

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.02.019

文献研究

大柴胡汤方证诊断标准研究方法探索

刘志刚^{*}, 柴程芝², 黄煌³

(1. 东南大学附属中大医院, 江苏省南京市丁家桥 87 号, 210009; 2. 中国药科大学中药复方研究室; 3. 南京中医药大学基础医学院)

摘要 目的 以大柴胡汤为例探索方证诊断临床标准的确定方法。方法 采取基于文献的病例对照研究方法, 将与大柴胡汤方剂相似度 ≥ 0.75 的医案病例作为病例组, 以大柴胡汤医案主治疾病为配比因素、主治相同疾病的医案病例作为对照组。采集病例及对照医案的主治疾病、临床表现等信息建立数据库, 对两组医案的临床表现进行单因素分析及 Logistic 分析, 并在此基础上以 ROC 曲线分析方法确定大柴胡汤方证诊断标准。结果 大柴胡汤临床表现的单因素分析共筛选 17 个指标, 其中分值最高者为往来寒热、胸胁苦满, Logistic 分析得到包含 8 个指标的量表; 根据协方差系数 (B), 选取相通的数值为相应变量的分值, 得到总分为 13.5 分的大柴胡汤方证诊断量表; ROC 分析表明曲线下面积 (AUC) 达到 0.916。结论 往来寒热、胸胁苦满为诊断大柴胡汤方证量表中分值最高的两项, 这与对大柴胡汤的传统认识基本一致, 表明 Logistic 回归分析结合 ROC 曲线分析方法确定方证诊断标准是可行的。

关键词 大柴胡汤; 方证诊断标准; Logistic 回归分析; ROC 曲线分析

方证研究的最终目的之一是为临床提供准确、可靠的诊断方法, 便于临床安全、有效地用药, 因此, 如何根据中医临床特点, 采用适当的方法确定诊断标准是方证研究的重点内容之一。鉴于中医学的特点, 量表可能是目前比较适宜的方法。本研究以大柴胡汤为例探索方证诊断标准的确定方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究采取基于文献的病例对照研究方法。资料的收集时间为 1979 年 1 月至 2013 年 12 月, 选择中国期刊全文数据库 (CNKI), 通过关键词“大柴胡汤”检索, 下载全文后筛选符合条件的医案。除期刊外, 还收集各类专著如《古方今鉴》《古方妙用》《古方新用》《古方医案选编》《金匱方百家医案评议》《名方广用》中的相关医案。入选医案均以大柴胡汤及其加减方为主治疗, 方剂中包含大柴胡汤药物 (柴胡、半夏、大黄、枳实、芍药、黄芩) 大于 4 味, 其中柴胡为必用药。选择方剂相似度 ≥ 0.75 (相似度 = X/T , X 为处方中原方药

味数, T 为原方药味数 + 增加药味数^[1]) 的医案作为病例组。对照组则以大柴胡汤医案的主治疾病为配比因素, 在 CNKI 检索主治相同疾病的对照医案, 并按照病例: 对照 = 1: 2 的比例配比。

1.2 统计学方法

提取病例及对照医案的主治疾病、临床表现等信息建立数据库。利用 Stat Transfer 9.0 软件将数据库转换为 SPSS 数据文件。采用 SPSS 13.0 统计软件, 比较病例组及对照组间性别、年龄及临床表现出现率的差异。计数资料采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率检验, 计量资料采用独立样本 t 检验。筛选 $P \leq 0.05$ 且比值比 odds ratio (OR) > 1.0 的临床表现, 利用 SPSS 软件中 Regression 的 Binary Logistic 过程, 采用 Backward 方法进行两分变量的 Logistic 回归分析。之后利用 SPSS 提供的 ROC 过程进行受试者工作特征 (ROC) 曲线分析, 分析诊断实验的特征并确定诊断点。

2 结果

2.1 一般情况

共筛选医案 324 则, 涉及病例 324 例, 其中病例组 108 例, 对照组 216 例。病例组中男性 57 例,

* 通讯作者: liuzhigang729@126.com, (025) 83272715

女性 51 例; 平均年龄 (41.45 ± 16.88) 岁。对照组中男性 129 例, 女性 87 例; 平均年龄 (38.55 ± 18.45) 岁。两组患者性别组成、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 单因素分析

