·重大新药创制专项巡礼·

乳腺增生症中药新药临床研究关键问题

程金莲,张董晓,刘雪梅
(首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

[摘要] 在药品监管政策较大变动的背景下,中药新药的研发思路正在转变为“以临床价值为导向”、“符合中医药特点的中药安全和疗效评价方法”和“彰显中医药在疾病治疗中的优势”。本文基于以临床价值为导向、体现中医药特点的整体研究理念,从立项可行性分析、临床研究定位、临床试验方案设计的总体考虑和关键问题、试验药物的安全性评估以及质量控制措施6个方面,阐述了乳腺增生症临床研究方案设计中需关注的关键问题。

[关键词] 乳腺增生症;中药新药;方案设计;临床价值
[中图分类号] R969.4 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)21-1961-06

The key issues in clinical research of investigational Chinese medicine in mammary hyperplasia

CHENG Jin-lian, ZHANG Dong-xiao, LIU Xue-mei
(*Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing* 100010, *China*)

[**Abstract**] Under the background of big changes in drug regulatory policies, the ideas on research and development of investigational Chinese medicine are converting into “clinical value-oriented”, “safety and efficacy evaluation methods in line with the characteristics of TCM” and “highlighting the advantages of TCM in disease treatment”. Based on the overall research idea of clinical value orienting and the reflecting of characteristics of TCM, this article mainly discusses the key issues in clinical research of investigational chinese medicine in the treatment of mammary hyperplasia based on six aspects, including feasibility analysis of project approval, positioning of clinical research, overall considerations and key issues of clinical trial protocol design, safety assessment of investigational Chinese medicine, as well as quality control measures.

[**Key words**] mammary hyperplasia; traditional Chinese medicine (TCM); protocol design of clinical trials; clinical value

《中华人民共和国中医药法》(2017年)和《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》(2019年)的推行,体现了党和政府对中医药工作的高度重视,国家鼓励和支持中药新药的研制和生产;2017年我国加入国际人用药品注册技术协调会(ICH),随后修订了《药品管理法》(2019年)、《药品注册管理办法》(2020年)、《药物临床试验质量管理办法》(2020年),改革完善中药注册管理,对中药新药研发及申报具有深远影响。中药新药研发正在形成以临床价值为导向,建立符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准,彰显中医药在疾病治疗中的优势的总体思路。然而现阶段仍存在着中药临床试验的试验数据和试验结果在国内和国际认可度不高的问题,作为临床试验源头的中药临床试验方案设计是瓶颈之一,普遍存在定位不明确、方案中关键问题缺乏细致准确的说明,影响临床研究质量[1]。乳腺增生症是最常见的乳腺疾病,中医药通过对机体内环境进行整体调节,对乳腺增生症

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目:创新药物全过程临床评价示范性技术平台建设(2019ZX09734001)
[作者简介] 程金莲,女,主任医师,主要从事中药新药临床评价。联系电话:(010)52176838,E-mail:cjltitan@126.com。

有较为独特的治疗优势,但是目前无中药、化学药治疗乳腺增生症的临床试验技术指导原则可供参考,已经发表的大量中医药治疗乳腺增生症的随机对照临床试验存在一定程度的试验设计问题,较少有高质量的临床研究,研究结果的可靠性受到质疑[2]。因此,本文探讨乳腺增生症中药新药方案设计中需关注的关键问题。

1 立项可行性分析

乳腺增生症是临床上最常见的良性乳腺疾病,是正常乳腺发育和复旧异常(aberrations of normal development and involution,ANDI)类乳腺病,是乳腺主质和间质不同程度增生及复旧不全所致的乳腺正常结构紊乱[3]。临床表现为乳房疼痛、肿胀和溢乳,呈周期性发作,多发于30~50岁,与焦虑、抑郁、激素水平的变化有关。其发病率居乳腺疾病的首位,随着生活压力增加、激素类药物滥用,发病率也在逐年上升[4]。乳腺增生症与乳腺癌的发生有一定相关性[5],有报道显示乳腺增生症患者发生乳腺癌的绝对风险为1%~2%,比普通人增加了4倍左右[6-7];近几年普遍认为,只有活检证实为非典型增生时发生乳腺癌的危险性才会明显增加[8],而且乳腺增生症不同病理表现发生乳腺癌的风险也不相同,其中乳腺囊性增生病的癌变率为1%~5%[3,9]。西医主要采取密切随访、药物和手术干预[3,10]。因此对乳腺增生症需认识到以下3点:① 本病为乳腺正常结构紊乱,病理学形态多样、复杂,诊断本身存在争议。② 流行病学中发生乳腺癌的风险需要有活检病理结果支持。③ 随访和治疗的目的为预防乳腺癌、改善临床症状。

