

基于复杂系统熵聚堆方法的卒中后认知障碍患者证候要素提取

杨思露 刘玥 陈爱萍 张允岭 韩朝鲁 李书珍

【摘要】 目的 研究卒中后认知障碍患者常见中医学症状表现及证候要素。**方法** 多中心协作共纳入轻度认知障碍和轻度痴呆患者 1451 例,其中轻度认知障碍组 838 例和轻度痴呆组 613 例,采用复杂系统熵聚堆方法进行症状规律分析,对比分析轻度认知障碍和轻度痴呆患者的中医症状,探讨其核心症状组合规律及证候要素。**结果** 熵聚堆方法分析发现轻度认知障碍 10 个症状集合群,轻度痴呆 12 个症状集合群,可提取的证候要素组合分别为肾虚、气虚、血瘀、脾肾不足、痰浊内阻;肾虚、痰浊内阻,气虚血瘀,脾肾不足、痰浊内阻,阴虚火旺。**结论** 卒中后认知障碍证候要素为气虚、血瘀、痰、阳虚、阴虚、火,其病位在脑,主要涉及肾、肝、脾三脏,病性属虚实夹杂。肾虚、气虚、血瘀、脾肾不足,痰浊内阻,阴虚火旺为卒中后认知障碍患者典型证型,阴虚火旺证患者伴随病情程度加重,逐渐凸显。

【关键词】 卒中; 认知障碍; 证候要素; 复杂系统熵聚堆

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.10.017

中风病作为现代社会的重大疾病,其防治及其相关基础性研究一直得到国家的重点支持^[1]。卒中后认知障碍是中风病常见并发症,近年来临床实践显示,中医药在改善其早期症状、延缓或阻止病情进展方面具有独特优势^[2],尽管相关研究取得了一定成果,但卒中后认知障碍的辨证分型一直缺乏客观、规范的标准,给临床中医辨证治疗卒中后认知障碍和中医现代研究带来很大的局限^[3-8]。证候^[9]是中医辨证论治的关键环节,由于构成证候的症状之间存在着非线性的复杂关系,应采用非线性的分析方法反映症状间相互作用的复杂关系^[10]。本研究按照临床流行病学的要求进行多中心、大样本的临床观察,收集 838 例卒中后轻度认知障碍患者及 613 例卒中后轻度痴呆患者常见的症状和舌脉信息,依据复杂系统熵聚堆方法^[11]提取相应卒中后轻度认知障碍和轻度痴呆的证候要素。报告如下。

基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项(201007002,201407100);北京市科技计划(Z111107056811040);北京中医药大学研究创新团队项目(2011-CXTD-23);首都临床特色应用研究(Z131107002213151)

作者单位:100029 北京中医药大学信息中心[杨思露(硕士研究生)、陈爱萍(本科生)、韩朝鲁(硕士研究生)、李书珍];北京中医药大学东方医院脑病科(刘玥、张允岭)

作者简介:杨思露(1994-),女,2016 级在读硕士研究生。研究方向:医学数据处理与数据挖掘。E-mail:531088970@qq.com

通信作者:李书珍(1964-),女,硕士,副研究员,世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会理事。研究方向:医学数据处理与数据挖掘。E-mail:shuzhenli2011@163.com

1 对象与方法

1.1 对象

本研究纳入病例来源于 2011 年 1 月~2013 年 9 月北京中医药大学东方医院、中国中医科学院望京医院、长春中医药大学附属医院、山东中医药大学附属医院、河北医科大学中医院、北京大学人民医院、重庆市中医院、北京市顺义区中医医院、北京市丰台区右安门社区卫生服务中心、北京市丰台区蒲黄榆社区卫生服务中心、北京市丰台区方庄社区卫生服务中心、山东省日照市中医院、北京市丰台区兴隆中医医院、厦门市中医院 14 个医疗机构。共纳入轻度认知障碍和轻度痴呆患者 1451 例,其中轻度认知障碍组 838 例和轻度痴呆组 613 例。

1.2 诊断标准

脑梗死诊断参照 2010 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[12]。认知障碍诊断参照 2006 年美国神经病学和卒中协会/加拿大卒中网络(NINDS/CSN)制定的统一标准^[13]。

1.3 纳入、排除标准

纳入标准:符合诊断标准;脑梗死后 2 周~6 个月;意识清楚,有足够的视觉、听觉能力,可配合神经心理学测评。

排除标准:非脑血管病(如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、帕金森病、脑外伤、脑出血、脑炎、甲状腺功能减低等)导致的认知损害。确诊的抑郁症或汉密尔顿抑郁量表(HAMD17 项)评分 ≥ 17 分。有明显神经系统局灶症状与体征,或其他躯体疾病,不能完成神经心理学检测。中、重度痴呆。

