

本文引文格式:曹洋,储易凡,李庚,等.基于数据挖掘针灸治疗痛风性关节炎核心穴位及其潜在靶点[J].右江民族医学院学报,2024,46(6):949-952.

【中医药现代研究】

基于数据挖掘针灸治疗痛风性关节炎核心穴位及其潜在靶点

曹洋¹,储易凡¹,李庚²,朱艳³

- 安徽中医药大学研究生院,安徽 合肥 230012;
- 云南中医药大学第二临床医学院,云南 昆明 650500;
- 安徽中医药大学第二附属医院,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 利用数据挖掘的方法探析针灸治疗痛风的核心处方及其靶点,为临床选穴和基础研究提供参考。方法 以中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普期刊数据库及 PubMed、Web of Science 中的文献为数据源,应用 R 语言对针灸治疗痛风的处方进行关联规则和聚类分析发现核心穴方,并进一步对核心穴方进行潜在靶点挖掘。结果 针灸治疗痛风的核心穴方为足三里、三阴交、阴陵泉、阿是穴,其潜在靶点 17 个。结论 针灸干预痛风的主穴可以多靶点、多通路协同实现治疗效果。

关键词:痛风性关节炎;针灸;数据挖掘;核心穴位;靶点

中图分类号:R589.7;R259

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)06-0949-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.019

Core acupoints and their potential targets of acupuncture therapy for gouty arthritis based on data mining

CAO Yang¹, CHU Yifan¹, LI Geng², ZHU Yan³

- Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China;
- Second Clinical Medical School of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, Yunnan, China;
- The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230022, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the core prescriptions and their targets of acupuncture therapy for gout using data mining methods and to provide references for clinical acupoint selection and basic research. **Methods** The literature sourced for this study comes from China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data, China Biology Medicine database, China Science and Technology Journal Database, PubMed, and Web of Science. The R language was used to discover core acupoint prescriptions by association rules and cluster analysis of prescriptions for acupuncture treatment of gout, and further explore the potential targets of the core acupoint prescriptions. **Results** The core acupoint prescriptions for the treatment of gout by acupuncture were Zusanli, Sanyinjiao, Yinlingquan and Ashi points, with 17 potential targets identified. **Conclusion** The main acupoints used in acupuncture intervention for gout can achieve therapeutic effects through the synergistic action of multiple targets and pathways.

Key words: gouty arthritis; acupuncture; data mining; core acupoints; targets

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374117)

第一作者:曹洋,在读硕士研究生,研究方向:针灸防治风湿性疾病,E-mail:cy15559998747@163.com

通讯作者:朱艳,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:针灸防治风湿性疾病,E-mail:zydzf2008@163.com

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是一种常见且间歇性发作的炎症性关节炎,尿酸钠代谢障碍沉积在关节和非关节结构中引起的炎症,是急性期发病的关键因子^[1]。不仅如此,GA 还可发展为慢性、变形和身体致残性疾病,表现为损容性痛风石、关节破坏和持续疼痛。此外,流行病学证据表明 GA 的发病率与患病率在世界范围内上升^[2],这不仅加重了社会公共卫生的负担,还极大地降低了患者的生活质量。然而,目前的标准治疗对大多数患者有效,但对于越来越多的存在合并症及治疗失败的患者来说,当前的标准治疗是无效的或存在禁忌^[3]。因此,这些难以治疗的疾病患者需要补充疗法及替代疗法。针灸干预不仅可以在镇痛、抗炎、降尿酸方面显示出优异的疗效^[4],还能规避非甾体类及糖皮质激素药物可能带来的不良反应,对治疗失败或存在禁忌证的患者尤为适用。因此,本研究通过文献资料整理,采用数据挖掘技术从文献中提取有效的、具有潜在应用价值的针灸选穴信息,探析核心穴位及其原理,从而有助于优化针灸治疗 GA 的方案,提高针灸治疗的效果。此外,还能为基础研究提供有力支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源及检索方法 数据来源于中国知网(CNKI)、万方数据库(WANFANG)、中国生物医学文献数据库(Sino Med)、维普期刊数据库(VIP)及 PubMed、Web of Science(WOS)数据库中针灸治疗 GA 的临床研究文献。检索时间限定为建库至 2024 年 3 月 20 日,采用主题词进行检索,并启用同义词扩展。中文数据库检索式:("针刺"OR"针灸"OR"电针"OR"艾灸"OR"灸法")AND("痛风"OR"痛风性关节炎"OR"白虎历节风");英文数据库检索式:("Gouty arthritis" AND "acupuncture" OR "moxibustion")。

