

基于关联规则挖掘中医健脾药对类风湿关节炎患者免疫炎症的影响

端淑杰¹, 刘健², 张帆¹, 忻凌¹

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院风湿科)

[摘要] **目的** 采用关联规则挖掘分析中医健脾药治疗类风湿关节炎(RA)与免疫炎症指标下降的关联度,进一步指导临床用药。**方法** 通过数据挖掘技术提取并整理安徽中医药大学第一附属医院风湿科住院 RA 患者的临床资料,采用 SPSS Clementine 12.0 软件 Aprior 模块分析药物与实验室指标下降的关联分析,最小支持度设为 20%,最小置信度设为 50%。**结果** (1)中医健脾药以茯苓、薏苡仁、山药最常用,使用频率分别为 94.3%、84.8%、79.2%,以归脾肾经为主,味甘性平;(2)茯苓与血沉(ESR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)下降支持度均约为 95%,置信度均高于 60%,茯苓与 ESR、hs-CRP 下降有关联;薏苡仁与 a1-酸性糖蛋白(a1-AGP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP-AB)、补体 C3(C3)、免疫球蛋白 G(IgG)下降的支持度均高于 75%,置信度均高于 50%;薏苡仁与 a1-AGP、RF、CCP-AB、C3、IgG 下降有关联;山药与补体 C4(C4)、免疫球蛋白 A(IgA)、血小板计数(PLT)下降支持度均约为 78%,置信度均高于 50%,山药与 C4、IgA、PLT 下降有关联;(3)健脾药联合祛风湿药、健脾药联合清热利湿药、健脾药联合活血通络药均对 ESR、hs-CRP、RF、CCP-AB、a1-AGP 下降有关联;健脾药联合祛风湿药对 C3、C4、PLT、IgA、IgG 下降有关联,健脾药联合清热利湿药组合对 C3、C4 下降有关联;健脾药联合活血通络药对 PLT、IgA、IgG 下降有关联。**结论** 中医健脾药与免疫炎症指标下降有关联,健脾药分别与祛风湿药、清热利湿药、活血通络药组合均能提高抗炎和免疫调节作用。

[关键词] 关节炎,类风湿;健脾;中草药

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.031

中医学称类风湿关节炎(RA)为痹、历节风、顽痹等,本学科组在新安医学理论指导下,结合长期理论研究、临床实践及实验研究,认为“脾胃虚弱、湿浊内生,气血不足、营卫失调,痰瘀互结,脉络阻滞”^[1]为本病的基本病机,以“脾虚湿盛、虚实夹杂”为最常见症候,从而提出“脾虚致痹”和“从脾论治”^[2]的观点,以健脾化湿通络为基本治法,创建了有中医特色的“中医健脾单元疗法”^[3]。类风湿关节炎是一种慢性炎症自身免疫性疾病,而中医健脾药治疗 RA 与炎症和免疫反应是否有联系,本研究采用关联规则对此进行研究。

基金项目: 国家临床重点专科中医风湿病科建设项目(财社[2013]239号);国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(国中医药发[2009]30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)

作者简介: 端淑杰,硕士在读,Email:1059598571@qq.com

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

1 资料与方法

1.1 一般资料 运用安徽省中医院电子病例软件统计 2012 年 10 月至 2015 年 10 月安徽中医药大学第一附属医院风湿科诊断为类风湿关节炎的住院患者 2374 例的病例资料。其中女性占 85.3%,男性占 14.7%,平均年龄(53.1 ± 13.1)岁;平均住院时间(18.9 ± 9.7)d。

1.2 诊断标准 (1)西医诊断标准:依据 1987 年美国风湿病学会类风湿关节炎诊断标准,或 2009 年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的最新 RA 分类标准和评分系统,根据评分系统评分,总得分 6 分以上可诊断 RA。(2)中医诊断标准:参照《中医病证诊断疗效标准》《中医内科学》中痹病的诊断标准以及 2002 年“中药新药治疗类风湿关节炎的临床研究指导原则”。

