

脂联素在骨关节炎发病中作用的研究进展

蒋红兵 肖 扬* 伍旭辉 张朝贵 彭细峰 蒋 栋 刘 健 李 健 陈校国
吉首大学医学院 湖南吉首 416000

[摘 要] 骨关节炎属于对人类健康造成危害较为严重的一种慢性进行性骨关节功能异常类疾病,属于目前公认的导致患者出现剧烈疼痛和失去劳动能力的一个非常重要的因素。60 岁以上人群罹患骨关节炎的比例超过 35%。目前临床对导致骨关节炎发病的原因还不是十分的明确,相关研究认为,主要是由于软骨的合成代谢与分解代谢过程处于失衡状态而导致,骨关节炎疾病的发生可能是多种影响因素共同作用的一个结果,以遗传因素、年龄、性别、创伤、肥胖等在临床上最为常见。近年来有越来越多的证据表明肥胖与该类疾病发生的关系较为密切。本文主要从脂肪因子中的脂联素、脂联素结构、脂联素作用、脂联素在骨关节炎发病中的作用等几个方面入手,对脂联素在骨关节炎发病中作用的研究进展情况进行综述。

[关键词] 脂联素;骨关节炎;发病;进展

[中图分类号] R684

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561(2017)06-230-02

临床上的传统观点认为,一些在正常生理状态下能够承重的关节,特别是人体的膝、髋等关节,发生骨关节炎疾病,主要是由于肥胖等因素导致关节的负荷量水平异常增加,且相关领域所进行的研究结果显示,骨关节炎疾病患者在减肥之后,其症状表现程度均会有一定的缓解^[1-3]。但临床所进行的进一步研究发现,除能够进行负重的关节外,一些非负重的关节如手指间关节,罹患骨关节炎也与肥胖因素有着密切的关系;与体重减少相比,体脂减少与骨关节炎患者症状表现程度的改善具有较为密切的关系^[4、5]。本文主要从脂肪因子中的脂联素、脂联素结构、脂联素作用、脂联素在骨关节炎发病中的作用等几个方面入手,对脂联素在骨关节炎发病中作用的研究进展情况进行综述。

1 脂肪因子中的脂联素

除白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等两种临床上较为常见的炎症因子之外,脂肪细胞在正常的生理状态下,还会负责合成和分泌一种被叫做脂肪因子的具有一定生物活性的蛋白类无组织^[6、7]。目前临床上已经发现的脂肪因子共计有数十种之多,以瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素等作为常见。脂肪因子所具有的功能相对较多,目前认为该类蛋白类物质在正常生理条件下主要参与食物的摄取、糖脂机体代谢、能量的调节、胰岛素敏感性、骨形成、血管形成等过程,与炎症、癌症、2 型糖尿病、心血管病、自身免疫病等病理学变化的产生也有着非常密切的关系^[8]。脂联素属于人体血浆中所含最相对较大的一种脂肪因子,在循环血总血浆蛋白中所占的比例达到 0.01%,并且是至今为止临床及相关领域所发现的唯一一种,与肥胖因素呈负相关性的脂肪细胞特异性蛋白类物质^[9、10]。

2 脂联素结构

脂联素在临床上也被称为 acrp30,在正常生理条件下主要由白色脂肪组织负责进行分泌,与胶原蛋白 X 和 VIII、补体 C1q、TNF- α 在化学结构组成方面具有一定的同源性,其基因主要定位于 3q27,长度达到 16kb,由 3 个外显子和 2 个内含子共同组成,翻译产物属于分子量为 28kDa 的蛋白质类物质的一种,其一级化学组成结构为 244 个氨基酸单位,主要包含一个 N 端信号序列、一个可变结构域、一个胶原样结构域、一个 C 端球状结构域,其中 N 端信号序列主要由 18 个氨基酸单位组成,可变结构域则主要由 24 个氨基酸单位组成,胶原样结构域由 65 个糖基化或羟基化的氨基酸单位共同组成,C 端球状结构域主要由 137 个氨基酸单位组成^[11-14]。

