

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.052

瘦素对骨关节炎影响的研究进展*

陈亮 刘玉杰[△] 魏民[△]

(解放军总医院 骨科 北京 100853)

摘要:瘦素(Leptin)是脂肪因子的一种,可以在骨关节炎(OA)患者的血浆、滑液、软骨中被检测到。OA是一种最常见的关节疾病,其可以发生于全身的多个关节,以骨质和滑膜组织新陈代谢的改变、关节软骨的破坏和由此引起的关节软骨的减少为特征。瘦素是一种由肥胖(OB)基因编码的一个小的非糖基化肽激素。最开始,瘦素仅仅被认为是一种脂肪细胞源性的小分子(16KD),在下丘脑中水平作为一个饱感因子介导食物摄入量减少,并增加能量的消耗。现在已经发现,瘦素在机体内可发挥多种生理作用,并与OA病情有关。本文通过对瘦素与OA、软骨、肥胖、生物标志物、脂联素等之间的联系做一综述,以了解瘦素与OA之间的联系,为OA的治疗方面的进一步研究提供帮助。

关键词:瘦素;骨关节炎;软骨;肥胖;生物标志物;脂联素

中图分类号:Q441;R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-993-04

The Research Progress of Leptin Effect on Osteoarthritis*

CHEN Liang, LIU Yu-jie[△], WEI Min[△]

(Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT: Leptin is a kind of fat factors, which can be detected in plasma, synovial fluid, cartilage of patients with osteoarthritis (OA). Osteoarthritis is the most common joint disease, which can be detected in multiple joints with the characteristic of articular cartilage inflammation, damage, bone and synovial tissue metabolism and the reduction of articular cartilage caused by pathological changes of these lesions. Leptin is a small non glycosylated peptide hormone encoded by the obese (OB) gene. Leptin is only thought to be a fat cell derived small molecule (16KD), which acts as a satiety factor in the hypothalamic central level to reduce food intake and increase energy consumption. It has been demonstrated that leptin plays a variety of physiological functions and relates to the condition of OA in the body. The association among leptin, cartilage, obesity, biomarkers and adiponectin is reviewed in this article to understand the relationship between leptin and OA. It will be meaning for the treatment of OA.

Key words: Leptin; Osteoarthritis; Cartilage; Obesity; Biomarkers; Adiponectin

Chinese Library Classification(CLC): Q441; R684.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-993-04

前言

瘦素是一种由肥胖(OB)基因编码的一个小的非糖基化肽激素^[1]。最开始,瘦素仅仅被认为是一种脂肪细胞源性的小分子(16KD),在下丘脑中水平作为一个饱感因子介导食物摄入量减少,并增加能量的消耗^[2,3]。但目前研究发现,瘦素涉及对多种生理进程的控制,比如生殖功能、血管生成或骨生长^[4,5]。最近有研究已经证实成骨和软骨细胞也能够合成和分泌瘦素^[6,7]。瘦素能够在中央和外周调节骨生成^[8-10]。这些结果提示瘦素在骨关节炎(OA)病程中起重要作用^[11]。

1 瘦素和软骨、骨关节炎的联系

1.1 患者瘦素的浓度与OA的相关性

OA软骨细胞,相较于正常软骨细胞,产生更高水平的瘦素^[12]。Jung Hoei Ku等以患有创伤性膝关节损伤疾病,如半月板

或交叉韧带撕裂的患者的滑液作为对照,按照Kellgren-Lawrence分级量表,用ELISA方法测量的IV度OA患者瘦素浓度的中位数最高,比I、II、III度OA患者组和对照组都高^[13]。De Boer TN等收集172例患有严重膝OA疾病、132例影像学上不患有膝OA人的血清,用ELISA法检测血清中的脂肪因子含量,排除年龄、性别、身体质量指数(BMI)因素,与影像学上不患有膝OA的人相比,膝OA终末期的病人的血清中瘦素、脂联素、抵抗素是明显升高的。但是没有发现血清这三种脂肪因子与软骨损伤有联系^[13]。在Oner Sibel Yilmaz等的研究中,用ELISA法测量滑液中的瘦素水平,发现,类风湿关节炎患者组、OA患者组、正常对照组三组中,瘦素平均水平没有明显的不同,疾病情况与滑液瘦素水平无相关性^[14]。也有研究显示不同结果,Ku等报道了滑液瘦素水平与X线影像学上的OA严重程度呈正相关性^[11]。造成这种相关性差异的原因可以从两个方面来考虑,一是增高的瘦素可能对损伤软骨的修复起

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473710)

