

• 理论研究 •

亚健康中医证候量化诊断标准研究思路探析*

赵晖¹ 王大伟² 姜幼明³ 薛飞飞⁴ 李淳¹

(1 中国中医科学院 北京 100700; 2 中国藏学研究中心北京藏医院;

3 北京中医药大学; 4 暨南大学医学院中医系)

摘要: 通过对亚健康中医证候量化诊断标准研究现状的剖析,立足于方法学角度,提出以亚健康“单证”为研究单元,以结构方程模型构建证-症对应模型,用受试者工作特征曲线确定诊断临界值,通过临床疗效评价诊断标准的真实性和客观性,4个步骤建立亚健康中医证候量化诊断标准,为证候诊断标准的研究提供了新的思路。

关键词: 亚健康; 单证; 诊断标准; 结构方程模型; 受试者工作特征曲线

中图分类号: R241

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2016.04.001

Researching thoughts of quantitative diagnostic criteria of TCM syndromes of sub-health*

ZHAO Hui¹, WANG Dawei², JIANG Youming³, XUE Feifei⁴, LI Chun¹

(1 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2 Beijing Tibetan Hospital, China Tibetology Research Center; 3 Beijing University of Chinese Medicine; 4 School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University)

Abstract: Based on the analysis of TCM syndromes of sub-health for the present studies on quantitative diagnostic criteria, and on the point of methodology, this article puts forward the idea of establishing the quantitative diagnostic criteria of TCM syndromes of sub-health with four steps: taking the “single syndrome” of sub-health as the research unit, using the structural equation model to establish the corresponding model between syndromes and symptoms, applying the receiver-operating characteristic curve to confirm the critical value of diagnosis, and through the clinical curative effect to evaluate the authenticity and objectivity of diagnostic criteria. The quantitative criteria will provide new ideas for the research of diagnostic criteria of TCM syndromes of sub-health.

Keywords: sub-health; single syndrome; diagnostic criteria; the structural equation model; receiver-operating characteristic curve

亚健康中医药干预研究是目前亚健康的一个重要研究方向,中医学应用整体观念和辨证论治,通过中药、针灸、推拿和养生保健等多种方法,已经显示出“调治”亚健康的潜在优势^[1-2]。建立亚健康中医证候量化诊断标准是客观评价中医药干预亚健康临床疗效的前提和基础,其关键在于方法学的合理运用。本文基于结构方程全模型和类受试者工作特征曲线(ROC)对建立亚健康状态“单证”量化诊断

标准的方法学进行探讨,供大家参考和指正。

1 亚健康中医证候量化诊断标准研究现状

近10年,从中医证候角度研究亚健康已成为热点课题,国家在一系列课题如“十一五”科技支撑计划和“863”计划中均立专项开展了亚健康中医证候学的相关研究。目前,亚健康中医证候的研究模式大致以“问卷”或“量表”为测量工具,通过对高发人群的流行病学调查,结合数理统计学方法发现亚健

赵晖,男,副研究员

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81403324)

康中医证候的症状组合、主要证素或建立证候诊断模型,一定程度上揭示了亚健康中医基本证候的分布特点与规律,为亚健康的中医药干预提供了测量工具,但尚缺乏中医证候标准化的测量工具,因此也未能建立亚健康中医证候的量化诊断标准^[3-7]。其原因主要在于三方面:①亚健康目前尚没有公认的概念和测量诊断工具;②亚健康中医证候的内涵目前尚没有统一的认识;③亚健康研究数据中含有潜变量、测量误差以及变量间关系需要确定等因素,不适合使用传统的统计学方法进行处理^[8]。

2 新的研究思路

针对当前亚健康证候量化诊断标准研究中所存在的问题,笔者提出建立以“单证”为切入点、运用结构方程全模型和类 ROC 曲线,研究证候量化诊断标准的整套方法学,相关研究思路如下。

2.1 以亚健康“单证”为研究单元

目前证候诊断标准的研究多以“证素”或“证型”为研究对象^[9-10],类似思路也被运用到亚健康证候诊断标准的研究中^[11-12]。以“证型”为研究单元建立亚健康证候诊断标准,根据临床诊断的需要,会因证型太多而无法面面俱到,我们难以建立这么多证候诊断标准,如于氏等^[11]用“亚健康状态中医证候调查表”对天津地区 3568 例亚健康人群的常见证候进行描述性分析,结果提示常见证候共计 84 类;王氏等对 495 例疲劳性亚健康状态的证候进行分析,结果提示辨证结果共计 81 种,经过拆分后共获得 24 个证候类型^[12]。

