

# 化妆品功效评价( VI )

## ——化妆品人体功效评价的实验设计

盘瑶<sup>1,2</sup>, 赵华<sup>1,2</sup>

(1. 北京工商大学理学院化妆品系, 北京 100048; 2. 北京市植物资源研究开发重点实验室, 北京 100048)

**摘要:**概述了化妆品人体功效评价实验设计的概念、基本要素和基本原则,介绍了常用实验设计类型和实验设计要点,提供了人体功效评价实验方案设计的思路,有助于提高研究者制定实验设计方案的水平。

**关键词:**化妆品;功效评价;临床研究;实验设计

**中图分类号:**TQ658 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1803(2018)06-0314-08

**DOI:**10.13218/j.cnki.csdc.2018.06.003

## Efficacy evaluation of cosmetics ( VI )

### Experimental design of cosmetics human efficacy evaluation

PAN Yao<sup>1,2</sup>, ZHAO Hua<sup>1,2</sup>

(1. Department of Cosmetics, School of Science, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China;  
2. Beijing Key Laboratory of Plant Research and Development, Beijing 100048, China)

**Abstract:** The concept, basic elements, and basic principles of experimental design of cosmetics human efficacy evaluation were summarized. The commonly used types and key points of experimental design were introduced. The new idea of the design of cosmetics human efficacy evaluation protocol was proposed, in order to improve the ability of researchers to make a reliable experiment protocol.

**Key words:** cosmetics; efficacy evaluation; clinical study; experimental design

随着我国化妆品市场监管要求的提升,化妆品的功效宣称需要提供充分的科学依据,而化妆品功效评价是对其功效性宣称进行科学支持的有效手段。欧盟《化妆品宣称合理性通用原则》<sup>[1]</sup>、我国《化妆品功效宣称评价指导原则》(征求意见稿)<sup>[2]</sup>均明确了功效宣称的依据要求。在功效评价的各种实验方法中,人体试用作为最接近化妆品实际使用情况的实验方法,能够最直接、最真实地反映化妆品的功效,在化妆品功效评价中有着不可替代的作用。科学严谨的实验方案设计是提高研究结果真实性的关键,通过对人体功效评价实验设计的基本原则、常用设计类型和实验设计要点进行较为详实的阐述,有助于进一步完善化妆品人体功效评价实验的设计,使人体研究最终能提供更加准确、可靠的研究数据。

## 1 化妆品人体功效评价的实验设计

化妆品人体功效评价是在特定人群中进行化妆品产品的试用,以评价其功能与效果的实验性研究。为了使整个评价顺利进行,收集到完整可靠的数据,达到预期的目的,在开展研究之前,要对实验的相关环节做出严密的安排。实验设计就是对实验进行科学合理的安排,以达到最好的实验效果<sup>[3]</sup>。实验设计包括专业设计和统计设计两个方面。专业设计主要包括研究课题的选定、研究对象的选择、观察指标的确定、相关检测技术方法的采用以及操作标准和判断标准的一致等;统计设计则是从数理统计学角度,围绕专业设计内容,遵循对照、随机、重复、盲法的基本原则确定实验设计方案、分组方法、样本数量、统计分析指标及统计分析方法等<sup>[4]</sup>。

收稿日期:2018-05-23

基金项目:北京市教育委员会科技计划一般项目(KM201810011008);北京工商大学青年教师科研启动基金资助项目(QNJ2017-04)

通讯联系人:盘瑶,博士,讲师,电话:(010)68984937, E-mail:panyao@btbu.edu.cn。

## 1.1 实验设计的基本要素

实验设计的基本要素分别是受试对象、实验因素和实验效应,它们是实验设计的基础,其选定的正确性取决于专业知识。在进行人体功效评价实验设计时,首要任务就是正确把握这3个要素,再据此制定详细的研究方案。

### 1.1.1 受试对象

受试对象是实验因素作用的客体,在化妆品人体功效评价中指的就是参与实验的受试者。选择人体功效评价实验的受试对象不仅要依据研究目的和专业知识,还要考虑受试者的种族、性别、年龄、健康状况、皮肤状况等一般条件,以及一些社会背景,包括职业、爱好、生活习惯、居住条件和心理状况等,这些差异都会对实验结果产生影响。在实验前必须制订受试对象的质量标准,通常主要指纳入标准和排除标准。同时根据实验的具体情况来估计出合适的实验对象的数量,以保证后续数据统计分析的准确性。

### 1.1.2 实验因素

根据研究目的确定的欲施加或观察的某些实验条件即为实验因素,也称为处理因素<sup>[5]</sup>。在化妆品人体功效评价中实验因素指的是给受试者发放试用的化妆品样品。在实验研究中,除了实验因素外,受试对象的自身条件也会对实验结果产生影响,这称为非实验因素。在实验设计时,常常需要根据专业知识和实验条件,找出重要的非实验因素,并对其合理控制与安排,便于在进行统计分析时排除其作用,从而更准确地评价实验因素对实验结果的真实影响。