1.3 纳入及排除标准 (1)纳入标准:符合 RA 诊断标准;同意参加本研究并签署知情同意书,治疗前和治疗后有实验室检查报告。(2)排除标准:对试验药物过敏者;治疗前或(和)治疗后无实验室检查报告;妊娠期、哺乳期妇女及精神病患者。

1.4 治疗方案 中药治疗:根据患者就诊时症状,辨证论治,随证加减,每日 1 剂,水煎服,分 2 次服用。对于患者处于疾病活动期可联合西医常规治疗。

1.5 数据挖掘

1.5.1 数据挖掘的数据预处理 患者治疗后血沉(ESR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、a1-酸性糖蛋白(a1-AGP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP-AB)、补体 C3(C3)、补体 C4(C4)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、血小板计数(PLT)下降取值定为 T,不变或上升取值定为 F。根据患者使用中药情况,“是”取值定为 T,“否”取值定为 F。

1.5.2 数据挖掘 关联规则分析:采用 Clementine 12.0 软件 Aprior 模块为挖掘工具,以药物为前项,实验室指标为后项,探讨单个健脾药及健脾药与其他药物组合与炎症、免疫指标的关系。中药与实验室指标关联规则置信度设为 50%,支持度设为 20%。

2 结果

2.1 健脾药使用情况 2374 例患者使用中药共 380 味,健脾药茯苓、薏苡仁、山药使用频率分别为 94.3%、84.8%、79.2%,为临床最常用中药,其味甘性平,多归脾肾经(表 1)。

表 1 健脾药使用频次、频率及性味归经				
中药	频次	频率(%)	性味	归经
茯苓	9631	94.3	甘、淡、平	心、脾、肾
薏苡仁	8333	84.8	甘、淡、凉	脾、胃、肺
山药	7451	79.2	甘、平	脾、肺、肾

2.2 单个健脾药与免疫炎症指标关联分析 采用关联规则分析茯苓、薏苡仁、山药与免疫炎症指标的支持度和置信度见表 2。茯苓与 ESR、hs-CRP 下降支持度均约为 95%,置信度均高于 60%,茯苓与炎症指标 ESR、hs-CRP 下降有关联;薏苡仁与 a1-AGP、RF、CCP-AB、C3、IgG 下降的支持度均高于 75%,薏苡仁与 a1-AGP 下降置信度为 92.70%,与 RF 下降置信度为 66.27%,与 CCP-AB、C3、IgG 下降置信度为 50%~60%,薏苡仁既与炎症指标下降有关联,也与免疫指标下降有关联;山药与免疫指标 C4、IgA、PLT 下降支持度均约为 78%,置信度均高于 50%,山药与免疫指标下降有关联。

2.3 健脾药联合祛风除湿药与实验室指标的关联分析 祛风湿药为临床治疗痹证常用中药,有独活、威灵仙、车前草、豨莶草;采用关联规则分析上述 3

表 2 健脾药与免疫炎症指标关联分析			
前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
茯苓	ESR 下降	95.56	68.31
茯苓	hs-CRP 下降	95.50	79.11
薏苡仁	RF 下降	85.13	66.27
薏苡仁	CCP-AB 下降	84.96	50.44
薏苡仁	a1-AGP 下降	86.96	92.70
山药	PLT 下降	79.23	55.63
薏苡仁	C3 下降	85.28	57.12
山药	C4 下降	78.67	54.09
山药	IgA 下降	78.95	50.42
薏苡仁	IgG 下降	86.66	50.08

味健脾药联合祛风湿药与实验室指标下降的关系,前项药物数设为 4,最小支持度为 20%,最小置信度为 50%。健脾药联合祛风湿药对 ESR、hs-CRP、RF、CCP-AB、a1-AGP、C3、C4、PLT、IgA、IgG 下降有关联;其中薏苡仁联合车前草、豨莶草、威灵仙关联 a1-AGP 下降的支持度为 27.40%,置信度为 93.75%;薏苡仁、山药、独活、豨莶草组合关联 hs-CRP 下降支持度为 20.30%,置信度为 87.09%;茯苓、山药联合祛风湿药关联 ESR、RF 下降支持度均高于 20%,置信度均高于 70%;薏苡仁、山药联合祛风湿药关联 C3、C4 下降支持度高于 20%,置信度高于 60%;健脾药联合祛风湿药与免疫炎症指标下降有关联。见表 3。

