

评价中医个体化治疗:单病例随机对照试验的初步研究

薛晶晶¹, 杨佩兰², 王洁², 汤杰², 丁丽玉², 马莹²,
Gordon H. Guyatt³, 张誉清³, 黄海茵²

(1.上海市徐汇区田林街道社区卫生服务中心,上海 200233; 2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437; 3.加拿大麦克马斯特大学临床流行病学与生物统计学系,安大略汉密尔顿 L8S 4K1, 加拿大)

[摘要] **目的** 比较个体化治疗(辨证论治方)和固定方(支气管扩张稳定方作为对照)在治疗稳定期支气管扩张症患者的疗效差异。**方法** 先通过预初试验,确定单个病例支气管扩张患者的观察期与洗脱期。再根据单病例随机对照试验的常规方法,同一个体进行三轮随机双盲对照试验。以症状的视觉模拟评分为主要指标,次要指标为24小时痰量,还将症状积分与患者在盲态下的方剂偏好相结合制定了临床疗效标准。**结果** 3例单病例试验在症状视觉模拟评分上均有不同程度的改善,其中1例患者(病例3)的24小时痰量从70 mL下降至30 mL,但辨证论治方与固定方之间在症状评分和24小时痰量上差异均无统计学意义。1例患者(病例2)表示了对一种方剂的偏好,在揭盲后证实是辨证论治方,该例试验被判定具有临床意义。**结论** 单病例随机对照试验符合中医个体化治疗的理念,且具有良好的依从性,有必要建立临床疗效标准,并考虑疾病急性加重的影响。为进一步的研究提供了经验并开拓了思路。

[关键词] 支气管扩张症; 中医; 单病例随机对照试验; 个体化治疗

[中图分类号] R562.2² **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.02.012

Exploring the Individualized Treatment of Bronchiectasis by Traditional Chinese Medicine through N-of-1 Trials

XUE Jing-jing¹, YANG Pei-lan², WANG Jie², TANG Jie², DING Li-yu², MA Ying²,
Gordon H. Guyatt³, ZHANG Yu-qing³, HUANG Hai-yin²

(1. Tianlin Community Health Service Center, Xuhui District, Shanghai 200233, China;
2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton Ontario L8S 4K1, Canada)

Abstract: Objective To compare the efficacy of individualized herbal decoction with controlled decoction for individual patients with stable bronchiectasis. **Methods** We conducted N-of-1 RCTs (single-patient, double-blind, randomized, multiple crossover design) in 3 patients with stable bronchiectasis. The primary outcome was patient self-rated symptom scores on visual analogue scales. Secondary outcome was 24-hour sputum volume. A clinical efficacy criterion which combined symptoms score and medication preference was also formulated. **Results** All three patients showed various degrees of improvement on their symptoms and one patient's (case 3) 24 h sputum volume decreased from 70 mL to 30 mL. However, no significant differences were found between individualized herbal decoction and control decoction on symptoms score, or on 24-hour sputum volume. One patient (case 2) had clear preference for the

[基金项目] 上海市卫生局中医药科研基金资助项目(2012L019B)

[作者简介] 薛晶晶(1987-),女,山西洪桐人,硕士研究生,从事全科医学工作。

[通讯作者] 黄海茵, Tel:021-65161782-6041; E-mail: haiyin_huang@126.com

individualized herbal decoction over the standard one with the confirmation after unblinding. We therefore considered this case clinically important. **Conclusion** N-of-1 trials comply with individualized philosophy of TCM clinical practice and had good compliance. It is necessary to set up clinical efficacy criteria and to consider the interference of acute exacerbation.

Key words: bronchiectasis; traditional Chinese medicine; N-of-1 randomized controlled trial; individualized medicine

1 引言

医学界逐渐认识到,对于一般慢性疾病的整体人群所做医学干预常很困难且疗效不佳,促使医学实践重视患者的个体特征,寻求个体化的治疗^[1-2]。在这一理念的推动下,循证医学的创始人之一 Guyatt 等将单病例随机对照试验(N-of-1 randomized controlled trials, N-of-1 RCT)推广应用于一些内科慢性疾病,评价药物在疾病和对症处理上的效果,取得了初步成功^[3]。辨证施治是中医诊治疾病的特色和精髓之一,由此形成了中医的个体化治疗。但中医辨证施治形成的个体化特色常常使基于群体的随机对照试验难以实行标准化,而采用固定方剂又难以发挥辨证论治的优越性。基于群体的随机对照试验与中医药的辨证论治特色不相适应,由此导致中医药的疗效判定缺乏可靠的、基于循证医学的评价方法,阻碍其进一步发展^[4]。

