

芍药甘草滴丸的制备及其芍药苷、甘草苷和甘草酸的 HPLC 含量测定

王 敏 龚慕辛 刘正跃 史赫男 黄秋阳 张芮乾 郭思远 贺 蕊

(首都医科大学中医药学院,北京,100069)

摘要 目的:制备芍药甘草滴丸(SGDP),测定其主要成分芍药苷、甘草苷、甘草酸的含量,以及其他与质量控制相关的指标,为有效控制其质量提供重要指标和参数。方法:采用水煎煮提取,乙醇沉淀、HP-20 大孔树脂纯化后,选择合适的基质和冷却剂,制备 SGDP;采用 HPLC-DAD 法测定 SGDP 中芍药苷(230 nm)、甘草苷(276 nm)、甘草酸(250 nm)的含量。并按照《中华人民共和国药典》2015 版的方法对其外观、重量差异、溶散时限进行检查。结果:成功制备了 SGDP,HPLC 法可同时测定 SGDP 中芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的含量,分别是 (32.66 ± 0.46) mg/g、 (9.23 ± 0.23) mg/g、 (17.48 ± 0.86) mg/g;平均回收率分别是 111.23%、96.04%、104.43%。外观、重量差异、溶散时限均符合药典要求。结论:SGDP 的制备工艺合理可行。HPLC 法灵敏、准确可靠,重复性好,可用于同时检测 SGDP 中芍药苷、甘草苷、甘草酸的含量,为其质量控制提供参考依据。

关键词 芍药甘草滴丸;芍药苷;甘草酸;甘草苷

Preparation of Shaoyao Gancan Dripping Pills and Determination of Its Main Contents of Paeoniflorin, Liquiritin and Glycyrrhizic Acid by HPLC Method

Wang Min, Gong Muxin, Liu Zhengyue, Shi Henan, Huang Qiuyang, Zhang Ruiqian, Guo Siyuan, He Rui

(School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Objective: To prepare Shaoyao Gancan Dripping Pills (SGDP) and determine its main contents of paeoniflorin, liquiritin and glycyrrhizic acid by HPLC Method, and to provide important reference and parameters for the effective quality control of SGDP. **Methods:** SGDP was prepared by water decoction, ethanol precipitation and purification of HP-20 macroporous resin. The main contents paeoniflorin, liquiritin and glycyrrhizic acid of SGDP were determined by HPLC-DAD methods at 230 nm, 276 nm and 250 nm, respectively. The appearance, weight difference and solution time were determined according to Chinese Pharmacopoeia (2015). **Results:** SGDP was successfully prepared and the main contents of paeoniflorin, liquiritin and glycyrrhizic acid ammonium salt of SGDP were (32.66 ± 0.46) mg/g, (9.23 ± 0.23) mg/g, and (17.48 ± 0.86) mg/g, respectively, and could be detected simultaneously by HPLC method with mean recovery rate of 111.23%, 96.04% and 104.43%, respectively. The indexes of appearance, weight difference and solution time were consistent with the standards of the pharmacopoeia. **Conclusion:** The preparation techniques of SGDP was rational and practicable. HPLC method was sensitive, accurate, and reproducible. It could be used to determine paeoniflorin, liquiritin and glycyrrhizic acid of SGDP simultaneously and provide important reference for the quality control of SGDP.

Key Words Shaoyao Gancan Dripping Pills; Paeoniflorin; Glycyrrhizic acid; Liquiritin

中图分类号:R932;R944.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.013

芍药甘草滴丸(Shaoyao Gancan Dripping Pills, SGDP)是由《伤寒论》中的芍药甘草汤剂型改造而成。芍药甘草汤药虽仅有两味中药组成,但其结构严谨,配伍精当,为后世医家所推崇,具有确切的镇痛、抗炎作用^[1-2],也可治疗脾胃病^[3]。临床研究^[4-5]和越来越多的基础研究^[6-8]表明其具有确切的防治哮喘的作用,主要与其抗炎、解痉、平喘的作用有关^[4,9]。芍药甘草汤对哮喘患者^[4-5]、大鼠^[6-8]、小