作者简介:陈亮(1989-),硕士研究生,主要研究方向:关节镜外科学,E-mail: chenliang2000@sohu.com

[△] 通讯作者:刘玉杰(1952-),博士生导师,教授,主要研究方向:运动医学,E-mail: 13701356381@163.com;

魏民(1972-),硕士生导师,副教授,主要研究方向:关节疾病的实验研究及临床治疗,E-mail: weim301gk@sina.com

(收稿日期:2016-09-21 接受日期:2016-10-16)

作用,一是瘦素的升高本身就可以引起软骨的退化。

1.2 瘦素在 OA 中对机体的负面作用

一方面,有研究显示瘦素对于早期 OA 的结构,可能有负面效应^[15]。瘦素的高表达对于 OA 是一个危险因素,原因有瘦素与炎症因子相呼应,通过在软骨细胞中促进一氧化氮合成物的生成对关节软骨产生有害的影响^[16]。Simopoulou 等^[17]报道了瘦素诱导 IL-1 产物、MMP-9 和 MMP-13 蛋白质的表达,对软骨细胞增殖有不利的作用。由聚集蛋白聚糖组成的蛋白多糖是关节软骨细胞外基质的主要组成。关节内注射瘦素导致正常软骨细胞蛋白多糖的退化^[18]。蛋白多糖减少是人 OA 和 OA 动物模型的一个早期特征^[19]。用高浓度的瘦素治疗细胞,细胞增殖是减少的,但细胞的凋亡却并不增加,这提示瘦素对于细胞活力而非细胞凋亡有不利影响^[17],说明瘦素对细胞的影响主要是在细胞活力方面。

1.3 瘦素在 OA 中对机体的保护性作用

另一方面,在 OA 进程中,增高的瘦素对受损关节软骨有修复作用,因为瘦素被认为能刺激软骨细胞中胰岛素生长因子-1(IGF1)、肿瘤生长因子的合成^[6,20]。Dumond 等发现,瘦素强烈刺激软骨细胞的合成代谢活动,诱导 IGF-1 和肿瘤生长因子在 mRNA 和蛋白水平的合成,这能够防止 OA 软骨的退化,因而能在 OA 病程中起到代偿性的保护作用^[21]。瘦素可能是一种影响软骨平衡的局部和全身因子,瘦素在软骨细胞的短期培养中,有促进细胞增殖的作用,在细胞长期培养中,这种作用却消失了^[17]。这提示瘦素对细胞的短期和长期性的影响是有区别的。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种在软骨病变中起重要作用的促炎性细胞因子^[22]。Lee 等论证了瘦素抑制 TNF- α 诱导软骨细胞死亡,发现瘦素通过 C-jun 氨基末端激酶发挥抗 TNF- α 的作用。大多数先前的研究认为瘦素在软骨中起分解代谢的作用,但已有研究显示瘦素也可能在抑制 TNF- α 诱导软骨细胞死亡上起作用^[23]。

尽管可以在体内和体外对脂肪因子和膝关节的新陈代谢进行研究,但只有有限的少数膝关节脂肪因子临床研究。瘦素对于关节软骨新陈代谢方面的确切作用还不明确^[22]。在软骨代谢中,瘦素有何分解代谢作用需进一步研究。多数的研究支持瘦素的促炎性作用,但根据实验模型研究,也有描述了瘦素的抗炎性作用^[23]。瘦素表现有抗 RA 损伤的保护性作用^[24],合成瘦素降低金黄色葡萄球菌诱导的关节炎和炎症反应的临床表现的严重度^[25],并且在 RA 恢复过程中的抗炎性反应里,瘦素有保持能量平衡的重要作用^[26]。

大多数的研究认为 OA 患者的瘦素含量比正常人高。瘦素兼有促炎性作用和抗炎性作用。瘦素既可以对软骨产生有害影响,也有对软骨的保护作用,目前,瘦素在骨关节炎中的作用还没有明确一致的观点。瘦素与 OA 的发展和进程方面的关系,仍需进一步研究。

2 瘦素、肥胖和骨关节炎的联系

肥胖是 OA 的一个公认的危险因素^[27]。但是,肥胖和 OA 之间的关系不能简单的归于肥胖相关的关节负重的增加,因为在非负重关节,如手部,身体质量指数(BMI)与 OA 的发展相关^[28]。瘦素的缺乏可减少软骨下骨的厚度,但是并没有增加 OA

