

确保盲法实施的中药安慰剂制备和评价关键问题

张三妹, 吴梅, 吴飞*, 王俊杰, 胡佳亮, 林晓, 冯怡*

上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

摘要:近年来,随着安慰剂作为优先考虑的中药临床评价的对照方式,对中药安慰剂的制作水平和评价技术要求也逐步提高。作为一种模拟制剂,中药安慰剂与受试制剂的相似性直接影响了临床盲法的实施效果,需要确保其无药效的适用性才能准确评估受试制剂的真实药效;作为一种临床应用的制剂,对中药安慰剂的安全性、可控性也有要求。目前很多临床试验中安慰剂的应用已经无法保证临床试验的盲法实施,因此对中药安慰剂的质量控制水平尚待进一步提升。通过分析近 10 年来相关临床研究中安慰剂的研究状况,结合研究实践,对中药安慰剂制备和评价的一系列关键问题进行探讨,为中药安慰剂的研究水平提升和法规制定提供参考。

关键词: 中药安慰剂; 盲法; 关键质量属性; 安全性; 适用性; 相似性; 可控性

中图分类号: R994.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)21-6919-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.031

Key issues in preparation and evaluation of traditional Chinese medicine placebo to ensure blinded implementation

ZHANG San-mei, WU Mei, WU Fei, WANG You-jie, HU Jia-liang, LIN Xiao, FENG Yi

Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: In recent years, as a priority control method for clinical evaluation of traditional Chinese medicine (TCM), the production and evaluation technology of TCM placebo have achieved accelerated improvements. As a simulated preparation, the similarity of placebo and the test preparation affects the implementation of clinical blindness, and it is necessary to ensure its applicability without efficacy in order to accurately evaluate the real efficacy of the test preparation. Meanwhile, the safety and controllability of placebo are the basic principles that a clinical formulation should follow. At present, the application of placebo in many clinical trials cannot guarantee the blinded implementation of the trial, so the quality control level of TCM placebo needs to be further improved. From the perspective of blind clinical trials, a series of key issues in the preparation and evaluation of TCM placebo in the context of research practice were discussed by analyzing the research status of placebo in relevant clinical studies in recent 10 years, providing reference for the improvement of the research level of TCM placebo and the formulation of laws and regulations.

Key words: traditional Chinese medicine placebo; blinding; critical quality attribute; safety; applicability; similarity; controllability

随机对照试验是中药新药临床研究中必不可少的环节,也是评价新药疗效及安全性最合理的研究方式。新版《药物临床试验质量管理规范》要求应选择经过临床试验验证,具有明确安全性、有效性的对照药物,在符合伦理学原则的基础上,采用安慰剂对照^[1]。安慰剂代替阳性药物作为对照,不仅

可以节约成本和减少试验样本量,同时可以辨析试验药物所引起的真正的不良反应,提高试验药物的安全性。安慰剂作为对照的临床试验过程,盲法可以在有效去除安慰剂效应的情况下准确评估试验药物的疗效,而破盲是导致试验失败的重要因素。破盲指的是在试验过程中医生或患者发现所使用的药

收稿日期: 2022-08-08

基金项目: 上海市卫健委科研基金资助项目(201940296)

作者简介: 张三妹, 硕士研究生, 主要从事中药关键制剂技术研究。

*通信作者: 吴飞, 副研究员, 博士, 主要从事中药制剂矫味/掩味与安慰剂研究。Tel: (021)51322431 E-mail: wufei_shutcm@126.com

冯怡, 博士生导师, 教授, 主要从事中药制剂关键技术研究。Tel: (021)51322493 E-mail: fyi_shutcm@163.com

物不是试验药，而中药安慰剂的质量（如颜色、气味、口感、包装等）是最可能导致破盲的因素。

由于中药制剂味道特殊，气味多样，中药安慰剂的制作和评价难度比化学药物大得多，近年来的临床研究和行业实践也积累了大量的案例和经验，在此基础上对其在中药制剂临床研究中作为对照的合理应用进行探讨。根据安慰剂的定义和相关法规中对安慰剂质量要求的描述^[2]，通过归纳总结，本课题组在前期首先明确提出了中药安慰剂制备及评价的 4 个基本属性（可控性、安全性、相似性和适用性）和双重身份（模拟制剂和临床用制剂），见图 1（以颗粒剂为例^[3]），并确保临床试验盲法为基本原则，对近年来临床中药安慰剂的制备和评价的关键问题进行梳理和阐述^[4-5]。

1 用于临床试验的中药安慰剂的应用现状

支持中药有特定治疗作用的证据应来自高质量

的随机、双盲和安慰剂临床对照试验^[6]。相似性是保证临床盲法实施的关键，可控性和安全性是基础，适用性能进一步提高中药制剂临床药效评估的可信度。然而，目前对临床所用安慰剂没有一套合理的质量评估和控制标准。本文采用计算机和人工检索相结合的方式，选择中国知网（CNKI），检索 2012 年 1 月 1 日—2022 年 7 月 1 日出版的文献，关键词为“安慰剂对照”或“中药安慰剂”“盲法”或“研究、临床”模糊查找，取得文献标题和全文，初步得到中药安慰剂临床盲法研究相关文献 136 篇，再通过手工筛选得符合纳入标准的文献共 57 篇，然后通过逐一阅读文献提取安慰剂的相关信息并做出统计及分析，对近 10 年中药制剂临床盲法对照试验中安慰剂的安全性、相似性、适用性和可控性 4 项基本属性的描述进行归纳总结，见表 1。

