

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.11.001

2021 年度中医药重大科学问题和工程技术难题

中华中医药学会

北京市朝阳区樱花园东街甲 4 号, 100029

〔背景〕 为研判世界科技未来发展趋势、前瞻谋划和布局前沿科技领域与方向、推进世界科技强国建设, 中国科学技术协会通过各全国学会、学会联合体、企业科协, 面向广大科技工作者征集 “2021 重大科学问题和工程技术难题”。中华中医药学会高度重视此项工作, 按照通知要求组织开展了 2021 中医药重大科学问题及工程技术难题遴选工作。2021 年 3 月 4 日发出《关于征集 2021 中医药重大科学问题及工程技术难题的通知》, 遴选工作得到相关专家的大力支持。截至 2021 年 3 月 10 日, 共征集建议 29 项, 经形式审查及初审符合要求的共 11 项。2021 年 3 月 19 日向推荐专家委员会成员发出《关于 2021 中医药重大科学问题及工程技术难题遴选的通知》, 结合专家评审意见, 遴选出前沿科学问题 3 项、工程技术难题 3 项。现介绍如下。

如何通过方药量-效-毒关系研究指导临床精准用药? (前沿科学问题)

1 问题描述

提高中医临床疗效是医药卫生领域的重大需求, 也是摆在我们面前的重大问题。迷失的经方本原剂量、过于保守的中药剂量阈、未成系统的方药剂量理论、模糊不清的中药量-效-毒关系等已经在一定程度上影响了中医临床医生的识量和用量水平, 成为制约中医临床疗效提高的重要原因。经方本原剂量及剂量演变和沿革规律的不明确、经方剂量传承认识的不统一、经方本原剂量临床实际应用的差异与困惑, 导致经方在目前普遍理解的剂量阈下使用, 其临床疗效不理想的现象普遍存在。

剂量是决定疗效的关键因素, 安全性是药物使用的第一要素。“量-效-毒关系”指的是在一定范围内, 药物剂量与疗效成正比, 必须达到一定的剂量才能发挥最佳的药效作用; 而对于有毒或者偏性较突出、作用较峻者, 剂量超出一定限度, 不仅疗效不会提高, 而且会出现毒性反应。方药量-效-毒关系研究必须结合临床, 以病证为前提, 体现个性化, 以功效为出发点, 逐一研究, 这是一项浩大的工程, 仅仅靠某个团队或单位是不能完成的。研究应收集、归纳、评估方药量效关系研究的全部

文献, 综合构建基于循证医学理念的多源信息量化分级数据库, 以临床研究为主, 实验研究为基础, 收集中药化学、代谢组学、药代动力学等数据, 利用复杂分析方法, 阐明影响方药量-效-毒关系的重要因素, 以提高中医临床疗效为最终目的, 总结提炼基于现代研究成果的方药剂量理论, 为临床合理使用剂量、安全有效的用药提供科学支撑和理论依据, 量化中医“辨证用量”的过程, 达到精准用药。

2 问题背景

目前, 中医药的发展存在许多问题, 然而最根本的还是临床疗效问题。中医临床是一个有证、有方、有药、有量的辨证思维过程。现阶段, 合理选方、合理用药的理论及相关研究已较系统。自古有云“中医不传之秘在药量”, 亦说明方药剂量直接关乎中医药的临床疗效。但是长期以来, 由于对方药剂量理论缺乏深入、系统的研究, 使其始终停留在传统、模糊的描述与概括阶段, 一直未取得突破性进展, 在临床合理选择剂量、安全有效用药方面仍缺乏科学支撑和理论依据。

《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)规定的中药饮片剂量与临床实际应用严重脱

节,临床统计数据表明《中国药典》规定用量的上限与中医临床实际用量的最大有效剂量差距较大,临床医生认为《中国药典》规定的中药用量普遍偏小^[1],影响中医药临床疗效,并可能引发医患纠纷。有研究者对全国 18 个省市 21 家医院的临床专家进行抽样调查,结果显示,认为《中国药典》规定的中药饮片用量普遍偏小者占 56.7%;处方中饮片用量超出《中国药典》规定的临床专家中,63.6%的从未出现不良反应,33.3%的偶尔出现不良反应;78.4%的临床专家认为有必要修正《中国药典》对饮片用量的规定^[2]。但是加大中药药量必须以科学结果作为依据,提高临床疗效不能以增加安全性风险为代价。

因此,方药量-效-毒关系研究的滞后,已经成为制约提高中医药临床疗效最突出而关键的科学问题之一。

3 最新进展

近年来对方药量-效-毒的研究逐渐成为了中医药研究的重点和热点之一。由全小林院士牵头的国家重点基础研究发展计划(“973”计划)“以量-效关系为主的经典名方相关基础研究”项目获得以下研究成果:1) 基于系列随机对照的临床研究成果显示,复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变、葛根芩连汤整方治疗 2 型糖尿病、大承气汤整方治疗急性不全性肠梗阻、麻杏甘石汤整方治疗小儿肺炎均具有剂量依赖性^[3-8],即在一定剂量范围内,随着剂量的增加,疗效随之提高;2) 基于综合逻辑考证法,确定经方药物计量采用东汉官秤为标准,经方本原剂量一两约合 13.8 g,澄清经方剂量折算之误^[9];3) 在总结方药用量策略基础上,建立了“随症施量”的临床研究方法,并验证其科学性^[10];4) 在上述成果基础上,综合 99 位专家反馈意见,制定了方药用量策略专家共识^[11],为临床医生应用经方提出了折算标准和适合不同病情的推荐剂量。该项目研究挖掘、提炼了中药临床用量控制策略,搭建了中医方药量效研究的整体框

