

· 综述 ·

运动训练对骨关节炎患者肌肉的影响及其研究进展

尚星茹 郝晓霞 刘佳蔚 迟瑞敏 许涛

华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科, 武汉 430030

通信作者: 许涛, Email: rehabcc@163.com

【摘要】 骨关节炎是中老年人最常见的关节疾病,严重影响患者的运动功能和生活质量。骨关节炎患者关节周围肌肉的变化是当前研究热点之一,本文就骨关节炎患者关节周围肌肉的变化特点以及运动训练对肌肉的影响及其在骨关节炎中的作用机制进行阐述,旨在为运动训练用于骨关节炎的治疗提供一定的参考依据。

【关键词】 骨关节炎; 肌肉; 运动训练

基金项目:国家自然科学基金资助(82072556)

Funding: National Natural Science Foundation of China (82072556)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.025

骨关节炎是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病,涉及关节软骨、软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉的改变,主要表现为关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限及不同程度的关节功能障碍^[1-2]。生物力学因素在骨关节炎发生发展中的作用日益受到关注,其中骨关节炎患者关节周围肌肉变化是当前研究热点之一。有研究表明,患者股四头肌肌力与骨关节炎严重程度密切相关^[3-6]。运动训练是骨关节炎的常见治疗方法,可以有效改善骨关节炎患者疼痛、活动受限、肌力下降和心理健康问题等^[7-9]。而运动训练相较于其它骨关节炎治疗方式,可以更直接地影响关节周围肌肉的质量与性质,从而影响骨关节炎的进展,故本文主要将运动训练对骨关节炎患者肌肉的影响及其最新研究进展进行综述,旨在为运动训练用于骨关节炎的治疗提供一定的参考依据。

骨关节炎患者肌肉变化特点

骨关节炎的发生发展常常造成关节周围肌肉的萎缩,而肌肉的无力和炎症又加速了它的进展^[10-12]。因此,维护关节周围肌肉健康可以作为预防骨关节炎发生发展的一种方式^[13-14]。骨关节炎患者出现的肌肉改变主要包括肌肉质量下降、肌肉成分比例变化以及肌力下降等。

一、肌肉质量下降

骨骼肌的减少是骨关节炎患者的共同特征,肌肉质量的降低很容易转化为肌肉功能障碍和肌无力,造成患者的关节活动度受限^[1]。与健康人相比,膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者全身肌肉质量百分比降低,尤其是下肢肌肉质量百分比降低,股四头肌和腓绳肌出现肌无力和肌萎缩可能是 KOA 发生发展的直接危险因素^[15]。髋关节骨关节炎(hip osteoarthritis, HOA)患者患侧臀大肌、臀中肌和阔筋膜张肌 MRI 和 CT 显示肌肉体积均有显著的萎缩,与 HOA 的严重程度相关^[16-17]。Jeon 等^[18]的一项研究表明, KOA 患者骨骼肌质量明显低于健康人的膝关节骨骼肌质量($P<0.0001$)。尽管骨关节炎中的肌肉萎缩的具体机制仍有争议,关节周围肌肉的萎缩在骨关节炎的发生发展确实扮演着重要的角色,有其独特的意义。

二、肌肉成分的适应性改变

通过评估 24 例中度 KOA 患者和 15 例健康对照者的肌纤维类型得出, KOA 患者股四头肌的 I 型纤维比例明显减少,混合型 II a/x 纤维比例增加($P=0.009$)^[19]。老年骨关节炎患者中, II a 型肌纤维减少最多,混合型 II a/x 纤维所占比例更高^[20-21]。骨关节炎患者肌纤维会发生与性别相关的适应性改变。男性骨关节炎患者与健康对照组对比, II a 型纤维所占比例较大^[22];女性的 II a 纤维能量输出减少,肌纤维收缩速度有减少的趋势,但在男性中这两个变量都存在增加($P<0.05$, $P=0.07$)^[23]。除肌肉纤维类型改变外,骨关节炎患者的肌肉细胞外基质含量显著增加,卫星细胞密度降低,肌肉胶原含量与细胞强度和卫星细胞密度呈负相关^[19]。

