

阴虚证诊断标准及其量化方法研究概述

徐筱青 张培彤

【摘要】 阴虚证诊断标准的研究是中医证候诊断标准化重要的环节,已有学者在这一领域开展了研究。现总结各类疾病阴虚证的诊断标准,分析用于证候标准化研究的方法,特别针对量化诊断的方法进行概述,包括症状、舌象、脉象的量化方法研究。症状的量化是证候诊断的核心,阴虚证诊断标准的建立尚需更为完善的证候模型及统计学方法。阴虚证是肺癌的常见证型,基于目前的进展可为肺癌阴虚证诊断标准的制定提供思路。

【关键词】 阴虚证; 量化; 方法

【中图分类号】 R241 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.03.035

Summarization of diagnostic criterion and quantitative method of yin-deficiency syndrome XU Xiaqing, ZHANG Peitong. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZHANG Peitong, E-mail: zhangpeitong@sohu.com

【Abstract】 The study on diagnostic criterion of yin-deficiency syndrome is the key stage of standardization of TCM syndrome diagnosis. We summarized existing diagnostic criteria of yin-deficiency

作者单位: 100053 北京,中国中医科学院广安门医院肿瘤科[徐筱青(硕士研究生)、张培彤]

作者简介: 徐筱青(1992-),女,2015级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail: xxqxq92@163.com

通信作者: 张培彤(1963-),博士,主任医师,博士生导师。研究方向:肺癌血瘀证的本质研究。E-mail: zhangpeitong@sohu.com

syndrome and discussed the methods of syndrome quantization diagnosis, including symptom, tongue picture and pulse condition. The core of syndrome diagnosis is, symptom quantification, and proper syndrome models and statistical methods are needed. These studies can be applied for setting up diagnostic criterion of yin-deficiency syndrome in lung cancer.

【Key words】 Yin-deficiency syndrome; Quantification; Methods

阴虚证是临床最常见的证型之一,其主要表现包括:五心烦热,骨蒸潮热,颧红盗汗,口燥咽干,舌红少苔少津,脉细数等。如何通过中医四诊的信息,结合现代医学方法,对阴虚证做出规范化、量化的诊断,并能反映不同疾病阴虚证的特点,是中医诊断和疗效评价研究的关键。

现对不同疾病阴虚证诊断标准的研究进行综述,分析症状、舌诊、脉诊的量化方法,并可由此为肺癌阴虚证诊断标准的制定提供借鉴。

1 恶性肿瘤阴虚证诊断标准研究

目前已有学者开展了恶性肿瘤中医辨证标准化的研究,经过检索,还没有对肺癌阴虚证诊断和量化的文献报告。但对包括胃癌、肝癌等在内的相关研究可以为肺癌阴虚证的研究提供参考,现综述如下。

1.1 胃癌阴虚证相关的诊断标准

王克穷等^[1]运用流行病学调查方法对 466 例患者进行了 1097 次问卷调查,针对术前、术后化疗前、术后化疗后三个不同治疗阶段,制定调查表时根据患者不同阶段的特点以及治疗引起的并发症选择纳入的症状指标,通过 Delphi 法确定调查表,采用双层频权剪叉算法确定诊断阈值,同时采用专家辨证法进行辨证分型。使用 Logistic 回归分析对结果进行分析,发现气阴两虚证中有诊断意义的症状排序依次是:心悸、心烦、胃脘痛有定处、饥不欲食、精神紧张、呕吐宿食、嘈杂不适、舌红而干、苔黄、苔黄腻、脉数;脾胃阴虚证中有诊断意义的症状排序依次是:口腔疼痛、五心烦热、多梦、形体消瘦、心烦、舌绛、舌红、苔白厚、苔黄、苔黄腻、脉细。但不同治疗阶段对这两个证型的诊断没有影响。双层频权剪叉算法和专家辨证的结果相比较,专家辨证有时存在先入为主的局限,而双层频权剪叉算法亦有不能准确辨证的可能,因此需要两种方法互相修正。

