

基于隐结构结合系统聚类的脓毒症 常见证候分布研究

郭宇豪¹ 春柳^{1,2} 王佳佳^{1,2} 雷斯媛¹ 李建生^{1,2}

¹河南中医药大学,呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心,河南省中医药防治呼吸病重点实验室,河南郑州 450046; ²河南中医药大学第一附属医院呼吸科,河南郑州 450000

通信作者:李建生, Email: li_js8@163.com

【摘要】目的 基于文献数据挖掘初步揭示脓毒症常见证候的分布。**方法** 计算机检索中国知网、维普数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库收录的脓毒症证候分析相关文献,提取相关信息,建立数据库。采用频数描述脓毒症常见证候及症状特征;采用 Lantern 5.0 软件,基于两步隐树分析 LTM-EAST 算法,对频次 ≥ 10 的症状构建隐结构模型,通过综合聚类推断出潜在证候;选取频率 $> 5\%$ 的症状进行因子分析,对得到的公因子进行系统聚类分析,根据结果推断潜在证候;综合以上结果分析脓毒症常见证候及其临床特征。**结果** 共纳入文献 792 篇,证候记录为 961 条,症状记录为 877 条。规范后涉及证候 48 个,出现频率较高的有血瘀证、阳明腑实证、痰热内闭证、阳气暴脱证等,分别为 12.70% (122/961)、9.68% (93/961)、9.47% (91/961)、7.80% (75/961);规范后涉及症状 179 个,出现频率较高的有高热、舌红、口渴、烦躁等,分别为 27.82% (244/877)、27.36% (240/877)、27.25% (239/877)、25.54% (244/877)。隐结构分析得到 43 个隐变量,结合专业知识综合聚类,得出血瘀证、阳明腑实证、痰热壅肺证、热毒入营证、阴虚内热证、阳气暴脱证、气虚证、阳虚证、痰浊阻滞证、湿热蕴脾证、热毒炽盛证、邪陷肺卫证 12 个潜在证候。因子分析得到 25 个公因子,经系统聚类推断出心阳虚证、痰热壅肺证、阳明腑实证、阳气暴脱证、热毒炽盛证、脾肾阳虚证、气虚证、痰热阴伤证、气虚血瘀证、气阴两虚证、邪陷肺卫证、热闭心包证 12 个潜在证候。根据中医常见证候及其症状特征的确定标准,最终得到脓毒症的 9 个常见证候,热毒炽盛证、血瘀证、阳明腑实证、痰热壅肺证、热毒入营证、邪陷肺卫证、气阴两虚证、气虚证、阳气暴脱证。**结论** 脓毒症的常见证候的症状特征显著,可为脓毒症证候诊断标准的制定提供依据。

【关键词】 脓毒症; 隐结构分析; 因子分析; 证候; 症状

基金项目: 中医药传承与创新“百千万”人才工程——岐黄工程首席科学家项目(2021-7); 国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-202206); 河南省特色骨干学科中医学第二批学科建设项目(STG-ZYX03-202123)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.005

Study on the distribution of common syndromes of sepsis based on latent structure combined with system clustering analysis

Guo Yuhao¹, Chun Liu^{1,2}, Wang Jiajia^{1,2}, Lei Siyuan¹, Li Jiansheng^{1,2}

¹Co-construction Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China; ²Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China

Corresponding author: Li Jiansheng, Email: li_js8@163.com

【Abstract】Objective To explore the distribution of common syndromes in sepsis based on literature data mining. **Methods** The literature related to sepsis symptoms analysis included in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), VIP database (VIP) and Wanfang Data were searched by computer to extract relevant information and establish a database. Analysis of common syndromes and symptoms of sepsis by frequency statistics. Based on LTM-EAST algorithm of two-step hidden tree analysis, a symptom hidden structure model with frequency ≥ 10 was constructed by Lantern 5.0 software, and potential syndromes were inferred through comprehensive clustering. Symptoms with frequency $> 5\%$ were selected for factor analysis, common factors were extracted for further systematic cluster analysis, and potential syndromes were inferred according to the results. Based on the above results, the common syndromes and clinical characteristics of sepsis were analyzed. **Results** A total of 792 literatures and 961 syndromes records and 877 symptoms records were included, involving 48 syndromes after the regulation, with high frequency of pattern of blood stasis, pattern of yangming fu-organ excess, pattern of internal block of the heart orifices due to phlegm and heat, pattern of yang prostration, etc. The frequencies were 12.70% (122/961), 9.68% (93/961), 9.47% (91/961) and 7.80% (75/961). It involved 179 symptoms after the regulation, including high fever, red tongue, thirst, dysphoria, etc. The frequencies were 27.82% (244/877), 27.36% (240/877), 27.25% (239/877), 25.54% (244/877). Forty-three hidden variables were obtained through implicit structure analysis, according to professional

