

基于症证结合评价润燥止痒方止痒作用及其特点的临床研究

程晓燕 丁正香 朱 沛 尹天雷 刘天舒 朱克俭

(湖南省中医药研究院附属医院,长沙,410006)

摘要 目的:评价润燥止痒方治疗阴虚风燥型皮肤瘙痒症止痒、证候疗效及其相关性,探索以症为主,症证结合的疗效评价模式。方法:采用分层随机、阳性药物平行对照、双盲双模拟观察设计方案,按1:1纳入符合病例选择标准的受试者240例,主要观察指标为皮肤瘙痒症主症及阴虚风燥证主次症状。评价该方止痒效应及证候疗效,分析主症及证候改善的相关性。结果:1)润燥止痒方止痒总显效率为55.93%,总有效率为92.37%,疗效优于对照药($P < 0.05$);治疗阴虚风燥证的总显效率、总有效率分别为67.80%和98.31%,与对照组比较组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2)治疗组止痒、证候疗效及治疗前后积分差值均显著相关($P < 0.05$);证候主要症状瘙痒入夜尤甚、皮肤干燥与瘙痒积分变化相关有统计学意义($P < 0.05$);典型阴虚风燥证患者证、病积分变化显著相关($P < 0.05$)而非典型证无相关性;结论:润燥止痒方对阴虚风燥型皮肤瘙痒具有较好止痒作用,其作用特点在于改善瘙痒及其伴随的入夜尤甚、皮肤干燥等症状。临床证候的典型性是影响疗效的因素。症证结合评价有助于评价中药改善症状的作用及其特点。

关键词 病证结合;润燥止痒方;皮肤瘙痒症;疗效评价;相关性

Evaluation on the Effect of Runzao Zhiyang Decoction and Its Clinical Characteristics Based on Syndrome and Symptom Combination

Cheng Xiaoyan, Ding Zhengxiang, Zhu Pei, Yin Tianlei, Liu Tianshu, Zhu Kejina

(Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Runzao Zhiyang decoction on relieving itching and its correlation with curative effect. Besides, to explore the evaluation mode of syndrome and symptom combination. **Methods:** According to 1:1 criteria, 240 cases were collected as the subjects. Using stratified random, positive drug parallel control, double blind double simulation, evaluate the antipruritic effect and symptom relief effect of Runzao Zhiyang decoction and the correlation of main symptoms and syndrome by observing the main symptom of skin pruritus of yin deficiency and wind dryness syndrome. **Results:** 1) The total efficiency rate of Runzao Zhiyang decoction is 55.93%, and total effective rate is 92.37%. The effect is more evident than that of the control drug ($P < 0.05$). The total efficiency rate of Runzao Zhiyang decoction in treating yin deficiency and wind dryness syndrome is 67.80%, and total effective rate is 98.31%. While there are no statistical significance ($P > 0.05$) between the decoction and the control drug. 2) There are obvious correlations among the curative effect, symptom relief effect and TCM scores before and after the treatment, with $P < 0.05$. The major symptoms itching increased at night and skin pruritus have obvious correlations to itching scores ($P < 0.05$). Besides, there are clear correlation between syndrome and symptom scores of patients of yin deficiency and wind dryness syndrome while none in atypical syndrome patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Runzao Zhiyang decoction has a good antipruritic effect on skin pruritus with yin deficiency and wind dryness syndrome. It can improve itching, increase itching in the night and skin dryness. The typicality of clinical syndrome is the influential factor of its curative effect. In addition, combination of symptom and syndrome evaluation mode is suitable in researching Chinese medicine's effect and its characteristics.

