中图分类号:R943 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2025)14－0050－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.14.012

柴胡疏肝散汤剂安慰剂模拟关键参数与相似性研究*

吴成凤[1,2],袁文静[1,2],吴 飞[3],廖嘉宝[1,2],王丽丽[1,2],丁可欣[3],吕 林[4△]

(1. 华润三九现代中药制药有限公司,广东 惠州 516000; 2. 华润三九医药股份有限公司,广东 深圳 518110; 3. 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; 4. 中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

摘要:目的 建立中药汤剂的颜色、味道、气味、澄清度等关键感官指标的测定方法,并构建安慰剂相似性评价体系。**方法** 选取柴胡疏肝散汤剂为研究对象,通过考察浸泡时间和加热时间对提取工艺参数(饮片浸泡吸水量、得液量、密度、料液比)的影响,并进行多批次验证和工艺放大,确定柴胡疏肝散汤剂的关键参数范围。进一步细化柴胡疏肝散汤剂的关键感官指标(颜色、味道、气味、澄清度)并形成有效参数范围。建立基于人工评价及仪器评价(色差仪、电子舌、电子鼻、浊度计、酶标仪)的综合感官评价方法,系统评价柴胡疏肝散汤剂及其安慰剂的相似性。**结果** 两种制剂的颜色、味道、气味、澄清度等指标相似度高,可有效满足临床研究盲法的要求。**结论** 建立的柴胡疏肝散汤剂关键感官指标测定及与安慰剂相似性的评价方法,有效提升了安慰剂的临床适用性与安全性,为药物临床试验盲法的实施提供了重要支持。

关键词:柴胡疏肝散汤剂;中药安慰剂;相似性评价;关键质量属性;感官指标

Study on Key Parameter Similation and Similarity Evaluation Between Chaihu Shugan Powder Decoction and Its Placebo

WU Chengfeng[1,2], YUAN Wenjing[1,2], WU Fei[3], LIAO Jiabao[1,2], WANG Lili[1,2], DING Kexin[3], LYU Lin[4]

(1. China Resources Sanjiu Modern Chinese Medicine Pharmaceutical Co., Ltd., Huizhou, Guangdong, China 516000; 2. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong, China 518110; 3. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 201203; 4. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China 100091)

Abstract: Objective To establish a method for the determination of key sensory indexes such as color, taste, odor and clarity of traditional Chinese medicine (TCM) decoction, and to develop an evaluation system for assessing the similarity between powder decoction and placebo. **Methods** Chaihu Shugan Powder Decoction was selected as the research object. The effects of soaking time and heating time on the extraction process parameters (herbal slice water absorption, liquid yield, density, and solid－liquid ratio) were investigated, and multi－batch verification and process amplification were carried out to determine the key parameter range of Chaihu Shugan Powder decoction. The key sensory indexes (color, taste, odor, clarity) of Chaihu Shugan Powder decoction were further refined and the effective parameter range was formed. A comprehensive sensory evaluation method based on artificial evaluation and instrument evaluation (colorimeter, electronic tongue, electronic nose, turbidity meter and microplate reader) was established to systematically evaluate the similarity between Chaihu Shugan Powder decoction and its placebo. **Results** The color, taste, odour, clarity and other indicators between the two preparations were highly similar, which could effectively meet the requirements of blind method in clinical research. **Conclusion** The established method for the determination of key sensory indexes of Chaihu Shugan Powder decoction and the evaluation method of similarity with placebo can effectively improve the clinical applicability and safety of placebo, and provide a key guarantee for the implementation of blind method in clinical trials.

Key words: Chaihu Shugan Powder decoction; Chinese herbal medicine placebo; similarity evaluation; critical quality attributes; sensory evaluation

用于临床试验的中药安慰剂,其模拟对象一般是现代制剂(颗粒剂、胶囊剂、片剂、合剂等),具有确定的制剂处方、制备工艺和质量标准[1－2],《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则》[3]对临床试验过程中所用安慰剂的剂型一致性及处方、制备和质量标准等内容进行了规定,多种现代制剂开展了一系列的安慰剂对照的药物临床试验[4－6]。且中药安慰剂的应用场景还包括临床经验方的药物临床试验(包括科研临床)。在目前中药新药审评审批三结合的政策背景及从临床发掘新药的趋势下,临床经验方的疗效观察验证