病例组与对照组临床表现的单因素分析结果显示, 往来寒热、胸胁苦满、目眩、口苦、便秘、苔黄、脉弦、脉实、咽干、烦躁、情绪不畅、尿黄、苔厚、舌红、脉滑、呕吐、腹胀、肩痛等临床表现两组比较差异具有统计学意义 ($P \leq 0.05$), 且 $OR > 1$ 。脉濡、浮肿、苔滑、舌齿痕、脉缓、腰酸、舌胖、便溏、面色不华、头晕、苔薄、乏力、神疲、脉浮、舌淡、舌暗、苔白、舌紫、烧心、舌淡红、脉虚、脉细等临床表现两组比较差异具有统计学意义 ($P \leq 0.05$), 但 $OR < 1$ 。

2.3 Logistic 回归分析

选取单因素分析中 $P \leq 0.05$ 且 $OR > 1$ 的 17 项临床表现 (其中肩痛因为出现次数过少, 为避免偏倚而删除) 作为变量进行 Logistic 回归分析, 得到含 8 个变量的最终结果 (见表 1)。根据协方差系数 (B), 选取相近的数作为相应变量的分值, 得到总分为 13.5 分的大柴胡汤方证诊断量表 (见表 2)。

表 1 大柴胡汤方证临床表现 Logistic 回归分析结果

变量	系数值	标准误	卡方值	自由度	P 值	OR
便秘	1.650	0.363	20.702	1	<0.001	5.205
口苦	1.140	0.410	7.709	1	0.005	3.126
脉弦	0.849	0.360	5.555	1	0.018	2.337
情绪不畅	1.183	0.606	3.809	1	0.051	3.266
苔厚	0.832	0.471	3.116	1	0.078	2.298
苔黄	0.991	0.374	7.003	1	0.008	2.694
往来寒热	3.564	0.853	17.450	1	<0.001	35.314
胸胁苦满	3.522	0.681	26.713	1	<0.001	33.859
常数	-3.480	0.392	78.989	1	<0.001	0.031

表 2 大柴胡汤方证诊断量表

变量	分值存在	不存在
便秘	1.5	0
口苦	1	0
脉弦	1	0
情绪不畅	1	0
苔厚	1	0
苔黄	1	0
往来寒热	3.5	0
胸胁苦满	3.5	0
总分	13.5	

2.4 ROC 曲线分析

根据 Logistic 分析新生成的 Probability 变量, 利用 SPSS 的 ROC 曲线过程生成 ROC 曲线 (见图 1)。计算曲线下面积 (AUC) 为 0.916, 表明该诊断量表在该数据集中具有较高的效能。

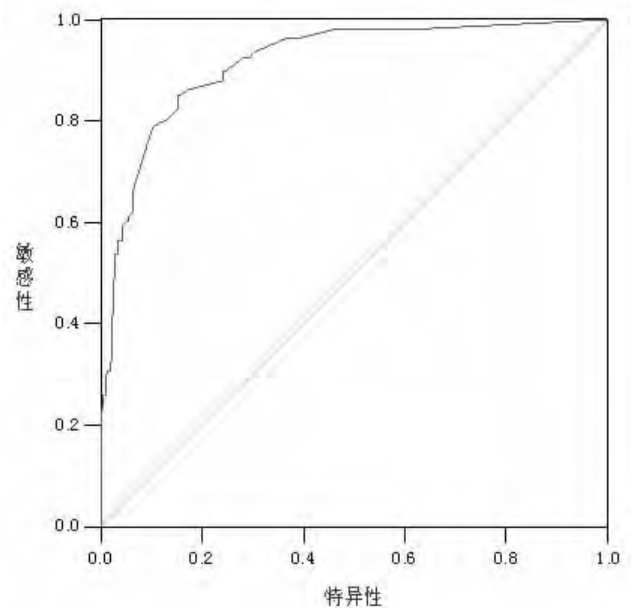


图 1 大柴胡汤方证诊断 ROC 曲线

2.5 诊断点的确定

参考文献 [2] 中的方法确定诊断点。该方法要求根据临床实际, 确定所要求的真阳性率或假阳性率, 可以不使用或使用线性内插法求出诊断点, 具体方法为 ($R = x$) 为医生设定的假阳性率 (或真阳性率), $P(R = x)$ 为 ($R = x$) 对应的诊断点, R_1 为小于 ($R = x$) 的假阳性率 (或真阳性率), R_2 为大于 ($R = x$) 的假阳性率 (或真阳性率), P_1 和 P_2 分别为 R_1 和 R_2 对应的诊断点, 根据线性内插法设立公式 (1):

$$(R_1 - R_2) : [R_1 - (R = x)] = (P_1 - P_2) : [P_1 - P(R = x)]$$

取假阳性率 $R = 5\%$ (即取 $R = 0.050$) 后设定诊断点即 $R_1 = 0.042$, $R_2 = 0.051$, $P_1 = 0.7023$ 和 $P_2 = 0.6599$, 代入公式 (1):

