

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.24.017

综 述

建立中医证候量化诊断标准关键步骤的方法学评述

刘槟, 张培彤*

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053

摘要 辨证论治是中医诊疗的关键环节, 而证候的量化、标准化研究一直是中医药推广及中医理论现代化的核心内容。随着中医证候量化研究的不断开展, 越来越多的学者使用不同方法建立了相关证候的诊断标准, 通过总结归纳既往此类研究的研究模式, 将现阶段证候量化诊断研究模式初步概括为筛选相关因素范围、确立证候诊断条目及赋权、确立证候诊断阈值 3 个关键步骤。从建立中医证候量化诊断标准的关键步骤以及具体方法入手, 总结相关方法的利弊, 并提出以疾病为基础的单证量化模式, 结合宏观、微观两方面建立量化模型, 或为未来研究提供思路与方向。

关键词 中医证候; 证候量化; 诊断标准; 证候诊断条目; 证候诊断阈值; 有监督学习方法; 无监督学习方法

能否进行准确辨证直接影响着中医药的临床疗效。我国证候研究从 20 世纪 50 年代开始兴起, 至 80 年代证候规范化工作逐步展开, 制定了一系列的中医证候诊断标准^[1], 取得了一定的成果, 但同时也因学者选取的统计、数据挖掘等方法的差异, 导致了不同结论的产生, 影响了临床应用效果。通过总结既往研究发现, 可以将现阶段证候量化诊断研究模式初步概括为筛选相关因素范围、确立证候诊断条目及赋权、确立证候诊断阈值 3 个关键步骤。本文旨在对上述关键步骤及其方法学选择进行讨论, 以期总结利弊, 为未来证候量化研究提供方向。

1 筛选相关因素范围

现阶段证候量化研究普遍先对某一疾病的某具体证候可能涉及的相关因素(包括相关症状、体征、舌脉等四诊信息)进行筛选, 然后再从筛选范围内收集临床数据并进行统计分析, 以提高研究效率和准确度。临床上相关因素主要通过文献调研、临床信息采集以及专家问卷的途径获得, 涉及的主要方法包括频数法及德尔菲法等。

文献调研通过文献检索、临床信息采集通过收集病例资料获得四诊信息, 然后通过频数法等基本

统计学方法进行筛选, 初步形成某证候量化的症状条目池, 这种方法便捷快速, 结果可在短期内获得; 专家咨询法则多使用德尔菲法, 通过合理设计专家问卷反复交流修正得到候选条目池。

德尔菲法在中医量表的研制中被广泛应用^[2], 主要涉及量化诊断、疗效评价量表的制定等方面。中医辨证的过程以中医理论体系为内涵, 依赖于医者的临床经验, 而德尔菲基于群组专家知识集成, 能够充分发挥专家经验智慧, 同时其匿名的模式避免了权威性的干扰, 具有设计灵活、进行多轮次修正等优势^[3]。此外, 作为一种定性与定量相结合的研究方法, 其可以进一步对定性指标进行量化赋权, 完成诊断标准的建立^[4]。需要注意的是, 德尔菲法应用过程中也容易存在量化指标不精确、问卷症状条目构成不全面的问题, 常与其他循证、统计方法结合使用以规避, 例如黄剑阳等^[5]通过文献调研初步获得心气虚证条目池, 并应用德尔菲法对心气虚证的诊断条目进行筛选, 将文献研究与专家问卷结合, 提升了问卷的全面性, 具有较高的可信度。

2 诊断条目的确立及赋权

诊断条目的确立及赋权是从上述条目池内筛选出具有临床诊断意义的条目, 并根据条目对诊断的

* 通讯作者: drzhangpeitong@hotmail.com

不同贡献度赋予权重,是建立证候诊断标准的关键一环,主要可通过专家咨询和数据统计分析方法获得。专家咨询法通过专家意见结合统计学方法确定条目和赋权,而数据分析方法可以大体概括为有监督及无监督学习法两类。