三、肌力下降

因肌肉萎缩与废用,以及肌纤维等构成成分的改变,骨关节炎患者肌力和运动表现都有一定程度的下降。Oiestad 等^[24]的一项荟萃分析研究(包括 8000 例参与者)表明,下肢伸肌肌力下降与 KOA 疼痛和功能障碍相关,伸膝肌力下降的患者,无论男性还是女性,发生有症状性 KOA 的总体风险增加。另外,一项纳入 157 例参与者的横断面研究表明,早期 HOA 患者髋外展肌力存在着明显下降^[25]。

运动训练对骨关节炎患者肌肉的影响

运动训练是一种有效恢复肌肉功能的方法,能够增加肌肉质量,促进肌肉纤维转化以及增强肌力。运动训练可以实现老年晚期骨关节炎患者功能的代偿性稳定,降低跌倒的风险^[26]。

一、肌肉质量增加

各种形式的运动训练均可以缓解骨关节炎患者的疼痛和改善其功能^[27-28]。而抗阻运动作为最常见的运动方式之一,能有效缓解骨关节炎中骨骼肌质量的下降。Liao 等^[29]对 60 例全膝关节置换术后的 KOA 患者进行 12 周的弹性抗阻训练,研究表明,肌肉质量明显高于对照组($P=0.004$)。这种肌肉质量的变化也与运动的强度存在相关性,中等强度的抗阻运动训练对大多数人来说更容易接受,且可以引起个体器官水平和细胞组

织水平的改变。而与低强度活动相比,接受中等强度运动训练的 KOA 患者 CT 显示股四头肌横截面积有明显的增加 ($P < 0.05$)^[30]。另有研究表明,抗阻运动训练结合血流限制也可以影响肌肉质量,在一项纳入 48 例 KOA 患者的研究中,血流限制和低强度运动训练组(1RM 的 30%)股四头肌横截面积显著高于单独低强度运动训练组 ($P < 0.05$)^[31-32]。

运动训练对肌肉的影响也与骨关节炎的严重程度相关。一项纳入 654 例 KOA 患者的研究^[33]表明,随着 KOA 越来越严重,一些增加股四头肌肌肉质量的运动训练并不能有效增强股四头肌肌力,这也为根据患者骨关节炎的严重程度制订个性化康复方案提供了参考。

二、肌肉成分的适应性改变

运动训练可以有效增加肌纤维数量,改变肌纤维成分比例,增强肌肉耐力。抗阻运动可以显著改变骨关节炎带来的肌肉成分变化。有研究^[34]证明,经过 12 周的局部抗阻训练,患者 I 型、II a 型和 II x 型肌纤维面积都得到增加 (+17%, $P < 0.05$; +37%, $P < 0.05$; +51%, $P < 0.05$),肌纤维缠绕角增加 22%,楼梯行走能力提高 35% ($P < 0.05$),而这种能力的提高与 II 型纤维面积增加有关 ($P < 0.05$)。

老年人通过抗阻运动可以引起骨骼肌纤维的神经再支配,表现为神经细胞粘附分子表达的升高。神经细胞粘附分子在 II 型纤维中的表达越多,肌力越强^[35]。运动训练也可引起肌肉胶原蛋白的变化,胶原蛋白作为人体中含量最丰富的蛋白质,可以通过生化连接增强肌力,维持肌肉稳定性。KOA 患者在进行 12 周抗阻训练后,肌肉活检提示肌肉中 IV 型胶原的免疫反应明显增加^[36]。

三、肌力增强

抗阻运动训练、水中运动训练、骑车、游泳和北欧步行等多种运动方式都对骨关节炎患者肌肉力量存在积极作用^[37]。

1. 抗阻运动训练:一项荟萃分析表明,遵循美国运动医学学院的标准抗阻训练可以增强膝关节伸膝力量^[38]。无论是向心性运动还是离心性运动,抗阻训练都能有效地增加 KOA 患者下肢力量,改善膝关节屈曲和伸展肌力^[39]。而相较于单关节单肌肉运动训练,多关节多肌肉整体运动训练可以更好地改善患者日常生活活动能力和社会参与能力,也对髋关节外展、内收、屈曲和伸展肌肉力量的等速峰力矩有显著的积极作用^[40-41]。

