·实验研究·

中药藿苓生肌颗粒安慰剂的质量标准探讨

郭　宁[1],郭成杰[2],吴　梅[2],王优杰[2],吴　飞[1,2],林　晓[1],冯　怡[2]
(1 上海中医药大学中药学院,上海 201203;2 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] **目的**:以藿苓生肌颗粒安慰剂为例,以相似性、适用性、可控性和安全性为基本属性,对中药安慰剂的质量标准进行探讨。**方法**:在藿苓生肌颗粒质量标准的基础上,对其模拟制剂藿苓生肌颗粒安慰剂的质量标准进行研究。除相似性外,着重建立体现其他3个属性的质量控制项目。采用人工评价法建立安慰剂与受试制剂的相似性控制项;采用薄层色谱法对白术、茯苓和黄芪项目进行定性检查,采用HPLC法对马钱苷和淫羊藿苷进行限量测定,建立安慰剂的适用性和可控性控制项;通过对处方中材料成分的每日允许摄入量(ADI)数值统计,进行安慰剂的安全性评估。**结果**:通过人工评价打分的方法,计算得到藿苓生肌颗粒安慰剂与其受试制剂的相似度是0.992 5;在薄层色谱中,藿苓生肌颗粒安慰剂与10%的受试制剂和受试制剂色谱无对应的斑点或者斑点更浅;在HPLC中,藿苓生肌颗粒安慰剂与10%的受试制剂相比含量更低;此外,食品添加剂的用量均在安全使用剂量范围内,在相似性、适用性、可控性和安全性四方面均符合安慰剂质量标准的要求。**结论**:以藿苓生肌颗粒安慰剂为例,探索建立中药安慰剂的质量标准的方法,为中药安慰剂行业标准的制定提供经验基础。

[关键词] 藿苓生肌颗粒安慰剂;质量标准;相似性;适用性;可控性;安全性
[中图分类号] R917　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)15-1421-07

Quality standard of Huoling Shengji Granules placebo

GUO Ning[1], GUO Cheng-jie[2], WU Mei[2], WANG You-jie[2], WU Fei[1,2], LIN Xiao[1], FENG Yi[2]
(1 *College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*; 2 *Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM of Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: Taking Huoling Shengji Granules (HLG) placebo as an example, the quality standards of TCM placebo was discussed using similarity, applicability, controllability and safety as the basic attributes. **Methods**: On the basis of the quality standards of HLG granule, that of its simulated preparation HLG granule placebo were studied. Besides similarity, the quality control items that embody the other three attributes were established. Artificial evaluation was used to establish the similarity control between the placebo and the tested preparation. Thin layer chromatography (TLC) method was used for the qualitative examination of *Atractylodes rhizome*, *Poria cocos* and *Astragalus membranaceus*. HPLC was used to detect loganin and icariin in limited quantities

[基金项目] 上海市卫健委临床研究专项(201940296)
[作者简介] 郭宁,女,硕士研究生,主要从事中药制剂工艺研究。E-mail:1422253089@qq.com。
[通讯作者] 吴飞,男,副研究员,主要从事基于感官评价的中药制剂工艺与质量研究。联系电话:(021)51322431,E-mail:wufei_shutcm@126.com。林晓,男,教授,博士生导师,主要从事中药制剂技术研究。联系电话:(021)51322211,E-mail:shutcmlx@163.com。

to establish the applicability and controllability of placebo. The safety of placebo was assessed by numerical statistics of acceptable daily intake (ADI) values of components in the prescription. **Results**: Using the method of artificial evaluation and scoring, the similarity between the placebo and the tested preparation was 0.992 5. In TLC, the HLG placebo had no corresponding spots or shallower spots compared to the 10% of the tested preparations and the tested preparation. In HPLC, the content in HLG placebo was lower than that of 10% tested preparations. In addition, the amounts of food additives were within the safe range. In terms of similarity, applicability, controllability and safety, the HLG placebo met the requirements of placebo quality standards. **Conclusion**: The quality standard of HLG granule placebo can provide an empirical basis for the formulation of TCM placebo industry standards.

