

826 例高甘油三酯血症患者证候要素特征的 隐结构模型评价

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

摘要 目的 评价高甘油三酯血症患者的主要中医证候要素特征。**方法** 采用隐结构模型方法,构建 826 例高甘油三酯血症患者的隐树结构图,采用隐类概率、条件概率、互信息及累积信息覆盖率量化症状/证候数据,以人工判读方法诠释高甘油三酯血症患者的主要证候要素特征。**结果** 以累积信息覆盖率达到 95% 为主要证候要素的判定标准,826 例高甘油三酯血症患者以中、重度症状/证候表现为主(隐类概率分别为 35% 和 60%),其证候要素以气虚、气滞、火热、瘀血、阴虚、阳虚为主,证候要素靶位以心、肝、肾为主。**结论** 基于隐结构模型的证候要素评价方法,可量化各变量(证候要素、中医症状)的关联程度及发生概率。

关键词 隐结构模型;证候要素;高甘油三酯血症

Latent Structure Model Evaluation of Syndrome Elements and Features in 826 Hypertriglyceridemia Patients HE Wei^{1,2}, GUO Shu-ren³, XIE Yan-ming⁴, LIU Ping-lan³, TIAN Feng², ZHANG Yan³, ZHAO Jun-xian³, and LIU He-ping³ 1 College of Basic Medical Sciences, Shaanxi College of Chinese Medicine, Shaanxi (712046), China; 2 Post-doctoral Station of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China; 3 Beijing Peking University WBL Biotech Co. Ltd, Beijing (100080), China; 4 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China

ABSTRACT Objective To evaluate main Chinese medical syndrome elements and features of hypertriglyceridemia patients. **Methods** Using latent structure model (LSM) method, the latent structure diagram of 826 hypertriglyceridemia patients were established. Hypertriglyceridemia syndrome elements and features were interpreted by using latent probability, conditional probability, mutual information, and cumulative information coverage to quantify symptoms/syndromes data, as well as using manual interpretation methods. **Results** The accumulative information coverage rate reaching 95% was taken as the judgment standard for major syndrome elements. In the 826 hypertriglyceridemia patients, moderate and severe symptoms/syndromes (with the latent probability being 35% and 60% respectively) were dominant. The syndrome elements mainly included qi deficiency, qi stagnation, fire heat, stasis blood, yin deficiency, and yang deficiency. The main targets were dominated in Xin, Gan, and Shen. **Conclusion** LSM based syndrome element evaluation method could quantify the association degree of each variable (syndrome element; Chinese medical symptoms) and the occurrence probability.

KEYWORDS latent structure model; syndrome element; hypertriglyceridemia

隐结构模型(latent structure model, LSM)属

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划第一批课题(No. 2008ZX09202-007)

作者单位:1. 陕西中医学院基础医学院(陕西咸阳 712046); 2. 中国中医科学院博士后流动站(北京 100700); 3. 北京北大维信生物科技有限公司(北京 100080); 4. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京 100700)

通讯作者:谢雁鸣, Tel: 010-64014411 转 3302, E-mail: zhinanb2012@yahoo.com.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 08. 1059

于树状贝叶斯网^[1], 又称为多层隐类模型(hierarchical latent class model, HLCLM)^[2], 由于其克服了单维聚类不能引入新隐变量的缺陷, 已在疾病证候临床流行病学调查中得到一定的应用, 成为目前较为理想的证候分类研究方法。

本研究通过建立 826 例高甘油三酯血症患者中医症状的隐结构模型, 评价高甘油三酯血症的主要证候要素特征, 为提高高甘油三酯血症的临床辨证提供指导。

资料与方法

1 诊断标准 参照《中国成人血脂异常防治指南》^[3]血脂水平分层标准,以 TG≥2.26 mmol/L 诊断为高甘油三酯血症。

2 纳入及排除标准

2.1 纳入标准 (1)符合高甘油三酯血症的临床诊断标准;(2)年龄 18~75 岁门诊或住院患者;(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)签署知情同意书者。

2.2 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;(3)0.5 年内曾患有急性心肌梗死、脑血管意外者,或严重创伤、重大手术、肿瘤晚期患者;(4)肝功能检测谷丙转氨酶或谷草转氨酶在正常值 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。

3 资料来源 本研究资料来源于“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”,由 40 家临床中心协同完成。于 2010 年 4 月—2011 年 11 月共纳入 826 例高甘油三酯血症患者,评价其 0 周中医四诊信息的主要证候要素特征。

