

## 苦参凝胶联合氟康唑治疗外阴阴道假丝酵母菌病的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究

宗晓楠<sup>1</sup>, 白会会<sup>1</sup>, 白文佩<sup>2</sup>, 冯力民<sup>3</sup>, 张玉立<sup>4</sup>, 刘朝晖<sup>1\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院 妇科, 北京 100026

2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 妇科, 北京 100038

3. 首都医科大学附属北京天坛医院 妇产科, 北京 100070

4. 北京中医药大学东直门医院 妇科, 北京 100700

**摘要:** **目的** 评价苦参凝胶联合口服氟康唑治疗外阴阴道假丝酵母菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 的临床疗效及安全性。**方法** 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验设计。招募 2024 年 6 月—2025 年 10 月于 4 家医院就诊的 VVC 患者, 按 1:1 比例随机分为安慰剂组和苦参凝胶组。两组均单次口服氟康唑 150 mg, 在此基础上, 苦参凝胶组经阴道给予苦参凝胶, 安慰剂组给予外观、性状一致的安慰剂凝胶, 均连续用药 14 d。主要疗效指标为停药后 7~10 d 的临床总有效率; 次要疗效指标包括阴道微生态指标至少 4 项恢复正常的患者比例, 外阴瘙痒、疼痛及分泌物症状完全消失时间, 阴道清洁度、停药后 25~31 d 的真菌学复发率; 同时观察不良事件以评价安全性。**结果** 共 93 例患者随机入组。停药后第 7~10 天访视时, 苦参凝胶组临床总有效率显著高于安慰剂组 (87.50% vs 65.00%,  $P=0.0339$ )。苦参凝胶组至少 4 项阴道微生态指标恢复正常的比例显著高于安慰剂组 (97.50% vs 77.50%,  $P=0.0143$ )。苦参凝胶组外阴瘙痒消失时间、疼痛消失时间及异常分泌物消失时间均短于安慰剂组, 但无统计学差异。停药后第 25~31 天随访时, 苦参凝胶组真菌学复发率为 10.53% (2/19), 低于安慰剂组的 23.81% (5/21)。两组不良事件发生率较低, 且组间差异无统计学意义, 均未发生严重不良事件。**结论** 在常规口服氟康唑治疗基础上联合使用苦参凝胶能有效缓解 VVC 患者临床症状, 显著提升临床治疗有效率, 促进阴道微生态恢复, 有利于降低复发率, 且安全性良好。

**关键词:** 外阴阴道假丝酵母菌病; 苦参凝胶; 阴道微生态; 随机对照临床试验; 氟康唑

**中图分类号:** R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)12-4734-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.018

## A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Kushen Gel combined with fluconazole in treatment of vulvovaginal candidiasis

ZONG Xiaonan<sup>1</sup>, BAI Huihui<sup>1</sup>, BAI Wenpei<sup>2</sup>, FENG Limin<sup>3</sup>, ZHANG Yuli<sup>4</sup>, LIU Zhaohui<sup>1</sup>

1. Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

2. Department of Gynecology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

4. Department of Gynecology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Kushen Gel combined with oral fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis (VVC). **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted. Patients with VVC who visited four hospitals between June 2024 and October 2025 were recruited and randomly assigned in a 1:1 ratio to the placebo group or the Kushen Gel group. Both groups received a single oral dose of fluconazole 150 mg. Additionally, the Kushen Gel group received intravaginal Kushen Gel, while the placebo group received a placebo gel with identical appearance and properties, both for 14 consecutive days. The primary efficacy endpoint was the clinical response rate at 7–10 days after drug discontinuation.

收稿日期: 2026-03-02

基金项目: 国家自然科学基金 (81771530)

作者简介: 宗晓楠, 主治医师, 研究方向为妇科感染性疾病的基础与临床研究。E-mail: nannan\_0428@163.com

\*通信作者: 刘朝晖, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为妇科感染性疾病的基础与临床研究。E-mail: liuzhaohui@ccmu.edu.cn