knowledge, 12 potential syndromes were obtained by comprehensive clustering, including pattern of blood stasis, pattern of yangming fu-organ excess, pattern of phlegm and heat congesting in the lung, pattern of fire toxin entering the nutrient phase, pattern of Yin deficiency with exuberant heat, pattern of Yang prostration, pattern of Qi deficiency, pattern of Yang deficiency, pattern of turbid phlegm obstructing the lung, pattern of damp-heat encumbering the spleen, pattern of intense exuberant heat toxin, pattern of pathogenic factors repressing defensive Qi of lung. Twenty-five common factors were obtained by factor analysis, and 12 potential syndromes were inferred by systematic clustering, including pattern of heart-Yang deficiency, pattern of phlegm and heat congesting in the lung, pattern of yangming fu-organ excess, pattern of Yang prostration, pattern of intense exuberant heat toxin, pattern of Yang deficiency in spleen and kidney, pattern of Qi deficiency, pattern of phlegm and heat damaging Yin, pattern of Qi deficiency with blood stasis, pattern of Qi and Yin deficiency, pattern of pathogenic factors repressing defensive Qi of lung, and pattern of heat sinking into the pericardium. According to the standard of common traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and their symptom characteristics, 9 common syndromes of sepsis were finally obtained, including pattern of intense exuberant heat toxin, blood stasis, pattern of yangming fu-organ excess, pattern of phlegm and heat congesting in the lung, pattern of fire toxin entering, pattern of pathogenic factors repressing defensive Qi of lung, pattern of Qi and Yin deficiency, pattern of Qi deficiency, pattern of Yang prostration. **Conclusion** The symptoms and characteristics of common syndromes of sepsis are significant, which can provide evidence for the syndrome diagnosis standard of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Latent structure analysis; Factor analysis; Syndrome; Symptom

Fund program: Chinese Medicine Inheritance and Innovation "Hundred and Ten Million" Talent Project: Chief Scientist of Qi-Huang Project (2021-7); National Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Team Project (ZYYCXTD-C-202206); The second batch of discipline construction project of Characteristic backbone discipline of Traditional Chinese medicine in Henan Province (STG-ZYX03-202123)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.005

脓毒症是一种由感染引起的生理、病理和生化异常综合征,是临床危重患者死亡的主要原因和公认的全球医疗卫生挑战^[1]。目前临床以西医治疗为主,但抗感染治疗所使用的抗菌药物造成耐药菌产生和不良反应的发生,降低了脓毒症的临床疗效和患者的生活质量^[2-3]。中西医结合治疗方案可截断、扭转脓毒症患者病情发展态势,明显降低病死率^[4-5]。然而脓毒症中医证候相关研究较为薄弱,尚无统一、规范的证候分类与诊断标准,在一定程度上影响了中医规范化诊疗及优势的发挥。本研究基于脓毒症中医证候相关文献,探索脓毒症中医常见证候分布及其症状特征,从而为脓毒症证候诊断标准的制定提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索:文献来源于中国知网、万方数据库、维普数据库及中国生物医学文献数据库中脓毒症相关文献。检索方式:以(“中医”“证”)和(“脓毒症”或“脓毒症休克”或“毒血症”或“菌血症”或“败血症”或“脓毒性休克”)为检索策略。检索时间为建立库至 2020 年 5 月 30 日。

1.2 文献纳入标准:①符合脓毒症 3.0^[1]诊断标准;②涉及明确的脓毒症中医证候及症状阐述。

1.3 文献排除标准:①重复发表的文献,仅取 1 篇;②无法获取全文的文献;③个案报告、理论研究、综述、动物实验等。

1.4 文献筛选与数据提取:由两位研究者严格依据

纳入和排除标准独立筛选文献后交叉核对,意见相左时由第三名研究者协商判定,最终确定合格文献。采用 SPSS 26.0 统计软件提取文献标题、发表时间、证候及症状等信息,建立数据库。

1.5 数据规范化处理:参照《中医临床诊疗术语:证候部分》^[6]《中医临床常见症状术语规范(修订)》^[7]《中医药学名词》^[8]对证候、症状名称进行规范,对内涵相同但名称不同的中医证候、症状名称进行统一,如“火热炽盛证”“热毒内盛证”统一规范为“热毒炽盛证”;“阳脱证”规范为“阳气暴脱证”;“痰热蕴肺证”规范为“痰热壅肺证”;“食少”规范为“纳差”;“面红”规范为“面赤”。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计软件对证候、症状进行频数与频率描述,并对频次>30 次的症状进行因子分析,用最大方差旋转法得出因子载荷矩阵;对得到的公因子进行系统聚类分析,结合树状图推断出潜在证候。采用 Lantern 5.0 软件^[9],基于双步隐树分析 LTM-EAST 算法,对频次≥10 次的症状进行模型学习、模型诠释;利用专业知识,对隐变量进行综合聚类分析,推断潜在证候。采用贝叶斯信息标准(Bayesian information criterion, BIC)评分评价模型的优势,通过负分计量,分值越大代表模型越好^[10]。

1.7 常见中医证候及其症状特征标准的确定

1.7.1 常见中医证候的确定条件:至少需满足其中 2 个条件:①频数描述中,频率≥5%的证候^[11];

②为系统聚类分析推断出的潜在证候；③为隐结构分析中综合聚类得出的证候^[12]。

1.7.2 常见中医证候症状的标准确定：至少需满足其中2个条件：①频数描述中，常见证候对应的构成比 $\geq 2\%$ 的症状^[13]；②系统聚类分析中，因子载荷系数 ≥ 0.3 的症状；③隐结构分析中，经综合聚类后，累计信息覆盖率达95%的症状^[14]。