的发生率。给小鼠含不同比例的饱和脂肪食物,骨关节炎的情况是相似的,这提示瘦素和相关的肥胖,对 OA 的进展并不是一个直接的危害因素^[29]。

在瘦素和瘦素受体被清除的小鼠中,单独的肥胖不能引起 OA 发病率的增加,实验结果可能提示瘦素对于早期 OA 起有害作用^[24]。最近有研究认为,减肥对于内侧而不是外侧胫骨平台具有优化结构的作用^[30]。基础水平的瘦素和瘦素水平的改变与内侧胫骨软骨厚度的改变是密切相关的。BMI、全身脂肪与软骨厚度呈负相关,但进一步调整瘦素水平后,这种关系就消失了。由此可以得出,肥胖对于 OA 是一个危险因素,这可能是由瘦素介导的^[30]。

在 Patricia 等人的研究中,瘦素与骨生成标志物骨钙蛋白、氨基端 I 型胶原前肽的增加密切相关,但是可吸收的瘦素受体与骨生成标志物氨基端 II A 胶原前肽水平的减少、软骨缺陷评分的提高、软骨体积减少密切相关。这项研究的结果提示瘦素可能提供了一个肥胖和关节损伤间的潜在联系,这可能有助于理解在 OA 病程中,肥胖是通过何种机制牵涉其中的^[31]。

另外,Gary 等人发现瘦素能增强或者引发软骨吸收,且可能通过上调胶原蛋白机制金属蛋白酶 MMP-1 和 MMP-13 促进骨关节炎患者软骨分解代谢中的炎症反应和退化,这可能提供了一个联系肥胖和 OA 的机制^[32]。

机械负重是引起软骨改变的病因之一,但瘦素和肥胖并不直接引起软骨损害。尽管脂肪细胞因子表达的异常,能够引起关节组织的破坏和重塑,但肥胖涉及何种精确的代谢途径加剧膝关节结构的损害目前仍然没有定论。瘦素可能与软骨的减少有关,机械因素和代谢因素对于与肥胖相关的关节改变的作用,仍需进一步研究。

3 OA 的生物标志物

尽管 OA 是关节炎中最常见的一种,但还未有明确的进行性的诊断标志物和预后生物标志物,以及基于病理机制的治疗药物^[33]。血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)和尿临床前 II 型胶原 C 端肽,按照 " 疾病的重点、研究、预后、干预的效果和诊断 " 分类,都是软骨退变的生物标志物^[34],是目前可用的商业标志物中性能最好的^[35]。尽管已有大量的临床研究,但这些标志物尚未被证明有明确的临床价值^[36]。

King^[37]等首次研究生物标志物水平的改变与 MRI 上软骨体积和厚度之间的联系。伴随软骨体积和厚度的改变,脂肪因子的改变与关节标志物之间没有统计学上的关联。

血清瘦素与骨矿物密度的增加相关^[38],体外研究证实瘦素可能抑制破骨细胞的生成^[39],刺激胎鼠成骨细胞的扩散^[40]。

滑液血管内皮生长因子和血清瘦素可能成为晚期膝 OA 的生物标志物,有关节痛,提示患有 OA,但影像学上无异常的病人的早期诊断,仍然是不明确的。因此 OA 早期的生物标志物的研究仍需继续进行^[33]。

Ayman^[41]等研究发现,血清透明质酸和 COMP 的检测对于早期关节损害和病程有重要的诊断和预后价值。可以考虑做为 OA 早期的特异性生物标志物。

有研究显示滑液瘦素浓度与 OA 严重程度、OA 患者膝关节和髌关节疼痛密切相关^[42],提示滑液瘦素浓度可以用作定量

监测 OA 的有效生物标志物^[11]。但是,目前的研究显示,在 OA 患者中,年龄与滑液瘦素浓度成强烈的正相关性,因此,需进一步澄清 OA 患者滑液中升高的瘦素浓度是否是由年龄因素导致的。

目前,骨关节炎疾病的诊断标准是基于临床和 X 线片影像学发现,但是对于早期的骨关节炎,X 线片检查不够敏感,也难以判断引起疼痛的原因和预测疾病的进展。核磁共振对于早期的骨关节炎敏感,是一种无创的检查方式,但是检查费用昂贵,不适合所有人群。因此,有必要寻找一种适合大范围推广应用的可靠的生物标志物用来检测骨关节炎疾病。从前文来看,瘦素对 OA 病理生理方面可能有着很大的影响,并且瘦素与 OA 的病程有一定的联系,因此,瘦素作为 OA 生物标志物的研究有着广阔的空间和很高的临床价值。不幸的是,到目前为止,在生化领域用以明确证明适合 OA 诊断的生物标志物的实际突破是有限的。

4 瘦素与脂联素

Zheng 等用分级系统(0 到 4 级)评估影像学上 OA 严重程度。发现血清脂联素,而不是瘦素和抵抗素,与影像学上 OA 严重度的降低显著相关,在评估患者的年龄、性别、BMI、病程后,这种相关依然显著,这提示血清脂联素有潜在的保护作用^[43]。