Secondary efficacy endpoints included the proportion of patients with normalization of at least four vaginal microecological indicators, time to complete resolution of vulvar pruritus, pain, and abnormal discharge, vaginal cleanliness, and mycological recurrence rate at 25–31 days after drug discontinuation. Adverse events were monitored to evaluate safety. **Results** A total of 93 patients were randomized. At the 7–10 days post-treatment follow-up visit, the clinical response rate in the Kushen Gel group was significantly higher than that in the placebo group (87.50% vs 65.00%,  $P = 0.0339$ ). The proportion of patients achieving normalization of at least four vaginal microecological indicators was significantly higher in the Kushen Gel group compared with the placebo group [97.50% vs 77.50%,  $P = 0.0143$ ]. The times to resolution of vulvar pruritus, pain, and abnormal discharge in the Kushen Gel group were all shorter than those in the placebo group, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). At the 25–31 days post-treatment follow-up, the mycological recurrence rate was 10.53% (2/19) in the Kushen Gel group, which was lower than that in the placebo group (23.81%, 5/21). The incidence of adverse events was low in both groups, with no statistically significant difference between groups ( $P > 0.05$ ), and no serious adverse events occurred. **Conclusion** The combination of Kushen Gel with oral fluconazole can alleviate clinical symptoms, enhance short-term clinical efficacy, and may help reduce the recurrence rate, as well as, the recovery of vaginal microecology in patients with VVC. The treatment is safe and possesses significant clinical value.

**Key words:** vulvovaginal candidiasis; Kushen Gel; vaginal microecology; randomized controlled trial; fluconazole

外阴阴道假丝酵母菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 是由白假丝酵母菌引起的常见女性生殖道感染, 约 75% 的女性一生中至少患病 1 次<sup>[1-2]</sup>。该病常表现为外阴瘙痒、灼热及白带异常, 严重影响生活质量, 且易因抗生素滥用等因素演变为复发性感染 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC)<sup>[3]</sup>。现有抗真菌药物虽能缓解急性症状, 但仍存在复发率高 (达 25%)、耐药性增加及可能破坏阴道微环境等局限<sup>[4-6]</sup>。中医认为 VVC 多属“带下病”范畴, 病机以湿热蕴结、下注下焦为核心, 治宜清热燥湿、杀虫止痒。苦参味苦、性寒, 归心、肝、胃、大肠经, 为清热燥湿之要药, 《本草纲目》载其“治诸热毒, 杀虫”。现代药理研究表明, 苦参中的苦参碱、氧化苦参碱等成分具有抑制念珠菌生物膜形成、抗炎、修复黏膜等多重作用<sup>[7-10]</sup>。本研究旨在系统评价苦参凝胶治疗 VVC 的临床疗效及安全性, 为中药外用制剂的临床应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 旨在评估苦参凝胶治疗 VVC 的临床疗效及安全性。首都医科大学附属北京妇产医院作为本组组长单位, 与首都医科大学附属北京世纪坛医院、首都医科大学附属北京天坛医院、北京中医药大学东直门医院共 4 家医院共同合作完成, 于 2024 年 6 月—2025 年 10 月招募患者。本研究通过首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准 (伦理批号 2024-KY-54-02)。

**1.1.1 纳入标准** ①年龄在 18~45 岁 (含边界) 的

女性, 已婚且具有性生活史; ②阴道分泌物检测结果提示假丝酵母菌 (菌丝、假菌丝、出芽) 阳性; ③在试验期间避孕, 且避孕措施为屏障避孕; ④同意在整个试验期间避免使用其他任何阴道内产品 (避孕膏、泡沫、海绵、润滑剂、灌洗液等); ⑤具备随访条件、依从性好、签署知情同意的患者。

**1.1.2 排除标准** ①妊娠期、哺乳期、准备妊娠患者及绝经期患者; ②复发性 VVC 患者, 1 年内有症状性 VVC 发作 4 次或以上; ③合并子宫疾病, 如子宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌变, 已确诊的高危型人乳头瘤病毒感染或子宫内上皮内瘤变 2 级或 3 级 (CIN2、CIN3); ④合并研究医生认为其他可引起外阴阴道症状的疾病; ⑤合并自身免疫性疾病或糖尿病控制不佳者; ⑥近 2 周内使用过抗真菌药物或进行过外阴阴道上药、冲洗史者; ⑦研究人员认定不适于参加本研究的患者。

**1.1.3 退出标准** ①受试者出现对试验用药的严重过敏反应; ②试验过程中出现严重疾病进展, 不适宜继续接受研究药物或者发生其他疾病, 影响疗效和安全性判断者; ③在试验中发现临床试验方案有重大缺陷, 难以评价药物效应; ④试验过程中, 患者接受可能严重影响疗效评价的禁止使用的药物或者治疗, 完成相应的安全性检查后, 退出试验; ⑤依从性差 (试验药物依从性  $< 80\%$  或  $> 120\%$ ), 或自动中途换药、停药; ⑥患者要求退出试验。