2.4 健脾药联合清热利湿药与实验室指标的关联分析 常用清热利湿药有蒲公英、蛇舌草、黄芩、泽泻,采用关联规则分析上述 3 味健脾药联合清热利湿药与实验室指标下降的关系,前项药物数设为 4,最小支持度为 20%,最小置信度为 50%。健脾药与清热利湿药组合对 ESR、hs-CRP、RF、CCP-AB、a1-AGP、C3、C4 下降有关联;其中药物关联 ESR、hs-CRP、a1-AGP、RF 下降支持度均高于 20%,置信度均高于 80%;茯苓、薏苡仁、蒲公英、蛇舌草组合关联 CCP-AB 下降支持度为 32.14%,置信度为 74.02%;健脾药联合清热利湿药与免疫炎症指标下降有关联,但两类药物组合关联炎症指标下降的置信度比关联免疫指标下降的置信度高。见表 4。

2.5 健脾药联合活血通络药与实验室指标关联分析 临床常用活血化瘀通络药有丹参、桃仁、红花、鸡血藤,采用关联规则分析健脾药联合活血通络药与实验室指标的关联关系见表 5;健脾药联合活血通络药关联 ESR、hs-CRP、RF、CCP-AB、a1-AGP、

PLT、IgA、IgG 下降支持度均高于 20% , 置信度均高于 50% ; 其中置信度高于 70% 的有 hs-CRP、a1-AGP、PLT; 健脾药联合活血通络药与炎症、凝血、免疫有关。

表 3 健脾药联合祛风湿药与实验室指标关联分析			
前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
茯苓+山药+车前草+豨莶草	ESR 下降	25.42	73.86
薏苡仁+山药+独活+豨莶草	hs-CRP 下降	20.30	87.09
茯苓+山药+独活+威灵仙	RF 下降	23.34	70.13
茯苓+薏苡仁+车前草+威灵仙	CCP-AB 下降	32.14	51.63
薏苡仁+车前草+豨莶草+威灵仙	a1-AGP 下降	27.40	93.75
山药+薏苡仁+车前草+豨莶草	PLT 下降	25.18	58.57
薏苡仁+山药+独活+豨莶草	C3 下降	20.51	66.06
薏苡仁+山药+威灵仙+独活	C4 下降	21.57	63.59
茯苓+薏苡仁+山药+独活	IgA 下降	24.17	50.22
茯苓+山药+薏苡仁+车前草	IgG 下降	34.66	50.46

表 4 健脾药联合清热利湿药与实验室指标关联分析			
前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
茯苓+薏苡仁+蒲公英+蛇舌草	ESR 下降	28.10	87.10
薏苡仁+茯苓+蒲公英+黄芩	hs-CRP 下降	22.10	90.09
薏苡仁+山药+蒲公英+蛇舌草	RF 下降	28.10	82.01
茯苓+薏苡仁+蒲公英+蛇舌草	CCP-AB 下降	32.14	74.02
薏苡仁+山药+蒲公英+黄芩	a1-AGP 下降	27.40	93.75
茯苓+山药+蛇舌草+泽泻	C3 下降	20.10	61.01
薏苡仁+山药+茯苓+蛇舌草	C4 下降	22.57	60.59

表 5 健脾药联合活血通络药与实验室指标关联分析			
前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
茯苓+薏苡仁+桃仁+红花	ESR 下降	29.10	55.10
薏苡仁+山药+丹参+桃仁	hs-CRP 下降	27.30	70.09
茯苓+薏苡仁+丹参+鸡血藤	RF 下降	32.10	65.09
薏苡仁+山药+桃仁+红花	CCP-AB 下降	32.14	65.63
薏苡仁+茯苓+丹参+红花	a1-AGP 下降	34.40	90.75
山药+薏苡仁+丹参+红花	PLT 下降	28.18	76.57
茯苓+山药+丹参+红花	IgA 下降	46.17	52.22
茯苓+薏苡仁+丹参+鸡血藤	IgG 下降	50.66	56.46