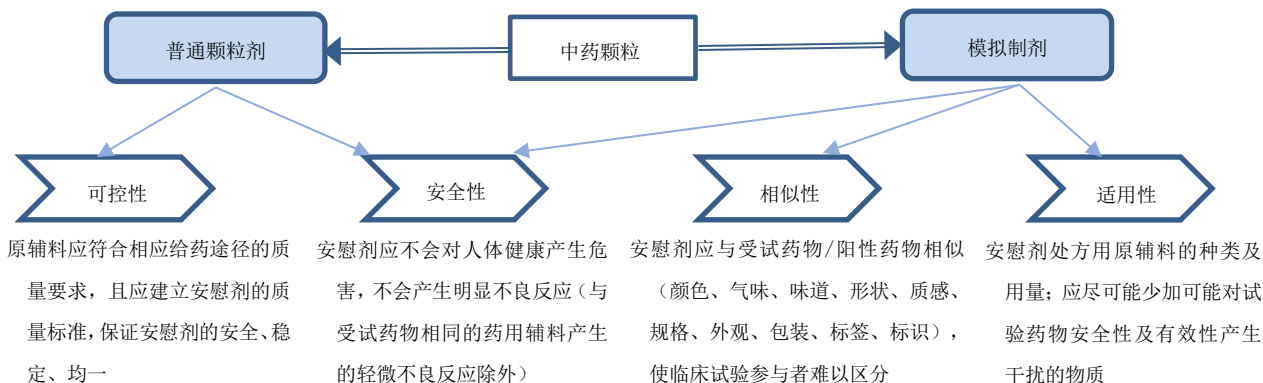


图 1 中药安慰剂的基本属性和双重身份

Fig. 1 Basic properties and dual identity of TCM placebo

表 1 中药临床试验中安慰剂的关键质量属性

Table 1 Critical quality attribute of placebo in TCM clinical trials

剂型	试验药物名称	安慰剂的关键质量属性				文献
		可控性	安全性	相似性	适用性	
散剂	五苓散	/	血、尿、便常规及肝肾功能、凝血功能、心电图及脑电图未见异常，两组不良反应发生率差异无统计学意义	/	含 10% 的试验药	7
	异功散	/	无不良事件发生	剂型、外观、气味、规格、外包装与试验药一致	无任何药物成分	8
胶囊	红景天胶囊	/	生命体征、常规体格检查、实验室检查均未发现异常，未出现与治疗相关的严重不良事件和不良反应	/	不含药物，主要成分为淀粉，未产生药效	9
	复脉定胶囊	/	观察记录治疗前后对生命体征和血常规、尿常规、肝功能、肾功能和心电图检查，记录不良事件/反应	/	/	10
	疏风解毒胶囊	/	血、尿、大便常规及肝肾功能未见异常，未出现明显不良反应	外观、质量、气味与试验药相同	含 10% 的试验药	11

续表 1

剂型	试验药物名称	安慰剂的关键质量属性				文献
		可控性	安全性	相似性	适用性	
胶囊	润燥止痒胶囊	/	/	/	/	12
	宁泌泰胶囊	/	未出现明显不良反应	颜色、口味、外观与试验药完全一致	未产生与试验相关的药效	13
	养血软坚胶囊	/	血压、心率、呼吸等生命体征监测项目和实验室指标未见明显异常, 无严重不良事件发生	外包装、胶囊外观、剂量、颜色与试验药完全一致	存在安慰剂效应	14
	黄龙咳喘胶囊	/	治疗前后血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图无异常和未出现严重不良事件	/	主要成分为焦糖和黄糊精, 未产生与试验相关的药效	15
	地乌风湿安胶囊	/	两组均无严重不良事件发生	外观、颜色、气味与试验药保持一致	经过药检部门随机取样检验不含任何有效成分	16
颗粒剂	防风通圣颗粒	/	未发生不良事件	/	/	17
	肺岩宁颗粒	/	未出现严重的肝肾功能损伤及血常规异常变化, 组内不良反应发生率差异无统计学意义	/	含 10% 试验药	18
	参葛方颗粒	/	/	/	含 10% 试验药	19
	加味补阳还五颗粒	/	对照组不良反应发生率为 25.0%, 不良反应发生率明显高于治疗组	剂型、外包装、口感与试验药近似	/	20
	疏肝解郁颗粒	/	用药前后的血、尿、肝肾功能、心电图检查等安全性检查均无加重情况, 未发生严重不良事件	/	/	21
	参附益心颗粒	/	治疗前后两组血、尿、便常规、肝肾功能等均无明显变化, 组间不良事件差异无统计学意义	/	/	22
	感毒清颗粒	/	服药后生命体征、血常规、肝肾功能检查均未出现明显异常	外观、颜色、气味等与试验药无明显差异	由试验药稀释 10 倍后浓缩而成, 不具临床或药理学作用	23
	香芍颗粒	/	组间不良事件/反应发生率差异无统计学意义	/	服用安慰剂前后各量表评分均无明显差异	24
	三生通便方颗粒	/	在短期内是安全的	外观和口味与试验药相似	不含药物成分, 但对便秘有一定的疗效	25
	温通消肿外敷方颗粒	/	/	/	不含试验药, 但安慰剂的总有效率高于试验药	26
	理气通便方颗粒	/	通过试验前后有无腹泻、腹痛等不适症状来评价安全性, 结果显示安全性较高	性状、味道与试验药一致	含药量 5%, 研究中安慰剂对便秘产生了一定的疗效	27
	通脉化浊颗粒	/	/	包装与试验药一致	含 10% 试验药	28
	葛根芩连汤颗粒	/	治疗后两组肝肾功能、血糖等安全性检查均未出现异常, 组间不良反应发生率差异无统计学意义	外包装、颜色、气味几乎与试验药一致	含 10% 试验药	29
	益气健脾化积方颗粒	/	/	包装、外观、口感及剂量与试验药相同	含 5% 试验药	30