### 1.2 研究设计

本研究设计为随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心试验。应用 SAS 9.4 统计软件预设种子数生成随机序列, 并据此产生随机分配表和药物编码

表, 确保生成过程具有严谨的重现性。患者按照 1:1 的比例被随机分配至苦参凝胶组或安慰剂组。本研究采用交互式应答系统 (interactive web response system, IWRS) 进行随机分配与分配隐藏。研究中心在患者入组后, 通过 IWRS 系统获取随机编码, 以确保研究人员无法预知分组信息。

编盲过程由与本试验执行及分析无关的独立统计人员完成。为了实现严格的分配隐藏, 除了负责管理随机方案和药物编码的特定人员外, 所有研究参与人员在整个试验期间均对分组情况保持盲态。研究结束后采用二次揭盲法进行揭盲。

### 1.3 治疗方法

设立安慰剂组与苦参凝胶组。两组患者均单次口服大扶康®氟康唑胶囊 150 mg (规格: 150 mg/粒, 辉瑞制药有限公司, 生产批号 8172241)。在口服药物基础上, 苦参凝胶组联合使用坤立舒®苦参凝胶 (规格: 5 g/支, 贵阳新天药业股份有限公司, 生产批号 240702); 安慰剂组联合使用外观、颜色及质地与试验用药一致的苦参凝胶安慰剂 (由贵阳新天药业股份有限公司生产提供, 生产批号 240701)。

安慰剂组患者在单次口服氟康唑 150 mg 的同时, 每晚睡前经阴道给予苦参凝胶安慰剂 1 支, 连续用药 14 d, 经期暂停使用。苦参凝胶组患者在单次口服氟康唑 150 mg 的基础上每晚睡前经阴道给予苦参凝胶 1 支, 连续治疗 14 d, 经期暂停使用。两组均在治疗前及治疗后第 7~10 天及第 25~31 天对患者进行疗效及安全性评估。

### 1.4 研究流程

符合入组条件的 VVC 患者按 1:1 的比例随机分配至安慰剂组或苦参凝胶组, 接受相应药物治疗。治疗期间, 患者需每天 7:00、11:00、15:00、19:00 及 23:00 时在日记卡中记录外阴瘙痒、疼痛及分泌物症状评分, 用以评估症状消失时间。治疗结束后第 7~10 天, 对所有患者进行疗效访视。访视内容主要包括: 实施 VVC 评分 (评分标准参照《妇产科学》(第 9 版)<sup>[11]</sup>)、阴道分泌物镜检, 并采集阴道分泌物样本统一送至首都医科大学附属北京妇产医院阴道微生态实验室进行微生态检测。检测指标包括: 菌群密集度、多样性、优势菌、pH 值、乳杆菌功能 ( $H_2O_2$  分泌) 及白细胞酯酶等。对停药后 7~10 d 真菌镜检转阴的患者, 于停药后第 25~31 天进行复发随访, 再次行阴道分泌物镜检, 以评估真菌复阳率。

### 1.5 观察指标

**1.5.1 主要疗效指标** 停药后第 7~10 天访视时的临床总有效率。疗效判定标准: 根据治疗前后患者的 VVC 评分计算减分率, 将疗效分为 4 级: ①痊愈: 临床症状、体征完全消失, VVC 评分减分率为 100%; ②显效: 临床症状、体征明显改善, VVC 评分减分率  $\geq 75\%$ ; ③有效: 临床症状、体征有所减轻,  $50\% \leq$  VVC 评分减分率  $< 75\%$ ; ④无效: 临床症状、体征无明显改善或加重, VVC 评分减分率  $< 50\%$ 。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

**1.5.2 次要疗效指标** ①停药后第 7~10 天访视时的阴道微生态指标至少 4 项恢复正常的患者比例。正常阴道微生态定义为阴道菌群的密集度为 II~III 级、多样性为 II~III 级、优势菌为乳杆菌、阴道 pH 3.8~4.5、乳杆菌功能正常 ( $H_2O_2$  分泌正常)、白细胞酯酶等阴性。②外阴瘙痒、疼痛及分泌物症状完全消失的时间。③阴道清洁度: 判定标准参照《全国临床检验操作规程》(第 4 版)<sup>[12]</sup>, 根据杆菌、球菌、上皮细胞及白细胞 (或脓细胞) 数量分为 I~IV 度。④复发率: 停药后第 25~31 天访视时的真菌复阳率。

