

基于判别分析的肝病中医证型与检查指标的相关性研究^{*}

曾 聘¹, 刘 然¹, 解 丹¹, 吴辉坤^{2**}, 李晓东²

(1. 湖北中医药大学信息工程学院 武汉 430065; 2. 湖北省中医院 武汉 430061)

摘 要:目的:研究肝病患者的中医证型与检查指标的相关性,为肝病患者中医临床辨证提供客观依据。方法:收集2015年1月到2016年6月肝病住院患者的一般资料,以2015年肝病患者数据为分析组,2016年上半年患者数据作为测试组,运用逐步判别分析方法,筛选区分度高的指标,建立判别函数。结果:对2015年肝病患者的127个检查指标进行分析,筛选出13个指标,建立判别函数。利用判别函数对2015年224例患者数据进行回顾性预测,总的判别正确率为84.38%;并对2016年109例患者数据做前瞻性预测,总的判别正确率为74.31%。结论:逐步判别分析在肝病中医证型诊断中判别正确率较高,能为临床诊断提供参考。

关键词:肝病 中医证型 逐步判别分析 检查指标

doi:10.11842/wst.2017.10.012

中图分类号:R24

文献标识码:A

随着科学技术的发展,中医证候研究的思路与方法也在不断革新^[1,2]。在信息化高度发达的今天,中医药信息化建设在国家政策的支持和引导下有了长足的发展,中医临床数据仓库的建设也受到了广泛的重视,每天都有大量的中医临床数据被收集整理保存下来,这为从不同角度探索中医理论提供了资源和可能^[3]。

我国是肝病高发区域,肝病长期危害人们的身体健康,中医在治疗肝病方面有显著的成效和优势。辨证论治是中医临床医学的灵魂所在,是临床疗效的保证^[4]。医生对患者的病情做出准确的判断一方面需要医生有丰富的临床经验,另一方面也需要患者能够清晰准确的回答医生关于病情的问题。依靠长期临床经验积累的辨证理论给其传承带来了诸多困难。为了克服辨证论治理论发展与传承中的一些不利影响,沈自尹^[5]在上世纪80年代提出了微观辨证,即在临床上收集辨证素材的过程引进现代科学,特别是现代医学的

先进技术。他指出中医辨证着重于功能方面的认识,而任何功能的改变必然有结构改变的基础,“证”亦必有其微观的表现和物质基础。因此我们可以借助现代医疗检验技术,来探求检验指标与肝病中医不同证型之间的联系。本研究尝试从现代医疗检查指标出发,运用逐步判别分析,筛选与肝病中医证型高度相关的指标,建立判别函数,以辅助诊断。

1 资料与方法

1.1 病例资料

研究对象来自就诊于湖北省中医院中医肝病研究所住院病人的乙型肝炎和肝硬化患者,共442份有效病例,其中乙型肝炎257例,肝硬化185例。病例采集时间为2015年1月-2016年6月,分为肝郁脾虚证、脾虚湿盛证、脾虚水停证、血瘀证和湿热蕴结证五种证型,共333份病例。按照自然年时间段把病例数据分为分析组与测试组,其中2015年1月-2015年12月数据作为分析组,共204份病例;2016年1月-2016年6

收稿日期:2017-05-23

修回日期:2017-09-20

^{*} 老年病中药新产品湖北省协同创新中心项目(No.201506);湖北省中医老年病数据资源管理平台构建研究,负责人:解丹;国家中医药管理局中医临床研究基地业余建设科研专项课题(JDZX2012051);中医治疗慢性乙型肝炎真实世界效果比较研究,负责人:李晓东。

