

芙蓉膏外敷联合中药治疗活动期痛风性关节炎的临床数据挖掘及关联规则研究

宋倩¹, 刘健², 忻凌², 何丽云³, 周巧¹, 黄旦¹, 郭锦晨¹

(1. 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

[摘要] **目的** 应用临床数据挖掘技术及关联规则分析芙蓉膏外敷联合中药治疗活动期痛风性关节炎对患者免疫、炎症及氧化指标的影响, 为优化治疗提供依据。**方法** 搜集并整理安徽省中医药大学第一附属医院病例采集系统所录入的急性痛风性关节炎湿热蕴结型患者的资料。采用 SPSS22.0、SPSS Modeler 14.2 软件和 Aprior 模块分析中药配伍、芙蓉膏治疗效果与实验室指标变化的关系。**结果** (1) 芙蓉膏组患者的住院时间小于中药组患者。(2) 治疗后内治组患者的免疫指标补体 C3(C3); 炎症指标超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白($\alpha 1$ -AGP); 尿酸(UA)UA 均有所降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 内外合治组患者免疫指标补体 C3、补体 C4(C4)、免疫球蛋白 A(IgA); 炎症指标血沉(ESR)、hs-CRP、 $\alpha 1$ -AGP; UA 均有所降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 内治组与内外合治组治疗前后实验室指标的差值 t 检验分析, 内外合治组患者 ESR、hs-CRP、 $\alpha 1$ -AGP、UA 相对于内治组患者改善更为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (3) 所用中药多集中在健脾利湿、清热解毒、活血化瘀、祛风除湿四类, 提取每类使用频次前五位的中药共 20 味; (4) 在关联规则设定最小置信度为 70%, 最小支持度为 20%。经 Aprior 模块分析, 发现芙蓉膏与健脾利湿药配伍 UA、C3、C4、IgG、免疫球蛋白 M(IgM) 下降及超氧化物歧化酶(SOD) 上升关联, 与活血药配伍与 IgA 下降关联, 与祛风除湿药配伍与 $\alpha 1$ -AGP 下降关联, 与清热解毒药配伍与 ESR、CRP 下降相关联。**结论** 芙蓉膏外敷联合中药可改善活动期痛风性关节炎患者临床症状、实验室指标和缩短住院时间。

[关键词] 关节炎, 痛风性; 数据挖掘; 中草药

中图分类号: R593.21

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.014

Study on clinical data mining and association rules in the treatment of active gouty arthritis with Furong ointment combined with traditional Chinese medicine Song Qian*, Liu Jian, Xin Ling, He Liyun, Zhou Qiao, Huang Dan, Guo Jinchun(* Anhui University of Traditional Chinese Medicine Graduate School, Hefei 230038, China)

Corresponding author: Liu Jian, Email: liujianahzy@126.com

[Abstract] **Objective** To analyze the immune effects, inflammation and oxidative index in the treatment of active gouty arthritis in patients with Furong ointment combined with traditional Chinese medicine using the technology of clinical data mining and association rules and provide the basis for the optimization of treatment. **Methods** The acute gouty arthritis of damp heat accumulation type in the data acquisition system of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University were collected and sorted. SPSS22.0, SPSS Modeler 14.2 and Aprior software module were used to analyze the relationship of traditional Chinese medicine, Furong ointment and changes of laboratory indexes. **Results** The length of stay of the patients in the lotus paste group was smaller than that of the traditional Chinese medicine group. The immune indexes of complement C3 group after treatment; inflammatory markers hs-CRP, 1-AGP; UA were lower, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Combined internal and external treatment group of immune function in patients with C3, C4, IgA; ESR hs-CRP, a marker of inflammation, 1-AGP; UA were lower, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Combined internal and external treatment group's ESR, hs-CRP, alpha 1-AGP, UA compared with the traditional internal group were improved more significantly, the difference was statistically significant

基金项目: 安徽省科技攻关项目(1604a0802085); 中医药行业科研专项(201307001); 2016 年中央引导地方科技发展专项[财教[2016]1188]; 现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室(财教[2016]518); 2015 年技术创新服务体系专项[财教[2015]1551]

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: liujianahzy@126.com

($P < 0.05$)。The use of traditional Chinese medicine and more concentrated in the spleen dampness, detoxification, blood stasis, Qufengchushi four categories, each one of the top five frequency of use of traditional Chinese medicine 20 flavor; (4) set the minimum confidence as 70% in association rules, the minimum support for 20%。Aprior module analysis found Furong ointment and compatibility of spleen dampness medicine UA, C3, C4, IgG, IgM and SOD decreased and increased, associated with the IgA compatibility with blood activating drugs associated with decreased drug compatibility with alpha Qufengchushi 1-AGP and ESR decreased, and the compatibility of drug detoxification, CRP decline is associated. **Conclusion** Application of Furong ointment combined with traditional Chinese medicine can improve the activity of patients with gouty arthritis clinical symptoms, laboratory indicators, shorten the hospitalization time.