续表 1

剂型	试验药物名称	安慰剂的关键质量属性				文献
		可控性	安全性	相似性	适用性	
丸剂	脂肝丸	/	/	/	含 10% 试验药	31
	活心丸	/	生命体征均在正常值范围内, 血、尿常规、心电图等各项安全性指标组间差异均无统计学意义	/	主要成分为淀粉	32
	清宫寿桃丸	溶散时限和水分符合指标	/	外观、直径、装量、颜色和气味与试验药相似度较高	含药量 3%	33
	心灵丸	/	未发生严重不良事件	/	/	34
	玉蝉卫肺丸	/	未出现明显不良反应	/	含 10% 试验药	35
	芪麝丸	/	未发现两组患者任何生命体征的异常变化	/	/	36
	片剂	石辛含片	/	记录不良事件和治疗前后的基本生命体征、实验室检查指标和心电图, 结果无统计学意义	/	不含试验药成分
心可舒片		/	未出现明显不良反应, 肝肾功能无明显变化	包装、气味、大小与试验药一致	/	38
活血化瘀复方片		/	记录生命体征的体检项目、心电图、尿液和血液以及各种不良事件的发生	味道和外观与试验药相同	/	39
膏剂		白脉软膏	/	未发生严重不良事件和药物不良反应, 患者生命体征、一般情况及各项辅助检查均正常	/	/
	参黄膏	/	各安全性指标未见明显阳性改变, 无严重不良事件发生	外观、颜色、味道、包装、标签与试验药基本一致	/	41
	复方苦参止痒软膏	/	未见药物相关性安全指标异常病例及药物相关性不良事件	包装、外观、质地与试验药相同	无药物基质	42
	奇正铁棒锤止痛膏	/	注意问询和观察用药局部的皮肤刺激性或可能的过敏反应, 并详细记录, 结果无统计学意义	外型、规格相同与试验药相同	无治疗作用	43
	止痒润肤软膏	/	未见不良事件发生	外观、规格及涂抹质感与试验药相同	不含试验药成分	44
液体制剂	内消软脉汤	/	未发生严重不良事件, 肝肾功能治疗前后差异无统计学意义	/	/	45
	舒肝饮	/	尚未发现显著不良反应	外观、大小、剂量、颜色、味道、气味等与试验药相似	不含有与试验药功能相同的药物成分, 未发现安慰剂效应	46
	泻肺利水合剂	/	安全性疗效评价 1 级, 无不良反应, 治疗前后一般体格检查和肝肾功指标未见明显异常	剂型、颜色、味道、容纳器具与试验药相同	为低剂量试验药 (其中五加皮的用量约为试验药的 16.67%)	47
	腰痛消洗剂	/	两组间不良事件发生率差异无统计学意义	颜色、气味与试验药相近	含 1/30 剂量的试验药	48

“/” 指未描述, 下表同

“/” refers to undescribed, same as the below table

在上述 42 个安慰剂对照的中药制剂临床试验中,对安慰剂的感官质量描述常过于简略,相似度评价中未对中药安慰剂的气味、颜色、口感等进行系统的描述,甚至有 20 个试验(47.62%)对安慰剂与受试药的相似度只字未提;25 个试验(59.52%)对安慰剂的描述为,直接使用与试验药同一厂家生产的或医院自己制作的模拟剂作为对照,标出安慰剂产品批号的仅 10 个(23.81%),并未说明如何保证安慰剂与受试药的感观指标一致,也没有验证安慰剂与受试制剂的相似性是否对临床试验盲法有效。

在安全性评价方面,都未针对安慰剂本身的安全性进行评价或考察,而是通过比较受试者治疗前后的血液和血生化等指标(肝肾功能、血常规等)的变化和组间不良事件/反应发生率的差异,来评价药物和安慰剂的安全性。但这些临床试验周期较短(14~60 d),安全指标无异常和未发生不良事件/反

应或发生率的差异不具有统计意义等安全性评价指标只是证明安慰剂安全性的必要非充分条件。

与安全性类似,表 1 中的临床试验对安慰剂适用性的描述也不够充分:其中仅 13 个试验(34.21%)描述了安慰剂的主要成分或含药量(表 2),仅 1 个试验^[16]采用药检部门随机取样检验安慰剂中不含任何有效成分的方式说明其适用性,而其他试验均未明确说明安慰剂处方所用物料是否会产生与临床试验相关的药效以及影响程度;但含低剂量/不含药物成分并不能说明安慰剂就不会产生与试验相关的效应,三生通便方^[25]和理气通便方^[27]的安慰剂在临床盲法试验中都产生了与试验药类似的通便作用。鉴于相关行业对中药安慰剂质量控制概念的理解不充分,上述试验中对安慰剂的可控性评价也寥寥无几,仅对清宫寿桃丸安慰剂的溶散时限和水分进行了评价^[33]。

表 2 中药安慰剂成分和制备工艺

Table 2 Composition and preparation process of TCM placebo

试验药物名称	成分	制备方法	文献
红景天胶囊	淀粉	/	9
黄龙哮喘胶囊	焦糖、黄糊精		15
肺岩宁颗粒	10%试验药、甜菊苷、糊精等	/	18
感毒清颗粒	10%试验药	感毒清颗粒稀释 10 倍后浓缩	23
理气通便方	5%试验药	香菇打粉与 5%药物混合	27
温通消肿外敷方	荞麦皮、柠檬黄	将荞麦皮加水 8 倍量,煎煮 2 次,每次 1 h,滤过,合并煎液,放置过夜,取上清液浓缩至适量,加入适量的柠檬黄浓缩至 1000 mL,分装(50 mL·袋 ⁻¹)即得	26
通脉化浊颗粒	10%试验药	/	28
葛根芩连汤	10%试验药、90%赋形剂	/	29
益气健脾化积方	5%试验药及淀粉、苦味剂、食用色素等	/	30
脂肝丸	糊精、淀粉、10%试验药	/	31
石辛含片	空白辅料、适量色素、香精等	/	37
复方苦参止痒软膏	霜膏基质及食用色素	/	42
止痒润肤软膏	食用色素、类中药增味剂、霜膏基质	/	44
腰痛消洗剂	1/30 试验药、着色剂、调味剂	使用自动煎药机煎制成 500 mL 药液并装包成袋	48

2 中药安慰剂的相似性与盲法保证

2.1 以相似性指导制剂工艺与制剂过程

在制剂成型工艺环节,不同成型方式所制得产品在外观、关键物理属性方面存在一定的差异。以颗粒剂为例,同一处方产品干法制粒、湿法制粒与沸腾制粒方法的差别包括颗粒大小、颗粒密度、颜

色深浅、颜色均匀度、溶化性、压缩性等^[49-50];以片剂为例,制粒后压片与粉末直接压片所得产品的差别有片剂硬度、颜色深浅、崩解时限等;以合剂为例,板框滤过与离心所制得产品在澄明度、透光性、颜色、溶液稳定性等方面有差别。所以为确保安慰剂的相似性,避免工艺差异过大而影响 2 种制

