



骨关节炎与脂代谢紊乱关系*

汪 澍 赵序利 孙 涛 谢珺田 阎 芳[△]
(山东第一医科大学附属省立医院疼痛科, 济南 250021)

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 属于关节软骨退行性病变, 代谢因素对 OA 的影响是目前研究热点, 其中以脂代谢紊乱尤为突出。本文从脂代谢紊乱与 OA 发生发展的相关性, 脂代谢紊乱导致 OA 的分子机制, 纠正脂代谢紊乱治疗 OA 的研究结果, 以及 OA 与脂代谢的相互影响等内容进行综述, 为 OA 的预防、治疗等提供科学依据, 展望未来研究方向。

关键词 骨关节炎; 脂代谢; 甘油三酯; 胆固醇; 血脂异常

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 又称为增生性关节炎、退行性关节炎或骨关节病, 是关节炎中最常见的一种, 该疾病发病率在中老年人群中较高, 随着年龄增加, 关节软骨破坏, 随后关节僵硬畸形, 失去活动能力, 最终致残^[1]。在我国 OA 的总患病率约为 15%, 并且随年龄增长而增加, 60 岁以上达 50%, 而 70 岁以上则可高达 80%^[2]。美国的一项调查数据显示, 社区成年人 OA 患病率可达 10.4%, 针对 OA 的治疗费用较高, 经济负担沉重^[3]。目前 OA 的治疗方法很多^[4,5], 但多为对症治疗, 尚无治愈或阻止其进展的有效方法。随着对 OA 发病机制的深入研究, 治疗手段也从传统的缓解症状逐渐转变为以预防为主。

近年来, 研究发现代谢因素与 OA 密切相关, 尤其是脂代谢紊乱。因此, 本文通过探讨 OA 的危险因素及发病机制来阐述脂代谢紊乱与 OA 之间的相互联系, 从而为积极干预, 预防 OA 的发生发展以及在未来 OA 的治疗提供新思路。

一、OA 的影响因素

OA 多见于老年人, 且受累部位多是承重关节 (如膝关节), 传统观点上认为 OA 仅仅是机械因素所致, 但新近的流行病学及生物学证据表明 OA 并不是单纯与衰老或机械应力相关的退行性疾病, 而是机械因素、代谢紊乱和炎症衰老等多因素共同参与的疾病。在代谢因素中, 脂代谢紊乱尤为重要。脂代谢紊乱可造成炎症因子的释放、促进软骨骨赘形成、加速软骨细胞凋亡, 同样脂代谢紊乱病人常伴有肥胖, 增加承重关节负荷, 加重关节机械损伤。

二、脂代谢紊乱与 OA 的发生发展密切相关

OA 病因有很多, 而脂代谢紊乱作为危险因素

是目前主流的研究方向之一, 尽管在 OA 和脂代谢紊乱之间是否有关的这一观点上存在着争议, 但有研究发现 OA 的发生发展与脂代谢紊乱存在密切的联系。Stürmer 等^[6]对 809 例因 OA 所致膝关节或髋关节置换病人的 OA 模式进行研究, 获取病人对侧关节、双手 X 线平片以及病人血液样本, 根据对侧关节有无 OA, 将病人分为双侧 OA 和单侧 OA; 如果存在不同手指关节的影像学 OA, 该类病人被归类为全身 OA。以此方法将病人的血清胆固醇水平分为三组, 再利用 Logistic 回归计算血清胆固醇与 OA 模式相关的优势比 (OR)。分析后发现, 高胆固醇病人比无高胆固醇病人更容易患全身性 OA (OR 1.61), 为血清胆固醇作为 OA 系统风险因素提供了证据。Davies-Tuck 等^[7]为探讨高水平的血清胆固醇和甘油三酯对骨髓损伤基线患病率, 以及 2 年内无疼痛的中年妇女人群骨髓损伤发病率之间的关系而做了一项队列研究。该研究的实验对象为 148 名 40~67 岁女性, 获取研究对象在基线检查和 2.2 年 (标准差 0.12) 后的膝关节磁共振成像, 测量两个时间点的膝关节软骨下骨骨髓损伤情况, 并在磁共振成像前 1.5 年测量空腹血脂, 最后采用 Logistic 回归分析软骨下骨骨髓损伤的概率。在校正年龄和体重指数的潜在混杂因素后的数据显示: 总胆固醇每增加 1 单位, 骨髓损伤发生率为 1.84 ($P = 0.048$); 甘油三酯每增加 1 单位, 骨髓损伤发生率为 8.4 ($P = 0.01$), 故认为骨髓损伤的发生与总胆固醇和甘油三酯浓度升高有关。Xiong 等^[8]为证明脂代谢紊乱与 OA 风险之间的关系, 对 53,955 名参与者进行了系统回顾和荟萃分析。该分析共纳入 9 项研究来探讨脂代谢紊乱对 OA 风险的影响, 其中包括 4 项队列研究,

