

三结合体系下“中医理论”古代文献检索的关键技术与证据评价要素

杨静^{1,2,3,4},任星^{2,3,4},吕行¹,李敬华⁵,高蕊^{2,3,4}

(1 北京中医药大学研究生院,北京 100029; 2 中国中医科学院西苑医院,北京 100091; 3 国家药品监督管理局中药临床研究与评价重点实验室,北京 100091; 4 国家中医心血管病临床医学研究中心,北京 100091; 5 中国中医科学院中医药信息研究所,北京 100700)

[摘要] 建立“三结合”的中药注册审评证据体系,中医理论证据评价体系的形成至关重要。现有的中医理论证据体系尚不成熟,对于古代文献的检索缺乏规范的检索步骤且证据的评价要素不够全面,为此对古代文献的检索环节进行规范,提出 DSPMRE 六要素以明确检索问题和需求,在证据评价方面创新性提出文献的完整性,将文献来源、文献的共识性共同提炼为证据评价要素,初步形成中医理论证据等级推荐意见,以此完善文献检索、分析评价、分级推荐 3 个关键环节,构建“三结合”体系下支撑中药新药研发和注册审批的中医理论证据体系。

[关键词] 中药新药研发;证据体系;文献检索;评价要素

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-0989-05

Key technologies and evidence evaluation elements for retrieval of ancient documents of “traditional Chinese medicine theory” under the triple-combination system

YANG Jing^{1,2,3,4}, REN Xing^{2,3,4}, LV Xing¹, LI Jing-hua⁵, GAO Rui^{2,3,4}

(1 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3 NMPA Key Laboratory for Clinical Research and Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China; 4 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing 100091, China; 5 Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] To establish a “three-in-one” traditional Chinese medicine registration review evidence system, the formation of a traditional Chinese medicine theoretical evidence evaluation system is crucial. The existing traditional Chinese medicine theory evidence system is still immature, lack of standardized retrieval steps for the retrieval of ancient documents, and the evaluation elements of the evidence are not comprehensive enough. So the retrieval process of ancient documents was standardized in this study. Propose six elements of DSPMRE to clarify retrieval issues and needs, and the integrity of the documents, the source and consensus of literature were innovatively proposed to be the three elements of evidence evaluation. Recommendations were made on the level of traditional Chinese medicine theoretical evidence to improve the three key links, i. e., literature retrieval, analysis and evaluation, and classified recommendation, thus to build a traditional Chinese medicine theoretical evidence system that supports the research and development and registration approval of new Chinese medicines under the triple-combination system.

[Key words] new Chinese drug development; evidence systems; document retrieval; evaluation elements

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目:三结合审评证据体系下的中药新药临床评价关键技术研究(C12021A04701)

[作者简介] 杨静,女,博士研究生,主要从事中药临床药理及中医内科内分泌研究。联系电话:(010)62835569,E-mail:yyjjj0508@163.com。

[通讯作者] 高蕊,女,主任医师,主要从事中药临床药理及中医内科内分泌研究。联系电话:(010)62835569,E-mail:ruigao@126.com。

2019年《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中提出,要加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系^[1],2021年《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》中提出,要充分利用数据科学等现代技术手段建立中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的中药注册审评证据体系^[2]。基于“三结合”体系,中药新药的研发及注册审批迎来了改革,构建符合中医特色的临床评价体系是当下形势的迫切需求。

“三结合”体系中,中医理论体系的构建主要基于历代古籍文献的梳理,对于形成中医理论证据体系至关重要。中医药文化有着千年的传承和应用,已形成了丰富的中医理论体系,中医理论是指导临床诊疗和用药的根本,是中药新药研发及临床评价提出科学假设、确定目标人群、选择疗效指标的基础^[3]。中医古籍文献是中医理论发展传承的重要载体,习近平总书记在2020年6月2日主持召开的专家学者座谈会上明确指出“要加强古典医籍精华的梳理和挖掘,改革完善中药审评审批机制,促进中药新药研发和产业发展”^[4],为充分、正确利用古籍中的中医理论,现探讨古籍文献检索的关键环节以期形成规范、完善的证据评价要素,初步形成证据等级推荐意见,构建“三结合”体系下支撑中药新药研发和注册审批的中医理论证据体系。

