

基于非线性混合效应模型的慢性阻塞性肺疾病 气虚证演变影响因素研究*

李伟珂^{1,2}, 伊明洋^{1,2}, 倪园园^{1,2}, 闫丽祯^{1,2}, 关建新^{1,2}, 王世豪^{1,2},
王慧杰¹, 李建生^{1,2**}, 王至婉^{1,2**}

(1. 河南中医药大学第一附属医院国家区域中医(肺病)诊疗中心 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床
医学院/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)

摘要:目的 基于非线性混合效应模型探讨慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)气虚证演变影响因素,以期对相关研究提供方法学范例。方法 制定《慢性阻塞性肺疾病气虚证演变影响因素研究调查表》,在全国10家三甲医院动态采集650例COPD患者的急性加重期第1天、第14天、危险窗期第1天、第28天、稳定期第1天、第90天临床资料;采用SAS 9.4软件,通过PROC NLMIXED过程,收集性别、年龄等8个基线数据;占比最高的冠心病、糖尿病、高血压3个合并症;风寒证、痰热证等9个兼夹证候作为固定效应,将个体水平作为随机效应,逐步拟合模型,筛选气虚证在疾病全程发生发展过程中的影响因素。结果 共纳入合格病例637例,动态采集其急性加重期第1天、第14天、危险窗期第1天、第28天、稳定期第1天、第90天临床资料,发现前一年急性加重次数、饮酒、合并高血压、冠心病、兼夹血瘀证、阴虚证、阳虚证、6分钟步行距离、改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(Modified Medical Research Council dyspnea questionnaire, mMRC)影响气虚证的演变($P<0.05$)。结论 采用非线性混合效应模型从复杂多时点动态数据中揭示了影响气虚证演变的相关因素,为相关研究提供了方法学借鉴。

关键词:非线性混合效应模型 方法学 证候演变 影响因素 COPD 气虚证

DOI: 10.11842/wst.20240821001 CSTR: 32150.14.wst.20240821001 中图分类号: R259 文献标识码: A

证候是一个非线性的“内实外虚”“动态时空”和“多维界面”的复杂巨系统^[1],其“动态时空”被认为是最核心的特性^[2],明确疾病发生发展全程的证候演变及其影响因素,有助于揭示证候实质、明确核心病机及其转归、提高辨证论治的主动性、预见性和针对性^[3]。课题组前期基于复杂网络方法初步探讨了慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)的证候演变,发现COPD证候存在着复杂的演

变关系,从急性加重期到稳定期,由实到虚,气虚贯穿于始终^[4]。以临床实际中存在的证候演变为主线,明确其虚实转换的节点并进行有针对性的治疗,可提高临床诊疗水平^[5],可为建立病证结合的中医药防治COPD治疗方案奠定基础。因此,基于课题组前期基础^[4],本研究以气虚证为范例,动态视角下以明确影响关键证候(气虚证)演变的诸多因素为目标,以期

收稿日期:2024-08-21

修回日期:2024-12-31

* 科技部国家重点研发项目(2017YFC1700103):慢性阻塞性肺疾病气虚证的辨证标准研究,负责人:王至婉;国家自然科学基金委员会项目(81973791):以COPD气虚证为示范的基础证候量化诊断的关键技术研究,负责人:王至婉;河南省河南中医药大学中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-8-13):基于结构方程和非线性混合效应模型的COPD不同分期核心病机及影响因素研究,负责人:李伟珂。

** 通讯作者:李建生(ORCID:0000-0002-6485-2371),教授,博士生导师,主要研究方向:中医药防治呼吸疾病研究;王至婉(ORCID:0009-0004-2195-0029),教授,博士生导师,主要研究方向:中医药防治呼吸疾病研究。

证候演变研究数据具有时间序列性、时间间隔非均衡性、非线性等特性^[6],既往研究大多通过提取各时点证候信息,以频次、频率等线性的、单因素方法描述证候演变^[7-9],虽在一定程度上反映了疾病的证候演变,但并未对其影响因素进行深入探讨,且此类传统直观、线性的方法难以有效刻画复杂的证候演变。非线性混合效应模型依赖于固定效应和随机效应参数的非线性关系而建立,能够有效处理同一个体重观测数据的相关性以及变量之间的非线性关系,被认为是最适合证候演变相关研究的方法^[10]。因此,本研究以COPD气虚证为示范,采用非线性混合效应模型进一步探索影响其演变的相关因素,以期为其相关研究提供方法学借鉴。

1 资料与方法

1.1 病例来源

选择2019年5月至2022年10月在全国10家三甲医院(河南中医药大学第一附属医院、中日友好医院、江西中医药大学附属医院、武汉市中西医结合医院、山东中医药大学第二附属医院、内蒙古医科大学附属医院、河北省中医院等)就诊的门诊或住院的COPD患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照2018版“慢性阻塞性肺疾病全球倡议”(Global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)^[11]。

1.2.2 中医辨证标准

参照《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)》^[12]。

1.3 分期及分级标准

1.3.1 分期标准

急性加重期:参照2017年《慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)诊治中国专家共识》^[13]。危险窗期:参照2018版GOLD^[11]及国内外等关于危险窗期的定义进行诊断^[14]。稳定期:参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[15]。

