

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.17.009

100 例造血干细胞移植后患儿中医证候分布特点的潜在类别及隐结构分析

黄宝仪^{1,2}, 易立琛³, 李平甘^{3,4}, 许华^{1,2,△}, 黄科^{4,✉,△}

1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市白云区机场路 16 号, 510405; 2. 广东省中医临床研究院; 3. 广州中医药大学; 4. 中山大学孙逸仙纪念医院儿童医学中心

[摘要] **目的** 探讨造血干细胞移植 (HSCT) 后患儿的中医证候特点, 为其临床辨治提供参考。**方法** 纳入 HSCT 后患儿 100 例, 采集患儿基本信息和中医四诊信息。应用 Mplus 8.3 和 Lantern 5.0 软件分别进行潜在类别分析和隐结构分析, 归纳儿童 HSCT 后中医证候特点。**结果** 共纳入症状、体征 69 项, 出现频次前 5 位的症状、体征依次为: 舌质淡红 (77 次)、舌苔白 (66 次)、脉细 (64 次)、食欲不振 (62 次)、乏力 (59 次)。选择频次 > 5 的 56 项中医症状、体征进行潜在类别分析, 得到潜在类别数为 4 的潜在模型, 结合临床分析得出主要证候为气阴两虚证、脾肾两虚证、肺脾气虚证及阴虚夹湿证。将纳入的 69 项中医症状、体征进行隐结构分析, 得到 9 个隐变量, 结合中医理论及临床实际, 将隐变量进行综合聚类得到 5 个证候, 分别为肺脾气虚证、气阴两虚证、脾虚湿困证、脾肾两虚证和阴虚内热证及部分夹瘀。**结论** HSCT 后患儿中医常见证候为气阴两虚证、脾虚湿困证、肺脾气虚证、脾肾两虚证、阴虚内热证、阴虚夹湿证及部分夹瘀, 病位以脾、肺、肾为主, 病性以虚为主, 多虚实夹杂。

[关键词] 造血干细胞移植; 中医证候; 儿童; 潜在类别分析; 隐结构分析

造血干细胞移植 (hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) 是治疗血液系统恶性肿瘤、骨髓衰竭性疾病、免疫缺陷病、部分遗传代谢性疾病等的有效方法^[1]。对儿科患者来说 HSCT 最重要的作用是重建患儿的造血及免疫功能。移植后免疫重建的速度和程度与移植并发症的发生、发展、转归关系密切, 免疫恢复延迟导致恶性病复发或其他并发症如感染、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 等可在不同程度上威胁患儿生命, 影响其生活质量^[2-3]。如何有效促进免疫重建及防治并发症, 提高患儿生活质量, 仍是目前临床亟待解决的问题。我们通过前期临床观察发现, 中医药干预能使多数 HSCT 后患儿改善症状, 提高生

活质量。中医证候是中医药认识和防治疾病的基础, 辨证论治是中医药干预获得疗效的关键。因此, 开展 HSCT 后患儿的中医证候分布研究有益于探讨该患儿群体的证候特点, 为临床中医辨证及干预提供依据。

潜在类别分析是基于潜在类别模型所得到的参数, 运用少数潜在类别变量来解释各外显变量之间关系的一种统计方法。其能通过外显变量的概率分布, 探索各显变量之间不可直接观测到的异质性, 实现对一个群体进行分类, 既往广泛应用于社会学、心理学等领域^[4-5]。隐结构模型是为了模拟中医辨证过程而提出的研究方法, 其通过揭示显变量数据 (中医四诊信息) 在疾病不同侧面的分布特征, 经过计算机及人工进行多维划分、聚类, 得到符合疾病临床实际的不同隐变量 (病机、证候等), 具有贴近中医辨证思维、客观、定量的优点^[6]。潜在类别分析、隐结构分析作为无监督数据分析方法, 联合两者应用于中医证候分类研究可优势互补。

基金项目: 国家中医优势专科建设项目 (国中医药医政函〔2024〕90 号); 广东省名中医传承工作室建设项目 (粤中医办函〔2023〕108 号); 广州中医药大学“教学名师工作室”建设项目 (广中医校办〔2020〕75 号)

✉ 通讯作者: hke@mail.sysu.edu.cn

△ 同等贡献

补,能更加客观、准确地阐释西医疾病的中医证候特征^[7-9]。因此,本研究采用横断面研究方法,以 HSCT 后患儿的中医症状、体征为基础数据,基于潜在类别分析和隐结构分析进行证候研究,探索其中医证候特点及分布规律,为儿童 HSCT 后的中医证候研究及中医药干预提供基础。本研究已通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(批件编号:JY2023-147)。

1 临床资料

1.1 一般资料

纳入 2021 年 1 月 1 日至 2024 年 9 月 30 日在广州中医药大学第一附属医院和中山大学孙逸仙纪念医院就诊的 HSCT 后患儿共 100 例,其中男 59 例,女 41 例,平均年龄(8.52±3.92)岁。原发病包括急性白血病 50 例、再生障碍性贫血 19 例、地中海贫血 18 例,其他病种(髓母细胞瘤 2 例、儿童脑型肾上腺脑白质营养不良 2 例及骨髓增生异常综合征、慢性淋巴细胞白血病、噬血细胞综合征、慢性遗传性溶血性贫血、T 淋巴母细胞淋巴瘤、神经母细胞瘤、GATA2 缺陷综合征、X 连锁慢性肉芽肿病、Wiskott-Aldrich 综合征各 1 例)。其中,共 47 例曾发生Ⅱ或Ⅳ度急性 GVHD,58 例曾发生中重度慢性 GVHD。