[**Key words**] Huoling Shengji Granules placebo; quality standards; similarity; applicability; controllability; safety

随着中药临床试验的进一步规范开展,中药安慰剂的重要性凸显。以安慰剂为对照的临床试验,排除了安慰剂效应,有效地保证了盲法的实施,使得中药临床试验的结果更加可靠[1]。然而与西药安慰剂相比,中药安慰剂的制备难度较高,制备技术和质量控制尚不完善,目前还没有形成行业共识和规范[2]。已有的研究多比较重视中药安慰剂与受试制剂的相似性,通过对其外观、颜色、气味和味道的模拟来进行相似性效果评价[3],而对于中药安慰剂的整体性质研究较为薄弱,其质量控制思路也未有共识。

中药安慰剂作为一种特殊的制剂,除了其模拟制剂的身份外,还须满足相应剂型的制剂通则要求。本课题组在行业内最早归纳出安慰剂的基本属性:相似性、适用性、可控性和安全性,在此基础上进行中药安慰剂的制备和质量控制能够有效保证安慰剂的质量[4]。

藿苓生肌颗粒(Huoling Shengji Granules, HLG)由黄芪、淫羊藿、山茱萸和白术等 6 味中药组成,是用于治疗肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的复方中药制剂,即将开展双盲对照的临床试验[5-6]。在藿苓生肌颗粒质量标准和其安慰剂的制剂工艺基础上[7],本研究开展其安慰剂的质量标准研究。除在颗粒剂制剂通则项目上须与受试制剂相似外,以安慰剂的其余 3 个基本属性即适用性、可控性和安全性为切入点,着重强调中药安慰剂的适用性和可控性,首次提出以 10% 相应批次受试制剂的含量为限量参照,进行薄层色谱法(TLC)定性检查和 HPLC 限量测定;在安全性方面,以安慰剂处方中材料成分的每日允许摄入量(ADI)数值对安慰剂的安全性进行评估。

材料与方法

1 仪器

Agilent1260 型高效液相色谱仪(VWD 检测器,美国安捷伦科技有限公司);TE214S 型 0.1 mg 分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];XP205 型 0.01 mg 分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);Linomat5 半自动 TLC 点样仪和 Visualizer 成像系统(带 CCD 镜头、光源、暗箱和 Wincats 软件,瑞士卡玛公司)。

2 药品和试剂

试药:藿苓生肌颗粒提取物浸膏(批号:20001);藿苓生肌颗粒(批号:2004001);藿苓生肌颗粒安慰剂(批号:AWJ2004001),均由正大青春宝公司加工。

对照品及对照药材:马钱苷对照品(批号:111640-201808,纯度:99.0%)、淫羊藿苷对照品(批号:110737-201516,纯度:94.2%)、黄芪甲苷对照品(批号:110781-201717,纯度:96.9%)、黄芪对照药材(批号:120974-201612)、茯苓对照药材(批号:121117-201509),白术对照药材(批号:121117-201509)均购自中国食品药品检定研究院。

试剂:石油醚(60 ℃ ~90 ℃)、乙酸乙酯、三氯甲烷、甲醇、乙醇、甲苯、甲酸、冰醋酸、硫酸,均购自国药集团化学试剂有限公司,均为分析纯。

3 颗粒剂制剂通则质量控制

藿苓生肌颗粒安慰剂作为一种特殊的模拟颗粒制剂,首先需要符合中药颗粒剂项下的基本要求,按照《中华人民共和国药典》2015 年版四部颗粒剂项下,对藿苓生肌颗粒安慰剂的性状、粒度、水分含量、装量差异和溶化性等项目进行检查[8]。

