

# 随机对照研究中的中药汤剂的安慰剂

王琼<sup>1,2,3</sup> 王怡茹<sup>1,2</sup> 齐晓凤<sup>1,2</sup> 梁倩倩<sup>1,2</sup>

(1 上海中医药大学附属龙华医院,上海,200032; 2 上海中医药大学脊柱病研究所,上海,200032; 3 上海中医药大学附属龙华临床医学院)

**摘要** 安慰剂的恰当使用是临床随机对照研究中的重要环节之一。由于中药汤剂具有特殊的气味、色泽和口感,在其安慰剂的制作上存在极大的困难。本文从安慰剂重要性、临床随机对照试验中使用状况出发,从安慰剂制备、安全性、合格性检测及伦理性四个方面进行论述,以期为医学研究人员在临床随机对照试验中合理选择中药汤剂安慰剂提供理论依据。

**关键词** 中药汤剂;随机对照试验;安慰剂

## Placebo Study in the Randomized Clinical Trials of Chinese Decoction

Wang Qiong<sup>1,2,3</sup>, Wang Yiru<sup>1,2</sup>, Qi Xiaofeng<sup>1,2</sup>, Liang Qianqian<sup>1,2</sup>

(1 Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2 Institute of Spine Disease of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3 Longhua College of Clinical Medicine of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**Abstract** The application of placebo is essential in Randomized Clinical Trials (RCT). It is very difficult to mimic the placebo in decoction which has special smell, color and taste. Therefore, it is tough to make placebo decoction. This paper discuss the importance of placebo, the application of placebo in decoction, and its preparation, safety, eligibility and ethnicity to provide reference for researchers who would use placebos in RCT.

**Key Words** Decoction; Randomized Clinical Trial; Placebo

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.08.064

相传明代名医傅青主曾让患者丈夫将石头煮软当做药引子来治疗妻子的疾病,石头没有煮软,但妻子却被丈夫诚心所感动进而病愈的故事。在这里起治疗作用的是患者强大的心理暗示,或许这是中医药历史上安慰剂使用的最原始理念。其实中医药历史上并不存在所谓安慰剂概念,古代医家一般将疗效归功于药物本身的治疗效果。

目前临床试验中,循证医学占主导地位,中医药若想得到更广泛的认可,必须遵从循证医学的基本原则:随机、对照、双盲及重复<sup>[1-3]</sup>。在这四大基本原则中,双盲实施的重要环节之一是安慰剂制备和使用<sup>[4]</sup>。安慰剂的英文单词为 Placebo,来自拉丁文 Placere,翻译为“To Please”,意为“会令我喜悦”。临床研究中,安慰剂通常指各种无活性制剂,用来缓解患者病情或满足患者的治疗要求<sup>[5]</sup>,于是在医疗实践中便产生了安慰剂效应(Placebo Effect)。通常所讲的安慰剂效应指的是安慰剂的正面效应即治疗效应,其产生可能来自患者对结果乐观的期望或疾病的自身规律(有好转趋势的自身规律)。不过研究

还表明,安慰剂不仅具有一定的治疗作用,还具有一定的不良反应,即反安慰剂效应(Nocebo Effect)<sup>[6]</sup>。反安慰剂效应(Nocebo)指安慰剂所产生的负面效应,包括嗜睡、头昏、乏力、恶心及荨麻疹等,其机制可能为患者对结果的错误期望进而导致机体产生的一些自发性变化<sup>[7-8]</sup>。因此,在临床医学研究中,如何采用恰当的方式来排除药物的安慰剂效应及反安慰剂效应,对我们认识所要研究的药物本身对机体的治疗效应及不良反应具有重要意义<sup>[9]</sup>。

### 1 中药汤剂随机对照研究中为什么要使用安慰剂

早在1970年,FDA就认同了再评价新药疗效时的安慰剂对照研究。在中医药II、III临床试验中,通常需要采用安慰剂做对照。这是因为安慰剂具有一定的“治疗作用”,研究表明,大约35%的患者可以从安慰剂治疗中获益,尤其是能缓解生理性及心理性疾病带来的疼痛感,反安慰剂的发生率与安慰剂效应相近<sup>[10-11]</sup>。在临床随机对照研究中安慰剂使用具有非常重要意义,主要表现在如下3个方面。

