

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.08.006

基于多模态网络理论构建中医缺血性中风复发风险评估模型

沈晓明^{1,2}, 谢雁鸣²✉, John Ealing³, 王佳彬¹, 马云枝¹, 黄艳丽²,
王志飞², 支英杰², 王连心², 高阳³, 兰瑞¹, 许玉珉¹

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450003; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所;
3. Salford Royal Hospital, Salford, UK

[摘要] 从循证医学角度, 结合中医理论, 探讨构建融合多模态多维度多元化的医学诊疗信息的、可用于临床的缺血性中风 (IS) 复发预警与风险评估模型, 进而开展新型系统性的临床辅助决策系统研究具有重要的临床意义。从利用证据资源创建 IS 复发风险评估模型及管理系统可使中医临床优势有机联系创新基础研究、通过全息信息网络证据系统筛选 IS 复发相关风险因素优化循证核心指标集及中医证据结构层次、基于多模态网络理论构建的 IS 复发评估风险模型的临床定位方面, 探讨采用现代系统生物学、基因组学、影像组学等相关研究优化中医循证核心指标集及证据结构层次, 融合贝叶斯网络、Elman 神经网络、共享脆弱等深度机器学习建模方法构建突出中医特色的 IS 复发风险评估预警系统指标体系, 以推动中医药防治 IS 的研究与国际接轨。

[关键词] 缺血性中风; 脑卒中; 复发风险预警系统; 多模态网络

据 2016 年统计数据, 我国有缺血性中风 (ischemic stroke, IS) 患者 1300 万, 发病率为 91.3/10 万~263.1/10 万, 年平均发病率为 145.5/10 万, 复发率为 8.47%^[1]。近年来, 尽管医疗投入不断增加, 新的治疗药物和治疗手段不断出现, 但 IS 发病率、复发率仍居高不下。因此, 辨识 IS 发生和影响预后的危险因素, 进而建立 IS 复发风险评估模型, 早期辨识、预测疾病发生发展的风险是亟待解决的临床关键问题。临床上 IS 的预防是减少复发和死亡的重要手段^[2], 但是针对该病的复发风险评估与预警目前只有 Essen 卒中风险评分量表等少数预测工具, 功能及使用范围有一定的局限^[3-4], 且目前中医药在 IS 复发预警系统方面更显滞后。因此,

开展旨在构建融合多模态多维度多元化的中医诊疗信息的 IS 复发风险评估与预警模型系统研究具有重要的临床指导意义。

1 利用证据资源创建 IS 复发风险评估模型

1.1 中医基础理论与现代循证医学体系融合

中医学对中风病的研究积累了医籍、医案、医话等丰富详实的证据资源, 其中诸如证候、体质、气候、地域、心理、社会环境、人物职业等诸多中医临证指标, 亟需应用现代科学还原论、系统论、信息论、控制论等多学科方法和技术对其进行整合完善, 采用多学科方法、技术进行成体系识别、标识、完善、融合, 并作为构件创建多模态模型, 使其具有实用性和可操作性。而现代循证医学的研究重点是将临床经验、患者意愿与最新最佳证据结合, 旨在填补从研究到实践之间的差距, 推动卫生领域的科学决策、提升健康照护质量^[5]。随着循证医学在 IS 防治领域的应用及迅速发展, 循证医学在防治 IS 方面的研究成果逐渐成为临床防治 IS 的共识。相较于循证医学而言, 中医学在这方面尚未

基金项目: 国家自然科学基金 (81173472, 81973618, 81503422); 国家重点研发计划 (中医药现代化研究) (2018YFC1707404); 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (201507003); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教发〔2014〕20 号); 中国中医科学院“一带一路”合作项目 (ZZ-10-018-03); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZYD17)

✉ 通讯作者: sxmdoc@163.com

形成完整的证据体系,进一步将中医理论与证据资源相结合形成中医特色证据体系,进而为深度机器学习的人工智能未来构筑数据架构雏形,提升临床实用性及可操作性,是中医未来发展的重要方向之一。我们认为,利用证据资源创建基于中医基础理论的 IS 复发风险评估管理系统应包括六大特征模块:IS 复发评估、病史采集、IS 复发危险因素诊断、中医病性辨证、推荐干预措施、推荐中医调摄方案。