### 1.1.3 实验效应

实验效应是实验因素作用于受试对象后所起的作用和反应,它是通过观察指标来体现的,是研究结果的最终体现,也是实验研究的核心内容。在化妆品人体功效评价中,实验效应就是使用化妆品产品后受试者皮肤的改善情况,常用的观察指标按性质可分为客观指标和主观指标。客观指标即为皮肤无创测量仪器检测所得到的定量的观测指标,如纹理度、黑色素含量、水合率、弹性指标等。主观指标包括视觉评估和受试者自我评估,视觉评估通常由专家或医生对受试者的皮肤状态如肤色、皱纹等指标进行定性或分级评测;受试者自我评估多采用调查问卷的形式进行,受试者根据个人主观感受如皮肤紧绷、松弛、色斑等指标,对自身皮肤状况进行评分。有些指标虽然是客观的,但判断上却受到主观的影响,如不同的医生看同一个受试者的面部照片对其皮肤状况的评价等,这样的指标可称为半客观指标。

## 1.2 实验设计的基本原则

为了正确揭示化妆品改善皮肤的效果,以较少的受试者取得可靠的信息,达到验证化妆品功效的实验目的,化妆品人体功效评价实验设计时必须严格遵守以下4个基本原则:随机、对照、重复和盲法原则。

### 1.2.1 随机原则

随机原则贯穿整个实验设计和实施的全过程,在化妆品人体功效评价实验中主要体现在以下3个方面:①在抽样时必须做到使人群中任何一个个体都有同等的机会被抽取成为受试者,以保证受试者的代表性。②受试者中任何一个个体都有同等机会被分配到任何一个处理组中去,以保证各组间的可比性,即非处理因素在各组的分布保持一致。③受试者中的任何一个个体先后接受处理的机会相同,用以平衡实验顺序的影响。人体功效评价实验在实际的抽样过程中通常不是随机的,因为受试者的招募工作受客观条件与可操作性的限制很难做到从整个人群中去随机选择,但是受试者的分组是随机的。

通过随机原则,一方面可以降低系统误差给实验结果带来的影响,另一方面有利于应用各种统计分析方法,因为统计学中的很多方法都是建立在独立样本的基础上,用随机原则设计和实施的实验可以保证实验数据的独立性<sup>[6]</sup>。

### 1.2.2 对照原则

在人体功效评价研究中,要想得出化妆品的效果是不是好,必须进行比较,有比较才有鉴别,而设立对照是进行比较的基础。由于在一个研究中影响实验结果的非实验因素很多,为了确定研究者关注的实验因素的效果,只有通过对照的方法,设立相对于实验组的对照组,使两组在除实验因素外的其余因素处于相同状态,非实验作用相互抵消,那么组间结局指标之差才能真实反映实验因素的作用大小。某些皮肤状况会自然缓解,如痤疮、晒后皮肤变黑等,只有设立对照才能判断出化妆品的使用与自然转归之间的关系。对照的作用就是提高实验的鉴别能力,使结论更具有说服力。对照的种类有很多,可根据研究目的和内容加以选择。

### 1.2.3 重复原则

重复是指实验组和对照组的受试者应具有一定的数量,也就是要求有一定的样本含量。由于实验的个体差异、操作差异以及其他影响因素的存在,同一种实验因素对不同的受试对象所产生的效果有差异。通过一定数量的重复实验,该实验因素的真实效应就会比较确定地显现出来,可以从统计学上对其进行判断。

重复原则的主要作用在于控制和估计实验中的随机误差<sup>[7]</sup>。

“重复”在化妆品人体功效评价中通常有两层含义,即重复取样和重复测量。重复取样就是同一时间在同一受试者身上测量某客观指标时,反复检测若干次,以排除操作方法产生的误差。重复测量就是受试者按时间顺序做多次观察,每隔一段时间测量一次指标,其目的是观察客观指标随时间推移的动态变化情况。

#### 1.2.4 盲法原则

化妆品人体功效评价研究信息的真实性很容易受到研究对象和研究者主观因素的影响,这种影响可产生于实验设计阶段,也可来自资料收集或分析阶段。为了克服这种可能来自研究者或受试者的主观因素所导致的偏倚,可采用盲法。盲法是一种避免知晓研究对象获得何种处理的策略,就是在化妆品使用和随访期间,保密每一个受试者的分组信息,使参与研究的人员,包括研究对象、观察者或结局评估者(即皮肤科医生或相关专业人士)、资料收集人员和统计分析人员,不知道其分组情况<sup>[8]</sup>。

## 2 化妆品人体功效评价研究的常用实验设计类型

实验设计类型是指实验因素及其水平在特定研究中所取的一种组合关系或结构形式。其中“水平”指的是每个实验因素在强度上或数量上的不同取值<sup>[10]</sup>。研究者应根据研究目的、研究的实际条件,结合专业要求选择适合的设计类型。下面简要介绍化妆品人体功效评价研究中常用的几种实验设计类型<sup>[8,11]</sup>。

### 2.1 单因素设计

单因素设计是将同一个群体的全部受试者随机地分配到实验因素的各个水平组中,分别接受不同的处理,然后对其效应进行比较。由于在研究设计中所考察的实验因素只有一个,因此称之为单因素设计。所考察的实验因素的水平数一般根据研究目的来确定,当其水平数 $k=2$ 时,可分为配对设计和成组设计;当 $k\geq 3$ 时,为单因素多水平设计。具体介绍如下:

