

## 中成药安慰剂辅料、制备与评价的研究进展

李啸鹏<sup>1</sup>, 姚静<sup>2</sup>, 施钧瀚<sup>2</sup>, 桂新景<sup>1</sup>, 王盼盼<sup>1</sup>, 李涵<sup>1</sup>, 任延娜<sup>1</sup>, 董峰宇<sup>1</sup>, 杨霄<sup>2</sup>, 刘瑞新<sup>2, 3, 4, 5, 6\*</sup>

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046
2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000
3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南 郑州 450000
4. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046
5. 河南省中药临床药理学重点实验室, 河南 郑州 450000
6. 中药制药与新药开发教育部工程研究中心, 北京 100029

**摘要:** 安慰剂对照试验是新药研发最常用的临床随机对照试验方法之一, 但目前中成药安慰剂的制备存在诸多困难, 其难点在于中药复方成分复杂且中药“气味、味道、颜色”较化学药、药用辅料及食品更为突出独特, 而用于模拟味道和气味的辅料种类较少, 且尚无完善的“气味、味道、颜色”模拟辅料的统计与归纳, 因此模拟难度较大。针对中成药安慰剂制备难点, 整理归纳出可用于模拟“气味、味道、颜色”的食品添加剂、食品或药食两用物质及香料等辅料, 并对现有的制备和评价方法进行总结, 以期为中成药安慰剂的辅料、制备、评价方法等研究提供参考。

**关键词:** 中成药; 安慰剂; 药用辅料; 新药研发; 制剂; 添加剂

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 03-0632-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.022

## Research progress on excipient, preparation and evaluation of Chinese patent medicine placebo

LI Xiaopeng<sup>1</sup>, YAO Jing<sup>2</sup>, SHI Junhan<sup>2</sup>, GUI Xinjing<sup>1</sup>, WANG Panpan<sup>1</sup>, LI Han<sup>1</sup>, REN Yanna<sup>1</sup>, DONG Fengyu<sup>1</sup>, YANG Xiao<sup>2</sup>, LIU Ruixin<sup>2, 3, 4, 5, 6\*</sup>

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
4. Co-construction Collaborative Innovation Center For Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan & Education Ministry of P.R. China, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
5. Henan Engineering Research Center for Modernization of Clinical Application of Chinese Herbal Pieces, Zhengzhou 450000, China
6. Engineering Research Center for TCM Pharmaceutical and New Drug Development Ministry of Education, Beijing 100029, China

**Abstract:** Placebo-controlled trial is one of the most commonly used clinical randomized controlled trial methods in new drug development. However, there are many difficulties in the preparation of Chinese patent medicine placebo. The difficulty is that the composition of Chinese medicine compound is complex and the smell, taste and color of Chinese medicine are more prominent and

收稿日期: 2024-01-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774452, 81001646); 河南省卫生健康中青年学科带头人专项(HNSWJW-2020014); 河南省中医学研究基地专项(2021JDZY036); 国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号)

第一作者: 李啸鹏(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药饮片临床应用现代化关键技术。E-mail: 948936745@qq.com

\*通信作者: 刘瑞新(1980—), 主任药师, 博士后合作导师, 主要从事中药饮片临床应用现代化关键技术研究。E-mail: liuruixin7@163.com

unique than chemical medicine, pharmaceutical excipient and food. However, there are few types of excipient used to simulate taste and odor, and there is no perfect statistics and induction of odor, taste and color simulation excipient, so the simulation is difficult. In view of the difficulties in the preparation of Chinese patent medicine placebo, food additives, food or drug-food dual-use substance, spices and other excipient that can be used to simulate odor, taste and color were summarized, and the existing preparation and evaluation methods were summarized, in order to provide reference for the research on excipient, preparation and evaluation methods of Chinese patent medicine placebo.

**Key words:** Chinese patent medicine; placebo; pharmaceutical excipient; new drug development; preparation; additive

安慰剂是指不含或含少量药理活性成分,但对所观察的生理、病理现象无治疗作用,且在外观、颜色、口感等方面与试验药物相同或相近的模拟药物<sup>[1]</sup>。对于安慰剂是否能含有少量试验药物的问题,国内与国际有不同的看法,国家药监局药品审评中心发布的《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则(试行)》<sup>[2]</sup>中提到“安慰剂应尽量采用与试验药物相同的辅料,如需加入少量试验药物或处方药物,应充分考虑对临床疗效和安全性评价可能产生的影响,并在研究资料中对此进行说明”。美国食品药品监督管理局(FDA)发布的《植物药指南》<sup>[3]</sup>规定安慰剂对试验药物的适应证应无明显的治疗作用,不会干扰对试验药物有效性的观察。基于此,有学者认为FDA允许在安慰剂中添加少量植物药成分来掩盖试验药物的特征<sup>[4]</sup>,但并未提及比例。人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)公布的《E10 试验中对照组的选择》<sup>[5]</sup>指导原则中提到了“安慰剂是一种‘假’治疗,其物理特性例如颜色、重量、味道和气味都要尽可能地与试验药物相同,且不含有试验药物”。虽然该原则要求较为苛刻,但应注意到其针对的对象一般指化学药,目前还未有统一的植物药安慰剂要求标准。

近年来,由于一系列支持中药新药研发的政策文件相继出台,中药新药研发的数量也快速增长,中成药安慰剂在中药新药研发中的重要性也日益显现,研究表明近年来中成药安慰剂在中药新药临床研究中的使用比例不断上升<sup>[6]</sup>。自2023年7月1日起施行的《中药注册管理专门规定》<sup>[7]</sup>中,第二十八条和第三十条也明确提到了中药创新药上市前原则上应当开展随机对照的临床试验(RCT),并鼓励中药创新药临床试验在符合伦理学要求的情况下优先使用安慰剂对照。然而在安慰剂对照需求越来越大的情况下,由于中药成分复杂,制备和评价的难度显著高于化学药安慰剂,且化学药安慰剂的经验不能完全复制到中药新药的研发体系中,因此中成药安慰剂制备与评价的不足之处也愈发凸显。另一方面,中成药安慰剂用于临床科研的情况