2 结果

2.1 文献检索结果：共检索文献10 634篇，剔除重复文献3 865篇，阅读题目、摘要及进一步阅读全文后删除5 977篇，最终保留文献792篇，共2 732条记录（每篇文献中，每一证候及其症状的描述作为1条记录），证候记录为961条，症状记录为877条。

2.2 证候分布情况（表1）：规范后涉及证候48个，累计频次1 085次，频率较高的有血瘀证、阳明腑实证、痰热内闭证、阳气暴脱证、热毒入营证等。频次 > 20 次的证候分布中，血瘀证出现频率最高，痰浊阻滞证最少。

证候	频次(次)	频率(%)	证候	频次(次)	频率(%)
血瘀证	122	12.70	热毒闭肺证	41	4.27
阳明腑实证	93	9.68	阳虚证	40	4.16
痰热内闭证	91	9.47	虚实夹杂证	33	3.43
阳气暴脱证	75	7.80	阴阳两虚证	27	2.81
热毒入营证	65	6.76	痰瘀内阻证	25	2.60
气虚证	64	6.66	津液亏虚证	22	2.29
气阴两虚证	56	5.82	痰热壅肺证	22	2.29
热毒炽盛证	55	5.72	痰浊阻滞证	21	2.19
阴虚内热证	45	4.68			

2.3 症状分布情况（表2）：规范后涉及症状179个，累计频次7 160次，频率 $> 5\%$ 的症状分布较高的有高热、舌红、口渴、烦躁、神昏等。

2.4 因子分析与系统聚类分析

2.4.1 因子分析：选取频次 > 30 次的69个症状进行因子分析，取样适切性量数(Kaiser-Meyer-Olkin, KMO)为0.639, > 0.5 ($P < 0.001$), 提示变量之间不独立, 可进行因子分析。用最大方差旋转法获得旋转因子载荷矩阵, 提取因子载荷系数 ≥ 0.3 的症状^[12], 共得到25个公因子, 记作 F_1, F_2, \dots, F_{25} 。

2.4.2 系统聚类分析（图1；表3）：基于组间连接方法, 进一步对25个公因子进行系统聚类分析, 获得树状图后, 截距选择为15.5, 共得到14类症

状组合。其中 F_{11} (肢体酸痛、斑疹)、 F_{21} (胸闷、胸痛、脉洪、脉弦)症状过少, 无法进行辨证, 予以剔除。最终得到12类有意义的症状组合, 分别记作 C_1, C_2, \dots, C_{12} , 并根据每个症状组合推断出12个潜在证候。

表2 877条脓毒症相关症状记录中频率 $> 5\%$ 的症状分布情况

症状	频次(次)	频率(%)	症状	频次(次)	频率(%)
高热	244	27.82	脉细数	85	9.69
舌红	240	27.36	舌淡	81	9.24
口渴	239	27.25	谵妄	80	9.12
烦躁	224	25.54	舌苔黄腻	79	9.01
神昏	198	22.58	气短	77	8.78
大便秘结	192	21.89	面赤	76	8.67
发热	185	21.09	四肢厥逆	75	8.55
腹胀	184	20.98	少苔	72	8.21
纳差	134	15.28	尿少	62	7.07
神疲	119	13.57	舌苔白	61	6.96
小便黄赤	116	13.23	脉微细欲绝	61	6.96
舌苔黄	111	12.66	肢体酸痛	60	6.84
气促	109	12.43	便溏	60	6.84
脉数	109	12.43	斑疹	56	6.39
咳嗽	109	12.43	舌有瘀点、瘀斑	55	6.27
舌红绛	108	12.31	四肢不温	53	6.04
呕吐	108	12.31	痰色黄	52	5.93
精神萎靡	108	12.31	水肿	50	5.70
乏力	98	11.17	身体困重	49	5.59
脘腹痛	96	10.95	痰黏	46	5.25
气喘	91	10.38	胸闷	45	5.13
汗出	89	10.15	恶风寒	45	5.13
舌紫暗	86	9.81			

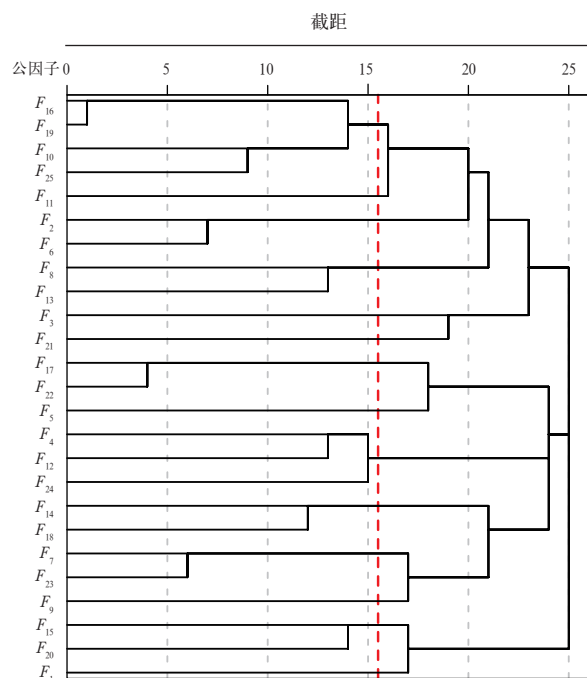


图1 基于隐结构结合系统聚类的脓毒症常见证候公因子聚类树状图

2.5 隐结构分析(图 2): 将频次≥10 次的 137 个症状作为显变量, 分别记作 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 \dots X_{137}$, 构建隐结构模型, 得到 43 个隐变量, 分别记作 $Y_0, Y_1, Y_2, Y_3 \dots Y_{42}$; 每个隐变量有 2~3 个隐类, 共 87 个隐类。隐结构模型的 BIC 评分为 -21 121.74 分。