Key Words Combining Disease and Syndrome; Runzao Zhiyang decoction; Skin Pruritus; Evaluation of curative effect; Correlation
中图分类号:R275.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.003

西医辨病、中医辨证,病证结合论治,是目前中医及中西医结合临床及科研的主要模式^[1-2]。当患者主诉症状突出,成为患者就诊动因和急需解决的问题时,对症处理,即以症为主,症证或/及病结合常

常是医师临床病证结合选择的方式^[3]。由于传统相当部分疾病以症状命名,传统的病证结合实际上就是症证结合。如何结合中医临床模式和特色,评价对症处理药物疗效,是目前中医临床研究的热点和

难点之一。本文通过润燥止痒方治疗阴虚风燥型皮肤瘙痒症止痒作用及其特点的临床研究,对改善症状药物中医疗效评价方法进行初步探讨。

1 研究方案

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 参照“中药新药治疗风瘙痒的临床研究指导原则”^[4]、《中医外科学·皮肤瘙痒症》^[5]、《现代临床医学诊断标准丛书·口腔、皮肤科疾病诊断标准》^[6]有关内容制定。

1) 皮肤瘙痒症诊断标准。a. 主要症状:阵发性皮肤瘙痒,此起彼伏,程度不一;b. 皮损特点:无原发性损害,皮肤因搔抓而见抓痕、结痂、苔藓样变及色素沉着;c. 好发于老年及青壮年,情绪、饮食及外界刺激可诱发或加重病情。

2) 阴虚风燥证诊断标准及典型证、非典型证标准。阴虚风燥证诊断标准:主症:a. 瘙痒入夜尤甚或/及此起彼伏;b. 舌质红或暗红,苔干或花剥;c. 肌肤灼热或/及干燥。其他症状:a. 烦热;b. 咽干口渴;c. 大便艰难;d. 脉弦细或弦细数。

典型证、非典型证辨证标准。典型证:主症 a. 、b. 必备,另加主症 1 项或其他症状 2 项者。非典型证:不符合典型证辨证标准者。

1.1.2 纳入与排除标准 1) 纳入标准:符合西医皮肤瘙痒症诊断标准和中医阴虚风燥证辨证标准;年龄 18~70 岁;知情同意并签署相关文件者。

2) 排除标准:a. 某些系统疾病如糖尿病、肝胆疾病、内脏肿瘤、慢性肾功能不全、甲状腺功能异常、血液病、寄生虫病等原发性疾病引起的症状性皮肤瘙痒;b. 合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;c. 因搔抓引起局部皮肤感染者;d. 妊娠期或哺乳期妇女;e. 过敏体质或对本药成分过敏者。

1.2 试验方法

1.2.1 病例来源与例数 病例来源于湖南中医药大学第二附属医院等 4 家具备药物临床试验资质医疗机构的门诊住院病例。门诊病例注意严格控制可变因素,进行依从性监督,保证受试者单纯按试验方案用药。计划样本量 240 例,试验组、对照组的比例为 1:1。

1.2.2 随机分组及盲法实施 试验前由计算机软件产生盲表,将拟纳入临床试验病例数按典型与非典型证及试验单位分层,以 1:1 的比例将病例编号随机分组。

盲法选择与实施:采用双盲法、双模拟观察方

案,由研究单位将润燥止痒方制成胶囊剂,购买对照药品,并制备与对照药或试验药剂型、外观基本一致的受试药及模拟药品。临床试验实施时,按照受试者进入临床试验的先后顺序依次确定病例编号,接受与上述随机分组病例编号对应药盒编号所装药物治疗。临床试验结束,数据管理完成,数据锁定后揭盲进行统计分析。

1.2.3 治疗方法 试验组:口服,每次 4 粒润燥止痒胶囊+10 g 模拟乌蛇止痒丸,3 次/d。对照组:口服,每次 10 g 乌蛇止痒丸+4 粒模拟润燥止痒胶囊,3 次/d。

2 组均以 4 周为 1 个疗程,观察 1 个疗程。观察过程中,受试者不得使用以本试验目标适应病、证为主要适应证及可能对本病临床观察有影响的其他中西药物,并不得采用针对上述病证的其他治疗方法。

1.3 疗效评价

1.3.1 主要观察指标及记录 1) 皮肤瘙痒的程度、面积、发作频率、持续时间。用药前、用药后 1 周、2 周、3 周及用药结束后 1 周内各记录 1 次。各主症分级记分标准见附表。

2) 证候主次症状:瘙痒入夜尤甚、皮肤干燥、口干、烦热、大便秘结及舌脉象变化。用药前、用药后 1 周、2 周、3 周及用药结束后 1 周内各记录 1 次。各症状分级记分标准见表 1。