虽多,但明确写出制备方法和评价标准的却少之又少<sup>[8]</sup>,在一定程度上阻碍了中成药安慰剂的进一步发展。因此,有必要在现有基础上整理归纳中成药安慰剂制备和评价的研究进展,为中成药的临床评价提供可靠的基础,从而有利于推动中药新药研发工作的高质量发展。

## 1 中成药安慰剂制备的难点

中药相较于化学药来说,其口味更丰富,因此中成药安慰剂的制备难度也相较于化学药更大。

### 1.1 中药复方的成分复杂

中药复方通常是由几味至数十味的中药组成的<sup>[9]</sup>,1味中药可含有多种药用成分,而1剂复方则可能含有成百上千种成分,相较于成分较少的化学药,中药复方的“气味、味道、颜色”更多。因此制备中成药安慰剂时,如果完全不使用中药模拟味道,其难度较大,可一旦因此引入过多的中药,则很难确保其不会干扰试验结果,使安慰剂本身受到质疑。

### 1.2 中药气味、味道、颜色较食品更为独特

中药的“气味、味道、颜色”一般比较突出和特异,以味道来举例,比如苦味的中药一般比苦丁茶、芹菜更苦更独特;酸味的中药要比苹果、橙橘的酸味更酸更强烈,更不必说部分中药还具有兼味,复方制剂的味道会更加独特突出。因此中药的“气味、味道、颜色”复合后,在每个感官维度上都很强烈,这是多维立体的感官信息,从模拟角度说很难。

### 1.3 某些药食同源的安慰剂原料可能引起药理作用

药食同源物质是指具有传统食用习惯,且列入国家中药材标准(包括《中国药典》及相关中药材标准)中的动物和植物可使用部分(包括食品原料、香辛料和调味品)<sup>[10]</sup>。2015年国家卫生计生委办公厅发布的《按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法》(征求意见稿)<sup>[11]</sup>中收录了101种药食两用物质,通常来说这类物质效价较低、活性较弱,为提高安慰剂的模拟效果,可能会使用药食同源的物质作为辅料<sup>[12]</sup>,因此最好的情况是辅料虽然有药理作

用,但剂量很少没有表现出相应的药理作用。

## 2 中成药安慰剂辅料分类及常用辅料

中成药安慰剂辅料的选择应充分考虑试验药物的剂型特点,并在此基础上选用适合的辅料模拟试验药物的颜色、味道和气味。而对于物理性质参数这类的形状模拟,一般选用试验药物所用的基质即可。通过对已发表文献和相关部门发布的文件,整理出部分可用的辅料。

### 2.1 模拟颜色的辅料

在大部分人的认知里中药复方制剂都是深褐色的,这其实是片面的观念,中药制剂可以有多种颜色,有可能是红、黄、橙、紫等颜色的。比如加入代赭石就可能是红色、加入姜黄就可能是黄色、加入橘红就可能是橙色、加入紫草就可能是紫色。除了常见的汤剂、合剂、口服液等液体制剂需要模拟颜色外,固体制剂也需要模拟颜色,如颗粒剂的颜色有红色、黄色、棕色等,此外颜色的深浅也会有所不同,这些也同样需要颜色的模拟。而对于另一些可通过包衣掩盖颜色的剂型(如片剂、丸剂),其包衣可能会被有好奇心的患者或评测员破坏,进而观察其内容物的颜色,为了避免这种情况,同样需要模拟其内容物的颜色。

着色剂用于中成药安慰剂的颜色模拟已有相关研究<sup>[13]</sup>,现根据2014年版《食品安全国家标准·食品添加剂使用标准》<sup>[14]</sup>中收录的67种可食用色素进行整理分析,包括51种天然色素和16种合成色素。但合成色素的安全性不够理想,例如日落黄、偶氮

玉红和苋菜红是3类致癌物<sup>[15]</sup>,因此表1仅统计了更安全的天然色素(色卡采用国标GSB05-1426-2001漆膜颜色标准样卡;着色剂气味在食品安全国家标准数据检索平台检索得到)。《食品添加剂使用标准》中的天然着色剂及其对应颜色见表1。

联合国粮农组织和世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会(JECFA)规定了部分添加剂的成人每天每千克允许食用的最大摄入量(ADI)<sup>[16]</sup>,即每个成年人每日每千克体质量所允许摄入的量(mg)。已有ADI值的着色剂包括天然苋菜红0.5 mg、核黄素0.5 mg、姜黄素3.0 mg、β-胡萝卜素5.0 mg、焦糖色(加氨生产)200.0 mg、焦糖色(苛性硫酸盐)200.0 mg。

### 2.2 模拟味道的辅料

在大众印象里,中药是苦涩且很难入口的。良药苦口已经深深根植于大众的脑海中,但其实中药除苦味外,还有酸味、甜味、辛味,比如酸枣仁、山楂、金樱子等就是酸味;枸杞、甘草、党参等是甜味的;茯苓、石膏等基本没有味道。如同颜色一样,味道也是复合而成的,因此1个复方可能会同时出现酸和苦等情况。

但食品添加剂的应用需求决定了其矫味方向集中在甜味、酸味和辛味,苦味并不为大众所接受,这也是中药新药研发安慰剂制备与食品和药物研发方向的区别,因此针对苦味的模拟可以参考食品或药食两用物质,甜、酸、辛味的模拟则可以更多参考食品添加剂,此外制药行业的矫味剂或其他辅料,也可以按需添加。在选用药食两用物质时,应

表1 《食品添加剂使用标准》中的天然着色剂及其对应颜色  
Table 1 Natural colorants in Standard for Use of Food Additives