#### 1.1 可得到试验药物实际治疗作用与不良反应

临床试验中干扰因素较多,研究者通常希望得到试验药物单纯的治疗作用。普遍认为,临床试验中干预组实际治疗作用等于单纯药物治疗作用与安慰剂效应之和。同理,药物不良反应也等于药物实际不良反应与反安慰剂效应之和<sup>[12]</sup>。因此,若要排除安慰效应或反安慰剂效应,应该在对照组中设置安慰剂,用以抵消安慰剂正、负面效应<sup>[13]</sup>。

安慰剂对照具有更好内在有效性及检验灵敏性(是区别试验有效还是无效的能力)<sup>[20]</sup>,在中药新药临床试验方法选择上常常采用3组研究方法(Three-arm-study),即阳性药、安慰剂和受试药物3组,此种研究设计在镇痛、抗抑郁等易于心里暗示影响的疾病中具有明显优越性<sup>[21]</sup>。

**1.2 安慰剂是盲法实施的关键环节** 安慰剂使用是盲法(Blinding)能够成功实施的关键环节之一。盲法主要目的是减少受试者和研究者在评估某种干预作用效果时产生的偏倚。一般而言,双盲(研究者及受试对象均不知晓分组情况)由于排除了来自研究者及受试者的主观偏倚,这样的结果较单盲更接近事实的真相。但双盲法实施比较复杂,若非经过周密的设计,在实施过程中极易破盲,因此,安慰剂应该从包装、外观、气味甚至口感上应完全与试验药物相同,这样试验者及受试者在试验过程中采用简单的视觉、触觉和味觉不易简单区分试验药品与安慰剂。此外,试验结束后,还应该进行一定的检验,以确认盲法是否得到有效实施<sup>[14]</sup>。

**1.3 中药汤剂安慰剂制备势在必行** 中药传统剂型为汤剂,目前中药临床应用也普遍以汤剂为主<sup>[16]</sup>。但中药汤剂具有特殊的颜色、气味和口感,给安慰剂制作带来了极大的困难<sup>[17]</sup>。此外,即使同一批次药物由于煎煮过程中的浸泡、加水量及火候的不同而可呈现出不同的颜色和口感<sup>[18]</sup>。2004年,美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在新药研究中指出:随机、双盲、安慰剂研究得到临床证据等级是最高的,若无及其充分的理由,植物药研究中应该使用安慰剂<sup>[15]</sup>。因此,中药尤其新药研发中使用安慰剂进行临床疗效及不良反应观察不仅是一个规范的临床随机对照的要求,也是中医药向世界证明其科学内涵的有效途径之一<sup>[19]</sup>。

## 2 中药汤剂随机对照研究中安慰剂的使用状况

笔者通过 SinoMed 检索平台采用“中草药”及“随机对照试验”的主题词及自用词“中药汤剂”“汤”“中药”“草药”“随机对照研究”等自由词对

《中国生物医学文献数据库》《中国医学科普文献数据库》及《北京协和医学院博硕士学位论文文库》进行检索(检索时间为2015年5月10日),共获得6796篇文献,加入“安慰剂”作为主体词语进行二次检索后共获得文献46篇,其中包括10篇综述类研究。此结果与付娟娟等研究相一致<sup>[22]</sup>,即中药安慰剂临床随机对照试验使用比例较低<sup>[28]</sup>。

综上,中药汤剂安慰剂使用远没有达到理想状态,在今后研究中,要加大中药汤剂安慰剂制备的投入力度以及形成专门针对中药汤剂安慰剂制备、检验及认证的标准流程。

## 3 随机对照试验中理想的中药汤剂安慰剂特征

理想的安慰剂为不含有任何活性成分,同时与受试药物在包装、标签上完全相同,在制剂外观上完全一致,即在满足对受试者无健康危险的同时,外观、气味、口感与受试汤药接近,受试者及研究人员无法从外观和气味上辨别是受试药物还是安慰剂。此外,受试药物与安慰剂应具备较易区分的化学特性,经过化学成分检测包括理化鉴别、光谱检测或色谱检测等能准确区分安慰剂及受试药物<sup>[23-27]</sup>。

## 4 安慰剂制备

**4.1 安慰剂原料选择** 中药汤药安慰剂选择以不对该临床试验所治疗起药理活性的物质。目前中药汤剂安慰剂通常采用辅料、香精和色素相结合的方式制备。其中,辅料常采用淀粉、乳糖及糊精等<sup>[29]</sup>;色素多采用食用色素焦糖色素、柠檬黄色素、日落黄色素、苋菜红等<sup>[30]</sup>。香精多采用凉茶香精、香草香精等可使用香精。

