

# 痛风性关节炎患者超氧化物歧化酶的变化及关联规则挖掘

宋倩<sup>1</sup>, 刘健<sup>2</sup>, 忻凌<sup>2</sup>, 周巧<sup>1</sup>, 黄旦<sup>1</sup>, 郭锦晨<sup>1</sup>

(1. 安徽中医药大学研究生部, 合肥 230038; 2. 安徽省中医院)

**[摘要]** **目的** 应用关联规则和统计学方法分析痛风性关节炎(GA)患者血清超氧化物歧化酶(SOD)的变化及其影响因素, 以及与所用中药及外用药的关联。**方法** 整理安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科2012年6月至2015年10月GA住院患者的病例资料, 比色法测定272例GA患者血清SOD, 采用SPSS 17.0对患者血清SOD, 免疫、炎症等实验室指标进行相关性分析。并通过SPSS Clementine 12.0软件Aprior模块分析中药及外用药与SOD的关系。**结果** 272例GA患者血清SOD值与正常参考值(129~216 U/mL)相比较, 下降的有160例(占59%), 正常的有107例(占39%), 上升的有5例(占2%)。相关性分析示: SOD与红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白( $\alpha$ 1-AGP)、免疫球蛋白M(IgM)、补体C3、补体C4、尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)呈负相关, 与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 而与其他所选实验室指标无相关性( $P > 0.05$ )。设定最小置信度为70%, 最小支持度为20%。薏苡仁关联于SOD指标上升(置信度82.82%, 支持度58.33%), 薏苡仁和车前草组合关联于SOD指标上升(置信度54.09%, 支持度86.33%)。SOD指标上升关联于薏苡仁(置信度33.07%, 支持度89.60%)。外用药芙蓉膏和消瘀接骨散与SOD关联度较高。其中芙蓉膏关联于SOD指标上升(置信度78.23%, 支持度30.24%), 消瘀接骨散关联于SOD指标上升(置信度86.02%, 支持度27.84%)。**结论** GA患者血清SOD显著下降, 其表达失调可能参与了GA的发病。健脾利湿类中药薏苡仁与SOD关联度较高, 外用药以芙蓉膏和消瘀接骨散与SOD关联较高。

**[关键词]** 关节炎; 痛风性; 超氧化物歧化酶; 健脾; 薏苡仁; 数据挖掘

中图分类号: R589.7 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.024

痛风性关节炎(GA)是一种由于嘌呤代谢障碍而引起的代谢性、风湿性、晶体性疾病。其临床特点除了高尿酸血症外, 还有由此引起的急性关节炎反复发作、痛风石沉积、痛风石性慢性关节炎和关节畸形, 后期常并发肾衰竭、动脉硬化、冠心病、脑血管意

外等, 严重威胁患者的身体健康<sup>[1]</sup>。有研究表明SOD在风湿性疾病中的表达均有不同的变化<sup>[2-3]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD)是一种重要的清除体内自由基的抗氧化酶, 具有明显的抗炎症、抗感染和抑制脂质过氧化反应的效应, 从而在疾病和炎症的发展中发挥重要的作用<sup>[4]</sup>。本文整理安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科2012年6月至2015年10月GA住院患者的病例资料, 分析血清SOD在GA患者中的变化及相关影响因素, 为SOD作为GA病情活动性指标及探索新的治疗思路提供临床依据。并探讨中药及外用药对SOD的影响, 为优化处方提供依据。现将272例GA患者SOD变化及其相关性分析报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 整理272例GA患者均来自2012年6月至2015年10月安徽省中医院风湿免疫科住院患者资料。选取下列指标: SOD、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、补体C3、补体C4、红细胞沉降率(ESR)、C

**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); 安徽省重点实验室建设项目(1306c083035); 国家科技支撑计划课题(2012BA126B02); 安徽省重点实验室: 现代中医内科应用基础与开发研究(1606c08238); 国家自然科学基金青年项目(81403388); 安徽省自然科学基金项目(1508085QH159); 安徽中医学院科技创新团队项目(2010TD005); 安徽中医药大学校级基金(2014qn025)

