

中药安慰剂制作工艺及评价方法的研究进展

邵靖渊, 胡慧慧, 元唯安*, 史万忠, 刘 瑾

上海中医药大学附属曙光医院 临床研究中心, 上海 201203

摘 要: 安慰剂的制作成功与中医药临床试验的整体质量以及成功直接相关, 因此可靠的质量评价标准可以为成功制备安慰剂提供更有力的证据。保障中药安慰剂的正常制作以及进行质量评价对于保护患者和试验顺利进行至关重要。就不同剂型中药安慰剂的制作(中药汤剂、中药颗粒、中药丸剂安慰剂)、中药安慰剂的质量评价方法(人工打分法、电子仿生测评法)、中药安慰剂的临床使用和注意问题等进行综述, 以期为提高中药安慰剂的制作工艺及评价方法提供一定的参考。

关键词: 中药安慰剂; 临床试验; 制作工艺; 评价方法; 质量评价

中图分类号: R286; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)05-1125-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.024

Research progress on preparation technology and evaluation methods of Chinese medicine placebo

SHAO Jingyuan, HU Yihui, YUAN Weian, SHI Wanzhong, LIU Jin

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

Abstract: The success of placebo preparation is directly related to the overall quality and success of traditional Chinese medicine clinical trials. Therefore, reliable quality evaluation criteria can provide a stronger argument for the successful preparation of placebo. It is very important for patients to ensure the normal preparation of Chinese medicine placebos and carry out corresponding quality evaluation. The preparation of Chinese medicine placebos with different dosage forms (Chinese medicine decoction, Chinese medicine particles, and Chinese medicine pill placebos) and quality evaluation methods of Chinese medicine placebos, including artificial scoring method, electronic bionic evaluation method, clinical use of Chinese medicine placebos, and problems needing attention, were reviewed, in order to provide some references for the preparation process and evaluation of clinical Chinese medicine placebos.

Key words: Chinese medicine placebo; clinical trials; manufacturing process; evaluation methods; quality assessment

安慰剂又称为模拟药物,其外观、大小、颜色、剂型、质量、味道,甚至气味都需要和实验用药物相同,或基本相近,但是安慰剂不能含有实验药物的有效成分^[1]。安慰剂大多是由没有药效、同时也不具有毒副作用物质(如葡萄糖、淀粉等)制成的,服用安慰剂对期待从药物治疗中获益的患者,在心理上起到很好的安慰作用^[2]。在临床试验中,安慰剂主要用来与实验药物的疗效和不良反应进行对比

研究^[3]。随着中国传统循证医学的发展,越来越需要进行标准化临床试验,以评估中国医学的有效性,将安慰剂与试验药物进行比较可以消除研究人员和被测试者之间多种因素造成的误差,并直接测量试验药物和安慰剂之间在测试条件下的差异^[4]。在药物的临床研究中,中药安慰剂的现状是配方水平仍然需要改进,质量评估标准则需要客观地对应调整^[5]。在带有安慰剂的临床试验中,很少有研究

收稿日期: 2022-12-06

基金项目: 上海市中医药“三年行动计划”[ZY(2021-2023)-0211、ZY(2021-2023)-0601];上海市教委协同创新中心中西医结合-中成药临床评价平台(A1-U21-205-0103);上海市申康中心示范性研究型病房建设(SHDC2022CRW010);上海市申康中心医企融合创新协同专项(SHDC2022CRT018);上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(20MC1920600)

第一作者: 邵靖渊,主管中药师,研究方向为药物临床试验。E-mail:supersjy@126.com

*通信作者: 元唯安,博士,主任医师,研究方向为药物临床试验。E-mail:weian_1980@163.com

具体说明安慰剂的制备方法,即使有说明也大多情况下仅仅表明安慰剂的成分(如含有玉米淀粉、焦糖、食物色素以及苦味剂等),或者仅仅采用口头说明药物存在的形式、颜色、气味、包装大小以及外观,无法对具体的制备方法进行描述^[6]。有的研究中虽有安慰剂的具体选料及配比,但也没有合理的质量评价描述。基于此,本研究主要探讨中药安慰剂的制作及质量评价方法,以期在临床试验中中药安慰剂的制作工艺及评价提供一定的参考。

