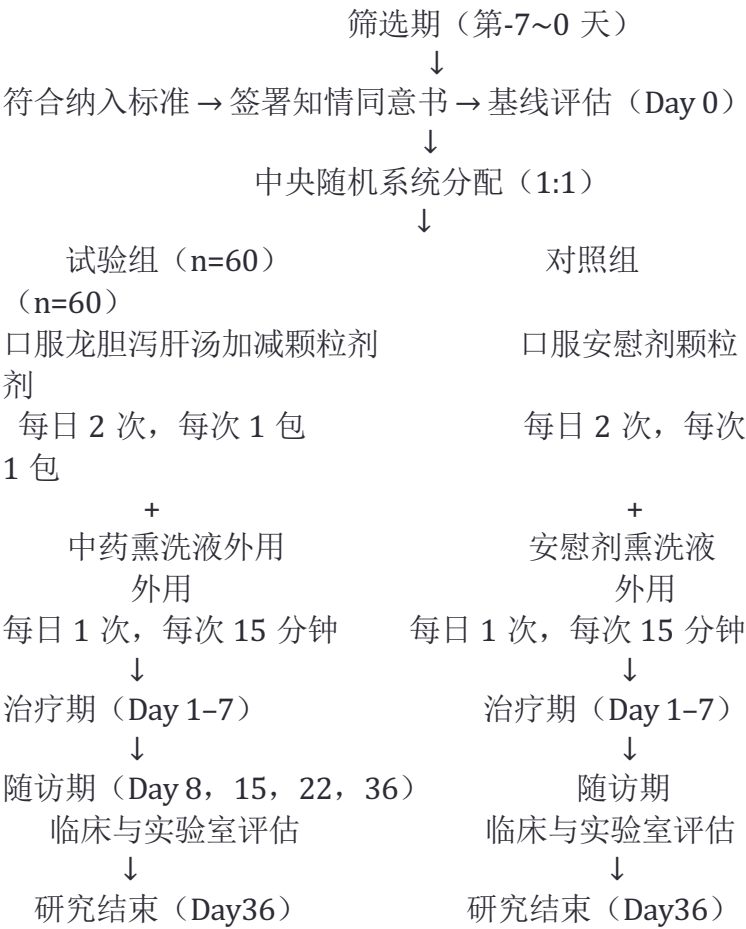


Appendix 1



## 香港浸會大學同意聲明書

### 龙胆泻肝汤加减联合中药熏洗治疗外阴阴道念珠菌病有效性与安全性的随机、 双盲、安慰剂对照、单中心临床研究

閣下被邀請參與這項研究，旨在評估龙胆泻肝汤加减联合中药熏洗对外阴阴道念珠菌病湿热下注证患者中的有效性和安全性。該研究由浸会大学支持开展。研究人員將逐頁為您閱讀並詳細說明本知情同意書的所有內容。

#### 背景

外阴阴道念珠菌病(Vulvovaginal Candidiasis, VVC) VVC 是全球引起外阴阴道瘙痒和分泌物最常见的病因之一，其特征是酵母菌（最常见的是白色念珠菌）定植。在美国，VVC 是第二大常见的阴道感染病因，影响 70%至 75%的女性，每年估计导致 140 万人次门诊就诊。VVC 的年度治疗费用至少为 3.68 亿美元，仅复发性 VVC 就造成超过 48 亿美元的生产力损失。70%-75%的女性至少得过一次 VVC，40%-45%会复发（每年四次或更多），5%-8%发展为复发性 VVC(RVVC)。根据中国流行病学调查，已婚育龄妇女中 VVC 患病率可达 20%-30%。VVC 反复发作，加重医疗负担、严重影响患者生活质量（QOL）。现有 VVC 的治疗主要是局部使用唑类抗真菌药(如克霉唑、咪康唑)或口服氟康唑[6]。尽管短期疗效良好，但停药后复发率极高，患者还很容易出现耐药情况，而且长期使用抗真菌药会破坏阴道微生态平衡。因此，越来越多的患者寻求补充和替代疗法，尤其是中医药治疗。

#### 研究目的

我们希望通过与安慰剂作比较，证明龙胆泻肝汤加减+中药熏洗对于外阴阴道念珠菌“湿热下注证”患者的疗效。本研究将为龙胆泻肝汤加减+中药熏洗治疗降低 VVC 患者临床复发风险的有效性和安全性提供证据，并为中医药在 VVC 中的应用提供启示。