鼠^[10]和豚鼠^[11]的哮喘均具有一定的防治作用。哮喘是目前最普遍的和发病率上升最快的疾病之一,临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,伴有哮鸣音等^[12],严重影响患者生命质量,给家庭和社会带来巨大的思想和经济负担,已成为严重威胁公众健康的一种主要慢性疾病。哮喘发病急,急需能够快速发挥药效的药物进行急救。滴丸可以发挥速效作用,且制备工艺简单,容易携带。因此本

基金项目:北京市优秀人才青年骨干个人项目(2015000020124G104)

作者简介:王敏(1961.11—),女,本科,副主任技师,研究方向:中药药剂学实验,E-mail:zhxwangmin@163.com

通信作者:贺蕊(1983.05—),女,博士研究生,讲师,研究方向:天然产物及药效物质基础相关研究,E-mail:herui_666@163.com

研究将芍药甘草汤结合现代制剂技术制备成 SGDP, 以快速发挥其解痉、止痛、抗炎、镇咳等多种作用, 达到快速缓解甚至治疗哮喘的目的, 并对其质量进行控制, 包括外观、重量差异、溶散时限和主要成分芍药苷、甘草酸、甘草苷的含量测定。

1 材料

炙甘草(北京盛世龙药业有限公司, 批号: 1706020), 白芍(北京本草方源药业有限公司, 批号: 20160818), PEG4000(中国医药公司北京采购供应站营销, 批号: 900906), PEG6000(天津化学试剂六厂分厂, 批号: 20000708), 蒸馏水, 甲基硅油(市购), HP-20 树脂(Solarbio 公司, 批号: 707B021), 芍药苷购置于中国药品检定研究院(批号: 110736-201438), 甘草苷购置于中国药品生物制品检定研(批号: 110736-201438), 甘草酸铵盐购置于 SIGMA 公司(Lot# BCBL1535V), 分析纯乙醇, 蒸馏水, ThermoFisher 色谱乙腈和色谱三氟乙酸(TFA)购置于国药科兴化工产品(北京)有限公司, 娃哈哈纯净水。真空旋转蒸发仪(Buchi R-210, Switzerland), 滴丸机(TDSJ-A 型, 北京正大绿洲制药有限公司), 万分之一和十万分之一电子分析天平(satorius 公司), 智能崩解仪(ZB-1E 型, 天大天发公司), Agilent HPLC 仪(Aglient Techonologies 1200 series)。

2 方法与结果

2.1 芍药甘草总提物的制备及纯化-水提醇沉法 按《伤寒论》处方比例取白芍和炙甘草各 240 g(1: 1), 参考文献报道^[13], 加 10 倍量的水浸泡 0.5 h, 煎煮 1.5 h, 过滤; 药渣加入 8 倍量水煎煮 1 h, 过滤, 合并 2 次滤液。加热浓缩至 250 mL, 即 2 g(原药材)/mL 左右, 待放凉后加入(慢加快搅)乙醇使乙醇的体积分数达到 75%, 搅拌, 4℃冰箱静置 24 h, 过滤, 得滤液, 使用真空旋转蒸发仪除去乙醇并浓缩滤液至 30 mL。

2.2 HP-20 大孔树脂继续纯化 树脂的预处理方法: 用乙醇浸泡过夜, 湿法装柱, 柱体积约为 500 mL, 依次使用 3 倍量无水乙醇、95% 乙醇、50% 乙醇和 10 倍量左右蒸馏水洗脱。洗脱: 将水提醇沉后的浓缩液, 上样 HP-20 树脂柱, 依次用 10 倍量水、3 倍量 50% 和 3 倍量 100% 乙醇洗脱。收集 50% 和 100% 乙醇洗脱液, 减压浓缩至重量为 20.02 g, 取 10.01 g 浓缩液用于制备滴丸。

2.3 SGDP 的制备 参考文献^[14]和实验摸索, 选择 PEG4000:PEG6000(1:5)作为基质, 甲基硅油作为冷却剂, 制备滴丸。称取 PEG4000 和 PEG6000 分别

为 3.33 g、16.67 g, 将基质于水浴上加热(85~90℃)熔融, 加入上述纯化后的浓缩液 10.01 g, 搅拌均匀, 保温下倾入滴丸器中, 滴距 4 cm, 滴管口内径/外径为 2 mm/2.8 mm, 以适宜的滴速滴入互不相溶的冷却剂甲基硅油中, 冷却剂温度 15℃, 冷却柱长度 110 cm, 冷却固化成丸, 取出, 除去冷却剂, 即得 SG-DP。同法制备空白滴丸。