颜色	编码	色卡	天然着色剂
大红	R03		番茄红素、萝卜红(轻微萝卜味)、高粱红、落葵红、高粱红、胭脂虫红、葡萄皮红(pH酸性、无味或稍有气味)、越橘红(pH酸性、气味特有)、花生衣红(pH中性、气味特有)、红曲黄色素(pH碱性)
桔红	R05		天然胡萝卜素、辣椒橙、辣椒油树脂(辛辣味)
紫红	R04		黑豆红、黑加仑红(轻微气味特有)、红米红、红曲红、蓝锭果红(气味特有)、桑椹红(气味特有)、天然苋菜红、杨梅红、紫草红、紫甘薯色素、紫胶红、甜菜红、辣椒红、玫瑰茄红、胭脂树橙
柠黄	Y05		柑橘黄(柑橘皮特征性气味)、核黄素(微臭)、玉米黄(轻微气味特有)、姜黄(气味特有)、越橘红(pH碱性、气味特有)、红曲黄色素(pH酸性)
中黄	Y07		姜黄素(气味特有)、沙棘黄(气味特有)、叶黄素、栀子黄、β-胡萝卜素
棕黄	YR06		密蒙黄、红花黄
深棕黄	YR07		焦糖色(加氨生产、焦香味)、焦糖色(苛性硫酸盐、焦香味)、焦糖色(普通法、焦香味)、焦糖色(亚硫酸铵法、焦香味)、可可壳色
淡棕	YR01		橡子壳棕、菊花黄浸膏(菊花清香味)、酸枣色、金樱子棕
海蓝	PB05		栀子蓝(特殊芳香气)、藻蓝(轻微腥气)
紫棕	YR03		植物炭黑

注意所选物质的使用剂量要小于甚至远小于其发挥药理作用的最小剂量,以尽量减少对临床试验的影响。对于模拟味道的食品添加剂,JECFA 同样规定了部分添加剂的ADI值<sup>[6]</sup>,如(+)-L-酒石酸-30 mg。模拟味道的食品或药食两用物质和食品添加剂见表2。

### 2.3 模拟气味的辅料

中药的气味主要包括焦、香、腥、腐,而气味的模拟也是中成药安慰剂制备的重要环节。2014年版《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》<sup>[4]</sup>中表B.2列出了允许使用的食品用天然香料名单,收录了许多挥发性提取物作为香料,可以考虑以此对安慰剂的香气进行模拟,但目前除了香气,其他的气味都很难被模拟,因此是否可以考虑添加少量处方药物的提取物如挥发油等或者具有该味道的食品粉末,以此达到模拟气味的目的。模拟气味的辅料见表3。

## 3 中成药安慰剂的制备方法

中成药安慰剂的剂型包括合剂、颗粒剂、丸剂、散剂等<sup>[17]</sup>,不同剂型安慰剂的制备也有所差别,但均涉及到辅料种类及其配比。制备中成药安慰剂时,首先要确保加入试验药物已有的辅料,然后再以挥发性物质、矫味剂(食用添加剂)、矫色剂(食用色素)来模拟安慰剂的“气味、味道、颜色”,即辅料法。但中药制剂“气味、味道、颜色”独特,仅使用辅

料模拟存在一定困难。有部分研究在中成药安慰剂中加入低剂量的原药,使其与原药具有相似的“气味、味道、颜色”,含量一般不超过成药量的10%,即低剂量原药法。虽已不是严格意义上的安慰剂,仅是权宜之计,需进一步结合药理研究,判断低剂量原药是否有药理活性。除了上述两种常用方法外,还有选择试验药物的最优剂型法。

### 3.1 辅料法

辅料法是仅使用辅料制备安慰剂,其既可以是原药的辅料,也可以是非原药的辅料<sup>[18]</sup>。辅料法虽然难度较大,但是最理想的方法。王云飞等<sup>[19]</sup>在冠心病方颗粒的安慰剂制作中,用焦糖色、蔗糖八乙酸酯和麦芽糊精来模拟颜色和味道,用β-环糊精包合陈皮香精来模拟气味,模拟效果良好。Im等<sup>[20]</sup>使用姜、白术、姜黄、桂皮制成乳膏剂,并将其用于预防或延缓皮肤衰老的随机双盲安慰剂对照研究,其中对安慰剂对照组使用不含提取物成分的乳膏。Kim等<sup>[21]</sup>在研究半夏天麻白术汤方片剂对慢性头晕的治疗中,使用50%玉米淀粉、49.45%乳糖、0.5%焦糖色和0.05%香精制备安慰剂。

### 3.2 低剂量原药法

由于中药独特的“气味、味道、颜色”很难单纯用辅料模拟,添加少许试验药物可能会改善模拟效果<sup>[22]</sup>。低剂量原药法就是在制备安慰剂时加入低剂量的原药,在不发挥药理作用的前提下提高模拟

表2 模拟味道的食品或药食两用物质和食品添加剂

Table 2 Simulative taste of food or drug-food dual-use substance and food additive

味道	食品或药食两用物质	食品添加剂
苦味	小蓟、决明子、苦杏仁、郁李仁、金银花、桃仁、桑叶、荷叶、槐花、蒲公英、陈皮、苦瓜、咖啡豆	蔗糖八乙酸酯(白色)、苦精(白色)、柠檬苦素(白色)
酸味	马齿苋、乌梅、木瓜、余干子、沙棘、桑葚、覆盆子、山楂、醋	柠檬酸(白色)、DL-酒石酸(白色)、(+)-L-酒石酸(白色)、DL-苹果酸(白色)、L-苹果酸(白色)
甜味	玉竹、甘草、龙眼肉、肉桂、麦芽、大枣、罗汉果、枸杞子、莲子、黄精、葛根、黑芝麻、白茅根、芦根、薏苡仁、蜂蜜	乳糖醇(白色)、罗汉果甜苷(灰黄色)、异麦芽酮糖(白色)、甜菊糖苷(白色)、山梨糖醇(白色)
辛味	辣椒、八角茴香、白芷、干姜、生姜、高良姜、黑胡椒	辣椒油树脂(桔红色)

