

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.14.014

证候·诊断

肝郁化热证证候诊断量表的研制

郭盛楠¹, 刘 强², 王少卿¹, 陈 晟¹, 朱文浩¹, 高 颖^{*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区东直门海运仓 5 号, 100700; 2. 世界中医药学会联合会临床循证研究指导中心)

基金项目: 北京中医药大学创新团队发展计划 (2011 - CXTD - 22)

摘要 目的 研制肝郁化热证的证候诊断量表, 为证候类研究提供参考。方法 系统检索肝郁化热证相关文献形成条目池, 采集 15 位专家问卷数据和 200 例患者临床信息数据, 通过专家问卷法、区分度法和相关系数法筛选条目, 并为量表赋权及确定界值。结果 得到 15 位专家问卷调查的数据和 200 例患者临床信息数据, 根据数据分析结果, 肝郁化热证证候诊断量表由 8 个条目组成, 分别是烦躁、口苦、胁胀、双目干涩、眠差之白天精神差、舌红、苔黄、脉弦。该量表的敏感度为 93.91%, 特异度为 92.94%, 判断准确率为 93.50%。结论 本研究所编制的《肝郁化热证证候诊断量表》具有较好的敏感度、特异度和判断准确率, 具有一定的临床科研实用价值。

关键词 肝郁化热证; 证候; 量表研制

国家食品药品监督管理局 (SFDA) 于 2008 年 01 月 07 日正式公布并实施了《中药注册管理补充规定》^[1], 该规定第 8 条表明 SFDA 支持并鼓励证候类新药在科学的指导下进行研发。然而, 当前缺乏共识度较高的供证候类新药临床研究使用的证候标准, 按证候开发中药新药受到了制约。所以, 如何制定证候标准, 特别是证候诊断标准, 成为迫在眉睫需要解决的问题。本研究组进行了肝郁化热证证候诊断量表的研制, 以期今后更进一步地探讨证候类新药临床研究所需标准的研制提供参考。

1 资料

1.1 文献资料

1.1.1 资料来源 电子检索中文医学文献数据库: 中国知识资源总库 (CNKI, 1979 年 1 月 - 2013 年 9 月)、中国生物医学文献数据库 (CBM, 1978 年 1 月 - 2013 年 9 月)、维普数据库 (VIP, 1989 年 1 月 - 2013 年 9 月)、万方数据库 (1982 年 1 月 - 2013 年 9 月)。检索词包括: 肝经郁热、肝郁化热、肝郁化火、肝火上炎、肝阳亢盛、肝郁气滞、肝气郁滞, 共 7 个关键词。下载并阅读所检索到文献的题录, 根据纳入标准纳入相关文献并下载其全

文, 构成产生肝郁化热证证候诊断量表电子数据库来源条目的文献库。

1.1.2 纳入标准 以肝郁化热、肝经郁热、肝郁化火、肝火上炎、肝阳亢盛、肝郁气滞及肝气郁滞为主要研究内容的临床研究^[2]。

1.1.3 排除标准 以肝郁化热证为兼夹证候的文献; 重复文献。

1.1.4 资料特征 根据电子检索中文医学文献数据库所得到的 964 篇文献, 应用 Note Express 2 标准版 (北京爱琴海软件公司, 版本 2.8.1.2024) 文献管理软件, 进行统计与分析。排除数据库间重复发表文献 660 篇, 余有文献 304 篇, 其中理论探讨/经验总结/综述类文献 45 篇; 文献分析类文献 3 篇; 横断面研究类文献 3 篇; 动物实验类文献 7 篇; 方法学研究类文献 5 篇; 临床研究类文献 241 篇。临床研究文献的 241 篇, 排除以肝郁化热证为兼夹证候的文献 28 篇及不能获得全文的文献 8 篇, 最终共纳入 205 篇文献。

1.2 临床资料

1.2.1 专家部分 研究工作组于 2013 年 11 月采用邮寄问卷的方式在全国范围内进行了《肝郁化热证证候诊断量表专家问卷》的专家问卷调查。共有 15 家单位的专家参与调查, 涉及北京、河南、

* 通讯作者: gaoying973@126.com

天津、贵州、浙江、四川、安徽、广州、山东等地。参与问卷调查的专家均为中华中医药学会内科分会第六届委员会常务委员, 共有 15 人, 均为主任医师。这 15 位专家的平均年龄 (54.13 ± 5.41) 岁, 平均工作时间 (31.87 ± 5.96) 年。共邮寄发放专家问卷 15 份, 回收 15 份, 回收率 100%。