2.1 有监督学习方法

有监督学习方法常应用于证候诊断领域,即参照现有证候诊断标准收集信息作为训练资料,从中“学到”或建立模式,并以此模式对新的症状信息进行归类、辨识以及预测,实现证候诊断^[8],主要方法包括神经网络、决策树、粗糙集理论、回归分析及判别分析等。

2.1.1 神经网络 人工神经网络 (artificial neural network, ANN)^[9] 近年来在中医研究中被广泛应用,涉及领域包括诊断模型建立、方药功效预测及药性判断等^[8]。中医的辨证过程可以理解为将症状信息归纳获得证型分类的过程,证候的“复杂性”“非线性”是实现量化的难点,而 ANN 可以在不获得内部结构的情况下充分模拟“证”与“候”的非线性映射关系,即从大量临床数据中找到由“症状”到“证型”的内在规律,建立诊断模型,符合中医辨证思路。ANN 的训练需要大量数据,实践中通过增加样本量已实现了较高的诊断准确率^[8],例如赵亮等^[10]建立了胃脘痛神经网络辨证模型,其中“肝胃不和”“胃阳虚”证型的准确率可达到 95%,而 ANN 存在的缺陷如难以解释症状权重和隐层的含义、无法从模型中提取规则等仍未得到有效解决。

2.1.2 决策树 有学者提出中医诊断就是在多个方案中进行选择决策的问题,而决策树通过树形结构、逐层选择进行决策,与神经网络相比,可产生易于理解的规则,更适合表述中医辨证的判断过程^[11]。临床实践中史琦等^[12]应用 CHAID 决策树方法从 90 个临床指标中提取冠心病痰热互结证的识别规律,直观、清晰地获得了判断规则;另外田艳鹏等^[13]横向比较了决策树不同算法,应用 CHAID、CRT、QUEST 及 C5.0 四种算法建立高血压病痰湿壅盛证的诊断模型,其中 C5.0 算法判断准确率达到 93.74%,为决策树算法选择提供了依据。但是决策树生成过程中若某节点的样本向某一类有明显趋向,算法仍对其进行划分就会使决策树产生过细的分支,从而影响最终分类效果^[14]。

2.1.3 粗糙集理论 粗糙集理论是一种处理非精确和非完整信息的数学工具,粗糙集约简是粗糙集

理论的核心内容。临床获得症状集群具有主次性,包括对证候主要、次要贡献的症状以及与证候无相关性的一般症状(冗余症状),粗糙集的使用可约简证候条目,删除冗余,提高研究效率。例如孙继佳等^[15]通过粗糙集约简肝炎后肝硬化患者的中医诊断证型得出核心症状,再应用支持向量机分类学习,结果显示经过粗糙集约简部分辨证的准确率达到 84.4%,实现了提高诊断效率的效果。

2.1.4 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析在中医领域主要应用于证候量化、用药规律挖掘、证素与疾病相关性等研究,证候量化中可依据比值比(odds ratio, OR)来评价症状(自变量)对证候诊断(因变量)的贡献度,从而确定与证候诊断相关的条目,也可将 OR 值与其他指标结合以实现主症与次症的划分。例如刘艳等^[16]应用 Logistic 回归,将 OR 值与因子载荷和症状频率结合,确立溃疡性结肠炎大肠湿热等证候的主症、次症,较依靠经验选定主症、次症诊断方法提高了可信度与准确度,但个别证候的样本量过小使研究结果存在一定偏倚。需要注意的是,Logistic 回归分析的许多限制常被忽略而滥用,例如数值变量需接近正态分布,二分类变量需服从二项分布等。

