

中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考



陆芳¹, 唐健元², 赵阳¹, 李庆娜¹, 高蕊¹

1. 中国中医科学院西苑医院临床药理研究所(北京 100091)

2. 国家药品监督管理局药品审评中心(北京 100022)

【摘要】 **目的** 探讨中药新药临床试验中安慰剂的模拟效果评价方法和盲法的实施问题,为提高中药双盲临床试验的研究质量提供方法学借鉴。**方法** 以一个中药新药安慰剂的制作为实例,从形、色、味、气几个方面,通过进行试验药物的可能性判断和安慰剂与试验药的相似性判断,评价中药安慰剂的模拟效果,并分析中药临床试验盲法实施中存在的实际问题。**结果** 评价者对于两种药物是否是试验药物的可能性判断无统计学差异($P>0.05$);对于安慰剂与试验药的相似性,两药在外观的评分差异无统计学意义($P>0.05$),其一致性达到100%,但安慰剂颜色、气味、口味与试验药比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其一致性分别为50%、10%和15%。**结论** 中药安慰剂在色、气、味上有时很难与试验药完全一致,因此,在试验实施过程中要加强受试者和研究者的依从性管理,避免人为或有意破盲;在试验结束后评估破盲对试验结果的影响。

【关键词】 中药新药;安慰剂;药物临床试验;模拟效果;评价

Evaluation and thinking of simulation effect of placebo in the clinical trials of new traditional Chinese medicines

LU Fang¹, TANG Jianyuan², ZHAO Yang¹, LI Qingna¹, GAO Rui¹

1. Institute of Clinical Pharmacology, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, P.R.China

2. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing, 100022, P.R.China

【Abstract】 **Objective** To discuss the methodology of evaluation of TCM placebo simulation effect and the problems of blind implementation and to improve the quality of double-blind clinical trials of traditional Chinese medicine. **Methods** With an example of placebo preparation of TCM investigational new drug, simulation effects of the placebo were evaluated in terms of shape, color, taste and smell. The possibility of placebo be a drug and the similarity between placebo and drug should be tested. **Results** There is no significant difference between placebo and investigational new drug that be judged to a drug ($P>0.05$). As for the similarity between placebo and drug, there is no significant difference of the shape ($P>0.05$), which the similarity is 100%. The color, taste and smell are significant different between placebo and drug ($P<0.05$), which the similarity are 50%, 10% and 15% respectively. **Conclusion** It is very difficult to simulate traditional Chinese medicine on account of its certain color, taste or smell. Therefore, the subjects and the investigators' compliance should be kept to avoid breaking the blind intentionally in the process of the trial and the influence of unblinding should be estimated at the end of the trial.

【Key words】 Traditional Chinese Medicine; Placebo; Clinical trial; Simulation effect; Evaluation

按照我国《药物临床试验质量管理规范》(GCP)要求,为保证临床试验结果的可靠性,新药

临床试验必须遵循对照、随机和重复三大原则^[1,2]。根据研究目的可以设计不同的对照,如安慰剂对照^[3]、剂量效应对照、阳性药物对照等;也可以设计相同药物不同的用法用量下的疗效和安全性比较。为达到实施盲法的目的,这些设计需要制作安慰剂,或者是不同浓度的中药模拟剂。

与西药安慰剂相比,中药制剂由于其特有的气

DOI: 10.7507/1672-2531.201804065

基金项目: 基金项目: “十三五”国家重点研发计划枳术宽中胶囊国际临床研究项目(编号: 2017YFC1703703); “重大新药创制”体现中药特点的重大疾病新药临床评价技术平台建设项目(编号: 2017ZX09304003); 中医药临床研究与培训国际合作基地(北京)项目(编号: GZYYGJ2017010)

味、口味和色泽,在人工模拟制作与其外观、气味、色泽和口味相似的安慰剂方面确有一定的难度。对于中药安慰剂的质量以及制备,国家食品药品监督管理总局最新发布的《中药新药临床研究一般原则》(以下简称《原则》)提出了相关要求^[4],首先药品申请人需对临床试验用安慰剂的质量负责,并要保留临床试验使用的受试药物、阳性药物、安慰剂的样品。并且,为了减低受试者和研究者在盲法实施过程中出现破盲,《原则》中还明确了安慰剂的制备以及对其模拟效果进行评价的要求:

