

【临床研究】

作者简介:于乐(1976-),男,湖南张家界人,学士,主治医师,研究方向:脊柱及关节外科。

IV($P>0.05$). Sperman correlation analysis showed that the levels of serum visfatin and leptin were significantly positively correlated to the carotid IMT($r=0.307,0.356;P<0.05$),but there was no significant correlation between the serum resistin level and carotid IMT in patients with knee osteoarthritis($r=0.132,P>0.05$). There was no significant correlation between the levels of serum visfatin, resistin, leptin and internal diameter of carotid in patients with knee osteoarthritis($r=0.076,0.015,0.067;P>0.05$). **Conclusion** Adipokines level up-regulation is the risk factor for the progression of knee osteoarthritis,and the process is closely related to carotid atherosclerosis.

Key words: knee osteoarthritis;leptin;resistin;visfatin;adipokines;atherosclerosis;carotid

膝骨关节炎是中老年人常见的慢性关节退行性疾病,主要表现为关节软骨面退行性变和继发性骨质增生,随着病情进展,逐步出现疼痛加重、关节僵硬及关节活动受限等,严重者出现行走困难,多需行关节置换改善患者膝关节功能,并提高生活质量^[1]。近年研究发现,骨关节炎患者心血管疾病发生率明显升高^[2],但其机制尚不明确。本研究旨在探讨膝骨关节炎患者脂肪因子水平与颈动脉硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 1 月铜川矿务局中心医院收治的膝骨关节炎患者 62 例(膝骨关节炎组),均符合骨关节炎的诊断标准^[3],男 30 例,女 32 例,年龄 42~69 岁,平均(55.6 ± 13.6)岁;Kellgren-Lawrence(K-L)分级:Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 23 例,Ⅳ级 17 例。另选择同期体检健康者 30 例为对照组,男 14 例,女 16 例,年龄 41~69 岁,平均(56.1 ± 12.8)岁。2 组受试者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 血清脂肪因子水平测定 所有受试者于晨起空腹抽取外周静脉血 3 mL,室温静置 30 min, $1\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取血清,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清内脏脂肪素、抵抗素和瘦素水平。

1.3 颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness,IMT)及内径测定 采用 HP 8500 彩色多普勒超声诊断仪检测 2 组受试者颈动脉 IMT 及内径。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 15.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 One-way ANOVA,两两比较采用 LSD 检验,相关性分析采用 Sperman 相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者血清脂肪因子水平比较 结果见表 1。膝骨关节炎组患者血清内脏脂肪素、抵抗素、瘦素显著高于对照组($P<0.05$);Ⅲ级膝骨关节炎患者血清内脏脂肪素、抵抗素、瘦素水平显著高于Ⅱ

级患者($P<0.05$),Ⅳ级膝骨关节炎患者血清内脏脂肪素、瘦素水平显著高于Ⅱ、Ⅲ级患者($P<0.05$);Ⅳ级膝骨关节炎患者血清抵抗素水平显著高于Ⅱ级患者($P<0.05$),但Ⅲ、Ⅳ级膝骨关节炎患者血清抵抗素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组受试者血清内脏脂肪素、抵抗素及瘦素水平比较
Tab.1 Comparison of the levels of serum visfatin, resistin and leptin among the groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	内脏脂肪素/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	抵抗素/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	瘦素/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$
对照组	30	5.94 ± 0.78	6.13 ± 0.74	10.92 ± 1.84
膝骨关节炎组	62	8.23 ± 3.09^a	7.62 ± 1.43^a	13.72 ± 3.09^a
Ⅱ级	22	6.15 ± 1.21	6.49 ± 0.80	11.03 ± 2.04
Ⅲ级	23	8.67 ± 1.83^b	7.74 ± 0.92^b	13.69 ± 2.67^b
Ⅳ级	17	11.58 ± 2.35^{bc}	8.52 ± 1.54^b	16.82 ± 3.16^{bc}

