

基于关联规则结合隐结构模型挖掘脓毒症的基础证候分布特征

雷斯媛¹ 春柳¹ 冯贞贞¹ 郭宇豪² 赵贵香² 李建生^{1,2}

¹河南中医药大学第一附属医院呼吸科,河南郑州 450000; ²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

通信作者:李建生, Email: li_js8@163.com

【摘要】 目的 探讨脓毒症常见基础证候分布特征,为脓毒症证候诊断标准的建立提供依据。方法 检索中国知网(CNKI)、万方数据、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)收录的脓毒症证候相关文献,检索时间从建库至2020年5月30日。筛选文献并提取数据,建立数据库对证素、基础证候和症状进行统计描述分析。基于Apriori算法对证素进行关联规则分析并构建证素间关联网状图;基于双步隐树分析LTM-EAST算法构建症状隐结构模型并进行综合聚类分析及模型诠释。结果 共纳入脓毒症证候相关文献383篇,涉及基础证候31个,症状146个,证素29个。频率 $\geq 5\%$ 且累计构成比 $\geq 75\%$ 的基础证候为热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证和阳虚证。对频次 > 5 的证素进行关联规则分析,得到8条强关联规则,推断出7个基础证候,即腑实证、热毒证、热闭证、痰蒙心神证、热扰心神证、痰热证和痰闭证。将频次 > 5 的症状进行隐结构分析,得到41个隐变量、82个隐类,综合聚类得到11个综合聚类模型,推断出热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证、营分证、痰湿证11个基础证候。综合上述方法,最终得到热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证9个基础证候。结论 脓毒症的常见基础证候有9种,实证类以热毒证、血瘀证、热闭证、痰热证、腑实证为多见,虚证类以阴虚证、气虚证、阳脱证、阳虚证为多见,各基础证候具备一定症状特征。

【关键词】 脓毒症; 基础证候; 关联规则; 隐结构

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);河南省中原学者科学家工作室项目(2018-204);河南省特色骨干学科中医学第二批学科建设项目(STG-ZYX03-202123);呼吸疾病中医药防治国家中医药传承创新团队(ZYYCXTD-C-202206)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.004

Distribution characteristics of basic syndrome in sepsis literature based on association rule combined with latent structure model

Lei Siyuan¹, Chun Liu¹, Feng Zhenzhen¹, Guo Yuhao², Zhao Guixiang², Li Jiansheng^{1,2}

¹Department of Respiration, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; ²Henan University of Chinese Medicine, Co-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, Zhengzhou 450046, Henan, China

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

【Abstract】 Objective To explore the distribution of traditional Chinese medicine basic syndromes in sepsis, and to provide evidence for the establishment of diagnostic criteria of sepsis syndromes. **Methods** Literatures related to sepsis syndrome included in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP database (VIP) and Chinese Biomedical Literature Database (CBM) databases were searched from the establishment of the database to May 30, 2020. Screen the literature and extract data, establish a database for statistical description and analysis of syndrome elements, basic syndromes and symptoms. Analyze the association rule of syndrome elements based on the Apriori algorithm. Based on the two-step hidden tree analysis LTM-EAST algorithm, a symptom latent structure model was constructed, and a comprehensive cluster analysis and model interpretation were performed. **Results** A total of 383 articles related to sepsis syndromes were included, involving 31 basic syndromes, 146 symptoms and 29 syndromes elements. The basic syndromes with frequencies $\geq 5\%$ and cumulative composition ratios $\geq 75\%$ were heat and toxin syndrome, blood stasis syndrome, Yin deficiency syndrome, heat and closing syndrome, Qi deficiency syndrome, phlegm and heat syndrome, Yang prostration syndrome, Fu-organ excess syndrome, and Yang deficiency syndrome. Perform the association rule analysis on syndrome elements with a frequency > 5 , obtaining 8 strong association rules, and inferring 7 basic syndromes, including Fu-organ excess syndrome, heat and toxin syndrome, heat and closing syndrome, phlegm clouding the heart syndrome, heat disturbing the heart spirit syndrome, phlegm and heat syndrome, phlegm block syndrome. The symptoms with frequency > 5 were analyzed by hidden structure, 41 hidden variables and 82 hidden categories were obtained, and 11 comprehensive clustering models were obtained through comprehensive clustering.

Eleven basic syndromes were inferred, including heat and toxin syndrome, blood stasis syndrome, Yin deficiency syndrome, heat and closing syndrome, Qi deficiency syndrome, phlegm and heat syndrome, Yang prostration syndrome, Fu-organ excess syndrome, Yang deficiency syndrome, Yingfen syndrome, and phlegm-dampness syndrome. Combined with all of methods above, 9 basic syndromes, heat and toxin syndrome, blood stasis syndrome, Yin deficiency syndrome, heat and closing syndrome, Qi deficiency syndrome, phlegm and heat syndrome, Yang prostration syndrome, Fu-organ excess syndrome, and Yang deficiency syndrome were finally confirmed. **Conclusion** There are 9 common basic syndromes of sepsis, and the sufficient syndromes are mainly heat and toxin syndrome, blood stasis syndrome, heat and closing syndrome, phlegm and heat syndrome and Fu-organ excess syndrome, while the deficiency syndromes are mainly Yin deficiency syndrome, Qi deficiency syndrome, Yang prostration syndrome, and Yang deficiency syndrome, with each basic syndrome having certain symptom characteristics.