1.3.2 分级标准

参照2018版“慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)”^[11]。GOLD 1级:FEV1占预计值百分比≥80%。GOLD 2级:FEV1占预计值百分比50%~80%

(不包括80%)。GOLD 3级:FEV1占预计值百分比30%~50%(不包括50%)。GOLD 4级:FEV1占预计值百分比<30%。

1.4 纳排标准

1.4.1 纳入标准

符合COPD诊断;GOLD 1~3级;年龄40~80岁;签署知情同意书。

1.4.2 排除标准

神志不清、痴呆、各种精神病患者等无法正常进行沟通者;合并心功能IV级、血流动力学不稳定者;合并活动性肺结核、胸腔积液、恶性肿瘤等影响呼吸运动功能的神经肌肉疾病;合并严重肝肾疾病(严重肝脏疾病是指肝硬化、门脉高压和静脉曲张的出血,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;妊娠及哺乳期妇女。

1.4.3 脱落标准

所有筛选合格进入试验的受试者,无论何时因退出,只要未完成方案所规定的观察周期,视为脱落病例。

1.4.4 剔除标准

少于3次访视情况;受试者因某种原因未完成研究;受试者不符合本研究诊断、纳入标准,而被误纳者。

1.5 调查内容

基线水平:包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、过敏史等;合并疾病:包括高血压、糖尿病、冠心病、支气管哮喘、间质性肺病等;疾病评估:包括COPD评估测试(COPD assessment test, CAT)、改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(Modified Medical Research Council dyspnea questionnaire, mMRC)、肺功能分级、6分钟步行试验(6-minute walking distance, 6MWT);中医证候:包含气虚证、风寒证、痰热证、痰湿证、血瘀证、阴虚证、阳虚证、水饮证、气滞证9个常见基本证候。

1.6 访视点

动态采集患者急性加重期第1天、第14天、危险窗期第1天、第28天、稳定期第1天、第90天临床资料;观察时点为多轮专家共识会议讨论确定。

1.7 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。

1.8 伦理审查

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)。

1.9 数据分析

1.9.1 统计分析

采用 SAS 9.4 软件进行统计分析,对数值变量进行正态性检验,若符合正态分布,描述性分析采用 $\bar{x} \pm s$, 否则采用中位数及四分位数间距;分类变量采用频数及百分比进行描述。

1.9.2 非线性混合效应模型

1.9.2.1 模型基本框架

非线性混合效应模型是线性混合效应模型的扩展,其固定效应和随机效应以非线性的形式纳入模型。

$$\begin{cases} y_{ij} = f(\mathcal{X}_{ij}, \phi_{ij}) + e_{ij} \\ \phi_{ij} = A_{ij}\beta + B_{ij}b_i \\ e_{ij} \sim N(0, \delta^2) \end{cases}$$

其中, y_{ij} 为第 i 个体第 j 次测量预测值,或经过某种单调联系函数转换的期望值; $f(\cdot)$ 为非线性函数,若为线性,则退化为线性的混合效应模型; $\mathcal{X}_{ij}$ 为 p 维解释变量向量; e_{ij} 为独立正态分布随机误差向量; β 为 p 维固定效应参数; b_i 为随机效应因子; A_i 、 B_i 为已知的设计矩阵。

1.9.2.2 模型构建

通过 PROC NLMIXED 过程拟合广义多层 Logistic 模型,默认方法为自适应高斯求积法(Adaptive Gaussian),默认技术为二元准牛顿算法(Dual quasi-Newton)。

1.9.2.3 参数估计

采用 Dual quasi-Newton 与 Adaptive Gaussian 积分,搭建仅含有随机截距而不含解释变量的零模型;将个体、群体水平纳入模型,逐步拟合,增加固定效应并进行参数估计,通过模型评价指标选择最优模型。

1.9.2.4 模型评价标准

参考模型的对数似然值($-2 \text{ Log Likelihood}$)、赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)、修正赤

池信息量准则(AIC corrected, AICC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共动态采集了 650 例 COPD 患者急性加重期第 1 天、第 14 天、危险窗期第 1 天、第 28 天、稳定期第 1 天、第 90 天的临床资料;对 650 例患者的 3 个时期、6 个访视点的临床资料进行汇总,将基线资料重点信息和证候缺失的病例视为无效病例,其中 8 例因缺失重点基线资料剔除,5 例因缺失随访信息脱落,共筛选出有效病例 637 例。其中男性 513 例(80.53%)、女性 124 例(19.47%);平均年龄为 66.13 ± 9.09 岁;前一年急性加重次数平均 1(1, 2)次;前一年感冒次数平均 2(0, 3)次;病程平均 5(2, 10)年;明确吸烟者 380 人(59.65%);饮酒者为 258 人(40.50%);过敏者 165 人(25.90%)。

