

· 证的研究 ·

中晚期原发性肺癌血瘀证量化标准的研究

刘永衡¹ 张培彤¹ 孔凡君²

(1. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京市宣武区北线阁 5 号, 100053; 2. 中国人民解放军第四五六医院肿瘤科)

[摘要] **目的** 探索建立中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准和程度分级标准的方法。 **方法** 收集中晚期原发性肺癌患者共 253 例, 随机分为实验组 129 例、对照组 124 例, 实验组用于建立中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准及对量化诊断标准进行回顾性检验, 对照组用于量化诊断标准的前瞻性检验。以血瘀证辨证参考标准对观察病例进行辨证分组, 填写病例报告表(CRF 表), 用统计比较方法筛选相关因素, 对相关因素进行赋分, 建立量化诊断标准, 并对量化诊断标准进行检验, 建立程度分级标准。 **结果** 对建立的量化诊断标准进行回顾性检验敏感度 91.8%, 特异度 90.0%, 准确度 90.7%, 阳性似然比 9.18, 阴性似然比 9.1%。对建立的量化诊断标准进行前瞻性检验敏感度 88.0%, 特异度 93.2%, 准确度 91.1%, 阳性似然比 13.0, 阴性似然比 12.9%。确定中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准阈值为 21 分。程度分级标准: 轻度 21~28 分, 中度 29~35 分, 重度 >35 分。 **结论** 以病证结合模式, 采用统计学方法建立的中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准和程度分级标准, 符合临床实际, 具有创新性和实用性。

[关键词] 中晚期原发性肺癌; 血瘀证; 量化标准; 分级标准

Study on the Quantizing Diagnostic Criteria of the Blood Stasis Syndrome of the Advanced Primary Lung Cancer Patients

LIU Yongheng¹, ZHANG Peitong¹, KONG Fanjun²

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. NO. 456 Hospital of PLA)

ABSTRACT **Objective** To establish the quantizing diagnostic criteria and degree classifying criteria of blood stasis syndrome of the advanced primary lung cancer patients. **Methods** Totally 253 observed cases were randomized into a experimental group (129 cases) and a control group (124 cases). The experimental group was to establish a quantizing diagnostic criteria and to make retrospective test. The control group was to make prospective test. The patients were divided into groups according to the differentiation criteria of blood stasis syndrome. The case report form (CRF) was filled in and the statistical comparing method was applied to select the related factors, which were scored to establish the quantizing diagnostic criteria. A test for the quantizing diagnostic criteria was conducted to build up the degree classifying criteria of the blood stasis syndrome. **Results** The sensitivity in the retrospective test for the quantizing diagnostic criteria was 91.8%, the specificity was 90.0%, the accuracy was 90.7%, the positive likelihood ratio was 9.18%, and negative likelihood ratio was 9.1%. The sensitivity in the prospective test for the quantizing diagnostic criteria was 88.0%, the specificity was 93.2%, the accuracy was 91.1%, the positive likelihood ratio was 13.0%, and negative likelihood ratio was 12.9%. The threshold score of the quantizing diagnostic criteria for the blood stasis syndrome of the advanced primary lung cancer was 21. The degree classifying criteria: score between 21 and 28 as the mild case, between 29 and 35 as the moderate case, and score larger than 35 as serious case. **Conclusion** In the form of disease-and-syndrome, based on the statistical method, the quantizing diagnostic criteria and the degree classifying criteria of the blood stasis syndrome of the advanced primary lung cancer patients is practical with innovation and applicability.