3 脂联素作用

目前相关领域的研究结果认为,脂联素主要通过 AdipoR1、AdipoR2 两种受体发挥相应的作用,AdipoR1 手对球状域脂联素所具有的亲和力水平相对较高,但对全长脂

联素所具有的亲和力水平相对较低,AdipoR2 受体对上述两种形式的脂联素均具有中等水平的亲和力^[15、16]。多种组织在正常生理状态下能够表达脂联素受体,骨骼肌可以表达较为丰富的 AdipoR1 受体,内皮细胞和其他组织也具有一定的表达能力;AdipoR2 受体则主要在人体的肝脏中进行表达^[17]。

4 脂联素在骨关节炎发病中的作用

近年来相关领域进行的研究结果显示,骨关节炎疾病患者的脂肪组织和滑膜成纤维细胞能够对脂联素进行分泌,骨关节炎患者的软骨、骨、滑膜成纤维细胞也都可以发现明确的脂联素受体表达。脂联素之所以会被临床及相关领域认为是一种能够参与骨关节炎发病和病情发展的重要因子,主要原因包括以下几个方面:①骨关节炎疾病患者的血清中脂联素的含量水平明显高于正常人,且和软骨发生的病理学退变之间具有一定的正相关性;②女性侵蚀性手骨关节炎患者的血清中所含有的脂联素水平,也明显高于非侵蚀性的手骨关节炎疾病患者,这一结果提示,脂联素可能和人体的软骨受到一定程度的破坏有关^[18、19]。通常情况下认为,血液中所含有的脂联素水平高低与体质指数,特别是内脏脂肪量呈现负相关性。但目前有关骨关节炎和类风湿性关节炎等方面的临床研究结果显示,脂联素含量水平和体质指数水平在骨关节炎患者中并没有绝对的相关性,参与血液循环系统的脂联素水平的高低,会受到多种因素的共同影响,以激素水平、营养状态、药物作用最为常见,且除白色脂肪之外,其他的一些组织也能够对脂联素进行合成和分泌,也可能骨关节炎疾病本身比体质指数更能够对血液中的脂联素水平含量产生影响^[20]。

[参考文献]

- [1] 王永乐,戴七一,覃学流,等.白药膏对膝关节骨关节炎患者关节功能影响临床研究[J].亚太传统医药,2014,10(21):111-112.
- [2] 任红革,李振浩,李国振,等.趋化因子 13 在膝关节骨关节炎滑膜中的表达研究[J].中国修复重建外科杂志,2015,29(1):41-42.
- [3] 李清社,陈国良.中老年膝关节骨关节炎的临床治疗方法探究[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):45-47.
- [4] 纪伟彬,郭燕庆.关节镜治疗膝关节骨关节炎的 68 例临床观察[J].中外医疗,2014,18(15):111-112.
- [5] 肖国庆,钟喜红,程劲,等.关节镜治疗轻中度膝关节骨关节炎疗效分析[J].中国修复重建外科杂志,2011,25(6):765-766.
- [6] 赵钦福,王文,李云,等.关节镜下有效选择性治疗中老年膝关节骨关节炎[J].中国医学创新,2013,10(8):16-17.
- [7] 李谋山.关节镜下膝关节骨性关节炎 48 例关节清理术的临床疗效观察[J].当代医学,2013,05:90-91.
- [8] 孙红,田文,廖伟华,肖尚斌,区丽娥,黄伟芳.社区居民膝关节骨性关节炎流行病学调查分析[J].海南医学,2013,07:1064-1066.
- [9] 王晓滨,尹自龙,薛庆云.关节液中脂联素水平与膝关节骨关节炎严重程度的相关性研究[J].中国骨与关节外科,2014,18(2):99-100.
- [10] 夏家年.膝关节骨性关节炎患者血清和关节液脂联素含量变

(下转第 232 页)

*通信作者:肖扬。

阻力指数均高于其他两型患者, 差异有统计学意义。李宾玲等^[11]研究认为不同证型的多囊卵巢综合征患者在卵巢超声测量指标上存在差异, 其中痰湿阻滞型有更为明显增大的卵巢体积和增多的卵泡数目, 可以为痰湿证分型提供客观标准。但由于其它证候的超声观测中没有十分典型的差异表现, 还不足以作为临床分型指标。