1.4 数据库建立

项目组与中国科学院自动化研究所及北京中医药大学信息中心合作,建立网络数据管理平台,承担数据录入、审核、导出及管理工作,加强临床研究的数据管理和监控。中医四诊信息包括症状 64 项,舌象 20 项,脉象 10 项。其中,症状 64 项:由专家组结合文献和临床经验制定,包含了心、肝、脾、肺、肾等多病位,气、血、阴、阳等多种病性的代表症状,包括头晕、头痛等临床信息;舌象 20 项:根据舌象基本要素为纲,以基本要素的类型为目,进行全面的信息采集,舌象设置包括:舌色、舌形、舌苔、舌下脉络四个部分;脉象 10 项,脉象设置包括:位置、至数、粗细、长短、强弱、硬度、流利度等基本要素。

1.5 统计学处理

采用复杂系统熵聚堆方法,计算每一个症状变量与其他变量之间的关联度系数,对于每一个变量,根据与其他变量关联度系数的大小关系,将系数最大的前 N 个变量称为该变量的“亲密变量”。如果两个变量互为“亲密变量”,那么

这两个变量呈正相关;如果 3 个变量之间任意两个变量都是正相关的,则此 3 个变量就聚成一堆,依此类推,直到算法收敛,即不能再往堆里加入任何元素了。根据以上方法,在 Matlab 7.0 平台上编写程序,进行运算处理,得出最常见的症状组合,进而分析证候属性,作为证候要素存在的依据。

2 结果

2.1 838 例轻度认知障碍患者常见症状出现频次分布情况

838 例轻度认知障碍患者常见症状进行排序,得到 94 个症状频次从高到低的排序。其中出现率高于 10% 的症状有 57 个,出现频次前 5 位分别是脉弦、舌苔白、头晕、舌苔薄、乏力,见表 1。

2.2 613 例轻度痴呆患者常见症状出现频次分布情况

613 例轻度痴呆患者常见症状进行排序,得到 94 个症状频次从高到低的排序。其中出现率高于 10% 的症状有 66 个,出现频次前 5 位分别是脉弦、头晕、乏力、舌苔白、舌黯,见表 2。

表 1 轻度认知障碍患者症状出现率高于 10% 的症状统计

| 序号 | 症状名称 | 频次 | 出现率 | 序号 | 症状名称 | 频次 | 出现率 |
|----|--------|-----|--------|----|--------|-----|--------|
| 1 | 脉弦 | 567 | 67.66% | 30 | 口苦 | 201 | 23.99% |
| 2 | 舌苔白 | 515 | 61.46% | 31 | 胸闷 | 190 | 22.67% |
| 3 | 头晕 | 458 | 54.65% | 32 | 肢体笨拙 | 189 | 22.55% |
| 4 | 舌苔薄 | 429 | 51.19% | 33 | 口渴 | 187 | 22.32% |
| 5 | 乏力 | 414 | 49.40% | 34 | 脉沉 | 182 | 21.72% |
| 6 | 失眠 | 391 | 46.66% | 35 | 心悸 | 180 | 21.48% |
| 7 | 舌黯 | 371 | 44.27% | 36 | 齿摇 | 177 | 21.12% |
| 8 | 脉滑 | 353 | 42.12% | 37 | 面色晦暗 | 173 | 20.64% |
| 9 | 多梦 | 328 | 39.14% | 38 | 口黏腻 | 170 | 20.29% |
| 10 | 视物模糊 | 287 | 34.25% | 39 | 头重如裹 | 161 | 19.21% |
| 11 | 神疲 | 285 | 34.01% | 40 | 肢体疼痛 | 151 | 18.02% |
| 12 | 气短 | 284 | 33.89% | 41 | 舌质齿痕 | 148 | 17.66% |
| 13 | 头痛 | 279 | 33.29% | 42 | 腹胀 | 147 | 17.54% |
| 14 | 耳鸣 | 271 | 32.34% | 43 | 善太息 | 147 | 17.54% |
| 15 | 目涩 | 269 | 32.10% | 44 | 舌苔厚 | 144 | 17.18% |
| 16 | 舌苔腻 | 266 | 31.74% | 45 | 咯痰 | 137 | 16.35% |
| 17 | 急躁易怒 | 260 | 31.03% | 46 | 畏寒肢冷 | 129 | 15.39% |
| 18 | 麻木 | 259 | 30.91% | 47 | 自汗 | 127 | 15.16% |
| 19 | 腰膝酸软/痛 | 251 | 29.95% | 48 | 言语謇涩 | 127 | 15.16% |
| 20 | 肢倦身重 | 247 | 29.47% | 49 | 舌胖 | 123 | 14.68% |
| 21 | 舌红 | 246 | 29.36% | 50 | 舌下脉络纡曲 | 116 | 13.84% |
| 22 | 舌淡红 | 242 | 28.88% | 51 | 胸胁胀痛 | 109 | 13.01% |
| 23 | 舌淡 | 229 | 27.33% | 52 | 口眼喎斜 | 101 | 12.05% |
| 24 | 舌苔黄 | 227 | 27.09% | 53 | 面色萎黄 | 100 | 11.93% |
| 25 | 脉细 | 226 | 26.97% | 54 | 尿后余沥 | 98 | 11.69% |
| 26 | 便秘 | 219 | 26.13% | 55 | 纳呆 | 96 | 11.46% |
| 27 | 夜尿频多 | 213 | 25.42% | 56 | 面红 | 96 | 11.46% |
| 28 | 形体肥胖 | 210 | 25.06% | 57 | 口臭 | 93 | 11.10% |
| 29 | 口唇紫暗 | 206 | 24.58% | | | | |