架,为建立方药量效研究的学科奠定了基础。

目前方药剂量相关研究主要存在三大问题:一是经方剂量传承认识不统一,临床剂量应用存在较大差异与困惑;二是方药剂量理论散在分布于古今文献之中,尚未形成理论体系;三是研究模式尚不成熟,技术方法有待集成。由此,我们提出从临床评价研究、药效物质研究、药效学研究、文献研究及数据挖掘等多方面展开进一步的剂量相关研究,最终建立以临床疗效评价为中心、实验研究和文献研究相结合的多学科方药量-效-毒关系研究模式。

中医方药量-效-毒关系研究是一个巨大的工程,它不仅要研究科学层面的剂量阈,还必须研究哲学和艺术层面的随症施量;涉及现有的医疗规范、药典法律,也涉及传统的用药习惯。中药的合理用量,需要广大医药工作者乃至多学科的共同努力,需要医生在临床各科进行广泛实践和积极探索。值得一提的是,在急危重症的抢救上,能否突破药典剂量,发挥医生的主观能动性,因病、因证、因势,因人、因地、因时,据效用量,这是个涉及医疗制度、法律、伦理的问题,也是关乎医生的医魂、医德、医道、医术的问题。

4 重要意义

理想的药物用量应是达到疗效和安全平衡的剂量。通过研究阐明中药量-效-毒关系,有助于探寻安全、有效的临床用药剂量范围,寻找最佳用药剂量,指导临床医师合理安全用药,提高临床疗效;同时,也可以为新药研发、剂型评价提供重要的依据。从量-效-毒关系中可以得到阈剂量(最小有效量)和治疗窗(产生治疗效应的药物浓度范围)、临床最佳用量范围等重要参数。但对于效应成分不清晰的中医方药,量-效-毒关系研究还是一个崭新的课题,它将开辟一条新途径,揭开中医临床疗效之秘;它将丰富辨证论治的内涵,在科学与哲学、艺术之间架起一座桥梁;它将成为一个新的学科,为医学和药学、中医和西医、基础和临床乃至多学科合作,搭建一个平台;它将引领中医学走向量化时代。

中医传统非药物疗法起效的生物学关键机制是什么?

(前沿科学问题)

1 问题描述

中医传统非药物疗法以“外治外用而内应生效”

为特色,运用中医传统非药物疗法调动人体健康潜能获效的生物学机制,是其传承、创新发展的关键

科学问题。应用生物力学、神经生物学、神经生理学等学科交叉方法，阐明其作用的生物学内在机制，有助于更有效地解决临床焦点问题。

1) 中医传统非药物疗法作用的接收、传递与起效的生物学关键机制是什么？开展中医传统非药物疗法作用的应用基础研究，应聚焦“外治内应”“外用内效”作用的接收、传递途径、效应机制等环节，研究神经、免疫、代谢机制等共性规律，阐明“外”与“内”的关联性，为探讨其作用效应机制提供科学依据。

2) 中医传统非药物疗法量效如何科学评价？中医传统非药物疗法作用量-效关系与科学评价是瓶颈问题，符合其疗法特色规律的实证研究尤为关键。

3) 中医传统非药物疗法起效的中枢整合与调控机制是什么？中医传统非药物疗法作用的中枢整合调控机制，属于脑科学研究范畴，研究中枢神经传导、脑功能成像、中枢共振调控等焦点问题，有望阐明中医传统非药物疗法作用的规律性和根本性生物学基础共识。

2 问题背景

中医传统非药物疗法体系（包括推拿、针灸、功法、香薰、敷熨、刮痧、罐疗等）绵延千年，临床实践、理论体系历代积累坚实，是并行于药物干预的、至今仍盛行于临床的方法体系。时至今日，尽管现代诊断测试技术飞速发展，对人体、健康和疾病的认识不断地深入，临床“对抗控制、切除置换”和药物与各类手段日新月异，层出不穷；但是，临床上仍常常出现无药可用、无法可施的窘境。重新认识中医传统非药物疗法体系的有效作用，全面、规范、系统性探讨其生物学基础，摒除其目前应用中缺乏定量化评价、凭经验传承、参差不齐、鱼龙混杂的现状，十分必要。

3 最新进展

国内外关于中医传统非药物疗法作用的生物学基础，缺乏科学性顶层设计和系统性深入研究，特别是针对疗法起效机理的认识主要聚焦在人体骨骼、关节等结构病理变化为主的因果关系^[12-13]。

