

DOI: 10.13376/j.cbls/2021062

文章编号: 1004-0374(2021)05-0593-12

脂肪因子调控软骨功能在运动改善关节炎中的作用机制 研究进展

刘王琪¹, 孙艳², 孙朋^{1*}

(1 华东师范大学体育与健康学院“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室, 上海 200241; 2 山东畜牧兽医职业学院, 潍坊 261071)

摘要: 关节炎主要是由机体的退行性变(类风湿关节炎除外)、代谢紊乱与损伤, 以及感染和创伤等因素引起的关节, 包括关节周围组织的炎症, 一般伴随着关节软骨组织的损伤。研究发现, 由脂肪组织分泌的瘦素(Leptin)、脂联素(Adiponectin)、抵抗素(Resistin)、内脂素(Visfatin)、趋化素(Chemerin)、网膜素1(Omentin-1)、脂蛋白2(Lipocalin 2)和丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)等细胞因子可以通过调控软骨细胞的增殖、分化和凋亡, 改善关节软骨功能, 降低关节炎的水平。研究表明, 运动能够通过调控相关脂肪因子的分泌, 在改善关节软骨功能和关节炎进程中扮演着极为重要的角色。该文通过系统综述运动引起的相关脂肪因子的表达及其调控软骨功能的信号通路, 探讨脂肪因子在运动调控软骨功能、改善关节炎中的具体机制, 为关节炎的防治和药物靶点的开发提供新的思路。

关键词: 脂肪因子; 运动; 软骨功能; 关节炎

中图分类号: R392; R684.3 **文献标志码:** A

Research progress on the role and mechanism of adipocytokines mediated cartilage function in exercise improvement of arthritis

LIU Wang-Qi¹, SUN Yan², SUN Peng^{1*}

(1 Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention, Ministry of Education, College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2 Shandong Vocational Animal Science and Veterinary College, Weifang 261071, China)

Abstract: Arthritis is mainly caused by degeneration of the body (except rheumatoid arthritis), metabolic disorder and injury of the body, infection and trauma and other factors of the joint, including the inflammation of the tissues around the joint, generally accompanied by the injury of articular cartilage. Studies found that adipocytokines, such as Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin, Chemerin, Omentin -1, Lipocalin 2, and Vaspin, secreted by adipose tissue, can improve articular cartilage function and reduce levels of joint inflammation by regulating proliferation, differentiation and apoptosis of chondrocytes. Furthermore, studies have shown that exercise plays an important role in improving the function of articular cartilage and the progression of arthritis by regulating the secretion of related adipocytokines. In our current study, we systematically reviewed the expression of adipocytokines caused by exercise and the signaling pathways that may affect cartilage function, further explored the specific mechanism of adipocytokine in regulating cartilage function and improving arthritis. It is expected that our research can provide new ideas for the prevention and treatment of arthritis and the development of drug targets.

Key words: adipocytokines; exercise; cartilage function; arthritis

收稿日期: 2020-11-17; 修回日期: 2021-01-09

基金项目: 国家社会科学基金教育学一般课题(BLA170225)

*通信作者: E-mail: psun@tyxx.ecnu.edu.cn

关节炎主要是由机体的退行性变(类风湿关节炎除外)、代谢紊乱与损伤,以及感染和创伤等因素引起的关节,包括关节周围组织的炎症,目前尚无有效的治疗方法^[1]。关节软骨组织(articular cartilage)的损伤在促进关节炎病理进程中起到重要作用。关节软骨组织损伤能够引起胞外基质(ECM)合成和分解代谢间的失衡,进一步引起关节软骨组织的退变,并加速关节炎的病理进程。研究发现,脂肪因子可以通过调控软骨细胞的增殖、分化和凋亡,改善关节软骨功能,降低关节炎症水平^[2]。研究报道,运动能够调控相关脂肪因子的分泌水平^[3]。此外,运动能够有效缓解关节炎症的水平^[4],但其具体的分子机制尚不清楚。由此推测,运动促进或抑制脂肪因子的表达可能在调控关节软骨功能、改善关节炎症中发挥重要作用。本文在系统梳理脂肪因子调控软骨生理功能的基础上,从运动层面出发,探讨运动通过调控脂肪因子的分泌影响软骨功能,最终改善关节炎炎症进程的具体分子机制,为关节炎的防治和药物靶点的开发提供新的思路。

1 关节软骨功能与关节炎

1.1 关节软骨的功能

关节软骨是关节腔内高度特异性的无血管、神经和淋巴的结缔组织,由软骨细胞和ECM组成。其中ECM主要由I型胶原蛋白(COL₂)和聚集蛋白聚糖(PG)组成^[5]。关节软骨的胶原网络结构使其具有润滑减震、承载负荷、促进骨骼生长发育的功能。关节软骨组织受到过度外力刺激、老龄化等因素的影响,会降低软骨细胞的迁移和自身修复能力,引起软骨功能的损伤^[6]。软骨功能损伤能够引起关节滑液细胞炎症介质水平升高,如活性氧(ROS)、白细胞介素(IL)、基质降解酶和一氧化氮(NO)等,细胞炎症介质可通过内质网应激等诱导软骨细胞凋亡,进而引发关节软骨的退行性病变^[7]。

1.2 脂肪因子在调控关节软骨功能中的作用及其分子机制

在胞外信号的刺激下,具有内分泌功能的脂肪组织能够分泌特定的脂肪因子^[8]。研究发现,Adiponectin、Omentin-1、Vaspin等脂肪因子能够特异性地作用于关节软骨,改善关节软骨的功能,并降低关节炎症的水平^[9];相反,Leptin、Resistin、Visfatin、Chemerin、Lipocalin 2等可以通过加速关节软骨的溶解^[10],促进关节炎症的病理进程。

1.2.1 瘦素(Leptin)

Leptin是目前第一个被发现的由脂肪组织分泌的细胞因子,其主要由白色脂肪组织(WAT)分泌^[11]。研究发现,在骨关节炎患者的软骨组织和关节腔滑液中,均检测到Leptin表达水平上调^[12]。Leptin可通过上调含血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)以及基质金属蛋白酶(MMP)的表达水平,诱导软骨细胞中PG的降解,促进关节炎的病理进程^[13-15]。Leptin主要通过JAK2/STAT3、NF- κ B和MAPKs(P38和ERK1/2)等信号通路对关节软骨的功能进行调控。Leptin与其受体结合后,通过磷酸化JAK2激活JAK2/STAT3通路,使STAT1和STAT2结合酪氨酸残基,抑制PG合成并促进MMP活性,从而促进IL-1对关节软骨的降解作用,促进关节炎的发生发展^[16];Leptin还可以通过激活NF- κ B信号通路,上调软骨退变介质MMP的表达,促进关节炎的病理进程^[17];此外,Leptin受体还可以通过激活MAPKs(p38和ERK1/2)信号通路,促进细胞因子和趋化因子的表达,抑制关节软骨细胞的增殖和分化,上调关节炎症水平^[18]。

1.2.2 脂联素(Adiponectin)