新药研发是复杂的、循序渐进的过程,因此在药品全生命周期管理理念下的临床研究设计,要对临床试验各期和上市后研究整体规划和衔接,在较多的同类产品中发现试验药物的临床价值和优势。立项前分析包括立项可行性(是否解决临床重大需求)、审评通过率、临床利用率、市场前景性,特别强调新药的优效性(不单纯是有效)和安全性[11]。目前已上市的治疗乳腺增生症的中成药,如乳癖消胶囊、乳癖散结胶囊(或片)、消乳散结胶囊、乳块消颗粒、乳癖消片等,大多以改善乳房疼痛为主。在我国药物临床试验登记与信息公示平台(http://www.chinadrugtrials.org.cn/)中适应证为乳腺增生症的Ⅱ和Ⅲ期临床试验有11项,涉及9个中药。近5年注册审评批准的中药只有2018年的中药6类新药金蓉颗粒,用于治疗乳腺增生症,来缓解疼痛这一核心症状及其他伴随症状。因此立项之前应进行充分的市场调研,找准产品定位。

2 临床研究定位

研究方案设计需要考虑如何以一系列规范科学的临床研究数据,形成突显临床价值的证据链。可以从以下角度考虑临床研究定位:① 从临床治疗的价值来确定临床研究的定位,这与多数中药新药来源于临床,“临床-研究-临床”的研发思路相符合。临床价值和优势可以体现在不同的适应证,也可以是相同适应证不同阶段(如急性期、恢复期或者后遗症期)或者不同的作用特点(如作用持续时间长、起效快等),或者多靶点的中药复方制剂可以同时改善多个症状或体征;同时临床治疗价值要定位于确有治疗价值的疾病或症状,避免过度治疗,这也是个别中成药受到诟病的地方。例如,个别中成药定位于可治可不治的疾病或症状,在纳入排除标准中未把无临床治疗价值的人群排除,一方面新药研发投入后不被批准上市的风险较大、即使上市后市场前景堪忧,造成医疗资源浪费,另一方面由于入组时疾病较轻,治疗空间小,因此很难与安慰剂比较出差异,或者差异大小有临床价值。总之,可以从临床医生诊断和治疗的关注点发现临床价值,充分体现“未被满足的临床需求”,确定研究定位。② 临床价值会随着对疾病认识的深入、新的治疗产品的应用、疾病谱的变化等因素发生改变,因此临床价值又有时限性,如随着白细胞介素受体拮抗剂在银屑病治疗中的应用,部分银屑病的疗效在短期内获得很大改善,针对禁忌人群、出现的不良反应等也可能成为中药新药新的临床定位。

乳腺增生症的临床价值主要包括预防乳腺癌发生、缓解和改善临床症状。流行病学表明乳腺增生症与乳腺癌的发生有一定关系,因此乳腺增生症最大的风险在于乳腺癌发病率增加,这也是本病临床治疗中需要随访和观察的重点。然而药物预防乳腺癌发生的前瞻性研究往往需要的样本量大、耗时长,并且需要活检明确病理分型,开展临床难度巨大,因此并不建议以预防乳腺癌发生作为中药新药研发的研究定位。但是上市后研究中预防乳腺癌发生远期疗效的观察很有可能显示出中成药治疗乳腺增生症的优势。