例如，认为椎间盘突出、椎体退行性变继发压迫刺激邻近组织而诱发脊柱功能障碍和疼痛，但临床退行性脊柱病患者影像学改变与其症状体征存在明显的不同步现象，尤其是中医传统非药物疗法保守治疗退行性脊柱疾病的临床优势，引发对肌肉组织生物力学改变的深入研究。初步证实，90%以上的腰背痛源于关节、肌肉组织力学失衡导致脊柱“筋骨平衡”功能态的异常^[14-16]，增龄性退变所致“筋伤”的生物学变化为其主因。

中医传统非药物疗法起效的机制应该是结构病理与功能病理的统一作用及机制认识^[17-18]，因此，中医传统非药物疗法“外治内应，外用内效”理论体系的生物力学、神经生物学、神经生理学等生物学基础研究，应成为突破中医传统非药物疗法有效干预优势病种防治策略及作用机制瓶颈的关键^[19-23]。

4 重要意义

经济与社会发展使人类健康成为人们的首要需求。健康保障体系应该是由多种方法系统性构成的，故挖掘传统中医药宝库精华，研究中医传统非药物疗法作用共性规律，使之成为并行于临床“对抗控制，切除置换”的药物干预与非药物疗法干预体系，具有良好的经济效益和社会效益。

工作和生活方式转变带来的退行性脊柱与四肢骨关节病，临床主要表现为“疼痛与功能障碍”，几乎覆盖成年后各年龄段人群，危害性和影响已呈社会焦点问题^[24-25]。退行性脊柱与四肢骨关节病防治已成为我国“人口与健康”领域重大需求^[26]，而以人为本的无创性临床有效干预方法成为共性需求。中医传统非药物疗法对该类疾病防治效果独特，然而其临床干预规范、量-效关系科学评价等，尤其中医传统非药物疗法起效机制的生物力学、神经生物学、神经生理学等应用基础研究存在明显短板，需要突破瓶颈。同时，在国家“一带一路”对外格局中，中医传统非药物疗法还承载着促进友好交流的特色作用。因此，本疗法系统性机制研究符合国家重大战略需求。

中药炮制理论及减毒增效的科学内涵是什么？ (前沿科学问题)

1 问题描述

中药炮制是中医临床用药的一大特色，是中药

有别于天然药物的重要标志。中药经炮制后能够减毒增效，饮片“生熟异用”是中医临床有效性与

安全性的重要保证。由于目前中药炮制的科学内涵尚不够清晰,加之现代中医医药分家的模式,导致临床上常常忽视饮片的“生熟异用”,严重影响了中医的临床疗效。如何从物质组分、药效机理、体内代谢等多方面阐释炮制理论及炮制对中药饮片的影响,是保证饮片质量、提高中医临床疗效、促进中医药传承与发展、推动中药现代化的重要问题。

2 问题背景

中医药学是我国颇具原创特色的学科领域,其中的中药炮制技术更是中医临床特色中的特色,在千百年来的中医临床实践中发挥了重要作用。饮片炮制后“生熟异用”,生、熟饮片作为中医临床治疗的主要形式和手段,为中医临床辨证施治用药提供了更多的选择,受到历代医家的重视。《本草纲目》中有 330 条单列炮制专项,并提到“升降在物亦在人”,强调了中药炮制对药性的重要作用。此外,《雷公炮炙论》《炮炙大法》《修事指南》三部中药炮制专著,记载了大量的炮制品种与炮制方法。《本草蒙筌》《审视瑶函》《医学源流论》等记载了丰富的中药炮制传统理论,如“辅料作用论”“用药生熟各宜论”“中药制药论”等,至今对中药炮制的应用具有重要指导意义。

中医临床使用炮制品为经验性用药,缺乏对中药炮制引起的药效物质的微观分析和作用规律的科学阐释,导致临床上常出现“生熟混用”或“以生代熟”的现象,严重影响了中医临床疗效的发挥。同时,因炮制作用的科学内涵不清,炮制过程引起的物质组分、药效机理等变化尚不十分清楚,阻碍了炮制工艺的规范统一,造成饮片生产质量良莠不齐;导致中药饮片的评价标准不够科学有效,例如《中国药典》中有多种生制品的质控标准未体现出差异性,缺乏对炮制品质量控制的专属性标准。

中药饮片不仅是中医临床的处方药,同时也是中成药生产的原料,中药炮制是连接中药材与临床用药(中药饮片、中成药)的纽带,因此饮片的品质与生熟饮片的应用不可避免地影响到中医临床疗效。炮制的作用既有对中药饮片物质实体的影响,又有这种物质实体变化引起的对生命体复杂体系作用规律的影响,目前的科学研究尚未能全面深入地解释中药炮制的科学内涵。将中医药几千年来炮制理论经验与现代科技相结合,阐释中药炮制理论及减毒增效的科学内涵是饮片行业急需解决的关键问题和难题。

3 最新进展

近年来中药炮制学科发展快速,中国科学技术协会《2018-2019 中医药学科发展报告-中药炮制》^[27]正式出版,《中药生制饮片临床鉴别应用》^[28]成为很多临床医生的案头必备。科技部连续三年立项资助中药饮片智能生产、智能调剂、智能煎制科研课题,中药炮制研究已从炮制工艺规范化、饮片质量标准等基础研究发展到对炮制所致中药功效物质的作用靶点和分子机制的研究,为临床合理用药、改善饮片质量提供了科学依据,大大促进了中药饮片行业的发展。