剂的相似性,安慰剂的制备优先选用与受试制剂相同的制剂成型工艺。

为保证适用性,中药安慰剂的制剂处方主要由填充剂和感官模拟辅料(颜色、味道和气味模拟)组成,与受试制剂的提取物浸膏(生药粉)和填充剂的处方组成不同,关键是提取物浸膏特有的密度、黏度、溶解性、溶解后的澄明状态与感官模拟辅料有区别,进而需要二者处方剩余部分进行相应调整。虽然安慰剂与受试制剂优先选择一致的制法工艺,但是因制剂处方不同而带来不同的物性参数,使制备的相似性高的安慰剂产品在工艺参数方面与受试制剂存在较大差别。林倩等^[51]在筛选瓜蒌滴丸安慰剂的辅料处方时,对4种常用的安慰剂辅料可溶性淀粉、糖粉、糊精、微晶纤维素进行考察,发现不同的辅料导致最终的平均丸质量有较大的差异,其中可溶性淀粉最接近瓜蒌滴丸的平均丸质量。余欣彤等^[52]通过测定4种干燥方式的板蓝根浸膏粉的9种物理参数并建立板蓝根浸膏粉的物理指纹图谱的方法来计算相似度,结果表明,经过相同的粉碎工艺过筛制得的真空干燥粉、鼓风干燥粉、冷冻干燥粉,粒径差异较小,相似度高于喷雾干燥粉,可能是由于喷雾干燥对粉体粒径影响较大,使其物理属性有所差异。

在制剂工艺中,工艺参数的变化也会影响最终的模拟效果。以疏风解毒胶囊安慰剂为例,除了在制粒方式选择方面应保持一致,还应该注意具体的制粒参数对关键物性参数的影响,郭成杰等^[53]即便采用与疏风解毒胶囊内容物相同的干法制粒技术,但在实际的操作中,颗粒的颜色会随着水平速度、压辊转速和滚轮压力的变化而变化,且随着压制次数的增加,颗粒密度、硬度均有增加的趋势。在藜芦生肌颗粒安慰剂的干法制粒工艺优化中,吴梅^[54]也发现滚轮压力、水平速度、压轴速度对颗粒的成型率、颜色影响较大。此外,制剂过程中用到的润湿剂、黏合剂等辅料也影响产品的质量,冀祖恩等^[55]在制作一叶抗流感胶囊安慰剂内容物时发现,在使用相同辅料及色素的情况下,润湿剂乙醇用量越大,颜色越深。通过工艺参数的不断优化,安慰剂与受试制剂的相似性不断提高,可确保在工艺放大过程中的相似性。故经过对处方和制剂工艺参数的筛选、确认,将对安慰剂的“处方-工艺-产品”规律有一定的掌握,处方、工艺参数的波动对于产品质量的影响也可被较好的认知,为建立务实的、能落地的质

量标准打好基础。

2.2 相似性评价方法及其应用

目前主要采用人工评价和客观评价2种方法来评估安慰剂与受试制剂在外观、颜色、口感、气味、物理性质等方面的相似性,以保证盲法的实施。郭宁等^[56]采用人工评价的方法,对藜芦生肌颗粒与其安慰剂的颜色、澄明度、气味和味道进行打分,统计结果为整体相似度为0.9925,说明2种制剂的相似性较好,表明安慰剂不易被破盲。Xiao等^[57]提供了3种不同的人工对比评价方法,通过提前对少数目标评估者进行预调查,预测他们在实际临床研究中能否区分安慰剂和受试药之间的差异。第1种方法,告知评估者2个样本间有1个是安慰剂,故他们会更加注意寻找两者之间的差异,从而增加了破盲的概率;第2种方法,评估者随机分为2组,一组拿到的2个样本都是研究药物,另一组的2个样品是研究药物和安慰剂;第3种方法,使用3点测试方法来评估2个样品之间的细微差异,即向评估者提供1组3个样本,其中2个样本相同,要求评价者挑出不同的那个样本。其中第3种相似性的评价方法更接近真正的临床双盲安慰剂对照研究,从而最大程度地保证临床试验的合理性。

但由于中药有其特殊的气味和味道,评估人员可能有不同的心理倾向,对中药的感官特性有不同的敏感性,因此人工评估结果可能会受到主观因素的影响。现代技术(电子鼻、电子舌、色差仪、化学指纹图谱、质量评价数学模型等)的发展和应用可以弥补人工评价的缺陷,比较客观地评价2种制剂的相似性。郭成杰等^[53]在对基于干法制粒工艺的疏风解毒胶囊及其安慰剂的相似性评价中采用了客观评价,对2种制剂的视觉特征属性采用色差值来比较。王茹茹等^[58]利用机器视觉技术、电子鼻和电子舌技术等智能感官技术对藜芦生肌颗粒与其安慰剂的“形色气味”进行研究和相似度评价,结果显示颗粒状态下2种制剂的相似度为69%,溶解后相似度增加到74%。

虽然客观评价方法可以使数据更客观,减少偏差程度,但客观评价方法与临床实践存在一定的差异,患者潜在的心理因素不可能百分百模拟,故会影响测试结果。鉴于2种评价方式都有各自的不足,建议采用或设计适当的安慰剂相似性评价方法,如人工评分和电子评估相结合,最大程度上减少医生及患者在治疗过程中破盲的发生,从而产生心理负

担而干扰试验的正常进行^[59]。

3 中药安慰剂的安全性与盲法保证

作为一种临床使用制剂, 中药安慰剂的安全性与受试制剂同样重要。中药安慰剂的模拟关键和难点在于颜色、味道和气味等感官属性, 而这些模拟所用的材料一般来自于食品领域, 对这些材料的研究和认识还不够深入透彻。安慰剂所用的药用辅料和食品添加剂需分别符合药用辅料相关标准和食品添加剂使用相关标准。但随着近年来基础科学的深入发展, 生活中长期使用的一些添加剂的安全性风险被揭示。