表 2 轻度痴呆患者症状出现率高于 10% 的症状统计

| 序号 | 症状名称 | 频次 | 出现率 | 序号 | 症状名称 | 频次 | 出现率 |
|----|--------|-----|--------|----|--------|-----|--------|
| 1 | 脉弦 | 385 | 62.81% | 34 | 脉沉 | 154 | 25.12% |
| 2 | 头晕 | 346 | 56.44% | 35 | 舌淡红 | 153 | 24.96% |
| 3 | 乏力 | 333 | 54.32% | 36 | 口黏腻 | 148 | 24.14% |
| 4 | 舌苔白 | 322 | 52.53% | 37 | 舌质齿痕 | 146 | 23.82% |
| 5 | 舌黯 | 319 | 52.04% | 38 | 头重如裹 | 138 | 22.51% |
| 6 | 失眠 | 296 | 48.29% | 39 | 肢体疼痛 | 134 | 21.86% |
| 7 | 舌苔薄 | 287 | 46.82% | 40 | 口渴 | 132 | 21.53% |
| 8 | 神疲 | 276 | 45.02% | 41 | 腹胀 | 129 | 21.04% |
| 9 | 肢体笨拙 | 258 | 42.09% | 42 | 舌苔厚 | 127 | 20.72% |
| 10 | 舌苔腻 | 253 | 41.27% | 43 | 口苦 | 124 | 20.23% |
| 11 | 脉滑 | 248 | 40.46% | 44 | 心悸 | 123 | 20.07% |
| 12 | 气短 | 247 | 40.29% | 45 | 舌下脉络纡曲 | 120 | 19.58% |
| 13 | 视物模糊 | 238 | 38.83% | 46 | 舌淡 | 118 | 19.25% |
| 14 | 目涩 | 234 | 38.17% | 47 | 口眼喎斜 | 116 | 18.92% |
| 15 | 舌红 | 233 | 38.01% | 48 | 舌胖 | 114 | 18.60% |
| 16 | 肢倦身重 | 231 | 37.68% | 49 | 自汗 | 109 | 17.78% |
| 17 | 多梦 | 231 | 37.68% | 50 | 尿后余沥 | 104 | 16.97% |
| 18 | 头痛 | 222 | 36.22% | 51 | 善太息 | 101 | 16.48% |
| 19 | 麻木 | 214 | 34.91% | 52 | 排便无力 | 101 | 16.48% |
| 20 | 急躁易怒 | 214 | 34.91% | 53 | 面色萎黄 | 101 | 16.48% |
| 21 | 言语謇涩 | 210 | 34.26% | 54 | 口臭 | 95 | 15.50% |
| 22 | 舌苔黄 | 209 | 34.09% | 55 | 畏寒肢冷 | 92 | 15.01% |
| 23 | 耳鸣 | 209 | 34.09% | 56 | 舌瘀点、瘀斑 | 87 | 14.19% |
| 24 | 口唇紫暗 | 199 | 32.46% | 57 | 尿急 | 81 | 13.21% |
| 25 | 腰膝酸软/痛 | 197 | 32.14% | 58 | 纳呆 | 80 | 13.05% |
| 26 | 便秘 | 197 | 32.14% | 59 | 面红 | 77 | 12.56% |
| 27 | 夜尿频多 | 188 | 30.67% | 60 | 胸胁胀痛 | 76 | 12.40% |
| 28 | 齿摇 | 176 | 28.71% | 61 | 小便短赤 | 71 | 11.58% |
| 29 | 脉细 | 166 | 27.08% | 62 | 脉数 | 68 | 11.09% |
| 30 | 形体肥胖 | 165 | 26.92% | 63 | 眼眶青黑 | 66 | 10.77% |
| 31 | 面色晦暗 | 163 | 26.59% | 64 | 形体消瘦 | 66 | 10.77% |
| 32 | 咯痰 | 159 | 25.94% | 65 | 脉涩 | 64 | 10.44% |
| 33 | 胸闷 | 155 | 25.29% | 66 | 小便清长 | 63 | 10.28% |