2.2 疾病评估

6MWT 平均 356.56 ± 91.90 m; mMRC 平均 2.30 ± 0.84 分; CAT 总分平均 19.94 ± 6.14 分;肺功能分级 1 级 80 例(12.56%), 2 级 237 例(37.21%), 3 级 252 例(39.56%), 4 级 68 例(10.68%)。

2.3 合并症

频率最高的是 2 型糖尿病 108 例(16.95%),其次是高血压 159 例(24.96%)、冠心病 88 例(13.81%)、支气管哮喘患者 71 例(9.58%),脑梗塞 26 例(2.90%),合并慢性胃炎患者 97 例(10.90%),合并抑郁症患者 14 例(1.60%)等。

2.4 证候分布

对各访视点证候分布进行统计,急性加重期第 1 天痰热证出现频率最高(44.74%),其次是气虚证(44.11%)、痰湿证(36.73%);第 14 天出现频率最高为气虚证(48.35%),其次是痰热证(40.97%)、痰湿证(40.35%)。危险窗期第 1 天出现频率最高的是气虚证(63.42%),其次是痰湿证(57.30%)、痰热证(21.04%);第 28 天出现频率最高的是气虚证(76.92%),其次是痰湿证(42.54%)、阴虚证(24.02%)。稳定期第 1 天出现频率最高的是气虚证(90.89%),其次是阴虚证(26.69%)、痰湿证(21.51%);第 90 天气虚证出现频率最高(95.29%),其次是阴虚证(20.25%)、血瘀证(8.79%),具体见表 1。

表1 不同访视点证候分布

Table 1 Distribution of syndromes at different visit points

证候	急性加重期第1天		急性加重期第14天		危险窗期第1天		危险窗期第28天		稳定期第1天		稳定期第90天	
	频次	频率(%)	频次	频率(%)	频次	频率(%)	频次	频率(%)	频次	频率(%)	频次	频率(%)
气虚证	281	44.11	308	48.35	404	63.42	490	76.92	579	90.89	607	95.29
痰热证	285	44.74	261	40.97	134	21.04	65	10.20	46	7.22	34	5.34
痰湿证	234	36.73	257	40.35	365	57.30	271	42.54	137	21.51	37	5.81
阴虚证	128	20.09	115	18.05	126	19.78	153	24.02	170	26.69	129	20.25
风寒证	100	15.70	79	12.40	38	5.97	11	1.73	9	1.41	6	0.94
血瘀证	98	15.38	94	14.76	70	10.99	59	9.26	65	10.20	56	8.79
阳虚证	38	5.97	33	5.18	32	5.02	34	5.34	37	5.81	52	8.16
气滞证	35	5.49	33	5.18	29	4.55	30	4.71	15	2.35	16	2.51
水饮证	8	1.26	10	1.57	3	0.47	2	0.31	1	0.16	1	0.16

表2 零模型拟合结果

Table 2 Fitting results of the null model

参数	估计	标准差	自由度	t值	P值	区间下限	区间上限
截距	-0.3631	0.0526	87	-6.91	<0.0001	-0.4675	-0.2586
V_u0	0.0688	0.0296	87	2.32	0.0225	0.0010	0.1277

表3 零模型拟合优度统计量

Table 3 Goodness-of-fit statistic for the null model

参数	拟合优度统计量
-2 Log Likelihood	5235.5
AIC	5239.5
AICC	5239.6
BIC	5244.5

2.5 非线性混合效应模型分析

2.5.1 模型框架

考虑到响应变量为二分类变量(是否为气虚证),本研究通过 PROC NLMIXED 过程拟合广义多层 Logistic 模型;采用 Dual Quasi-Newton、Adaptive Gaussian 积分对非线性模型进行拟合,搭建仅含随机截距而不含解释变量的零模型: $Logit(p_{ij})=\gamma_{0,0}+v_{0,j}$ 。零模型拟合结果见表2、表3。

2.5.2 最终模型

广义多层 logistic 模型的组间变异用组内系数进行评估,logistic 回归模型的残差方差为 $\pi^2/3$,由表3得到 $\sigma^2 v_{0,0}=0.06883$, $\gamma_{0,0}=-0.3631$,根据公式可得到组内相关系数: $ICC=\frac{\sigma^2 v_{0,0}}{\sigma^2 v_{0,0} + \pi^2/3}=\frac{0.06883}{0.06883 + \pi^2/3}=0.02049$ 。ICC为0.02049,对应的P值0.0225<0.05,说明数据存在

一定的组内异质性,需采用多层 logistic 模型分析。

统计性别、年龄等8个基线数据,占比最高的冠心病、糖尿病、高血压3个合并症,肺功能分级、6MWT、mMRC评分、CAT评分4个疾病评估情况;风寒证、痰热证等8个证候;作为固定效应,将受试者之间的个体差异作为随机效应纳入到模型中,逐步拟合,增加固定效应对各模型进行参数估计,并根据模型评价指标,确定最终模型如下:

$$Logit(p_{ij})=\gamma_{0,0}+\theta_1 \times gender + \theta_2 \times age + \theta_3 \times aeCS + \theta_4 \times coldCS + \theta_5 \times course + \theta_6 \times smoke + \theta_7 \times alcohol + \theta_8 \times allerge + \theta_9 \times diabetes + \theta_{10} \times hypertension + \theta_{11} \times CHD + \theta_{12} \times FHZ + \theta_{13} \times TRZ + \theta_{14} \times TSZ + \theta_{15} \times XYZ + \theta_{16} \times YXZ + \theta_{17} \times yXZ1 + \theta_{18} \times SYZ + \theta_{19} \times QZZ + \theta_{20} \times 6MWT + \theta_{21} \times mMRC + \theta_{22} \times CAT+v_{0,j}$$

