

Bayes 概率模型在新生儿黄疸阴阳属性判别中的应用

牟春笋¹ 张 萍¹ 孔春妍¹ 李燕宁²

摘要 **目的** 探讨 Bayes 概率模型在新生儿黄疸阴阳属性判别中的应用价值。**方法** 将 107 例出生后 10 天内入院的新生儿黄疸患儿,按中医辨证分型分为阳黄组(68 例)和阴黄组(39 例)。分析可能与新生儿黄疸有关的胎内因素、出生时及出生后因素,入院当日或次日化验血常规,肝、肾功能,心肌酶等指标。应用非条件 Logistic 回归模型及 Bayes 判别分析筛选有判别意义的指标;建立阴黄及阳黄的 Bayes 概率模型并进行评价。**结果** 经非条件 Logistic 回归模型及 Bayes 判别分析筛选出的对新生儿黄疸阴阳属性有判别意义的指标为:母亲年龄、妊娠期糖尿病、胎龄、窒息史、ABO 溶血病、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW-SD)、大血小板比率(platelet-large cell ratio, P-LCR)、血清直接胆红素(serum direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)。利用 SPSS 进行 Bayes 判别分析,得到 Bayes 判别函数系数。根据判别函数系数建立 Bayes 判别函数:阳黄 $y_1 = -21.701 + 2.589 \times \text{母亲年龄} + 1.037 \times \text{妊娠期糖尿病} - 17.175 \times \text{窒息史} + 13.876 \times \text{胎龄} + 6.303 \times \text{ABO 溶血病} + 2.116 \times \text{RDW-SD} + 0.831 \times \text{DBIL} + 0.012 \times \text{ALP} + 1.697 \times \text{LCR} + 0.001 \times \text{CHE}$;阴黄 $y_2 = -33.511 + 2.991 \times \text{母亲年龄} + 3.960 \times \text{妊娠期糖尿病} - 12.877 \times \text{窒息史} + 11.848 \times \text{胎龄} + 1.820 \times \text{ABO 溶血病} + 2.231 \times \text{RDW-SD} + 0.999 \times \text{DBIL} + 0.023 \times \text{ALP} + 1.916 \times \text{LCR} + 0.002 \times \text{CHE}$ 。对判别函数进行假设检验, $Wilks' \lambda = 0.393$, $P = 0.000$,故判别函数有统计学意义。对其进行考核,阴黄及阳黄的符合率均在 90% 以上。**结论** 通过构建 Bayes 概率模型可以较准确地判别新生儿黄疸的阴阳属性。

关键词 黄疸;新生儿;阴黄;阳黄;Bayes 概率模型

Application of Bayes Probability Model in Differentiation of Yin and Yang Jaundice Syndromes in Neonates MU Chun-sun¹, ZHANG Ping¹, KONG Chun-yan¹, and LI Yan-ning² 1 Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250001); 2 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250014)

ABSTRACT **Objective** To study the application of Bayes probability model in differentiating yin and yang jaundice syndromes in neonates. **Methods** Totally 107 jaundice neonates who admitted to hospital within 10 days after birth were assigned to two groups according to syndrome differentiation, 68 in the yang jaundice syndrome group and 39 in the yin jaundice syndrome group. Data collected for neonates were factors related to jaundice before, during and after birth. Blood routines, liver and renal functions, and myocardial enzymes were tested on the admission day or the next day. Logistic regression model and Bayes discriminating analysis were used to screen factors important for yin and yang jaundice syndrome differentiation. Finally, Bayes probability model for yin and yang jaundice syndromes was established and assessed. **Results** Factors important for yin and yang jaundice syndrome differentiation screened by Logistic regression model and Bayes discriminating analysis included mothers' age, mother with gestational diabetes mellitus (GDM), gestational age, asphyxia, or ABO hemolytic diseases, red blood cell distribution width (RDW-SD), platelet-large cell ratio (P-LCR), serum direct bilirubin (DBIL),

基金项目:山东省中医药科技发展计划(No. 2013-092)

