

# 症状网络在症状管理中的应用进展

杨中方<sup>1</sup>, 朱政<sup>1</sup>, 胡雁<sup>1</sup>, 温环<sup>2</sup>, 张林<sup>3</sup>, 付艳芬<sup>4</sup>, 吴蓓<sup>5</sup>

**A review of network approach in symptom management** Yang Zhongfang, Zhu Zheng, Hu Yan, Wen Huan, Zhang Lin, Fu Yanfen, Wu Bei

**摘要:** 对症状网络的定义和相关指标, 同期网络、时态网络和动态网络的应用进行阐述。提出使用症状网络可提供症状发生率和严重程度以外的症状信息, 发现关键症状靶点, 提供复杂干预的有效干预机制, 提供个体化精准干预措施。并提出我国在构建症状网络的建议, 为促进临床护理人员实施精准化的症状管理策略提供借鉴。

**关键词:** 症状管理; 症状网络; 精准护理; 同期网络; 时态网络; 动态网络; 干预靶点; 文献综述

**中图分类号:** R47 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.05.091

目前症状管理主要是从患者症状的发生率和严重程度等方面进行评估, 并制定针对这些症状的药物性和非药物性干预。但在真实临床情境中, 患者往往同时伴有多个症状, 既往针对单一症状或症状群的“评估—诊断—计划—实施—评价”的护理程序忽略了真实世界中多个症状之间的相互作用, 也并未从机制层面上解释真实世界中患者症状的发生规律<sup>[1-2]</sup>。这就导致目前所构建的症状管理措施干预效率和精准度较低, 即感染者存在多个症状就必须提供相对应的多套措施, 并且也不存在症状干预优先级的差异<sup>[3-4]</sup>。然而, 在我国现阶段医护人员紧缺的背景下, 使得一线医护人员没有足够的精力提供如此繁杂且个性化的症状管理服务, 这是目前存在的现实矛盾, 如何优化目前的症状管理措施是亟需解决的问题。随着信息技术、大数据分析技术的发展和真实世界复杂科学研究理念的革新, 症状网络(Symptom Network)的概念逐步开始取代既往聚焦单个症状且必须控制其他变量的研究范式。自 2015 年 Fried 等<sup>[5]</sup>首次提出症状网络的概念至今, 症状网络的研究范式已经在精神病理学、慢性病症状管理、肿瘤长期随访和患者自我管理中得到应用<sup>[6-9]</sup>。本文从症状网络的定义和相关指标、不同类型症状网络的应用、使用症状网络在症状管理中的优势等方面进行介绍, 并提出我国在构建症状网络的建议, 为促进临床护理人员实施精准化的症状管理策略提供借鉴。

## 1 症状网络的定义和相关指标

**1.1 症状网络的定义** Fried 等<sup>[5]</sup>将症状网络解释为对患者疾病相关的症状进行集体表征, 并基于复杂网络分析定量研究不同症状之间的关联, 研究个体症状组成的网络结构、节点和网络指标, 以反映真实世

界中症状的相互作用机制, 提供精准干预的作用靶点。Borsboom 等<sup>[10-11]</sup>认为症状网络是症状组学(Symptomics)在症状表现层面上的一种应用, 也是一种基于患者自我报告或大数据的临床研究范式。在症状网络中, 每个“症状”为独立个体, 用“节点”表示, 症状间一对一的关系用“连线”表示, 代表症状间的相互作用路径<sup>[12-13]</sup>。症状网络示意图见图 1。

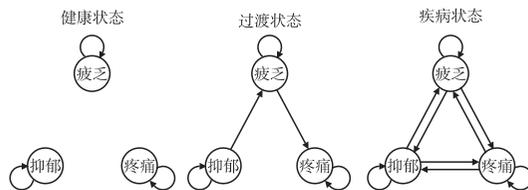


图 1 症状网络示意图

## 1.2 症状网络的相关指标

症状网络除了能够提供症状的发生率和严重程度指标之外, 还能够提供节点特征指标和网络整体特征指标, 来反映症状在网络中的关键作用。

### 1.2.1 节点特征指标

**1.2.1.1 中心性** 中心性是描述节点核心地位的重要指标, 包括点度中心性、紧密中心性和中介中心性。在症状网络中, 中心性指标可确定核心症状(节点), 作为临床症状管理干预的重点, 使原来与该节点发生联动效应的其他节点失去“靶点”, 并将干预作用传播到核心症状的外围节点, 最终导致其他症状缓解或消失<sup>[10,14]</sup>。如 Zhu 等<sup>[15]</sup>研究发现, 在长期进行抗病毒随访的 HIV 阳性人群中, 自我报告认知症状在症状网络中具有较强的中心性, 提示 HIV 阳性患者的自我报告认知症状可能是反映病毒抑制后 HIV 病毒在大脑中复制规模的重要指标, 建议个案管理师在患者长期随访中测量患者的自我报告认知症状。