[Key words] Arthritis, gouty; Data mining; Drugs, chinese herbal

痛风是由尿酸钠或尿酸结晶从超饱和的细胞液外沉积于关节及其周围关节囊、滑囊、软骨及骨质中所致的一种或多种病变的临床综合征,属于代谢性风湿病范畴^[1]。芙蓉膏作为安徽中医药大学第一附属医院院内制剂,于2005年取得医疗机构制剂许可证(批准文号:皖药制字 Z20050068),目前已使用40余年。通过在临床应用及研究证实了其具有消炎、消肿等功效,主要用于治疗痈疽疔肿、疮疡、痛风性关节炎、甲状腺炎等症,疗效显著。本研究基于临床数据挖掘技术,初步探讨芙蓉膏外敷联合中药对活动期痛风性关节炎患者免疫、炎症及超氧化物歧化酶(SOD)的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料 运用安徽中医药大学第一附属医院病例采集系统软件调取2012年6月至2015年10月在安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科住院的急性痛风性关节炎湿热蕴结型患者。

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^[2];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》^[3]进行诊断;中医证候诊断标准(湿热蕴结型)参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[4]进行诊断。

1.3 纳入及排除标准 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)对本研究中的某些药物过敏者。

1.4 治疗方法 两组患者除了根据病情需要酌情采用非甾类消炎药等常规治疗以外,内治组患者内服中药,内外合治组患者在内服中药的基础上加用芙蓉膏外敷。芙蓉膏用法:将芙蓉膏均匀敷于靶关

节处,厚度4 mm左右(外敷范围超过病变范围,若有皮肤破溃处,外敷时予以避开),然后用纱布外敷并固定,6~8小时/次,1次/天。

1.5 资料收集方法 应用安徽省中医院信息中心自主研发的数据挖掘系统。本系统软件架构采用B/S模式,软件开发环境为Visual Studio.NET,数据库软件使用SQL Server。采集住院患者的一般资料(姓名、性别、年龄、发病季节)、主诉、现病史、刻下症、既往史、家族史、中医望闻问切、病程、用药及实验室结果等信息,建立“安徽省中医院风湿科数据中心”。采用SPSS 22.0和SPSS Modeler 14.2软件Aprior模块分析中药、芙蓉膏与实验室指标变化的关系。

1.6 数据挖掘

1.6.1 数据挖掘的数据预处理 求治疗前后UA、C3、C4、IgA、IgM、IgG、ESR、hs-CRP、 $\alpha 1$ -AGP、SOD的差值,其中UA、C3、C4、IgA、IgM、IgG、ESR、hs-CRP、 $\alpha 1$ -AGP定义下降取值定为“1”,不变或上升取值定为“0”。SOD定义上升取值定为“1”,不变或下降取值定为“0”。使用频率最高的前10味中药“有”取值定为“T”,“无”取值定为“F”。包括补充缺失数据,剔除错误数据去除频次<5的中药。

1.6.2 数据挖掘 (1)描述性分析:将资料按以上数据处理规定输入Excel表中,建立数据库。(2)关联规则分析:采用SPSS 22.0和SPSS Modeler 14.2软件Aprior模块分析中药、芙蓉膏与实验室指标变化的关系。Aprior算法现已成为数据挖掘中简单关联规则技术的核心算法^[5]。置信度和支持度是关联规则的两个重要概念。一个关联规则的覆盖量是关联规则能够正确预测的实例数量,称为支持度。正确率常称为置信度,是将正确预测的实例数量表示为它在关联规则应用所涉及的全部实例中占据的比例^[6]。本研究将关联规则置信度设为70%,支持度设为20%。

1.7 分组方法 根据关联规则所得结果,服用中药治疗病例资料按某种(些)药再分组,某种(些)药物对实验指标存在关联。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况 330 例急性痛风性关节炎湿热蕴结型患者,其中单纯中药组(以下简称内治组)54 例(16.4%),其中男性 52 例,女性 2 例,平均年龄(51.39 ± 13.35)岁,住院天数(17.62 ± 10.43)d;芙蓉膏外敷配合中药组(内外合治组)276 例(83.6%),其中男性 259 例,女性 17 例,平均年龄(52.30 ± 14.13)岁,住院天数(14.63 ± 8.68)d。

2.2 中药使用情况 330 例患者共涉及 300 余味中药。通过数据分析可知,治疗痛风性关节炎的常用药物一般分为四大类:清热解毒药、健脾利湿药、活血化瘀药、祛风除湿药。再根据每类药物使用频次前 5 位提取,列出其使用频次、频率、性味、归经。见表 1。