乳腺增生症治疗的另外一个临床价值在于缓解和改善临床症状,这也是目前已上市和在研的绝大

多数研究的定位。缓解和改善临床症状的临床定位又有 2 个主要观察点,即缓解乳房疼痛和乳房肿块或结节。以缓解和改善症状为研究定位应关注到临床治疗的现状,乳腺增生症无临床症状或者症状不影响工作生活者,不需要药物或者手术干预,因此针对乳腺增生症的中药在目标人群选择时应充分考虑临床价值,限定疾病或症状的严重程度,排除不需要药物干预的人群,这也是伦理评估受益与风险时的考量,也是未来上市后临床应用符合诊疗规范的要求,避免中成药过度治疗的隐患。其次,B 超下结节大小变化作为主要疗效指标是否可行。通常,中药的疗效指标以主观症状或者中医证候量表评价居多,多为非客观指标,因此研究者、申办者更希望看到中药有效的客观证据。结节测量可以借助于彩超获得比较客观的数据,而且与已上市中药相比具有不同临床定位,具有更大的市场前景。但是以 B 超下结节大小变化作为临床定位的风险有以下 2 个方面:① 由于结节不易在每次访视中定位准确,在月经的不同时期结节的大小有变化,因此临床研究中不易观察到结节大小的变化。② 还有乳腺结节大小变化是否有临床意义,需要充分考虑。因此应谨慎选择以 B 超下结节大小变化作为主要疗效指标,建议作为次要指标辅助说明中药的治疗作用。

同时,在药品全生命周期管理理念下的临床研究,中药的临床价值不一定在新药注册研究中完全得到体现,中药治疗作为复杂干预,对于乳腺增生症更重要的临床价值,如可能降低乳腺癌发生率等,需要通过上市后进一步研究得以验证。

3 临床试验方案设计的总体考虑

针对预防乳腺癌发生的临床试验,是本病非常有临床意义的终点结局,但前瞻性随机对照试验很难实现这样的研究目标,因此上市后开展前瞻性队列研究、回顾性队列研究或者病例对照研究获得有关结局的预测。

针对改善临床症状定位的临床试验按照探索性和验证性临床试验的不同阶段可以采用不同的试验设计。新药的研发过程是基于已有的临床试验数据不断向前推进的、不断验证和推翻验证的逻辑过程,在探索性临床试验方案设计中,探索最佳剂量、试验疗程、以及中医证型、疾病轻重等适宜人群。试验设计更为灵活,可以采用解释性随机对照试验、也可以实用性随机对照试验;可以安慰剂对照、阳性药对照、不同剂量对照,或者多个对照组;疗效指标除了观察症状的变化,还可以选择有关发病机制的指标。验证性临床试验是新药上市的最主要证据,临床试验有严格要求,通常以安慰剂对照的随机、双盲设计,应采用优效性试验设计。样本量大小应按照试验设计的类型满足最低统计学要求和能观察到常见不良反应的最小暴露例数,计算样本量的参数应与主要疗效指标一致。本文以下主要讨论针对缓解临床症状为定位的方案设计。

4 试验方案设计的关键问题

4.1 对照的选择

乳腺增生症受情志因素、激素变化影响大,有研究表明疼痛背景下的安慰剂效应和反安慰剂效应普遍存在,影响临床试验结果[12],而且本病疗效指标多为非客观指标,因此,在不违背伦理原则的前提下,选用安慰剂对照非常有必要。同时为了发现与同类药治疗的优势,也可以选用阳性药、安慰剂对照的三臂试验。阳性药应选用临床普遍使用,有充分临床研究证据,且与试验药物临床定位一致的疗效较好的已上市药品,但是鉴于历史原因,已上市治疗乳腺增生症的中成药很难提供有效性的证据,而且尚无批准的治疗乳腺增生症的有效化学药品,因此可供选择的阳性药对照药品种有限。

