

基于复杂网络方法的慢性阻塞性肺疾病不同分期证候要素演变规律临床调查

李伟珂¹, 王至婉^{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, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 目的:探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)不同分期证候要素(证素)动态演变规律。方法:制订《慢性阻塞性肺疾病证候要素演变规律临床调查表》,动态采集2019年06月至2020年12月就诊于河南中医药大学第一附属医院303例COPD患者急性加重期、危险窗期、稳定期中医症状、体征等临床资料,建立慢性阻塞性肺疾病证候要素演变规律临床调查研究数据库,以证素为节点,以不同分期的证素与证素间的复杂关系为边,借助PyCharm(JetBrains PyCharm Edition 2018.2.3)开发工具采用Python编程对数据进行预处理,进行复杂网络建模,构建COPD不同分期复杂网络,分析不同分期证素演变规律。结果:共纳入303例COPD患者,完成303例;急性加重期提取病性证素11个,危险窗期提取病性证素10个,稳定期提取病性证素8个;根据病性证素复杂网络中心性、边权重,发现急性加重期到稳定期病性证素网络核心节点分别为痰、热、气虚;气虚、痰、湿;气虚、阴虚,血瘀。结论:从急性加重期到稳定期,病性证素由实到虚,痰热逐渐转变为痰湿并逐渐减弱或消失;气虚贯穿于始终,转变为气阴两虚,兼夹血瘀。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 复杂网络; 证候要素; 演变规律

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0143-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220916

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220614.1635.001.html>

[网络出版日期] 2022-06-15 9:38

Clinical Evolution Law of Syndrome Elements in Different Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Complex Network Method

LI Weike¹, WANG Zhiwan^{1,2*}

(1. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-construction by Henan province & Education Ministry of PR China, Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the dynamic evolution law of syndrome elements in different stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** The clinical questionnaire of COPD was formulated, and the clinical data of 303 patients with COPD in the acute exacerbation stage, risk window stage, and stable stage in the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from June 2019 to December 2020 were dynamically collected. The Clinical Investigation and Research Database on the Evolution of Syndrome Elements of COPD was established, with syndrome elements as nodes and complex relationships between syndrome elements and syndrome elements in different stages as edges. With the help of Pycharm

[收稿日期] 2021-11-11

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFC1700103);国家自然科学基金项目(81973791,81574100)

[第一作者] 李伟珂, 硕士, 从事中医药防治呼吸系统疾病临床与基础研究, E-mail: 572251764@qq.com

[通信作者] * 王至婉, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治呼吸系统疾病临床与基础研究, E-mail: zhiwan@163.com

(JetBrains PyCharm Edition 2018.2.3) development tool, python programming was used to preprocess the data and perform complex network modeling. The complex network of different stages of COPD was constructed to analyze the evolution law of syndrome factors in different stages. **Result:** A total of 303 patients with COPD were included and finished. Eleven syndrome elements were extracted in the acute exacerbation stage, 10 syndrome elements were extracted in the risk window stage, and 8 syndrome elements were extracted in the stable stage. According to the complex network centrality and edge weight of disease syndrome elements, it was found that the core nodes of disease syndrome elements in the network from the acute exacerbation stage to the stable stage were phlegm, heat, and Qi deficiency, Qi deficiency, phlegm, and dampness, and Qi deficiency, Yin deficiency, and blood stasis. **Conclusion:** From the acute exacerbation stage to the stable stage, the disease syndrome elements change from excess to deficiency, and phlegm heat gradually changes into phlegm dampness, and gradually weakens or disappears. Qi deficiency runs through the whole process of the disease and turns into both qi and yin deficiency with blood stasis.