2.3 复杂系统熵聚堆方法对 94 个轻度认知障碍症状聚堆分类及证候要素提取

经复杂系统熵聚堆方法对卒中后轻度认知障碍的 94 个症状聚堆可分出 10 组,病性要素以痰湿、阴虚、阳虚为主,病位主要在肝、肾。多数组别涉及“阴虚”证素。见表 3。

2.4 复杂系统熵聚堆方法对 94 个轻度痴呆症状聚堆分类及证候要素提取

经复杂系统熵聚堆方法对卒中后轻度痴呆的 94 个症状聚堆可分出 12 组,病性要素以阴虚、阳虚、火热、血瘀为主,病位主要在肝、肾、脾。多数组别涉及“阴虚”证素。见表 4。

3 讨论

病、证、证候要素三者密不可分,病的概念范畴最大,可

表现为具有动态演变规律的各个阶段证候及其相应症状。证是对疾病本质的高度总结与概括,证候要素是构成证候的最小单元^[9],主要包含病位和病性要素两大类。病位及病性要素的动态组合便构成了证,从而有助于实现灵活地指导临床辨证。因此证、证候要素分别是衔接病与证,证与症状的关键环节^[14]。郭蕾等^[9]曾提出,证候是一个非线性的复杂巨系统,具有“内实外虚,动态时空,多维界面”的特征,研究的基本途径之一便是通过“降维升阶”,以构成证候的基本证候要素为切入点,根据不同证候要素的组合,确定证型的诊断。复杂系统熵聚类则是非线性数据挖掘处理较常用的方法之一,且广泛应用于多种疾病的证候要素提取^[11,15],体现了其方法的优越性——基于数据变量间内在关联属性,

发现并总结其特性与规律。

表 3 复杂系统熵聚堆方法对 94 个轻度认知障碍症状聚堆分类及证候要素提取

| 组别 | 症状群 | 证候要素 | 脏腑定位 |
|------|-----------------------|------|------|
| 1 组 | 舌苔腻,舌苔薄,舌苔燥,舌苔厚 | 痰湿 | — |
| 2 组 | 舌苔薄,舌红,舌苔白,舌淡 | — | — |
| 3 组 | 咳嗽时遗尿,尿急,齿摇,尿后余沥 | 阳虚 | 肾 |
| 4 组 | 咳嗽时遗尿,齿摇,尿后余沥,夜尿频多 | 阳虚 | 肾 |
| 5 组 | 舌红,舌苔白,舌淡红,舌苔黄 | — | — |
| 6 组 | 舌红,舌苔白,舌淡红,舌淡 | — | — |
| 7 组 | 肢体笨拙,肢倦身重,麻木,肢体疼痛 | 阴虚 | 肾 |
| 8 组 | 肢倦身重,畏寒肢冷,肢体疼痛,腰膝酸软/痛 | 阴虚 | 肾 |
| 9 组 | 吞酸嘈杂,畏寒肢冷,肢体疼痛,腰膝酸软/痛 | 阴虚 | 肾、胃 |
| 10 组 | 视物模糊,畏寒肢冷,肢体疼痛,腰膝酸软/痛 | 阴虚 | 肝、肾 |

