 Toll 样受体 2(toll-like receptor 2, TLR2)介导的 NF- κ B 信号通路的活化^[17],从而减轻组织的炎症反应。

3.3 黏膜修复

建立阴道假丝酵母病 BALB/c 小鼠模型^[9]和需氧菌性阴道炎 SD 大鼠模型^[7],通过阴道组织病理染色,结果显示,苦参凝胶可有效抑制动物阴道组织黏膜水肿及炎症增生,保护受损黏膜。

3.4 恢复乳杆菌增殖

通过从健康女性阴道中分离、纯化的 6 种不同阴道乳杆菌进行体外培养,观察苦参凝胶主要有效成分苦参总碱对各种乳杆菌临床分离株体外增殖的影响。结果显示,在临床给药剂量下,苦参总碱对卷曲乳杆菌、詹氏乳杆菌、加氏乳杆菌等常见的阴道乳杆菌不会有抑制作用^[18]。此外,研究显示苦参凝胶可促进阴道假丝酵母病模型小鼠^[9]和需氧菌性阴道炎模型大鼠阴道内乳杆菌恢复^[7]。

3.5 镇痛止痒

苦参碱在醋酸乙酯诱导的小鼠腹部收缩实验和甩尾实验中,可呈剂量依赖性抑制腹部收缩和甩尾次数,且镇痛效果优于喷他佐辛。而苦参碱发挥镇痛作用的主要机制可能与激活阿片受体相关^[19]。此外,小鼠疼痛实验中通过醋酸扭体法、热板法、坐骨神经法观察给药后小鼠扭体次数、舔后足潜伏期、机械缩足反应阈值等指标,结果显示氧化苦参碱可减少醋酸所致的小鼠扭体次数,提高小鼠热刺激引起的痛阈,且镇痛作用不被纳洛酮所拮抗^[20]。此外,在急性和慢性动物瘙痒模型中,苦参碱能通过抑制突触前 N 型钙通道,抑制兴奋性突触从背根神经节(DRG)到脊髓背角的传递,从而抑制瘙痒^[21]。

3.6 抗病毒

通过在萨奇病毒 B3 感染的 HeLa 细胞模型和小鼠模型上给予氧化苦参碱,并测定病毒滴度、细胞增殖程度以及定量血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶-MB、同工酶和 TNF- α 水平。体内外研究结果均显示,氧化苦参碱对于萨奇病毒 B3 具有较强的抑制活性,并且可以修复病毒性心肌炎小鼠的组织损伤和延长其生存期^[22]。

4 临床研究

4.1 细菌性阴道病

10 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[23-32]($n=1\,118$)报道了苦参凝胶联合化学药(甲硝唑、奥硝唑、替硝唑、克林霉素)治疗细菌性阴道病的有效率,结果显示联合组疗效优于单用化学药组(D 级证据)。5 项 RCT 研究^[26-28,31-32]

($n=461$) 报道了苦参凝胶联合化学药(甲硝唑、替硝唑、克林霉素)治疗细菌性阴道病的复发率,结果显示联合组复发率低于单用化学药组(C 级证据)。8 项 RCT 研究^[23-28,30-31]($n=858$)报道了苦参凝胶联合化学药(甲硝唑、奥硝唑、替硝唑、克林霉素)治疗细菌性阴道病的不良反应发生率,结果显示联合组的不良反应发生率低于单用化学药组(C 级证据)。

4.2 外阴阴道假丝酵母菌病

9 项 RCT 研究^[33-41]($n=1\,426$)报道了苦参凝胶联合化学药(氟康唑、克霉唑、乳酸菌阴道胶囊)治疗外阴阴道假丝酵母菌病的有效率,结果显示,联合组疗效优于单用化学药组(C 级证据)。1 项 RCT 研究^[42]($n=468$)报道了苦参凝胶对比苦参栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病有效率,结果显示苦参凝胶疗效优于苦参栓(C 级证据)。6 项 RCT 研究^[33-38]($n=587$)报道了苦参凝胶联合化学药(氟康唑)治疗外阴阴道假丝酵母菌病缓解临床症状的疗效,结果显示联合组在减少白带量、缓解外阴瘙痒方面疗效优于化学药组(C 级证据)。7 项 RCT 研究^[35-41]($n=1\,023$)报道了苦参凝胶联合化学药(氟康唑、克霉唑、乳酸菌阴道胶囊)治疗外阴阴道假丝酵母菌病的复发率,结果显示,联合组复发率低于化学药组(D 级证据)。