Adiponectin主要由脂肪细胞、肝脏和成骨细胞等分泌。AdipoR1和AdipoR2是人体中Adiponectin的受体,其在关节软骨中的表达水平与Adiponectin的分解代谢相关^[19-20]。Adiponectin主要通过AMPK/mTOR、AMPK/PI3K/Akt、MAPK和NF- κ B信号通路对软骨功能进行调控。Adiponectin可以通过AMPK/mTOR通路诱导细胞自噬,进而抑制H₂O₂诱导的软骨细胞凋亡,抑制关节炎症进程^[21];通过激活AMPK/PI3K/Akt信号通路,Adiponectin能够阻断细胞因子信号转导抑制因子3(SOCS3)信号通路,从而降低关节炎症的水平^[16];Adiponectin还能够通过MAPK信号通路促进软骨细胞中IL-6、MMP-1/-3/-13和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,加速ECM降解并促进关节炎症的发展^[22];Adiponectin还可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)抑制NF- κ B信号通路,从而抑制p65/p50诱导的软骨细胞凋亡和关节炎进程^[23]。此外,Adiponectin还能够诱导软骨细胞和巨噬细胞释放抗炎因子,如IL-10、IL-1Ra、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)和金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)等^[24],通过PPAR- α 和AMPK通路诱导促炎M1型巨噬细胞转换成抗炎M2型^[25],抑制关节炎症的发展。此外,

研究发现, AdipoR1 表达水平与软骨分化过程中特异性标志物 COL2 和 SOX9 等因子相关, 说明 Adiponectin 在软骨修复和重塑中发挥重要作用, 能够有效抑制关节炎的进程^[26]。

1.2.3 抵抗素(Resistin)

Resistin 主要来源于白色脂肪组织, 其表达水平与肥胖、胰岛素抵抗、慢性炎症的进程相关^[27-28]。研究发现, 软骨细胞中的 Resistin 可以诱导 MMP13、ADAMTS4、TNF- α 和 IL-8 的表达^[27-28]。Tu 等^[18]研究发现, Resistin 可以抑制小鼠软骨 PG 的表达, 并促进前列环素 E2 (PGE2) 的产生。人体内 Toll 样受体 4 (TLR4) 和腺苷酸环化酶相关蛋白 1 (CAP1) 是 Resistin 的主要配体。TLR4 与 Resistin 结合, 通过 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6) 激活 MAPK/NF- κ B 信号通路, 促进核内促炎性细胞因子的转录和活化^[30]; CAP1 与 Resistin 结合, 通过激活环磷酸腺苷-蛋白激酶 A (cAMP-PKA) 通路上调促炎性细胞因子和趋化因子的表达, 调控关节软骨细胞的增殖、分化, 从而抑制关节炎的进程^[31]。

1.2.4 内脂素(Visfatin)

Visfatin 是烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (NAMPT) 的分泌形式, 是目前临床治疗关节炎的上市药物之一^[32]。研究报道, 在单核巨噬细胞中, Visfatin 可诱导促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的表达^[33]。在软骨细胞中, Visfatin 可以促进 PGE2、MMP、ADAMTS 的表达, 进而抑制软骨细胞的增殖和分化, 促进关节炎进程^[34]。Yang 等^[35]的研究也验证了 Visfatin 能够下调性别决定区 Y 框蛋白 9 (Sox9) 和 COL2 的表达。Visfatin 还能够通过促进 ADAMTS4 和 ADAMTS5 的表达以及 MMP-3 和 MMP-13 的合成, 抑制关节软骨细胞 PG 的合成, 促进关节炎的发展^[36]。Visfatin 主要通过以下两条通路发挥作用: (1) Visfatin 刺激单核巨噬细胞释放 IL-6, 同时上调 STAT3 和 NAMPT 的表达, 通过去乙酰化酶 (Sirt) 上调 TNF- α 的表达, 最终抑制关节软骨细胞的增殖和分化, 促进关节炎的病理进程; (2) Visfatin 通过激活膜受体 β 1 整合蛋白 (β 1 integrin) 激活 p38 和 ERK1/2 信号通路, 上调 NF- κ B 的表达, 促进关节软骨细胞的存活和迁移能力^[16], 促进关节炎的进程。

1.2.5 趋化素(Chemerin)

Chemerin 是由白色脂肪分泌的具有高度特异性的一种新型脂肪因子^[37], 能诱导促炎性细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α) 的分泌^[38]。研究发现,

在骨关节炎患者的血清和关节滑膜组织中均检测到 Chemerin 的高表达, 而且其浓度与关节炎的程度呈线性正相关^[39]。Chemerin 主要通过结合胞膜上的 G 蛋白偶联受体 1 (GPR1)、趋化因子样受体 1 (CMKLR1) 和 C-C 趋化因子样受体 2 (CCRL2) 等 3 个 G 蛋白偶联受体, 激活胞内下游信号通路 (ERK1/2、Akt 和 AMPK), 实现对软骨细胞功能和关节炎进程的负调控^[40]。

1.2.6 网膜素-1 (Omentin-1)

Omentin-1 是一种在内脏脂肪细胞中特异性表达的脂肪因子^[37]。研究发现, Omentin-1 可以抑制软骨细胞中 MMP 的表达^[41]。此外, Omentin-1 可以通过抑制 IL-1 β 诱导的聚蛋白聚糖 (AGG) 的降解, 改善关节软骨的功能^[18]。Omentin-1 主要通过以下信号通路保护关节软骨并抑制关节炎症水平: (1) 通过激活 AMPK/NO 通路, 抑制 TNF- α 诱导的环氧酶-2 (COX-2) 引发的炎症; (2) 通过抑制 JNK (MAPK) 磷酸化, 抑制 TNF- α 诱导的 COX-2 引发的炎症^[42]; (3) 通过激活 PI3K/Akt 通路抑制 NF- κ B 信号的转导, 从而保护软骨组织并降低关节炎症水平^[43]。

1.2.7 脂蛋白2 (Lipocalin 2)

Lipocalin 2 在软骨组织和生长板中均有较高表达, 可与 MMP-9 形成复合物, 调节软骨 ECM 的降解^[44-45]。研究发现, Lipocalin 2 可诱导 X 型胶原 (COLX) 的合成, 从而促进软骨细胞的肥大, 抑制软骨细胞的增殖和分化^[46], 调控关节炎的病理进程^[47]。研究还报道, 糖皮质激素受体 (GR)、PI3K、ERK1/2 和 JAK2 均能够调控软骨细胞内 Lipocalin 2 的表达^[48]。转录因子 E74 样因子 3 (ELF3) 和 NF- κ B 也是 Lipocalin 2 的调节剂^[49]。此外, 相关炎症因子 (IL-1 β 和 TNF- α) 也能够促进 Lipocalin 2 在软骨细胞中的表达^[44], 在骨关节炎滑液和软骨中可以检测到 Lipocalin 2 增加^[50]。研究发现, Lipocalin 2 的表达水平与关节软骨损伤程度相关^[51]。但是, Choi 和 Chun^[44]的体内实验发现, 当机体上调 Lipocalin 2 时, 并未发现骨关节炎小鼠关节软骨组织的损伤。猜测可能是该研究中 Lipocalin 2 在体内的表达不足以引起关节软骨的损伤, 其具体机制还有待进一步研究。

1.2.8 丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)

Vaspin 是由内脏脂肪组织分泌的具有胰岛素敏感性的脂肪因子^[37], 其在骨关节炎患者的软骨组织、滑膜、半月板、髌下脂肪垫和骨赘中均具有较高的

表达,但在患者血清中的表达水平较低^[13]。Vaspin可以与葡萄糖调节蛋白78 (GRP78)结合,激活胞内AMPK信号通路,促进软骨细胞的增殖和分化,抑制关节炎的进程^[52]。此外,Vaspin还能够通过ERK和Akt信号通路激活PI3K通路,抑制NF- κ B信号转导,从而降低关节炎水平^[53]。