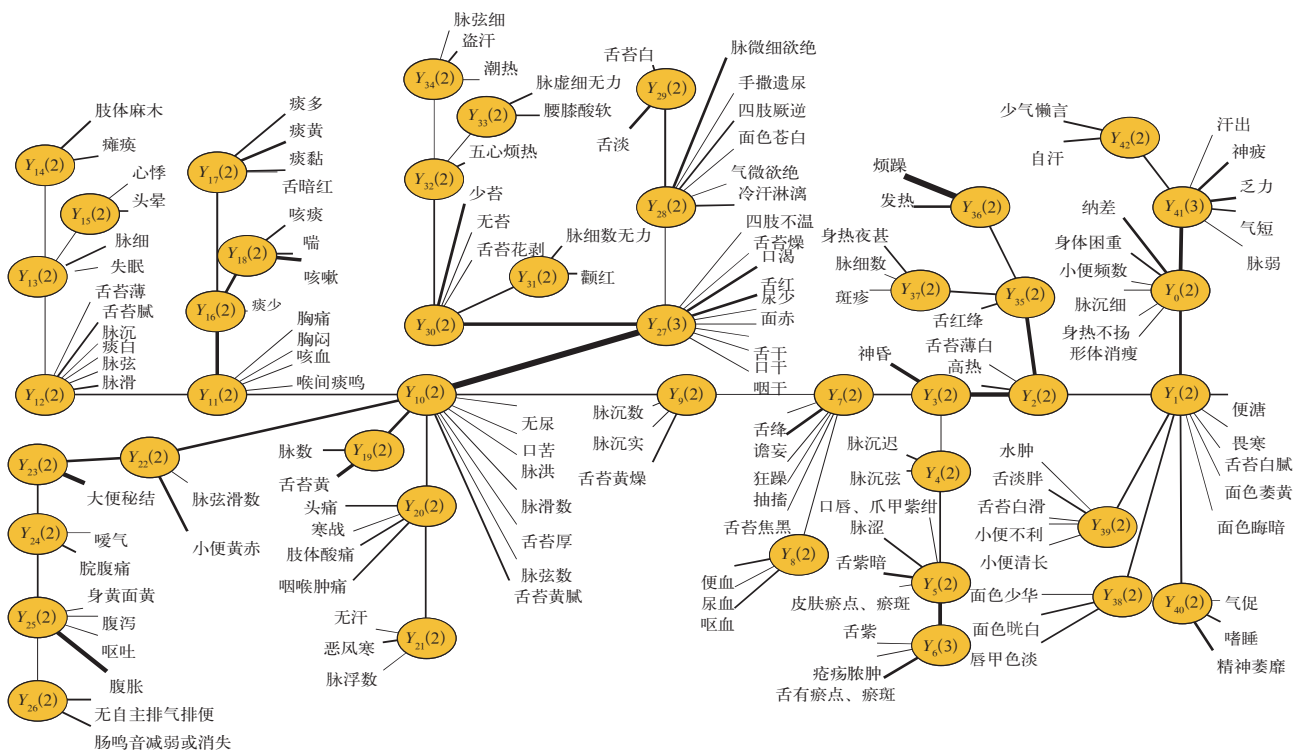
模型诠释: 将初步得到的 43 个隐变量结合专业知识, 对不同隐变量的隐结构模型图、互信息曲线图、隐类概率分布表进行诠释。以隐变量 Y_{41} 为

例: 图 2 显示隐变量 Y_{41} 与显变量乏力、汗出、气短、神疲、脉弱相连, 反映了 Y_{41} 与乏力、汗出、气短、神疲、脉弱关系较为密切。进一步根据互信息曲线图(图 3), 可以得出乏力、脉弱、气短、神疲症状与隐变量 Y_{41} 关系最为密切, Y_{41} 的累计信息覆盖度高于 95%, 表明乏力、脉弱、气短、神疲可以作为隐变量 Y_{41} 对目标人群划分的主要依据。从隐类概率分布表(表 4)中可以看出隐变量 Y_{41} 具有 3 个隐类 S_0, S_1 和 S_2 , 即把目标人群划分为 3 类, 且每个显变量

