

159 例强直性脊柱炎患者 SOD 相关性及其关联规则挖掘研究

黄旦¹, 刘健², 忻凌², 万磊², 宋倩¹, 郭锦晨¹, 周巧¹

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031

[摘要] 目的: 基于数据挖掘的方法研究分析强直性脊柱炎患者超氧化物歧化酶(SOD)与免疫炎症及脂代谢指标关系及与中医药关联分析。方法: 整理安徽中医药大学第一附属医院风湿科 2012 年 6 月—2015 年 6 月强直性脊柱炎住院患者的病历资料。观察患者 SOD 的变化, 并分析其与免疫炎症及脂代谢指标的相关性, 并采用 SPSS Clementine 12.0 软件 Aprior 模块分析中药与 SOD 指标变化的关系。结果: 共有强直性脊柱炎患者 520 例, 符合标准 159 例, 相关性分析示: SOD 与血沉(ESR)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、免疫球蛋白 M(IgM)呈负相关, 与总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与其他指标无相关性($P > 0.05$)。在最小支持度为 10%, 最小置信度为 70%下: 与 SOD 指标关联度较高的前十位药对中, 与健脾祛湿药配伍有 6 对, 且关联度较高; 与西药美洛昔康、沙利度胺相比较, 中药内服及内外合治与 SOD 关联度较高。结论: 强直性脊柱炎患者血清 SOD 水平与免疫炎症及脂代谢指标存在相关性, 其表达可能参与了强直性脊柱炎发病。健脾祛湿药与 SOD 关联度较高, 其作用机制有待于进一步研究。

[关键词] 强直性脊柱炎; 超氧化物歧化酶(SOD); 健脾祛湿药; 免疫炎症; 关联分析

[中图分类号] R593.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)12-0090-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.12.039

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以肌腱、韧带附着点炎症为特征性病理变化, 主要累及骶髂、脊柱和四肢关节的慢性、进行性疾病, 可引起纤维性和骨性强直及心肺功能的下降, 其病因尚未明确^[1]。近年来研究表明, AS 的发生与发展可能与免疫炎症、氧化应激及脂代谢紊乱有关^[2]。AS 患者处于氧化应激失衡状态, 活性氧(ROS)和活性氮(RNS)是机体组织在代谢过程中产生的有害自由基, 可诱导氧化应激; 超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)是一类重要的抗氧化酶, 能清除生物体内超氧阴离子等自由基发生歧化反应。本团队前期研究表明, 63.33% AS 患者出现 SOD 水平的下降, 并与免疫炎症反应有关, 且 AS 患者出现不同程度的心肺功能降低, 其机制与 Keap1、Nrf2 表达的上升, 致使 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路活化, 而使 AS 患者抗氧化能力下降, 细胞因子失衡及炎症指标上升, 免疫复合物增多而引起 AS 发病的同时使心肺功能下降^[3-5]。本研究通过探讨 AS 患者 SOD 与免疫炎症及脂代谢指标的关系, 通过分析中药与 SOD 变化的关联度初步探讨中医药治疗 AS 的临床应用, 为 AS 的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参照美国风湿病协会(ACR)1984 年修订的 AS

纽约诊断标准^[6]或 2009 年 3 月国际强直性脊柱炎工作小组(ASAS)发布的中轴型 SPA 分类标准^[7]。

1.2 病例选择 符合 AS 诊断标准; 治疗前后有 SOD、免疫炎症及脂代谢相关检查报告; 住院期间使用中药内服和(或)外用治疗。排除不符合 AS 诊断标准; 住院期间未使用中药内服和(或)外用治疗; 治疗前和(或)治疗后无 SOD、免疫炎症及脂代谢相关检查报告。

1.3 一般资料 应用自主研发的数据挖掘技术收集安徽中医药大学第一附属医院风湿科 2012 年 6 月—2015 年 6 月湿热型 AS 住院患者的病历资料。AS 病例患者共计 520 例, 符合标准的有 159 例, 选取下列指标: 血沉(ESR)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3、补体 C4、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 进行统计分析, 指标间相关性采用 Spearman 分析。