3.1 颜色模拟原料的安全性与盲法

以色素为例, 目前我国中药安慰剂常用的合成食用色素(主要有苋菜红、胭脂红、赤藓红、诱惑红、柠檬黄、日落黄、亮蓝和靛蓝)虽然抗氧化还原性能均较差, 耐热、耐光性能稳定(靛蓝除外), 但在不同的环境下稳定性不同。如胭脂红、诱惑红、日落黄、靛蓝在碱性条件下不稳定, 赤藓红、靛蓝在酸性条件下不稳定。

药品的安全标准可以借鉴但应高于食品, 应制定严格的有针对性的安慰剂药用辅料标准, 规范合成色素香精的用法用量或鼓励开发更多天然无毒的药用辅料。如国外研究表明胭脂红作为一种偶氮化合物在体内经代谢生成 β -萘胺和 α -氨基-1-萘酚等具有强烈致癌性的物质, 胭脂红还可被氧化产生自由基, 进而再与体内物质代谢产生一系列活性氧, 活性氧攻击DNA造成DNA氧化损伤^[60], 因此美国不许可胭脂红使用。此外, 由于柠檬黄、日落黄会影响儿童的智力^[61], 芬兰不允许日落黄用于食品, 澳大利亚不允许柠檬黄用于食品, 挪威都不允许这两者用于食品; 美国、日本、挪威和瑞典不允许酸性红用于食品^[62]。

3.2 气味和味道模拟原料的安全性与盲法

香精和甜味剂安全性的研究也应逐步深入。影响香精香料安全性的因素有很多种, 包括溶剂残留物、包装材质、重金属含量等; 另一个毒性来源则是香精反应副产物, 由于时间、地点、原料或反应条件的不一致, 所产生的副产物在种类、含量等方面可能千差万别, 毒性大小及可能产生的危害不易掌控, 不易评估^[63]。一般情况下, 香精香料主要由有机化合物组合而成, 易受到日光、温度、湿度等环境因素的影响, 因此香精的使用要更加谨慎和严格。安慰剂中常用甜菊苷、糖精、三氯蔗糖等作为

甜味剂, 其中三氯蔗糖本身不具有毒性, 但进入人体消化系统后可能会干预肠内细菌与消化酶, 从而导致肠炎症^[64], 并且增加人体对葡萄糖的吸收, 增加患2型糖尿病的风险^[65]。

随着色素和气、味模拟辅料的安全性隐患和风险逐渐被揭示, 一些材料在使用过程中将面临严格的限制, 而经过限制之后的中药安慰剂的颜色、气、味的模拟将面临更大的困难。如目前对于中药苦味的模拟, 手段就非常有限, 常以食品添加剂蔗糖八乙酸酯为主要的材料, 如果这类材料被爆出安全隐患并被限制使用的话, 安慰剂的关键属性模拟将面临无米下炊的窘境。

4 中药安慰剂的适用性与盲法保证

与相似性、安全性和可控性相比, 中药安慰剂适用性的验证和确认较为复杂, 不仅体现在方案难以简单确定, 而且体现在周期长和成本高。中药制剂本身的药效验证方法就是多年来临床面临的问题, 而安慰剂药效适用性确认也存在同样的难题。基于这个特点, 目前所能采用的药效适用性确认一般采用简单制剂原料控制、药效简单验证等方式进行^[5], 具体来说是通过文献综述对制剂原料成分的相关药效特性进行阐述, 如有必要, 则选择代表性的药效模型, 对安慰剂药效适用性进行确认。

由于模拟对象的特殊性和使用材料的限制, 中药安慰剂难以模拟, 故在2014年由国家食品药品监督管理总局药品审评中心举办的“中药新药临床研究常见问题及案例分析”培训会上, 提出安慰剂制备研究中可加入低于有效剂量处方药物的1/20~1/10, 使得安慰剂的外观、味道和气味与受试药更相似。但若在制作过程加入中药有效成分或辅料, 一定程度上会产生相应的药理效用以致影响安慰剂的适用性^[66]。但从临床试验的角度而言, 安慰剂与试验药物构成不同的剂量组, 在优效性试验设计的情况下, 仍可证明试验药的有效性。因此, 极低剂量的安慰剂对照有其合理性。

对于一些易受心理影响的疾病, 尤其针对镇痛、抑郁、痴呆等疾病的药物临床盲法研究, 有学者认为选择安慰剂对照加活性药物对照(如三臂研究)可能更适用^[67], 以避免安慰剂效应影响安慰剂适用性的评估。

5 中药安慰剂的可控性与盲法保证

中药安慰剂的可控性指安慰剂质量稳定均一, 有合适的质量标准。安慰剂的可控性首先是以一般制剂

学相关指标为标准,如片剂的崩解时限、颗粒剂的粒度和含水量、丸剂的溶散时限等符合中药制剂学的基本要求。如表 1 所示,目前国内大多数试验都未对安慰剂的可控性进行评价,很显然由于多数临床研究者更关注实施过程,使研究项目能否有效的实施盲法存在疑问。因此有必要要求研究者在试验过程中关注安慰剂的整体质量,定期进行可控性评价。

5.1 可控性的评价指标

安慰剂作为一种特殊的药品,也应有相应的质量标准,这个标准不仅应包括剂型相关的通用检查项目和与适用性相关的指标性成分限量检查,还应包括处方中关键成分的定性定量测定,能真正体现安慰剂质量可控性的制剂处方中的关键成分,应进行定性定量控制和相应的限量检查,如对色素、矫味剂、特殊辅料进行定性鉴别[薄层色谱(thin layer chromatography, TLC)为代表]和定量测定[高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)为代表]。

近年来中药安慰剂的 TLC 鉴别和 HPLC 测定多以受试制剂作为阳性对照,安慰剂中所含有的少量(一般在 10%以下)受试药所呈现的指标性成分(斑点)与阳性对照的色谱相距甚远,不能有效地体现限量的效果。因此,本课题组在行业内首先提出,对于添加了受试药的安慰剂的 TLC 和 HPLC 设定以 10%受试药为阳性对照,对于纯辅料安慰剂的 TLC 和 HPLC 设定以 5%受试制剂为阳性对照的建议,并成功地在藿苓生肌颗粒安慰剂^[54]、疏风解毒