^{**} 通讯作者:吴辉坤,副主任医师,主要研究方向:中医内科

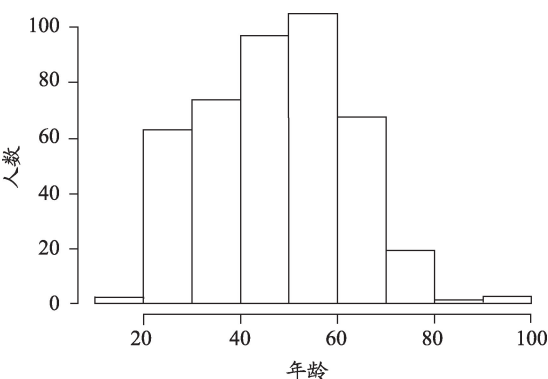


图1 患者年龄分布图

表1 采用逐步判别分析法筛选出肝病患者的变量

筛选变量	取值范围	筛选变量	取值范围
总胆红素TBIL	4.2-711.4 (μmol/L)	移动性浊音	阳性、阴性
凝血酶原时间PT	9.8-65.8(s)	肝掌	有、无
胆碱脂酶CHE	359-15203 (U/L)	下肢水肿	有、无
球蛋白GLOB	13.1-60.4 (g/L)	腹部外型	正常、膨隆
舌色	红、淡红、紫暗	睡眠情况	正常、欠佳、不寐
肝触诊	肝肋下未及、肝肋下可触及		
脉	沉弦、弦细、弦滑、滑数、沉涩、沉细		
舌苔	薄白、白腻、薄黄、黄腻		

表2 2015年数据回顾性辨证结果

实际证型	预测证型					总计
	A	B	C	D	E	
A	72	0	3	7	0	82
B	1	28	3	0	0	32
C	0	1	35	2	0	38
D	9	0	3	25	0	37
E	0	2	3	1	29	35

注:A-肝郁脾虚证;B-脾虚湿盛证;C-脾虚水停证;D-血瘀证;E-湿热蕴结证

表3 四诊指标判别分析预测辨证结果

实际证型	预测证型					总计
	A	B	C	D	E	
A	62	1	5	14	0	82
B	1	26	4	0	1	32
C	1	0	35	2	0	38
D	12	0	6	17	2	37
E	2	3	5	3	23	35

注:A-肝郁脾虚证;B-脾虚湿盛证;C-脾虚水停证;D-血瘀证;E-湿热蕴结证

月数据作为测试组,共109份病例。检查指标包括血常规、肝功能检查、B超、尿常规以及中医四诊等的127项指标,其中连续型指标有63项,二分类指标有40项,

多分类指标有24项。2015与2016合并数据中,男性患者占76%,女性患者占24%,年龄结构分布见图1所示。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照2000年中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[7]。中医辨证标准参照1992年中国中医药学会内科分会肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准》^[6],以及中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会于2003年制定的《肝硬化中西医结合诊治方案》(草案)^[8]。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:①符合上述中医诊断标准者;②患者知情同意;③无其它急性疾病及严重并发症者;④患者年龄

排除标准:①肝癌及其他恶性肿瘤的患者;②有效病例份数小于30的证型;③孕妇及哺乳期妇女。

1.4 研究方法

采用SPSS软件,按统计量Wilk's-Lambda最小值原则选择变量,对2015年肝病患者数据进行逐步判别分析,建立判别方程。然后利用判别方程对2015年肝病患者数据作回顾性辨证判别,以及对2016年肝病患者数据作预测性辨证判别。

2 结果

2.1 变量筛选

使用逐步判别分析,对2015年患者数据进行分析,从127个检验指标中筛选出13个指标,结果见表1。

2.2 判别准确性评价

2.2.1 回顾性预测

利用筛选出来的指标建立判别函数,对2015年患者数据进行回顾性辨证,判别结果见表2,从表2中可以看出,判别的总正确率为84.38%。

为比较不同指标判别分析的辨证预测的准确率,对127个指标中的80个生化检查指标与47个中医四诊检查指标分别做了逐步判别分析,并利用建立的判别方程做回顾性辨证,结果见表3和表4。从表中可以看出,判别的总正确率分别为72.77%和62.95%。