N-of-1 RCT的个体化治疗理念符合中医辨证论治的特色,其试验设计的特点使得我们有可能在同一患者身上,将中医辨证论治与对照治疗,如对症治疗或辨病治疗,进行随机对照双盲研究;有可能在循证医学水平上证明辨证论治的正确性^[4]。因此,探索N-of-1 RCT对于中医药疗效的研究,很有必要。

支气管扩张症是一种常见的呼吸道疾病^[5],在稳定期仍持续存在慢性咳嗽、脓痰,或伴有气喘等症状,且相对稳定。西医在支气管扩张稳定期缺少有效的疗法,而中药在减轻症状、提高生活质量方面具有独特的疗效。支气管扩张症符合N-of-1 RCT对病种的要求:非自限性、病情较为稳定,需较长期服药的慢性疾病。我们在既往的研究工作中,通过群体随机对照试验,发现以支气管扩张稳定方为基础辨证施治,能改善支气管扩张稳定期患者的临床症状,减少1年内急性发作次数、改善患者生活质量、延缓肺功能第一秒用力呼气容积的下降^[6]。由于单病例随机对照试验用于中药研究尚有一些未知因素(例如中药方剂的半衰期难以

明确),我们在本研究中,先通过观察方剂起效时间与失效时间估计中药方剂的洗脱期,再采用单病例试验设计,比较中药辨证施治(或在支气管扩张稳定方基础上辨证加减)与固定方(支气管扩张稳定方)对稳定期支气管扩张症患者的疗效差异,评估单病例随机对照试验用于中药治疗支气管扩张症研究的可行性。

2 方法

2.1 单病例试验总体设计

同一个体进行三轮(pairs)随机双盲对照试验,每一轮包含试验与对照两个观察期(observation period),顺序随机确定。每一单病例的观察期限由预初试验结果确定。每个观察期最后一周开始测定各项指标数据,在此之前为前一期用药(试验药或对照药)的洗脱期(wash-out period)(图1)。若有支气管扩张急性加重出现,则尚未完成的一轮结果取消。按常规使用抗生素及其他处理^[5,7]。待感染控制,病情进入稳定期,可酌情继续进行新一轮试验。

2.2 洗脱期与观察期的确定

由于中药复方在体内的代谢过程往往是较难确定的,很难获得半衰期的数据。因此, Guyatt 教授提出可以根据预试验,结合研究者以往的治疗经验,制定中药方剂相对合理的洗脱期。预试验为开放性的治疗试验,以症状积分的变化为主要指标,得出服药后的起效时间,以及停药后疗效维持时间,确定洗脱期与观察期的时间期限。

2.3 病例和诊断

处于支气管扩张症稳定期的患者,随机化前连续3周评估皆处于稳定状态。未服用中药或已停药3周以上,且符合以下条件者。

2.3.1 西医诊断标准 现代医学诊断标准根据国内专家共识^[5],结合2010年英国胸科协会公布的非囊性纤维化支气管扩张症诊治指南^[7]。均需有高分辨率CT明确为支气管扩张的诊断,处于支气管扩张稳定期。