其中:gender:男(参照组为女);age:年龄;aeCS:前一年急性加重次数;coldCS:前一年感冒次数;course:病程;smoke:是否吸烟;alcohol:是否饮酒;allerge:是否过敏;diabetes:是否合并糖尿病;hypertension:是否为高血压;CHD:冠心病;FHZ:是否为风寒证;TRZ:是否为痰热证;TSZ:是否为痰湿证;XYZ:是否为血瘀证;YXZ:是否为阴虚证;yXZ1:是否为阳虚证;SYZ:是否为水饮证;QZZ:是否为气滞证;6MWT:6分钟步行距离≤500米;mMRC:mMRC评分;CAT:CAT评分。

最终发现影响气虚证演变的因素有前一年急性加重次数($P=0.0144$)、饮酒($P=0.0082$)、合并高血压病($P=0.0032$)、合并冠心病($P=0.0032$)、兼夹血瘀证($P=0.0001$)、阴虚证($P<0.0001$)、阳虚证($P<0.0001$)、6MWT($P=0.0138$)、mMRC评分($P=0.0248$),见表4。

表4 气虚证演变影响因素
Table 4 Influencing factors for the evolution of qi deficiency syndrome

编号	变量	估计	标准差	自由度	t值	P值	区间下限	区间上限
1	固定效应截距	-7.6145	0.7306	74	-10.42	<0.0001	-9.0702	-6.1588
2	年龄	0.0626	0.0036	74	-1.52	0.8704	0.0510	0.0742
3	性别	0.4655	0.0315	74	-0.89	0.3724	1.0661	1.6649
4	前一年急性加重次数	-0.0841	0.0335	74	-2.51	0.0144	-0.1509	-0.0173
5	前一年感冒次数	0.0276	0.0175	74	1.58	0.1192	-0.0073	0.0624
6	病程	-0.0002	0.0005	74	-0.36	0.7175	-0.0012	0.0008
7	吸烟	-0.0947	0.1218	74	-0.78	0.4393	-0.3375	0.1480
8	饮酒	0.1839	0.0678	74	2.71	0.0082	0.0489	0.3190
9	过敏史	-0.0810	0.1029	74	-0.79	0.4336	-0.2860	0.1240
10	糖尿病	-0.1150	0.1184	74	-0.97	0.3345	-0.3509	0.1209
11	高血压	0.3176	0.1041	74	3.05	0.0032	0.1101	0.5251
12	冠心病	0.3627	0.1190	74	3.05	0.0032	0.1256	0.5998
13	肺功能分级	0.0152	0.0744	74	0.20	0.8386	-0.1330	0.1634
14	6MWT	0.0017	0.0007	74	2.52	0.0138	0.0004	0.0030
15	mMRC	0.1588	0.0693	74	2.29	0.0248	0.0207	0.2969
16	CAT	-0.0019	0.0078	74	-0.24	0.8114	-0.0175	0.0137
17	风寒证	0.1329	0.2918	74	0.46	0.6501	-0.4486	0.7144
18	痰热证	0.1205	0.2811	74	0.43	0.6695	-0.4396	0.6806
19	痰湿证	0.4179	0.2778	74	1.50	0.1368	-0.1357	0.9715
20	血瘀证	-0.5056	0.1256	74	-4.03	0.0001	-0.7558	-0.2554
21	阴虚证	2.1225	0.1178	74	18.02	<.0001	1.8877	2.3572
22	阳虚证	-1.1047	0.2138	74	-5.17	<.0001	-1.5307	-0.6787
23	水饮证	-0.0925	0.5106	74	-0.18	0.8568	-1.1099	0.9249
24	气滞证	-0.0310	0.2111	74	-0.15	0.8838	-0.4517	0.3898
25	随机效应	-0.0054	0.0036	74	-1.52	0.1338	-0.0125	0.0017

表5 最终模型拟合优度统计量
Table 5 Goodness-of-fit statistic for the final model

参数	拟合优度统计量
-2 Log Likelihood	3422.3
AIC	3474.3
AICC	3474.8
BIC	3534.6

3 讨论

开展疾病发生发展全程证候演变的研究,可明确核心病机,提高临床治疗的针对性和灵活性^[3]。中医证候是动态、非线性的复杂系统,其演变受诸多因素的综合影响,这些因素并非简单机械的累加,而是存在着动态变化、抵消助长的复杂关系^[16-17]。证候演变受病程进展、客观指标、发病部位、合并症、疾病转化等诸多因素的影响^[18]。既往证候演变研究多采用横断面研究方法,侧重于中医证候整体的演变趋势或在不