未来对中药炮制理论及减毒增效科学内涵的解析需要从化学物质、体内过程、作用机制三个核心环节及其关联规律来进行整体研究,阐明炮制对中药饮片的复杂作用,从而揭示炮制所致中药化学物质实体与机体生命活动交互规律的变化。此外,各类仪器分析技术、组学技术、系统生物学、网络生物学,及基于深度学习的人工智能的迅速发展,可为中药炮制研究提供强大支撑,故采用多学科技术方法解析炮制理论及减毒增效科学内涵是未来中药炮制研究的主要方向。

需要攻克科学难题包括但不限于:1) 传统炮制理论-中药制药论“相反为制和相资为制”的科学内涵解析。2) 传统炮制理论-辅料作用论的科学内涵解析。3) 传统炮制理论-用药生熟各宜论的科学内涵解析。4) 药性变化论的科学内涵解析。5) 中药炮制减毒增效科学内涵解析。

4 重要意义

中药炮制是我国具有自主知识产权的原创资源,通过对中药炮制理论及减毒增效科学内涵的研究,可阐明炮制过程引起的药效物质基础变化及对复杂机体作用机理的影响,从而揭示中医临床用炮制品的科学内涵。本问题的突破有助于炮制工艺的规范化,有助于中药饮片的质量控制和监管,有助于临床医生遣药组方的合理选择,为古老的中医药及中药炮制提供科学依据。

传承创新发展中医药是习近平新时代中国特色社会主义思想的重要组成部分,党中央、国务院高度重视中医药发展。中医药作为中华优秀传统文化的代表,特别是在抗击新型冠状病毒肺炎疫情中的重大作用,扩大了新时代中医药的吸引力和影响力,为构建人类卫生健康共同体贡献了中国智慧和方案,极大地推动了中医药走向世界。中医药

的特色和秘诀在炮制，科学解析中药炮制理论及减毒增效内涵对于弘扬光大中医药文化、增强中医药

文化自信、促进中医药的海外发展及全球卫生事业都具有重要意义。

中医临床个体化疗效如何实现智能精确评价？ (工程技术难题)

1 问题描述

中医临床讲求辨证论治，关注病证结合基础上患者个体病机的演变以及中医药干预对病机的影响，时间、空间及个体差异等诸多影响因素导致中医临床个体化疗效难以精确评价，是中医临床实践必须面对的一个工程技术难题。同时，个体化疗效智能精确评价问题也是现代医学模式升级所面对的难题。

2 问题背景

临床诊疗的过程，是医生以已有的知识作为理论准则，结合实际面临的患者情况，给出合理诊断以及相应治疗的过程。由于在病因、病情发展、健康基础、个人诉求等方面存有诸多不同，每个患者的诊疗过程存在差异，呈现出个体化诊疗的特征，这在中医与西医的实际医疗过程中是普遍存在的，随着现代医学模式从“4P”[预防性(Preventive)、预测性(Predictive)、个体化(Personalized)、参与性(Participatory)]向“5P”[“4P”+精准医疗(Precision medicine)]精准时代迈进以及全基因组、全环境关联研究兴起，个体化疗效精准评价的重要性愈加凸显。

与西医依托现有疾病分类体系、以明确患者诊断分类为主的临床思维方式不同，中医临床诊疗秉持“辨证论治、整体观念”的基本原则——通过望、闻、问、切收集患者的多种信息，经过理论和经验的辨证思考，将每个患者的疾病状态整合概括为个体特有的多元化诊断；继而以中药、方剂或穴位的不同组合，构建出与个体化诊断相适应的复杂干预方案，呈现出丰富的个体化诊疗特征。在当前中医的临床、教学、科研均在中西医两种并行知识体系下，采用中西医双重诊断、中西药联合治疗，更增加了中医个体化诊疗的复杂性。

对中医复杂的个体化诊疗状态的精确评价，是指导临床调整干预、评价有效干预方案、推广优良诊疗经验的关键环节。沿用夹叙夹议的医案文字报告，虽不失为一种全面详细展现中医个体诊疗过程

的方法，但难以进行定量、客观的精确认知和评价；借助以随机对照试验为代表的临床流行病学研究方法，目前虽已陆续获得中医药治疗多个病种的高质量证据，但其目的重在发掘群体性规律和证据，在数据的采集和分析中难以兼顾个体特征的丰富性和整体性。

从 2003 年世界卫生组织对中西医结合治疗严重急性呼吸综合征(SARS)整体具有“潜在效益”的评价^[29]，到目前以“三药三方”(“三药”为金花清感颗粒、连花清瘟胶囊/颗粒、血必净注射液，“三方”为清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方)为代表的各类治疗新型冠状病毒肺炎的中医适宜性疗法的独特优势得到广泛认可，其中体现中医辨证论治的个体化诊疗形式逐渐被深刻理解，而解决个体复杂诊疗的精确评价问题则更为迫切。亟待依托当前日益成熟的信息化数据采集、管理、分析手段，融合人工智能和互联网技术，紧扣中医辨证论治的临床特征，处理多维系统的个体化信息，构建中医临床个体化疗效智能精确评价方法，为中医临床诊疗个体数据价值的进一步提升奠定基础。