2.3 与胰岛素抵抗关系

多数研究认为痰湿和脾虚证型与胰岛素抵抗有一定的相关性。如在黄海平等^[4]的研究中, 认为 PCOS 主要为脾虚痰湿证, 脾虚证与胰岛素抵抗关系最为紧密, 肾虚证和肝郁证和胰岛素的抵抗关系没有统计学意义。徐鸿燕^[12]认为以痰湿证、血瘀证为主的 PCOS 患者的胰岛素抵抗严重, 但相关激素水平无明显差异。刘新敏^[13]等研究认为高胰岛素与肝胃郁热证和脾胃胃热证均呈显著正相关关系。傅惠佳等^[14]研究认为 PCOS 患者胰岛素抵抗以脾阳虚证多见。值得注意的是, 在张雪^[15]的研究中, 将多囊卵巢综合征患者分为了 4 个表型: 稀发排卵和 / 或无排卵 (O) + 高雄激素血症 (H) + 多囊卵巢 (P)、O+H、H+P、O+P。所有患者均检测临床内分泌及代谢相关参数。其结论得出非高雄表型 (O+P) 是 PCOS 患者中最常见的表型, PCOS 中两种经典表型的临床内分泌代谢特点相同。结合其它研究中肾虚、痰湿证等研究中观察到的最常见的中医证型, 这两者之间是否有联系值得进一步观察研究

2.4 病理组织形态学

郭莉莉等^[16]研究者从多囊卵巢综合征的病理组织形态学角度探讨了其中医辨证分型的意义, 研究将 181 例 PCOS 患者按照 2002 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》中医辨证分型标准, 根据临床表现分为三组辨证类型: (1) 肝肾阴虚型; (2) 脾肾阳虚型; (3) 气郁犯肺型。镜下观察中三种分型有明显的形态差别, 区分明显。并且研究中根据 PCOS 的形态学表现, 提出早、中、晚三期分期。在其研究中, 多囊卵巢综合征患者卵巢的三种辨证分型在病理形态学上的变化基本对应了三种分期。此研究为进一步研究此病提供了新的思路和方法, 适用于科研分析, 但在现阶段应用于临床上对患者创伤较大, 成本过高, 也不易得到患者配合, 不宜作为临床分型的测量指标。

2.5 人体测量学指标

有研究者通过对多囊卵巢综合征患者人体测量学指标与中医证型相关性的研究, 探讨适用于 PCOS 中医分型的人体测量学指标, 以指导临床诊疗。如在张晓金^[17]等研究者的研究中, 认为肥胖型多囊卵巢综合征患者以肾虚痰阻证为主; 对于非肥胖型患者, 以脾虚、肾虚、肝郁为主, 这对于临床痰湿证型的辨别可以起到重要的指导作用。

3 讨论

多囊卵巢综合征的临床表现复杂多样, 其中医治疗和中西医结合治疗效果显著, 也是临床研究的方向。由于目前中

医学对于多囊卵巢综合征的辨证分型缺乏统一的标准及衡量各型差异的客观指标, 这在一定程度上影响了治疗方案的选择和规范, 继而影响临床治疗效果。因此, 探求证型的客观化指标是现代中医研究多囊卵巢综合征的一个重要方向。在近年来的对中医证型的生物标志物研究中, 可以明确有典型的量化指标的证型较少, 且由于中医证型分型依据不一, 研究者依据其研究中的中医分型来进行下一步的研究, 带有主观性。因此今后应进一步扩大样本量, 减小因样本量不足而造成的结果偏差; 进一步增加分子生物学相关标志物的研究, 在宏观和微观层面挖掘与疾病及证候相关的关键生物标志物, 构建具有临床应用价值的生物标志物网络, 提高 PCOS 证候诊断的敏感性和精确性, 从而更有效地指导临床。