1.3.2 疗效评价标准 参照“中药新药治疗风瘙痒的临床研究指导原则·疗效判定标准”制订^[4]。

1) 止痒疗效判定标准:a. 临床控制:瘙痒完全消失,皮肤瘙痒症状积分和为 0;b. 显效:瘙痒明显减轻,皮肤瘙痒症状积分和减少 2/3 或以上;c. 有效:瘙痒减轻,皮肤瘙痒症状积分和减少 1/3 或以上;d. 无效:瘙痒程度、频率等均无明显改善,皮肤瘙痒症状积分和减少 < 1/3。

2) 阴虚风燥证疗效判定标准:a. 临床控制:治疗后证候总积分较治疗前减少 $\geq 95\%$; b. 显效:治疗后证候总积分较治疗前减少 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$; c. 有效:治疗后证候总积分较治疗前减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$; d. 无效:达不到有效标准。

1.4 统计分析 统计分析采用 SAS 8.02 统计分析软件。统计检验采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为差别有统计意义。

1) 计量资料数据采用均数 \pm 标准差进行统计描述。参数检验:经方差齐性检验,方差相齐者用 t 检验,方差不齐者用校正 t 检验(t' 检验)。组内用药前后比较,采用配对 t 检验。

表 1 症征分级记分标准

症状体征	症状分级计分标准
皮肤瘙痒 痒痒程度	无皮肤瘙痒(0分);轻微瘙痒,可不搔抓;或抚摩轻拍即可缓解(3分);明显瘙痒,忍不住要抓,但不影响工作及睡眠,可见搔抓引起的轻度抓痕或少许血痂(6分);剧烈瘙痒,常搔抓,情绪不安,影响工作及睡眠,可见搔抓引起的抓痕、血痂或苔藓样变(9分)。
痒痒面积(按烧伤手掌记法估计;患者的五指并拢时,单手掌的面积占体表总面积的2.5%)	无皮肤瘙痒(0分);皮损范围占体表总面积 $\leq 5\%$ (1分);皮损范围占体表总面积 $> 5\%$, $\leq 10\%$ (2分);皮损范围占体表总面积 $> 10\%$ (3分)。
发作频率	无皮肤瘙痒(0分);偶尔瘙痒(2分);阵发性瘙痒(4分);每天频频发作,或持续不已(6分)。
持续时间	无皮肤瘙痒(0分);每次持续时间 < 1 h(2分);每次持续时间 $1 \sim 3$ h(4分);每次持续时间 > 3 h或持续不已(6分)。
其他症状 痒痒入夜尤甚	无(0分);有(2分)。
皮肤干燥	无(0分);有(2分)。
口干	无(0分);有(2分)。
烦热	无(0分);有(2分)。
大便秘结	无(0分);有(2分)。
舌象	舌质淡,记(-);舌质红,记(+);苔薄白,记(-);苔干或少,记(+);其他舌象如实记录。
脉象	平脉,记(-);脉弦细数,记(+);如出现其他脉象,请如实记录。

表 2 2组止痒疗效综合评价及分析(例,%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
治疗组	118	56(47.46)	10(8.47)	43(36.44)	9(7.63)
对照组	114	42(36.84)	8(7.02)	47(41.23)	17(14.91)

注:统计量=2.06, $P=0.0393$ 。

表 3 2组皮肤瘙痒总积分治疗前后检测结果及分析

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值	统计量	P 值
治疗组	118	16.81 \pm 3.94	4.84 \pm 4.82	11.97 \pm 5.78	22.50	< 0.0001
对照组	114	16.33 \pm 3.68	5.93 \pm 5.00	10.40 \pm 5.71	19.44	< 0.0001

注:组间比较:疗前:统计量=0.94, $P=0.3470$;疗后:统计量=-1.69, $P=0.0921$;差值:统计量=2.07, $P=0.0395$ 。

表 4 2组阴虚风燥证疗效综合评价及分析(例,%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
治疗组	118	48(40.68)	32(27.12)	36(30.51)	2(1.69)
对照组	114	44(38.60%)	31(27.19%)	35(30.70)	3(3.51)

