

【 专 论 】

安慰剂对中药新药临床试验的影响及相关建议

史万忠, 元唯安*

上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203

摘要: 由于方法学和中药新药临床特点, 中药安慰剂在临床研究使用较为广泛。中药安慰剂质量和模拟效果, 影响整个中药新药临床研究的质量和有效性评价的客观性与准确性。从中药安慰剂制作的技术难度, 与受试药物相似性, 客观化、规范化模拟效果评价, 服用依从性等方面探讨目前中药新药临床试验中安慰剂的主要问题。在此基础上, 提出了加强安慰剂制作技术和可用原辅料研究; 出台安慰剂模拟效果评估指导原则, 引导研发企业加强相关研究; 增加客观性评价指标设置, 提高临床研究结果的可信度; 根据不同研究阶段、剂型和给药方式, 通过流程设计和管理, 弥补中药安慰剂模拟效果不佳等缺陷的建议和思考。

关键词: 中药新药; 临床试验; 安慰剂; 有效性评价

中图分类号: R944.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 05-0817-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.001

Influence of placebo on clinical trials of new traditional Chinese medicine and relevant suggestions

SHI Wanzhong, YUAN Weian

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Due to the methodology and clinical characteristics of traditional Chinese medicine (TCM), TCM placebo is widely used in clinical research. The quality and simulation effect of TCM placebo affect the quality of the whole clinical research of new TCM and the objectivity and correctness of effectiveness evaluation. This article discusses the main problems of placebo in the clinical trials of new drug of TCM from the aspects of technical difficulty in the preparation of TCM placebo, similarity with the tested drug, objective and standardized simulation effect evaluation, medication compliance and so on. On this basis, it is proposed to strengthen the research on the preparation technology and available raw and auxiliary materials of placebo. Issue guidelines for placebo simulation effect evaluation to guide research and development enterprises to strengthen relevant research. Increase the setting of objective evaluation indexes and improve the reliability of clinical research results. Make up for the poor simulation effect of TCM placebo according to different research stages, dosage forms and administration methods with process design and management.

Key words: new drugs of traditional Chinese medicine; clinical trial; placebo; effect evaluation

药物临床试验的目的是评估和验证药物的安全性和有效性, 为了客观评价受试药物的风险和受益, 临床试验一般遵循随机、重复、盲法和对照的设计和和实施原则^[1-2]。随着中药新药临床研究的进一

步规范, 盲法设计在中药新药临床试验中的应用越来越多, 中药安慰剂是双盲实施的重要环节之一。中药安慰剂的制作质量和模拟效果, 决定了中药临床研究实施过程是否存在破盲的可能性, 从而影响

收稿日期: 2022-02-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403414); 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100、22S21900700); 上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(20MC1920600); 上海市卫计委“杏林新星”项目(ZYSNXD011-RC-XLXX-20130049); 上海市卫健委临床研究专项(201940063); 上海市教委资助项目(A1-U21-205-0103); 上海申康医院发展中心临床三年行动计划项目(SHDC2020CR1051B); 上海市级医院医企协同临床试验管理项目(20CR4003B)

第一作者: 史万忠, 医学博士, 副主任药师, 研究方向为中药制剂与新药开发。E-mail: shwzh@hotmail.com

*通信作者: 元唯安, 医学博士, 主任医师, 研究方向为中药新药临床评价。E-mail: weian_1980@163.com

整个临床研究的质量和有效性评价的客观性与准确性,是目前中药新药临床研究中备受关注的问题之一^[3-4]。在临床试验的开展过程中,中药安慰剂质量优劣和模拟效果是一个客观存在的问题,笔者基于中药临床研究的特点,探讨安慰剂对中药新药临床研究的影响,分析存在的主要问题,并提出解决相关问题的建议,为中药新药临床研究顺利进行提供参考。

1 安慰剂对中药新药临床试验的影响

安慰剂是既不含对所观察的生理或病理现象有影响的成分,同时在外观、颜色、气味、形状、质量等方面与受试药尽可能完全相同的制剂或剂型。患者获得不含有效成分的安慰剂治疗,而让患者症状得到缓解的现象称为安慰剂效应^[5-6]。中医临床有“治病先治人,治人先治心”的传统观点,因为人的复杂性、多层次性,治疗过程需要整体性的辅助配合。在中医临床实践中,安慰剂效应有一定的用武之地,有时甚至在治疗中扮演举足轻重的角色^[7-8]。

