

老年性湿热型骨关节炎患者超氧化物歧化酶活性的变化及关联规则研究

周巧¹, 刘健², 忻凌², 宋倩³, 郭锦晨³, 黄旦³

(1. 安徽中医药大学第二附属医院, 合肥 230061; 2. 安徽中医药大学第一附属医院; 3. 安徽中医药大学)

[摘要] **目的** 研究老年性湿热型骨关节炎患者血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性的变化及与免疫炎症等指标的关系。**方法** 整理安徽省中医院风湿免疫科2012年6月至2017年6月骨关节炎(OA)住院患者的病历资料,观察血清SOD活性变化,并与年龄、病程及免疫、炎症、代谢等实验室指标进行相关性分析及logistic回归分析。**结果** (1)1904例湿热证骨关节炎患者,中青年组1115例,老年组789例,老年组SOD下降者有484例,占61.3%;中青年组SOD下降者有312例,占27.9%。(2)老年组SOD与红细胞沉降率(ESR)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白-B(Apo-B)、补体C4呈负相关,与免疫球蛋白G(IgG)呈正相关($P < 0.05$)。(3)ESR、hs-CRP、IgG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是老年组SOD的危险因素。(4)老年组SOD与ESR、hs-CRP、IgG、免疫球蛋白M(IgM)的关联度高于中青年组。**结论** 老年OA患者血清SOD下降可能参与了OA的发病。

[关键词] 骨关节炎;超氧化物歧化酶;危险因素;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.012

Study on the change and association rule of superoxide dismutase in senile osteoarthritis patients with damp-heat syndrome Zhou Qiao*, Liu Jian, Xin Ling, Song Qian, Guo Jinchun, Huang Dan (*The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

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

[Abstract] **Objective** To study the changes of serum superoxide dismutase activity in elderly patients with damp-heat syndrome of osteoarthritis and the relationship with immune inflammation and other indicators. **Methods** The clinical data of hospitalized patients with osteoarthritis were collected. Syndrome differentiation of traditional Chinese medicine belongs to syndrome dampness-heat blocking collateral. We have analyzed the changes of superoxide dismutase, and correlation with age, disease duration and immunological inflammation and other laboratory indicators. The relationship between SOD and immune inflammation was analyzed by SPSS Clementine 12.0 software Aprior module. **Results** (1) In 1904 patients with damp-heat syndrome, there were 1155 cases of middle-aged and young patients group and 789 cases of elderly patients group. There were 484 cases (61.3%) in the elderly patients group and 312 cases (27.9%) in the middle-aged and young patients group. (2) The chi-square test showed that the descending rate of SOD in the elderly group was higher than that in the middle-aged group ($P < 0.01$). The rising rates of ESR, hs-CRP, IgG and IgM in the elderly group were higher than those in the middle ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (3) Correlation analysis showed that there was a negative correlation between SOD and ESR, hs-CRP, TG, Apo-B, Complement C4, and IgG was positively correlated ($P < 0.05$). (4) Logistic regression analysis showed that ESR, hs-CRP, IGG and HDL-C were the risk factors of SOD in elderly group. (5) The association rules showed that the correlation between SOD and ESR, hs-CRP, IgG and IgM in elderly group was higher than that in middle-aged and young group. **Conclusion** Decreased expression of serum SOD in elderly patients with OA may be involved in the pathogenesis.

[Keywords] Osteoarthritis; Superoxide dismutase; Risk factors; Aged

基金项目: 中央引导地方科技发展专项[财教[2016]1188];安徽省科技攻关项目(1604a0802085);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]

作者简介: 周巧, 医师, Email: 780149795@qq.com

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

骨关节炎(OA)是一种由于关节软骨退行性变引起的关节疼痛和关节功能障碍的中老年常见疾病^[1]。在老年骨关节炎的发生、发展过程中常伴有氧化应激状态和成骨细胞凋亡的发生^[2]。本文整理分析血清超氧化物歧化酶(SOD)活性在老年性骨关节炎患者中的变化,为 SOD 作为老年 OA 病情活动性指标提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 所选的病例西医诊断标准参照 2003 年中华医学会风湿病学分会《骨关节炎》诊断标准^[3];中医疾病诊断标准:参照中华人民共和国中医药行业标准 2012 版《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)。湿热证诊断标准参照国家中医药管理局医政司修订的湿热证诊断标准^[4]。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄为 18 ~ 72 岁;(2)符合上述西医诊断标准;(3)符合上述中医诊断标准。排除标准:(1)孕妇或哺乳期女性的患者;(2)合并有循环系统、呼吸系统、造血系统等严重疾病的患者;(3)精神病患者或不能配合治疗的患者。