在进行胃癌辨证标准研究时,王克穷提出:证是一个动态的概念,是机体在疾病发展过程中某一阶段的病理概括,需要通过前瞻性的研究方法,动态观察胃癌治疗的全过程,由此揭示中医证型的演

变规律^[2]。

1.2 肝癌阴虚证相关的诊断标准

侯凤刚等^[3]综合“原发性肝癌中医证候定性诊断规范”及其他文献确定诊断肝阴虚证的相关因素,通过流行病学调查,应用条件概率换算方法对相关因素赋分,应用最大似然判别法确定量化诊断阈值,最终确定 8 项对肝阴虚证诊断有意义的症状并分别予以赋分:五心烦热(8)、眩晕(14)、目涩(12)、口干(9)、胁肋隐痛(11)、月经量少(15)、肢体麻木(4)、耳鸣(4),肝阴虚证程度分级:轻度为 24~32 分,中度为 33~44 分,大于 45 分为重度。对这一量化诊断标准进行回顾性和前瞻性检验,均具有较高的敏感度、特异度、准确度及阳性似然比。

2 非恶性肿瘤疾病阴虚证诊断标准研究

2.1 急性气管炎-支气管炎阴虚证相关的诊断标准

李建生等^[4]通过文献研究、临床调查研究,应用统计分析和模糊神经网络技术分析,结合专家问卷调查,制定了急性气管-支气管炎中医证候的诊断标准,其中气阴两虚证的诊断标准为:(1)干咳或咳嗽少痰;(2)神疲或乏力或气短,动则加重;(3)畏风寒,或易感冒;(4)自汗或盗汗;(5)手足心热;(6)口干甚则口渴;(7)舌体胖大甚至边有齿痕或舌体瘦小,或舌质淡或红,或舌苔薄少或花剥,或脉沉细或细弱或细数。符合(1),且具备(2)(3)(4)中 2 项及(5)(6)(7)中 2 项,即可诊为气阴两虚证。以专家经验辨证作为“金标准”,对这一诊断方法进行验证^[5],气阴两虚证的敏感度为 66.67%、特异度 94.71%,与其他证型相比,气阴两虚证的诊断效能偏低。

2.2 冠心病阴虚证相关的诊断标准

贾振华等^[6]基于络病理论,提出了“脉络-血管系统病”辨证诊断标准,从病位、病性、病人危险因素以及病势四个方面对患者进行综合评价。心络瘀阻即现代医学的冠心病心绞痛(除外变异型心绞痛),其病位通过三个主要症状进行评价:胸痛,胸闷,心悸;病性评价中阴虚证满 7 分即可诊断:潮热

盗汗(3),五心烦热(3),失眠(3),多梦(3),腰膝酸软(2),少苔或无苔(1),脉细数(1)。患者危险因素包括年龄、体质指数、饮食、情志、血压、血糖、血脂等,也是以计分的方式进行评价。病势部分根据判别公式进行计算,分别将病位、病性、患者危险因素的评分代入不同公式,通过得分进行判断。这一诊断标准力求把整体与局部、定性与定量有机结合,而不失中医辨证论治的特色。

李东涛等^[7]应用文献学、专家问卷以及临床调查的方法,拟定了冠心病中医基本证候诊断标准,分为定性诊断和定位诊断,定性诊断中阴虚证的诊断标准为:具备主症 1 项,或次症 2 项;主症包括:(1)心胸隐痛,时作时止,久发不愈;(2)五心烦热;次症包括:(1)潮热;(2)盗汗;(3)心悸易惊,失眠,多梦;(4)舌嫩红/少苔;(5)脉细数。定位诊断中以心为例:具备以下 1 项即可:(1)心胸疼痛;(2)心悸;(3)失眠/多梦/心中烦乱;(4)脉结/代/促。