* 基金项目: 国家自然科学基金 (8150608); 山东省自然科学基金 (ZR2015HQ003)

[△] 通信作者 阎芳 yanfang19851234@163.com



3 项病例对照, 2 项横断面研究。基于病例对照和横断面研究的荟萃分析发现, 血脂异常组的 OA 明显高于无血脂异常组 (病例对照: OR 1.37; 横断面: OR 1.33), 表明了脂代谢紊乱与 OA 之间存在密切的关系。然而, 该研究仍然存在一定的不足。首先, 队列研究的荟萃分析并没有证实脂代谢紊乱与 OA 有联系 (RR 1.00); 其次, 该研究没有对膝关节、髌关节和手关节不同部位的 OA 进行荟萃分析。由于不同部位关节对代谢因素易感程度不同, 所以脂代谢紊乱对其影响也会有所不同; 最后, 该研究也未对各种血脂异常的影响进行荟萃分析 (如低密度脂蛋白水平、甘油三酯水平和胆固醇水平)。因此, 该荟萃分析提供的证据并不完全充分, 脂代谢紊乱与 OA 之间的关系还需要进一步探讨。

除上述人群研究之外, 许多动物实验也证实脂代谢紊乱可诱导 OA 的发生发展。Farnaghi 等^[9]利用 8 周龄雄性 Wistar 大鼠作为饮食性高胆固醇血症模型, 将大鼠分为两组, 分别喂食对照饮食和高胆固醇饮食, 采用内侧半月板切除术诱导大鼠 OA, 术后 8 周处死大鼠, 取膝关节组织进行组织学检查。结果显示, 与对照组相比, 高胆固醇饮食组的假手术和真手术大鼠的蛋白多糖显著丢失, 且高胆固醇合并真手术大鼠 Mankin 评分均高于其他三组。由此认为, 高胆固醇饮食可以引起大鼠骨关节样改变, 并且在机械因素和脂代谢因素共同作用下, 病情更为严重, 从而也证明了 OA 是多种因素共同参与。Seo 等^[10]发现 25-羟基胆固醇 (25-hydroxy cholesterol, 25-HC) 作为一种氧化胆固醇, 可以在不同类型的细胞中诱导凋亡, 于是进行了一项关于氧化胆固醇 25-HC 能否诱导软骨细胞凋亡的实验。该实验使用 5 日龄 SD 大鼠的膝关节软骨细胞作为材料, 然后用 25-HC 处理软骨细胞 24 小时后, 评估细胞存活程度。加入溴化噻唑蓝四氮唑 (methylthiazolotetrazolium, MTT) 溶液后, 进一步培养软骨细胞 4 小时, 测定细胞活力。与对照组 ($97.6 \pm 4\%$) 相比, 用浓度为 10 和 20 $\mu\text{g/ml}$ 25-HC 处理的软骨细胞存活率分别为 $77.38 \pm 6\%$ 、 $64.85 \pm 3\%$; MTT 法检测结果显示, 与对照组 ($100 \pm 7\%$) 相比, 用浓度为 10 和 20 $\mu\text{g/ml}$ 25-HC 处理的软骨细胞活力降低至 $73 \pm 6\%$ 、 $55 \pm 3\%$, 故 25-HC 可降低软骨细胞活性, 诱导软骨细胞凋亡。Gierman 等^[11]采用喂食 0.1% 的胆固醇西式饮食和喂食 0.3% 单纯胆固醇的方法, 将雌性 APOE*3Leiden.CETP 小鼠分为对照组、低胆固醇组和高胆固醇组, 对照组小鼠喂食正常饮食, 39 周后测定膝关节 OA 分级及关节滑脱程度, 在整个研究过程中两个实验

组的血浆胆固醇水平明显高于对照组 ($P < 0.001$), 低胆固醇组胆固醇暴露量为对照组的 3.1 倍, 高胆固醇组胆固醇暴露量为对照组的 5.6 倍 ($P < 0.001$)。通过对照组 ($n = 12$)、低胆固醇组 ($n = 10$)、高胆固醇组 ($n = 12$) OA 评分 (数据以平均值表示)。结果发现, 低胆固醇组和高胆固醇组内侧 OA 的发生数量明显多于对照组, 并且呈剂量依赖性 (对照组: 1.57; 低胆固醇组: 2.96; 高胆固醇组: 3.46), 因此认为饮食胆固醇以及相应升高血浆胆固醇水平在 OA 的发生中起密切作用。