1.3 一般资料 1 904 例湿热证骨关节炎患者均来自 2012 年 6 月至 2017 年 6 月安徽省中医院风湿免疫科住院患者,按照联合国世界卫生组织提出的新年龄分段,44 岁以下为青年人,45 ~ 59 岁为中年人,60 岁及以上为老年人。分成中青年组(<60 岁)和老年组(≥60 岁)两组。

1.4 方法

1.4.1 观察指标 选取免疫学指标: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;炎性指标:红细胞沉降率(ESR)、

超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);代谢指标:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、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)。这些患者均检测治疗前后的免疫炎症及代谢指标。

1.4.2 数据挖掘

1.4.2.1 数据预处理 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,“无”取值定为 0。包括补充缺失数据,剔除错误数据。

1.4.2.2 关联规则分析 采用 SPSS Clementine 12.0 中的 Aprior 模块为挖掘工具来探讨药物与 SOD 的关系。关联规则置信度设为 75%,支持度设为 20%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,指标间相关性采用 Spearman 和二元 logistic 回归分析,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计处理。无序分类变量资料则采用卡方检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 OA 患者一般情况及实验室指标的比较 共 1 904 例湿热证 OA 患者,中青年组 1 115 例,其中女性 907 例,男性 208 例,年龄(50.4 ± 5.8)岁,疗程为(14.5 ± 8.1)d;老年组 789 例,其中女性 605 例,男性 184 例,年龄(69.3 ± 6.6)岁,疗程为(14.9 ± 8.0)d;两组年龄和住院天数差异无统计学意义($P > 0.05$)。老年组的 ESR、hs-CRP、LDL-C 高于中青年组,IgG、IgM、SOD 低于中青年组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组骨关节炎患者一般情况及实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	补体 C3(g/L)
中青年组	1115	11.04 ± 8.78	2.95 ± 8.47	11.70 ± 2.61	1.97 ± 0.76	1.21 ± 0.51	1.04 ± 0.21
老年组	789	23.66 ± 11.63 ^a	8.66 ± 12.20 ^a	5.01 ± 2.82 ^b	2.21 ± 1.04	0.37 ± 0.48 ^a	1.075 ± 0.22
F 值		65.474	32.369	6.165	1.005	42.667	0.974
P 值		<0.001	<0.001	0.013	0.185	<0.001	0.324
组别	例数	补体 C4(g/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	SOD(u/mL)
中青年组	1115	0.24 ± 0.07	1.51 ± 1.07	4.34 ± 0.89	1.43 ± 0.41	2.82 ± 0.79	173.90 ± 31.75
老年组	789	0.27 ± 0.084	1.55 ± 0.93 ^a	4.74 ± 1.02	1.01 ± 0.39 ^a	4.12 ± 0.85 ^b	118.61 ± 28.54 ^a
F 值		2.448	13.894	1.806	8.617	6.110	51.369
P 值		0.156	0.101	0.179	0.103	0.014	<0.001

注:ESR 为血沉,hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,IgG 为免疫球蛋白 G,IgA 为免疫球蛋白 A,IgM 为免疫球蛋白 M,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,SOD 为超氧化物歧化酶,下表同;与中青年组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

2.2 两组 OA 患者 SOD 与免疫、炎症、代谢指标的相关性分析 相关性分析示,老年组 SOD 与年龄、ESR、hs-CRP、TG、补体 C4 呈负相关,与 IgG 呈正相关($P < 0.05$)。与其他实验室指标无相关性。中青年组 SOD 与年龄、ESR、hs-CRP 呈负相关,与 IgG、补体 C4、HDL-C 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2,3。

2.3 两组 OA 患者 SOD 与免疫炎性指标间 logistic 回归分析 logistic 回归分析得出,老年组 OA 患者中,ESR、hs-CRP、IgG、HDL-C 是 SOD 的危险因素,中青年组 OA 患者中,ESR、hs-CRP、IgM、HDL-C、TG 是 SOD 的危险因素。见表 4,5。