4 相似性质量控制

中药安慰剂需要对其与受试制剂的相似性进行有效控制。本研究采用人工评价的方法,对藿苓生肌颗粒安慰剂与其受试制剂藿苓生肌颗粒的外观、性状、气和味等特征属性进行打分评价。具体实施如下:采用单盲法,选取 6 名健康志愿者(男女各半),对上述特征属性项目进行打分评价,以受试制剂藿苓生肌颗粒为参照药,取受试制剂和安慰剂适量,随机分装成 A 药和 B 药,将 A 药和 B 药与参照药进行相似度评分。相似度打分标准参照国际通用的李克特量表:1 分为完全不一致;2 分为不确定;3 分为较为接近;4 分为很接近;5 分为几乎完全一致。采用 SPSS 23.0 软件对打分数据进行描述性统计,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,推断性分析采用 t 检验,检验水平 $\alpha = 0.05$,其相似度的计算结果采用夹角余弦(cos)的算法得出[9],cos 值越接近 1,表明安慰剂与受试制剂越相似。

5 适用性和可控性质量控制

以受试制剂藿苓生肌颗粒的质量标准为参考,对其安慰剂中的白术、茯苓和黄芪进行 TLC 定性检查;对马钱苷和淫羊藿苷进行 HPLC 限量测定[10]。

5.1 白术 TLC 定性检查 称取藿苓生肌颗粒安慰剂 5 g,研细,加甲醇 60 mL,超声处理 1 h,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 10 mL 溶解,离心,取上清液作为安慰剂供试品溶液。分别称取相应批次的藿苓生肌颗粒 5 和 0.5 g,同法制成受试制剂溶液和 10% 的受试制剂溶液。另取白术对照药材 0.5 g,同法制成对照药材溶液。

按照 TLC 法,分别吸取上述溶液各 30 μL,点于硅胶 G 薄层板上,以石油醚(60 ℃ ~90 ℃)-乙酸乙酯-冰醋酸(9∶3∶0.5)为展开剂展开,取出,晾干,喷以 10% 硫酸乙醇溶液,在 105 ℃加热至斑点显色清晰,于紫外光下(365 nm)检视。

5.2 茯苓 TLC 定性检查 称取藿苓生肌颗粒安慰剂 15 g,研细,加乙醚 50 mL,超声处理 10 min,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 1 mL 溶解,作为安慰剂供试品溶液。分别称取相应批次的藿苓生肌颗粒 15 和 1.5 g,同法制成受试制剂溶液和 10% 的受试制剂溶液。另取茯苓对照药材 1 g,同法制成对照药材溶液。

按照 TLC 法,分别吸取上述溶液各 30 μL,点于硅胶 G 薄层板上,以甲苯-乙酸乙酯-甲酸(20∶10∶0.5)为展开剂展开,取出,晾干,在 105 ℃加热至斑点显色清晰,于紫外光下(365 nm)检视。

5.3 黄芪 TLC 定性检查 称取藿苓生肌颗粒安慰剂 5 g,研细,加甲醇 20 mL,超声处理 30 min,滤过,滤液蒸干,残渣加水 30 mL 溶解,用水饱和正丁醇振摇提取 2 次,每次 20 mL,合并正丁醇液,用氨试液洗涤 2 次,每次 20 mL,弃去水液,正丁醇液蒸干,残渣加甲醇 2 mL 溶解,作为安慰剂供试品溶液。分别称取相应批次的藿苓生肌颗粒 5 和 0.5 g,同法制成受试制剂溶液和 10% 的受试制剂溶液。另取黄芪对照药材 1 g,同法制成对照药材溶液。取黄芪甲苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液,作为对照品溶液。

按照 TLC 法,分别吸取上述溶液各 30 μL,点于硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-甲醇-水(13∶7∶2)的下层为展开剂展开,取出,晾干,喷以 10% 硫酸乙醇溶液,在 105 ℃加热至斑点显色清晰,分别于日光下和紫外光下(365 nm)检视。

5.4 马钱苷 HPLC 限量测定 称取藿苓生肌颗粒安慰剂 1 g,研细,精密称定,加入 50% 甲醇 50 mL,称定重量,加热回流 30 min,冷却,相应的溶剂补足减失重量,滤过,制成安慰剂供试品溶液。再精密称取相应批次的藿苓生肌颗粒 0.1 g,同法制成 10% 的受试制剂溶液。另称取马钱苷对照品适量,加甲醇溶解,制成浓度为 4.38 μg·mL^{-1}的马钱苷对照品溶液。