注:与对照组比较^a $P<0.05$;与Ⅱ级患者比较^b $P<0.05$;与Ⅲ级患者比较^c $P<0.05$ 。

2.2 各组受试者颈动脉 IMT 及内径比较 结果见表 2。膝骨关节炎组患者颈动脉 IMT 显著大于对照组($P<0.05$);Ⅲ级膝骨关节炎患者颈动脉 IMT 显著大于Ⅱ级患者($P<0.05$),Ⅳ级膝骨关节炎患者颈动脉 IMT 显著大于Ⅱ、Ⅲ级患者($P<0.05$)。膝骨关节炎组与对照组颈动脉内径比较差异无统计学意义($P>0.05$),Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级膝骨关节炎患者颈动脉内径比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 各组受试者颈动脉 IMT 及内径比较
Tab.2 Comparison of carotid IMT and inner diameter among the groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	颈动脉 IMT/mm	颈动脉内径/mm
对照组	30	0.89 ± 0.20	7.05 ± 0.76
膝骨关节炎组	62	1.07 ± 0.34^a	7.29 ± 0.92
Ⅱ级	22	0.91 ± 0.22	7.14 ± 0.84
Ⅲ级	23	1.12 ± 0.26^b	7.35 ± 0.89
Ⅳ级	17	1.53 ± 0.43^{bc}	7.42 ± 0.94

注:与对照组比较^a $P<0.05$;与Ⅱ级患者比较^b $P<0.05$;与Ⅲ级患者比较^c $P<0.05$ 。

2.3 膝骨关节炎患者血清脂肪因子水平与颈动脉硬化相关性 Sperman 相关性分析显示,膝骨关节炎患者血清内脏脂肪素和瘦素水平与颈动脉 IMT 呈显著正相关($r=0.307,0.356,P<0.05$),血清抵抗素水平与颈动脉 IMT 无显著相关性($r=0.132,P>0.05$);膝骨关节炎患者血清内脏脂肪素、瘦素、抵抗素水平与颈动脉内径均无显著相关性($r=0.076,0.015,0.067,P>0.05$)。

3 讨论

骨关节炎是由多种因素引起关节软骨纤维化、关节边缘骨质增生、滑膜增生,继而出现关节软骨退行性变和继发性骨质增生,导致关节功能受损^[4],在常规药物治疗无效的情况下,则需要行膝关节置换手术治疗。有研究表明,由于骨关节炎患者肢体疼痛限制了患者活动,导致患者潜在的心血管疾病风险增加,且心血管疾病患者的病死率与骨关节炎严重程度呈正相关^[5]。

机体细胞免疫和体液免疫水平紊乱是骨关节炎滑膜损伤及进展的重要病理生理基础,炎性介质水平的升高加速血管损害,并导致斑块不稳定^[6]。本研究结果显示,随着骨关节炎分级的升高,膝关节炎患者血清内脏脂肪素、抵抗素及瘦素水平均有不同程度的升高。研究表明,颈动脉粥样硬化斑块泡沫状巨噬细胞中表达 Z39Ig^[7],该蛋白在滑膜内巨噬细胞也有表达,提示骨关节炎的炎性反应与动脉硬化斑块有相关性^[8]。骨关节炎及动脉硬化均涉及细胞外基质重构。在骨关节炎发病过程中,导致关节功能障碍的重要原因为关节软骨退化,涉及的主要酶类基质金属蛋白酶家族水平升高及其抑制剂水平下降^[9]。研究表明,内脏脂肪素可通过白细胞介素-10 等介导巨噬细胞表达基质金属蛋白酶,进而调节关节软骨的代谢^[10]。瘦素作为特异性的脂肪细胞因子,通过多种途径发挥生物学效应^[11]。骨关节炎患者血清瘦素水平升高,直接激活一氧化氮合酶的表达,诱发软骨细胞凋亡并激活细胞外基质重构^[12],同时基因组研究表明,瘦素基因多态性与骨关节炎患者的易感性相互关联,成为瘦素、肥胖及骨关节之间连接的纽带^[13]。内脏脂肪素水平升高加速基质金属蛋白酶原的分泌,活化后可分解基质中胶原成分^[14],加剧血管内皮病变的进展,加速动脉粥样硬化斑块形成及纤维帽强度减弱等。