4 研究方法

4.1 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及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(试行)》^[4](31 个症状)、原发性高脂血症中医证候临床研究^[5](45 个症状)等记载的血脂异常症状,排除高血压、糖尿病、冠心病、中风等血脂异常的常见合并病症状,结合临床专家实践经验判定,剔除重复后共入选 41 个症状,以“是”与“否”形式表述。

4.2 数据处理 以 Epidata 3.1 软件建立 826 例高甘油三酯血症患者的中医四诊信息数据库,采用双人双机录入,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。

4.3 分析方法 以 Lantern 2.0 软件进行隐结构模型评价。以人工判读方法诠释隐变量的证候要素特征。

在证候要素研究中,各显变量为可观察到的症状及体征,而各隐变量由于不可直接观测,只能通过各显变量的诠释来间接反映其证候要素特征。隐变量与隐

变量之间以及隐变量与显变量之间存在的关联关系构成了一个隐结构^[6],它能系统揭示症状同步出现的规律,并且基于每一组同步出现率高的症状对数据进行划分^[7],通过隐类概率、条件概率、互信息、信息覆盖率等数据量化证候/症状间的关系。从各隐变量角度,可以将评价人群整体分为若干隐类,以隐类概率值 P ($0 < P < 1$) 表示该隐类的发生概率,各隐类概率值累积值为 1,即 100%。条件概率表示不同隐类中各显变量的发生概率。互信息是衡量 2 个信号关联程度的尺度,表现了一个随机变量包含另一个随机变量的信息量的度量^[8]。互信息及信息覆盖率可由曲线图表示。

结 果

1 826 例高甘油三酯血症患者一般情况 826 例高甘油三酯血症患者中,有合并病者 284 例(合并高血压者 180 例,合并糖尿病者 52 例,合并冠心病者 14 例,合并其他疾病者 38 例),无合并病者 542 例。所有患者性别及年龄分布见表 1。

表 1 826 例高甘油三酯血症患者性别及年龄分布 (例)

性别	年龄(岁)					合计
	21~35	36~45	46~55	56~65	66~75	
男	52	106	150	109	57	474
女	10	38	99	125	80	352
合计	62	144	249	234	137	826

2 826 例高甘油三酯血症患者的隐结构模型图利用启发式爬山算法学习得到最优隐结构模型 M (图 1),贝叶斯信息标准(Bayesian information criterion, BIC)评分为 -14441.62。其中,41 个症状作为显变量, Y1~Y9 作为反映 41 个显变量证候要素特征的隐变量,隐变量 Y0 代表 826 例高甘油三酯血症人群,各隐变量括号内的数值代表隐变量的分类个数,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。

3 826 例高甘油三酯血症患者隐结构模型的隐类概率及条件概率 826 例高甘油三酯血症患者包含 3 个隐类,其中 Y0=S0 的隐类概率值 $P=0.05$,表示 Y0 有 5% 的概率出现 S0 的各种症状;以此类推, Y0=S1 的隐类概率值为 $P=0.35$,表示 Y0 有 35% 的概率出现 S1 的各种症状; Y0=S2 的隐类概率值 $P=0.60$,表示 Y0 有 60% 的概率出现 S2 的各种症状。