Key Words Advanced primarily lung cancer; Blood stasis syndrome; Quantification criterion; Degree classifying criterion

随着对诊断标准研究的不断深入, 诊断标准可能会演化为具体的诊断模式, 使模式诊断成为今后证候诊断发展的一个方向, 而病证结合的证候诊断标准实用性更强^[1]。因此, 对中晚期原发性肺癌患者血瘀证证候诊断标准进行研究, 制定病证结合的证候诊断标准, 有利于指导临床诊断和辨证。近年来许多新技术的应用, 更为血瘀证诊断量化提供了新的基础。因此, 我们

在前期研究的基础上对中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准继续扩大观察样本量, 对量化诊断标准的制订作了进一步探讨。

1 资料及方法

1.1 一般资料

收集中国中医科学院广安门医院肿瘤科 2006 年 6 月~2008 年 12 月期间住院治疗的中晚期原发性肺癌患者共 271 例, 采用随机数字表法分为实验组和对照组。剔除数据录入不全及脱落, 最后收集的病例 253 例

分为实验组和对照组。实验组 129 例中男 90 例,女 39 例,年龄 32~82 岁,中位数 70.08 岁;病程 3~31 个月,中位数 10.01 个月。对照组 124 例中男 88 例,女 36 例,年龄 35~85 岁,中位数 71.10 岁;病程 2.5~32 个月,中位数 9.78 个月。两组患者性别、年龄、病程差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

符合原发性肺癌诊断标准^[2]的患者;符合 TNM 分期标准^[3] III 期或 IV 期患者;无严重心、肝、肾、脑血管疾病等其他严重疾病者;年龄 ≥ 18 岁;Karnofsky 评分^[4] ≥ 60 分;自愿参加本研究,并能配合临床观察的患者。

1.3 调查方法

将既往制订的一些血瘀证标准^[5-8]所涉及的临床证候和原发性肺癌中医证候^[9],结合关于原发性肺癌的研究所涉及的一些实验室指标,以实用性及便于操作为原则进行诊断条目的纳入,制定病例报告表(CRF 表)。

1.4 辨证分组方法

将血瘀证诊断标准^[9]作为参考标准,经中医辨证,实验组中 49 例出现血瘀证(血瘀证组),80 例未出现血瘀证(非血瘀证组);对照组中 50 例出现血瘀证(血瘀证组),74 例未出现血瘀证(非血瘀证组)。

1.5 建立量化标准的方法

制订流行病学调查表,应用统计学方法选定与中晚期原发性肺癌血瘀证相关的因素;应用条件概率换算方法建立相关因素赋分表;应用最大似然判别法确定量化诊断阈值;应用聚类分析方法制定程度分级标准。根据诊断性试验的评价原则,通过计算敏感度、特异度、准确度、阳性似然比、阴性似然比对建立的量化诊断标准进行回顾性与前瞻性检验^[9]。实验组用于建立中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准及对量化诊断标准进行回顾性检验,对照组用于量化诊断标准的前瞻性检验。

1.6 观察指标

1.6.1 量化标准相关因素 经综合整理分析,确定症状观察指标为:刺痛(痛有定处、拒按),脉络瘀血,皮下瘀斑,癥积,出血,舌紫暗(舌体瘀斑、瘀点),脉涩(无脉),肌肤甲错,外伤史(手术史及人工流产史),咳嗽,痰血,气急,胸痛,胸闷,发热,咯痰,疲倦乏力,食欲不振,口干咽燥,心悸,心烦失眠,自汗盗汗,恶心呕吐,便秘共 24 项。实验室观察指标:血液生化项目:血糖(GLU)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、钙(Ca)、磷(P)、尿酸(UA)、碳酸氢盐(HCO_3^-)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬

氨酸氨基转移酶(AST)、胰脂肪酶(RLPS)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(γ GT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白蛋白/球蛋白比值(A/G)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)、间接胆红素(IBiL)。血常规项目:白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞比积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白容量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、血小板(PLT)、淋巴细胞百分率、单核细胞百分率、中性粒细胞百分率、嗜酸性细胞百分率、嗜碱性细胞百分率、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、中性粒细胞绝对值、嗜酸性细胞绝对值、嗜碱性细胞绝对值、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)、血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、血小板大细胞比率(P-LCR)。肿瘤标志物项目:甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 199(CA 199)、糖链抗原 125(CA 125)、糖链抗原 153(CA 153)。凝血指标:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血激酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-dimer)、纤维蛋白原(FIB)。血小板表面黏附分子:分化群 36(CD36)、分化群 62(CD62)、分化群 63(CD63)、凝血酶敏感性蛋白质(TSP)。