2.1.5 判别分析 判别分析在量化诊断研究中的应用需要在已经掌握各证候若干样本信息的基础上,通过概率运算总结规律,建立证候判断准则,从而减少主观因素引起的错判^[17]。例如张颖等^[18]在“由 3 位主治及以上医生共同确诊为某一证型作为金标准”的基础上,应用 Bayes 判别分析建立判别方程,实现了再生障碍性贫血的证型诊断,并且总体正确率达到 88.17%,具有较好的判别效果。但预先金标准的选择可能给研究造成偏倚,而判别分析这种要求“最优”条件预先存在的特性使其应用存在局限。

2.2 无监督学习方法

无监督学习方法收集临床四诊信息时预先不做诊断,不依靠“金标准”指导运算,而是在收集的数据中直接进行分析,找出规律,并运用专业知识进行描述。无监督学习方法较上述有监督学习方法能够更好地避免主观因素的干扰,理论上更适合于证候量化研究,主要方法包括聚类分析、关联规则、信息熵、因子分析和结构方程等。

2.2.1 聚类分析 中医临床获得的四诊信息内容十分庞大,聚类分析通过降低四诊信息类间相似性、增加类内相似性实现症状群的聚类,进而运用

专业知识用证型对症状群进行描述。中医研究中其可作为一个独立的工具进行证候分布、用药规律相关研究,也可作为证候量化诊断的预处理步骤^[9]。唐香香等^[20]通过聚类分析将 179 例糖尿病下肢血管病变患者中医证候聚为四类,分别解释为阴虚火旺、脉络瘀热等证,从中概括出糖尿病下肢血管病变的核心病机,对临床辨证具有一定指导意义;王阶等^[21]则通过聚类分析完成条目池的归类,实现了条目降维,最终通过 Logistic 回归、受试者工作特征曲线(ROC)确定赋权与界值,形成气滞血瘀证候诊断量表。聚类分析也具有一定劣势,例如中医不同证候可见相同症状,而聚类过程中同一指标不能同时聚入两类,可能会导致偏倚的产生。

2.2.2 关联规则 关联规则是用来发现数据库中不同变量和个体之间关系程度的一种数据挖掘算法,这种特性使其在中医领域被广泛应用,主要涉及研究方向包括证候诊断条目的筛选以及组方规律分析等。中医证候量化诊断研究中会获得大量繁杂的四诊信息,关联规则可依据四诊信息同步出现情况筛选出一组对某具体证型具有诊断意义的条目,提高研究效率。例如孙文军等^[22]应用关联规则获得焦虑抑郁共病肝郁化火等证型的症状构成,为焦虑抑郁共病中医诊断及治疗方向提供了参考。关联规则应用于中医研究的缺点则是关联结论可能与临床理论不符,仍需依靠专业知识进行筛选。

2.2.3 信息熵 中医证候与四诊信息是多对多的关系,即不同证候可能包含同一症状,同一证候又由多个症状构成,这为预先设定模型的量化诊断方式增加了困难^[23]。而通过信息熵分类方法,以“熵”定义中医诊断复杂系统的关联度,其中症状、证候为离散信息源,原本离散的症状证候变量通过“熵”产生联系并形成子系统,进而通过运算得出子系统(症状与证候)的关联分析,可有效解决传统运算方法只能局限于症状证候“一对一”的问题。临床实践中杨思露等^[24]应用熵聚堆方法分析得到轻度认知障碍的 10 个症状集合群,并将所分划的集合对应至具体证候要素,有效地与中医理论的辩证意义联系起来,同时在熵分划过程中产生了代表病位的子系统,并获得了其与证候间的关系。

2.2.4 因子分析 证候是基于人体疾病外在体现而从整体上提炼出的抽象概念,无法直接测量,属于潜变量。因子分析能够从四诊信息内部症状、指标相关关系入手,找到支配这种关系的潜变量

(公因子),再根据专业知识将公因子描述解释为具体证候,实现疾病的证候分类和证候诊断条目的确立,与证候的抽象性相切合;同时,因子分析可通过因子载荷实现诊断条目的赋权^[25]。例如李毅等^[26]应用因子分析分别得出溃疡性结肠炎活动期、缓解期的证候分类,并且将因子载荷与 OR 值结合,完成诊断主症、次症的选择。因子分析的应用使无序、繁杂的临床一手资料快速、有序分类,提高了研究效率并在一定程度上克服了主观因素的影响。