此外,有学者通过分析冠心病患者问诊资料与中医辨证关系^[8],发现性别和年龄是辨证的重要相关因素,女性辨证为阴虚型者多见,年龄 ≥ 65 岁者辨证为阴虚型者多见。

2.3 阿尔茨海默病阴虚证相关的诊断标准

刘宁等^[9]通过对阿尔茨海默病患者的四诊信息进行统计,归纳出证候要素和病位要素;将出现频次高的症状与证候要素做回归分析,根据证候要素与症状的相关关系,经过 Fisher 判别公式进行统计学处理,判断得出证型及累计频次。最终形成 9 个复合证型的诊断标准,其中心肝阴虚证辨证要点为:智能减退、记忆力减退、表情呆滞、神情淡漠、思维迟钝、心悸少寐、潮热烦躁、两目昏花、耳鸣耳聋,舌质红或干,少津,脉沉细或兼数。

2.4 小儿反复呼吸道感染阴虚证相关的诊断标准

王力宁等^[10]通过文献研究确立了小儿反复呼吸道感染的 5 个基本中医证型(营卫失调、肺脾气虚、脾肺阴虚、脾虚肝旺、脾肾两虚)和主要症状、体征,并收集了 438 份病例的辨病、辨证、症状体征分度资料,采用 Logistic 回归模型,计算症状对各个证型预测的符合率;通过 Bayes 判别分析,对证候进行分析,最终确定 15 个症状为辨证分型的主要依据,并基于这 15 个症状得出 5 个证型的判别函数式,可作为证型的定量诊断标准。

3 证候诊断量化方法探讨

证候是对疾病病理变化本质的概括,是辨证的

结果和论治的依据。目前,研究者多从症状入手研究证候,而舌象、脉象可以借助信息化设备进行评价。量化诊断对建立更加准确的证候诊断标准至关重要,现将量化方法的研究综述如下。

3.1 症状的量化研究

中医证候诊断标准化经历了由定性到定量的过程,起初单纯依靠专家辨证,然后出现了半定量诊断方法,到现在发展为运用流行病学调查、数理统计、计算机等多学科结合的方法进行量化诊断,对许多疾病证候诊断的研究进行了积极的尝试。问诊信息的分析是证候诊断中最关键的环节,现对问诊信息的量化方法进行总结,并分析目前仍存在的问题。

3.1.1 症状的量化方法 要对症状进行量化诊断,首先需要建立证-症对应关系,即确定哪些症状对证候具有诊断意义,通常有两类方法^[11]:一类是对相应领域的文献资料进行分析,然后结合临床实际制定专家问卷,运用 Delphi 法确定证-症对应关系;另一类是通过使用数学方法对临床资料进行分析,建立证-症对应关系,常用的统计方法有频次法、构成比法、Logistic 回归、聚类分析和主成分分析法、条件概率法、因子分析、判别分析、模糊数学、隐变量分析等。

在建立了证-症对应关系基础之上,再进行症状的量化诊断。目前最常用的方法是对相关因素赋分,累加之后与阈值对比作出判断,根据相关因素对证型贡献度大小进行赋分的方法有卡方检验、频数表、频数优势法、条件概率转换法等^[12],其他用以确定权重系数的数理统计方法还有逐步线性回归、Logistic 回归、判别分析、因子分析等^[11],也有通过专家问卷进行赋分的方法^[13]。而阈值的确定同样需要依靠统计学方法,包括多元逐步回归分析、最大似然判别法、参考值估计法等^[12],还有学者提出 ROC 曲线法,以使临界值的确定达到最佳灵敏度和特异度的组合^[14]。

除了赋分法,目前用于量化诊断的还有判别公式法,即通过临床数据统计分析,建立各证候的判别函数,将各症状分值代入计算,把各病例归入到函数值最大的一类^[13]。

3.1.2 症状量化研究存在的问题 文献检索发现,多数现行的辨证标准都采取“主症+次症”或直接几项症状组合的诊断模式,而没有实现量化,这会导致该标准在进行临床疗效的判断时受到限制,而无法在研究中被广泛运用。