1.6.2 量化标准相关因素赋分 将分级量化标准的相关因素作为赋分项目,根据其出现率,利用条件概率换算公式,计算各项目的条件概率及相对指数值,为项目赋分,建立中晚期原发性肺癌血瘀证计量诊断赋分表。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,相关性分析采用 OR 值及 95%的可信区间;构成比和率的比较用 χ^2 检验;正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态的计量资料用中位数(M)和四分位数间距(QR)来表示,组间比较采用秩和检验;应用聚类分析,对诊断为血瘀证的病例进行统计分析分类。

2 结果

2.1 实验组量化标准相关因素分析

表 1 示,两组比较有统计学意义的症状有:刺痛、脉络瘀血、皮下瘀斑、癥积、出血、舌紫暗、肌肤甲错、外伤史、痰血、胸痛 10 项症状($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。所有实验室指标两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 实验组各种症状体征在血瘀证组
与非血瘀证组出现频率的比较

症状或体征	血瘀证组(49 例)		非血瘀证组(80 例)	
	例数	比率(%)	例数	比率(%)
刺痛	36	73.5**	9	11.3
脉络瘀血	14	28.6*	1	1.3
皮下瘀斑	9	18.4*	2	2.5
癥积	13	26.5**	3	3.8
出血	18	36.7**	8	10.0
舌紫暗	41	83.7**	25	31.3
涩脉	9	18.4	9	11.3
肌肤甲错	11	22.4**	2	2.5
外伤史	23	46.9**	9	11.3
咳嗽	40	81.6	74	92.5
痰血	19	38.8*	10	12.5
气急	45	91.8	73	91.3
胸痛	31	63.3*	29	36.3
胸闷	44	89.8	71	88.8
发热	7	14.3	13	16.3
咯痰	40	81.6	65	81.3
疲倦乏力	49	100	74	92.5
食欲不振	46	93.9	70	87.5
口干咽燥	39	79.6	65	81.3
心悸	16	32.7	33	41.3
心烦失眠	25	51.0	34	42.5
自汗盗汗	7	14.3	16	20.0
恶心呕吐	8	16.3	11	13.8
便秘	12	24.5	25	31.3

注:与非血瘀组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 2 中晚期原发性肺癌血瘀证量化标准相关因素赋分表

Xj	Xjk	Y1 血瘀证组(49 例)			Y2 非血瘀证组(80 例)			赋分值
		例数	率(%)	指数(四舍五入)	例数	率(%)	指数(四舍五入)	
刺痛	1	36	73.5	9	9	11.3	1	13
	0	13	26.5	4	71	88.8	9	
脉络瘀血	1	14	28.6	5	1	1.3	-9	15
	0	35	71.4	9	79	98.8	10	
癥积	1	13	26.5	4	3	3.8	-4	9
	0	36	73.5	9	77	96.3	10	
出血	1	18	36.7	6	8	10.0	0	8
	0	31	63.3	8	72	90.0	10	
舌紫暗	1	41	83.7	9	25	31.3	5	10
	0	8	16.3	2	55	68.8	8	
外伤史	1	23	46.9	7	9	11.3	1	8
	0	26	53.1	7	71	88.8	9	
痰血	1	19	33.8	5	10	12.5	1	5
	0	30	61.2	8	70	87.5	9	
胸痛	1	31	63.3	8	29	36.3	6	4
	0	18	36.7	6	51	63.8	8	
皮下瘀斑	1	9	18.4	3	2	2.5	-6	10
	0	40	81.6	9	78	97.5	10	
肌肤甲错	1	11	22.4	4	2	2.5	-6	11
	0	38	77.6	9	78	97.5	10	