作者单位:1. 山东中医药大学第二附属医院儿科(济南 250001); 2. 山东中医药大学附属医院儿科(济南 250014)

通讯作者:李燕宁, Tel:13905313077, E-mail:liyn57@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.09.1078

alkaline phosphatase (ALP), cholinesterase (CHE). Bayes discriminating analysis was performed by SPSS to obtain Bayes discriminant function coefficient. Bayes discriminant function was established according to discriminant function coefficients. Yang jaundice syndrome: $y_1 = -21.701 + 2.589 \times \text{mother's age} + 1.037 \times \text{GDM} - 17.175 \times \text{asphyxia} + 13.876 \times \text{gestational age} + 6.303 \times \text{ABO hemolytic disease} + 2.116 \times \text{RDW-SD} + 0.831 \times \text{DBIL} + 0.012 \times \text{ALP} + 1.697 \times \text{LCR} + 0.001 \times \text{CHE}$; Yin jaundice syndrome: $y_2 = -33.511 + 2.991 \times \text{mother's age} + 3.960 \times \text{GDM} - 12.877 \times \text{asphyxia} + 11.848 \times \text{gestational age} + 1.820 \times \text{ABO hemolytic disease} + 2.231 \times \text{RDW-SD} + 0.999 \times \text{DBIL} + 0.023 \times \text{ALP} + 1.916 \times \text{LCR} + 0.002 \times \text{CHE}$. Bayes discriminant function was hypothesis tested and got $Wilks' \lambda = 0.393$ ($P = 0.000$). So Bayes discriminant function was proved to be with statistical difference. To check Bayes probability model in discriminating yin and yang jaundice syndromes, coincidence rates for yin and yang jaundice syndromes were both 90% plus. Conclusion Yin and yang jaundice syndromes in neonates could be accurately judged by Bayesian discriminating functions.

KEYWORDS jaundice; neonate; yin jaundice syndrome; yang jaundice syndrome; Bayes probability model

新生儿黄疸是新生儿时期常见的临床现象之一,大多为生理性的,严重者可引起胆红素脑病。目前,临床上应用茵栀黄口服液早期干预或治疗新生儿黄疸非常普遍,并且疗效肯定^[1]。然而,茵栀黄口服液多由苦寒或寒凉药物组成,而新生儿先天禀赋不足,元阳素亏,若不论黄疸属性之阴阳而一味应用之,则苦寒之品易压抑阳长之气,导致疾病迁延不愈。传统的阳黄、阴黄理论,主要以面色之鲜晦、病因之湿热与寒湿来辨分阳黄与阴黄,存在局限性,结果易因人而异,影响本病的诊断及临床疗效的提高。而解决这一难题的有效途径则是把中医的辨证客观化、量化。本研究将 Bayes 概率模型应用于新生儿黄疸阴阳属性判别,应用数理统计方法进行分析,探讨影响新生儿黄疸阴阳属性的有关因素及与黄疸中医证型相关的客观量化指标;并构建 Bayes 概率模型,以期对新生儿黄疸的中医辨证提供切实可行的甄别方法。

资料与方法

1 诊断标准 新生儿黄疸诊断标准参照《实用新生儿学》^[2];中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3],辨证分为阴黄证、阳黄证两型。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄在出生 10 天内者;(3)黄疸未用药物治疗者;(4)以非结合胆红素增高为主者;(5)家长知情同意者。

3 排除标准 (1)合并严重脑病、心肺功能不全者;(2)新生儿胆道闭索及梗阻性黄疸等外科病症者。

4 一般资料 选择 2012 年 7 月—2014 年 1 月

在山东中医药大学第二附属医院儿科住院的 107 例新生儿黄疸病例为研究对象。根据中医辨证分型标准将新生儿分为两组,其中阳黄组 68 例,阴黄组 39 例。

5 方法

5.1 临床资料收集 根据可能与新生儿黄疸阴阳属性有关的胎内因素、出生时因素、出生后因素等内容设计调查表,纳入分析的因素有:(1)胎内因素包括母亲年龄 ≥ 35 岁、孕次、饮食起居情况、社会环境及心理因素、怀孕季节及气候情况、孕期感染疾病史及用药情况、妊娠期合并症或并发症等;(2)出生时因素包括胎膜早破、剖宫产、使用催产素、窒息史、应用猪肺磷脂注射液、第二产程延长、脐带绕颈、胎盘及羊水情况等;(3)出生后因素包括新生儿性别、胎龄、出生体重、出生季节、喂养方式、大小便情况、黄疸出现时间以及诊断高胆红素血症时合并的其他疾病(红细胞增多症、新生儿溶血病、新生儿感染及头颅血肿等)。对入选病例详细记录并追踪临床过程。