表3 模拟气味的辅料

Table 3 Excipient for simulating odor

气味	食品、药食两用品种或香料
焦	焦馍、焦面、焦米等各种炒制的食物
香	丁香叶油、八角茴香油、广藿香油、小豆蔻油、天然薄荷脑、乌梅酊、甘草酊、白芷酊、肉豆蔻油、中国肉桂油、豆豉酊、苍术脂、杭白菊花油、罗汉果酊、生姜油、香附子油、香葱油等允许使用的食品用天然香料
腥	乌梢蛇、鱼腥草、鱼粉
腐	臭豆腐

效果,但具体加入多少剂量的原药目前并无标准,通常不超过成药量的10%。武胜萍等<sup>[23]</sup>通过检索近30年中国知网数据库中的相关实验文献共301篇(其中89篇明确了安慰剂成分及含量),发现添加低剂量试验药物的安慰剂对照研究有10篇。

林媚等<sup>[24-25]</sup>通过动物实验验证了5%原药(黄芪、白术、茯苓、黄连等)的安慰剂片剂对小鼠胃肠动力无影响且无抗炎镇痛作用,证明其无药理学及药理作用。陈梦云等<sup>[26]</sup>在糊精、淀粉和苦味剂等辅料中加入5%的止颤颗粒制成安慰剂,其外观、气味、口感与止颤颗粒接近。余颜等<sup>[27]</sup>将温肾方原煎液稀释20倍后加入淀粉作安慰剂,治疗组患者精子乙肝病毒(HBV)DNA转阴率高于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Qiao等<sup>[28]</sup>制成含5%原药和95%糊精的消积导滞汤安慰剂,随访反馈显示,安慰剂组仅有20.26%的患者判断出自己服用的是安慰剂。

### 3.3 选择实验药物的最优剂型法

面对安慰剂制作时剂型及原料选择上的诸多困难,另1个可行的方法是在研发试验药物之初就基于“三效三小五方便”和各剂型安慰剂的模拟难度,选择试验药物的最优剂型,从而有利于降低安慰剂模拟难度<sup>[29]</sup>。例如丸剂、片剂和胶囊剂可以通过适宜的包衣材料将药物的气味、口味和颜色掩盖,而合剂和颗粒剂等以液体形式服用的制剂对安慰剂的模拟效果要求很高,但仍需考虑受试者可能破坏包衣对内容物进行观察的情况。Chen等<sup>[30]</sup>选择胶囊剂制成舒眠模拟胶囊作为安慰剂,模拟效果较好。Fai等<sup>[31]</sup>将丹参和葛根的提取物与淀粉和焦糖混合填充进胶囊作为试验药物组,并使用乳糖和可乐糖浆代替提取物填充进胶囊作为安慰剂组。

## 4 中成药安慰剂的评价方法

### 4.1 相似性评价

中成药安慰剂与试验药物的相似性是影响中药新药临床试验成功与否的关键。相似性评价是对安慰剂和试验药物的外观、颜色、气味、口味等多个感官维度进行评价,常采用人工评价法和仪器评价法。

**4.1.1 人工评价** 人工评价常通过药厂人员、医务工作者、临床研究参与者和患者在内的评价者对安慰剂的感官项目进行“人工评分”,来确定安慰剂与试验药物之间是否存在感官差异。《中成药安慰剂模拟效果评价规范》<sup>[1]</sup>规定了独立评价和对比评价的标准。

独立评价法,指评价者对其服用药物是安慰剂还是试验药物进行主观判断。陆芳等<sup>[32]</sup>制备试验药物和安慰剂各10份,随机标记为1~20号,并分发给20位评价者。每位评价者独立地对评价对象是否为试验药物或安慰剂做出主观判断,并提供1个整体模拟效果分数。

对比评价法,指在盲法状态下,评价者同时对试验药物与安慰剂样品评价,并评价样品之间的一致性。孙明月等<sup>[33]</sup>同时向21位评价者发放试验药物和安慰剂,并提供已知的试验药样品,由评判者从外观、颜色、气味和口味4个方面对所评价的药物与试验药样品的相似性进行评分。

**4.1.2 仪器评价** 除上述人工评价法外,还有仪器评价法。由于中药独特的“气味、味道、颜色”和人工评价法的主观性,仪器评价法相对于人工评价法具有以下优点<sup>[34]</sup>:(1)评价数据化、客观化,不被人的主观因素所影响;(2)擅于长时间工作,数据稳定;(3)检测速度快、效率高。但仪器评价法也存在不足,比如不能通过一种仪器对安慰剂的所有感官属性都得到评价结果,往往需要多种仪器的协同使用,才能得出全面客观的结论。

物理性质评价是指通过黏度计<sup>[35]</sup>、浊度计<sup>[36]</sup>、色彩色差仪<sup>[37]</sup>等仪器来测定安慰剂的相关物性参数,据此判断其模拟效果。但该方法仅能得出较为基础的判断,无法全面准确地评价安慰剂的质量。

电子鼻技术主要通过气味传感器获取样品的气味信息并进行分析判断<sup>[38]</sup>。该方法具有较高的灵敏度,且可以快速无损地获取样品信息,目前应用于农产品霉变腐败检测<sup>[39-40]</sup>、呼吸系统疾病诊断<sup>[41]</sup>、中药材真伪鉴别<sup>[42]</sup>、产地鉴别<sup>[43]</sup>等领域,于安慰剂与试验药物的气味相似度评价中也有应用<sup>[44]</sup>。