$$(0.042 - 0.051) : (0.042 - 0.050) = (0.7023 - 0.6599) : [0.6599 - P(R = 0.050)]$$

取假阳性率 $R = 5\%$ 后求得诊断点为 0.6222。预测概率值 ≥ 0.6222 判为阳性 (即诊断为大柴胡汤方证), 反之为阴性。

根据 Logistic 分析原理, 计算个体预测概率 (P):

$$P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

其中 $Z = (1.650X_1 + 1.140X_2 + 0.849X_3 + 1.183X_4 + 0.832X_5 + 0.991X_6 + 3.564X_7 + 3.522X_8 - 3.480)$

将 $P = 0.6222$ 带入, 计算得 $Z = 0.4989$, 得到 $X_1 - X_8$ 之和为 $0.4989 + 3.48 = 3.9789 \approx 4$ 。即积分值 ≥ 4 即可以高度疑诊为大柴胡汤证。

3 讨论

本研究结果显示, 便秘、口苦、脉弦、情绪不畅、苔厚、苔黄、往来寒热、胸胁苦满等 8 项指标最为重要, 其中又以往来寒热、胸胁苦满两项分值最高, 达到 3.5 分, 这一结果与对大柴胡汤的传统认识基本一致。

本研究利用现有文献资料, 采用病例对照研究方法, 探讨了确定大柴胡汤方证诊断标准的具体方法。结果表明, 针对中医学临床数据的特点, 利用 Logistic 回归分析结合 ROC 曲线分析方法确定方证诊断标准是可行的。

鉴于研究方法的限制, 本研究的结果仅能作为

临床参考。目前文献中对于临床现象的描述并不十分完整, 尤其对于体质方面的内容更显单薄。同时由于研究中以疾病作为配比因素, 在结果中也没有疾病的相关信息。因此该结果中仅包含了不完整的临床表现信息, 而完整的诊断标准应当能够反应方证的各个方面, 诸如体质、疾病及临床表现。另外, 为简便起见, 本研究中选择非柴胡类方医案作为对照组, 因此结果中提示只要具备往来寒热、胸胁苦满之一再加上其他表现的一项即可以诊断大柴胡汤方证。但如果考虑到柴胡类方时, 结果可能不是如此, 今后的研究还应当注意柴胡类方的方证鉴别。

参考文献

- [1] 李佳曦, 贾淑琳, 瞿融. 等. 当归芍药散治疗妇科病方证证治规律研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25 (2): 99-103.
- [2] 刘润幸. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析 [J]. 中国公共卫生, 2003, 19 (9): 1151-1152.

Research Methodology on the Syndrome Diagnostic Criteria for the Syndrome of *Dachaihu Decoction*

LIU Zhigang¹, CHAI Chengzhi², HUANG Huang³

(1. Zhongda Hospital, Southeast University, Jiangsu province, 210009; 2. China Pharmaceutical University; 3. Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore methods to determine syndrome diagnostic criteria using *Dachaihu Decoction* as an example. **Methods** A case-control study based on literature was conducted. Clinical cases with the prescription similar to *Dachaihu Decoction* (the similarity ≥ 0.75) were chosen as the case group. Taking the diseases treated by *Dachaihu Decoction* in medical treatises as mixing ratio factors, cases with the same diseases were chosen as the control group. A database based on the information of the collected cases, diseases treated in the control group, clinical manifestations and other information was established. Single factor analysis and Logistic analysis were applied on clinical manifestations. And on this basis, syndrome diagnostic criteria for syndrome of *Dachaihu Decoction* was determined by ROC curve analysis. **Results** Seventeen indicators were screened out by single factor analysis of clinical manifestations, among which, alternate attacks of chill and fever and fullness and discomfort in chest and hypochondrium held the highest scores. Logistic analysis dedicated a scale including 8 indicators. According to the covariance coefficient (B), we selected the interlinked numbers as the scores for corresponding variables and got a *Dachaihu Decoction* syndrome diagnostic scale with the total score of 13.5. ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) was 0.916. **Conclusion** Alternate attacks of chills and fever, fullness and discomfort in chest and hypochondrium achieved the highest score in *Dachaihu Decoction* syndrome diagnostic scale, which was consistent with the traditional understanding of *Dachaihu Decoction*. It suggests that it is feasible to establish syndrome diagnostic criteria with Logistic regression analysis and ROC curve analysis.

Keywords *Dachaihu Decoction*; syndrome diagnostic criteria; Logistic regression; ROC curve analysis

(收稿日期: 2014-04-08; 修回日期: 2014-05-12)

编辑: 黄 健