4.3 滴虫阴道炎

1 项 RCT 研究^[43]($n=173$)报道了苦参凝胶对比化学药(甲硝唑)治疗滴虫阴道炎的有效率,结果显示苦参凝胶临床疗效优于甲硝唑组(D 级证据)。2 项 RCT 研究^[44-45]($n=165$)报道了苦参凝胶联合化学药(甲硝唑、奥硝唑)组治疗滴虫阴道炎的有效率,结果显示联合组疗效优于单用化学药组(D 级证据)。1 项 RCT 研究^[46]($n=81$)报道了苦参凝胶联合化学药(甲硝唑)治疗滴虫阴道炎改善阴道微生态的疗效,结果显示在治疗后 7 d 与治疗 30 d 联合组均可提高阴道内乳杆菌的含量,疗效优于单用化学药组(D 级证据)。

4.4 混合性阴道炎

2 项 RCT 研究^[47-48]($n=565$)报道了苦参凝胶对比化学药(硝酸咪康唑、甲硝唑、制霉菌素)治疗混合性阴道炎的愈显率,结果显示苦参凝胶与化学药组疗效相当(D 级证据)。1 项 RCT 研究^[48]($n=245$)报道了苦参凝胶对比化学药(硝酸咪康唑、甲硝唑)治疗混合性阴道炎的复发率和不良反应发生率,结

果显示苦参凝胶的复发率及不良反应发生率均低于化学药组(D 级证据)。

4.5 萎缩性阴道炎

2 项 RCT 研究^[49-50]($n=187$)报道了苦参凝胶联合雌激素对比雌激素治疗萎缩性阴道炎的愈显率,结果显示联合组疗效优于单用雌激素(D 级证据);1 项 RCT 研究^[51]($n=100$)报道了苦参凝胶对比化学药(甲硝唑)治疗萎缩性阴道炎的有效率,结果显示苦参凝胶临床疗效与甲硝唑相当(D 级证据)。1 项 RCT 研究^[52]报道了($n=318$)苦参凝胶联合雌激素治疗萎缩性阴道炎在缓解白带多、阴道瘙痒、灼热及阴道壁红肿等方面的疗效,结果显示联合组疗效与单用甲硝唑相当(D 级证据)。2 项 RCT 研究^[53-54]($n=158$)报道了苦参凝胶联合雌激素治疗萎缩性阴道炎在调节阴道微生态的疗效,结果显示联合组在治疗后 7 d 及治疗后 30 d,均可提高阴道内乳杆菌含量,疗效均优于单用雌激素(D 级证据)。

4.6 宫颈高危 HPV 感染

4 项 RCT 研究^[55-58]($n=503$)报道了苦参凝胶或联合微波/宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)对比随访治疗宫颈高危人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染或合并宫颈上皮内瘤变 I(cervical intraepithelial neoplasias, CIN I)、CIN II、CIN III 的 HPV 转阴率,结果显示苦参凝胶组 HPV 转阴率高于随访组(C 级证据)。针对不同治疗措施进行亚组分析:合并 CIN I 患者使用苦参凝胶治疗 3 个月后的 HPV 转阴率高于随访组;持续宫颈高危 HPV 感染(2 年)或合并 CIN I/CIN II 患者在微波术后使用苦参凝胶的 HPV 转阴率高于随访组(随访 3 个月);合并 CIN II 或 CIN III 患者 LEEP 术后使用苦参凝胶的 HPV 转阴率高于术后随访组(随访 6 个月)。1 项 RCT 研究^[59]($n=80$)报道了苦参凝胶对比干扰素治疗宫颈高危 HPV 感染的 HPV 转阴率,结果显示苦参凝胶组 HPV 转阴率高于干扰素组(C 级证据)。该研究还对苦参凝胶与干扰素组在各亚型治疗效果上进行了比较,表明苦参凝胶治疗高危 HPV 16、18 型转阴率优于干扰素组(C 级证据)。2 项 RCT 研究^[57-58]($n=307$)报道了高危 HPV 感染或合并 CIN I/CIN II 患者在微波术后使用苦参凝胶的术后出血时间情况,结果显示微波术后使用苦参凝胶的术后出血时间短于术后随访组(D 级证据)。

4.7 慢性宫颈炎

3 项 RCT 研究^[60-62] ($n=232$) 报道了苦参凝胶联合抗生素 (多西环素) 治疗慢性宫颈炎支原体感染临床愈显率, 结果显示联合组疗效优于单用抗生素 (D 级证据); 2 项 RCT 研究^[61,63] ($n=150$) 报道了苦参凝胶联合抗生素改善阴道分泌物量疗效, 结果显示联合组疗效优于单用抗生素 (C 级证据)。