**1.2.1.2 预测性** 可预测性是反映节点的变异在多大程度上可以被与其相连节点的变异所解释的指标。当某一症状的可预测性很低时, 就难以通过改变其相连节点来改善该症状。通常采用网络中所有节点的

作者单位: 1. 复旦大学护理学院(上海, 200032); 2. 复旦大学公共卫生学院; 3. 复旦大学附属公共卫生临床中心; 4. 大理大学护理学院; 5. NYU Rory Meyers College of Nursing

杨中方: 女, 硕士, 讲师

通信作者: 朱政, zhengzhu@fudan.edu.cn

收稿: 2021-10-22; 修回: 2021-12-30

可预测性均值来反映该症状网络受到外界因素的影响程度。当某群体的症状网络的平均可预测性较低时,采用外部因素来缓解症状的难度则可能较高<sup>[16]</sup>。

**1.2.1.3 集群性** 集群性反映的是与某一特定节点相连的其他节点之间联系的指标,可以作为症状分类和降维的统计指标<sup>[10]</sup>。如 Zhu 等<sup>[17]</sup>的研究利用症状网络的集群性指标将 27 个 HIV 相关症状归纳为 5 个症状群。

**1.2.2 网络整体特征指标** 网络的整体指标包括:①连接强度(反映整个网络的紧密性和内部稳定性);②传递性(反映网络中存在多个相离部分时的网络连接紧密度);③小世界指标(反映任意两节点通过其他节点产生联系的难易程度)<sup>[18]</sup>。描述网络整体特征的 3 个指标对于理解症状组学的应用具有启示性意义。如 Airaksinen 等<sup>[19]</sup>对合并多种慢性疾病的患者在诊断前后的抑郁症状进行网络分析发现,大部分慢性病症状网络结构的连接强度在确诊前后不存在统计学差异,只有脑卒中确诊后,症状网络的连接强度降低,内部稳定性变差,具有小世界的特点。说明脑卒中患者的抑郁症状与其他躯体和心理症状间存在广泛紧密的联系。因此,建议在医疗资源匮乏的国家和地区,优先对脑卒中患者采取干预措施,在脑卒中相关症状缓解后,其他躯体和心理症状会进一步得到改善。

## 2 不同类型症状网络在症状管理中的应用

根据形成症状网络的目的,可以分为剖析某一患者群体症状的同期网络、针对单一个体症状的时态网络和重复测量某一患者群体症状的动态网络。

### 2.1 同期网络在识别患者群体症状网络中的应用

同期网络是指同一患者群体在某一个测量时间点的症状所构成的网络。同期网络是基于横断面数据。构建同期网络能够为研究者提供症状发生率和严重程度所无法解释的信息,帮助临床实践者更好地识别某一疾病人群中症状发生的机制和精准干预的靶点<sup>[20-21]</sup>。例如,Zhu 等<sup>[22]</sup>对 2 927 例 HIV 阳性患者构建同期网络发现,随着患者 HIV 阳性年限的增加,16 个 HIV 相关的心理症状发生率及其严重程度下降,但网络的总连接密度上升,提示 HIV 阳性年限越长,患者的心理变得更加脆弱,更容易通过一个心理症状快速激活其他症状。Cramer 等<sup>[23]</sup>通过对 1 059 例重度抑郁障碍和广泛性焦虑症患者构建同期网络,揭示了二者在睡眠障碍和精神运动障碍这 2 个症状上存在重叠,同时基于此预测了重度抑郁障碍和广泛性焦虑症终生共病的发生率。从既往研究可以发现,同期网络对于梳理复杂情境下共病和多因多果的症状问题,具有较强的解释力度,对挖掘疾病的特异性靶点有着较好作用。但同期网络基于横断面数据,不能产生真正的因果关系,所以在症状的因果推断时需