1.2 诊断标准

上述原发病的诊断标准参照《儿童血液系统疾病诊疗规范》^[10];急性 GVHD 诊断及分期标准参照《异基因造血干细胞移植急性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)》^[11];慢性 GVHD 诊断及分期标准参照《慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)》^[12]。

1.3 纳入标准

1)符合上述原发病诊断标准,年龄 1~18 岁,性别不限;2)首次行 HSCT 后 2 年以内;3)患儿法定监护人及 10 岁以上患儿本人同意参加本研究。

1.4 排除标准

不能配合完成信息采集。

2 方法

2.1 问卷设计

采用横断面调查,使用课题组制定的“儿童造血干细胞移植后临床信息及中医证候调查表”,内容包括基本信息(姓名、性别、年龄、原发病)和中医四诊信息(中医症状、体征、舌象、指纹或

脉象)。

2.2 资料收集

由经过培训的 2 名研究生采集患儿的基本信息及中医症状、体征,由 2 名具有副主任中医师及以上职称的临床医生采集患儿的舌象、指纹或脉象。

2.3 资料分析方法

运用 SPSS 26.0 软件对患儿的临床信息和中医四诊信息进行统计和分析,计量资料满足正态分布的以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布的以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以频数或百分比表示。运用 Mplus 8.3 软件进行潜在类别分析,参考不同模型参数选择最合适的模型,得到能解释各显变量(症状、体征)的潜在类别,并结合显变量的分布情况及中医临床实际对潜在类别进行中医证候命名。模型参数包括:赤池信息标准(AIC)、贝叶斯信息标准(BIC)、根据样本量调整的 BIC(SABIC)、熵、基于 Bootstrap 的似然比检验(BLRT)的 P 值、Lo-Mendell-Rubin 似然比检验(LMRT)的 P 值及不同模型中潜在类别的概率。其中,AIC 通常对小样本模型更加有效,BLRT 比 LMRT 具有更高的统计功效;当 AIC、BIC、SABIC 越小,熵相对较高,LMRT 和 BLRT 的 P 值显著($P<0.05$),且模型潜在分类贴合临床解释意义时,该模型拟合最优^[13]。

运用 Lantern 5.0 软件进行隐结构分析,步骤包括构建隐结构模型、模型诠释、综合聚类等^[6]。采用 BI(Bridge Island)算法^[14]对纳入的显变量(症状、体征)进行双步隐树分析,构建得到反映群体不同侧面不同隐变量(病机、证候)的隐结构模型,以 BIC 评分(以负分计量)来评价模型拟合程度,分值越大则模型拟合越优。通过模型诠释得到信息曲线、类概率分布等数据,揭示数据在各个侧面的分布规律及各显变量对相应隐变量的贡献度,根据中医理论及临床经验对各隐变量的意义进行诠释。随后将不同隐变量进行综合聚类,得到符合临床实际的证候模型并归纳聚类后的模型意义。

3 结果

3.1 100 例 HSCT 后患儿的中医症状及体征分布

共纳入中医症状、体征 69 项,共出现 1595 次,详见表 1。出现频次较多的前 10 项症状、体征分别为:舌质淡红、舌苔白、脉细、食欲不振、乏力、神疲、皮疹、生长发育迟缓、舌苔厚、肌肉松软。

表 1 100 例造血干细胞移植后患儿的中医症状、
体征分布情况

Table 1 Distribution of TCM symptoms and signs
in 100 pediatric patients after HSCT

症状、体征	频次	症状、体征	频次	症状、体征	频次
舌质淡红	77	腹胀	32	畏寒	10
舌苔白	66	脉弱	31	口痛	10
脉细	64	恶心呕吐	30	剥苔	9
食欲不振	62	烦躁易怒	27	面色萎黄	9
乏力	59	夜尿	26	尿黄	9
神疲	52	皮肤瘙痒	26	手足麻木疼痛	8
皮疹	52	容易感冒	23	头痛	7
生长发育迟缓	48	面色晦暗	22	胸闷	7
舌苔厚	43	腹泻	22	眼睛干涩	7
肌肉松软	43	舌苔薄白	21	舌苔黄	6
头发稀疏	43	大便干结	19	无苔	4
喜凉恶热	40	肌肤甲错	17	指纹淡紫于风关	4
自汗	39	脉数	15	尿血	4
面色苍白	39	大便臭秽	14	尿频	4
大便溏薄	39	黏（脓）性鼻涕	13	筋脉拘紧	4
睡眠不安	38	气促	13	舌质暗	3
咯痰	37	口臭	13	指纹淡紫滞于风关	3
腹痛	36	舌质红	11	关节疼痛	3
形体消瘦	35	舌苔腻	11	舌苔灰黑	2
久咳	35	脉弦	11	舌苔少	2
夜难入睡	35	头晕	11	舌苔滑	2
脉滑	32	舌质淡	10	指纹淡红于风关	2
盗汗	32	脉沉	10	遗尿	2

3.2 100 例 HSCT 后患儿中医证候的潜在类别分析
结果

3.2.1 选择潜在类别分析的模型 为提高潜在类别分析得到的模型参数的准确性，选取频次>5 的 56 项中医症状、体征进行分析。依次选择潜在类别数 1~6 作为模型 1~模型 6 进行分析，得到相应模型的参数（见表 2、表 3）。对模型参数进行综合比较分析，当潜在类别数为 4 个时，AIC、SABIC 最