2.2.5 结构方程 结构方程与因子分析同属于潜变量模型。证候研究是动态的,具有即时性,而结构方程可以看作是因子分析、回归分析、相关分析的整合,其兼具处理显(四诊信息)隐(证候)变量的能力,可以有效处理证型间的互相转化问题,能够观察到证候的动态性,使其在证候量化领域具有理论优势^[27],因此被广泛应用于证候量化诊断、病症结合研究等领域^[28]。如黄仲羽等^[29]应用结构方程模型提取了功能性消化不良的核心病机要素,同时获得了疾病发展过程中证型可能的转化方向,形成了 4 条基本病机路径,较好地反映出临床辨证的基本思维模式和推演过程,具有一定的指导意义。需要注意的是,结构方程处理变量多、关系复杂的特性要求研究具有较大样本量。

3 确立诊断阈值

除直接建立模型的学习方法(神经网络等)外,实现证候的量化诊断必须完成诊断阈值的确立,现阶段主要方法包括项目组合法、最大似然法、判别分析、ROC 等。项目组合法主要诊断模式为主症+次症诊断,依靠经验或统计学方法确定主症、次症,采用具备几项主症+几项次症的形式进行诊断。

条件概率法完成症状赋权的内涵是将事先计算的各诊断条目的概率转化为诊断指数,按照诊断指数的大小对条目赋分,可以简单有效地将诊断条目对证候的贡献度转化为具体分值;最大似然法即极大似然估计,目的是获得最合理的参数估计量使得抽取该样本的概率最大,因此常用来判断具体证型的诊断阈值,两种方法常配合使用。例如郭丽媛等^[30]收集了 153 例慢性萎缩性胃炎肝胃不和证病例,使用条件概率法确立量化诊断计分表,以最大似然法确定了诊断阈值,获得了较高的特异度和准确率。

ROC 又名感受性曲线, 曲线反映受试者在具体条件下采用不同诊断获得的不同结果, 适用于分析和评价二分类诊断标准判别效果, 在证候量化研究中已获得症状对证候诊断贡献度的情况下常用来设定诊断阈值。例如陈瑞雪等^[61]在应用因子分析和德尔菲法获得症状赋权的基础上, 利用 ROC 得到原发性高血压阴阳两虚证的诊断阈值, 同时该研究尝试联合使用了主客观赋权法, 使结果更具有说服力。

4 问题与展望

在证候量化研究的发展过程中, 逐渐形成了较为系统的研究模式, 其中主要包含筛选相关因素范围、证候诊断条目的确立及赋权、确立证候诊断阈值 3 个关键步骤, 且随着统计学、数据挖掘等信息技术的更新、与中医学科的交叉渗透, 不断有新方法、新技术对其具体内容进行完善与补充。筛选相关因素范围是证候量化研究的第一步, 其方法使用是否规范, 决定了建立诊断标准的信度。样本量分布单一、数量较小、数据质量控制不严谨是该步骤进行时主要存在问题, 可通过扩大样本量及第三方数据分析人员的介入以提高研究质量。此外, 筛选范围除了传统的有关症状体征的宏观因素外, 我们认为包括组学在内的微观因素也应包含在证候量化的范畴之中。基因组学认为基因表达与基因序列的差异性、多态性决定了个体对疾病的不同表现, 而这正与中医理论的整体观、同病异治理论相符合^[62]; 蛋白质组学定义为“基因组表达的全部蛋白质”, 也是一个整体概念, 且具有特定时间、特定状态下特异性表达的特点^[63]; 而代谢组学无创伤、动态、接近生理条件下的研究方式, 也与中医证候整体观、动态观思维方式相契合^[64]。未来证候量化诊断相关因素范围的筛选或将围绕症状体征、实验室检查以及组学研究 3 个方面展开, 从多个维度对证候的本质进行诠释。