在中药新药临床试验中,为了获得受试药物基于零基线的绝对效力,从而反映药物真实的、独立的疗效和安全性^[9-11],需要采用中药安慰剂对照以排除安慰剂效应。目前随着对中药新药临床研究规范化要求的提高,中药安慰剂的使用比例不断升高。有研究统计了经国家食品药品监督管理局认定的553个中药新药临床试验项目,结果显示中药安慰剂在中药临床试验中使用比例达83.33%,并呈现逐年上升的趋势^[12]。

与化学药新药临床评价相比,中药新药临床研究多基于体现中医辨证论治思想和中医特有的治则治法,因此在评价标准和评价指标中除了各种化验、检查外,多会涉及中医证候变化和生活质量变化等评价指标,常以特定的量表形式进行评判。这些中医证候和生活质量变化评价指标既体现中医药治疗后的整体状态改变,也在一定程度上凸显中医药临床疗效优势和特点^[13-14]。中医证候和功能变化等评价指标中,有相当一部分是非客观指标,与客观指标相比,在疗效评价时更容易受到临床医生和受试者的主观影响,因而中药安慰剂对照品的应用显得更为必要。

理想的安慰剂既不含活性成分,又与受试药物具有相同的特征。在中药新药临床试验中,中药安慰剂与受试药物即使存在的细微特征方面的差异,也会产生在临床试验中途被识破的风险。感觉症

状没有好转的受试者,会猜测他们正在接受安慰剂治疗而退出临床试验;或者在破盲情形下,虽继续参加临床试验,但研究者或受试者在执行临床方案或进行疗效评价时会产生偏倚,导致试验结果的可信度出现问题,从而影响整个临床试验的质量。

2 中药安慰剂存在的主要问题

已有的报道中,中药安慰剂的剂型已涉及目前常见的中成药剂型,其中以胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂居多^[15-18]。中药安慰剂制作常用辅料,有淀粉类、糊精类、乳糖、微晶纤维素、色素、香精等。为了模拟中药的气、味,也有采用低比例药物与辅料制作安慰剂的报道。多数临床研究报道未提及中药安慰剂及其与受试药物的感官是否一致;即便少数提及安慰剂的,外观及性质描述过于简单,无法确定所使用的安慰剂是否容易被识别。笔者在实际工作中发现不同申办方制作的中药安慰剂质量差异较大。

2.1 制备技术难度大

中药安慰剂通过模拟中药受试药物的制备工艺而制得。相较于化学药品,中药成分复杂,中药安慰剂需要在视觉特征(如包装、外观、规格)、剂型特征(如密度、粒度、黏度、硬度、溶化性、质构特征)和气、味特征(味道、气味)等方面尽可能与受试药物一致,制备技术难度较大,特别是不少受试中药新药在气、味特征方面非常特殊,很难找到相似模拟物质,给其安慰剂制备带来不小困难^[19-20]。

中药安慰剂与受试药物在上述特征方面存在的任何差异,都是临床试验破盲的风险点。出于安全性考虑,中药安慰剂多采用来自于食品、药食两用、食品添加剂和药用辅料等材料制备,一定程度上也制约了模拟中药的特殊气味和物质构成特性。中药成分复杂是中药安慰剂制作困难的根源,制作的技术和可选材料受限是制约制作过程的瓶颈,因此中药安慰剂制备技术和制备辅料研究亟待加强和突破。

2.2 与受试药物相似性差

限于目前中药安慰剂制作技术和可供制作的原料选择范围限制,中药安慰剂与受试药物的差异性客观存在的。在某些特定剂型品种,如胶囊剂、片剂或丸剂,在大小、形状、颜色、规格等外观性状等方面,可以模拟得较为相似;但胶囊剂的内容物、片剂掰开后的横断面、丸剂水溶后溶液性状等方面与受试药物仍有差异。由于中药服用剂量较大,一般以颗粒剂和口服液剂型较多,这些品种模

拟相似性较差,大多能从颗粒剂或口服液的气味、服用时的味道、摇动后是否起泡沫(受试药物所含的皂苷等有效化学成分所致)、颗粒剂溶解后水溶液的均匀性和沉降速度等判断出是否为安慰剂。与受试药物的这些差异可能会带来破盲的风险,影响临床研究的顺利进行。