Collins 等^[12]将连续喂食 12 周高脂食物的 SD 大鼠 ($n = 33$), 随机分为三组: 单侧前交叉韧带切断组、假手术组和非手术组。术后 16 周处死, 测量体脂、计算膝关节改良 Mankin 评分。数据显示: 高脂饮食组大鼠的体脂百分比、体脂绝对量和体重均高于低脂饮食组动物 ($P < 0.001$), 且所有高脂饮食大鼠的实验肢体 ($r = 0.60$, $P = 0.004$) 和对侧肢体 ($r = 0.75$, $P < 0.001$) 的改良 Mankin 评分与体脂百分比均呈正相关, 因此可以认为骨关节的损伤与体脂含量有联系。而 Guss 等^[13]对 C57BL/6J 小鼠喂食高脂饮食并通过循环压缩负荷诱导软骨损伤的方法建立动物模型, 在经过 6 个周期的循环压缩负荷后, 数据显示: 高脂饮食小鼠的血清脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、趋化因子 (chemokines, KC) 和白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平最高 (LPS 2990 ± 779 ; KC 269 ± 48.8 ; IL-10 19.8 ± 7.94), 循环压缩负荷后的肢体 OARSI 评分与体重、脂肪垫质量、KC、IL-10 和 LPS 显著相关。由此可知, 高脂饮食小鼠软骨损伤增加, OA 情况更为严重, 病情进展更加迅速, 故高脂饮食对 OA 的病情发展有促进作用。综上所述, 高胆固醇和高甘油三酯在 OA 的发生发展中有重要的作用, 是导致 OA 的危险因素, 也为后续对 OA 致病机制的研究提供了研究的方向。

三、脂代谢紊乱导致 OA 的分子机制及研究进展

目前关于脂代谢紊乱对 OA 致病机制尚不完全明确, 但仍有研究探讨了 OA 发病的部分机制: 胆固醇转运基因表达异常、低密度脂蛋白水平升高、脂肪因子分泌、关节炎症水平增加促使软骨细胞自噬减少。

1. 胆固醇转运基因表达异常

Tsezou 等^[14]通过从 OA 病人的股骨髁和胫骨平台中获取关节软骨组织, 从所有样本中提取细胞总 RNA, 经反转录为互补 DNA 后, 用实时聚合酶链反应 (real-time PCR) 检测正常关节软骨和 OA 关节软骨中 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding

cassette transporter A1, ABCA1)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 和肝 X 受体 (liver X receptors LXR α 和 LXR β) mRNA 的表达水平, 发现 OA 病人胆固醇转运基因 ABCA1 和 ApoA1 的 mRNA 表达比正常软骨的表达明显降低, 并且 LXR α 和 LXR β 的 mRNA 表达水平也显著下降。而后通过采用 Western Blot 分析法检测 ApoA1 蛋白的表达水平发现, 与正常软骨相比, OA 病人的 ApoA1 蛋白表达也显著降低, 而 ABCA1 和 LXR 二者的蛋白表达该实验中并未阐述。随后用 LXR 激动剂 TO-901317 治疗 OA 软骨细胞, 发现 ApoA1 和 ABCA1 的 mRNA 表达水平以及胆固醇外流显著增加 (见图 1)。此外, OA 软骨细胞呈现细胞内脂质沉积, 经 TO-901317 治疗后细胞内脂质积聚显著减少。由此可以认为

OA 的发生与调节胆固醇转运的基因表达有关, 当胆固醇转运发生异常时, 会导致胆固醇在软骨细胞内超负荷蓄积, 致使软骨细胞肥大、软骨骨化, 加重软骨退变。而 LXR 激动剂能够促进胆固醇外流, 可能是 OA 治疗干预的靶点。

2. 低密度脂蛋白水平升高

De Munte 等^[18]用 LDL 受体缺陷型 (LDLR^{-/-}) 小鼠和野生型 (wild type, WT) 对照小鼠作为实验动物, 两组小鼠接受高胆固醇或者对照饮食 120 天, 喂养 12 周后在关节内注射胶原酶诱导实验性 OA, 基于关节处异常骨质的形成情况, 发现高水平的低密度脂蛋白和高胆固醇饮食是导致实验性 OA 期间异位骨加速形成的重要原因 (正常饮食 + WT 小鼠: 4/10; 高胆固醇饮食 + WT 小鼠: 8/10; 正常饮食 +

