

临床实践指南结构化和知识化处理研究综述

张迎萍^{1,2} 范玉玲^{1,2} 胡青^{1,2,3} 梅婧⁴ 顾进广^{1,2,5}

1. 武汉科技大学, 计算机科学与技术学院 武汉 430065;
2. 智能信息处理与实时工业系统湖北省重点实验室 武汉 430065;
3. 荷兰阿姆斯特丹自由大学计算机系 荷兰 1081HV;
4. IBM 中国研究院 北京 100089;
5. 国家广电出版总局富媒体数字出版内容组织与知识服务重点实验室 北京 100038

摘要 临床实践指南是系统开发的多组临床指导意见, 用于帮助医生和病人针对特定的临床问题做出恰当的处理、选择, 决策适宜的卫生保健服务。目前, 临床实践指南大多都是纸质文件, 而国内外对于计算机化临床实践指南有两个关键问题: 其一是如何将基于自然语言的非结构化文本指南转换成基于计算机语言的结构化电子指南 (简称: 结构化); 其二是如何进行知识表示和知识推理, 使得计算机能有效和高效地理解并执行结构化的临床实践指南 (简称: 知识化)。本文介绍了临床实践指南结构化和知识化处理研究现状, 其中详细介绍了 GEM、DeGel、GMT 等将基于自然语言的非结构化文本指南转换成基于计算机语言的结构化电子指南的方法, 并对临床实践指南知识化的相关方法如 Asbru、GLIF、PROforma、GELLO Engine 等做了概述。此外, 基于循证医学的方法论, 本文探讨了临床实践指南的循证之路, 特别是在日新月异的信息时代, 临床实践指南当前常用的循证更新方法。最后, 本文对临床实践指南存在的问题、发展趋势及研究方向进行了讨论。

关键词: 临床实践指南; 计算机化; 知识表达; 知识推理

中图分类号: G350

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID)



基金项目: 国家自然科学基金(61673304); 国家社会科学基金重大项目(11&ZD189); 软件工程国家重点实验室(武汉大学)开放基金 (SKLSE2012-09-07)。

作者简介: 张迎萍 (1992-), 硕士, 研究方向: 语义网, 医学实践指南, Email: 2439811566@qq.com; 范玉玲 (1991-), 硕士, 研究方向: 语义网, 医学实践指南; 胡青 (1984-), 博士, 研究方向: 语义网, 医学人工智能; 梅婧 (1980-), 博士, IBM 中国研究院高级研究员, 研究方向: 知识表示与推理, 医疗数据分析; 顾进广 (1974-), 博士, 武汉科技大学计算机科学与技术学院教授, 研究方向: 语义网, 分布式计算, 智能信息处理, 软件工程。

A Survey of Computerization of Clinical Practice Guidelines

ZHANG Yingping^{1,2} FAN Yuling^{1,2} HU Qing^{1,2,3} MEI Jing⁴ GU Jinguang^{1,2,5}

1. College of Computer Science and Technology, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China;
2. Key Laboratory of Intelligent Information Processing and Real-time Industrial System in Hubei Province, Wuhan 430065, China;
3. College of Computer, VU University Amsterdam, 1081HV, Netherlands;
4. IBM Research China, Beijing 100089, China;
5. Key Laboratory of Rich-media Knowledge Organization and Service of Digital Publishing Content, SAPPRFT, Beijing 100038, China;

Abstract Clinical practice guidelines are systematically developed statements, to assist practitioners and patient decisions about appropriate health care for specific circumstances. Currently, we still faced two key challenges of the computerization of clinical practice guidelines. One is transforming paper-based unstructured guidelines into structured computer language, and the other is how to conduct knowledge representation and reasoning for the structured guidelines to make the computer understand and execute in an effective way. This paper introduced the related work of computerization of clinical practice guidelines in literatures, including (1) the methods of structuration for guidelines, such as GEM, DeGel, GMT, and (2) the methods of knowledge representation and reasoning for guidelines, such as Asbru, GLIF, PROforma, GELLO Engine. We presented the state-of-the-art for evidence-based guidelines, as well as a comparison of different updating methods which are commonly used in evidence-based guidelines based on the trends in evidence-based medicine. Finally, this study discussed the existing problems, the trends and the research direction of clinical guidelines.

Keywords: Clinical practice guidelines; computerization; knowledge representation; knowledge reasoning

临床实践指南 (CPGs^[1]) (以下简称指南) 是系统开发的多组临床指导意见, 用于帮助医生和病人针对特定的临床问题做出恰当的处理、选择, 决策适宜的卫生保健服务^[2]。目前国内外对于指南的主要研究是让计算机去理解临床实践指南的内容和逻辑关系, 并将这些逻辑关系整合到用于临床工作的医护系统中, 这需要对指南进行格式上的转换, 将人能够理解的格式转换为计算机能够理解的格式, 这种转换过程就是临床实践指南的计算机化过程^[2-4]。如何

表示计算机化指南也是目前国内外研究重点, 在此基础上再对指南进行查询、推理等, 可以为计算机化的诊疗系统与临床决策支持系统提供帮助, 同时也会促进合理用药的发展。

1 前言

临床实践指南是用来提高医疗过程和结果并优化资源利用率的文档, 该文档包括指南的目标、医学背景、病人资格标准、证据等, 文

献 [3] 中详细介绍了指南内容及其特点。指南发展已有 30 多年历史, 最开始时医生并不愿意使用, 因为患者的个体差异性。但随着质量问题和病患安全问题的重复出现, 这在一定程度上改变了医生对指南的态度。但由于指南本身固有的如指南一直是以文本格式发布并使用, 包含模糊矛盾的文本等缺陷, 这使得指南在临床实践中的应用举步维艰。

随着决策支持系统的出现, 指南逐渐被正式化、计算机化, 指南在临床实践中的地位越发重要。显然, 对指南进行计算机化有很多优点, 例如, 将指南和临床信息系统、诊疗系统以及电子病历的结合, 可以实时发现诊断或处置错误, 并提醒医疗人员, 从而提高医疗质量; 对于复杂的治疗过程, 根据计算机化的指南内容, 提供详细及时的提醒, 辅助临床诊疗系统管理这个过程, 可以大大减轻医护人员的工作强度和难度。将计算机化的指南作为临床决策支持系统的医学知识来源, 并通过电子病历提供病人数据, 这样可以从根本上保证知识库的权威性和系统的实际应用可行性。因此对指南的计算机化、如何表示计算机可理解的指南成为了指南医学领域重要的研究课题。

早期指南是以医生、专家的共识为基础, 后来指南建议则越来越多以证据为基础。因此指南知识可分为基于共识的临床指南 (Consensus Based Guideline) 和循证临床指南 (Evidence Based Guideline) 两类^[4]。循证指南更强调证据, 它要求研究者尽可能提供当前最可靠的临床研究证据, 同时循证指南中的知识也更具有权威性, 因为它是经过领域的权威专家的集体审定和推荐的。对循证临床指南的研究为医师和其

他人员进行医学诊疗提供了更加准确的建议, 能够清晰界定医疗过程, 减少医疗纠纷。如何对循证指南进行撰写、非循证指南的循证转换、循证指南的语义数据生成等相关问题也是目前指南研究热点。

本文共分为六节, 第一节简单介绍了指南的发展过程、计算机化指南的优势以及目前指南研究热点。第二节详细介绍了指南结构化方法, 比如 GEM, DeGel, GMT, 对它们的特点、结构、使用过程做了重要概括。关于指南的知识表示和知识推理的方法有很多种, 第三节详细介绍了业界比较流行的 GLIF, Asbru, PROforma, GELLO Engine 四种方法。此外, 第四节对循证指南如何撰写、证据如何分级及推荐意见等有简单描述, 特别介绍了循证指南的更新机制。第五节分析了中文指南的现存问题, 同时对指南发展趋势及研究方向进行了讨论。最后一节对指南及其发展方向进行总结。

2 指南结构化

各种指南计算机化项目的实现方法千差万别, 但是, 在对指南这个对象的结构化方法, 大体可以分为两类: 一类是从自然语言处理着眼, 以文档为中心对文本指南进行标记、解读、编码等工作, 将指南“加工”为一篇符合计算机阅读习惯的新文档。另一种则借鉴了图论中的有向图方法, 将指南中关于诊疗过程的内容重新构建成为有向图, 通过图中节点之间的前导、后继关系来形象地呈现指南的内容。

接下来本文主要介绍 GEM^[5], DeGel^[6], GMT^[7]。

2.1 GEM

GEM(Guideline Elements Model): GEM的设计目的是将从指南文档的自然语言格式到计算机可理解的标准化格式的翻译过程简化、自动化。这种方法的特点是不仅将指南中的建议进行了编码,同时还编码了指南和每个建议相关的大量信息,包括建议的理论

依据、支持建议的依据质量(Quality of Evidence)以及指南编写者为每个建议所界定的建议强度。Shiffman 等人^[8]使用 GEM 作为文本指南结构化表示。GEM 是一个基于 XML 的文档模型,它使用多级层次结构来存储临床实践指南中异构知识。图 1 为 GEM 多层结构。