*基金项目:中国中医科学院科技创新工程课题[CI2021A01003];中国中医科学院西苑医院能力提升项目[XYZX0303－07]。
第一作者:吴成凤,女,硕士研究生,主管中药师,研究方向为中药新药研发,(电子信箱)WUCHENGFENG3@999.com.cn。
△通信作者:吕林,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为中医药治疗消化系统疾病,(电子信箱)lushangshitou@qq.com。

成为新药研发的关键环节[7]。通过药物临床试验评价经验方的疗效，常用的制剂设计包括制成现代制剂（如颗粒）、中药配方颗粒及汤剂。与其他制剂设计方案相比，使用汤剂进行安慰剂对照的药物临床试验会面临更多技术挑战，如安慰剂的制备等。中药现代制剂的工艺存在批间波动，导致产品存在批间差异，但产品化学成分含量、物理性质及感官性质的波动均在可控范围内，这也是其安慰剂模拟的基础，即具有一个明确的模拟对象和波动范围可控的多个关键模拟参数[8]。然而，汤剂制备工艺简单，导致产品的参数波动不可控，故在汤剂安慰剂的研究过程中，首先应对模拟对象的工艺参数进行细化研究与范围限定，以便接下来有效开展模拟。本研究中按此思路建立了中药汤剂颜色、味道、气味、澄清度等感官指标测定及相似性评价的方法，对柴胡疏肝散汤剂模拟相关的感官参数进行研究，并对其与安慰剂产品的相似性进行了系统研究。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

FA2104N型分析天平（上海精密科学仪器有限公司，精度为0.1 mg）；XP205型分析天平（梅特勒－托利多仪器有限公司，精度为0.01 mg）；FA31002C型电子天平（上海天美天平仪器有限公司，精度为0.01 g）；YJDW20型全自动中药煎药机（长沙市卓成医疗器械有限公司）；WH620型电磁搅拌器（威根斯＜北京＞有限公司）；VM－96A型涡旋混合仪（国药集团化学试剂有限公司）；ADCI系列全自动色差仪（北京辰泰克仪器技术有限公司）；Visualizer成像系统（带CCD镜头、光源、暗箱和Wincats软件，瑞士CAMAG公司）；WZS－186型浊度计（上海仪电科学仪器股份有限公司）；a－Astree Ⅱ型电子舌（法国Alpha MOS公司）；PEN3型电子鼻（德国Airsense公司）。

1.2 试药

柠檬黄色素（上海染料研究所有限公司，批号为12118139）；焦糖色素（P440型，重庆渝龙荣天食品添加剂有限公司，批号为20230105）；糊精（嘉兴市白浪淀粉制品有限公司，批号为20220912）；蔗糖八醋酸酯（浙江合糖科技有限公司，批号为AA220723）；枸橼酸（湖南九典宏阳制药有限公司，批号为TF81220601）；安赛蜜（南通宏信化工有限公司，批号为23080601N）；酱油香型粉末香精（香型FP90003）、酸味香型粉末香精（香型YP220719）、焦糊香型液体香精（香型CC230530）、中药香型液体香精（香型CC230618），均购自中美合资依伦（上海）香精香料有限公司；羧甲纤维素钠（安徽山河药用辅料股份有限公司，批号为180413）；卡波姆（上海运宏化工制剂辅料技术有限公司，批号为0101779969）。

表1 药材饮片信息

Tab. 1 Information of medicinal pieces

饮片	批号	产地	饮片	批号	产地
甘草	220201－08	新疆伊犁	陈皮	Y220701－08	浙江黄岩
芍药	Y211001－08	内蒙古赤峰	枳壳	221101－08	江西宜春
川芎	Y211201－08	四川彭州	北柴胡	221101－08	山西万荣
香附	220901－08	海南海口			

甘草、芍药、川芎、香附、陈皮、枳壳、柴胡药材饮片，均购自华润亳州中药有限公司（批号及产地见表1），由安徽中医药大学刘守金教授鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 柴胡疏肝散汤剂制备

按柴胡疏肝散汤剂处方比例称取陈皮、柴胡、川芎、香附、枳壳、芍药、甘草，共78 g，加7倍量水，浸泡1.5 h，煎煮2次，每次30 min。滤过，合并滤液，即得柴胡疏肝散汤剂（1 d处方量）。严格按《医疗机构中药煎药室管理规范》中煎药方法制备。