2.4 质量检测 1) 外观性状: SGDP 外观为棕褐色, 表面光滑, 色泽均匀, 质地坚硬, 味微苦, 甘。2) 重量差异: 按照《中华人民共和国药典》2015 版第四部通则 0108 丸剂质量检查法进行检查。3) 溶散时限: 按照《中华人民共和国药典》2015 版第四部通则 0921 崩解时限检查法进行检查。

2.5 色谱条件 色谱柱: Kromasil 100-5 C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm); 流动相: 0.05% 三氟乙酸水溶液(A)-0.05% 三氟乙酸乙腈(B); 流速 1.0 mL/min; 检测波长芍药苷 230 nm, 甘草苷 276 nm, 甘草酸 250 nm; 柱温室温; 进样量 10 μL。流动相梯度见表 1。

表 1 流动相梯度

时间(min)	乙腈-0.05% TFA(%)
0→12	20
12→15	20→90
15→18	90
18→20	90→100
20→25	100
25.01→33	20

2.6 芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐混合对照品溶液的配制 用十万分之一天平精密称取芍药苷 0.00240 g、甘草苷 0.00209 g、甘草酸铵盐 0.00210 g, 分别溶于 500 μL 的甲醇、甲醇、50% 甲醇, 配置成 10 mmol/L 的芍药苷、甘草苷储备液, 5 mmol/L 的甘草酸铵盐储备液备用。分别取 3 种贮备液适量用 70% 的甲醇稀释, 制成含芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的系列混合对照品溶液。各对照品溶液浓度见表 2。

表 2 芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐混合对照品溶液的浓度(μM)

样品	芍药苷	甘草苷	甘草酸铵盐
1	100	60	20
2	200	80	40
3	300	100	60
4	400	120	80
5	500	140	100
6	600	160	120

2.7 供试品溶液的制备 取本品 20 粒, 研碎, 精密

称取 0.0500 g, 置具塞锥形瓶中, 加入 70% 甲醇 8 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 滤液置 10 mL 容量瓶中。用少量甲醇分次洗涤容器和残渣, 洗液加入同一容量瓶中, 70% 甲醇定容至刻度, 摇匀。取 1 mL 用 0.45 μm 滤膜滤过, 作为供试品溶液。空白滴丸按照同法提取, 制备。

2.8 专属性实验 以 SGDP 的供试品溶液和空白滴丸的提取液进样, 考察空白基质对芍药苷、甘草苷、甘草酸铵的测定是否有干扰。结果表明, 按选取的色谱条件, 供试品溶液中的杂质对芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的测定均无干扰, 如图 1。

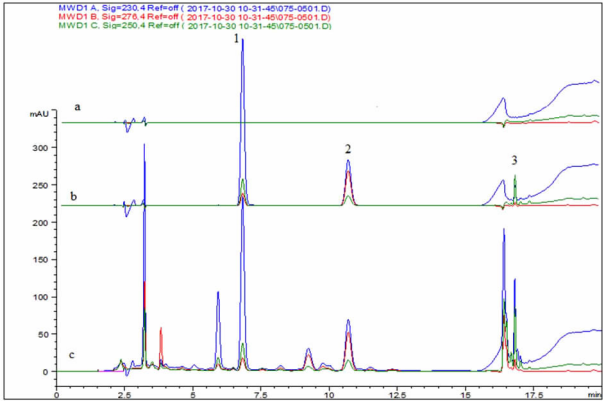


图 1 样品、标准品和空白基质的 HPLC 色谱图

注: a: 空白基质; b: 混合标准品; c: SGDP 样品; 1: 芍药苷; 2: 甘草苷; 3: 甘草酸铵盐

2.9 线性关系考察 精密吸取对照品溶液 10 μL 进样, 以芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的峰面积为纵坐标 (Y), 对浓度为横坐标 (X), 采用多元回归运算, 得芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的回归方程分别为 $y = 6.856\ 8x - 21.958$ ($R^2 = 0.999\ 5$), $y = 7.082\ 9x - 44.853$ ($R^2 = 0.997\ 8$), $y = 2.937\ 2x + 44.074$ ($R^2 = 0.992\ 7$)。结果显示, 芍药苷在 100 ~ 600 μmol/L、甘草苷在 60 ~ 160 μmol/L、甘草酸铵盐在 20 ~ 120 μmol/L 范围内线性关系均良好。

