

原发性肺癌热证量化诊断标准的探索性研究

周铁成¹, 郑巧², 张培彤³

(1.四川省中西医结合医院, 四川 成都 610041; 2.成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075; 3.中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要: [目的] 初步建立原发性肺癌热证分级量化诊断标准。[方法] 根据原发性肺癌热证组和非热证组中四诊指标出现的频率, 运用条件概率换算法建立指标赋分表, 运用最大似然判别法确定热证量化诊断阈值, 然后对量化诊断标准进行检验, 最后初步建立肺癌热证诊断标准。[结果] 肺癌量化诊断标准阈值为 60 分; 程度分级标准: 指标积分 < 60~91 分为轻度, 指标积分 91~121 分为中度, 指标积分 > 121 分为重度。量化诊断标准回顾性和前瞻性检验的敏感度、特异性、准确率均 > 90%。阳性似然比分别为 10.15、8.16, 阴性似然比分别为 3.25%、4.65%。[结论] 运用大样本临床流行病学研究方法初步建立了一个客观的肺癌热证量化诊断标准。

关键词: 原发性肺癌; 热证; 诊断标准

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0883-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B008

Establishment of Quantitative Diagnostic Criteria for Heat Syndrome in Patients with Primary Lung Cancer: An Exploratory Study

ZHOU Tie-cheng¹, ZHENG Qiao², ZHANG Pei-tong³

(1. Sichuan Integrative Medicine Hospital, Chengdu 610041, China; 2. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: [Objective] To establish quantitative criteria for heat syndrome in patients with primary lung cancer. [Methods] According to the frequency of presenting heat syndrome the patients with primary lung cancer were classified as heat syndrome group and non-heat syndrome group. The diagnostic score table was formed by conditional probability, the quantized diagnostic threshold was set by using the maximum likelihood methods, then the diagnostic criteria of primary lung cancer heat syndrome was established. [Results] The diagnostic criteria threshold of heat syndrome in primary lung cancer was 60, 60~90 was classified as mild heat syndrome, 91~120 as moderate heat syndrome, and ≥ 121 as severe heat syndrome. The sensitivity, specificity, accuracy rate of retrospective and prospective examination were all > 90%. The positive likelihood ratio was 10.15 and 8.16 and the negative likelihood ratio was 3.25% and 4.65%. [Conclusion] A quantitative diagnostic criteria for lung cancer heat syndrome has been established in this study.

Subject words: primary lung cancer; heat syndrome; diagnostic criteria

规范化和个体化治疗模式已成为目前肿瘤治疗的核心, 中医的辨证论治在其中有着不可或缺的优势。对于辨证论治来说, “证”是其最核心的部分。以目前通用的辨证思维和模式, 并不能准确全面评价

一个肺癌患者所有症状体征和证候特点, 建立一个行之有效的肺癌辨证模式和证候评价标准成为目前肺癌中医治疗急切的需要。热证是中医八纲辨证的一个重要证型, 肺癌热证诊断标准的建立是完善肺癌辨证评价体系中的重要一环。本研究收集了 270 例肺癌患者, 对建立肺癌热证诊断标准进行了探索性研究。

基金项目: 四川省中医药管理局项目资助(2018QN036)

通讯作者: 张培彤, 主任医师, 博士; 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京市西城区北线阁 5 号(100053); E-mail: drzhangpeitong@icloud.com

收稿日期: 2017-07-30; **修回日期:** 2017-10-24

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 9 月至 2016 年 9 月在中国中医科学院广安门医院肿瘤科门诊经病理确诊的原发性肺癌患者 270 例。纳入标准:①符合西医诊断标准且病理诊断明确者。②年龄 18~80 岁。③Karnofsky 评分>60 分。④无严重心、肝、肾、脑血管疾病等其他严重疾病患者。⑤自愿参加本研究,并能配合临床观察的患者。以中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语·证候部分》^[1]为依据进行中医辨证。将 270 例调查病例利用随机数字表方法,以 4:1 不等概率随机分为甲、乙两组。甲组 216 例,其中男性 118 例,女性 98 例;年龄 33~80 岁,平均年龄(61.89±9.59)岁。乙组 54 例,其中男性 29 例,女性 25 例;年龄 38~80 岁,平均年龄(60.54±9.29)岁。甲组作为回顾组,用于建立量化诊断标准及对量化诊断标准回顾性检验;乙组作为验证组,用于量化诊断标准的前瞻性检验。

1.2 方法

制定临床观察表,收录 270 例原发性肺癌患者四诊信息,选取与热证相关的国家标准及学者研究标准中出现的的热证临床表现作为热证研究候选指标,根据热证组和非热证组中指标出现的频率,运用卡方检验排除热证组和非热证组无显著性差异的四诊指标,确定热证相关性指标,运用条件概率换算法建立指标赋分表^[2],运用最大似然判别法确定热证量化诊断阈值,运用四分位法制定程度分级标准;根据临床流行病学诊断性试验研究方法进行量化诊断标准的回顾性和前瞻性检验^[3]。