4.2 关于试验人群

4.2.1 疾病诊断标准　乳腺增生症临床命名不统一,无公认的诊断标准,这在一定程度上制约了临床研究数据获得国际国内的广泛认可,这也是主治为“中医证候”或者主治为“中医学的病”的中药研究中面临的重大难题。按照病理学形态,国外文献通常称为乳腺腺病、纤维囊性乳腺病、乳腺纤维囊性改变、良性乳腺结构不良、硬化性腺病等[3]。我国《疾病和有关健康问题的国际统计分类第 10 次修订版》(ICD-10)称之为乳腺囊肿、慢性囊性乳腺病、乳腺囊性增生病、乳房纤维硬化症、乳腺增生等[3]。临床诊断倾向于活检病理结果,但由于不是必需,患者接受度差,临床上有病理结果的较少,因此临床仍延用乳腺增生症诊断。临床研究中多参考 2002 年中华中医药外科学会乳腺病专业委员会修订的《乳腺增生病诊断、辨证标准》[13]。

4.2.2 中医证候标准　以中医药理论指导下的中药复方制剂应有中医证候,一方面“有是证则用是药”是临床疗效的保证;另一方面,通过中药合理配伍,可以减少不良反应。乳腺增生症的中医证候分

型无统一标准,主要有冲任失调、肝郁气滞、痰瘀互结、肝瘀痰凝、脾虚湿盛、气血两虚、痰瘀凝结、气滞血瘀、肝郁化火、肝肾不足、肝郁化火等证型[14]。临床研究中可按待观察中药的目标证候选取合适的证型,证候的诊断标准可参见《中医病证诊断疗效标准》、《中药新药临床研究指导原则》和相关中医学教材制定。

4.2.3 对病情轻重的限定 对于入组受试者症状的限定一方面应结合研究药物的治疗特点,另一方面也应充分考虑疾病的自身规律、当前治疗水平和预期的临床价值。因此,在中药新药临床试验入组标准中,对于病情的设置也应体现公认的治疗价值[15]。乳腺增生症无临床症状,或者疼痛不影响生活者,一般采用定期随诊,避免乳腺癌漏诊,不需要药物或者手术干预[3,10],因此本病试验人群应以疼痛明显或影响生活工作者为目标研究人群。通常以数字评分法(numeric rating scale,NRS)或者视觉模拟法(visual analogue scale,VAS)评估疼痛程度,选取中度及以上疼痛(NRS 评分≥4 分)的人群。还要充分考虑到本病疼痛的特点与月经周期关系密切,临床多见月经前 7 d 疼痛较重、阵发性疼痛,因此对病情轻重的限定应在体现治疗价值的基础上,兼顾临床操作的便利,如限定为:上一个月经周期月经前 7 d 乳房疼痛 NRS 评分任意一次≥4 分,或者上一个月经周期中乳房疼痛 3 d 及以上,NRS 评分任意一次≥4 分。

对乳房肿块的限定应充分考虑到受试者的安全性风险,注意排查结节为恶性肿瘤的情况,同时要考虑到观察及测量的便利。因此对于彩超乳腺结节的限定应包括 BI-RADS 分级及结节大小,如限定为:乳腺结节 BI-RADS 分级≤3 级且考虑为乳腺增生结节;B 超实性结节大小≥0.3 cm 且≤1 cm 或者 B 超囊性结节≥0.3 cm 且≤1.5 cm。

4.3 干预措施实施的考虑

4.3.1 导入期 建议设立导入期,一方面洗脱以前用药影响,一方面获得乳房疼痛等观察指标的基线数据。

4.3.2 试验用药的时间问题 受雌激素、孕激素等影响,月经的不同时期乳房疼痛和乳房肿块轻重不同,为了便于评价疗效,开始用药的时间应按照月经周期统一;经期是否需要停药需要考虑到试验用药和对照药对月经的影响;试验疗程,如果定位缓解乳房疼痛至少观察 1 个月经周期,如果定位观察靶肿块变化,建议至少 3 个月经周期。

4.3.3 合并用药规定 为了保障受试者权益,应准备应急止痛药(如布洛芬胶囊),建议方案中明确应急用药的应用条件,统一发放,同时由于应急用药对疗效判断的影响,统计分析计划中应予考虑。