【Key words】 Sepsis; Basic syndrome; Association rule; Latent structure

Fund program: Chinese Medicine Inheritance and Innovation "Hundred and Ten Million" Talent Project: Chief Scientist of Qi-Huang Project (2021-7); Central Plains Scholar Scientist Studio Project (2018-204); The Second Batch of Discipline Construction Project of Characteristic Backbone Discipline of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (STG-ZYX03-202123); National Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Team for the Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with TCM (ZYYCXTD-C-202206)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.004

脓毒症是机体对感染的免疫反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,是全球范围内死亡的主要原因^[1-2]。脓毒症具有高发病率和高病死率的特点,中医药参与脓毒症治疗具有一定优势,可降低病死率,缩短机械通气时间,减少炎症介质释放,改善凝血功能,调节免疫反应^[3-4]。辨证论治是中医学的基本特征,是提高临床诊疗水平的核心。证候是辨证的结果和论治的依据,证素是证候的基本单位,临床常见证候多以复合证候形式存在^[5]。基础证候由一个主要证素或多个证素组合而成,是介于证素与临床常见证候之间的中间环节^[6]。对基础证候开展研究可以起到“降维升阶”的作用,更具有针对性、灵活性和实用性。因此,本研究基于脓毒症中医证候相关文献,采用关联规则及隐结构数据挖掘方法,分析基础证候分布特征,以期建立脓毒症证候诊断标准及证候疗效评价研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源:系统检索中国知网、万方数据、维普数据库和中国生物医学文献数据库收录的脓毒症证候或症状相关文献,检索词为(“中医”OR“证”)AND(“脓毒症”OR“脓毒症休克”OR“毒血症”OR“菌血症”OR“败血症”OR“脓毒性休克”)。检索时间自从建库至2020年5月30日。

1.2 文献纳入标准:①具有明确的脓毒症诊断;②具有明确的证候分型和症状特征描述。

1.3 文献排除标准:①重复发表的文献取数据较全的1篇;②个案报道、理论研究、综述、动物实验及经验报道等。

1.4 文献处理

1.4.1 文献筛选与数据提取:应用Endnote X9软件,

由2名研究者严格按照纳入和排除标准独立筛选文献并交叉核对,意见不一致时与第3名研究者协商,确定最终纳入的文献;应用SPSS 26.0软件,录入纳入文献的标题、作者、期刊、发表时间、病因病机、证候、症状等相关信息。

1.4.2 数据规范化处理:参照《证素辨证学》^[7]、《中医临床诊疗术语:证候部分》^[8]、《实用中医诊断学》^[9]对证候和症状名称进行规范,对内涵、临床意义相同但名称不同的中医证候和症状名称进行规范化处理,如“热毒炽盛证”“热毒内盛证”“热毒壅盛证”统一规范为“热毒炽盛证”,“尿赤”“小便黄赤”“小便黄”“小便短赤”统一规范为“小便黄赤”。

1.4.3 证素的拆分:参考《证素辨证学》^[7]将录入的证候按病性、病位两个方面进行拆分,如“痰热壅肺证”拆分为病性证素“痰”与“热”,病位证素“肺”。

1.4.4 基础证候的拆分:应用SPSS 26.0软件将录入的证候拆分成基础证候,如“热毒入营证”拆分为“热毒证”与“营分证”,“气阴两虚证”拆分为“气虚证”与“阴虚证”。

1.5 常见基础证候及其症状特征的确定条件

1.5.1 常见基础证候的确定条件:①统计描述频率 $\geq 5\%$ 且累计构成比 $\geq 75\%$ 的基础证候^[10-11];②关联规则分析推断的基础证候;③症状隐结构分析综合聚类推断的基础证候。满足以上2个及以上条件的基础证候即可判定为脓毒症常见基础证候。

1.5.2 常见基础证候症状特征的确定条件:①统计描述该基础证候对应构成比 $\geq 2\%$ 的症状^[11];②隐结构模型中对应累积信息覆盖度达99%的显变量(症状)。同时满足以上2个条件的症状判定为脓毒

症常见基础证候的症状。

1.6 统计学方法:应用 SPSS 26.0 软件对证素、基础证候、症状进行频次、频率及构成比描述。采用 SPSS Modeler 18.0 软件,基于 Apriori 算法,设置最小支持度 5%,最小置信度 60%,最大规则前项数为 1,且提升度 >1,以证素为输入变量,对录入的证素进行关联规则分析,同时应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建证素间关联网状图。隐结构分析采用 Lantern 5.0 软件,基于双步隐树分析 LTM-EAST 算法对频次 >5 的症状进行模型学习,并结合专业知识对隐变量进行综合聚类、模型诠释,推断基础证候。评价模型应用贝叶斯信息标准 (Bayesian information criterion, BIC) 评分,选择负分计量,分值越大表示所得模型越好。