注:统计量=0.32, $P=0.7483$ 。

表 5 2组阴虚风燥证总积分治疗前后检测结果及分析

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值	统计量	P 值
治疗组	118	7.09 \pm 2.43	1.47 \pm 1.55	5.62 \pm 2.21	27.66	< 0.0001
对照组	114	6.98 \pm 2.39	1.49 \pm 1.59	5.49 \pm 2.42	24.21	< 0.0001

注:组间比较:疗前:统计量=0.35, $P=0.7285$;疗后:统计量=0.10, $P=0.9228$;差值:统计量=0.43, $P=0.6694$ 。

2)计数及等级资料数据采用频数(构成比)进行统计描述,等级资料组间比较采用秩和检验(2组比较采用WILCOXON法,多组比较采用Kruskal-wallis法)。计数资料采用 χ^2 检验,或Fisher确切概率法检验。

3)相关性分析采用秩相关、简单相关分析。等级资料用spearman秩相关系数,计量资料用pearson简单相关系数。

2 研究结果

2.1 病例入组与完成情况 共入组240例,完成232例(典型证候141例,非典型证候91例),脱落8例。治疗组120例中,完成118例(典型证候72例,非典型证候46例),脱落2例;对照组120例中,完成114例(典型证候69例,非典型证候45例),脱落6例。2组组间差异无统计学意义(统计量=1.43, $P=0.1520$)。

2.2 临床资料 2组受试者疗前主要人口学资料性别、年龄、身高、体重、病例来源;病情资料病程、瘙痒总积分及其程度、面积、频率、时间评分分级、中医证候总积分等,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示2组受试者分布均衡,具有可比性。

2.3 疗效评价 止痒及证候疗效评价,见表2-表5。

由上可见,2组病例疗后瘙痒及证候总积分均显著下降($P < 0.05$),组间比较治疗组止痒疗效优于对照组($P < 0.05$)。

2.4 疗效相关性分析

2.4.1 治疗组止痒疗效与证候疗效相关性分析 见表6、表7。

由下可见,治疗组止痒疗效与证候疗效综合评价,以及皮肤瘙痒总积分与证候总积分治疗前后变化均具有相关性($P < 0.05$)。

表 6 治疗组止痒疗效与证候疗效相关性分析
(*n* = 118, 例, %)

类别	临床控制	显效	有效	无效
止痒疗效	56(47.46)	10(8.47)	43(36.44)	9(7.63)
证候疗效	48(40.68)	32(27.12)	36(30.51)	2(1.69)

注:不同疗效间分析:统计量 = -0.59, *P* = 0.5556; Spearman 等级秩相关系数 = 0.39, *P* < 0.0001。

表 7 治疗组皮肤瘙痒总积分与证候总积分治疗前后检测结果及相关性分析 (*n* = 118%)

类别	治疗前	治疗后	前后差值	统计量	<i>P</i> 值
瘙痒积分	16.81 ± 3.94	4.84 ± 4.82	11.97 ± 5.78	22.50	<0.0001
证候积分	7.09 ± 2.43	1.47 ± 1.55	5.62 ± 2.21	27.66	<0.0001

注:不同类别积分间比较:疗前:统计量 = 22.81, *P* = 0.0000; 疗后:统计量 = 7.23, *P* = 0.0000; 差值:统计量 = 11.15, *P* = 0.0000。Pearson 相关系数 = 0.21, *P* = 0.0201。

2.4.2 治疗组瘙痒积分与证候各症状评分治疗前后差值相关性分析 见表 8。

表 8 治疗组瘙痒积分与证候各症状评分治疗前后差值相关性分析 (*n* = 118)

症状	差值	相关系数	<i>P</i>
瘙痒总积分	11.97 ± 5.78	1.00	-
瘙痒入夜尤甚	1.56 ± 0.83	0.4127	<.0001
皮肤干燥	0.97 ± 1.04	0.2080	0.0238
口干	0.75 ± 0.97	-0.0868	0.3498
烦热	0.90 ± 1.00	0.0201	0.8287
大便秘结	0.98 ± 1.00	-0.0207	0.8237
舌象	0.21 ± 0.50	0.1141	0.2188
脉象	0.26 ± 0.53	-0.1115	0.2293