有学者在制定诊断标准时,通过文献研究和临床资料统计分析确定数个复合证型,以此为基础建立复合证型的诊断标准,但受样本量的局限,临床资料并不能恰当反映临床患者可能出现的所有证型,因此使用复合证型作为诊断标准存在局限性。随着“证素”概念的提出,使得辨证诊断有了可以囊括所有证型的可能。证素辨证先采用“降维”的办法,把复杂的证候分解成简单的证素,再采用“升阶”的办法,进行证素组合,建立证候诊断标准^[11]。但证素又分为病性证素和病位证素,多个病性或病位证素组合时,并不遵循一定的规律,这样的组合具有不确定性,会给研究带来一定难度。周铁成等^[15]基于肺癌热证研究,提出以单一证素有序组合为基础的多层级热证诊断标准模式,逐级判断虚实、病性和病位,避免了证素组合的混乱,使得掌握证素间组合规律有了可能。

此外,症状名称标准化对实现证候诊断标准化十分重要,如何对复杂的临床症状称谓进行归纳,症状不同称谓所表述的含义是否相同、该如何界定,同一症状轻重程度如何判断,都是需要思考的问题。

在证候标准化的现代研究中,统计学方法的参与为量化标准的制定提供了基础。但在实际运用中,数理统计方法对中医证候标准化的研究适配性较差^[16],一方面临床资料往往不满足统计学模型对于数据的要求,另一方面,由某些统计学方法得出的结果与中医辨证的原则不相符。因此,研究中往往需要几种统计方法的联合应用,并且尚需挖掘适应中医证候数据特点的数理统计方法^[17]。

3.1.3 西方医学对症状评价的研究 西方医学症状评价的方法对中医症状量化的研究有一定启发。美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)近年提出了患者报告结局(patient reported outcomes, PRO)的概念, FDA 指南要求,用于 PRO 的方法均需实现量化,并且具有较好的信度、效度和反应性。中医重视患者的主观叙述, PRO 的应用与中医问诊存在相似之处。中医的大多数症状都不能很好的量化,然而 PRO 对量化有严格的要求,或许我们可以从西方医学的研究中吸取经验,运用到中医症状量表的设计当中。

Clark 等^[18]的一项文献研究,选择了五种治疗转移性去势治疗失败前列腺癌(mCRPC)的药物,分析 PRO 能否作为反映药物疗效的可靠指标。对量表进行评价,发现简明疼痛评估量表(BPI-SF)和前

列腺癌患者生命质量测定量表(FACT-P)是评价药物疗效最佳的选择。Clark 在对文献进行分析时还发现,“疲乏感”是 mCRPC 患者经常出现且与治疗具有相关性的症状,因此可以作为 PRO 的评价指标,但由于其无法准确量化,尚未被 FDA 推荐。目前有团队在进行“癌症疲乏程度评价”量表的研究,并计划将这一量表申请 FDA 认证。

3.2 舌象的量化研究

姜智浩等^[19]采用三种工具获取舌象信息:使用舌津液仪湿度探头测取舌体表面津液量;使用多普勒血流仪测量舌体血流灌注率;使用红外热像仪获取舌体红外热图像,并分析该图像红、绿、蓝色度值。对 48 例病人的舌象与辨证分型进行分析,结果显示,舌体色度、色温、舌津液、血流灌注率对证型的诊断有意义。郭睿等^[20]借助计算机自动识别技术进行舌诊研究,即在标准的采集环境下拍摄舌象图片,分别对舌质、舌苔进行识别和量化分析。此外,还有研究者设计并制作了不同的舌象采集装置^[21],为舌象的量化提供了条件。