#### 2.1.1 配对设计

在化妆品人体功效评价研究中,常用的配对设计类型为自身配对,即在使用化妆品前和使用化妆品后从每个受试者同一部位检测到同一个指标的2个数值,将来自每个个体的这2个数据形成一个配对。李子安等<sup>[12]</sup>在针对人参抗衰老系列产品临床功效测试与分析过程中,让受试者每日使用人参抗衰老系列产

品,连续8周,在使用第0,2,4,6和8周各随访1次并检测相关评价指标,通过对比各指标在产品使用前与使用后不同时间点的差异,从而评价产品的抗皱效果。另外,同一受试者在身体不同部位使用2种不同的处理,比较2种处理的效果是否有差别,这样的实验设计也是配对设计的一种。马艳凤等<sup>[13]</sup>在对2款面贴膜补水保湿功效对比研究过程中,让受试者左右半脸分别使用面膜A和面膜B,连续使用2周,通过左右比较评价2种面膜的保湿功效。

#### 2.1.2 成组设计

成组设计是从同一人群中随机抽取2组受试者,分别接受2种不同的处理,然后对其效果进行比较,也称为完全随机设计。贾丽平等<sup>[14]</sup>在白藜芦醇外涂美白功效及安全性的临床观察实验过程中,将40名面部光老化女性受试者随机分为2组,一组使用白藜芦醇,另一组使用基质,比较2组各指标的差异以评价白藜芦醇的美白功效。

#### 2.1.3 单因素多水平设计

单因素多水平设计是将来自于同一人群的受试者随机分到3个或以上的组中,每组使用功效类似的不同化妆品。谢文斌等<sup>[15]</sup>在4款保湿护肤品人体功效评价研究过程中,将受试者分为4组,每组分别试用1种产品,以评价4款护肤品的保湿效果。

### 2.2 重复测量设计

在化妆品人体功效评价研究中常有重复测量的指标,即相同指标在不同时间点进行多次测量,这种在使用一种或多种化妆品后,在多个时间点从同一个受试者重复获得某项指标观察值的设计称为重复测量设计。重复测量设计可以了解实验过程中观察数据随时间变化的趋势。马艳凤等<sup>[16]</sup>在针对一款保湿面贴膜的即时功效初步研究过程中,让受试者敷面膜15 min后揭掉,分别测定0,1,3和6 h时皮肤的水分、黑色素及弹性值,了解3个指标随时间的变化趋势。

由此可见,重复测量设计包括2个因素,一是处理因素(水平数 $\geq 1$ ),其中水平数为1的设计指受试对象仅接受1种处理,未进行随机分组,称为无平行对照的单组重复测量数据;二是时间因素(水平数 $\geq 2$ )。

## 3 化妆品人体功效评价研究的实验设计要点

### 3.1 明确研究目的并选择恰当的研究对象

人体功效评价实验主要用于评估化妆品产品的功效,即回答一个化妆品是否有效、其功效宣称是否属实

的问题。一般人体实验研究包含4个主要内容:受试对象、实验因素、比较方式和预期结局,而研究立题的实质就是对这4个方面详细准确的考量、定义和解释<sup>[17]</sup>。例如欲研究某面霜的祛色斑效果,我们可将研究目的确定为:研究使用某面霜(实验因素)前后(比较方式)面部有色斑人群(研究对象)的色斑淡化效果(预期结局),而笼统地说研究目的是“一款面霜的祛斑功效研究”则是不完整的。明确研究目的可以为下一步决定采用何种具体方法解决问题提供前提条件。

研究对象由研究目的决定,研究对象的选择范围由入选标准和排除标准来界定和限制,以避免某些因素影响研究的真实效应或存在医学伦理问题,因此合理的纳入、排除过程是保证人体功效评价实验科学、顺利开展的基础<sup>[18]</sup>。目前国家法律法规对人体实验受试者的纳入、排除标准并没有明确的定义,张强等<sup>[19]</sup>认为纳入标准应当是指能够入组的基本条件,只要条件符合,就可以被纳入,排除应该是在符合纳入标准基础上的其他不满足实验要求的特殊情况,如妊娠、疾病、用药、体质敏感等。桂裕亮等<sup>[20]</sup>认为选择合适的受试者要排除可能会对实验的开展、结果有干扰的人群,即排除标准应该是纳入标准的补充,而非其对立方面或反面。

《化妆品安全技术规范》(2015年版)<sup>[21]</sup>中人体安全性和功效评价检测方法相关章节中均包括了“受试者的选择”这部分内容,就不同的研究目的列举了不同的纳入和排除标准,对研究者有很好的参考价值和指导意义。在化妆品人体功效评价中,纳入标准需要写明与研究目的相关的主要皮肤特征,李芸等<sup>[22]</sup>在舒缓特护面霜辅助治疗862例面部敏感性皮肤患者疗效观察过程中,将受试者的入选标准确定为出现敏感性皮肤的临床表现者,即面部皮肤出现红斑、丘疹、干燥、脱屑、表皮菲薄、毛细血管扩张等体征;自觉出现不同程度刺痛、烧灼、紧绷、瘙痒等症状;乳酸刺痛试验分值 $\geq 3$ 分者等。排除标准可以参考《化妆品安全技术规范》(2015年版),并结合实际的研究目的进行项目的增减。蒋献等<sup>[23]</sup>在理肤泉舒缓喷雾对女性颜面再发性皮炎辅助治疗作用的随机对照研究过程中,将受试者的排除标准确定为:同时使用其他类似化妆品;皮肤炎症急性期并发细菌性和/或病毒性感染且未得到有效控制;孕妇、哺乳期妇女;有严重心肝肾功能损害及严重免疫功能低下者;入选前两周内服用或外用过糖皮质激素者。