为了避免对疗效判断的影响,以及药物相互作用增加安全性风险,应限定禁止使用的合并用药。可以从以下方面考虑:① 激素类化学药物[16],如黄体酮、睾丸酮、丹那唑等。② 雌激素拮抗剂[16],如他莫昔芬、托瑞米芬等。③ 影响激素分泌的其他化学药物,如溴隐亭、碘剂、甲状腺素等。④ 治疗乳腺增生症或者与试验药物有相同或相近中医功能主治的中成药、中药汤剂。

4.4 临床疗效评价

4.4.1 乳房疼痛 乳房疼痛是本病的主要症状,乳房疼痛评价也是通常的主要疗效指标。但是疼痛的评价相对复杂,如何选择适当的疼痛评价时机及方法,对试验是否能得出阳性试验结果有重要意义。比较公认的疼痛评价方法为 NRS 评分或者 VAS 评分,NRS 量表国际上较为通用,已被证实是一种评价急、慢性疼痛的有效和可靠的方法[17],由受试者每日自评。也可以进行分级评价,如参照 2002 年中华中医药外科学会乳腺病专业委员会修订的《乳腺增生病诊断、辨证标准》分为 5 级[13]。由于月经的不同时期疼痛程度不同,一般月经前 1 周疼痛最为严重,因此评价乳房疼痛应固定在相同月经时期进行对照评价。疼痛评价的内容还包括特定时间段内的疼痛评分的平均值还是最痛值,或者是乳房明显疼痛天数(如 NRS 评分≥4 分的天数)、乳房无痛的天数(如 NRS 评分 =0 的天数)、疼痛 AUC(疼痛-时间曲线下面积),还可以评价乳房疼痛缓解的时间、消失时间、消失率等,具体需要结合试验药物的作用特点予以明确。

4.4.2 乳房肿块 乳房肿块是乳腺增生的另一个主要症状,可以评价乳房肿块的大小、硬度及分布范围,评价方法采用研究者触诊或者借助彩超检查。受雌激素、孕激素等影响,月经的不同时期乳房靶肿块大小有变化,通常在黄体期乳房肿块最为明显,因此评价乳房靶肿块大小需要固定评价的时间。

首先需要在基线期定位靶肿块,粗略的定位方法有象限定位或者二维时钟定位法[18],或者借助于乳房尺膜定位靶肿块[19]较精确定位,对靶肿块动态观察。如采用时针方位描述与体表定位联合的方法

定位肿块,彩超发现肿块后测量其距乳头的距离,位于乳房几点(顺时针方向),位于腺体的深层或浅层,距皮肤表层的距离,然后用记号笔在探头与皮肤之间垂直探头方向肿块表面皮肤上标记。每次均在固定位置测量厚径。

研究者触诊评估靶肿块的分布范围、大小、硬度,以及肿块的个数。靶肿块的分布范围可以结合乳房象限计数评价。靶肿块的大小以最大肿块的长径×短径或者最大直径来评价,也可以按照等级评价,2002 年中华中医药外科学会乳腺病专业委员会修订的《乳腺增生病诊断、辨证标准》将乳房肿块的大小分为 4 级[13]。硬度可分为质软如正常腺体、质韧、质韧硬。但是触诊评价乳房肿块有一定局限性,乳房肿块是三维的结构,而触诊多为二维,而且研究者触诊主观误差较大。

借助于彩超检查评价乳房肿块相对更客观,而且可以保存图像,方便溯源。乳腺彩超不仅在乳腺增生的诊断中具有重要价值,同时可通过观察同一位置肿块大小、形态变化对药物疗效进行客观评价,如通过二维超声技术测量乳腺靶肿块的长径×短径或者体积、测量腺体厚度及乳腺导管扩张的内径等;或通过超声弹性成像技术评价乳腺腺体及靶肿块硬度的变化。将超声检查技术与临床触诊相结合,根据触诊靶肿块提示的区域,借助彩超更准确地评价乳房肿块。

4.4.3 中医证候评分 通常采用中医证候评价量表来评价,一般包括乳腺增生症的主要症状和相应证型的特有表现[13]。主要症状和特有表现可以分级量化,根据某一中医证候相关的症状体征轻重及对中医证候属性确定的贡献度进行赋分。但是在信息采集时需要注意,中医证候的症状中乳腺疼痛、肿块与前面的评价有重复,因此在设计时应该避免重复采集,一方面增加研究者和受试者的负担,另一方面需要核查不同数据源的数据内在的一致性,增加不必要的工作,也有带来不一致的风险。

