

· 技术与方法 ·

兔血液凝血功能诊断的改进 Fisher 判别法

叶 稳, 马晨丰, 程攀科, 周 侗

(第三军医大学学员旅十三队, 重庆 400038)

摘要:目的 通过对经内毒素侵袭的实验对象凝血指标的检测, 建立凝血指标与凝血类型之间较为准确的数学关系, 从而代替血栓弹力图(TEG)检测法。方法 将实验对象的凝血指标(PT、APTT、TT 和 FIB)通过实码加速遗传算法的投影寻踪方法赋予相应的判别权值, 进而应用 Fisher 判别法建立指标与凝血类型间的判别关系函数, 进行判别。最后通过指标筛选对判别函数进行优化。结果 选用全部 4 项指标的判别正确率为 92.00%。去除指标 APTT 后, 判别正确率为 94.8%。优化后对于低凝类型的评判准确率由最初的 48.5% 上升至 74.29%。结论 改进 Fisher 判别法对凝血的评判准确率高, 方法简便, 具有较高的应用价值。

关键词:血液凝固; Fisher 判别; 投影寻踪

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.020

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)05-0469-03

Evaluation of coagulation function diagnosis by improved Fisher discrimination

Ye Wen, Ma Chenfeng, Cheng Panke, Zhou Ti

(Company 13, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To test the coagulation indicators in the experimental subjects invaded by endotoxin to establish the mathematic relationship between the types of coagulation and the indicators of blood coagulation for replacing thromboelastogram (TEG) assay. **Methods** We gave the indicators of blood coagulation (including PT, APTT, TT and FIB) with the corresponding discriminant weights got by the projection pursuit (PP) method of the real coding accelerating genetic algorithm (RAGA) and established the relationship between the types of coagulation and the indicators of blood coagulation with the the Fisher discriminant. Finally, the indicators screening was adopted to optimize the discriminant function. **Results** The correct identification rate was 92.00% with all four indicators. Excluding the indicator APTT, the correct identification rate was 94.8%. After optimization, the correct identification rate of the low-coagulation type was increased from initial 48.6% to 74.3%. **Conclusion** The modified Fisher discriminant method is precise to discriminate the type of blood coagulation, which is simple and convenient with higher application value.

Key words: blood coagulation; Fisher discrimination; projection pursuit

临床上多种疾病的症状均会出现凝血功能异常, 如全身炎症反应综合征、脓毒症、多器官功能障碍综合征等。而且随着疾病的不断发展, 患者往往会呈现弥漫性血管内凝血(发生率为 30%~50%)。通常临床中将凝血功能分为正常、低凝血和高凝血 3 种, 因此判断患者凝血功能状况是治疗前的第一要务。

临床上常通过检测“凝血四项”[PT、活化部分凝血活酶时间(APTT)、TT 和 FIB]来判断凝血功能, 此种方法操作简便, 检测廉价, 应用广泛, 但其诊断的准确性较差, 通常约有 30% 的患者无法通过此方法准确推断其凝血类型。另一方面, 凝血功能诊断的黄金标准是一种称为血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)的检测方法, 但价格比较昂贵。本文通过判别分析, 建立此 2 种方法的内在联系, 并逐步通过分析以“凝血四项”法代替 TEG 法, 实现简单判别。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文所采用数据均由本校数学教研室提供, 样本量为 250。选取实验用家兔, 水平式生物撞击造成兔胸部创伤, 继而分别注入内毒素, 测量凝血 4 项指标^[1-4]。仪器采用 C-2000 高性能四通道血凝仪。

1.2 方法

1.2.1 改进的 Fisher 判别原理 Fisher 判别法, 就是将多元的统计量经过数学投影, 变换为一元投影值, 继而进行各类别间的判别分析^[5-8]。本文在进行 Fisher 判别前, 对所有统计量进行预处理。借助 MATLAB 6.5 中的遗传优化箱, 通过实码

加速遗传算法的投影寻踪(projection pursuit, PP)^[9-11]方法, 得出每项指标的权值, 进而按照权值的差异, 进行判别分析。

1.2.2 PP 模型 构造投影指标函数: 设根据经典凝血类型判别方法确定的凝血类型为 $f(i)$, 评判指标为 $x(n, m)$ (其中 m 为评判指标数目, n 为样本数, 且 $n=1, 2, \dots, 250; m=1, 2, 3, 4$)。本文中将凝血类型 $f(i)$ 分为 3 类, 及 1、2、3, 其分别对应正常、低凝血和高凝血。