1.2 IS 复发的风险预测研究现状

通过检索国内外相关文献发现,目前 IS 三级预防及其复发风险评估模型主要集中于循证医学领域,基于中医理论的相关研究少有报道。2019 年发表于 *Stroke* 上的美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)急性缺血性卒中早期管理指南^[6]以及 2018 年发表在 *BMJ* 上的一项基于循证医学的荟萃分析^[7]均提到 IS 口服抗血小板药物的二级预防,提出 IS 后 24 h 内给予氯吡格雷和阿司匹林双重抗血小板治疗可减少 IS 复发风险,轻型非致残性小卒中患者可推荐双联抗血小板治疗 21 天,其证据级别为最高级别。王拥军队^[8]和 Johnston 团队^[9]的研究结果均显示,在短暂性脑缺血发作(TIA)或小卒中后相对短期应用阿司匹林及氯吡格雷联合治疗在降低卒中复发风险方面优于阿司匹林单独治疗,且严重出血并发症发生风险并不显著增加;轻型非致残性小卒中患者可推荐双联抗血小板治疗 21 天,其证据级别在 2019 年 AHA/ASA 急性缺血性卒中早期管理指南中从“IIa, B-R”改为“I, A”^[6]。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[10]对循证医学证据充分的 IS 二级预防达成共识:危险因素控制、口服抗血小板药物、心源性栓塞的抗栓治疗、症状性大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA 的非药物治疗、其他特殊情况下脑卒中患者的治疗。一项关于急性缺血性脑卒中复发预测研究通过计算每个患者的复发风险评估(RRE)评分建立复发评估模型进行 IS 的复发风险的预测^[11]。另有研究构建基于体质的 IS 复发风险评估模型发现其预测效能更佳,该模型可能更适用于 IS 中经络和发病时就诊于三级医院的 IS 复发的风险评估^[12]。

1.3 建立具备中医特色的 IS 复发风险评估模型

“治未病”理论是现代中医预防 IS 复发的重要理论基础,构建中医学 IS 复发风险评估模型应从理论及临床两方面寻求基础医学研究的创新源泉。

中医建模在中医量化辨证分型、《伤寒论》药效与证型分析、中医养生保健系统、中医疗效评价方法等方面有了相应的探索,但对于具体疾病的中医建模仍需进一步深入研究。在“治未病”理论指导下构建的中医学 IS 复发风险评估模型,即是在现有 IS 现代医学指标特征结合中医症状、证候要素构建的预警系统框架主体中,进一步通过专家共识、量表调查等方法,结合数据挖掘和智能化技术,增加对中医证候、舌脉、体质、经济状况、生活方式、心理、相关量表、生物样本等现代危险风险评估和早期预警指标进行动态预测、识别、标识和完善。IS 复发风险评估模型不仅应包括患者的症状量表评分及辅助检查指标,还应包括患者由于所处生活工作环境不同的外界影响指标,如社会、人文、自然、经济及环境等可影响人体心理、生理及病理的内环境指标^[13]。综合运用中医学、医学统计学、计算机网络和编程等多学科方法和技术的基础研究成果,强化原始创新、集成创新和引进消化吸收再创新,有机联系并构建融合中医证候、体质、心理、社会适应力及危险因素等多维度信息且具备中医特色的 IS 复发风险评估模型,具有重要的临床意义及社会价值。其中如何系统筛选评估模型风险因素、优化核心指标及证据结构层次是需要重点考虑的问题。

2 IS 复发风险评估模型中相关风险因素的筛选、优化

2.1 基于全息信息网络证据系统筛选 IS 复发相关循证风险因素

随着全球信息化的发展,当前新兴信息技术与医疗卫生健康行业深度融合,深刻改变着传统的医疗服务理念和健康管理模式。现代医学的“生物-心理-社会医学”生物医学模式与中医学的“人体-自然-社会心理(天人一一体现)”模式逐渐趋同。IS 复发的相关风险因素和患者的遗传、性格、体质、行为、生活方式、环境、气候、心理、经济生活条件、能否定期体检等诸多因素有关,构建多渠道、多视角、多方面的全息数字信息网络证据系统成为筛选优化 IS 复发相关循证医学核心证据集的必然。近年的基因组学研究显示,特异性基因表达可预测 IS 复发风险:circRNA 重组人 HECTD1 蛋白等特异性核酸的表达可提高预测 IS 复发风险的准确率^[14]; ABCB1 基因多态性与氯吡格雷联合阿司匹林在轻度缺血性卒中或 TIA 患者中的疗效低于阿

