

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.15.005

思路与方法

基于患者整体状态的病证关联数据分析方法探讨

孙喜灵¹, 姜伟炜^{2*}, 刘卓军³, 黄冲³, 林霞¹, 张永光³, 丁宝刚¹, 张涛⁴

(1. 滨州医学院中西医结合学院, 山东省烟台市莱山区观海路 346 号, 264003; 2. 滨州医学院附属烟台医院; 3. 中国科学院数学与系统科学研究院; 4. 烟台长恩医院)

摘要 通过剖析病证的密切关系、全面梳理病证关联的数据, 总结出病证存在着层次、范围与程度三个方面的基本关系: 在层次深浅方面, 表现为疾病过程中证候存在由简单到复杂的变化; 在范围大小方面, 疾病的不同阶段对应着单一证候、复合证候或证候群; 在程度轻重方面, 疾病过程与不同证候之间的关联强度。结构层次方面, 采用证候内在结构层次的拓扑学分析, 通过疾病结构层次与证候结构层次构建病证关联层次的分析模型。关联范围方面, 通过疾病波及范围与证候数量, 建立病证关联范围复杂数据网络, 构建病证关联范围的分析模型。关联程度方面, 通过疾病轻重程度与证候复杂程度, 进行病证关联强度多变量程度量化, 构建病证关联程度的分析模型。通过上述复杂科学方法进行病证关联数据的分析, 是深入认识病证关系的可行方法, 并有望建立起基于整体状态的病证关联数据的分析方法学。

关键词 病证关系; 证候; 复杂数据; 系统分析; 方法学

以往对于病证关系的研究多把证候的推理性判断与疾病的实证性认识相结合, 以病统证, 病证结合, 宏观与微观相结合, 辨病与辨证相结合, 这是近半个多世纪总结出来的重要方法^[1-3], 也是开展病证关系研究的主要切入点。为了深入认识病证的复杂关系, 诸多研究者不断吸纳多学科方法, 并从文献、实验与临床等方面开展工作, 其最终目的是为了辨证论治水平与临床疗效的提高。但是, 因为病证关系非常复杂, 且存在大量关联数据, 分析与处理并不容易, 使病证关系研究领域呈现研究多、成果多、突破少的局面, 由此, 病证关系的新方法研究就显得非常迫切与必要。

1 病证关系研究的现状及关键问题

近半个世纪以来, 为探寻疾病与证候的关系, 各种方法被不断地运用, 使病证关系研究达到了较高的历史水平^[4]。然而, 由于对病证的内在关系认识不足, 使得病证关系研究虽然取得了许多成果, 但对制约中医发展瓶颈问题如证候判定标准、证候物质基础、疗效评价体系等的研究仍在期待出

现突破^[4]。目前, 病证关系研究的方法主要有文献数据挖掘方法、动物实验系列方法、临床基础研究方法、临床案例研究分析及综合分析和复杂数据分析方法^[5]。这些研究方法的运用, 主要目的是探究疾病与证候的密切关系, 为辨证论治水平与临床疗效的提高提供可行而有效的方法。然而, 由于疾病与证候都是复杂的系统, 目前的研究尚未形成理想的方法体系。

开展病证关系的新方法学研究, 关键问题是要基于能够反映病证关系真实世界的完整信息, 梳理出疾病与证候关联的基本内容, 再探寻病证相互关联的基本路径, 阐释病证关联数据的内在规律, 进而研究疾病过程不同阶段对应的单一证候、复合证候或证候群与疾病的关系^[6], 这样才有可能总结出病证关系数据的分析方法, 为优化疾病辨识方法、提高临床疗效奠定基础。因此, 对于病证关系的深入剖析, 要从探寻病证关系的关联点入手, 认识清楚病证关联全部数据的产生规律^[7], 才能为创建病证关系的研究新方法提供依据, 对病证关系领域的研究起到促进作用。

2 病证关系的复杂性

疾病过程伴随着不同的证候, 不同证候对应着

基金项目: 国家自然科学基金(81273628)

* 通讯作者: jiangweiwei.0535@163.com, (0535) 6886837

疾病不同时期,可见疾病与证候存在着密切的关系。为了探究病证关系的具体内容,其研究方法从多学科联合、计算机、复杂科学等自然科学与技术领域,到哲学、思维认知科学等人文科学领域都被广泛应用,出现了不同角度、层面与深度的研究^[5,8-9]。但是,由于难以对病证关系的数据进行有效的处理^[10],使有关工作相继陷于困境。疾病与证候之间关联数据的复杂程度,可从以下的案例窥见一斑。