2 结果

2.1 肺癌热证诊断标准指标确认

通过比较 41 项候选指标在热证组和非热证组出现的频率,对两组进行统

计学分析,其中颧红、眼痒、目赤、齿衄、鼻衄等在本临床研究中出现概率较低,无统计学意义,故予以排除,最终共 36 项纳入候选指标。对 36 项指标逐一经 χ^2 检验,具有统计学差异的相关因素为:发热、五心烦热、失眠、烦躁、易怒、面红、口干、喜冷、口苦、口臭、咽干、咽痛、口舌溃疡、牙龈肿痛、眼干、痰黄、咳血、尿黄、便秘、舌红、苔黄、脉滑、脉数等 23 项症状体征($P<0.05$)(Table 1)。

Table 1 Frequency of shortlisted indexes in heat syndrome group and non heat syndrome group[n(%)]

Index	Heat syndrome group (n=99)	Non heat syndrome group (n=117)	χ^2	P
Heat	73(73.74)	11(9.40)	93.395	0.000
Skin rash	17(17.17)	11(9.40)	2.869	0.106
Burning sensation of five centers	27(27.27)	8(6.84)	14.492	0.000
Night sweat	11(11.11)	10(8.56)	0.402	0.646
Insomnia	49(49.49)	33(28.21)	10.320	0.002
Fidget	52(52.53)	39(33.33)	8.101	0.006
Irritable	29(29.29)	20(17.09)	4.550	0.035
Cardiopalms	27(27.27)	20(17.09)	3.263	0.097
Vertigo	22(22.22)	16(13.68)	3.684	0.072
Tinnitus	29(29.29)	25(21.37)	1.796	0.208
Headache	10(10.10)	12(10.26)	0.001	1.000
Flushing	47(47.47)	17(14.53)	27.914	0.000
Xerostomia	57(57.58)	45(38.46)	7.861	0.006
Prefer cold	55(55.56)	3(2.56)	76.666	0.000
Bitter taste	32(32.32)	21(17.95)	5.984	0.017
Halitosis	17(17.17)	4(3.42)	11.556	0.001
Dry pharynx	35(35.35)	18(15.38)	11.548	0.001
Pharyngalgia	28(28.28)	9(7.69)	16.016	0.000
Dry lips	16(16.16)	17(14.53)	0.110	0.850
Nasal cavity dryness	10(10.10)	7(5.98)	1.254	0.315
Dental ulcer	23(23.23)	7(5.98)	13.341	0.000
Toothache	28(28.28)	12(10.26)	11.548	0.001
Dryness of eye	27(27.27)	15(12.82)	7.151	0.009
Cough	51(51.52)	71(60.68)	1.834	0.215
Yellow phlegm	20(20.20)	11(9.40)	5.089	0.032
Sticky sputum	23(23.23)	34(29.06)	0.937	0.356
Phlegm difficult cough	9(9.09)	11(9.40)	0.006	1.000
Asthma	24(24.24)	19(16.24)	2.154	0.172
Hemoptysis	18(18.18)	8(6.84)	6.518	0.012
Yellow urine	64(64.65)	13(11.11)	66.996	0.000
Astriction	62(62.63)	17(14.53)	53.475	0.000
Red tongue	97(97.98)	23(19.66)	133.225	0.000
Yellow coating	73(73.74)	26(22.22)	57.322	0.000
Dry tongue	19(19.19)	13(11.11)	2.775	0.124
Slippery pulse	67(67.68)	26(22.22)	45.190	0.000
Rapid pulse	71(71.72)	28(23.93)	50.530	0.000

2.2 肺癌热证诊断标准指标赋分

根据指标出现概率,利用条件概率换算公式 $L_{ijk} = \{ \lg P(x_{jk}/Y_i) + 1 \} \times 10$,将概率 $P(X_{jk}/Y_i)$ 转换为指数

值 L_{ijk} ,并将指数值四舍五入,取其整数部分,继而
对热证诊断标准各指标赋分^[2](Table 2)。最终共有
23 项症状体征纳入肺癌热证诊断标准(Table 3)。