表 3 公因子系统聚类分析结果

聚类	公因子	症状(因子载荷系数≥0.3)	潜在证候
C_1	F_{10}, F_{16} F_{19}, F_{25}	心悸(0.782)、舌苔白滑(0.747)、舌绛(0.725)、畏寒(0.724)、谵妄(0.637)、面色苍白(0.629)、四肢不温(0.604)、舌淡胖(0.569)、失眠(0.525)、脉弱(0.414)、神昏(0.333)、舌干(0.308)	心阳虚证
C_2	F_2, F_6	痰色黄(0.845)、痰黏(0.834)、舌苔黄(0.692)、脉滑(0.660)、脉数(0.656)、咳嗽(0.542)、脉弦(0.534)	痰热壅肺证
C_3	F_8, F_{13}	五心烦热(0.707)、大便秘结(0.704)、脘腹胀痛(0.690)、身热不扬(0.636)、腹胀(0.547)、小便黄赤(0.505)、舌干(0.378)	阳明腑实证
C_4	F_3	四肢厥逆(0.795)、脉微细欲绝(0.795)、舌苔白(0.569)、舌淡(0.546)、神昏(0.355)、气喘(0.316)	阳气暴脱证
C_5	F_{17}, F_{22}	舌苔燥(0.713)、舌苔黄燥(0.646)、疮疡脓肿(0.572)、舌红(0.434)、脉洪(0.410)、脉洪(0.350)、头痛(0.346)、舌红绛(0.315)	热毒炽盛证
C_6	F_5	神疲(0.737)、乏力(0.709)、脉弱(0.565)、气短(0.533)、舌淡(0.373)	气虚证
C_7	F_4, F_{12} F_{24}	颧红(0.797)、少苔(0.755)、呕吐(0.622)、气喘(0.579)、舌苔黄腻(0.564)、咳嗽(0.472)、舌红(0.470)、汗出(0.425)、气短(0.413)、口渴(0.310)、腹胀(0.302)	痰热阴伤证
C_8	F_{14}, F_{18}	身体困重(0.788)、水肿(0.763)、尿少(0.730)、纳差(0.350)	脾肾阳虚证
C_9	F_7, F_{23}	舌有瘀点、瘀斑(0.827)、舌紫暗(0.822)、气促(0.624)、口唇和爪甲发绀(0.602)、皮肤瘀斑(0.564)、精神萎靡(0.346)	气虚血瘀证
C_{10}	F_9	恶风寒(0.673)、头痛(0.612)、脉滑数(0.389)、小便黄赤(0.338)、肢体酸痛(0.333)、口渴(0.317)	邪陷肺卫证
C_{11}	F_{15}, F_{20}	脉细数(0.788)、形体消瘦(0.646)、精神萎靡(0.600)、便溏(0.481)、纳差(0.369)、舌红绛(0.343)	气阴两虚证
C_{12}	F_1	烦躁(0.811)、发热(0.775)、高热(0.526)、舌红绛(0.512)、神昏(0.417)、脉数(0.358)	热闭心包证

注: 括号内为载荷系数



注: 症状为显变量, 即能被直接观察到的变量; $Y_0 \sim Y_{42}$ 分别代表证候的某一个侧面, 并通过显变量反映其侧面特征, 对不同侧面进行综合聚类可得到相应证候; 线条粗细代表两个节点间互信息大小, 线条越粗代表两者关系越密切; 括号内数值为隐类个数

图 2 基于隐结构结合系统聚类的脓毒症症状隐结构模型图

有两个状态,症状不出现为 S_0 , 症状出现为 S_1 [12]。其中隐类 S_0 占人群总数的 77%, 各症状出现的概率均较低; 隐类 S_1 占人群总数的 18%, 气短、脉弱出现的概率较低, 乏力、神疲出现的概率较高; 隐类 S_2 占人群总数的 5%, 乏力、脉弱出现的概率较低。综上所述, 隐变量 Y_{41} 是基于神疲症状对目标人群进行划分, 其中隐类 S_1 、 S_2 与隐类 S_0 相比, 神疲出现的概率较高, 占人群总数的 23%。因此, 可依据目标人群特征将 Y_{41} 划分为无神疲的 S_0 类及有神疲的 S_1 、 S_2 类。信息曲线图(图 3)显示, 隐变量 Y_{41} 与神疲的互信息最大, 其次为乏力、气短、脉弱, 当症状截取到脉弱时, 它们与 Y_{41} 的累计互信息达到 95%。因此信息曲线到此停止, 其他症状的累计信息覆盖度只占 5%, 不作为隐变量 Y_{41} 证候要素中的必要信息。

综合聚类(表 5): 结合专业知识, 对 43 个隐变量进行综合聚类推断出 12 个潜在证候, 包括血瘀证、阳明腑实证、痰热壅肺证、热毒入营证、阴虚内热证、阳气暴脱证、气虚证、阳虚证、痰浊阻滞证、湿热蕴脾证、热毒炽盛证、邪陷肺卫证。

症状	$Y_{41}=S_0$ (0.77)	$Y_{41}=S_1$ (0.18)	$Y_{41}=S_2$ (0.05)
神疲	0.01	0.51	0.76
乏力	0.00	0.52	0.34
气短	0.02	0.14	0.93
脉弱	0.01	0.11	0.36

2.6 常见证候及其临床症状(表 6): 结合以上结果, 最终确定 9 个常见证候: 热毒炽盛证、血瘀证、阳明腑实证、痰热壅肺证、邪陷肺卫证、热毒入营证、气虚证、气阴两虚证、阳气暴脱证。