2.4 两组 OA 患者 SOD 与免疫炎性指标间关联分析 设定最小置信度为 75%,最小支持度为 20%。经 Apriori 模块分析得出,老年组 SOD 与 ESR、hs-CRP、IgG、IgM 的关联度高于中青年组。见表 6。

表 2 老年组 OA 患者血清 SOD 水平
与其他指标相关性分析($n = 789$)

项目	SOD 水平	
	r 值	P 值
一般指标		
年龄	-0.206	0.049
住院天数	-0.201	0.061
免疫指标		
IgA	0.206	0.105
IgM	0.125	0.203
IgG	0.234	0.021
补体 C3	0.089	0.352
补体 C4	-0.208	0.047
炎性指标		
ESR	-0.425	0.013
hs-CRP	-0.431	0.011
代谢指标		
TG	-0.411	0.023
TC	0.110	0.310
HDL-C	0.076	0.364
LDL-C	-0.054	0.411
AST	-0.051	0.421
ALT	-0.118	0.211

注:hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,下表同

表 3 中青年组 OA 患者血清 SOD 水平
与其他指标相关性分析($n = 1115$)

项目	指标	SOD 水平	
		r 值	P 值
一般指标	年龄	-0.576	<0.001
	住院天数	-0.039	0.16
免疫指标	IgA	0.101	0.052
	IgM	0.098	0.061
	IgG	0.241	0.018
	补体 C3	0.075	0.071
	补体 C4	0.206	0.030
	ESR	-0.311	0.011
	hs-CRP	-0.431	0.001
	TG	-0.023	0.210
代谢指标	TC	0.018	0.260
	HDL-C	0.106	0.044
	LDL-C	-0.008	0.410
	AST	-0.001	0.480
	ALT	-0.087	0.068

注:SOD 为超氧化物歧化酶,IgG 为免疫球蛋白 G,IgA 为免疫球蛋白 A,IgM 为免疫球蛋白 M,ESR 为血沉,hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶,ALT 为丙氨酸氨基转移酶

表 4 老年组 OA 患者 SOD
与免疫炎性指标间 logistic 回归分析

影响因素	β	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI) 值
ESR	0.125	0.488	0.065	0.019	1.133(0.435~2.947)
hs-CRP	0.394	0.594	0.569	0.001	1.482(0.533~4.124)
补体 C3	-0.642	0.776	1.818	0.178	0.402(0.107~1.512)
补体 C4	-1.726	0.679	0.402	0.526	0.178(0.152~1.459)
IgA	-2.226	0.776	2.582	0.108	0.287(0.063~1.315)
IgM	-1.221	0.660	1.095	0.295	0.501(0.138~1.827)
IgG	0.187	0.489	7.497	0.006	3.811(1.463~9.930)
HDL-C	0.311	0.425	1.658	0.015	1.365(0.658~1.458)
LDL-C	-4.605	0.512	1.325	0.056	0.010(0.005~1.425)
TG	-0.037	0.236	2.321	0.123	0.964(0.321~1.269)

表 5 中青年组 OA 患者 SOD 与免疫炎症性指标间 logistic 回归分析

影响因素	β	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI) 值
ESR	0.210	0.320	0.330	0.011	1.234(0.737~1.745)
hs-CRP	0.603	0.677	2.701	0.014	1.827(0.916~2.709)
补体 C3	0.033	0.256	0.315	0.958	1.033(0.513~1.449)
补体 C4	-0.009	1.257	0.118	0.988	1.009(0.131~2.089)
IgA	0.758	0.860	0.928	0.159	2.135(0.468~2.295)
IgM	0.282	0.353	0.111	0.025	1.326(0.662~1.788)
IgG	0.303	0.566	6.575	0.582	1.353(1.174~3.325)
HDL-C	0.311	0.425	5.214	0.031	1.365(0.236~1.526)
LDL-C	-4.605	0.356	4.562	0.128	0.010(0.004~1.235)
TG	-0.037	0.256	3.256	0.043	0.964(0.324~1.235)