1 中医古籍文献的应用现状

中医理论经过数千年的流传,涌现出大批的著名医家,为后世留下了浩如烟海的中医古籍。目前,中医古籍的检索主要分为两大类,即传统工具书手工检索和电子数据库检索,传统工具书包括字典、类书、专著、非医书资料,电子数据库包括书目型、全文型、图文型^[5]。由于手工检索受限较多,使用电子数据库为检索中医古籍带来了极大的便利,各种数据库相继被应用到古籍的检索中。现对目前应用较多的古籍数据库进行梳理如下^[6]:①书同文古籍数据库由北京书同文数字化技术有限公司开发,共汇总历代经典中医中药著作104部以及日本医书150部,是中医中药古籍大系全文库,可以实现同义词检索、逻辑检索、跨库检索。②瀚堂典藏数据库由北京时代瀚堂科技有限公司开发,集成管理2万多种古籍,汉字总量达60亿,可实现全文跨库检索和连续图文对照超过5200万条记录,可限定检索范围、组合查询和二次检索。③鼎秀古籍全文检索

平台由北京瀚海博雅科技有限公司开发,大量收录各古籍文献收藏单位和个人收藏者的古籍资源,收录古籍文献2.1万种,可以检索40万卷70亿字的古籍资源。④爱如生中医典海数据库由北京爱如生数字化技术研究中心研发,收录书籍数量2000部,影像资料100万页,录文4亿字,可全文检索、图文对照。⑤国医典藏中医古籍数据库由中国中医科学院中医药信息研究所开发,精选了先秦至清末民国历代古籍500种(包括综合性丛书20种)2500册,所选书目按照《中国中医古籍总目》分类法分类,在高级检索中可以实现后控词检索即基于专业词表的同义词、上位词、下位词、关联词的优化检索。⑥中华古籍资源库,中国国家图书馆资源,包括国家图书馆藏善本古籍、《赵城金藏》、法国国家图书馆藏敦煌遗书等古籍影响资源,资源总量超过2.5万部1000余万页。⑦博览医书——中医古籍文献数据库由中国中医科学院中医药信息研究所与山东麦德森集团联合研制,古籍入库量2000余种,中医辞典30余万条,实现中医词汇多来源多出处,中医词网4万条,基于深度学习进行语义类型标注、上下位词及相关词检索。⑧中华医典由中国中医药学会、湖南电子音像出版社、嘉鸿科技开发有限公司联合研发,收录了中医古籍1156部,卷帙上万,共4亿多字,其中设置了由“名医”、“名言”、“名词”、“名著”、“名药”、“名方”6个部分组成的辞典,单机版软件限装3台电脑,无网络版。

上述数据库在中医古籍文献研究中均有不同程度的体现,数据库的应用相对成熟,同时也存在着检索不规范、检索方式不统一、古籍资源的数量及质量存在差异等问题,影响了中医理论证据体系的构建和完善。如果基于古籍记载的中医理论作为证据体系之一,需要进一步完善其检索的技术要求和规范,明确检索策略的基本要求和基本要素。

2 中医古籍文献检索的思考

中医理论主要来源于古籍的记载,完整规范的古籍文献检索对于中医理论证据形成与评价至关重要,因此中医理论证据体系的构建应先建立规范的古籍文献检索策略。李焕芹等^[7]对古籍文献的数据库选择和检索做了初步阐述和探索,但尚未进一步明确检索要求和规范。参照系统评价/Meta分析思路和方法^[8],在纳入原始研究文献时,首先要有规范的检索策略,因此对古籍检索作出如下思考。

2.1 明确检索问题和需求 循证医学基于 PICOS 模式分析临床问题,将临床问题分解成 PICOS 这 5 个要素^[9]:P 指研究对象 (participant/people/patient),通常需要明确的定义疾病以及确定研究的人群和场所;I 指干预措施 (intervention),通常与 C 即用于比较的干预措施 (comparison) 结合在一起;O 指结局指标 (outcome);S 指研究设计 (study design),在某些情况下还可以限制时间段即 T 指时间 (time)。中医强调理法方药的一致性,检索时则应明确“病、症、机(理)、法、方药、效”6 个方面的需求:“病”指疾病,包括现代医学疾病名称和对应的中医相关病名,可以用 D (disease) 来表示;“症”指该疾病所出现的与疾病诊断相关的关键症状,可以用 S (symptom) 表示;“机”指疾病的核心病机,可以用 P (pathomechanism) 表示;“法”即治则治法,可以用 M (therapeutic methods) 表示,“方”和“药”则可共同指方剂名称与具体药物组成,用 R (recipe) 表示;“效”则指治疗后的效果,用 E (effect) 表示。可以总结为 DSPMRE 这 6 个要素^[10]。