#### 計劃名稱

龙胆泻肝汤加减+中药熏洗治療外阴阴道念珠菌的隨機、雙盲、安慰劑對照臨床研究

參與者簡簽:

## 研究計劃

本研究為期 6 個星期，當中包括 1 周的篩選期、1 周的治療期及 4 周的隨訪期。本研究為單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，歷時 6 周：篩選 1 周、治療 1 周，隨訪 4 周。符合條件的受試者按 1:1 分配至藥物治療組或安慰劑組。在第 0、1、2、3、4 周於指定門診面對面隨訪（附錄 A）。整個研究將招募 120 位參加者。為確定閣下適合參與研究，您需要完成一套問卷調查，並前往指定的病理檢驗中心提交尿液、糞便和血液樣本用於診斷是否納入研究。血常規、尿常規、大便常規、肝腎功能檢驗將由指定的病理檢驗中心檢測。若受試者需要西醫診斷或阴道鏡（活檢）檢查以評估納入/排除標準，將會由研究者醫生負責協助。所有樣本將交由香港浸會大學中藥創新研發中心。

這是一份需要收集的生物樣本清單：

- 血液（每次採血量約為 10-15 毫升）
- 尿液
- 糞便
- 阴道組織活檢樣本

## 合理可預見風險或不適

- 抽血的針刺部位可能會出現局部疼痛、瘀青及出血，但感染的機會很低。
- 在阴道鏡（活檢）檢查後的首次排便時可能會出現少量出血等不良反應，進行檢查時使用的鎮靜劑或會導致不適。然而，出現上述情況的機會很低。

參與者簡簽:

- 部分參與者可能會在研究過程中出現潰瘍性結腸炎的臨床復發，必要時，患者可根據自身具體情況服用藥物或直接求診。
- 在家中收集尿液及糞便樣本時可能會對你及你的家人帶來不便。

---

Appendix 4**緊急醫療**

如閣下因參與本研究而造成人身傷害時，緊急醫療治療將會被提供，您無需承擔任何成本。如在研究過程中受傷，請緊記立即通知研究人員。如果你需要額外的醫療處理，所需成本將自行負責。如果你在這項研究中受傷，將不會有任何其他補償。

緊急聯絡人資料：李熙 地址：九龍塘浸會大學道 7 號賽馬會中醫藥學院大樓 電話：84960543

**益處**

科學研究有助於探索外阴阴道念珠菌的新療法，參與是次研究除了可能幫助閣下改善外阴阴道念珠菌的相關症狀，避免復發，同時會給您提供免費的健康檢查和阴道鏡檢查（如適用）。不過由於這是一項試驗性研究，我們亦無法保證或承諾您會從參與此研究而直接得益。但本研究的結果必將對研發中藥新藥治療外阴阴道念珠菌有貢獻性作用。

**私隱保障**

每位參與者將擁有一個獨特的編號，研究所收集的所有數據會根據編號記錄。參與者的編號文件為唯一能夠識別參與者身份的文件，將被嚴格保存。僅有主要研究者及安排及進行訪視的研究人員能夠獲取此檔資訊。載有參與者資料的實體文件會被存放於有鎖的檔櫃中，並由負責安全的機構保管。電子資料將受密碼保護並儲存於大學的安全伺服器。參與者編碼檔以及研究數據檔將存放於不同的地點。你的個人資料及所有實體檔將於項目完成後 7 年內銷毀。只有與編號相連而不載有任何可以識別參與者的電腦資料會繼續由研究團隊保存。所有資料只作研究用途，任何個人資訊均不會被揭露。倫理委員會或有關的監督管理部門在工作需要時，可按規定查閱參加試驗的受試者資料。

**補償及保險**

閣下每參加一次研究訪視即可得到港幣 50 元的交通費補貼。應支付的總金額將會在第 6 週完成本研究時以支票形式一併支付。如果您在完成之前退出研究，我們將支付相應比例的金額。在完成整個研究後，閣下可自費在本校中醫診所繼續接受中醫診治。本研究已投保專業責任保險，所有參加者均包括在保障範圍內。