由于凝血类型的评判指标有多种, 因此需要将此多指标问题综合成一个单一数值的形式进行比较。本文采用金菊良等^[9] PP 模型, 其方法是将多维的评判指标 $x(n, m)$ 转化为以 $T = \{t(1), t(2), t(3), t(4)\}$ 为投影方向的一维投影值 $Y(n)$ 。

$$Y(n) = \sum_{m=1}^4 x(n, m) \times T(m)$$

上式中, $T = \{t(1), t(2), t(3), t(4)\}$ 可认为是各个评判指标的权值, 本文所做讨论只是得出各个指标的投影权值 T , 并不求出投影指标函数。继而, 将各个指标值按照得出的投影权值 T 进行分配, 求出新的指标值, 再按照 Fisher 判别法判别分析各样本的凝血类型。

在进行求解之前, 为了消除量纲的影响, 需对各指标进行标准化, 标准化函数为:

$$x(n, m) = \frac{x(n, m)}{x(m)}$$

按照 PP 模型理论, 在进行综合投影时, 求投影值 $Y(n)$ 应尽可能大地提取 $x(n, m)$ 中的变异信息, 即 $Y(n)$ 的方差达到尽可能大。同时要求 $f(m)$ 与 $Y(n)$ 的相关系数 r^2 尽可能大:

$$S(T) = V(m) \times r^2$$

式中, $V(m)$ 为各指标投影值的方差, r^2 为 $f(m)$ 与 $Y(n)$ 的相关系数。

求解投影权值 T : 由于投影指标函数 $S(T)$ 只随投影方向 T 的变化而变化, 可通过求解投影指标函数最大化问题来估计最佳投影权值 T , 即

$$\begin{aligned} \max \quad & S(T) = V(m) \times r^2 \\ \text{s. t.} \quad & \sum_{m=1}^4 T^2(m) = 1 \end{aligned}$$

这是一个以 $T = \{t(1), t(2), t(3), t(4)\}$ 为优化变量的非线性优化问题, 用常规方法处理较困难, 故可采用运用基于实数编码的加速遗传算法 (RAGA)^[12] 对各个指标的最优的权值进行计算。

1.2.3 各个指标的投影权值 T

$$\begin{cases} T(1) = 0.4249 \cdots PT \\ T(2) = 0.4335 \cdots APTT \\ T(3) = 0.4899 \cdots TT \\ T(4) = 0.0873 \cdots FIB \end{cases}$$

1.2.4 Fisher 判别函数

$$P(1) = PT \times 1.545 + APTT \times 3.789 + TT \times 4.293 + FIB \times 82.082 - 45.41$$

$$P(2) = PT \times 1.286 + APTT \times 3.396 + TT \times 4.561 + FIB \times 93.881 - 48.477$$

$$P(3) = PT \times 2.516 + APTT \times 4.902 + TT \times 5.33 + FIB \times 80.517 - 68.2$$

上式中 $P(1), P(2), P(3)$ 分别表示凝血类型 1, 2, 3 的判别得分。

1.3 求解 运用 MATLAB 6.5 中的遗传优化箱求解各个指标的投影权值 T 。运用 SPSS10.0 中的 Fisher 判别法求解各判别函数。

2 结 果

本次实验共采样 250 份, 其中正确判别样本 230 份, 判别正确率为 92.00%。去除指标 APTT 后, 判别正确率为 94.8%。优化后对于低凝类型的评判准确率由最初的 48.5% 上升至 74.29%。具体各项判别情况见讨论部分。

3 讨 论

3.1 判别结果讨论

表 1 改进 Fisher 法各凝血类型判别正确率

凝血类型	样本数 (n)	正确率 (%)
1	119	98.32
2	9	88.89
3	122	86.07

由表 1 可知, 运用本模型进行评判时, 正常凝血类型的评判较为准确, 而低凝血类型的评判结果准确率较差。且总的评判正率为 92.00%, 评判结果较一般的 Fisher 评判结果的正确率显著增高。两种方法差异对比, 见表 2、3。

表 2 改进 Fisher 法中各凝血类型判别情况 (n)

凝血类型	判别为 1 类型	判别为 2 类型	判别为 3 类型
1	117	1	16
2	1	8	1
3	1	0	105

由表 2 与表 3 对比可看出, 改良后的方法比对于高凝血类型的评判上正确率有了明显的提高, 然而对于低凝血类型的判别并未凸显出较强的优势。

3.2 低凝血类型的评判讨论

3.2.1 相关误差讨论 欲讨论各个评价指标对于低凝血类型评判的干扰, 则需得出各个评价指标的正常值范围。经对样本中所有正常凝血类型各指标数据分析, 发现其均服从正态分布。当置信水平为 95% 时, 各个指标的正常范围为表 4 所示。