2 结果

2.1 文献筛选:共检索文献 10 634 篇,剔除重复文献 3 865 篇,阅读标题及摘要剔除 5 977 篇,剔除与证候、症状无关文献 409 篇,最终保留文献 383 篇,共计 1 221 条记录(每一证候及其对应症状为 1 条记录),其中涉及症状分布的文献 301 篇,共计 877 条记录。

2.2 基础证候分布:规范后基础证候共 31 个,累计频次 1 520 次。频率 ≥ 5% 且累计构成比 ≥ 75% 的基础证候有热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证。频次 > 5 的基础证候见表 1。

基础证候	频次 (次)	频率 (%)	构成比 (%)	基础证候	频次 (次)	频率 (%)	构成比 (%)
热毒证	174	14.3	11.4	气滞证	18	1.5	1.2
血瘀证	168	13.8	11.1	胃气虚证	17	1.4	1.1
阴虚证	142	11.6	9.3	血虚证	17	1.4	1.1
热闭证	138	11.3	9.1	湿热证	15	1.2	1.0
气虚证	133	10.9	8.8	阴脱证	12	1.0	0.8
痰热证	127	10.4	8.4	肺阳虚证	9	0.7	0.6
阳脱证	102	8.4	6.7	肾阳虚证	9	0.7	0.6
腑实证	93	7.6	6.1	胃火炽盛证	9	0.7	0.6
阳虚证	78	6.4	5.1	肝阴虚证	8	0.7	0.5
营分证	65	5.3	4.3	肾阴虚证	8	0.7	0.5
内热证	60	4.9	3.9	气分证	8	0.7	0.5
痰湿证	53	4.3	3.5	脾阳虚证	6	0.5	0.4
脾气虚证	26	2.1	1.7				

注:频率=频次/记录数,构成比=频次/总频次;脓毒症相关文献中基础证候累计频次 1 520 次

2.3 症状分布:规范后症状共 146 个,频次 > 5 的症状 139 个,累计频次 7 010 次,包括高热、舌红、口渴、烦躁等。频次 > 50 的症状见表 2。

症状	频次 (次)	频率 (%)	症状	频次 (次)	频率 (%)	症状	频次 (次)	频率 (%)
高热	244	27.8	气促	109	12.4	气短	77	8.8
舌红	240	27.4	咳嗽	109	12.4	面色红	76	8.7
口渴	239	27.3	舌苔黄腻	109	12.4	四肢厥逆	75	8.6
烦躁	224	25.5	脉数	109	12.4	少苔	72	8.2
神昏	198	22.5	呕吐	108	12.3	舌苔干	68	7.8
大便秘结	192	21.9	精神萎靡	108	12.3	脉微细欲绝	65	7.4
发热	185	21.1	乏力	98	11.2	尿少	62	7.1
腹胀	184	21.0	腕腹痛	96	10.9	舌苔白	61	7.0
舌红绛	140	16.0	气喘	91	10.4	肢体酸痛	60	6.8
纳呆	134	15.3	汗出	89	10.1	便溏	60	6.8
神疲	119	13.6	舌紫暗	86	9.8	斑疹	56	6.4
小便黄赤	116	13.2	形寒肢冷	83	9.5	舌有瘀点、瘀斑	55	6.3
脉细数	113	12.9	舌淡	81	9.2	痰色黄	52	5.9
舌苔黄	111	12.6	谵妄	80	9.1			

注:脓毒症相关文献中症状累计频次 7 010 次

2.4 证素分布(表 3~4):规范后证素共 29 个,累计频次为 2 240 次。其中病位证素 12 个,包括心(神)、大肠、肺、胃、脾等;病性证素 17 个,包括热、痰、毒、血瘀、气虚等。

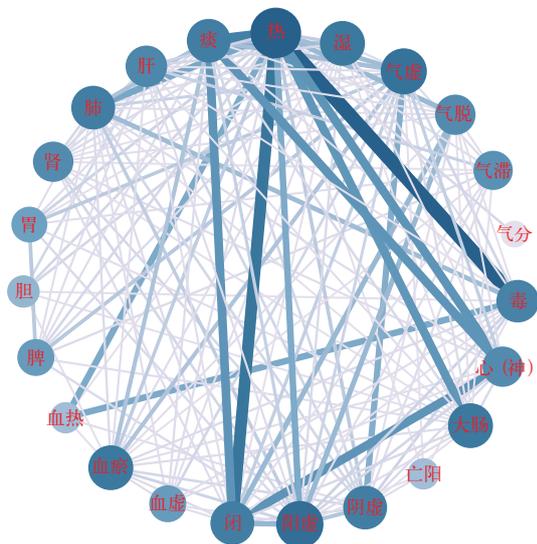
证素	频次 (次)	频率 (%)	证素	频次 (次)	频率 (%)	证素	频次 (次)	频率 (%)
心(神)	100	8.2	脾	33	2.7	气分	8	0.7
大肠	93	7.6	肝	33	2.7	少阳	5	0.4
肺	74	6.1	肾	17	1.4	厥阴	3	0.2
胃	34	2.8	胆	10	0.8	少阴	3	0.2

