·综 述·

脂联素对骨性关节炎影响的研究进展

陈亮,魏民*,刘玉杰*
(解放军总医院骨科,北京 100853)

【摘 要】 脂联素是脂肪细胞因子中的一种。随着对脂联素研究的不断深入,已发现在多种疾病中,如心血管疾病、血管内皮功能障碍、2型糖尿病、代谢综合征和风湿性疾病,其作为炎症反应的组成部分发挥重要作用。骨性关节炎(OA)是老年人常见的关节退行性疾病,其具体病理生理机制尚不明确。本文就OA患者中脂联素的浓度,以及脂联素与脂联素受体、OA和疼痛之间的关系加以综述,以期对脂联素和OA的进一步研究提供帮助。

【关键词】 骨性关节炎;脂联素;疼痛;脂联素受体
【中图分类号】 R684.3 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.146

Research progress in effect of adiponectin on osteoarthritis

CHEN Liang, WEI Min*, LIU Yu-Jie*
(Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Adiponectin is an adipokine. With the deepening research on the molecule, it is found to play an important role as a part of the inflammatory response in a variety of diseases, such as cardiovascular disease, vascular endothelial dysfunction, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and rheumatic diseases. Osteoarthritis (OA) is a common degenerative joint disease in the elderly, but its pathogenesis remains unclear. In this paper, we reviewed the concentration of adiponectin in OA patients, and the relationships of adiponectin with its receptor, with OA, and with pain in the patients, in order to provide help for further study on the molecule and OA.

【Key words】 osteoarthritis; adiponectin; pain; adiponectin receptor
This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81473710) *and the General Program of Natural Science Foundation of Beijing* (7152134).
Corresponding author: *LIU Yu-Jie*, *E-mail*: *13701356371@163.com*; *WEI Min*, *E-mail*: *wemi301gk@sina.com*

随着社会人口老龄化,老年医学越来越受到关注[1]。骨性关节炎(osteoarthritis,OA)是由关节退变引起的表现为关节疼痛和功能障碍的临床综合征,在所有负重关节中,膝关节是最好发的关节[2]。目前,对于OA的病因学还没有充分的认识,但一些研究资料证实,脂肪组织分泌的一些细胞因子在OA的发生和发展中至关重要[3]。脂联素是一种主要由白脂肪组织产生的、含244个残基蛋白质的多效性脂肪因子,这种结构与Ⅷ型、X型胶原蛋白、补体C1q在结构上有同源性,其在血液中以不同种分子形式相对大量地循环着,包括三聚体的低分子量脂联素、六聚体中分子量脂联素和多聚高分子量脂联素[4]。

1 脂联素在OA患者中的浓度

1.1 血液中脂联素浓度与OA的关系

Klein-Wieringa等[5]的研究并没有发现多聚高分子量脂联素与OA和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)二者影像学上的进展有显著相关性,但是循环中的总脂联素水平与二者影像学上的进展显著相关。有报道认为,独立于性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)因素,膝OA患者血浆中脂联素水平要显著高于健康对照人群[6]。Koskinen等[7]发现,与轻度OA患者相比,影像学上达到最严重程度、Ahlback评分Ⅳ~Ⅴ级的OA患者血浆中的脂联素水平增高。在Cuzdan等[8]的研究中,

收稿日期:2017-04-13;修回日期:2017-05-20
基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473710);北京市自然科学基金面上项目(7152134)
通信作者:刘玉杰,E-mail:13701356371@163.com;魏民,E-mail:wemi301gk@sina.com

根据 Kellgren-Lawrance(KL)X 线评分分级,影像学上的 OA 严重程度与脂联素浓度呈正相关。在髋关节和膝关节 OA 中,血清中瘦素、脂联素、抵抗素以及内脏脂肪素的平均浓度均超过滑液中的浓度[9]。在 OA 患者中,Honsawek 等[10]认为,血清脂联素水平的升高与滑液脂联素浓度呈正相关。但是,血浆脂联素与膝 OA 影像学的严重程度之间呈负相关。他们发现,KL2 级的膝 OA 患者的脂联素水平较对照组增加,KL4 级的膝 OA 患者的脂联素水平低于 KL2 级[10]。Yusuf 等[11]发现脂联素的水平与手部 OA 的进程呈负相关。早期膝 OA 症状的进一步恶化与脂联素水平呈负相关,与高敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)呈正相关[12]。

