

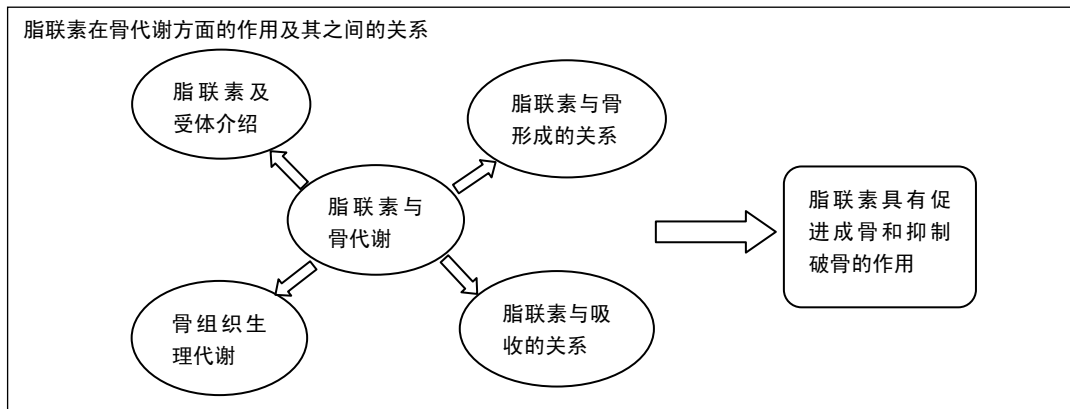
脂联素通过调控骨代谢在骨质疏松症中的研究与进展

黄磊涛¹, 吴霞², 赖琦¹, 陈贵平¹, 刘远¹, 张斌¹, 戴闽¹ (南昌大学第一附属医院, ¹骨科, 江西省人工关节工程技术研究中心, ²心胸外科, 江西省南昌市 330006)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0212

ORCID: 0000-0003-0979-1905(黄磊涛)

文章快速阅读:



黄磊涛, 男, 1990 年生, 江西省人, 汉族, 南昌大学在读硕士, 主要从事骨组织工程及材料方面的研究。

共同第一作者: 吴霞, 南昌大学第一附属医院心胸外科, 江西省南昌市 330006

通讯作者: 戴闽, 硕士, 主任医师, 教授, 南昌大学第一附属医院骨科, 江西省人工关节工程技术研究中心, 江西省南昌市 330006

通讯作者: 张斌, 南昌大学第一附属医院骨科, 江西省人工关节工程技术研究中心, 江西省南昌市 330006

中图分类号:R318
文献标识码:A
稿件接受: 2018-01-02

Huang Lei-tao, Master candidate, Department of Orthopedics, Research Center for Artificial Joint Engineering Technology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Wu Xia, Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Huang Lei-tao and Wu Xia contributed equally to this work.

Corresponding author: Dai Min, Master, Chief physician, Professor, Department of Orthopedics, Research Center for Artificial Joint Engineering Technology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Zhang Bin, Department of Orthopedics, Research Center for Artificial Joint Engineering Technology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

文题释义:

脂联素: 主要是由成熟的脂肪细胞合成和分泌, 具有一定的多功能激素蛋白。在动脉粥样硬化中, 脂联素被认为是一种保护因子, 而在一些自身免疫性疾病如类风湿性及风湿性关节炎中, 则被认为具有前炎性因子的作用。

骨质疏松: 是多种原因引起的一组骨病, 骨组织有正常的钙化, 钙盐与基质呈正常比例, 以单位体积内骨组织量减少为特点的代谢性骨病变。

摘要

背景: 脂联素是近年来发现的与肥胖呈负相关的脂肪细胞因子之一, 作为一种内源性的生物活性多肽类物质, 除研究发现它与胰岛素抵抗、2 型糖尿病、代谢综合征等病变的发生密切相关外, 它还重要参与骨代谢的调控。

目的: 叙述脂联素在骨代谢中的作用机制, 主要阐述脂联素与成骨及破骨之间的相互内在关系。

方法: 由第一作者检索 2003 至 2017 年 PubMed 及 CNKI 等数据库收录的有关于脂联素在骨代谢方面的实验研究及研究进展。中文检索词分别为: “脂联素、骨质疏松、骨代谢、骨形成、骨吸收”, 英文检索词分别为: “adiponectin; osteoporosis; bone metabolism; osteogenesis; bone absorption”, 文章主要从脂联素及其受体, 骨组织的生理代谢, 脂联素分别对骨形成及骨吸收的作用四个方面进行综述。

