

缺血性中风病中医证候要素动态变化与NIHSS评分变化相关性的贝叶斯网络分析

江丽杰¹ 胡镜清^{2,3} 易丹辉⁴ 陈倩⁴ 刘保延⁵

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700; 2 中国中医科学院广安门医院中医临床研究方法重点研究室,北京,100053;

3 河南中医学院,郑州,450008; 4 中国人民大学统计学院,北京,100872; 5 中国中医科学院,北京,100700)

摘要 目的:探讨缺血性中风病中医证候要素动态变化与NIHSS评分变化之间的关系。方法:以379例缺血性中风病临床数据为基础,在5个不同时点(0d、3d、14d、28d、3m)采集《中风病辨证诊断标准》中风、火、痰、瘀、气虚、阴虚阳亢6个证候要素的评分和《美国国立卫生院卒中量表》(NIHSS)评分,运用贝叶斯网络分析其相关性。结果:0~3d时,NIHSS评分改善,证候要素痰、瘀、阴虚阳亢和气虚的改善概率分别为0.809、0.896、0.934、0.961;3~14d时,火热、痰、瘀、阴虚阳亢和气虚的改善概率分别为0.546、0.843、0.895、0.962、0.944;14~28d时,火热、痰、瘀、阴虚阳亢和气虚的改善概率分别为0.53、0.815、0.966、0.987;28d至3m时,风、火热、痰、瘀、阴虚阳亢和气虚的改善概率分别为0.507、0.667、0.854、0.505、0.905、0.914,与NIHSS呈现出明显的正向关系。结论:缺血性中风病的NIHSS评分变化在不同时点均有多个证候要素评分与之相关,其相关程度随时间动态演变。

关键词 缺血性中风病;证候;结局评价;贝叶斯网络;美国国立卫生院卒中量表

Bayesian Network Analysis of Correlation between TCM Syndrome Dynamic Changes and NIHSS Scores of Ischemia Stroke

Jianglijie¹, Hu Jingqing^{2,3}, Yi Danhui⁴, Chen Qian⁴, Liu Baoyan⁵

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 TCM

Clinical Research Laboratory, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

3 Henan College of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 4 School of Statistics, Renmin University of China,

Beijing 100872, China; 5 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To investigate the correlation between TCM syndrome dynamic changes and NIHSS scores of ischemia stroke.

Methods: The patients with ischemia stroke (n = 379) were selected and their scores of six syndrome factors (wind, fire, phlegm, stasis, qi-deficiency and hyperactivity of yang due to yin-deficiency) according to the Diagnostic Standard of Syndrome Differentiation of Stroke and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at 5 different time points (0d, 3d, 14d, 28d, 3m) were recorded respectively. The correlation between syndrome factors and NIHSS scores at different time points were studied by using the method of Bayesian network. **Results:** NIHSS were improved during 0d-3d, and the improvement rate of phlegm, stasis, hyperactivity of yang due to yin-deficiency and qi-deficiency were respectively 0.809, 0.896, 0.934, 0.961; during 3d-14d, the improvement rate of fire, stasis, phlegm, hyperactivity of yang due to yin-deficiency and qi-deficiency were 0.546, 0.843, 0.895, 0.962, 0.944; during 14d-28d, the improvement rate of fire, phlegm, hyperactivity of yang due to yin-deficiency and qi-deficiency were 0.53, 0.815, 0.966, 0.987; during 28d-3m, the improvement rate of wind, fire, stasis, phlegm, hyperactivity of yang due to yin-deficiency and qi-deficiency were 0.507, 0.667, 0.854, 0.505, 0.905, 0.914. **Conclusion:** There is a correlation between TCM syndrome factors manifestations and NIHSS scores in ischemia stroke at different time points, and the correlation degree changes dynamically over time.

Key Words Ischemia stroke; TCM syndrome; Outcome evaluation; Bayesian network; NIHSS

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.06.006

中风病治疗结局的评价指标很多,美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)是目前世界上较为通用的、简明易行的

评价量表之一。该量表较为全面地评价了急性期脑卒中后的功能障碍,反映了损伤层面的疾病结局,而中医证候是对于同一个主体从不同角度对中风病患者状况

基金项目:国家自然科学基金课题(编号:30873460),构建表征证候动态变化纵向结局评价指标的示范研究;中医药行业科研专项课题(编号:201107006),中医慢病临床科研体系及其成果转化应用模式研究