2.2 提取工艺参数与制剂相关参数

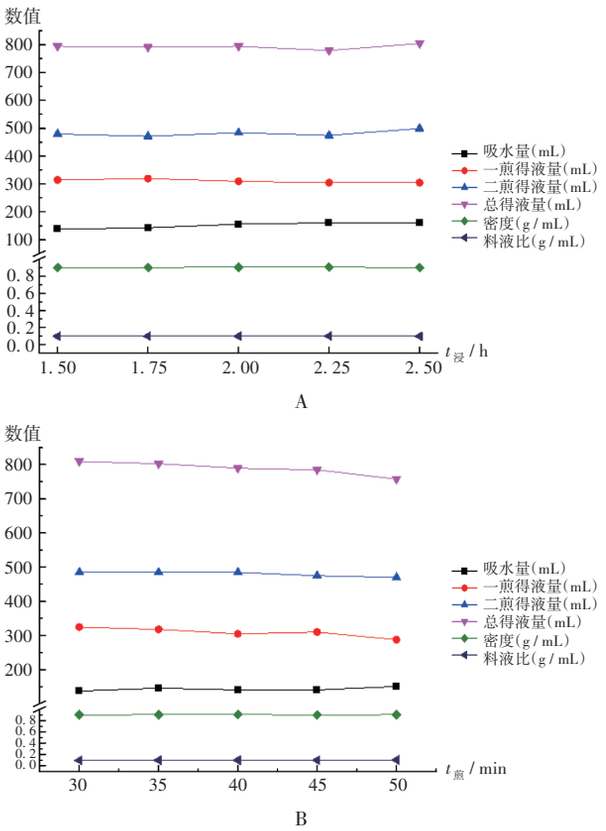
按柴胡疏肝散汤剂处方比例称取各药材，浸泡1.50，1.75，2.00，2.25，2.50 h，以饮片吸水量、得液量、密度、料液比为评价指标优选最佳浸泡时间。每次文火煎煮30，35，40，45，50 min。结果见图1。可见，浸泡过程中，随着浸泡时间的延长，饮片吸水量呈增加趋势，而一煎得液量和总煎液量呈减少趋势，二煎得液量、密度和料液比基本无变化；煎煮过程中，随着煎煮时间的延长，饮片吸水量和料液比呈增加趋势，而一煎得液量、二煎得液量和总煎液量呈减少趋势，密度基本无变化。随后通过增加饮片批次和扩大提取规模，对吸水量、一煎得液量、二煎得液量、总煎液量、密度和料液比的变化范围进行修订，剔除异常值后，按数据最大值和最小值形成最终范围。结果见表1。

2.3 关键质量属性参数

2.3.1 人工评价

人员选择：该评价需引入至少3名健康志愿者进行人工评价，入选条件包括，视力和颜色分辨能力良好，无色盲或色弱；味觉和嗅觉灵敏，尤其对甜味、苦味和气味的感受灵敏；身体健康，年龄20～50岁；2 d内未饮酒或吸烟；评价样品前2 h未进食，尤其是未进食刺激性食物或饮用碳酸饮料等对味蕾和嗅觉有强烈刺激的食品。

评价内容：内容包括描述性评价和相似性评价。描述性评价中，志愿者需描述汤剂的颜色和气味[9]，并按气味（苦、甜、酸、咸和涩）由小到大打分，计0－4分，0分为无味道；相似性评价中，取柴胡疏肝散汤剂为参照品，另取安慰剂（由糊精、颜色模拟辅料、味道模拟辅料



A. 浸泡时间 B. 煎煮时间

图1 浸泡时间和煎煮时间对制剂相关参数的影响

A. Soaking time B. Boiling time

Fig. 1 Effects of soaking time and boiling time on the related parameters of the preparation

表1 制剂相关参数修订

Tab. 1 Revision of preparation related parameters

指标	初始范围($\bar{X}\pm s, n=10$)	多批饮片验证范围($\bar{X}\pm s, n=8$)	扩大规模范围(7 d处方)	范围限定
吸水量(mL)	144.6±5.2	148.5±4.5	139	138~161
一煎得液量(mL)	316.1±7.3	305.0±11.0	322	288~325
二煎得液量(mL)	484.3±10.1	491.8±8.0	489	470~500
总得液量(mL)	800.4±10.2	796.8±6.9	811	758~810
密度(g/mL)	0.906±0.002	0.907±0.002	0.908	0.903~0.009
料液比(g/mL)	0.098±0.001	0.098±0.001	0.096	0.097~0.103