结果与结论: 脂联素对骨代谢的影响是一种综合作用的效应, 主要是通过自分泌、旁分泌及内分泌影响胰岛素信号通路 3 种方式发挥作用的, 而这 3 种方式大多是通过 OPG/RANKL/RANK 轴系统的调控来发挥主要的生物学作用, 尤其是在对骨形成和骨吸收方面的作用效应更为重要。脂联素有可能通过调控骨代谢防治骨质疏松症的发生。

关键词:

脂联素; 脂联素受体; 骨组织; 骨质疏松; 骨代谢; 骨形成; 骨吸收; 组织工程; 国家自然科学基金

主题词:

组织工程; 脂联素; 骨质疏松

基金资助:

国家自然科学基金(700202002); 江西省科技厅一领军人才培养计划(赣鄱英才 555 工程)(1210025001/5201); 南昌大学研究生创新专项资金(cx2016390); 江西省研究生创新专项资金资助项目(YC2016-S107)

Research advances in adiponectin preventing osteoporosis by bone metabolism regulation

Huang Lei-tao¹, Wu Xia², Lai Qi¹, Chen Gui-ping¹, Liu Yuan¹, Zhang Bin¹, Dai Min¹ (¹Department of Orthopedics, Research Center for Artificial Joint Engineering Technology, ²Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Adiponectin is one of the adipocytokines that have been found to be negatively correlated

with obesity in recent years. As an endogenous bioactive peptide, adiponectin is shown to be associated with insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and participate in the regulation of bone metabolism.

OBJECTIVE: To describe the mechanism of adiponectin in bone metabolism, and mainly clarify the correlation of adiponectin with osteoblasts and osteoclasts.

METHODS: The first author searched PubMed and CNKI databases for the articles addressing the experimental research and research progress of adiponectin in bone metabolism published from 2003 to 2017. The keywords were "adiponectin, osteoporosis, bone metabolism, osteogenesis, bone absorption" in English and Chinese, respectively. Adiponectin, its receptors, bone metabolism, adiponectin effects on bone formation and bone resorption were reviewed.

RESULTS AND CONCLUSION: Adiponectin exerts a comprehensive effect on bone metabolism, mainly through autocrine, paracrine and endocrine, insulin signaling pathways. Besides, it exerts biological effects mostly by regulating OPG/RANKL/RANK system, especially in bone formation and bone resorption. Therefore, adiponectin may prevent osteoporosis by regulating bone metabolism.

Subject headings: Tissue Engineering; Adiponectin; Osteogenesis

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 700202002; Jiangxi Provincial Department of Science and Technology-Leading Talent Training Program (555 Engineering), No. 1210025001/5201; the Postgraduate Innovation Foundation of Nanchang University, No. cx2016390; the Postgraduate Innovation Foundation of Jiangxi Province, No. YC2016-S107

0 引言 Introduction

随着人类寿命的延长,人口老龄化的健康问题给人类带来了新的难题和挑战。目前,骨质疏松引起的骨折已由上世紀的第13大疾病跃居为本世紀的第5大疾病,全世界每年患骨质疏松症及引起的骨折患者不断上升,而在中国,据不同地区调查结果显示骨质疏松患者在(6 000-8 000)万,其致残率和死亡率极高,近20年来,已经成为全球主要的健康威胁^[1-2]。据文献报道,40%以上绝经后妇女将发生至少一处骨质疏松性骨折,常导致永久性残疾,且生活质量下降^[3-4],因此防治骨质疏松刻不容缓。骨质疏松症是由骨代谢紊乱引起的一系列骨相关疾病之一^[5-6],而目前研究发现脂联素与骨代谢之间存在紧密联系^[7]。

作者查阅相关文献的综述,发现很多报道是从脂联素受体或信号转导途径切入作具体阐述,而文章分别就脂联素在骨代谢成骨和破骨活动中两大方面的影响作一综述,为防治骨质疏松症提供一定临床研究基础。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机检索中国期刊全文数据库及PubMed数据库从2003年到2017年的相关文献,以“脂联素、骨质疏松、骨代谢、骨形成、骨吸收”为中文检索词和“adiponectin; osteoporosis; bone metabolism; osteogenesis; bone absorption”为英文检索词。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①脂联素与骨代谢相关的机制研究; ②脂联素对骨形成的作用影响的相关研究; ③脂联素对骨吸收的作用影响的相关研究; ④同一领域相关的文献优先选择发表在权威杂志上的最近文章。