综上,脂肪因子具有双重调控作用,既可以促进关节软骨细胞的增殖、分化和迁移,抑制关节软骨细胞的凋亡并提高其活性,增强关节软骨的功能,降低关节炎症水平;又可以通过抑制关节软骨细胞的增殖、分化和迁移,促进关节软骨细胞的凋亡,诱导关节软骨组织的损伤,促进关节炎症的病理进程(图1)。

1.3 调控软骨功能和关节炎的相关信号通路(图2)

1.3.1 核因子- κ B (NF- κ B)信号通路

NF- κ B是软骨损伤和关节炎病理进程中的重要转录因子^[54]。NF- κ B家族包含五个亚基:RelA/p65、RelB、c-Rel、p50/p105 (NF- κ B1)和p52/p100 (NF- κ B2)。研究发现,NF- κ B能够被促炎性细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-17 (IL-17)和白介素-23 (IL-23)]激活,促进多种降解酶(如ADAMTS)和MMP的分泌,同时抑制ECM合成因子(如SOX9)的表达,抑制COL2和PG的合成^[55],最终抑制软骨细胞的增殖和分化,导致关节软骨分解代谢失衡,促进关节炎进程^[56]。此外,NF- κ B信号还能够通过上调凋亡蛋白[如B

淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)、细胞色素C (Cyto-c)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase-3)]的表达量,促进软骨细胞凋亡^[57]。软骨细胞是构成软骨组织的唯一细胞,因此软骨细胞凋亡的加速会导致ECM丧失和软骨功能被破坏,研究已经证明软骨细胞凋亡与关节炎进程呈线性正相关^[58]。

1.3.2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK的激活和下游信号的转导在调控软骨细胞增殖、分化和凋亡过程中发挥重要作用^[59]。MAPK信号通路的级联反应由丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEKK)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)和MAPK组成。MEKK被细胞外信号(生长因子和细胞因子等)激活,然后磷酸化并激活MEK,进一步磷酸化并激活MAPK,调控胞质和核中的底物以及转录因子[细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)等],从而调控软骨细胞的增殖、分化和凋亡^[60]。银屑病关节炎表皮增厚,通过激活MAPK信号通路导致体内软骨细胞增殖和凋亡失衡,并伴随各种凋亡分子表达增加^[61]。

1.3.3 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

AMPK作为胞内传感器,可调节软骨细胞内能量的平衡。在正常生理条件下,当三磷酸腺苷(ATP)水平下降时,AMPK被磷酸化,从而增加ATP的生成量^[62]。AMPK信号通路不仅参与调节炎症相关因子的合成(如TNF- α 、IL-6和IL- α),而且还参

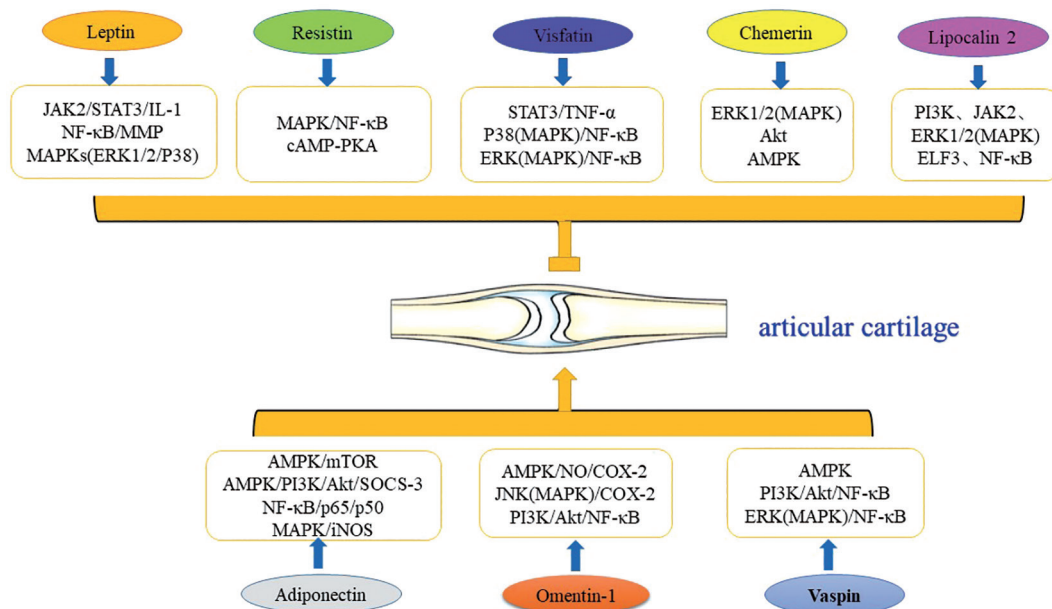


图1 脂肪因子调控软骨功能、改善关节炎的作用机制

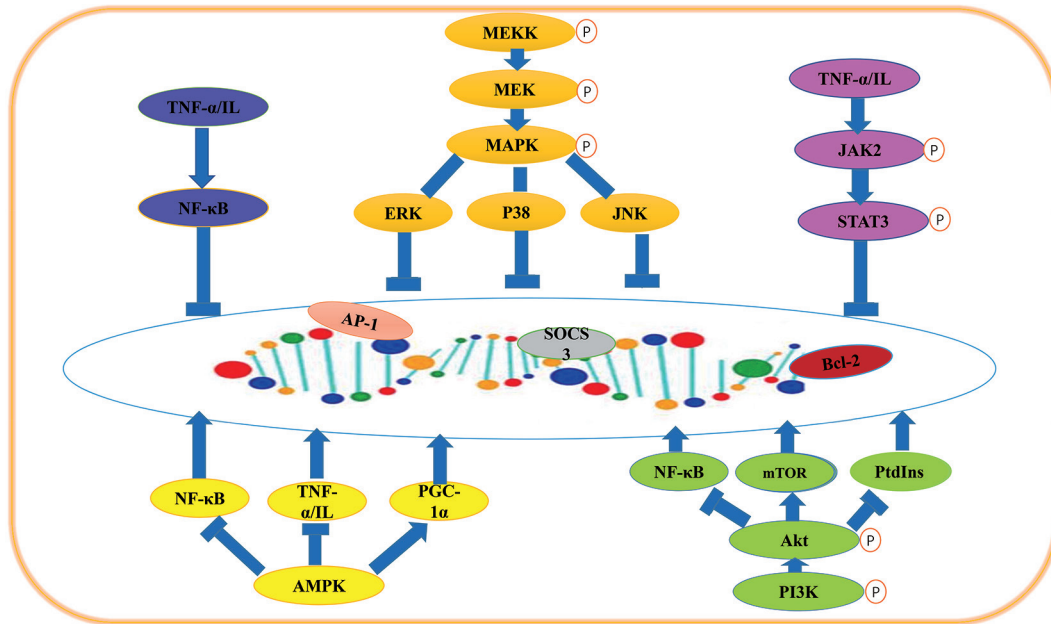


图2 调控软骨功能和关节炎的相关信号通路

与上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 α (PGC-1 α), 从而增强软骨细胞线粒体的生理功能^[63]。研究发现, 抑制 AMPK 信号能够显著抑制线粒体的功能并上调 ROS 的表达^[64]。此外, 研究认为 AMPK 主要通过抑制 NF- κ B 信号通路, 对细胞生长和生物合成进程进行调控, 从而对能量平衡进行应激调节^[65]。AMPK 也是软骨细胞能量平衡的主要调节通路, 软骨细胞特异性 AMPK- α 基因敲除可导致小鼠膝骨关节炎发生率升高^[66]。