2.2 量化标准相关因素赋分分析

将分级量化标准的相关因素作为赋分项目,出现

各指标(X_j)下的各种表现(X_{jk})的例数(n)除以各类别的总数(Y_i)即得条件概率 $P(X_{jk}/Y_i)$,用%表示。利用公式 $L_{ijk} = \lg P(X_{jk}/Y_i) + 1 \times 10$ 将条件概率 $P(X_{jk}/Y_i)$ 换算成指数值(L_{ijk}),根据各项目不同表现时血瘀证组的相对指数[即血瘀证组指数减去非血瘀证组指数,例如当刺痛阳性时血瘀证组观察指数为 9,非血瘀证组指数为 1,这时刺痛阳性的相对指数为 $9-1=8$;刺痛阴性时实验组指数为 4,对照组指数为 9,这时刺痛阴性的相对指数为 $4-9=-5$]。所以,刺痛这一项目的相对指数为 $8-(-5)=13$]对各项目赋分,建立中晚期原发性肺癌血瘀证计量诊断赋分表(见表 2)。应用最大似然判别方法确定分级量化诊断标准的阈值。假定在诊断前,表中各项均为(-),将两类的指数分别累加,则血瘀类得 71,非血瘀类得 93,这时血瘀类的相对指数和为 $71-93=-21$ 。即血瘀类各项(+)者得分相加须大于或等于 21 分才能诊断血瘀证。因而,21 分就成为血瘀证的诊断阈值。

2.3 量化诊断标准检验

根据诊断性试验的评价原则,通过计算敏感度 $[a/(a+c)]$ 、特异度 $[d/(b+d)]$ 、准确度 $(a+d/a+b+c+d)$ 、阳性似然比 $[a(b+d)/b(a+c)]$ 、阴性似然比 $[c/(a+c)]/[d/(b+d)]$,对建立的量化诊断标准进行回顾性的检验。

2.3.1 量化诊断标准的回顾性检验 用建立的量化诊断标准和血瘀证证候诊断标准分别对实验组中的病例进行诊断,以后者为参照,对建立的量化诊断标准进行回顾性检验,见表 3。

表 3 中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准回顾性检验

量化标准	血瘀证证候诊断标准		合计
	阳性	阴性	
阳性	45(a)	8(b)	53
阴性	4(c)	72(d)	76
合计	49	80	129

表 4 中晚期原发性肺癌血瘀证量化诊断标准前瞻性检验

量化标准	参考标准		合计
	阳性	阴性	
阳性	44(a)	5(b)	49
阴性	6(c)	69(d)	75
合计	50	74	124

由表 3 数据进行计算:敏感度 91.8%;特异度 90.0%;准确度 90.7%;阳性似然比 9.18;阴性似然比 9.1%。

2.3.2 量化诊断标准的前瞻性检验 用建立的量化诊断标准和血瘀证证候诊断标准,分别对对照组中的病例进行诊断,以后者为参照,对建立的量化诊断标准进行前瞻性检验,见表 4。

由表 4 数据进行计算:敏感度 88.0%;特异度 93.2%;准确度 91.1%;阳性似然比 13.0;阴性似然比 12.9%。

2.4 建立中晚期原发性肺癌血瘀证量化标准的程度分级标准

以 21 分为诊断阈值对经过量化的病例资料进行诊断,应用聚类分析方法对诊断为血瘀证的病例进行统计分析,聚类分析时,划分为 3 类,从而建立程度分级标准;21~28 分为轻度血瘀证;29~35 分为中度血瘀证;>35 分为重度血瘀证。

3 讨论

血瘀证因病种不同,症状体征和实验室检查都反映出了差异。本研究严格按照临床流行病学试验性诊断标准的评价原则,建立中晚期原发性肺癌血瘀证量化标准的程度分级标准,经聚类分析得到的标准为 21~28 分为轻度血瘀证;29~35 分为中度血瘀证;>35 分为重度血瘀证。并对建立的量化诊断标准在敏感度、特异度、准确度、阳性似然比、阴性似然比等几个方面进行了回顾性和前瞻性检验,通过统计学验证,其敏感度、特异度、准确度及阳性似然比都较高,而阴性似然比很小,在方法学上比较严谨,是一个较好的诊断标准。