5 临床应用

5.1 用法用量与疗程

苦参凝胶阴道给药, 每晚 1 支注入阴道深处。通常用药 8 d 为一个疗程, 根据不同疾病或疾病严重程度也可延长使用 2~3 个疗程, 或遵医嘱, 经期停用。

5.2 临床应用范围

根据苦参凝胶上市 10 多年来临床应用所积累的医学证据, 结合临床诊疗指南、教材^[1-4]以及临床医生用药经验, 苦参凝胶临床可用于治疗以下女性下生殖道感染疾病。(1) 细菌性阴道病: 单用苦参凝胶或联合抗厌氧菌药物应用, 根据病情苦参凝胶可给药 1~2 个疗程。(2) 外阴阴道假丝酵母菌病: 在抗真菌药物治疗基础上联合苦参凝胶治疗, 苦参凝胶一般使用 1~2 个疗程; 复发性外阴阴道假丝酵母菌病可在经净后巩固治疗 1~2 个疗程。(3) 滴虫阴道炎: 单用苦参凝胶或与硝基咪唑类药物联用, 根据病情苦参凝胶可给药 1~2 个疗程。(4) 混合性阴道炎: 单用苦参凝胶或与化学药 (针对混合类型选择适用的抗菌药物) 联用, 根据病情苦参凝胶可给药 1~2 个疗程。(5) 萎缩性阴道炎: 单用苦参凝胶连续治疗 2~3 个疗程, 或与雌激素药物联用治疗 1~2 个疗程。(6) 宫颈 HPV 感染: 每个月连续用药 3 个疗程, 经期停药, 连续治疗 3 个月。(7) 慢性宫颈炎: 每个月连续苦参凝胶用药 2~3 个疗程, 经期停药, 连续用药 1~2 个月。宫颈支原体感染可在抗生素 (如阿奇霉素、多西环素) 治疗基础上联合苦参凝胶治疗 1~2 个疗程。

6 安全性

6.1 毒性研究

6.1.1 急性毒性 实验显示 SD 大鼠阴道给予苦参凝胶, 每天 2 次, 每次 1 mL/kg (约为临床人用等效剂量的 25.6 倍), 大鼠的体质量、摄食量以及体温与对照 (基质) 组相比无明显差异, 大体解剖肉眼观察各器官均无异常, 阴道黏膜无明显充血、红肿和溃烂现象^[64]。刺激反应实验显示, 新西兰兔分

别给予高剂量组苦参凝胶 (约为临床人用等效剂量的 8.6 倍), 低剂量组给予苦参凝胶 (约为临床人用等效剂量的 4.3 倍) 和苦参凝胶基质 (对照组), 连续阴道给药 7 d, 观察各组动物未见死亡现象, 各剂量组动物体质量、摄食量、血常规、凝血指标及血清生化指标均无异常; 组织病理学检查显示对阴道黏膜无明显刺激反应^[65]。皮肤过敏实验研究表明, 苦参凝胶对豚鼠无明显的致敏作用^[66]。

6.1.2 生殖毒性 研究结果显示, SD 大鼠在妊娠第 6~15 天, 每天 2 次, 阴道给予 1 mL/kg 的苦参凝胶 (约为临床人用等效剂量的 25.6 倍), 实验期间每天观察动物的一般情况和临床毒性表现, 记录孕鼠的体质量、摄食量, 在妊娠第 20 天进行剖腹检查, 摘取卵巢和子宫, 观察黄体数、着床数、胚胎生存和死亡情况、生存胎仔的外观、体质量、骨骼及脏器发育等指标变化, 结果显示以上指标与对照 (基质) 组相比均无明显差异。提示苦参凝胶无明显的母体毒性与胚胎-胎仔发育毒性^[67]。育龄妇女的临床研究, 还有待通过扩大临床样本量获取可靠循证依据, 从而指导已孕期妇女用药。

6.2 不良反应

通过国家药品不良反应监测系统 (<http://www.adrs.org.cn/>) 数据显示, 苦参凝胶的不良反应主要集中在用药局部, 临床症状表现为阴道瘙痒、灼热感、阴道痛等, 其次为皮肤瘙痒、皮疹等。不良反应的发生可能与药物作用于局部炎症创面引起的刺激反应有关, 通常待炎症缓解或痊愈后, 症状即可减轻或消失。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 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.
- [2] 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.
- [3] 杜惠兰. 全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材·中西医结合妇产科学 (新世纪第 3 版) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [4] 连方. 中西医结合生殖医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [5] 张静涛, 王伟, 段振华. 苦参碱类生物碱的应用进展 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(3): 451-454.
- [6] 胡珍真, 高妍, 张杰, 等. 苦参凝胶临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3204-3207.
- [7] Wang X, Li J C, Hu Y Z, et al. Effect of *Sophora flavescens* alkaloid on aerobic vaginitis in gel form for