### 4.2 安慰剂制备方案

**4.2.1 加入一定比例受试药物** 为更好的模拟试验药物的特殊气味、色泽和口感,可在安慰剂中加入一定比例的受试药物,加入之后可进行药效学试验检测安慰剂中加入的受试药物对观测结果无影响<sup>[31]</sup>。

**4.2.2 剔除有效成分** 在明确知晓受试汤药活性物质之后,采用多步溶剂提取方法提出汤剂中活性物质,再辅以香精和色素对药物的颜色、气味和口感进行校正<sup>[32]</sup>。由于中药汤剂作用多为多靶点、具体机制不甚明了,因此,此种方法具有较大的局限性。此外,若明确知晓受试汤药确切的活性物质,一般采用提纯的方法制备非汤剂型的新型剂型,如在青蒿中发现活性物质青蒿素后,在抗疟的过程中不再采用汤剂而直接使用青蒿素的针剂、粉剂或片剂。

**4.2.3 改变剂型** 将中药汤剂进行提取浓缩后制

作成胶囊、片剂和丸剂后制作安慰剂。相对而言,胶囊、片剂和丸剂安慰剂制作工艺难度较汤剂小<sup>[33-34]</sup>。但由于汤剂一般使用的原药材剂量较大,胶囊、片剂或丸剂若要达到与汤剂一样的剂量,则受试者将要服下相当大的药物。以120 g的生药材(中药复方中12味左右的药量,一个较小的处方)为例,最大提纯比例为1:10,即至少提取12 g活性物质,压制成片剂后,除去定型剂型的辅料,一片药最多含有0.5 g活性物质,12个的活性物质最少压制成24片药。如此大的量很难保证受试者的依从性。

### 4.3 安慰剂安全性检测

4.3.1 原材料安全性 为保证受试者安全,在保证安慰剂外观、色泽和气味同时,其所使用的辅料、香精及色素需严格遵守国家颁布的《药用辅料质量标准》和《食品添加剂使用卫生标准》<sup>[29-34]</sup>,严格控制安慰剂的质量。

4.3.2 稳定性试验 将安慰剂放置在制定的温度及湿度,对性状、化学鉴别、粒度、硬度、水分含量、融化性即微生物限度进行鉴别。稳定性试验是安慰剂质量重要评价指标之一,是核定该安慰剂的稳定性及使用期主要依据。主要采用方法有加速稳定性试验和常温稳定性试验。加速稳定试验是将临床试验条件下包装的试剂置于温度为37~40℃,相对湿度为75%±5%环境下,每月进行1次检查,连续进行3个月,若一直保持稳定,则试剂可在正常环境下保存2年<sup>[35]</sup>。目前,食品及药品生产部门多采用加速稳定试验对产品的稳定性及使用周期进行检测。

### 5 安慰剂成功与否的评估

中药汤剂是否成功制作主要通过招募健康志愿者,通过志愿者的视、触、嗅、味觉对安慰剂与受试药物对比进行测试。志愿者在充分了解试验进程的基础上,签署知情同意后对安慰剂进行测试。为保证测试结果不受个体差异影响,一般选择10个以上志愿者进行测试。由于中药汤药具有特殊的气味、色泽和口感,因此,对安慰剂从这3个方面的检测具有重要意义与价值<sup>[36]</sup>。

5.1 对内、外包装、标签及说明书测评 志愿者拿到受试药与安慰剂后对包装、标签及说明书进行测评,评分标准可参照王云飞等对大型双盲安慰剂制备效果评估方法进行<sup>[30]</sup>。每一项分为5个等级,每一项打分在0~10分之间,与样品完全一样为10分,完全不一样为0分,比较相似7.5分,不确定为5.0分,具有较大差异为2.5分,介于2个等级之间可视情况酌情打分<sup>[30]</sup>。

5.2 对安慰剂本身测评 对安慰剂颜色、口感、气味、透明度/浑浊程度同样根据上述评分标准进行评分,10分为与受试药物完全一致,0分为完全不一致。

5.3 分辨度测评 采用盲法对受试药及安慰剂进行判别。取各不少于10份的受试药及安慰剂,随机化分组后,按照志愿者座次将药物分发给志愿者,每位志愿者一杯药物(受试药或安慰剂),志愿者根据自己经验对自己面前药物气味、色泽及口感进行评定,评定结果为安慰剂或受试药。结果汇总后与实际药物属性进行一致性检验。一致性检验采用二次加权Kappa检验(Kw),其中Kappa检验<0.00,一致性较差(Poor);0.00~0.20之间,一致性较小(Slight);0.21~0.40之间,一致性一般;0.40~0.60,一致性中等(Moderate);0.61~0.80之间,具有显著一致性(Substantial);0.81~1.00,具有高度一致性(Almost Perfect)<sup>[37]</sup>。