### 1.6 安全性评估

记录所有发生的不良事件, 包括但不限于用药部位灼烧感、疼痛、肿胀、不适、阴道出血, 皮肤瘙痒、皮疹、下腹痛等症状、体征等。

### 1.7 统计分析

使用 SAS 9.4 软件进行统计分析。定量数据 (如 VVC 评分、年龄等) 若服从正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验比较组间差异; 若不服从正态分布则用  $M (Q1 \sim Q3)$  表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验比较组间差异。定性数据 (如菌群密集度、菌群多样性、优势菌、pH 值、过氧化氢、白细胞酯酶、乳杆菌分级、临床疗效、微生态恢复率、复发率等) 描述用例数及百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法比较组间差异。对于瘙痒、疼痛、分泌物症状完全消失时间等资料, 描述其中位时间, 采用 Wilcoxon 秩和检验比较组间差异。对于清洁度采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法比较组间差异, 而组内差异采用配对  $\chi^2$  检验。所有统计检验均为双侧检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究完成情况及基线比较

本研究共筛选患者 105 例, 其中 12 例不符合

入选标准,最终共 93 例患者成功入组。所有入组患者按 1:1 比例随机分配至苦参凝胶组 (47 例) 和安慰剂组 (46 例)。

在治疗结束后首次访视 (停药后第 7~10 天),共 13 例患者脱落 (主动退出 8 例、失访 5 例),其余 80 例患者完成该次访视 (苦参凝胶和安慰剂组各 40 例)。其中,29 例患者因真菌镜检阳性,按方案规定结束研究观察。在后续访视 (停药后第 25~30 天) 期间,新增失访 9 例,另有 2 例因服用禁用药物退出,最终完成该次访视的患者共 40 例 (苦参凝胶组 19 例,安慰剂组 21 例)。

比较两组患者的年龄、基线 VVC 评分及阴道微生态状况 (pH 值、清洁度、菌群密集度及多样性等) 等一般资料 (表 1), 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 两组基线具有可比性。

表 1 两组患者基线特征比较

Table 1 Comparison on baseline characteristics between two groups of patients

变量	安慰剂组 (n=46)	苦参凝胶组 (n=47)	P 值
年龄/岁 ( $\bar{x} \pm s$ )	35.04±8.25	32.57±7.22	0.108 8
VVC 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	4.61±2.56	4.51±2.38	1.000 0
菌群密集度/例 (占比/%)			0.360 7
II/III 级	44 (97.78)	41 (91.11)	
I/IV 级	1 (2.22)	4 (8.89)	
菌群多样性/例 (占比/%)			0.676 6
II/III 级	41 (91.11)	43 (95.56)	
I/IV 级	4 (8.89)	2 (4.44)	
优势菌/例 (占比/%)			0.673 1
革兰阳性大杆菌	27 (58.70)	30 (63.83)	
其他	19 (41.30)	17 (36.17)	
pH 值/例 (占比/%)			0.606 3
正常	34 (76.60)	37 (82.22)	
异常	11 (23.40)	8 (17.78)	
过氧化氢/例 (占比/%)			1.000 0
阴性	6 (13.33)	6 (13.33)	
阳性	39 (86.67)	39 (86.67)	
白细胞酯酶/例			0.229 7
阴性	36 (80.00)	41 (91.11)	
阳性	9 (20.00)	4 (8.89)	
乳杆菌分级/例			0.497 7
I/IIa 级	26 (60.47)	30 (69.77)	
IIb/III 级	17 (39.53)	13 (30.23)	
清洁度/例			0.813 4
I/II 级	35 (76.09)	34 (72.34)	
III/IV 级	11 (23.91)	13 (27.66)	

## 2.2 临床总有效率

停药后第 7~10 天访视时的临床疗效分析结果显示,苦参凝胶组总有效率为 87.50% (35/40), 安慰剂组临床总有效率为 65.00% (26/40), 两组比较差异有统计学意义 ( $P=0.033 9$ )。见表 2。

## 2.3 症状消失时间

本研究共收集 30 例符合方案要求的症状消失时间数据 (部分患者因未按方案要求完成评分记录或症状未消失而未纳入分析), 比较两组患者外阴瘙痒、疼痛及分泌物症状的消失时间。结果显示,苦参凝胶组的瘙痒、疼痛及分泌物消失时间短于安慰剂组,但因样本量较小,差异未达到统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