在隐类 Y0=S0 的各症状中,不出现健忘的条件概

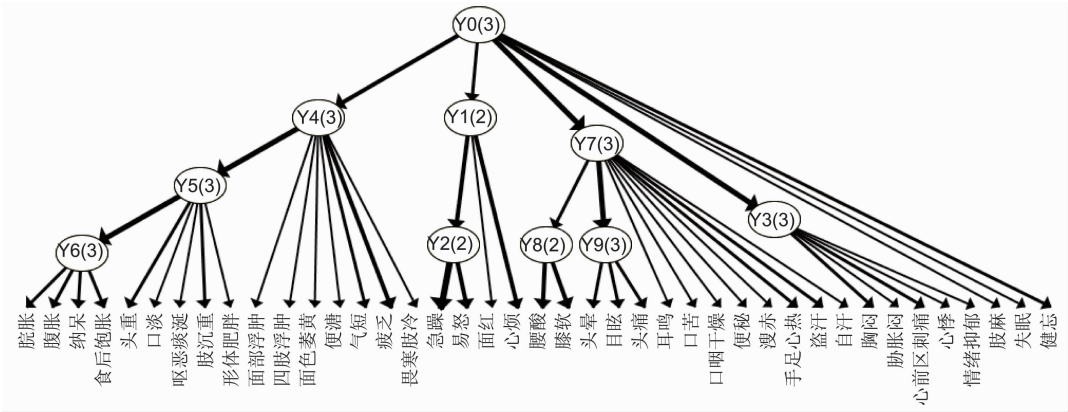


图 1 826 例高甘油三酯血症患者的隐结构模型图

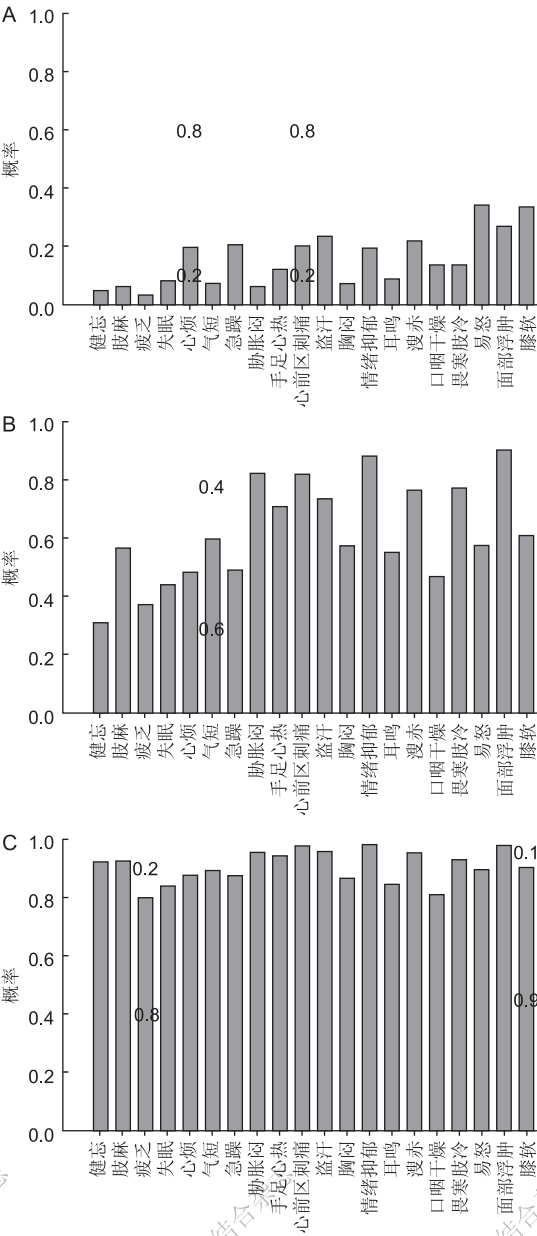
显变量	Y0 = S0 (P = 0.05)		Y0 = S1 (P = 0.35)		Y0 = S2 (P = 0.60)	
	s0		s0		s0	
	s1	s1	s1	s1	s1	s1
健忘	0.95	0.05	0.68	0.32	0.08	0.92
肢麻	0.94	0.06	0.43	0.57	0.08	0.92
疲乏	0.97	0.03	0.62	0.38	0.20	0.80
失眠	0.92	0.08	0.55	0.45	0.16	0.84
心烦	0.80	0.20	0.51	0.49	0.13	0.87
气短	0.93	0.07	0.40	0.60	0.11	0.89
急躁	0.79	0.21	0.51	0.49	0.13	0.87
胁胀闷	0.94	0.06	0.17	0.83	0.05	0.95
手足心热	0.88	0.12	0.28	0.72	0.06	0.94
胸前区刺痛	0.80	0.20	0.17	0.83	0.03	0.97
盗汗	0.77	0.23	0.26	0.74	0.04	0.96
胸闷	0.93	0.07	0.42	0.58	0.14	0.86
情绪抑郁	0.81	0.19	0.11	0.89	0.02	0.98
耳鸣	0.91	0.09	0.44	0.56	0.16	0.84
溲赤	0.78	0.22	0.23	0.77	0.05	0.95
口咽干燥	0.86	0.14	0.53	0.47	0.19	0.81
畏寒肢冷	0.86	0.14	0.22	0.78	0.07	0.93
易怒	0.66	0.34	0.42	0.58	0.11	0.89
面部浮肿	0.73	0.27	0.09	0.91	0.02	0.98
膝软	0.66	0.34	0.38	0.62	0.10	0.90

率为 95%，出现健忘的条件概率为 5%。以此类推，隐类 Y0 = S0 的各症状出现概率较低。因此，可以判定为轻度症状/证候表现的人群。

在隐类 Y0 = S1 中，不出现健忘的条件概率为 68%，出现健忘的条件概率为 32%。以此类推，隐类 Y0 = S1 的各症状出现概率均较 Y0 = S0 高。因此，可以判定为中度症状/证候表现的人群。