注:脓毒症相关文献中病位证素累计频次 413 次

证素	频次 (次)	频率 (%)	证素	频次 (次)	频率 (%)	证素	频次 (次)	频率 (%)
热	458	37.5	阳虚	141	11.5	气滞	18	1.5
痰	173	14.2	闭	138	11.3	血虚	17	1.4
毒	170	13.9	血热	65	5.3	亡阴	12	1.0
血瘀	168	13.8	亡阳	57	4.7	寒	5	0.4
气虚	159	13.0	湿	48	3.9	动风	4	0.3
阴虚	149	12.2	气脱	45	3.7			

注:脓毒症相关文献中病性证素累计频次 1 827 次

2.5 证素关联规则分析(图 1;表 5):对频次 > 5 的 24 个证素进行关联规则分析,依据最小支持度 5%,最小置信度 60% 及提升度 > 1,得出 8 条强关联规则,推断出 7 个基础证候,即腑实证、热毒证、热闭证、痰蒙心神证、热扰心神证、痰热证、痰闭证。证素间关联网状图显示,热与毒线条最粗,提示两者关联最强,可推断出基础证候热毒证。



注：圆圈越大表示频次越高，线条越粗表示关联越强

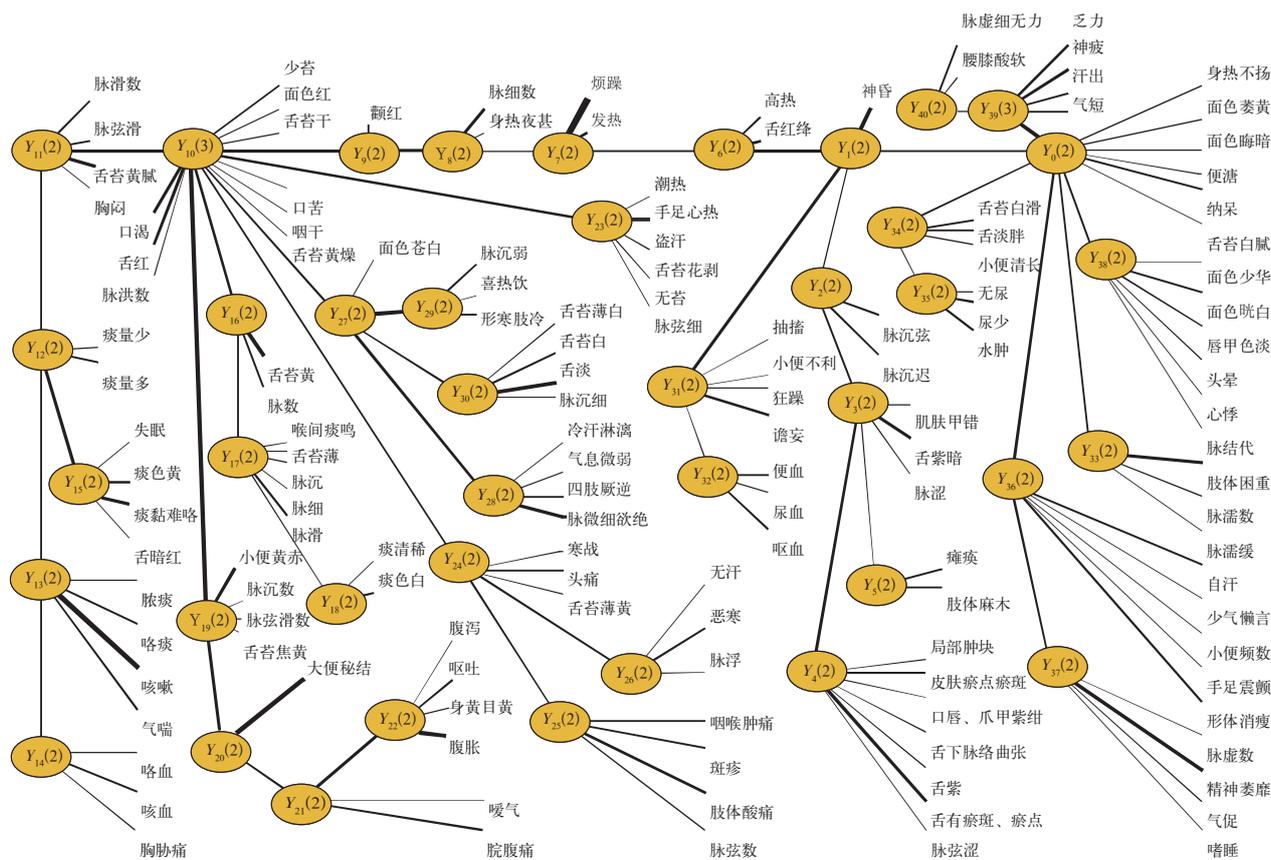
图1 脓毒症相关文献中频次>5的证素关联规则网状图

2.6 隐结构分析：将频次>5的139个症状作为显变量，通过模型学习共得到41个隐变量，每个隐变量均有2个隐类，共计82个隐类，所得模型BIC评分为-21 321.34。对41个隐变量进行综合聚类，可聚