排除标准: ①重复研究; ②与文章内容不相关的文献; ③统计方法不科学的文献; ④较早报道而未被以上数据库收录的文献

1.3 质量评价及数据提取 共检索到文献226篇,其中中文文献75篇,英文文献151篇,经过标题及摘要筛选,

排除与研究目的相关性差及重复的文献,最终纳入63篇^[1-63],中文文献9篇,英文文献54篇。

2 结果 Results

2.1 脂联素及其受体概述 脂联素(adiponectin, APN)又名 Acrp30, adipoQ, ApM1,是目前为止发现的与肥胖呈负相关的脂肪细胞因子之一。在动脉粥样硬化中,脂联素被认为是一种保护因子,而在一些自身免疫性疾病如类风湿性及风湿性关节炎中,则被认为具有前炎性因子的作用^[8]。脂联素主要是由成熟的脂肪细胞合成和分泌,具有一定的多功能激素蛋白^[9]。人脂联素分子全长包含244个氨基酸,一级序列结构包括4个结构域^[10]:氨基末端的信号序列、一小段非螺旋区、一段22个氨基酸组成的胶原重复序列以及羧基末端球形功能区^[11]。基因位于3q27,片段长约17 kb,包含3个外显子和2个内含子组成^[12]。脂联素是血浆中最丰富的特异性脂肪细胞因子,其表达量一般是常见激素的3倍,而且在女性中偏高,但研究证实其与昼夜节律及年龄变化无明显关系^[13]。血清中脂联素的质量浓度为5-30 μg/L,占总血清蛋白的0.01%以上,脂联素是一个在肥胖患者体内水平下调的脂肪因子^[14]。

脂联素以不同形式存在,其存在形式主要因胶原结构域的不同而被区分,形成低、中、高相对分子质量的3种主要聚合物形式^[15-17],其中脂联素在体内循环中主要以高分子量形式存在^[18-19]。体内脂联素水平受多种因素的影响,研究表明女性血浆中脂联素的水平明显高于男性,且在进入青春期后更加显著,这可能与男性雄激素对脂联素分泌有抑制作用有关^[20]。

脂联素存在2种受体,最早是由Yamauchi等^[21]在2003年提出来的,他们在用Northern Blot测定法克隆出脂联素受体基因的cDNA全长时,发现其存在两种异构体,后来命名为脂联素受体1,2,其中脂联素受体1分布广泛,主要存在于骨骼肌中;而脂联素受体2在肝脏中分布最多^[22]。脂联素的生物学效应主要是通过脂联素受体1,2来介导的,主要通过激活腺苷酸激酶、促分裂

素原活化蛋白激酶和过氧化物酶体增生物激活受体 α 配体, 最终来促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收, 降低体内血脂浓度及葡萄糖水平, 是人体的脂质代谢和血糖稳态的调控网络中的重要调节因子^[23]。不同受体与不同形式的根据脂联素受体的类型与其结合的亲和力也有所不同, 脂联素受体1, 2与脂联素单体亲和性较高, 不同型式脂联素的生物学作用可能有较大差别^[24-25]。许多研究表明, 脂联素与胰岛素抵抗、动脉粥样硬化及抗炎作用密切相关^[26-30]。在体外动物模型中, 脂联素具有改善肥胖相关性疾病的作用, 如由肥胖引起人体内胰岛素抵抗、葡萄糖耐量异常、2型糖尿病等^[31-32]。

2.2 骨组织的生理代谢 骨组织代谢是通过成骨细胞和破骨细胞参与的骨形成与骨吸收来实现的, 其代谢活动是一个动态平衡过程^[1, 33]。在人的生长期, 骨形成大于骨吸收, 骨量呈线性增长, 表现为骨皮质增厚, 骨松质更密集, 这一过程称为骨构建或骨塑形。在成人期, 骨生长停止, 但骨的形成和吸收仍在继续, 处于一种平衡状态, 称为骨重建。骨重建开始于骨吸收, 随后是骨形成。骨的吸收与形成连续进行, 最终使骨能不断地自我修复和适应新的应力要求^[11]。正常成熟骨的代谢主要以骨重建方式进行, 在骨代谢调节激素和局部细胞因子的协调作用下, 骨组织通过体内骨形成与骨吸收之间相互影响及制约, 使体内骨转换达到一个动态的平衡状态, 以维持人体正常骨的生理代谢效应^[34]。骨组织在整个生命活动过程中都具有新陈代谢的活性, 骨基质、骨矿物质以及骨代谢生化标志物的变化来反映。其中骨密度是反映骨质疏松程度, 预测骨折危险性的重要依据。骨密度是定量评估骨骼强度的一个重要指标, 通常使用T值判断骨密度是否正常, 它会随着成年后年龄的增长和体内雌激素水平的降低而逐年下降, 尤其在女性中表现的更为明显^[1]。