电子舌技术其原理与电子鼻技术类似,是通过味觉传感器获取样品溶液的味觉信息,可以定性定量地分析样品的甜苦酸涩等<sup>[45]</sup>。已广泛用于食品药品的感官分析<sup>[46-47]</sup>,对于以液体形式服用的安慰剂具有较强实用性意义。

电子眼技术可实现图像的采集、处理和反馈等功能,其特点是能对物体进行成像分析<sup>[48]</sup>。该技术用以分析样品的整体颜色数据,且已用于食品质量控制<sup>[49]</sup>和农作物成熟检测<sup>[50]</sup>等领域,在药学领域也有一定的应用,如中药材的颜色分级<sup>[51]</sup>等。不管是液体还是固体安慰剂的外观评价,该技术都有较大的应用空间。

汤若晗等<sup>[44]</sup>对加味二妙颗粒安慰剂的模拟效

果进行评价时,在人工评价的基础上还采用电子舌、电子鼻技术评价,其电子鼻检测显示处方与安慰剂相似度为99.19%;电子舌传感器雷达图显示,两者味道相当,相似性较好;且仿生评价法与人工评价法结果相近。证明仿生评价技术应用在安慰剂相似性评价中的可行性,但也应注意到该实验为模拟原药的苦、甘、微酸,而添加了苦瓜提取物(苦味剂)、蔗糖八乙酸酯(苦味剂)、甜菊糖苷(甜味剂)、乌梅提取物(酸味剂)、党参浸膏(特殊中药气味模拟剂)以作为调味剂使用。

## 4.2 安全性评价

《中药新药临床研究一般原则》中规定安慰剂应当不会对人体健康造成危害,不会产生明显的不良反应(与试验药物相同的药用辅料产生的轻微不良反应除外)。为满足这一要求,中成药安慰剂则需要进行安全性评价。

**4.2.1 原辅料安全性评价** 安慰剂在制备过程中不免会用到各种辅料、添加剂、甚至是低剂量的原药,因此制备安慰剂的原辅料要符合《食品添加剂使用标准》<sup>[14]</sup>和《药品生产质量管理规范》<sup>[52]</sup>等。此外还应对其重金属及有毒元素含量限度、农药残留量限度、微生物限度、消毒或防腐剂残留、黄曲霉素或亚硝胺等项目进行检测,以确保原料无毒无害。

**4.2.2 单次给药毒性试验** 单次给药毒性试验是最常用的药物非临床研究安全性评价方法。通过单次给药毒性试验可以验证安慰剂中的成分是否有毒性,但对于安慰剂来说,单次给药毒性试验一般不能测出半数致死量,因此或可测其最大耐受量<sup>[53]</sup>。

**4.2.3 试验过程中安全性评价** 试验过程中安慰剂的安全性也是研究人员应当关注的重点<sup>[54]</sup>。中药安慰剂在制备过程中使用到的各种辅料和添加剂可能会相互反应产生新物质。这些新物质是否会引引起受试者的不良反应甚至是严重不良反应都是未知的,因此试验过程中不良反应的记录及对受试者的健康监测是必要的。

## 4.3 适用性评价

中药安慰剂的适用性评价是指通过检测安慰剂中所含药物、辅料、添加剂及挥发性成分的含量,尤其是公认具有明确药效的成分,以确保安慰剂对试验药物的适应证无治疗效果<sup>[55]</sup>。当采用药物稀释法制备安慰剂时,由于加入了稀释过的试验药物,此时通过适用性评价检测安慰剂的成分含量和药理活性尤为重要。

**4.3.1 化学成分检测** 检测安慰剂中所含药物、辅料、添加剂及挥发性成分的含量,可使用薄层色谱、高效液相色谱、高效液相色谱-质谱联用、紫外光谱、红外光谱等方法进行检测。但是化学成分检测仅是适用性评价的第一步,即使安慰剂中含有试验药物成分,也不能直接认为其适用性差,仍需进一步的药理学试验来检验其是否具有药效活性<sup>[56]</sup>。

**4.3.2 药理学试验** 药理学试验常采用空白对照组、阳性药物对照组和模型对照组并用来评价试验药物对目标症状的药效作用。而随着现代研究的深入,完全不具备药效作用的成分变得越来越少,不仅对于药食两用物质如此,例如食品添加剂中常用的着色剂姜黄素,具有调血脂、抗肿瘤、抗炎、利胆、抗氧化等作用。因此安慰剂的药理学试验能明确反映其有无药效。

## 5 结语与展望

目前中成药安慰剂的制备面临着许多难题,尤其是对于味道和气味的模拟,主要包括3点:(1)大量文献材料中缺乏有关安慰剂制备的内容,相当多的文献仅使用“安慰剂由某某公司或医院制备且外观形状与试验药物基本一致”这样的记载,一笔带过安慰剂的制备。(2)在讨论中很少涉及安慰剂制备过程中出现的问题和探讨,这就增加了研究人员的重复劳动,并对其他研究人员总结经验、改进不足带来了许多困难。(3)模拟味道和气味的添加剂种类较少,而中成药安慰剂的模拟不同于食品、药品的矫味,由于中药的味道独特且强烈,其安慰剂所需的矫味剂不同于甜味剂这类市场需求大的添加剂,开发难度大、相关市场小都造成了该部分添加剂的种类较少。

为解决以上问题,笔者认为:(1)首先,有关部门应出台支持政策,提供相关研究课题,完善安慰剂的研究指南;(2)其次,相关科研及监管单位要鼓励引导研究人员重视对安慰剂制备及评价研究并详细记录实验过程,以供其他研究人员学习参考;(3)最后,对于挥发性成分较多的中药复方制剂,在不产生药理作用的前提下,则可提取少量的挥发性成分来模拟其安慰剂的气味。而对于其他的复方制剂,是否能够直接使用与复方各药“气味、味道、颜色”相近的同科药食同源物质或常见食物来代替各药进行组方,此法前期通过构建安慰剂辅料“气味、味道、颜色”数据库,依据相似度和穷举原则模拟出最优配方,并按照原方的制法制成安慰剂,例如复方中含有的甘草、葛根等味淡的豆科植