但有研究显示,影像学上手部 OA 的严重程度与血浆中的脂联素水平没有关联[13]。Berry 等[14]在为期 2 年的研究中,并没有发现基础水平的血浆脂联素与膝 OA 软骨体积改变及损伤有任何联系。

1.2 软骨中脂联素与 OA 的关系

在健康患者的软骨中脂联素尚未被检出,而 OA 患者的脂联素水平是升高的[15]。而且,脂联素的表达在 OA 软骨表层和中间区域最为突出,很少在深层发现脂联素的表达[15]。根据 Francin 等[15]的研究结果,从一个单一关节获得的各种软骨标本,能够产生不同数量的脂联素,表明在培养的软骨上清液中的脂联素水平与单一的总影像学评分不相关。Cuzdan 等[8]认为,相较于早期的 OA,脂联素对晚期 OA 疾病病因学上的影响更显著。Gandhi等[16]的研究显示,相较于早期的膝 OA 患者,终末期膝 OA 患者髌下脂肪垫的脂联素表达水平更高。

目前大多数研究认为,脂联素水平在 OA 患者中升高,且 OA 患者血浆浓度高于滑液浓度。应用 OA 实验模型进一步研究脂联素及其受体的表达情况,将有助于确定脂联素是否在轻度或中度 OA 中起保护性作用,以及其是否在严重的 OA 中积极参与软骨降解的过程[15]。对脂联素与 OA 病情相关性研究中存在的分歧,可能是由各项研究的脂联素亚型、患者人群、研究方案、影响学分级尺度和受累关节区域的不同造成的。只有更深入研究脂肪因子的调节机制,深刻阐明脂肪因子在 OA 病理中的潜在作用,才能发现治疗 OA 的药理学新方法。

2 脂联素与疼痛的关系

Gandhi 等[17]的研究支持关节内脂肪细胞因子的浓度与术前关节疼痛的严重程度相关,在患 OA 的髋关节内,更高的疼痛评分与滑液白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)和内脂素浓度的增加显著相关。Bas 等[9]研究发现,关节炎患者的滑液脂联素水平和疼痛评分呈正相关。在患 OA 的膝关节内,更高的疼痛评分与瘦素水平的升高和脂联素-瘦素比率的降低显著相关。Massangale 等[13]探讨了脂联素和 WOMAC 疼痛评分(评估关节疼痛、僵硬和功能受限)的关系,结果并没有显示这两个参数之间有任何相关性。

膝 OA 的疼痛来源于滑膜炎症、紧绷的神经末梢、韧带和软骨下骨赘以及变形的关节囊。因此,不能认为疼痛直接地与单一激素或是某一种机制相关。但这些结果可能有助于进一步描述不同的骨关节炎的表型和进行更好的疼痛靶向治疗。

3 脂联素和脂联素受体

脂联素至少通过两种已知受体发挥作用:受体 AdipoR1 主要存在于骨骼肌,而受体 AdipoR2 主要存在于肝脏。受体 AdipoR1 主要激活磷酸腺苷蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]磷酸化途径;受体 AdipoR2 参与过氧化物酶体增殖物激活型受体-α(peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR-α)的激活[18]。在 OA 疾病中,AdipoR1 和 AdipoR2 所起的作用不同。

在滑膜成纤维细胞表面可发现脂联素受体,而利用依赖脂联素信号来增加降解软骨的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、细胞因子、前列腺素 E2,脂联素受体是必需的[19]。在人滑膜成纤维细胞中,脂联素通过受体 AdipoR1 增加 IL-6 的产生[20]。Francin 等[15]发现蛋白聚糖、Sox9 基因、2 型胶原与 AdipoR1 基因的表达密切相关,但未发现 mPGES 或 MMP-13 与 AdipoR1 基因的表达有任何关联。

Wang 等[21]首次报道了在 OA 软骨细胞中脂联素受体(AdipoR1 和 AdipoR2)的下调。与 OA 软骨细胞相比,正常软骨细胞表现出与 AdipoR1 和 AdipoR2相关的更强的免疫反应性。与正常软骨细胞相比,OA 软骨细胞 AdipoR1 和 AdipoR2 的 mRNA 和蛋白表达水平均更低。无论在正常的软骨细胞还是在 OA 软骨细胞中,AdipoR1 和 AdipoR2 各自的 mRNA和蛋白的表达水平是一致的;脂联素受体的下调有可能会降低组织对脂联素的敏感性,从而减少脂联素在 OA 疾病中对机体的保护作用[21]。

