

## 肥胖和脂肪因子在骨关节炎中的研究进展

刘 中<sup>1,2</sup>, 刘 贞<sup>1,3</sup>, 罗红梅<sup>1\*</sup>, 莫中成<sup>1\*</sup>

- (1. 南华大学衡阳医学院应用解剖与生殖医学研究所, 组织学与胚胎学教研室, 湖南 衡阳 421001;  
2. 邵阳学院附一医院(邵阳市第一人民医院)骨科一病区关节创伤骨科, 湖南 邵阳 422000;  
3. 南华大学衡阳医学院 2018 级卓越医师班, 湖南 衡阳 421001)



莫中成,男,教授,博士,留学归国人员,硕士生导师;湖南省青年骨干教师培养对象,湖南省第一届“青年解剖学者”获得者,南华大学“船山青年学者”、“十佳优秀教师”。中国解剖学会组织胚胎学分会委员、青年委员会委员,湖南省解剖科学学会组织胚胎学工作委员会主任委员;教育部学位论文通讯评议专家、国家自然科学基金函评专家,主要从事脂质代谢异常与疾病相关分子机制研究。

**摘要:** 骨关节炎是最常见的关节炎形式,主要是由关节负担过重,导致关节软骨磨损而引发。研究表明,脂代谢异常、肥胖会促进骨关节炎的发生发展,脂肪因子可影响机体炎症状态,也会影响骨关节炎的进程。本文从肥胖和脂肪因子等方面,综述骨关节炎发病的相关研究进展。

**关键词:** 骨关节炎; 肥胖; 脂肪因子; 脂代谢异常

中图分类号:R68 文献标识码:A

### Research Progress of Obesity and Adipokines in Osteoarthritis

LIU Zhong<sup>1,2</sup>, LIU Zhen<sup>1,3</sup>, LUO Hongmei<sup>1\*</sup>, MO Zhongcheng<sup>1\*</sup>

- (1. *Clinical Anatomy & Reproductive Medicine Application Institute, Department of Histology and Embryology, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China*; 2. *The Department of Orthopedics of Joint Trauma, the Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Shaoyang University (the First People's Hospital of Shaoyang), Shanoyang 422000, Hunan, China*; 3. *2018 Grade Excellent Doctor Class of Hengyang Medical School, University of South; Hengyang 421001, Hunan, China*)

**Abstract:** Osteoarthritis is mainly caused by the wear and tear of joint cartilage which is caused by overloading the joints. However, there is increasing evidence that osteoarthritis is closely related to lipid metabolism. Obesity caused by abnormal lipid metabolism can promote the process of osteoarthritis, and adipokines can affect the inflammatory state of the body and also affect osteoarthritis. This article reviews the research progress of obesity and adipokines in osteoarthritis.

**Key words:** osteoarthritis; obesity; adipokines; lipid metabolism

骨关节炎(osteoarthritis),又称退行性关节炎、骨关节病,是由多种原因引起的退行性病变,女性患病比例高于男性,在中老年人群中较为常见,是

引起疼痛和致残的主要原因,是患者健康生活质量下降的首要因素。现在普遍认可的骨关节炎的定义是指机械性和生物性因素的作用下,影响和破坏了关节软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨正常合成与降解偶联而导致的病变,骨关节炎发生后会影响软骨、软骨下骨、关节囊、滑膜、韧带及整个关节周围的肌肉<sup>[1]</sup>。

骨代谢是指骨细胞在人体中不断进行细胞代

收稿日期:2019-11-09;修回日期:2019-12-12

基金项目:湖南省教育厅科研项目(No.10C1164)。

\*通信作者,E-mail:zhchmo@hotmail.com;

E-mail:1317241439@qq.com.