2.2.2 前瞻性预测

利用筛选出来的指标建立判别函数,对2016年患者数据进行前瞻性辨证,判别结果见表5,从表中可以看出,判别的总正确率为74.31%。

3 讨论

中医临床数据挖掘是目前比较热门的研究方向，其中中医证型辨证是众多学者比较关心的问题。一部分研究者从中医证型与四诊信息角度进行了分析。如龙富立^[9]等研究了重型肝炎中医证型辨证标准，通过用主成分分析、决策树分析等6种方法从八十多个症状条目筛选出42个对重型肝炎9个证型有意义的变量。杨素芳、林永廉等^[10]用主成分分析将62项四诊信息划归为5类，分别对应5种肝癌证型的主要症状。一部分研究者从中医证型与理化指标角度展开了探索，如魏岷^[11]等采用判别分析进行研究，指出ET、ALT、TBIL及TNF-α、IL-6五项指标在慢性乙肝中医辨证中具有显著的作用。徐鸽^[12]从收缩压、舒张压、总胆固醇等12项理化指标角度，将非酒精脂肪肝患者与对照组进行比较，分析了这12项理化指标在不同组中统计学差异的显著性。本文在他们研究工作的基础上，从现代医学与传统中医角度，纳入了目前常见的与肝病相关的中西医127项检查指标，把它们结合在一起进行分析，利用逐步判别分析方法，筛选出了表1中对证型判别最为显著的13个指标，建立判别方程。

现代医学和传统中医在肝病诊断中各有所长，分别从不同的角度阐述了肝病的症状表现，表1中筛选出来的13个指标在肝病临床研究中都时常被提及。传统中医认为厚苔是胃气挟湿浊邪气熏蒸所致，表示病邪入里，邪气渐盛或里滞已深^[13]。舌苔黄多见于实热或湿热症，湿热内侵，久羁不已与慢性乙肝的发生发展息息相关^[14]。苔厚腻色白常为脾虚胃实。肝掌多见于血瘀证患者。血瘀证因气滞日久，耗伤气阴，阻滞肝络，气血运行不畅，气滞则血瘀，出现面色黧黑，舌唇青紫，皮肤有红丝赤缕，两手呈朱砂掌^[15]。从现代医学的角度看，在急慢性肝衰竭的诊治中，胆红素是一个重要的指标^[16]，在肝病患者的有效治疗过程中总胆红素水平有显著的变化^[17]。胆碱脂酶是反映肝功能的重要指标^[18]，具有良好的灵敏度^[19]，在肝纤维化诊断中具有重要的意义^[20]。研究表明慢性肝病患者胆碱脂酶的变化特点存在一定差异，肝脏损伤程度越大，范围越广，血清胆碱酯酶的活性下降得越明显^[21]。凝血酶原时间是凝血系统的一个较为敏感的筛选试验，在不同证型中有显著差异性^[22,23]。乙型肝炎肝硬化发展过程中气、血、津液代谢失常，变生痰湿、瘀浊，肝硬化又可再伤肝脾进而累肾，肝功能受损加重，肝脏合成凝血因子明显

表4 生化指标判别分析预测辨证结果

实际证型	预测证型					总计
	A	B	C	D	E	
A	68	6	2	5	1	82
B	3	13	9	7	0	32
C	1	8	24	3	2	38
D	9	2	4	19	3	37
E	5	4	4	5	17	35

注：A-肝郁脾虚证；B-脾虚湿盛证；C-脾虚水停证；D-血瘀证；E-湿热蕴结证

表5 2016年数据前瞻性辨证结果

实际证型	预测证型					总计
	A	B	C	D	E	
A	35	1	1	3	0	40
B	1	9	2	2	1	15
C	1	1	8	1	0	11
D	6	2	1	15	0	24
E	3	0	2	0	14	19