[Keywords] chronic obstructive pulmonary disease; complex network; syndrome elements; evolution law

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可以预防和治疗的疾病,以持续呼吸症状和气流受限为特征^[1]。COPD可分急性加重期、危险窗期及稳定期,归属于中医学“肺胀”的范畴,其病因病机复杂,尚未明晰^[2-3]。目前各医家认为其病机属于本虚标实,但对痰、热、瘀、虚等多种病理因素认识纷杂,尚不统一,限制了中医辨证的发展,影响中医疗效的发挥。证候要素(证素)是辨证的最小单元,在辨证中能够降低中医证候的维度,能够简明扼要地反映疾病在病位、病性方面的特征,体现辨证的复杂性和灵活性^[4]。研究证素的动态演变规律,一方面可提高临床疗效、明确病机;另一方面,以临床实际中存在的關鍵证素演变为主线,明确其虚实转换的节点,可为建立病证结合的中医药防治COPD治疗方案提供基础^[5]。证候是非线性的“内实外虚”“动态时空”和“多维界面”的复杂系统^[6]。复杂网络是大量真实复杂系统的高度拓扑抽象,是理解现实世界中诸复杂系统功能和性质的基础,可应用于证的演变规律研究,国内学者应用复杂网络分析方法在证的演变研究中进行了一些有益尝试^[7-10]。本研究将复杂网络引入到证素演变研究中,通过对证素演变中存在的复杂关系进行高度拓扑抽象描述,并通过对其节点中心性、边权重等特性的分析对构建的不同分期证素复杂网络的特性进行度量,获得不同分期证素演变规律;同时对复杂网络分析方法在证素演变研究应用方面的适宜性进行了积极探索。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2019年6月至2020年12月就诊于河南中医药大学第一附属医院门诊或住院的COPD

患者,共303例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合2017版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)》COPD的标准^[11],存在呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰,有复发性下呼吸道感染史和/或有接触该疾病危险因素史;肺功能检查支气管扩张剂后第1秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量(FVC)的比值 <0.70 ,可确定存在持续气流受限。

1.2.2 中医诊断依据 符合中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)》^[3]中关于肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证、风寒袭肺证、外寒内饮证、痰热壅肺证、痰浊阻肺证、痰蒙神窍证、血瘀证的辨证标准。如有不符合上述诊断者,研究者应根据临床实际情况如实填写调查表。

1.3 纳入标准 符合上述2017版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)》关于COPD的诊断;年龄40~80岁;签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠及哺乳期妇女;神志不清、痴呆、各种精神病患者等无法正常进行沟通者;合并严重心功能IV级、血流动力学不稳定者;合并活动性肺结核、气胸、胸腔积液、恶性肿瘤等影响呼吸运动功能的神经肌肉疾病;需进行有创机械通气的呼吸衰竭者;合并严重肝肾疾病(严重肝脏疾病是指肝硬化、门脉高压脉曲张的出血,严重肾脏疾病包括透析、肾移植);各种原因长期卧床者;患有其他威胁生命的严重疾病,预期生存时间小于6个月者。

1.5 研究方法

1.5.1 调查内容 人口学资料:一般情况(姓名、年

龄、性别、职业),既往健康状况及本次发病有关情况;中医四诊信息:包括中医证候诊断和中医症状、体征(包含舌象、脉象)。

1.5.2 调查方法 根据前期文献研究并结合诊断标准,课题组制订了《慢性阻塞性肺疾病证候要素演变规律临床调查表》,调查表中主要涉及中医证候诊断和中医症状、体征(舌象、脉象)及针对人口学资料、既往健康状况等。鉴于中医证候的复杂性,为便于统计处理,设立半封闭式问卷栏,当出现调查表中未涉及的临床证候分型时,可由问卷研究者或被研究者如实填写。

1.5.3 观察过程 动态采集 COPD 患者急性加重期、危险窗期、稳定期演变过程中中医的症状、体征(包含舌象、脉象)等。

1.5.4 研究过程中的质量控制 制订统一的 COPD 中医证候临床调查研究相关规范文件;调研前,对所有研究人员进行统一培训,并进行一致性检验;中医证候分型的判定需经副主任医师及以上明确诊断;成立质量控制小组,对病例进行抽样和复核,以保证数据质量。