结合相应理论解释结果<sup>[23-25]</sup>。

### 2.2 时态网络在识别患者个体症状网络中的应用

时态网络是测量个体在多个时间点的症状所构成的网络。时态网络是基于个体的时间序列数据。因此时态网络是个体化网络分析,反映的都是个体化的不同时间点症状之间的相互作用<sup>[23,26-28]</sup>。由于不同个体的症状特征具有独特性,建立每个个体的网络分析有利于更加准确地理解个体症状的出现、维持和发展轨迹,并剖析症状之间的复杂关系,从而找到机制上的核心症状,最终提高干预的个体化和精准度<sup>[29-30]</sup>。Bringmann 等<sup>[31-32]</sup>通过构建抑郁症患者的时态网络发现,呈现闭环且连接强度越大的个体化症状网络,其症状之间的反馈就会越频繁,抑郁症越严重,预后越不乐观。国内研究团队探索基于症状网络结合“用户画像(User Persona)”的技术,将显性指标(人口学资料和临床资料)和隐性指标(症状网络)相结合,更好地把不同类型的个体时态网络标签化,以达到个体化和精准干预的目的<sup>[33]</sup>。

### 2.3 动态网络在识别干预作用靶点和机制中的应用

动态网络是测量某一群体多个时间点的症状所构成的网络。动态网络基于面板数据,反映的是群体症状各类指标随着时间变化而产生的变化。主要包括两大应用方向:第一,识别复杂干预对于症状的作用机制和靶点。如 Blanken 等<sup>[34]</sup>开展随机对照试验,构建干预组和对照组的动态网络,探索认知行为疗法对于治疗失眠症和抑郁症共病的效果。该研究发现,认知行为干预与失眠症症状连接强度较大,与抑郁症症状仅存在间接相关,结果提示认知行为疗法的作用靶点是失眠症,即对抑郁症的治疗效果可能是通过改善失眠症状获得的。Bekhuis 等<sup>[35]</sup>和 Santos 等<sup>[36]</sup>通过动态网络识别抑郁症患者的干预靶点症状,并比较对靶点症状干预和对其他症状干预在预后上的差异,结果显示对核心靶点症状实施临床干预,抑郁症状严重程度较轻,预后较好。识别干预的作用靶点和机制能够提高干预的效率,为患者提供精准化的个体化症状管理措施。第二,识别症状在治疗周期内改变的机制。构建动态网络能够更好地识别症状和症状之间关联的变化,尤其是在症状发生率和严重程度不改变的情况下,以此推测症状改变的可能机制。如 Rha 等<sup>[30]</sup>研究纳入 249 例开始进行化疗的肿瘤患者,并比较基线、第 1 次放疗到第 5 次放疗的症状网络变化,结果发现疲乏是第 4 次化疗前最核心的症状,对影响抑郁、失眠和疼痛严重程度起到了关键作用,但在第 5 次化疗后疲乏的核心地位下降,提示癌因性疲乏在长期化疗(第 5 次)后不再是患者的关键问题。

## 3 使用症状网络在症状管理工作中的作用和优势

**3.1 提供症状发生率和严重程度以外的症状信息** 症状网络能够提供症状发生率和严重程度以外的症状信息,包括节点的中心性、预测性和集群性,以及网

络的连接强度、传递性和小世界指标等。这些指标对于研究者发现症状的发生机制或者细分症状类型具有重要意义。一项纳入 13 篇原始研究的系统性评价结果显示,通过症状的发生率和严重程度等直接测量指标进行分类,会忽视症状表现相同但发生机制存在差异的情况<sup>[37]</sup>。朱政<sup>[4]</sup>的研究进一步通过潜在剖面模型对 27 个 HIV 相关症状进行分类,发现 3 个“中症状严重程度”组虽然在症状发生率和严重程度上没有统计学差异,但症状网络存在明显差异,提示症状网络在疾病进展期能够识别疾病细微的变化。

**3.2 发现关键症状靶点** 通过症状网络发现关键症状靶点能够提高症状管理的管理效率和干预精准度,从“存在多个症状,给予多套干预措施”的工作模式,演变为“识别干预靶点,给予针对靶点症状的干预措施”。例如,“为什么有氧运动对于部分乳腺癌患者的疲乏、肌肉酸痛和关节疼痛没有缓解作用?”这可能是因为这部分患者的症状网络并非是以疲乏作为核心症状所介导的网络,在这类人群的症状网络中,疲乏可能只是一个边缘症状,与皮肤-肌肉-关节障碍症状群的联系不紧密<sup>[29]</sup>。由此可见,通过构建症状网络就能直观地发现该人群的症状靶点。

**3.3 提供复杂干预的有效干预机制** 症状网络能够识别干预作用的机制,进一步明确干预是通过什么机制影响到患者的预后。尽管目前对疾病的遗传学、神经科学和病因学在基因和分子层面上有较多研究,但在疾病表现层面是否能够完全体现基础研究的机制作用,仍是疑问。因此,通过将疾病表现特征——症状作为研究对象,剖析症状的发生和消失及其相互影响的机制,能够为临床实践者提供更契合真实情境中的干预思路<sup>[38]</sup>。Van der Zweerde 等<sup>[39]</sup>和 Blanken 等<sup>[34]</sup>基于症状网络挖掘认知行为疗法对失眠的直接作用机制和对抑郁症的间接作用机制,指导日后临床工作者如果需要更好缓解失眠症和抑郁症的症状,需提供“认知行为+抑郁症干预”的复合措施,强化针对抑郁症的干预。