小，BLRT 的 P 值显著，各类别的概率分布较为均衡。结合临床，选择潜在类别为 4 类作为最优分类，即将 HSCT 后患儿的证候分为 4 个类别。此时各类别患儿占比分别为 18.81%、27.46%、17.93%、35.79%。

表 3 100 例造血干细胞移植后患儿 56 项中医症状、体征
不同模型的潜在类别概率

Table 3 Latent class probabilities of different models for 56
TCM symptoms and signs in 100 pediatric patients after HSCT

模型	类别 1	类别 2	类别 3	类别 4	类别 5	类别 6
模型 1	100.00	—	—	—	—	—
模型 2	46.19	53.81	—	—	—	—
模型 3	28.62	26.06	45.32	—	—	—
模型 4	18.81	27.46	17.93	35.79	—	—
模型 5	29.65	25.28	16.07	25.00	4.00	—
模型 6	2.00	10.06	14.00	11.97	29.50	32.50

注：—，无数据。

3.2.2 中医证候潜在类别分析的类别分析 选择潜在类别为 4 的模型，分析纳入的症状、体征分别在 4 个类别中的条件概率，见表 4。类别 1 中，神疲、乏力、肌肉松软、脉细出现概率达 80% 以上，且较其他类别出现概率高，反映该类患者存在气虚证候，同时大便干结、食欲不振、皮肤瘙痒、脉弱、头发稀疏、喜凉恶热等出现概率也较高，达 42% 以上，反映尚有阴虚之候，故将类别 1 命名为气阴两虚证。大便臭秽、尿黄、烦躁易怒、舌苔黄、舌质红、形体消瘦出现概率在 26%~42%，相比前述症状、体征的出现概率低，反映部分患儿有阴虚内热倾向。虽然舌苔厚、面色苍白、舌苔白、生长发育迟缓的出现概率也较高，但此类症状、体征非气阴两虚或阴虚内热的主要诊断标准，且在其他部分类别中也有较高的出现概率。这反映了被归类到同一类别的患儿除了有较高概率出现该类别的

表 2 100 例造血干细胞移植后患儿 56 项中医症状、体征潜在类别分析模型参数

Table 2 Parameters of the latent class analysis model for 56 TCM symptoms and signs in 100 pediatric patients after HSCT

模型	AIC	BIC	SABIC	熵	BLRT 的 P 值	LMRT 的 P 值
模型 1	5839.254	5985.143	5808.281	—	—	—
模型 2	5700.843	5995.227	5638.344	0.934	<0.0001	0.1590
模型 3	5650.704	6093.583	5556.681	0.949	<0.0001	0.8268
模型 4	5646.263	6237.637	5520.714	0.971	<0.0001	0.7530
模型 5	5712.681	6452.550	5555.606	0.974	0.6667	0.7602
模型 6	5717.425	6605.788	5528.824	0.977	<0.0001	0.7681

注：AIC，赤池信息标准；BIC，贝叶斯信息标准；SABIC，根据样本量调整的贝叶斯信息标准；BLRT，基于 Bootstrap 的似然比检验；LMRT，Lo-Mendell-Rubin 似然比检验；“—”表示当潜在类别数为 1 时，无法进行显著性检验。

表 4 100 例造血干细胞移植后患儿 56 项中医症状、体征在不同潜在类别的概率

Table 4 Probabilities of 56 TCM symptoms and signs in different latent classes in 100 pediatric patients after HSCT (%)

症状、体征	类别 1	类别 2	类别 3	类别 4	症状、体征	类别 1	类别 2	类别 3	类别 4
舌质淡红	52.5	62.4	100.0	89.5	皮肤瘙痒	52.4	26.4	22.1	13.7
舌苔白	63.5	44.3	94.4	69.7	容易感冒	21.3	32.7	50.3	2.8
脉细	89.4	73.5	56.1	47.3	面色晦暗	20.7	29.7	16.8	19.4
食欲不振	57.3	81.4	61.0	50.1	腹泻	0	62.2	0	13.7
乏力	89.2	81.1	49.8	30.8	舌苔薄白	4.7	36.9	5.6	25.1
神疲	83.6	73.5	49.7	20.0	大便干结	57.7	3.7	5.6	17.1
皮疹	74.0	59.5	49.4	36.0	肌肤甲错	10.6	36.5	5.6	11.1
生长发育迟缓	62.4	59.4	11.3	50.1	脉数	21.3	21.8	16.7	5.6
舌苔厚	68.8	33.0	39.4	38.9	大便臭秽	42.5	7.2	0	11.2
肌肉松软	83.8	48.5	21.7	28.0	黏（脓）性鼻涕	10.6	14.6	33.4	2.8
头发稀疏	47.7	69.9	22.0	30.4	气促	15.9	22.1	21.9	0
喜凉恶热	42.9	47.5	22.3	41.6	口臭	16.0	11.3	10.7	13.9
自汗	16.3	51.6	50.0	35.8	舌质红	31.9	18.2	0	0
面色苍白	63.7	65.6	17.0	16.6	舌苔腻	0	14.5	22.0	8.6
大便溏薄	0	84.9	32.7	27.4	脉弦	0	22.0	10.7	8.5
睡眠不安	42.6	66.5	11.2	27.2	头晕	26.5	21.9	0	0
咯痰	25.3	44.5	94.1	8.8	舌质淡	10.3	15.8	0	10.5
腹痛	26.1	73.5	11.2	24.8	脉沉	21.2	10.9	0	8.4
形体消瘦	30.8	55.0	33.5	22.7	畏寒	10.6	25.5	5.6	0
久咳	36.4	47.9	83.6	0	口痛	11.0	10.9	5.6	10.9
夜难入睡	31.4	40.9	16.6	41.6	剥苔	5.3	21.8	5.6	2.8
脉滑	41.9	18.6	43.9	31.1	面色萎黄	0	11.0	16.4	8.5
盗汗	16.1	30.2	49.8	32.9	尿黄	42.5	0	0	2.8
腹胀	16.0	70.1	16.3	19.1	手足麻木疼痛	15.9	11.0	0	5.6
脉弱	52.4	30.2	22.0	24.9	头痛	16.0	7.3	11.1	0
恶心呕吐	41.4	51.8	16.0	14.3	胸闷	10.6	14.6	5.6	0
烦躁易怒	37.1	32.9	5.4	28.0	眼睛干涩	5.3	18.2	5.6	0
夜尿	42.3	40.3	0	19.5	舌苔黄	26.6	0	0	2.8