2.3 模拟效果缺少客观量化的评价

中药安慰剂与受试药物相似性问题一直被从事临床评价的同行们所关注,目前针对这方面的研究较多,关注度较高。有不少模拟效果评价方法的研究报道^[21-24],如采用模仿生物器官,即机器视觉或色彩色差计(测“形色”)、电子鼻(测“气”)和电子舌(测“味”)技术,进行中药安慰剂模拟效果的客观化和量化研究,但仍在处于研究阶段,距离大范围推广,尚需更多的研究数据和认证工作。也有采用人工判断,将来自于申办方、临床研究人员(研究者、研究护士、质控人员等)和患者中的代表作为评判者,对安慰剂的外观、大小、颜色、口味、气味等进行相似性评价。这些研究中,不少是有较高专业水平的,但尚不能改变目前中药安慰剂模拟效果不佳的现状。主要症结还是缺少与中药安慰剂相关的规范性指导原则和评价标准,以引导中药新药临床研究申办方积极开展相关的研究工作。

2.4 患者依从性差

许多有中药安慰剂对照的临床研究中,受试者服用药物的依从性差,这个问题一直困扰中药新药临床研究。试验周期长、服药不方便、使用安慰剂、疾病程度较轻是制约中药新药临床研究的主要因素。在中药临床研究设计中,因伦理要求,基础用药加中药安慰剂,或者采用双盲双模拟设计方案日益增多,加上中药临床疾病研究周期普遍较长、受试者服用量较大,所以用药依从性大多不高,病例脱落比例较大,有些甚至影响临床试验的正常进行^[25]。曾经遇到过1个改剂型的中药研究项目,需要开展临床研究确认疗效。因为原品种初次申报的时间较为久远,且之前申报的临床研究不规范,需要同时设计安慰剂对照的临床研究,以便对原品种进行临床疗效确认,所以临床方案需要设计中药安慰剂组、原药物对照组和新药物试验组的三臂盲法试验,1个受试者需要同时服用3种药物或中药安慰剂,因为服用剂量太大,最终无法在实际临床中实施而停止。因此中药临床研究方案设计时,需考虑中药安慰剂组设置及其服用量等因素,避免设计方案虽然合理,但缺乏可操作性的尴尬局面。

3 解决中药安慰剂问题的相关建议

3.1 加强安慰剂制备技术和可用原辅料研究

中药新药临床研究中的临床疗效和安全性评价是决定受试药物能否上市的关键。中药安慰剂制作及其质量问题影响临床研究整体质量,是亟待解决问题。目前虽然对中药安慰剂质量方面的问题日益关注,也有不少相对制作较为成功的中药安慰剂研究的报道;但总体而言,中药安慰剂制作尚需进一步加强制作技术和可用原辅料的研究。受试药物研究单位和新药开发者在新药临床前的研究中,应该有意识地考虑将来如果进行临床评价,相应的中药安慰剂如何制作,在制作技术和原辅料选择等方面提前有所准备。

3.2 出台安慰剂模拟效果评估的指导原则,引导企业加强相关研究

中药安慰剂在中药新药临床研究中使用较为普遍,且一定程度上影响盲法的实施和评价结果的可靠性,但目前业内对中药安慰剂质量和模拟效果评价并没有规范、统一的评价方法和标准。建议相关管理部门或行业协会,在临床研究检查或评审过程中,除了对临床研究规范性进行考察外,增加中药安慰剂制作质量和模拟效果的考察和评价,甚至将相关的评价结果与临床研究的数据可靠性评价挂钩。根据中药新药的特点,适时出台中药安慰剂模拟效果评估标准和指导原则,督促和引导研发企业加强中药安慰剂质量和模拟效果的研究,聚焦技术难点和瓶颈问题,逐步改变目前中药安慰剂普遍存在的模拟效果差、质量不高的现状。

3.3 增加客观评价指标,提高临床研究结果的可信度

中药新药临床研究中主观性指标较多,且由于安慰剂制作质量的问题导致破盲的可能性较大,研究质量受到质疑,从而影响临床评价结果可信度。因此在中药新药临床研究中,对于中药安慰剂制作有难度、质量不高、模拟效果不佳的临床研究,适当增加客观性评价指标数量和赋值权重,以增加最终评价结果的可靠性和可信度。如在抗肿瘤药物的临床研究中,增加肿瘤面积、体积大小等客观评价指标。因为恶性肿瘤几乎不可能自行消退,可以认为肿瘤的缩小,几乎完全是药物的作用。在肿瘤大小评价基础上,加之中医证候和生活质量方面的评价指标,可以用于体现中药新药特点和临床优势。