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
热=1.0	大肠=1.0	10.1	100.0	2.0
热=1.0	毒=1.0	18.5	100.0	2.0
热=1.0	闭=1.0	15.0	100.0	2.0
闭=1.0	心(神)=1.0	10.9	95.0	6.3
痰=1.0	心(神)=1.0	10.9	95.0	5.0
热=1.0	心(神)=1.0	10.9	95.0	1.9
热=1.0	痰=1.0	18.8	71.1	1.4
痰=1.0	闭=1.0	15.0	68.8	3.7

为11类，分别记为 Z_1, Z_2, \dots, Z_{11} ，推断出11个基础证候，分别为热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证、营分证、痰湿证。构建的隐结构模型见图2。

以热闭证(Z_4)为例，其包括 $Y_1, Y_6, Y_{19}, Y_{20}, Y_{31}$ ，分别体现热闭证的不同侧面，如 Y_1 包含1个显变量， Y_{31} 包含4个显变量，体现意识方面； Y_6 包含2个显变量，体现热象方面； Y_{19} 包含5个显变量，体现舌苔、脉象方面； Y_{20} 包含1个显变量，体现大便方面。热闭证的概率分布见表6。 Z_4 的综合聚类分析及模型诠释后将人群分为两类， $Z_4=S_0$ 即不出现上述显变



注：症状为显变量，即能被直接观察到的变量； $Y_0 \sim Y_{41}$ 分别代表证候的某一侧面，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 脓毒症基础证候及其相应症状的隐结构模型图

量人群占总体人群的 69%， $Z_4=S_1$ 即出现下述显变量的人群占总体人群的 31%。每个显变量分为两个状态，症状不出现为 S_0 ，症状出现为 S_1 。由此提示 $Z_4=S_1$ 这类患者各症状出现概率较高，可推断为热闭证。信息曲线图显示，从左至右各显变量与 Z_4 的互信息单调下降，神昏与热闭证的互信息最大，其次为谵妄、舌红绛、高热、大便秘结等，当症状截取到狂躁时，其与热闭证的累计信息覆盖度达到 99%。各综合聚类模型及信息曲线见图 3；各综合聚类模型及其症状概率分布见表 7。

表 6 脓毒症综合聚类热闭证 (Z_4) 概率分布

显变量	$Z_4=S_0 (P=0.69)$		$Z_4=S_1 (P=0.31)$	
	S_0	S_1	S_0	S_1
神昏	0.92	0.08	0.46	0.54
谵妄	1	0	0.71	0.29
舌红绛	0.96	0.04	0.57	0.43
高热	0.85	0.15	0.44	0.56
大便秘结	0.84	0.16	0.64	0.36
抽搐	0.99	0.01	0.91	0.09
小便黄赤	0.91	0.09	0.78	0.22
舌苔焦黄	0.99	0.01	0.95	0.05
脉弦滑数	1	0	0.97	0.03
狂躁	0.99	0.01	0.96	0.04

注： $Z_4=S_0$ 即不出现上述显变量人群占总体人群的 69%， $Z_4=S_1$ 即出现下述显变量的人群占总体人群的 31%；症状不出现为 S_0 ，症状出现为 S_1

2.7 常见基础证候及症状的确定 (表 8)：综合上述方法，得到 9 个常见基础证候，即热毒证、血瘀证、

阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证。

表 8 脓毒症常见基础证候及症状分布

基础证候	症状
热毒证	高热、口渴、烦躁、大便秘结、小便黄赤、舌红绛、舌苔焦黄、脉弦滑数
血瘀证	胸胁痛、皮肤瘀斑瘀点、舌紫暗、舌有瘀点瘀斑、脉涩
阴虚证	口渴、咽干、颧红、盗汗、手足心热、舌红、少苔、脉细数
热闭证	神昏、谵妄、狂躁、高热、大便秘结、小便黄赤、舌红绛、脉弦滑数
气虚证	神疲、乏力、气短、自汗、少气懒言、舌淡、脉虚细无力
痰热证	咳嗽、咯痰、痰色黄、痰粘难咯、气喘、胸闷、大便秘结、舌苔黄腻、脉弦滑
阳脱证	面色苍白、形寒肢冷、四肢厥逆、冷汗淋漓、气息微弱、脉微细欲绝
腑实证	神昏、谵妄、腹胀、脘腹痛、大便秘结、小便黄赤、舌苔焦黄、脉沉数
阳虚证	形寒肢冷、面色晄白、精神萎靡、喜热饮、小便清长、舌淡胖、舌苔白滑、脉沉弱