“安慰剂应与受试药物/阳性药物相似,如口服制剂安慰剂应在颜色、气味、味道、形状、质感等特征方面与受试药物/阳性药物相似,使临床试验参与者难以区分。需采用合理的方法对其相似性和适用性进行判断和评价”。但到目前为止,还未有评价中药安慰剂的模拟效果的标准规范。本文遵循《原则》的相关要求,以一个口服胶囊剂型的试验药物安慰剂为实例,从形、色、气、味等方面评价安慰剂的模拟效果,探讨中药安慰剂模拟效果评价以及中药临床试验盲法实施中存在的实际问题,为行业内安慰剂模拟效果评价及临床试验操作提供方法学借鉴。

1 方法

1.1 安慰剂的制备

中药新药常见剂型有颗粒剂、口服液、胶囊剂、片剂、丸剂、散剂、膏剂等,不同剂型安慰剂的设计存在差别,但制作方法均涉及到辅料法及其配比问题,一般以矫色剂(食用色素)、矫味剂(食用添加剂)、挥发性物质来模拟安慰剂的色、味、气^[5]。例如某一中药新药为口服胶囊剂,其安慰剂采用淀粉、麦芽糊精、焦糖色素、苦精等按照一定比例制作,并装入胶囊。由于中药制剂具有独特的颜色、气味和口味,为达到安慰剂的模拟效果,在试验设计和药物制备中可以做一些特别的考虑,如将试验药物设计为有包衣材料或胶囊壳的片剂、丸剂或胶囊剂等,掩盖试验药物的气味和口味^[6];或者在辅料中加入低剂量的原药,一般剂量不超过原药含量的20%,但因其已经不是严格意义上的安慰剂,而是低剂量的试验药物,故在试验设计中应予以考虑^[7]。

1.2 安慰剂模拟效果测评

1.2.1 试验药物可能性评价 将试验药与安慰剂各10份分装,采用简单随机的方法将分装药物标注为1~20号,并分发给20位评判者,评判者来自于药

品生产厂家、临床研究人员(研究者、CRC、质控人员等)和患者。评判者在试验药物处于盲态的情况下,独立从包装、标签、说明书、药物的颜色、气味和口味等几个方面,对所评价的药物是试验药物的可能性进行整体评估,允许评判者打开药物最小包装(如胶囊),可对照药品说明书判断。评判者通过执行上述规则,对评价的制剂是试验药还是安慰剂做出主观判断,有5个选择:肯定是试验药、可能是试验药、不确定、可能是安慰剂和肯定是安慰剂,从中选择1项,从而判定其为试验药物的可能性。揭盲后比较试验药和安慰剂对于试验药物判断的人数分布是否一致,采用拟合优度检验,如果 $P>0.05$,则接受评判者判断试验药和安慰剂为试验药物的比例一致。

1.2.2 形、色、气、味模拟效果评价 由于剂型不同,安慰剂模拟的特征也有所不同,不同设计者可以根据需求采用合适的评价项目,如外形、颜色、气味、口味、澄明度(液体)、均匀度(固体)等。

1.2.2.1 制剂与试验药的相似性评价 将制剂按照试验药与安慰剂分装,通过简单随机的方法分别标注为A药、B药(A、B药一个为试验药一个为安慰剂,但不确定哪个为试验药,哪个为安慰剂)。另取一部分试验药样品作为参比药物,A药、B药和试验药样品全部采用试验药的剂型。

给每位评判者同时发放A药、B药和试验药样品,让评判者将A药和B药分别与试验药样品从外形、颜色、气味和口味等几个方面对其相似性进行评价,允许评判者打开药物的最小包装(如胶囊),并在视觉模拟量表上进行评分。与试验药样品完全一样为10.0分,比较相似为7.5分,不确定为5.0分,差异较大为2.5分,完全不一样为0分。评分越高,说明与试验药越相似。最后比较A药和B药在形、色、气、味上的评分差异,两药评分越接近,说明安慰剂模拟效果越好。

1.2.2.2 制剂与试验药相似度的一致性评价 采用相似性评价的数据,拟定评分 >5 分为与试验药样品相似,评分 ≤ 5 分为与试验药样品不相似;分别计算A药和B药与试验药在形、色、气、味4个方面的相似度,及同一名评价者对A药和B药与试验药相似性的一致性程度。如果相似度越大、一致性越高,都说明安慰剂模拟效果越好。相似度=两药相似的例数/总评判人数 $\times 100\%$ 。一致性=(A药和B药均与试验药相似例数+A药和B药均与试验药不相似例数)/总评价人数 $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 试验药物可能性评价