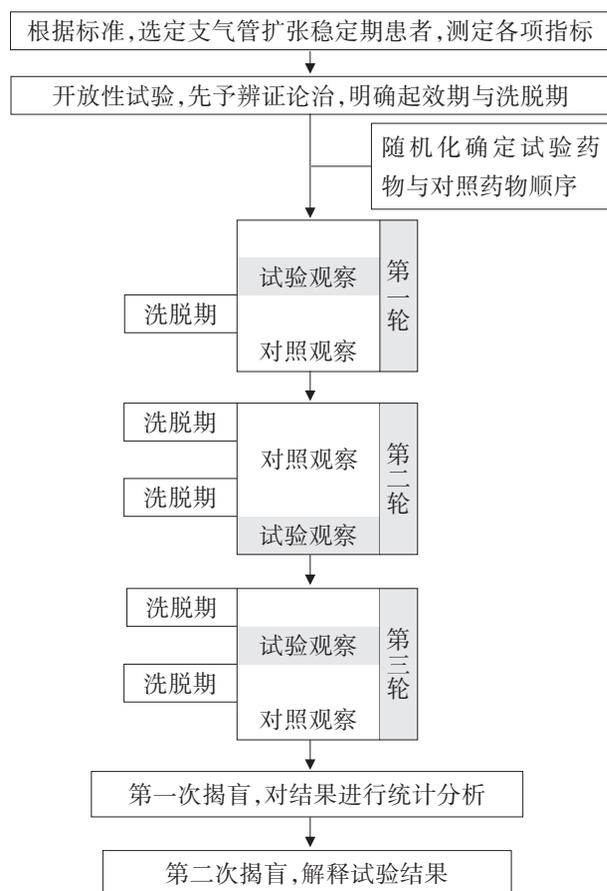


图1 单病例随机对照试验模式图

2.3.2 中医证型诊断标准 参照国家中医药管理局《中医病症诊断疗效标准》^[8],结合文献^[9]总结的支气管扩张症中医辨证分型:主要有肺脾气虚证、气阴两虚证、痰热壅肺证(含痰热类轻证)等,具主症2项或兼症 ≥ 2 项,同时具备相应舌脉象者,即可诊断。为保证中医辨证的质量及准确性,每一位患者的中医辨证及辨证方均请两位副主任医师以上职称者共同辨证商议决定。若存在不同意见,请第三方(名老中医)裁决。

2.4 纳入标准

(1)符合以上中医与西医诊断标准;(2)不限性别,年龄18~75岁;(3)处于支气管扩张稳定期,近3周无呼吸道感染及支气管扩张急性发作;(4)每年支气管扩张急性发作 ≤ 3 次;(5)签署参加本项研究的知情同意书。

2.5 排除标准

(1)不符合以上诊断和纳入标准者;(2)已出现呼吸衰竭,且估计生存时间短于1年者;(3)伴有咯血者;(4)伴有活动性肺结核者;(5)妊娠、有严重心肝肾功能不全者;(6)近3个月内参加其他药物临床试验,影响本研究的效应指标观察者。

2.6 随机化和盲法

采用随机化区组设计(区组数为2),每一例单病例随机对照试验中各个轮次的用药顺序由计算机产生随机数字及随机序列号,例如BA-AB-BA或AB-BA-BA。医生给该患者完成中医辨证后,开出辨证论治方和对照方。将随机序列与处方一并交给中药房专门指定的一名药师,该药师采用投币法决定A与B何者代表辨证论治方或对照方,并记录盲底,妥为保管。然后按照随机顺序配出药方,交给煎药室煎煮,最后发药给患者。中药煎剂由本院中药房统一煎制、提供。使试验药物与对照药物的剂型、包装外形、颜色、规格、标签等一致。设立专门发药人员进行药物发放及药品登记、回收等。以保证医患双方对药物的盲态。

2.7 治疗方法

2.7.1 常规西医治疗

根据国内专家共识^[5],结合2010年英国胸科协会公布的非囊性纤维化支气管扩张指南^[7]。试验期间一般不用西药,或酌情应用化痰药物如沐舒坦60 mg 每日三次口服,需保证其用法和剂量在试验期与对照期中均相同。配合胸部物理疗法包括体位引流、胸部叩击等,以帮助黏痰的排出。若有支气管扩张急性加重出现,则尚未完成的一轮治疗取消,按常规使用抗生素及其他处理。如有伴发疾病如冠心病、高血压、糖尿病等,在服药治疗伴发疾病时,用药应相对固定。并详细记录有关用药情况。

2.7.2 中医治疗

A 支气管扩张稳定方(对照方):紫草15 g,开金锁30 g,麦冬15 g,茯苓15 g,生黄芪20 g,白及10 g,桔梗10 g,薏苡仁30 g,总剂量145 g。

B 辨证论治方:为保证辨证论治的高质量,由两位副主任医师以上职称者辨证施治。辨证加减:肺脾气虚证者,在支气管扩张稳定方基础上加用党参、白术、陈皮等;气阴两虚加南沙参、北沙参、生地黄等;痰热证明显者,加黄芩、蒲公英、紫花地丁等。

中药饮片由本院药剂科中药房提供,质检合格,符合上海市饮片炮制规范。煎药由本院药剂科中药房煎药室专人负责,其煎药设备设施、操作流程等符合《医疗机构中药煎药室管理规范》,详见文献^[10]。支气管扩张稳定方(对照)与辨证论治方均每日一剂,分两次服用。