3.3 脉象的量化研究

目前脉象的量化研究主要依靠脉诊仪进行,利用压力传感、光电传感等原理记录脉象图,结合多普勒超声测量桡动脉的各项参数,从脉位、脉数、脉形、脉势四个方面得出数字化、客观化指标^[22]。刘佳等^[23]通过研究沉脉的标准化,提出取脉的指力对判断沉脉十分关键,然而双手六部不能以相同的力度范围来判定沉脉,且生理性沉脉与病理性沉脉不能通过数据量化进行区别,同一个人的脉象受多种因素影响会随时波动,也为脉象量化的标准带来难度。这些问题尚不能通过脉诊仪来解决,脉象的量化还需要进一步研究。

尽管舌象、脉象的量化研究已经有所进展,但完全通过仪器对舌象、脉象进行分析存在一定的弊端。如何使仪器分析方法与人为干预有机结合,建立有说服力、不存在偏倚的标准,是笔者仍要思考的问题。

3.4 辅助检查对证候标准化的贡献

辅助检查结果能否应用于中医证候诊断,学者们持有不同的意见。李军等^[24]的文献研究发现实验室指标、冠脉造影、心电图、超声心动可作为冠心病患者辨证分型的客观指标;赵静等^[25]通过对原发性肺癌患者肿瘤标志物与中医证型关系的分析,发现 CEA、SCC、CYFRA21-1 在特定的证型中显著升高。而王力宁等^[26]对小儿反复呼吸道感染的研究结果显示,中医辨证分型与 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋

白之间尚看不出有相关性,故现代微观指标不能作为小儿反复呼吸道感染辨证分型的依据。由此可见,辅助检查能否用于辨证分型并没有达成一致的认识,仍需要大样本的临床研究来探寻其中的规律。

4 肺癌阴虚证诊断标准研究展望

肺癌是高发的恶性肿瘤,阴虚证是其常见证候,中医证候诊断标准化同样对指导中医治疗肺癌及其疗效判定有着重要的意义。

综合肺癌证候研究的文献,阴虚证在肺癌患者中的出现有一定的特点。例如,随着 TNM 分期的升高,阴虚证逐渐出现或加重^[27];不同的西医治疗对中医证型有影响,靶向治疗后阴虚证所占比例最高^[28];临床病理、肿瘤标志物、影像学检查与阴虚证都存在相关性^[27]。这些结论可为肺癌阴虚证诊断标准的研究提供参考。

对于研究方法,根据前面的文献叙述,笔者认为阴虚证诊断标准研究应以“证素”作为研究单元,借鉴多级诊断的模式,实现阴虚证全面的定性定位诊断。在进行症状的纳入、筛选时,将文献研究、专家问卷、统计学分析三种方法结合使用。进行症状量表设计时,引入“病人危险因素”,收集除典型症状外其他有意义的相关信息,如家族史、吸烟史、饮食习惯、情绪状态等。完成量表设计,可进行小样本量的调查,以评估量表的信度、效度和反应性。除此之外,由于“证”是动态变化的,故可在进行标准化研究的同时,对患者证型的演变进行前瞻性研究,定期随访,评估“证”能够保持相对稳定的时间,并揭示肺癌患者证型变化的规律。通过吸取其他研究的经验,争取在现有基础上,将肺癌阴虚证标准化的研究做得更加完善。