2.2 明确检索来源 全面的检索来源对于系统评价极其重要,在查全的前提下才能保证查准。系统评价的检索来源包括综合性文献数据库如 PubMed, Embase, Cochrane 数据库,专业数据库如 Cochrane 中的各专业小组资料库以及其他相关资源如临床试验注册平台、人工检索灰色文献等。对于完整的中医理论证据体系构建来讲,检索同样以查全为首要前提,但目前中医古籍数据库众多,大多数研究因对数据库的不了解,影响中医理论的查全。针对此问题如前述中医古籍文献的应用现状部分已经对目前应用较广泛的数据库进行了整理推荐,检索此类应用较成熟且公认的古籍数据库是获取中医理论的首要来源,手工检索可以作为补充来源。

2.3 明确检索词 在明确检索问题和需求的基础上制定检索词,以检索目的为导向,具体到检索问题的每个方面,以确定检索词。例如,在 PubMed 数据库中进行检索时,通常使用主题词结合自由词的检索方式,以达到最佳的检索效果。同理,中医古籍的检索也需要“主题词”和“自由词”,以疾病病名为例,中医病名的多样性是检索的难题,可通过中国中医科学院中医药信息研究所研发的中医临床术语系统、中国中医药学主题词表^[11]、世界卫生组织西太区中医药术语标准^[10]以及《中医内科学》等权威教材对病名检索词进行规范化和全面化整理,以确定

“主题词”,通过查找现代文献中对病名的描述以确定“自由词”。

2.4 完善检索策略 基于前 3 个步骤检索策略已基本确定,在实际检索时可根据研究需要选择 PICOS 这 5 个要素中的 2~3 个,并根据得到的结果不断调整优化检索策略。中医古籍在检索时以 DSPMRE 为前提,可根据实际情况使用现有的要素制定检索策略,不断调整优化进行检索。除了以经典名方为导向的检索外,常规检索建议完成以涵盖中西医病名为导向的全部检索。

2.5 结果输出与管理 文献管理软件大大提高了系统评价的效率,可以实现检索结果的去重、浏览、排序等。对于古籍数据库中检索到的中医理论目前尚没有工具实现管理,可根据 DSPMRE 这 5 个方面进行手工整理。

现以糖尿病为例确定“三结合”体系下支撑中药新药研发的中医理论检索步骤以供参考:① 明确检索问题和需求,获取古籍中记载的糖尿病中医理论,首先确定糖尿病对应的中医病名,其属于中医的消渴、肥胖范畴,基于 DSPMR 要素,我们在明确病名的基础上,需要在检索内容中梳理并获取 S 即与疾病诊断相关的关键症状,P 即核心病机,M 即治则治法,R 即方药。② 选择数据库,使用书同文、瀚堂典藏、鼎秀古籍、中医典海、国医典藏、中华古籍资源库、博览医书、中华医典等 3~5 个数据库进行检索,尽量避免仅使用 1 个数据库,保证查全。③ 明确检索词,以消渴病名为例,通过检索中医药学主题词表,确定糖尿病的中医病名主题词为消渴,其同义词有上消、中消、下消、消瘴,通过查阅文献,发现还有肺消、膈消、消中、肥胖等说法,分别以每个病名为检索词进行检索。④ 完善检索策略,除检索病名外,根据《糖尿病中医防治指南》^[12]、权威教材《中医内科学》等可以获取现代中医对糖尿病的关键症状、核心病机、治则治法、方药等认识,每一要素通过术语规范化后都可以当作检索项,一般情况下,我们推荐完成全相关病名检索,全核心症状检索,基于相关的病名和核心症状,提炼相应的理、法、方药、效的检索结果,制定相应的文献纳排标准。由于古籍时间跨度大,语言描述可能存在差异,可以选择 1~3 个要素进行检索,根据实际检索结果随时调整检索策略,不必拘泥于 DSPMRE 全部要素。⑤ 将检索到的结果输出管理,根据 DSPMRE 的 6 个要素梳理检索结果,并结合《中药新药复方制剂中医药理论申报

资料撰写指导原则(试行)》^[13],梳理中医药治疗糖尿病的理论证据体系。该检索方法适用于国家药品监督管理局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》^[14]的通告(2020年第68号)1.1类和2.3类中药新药研发中医理论部分的文献检索,针对3类古代经典名方中药复方制剂的研发,则直接以经典名方的方名进行检索。