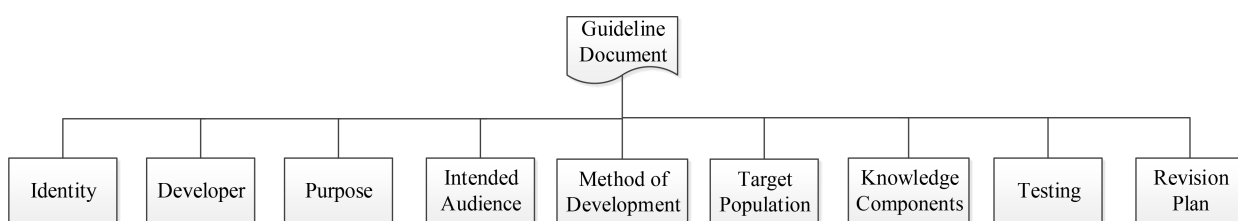


图1 GEM多层结构

图 1 表明 GEM 是一个以指南文本作为根的多层结构,它的主要分支为身份、开发者、目的、预期的观众、目标人群、开发方法、知识组件、测试、评估计划。这个多层结构包括 100 多个离散的标签,利用这些标签,指南信息可以进行标记以及在不同抽象的级别建模。GEM 将文本指南转换成计算机可理解指南的步骤如下:

步骤 1: 对指南文本进行选择;

步骤 2: 将选择的文本放在 GEM 多级层次结构适当的位置,这就是标记。标记是 GEM 最主要的工作,需要对指南知识组件相关的操作进行识别及标记。指南中的建议通常为祈使句,活动作为条件句。条件句可以被表示为 IF[decision variable(s) have value(s)]THEN[action(s)]。决策变量和它的值来描述先行条件,行为描述结果。GEM 不仅可以表示建议、活动信息,同时还能对原因、评估、证据的质量等进行标记。

对文本标记的同时还要进行原子化、去抽

象化、消歧义等操作。原子化是文本指南中提取和重定义单一概念的过程,比如说删除不必要的词汇,修改动词的被动态为主动语态等操作。举个例子“young children consistently requiring symptomatic treatment more than 2 times per week should be given daily anti-inflammatory medication.”该句中的“should be given”就将进行原子化操作化为动词主动态“give”。去抽象化,顾名思义,就是对代词、抽象的表述等进行具体化。消歧义就是对建议建立单一语义的过程。

步骤 3: 构建可执行语句。使用有限的数量的逻辑运算符(连词、析取、否定、条件和括号),指南中的建议便可表示为逻辑声明。在对病人严重程度进行分类时,对哮喘的症状(气喘频率、夜间症状)编码成对应的严重程度分类(轻度间接性哮喘、中毒持续哮喘),毫无疑问,使用基本的语法元素便可完成这种映射。

使用 GEM 方法对文本进行翻译, 最后的结果为 XML 文档, 如图 2。而在 GEM 中基于 XML 的表达形式可能会限制其潜在影响, 因为

在语义 Web 本体语言中, OWL 等在医学信息学中成为主要的知识表达框架。Nam Tran 等人提供了将 XML 翻译成 OWL 的方法^[9]。

```
<identity>
  <title>The Diagnosis,Treatment,and Evalutaion of
  the Initial Urinary Tract Infection in Febrile
  Infants and Young Children</title>
  <citation>American Academy of Pediatrics.
  Practice Parameter.The diagnosis,treatment,and
  evaluation of the initial tract infection in
  febrile infants and young children.Pediatrics 1999;103:843-52
  <guideline.length>9 pages</guideline.length>
</citation>
<release.date>1999</release.date>
<avaliability>
  <electronic>http://www.pediatrics.org/cgi/content/
  full/103/4/e54</electronic>
  <print>Pediatrics (Journal)</print>
  <contact/>
</avaliability>
<status/>
<companion.document>A detailed description of the methods
by which the parameter was derived is available in a technical
report from the American Academy of Pediatrics.
  <patient.resource/>
</companion.document>
  <adaptation/>
</identity>
```

图2 XML文档作为GEM结果^[10]

GEM 中的编码过程是通过对指南文本直接进行标注的方法实现的, 这个过程并不需要计算机编程的知识。这种直接对原文标注额外信息的表示方法最符合认知规律, 也做到了对文章内容、意图的完整保留, 但是, 由于对人工智能、自然语言处理技术依赖过多, 所以目前缺乏应用的实例, 且 GEM 对指南中的歧义问题并没有提出详细的解决方案。Gersende 等人在文献 [11] 中描述了扩展后的 GEM 模型。

2.2 DeGel

DeGel(Digital electronic Guideline Library): 是一个基于网络、模块化的分布式结构, 也是集存储、编辑、检索和基于 Asbru^[12] 临床指南制定的工具集。该方法旨在支持将自然指南翻译

成结构化的文本, 以此来支持临床指南应用程序的开发和实现。为了满足不同规格技能的编辑和每个基于指南护理任务的不同需求, DeGel 采用了基于指南的混合 (多格式) 表示 (hybrid electronic representation)。

在文献 [6] 中详细介绍了 DeGel 框架及将文本指南转换成计算机化指南的过程。DeGel 框架包含一个混合标记本体, 它由两部分组成。其一是文档本体, 它指定知识角色及定义指南资源中的本体; 第二是一个规范标记本体, 它描述一个新的目标本体, 以支持添加到 DeGel 知识库。组成 DeGel 框架的主要工具集包括 URUZ(一个基于 Web 的临床指南编辑器, 使用三级混合表示, 将自由文本指南作为源指南加载到该编辑器中便会产生一个新的指南文

档。同时该编辑器可以修改内容或者添加新的内容,这使得隐形的知识可以转变为更明显的表达)、VisiGuide(指南浏览和可视化工具)、Vaidurya(指南搜索引擎,提供上下文搜索和检索,Vaidurya使用VisiGuide工具来促进可视化、浏览、搜索和检索)、IndexiGuide(支持语义分类指南,便于以后检索,被上传到DeGel库的新分类指南沿着几个语义轴的多个层次结构被执行和定义类型)、Spock^[13](运行时环境)、GESHER^[14](指南获取工具)等。

转换过程如下,专家、医生首先使用URUZ编辑器根据多个语义轴对指南进行分类,同时通过目标本体中的语义标签对文本进行标记,标记之后产生的文档是半结构格式。接着专家医生在工程师的帮助下使用图形的、特定于Asbru的编辑工具将半结构的格式转换为非正式结构,该结构包括特定本体的控制流知识。工程师们再使用本体工具将半正式结构转变为特定于本体正式的、完全结构化的、机器可理解的表示。转变过程如图3所示。

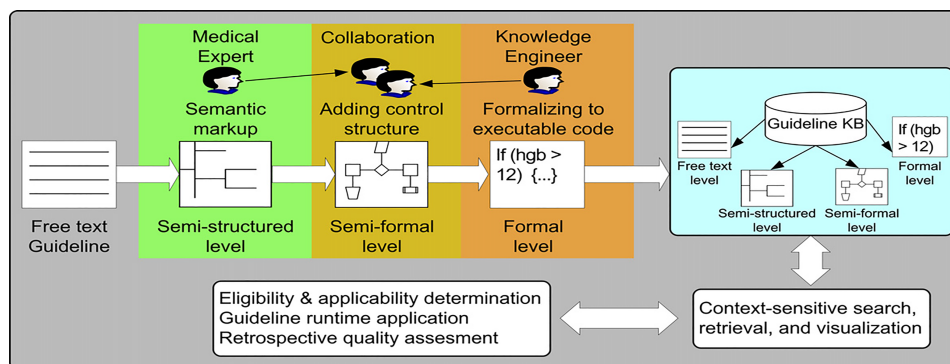


图3 DeGel方法的转换过程

DeGel对指南的表示是混合表示,包括自由文本、半结构化文本、半正式表达和机器可理解表示。这种混合表示使得DeGel方法具有很多优点,对医学指南进行标记后的半结构化文本能够大幅度提高搜索精度^[15],也可利用中间表达对运行的程序进行质量评估等,但该混合本体模型天生的一个缺陷就是要提供各种特定本体编辑和运行工具。

2.3 GMT

GMT(Guideline Markup Tool):是一个指南编辑工具,它支持自由文本指南向正式建模语

言转变,能够维持原指南与正式表达之间的关系。它通过显示原始文本和翻译,让用户清楚Asbru代码的某部分对应原始文本的某元素,使用该方式来简单地将自由文本翻译成Asbru。

GMT有两个特性,其一是它能提供特殊的XML宏,以此加快自由文本指南转换成Asbru建模语言这样的正式表达;其二是能在原始指南和正式表达文档之间建立连接。对连接两个文档相关部分来说,链接是一个简单但有用的概念,它允许文件之间存在一对多的关系。链接能够帮助反复核对文档不一致、加强对翻译过程的理解、验证正式表达的完整性等操作。