3 讨论

中医认为 RA 病机特点是本虚标实, 正气亏虚为本, 寒湿热痰瘀为标; 正虚以脾虚为先, 脾胃素虚或因饮食劳倦所伤、外受寒湿之邪, 均可导致脾胃虚弱, 运化失司, 痰浊内生, 气机不利; 脾虚则气血生化乏源, 四肢关节失养; 久则气血亏虚, 营卫失调, 外邪乘虚入侵, 着于筋脉则发风湿痹病, 或运化失司, 痰湿内生, 气机不畅, 脉络淤阻而致痹。疾病始终处于正邪盛衰的动态变化^[4], 反映了疾病不同阶段的标本特征; RA 活动期以热毒蕴结、痰瘀痹阻常见, 用清热健脾通络治法^[5]; 缓解期以气血亏虚、瘀血阻络为主, 用健脾化湿通络治法; 研究发现健脾化湿通络中药可改善 RA 患者的生活质量、抑郁情绪、凝血、脂代谢等^[6-7]。《难经》中“四季脾旺不受邪”, 脾气充足, 邪不易侵, 脾主运化、升清、统血, 为气血生化之源, 后天之本, 主四肢、肌肉, 故中医以健脾为主。

临床数据统计发现中医健脾药使用频次及频率最高, 味多甘淡性平; 甘能滋养补虚、调和药性、缓急止痛, 既可治疗身体诸痛, 又调和药物毒性; 淡能渗湿利小便, 使体内湿邪从下焦而出; 药平介于寒凉和温热之间, 平缓温和, 寒凉、热性病症的人均可选用, 益气扶正, 补虚。健脾药多归脾、肾经, 即可补后天, 也可补先天, 同时又可攻补兼施。本研究中薏苡仁与 a1-AGP、RF、CCP-AB、C3、IgG 下降有关联, 薏苡仁味甘淡, 归脾胃肺经, 具有健脾益气、渗湿、舒筋除

痹功效,药性凉,扶正兼清热邪;可用于风湿痹证、脾虚泄泻、暑湿感冒、水肿、脚气、小便不利、肺癰、肠癰等^[8];现代研究发现薏苡仁含有薏苡仁油、薏苡仁多糖、薏苡仁酯等成分,薏苡仁油有镇痛止血、促进脾脏和胸腺发育、提高免疫的^[9]作用,薏苡仁酯、薏苡素可促进淋巴细胞的转化,抑制 IL-6 和肿瘤坏死因子 α 的表达^[10],降低机体的炎性反应,薏苡仁汤有抗炎镇痛作用^[11],故薏苡仁通过抗炎和提高免疫治疗 RA。茯苓与炎症指标 ESR、hs-CRP 下降有关联,茯苓味甘淡,归心脾肾经,有健脾和胃、宁心安神、渗湿利水功效,药性平和,利湿而不伤正气;可用于小便不利、水肿胀满、痰饮咳逆、泄泻、惊悸、健忘等;其含有大量茯苓聚糖,能调节免疫、抗炎、抗氧化等^[12]作用;可见茯苓通过抗感染治疗 RA。研究发现山药与免疫指标 C4、IgA、PLT 下降有关联,山药味甘性平,归肺脾肾经,有健脾养胃、生津益肺、补肾涩精、强筋骨、化痰功效,即可补先天不足,又可顾护后天;用于脾虚食少、肺虚咳嗽、肾虚遗精等;含有大量山药多糖,能提高免疫、抗氧化等^[13];山药可通过提高免疫治疗 RA。