证素辨证采用“降维升阶”的办法建立证候诊断标准,具有非线性特征,符合证候复杂、多变、动态的特点,解决了以证型为研究单位的过于繁复的问题^[13]。但以“证素”为研究单元必须克服其组合的不确定性问题。课题组在前期亚健康流行病学调查中对证素统计学结果进行合理诠释的时候,就常发现此类不确定性的问题。例如肝、脾、气虚、气滞为亚健康中医证候的常见证素,许多研究者都认为其证名应该是肝郁脾虚证。根据证素组合规则,“脾”证素不可能与“气滞”对应,“脾”证素与“气虚”证素组合构成脾气虚证,这一点大家都认同。但“气虚”证素不能与“肝”证素组合,且“气滞”必然要定位到“肝”构成肝郁证,这一点就存在不确定性。因为“气虚”证素也能与“肝”证素组合构成“肝气虚证”^[14],“气滞”的病位也能定位到全身如“气滞血瘀证”。再如证素是“心”“脾”“气虚”“血虚”,组合出的证名可以是“心脾气虚血虚证”(心气虚 +

脾气虚 + 血虚)、“心脾血虚气虚证”(心血虚 + 脾气虚 + 气虚)、“心脾两虚证”(心血虚 + 脾气虚)、“心气虚脾血虚证”(心气虚 + 脾血虚),而不必然是“心脾两虚证”(心血虚 + 脾气虚)。因此,以证素为研究单元只适用于当病性证素与病位证素之间的组合规律是一一对应时。亚健康中医证素种类多,如王氏等对 495 例疲劳性亚健康状态的中医证素进行分析,提取证素共计 17 个^[12];韦氏等对 385 例疲劳性亚健康状态的中医证素进行因子分析,共提取证素 19 个^[15]。很多情况下其病性与病位的组合规律存在不确定性,因此以证素为研究单元也不适合建立亚健康中医证候量化诊断标准。

基于上述问题,笔者提出以“单证”作为研究单元对亚健康量化诊断标准进行探讨。目前对单证还没有一个成熟的定义,一般认为单证是介于证素和证型之间的研究单元,是病位证素与病性证素的有机组合形式。在此,笔者首先尝试明确单证的定义:临床上不可分的病位证素 + 临床上不可分的病性证素。常见的情况有以下几种:① 1 个病位证素 + 1 个病性证素,如肝郁(肝 + 气滞),脾气虚(脾 + 气虚);② 2 个临床上不可分的病位证素 + 1 个病性证素,如高血压病人的肝肾阴虚(肝、肾 + 阴虚),临床上不能、也不需要再分为肝阴虚和肾阴虚;③ 1 个病位证素 + 2 个临床上不可分的病性证素,如泌尿系感染病人的膀胱湿热证(膀胱 + 湿、热),临床上不能、也不需要再分为膀胱湿和膀胱热;④ 2 个病位证素 + 2 个病性证素,如乙肝病人的肝胆湿热(肝、胆 + 湿、热),临床上不能、也不需要再分为肝湿、肝热和胆湿、胆热或肝胆湿和肝胆热;⑤ 1 个病性证素,当病位是整个机体或在临床上无法定位到特定的脏腑或经络时,直接用 1 个病性证素,如气虚、血瘀、痰。依据该定义,紧密结合专家咨询,可以确定亚健康临床常见“单证”。因此,先按照组合规律将病性与相应的病位组合成单证,然后秉承证素辨证体系“降维升阶”的思想建立证候诊断标准,一方面将证型拆分成单证,比原来的证型少,达到了降维升阶的效果;另一方面先将病性与病位进行组合,避免了证素组合的不确定性。

2.2 以结构方程模型构建证-症对应模型

结构方程的全模型包括测量模型(Measurement Model)和结构模型(Structural Equation Model),同时考虑证候之间因果关系和证-症关系,能够充分体现中医证候的非线性特征^[16]。同时,运用结构方程全模型的标准化通径系数作为证-症、证-证之间