表 3 原始 Fisher 法中各凝血类型判别情况 (n)

凝血类型	判别为 1 类型	判别为 2 类型	判别为 3 类型
1	118	0	1
2	9	0	0
3	18	0	14

表 4 各个指标的正常范围

PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
6~8	13~14	20~22	2~3

对照表 4, 分析低凝血类型误判样本中各指标偏离情况如表 5。

表 5 低凝血中各指标偏离情况 (n)

凝血指标	PT	APTT	TT	FIB
误差偏高	10	16	2	5
误差偏低	0	0	8	7

由表 5 可看出, 指标 APTT 及 FIB 的偏差较大。先分析两指标的生理学意义, 即 FIB 其本质为一种糖蛋白, 由肝脏合成, 是评判凝血功能的一项重要指标。导致 FIB 降低的主要原因是肝酶功能低下, 合成减少, 其本身的降低会延长凝血时间, 即样本表现为低凝。而在本文的所有样本中, FIB 并未表现出明显降低, 因此分析实验过程中可能是其他因素对 FIB 干扰。APTT 是内源性凝血系统的一个较为敏感的筛选试验, 临床中用来验证先天性或获得性凝血因子 VII、IX、XI 缺陷。本文中所有低凝样本中, 该值均表现为延长, 其与事实相符。但由于 APTT 的高度敏感性, 因此其受外界干扰较大, 可能存在较大误差。

3.2.2 相关影响因素讨论 选取 15 例血液标本进行实验影响因素分析, 结果见表 6、7。

表 6 血样标本对检测的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

标本	PT(s)	FIB(g/L)	APTT(s)	TT(s)
原始标本	9.17 ± 0.53	2.52 ± 0.32	12.1 ± 0.14	20.4 ± 3.05
纠正后标本	10.5 ± 0.45	2.76 ± 0.27	17.9 ± 0.42	22.5 ± 2.43

表 7 标本及时测定与放置 5 h 后测定值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

时间	PT(s)	FIB(g/L)	APTT(s)	TT(s)
即时测定	10.70 ± 0.43	2.88 ± 0.53	14.76 ± 0.12	22.69 ± 2.48
放置 5 h 测定	12.34 ± 0.15	2.73 ± 0.14	18.98 ± 0.37	24.53 ± 1.56

由以上实验可看出, APTT 受外界因素影响较大, 在血样标本不纯, 标本放置时间较长, 标本中出现凝血块等情况下^[13], APTT 的波动性均显著高于其他因素。而因素 FIB 的变化较小, 稳定性好, 对实验的干扰小。故认为评价指标 APTT 稳定性较差, 从评判体系中去除。因此, 在满足条件 $P(1) - P(3) \leq 2.0$ (即 1 型与 3 型判别函数值的相差小于 2) 时,

可去除 APTT 此项检验。

去除 APTT 检验项后的评判函数为：

$$P(1) = PT \times 2.794 + TT \times 2.578 + FIB \times 2.465 - 45.869$$

$$P(3) = PT \times 3.088 + TT \times 2.519 + FIB \times 1.977 - 45.898$$

将评价指标 APTT 从评判体系中去除后对于低凝类型的评判准确率结果见表 8。

表 8 两种方法对低凝类型的评判准确率比较

方法	准确率(%)
未改进法	48.57
改进法	74.29

此结果与罗万春等^[14]的判别结果出入较大,而且在之前投影寻踪法所给出的指标权重中,APTT 明显大于 FIB,然而再去除指标权重较大的 APTT 后,评判准确率有了明显的提高。其原因可能是:APTT 是内源性凝血系统的一个较为敏感的筛选试验。当血液表现为低凝时,其会表现为延长,例如内源系统因子先天性缺乏的血友病等。本文中检测的样本,其低凝时 APTT 均表现为延长,但可能由于实验过程中的误差等因素,使其波动性较大,从而加大了实验产生的不确定性^[15]。其具体原因仍待进一步探究。

随着数学中判别分析方法的不断发展,其判别的准确性不断提高。但须引起注意的是,在应用数学方法进行评价时,不能单一的只相信纯数学评价结果,而应结合其相应的实际临床意义,以此作为评判分析的根本出发点,才能收到满意的结果。

参考文献:

