

# 基于数据挖掘探讨骨关节炎患者同型半胱氨酸异常与免疫炎症代谢的相关性

鲍丙溪, 刘健, 忻凌, 龙琰, 孙广翰, 张颖

(安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230038)

**[摘要]** **目的** 基于数据挖掘方法探讨骨关节炎(OA)患者同型半胱氨酸(Hcy)的变化与免疫指标、炎症指标、代谢指标之间的相关性、危险因素和关联规则。**方法** 整理2012年6月至2018年12月OA合并Hcy异常的住院患者的病历资料,研究其代谢指标:高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),总胆固醇(TC),三酰甘油(TG), $\alpha$ 1-酸性糖蛋白( $\alpha$ 1-AGP),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),肌酐(Cr),尿素氮(BUN);免疫指标: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;炎症指标:红细胞沉降率(ESR),超敏C反应蛋白(hs-CRP)。运用SPSS 22.0、SPSS Clementine 11.1 Aprior等统计学软件对指标进行相关性分析、关联规则分析、二元logistics回归分析。**结果** 共纳入符合研究要求的患者1430例。①Hcy升高有281例(19.65%)。②相关性分析表明,Hcy与TC呈负相关( $P < 0.05$ );Hcy与 $\alpha$ 1-AGP、hs-CRP、Cr以及BUN呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。③二元logistics回归分析表明, $\alpha$ 1-AGP、Cr、BUN均为Hcy的危险因素。④关联规则分析表明,设置关联规则支持度 $>10\%$ ,置信度 $>30\%$ ,提升度 $>1$ 。经Aprior模块分析,Hcy异常与Cr和ESR的升高有关、与HDL-C的降低有关。**结论** 19.65%的OA患者Hcy异常, $\alpha$ 1-AGP、Cr和BUN作为Hcy异常变化的危险因素。

**[关键词]** 骨关节炎;半胱氨酸;危险因素;数据挖掘

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.012

**Correlation between homocysteine abnormalities and immune inflammatory metabolism in patients with osteoarthritis based on data mining** Bao Bingxi\*, Liu Jian, Xin Ling, Long Yan, Sun Guanghan, Zhang Ying (\*The First Hospital Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

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

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between the changes of homocysteine(Hcy) and immune, inflammation and metabolic in patients with osteoarthritis (OA) based on data mining methods. **Methods** To organize the medical records of hospitalized patients with OA and Hcy abnormalities from June 2012 to December 2018, and to study their metabolic indicators: high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG),  $\alpha$ 1-acid glycoprotein ( $\alpha$ 1-AGP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN). immunological indicators: immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), complement C3, complement C4; inflammation index: erythrocyte sedimentation rate (ESR), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP). Using SPSS 22.0, SPSS Clementine 11.1 Aprior and other statistical software to carry out correlation analysis, association rule analysis and binary logistics regression analysis. **Results** A total of 1430 patients who met the study requirements were included. Serum Hcy was increased in 281 (19.65%). Correlation analysis showed that Hcy was negatively correlated with TC; Hcy was positively correlated with  $\alpha$ 1-AGP, hs-CRP, Cr and BUN. Binary logistic regression analysis showed that  $\alpha$ 1-AGP, Cr and BUN were risk factors for Hcy. Analysis of association rules showed that the association rule was set to  $>10\%$ , the confidence was  $>30\%$ , and the promotion was  $>1$ . According to the Aprior module analysis, the increase in Hcy value was related to the rise of

**基金项目:**中央引导地方科技发展专项(财教[2016]1188);中医药行业科研专项(201307001);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);技术创新服务体系专项(财教[2015]1551)

**作者简介:**鲍丙溪,硕士研究生,Email:295244559@qq.com

**通信作者:**刘健,主任医师,教授,博士研究生导师,Email:liujianahzy@126.com

Cr and ESR and to the decrease of HDL-C. **Conclusion** 19.65% of patients with OA have abnormal Hcy.  $\alpha$ 1-AGP, Cr and BUN are involved in the abnormal change of Hcy.

