

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2015.08.008

基于症状量值矩阵的湿阻病阴虚湿热证中医证候疗效评价

张 平¹, 窦丹波¹, 余小萍¹, 成福春², 刘 华², 房 敏²

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海市浦东新区张衡路 528 号, 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)

摘要 目的 探讨湿阻病阴虚湿热证中医证候疗效可视化评价的可行性。方法 建立湿阻病阴虚湿热证的症状量值标准, 对 30 例患者进行规范化的数据采集, 对纳入患者采用阴虚湿热方干预 2 周。根据概率分布“中心极限定理”, 构建症状量值矩阵, 基于治疗前后症状量值矩阵, 通过矩阵的特征值、特征向量等变换, 计算椭球体球心及半径。对椭球体进行绘图, 实现对相关症状量值变化的可视化展现。结果 30 例患者治疗前后症状量值产生的椭球体的空间形状变化, 椭球中心点(均值)发生了向原点方向的移动, 椭球体的体积也在缩小, 其离散度变小, 趋向于中心集中, 表明阴虚湿热方可显著改善临床症状。结论 基于症状量值矩阵进行中医证候疗效可视化评价直观、准确、可行。

关键词 湿阻; 阴虚湿热证; 症状量值; 矩阵; 疗效分析; 超椭球体

证是对一系列症状体征组合的抽提与判断, 而中医的疗效直观体现为症状的改善。中医处方的疗效评价与分析一直是中医临床研究的核心内容。常规的分析方法是按照随机对照双盲的方法, 设立对照组, 进行统计分析, 得出该处方有效或无效的结论, 但无法得出具体的效价指标, 如疗效的大小、疗效的快慢等。本研究通过对湿阻病阴虚湿热证建立症状量值标准, 构建中医症状量值矩阵, 利用美国 MathWorks 公司 Matlab (R2014a) 软件, 进行数据分析与制图, 从而实现中医处方疗效数据分析的可视化研究。

1 建立湿阻病阴虚湿热证型相关的症状严重程度量值标准

为分析湿阻病“阴虚湿热方”的临床疗效, 需要对阴虚湿热证主症进行规范化的量值处理。参照《中药新药临床研究指导原则》^[1], 将各项主症根据无、轻、中、重、极重分类方法进行初步量化处理, 如极重量值范围为 9~10 分, 重量值范围为 6~8 分, 中量值范围为 4~5 分, 轻量值范围为 1~3 分, 无量值为 0 分。见表 1。

详细记录患者每次就诊的症状量值。对所有患

者进行数据统一规范化处理, 并明确其初诊、二诊、三诊, 以此类推。在此基础上, 对中医症状量值以及中药处方疗效进行相关分析。

2 中医证型可以理解为症状多维空间中的超椭球体, 有球心、长、宽、高等半径

正态分布普遍存在于随机变量数据采集以及误差分析当中。正态分布有一个非常重要的性质: 大量独立的随机变量的分布趋于正态分布, 这就是中心极限定理, 多维独立随机变量的组合, 仍服从正态分布^[2]。多元正态分布的概率密度数学表达式为:

$$f_x(x_1, \dots, x_N) = \frac{1}{(2\pi)^{N/2} |\Sigma|^{1/2}} \exp\left(-\frac{1}{2} (X - \mu)^T \Sigma^{-1} (X - \mu)\right)$$

多元正态密度函数由均值向量及协方差矩阵来决定。从正态分布中所抽取的样本点趋于落在一个单一的云团或聚类中, 聚类中心由均值向量决定, 聚类的形状由协方差矩阵决定。由上式可知, 由于其二次型

$$r^2 = (X - \mu)^T \Sigma^{-1} (X - \mu)$$

为一常量, 对协方差矩阵作特征值分解:

$[V, D] = \text{eig}(\Sigma)$, 使得 $\Sigma * V = V * D$, 即 $\Sigma = V * D * V^{-1}$, 因为 $V^T = V^{-1}$, 所以 $\Sigma^{-1} = V * D^{-1} * V^T$ ^[3]。代入等概率方程, 可以得到

$$r^2 = (X - \mu)^T V D^{-1} V^T (X - \mu)$$

作变量代换, $y = V^T (X - \mu)$, 得到

基金项目: 上海市中医药事业发展三年行动计划 (ZYSNXXD - YL - CTKK)