參與者簡簽:

### 中止試驗

如果閣下在參加研究的過程中被確診潰瘍性結腸炎臨床復發，您將被中止試驗。另外，研究人員亦有權以任何與臨床研究受試者利益相關的理由，包括其它併發疾病或不良事件，或對於研究藥物的安全性或功效的評估，要求臨床研究受試者退出或中止臨床研究，而不用獲得受試者的同意。

### 聯絡資料

閣下對是次的研究有任何查詢，請隨時向研究人員提出，我們非常樂意為你作進一步解釋。在參與研究的過程中，您可以在任何時間及階段就研究的流程及個人權益等問題向研究人員提問，如您遇到不良反應，請立即聯絡研究人員。

研究總負責人：李熙 地址：九龍塘浸會大學道 7 號賽馬會中醫藥學院大樓 電話：84960543

如果你認為沒有得到「同意聲明書」中的所描述的待遇，或作為研究的參與者的權利受到侵害，你可以通過發送郵件至:hkbu\_rec@hkbu.edu.hk 或郵寄到:香港九龍塘香港浸會大學研發辦公室聯絡研究倫理委員會 電話：3411 7941

### 參與條款

閣下是自願參與是次臨床研究，有責任瞭解相關檔資料及依從臨床研究的流程，並擁有隨時退出本研究的權利。閣下拒絕或提前退出參與本研究，是不會對你的醫療護理構成任何損失或懲罰的。如閣下在完成收集所需資料前決定退出本研究，我們會保留已收集的數據及樣本，您亦有權撤回其使用權，但需以書面形式通知研究總負責人：卞教授（地址：九龍塘浸會大學道 7 號賽馬會中醫藥學院大樓）。在研究過程中若有顯著新發現，而新發現可能影響受試者考慮是否繼續參與，研究人員會及時通知閣下，並由您自行選擇是否願意繼續參

---

Appendix 4

與。如參與此項研究不符合閣下的最大利益，研究人員可在不獲得您的同意下終止您的參與。

在移除所有可能識別到參與者的個人資料後，數據及生物樣本（血液、尿液、糞便及黏膜）或會被用於其他試驗但只限於研究用途，我們將不會再次獲取您的知情同意。

### 病人同意書

本人已瞭解以上所有內容，並持有同意聲明書副本。

- ☐ 我同意參加這項研究並同意為這項研究提供本人的生物學樣本。
- ☐ 我不同意參加這項研究。

參加者簽名：\_\_\_\_\_ 日期 \_\_\_\_\_ 研究者簽

名：\_\_\_\_\_ 日期 \_\_\_\_\_

## Appendix 5. 不良事件报告表

患者姓名:		性别: 男 <input type="checkbox"/> 女 <input type="checkbox"/>	出生日期: 年 月 日 民族:		体重 (kg):		联系方式:	
		或年龄:						
原患疾病:		医院名称:		既往药品不良反应/事件: 有 <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 不详 <input type="checkbox"/>				
		病历号/门诊号:		家族药品不良反应/事件: 有 <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 不详 <input type="checkbox"/>				
相关重要信息: 吸烟史 <input type="checkbox"/> 饮酒史 <input type="checkbox"/> 妊娠期 <input type="checkbox"/> 肝病史 <input type="checkbox"/> 肾病史 <input type="checkbox"/> 过敏史 <input type="checkbox"/> 其他 <input type="checkbox"/>								
药品	批准文号	商品名称	通用名称 (含剂型)	生产厂家	生产批号	用法用量 (次剂量、途径、日次数)	用药起止时间	用药原因
怀疑药品								
并用药 品								
不良反应/事件名称:				不良反应/事件发生时间: 年 月 日				
不良反应/事件过程描述(包括症状、体征、临床检验等)及处理情况(可附页):								
不良反应/事件的结果: 痊愈 <input type="checkbox"/> 好转 <input type="checkbox"/> 未好转 <input type="checkbox"/> 不详 <input type="checkbox"/> 有后遗症 <input type="checkbox"/> 表现:								
死亡 <input type="checkbox"/> 直接死因: 死亡时间: 年 月 日								
停药或减量后, 反应/事件是否消失或减轻? 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 未停药或未减量 <input type="checkbox"/>								
再次使用可疑药品后是否再次出现同样反应/事件? 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 未再使用 <input type="checkbox"/>								
对原患疾病的影响: 不明显 <input type="checkbox"/> 病程延长 <input type="checkbox"/> 病情加重 <input type="checkbox"/> 导致后遗症 <input type="checkbox"/> 导致死亡 <input type="checkbox"/>								
关联性评价		报告人评价: 肯定 <input type="checkbox"/> 很可能 <input type="checkbox"/> 可能 <input type="checkbox"/> 可能无关 <input type="checkbox"/> 待评价 <input type="checkbox"/> 无法评价 <input type="checkbox"/> 签名:						
		报告单位评价: 肯定 <input type="checkbox"/> 很可能 <input type="checkbox"/> 可能 <input type="checkbox"/> 可能无关 <input type="checkbox"/> 待评价 <input type="checkbox"/> 无法评价 <input type="checkbox"/> 签名:						
报告人信息		联系电话:		职业: 医生 <input type="checkbox"/> 药师 <input type="checkbox"/> 护士 <input type="checkbox"/> 其他 <input type="checkbox"/>				
		电子邮箱:		签名:				
报告单位信息		单位名称:		联系人:		电话:		报告日期: 年月日
生产企业请填写信息来源		医疗机构 <input type="checkbox"/> 经营企业 <input type="checkbox"/> 个人 <input type="checkbox"/> 文献报道 <input type="checkbox"/> 上市后研究 <input type="checkbox"/> 其他 <input type="checkbox"/>						
备 注								