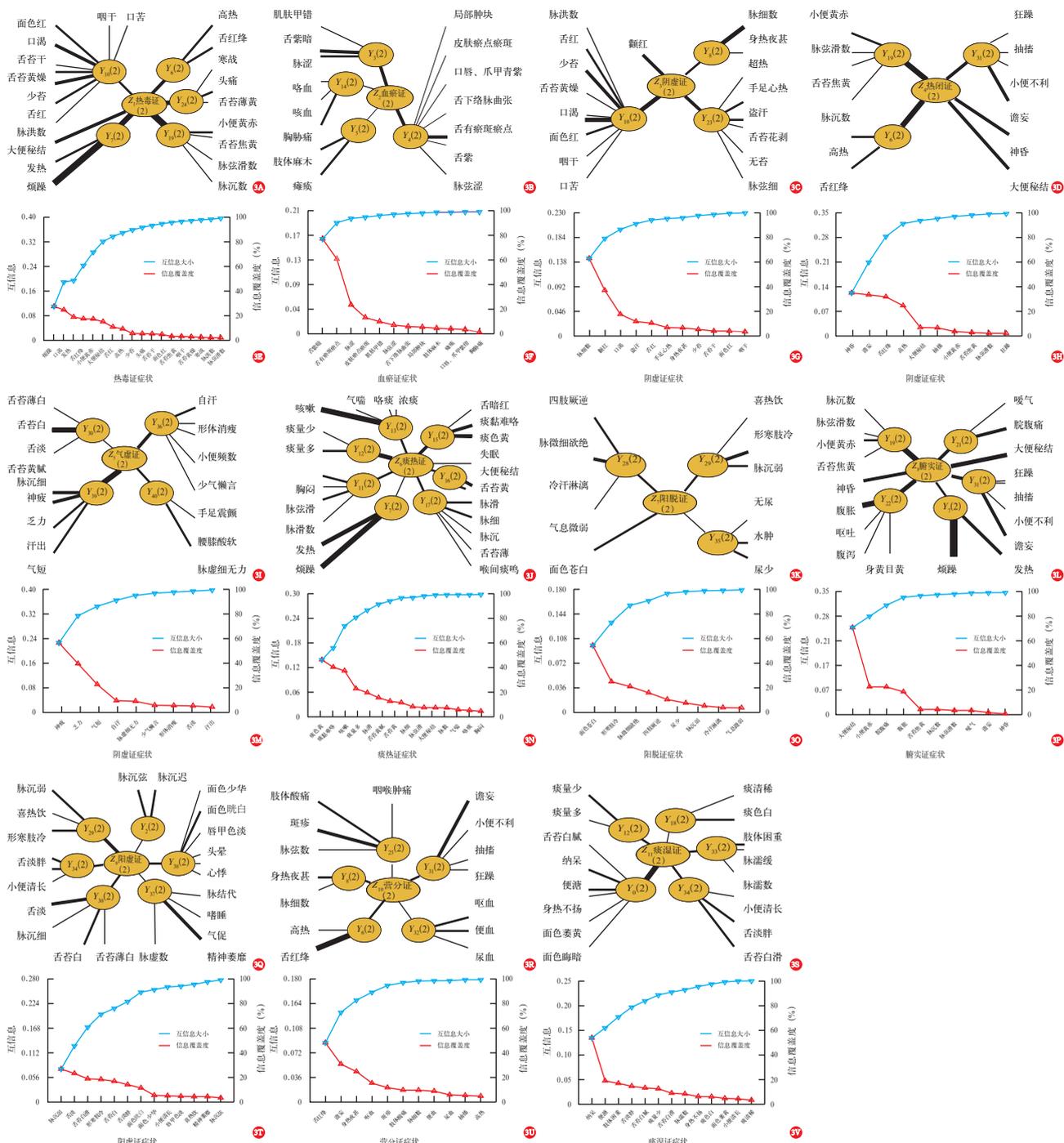
3 讨论

目前脓毒症中医证候分布特征研究较多，但证候分类复杂、辨证方法不一、形式多样，临床辨证分型尚无统一标准。针对基础证候展开研究，可避免复合证候内容交叉重叠及证素组合不确定的缺点，针对性和灵活性更强。本研究基于脓毒症证候相关文献，运用关联规则、隐结构等数据挖掘方法，总结脓毒症基础证候分布特征，以期为脓毒症中医辨证规范及中医诊疗方案提供参考。