注：A-肝郁脾虚证；B-脾虚湿盛证；C-脾虚水停证；D-血瘀证；E-湿热蕴结证

不足，凝血酶原时间逐渐延长^[24]。这些研究表明，利用逐步判别分析筛选出的13个指标在肝病诊断中发挥着显著的作用。

中医学理论体系的主要特点是整体观念和辨证论治，主张人是一个内外紧密联系的整体。中医四诊，基于“有诸内，必形诸外”的原理，采取“视其外应，已知其内脏”的思维方式来认识、推测人的身体机能。古代受制于科学技术的限制，要通过“望闻问切”做到准确的辨证，需要多年经验的积累。随着科学技术的发展，现代医疗检验设备已经可以检测出人的很多身体指标。从中医学的整体观念看，疾病导致人体机能的变化，可以反映在外在的“形”上，也会在人体的很多生化指标中有所体现。不同的疾病可以是人体呈现不同的“形”，也会导致理化指标的变动，从而在一定程度上，人体的很多理化指标和外在的“形”有较强的关联性。证是一种有机整合的功能态，由于中医证型的复杂性，每一个指标的变动反应出来的人体机能的变化都不是孤立的，要从整体的角度去考虑。王永炎^[25]指出证候因素，应证组合，降维升阶从系统复杂性出发回归到清晰明了的规则，非线性设计过渡到线性结果^[1]。本研究从各项检查的127个指标中，筛选出13个与肝病中医辨证区分度高的指标，建立判别函数，从表2、3、4可

以看出,结合现代医学生化检查指标与中医四诊检查指标进行回顾性判别辨证的准确率是相当高的,而且都显著的大于单独用生化指标和中医四诊指标的预测辨证。从表5可以看出,利用2015年数据建立的判别分析模型来对2016年的肝病患者进行判别,总准确率也达到74.31%。这说明利用筛选出的指标辅助肝病中医证型辨证是有良好效果的。

本研究对脾虚湿盛证与脾虚水停证的判别准确率比较高,但肝郁脾虚与血瘀证两种证型判别的效果不

是很理想,这两种证型的误判率比较高。中医证型辨证的理论有很多,有病因辨证、六经辨证、卫气营血辨证等等,因此呈现同一位患者,按照不同的辨证理论可以得到不同的证型,不同的证型会有一些相同的症状表现。此外,同一疾病的不同发展阶段中也会出现不同的证型。这可能是导致肝郁脾虚与血瘀证两种证型误判率较高的原因之一。如何更准确的描述中医证型与各项检查指标之间的关系,以提高辅助辨证的准确率还需要做进一步的研究。

