

· 证的研究 ·

艾滋病常见实证量化诊断的 Logistic 回归分析

陈建设¹ 谢世平² 许前磊² 祝应俊² 侯明杰²

(1. 河南省中医院男科, 郑州市东风路 6 号, 450002; 2. 河南中医学院艾滋病研究所)

[摘要] **目的** 探讨艾滋病 4 种实证的证候量化诊断。**方法** 以调查问卷方法收集 1322 例艾滋病患者临床四诊资料, 采用二分类 Logistic 回归分析方法对艾滋病常见实证进行证候量化分析。通过计算 OR 值对证候进行量化, 按 OR 值大小, 揭示出各个症状在证候诊断中的权重。**结果** 4 个艾滋病实证均被筛选出具有诊断意义的症状 ($P < 0.05$), 湿热内蕴证有舌苔黄、舌苔腻、脉沉、腰痛、痞满、恶寒、脉滑、恶心; 湿热蕴毒证有舌疮、咽痛、泻下畅利、脱发、消瘦、脉数、脉滑、口苦、苔腻、舌红; 痰热蕴肺证有咳痰色黄、咳痰色白、低热、咳嗽黏稠、胸闷、舌红; 风热蕴肤证有皮肤瘙痒、皮肤粗糙、丘疹、口干不欲饮。**结论** 艾滋病实证的特征是实中夹虚, 4 种实证证候的量化诊断可为临床辨证提供客观依据。

[关键词] 艾滋病; 实证; 量化诊断; logistic 回归分析

Logistic Regression Analysis on the Symptom Quantitative Diagnosis of the Common Excess Syndromes of AIDS

CHEN Jianshe¹, XIE Shiping², XU Qianlei², et al.

(1. TCM Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450002; 2. Institute of AIDS, Henan University of TCM)

ABSTRACT **Objective** To study the symptom quantitative diagnosis of four excess syndromes of AIDS. **Methods** The clinical data of 1322 AIDS patients were collected with questionnaire and the commonly seen excess syndromes were analyzed with logistic regression analysis for a symptom quantitative diagnosis. The quantification of symptoms is done according to the OR value to find out the weight of each symptom in diagnosis. **Results** The meaningful symptoms were found in all the four excess syndromes ($P < 0.05$). The syndrome of damp heat retention owns the symptoms of yellow tongue coating, sticky tongue coating, deep pulse, lumbar pain, epigastric fullness, aversion to cold, rolling pulse, and nausea. The syndrome of damp heat retention with toxin owns the symptoms of tongue ulcer, sore throat, diarrhea, hair-falling, emaciation, rapid pulse, rolling pulse, bitter taste in mouth, sticky tongue coating, and red tongue. The symptoms of the syndrome of phlegm heat in the lung are cough with yellow sputum, cough with white sputum, low fever, sticky sputum, fullness in chest, and red tongue. The symptoms of the syndrome of wind heat retaining in skin are itching, rough skin, papule, and thirst but without desire to drink. **Conclusion** The feature of excess syndromes of AIDS is excess complicated with deficiency. The symptom quantitative diagnosis of the four excess syndromes provides the objective evidence for clinical practice.

Key Words AIDS; Excess syndrome; Quantitative diagnosis; Logistic regression analysis

我国于 1985 年发现首例艾滋病(AIDS)患者, 目前艾滋病流行已进入快速增长期, 防控形势十分严峻。中医药近年来在防治艾滋病方面显示了一定的潜力, 但迄今为止, 艾滋病辨证规范化研究鲜见报道。为了探讨艾滋病证候的量化诊断规律, 本研究以临床流行病学调查方法, 采用现代统计学中 logistic 回归分析方法对艾滋病 4 种常见实证的证候进行量化分析。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 采用 2001 年制定的中华人民共和国国家标准:《HIV/AIDS 诊断标准和处理原则》^[1]。有

流行病学史, 实验室检查 HIV 抗体阳性, 出现或不出现相关临床症状, 即可诊断为 AIDS; 或者 HIV 抗体阳性, $CD4^+T$ 淋巴细胞数 $< 200/mm^3$, 也可诊断为艾滋病。

中医辨证标准: 参照中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语》^[2], 参阅近 10 年有关艾滋病中医证治文献、前期调查结果及专家意见, 拟定 10 种实证, 即风热侵袭、风寒侵袭、湿热内蕴、湿热蕴毒、痰热蕴肺、邪结皮肤(风热蕴肤)、肝郁气滞、气郁痰凝、痰瘀互结、热入营血, 8 种虚证即肺卫不固、脾气虚弱、气阴两虚、气血亏虚、肺脾气虚、肝肾阴虚、肺肾阴虚、脾肾阳虚。