主要证候外，还可能兼夹其他症状、体征。类别 2 中，大便溏薄、食欲不振、腹痛、腹胀、腹泻、恶心呕吐出现概率明显高于其他类别，提示病位在脾，又生长发育迟缓、头发稀疏、形体消瘦、夜尿出现概率较高，提示病位亦在肾；结合乏力、神疲、面色苍白、自汗、脉细这类高频症状、体征，可知病性属虚，故将类别 2 命名为脾肾两虚证。类别 3 中，咯痰、久咳、容易感冒、自汗、黏（脓）性鼻涕的症状较为突出，结合自汗、乏力、神疲、食欲不振、大便溏薄，提示病位主要在肺，与脾相关，病性属虚，故将类别 3 命名为肺脾气虚证。其中，咯痰、大便溏薄、舌苔厚、脉滑出现概率分别为 94.1%、32.7%、39.4%、43.9%，提示该类患儿可能有一定概率夹有痰湿。类别 4 中的症状总体出现概率较其他类别低，无较突出的症状分布，符合临床实际。结合出现频率相对较高的食欲不振、

夜难入睡、喜凉恶热、乏力、大便溏薄、舌苔白、舌苔厚、脉细、脉滑，将类别 4 命名为阴虚夹湿证。

3.3 100 例 HSCT 后患儿中医证候的隐结构分析

3.3.1 构建隐结构模型 运用 BI 算法，将 69 项中医症状、体征纳入隐结构分析，构建得到含有 9 个隐变量（Y1~Y9）的隐结构模型（图 1），模型 BIC 评分为 -2982.02 分。模型根据各隐变量所含症状、体征的数据分布将所有患儿划分为两类。如 Y4 基于皮疹、皮肤瘙痒、喜凉恶热的数据分布特征，将患儿分为 2 类（S1 和 S0）；其中 S1 这类患儿出现皮疹、皮肤瘙痒、喜凉恶热的概率较高，S0 这类患儿出现上述表现的概率较低；故 S1 类表示属于 Y4 所代表特征的患儿；S0 类为不属于该类特征的患儿。共有 18 个隐类，反映了 HSCT 后患儿中医症状、体征在不同侧面的分布规律。

3.3.2 综合聚类及模型诠释 根据中医理论及临

综合聚类信息及类概率分布，详见表 6。由表 6 可知，乏力的互信息值最大，说明乏力症状对 Z2 贡献度最大。乏力、神疲、大便干结、筋脉拘紧、舌质暗、关节疼痛、肌肉松软、尿黄、无苔、脉沉、面色苍白、大便臭秽、恶心呕吐、肌肤甲错、尿频、皮疹、生长发育迟缓、睡眠不安、皮肤瘙痒、手足麻木疼痛、遗尿、舌苔少的累积信息覆盖度达 99%，表示这些显变量能够基本说明 Z2 的特征，结合症状、体征，将 Z2 命名为气阴两虚证。S0、S1 分别占人群总数的 61%、39%，Z2=S1 人群出现上述症状概率均高于 Z2=S0 人群，故判断 Z2=S1 为气阴两虚更甚者。值得注意的是，Z2=S1 中少数患儿出现筋脉拘紧、舌质暗、关节疼痛、肌肤甲错、手足麻木疼痛，提示 Z2=S1 中尚有部分气阴两虚夹瘀的情况。

表 6 100 例造血干细胞移植后患儿中医症状、体征 Z2 综合聚类信息及类概率分布
Table 6 Comprehensive clustering information of Z2 and class probability distribution for TCM symptoms and signs in 100 pediatric patients after HSCT