在 GMT 的最新版，链接不仅可以连接 HTML 和 XML 文件，还可连接两个 XML 文档。

图 4 显示的截图展示了两个 XML 文档之

间的链接、激活。点击链接的一个端点，另一边拥有相同编号的端点都将被点亮，该特性可被用来寻找 XML 文档哪部分没有链接。

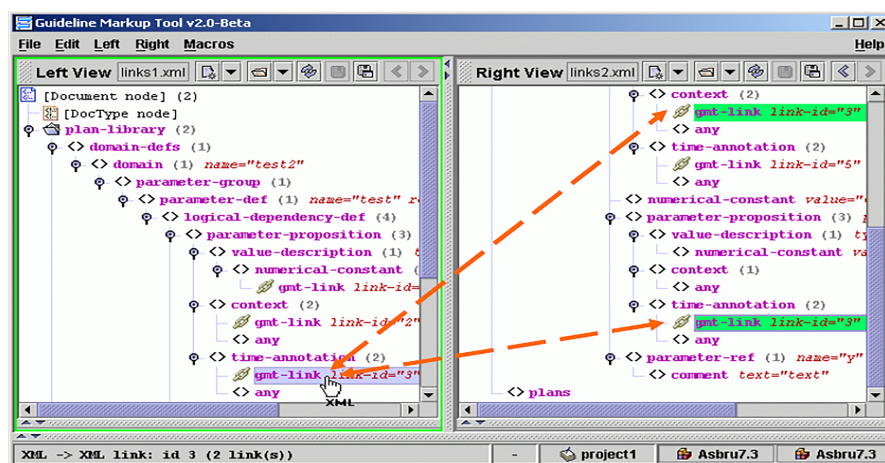


图4 两个XML文档的链接^[7]

宏使用 DTD 定义在 XML 文档中，被设计来支持目标 XML 语言。同时也在开发一种特殊宏编辑器，方便宏文件的创建和修改。DELT/A^[16](Document Exploration and Linking Tools with Add-ons) 是对 GMT 的增强，提供相对简单的方法将自由文本转化为 Asbru。它通过显示原始文本和翻译以及给用户显示某 Asbru 代码对应原始文本的某元素来实现。DELT/A 还可以对 XML 文档进行浏览、可视化和编辑，同时增加了 add-ons，增强 XML 特性来支持半结构化工作，这些 add-ons 通过 DELT/A 宏编辑器实现。

3 指南知识化

指南知识处理的第二个关键问题是如何进行知识表示和知识推理，使得计算机能有效和高效地理解并执行结构化的临床实践指南，即指南知识化。目前主要有三种方式，一种是

采用专用的格式将指南表示成一种形式化、可执行的格式，相关研究工作包括：Arden Syntax^[17]、Asbru^[12]、EON^[18]、GASTON^[19]、GLARE^[20]、GLIF^[21]、GUIDE^[22]、HELEN^[23]、Prestige^[24]、PRODIGY^[25]、PROform^[26]、SAGE^[27] 等；另一种是采用更通用的表示语言如 XML 语言，相关工作包括：CPG-RA^[28]、GEM、HGML^[29]、Steppe^[30]；第三种方式则是尝试将前两种结合起来，典型的项目包括 DeGel 等。

不同的研究项目也采用了不同的形式化表示机制来处理指南知识，目前比较典型的方式包括：(1) 基于规则的方式，如 Arden Syntax；下文 SeSRUA^[31,32] 系统便采用了 DCG 规则表示用药指南^[33]；(2) 基于逻辑的方式，如 PROforma；(3) 基于网络的方式，如 PRODIGY；(4) 基于工作流的方式，如 GUIDE；(5) 基于本体的方式，如 GLIF 等。

3.1 Asbru

Asbru 是一种机器可读, 与时间相关、特定于任务和面向目标的计划表示语言, 是基于特定任务的本体来对指南进行描述与注释。特定于任务的架构^[34]能够分配解决问题领域知识的角色, 也能促进知识的获取和维护。Asbru 旨在体现临床指南和面向时间骨骼计划^[35]的协议, 而骨骼计划是捕获过程的本质, 且会为执行时间的灵活性留出空间的详细计划模式。

Asbru 的主要特征是规定的行为可以连续, 计划可以并行、序列或者按一定顺序执行, 指南中的时间范围和参数可以灵活表达, 计划可以由明确的意图和参数设置构成。而医学领域中的知识具有如行为经常是连续的并产生延迟的影响, 目标通常有时间扩展等特征, 因此 Asbru 能弥补传统计划执行表示的限制, 并很好地适用于如临床领域的动态环境。

Asbru 允许设计者表达骨骼计划的规定动作, 以及被各种解决问题方法支持子任务交叉执行所需的知识角色。对知识角色的定义, 如计划中的参数设置或者选择的约束是用来达到指定的目标, 目标则在不同的抽象级别中是行为和病人状态的时间模式等。Asbru 同时允许将指南的目标、时间维度和不确定性定义为指南内在的一部分, 这有利于指南应用程序的实践与质量评估。

如下代码是 Asbru 的一个例子, 描述的是妊娠期糖尿病指南。该指南规定了几个并行监控和管理计划, 该计划的主体包括 3 个子计划并行运行, 子计划为葡萄糖监测、营养管理和胰岛素信号监控。

(FILTER-PRECONDITIONS

```
(one-hour-GIT (140, 200) pregnancy
  [[24 WEEKS, 24 WEEKS], [26 WEEKS,
26 WEEKS], [_ , _], CONCEPTION])
(SETUP-PRECONDITIONS
  PLAN-STATE one-hour-GTT COMPLETED
  [[24 WEEKS, 24 WEEKS], [26 WEEKS,
26 WEEKS], [_ , _], CONCEPTION])
;; The patient must have completed a glu-
cose-tolerance test (another plan in the library)
(SUSPEND-CONDITIONS
  (STATE(blood-glucose) HIGH GDM-Type-
II
  [[24 WEEKS, 24 WEEKS], [DELIVERY,
DELIVERY], [4 DAYS , _], CONCEPTION],
(SAMPLING-FREQUENCY 24 HOURS )))
;;suspend if high blood-glucose level exists
for at least 4 DAYS
(ABORT-CONDITIONS
  (insulin-indicator-conditions TRUE GDM-
Type-II *
  (SAMPLING-FREQUENCY 24 HOURS )))
(COMPLETE-CONDITIONS
  (delivery TRUE GDM-Type- II * (SAM-
PLING-FREQUENCY 24 HOURS )))
(REACTIVATE-CONDITIONS
  (STATE(blood-glucose) (OR NORMAL
SLIGHTLY-HIGH) GDM-Type-II
  [[24 WEEKS, 24 WEEKS], [DELIVERY,
DELIVERY], [4 DAYS , _], CONCEPTION],
(SAMPLING-FREQUENCY 24 HOURS )))
(DO-ALL-TOGETHER
  (glucose-monitoring)
```


(nutrition-management)

(observe-insulin-indicators)))

目前对于 Asbru 的研究包括数据抽象化、指南原则协议编写、信息可视化及协议验证与确认。时态数据抽象给在重症监护室中监控仪器产生的底层数据和在治疗计划中使用的高层次概念造成了不一致,为了解决数据抽象化问题,提出了传播和抽象的重复模式算法。该算法严格和人类感知图形匹配,并提取不可见的特征。阿姆斯特丹的人工智能部门对于指南原则协议编写这个问题,正在开发一个中间表达来可视化 Asbru 语言层次结构的上层部分,作为 HTML 框。维也纳科技大学正在研究一种可视化用户界面 (AsbruView) 来处理 Asbru 表示的治疗计划 CareVis^[36]。

3.2 GLIF

GLIF(Guideline Interchange Format): 即指南交换框架,是一整套将临床实践指南应用到现实临床工作的解决方案。研发 GLIF 的目的

是建立可共享的临床实践指南,实现临床决策支持。它借鉴了图论中的有向图方法,将指南中关于诊疗过程的内容重新构建成为了有向图,通过图中节点之间的先导、后继关系来形象地呈现指南的内容。

GLIF 对于指南的抽象化,采用了 3 层架构方法,分别是概念层、逻辑层、运行层。GLIF 是由人读懂指南后,按照对其内容的理解,将指南中的过程性信息抽象成流程图,指南中的医学概念、术语则以 HL7^[37] 形式编码、存储在本体中。而以流程图的形式描述指南中的过程性信息,就体现在概念层的内容中,例如疾病的治疗流程、异常情况的处理方法等,在这一层都会被构建为有向图。

GLIF 表达包含 GLIF 模型及 GLIF 语法^[38], GLIF 模型包含一系列指南实体的类、类的属性以及属性值的数据类型。为了将指南根据 GLIF 模型进行编码,还需使用 GLIF 语法表示指南知识、GLIF 语法指定编码在内的文本文件的格式。图 5 为 GLIF 模型。

