

异常代谢网络调控膝骨关节炎的研究进展

肖延成¹ 王培民¹ 徐波¹ 殷松江¹ 张力¹ 李晓辰¹
张立¹ 丁亮¹ 梅伟¹ 黄正泉^{1△}

【关键词】 代谢网络;代谢综合征;膝骨关节炎

【中图分类号】 R684.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1005-0205(2019)06-0079-04

膝骨关节炎(Osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节软骨退变及软骨下骨质增生为特征的慢性炎症性关节病,发病率与致残率逐年增加。有研究发现^[1,2],高血压、糖尿病、血脂异常等代谢因素与膝骨关节炎显著相关,存在代谢因素异常的膝骨关节炎患者比单纯的膝骨关节炎患者的病情更加严重。表明代谢网络异常在某种程度上可以形成与膝骨关节炎类似的炎症内环境促进膝骨关节炎的发病进程,因此有研究者将膝骨关节炎归入代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)的范畴。所以研究代谢网络调控异常的内环境和膝骨关节炎内环境的相似点,并以此发掘膝骨关节炎的治疗切入点是治疗膝骨关节炎的一个有潜力的研究方向。

1 代谢综合征与膝骨关节炎

代谢综合征(MS)是一种多种代谢成分异常积聚的临床病理状态,如糖代谢异常、脂代谢紊乱、高血压、肥胖等。膝骨关节炎是导致系统性代谢紊乱的重要因素,肥胖、糖尿病、高血压等代谢性疾病是膝骨关节炎的常见的表型^[3,4]。Gandhi 等^[5]研究发现,膝骨关节炎患者同时患 MS 的风险明显增加,患有 MS 的患者关节病变的严重性要高于单纯患有 MS 的患者,这与代谢网络异常导致膝骨关节炎的相关炎症指标增高有关。Inoue 等^[6]研究显示,MS 和膝骨关节炎的患病率随年龄增长而增加,而女性膝骨关节炎患者与 MS 关联性大于男性,这与女性膝骨关节炎患者在高血脂、糖尿病等代谢性疾病方面的患病率高于男性有关,这也从侧面揭示 MS 在促进膝骨关节炎发病方面的重要意义。

1.1 脂质代谢与膝骨关节炎

脂代谢异常是 MS 网络的重要环节,大量证据已表明膝骨关节炎的发生与脂代谢密切相关,脂代谢

异常导致的肥胖、关节负荷增加及脂代谢异常分泌的促炎因子增加在膝骨关节炎的过程中发挥着非常重要的作用。肥胖会导致膝关节负荷增加,加速软骨破坏和骨赘形成,同时体质指数(BMI)与膝骨关节炎密切相关,是形成膝骨关节炎潜在的风险因素^[7]。而有研究发现,减轻患者体质量在膝骨关节炎早期对软骨病变有一定的改善作用^[8,9],表明脂质代谢异常导致的体质量增加并不是膝骨关节炎发病的决定因素。Zhou 等^[10]研究发现,肥胖与膝骨关节炎的关节疼痛密切相关,这一过程与肥胖参与体内性激素的调节变化有关。在脂质代谢网络相关因子中瘦素、脂联素、抵抗素等炎性相关细胞因子分泌增加是膝骨关节炎代谢网络异常中的重要组成部分。瘦素具有显著调节软骨细胞合成、分解代谢的功能,可以激活软骨中 STAT, MAPK, Akt 和 NF- κ B 信号通路促进 MMP-1, MMP-3 和 MMP-13 的产生,因此瘦素可以作为膝骨关节炎发病的标志性预测因子^[11,12]。Luo 等^[13]利用蛋白质组学分析发现,膝骨关节炎模型膝关节滑液中脂联素水平与膝骨关节炎的严重程度正相关。同时临床研究也发现,膝骨关节炎患者的血浆脂联素浓度与膝骨关节炎放射学评分的严重程度呈现正相关性^[14]。脂联素可以提高血清,滑液中 PGE₂, IL-6, MMP-1 及 MMP-13 活性,在软骨降解中起促进作用软骨的降解中起到促进作用^[15-17]。髌骨下脂肪垫(IPFP)是膝骨关节炎患者关节中脂肪因子和炎症细胞因子的重要来源^[18],磁共振检查是检测脂肪垫信号强度的重要手段^[19]。可见脂质代谢异常引起的代谢网络紊乱在膝骨关节炎的发病中起到非常重要的作用,靶向脂质代谢异常调节因子而非单纯减轻体质量是治疗肥胖性膝骨关节炎的有效手段。