3 最新进展

在对中医临床个体化疗效评价的认知方面，目前已形成共识度较高的病证结合定义体系，并就疾病与证候的治疗关联性、变化同步性开展论证，使患者个性特征的定义得以深化；发掘了证候、病机等中医原创个体化辨证概念在个体内、个体间随时空动态演变的基本性质，拓宽了中医临床个体数据收集与分析的视野；在整体观念指导下更关注个体内部数据的相关性，如根据四诊合参原则探索个体内诊断数据的融合方法，根据以方测证理论框架探索个体不同时空的疗效数据与诊断数据的联动性，提升了个体案例作为整体评价数据单位之一的价值。

在精确评价中医临床个体化疗效的方法方面，循证目标成就评量法、单病例随机对照试验方法、纵向数据分析方法等多个面向中医辨证论治个体化

数据结构的方法已建立,解决了中医患者个体多指标量化与合并、个体自身疗效对比、个体时间序列数据变化等多个诊疗环节的特征数据处理问题。着眼于循证医学理论框架下的信息流动规律,将个体辨证、疗效验证贯穿于产生证据与应用证据全过程的融合性方法体系已探索建立。最新研究动向还体现在:信息化、大数据和人工智能等创新技术在中医个体化疗效评价中得到发展,通过智能感知、图像辨识、语言处理中医四诊信息进行精准辨证的探索逐步深入;融合深度学习、神经网络等技术构建中医信息化诊疗系统以挖掘个体化疗效优势、提升个案的证据质量;利用复杂网络和系统生物学技术解析证候机制,构建宏观和微观相结合的中医个体化诊疗临床基础转化研究体系。因此,建议兼顾中医临床个体诊疗特征性数据、契合辨证论治原创概念与思维的创新性技术,建立智能精确评价中医临床个体化疗效的方法。解决的问题包括但不限于:

- 1) 中医临床个体化研究问题的确定方法。
- 2) 中医临床个体化疗效评价动态指标体系构建。
- 3) 中医临床个体化诊疗信息智能采集与评价方法。
- 4) 中医个体化数据单位定义、数据结构研究与数据库

构建。

- 5) 中医个体化诊疗优势专科/专病遴选。
- 6) 中医个体化诊疗临床基础转化平台建设。

4 重要意义

目前,以概率论、临床流行病学为指导的群体性研究方法占据疗效评价技术手段的主流,重点关注群体效益与风险。进一步节约医疗资源、提升诊疗效率的突破可寄希望于关注个体化、定制化的医疗服务,使有限的优质资源精准运用于对应的患者个体。

面对医学迈向个体化、精准化发展的整体趋势,中医临床个体化疗效精确评价难题的解决,有助于中医临床疗效的客观阐明,为中医药防治各类优势病证提供有力的临床证据;有助于中医效验疗法的充分发掘,促进优质干预措施的准确应用,减少过度医疗行为;有助于形成契合中医诊疗思维与特征的数据结构和分析方法,提高满足一定结构化、丰富度的医疗信息迈进大数据水平,进而基于大数据借助人工智能、云计算、区块链等现代技术手段推进中医临床科学决策进程,增强优质医疗资源的可及性。

如何构建适合中医药研究的体外仿生消化系统? (工程技术难题)

1 问题描述

中药在消化道内代谢过程的研究对阐明中药药效物质及其作用机制进而促进中医理论研究和发​​展至关重要,其中涉及中药化学成分、肠道环境(包括物理、化学及微生态)和肠道细胞之间复杂的相互关系。目前多采用动物实验研究,由于不同物种之间的种属差异,动物实验的结果不能直接用于人体,且存在重复性差、成本高、周期长、工作量大、采样时空维度单一、受伦理限制等问题,同时中药成分复杂,对其单成分的研究不能正确反映复合物在体内的代谢过程,因此有必要构建一个能够全方位模拟人体消化道,能够耐受中药投料,方便采样研究不同部位不同时间代谢产物的体外仿生消化系统。

2 问题背景

中医治病重视个体化,强调辨证论治,常常出现“同病异治、异病同治”的现象,单用中药化

学成分很难解释这种现象。随着肠道微生态研究的不断深入,人们逐渐发现,某些中药是通过肠道菌群来发挥作用的^[30]。肠道菌群是人体肠道内的正常微生物,人体内含有约 100 万亿个肠道菌,是人体自身细胞总数的 10 倍,它所编码的基因是人类基因组的 100 倍,被称为“人体第二基因组”^[31-33]。和饮食一样,中药的化学成分也与肠道微环境发生相互作用,主要体现在中药化学成分对肠道菌群的结构和代谢以及对肠道细胞功能的影响;肠道菌群对中药化学成分的修饰和对肠道细胞功能的影响;肠道细胞对中药化学成分的吸收和代谢及其对肠道菌群代谢的影响等。