**作者简介:** 宋倩, 硕士在读, Email: 1960583127@qq.com

**通信作者:** 刘健, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: liuji-anahzy@126.com

反应蛋白(CRP)、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白( $\alpha 1$ -AGP)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、尿酸(UA)、三酰甘油(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)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准采用1977年美国风湿病学会(ACR)的分类标准进行诊断<sup>[5]</sup>。中医诊断标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>进行诊断。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:①符合痛风性关节炎西医诊断标准者;②符合痛风性关节炎中医证候诊断标准者。排除标准:①不符合西医、中医诊断标准者;②患有心、肺、肾等系统严重功能不全或影响其生存的重大疾病者,合并基础疾病多,病情复杂者;③继发于其他疾病的继发性痛风患者;④未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;⑤研究者判断不宜进行此项临床试验的受试者;⑥对本研究中的某些药物过敏者。

1.4 数据挖掘 治疗后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T,“无”取值定为F。包括补充缺失数据,剔除错误数据。

关联规则分析:采用SPSS Clementine 12.0中的Aprior模块分析中药及外用药与SOD的关系。关联规则置信度设为70%,支持度设为20%。

1.5 统计学处理 采用SPSS17.0软件包对数据进行分析。正态分布资料,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析。正态性检验不符合条件资料采用秩和检验,指标间相关性采用Spearman分析。

## 2 结果

2.1 GA患者SOD值 272例GA患者治疗前血清SOD值与正常参考值(129~216 U/mL)相比较,下降的有160例(占59%),正常的有107例(占39%),上升的有5例(占2%)。

2.2 GA患者血清SOD水平实验室指标相关性分析 SOD与ESR、CRP、 $\alpha 1$ -AGP、C3、C4、IGM、UA、LDL-C、TG、TC呈负相关,与HDL-C呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与年龄、病程及其他所选实验室指标无相关性。见表1。

表1 GA患者各指标与血清SOD水平的相关性分析( $n=272$ )

指标	$r$ 值	$P$ 值
年龄	0.023	0.711
病程	0.066	0.294
IgA	0.019	0.761
IgM	-0.125	0.037
IgG	0.023	0.709
C3	-0.174	0.005
C4	0.129	0.038
ESR	-0.290	0.034
CRP	-0.124	0.046
$\alpha 1$ -AGP	-0.123	0.048
WBC	0.021	0.735
RBC	0.066	0.294
HGB	0.096	0.125
PLT	0.011	0.860
UA	-0.263	0.036
TG	-0.445	0.033
TC	-0.307	0.015
HDL-C	0.264	0.028
LDL-C	-0.302	0.027
ApoA1	0.012	0.852
ApoB	0.006	0.930

2.3 中药与SOD的关联 设定最小置信度为70%,最小支持度为20%。经Aprior模块分析,列出与指标置信度、支持度较高的一组中药进行分析。得出薏苡仁关联于SOD指标上升(置信度82.82%,支持度58.33%),薏苡仁和车前草组合关联于SOD指标上升(置信度54.09%,支持度86.33%)。SOD指标上升关联于薏苡仁(置信度33.07%,支持度89.60%)。见表2。

表2 中药与SOD的关联分析

前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
薏苡仁	SOD	58.33	82.82
薏苡仁、车前草		54.09	86.33
SOD上升	薏苡仁	33.07	89.60

2.4 外用药与SOD的关联分析 设定最小置信度为70%,最小支持度为20%。经Aprior模块分析,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78.23%,支持度30.24%),消瘀接骨散关联于SOD指标上升(置信度86.02%,支持度27.84%)。见表3。

表3 外用与实验室指标的关联

前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
芙蓉膏	SOD	30.24	78.23
消瘀接骨散		27.84	86.02

### 3 讨论

本研究显示,在272例GA患者中,有160例(59%)患者血清SOD水平低于检测参考值。GA患者SOD水平ESR、CRP、 $\alpha$ 1-AGP、C3、C4、IGM、UA、LDL-C、TG、TC呈负相关,与HDL-C呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。说明疾病的活动、免疫炎症、脂代谢异常的发生均不同程度地导致了GA患者SOD水平的降低,而SOD水平下降,患者机体的抗氧化能力的降低可能导致了GA患者症状体征的加重。