胶囊安慰剂^[68]和碧雪散安慰剂^[69]的质量研究进行了实践。

5.2 安慰剂处方的稳定性与可控性评价

安慰剂的处方主要由填充剂、颜色模拟辅料、气味和味道模拟辅料等部分组成,颜色、气味和味道的变化,不仅影响安慰剂的相似性和安全性,更会直接影响安慰剂最终的质量标准检测和可控性。而在中药制剂新药研发的稳定性考察过程中,以挥发性成分或含有不稳定结构基团的指标性成分作为质量标准的项目时,会发现在加速稳定性考察过程中,这些指标的变化超出了稳定性的要求,导致不得不取消这些项目。本课题组在中药制剂工艺研究过程中,首先明确提出应以不稳定的指示性成分作为指标,制定工艺参数,能够有效监控制剂工艺的稳定性与可靠性,进而确保产品质量^[70-72]。

中药安慰剂作为一种临床应用的模拟制剂,也需要进行稳定性考察。以色素为例,将不同食用色素的稳定性规律进行统计^[73-74](表 3),其中中药安慰剂常用的黄色系、棕色系色素在碱性和高温条件下存在一定的不稳定性隐患和降解风险,不仅降解产物可能存在安全隐患,而且会大大降低最终安慰剂产品的可控性。中药安慰剂中也常使用可可棕、牛奶巧克力棕、日落色等复配色素,其稳定性规律并非单一色素稳定性的简单加和,有时会有结构上的互补导致稳定性增加或降低。故在对安慰剂可控性评价指标进行检测时,应根据临床研究方案设定合理的稳定性考察周期以及考察条件。

表 3 常见食用色素的稳定性规律

Table 3 Stability of common food additive colors

名称	溶解度		稳定性						
	水 (20 °C) / (g·L ⁻¹)	乙醇	耐光	耐热 (105 °C) 评分	耐果酸 评分	耐碱	耐苯甲酸 评分	抗氧化 评分	耐还原性 评分
胭脂红	240	微溶	好	4	5	好	4	4~5	3
柠檬黄	100	微溶	很好	5	5	好	5	4~5	5
日落黄	100	微溶	好	5	4~5	一般	5	4	3
苋菜红	90	极微	好	5	4~5	一般	5	4~5	3
亮蓝	200	可溶	好	4~5	5	好	5	5	5
果绿	100	微溶	好	4~5	4~5	好	5	5	5
牛奶巧克力棕	180	微溶	好	4~5	4~5	好	4~5	4~5	3
亮黑	200	可溶	好	4~5	4~5	好	4~5	4~5	3~4
诱惑红	200	可溶	很好	5	5	好	4	4~5	3
赤藓红	60	微溶	一般	4	2	好	2	4~5	3

表中稳定性打分规则为 0-不耐/抗 1-略微耐/抗 2-一般耐/抗 3-比较耐/抗 4-很耐/抗 5-非常耐/抗

the stability scoring rules in the table are 0-intolerance/resistance 1-slight resistance/resistance 2-general resistance/resistance 3-comparative resistance/resistance 4-very resistant/resistant 5-very resistant/resistant

6 结语与展望

6.1 安慰剂相似性研究

相似性评价方法建立后,不仅用于安慰剂的制剂处方筛选和工艺优化,还应用于安慰剂的质量标准研究,并以质量标准作为检验标准进行安慰剂的稳定性考察,确保在放置过程中,安慰剂与受试制剂的相似性得以保证,进而确保在整个临床试验过程中不因安慰剂的质量变化导致破盲。但是制剂处方筛选和非生产规模下(小试和中试)制剂工艺的优化一般在科研单位或研究性部门开展,便于采用电子舌、电子鼻、色差计、流变仪、质构仪等多种先进的科研设备,并建立相应的方法,而在最终质量标准实施时,需要在生产厂家的检验科进行,这就要求研究者在制定质量标准时所采用的方法和设备是通用的、可及的。

其次,中药安慰剂属于对受试制剂的模拟,而不同批次受试制剂之间的差异也会导致安慰剂的处方变化,尤其是颜色的适时调整可以有效确保盲法的实施。颜色模拟辅料属于安慰剂处方中用量少且种类不多的关键辅料,应在基础研究过程中将颜色模拟辅料的变化对安慰剂颜色的影响规律进行有效探索和阐述,最好形成相应的函数方程和生产中易于执行的规律,才能在生产中根据每一批受试制剂的颜色及时调整安慰剂的颜色模拟方案^[68]。

6.2 安慰剂安全性研究

中药制剂因所用材料以药用辅料为主,故通过原料厂家、制剂厂家、生产销售厂家对原料、生产工艺和储存条件的有效控制即可确保制剂的安全性,中药安慰剂则与之不同:(1)从原料方面来控制安全性来说,目前公认可用于中药安慰剂的安全性原料种类远不能满足实际的要求,现有药用辅料在模拟中药制剂的味道、气味等感官属性以及吸湿性等物理属性方面不能适用,食品添加剂和食品原料的使用也存在一定的安全性和适用性风险。(2)从生产工艺角度来控制安全性,尚需要积累大量的研究,对中药安慰剂中颜色、气味和味道模拟材料的稳定性规律以及与安全性的相关性进行探索和阐述,并据此对工艺和产品质量进行有效控制。(3)从产品的储存条件角度来控制安全性,一方面需要确保质量标准能够有效确保安慰剂的相似性,还要对一些原料的有害降解产物进行合理控制,确保制剂的安全性。

6.3 安慰剂适用性研究

对于安慰剂在盲法试验中的适用性确保,一方

面通过制作原料的有效控制,即安慰剂采用尽可能少或不采用受试制剂的提取物;另一方面,通过对安慰剂所用原料与受试制剂临床治疗病证进行匹配性评估,处方中尽量避免采用针对此病证可能有药效活性的材料。除了控制安慰剂用料,也应进行相应的动物药效学试验进一步验证安慰剂的适用性及安全性;而在以动物试验对安慰剂的适用性进行评价方面,需要对试验的模型选择、检测指标进行更加规范和有效的研究,以达到可靠的评估。

此外,目前基于真实世界^[75]的药物临床数据研究也可以用于中药安慰剂的适用性评价。即对已规范开展临床试验中的安慰剂制备、质量评价等信息进行收集、分析和有效评估,并结合对安慰剂效应的评估/剔除,提取出这些安慰剂的临床适用性具体数据信息,为其他的安慰剂适用性评估提供参考。