5.2 实验室检查 每位新生儿均于入院当日或次日经颈静脉或股静脉采血 3 mL,用于化验血常规和肝、肾功能等指标。血涂片血球计数仪检测红细胞总数、红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW-SD) 及变异率、血红蛋白含量、红细胞压积、血小板总数、大血小板比率 (platelet-large cell ratio, P-LCR) 等;全自动生化分析仪测定肝、肾功能、心肌酶等。将以上数据如实记录在观察表。

6 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。采用非条件 Logistic 回归模型及 Bayes 判别分析筛选对新生儿黄疸阴阳属性有判别意义的指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 新生儿黄疸阴阳属性相关因素的回归分析(表 1) 将上述观察因素及相关检验指标纳入二项分类 Logistic 回归分析。定量指标用原始值,即实际值;对定性指标进行数量化分级。如母亲年龄 ≥ 35 岁,是=1,否=0;合并妊娠期糖尿病,是=1,否=0;有窒息史,是=1,否=0;胎龄,32~34 周=2,34⁺¹~36⁺⁶周=1, ≥ 37 周=0;新生儿出生季节为冬季,是=1,否=0;等。黄疸属性为应变量。

用逐步回归法进行变量筛选结果显示,新生儿黄疸阴阳属性的主要影响因素有:母亲年龄、妊娠期糖尿病、胎龄、ABO 溶血病及化验指标 RDW-SD、P-LCR、直接胆红素(serum direct bilirubin, DBIL)及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。

表 1 自变量及其参数的估计与假设检验						
项目	B	S E	Wald	df	Sig.	Exp(B)
常量	15.816	5.206	6.275	1	0.009	0.000
母亲年龄	-29.294	0.861	4.009	1	0.049	1.867
妊娠期糖尿病	3.365	1.172	0.000	1	0.047	1.817
胎龄	-0.360	0.226	2.547	1	0.031	0.679
ABO 溶血病	-79.067	2.896	4.896	1	0.035	2.679
RDW-SD	0.154	0.069	4.910	1	0.027	1.166
P-LCR	0.500	0.124	16.227	1	0.000	1.648
DBIL	0.494	0.151	10.665	1	0.001	1.639
ALP	0.010	0.005	4.223	1	0.040	1.010

2 新生儿黄疸阴阳属性相关因素的 Bayes 逐步判别分析(表 2) 观察指标中,数值型资料占很大比例。Logistic 回归模型在处理分类资料时有优势,而分析定量资料时有局限性,仅可用于筛选变量。而 Bayes 统计其变量可以是分类资料,也可以是数值型资料,特别是在处理小样本数值型资料时具有其他统计方法无法比拟的优势。将以上观察因素及相关化验指标应用 Bayes 逐步判别分析进行筛选。

表 2 有判别意义的指标			
指标	容差	F	Wilks'λ
P-LCR	0.811	11.809	0.427
胆碱酯酶(CHE)	0.897	3.686	0.403
DBIL	0.896	6.392	0.411
ABO 溶血病	0.680	34.945	0.494
ALP	0.817	14.601	0.435
糖尿病	0.910	11.225	0.425
RDW-SD	0.886	4.624	0.406
胎龄	0.582	14.154	0.434
窒息史	0.762	9.893	0.421

通过 Logistic 逐步回归与 Bayes 逐步判别分析,以及结合专业知识确定对黄疸属性有判别意义的指标:母亲年龄、妊娠期糖尿病、胎龄、窒息史、ABO 溶血病、RDW-SD、LCR、DBIL、ALP 及 CHE。