GA相对于其他风湿病,属于病因相对明确的疾病,是嘌呤代谢障碍引起的代谢性疾病,尿酸作为嘌呤的氧化代谢产物,其合成增加和(或)排出减少,造成高尿酸血症,当尿酸浓度过高时,尿酸即以钠盐的形式沉积在关节、软组织、软骨和肾脏中,引起组织的异物炎性反应<sup>[7]</sup>。相关性分析显示,GA患者SOD水平与ESR、CRP、 $\alpha$ 1-AGP、IGM、C3、C4呈负相关性( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),说明疾病的活动可能导致了GA患者SOD水平的降低。本病的发病机制和自我缓解机制比较复杂,炎性细胞因子及相关信号通路、补体系统、免疫球蛋白、中性粒细胞凋亡等在痛风性关节炎发病机制中扮演重要角色<sup>[8]</sup>。炎性反应在GA发病中有重要的作用,而高水平的氧自由基主要来源于免疫和炎症过程中,所以,痛风性关节炎的发生还与氧化应激之间有密切的关系。高尿酸血症是痛风最具特征性的临床表现之一,也是痛风发生发展的重要生化基础,尿酸本身及其下游自由基可能作为生物活性炎性因子,通过活化NADPH氧化酶依赖性途径产生细胞内氧化物,进而活化细胞内氧化-还原依赖性信号转导通路导致氧化应激<sup>[9]</sup>。相关性分析显示,GA患者SOD水平与UA呈显著负相关性( $P < 0.01$ ),这是因为在生理浓度下,尿酸有抗氧化作用,具有清除羟自由基、超氧阴离子和单态氧的功能,防止细胞外SOD的降解,抑制活性氧引发的一系列氧化应激损伤<sup>[10]</sup>,然而当尿酸水平过高时,尿酸变得具有促氧化特性,成为致病因素。在炎性反应中产生的氧自由基,使体内过氧化反应得到增强,加重机体的氧化应激反应,SOD作为体内重要的抗氧化酶类,是

生物体内重要的超氧阴离子自由基清除剂,有抗氧化的作用。因此,SOD可作为反映机体抗氧化状况的良好指标。痛风患者血清SOD活性显著降低,SOD清除氧自由基能力下降,导致机体氧化应激水平增加。ESR和CRP常用于评价风湿性疾病活动性<sup>[11]</sup>, $\alpha$ 1-AGP是一种急性时相蛋白,在一些炎症性和自身免疫性疾病中,常有较大的变化<sup>[12]</sup>。

相关性分析显示,SOD与TG、TC、LDL-C呈负相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )与HDL-C呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。韩国一项流行病学研究发现,高尿酸血症作为GA的生化基础,常合并TG、VLDL、HDL等多种脂质水平紊乱<sup>[13]</sup>。大多数痛风患者都伴有尿酸水平升高,这也势必带来患者体内上述脂质的代谢紊乱。有研究表明<sup>[14]</sup>,痛风患者体内氧化应激、血脂异常及炎性反应之间可能互为因果关系。研究发现机体氧化应激增加与血脂代谢异常有关。本研究发现GA患者LDL-C、TG、TC水平增高,而HDL-C水平下降。HDL分子结构中的对氧磷脂酶1(PON1)能够水解氧化型磷脂,削弱脂质过氧化作用,从而发挥抗氧化作用<sup>[15]</sup>。GA患者HDL水平显著下降,加之炎性反应产生炎性HDL,其结构和功能发生改变,影响PON1酶蛋白的活性部位,导致PON1活性减低,其抗氧化能力减弱<sup>[16]</sup>。

GA属中医学“痹证”、“热痹”、“历节”、“白虎历节”的范畴。GA的发病与脾虚关系尤为密切,如李东垣在《脾胃论》云:“百病皆由脾胃衰而生也。”脾为后天之本,主四肢关节肌肉,司运化之职。若先天脾胃禀赋不足,或饮食不节、酗酒,或嗜食肥甘厚味之品等损伤脾胃,运化失司,湿浊之邪内生,湿邪产生后又易困阻脾胃而导致恶性循环,若加之外感之邪,湿浊积聚,郁久化热,炼液成痰,痰浊日久,痰湿痹阻,瘀血必生,痰瘀互结,滞留经络筋骨,气血运行不畅,则发为本病。因此,脾虚湿盛是本病发生的关键,固护脾胃是治疗本病的关键,痛风性关节炎应注重从脾论治,主要病因是先天不足、正气亏虚,风寒湿热、侵袭人体,痰瘀互结,痹阻经脉;病位在四肢关节<sup>[17]</sup>。

采用SPSS Clementine 12.0软件Aprior模块分析后,薏苡仁关联于SOD指标上升(置信度82.82%,支持度58.33%),薏苡仁和车前草组合关联于SOD指标上升(置信度54.09%,支持度86.33%)。SOD指标上升关联于薏苡仁(置信度33.07%,支持度89.60%)。说明健脾药薏苡仁与