由上可见,证候各症状中瘙痒入夜尤甚、皮肤干燥、舌象的治疗前后评分差值与疾病治疗前后积分差值相关有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.4.3 治疗组阴虚风燥证主症与次症评分与瘙痒积分治疗前后变化相关性分析 见表 9。

表 9 治疗组瘙痒积分与证候主、次症评分治疗前后差值相关性分析 (*n* = 118)

症状	差值	相关系数	<i>P</i>
瘙痒总积分	11.97 ± 5.78	1.00	-
主要症状	2.53 ± 1.39	0.40	<0.0001
次要症状	3.10 ± 2.18	-0.04	0.6692

由上可见,主要症状与瘙痒积分差值相关有统计学意义(*P* < 0.05),次要症状与疾病积分差值相关无统计学意义(*P* > 0.05)。主要症状积分差值与瘙痒总积分包括瘙痒程度、面积、频率、时间等亦均有相关且有统计学意义。

2.4.4 典型证、非典型证瘙痒与证候总积分治疗前后变化相关性分析 见表 10、表 11。

表 10 2 组典型证皮肤瘙痒总积分与证候总积分治疗前后结果及相关性分析 (*n* = 141)

类别	治疗前	治疗后	前后差值	统计量	<i>P</i> 值
瘙痒积分	16.86 ± 3.87	4.95 ± 4.85	11.91 ± 5.85	24.15	<0.0001
证候积分	8.30 ± 1.87	2.12 ± 1.56	6.18 ± 2.02	36.29	<0.0001

注:Pearson 相关系数 = 0.25, *P* = 0.0024。

表 11 2 组非典型证皮肤瘙痒总积分与证候总积分治疗前后结果及相关性分析 (*n* = 91)

类别	治疗前	治疗后	前后差值	统计量	<i>P</i> 值
瘙痒积分	16.13 ± 3.70	6.03 ± 5.02	10.10 ± 5.54	17.40	<0.0001
证候积分	5.69 ± 2.18	1.07 ± 1.40	4.63 ± 2.14	20.64	<0.0001

注:Pearson 相关系数 = 0.18, *P* = 0.0884。

由上可见,典型证、非典型证病例的证、病积分疗后均有明显下降,与疗前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。典型证病例的证、病积分差值 Pearson 相关有统计学意义(*P* < 0.05),而非典型证病例的证、病积分差值 Pearson 相关无统计学意义(*P* > 0.05)。

3 讨论

皮肤瘙痒症是一种以皮肤瘙痒为主要症状而无原发性皮肤损害的皮肤科常见病、多发病之一,属于中医“风瘙痒”“痒风”“风痒”“诸痒”范畴。《外科大成·诸痒》谓:“风盛则痒。”《医宗金鉴·外科心法要诀》则指出:“痒属风,亦各有因”。风之由来,有内外之分,阴虚风燥是中老年患者最常见的证候。润燥止痒方即遵上法择药组方而成。润燥止痒方源自中医皮肤科名老中医欧阳恒教授经验方,处方由制何首乌、白芍、牡丹皮、地龙、水牛角、全蝎、白鲜皮、皂角刺、桑枝、路路通等组成。功能养阴润燥,凉血通络,驱风止痒。用于阴虚风燥证,症见皮肤瘙痒,瘙痒入夜尤甚,此起彼伏,皮肤干燥,五心烦热,咽干口渴,大便秘结,舌质暗红,苔干或花剥,脉弦细数等。

临床研究结果表明,润燥止痒方止痒总显效率为 55.93%,总有效率为 92.37%,疗效优于对照药且组间差异有统计学意义(*P* < 0.05);治疗阴虚风燥证的总显效率为 67.80%,总有效率为 98.31%,与对照组比较组间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