谢的过程,对于骨的改建有重要意义。代谢过程中的脂代谢异常可导致骨代谢紊乱而引起相关疾病,其中就包括有骨关节炎<sup>[2]</sup>。研究表明,过氧化物酶体增殖剂激活受体 $\gamma$ (Peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )及一些脂质氧化产物,能引导间充质干细胞向脂肪分化,抑制前成骨细胞的分化<sup>[3]</sup>。也有研究发现,机体内血脂水平的高低与骨密度、骨代谢有着密切的关联,如高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)和甘油三酯(Triglyceride, TG)等<sup>[4-5]</sup>。由此可见,脂代谢与骨代谢存在相互作用,脂代谢异常可能会促进骨关节炎的发展,而肥胖和脂肪因子与体内的脂代谢关系密切,肥胖者易发骨关节炎,而在骨关节炎患者血液中的脂肪因子水平亦会升高。本文则从肥胖和相关脂肪因子在骨关节炎发生发展中的作用进行综述。

## 1 肥胖促进骨关节炎的发生发展

肥胖症是一组常见的代谢症群,一些常见慢性疾病,比如糖尿病,冠心病以及骨关节炎,均与肥胖存在相关性<sup>[1]</sup>。肥胖在承重和非承重性骨关节炎中都起着十分重要的作用。从承重角度,肥胖所致的体重负荷会给承重关节,如膝关节、髌关节等带来超额负荷,可能使关节表面受力不均,关节机能紊乱,进一步导致软骨丢失、骨赘形成而引发骨关节炎<sup>[6]</sup>。从非承重角度来说,手部关节的骨关节炎的发生则不能用机械承重来解释,而是肥胖所导致的代谢改变引起非承重性的骨关节炎,比如脂代谢异常、糖耐量异常和高尿酸血症等,这些代谢异常导致了关节软骨的代谢异常,从而引发骨关节炎<sup>[7]</sup>。近年来,众多研究认为肥胖是骨关节炎中重要的独立危险因素<sup>[8-10]</sup>。不仅是肥胖对骨关节炎有影响,骨关节炎对于肥胖也有着明显的负面作用,如骨关节炎引起的疼痛会限制和减少身体活动,从而进一步增加体重、炎症及心血管疾病的风险<sup>[7-8]</sup>。

膝关节炎是最常见的关节炎,肥胖则是膝关节炎的重要危险因素,肥胖患者,如果体重指数达到 $30 \text{ kg/m}^2$ ,则可能需要做膝关节置换术<sup>[8,11]</sup>。因此,对于超重/肥胖的患者来说,减肥并结合运动,是减轻骨关节炎风险的重要方式。对膝关节置换术的肥胖患者,减肥可明显改善术后恢复,而通过饮食途径降低体内的胆固醇对骨关节炎的治疗有潜在

的益处<sup>[12]</sup>,并且在重度肥胖的骨关节炎患者在减肥之后,关节疼痛和身体状况均有较好的改善<sup>[11]</sup>。这些结果均表明,肥胖是骨关节炎的危险因素,通过饮食调节体重以及体内的糖脂代谢,以及抑制脂质过氧化等,可以抑制骨关节炎的进程<sup>[13-14]</sup>。

肥胖可导致胰岛素抵抗,胰岛素抵抗也是骨病的关键因素<sup>[15-16]</sup>。临床研究发现,患者体内胰岛素抵抗也与其骨关节炎的发生有关。以高脂饮食饲养小鼠,可导致小鼠出现高血糖和胰岛素抵抗,并引起机体内软骨下骨的改变,从而促使骨关节炎的发生<sup>[10,17]</sup>。与肥胖相关的慢性炎症已被确立为胰岛素抵抗的重要病理生理学基础<sup>[18]</sup>。研究发现,胰岛素抵抗水平与骨关节炎的相关性存在性别差异,胰岛素抵抗水平较高的女性,在改善了体重指数后,发生骨关节炎的机率降低,这一点不同于男性,但其机制仍需要进一步研究<sup>[19]</sup>。