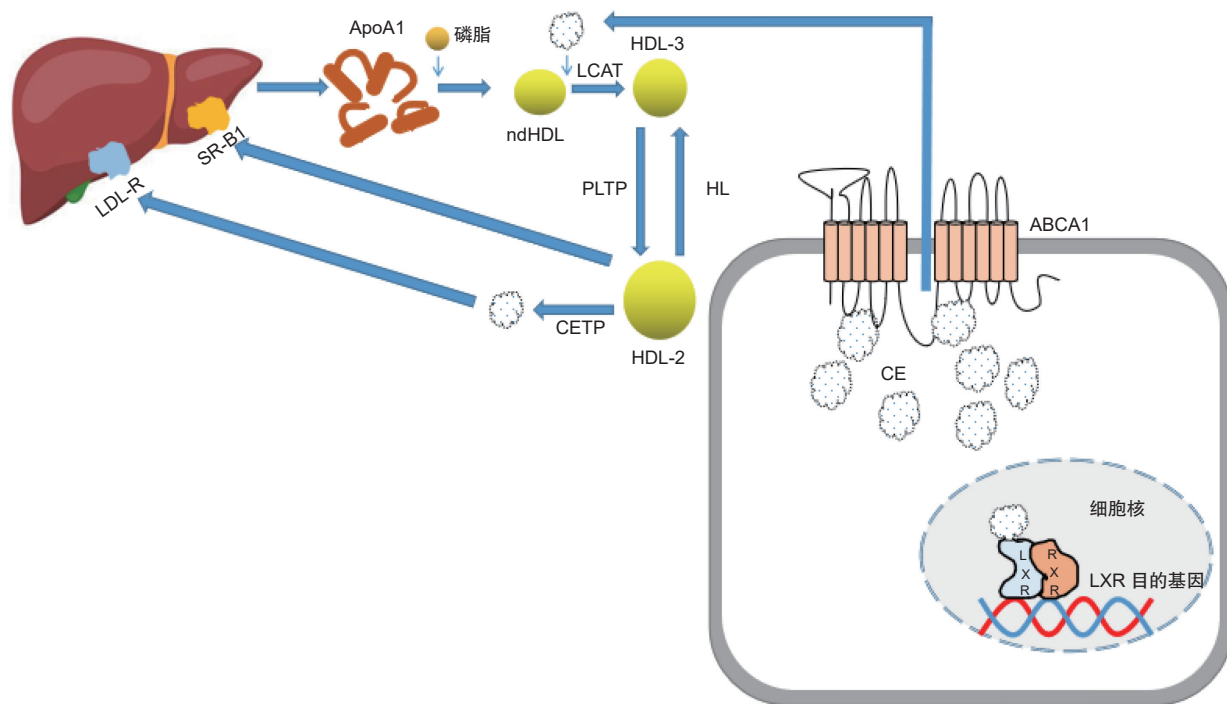


图 1 ABCA1、ApoA1 和 LXR 在胆固醇转运作用中的机制

当胆固醇在细胞内积聚时, 过量的胆固醇会诱导肝脏 X 受体 (liver X receptors, LXR), LXR 与维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异二聚体, 并与 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 基因的启动子序列结合^[15]。ABCA1 是一种 ATP 结合盒蛋白, 在胆固醇外流的初始阶段起关键作用, 作为脂质泵, 将胆固醇和磷脂从细胞排出到细胞外。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1), 一种 28-kDa 的蛋白质, 在脂蛋白代谢中起关键作用, 是高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的主要蛋白质成分^[16]。ApoA1 首先主要由肝脏产生, 并释放到血浆中。血清磷脂与 ApoA1 相互作用, 形成新生高密度脂蛋白 (nascent discoidal high density lipoprotein, ndHDL)。外排的胆固醇被 ndHDL 吸收, 随后被卵磷脂胆固醇酯转移酶 (lecithin-cholesterolacyl-transferase, LCAT) 酯化。在磷脂转移蛋白 (phospholipids transfer protein, PLTP) 参与下, 两个 HDL-3 融合成一个 HDL-2 分子。肝脂酶 (hepatic lipase, HL) 能将富含磷脂的 HDL-2 转化为 HDL-3。胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 促进 HDL-2 中胆固醇酯 (cholesteryl ester, CE) 与载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 中甘油三酯的等摩尔交换, 这些 CE 通过低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDL-R) 返回肝脏, 转化为胆盐, 并通过胃肠道排出。HDL-2 中的胆固醇也通过清道夫受体 B1 (scavenger receptor B1, SR-B1) 输送到肝脏^[17]。