## Appendix 6. 统计分析计划（Statistical Analysis Plan, SAP）

### 1. 研究概述

本统计分析计划适用于“一项龙胆泻肝汤加减联合中药熏洗治疗外阴阴道念珠菌病有效性与安全性的随机、双盲、安慰剂对照、单中心临床试验方案”。本计划详细描述了用于分析该临床试验数据的统计方法，包括主要和次要结局指标的分析策略。

### 2. 统计原则

#### 2.1 分析人群

- 意向性治疗分析集（Intent-to-Treat, ITT）：包含所有随机化并接受至少一次治疗的受试者。ITT 分析将作为主要分析，遵循“随随机化分析”（as randomized）原则，即使受试者未能完成治疗或有重大方案违背。
- 符合方案集（Per-Protocol, PP）：包含所有完成治疗且无重大方案违背的受试者。PP 分析将作为敏感性分析，用于评估结果的稳健性。
- 安全性分析集（Safety Set, SS）：包含所有接受至少一次治疗并完成至少一次安全性评估的受试者。

#### 2.2 缺失数据处理

- 主要结局（临床总有效率）：缺失数据视为“无效”，进行保守性分析；同时采用多重插补法进行敏感性分析。
- 次要结局：
  - 连续变量（如 pH 值、症状评分、生活质量评分）：采用末次观测值结转法（LOCF）处理缺失值。
  - 二分类变量（如镜检转阴率）：缺失数据视为“未转阴”。
  - 若缺失率>15%，将进行多重插补敏感性分析。

#### 2.3 显著性水平

- 主要分析采用双侧检验，显著性水平  $\alpha=0.05$ 。
- 亚组分析不进行多重比较校正，结果仅作探索性解释。
- 计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，偏态分布资料以中位数（四分位距）[M (P25, P75)]表示。
- 计数资料以例数（百分比）表示。

### 3. 基线分析

#### 3.1 人口学和基线特征

- 比较两组受试者在人口学特征（年龄、BMI、生育史等）和基线临床特征（病程、症状评分、pH 值等）的均衡性。
- 计量资料采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验；计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。
- 基线不均衡变量将作为协变量纳入后续分析模型。

### 4. 主要结局分析

#### 4.1 临床总有效率（第 8 天）

- 分析方法：
  - 两组间临床总有效率比较采用卡方检验（Chi-square test）。
  - 若任一单元格期望频数<5，则使用 Fisher 确切概率法。
  - 计算相对风险（RR）及其 95%置信区间（CI）。
- 统计模型：
  - 主要分析采用未调整的卡方检验。
  - 敏感性分析将采用 Logistic 回归模型，调整潜在混杂因素（如基线症状