确立证候诊断条目及赋权、确立证候诊断阈值是实现量化诊断的关键环节, 该步骤在实践过程中主要存在以下问题: 1) 缺乏科学性、便捷性的验证, 普遍存在循环检验、检验样本量少等问题; 2) 虽然用于证候诊断标准建立的统计、数据挖掘方法不断更新换代, 但许多运算制定的诊断标准难以与临床紧密相连, 生成的诊断权重难以使用中医理论解释; 3) 应用统计方法的过程未严格依照统计学要求筛选数据, 造成研究结论存在偏倚。近年

来, 我们团队对证候分层分级量化诊断模式进行了探索研究^[65], 即在脏腑辨证、气血津液辨证的基础上, 采用单证的研究方法, 将证候分层至不能再进一步划分, 然后分别制定各个层级证候的诊断标准, 最终形成一个完整的辨证体系。如肺气虚证的一级诊断为虚证; 二级诊断区分表里, 如里虚证; 三级诊断在二级基础上再分气、血、津、液、寒、热, 如气虚证; 四级诊断加上病位因素, 例如肺气虚证, 并逐级完善各级的诊断标准。结论显示四级层次诊断的思路具有较高的条理性, 且与八纲辨证理论相切和, 使研究结果能充分用中医理论进行解释; 同时这种基于单证的研究起到了证候“降维升阶”的效果, 也避免了复合证候易出现的概念界定困难而造成偏倚。在此基础上初步建立了肺癌热证的量化诊断标准, 并进行了前瞻性检验, 结果提示该标准具有较好的准确度与特异度, 同时这种量化方式充分体现了肺癌的疾病特点, 能够有针对性地与组学等微观因素相结合, 以提高研究效率^[66]。综上, 这种以疾病为基础的单证量化模式, 结合宏观、微观两方面建立量化模型, 或为未来研究提供思路与方向。

参考文献

- [1] 范华, 庞靖祥, 王国荣, 等. 证候研究回顾与分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1070-1074.
- [2] 张磊, 王梓宁, 佟琳, 等. 中医量表研制中应用德尔菲法的文献计量学分析 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2019, 43(4): 9-12.
- [3] 王诗哈, 王文萍, 喻明, 等. 德尔菲法在中医证候症状分级量化标准研究中的应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1095-1096.
- [4] 张颖, 季聪华, 李秋爽, 等. 中医临床实践指南制修订中德尔菲法的统计分析方法 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 249-251.
- [5] 黄剑阳, 叶志松, 钟森杰, 等. 心气虚证诊断条目筛选研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(13): 8-12.
- [6] 张世君, 齐冬梅, 李运伦, 等. 中医证候规范化研究中无监督方法探讨 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 1-5.
- [7] 洪芳, 何建成, 曹雪滨. 人工神经网络在中医证候研究中的应用现状与趋势 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(1): 13-15.
- [8] 郭永坤, 章新友, 刘莉萍, 等. 基于神经网络的中药方剂功效预测系统研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 493-495.
- [9] 吴燎. BP 神经网络在中医疾病诊断中的实现 [J]. 电