LDLr^{-/-}小鼠: 8/10; 高胆固醇饮食 + LDLr^{-/-}小鼠: 9/10)。随后用氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 刺激巨噬细胞, 48 小时后检测转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 活性, 发现信号显著增加 2.9 倍 ($P < 0.05$), 而单独使用 oxLDL 则不增加 TGF- β 活性。由此可知, 滑膜里的巨噬细胞摄取 oxLDL 激活 TGF- β 和少量骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是 LDL 水平增加而促进异位骨形成的一种潜在机制。近年来的研究发现, 软骨细胞外基质中持续的低密度脂蛋白积累可触发 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和白细胞介素 (interleukin-6, IL-6) 水平升高, 表达研究也显示 OA 标本中 IL-6 mRNA 水平升高^[19]。转录因子核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是另一种在脂质诱导炎症中起重要作用的分子。基本作用是通过激活不同的基因来调节炎症和免疫反应, 包括编码粘附分子、生长因子和细胞因子的基因。脂蛋白氧化可产生大量不同的自由基, 激活促炎性 NF- κ B, 从而引起炎症^[19]。

3. 脂肪因子分泌

目前认为, 当脂质代谢异常时, 机体为维持正常的脂代谢水平会释放不同的脂肪因子, 从而达到抑制脂肪生成和增加脂肪分解的目的, 而脂肪因子除了具有调节血脂、消耗能量的作用之外, 还参与软骨和半月板组织中新合成基质的分解代谢和炎症反应等功能, 这可能与 OA 的发生有一定的联系。Nishimuta 等^[20]用牛软骨和半月板组织作为材料, 在基础培养基 (对照) 或添加脂肪因子的培养基 (实验) 分别培养, 数天后发现, 半月板和软骨对脂肪因子介导的降解具有敏感性, 尤其是抵抗素, 抵抗素可以刺激半月板组织快速广泛的分解代谢。目前已知, 绝大多数脂肪细胞因子 (除脂联素外) 其本身就可以作为促炎因子, 同时又可以通过与基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 和基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 等软骨基质降解酶因子的协同作用, 加速 OA 后期软骨退变过程, 参与 OA 的炎症反应过程^[21]。

4. 细胞自噬减少

细胞自噬是一种重要的细胞内稳态机制, 用于清除功能失调的细胞器和大分子。尤其在 OA 最初的退行性阶段中, 软骨细胞自噬会增加, 该过程是通过调节细胞凋亡和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 来调节相关基因表达变化来实现的。通过这种方式, 自噬作为一种适应性反应来保护软骨细胞免受各种环境变化的影响^[22]。而后研究发现随着

OA 严重程度的增加, 软骨细胞的自噬能力减弱。Xue 等^[23]分离培养了大鼠的关节软骨细胞, 将软骨细胞分为空白组和 IL-1 β 诱导组 (IL-1 β 组), 然后用单丹磺酰戊二胺 (dansylcadaverine, MDC) 染色检测细胞自噬; 用 GFP-LC3 荧光显微镜观察软骨细胞自噬率; 用实时聚合酶链反应 (real-time PCR) 检测自噬基因相关蛋白 5 (autophagy5, ATG5) 和自噬基因相关蛋白 7 (autophagy7, ATG7) 的 mRNA 表达; 用 Western Blot 检测自噬标志物 (LC3、Beclin1 和 p62)。在软骨细胞培养 24 小时后, 将 IL-1 β 组软骨细胞与空白对照组进行比较, 发现 IL-1 β 组 MDC 阳性染色细胞减少, 染色强度减弱, 自噬率降低, 并且 ATG5 和 ATG7 的 mRNA 表达以及自噬标志物 LC3 蛋白、Beclin1 和 p62 表达均显著下调。因此可以得出结论, 炎症水平的增加可降低软骨细胞的自噬活动, 从而减弱了软骨细胞对各种应激的抵抗能力, 促进软骨的退行性变。