在证候指标方面,本研究的结果与中医的临床辨证基本相同,皮下瘀斑和肌肤甲错这 2 个项目也进入了量化诊断标准,与一些既往标准^[5-8]有更高的相似度。但我们也发现肺癌证候指标^[9]中胸痛进入了量化诊断标准,这也许说明血瘀证不仅与病种有关,可能与疾病的病位也有较强相关性。

本研究中观察的实验室指标显示,血瘀证组与非血瘀证组比较差异无统计学意义($P>0.05$),这与既往研究结果^[10]有所不同,值得思考。但本研究的结果与中医的临床辨证基本相符,临床辨证多数认为中晚期原发性肺癌患者临床多见胸闷气短、神疲乏力、动则加重等正气虚弱为主的症状,而以血瘀症状为次。正是中晚期原发性肺癌患者临床以正气虚弱为主,而以血瘀症状为次,所以实验室指标显示两者无明显差别,这符合中医临床实际情况。由此推想,中医辨证的血瘀证与实验室指标所显示的血液的浓、黏、聚、凝的“高凝状态”是否统一?实验室指标与中医证候是否存在必然的和本质上的联系?是否相同病位的一些疾病在血瘀证的表现上是一致的?血瘀证是否主要与疾病的病位相关性较强,而与疾病本身关系不大?血瘀证是否主要与疾病的某一阶段有关,而与疾病全过程关系不大?这些都有待于进一步研究。同时应继续进行大样本、多中心临床研究,开展兼证以及不同病位和不同疾病之间血

瘀证证候的研究工作。这也说明研究血瘀证的诊断标准,应当从中医理论出发,立足于临床实际,将整体论与分析论、微观与宏观紧密结合,选择有代表性的指标群,重视多指标相互合参,从多方位、多层次、多系统的变化及相互影响来阐发血瘀证本质,才能得出正确的结论。

病证结合的研究方法,代表了对血瘀证深入研究的一个发展方向。本研究通过对病证结合的临床研究思路和方法进行探索,将使人们对血瘀证研究的思路和方法更加科学化、规范化、标准化,也可以推广到其他常见疾病和证候的研究方面,并通过这种中医与西医、基础与临床相结合的研究,获得理论与认识上的创新,从而具有更大的指导意义。

参考文献

[1]赵慧辉,王硕仁,王伟.常用心绞痛气虚血瘀证证候诊断标准的异同分析[J].北京中医药大学学报,2008,31(1):39-41.
[2]中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999:773-781.
[3]Mountain CF. Reversions in the International System for Staging Lung Cancer[J]. Chest, 1997, 111(6):1710-1717.
[4]李佩文.中西医结合临床肿瘤学[M].北京:中国中医药出版社,1996:1097.
[5]中国中西医结合研究第一次全国活血化瘀学术会议.血瘀证诊断试行标准[J].中西医结合杂志,1983,3(3):封二.
[6]第二届全国活血化瘀研究学术会议修订.血瘀证诊断标准[J].中西医结合杂志,1987,7(3):129.
[7]血瘀证研究国际会议.血瘀证诊断参考标准[J].实用中西医结合杂志,1989,2(1):7.
[8]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第二辑)[M].1995:199-200.
[9]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,2002:219,383.
[10]刘永惠.血瘀证与肿瘤及其转移患者血浆内血小板 GMP-140 的研究[J].中医药学刊,2002,20(3):364-365.

(收稿日期 2009-09-24;修回日期:2010-02-14)

[编辑:邓媛]

寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗?您希望它产业化吗?您期盼它为更多人解除病痛吗?这样的事情您自己完成有困难吗?我们来合作好吗?权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体,服务网点遍及全国,旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。

期待与您的真诚合作!共同造福人类!

公司:权健自然医学科技发展有限公司,地址:天津市武清区豆张庄乡权健道 1 号,邮编:301707,电话:022-22160850,022-22160816,传真:022-22160816,联系人:高小姐、常小姐,公司网址:www.ziranyixue.com

合作流程:来电咨询确认→提供临床试用品 10 份→试验治愈率 70%为成功→洽谈合作事宜(一般为购买验方)。