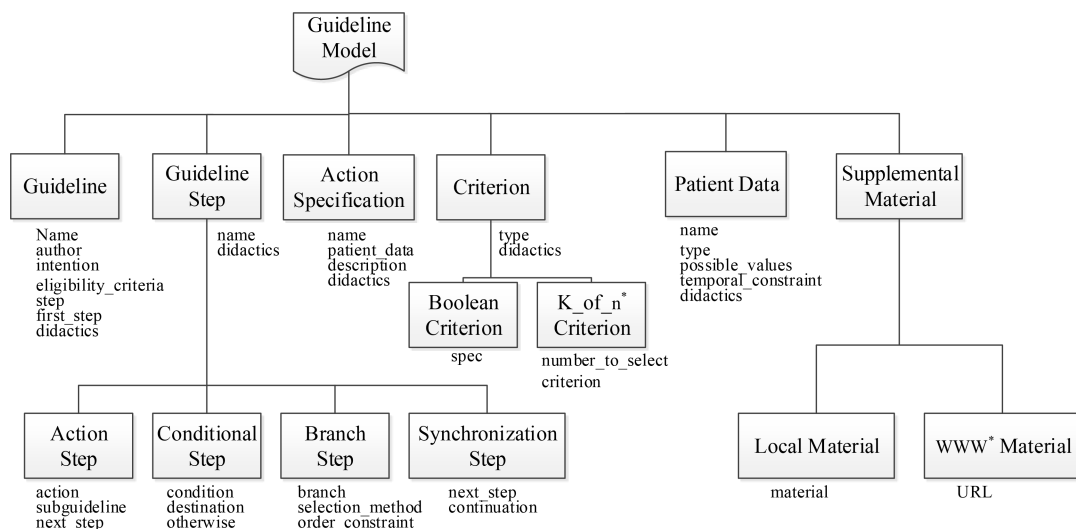


图5 GLIF模型

规范的指南包括 4 个步骤, 分别为行动步骤、条件步骤、分支步骤以及同步步骤。行动步骤表明在病人治疗过程中的临床行为, 其中的 subguideline 属性提供行为细节, 每个行为都包含一个行为说明和指向下一个步骤的指针。条件步骤直接表示从一个步骤到另一个步骤的控制流。如果条件步骤中属性 destination 的值为真, 控制流便执行由 destination 属性定义的步骤, 如果为假, 便执行 otherwise 属性定义的步骤。分支步骤用来处理多步骤指南, 定义步骤按特定的顺序还是并行执行。同步步骤使用来结合分支步骤。

怎样用 GLIF 语法根据 GLIF 模型来表示指南知识, 文献 [21] 中讲解了一个详细的例子。对指南中这样一段话“高危患者应该接受疫苗预防。高危患者包括医疗护理工作者、超过 65 岁的病患及 12 岁以下的儿童。12 岁以下儿童应接受小儿剂量, 其余人接受成人剂量。”该指南的 GLIF 编码如下所示。

Guideline Example

```
{ name="Guideline for Vaccine X";
  authors=SEQUENCE 1{"MAY Doe, MD"};
  eligibility_criteria=NULL;
  intention="Decide whether to recommend the
Generic vaccine and at what dosage";
  steps=
    SEQUENCE 8
    {(Branch_Step 1); (Action_Step 1); (Action_
Step 2);
    (Synchronization_Step 1); (Conditonal_Step
1);
```

```
(Conditonal_Step 2); (Action_Step 3);
(Action_Step 4);
};
first_step=(Branch_Step 1);
didactics=
  SEQUENCE 1
  { Supplemental_Material 1
    { label="critique";
      MIME_TYPE="text/plain";
      material="Published guideline does not
contain explicit eligibility criteria.";}
  };
Branch_Step 1
{ name="collect data";
  branches=
    SEQUENCE 2
    {(Action_Step 1);
    (Action_Step2)};
  selection_method=all_of;
  order_constraint=any_order
  didactics=SEQUENCE 0{};
}
Action_Step 1
{ name="Get occupation";
  action=.....; }
Action_Step 2
{ name="Get age";
  action=.....; }
Synchronization_Step 1
{ name="wait until data collected";
  next_step=(Conditional_Step 1);
```

```

continuation=wait_for_all;
didactics=SEQUENCE 0{};
}
Conditional_Step 1
{ name="Age<12? ";
condition=
    Boolean_Criterion 1
    { type=k_two_valued;
      spec="AGE<12";
      didactics=SEQUENCE 0{};
    };
destination=(Accion_Step 3);
otherwise=(Conditional_Step 2);
didactics=SEQUENCE 0{};
Action_Step 3
{ name="Pediatric dosage";
action=
    Action_Step 3
    {name="Administer pediatric dosage";
      intension="Administer pediatric vaccine
dosagerr;
      pacient_data=SEQUENCE0{};
      description="inject 1 cc of vaccine X into
muscle";
      didactics=SEQUENCE0{};
    };
subguideline=NULL;
next_step=NULL;
didactics=SEQUENCE 0{};
}

```

完成该编码首先是收集数据，该步骤为一个分支步骤，包括“得到剂量使用说明”行动

步骤和“得到年龄判断”行动步骤，分支步骤说明这两个行动不分先后顺序。直到两个数据收集完整后，执行同步步骤。接着指南使用一个条件步骤来判断病患是否小于 12 岁，若是则执行行动步骤“使用小儿剂量进行注射”，否则进入另一个条件步骤来判断病患是医护人员还是大于 65 岁患者，任何一个条件满足，就执行 destination 属性定义的行动步骤“使用大人剂量进行注射”，如果都不符合则结束。

GLIF 能够在不同的医疗机构和系统平台上应用并与电子病历 (EMR) 系统进行整合，从而实现自动的提醒或警示、决策支持与任务管理、患者诊疗预约、护理计划和医疗质量评估等。GLIF 发布的第一个版本是 GLIF2，目前 GLIF3^[39] 发布是为了解决 GLIF2 的一些限制缺陷，GLIF3 对 GLIF2 的改进主要包括对 GLIF 模型和语法的实质性改变。

GLIF3 旨在建立 GLIF2 设定的框架以及通过引入新的结构、程序功能并扩展现有的结构来定义更正式的决策标准、行为规范和患者数据。GLIF3 包含一个正式表达语言 (GELLO^[40] 面向对象表达语言) 来表示决策标准和病人状态；分层的病人数据模型使得 GLIF3 步骤能够涉及到由统一术语定义的病人数据项。目前，GLIF3 中已建立了基于 Protégé 的抑郁、流感、咳嗽、高血压、甲状腺病和头痛等编码化指南本体和有效性工具的示例^[41]。文献 [42] 中对 GLIF3 和 GLIF2 进行了比较。

任何语言都含有执行引擎，文献 [43] 中详细介绍了 GLIF3 执行引擎 GLEE。GLEE 的执行模型采用“系统显示，用户控件”的方法来执行编码指南。GLEE 除了作为 GLIF3 指南表

达来支持指定函数的接口,同时还提供到电子病历和其他临床程序指定的接口,以此促进与其他临床信息系统之间的整合。

3.3 PROforma

PROforma 是一种可执行过程建模语言,已被用于建造和部署一系列决策支持系统、指南和其他应用程序。在 PROforma 中,指南被建模成一系列的任务和数据,任务又按层次结构组成计划。PROforma 的任务模型划分为计划、决策、行为和询问 4 个类。行为代表需要在外部环境执行的一些程序,如用药或者更新一个数据库;在指南中,询问代表信息需要从人或者外部系统获得;当选择出现时就需要进行决策,比如说是否需要治疗一个病人或者进行下一步的调查;计划是收集因为某些原因组合在一起的任务,可能是因为他们需要共享同一个目标、使用公共资源后者需要在同一时间完成。

PROforma 过程可以概略地表示为有向图,节点表示任务,弧表示调度约束。按约定,计划可用圆角矩形表示,决策是圆,询问为菱形而行为用正方形表示。属性的值决定它如何被执行,任务又有许多属性,本文只简单举几个例子。每个任务都有的属性,“标题和描述”用来提供简短的评价、“任务调度的约束”逻辑约束用来防止一个任务在其他任务还没结束时就开始、“前提”当任务开始时该表达式必须为真。特定的任务还具有独特属性的子类。

在文献 [26] 中描述了一个指南的例子,内容为“在两周内,所有患者需将他私人医生对他乳腺癌症状的诊断说明给专家顾问审查。”这个指南包含 5 个任务。询问临床信息描述了指南

需要的信息,如病人的年龄和性别等信息。诊断决策定义了赞成或者反对紧急转诊(2 周内)、非紧急转诊、不转诊等行为的理由,这 3 个行为的属性值描述了该如何做。

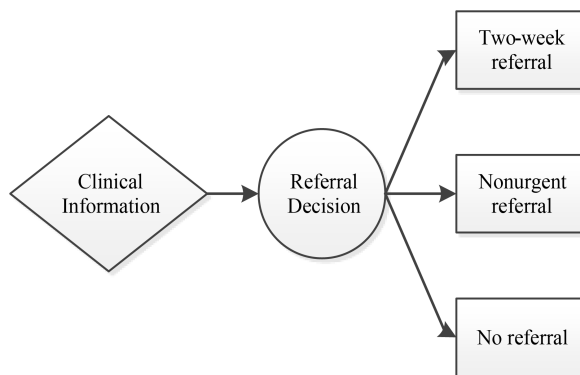


图6 PROforma表达的例子

图 6 中的箭头显示调度约束,比如诊断决策必须在临床信息完成之后执行。有些任务还可能包含前提,在这个例子中,只有那 3 个行为有前提条件,表示为

$\text{result_of}(\text{'Referral Decision'}) = \text{'Two week referral'}$ 。

PROforma 是捕获指南和护理路径的交换格式,这些指南可能在不同的软件平台或不同的编辑工具上运行。我们相信标准的 PROforma 指南会在不同环境下编辑,如 REACT^[44] 项目就是将普通的 PROforma 指南定制为个性化的病人护理计划。PROforma 这种面向任务的指南建模技术也将是医学知识传播的主要工具。