参考文献

- 1 龚燕冰,倪青,王永炎.中医证候研究的现代方法学述评(一)——中医证候数据挖掘技术.北京中医药大学学报,2006,29(12):797-801.
- 2 龚燕冰,倪青,王永炎.中医证候研究的现代方法学述评(二)——中医证候的量化及数理统计方法.北京中医药大学学报,2007,30(1):5-8.
- 3 周雪忠,刘保延,姚乃礼,等.中医临床数据库及挖掘分析平台的研究与应用探讨.世界科学技术:中医药现代化,2007,9(4):74-80.
- 4 邓铁涛.辨证论治.中国中医药信息杂志,2000,7(9):1-2.
- 5 沈自尹.微观辨证和辨证微观化.中医杂志,1986,(2):55-57.
- 6 中华中医药学会内科肝病专业委员会.病毒性肝炎中医辨证标准.中医杂志,1992,33(5):39-40.
- 7 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎的诊断标准.中西医结合肝病杂志,2001,11(1):56-60.
- 8 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.肝硬化中西医结合诊治方案(草案).中国中西医结合杂志,2004,24(10):869-871.
- 9 龙富立,毛德文,邱华,等.重型肝炎中医证型辨证标准探析.时珍国医国药,2009,20(1):133-135.
- 10 杨素芳,林永廉.基于主成分分析原发性肝癌围介入治疗前的中医证型辨证要点.时珍国医国药,2013,24(1):190-192.
- 11 魏媚,刘鹏,汪静,等.慢性乙型肝炎中医证型的客观化判别分析.江苏中医药,2008,40(10):36-38.
- 12 徐鸽.老年代谢综合征伴非酒精性脂肪性肝病理化指标与中医证型相关性的研究.南京:南京中医药大学硕士学位论文,2010:20-24.
- 13 刘新华,周小青,罗尧岳.慢性乙型肝炎患者病理舌苔与血清HBV DNA含量、肝脏HBcAg蛋白表达的关系.中西医结合肝病杂志,2007,17(3):139-142.
- 14 杨鉴英,王江河.慢性乙肝病毒感染者血清Pre-S₂蛋白与乙肝病病毒复制及舌苔的关系.中西医结合肝病杂志,1992,2(2):29-30.
- 15 朱彬彬.谈谈慢性肝病胁痛的辨证论治.辽宁中医杂志,1982(12):44-45.
- 16 López-Velázquez J A, Chávez-Tapia N C, Ponciano-Rodríguez G, et al. Bilirubin alone as a biomarker for short-term mortality in acute-on-chronic liver failure: an important prognostic indicator. *Ann Hepatol*, 2014, 13(1): 98-104.
- 17 陈安凤,谈勇,袁林杰,等.肝病退黄汤直肠滴入治疗慢性乙型病毒性肝炎高胆红素血症的临床疗效观察.中药药理与临床,2016,32(6):214-217.
- 18 马洪熹,曹聪.胆碱酯酶与血清前白蛋白在各类病毒性肝炎检测中的临床意义.现代诊断与治疗,2016,9(17):3312-3313.
- 19 Ramachandran J, Sajith K G, Priya S, et al. Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis. *Trop Gastroenter*, 2014, 35(1): 15-20.
- 20 袁秀梅,王爱霞,齐发梅.乙肝、丙肝和肝硬化患者血清单胺氧化酶、腺苷脱氨酶及胆碱酯酶水平的比较.国际检验医学杂志,2014,35(9):1194-1195.
- 21 周凤玲.慢性肝病患者血清胆碱酯酶的变化.吉林医学,2011,32(32):6780-6781.
- 22 刘燕燕.自身免疫性肝炎中医证型与客观指标的相关性研究.广州:广州中医药大学硕士学位论文,2016:11-13.
- 23 赵志超,卢秉久.肝硬化腹水中医证型与检测指标相关性分析.世界中西医结合杂志,2012,7(8):680-682.
- 24 郑保平,姚乃礼,陶夏平,等.乙型肝炎肝硬化相关类证与临床检测指标关系的研究.时珍国医国药,2016,27(7):1759-1761.
- 25 王永炎.完善中医辨证方法体系的建议.中医杂志,2004,45(10):729-731.

Study on Correlation between Traditional Chinese Medicine Syndrome Patterns of Hepatopathy And Inspection Indicators Based on Discriminant Analysis

Zeng Dan¹, Liu Ran¹, Xie Dan¹, Wu Huikun², Li Xiaodong²

(1. School of Information Engineering, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

Abstract: This study was aimed to explore the correlation between traditional Chinese medicine (TCM) patterns of hepatopathy and the objective inspection indicators so as to provide objective evidences for the syndrome differentiation and treatment of hepatopathy. General information of hepatopathy inpatients from January 2015 to June 2016 was collected. In order to distinguish the most effective factors and establish the discriminant function, the data in 2015 was selected as training samples with stepwise discriminatory analysis; and the data of the first half of 2016 was used as testing samples. A discriminant function was established by stepwise discriminant analysis, which including 13 inspection indicators out of 127 indicators. Stepwise discriminant analysis was also employed to predict TCM syndrome patterns of the samples. The recognition accuracy of the training sample set 224 samples in 2015 was 84.38% and that of the test sample set 109 samples in 2016 was 74.31%. It was concluded that the stepwise discriminant analysis had a relatively high discriminant accuracy rate. It can provide references in the clinical diagnosis.

Keywords: Hepatopathy, traditional Chinese medicine syndrome, stepwise discriminant analysis, inspection indicator

(责任编辑:张 静,责任译审:王 晶)