患者,女,69岁,2018年3月18日初诊。主诉:胃脘嘈杂不适、时有烧心15年余,伴口干口苦,加重6个月。患者自诉15年前出现胃脘嘈杂不适、时有烧心,经胃镜检查诊断为慢性胃炎;10年前又出现口干、口苦,经胃镜检查诊断为慢性胃炎、胃黏膜糜烂、胆汁反流;8年前出现身体皮肤瘙痒、头晕头痛、心悸、潮热出汗、烦躁等症状,诊断为皮肤过敏、高血压病、冠心病心肌缺血;6年前又出现乏力、面目浮肿、下肢浮肿抽筋,未明确诊断;3年前查体时发现糖尿病;3个月前经胃镜检查诊断为慢性萎缩性胃炎、胃黏膜糜烂、胆汁反流,病理检查结果为胃黏膜中度萎缩。刻诊:胃脘嘈杂不适、时有烧心,伴口干口苦,纳食可,睡眠正常,大便通畅,舌质暗红、苔薄白舌根部苔黄,脉弦数。血压150/95 mmHg,心率90次/min,餐前血糖7.8 mmol/L。常年服用降血压、降血糖及治疗胃病和皮肤过敏药物,效果不佳且病情逐渐加重。

经过梳理可知,患者发病初始为慢性胃炎,主要证候为胃火旺盛;后发展为慢性胃炎、胃黏膜糜烂、胆汁反流,对应胃火旺盛、肝气虚2个证候^[11](1个证候为单一证候,2个单一证候合并出现为复合证候,多于3个单一证候合并出现的情况称为证候群);病情发展过程中,又出现皮肤过敏、高血压病、冠心病心肌缺血3种疾病,增加了血热生风、肝阳上亢、心阴虚火旺3个证候,是6种疾病对应5个证候;病情进一步发展,证候又增加了心气虚、肺气虚、肾气虚、肝血虚4个证候,是6种疾病对应9个证候;再发展过程又增加了糖尿病,证候没有增加,是7种疾病对应9个证候;最后增加了胃黏膜萎缩,是8种疾病对应9个证候。

上述病例可以看出病证关联的复杂性。疾病存在着发展的过程,有轻度、中度、重度、极重等4个分级,并有范围大小的区别;证候也存在演变的过程,由简单到复杂,由单一证候到多个证候,一

个脏或腑发展到多个脏腑。一是关联的方面多或维度多,至少有层次、范围与程度三个方面的基本关系。在层次深浅方面,表现为疾病过程存在证候由简单到复杂的变化;在范围大小方面,是疾病的不同阶段对应着单一证候、复合证候或证候群;在程度轻重方面,是疾病过程与不同证候之间的关联强度。二是疾病和证候从起始到结束有一个连续的过程,在这个连续过程中疾病和证候都有各种不同的发生、发展与变化的数据。三是疾病与证候在结构层次、范围大小方面,都有内在的变化规律,要想得到真实可靠的分析结果,病证关联的层次深浅、轻重分级、范围大小等因素,都应一一考量纳入疾病与证候的关系分析研究中。

3 病证关系研究可能的切入点及难点

目前,病证关系研究的主要难点是缺乏疾病与证候之间数据的分析方法,所以引入复杂科学的理念,通过适宜的复杂数据处理方法,深入研究病证真实世界的客观数据来阐释病证关联的基本路径,以探寻病证关系的内在规律,是将病证的关系研究引向新领域的必经之路^[12-14]。

深入研究疾病与证候关系的全部数据,首先可以总结出疾病与证候存在着层次、范围与程度三个方面的关系。其关键是证候的内在结构与层次问题以及疾病发展过程中证候的演变规律问题,需要有深入的揭示与明晰的阐释。

在疾病与证候的结构层次方面,已开展的相关研究多是以单一证候的物质基础为主探寻证候的特异标志物。其研究方法由病理学、细胞生物学、分子生物学等方面^[15],逐渐深入到了基因组学等方面^[16]。这些研究虽然得到了越来越多的指标数据,却没能分析出病证之间的关系。近年系统生物学^[17]、网络药理学^[18-19]及以药测证、以方测证^[20]等方法得到了发展与应用,有望从分子与分子网络的层面来研究病证之间的关系,其相关成果还有待于验证。