### 6 安慰剂伦理问题

安慰剂使用过程需遵从伦理问题,研究者必须向受试者详细说明试验的目的、性质以及受试者在试验过程中可能获得的受益以及可能存在的风险,在受试者充分了解其可享有的权利和应尽的义务之后,签署知情同意书,方可进行安慰剂的临床试验<sup>[38-41]</sup>。

当已明确存在可阻止疾病进展的有效治疗,伦理不允许对患者单纯使用安慰剂治疗。中医药临床研究是否使用安慰剂目前普遍遵从刘建平教授的建议:1)研究疾病具有自限性,即使不经过治疗大多数情况也可以痊愈;2)研究疾病目前无特效治疗,需探索新的治疗手段;3)研究疾病属于慢性病范畴,短期不进行治疗不至于明显影响预后。满足上述三个条件之一的情况方可使用安慰剂<sup>[42]</sup>。

在临床试验方案设计方面,可采用叠加设计(Add-on Design)方案以将损害降之最低,即试验组可在标准疗法基础上叠加中药汤剂,对照组采用安慰剂叠加标准疗法。

### 7 讨论

目前,中药汤剂临床研究属于补充替代医学范畴,其科学性及其有效性毋庸置疑。目前我们要寻找适合切实有效的证据对药物本身的治疗效应进行验证。而随机、对照、安慰剂临床试验是目前所公认的最严格的检验。因此,在中医药随机对照研究中对安慰剂进行研究是中医药向世界展示其疗效的重要一步<sup>[43-44]</sup>。

当中医药研究临床研究得到令人信服的高等级质量之后,中医药才能更广泛的被主流医学所接受,进而可使更多的人受益于中药汤剂,更多人关注中医药的发展,进而更多的人投身于中医药的研究之中。其实在主流医学在发展的过程中广泛吸纳了生物、化学、物理以及计算机等先进的科学技术手段,此外,主流医学也选择性的吸收了补充替代医学的一些有效的治疗方法。如主流医学中的脱敏疗法,采纳的便是顺势疗法的治疗理念。

中医药汤药临床随机对照试验中存在诸多问题,其中如何准确的制备安慰剂就是其重要难题之一。目前中医药汤剂有效性的研究中已经取得了一定的可值得借鉴的经验,如 Edmund K. Li 等采用灵芝和三妙散治疗类风湿关节炎疾病的随机、双盲、安慰剂对照研究中,将三妙散及灵芝按照一定的比例进行浸泡、煎煮,取 3 次煎煮药汁在 660 mmHg, 60℃ 条件下进行蒸干处理,将所得到的粉末装入胶囊中,而安慰剂的胶囊采用的是淀粉和色素进行模拟<sup>[45]</sup>。这样进行临床试验虽然存在一定的争议,如不能进行辨证论治,在蒸馏和过滤的过程中可能存在有效成分流失的现象等。但笔者认为在中医药汤剂临床研究的初始阶段,不能做到面面俱到也在所难免,若因为不能做到面面俱到而不去努力探索,则非常不可取。我们目前所要做的就是尽快将中医药的有关概念融入主流医学中,正如 Angell<sup>[46]</sup> 教授所指出那样:医学中本没有主流医学与补充替代医学,只有被充分验证的医学和尚未被充分验证的医学。而目前中医药面临的最大的问题就是缺乏对其有效性的严格检验。