关联规则是在海量数据中挖掘项集之间某些

表 7 脓毒症相关文献中综合聚类模型症状概率分布

分类	隐类	综合聚类模型	BIC 评分 (分)	显变量 (症状)
Z_1	$Y_6, Y_7, Y_{10}, Y_{19}, Y_{20}$	热毒证	-5 998.12	烦躁、口渴、发热、舌红绛、小便黄赤、大便秘结、舌红、高热、少苔、头痛、舌苔干、面色红、舌苔焦黄、咽干、舌苔黄燥、寒战、脉洪数、脉弦滑数
Z_2	Y_3, Y_4, Y_5, Y_{14}	血瘀证	-1 540.84	舌紫暗、舌有瘀点、瘀斑、脉涩、皮肤瘀点瘀斑、肌肤甲错、脉弦涩、舌下络脉曲张、局部 肿块、肢体麻木、瘫痪、口唇、爪甲紫绀、胸胁痛
Z_3	Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{23}	阴虚证	-3 387.86	脉细数、颧红、口渴、盗汗、舌红、手足心热、身热夜甚、少苔、舌苔干、面色红、咽干
Z_4	$Y_1, Y_6, Y_{19}, Y_{20}, Y_{31}$	热闭证	-2 929.73	神昏、谵妄、舌红绛、高热、大便秘结、抽搐、小便黄赤、舌苔焦黄、脉弦滑数、狂躁
Z_5	$Y_{30}, Y_{36}, Y_{39}, Y_{40}$	气虚证	-2 392.31	神疲、乏力、气短、自汗、脉虚细无力、少气懒言、形体消瘦、舌淡、汗出
Z_6	$Y_7, Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, Y_{15}, Y_{16}, Y_{17}, Y_{20}$	痰热证	-4 493.40	痰色黄、痰黏难咯、咳嗽、痰量多、脉滑、舌苔黄腻、舌苔黄、脉细、脉弦滑、大便秘结、脉数、气喘、咯痰、胸闷
Z_7	$Y_{27}, Y_{28}, Y_{29}, Y_{35}$	阳脱证	-1 678.92	面色苍白、形寒肢冷、脉微细欲绝、四肢厥逆、尿少、脉沉弱、冷汗淋漓、气息微弱
Z_8	$Y_1, Y_7, Y_{19}, Y_{20}, Y_{21}, Y_{22}, Y_{31}$	腑实证	-4 069.30	大便秘结、小便黄赤、脘腹痛、腹胀、舌苔焦黄、脉沉数、脉弦滑数、嗝气、谵妄、神昏
Z_9	$Y_2, Y_{29}, Y_{30}, Y_{34}, Y_{37}, Y_{38}$	阳虚证	-3 048.86	脉沉弱、舌淡、舌苔白滑、形寒肢冷、舌苔白、舌淡胖、面色晄白、面色少华、小便清长、唇甲色淡、喜热饮、精神萎靡、脉沉弦
Z_{10}	$Y_6, Y_8, Y_{25}, Y_{31}, Y_{32}$	营分证	-2 762.83	舌红绛、谵妄、身热夜甚、呕血、斑疹、肢体酸痛、脉细数、便血、尿血、抽搐、高热
Z_{11}	$Y_0, Y_{12}, Y_{18}, Y_{33}, Y_{34}$	痰湿证	-1 991.20	纳呆、便溏、肢体困重、舌淡胖、舌苔白腻、痰量少、舌苔白滑、脉濡数、身热不扬、痰色白、面色萎黄、小便清长、痰清稀



注：A、E 为热毒证，B、F 为血瘀证，C、G 为阴虚证，D、H 为热闭证，I、M 为气虚证，J、N 为痰热证，K、O 为阳虚证，L、P 为腑实证，Q、T 为阳虚证，R、U 为营分证，S、V 为痰湿证，红色曲线代表各显变量与隐变量相关度的大小，蓝色曲线代表当截取到各显变量时其与隐变量累计互信息的高低

图 3 脓毒症综合聚类模型及信息曲线图

未知、潜在且有意义关联的一种机器学习算法^[12]，目前广泛应用于名老中医用药经验、临床处方用药规律等中医药研究领域^[13-14]。本研究通过脓毒症证素之间的关联规则分析，推断出 7 个基础证候，即腑实证、热毒证、热闭证、痰蒙心神证、热扰心神证、痰热证、痰闭证。其中热→大肠、热→毒、热→闭、

闭→心(神)、痰→心(神)、热→心(神)的置信度均高于 90.0%，提示与脓毒症关系最密切的病位证素为心(神)、大肠，病性证素为热、毒、痰。脓毒症患者素体虚弱，因邪毒、创伤、手术等使热、毒、痰等内犯机体，正虚邪实，气机逆乱发病。刘清泉^[15]认为，脓毒症重要的发病基础为毒邪内蕴，这里的“毒”是

广义的,包括痰、热、瘀等,与本研究的病性证素基本一致。脓毒症涉及多器官或脏腑功能病变或衰竭,而且引发脓毒症的原始疾病不同,因此无法客观或单一地定位脓毒症的病位在某一脏腑。本研究结果显示,病位证素在心(神)或大肠,主要与纳入分析的证候文献的辨证方法不同(如六经辨证或卫气营血辨证),常缺乏病位证素有关。但心藏神,主神志,可统领全身其他脏腑、经络,热毒内陷、上扰心神,或痰浊壅盛易蒙蔽心神,神失所主,出现高热、神昏、烦躁等症状,一般在重症脓症患者中较为常见。大肠主传化糟粕,腑气不通,排泄障碍,可加重脓毒症的恶性循环,提示在脓毒症发病初期甚至整个疾病过程中都要调理胃肠功能以缓解症状、改善预后。