1 不同剂型的中药安慰剂制作

由于不同安慰剂的稳定性以及制备工艺的差别很大,不宜一概而论,因此需要对各种剂型的安慰剂分别加以说明,本研究主要对临床试验中应用较多的中药汤剂、中药颗粒、中药丸剂进行介绍。另外,无论何种剂型的安慰剂,安慰剂和被试药物的包装必须一致的,以免破盲。

1.1 中药汤剂的安慰剂制作

1.1.1 单纯辅料法 辅料也被称为予以形状的物质,本身并不含有药效活性成分,多用来帮助形成配方^[7-8]。大多数情况下,这种物质使用的是食物色素、食物添加剂、苦味剂等^[9]。然而,由于汤剂的复杂成分、口感的特异性,许多研究都探讨了这一问题,例如使用焦糖、苦味素和焦谷芽来制造与中药治疗的汤剂很相似的安慰剂^[10]。然而,目前还没有公认、统一的辅料配比标准,在为每种新药研制安慰剂时,应根据其独特的颜色和气味,探索适当的成分组合^[11]。

1.1.2 辅料+药物稀释法 有研究发现使用10倍或20倍稀释汤药作为安慰剂使用,从严格意义上来说并不能排除其治疗作用;然而,由于安慰剂生产的复杂性,在安慰剂制备方法不成熟的情况下,仍然是一种暂时的解决办法^[12]。在对急性肠道腹泻综合征进行临床研究时,使用了含有5%实验药物成分的安慰剂作为临床治疗方法^[13]。该法是基于研究小组先前的实验结果,即安慰剂(含有5%基本药物成分和10%基本药物成分和一系列补充剂)既不会影响患者消化系统的功能,也不会减轻疼痛,但是为临床中药安慰剂的制备提供了一定的参考^[14]。所用中药安慰剂的制备过程是:根据原药的制备方法,添加相同类型以及数量的辅助添加剂;根据原药的种类和体积,添加0~20%的原药;根据原药的种类、颜色、气体、气味或相似性,添加矫色剂、赋形剂以及矫味剂,并且需要根据配方调整比例^[15]。研究认为这种安慰剂性质上与用于治疗的

药物非常相似,但没有任何药理作用,更加适合于药物临床试验^[16]。

1.2 中药颗粒剂的安慰剂制作

在研制中药颗粒剂的安慰剂时,首先要仔细分析目标药物中所含的粒状结构的特性,并比较成分的特性,寻找合适的成分,然后按照对应的比例进行原材料的混合。有研究发现,在制备冠心病对应的复方药(不含碱性颗粒,由人参、半夏以及陈皮等组成的复方)的安慰剂时,对淀粉、糊状物、麦芽糊精以及乳糖盐等多种物质进行了比较,结果表明淀粉以及糊状物在水中的溶解度较低,而味觉、可溶性以及可塑性均相对较低;乳糖的可溶性、可塑性均相对较好,同时麦芽糊精的甜度、味觉以及可塑性都很理想,因此最终选择麦芽糊精作为安慰剂的基础材料;选择合适的色素、柠檬黄、日落黄等作为颜色矫正辅料;选择糖八乙酸酯作为矫味剂^[17]。在制备安慰剂时,应根据国家医疗成分质量标准以及食品添加剂使用卫生标准选择矫味和着色剂;在混合原材料时,最终产品的颜色以及口感会受到不同辅料配比的影响,特别在是否适合调整颜色方面,从而导致测试结果的重大变化。在进行多次的配比选择后,选择了3%食用焦糖色素(均以总固体量计)、0.04%食用日落黄色素、0.35%食用柠檬黄色素、0.04%糖八乙酸酯以及0.04%麦芽糊精,加水溶解之后喷雾得到喷干粉末,然后制成颗粒。结果表明,安慰剂颗粒和试验药物颗粒的颜色几乎相同,和类似比例的溶解汤也几乎有相同的味道。然而,最大的问题是缺乏尝过之后的药物味道,为了确保安慰剂和药物尽可能在口感上接近,同时又不影响临床治疗的效果,经过研究决定在药物测试后再增加去除君臣药的中药药品粉末。因此,选择将药品去除君臣药的原处方中药材提取加工的药粉添加到喷干粉中,这比合成稀释安慰剂的方法有所改进。最终,临床试验的结果令人满意,并得到了专家认可。