物是否可以考虑用大豆代替;如复方中含有乌梅、山楂等味酸的蔷薇科植物是否可以考虑用樱桃、苹果来代替,该方法的可行性还需要进一步研究。

中成药安慰剂在相似性、安全性和适用性方面的评价研究,由于采用了已有的成熟技术,相较于其制备方法更为完善,但中成药安慰剂的制备由于新技术如数字孪生的出现和应用,或将迎来新的发展期。数字孪生技术是指通过建立物理实体的虚拟化数字化模型来模拟的实际物理系统,以达到对实体的检测、预测和优化<sup>[57]</sup>。数字孪生技术主要由实际物体和基于实际物体的虚拟模型组成,其体现了物理世界和数字世界的相互映射,已广泛应用于制造业<sup>[58]</sup>、能源领域<sup>[59]</sup>和城市规划<sup>[57]</sup>。该技术于中成药安慰剂制备与评价的重要意义是,可在提取原辅料的多维感官信息的前提下,通过测量原药的关键物性参数建立一个原药的多维空间模型,然后再根据已测量的原辅料信息建立1个与原药相近或相同的多维空间模型,这样得到1种与原药相似性极强的最佳安慰剂模型。但还需注意到使用与原药不同的原辅料可能会导致相同制剂工艺下安慰剂的常规检查项结果不同于原药,甚至是会让受试者破盲的程度,例如对颗粒剂来说,其安慰剂浸膏采用不同于原药的药食同源物质或其他食品提取,可能会造成在制剂工艺相同的情况下,其粒度、溶出度、颜色均一性的不同,因此该技术对制剂工艺同样需要进行信息采集和数据建模。不论如何,数字孪生技术都是今后中成药安慰剂研究的1个重要方向,而该技术在安慰剂制备领域的成功应用很可能会极大拓展目前的研究边界。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 高蕊,陆芳,彭国平,等.《中成药安慰剂模拟效果评价规范》[EB/OL]. (2022-10-25)[2023-08-21]. <https://www.cacm.org.cn/2022/10/25/20251/>.  
Gao R, Lu F, Peng G P, et al. Standard for evaluation of placebo simulation effect of Chinese patent medicine [EB/OL]. (2022-10-25)[2023-08-21]. <https://www.cacm.org.cn/2022/10/25/20251/>.
- [2] 国家药监局药审中心.《中药新药临床试验用药品制备研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. (2023-7-21)[2023-09-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c>. National Drug Administration Drug Examination Center. Technical guidelines for the preparation of drugs for clinical trials of new drugs of traditional Chinese medicine (trial) [EB/OL]. (2023-07-21)[2023-09-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c>.
- [3] Administration U S F D. Botanical drug development: Guidance for industry [EB/OL]. (2016-12-01)[2023-08-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/botanical-drug-development-guidance-industry>.
- [4] 宋彩梅. FDA 植物药与我国中药天然药物临床研究相关要求比较[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(14): 1587-1590.  
Song C M, Comparison of requirements on clinical research by FDA on botanical drugs and by China on material medica and naturally occurring drugs [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(14): 1587-1590.
- [5] ICH. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [EB/OL]. (2000-07-20)[2023-08-23]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [6] 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. Influence of placebo on clinical trials of new traditional Chinese medicine and relevant suggestions [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 817-821.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.《中药新药临床试验用药品制备研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. (2023-07-21)[2023-08-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c>. Center for Drug Examination, National Medical Products Administration. Technical guidelines for the preparation and research of drugs for clinical trials of new Chinese medicines (trial) [EB/OL]. (2023-07-21)[2023-08-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c>.
- [8] Zhang X, Tian R, Zhao C, et al. Placebo design in WHO-registered trials of Chinese herbal medicine need improvements [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 299-311.
- [9] 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 trial [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(7): 656-658.
- [10] 食品安全标准与监测评估司.《按照传统既是食品又是中药材物质目录》[EB/OL]. (2002-03-04)[2023-08-27]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3593/200810/a298f342c464475b923bcde3c9d0575a.shtml>. Food Safety Standards, Monitoring and Assessment Division. According to tradition, it is both food and