6.4 安慰剂可控性研究

除了模拟制剂的身份,安慰剂作为临床用药也应有相应的质量标准。目前安慰剂的质量控制水平以剂型通用性检查项目为主,而流变特性、溶液澄明度、悬浮性能、吸湿性、流动性等制剂的物理属性,以及颜色、气味和味道等感官指标,不仅是确保安慰剂在试验过程中质量稳定和相似性稳定的关键,也直接影响临床试验的盲法实施。因此,在中药临床试验中,作为对照组的安慰剂应结合试验药物与临床周期建立一套有效的可控性评价标准,不仅须包括《中国药典》剂型项下的通用性检查项目,还应根据临床试验用安慰剂的物理属性和感官特性,合理设计可控性评价指标的检测条件和周期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 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(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-06) [2020-09-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 《中药新药临床研究一般原则》[EB/OL]. [2015-11-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444>.
- [3] Guo N, Wu F, Wu M, et al. Progress in the design and quality control of placebos for clinical trials of traditional Chinese medicine [J]. *J Integr Med*, 2022, 20(3): 204-212.
- [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.

- [5] Wu M, Guo C J, Guo N, *et al.* Similarity evaluation on the compound TCM formulation “Huoling Shengji Granule” and its placebo by intelligent sensory evaluation technologies and the human sensory evaluation method based on critical quality attributes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6637326.
- [6] 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.
- [7] 陈祖鹏, 张昕, 黄李法, 等. 五苓散联合常规西药治疗特发性正常颅压脑积水的随机、双盲、安慰剂对照试验 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(4): 44-47.
- [8] 薛城, 郑秦, 季玉婷, 等. 异功散联合常规西药治疗慢性肝病贫血 (脾气虚证) 的随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 81-85.
- [9] 高丽丽, 吴成翰. 红景天胶囊治疗轻中度抑郁症心脾两虚证 147 例随机双盲安慰剂对照临床研究 [J]. 中医杂志, 2018, 59(1): 33-36.
- [10] 王薇, 黄敏, 杨坤杰, 等. 复脉定胶囊治疗室性早搏多中心、随机、双盲、阳性药与安慰剂双对照临床研究方案 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(18): 2094-2097.
- [11] 徐艳玲, 薛云丽, 张会红, 等. 疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染风热证随机对照双盲试验 [J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 676-679.
- [12] 朱水清, 肖敦明, 宣建伟. 润燥止痒胶囊治疗慢性湿疹的药物经济学评价: 基于一项随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心研究 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(9): 17-23.
- [13] 杨建林, 刘跃新, 张光银, 等. 宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎随机双盲安慰剂对照临床研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2428-2432.
- [14] 庞坚, 陈元川, 陈博, 等. 养血软坚胶囊治疗膝关节炎的随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(11): 48-52.
- [15] 樊长征, 苗青, 付建华, 等. 黄龙咳喘胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气虚、痰热郁肺证 160 例: 一项多中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1231-1237.
- [16] 公保吉. 地乌风湿安胶囊用于类风湿性关节炎 III 期临床研究 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(11): 18-19.
- [17] 赵婷, 刘瓦利, 吴萍, 等. 防风通圣颗粒治疗亚急性湿疹的随机、安慰剂对照研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1415-1418.
- [18] 邓海滨, 王中奇, 赵晓珍, 等. 肺岩宁颗粒治疗精气两亏型中晚期非小细胞肺癌的临床随机安慰剂对照研究 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(6): 40-43.
- [19] 麦静愔, 高月求, 蔡崢, 等. 参葛方治疗脾虚痰浊型老年性非酒精性脂肪性肝炎的随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(4): 44-48.
- [20] 洪岩, 冯峰, 董秋安, 等. 加味补阳还五颗粒治疗难治性肾病综合征的随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(1): 43-47.
- [21] 方好, 杨东东, 唐裕, 等. 疏肝解郁颗粒治疗轻中度抑郁症多中心随机双盲安慰剂对照临床观察 [J]. 光明中医, 2018, 33(20): 2958-2962.
- [22] 朱明军, 王永霞, 李彬, 等. 参附益心颗粒辨证联合西药治疗慢性心力衰竭的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1843-1848.
- [23] 周飘, 王依澜, 郭静, 等. 感毒清颗粒治疗普通感冒气虚邪犯证的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 81-86.
- [24] 许琳娜, 龚莉莉, 杜雪寒, 等. 香芍颗粒治疗围绝经期妇女情绪障碍的随机 双盲及安慰剂对照临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 5074-5077.
- [25] 顾志坚, 苏静, 卞慧, 等. 三生通便方治疗功能性便秘肠道实热证的随机双盲安慰剂对照临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(1): 97-101, 157.
- [26] 高磊. 温通消肿外敷方治疗乳腺癌术后上肢水肿的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [27] 李玉峰, 姜巍, 刘阳, 等. 理气通便方治疗功能性便秘 (肠道气滞证) 的随机双盲安慰剂对照临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(10): 1900-1904.
- [28] 南明花, 焦晓民, 李琳, 等. 通脉化浊汤 (免煎颗粒) 联合西药及健康教育综合干预痰瘀互结高血压双盲安慰剂随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(9): 30-35.
- [29] 叶青艳, 陈建杰, 凌琪华, 等. 葛根芩连汤加味方干预肠道湿热型急性感染性腹泻的多中心、随机双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(9): 48-52.
- [30] 陈婉珍, 徐婷婷, 朱方石, 等. 益气健脾化积方对胃癌化疗气虚血瘀证患者生活质量影响的随机双盲安慰剂对照试验 [J]. 中医杂志, 2017, 58(9): 759-762.
- [31] 朱璐, 张堃, 尹天雷, 等. 脂肝丸治疗痰浊瘀结型非酒精性脂肪性肝病的随机安慰剂对照研究 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(6): 45-48.
- [32] 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.
- [33] 刘淑, 王强, 孟亚飞, 等. 清宫寿桃丸临床安慰剂的制作工艺摸索研究 [J]. 天津药学, 2020, 32(2): 33-34.
- [34] 高建伟, 高学敏, 邹婷, 等. 心灵丸治疗稳定性劳力性心绞痛: 随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1268-1275.
- [35] 蔡婷婷. 玉蝉卫肺丸预防季节性变应性鼻炎随机双盲安慰剂对照多中心研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [36] 张文胜. 芪麝丸治疗神经根型颈椎病随机、双盲、安慰剂对照研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [37] 田媛, 周刚, 关晓兵, 等. 石辛含片治疗复发性口疮(胃火上炎证)的随机双盲安慰剂对照多中心临床试验研究 [J]. 口腔医学研究, 2021, 37(2): 167-172.
- [38] 白丽娜, 张虹, 严萍, 等. 心可舒治疗冠心病心绞痛的疗效及对血液流变学及炎症因子的影响: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(8): 678-683.
- [39] 魏明清, 田金洲, 时晶, 等. 活血化瘀中药治疗轻中度血管性痴呆的有效性: 随机、双盲、安慰剂平行对照试验 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(11): 1240-1246.
- [40] 张兴平, 许根荣, 徐善强, 等. 藏药白脉软膏治疗桡骨远端骨折后腕关节功能障碍的病例对照研究 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(11): 920-924.
- [41] 魏星, 裘华森, 张琪, 等. 参黄膏对术后气滞血瘀型胃肠功能不全促康复作用的前瞻性多中心随机对照临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 1831-1834.
- [42] 屈双擎, 赵丽丽, 蔡艳丽, 等. 复方苦参止痒软膏治疗亚急性、慢性湿疹的双盲安慰剂随机对照临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3858-3860.
- [43] 赵晨. 奇正铁棒锤止痛膏治疗膝骨关节炎的临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(7): 11-13.
- [44] 赵同德. 止痒润肤软膏治疗慢性、亚急性湿疹的随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(27): 177.
- [45] 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.
- [46] 翟阳, 朱瑞增, 刘立伟. 舒肝饮治疗轻中度抑郁症的随机双盲安慰剂对照研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(33): 156.
- [47] 庄园, 刘红旭, 佟彤, 等. 泻肺利水合剂干预慢性缺血性心力衰竭气虚水停证的随机、单盲、安慰剂对照研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(11): 1671-1676.
- [48] 宋永伟, 鲍铁周, 田江波, 等. 腰痛消洗剂联合牵引治疗腰椎性关节炎寒湿痹阻证 127 例随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60(23): 2028-2032.
- [49] 范丽影, 郑博妍, 许朵霞, 等. 不同制粒技术对红曲色素粉体综合特性的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(11): 146-150.
- [50] 李远辉, 伍振峰, 李延年, 等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.
- [51] 林倩, 赵赞赞, 柏道鸣, 等. 瓜蒌滴丸安慰剂的制备及其效果评价 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1379-1382.
- [52] 余欣彤, 黎桃敏, 施文婷, 等. 干燥方式对板蓝根浸膏粉 HPLC 及物理指纹图谱的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(1): 66-71.
- [53] 郭成杰, 鲜洁晨, 胡佳亮, 等. 基于特征属性相似性的疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒工艺研究 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(22): 2098-2104.
- [54] 吴梅. 临床试验用藿苓生肌颗粒安慰剂的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [55] 冀祖恩, 周寒利, 罗恒磊, 等. 一叶抗流感胶囊安慰剂的制备及效果评价 [J]. 新疆医学, 2020, 50(11): 1235-1237.
- [56] 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.
- [57] Xiao M L, Ying J K, Zhao Y, *et al.* Developing placebos for clinical research in traditional Chinese medicine: Assessing organoleptic properties of three dosage forms (oral liquid, capsule and granule) [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 673729.
- [58] 王茹茹, 罗丹, 何祖新, 等. 藿香正气颗粒安慰剂客观化评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 91-95.
- [59] 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.
- [60] Chung K T. Mutagenicity and carcinogenicity of aromatic amines metabolically produced from Azo Dyes [J]. *J Environ Sci Heal C*, 2000, 18(1): 51-74.
- [61] 林艳华. 儿童食品中几种常见添加剂的危害 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(3): 187.
- [62] 李宏梁. 食品添加剂安全与应用 [M]. 第 2 版. 北京: 化学工业出版社, 2012: 138-165.
- [63] 黄雪琳, 刘淑君, 平庆杰, 等. 香精香料安全性研究进