* 通讯作者: cfc1998cn@126.com, (021) 65161782

表 1 症状严重程度量值评估表

主症	轻 (1~3 分)	中 (4~5 分)	重 (6~8 分)	极重 (9~10 分)
倦怠乏力	稍感倦怠乏力	容易疲劳,四肢乏力	四肢乏力,嗜睡	神疲乏力,嗜睡懒言
口干	口、咽微干,饮水可缓解	口干少津,咽干,饮水后能缓解	口干、咽燥,欲饮水,饮水后难缓解	口干咽燥夜甚,饮多,不解渴
口苦	晨起口微苦	口中发苦	口中甚苦,食不知味	口苦不能食,甚则呕恶
大便不爽	大便黏滞	大便黏滞,排之不净	大便黏滞,连续排便 2 次	大便黏滞,每日排便 3 或 4 次
咽部梗阻感	症状轻微,几乎没有	咽部有痰感,可咳出少量吐沫	咽部持续有梗塞感	咽部持续痰堵感,无法咳出
胸闷	胸微闷	胸闷不畅	胸闷,间隙性深呼吸	胸闷,频繁深呼吸
头晕	头微晕	头晕,站立不稳	头晕不能站立	头晕,动则呕吐
胃痞	进食后胃部饱胀感	胃部胀满感	胃部胀满,坐立不安	胃部胀满连及腹部
腹胀	腹部微胀满	腹部胀满不适,阵发性,可自行缓解	腹部胀满,持续时间较长	腹部胀满,持续不减
纳呆腰酸	饮食稍减,重体力劳动后腰酸	饮食减少一半,久坐腰酸,活动后减轻	饮食减少 2/3,腰酸不能自行缓解	无明显食欲,腰酸不能进行日常活动
舌、苔	舌淡暗,苔薄少津	舌暗,苔薄黄腻少津	舌暗红边有瘀斑,苔薄黄腻少津	舌暗紫,有裂纹,苔少中剥或黄厚腻

$$y^T D^{-1} y = r^2$$

二元分布的情况下, y 为包含两个元素的列向量, $y = (y_1, y_2)^T$ 。 D^{-1} 为对角阵, 两个对角线元素分布为 $1/d_1^2, 1/d_2^2$; 则上式可写为标准的椭圆方程

$$y_1^2/d_1^2 + y_2^2/d_2^2 = r^2$$

而三元分布则为一个椭球体。椭球是一种二次曲面, 是椭圆在三维空间的推广。椭球在 xyz - 笛卡尔坐标系中的方程是:

$$x^2/d_1^2 + y^2/d_2^2 + z^2/d_3^2 = r^2$$

其中 d_1 和 d_2 是赤道半径 (沿着 x 和 y 轴), 是极半径 (沿着 z 轴)。这三个数都是固定的正实数, 决定了椭球的形状。

椭球体的主轴由协方差矩阵的本征向量 (即 V) 给出, 本征值 (即 D) 决定这些轴的长度。 r^2 有时被称为从 x 到 μ 的 Mahalanobis 距离 (即马氏距离) 平方。因此, 等密度分布的边界是一些到 μ 的恒定马氏距离的超椭球体, 且这些超椭球体的球面决定了均值附近样本的离散程度。

中医证型可以理解为症状多维空间中的超椭球体, 有其球心、长、宽、高等半径。对于中医量值矩阵, 任选三维, 通过相关变换, 即可求出相关的椭球体的球心以及长、宽、高等半径。

3 阴虚湿热方的临床研究方法

3.1 湿阻病阴虚湿热证诊断标准

临床主要症状: 倦怠乏力, 口干, 口苦, 大便黏滞不畅或结而不畅, 舌暗红、苔薄黄腻。临床次要症状: 身重困倦, 食少纳呆, 口臭, 咽干, 自汗盗汗, 尿黄。参照《中医湿病证治学》^[4]、《中医内科学》^[5] 以及《中医基础理论》^[6], 结合长期的临床实践, 只要符合上述主要症状 3 项或以上, 或者主要症状 2 项加次要症状 2 项即可诊断。