其他比较著名的方法还包括 Arden Syntax、GUIDE 和 PRODIGY。Arden Syntax 语法编码知识库的医学知识作为医学逻辑模块 (MLMS) 标准正式的程序语言,因此该语言是一种通过 MLMS 发展起来的基于规则的形式。雅顿语法没有复杂的结构,但同时提供显示链接数据,

但又因 Arden Syntax 缺乏标准数据库联系以致于阻碍了知识的传播,并不兼容雅顿数据模型。但文献 [45] 中定义了一个标准化数据库联系的数据模型,并提供面向对象特性,同时保持向后兼容。GUIDE 是基于组件的多层体系结构,将临床指南中的医学知识整合成一个形式化的模型,并与 workflow 管理系统和电子病历技术形成协议。GUIDE 模型是基于 Petri Nets^[46],一种严格的形式主义。PRODIGY 使用一个基于任务的形式来表示慢性疾病的管理,并允许指南被组织成病人场景、管理决策和行动步骤的一个网络。

de Clercq^[47] 等 人, Isern and Moreno^[48] 和 Sonnenberg and Hagerty^[49] 在文章中对计算机可执行指南表达方式做了综述。在文献 [50] 中更好地概述了形式化临床指南的方法,他们比较了 6 种常用的计算机可理解指南模型,来确定它们之间的共性与差异。由于这几篇文章对指南建模方法进行了详细的研究,本文便不再做过深讨论。

3.4 GELLO Engine

GELLO 是一种面向对象的查询和表达式语言,用于临床决策支持 (CDS)^[51],于 2005 年出版,并被批准为 HL7/ANSI 规范标准。语法上,GELLO 基于对象约束语言 (OCL),适用于面向对象数据模型。GELLO 的基础数据模型被称为“虚拟病历”(vMR),GELLO 实施文献^[52]中有两种方式分析与开发基于 CDS 数据需求的多国家多机构的 HL7 vMR 标准。一种是通过编译器生成可执行代码将 GELLO 表达式翻译成另一种语言,另一种是建立一个 GELLO 引擎

来评估本地 GELLO 表达式。显然,前一种选择需要由各种目标语言进行临时翻译,而后者更通用。

在本文中,我们介绍了一个符合 OCL 标准的 GELLO 引擎^[53]的实现(为便于讲解,下文中称为 GELLO 引擎),该引擎已被用于慢性疾病管理的基于临床指南的决策支持系统。GELLO 引擎的目标是根据临床数据评估 GELLO 表达式以得出临床结论(诊断结果、治疗计划等),其中 GELLO 表达式是参考 vMR 的数据模型的 OCL 表达式。其实现分四个步骤,分别是实施 vMR 模型、定义 GELLO 表达式、输入临床数据以及输出执行评估。

图 7 是 GELLO 引擎实现的三层模型,它包含模型层、配置层以及服务层三层。

模型层:负责 GELLO 的底层 vMR 模型的实现,它包含一个操作 HL7 数据类型的函数实现的核心模块,其中使用本体推理器来计算概念描述符间蕴含的关系。

配置层:为了适应跨临床机构的各种部署环境,配置层提供了两个可配置的组件——模式注册表和本体库。如果作为输入到服务层的临床数据不是 vMR 形式,则模式注册表可以帮助引擎理解输入临床数据的模式并将其转换为 vMR。由于 GELLO 表达式通常包含术语,例如用于观察代码的 SNOMED CT,因而在配置层中包含一个可配置的本体库来加载配置层中的相关术语以便于引擎可以通过引用本体库来访问它们。

服务层:以临床数据和 GELLO 表达式作为输入,并将评估结果作为输出。如图 7 所示,如果输入临床数据是以其他格式而不是 vMR,

则 vMR 转换器将执行转换任务，其中输入临床数据的模式已经通过配置层注册。同时，考虑到 GELLO 完全符合 OCL，我们利用 OCL 引擎来解析输入的 GELLO 表达式，其中所有功能计算都被传递给底层的 vMR 模型实现。

图 8 是文献 [53] 中 GELLO 引擎使用的一个例子。图中左栏是 CDA 中临床数据的一个片段，其描述了第一行中的血糖值为 120mg/dL 并诊断为第二行中的 2 型糖尿病。在右栏中，首

先定义一个 GELLO 表达式，以评估患者的血糖水平是否高于 7mmol/L 的阈值，然后是第二行中的另一个 GELLO 表达式，以评估患者是否患有糖尿病。注意到 GELLO 引擎提供了物理量比较 (PQ) 和概念描述符 (CD) 的含义这样的数据类型函数。因此，根据 1mmol/L = 18mg/dL 的事实，引擎的第一个评估结果为假，第二个为真，在 SNOMED CT 中将糖尿病 2 型归为糖尿病。

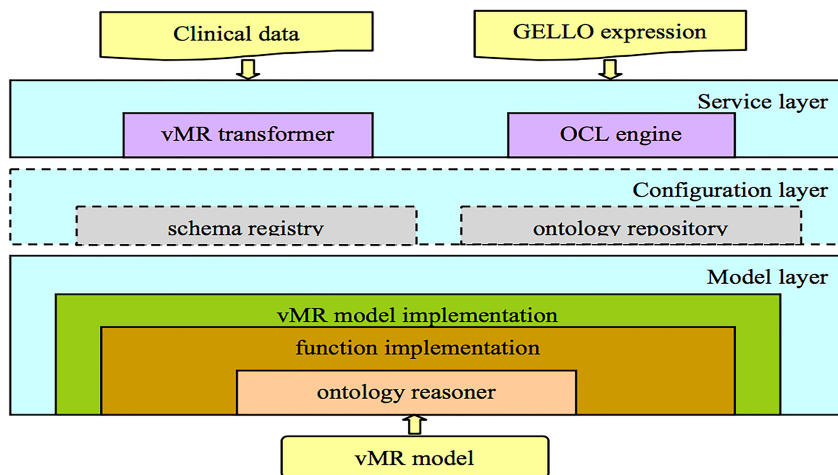


图7 GELLO引擎三层模型

Clinical data (in CDA)	GELLO expressions
<pre><observation classCode="OBS" moodCode="EVN"> <code code="1558-6" codeSystem="2.16.840.1.113883.6.1" codeSystemName="LOINC" displayName="Glucose p fast SerPl-mCnc"/> <statusCode code="completed"/> <effectiveTime value="20104071530"/> <value xsi:type="PQ" value="120" unit="mg/dL"/> </observation></pre>	<pre>package vMR context Patient def: BG : CD = self.factory.CD('1558-6', 'LOINC', 'Glucose p fast SerPl-mCnc') def: threshold : PQ = self.factory.PQ('7', 'mmol/L') def: obs : Sequence(LaboratoryObservation) = self.isAssociatedWith.laboratoryObservation obs -> exists(testCode.equal(BG) and value.oclAsType(PQ).greaterThan(threshold))</pre>
<pre><observation classCode="OBS " moodCode="EVN"> <code code="14657009" codeSystem="2.16.840.1.113883.6.96" codeSystemName="SNOMED CT" displayName="Established diagnosis"/> <statusCode code="completed"/> <effectiveTime value="201004071630"/> <value xsi:type="CD" code="44054006" codeSystem="2.16.840.1.113883.6.96" codeSystemName="SNOMED CT" displayName="diabetes mellitus type 2"/> </observation></pre>	<pre>package vMR context Patient def: DM: CD = self.factory.CD('73211009', 'SNOMED CT', 'diabetes mellitus') def: obs : Sequence(ProblemObservation) = self.isAssociatedWith.problemObservation obs -> exists(problemCode.imply(DM))</pre>

图8 GELLO引擎输入样本

与独立的 GELLO 实现（如 Medical Objects 开发的 GELLO 创作工具^[54]）相比，符合 OCL 的 GELLO 引擎无疑可以从开发良好的 OCL 工具中获益。GELLO 引擎的新特性包括为 HL7 数据类型功能和 GELLO 工厂初始化功能提供支持；另外，因为将本体论引入到 GELLO 引擎中，也使得概念描述符的含义更完整和完备。然而，因为不兼容的术语是并行使用的，这对于可扩展的临床决策支持是一个重大挑战。

4 循证指南更新

4.1 循证指南

早期指南是以医生、专家的共识为基础，后来指南建议则越来越多以证据为基础。对循证临床指南的研究为医师和其他人员进行医学诊疗提供了更加准确的建议，能够清晰界定医疗过程，减少医疗纠纷和不适当的护理。由于循证指南的重要性，其撰写过程与以往的非循证指南撰写过程也大不相同。为提高指南质量，一些国家制定了如何撰写和评价循证指南的“指南”。如 AGREE^[55] 协作网是一个旨在改善临床实践指南质量和作用的网络，该协作网为指南的制定、报告的评价提供了基于互联网的共享网络。

文献 [56] 中详细介绍了如何撰写循证指南，包括相关临床问题，系统检索文献和对证据等级进行评分的正确方法。首先明确指南的总目标、特殊的临床问题和目标人群，接着成立专门的指南制定小组，进行指南开发。指南需严格制定，首先对证据进行检索与筛选，目前检索的方式主要以电脑搜索为主，但也不应排除