20位评判者,分别来自于药品生产厂家、临床研究(研究者、研究护士、质控人员等)和患者。试验药物和安慰剂分配在人群中的分布均衡(Fisher精确概率 $P=0.6656$,见表1)。

评判者对所发放药物的判断结果显示,10人不确定所发药物是安慰剂还是试验药,7人认为自己的药物可能是安慰剂,3人认为自己的药物可能是试验药,无人对所发放的药物做出肯定是试验药或者肯定是安慰剂的判断。揭盲其评价的药物,发放安慰剂的10位评判者中,2人认为可能是试验药,3人不确定是安慰剂还是试验药,5人认为可能是安慰剂;在发放试验药的10位评判者中,1人认为可能是试验药,7人不确定是安慰剂还是试验药,2人认为可能是安慰剂。揭盲后,评价者对于两种药物的判断差异无统计学意义(采用Fisher精确概率, $P=0.3317$),接受评判者判断制剂为试验药物的比例一致的结论,结果见表2。

2.2 形、色、气、味模拟效果评价

2.2.1 制剂与试验药的相似性评价 由于允许评判者打开胶囊,所以除外形是对药物包装(包括最小包装,如胶囊外壳)的评价外,颜色、气味和口味均是评判者打开胶囊后对内容物的评价。揭盲后,A药为安慰剂,B药为试验药,与试验药相比,两种药物在外观和颜色上相似性评分较高,但在气味和口味评价上安慰剂的相似性评分较试验药低。采用配对 t 检验,两药除外观的评分差异无统计学意义($P>0.05$)外;颜色、气味、口味与试验药比较差异均有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.2.1 制剂与试验药相似度的一致性评价 A药与试验药比较,在外观上与试验药完全一样(相似度为100%),颜色、气味和口味与试验药的相似度分别为50%、10%和15%;B药与试验药比较,在形、色、气、味四个方面均完全一样(相似度均为100%)。同一评价者对不同药物在外观上评价的一致性达到100%,颜色、气味和口味的一致性分别为50%、10%和15%(表4)。

3 讨论

安慰剂作为模拟药物,其感观如剂型、大小、颜色、口味、气味等都力求与试验药尽可能保持一致,但不含有试验药物的有效成分。此外,安慰剂在包装、用法与用量等方面也需要与试验药保持一致^[8]。在实际临床试验中,安慰剂的规格、包装、用法和用量与被试药物均可采用统一标准。对于安慰剂的评价主要侧重于安慰剂是否有药物活性,以及安慰剂本身在外观、颜色、气味、口味等方面是否与试验药一致。

3.1 中药安慰剂模拟效果

从上述安慰剂整体模拟效果评价实例中可以看出,在盲态情况下,拿到安慰剂的评判者认为评价的药物可能是安慰剂的比例占一半;拿到试验药的评判者只有10%认为其可能是试验药,70%都不确定拿到的药物是安慰剂或是试验药。总体上,在盲态下,单独接触试验药或者安慰剂,大多数人都认为可能是试验药或不确定是试验药还是安慰剂。对于安慰剂形、色、气、味模拟效果的评价结果显示,中药安慰剂与试验药在外观上完全一致,评判者打开胶囊后两种药物颜色有一定差异,但在气味(10%)和口味(15%)上则一致性较低。

从上面结果可以看出,由于复方中药成分复杂,中药安慰剂在气味和口味上的模拟制作仍存在困难。基于中药品种剂型的不同,其具体选料和配比也不尽相同,安慰剂的制作不可能采用统一模式,需要在实际生产中摸索和探讨。如果选择有包衣、薄膜或胶囊的剂型,可以掩盖中药特殊的气味和口味,如不刻意打开胶囊或包衣,一般情况下此类安慰剂能够满足盲法的实施需求。本研究评价的安慰剂在颜色、气味和口味上与试验药有差别,但是由于安慰剂是胶囊剂剂型,在很大程度上降低

表1 评判者来源分布 [n, (%)]