随着对肠道菌群调控作用研究的不断深入,发现肠道菌群不仅调控肠道活动,还影响宿主的代谢、内分泌、脑功能和行为等诸多方面,参与人体全身的调控活动。中药通过与肠道菌群的相互作用必将影响全身的诸多功能。随着研究的深入,对中

药与肠道微生物态关系的研究将不再局限于肠道，而拓展到全身各个系统，对实验模型的需求将会不断扩大。

目前中药与肠道菌群的实验研究主要采用体外培养和动物实验的方法。体外培养方法菌种单一，不能耐受比较复杂的中药化学成分；动物实验能比较好地模拟体内过程，但肠道微生态存在种属特异性，不同动物的肠道微生态存在较大差异，且不能很好地模拟人体疾病状态下的肠道微生态特点。

为了将来更好更高效地研究中药作用机制，探索中医理论，有必要整合现有解剖学、生理学、病理学、生物化学、药理学、肠道微生态相关研究成果，采用生物化学工程的手段，构建一个适用中医药研究的体外人仿生消化系统。

3 最新进展

目前在食品化工领域已有一些体外消化系统的设计，如动态胃模型（dynamic gastric model, DGM）、人胃模拟器（human gastric simulator, HGS）、胃消化模拟器（gastric digestion simulator, GDS）、TNO 胃肠道模型（TNO gastro-intestinal mode, TIM）和人体肠道微生态模拟器（simulator of the human intestinal microbial ecosystem, SHIM），但都不具备真实胃或肠道的形态和生理结构特征；苏州大学陈晓东团队设计的动态仿生人胃消化系统（dynamic in vitro human stomach system-III, DIVHS-III）虽然在这方面有所改进，但没有建立完整的胃肠道系统，缺乏肠道微生态与胃肠消化吸收的联

动设计，导致食物消化过程与实际体内消化过程有一定差距，不能很好地说明食物在真实消化道中的消化、排空及有效活性成分释放行为，对中药作用机制的研究价值有限。因此建议设计具有完整消化道设计，具备模拟人体消化道机械消化、化学消化、微生物代谢、消化代谢产物吸收功能的新一代体外人仿生消化系统，为更好地研究中药作用机制提供技术平台。需要攻克的技术难题包括但不限于：1) 植入高通量快速检测设备，对关键数据实时监测。2) 集成检测-调控系统，实现自动化调控，模拟人体神经内分泌调节。3) 实现消化-吸收-发酵联动，更真实地模拟人体消化吸收过程。4) 能够粪菌移植，通过粪菌群移植及理化参数调整，模拟疾病状态的胃肠消化吸收过程。5) 集成宏基因组技术，对干预前后的微生态变化进行实时检测。6) 集成细胞培养技术，对产生的代谢产物及中药次生代谢产物的功效进行探索。

4 重要意义

体外仿生消化系统的建立将为研究中药-肠道微生态-疾病的相互关系提供研究平台，它可以作为“前测试”工具预测体内药物代谢实验情况及优化活体实验条件，不仅能减少动物的死亡数量，避免动物试验伦理方面的限制，而且成本低、效率高、重复性好。此外，相比体内试验，体外消化系统可以实现在时空任意尺度上的取样监测，这对于深刻理解中药在体内的作用过程，改进中药配伍，减毒提效，以及中医理论的创新发展有重要意义。

如何解决中医特色技术操作规范与评价共性技术问题？ (工程技术难题)

1 问题描述

中医特色技术因其自身特点，很难直接套用现有中医药评价方法，目前对中医特色技术的规范与评价已有一定的研究进展，但仍有问题待解决，如何解决中医特色技术操作规范与评价共性技术问题，是中医特色技术传承和推广的首要问题。

2 问题背景

目前许多被大众推崇的或者具有传承性的中医独特技术，由于缺乏有效性和安全性的研究证据，

难以科学、客观、准确地展示其效用，同时一些虚假的技术真伪难辨，也给民众健康带来危害。中华人民共和国国务院《中医药发展战略规划纲要（2016-2030）》中将开展中医药民间特色诊疗技术的调查、挖掘整理、研究评价及推广应用列为中医药发展的重要任务。中医独特诊疗技术的关键点是做好其评估工作，只有做好这些工作才能更好地对其整理挖掘并加以推广应用。

3 最新进展

根据我国目前的现状，如何对中医独特诊疗技

术进行真实有效的整理和研究评价成为研究人员面临的巨大挑战。中医独特诊疗技术需要一整套符合其自身规律的评价方法,为中医独特诊疗技术的应用与推广提供科学的依据。另外一些研究者赞同这样的观点,民间技术需要适合其自身的评价体系,应从调查开始,进而进行专家评审、临床验证等层级递进的评价过程。甚至有研究者认为,如果坚持不符合中医发展规律的管理评价模式,基层中医药事业的未来将岌岌可危。在对十省市的调研研究中提出^[34],相关技术适合在基层医疗中应用,其技术应用与技术主体的背景密切相关,应用与评价应分层次有重点,评价、筛选成为问题的关键。中医独特诊疗技术的评价方法研究必须体现其自身的特性及规律。有研究者认为在评价过程中保持中医药的特色是人民群众对我们的要求,这也是发挥中医特色的基本要求^[35-36]。