1.2 糖代谢与膝骨关节炎

同样,糖代谢异常与膝骨关节炎发病关系密切。大量流行病学研究调查发现:手、膝关节 OA 与糖尿病

¹ 南京中医药大学附属医院(南京,210029)

[△]通信作者 E-mail:5964990@qq.com

关系密切,糖尿病患者 OA 的患病风险更高^[20]。糖代谢是机体代谢网络的重要环节,糖代谢异常不仅可以通过单独的方式促进膝骨关节炎,也可以与膝骨关节炎的其他因素相互影响,协同促进膝骨关节炎的发病。最新研究发现^[21],小鼠糖尿病模型膝关节组织中糖基化终产物羧甲基赖氨酸、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)增加,软骨组织中Ⅱ型胶原(Col Ⅱ)、SOX9 蛋白、聚集蛋白聚糖(AGN)减少,证明糖尿病代谢产物对膝骨关节炎的发病有着重要的促进作用。Mariely 等^[22]也证明了胰岛素的使用与膝骨关节炎的发病呈负相关。Adeyemi 等^[23]研究发现,同时患糖尿病和膝骨关节炎状态下体内乳酸脱氢酶(LDH),丙二醛(MDA),过氧化氢酶(CAT),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GPX),总胆红素(TB)等代谢产物改变,证明机体氧化与抗氧化状态失衡是膝骨关节炎发病的重要机制。也有研究证明,BMI 是糖尿病和膝骨关节炎共同的致病因素^[24],而 WC(腰围)可以作为膝骨关节炎的重要预测因子^[25]。So^[26]的研究显示,在男性膝骨关节炎的患者中,血糖指数(GI)和膝骨关节炎并无显著联系,而在女性膝骨关节炎的患者中,血糖指数(GI)和膝骨关节炎却显著正相关。而血糖负荷(GL)在男性和女性的膝骨关节炎的患者中都没有显著的联系。

1.3 高血压与膝骨关节炎

高血压与膝骨关节炎之间的相关性已得到较长时间的肯定,高血压和膝骨关节炎存在十分相似的发病内环境,其内在致病因素可以相互协同加重疾病的进程。高血压病与膝骨关节炎在系统炎症反应方面联系密切,有研究表明^[27],年龄、激素因素是心血管疾病和膝骨关节炎的共同致病基础,二者都处于低水平的慢性炎症反应状态。另外,高血压和膝骨关节炎合并发病比单独发病风险更大。Veronese 等^[28]研究发现,膝骨关节炎患者发生高血压的几率明显高于无膝骨关节炎的患者,高血压可能成为膝骨关节炎的潜在的危险结果而纳入膝骨关节炎的风险监测范围。黄志等^[29]研究证明,合并高血压病的膝骨关节炎患者与不合并高血压的患者相比:其膝关节功能评分显著降低、肥胖率明显升高、骨质疏松比例明显偏高,证明高血压可能通过力学因素和代谢性炎症因素促进原发性膝骨关节炎的发生和发展,其中对女性膝关节功能的影响更加明显。临床上使用的非甾体类抗炎药会导致膝骨关节炎患者血压升高,在缓解膝骨关节炎患者膝关节疼痛的同时也会加重骨质的丢失^[30,31],不能达到很好的治疗膝骨关节炎的作用,这从侧面证明高血压作为膝骨关节炎潜在的风险因素而存在,将成为膝骨关节炎治疗过程中不可缺少的的发病具有密切关联性。因此将高血压纳入膝骨关节炎的风险因素考虑范围,

综合评估血压的变化在膝骨关节炎治疗过程中的变化特点是治疗膝骨关节炎过程中不可忽视的方面。

1.4 各异常代谢因素之间的联系

各代谢因素之间关系密切,相互影响,构成代谢网络对机体内环境产生重要影响。有大量的临床及调查研究均证实了糖尿病、高血压、肥胖参与的代谢异常因素之间的重要联系。肥胖症已成为一个全球性的健康问题,并且正在吸引越来越多的关注,最新一项调查研究显示^[32],随着肥胖率的升高,儿童期高血压患病率呈上升趋势,体现肥胖与高血压呈现出年轻化的趋势,对高血压的早期诊断及治疗至关重要。Miranda 等^[33]研究发现,患有糖尿病的孕妇对儿童患高血压病的几率有着重要的影响。Tatsumi 等^[34]研究发现,不采取有效抗高血压治疗的高血压患者比正常人和采取抗高血压治疗的高血压患者患 2 型糖尿病的风险更高。脂代谢异常和高血压之间联系密切,Ittermann 等^[35]的一项调查研究发现,腰围(WC),脂肪量(FM)和无脂肪量(FFM)的变化与血压的变化均呈正相关。Fu 等^[36]利用单核苷酸多态性(SNP)分析,发现高血压的易感基因位点在促进肥胖发病的过程中起到重要的作用。大量的研究也证明了糖尿病与肥胖之间的密切关系,高 BMI 是糖尿病与肥胖症的共同致病基础,二者通过激素、基因等途径而相互影响,共同促进疾病的进程^[37,38]。