组别	药品生产厂家	临床研究人员	患者
安慰剂 (n=10)	2 (20.00)	6 (60.00)	2 (20.00)
试验药 (n=10)	2 (20.00)	7 (70.00)	1 (10.00)
合计	4 (20.00)	13 (65.00)	3 (15.00)

表2 评价者对安慰剂模拟效果的评价结果分析 [n, (%)]

组别	肯定是安慰剂	可能是安慰剂	不确定	可能是试验药	肯定是试验药
安慰剂 (n=10)	0 (0.00)	5 (50.00)	3 (30.00)	2 (20.00)	0 (0.00)
试验药 (n=10)	0 (0.00)	2 (20.00)	7 (70.00)	1 (10.00)	0 (0.00)
合计	0 (0.00)	7 (35.00)	10 (50.00)	3 (15.00)	0 (0.00)

表3 两药形、色、气、味与试验药比较的相似性评分 ($\bar{X}\pm SD$)

条目	A药 (n=20)	B药 (n=20)	P值
外形	8.125±3.021	9.000±1.885	0.280
颜色	5.935±2.895	8.325±2.160	0.005
气味	3.560±2.121	7.925±2.034	0.000
口味	4.050±2.121	7.700±1.542	0.000

表4 A药与B药在形、色、气、味方面与试验药的相似程度评价

	A药	B药		一致性 (%)
		相似	不相似	
外观评价	相似	20	0	100.00
	不相似	0	0	
颜色评价	相似	10	0	50.00
	不相似	10	0	
气味评价	相似	2	0	10.00
	不相似	18	0	
口味评价	相似	3	0	15.00
	不相似	17	0	

了安慰剂制作的难度。并且,受试者每次用药统一采用铝塑泡罩包装,安慰剂的规格、外观、包装、标签、标识等均与试验药一致。如果受试者之间不互相沟通交换药物,并且不刻意打开胶囊,是不易破盲的。

而对于中药的颗粒剂、口服液、丸、散、膏、丹等剂型,则对安慰剂的制作工艺要求较高,有时需根据中药复方的气味特点选择合适的辅料,并选择一定的药料配比。也可采用具有一定药理活性但其活性与研究药物效果无关的物料制作安慰剂,如在“胃癌前病变早期诊断早期治疗的关键技术研究”科研项目中,试验药物是摩罗丹,其安慰剂采用的是黄豆粉、淀粉、炭黑色素和炼蜜按照一定配比制成的棕色小蜜丸,其气味、崩解度等均能达到试验药的标准^[9]。还可在安慰剂中添加少量的试验药,使其外观、味道和气味与试验药具有一定的相似性。如在“中德合作中医药治疗肠易激综合症的临床研究”中,试验药是中药汤剂,含黄芪、防风、白芍等11味药,其安慰剂由微火炒至焦黄色的大米加5%原药制成。但此前的基础实验证实了含5%原药和10%原药的安慰剂对于胃肠动力均没有影响、无镇痛抗炎作用^[10]。所以对于此类加入一定比例原药的安慰剂,需要结合药效学、毒理学试验研究结果,判断低剂量是否有药理活性。

3.2 安慰剂模拟效果评价方法

就安慰剂模拟效果评价方法来看,目前还没有公认的中药安慰剂质量评价方法。国外有学者提出了安慰剂质量检查清单 (placebo quality checklist,

PQC)的概念,该清单侧重从盲法实施是否成功的角度对安慰剂的质量做出评价,但尚缺乏可靠验证^[11]。目前对中药安慰剂的质量评价多以人工评分为主^[9,12],即在特定条件下,请参与临床研究的各方人员对安慰剂和试验药进行独立评判,通过观察和品尝,对其外观、颜色、气味、口味等项目进行打分,以综合评分结果作为评价考察的指标。

本文介绍了采用人工评判方法从安慰剂成为试验药物可能性的整体模拟效果和形、色、气、味各单项模拟效果的2个方面评价安慰剂模拟效果。可以采用不同的评判人员进行评价,也可以是同一批评判者进行评价。后一种情况,需首先进行试验药物可能性的安慰剂整体模拟效果评价,以避免评判者在此之前同时拿到不同药物(安慰剂和试验药)进行形、色、气、味的比较,而无法做出试验药物可能性的客观判断。对于形、色、气、味各单项模拟效果评价,本文分别从安慰剂与试验药的差异性和安慰剂与试验药的一致性评价2个方面进行数据分析,这2个方面的结果本身具有一致性,只是前者反映的是2种药物与试验药相似性的差异,后者表达的是2种药物与试验药相似性的一致程度。差异性小,意味着一致性高;反之,差异性大,一致性则低。在实际操作中采用其中一种分析即可达到评价的目的。