在疾病与证候的关联范围方面,主要是研究阐释疾病过程的证候分布规律,希望以此建立起证候判定标准及疗效评价体系^[21]。由此,临床流行病学、数据挖掘等众多方法被广泛运用^[22],近年还出现了证素的研究方法^[23]。但是,由于对证候的内在结构缺乏了解,对疾病过程出现的单一证候、复合证候、证候群等数据分析不深入^[24],该方面研究进展仍较为缓慢。

在疾病与证候的关联强度方面,相关工作是通过提高主观辨识证候的准确性来深化对疾病规律的把握^[23]。以数理统计学为代表的数学方法被广泛应用,随着计算机的出现和普及,研制出了一些中医专家系统,但是这些成果并没有得到普遍应用,主要问题还在于对证候的内在结构了解不够,对证候产生规律的分析不够深刻^[23],对疾病与证候的关系认识的不够全面^[24],缺乏适宜的数据处理的概念和方法的融入,从而也难以促进辨证论治水平的提高。

总之,疾病与证候存在的复杂关系,之所以难以被认识和了解,主要的原因是对病证关联的全部数据缺乏认识,对病证关联数据的产生规律缺乏研究,对病证相互关联的基本点缺乏梳理,对病证关系的基本路径缺乏明晰。

4 病证关联数据的分析思路

作为一个关联整体,疾病与证候之间存在着大量的复杂数据,考察疾病过程各主要阶段的病证关联数据,可梳理出病证关系研究方法体系构建的基本思路。通过研究病证关联的层次、范围与程度的三个基本路径,依次分析病证关联的不同路径的全部数据,再深入阐释病证关联三个方面各种数据的内在规律,便可以构建病证关系的分析模型。

疾病与证候层次深浅的关系,需要通过单一证候的结构与发生规律研究来取得证候从起始到终结过程的不同阶段的状态特征数据,开展证候由简单到复杂的变化过程与疾病过程的关系研究。疾病与证候范围大小的关系,研究面对的往往是多种疾病与多个证候的关系,需要通过不同证候的结构数据与发生联接的次序数据,开展多个不同证候的不同状态特征与相对应疾病的关系研究。疾病与证候程度轻重的关系,是疾病潜伏期、早期、中期、重度期与恢复期的过程对应的 5 组证候数据^[25],这就存在着疾病过程与多个证候群的关系问题,需要通过不同证候与疾病过程的关联强度数据,开展疾病过程与不同时间段表现出来的证候群组的关系研究。

由此,对于病证关系的数据研究,首先要通过揭示出单一证候的结构与发生规律,并形成相应的方法;其次进行复合证候或证候群的结构与发生规律研究,探寻不同证候的联接次序关系,为相关疾病与多个证候关系的研究提供依据;再次进一步研究疾病过程与不同证候群数据的关系,探寻疾病不

同阶段对应的证候群中不同证候的关联强度,从而为相关疾病与证候的各种数据关系研究提供基础;最后阐明病证关联数据分析处理的基本路径,从而构建病证关系分析的新方法体系。

5 创建病证关系分析体系的可行性

疾病与证候相关联的全部数据表现在层次、范围与程度的三个维度方面。因此,病证关系研究的新方法学的建立,首先要收集病证关联这三个方面的全部数据,并探寻这些数据的产生规律,进而梳理不同数据的内在路径,再根据不同数据的特点融于适宜的分析方法,构建起新方法学的基本框架。

结构层次方面,通过疾病结构层次与证候结构层次,采用证候内在结构层次的拓扑学分析,构建病证关联层次的分析模型。运用拓扑学方法,将证候组成症状的全集合分类为 4 个拓扑不变量,分别记为 Y_y (舌象、脉象)、 Y_x (脏腑功能紊乱症状)、 X_y (形体官窍功能紊乱症状)、 X_x (形体官窍变形症状)。证候从起始到终结的过程存在着 Y_y 、 Y_x 、 X_y 、 X_x 相互之间的组合变化,分析这些组合变化的内在规律,可以揭示出证候的发生规律,阐明证候的内在结构特征,形成证候结构的数学模型^[24]与发生规律图,构建病证关联层次的分析模型。