参 考 文 献

- [1] 王克穷,严惠芳,刘智斌,等.基于双层频权剪叉算法和 logistic 回归分析胃癌辨证标准的建立[J].中华中医药学刊,2011,29(2):297-299.
- [2] 王克穷,于明洋.浅探队列研究在胃癌辨证标准研究中的运用[J].天津中医药,2010,27(4):297-298.
- [3] 侯凤刚,凌昌全,赵钢,等.原发性肝癌肝阴虚证量化标准方法学研究[J].安徽中医学院学报,2005,24(5):8-11.
- [4] 李建生,王至婉,李素云.急性气管—支气管炎的中医证候诊断标准(2013 版)[J].中医杂志,2014,55(3):259-261.
- [5] 王至婉,李建生,李素云,等.急性气管—支气管炎证候诊断标准的考核验证[J].光明中医,2014,29(6):1181-1183.
- [6] 贾振华,吴以岭,高怀林,等.“脉络—血管系统病”辨证诊断标准[J].中医杂志,2007,48(11):1027-1032.
- [7] 李东涛,李洁,王剑,等.冠心病中医证候诊断规范研究[J].山东中医药大学学报,2011,35(2):117-120.
- [8] 文川,程伟.206 例心绞痛患者问诊资料与中医辨证关系的探讨[J].湖北中医杂志,2002,24(10):3-4.
- [9] 刘宁,郭蕾.基于流行病学研究的阿尔茨海默病中医证候分型研究[J].中华中医药学刊,2012,30(7):1495-1496+1697.
- [10] 王力宁,黄志碧,刘含,等.小儿反复呼吸道感染中医证候量表的建立与评价[J].中华中医药学刊,2009,27(7):1392-1396.
- [11] 赵晖,吴崇胜,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.
- [12] 姜君.中医证候量化诊断标准研究方法概况[J].中医学报,2010,25(1):94-96.
- [13] 龚燕冰,倪青,王永炎.中医证候研究的现代方法学述评(二)—中医证候的量化及数理统计方法[J].北京中医药大学学报,2007,30(1):5-8.
- [14] 吴崇胜,胡立胜,陈家旭.中医证候诊断临界值的确定方法新探[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(5):358-359,375.
- [15] 周铁成,郑巧,张培彤.热证诊断标准研究概述[J].中医杂志,2015,56(15):1339-1343.
- [16] 朱蕾蕾,蒋健.中医证候标准化研究概况[J].北京中医药大学学报,2008,31(8):515-518,521.
- [17] 李福凤,王忆勤.在证候标准化研究中数理统计思想和方法的应用概况[J].辽宁中医杂志,2007,34(2):148-151.
- [18] MJ Clark, N Harris, I Griebisch, et al. Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union[J]. Health and Quality of Life Outcomes 2014, (12)1:1-14.
- [19] 姜智浩,诸凯.舌象特征的量化研究[J].天津中医药,2008,25(6):456-458.
- [20] 郭睿,王忆勤,颜建军,等.中医舌诊的客观化研究[J].中国中西医结合杂志,2009,29(7):642-645.
- [21] 王睿清,范赵翔,王春颖,等.中医四诊数字化采集技术的研究现状[J].中医杂志,2013,54(1):77-80.
- [22] 赵兰平,牛欣,李海燕,等.基于脉动信息数字化的脉诊检测装置规范化探讨[J].北京中医药大学学报,2011,34(12):847-850.
- [23] 刘佳,汪南玥,于友华.沉脉主病及标准化探讨[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(6):716-718,730.
- [24] 李军,王阶,李海霞.冠心病心绞痛辨证分型研究概况与展望[J].辽宁中医杂志,2006,33(12):1659-1661.
- [25] 赵静,戴随,李会强.肿瘤标志物联检与肺癌诊断及肺癌与中医辨证分型关系探讨[J].陕西中医,2014,35(2):184-186.
- [26] 王力宁,蔡晓静,初晓,等.小儿反复呼吸道感染中医证候量表分型与免疫指标相关性的研究[J].广西医科大学学报,2009,26(4):519-522.
- [27] 陈艳斌,张培彤.肺癌中医阴虚证的研究进展[J].中国肿瘤,2010,19(3):179-183.
- [28] 屠洪斌,董志毅,王少墨,等.原发性肺癌中医证型规律与化疗及靶向治疗的相关性研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(9):1997-2001.

(收稿日期:2016-05-03)

(本文编辑:禹佳)