1.5.5 伦理审查 本项目开展前通过了河南中医药大学第一附属医院伦理委员会的伦理审查批准(批件号 2018HL-084-01)。

1.6 数据处理及分析

1.6.1 数据规范 参照《证素辨证学》^[4]提取病性证素和病位证素,如风寒袭肺证提取病位证素“肺”,病性证素“风”“寒”;肺肾气虚证提取病位证素“肺”“肾”,病性证素“气虚”。

1.6.2 数据处理 使用 Epidata 3.0 版软件,待收集资料的数据审核、整理后,由两个数据管理员独立进行双录入,并进行一致性检验;建立《慢性阻塞性肺疾病证候要素演变规律临床调查研究数据库》;使用 IBM SPSS Statistics 23.0 统计软件包,对临床调查表的统计结果进行频数描述。

1.7 数据分析

1.7.1 复杂网络的构建 以证素为节点,以不同分期的证素与证素间的复杂关系为边,两证素同时出现的次数为该边的权重,借助 pycharm (JetBrains PyCharm Edition 2018.2.3) 开发工具采用 Python 编程对数据进行预处理,进行复杂网络建模,构建 COPD 中医证素复杂网络,分析其不同分期的拓扑结构特征,并运用 Gephi 0.9.2 软件形成可视化图谱,揭示 COPD 证素在不同分期的动态演变规律。

1.7.2 复杂网络的特征 中心性反映了网络中各

节点的相对重要性,主要包括节点度、接近中心性、介数中心性、特征向量中心性、加权度。节点度是网络中节点最基本的属性,一个节点的度越大表明该节点与其他节点之间的联系越多、越复杂;接近中心性是衡量节点重要程度的指标,反映了节点在网络中居于中心的程度;介数中心性是指网络中通过某节点的最短路径条数,反映了节点在网络中的枢纽性,其值越大代表该节点的枢纽性越强;特征向量中心性也是节点重要度的测度之一,其核心思想是特征向量中心性高的节点是重要的节点,不仅与其他许多节点相连接,而且与他相连的节点也是比较重要的节点;加权度指节点相连的节点之间边权值之和,可定量的表示网络中节点与边的权值,反映了节点与相邻节点之间的数量和权重,体现了局部范围内节点的重要性程度。边权重指的是节点与节点间的相互关系。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共纳入 303 例 COPD 患者,完成 303 例;其中男性 241 例(79.53%)、女性 62 例(20.46%);平均(64.33±9.03)岁;合并症者高血压占比最高为 32.7%。

2.2 不同分期证素分布 急性加重期提取病性证素 11 个,痰出现频率最高(78.9%),其次是气虚(45.9%)、热(40.9%);危险窗期提取病性证素 10 个,气虚出现频率最高(81.2%),其次是痰(64.7%)、湿(57.8%);稳定期提取病性证素 8 个,气虚出现频率最高(86.8%),其次是阴虚(26.7%)、痰(17.5%),见表 1。

表 1 不同分期病性证素分布

Table 1 Distribution of syndrome elements in different stages

证素	急性加重期		危险窗期		稳定期	
	频数/次	频率/%	频数/次	频率/%	频数/次	频率/%
痰	239	78.9	196	64.7	53	17.5
气虚	139	45.9	246	81.2	263	86.8
热	124	40.9	20	6.6	6	1.9
湿	108	35.6	175	57.8	47	15.5
寒	65	21.5	7	2.3	-	-
阴虚	64	21.1	70	23.1	81	26.7
血瘀	50	16.5	29	9.6	31	10.2
风	40	13.2	-	-	-	-
饮	25	8.3	7	2.3	-	-
阳虚	21	6.9	12	3.9	15	4.9
水停	3	0.1	3	0.1	4	1.3

2.3 不同分期证素复杂网络的构建 以不同分期提取的病性证素为节点,证素间关系为边,构建不同分期病性证素复杂网络图,见图1-图3。以急性加重期为例,以提取的病性证素为节点,证素间关系为边,构建COPD急性加重期病性证素复杂网络图。该网络共有节点12个,边41条(病-证素关系11条、证素-证素关系30条),病-证素最大边权重237,证素-证素最大边权重122。