- local treatment [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(3): 314-320.
- [8] Liu Q, Luyten W, Pellens K, *et al*. Antifungal activity in plants from Chinese traditional and folk medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(3): 772-778.
- [9] 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.
- [10] Lee J H, Shin H, Kim Y J, *et al*. *Pseudomonas aeruginosa*-induced IL-1 β production is inhibited by *Sophora flavescens* via the NF- κ B/inflammasome pathways [J]. *J Microbiol*, 2014, 52(12): 1044-1049.
- [11] Cha S M, Cha J D, Jang E J, *et al*. Sophoraflavanone G prevents *Streptococcus mutans* surface antigen I/II-induced production of NO and PGE2 by inhibiting MAPK-mediated pathways in RAW 264.7 macrophages [J]. *Archiv Oral Biol*, 2016, 68: 97-104.
- [12] 张 琼. 白头翁、苦参作用前后阴道毛滴虫蛋白差异表达的研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2009.
- [13] 程培培, 李剑勇, 杨亚军, 等. 苦参碱的抗病毒作用研究进展 [J]. 江苏农业科学, 2013, 41(2): 7-9.
- [14] Zhang Y F, Wang S Z, Li Y Y, *et al*. Sophocarpine and matrine inhibit the production of TNF- α and IL-6 in murine macrophages and prevent cachexia-related symptoms induced by colon26 adenocarcinoma in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(13/14): 1767-1772.
- [15] Zhang H F, Shi L J, Song G Y, *et al*. Protective effects of matrine against progression of high-fructose diet-induced steatohepatitis by enhancing anti-oxidant and anti-inflammatory defences involving Nrf2 translocation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, doi: 10.1016/j.fct.2012.12.043.
- [16] Zhang Y, Yang X, Qiu C, *et al*. Matrine suppresses AGE-induced HAEC injury by inhibiting ROS-mediated NRLP3 inflammasome activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 822: 207-211.
- [17] Jiang K F, Guo S, Yang J, *et al*. Matrine alleviates *Staphylococcus aureus* lipoteichoic acid-induced endometritis via suppression of TLR2-mediated NF- κ B activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 201-207.
- [18] 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.
- [19] Kamei J, Xiao P, Ohsawa M, *et al*. Antinociceptive effects of (+)-matrine in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 337(2/3): 223-226.
- [20] 姜 静, 冯建伟, 陈 靖, 等. 氧化苦参碱的镇痛作用 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 50-52.
- [21] Xiao G, Hao S, Fan Y, *et al*. Matrine inhibits itching by lowering the activity of calcium channel [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11328.
- [22] Jiang Y, Zhu Y, Mu Q, *et al*. Oxymatrine provides protection against Cocksackie virus B3-induced myocarditis in BALB/c mice [J]. *Antiviral Res*, 2017, 141: 133-139.
- [23] 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.
- [24] 张小娟, 李 赢. 奥硝唑分散片联合苦参凝胶治疗细菌性阴道炎 50 例的临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(5): 397-398.
- [25] 李清蓉. 甲硝唑片联合苦参凝胶治疗 100 例细菌性阴道炎的效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(7): 75.
- [26] 王小梅, 王雪梅, 戚桂杰, 等. 甲硝唑片联合苦参凝胶治疗细菌性阴道炎的临床疗效分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(7): 128-129.
- [27] 王羽丰, 姜 琦, 姚嵩梅. 苦参凝胶联合替硝唑治疗细菌性阴道炎疗效及安全性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4512-4514.
- [28] 程楚华, 黄南霞. 苦参凝胶与克林霉素联用对患者细菌性阴道炎的临床疗效与安全性评价 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(2): 317-319.
- [29] 姜 微. 甲硝唑片联合苦参凝胶治疗细菌性阴道炎的临床疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(19): 76-77.
- [30] 邓春峰. 甲硝唑片联合苦参凝胶治疗细菌性阴道炎的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(20): 50-51.
- [31] 王宇晗. 替硝唑联合苦参凝胶治疗细菌性阴道炎的临床研究 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 33(4): 384-385.
- [32] 蒋丽华, 谢一谨. 细菌性阴道炎采用甲硝唑片联合苦参凝胶治疗的临床疗效分析 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(35): 5001-5002.
- [33] 曹晓妮. 苦参凝胶与氟康唑胶囊结合在霉菌性阴道炎中的效果研究 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2018, 5(28): 27-28.
- [34] 王娜梅, 崔 琳, 马春芬, 等. 苦参凝胶联合氟康唑胶囊治疗霉菌性阴道炎的临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 978-980.
- [35] 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.
- [36] 蔡锦霞. 苦参凝胶联合氟康唑胶囊治疗霉菌性阴道炎的临床价值分析 [J]. 医学信息, 2017, 30(7): 78-79.
- [37] 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.
- [38] 陈观美, 郭 鹏, 张译文. 苦参凝胶联合氟康唑胶囊治