显变量	互信息	累积信息 覆盖度/%	类概率	
			Z2=S0 (P=0. 61)	Z2=S1 (P=0. 39)
乏力	0. 11	47	0. 41	0. 87
神疲	0. 09	52	0. 35	0. 78
大便干结	0. 06	73	0. 08	0. 36
筋脉拘紧	0. 04	86	0	0. 10
舌质暗	0. 03	90	0	0. 08
关节疼痛	0. 03	93	0	0. 08
肌肉松软	0. 03	94	0. 34	0. 57
尿黄	0. 02	94	0. 04	0. 16
无苔	0. 02	94	0. 01	0. 08
脉沉	0. 02	95	0. 06	0. 17
面色苍白	0. 01	95	0. 33	0. 49
大便臭秽	0. 01	95	0. 09	0. 21
恶心呕吐	0. 01	96	0. 25	0. 38
肌肤甲错	0. 01	96	0. 12	0. 24
尿频	0. 01	96	0. 02	0. 08
皮疹	0. 01	98	0. 47	0. 60
生长发育迟缓	0. 01	99	0. 45	0. 53
睡眠不安	0. 01	99	0. 34	0. 44
皮肤瘙痒	0. 01	99	0. 22	0. 32
手足麻木疼痛	0. 01	99	0. 05	0. 12
遗尿	0. 01	99	0. 01	0. 04
舌苔少	0. 01	99	0. 01	0. 04

Z3 综合聚类模型（附图 3，请扫描本文二维码获取）包含 Y5、Y7、Y8，包括大便溏薄、腹泻、

舌苔薄白、舌苔白、腹痛、舌苔厚、腹胀等 25 个症状、体征，模型 BIC 得分为-1013. 57 分。截取显变量直至累积信息覆盖度达 99%，获得 Z3 的综合聚类信息及类概率分布，详见表 7。由表 7 可知，大便溏薄、腹泻、舌苔薄白的互信息值最大，说明这 3 个症状、体征对 Z3 贡献度最大。大便溏薄、腹泻、舌苔薄白、舌苔白、腹痛、舌苔厚、腹胀、眼睛干涩、脉弦、指纹淡红于风关的累积信息覆盖度达 99%，表示这些显变量能够基本说明 Z3 的特征，结合症状、体征，将 Z3 命名为脾虚湿困证。S0、S1 分别占人群总数的 40%、60%。除了舌苔白、舌苔厚，Z3=S1 人群出现大便溏薄、腹泻、腹痛、腹胀等症状、体征的概率均高于 Z3=S0 人群，故判断 Z3=S1 为脾虚湿困证中脾虚更甚者，而 Z3=S0 人群为脾虚湿困证中更偏于湿盛者。

表 7 100 例造血干细胞移植后患儿中医症状、体征 Z3 综合聚类信息及类概率分布
Table 7 Comprehensive clustering information of Z3 and class probability distribution for TCM symptoms and signs in 100 pediatric patients after HSCT

显变量	互信息	累积信息 覆盖度/%	类概率	
			Z3=S0 (P=0. 40)	Z3=S1 (P=0. 60)
大便溏薄	0. 13	42	0. 10	0. 58
腹泻	0. 13	51	0	0. 37
舌苔薄白	0. 13	83	0	0. 35
舌苔白	0. 12	89	0. 93	0. 48
腹痛	0. 06	94	0. 16	0. 49
舌苔厚	0. 04	97	0. 60	0. 31
腹胀	0. 04	98	0. 17	0. 42
眼睛干涩	0. 02	99	0. 02	0. 11
脉弦	0. 02	99	0. 04	0. 15
指纹淡红于风关	0. 01	99	0	0. 03

Z4 综合聚类模型（附图 4，请扫描本文二维码获取）包含 Y1、Y2，包括乏力、神疲、肌肉松软、面色苍白、脉数、胸闷等 20 个症状、体征，模型 BIC 得分为-996. 76 分。截取显变量直至累积信息覆盖度达 99%，获得 Z4 的综合聚类信息及类概率分布，详见表 8。由表 8 可知，乏力的互信息值最大，说明乏力对 Z4 贡献度最大。乏力、神疲、肌肉松软、面色苍白、脉数、胸闷、恶心呕吐、气促、形体消瘦、尿血、头痛、面色晦暗、生长发育迟缓、舌苔灰黑的累积信息覆盖度达 99%，表示这些显变量能够基本说明 Z4 的特征，结合症状、体征，将 Z4 命名为脾肾两虚证。S0、S1 分别占人群

表 8 100 例造血干细胞移植后患儿中医症状、体征
Z4 综合聚类信息及类概率分布

Table 8 Comprehensive clustering information of Z4 and class
probability distribution for TCM symptoms and signs
in 100 pediatric patients after HSCT

显变量	互信息	累积信息 覆盖度/%	类概率	
			Z4=S0 (P=0.44)	Z4=S1 (P=0.56)
乏力	0.47	76	0.10	0.98
神疲	0.32	89	0.10	0.85
肌肉松软	0.12	93	0.16	0.64
面色苍白	0.06	94	0.21	0.54
脉数	0.05	95	0.03	0.24
胸闷	0.04	97	0	0.13
恶心呕吐	0.04	97	0.16	0.41
气促	0.03	98	0.04	0.20
形体消瘦	0.03	98	0.23	0.44
尿血	0.02	99	0	0.07
头痛	0.02	99	0.02	0.11
面色晦暗	0.01	99	0.14	0.28
生长发育迟缓	0.01	99	0.39	0.55
舌苔灰黑	0.01	99	0	0.04

总数的 44%、56%。Z4=S1 人群出现上述症状、体征的概率均高于 Z4=S0 人群，故判断 Z4=S1 人群的中医证候为脾肾两虚证。其中，Z4=S1 人群出现胸闷、恶心呕吐常因脾肾两虚、气化失权，导致痰湿困阻，体现部分患儿 HSCT 后夹有痰湿。