## 2.4 阴道微生态评估

停药后第 7~10 天访视时,苦参凝胶组在改善阴道微生态方面表现出显著优势,其至少 4 项指标恢复正常的患者比例高达 97.50% (39/40), 显著高于安慰剂组的 77.50% (31/40) ( $P=0.014 3$ ), 见表 4。进一步分析各项阴道微生态单项指标发现,苦参凝胶组的菌群多样性恢复正常的患者比例显著高于安慰剂组 (97.50% vs 80.00%,  $P=0.009 3$ )。

## 2.5 阴道清洁度评估

安慰剂组停药第 7~10 天时,阴道清洁度正常的患者比例与治疗前相比无统计学差异 ( $P=0.083 3$ ); 而苦参凝胶组停药后第 7~10 天时清洁度正常的患者比例为 92.50%, 较治疗前显著改善 (72.34%,  $P=0.020 9$ )。两组停药后第 7~10 天时清洁度正常的患者比例无显著差异 ( $P>0.05$ ), 见表 5。

## 2.6 复发率

在停药后第 25~31 天的随访中,苦参凝胶组的真菌复阳率仅为 10.53% (2/19), 明显低于安慰剂组的 23.81% (5/21), 显示出降低复发率的临床趋势,但两组比较差异无统计学意义 ( $P=0.412 4$ )。

## 2.7 安全性分析

安全性分析结果显示, 试验期间苦参凝胶组的不良事件总发生率为 4.25% (2/47), 低于安慰剂组的 8.70% (4/46), 但两组比较差异无统计学意义 ( $P=0.434 9$ )。

具体不良事件主要表现为生殖道局部的轻微不适。其中,苦参凝胶组报告阴道分泌物异常及阴道疼痛各 1 例 (各占 2.13%); 安慰剂组报告阴道灼烧感、瘙痒、肿胀及疼痛各 1 例 (各占 2.17%), 两组在各项具体不良症状的发生率上差异均无统计学

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
安慰剂	40	22	3	1	14	65.00
苦参凝胶	40	21	4	10	5	87.50*

与安慰剂组比较: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs placebo group.

表3 两组症状消失时间 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Symptom disappearance time in two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	瘙痒消失 时间/h	疼痛消失 时间/h	分泌物消失 时间/h
安慰剂	14	80.41 ± 97.56	31.12 ± 71.16	111.53 ± 153.09
苦参凝胶	16	45.31 ± 57.95	15.57 ± 15.38	39.20 ± 60.84
P值		0.1927	0.9343	0.3818

表4 阴道微生态评估

Table 4 Vaginal microecological assessment

组别	n/例	至少4项指标恢复正常/例 (占比/%)
安慰剂	40	31 (77.50)
苦参凝胶	40	39 (97.50)*
差值 (95% CI)		20.00 (6.18, 33.82)

差值指两组受试者至少4项阴道微生态指标恢复正常的患者比例之差; 与安慰剂组比较: \* $P < 0.05$ 。

Difference refers to the gap in the proportion of patients from the two groups whose at least four vaginal microecological indicators have returned to normal; \* $P < 0.05$  vs placebo group.

表5 两组阴道清洁度比较

Table 5 Comparison on vaginal cleanliness between two groups

组别	时间	I/II级 (正常) /例 (占比/%)	III/IV级 (异常) /例 (占比/%)
安慰剂	治疗前 (n=46)	35 (76.09)	11 (23.91)
	停药第7~10天 (n=40)	35 (87.50)	5 (12.50)
苦参凝胶	治疗前 (n=47)	34 (72.34)	13 (27.66)
	停药第7~10天 (n=40)	37 (92.50)#	3 (7.50)

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ 。

# $P < 0.05$  vs pre-treatment of the same group.

意义 ( $P > 0.05$ )。研究期间未发生严重不良事件, 表明苦参凝胶局部外用具有良好的安全性和耐受性。

### 3 讨论

VVC 是育龄期女性最常见的感染性疾病之一,

其高患病率及复发倾向已成为全球妇科领域的重要公共卫生问题, 严重影响患者生活质量和心理健康<sup>[13-14]</sup>。目前临床治疗主要依赖唑类抗真菌药物, 如氟康唑、克霉唑等, 其通过抑制真菌细胞膜麦角固醇合成发挥作用, 可较快缓解急性期症状<sup>[15]</sup>。然而, 随着此类药物的广泛应用, 复发率较高、耐药菌株增加以及对阴道微生态平衡的潜在干扰等局限性逐渐显现<sup>[2,16]</sup>。