1.3 中药丸剂的安慰剂制作

每种草药都有独特的味道,使得中药安慰剂的模拟剂制作更加困难^[18]。在制备丸剂形式的中药安慰剂时,由于丸剂需要更大的崩解度来保证药物的效果,并且为了不影响安慰剂的使用以及盲法的应用,建议实验药物和安慰剂都在丸剂制成后进行特殊的“包衣”工艺。中药丸剂制作的最后工艺需要包裹一层物质,使与外界隔绝的过程称为“包衣”,包衣后的丸剂称为“包衣丸剂”。这也有助于

减少药物代谢方面的差异,包括由于药物成分的变化和代谢造成的差异以及中药丸剂本身的气味差异。

2 中药安慰剂的质量评价方法

中药安慰剂的制备过程是一个模拟形状、颜色、气味以及嗅味的过程,与目前正在进行的有关中药药物成分的矫味和掩味研究结果可以相互借鉴以及证明^[19]。显然,中药安慰剂作为一种模拟视觉配方,需要一套适当的客观评估指标来评估其成分以及有效性。中药安慰剂的外观(颜色、形状)、性状(黏度、韧性等)和气味是相对较为重要的指标,这些数据都是可以多次测量或测试的。

2.1 人工打分法

中药安慰剂应在外观、颜色、气味、包装、使用等方面与中国临床试验药物的配方完全一致^[20]。一些国外科学家提出了安慰剂质量检查清单(placebo quality check list, PQC)的概念,但这一方法的依据是成功地应用了基于盲法的评价方法,其可靠性尚待核实。如今流行的人工评估方法是由有关人员(制造商、医务人员、临床研究人员、患者等)对中药安慰剂的外观、味道以及颜色等进行“人工评估”,以此来感受试验药物和中药安慰剂之间存在的感官方面的不同,并对中药安慰剂和试验药物之间差异的大小进行对应的评估。

2.1.1 单项相似度评价 单项相似度评价是指相关人员分别比较和分类安慰剂与被测试药物的形状、颜色、气体和味道的方法^[21]。由不同人员分3次进行独立评分:(1)完成试验药物和安慰剂研制后,邀请不参加药物研制的厂家工作人员对实验制成品溶解前后的外观、颜色和气味等打分;(2)药物进入临床前,邀请不参与该研究的医护人员对实验制成品的外观、颜色、气味进行评分比较;(3)模拟临床试验,由住院患者对两种药物的外观、颜色和气味进行评价。最后,综合3方评价结果得出结论。

2.1.2 整体模拟效果评价 整体模拟效果评价是指参与临床试验的人员主观判断安慰剂成为实验药物的可能性的评价方法。评估安慰剂的形状、颜色、性质、味道的模拟效果反映了安慰剂与实验药物相似性的差异,评估一般模拟效果的实验药物的可行性反映了安慰剂的一致性程度和实验药物的相似性,为评估安慰剂的质量提供了不同角度的评估方法^[22]。

2.1.3 受试者判断法 有2种常用的方法可让受试者来评估,一种是让受试者在测试结束后直接猜测

他们所服用的药物是实验药物还是安慰剂;另一种方法是让受试者猜测他们分别在研究开始和结束时接受的药物是测试还是安慰剂,能更好地反映测试期间盲法的质量^[23]。

2.2 电子仿生测评法

人工评估方法既直接又容易获得,但也具有一定的缺陷,如不可重复、不可测量、存在主观差异^[24]。中药制剂种类较多,如颗粒剂、丸剂、散剂、膏剂、糖浆剂、胶囊、丹剂、汤剂、片剂等,且大多是复方制剂,每味中药都有自己的味道、气味以及外观,不同的药味、剂量组成的复方制剂会呈现不同的味道、气味以及外观。简单的主观评价很难准确地判断中药安慰剂的特性。通过各种各样的电子智能技术进行智能评估,可以实现安慰剂客观上的相似性^[25-27]。