【参考文献】

- [1] 黄金珠, 李蕴璐, 黄叶芳等. 215 例多囊卵巢综合征的中医临床证候分布规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7):1711-1712
- [2] 尹晓丹, 何军琴. 多囊卵巢综合征中医证型的发病因素及与性激素相关性的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4):764-766
- [3] 乔世聪, 侯丽辉, 王鑫等. 多囊卵巢综合征患者人体测量学指标与中医证型相关性的研究 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1):147-147
- [4] 黄海平, 李小芳. 多囊卵巢综合征不同中医证型与胰岛素抵抗之间的关系 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(9):889-892
- [5] 刘艳丽, 吕涛, 尹科等. 多囊卵巢综合征的中医证型与超声指数的相关性分析 [J]. 中医药导报, 2014, 20(14):68-69
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 1993: 276.
- [7] 罗颂平, 谈勇. 中国妇科学 [M]. 北京人民卫生出版社, 2012
- [8] 黄慧芬, 严洁. 多囊卵巢综合征中医证型与性激素水平、胰岛素抵抗关系的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4):274-279
- [9] 刘晶, 李妍, 侯丽辉等. 多囊卵巢综合征中医分类与性激素及胰岛素水平相关性研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(5):389-392
- [10] 黄敏之, 杜伟佳. 多囊卵巢综合征患者性激素和胰岛素水平与中医证型的相关性研究 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(18):104-105
- [11] 李宾玲, 王艳丽, 郝兰枝. 多囊卵巢综合征 3 种常见中医证型卵巢超声形态学参数对比分析 [J]. 环球中医药, 2010, 3(3):6-7
- [12] 徐鸿燕, 华苓, 朱梅等. 多囊卵巢综合征患者中医证型与胰岛素抵抗关系研究 [J]. 北京中医药, 2014, 33(7):530-532
- [13] 刘新敏, 刘睿, 艾莉等. 基于血清异常激素的多囊卵巢综合征中医证候研究 [J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 12-15
- [14] 傅惠佳, 丘彦, 夏敏等. 多囊卵巢综合征中医证型与胰岛素抵抗的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(7): 689-692
- [15] 张雪. 不同表型多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢特征分析 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(24):84-86
- [16] 郭莉莉, 朱祝生. 初探多囊卵巢综合征形态学特点与中医辨证 [J]. 贵州省中西医结合学会中医诊断现代研究论文汇编, 2007, 06:17-22
- [17] 江丹. 多囊卵巢及多囊卵巢综合征的中医辨证与治疗 [J]. 环球中医药, 2010, 3(3):190-193

(上接第 230 页)

化及临床意义 [J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(4):402-403.

[11] 张志勇, 解光越, 孙晓威, 等. 痹祺胶囊治疗膝骨性关节炎的临床疗效研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 21(8):2467-2468.

[12] 张立贵, 胡晓舟, 王少亭. 复方倍他米松联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(7):132-133.

[13] 张德生, 阮红良, 孙绍裘. 伸筋方熏洗配合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎 48 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2012, 18(2):55-56.

[14] 张俊华, 周钰, 杨晓媛, 等. 关节腔注射臭氧对膝骨性关节炎患者关节液细胞因子 MMP-3 和 TIMP-1 的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(4):389-390.

[15] 陈展宇, 周宗科, 裴福兴, 等. 玻璃酸钠联合臭氧治疗膝关

节骨性关节炎疗效探讨 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 10(7):64-66.

[16] 刘卫明, 许学猛, 刘文刚, 等. 臭氧水灌洗联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎 32 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 22(4):103-104.

[17] 童迅, 宋一平, 彭文娟, 等. 臭氧联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 淮海医药, 2014, 27(1):79-80.

[18] 李芳, 姚建华, 郑桂敏, 等. 痹祺胶囊对骨关节炎患者血清 IL-1、MMP-3 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 10(1):300-302

[19] 陈树清, 韦炳华, 周厚明, 等. 独活寄生汤配合玻璃酸钠对膝骨关节炎患者血清及关节滑液脂联素变化的影响 [J]. 中国中医药科技, 2011;18(5):375-376.

[20] 骆家伟, 方斌. 透明质酸对膝骨关节炎患者关节液中脂联素和瘦素水平的影响 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2015, 11(1):58-59.