**3.4 提供个体化精准干预措施** 症状网络中的时态网络能够挖掘个体症状网络的特征。基于时态网络,我们可以结合目前“用户画像”技术,将显性指标(人口学资料和临床资料)和隐性指标(症状网络)相结合,更好地把不同类型的症状网络标签化,以达到个体化和精准干预的目的<sup>[40]</sup>。目前全球针对个体化症状网络的研究仍处于起步阶段,但对医疗大数据的有效使用能够更好地发挥个体化症状网络在预测和分类上的作用,基于此提供精准化的症状管理策略。可以让我们设想并理解为:“有这类型症状网络的患者,可能会在服药后 1 个月因为头晕而更换药物方案。”“针对有某一类症状网络的患者,只需对头痛提供中等强度的干预,其他相关症状会相应得到改善。”

## 4 小结

症状网络在描述真实世界症状间关系上有独特优势,因此近几年该方法已经被用于诸多领域。如上所述,症状网络分析可发现核心症状,因此改变这些核心症状可能是改变整个网络的重要切入点。在实际临床工作中,护士对与其他症状有较强联系的症状实施重点干预可更有效地改善与之相联系的其他症状,提高了干预效率。由于症状网络分析是基于数据驱动的探索性分析,所得结果可能局限于特定的样本数据,因此大样本数据得出的结果也更接近于真实情境。症状网络在症状管理中的应用研究尚处于起步阶段,未来应更多地探索症状网络在识别症状发生机制和识别核心症状上的作用。将症状网络应用于症状管理领域,是一个在真实临床情境中具有前景的精准化技术。

### 参考文献:

- [1] Fried E I, Boschloo L, van Borkulo C D, et al. Symptomics as a new research paradigm for psychiatry[J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 1-3.
- [2] Morgan J, Eiko Fried: organising incoherence with models, networks, and systems [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(6): 471-472.
- [3] 朱政, 胡雁, 赵蕊, 等. 艾滋病定点诊疗模式下症状管理的质性研究[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(5): 658-663.
- [4] 朱政. 我国艾滋病定点诊疗模式下 HIV/AIDS 整合式症状管理模式的构建研究[D]. 上海: 复旦大学, 2018.
- [5] Fried E I, Boschloo L, van Borkulo C D, et al. Commentary: "Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression" [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 117-119.
- [6] 杨红丽, 朱政, 胡雁, 等. HIV 感染者随访期间核心症状及严重程度的调查研究[J]. *中华护理杂志*, 2021, 56(5): 727-731.
- [7] Kachadourian L K, Harpaz-Rotem I, Tsai J, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms, functioning, and suicidal ideation in US military veterans: a symptomics approach [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2019, 21(2): 18m02402.
- [8] Schwaren L, van Borkulo C D, Fried E, et al. Assessment of symptom network density as a prognostic marker of treatment response in adolescent depression [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(1): 98-100.
- [9] Xu S, Thompson W, Ancoli-Israel S, et al. Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer: using Bayesian networks to elucidate complex relationships [J]. *Psychooncology*, 2018, 27(3): 802-809.
- [10] Borsboom D. A network theory of mental disorders [J]. *World Psychiatry*, 2017, 16(1): 5-13.
- [11] Borsboom D, Fried E I, Epskamp S, et al. False alarm? A comprehensive reanalysis of "Evidence that psychopathology symptom networks have limited replicability" by