除了纳入和排除标准以外,受试者的选择原则还包括:选择有代表性的人群,选择容易随访的人群,选择依从性好、乐于接受并坚持实验的人群。

### 3.2 设立合理的对照

在化妆品人体功效评价研究中,要正确评价化妆品的功效,必须采用严密、合理的对照设计,以此来控制偏倚,使研究者做出正确评价。常用的对照方式包括:空白对照、标准对照、自身对照和实验对照<sup>[24]</sup>。

空白对照是指对照组不施加任何处理因素,即对照组不使用受试化妆品,保持自然状态。空白对照可反映受试者在实验过程中的自身变化。万禁禁等<sup>[25]</sup>在针对一种防敏理肤霜的人体功效研究过程中,于实验前受试者的双前臂内侧划定区域内,用SLS诱导红斑,实验时受试者在右前臂的区域内使用测试产品,左前臂不使用任何产品作空白对照。

标准对照也称为阳性对照,是以当前业界公认的同种功效宣称的化妆品作为对照,或采用竞品进行对照。常用于某个新产品是否可替代传统产品的研究,或开发仿品的研究。

自身对照即对照与实验在同一受试者身上进行。可分为2种情况:①在受试者身体不同部位,分别设置对照区域和实验区域,叶聪秀等<sup>[26]</sup>在润唇类化妆品唇部保湿功效评价方法的研究过程中,随机选取并标记受试者双侧前臂屈侧对称部位为受试部位或对照部位。受试部位均匀涂抹某品牌润唇膏,对照部位不涂抹任何产品,对比受试部位和对照部位角质层水分含量的变化,以评价润唇膏的保湿功效。②受试者使用化妆品前与后的比较也属于自身对照。夏雪等<sup>[27]</sup>在一款全新多效气垫粉凝霜的人体功效研究过程中,让受试者按要求使用气垫粉凝霜,分别在产品使用前和使用后检测相关指标,通过前后比较了解产品的功能。

实验对照是指对照组不施加实验因素,但施加与实验组相同的基础处理,也称为基质对照。由于实验结果很容易受到实验因素和其他非实验因素的影响,设立实验对照可以用来排除某种特定的基础处理所产生效应的干扰<sup>[28]</sup>。谢小元等<sup>[29]</sup>在针对去屑化妆品功效评价方法的探讨实验中,于每名受试者头皮以额前发际正中中线分左右两侧,随机分别使用同一品牌的2种不同的洗发香波,实验组香波含有去屑成分,对照组香波除不含去屑成分,其他配方同实验组香波,这就是实验对照。

### 3.3 评价指标要求客观、可靠、易测量

评价指标是衡量实验因素作用效果的一把尺子,必须结合实验因素的性质和特点、仪器和技术水平等多方面综合考虑,评价指标选择的好坏直接关系到研究的成败<sup>[30]</sup>。评价指标的选择必须与所研究的目的

有本质的联系,并能准确反映实验因素的效应。例如进行美白相关的研究,皮肤颜色的指标就是最能体现研究目的的评价指标。此外,评价指标还应该具有一定的客观性、特异性、灵敏性和精确性。评价指标应尽可能采用客观指标,半客观或主观指标可作为辅助。对一些半客观或主观指标,一定要事先规定读取数值的严格标准,并蒙蔽评分者,使其不知道受试者的分组情况,必要时还应进行统一的技术培训,以最大程度地降低主观因素对结果判断的影响。化妆品人体功效评价实验常用的评价指标如表1所示,读者可根据产品的特点和研究目的,结合指标的测试原理进行不同评价指标的组合作用。

表1 化妆品人体功效评价实验常用的评价指标

Tab. 1 Commonly used parameters for cosmetics human efficacy evaluation

功效宣称	评价指标
保湿 <sup>[31]</sup>	表皮水分含量——MMV 值,经皮水分散失——TEWL 值,深层皮肤水分含量
美白 <sup>[32]</sup>	皮肤颜色——L、a、b、ITA°值,皮肤黑素指数——MI 值,皮肤光泽度,VISIA - CR 皮肤成像,视觉评估,自我评估
延缓皮肤衰老 <sup>[33]</sup>	表皮水分含量——MMV 值,皮肤颜色——L、a、b、ITA°值,皮肤色素含量——MI 值、EI 值,皮肤弹性——R2 值、VISIA - CR 皮肤成像、VISIOD - 3D 快速成像,视觉评估,自我评估