[1] 林英辉. 血凝指标的自动检测方法及其临床应用[J]. 医学文选, 2002, 10(5): 725-727.
 [2] 王润琴, 李美英, 杨海青. 25 °C 室温下不同保存时间对凝血功能的影响[J]. 山西职工医学院学报, 2011, 21(1): 13-

14.
 [3] 薛宇红. 避免标本采集不当给血常规检验结果造成的影响[J]. 中国实用医药, 2011, 6(17): 224-225.
 [4] 苏伟雄. 浅析凝血实验检测的影响因素[J]. 中国卫生产业, 2011, 8(6): 40-41.
 [5] 赵龙莲, 张录达, 李军会等. 小波包熵和 Fisher 判别在近红外光谱法鉴别中药大黄真伪中的应用[J]. 光谱学与光谱分析, 2008, 4(4): 817-820.
 [6] 唐勤, 李星, 张弘扬, 等. 核 Fisher 判别分析在助学贷款违约判别中的应用[J]. 工程地球物理学报, 2011, 8(3): 374-376.
 [7] 程正东, 章毓晋, 樊祥. 常用 Fisher 判别函数的判别矩阵研究[J]. 自动化学报, 2011(10): 1361-1370.
 [8] 田艳, 孙建孟, 王鑫. 利用逐步法和 Fisher 判别法识别储层岩性[J]. 勘探地球物理进展, 2011, 33(2): 126-129.
 [9] 金菊良, 魏一鸣, 丁晶. 水质综合评价的投影寻踪模型[J]. 环境科学学报, 2001, 7(21): 431-434.
 [10] 李为相, 张广明, 李帮义. 基于投影寻踪模型的区间数群决策权重确定[J]. 工业工程, 2011, 14(2): 16-20.
 [11] 徐杉, 周四清, 温生贵. 孤立性肺结节 CT 形态学征象的 Fisher 判别[J]. 放射学实践, 2011(2): 180-182.
 [12] 金菊良, 杨晓华, 丁晶. 基于实数编码的加速遗传算法[J]. 四川大学学报: 工程科学版, 2000, 7(4): 20-24.
 [13] 陈淑贞. 静脉采血影响凝血 4 项结果的探讨[J]. 中国当代医药, 2009, 11(16): 59-60.
 [14] 罗万春, 刘宿, 易东. 兔血液凝血功能诊断的逐步判别与分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 9(30): 1638-1640.
 [15] 吴慧玲. 凝血 4 项检验的临床意义[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2008, 3(20): 47-48.

(收稿日期: 2011-03-18 修回日期: 2011-08-22)

(上接第 468 页)

for amino acids: a new 3D-descriptor for peptide QSAR and QSPR studies[J]. J Chem Inf Comput Sci, 1999, 39(3): 525-533.
 [7] 李志良. 定量构效关系与研究进展[J]. 化学通报, 1995, (9): 5-10.
 [8] Beermann K, Buschmann HJ, Schollmeyer E. A calorimetric method for the rapid evaluation of toxic substances using *Tetrahymena pyriformis* [J]. *Thermochimica Acta*, 1999, 337: 65-69.
 [9] Telvekar VN, Patel DJ, Jadhav NC, et al. Three-dimensional QSAR and pharmacophore mapping of biphenyl benzoic acid derivatives as selective human β 3-adrenergic receptor agonists[J]. *Med Chem Res*, 2010, 19(9): 1174-1190.
 [10] Pasha FA, Srivastava HK, Singh PP. Comparative QSAR study of phenol derivatives with the help of density functional theory[J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(24): 6823-6829.

[11] 刘仲杰, 刘叔倩. 三维定量构效关系最新研究进展[J]. 河北科技大学学报, 1999, 20(1): 17-21.
 [12] 丁俊杰, 丁晓琴, 赵立峰, 等. 新型三维氨基酸结构描述子的研究及其在多肽中的应用[J]. 药学学报, 2005, 40(4): 340-346.
 [13] Cramer RD, Patterson DE, Bunce JD. Comparative molecular field analysis (CoMFA) 1: Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins[J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110(18): 5959-5967.
 [14] Gaurav A, Yadav MR, Giridhar R, et al. 3D-QSAR studies of 4-quinolone derivatives as high-affinity ligands at the benzodiazepine site of brain GABAA receptors[J]. *Med Chem Res*, 2011, 20(2): 192-199.
 [15] Klebe G, Abraham U, Mietzner T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity[J]. *J Med Chem*, 1994, 37(24): 4130-4146.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-07-22)