有关瘙痒症与阴虚风燥证疗效综合评价及评分治疗前后变化相关性分析结果表明,治疗组止痒疗效与证候疗效 Spearman 相关均有统计学意义(*P* < 0.05);瘙痒及证候积分治疗疗后均显著下降,与疗前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05),瘙痒症

nin 作为通路中的关键因子,一方面其表达程度与肝癌的发生发展及转移呈正相关,另一方面其可以激活下游转录因子 4 (Tcf-4)^[7] 基因和靶基因之一的 CD44v6 基因^[8] 调节细胞凋亡、细胞周期以及细胞黏附等肿瘤发生的多种机制。

本研究通过流式细胞检测得出的臭牡丹总黄酮处理 HepG2 细胞后细胞凋亡率明显增加。不同浓度臭牡丹总黄酮分别干预 HepG2 细胞 48 h 后,发现随药物浓度的增加, β -catenin、Tcf-4、CD44v6 表达下降程度越高,说明臭牡丹总黄酮可以抑制 β -catenin 的表达,进而抑制相关因子 Tcf-4 和 CD44v6 转录而发挥其抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的作用,表明臭牡丹总黄酮抗肝癌 HepG2 的机制可能与阻碍 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

参考文献

- [1] 马玲,彭丽花. 中药臭牡丹与气道高反应[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(26):3264-3266.
[2] 常徽. 植物黄酮抗肿瘤研究进展[J]. 国外医学,2006,33(5):

296-300.

- [3] 杨博,李志裕,尤启冬. 黄酮类化合物的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 药学进展,2008,32(9):391-397.
[4] Motoo Y, Sawabu N. Antitumor effects of saikosaponins, baicalin and baicalein on human hepatoma cell lines[J]. Cancer Lett, 1994, 86(1):91-95.
[5] 绳娟,杨振,姜红柳,等. 黄芩总黄酮对 S180、Hep-A-22 和 Bcap-37 肿瘤细胞的抑制作用[J]. 吉林大学学报,2008,34(3):401-404.
[6] Lin L, Wang P, Zhao XL. Study on curcumin-induced apoptosis in ovarian cancer resistant cell lines COC1/DDP[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012, 43(3):335-339.
[7] Zhang CY, Zhang L, Yu HX, et al. Curcumin inhibits the metastasis of K1 papillary thyroid cancer cells via modulating E-cadherin and matrix metalloproteinase-9 expression[J]. Biotechnol Lett, 2013 Mar 9. [Epub ahead of print].
[8] Sun H1, He S, Wen B, et al. Effect of Biejiajian Pills on Wnt signal pathway molecules β -catenin and GSK-3 β and the target genes CD44v6 and VEGF in hepatocellular carcinoma cells[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2014, 34(10):1454-1458.

(2016-05-25 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 953 页)

与证候积分差值 Pearson 相关亦均有统计学意义($P < 0.05$)。提示止痒与改善证候具有同步性,即对证与辨证治疗的必要性。瘙痒与阴虚风燥证各症及主、次症治疗前后积分或评分差值相关性分析结果说明,瘙痒症状的改善与证候主症密切相关,这有助于分析确定治疗药物的临床特点及定位。非典型症与典型症瘙痒与证候积分治疗前后变化相关性分析进一步论证了使用润燥止痒方对症处理时辨证准确与否的重要性。

综上所述,本临床研究采用对症处理与辨证论治相结合的方法,对润燥止痒方的止痒效应及其特点进行了评价,同时对中医证候结合评价对症处理药物疗效的临床研究模式进行了初步的探讨与实

践,希望能够为建立以证为主,证证或证或/及病结合的疗效评价模式提供有益的思路与方法。

参考文献

- [1] 朱克俭. 欧阳锜研究员病证结合诊疗经验[J]. 中国农村医学, 1996, 24(8):51-53.
[2] 戴恩来. 病证结合,优势互补-构建中西医结合的临床基本模式[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(3):91-92.
[3] 朱克俭. 中医新药适应病症(证)与方案设计有关问题探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2):73-76.
[4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第三辑)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 1997:99-100.
[5] 陆德铭. 中医外科学(普通高等教育中医药类规划教材)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997:147-151.
[6] 周长江,钱学治. 现代临床医学诊断标准丛书·口腔、皮肤科疾病诊断标准[M]. 北京:科学出版社, 2001:348-350.

(2016-05-25 收稿 责任编辑:洪志强)