- Chinese medicinal material catalogue [EB/OL]. (2002-03-04) [2023-08-27]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3593/200810/a298f342c464475b923bcd3c9d0575a.shtml>.
- [11] 国家卫生计生委办公厅. «按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法»(征求意见稿) [EB/OL]. (2014-11-06) [2023-08-27]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3585/201411/67ac54fb05ed46929adc63f2db31d4bf.shtml>. National Health and Family Planning Commission General Office. According to the traditional management methods of both food and Chinese medicinal materials catalogue (draft for comment) [EB/OL]. (2014-11-06) [2023-08-27]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3585/201411/67ac54fb05ed46929adc63f2db31d4bf.shtml>.
- [12] 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 TCM granules placebo used in double-blind clinical trials [J]. Food Drug, 2020, 22(2): 108-111.
- [13] 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 in color simulation of Ruyi Jinhuang Powder placebo [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2017, 48(22): 4648-4654.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. «食品安全国家标准 食品添加剂使用标准» [EB/OL]. (2014-12-31) [2023-08-27]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3593/201412/d9a9f04bc35f42ecac0600e0360f8c89.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. National standards for food safety standards for the use of food additives [EB/OL]. (2014-12-31) [2023-08-27]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3593/201412/d9a9f04bc35f42ecac0600e0360f8c89.shtml>.
- [15] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [16] Additives J F W E C o F. JECFA - Monographs & evaluations [EB/OL]. (2001-01-12) [2023-08-27]. <https://www.inchem.org/pages/jecfa.html>.
- [17] 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]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(6): 2365-2368.
- [18] 邵靖渊, 胡慧慧, 元唯安, 等. 中药安慰剂制作工艺及评价方法的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(5): 1125-1130. Shao J Y, Hu Y H, Yuan W A, et al. Research progress on preparation technology and evaluation methods of Chinese medicine placebo [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(5): 1125-1130.
- [19] 王云飞, 阮新民, 吴焕林, 等. 大型双盲临床试验中药安慰剂制备方法及效果评价研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 255-258. Wang Y F, Ruan X M, Wu H L, et al. Preparation of Chinese herbal medicine placebos and efficacy evaluation in large-scale double-blind clinical trails [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2011, 22(3): 255-258.
- [20] Im A R, Ji K Y, Nam J, et al. Wrinkle reduction using a Sasang constitutional medicine-based topical herbal cream in soeum subjects: A split-face randomized double-blind placebo-controlled study [J]. Integr Med Res, 2022, 11(1): 100752.
- [21] Kim C Y, Kim H G, Lee H W, et al. Pharmacological Properties of Jaeumgeonbi-Tang on redox system and stress-related hormones in chronic subjective dizziness: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(11): 1375-1389.
- [22] 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 studies of traditional Chinese medicine [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2020, 39(8): 846-850.
- [23] 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 the past 30 years [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(7): 1410-1414.
- [24] 林媚, 唐旭东, 王凤云. 肠安I号及低浓度原药对照安慰剂的实验药效学研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(5): 273-278. Lin M, Tang X D, Wang F Y. Pharmacodynamics study on Chang'an I and control placebo containing low concentration original drug [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2009, 19(5): 273-278.
- [25] 林媚, 唐旭东, 王凤云, 等. 含有低浓度肠安I号制作的安慰剂对腹泻型IBS大鼠内脏高敏感性的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(5): 88-90. Lin M, Tang X D, Wang F Y, et al. Effects of low-concentration Chang An I placebo on visceral hypersensitivity in diarrhea-predominant IBS rats [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2010, 44(5): 88-90.
- [26] 陈梦云, 刘毅, 阮克锋, 等. 止颤颗粒联合常规西药治疗肝肾不足、气血两虚型帕金森病的随机、双盲、安慰剂对

- 照临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 27-30.
- Chen M Y, Liu Y, Ruan K F, et al. Combination of "Zhichan Granules" and western medicine for the treatment of Parkinson's disease of liver kidney deficiency pattern and qi blood deficiency pattern: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2014, 48(10): 27-30.
- [27] 余颜, 俞旭君, 王永磊, 等. 温肾方对乙肝携带者血清、精子 HBV-DNA 的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(10): 82-83.
- Yu Y, Yu X J, Wang Y L, et al. Effect of Wenshenfang on HBV-DNA in serum and sperm of hepatitis B carriers [J]. *Asia-Pacif Tradit Med*, 2015, 11(10): 82-83.
- [28] Qiao L, Wang L J, Wang Y, et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of Chinese herbal medicine in the treatment of childhood constipation [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(5): e00345.
- [29] 石自福, 周其全, 向路, 等. 3 种中药复方制剂治疗高原脱适应症的随机安慰剂对照试验 [J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(4): 395-401.
- Shi Z F, Zhou Q Q, Xiang L, et al. Three preparations of compound Chinese herbal medicines for de-adaptation to high altitude: A randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Integr Med*, 2011, 9(4): 395-401.
- [30] Chen S, Xu Z, Li Y, et al. Clinical efficacy of the Chinese herbal medicine shumian capsule for insomnia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 669-679.
- [31] Fai C K, Qi G D, Wei D A, et al. Placebo preparation for the proper clinical trial of herbal medicine: Requirements, verification and quality control [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2011, 5(2): 169-174.
- [32] 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 Evidence-Based Med*, 2018, 18(11): 1163-1168.
- [33] 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 Herbal Drugs*, 2019, 50(20): 4884-4888.
- [34] 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, 16(3): 485-489.
- Wang R R, Liu Y J, Yang T J, et al. Thinking on objective quantification of placebo evaluation in traditional Chinese medicine [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol*, 2014, 16(3): 485-489.
- [35] 王林波, 陈祝康, 刘蔚, 等. 黏度测定方法的介绍及药典中 3 个药用辅料黏度测定方法的讨论 [J]. *中国药品标准*, 2009, 10(6): 433-436.
- Wang L B, Chen Z K, Liu W, et al. Introduction of viscosity determination method and discussion about viscosity determination methods of three pharmaceutical excipients in Pharmacopoeias [J]. *Drug Stand China*, 2009, 10(6): 433-436.
- [36] 于晓娜, 刘莹, 时佳静, 等. 浊度仪法检测注射用头孢唑林钠溶液的澄清度 [J]. *化工与医药工程*, 2022, 43(4): 32-35.
- Yu X N, Liu Y, Shi J J, et al. The clarity of cefazolin sodium solution for injection was detected by turbidimeter [J]. *Chem Pharm Engin*, 2022, 43(4): 32-35.
- [37] 屈玟珊, 李林媛, 戴全宽, 等. 不同产地西洋参的色彩色差分析 [J]. *广东化工*, 2018, 45(5): 18-19.
- Qu M S, Li L Y, Dai Q H, et al. Color analysis between American Ginseng from different habitats by colorimeter [J]. *Guangdong Chem Ind*, 2018, 45(5): 18-19.
- [38] 李涵, 王艳丽, 范雪花, 等. 电子鼻技术应用于白及其近似饮片快速辨识的可行性分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 157-165.
- Li H, Wang Y L, Fan X H, et al. Analysis on feasibility of electronic nose technology for rapid identification of *Bletillae Rhizoma* and its approximate decoction pieces [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(13): 157-165.
- [39] Liu Q, Zhao N, Zhou D, et al. Discrimination and growth tracking of fungi contamination in peaches using electronic nose [J]. *Food Chem*, 2018, 262: 226-234.
- [40] Labanska M, van Amsterdam S, Jenkins S, et al. Preliminary studies on detection of fusarium basal rot infection in onions and shallots using electronic nose [J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(14): 5453.
- [41] Gasparri R, Sedda G, Spaggiari L. The electronic nose's emerging role in respiratory medicine [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(9): 3029-3031.
- [42] 冯文豪, 田亮玉, 施钧瀚, 等. 电子鼻技术应用于川贝母真伪及规格辨识的可行性分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 108-118.
- Feng W H, Tian L Y, Shi J H, et al. Analysis on feasibility of electronic nose technology for identification of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* from authenticity and specifications [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(13): 108-118.
- [43] 余亦婷, 赵乙萌, 袁曦, 等. Heracles Neo 超快速气相电子鼻对不同产地、生长年限及采收期黄芪药材品质评价研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(5): 1328-1337.
- Yu Y T, Zhao Y M, Yuan X, et al. Quality evaluation of *Astragali Radix* from different origins, growth years and harvesting periods by Heracles Neo ultra-fast gas phase electronic nose [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2022, 53(5): 1328-1337.
- [44] 汤若晗, 黄胜良, 张肇锋, 等. 加味二妙颗粒安慰剂的制