2.3 脂联素与成骨、破骨之间的关系 查阅近年来国内外文献发现, 脂联素对骨密度具有一定调控作用。通过绝经前后的女性体内脂联素和骨密度检测发现两者之间呈现负相关性, 同时与体内体脂含量和非脂肪含量存在负相关, 认为脂联素是骨密度的独立预测因子。同样研究表明, 脂联素影响骨的代谢, 可通过3个不同的途径^[1, 35]: ①自分泌或旁分泌的途径; ②内分泌途径; ③通过影响胰岛素信号通路产生作用。脂联素对骨代谢的作用既可以影响成骨细胞的活性, 又可以影响破骨细胞的活性, 是上述3个途径综合作用的结果^[36](图1)。有学者研究发现, 在破骨细胞诱导实验中, 以不同浓度的脂联素作用细胞, 脂联素对破骨细胞的作用呈浓度依赖关系^[37], 并且其可能通过抑制破骨细胞中生成的关键转录因子——核转录因子 κ B来起作用的, 提示脂联素可能影响破骨细胞的活性来调节骨代谢。有研究通过研究发现, 脂联素和瘦素在体内的水平都能通过影响成骨及破骨的活性来调控骨代谢^[13], 使人体的骨形成和骨吸收处

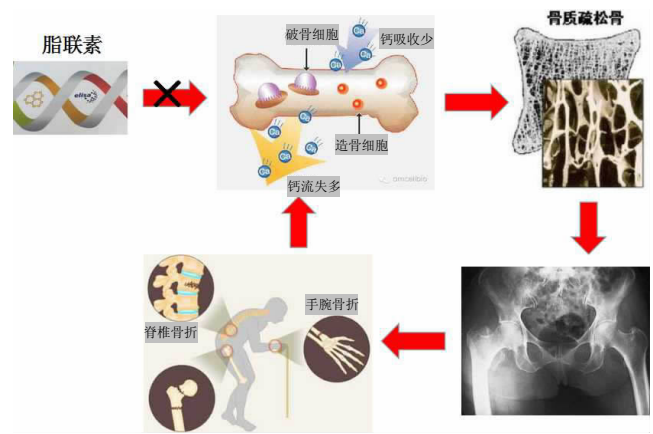


图1 脂联素与骨代谢之间的关系示意图

于一个相对平衡的状态。且通过观察长期的运动人体内这两种因子的水平, 发现它们可通过OPG/RANK/RANKL(osteoprotegerin, OPG; receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)途径, 最终来影响成骨和破骨细胞的表达和分化或间接影响内分泌进而对骨发挥调控作用。在适当运动时, 促使成骨效应占优势使骨量增加, 而破骨效应被减弱或抑制; 当过度运动时, 促使破骨效应占优势使骨量减少, 骨量丢失^[37-38]。

2.3.1 脂联素对骨形成影响 脂联素最初被描述为一种脂肪细胞因子, 主要是由脂肪组织来表达^[39]。脂联素能够激活细胞内50多个活化蛋白激酶, 且它的受体已经被证明可以增加蛋白激酶在肌肉中氧化磷酸化和脂肪酸氧化^[15, 21]。然而, 脂联素在成骨细胞中的作用影响, 还是未知的。脂联素能够增加骨形态发生蛋白2的表达, 而脂联素通过调控腺苷酸活化蛋白激酶- α 1, p38, 核因子 κ B信号通路影响骨形态发生蛋白2的表达, 推断脂联素可能通过改变骨形态发生蛋白2的表达来调控成骨的活动^[40-41]。