手工检索^[57]。接下来是证据分级与推荐意见的形成，最后是对指南进行修改、评审及定稿。

对于证据分级与推荐意见，目前被广泛接受和使用的证据分级划分标准是牛津大学循证医学中心的证据等级标准^[58]。牛津标准仍将证据分为 5 级，但对每一级进行了细化，俗称新五级。该标准引入了分类的概念，把临床问题分为治疗、预防、病因、诊断、预后、危害和经济学七个方面，同时对分类标准进行了调整和细化，更具针对性和适用性。文献 [59] 中详细介绍了证据分级的演变过程，详细的牛津证据等级标准请参阅文献 [58]。对于推荐意见，AGREE 认为有 3 种类型的推荐意见将被考虑：

1) 基于高强度证据的推荐意见，通常无争议，除非重要的证据有过错或则被曲解。2) 基于好的证据的推荐意见，多数人认为这种证据可被推断为对临床实践有用。3) 推荐意见无证据存在，但又与医疗保健的重要方面有关，将其用于临床实践能取得共识。

图 9 为 SIGN^[60] 指南检索证据检索与评价流程图。

4.2 指南更新

循证临床指南的目的是帮助医生和患者就特定的临床情况做出适当的医疗保健决策。为了根据最新的医学研究证据为医疗实践服务，应该定期更新这种循证医学指南。检测指南更新的相关证据的一种常用方法是使用来自指南推荐的一组术语，并且在诸如 PubMed 的生物医学搜索引擎上创建查询，对所选择的术语子集进行排序以搜索相关的新证据。然而，因为在指南建议中通常缺少上下文信息（例如时间

和位置，用户配置文件，主题等），使得指南推荐中出现的术语并不总是涵盖我们搜索所需的所有信息，这导致搜索发现的相关论文的大

小通常非常大（即数百甚至数千），搜索精度低，因而医疗专业人员很难找到哪些文件对更新指南有用。

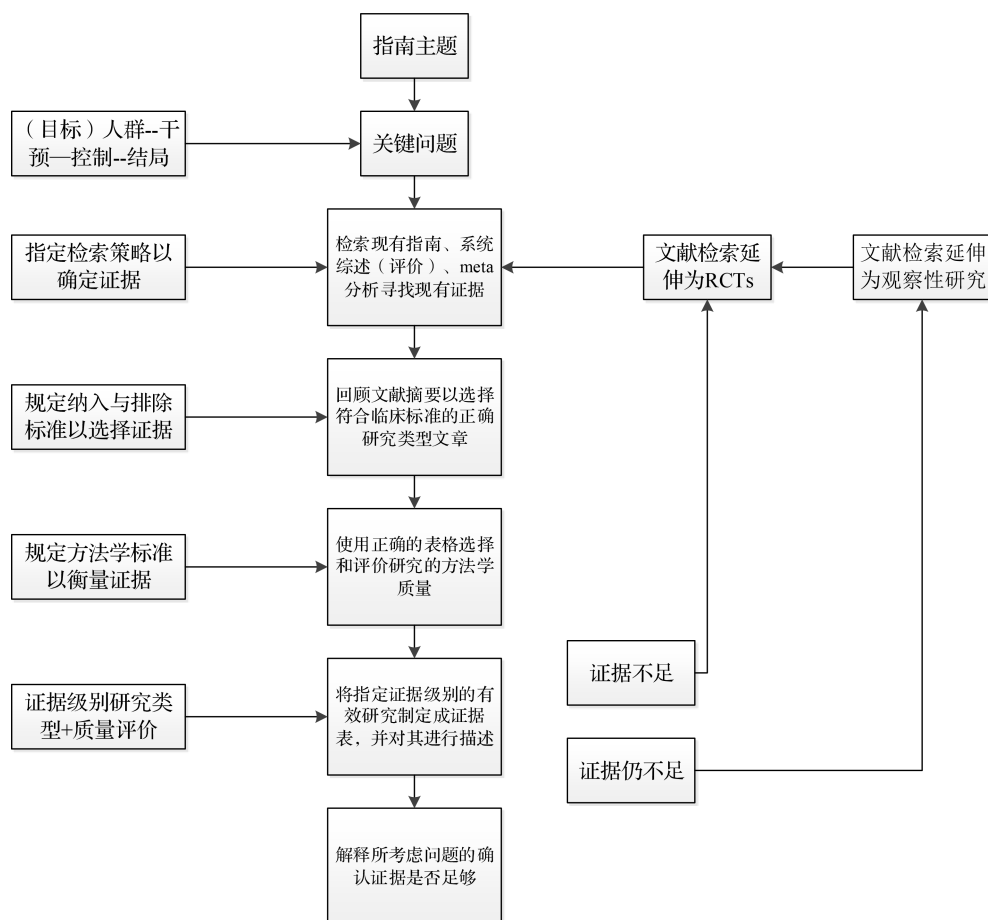


图9 循证指南指定流程图^[61]

理想情况下，一旦有新的医学文献发表，就需要考虑新的医学文献是否能成为支撑医学指南部分更新的证据，从而达到循证医学指南实时更新的目的。但是，由于医学出版物数量庞大，指南的更新往往落后于医学出版物。医疗用品的数量和医疗信息的数据大小不仅非常大，而且更新频繁。例如，仅 2013 年，PubMed 包含超过 2400 万次来自 MED-LINE 的生物医学文献的引用。因此，传统的手工指南

更新不仅费时费力，而且很有可能刚更新过的指南就已经过期了。为了解决指南更新和医学文献更新周期不一致的问题，目前提出了一些利用信息检索或机器学习技术自动找到相关新证据的方法。Reinders 等人^[62]描述了一个基于 MeSH 术语及其 TF-IDF 权重的系统，为指南更新找到相关的新证据，但该系统有以下缺点：i) 使用 MESH 术语集。如果查询词不属于 MESH 术语集，那么查询精度就大大降低。ii) 通过

TF-IDF 权重来得到查询词集,意味着必须收集大量过去相关的所有文献,这项工作同样非常耗时。iii) 返回的相关文章的数量有时太大(有时甚至是几百万),因此专家无法检查证据是否对指南更新有用。Iruetaguena 等人^[63](Iruetaguena 等, 2013)也提出了一种找到新证据的方法,该方法是基于通过搜索 PubMed 网站收集所有相关文章,然后使用 Rosenfeld-Shiffman 滤波算法来选择相关的文章,该方法的返回结果很优秀的,但精度非常低(10000 篇文章只包含 7 篇目标文章)。在文献[64]中,胡等提出了一种使用语义距离度量来自动查找相关新证据来更新指南的方法。该文章中首先通过自然语言处理工具 Xerox 提取出指南结论文本中的候选术语词,使用 Xerox 工具的好处,相比 MESH 术语集,通过 Xerox 提取的术语集更丰富。其次通过语义距离的计算(语义距离的计算公式是基于医学文献中术语词的共现频率设计的),确定候选术语集之间的远近关系,并依据语义距离的远近关系对候选术语词排序。最后通过逐步添加排序后的术语词来构建查询语句,通过对查询返回结果的评估算法来确定最佳查询语句(评估算法是基于查询词的个数,查询返回的相关结果数以及查询结果所包含原始证据的个数来计算的),从而确定最优查询术语词集合。这种方法不依赖语料库,仅仅通过查找 PubMed 等医学文献库就可以容易获得,且计算结果相关稳定。在此方法的基础上,胡等在此基础上进一步提出了改进算法^[65],即将主题词纳入到候选术语集中,以主题词为中心词的算法来构建查询条件,以便提高相关最新证据的检索效果。在计算得到候选术语词之间

的语义距离后,默认设置主题词的排序次序优先于其他非主题词术语。通过实验,该改进算法大大提升了目标证据的搜索精度,即从 18% 增加到 41%。文献[66]进一步提出了对查找的最新证据进行质量级别的筛选方法。基于主题词为中心的最新证据查找方法,虽然提升了相关证据的查找精度,但搜索的相关医学证据范围依然不够精准,因此提出基于期刊质量排序的方法,筛选出质量级别比较高的相关证据。如果理想的相关医学证据的返回结果是 300 篇的话,通过期刊质量排序的筛选办法,能有效地保留相关高质量的医学证据,而过滤掉质量不太理想的医学证据。

在未来的工作中,我们将进一步提升指南更新相关证据的查找算法,目前考虑基于本体的语义距离来度量候选术语词间的语义关系,并以此为基础构造查询语句,以便查找相关最新证据。另外也在考虑根据旧版本指南的证据间的引用关系来查找相关最新医学证据,以便支撑循证指南的更新。

5 评价与建议

5.1 存在的问题

近二十多年来已经有一系列的面向医学指南的形式化工具被推出。同时,随着语义技术的发展,也促使了基于语义技术的医学指南知识处理技术的发展,已经有一些初步的技术方案被提出。但仍然有很多问题需要解决:

(1) 医学指南中的许多知识都是针对个性化诊断的,这些知识的一个显著特征就与时间和事件紧密相关。虽然在医学领域与时间相关的研究

成果也非常多,但大多局限于自然语言处理领域^[82,83];在医学指南知识表示方面,尚不能很好地刻画和处理这些与时间和事件相关的信息。

(1) 目前的医学指南知识表示方法中,大多采用专用的语言来表示知识,由于其非通用性,每种表示机制必须设计其对应的执行引擎。指南知识很广泛,一旦内容发生调整,其执行引擎也需要做很大调整,这就限制了其可扩展能力。像 GLIF 等表示语言虽然支持 RDF 等通用的知识表示机制,但也仅局限于和 HL7 等标准数据进行映射,其核心仍然采用基于 Action 的表示机制。