### 3.4 样本量的科学估计

化妆品人体功效评价实验属于抽样研究,即仅研究总体中的一部分,选择合适的具有代表性的个体进行研究。根据假设检验原理,样本太小,研究结果精度太低,无实际应用价值,样本过大,会造成不必要的资源浪费,可能还会增加偏倚的机会。因此,需要根据不同的设计要求,确定合适样本量<sup>[34]</sup>。统计学上认为,每个组的样本量都大于30就是大样本<sup>[3]</sup>。《化妆品安全技术规范》(2015年版)对人体安全性检测方法要求的合格受试者数目为至少30名,这与《药品注册管理办法》中规定的药品临床药理学及人体安全性评价试验的最低病例数一致。可见,化妆品人体功效评价实验估算的样本量每组至少30人是合理的。当然,估算的样本量是研究最少需要量,在实际工作中,考虑到受试者的不依从、中途脱落、失访,一般可在估算的样本量的基础上适当增加10%~20%<sup>[35]</sup>。

### 3.5 严格遵守伦理道德要求

伦理是一种用来区分人类活动道德观念对与错的

道德规范。研究者在开展人体实验研究的全过程都必须严格遵守伦理道德,伦理设计是所有人体实验必不可少的部分并且占据极其重要的地位。伦理设计应遵循《赫尔辛基宣言》的原则即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害<sup>[36]</sup>,具体措施包括知情同意、资料保密、减少受试者伤害和保障受试者权益等。

在实验设计时为了不违反伦理道德,应该充分考虑以下几个方面<sup>[37]</sup>:①实验方案的设计应认真评估实验的利益与风险、权利与隐私,实验研究过程不应给受试者带来身心方面的伤害。②研究者首先要对研究全过程和受试者负责,研究方案应符合《赫尔辛基宣言》和伦理道德要求。③遵循自愿参加原则。受试者入选前,研究者须获得受试者签字的书面知情同意书。研究者首先向受试者说明本项研究的性质、目的和风险,受试者必须明白正在参加一项研究而不是治疗,确信同意入组后有权随时退出,给受试者足够时间考虑后,由其本人自愿决定参加研究,并与负责的研究者一同在知情同意书上签字。④受试者有权在研究的任何阶段不需要任何理由退出研究。对中途退出的受试者应该一如既往地给予关心,不应歧视。⑤每一名参加实验的研究者应经过GCP培训或学习,具有合格的资质。⑥受试者因研究而出现的损害有权获得相应的赔偿。

### 3.6 实现受试者分组的随机化

影响结局效应的因素在组间可比是准确估计和比较受试化妆品功效大小的前提。要获得组间的可比性,分组的程序必须与任何已知和未知的可能影响受试者结局的因素无关,这种分组方式就是常说的随机分组。随机分组是获得组间可比性最可靠的方法。随机分组可以使每个受试者都有同等的机会分配到各组中,分组不受研究者和受试者的好恶所影响。化妆品人体功效评价实验常用的随机分组的方法有以下2种:

1)简单随机分组:可将受试者以个人为单位用掷硬币(正、反两面分别指定为实验组和对照组)、抽签或抛骰子等方法进行分组,更科学、更可靠的是使用随机数字进行分组。随机数字可以从有关统计学书籍中得到,也可以利用统计软件生成<sup>[38]</sup>。

2)分层随机分组:按受试者的特征,即可能影响实验过程和结果的重要非实验因素(如年龄、性别、皮肤状况等)先进行分层,然后在每层内随机地把受试者分配到实验组和对照组中。通常分层因素的选择需要根据实验目的并结合专业知识来确定。吴艳等<sup>[39]</sup>在烟酰胺和N-乙酰葡萄糖胺改善色斑效果观察实验过程中,将符合条件的面部有色斑的女性受试者,首先按照年龄分为2层,每层再根据色斑的严重程度分为

3层,在每一层中依照 SAS 统计软件获得的随机号将受试者分配到烟酰胺/N-乙酰葡萄糖胺组或基质对照组中。此研究分层的目的是使对实验结果影响较大的2个非实验因素——年龄和色斑严重程度在各组中的作用尽可能相等,以增加组间的均衡性,提高改善色斑效果的检测效率。

在实际操作过程中,研究者经常会误解和误用随机分组的方法。最常见的就是按照受试者的出生日期(奇偶年份)、身份证号末尾数(奇偶数)、参与实验的时间(单双日)或入组顺序(奇偶数),交替将受试者分配到不同的研究组。因为这些情况下,研究者都可以在分组前预知受试者将分到哪个组别,如果研究者带有倾向性,希望受试者分到某个特定的组别,他就可能采取措施干预受试者的分组。一旦研究者干预分组,就破坏了随机原则。因此,交替分组不是严格意义上的随机分组,属于假随机分组或类随机分组。同时,随机分组不是随意分组。根据受试者名单将前一半分到实验组,后一半分到对照组,或闭着眼睛勾选实验组和对照组的成员,这都是随意分组。这种分组方式无法使得受试者有相同的机会进入不同的研究组,所以应尽量避免这种随意分组的方法。