同时期或时点的特征,如余思邈等^[19]采用横断面研究方法收集乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)不同分期患者临床资料,研究发现HBV-ACLF整体呈现湿热→血瘀→气血阴阳亏虚的虚实夹杂、由实转虚的证候演变趋势。而如何明确影响证候演变的多重因素,建立适宜证候演变影响因素研究的数理模型;如何区分影响证候演变的个体和群体因素;如何区分随机效应与试验误差等关键问题仍亟待解决,目前相关研究尚属空白。因此,本研究在前期研究基础上,通过明确影响关键证候气虚证演变的诸多因素,以期为临床精准干预提供参考,进一步丰富COPD证候内涵,为其他相关研究提供借鉴。

3.1 非线性混合效应模型的潜在优势

本研究采用非线性混合效应模型明确影响气虚证演变的多重因素,存在诸多优势。

能有效处理证候演变数据的非线性关系。中医证候演变数据具有非线性、多维性、模糊性等特点,非线性混合效应模型克服了传统线性方法无法有效拟合非线性数据的局限,充分考虑了参数间的非线性关系,允许固定效应和随机效应进入模型的非线性部分。

具有较好的处理时间序列数据的能力。证候演变数据属于重复测量资料,存在时间序列的强自相关性^[20],非线性混合效应模型能较好地表现连续观测数据间的误差分布,对处理存在时间序列相关性的纵向数据具有较高的估计精度^[21]。

能有效识别和估计个体差异。证候演变中存在显著的个体差异,且无法直接观测。非线性混合效应模型通过引入随机效应来考虑个体间的差异^[22],能够更准确地反映证候的复杂性和动态性,提高模型的精度。

缺失值处理及适用数据类型的能力。非线性混合效应模型在解决时序数据具有较大灵活性^[23],对于缺失数据具有较好的稳健性^[24],拟合模型时不要求时间间隔相等,不要求个体均有相同的测量点;同时可用于偏态数据,临床研究中数据多表现为偏态,非线性混合效应模型对于偏态数据具有较好的拟合效果。

因此,非线性混合效应模型尤适用于证候演变相关研究,本研究以COPD气虚证为例,基于多时点动态数据建立了气虚证非线性混合效应模型,以揭示影响气虚证演变的多重因素,为相关研究提供方法学支持,以期突破相关研究的瓶颈。

3.2 非线性混合效应模型明确了气虚证演变影响因素

本研究基于非线性混合效应模型发现影响COPD气虚证演变因素有前一年急性加重次数、饮酒、合并高血压病、冠心病、兼夹血瘀证、阴虚证、阳虚证、6MWT、mMRC评分。

3.2.1 个体水平影响气虚证演变

本研究把可能影响气虚证演变的个体水平,如年龄、性别、前一年急性加重次数、前一年感冒次数、病程、吸烟、饮酒、过敏史作为协变量,纳入模型并逐步拟合。研究表明,前一年急性加重次数影响气虚证的演变。频繁的急性加重,病情反复发作,迁延不愈而致气虚;“邪之所凑,其气必虚”,气虚也是COPD反复急性加重的病理基础,肺虚卫外不固,外邪易侵,诱使COPD反复急性加重。此外,饮酒影响气虚证的演变。饮酒可导致脾胃气虚,水谷失运而变生

水湿、痰浊,导致肝失疏泄、脾气壅滞、气机运行不畅则进一步加重气虚。

本研究中年龄、性别、前一年感冒次数、病程、吸烟、过敏史并非为影响气虚证演变的个体因素,首先考虑本研究采用非线性混合效应模型区分了从急性加重期第1天到稳定期第90天全发病周期的影响气虚证演变的个体和群体因素。而既往研究中采用横断面研究方法,以疾病为载体,着重明确整体证候的演变趋势,但尚未有研究显示影响证候演变相关因素。此外,既往研究中采用单因素分析等线性统计学分析方法,难以有效反映个体因素与气虚证演变间的复杂关系,本研究通过在模型中的随机效应中纳入受试者编号变量从而考虑了个体间差异,目前相关研究尚属空白。

3.2.2 合并症影响气虚证演变

COPD患者有多发的合并症^[25],心血管疾病、内分泌代谢系统疾病等是COPD常见的合并症^[25],研究提示证候的演变与合并症具有相关性^[26]。本研究把频率较高的合并症糖尿病、高血压、冠心病作为协变量,纳入模型并逐步拟合,最终发现合并冠心病、高血压影响气虚证的演变。冠心病、高血压是COPD最常见和最重要的合并疾病^[27],且心血管疾病方面的合并症与COPD患者急性加重(Acute Exacerbation of COPD, AECOPD)的严重程度密切相关^[28]。本研究结果显示合并糖尿病与COPD气虚证演变无明显相关性,既往有研究表明^[29],COPD和糖尿病之间具有一定相关性,COPD可增加糖尿病发生的风险,糖尿病也可影响COPD的预后,但尚未有研究显示合并糖尿病是影响气虚证演变因素,未来可进一步加强研究。