(2) 目前的研究大多基于共识指南的知识表示问题。能否通过自动化或半自动化的知识管理与更新机制,使得新的医学成果能够更快地与现有的指南知识相结合,并更有效地被纳入到医学决策支持系统之中是目前医学应用较迫切的问题之一。

(3) 目前的表示方法中,并不适宜于在海量应用环境进行大规模指南解释及推理。而从系统实用性的角度来看,由一个大城市统一建设大型的临床知识处理中心系统,各医院与中心系统通过网络连接,在医院内部建设相应的局部处理系统,这种多级的体系就需要能高效处理相关临床知识。在此基础上对知识进行解释及推理,更是临床辅助诊断的关键。

5.2 发展趋势

临床实践指南旨在提高护理质量,减少不合理的做法以及降低医疗成本。因此将临床实践指南规范化成计算机可理解的指南(CIGs^[67])是临床决策系统的关键。在 CIG 发展的整个生

命周期包括以下八个研究^[68]: (1)CIG 建模语言; (2)CIG 知识获取和规范方法论; (3)CIG 与电子病历的整合以及工作流; (4)CIG 确认与验证; (5)CIG 执行引擎和支持工具; (6)CIG 中的异常处理; (7)CIG 的维护,包括分析临床医生的建议、版本控制和改革; (8)CIG 分享。

利用日益成熟的语义技术,设计一个标准化的临床知识表示及推理机制,支持循证医学指南的表示及智能更新,集成主流的医学及生命科学开放链接数据,支持海量数据环境下的指南知识高效推理,达到临床知识指南的实用化。目前相关项目的研究,让我们以后可以致力于以下几个研究方向。

1)CIG 的共享;医学指南中的许多知识都是针对个性化的,如何使多个计算机可理解指南适用于伴有临床状况的病人^[69],或者将指南中的建议应用到个体的病患身上?目前在研究该话题的项目包括 K4CARE^[70]项目,该项目使用一个本体来支持临床决策,对本体的定义、相关疾病症状之间的关联和使用的方法详见文献[70]。指南交互检测助理(GLINDA)^[71]项目也在进行类似研究。

2)循证指南知识处理机制;包括循证医学证据的采集,以及循证医学指南知识与询证指南证据的关联性分析,即如何将一个询证指南证据与相对应的指南知识关联起来,这样便于指南进行更新或验证。如何将非循证指南进行循证转换、循证指南的语义数据生成等问题都是循证指南研究的热点。

3)通用化指南知识处理机制;基于语义对指南进行通用化处理,可扩展某些语言知识表达机制。在充分借鉴现有指南知识的处理机

制基础上,设计一种通用的临床指南知识处理机制,在通用描述语言的基础上设计基于语义的指南表示及推理机制,通用表示语言包括XML、RDF^[72]、OWL^[73]等。

4) 指南知识的验证机制:中文指南大多为共识性指南,因此中文环境下的指南知识验证的一个特殊性问题就是如何对共识性指南进行验证。除了对指南进行评价和验证还需讨论指南知识与指南证据关联度验证,及指南知识一致性验证。

5) 基于海量语义数据的查询和推理机制:在现有的知识上,集成主流的医学及生命科学开放链接数据,支持海量数据环境下的指南知识高效处理,以此才能达到临床指南知识的实用化。例如欧盟第七框架项目 LarkC^[74] 平台是一个可以参考的海量语义数据处理平台。

6 结语

对指南知识处理的第一个关键问题是如何将文本指南转换成计算机可理解的指南,第二个重要问题是如何表示可理解的指南。这两个问题是建立计算机化的诊疗系统与临床决策支持系统的基础,只有将人能够理解的指南格式转换为计算机能够理解的格式,才能对指南进行深一步的研究。尽管相关内容已经有了不错的成果,但对其的研究仍需继续。

参考文献

- [1] Field M J, Lohr K N. Guidelines for clinical practice: from development to use[M]. Washington, D.C: National Academy Press, 1992
- [2] 赵亚利, 崔树起. 国际临床实践指南的研究进展[J]. 全科医学临床与教育, 2004, 2(3):176-178.
- [3] 何雨生, 孙宏宇. 计算机化临床实践指南研究进展[J]. 中国数字医学, 2007, 2(1):10-15.
- [4] 李毅, 赵军平, 李书章. 计算机化临床实践指南的研究和实现[J]. 中国医疗器械杂志, 2009, 33(6):407-409.
- [5] Karras B T, Nath S D, Shiffman R N. A preliminary evaluation of guideline content mark-up using GEM--an XML guideline elements model[J]. Proc Amia Symp, 2000, 7(1):413-417.
- [6] Shahar Y, Young O, Shalom E, et al. A framework for a distributed, hybrid, multiple-ontology clinical-guideline library, and automated guideline-support tools[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2004, 37(5):325-344.
- [7] Votruba P, Miksch S, Seyfang A, et al. Tracing the formalization steps of textual guidelines[J]. Studies in Health Technology & Informatics, 2004, 101(101):172.
- [8] Shiffman R N, Michel G, Essaihi A, et al. Bridging the Guideline Implementation Gap: A Systematic, Document-Centered Approach to Guideline Implementation[J]. Journal of the American Medical Informatics Association, 2004, 11(5):418-426.
- [9] Tran N, Michel G, Krauthammer M, et al. Embedding the guideline elements model in web ontology language[C]. AMIA Symposium, 2009:645.
- [10] Shiffman R N, Karras B T, Agrawal A, et al. GEM: a proposal for a more comprehensive guideline document model using XML[J]. Journal of the American Medical Informatics Association, 2000, 7(5):488-498.
- [11] Georg G, Séroussi B, Bouaud J. Extending the GEM model to support knowledge extraction from textual guidelines[J]. International Journal of Medical Informatics, 2005, 74(2):79-87.
- [12] Shahar Y, Miksch S, Johnson P. The Asgaard project: a task-specific framework for the application and critiquing of time-oriented clinical guidelines[J]. Artificial Intelligence in Medicine, 1998, 14(1-2):29-51.
- [13] Young O, Shahar Y. Spock: A Hybrid Model for Runtime Application of Asbru Clinical Guidelines

- The Guideline Hybrid-Representation Model
The Spock Hybrid Runtime-Application Model[J].
2004.
- [14] Shalom E, Shahar Y. A graphical framework for
specification of clinical guidelines at multiple
representation levels[J]. Amia Annu Symp Proc,
2005, 2005:679-683.
- [15] Purcell G P, Rennels G D, Shortliffe E H. De-
velopment and evaluation of a context-based
document representation for searching the med-
ical literature[J]. International Journal on Digital
Libraries, 1997, 1(3):288-296.
- [16] Seyfang A, Miksch S, Marcos M, et al. Bridging
the Gap Between Informal and Formal Guideline
Representations[J]. Frontiers in Artificial Intelli-
gence & Applications, 2006, 141:447-451.
- [17] Hripcsak G, Ludemann P, Pryor T A, et al. Ratio-
nale for the Arden Syntax[J]. Computers & Bio-
medical Research, 1994, 27(4):291-324.
- [18] Tu S W, Musen M A. Modeling data and knowl-
edge in the EON guideline architecture[J]. Stud-
ies in Health Technology & Informatics, 2001,
84(1):280-4.
- [19] De C P A, Hasman A, Blom J A, et al. Design
and implementation of a framework to support
the development of clinical guidelines[J]. Interna-
tional Journal of Medical Informatics, 2001, 64(2-
3): 285.
- [20] Terenziani P, Montani S, Bottrighi A, et al. The
GLARE approach to clinical guidelines: main
features[J]. Studies in Health Technology & In-
formatics, 2004, 101:162.
- [21] Ohno-Machado L, Gennari J H, Murphy S N, et
al. The guideline interchange format: a model for
representing guidelines[J]. Journal of the Amer-
ican Medical Informatics Association Jamia,
1998, 5(4):357-372.
- [22] Ciccarese P, Caffi E, Boiocchi L, et al. A guide-
line management system[J]. Studies in Health
Technology & Informatics, 2004, 107(1):28.
- [23] Haschler I, Skonetzki S, Gausepohl H J, Linder-
kamp O, Wetter T. Evolution of the HELEN
Representation for Managing Clinical Practice
Guidelines[J]. Methods of Information in Medi-
cine, 2004, 43(4):413-426.
- [24] Gordon C, Herbert I, Johnson P, et al. Telemat-
ics for clinical guidelines: a conceptual modelling
approach[J]. Studies in Health Technology & In-
formatics, 1997, 43(Pt A):314.
- [25] Johnson P, Tu S, Jones N. Achieving reuse of
computable guideline systems[J]. Studies in
Health Technology & Informatics, 2001, 84(1):99-
103.
- [26] Sutton D R, Fox J. The Syntax and Semantics of
the PROforma Guideline Modeling Language[J].
J Am Med Inform Assoc, 2003, 10(5):433-443.
- [27] Tu S W, Campbell J R, Glasgow J, et al. The
SAGE Guideline Model: achievements and over-
view[J]. Journal of the American Medical Infor-
matics Association, 2007, 14(5):589-598.
- [28] Eduljee A, Rocha R A. Practical evaluation of
clinical guideline document models[J]. Amia
Annu Symp Proc, 2003, 2003:836.
- [29] Hagerty C G, Pickens D, Kulikowski C, et al.
HGML: a hypertext guideline markup lan-
guage[J]. Proc Amia Symp, 2000, 7(1):325-329.
- [30] Růžicka M, Svátek V. Mark-up based analysis
of narrative guidelines with the Stepper tool[J].
Stud Health Technol Inform, 2004, 101:132-136.
- [31] Gu J, Huang Z, Hua X, Hu Q, Zhang M, Yu S,
Liu M. SeSRUA: a Prototype for Intelligent Mon-
itoring on Rational Use of Antibiotics[C]. Proc
of 3rd Joint International Semantic Technology
(JIST2013). Seoul: Springer, 2013.
- [32] Hua X, Huang Z, Yang R, et al. Semantic
Approach for Rational Use of Antibiotics: A
Perspective from Clinical Research[J]. 2013,
8182:415-428.
- [33] Hu Q, Huang Z, Gu J. Generation of Semantic
Data from Guidelines for Rational Use of Anti-
biotics[C]. International Conference on Web In-
formation Systems Engineering. Springer Berlin
Heidelberg, 2013:387-400.
- [34] Eriksson H, Shahar Y, Tu S W, et al. Task mod-
eling with reusable problem-solving methods[J].
Artificial Intelligence, 1995, 79(2):293-326.
- [35] Friedland P E, Iwasaki Y. The concept and im-
plementation of skeletal plans[J]. Journal of Au-
tomated Reasoning, 1985, 1(2):161-208.
- [36] Aigner W, Miksch S. CareVis: integrated visual-