湿热内蕴证主症: 纳呆, 脘痞, 便溏不爽。次症: 身热不扬, 头晕昏沉, 胸闷, 口渴不欲多饮, 口黏, 语声重浊, 肢困, 小便色黄, 带下黏稠味臭。舌脉: 舌质红, 苔厚

腻或黄腻或黄白相兼,脉濡数或滑数。诊断标准:主症 1 项以上加舌脉或兼次症 1 项以上。

湿热毒蕴证主症:咽喉、口舌、眼、皮肤、耳、鼻、二阴红肿、疼痛及皮肤、耳、鼻、二阴溃烂、瘙痒、流水反复发作为特征。次症:发热,口苦而黏,腹泻,带下黏稠,身黄目黄,小便短赤。舌脉:舌红或红绛,苔黄厚或腻,满布白屑或白砂或积粉或黄白相兼,脉濡数或滑数。诊断标准:主症 1 项以上加舌脉或兼次症 1 项以上。

痰热蕴肺证主症:咳嗽,咳痰黄稠。次症:发热,喘息,胸闷,胸痛,口渴,咽痛,痰中带血,小便短赤。舌脉:舌红,苔黄腻,脉滑数。诊断标准:主症加舌脉或兼次症 1 项以上。

风热蕴肤主症:皮肤红色或白色丘疹,形如粟米或风团,高出皮肤。次症:皮肤瘙痒,抓痕。舌脉:舌边尖红,脉浮数。诊断标准:主症加舌脉或兼次症 1 项以上。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准;年龄 18~60 岁;能配合调查。

1.3 排除标准

神志不清、痴呆、各种精神病患者及家属不愿意合作者;原发性免疫缺陷,激素化疗等引起的继发性免疫缺陷,血液病,其他原因引起的中枢神经系统疾病;非感染艾滋病所患的脏器严重疾病。

2 方法

2.1 调查方法

采用问卷调查的方式,填写自行设计的《HIV/AIDS 中医证候调查表》,获取研究对象的基本的中医四诊信息,中医证候诊断需经两名副高级以上职称中医师进行辨证并意见一致。

2.2 质量控制

多次召开专家论证会,反复修订调查方案和问卷;统一培训调查员,明确调查标准;成立质控小组,进行抽样和复核;在调查当天及全部调查结束时,对调查表进行人工审核,剔除无效表格;采用 EpiData 数据库双人双机独立录入,并进行核查,两次录入一致率达 97%。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件对调查问卷进行信度和效度分析,对四诊信息进行二分类 Logistic 回归分析(采用 Forward LR 法)。

3 结果

3.1 调查问卷的信度与效度分析

信度检验:对调查表中各条目间内在一致性,采用 Cronbach's 系数分析的方法来确定。标化前内部一致

性 $\alpha = 0.779$, 标化后内部一致性 $\alpha = 0.780$, 本问卷 Cronbach's 系数大于 0.6, 表明一致性较好。

效度检验:采用因子分析法,设计问卷中某一条目与总目标符合的程度平均为 64%, 显示本调查问卷可以反映设计目标。

3.2 病例的筛选

2002 年 3 月~2007 年 5 月共纳入新疆、云南、河南 3 省符合标准的 AIDS/HIV 患者 1407 例。依据既定证型,将频率较小的证型剔除,本次纳入分析的证型是湿热内蕴、湿热蕴毒、痰热蕴肺、邪结皮肤、脾气虚弱、气阴两虚、气血亏虚、肺脾气虚,共计患者 1322 例。

变量的筛选:选取频率大于 10% 的症状、舌象、脉象进入统计分析,包括神疲乏力、苔腻、舌红、纳呆食少、脉沉、恶寒、脉细、心慌心悸、苔黄、失眠多梦、胸闷、腰痛、消瘦、脱发、皮肤瘙痒、痞满、口苦、气喘、淋巴结肿大、脉数、稀便、咳痰色白、咳痰黏稠、心烦急躁、恶寒、脉弦、脉滑、腰膝酸软、舌胖大、自汗、头晕、泻下畅利、面色萎黄、视物模糊、皮肤粗糙、咽干、渴喜热饮、盗汗、咽痛、口淡、头胀痛、低热、干咳、口干不欲饮,咳痰色黄。个别频率小于 10% 但在临床上有重要诊断意义的症状如舌疮、丘疹也纳入分析,共计 47 个变量。