## 2 脂肪因子与骨关节炎

脂肪因子主要由脂肪组织分泌的各种生物活性肽、蛋白质、免疫分子和炎症介质等组成,常见的脂肪因子主要有瘦素和脂联素。脂肪因子在机体内可以调节软骨、滑膜、骨和各种免疫细胞的功能,从而在类风湿关节炎和骨关节炎的发生发展中有重要的作用<sup>[20-21]</sup>。研究发现,脂肪因子在软骨和骨生长平衡中有重要作用,可以诱导炎症反应和软骨溶解<sup>[22]</sup>,如果脂肪因子浓度过高,会破坏软骨,促进骨关节炎的发生和发展<sup>[23]</sup>。因此,作为骨和软骨代谢以及免疫反应的重要调节因子,脂肪因子也是骨关节炎发病的关键因素。

### 2.1 瘦素在骨关节炎中的作用具有双向性

瘦素(leptin)主要由脂肪组织产生,它通过血液循环参与调节糖、脂肪及能量代谢。瘦素通过诱导厌食因子和抑制厌食神经肽调控食欲,进而使体重减轻,抑制脂肪细胞的形成。瘦素通过饱和和传输机制进入大脑后,作用于下丘脑,参与众多生理与病理过程,如胰岛素分泌、软骨代谢、炎症反应和免疫反应等<sup>[18]</sup>。研究发现,存在关节炎的关节滑膜液中,瘦素浓度高于非关节炎滑膜液中的浓度,而骨关节炎患者血清中瘦素水平也高于正常人的水平<sup>[24]</sup>。由于瘦素对骨和软骨代谢具有调控作用,又可减轻体重,因而可在一定程度上抑制骨关节炎的发生发展<sup>[21]</sup>。

瘦素在骨关节炎中发生发展中的作用存在多种机制。研究发现,机体内瘦素水平升高导致高脂

饮食动物软骨下骨发生改变,而其水平下降则可使软骨下骨的厚度减少,并可引发骨关节炎<sup>[10,25]</sup>。Francisco 等在研究中揭示,瘦素可通过内分泌调节骨代谢,并可诱导骨髓基质细胞向成骨细胞分化,从而阻碍脂肪细胞的成熟<sup>[9]</sup>。此外,最近有研究表明,瘦素可能通过上调白细胞介素-6(IL-6),进而对外周血调节性 T 细胞的增殖起到负调控作用<sup>[25-27]</sup>。也有研究提示,瘦素还可通过 CD4<sup>+</sup>T 细胞调控骨关节炎患者体内 IL-6、IL-8 的水平,从而影响机体的炎症状态,提示瘦素通过影响免疫系统功能进而影响骨关节炎病理生理过程的新机制<sup>[18]</sup>。

此外,瘦素还可以影响成骨细胞的功能,从而导致骨代谢的失常,影响骨关节炎的进程<sup>[9]</sup>。瘦素除了调节促炎性介质的表达外,还通过诱导基质金属蛋白酶(MMPs)的表达导致骨关节炎患者相关关节的损坏,从而促进骨关节炎的进程。

由上可见,瘦素在骨关节炎的发生发展中有着重要的作用,但它既对骨关节炎有保护作用,又对其有一定的损害作用。瘦素对骨关节炎作用的双向性与瘦素复杂的作用机制及其分泌调控机制有关,也可能与机体的代偿有关。因此,瘦素在骨关节炎发生发展中的病理生理学作用及分子机制仍有待进一步探索。

## 2.2 脂联素抑制骨关节炎的进程

脂联素(Adiponectin)是一种由脂肪细胞产生的生物活性多肽。它能改善小鼠胰岛素抵抗的症状,是一种胰岛素增敏激素。脂联素主要存储于脂肪细胞中,通过两种受体起作用,其受体主要存在于骨骼肌和肝脏。脂联素的信号转导的激活受体包括过氧化物酶体受体 PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$  等信号分子。