1.2.2 患者部分

1.2.2.1 纳入标准 患者经医生判断是或不是肝郁化热证均可填写问卷; 年龄、性别不限; 知情同意, 自愿参加。

1.2.2.2 排除标准 沟通困难, 交流障碍者; 怀疑或确有酒精、药物滥用史者; 精神疾患患者; 医生认为不适宜入选填写调查问卷的其他原因。

1.2.2.3 一般情况 研究工作组于 2013 年 11—12 月期间, 在北京中医药大学东直门医院范围内进行患者临床数据的采集。在临床数据采集期间, 请临床医生参照 1997 年国家技术监督局发布的《中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)》^[3] 中的“肝郁化火”证的注释, 并结合自己的临床经验进行患者是否属于肝郁化热证的判断。本研究共完成了 208 例患者临床信息的采集, 剔除不合格的 8 例, 共有 200 例合格问卷, 合格率为 96.15%。200 例患者中肝郁化热证患者 116 例, 非肝郁化热证患者 84 例, 共涉及 85 种西医诊断, 56 种中医诊断, 涉及心内科、肾病内分泌科、脑病科、脾胃科、妇科、外科、皮肤科、骨伤科、眼科、耳鼻喉科、针灸科等科室的所属病种。患者中男性 57 例 (28.5%), 女性 143 例 (71.5%); 年龄 83 ~ 15 岁, 平均 (46.49 ± 17.42) 岁, 中位数年龄为 49 岁; 病程为 3 天 ~ 20 年, 平均病程 (31.62 ± 49.59) 月, 中位数病程为 12 个月。

2 方法

2.1 条目池的形成

根据电子文献检索得到的 205 篇临床研究文献, 提取特征性资料, 建立资料提取表。记录肝郁化热证以及肝郁化热证常见病种在不同诊断标准中各症状和体征的出现频次, 将出现频率为 6 次或 6 次以上的症状或体征纳入条目池, 成为备选条目。共有 34 条备选条目, 可以分为 3 个部分, 详见表 1。

2.2 条目筛选

筛选条目是量表研制过程中的关键步骤, 是决定量表是否切实可行的关键步骤^[4]。量表条目的筛选类似于综合评价指标的筛选, 一个好的条目应

表 1 肝郁化热证证候诊断量表备选条目

分类	症状和体征
情志障碍	易怒、心烦、急躁、烦躁、症状随情志变化、善郁、善太息
肝经循行部位不适	头痛、口苦、目赤、胸闷、面红、胁胀、胁痛、胸胀、胸痛、胃痛窜攻胁背、头胀、乳房胀、乳房痛、小腹胀、咽干、口干、腕闷不舒、纳少、嗝气、反酸、嘈杂
全身症状	便秘、尿黄、眠差、舌红、苔黄、脉弦

具有意义重要、敏感性高、独立性强、代表性好、确定性好等特点^[5]。目前条目筛选的方法一般分为主观筛选法和客观筛选法^[6]。我们采用了主观客观相结合的方法进行条目的筛选。主观法采用的是专家问卷法, 客观法采用的是区分度法和相关系数法。

2.2.1 专家问卷法 参与问卷调查的 15 位专家对依据文献而产生的 34 条备选条目进行肝郁化热证证候诊断重要性的判断, 非常不重要计 0 分, 比较不重要计 1 分, 一般重要计 2 分, 比较重要计 3 分, 非常重要计 4 分。算出平均分后, 将超过均数 2 分 (一般重要) 的条目作为肝郁化热证诊断性指标的条目进行保留。专家意见平均分低于 2 分以下的共有 5 个条目, 分别为胸痛、纳少、反酸、嘈杂和便秘, 保留 29 个条目。

同时, 根据专家反馈意见, 对列出的 34 个条目进行补充, 新增 19 个条目 (其中将眠差这个条目细化扩展为: 入睡困难、睡而易醒、彻夜不眠、多梦、晨起困乏、白天精神差), 最终形成 53 个条目用于对患者的临床数据采集。

2.2.2 区分度法 使用显著性检验来筛选条目。采用卡方检验的方法, 观察某一条目在肝郁化热证患者与非肝郁化热证患者之间的分布有无显著性差异。53 个条目中删除无统计学差异的纳少、睡而易醒、彻夜不眠、畏寒肢冷、舌淡有齿痕、脉沉迟、舌质淡黯、舌苔白、倦怠乏力 9 个条目, 保留 44 个条目。