1.3.4 酪氨酸激酶2 (JAK2)/信号转导及转录激活因子3 (STAT3)信号通路

在 JAK2/STAT3 信号转导通路中, STAT3 作为一种转录因子, 在调控细胞增殖和分化过程中发挥重要作用^[67]。在生理条件下, 细胞质中的 STAT3 处于休眠状态; 而在关节炎病理条件, 其可上调促炎性细胞因子的表达, 磷酸化 JAK2, 激活 STAT3, 使 STAT3 二聚化并转移到细胞核内, 进一步上调炎症细胞因子和炎症介质的表达^[68]。研究也表明, STAT3 响应基因的转录与类风湿性关节炎的炎症进展密切相关^[69]。

1.3.5 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (PKB, 又称Akt)信号通路

PI3K/Akt 信号通路是参与调控软骨细胞肥大中的重要信号通路^[70], 而在机体内, T 细胞 (主要是 Th17) 分泌的促炎性细胞因子是 PI3K/Akt 信号通路的主要激动剂。PI3K 磷酸化并激活 Akt 以后, 可

进一步激活下游信号, 如 NF- κ B、雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和磷脂酰肌醇 (PtdIns)^[71]。在关节软骨组织中, PI3K/Akt 信号通路可以促进 ECM 的合成并提高软骨细胞的活性^[72]。研究发现, 抑制 PI3K/Akt 信号通路能够下调软骨细胞 PG 的合成, 并促进软骨细胞的凋亡^[73]。研究发现, PI3K 信号的激活可显著提高关节腔中相关免疫细胞的数量 (如单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞), 造成关节软骨的降解, 引发类风湿性关节炎^[74]。

2 脂肪因子在运动调控关节软骨功能、抑制关节炎中的作用机制

2.1 运动调控脂肪因子分泌的相关机制

2.1.1 运动促进脂肪因子分泌的功效及其可能机制

Adiponectin 在软骨修复和重塑中发挥重要作用, 一方面抑制 H₂O₂ 和促炎性细胞因子等诱导的软骨细胞凋亡, 保护软骨免于变性; 另一方面能够刺激软骨细胞中 IL-6、MMP-1/-3/-13 和 iNOS 的表达, 促进 ECM 的降解和加速关节炎进程。Petschnig 等^[75]对 21 名儿童进行了 32 周的抗阻运动, 发现长期抗阻运动能够引起 Adiponectin 的上调。Baghaiee 等^[76]发现, 12 周中等强度的有氧运动能够降低机体循环 H₂O₂ 的水平, 并促进 Adiponectin 的表达。Garcia-Hermoso 等^[77]发现, 长期 (超过 24 周) 有氧结合抗阻运动也能够增加机体 Adiponectin 的表达水平。Inoue 等^[78]在动物实验中证实, 4 个月的有氧运动

可以上调小鼠血清 Adiponectin 水平和肌肉组织中 AdipoR1 的表达, 促进 AMPK/PGC-1 α 信号通路相关线粒体生物发生和 Akt/mTOR 介导的蛋白质合成, 并上调抗凋亡蛋白因子 (Bcl-1 和 Caspase-3) 的表达。Silveria 等^[79] 研究发现, 8 周中等强度的运动可提高小鼠血清脂联素水平, 降低 TNF- α 和 Toll-4 受体 (TLR4) 基因的表达, 恢复巨噬细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 缺失损害的免疫反应。综上, 长期有氧运动、抗阻运动以及联合运动均可提高体内 Adiponectin 的表达水平。

软骨细胞内的 Omentin-1 能够抑制促炎性细胞因子 IL-1 β 诱导的 MMP 的表达, 并能够上调 COL2 和 PG 的表达, 改善关节软骨功能。Wilms 等^[80] 和 Saremi 等^[81] 的研究发现, 长期有氧运动能够显著提高血清 Omentin-1 的水平。Madsen 等^[82] 的研究则发现, 8 周的高强度间歇训练也能显著提高机体血清 Omentin-1 的水平。此外, AminiLari 等^[83] 的研究发现, 长期有氧结合抗阻运动也能提高血清 Omentin-1 水平; 此外还发现, 与有氧运动和抗阻运动相比, 联合运动对血清 Omentin-1 水平的提高更显著。Castro 等^[84] 在动物实验中发现, 12 周有氧运动可以显著提高小鼠血清 Omentin-1 水平, 其主要是通过下调机体 IL-6 的表达和促进肌肉组织中 Akt 的磷酸化实现的。综上, 有氧运动、抗阻运动和联合运动均能上调血清 Omentin-1 水平。

Vaspin 通过与胞膜上的 GRP78 结合, 激活胞内下游信号通路, 促进软骨细胞的增殖和分化。此外, Vaspin 还可以通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低关节炎的水平。Faramarzi 等^[85] 发现, 12 周有氧运动干预能够提高血清 Vaspin 水平。Kadoglou 等^[86] 的研究则发现, 有氧运动、抗阻运动以及联合运动均能提高机体血清 Vaspin 水平, 其中联合运动效果最明显。Oberbach 等^[87] 对一次急性运动的研究发现, 急性抗阻运动后即刻血清 Vaspin 水平会暂时下降。Blüher 等^[88] 认为, 急性抗阻运动引起的氧化应激会暂时性降低血清 Vaspin 水平, 揭示了运动诱导的 ROS 调节人体内循环 Vaspin 的机制。综上, 长期运动会增加机体血清 Vaspin 水平, 而一次急性运动可能会暂时性降低血清 Vaspin 水平。

2.1.2 运动抑制脂肪因子分泌的功效及其可能机制

Leptin 通过上调 ADAMTS 和 MMP 的表达, 抑制软骨细胞内 PG 和 COL2 的合成, 抑制关节软骨细胞的增殖和分化, 损伤关节软骨组织的功能, 并促进关节炎的病理进程。研究发现, 12 周的有氧

运动能够显著降低血清 Leptin 水平^[89], 长期抗阻运动也能够降低血清 Leptin 水平^[90]。Bharath 等^[91] 研究发现, 长期有氧运动结合抗阻运动均会引起体内 Leptin 水平的下降。此外, 研究还发现, 急性有氧和抗阻运动均能造成血清 Leptin 的显著降低^[92-93]。Liu 和 Chang^[94] 研究发现, 运动通过抑制 NF- κ B 信号通路激活了 SIRT1-AMPK α -PGC-1 α 轴, 从而抑制了 Leptin 的表达。综上, 不同形式的急慢性运动均能显著降低机体血清 Leptin 水平。

