

• 证候诊断 •

混合型高脂血症证候要素特征的隐结构模型评价

何 伟^{1,2} 郭树仁³ 刘平兰³ 谢雁鸣^{4*} 田 峰² 张 燕³ 赵君贤³ 刘和平³

(1. 陕西中医学院基础医学院, 陕西省咸阳市秦都区世纪大道, 712046; 2. 中国中医科学院博士后流动站;

3. 北京北大维信生物科技有限公司; 4. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2008ZX09202-007)

* 通讯作者:zhinanb2012@yahoo.com.cn, (010)64014411 转 3302

[摘要] 目的 以多维分层聚类的隐结构模型方法评价混合型高脂血症的中医证候要素特征。方法 结合临床专家实践经验筛选血脂异常症状条目,采用隐结构模型方法构建 634 例混合型高脂血症的隐树结构图,分析隐类概率、条件概率、互信息及累积信息覆盖率等证候/证候量化数据,以人工判读方法诠释混合型高脂血症的主要证候要素特征。结果 共以 41 个症状作为显变量构建 634 例混合型高脂血症隐结构模型图。634 例混合型高脂血症包含 2 个隐类,其中 $Y_0=S_0$ 的概率值 $P=0.41$, $Y_0=S_1$ 的概率值 $P=0.59$,综合判定 634 例混合型高脂血症人群表现为中、重度症状/证候。与 Y_0 相关的互信息由大到小前 3 位症状依次为心烦(0.19)、急躁(0.12)、腰酸(0.12)。混合型高脂血症证候要素以气虚、气滞、火热、阴虚为主,其中以阴虚最为重要,证候要素靶位以心、肝、肾为主。结论 混合型高脂血症证候要素以气虚、气滞、火热、阴虚为主;说明隐结构模型方法评价混合型高脂血症证候要素特征,其结果与中医学对血脂异常的传统认识基本一致。

[关键词] 隐结构模型;证候要素;混合型高脂血症;血脂异常

Latent Structure Model Evaluation on Pattern Factor Characteristics in Mixed Hyperlipidemia

HE Wei^{1,2}, GUO Shuren³, LIU Pinglan³, XIE Yanming⁴, TIAN Feng², ZHANG Yan³, ZHAO Junxian³, LIU Heping³

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Province 712046; 2. Postdoctoral Station, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Beijing Peking University WBL Biotech Co., Ltd.; 4. Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To evaluate the pattern factor characteristics of mixed hyperlipidemia with latent structure model. **Methods** The symptom items of dyslipidemia were screened by experienced clinical experts based on guideline and literature. The implicit tree structure in 634 cases of mixed hyperlipidemia was established with latent structure model. The symptom or pattern quantitative data such as hidden category probability, conditional probability, mutual information and accumulated information coverage was analyzed. The pattern factor characteristics of mixed hyperlipidemia were analyzed with manual interpretation method. **Results** The implicit tree structure in 634 cases of mixed hyperlipidemia was established with 41 symptoms as significant variables. There were 2 hidden categories in 634 cases of mixed hyperlipidemia. The probability value of $Y_0=S_0$ and $Y_0=S_1$ was $P=0.41$ and $P=0.59$ respectively. The moderate to severe symptom or pattern was shown in 634 cases of mixed hyperlipidemia. The top 3 symptoms that mutual information associated with Y_0 from big to small were upset (0.19), irritable (0.12) and backache (0.12). The common pattern factors of mixed hyperlipidemia were qi deficiency, qi stagnation, fire heat and yin deficiency, especially yin deficiency. The common pattern factor targets were heart, liver and kidney. **Conclusion** The mixed hyperlipidemia manifests as moderate to severe symptom or pattern. The common pattern factors of mixed hyperlipidemia are qi deficiency, qi stagnation, fire heat and yin deficiency. The result of pattern factor characteristics of mixed hyperlipidemia with latent structure model is consistent with traditional understanding of Chinese medicine.