3.2 纳入标准

符合上述湿阻病阴虚湿热证诊断标准; 年龄 18~65 岁; 患者签署知情同意书。

3.3 排除标准

有明显兼挟证或合并证者; 哺乳期、妊娠期妇女; 过敏体质及对受试药物过敏者; 合并肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发疾病及精神病患者。

3.4 治疗方法

多数患者舌质较暗, 考虑“阴血同源”, 病入“血分”而伤阴, 以养血、活血、凉血为基本治则, 佐以益胃生津、清热化湿法, 使津血充盛而虚热自除、津液得通瘀热自去、腑行顺畅湿热乃除。阴虚湿热方组成: 南柴胡 12 g, 当归 10 g, 赤芍 30 g, 南沙参 15 g, 北沙参 15 g, 莪术 15 g, 白术 15 g, 丹参 30 g, 牡丹皮 12 g, 鸡血藤 30 g, 苦参 18 g, 女贞子 15 g, 墨旱莲 15 g, 甘草 9 g。随证加减: 肝火较盛加夏枯草 10 g、焦栀子 12 g; 湿热重者加焦栀子 12 g、酒大黄 12 g; 大便黏滞或干结者加酒大黄 12 g、生地黄 20 g; 脘腹痞满者加片姜黄 9 g、厚朴 12 g。每日 1 剂, 分 2 次口服, 治疗 2 周。

4 30 例研究对象治疗前后可视化临床疗效分析

设 A 代表症状量值矩阵, ($a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7, a_8, a_9, a_{10}, a_{11}, a_{12}$) 代表了某一次一个患者基于 12 维的具体的症状量值, 它是 n 维空间的一个向量^[7-8]。

第 1 列代表乏力倦怠, 第 2 列代表口干, 第 3 列代表口苦, 第 4 列代表大便不爽, 第 5 列代表咽部梗阻感, 第 6 列代表胸闷, 第 7 列代表头晕, 第 8 列代表胃痞, 第 9 列代表腹胀, 第 10 列代表纳呆, 第 11 列代表腰酸, 第 12 列代表舌、苔。

$$A = \begin{bmatrix} 6 & 7 & 8 & \cdots & 7 \\ 8 & 3 & 6 & & 10 \\ 9 & 8 & 6 & & 7 \\ 9 & 8 & 9 & & 8 \\ 3 & 5 & 5 & & 7 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 9 & 9 & 9 & & 8 \\ 8 & 9 & 9 & \cdots & 7 \end{bmatrix}$$

每一行代表一个患者某次就诊的具体症状量值。任取 3 列，即可在三维空间中进行可视化展示。以前 3 列（乏力倦怠、口干、口苦）为例，在 Matlab 中作空间散点图，见图 1。

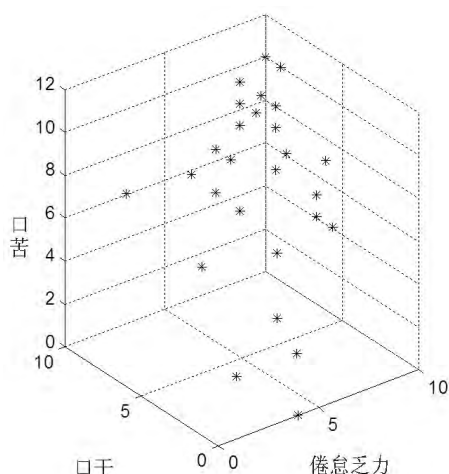


图 1 湿阻病阴虚湿热证倦怠乏力、口干、口苦症状空间散点图

其协方差矩阵为：

$$M = \begin{bmatrix} 5.7195 & 3.1149 & 3.0805 \\ 3.1149 & 6.4195 & 5.7989 \\ 3.0805 & 5.7989 & 9.1092 \end{bmatrix}$$