2.8 观察指标

按照单病例随机对照试验的特点,与患者共同决定需解决的主要问题及方案,将患者最为关心的临床症状作为重要的观察指标。主要有以下四类指标。

2.8.1 症状积分(主要指标)

疗程开始后,患者以日记方式每天记录,对支气管扩张的常见症状,如咳嗽、咯痰、气急、胸痛、乏力等,以及患者的一些个体化的症状,如食欲不振、失眠等,采用目测模拟尺测量(visual analogue scales, VAS)法,每天以症状积分(以Guyatt建立的7分制为准)形式记录,积分越高,症状越严重。某一症状的改善大于0.5分即认为临床上对该项有效,所有症状总积分平均值的改善 ≥ 0.5 分,即认为临床上对该病例总体有效^[1,11]。

2.8.2 其他指标

2.8.2.1 24小时痰量 试验方案开始前3天及试验开始后每一观察期结束前3天,连续3天,每日测定24小时痰量,取平均值。为保证测量的准确性,嘱患者每日从晨8点至次日晨8点,将痰液吐至特制的带刻度的痰液收集器内,记录痰量。

2.8.2.2 安全性指标 试验前后测定血、尿常规,肝肾功能,心电图等,并观察有无与试验方法或药物有关的不良事件或不良反应,必要时终止试验并揭盲。

2.8.2.3 可行性指标 根据文献^[12],拟定判断本试验可行性的指标:(1)招募率:至少50%符合条件的患者可以招募,(2)完成率:至少有70%的研究对象完成研究,(3)至少90%的患者按照盲法用药,(4)各项临床指标易于获取。

2.9 数据分析

我们根据文献^[1,13],拟定本项研究的临床疗效标准:(1)每一单病例试验中,至少两轮辨证论治方与对照方症状积分平均值的差值 ≥ 0.5 分。(2)在N-of-1 RCT全部三轮中,医患双方均能辨别出两种方剂的疗效差异,在揭盲后证实为辨证论治方。符合以上两项即为有临床意义。

以上数值测量,均需在试验方或对照方用药的洗脱期之后,即在每一观察期的最后1周开始。以避免前一药物的残余效应。对每期最后1周的数据取平均值,再进行统计学处理^[11]。采用RStudio 0.98.953软件进行数据处理。对于每一单病例内各观察期试验与对照药物的数据,以及全

部病例的整体数据,进行单侧(优效性检验)配对Wilcoxon秩和检验(Wilcoxon signed rank tests)。P<0.05为差异有统计学意义。

以上试验方案已获得上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会的同意。

3 结果

3.1 预初(开放性)试验的结果

15位支气管扩张患者(包括此后参加单病例试验的3位)参加了观察支气管扩张稳定方(对照药物)起效时间与失效时间的预初试验。稳定方用药2周时间内,15例患者5例起效,起效时间范围4~11天,洗脱期范围6~9天。剩余10例患者在2周内未达到疗效标准。

参加单病例试验的3位患者(分别被命名为病例1、病例2与病例3)还参加了观察辨证论治方起效时间与失效时间的预初试验。最后结果如下:病例1辨证论治方起效时间第7天,洗脱期7天。支气管扩张稳定方(对照药物)未达疗效标准。病例2辨证论治方起效时间第10天,洗脱期8天。支气管扩张稳定方未达疗效标准。病例3辨证论治方起效时间第20天,洗脱期5天。支气管扩张稳定方起效时间第11天,洗脱期9天。

通过开放性预初试验,初步确定了以上3位患者参加单病例随机对照试验每一轮药物的观察期限,病例1与病例2各为2周,病例3为3周。

3.2 单病例试验总体情况

从2012年10月至2013年6月,该项研究在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院呼吸科进行。在符合入组标准的5位支气管扩张症患者中,3位签署了知情同意书,正式入组该项研究(招募率60%)。其中1位男性,2位女性;年龄57~74岁。分别编号为病例1、病例2与病例3。以上3位患者均完成了包含三轮随机双盲对照试验的单病例试验(完成率100%)。结果所有3例单病例试验在症状视觉模拟评分上均有不同程度的改善,其中1例患者(病例3)的24小时痰量从70 mL下降至30 mL,但辨证论治方与固定方之间在症状评分与24小时痰量差异均无统计学意义(见表1和表2)。所有3例患者均未发现与药物有关的毒副作用。1例患者(病例2)表示了对一种方剂的偏好,在揭盲后证实是辨证论治方,根据临床疗效标准,该例单病例试验被判定具有临床意义。