有研究表明,脂联素能够影响骨关节炎的发病过程,在骨关节炎的发生发展中对骨关节具有保护作用<sup>[28]</sup>。在骨关节炎患者体内,脂联素的水平往往会增加<sup>[29]</sup>。在过度肥胖患者体内,其脂联素水平往往较低,脂联素水平与体重指数呈负相关。但随着体重减轻,并在 PPAR $\gamma$  激动剂——噻唑烷二酮类药物治疗下,脂联素水平会逐渐恢复,这对骨关节炎的恢复是有利的。在骨关节炎部位的软骨细胞内,脂联素受体的水平下调,从而导致脂联素敏感性降低,使脂联素作用下降,骨关节炎症状会加剧<sup>[28]</sup>。此外,也有研究发现,仅从脂联素的独立影响来看,血浆中脂联素的水平与膝关节骨关节炎进程、体内软骨体积变化似乎没有直接关系,因而认为脂联素一般与机体内其他因素一起,对骨关节炎的进程产

生综合的影响作用<sup>[22]</sup>。炎症在骨关节炎的各个阶段都起着重要的作用,脂联素的抗炎功能也是影响骨关节炎的重要因素<sup>[30]</sup>。

脂联素的活性形式主要以球形结构域和全长型结构域来区分,它们的作用和功能也会存在一定的差异。全长型脂联素有抗炎作用,而球状脂联素有促炎作用<sup>[29,31]</sup>。因此,不同类型的脂联素因其对炎症的不同作用而对骨关节炎的发生发展也会产生不一样的影响,其具体机制需要进一步研究。

## 3 总结与展望

尽管针对骨关节炎进行了众多的研究,但是其确切发病机制仍未完全阐明。但脂代谢异常在骨关节炎的发病过程中存在着一定的作用。肥胖,胰岛素紊乱以及脂肪因子均影响着骨关节炎的发生发展。而关于肥胖、脂肪因子等在骨关节炎发生发展中的作用及分子机制仍有许多问题需要进一步探索,如在骨关节炎的发病过程中,肥胖的承重与非承重作用、胰岛素抵抗的作用、瘦素的双向作用及机制以及其他脂肪因子在骨关节炎中的确切作用和机制等。

目前还没有十分有效的骨关节炎治疗方法,关节置换是晚期骨关节炎患者的唯一选择。因此,骨关节炎的预防是最重要的。在治疗早期骨关节炎的前提下,患者的体重以及机体内脂代谢水平将会成为治疗骨关节炎,影响其愈后的重要指标。通过改善饮食和适当的运动调节机体内脂代谢水平,改善体重等从而对骨关节炎的发病起着一定的预防作用。

### 参考文献:

- [1] FELSON DT, LAWRENCE RC, DIEPPE PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(8):635-46.
- [2] 柏茂盛, 赵建宁, 洪叶. 脂代谢与骨代谢信号通路及与骨代谢相关疾病的关系:理论进展与热点方向[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(20): 3269-74.
- [3] PANABI N, SOLTANI A, GHASEM-ZADEH A, et al. Associations between the lipid profile and the lumbar spine bone mineral density and trabecular bone score in elderly Iranian individuals participating in the Bushehr Elderly Health Program: a population-based study[J]. Arch Osteoporos, 2019, 14(1): 52.
- [4] YAMAGUCHI T, SUGIMOTO T, YANO S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women[J]. Endocr J, 2002, 49(2): 211-7.
- [5] YANG XL, CUI ZZ, ZHANG H, et al. Causal link between lipid