和气味模拟辅料组成)和柴胡疏肝散汤剂并随机标记为A药和B药,分别与参照品按人工相似度由低到高打分,计1-5分。取柴胡疏肝散汤剂与安慰剂(空白辅料),从颜色、味道、气味和澄清度等方面进行人工相似度评分,评分>3分表明2个评价对象相似性高[10]。

2.3.2 仪器评价

颜色:在前述研究基础上(下列指标同),使用色差仪法和图像法测定。色差仪法,以卤钨灯照明;照明条件为0/d条件(垂直照射,漫反射接收),D65标准光源;标准观察者:10度视场。以纯水为对照,取供试品溶液,置比色皿中,测定柴胡疏肝散汤剂的L、a、b和ΔE值。以2个样品的颜色空间数值计算ΔE相似度。图像法,取供试品溶液,置透明玻璃皿,以Visualizer成像系统自带光源拍照,自动焦距,曝光时间180 ms,曝光水平87%,获得JPG格式图像(分辨率为300 DPI)。读取图片中央代表性的区域,通过Photoshop CC 2019软件提取图片的颜色空间,包括RGB、HSV颜色空间和灰度值。以2个样品的颜色空间数值进行余弦相似度计算。

味道:使用电子舌测定。电子舌共7枚电极(ZZ、JE、BB、CA、GA、DA、JB)。设置单个样品采集时间为120 s,每1 s采集1次,以每个样品在100 s和120 s的平均响应值作为测定值,纳入计算。样品每测定1次,自动清洗10 s,每份样品重复测定10次,取响应值趋于稳定的最后3次数据计算。为了保证电子舌的响应和辨识效果,分别制备1 mg/mL(以生药计,下同)和0.1 mg/mL的样品溶液进行测定,优选电子舌区分能力更佳的质量浓度作为样品的测定质量浓度。在优选质量浓度水平记录供试品测定时7枚电极的响应值并计算相对标准偏差(*RSD*)。根据传感器采集的原始响应数据,采用系统自带的Alphasoft 14.0软件进行主成分分析(PCA),以PCA图上样品之间的距离判定样品之间味道的差异,距离越小说明样品电子舌相似度越高。

气味:使用电子鼻测定。电子鼻共10枚电极(W1C、W5S、W3C、W6S、W5C、W1S、W1W、W2S、W2W、W3S)。采样时间为1 s/组,传感器自清洗时间为80 s、归零时间为5 s,样品准备时间为5 s,进样流量为400 mL/min,分析采样时间为80 s。取供试品溶液,置样品杯中,密封静置2 h,测定。记录供试品测定时10枚电极的响应值并计算*RSD*。根据传感器采集的原始响应数据,采用Origin软件进行PCA分析,以PCA图上样品之间的距离判定样品之间气味的差异,距离越小说明样品电子鼻相似度越高。

澄清度:使用浊度计法和酶标仪法[11]测定。前法采用浊度计,取供试品溶液,测定其浊度值T。后法振摇时长为30 s,检测波长为600 nm;将200 μL的样品和空白溶剂滴加到96孔板中,检测其光密度OD值。

2.3.3 结果

结果显示,浸泡时间和煎煮时间对柴胡疏肝散汤剂的颜色、味道(苦味、甜味、酸味,评分结果见表2)、气味和澄清度影响均较小。气味描述为酱气味,焦臭气味,酸气味,中药特殊气味;颜色描述为棕黄色(8批饮片制备的汤剂外观图见图2)。增加饮片批次和扩大提取规模,对颜色、味道、气味和澄清度的变化范围进行修订,澄清度的T值按数据的最大值和最小值确定范围,其余感官指标按$\bar{X}\pm10\%$的规则计算,形成最终范围。详见表3。

表 2 不同浸泡时间和煎煮时间的汤剂味道评分($\bar{X} \pm s$，分，$n = 3$)

Tab. 2 Taste scores for decoction after different soaking time and boiling time($\bar{X} \pm s$, point, $n = 3$)