4 脂联素和 OA

4.1 脂联素对 OA 病程的促进作用

在 OA 患者病变软骨细胞中,脂联素及其受体结合,引起 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白 -1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、前列腺素 E2、MMP 和一氧化氮的增加,促使炎症的发生和关节的破坏[22]。除此之外,脂联素还可通过刺激软骨细胞和软骨产生血管内皮生长因子(vessel endothelial growth factor, VEGF),发挥促炎作用[23]。在软骨细胞中,脂联素比经典的促炎性细胞因子 IL-1β 更加强大;脂联素通过诱导血管细胞黏附分子 -1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)的表达引起持续性软骨降解过程,促使白细胞浸润和单核细胞进入病变的关节[24]。

4.2 脂联素对抗 OA 的保护性作用

也有研究认为脂联素起保护性作用:脂联素调节胰岛素的敏感性和炎性反应。脂联素兼有促炎性和抗炎性作用,但它的关键作用是对促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子、IL-6 起抑制效应[25]。在减少炎症通路的激活,包括 NF-κB 通路,脂联素是有效的[26]。

脂联素具有增加小鼠软骨细胞增殖、蛋白多糖合成、基质矿化,并上调Ⅱ型和Ⅹ型胶原表达的作用[27]。在软骨细胞中,脂联素可能通过诱导基质金属蛋白酶组织抑制剂 -1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)和 TIMP-2 的产生及抑制IL-1β所诱导 MMP-13 的产生,起到对抗 OA 的保护性作用[28,29]。尽管如此,脂联素在调节关节炎性反应和软骨动态平衡方面的机制仍有待进一步研究[25]。

临床研究显示,脂联素可以刺激抗炎分子(如 IL-10和 IL-1 受体拮抗剂)的释放[30]。据报道,血清脂联素水平高的患者患手部 OA 的风险降低[31,32],说明 OA 的进程中,脂联素对机体可能起到保护性作用。

根据脂联素在炎性反应上所起的作用,考虑脂联素对关节软骨有负面影响;但脂联素对软骨合成也有一定的促进作用。以上两种观点的差异,可能与实验研究的方法学、疾病进展及研究人群的差异有关。

5 结 论

大多数研究表明,脂联素在 OA 患者中的表达增高,但脂联素对 OA 的病程是否有利仍存在争议。因此,继续深入研究脂肪细胞因子调控的深层机制,有利于我们更准确地认识脂肪细胞因子对 OA 的确切影响。脂肪细胞因子可能也产生于其他组织,其水平的改变也广泛地影响与肥胖相关的健康问题,如自身免疫性疾病、心血管疾病和代谢性疾病。因此,单独使用脂肪细胞因子不足以预测 OA 风险。但是,依据脂肪细胞因子在 OA 病理生理中表现出的突出作用、及其与 OA 进展的相关性,今后有可能采用脂肪细胞因子作为生物标志物监测 OA 病情和评估疗效。脂肪细胞因子是否可以作为一种 OA 的可靠生物标志物,仍需进一步研究。

【参考文献】

[1] 杨春华, 徐雯霞, 龚燕, 等. 老年多器官衰竭发病危险因素的临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(1): 47 - 50. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.011.
Yang CH, Xu WX, Gong Y, *et al*. Clinical analysis on risk factors for multiple organ failure in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(1): 47 - 50. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.011.

[2] King LK, Henneicke H, Seibel MJ, *et al*. Association of adipokines and joint biomarkers with cartilage-modifying effects of weight loss in obese subjects[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(3): 397 - 404. DOI: 10.1016/j.joca.2014.11.020.

[3] Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: the weight of waist circumference[J]. Ann Phys Rehab Med, 2016, 59(3): 157 - 160. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.04.002.

[4] Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(3): 282 - 289. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00610.x.

[5] Klein-Wieringa IR, Andersen SN, Herb-van Toorn L, *et al*. Are baseline high molecular weight adiponectin levels associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? [J]. J Rheumatol, 2014, 41(5): 853 - 857. DOI: 10.3899/jrheum.130888.

[6] de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, *et al*. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(8): 846 - 853. DOI: 10.1016/j.joca.2012.05.002.