在疼痛感觉方面,Fioravanti^[44]等报道了瘦素和血清脂联素水平与 OA 视觉模拟标准疼痛评分没有关系。相反的,Gandhi^[45]报道在严重的 OA 患者,滑液中更高的脂联素与瘦素比例预示着膝关节疼痛。

瘦素与脂联素的比值与骨钙蛋白、I 型前胶原氨基端肽呈正相关,提示瘦素与脂联素平衡的改变可能会驱动 OA 的骨重新塑造。最近有关于脂联素促炎性作用和抗炎性作用的报道^[46],但相较于脂联素的抗炎性作用,脂联素在关节疾病中的其他作用还知之甚少。

在正常的软骨中,不能检测到脂联素,在损伤的软骨组织中,脂联素是升高的^[47]。而且,Yusuf 等的研究显示脂联素水平与手 OA 有关,提示脂联素也参与 OA 的病理生理过程^[48]。

目前为止,仍有许多学者的研究并没有发现血清脂联素水平与软骨的损伤有关系。因此,仍需要有进一步的研究去证明脂联素和脂联素受体是否在轻度、中度 OA 的进程对患者起保护作用,以及是否在严重 OA 患者的软骨退变进程中起作用。

5 结论

瘦素可通过促进软骨细胞一氧化氮合成物的生成、诱导 IL-1 产物、MMP-9 和 MMP-13 等蛋白质的表达,对关节软骨产生不利影响。但瘦素也可通过诱导 IGF-1 和 TGF- β 1 在 mRNA 和蛋白水平的合成,在 OA 进程中,起到对 OA 软骨的代偿性保护作用。瘦素兼有促炎性和抗炎性作用。瘦素可能通过上调 MMP-1 和 MMP-13,促进 OA 膝软骨分解代谢中的炎症反应和退化,来提供肥胖与 OA 之间的一个非机械性链接。滑液瘦素浓度可能用作定量检测 OA 的生物标志物,但效果仍然是不明确的,仍需进一步研究。另外,在活体内更多的膝关节脂肪因子间相互关系的临床研究有待进一步加深。

参考文献(References)

- [1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-432
- [2] Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis [J]. *Clinical Therapeutics*, 1999, 21(1): 75-87
- [3] Chan Jean L, Heist Kathleen, DePaoli Alex M, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 111(9): 1409-1421
- [4] Chehab F F, Mounzih K, Lu R, et al. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin [J]. *Science*, 1997, 275(5296): 88-90
- [5] Sierra-Honigsmann M R, Nath A K, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor [J]. *Science*, 1998, 281(5383): 1683-1686
- [6] Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2003, 48 (11): 3118-3129
- [7] Kume Keiko, Satomura Kazuhito, Nishisho Sachiko, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification[J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(02): 159-169
- [8] Ducy P, Schinke T, Karsenty G, et al. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance [J]. *Science*, 2000, 289(5484): 1501-1504
- [9] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass[J]. *Cell*, 2000, 100(02): 197-207
- [10] Da Silva J A, Colville-Nash P, Spector T D, et al. Inflammation-induced cartilage degradation in female rodents: protective role of sex hormones[J]. *Arthritis and rheumatism*, 1993, 36(07): 1007-1013
- [11] Ku Jung, Lee Choon, Joo Bo, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis [J]. *Clinical rheumatology*, 2009, 28(12): 1431-1435
- [12] Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? [J]. *World journal of orthopedics*, 2014, 5(3): 319-327
- [13] De Boer T N, Van Spil W E, Huisman A M, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2012, 20(8): 846-853
- [14] Oner Sibel Yilmaz, Volkan Omur, Oner Can, et al. Serum leptin levels do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Acta reumatológica portuguesa*, 2015, 40(1): 50-54
- [15] Van Spil W E, Welsing P M J, Kloppenburg M, et al. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(11): 1278-1285
- [16] Otero Miguel, Lago Rocío, Lago Francisca, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights[J]. *FEBS Letters*, 2005, 579(2): 295-301
- [17] Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between

- advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage, effect on cartilage metabolism [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15 (8): 872-883
- [18] Hardingham TE, Fosang AJ. Proteoglycans: many forms and many functions[J]. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1992, 6(3): 861-870
- [19] Moskowitz R W, Howell D S, Goldberg V M, et al. Cartilage proteoglycan alterations in an experimentally induced model of rabbit osteoarthritis[J]. *Arthritis and rheumatism*, 1979, 22(2): 155-163
- [20] Van Beuningen H M, Glansbeek H L, Van der Kraan P M, et al. Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(1): 25-33
- [21] Bao Jia-Peng, Chen Wei-Ping, Feng Jie, et al. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage [J]. *Molecular biology reports*, 2010, 37(7): 3265-3272
- [22] Lee S W, Rho J H, Lee S Y, et al. Leptin protects rat articular chondrocytes from cytotoxicity induced by TNF- α in the presence of cyclohexamide[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23(12): 2269-2278
- [23] Li J, Li F, Zhao A. Inflammation and leptin [J]. *Drug Discovery Today*, 2006, 3: 387-393
- [24] Rho Young Hee, Solus Joseph, Sokka Tuulikki, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2009, 60(07): 1906-1914
- [25] Targońska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity[J]. *Rheumatology international*, 2008, 28(6): 585-591
- [26] Chen Chih-Yen, Tsai Chang-Youh, Lee Pui-Ching, et al. Long-term etanercept therapy favors weight gain and ameliorates cachexia in rheumatoid arthritis patients: roles of gut hormones and leptin [J]. *Current pharmaceutical design*, 2013, 19(10):1956-1964
- [27] Hart D J, Spector T D. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study[J]. *The Journal of rheumatology*, 1993, 20(2): 331-335
- [28] Oliveria S A, Felson D T, Cirillo P A, et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Epidemiology*, 1999, 10(2): 161-166
- [29] Sartori-Cintra, Angélica Rossi, Aikawa Priscila, et al. Obesity versus osteoarthritis: beyond the mechanical overload [J]. *Einstein/ Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*, 2014, 12(3): 374-379
- [30] Stannus Oliver P, Cao Yuelong, Antony Benny, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015, 74(1): 82-88
- [31] Berry Patricia A, Jones Simon W, Cicuttini Flavia M, et al. Temporal Relationship Between Serum Adipokines, Biomarkers of Bone and Cartilage Turnover, and Cartilage Volume Loss in a Population With Clinical Knee Osteoarthritis [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2011, 63 (3): 700-707
- [32] Hui Wang, Litherland Gary J, Elias Martina S, et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012, 71(3): 455-462
- [33] Kim Hae-Rim, Lee Jung-Hwa, Kim Kyoung-Woon, et al. The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis[J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2016, 19(3): 233-240
- [34] Rousseau Jean-Charles, Delmas Pierre D. Biological markers in osteoarthritis [J]. *Nature clinical practice. Rheumatology*, 2007, 3 (6): 346-356
- [35] Spil van WE, Degroot J, Lems WF, et al. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(5): 605-612
- [36] Felson DT. The current and future status of biomarkers in osteoarthritis[J]. *The Journal of rheumatology*, 2014, 41(5): 834-836
- [37] King Lauren K, Henneicke Holger, Seibel Markus J, et al. Association of adipokines and joint biomarkers with cartilage-modifying effects of weight loss in obese subjects[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23 (3): 397-404
- [38] Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women[J]. *Clinical endocrinology*, 2001, 55(3): 341-347
- [39] Cornish J, Callon K E, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo [J]. *The Journal of endocrinology*, 2002, 175(2): 405-415
- [40] Hamrick M W, Pennington C, Newton D, et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine[J]. *Bone*, 2004, 34(3): 376-383
- [41] Ayman F Darwish, Hosny S. Abdel-Ghany, Yasser M.Ei-Sherbini, et al. Diagnostic and prognostic value of some biochemical markers in early knee osteoarthritis [J]. *The Egyptian Rheumatologist*, 2012, 34: 1-8
- [42] Ljibbeke Anne, Finckh Axel, Puskas Gabor J, et al. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? [J]. *International orthopaedics*, 2013, 37(10): 2071-2079
- [43] Zheng S, Xu J, Xu S, et al. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis[J]. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2015, 1-6
- [44] Fioravanti Antonella, Cantarini Luca, Bacarelli Maria Romana, et al. Effects of spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis [J]. *Rheumatology international*, 2011, 31(7): 879-882
- [45] Gandhi Rajiv, Takahashi Mark, Smith Holly, et al. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis[J]. *Clinical rheumatology*, 2010, 9(11): 1223-1228
- [46] Gómez Rodolfo, Conde Javier, Scotece Morena, et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases?[J]. *Nature reviews. Rheumatology*, 2011, 7(9): 528-536
- [47] Francin Pierre-Jean, Abot Anne, Guillaume Cécile, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22: 519-526
- [48] Yusuf Erlangga, Ioan-Facsinay Andreea, Bijsterbosch Jessica, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis[J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011, 70(7): 1282-1284