Keywords latent structure model; pattern factor; mixed hyperlipidemia; dyslipidemia

隐结构模型是隐类模型的改进和推广,通过引入隐变量对显变量进行多维分层聚类,来达到挖掘潜在在隐变量特征的目的。隐结构模型将信息论及概率论有机结合,形象而客观地展现和评价症状/证候之间的联系,已在西医疾病的分型研究中得到应用

与推广。本研究通过采集 634 例混合型高脂血症患者的中医症状数据,以隐结构模型方法构建隐树模型图,量化变量间的关联程度及混合型高脂血症人群的隐类概率及条件概率,探讨混合型高脂血症的主要证候要素分布特征。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《中国成人血脂异常防治指南》^[1]中血脂水平分层标准制定,即总胆固醇(TC) ≥ 6.22 mmol/L (240 mg/dl)、甘油三酯(TG) ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dl)诊断为混合型高脂血症。

1.2 纳入标准

①符合以上诊断标准;②年龄 18~75 岁;③虽服用调脂药物,但已停药 2 周以上,且血脂水平仍符合诊断标准;④签署知情同意书。

1.3 排除标准

①妊娠及哺乳期妇女;②过敏体质者及精神病患者;③6 个月内曾患有急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤、重大手术、肿瘤晚期者;④肝功能检测丙氨酸氨基转移酶或门冬氨酸氨基转移酶在正常值 2 倍以上者;⑤正在参加影响本研究结果评价的其他临床试验者。

1.4 一般资料

本研究病例资料来源于“重大新药创制”科技重大专项“血脂康胶囊二次开发研究”子课题“血脂康胶囊上市后治疗血脂异常中医临床再评价研究”,该研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计,由北京中医药大学东直门医院等 40 家临床医院协同完成。本研究在该课题 2004 例血脂异常病例中,选取 634 例诊断为混合型高脂血症患者的 0 周中医症状数据,用于证候要素特征分析。634 例混合型高脂血症患者中,男 292 例,女 342 例;22~35 岁 23 例,36~45 岁 73 例,46~55 岁 148 例,56~65 岁 253 例,66~75 岁 137 例;有合并症者 284 例,无合并症者 350 例。

2 方法

2.1 症状筛选

选择北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院广安门医院、复旦大学附属中山医院的 5 位主任医师作为血脂异常症状筛选判定专家,发放血脂异常症状筛选表。症状来源参考《中药新药临床研究指导原则》^[2]中 31 个血脂异常症状及文献^[3]中 45 个血脂异常症状,排除血脂异常常见合并症,如高血压病、糖尿病、冠心病、中风等症状表现,并结合临床专家实践经验,剔除重复后共入选 41 个症状,以“是”与“否”形式表述。

2.2 数据处理

以 Epidata 3.1 软件建立 634 例混合型高脂血症

中医症状数据库,采用双人双机独立录入,并进行一致性校验。导出并转换为逗号分隔的 CSV 格式,以 Lantern 2.0 软件检视数据,确保能正确读取数据。

2.3 分析方法

采用 Lantern 2.0 软件进行隐结构模型分析。以隐结构模型图直观展示隐变量及显变量间的关系。以隐类概率量化隐变量分布概率,以条件概率量化显变量发生概率。以互信息、信息覆盖率量化隐变量间、隐变量与显变量间的关联程度。以人工判读方法诠释隐变量的证候要素特征。

3 结果

3.1 634 例混合型高脂血症隐结构模型图

图 1 中 41 个症状作为显变量, $Y_1 \sim Y_{15}$ 作为反映 41 个显变量证候要素特征的隐变量,隐变量 Y_0 代表 634 例混合型高脂血症人群,各隐变量括号内的数值代表此隐变量的分类个数,隐变量之间的箭头指示方向代表两个节点直接相关及隶属关系,箭头的粗细代表两个节点间的互信息大小。

3.2 634 例混合型高脂血症隐结构模型的隐类概率及条件概率

634 例混合型高脂血症包含 2 个隐类,其中 $Y_0 = S_0$ 的概率值 $P = 0.41$,表示 Y_0 有 41% 的概率出现 S_0 的各种症状; $Y_0 = S_1$ 的概率值 $P = 0.59$,表示 Y_0 有 59% 的概率出现 S_1 的各种症状。