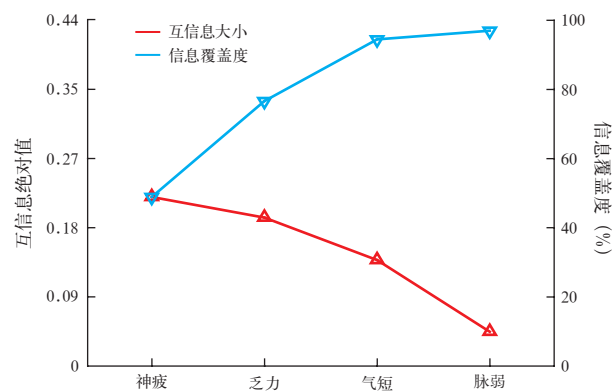


图 3 各显变量与隐变量 Y_{41} 的互信息绝对值和信覆盖度

常见证候	症状
热毒炽盛证	高热、烦躁、神昏、发热、口渴、舌苔黄燥、脉洪、头痛、舌红、舌红绛
血瘀证	肢体麻木、皮肤瘀斑、舌紫暗、舌有瘀点、瘀斑、脉涩
阳明腑实证	发热、烦躁、口渴、面赤、腹胀、脘腹痛、大便秘结、小便黄赤、舌红、舌苔黄燥
痰热壅肺证	咳嗽、痰色黄、痰黏、胸闷、舌苔黄、脉滑数
邪陷肺卫证	恶风寒、寒战、头痛、肢体酸痛、脉浮数
热毒入营证	高热、发热、谵妄、烦躁、身热夜甚、神昏、斑疹、脉细数
气虚证	神疲、乏力、气短、气促、自汗、少气懒言、舌淡、脉弱
气阴两虚证	神疲、纳差、精神萎靡、颧红、五心烦热、舌红绛、少苔、脉细数
阳气暴脱证	神昏、四肢厥逆、冷汗淋漓、气微欲绝、气喘、舌淡、舌苔白、脉微细欲绝

3 讨论

随着中医药治疗脓毒症研究的不断深入, 在预防多重感染、应对炎症反应和免疫损害、减少耐药菌的产生等问题上, 中医药逐渐发挥了其独特优势 [15-18]。中医证候是对疾病过程中病理状态的综合描述, 具有多层面、模糊性、非线性、不确定性等特征 [19]。辨证论治是中医诊疗疾病的主要模式, 明确诊断、判明证候属性, 是保证诊疗效果的基础。

综合聚类	BIC 评分	隐变量	症状(累计信息覆盖率达 95%)	潜在证候
Z_1	-1 106.72	Y_5, Y_6, Y_{14}	皮肤瘀斑、舌紫暗、舌有瘀点、瘀斑、脉涩	血瘀证
Z_2	-4 169.23	$Y_9, Y_{23}, Y_{24}, Y_{26}, Y_{27}, Y_{36}$	烦躁、大便秘结、脘腹痛、暖气、舌苔黄燥	阳明腑实证
Z_3	-1 991.16	$Y_{11}, Y_{17}, Y_{19}, Y_{22}$	痰色黄、痰黏、小便黄赤、痰多、胸闷、胸痛、舌苔黄	痰热壅肺证
Z_4	-5 392.04	$Y_2, Y_3, Y_7, Y_{35}, Y_{36}, Y_{37}$	高热、发热、谵妄、身热夜甚、烦躁	热毒入营证
Z_5	-1 356.61	$Y_{13}, Y_{16}, Y_{30}, Y_{31}, Y_{32}, Y_{34}$	五心烦热、颧红、盗汗、少苔、脉细	阴虚内热证
Z_6	-1 250.72	Y_3, Y_{28}	神昏、四肢厥逆、脉微细欲绝、冷汗淋漓、气微欲绝	阳气暴脱证
Z_7	-2 987.45	$Y_{15}, Y_{38}, Y_{40}, Y_{41}, Y_{42}$	自汗、少气懒言、心悸、头晕、乏力、面色少华、面色㿔白、神疲、唇甲色淡	气虚证
Z_8	-2 044.27	$Y_1, Y_4, Y_{29}, Y_{33}, Y_{39}$	舌淡胖、畏寒、舌苔白腻、小便清长、舌淡、舌苔白滑、面色萎黄、便溏	阳虚证
Z_9	-1 298.46	Y_{12}, Y_{18}	咳嗽、咳痰、痰色白、气喘、脉滑、舌苔腻	痰浊阻滞证
Z_{10}	-3 873.97	$Y_0, Y_{10}, Y_{19}, Y_{22}, Y_{25}$	纳差、腹胀、舌苔黄腻、小便黄赤、呕吐、舌苔黄、舌苔厚	湿热蕴脾证
Z_{11}	-4 439.07	$Y_2, Y_7, Y_{27}, Y_{35}, Y_{36}$	高热、谵妄、发热、烦躁、口渴、舌红绛	热毒炽盛证
Z_{12}	-909.77	Y_{20}, Y_{21}	寒战、头痛、肢体酸痛、咽喉肿痛、恶风寒、脉浮数	邪陷肺卫证

目前,已有学者基于数据挖掘技术开展脓毒症中医治疗的相关研究^[20-22],但证候研究相对薄弱。近年来,数理统计、复杂系统分析等方法在中医证候量化研究中的应用,推动了证候学的发展。联合应用多种统计分析方法与数据挖掘技术可以做到优势互补,提高结果的准确性^[23]。因此,本研究基于脓毒症相关文献,结合频数统计、因子分析、系统聚类、隐结构分析等方法对脓毒症常见证候及其症状特征进行分析。以期对脓毒症中医证候的进一步临床规范化研究提供参考。