表 1 内外合治组中药使用情况

药名	频次	频率(%)	性味	归经
茯苓	822	52.4	甘、淡、平	心、脾、肾
薏苡仁	1210	80.1	甘、淡、凉	脾、胃、肺
白术	616	35.8	甘、苦、温	脾、胃
车前草	1148	69.2	甘、微寒	肝、肾、肺、小肠
猪苓	299	27.9	甘、淡、平	肾、膀胱
黄柏	945	61.4	苦、寒	肾、膀胱、大肠
蒲公英	998	69.6	苦、甘、寒	肝、胃
土茯苓	850	50.2	甘、淡、平	肝、胃
山慈菇	826	50.4	甘、微辛、凉	肝、脾
大黄	629	38.9	苦、寒	脾、胃、大肠、肝、心包
丹参	989	64.2	苦、微寒	心、心包、肝
桃仁	734	50.1	苦、甘、平	心、肝、大肠
红花	953	59.2	辛、温	心、肝
牛膝	755	53.4	苦、甘、酸、平	肝、肾
泽兰	692	45.9	苦、辛、微温	肝、脾
威灵仙	767	50.4	辛、咸、温	膀胱
豨签草	404	27.8	辛、苦、寒	肝、肾
独活	97	10.1	辛、苦、微温	肾、膀胱
秦艽	59	5.9	辛、苦、平	胃、肝、胆
海桐皮	36	3.4	苦、辛、平	肝

2.3 两组患者实验室指标变化情况 内治组、内外合治组患者的血尿酸、免疫指标(C3、C4、IgA、IgM、IgG)、炎症指标(ESR、hs-CRP、AGP)、氧化指标(SOD)治疗前后变化见表 2。

2.4 芙蓉膏配合中药与实验室指标的关联分析 关联规则设定最小置信度为 70%,最小支持度为 20%。经 Aprior 模块分析,分别在健脾利湿、清热解毒药、活血化瘀药、祛风除湿药中选择含有芙蓉膏的药对,提取与各项指标置信度、支持度较高的作为最后结果,发现芙蓉膏与健脾利湿药配伍 UA、C3、C4、IgG、IgM 下降及及 SOD 上升关联,与活血药配伍与 IgA 下降关联,与祛风除湿药配伍与 α1-AGP 下降关联,与清热解毒药配伍与 ESR、CRP 下降相关联。见表 3。

3 讨论

痛风是一种由于单钠尿酸盐晶体与组织微环境相互作用导致反复发作的急性炎性反应。随着分子生物学与免疫学的发展,机体内炎症、免疫反应(尤其是天然免疫)与痛风有着紧密的关联,炎性细胞因子、抗原、免疫球蛋白和各类受体等已成为痛风发病机制的关键因子^[5-7]。ESR 和 CRP 常用于评价风湿性疾病活动性,α1-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。疾病活动时 ESR、hs-CRP、α1-AGP 等炎症指标,IgG、IgA、IgM、C3、C4 等免疫学指标均有不同程度的升高^[8]。由表 2 可以看出,芙蓉膏联合中药治疗急性痛风性关节炎可降低 UA、炎症、免疫等指标。

同时,由表 3 可以看出,在关联规则设定最小置信度为 70%,最小支持度为 20%。经 Aprior 模块分析,发现芙蓉膏与健脾利湿药配伍 UA、C3、C4、IgG、IgM 下降及及 SOD 上升关联,与活血药配伍与 IgA 下降关联,与祛风除湿药配伍与 α1-AGP 下降关联,与清热解毒药配伍与 ESR、CRP 下降相关联,再次体现了我院治疗急性痛风性关节炎的健脾单元综合疗法。芙蓉膏外敷配合中药,局部用药与整体用药相结合,可使药物直达病所,快速缓解症状,提高疗效,又可减少口服药物的使用,保护脾胃功能,同样可达到健脾的作用^[9-10]。临床研究^[11-14]表明,采用芙蓉膏配合中药复方治疗急性痛风性关节炎有更好地疗效,且安全性好。

本研究通过数据挖掘和关联分析研究可以看出,芙蓉膏外敷联合中药可改善急性期痛风性关节炎患者临床症状、实验室指标,缩短住院时间。

表 2 两组患者实验室指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UA($\mu\text{mol/L}$)					ESR(mm/h)				
		治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值	治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值
内治组	54	515.00 $\pm$ 110.23	470.30 $\pm$ 17.72	44.68 $\pm$ 125.30	2.309	0.029	23.26 $\pm$ 21.79	20.40 $\pm$ 17.45	2.87 $\pm$ 16.597	1.065	0.294
内外合治组	276	507.74 $\pm$ 133.51	442.20 $\pm$ 116.58	65.54 $\pm$ 132.21	5.494	<0.001	37.29 $\pm$ 29.85	25.39 $\pm$ 21.39	11.90 $\pm$ 22.74	7.798	<0.001
t_2 值				2.919					2.342		
P_2 值				0.005					0.020		