2.2.1 电子鼻和电子舌技术 电子鼻是通过模拟动物的嗅觉器官,利用数据处理的方法来识别被测样品的气味,以便分析和评估气味^[28]。电子舌是模拟人类的舌头来分析、识别和判断测试样品的味觉,通过数据的统计分析,达到样品的识别和分类^[29]。在未来的安慰剂质量评价中,应更多地使用这些电子设备。

2.2.2 基于多传感信息融合的智能感官技术 基于多传感信息融合的智能感官技术将多种学科融合成一体,模仿生物器官,即机器视觉或色差、电子鼻和电子舌3种技术,分别模仿人眼、鼻子和舌头3种感觉器官,测量安慰剂的形状和治疗药物(形状、颜色、气味),运用数学方法计算安慰剂和治疗药物的相似性。该技术可以使中药安慰剂的性状评价数据化、客观化,并且可重复操作,数据相对稳定,检测快速、高效,易描述^[30]。

3 结语

安慰剂是不具药理活性的剂型,因此是由没有药效,也没有毒副作用的物质制成。在临床试验中,安慰剂效应产生了一些治疗效果,减少了安慰剂和实验药物之间的区别,对期待从药物治疗中获益的患者能够在心理上起到很好的安慰作用。中药安慰剂的临床使用越来越多,但没有关于中药安慰剂质量标准和临床应用的指导方案,因此会阻碍临床试验的顺利进行。在中国传统医药临床试验方案中,安慰剂的使用也存在准备不足、随机选择、主观评价和无节制使用等问题。另外中药安慰剂主要包含颗粒剂、汤剂以及丸剂等多种剂型,其临床进行制作的方法都离不开辅料的帮助,同时还与

对应辅料的配比存在一定的关系。临床上对于中药安慰剂质量评价的方法多为人工以及电子两种主要检测手段,但尚没有较为统一的中药安慰剂制作以及质量检测标准。因此临床上可以针对中药安慰剂的不同具体剂型,并依据其对应药物的味道、颜色等多方面特性,进行对应的中药安慰剂制作,同时需要在临床试验操作中严格遵守。中药安慰剂的质量评估必须按照标准来进行,以确保临床试验的实际效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): Final overall survival analysis [J]. *Ann Oncol*, 2021, 33(3): 321-329.
- [2] 杨威, 陈泽华, 易志勇, 等. 关节腔内注射透明质酸与安慰剂治疗早中期膝关节关节炎的疗效差异: 基于随机、双盲、对照、临床试验的Meta分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(23): 3760-3766.
Yang W, Chen Z H, Zhi Y Y, et al. Comparison of the efficacy of intra-articular hyaluronic acid injection versus placebo in the treatment of knee osteoarthritis in the early and middle stages: a Meta-analysis based on randomized, double-blind, controlled, clinical trials [J]. *China Tissue Engin Res*, 2021, 25(23): 3760-3766.
- [3] 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 H, Ji C, et al. Consideration on quality evaluation of Chinese medicine placebo [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2017, 32(6): 2365-2368.
- [4] 吴飞, 陆章琪, 胡佳亮, 等. 临床试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. Research progress on design and quality control of Chinese medicine placebo for clinical trials [J]. *China J New Drugs*, 2018, 27(11): 1254-1261.
- [5] 史万忠, 元唯安. 安慰剂对中药新药临床试验的影响及相关建议 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5): 817-821.
Shi W Z, Yuan W A. Effects of placebo on clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine and related recommendations [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(5): 817-821.
- [6] 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.
Liu F, Tang J Y, Zhao Y, et al. Evaluation and consideration of placebo simulation effect in clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. *China J Evid-Based Med*, 2018, 18(11): 1163-1168.
- [7] 张三妹, 吴梅, 吴飞, 等. 确保盲法实施的中药安慰剂制备和评价关键问题 [J]. *中草药*, 2022, 53(21): 6919-6930.
Zhang S M, Wu M, Wu F, et al. Key issues in the preparation and evaluation of Chinese medicinal placebos with guaranteed blindness [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(21): 6919-6930.
- [8] 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]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(7): 1701-1705.
- [9] 吕祥, 夏英, 凌丽, 等. 中药新药临床试验安慰剂应用的思考 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(18): 2238-2240.
Lu X Xia Y, Ling L, et al. Considerations on the application of placebo in clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. *China J Clin Pharmacol*, 2018, 34(18): 2238-2240.
- [10] 肖爽, 朱雪琦, 王彦, 等. 中药新药临床试验中安慰剂质量评价的研究概况 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9): 1128-1132.
Shuang X, Zhu X Q, Wang Y, et al. Overview of placebo quality evaluation in clinical trials of new Chinese medicine [J]. *New Chin Med Clin Pharmacol*, 2020, 31(9): 1128-1132.
- [11] 韩芳, 李焕芹, 曹克刚, 等. 中医药临床研究中安慰剂选择与评价 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(8): 846-850.
Han f, Li H Q, Cao K G, et al. Placebo selection and evaluation in clinical research of traditional Chinese medicine [J]. *Beijing Tradit Chin Med*, 2020, 39(8): 846-850.
- [12] 陈峰, 胡建华, 邱贵兴, 等. 活血化癥止痛中成药治疗神经根型颈椎病的疗效分析: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 11(11): 826-831, 835.
Chen F, Hu J H, Qiu G X, et al. Analysis of the efficacy of Chinese patent medicine for promoting blood circulation, removing blood stasis and relieving pain in the treatment of cervical spondylosis of nerve root type: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-