表1 3例患者的症状积分的统计分析

指标(积分)	病例1	病例2	病例3
基线水平	21	28	15
第一轮稳定方	17.14	27.29	13
第一轮辨证方	17	23.57	13
第二轮辨证方	17.43	23.86	12.9
第二轮稳定方	16.67	28.43	.
第三轮稳定方	14	26.33	12.38
第三轮辨证方	14	27.57	13.43
P值	0.417**		
95%可信区间**	(-1.05, ∞)		

*急性加重; **单侧(优效性)配对 Wilcoxon 秩和检验,其统计量为8(对,其中病例3第二轮有急性加重的一组数据未列入统计)

表2 3例患者24小时痰量的统计分析

指标(痰量, mL)	病例1	病例2	病例3
基线水平	10	62	40
第一轮稳定方	5	60	22.5
第一轮辨证方	5	53	38.6
第二轮辨证方	7	55	30
第二轮稳定方	5	65	.
第三轮稳定方	3	61	38.6
第三轮辨证方	4	60	34.3
P值	0.3674**		
95%可信区间**	(-7.55, ∞)		

*急性加重; **单侧(优效性)配对 Wilcoxon 秩和检验,其统计量为8(对,其中病例3第二轮有急性加重的一组数据未列入统计)

每一个病例的平均症状积分比较和3个病例总体的平均症状积分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

每一个病例的24小时痰量比较和3个病例总体的24小时痰量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4 讨论

4.1 本研究结果总结

从研究结果来看,患者能接受并积极配合单病例随机对照试验,按照传统的评价标准都取得了良好的疗效。其中一位(病例3)患有双侧广泛的支气管扩张,在试验前,患者咳嗽咯痰,痰黄稠量多,每日痰量达70 mL。曾多方就医,效果不佳,经过单病例试验的全程治疗后,症状改善,痰量明

显减少至30 mL/日。但患者不能区分试验中两种方剂的差别。另一位(病例2)患者能在盲态下认为其中一个方剂效果明显,试验揭盲证实是辨证论治方,按照本研究中的临床疗效标准,该单病例试验是成功的。然而,所有三位患者在症状评分以及24小时痰量上,辨证论治方和支气管扩张稳定方(固定方)之间差异都没有统计学差异($P > 0.05$)。理论上,辨证论治方的疗效应该优于固定方。试验结果差异无统计学意义,分析主要有几个方面的原因:如洗脱期估计粗略,观察期短(2~3周),由此可能混杂药物的残余效应,其他如试验轮次少等。说明本研究的单病例试验方法学还需进一步改进。然而,延长观察期及洗脱期,意味着单病例试验总的试验周期延长,从而增加完成试验的难度。

4.2 本研究的特点和不足

目前中医药的单病例随机对照试验还处于摸索阶段,一些研究文章表明^[14-16],单病例随机对照试验是可行的,体现了中医个体化治疗的优势。同时也存在着一些方法学上的问题,有的没有设立盲法,有的没有洗脱期的说明等。

与上述相关研究相比,本试验通过预初试验确定洗脱期,并且使用了两种不同的中药汤剂进行随机双盲的对照试验。支气管扩张稳定方作为对照组治疗可以让患者更加容易接受,且更加有益于比较辨证论治在中医个性化治疗中的优势。但本试验采用的观察期与洗脱期均较短,可能未能避免方剂的残余效应,使得统计学差异不明显。以中药汤剂辨证施治仍然是目前临床实践的主体,因此本研究的形式能密切结合临床。可以作为临床医生和研究人员在开展中药N-of-1 RCT时的参考。

急性加重期的干扰:本研究中有2例发生急性加重,导致试验中断。提示我们需要重视慢性病急性加重对试验的影响。一般情况下,发生急性加重,要中断试验并给予常规治疗。待疾病恢复稳定,并且症状积分回到基线,可以再开始试验。

4.3 对临床实践和研究的启示

(1)建立临床疗效评价标准的重要性: Guyatt 等^[11]在他的一篇介绍N-of-1 RCT方法的经典论著中指出:“运用N-of-1 RCT改善患者的医疗质量,并不依赖统计学结果。即使不使用统计学分析,而凭借随机、双盲、重复以及观察结果的定量化,结