表 4 复杂系统熵聚堆方法对 94 个轻度痴呆症状聚堆分类及证候要素提取

| 组别 | 症状群 | 证候要素 | 脏腑定位 |
|------|---------------------|-------|-------|
| 1 组 | 口舌生疮,口苦,口黏腻,口臭 | 火热 | 心、肝、胃 |
| 2 组 | 脉弦,脉滑,脉细,脉弱 | 阴虚 | — |
| 3 组 | 脉弦,舌少津,脉细,脉弱 | 阴虚 | 肝 |
| 4 组 | 脉数,舌红,舌苔白,舌苔少或无 | 阳虚 | 肾 |
| 5 组 | 目涩,耳鸣,视物模糊,腰膝酸软/痛 | 阴虚 | 肝、肾 |
| 6 组 | 目涩,耳鸣,视物模糊,口渴 | 阴虚 | 肝、肾 |
| 7 组 | 胸闷,善太息,心悸,胸胁胀痛 | 气滞+火热 | 肝、心 |
| 8 组 | 舌质红,舌苔白,舌质淡红,舌苔黄 | 阴虚 | 肾 |
| 9 组 | 肢倦身重,气短,神疲,乏力 | 气虚 | 脾 |
| 10 组 | 肢倦身重,气短,神疲,肢体疼痛 | 气虚 | 脾 |
| 11 组 | 肢倦身重,气短,肢体疼痛,腰膝酸软/痛 | 阴虚 | 肾 |
| 12 组 | 脉涩,舌瘀点、瘀斑,舌下脉络迂曲,舌黯 | 血瘀 | — |

卒中后认知障碍属中医“呆病”范畴。因其早期临床表现较轻、病程较长、进展缓慢,易被患者及其家属,甚至医生所忽视,若不及早识别与控制,转化成中重度痴呆风险极高。中医虽对卒中的基本病机认识较为明确,但对卒中后认知障碍的病因病机学认识尚处于探索阶段。本研究通过大样本、多中心、多地域、多层次协作的网络式系统研究,对纳入病例的四诊信息进行降维升阶处理,提取证候要素后发现,气虚、血瘀、痰、阳虚、阴虚、火为本病基本病理要素,其病位在脑,主要涉及肾、肝、脾三脏,次要为心,病性属虚实夹杂。再次

印证前人对此病证候要素的探索^[2]。肾虚、气虚血瘀、脾肾不足,痰浊内阻,阴虚火旺为卒中后认知障碍患者典型证型,阴虚火旺证患者伴随病情程度不断加重,逐渐凸显。

此结论有助于明确疾病本质及病机演变特点,为中医早期防治卒中后认知障碍提供有力抓手,有助于慢病防治工作的前移和下沉。尽管如此,卒中后认知障碍证候学研究目前仍处起步阶段,下一步工作中仍需进一步扩大样本量,借助数据挖掘工具,深入探索常见证型分布与证候演变规律。

参 考 文 献

[1] 马斌,高颖. 中风病发病第 7 天和第 14 天证候要素演变规律初步研究[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(12):1561-1563.

[2] 刘玥,金香兰,薛斐然,等. 基于因子分析脑梗死后认知障碍中医证候要素研究[J]. 北京中医药,2015,34(2):83-87.

[3] 陈宝鑫,金香兰,郭蓉娟,等. 血管源性轻度认知障碍合并代谢综合征患者的认知障碍特点和中医证候特征[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):374-378.

[4] 杨帆. 中风后认知障碍的危险因素及中医证素分析[D]. 济南:山东中医药大学,2013.

[5] 牛焕敏,张允岭,金香兰,等. 中风后认知障碍不同状态中医症状的对比分析[J]. 北京中医药,2014,33(7):488-491.

[6] 史凌云. 探讨中风恢复期血管性认知功能障碍的发病特点[D]. 济南:山东中医药大学,2014.

[7] 刘玥,张允岭,金香兰,等. 基于决策树法缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作患者血瘀证识别模式比较研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1723-1727.

[8] 余学杰,李书珍,李晓燕,等. 中风病“火毒”证候分析[J]. 中医学报,2015,30(2):222-224.

[9] 郭蕾,王永炎,张志斌. 关于证候概念的诠释[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(2):5-8.

[10] 王嘉麟,郭蓉娟,陈建新,等. 基于复杂系统熵聚堆方法的抑郁症患者证候要素提取[J]. 北京中医药,2010,29(4):249-251.

[11] 赵燕. 基于多种无监督数据分析方法的证候要素提取研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.

[12] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2010,2(4):50-59,69.

[13] 赵仁亮,谭纪萍,秦海强,等. 2006 年 NINDS/CNS 关于血管性认知功能障碍统一标准的建议[J]. 中国卒中杂志,2007,2(6):513-521.

[14] 凌昌全. 关于中医证候研究的几点想法[J]. 中西医结合学报,2004,2(2):86-89.

[15] 李海霞,孙占全,王阶,等. 基于扩展熵的无监督聚类的中医辨证[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(8):627-629.

(收稿日期: 2016-10-14)

(本文编辑: 王馨瑶)