- controlled clinical study [J]. Chin J Bone Joint Surg, 2018, 11(11): 826-831, 835.
- [13] 吕祥, 凌丽, 夏英. 基于中药新药临床试验中药安慰剂的使用探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 12-13.
- Liu X, Ling L, Xia Y. Discussion on the use of placebo based on clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Inform, 2021, 28(5): 12-13.
- [14] 张静, 周立, 梁方琪, 等. 疏肝和胃法治疗咽喉反流性疾病(肝胃不和证)的随机安慰剂对照研究 [J]. 中医耳鼻喉科学研究, 2019, 4(1): 5-12.
- Jin, Zhou L, Liang F Q, et al. Randomized placebo-controlled trial of soothing liver and harmonizing stomach in the treatment of throat reflux disease (liver-stomach disharmony) [J]. Chin Acad Otorhinolaryngol, 2019, 4(1): 5-12.
- [15] 苏文全, 武荣荣, 高树彪, 等. 内消软脉汤治疗颈动脉粥样硬化斑块的随机、双盲、安慰剂平行对照研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6233-6237.
- Su W Q, Wu R R, Gao S B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel trial of Neixiao Ruanmai Decoction in the treatment of carotid atherosclerotic plaque [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2021, 36(10): 6233-6237.
- [16] 吴宗贵, 马丽红, 段文慧, 等. 活心丸(浓缩丸)治疗冠心病慢性稳定性心绞痛(气虚血瘀证)多中心随机双盲临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(6): 672-679.
- Wu Z G, Ma L, Duan W H, et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical study of Huoxin Pill (condensed pill) in the treatment of chronic stable angina pectoris (Qi deficiency and blood stasis) due to coronary heart disease [J]. China J Integr Chin West Med, 2022, 42(6): 672-679.
- [17] 梁晓鹏, 郭彩霞, 马杰, 等. 活心丸(浓缩丸)治疗冠心病稳定性心绞痛的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 289-294.
- Liang X P, Guo C X, Ma J, et al. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study of Huoxin Pill (Concentrated Pill) in the treatment of stable angina pectoris of coronary heart disease [J]. China J Integr Chin West Med, 2018, 38(3): 289-294.
- [18] 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. Placebo preparation and simulation effect evaluation of Chinese medicinal preparation *Ginkgo biloba* Dropping Pill [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(20): 4884-4888.
- [19] 闫晓楠, 张红茹. 双盲临床试验中中药颗粒安慰剂的制备及评价 [J]. 食品与药品, 2020, 22(2): 108-111.
- Yan X N, Zhang H R. Preparation and evaluation of placebo granules in double-blind clinical trials [J]. Food Drug, 2020, 22(2): 108-111.
- [20] 郭宁, 郭成杰, 吴梅, 等. 中药藿苓生肌颗粒安慰剂的质量标准探讨 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1421-1427.
- Guo N, Guo C J, Wu M, et al. Study on the quality standard of placebo in Huoling Shengji Granules [J]. China J New Drugs, 2021, 30(15): 1421-1427.