1.2 纳入标准 ①研究类型:随机对照临床试验;②研究对象:明确诊断为痛风的患者;③研究措施:针灸干预(如针刺、艾灸、穴位贴敷、刺血疗法)为主要治疗手段,可单用或联用其他中西医疗法,结果显示有效;④有明确的针灸处方,并且腧穴限定在十四经穴、经外奇穴、阿是穴中,但除外使用耳针、腹针、腕踝针等非体针类型的文献。

1.3 排除标准 ①重复发表或处方数据雷同的文献仅取发表年限最近者纳入研究;②个案报道、动物实验、综述、理论探讨类文献等;③针灸处方不明确的文献;④无对照组或对照组予针灸干预;⑤明确特殊人群或特殊地区的文献。

1.4 处方数据库建立方法 将检索出的文献导入 Endnote 20,通过软件识别重复文献后去除,研究人员

分别通过阅读题目、摘要、作者、出版杂志、出版年份后初筛及阅读全文后复筛,最终将提取的处方录入到 Excel 2019 中,建立针灸治疗 GA 处方数据库。处方提取方法:录入处方中所有主穴,若有 2 条处方交替使用则进行拆分录入。参考《经络腧穴学》^[5]对纳入文献中的腧穴名称进行统一规范,如“三阴交”改为“三阴交”。

1.5 数据处理 将针灸治疗 GA 处方数据库导入 R 语言,利用 R 包 arules 和 arulesViz 实现 Apriori 算法的关联规则分析及可视化,利用 cluster 包对穴位进行聚类分析及谱系图可视化,最终结合关联规则与聚类分析得到核心穴方。

1.6 建立核心穴方治疗 GA 的潜在靶点数据库 在 1.1 所示中文数据库中以“机制”及核心穴位名称为检索词进行检索,检索时间限定为建库至 2024 年 4 月 20 日,纳入文献的疾病为炎症性关节炎;实验类型为动物实验;纳入的文献所选腧穴必须包括核心穴方中一个或多个腧穴,但无其他穴位或药物等联合,并提取所有具有统计学意义的靶点,将提取的靶点经 UniProt 数据库校正以标准化基因命名,以此得到核心穴位的靶点数据库。疾病的靶点数据库则通过 Gene Cards、MalaCards、DisGeNET 获取,最终将核心穴方靶点与疾病靶点进行交集,获得核心穴方干预 GA 的潜在靶点,并运用 R 语言 VennDiagram 包绘制靶点韦恩图。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果 共计检索出 2 373 篇文献,其中包括英文文献 104 篇,中文文献 2 269 篇。通过 Endnote 20 识别去重 1 446 篇,研究人员初筛去除 486 篇文献,阅读全文后复筛去除 298 篇文献,最终纳入 143 篇文献,获取有效处方 150 张。

2.2 关联规则分析 运用 R 语言 Apriori 算法进行关联规则分析,设置 support=0.10, confidence=0.8,结果按支持度降序排名,共获得 36 条关联规则,输出结果并展示排名前 10 数据,见表 1,同时,将上述关联规则分析的结果进行可视化处理,其可视化结果见图 1。结果显示,针刺治疗 GA 关联度最高的腧穴为:足三里—三阴交—阿是穴—阴陵泉,其次是曲池—合谷—太溪—太冲等。