[7] Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, *et al*. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(6): R184. DOI: 10.1186/ar3512.

[8] Cuzdan Coskun N, Ay S, Evcik FD, *et al*. Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? [J]. Int J Rheum Dis, 2015, 6: 2 - 8. DOI: 10.1111/1756-185X.12790.

[9] Bas S, Finckh A, Puskas GJ, *et al*. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee[J]. Int Orthop, 2014, 38(12): 2577 - 2583. DOI: 10.1007/s00264-014-2416-9.

[10] Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial

fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity[J]. Arch Med Res, 2010, 41(8): 593 – 598. DOI: 10.1016/j.arcmed.2010.11.007.

[11] Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, *et al*. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(7): 1282 – 1284. DOI: 10.1136/ard.2010.146282.

[12] Kluzek S, Arden NK, Newton J. Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury[J]. Biomarkers, 2015, 20(8): 519 – 525. DOI: 10.3109/1354750X.2014.948914.

[13] Massengale M, Lu B, Pan JJ, *et al*. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47860. DOI: 10.1371/journal.pone.0047860.

[14] Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, *et al*. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(3): 700 – 707. DOI: 10.1002/art.30182.

[15] Francin PJ, Abot A, Guillaume C, *et al*. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(3): 519 – 26. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.002.

[16] Gandhi R, Takahashi M, Virtanen C, *et al*. Microarray analysis of the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: relationship with joint inflammation[J]. J Rheumatol, 2011, 38(9): 1966 – 1972. DOI: 10.3899/jrheum.101302.

[17] Gandhi R, Takahashi M, Smith H, *et al*. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(11), 1223 – 1228. DOI: 10.1007/s10067-010-1429-z.

[18] Scotece M, Conde J, López V, *et al*. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation[J]. Basic Clin Pharmacol, 2014, 114(1): 97 – 102. DOI: 10.1111/bcpt.12109.

[19] Kusunoki N, Kitahara K, Kojima F, *et al*. Adiponectin stimulates prostaglandin E(2) production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1641 – 1649. DOI: 10.1002/art.27450.

[20] Tang CH, Chiu YC, Tan TW, *et al*. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast *via* an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway[J]. J Immunol, 2007, 179(18): 5483 – 5492. DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5483.

[21] Wang Q, Cai J, Wang J, *et al*. Down-regulation of adiponectin receptors in osteoarthritic chondrocytes[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 491 – 497. DOI: 10.1007/s12013-014-9946-z.

[22] Priya T, Chowdhury MG, Vasanth K, *et al*. Correlation of serum leptin and resistin levels with the metabolic risk factors of pre- and postmenopausal women in South India[J]. BioMedicine, 2013, 3(14): 167 – 173. DOI: 10.1016/j.bimed.2013.05.002.

[23] Lee HP, Lin CY, Shih J, *et al*. Adiponectin promotes VEGF-A-dependent angiogenesis in human chondrosarcoma through PI3K, Akt, mTOR, and HIF-α pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36746 – 36761. DOI: 10.18632/oncotarget.5479.

[24] Conde J, Scotece M, López V, *et al*. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52533. DOI: 10.1371/journal.pone.0052533.

[25] Kluzek S, Arden NK, Newton J. Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury[J]. Biomarkers, 2015, 20(8): 519 – 525. DOI: 10.3109/1354750X.2014.948914.

[26] Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, *et al*. Both adiponectin and interleukin-10 inhibit LPS-induced activation of the NF-κB pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. Cytokine, 2012, 57(1): 98 – 106. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.10.001.

[27] Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis?[J]. World J Orthop, 2014, 5(3): 319 – 327. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.319.

[28] Zhan D, Yuktanandana P, Anomasiri W, *et al*. Association of adiponectin +276G/T polymorphism with knee osteoarthritis[J]. Biomed Rep, 2014, 2(2): 229 – 232. DOI: 10.3892/br.2014.228.

[29] Korkmaz C. Response to "Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways"[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): 402. DOI: 10.1186/ar3862.

[30] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(10): 772 – 783. DOI: 10.1038/nri1937.

[31] Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, *et al*. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(4): 761 – 765. DOI: 10.1136/ard.2008.106930.

[32] Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, *et al*. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(7): 1282 – 1284. DOI: 10.1136/ard.2010.146282.

(编辑: 兆瑞臻)