[**Keywords**] Osteoarthritis; Cysteine; Risk factors; Data mining

骨关节炎(OA)是一种以关节软骨损害为主,并累及整个关节组织的最常见的关节疾病,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害;表现为关节疼痛、僵硬、肥大及活动受限。本病好发于老年人,又称骨关节病、退行性关节炎及肥大性关节炎<sup>[1-2]</sup>。有研究发现,OA患者易伴随其他疾病发生<sup>[3-4]</sup>,其中以心血管及呼吸系统疾病为主。同型半胱氨酸(Hcy)是心血管疾病发生的独立因素,本文通过对1430例骨关节炎患者Hcy异常与实验室指标之间相关性、危险因素及关联性的研究,为判断Hcy对OA患者预后影响提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月至2018年12月安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科住院骨关节炎合并Hcy异常的患者资料1430份。

1.2 诊断标准 OA诊断标准:西医诊断按照2003年中华医学会骨科学分会骨关节炎诊断及治疗指南<sup>[4]</sup>;中医诊断按照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>;Hcy正常值参考范围0~15  $\mu$ mol/L。

1.3 数据挖掘 Hcy异常值设为T,正常值设为F。其他实验室指标:免疫、炎症及代谢指标为正常值或降低取值为F,异常取值为T。关联规则分析:采用SPSS Clementine 11.1中的Aprior模块分析指标间的关联规则,设定最小支持度为10%,最小置信度为30%。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的数据采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,指标的相关性采用Spearman相关分析和二元logistic回归分

析方法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 共纳入骨关节炎合并Hcy异常患者1430例,其中男315例(22.02%),女1115例(77.98%);年龄范围43~91岁,年龄57(49,67)岁;住院时间12.024(8.251,17.222)d。

2.2 骨关节炎患者Hcy变化情况 1430例患者中,Hcy异常的患者有281例(19.65%),正常的有1149例(80.35%)。

2.3 骨关节炎患者Hcy与实验室指标相关性分析 Hcy与TC呈负相关;Hcy与 $\alpha$ 1-AGP、hs-CRP、Cr以及BUN呈正相关。见表1。

2.4 骨关节炎患者Hcy与实验室指标logistics回归分析 将Hcy设为因变量(D),其余实验室指标设为协变量(C),包括HDL-C, LDL-C, TC, TG,  $\alpha$ 1-AGP, IgA, IgG, IgM, 补体C3, 补体C4, ESR, hs-CRP, ALT, AST, Cr, BUN。指标正常范围设为0,异常范围设为1,所有因素同时引入二元logistic回归模型。二元logistic回归分析表明, $\alpha$ 1-AGP、Cr、BUN均为Hcy的危险因素,以上OR值均 $>1$ 。见表2。

2.5 骨关节炎患者Hcy与实验室指标关联规则分析 设定前项为Hcy,后项为免疫、炎症、代谢指标(HDL-C, LDL-C, TC, TG,  $\alpha$ 1-AGP, IgA, IgG, IgM, 补体C3, 补体C4, ESR, hs-CRP, ALT, AST, Cr, BUN),设定最小支持度为10%,最小置信度为30%。经Aprior模块分析,Hcy值的上升与Cr和ESR的上升有关、与HDL-C的下降有关,以上关联规则提升度均 $>1$ 。见表3。

表1 骨关节炎患者Hcy与实验室指标相关性分析

统计值	HDL-C	LDL-C	TC	TG	$\alpha$ 1-AGP	IgA	IgG	IgM
r 值	-0.04	-0.02	-0.06	<0.001	0.06	0.001	<0.001	-0.04
P 值	0.14	0.43	0.03	0.95	0.01	0.87	0.85	0.11
统计值	补体 C3	补体 C4	ESR	hs-CRP	ALT	AST	Cr	BUN
r 值	0.01	-0.01	0.04	0.09	0.01	0.02	0.16	0.08
P 值	0.86	0.65	0.10	<0.001	0.64	0.49	<0.001	<0.001

注:Hcy为同型半胱氨酸;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;TC为总胆固醇;TG为三酰甘油; $\alpha$ 1-AGP为 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白;IgA为免疫球蛋白A;IgG为免疫球蛋白G;IgM为免疫球蛋白M;ESR为红细胞沉降率;hs-CRP为超敏C反应蛋白;ALT为丙氨酸氨基转移酶;AST为天门冬氨酸氨基转移酶;Cr为肌酐;BUN为尿素氮;下同