Resistin 通过上调软骨细胞中促炎性细胞因子和趋化因子的表达, 抑制软骨细胞内 PG 的合成, 抑制软骨细胞的增殖和分化, 造成关节软骨功能受损。Asle Mohammadi Zadeh 等^[95] 研究发现, 12 周高强度间歇运动可以显著降低机体血清 Resistin 水平, 并降低促炎标志物, 增加抗炎标志物。Kadoglou 等^[96] 研究发现, 长期有氧运动能够降低机体血清 Resistin 水平。动物研究发现, 6 周抗阻运动降低了小鼠血清 Resistin 水平, 同时上调骨骼肌组织中 PGC-1 α 的表达, 并激活了 AMPK/PGC-1 α 信号^[97]。综上, 长期有氧运动和抗阻运动均能下调机体血清 Resistin 水平。

Visfatin 能够上调促炎性细胞因子的表达, 促进体内 PGE2、MMP、ADAMTS 的表达, 抑制关节软骨细胞 PG 的合成作用。此外, Visfatin 还能够下调 SOX9、COL2 的表达, 加速关节炎病理进程。Lee 等^[98] 的实验表明, 12 周有氧运动能够显著降低机体血清 Visfatin 水平。Ha 等^[99] 发现, 12 周的抗阻运动能够降低血清 Visfatin 水平。Choi 等^[100] 的研究证明, 长期有氧结合抗阻运动能够降低血清 Visfatin 水平。Sheu 等^[101] 的研究揭示, 运动通过抑制 NF- κ B 信号通路下调 Visfatin 的表达。综上, 长期有氧运动、抗阻运动和联合运动均能下调血清 Visfatin 水平。

Chemerin 能够促进白细胞向炎症部位迁移, 并促进软骨细胞中炎症信号的转导, 加速关节炎的病理进程。Venojärvi 等^[102] 的研究表明, 长期有氧或抗阻运动均能显著降低血清 Chemerin 水平。Stefanov 等^[103] 研究发现, 长期有氧结合抗阻运动能够降低机体血清中 Chemerin 的含量。Lloyd 等^[104] 发现, 急性有氧运动后机体血清中 Chemerin 水平也显著降低。Lin 等^[105] 的研究揭示, 运动主要通过调控 PPAR γ 从而下调 Chemerin 的表达。综上, 研究普遍认为急性和长期运动均能下调血清 Chemerin 水平。

Lipocalin 2 可促进 ECM 的降解, 并促进 COLX 的合成; 同时, 促进软骨细胞的肥大, 并抑制软骨细胞的增殖和分化。M^{ac}Donald 等^[106] 研究发现, 长期有氧运动和抗阻运动均会引起血清 Lipocalin 2 水平的降低。相反, Damirchi 等^[107] 的研究发现, 急性有氧运动会引起机体血清中的 Lipocalin 2 暂时性升高, 同时上调炎症标志物高敏感 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的表达。但急性运动引起的 Lipocalin 2 的暂时性升高会在运动停止后 48 h 逐渐恢复到运动前水平^[108]。动物研究发现, 10 周高强度间歇运动降低了小鼠血清 Lipocalin 2 水平, 而且 Lipocalin 2

基因表达的降低与运动引起的 NF-κB 信号通路活性降低密切相关^[109]。综上, 长期运动会引起血清 Lipocalin 2 水平下降, 而急性运动则会引起血清 Lipocalin 2 水平暂时性升高。

运动调控脂肪因子分泌的相关机制总结见表 1。

2.2 脂肪因子介导的运动调控关节软骨功能的可能机制

脂肪因子在骨髓间充质干细胞 (MSC) 向软骨细胞分化以及软骨细胞的增殖、肥大和凋亡等进程中发挥重要的调控作用^[106,110], 而具有重要内分泌功能的脂肪组织能够在运动的刺激下, 促进或者抑

表1 运动对脂肪因子的调控

运动类型	运动时间	运动强度	影响	作者/年份
有氧运动	12周	高/低等强度	Leptin↓	Mezghanni et al., 2014
抗阻运动	12月	高/中/低等强度	Leptin↓	Fatouros et al., 2005
有氧结合抗阻运动	12周	中等强度	Leptin↓	Bharath et al., 2018
抗阻运动	1次急性	大强度	Leptin↓	Wiecek et al., 2018
有氧运动	3次急性	高/中/低等强度	Leptin↓	Antunes et al., 2020
有氧运动	8周	中等强度	Leptin↓	Liu et al., 2018
抗阻运动	32周	递增负荷	Adiponectin↑	Petschnig et al., 2020
有氧运动	12周	中等强度	Adiponectin↑	Baghaiee et al., 2018
有氧结合抗阻运动	长期 (>24周)	中等强度	Adiponectin↑	Garcia-Hermoso et al., 2018
有氧运动	4个月	中等强度	Adiponectin↑	Inoue et al., 2017
高强度间歇	12周	大强度	Resistin↓	Asle et al., 2018
有氧运动	16周	中等强度	Resistin↓	Kadoglou et al., 2007
抗阻运动	6周	中等强度	Resistin↓	Shirvani et al., 2019
有氧运动	12周	中等强度	Visfatin↓	Lee et al., 2010
抗阻运动	12周	中等强度	Visfatin↓	Ha et al., 2015
有氧结合抗阻运动	12周	中等强度	Visfatin↓	Choi et al., 2007
有氧运动	12周	中等强度	Visfatin↓	Sheu et al., 2008
有氧/抗阻运动	12周	低/中等强度	Chemerin↓	Venojärvi et al., 2012
有氧结合抗阻运动	6个月	中等强度	Chemerin↓	Stefanov et al., 2014
有氧运动	1次	中等强度	Chemerin↓	Lloyd et al., 2016
有氧运动	4周	中等强度	Chemerin↓	Lin et al., 2019
有氧运动	6周	中等强度	Omentin-1↑	Wilms et al., 2015
有氧运动	12周	中等强度	Omentin-1↑	Saremi et al., 2010
高强度间歇运动	8周	大强度	Omentin-1↑	Madsen et al., 2015
有氧结合抗阻运动	12周	中等强度	Omentin-1↑	Aminilari et al., 2017
有氧运动	12周	中等强度	Omentin-1↑	Castro et al., 2019
有氧运动	12周	中等强度	Vaspin↑	Faramarzi et al., 2016
有氧结合抗阻运动	6个月	中等强度	Vaspin↑	Kadoglou et al., 2013
抗阻运动	1次急性	大强度	Vaspin↓	Oberbach et al., 2010
抗阻运动	1小时	大强度	Vaspin↓	Bluhner et al., 2012
有氧/抗阻运动	8周	中等强度	Lipocalin 2↓	Mdonald et al., 2019
有氧运动	1次	递增负荷	Lipocalin 2↑	Damirchi et al., 2011
高强度间歇运动	10周	大强度	Lipocalin↓	Khademi et al., 2019

注: “↑”: 提高; “↓”: 下降。

制相关脂肪因子的表达^[77,93]。运动刺激产生的脂肪因子会通过自分泌、内分泌或旁分泌作用于关节软骨,并调控关节软骨的功能,进一步影响关节炎的病理进程^[78,105]。运动通过调控脂肪因子的分泌,影响软骨功能进而改善关节炎的机制主要包括以下两类(图3):