2.2.3 相关系数法 使用相关系数法来筛选条目。将 53 个条目是否在患者身上出现与医生判断是否属于肝郁化热证做 Spearman 相关性分析。把与医生判断有相关性的条目保留, 与医生判断无相关性的条目删除, 即将相关系数法中不具有统计学意义显著性 ($P > 0.05$) 的条目删除, 结果纳少、睡而易醒、彻夜不眠、畏寒肢冷、舌淡有齿痕、脉沉迟、舌质淡黯、舌苔白、倦怠乏力 9 个条目被删除, 保留 44 个条目。

2.2.4 筛选结果 经 3 种条目筛选法筛选后保留的条目有：易怒、心烦、急躁、烦躁、症状随情志变化、善郁、善太息、头痛、口苦、目赤、胸闷、面红、胁胀、胁痛、胸胀、胃痛窜攻胁背、头胀、乳房胀、乳房痛、小腹胀、咽干、口干、腕闷不舒、暖气、尿黄、入睡困难、多梦、晨起困乏、白天精神差、舌红、苔黄、脉弦、眩晕、双目干涩、头晕、舌边尖有泡沫、舌苔腻、胸胁胀满、大便干、小便清长共 40 个条目。

3 结果

3.1 量表构造成型

前期研究结果表明，相较于等权赋权法和专家经验赋权法而言，Fisher 判别和 Logistic 判别造模赋权方法建立的诊断模型更适用于中医证候诊断量表条目的赋权^[7-9]。本研究采用 Fisher 判别造模赋权方法。在界值确定过程中，研究组应用了 ROC 曲线来确立诊断模型的诊断界值。然后根据实际需要，将诊断模型的判别系数权重和诊断阈值取整，作为量表条目的最终权重和诊断阈值。表 2 示，量表共包含 8 个条目的症状或体征，有此症状或体征计为相应的分数，无计为 0 分，最后计算总得分，累计得分 ≥ 30 分为肝郁化热证诊断成立。

表 2 肝郁化热证证候诊断量表

症状或体征	分值 (分)
1 烦躁	7.5
2 口苦	5.0
3 胁胀	5.0
4 双目干涩	5.5
5 白天精神差	4.0
6 舌红	9.0
7 苔黄	8.0
8 脉弦	5.0

3.2 量表性能评价

将所采集的 200 例患者的临床信息回代到肝郁化热证证候诊断量表，得到一份由诊断量表判断的患者是否辨证属于肝郁化热证的数据。再以医生判断为金标准，绘制诊断性试验四格表。计算出肝郁化热证证候诊断量表的各项诊断学试验指标。其中①敏感度为 93.91%；②特异度为 92.94%；③判断准确率为 93.50%；④阳性似然比为 13.30；⑤阴性似然比为 0.065；⑥阳性预测值为 94.74%；⑦阴性预测值为 91.86%，结果基本令人满意。

4 讨论

4.1 本量表研制过程严谨规范

本次研究的研制过程科学严谨规范，研制出的

《肝郁化热证证候诊断量表》亦具有较好的敏感度、特异度和判断准确率。在一定程度内，该量表可以提升肝郁化热证证候诊断的一致性，具有一定的临床科研实用价值。本量表是在团队前期相关研究的基础之上研制而成的，有较为坚实的理论基础和实践经验。每一个环节都选用科学规范的方法，特别是在量表研制的关键环节。例如，在形成条目池环节中，我们采用的是文献回顾法，借用国际上指导系统综述写作的 PRISMA 声明中推荐的系统综述各阶段信息收集流程^[8]，完成了肝郁化热证相关文献的检索。对如何检索、如何筛选、如何纳入和排除都进行了清晰的说明。

4.2 本量表的诊断内涵界定明确

本次研制的《肝郁化热证证候诊断量表》是用于诊断证候是否成立的辅助工具，不适用于评价证候的轻重程度。诊断量表的分数高低不能够体现证候的轻重程度。因为，我们认为诊断和评价是两个有关联但有明显区别的概念，“诊断”旨在判断证候的有无，即说明“有没有”的问题；而“评价”意在证实证候存在后，测评该证候的轻重程度，即说明“有了后，有多少”的问题。

本量表正是在界定证候诊断和证候评价本质区别的基础之上展开的，与目前一些集诊断与评价功能于一身的证候量表^[10-12]从研制理念、实施过程和性能评价等方面都不尽相同。以性能评价环节为例，诊断量表应该使用诊断性试验来评价其敏感度、特异度和判断准确率；而若是测评评价量表的性能，则应该使用心理测量学的评价手段，如信度、效度和反应度。若用信度、效度和反应度来测评诊断量表，或是用敏感度、特异度和判断准确率来测评评价量表都并不是十分适合的。