- profile and bone mineral density: a mendelian randomization study [J]. *Bone*, 2019, 127: 37-43.
- [6] JIANG L, XIE X, WANG Y, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(12): 1244-54.
- [7] HUSSAIN SM, DAWSON C, WANG Y, et al. Vascular pathology and osteoarthritis: a systematic review [J]. *J Rheumatol*, 2019, PMID:31154415
- [8] KULKARNI K, KARSSIENS T, KUMAR V, et al. Obesity and osteoarthritis [J]. *Maturitas*, 2016, 89: 22-8.
- [9] FRANCISCO V, PEREZ T, PINO J, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: when the levee breaks [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(2): 594-604.
- [10] RIOS JL, BOMHOF MR, REIMER RA, et al. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3893.
- [11] HUSSAIN SM, WANG Y, SHAW JE, et al. Relationship of weight and obesity with the risk of knee and hip arthroplasty for osteoarthritis across different levels of physical performance: a prospective cohort study [J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(1): 64-71.
- [12] THOMAS S, BROWNE H, MOBASHERI A, et al. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? [J]. *Rheumatology*, 2018, 57, (Suppl 4): 61-74.
- [13] BASU A, KURIEN BT, TRAN H, et al. Strawberries decrease circulating levels of tumor necrosis factor and lipid peroxides in obese adults with knee osteoarthritis [J]. *Food Funct*, 2018, 9(12): 6218-26.
- [14] MESSINA OD, VIDAL WILMAN M, VIDAL NEIRA LF. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(6): 807-13.
- [15] MCGILL JB, JOHNSON M, HURST S, et al. Low dose chloroquine decreases insulin resistance in human metabolic syndrome but does not reduce carotid intima-media thickness [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 61.
- [16] YOSHINO J, PATTERSON BW, KLEIN S. Adipose tissue CTGF expression is associated with adiposity and insulin resistance in humans [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27(6): 957-62.
- [17] MUSCO N, VASSALOTTI G, MASTELLONE V, et al. Effects of a nutritional supplement in dogs affected by osteoarthritis [J]. *Vet Med Sci*, 2019, 5(3): 325-35.
- [18] FRANCISCO V, RUIZ-FERNANDEZ C, PINO J, et al. Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 196-206.
- [19] ROGERS-SOEDER TS, LANE NE, WALIMBE M, et al. Association of diabetes mellitus and biomarkers of abnormal glucose metabolism with incident radiographic knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, DOI: 10.1002/acr.23809.
- [20] JUNG UJ, CHOI MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6184-223.
- [21] IJ MD, LIU SC, HUANG CC, et al. Associations between adipokines in arthritic disease and implications for obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1505.
- [22] NUGZAR O, ZANDMAN-GODDARD G, OZ H, et al. The role of ferritin and adiponectin as predictors of cartilage damage assessed by arthroscopy in patients with symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(5): 662-8.
- [23] DUCLOS M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: the weight of waist circumference [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016, 59(3): 157-60.
- [24] MCNULTY AL, MILLER MR, O'CONNOR SK, et al. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism [J]. *Connect Tissue Res*, 2011, 52(6): 523-33.
- [25] TU C, HE J, WU B, et al. An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis [J]. *Cytokine*, 2019, 113: 1-12.
- [26] LIU B, GAO YH, DONG N, et al. Differential expression of adipokines in the synovium and infrapatellar fat pad of osteoarthritis patients with and without metabolic syndrome [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(6): 611-8.
- [27] 叶芸杉, 李寒, 欧阳寻丽, 等. 瘦素通过白细胞介素-6 调控类风湿关节炎患者外周血调节性 T 细胞的增殖 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(10): 660-3.
- [28] WANG Q, CAI J, WANG J, et al. Down-regulation of adiponectin receptors in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1): 491-7.
- [29] LIU L, HE Z, XU L, et al. CITED2 mediates the mechanical loading-induced suppression of adipokines in the infrapatellar fat pad [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1442(1): 153-64.
- [30] HARASYMOWICZ NS, CLEMENT ND, AZFER A, et al. Regional differences between perisynovial and infrapatellar adipose tissue depots and their response to Class II and Class III obesity in patients with osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1396-406.
- [31] LI C, WANG Z, WANG C, et al. Perivascular adipose tissue-derived adiponectin inhibits collar-induced carotid atherosclerosis by promoting macrophage autophagy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124031.

(本文编辑:秦旭平)