(1) 运动通过促进 Adiponectin、Omentin-1、Vaspin 等脂肪因子的分泌,调控软骨功能,改善关节炎。①运动通过促进脂肪组织分泌 Adiponectin:(a) 激活 AMPK/mTOR、AMPK/PI3K/Akt 信号通路,降低关节炎水平^[16,21]; (b) 抑制 Adiponectin/MAPK 信号通路,抑制 ECM 的降解^[22]; (c) 抑制 NF- κ B 信号通路,抑制软骨细胞的凋亡^[23]。②运动通过促进脂肪组织分泌 Omentin-1:(a) 激活 AMPK/NO 信号通路,抑制关节炎信号转导^[24]; (b) 抑制 JNK(MAPK) 信号通路,下调 COX-2 的表达^[24]; (c) 抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路,改善软骨组织功能^[43]。③运动通过促进脂肪组织分泌 Vaspin:(a) 激活 AMPK 信号通路,促进软骨细胞的增殖和分化^[52]; (b) 抑制 PI3K/(ERK/Akt)/NF- κ B 信号通路,抑制关节炎的病理进程^[53]。

(2) 运动通路抑制 Leptin、Resistin、Visfatin、Chemerin、Lipocalin 2 等脂肪因子的分泌,调控软骨功能,改善关节炎水平。①运动通过抑制脂肪

组织分泌 Leptin:(a) 抑制 JAK2/STAT3 信号通路,抑制关节软骨的降解^[16]; (b) 抑制 NF- κ B 信号通路,抑制关节炎的病理进程^[17]; (c) 抑制 MAPKs(p38 和 ERK1/2) 信号通路,促进软骨细胞的增殖和分化^[18]。②运动通过抑制脂肪组织分泌 Resistin:(a) 抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路,下调促炎性细胞因子的表达,改善软骨功能^[30]; (b) 抑制 cAMP- PKA 信号通路,下调促炎性细胞因子的表达,促进软骨细胞的增殖和分化^[31]。③运动通过抑制脂肪组织分泌 Visfatin:(a) 抑制 STAT3/TNF- α 信号通路,抑制关节炎的病理进程^[16]; (b) 抑制 p38(MAPK)/ERK1/2(MAPK)/NF- κ B 信号通路,抑制软骨细胞的存活和迁移能力^[16]。④运动通过抑制脂肪组织分泌 Chemerin:(a) 抑制 ERK1/2(MAPK) 信号通路,抑制关节炎的病理进程^[40]; (b) 抑制 Akt 信号通路,改善软骨功能^[40]; (c) 激活 AMPK 信号通路,促进软骨细胞的增殖和分化^[40]。⑤运动通过抑制脂肪组织分泌 Lipocalin 2:(a) 通过 PI3K/ERK1/2(MAPK)/JAK2 信号通路抑制 ECM 的降解^[48]; (b) 抑制 ELF3/NF- κ B 信号通路,抑制软骨细胞的肥大,促进软骨细胞的增殖和分化^[49]。

3 小结和展望

本研究从脂肪因子的功能出发,结合运动对软骨功能以及关节炎的影响,探讨了“运动干预-

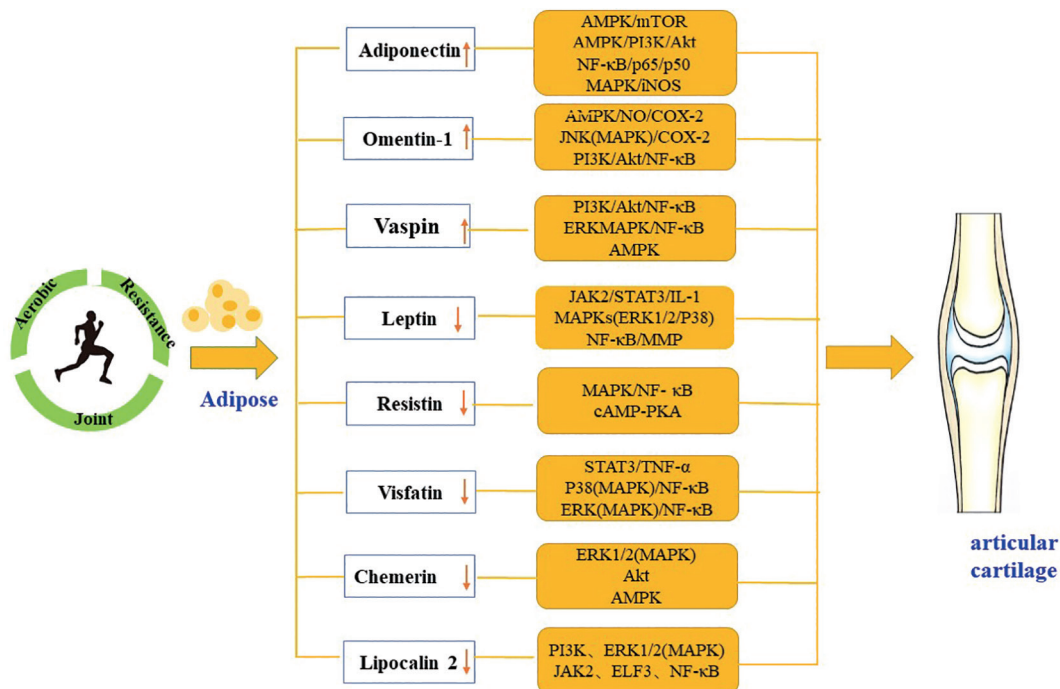


图3 脂肪因子介导的运动改善关节炎的可能机制

脂肪因子-软骨功能和关节炎”通路的相关分子机制, 由此为运动防治关节炎的靶点研究提供理论参考。但是, 目前在脂肪因子介导的运动调控软骨功能以及改善关节炎病理进程的作用机制研究中, 尚存在一些不确定因素, 需要进一步探讨。首先, 在脂肪因子调控软骨功能的机制中, 各脂肪因子介导的信号转导通路之间关系复杂, 而对软骨细胞功能的影响取决于多种信号通路之间的平衡, 因此需要树立整体观, 进一步探索各信号通路之间的相互作用。其次, 运动调控脂肪因子的表达水平受运动形式、运动强度、运动量等诸因素的影响, 因此如何设计科学、有效的运动干预处方是该领域未来研究的方向。最后, 运动干预对脂肪因子分泌量的刺激与受试者的基础生理指标密切相关(如BMI、性别、年龄等), 因此进一步探索运动对不同特质人群脂肪因子分泌的调控, 及其对关节炎防治的功效, 也是需要进一步探索的内容。

[参 考 文 献]