3.3 4 种实证证候的 Logistic 回归分析

4 种实证证候的 Logistic 回归分析模型似然比检验均 $P = 0.000$, 回归方程有统计学意义,回归方程成立。

3.3.1 湿热内蕴证 共有 556 例湿热内蕴证病例,以湿热内蕴证为因变量,以筛选的变量为自变量,以非湿热内蕴证为对照,结果如下:

偏回归系数为正者,表示该症状与证候呈正相关,对证候有诊断意义,偏回归系数为负者,表示该症状与证候呈负相关,对证候无诊断意义(下同)。表 1 示,对湿热内蕴证有诊断意义的症状按 OR 值大小依次是舌苔黄、舌苔腻、脉沉、腰痛、痞满、恶寒、脉滑、恶心($P < 0.05$),其中苔黄、舌苔腻的诊断意义较大($OR \geq 2$)。

3.3.2 湿热蕴毒证 共有 137 例湿热蕴毒证病例,以湿热蕴毒证为因变量,以筛选的变量为自变量,以非湿热蕴毒证为对照,结果如下:

表 2 示,对湿热蕴毒证有诊断意义的症状按 OR 值大小依次是舌疮、咽痛、泻下畅利、脱发、消瘦、脉数、脉滑、口苦、苔腻、舌红($P < 0.05$),其中舌疮、咽痛、泻下畅利的诊断意义较大($OR \geq 2$)。

3.3.3 痰热蕴肺证 共有 94 例痰热蕴肺证病例,以痰热蕴肺证为因变量,以筛选的变量为自变量,以非痰热蕴肺证为对照,结果显示(表略),对痰热蕴肺证有诊

表 1 湿热内蕴证 Logistic 回归分析

四诊信息	偏回归系数	标准误	Wald 卡方值	P 值	OR 值	95% 置信区间	
						下限	上限
低热	-0.503	0.211	5.667	0.017	0.605	0.400	0.915
咳痰色白	-0.413	0.159	6.750	0.009	0.661	0.484	0.903
咳痰色黄	-0.670	0.222	9.110	0.003	0.512	0.331	0.790
恶心	0.338	0.161	4.444	0.035	1.403	1.024	1.921
消瘦	-0.451	0.139	10.539	0.001	0.637	0.485	0.836
恶寒	0.373	0.135	7.582	0.006	1.452	1.113	1.892
盗汗	-0.379	0.187	4.098	0.043	0.685	0.474	0.988
口淡	-0.536	0.196	7.467	0.006	0.585	0.398	0.859
痞满	0.384	0.143	7.159	0.007	1.468	1.108	1.945
失眠多梦	-0.436	0.136	10.332	0.001	0.647	0.496	0.844
皮肤瘙痒	-0.719	0.145	24.697	0.000	0.487	0.367	0.647
腰痛	0.508	0.137	13.672	0.000	1.661	1.269	2.174
苔腻	0.766	0.130	34.941	0.000	2.152	1.669	2.775
苔黄	0.936	0.132	50.072	0.000	2.549	1.967	3.304
脉沉	0.519	0.135	14.781	0.000	1.680	1.290	2.190
脉滑	0.357	0.163	4.799	0.028	1.429	1.038	1.967

表 2 湿热蕴毒证 Logistic 回归分析

四诊信息	偏回归系数	标准误	Wald 卡方值	P 值	OR 值	95% 置信区间	
						下限	上限
脉数	0.529	0.213	6.178	0.013	1.697	1.118	2.576
脉滑	0.454	0.229	3.950	0.047	1.575	1.006	2.465
咳痰色黄	-0.910	0.363	6.280	0.012	0.402	0.197	0.820
稀便	-0.671	0.308	4.753	0.029	0.511	0.279	0.934
泻下畅利	0.958	0.311	9.499	0.002	2.607	1.417	4.794
消瘦	0.544	0.200	7.412	0.006	1.723	1.165	2.549
咽痛	0.968	0.227	18.202	0.000	2.633	1.688	4.107
口苦	0.455	0.202	5.076	0.024	1.575	1.061	2.339
脱发	0.570	0.200	8.095	0.004	1.769	1.194	2.620
舌红	0.398	0.198	4.043	0.044	1.489	1.010	2.195
苔腻	0.430	0.201	4.576	0.032	1.538	1.037	2.281
舌疮	1.313	0.489	7.215	0.007	3.716	1.426	9.683

断意义的症状按 OR 值大小依次是咳痰色黄、咳痰色白、低热、咳痰黏稠、胸闷、舌红 ($P < 0.05$), 其中咳痰色黄、咳痰色白、低热的诊断意义较大 ($OR \geq 2$)。