表 6 两组 OA 患者 SOD 与免疫炎症性指标间关联分析

指标		老年组		中青年组	
前项	后项	关联度(%)	支持度(%)	关联度(%)	支持度(%)
SOD $\uparrow$	ESR $\downarrow$	32.02	89.52	28.26	79.62
	hs-CRP $\downarrow$	28.92	85.65	29.32	78.21
	IgG $\uparrow$	26.52	87.53	31.20	76.52
	IgA $\downarrow$	27.23	86.52	25.14	87.42
	IgM $\uparrow$	30.10	85.52	23.12	70.21
	补体 C3 $\downarrow$	26.32	86.52	26.52	76.23
	补体 C4 $\downarrow$	24.56	79.25	27.23	76.36

3 讨论

OA 是以关节软骨变性和丢失及关节边缘和软骨下骨骨质再生为病理特征的慢性关节疾病^[5]。SOD 是为能够清除氧自由基,使机体免受损伤和破坏,是组织和细胞中抗氧化防御体系中的一种重要金属酶,对氧自由基代谢保持平衡起着至关重要的作用,也是体内氧自由基清除系统的首要防线^[6-7]。

老年组的 ESR、hs-CRP、LDL-C 高于中青年组, IgG、IgM、SOD 低于中青年组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。相关性分析示,老年组 SOD 与年龄、ESR、hs-CRP、TG、补体 C4 呈负相关,与 IgG 呈正相关($P < 0.05$)。中青年组 SOD 与年龄、ESR、hs-CRP 呈负相关,与 IgG、补体 C4、HDL-C 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。hs-CRP、ESR 是反映疾病活动性常用指标,指标越高,疾病活动度越强。补体是存在于血浆与细胞外液中的一组经活化后具有酶活性的蛋白质。补体系统激活通路、免疫调节作用已经逐渐被发现^[8]。阮丽萍等^[9-10]发现 OA 患者中血清免疫球蛋白升高,以 IgA 最为显著,

且与炎症反应指标呈正相关,免疫反应可能参与了 OA 发病。说明老年 OA 患者体内的免疫炎症性反应与机体内抗氧化系统的紊乱存在相关性,之间互相影响,加重病情的进展。相关性分析还显示 SOD 与 TG 呈负相关,TG 可以间接反映机体内脂质代谢的情况。活性氧可通过脂质过氧化引起肝损伤,而脂质过氧化是氧化应激增强后发生的 ROS 氧化生物膜的过程,脂质过氧化则进一步加重肝脏 TG 的沉积而形成恶性循环^[11]。辛续丽等^[12]研究发现血液 SOD 水平与高脂血症呈负相关,且在不同年龄、不同性别之间的分布明显不同。由此,SOD 活性的降低可以反映 OA 的免疫炎症性反应以及体内血脂的代谢情况。说明 SOD 可以作为评价 OA 病情活动度的指标之一^[13]。

logistic 回归分析得出,老年组 OA 患者中, ESR、hs-CRP、IGG、HDL-C 是 SOD 的危险因素,中青年组 OA 患者中,ESR、hs-CRP、IGM、HDL-C、TG 是 SOD 的危险因素。设定最小置信度为 75%,最小支持度为 20%。经 Apriori 模块分析得出,老年组 SOD 上升关联与 ESR 下降(置信度 89.52%,支持度 32.02%),关联与 hs-CRP 下降(置信度 85.65%,支持度 28.92%),关联与 IgG 上升(置信度 87.53%,支持度 26.52%),关联与 IgM 上升(置信度 85.52%,支持度 30.10%)。表明老年性骨关节炎患者体内超氧化物歧化酶活性的变化与免疫炎症性指标存在相关性,共同参与了软骨细胞代谢,影响疾病的发生发展。

综上所述,SOD 参与的 OA 的发病过程,在不同年龄段有一定差异,在老年性 OA 患者中表现更明显。提示 SOD 可以作为评价 OA 病情活动度的重要指标之一。老年组 OA 患者 SOD 与免疫炎症等指标存在高度相关性,且与免疫炎症性指标的关联度高于中青年患者。因此,可以为老年性 OA 患者提供更多及有效的预防和治疗策略。

参考文献

[1] 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.

[2] HE X, ANDERSSON G, LINDGREN U, et al. Resveratrol prevents RANKL-induced osteoclast differentiation of murine osteoclast progenitor RAW 264.7 cells through inhibition of ROS production[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 401(3):356-362.

[3] 中华医学会风湿病专业委员会. 骨关节炎诊疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(11):702-704.