3.2.3 兼夹证候影响气虚证演变

本研究把临床中常见的基本证候作为协变量纳入模型,最终发现血瘀证、阴虚证、阳虚证影响气虚证的演变。“血为气之母,气为血之帅;气行则血行,气滞则血瘀”,血瘀与气虚互为因果,病程日久,正气虚弱,瘀血停阻于内,致使气机阻滞,日久又进一步加重气虚。前期研究发现随着疾病进程的延长,阴虚逐渐显现^[9],气虚贯穿于COPD疾病发展始终^[9],气的功能失常,影响机体对于水谷精微的吸收,继而阴液亏虚,其濡养、滋润功能减弱,进一步导致阴虚,形成气阴两虚。COPD本虚为其病理根基,随病程迁延、病情加重而本虚循序渐进,脾虚及肾则损及元气,因元气为肾精所化生,元阳由肾阳化身,故肾阳亏虚必定影响元阳,气阳虚弱逐步成为COPD本虚所

在^[30],阳虚成为影响气虚证演变因素。既往有研究^[31]认为肺气虚证演变规律为卫外功能减退、主气功能减退、治节失常、多脏受损,其兼夹证候主要为肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺虚痰浊、肺虚痰热、肺虚痰瘀,肺气亏虚逐步加重。本研究结果提示血瘀证、阴虚证、阳虚证影响气虚证的演变,而风寒证、痰热证、痰湿证、水饮证、气滞证并未与气虚证演变相关,考虑证候为非线性、多维多阶的复杂巨系统,现有模型无法有效识别证候及其兼证间存在的多重共线性和非线性关系,后续仍需进一步优化算法。

3.3 模型应用中需要注意的问题

非线性混合效应模型涉及的算法相对复杂,对研究者的数理统计方法的要求较高,在中医证候研究领域尚处于探索阶段,存在关键性问题。模型构建是研究中最首要的工作,主要包括确定期望函数和随机扰动项^[32],需在一定的随机扰动假设下,寻找最简单的模型形式和参数估计,即根据数据形态选择 logistic 模

型、双指数模型、Gamma 函数等;初始值的确定是模型拟合成功的关键,随意设置初始值可能带来模型不收敛或只得到局部最优解,而非全局最优解^[33]。可参考的方法有将 GLIMMIX 过程得到的参数估计值作为 NLMIXED 过程的模型参数初始值。此外,对于简单模型,可将初始值设置为 1,再通过 Dual Quasi-Newton、Adaptive Gaussian 积分求出最大似然的直接估计。本研究采取的策略是首先构建一个零模型,即拟合不含任何解释变量的模型,使用其结果作为构建非线性混合效应模型的初始值^[34],后逐步增加协变量,最终拟合目标模型。

综上,本研究以 COPD 气虚证为示范,从复杂多时点动态数据中揭示了气虚证演变的相关影响因素;并探讨了非线性混合效应模型在研究中的适宜性,进一步完善了证候研究的方法学体系,以期突破相关研究的瓶颈。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- 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.
- 褚福永,王阶,邢雁伟,等.论证候动态演变规律的复杂性及研究思路[J].中医杂志,2009,50(10):936-938.
- 崔雨婷,江丽杰,许伟明.中医证候演变规律研究述评[J].中华中医药杂志,2022,37(3):1245-1250.
- Cui Y T, Jiang L J, Xu W M. Review on research progress of modern traditional Chinese medicine syndromes evolution law[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(3): 1245-1250.
- 李伟珂,王至婉.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[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(22): 143-148.
- Li W K, Wang Z W. Clinical Evolution law of syndrome elements in different stages of chronic obstructive pulmonary disease based on complex network method[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(22):143-148.
- 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.
- Liu X Z, Song Y F, Wang Y H, et al. Discussion on the syndrome differentiation and treatment of acute ischemic stroke through the evolution of key syndromes[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 62(23):2051-2054.
- 汤宁,宋秋月,易东,等.医学纵向数据建模方法及其统计分析策略[J].中国卫生统计,2019,36(3):441-444.
- Tang N, Song Q Y, Yi D, et al. Modeling methods and statistical analysis strategies for medical longitudinal data[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2019, 36(3):441-444.
- 马协丽,姜泉,巩勋,等.真实世界类风湿关节炎湿热痹阻证特征及演变规律研究[J].中国中医基础医学杂志,2024,30(6):975-980.
- Ma X L, Jiang Q, Gong X, et al. A Study on the Characteristics and Evolutionary Rules of Damp Heat Obstruction Syndrome in Rheumatoid Arthritis in the Real World[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2024, 30(6):975-980.
- 黄湘龙,李霄,杨丰文,等.1970—2021年冠心病中医证候特征演变规律文献研究[J].中医杂志,2023,64(10):1058-1063.
- Huang X L, Li X, Yang F W, et al. Literature Study on the Evolution Law of Traditional Chinese Medicine Syndrome Characteristics of Coronary Heart Disease from 1970 to 2021[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 64(10):1058-1063.
- 张新江,张新雪,严祖桢,等.基于数据挖掘分析256例慢性肾脏病肾阳虚证候的演变规律[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(11): 141-150.
- Zhang X J, Zhang X X, Yan Z Z, et al. Evolution Patterns of 256 Cases of Chronic Kidney Disease with Kidney Yang Deficiency Syndrome Based on Data Mining[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2023, 29(11):141-150.
- 伊明洋,关建新,闫丽祯,等.基于纵向研究数据的非线性混合效应模型在中医证候演变规律研究中的应用[J].中国中医药信息杂志,2023,30(10):17-21.