综上,在现代循证医学检索步骤的启发下,我们提炼分析检索的思路和方法供大家借鉴,推荐五步骤检索:即明确检索问题和需求、选择数据库、明确检索词、完善检索策略、基于六要素[即病(D)、症(S)、机(P)、法(M)、方药(R)、效(E)]整理输出结果,该检索和整理的思路和方法需要更多实际应用验证,并推广应用于中医古籍的检索和中药新药的研发。

3 中医理论证据评价要素的思考

3.1 中医理论证据评价体系现状 衷敬柏^[15]根据证据来源将中医临床证据分为研究证据和理论传承证据,并强调理论传承证据在中医临床诊疗中的重要性,认为中医古籍作为重要的证据对于现代中医临床研究不可或缺,其将理论传承证据分为诊断措施和干预措施2类,各自又分为4级,强调历史一致性,最终确定推荐级别和推荐依据。钱静华等^[16]提出构建符合中医药特色的证据评价体系,将古籍、著名医家经验纳入证据体系,并划分为4级,作为中医特色证据评价体系的重要组成部分。李焕芹等^[7]针对中医古籍证据评价体系应用于临床指南,首先对古籍文献的选择和检索进行了初步的阐述,在证据评价(尤其注重证据来源评价)后将证据类型分为归纳型和演绎型,明确了5点古籍的分级方法(包括被著录次数、被引情况、引用情况、医家等级、再版量),结合现代临床实践指南形成推荐意见的方法,并以头痛指南中的方剂选奇汤为例进行古籍文献的检索,对得到的古籍进行分级,将证据级别较高的应用于指南当中。张磊等^[17]将中医古籍证据划分为诊断类和防治类,以防治类证据为例制定评价分级量表^[18],将其分为知识类和案例类,以证据来源即古籍的被引量、版本量、古籍知名度为共同前提,分别针对2类证据形成评价分级量表并进行了效度评价,并以胸痹为例进行了示范应用。姚钰宁等^[19]基于专家问卷的方法,以引用量和作者及出处因素作为中医古籍的评分要素,证据评分包括证据背景(文献背景和引用情况)和证据评价(患者自

评、医家评价和他评)两方面,根据评分值建立了中医古籍证据推荐意见的分级标准。

3.2 “三结合”体系下中医理论的证据评价要素

在检索获得古籍文献证据后,第2步是进行文献的分析评价。在此方面,苏鹏丽等^[20]对中医药证据体系的评价要素及特点进行了梳理,结合对中医理论证据评价体系现状的分析,我们对古籍文献证据评价的要素进行了提炼总结,即文献的来源、完整性、共识性。

首先是文献来源,即文献所来源的古籍。我们认为文献的来源是决定证据等级的最关键因素,以此作为第一项证据评价要素。实际上,文献来源存在较大的差异,因此需要对古籍文献进行分级,将古籍划分为不同等级的证据^[21]。在目前已有的证据体系当中,古籍本身的知名度、医家的等级或知名度、作者的知名度等都被应用到古籍的分级评价当中。如四大经典、官修文献、各家学说的著作、著名医家医案集、《古代经典名方目录》所涉及的古籍等,在充分考虑古籍知名度、作者知名度、医家知名度的同时,将不同类别的古籍进行划分,以此确定文献来源这一评价要素。

其次是文献的完整性,此评价要素与中医理论的完整检索密切相关,我们在第一项检索步骤明确检索问题和需求当中总结了DSPMRE六要素,作为用于指导中药新药研发的中医理论,在已知全病名和全核心症状检索的基础上,则应完整包含理、法、方药、效4个因素,视不同的完整程度对古籍进行分级。文献的完整性这一评价要素在张磊等^[17]的研究中曾被提出过,其认为证据内容的完整性包括病因、病机、诊疗方案、疗效,我们将病因病机概括为理,将诊疗方案分解为治法和方药,即理、法、方药、效。

最后是文献的共识性,此类评价要素可以通过古籍的引用情况体现,我们借鉴姚钰宁等^[19]对中医古籍评分方法当中的引用量,具体又包括目录著录量、被摘量、著录量、丛书采用量,与张磊等^[17]提出的古籍评价条目中的古籍版本量为文献的共识性评价要素。引用量和版本量越高,则表示某种古籍在该时代的重要性越高,因此得到广泛的传播,在后世的引用、摘录、复刻中体现了古籍的共识性。但如此界定古籍的共识性存在一定的偏颇,如《黄帝内经》与《医林改错》成书年代相差千年,目录著录量、被摘量等必定因成书年代因素存在巨大差异,因此我