2.3 聚类分析 运用 R 语言 cluster 包对穴位进行聚类分析及谱系图可视化,距离算法与聚类方法设置为“binary”和“ward.D”,可得到谱系图,见图 2。按群集数为 15 进行划分,腧穴共分为两大类。阿是穴—阴陵泉—足三里—三阴交为一组腧穴,可作为第一类,其他腧穴归结为第二类。

表 1 针灸治疗 GA 关联规则表

编号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	三阴交	阴陵泉	37.33	82.35	1.34
2	三阴交	阿是穴、足三里	30.00	80.35	1.31
3	足三里	阿是穴、三阴交	30.00	84.90	1.46
4	足三里	阿是穴、阴陵泉	23.33	80.95	1.43
5	三阴交	阿是穴、阴陵泉	22.66	80.95	1.31
6	三阴交	太溪	21.33	86.48	1.41
7	三阴交	阿是穴、阴陵泉、足三里	18.66	80.00	1.30
8	足三里	阿是穴、三阴交、阴陵泉	18.66	82.35	1.41
9	三阴交	太溪、足三里	16.00	92.30	1.50
10	三阴交	太冲、足三里	16.00	80.00	1.30

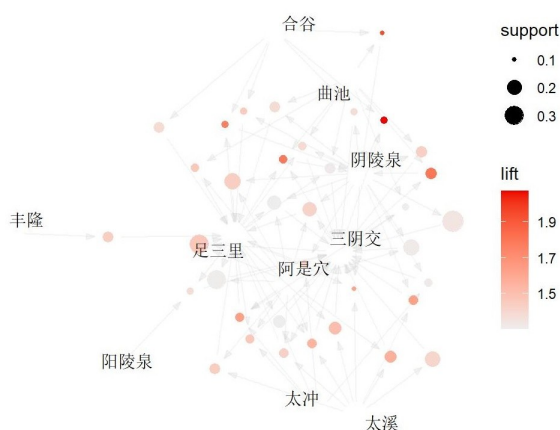


图 1 关联规则可视化网络图

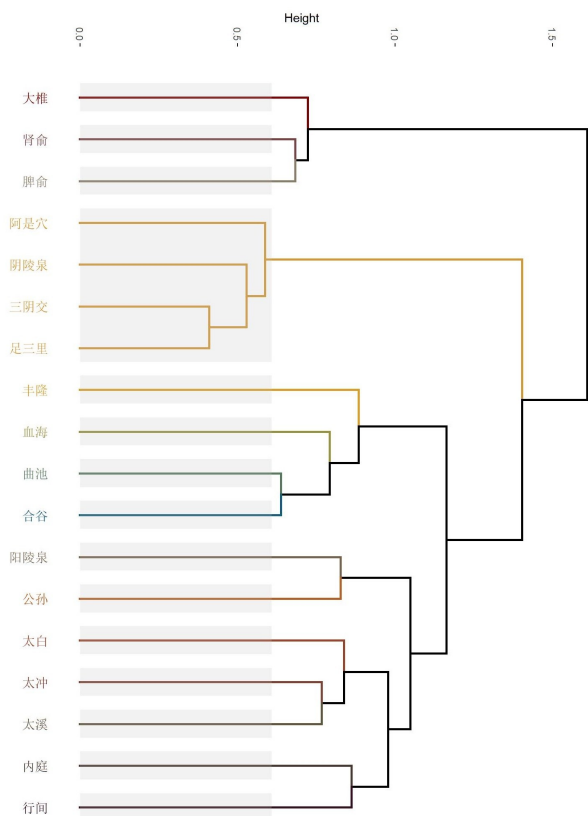


图 2 聚类分析谱系图

2.4 核心穴位潜在靶点 分别在 Genecards、Malacards、Disgenet 数据库中得到痛风靶点 283 个、49 个、206 个,得到的数据库经过去重后最终获取 GA 相关靶点 444 个。核心穴方共得到靶点 88 个,将之与疾病的 444 个靶点交集,得到 17 个共同靶点:IL-1 β 、NL-RP3、CRP、TLR4、5-HT、P2X3R、Nrf2、IL-18、IL-17A、TGF- β 1、MMP-3、COX-2、NOS2、MYD88、MAPK1、Cathepsin-B、TREM-1,韦恩图见图 3。