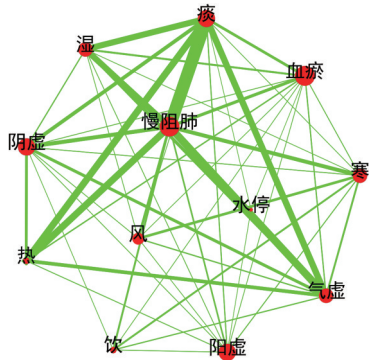


图1 急性加重期病性证素复杂网络
Fig. 1 Complex network diagram of syndrome elements in acute exacerbation period

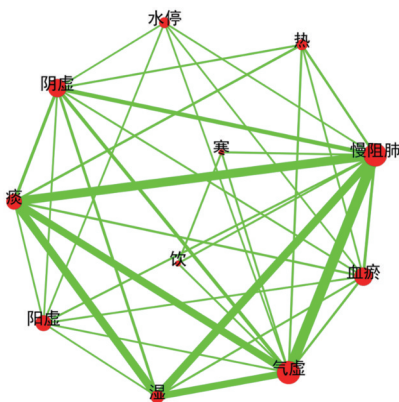


图2 危险窗期病性证素复杂网络
Fig. 2 Complex network diagram of pathogenic syndrome elements in risk window period

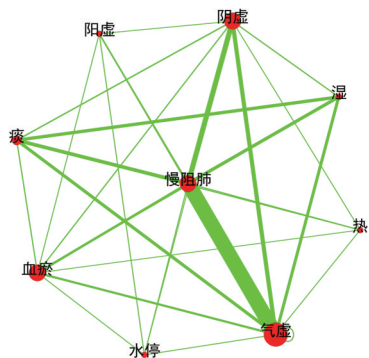


图3 稳定期病性证素复杂网络
Fig. 3 Complex network diagram of syndrome elements in stable stage

2.3.1 不同分期病性证素复杂网络中心性分布

急性加重期节点度、接近中心性、介数中心性最高的是血瘀,其次是痰、阴虚;特征向量中心性最高的是血瘀(1.000),其次是阴虚(0.947)、痰(0.938);加权重最高的是痰(698),其次是气虚(469),热(366)。综合频数描述和复杂网络中心性特征并结合中医理论和实际,判定急性加重期网络核心节点为痰、热、气虚,见表1、表2。

表2 急性加重期病性证素复杂网络中心性分布

Table 2 Central distribution of complex network of syndrome elements in acute exacerbation period

节点	节点度	接近中心性	介数中心性	特征向量中心性	加权重
COPD	11	1.000	2.744	1.000	865
血瘀	11	1.000	2.744	1.000	163
痰	10	0.917	1.711	0.938	698
阴虚	10	0.917	1.311	0.947	248
气虚	9	0.846	1.200	0.856	469
湿	9	0.846	0.961	0.875	314
寒	9	0.846	0.611	0.885	179
热	6	0.688	0.111	0.627	366

注:表2为节点度≥6、加权重>150的节点中心性分布

危险窗期复杂网络接近中心性、介数中心性、特征向量中心性最高的均为气虚,其次是阴虚、痰;加权重最高的是气虚(641),其次是痰(603)、湿(537);综合频数描述和复杂网络中心性特征并结合中医理论和实际,判定危险窗期网络核心节点为气虚、痰、湿,见表1、表3。

表3 危险窗期病性证素复杂网络中心性分布

Table 3 Central distribution of complex network of syndrome elements in risk window period

节点	节点度	接近中心性	介数中心性	特征向量中心性	加权重
COPD	10	1.000	8.050	1.000	760
气虚	10	1.000	8.050	1.000	641
阴虚	8	0.833	1.050	0.920	202
痰	7	0.769	0.400	0.841	603
湿	6	0.714	0.000	0.763	537