### 3.7 盲法的应用

盲法在一定程度上有助于降低人体功效评价研究在实施过程中由于主观因素带来的偏倚,从而维持各组间的可比性。根据设盲程度的不同,一般可将盲法分为单盲法、双盲法和三盲法<sup>[40]</sup>,在化妆品人体功效评价研究中应用较多的是单盲法和双盲法。单盲法是指受试者不知道自己是实验组还是对照组,而研究者知道,即仅对受试者设盲。单盲法可避免来自受试者主观因素所导致的偏倚。双盲法是指受试者和给予化妆品或结局评估的研究者均不了解实验的分组情况,而是由研究设计者来安排和控制全部实验。侯伟等<sup>[41]</sup>在积雪苷霜软膏治疗黄褐斑随机、双盲、自身对照试验研究过程中,采用了研究者评估和受试者自我评估2个主观评价指标,研究应用了双盲的设计,即参与评估的研究者不知道受试者的分组,受试者也不知道自己的分组,以尽可能减少主观、心理因素、着装颜色、光线、周围环境等因素对评估结果的影响。不设盲的实验称为开放实验,即研究对象和研究者都知道实验组和对照组的分组情况,实验公开进行。非盲设计适用于有客观观察指标的实验。

### 3.8 提高受试者的依从性,减少失访

依从性是指受试者按照研究者的要求正确、足量

使用化妆品的程度<sup>[42]</sup>。依从性是实现化妆品功效的前提,受试者没有使用产品,研究就无法评价产品的真实功效。依从性降低通常会造成低估化妆品的功效,因此在人体功效评价中依从性的高低非常重要。不依从的形式有多种,主要包括产品用量不足、错误使用、完全不使用、外加其他的相同功效产品等。衡量依从性的方法:①通常称量使用前后产品的重量,大致判断产品的使用量;②根据调查问卷询问受试者,从答案中判断受试者使用产品的情况;③要求受试者每次使用产品时都拍照并发送给研究者,以监督和督促受试者使用产品。以下列举一些提高依从性的一般措施,以供参考:①将产品使用习惯的养成与日常生活行为结合起来,提高方便性,不易遗忘;②随访问隔要合适,太长则中间缺乏督促,太短则可能引起受试者厌烦和不合作;③受试者入组时,对其详细解说研究的意义、产品的功效,以及按要求使用产品对其自身的益处,使受试者尽量主动合作和配合;④每次随访时,让受试者将剩余的产品带来,进行称重检查,及时发现和解决问题;⑤提高和改善研究者的服务水平、条件和态度,取得受试者的充分合作,改进管理,方便受试者的来访和检测。

失访是研究者和受试者失去了联系,退出是还有联系但是受试者不愿继续合作,它们对研究的影响一样,都是造成样本量的流失和结局资料的丢失,因此通常所说的失访包括退出。任何有结局资料的受试者都不属于失访。失访在进行人体实验研究中在所难免,研究者应充分认识失访给研究带来的后果,采取措施最大限度地降低失访的发生<sup>[43]</sup>。以下列举一些常见的降低失访的措施,以供参考:①随机分组前,尽可能选择家庭或工作地址离研究中心近、方便参与随访的受试者,排除那些不愿意接受随访或迁移性比较大的受试者;②专人专职负责随访的管理和跟进,并建立一个稳定的受试者库;③简化研究程序,合理有效地安排随访时的检测项目,节省受试者因来访所花费的时间;④减少问卷中问题的数量,题型以客观题为主,主观题为辅,以提高受试者回答的耐受性;⑤保证测试环境整洁干净,无不安全因素,标识明确友好;⑥研究者对待受试者应该热情、真诚、耐心,并为受试者提供免费优质的护肤专业咨询;⑦给予受试者精神和物质上的回馈。

### 3.9 记录不良反应,评估受试样品的安全性

不良反应是受试者在使用化妆品产品后出现的不良医学变化,不良反应的发生是用来评估所使用化妆品安全性的变量,也是每个化妆品人体功效评价实验

必须收集的数据。每次随访时,必须详细询问和观察受试者是否有不良反应的发生,并根据专业知识判断该不良反应是否与化妆品的使用相关,做好详细记录<sup>[44]</sup>。常见的与化妆品使用相关的不良反应主要是局部皮肤的刺激性和过敏性反应,包括红斑、浸润、丘疹、水肿、水疱、大疱、瘙痒、刺痛和灼热等<sup>[45]</sup>。需要记录的内容包括不良反应相关症状的描述、发生时间及持续时间、不良反应的严重程度、因不良反应所做的检查和治疗、不良反应的最终结果,以及研究者对此情况的处理。

### 3.10 落实标准操作规程,保证研究实施的规范性

化妆品人体功效评价是为化妆品功效宣称提供科学及客观依据的最有说服力的方法,而质量控制是保证其结果科学、可靠、真实的重要手段,贯穿于评价实验过程的始终。为保证药物临床试验过程的规范,人用药品注册技术协调会(ICH)发布了 Guideline for Good Clinical Practice<sup>[46]</sup>,我国也颁布了《药物临床试验质量管理规范》(GCP)<sup>[47]</sup>,这些指南和规范为化妆品人体功效评价实验的质量控制提供了很好的参考。GCP规定参与临床研究的各方都应制定书面的标准操作规程(standard operation practice, SOP),并遵照执行,一套内容齐全、行之有效的 SOP 对于每一个研究中心都必不可少。SOP 是指为达到均一性完成临床试验中的一个特定工作职责,制定该项特定工作统一的、详细的、标准的操作步骤<sup>[48]</sup>。SOP 的制定首先必须符合化妆品相关的法律法规的要求,其次必须符合本研究中心的实际情况,可操作性要强。通常 SOP 都是由最熟悉这个岗位的相关工作人员起草,以简单准确的语言对该操作程序进行描述,确保 SOP 在实验过程中的可操作性。“做你所写的,记录你所做的”就是 SOP 制定最基本的要求<sup>[49]</sup>。制定好 SOP 后,还需要对其进行管理,包括审核、批准、修订、改版、撤销、归档和保存等一系列制度的制定和管理<sup>[50]</sup>。通过参照 SOP,不同的操作者或者同一操作者在不同时间操作,可确保其效果基本相同。