在隐类 $Y_0 = S_0$ 的各症状中,不出现心烦的概率为 63%,出现心烦的概率为 37%。以此类推,隐类 $Y_0 = S_0$ 各症状均出现的概率较低,因此,可以判定为中度症状/证候表现的人群。在隐类 $Y_0 = S_1$ 的各症状中,不出现心烦的概率为 7%,出现心烦的概率为 93%。以此类推,隐类 $Y_0 = S_1$ 各症状出现的概率均较 $Y_0 = S_0$ 高,因此,可以判定为重度症状/证候表现的人群。

综合判定 634 例混合型高脂血症人群表现为中、重度症状/证候,各变量的隐类概率及条件概率见表 1。

3.3 混合型高脂血症隐结构模型的互信息分析

与 Y_0 相关的互信息分析结果显示:心烦与 Y_0 互信息最大,为 0.19,急躁互信息次之,为 0.12,依次递减至口苦的互信息 0.05 时,其累积信息覆盖率已达 95%,而头痛、溲赤、面色萎黄、面红等 25 个症状,累积信息覆盖率仅占 5%,不是反映 Y_0 证候要素特征的必要症状信息。各症状互信息、累积信息覆盖率见表 2。

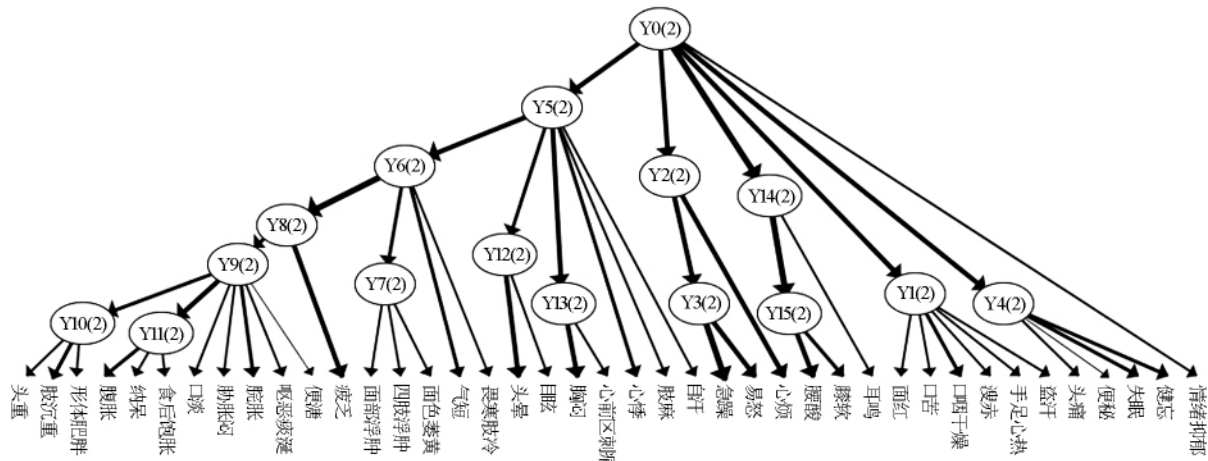


图 1 634 例混合型高脂血症隐结构模型图

表 1 634 例混合型高脂血症的隐类概率与条件概率

显变量	$Y_0=S_0 (P=0.41)$		$Y_0=S_1 (P=0.59)$	
	S_0	S_1	S_0	S_1
心烦	0.63	0.37	0.07	0.93
急躁	0.58	0.42	0.12	0.88
腰酸	0.57	0.43	0.12	0.88
健忘	0.58	0.42	0.15	0.85
易怒	0.48	0.52	0.10	0.90
失眠	0.59	0.41	0.18	0.82
膝软	0.47	0.53	0.09	0.91
咽干干燥	0.62	0.38	0.20	0.80
心悸	0.46	0.54	0.10	0.90
胸闷	0.54	0.46	0.17	0.83
耳鸣	0.47	0.53	0.15	0.85
手足心热	0.33	0.67	0.07	0.93
情绪抑郁	0.19	0.81	0.01	0.99
气短	0.45	0.55	0.15	0.85
疲乏	0.62	0.38	0.31	0.69
口苦	0.49	0.51	0.19	0.81
头痛	0.39	0.61	0.14	0.86