注:表3为节点度≥6、加权重>200的节点中心性分布

稳定期复杂网络接近中心性、介数中心性、特征向量中心性最高的均为气虚、阴虚、血瘀,加权重最高的是气虚(464),其次是阴虚(175)、痰(166)。综合频数描述和复杂网络中心性特征并结合中医

理论和实际,判定为稳定期网络核心节点为气虚、阴虚、血瘀,见表1、表4。

表4 稳定期病性证素复杂网络中心性分布

Table 4 Central distribution of complex network of disease syndrome elements in stable stage

节点	节点度	接近中心性	介数中心性	特征向量中心性	加权重
气虚	10	1.000	1.700	1.000	464
COPD	8	1.000	1.700	0.872	503
阴虚	8	1.000	1.700	0.872	175
血瘀	8	1.000	1.700	0.872	85
痰	6	0.800	0.200	0.714	166

注:表4为节点度≥6,加权重>100的节点中心性分布

2.3.2 不同分期病性证素复杂网络边权重分布

急性加重期边权重最大的是痰(237),其次是气虚(137)、热(122);危险窗期边权重最大的是气虚(243),其次是痰(196)、湿(175);稳定期与边权重最大的是气虚(268),其次是阴虚(81),见表5。

表5 不同分期病性证素复杂网络边权重分布

Table 5 Edge weight distribution of complex network of disease syndrome elements in different stages

急性加重期			危险窗期			稳定期		
节点1	节点2	边权重	节点1	节点2	边权重	节点1	节点2	边权重
COPD	痰	237	COPD	气虚	243	COPD	气虚	268
COPD	气虚	137	COPD	痰	196	COPD	阴虚	81
COPD	热	122	COPD	湿	175	气虚	阴虚	62
痰	热	122	痰	湿	175	COPD	痰	52
痰	气虚	113	气虚	痰	158			
COPD	湿	107	气虚	湿	146			
痰	湿	107	COPD	阴虚	69			
COPD	阴虚	66						
COPD	寒	64						
痰	阴虚	60						
气虚	热	59						
气虚	湿	51						

注:表5为权重>50的节点边权重

3 讨论

3.1 气虚贯穿于始终,逐渐转变为气阴两虚,兼夹血瘀 在COPD由急性加重期到稳定期,气虚在不同分期的权重值的变化(137、243、268)表明随着疾病的进程,气虚出现的频次呈现逐渐上升的趋势;根据其节点度、接近中心性、介数中心性、特征向量

中心性也表现为逐步上升的趋势;其加权重(469、641、464)在疾病由急性加重到稳定期始终处于较高水平,且稳定期尤为显著,即气虚的出现常与其他相关病性证素伴随出现。因此,气虚贯穿于疾病发展的始终,并于稳定期居于疾病的主导地位。有学者指出,气虚在疾病进展过程中起着重要的作用,其病情持续进展又会进一步加重气虚^[12]。临床针对COPD的治疗过程中,以气虚的演变为主线,把握疾病虚实转换的关键节点,于疾病早期针对气虚的预防与治疗,也可为临床治疗提供依据,提高临床疗效。

根据阴虚不同时期的复杂网络中心性,由急性加重期到危险窗期呈现大致下降的趋势;但在稳定期其接近中心性、介数中心性呈现出上升的趋势;其加权重在稳定期仅次于气虚。因此,可发现阴虚随着疾病进程的延长,其特征逐渐显现。气虚贯穿COPD疾病发展始终,气的功能失常,影响机体对于水谷精微的吸收,继而致使阴液亏虚,其濡养、滋润功能减弱,进一步导致阴虚,形成气阴两虚之证。

血瘀出现在COPD的不同时期,根据其边权重(48、29、31)的变化,可见血瘀在3个时期内变化不显著;但其加权重在3个时期(163、91、85)变化,在3个时期内均处于相对较高的水平,尤以急性加重期最为显著,提示血瘀与急性加重期痰、热等实邪相兼出现有关,与既往研究中血瘀证常作为COPD兼证出现一致。COPD患者素体亏虚,气虚无以推动血液运行,肺脏亦为多血多气之脏器,若肺气亏虚日久,则会导致血行无力,形成气虚血瘀之证。