浸泡时间(h)	苦	甜	酸	浸泡时间(h)	苦	甜	酸
1.50	3.3±0.4	1.1±0.3	2.1±0.3	30	3.5±0.0	1.0±0.0	1.7±0.3
1.75	3.3±0.4	1.3±0.4	1.5±0.0	35	3.0±0.0	1.3±0.3	1.8±0.3
2.00	3.0±0.0	1.0±0.0	1.8±0.4	40	3.0±0.0	1.0±0.0	2.0±0.5
2.25	3.3±0.4	1.0±0.0	1.5±0.7	45	3.3±0.4	1.5±0.0	2.0±0.0
2.50	3.3±0.4	1.0±0.0	1.5±0.0	50	3.5±0.0	1.3±0.4	2.5±0.7

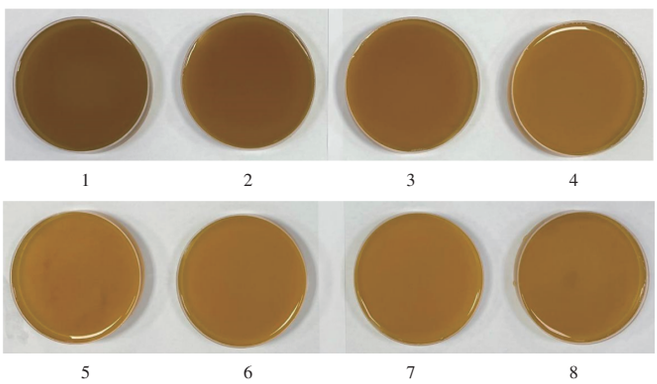


图 2 不同饮片制备的 8 批柴胡疏肝散汤剂外观图

Fig. 2 Appearance diagram of 8 batches of Chaihu Shugan Powder decoction derived from different pieces

表 3 柴胡疏肝散汤剂关键感官指标

Tab. 3 Key sensory parameters of Chaihu Shugan Powder decoction

项目		初始范围($\bar{X} \pm s$，$n = 10$)	多批饮片验证范围($\bar{X} \pm s$，$n = 8$)	扩大规模范围(7 d 处方)	范围限定($\bar{X} \pm s$)
味道	苦味	3.3±0.2	3.3±0.2	3.5	3.3±0.3
	甜味	1.1±0.1	1.1±0.1	1.0	1.1±0.1
	酸味	1.9±0.2	1.9±0.1	2.0	1.9±0.2
颜色	L	16.35±0.42	16.10±0.64	15.94	16.35±1.64
	a	72.95±2.96	72.73±3.58	69.35	72.95±7.30
	b	12.77±0.55	12.80±0.55	12.02	12.77±1.28
	ΔE	40.58±0.97	40.01±1.18	41.21	40.58±4.06
澄明度	T 值(NTU)	1 069.3±74.59	1 076.0±77.3	1 376.00	1 003～1 494
	OD 值	0.630±0.027	0.636±0.024	0.625	0.630±0.06

2.4 相似性评价

2.4.1 评价标准

除了 2.3.3 项下色差仪法对样品间的颜色相似性通过 ΔE 评价外，其余参数采用 PyCharm 2022.2 软件计算夹角余弦(cos)值，作为评价安慰剂和汤剂相似性的指标。公式为，$\cos(\theta) = \frac{a \cdot b}{\|a\| \cdot \|b\|}$。cos 值越接近于 1 说明二者相似度越高。

2.4.2 评价结果

人工评价结果，汤剂与安慰剂的外观对比见图 3；二者颜色、味道、气味和澄明度人工相似性较好，详见表 4。仪器评价结果如下。

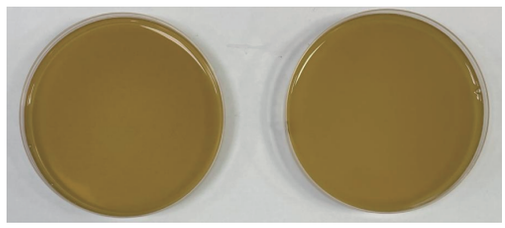


图 3 柴胡疏肝散汤剂(左)与安慰剂(右)外观对比

Fig. 3 Comparison of the appearance between Chaihu Shugan Powder decoction (left) and its placebo (right)

表 4 柴胡疏肝散汤剂与安慰剂关键质量属性评价结果($\bar{X} \pm s$，分，$n = 3$)