- Yin M Y, Guan J X, Yan L Z, et al. Application of Nonlinear Mixed Effect Model Based on Longitudinal Study Data in the Study on TCM Syndrome Evolution Law[J]. Chinese Journal of Information on TCM, 2023, 30(10):17-21.
- 11 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2018 report[R]. (2017-11-15) [2024-4-11].
 - 12 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诊疗指南(2011版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(1):80-84.
 - 13 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057.
 - 14 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.
 - Li J S, Wang H F. Sequential syndrome differentiation by eliminating pathogen and strengthening vital qi on the basis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease risk window[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2011, 31(9): 1276-1280.
 - 15 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2):67-80.
 - 16 刘玉良. 运用复杂巨系统理论研究中医辨证察机思辨程序的构想[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(5):101-105.
 - Liu Y L. Conception on using complex giant system theory to study speculative procedure of traditional Chinese medical syndrome differentiation and pathogenesis exploration[J]. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 36(5): 101-105.
 - 17 梁宏伟, 曾科, 张辰宇. 用复杂系统科学的“涌现”原理研究中医药学[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3):426-433.
 - Liang H W, Zeng K, Zhang C Y. The principle of emergence and traditional Chinese medicine[J]. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2024, 38(3):426-433.
 - 18 黄馨懿. 基本证候视角下慢性心力衰竭证候复杂特征及演变规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
 - Huang X Y. Study on the complex characteristics and evolution law of chronic heart failure syndromes from the perspective of basic syndromes[J]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
 - 19 余思邈, 孙克伟, 张振刚, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭不同分期患者中医证素、证型演变规律的多中心临床研究[D]. 中医杂志, 2024, 65(12):1262-1268.
 - Yu S M, Sun K W, Zhang Z G, et al. Multicenter clinical study on the evolution law of traditional Chinese medicine syndrome elements and syndrome types in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure at different stages[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 65(12):1262-1268.
 - 20 杨雨佳, 肖庆来, 陈健, 等. 融合空间和统计特征的CNN-GRU臭氧浓度预测模型研究[J]. 南京大学学报(自然科学), 2023, 59(2): 322-332.
 - Yang Y J, Xiao Q L, Chen J, et al. Research on CNN-GRU ozone prediction considering spatial features and statistical features[J]. Journal of Nanjing University(Natural Science), 2023, 59(2):322-332.
 - 21 孙欢. 基于随机EM算法的纵向和生存数据的联合模型及其在HIV临床数据分析中的应用[D]. 昆明: 云南师范大学, 2023.
 - Sun H. A Joint model of longitudinal and survival data based on stochastic EM algorithm and its application in HIV clinical data analysis[D]. Kunming: Yunnan Normal University, 2023.
 - 22 张玉明, 刘懿贤, 郑莉. 群体药代动力学技术在虚拟临床试验中的应用与发展趋势[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(10): 1400-1406.
 - Zhang Y M, Liu Y X, Zheng L. Application and development trends of population pharmacokinetic techniques in virtual clinical trials[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2024, 31(10):1400-1406.
 - 23 张晓芳, 郭旭展, 洪亮, 等. 冬奥核心区华北落叶松和白桦单木冠幅预测模型——组级贝叶斯模型、加性模型和混合效应模型比较[J]. 林业科学, 2022, 58(10):89-100.
 - Zhang X F, Guo X Z, Hong L, et al. Comparison of single tree crown prediction models of Larix principisrupprechtii and Betula platyphylla in the core area of the Winter Olympics in China[J]. Scientia Silvae Sinicae, 2022, 58(10):89-100.
 - 24 陈卫中, 杨晓虹, 陈朝琼, 等. 非线性混合效应模型在交叉设计等级资料分析中的应用[J]. 成都医学院学报, 2007, 2(S1):181-183.
 - Chen W Z, Yang X H, Chen Z Q, et al. Application of nonlinear mixed models for analyzing the ordered categorical data in cross-over trial[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2007, 2(S1):181-183.
 - 25 罗晨阳, 何志义. 慢性阻塞性肺疾病与合并症[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2023, 4(5):407-412.
 - Luo C Y, He Z Y. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2023, 4(5): 407-412.
 - 26 苏陈缘. 慢性阻塞性肺疾病痰浊阻肺证中医全病程治疗方案回顾性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
 - Su C Y. A Retrospective Study of the whole course treatment of chronic obstructive pulmonary disease with syndrome of phlegm-damp obstructing lung by traditional Chinese medicine[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
 - 27 王美菊, 胡明冬, 陈华萍, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并高血压的临床特征及危险因素分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(6): 746-750.
 - Wang M J, Hu M D, Chen H P, et al. Clinical characteristics and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease complicated with hypertension[J]. Chinese Journal of Lung Diseases (Electronic Edition), 2020, 13(6):746-750.
 - 28 张倩, 李晶华, 马天娇, 等. Charlson合并症指数对COPD患者住院