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, 393: 1745-59
- [2] Tu C, He J, Wu B, et al. An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis. *Cytokine*, 2019, 113: 1-12
- [3] Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, et al. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9410954
- [4] Huang L, Guo B, Xu F, et al. Effects of quadriceps functional exercise with isometric contraction in the treatment of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21: 952-9
- [5] Andriacchi TP, Favre J. The nature of *in vivo* mechanical signals that influence cartilage health and progression to knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16
- [6] Patel JM, Saleh KS, Burdick JA, et al. Bioactive factors for cartilage repair and regeneration: improving delivery, retention, and activity. *Acta Biomater*, 2019, 93: 222-38
- [7] Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: a critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*, 2016, 85: 81-90
- [8] Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36: 461-70
- [9] Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol*, 2020, 11: 578966
- [10] Carrion M, Frommer KW, Perez-Garcia S, et al. The adipokine network in rheumatic joint diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4091
- [11] Neumann E, Junker S, Schett G, et al. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12: 296-302
- [12] Ben-Eliezer M, Phillip M, Gat-Yablonski G. Leptin regulates chondrogenic differentiation in ATDC5 cell-line through JAK/STAT and MAPK pathways. *Endocrine*, 2007, 32: 235-44
- [13] Bao JP, Chen WP, Feng J, et al. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep*, 2010, 37: 3265-72
- [14] Hui W, Litherland GJ, Elias MS, et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 455-62
- [15] Yaykasli KO, Hatipoglu OF, Yaykasli E, et al. Leptin induces ADAMTS-4, ADAMTS-5, and ADAMTS-9 genes expression by mitogen-activated protein kinases and NF- κ B signaling pathways in human chondrocytes. *Cell Biol Int*, 2015, 39: 104-12
- [16] Azamar-Llamas D, Hernandez-Molina G, Ramos-Avalos B, et al. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5468023
- [17] Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, et al. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29: 57-64
- [18] Yan M, Zhang J, Yang H, et al. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e0257
- [19] Tang Q, Hu ZC, Shen LY, et al. Association of osteoarthritis and circulating adiponectin levels: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 189
- [20] Kang EH, Lee YJ, Kim TK, et al. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R231
- [21] Hu J, Cui W, Ding W, et al. Globular adiponectin attenuated H₂O₂-induced apoptosis in rat chondrocytes by inducing autophagy through the AMPK/mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43: 367-82
- [22] Tang CH, Chiu YC, Tan TW, et al. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF- κ B pathway. *J Immunol*, 2007, 179: 5483-92
- [23] Chen HT, Tsou HK, Chen JC, et al. Adiponectin enhances intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes monocyte adhesion in human synovial fibroblasts. *PLoS One*, 2014, 9: e92741
- [24] Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: 441
- [25] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299: H656-63
- [26] Francin PJ, Abot A, Guillaume C, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 519-26

- [27] Junker S, Frommer KW, Krumbholz G, et al. Expression of adipokines in osteoarthritis osteophytes and their effect on osteoblasts. *Matrix Biol*, 2017, 62: 75-91
- [28] Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem*, 2010, 285: 6153-60
- [29] Koskinen A, Vuolteenaho K, Moilanen T, et al. Resistin as a factor in osteoarthritis: synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43: 249-53
- [30] Fang WQ, Zhang Q, Peng YB, et al. Resistin level is positively correlated with thrombotic complications in Southern Chinese metabolic syndrome patients. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34: e36-42
- [31] Su YP, Chen CN, Chang HI, et al. Low shear stress attenuates COX-2 expression induced by Resistin in human osteoarthritic chondrocytes. *J Cell Physiol*, 2017, 232: 1448-57
- [32] Jacques C, Holzenberger M, Mladenovic Z, et al. Proinflammatory actions of visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) involve regulation of insulin signaling pathway and Nampt enzymatic activity. *J Biol Chem*, 2012, 287: 15100-8
- [33] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 2007, 178: 1748-58
- [34] Franco-Trepat E, Alonso-Perez A, Guillan-Fresco M, et al. Visfatin as a therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 607-18
- [35] Yang Z, Huang CY, Candiotti KA, et al. Sox-9 facilitates differentiation of adipose tissue-derived stem cells into a chondrocyte-like phenotype *in vitro*. *J Orthop Res*, 2011, 29: 1291-7
- [36] Yang S, Ryu JH, Oh H, et al. NAMPT (visfatin), a direct target of hypoxia-inducible factor-2 α , is an essential catabolic regulator of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 595-602
- [37] Gomez R, Conde J, Scotece M, et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7: 528-36
- [38] Iannone F, Lapadula G. Chemerin/ChemR23 pathway: a system beyond chemokines. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13: 104
- [39] Ma J, Niu DS, Wan NJ, et al. Elevated chemerin levels in synovial fluid and synovial membrane from patients with knee osteoarthritis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 13393-8
- [40] Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendiksen S, et al. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin21-157. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R228
- [41] Li Z, Liu B, Zhao D, et al. Omentin-1 prevents cartilage matrix destruction by regulating matrix metallo-proteinases. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 265-9
- [42] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408: 339-43
- [43] Wu SS, Liang QH, Liu Y, et al. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 368970
- [44] Choi WS, Chun JS. Upregulation of lipocalin-2 (LCN2) in osteoarthritic cartilage is not necessary for cartilage destruction in mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25: 401-5
- [45] Francisco V, Ruiz-Fernandez C, Pino J, et al. Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 196-206
- [46] Owen HC, Roberts SJ, Ahmed SF et al. Dexamethasone-induced expression of the glucocorticoid response gene lipocalin 2 in chondrocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294: E1023-34
- [47] Francisco V, Perez T, Pino J, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: when the levee breaks. *J Orthop Res*, 2018, 36: 594-604
- [48] Conde J, Lazzaro V, Scotece M, et al. Corticoids synergize with IL-1 in the induction of LCN2. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25: 1172-8
- [49] Conde J, Otero M, Scotece M, et al. E74-like factor 3 and nuclear factor- κ B regulate lipocalin-2 expression in chondrocytes. *J Physiol*, 2016, 594: 6133-46
- [50] Villalvilla A, Garcia-Martin A, Largo R, et al. The adipokine lipocalin-2 in the context of the osteoarthritic osteochondral junction. *Sci Rep*, 2016, 6: 29243
- [51] Katano M, Okamoto K, Arito M, et al. Implication of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: R3
- [52] Phalitakul S, Okada M, Hara Y, et al. Vaspin prevents TNF- α -induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF- κ B and PKC δ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Res*, 2011, 64: 493-500
- [53] Liu Y, Xu F, Pei HX, et al. Vaspin regulates the osteogenic differentiation of MC3T3-E1 through the PI3K-Akt/miR-34c loop. *Sci Rep*, 2016, 6: 25578
- [54] Saito T, Tanaka S. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- κ B. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19: 94
- [55] Ahmad R, Sylvester J, Ahmad M, et al. Adaptor proteins and ras synergistically regulate IL-1-induced ADAMTS-4 expression in human chondrocytes. *J Immunol*, 2009, 182: 5081-7
- [56] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction. *Cells*, 2019, 8: 734
- [57] Pan T, Shi X, Chen H, et al. Geniposide suppresses interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis in rat chondrocytes via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Inflammation*, 2018, 41: 390-9
- [58] Thomas CM, Fuller CJ, Whittles CE, et al. Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15: 27-34