Z5 综合聚类模型（附图 5，请扫描本文二维码获取）包含 Y3、Y4 和 Y5，包括舌质淡红、舌质红、舌质淡、皮疹、皮肤瘙痒、头发稀疏、筋脉拘紧、舌质暗、关节疼痛、畏寒等 23 个症状、体征，模型 BIC 得分为-992.59 分。截取显变量直至累积信息覆盖度达 99%，获得 Z5 的综合聚类信息及类概率分布，详见表 9。由表 9 可知，舌质淡红、舌质红、舌质淡、皮疹、皮肤瘙痒、头发稀疏、筋脉拘紧、舌质暗、关节疼痛、畏寒、舌苔滑、无苔、脉沉、舌苔黄、肌肤甲错、自汗、喜凉恶热、烦躁易怒的累积信息覆盖度达 99%，表示这些显变量能够基本说明 Z5 的特征。结合症状、体征，将 Z5 命名为阴虚内热证。S0、S1 分别占人群总数的 63%、37%。除了烦躁易怒，Z5=S1 人群出现上述症状、体征的概率均高于 Z5=S0 人群，故判断 Z5=S1 为阴虚内热。同 Z2，Z5=S1 人群中有少数出现筋脉拘紧、舌质暗、肌肤甲错，表示部分患儿有阴虚内热夹瘀的情况。

表 9 100 例造血干细胞移植后患儿中医症状、体征
Z5 综合聚类信息及类概率分布

Table 9 Comprehensive clustering information of Z5 and class
probability distribution for TCM symptoms and signs
in 100 pediatric patients after HSCT

显变量	互信息	累积信息 覆盖度/%	类概率	
			Z5=S0 (P=0.63)	Z5=S1 (P=0.37)
舌质淡红	0.30	79	1.00	0.37
舌质红	0.12	79	0	0.30
舌质淡	0.11	79	0	0.27
皮疹	0.06	88	0.39	0.75
皮肤瘙痒	0.06	91	0.14	0.46
头发稀疏	0.04	91	0.32	0.61
筋脉拘紧	0.04	96	0	0.11
舌质暗	0.03	98	0	0.08
关节疼痛	0.03	99	0	0.08
畏寒	0.02	99	0.05	0.18
舌苔滑	0.02	99	0	0.05
无苔	0.02	99	0.01	0.09
脉沉	0.02	99	0.06	0.17
舌苔黄	0.02	99	0.03	0.12
肌肤甲错	0.01	99	0.12	0.25
自汗	0.01	99	0.34	0.48
喜凉恶热	0.01	99	0.35	0.48
烦躁易怒	0.01	99	0.31	0.20

4 讨论

探索儿童 HSCT 后的中医证候，有助于探寻症状、体征的组合所反映的中医病因病机，进一步指导中医干预的治则治法。本研究通过潜在类别分析及隐结构分析，分别得出 4 种潜在证候类别和 5 类证候，分类数目结果的差异与两种研究方法本质的不同相关。潜在类别分析主要基于数据分布概率及模型拟合统计量筛选出最佳模型；而隐结构分析则是在数据分布规律的基础上，加入医生主观分析，实现多维聚类。值得注意的是，潜在类别分析中，变量之间彼此局部独立和潜在类别间的互斥性有时难以在临床中完全实现。因此，我们将这两种方法同时应用于 HSCT 后患儿中医证候研究，结果显示，基础证候以虚证为主，病位以脾、肺、肾为主，部分夹痰湿、瘀血，多呈虚实夹杂的证候，常见证型包括气阴两虚证、脾虚湿困证、肺脾气虚证、脾肾两虚证、阴虚内热证、阴虚夹湿证及部分夹瘀。

HSCT 前患儿需运用大剂量化疗甚至放疗等预处理手段破坏造血及免疫功能，清空体内造血细

胞,为后续回输的干细胞提供龕位,确保植入。峻猛的化疗药物作为药邪使机体正气大耗,极易导致患儿外感时邪,并发感染。造血干细胞回输后,机体开始重建造血和免疫功能,正气将缓慢恢复,但仍面临免疫恢复前的感染、免疫恢复过程中GVHD等并发症的威胁。尽管临床常规给予药物防治感染、排异及免疫支持,但短期内患儿亏虚的正气难以迅速恢复,诸邪如药邪、时邪、新发病邪及原发病之伏邪,共同作为邪毒,不仅攻伐机体正气,还在邪正相争中进一步消耗正气。因此,儿童HSCT后以虚证为主,其虚证的性质核心为气虚、阴虚,具体功能核心体现为脾虚。

虽气虚甚者多演变为阳虚,但临床观察阳虚患儿甚少,这可能与临床干预如丙种球蛋白、激素及其他免疫抑制剂等的使用密切相关。一方面,定期的免疫支持可在短期内提升机体的免疫力,可视为外源性为机体补充一定的正气。另一方面,移植后早期多应用免疫抑制剂防治GVHD或其他并发症,免疫抑制剂减轻炎症反应程度,可视为抑制了邪正交争的局势。然正气本虚,抑制免疫后则正气更虚,使邪气易停留体内成为伏邪,久则伏邪暗耗气血津液,故除了进一步导致气虚,还多表现为阴虚证候,如食欲亢进、皮肤干燥、眼睛干涩、大便干结、盗汗、剥苔甚至无苔等,故总体表现为气阴两虚之候。儿童生理上“稚阳未充,稚阴未长”^[15],故气阴两虚的患儿易从阳化热,出现阴虚内热之象。郁热腐气上犯,则口臭、牙痛;郁热扰动神明,则烦躁、易激惹;肠腑郁热津亏,则大便干臭;郁热逼迫津液外泄,则自汗、盗汗。后期随着激素等免疫抑制剂减量,机体免疫抑制减轻,津液、阴血恢复对气、阳的濡养包涵,“津液相成,神乃自生”^{[16] 18},则阳归其位,气行其道,内热之象逐渐减轻,呈现程度较轻的气阴两虚之证。