- 备工艺及模拟效果评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 123-129.
- Tang R H, Huang S L, Zhang Z F, et al. Preparation and effectiveness evaluation of placebo of Jiawei Ermiao Granules [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(1): 123-129.
- [45] 李媛媛, 王艳丽, 姚静, 等. 基于电子舌的白及及其近似饮片的快速辨识研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23(5): 1532-1539.
- Li Y Y, Wang Y L, Yao J, et al. Study on the rapid identification of white and its similar decoction pieces based on electronic tongue [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2021, 23(5): 1532-1539.
- [46] Cho S, Moazzem M S. Recent applications of potentiometric electronic tongue and electronic nose in sensory evaluation [J]. Prev Nutr Food Sci, 2022, 27(4): 354-364.
- [47] 王艳丽, 陈鹏举, 桂新景, 等. 基于电子舌的天然药物的四类味觉分类辨识研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 423-433.
- Wang Y L, Chen P J, Gui X J, et al. Study on four kinds of taste classification and identification of natural medicines based on electronic tongue [J]. China J Tradit Chine Med Pharm, 2021, 36(01): 423-433.
- [48] 刘瑞新, 陈鹏举, 李学林, 等. 人工智能感官: 药学领域的新技术 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 559-567.
- Liu R X, Chen P J, Li X L, et al. Artificial intelligence sense technology: New technology in pharmaceutical sciences [J]. Chin J Pharm Anal, 2017, 37(4): 559-567.
- [49] Munekata P E S, Finardi S, de Souza C K, et al. Applications of electronic nose, electronic eye and electronic tongue in quality, safety and shelf life of meat and meat products: A review [J]. Sensors (Basel), 2023, 23(2): 627-653.
- [50] Orlandi G, Calvini R, Pigani L, et al. Electronic eye for the prediction of parameters related to grape ripening [J]. Talanta, 2018, 186: 381-388.
- [51] Cui Y X, Liu R X, Lin Z Z, et al. Quality evaluation based on color grading: quality discrimination of the Chinese medicine *Corni Fructus* by an E-eye [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17006.
- [52] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. «药品生产质量管理规范(2010年修订)» [EB/OL]. (2011-02-12)[2023-08-23]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s6729/201102/45d6638731c4469cb59e005080835fc1.shtml>.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Good Manufacturing Practice of Medical Products (Revised in 2010) [EB/OL]. (2011-02-12) [2023-08-23]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s6729/201102/45d6638731c4469cb59e005080835fc1.shtml>.
- [53] 关德祺. 中药临床试验对照使用的安慰剂生产工艺及质量标准的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2006.
- Guan D Q. Studies on placebo manufacturing procedures and specification evaluation for placebo-controlled clinical trials in Chinese medicine [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2006.
- [54] 郑智音, 贾晓斌, 朱静, 等. 中药橡胶膏剂基质辅料过敏性考察 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(12): 1113-1117.
- Zheng Z Y, Jia X b, Zhu J, et al. Study the allergy of substrate materials in TCM adhesive plasters [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2011, 28(12): 1113-1117.
- [55] 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 preparation and evaluation of traditional Chinese medicine placebo to ensure blinded implementation [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2022, 53(21): 6919-6930.
- [56] 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.
- Xiao S, Zhu X Q, Wang Y, et al. Quality evaluation of placebo in new drug clinical trials of traditional Chinese medicines [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(9): 1128-1132.
- [57] 赵家贝, 黄雅菁. 数字孪生技术: 驱动数字化转型的关键应用与发展 [J]. 科技创新与应用, 2024, 14(3): 25-28, 34.
- Zhao J B, Huang Y J. Digital twin technology: Key applications and development to drive digital transformation [J]. Technol Innov Appl, 2024, 14(3): 25-28, 34.
- [58] 朱传同, 苑得鑫, 吴义维, 等. 融合GA优化算法的数字孪生模型在石油旋转机械诊断中的应用 [J]. 计算机测量与控制, 2023, 31(11): 137-141, 150.
- Zhu C T, Yuan D X, Wu Y W, et al. Application of digital twin model with GA optimization algorithm in diagnosis of petroleum rotating machinery [J]. Comp Measur Control, 2023, 31(11): 137-141, 150.
- [59] 许亮, 杨峪峰, 陈占国. 基于LabVIEW和Matlab的数字孪生供热系统平台的设计与仿真 [J]. 计算机测量与控制, 2023, 31(12): 173-179, 230.
- Xu L, Yang Y F, Chen Z G. Design and simulation of digital twin heating system platform based on LabVIEW and Matlab [J]. Comp Measur Control, 2023, 31(12): 173-179, 230.

[责任编辑 李红珠]