- Forbes, Wright, Markon, and Krueger (2017) [J]. *J Abnorm Psychol*, 2017, 126(7):989-999.
- [12] McNally R J. Can network analysis transform psychopathology? [J]. *Behav Res Ther*, 2016, 86:95-104.
- [13] Fried E I, van Borkulo C D, Cramer A O J, et al. Mental disorders as networks of problems: a review of recent insights[J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2017, 52(1):1-10.
- [14] Jones P J, Robinaugh D R. An answer to "so what?" implications of network theory for research and practice [J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2021, 19(2):204-210.
- [15] Zhu Z, Wen H, Yang Z, et al. Evolving symptom networks in relation to HIV-positive duration among people living with HIV: a network analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 108:503-509.
- [16] Haslbeck J M B, Fried E I. How predictable are symptoms in psychopathological networks? A reanalysis of 18 published datasets[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(16):2767-2776.
- [17] Zhu Z, Hu Y, Xing W, et al. Identifying symptom clusters among people living with HIV on antiretroviral therapy in China: a network analysis[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 57(3):617-626.
- [18] 蔡玉清,董书阳,袁帅,等. 变量间的网络分析模型及其应用[J]. *心理科学进展*, 2020, 28(1):178-195.
- [19] Airaksinen J, Gluschkoff K, Kivimäki M, et al. Connectivity of depression symptoms before and after diagnosis of a chronic disease: a network analysis in the US Health and Retirement Study [J]. *J Affect Disord*, 2020, 266:230-234.
- [20] Epskamp S, van Borkulo C D, van der Veen D C, et al. Personalized network modeling in psychopathology: the importance of contemporaneous and temporal connections[J]. *Clin Psychol Sci*, 2018, 6(3):416-427.
- [21] Barigozzi M, Brownlees C. Nets: network estimation for time series[J]. *J Appl Econ (Chichester Engl)*, 2019, 34(3):347-364.
- [22] Zhu Z, Guo M, Dong T, et al. Assessing psychological symptom networks related to HIV-positive duration among people living with HIV: a network analysis[J]. *AIDS Care*, 2021:1-9.
- [23] Cramer A O J, Waldorp L J, Van Der Maas H L J, et al. Comorbidity: a network perspective[J]. *Behav Brain Sci*, 2010, 33(2-3):137-150.
- [24] Bos F M, Snippe E, de Vos S, et al. Can we jump from cross-sectional to dynamic interpretations of networks implications for the network perspective in psychiatry [J]. *Psychother Psychosom*, 2017, 86(3):175-177.
- [25] Fried E I, Cramer A O J. Moving forward: challenges and directions for psychopathological network theory and methodology[J]. *Perspect Psychol Sci*, 2017, 12(6):999-1020.
- [26] Boschloo L, van Borkulo C D, Rhemtulla M, et al. The network structure of symptoms of the diagnostic and statistical manual of mental disorders [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137621.
- [27] Borsboom D, Cramer A O J. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2013, 9:91-121.
- [28] Kendler K S, Zachar P, Craver C. What kinds of things are psychiatric disorders? [J]. *Psychol Med*, 2011, 41(6):1143-1150.
- [29] Papachristou N, Barnaghi P, Cooper B, et al. Network analysis of the multidimensional symptom experience of oncology[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2258-2268.
- [30] Rha S Y, Lee J. Stable symptom clusters and evolving symptom networks in relation to chemotherapy cycles [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2021, 61(3):544-554.
- [31] Bringmann L F, Vissers N, Wichers M, et al. A network approach to psychopathology: new insights into clinical longitudinal data [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60188.
- [32] Bringmann L F. Person-specific networks in psychopathology: past, present and future [J]. *Curr Opin Psychol*, 2021, 41:59-64.
- [33] 复旦大学护理学院. 2021 年国自然科学基金项目集中申请评审结果新鲜出炉! 复旦大学护理学院 3 个青年项目入围 [EB/OL]. (2021-08-19) [2021-09-06]. <http://nursing.fudan.edu.cn/NewsContent.aspx?fid=1&xwid=1239>.
- [34] Blanken T F, van Der Zweerde T, van Straten A, et al. Introducing network intervention analysis to investigate sequential, symptom-specific treatment effects: a demonstration in co-occurring insomnia and depression [J]. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(1):52-54.
- [35] Bekhuis E, Schoevers R, de Boer M, et al. Symptom-specific effects of psychotherapy versus combined therapy in the treatment of mild to moderate depression: a network approach [J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(2):121-123.
- [36] Santos H P, Kossakowski J J, Schwartz T A, et al. Longitudinal network structure of depression symptoms and self-efficacy in low-income mothers [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e191675.
- [37] Zhu Z, Zhao R, Hu Y. Symptom clusters in people living with HIV: a systematic review [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 58(1):115-133.
- [38] Zhu Z, Hu Y, Li H, et al. The implementation and evaluation of HIV symptom management guidelines: a preliminary study in China [J]. *Int J Nurs Sci*, 2018, 5(4):315-321.
- [39] van der Zweerde T, Van Straten A, Eftting M, et al. Does online insomnia treatment reduce depressive symptoms? A randomized controlled trial in individuals with both insomnia and depressive symptoms [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(3):501-509.
- [40] Yuan C. Data quotient: the future competence of oncology nurses [J]. *Cancer Nurs*, 2021, 44(4):261-262.