4.4.4 其他指标 乳腺增生症常伴有焦虑或抑郁,情绪测评可以作为次要指标,比较公认的是汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale,HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD),但是 HAMA 和 HAMD 需要精神专科医生进行测评;因此研究中常采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS),操作方便,容易掌握。

5 试验药物的安全性评估

试验药物安全性评估贯穿药物全生命周期,临床试验要在非临床安全性试验的基础上,全面收集试验过程中的不良事件。临床试验安全性评估实验室指标除常规检测的安全性指标,如血常规、尿常规+沉渣镜检、肝功能、肾功能、十二导心电图外,还应关注:① 中药处方组成提示的安全性风险,如处方中含有已知的有毒药材,配伍中有“十八反”、“十九畏”等配伍禁忌等,或者非临床安全性试验提示的安全性风险,如对肝功、肾功、心脏等影响。乳腺增生症中药常含有淫羊藿、川楝子、土茯苓等可能导致肝损伤风险的中药,应增加相应安全性观察指标或增加检测频次,探索性研究应从小样本开始。② 对女性激素的影响。对于月经类疾病一般应关注试验药物对女性激素水平的影响。乳腺增生症的主要原因是卵巢雌激素分泌过多以及孕激素分泌过少,雌激素过多可刺激乳管上皮不断增生,从而导致乳腺增生症的发生。女性激素在月经的月经期、卵泡期、排卵期和黄体期的基础水平和正常值均有不同,因此检测女性激素需固定在相同月经时期采集标本。

强调研究过程中的风险评估,中药新药的安全性大小不能只看不良反应发生率,需要纠正不良反应发生率低就是安全性好的错误认识[20],要全面评价不良事件的严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件。发生可疑非预期严重不良反应后,除按法规要求报告外,应动态评估试验药物的风险获益比,对来自临床、非临床研究或潜在的严重风险进行综合分析,重点考虑在现有治疗获益下所能接受的最大风险,同时还要考虑与其他治疗方法相比,所能接受的最大风险[21]。充分考虑到乳腺增生症为常见病,病情轻、用药周期长,对安全性差的临床试验及时暂停或终止。

6 质量控制措施

6.1 混杂因素的控制

乳腺增生症临床研究中混杂因素比较复杂,如情志因素、生活方式以及使用含雌激素的美容用品等都可能影响研究结果,因此建议对受试者进行统一的健康教育,如向受试者讲解有关乳腺增生症的医学知识,进行心理疏导,调节情绪,缓减焦虑紧张;教育受试者生活规律,劳逸结合,调整饮食结构,防治肥胖;选择美容护肤产品时要禁止滥用含雌激素的美容用品;禁止滥用避孕药等。

6.2 乳腺彩超检查的一致性

由于不同的操作人员、不同仪器设备影响检测结果,而且各个机构超声室出具的报告和采集的数据不完全相同,因此需要制定乳腺彩超检查的标准操作规程,明确器械的型号、参数环境、探头的要求以及需要采集的数据,并制定专门的数据采集表以保证资料收集完整、规范。对于操作人员最好要明确资质要求,一致性培训,如果条件允许,最好专人完成。

6.3 保证受试者依从性的措施

乳腺增生症[23]的疗效指标以患者的主观症状和量表为主,受试者依从性直接影响临床试验质量。但是在试验过程中试验周期较长、随访频率密集、服药不便、使用安慰剂对照、疾病程度较轻等因素均易造成受试者依从性低[22],尤其是按照月经周期用药和检查的研究更加复杂,易出现方案偏离,因此应采取措施提高受试者依从性:① 提高受试者日记卡质量,如固定人员每天检查受试者日记卡填写情况或者采用在线日记卡,给予按时完成日记卡者适时的小奖励,提醒未及时完成者。日记卡页面设计简洁易于填写也有助于受试者填写的质量。② 重视知情同意的过程,对疾病认识越全面,对试验和药物越了解,疾病越得到改善,受试者的依从性越好。③ 临床研究协调员(clinical research coordinator,CRC)加强受试者管理,主动提醒受试者按时随访和服药。④ 优化试验方案设计和流程,如试验周期、来院访视次数、服药粒数和次数等方面,尽可能给受度者较好的就诊体验。⑤ 借助应用程序(application,APP),协助 CRC、受试者用药、随访计算和记录。

[参 考 文 献]

[1] 肖爽,刘清泉,陈洁瑛,等. 关于中药新药临床试验方案的认知调查[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(8):996 - 1001.