通信作者:胡镜清(1965.12-),男,研究员,主要研究方向:中医药临床评价方法学。中国中医科学院广安门医院中医临床研究方法国家重点研究室,河南中医学院特聘教授,北京市西城区北线阁5号,邮编:100053,电话:010-88001294, E-mail: gcp306@126.com; 刘保延,北京市东城区东直门内南小街16号中国中医科学院,邮编:100700, E-mail: ceectcm@gmail.com

进行评价的一种方式,那么我们可否通过研究中风病中医证候要素动态变化与NIHSS评分变化的关系探讨证候疗效的结局定位呢?本研究拟从量表学工具入手,以贝叶斯网络为数据挖掘手段进行初步尝试。

1 对象与方法

1.1 资料来源 临床资料来源于于国家“十五”科技攻关课题“中风病急性期综合治疗方案研究(课题编号:2001BA701A12a)”,收录了缺血性中风病病例379例。该课题首次按照临床流行病学与循证医学的要求,采取前瞻性、多中心、随机对照的方法,进行中风病急性期综合治疗方案的研究。同时在生物学评价指标的基础上,观测了入院时(0d)、发病72h(3d)、发病7天(7d)、发病14天(14d)、发病28天(28d)、发病3个月(3m)的证候变化及远期的心理、社会因素相关的评价内容(如生存质量、认知功能等)。

1.2 诊断标准 中风病辨证诊断标准参照国家中医药管理局脑病急症科研组制定的《中风病辨证诊断标准(试行)》(1994年)^[1]。本标准由中医症状、舌脉及评分等条目组成,规定了中风病风、火、痰、瘀、气虚、阴虚阳亢证的证候标准,适用于中风病证候辨别。此辨别标准采用评分法,每一证候的得分是将诊断这一证候的各项因素所得最高分相加而成,满分均为30分,>7分为该证候诊断成立,7~14分属于轻度、15~22分属于中度、>23分属于重度。

神经功能缺损评分采用(NIHSS)量表,该量表由意识、凝视、视野、面瘫、运动、感觉、共济、语言、忽视等项目组成,总分最高33分。目前,此量表已被广泛应用于评价卒中的病情严重程度和预后,具有良好的信度和效度^[2]。

1.3 理论与方法

1.3.1 贝叶斯网络介绍^[3-4] 贝叶斯网络又称概率网络或因果网络,是概率论和图论相结合的产物,主要研究不确定性知识表达和推理的方法。它可根据先验知识和现有的统计数据,用概率的方法对未知事件进行预测,并以直观的图型方法描述数据间的相互关系。

贝叶斯网络的网络结构,由代表变量节点及连接这些节点的箭头构成。每个节点代表一个随机事件变

量,箭头代表了节点间的依赖关系。贝叶斯网络用条件概率表达事件变量间关系的强度,一个节点在其父节点的不同取值组合条件下,取不同属性值的概率,就构成了该节点的条件概率。贝叶斯网络中的条件概率表,是节点的条件概率的集合。根据贝叶斯网络结构以及条件概率表,可以快速得到每个基本事件的组合概率。目前,贝叶斯网络在中医药领域已有大量应用^[5-7]。

1.3.2 研究资料的预处理 本研究的数据来源于开放式的临床研究,包含大量临床信息,需要对数据进行预处理。运用Excel和SPSS软件融合来自多个数据库的数据,选择与当前研究相关的信息,即缺血性中风病患者的5个观测时点(0d、3d、14d、28d、3m)的临床信息,包括风、火、痰、瘀、气虚、阴虚阳亢6个证候要素评分和NIHSS评分。应用SPSS 16.0和MATLAB2009统计软件进行数据分析。

1.3.3 网络构建说明 本研究纳入分析的样本是缺血性中风病患者,用相邻两次观测的各个证候得分之差与NIHSS得分之差作为变量(节点)。考虑到贝叶斯网的解释性问题,将连续的得分离散化:两次得分之差小于或等于0定义为1,即前后两次观测证候或NIHSS改善或保持不变;两次得分之差大于0定义为2,即前后两次观测证候或NIHSS恶化。在一张空图上(即没有设定网络结构)搜寻节点之间的关系,并没有得到各个变量间存在关系的网络图。考虑到研究重点关注的是NIHSS得分改变与各个证候得分改变之间的关系,因此设定网络间的结构图,即以NIHSS得分改变作为根节点,其余节点(变量)作为叶节点,用上述变量学习网络结构和网络参数。