在隐类 Y0 = S2 中，不出现健忘的条件概率为 8%，出现健忘的条件概率为 92%。以此类推，隐类 Y0 = S2 的各症状出现概率均较 Y0 = S1 高。因此，可以判定为重度症状/证候表现的人群。

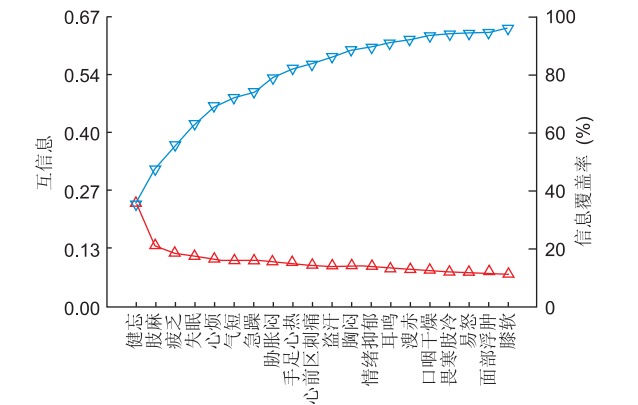
综合判定 826 例高甘油三酯血症患者以中、重度症状/证候表现为主，累积隐类概率为 95%。各变量的隐类概率及条件概率见表 2 及图 2。



注: A 为 Y0 = S0 (P = 0.05); B 为 Y0 = S1 (P = 0.35); C 为 Y0 = S2 (P = 0.60)

图 2 826 例高甘油三酯血症患者的概率直方图

4 826 例高甘油三酯血症患者隐结构模型的互信息 研究以累积信息覆盖率达到 95% 作为判定证候要素特征的症状入选标准。与 Y0 相关的互信息分析结果显示:健忘与 Y0 互信息最大,为 0.24;肢麻互信息次之,为 0.14;依次递减至面部浮肿的互信息 0.08 时,其累积信息覆盖率已达 95%;而膝软、便溏、呕恶痰涎等 22 个症状,累积信息覆盖率仅占 5%,不是反映 Y0 证候要素特征的必要症状信息。各症状互信息、累积信息覆盖率及曲线图见表 3 及图 3。



注:红色曲线代表各显变量与隐变量的两两互信息大小,从左至右依次递减的顺序排列;蓝色曲线为某一显变量截点左侧各显变量的累积互信息覆盖率,从左至右依次递增的顺序排列

图 3 826 例高甘油三酯血症患者的信息曲线图

表 3 826 例高甘油三酯血症患者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 (%)
健忘	0.24	35	0.24	35
肢麻	0.14	21	0.32	48
疲乏	0.12	18	0.39	57
失眠	0.12	17	0.44	65
心烦	0.11	16	0.48	70
气短	0.11	16	0.50	74
急躁	0.11	16	0.51	76
胁胀闷	0.10	15	0.55	82
手足心热	0.10	15	0.57	85
心前区刺痛	0.10	14	0.58	86
盗汗	0.10	14	0.60	88
胸闷	0.10	14	0.61	90
情绪抑郁	0.09	14	0.61	90
耳鸣	0.09	13	0.62	92
溲赤	0.09	13	0.63	93
口咽干燥	0.08	12	0.64	94
畏寒肢冷	0.08	12	0.64	94
易怒	0.08	12	0.64	94
面部浮肿	0.08	12	0.64	95
膝软	0.08	11	0.65	96
总信息量		0.68		

5 826 例高甘油三酯血症患者主要证候要素的诠释 以 95% 的累积信息覆盖率作为主要证候要素的评价标准,健忘、肢麻、疲乏、失眠、心烦、气短、急躁、胁胀闷、手足心热、心前区刺痛、盗汗、胸闷、情绪抑郁、耳鸣、溲赤、口咽干燥、畏寒肢冷、易怒、面部浮肿等 19 个症状基本涵盖了 826 例高甘油三酯血症患者的主要证候要素特征。其中疲乏、气短为气虚的临床表现;急躁、易怒、胁胀闷、情绪抑郁为肝郁气滞的临床表现;肢麻、畏寒肢冷、面部浮肿为阳虚水泛的临床表现;胸闷、心前区刺痛为瘀血阻心的临床表现;手足心热、盗汗、口咽干燥为阴虚的临床表现;健忘、失眠、心烦、溲赤、耳鸣为心肝火旺的临床表现。因此,826 例高甘油三酯血症的证候要素^[9]以气虚、气滞、火热、瘀血、阴虚、阳虚为主,证候要素靶位^[9]以心、肝、肾为主。