2.10 精密度实验 精密吸取同一供试品溶液 10 μL, 连续进样 6 次, 依法测定样品中芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的峰面积, 计算其 RSD 值分别为 0.07%、0.04%、0.38%, 说明精密度良好。

2.11 重复性考察 取同一批次的 6 份 SGDP, 分别按照供试品溶液的制备方法制备, 测定芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的峰面积。结果芍药苷、甘草苷、甘草酸铵盐的峰面积的 RSD 值 ($n = 6$) 分别为 0.14%、0.29%、0.60%, 说明重复性良好。

2.12 稳定性实验 精密吸取同一供试品溶液 10 μL, 每隔 1 h 进样 1 次, 考察 8 h, 测定芍药苷、甘草

苷、甘草酸铵盐的峰面积。计算其 RSD 值分别为 0.31%、0.11% 和 0.88%, 保留时间极差分别为 0.004 min、0.030 min 和 0.002 min, 说明供试品溶液 8 h 内稳定性良好。

2.13 加样回收率试验 精密称取同一批 SGDP 样品约 0.0250 g, 平行 6 份, 分别精密加入相当于 0.0500 g 样品中成分 50% 量的对照品 (含约 170.74 μmol/L 即 0.00082 g 芍药苷, 55.43 μmol/L 即 0.00023 g 甘草苷, 52.26 μmol/L 即 0.00044 g 甘草酸铵盐), 按供试品溶液制备法制备。照上述色谱条件测定, 并分别记录其峰面积并代入标准曲线计算其浓度, 以测定量 (测得总量 - 样品中的量) 与加入量的比值计算回收率, 结果见表 3 ~ 表 5, 说明加样回收率符合分析要求。

表 3 SGDP 中芍药苷的加样回收率

实验号	样品中芍药苷量(g)	测得总量(g)	加入量(g)	加样回收率(%)	平均加样回收率(%)	RSD(%)
1	0.00074	0.00171	0.00092	105.21	111.23	3.07
2	0.00087	0.00180	0.00082	113.42		
3	0.00085	0.00199	0.00099	114.38		
4	0.00091	0.00183	0.00082	112.89		
5	0.00082	0.00182	0.00089	112.19		
6	0.00085	0.00188	0.00094	109.29		

表 4 SGDP 中甘草苷的加样回收率

实验号	样品中甘草苷量(g)	测得总量(g)	加入量(g)	加样回收率(%)	平均加样回收率(%)	RSD(%)
1	0.00021	0.00047	0.00026	99.19	96.04	4.27
2	0.00025	0.00044	0.00019	100.29		
3	0.00024	0.00045	0.00022	95.47		
4	0.00026	0.00044	0.00020	92.51		
5	0.00023	0.00047	0.00026	90.02		
6	0.00024	0.00046	0.00022	98.72		

表 5 SGDP 中甘草酸铵盐的加样回收率

实验号	样品中甘草酸铵盐量(g)	测得总量(g)	加入量(g)	加样回收率(%)	平均加样回收率(%)	RSD(%)
1	0.00040	0.00074	0.00035	102.52	104.43	4.19
2	0.00047	0.00091	0.00045	99.51		
3	0.00046	0.00082	0.00036	99.90		
4	0.00048	0.00097	0.00045	108.23		
5	0.00044	0.00086	0.00038	109.67		
6	0.00045	0.00097	0.00048	106.75		

2.14 结果

2.14.1 质量差异 取供试品 20 丸, 精密称定总质量, 求得平均丸重后, 再分别精密称定每丸的质量。

20 粒 SGDP 与平均每粒滴丸质量(0.0254 g)比较,其质量差异均小于药典规定限度 15%,符合中华人民共和国药典规定。见表 6。

表 6 滴丸剂重量差异限度检查(<i>n</i> = 20)		
编号	丸重(g)	重量差异(%)
1	0.0254	0
2	0.0252	0.79
3	0.0250	1.57
4	0.0257	1.19
5	0.0257	1.19
6	0.0254	0
7	0.0256	0.78
8	0.0257	1.19
9	0.0254	0
10	0.0254	0
11	0.0236	7.08
12	0.0247	2.75
13	0.0257	1.19
14	0.0260	2.36
15	0.0252	0.79
16	0.0253	0.39
17	0.0257	1.19
18	0.0256	0.78
19	0.0257	1.19
20	0.0253	0.39