本研究应用因子分析结合聚类分析,将复杂的变量信息降维并简化,发现支配证候的“公因子”^[24]。对 25 个公因子进行聚类,发现聚为 14 类时得到的树状图模型较好,根据每类中因子载荷系数 ≥ 0.3 的症状,推断出阳明腑实证、阳虚证、痰热壅肺证、阳气暴脱证等 12 个潜在证候。隐结构模型可以提高辨证的客观性,使辨证定量化,对于指导辨证具有重要意义^[25]。本研究选取频次 ≥ 10 次的 137 个症状作为显变量构建隐结构模型,得出 43 个隐变量;利用专业知识对隐变量进行综合聚类得到血瘀证、阳明腑实证、风热犯肺证等 12 类证候。最终 BIC 评分评价模型提示总模型及各综合聚类模型结果均较好。综合以上两种方法及频数统计相互验证、补充,最终得出脓毒症常见证候有热毒炽盛证、血瘀证、阳明腑实证、痰热壅肺证、邪陷肺卫证、热毒入营证、气虚证、气阴两虚证、阳气暴脱证。既往研究结果显示,脓毒症的病理因素以“热、毒、瘀、虚”为主,基本病机为“正虚毒损,络脉瘀滞”^[26-27]。中国中西医结合学会急救医学专业委员会结合“三证三法”提出,脓毒症初期多为邪毒袭肺证;中期主要表现为热毒炽盛、阳明经热、热入营血、瘀毒内阻等证;疾病末期多见气阴耗竭证、阳气暴脱证、脏腑虚衰证^[28]。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[29]将脓毒症主要辨为毒热证、血瘀证、腑气不通证、急性虚证 4 个证型。丁黎敏等^[30]通过对急诊收治的 135 例脓症患者辨证分型,提示脓毒症组主要为毒热证,脓毒症休克组主要为急性虚证。张勤芹等^[31]结合临床经验提出,温热毒邪易扰娇脏,肺宣降失司,热邪炼液为痰,故脓毒症早期多见痰热蕴肺证。周仙仕等^[32]对收集的 4 833 例脓症患者资料进行回顾性研究,结果显示,脓症患者的高频证候主要包括火热证、气虚证、痰证、血瘀证、阴虚证和腑实证。

邪陷肺卫证、热毒入营证及阳明腑实证在既往研究中少有提及。有学者在脓毒症的辨证论治过程中结合卫气营血辨证、六经辨证的方法^[33-35]。刘清泉^[33]认为,脓毒症初期表现为太阳病、卫分证,进展期主要表现为阳明病、少阳病、气分证,严重脓毒症、脓毒性休克主要和三阴病、营分证、血分证相对应。脓症患者素体正气不足而外感邪毒,正邪交争致营卫失和,肺失宣肃,出现恶风寒、咽痛、脉浮数等症状。“大凡看法,卫之后方言气,营之后方言血。”外邪入里生热并与内生痰、瘀等有形之邪相搏结陷于营分。气机不畅,毒热不可外透,伤络扰神;患者出现烦躁谵语、斑疹隐隐、高热等症状。脓毒症发展过程中常累及多个器官,其中胃肠道极易受损,并且能加重或诱发脓毒症^[36]。《伤寒论》有言,阳明病:“阳明之为病,胃家实也。不更衣,内实,大便难者,此名阳明也。”外邪入侵,初为太阳受之,体虚邪盛,继而深入阳明胃肠。王今达等^[26]认为,脓毒症阳明腑实证患者的临床特征主要有腹胀腹痛、大便干结等。基于上述结论及本研究结果,邪陷肺卫证、热毒入营证及阳明腑实证均为脓毒症的常见证候。

本研究症状频数统计结果中,频数较高的有高热、烦躁、神昏、发热等,符合脓毒症主要临床表现^[1, 37]。其中发热、烦躁在隐结构分析中单独作为一个隐类,可判定为脓毒症核心症状^[23]。这与徐顺娟等^[38]提出的“热证贯穿于脓毒症病程始终”的观点基本相符。本研究初步总结了脓毒症常见证候及症状特征,然而经系统聚类后的因子分析结果与中医诊断学理论不尽一致,如阳明腑实证见五心烦热,阳虚证见舌干舌绛,谵妄等。考虑可能由以下原因所致:①脓毒症病机复杂,热、毒、痰、瘀等病理因素互结,疾病发展涉及多脏腑病变,病情动态变化,临床常见虚实夹杂及兼证。本研究为便于分析仅拆分了复合证候,未拆分症状。如脓毒症后期,脏真受损,正虚邪恋,寒热错杂,阳虚患者可兼有热象,故能见舌干、舌绛等症状;②因缺乏统一、规范的证候分类标准,目前脓毒症证候相关研究存在证候命名不统一,具有随意性的问题,影响分析结果规范表达。