严重程度、年龄、病程等)。

- 亚组分析：按年龄 ( $\leq 35$  岁 vs  $> 35$  岁)、病程 ( $\leq 6$  个月 vs  $> 6$  个月)、基线症状严重程度 (轻度 vs 中重度) 进行亚组分析, 并通过添加组别  $\times$  亚组交互项检验异质性 ( $P < 0.10$  视为存在异质性)。

## 5. 次要结局分析

### 5.1 阴道 pH 值

- 分析方法:
  - 两组间 pH 值比较 (第 8、16、24 天) 采用协方差分析 (ANCOVA), 基线 pH 值作为协变量。
  - 重复测量数据采用线性混合效应模型 (Linear Mixed-effects Model), 固定效应包括组别、时间点、组别  $\times$  时间点交互作用, 随机效应为受试者个体差异。
- 效应量: 计算组间差异的均值 (95% CI)。

### 5.2 阴道分泌物镜检转阴率

- 分析方法:
  - 两组间转阴率比较 (第 8、16、24 天) 采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。
  - 计算相对风险 (RR) 及其 95% 置信区间 (CI)。
- 时间-事件分析: 对达到转阴的时间进行 Kaplan-Meier 生存分析, 组间比较采用 log-rank 检验。

### 5.3 症状评分 (VAS 视觉模拟量表)

- 分析方法:
  - 总分及各单项 (瘙痒、灼痛、白带量、白带气味) 分析方法同 pH 值。
  - 临床有意义的改善定义为总分降低  $\geq 50\%$  或单项评分降低  $\geq 3$  分。
- 最小临床重要差异 (MCID): 瘙痒和灼痛评分降低  $\geq 2$  分视为有临床意义的改善。

### 5.4 生活质量评分 (VVS-QoL)

- 分析方法:
  - 与症状评分分析方法相同。
  - 此外, 计算达到最小临床重要差异 (MCID) 的比例。VVS-QoL 量表的 MCID 定义为总分降低  $\geq 10$  分。
- 维度分析: 对生理症状、心理影响、社会功能、治疗满意度四个维度分别进行分析。

## 6. 安全性分析

### 6.1 不良事件

- 描述: 按治疗组汇总所有不良事件 (AE) 和严重不良事件 (SAE), 包括类型、发生率、严重程度 (CTCAE v5.0 标准)、与研究药物相关性。
- 比较: 两组间 AE/SAE 发生率比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。
- 时间模式: 分析 AE 发生时间与治疗的关系。

### 6.2 实验室安全性指标

- 异常值分析: 定义临床显著异常 (较基线恶化  $\geq 2$  级或超出正常范围 3 倍以上)。
- 重复测量: 采用线性混合效应模型分析组间差异及随时间变化趋势。

## 7. 探索性分析

### 7.1 中医证候积分分析

- 构建中医证候评分标准（参照《中医妇科学》），分析两组中医证候积分变化。
- 证候积分与西医症状评分、生活质量评分的相关性分析（Pearson 或 Spearman 相关）。

## 7.2 依从性分析

- 依从性定义为实际用药次数/计划用药次数 $\times 100\%$ 。
- 按依从性高低（ $>80\%$  vs  $\leq 80\%$ ）进行亚组分析，评估依从性对疗效的影响。

## 8. 敏感性分析

1. 不同缺失数据处理方法：比较 LOCF 与多重插补法结果的一致性。
2. 不同人群分析：比较 ITT、PP、SS 分析结果的一致性。
3. 调整基线协变量：在主要分析中加入潜在混杂因素作为协变量。
4. 符合治疗分析：仅纳入实际接受分配治疗的受试者进行分析。

## 9. 临时分析与数据监查

- 本研究不计划进行正式的中期分析，但数据与安全监查委员会（DSMB）将定期审查安全性数据。
- 如发生严重安全性问题，DSMB 有权建议调整样本量或提前终止研究。

## 10. 统计软件与质控

### 10.1 统计软件

- 主要分析采用 SPSS 28.0 与 R 4.3.1 软件。
- 多重插补采用 R 的 mice 包。
- 混合效应模型采用 SPSS 的 MIXED 过程。

### 10.2 质量控制

- 统计分析程序将由两名独立统计师验证。
- 所有分析代码将存档并可在审计时提供。
- 任何与本计划的偏离将在最终报告中详细说明。