司匹林相关,在IS二级预防中,用药时应充分考虑 ABCB1 多态性^[15];携带 CYP2C19 LOF 等位基因是 IS 患者卒中复发的独立危险因素,携带 CYP2C19*2 等位基因的缺血性脑卒中患者氯吡格雷治疗效果差,卒中复发的风险增高^[16-17];基质金属蛋白酶 3 (MMP-3) 5A/6A 可能是预测大动脉粥样硬化性卒中患者复发的有效的生物标志物,而 5A 等位基因携带者在 LAA 亚型患者中可能具有较高的复发风险^[18];Ⅲ型胶原 $\alpha 1$ (COL3A1) 重组蛋白的多态能通过改变其所编码的蛋白影响其对脑卒中的复发和预后的风险^[19]。蛋白质组学研究方面,发现 IS 患者血浆中细胞的能量代谢、蛋白质磷酸化和细胞骨架等机制,在 IS 复发病理进程中起损伤或保护等关键性作用^[20]。影像组学研究方面,发现 IS 痰湿证血清代谢组学变化机制与氨基酸代谢、能量代谢、脂类代谢密切相关,具体影响涉及血脑屏障破坏、三羧酸循环无氧糖酵解增强、叶酸代谢通路障碍、胆碱代谢异常^[21]。上述循证医学研究领域成果是构成 IS 研究的全息信息网络证据系统的重要组成部分,但是尚有待于优化。中医临床与实验研究尚未如循证医学一样,从宏观层面将人体微观层次的研究有机联系起来,造成传统中医研究与现代医学研究的差距和差异。

2.2 通过优化 IS 复发相关循证核心指标集进一步细化中医证据结构层次

目前 IS 复发的循证医学研究成果共同构成其核心指标数据集,但是使其有效、普遍地被临床推广应用仍十分困难。因此,如能有效优化 IS 复发相关循证核心指标集,则可以进一步为中医防治 IS 复发提供研究思路。中医临床证据的特点在于丰富的古籍医案、专家经验、个案报道及现代临床证据,对中医临床实践经验的传承起到了巨大的推动作用。中国专家组对应用血脂康降脂以达到疾病的二级预防作用达成共识^[22]。中华中医药学会将糖尿病分为糖尿病期和并发症期,根据不同证候可酌情选用小陷胸汤、白虎加人参汤等经典方剂,通过控制血糖以期达到 IS 二级预防的目的^[23]。虽然中医证据在 IS 复发评估中有其自身的优势,但证据形式与现代循证医学理念并不完全相符,被纳入现行证据体系当中较为困难。因此,有研究者引入循证医学的理念,试图借用国际上制定临床实践指南的方法制定中医临床实践指南,建立适合中医学特点的证据分级体系;指出对于中医临床证据的评价应考虑社会因素、人文因素等方面,并且采取多种

方法嵌合的评价手段,提出了一份针对传统医学证据级别的分级建议,即将其分为 I a、I b、II a、II b、III a、III b、IV、V 八级^[24]。此种分级方法遵循循证医学证据分级的理念,并允许队列研究、病例对照、病例系列等非随机对照临床研究进入一级证据。上述研究为进一步优化 IS 复发核心指标集及细化中医证候结构层次提供了新的研究思路,不但更注重研究证据的一致性、可延续性及创新性,提升证据体系说服力,而且更符合临床防治本病的需求。