按照 HPLC 法,其色谱条件:色谱柱为 Pntulips 色谱柱 RSZG-C_{18}柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈-0.1% 磷酸溶液(8.5∶91.5);检测波长为 240 nm;柱温为 30 ℃;流速为 1 mL·min^{-1};对照品溶液进样量为 10 μL;安慰剂供试品溶液和 10% 的藿苓生肌颗粒受试制剂溶液进样量为 20 μL。

5.5 淫羊藿苷 HPLC 限量测定 精密称取淫羊藿苷对照品适量,加甲醇溶解,制成浓度为 8.048 μg·mL^{-1}的淫羊藿苷对照品溶液。

按照 HPLC 法,其色谱条件:色谱柱为 GRACE 色谱柱 Apollo C_{18}柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈-水(27∶73);检测波长为 270 nm;柱温为 30 ℃;流速为 1 mL·min^{-1};对照品溶液进样量为 10 μL;“**5.4**”项下的安慰剂供试品溶液和 10% 藿苓生肌颗粒受试制剂溶液进样量为 20 μL。

6 安全性质量控制

在藿苓生肌颗粒安慰剂的处方中,除了提取物浸膏外,还用到了一些用来模拟受试制剂颜色、气味和味道的色素、香精和矫味剂等药用辅料或食品添加剂,对这些成分进行限量控制,能够有效控制中药安慰剂的安全性。

通过查询食品安全国家标准《食品添加剂使用标准》(GB2760)和药用辅料等相关标准,来更好地控制藿苓生肌颗粒安慰剂中制备材料的制剂使用量,初步判断制剂的安全性[11]。在此基础上,总结出中药安慰剂制备过程中使用率较高的一些色素辅料,深化中药安慰剂对安全性方面的质量控制要求。

结　果

1　颗粒剂制剂通则质量控制结果

按照《中华人民共和国药典》2015 年版四部颗粒剂项下,藿苓生肌颗粒安慰剂的各检查项均符合要求,见表 1。

表 1　藿苓生肌颗粒安慰剂的制剂通则质量检查结果

项目	检查结果	药典标准	检查结论
粒度	不能通过一号筛与能通过五号筛总和 12%	不能通过一号筛与能通过五号筛总和不得超过 15%	符合规定
水分含量	6.4%	水分不超过 8.0%	符合规定
装量差异	平均装量差异为 1.19%	每袋 6 g,装量差异限度为 ±5%	符合规定
溶化性	安慰剂颗粒溶化后轻微浑浊	加热水 200 mL,搅拌 5 min,可溶性颗粒应全部溶化或轻微浑浊	符合规定

2　相似性质量控制结果

采用人工评价的方法,对藿苓生肌颗粒与其安慰剂的颜色、澄明度、气味和味道进行打分,其中藿苓生肌颗粒与其安慰剂的外观对比见图 1。此外,人工评价结果显示,2 种制剂在外观、颜色、气味、味道和澄明度上相似度较高且无显著性差异($P > 0.05$),整体相似度为 0.992 5,说明 2 种制剂的相似性较好,打分结果见表 2。