组别	例数	hs-CRP(mg/L)					AGP(mg/L)				
		治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值	治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值
内治组	54	25.71 $\pm$ 42.94	8.46 $\pm$ 14.60	17.25 $\pm$ 41.41	2.974	0.005	1085.00 $\pm$ 518.20	1006.00 $\pm$ 420.00	79.04 $\pm$ 224.91	2.484	0.016
内外合治组	276	36.83 $\pm$ 46.80	11.41 $\pm$ 24.97	25.42 $\pm$ 53.25	7.815	<0.001	1239.40 $\pm$ 464.80	1091.60 $\pm$ 371.82	147.83 $\pm$ 385.92	6.069	<0.001
t_2 值				1.656					2.982		
P_2 值				0.045					0.004		

组别	例数	C3(mg/L)					C4(mg/L)				
		治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值	治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值
内治组	54	1256.11 $\pm$ 351.31	1193.02 $\pm$ 299.50	62.80 $\pm$ 178.92	2.509	0.015	318.51 $\pm$ 110.73	305.12 $\pm$ 87.40	13.41 $\pm$ 64.04	1.497	0.141
内外合治组	276	1356.13 $\pm$ 310.12	1297.10 $\pm$ 274.52	58.90 $\pm$ 177.11	5.221	<0.001	335.13 $\pm$ 107.30	317.90 $\pm$ 99.22	17.21 $\pm$ 57.80	4.661	<0.001
t_2 值				-0.143					-0.851		
P_2 值				0.886					0.396		

组别	例数	IgA(g/L)					IgG(g/L)				
		治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值	治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值
内治组	54	2.01 $\pm$ 0.75	1.97 $\pm$ 0.70	0.04 $\pm$ 0.16	1.705	0.094	11.48 $\pm$ 3.24	11.44 $\pm$ 3.17	0.04 $\pm$ 0.61	0.417	0.679
内外合治组	276	2.37 $\pm$ 0.99	2.33 $\pm$ 0.95	0.04 $\pm$ 0.25	2.249	0.025	11.75 $\pm$ 3.28	11.72 $\pm$ 3.27	0.03 $\pm$ 1.05	0.469	0.639
t_2 值				-0.096					-0.040		
P_2 值				0.923					0.968		

组别	例数	IgM(g/L)					SOD(u/mL)				
		治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值	治疗前	治疗后	差值	t_1 值	P_1 值
内治组	54	0.91 $\pm$ 0.38	0.91 $\pm$ 0.36	-0.01 $\pm$ 0.07	-0.037	0.970	160.66 $\pm$ 34.12	155.9 $\pm$ 30.67	4.71 $\pm$ 16.42	1.699	0.098
内外合治组	276	0.93 $\pm$ 0.46	0.94 $\pm$ 0.47	-0.01 $\pm$ 0.12	-1.172	0.242	147.71 $\pm$ 49.10	149.15 $\pm$ 51.87	-1.45 $\pm$ 19.13	-0.986	0.325
t_2 值				-0.613					1.880		
P_2 值				0.541					0.064		

注: t_1 值、 P_1 值为同组内治疗前后比较结果; t_2 值、 P_2 值为两组治疗前后的差值比较结果

表 3 芙蓉膏与中药配伍后与免疫、炎症指标及 SOD 的关联分析

前项(药物)	后项(指标)	支持度(%)	置信度(%)
芙蓉膏、车前草	UA	65.69	75.22
芙蓉膏、威灵仙	$\alpha 1$ -AGP	56.40	90.82
芙蓉膏、蒲公英	ESR	52.28	83.49
芙蓉膏、土茯苓	CRP	49.63	85.43
芙蓉膏、泽泻	C3	64.29	91.77
芙蓉膏、茯苓	C4	41.79	95.57
芙蓉膏、桃仁	IgA	41.53	86.62
芙蓉膏、茯苓	IgG	41.79	89.24
芙蓉膏、薏苡仁	IgM	69.58	82.51
芙蓉膏、薏苡仁	SOD	32.34	80.56

参考文献

[1] 尹磊,林丽雅,李学峰.急性痛风性关节炎中西医结合治疗研究进展[J].河北医药,2017,39(5):751-756.

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

[3] 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.

[4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:179-183.

[5] 李巧凤,梅艳,吕春花,等.痛风性关节炎 25 例的高频超声表现[J].中国临床保健杂志,2015,18(3):318-319.

[6] 张剑勇,肖敏,张薇.痛风免疫遗传学机制研究进展[J].风湿病与关节炎,2016,5(10):74-80.

[7] 宋倩,刘健,忻凌,等.痛风性关节炎患者超氧化物歧