2 结果

2.1 第3天与入院时NIHSS评分变化与各证候评分改变关系的贝叶斯网络分析 以第3天观测和入院时观测的各个证候两次得分之差与NIHSS两次得分之差作为变量(节点),样本量为367,得到一个迭代次数为50次、BIC评分为-1270的贝叶斯网络图(图1),NIHSS评分变化与各证候记分变化关系的条件概率分布如表1。

表1 0~3d NIHSS评分变化与各证候记分变化关系的条件概率

P	风证		火热证		痰证		血瘀证		阴虚阳亢证		气虚证	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
NIHSS = 1	0.503	0.497	0.568	0.432	0.809	0.191	0.896	0.104	0.934	0.066	0.961	0.039
NIHSS = 2	0.549	0.451	0.632	0.368	0.721	0.279	0.806	0.194	0.851	0.149	0.876	0.124

注:赋值为1,表示前后两次观测证候或NIHSS评分改善或保持不变;赋值为2,表示前后两次观测的证候或NIHSS评分恶化。

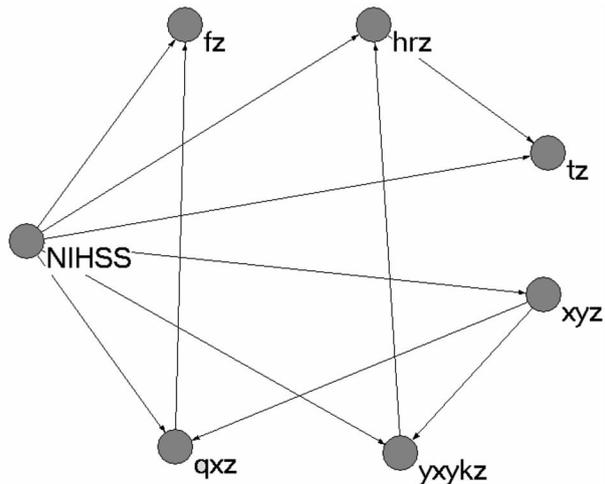


图1 0~3d NIHSS评分变化与各证候记分变化关系的贝叶斯网络图

从表1可以看出,当NIHSS评分改善时,痰证、血瘀证、阴虚阳亢证、气虚证与其同时改善的概率值较高,分别为0.809、0.896、0.934、0.961,大于NIHSS恶化时相应证候改善的概率;当NIHSS恶化时,痰证、血瘀证、阴虚阳亢证和气虚证证候恶化的概率大于NIHSS改善时相应证候恶化的概率。此时,风证、火热证评分变化与NIHSS评分之间没有呈现上述关系。

从入院至第3天期间,缺血性中风病患者神经功能缺损量表评分变化(NIHSS)与风证记分(fz)、火热证记分(hrz)、痰证记分(tz)、血瘀证记分(xyz)、阴虚阳亢证记分(yxykz)、气虚证记分(qxz)的节点间有箭头连接,说明NIHSS评分的变化与中医证候的变化是相关的。此外,各证候要素之间也存在相关性,如气虚证与风证、火热证与痰证、气虚证与血瘀证、火热证与阴虚阳亢证、血瘀证与阴虚阳亢证。

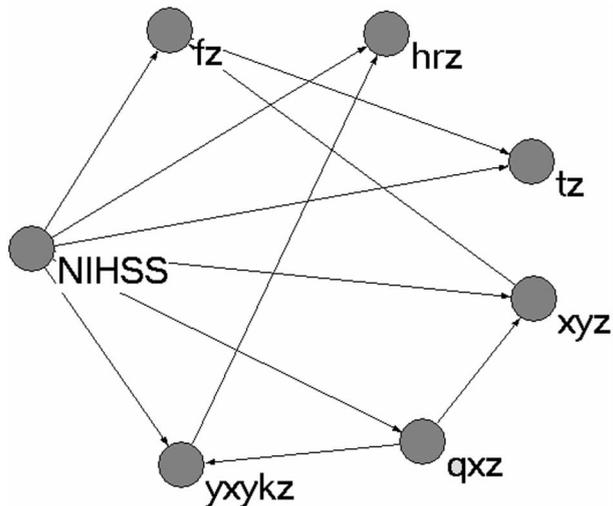


图2 3~14d NIHSS评分变化与各证候记分变化关系的贝叶斯网络图

2.2 第14天与第3天NIHSS评分变化与各证候记分

改变关系的贝叶斯网络分析 用第14天和第3天观测的各个证候两次得分之差与NIHSS两次得分之差作为变量(节点),样本量为355。构建得到一个迭代次数为50次、BIC评分为-1131的贝叶斯网络图(图2),各证候节点的条件概率分布如表2。