3 建立阴黄、阳黄的 Bayes 概率模型

3.1 建立 Bayes 判别函数系数(表 3) 将 107 例黄疸患儿有判别意义指标的临床资料,利用 SPSS 进行 Bayes 判别分析,得到 Bayes 判别函数系数。

自变量	因变量	
	阳黄	阴黄
母亲年龄	2.589	2.991
糖尿病	1.037	3.960
窒息史	-17.175	-12.877
胎龄	13.876	11.848
ABO 溶血病	6.303	1.820
RDW-SD	2.116	2.231
LCR	1.697	1.916
CHE	0.001	0.002
DBIL	0.831	0.999
ALP	0.012	0.023
常数项	-21.701	-33.511

3.2 建立阴黄、阳黄的 Bayes 判别函数 阳黄 $y_1 = -21.701 + 2.589 \times \text{母亲年龄} + 1.037 \times \text{妊娠期糖尿病} - 17.175 \times \text{窒息史} + 13.876 \times \text{胎龄} + 6.303 \times \text{ABO 溶血病} + 2.116 \times \text{RDW-SD} + 0.831 \times \text{DBIL} + 0.012 \times \text{ALP} + 1.697 \times \text{LCR} + 0.001 \times \text{CHE}$; 阴黄 $y_2 = -33.511 + 2.991 \times \text{母亲年龄} + 3.960 \times \text{妊娠期糖尿病} - 12.877 \times \text{窒息史} + 11.848 \times \text{胎龄} + 1.820 \times \text{ABO 溶血病} + 2.231 \times \text{RDW-SD} + 0.999 \times \text{DBIL} + 0.023 \times \text{ALP} + 1.916 \times \text{LCR} + 0.002 \times \text{CHE}$ 。对判别函数进行假设检验,统计量 $Wilks' \lambda = 0.393$, $P = 0.000 < 0.05$,故判别函数有统计学意义。

4 Bayes 概率模型在新生儿黄疸阴阳属性判别中的应用价值

4.1 Bayes 判别函数的判别规则 Bayes 判别函数对黄疸新生儿进行阳黄、阴黄分类判别的规则为:将观察对象的变量值分别代入两个分类函数,分别计算出 y_1 、 y_2 值,哪个值最大,该观察对象就判为哪一类。

4.2 Bayes 判别函数的回顾性考核判别结果(表 4) 用建立的判别准则将所有样本逐一归类,阴黄、阳黄判别函数判定错误率均低于 10%。

表 4 判别函数回顾性考核判别结果 [例(%)]

	例数	阳黄 [△]	阴黄 [△]
阳黄	68	64 (94.1)	4 (5.9)
阴黄	39	3 (7.7)	36 (92.3)

注: [△] 阳黄、阴黄的预测成员

4.3 Bayes 判别函数的前瞻性考核 本研究将 107 例样本之外的 12 例新观察新生儿黄疸病例,按传统辨证方法分类后,经 Bayes 判别函数进行判别,符合率为 100%。

综合回顾性考核及前瞻性考核结果,建立的 Bayes 概率模型对新生儿黄疸阴阳属性判定错误率低于 10%,有较强的判别能力。

讨 论

本研究中对新生儿黄疸阴阳属性有判别意义的指标包括母亲年龄、合并妊娠期糖尿病、胎龄、窒息史及部分理化指标等。

高龄产妇其新生儿出现阴黄证的比例较高。高龄产妇肾气虚衰,冲任不足。冲任二脉在妇女达高龄后因气血充溢不足以及全身阴脉俱见虚衰,因而影响其协调作用。一般而言,高龄产妇较育龄期妇女体质及各脏器功能均相对较差,因而其新生儿往往先天禀赋更不足。中医学所谓的禀赋是指小儿出生之前在母体内所禀受的一切特征而言的,它不仅包括父母双方所赋予的遗传性,也包括在子宫内的发育过程,营养状态,母体在怀孕期间所给予的种种影响。高龄产妇的新生儿因先天禀赋更不足,各脏器功能更弱。心气不足,血运无力;肺气不足,宣降失司,水液输布失常;肾脾阳虚,寒湿内生,阻滞气机,以致肝失疏泄,胆液外溢而病阴黄。