SOD存在关联性。薏苡仁出自《神农本草经》，性甘、淡，凉。归脾、胃、肺经。有利水渗湿，健脾，除痹，清热排脓的功效。主要应用于水肿，小便不利，脚气；脾虚泄泻；湿痹拘挛等。《神农本草经》谓薏苡仁“主筋急拘挛，不可屈伸，风湿痹，下气。”现代药理研究表明，薏苡仁具有解热、镇痛、增强免疫等作用，临床上广泛应用治疗各种发热、化湿治疗关节肌肉酸痛、健脾和抗癌等。

经SPSS Clementine 12.0软件Aprior模块分析后，其中芙蓉膏关联于SOD指标上升(置信度78.23%，支持度30.24%)，消瘀接骨散组合关联于SOD指标上升(置信度86.02%，支持度27.84%)。中医外治法是风湿病的特色疗法，包括中药外敷、熏洗疗法、中药离子导入治等。我院常用外敷的药物有芙蓉膏和消瘀接骨散，两者均为安徽省中医院院内制剂，芙蓉膏主要由芙蓉叶、藤黄、天南星、冬绿油、薄荷油等调制而成，具有清热、消炎、散结、止痛、消肿、托毒等功效；消瘀散主要由乳香、没药、血竭、姜黄、花椒、萆薢、肉桂、丁香、五加皮、白芷、冰片等12味中药组成，具有活血止痛、消瘀接骨的功效。两药交替外用，既可以缓解关节肿痛等局部症状，又可以避免因口服药物过多造成的脾胃功能损伤，同样可达到健脾作用<sup>[18]</sup>。

综上所述，GA患者存在SOD水平的下降，SOD水平与ESR、CRP、α1-AGP、C3、C4、IGM、UA、LDL-C、TG、TC呈负相关，与HDL-C呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )说明SOD的表达失调参与了GA的发病过程，其机制可能与炎症、免疫失调、氧化应激、脂代谢紊乱等相关。提示SOD可能与GA疾病活动度相关。关联分析的结果显示健脾利湿药薏苡仁对SOD指标的改善有一定的关联度，再次证实了从脾论治的优越性。但其如何作用于免疫炎症及氧化应激的机制有待于进一步研究。

**参考文献**

[1] 汪元,刘健,黄传兵,等. 中药内服外敷治疗湿热瘀阻型痛风性关节炎急性发作30例临床观察[J]. 中医杂志,2014,55(15):1301.

[2] 冯云霞,刘健,程圆圆,等. 干燥综合征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):463-465.

[3] 程圆圆,刘健,冯云霞,等. 超氧化物歧化酶在膝关节

关节炎患者血清中的变化及相关因素分析[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(5):475-478.

[4] 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.

[5] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:857-858.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:204.

[7] 汪元,陈瑞莲. 风湿病中医临床保健[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2013:283.

[8] 万春平,李兆福,徐翔峰,等. 急性痛风性关节炎免疫学发病机制研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2012,(4):52-54.

[9] 李敏,郑雪娜,蒋兴亮. 尿酸与氧化应激的关系[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4(10):1942-1944.

[10] 王莉. 尿酸与氧化应激关系的研究进展[J]. 现代预防医学,2012,39(12):3111-3112.

[11] 刘斌,郭传友,刘文曲,等. 红细胞沉降率及C反应蛋白判定强直性脊柱炎病情活动的价值[J]. 中华内科杂志,2005,44(8):566-569.

[12] 贺政新,陈兴,王薇,等. α1-酸性糖蛋白在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 河北医药,2013,35(3):404-405.

[13] YOO TW, SUNG KC, SHIN HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome[J]. Circ J, 2005, 69(8):928-933.

[14] 李敏,蒋兴亮. 痛风患者血脂、脂质过氧化物和炎症因子水平研究[D]. 南充:川北医学院.

[15] PODREZ EA. Antioxidant properties of high density lipoprotein and atherosclerosis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2010,37(7):719-725.

[16] 李敏,蒋兴亮,周经国,等. 痛风患者血浆脂质过氧化水平及超氧化物歧化酶活性研究[J]. 四川大学学报医学版,2011,42(1):128-130.

[17] 汪元,刘健,黄传兵,等. 中药内服外敷治疗湿热瘀阻型痛风性关节炎急性发作30例临床观察[J]. 中医杂志,2014,55(15):1301.

[18] 曹云祥,刘健,朱艳,等. 中医健脾单元疗法治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 中医药临床杂志,2011,23(5):387.

(收稿日期:2016-10-26)