2.14.2 溶散时限 6 粒 SGDP 均在 5 min 内溶散完全,溶散时限小于 30 min,符合药典规定。

2.14.3 SGDP 中芍药苷、甘草酸、甘草苷的含量
取不同批次的 6 份 SGDP,分别按照供试品溶液制备方法制备,按照上述色谱条件测定。见表 7。滴丸中,芍药苷的含量为(32.66 ± 0.46) mg/g, *RSD* 为 1.4%;甘草苷的含量为(9.23 ± 0.23) mg/g, *RSD* 为 2.5%;甘草酸铵盐的含量为(17.48 ± 0.86) mg/g, *RSD* 为 4.9%。各批次 *RSD* 均小于 5%,说明工艺稳定、可行。

表 7 SGDP 样品含量测定结果								
样品	1	2	3	4	5	6	平均值	<i>RSD</i>
	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(%)
芍药苷含量	33.15	32.48	33.05	32.79	31.89	32.66	32.66	1.40
甘草苷含量	9.48	9.22	9.43	9.31	9.11	8.85	9.23	2.48
甘草酸铵盐含量	16.95	18.33	18.14	18.26	16.62	16.55	17.48	4.90

3 讨论

本研究中,SGDP 的制备处方源自经典《伤寒论》的芍药甘草汤处方(白芍:炙甘草 = 1:1)。由于滴丸的载药量相对比较小,因此,需对芍药甘草水煎提取物的浓缩液进行纯化。本研究首先选用水提醇沉对粗提物进行纯化,除去大部分蛋白质等水溶性强的杂质。然后选用 HP-20 大孔树脂进行进一步的

纯化,收集 50% 和 100% 乙醇的洗脱液,减压除去溶剂,浓缩到稠膏状,经实验,与基质 PEG4000-PEG6000(1:5)1:2 的比例进行混熔,使用滴制法制备 SGDP。在制备滴丸时,发现 PEG4000:PEG6000 = 1:5 的基质与浓缩液 1:1 混合后并不能形成圆整的滴丸,故适时调整为基质与药液的比例为 2:1,成型性好。

本研究按照《中华人民共和国药典》2015 年版收录的滴丸的质量检查方法,对 SGDP 的重量差异和溶散时限进行检查,结果显示均合格。本研究还采用 HPLC 法首次同时测定了 SGDP 中的 3 种解痉、抗炎、抗哮喘^[15-16]成分,即主要成分芍药苷、甘草苷、甘草酸的含量,方法简便、灵敏度高,重现性好、精密度高、加样回收率好,结果精确、可靠,为 SGDP 的质量控制提供了重要参考。

参考文献

[1] Bi X, Gong M, Di L. Review on prescription compatibility of Shaoyao Gancao decoction and reflection on pharmacokinetic compatibility mechanism of Traditional Chinese Medicine prescription based on in vivo drug interaction of main efficacious components [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014: ID 208129.

[2] 曾永青,李立新,王洋洋. 芍药甘草汤加减联合氟桂利嗪治疗神经性头痛的临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2015, 10(1): 60-62.

[3] 崔晨,耿琦,蒋健. 蒋健以芍药甘草汤为主古方新用治疗脾胃病[J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2727-2730.

[4] 张思杰,史锁芳. 史锁芳教授运用芍药甘草汤治疗哮喘急性发作的经验[J]. 吉林中医药, 2011, 31(3): 206-207.

[5] 李富生,石昕昕,刘新智,等. 芍药甘草散治疗哮喘证 35 例小结[J]. 国医论坛, 1987, 8(4): 37.

[6] 董雷,蔡宛如. 芍药甘草汤对哮喘大鼠气道重塑的影响及相关机制研究[J]. 中药材, 2016, 39(4): 887-890.

[7] 何汝,汝触会,沈晓强,等. 芍药甘草汤对哮喘大鼠辅助性 T 细胞 17 及其细胞因子白细胞介素-17 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(2): 112-116, 135.

[8] 李泽华,吕卓,肖超妮,等. 芍药甘草汤干预过敏性哮喘大鼠的尿液代谢组学研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4416-4420.