2 总结与展望

膝骨关节炎患者代谢调控网络发生异常,多种代谢相关疾病导致的内环境紊乱成为膝骨关节炎发病不可忽视的重要危险因素。代谢综合征相关的代谢性疾病如高血压、糖尿病、肥胖等与膝骨关节炎有着非常相似的炎症内环境,都属于慢性炎症性疾病,膝骨关节炎的严重程度与代谢综合征相关致病因素关系密切^[39-43]。

无论是膝骨关节炎滑膜、软骨等组织病变还是关节疼痛变化,代谢网络调控均参与其过程。糖尿病、高血压、肥胖等异常代谢因素之间可以相互影响、相互促进,共同参与构成异常代谢的网络的每个节点,加重膝骨关节炎的发生发展,且代谢异常目前呈现出年轻化和遗传化趋势,应该受到足够的重视。现代药物研发更多关注于对某种代谢产物或特定因子的作用,缺乏整体调控效应。为此,只有综合调控机体代谢网络,改变“头痛治头,脚痛医脚”的传统观念才能更加有效地治疗膝骨关节炎,这与中医“整体观念”的理论有相似之处,有望为临床治疗膝骨关节炎提供一定的借鉴和指导。

参考文献

- [1] YASUDA E, NAKAMURA R, MATSUGI R, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteo-

- arthritis and cumulative metabolic factors[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(5): 481-488.
- [2] 齐张畅, 张志明, 郭燕芬, 等. 代谢综合征对双膝关节炎病情影响临床分析[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(4): 139-141.
 - [3] DELL'ISOLA A, STEULTJENS M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes; Data from the osteoarthritis initiative[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e191045.
 - [4] DELL'ISOLA A, ALLAN R, SMITH S L, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis; a systematic review of the literature[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 425-430.
 - [5] GANDHI R, RAZAK F, TSO P, et al. Asian ethnicity and the prevalence of metabolic syndrome in the osteoarthritic total knee arthroplasty population[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2010, 25(3): 416-419.
 - [6] INOUE R, ISHIBASHI Y, TSUDA E, et al. Medical problems and risk factors of metabolic syndrome among radiographic knee osteoarthritis patients in the Japanese general population[J]. *J Orthop Sci*, 2011, 16(6): 704-709.
 - [7] MARTIN K R, KUH D, HARRIS T B, et al. Body mass index, occupational activity, and leisure-time physical activity; an exploration of risk factors and modifiers for knee osteoarthritis in the 1946 British birth cohort[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 219-224.
 - [8] GUDBERGSEN H, BOESEN M, CHRISTENSEN R, et al. Changes in bone marrow lesions in response to weight-loss in obese knee osteoarthritis patients: a prospective cohort study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 106-110.
 - [9] HANGAARD S, GUDBERGSEN H, SKOUGAARD M, et al. Point of no return for improvement of cartilage quality indicated by dGEMRIC before and after weight loss in patients with knee osteoarthritis: a cohort study[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(3): 336-340.
 - [10] ZHOU M, CHEN J, WANG D, et al. Combined effects of reproductive and hormone factors and obesity on the prevalence of knee osteoarthritis and knee pain among middle-aged or older Chinese women; a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 1192-1196.
 - [11] KLUZEK S, ARDEN N K, NEWTON J. Adipokines as potential prognostic biomarkers in patients with acute knee injury[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(8): 519-525.
 - [12] KOHARA K, OCHI M, OKADA Y, et al. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 424-429.
 - [13] LUO Q, QIN X, QIU Y, et al. The change of synovial fluid proteome in rabbit surgery-induced model of knee osteoarthritis[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7): 2087-2101.
 - [14] CUZDAN C N, AY S, EVCIK F D, et al. Adiponectin; is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(12): 1942-1949.
 - [15] FRANCIN P J, ABOT A, GUILLAUME C, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22(3): 519-526.
 - [16] KOSKINEN A, VUOLTEENAHO K J, MOILANEN T, et al. Resistin as a factor in osteoarthritis; synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3[J]. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2014, 43(3): 249-253.
 - [17] SCOTECE M, CONDE J, VOULTEENAHO K, et al. Adipokines as drug targets in joint and bone disease[J]. *Drug Discovery Today*, 2014, 19(3): 241-258.
 - [18] KLEIN-WIERINGA I R, KLOPPENBURG M, BASTIAANSEA-JENNISKENS Y M, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70(5): 851-857.
 - [19] ATUKORALA I, KWONG C K, GUERMAZI A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 390-395.
 - [20] SCHETT G, KLEYER A, PERRICONE C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis; results from a longitudinal cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2): 403-409.
 - [21] DUBEY N K, NINGRUM D, DUBEY R, et al. Correlation between diabetes mellitus and knee osteoarthritis; a dry-to-wet lab approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): E3021.
 - [22] MARIELY N P, CASTRO-SANTANA L E, FONT Y M, et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of hispanics from puerto rico[J]. *Journal of Clinical Rheumatology*, 2013, 19(1): 1-6.
 - [23] ADEYEMI W J, OLAYAKI L A. Diabetes escalates knee osteoarthritis in rats; evidence of adaptive mechanism[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 61: 1-7.
 - [24] LEUNG Y Y, ALLEN J C, ANG L W, et al. Diabetes mellitus and the risk of total knee replacement among Chinese in singapore, the Singapore Chinese health study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40671.
 - [25] KIDWAI S S, SIDDIQI S A, NAZIR L, et al. Relationship of anthropometric measures with knee osteoarthritis in diabetes mellitus[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(5): 1077-1081.