四、通过纠正脂代谢紊乱来治疗 OA

目前, 对 OA 的治疗主要集中在改善症状上, 流行病学和实验研究也证实 OA 的致病和发展离不开机体的脂代谢紊乱的参与, 这也给 OA 的病因治疗提供了新的思路。Eymard 等^[24]通过观察众多关于脂代谢紊乱和 OA 联系的研究提出了血脂异常治疗 (他汀类药物和贝特类药物) 可能对 OA 放射学进展产生有益影响的假说。一些临床研究发现他汀类药物对 OA 的进展有延缓作用。Clockaert 等^[25]用 2921 名 55 岁及以上的参与者做了一项研究, 获取参与者基线和平均 6.5 年后的膝/髋关节 X 光片, 并使用 OA 的 Kellgren-Lawrence (K-L 评分) 进行评分, 比较他汀类药物使用者和非使用者 OA 的总体进展, 采用多变量 Logistic 回归模型和广义估计方程进行分析, 在校正混杂变量后计算优势比 (OR)。结果发现膝 OA 整体进展的减少与他汀类药物的使用有关 (OR 0.43; $P = 0.01$)。随后 Kadam 等^[26]为验证他汀类药物能否减少临床 OA 的这一假设而进行了一项纵向研究。采用 Cox 和离散生存期分析, 对 2 年内、4 年和 10 年随访期内临床确定的 OA 的偶发事件进行评估。Cox 回归比率显示: 四分位数 1 (最低剂量), 比率 2.55; 四分位数 2, 比率 1.31; 四分位数 3, 比率 0.82; 四分位数 4 (最高剂量), 比率 0.41。因此认为在 10 年的随访期内, 他汀类药物的日平均剂量越高, OA 发生的可能性越低, 且结果与剂量梯度有关。

除了人群研究外, 一些动物研究也证实了他汀类药物对胆固醇诱导的 OA 有保护作用。Farnaghi



等^[9]利用载脂蛋白 E 缺乏 (ApoE^{-/-}) 小鼠和 Wistar 大鼠诱导高胆固醇血症表型, 两种模型均出现了 OA 样改变, 对一组患有高胆固醇血症的小鼠和大鼠使用阿托伐他汀, 8 周后处死, 取膝关节组织进行组织学检查, 评估该治疗是否对胆固醇引起的 OA 有任何治疗作用, 结果发现阿托伐他汀治疗显著减少了高胆固醇血症动物的软骨降解, 推测降胆固醇药物可以逆转小鼠和大鼠的某些变化。有体外和体内的证据表明, 他汀类药物可能通过多种途径减少 OA 的进展, 包括它们对脂质代谢和炎症的影响。Gierman 等^[27]选用与人类脂蛋白代谢相似的小鼠作为动物模型来研究胆固醇和不同降胆固醇处理对 OA 的影响, 发现摄入高胆固醇饮食导致血浆胆固醇水平升高在 OA 的发生中起促进作用, 而阿托伐他汀在降脂的过程中对 OA 发展具有抑制作用。

关于他汀类药物对 OA 的保护机制已有部分研究报道, 他汀类药物的抗炎作用似乎与降低胆固醇活性无关, 而是可能与作用于细胞膜内固有的胆固醇含量有关, 这种改变可能破坏正常的细胞信号^[28]。也有报道称, 阿托伐他汀使促炎细胞因子 (干扰素- γ 和 IL-6) 的产生明显减弱^[29]。他汀类药物降低炎症因子表达可能是由于其抑制了单核细胞或内皮细胞中 NF- κ B 通路, 而 NF- κ B 是 40 多种炎症基因的转录调节因子^[30]。

五、OA 对脂代谢的影响及机制

OA 与脂代谢紊乱两者之间存在复杂的关联, 脂质代谢异常可以引起 OA 的发生, 而与此同时两者又相互影响。理论上来说, 患有 OA 的病人会因肢体疼痛、活动受限, 导致体力活动减少引起肥胖, 从而造成血清胆固醇和甘油三酯水平升高, 而研究也表明 OA 病人常常会伴随脂代谢紊乱。Maddah 等^[31]对 625 名以膝关节疼痛为主诉的病人进行双膝负重及前后位平片检查, 根据 Kellgren-Lawrence (K-L) 评分将等级为 2、3 和 4 的参与者归为 OA 组, 其余归为非 OA 组, 在隔夜禁食之后, 采集参与者血液样本, 测量空腹血脂和血糖。结果以定量变量的平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 并以分类变量的绝对频率和百分比进行总结。结果发现, OA 组男女病人的血清甘油三酯水平均高于非 OA 组病人 (男性: 非 OA 组 80.90 ± 10.46 , OA 组 134.40 ± 11.71 , $P < 0.001$; 女性: 非 OA 组 86.81 ± 9.98 , OA 组 126.12 ± 14.60 , $P < 0.001$), 且 OA 组女性病人的体重指数也高于非 OA 组女性病人 (非 OA 组 22.78 ± 4.25 , OA 组 25.14 ± 4.58 , $P = 0.002$)。除此之外, 血脂正常的 OA 病人在关

节局部也会出现脂质异常。de Visser 等^[32]进行了一项研究, 量化实验性诱导 OA 大鼠血浆和滑液中的氧化脂质水平, 结果发现, 在标准饮食手术诱导的 OA 大鼠, 其关节滑液中可观察到部分改变的氧化脂质, 而血脂并未出现异常。