Table 2 The value of index in diagnostic criteria of Lung cancer heat syndrome

Index		Heat syndrome group			Non heat syndrome group			Value
		N	Frequency	Exponent	N	Frequency	Exponent	
Heat	+	73	73.74	9	11	9.40	0	15
	-	26	26.26	4	106	90.60	10	
Burning sensation of five centers	+	27	27.27	4	8	6.84	-2	7
	-	72	72.73	9	109	93.16	10	
Fidget	+	49	49.49	7	33	28.21	5	4
	-	50	50.51	7	84	71.79	9	
Irritable	+	52	52.53	7	39	33.33	5	3
	-	47	47.47	7	78	66.67	8	
Cardiopalmus	+	29	29.29	5	20	17.09	2	3
	-	70	70.71	9	97	82.91	9	
Flushing	+	47	47.47	7	17	14.53	2	7
	-	52	52.53	7	100	85.47	9	
Xerostomia	+	57	57.58	8	45	38.46	6	4
	-	42	42.42	6	72	64.10	8	
Prefer cold	+	55	55.56	7	3	2.56	-6	17
	-	44	44.44	6	114	97.44	10	
Bitter taste	+	32	32.32	5	21	17.95	3	3
	-	67	67.68	8	96	82.05	9	
Halitosis	+	17	17.17	2	4	3.42	-5	8
	-	82	82.83	9	113	96.58	10	
Dry pharynx	+	35	35.35	5	18	15.38	2	4
	-	64	64.55	8	99	84.62	9	
Pharyngalgia	+	28	28.28	5	9	7.69	-1	7
	-	71	71.72	9	108	92.31	10	
Dental ulcer	+	23	23.23	4	7	5.98	-2	7
	-	76	76.77	9	110	94.02	10	
toothache	+	28	28.28	5	12	10.26	0	6
	-	71	71.72	9	105	89.74	10	
Dryness of eye	+	27	27.27	4	15	12.82	1	3
	-	72	72.73	9	102	87.18	9	
Yellow phlegm	+	20	20.20	3	11	9.40	0	4
	-	79	79.80	9	106	90.60	10	
Hemoptysis	+	18	18.18	3	8	6.84	-2	6
	-	81	81.82	9	109	93.16	10	
Yellow urine	+	64	64.65	8	13	11.11	0	12
	-	35	35.35	5	104	88.89	9	
Astriction	+	62	62.63	5	17	14.53	2	3
	-	37	37.37	9	100	85.47	9	
Red tongue	+	97	97.98	10	23	19.66	3	23
	-	2	2.02	-7	94	80.34	9	
Yellow coating	+	73	73.74	9	22	18.80	3	11
	-	26	26.26	4	95	81.20	9	
Slippery pulse	+	67	67.68	8	26	22.22	3	9
	-	32	32.32	5	91	77.78	9	
Rapid pulse	+	71	71.72	9	4	3.42	-5	19
	-	28	28.28	5	113	96.58	10	

Table 3 The value of index in diagnostic criteria of lung cancer heat syndrome

Index	Value	Index	Value	Index	Value
Heat	15	Bitter taste	3	Hemoptysis	6
Burning sensation of five centers	7	Halitosis	8	Yellow urine	12
Fidget	4	Dry pharynx	4	Astriction	3
Irritable	3	Pharyngalgia	7	Red tongue	23
Cardiopalmus	3	Dental	7	Yellow coating	11
Flushing	7	Toothache	6	Slippery pulse	9
Xerostomia	4	Dryness of eye	3	Rapid pulse	19
Prefer cold	17	Yellow phlegm	4		

2.3 肺癌热证诊断标准阈值确定

应用最大似然判别法确定量化诊断标准的诊断阈值。假定在诊断前,表中每个诊断指标均为阴性,将各指标指数值相加,即热证所有指标阴性指数值相加为 155,非热证所有指标阴性指数值相加为 215,得到热证相对指数和为 60,因此 60 分就是热证的诊断阈值。所以必须大于 60 分,才能诊断为热证。

2.4 肺癌热证诊断标准分级确定

应用四分位数计算肺癌热证诊断标准程度分级,对 99 例热证患者统计其诊断积分,若上面研究出的 23 项指标积分和小于第 25 百分位数 (P25)判为轻度热证,若各指标积分在第 25 百分位数与第 75 百分位数(P25~P75)之间判为中度热证,若各指标积分大于第 75 百分位数(P75)则判为重度热证。所以根据四分位数,肺癌热证分级诊断确定为 $60 \leq$ 指标积分 < 91 为轻度热证, $91 \leq$ 指标积分 ≤ 121 为中度热证,指标积分 > 121 为重度热证。

2.5 量化诊断标准的检验

2.5.1 回顾性检验

我们将建立的热证诊断标准与纳入标准进行比较,根据诊断性试验的评价原则,通过计算敏感度、特异性、准确率、阳性似然比、阴性似然比对我们制订的量化诊断标准进行回顾性检验。用纳入标准与新制订的诊断标准分别对计算组患者进行中医辨证,以前者为参照,对新制订的量化诊断标准进行回顾性检验 (Table 4)。最终计算出:敏感度为 96.97%,

Table 4 The retrospective analyses in diagnostic criteria of lung cancer heat syndrome

Index		Inclusion criteria		Total
		Positive	Negative	
Quantitative standard	Positive	96	8	104
	Negative	3	109	112
Total		99	117	216