3.3.4 风热蕴肤证 共有 134 例邪结皮肤证病例, 以邪结皮肤证为因变量, 以筛选的变量为自变量, 以非邪结皮肤证为对照, 结果显示(表略), 对风热蕴肤证有诊断意义的症状按 OR 值大小依次是皮肤瘙痒、皮肤粗糙、丘疹、口干不欲饮 ($P < 0.05$), 诊断意义均较大 ($OR \geq 2$)。本类证候原属邪结皮肤证, 根据以上证候分析结果, 更名为风热蕴肤证。

4 讨论

艾滋病病程较长, 机会性感染种类众多, 临床症状复杂多样。有关艾滋病中医证候诊断标准的研究较少, 缺乏以流行病学研究方法为基础的证候诊断量化标准, 给临床辨证论治带来困难。已有学者^[3,4]把 Logistic 回归分析引入到中医学领域, 在中医学证候与疗效研

究中进行了应用与探讨。我们尝试在艾滋病证候量化诊断研究中, 以大样本临床流行病学调查为基础, 采用 Logistic 回归分析进行证候量化分析。

Logistic 回归模型是一种概率模型, 通过对某组症状的分析, 用优势比(即 OR 值)来评价某一症状对某一组证候影响的大小, 为评价各症状的诊断意义提供了数值上的依据, 根据一组证候所有症状的优势比, 可以评判此组证候的诊断依据。本研究 Logistic 回归分析筛选出了对艾滋病 4 个常见实证有特异性诊断意义的症状, 并且对各个症状在证候中的权重提供了数值, 使艾滋病的证候诊断有了量化依据。根据 OR 值大小, 可以对各个证候的主症和次症进行判断(本研究取 $OR \geq 2$ 者为主症, $2 > OR > 1$ 者为次症), 主症和次症均为各个证候的诊断要点。结果显示, 湿热内蕴证的主症是苔黄和苔腻, 次症是脉沉、腰痛、痞满、恶寒、脉滑、恶心。湿热蕴毒证的主症是舌疮、咽痛和泻下畅利, 次症是脱发、消瘦、脉数、脉滑、口苦、苔腻、舌红。痰热蕴肺证的主症是咳痰色黄、咳痰色白和低热, 次症是咳痰黏稠、胸闷、舌红。风热蕴肤证的主症是皮肤瘙痒、皮肤粗糙、丘疹和口干不欲饮。

Logistic 分析显示, 艾滋病的临床证候较为复杂, 艾滋病 4 个实证的证候诊断要点虽然以实性症状为主, 但均夹杂有虚性症状, 属实中夹虚, 这是艾滋病实证的证候特征。如湿热内蕴证有脉沉、恶寒, 湿热蕴毒证有消瘦, 痰热蕴肺证有咳痰色白、低热, 风热蕴肤证有皮肤粗糙。提示艾滋病即使在以邪实亢盛为主的实证阶段, 仍然有正气不足的因素存在, 说明“虚”是艾滋病病机的基本方面, 贯穿于整个病理过程中, 这为课题组提出的“艾毒伤元”病机理论提供了依据, 在以后的病机研究中应深入研究。另外, 诊断要点中湿热内蕴证出现腰痛、恶心, 湿热蕴毒证出现泻下畅利、脱发, 风热蕴肤证出现口干不欲饮, 更加说明了艾滋病临床证候的复杂性。

本研究成果的艾滋病 4 种实证的诊断要点与既定的辨证标准有所差异, 原因在于艾滋病的临床证候较为复杂, 既定的辨证标准基本是传统经验的总结, 而本研究的诊断要点是以大样本临床资料为基础, 充分收集临床信息, 通过多元统计分析得出的, 并且各个症状被赋予代表权重大小的具体数值, 所以更具有精确性和客观性。OR 值虽然能够定量地描述各症状对证候贡献度的大小, 但其为症状的优势比, 并不是严格意义上的定量。本研究结果提示艾滋病实证特征是实中夹虚, 4 种实证各有其量化诊断要点, 对建立艾滋病中医 (下转第 645 页)

氧化应激升高,上调激活NF- κ B,诱导靶黏附分子的合成^[8]。因此,本研究从NADPH 氧化途径,进一步对Ang II 活性氧通路与血管内皮功能障碍的相关性进行研究。结果显示,与正常组比较,模型组肾脏p22phox mRNA 表达增加,伴有模型组主动脉平滑肌细胞核见NF- κ B(p65) 阳性表达。本研究虽未直接检测ROS 水平,但从NADPH 氧化酶亚成分p22phox 水平和NF- κ B 的,可知“络气虚滞”大鼠体内NADPH 氧化途径被激活,存在氧化应激升高。