Berner等^[42]研究发现, 在体外实验中, 培养的成骨细胞中检测到APN及其受体的表达, 同时在体内实验中也证实脂联素及其受体具有明显的对骨代谢调控作用。此外, 袁凌青等^[43]通过RT-PCR技术也检测到人的成骨细胞中脂联素受体1和2的mRNA表达, 而且研究还发现脂联素对人成骨细胞的增殖有明显的促进作用, 并呈时间-剂量依赖关系。另一方面通过培养成骨细胞前体细胞MC3T3-E1细胞时, 研究发现脂联素可以增加该细胞中碱性磷酸酶mRNA的表达水平和骨基质的矿化水平^[40, 44]。因此, 从以上研究得出, 脂联素可以刺激成骨细胞的增殖、分化及增加骨基质的矿化, 促进骨形成, 最终使骨量增加, 它与骨代谢调节有密切关联。

Luo等^[45]研究证实前人的结论, 实验中还得出脂联素能通过MAPK信号通路(JNK, p38信号)转导途径诱导人成骨细胞的增殖及分化。进一步机制研究发现, 脂联素是通过诱导了c-jun氨基末端激酶和p38丝裂原活化蛋白激

酶的激活,从而使碱性磷酸酶的活性得到增强,进而使得骨钙素和I型胶原的含量增加,最终促使骨髓基质的矿化增加。而后有学者同样以体外培养人成骨细胞为实验对象,研究发现脂联素可通过诱导成骨细胞调控NF- κ B-RANKL和OPG的表达,而研究证实RANKL和OPG是破骨细胞诱导时的重要调控基因,它们能间接的抑制破骨细胞的活性及增殖水平,这表明在细胞水平上,脂联素对成骨细胞和破骨细胞的增殖及分化具有重要的调节作用^[46]。通过进一步推测得出,可能由于骨代谢中成骨与破骨之间存在某种相互偶联关系,而脂联素促进破骨细胞增殖的同时亦可促进成骨细胞的增殖和分化,只是对破骨细胞的作用更明显,因而,人体整体脂联素水平与骨密度之间的关系表现为负相关性,这与当时的临床研究结果也相一致^[47]。Lee等^[48]研究发现,脂联素可通过脂联素受体1快速刺激p38有丝分裂蛋白激酶,从而使c-Jun激活后导致COX2表达,而脂联素通过COX2存在的依赖方式刺激骨形态发生蛋白2的表达,从而促进成骨细胞中碱性磷酸酶活性增加,导致骨形成增加,骨量增加^[40-41]。

近年来,也有人研究发现随着成骨细胞中表达的脂联素的增多也会引起COX2的表达增多,而当抑制COX2活性时,消除了脂联素对骨形成的作用^[49],这更加进一步地证实这与前人的结论一致,并使得脂联素对成骨方面的机制研究更加深入和明确。其后Shinoda等^[50]发现,重组脂联素可抑制体外培养的骨祖细胞向成骨细胞分化,若加入胰岛素后发现这种抑制效应就会减弱,同时脂联素增强了胰岛素诱导的主要下游分子胰岛素受体底物1和Akt的磷酸化作用。作者推断,脂联素可能经不同途径影响骨代谢,骨骼局部产生的脂联素以自分泌或旁分泌的途径促进骨形成,而循环中的脂联素则以内分泌途径抑制骨形成,因此这与前人研究得出的结论并不相悖。另外,脂联素还通过影响胰岛素信号通路间接促进骨形成,上述3者综合作用共同调控整体骨代谢,这与Luo等^[45-46]的研究结果相吻合。

2.3.2 脂联素对骨吸收影响 目前,许多研究表明脂联素具有促进成骨细胞的增殖与分化,并认为其是促进骨形成的主要因素之一。但据报道,脂联素和全身骨矿物质、骨密度之间存在显著的负相关性^[46, 51]。Shinoda等^[50]研究却发现,他们通过在成骨细胞中加入重组脂联素后培养一段时间,检测细胞活力和细胞中的成骨相关的标志基因,发现骨祖细胞向成骨细胞分化的作用有所减弱,间接反映了脂联素对骨形成有抑制作用;反过来,接着向有脂联素的培养基中加入胰岛素,培养一段时间后却发现脂联素对成骨的这种抑制作用明显减弱,因此,他们认为脂联素对骨吸收的影响可能是受体内多种细胞因子及(或)激素综合作用所导致的结果。

近年来OPG/RANKL/RANK系统是骨生物学研究方面的一个重要发现,同时也是研究的热点。成骨前体

细胞/间质细胞表面表达RANKL,与破骨前体细胞表面的RANK结合,能够极大地诱导、分化向破骨细胞形成,并促进细胞的增殖。而目前也有研究表明,OPG与RANKL结合阻断RANKL与RANK的结合作用,而脂联素却能够促进OPG与RANKL的结合,从而抑制破骨细胞的形成^[47]。