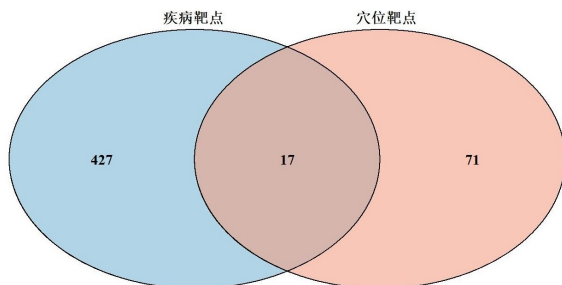


图 3 核心穴位靶点韦恩图

3 讨论

GA 归属于中医的“痹证”“历节”等范畴,由正虚和邪盛共同致病。《内经》中提到“风寒湿三气杂至,合而为痹”。阐述了痹症的外因,其范围甚广,凡风、寒、湿导致的肢体疼痛肿胀、酸楚麻木、重着变形、僵直及活动受限均属痹证范畴。汉·张仲景《金匮要略》继承《内经》风寒湿外邪思想,在此基础上提出“历节”病,并强调肝肾不足与外邪相合为病。夏禹铸《医略六书·痛风》里记载有“轻则骨节疼痛,走注四肢,难以转侧,肢节或红或肿,甚则遍体瘰块,或肿如匏,或痛如掣,昼静夜剧”。这一临床症状描述与现代所称的痛风最为接近。总而言之,中医对 GA 的病因、病机早有认识,积累了许多行之有效地治疗方法,针灸作为其中的一种疗法,至今仍广泛指导着临床实践,而从中归纳出规律则更容易使这种益处扩大。

3.1 从关联规则和聚类分析归纳核心处方 关联规则及聚类分析结果显示,阿是穴、阴陵泉、三阴交、足三里为针灸治疗 GA 的核心穴方。阿是穴最普遍的认识

是“以痛为腧”，是脏腑、经络病证的反应点，可以治疗疼痛性疾病，如基于阿是穴理论发展出的浮针医学、针刀医学可佐证。阴陵泉为脾经合穴，合穴可以治疗脏腑功能异常疾病。《针灸大成·通玄指要赋》曰“阴陵开通于水道”。因此阴陵泉可以治疗脾失健运引起的津液代谢异常病证，又因脾主肌肉及四肢，故针刺阴陵泉可调和气血，除湿散寒，疏经通络。三阴交为足厥阴肝经、足太阴脾经、足少阴肾经三经交会穴。脾主四肢肌肉，肝主筋，肾主骨，故三阴交穴可治疗下肢病症。《针灸甲乙经》论及“足下热痛，不能久坐，湿痹不能行，三阴交主之”，提出针灸治疗痹症可取穴三阴交，有清热健脾祛湿之功效。足三里为胃经要穴，有补益、扶助正气之功效。总之，足三里、三阴交、阴陵泉属于脾经、胃经腧穴，能够健脾运胃、升清降浊，调节津液代谢，与阿是穴合用共奏疏通经络、行气止痛、祛湿化浊、调理脾胃之功，是针灸治疗 GA 的核心穴位，而从现代医学视角认识其作用机制则可以从微观层面把握规律。