疾病过程中“虚实夹杂”,治疗上攻补兼施,标本兼顾,辨证施治,在健脾的基础上,联合祛风湿药、清热利湿药、活血通络药。中医健脾化湿活血通络能降低炎症、改善血管超微结构^[14]。研究发现健脾药联合祛风湿药、健脾药联合清热利湿药、健脾药联合活血通络药均对 ESR、hs-CRP、RF、CCP-AB、a1-AGP 下降有关联;此外健脾药联合祛风湿药对 C3、C4、PLT、IgA、IgG 下降有关联,健脾药联合清热利湿药组合对 C3、C4 下降有关联;健脾药联合活血通络药对 PLT、IgA、IgG 下降有关联;可见上述 3 种组合均能降低炎症和免疫指标,同时各有不同的侧重点。健脾药联合清热利湿药关联 ESR、hs-CRP、a1-AGP、RF 下降支持度均高于 20%,置信度均高于 80%;健脾药联合祛风湿药关联 ESR、hs-CRP、a1-AGP、RF 下降支持度均高于 20%,置信度均高于 70%;健脾药联合活血通络药关联 ESR、hs-CRP、RF、CCP-AB、a1-AGP、下降支持度均高于 20%,置信度均高于 50%;健脾药联合清热利湿药对炎症指标下降置信度相对较高,可见健脾药联合清热利湿药重于抗炎,主要对 ESR、hs-CRP、a1-AGP、RF 指标影响大;而健脾药联合活血通络药对炎症指标相对影响小。茯苓、薏苡仁、蒲公英、蛇舌草组合关联 CCP-AB 下降支持度为 32.14%,置信度为 74.02%,

故健脾药联合清热药与 CCP-AB 下降有关联。薏苡仁、山药联合祛风湿药关联 C3、C4 下降支持度高于 20%,置信度高于 60%,健脾药联合祛风湿药与 C3、C4 下降有关联。类风湿关节炎的高凝状态与炎性因子增加有关^[15],健脾药联合活血通络药关联 PLT 下降置信度高于 70%,并与 IgA、IgG 下降有关联,健脾药联合活血通络药可通过改善凝血、免疫反应治疗 RA。

参考文献

- [1] 刘健,韩明向. 类风湿性关节炎中医学病机探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(9):13.
- [2] 刘健. 类风湿性关节炎从脾论治探讨[N]. 安徽中医学院学报,2004,23(1):1-4.
- [3] 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):384-387.
- [4] 徐桂琴,刘健.《内经》关于痹病的认识探讨[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(1):1-3.
- [5] 湛曦,刘健,黄传兵. 清热健脾通络法合新风胶囊治疗活动期类风湿关节炎疗效观察[J]. 中医药临床杂志,2013,25(9):764-767.
- [6] 王智华,刘健,郭雯,等. 健脾化湿通络法对类风湿性关节炎患者生活质量的影响[J]. 中国临床保健杂志,2007,10(6):586-588.
- [7] 刘健,谢秀丽,盛长健,等. 老年类风湿性关节炎患者蛋白质代谢变化及相关因素分析[J]. 中国临床保健杂志,2010,13(2):278-281.
- [8] 刘晓梅. 薏苡仁的药理研究与临床新用[J]. 中国医药指南,2010,8(2):36.
- [9] 陶小军,雷雪霏,李云兴. 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.
- [10] Chen HJ, Lo YC, Chiang W. Inhibitory effects of adlay bran (Coix lachryma-jotfi L. var. nla-yuen Stapf) on chemical mediator release and cytokine production in rat basophilic leukemia cells [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141 (1): 119-127.
- [11] 高岚,张仲一,张莉,等. 薏苡仁汤镇痛消炎作用的试验研究[J]. 天津中医学院学报,2005,24(1):17.
- [12] 梁学清,李丹丹,黄忠威. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报(医学版),2012,30(2):154-156.
- [13] 孙晓生,谢波. 山药药理作用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(3):353-354.
- [14] 刘健,纵瑞凯,余学芳,等. 新风胶囊对活动期类风湿性关节炎患者的疗效及对血小板参数血小板 CD59 的影响[J]. 中华中医药学刊,2008,26(7):368-371.
- [15] 章平衡,刘健,谈冰,等. 类风湿性关节炎患者高凝血状态与核因子 κ B 活化及致炎因子增加有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2016,32(3):364-368.

(收稿日期:2016-06-17)