表2 骨关节炎患者 Hcy 与实验室指标 logistics 回归分析

统计值	HDL-C	LDL-C	TC	TG	$\alpha$ 1-AGP	补体 C4	补体 C3	IgA
B 值	0.21	0.01	-0.32	0.01	0.98	-0.25	0.17	-0.03
OR 值	1.23	1.01	0.73	1.01	2.67	0.77	1.18	0.97
统计值	IgG	IgM	ESR	hs-CRP	ALT	AST	Cr	BUN
B 值	-0.13	-0.51	0.13	-0.07	-0.08	0.59	1.26	0.39
OR 值	0.87	0.59	1.13	0.93	0.92	1.82	3.55	1.48

表3 骨关节炎患者 Hcy 与实验室指标关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度	提升度
Cr $\uparrow$	Hcy $\uparrow$	19.65	30.249	2.185
HDL-C $\downarrow$	Hcy $\uparrow$	19.65	30.249	1.291
ESR $\uparrow$	Hcy $\uparrow$	19.65	51.957	1.068

### 3 讨论

OA 的发病是一种累及整个关节结构的疾病过程,包括软骨、滑膜、软骨下骨、韧带以及关节周围肌肉<sup>[5]</sup>。由多种致病因素包括全身(如遗传背景)和局部(如生物力学和生物化学因素所介导的)共同作用下,逐渐形成的具有典型形态学改变和临床特征的一组疾病状态。OA 的发病机制目前仍不清楚<sup>[6]</sup>。临床上主要症状包括慢性疼痛,关节不稳,僵硬,关节畸形和影像学关节间隙变窄。随着社会的发展,人们的生活方式以及工作形式都有了很大的变化,发病的群体向青壮年转变,同时发病率也在增高。

动物实验研究检测到膝骨关节炎患者膝关节腔内存在高浓度的 IL-6,在正常细胞中未检测出 IL-6,在培养的骨关节软骨组织和骨性关节炎患者的软骨细胞中发现 IL-6 的 mRNA 表达<sup>[7]</sup>。研究认为,膝骨关节炎为一种全身性疾病、全关节疾病,其异质性很强。关节局部免疫性炎性反应是骨关节炎发生发展的主要机制,滑膜细胞和炎性细胞分泌的炎性细胞因子,如 IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等参与了膝骨关节炎的病理损伤过程<sup>[8]</sup>。因此,IL-6 在软骨退变和骨关节炎中起作用。hs-CRP 是机体非特异性炎性反应的一个敏感标志物,在骨关节炎的发病及预后中它也是一个重要指标。研究表明,IL-6、TNF- $\alpha$  和

hs-CRP 在早期膝骨关节炎患者的血清中显著升高。早期骨关节炎患者的血清 MMP-3 与 IL-6、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 有着密切的关系,呈现显著的正相关关系,同时受 IL-6、TNF- $\alpha$  等多种细胞因子的调节和引导<sup>[9]</sup>。有研究表明<sup>[10]</sup>,Hcy 诱导 SIRT1 的下调导致软骨细胞发生了许多可能造成 OA 的有害变化,包括线粒体功能障碍、细胞凋亡、COX-2、IL-8 等表达的增加。

二元 logistic 回归分析的使用范围较广,回归分析能够分析出导致疾病发生的主要危险因素,另外根据危险因素分析出疾病的发生概率。通常来看,回归分析主要用于:①寻找危险因素,对于疾病的预防与治疗具有重要的指导意义;②预测某种疾病或情况出现的概率,可用于风险评估或建立风险评分。本文分析结果提示, $\alpha$ 1-AGP、Cr、BUN 为 Hcy 的危险因素,与 Hcy 的变化呈正比,有大量研究表明,Hcy 为心血管疾病的独立危险因素<sup>[11]</sup>, $\alpha$ 1-AGP、Cr、BUN 的变化对 Hcy 有直接的影响。