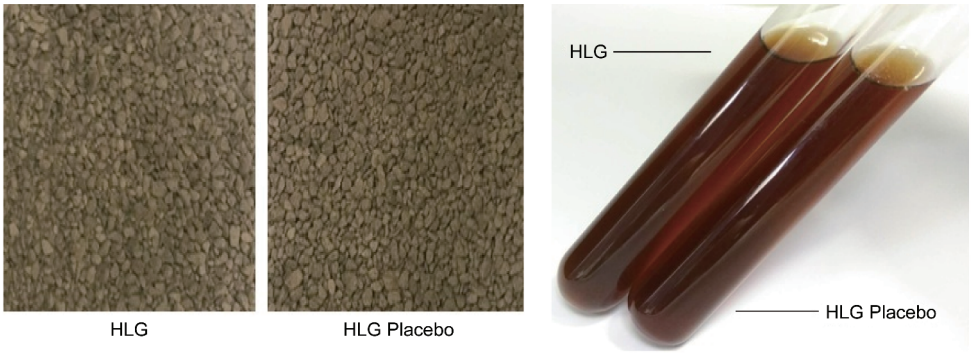


图 1　藿苓生肌颗粒与其安慰剂的外观对比图

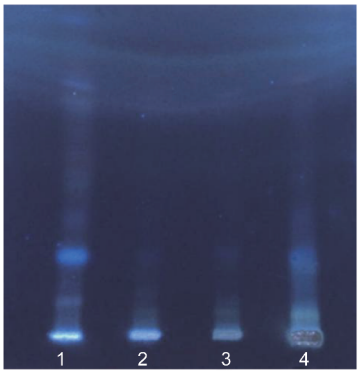
表 2　藿苓生肌颗粒安慰剂颗粒相似度评价结果

$\bar{x} \pm s, n = 6$

评价项目	A 药	B 药	P	cos
颗粒外观	3.50 ± 0.32	3.67 ± 0.41	0.448	0.991 5
颜色	3.75 ± 0.27	3.92 ± 0.38	0.401	0.995 4
气味	3.00 ± 0.32	2.92 ± 0.38	0.687	0.988 6
味道	3.50 ± 0.45	3.42 ± 0.38	0.734	0.991 7
澄明度	3.58 ± 0.38	3.67 ± 0.41	0.721	0.995 6
相似度		0.9925		

3　适用性和可控性质量控制结果

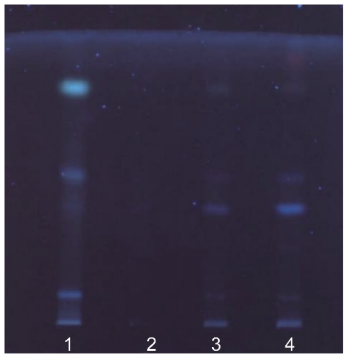
3.1　白术 TLC 定性检查结果　结果表明安慰剂在与对照药材色谱、10% 的受试制剂及受试制剂相应的位置上,紫外光灯(365 nm)检视下荧光斑点不清晰或无明显斑点,结果见图 2。



1:白术对照药材;2:2004001 批藿苓生肌颗粒安慰剂;
3:10% 的 2004001 批藿苓生肌颗粒;
4:2004001 批藿苓生肌颗粒

图 2　藿苓生肌颗粒安慰剂中白术的 TLC 鉴别图谱

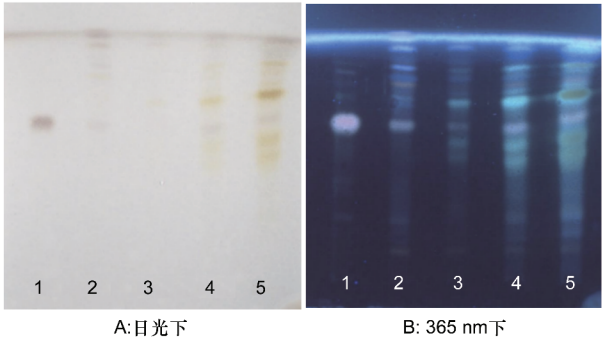
3.2　茯苓 TLC 定性检查结果　结果表明安慰剂在与对照药材色谱、10% 的受试制剂及受试制剂相应的位置上，紫外光灯（365 nm）检视下荧光斑点不清晰或无明显斑点，结果见图 3。



1：茯苓对照药材；2：2004001 批藿苓生肌颗粒安慰剂；3：10% 的 2004001 批藿苓生肌颗粒；4：2004001 批藿苓生肌颗粒

图 3　藿苓生肌颗粒安慰剂中茯苓的 TLC 鉴别图谱

3.3　黄芪 TLC 定性检查结果　结果表明安慰剂在与对照品色谱、对照药材色谱、10% 的受试制剂及受试制剂相应的位置上，日光下无明显相同的棕褐色斑点；紫外光灯（365 nm）下无显相同的荧光斑点，结果见图 4。