表 2 634 例混合型高脂血症的互信息及信息覆盖率

显变量	两两互信息	信息覆盖率 (%)	累积互信息	累积信息覆盖率 (%)
心烦	0.19	35	0.19	35
急躁	0.12	23	0.23	41
腰酸	0.12	21	0.30	55
健忘	0.11	20	0.36	65
易怒	0.09	17	0.36	65
失眠	0.09	17	0.39	70
膝软	0.09	17	0.40	73
咽干干燥	0.09	17	0.43	79
心悸	0.08	15	0.46	84
胸闷	0.08	14	0.47	86
耳鸣	0.06	11	0.48	88
手足心热	0.06	11	0.50	90
情绪抑郁	0.06	11	0.51	92
气短	0.06	10	0.51	93
疲乏	0.05	9	0.51	94
口苦	0.05	9	0.52	95
头痛	0.04	8	0.53	96
总信息量			0.55	

4 讨论

血脂异常分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症及低高密度脂蛋白血症,目前中医理论对血脂异常的认识未能细化到各个血脂异常类型,所以在此只能统论中医对血脂异常病因病机及病理演变特点的认识,也为今后研究混合型高脂血症证候要素特征打下基础。从本研究结果来看,混合型高脂血症的病因病机特点呈现出个病的特点,具有一定的临床指导意义。血脂异常的主要病因病机特点:①脾胃运化失职,浊脂内生是血脂异常的基本内因。脂质作为饮食化生的精微物质之一,是人体重要的组成部分,是机体正常发挥生理功能的必要保障。脾主运化饮食精微,若脾失健运,水湿不运,饮食精微不归正化,变生浊脂,流溢于脏腑经络,

影响脏腑功能发挥而发为血脂异常病变。为了更能反映产生这种痰浊的原因是脂质代谢异常所致,以“浊脂”来具体指代血脂异常中的痰浊产物更为适宜。②肝失调达,肾精不足促发浊脂内生。血脂异常以中老年人群多发,随着年龄增长,肾之阴阳呈现衰减态势。若肾之阳气不足,不能助脾胃腐熟运化饮食精微而化生浊脂,肾之蒸腾气水湿功能减退,水湿内聚成痰,影响脂质输布运化,亦可变生浊脂。若肾之阴气不足,相火妄动,亦可炼脂成浊。乙癸同源,肾阴不足,肝阴亦受其累,肝为刚脏,失于润达,疏泄气机及水湿不利,影响脾胃运化饮食精微而生浊脂。因此,脾胃虽为脂质代谢的主要脏腑之一,但肝与肾作为影响脾土运化功能的重要脏腑,仍有力

推动着血脂异常的发展与演变,尤其是在血脂异常病变的后期,更应谨慎调摄,以防传变。

血脂异常的主要病理演变特点:①浊脂与瘀血互结络脉是血脂异常的主要病变结局。浊脂既有痰湿之邪的重着之性,也有脂质胶着难解的黏腻之性,易于黏附于络脉与脏腑。浊为阴邪,最易阻遏清阳,凝于络脉日久,阻滞气机及血运,发为气滞及瘀血表现。浊脂与瘀血互结络脉,互为因果,病变日深,病情日重。若阻于心脉日久,气血瘀滞,则出现心悸、胸闷、心前区刺痛等冠心病表现。若阻于肝脉日久,肝郁不达,肝阳上逆,则出现头晕、目眩、急躁、易怒等高血压病表现。若阻于脑脉日久,阴阳不能接续,气机逆乱,则出现猝然仆倒、神识昏蒙等中风表现,发展为多种络脉病变结局。②浊脂郁久、化热伤阴是血脂异常的重要病变结局。浊脂瘀滞日久不仅凝滞气血,亦可因脾胃输布失职导致津液不足,或浊脂瘀血郁久化热,暗耗阴液,出现烦渴多饮、口干舌燥、消谷善饥等消渴病表现。