由于 OA 属于慢性炎症, 因此产生的一些炎症因子可能会参与机体正常的脂质代谢。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 增加脂肪分解, 导致循环游离脂肪酸水平增加, 从而刺激肝脏甘油三酯的产生, 从而导致 TNF 诱导的高脂血症^[33]。实验证实, 对小鼠使用 TNF- α 、IL-1 和干扰素- α 后能迅速刺激肝脏脂肪酸合成, 表明多种干扰脂质代谢的信号可能是炎症反应的结果^[34]。许多证据表明, IL-6 参与脂肪组织代谢、脂蛋白脂酶活性和肝脏甘油三酯分泌, 分泌较高的 IL-6 容易出现脂质异常^[35]。Greenberg 等^[36]给予小鼠 IL-6 后, 观察小鼠脂肪组织中脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的活性, 发现 LPL 活性下降, 从而导致 LPL 分解脂蛋白中甘油三酯和磷脂的能力下降, 并且也阻碍了脂蛋白之间胆固醇、磷脂及载脂蛋白的转移。通过上述研究表明, OA 的发生发展会伴随脂质代谢的异常, 随着脂质积累过量可促使游离脂肪酸进入关节液, 当甘油三酯和脂肪酸在非脂肪组织中蓄积, 从而产生的脂毒性可能影响软骨细胞的功能, 加重 OA 的进程, 造成恶性循环。目前关于 OA 影响脂代谢紊乱的研究较少, OA 导致脂毒性紊乱的分子机制未见明确报道, 故可以作为未来研究的一个方向。

六、结语与展望

尽管目前已经进行了许多临床和基础研究, 发现脂代谢紊乱在 OA 发生发展过程中发挥着重要的作用, 但 OA 属于复杂性疾病, 影响因素众多, 针对 OA 的发病原因尚未完全阐明。在有关 OA 的发病机制中, 脂肪因子与胆固醇代谢紊乱导致 OA 的机制已见报道, 但甘油三酯和脂肪酸异位蓄积引起的脂毒性对 OA 影响及其分子机制缺乏研究, 因此该方面致病机制还需继续研究, 并且关于 OA 能否对脂毒性紊乱产生影响这方面研究尚不明确, 这一问题在将来还需进一步探索。目前关于 OA 的药物治疗一般倾向于缓解症状, 而手术治疗是 OA 病人晚期的唯一选择, 因此目前针对 OA 的治疗还应以早期预防为主, 合理饮食、适当运动, 必要时可服用降脂药物调节机体脂质水平, 可能对 OA 会起到一定的预防作用。但有关降脂药对 OA 的治疗效果尚不完全明确, 还需进行多项随机对照试验进行研究方能证实, 与此同时关于降脂药的研究中以他汀

类药物多见, 其他类型降脂药(如贝特类)研究较少, 在未来的药物研究方面上也可以作为研究方向, 以及各类降脂药物对 OA 的治疗的分子机制还需深入探讨研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2):293-311.
- [2] 廖德发. 我国 OA 流行病学调查现状 [J]. *微创医学*, 2017, 12(4):521-524.
- [3] Lo J, Chan L, Flynn S. A systematic review of the incidence, prevalence, costs, and activity and work limitations of amputation, osteoarthritis, Rheumatoid arthritis, back pain, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and traumatic brain injury in the united states: a 2019 update[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2021, 102(1):115-131.
- [4] 施文, 王永铭, 李端, 等. 对乙酰氨基酚与非甾体抗炎药治疗骨关节炎的疗效和安全性的观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2004, 10(6):327-331.
- [5] 明江华, 周庞虎, 周剑鹏. 尼美舒利(力美松)治疗膝关节骨关节炎的临床疗效分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2005, 11(5):316-317.
- [6] Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, *et al*. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study[J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(9):1827-1832.
- [7] Davies-Tuck ML, Hanna F, Davis SR, *et al*. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women-a prospective cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(6):R181.
- [8] Xiong J, Long J, Chen X, *et al*. Dyslipidemia might be associated with an increased risk of osteoarthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3105248.
- [9] Farnaghi S, Prasadani I, Cai G, *et al*. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis[J]. *FASEB J*, 2017, 31(1):356-367.
- [10] Seo YS, Cho IA, Kim TH, *et al*. Oxysterol 25-hydroxy-cholesterol as a metabolic pathophysiological factors of osteoarthritis induces apoptosis in primary rat chondrocytes[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2020, 24(3):249-257.
- [11] Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A, *et al*. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden. CETP mice-a translational model for atherosclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5):921-927.
- [12] Collins KH, Reimer RA, Seerattan RA, *et al*. Using diet-induced obesity to understand a metabolic subtype of osteoarthritis in rats[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(6):957-965.
- [13] Guss JD, Ziemian SN, Luna M, *et al*. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(1):129-139.
- [14] Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, *et al*. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(8):1033-1039.
- [15] Endo-Umeda K, Makishima M. Liver X receptors regulate cholesterol metabolism and immunity in hepatic nonparenchymal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5045.
- [16] Flores R, Jin X, Chang J, *et al*. LCAT, ApoD, and ApoA1 expression and review of cholesterol deposition in the cornea[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12):785.
- [17] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1505-1518.
- [18] De Munter W, Blom AB, Helsen MM, *et al*. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6):R178.
- [19] Jin X, Beguerie JR, Zhang W, *et al*. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4):703-710.
- [20] Nishimuta JF, Levenston ME. Adipokines induce catabolism of newly synthesized matrix in cartilage and meniscus tissues[J]. *Connect Tissue Res*, 2017, 58(3-4):246-258.
- [21] Monika P, Geetha A. The modulating effect of Persea americana fruit extract on the level of expression of fatty acid synthase complex, lipoprotein lipase, fibroblast growth factor-21 and leptin-A biochemical study in rats subjected to experimental hyperlipidemia and obesity[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10):939-945.
- [22] Li YS, Zhang FJ, Zeng C, *et al*. Autophagy in osteoarthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83(2):143-148.
- [23] Xue JF, Shi ZM, Zou J, *et al*. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway promotes autophagy of articular chondrocytes and attenuates inflammatory response in rats with osteoarthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89:1252-1261.
- [24] Eymard F, Parsons C, Edwards MH, *et al*. Statin use and knee osteoarthritis progression: results from a post-hoc analysis of the SEKOIA trial[J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(5):609-614.