的权重系数,也可以克服传统数理统计方法在证候非线性方面确定权重系数的不足。研究步骤一般是通过文献研究、专家 Delphi 法建立证-症对应的初始模型,然后运用结构方程的全模型对临床调查数据进行分析,并根据统计结果中的参数检验和修正指数验证并修正证-症对应关系,同时通过通径系数确定症状的权重系数。有关模型的构建、完善和确立必须强调三点:其一,是证-症初始模型的确立,应在系统总结目前亚健康中医证候学研究成果的基础上,对亚健康概念内涵达成共识,提炼亚健康核心“单证”,初步建立亚健康证-症对应关系,并运用2~3轮专家问卷调查与咨询,结合数理统计方法,最终确定亚健康证-症对应关系的初始模型。在前期研究中,笔者根据问卷设计的原理和步骤,以单证为研究单元,通过568例流行病学调查,初步研制了信效度均佳的亚健康中医基本证候调查问卷,包括肝郁证、肝气虚证、脾气虚证、肝火证、心火证、胃火证、心气虚证、肺气虚证和湿证9个单证,50条5级量化条目^[17]。9个单证可以进行组合,而形成脾虚湿困证、心脾气虚证、心肺气虚证、肺脾气虚证、心肝气虚证、心肝火旺证、肝火犯胃证、肝郁脾虚证、肝郁化火证等复合证候,证候分布从单一证型、复合证型两方面来看,除肝肾阴虚证、痰热内扰证外,大致可以包括目前国内两家较权威的亚健康中医证候的研究成果^[18-19]。通过该问卷对高发人群的临床流行病学调查,能够初步掌握亚健康人群的中医基本证候特征,为本思路中证-症初始模型的建立奠定了坚实基础。其二,是数据本底资料的真实性和完备性。必须采取相关质控措施(制定诊断流程和筛选标准,计算样本含量,建立四诊指标收集规范、现场监察访问和数据库管理等等)开展临床流行病学横断面调查,保障临床资料的可靠性,是结构方程模型是否能拟合的前提和关键。其三,是专业知识的重要性,必须结合中医理论,反复修改、完善模型,直至模型总体评价指标提示模型可以接受,中医理论可以给予合理的诠释,且各参数检验有统计学意义。

2.3 用类 ROC 曲线法确定诊断临界值

目前诊断临界值的确定主要包括记述法、项目组合法、积分法、隶属度最大法、先验概率法等方法,均存在一定的不足^[20]。最小积分法纯属人为规定,验证强度差;积分法中的最佳临界值法是建立在临床医生的辨证是完全正确的不合理假设基础上的,而且每例病人都是由一个或少数几个专家来辨证

的,很难保证辨证的结果符合多数专家的意见;隶属度最大法中的条件概率法、判别分析法只适用于以证型为研究单元,对证素或单证研究是不适合的;先验概率法只适用于中医认识比较成熟的疾病。

建立一个好的中医证候诊断标准,总的灵敏度和特异度都必须很好。灵敏度高,则可使尽量多的病人能够纳入到这个辨证体系,即最少符合一个证候的诊断标准,减少漏诊率;特异度高,则误诊率低,对于同一个病人要符合尽量少的证候诊断标准,即同一个病人被诊断出兼证要尽量少。而从临床上,符合1~2个证型,或1~3个单证是比较合适的,对临床治疗比较有指导意义。基于这个原理,笔者提出了确定中医证诊断标准的类 ROC 曲线法,即改良的 ROC 曲线法:以最少符合1个单证诊断标准的病人比例为真阳性率(灵敏度),以符合 ≥ 3 个单证或 ≥ 4 个单证病人比例为假阳性率,作 ROC 曲线,以最接近左上角的点定为最佳临界点——诊断临界值,使假阳性与假阴性之和最少。具体步骤如下:①通过问卷中各条目的量化分级,根据各症状最大分值乘相应的权重系数值(通过标准化通径系数转换求得)求和,求得各单证积分最大值;②取各单证积分最大值的不同比例(10%~50%,5%的比例递增)作为临界值,统计各个单证个数的比例。以0个单证的百分比为假阴性率,那么灵敏度=1-假阴性率;以4个单证、5个单证的百分比为假阳性率,用此数据作类 ROC 曲线。③以最接近左上角的点定为最佳临界点,得出这个点所对应的百分比,然后将其与各单证积分最大值相乘就得出每个单证的诊断界值,即为本研究通过此方法学所探讨制订的各个单证的量化诊断阈值。

2.4 临床验证

因为既往中医学对亚健康中医证候认识不足,且中医界本身也缺乏证候诊断的“金标准”,因而目前尚无法通过诊断试验的四格表对本亚健康中医单证诊断标准进行真正的真实性评价,但可以通过临床验证对本单证诊断标准的真实性和临床实用价值进行再评价。临床验证过程中,首先应选出对各个单证的基础方剂及加减。所选出的基础方剂应符合两个标准:第一,临床疗效是大家公认的;第二,功效单一,如只有疏肝、健脾或养心等作用的一种,不兼杂其他功效。针对基础方剂加减的药物也应当是大家公认的药物。根据单证的不同,用选出的基础方剂进行相应组合及加减,观察临床疗效,用临床疗效来反证依据本单证诊断标准所作的辨证是否正确,