- [21] 冯硕, 李博, 张会娜, 等. 针刺临床试验的安慰剂对照及其方法学问题 [J]. 中国针灸, 2022, 42(4): 437-441.
- Feng S, Li B, Zhang H N, et al. Placebo control in acupuncture clinical trials and its methodological issues [J]. China Acupunct Moxibus, 2022, 42(4): 437-441.
- [22] 张曾, 何燕铭, 郑敏, 等. 益气化聚方联合常规疗法治疗代谢综合征糖调节受损患者的随机双盲安慰剂对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8): 908-913.
- Zhang Z, He Y M, Zheng M, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of Yiqi Huaju Formula combined with conventional therapy in patients with impaired glucose regulation of metabolic syndrome [J]. China J Integr Chin West Med, 2020, 40(8): 908-913.
- [23] 盲法与安慰剂效应 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(5): 431.
- Blind method and placebo effect [J]. J Clin Pediatr Surg, 2020, 19(5): 431.
- [24] 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, 48(22): 4648-4654.
- Fan L J, Fu S, Lin L F, et al. Application of computer color matching technology to placebo color simulation of Ruyi Jinhuang Powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(22): 4648-4654.
- [25] 唐浩, 刘洁. 基于安慰剂效应的交互设计应用研究 [J]. 包装与设计, 2021, 3(6): 96-97.
- Tang H, Liu J. An Applied study of interaction design based on placebo effect [J]. Pack Design, 2021, 3(6): 96-97.
- [26] 朱晶. 安慰剂效应中的方法论挑战与身心关系 [J]. 自然辩证法通讯, 2020, 42(4): 34-39.
- Zhu J. Methodological challenges and physical and mental relationships in the placebo effect [J]. Dialect Nat Commun, 2020, 42(4): 34-39.
- [27] 徐莹莹, 张雨, 刘书平, 等. 头痛治疗中的安慰剂和反安慰剂效应 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(6): 631-634.
- Xu Y Y, Zhang Y, Liu S P, et al. Placebo and nocebo effect in headache treatment [J]. Chin J Neurol, 2021, 54

- (6): 631-634.
- [28] 费程浩, 戴辉, 苏杭, 等. 电子鼻技术的研究进展及其在中药行业中的应用 [J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 257-262.
- Fei H C, Dai H, Su H, et al. Research progress of electronic nose technology and its application in Chinese medicine industry [J]. World Chin Med, 2019, 14(2): 257-262.
- [29] 白杰, 高利利, 张志勤, 等. 电子舌技术的原理及在中药领域的应用 [J]. 中南药学, 2021, 19(1): 78-84.
- Bai J, Go L L, Zhang Z Q, et al. Principles of electronic tongue technology and its application in Chinese medicine [J]. Centr South Pharm, 2021, 19(1): 78-84.
- [30] 连玉君, 李鑫. 合成控制法中的安慰剂检验改进研究——基于准标准化转换的统计推断 [J]. 统计研究, 2022, 39(8): 115-128.
- Lin Y J, Li X. Study on improvement of placebo test in synthetic control method — statistical inference based on quasi-standardized transformation [J]. Statis Res, 2022, 39(8): 115-128.

[责任编辑 李红珠]