Tab. 4 Evaluation results of key quality attributes of Chaihu Shugan Powder decoction and its placebo($\bar{X} \pm s$, point, $n = 3$)

制剂类别	颜色	味道	气味	澄清度
汤剂	5.0±0.0	4.7±0.6	5.0±0.0	5.0±0.0
安慰剂	5.0±0.0	4.7±0.6	3.7±0.6	4.3±0.6
cos		0.992 7		

表 5 柴胡疏肝散汤剂与安慰剂颜色相似性评价结果($\bar{X} \pm s$，$n = 3$)

Tab. 5 Evaluation results of color similarity of Chaihu Shugan Powder decoction and its placebo ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

颜色		汤剂	安慰剂	相似度(cos)
RGB 色系	R	138.0±1.0	129.0±1.7	
	G	110.0±1.0	104.0±0.0	0.999 9
	B	60.0±1.0	54.0±1.0	
灰度值		7.0±0.0	10.3±0.6	1.000 0
HSV 色系	H	38.00±0.00	40.00±1.00	
	S	56.70±0.58	57.30±1.50	0.998 7
	V	54.30±0.58	50.70±0.58	
Lab 色系	L	17.43±0.22	15.22±0.34	
	a	70.90±0.54	68.29±0.71	0.999 8
	b	12.05±0.37	11.41±1.00	

颜色：两者在 RGB、灰度值、HSV 和 Lab 等不同的颜色空间上相似性均很高。详见表 5。

味道：供试品测定质量浓度选择 0.1 mg / mL，此时电子舌电极对供试品的响应、区分情况均良好。响应值 PCA 分析结果见图 4。可知，主成分 1(PC1)和主成分 2(PC2)的总贡献率为 96.7%；安慰剂 PCA 图中，辅料&矫味剂组和安慰剂组的距离非常接近(距离值为 105.21)，几乎重合；而辅料&香精组与安慰剂组的距离较远(距离值为 498.1)，说明承担味道模拟作用的主要为味道模拟辅料。且汤剂与安慰剂在 PC1 方向上的距离较近(距离值为 185.15)。因此，柴胡疏肝散汤剂和安慰剂味道的相似度高，且该结果与人工评价结果一致。

气味：PCA 分析结果见图 5。可见，PC1 和 PC2 累积贡献率为 94.1%(分别为 78.6%，15.5%)，基本涵盖样本的大部分原始信息。PCA 图上，柴胡疏肝散汤剂安慰剂和“辅料 + 香精”在 PC1 上非常接近，而“辅料 + 矫味

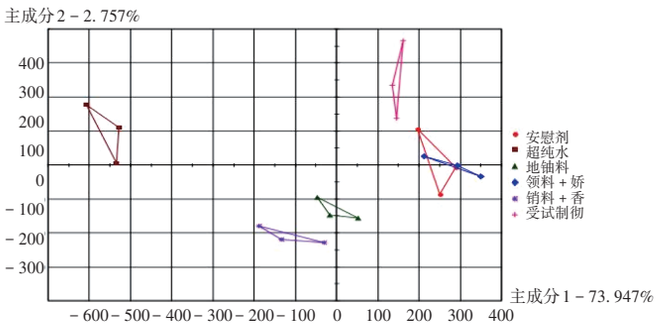


图 4 柴胡疏肝散汤剂及安慰剂的电子舌测定 PCA 图

Fig. 4 PCA diagram determinated by electronic tongue of Chaihu Shugan Powder decoction and its placebo

剂”与安慰剂距离较远，说明气味模拟辅料是安慰剂最主要的呈气物质。柴胡疏肝散汤剂安慰剂与柴胡疏肝散汤剂在 PC1 方向上的距离非常接近，说明气味模拟处方与模拟对象相似度良好。因此，柴胡疏肝散汤剂和安慰剂气味的相似度高，且该结果与人工评价结果一致。