- 展 [J]. 粮油食品科技, 2013, 21(3): 90-94.
- [64] 朱世翠, 陆思嘉, 宋亚丽, 等. 典型饮水系统中人工甜味剂三氯蔗糖的调查 [J]. 浙江大学学报: 工学版, 2019, 53(11): 2197-2205.
- [65] Pepino M Y, Tiemann C D, Patterson B W, *et al.* Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2530-2535.
- [66] 李禄金. 青娥丸治疗更年期综合征的临床试验定量设计与评价 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2015.
- [67] Temple R, Ellenberg S S. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(6): 455-463.
- [68] 郭成杰. 疏风解毒胶囊安慰剂的制备与质量评价 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [69] 郭宁. 中药碧雪散安慰剂的制备与质量评价 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2022.
- [70] 丁丽玉, 张丹, 许莹, 等. 3个指标性成分用于监控芪贞降糖颗粒浓缩工艺的研究 [J]. 安徽医药, 2016, 20(10): 1848-1851.
- [71] 王瀛峰, 冯怡, 阮克锋, 等. 以三七益肾颗粒中热敏性成分指示浓缩工艺可靠性的研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2266-2270.
- [72] 邱越, 赵春草, 吴飞, 等. 术桔和胃方浓缩过程中热稳定性考察 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 104-109.
- [73] 谭建军. 食用色素的性质及其应用 [J]. 化学教育, 1998(2): 1-4.
- [74] 张书勤, 王红生. 合成食用色素的性质及分析方法 [J]. 天中学刊, 1999, 14(2): 31-34.
- [75] 郭承鹭, 惠文, 何林, 等. 基于文献计量与知识图谱分析的真实世界研究发展现状及趋势 [J]. 生物医学工程学杂志, 2021, 38(2): 317-325.

[责任编辑 崔艳丽]