3 基于多模态网络理论构建 IS 复发评估风险模型

3.1 IS 复发风险评估中医病证模型的构建

基于多模态网络分析构建 IS 复发风险评估中医病证模型,是在中医理论指导下,基于完善中医循证医学系统化证据体系研究,采用现代系统生物学、基因组学、影像组学等相关研究优化循证核心指标集及证据结构层次,运用贝叶斯网络、Elman 神经网络、共享脆弱等深度机器学习建模方法构建 IS 复发风险评估模型。为突破中医特质的限定和改进研究方法落后的问题,从循证医学的观念与方法出发推动现代中医的研究进程,将中医理论与现代循证医学方法有机融合,建立基于证据资源的中医病证模型,选择合适的概率模型显得尤为重要。近年来,随着循证医学方法学在防治 IS 领域的突破发展,越来越多的方法被用于 IS 复发风险预测模型研究中。IS 复发因素的多样性特点要求其有效性的评价需结合非线性回归法、神经网络法、矩阵法及模糊数学等统分析方法,创建可数学表征的 IS 复发模型评价模式。在中医理论指导下,基于贝叶斯网络、Elman 神经网络、人工智能网络、极端梯度增强模型、决策树模型等现代多模态网络融合分析技术对 IS 复发相关的多种风险因素进行评估、预测、智能推理、诊断、决策、风险、可靠性分析,可推动基于循证医学证据分析推衍可数学表征的病症模型构筑,为基于多模态网络理论构建中医 IS 复发风险评估模型提供坚实的理论基石。

而构建融合多模态的中医 IS 复发风险评估模型的根本目的还是要着眼于“监测-评估-干预-评价”的具体实践探索模式,应用于临床防治 IS 复发的工作实践中产生社会价值及经济效益。国内有研究通过运用文献回顾研究、专家咨询法等方法,建立适用于社区的 IS 复发风险评估工具,对社区脑卒中患者进行分级管理,并将中医适宜技术应用

到脑卒中二级预防中,形成一套系统的 IS 患者社区中医干预机制,为后续社区规范化开展 IS 患者社区中医干预提供了指导^[25]。另有研究在 IS 复发常规危险因素的基础上融合体质等多维度信息,运用共享脆弱模型将复发事件与死亡结局拟合筛选辨识 IS 复发的核心危险因素,最终构建 IS 复发风险评估模型^[26]。但目前研究因样本量小、地域范围局限等不足导致其研究结果并不能广泛适用于国内 IS 的防治。

3.2 基于“平台-技术-方法-模式”循证体系评价理念的中医 IS 复发风险评估模型定位

基于多模态网络理论构建的中医相关 IS 复发风险评估模型应依据快速、准确、科学、有效的原则,引入科学决策的方法和机制,融合循证医学、决策学等多学科的技术和理念,应用现代信息技术,以专业的基础数据库群为基础构筑一个基于“平台-技术-方法-模式”的 IS 复发风险评估模型。以现有公开的海量研究资料为基础,汇集专家经验和智慧,采用人机结合、以人为主导的原则,旨在为高效、准确预测 IS 复发事件、提高临床 IS 复发防治水平提供科学依据。其模型应符合国人身体素质及疾病转化规律,将其应用于社区 IS 复发风险评估模型的临床实践中,从而对 IS 复发风险评估模型进行不断优化和完善。

多模态网络分析构建 IS 复发风险评估模型及管理系统理念体系的具象化,以利于基于临床所构建的具象技术体系、实际操作体系及经验传承体系进一步融入现代知识体系逻辑思维架构,降维临床技术体系的硬态试错法,纠偏其窄范围、长时度及高难度,建构适用于中西医 IS 防治体系的逻辑模型基础,推衍扫平相关所有事件,有利于推动现代医学哲科体系软性试错法应用于临床的巨大效率。因此,开展旨在构建融合多模态、多维度、多元化的中医诊疗信息的 IS 复发风险评估与预警模型系统研究具有重要的临床指导意义。

参考文献

- [1]涂雪松.缺血性脑卒中的流行病学研究[J].中国临床神经科学,2016,24(5):594-599.
- [2]中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南编写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154-160.
- [3]FITZEK S, LEISTRITZ L, WITTE OW, et al. The Essen stroke risk score in one-year follow-up acute ischemic stroke patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31 (4) : 400-407.
- [4]WEIMAR C, BENEMANN J, MICHALSKI D, et al. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: a prospective comparison of validated prognostic scores [J]. Stroke, 2010, 41 (3) : 487-493.
- [5]胡雁,郝玉芳.循证护理学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2018:123-124.
- [6]WARNER JJ, HARRINGTON RA, SACCO RL, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2019, 50 (12) : 3331-3332.
- [7]HAO Q, TAMPI M, O'DONNELL M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2018, 363: k5108. doi: 10.1136/bmj.k5108.
- [8]WANG Y, WANG Y, ZHAO X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (1) : 11-19.
- [9]JOHNSTON SC, EASTON JD, FARRANT M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (3) : 215-225.
- [10]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J].中华神经科杂志,2015,48 (4) : 258-273.
- [11]ARSAVA EM, KIM GM, OLIVEIRA-FILHO J, et al. Prediction of early recurrence after acute ischemic stroke [J]. JAMA Neurol, 2016, 73 (4) : 396-401.
- [12]王桂倩,谢雁鸣,易丹辉,等.基于体质的缺血性中风病复发风险评估模型建立研究[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4860-4866.
- [13]沈晓明,谢雁鸣,马云枝,等.具有中医特色的缺血性中风病复发风险评估与早期预警系统的构建[J].中医杂志,2016,57(17):1464-1467.
- [14]PENG X, JING P, CHEN J, et al. The role of circular RNA HECD1 expression in disease risk, disease severity, inflammation, and recurrence of acute ischemic stroke [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33 (7) : e22954.
- [15]PAN Y, CHEN W, WANG Y, et al. Association between ABCB1 polymorphisms and outcomes of clopidogrel treatment in patients with minor stroke or transient ischemic attack: secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2019, 76 (5) : 552-560.