有学者研究发现,在体内RANK可与RANKL以及其他TNF配体家族成员等结合,而破骨细胞的前体细胞可以不断地分泌产生RANK的功能,一旦体内RANK含量减少,则人体通过负反馈调节不断地促进破骨细胞前体细胞的增殖,同时刺激其诱导分化为成熟的破骨细胞,从而使骨吸收能力得到明显增强^[52-53]。骨量是临床中常用的一个用来衡量成骨细胞和破骨细胞在体内活动的平衡状态的一个定性指标。在目前的研究中,发现在野生型小鼠中,破骨细胞的数量显著比脂联素基因敲除的小鼠要减少,推测出脂联素通过某种方式或阻断体内成骨细胞活性,能够直接或间接的刺激破骨细胞的诱导分化及成熟,从而导致明显的骨的吸收和骨的流失^[55, 56]。明确OPG/RANKL/RANK系统的具体作用机制后,已证实RANKL和OPG的比值是调控骨重建的一个关键因素,超过正常范围内,随着比值的增大则骨吸收大于骨形成,比值的减小则骨形成大于骨吸收,在这个系统中3者是处于相互影响、相互制约的关系^[57-59]。

最新文献报道,脂联素在类风湿性关节炎中扮演重要角色,可能通过调控炎症因子白细胞介素8的表达进而对促进破骨细胞的活性,从而促进炎症的发展,具体机制并不十分清楚^[60-61]。因此,脂联素对骨代谢的作用结果是一种综合效应,主要还是取决于脂联素分泌的来源及所占的比例,3种途径:自分泌、旁分泌及内分泌,而3种分泌方式又多是通过OPG/RANKL/RANK轴系统的调控来发挥主要的生物学作用^[47]。

3 讨论 Discussion

脂联素具有改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、降血糖、血脂等作用^[26-32]。在临床上,脂联素对骨代谢方面疾病的研究目前相对较少。其在成骨及破骨方面的机制研究目前学术界未达成一致认可,仍存在许多争议,有的学者研究表明脂联素在成骨细胞增殖及分化方面具有明显的促进作用,而在破骨细胞的诱导分化方面具有显著的抑制作用;然而另一学术派则持相反态度^[46]。目前,脂联素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶和过氧化物酶体增殖物激活受体 α 与胰岛素信号通路相联系,其信号转导通路机制是以胰岛素抵抗为病理生理基础的2型糖尿病,已成为国内外研究热点^[50]。

骨的生产在人体发育过程中具有一定规律性。先是在青年期以前,骨的形成及生长主要是由骺软骨逐渐骨化来完成的;而成年期以后,骨的来源主要依靠成骨细

胞和破骨细胞在骨组织内的相互转化而最终人体保持一个的动态平衡来完成的。研究表明, 脂联素在许多组织中均有表达, 如血清, 软组织及骨组织中(成骨细胞及破骨细胞), 脂肪含量最多, 循环中的脂联素浓度受到很多种因素的影响^[20]。首先, 它与肥胖关系呈负相关, 研究表明在肥胖者的体内脂联素含量普遍偏低, 但当体重下降时脂联素的水平又可以显著的回升; 其次, 脂联素与浓度受饮食和昼夜的调节。

体内实验中可发现, 脂联素对骨生成促进作用不仅通过内分泌途径起作用, 还可能通过自分泌/旁分泌途径产生的内源性脂联素对骨生成却有抑制作用^[33]。因此体内循环脂联素可能直接负调节骨生成, 同时又可通过增强胰岛素信号途径间接促进骨生成, 这就是解释在基因敲除脂联素的小鼠和正常小鼠之间骨生长发育均正常。因此脂联素影响骨代谢生长可能是多种因素共同参与完成的。

脂联素是一种重要的脂肪细胞因子, 它主要是由脂肪细胞分泌的, 在体内参与多种代谢的调节。目前有研究表明, 干细胞通过分化后可以实现多种生物学功能, 其中包括对骨质疏松症的防治应用, 而脂肪细胞也是由干细胞分化而来的^[62-63], 其中骨代谢的调控主要就有受脂联素的重要影响, 人体内脂联素对成骨及破骨之间的活动调节就是一个综合作用的结果(图1), 且这种作用影响大部分环节是通过OPG/RANKL/RANK系统的作用, 此机制包括脂联素的生物合成、脂联素多聚化过程以增加活化亚型高分子量型的比例、脂联素在基因水平的调控、脂联素受体下游的信号通路机制, 以及脂联素在细胞内的活性。而有关脂联素的临床研究现阶段并无一致结论, 因此, 还需要对脂联素的信号转导通路机制进行更深入的研究, 有助于为临床开发一种新型的抗骨质疏松症药物, 提供一定的理论基础。