膝关节炎患者血清脂肪因子水平与颈动脉硬化的相关性分析显示,膝关节炎患者血清内脏脂肪素和瘦素水平与颈动脉 IMT 呈显著正相关,血清抵抗素水平与颈动脉 IMT 无显著相关性,膝关节炎患者血清内脏脂肪素、瘦素、抵抗素水平与颈动脉内径均无显著相关性;提示膝关节炎患者血清脂肪因子代谢紊乱与骨关节炎软骨组织破坏、动脉血管内皮重构密切相关,该过程可能以血清内脏脂肪素、瘦素水平失调导致细胞外基质重构为基础,导致动脉粥样硬化斑块形成加速及关节软骨受损。综上所述,血清脂肪因子水平升高是骨关节炎损害进展的危险因素,且该过程与颈动脉硬化存在密切关系,

对上述因子进行监测有助于骨关节炎及动脉硬化共病诊断,对其动态监测有助于判断治疗效果。

参考文献:

[1] YOKOGAWA N, TORIBATAKE Y, MURAKAMI H, *et al*. Differences in gait characteristics of patients with lumbar spinal canal stenosis(L4 radiculopathy) and those with osteoarthritis of the hip [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e124745.

[2] JONSSON H, HELGADOTTIR G P, ASPELUND T, *et al*. The presence of total knee or hip replacements due to osteoarthritis enhances the positive association between hand osteoarthritis and atherosclerosis in women; the AGES-Reykjavik study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 1087-1090.

[3] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南: 2007 年版 [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.

[4] 赵全明, 王伟卓, 郭雄. PAPSS2 在大骨节病和骨关节炎疾病中作用机制的研究进展 [J]. 国外医学: 医学地理分册, 2012, 33(2): 79-82.

[5] GIERMAN L M, KUHNAST S, KOUDEJS 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.

[6] 姚筱, 马玮娟, 郭雄. 氧化应激与关节软骨损伤关系的研究进展 [J]. 国外医学: 医学地理分册, 2013, 34(3): 151-153, 183.

[7] HOEVEN T A, KAVOUSHI M, IKRAM M A, *et al*. Markers of atherosclerosis in relation to presence and progression of knee osteoarthritis; a population-based cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(9): 1692-1698.

[8] GKRETSI V, SIMOPOULOU T, TSEZOU A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis [J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(2): 133-140.

[9] CEMEROGLU O, AYDIN H I, YASAR Z S, *et al*. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(3): 299-303.

[10] KOUTROUMPAS A, GIANNOUKAS A, ZINTZARAS E, *et al*. Erosive hand osteoarthritis is associated with subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction [J]. *Int J Biomed Sci*, 2013, 9(4): 217-223.

[11] 唐建, 罗清礼. 瘦素基因在甲状腺相关眼眶脂肪及体外分化眶脂肪细胞中的表达 [J]. 眼科新进展, 2014, 34(9): 801-804.

[12] REGISTER T C, CARLSON C S, ADAMS M R. Serum YKL-40 is associated with osteoarthritis and atherosclerosis in nonhuman primates [J]. *Clin Chem*, 2014, 47(12): 2159-2161.

[13] HOEVEN T A, KAVOUSHI M, CLOCKAERTS S, *et al*. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 646-651.

[14] JONSSON H, HELGADOTTIR G P, ASPELUND T, *et al*. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis; the AGES Reykjavik study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 68(11): 1696-1700.

(本文编辑: 徐自超 英文编辑: 徐自超)