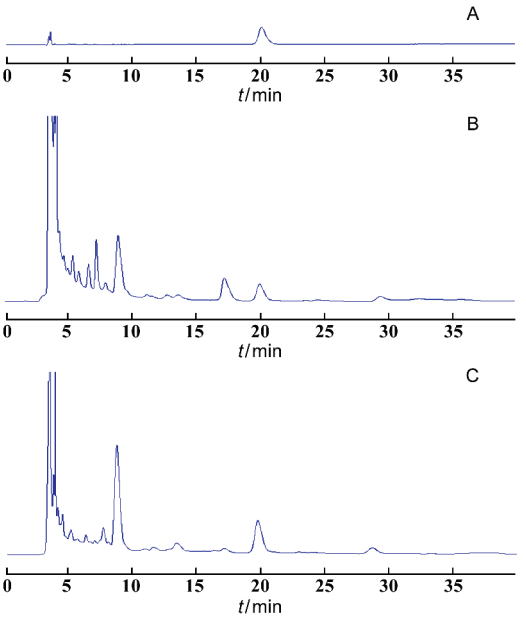


A:日光下　　B: 365 nm下

1：黄芪甲苷对照品；2：黄芪对照药材；3：2004001 批藿苓生肌颗粒安慰剂；4：10% 的 2004001 批藿苓生肌颗粒；5：2004001 批藿苓生肌颗粒

图 4　藿苓生肌颗粒安慰剂中黄芪的 TLC 鉴别图谱

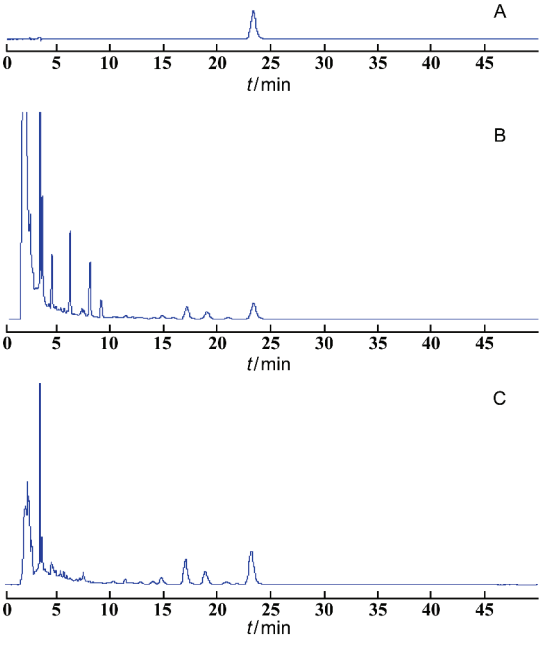
3.4　马钱苷 HPLC 限量测定结果　结果显示，10% 的受试制剂藿苓生肌颗粒中马钱苷含量 0.19 mg·g^{-1}，藿苓生肌颗粒安慰剂中马钱苷含量 0.13 mg·g^{-1}，符合安慰剂的适用性要求（含量不超过 10% 的受试制剂），结果见图 5。



A：马钱苷对照品；B：2004001 批藿苓生肌颗粒安慰剂；C：10% 的 2004001 批藿苓生肌颗粒

图 5　马钱苷 HPLC 含量测定色谱图

3.5　淫羊藿苷 HPLC 限量测定结果　结果显示，10% 的受试制剂藿苓生肌颗粒中淫羊藿苷含量为 0.26 mg·g^{-1}，藿苓生肌颗粒安慰剂中淫羊藿苷含量 0.16 mg·g^{-1}，符合安慰剂的适用性要求（含量不超过 10% 的受试制剂），结果见图 6。



A：淫羊藿苷对照品；B：2004001 批藿苓生肌颗粒安慰剂；C：10% 的 2004001 批藿苓生肌颗粒

图 6　淫羊藿苷 HPLC 含量测定色谱图

4 安全性质量控制结果

中药安慰剂是适用于临床试验且不会对人体产生明显的不良反应的一种特殊制剂[5]。对于藿苓生肌颗粒安慰剂来说,安慰剂处方中的材料,包括药用辅料、色素、矫味剂和香精等的使用,也应严格符合《中华人民共和国药典》、国家药品监督管理局药品审评中心药用辅料安全性数据库中所规定的药用辅料安全使用限度,以及 WHO 和《食品安全国家标准》中规定的食品添加剂安全使用限度,只有保证了辅料的质量,才会有制剂、药品的安全性保障[12]。