关联规则是数据库中 2 个或 2 个以上取值之间存在的规律,反映了数据集各元素之间的有趣联系<sup>[12]</sup>,其中最小支持度和置信度由操作者设定,如果项集 X 的支持度大于设定的最小支持度,则称 X 为频繁项集;在得到的关联规则中所有支持度和置信度都大于最小设定值,则被称为强关联规则<sup>[13]</sup>。找出强关联规则是通过关联规则进行挖掘分析的目的。而提升度则是体现了数据之间的关联性,提升度 >1 且越高表明正关联性越明显,为强关联规则;提升度 <1 且越低表明负相关性越高,为无效的强关联;提升度 = 1,表明两者相互独立,没有相关性。通过关联规则分析,Hcy 的上升与 Cr 和 ESR 的上升有关、与 HDL-C 的下降有关。表明 Hcy 的上升与炎症和代谢等指标有强关联。

hs-CRP 是肝细胞分泌的一种最常用非特异性炎症介质,是各种炎性反应的始动因素,主要参与滑膜组织中炎性反应的病变及软骨基质的降解作用,加剧关节软骨的退行性病变,其水平与膝骨性关节炎的病情严重程度与活动性呈正相关,可作为膝骨性关节炎患者治疗疗效随访和预后评估的主要指标。RA 和 OA 患者血清 hs-CRP 水平不同程度升高,并伴有 ESR、IgG、IgA、IgM、C3 和 C4 水平的不同变化,提示血清 hs-CRP 水平升高与 RA 和 OA 关系密切,血清 hsCRP 水平的检测,对评价 RA 和 OA 患者病情活动和并发症的发生上具有临床应用价值<sup>[14]</sup>。

综上所述,OA 患者 Hcy 的变化与炎症、代谢指标的变化有着密切的联系,且部分呈强关联。代谢指标的异常升高可作为 Hcy 升高的危险因素,参与 OA 的疾病活动过程。本研究危险因素的发现具有积极意义,不仅作为 OA 患者 Hcy 异常的检测因素,同时对于判断疾病发展、转归也有重要参考意义。

**参考文献**

[1] 中华中医药学会. 骨性关节炎[J]. 风湿病与关节炎, 2013,2(2):71-72

[2] 朱振安. 重视膝关节骨性关节炎的早期防治[J]. 中国骨伤,2010,23(12):887-889.

[3] CAPORALI R, CIMMINO M A, SARZI-PUTTINI P, et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effect on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists [J]. Semin Arthritis Rheum, 2005,35(Suppl 1):31-37.

[4] CHAN K W, NGAI H Y, IP K K, et al. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis [J]. Hong Kong Med J,

2009,15(3):168-172.

[5] 栗占国. 凯利风湿病学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2015:1747.

[6] MOBASHERI A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(12):1451.

[7] 顾翔,杜宁. 细胞因子在骨关节炎软骨退变中的作用[J]. 中国骨伤,2007,20(11):792-795.

[8] 李敏,梁翼,吴晓惠,等. 伴骨髓水肿的膝骨关节炎患者白细胞介素-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(2):107-111.

[9] 徐萍,李爱艳. MMP-3、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 技术在膝骨关节炎中的应用[J]. 中国医药指南,2013(27):117-118.

[10] MA C H, CHIU Y C, WU C H, et al. Homocysteine causes dysfunction of chondrocytes and oxidative stress through repression of SIRT1/AMPK pathway: A possible link between hyperhomocysteinemia and osteoarthritis [J]. Redox Biol,2018,15(C):504-512.

[11] 赵智敏. 同型半胱氨酸与心血管疾病的关系研究[J]. 中国医药指南,2013,11(5):86-87.

[12] 沈姗姗,郑光,展俊平,等. 基于数据挖掘探讨类风湿关节炎证-症-法-方药规律[J]. 风湿病与关节炎, 2013,2(10):5-9.

[13] 王爱平,王占凤,陶嗣干,等. 数据挖掘中常用关联规则挖掘算法[J]. 计算机技术与发展,2010,20(4):105-108.

[14] 喻少波,王晋平,居军. 超敏 C 反应蛋白与类风湿关节炎、骨关节炎关系的探讨[J]. 临床荟萃,2007,22(3):180-181.

(收稿日期:2019-11-23)

**《中国临床保健杂志》关于“安徽省立医院”署名的启事**

安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院于2017年12月23日更名为中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)。因作者发表论文的用途不同,故同期保留了两个不同的单位名称。

《中国临床保健杂志》编辑部