- 疗霉菌性阴道炎的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(12): 78.
- [39] 罗 兰. 联合运用苦参凝胶和氟康唑胶囊治疗 48 例霉菌性阴道炎的临床观察 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(2): 206-207.
- [40] 郭 静. 苦参凝胶配合氟康唑对霉菌性阴道炎的疗效及对阴道微生态的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(23): 23-25.
- [41] 江美琼, 琚丽君, 余涯燕, 等. 苦参凝胶联合克霉唑泡腾片治疗复发性念珠菌阴道炎疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(4): 285.
- [42] 樊芝艳. 评价苦参凝胶治疗霉菌性阴道炎的有效性和安全性 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(34): 77-78.
- [43] 黄彦霞, 张 曦, 任琛琛, 等. 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.
- [44] 田 平. 苦参凝胶联合奥硝唑治疗滴虫性阴道炎 42 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(14): 110.
- [45] 陈炳锦, 葛亚娟, 朱 芳, 等. 甲硝唑联合苦参凝胶治疗滴虫性阴道炎 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(29): 4176-4177.
- [46] 孙桂华, 陈炳锦, 陈 蕾, 等. 甲硝唑联合苦参凝胶对滴虫性阴道炎患者阴道微生态的影响 [J]. 交通医学, 2009, 23(6): 692-693.
- [47] 朱晓莺, 邓晓杨. 苦参凝胶对阴道院内感染常见微生物增殖影响的临床研究 [J]. 中国性科学, 2016, 25(11): 88-90.
- [48] 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.
- [49] 吴翊群, 叶丽华, 钱 华. 苦参凝胶联合雌三醇软膏治疗萎缩性阴道炎临床分析 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(12): 61-62.
- [50] 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疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2008, 11(13): 1181-1182.
- [51] 李凤玲, 冯丽萍. 苦参凝胶与甲硝唑治疗老年性阴道炎疗效对比研究 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(31): 193-194.
- [52] 杜修桥. 苦参凝胶联合雌二醇凝胶治疗老年性阴道炎疗效观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(4): 88-90.
- [53] 邢玉鉴, 宋堃玲, 代霁虹. 雌激素软膏联合苦参凝胶对老年性阴道炎患者阴道微生态的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4770-4771.
- [54] 葛亚娟, 孙桂华, 陈炳锦, 等. 结合性雌激素软膏联合苦参凝胶对改善老年性阴道炎患者阴道微生态的作用 [J]. 中国医药, 2009, 4(3): 221-222.
- [55] 陈丽娜, 朱 伍, 林 芳, 等. 苦参凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2016, 24(6): 23-24.
- [56] 周艳英, 邵军晖, 宗渝敏. 苦参凝胶联合 LEEP 刀治疗宫颈癌前病变并发 hr-HPV 感染患者的临床研究 [J]. 当代医学, 2019, 25(19): 60-62.
- [57] 冯文栋. 苦参凝胶联合微波治疗宫颈炎合并高危型人乳头瘤病毒感染疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2249-2251.
- [58] 郝宇红. 苦参凝胶对宫颈炎合并人乳头瘤病毒感染的疗效观察 [J]. 中国保健营养: 中旬刊, 2013(11): 430-430.
- [59] 赵鸿达, 冯晓玲, 赵 颜, 等. 苦参凝胶治疗宫颈 HPV 感染患者的随机对照临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 4072-4075.
- [60] 陆子雅. 联用多西环素与苦参凝胶治疗宫颈支原体感染的临床效果探析 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(5): 139-140.
- [61] 黄俊华, 杨婷婷. 多西环素联合苦参凝胶治疗宫颈支原体感染疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(5): 515-517.
- [62] 黄 平, 周宏霞. 多西环素联合苦参凝胶治疗宫颈支原体感染 42 例疗效观察 [J]. 广东医学院学报, 2014, 32(6): 840-842.
- [63] 王宇容. 多西环素、苦参凝胶联合治疗宫颈支原体感染的临床有效性 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2017, 4(10): 61-62.
- [64] 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.
- [65] 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, (5): 86-89.
- [66] 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.
- [67] 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.