近年来研究发现, VVC 的发生和复发不仅与念珠菌感染本身有关, 还与阴道微生态失衡密切相关。健康的阴道环境以乳杆菌为优势菌群, 其维持低 pH 值并产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等抗菌物质, 从而抑制条件致病菌的过度生长<sup>[17-18]</sup>。单纯使用抗真菌药物虽可清除病原体, 但可能影响优势菌群的恢复, 导致微生态重建延迟, 进而增加复发风险<sup>[19-20]</sup>。因此, 兼顾抗真菌作用与微生态调节已成为 VVC 治疗策略的重要发展方向。

中医理论认为, VVC 多属“带下病”“阴痒”范畴, 其病机核心为湿热蕴结、下注下焦, 湿热不清则易反复发作, 治疗强调清热燥湿、杀虫止痒, 并注重局部用药以直达病所。苦参为临床常用清热燥湿药物, 在妇科外用制剂中应用历史悠久。现代研究表明, 苦参中主要活性成分苦参碱及氧化苦参碱对多种念珠菌具有抑制作用, 可破坏真菌细胞膜结构、抑制生物膜形成, 并减弱其黏附和侵袭能力<sup>[7,10,21-22]</sup>。作为国内首个阴道用卡波姆凝胶剂, 苦参凝胶在现代药理学研究中展现出抑菌杀虫、抗炎、抗病毒、镇痛止痒及促进黏膜修复等多重作用<sup>[23]</sup>, 可减轻局部炎症反应并改善受损屏障功能<sup>[24]</sup>。近期针对 VVC 临床分离株的敏感性研究进一步证实, 苦参凝胶对白假丝酵母菌及非白假丝酵母菌均具有显著抑制作用, 对咪康唑耐药的菌株同样具有良好的抗菌活性, 提示其在应对临床耐药问题上具有重要价值<sup>[25]</sup>。此外, 体内实验表明, 苦参凝胶能有效修复真菌感染导致的大鼠阴道上皮组织损伤, 促进微绒毛及糖萼等超微结构的恢复, 并能减轻

线粒体肿胀,从而保护受损的阴道黏膜屏障<sup>[25-26]</sup>。

目前 VVC 的一线治疗仍以唑类抗真菌药物为主,其中口服氟康唑因使用便捷、依从性好而被广泛采用。循证证据提示,短疗程唑类治疗总体可使 80%~90% 的患者获得症状缓解并达到培养转阴,对于无并发症的单纯性 VVC 常用方案为氟康唑单次口服<sup>[27]</sup>。然而临床实践显示,部分患者在短期缓解后仍可能在较短时间内复发。《外阴阴道假丝酵母菌病中国诊治指南(2024版)》<sup>[3]</sup>指出,若治疗后症状持续或短期内再次发作的 VVC 患者需再次就诊评估并明确病原学及分型,以排除非白假丝酵母菌感染或耐药等因素<sup>[28-29]</sup>。

临床上通常对复发性 VVC 采取诱导治疗联合维持抑制的 2 阶段策略。指南建议在达到真菌学缓解前,先采用较长诱导疗程(如口服氟康唑每 72 小时 1 次,共 3 次),随后进入维持期(氟康唑 100~200 mg 每周 1 次,持续 6 个月);但同时指出,抑制治疗虽可有效控制复发,长期治愈仍较困难<sup>[30]</sup>。1 项经典随机双盲安慰剂对照研究显示,在完成诱导治疗后给予氟康唑 150 mg 每周 1 次、持续 6 个月,可显著降低复发,治疗组在疗程结束时无症状比例约为 90.8%,明显优于安慰剂组的 35.9%;但在停药随访期间仍可见复发回升,提示氟康唑对复发性 VVC 更多体现为控制作用,而非根治<sup>[31]</sup>。结合指南与上述研究发现,即使标准氟康唑方案短期有效,仍面临复发倾向、需长期维持及可能出现耐药或非白假丝酵母菌感染相关疗效下降等现实问题。