为了保证化妆品功效评价研究实施的规范性,除了给各项程序操作都制定 SOP 外,需要注意的方面还有:①研究人员需经过专业的培训;②参加研究的人员需熟知研究方案;③测量仪器处于正常工作状态,并且每个仪器都有良好的校准和维护记录;④实验环境安全并且符合实验条件(如恒温恒湿)。

## 4 结束语

化妆品人体功效评价研究较动物实验、细胞实验

和消费者调查能更准确地反映化妆品的实际使用效果,为化妆品的功效宣称提供了最具参考价值的信息。一个完善的化妆品人体功效评价实验设计,需要合理安排各种实验因素,正确估计样本量的大小,严格控制实验误差,有效分析实验数据,从而用较少的人力、物力和时间,最大限度地获得科学可靠的功效宣称依据。因此,在制订人体功效评价研究的计划时,要保证实验设计满足科学、严谨、有序、经济、高效、完善的要求,在实施阶段要进行严格的质量控制,减少偏倚提高效率。

参考文献:

- [1] European Commission. Commission regulation (EU) No 655/2013 laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products [J]. Official Journal of the European Union, 2013, L190:31-34.
- [2] National Institutes for Food and Drug Control. Notice on publicly soliciting the “Guidelines for the evaluation of cosmetic efficacy claims” [EB/OL]. (2018-01-24) [2018-05-21]. <http://www.nicpbp.org.cn/CL0901/10514.html>.
- [3] Liu Wen-qing. Design of experiments [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2005.
- [4] Yang Jun-ying, Zhang Gui-qin. Experimental design scheme and selection of statistical analysis methods [J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2001(6):57-60.
- [5] Moher D, Hopewell S, Schulz K F, et al. Consort 2010 explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. BMJ, 2010, 340:869.
- [6] Li Jing. Clinical trial design; randomized controls [J]. China Circulation Journal, 2017(11):1126-1127.
- [7] Hu Wan, Sun Yan-song, Hu Liang-ping. How to follow the four principles of experimental design in physiological research [J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2017(1):89-93.
- [8] Fang Ji-qian. Statistical methods for biomedical research [M]. Beijing: Higher Education Press, 2007.
- [9] Li Li-ming, Ye Dong-qing, Zhan Si-yan. Epidemiology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.
- [10] Wang Qi, Hu Liang-ping. The concept and foundation of experimental design [J]. Pharmaceutical Care and Research, 2010(1):5-9.
- [11] Tang Long-mei, Yan Li-na, Wang Li-qin. Commonly used experimental design methods in medical research [J]. Clinical Meta, 2013(2):120-177.
- [12] Li Zi-an, Sun Chang-lei, Zhu Li-ping. Clinical efficacy test and analysis of ginseng anti-aging products [J]. Chemicals for Daily Use, 2015(12):48-51.
- [13] Ma Yan-feng, Bai Xiao-yun, Bao Jing-lin, et al. Comparative study on moisturizing effects of 2 face masks [J]. Guangdong Chemical Industry, 2013(17):77-78.
- [14] Jia Li-li, Li Yuan-hong, Wu Yan, et al. Clinical observation on whitening effect and safety of resveratrol [J]. Chinese Beauty Medicine, 2012(9):1340-1342.
- [15] Xie Wen-jian, Jia Fang, Lv Ying, et al. Study on the evaluation of human effectiveness of four moisturizing skin care products [J]. Spice