3.2 从现代医学认识核心穴位的作用机制 现代医学认为 GA 是一种因体内尿酸排泄减少和嘌呤代谢紊乱导致晶体在关节沉积为主要特征的疾病。其中，机体的炎症反应在 GA 的发生和发展中起着至关重要的作用。当炎症反应活化时，大量炎症介质的释放会导致膝关节的红、肿、热、痛，严重影响关节功能，同时，关节中骨破坏因子如基质金属蛋白酶 3 水平上升，进一步加剧关节软骨和骨的破坏^[6]。然而，核心穴位则可以逆转这一局面。在 NLRP3 炎症小体通路中，NLRP3 炎症小体由捕获危险信号并募集下游分子的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、引起 IL-1 β 和 IL-18 成熟的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-1 以及连接 NLRP3 和半胱天冬酶-1 的含有半胱天冬酶募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白(ASC)3 个成分组成，在炎症反应中发挥重要作用^[7]，抑制它则能有效缓解小鼠痛风性关节炎，对疾病的预防和治疗都具有重要意义^[8]。而核心穴位改善 GA 则可以通过下调 Cathepsin-B 蛋白和 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 水平来实现^[9]，因此，NLRP3 通路是核心穴位的靶点之一。此外，在 Toll 样受体(TLRs)信号通路中，尿酸盐晶体可被免疫细胞识别，使 TLRs 介导的相关炎症信号通路发生一系列酶联递级传导，最终释放肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 等炎症因子，诱发炎症反应^[10]。核心穴位可以下调外周血中的尿酸、TLR-4 水平以及 C-反应蛋白、红细胞沉降率、IL-1b、IL-6、IL-8 等炎症因子水平^[11]。因此，TLRs 信号通路亦是核心穴位的机制。除此之外，核心穴位还在炎症疼痛通路、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶等通路中发挥作用^[12-13]。总而言之，核心穴位能够多靶点、多通路改善 GA 的炎症、疼痛、尿酸、骨破坏等。

本研究通过数据挖掘了针灸治疗 GA 的核心处方

为足三里、三阴交、阴陵泉、阿是穴，四穴合用具有疏通经络、行气止痛、祛湿化浊、调理脾胃的作用，其现代医学机制包括 NLRP3 炎症小体通路、TLRs 信号通路、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶通路等多个通路，涉及炎症、疼痛、尿酸、骨破坏等方面，建议将核心穴位应用于 GA 治疗的始终，同时也为基础研究的取穴提供参考。

参考文献：

- [1] ZANINELLI T H, FATTORI V, SARAIVA - SANTOS T, et al. RvD1 disrupts nociceptor neuron and macrophage activation and neuroimmune communication, reducing pain and inflammation in gouty arthritis in mice[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(18): 4500-4515.
- [2] DEHLIN M, JACOBASSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 380-390.
- [3] FRANCIS-SEDLAK M, LAMOREAUX B, PADNICK-SILVER L, et al. Characteristics, comorbidities, and potential consequences of uncontrolled gout: an insurance-claims database study[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(1): 183-197.
- [4] NI Z, XIAO Q W, XIA Z H, et al. Electroacupuncture for acute gouty arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Immunol, 2024, 14: 1295154.
- [5] 沈雪勇. 经络腧穴学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 36-203.
- [6] 李倩, 聂沛盈, 徐文雨, 等. MMP3 在评估痛风性关节炎骨侵蚀中的临床应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(11): 1853-1858.
- [7] FU J N, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.
- [8] 姜晓琳, 郭凯, 贺玉伟, 等. NLRP3 炎症小体抑制剂 N14 对小鼠痛风性关节炎的治疗作用[J]. 药理学学报, 2024, 59(5): 1229-1237.
- [9] 谯童茜, 唐成林, 邱丽, 等. 基于 NLRP3 炎症小体通路探讨电针对急性痛风性关节炎大鼠组织蛋白酶 B 的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 295-300.
- [10] 郭玉琴, 鲁玉辉. 加味宣痹汤对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/MyD88/IRAK4 通路的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1706-1710.
- [11] 左政, 黄培冬, 王馨悦, 等. 基于 TLR4/IL-1 β 信号通路探讨阿是穴刺血治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(9): 1176-1180.
- [12] 李彤, 谢毅强, 李生财, 等. 阿是穴刺血对急性痛风性关节炎大鼠模型外周疼痛介质的影响[J]. 中国针灸, 2006, 26(3): 215-217.
- [13] 邱丽, 唐成林, 黄思琴, 等. 电针对急性痛风性关节炎大鼠滑膜巨噬细胞 M 1/M 2 极化分型的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(12): 767-772.

收稿日期: 2024-05-16; 修回日期: 2024-06-28