本研究在口服氟康唑治疗基础上联合使用苦参凝胶,结果显示联合治疗在短期临床疗效方面具有明显优势。结合既往研究推测,其可能机制并非单纯增强抗真菌强度,而是通过局部抑制念珠菌生物膜形成、减轻炎症反应,从而改善症状并促进组织修复<sup>[32-33]</sup>。这一点亦有助于解释为何联合用药组在症状改善和整体有效率方面表现更优。药理学研究亦证实,苦参凝胶可通过减少假丝酵母菌菌落数及抑制阴道黏膜水肿、炎性增生发挥显著治疗作用。苦参凝胶不仅在抗真菌方面表现突出,在抗细菌领域亦展现出广谱活性。研究发现,其主要成分苦参总碱能有效抑制和杀灭细菌性阴道病的主要致病菌加德纳菌,且对甲硝唑耐药的加德纳菌临床株仍保持良好的抗菌敏感性,提示其在处理合并感染或复杂耐药背景下的阴道炎症时具有独特临床优势<sup>[34]</sup>。基于这些证据,近年来的临床综合评价采

用多准则决策模型对苦参凝胶进行了深度剖析,结果显示该药在有效性维度被评为 A 级,其联用抗真菌药在提高转阴率及缩短症状改善时间方面具有显著优势,临床价值评价为 A 类<sup>[35]</sup>。

本研究发现苦参凝胶在促进阴道微生态恢复方面具有一定优势,尤其体现在菌群多样性恢复上。已有研究指出,菌群多样性是评价阴道微生态稳定性的重要指标,其恢复有助于增强局部抗感染能力并降低复发风险<sup>[36-37]</sup>。专家意见指出,苦参凝胶在改善临床症状的同时,能够促进乳杆菌增殖,其对阴道微生态的积极调节作用已被广泛认可<sup>[23]</sup>。与传统唑类抗真菌药物可能干扰阴道正常菌群不同,实验研究发现苦参凝胶在抑制致病菌生长的同时,可显著促进阴道内有益菌——乳杆菌的增殖。苦参凝胶在改善菌群结构方面的作用可能与其抑制炎症微环境、减少病原菌竞争优势,从而为乳杆菌重新定植创造条件有关<sup>[38]</sup>。

在随访中,苦参凝胶组的真菌学复发率低于安慰剂组。既往研究指出,VVC 的复发受多种因素影响,包括宿主免疫状态、菌株毒力、生活方式及阴道微生态稳定性等<sup>[39-40]</sup>。受限于样本量及随访时间,本研究尚不足以充分评估其对长期复发的影响,未来仍需扩大样本规模并延长观察周期,以进一步验证苦参凝胶在预防复发方面的潜在价值。

安全性方面,既往研究表明苦参类外用制剂整体耐受性较好,不良反应多为轻度、短暂的局部刺激症状<sup>[41-42]</sup>。本研究结果亦显示,苦参凝胶的不良事件发生率较低,且未见严重不良事件发生,提示其在临床应用中具有较高的安全性。

在常规抗真菌治疗基础上联合使用苦参凝胶可在改善临床症状的同时促进阴道微生态恢复,体现了中医药外用制剂在 VVC 综合管理中的独特优势。本研究为苦参凝胶在 VVC 治疗中的应用提供了循证医学依据,但仍需进一步开展大样本、长期随访的研究,以明确其在降低复发率及长期管理中的应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Gaziano R, Sabbatini S, Monari C. The interplay between *Candida albicans*, vaginal mucosa, host immunity and resident microbiota in health and disease: An overview and future perspectives [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(5): 1211.