- Flavor Cosmetics,2015(2):40-42.
- [16] Ma Yan-feng, Bai Xiao-yun, Niu Wen-xia, et al. A preliminary study on the instant efficacy of a moisturizing facial mask [J]. Spice Flavor Cosmetics,2014(5):38-40.
- [17] Chan A W, Tetzlaff J M, Gotsche P C, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials [J]. BMJ, 2013,346:7586.
- [18] Fey M F. Clinical trial design in oncology: selection of patients [J]. Lancet Oncol,2004,5(12):760.
- [19] Zhang Qiang, Meng Ping, Shan Ai-lian. Some thoughts on the inclusion and exclusion criteria in drug clinical trial schemes [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology,2017(2):99-101.
- [20] Gui Yu-liang, Chen Zun, Tian Guo-xiang, et al. Reflections on the design of clinical trial schemes for clinical research design schemes [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2017(6):641-643.
- [21] State Food and Drug Administration. Cosmetic safety technical specification (2015 Edition) [Z]. Beijing:2015.
- [22] Li Yun, Sun Qiu-ning, Yang Rong-ya, et al. Therapeutic effect observation of 862 patients with facial sensitive skin treated with soothing special cream [J]. Practical Journal of Dermatology, 2015(2):85-88.
- [23] Jiang Xian, Ji Ran, Lu Hua, et al. A randomized controlled study of the effects of Liquan Spring Soothing Spray on the adjuvant therapy of recurrent dermatitis in female faces [J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2008(2):343-344.
- [24] Rothman K J. Epidemiology. An introduction [M]. Oxford:Oxford University Press,2012.
- [25] Wan Jin-jin, Liu Rui-xue, Leng Qun-ying. Study on the efficacy of a sensitive skin cream [J]. Chemicals for Daily Use, 2017(11):24-28.
- [26] Ye Cong-xiu, Lai Wei, Yi Jin-ling, et al. Study on evaluation method of lip moisturizing effectiveness of lip cosmetics [J]. Chinese Beauty Medicine,2010(1):75-77.
- [27] Xia Xue, Guo Yi-rong, Chen Xue, et al. Research on the body effect of a new multi-effect cushion powder cream [J]. Chemicals for Daily Use,2017(1):36-40.
- [28] Shen Ning, Hu Liang-ping. How to strictly abide by the principle of four principles of experimental design in mental health research [J]. Sichuan Mental Health,2016(4):295-302.
- [29] Xie Xiao-yuan, Wang Ran, Lai Wei, et al. Discussion on the evaluation method of antidandruff cosmetic effect [J]. Chinese Beauty Medicine,2010(1):72-74.
- [30] GebSKI V. Clinical trial design in oncology: assessment of outcomes [J]. Lancet Oncol,2004,5(12):761-763.
- [31] Wang Chun-xiao, Zhao Hua. Evaluation of cosmetic effectiveness (II): scientific support for moisturizing effectiveness [J]. Daily Chemical Industry,2018(2):67-72.
- [32] Zhao Hua, Wang Nan. Evaluation of cosmetic effectiveness (III): scientific support for whitening effects [J]. Daily Chemical Industry, 2018(3):129-133.
- [33] Li Cheng-tong, Zhao Hua. Evaluation of cosmetic effectiveness (IV): scientific support for delaying skin aging [J]. Daily Chemical Industry,2018(4):188-195.
- [34] Schulz K F, Grimes D A. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical [J]. Lancet, 2005, 365 (9467):1348-1353.
- [35] Han Mei, Yang Guo-yan, Wang Yu-yi, et al. Chinese medicine clinical trial scheme design ideas and report specification [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,2014(8):907-910.
- [36] World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects [J]. JAMA,1997,277(11):925-926.
- [37] Wang Xiao-xia, Li Yu-min. Grasp the clinical research plan to do a new drug clinical trial [J]. Chinese Medicine and Clinical,2012(1):48-49.
- [38] Ambrosius W T. Topics in biostatistics [M]. New Jersey: Humana Press,2007.
- [39] Wu Yan, Zhong Shao-min, Joe Kaczvinsky, et al. Effect of nicotinamide and N-acetylglucosamine on pigmentation [J]. Clinical Journal of Dermatology,2007(10):628-631.
- [40] Brocklehurst P, Hoare Z. How to design a randomised controlled trial [J]. Br Dent J,2017,222(9):721-726.
- [41] Hou Wei, Zhang Jie-chen, Tian Wei-wei, et al. Randomized, double-blind, self-controlled study on chloasma cream in the treatment of chloasma [J]. Chinese Beauty Medicine,2011(5):792-795.
- [42] Bigby M, Gadenne A S. Understanding and evaluating clinical trials [J]. J Am Acad Dermatol,1996,34(4):555-590,591-593.
- [43] Alesh M, Fritsch K, Soukup M, et al. Clinical trials and statistical analyses: what should dermatologists look for in a report? [J]. Dermatol Ther,2009,22(3):199-203.
- [44] Calvert M, Kyte D, Mercieca-bebber R, et al. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO extension [J]. JAMA,2018,319(5):483-494.
- [45] Kawashima M, Nagare T, Doi M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: Comparison between Japanese and Western patients [J]. J Dermatol,2017,44(11):1212-1218.
- [46] ICH. Guideline for good clinical practice E6 (R2) [EB/OL]. (2016-11-09) [2018-05-21]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public-Web-Site/ICH-Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public-Web-Site/ICH-Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf).
- [47] China Food and Drug Administration. General office of the general administration of China publicly solicits opinions on the "Quality control regulations for drug clinical trials (revised draft)" [EB/OL]. (2016-12-01) [2018-05-21]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/166981.html>.
- [48] Grimes D A, Hubacher D, Nanda K, et al. The good clinical practice guideline: a bronze standard for clinical research [J]. Lancet,2005,366(9480):172-174.
- [49] Sheng Xiao-yan, Xu Jun-yu, Liang Yan, et al. Formulation and management of standard operating procedures for phase I drug clinical trials [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017(14):1357-1359.
- [50] Liu Huan, Yang Li. Analysis of influencing factors of clinical trial quality [J]. Chinese Journal of New Drugs,2018(6):678-681.

(编辑:周婷)