从图2可以看出,第3天至14天时,缺血性中风病患者神经功能缺损量表评分变化(NIHSS)仍与6个证候要素评分变化相关。各证候要素之间如风证与痰证、风证与血瘀证、火热证与阴虚阳亢证、气虚证与血瘀证、气虚证与阴虚阳亢证也存在相关性。

从证候节点的条件概率分布来看,当NIHSS评分改善时,火热证、痰证、血瘀证、阴虚阳亢证、气虚证与其同时改善的概率值相对较高,分别为0.546、0.843、0.895、0.962、0.944,大于NIHSS恶化时相应证候改善的概率;当NIHSS恶化时,火热证、痰证、血瘀证、阴虚阳亢证、气虚证证候恶化的概率大于NIHSS改善时相应证候恶化的概率。此时,风证评分变化与NIHSS评分之间没有呈现上述关系。

2.3 第28天与第14天NIHSS评分变化与各证候记分改变关系的贝叶斯网络分析 用第28天和第14天各个证候两次得分之差与NIHSS两次得分之差作为变量(节点),样本量为279。构建得到一个迭代次数为50次、BIC评分为-879的贝叶斯网络图(图3),各个证候节点的条件概率分布如表3。

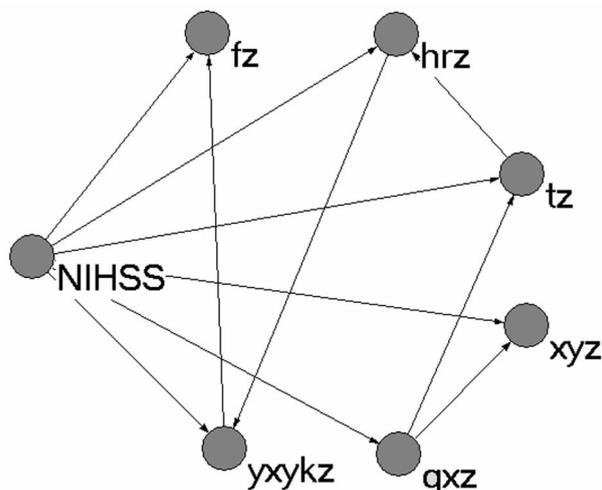


图3 14~28d NIHSS评分变化与各证候记分变化关系的贝叶斯网络图

第14天至28天时,缺血性中风病患者神经功能缺损量表评分变化(NIHSS)仍与6个证候要素评分变化相关。各证候要素之间如阴虚阳亢证与风证、火热证与阴虚阳亢证、痰证与火热证、气虚证与痰证、气虚证与血瘀证也存在相关性。

如表3所示,当NIHSS评分改善时,火热证、痰

证、阴虚阳亢证、气虚证与其同时改善的概率值相对较高,分别为 0.53、0.815、0.966、0.987,大于 NIHSS 恶化时相应证候改善的概率;当 NIHSS 恶化时,火热证、痰证、阴虚阳亢证、气虚证证候恶化的概率大于 NIHSS 改善时相应证候恶化的概率。而风证和血瘀证的记分变化与 NIHSS 评分变化之间没有呈现上述关系。

表 2 3~14d NIHSS 评分变化与各证候记分变化关系的条件概率

P	风证		火热证		痰证		血瘀证		阴虚阳亢证		气虚证	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
NIHSS=1	0.50	0.50	0.546	0.454	0.843	0.157	0.895	0.105	0.962	0.038	0.944	0.056
NIHSS=2	0.516	0.484	0.497	0.503	0.811	0.189	0.631	0.369	0.957	0.043	0.915	0.085

注:赋值为 1,表示前后两次观测证候或 NIHSS 改善或保持不变;赋值为 2,表示前后两次观测证候或 NIHSS 恶化。

表 3 14~28d NIHSS 评分变化与各证候记分变化关系的条件概率

P	风证		火热证		痰证		血瘀证		阴虚阳亢证		气虚证	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
NIHSS=1	0.515	0.485	0.530	0.470	0.815	0.185	0.541	0.459	0.966	0.034	0.987	0.013
NIHSS=2	0.570	0.430	0.505	0.496	0.681	0.319	0.611	0.389	0.719	0.281	0.950	0.050