#### 参考文献

- [1] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials[J]. JAMA, 2001(285):1987-1991.
- [2] Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomized trials: hiding who got what[J]. Lancet, 2002, 359(9307):696-700.
- [3] Huwiler-Muntener K, Junker C, et al. Quality of reporting of randomized trial as a measure of methodologic quality[J]. JAMA, 2002, 287(21):2801-2804.
- [4] 张宏伟, 刘建平. 临床试验中的盲法[J]. 中医杂志, 2007, 48(5):408-410.
- [5] 樊朝美, 王雪峰. 安慰剂在心血管病临床研究中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(5):396-398.
- [6] Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide[J]. Pain, 1997, 71(2):135-140.
- [7] Blackwell B, et al. Demonstration to medical students of placebo administration[J]. J Clin Invest, 1972(37):533.
- [8] Wolf S, Pinsky PH. Effects of placebo administration and occurrence of toxic reaction[J]. JAMA, 1954, 155(4):339.
- [9] 邓潇斐, 罗非, 郭建友. 反安慰剂效应及其内在机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 50(5):591-596.
- [10] Walach H. The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere; beware of the placebo trap[J]. J Altern Complement Med, 2001, 7(3):213-218.
- [11] Beecher HK. Powerful placebo[J]. JAMA, 1995, 159(17):1602-1606.
- [12] 张惠, 朱丹, 于秋红. 安慰剂在中药临床试验中的应用特点及存在问题[J]. 中国药物评价, 2015, 32(4):237-240.
- [13] 吴静. 安慰剂对照与中药临床试验[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(10):906-910.
- [14] 毕京斌, 段俊国, 刘曾敏. 安慰剂对照在中药临床研究中的作用探讨[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4):59-61.
- [15] Food and Drug Administration. Guidance for industry: botanical drug products[S]. 2004:9-10.
- [16] 黎创, 毛炜, 张蕾, 等. 多中心临床研究关于中药剂型的探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8):1970-1971.
- [17] 张慧芝. 安慰剂在医学中的应用[J]. 药物研究, 2003, 3(5):58.
- [18] 韩春雯, 李海昌, 温成平, 等. 中医药随机对照临床试验安慰剂选择的探讨[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2014, 29(4):1165-1167.
- [19] 曹刚, 朱可. 中药临床试验安慰剂制作探讨[J]. 健康导报:医学版, 2015, 20(4):207-207.
- [20] Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-controlled trials in the evaluation of new treatment. Part I: ethical and scientific issues[J]. Ann Intern Med 2000, 133(6):464-470.
- [21] 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[J]. 中国现代中药, 2013, 15(6):463-466.
- [22] 付娟娟, 王刚, 毛兵. 中医药随机对照试验中安慰剂应用科学性与伦理性评价[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(9):781-785.
- [23] 赵婷, 刘瓦利, 吴萍, 等. 防风通圣颗粒治疗亚急性性湿疹的随机、安慰剂对照研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7):1415-1418.
- [24] 刘亚军, 沈洪, 崔月萍, 等. 辨证治疗功能性消化不良 50 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(10):41-43.
- [25] 赵鲁卿, 张声生, 沈洪, 等. 健脾疏肝法治疗功能性消化不良脾虚气滞证: 基于患者评价的随机、对照试验[J]. 世界中医药, 2015, 10(5):690-694.
- [26] 刘志刚, 柴程芝, 朱欣佚, 等. 葛根汤治疗原发性痛经的多基线单病例随机对照试验[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7):2473-2476.
- [27] 徐金美, 何立人, 钱义明, 等. 佐金平木方治疗高血压伴颈动脉粥样硬化患者疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5):621-623.
- [28] 武胜萍, 徐立鹏, 郭宇, 等. 中国近 30 年临床研究中安慰剂的应用现状[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7):1410-1414.
- [29] 吴飞, 王俊杰, 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[J]. 2012, 21(18):2161-2164.
- [30] 王云飞, 软新民, 吴焕林, 等. 大型双盲临床试验中中药安慰剂制备方法及其效果评价研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3):255-258.