但人工评判方法也有不足,不同评判人员可能存在的心理倾向及对于中药自身的观感、味感和气味具有不同的感应性,而导致人工评价方法在一定程度上受主观因素影响较大。所以在模拟效果评判的标准化和客观量化方面仍有待进一步提高,这也是行业内中药安慰剂模拟效果评价面临的共性问题^[13,14]。针对人工评判中存在的问题,有研究人员提出了改良方案^[15],建议在评判中增加随机设计以排除评判者的主观偏倚。如将试验药和安慰剂按照“试验药+试验药”以及“试验药+安慰剂”分别包装,并随机分发给若干评判者,评判者在盲态下独立对所发放包装中的两份样品(“试验药+试验药”或“试验药+安慰剂”)在外形、颜色、气味、口味、澄明度(液体)、均匀度(固体)等方面的一致性(或差异性)进行评价,并在表格上进行评分。采用此法可尽量减小评判者的主观倾向。目前还有学者开始尝试采用智能感官分析技术评价中药安慰剂质量^[16],通过视觉传感器、电子鼻、电子舌等技术来测定安慰剂在形、色、气、味等方面与试验药的一致性,将主观评判转化为客观数据,以实现评判的标准化控制^[17,18]。

3.3 对中药临床试验盲法实施的思考

中药新药Ⅱ期临床试验可以进行多个探索性试验,如剂量探索、用药方法探索等,对照可以是安慰剂、阳性药或不同剂量对照等。临床试验中制作安慰剂的目的是为了保证盲法的实施,除了不同剂型对盲法实施效果有影响外,不同的试验设计,其盲法实施的难度和方法也各不相同。

对于剂量探索临床试验,其对照药物的设计可以按照不同剂量组日服生药量进行折算,如高剂量组为100%原药,中剂量和低剂量可分别做成减低浓度的制剂,只要保证各个剂量组日服生药量达到设计的日服生药量即可,每天分若干次服用。由于每个剂量组药物均含有一定比例的原药,更容易达到不同剂量药物间气味和口味的一致。

对于药物用法的探索性临床试验,以探索某一中药口服液每日给药次数为例,设计2种服用方法,分别是每日服用4次和服用3次,试验药为按照日服生药量计算的100%浓度原药,试验组1按照一天4次、每次2支进行药物的服用(早、中、晚和晚睡前各服1次);试验组2在早、中、晚各服用1次,一天服用3次。但为了实施盲法,在晚睡前服用含10%原药的低剂量药物;对照组每日在早、中、晚和晚睡前各服用1次含10%原药的低剂量药物。对于这种药物服用方法探索的盲法试验,试验组2受试者同时服用了100%原药的高剂量药物和10%原药的低剂量药物,如这2种药物气味和口味相差较大,则非常容易导致该试验组破盲。在实际操作中,将3个组(每日用药次数不同的2个试验组、1个对照组)早、中、晚服用的药物全部贴上1号药标签,晚睡前服用的药物贴上2号药标签,明确告知受试者睡前服用的2号药不同于早、中、晚服用的1号药。这样一来,即使试验组2的受试者尝出1号药和2号药口味有差异,不排除另外2个组的受试者由于自身感觉的差异,在看到其服用不同药物标签的药物(早、中、晚为1号标签,睡前为2号标签)后,也会产生药物口味有差异的感觉,以此混淆了受试者对其所在组别的判断,最终达到盲法的目的。

在实际的临床试验操作中,破盲的发生,除因安慰剂制作外观上的明显不一致外,当试验药物有特殊的不良反应或/和功效时,安慰剂也容易被破盲;另外,还可能因受试者或研究者对试验药和安慰剂对比服用所致破盲。在临床试验中,如有规范的药品管理和质量控制,可以防止该情况的发生^[19]。目前多数中药安慰剂制作和以上安慰剂评价