1.5 数据挖掘 用药后 SOD 上升取值定为 1, 不变或下降定为 0; (注: 治疗指标变化有利于减轻疾病时取值为 1, 反之, 不利于疾病发展取值为 0)。治疗中药“有”取值定为 1,

[收稿日期] 2016-08-16

[基金项目] 国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(国中医药发[2009]30号); 国家临床重点专科中医风湿病科建设项目(财社[2013]239号); 国家自然科学基金青年项目(81403388); 安徽省重点实验室建设项目(1306c083035); 安徽省科技攻关项目(1604a0802085); 安徽省自然科学基金项目(1508085QH159)

[作者简介] 黄旦(1991-), 男, 硕士在读, 研究方向: 中医药防治风湿病。

[通讯作者] 刘健, E-mail: liujianahzy@126.com。

“无”取值定为 0。包括补充缺失数据，剔除错误数据。采用 SPSS Clementine 12.0 中的 Aprior 模块分析为挖掘工具来探讨中药及外用药与 SOD 的关系。关联规则最小支持度设为 10%，置信度设为 70%。

1.6 伦理要求 本试验研究方案经研究负责单位安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准后实施。

2 研究结果

2.1 AS 患者血清 SOD 水平与实验室指标相关性分析 见表 1。相关性分析示 SOD 与 ESR、hs-CRP、IgM 呈负相关，与 TC、TG、LDL-C 呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与其他指标无相关性。

表 1 AS 患者血清 SOD 水平与实验室指标相关性分析

分类	指标	r 值	P 值
炎症指标	WBC	0.021	0.802
	ESR	-0.334	0.000
	hs-CRP	-0.173	0.029
免疫指标	IgA	-0.095	0.240
	IgG	-0.014	0.859
	IgM	-0.180	0.025
	C3	-0.085	0.293
脂代谢指标	C4	0.047	0.563
	TC	0.169	0.048
	TG	0.187	0.027
	HDL-C	0.077	0.392
	LDL-C	0.264	0.003

2.2 中药内服与 SOD 的关联分析 见表 2。设定最小支持度为 10%，最小置信度为 70%。经 Aprior 模块分析，列出与 SOD 指标关联度较高的前十位药对，结果发现与健脾祛湿药配伍有 6 对，且关联度较高。

表 2 中药内服与 SOD 的关联分析

前 项	后项	支持度	置信度
泽泻、丹参	SOD	30.77	95.00
薏苡仁、红花	SOD	66.15	93.02
豨莶草、蒲公英	SOD	36.92	91.97
薏苡仁、桃仁	SOD	53.85	91.43
豨莶草、独活	SOD	35.38	91.30
蒲公英、桃仁	SOD	50.77	90.91
泽泻、红花	SOD	32.31	90.48
薏苡仁、威灵仙	SOD	63.08	90.24
蒲公英、丹参	SOD	63.08	90.24
泽泻、陈皮	SOD	30.77	90.00

2.3 内外合治与 SOD 的关联分析 见表 3。在最小支持度为 10%，最小置信度为 70% 下：经 Aprior 模块分析，内外合治

与 SOD 的置信度 86.05%，支持度 66.15%，列出与指标置信度、支持度较高的外用药进行分析。其中芙蓉膏关联于 SOD 指标上升(置信度 77.28%，支持度 13.85%)，消瘀接骨散组合关联于 SOD 指标上升(置信度 83.33%，支持度 18.46%)。