注:赋值为 1,表示前后两次观测证候或 NIHSS 改善或保持不变;赋值为 2,表示前后两次观测证候或 NIHSS 恶化。

表 4 28d 至 3m NIHSS 评分变化与各证候记分变化关系的条件概率

P	风证		火热证		痰证		血瘀证		阴虚阳亢证		气虚证	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
NIHSS=1	0.507	0.493	0.667	0.333	0.854	0.146	0.505	0.495	0.950	0.05	0.914	0.086
NIHSS=2	0.501	0.499	0.605	0.395	0.663	0.337	0.502	0.498	0.763	0.237	0.507	0.493

注:赋值为 1,表示前后两次观测证候或 NIHSS 改善或保持不变;赋值为 2,表示前后两次观测证候或 NIHSS 恶化。

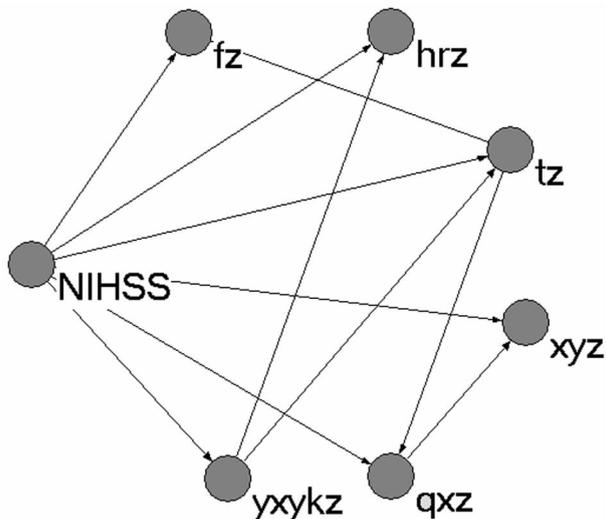


图 4 28d 至 3m NIHSS 评分变化与各证候记分变化关系的贝叶斯网络图

第 28 天至 3 个月时,缺血性中风病患者神经功能缺损量表评分变化(NIHSS)也与 6 个证候要素评分变化相关。各证候要素之间如风证与痰证、火热证与阴虚阳亢证、阴虚阳亢证与痰证、气虚证与痰证、气虚证与血瘀证也存在相关性。

第 28 天至 3 个月时,当 NIHSS 评分改善,6 个证

2.4 第 3 个月至第 28 天 NIHSS 评分变化与各证候记分改变关系的贝叶斯网络分析 用第 3 个月和第 28 天时各个证候两次得分之差与 NIHSS 两次得分之差作为变量(节点),样本量为 217。构建得到一个迭代次数为 50 次、BIC 评分为 -857 的贝叶斯网络图(图 4),各个证候节点的条件概率分布如表 4。

候要素与其同时改善的概率均大于 0.5,分别为 0.507、0.667、0.854、0.505、0.95、0.914,痰证、阴虚阳亢证、气虚证的概率相对较高。

3 讨论

结局研究(Outcome Research)是当前国内外临床评价方法学研究的重点和热点。世界卫生组织对疾病发生后所产生的结局(Outcomes)分为以下 3 个层面(死亡除外)^[8]:1) 残损(impairment),即病理损害所致的各种症状、体征。2) 残疾(disability),指疾病所引起的患者日常生活活动能力减退等。3) 残障(handicap),即疾病对患者社会功能的影响。但迄今为止,我们尚不明了证候在用作结局评价指标时它所描述的主要是哪一个层面结局的改善。

中风病是有明显证候分期变化(急性期/恢复期/后遗症期)的一类疾病,风、火、痰、瘀、虚是其主要证候要素,NIHSS 主要用于评价患者的神经功能缺损程度,两者从不同的角度反映了中风病的发展变化。关于中风病证候要素动态演变及其与神经功能缺损的相关性研究,有学者应用不同统计分析方法进行了有益探索,指出两者之间存在着一定的复杂的非线性关

系^[9-10]。本研究应用贝叶斯网络分析多个时点缺血性中风病的NIHSS评分改变与各个证候要素记分改变之间的关系,结果表明NIHSS评分与中医证候要素记分之间均存在相关性,其相关程度随时间动态变化。

3.1 不同时间与NIHSS评分改善相关的证候要素种类的动态演变 通过贝叶斯网络图和条件概率表可知,从入院到第3天,NIHSS评分改善与痰、瘀、气虚、阴虚阳亢相关;第3天至第14天时,NIHSS评分改善与火热、瘀、痰、气虚、阴虚阳亢相关;第14天至第28天时,NIHSS评分改善与火热、瘀、阴虚阳亢、气虚相关;第28天至第3个月时,NIHSS评分改善则与风、火热、瘀、痰、阴虚阳亢和气虚6个证候要素均相关。其中,在各个观测时点,NIHSS评分改善均与证候要素痰、阴虚阳亢、气虚相关。