- ization of computerized protocols and temporal patient data[J]. Artificial Intelligence in Medicine, 2006, 37(3):203-218.
- [37] Dolin R H, Alschuler L, Boyer S, et al. HL7 Clinical Document Architecture, Release 2[J]. Journal of the American Medical Informatics Association, 2006, 13(1):30.
- [38] Ohno-Machado L, Gennari J H, Murphy S N, et al. The guideline interchange format: a model for representing guidelines[J]. Journal of the American Medical Informatics Association Jamia, 1998, 5(4):357.
- [39] Boxwala A A, Peleg M, Tu S, et al. GLIF3: a representation format for sharable computer-interpretable clinical practice guidelines[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2004, 37(3):147-161.
- [40] Sordo M, Ogunyemi O, Boxwala A A, et al. GELLO: An Object-Oriented and Expression Language for Clinical Decision Support[C]. Proc of AMIA Annual Symp. America: American Medical Informatics Association, 2003.
- [41] Wang D, Peleg M, Tu S W, et al. Design and implementation of the GLIF3 guideline execution engine[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2004, 37(5):305-318.
- [42] Patel V L, Branch T, Wang D, et al. Analysis of the process of encoding guidelines: a comparison of GLIF2 and GLIF3[J]. Methods of Information in Medicine, 2002, 41(2):105-113.
- [43] Wang D, Peleg M, Tu S W, et al. Design and implementation of the GLIF3 guideline execution engine[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2004, 37(5):305-318.
- [44] Black E, Fox J. Breast cancer referral system with queuing strategies[R]. Cancer Research UK: Advanced Computation Laboratory, 2002.
- [45] Jenders RA, Corman R, Dasgupta B. Making the standard more standard: a data and query model for knowledge representation in the Arden syntaA framework for a distributed, hybrid, multiple-ontology clinical-guideline library, and automated guideline-support toolsx[C]. Proc of AMIA Annual Symp. America: American Medical Informatics Association, 2003:323-330.
- [46] Quaglini S, Dazzi L, Gatti L, et al. Supporting tools for guideline development and dissemination[C]. Conference on Artificial Intelligence in Medicine in Europe. Springer Berlin Heidelberg, 1997:39-50.
- [47] De C P, Kaiser K, Hasman A. Computer-Interpretable Guideline formalisms[J]. Stud Health Technol Inform, 2008, 139:22-43.
- [48] Isern D, Moreno A. Computer-based execution of clinical guidelines: A review[J]. International Journal of Medical Informatics, 2008, 77(12):787-808.
- [49] Sonnenberg F A, Hagerty C G. Computer-interpretable clinical practice guidelines. Where are we and where are we going?[J]. Yearbook of Medical Informatics, 2006, 15(1):145-158.
- [50] Peleg M, Tu S, Bury J, et al. Comparing Computer-interpretable Guideline Models: A Case-study Approach[J]. Journal of the American Medical Informatics Association Jamia, 2003, 10(1):52.
- [51] Sordo M, Ogunyemi O, Boxwala A A, et al. GELLO: an object-oriented query and expression language for clinical decision support[C]. AMIA Symposium Proceedings / AMIA Symposium. AMIA Symposium. American Medical Informatics Association, 2003:1012.
- [52] Kawamoto K, Fiol G D, Strasberg H R, et al. Multi-National, Multi-Institutional Analysis of Clinical Decision Support Data Needs to Inform Development of the HL7 Virtual Medical Record Standard[J]. AMIA. Annual Symposium proceedings / AMIA Symposium. AMIA Symposium, 2010, 2010(6):377.
- [53] Mei J, Liu H, Xie G, et al. An OCL-compliant GELLO Engine[J]. Studies in Health Technology & Informatics, 2011, 169(6):130.
- [54] Wiki. Medical-Objects GELLO [EB/OL]. (2008-04-01)[2017-10-30]. <http://wiki.medical-objects.com.au/index.php/GELLO>
- [55] The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument[EB/OL]. (2003-06)[2014-05-08]. <http://www.agreecollaboration.org/pdf/aitraining.pdf>
- [56] 邓可刚. 国外制定循证临床实践指南的进展 [J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(4):335-339.
- [57] Appraisal of guidelines research and evalua-

- tion(AGREE). Scope and Purpose. Electronic library for guidelines developers[DB/OL]. [2014-05-08]. <http://www.agreecollaboration.org/1/agreeguide/criteria.Html>.
- [58] Oxford Centre for Evidence based Medicine(CEBM).Levels of Evidence[DB/OL]. [2014-05-08]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- [59] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进 [J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2):127-133.
- [60] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN50-A guideline developer's handbook[DB/OL]. [2009-03-15]. <http://www.sign.ac.uk>.
- [61] 赵静, 韩学杰, 王丽颖, 等. 循证性临床实践指南的制定程序与方法研究 [J]. 中医杂志, 2009, 50(11):983-987.
- [62] Reinders R, Teije A T, Huang Z. Finding Evidence for Updates in Medical Guidelines[C]. International Conference on Health Informatics. 2015:91-102.
- [63] Iruetaguena A, Adeva J J G, Pikatza J M, et al. Automatic retrieval of current evidence to support update of bibliography in clinical guidelines[J]. Expert Systems with Applications An International Journal, 2013, 40(6):2081-2091.
- [64] Hu Q, Huang Z, Teije A T, et al. Detecting New Evidence for Evidence-Based Guidelines Using a Semantic Distance Method[M]. Artificial Intelligence in Medicine. Springer International Publishing, 2015:307-316.
- [65] Hu Q, Huang Z, Teije A T, et al. A Topic-centric Approach to Detecting New Evidences for Evidence-based Medical Guidelines[C]. International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies. SCITEPRESS-Science and Technology Publications, Lda, 2016:282-289.
- [66] Hu Q, Huang Z, Teije A T, et al. Detecting New Evidences for Evidence-Based Medical Guidelines with Journal Filtering[M]. Knowledge Representation for Health Care. 2016:120-132.
- [67] Peleg M, Tu S, Bury J, et al. Comparing Computer-interpretable Guideline Models: A Case-study Approach[J]. Journal of the American Medical Informatics Association Jamia, 2003, 10(1):52.
- [68] Peleg M. Computer-interpretable clinical guidelines: a methodological review[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2013, 46(4):744-763.
- [69] Wilk S, Michalowski W, Michalowski M, et al. Mitigation of adverse interactions in pairs of clinical practice guidelines using constraint logic programming[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2013, 46(2):341-353.
- [70] David O, Real F, Pez-Vallverd, et al. An ontology-based personalization of health-care knowledge to support clinical decisions for chronically ill patients[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2012, 45(3):429-446.
- [71] A GLINDA project, version 5.7[EB/OL]. (2010-05-24)[2017-10-11]. <https://bmir-gforge.stanford.edu/gf/project/glinda/>.
- [72] Klyne G, Carroll J J. Resource Description Framework (RDF): Concepts and Abstract Syntax[EB/OL]. (2004-02-10)[2017-09-08]. <http://www.w3.org/TR/rdf-concepts/>.
- [73] McGuinness D L, Harmelen F V. OWL web ontology language overview[EB/OL]. (2004-02-10)[2017-09-15]. <http://www.w3.org/TR/owl-features/>
- [74] Large Knowledge Collider[EB/OL]. (2008-04-01)[2017-09-08]. <http://www.larkc.eu>.