表 3 内外合治与 SOD 的关联分析

前 项	后项	支持度	置信度
内外合治	SOD	66.15	86.05
消瘀接骨散	SOD	18.46	83.33
芙蓉膏	SOD	13.85	77.78

2.4 西药口服与 SOD 的关联分析 见表 4。经 Aprior 模块分析，西药口服在最小支持度为 10%，最小置信度为 70% 下。

表 4 西药口服与 SOD 的关联分析

前 项	后项	支持度	置信度
美洛昔康	SOD	24.62	87.50
沙利度胺	SOD	32.31	85.71

3 讨论

氧化应激是指机体在应激条件下，体内氧化与抗氧化系统失衡，ROS 和氮自由基(RNS)生成过多，体内氧化物清除不足，造成组织损伤^[8]。SOD 是一种重要抗氧化剂，是清除 ROS 的关键酶，对氧化与抗氧化平衡起着关键作用，该酶能清除脂质过氧化物，对抗氧化应激反应，其升高可减轻氧自由基对组织细胞的过氧化损伤，具有明显的抗炎症、抗感染和抑制脂质过氧化反应的效应，并可促进受损细胞的康复，其高低可反映内皮细胞抗氧化损伤程度^[9-10]。

本研究发现在 159 例 AS 患者中，血清 SOD 水平与 ESR、hs-CRP、IgM 呈负相关，与 TC、TG、LDL-C 呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。说明疾病的活动、免疫炎症及脂代谢紊乱均不同程度地参与了强直性脊柱炎患者发病，而 SOD 水平下降，患者机体的抗氧化能力的降低可能导致了患者症状体征的加重。本团队在前期研究中发现，AS 患者 ESR、CRP、TNF- α 、IL-1 β 值显著升高，IL-4、IL-10 值显著降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)，AS 发病可能与外周血 B、T 淋巴细胞减少与 B 细胞活化增强，B 细胞异常浸润聚集，分泌炎症细胞因子，从而损伤机体 SOD 和 CAT，使 RNS 和 ROS 水平升高，氧自由基大量聚集，抑制关节软骨细胞基质及型胶原的合成，严重损伤软骨细胞的形态和功能，导致强直性脊柱炎发病^[11]。长期脂代谢紊乱可导致血管细胞中超氧阴离子清除障碍，ROS 生成过多，当机体衰老或者被过量的自由基攻击产生过多脂质过氧化反应时，SOD 活性降低氧化与抗氧化系统失衡，继而造成氧化应激^[12-13]。

强直性脊柱炎属于中医学痹证、大偻范畴。近年来，越来越多的研究表明中医中药在抑制 AS 氧化应激状态方面疗效显著。从表 2、3、4 中可以看出，与 SOD 指标关联度较高的前

十位药对,与健脾祛湿药泽泻、薏苡仁、陈皮配伍关联度较高,均在 90% 以上,且与西药美洛昔康、沙利度胺相比较,中药内服及内外合治与 SOD 关联度较高。AS 发病以脾肾亏虚,邪痹经络为基本病机,脾为后天之本,气血生化之源,脾在体合肌肉而主四肢,主运化而喜燥恶湿,脾虚失于运化,则水液内停而产生水湿痰饮等病理产物,水湿痰饮等阻滞经络关节,影响气血运行而为瘀。水湿产生后,又困遏脾气,致使脾气不升,脾阳不振,加重脾虚。脾虚失运,不能及时有效地清除自由基,脾虚正气不足致抗氧化能力降低。故健脾化湿之剂的配伍应用在治疗 AS 中起着至关重要的作用。泽泻甘寒,归肾、膀胱经,具有利水渗湿,泄热之功。泽泻入药,始载于《神农本草经》,列为上品,称其“主风寒湿痹,乳难,消水,养五脏,益气力,肥健”。现代药理研究发现,泽泻能增加血管内皮细胞抗氧化能力,增加 SOD 活性,维持细胞氧化/抗氧化状态平衡,全面拮抗氧化型低密度脂蛋白对血管内皮细胞造成的损伤,保护血管内皮细胞免受损伤^[4]。薏苡仁甘、淡、凉,归脾、胃、肺经,具有利水渗湿,健脾除痹之功,《神农本草经》谓其“主筋急拘挛,不可屈伸,风湿痹,下气”,现代药理研究发现,从薏苡仁中提取的薏苡仁油减少实验小鼠扭体次数、缩短凝血时间,具有明显的镇痛和止血作用,提取的薏苡仁多糖可显著增强小鼠 SOD 的活性,降低体内氧化应激水平^[15-16]。陈皮辛、苦、温,归脾、肺经,具有理气健脾,燥湿化痰之功。现代药理研究发现,陈皮中所含的川陈皮素能抑制 MDA 的生成,促使 T-SOD 生成,通过上调 Akt 和 Bcl-2 的表达,使 Bax 和 caspase-3 的表达得到抑制,减轻氧化应激反应^[17]。内外合治是本院风湿科治疗 AS 特色疗法,主要以院内制剂芙蓉膏、消瘀接骨散外敷,中药熏蒸、离子导入等为主,内外合治改善 SOD 的机制有待进一步研究。