经过特征值分解， $[V, D] = \text{eig}(M)$ ，得到

V, D

$$V = \begin{bmatrix} -0.2083 & 0.8914 & 0.4025 \\ 0.8104 & -0.0731 & 0.5813 \\ -0.5476 & -0.4473 & 0.7071 \end{bmatrix}$$

$$D = \begin{bmatrix} 1.7000 & 0 & 0 \\ 0 & 3.9183 & 0 \\ 0 & 0 & 15.6300 \end{bmatrix}$$

变换后，则其方程为

$$x^2/1.7000 + y^2/3.9183 + z^2/15.6300 = r^2$$

根据

$$r^2 = (X - \mu)' \Sigma^{-1} (X - \mu)$$

取所有马氏距离的平均，作为给定的样本，使得该椭球体面最能够反映这些离散点的本质特征。见图 2。其最终方程如下：

$$(x - 7.2667)^2/1.7000 + (y - 6.8333)^2/3.9183 + (z - 6.8333)^2/15.6300 = 1.5468^2$$

作图如下：

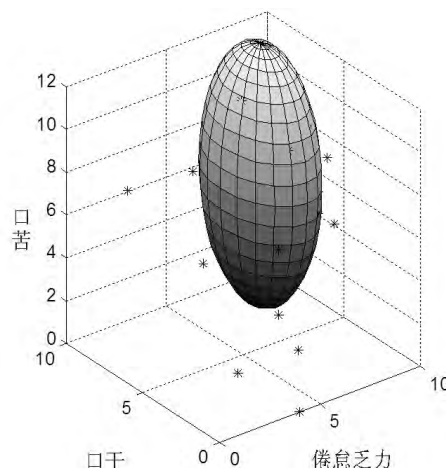


图 2 拟合后的湿阻病阴虚湿热证倦怠乏力、口干、口苦症状空间椭球体

距离是几何中最为重要的度量因素，而中药处方的疗效可以体现为距离的变化。阴虚湿热方的疗效，若不考虑时间、个人体质等因素，可以理解为导致此椭球体中心位置发生了改变，即椭球体中心的位置（均值 μ ）发生了移动。

以倦怠乏力、口干、口苦为例，对用药 1 周后的情况进行对比：

$$B = \begin{bmatrix} 3 & 6 & 3 & \cdots & 4 \\ 3 & 0 & 2 & & 6 \\ 3 & 2 & 0 & & 2 \\ 8 & 6 & 6 & & 7 \\ 0 & 3 & 3 & & 5 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 6 & 6 & 4 & & 6 \\ 6 & 6 & 5 & \cdots & 5 \end{bmatrix}$$

同理，进行相应变换，其最终方程如下：

$$(x - 4.0333)^2/2.5978 + (y - 3.9000)^2/3.9205 + (z - 3.6000)^2/13.9943 = 1.0119^2$$

从图 3 中可以看出，不仅仅是均值（椭球中心点）发生了向原点方向的移动，椭球体的体积也在缩小，其离散度变小，趋向于中心集中，说明阴虚湿热方治疗湿阻之阴虚湿热证具有确切临床疗效。

5 讨论

空间椭球体的变化有 3 种情况：1) 单纯的球心位置发生了改变；2) 椭球体的形状发生了改变；但是其主轴方向未发生改变；3) 椭球体的主轴方向也发生了改变。因此，中医临床疗效评价，