- 时间、住院费用及院内死亡的影响[J]. 医学与社会, 2021, 34(8): 73-78.
- Zhang Q, Li J H, Ma T J, et al. The influence of Charlson comorbidity index on length of stay, cost of hospitalization and in-hospital death in patients with COPD[J]. Medicine and Society, 2021, 34(8):73-78.
- 29 刘丽君, 陈燕. 慢性阻塞性肺疾病合并2型糖尿病肺功能改变的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(12):947-951.
- Liu L J, Chen Y. Research progress on pulmonary function changes in chronic obstructive pulmonary disease complicated with type 2 diabetes mellitus[J]. International Journal of Respiration, 2019, 39(12): 947-951.
- 30 许越淇, 刘良倚, 朱国双, 等. 浅析国医大师洪广祥基于“气阳学说”辨治慢性阻塞性肺疾病[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(2):463-464.
- Xu Y Q, Liu L Q, Zhu G S, et al. Brief analysis of the differentiation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on the "Qi-Yang Theory" by national medical master Hong Guangxiang[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2024, 35(2): 463-464.
- 31 国家中医药管理局慢性阻塞性肺疾病肺气虚证重点研究室, 安徽省中医肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病肺气虚证候演变规律及其兼夹证专家共识[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4):1179-1180.
- Key Laboratory on Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Syndrome of Lung-qi Deficiency of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Specialized Committee of TCM Lung Disease in Anhui Province. Expert consensus on evolvement rule of lung qi deficiency syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and its complexed syndrome[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2014, 29(4):1179-1180.
- 32 罗天娥. 非正态及非线性重复测量资料分析模型及其医学应用[D]. 太原: 山西医科大学, 2007.
- Luo T E. Models of analysis for nonnormal or nonlinear repeated measurement datas and application in medicine[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2007.
- 33 黄玉豆. 基于药代动力学数据建模的PK相关研究中采血点选取策略研究[D]. 桂林: 桂林电子科技大学, 2021.
- Huang Y D. Exploring strategies for selecting blood sampling points in PK-related research on pharmacokinetic data modeling[D]. Guilin: Guilin University of Electronic Technology, 2021.
- 34 任燕, 黄云香, 仇元瑾, 等. 多水平模型及其在医药政策评价研究领域的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(12):1474-1479.
- Ren Y, Huang Y X, Ji Y J, et al. Multilevel model and its application in evaluation of medicine policy intervention[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(12):1474-1479.

Research on the Factors Influencing the Evolution of COPD Qi Deficiency Syndrome Based on Nonlinear Mixed Effects Model

LI Weike^{1,2}, YI Mingyang^{1,2}, NI Yuanyuan^{1,2}, YAN Lizhen^{1,2}, GUAN Jianxin^{1,2}, WANG Shihao^{1,2}, WANG Huijie¹,
LI Jiansheng^{1,2}, WANG Zhiwan^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, National Regional Traditional Chinese Medicine (Lung Disease) Diagnosis and Treatment Center, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine/Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases co-constructed by Henan province & Education Ministry of P. R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Objective To provide methodological examples for related research, the influencing factors of the evolution of Qi deficiency syndrome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on a nonlinear mixed effects model was explored. Methods A research questionnaire on the influencing factors of the evolution of Qi deficiency syndrome in chronic obstructive pulmonary disease was developed, and clinical data of 650 COPD patients on the 1st and 14th day of acute exacerbation, the 1st and 28th day of risk window, the first day of stable period, and the 90th day were dynamically collected from 10 tertiary hospitals across the country. 8 baseline data including gender and age were collected through the PROC NLMIXED process by SAS 9.4 software. Coronary heart disease, diabetes and hypertension accounted for the highest proportion. Nine concurrent syndromes including wind cold syndrome and phlegm heat

syndrome were used as fixed effects, and individual level was used as random effects to gradually fit the model and screen the influencing factors of Qi deficiency syndrome in the entire process of disease occurrence and development. **Results** A total of 637 eligible cases were included, and clinical datas were dynamically collected on the 1st and 14th day of acute exacerbation, the 1st and 28th day of the risk window, the 1st and 90th day of the stable period. It was found that the number of acute exacerbations, alcohol consumption, concomitant hypertension, coronary heart disease, blood stasis syndrome, yin deficiency syndrome, yang deficiency syndrome, 6-minute walking distance, and the modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire (mMRC) had an impact on the evolution of Qi deficiency syndrome in the previous year ($P<0.05$). **Conclusion** The use of a nonlinear mixed effects model revealed the relevant factors affecting the evolution of Qi deficiency syndrome from complex multi temporal dynamic data, providing methodological references for other related studies.

Keywords: Nonlinear mixed effects model, Methodology, Syndrome evolution, Influencing factors, COPD, Qi deficiency syndrome

(责任编辑: 刘玥辰)