[9] Jeong SJ, Lim HS, Seo CS, et al. Traditional herbal formula Jakyakgamcho-tang (Paeonia lactiflora and Glycyrrhiza uralensis) impairs inflammatory chemokine production by inhibiting activation of STAT1 and NF-κB in HaCaT cells [J]. Phytomedicine, 2015, 22(2): 326-332.

[10] 王洋,关炜,李韶妮. 芍药甘草汤防治支气管哮喘机理研究[J]. 山西中医, 2011, 27(9): 43-45.

[11] 蔡宛如,钱华,朱渊红,等. 芍药甘草汤平喘和抗过敏作用的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(6): 341-342.

[12] 于文凯,文姝. 肠道菌群与过敏性哮喘[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(10): 1217-1221.

[13] 阎艳丽,李春花,宋晓宇,等. 芍药甘草滴丸的制备与疗效观察[J]. 中成药, 2005, 27(6): 762-763.

- [14]李春花,阎艳丽,宋晓宇,等.芍药甘草滴丸制备研究[J].中国现代应用药学,2004,21(S2):54-55.
- [15]朱广伟,张贵君,孙奕,等.醋白芍、炙甘草及其配伍载体中药效组分变化规律分析[J].世界中医药,2016,11(1):143-146,150.

- [16]高海洋.基于 β_2 -AR 色谱的芍药甘草汤抗急性哮喘物质基础研究[D].西安:西北大学,2017.

(2018-01-22 收稿 责任编辑:芮莉莉)

书讯:

大数据是中医药真实世界研究的重大机遇

——推荐《中医药大数据与真实世界》

真实世界研究越来越受到关注。2016 年美国国会通过《21 世纪治疗法案》,其中《联邦食物、药品和化妆品法案》第 5 章中增加 1 条修正条款,强调“利用真实世界证据”;2017 年,美国 FDA 正式发布了真实世界研究证据支持医疗器械管理决策的指导文件,并在新英格兰杂志上撰文《真实世界证据——它是什么以及它能告诉我们什么?》,系统地讨论了真实世界证据的应用;2018 年,我国食药监部门参与撰稿的《真实世界证据:中国经验与体会》论文在英国医学杂志上发表,提出真实世界证据可被应用于①发现未被满足的医疗需求,②为临床试验设计提供参考依据,③上市后药物安全评估和药物警戒,④确定医保支付范围,⑤改善医疗质量,⑥扩大医疗产品的适应症等。这一系列标志性的事件表明,真实世界研究或将成为现代临床研究体系中重要的研究类型。这或许也是大数据时代中医药发展的新契机。

1. 大数据是真实世界研究迅猛发展的直接动力

真实世界研究起源于实用性随机对照试验(PRCT)。传统临床研究以随机对照临床试验(RCT)为代表,是在理想状况下(特定环境及特定人群)开展的效力研究,具有较高的内部真实性;但同时,由于受试人群高度同质化,干预措施简单,效应指标单一,严重脱离临床实际,证据的外推性受到质疑,难以开展临床效果分析。在这种情况下,强调临床试验要遵从临床医疗的实际的 PRCT 发展起来;其于 PRCT 的实践,真实世界研究的理念逐渐兴起。

真实世界研究与其他研究的本质区别不在于研究方法和试验设计,而在于获取数据的环境,即真实世界研究的数据来源于医疗机构、家庭和社区,而非存在诸多严格限制的科研场所。由于没有诸多严格限制,真实世界研究影响因素众多,真实的目标效应常常被混杂所掩盖。因此,真实世界研究一方面要扩大样本量,甚至摒弃抽样而直接分析全部研究目标;另一方面也要发展出各种针对性的分析技术,如混杂因素控制技术、缺失数据处理技术等,以现实对海量数据的分析应用。而海量数据和海量数据的分析技术,直到大数据时代到来才迎刃而解。

大数据时代的到来,根源于电子技术的飞速发展,各种传感器的大规模应用和信息传输手段的便利使得获取临床实际的观察性数据十分容易,而基于互联网的数据传输廉价而快速。穿戴设备的发展可以持续不断地获得研究对象的健康数据,这样真实世界的研究可以基于一定时段内的全部连续数据;而互联网平台可以在全球范围内同时实时收集大量研究对象的健康数据。与大数据的研究一样,真实世界研究也要面临大量的混杂,大数据处理混杂的思路和方法为真实世界研究提供了支撑。