澄清度：柴胡疏肝散汤剂与安慰剂的澄清度相似性高，详见表 6。

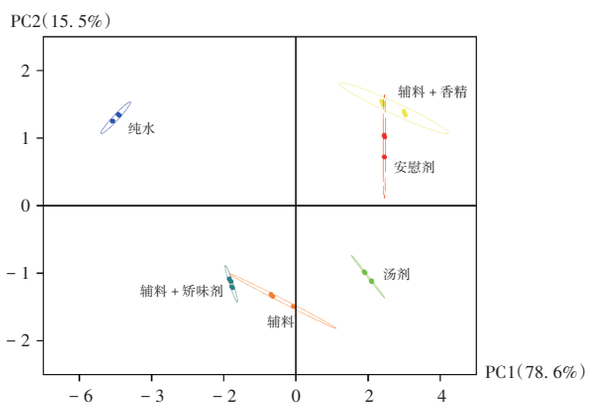


图 5 柴胡疏肝散汤剂及安慰剂的电子鼻测定 PCA 图

Fig. 5 PCA diagram determinated by electronic nose of Chaihu Shugan Powder decoction and its placebo

表 6 柴胡疏肝散汤剂与安慰剂澄清度相似性评价结果($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

Tab. 6 Similarity assessment results of clarity of Chaihu Shugan Powder decoction and its placebo($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

评价指标	汤剂	安慰剂	cos
密度(g / mL)	0. 98 ± 0. 00	1. 00 ± 0. 01	1. 000 0
散射浊度(NTU)	1 098 ± 33. 8	1 203 ± 9. 17	0. 999 5
OD	0. 620 ± 0. 005	0. 618 ± 0. 014	0. 999 9

3 讨论

3.1 以模拟制备为目的的汤剂提取工艺研究设计

在中药制剂工艺放大过程中，随着设备规模的放大甚至设备原理的变化，小试研究优选的工艺参数需要进行相应的变更和优化[12]。尤其在提取环节，小试研究的加水步骤耗时极少，而中试及生产过程中的加水通过管道和阀门，需要较长时间，放出药液的过程与此一致；加热环节类似，小试的加热时间耗时以 10 min 计，而中试及生产的加热时间（尤其是首次提取的加热时间）一般不短于 30 min，这些差异导致饮片浸泡时间及加热提取时间无法精确控制。故本研究中在柴胡疏肝散汤剂提取工艺研究中设计试验对浸泡时间和加热时间进行了考察。

针对汤剂制备的上述工艺特点，目前已有较多关于中药复方代煎设备和工艺研究[13-14]，即针对处方组成饮片的吸水规律、煎煮时间对煎液体积的系统性研究，考察饮片种类（处方组成）、浸泡时间和加热时间对上述参数的影响规律，为代煎设备加水量的智能设计和调控奠定基础。本研究设计借鉴了上述思路，确定汤剂的提取工艺相关参数，及安慰剂模拟参数的目标范围。

3.2 汤剂安慰剂质量研究

用于临床试验的中药安慰剂需满足安全性、适用性、相似性和可控性四大基本原则，汤剂安慰剂也不例外[15]。作为一种处方组成为纯辅料的汤剂安慰剂，柴胡疏肝散安慰剂的适用性得以有效确保；制剂的安全性也可以通过处方组成材料的剂量控制和安全性评估，以及加工、包装和储存条件的有效控制得以确保。本研究着重于柴胡疏肝散汤剂与其安慰剂的相似性评价方法的研究及应用，为其临床试验的盲法实施提供重要支持[8]；后续还应进行可控性方面的研究，如针对安慰剂处方中的颜色模拟辅料、味道模拟辅料、气味模拟辅料等进行定性定量控制方法的研究，并应进行必要的稳定性考察。

参考文献

[1] 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]. Journal of Integrative Medicine, 2022, 20(3): 204-212.

[2] 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.

[3] 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的制备研究技术指导原则（试行）[A/OL]. (2023-07-10) [2023-10-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c.

[4] 蔺 林，陈 峥，戴 飞，等. 连花清瘟颗粒对慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉的治疗作用研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志，2019，27(2)：112-116.

[5] LU CL, YANG LQ, JIN XY, et al. Chinese herbal medicine Shufeng Jiedu capsule for mild to moderate COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ⅱ trial[J]. Fron Pharmacol, 2024, 15: 1383831.

[6] 吴海萍，张建伟，冯 帅，等. 六味地黄颗粒对肾阴虚高龄不孕患者 IVF 结局及卵巢颗粒细胞的影响[J]. 山东中医杂志，2019，38(6)：523-529.

[7] 刘 慧，马玲玲，孙明伟，等. 传统中药制剂向中药新药转