特异性为 93.16%,准确率为 94.91%,阳性似然比为 10.15,阴性似然比为 3.25%。

2.5.2 前瞻性检验

我们将新建立的热证诊断标准与纳入诊断标准进行比较,根据诊断性试验的评价原则,通过计算准确率、特异性、阳性似然比、阴性似然

比对制订的量化诊断标准进行前瞻性检验 (Table 5)。最终计算出:准确率为 94.44%,特异性为 93.55%,阳性似然比为 8.16,阴性似然比为 4.65%。

Table 5 The prospective analyses in diagnostic criteria of lung cancer heat syndrome

Index		Inclusion criteria		Total
		Positive	Negative	
Quantitative standard	Positive	22	2	24
	Negative	1	29	30
Total		23	31	54

3 讨论

目前有关中医热证的诊断标准多样且不够规范,不利于精准的临床诊断和缜密的疗效评价。既往有关热证的诊断标准多采用症状罗列或主次症的形式。症状罗列的方式虽能较好地反映热证的特点,但混乱无序也使得诊断的准确性受到了严重的制约。主次症的形式虽然辨证简易较为准确,但受到制定者着眼点以及理解的影响,往往使得主次症差异很大。参考之前学者们研究的辨证模式,我们选择了量化诊断的形式,这种积分的模式较症状罗列的方式诊断更井然有序、清晰明确,相较于主次症的形式不会有主观辨证的影响,更加客观化。中医疗效评价的不明确性一直是制约中医发展的一个重要瓶颈,以前中医疗效评价往往就是医生根据患者症状有无好转的主观感受,主观性太强。

本文选取与热证相关的国家及学者研究标准中出现的热证临床表现作为参考依据,将类似的症状归纳统一,同时删除重复条目,再结合原发性肺癌临床表现,将出现症状体征作为原发性肺癌热证量化诊断标准的筛选指标。共确定出 41 项候选指标,排除在本研究中出现概率较低的 5 项指标,最终纳

入 36 项候选指标,对每一项指标进行统计学分析,筛选出可反映热证的 23 项指标。根据指标出现概率进行赋分。以“喜冷”为例,“喜冷”在热证中(+)与(-)时的绝对指数差值为热证指数,代表了对热证的绝对贡献值;在非热证中(+)与(-)时的绝对指数差值为非热证指数,代表了对非热证的绝对贡献值;故“喜冷”的热证指数与非热证指数的差值,即相对贡献值,相对贡献值消除了“喜冷”对非热证的贡献度给其对热证实际贡献度带来的影响,能较真实地反映出“喜冷”对热证的实际贡献程度。然后利用最大似然判别法确定量化诊断标准的诊断阈值,阈值的确定使量化诊断成型。最后参照诊断性试验的评价原则,利用临床流行病学调查资料对建立的量化诊断标准进行回顾性和前瞻性检验。结果显示,具有较高的敏感度、特异性、准确率及阳性似然比,说明此量化诊断标准与辨证参考标准有较高的一致性。

我们的研究,从筛选指标到确认指标,从指标赋分到确定阈值到最后的临床检验,与临床结合紧密。本研究虽采用较大样本进行研究,但对于肺癌热证量化研究这样一个复杂问题样本量仍嫌不足,拟在今后研究中扩大病例纳入范围,加大样本量,使研究结论更加完善。本研究所筛选的诊断指标仍是以传统中医的四诊信息为主,而通过目前对热证研究工作的进展,我们知道热证和白细胞及其相关因子、血

沉、肾上腺素、前列腺素、血流动力学以及一些免疫学指标等的改变有一定关系,但这些指标对肺癌热证诊断的价值几何及权重大小暂仍难于确定,因此本研究未能选择上述实验室指标纳入到当前初步制定的量化标准中,这是我们下一步继续研究的方向之一。

参考文献:

- [1] State Standard of the People's Republic of China. Clinic terminology of traditional Chinese medical diagnosis and treatment-Syndromes [S]. Beijing:China Standards Press, 1997.7-13. [中华人民共和国国家标准.中医临床诊疗术语国家标准:证候部分 [S]. 北京:中国标准出版社, 1997.7-13.]
- [2] Wang J,Li HX,Hu YH,et al. The research method of quantified diagnosis on the blood stasis syndrome [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine,2006,12(9):658-661. [王阶,李海霞,胡元会,等.血瘀证量化诊断方法学研究[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(9):658-661.]
- [3] Wang JL.Clinical Epidemiology:Clinical Research Design,Measurement and Evaluation [M].The second edition. Shanghai: Shanghai Science & Technology Press, 2001.268-270. [王家良.临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价[M].第2版.上海:上海科学技术出版社, 2001.268-270.]

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自 2016 年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权信息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的 PDF 全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别 DOI 号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。