作者贡献: 文章设计、实施及资料收集者为第一、二作者。评估为第三、四、五、六作者。

经费支持: 文章接受了“国家自然科学基金(700202002)”、“江西省科技厅—领军人才培养计划(赣鄱英才555工程)(1210025001/5201)”、“南昌大学研究生创新专项资金(cx2016390)”及“江西省研究生创新专项资金资助项目(YC2016-S107)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章全部作者声明在课题研究和文章撰写过程, 不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 王磊, 李兴. 脂联素影响骨代谢致骨质疏松症的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(6):426-429.
- [2] 鲍晓雪, 王娜, 李玉坤. 肥胖与骨质疏松症关系的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2015, 9(14):2749-53.
- [3] Zhang Q, Riddle RC, Clemens TL. Bone and the regulation of global energy balance. J Int Med. 2015;277(6):681-689.
- [4] Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(1):9-14.
- [5] Fernandes TAP, Gonçalves LML, Brito JAA. Relationships between bone turnover and energy metabolism. J Diabetes Res. 2017;2017:9021314.
- [6] Chen T, Wu YW, Lu H, et al. Adiponectin enhances osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells by activating the APPL1-AMPK signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2015;461(2):237-242.
- [7] Ding WX, Dong YB, Ding N, et al. Adiponectin protects rat heart from left ventricular remodeling induced by chronic intermittent hypoxia via inhibition of TGF- β /smad2/3 pathway. J Thorac Dis. 2014;6(9):1278-1284.
- [8] Francin PJ, Abot A, Guillaume C, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):519-526.
- [9] 方曦, 陈琳洁, 谢长好, 等. 脂联素与脊柱关节炎的研究进展[J]. 中华全科医学, 2016, 14 (10):1732-1735.
- [10] Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Zamora-Valdes D, et al. Adiponectin, structure, function and pathophysiological implications in non-alcoholic fatty liver disease. Mini Rev Med Chem. 2006;6(6):651-656.
- [11] 陈栖栖, 刘钢. 脂联素在类风湿关节炎中的作用和进展[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(2):174-177.
- [12] Wang QP, Li XP, Wang M, et al. Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an in vivo study. Endocrine. 2014. DOI: 10.1007/s12020-014-0216-z.
- [13] 王峰, 郑陆. 脂联素、瘦素与运动及骨代谢的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2):221-227.
- [14] Elda L, Pacheco-Pantoja, Victoria J, et al. Adiponectin receptors are present in RANK-L-induced multinucleated osteoclast-like cells. J Recept Signal Transduct Res. 2013. DOI: 10.3109/10799893.2013.828070.
- [15] Kanazawa I. Adiponectin in Metabolic Bone Disease. Curr Med Chem. 2012;19:5481-5492.
- [16] Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure function studies of the adiponectin-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Biol Chem. 2003;278(11):9073-9085.
- [17] Klein-Wieringa IR, Andersen SN, Herb-van Toorn L, et al. Are baseline high molecular weight adiponectin levels associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. J Rheumatol. 2014;41(5):853-857.
- [18] Pajvani U B, Hankins M, Combs T P, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. J Biol Chem. 2004;279(13):12152-12162.
- [19] Kalisz M, Baranowska B, Wolinska-Witort E, et al. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. Atherosclerosis. 2013;229(1):222-227.
- [20] Huang ZH, Manickam B, Ruykin V, et al. PCOS is associated with increased CD11c expression and crown-like structures in adipose tissue and increased central abdominal fat depots independent of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E17-E24.
- [21] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003;423(6941):762-769.