隐结构分析是张连文教授团队^[16]为中医药研究提出的一种新方法,已成功应用于多种疾病的证候数据。通过隐结构分析得到的隐结构模型可对数据进行多方面、深层次的划分,能降低医生的主观因素影响,为中医辨证提供客观依据^[17]。本研究通过对频次>5的139个症状进行LTM-EAST算法分析,最终推断出热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证、营分证、痰湿证11个基础证候。隐结构分析中隐变量体现某一基础证候的不同方面,如隐变量 Y_1 、 Y_6 、 Y_{19} 、 Y_{20} 、 Y_{31} 均与热闭证有关; Y_1 、 Y_6 、 Y_{31} 中高热、神昏、谵妄、狂躁等显变量为邪热炽盛、内陷脏腑、上闭神窍所致; Y_6 、 Y_{19} 、 Y_{20} 示热盛耗伤人体阴液,阴虚火旺,津液失于濡润上呈舌面则舌红绛、苔焦黄,热郁中焦肠腑则大便秘结、小便黄赤,脉象表现为脉弦滑数。

综合统计描述、关联规则与隐结构分析方法,最终得到9个脓毒症常见基础证候,即热毒证、血瘀证、阴虚证、热闭证、气虚证、痰热证、阳脱证、腑实证、阳虚证,这与曹书华等^[18]提出的毒热证、瘀血症、急性虚证、腑气不通证结论的内涵基本一致,说明本虚标实是脓毒症的病机特点。陈剑明等^[19]通过对脓毒症中医现代文献进行数据挖掘得到脓毒症的常见证候为热毒内盛证、瘀毒内阻证、火热炽盛证、腑气不通证、热毒血瘀证,以实证为主,虚证较少,与本研究结果有一定差异,这可能与纳入的患者多在疾病初期有关。周仙仕等^[20]回顾性分析4833例内科脓症患者中医证素分布规律,结果显示,脓症患者临床常见基础证候为气虚证、痰证、火热证、阴虚证、血瘀证、腑实证,与本研究结果基

本一致,但热闭证、阳脱证、阳虚证出现较少,可能与纳入的脓症患者为内科患者或病情相对较轻有关。脓毒症病情发展迅速,患者体内正气消耗,阳气亏损,脏腑失于温煦,阳不制阴,气虚证可进一步发展为阳虚证,甚至元阳暴脱而致阳脱证;另外,邪热炽盛,内陷脏腑,热闭神窍,火热证则转变为热闭证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [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] 周智恩, 卢萍, 姚娟, 等. 自拟清源生化汤对脓症患者凝血功能障碍的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (8): 944-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201231-00790.
- [4] 张默, 李敏珠, 鲁俊, 等. 犀角地黄汤治疗老年脓毒症患者的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (4): 359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.007.
- [5] 岳振松, 潘战宇, 于春泉, 等. 以单证为基础兼及复合证候和证候要素的证候命名分类新系统 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42 (4): 694-696. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2015.04.007.
- [6] 李建生, 余学庆, 王至婉. 病证结合模式下证候诊断标准建立的关键环节 [J]. 中医杂志, 2013, 54 (15): 1261-1264.
- [7] 朱文锋. 证素辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 163-259.
- [8] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 1-243.
- [9] 邓铁涛. 实用中医诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 35-138.
- [10] 冯贞贞, 谢洋, 春柳, 等. 基于关联规则结合隐结构模型的慢性阻塞性肺疾病稳定期文献的基础证候特征研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (2): 552-559. DOI: 10.11842/wst.20200307010.
- [11] 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.
- [12] 杨健健, 马小琴. 关联规则应用于护理领域的研究现状 [J]. 护理管理杂志, 2022, 22 (1): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1671-315x.2022.01.010.
- [13] 殷亚婷, 高青, 郑丽娟, 等. 运用可视化技术挖掘探讨国医大师张磊治疗月经病的用药规律 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (12): 4543-4550. DOI: 10.11842/wst.20210513007.
- [14] 刘源, 梅建强, 陈分乔, 等. 基于数据挖掘探讨ICU 48例新型冠状病毒肺炎患者中医用药规律 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (10): 1175-1180. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210826-01285.
- [15] 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.
- [16] 王天芳, 张连文, 赵燕, 等. 隐结构模型及其在中医证候研究中的应用 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32 (8): 519-526. DOI: 10.3321/j.issn.1006-2157.2009.08.003.
- [17] 张宛秋, 张瑞, 许玉龙. 隐结构分析在中医药研究的应用进展 [J]. 中医研究, 2020, 33 (6): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2020.06.25.
- [18] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (11): 641-643. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.11.001.
- [19] 陈剑明, 刘清泉, 连博, 等. 脓毒症中医证候和证候要素分布特点的文献研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29 (8): 1361-1364, 1377. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.08.013.
- [20] 周仙仕, 李俊, 刘云涛, 等. 4833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.

(收稿日期: 2022-05-12)

(责任编辑: 张耘菲 保健媛 邸美仙)