3.4 根据不同研究阶段、剂型和给药方式,通过流程设计和管理来弥补模拟效果不佳的缺陷

从目前已有的技术条件和手段来看,中药安慰

剂质量和模拟效果问题不是短期内能够解决的。因此在中药临床研究中,如果确实中药安慰剂无法达到临床盲法要求的,可以考虑根据不同临床研究阶段、剂型和给药方式等特点,采取一定的流程设计和管理,达到实施盲法要求。如中药注射剂一般都有特定的气、味和颜色,限于中药注射液安慰剂的安全性考虑和制作难度,可以考虑将临床研究团队分为非盲团队和盲法团队,并制定严格制度和措施,保证非盲团队和盲法团队不能有研究过程重叠和相关交流。由非盲团队将受试注射液或安慰剂(生理盐水或葡萄糖注射液)配制并密封于遮光袋中,然后交由盲法团队进行临床研究,从而保证盲法的实施。

4 结语

随着新版药物临床试验管理规范(GCP)的颁布和实施,中药的临床研究日益规范,中药临床试验质量问题也日益受到关注。在实际操作层面上,中药安慰剂的制作质量一直是影响临床结果的可靠性和可信度的重要因素之一。从中药制备技术角度来看,中药成分复杂是中药安慰剂制作困难的根源,制剂技术和可选材料受限是制约制作过程的瓶颈,需要研发企业加大研究投入。对中药安慰剂存在的共性问题,建议从国家层面进行多部门、跨行业的联合攻关。在临床研究监管方面,需要相关管理部门或行业协会制定相关的规范和行业共识,并在临床试验研究结果中引入第三方临床试验质量评价机制,引导和督促相关研发和生产企业重视并加强相关研究。在中药临床研究工作方面,既要重视临床研究的规范性,在临床研究方案设计层面,提升设计水平;也要加强临床试验过程管理,尽可能减少破盲风险,以弥补某些中药安慰剂制作质量不高可能造成对临床试验质量的影响。总之,中药安慰剂是中药新药临床盲法试验的基础,也是影响整个临床试验质量的重要环节之一,需要在中药安慰剂制备技术加大投入的同时,加强临床试验方案设计和临床试验执行流程管理,并适时出台模拟效果评价指南或标准,以保证中药新药的临床试验质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家药监局、国家卫生健康委. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号) [EB/OL]. (2020-04-23)[2022-02-18].

http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

National Medical Products Administration, National Health Commission. Notice of National Medical Products Administration and National Health Commission on the issuance of Good Clinical Practice (No. 57 of 2020) [EB/OL]. (2020-04-23) [2022-02-18]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 天然药物新药研究技术要求 [EB/OL]. (2013-01-18) [2022-02-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/78317.html>.

State Food and Drug Administration. Technical requirements for new natural drug research [EB/OL]. (2013-01-18)[2022-02-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/78317.html>.

[3] 元唯安,唐健元,高蕊,等. 中药新药临床试验质量控制关键问题的专家共识 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1701-1705.

Yuan W A, Tang J Y, Gao R, et al. Expert consensus on key issues of quality control in clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Chin Mater Med, 2021, 46(7):1701-1705.

[4] 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.

Liu J P. Comparison and blind method setting of clinical trials of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(10): 789-791.

[5] 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.

Wu S P, Xu L P, Guo Y, et al. Current application of placebo in Chinese clinical studies in past 30 years [J]. Chin J Chin Mater Med, 2015, 40(7): 1410-1414.

[6] 李秋爽,曹毅,季聪华,等. 中药安慰剂质量评价思考 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2365-2368.

Li Q S, Cao Y, Ji C H, et al. Thinking on quality evaluation for traditional Chinese medicine placebo [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(6):2365-2368.

[7] 林香均,李瑞. "安慰剂"概念与传统中医学潜在矛盾之反思 [J]. 中国针灸, 2013, 33(3): 269-272.

Lin X J, Li R. Reflections into the latent contradictions between the "placebo" concept and traditional Chinese medicine[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2013, 33(3): 269-272.

[8] 王晓涛,崔学军,王拥军,等. 安慰剂效应与安慰剂组学的研究与思考[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, 18(12): 2043-2048.