的案例一样,外形上基本可以满足要求,不一致部分主要在颜色、气味、口味的模拟效果^[20]。因中药安慰剂制作仍存在一些技术困难,如在试验前对安慰剂模拟效果的评价出现差异,一是应在试验过程中重视药品管理,关注药品的发放、使用、回收,并采取相应的措施,防止受试者或研究者同时拿到2个制剂(试验药和安慰剂)并对比服用导致破盲的情况发生;二是应在试验完成时,分别由研究者和受试者评价其所接受的干预措施,以判断是否破盲。对同一种干预措施破盲者与未破盲者的效应进行评估,如两者差异明显,需进一步进行分析以评估破盲对试验结果的影响大小。

综上所述,安慰剂的成功制作对于提高临床患者的依从性,保证临床试验的顺利实施和试验结果的科学性具有一定意义。相信随着中药制剂临床研究的深入开展,中药安慰剂的生产研制技术会更加成熟。安慰剂的制作及模拟效果只是实施盲法试验中的一个环节,由于中药安慰剂在色、气、味上的特殊性,很难做到安慰剂与试验药完全一致。所以,在临床试验过程中,对于受试者和研究者依从性的管理非常重要,需要避免人为或有意破盲,以保证整个临床研究的完整性和可靠性。

参考文献

- 1 国家食品药品监督管理总局.《药物临床试验质量管理规范》(局令第3号). Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0288/24473.html>
- 2 国家食品药品监督管理总局.关于征求《药物临床试验质量管理规范》修订稿意见的通知. Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/113991.html>
- 3 蒋兆健,刘洁瑜,葛发欢,等.安慰剂在中药新药临床试验研究中的应用及思考.《中国现代中药》,2013,15(6):463-466.
- 4 国家食品药品监督管理总局药品审评中心.中药新药临床研究一般原则. Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/134581.html>
- 5 周跃华,朱家谷.浅谈中药新药临床及药学研究用样品的质量控制.《中国中医药信息杂志》,2009,16(12):4-5.
- 6 张德翠,段俊国,罗涛.浅谈中药临床试验安慰剂制作中应注意的问题.《中药药理与临床》,2009,25(2):124-125.
- 7 王琼,王怡茹,齐晓凤,等.随机对照研究中的中药汤剂的安慰剂.《世界中医药》,2016,11(8):1631-1634.
- 8 刘建平.循证中医药临床研究方法学.北京:人民卫生出版社,2006:121-123.
- 9 唐旭东,卞立群,高蕊,等.中药临床试验安慰剂制作探讨.《中国中西医结合杂志》,2009,29(7):656-658.
- 10 林媚,唐旭东,王凤云.肠安I号及低浓度试验药物对照安慰剂的试验药效学研究.《深圳中西医结合杂志》,2009,19(5):273-278.
- 11 Brinkhaus B, Pach D, Lüdtker R, et al. Who controls the placebo? Introducing a placebo quality checklist for pharmacological trials. *Contemp Clin Trials*, 2008, 29(2): 149-156.
- 12 王云飞,阮新民,吴焕林,等.大型双盲临床试验中中药安慰剂制备

- 方法及效果评价研究. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 255-258.
- 13 金冠钦, 孙黎, 夏玲红. 中药制剂肾八味胶囊的安慰剂制备及评价研究. 中国药师, 2014, 17(5): 734-736.
- 14 王雪峰, 董丹, 刘芳, 等. 中药临床试验研究安慰剂制作初探. 辽宁中医杂志, 2003, 30(12): 966.
- 15 李秋爽, 曹毅, 季聪华, 等. 中药安慰剂质量评价思考. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2017, 32(6): 2365-2368.
- 16 王茹茹, 刘玉杰, 杨添钧, 等. 中药安慰剂评价客观量化的思考. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3): 485-489.
- 17 王燕霞, 谢一辉, 龚嘉华, 等. 电子舌在食品药品中的应用. 江西中医药大学学报, 2014, 26(2): 79-82.
- 18 韩玉. 电子鼻在苍术质量评价中的应用研究. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- 19 吴萍, 张建武. 中药新药临床试验用药品的闭环管理模式研究. 中国中药杂志, 2013, 38(17): 2898-2900.
- 20 吴飞, 王优杰, 洪燕龙, 等. 中药安慰剂制备和临床使用的研究进展. 中国新药杂志, 2012, 21(18): 2161-2164.

收稿日期: 2018-04-14 修回日期: 2018-08-15

本文编辑: 樊斯斯