- [22] Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, et al. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312(4):1118-1122.
- [23] Zhang ZL, He JW, Qin YJ, et al. Association between SNP and haplotypes in PPARGC1 and adiponectin genes and bone mineral density in Chinese nuclear families. *Acta Pharmacol Sin*. 2007;28(2):287-295.
- [24] Hangen F, Drevon CA. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology*. 2007;148(11):5478-5486.
- [25] Neumeier M, Weigert J, Schifffier A, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol*. 2006;79(4):803-808.
- [26] Sonmez A, Dogru T, Yilmaz MI, et al. Adiponectin and insulin resistance in young and healthy smokers. *Endocr J*. 2006;53(6):729-734.
- [27] Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, et al. Serum concentrations of Adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1369-1377.
- [28] Schulze MB, Shai I, Rimm EB, et al. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(2):534-539.
- [29] Tajtakova M, Petrasova D, Petrovicova J, et al. Adiponectin as a biomarker of clinical manifestation of metabolic syndrome. *Endocr Regul*. 2006;40(1):15-19.
- [30] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and AdipoQnectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-1792.
- [31] Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013;503:493-499.
- [32] Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, et al. Perspective of small-molecule adipor agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Diabetes Metab J*. 2015;39:363-372.
- [33] Dimitri P, Rosen C. The Central Nervous System and Bone Metabolism: An Evolving Story. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(5):476-485.
- [34] Xu C, Ochi H, Fukuda T, et al. Circadian clock regulates bone resorption in mice. *J Bone Miner Res*. 2016;31(7):1344-1355.
- [35] Cao Y, Gomes SA, Rangel EB, et al. S-nitrosoglutathione reductase-dependent PPAR γ denitrosylation participates in MSC-derived adipogenesis and osteogenesis. *J Clin Invest*. 2015;125(4):1679-1691.
- [36] Martin PJ, Haren N, Ghali O, et al. Adipogenic RNAs are transferred in osteoblasts via bone marrow adipocytes-derived extracellular vesicles (EVs). *BMC Cell Biol*. 2015;16(1):1-10.
- [37] Su CM, Lee WL, Hsu CJ, et al. Adiponectin Induces Oncostatin M Expression in Osteoblasts through the PI3K/Akt Signaling Pathway. Adiponectin Induces Oncostatin M Expression in Osteoblasts through the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2016;17:29.
- [38] 邹晓玲, 罗湘杭. 脂联素研究进展[J]. *实用预防医学*, 2010, 17(11): 2338-2341.
- [39] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746-26749.
- [40] Huang CY, Lee CY, Chen MY, et al. Adiponectin increases BMP-2 expression in osteoblasts via AdipoR receptor signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2010;224(2):475-483.
- [41] Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49:28-34.
- [42] Berner HS, Lyngstadaas Sp, Spahr A, et al. Adiponeetin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *J Bone*. 2004;35(4):842-849.
- [43] 袁凌青, 罗湘杭, 谢辉, 等. 脂联素对人成骨细胞增殖作用的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(2):135-137.
- [44] Oshima K, Nampei A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(2):520-526.
- [45] Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005;309(1):99-109.
- [46] Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1648-1656.
- [47] Wang QP, Li XP, Wang, M, et al. Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an in vivo study. *Endocrine*. 2014;47(3):845-853.
- [48] Lee HW, Kim SY, Kim AY, et al. Adiponectin Stimulates Osteoblast Differentiation Through Induction of COX2 in Mesenchymal Progenitor Cells. *Stem Cells*. 2009;27(9):2254-2262.
- [49] Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004;35:842-849.
- [50] Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *Cell Biochem*. 2006;99(1):196-208.
- [51] Jurimae J, Jurimae T, Plasma adiponectin concentration in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with body composition, bone mineral, and metabolic variables. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):42-47.
- [52] Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(10):1041-1050.
- [53] Schett G, Hayer S, Zmerina J, et al. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005;1(1):47-54.
- [54] Simonet WS, Laeey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-319.
- [55] P. Szulc, P.D. Delmas, Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1683-1704.
- [56] Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes*. 2008;7:S13-S18.
- [57] Hong X, Arguelles LM, Tsai HJ, et al. Plasma adipokines, bone mass, and hip geometry in rural Chinese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1644-1652.
- [58] Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. The osteoprotegerin/RANK/RANK-L system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4(6):801-811.
- [59] Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(6):618-625.
- [60] Krumbholz G, Junker S, Meier FMP, et al. Response of human rheumatoid arthritis osteoblasts and osteoclasts to adiponectin. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):406-414.
- [61] Zhang L, Meng S, Tu Q, et al. Adiponectin ameliorates experimental periodontitis in diet-induced obesity mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e97824.
- [62] 张平平, 向川. 骨髓间充质干细胞治疗骨关节炎:可能与未来[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(6):968-973.
- [63] 贾懿勃, 田京. 干细胞治疗骨质疏松症的可能与可行[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(1):148-152.