4.3 本证候量表是普适性证候量表

本研究的目标是研制跨越疾病层面的普适性证候量表，所以在证候量表研制的各环节尽可能地降低基础疾病、背景疾病对证候的影响，减少证候的症状是某些病种特定的症状的情况。为了达成这个目标，我们从文献资料收集、专家选择以及患者临床信息采集这 3 个阶段都充分考虑到普适性证候量表的要求。

首先，在文献资料收集阶段，我们就以“肝郁化热”及其近义词为关键词进行检索，而不涉及具体病种。不但如此，文献的纳入及排除标准相对比较宽泛，所以从文献检索阶段我们就围绕着肝郁化热证这个证候，不偏向任何病种。其次，在选

择专家的阶段, 我们根据文献中肝郁化热证涉及病种的专科不同来邀请专业不同的专家进行问卷调查, 尽可能广泛地搜集各领域专家的建议。最后, 在患者临床信息采集的阶段, 我们对患者的纳入标准和排除标准做了较为宽泛的规定, 目的就是尽可能多地搜集不同病种患者的情况。故本量表可以被认为是跨越疾病层面的普适性证候量表, 可以不局限于具体病种而使用。

总之, 本研究所编制的《肝郁化热证证候诊断量表》具有较好的敏感度、特异度和判断准确率, 具有一定的临床科研实用价值, 可为今后更进一步地探讨证候类新药临床研究所需标准的研制提供参考。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 中药注册管理补充规定 [EB/OL]. (2008-01-07). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/27432.html>
- [2] 丁明甫, 卫茂玲. 临床试验与临床试验中心 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(3): 355-358.
- [3] 国家中医药管理局医政司. 中医临床诊疗术语(证候部分) [J]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 60.

- [4] 王均琴, 李国春, 周学平. 中医量表的条目筛选方法研究 [J]. 中医研究, 2013, 26(3): 10-12.
- [5] 孙振球. 医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 433.
- [6] 戴霞, 王成岗, 韩晓春. 中医证候量表条目筛选的方法学探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1168-1171.
- [7] 刘强. 以证候判断为目标的量表编制及其方法学探讨 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2008: 55.
- [8] 刘强, 高颖. 证候诊断量表的理论基础 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 989-992.
- [9] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. 系统综述和荟萃分析优先报告的条目: PRISMA 声明 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(9): 889-896.
- [10] 王阶, 李军, 杨戈, 等. 冠心病心绞痛病证结合的证候诊断量表的制订思路与方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(3): 13-17.
- [11] 王力宁, 黄志碧, 刘含, 等. 小儿反复呼吸道感染中医证候量表的建立与评价 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(7): 1392-1396.
- [12] 陈文林, 陆坚, 李炜, 等. 慢性丙型肝炎中医证候量表分析 [J]. 山西中医学院学报, 2010, 11(1): 33-35.

Development of Syndrome Diagnosis Scale for Liver Depression Transforming Into Heat Syndrome

GUO Shengnan¹, LIU Qiang², WANG Shaoqing¹, CHEN Sheng¹, ZHU Wenhao¹, GAO Ying¹

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. World Federation of Chinese Medicine Societies)

ABSTRACT Objective To develop a syndrome diagnosis scale for liver depression transforming into heat syndrome and provide methodology for syndrome research. **Methods** The relevant literature of liver depression transforming into heat syndrome was searched systematically to form the item pool. The survey data from 15 experts and clinical data of 200 patients were collected. The items were screened with expert questionnaire, discrimination method and correlation coefficients. The scale was empowered and the critical value was determined. **Results** The survey data of 15 experts and clinical data of 200 patients were obtained. According to the data analysis, the syndrome diagnosis scale for liver depression transforming into heat syndrome consisted of 8 items such as irritability, mouth pain, rib-side distention, dry eyes, poor spirit during daytime due to poor sleep, red tongue, yellow tongue fur and stringy pulse. The sensitivity, specificity and accuracy of the scale were 93.91%, 92.94% and 93.50% respectively. **Conclusion** The syndrome diagnosis scale for liver depression transforming into heat syndrome has a good sensitivity, specificity, accuracy and practical value in clinical research.

Keywords liver depression transforming into heat syndrome; syndrome; scale development

(收稿日期: 2014-04-13; 修回日期: 2014-05-19)

编辑: 焦爽