- 相关性研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 3(27): 67-70.
- [36] 针嫻, 高建平. 潞党参质量标准研究[D]. 太原: 山西医科大学硕士学位论文, 2013.
- [37] 肖瑶, 王运丽, 刘春生, 等. 黔产党参药材的基原以及药材质量研究[A]. 中国商品学会. 第四届中国中药商品学术大会暨中药鉴定学科教学改革与教材建设研讨会论文集[C]. 中国商品学会, 2015: 6.
- [38] 李达, 何先元, 冯婧, 等. 不同生长年限川党参多糖、总黄酮含量的分析比较[J]. 光谱实验室, 2012, 29(3): 1724-1728.
- [39] 针嫻, 高建平, 曹玲亚. 潞党参多糖含量测定[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 498-500.
- [40] 南换杰, 秦雪梅, 武滨, 等. 潞党参多糖的超声提取和含量测定[J]. 山西医科大学学报, 2008, 39(7): 641-643.
- [41] 王爱娜, 秦雪梅, 张勇. 高效液相色谱法测定不同产地党参中苍术内酯Ⅲ的含量[J]. 中国药理学杂志, 2005, 18(40): 1436-1437.
- [42] 金凤华. 甘肃白条党参指纹图谱和药效关联性分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [43] 郝桂明, 李欢欣, 赵春杰. 反相高效液相色谱法测定党参中苍术内酯Ⅲ含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 5(19): 337-339.
- [44] 宋丹, 程雪梅, 李隆云. HPLC 测定不同产地川党参中党参炔苷含量[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2133-2135.
- [45] 封士兰, 胡芳弟, 刘欣, 等. HPLC 研究甘肃产白条党参指纹图谱[J]. 中成药, 2005, 27(7): 745-748.
- [46] 李越峰, 张泽国, 徐富菊, 等. 烘制法对党参中党参炔苷含量的影响[J]. 中兽医医药杂志, 2015(2): 38-41.
- [47] 刘书斌, 张樱山, 李硕, 等. 甘肃不同产地党参中表征成分党参炔苷的含量分析[J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(5): 15-19.
- [48] 贡东军, 陈培云, 庞艳苹, 等. 党参中党参炔苷和苍术内酯Ⅲ含量的反相高效液相色谱法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 70-72.
- [49] 李颖, 张宽, 叶华, 等. 高效液相色谱法测定两种不同来源党参中党参炔苷的含量[J]. 海峡药学, 2014, 26(6): 47-49.

(2015-09-07 收稿 责任编辑: 张文婷)

## (上接第 1634 页)

- [31] 唐旭东, 卞立群, 高蕊, 等. 中药临床试验安慰剂制作探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(7): 656-658.
- [32] Dube A, Manthata LN, Syce JA. The design and evaluation of placebo material for crude herbals: Artemisia afra herb as a model[J]. Phytother Res, 2007, 21(5): 448-451.
- [33] Edmund K. Li, Lai-Shan Tam, Chun Kwok Wong, et al. Safety and Efficacy of Ganoderma lucidum (Lingzhi) and San Miao San Supplementation in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Pilot Trial[J]. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research), 2007, 57(7): 1143-1150.
- [34] 金冠钦, 夏玲红, 孙黎. 中药制剂四草通脉胶囊安慰剂制备方法及其效果评价, 中国药师[J]. 2014, 17(12): 2013-2015.
- [35] 关德祺, 丁安伟. 中药临床试验对照使用的安慰剂生产工艺及治疗标准的研究[M]. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2006.
- [36] 黄庆花, 肖静, 孙艳梅, 等. 中药复方安慰剂的制作方法及其质量评价[J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1294-1297.
- [37] J. Richard Landis, Gary G. Koch. The measurement of observer agreement for categorical data [J]. Biometrics, 1977, 33(1): 159-174.
- [38] 蒋红丽, 蔡林莉, 毛兵, 等. 清风感咳颗粒治疗感染后咳嗽的随机对照临床试验[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(2): 182-185.
- [39] 王淑华, 李泮海, 冉大强, 等. 天葵降压片联合西药降压药治疗高血压病的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验[J]. 中国药师, 2015(6): 964-967.
- [40] 韦新, 洗丽萍, 唐盼. 中药联合聚乙二醇干扰素治疗慢性丙型肝炎的随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015(3): 184-187.
- [41] 张建国, 朱丽萍, 吴海苏, 等. 滋肾柔肝汤治疗抗精神病药物所致高催乳素血症患者不良反应临床研究[J]. 山东中医杂志, 2015(1): 10-12.
- [42] 刘建平. 中医药临床试验的对照与盲法设置[J]. 中国中西医结合杂志. 2003, 23(10): 789-791.
- [43] 范昕, 李康, 马葆华. 中药临床试验中若干医学伦理学问题[J]. 中医药学报, 2012, 40(1): 7-10.
- [44] 卜擎燕, 熊宁宁, 吴静. 临床试验中对照选择的国际伦理要求. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(2): 215-218.
- [45] Li EK, Tam L, Wong C K, et al. Safety and Efficacy of Ganoderma lucidum (Lingzhi) and San Miao San Supplementation in Patients With Rheumatoid Arthritis: A DoubleBlind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) [J]. 2007, 57(7): 1143-1150.
- [46] Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine, the risks of untested and unregulated remedies[J]. N Engl J Med, 1998, 339(12): 839-841.

(2015-09-18 收稿 责任编辑: 张文婷)