讨 论

据 2002 年中国居民营养与健康状况调查结果显示,我国成人各类血脂异常的总患病率高达 18.6%。在血脂异常患者中,高甘油三酯血症为 11.9%,低高密度脂蛋白胆固醇血症为 7.4%,高胆固醇血症为 2.9%^[10]。在 2 型糖尿病、肥胖、代谢综合征和(或)心血管病患者中,TG 升高和 HDL-C 降低是构成心血管剩留风险的主要血脂异常表型^[11]。因此,中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组与中国老年学学会心脑血管病专业委员会,于 2011 年联合发布《甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识》^[12],以提高中国临床医生对 TG 增高及心血管剩留风险的重视程度,推动高甘油三酯血症的规范化管理。提示在重视降低 TC 和 LDL-C 时,也要正视有效干预 TG 水平。

“血脂康胶囊上市后治疗血脂异常中医临床再评价研究”病例报告(另文发表)中,临床医生对入组高甘油三酯血症中医证候的判定结果显示:834 例高甘油三酯血症中(FAS 数据集),痰浊阻遏证 433 例(51.92%),肝肾阴虚证 165 例(19.78%),脾肾阳虚证 99 例(11.87%),阴虚阳亢证 65 例(7.79%),气滞血瘀证 72 例(8.63%)。但上述高甘油三酯血症的证候类型,只限于《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]中对血脂异常的 5 种证候分类,且医生判定带有主观性和不确定性。而本研究以隐结构模型评价高甘油三酯血症的主要证候要素,与固定的辨证分型判定比较更为客观,从隐结构模型评价结果来看,气虚、气滞、火热、瘀血、阴虚、阳虚是其主要的证候要素特征,其中尤以气虚及阴虚表现最为重要,较为客观地反映了高甘油三酯血症的中医证候要素特征。

目前,隐结构模型在中医证候研究领域中的应用尚较局限,多用于疾病证候的临床流行病学调查研究,如中医脾系问诊信息客观化^[13]、更年期综合征患者常见证候要素研究^[14]、慢性阻塞性肺疾病稳定期常见证候要素研究^[15]、寻常型银屑病常见证候要素研究^[16]等,尚未见基于随机对照临床试验的证候要素隐结构评价研究。目前,隐结构模型仍存在一些不足,如与支持向量机及随机森林等小样本的证候要素研究方法比较,隐结构模型对于变量及样本量均有限制,较大样本量有利于提高模型精度,适当的变量数可以使多维聚类结构更为清晰,更利于中医学理论诠释结果。另外,隐结构模型是单一时点的多维聚类,仍不能解决中医证候动态演变的难题,若能整合不同时点隐结构模型,将对疾病的自然转归或中药干预后的疗效评价具有重要意义,其应用范围会得到进一步拓宽。

(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、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] 张连文,郭海鹏.贝叶斯网引论[M].北京:科学出版社,2007:34-36.
- [2] Zhang NL. Hierarchical latent class models for cluster analysis[J]. J Machine Learning Res, 2004, 5 (6): 697-723.
- [3] 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): 390-394.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 85-89.
- [5] 秦建国. 原发性高脂血症中医证候临床研究及健脾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.
- [6] 袁世宏,张连文,杜彩凤,等. 辨证理论的隐结构思想[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(4): 221-225.
- [7] 张连文,袁世宏,王天芳,等. 隐结构分析与西医疾病辨证分型(I): 基本原理[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(3): 498-502.
- [8] Cover TM, Thomas JA. Elements of information theory[M]. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons Inc, 1991:18-21.
- [9] 王永炎,张启明,张志斌. 证候要素及其靶位的提取[J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(1): 6-7.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中国居民营养与健康现状[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 2(12): 919-922.
- [11] Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients [J]. Diab Vasc Dis Res, 2008, 5 (4): 319-335.
- [12] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识[J]. 实用糖尿病杂志, 2012, 8(2): 13-16.
- [13] 刘国萍,邓峰,夏春明,等. 基于隐结构的中医脾系问诊信息客观化分析[J]. 中医杂志, 2011, 52(16): 1372-1375.
- [14] 杜彩凤,王天芳,辛意,等. 基于隐结构法的更年期综合征常见证候要素的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 856-860.
- [15] 徐雯洁,王天芳,王智瑜,等. 基于隐结构法的慢性阻塞性肺疾病稳定期常见证候要素的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(2): 82-86.
- [16] 徐雯洁,王天芳,刘卫红,等. 基于隐结构法的寻常型银屑病常见证候要素的研究[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(1): 94-98.

(收稿:2012-12-14 修回:2013-04-09)