母亲合并妊娠期糖尿病与新生儿黄疸属性相关。《育婴家秘·胎养以保其真》^[4]有云:“儿在母腹中,借母五脏之气以为养也。苟一脏受伤,则一脏之气失养而不足矣”。糖尿病孕妇血糖水平高,通过胎盘进入胎儿后刺激胎儿胰岛 β 细胞增生,分泌较多的胰岛素。胰岛素具有拮抗糖皮质激素促进肺泡表面活性物质合成及释放的作用,使胎儿肺成熟延迟。糖尿病母亲的新生儿肺动脉压力高并下降延迟,动脉导管闭合明显延迟,在一定程度上会导致动脉血氧含量下降,组织缺氧^[5]。糖尿病孕妇病程久延易阴损及阳,导致阴阳俱虚,其中以肾阳虚及脾阳虚较为多见。机体阳气虚衰,温煦气化功能减退,可致虚寒内生;阳气虚衰,蒸化水液的功能失司,水液代谢障碍,则形成水湿或痰饮等。寒与湿合,出现寒湿阻滞的病理变化。久病入络,

还可导致血脉瘀滞。母病及子,新生儿出现阴黄可能性较大。

阴黄组早产儿比率较阳黄组明显增高。早产儿各脏器功能不成熟,常易发生低体温、低血糖、低蛋白血症等并发症,出现黄疸的比例较高且黄疸程度较重^[6]。早产儿在中医学中属“胎怯”、“胎弱”范畴,其发生的原因与胚胎的形成及胎儿在宫内发育情况密切相关。肾精亏损易致胚胎形成不良,而气血不足则致胎儿宫内发育不良。胎怯病理机制为五脏皆虚,病变脏腑主要在肾与脾。肾阳虚衰,不能温煦肌肤,营于四末。脾胃虚弱,脾失健运则气血亏虚,湿滞残留,面目肌肤淡黄晦暗久久不能消退,从而形成阴黄的脾虚血亏证。

窒息是新生儿常见的症状。宫内窘迫或出生时窒息均可刺激红细胞生成增多;窒息缺氧可导致肝细胞损伤,肝酶活性降低;窒息还可导致新生儿胆汁瘀滞,胆汁排泄失常,以上因素均可使黄疸加重。窒息还会对肌肉造成缺血性损伤,继而病理性释放肌红蛋白^[7],使胆红素来源增多。另外窒息时新生儿处于应激状态,可释放大量的儿茶酚胺,作用于血小板表面受体,激活血小板产生血栓素,导致患儿处于高凝状态。因此,窒息新生儿不仅黄疸加重,而且出现血脉瘀滞、血流缓慢,表现于外则为肤色发黄且呈晦暗之色。

研究发现,阴黄组患儿 RDW-SD、P-LCR 增高。RDW-SD 是反映周围红细胞体积异质性的参数,能较准确地反映红细胞大小不等的程度。若红细胞异质性增高,变形性降低,当其通过脾窦时易被吞噬、破坏,因而降低了红细胞的寿命,也增加了胆红素的来源。P-LCR 是血小板的形态学参数之一。大血小板多为年轻的血小板,年轻的血小板胞质致密,代谢活跃,黏附和聚集能力强。P-LCR 越高,表示体内血小板越容易被激活^[8]。有研究发现,高胆红素血症可使血小板活化率增加,使血液处于高凝状态,可被视为血栓前状态^[9]。阴黄患儿 P-LCR 增高,说明血液瘀滞程度较重。张建军等^[10]研究发现,阴黄证存在血小板功能与血管内皮功能的失调,血瘀是其基本病机之一。

阴黄组血清 DBIL、ALP 及 CHE 水平亦较高。DBIL 的排泄大部分是随着胆汁酸依赖性胆汁流的形成而被排入毛细胆管^[11]。当胆汁酸依赖性胆汁流的形成发生障碍时,会引起 DBIL 的排泄受阻并瘀滞于肝内。ALP 是反映胆道阻塞性或炎症性的一个指标。阴黄组 DBIL、ALP 水平较高,说明患儿存在胆汁排泄