- 脑知识与技术, 2019, 15(22): 200-202.
- [10] 赵亮, 张烨, 曹悦, 等. 基于 Levenberg-Marquardt 算法的胃脘痛 BP 神经网络辨证模型研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2018, 41(2): 97-101.
 - [11] 吴地尧, 章新友, 张玉娇, 等. 分类算法在中药研究中的应用及其进展 [J]. 科学技术与工程, 2019, 19(35): 1-9.
 - [12] 史琦, 陈建新, 赵慧辉, 等. 冠心病患者痰热互结证 CHAID 决策树识别模式的研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2095-2101.
 - [13] 田艳鹏, 丁学义, 朱羽硕, 等. 基于决策树和神经网络的高血压病痰湿壅盛证诊断模型研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3579-3584.
 - [14] 陈潇雨, 马利庄. 决策树分析在中医智能诊断中的应用现状及思考 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(4): 107-109.
 - [15] 孙继佳, 王鲲. 基于粗糙集技术的乙肝中医临床症候关联规则挖掘研究 [J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(10): 1423-1425.
 - [16] 刘艳, 李毅, 许永攀, 等. 基于因子分析和 Logistic 回归分析的溃疡性结肠炎证候分类及量化标准研究 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(10): 844-846.
 - [17] 吴秀艳, 王天芳, 赵燕, 等. 数理分析方法在证候研究中的运用探析 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(7): 53-55.
 - [18] 张颖, 叶宝东, 季聪华, 等. 基于 Bayes 判别分析法的慢性再生障碍性贫血中医证候诊断研究 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(3): 377-379.
 - [19] 仲芳, 杨巍, 赵翀, 等. 数据挖掘技术在中医医案的应用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 141-144.
 - [20] 唐香香, 牟新, 付国春. 179 例糖尿病下肢血管病变患者中医证候聚类分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(4): 333-335.
 - [21] 王阶, 高嘉良, 陈光, 等. 气滞血瘀证诊断量表的研制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 16-20.
 - [22] 孙文军, 田青, 王昆阳, 等. 基于关联规则的焦虑抑郁共病中医证候研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 586-590.
 - [23] 王元茂, 杨松涛. 信息熵及其在中医“证症”关联中的应用研究 [J]. 电脑知识与技术, 2016, 12(27): 229-231.
 - [24] 杨思露, 刘玥, 陈爱萍, 等. 基于复杂系统熵聚堆方法的卒中后认知障碍患者证候要素提取 [J]. 环球中医药, 2017, 10(10): 1222-1225.
 - [25] 周炀, 牟新. 中医证候研究统计方法学 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 791-794.
 - [26] 李毅, 刘艳, 许永攀, 等. 基于因子分析和 Logistic 回归分析的溃疡性结肠炎证候研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 241-244.
 - [27] 文艺. 基于潜变量模型的溃疡性结肠炎大肠湿热证辨证量化研究 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
 - [28] 赵铁牛, 杨晓南, 王惠君, 等. 基于结构方程模型的中医证候学研究概述 [J]. 环球中医药, 2012, 5(11): 862-865.
 - [29] 黄仲羽, 刘凤斌, 曹月红. 基于结构方程模型的功能性消化不良中医病机演化模型研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 786-789.
 - [30] 郭丽媛, 马博勋, 王晶, 等. 最大似然法对慢性萎缩性胃炎肝胃不和证的计量诊断应用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(12): 1449-1452.
 - [31] 陈瑞雪, 韩学艳, 尚聪慧, 等. 原发性高血压阴阳两虚证诊断量表阈值的建立 [J]. 河南中医, 2018, 38(10): 68-70.
 - [32] 庄丽, 李运伦, 朱羽硕, 等. 基于量表学与组学建立中医证候宏微观辨证体系的可行性探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 166-172.
 - [33] 周腾腾, 郑莹, 梁惠卿, 等. 蛋白质组学在慢性乙型肝炎常见中医证型中的研究 [J]. 医学信息, 2019, 32(20): 30-32, 36.
 - [34] 谢雅革, 沈克平, 卢艳琳, 等. 基于代谢组学的中医血瘀证研究概述 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2598-2601.
 - [35] 王笑丹, 张培彤. 中医证候分层诊断模式及标准初探 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1209-1213.
 - [36] 周铁成, 郑巧, 张培彤. 原发性肺癌热证量化诊断标准的探索性研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(9): 883-887.
- (收稿日期: 2019 - 10 - 24; 修回日期: 2020 - 08 - 18)
- 编辑: 焦 爽