3.2 虚证在缺血性中风病急性期诊治的重要性 本研究发现,从入院开始至第3个月,NIHSS评分的改善均与气虚证、阴虚阳亢证相关。既往研究多认为中风病急性期主要以邪实为主,恢复期和后遗症期以虚证多见。通过贝叶斯网络图和条件概率表可知,当NIHSS评分改善时,气虚证、阴虚阳亢证与其同时改善的概率值一直较高,各个时点均在0.9以上,表明虚证在缺血性中风病发病急性期有重要意义。从中风病的病因病机角度分析,正气亏虚是缺血性中风病急性期发病的始动因素和关键,正气的强弱与否决定了病情的发展变化和向愈。所以,在缺血性中风病的临床诊疗中要重视虚证的变化,祛邪的同时及时使用益气、养阴等扶正的方法,可能对改善患者的神经功能缺损,逆转残损、残疾、残障的疾病结局有积极作用。

3.3 不同时间证候要素之间相关性的分析 贝叶斯网络结构图中,如果两个节点间有箭头连接,说明两者之间有依赖关系。不同时间各证候要素节点之间相关性的变化体现了中风病证候要素的动态组合。本研究中,证候要素气虚与血瘀、火热与阴虚阳亢的组合贯穿了疾病过程始终,气虚与痰的组合出现频率也较高,体

现了中风病本虚标实的病理本质。本研究因侧重考察NIHSS评分改善与各证候要素记分之间的关系,没有进一步探讨证候要素之间相互作用及影响程度的权重,有待今后工作深入研究。

3.4 研究意义 中医、西医在描述同一个事物的时候,运用了不同的理论体系、视角和方法。在这一过程中,反映的疾病/证候结局肯定有差别也有交叉或重叠的地方。我们分析了NIHSS和中医证候改善两者之间的相关性,除了关注共同点之外,实际上,我们更关注它们之间的差别以及这个差别背后所隐藏的两种医学体系认知疾病/健康结局域体系的异同。我们期望通过这样的工作为构建科学的疾病健康结局测量体系提供依据。当然,这种探索刚刚开始,我们的研究仅仅是非常初步的探索,需要今后更为系统和深化。

参考文献

- [1]任占利,王顺道,高颖,等.中风病辨证诊断标准(试行)[J].北京中医药大学学报,1994,17(3):64-66.
- [2]蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究—附537例缺血中风多中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(7):494-498.
- [3]Jensen FV. An introduction to Bayesian networks[M]. London: UCL Press,1996.
- [4]胡玉胜,涂序彦,崔晓瑜,等.基于贝叶斯网络的不确定性知识的推理方法[J].计算机集成制造系统,2001,7(12):65-68.
- [5]朱文锋,晏峻峰,黄碧群.贝叶斯网络在中医证素辨证体系中的应用[J].中西医结合学报,2006,4(6):567-571.
- [6]吴荣,聂晓燕,王阶,等.基于贝叶斯网络的名老中医治疗冠心病辨证规律研究[J].中国中医药信息杂志,2010,17(5):98-99.
- [7]龚燕冰,倪青,高思华,等.2型糖尿病主要理化指标与中医证候相关性的贝叶斯网络分析[J].中华中医药杂志,2010,25(1):31-33.
- [8]International classification of impairments, disabilities and handicaps[J]. geneva, World Health Organization,1980.
- [9]张华.缺血性中风证候演变与神经功能缺损的相关性研究[J].北京中医药大学学报,2007,30(4):274-278.
- [10]王振华,刘超,徐俊峰,等.基于LVQ神经网络的NIHSS与中风病证候量表的关系研究[J].辽宁中医杂志,2009,36(12):2020-2022.

(2013-05-23 收稿)

香港註冊中醫學會第六屆執行委員會選舉結果公告

香港註冊中醫學會第六屆執行委員會按照會章要求,選舉工作已完滿結束,結果公告如下:

會長:陳永光博士

副會長:朱恩博士 黃賢樟醫師 顏培增醫師 莫飛智博士 謝文賢醫師 張美倫醫師 林家榮醫師 周叔英醫師

香港註冊中醫學會選舉委員會

主席:陳抗生

副主席:何宗聲 陳蘭英

2013-05-25