障碍的情况较重。CHE 是一种反映肝细胞合成功能的酶,能敏感地反映肝脏的合成代谢功能。因纳入病例均以间接胆红素增高为主,无明显肝功能异常,故虽然阴黄组 CHE 水平稍高,但两组患儿 CHE 均在正常范围。

将 Bayes 概率模型引入新生儿黄疸阴阳属性判别的意义。Bayes 统计是不同于经典统计的又一大统计学派,其基本思想是根据 Bayes 公式作统计推断。众所周知,医学资料常常是参数众多,定性、定量指标夹杂,且经常面临统计量不足或资料有缺失的情况。与经典统计学比较,Bayes 统计在处理这些情况时显示了它独特的优势;其变量可以是分类资料,也可以是数值型资料,因此更适用于临床上定性、定量指标夹杂的情况;而且 Bayes 概率模型直接将结果数值化,简单明了。

对阴黄、阳黄 Bayes 概率模型进行评价,首先必须在统计学上有意义,其次还要有临床应用价值,且函数本身也比较稳定。经检验,阴黄、阳黄的 Bayes 判别函数有统计学意义的。并且综合回顾性考核及前瞻性考核结果,判别函数判定错误率低于 10%,因而将 Bayes 概率模型引入新生儿黄疸阴阳属性的判别有实用价值。至于判别函数的稳定性,一般而言样本含量在自变量个数的 10~20 倍以上时,函数才比较稳定,此次研究不仅达到了以上要求,且自变量个数合理,故函数的判别效果比较理想^[12]。

综上所述,新生儿黄疸的阴阳属性与多因素有关,包括胎内因素、出生时因素、生后因素及部分理化指标。本文构建 Bayes 概率模型可以较准确地判别新生儿黄疸的阴阳属性。将 Bayes 概率模型引入新生儿黄疸的鉴别,其主要目的不在于判别公式的推算,而在于提出一种思路,供黄疸证型客观化研究参考。

参 考 文 献

- [1] 牟春笋,刘琳,徐文菊,等.茵栀黄口服液对新生儿黄疸的早期干预[J].山东中医药大学学报,2009,33(2):130-132.
- [2] 金汉珍,黄德珉,官希吉主编.实用新生儿学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2009:269-283.
- [3] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药出版社,2002:143-150.
- [4] 万全(明),姚昌绥校注.育婴家秘[M].武汉:湖北科技出版社,1986:5.
- [5] Vela-Huerta M, Aguilera-Lopez A, Alarcon-Santos S, et al. Cardiopulmonary adaptation in large for gestational age infants of diabetic and nondiabetic mothers[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(9):1303-1307.
- [6] Burgos AE, Schmitt SK, Stevenson DK, et al. Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications[J]. Pediatrics, 2008, 121(4):864-869.
- [7] 冯琪,大卫.重度窒息新生儿横纹肌损伤及溶解的研究[J].新生儿科杂志,2003,18(1):1-4.
- [8] 曹妍,李治国,马永峰. P-LCR 在非酒精性脂肪肝中的诊断价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(3):219-220.
- [9] 程欣茹,张茜,盛光耀.血小板相关参数与新生儿疾病的研究进展[J].医药论坛杂志,2012,33(1):119-120.
- [10] 张建军,张赤志,李小丹,等.阴黄证大鼠血浆 Cor、ACTH、TXB2 及 6-Keto-PGF1 α 含量的变化及温阳活血退黄方的干预效应[J].中医药学刊,2003,21(1):93-95.
- [11] 胡和平,周华邦,周东勋.胆汁形成与胆汁淤积性疾病发生的机制[J].中华肝脏病杂志,2008,16(8):571-573.
- [12] 史周华,张雪飞主编.中医药统计学[M].北京:科学出版社,2010:229-231.

(收稿:2014-04-27 修回:2015-06-18)