- [59] Khorasanizadeh M, Eskian M, Gelfand EW, et al. Mitogen-activated protein kinases as therapeutic targets for asthma. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 112-26
- [60] Broome DT, Datta NS. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1: function and regulation in bone and related tissues. *Connect Tissue Res*, 2016, 57: 175-89
- [61] Mavropoulos A, Rigopoulou EI, Liaskos C, et al. The role of p38 MAPK in the aetiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 569751
- [62] Taylor CT. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway. *Biochem J*, 2008, 409: 19-26
- [63] Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, 30: 214-26
- [64] Chen X, Li X, Zhang W, et al. Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF- κ B pathway. *Metabolism*, 2018, 83: 256-70
- [65] Terkeltaub R, Yang B, Lotz M, et al. Chondrocyte AMP-activated protein kinase activity suppresses matrix degradation responses to proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 1928-37
- [66] Chen LY, Lotz M, Terkeltaub R, et al. Modulation of matrix metabolism by ATP-citrate lyase in articular chondrocytes. *J Biol Chem*, 2018, 293: 12259-70
- [67] Hillmer EJ, Zhang H, Li HS, et al. STAT3 signaling in immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 1-15
- [68] Weyand CM, Zeisbrich M, Goronzy JJ. Metabolic signatures of T-cells and macrophages in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 112-20
- [69] Malemud CJ. Intracellular signaling pathways in rheumatoid arthritis. *J Clin Cell Immunol*, 2013, 4: 160
- [70] Beier F, Loeser RF. Biology and pathology of Rho GTPase, PI-3 kinase-Akt, and MAP kinase signaling pathways in chondrocytes. *J Cell Biochem*, 2010, 110: 573-80
- [71] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease. *Cell*, 2017, 170:605-35
- [72] Yin W, Park JI, Loeser RF. Oxidative stress inhibits insulin-like growth factor-I induction of chondrocyte proteoglycan synthesis through differential regulation of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt and MEK-ERK MAPK signaling pathways. *J Biol Chem*, 2009, 284: 31972-81
- [73] Cravero JD, Carlson CS, Im HJ, et al. Increased expression of the Akt/PKB inhibitor TRB3 in osteoarthritic chondrocytes inhibits insulin-like growth factor 1-mediated cell survival and proteoglycan synthesis. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 492-500
- [74] Dinesh P, Rasool M. Multifaceted role of IL-21 in rheumatoid arthritis: current understanding and future perspectives. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 3918-28
- [75] Petschnig R, Wagner T, Robubi A, et al. Effect of strength training on glycemic control and adiponectin in diabetic children. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52: 2172-8
- [76] Baghaiee B, Karimi P, Ebrahimi K, et al. Effects of a 12-week aerobic exercise on markers of hypertension in men. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2018, 10: 162-8
- [77] Garcia-Hermoso A, Ramirez-Velez R, Ramirez-Campillo R, et al. Concurrent aerobic plus resistance exercise versus aerobic exercise alone to improve health outcomes in paediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 2018, 52: 161-6
- [78] Inoue A, Cheng XW, Huang Z, et al. Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations via adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8: 370-85
- [79] Silveira LS, Batatinha H, Castoldi A, et al. Exercise rescues the immune response fine-tuned impaired by peroxisome proliferator-activated receptors gamma deletion in macrophages. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 5241-51
- [80] Wilms B, Ernst B, Gerig R, et al. Plasma omentin-1 levels are related to exercise performance in obese women and increase upon aerobic endurance training. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123: 187-92
- [81] Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci*, 2010, 28: 993-8
- [82] Madsen SM, Thorup AC, Bjerre M, et al. Does 8 weeks of strenuous bicycle exercise improve diabetes-related inflammatory cytokines and free fatty acids in type 2 diabetes patients and individuals at high-risk of metabolic syndrome? *Arch Physiol Biochem*, 2015, 121: 129-38
- [83] AminiLari Z, Fararouei M, Amanat S, et al. The effect of 12 weeks aerobic, resistance, and combined exercises on omentin-1 levels and insulin resistance among type 2 diabetic middle-aged women. *Diabetes Metab J*, 2017, 41: 205-12
- [84] Castro CAD, Silva KAD, Rocha MC, et al. Exercise and Omentin: their role in the crosstalk between muscle and adipose tissues in type 2 Diabetes mellitus rat models. *Front Physiol*, 2019, 9: 1881
- [85] Faramarzi M, Banitalebi E, Nori S, et al. Effects of rhythmic aerobic exercise plus core stability training on serum omentin, chemerin and vaspin levels and insulin resistance of overweight women. *J Sports Med Phys Fitness*, 2016, 56: 476-82
- [86] Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, et al. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2013, 30: e41-50
- [87] Oberbach A, Kirsch K, Lehmann S, et al. Serum vaspin concentrations are decreased after exercise-induced oxidative stress. *Obes Facts*, 2010, 3: 328-31
- [88] Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 2012, 41: 176-82
- [89] Mezghanni N, Mnif M, Chtourou H, et al. Effect of aerobic training on insulin resistance and C-reactive protein (CRP) levels and subcutaneous abdominal in obese women. *Sport*

- Sci Health, 2014, 10: 111-8
- [90] Fatouros IG, Tournis S, Leontini D, et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 5970-7
- [91] Bharath LP, Choi WW, Cho JM, et al. Combined resistance and aerobic exercise training reduces insulin resistance and central adiposity in adolescent girls who are obese: randomized clinical trial. *Eur J Appl Physiol*, 2018, 118: 1653-60
- [92] Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, et al. Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines - a comparison between sexes. *Front Physiol*, 2018, 9: 1782
- [93] Antunes BM, Rossi FE, Oyama LM, et al. Exercise intensity and physical fitness modulate lipoproteins profile during acute aerobic exercise session. *Sci Rep*, 2020, 10: 4160
- [94] Liu HW, Chang SJ. Moderate Exercise suppresses NF- κ B signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Front Physiol*, 2018, 9: 636
- [95] Asle Mohammadi Zadeh M, Kargarfard M, Marandi SM, et al. Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17: 253-67
- [96] Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, et al. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30: 719-21
- [97] Shirvani H, Rahmati-Ahmadabad S, Broom DR, et al. Eccentric resistance training and β -hydroxy- β -methylbutyrate free acid affects muscle PGC-1 α expression and serum irisin, nesfatin-1 and resistin in rats. *J Exp Biol*, 2019, 222: jeb198424
- [98] Lee KJ, Shin YA, Lee KY, et al. Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2010, 20: 275-81
- [99] Ha CH, Swearingin B, Jeon YK. Relationship of visfatin level to pancreatic endocrine hormone level, HOMA-IR index, and HOMA β -cell index in overweight women who performed hydraulic resistance exercise. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27: 2965-9
- [100] Choi KM, Kim JH, Cho GJ, et al. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157: 437-42
- [101] Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16: 1033-8
- [102] Venojärvi M, Wasenius N, Manderoos S, et al. Nordic walking decreased circulating chemerin and leptin concentrations in middle-aged men with impaired glucose regulation. *Ann Med*, 2013, 45: 162-70
- [103] Stefanov T, Bluher M, Vekova A, et al. Circulating chemerin decreases in response to a combined strength and endurance training. *Endocrine*, 2014, 45: 382-91
- [104] Lloyd JW, Evans KA, Zerfass KM, et al. Effect of an acute bout of aerobic exercise on chemerin levels in obese adults. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10: 37-42
- [105] Lin X, Yang Y, Qu J, et al. Aerobic exercise decreases chemerin/CMKLR1 in the serum and peripheral metabolic organs of obesity and diabetes rats by increasing PPAR γ . *Nutr Metab (Lond)*, 2019, 16: 17
- [106] M^{ac}Donald IJ, Liu SC, Huang CC, et al. Associations between adipokines in arthritic disease and implications for obesity. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1505
- [107] Damirchi A, Rahmani-Nia F, Mehrabani J. Lipocalin-2: response to a progressive treadmill protocol in obese and normal-weight men. *Asian J Sports Med*, 2011, 2: 44-50
- [108] Spiropoulos A, Goussetis E, Margeli A, et al. Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48: 199-203
- [109] Khademi Y, Hosseini SA, Dana F, et al. Effect of high intensity interval training with flaxseed on interleukin-1 β and lipocalin-2 gene expressions in the heart tissue of rats. *J Arch Military Med*, 2019, 6: e83888
- [110] Nugzar O, Zandman-Goddard G, Oz H, et al. The role of ferritin and adiponectin as predictors of cartilage damage assessed by arthroscopy in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32: 662-8