关联范围方面,通过疾病波及范围与证候个数多少建立病证关联范围复杂数据网络,构建病证关联范围的分析模型。疾病存在潜伏期、轻度、中度、重度与恢复期 5 个基本阶段,对应着 5 个不同的证候群,而这些证候的出现又存在先后与次序关系。运用数据网络化的分析方法^[22],分析出各种证候及其不同状态特征的发生与联接次序关系,形成疾病过程的不同证候之间的联接图,可以构建病证关联范围的分析模型。

关联程度方面,通过疾病轻重程度与证候复杂程度,进行病证关联强度多变量程度量化,构建病证关联程度的分析模型。病证关系研究过程中,如何对疾病过程出现的多个单一证候及其多变的数据进行量化分析是难点之一,其复杂性主要体现在多个变量相互作用、共同影响疾病发生发展的过程。传统的统计分析中,相关系数和显著性分析方法都难以对此类复杂关系进行有效解释。由此,以这种复杂变量关系为研究对象,以影响力指数方法为基础^[27],提出病证关联强度的量化方法,构建病证关联强度的分析模型。

总之,病证关系研究方法体系的创建,需要基于病证为整体状态的原则,在全面分析病证关联的全部数据的基础上,深入研究疾病过程各主要阶段的全部数据,探析病证关联数据的产生规律。从病证关联的层次、范围和程度的三个方面来阐述病证关联不同路径的各种数据的关系,以明确病证关联各种数据分析处理的基本路径,从而创建病证关系研究的新方法体系,为中医疾病的预防治疗体系、疗效评价体系研究提供理论和技术支撑。

参考文献

- [1] 申俊龙,张海波,温雯婷,等. 中医药复兴之路:对传统中医药的返本与开新[J]. 医学与哲学(A), 2017, 38(1): 84-88.
- [2] 王永炎,孙长岗. 中医学证候体系的哲学基础[J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1531-1533, 1549.
- [3] 周然,施怀生,张波. 创新是中医学永续发展的第一动力[J]. 中医杂志, 2018, 59(19): 1621-1623.
- [4] 王永炎,刘保延,张启明,等. 中医临床疗效评价的关键科技问题:香山科学会议第368次学术讨论会综述[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 797-800.
- [5] 陈可冀. 历史责任与时代重托:中西医结合临床医学60年回顾与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(11): 1286-1287.
- [6] 孙喜灵,张启明,刘卓军,等. 中医证候的发生规律与结构表征研究[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(6): 1-5, 21.
- [7] 王贤良,毛静远,侯雅竹. 病证结合、系统分段、多维指标中医临床效应评价方法建立初探[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 270-273.
- [8] 王永炎,张华敏,张志强,等. 认知病证诊断标准与共识疗效的意义[J]. 中医杂志, 2016, 57(17): 1441-1444.
- [9] 何伟. 现代中医证候研究重点领域探析[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(7): 14-16.
- [10] 申春梯,陆岩,陈启光,等. 中医证候要素降维升阶研究的方法学探索[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(11): 998-1000.
- [11] 孙喜灵,张晓林,赵岩,等. 肝气虚证的理论推证及实证分析研究[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(4): 296-298.
- [12] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [13] 孙喜灵,林霞,王振华,等. 中医证候结构表征研究及其前景展望[J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 272-275.
- [14] 李正,张砚,王莹,等. 网络证候学:中医证候学研究的新模式[J]. 天津中医药, 2015, 32(7): 388-392.
- [15] 吕爱平. 中医证候研究:从疾病证候分类到临床疗效评价和组合药物研发[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 942-945.
- [16] 王萍,杨海燕,王丽萍. 从表观遗传学开展复杂性疾病证候本质的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1208-1210.
- [17] 李晓红,梁媛,李晶晶,等. 系统生物学与中医证本质研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(2): 211-212.
- [18] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application (Invited review) [J]. Chin J Natur Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [19] 李琳,李苒,高杉,等. 基于网络药理学探讨病-证-方对应关系的研究思路[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(4): 197-199.
- [20] 邓文龙. 中医药临床与基础研究的紧密结合《病证结合动物模型拟临床研究思路与方法》读后[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 265-266.
- [21] 孙喜灵,姜伟炜,林霞,等. 中医理论体系构建进程中知识创新的基本特征和惯性方向[J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 631-634.
- [22] 刘卓军,黄冲,张永光. 用BHTA方法研究糖调节与中医体质的关联关系[J]. 数学的实践与认识, 2014, 44(16): 134-140.
- [23] 孙喜灵,刘卓军,黄冲,等. 中医证候理论内蕴的数学逻辑关系研究:兼论“证素”研究的伪命题特征[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(6): 1274-1279.
- [24] 孙喜灵,刘卓军,黄冲,等. 挖掘中医证候结构的方法学研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(11): 1538-1542.
- [25] 孙喜灵,姜伟炜,于东林,等. 提高中医证候主观辨识准确性的关键问题[J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 181-184.
- [26] 孙喜灵,姜伟炜,刘卓军,等. 影响中医临床疗效的内在逻辑结构和复叠多变量组分分析研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 366-369.
- [27] SHAW-HWA L, HERMAN C, LEI C, et al. Discovering interactions among BRCA1 and other candidate genes associated with sporadic breast cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(34): 12387-12392.