本研究结果表明 SOD 参与 AS 的发病过程,与免疫炎症及脂代谢相关,对病情的发展具有重要的影响作用。中药内服及外治与 SOD 关联度较高,因此在临床工作中应注意通过合理用药治疗,长期控制 AS 患者疾病活动,降低免疫炎症反应及改善脂代谢紊乱,提高其机体 SOD 水平,进而缓解临床症状并改善患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] 方利,刘健,朱福兵,等. 新风胶囊对强直性脊柱炎活动期患者血液高凝状态影响及其机制探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(7): 949-955.
- [2] Jian Liu, Yajun Qi, Li Zheng, et al. Xinfeng capsule improves pulmonary function in ankylosing spondylitis patients via NF- κ B-iNOS-NO signaling pathway[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 34(6): 657-665.
- [3] 刘磊,刘健,冯云霞,等. 强直性脊柱炎患者血清超氧化物歧化酶的变化及相关因素分析[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(5): 478-481.
- [4] 刘健,齐亚军,郑力,等. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 探讨强直性脊柱炎患者肺功能降低的机制[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(7): 9-16.
- [5] 齐亚军,刘健,郑力,等. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 探讨强直性脊柱炎患者心功能降低的机制[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(5): 654-661.
- [6] 陆再英. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 867-868.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.
- [8] 周巧,刘健. 骨关节炎中氧化应激相关信号转导通路的研究[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(8): 1051-1054.
- [9] 李建功,缪灿铭. 益气化痰方对经皮冠状动脉介入治疗急性心肌梗死术后氧化应激和炎症反应的临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(6): 4-6.
- [10] 杨玲. 腹腔镜联合活血化瘀汤治疗轻型子宫内膜异位症不孕患者疗效观察及对氧化应激状态的影响[J]. 新中医, 2016, 48(5): 177-179.
- [11] 齐亚军,刘健,郑力,等. 基于 B、T 淋巴细胞衰减因子及氧化应激探讨新风胶囊治疗强直性脊柱炎的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 25-32.
- [12] 彭金娥,刘香玉,王湘,等. 复方延寿液对高龄衰老大鼠肝脏保护作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(9): 1206-1211.
- [13] 张文杰,宋光耀,王敬,等. 高脂饮食对老年大鼠氧化应激及脂质代谢的影响[J]. 中国老年医学杂志, 2007, 27(16): 1567-1568.
- [14] 张春举,王丹,席蓓莉,等. 泽泻对 ox-LDL 致血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 796-798.
- [15] 陶小军,雷雪霏,李云兴,等. 薏苡仁油的镇痛止血作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 161-163.
- [16] 吕峰,黄一帆,池淑芳,等. 薏苡仁多糖对小鼠抗氧化作用的研究[J]. 营养学报, 2008, 30(6): 602-605.
- [17] 陈才,吴继雄,王靓,等. 川陈皮素后处理减轻心肌缺血再灌注损伤时细胞凋亡[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7): 944-950.

(责任编辑:骆欢欢,李海霞)