结果表明,藿苓生肌颗粒安慰剂的处方组成安全可控,见表 3。

表 3 中药安慰剂处方中常用物料的安全使用限量表

成分名称	物料级别	本制剂中日服用量/mg	ADI 数值或食品中安全限量/mg·kg^{-1}
焦糖色素	食品添加剂	720	0 ~ 200
柠檬黄	食品添加剂	17.6	0 ~ 10
日落黄	食品添加剂	8.36	0 ~ 4
亮蓝	食品添加剂	0.6	0 ~ 6
苋菜红	食品添加剂	3.0	0 ~ 0.5
蔗糖八醋酸酯	药用辅料	40	—
柠檬酸	药用辅料	800	—

讨 论

中药制剂都具有相关的质量标准,中药安慰剂作为一种特殊的中药制剂也应该具有相应的质量标准。中药制剂“关键质量属性”的概念,能够体现其有效性和安全性,为制剂质量控制和标准的建立提供了整体性思路[13]。然而,在目前的行业研究中,对中药安慰剂的质量标准重视程度还远远不够,几乎没有形成统一的中药安慰剂质量标准规范[14]。在已有的文献报道中,一般只是对中药安慰剂的制备工艺和相似性评价方面做了简单介绍,而对中药安慰剂的整体性质量控制没有过多说明和阐述[15-16]。因此,本文以研究对象“藿苓生肌颗粒安慰剂”的质量标准为例,从安慰剂的“相似性、适用性、可控性和安全性”角度出发,首次提出“相应批次”的概念并用于中药安慰剂的质量控制,以“10% 的受试制剂限度”作为对照进行 HPLC 限量测定和 TLC 定性检查。

根据中药临床行业共识和相关指导原则[4],目前中药安慰剂的制备方法一般采用加入 0% ~ 10% 的受试制剂提取物浸膏,搭配其他辅料以确保制剂性状、颜色、气味和味道的相似性。在藿苓生肌颗粒安慰剂的研制过程中,加入了不超过 10% 的藿苓生肌颗粒提取物浸膏[7];在质量标准研究中,分别在 TLC 定性检查和 HPLC 限量测定项目中,引入了 10% 的藿苓生肌颗粒受试制剂作为定性和定量的对照品,通过比对可以直接获得藿苓生肌颗粒安慰剂的限量检查结果。此外,在其他研究主要重视中药安慰剂相似性属性的基础上,本文提出须加强对其他 3 个属性进行研究和考察。通过上述藿苓生肌颗粒安慰剂质量标准的研究和探索,为中药安慰剂质量标准研究提供了创新思路,深化了对中药安慰剂质量控制本质的认识,为中药安慰剂质量标准的研究指明了方向,也更加明确了制定中药安慰剂质量标准行业共识的必要性。

从定义来说,安慰剂是指一种在理想状态下不含任何药理活性成分的模拟制剂。然而,随着对安慰剂的进一步深入研究,它除了作为一种对照物质外,还包括一些模拟医学治疗的方法,比如安慰剂外科手术、安慰剂针灸或者开关未打开的治疗仪器等[17]。尽管这些医学治疗手段在一定程度上受限,但作为一种潜在的药物治疗方法,也受到医生和药师们的推崇[18]。

目前中药临床试验的开展数量逐年上升,而中药安慰剂作为一种常用的对照形式,其质量问题关系着整个临床试验的成败[19]。因此,对中药安慰剂的质量标准研究就显得尤为重要。中药安慰剂的质量不管是从辅料选择、工艺筛选、制备成型还是到最后的质量检查和稳定性研究,每一个环节都需要严格把控。比如,在中药安慰剂的制备处方研究中,应提前选择合适比例的辅料,可以是食品添加剂、药用辅料或者是药食两用的材料。此外,对于食品添加剂的安全性使用也是目前安慰剂制作材料需要引起重视的。许多食用合成色素在生产过程中可能会混入砷和铅等有害元素,一些合成色素在长期或者大量服用的过程中也可能会带来安全隐患,因此这些物质在作为安慰剂的制作材料时都需要引起高度重视[20-21]。在安全性的前提下,对中药安慰剂适用性和可控性的把控也是不可或缺的。中药安慰剂用于临床试验中评估和验证受试药物的真实疗效,因此用来作为对照形式的安慰剂中应不含或少量含有受试