本研究通过挖掘脓毒症相关文献,总结分析脓毒症常见证候及临床特征,为临床证候诊断标准的建立提供依据,但以上结果尚需进一步临床调查并结合专家共识等研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] 刘毅, 宋诗铎, 王洪霞. ICU 医院感染相关脓毒症病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20 (3): 421-423.
- [4] 胡斌, 刘冰, 赵浩延, 等. 中医药治疗脓毒症的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2020, 18 (22): 32-33.
- [5] 孔令博, 晏军, 张迪, 等. 中医药治疗脓毒症领域临床优势的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (5): 211-218. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220592.
- [6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分 [M]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [7] 黎敬波, 马力. 中医临床常见症状术语规范 (修订) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [8] 中医药学名词审定委员会. 中医药学名词 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2005.
- [9] 张连文, 袁世宏. 隐结构模型与中医辨证研究 (I): 隐结构法的基本思想及隐结构分析工具 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29 (6): 365-369. DOI: 10.3321/j.issn:1006-2157.2006.06.001.
- [10] 许玉龙, 吴秀艳, 李延龙, 等. 基于隐结构分析建立中医证候分型规则的 3 种方法 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21 (1): 101-108. DOI: 10.11842/wst.2019.01.018.
- [11] 李建生, 马锦地, 王至婉, 等. 现代名老中医肺痿诊疗证候特点的文献研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (8): 3253-3256.
- [12] 冯贞贞, 谢洋, 春柳, 等. 基于隐结构结合系统聚类的新新型冠状病毒肺炎中医常见证候特征研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (5): 537-543. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200506-00620.
- [13] 赵贵香, 张东, 冯贞贞, 等. 基于文献挖掘的咳嗽变异性哮喘患者中医基础证候特征分析 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (3): 276-283. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.03.014.
- [14] 陈丽平. 基于隐结构模型的名老中医辨治慢性支气管炎规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [15] 陈美玲, 王剑, 周红霞, 等. 中药饮片对多重抗生素耐药细菌的抑菌作用 [J]. 中医药学报, 2012, 40 (2): 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2392.2012.02.005.
- [16] 王林, 罗苑苑, 陶如, 等. 黄连解毒汤加减治疗热毒型脓毒症临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32 (8): 1527-1530. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.08.402.
- [17] 冷建春, 罗燕, 郭小刚. 清瘟败毒饮对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (3): 758-760.
- [18] 李传磊, 谢云, 郑志煌, 等. 解毒理脉汤治疗热毒炽盛型脓毒症的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (7): 815-820. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201228-00776.
- [19] 高怀林, 吴以岭, 贾振华, 等. 中医证候量化诊断研究概况 [J]. 江苏中医药, 2007, 39 (9): 78-80. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2007.09.047.
- [20] 徐亚文, 刘洋, 曾圆圆, 等. 基于数据挖掘的中药复方治疗脓毒症用药规律探究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28 (10): 1762-1765. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.10.017.
- [21] 周添奕, 钱风华, 黄馨云, 等. 基于数据挖掘探究危重症患者急性胃肠损伤的中医针灸诊疗规律 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21 (8): 1606-1614. DOI: 10.11842/wst.20190404003.
- [22] 姚晓彬. 基于中医传承辅助平台分析中医药治疗尿源性脓毒症的证治规律 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32 (6): 862-868. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.06.016.
- [23] 郭雯, 冯贞贞, 王露, 等. 基于文献的肺病常见中医证候研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62 (16): 1447-1454. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.16.014.
- [24] 王亚杰, 史利卿, 季坤, 等. 基于因子分析及聚类分析的 241 例感染后咳嗽中医证素证型研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (8): 2795-2801. DOI: 10.11842/wst.20210406007.
- [25] 谢艳虹, 许朝霞, 王忆勤. 隐结构模型在中医证候分类识别中的应用概况 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 (2): 286-289. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.02.009.
- [26] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.11.002.
- [27] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识 [J]. 北京中医, 2007, 26 (4): 198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1307.2007.04.003.
- [28] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 194-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.002.
- [29] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [30] 丁黎敏, 张颖, 郑兰芝, 等. 急诊脓毒症中医证型分布特点的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (6): 631-635. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.017.
- [31] 张勤芹, 黄赞, 张浩, 等. 金荞麦水剂治疗脓毒症致轻度 ARDS (痰热蕴肺证) 患者的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29 (6): 1004-1007. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.06.017.
- [32] 周仙仕, 李俊, 刘云涛, 等. 4 833 例内科脓毒症入院患者中医证素分布规律回顾性研究 [J]. 中医杂志, 2021, 62 (8): 683-686. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.08.009.
- [33] 刘清泉. 中医对脓毒症的认识及辨证体系的研究 [C]// 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2004 年全国危重病急救医学学术会议论文集, 成都, 2004. 北京: 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 2004.
- [34] 赵一霖, 郭楠, 樊晓丹, 等. 透热转气法在脓毒症中的应用 [J]. 中国中医急症, 2021, 30 (12): 2142-2145. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.12.018.
- [35] 张元. 从六经辨证的角度看脓毒症的发生发展及其治疗 [J]. 环球中医药, 2018, 11 (3): 408-410. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.03.024.
- [36] 张俊亮, 曾其毅. 脓毒症与胃肠道功能损伤的关系及研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32 (17): 2925-2927. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.17.042.
- [37] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (4): 1250-1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [38] 徐顺娟, 芮庆林, 奚肇庆. 脓毒症中医辨证分型的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2016, 25 (2): 286-288. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.02.032.

(收稿日期: 2023-02-03)

(责任编辑: 邸美仙)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的血必净广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!