本研究中,混合型高脂血症主要证候要素涉及气虚、气滞、火热、阴虚等,并以阴虚表现最为明显,证候要素靶位主要涉及心、肝、肾等。从病因病机特点来看,未见直接的脾胃症状表现,而表现的气虚症状在一定程度上可间接反映脾胃运化功能的失常状态。从病理演变特点来看,表现出浊脂日久阻碍气机运行、化热伤阴的证候要素特征,但未见明显的痰湿、瘀血表现,提示血脂异常表现为混合型高脂血症时,其证候要素随着血脂类型差异而呈现不同特征,而且不是高甘油三酯血症及高胆固醇血症证候要素特征的简单组合。但也应认识到,由于本研究受到样本量限制,一定程度上影响模型的精确拟合,所提取的证候要素结果可能存在偏倚,有待更大样本量

的隐结构模型来进一步验证。

致谢

在此向参加“血脂康胶囊上市后治疗血脂异常中医临床再评价研究”的北京中医药大学东直门医院、山西医科大学第一医院、中山大学附属第一医院、山西省中医药研究院、辽源市中医院、山东中医药大学第二附属医院、河南中医学院第一附属医院、江西中医学院附属医院、广西中医学院第一附属医院、成都中医药大学附属医院、四川省中西医结合医院、河南省中医院、黑龙江中医药大学附属第二医院、复旦大学附属中山医院、广西医科大学第一附属医院、首都医科大学附属北京中医医院、天津市中医药研究院附属医院、南昌市第一医院、温州市中医院、中国人民解放军第四军医大学第一附属医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、浙江省中医院、湖北省中医院、武汉市中医医院、昆明医学院第一附属医院、云南省中医医院、中国人民解放军第三军医大学第二附属医院、天津中医药大学第二附属医院、南通大学附属医院、江苏省中医院、青岛市海慈医疗集团、广东省人民医院、重庆医科大学附属第二医院、福建中医学院附属人民医院、上海中医药大学附属龙华医院、南京第一机床厂职工医院、南京集庆门医院、江苏紫金集团有限公司医院、南京市鼓楼区山西路社区卫生服务中心、南京市下关区热河南路街道社区卫生服务中心等40家临床研究中心的研究人员致以衷心的感谢!注:排名不分先后。

参考文献

- [1]中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
- [2]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:85-89.
- [3]秦建国.原发性高脂血症中医证候临床研究及健脾消痰化痰法对动脉粥样硬化 HSPG 调节作用[D].北京:北京中医药大学,2005:78-85.

(收稿日期:2012-12-17;修回日期:2013-02-28)

[编辑:崔京艳]

中华中医药学会第11次全国中医难治病学术研讨会征文通知

为了深入探讨和交流中医药在防治各种难治病方面的新经验、新方法、新思路,由中华中医药学会主办、北京聚医杰医药科学研究院承办的“第十一届全国中医难治病学术研讨会”定于2013年9月下旬在江西井冈山市召开,现通知如下:

一、征稿内容:1. 中医药治疗难治病有哪些优势和特色疗法;2. 如何发挥中医难治病研究专家协作组的作用或工作建议;3. 中医药在防治肿瘤、心脑血管病、糖尿病、肝病、肾病、脾胃病、痛风、风湿类风湿、失眠重症、不孕不育证等难治病重点病种方面的经验和民间疗法;4. 其他方面。二、征文要求:文稿在3000字左右,须打印并附500字文摘和200字以内的作者简介,每位作者限投一稿。同时将文稿的电子版发送至 Email:100036-98@163.com 三、其他:1. 本次会议将评选“全国中医药防治难治病优秀学术论文”,由中华中医药学会颁发优秀论文证书。2. 补充一批热心于中医难治病研究的优秀中医参加中华中医药学会难治病研究专家协作组,请各级医疗机构推荐具有副高以上职称或在难治病研究方面有特长的优秀中医参加专家协作组,也欢迎符合条件的中医人员自荐参加;3. 会议结束后,经考核合格者将授予国家级继续教育I类学分。四、投稿时限:请在2013年9月10日前将参会申请、报名费200元、交流论文、个人技术简介、参加专家协作组的报名申请、二寸彩色登记像片4张邮寄北京100036-98信箱“第11届难治病学术研讨会”会务组叶续宗收,邮编100036,会议报到通知将在9月上旬发出。联系电话:010-63772051、18611174565。详情登录 www.cacm.org.cn 或 www.zgtsyl.com