NF- κ B 是最早被发现的氧化应激敏感的转录因子之一,NF- κ B 的激活被认为是血管内皮细胞受损的始动机制之一。其借助p65 作用于靶基因如ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子和细胞因子,使表达增加^[9]。本研究检测到模型组胞核内出现p65,说明模型组NF- κ B 被激活并向核内转移。

VCAM-1 是重要的黏附分子,在动脉粥样硬化的发生发展过程中发挥重要作用^[11]。本实验免疫组化结果显示,模型组主动脉VCAM-1 和NF- κ B 表达增加,这与文献报道一致。与模型组比较,通心络组NF- κ B 表达明显减少,VCAM-1 表达亦明显降低,提示通心络超微粉至少部分通过抑制NF- κ B 通路来降低黏附分子的表达,结合通心络降低p22phox 表达的结果,考虑通心络超微粉抑制NF- κ B 核转位进而降低黏附分子表达的作用与其抗氧化作用密切相关,提示抑制NF- κ B 核转位通路是通心络超微粉抗氧化保护血管内皮的可能作用机制之一。

通心络由人参、全蝎、蜈蚣、蝉蜕、水蛭、土鳖虫、赤芍、酸枣仁、降香、冰片等药物组成。全方以络虚通补药为主,辅以虫类化瘀通络药、虫类搜风通络药和辛味通络药组方,具有益气活血,搜风通络作用。“大凡络虚,通补最益”,因此“络虚通补”的治法也适用于“络气虚滞”的治疗。本研究发现,脉络“络气虚滞”大鼠主动脉出现内皮损伤和凋亡,证实了通心络超微粉对血管内皮具有保护作用,其作用途径可能通过抑制“络气虚

滞”的氧化应激,减少NF- κ B 向核内移位,从而减少VCAM-1 的表达,上调减少eNOS 的表达。其抗氧化、抗炎症、抗凋亡的多个环节之间的联系尚有待进一步研究。

参考文献

[1]Berry C, Humilton CA, Brosnan MJ, et al. Investigation into the sources of superoxide production in human internal mammary arteries[J]. Circulation, 2000, 101(18) : 2206—2212.

[2]吴以岭.“脉络—血管系统病”新概念及其治疗探讨[J]. 疑难病杂志, 2005, 4(5) : 285—287.

[3]张红旗, 徐丹令, 郝颖, 等. 用血管紧张素 II 缓释泵制作大鼠血管内皮损伤模型探讨一种大鼠内皮损伤模型的新方法[J]. 中国临床医学, 2007, 14(4) : 451—454.

[4]梁俊清, 吴以岭, 贾振华, 等. 络气虚滞大鼠动脉组织血红素加氧酶/一氧化碳系统的变化及人参、双参、通心络的干预[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(7) : 782—785.

[5]肖明珠. 动物运动性疲劳方法学研究之一[J]. 中国运动医学杂志, 1998, 17(4) : 334—338.

[6]柯雪帆主编. 中医辨证学[M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1987: 122.

[7]Shringarpure R, Davies KJ. Protein turnover by the proteasome in aging and disease[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(11) : 1084—1089.

[8]Granger DN, Vowinkel T, Petnehazy T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease[J]. Hypertension, 2004, 43(5) : 924—931.

[9]Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappa B activation induced by intracellular oxidative stress[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(3) : 645—651.

[10]Chen YH, Lin SJ, Ku HH, et al. Salvianolic acid B attenuates VCAM-1 and ICAM-1 expression in TNF-alpha treated human aortic endothelial cells[J]. J Cell Biochem, 2001, 82(3) : 512—521.

(收稿日期: 2008—05—27; 修回日期: 2009—01—12)

[编辑: 行 之]

(上接第 634 页)

证候诊断标准进行了有益探索,初步阐释了艾滋病证候的诊断规律,为艾滋病临床辨证论治提供了客观依据。

参考文献

[1]国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准: HIV/AIDS 诊断标准及处理原则[EB/OL]. (2003—07—01) [2008—09—05]. <http://www.chain.net.cn/wzhg/7948.htm>

[2]国家技术监督局. 中医临床诊疗术语[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 30—34.

[3]丛华, 张启明. 肺病辨证用药的 Logistic 回归分析[J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(5) : 322—326.

[4]余学庆, 李建生, 庆慧. 中风病证候影响因素的研究[J]. 新中医, 2003, 35(11) : 20—22.

(收稿日期: 2008—09—09; 修回日期: 2008—12—23)

[编辑: 行 之]