邪毒可有侧重地耗损不同脏腑正气,结合高频症状、体征,我们发现脾为虚证的核心病位。邪毒峻猛攻伐,耗损脾气,水谷难化,气血乏源;脾运无力,精微不散,则聚为痰湿,故表现为脾虚湿困之候。痰饮浊气上扰头目则头晕头痛,上泛舌窍则舌苔厚腻;湿邪困遏中焦,可见食欲不振、恶心呕吐、脘腹胀痛;清气不升、湿浊下注,则见大便溏薄、腹泻。“脾虚则肌肉削”^{[17] 59}“脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉”^{[16] 54},故见患儿形体消瘦、肌肉松软;部分患儿甚至长期体重不

增,极度消瘦,皮肤干瘪皱褶,为发展至脾胃衰败、津液气血虚衰之干疳。在脾土极虚之时,外界补充的营养物质能在一定程度上恢复胃气,但难以恢复脾的运化能力,反易致壅滞,阻遏气机、津液正常运行,可出现阴虚夹湿、阴虚湿热等虚实夹杂之证。由此可见,脾虚既可生痰湿,又可致阴虚,稍有偏颇则易造成机体阴阳失调。

“大抵脾胃虚弱,阳气不能生长,是春夏之令不行,五脏之气不生”,故“百病皆由脾胃衰而生也”^{[17] 6}。儿童肺、脾、肾生理不足,HSCT后除了脾虚,肺、肾也常为虚脏。移植后患儿易感时邪,出现久咳、咯痰、黏(脓)性鼻涕、自汗、皮疹、瘙痒等,重者则出现肺GVHD、闭塞性细支气管炎等,可有气促、胸闷、呼吸困难等症。盖“肺金受邪,由脾胃虚弱,不能生肺,乃所生受病也”^{[17] 11},脾虚患儿可因长期营养物质纳运不足而致母病及子;反之,肺系疾病又可致子盗母气,影响脾胃运化;患儿反复感受外邪,进一步加重肺虚,延长肺虚康复时间,故可呈肺脾两虚之候。审证求因,从临床表现探寻儿童HSCT后肾虚之因,发现先天禀赋不足致肾虚者较少,更多为后天毒邪所致之虚,特别是在免疫抑制剂减停后期,阴虚逐渐恢复,但仍存脾虚,脾虚无力运化痰饮水湿,“湿胜则阳微”^[18],阴邪难化且易寒化,出现脾肾两虚甚至脾肾阳虚之候。肾阳不足以温化下焦水饮,则尿频、遗尿;水饮上泛,可见面色晦暗、舌苔灰黑垢腻;肾“其华在发,其充在骨”^{[16] 18},肾虚则头发稀疏枯槁,生长发育迟缓;脾肾气虚,气不摄血,可出现血尿;后期还可出尿少、浮肿等危重症。除了虚证,儿童HSCT后还不同程度夹杂着痰湿或瘀血等实邪。痰饮水湿阻滞经脉,加之气虚无力推动血行,可致瘀血生成,出现手足麻木疼痛、肌肤甲错、筋脉拘紧、舌暗红等。瘀血可阻碍气机运行,影响脏腑功能,进而影响津液、新血的生成,又可郁而化热,故常兼见于气阴两虚、阴虚内热之证中。

综上,本研究初步探讨了100例HSCT后患儿的中医症状、证候分布,总结基础证候包括气阴两虚、脾虚湿困、肺脾气虚、脾肾两虚、阴虚内热、阴虚夹湿及部分夹瘀,病位以脾、肺、肾为主,病性以虚为主,多虚实夹杂。在临床辨证过程中,部分患儿可能会出现多个基础证候夹杂的情况,故实际应用需基于基础证候进一步个体化辨证。本研究存在一定的局限性:一是尽管我国儿童HSCT数量逐年上升^[19],但受限于样本量来源及研究时间,

本研究样本量较小；二是四诊信息的调查结果基于专家经验评估所得，未采用客观化仪器获取，存在一定的主观性；三是本研究为横断面研究，未能展示患儿 HSCT 后中医证候的演变规律。未来可进一步完善研究设计，进行大样本、多中心的临床研究，对 HSCT 后中医证候的演变规律进行深入挖掘。