们借鉴张磊等^[17]提出的中医学教材中介绍的文献作为文献共识性的又一要素,表示古籍文献在现代中医中的共识性即对后世的深远影响。我们认为在中医学教材中介绍的文献是共识性最高的证据,其次引用量的重要程度高于版本量。

4 中医理论证据等级推荐的思考

前文已对中医理论的检索和证据评价的要素进行了阐述,在规范检索的基础上,基于中医理论记载文献的三要素(文献的来源、完整性、共识性)评价,形成初步的中医理论证据评价体系,见表1。

表1 中医理论证据等级推荐意见

证据等级	推荐依据	推荐意见
I	I a: 四大经典、官修文献 I b: 完整性“理、法、方药、效”体现3~4个要素,中医学教材中有介绍的《古代经典名方目录》(除四大经典、官修文献外) I c: 完整性“理、法、方药、效”体现3~4个要素,中医学教材中有介绍的各家学说著作、专科著作等	强推荐
II	II a: 完整性“理、法、方药、效”体现3~4个要素,非教材中介绍但引用量和(或)版本量高的古籍 II b: 完整性“理、法、方药、效”体现2个要素,共识性较好的古籍	弱推荐
III	完整性“理、法、方药、效”体现2~4个要素,共识性较差或无法体现的古籍	一般推荐
IV	完整性“理、法、方药、效”仅体现1个要素的古籍,共识性较差或无法体现的古籍	不推荐

5 小结

综上,中医理论证据体系的建立尚不成熟,存在文献检索不规范、证据等级评价要素不明确等问题。通过明确检索问题和需求、选择数据库、明确检索词、完善检索策略、管理输出结果5个步骤完善文献检索的关键技术,将文献来源、文献完整性、文献共识性确定为中医理论的证据评价要素,最终形成分级推荐,以此完善文献检索、分析评价、分级推荐3个关键环节,构建“三结合”体系下支撑中药新药研发和注册审批的中医理论证据体系。

[参 考 文 献]

- [1] 人民日报. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[N]. 人民日报, 2019-10-27(1).
- [2] 国家中医药管理局. 关于加快中医药特色发展的若干政策措施[EB/OL]. (2022-04-30)[2023-04-26]. <http://www.natcm.gov.cn/guicaisi/zhengcewenjian/2021-02-09/20096.html>.
- [3] 高蕊. 符合中医特色临床评价体系的构建与思考[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(9): 780-783.
- [4] 王海南. 中药审评审批改革与中药注册分类: 2020 第四届中国创新药论坛发言[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 193-196.
- [5] 殷桂香. 中医药古籍的检索方法及其应用[J]. 中华医学图书情报杂志, 2017, 26(2): 75-78.
- [6] 熊枫, 宋国强. 高校中医古籍数字资源建设现状调查研究[J]. 内蒙古科技与经济, 2020(15): 97-99, 107.
- [7] 李焕芹, 邹忆怀, 姚钰宁, 等. 古籍循证在中医临床实践指南制定中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 225-229.
- [8] 罗杰, 冷卫东. 系统评价/Meta 分析理论与实践[M]. 北京:

军事医学科学出版社, 2013.

- [9] 周满英. 基于 PICOS 模式的医学信息检索课程案例教学[J]. 中华医学图书情报杂志, 2016, 25(12): 73-76.
- [10] 北京大学第一医院中西医结合研究所. WHO 西太平洋地区传统医学名词术语国际标准[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009.
- [11] 吴兰成. 中国中医药学主题词表[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2008.
- [12] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[S]. 2007.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药复方制剂中药理论申报资料撰写指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. (2022-01-07)[2022-06-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220107173828189.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-28)[2022-06-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [15] 衷敬柏. 建立适合中医临床诊疗证据评价方法的建议[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1146-1148.
- [16] 钱静华, 郭志丽. 构建适合中医药特征的临床证据评价体系[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4302-4304.
- [17] 张磊, 曾宪涛, 佟琳, 等. 运用循证医学原则制定中医古籍证据评价分级量表的思路[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2971-2973.
- [18] 张磊. 中医古籍防治证据评价分级量表的研制及应用[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [19] 姚钰宁, 曹克刚, 托托, 等. 基于专家问卷的中医古籍证据分级及推荐方法的构建[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 572-576.
- [20] 苏鹏丽, 刘骏, 于亚南, 等. 中医药证据体系及评价要素研究现状分析[J]. 中医杂志, 2022, 63(3): 288-292.
- [21] 杨思红, 关英杰, 常文婧, 等. 现实性文献综述法及其在中医药领域研究中的应用[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 499-504.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-09-26