- [2] Bhosale V B, Koparde A A, Thorat V M. Vulvovaginal candidiasis-an overview of current trends and the latest treatment strategies [J]. *Microb Pathog*, 2025, 200: 107359.
- [3] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 外阴阴道假丝酵母菌病中国诊治指南 (2024 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(7): 499-504.
- [4] 米兰, 张岱, 樊尚荣, 等. 酮康唑栓治疗重度外阴阴道假丝酵母菌病有效性研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(3): 340-343.
- [5] 孙宜梅. 克霉唑与制霉菌素栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病疗效分析 [J]. 中外女性健康研究, 2020(11): 40.
- [6] 吴文超. 克霉唑阴道片联合氟康唑治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的效果分析 [J]. 中国医药指南, 2025, 23(7): 96-98.
- [7] Shao J, Wang T, Yan Y, *et al*. Matrine reduces yeast-to-hypha transition and resistance of a fluconazole-resistant strain of *Candida albicans* [J]. *J Appl Microbiol*, 2014, 117(3): 618-626.
- [8] 曾楨, 陶址, 朱思敏, 等. 苦参总碱对无乳链球菌、粪肠球菌和白假丝酵母菌增殖影响的体外观察研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1914-1919.
- [9] 吴岚, 周曾同, 周永梅, 等. 苦参碱对白色念珠菌生物膜的体外抑制作用 [J]. 上海口腔医学, 2009, 18(4): 415-418.
- [10] 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.
- [11] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 241-245.
- [12] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:196-198.
- [13] de Cássia Orlandi Sardi J, Silva D R, Anibal P C, *et al*. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology and risk factors, pathogenesis, resistance, and new therapeutic options [J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2021, 15(1): 32-40.
- [14] Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, *et al*. Vulvovaginal candidiasis: A review of the evidence for the 2021 centers for disease control and prevention of sexually transmitted infections treatment guidelines [J]. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 2022, 74(Suppl 2): S162-S168.
- [15] Sobel J D. New Antifungals for vulvovaginal candidiasis: What is their role? [J]. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023, 76(5): 783-785.
- [16] Sobel J D, Donders G, Degenhardt T, P, *et al*. Efficacy and safety of oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDo2100055.
- [17] Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, *et al*. Healthy vaginal microbiota and influence of probiotics across the female life span [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 819958.
- [18] Pendharkar S, Skafte-Holm A, Simsek G, *et al*. Lactobacilli and their probiotic effects in the vagina of reproductive age women [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 636.
- [19] Malave-Ortiz S, Calvert M E, Hood-Pishchany I, *et al*. The vaginal microbiome and reproductive health in adolescents and adults [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2025, 38(2): 117-123.
- [20] Sun Z, Ge X, Qiu B, *et al*. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1123026.
- [21] Fan L Y, Liu Z H, Zhang Z, *et al*. Antimicrobial effects of *Sophora flavescens* alkaloids on metronidazole-resistant *Gardnerella vaginalis* in planktonic and biofilm conditions [J]. *Curr Microbiol*, 2023, 80(8): 263.
- [22] Sun Y N, Xu L, Cai Q H, *et al*. Research progress on the pharmacological effects of matrine [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 977374.
- [23] 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.
- [24] Sun X Y, Jia L Y, Rong Z, *et al*. Research advances on matrine [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 867318.
- [25] 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.
- [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.
- [27] Sekhavat L, Tabatabaai A, Tezerjani F Z. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis [J]. *J Infect Public Health*, 2011, 4(4): 195-199.
- [28] Neal C M, Martens M G. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *SAGE Open Med*, 2022, 10: 20503121221115201.
- [29] Qin F, Wang Q, Zhang C L, *et al*. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of vulvovaginal candidiasis: A Bayesian network Meta-analysis [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 1893-1901.
- [30] Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations [J]. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 2017, 57(2):139-145.
- [31] Sobel J D, Wiesenfeld H C, Martens M, *et al*. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(9):876-883.

- [32] Lobo M, Cerqueira C, Rodrigues A G, *et al.* Recurrent vulvovaginal candidosis and its underlying mechanisms: A systematic review [J]. *J Fungi*, 2025, 11(5): 357.
- [33] Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio M C, Molares-Vila A, *et al.* Biofilms and vulvovaginal candidiasis [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 174: 110-125.
- [34] 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.
- [35] 苏鑫鑫, 崔鑫, 王连心, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(2): 237-248.
- [36] Chen Z X, Jin J, Chen H C, *et al.* The bacterial communities in vagina of different *Candida* species-associated vulvovaginal candidiasis [J]. *Microb Pathog*, 2023, 177: 106037.
- [37] Zhou X, Westman R, Hickey R, *et al.* Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(9): 4130-4135.
- [38] Day T, Sobel J D. Genital cutaneous candidiasis versus chronic recurrent vulvovaginal candidiasis: Distinct diseases, different populations [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2025, 38(2): e0002025.
- [39] Omosa-Manyonyi G S, Ponce I R, Rosati D, *et al.* Genetic susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis in an African population from Nairobi, Kenya [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 12149.
- [40] Gonçalves B, Ferreira C, Alves C T, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2016, 42(6): 905-927.
- [41] Yu F Y, Zhang L N, Zhang X D, *et al.* Kushen Gel combined with antifungal drugs for the treatment of vulvovaginal candidiasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338: 119107.
- [42] 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.

[责任编辑 潘明佳]