中医独特诊疗技术的评价方法要在保证客观、科学的同时兼顾中医学本身特质,一种技术的评价要因时、因地、因针对目标不同而不同。在研究过程中发现有这种情况,类似的技术在不同区域、时间或针对不同目标人群,其适用性是不同的。夏志俊等^[37]也在研究中提出,一种技术的筛选与评价须与当地社会环境相适应,综合考虑多方面因素。任小巧等^[38]也在相关研究中提出中医独特诊疗技术的评价与一般性的临床评价有所区别,其研究应注意三个方面的内容:研究的目的性,技术的可操作性,疗效的可重复性。还有研究者^[39]认为评价本类技术的潜在价值时,应依照一定原则,其中包含科学、客观、实用等,评价方法一般只是针对某一角度或从某一特定视角出发来进行评价,其适用范围不尽相同,而且有着不同的长处和劣势。基于这些情况,中医独特技术的评价可以综合运用许多不同的方法,使评价对象得到能够体现各种性质和特点的全面、综合的评价结果。曹宜等^[40]在其研究中建议以加强民间医药数据的整理与数据库建设工作为基础,构建其评价体系,选择好的技术验证和研究,力争在更广大范围内推广。

在前期工作中发现,中医疗效评价体系应该是以客观数据定量表示的系统,这是一个立体的空间系统,不是单一的平面,是包涵以自我感受、体征、理化检测指标、患者生存质量、医疗结局、卫生经济评估等方面为评价指标的综合体系。在综合的指标体系中,应当分清层次结构,明晰各结构之间的关系,建立网络式的分级联系机制,以数理统

计和信息科学方法为基础。

4 重要意义

中医特色诊疗技术亟待挖掘整理,尤其是一些面临失传的特色技术,急需公共的管理平台进行注册和记录。因此,构建中医特色诊疗技术注册管理平台,发挥“互联网+”技术,为抢救和传承一批来自民间和基层的、具有确切效用的诊疗技术方法提供平台。通过系统规范缺失数据的处理、数据编码、关键指标的风险化质量管理,解决特色技术真实世界数据转化为真实世界证据的数据管理及质量管理技术难点,将有助于面对海量数据,将多种数据采集平台的真实世界数据转化为真实世界证据。致谢

遴选专家:王鹏、王庆国、王秀杰、叶文才、朱卫丰、刘存志、许钊、李琦、杨洪军、肖炜、肖小河、高昊、唐健元、彭成、韩立炜、曾芳、温成平

执笔专家:仝小林、房敏、高慧、贾天柱、商洪才、宋宇、何丽云、李洪蛟

参考文献

- [1]唐仕欢. 中药饮片用量调研分析及其标准研究[D]. 北京:中国中医科学院 2007.
- [2]唐仕欢. 中药饮片用量调研分析及其标准研究[D]. 北京:中国中医科学院 2007.
- [3]XU J, LIAN FM, ZHAO LH, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J 2015, 9(3): 552 - 562.
- [4]LIAN FM, WU L, TIAN JX, et al. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 71 - 77. doi: 10.1016/j.jep.2015.01.048.
- [5]闫韶花, 陈欣燕, 焦拥政, 等. 大承气汤治疗肠梗阻临床应用研究[J]. 中医杂志 2013, 54(22): 1953 - 1956.
- [6]仝小林. 方药量效学[M]. 2版. 北京:科学出版社, 2014.
- [7]刘玉晖, 王跃生, 王颖怡, 等. 葛根芩连汤整方剂量变化治疗糖尿病大鼠的量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志 2013, 19(12): 258 - 261.
- [8]李晨辉. 基于医案的麻杏石甘汤证量效关系研究[D]. 北京:北京中医药大学 2017.
- [9]仝小林, 郭敬, 赵林华. 中医方药量效关系研究进展: “973”计划“以量-效关系为主的经典名方相关基础研究”项目研究进展[J]. 中国基础科学, 2014, 16(6): 10 - 13.
- [10]连凤梅. “随症施量”关键要素研究[D]. 北京:北京中

医药大学 2011.