Discussion on Methodology of Complex Multivariate Data Between Diseases and Syndromes Based on Patient's Overall State

SUN Xiling¹, JIANG Weiwei², LIU Zhuojun³, HUANG Chong³, LIN Xia¹, ZHANG Yongguang³, DING Baogang¹, ZHANG Tao⁴

(1. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264005; 2. Yantai Hospital of Binzhou Medical University; 3. Institute of Mathematics and Systems Science, Chinese Academy of Sciences; 4. Yantai Changren Hospital)

ABSTRACT By dissecting the close relationship between the disease and syndrome, and comprehensively analyzing the data related to the disease syndrome, this paper summarized three aspects basic relationships between the disease and syndrome, which were level, scope and degree. In the depth of level, it is reflected as the disease process changing from simple to complex; in terms of scope, the different stages of the disease correspond to a single syndrome, a composite syndrome or a syndrome group; in terms of severity, it refers to the strength of the association between the disease process and different syndromes. In terms of structure level, the topological analysis of the inner structure level of syndromes is used to construct an analysis model of the association level of disease syndrome through the hierarchy of disease structure and the level of syndrome structure. In terms of the scope of association, through the scope of disease spread and the number of syndromes, a complex data network with the scope of disease syndrome is established, and an analytical model for the association range of disease syndrome is constructed. In terms of the degree of association, through the severity of the disease and the complexity of the syndrome, the multivariate degree of the syndrome association intensity was quantified, and an analytical model of the degree of association of the disease was constructed. The analysis of disease syndrome data by the above-mentioned complex scientific methods is a feasible method to deeply understand the relationship between disease and syndrome, and it is expected to establish an analytical methodology based on the overall status of disease-related data.

Keywords relationship between syndrome and disease; syndrome; complex data; systematic analysis; methodology
(收稿日期: 2018-11-26; 修回日期: 2019-04-11)

编辑: 焦爽

(上接第 1272 页)

① 李磊,王蕾.“治瘀四法”论治难治性哮喘[J].中国药物与临床,2016,16(7):998-1000.
② 闫永彬,贾长虹,杨明江,等.从伏风暗瘀宿痰辨治小儿哮喘[J].中医杂志,2016,57(21):1877-1878.

③ 蔡书宾,张忠德.射干麻黄汤治疗难治性哮喘 Meta 分析[J].新中医,2017,49(12):159-162.
④ 柏燕军,潘璐,王道涵.安效先治疗小儿支气管哮喘经验撷萃[J].中华中医药杂志,2011,26(2):294-296.

AN Xiaoxian's Experience in Treating Children Chronic Persistence of Bronchial Asthma from the Perspective of Wind, Phlegm and Stasis

HE Yi, RUI Na, MIAO Qing

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT This paper summarized the experience of AN Xiaoxian in treating children chronic persistence of bronchial asthma from view of wind, phlegm and stasis. Wind, phlegm and stasis hidden in the lung collaterals are the root causes of children's bronchial asthma. The internal winds hidden in the lungs, the external winds invading, the intermingled phlegm and blood stasis, the stubborn pathogens hindering the airway leads to the airway contraction, so the disease is protracted and difficult to heal, with repeated attack. The method of dispelling wind, resolving the phlegm and removing the stasis is applied in clinical treatment with different stages, so that the winds hidden in the lung collaterals can be dispelled, the hidden phlegm can be resolved, and the collateral stasis can be unblocked. The airway is not bound by the pathogenic *qi* and the contraction is rapidly resolved.

Keywords bronchial asthma; chronic persistence; wind; phlegm; stasis; experience of famous doctor; AN Xiaoxian
(收稿日期: 2018-12-30; 修回日期: 2019-05-10)

编辑: 侯建春