即可对本单证诊断标准的真实性和客观性进行评价。如此建立的量化诊断标准将为量化评价中医药有效干预亚健康的疗效提供有意义的参考。

3 对该单证量化诊断标准的评价

本文立足于“单证”这一新的研究单元,运用结构方程全模型和类 ROC 曲线,对如何构建亚健康中医证候量化诊断标准的整套方法学进行了探讨,契合中医辨证思维的非线性特征,为证候诊断标准的研究提供了新的思路,尽管在有关单证的定义、假阳性率的确定等方面均有待在实践中进一步斟酌和改进,但在方法学的角度来看,其探索是有意义的,其优势主要体现在3个方面:①克服了以“证型”、“证素”为研究单元的缺陷;②从非线性的数理角度量化反映证-证和证-症之间的关系;③建立具有量化价值的证候诊断临界值。亚健康中医证候可以排除疾病影响,运用新技术、新方法探索证候固有症状特点,建立亚健康单证量化诊断标准(包括单证的诊断临界值、证-症对应关系及权重系数),将为证候标准化研究提供科学依据和可借鉴的思路,也可为亚健康中医证候临床疗效评价所用,具有重要的理论研究和临床价值。

国家中长期科技发展规划人口与健康领域早就提出“战略前移,重心下移”的战略,医学模式从诊断和治疗转变到预防和促进,“治未病”是21世纪医学变革的主流。通过新的方法学研究,建立诊断效能良好的“亚健康证候评定量表”,使其在社区推广应用,通过社区人群的自我评定,制订中国亚健康人群中医“单证”量化评分常模,既能够有效筛选出亚健康人群,单证的有机组合又能帮助调查群体更好地认识中医证候,为亚健康群体的中医保健和自我药疗提供参考,真正做到“治未病”,具有重要的社会意义。

参考文献:

- [1] 赵晖,陈家旭. 中医药干预亚健康状态的现状与展望[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 720-722.
- [2] 薛晓琳,王天芳,张雅静,等. 亚健康中医药干预效果评价体系的构建思路[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(3): 201-204.
- [3] 刘保延,何丽云,谢雁鸣,等. 亚健康状态中医基本证候特征调查问卷的研制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(9): 23-28.

- [4] 王学良,霍云华,李俊,等. 亚健康状态中医证候调查表的评价[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(2): 160-163.
- [5] 韩标,孔晶,刘伟,等. 亚健康状态躯体症状自评量表的编制及信度、效度的检验[J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 21(6): 382-385.
- [6] 陈文锋,陈群,莫传伟. 大学生亚健康调查问卷的信度、效度评价[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(2): 178-180.
- [7] 许军,冯丽仪,罗仁亚,等. 健康评定量表的信度效度研究[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(1): 31-38.
- [8] 徐丽,夏结来,何裕民. 在亚健康状态研究中运用结构方程模型的合理性[J]. 医学与哲学: 人文社会医学版, 2008, 29(4): 36-37.
- [9] 袁敬柏,王阶,赵宜军. 辨证方法及证候要素应证组合研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(4): 221-224.
- [10] 吴秀艳,王天芳. 中医证候诊断标准研究的思路[J]. 新中医, 2007, 39(3): 1-3.
- [11] 于春泉,王秀莲,张炳立,等. 亚健康状态常见证候特征的判别分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(5): 129-131.
- [12] 王天芳,王佳佳,薛晓琳,等. 疲劳性亚健康状态的中医证候及证候要素分布特点[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 220-223.
- [13] 郭蕾,张俊龙,奚志芳,等. 运用系统科学理论诠释证候的动态时空特征[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 463-464.
- [14] 赵晖,陈家旭. 从肝主疏泄探讨亚健康状态[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(2): 47-48.
- [15] 韦芳宁,牛笛,杨志敏,等. 因子分析法探讨广州疲劳性亚健康女性中医体质分型的证候要素[J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(5): 31-34.
- [16] 龚燕冰,倪青,王永炎. 中医证候研究的现代方法学述评[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(1): 5-8.
- [17] 赵晖,陈家旭,熊卫红,等. 亚健康状态中医证候调查问卷的研制[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(1): 38-41.
- [18] 谢雁鸣,刘保延,朴海垠,等. 基于临床流行病学调查的亚健康人群一般特征的探析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(7): 612-616.
- [19] 孙涛,王天芳,武留信. 亚健康学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 260-260.
- [20] 赵晖,陈家旭. 中医证候诊断标准研究的方法学探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(4): 47-50.

(收稿日期: 2015-12-21)