合对数据的仔细目测分析,对于治疗效果的估计也远优于普通的临床实践。”本研究中3例N-of-1 RCT,统计学结果均未见显著性差异。这与试验轮次较少(三轮),也可能与其他因素有关,如阳性对照药物、洗脱期与观察期短。由于设立了临床疗效标准,使病例2之个体化方剂与固定方的比较具有临床意义,由此可见N-of-1 RCT中统计学处理与临床疗效标准相结合的重要性。Guyatt提出的设立临床疗效标准的建议很有必要。

(2)探索个体化的剂量和监测药物毒性:“中医不传之秘在于量”。本研究中,病例3的治疗颇为棘手。基于名老中医经验,我们增加了黄芩的剂量至30 g,是药典中黄芩上限值(9 g)的三倍。在密切监测下,病例3的症状明显改善,且未见胃肠道或其他不良反应。虽然我们仍不能确定是否高剂量黄芩使得病情改善,但试验表明该剂量的黄芩对于病例3是安全的。当前中药的合理用量仍存在很大的争议^[18],一些临床医生为提高疗效,中药剂量超药典的情况时有发生,对医患双方都带来一定风险。N-of-1 RCT对于在个体水平寻找中药的最佳剂量,可能较为有效且安全。

5 结 论

我们采用N-of-1 RCT在3例支气管扩张稳定期患者中比较了支气管扩张稳定方和辨证论治方的疗效。虽然统计学上无明显差异,但其中一例患者在盲态下表现了对一种方剂的偏好,揭盲后确认为辨证论治方,根据临床疗效标准,该病例具有临床意义。这种形式的临床试验更接近于中医临床实践,有良好的依从性。建立临床疗效标准很有必要,且需注意慢性病急性加重的干扰。虽然还需更多的病例来证实N-of-1 RCT对于中医辨证论治研究的真正价值,本研究的方法是可行的并且可以进一步改进。

致谢:感谢“上海市名中医”吴银根教授、徐敏华教授对本研究的指导与关心。

【参 考 文 献】

- [1] Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, et al. The n - of - 1 randomized controlled trial: Clinical usefulness [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 112(4):293-299.
- [2] Jorgensen JT. New era of personalized medicine: A 10-year anniversary[J]. *Oncologist*, 2009, 14(5):557-558.
- [3] Hu SX, Foster T, Kieffaber A. Pharmacogenomics and personalized medicine: Mapping of future value creation [J]. *Biotechniques*, 2005, 39(10 Suppl):S1-S6.
- [4] 黄海茵,杨佩兰,张誉清,等. 单病例随机对照试验在中医药研究中的潜在价值与可行性[J]. *上海中医药杂志*, 2012, 46(8):3-8.
- [5] 支气管扩张症的诊断和治疗的专家共识写作组. 支气管扩张症的诊断和治疗的专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(8):563-566.
- [6] 黄海茵,杨佩兰,汤杰,等. 扶正化痰清热法治疗支气管扩张症46例远期疗效观察[J]. *中医杂志*, 2012, 53(10):848-852.
- [7] Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. British thoracic society guideline for non - CF bronchiectasis [J]. *Thorax*, 2010, 65(Suppl 1):i1-i58.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:5.
- [9] 张惠勇,李欣,邵长荣,等. 支气管扩张证中医辨证分型规律的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(1):16-18.
- [10] 路璐. 传统与现代煎药方法的对比研究[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(18):45-46.
- [11] Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients [J]. *CMAJ*, 1988, 139(6):497-503.
- [12] Thabane L, Ma J, Chu R, et al. A tutorial on pilot studies: The what, why and how [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2010, 10:1.
- [13] Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, et al. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(4):343-349.
- [14] 王辉,陈静,商洪才. 单病例随机对照试验设计在中医药临床研究的探索与实践[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(11):1823-1828.
- [15] 张昕,黄李法,李徐. 高血压脑出血术后患者单病例随机对照临床试验[J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(8):871-886.
- [16] 于大君,翁维良,陆芳,等. 慢性肾脏病Ⅲ期单病例随机对照临床试验[J]. *中医杂志*, 2012, 53(3):222-224.
- [17] 蒋兆健,刘洁瑜,葛发欢,等. 安慰剂在中药新药临床试验研究中的应用及思考[J]. *中国现代中药*, 2013, 15(6):463-466.
- [18] 肖小河,鄢丹,金城,等. 突破中药传统用量局限,提高中药临床疗效[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(3):229-232.

【收稿日期】 2015-04-08