- [16] LIU G, YANG S, CHEN S. The correlation between recurrent risk and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with ischemic stroke treated with clopidogrel for prevention [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (11): e19143.
- [17] 张建平, 李志强, 贺显君, 等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷治疗缺血性脑卒中复发风险的相关性研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32 (2): 152-154.
- [18] HUANG X, YE Q, ZHANG Z, et al. Association of matrix metalloproteinase-3 gene 5A/6A polymorphism with the recurrence of ischemic stroke: a prospective observational study [J]. *Brain Res*, 2017, 1674: 55-61. doi: 10.1016/j.brainres.2017.08.009.
- [19] 吕文斐. LncRNAK054758 抑制动脉粥样硬化炎症作用及机制研究 COL3A1 基因多态性与中国人群脑卒中复发和预后的风险相关: 前瞻性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [20] 李水芹, 王飞, 李平, 等. 缺血性中风病血瘀证蛋白质组学初步研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 12 (29): 3977-3980.
- [21] 荣立洋, 李毓秋. 基于代谢组学分析缺血性中风痰湿证生物标志物特点研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37 (2): 195-200.
- [22] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识组. 血脂康胶囊临床应用中国专家共识 [J]. *中国社区医师*, 2009, 25 (14): 9-10.
- [23] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9 (4): 148-151.
- [24] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (12): 1061-1065.
- [25] 陶琼英, 汤伟. 缺血性脑卒中患者社区中医干预模式的构建与意义研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (20): 2488-2494.
- [26] 王桂倩. 基于体质的缺血性中风病复发风险评估模型建立研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.

Constructing the Traditional Chinese Medicine Model of Risk Assessment for the Recurrence of Ischemic Stroke: based on Multimodal Network

SHEN Xiaoming^{1,2}, XIE Yanming², John Ealing³, WANG Jiabin¹, MA Yunzhi¹, HUANG Yanli², WANG Zhifei², ZHI Yingjie², WANG Lianxin², GAO Yang³, LAN Rui¹, XU Yumin¹

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450003; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Salford Royal Hospital, UK

ABSTRACT From the perspective of evidence-based medicine and based on the traditional Chinese medicine (TCM) theories, it is of great clinical significance to construct an early warning and risk assessment model for the recurrence of ischemic stroke (IS), which integrates multi-modal, multi-dimensional and diversified medical diagnosis and treatment information. This paper introduced three aspects as follows: using evidence sources to create a risk assessment model and management system for IS recurrence which can organically link the clinical advantages of TCM and innovate to the basic research; screening the risk factors related to recurrence through holographic information network evidence system which can optimize the core outcome set and the structure level of TCM evidence; constructing the risk assessment model for IS recurrence based on multimodal network concept has clinical significance. In order to promote the researches on TCM for prevention and treatment of IS being in line with international standards, it is necessary to optimize the core outcome set and evidence structure level of TCM by using modern systems biology, genomics, imageomics and others, and to integrate with Bayesian network, Elman neural network, shared vulnerability and other deep machine learning modeling methods to build a TCM-specific risk assessment and early warning system for IS recurrence.

Keywords ischemic stroke; stroke; early warning system for recurrence risk; multimodal network

(收稿日期: 2021-09-23; 修回日期: 2022-01-21)

[编辑: 邓媛]