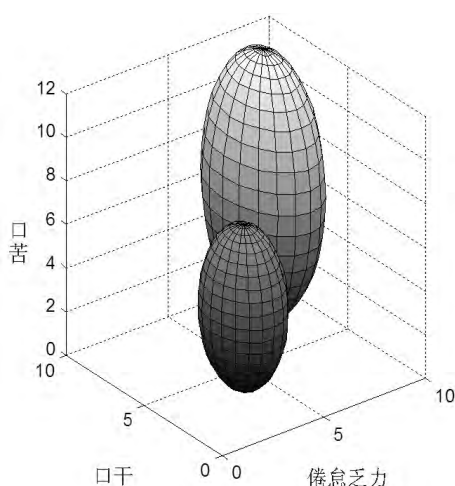


图3 治疗前后的湿阻病阴虚湿热证倦怠乏力、口干、口苦症状空间椭球体对比需结合以上几种因素更进一步地深入分析。

制定症状量值标准，使症状的数字化分析成为可能。更重要的意义在于，对于中医症状或证型处方疗效的分析有了数字化的量度，能够比较疗效的大小与快慢。由于症状量值矩阵的行与列理论上均可无限扩展，因此，可对不同变量与子集对临床疗效的影响进行更深入地分析评估，如年龄、性别、诊断、体质、干预等因素。通过增加样本点的数量以及采样频度，可以更精确地反映中医处方疗效的整体过程。中医症状量值矩阵，是研究中医宏观症状与微观药效作用的一个桥梁。

对中医症状量值的采集与记录，是进行疗效分

Visual Evaluation on Curative Effects of Chinese Medicine on Yin-deficiency and Dampness-heat Syndrome in Dampness-retention Disease based on Symptom Value Matrix

ZHANG Ping¹, DOU Danbo¹, YU Xiaoping¹, CHENG Fuchun², LIU Hua², FANG Min²

(1. Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203; 2. Yueyang Hospitals of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the feasibility of visual evaluation of curative effects of Chinese medicine in Yin-deficiency and dampness-heat syndrome in dampness-retention disease. **Methods** Symptom value standards for Yin-deficiency and dampness-heat syndrome in dampness-retention disease were established, and the standard value data was collected from 30 patients. Patients were intervened using decoctions treating Yin-deficiency and dampness-heat syndrome for 2 weeks. Based on Central Limit Theorem for probability distribution, symptom value matrix was established. According to symptom value matrix before and after the treatment, by conversion of eigenvalue and eigenvector, center and radius of ellipsoid were figured out. The ellipsoid was drawn, and the visual presentation of transformation of associated symptom value was achieved. **Results** Spatial shape of the ellipsoid generated by the symptom value of 30 patients before and after treatment changed in two ways: the center point (mean value) moved towards the direction of the original point, and the volume of the ellipsoid was also shrinking with its dispersion diminishing, tending to concentrating towards the center. These features manifested that decoctions for Yin-deficiency and dampness-heat syndrome could improve clinical symptoms remarkably. **Conclusion** Visual evaluation on curative effects of Chinese medicine in syndrome based on symptom value matrix is a direct, precise, and feasible way.

Keywords dampness-retention disease; yin-deficiency dampness-heat syndrome; symptom value; matrix; curative effect analysis; super-ellipsoid

析的一个关键环节。本文从方法学角度，基于症状量值矩阵，实现了湿阻病阴虚湿热方对部分症状的临床疗效的可视化分析评估。但是，基于症状量值的数字化分析还有很长的路要走，尤其是在症状量值的制定与统一阶段。症状量值标准制定初期，不必过于精细，过细则难以统一，且工作量大，从而无法实际推行。这还牵涉到症状名称的规范化、症状内涵的规范化。症状量值标准的制定与推行，也需要根据临床实际数据分析反馈，逐步进行调整，是一个动态完善、逐步精确的过程。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:371.
- [2] 陆璇, 葛余博. 概率统计与随机过程卷 [M]. 北京:清华大学出版社, 2000:131-141.
- [3] 居余马, 胡金德, 林翠琴, 等. 线性代数 [M]. 北京:清华大学出版社, 1995:245-279.
- [4] 路志正. 中医湿病证治学 [M]. 北京:科学技术出版社, 2010:117.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京:中医中医药出版社, 2007:5-52.
- [6] 印会河, 张伯讷. 中医基础理论 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1984:96-117.
- [7] 成福春, 方肇勤, 朱抗美, 等. 利用信息技术促进中医证型的规范化 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(4):241-242.
- [8] 成福春, 尹岭, 方肇勤, 等. 中医临床数据分析模型构建 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(6):449-454.

(收稿日期: 2014-08-11; 修回日期: 2014-10-25)

编辑: 焦爽