- [25] Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, *et al.* Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the rotterdam study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5):642-647.
- [26] Kadam UT, Blagojevic M, Belcher J. Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: a longitudinal study[J]. *J Gen Intern Med*, 2013, 28(7):943-949.
- [27] Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A, *et al.* Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden. CETP mice-a translational model for atherosclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5):921-927.
- [28] Baker JF, Walsh P, Mulhall KJ. Statins: a potential role in the management of osteoarthritis?[J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(1):31-34.
- [29] Xu X, Gao W, Cheng S, *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of atorvastatin in a murine model of traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):167.
- [30] Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, *et al.* Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(2):175-199.
- [31] Maddah S, Mahdizadeh J. Association of metabolic syndrome and its components with knee osteoarthritis[J]. *Acta Med Iran*, 2015, 53(12):743-748.
- [32] de Visser HM, Mastbergen SC, Ravipati S, *et al.* Local and systemic inflammatory lipid profiling in a rat model of osteoarthritis with metabolic dysregulation[J]. *PLoS One*, 2018, 23, 13(4):e0196308.
- [33] Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, *et al.* Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis[J]. *Endocrinology*, 1992, 130(1):10-16.
- [34] Feingold KR, Soued M, Serio MK, *et al.* Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo[J]. *Endocrinology*, 1989, 125(1):267-74.
- [35] Sadashiv, Tiwari S, Gupta V, Paul BN, *et al.* IL-6 gene expression in adipose tissue of postmenopausal women and its association with metabolic risk factors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 399:87-94.
- [36] Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, *et al.* Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3 T₃-L₁ adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(15):4113-4116.

• 消 息 •

《中国疼痛医学杂志》入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》

2021年8月中国科协正式发布《世界期刊影响力指数(WJCI)报告(2020科技版)》(以下简称《WJCI报告》),《中国疼痛医学杂志》荣幸入选。《WJCI报告》是由中国科学技术信息研究所、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司、清华大学图书馆、万方数据有限公司、中国高校科技期刊研究会联合研制的期刊评价报告。WJCI报告最终经严格评议,收录全球科技期刊14287种,共279个学科类目,采用“世界期刊影响力指数”(WJCI指数)对期刊质量、信息量、办刊历史及其对基础研究、应用研究等学术活动的影响力进行全面评价,得到国内外专家学者的普遍认可。入选《WJCI报告》的期刊均被认为是具有地区代表性和学科代表性的优秀期刊。《WJCI报告》共收录中国科技期刊1426种,专家审议后普遍认为这些期刊均达到了国际优秀期刊的水平。

《中国疼痛医学杂志》佳绩的取得,凝结着编委团队和审稿专家的支持与帮助,作者和读者的信任与厚爱、编辑人员的辛勤付出!未来将再接再厉,提升学术引领能力,努力打造世界一流、代表疼痛医学学术水平的知名期刊,成为我国学术“走出去”的重要平台。为打造有质量、有特色的精品期刊而不断努力!