3.2 痰、热、湿等实性证素呈现逐渐下降趋势 结合不同时期复杂网络特性发现,痰、热的节点度、接近中心性、介数中心性、特征向量中心性、加权重、边权重总体出现大致下降的趋势;痰、热由急性加重期到危险窗期下降幅度相对较小,而从危险窗至稳定期下降显著;湿从急性加重期到稳定期复杂网络中湿的节点度、接近中心性、介数中心性、特征向量性均呈现升高的现象;其边权重(107、175、46)、边权重(314、537、147)均出现了先升后降的变化;表明进入危险窗期,疾病由急性加重期经过有效治疗,病情逐渐趋于稳定,湿逐渐趋于主导,并于危险窗期占据主导地位,表明从急性加重期到危险窗期,痰、热、湿仍是造成疾病出现再次急性发作的重要因素。危险窗期作为COPD疾病进程中的关键环节,积极干预治疗可能会改变疾病的自然病程,李建生等^[2]通过对进入COPD危险窗的患者进行中医

辨证干预,发现于此期积极进行中医药辨证治疗,可以减少COPD急性发作的频率和持续时间,改善生活质量。

临床中痰、热常常相互博结,两者存在“致致关系”,一方引起另一方的产生、增多、发展^[13],因此即使痰、热在危险窗期骤然下降,但由于其中心性及加权重水平仍相对较高,仍易导致热再次产生,临床中仍需警惕痰热博结从而出现急性加重;湿与痰出自同源,但表现不同,临床中两者常相互夹杂出现,日久郁而化热,证素痰、湿、热三者间的复杂关系是疾病演变的关键环节^[13]。因此临床中把握痰、热、湿发生转换的关键节点,预测疾病可能的发展方向、以判断预后指导临床具有重要意义。

4 结论

综上所述,COPD证素存在着复杂的演变关系,从急性加重期到稳定期,病性证素由实到虚,痰热逐渐转变为痰湿并逐渐减弱或消失;气虚贯穿于始终,转变为气阴两虚,兼夹血瘀。证素演变中虚实转换的节点是COPD疾病演变中的关键,也是临床治疗的关键时期,中医临床实际中针对各关键证素演变的拐点有针对性的治疗,可提高中医诊疗水平。本研究将复杂网络引入到证素演变研究中,初步得到了证素演变规律,从而为其他相关研究提供了方法学探索。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 陈亚红. 2019年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2019, 11(1): 1-14.
- [2] 李建生, 王海峰. 基于慢性阻塞性肺疾病急性加重危险窗的祛邪扶正序贯辨证治疗策略[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1276-1280.

- [3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-178.
- [4] 朱文峰. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [5] 刘向哲, 宋艳芳, 王彦华, 等. 基于关键证候演变规律探讨急性缺血性中风的辨治[J]. 中医杂志, 2021, 62(23): 2051-2054.
- [6] 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.
- [7] 严蓓华, 杨铭, 陈佳蕾, 等. 复杂网络在中医药方面的研究和应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 276-280.
- [8] 邢颖, 皮敏, 张润顺, 等. 基于复杂网络社区发现算法的2型糖尿病证候组成及时序演变规律研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(11): 3989-3995.
- [9] 黄远程, 潘静琳, 黄超原, 等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变证型、证素演变规律文献研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(20): 1778-1783.
- [10] 黄权立, 李新龙, 张晗, 等. 缺血性中风证候要素动态演变的复杂网络分析[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 40-44.
- [11] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 REPORT) [EB/OL]. (2021-05-30) [2021-11-11]. <http://www.goldcopd.org>.
- [12] 石磊, 田媛. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的膈肌适应和损伤改变[J]. 复旦学报: 医学版, 2014, 41(2): 269-273.
- [13] 徐佳君, 罗志明, 赵文, 等. 证素的预测及其对“既病防变”的指导[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1507-1512.

[责任编辑 顾雪竹]