[2] 艾艳珂,王鑫,白文静,等. 中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验设计质量评价[J]. 中医杂志,2015,56(10):847 - 850.

[3] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(7):759 - 762.

[4] CHEN CC, JIANG CG, CHEN QQ, *et al*. Efficacy of psychological interventions for patients with breast hyperplasia[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015,71(3):1663 - 1669.

[5] LI XL, WANG ZB, WANG Y, *et al*. Anti-hyperplasia effects of total saponins from phytolaccae radix in rats with mammary gland hyperplasia via inhibition of proliferation and induction of apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:467.

[6] HARTMANN LC, DEGNIM AC, SANTEN RJ, *et al*. Atypical hyperplasia of the breast risk assessment and management options [J]. *N Engl J Med*, 2015,372(1):78 - 89.

[7] 张永红,张志刚,申希平,等. 流动时间及自报健康与女性青壮年流动人口乳腺增生健康风险相关性分析[J]. 中华疾病控制杂志,2018,22(2):178 - 182.

[8] COTE ML, RUTERBUSCH JJ, ALOSH B, *et al*. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*,2012,5(12):1375 - 1380.

[9] RUNGRUANG B, KELLEY JL 3RD. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management[J]. *Clin Obstet Gynecol*,2011,54(1):110 - 124.

[10] 辛智芳. 乳腺增生症的分类和诊治[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2008,2(6):689 - 693.

[11] 张晓东,成龙,李耿,等. 刍议 FDA 植物药指南对我国中药新药研发的启示[J]. 中药药理与临床,2017,33(4):214 - 217.

[12] 魏华,唐丹丹,夏晓磊,等. 疼痛背景下的反安慰剂效应:从发生机制到临床启示[J]. 中国疼痛医学杂志,2015,21(11):801 - 805.

[13] 林毅,唐汉钧. 现代中医乳房病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:101 - 110.

[14] 丁晓锋,李国信. 乳腺增生病中医辨证存在的问题与对策研究[J]. 亚太传统医药,2019,15(3):185 - 187.

[15] 姚贺之,李睿,曹唯仪,等. 变应性鼻炎中药新药临床研究方案设计探讨[J]. 中国新药杂志,2020,29(5):520 - 524.

[16] 林淑雯,李天禹. 乳腺增生症中西医发病机制及治疗的认识[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2020,41(6):742 - 744.

[17] WILLIAMSON A, HOGGART B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales[J]. *J Clin Nurs*,2005,14(7):798 - 804.

[18] 孙红光,於晓平,罗惠玲,等. 彩色多普勒高频超声对乳腺病变的钟式定位及图像研究[J]. 临床外科杂志,2004,12(6):332 - 333.

[19] 崔建春,苏畅,张颖,等. 乳房肿物体表定位膜对乳腺超声检查结果的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2013,20(6):652 - 654.

[20] 王停,周刚,赵保胜,等. 中药新药研发策略分析[J]. 中国新药杂志,2017,26(8):865 - 871.

[21] 陈科艳,黄倩,武江海,等. 新形势下中药临床评价相关问题思考[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(4):150 - 154.

[22] 周文菁,娄小焕,魏涵,等. 药物临床试验受试者依从性的影响因素评估和对策研究[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(5):347 - 351.

[23] 李秋妹,郭帅良,廖鹏腾,等. 基于中医传承辅助平台的针灸治疗乳腺增生症选穴组方规律[J]. 世界中医药,2020,15(19):3003 - 3006.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 02 - 02