[26] SO M W, LEE S, KIM S H. Association between dietary glycemic index and knee osteoarthritis; the korean national health and nutrition examination survey 2010-2012[J]. J Acad Nutr Diet, 2018, 118(9):1673-1686.

[27] FERNANDES G S, VALDES A M. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(4):405-414.

[28] VERONESE N, STUBBS B, SOLMI M, et al. Knee osteoarthritis and risk of hypertension: a longitudinal cohort study[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(1):15-21.

[29] 黄志, 刘瀚霖, 魏垒, 等. 原发性膝关节炎合并高血压的临床研究[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(4):319-322.

[30] SOWERS J R, WHITE W B, PITT B, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus [J]. Arch Inter Med, 2005, 165(2):161-168.

[31] ILIC K, OBRADOVIC N, VUJASINOVIC-STUPAR N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 92(3):217-227.

[32] WUHL E. Hypertension in childhood obesity[J]. Acta Paediatr, 2019, 108(1):37-43.

[33] MIRANDA J O, CERQUEIRA R J, BARROS H, et al. Maternal diabetes mellitus as a risk factor for high blood pressure in late childhood [J]. Hypertension, 2019, 73(1):e1-e7.

[34] TATSUMI Y, MORIMOTO A, ASAYAMA K, et al. Risk of developing type 2 diabetes according to blood pressure levels and presence or absence of hypertensive treatment; the Saku study[J]. Hypertens Res, 2019, 42(1):105-113.

[35] ITTERMANN T, WERNER N, LIEB W, et al. Changes

in fat mass and fat-free-mass are associated with incident hypertension in four population-based studies from Germany[J]. Int J Cardiol, 2019, 274:372-377.

[36] FU L, ZHANG M, HU Y Q, et al. Gene-gene interactions and associations of six hypertension related single nucleotide polymorphisms with obesity risk in a Chinese children population[J]. Gene, 2018, 679:320-327.

[37] KIM Y Y, SEO E, BAEK J, et al. Effects of the relative distribution of body mass index on the incidence of hypertension and diabetes mellitus, using the korean obesity index[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2019, 17(2):108-114.

[38] GAMBINERI A, PELUSI C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? [J]. Endocr Connect, 2019, 8(1):1-9.

[39] YASUDA E, NAKAMURA R, MATSUGI R, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors[J]. Aging Clin Exp Res, 2018, 30(5):481-488.

[40] 李维薇, 杨燕, 汪受传, 等. 细胞代谢组学研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 12(12):12-16.

[41] KIM J R, KIM H N, SONG S W. Associations among inflammation, mental health, and quality of life in adults with metabolic syndrome [J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10:66-70.

[42] YASUDA E, NAKAMURA R, MATSUGI R, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors[J]. Aging Clin Exp Res, 2018, 30(5):481-488.

[43] LE CLANCHE S, BONNEFONT-ROUSSELOT D, SARRI-ALI E, et al. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: a common link? [J]. Biochimie, 2016, 121:238-252.

(收稿日期:2018-05-05)

广告目录

1. 国药集团精方(安徽)药业股份有限公司	
颈舒颗粒	封二
2. 颈复康药业集团有限公司	
腰痛宁胶囊	彩插一
3. 广东省医药进出口公司珠海公司	
同息通	封三
4. 陕西盘龙药业集团股份有限公司	
盘龙七片	封四