Wang X T, Cui X J, Wang Y J, et al. The Study of placebo effect and placebo[J]. Mod Tradit Chin Med Mater

- Med: World Sci Technol, 2016, 18(12): 2043-2048.
- [9] Beecher H K. The powerful placebo [J]. J Am Med Direct Assoc, 1955, 159(17): 1602-1606.
- [10] 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.
- Zhang H, Zhu D, Yu Q H. Characteristics and problems of the application of placebo in clinical trials of Chinese medicine [J]. Chin J Drug Eval, 2015, 32(4): 237-240.
- [11] 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.
- Fan X, Li K, Ma B H. Some medical ethics problems in clinical trials of traditional Chinese medicine [J]. J Chin Med Pharmacol, 2012, 40(1): 7-10.
- [12] 王华伟. 安慰剂在中药新药临床试验中的系统评价 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014: 12-27.
- Wang H W. Systematic evaluation of placebo in clinical trials of new TCM drugs [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2014: 12-27.
- [13] 董斐, 刘建平. 从"经验"到"证据": 循证医学促进中医药传承创新发展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 642-647.
- Dong F, Liu J P. From "Experience" to "Evidence": Evidence-based medicine facilitates the inheritance and innovation of traditional Chinese medicine [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(5): 642-647.
- [14] 孙建宁, 孙文燕, 董世芬. 基于临床用药特点的中药复方新药药效评价思路与方法探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 852-855.
- Sun J N, Sun W Y, Dong S F. Discussion on efficacy evaluation thought and method for innovation medicine of Chinese herbal compound formula based on clinical application characteristics [J]. Chin J Chin Mater Med, 2017, 42(3): 852-855.
- [15] 罗丹. 中药颗粒剂的安慰剂评价及制备工艺研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012: 10-17.
- Luo D. Study on placebo evaluation and preparation technology of TCM granules [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2012: 10-17.
- [16] 王雪峰, 董丹, 刘芳, 等. 中药临床试验研究安慰剂制作初探 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(12): 966-967.
- Wang X F, Dong D, Liu F, et al. Study on placebo preparation in clinical trials of traditional Chinese medicine [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2003, 30(12): 966-967.
- [17] 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 [J]. 中国药师, 2014, 17(5): 734-736.
- Jin G Q, Sun L, Xia L H. Preparation and evaluation of placebos for Shenbawei Capsules [J]. China Pharm, 2014, 17(5): 734-736.
- [18] 李冀湘, 陈贤春, 张岩, 等. 中药安慰剂的研究初探 [J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(10): 900-902.
- Li J X, Chen X C, Zhang Y, et al. Study on placebo used in Chinese medicinal clinical trail [J]. Int J Tradit Chin Med, 2013, 35(10): 900-902.
- [19] 吴飞, 陆章琪, 胡佳亮, 等. 临床实验用中药安慰剂设计和质量控制研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1254-1261.
- Wu F, Lu Z Q, Hu J L, et al. Design and quality control of traditional Chinese medicine formula placebo for the clinical trials [J]. Chin New Drugs J, 2018, 27(11): 1254-1261.
- [20] 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.
- Tang X D, Bian L Q, Gao R, et al. Exploration into the preparation of placebos used in Chinese medicinal clinical trail [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(7): 656-658.
- [21] 陆芳, 唐健元, 赵阳, 等. 中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1163-1168.
- Lu F, Tang J Y, Zhao Y, et al. Evaluation and thinking of simulation effect of placebo on new drug clinical trials of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Evid-based Med, 2018, 18(11): 1163-1168.
- [22] 孙明月, 陆芳, 赵阳, 等. 中药制剂银杏叶滴丸的安慰剂制备及模拟效果评价 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4884-4888.
- Sun M Y, Lu F, Zhao Y, et al. Preparation and simulation effect evaluation of placebos for Ginkgo Folium Dropping Pills [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(20): 4884-4888.
- [23] 樊丽姣, 付赛, 林龙飞, 等. 计算机配色技术在如意金黄散安慰剂颜色模拟中的应用 [J]. 中草药, 2017, 22(48): 4648-4654.
- Fan L J, Fu S, Lin L F, et al. Application of computer color matching technology in color simulation of Ruyi Jinhuang Powder placebo [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 22(48): 4648-4654.
- [24] 王茹茹, 刘玉杰, 杨添钧, 等. 中药安慰剂评价客观量化的思考 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 36(3): 485-489.
- Wang R R, Liu Y J, Yang T J, et al. Objective and quantitative evaluation for traditional Chinese medicine placebo [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2014, 36(3): 485-489.
- [25] 程金莲, 张董晓, 刘雪梅, 等. 乳腺增生症中药新药临床研究关键问题 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1961-1966.
- Cheng J L, Zhang D X, Liu X M. The key issues in clinical research of investigational Chinese medicine in mammary hyperplasia [J]. Chin New Drugs J, 2021, 30(21): 1961-1966.