- [11] ZHAO LH , HE LS , LIAN FM , et al. Clinical strategy for optimal traditional Chinese medicine (TCM) herbal dose selection in disease therapeutics: expert consensus on classic TCM herbal formula dose conversion. [J]. Am J Chin Med , 2015 , 43(8) : 1515 - 1524.
- [12] 郑春月 , 俞仲毅. 核磁共振成像在中医药领域中的应用研究进展 [J]. 上海中医药杂志 , 2017 , 51(10) : 107 - 113.
- [13] 庞伟明 , 招仕富 , 曾玉儒 , 等. 低剂量、常规剂量 CT 与 DR 评价整脊推拿治疗颈椎病椎间孔棘突变化及疗效的应用研究 [J]. 中外医学研究 , 2019 , 17(30) : 62 - 64.
- [14] KING AG. Managing low back pain [J]. Orthopedics , 1985 , 8(5) : 548 - 550.
- [15] 周楠 , 吕强 , 方舟 , 等. 推拿手法对腰椎间盘突出症腰椎结构三维位移的影响 [J]. 医用生物力学 , 2013 , 28(3) : 269 - 274.
- [16] 乔杰 , 张军 , 刘强. 表面肌电在非特异性腰痛肌肉功能评价中的应用 [J]. 中国中医骨伤科杂志 , 2014 , 22(3) : 71 - 73.
- [17] 程艳彬 , 房敏 , 王广东 , 等. 以“筋骨失衡,以筋为先”探讨脊柱退化性疾病的推拿治疗 [J]. 中华中医药杂志 , 2015 , 30(10) : 3470 - 3473.
- [18] 吴志伟 , 宋朋飞 , 朱清广 , 等. “筋骨平衡”理论在颈椎病推拿诊疗中的应用 [J]. 中华中医药杂志 , 2018 , 33(8) : 3399 - 3402.
- [19] 周鑫 , 朱清广 , 孔令军 , 等. 推拿手法生物力学研究方法的基本方向 [J]. 中华中医药杂志 , 2019 , 34(3) : 1120 - 1123.
- [20] 潘卫星. 针灸的神经生物学机理 [J]. 中华中医药杂志 , 2018 , 33(10) : 4281 - 4297.
- [21] 郭光昕 , 朱清广 , 徐善达 , 等. 基于脑功能磁共振成像技术探讨中医推拿镇痛脑机制 [J]. 中华中医药杂志 , 2020 , 35(12) : 6268 - 6271.
- [22] 邹彬 , 顾青 , 顾伟. 刮痧疗法作用机制的实验研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志 , 2020 , 29(28) : 3189 - 3192.
- [23] DING JF , XIN C , CHANG XR , et al. Mechanism study of the transmission of moxibustion heat in human acupoint tissues [J]. J Acupunc Tuina Sci , 2019 , 17(1) : 24 - 30.
- [24] THEO V , STEPHEN SL , CRISTIANA A , et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories , 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet , 2020 , 396(10258) : 1204 - 1222.
- [25] HUNTER DJ , SCHOFIELD D , CALLANDER E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol , 2014 , 10(7) : 437 - 441.
- [26] 刘延青 , 郑拥军. 中国慢性腰背痛流行病学调查 [C]//中国医师协会. 2018 中国医师协会疼痛科医师分会年会资料汇编. 郑州: 中国医师协会疼痛科医师分会 , 2018: 6.
- [27] 中国科学技术协会. 2018 - 2019 中医药学科发展报告: 中药炮制 [M]. 北京: 中国科学技术出版社 , 2020.
- [28] 贾天柱. 中药生制饮片临床鉴别应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社 , 2015.
- [29] 中国新闻网. 世卫组织肯定中西医结合是治疗 SARS 安全有效途径 [EB/OL]. (2003 - 10 - 12) [2021 - 02 - 01]. <https://www.chinanews.com/n/2003-10-12/26/355866.html>.
- [30] 唐迪 , 方明月 , 李德利 , 等. 中药与肠道微环境相互作用研究进展 [J]. 中国科学 , 2018 , 48(4) : 379 - 389.
- [31] GUARNER F , MALAGELADA JR. Gut flora in health and disease [J]. Lancet , 2003 , 361(9356) : 512 - 519.
- [32] LEY RE , PETERSON DA , GORDON JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine [J]. Cell , 2006 , 124(4) : 837 - 848.
- [33] 肖水明 , 白瑞 , 张小燕. 中药体内代谢基因组研究 [J]. 中国中药杂志 , 2016 , 41(22) : 4103 - 4111.
- [34] 刘保延 , 谢雁鸣 , 荆志伟 , 等. 中国十省市农村中医适宜技术应用影响因素的调查 [J]. 中华流行病学杂志 , 2006 , 27(9) : 789 - 792.
- [35] 曹洪欣. 中医优势病种临床研究的战略思考与实践 [J]. 中医杂志 , 2009 , 50(1) : 11 - 12.
- [36] 郭雪 , 刘琴 , 于晓羽 , 等. 中国适宜卫生技术评估研究的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志 , 2012 , 12(12) : 1407 - 1415.
- [37] 夏志俊 , 蒋海瑛 , 楼滢 , 等. 浙江省农村卫生适宜诊断技术需求调查与分析 [J]. 中国农村卫生事业管理 , 2006 , 26(6) : 29 - 31.
- [38] 任小巧 , 葛常祝 , 何丽云 , 等. 中医特色临床诊疗技术评价研究的特点及内容 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版) , 2011 , 18(6) : 15 - 17.
- [39] 任小巧 , 侯凤飞 , 杨德昌. 浅论民间医药收集整理、筛选评价方法的研究 [J]. 中医药管理杂志 , 2012 , 20(11) : 1058 - 1059.
- [40] 曹宜 , 张启春 , 陈仁寿. 民间医药研究的思路和方法探讨 [J]. 辽宁中医杂志 , 2009 , 36(3) : 422 - 424.

(收稿日期: 2021 - 04 - 07; 修回日期: 2021 - 04 - 30)

[编辑: 焦 爽]