制剂的有效成分。此外,安慰剂作为一种特殊的模拟药物制剂,还需质量可控,符合制剂的质量标准。

此外,稳定性研究也是制剂质量标准中的重要内容。中药制剂的稳定性是保证其有效性与安全性的基础,也是评价药物质量的重要指标[22-23]。中药安慰剂的重要组成成分是药用辅料、色素和矫味剂等,通过测定色素、矫味剂在制剂中的含量,并进行这些成分的稳定性考察,将为中药安慰剂的质量控制提供有效保障。另外,通过对一些特殊辅料含量的测定,可以更好地监控安慰剂的质量变化情况,从而有效地保证安慰剂的质量,这些研究将为中药安慰剂的质量标准研究丰富新的内容[24-25]。

[参 考 文 献]

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

[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] 周勤明. 肌萎缩侧索硬化模型小鼠的神经保护治疗研究[D]. 上海:上海交通大学, 2017.

[6] ZHOU Q, WANG Y, ZHANG J, *et al*. Fingerprint analysis of Huolingshengji Formula and its neuroprotective effects in SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1668.

[7] 吴梅,王优杰,张继全,等. 响应面法优化藿苓生肌颗粒安慰剂干法制粒工艺研究[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(5):61-66.

[8] 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.

[9] KARDUM N, KONIC RISTIC A, ZEC M, *et al*. Design, formulation and sensory evaluation of a polyphenol-rich food placebo: an example of aronia juice for food intervention studies[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68(6):742-749.

[10] 吴梅,吴飞,张继全,等. 藿苓生肌颗粒质量标准研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(34):31-36.

[11] 李湘平,李汶. 药用辅料中人工合成着色剂的标准体系现状分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(11):464-466.

[12] 杨锐,孙会敏,于丽娜,等. 药用辅料对药品安全性的影响[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7): 1309-1314.

[13] 赵晓霞,赵巍,张永文. 中药制剂关键质量属性确认的思考[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4008-4012.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 黄庆花,肖静,孙艳梅,等. 中药复方安慰剂的制作方法及质量评价[J]. 中医杂志, 2015, 56(15):1294-1297.

[17] 张文彩,袁立壮,陆运青,等. 安慰剂效应研究实验设计的历史和发展[J]. 心理科学进展, 2011, 19(8):1115-1125.

[18] BERNSTEIN MH, LOCHER C, STEWART-FERRER S, *et al*. Primary care providers' use of and attitudes towards placebos: An exploratory focus group study with US physicians[J]. *Brit J Health Psych*, 2020, 25(3):596-614.

[19] 毕京峰. 安慰剂对照设计在中药新药临床试验中的应用研究[D]. 成都:成都中医药大学,2009.

[20] 余芳,彭常安. 食用色素及其安全性分析[J]. 芜湖职业技术学院学报, 2002, 4(3):20-22.

[21] 赵晓燕,李维生,彭晓蓓,等. 食用色素的使用安全问题及发展[J]. 中国食物与营养, 2014, 20(6):10-12.

[22] 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.

[23] 谭乐俊,王萌,任晓亮,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的中药水蜜丸制剂二至丸多成分稳定性研究[J]. 中草药, 2016, 47(13):2260-2268.

[24] 张松林,郭俊霞,王晓宇,等. 川丹参种根质量标准的探究[J]. 世界中医药,2020,15(2):231-234.

[25] 王璐,黄鲁,汪玥,等. 抗敏颗粒质量标准提升研究[J]. 世界中医药,2020,15(16):2364-2368.

编辑:刘卓越/接受日期:2021-01-03