真实世界研究不是新事物,上世纪 50 年代就已有相关实践,但受制于数据获取和处理方法,一直未能得到大规模应用。大数据时代,在数据和数据处理方法学的支持下,真实世界研究的理念得以充分实现,在关注实际的临床实践,产出更具实用性和推广性的证据,维护患者健康方面跨上新的台阶。

2. 真实世界是中医药学的传统研究模式

现代科学通过把复杂事物简单化、理想化,从而找到复杂表象下的本质规律。这一科研思想在医学研究中的体现,就是千方百计地营造“理想条件”,去除各种因素的影响,从而获得最本质的规律。真实世界研究则强调临床试验要遵从临床医疗的实际,根据患者的实

际病情和意愿非随机选择治疗措施,通过长期的、大样本的临床观察,评价诊疗措施的临床价值,发现医学规律,获得新的认识。可见,真实世界研究理念的兴起,是对现代科学研究思想的一次革新。

传统中医学一直强调理论从临床中来,到临床中去,更多地应用归纳总结的方法,从实践中发现规律,在实践中验证规律,在实践中改进认识,在实践中提高认识。可以说,传统中医学的研究从根本上来说就是真实世界研究。

3. 大数据时代的到来是中医药真实世界研究的重大机遇

中医辨证论治、综合疗法、个体诊疗的特点,决定了其疗效和优势很难通过严格的 RCT 彰显出来。因为基于临床流行病学思想之上的 RCT 要探究的是群体的规律,因此严格限定纳入和排除标准,保证仅纳入主流人群,忽略了特殊人群、个体差异以及研究对象的社会、心理及个体价值取向的影响。而中医学则强调要考虑这些影响,其个体诊疗的特点甚至要求必须全面收集个体的体质、心理、社会地位、宗教信仰、个人意愿等信息,毫无疑问,RCT 无法做到这一点,中医学的优势只有在真实世界的条件下,才能充分地得到实施和发挥。

真实世界的研究在实施中却存在很多难题。与 RCT 把事件理想化、简单化不同,真实世界研究要还原事件发生的真实场景,这就要求把大量变量纳入研究,并且建立变量之间的关系,重构变量演变的复杂系统。这就要求复杂的数学建模和高性能计算,很大程度上依赖于信息科学的进步。正是受到这一技术方面的制约,中医学的真实世界研究一直没有受到人们的关注。随着大数据时代的来临,医疗大数据对研究对象各个维度的刻画加上大数据管理和处理方法的飞跃,再现和重构临床场景,并从不同维度分析和理解数据已可实现。在这一背景下,中医学传统的研究方法或将重获新生。

基于大数据及相关方法学的中医学研究已有较多实践。2016 年,人民卫生出版社出版了中国中医科学院谢雁鸣首席研究员等主编的《中医药大数据与真实世界》,这是国内第一部系统讲解中医药大数据的学术专著。该书系统论述了大数据、真实世界和中医学研究的内在相关性,指出大数据对中医药真实世界研究的巨大推动作用,详细介绍了大数据背景下开展真实世界研究的方法论,包括数据来源、选题、设计、数据仓库构建、质量控制、数据处理分析、报告规范等,辟专章讨论了相关的伦理学问题,并附有大数据真实世界研究的 30 多个实例,既是对理念、方法的诠释,又可为类似的真实世界临床研究提供借鉴。

该书的主编谢雁鸣首席研究员早在本世纪初就敏锐地意识到信息革命给医学科研带来的深刻变革,经过十余年努力,建成国内首个科研用医疗电子数据仓库,收集医疗电子病例 400 余万份,攻克了观察性数据利用中高维混杂因素处理、缺失数据处理、不平衡数据处理等一系列技术难题,开展了近百项研究,初步建立了中医药大数据真实世界研究的方法学框架。该书的出版是团队多年研究成果的总结,也是对中医药真实世界发展前景的判断和展望。

该书由中国工程院院士、中央文史馆馆员王永炎,医学大数据先驱、中华资料采矿协会荣誉理事长谢邦昌教授做序并倾力推荐,是了解和掌握大数据背景下中医药真实世界研究的一本好书。特此推荐!

中国中医科学院中医临床基础医学研究所

盖国忠