参考文献

- [1] DUARTE RF, LABOPIN M, BADER P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10): 1525-1552.
- [2] HAROUN E, AGRAWAL K, LEIBOVITCH J, et al. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: differences and challenges [J]. Blood Rev, 2023, 60: 101054. doi: 10.1016/j.blre.2023.101054.
- [3] PEI XY, HUANG XJ. The role of immune reconstitution in relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2024, 20(5): 513-524.
- [4] HOYER D, CORREIA CJ. Latent class analysis of drinking game consequences among college drinkers [J]. Addict Behav, 2022, 126: 107203. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107203.
- [5] WANG J, XU M, LI X, et al. A latent class analysis of hopelessness in relation to depression and trauma during the COVID-19 pandemic in China [J]. J Affect Disord, 2023, 329: 81-87. doi: 10.1016/j.jad.2023.02.077.
- [6] 张连文, 袁世宏. 隐结构模型与中医辨证研究(I): 隐结构法的基本思想及隐结构分析工具 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(6): 365-369.
- [7] 李丹妮. 运用数据挖掘技术探讨现代文献中的抑郁症病机演变规律 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [8] 李敏, 何庆勇, 刘旭东, 等. 基于潜在类别结合隐结构分析的血脂异常患者中医常见证候特征研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(5): 2102-2113.
- [9] 马丽娜·阿新拜, 杨一点, 张欢, 等. 基于潜在类别分析和隐结构分析探究代谢综合征中医证候类型分布特点 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 532-544.
- [10] 吴敏媛, 王天有, 刘玉峰. 儿童血液系统疾病诊疗规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [11] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植急性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(6): 525-533.
- [12] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(8): 713-726.
- [13] SINHA P, CALFEE CS, DELUCCHI KL. Practitioner's guide to latent class analysis: methodological considerations and common pitfalls [J]. Crit Care Med, 2021, 49(1): e63-e79.
- [14] ZHANG NL, FU C, LIU TF, et al. A data-driven method for syndrome type identification and classification in traditional Chinese medicine [J]. J Integr Med, 2017, 15(2): 110-123.
- [15] 吴瑭. 温病条辨 [M]. 宋咏梅, 臧守虎, 张永臣, 点校. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 74.
- [16] 黄帝内经素问 [M]. 周鸿飞, 范涛, 点校. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017.
- [17] 李杲. 脾胃论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019.
- [18] 叶桂. 温热论 湿热论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 3.
- [19] XU LP, LU PH, WU DP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2022—2023. The proportions of peripheral blood for stem cell source continue to grow: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group [J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(12): 1726-1734.

Latent Class and Latent Structure Analysis of Traditional Chinese Medicine Syndrome Distribution in 100 Cases of Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

HUANG Baoyi^{1,2}, YI Lichen³, LI Pinggan^{3,4}, XU Hua^{1,2}, HUANG Ke⁴

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. Guangdong Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine Clinical Research; 3. Guangzhou University of Chinese Medicine; 4. Children's Medical Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University

ABSTRACT Objective To explore the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and provide a reference for clinical syndrome differentiation and treatment. **Methods** A total of 100 pediatric patients after HSCT were enrolled. Basic information and TCM four-diagnosis data were collected. Latent class analysis (LCA) and latent structure analysis (LSA) were performed using Mplus 8.3 and Lantern 5.0, respectively, to summarize the TCM syndrome characteristics in children after HSCT.

Results A total of 69 symptoms and signs were included. The five most frequent symptoms/signs were pale-red tongue body (77 cases), white tongue coating (66 cases), thready pulse (64 cases), poor appetite (62 cases), and fatigue (59 cases). Fifty-six TCM symptoms/signs with frequency >5 were subjected to LCA, resulting in a four-class latent model. Clinical interpretation identified the main syndromes as dual deficiency of *qi* and *yin*, dual deficiency of the spleen and kidney, lung-spleen *qi* deficiency, and *yin* deficiency with dampness. LSA of all 69 TCM symptoms/signs yielded nine latent variables. Based on TCM theory and clinical practice, these latent variables were clustered into five syndromes, lung-spleen *qi* deficiency, dual deficiency of *qi* and *yin*, spleen deficiency with dampness encumbrance, dual deficiency of the spleen and kidney, and *yin* deficiency with internal heat, partially accompanied by blood stasis. **Conclusion** Common TCM syndromes in children after HSCT include dual deficiency of *qi* and *yin*, spleen deficiency with dampness encumbrance, lung-spleen *qi* deficiency, dual deficiency of the spleen and kidney, *yin* deficiency with internal heat, *yin* deficiency with dampness, and partial syndromes accompanied by blood stasis. The main affected organs are the spleen, lung, and kidney; deficiency is the predominant nature of disease, often accompanied by excess.

Keywords hematopoietic stem cell transplantation; traditional Chinese medicine syndrome; children; latent class analysis; latent structure analysis

(收稿日期: 2024-10-27; 修回日期: 2025-01-18)

[编辑: 王利芬]

读者·作者·编者

如何正确引用网络文献

正确引用的参考文献是学术论文的重要组成部分,除传统的印刷版文献外,参考文献还包括了大量的网络文献。常见的网络文献资源包括电子公告(EB/OL)、电子图书(M/OL)、电子期刊(J/OL)、报纸(N/OL)、数据库(DB/OL)、专利文献(P/OL)等。根据《GB/T 7714—2015 信息与文献 参考文献著录规则》,不同文献类型有相应的著录格式。以下为电子资源著录格式。

著录格式

主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标识/文献载体标识]. 出版地:出版者,出版年:引文页码(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象唯一标识符.

著录格式示例

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03-04/content_5486705.htm.
- [2] 仝小林,李修洋,赵林华,等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中医药防治策略[J/OL]. 中医杂志. (2020-02-19)[2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200217.2034.006.html>.
- [3] 罗兰. “国医大师”王琦院士开的预防药方来了[N/OL]. 长江日报. (2020-01-29)[2020-05-12]. <http://www.cjrbapp.cjn.cn/wuhan/p/154889.html>.

(本刊编辑部)