2. 水中运动训练:包括平衡、柔韧性、水中肌力强化和伸展运动等,它可以有效地改善身体功能和增加肌肉力量^[42]。一项 73 例患者参与的研究显示,水中运动训练可以增加膝关节内旋肌、屈肌和伸肌肌力^[43]。

3. 游泳骑车及北欧步行:游泳和骑车作为骨关节炎患者常用的运动训练方式,也可以增强肌肉力量和改善运动功能,Alkatan 等^[44]研究表明,经 12 周的联合训练后,患者的步行距离及膝关节等速伸肌和屈肌力量明显增加。北欧步行作为新兴的步行运动方式,亦可以显著增强全髋关节置换术后骨关节炎患者的肌肉力量^[45]。

肌肉改变在骨关节炎中的作用机制

肌肉是人体的分泌器官,可以通过自分泌或旁分泌的途径产生肌源因子,与肌肉周围的脂肪、骨骼、皮肤以及主要器官(心血管系统、大脑、消化道和腺体)等相互作用^[46]。运动诱导

的肌源因子已被多种体内和体外方法识别^[47]。由于运动训练可以促进某些肌源因子的分泌,这也使得对运动训练是否可以通过调控肌源因子的表达影响骨关节炎的进展产生了探讨。

1. 白介素-6(interleukin-6, IL-6):它是第一种被发现的骨骼肌收缩时释放到血液中的肌源因子。运动训练后血浆中 IL-6 水平可增加 100 倍,且浓度水平与运动时间和强度相关。IL-6 不仅在肌肉本身的代谢调节中发挥重要作用,而且在其它器官如肝脏、脂肪组织和胰腺 B 细胞中也发挥重要作用。有研究表明,IL-6 可以促进肌肉形成,调节葡萄糖稳态和脂质代谢,以及通过抑制 TNF α 、IL-1 β 等促炎因子的产生,促进抗炎细胞因子的表达,发挥部分抗炎作用,可能在骨关节炎炎症环境中产生抗炎作用的影响^[48]。

2. 白介素-15(interleukin-15, IL-15):它由单核细胞和巨噬细胞产生,也存在于骨骼肌、肝脏和胎盘等多种组织中,具有良性的代谢作用,并可抑制肥胖和 II 型糖尿病。IL-15 由肌纤维自身表达,一项纳入 29 例患者的研究表明,骨关节炎患者肌肉中 IL-15 表达明显降低^[49]。另一项研究表明,经 12 周的耐力训练后,健康个体跑步后血液中的 IL-15 浓度升高^[47]。还有证据表明,IL-15 在肌肉间质表达水平较高,且 IL-15 可能以自分泌或旁分泌的方式改善肌肉葡萄糖稳态和机体氧化代谢^[50]。

3. 鸢尾素:鸢尾素是一种由跨膜蛋白 FND5 裂解的分泌蛋白,被认为是一种运动诱导的肌源因子。鸢尾素的治疗潜力已在众多研究中得到证实,并在急性和慢性运动中有升高的表现^[47]。在一项基础研究中发现,运动训练提高了小鼠血清和比目鱼肌中鸢尾素的表达水平,肌肉力量和质量明显增加^[51]。另一项研究中证实,鸢尾素可以明显改善后肢悬吊小鼠的肌肉萎缩,且对皮质骨密度有显著改善作用,可以防止骨质丢失^[52]。在一项纳入 215 例 KOA 患者的研究^[53]中,患者血清和关节滑液中鸢尾素水平与骨关节炎影像学 Kellgren-Lawrence(KL)分级标准评定疾病严重程度呈负相关。体外研究鸢尾素对人骨关节炎软骨细胞的影响发现,鸢尾素增加了 II 型胶原蛋白表达,而降低了 X 型胶原蛋白基因表达和蛋白水平,改善软骨细胞的代谢和增殖^[54]。但运动训练对血清中鸢尾素表达变化的调节仍需要探索,其与骨关节炎发展进程的相关性仍需进一步研究。

总结与展望

关节周围肌肉的改变是骨关节炎发生发展中的常见特征。随着骨关节炎患者病程的发展,关节周围肌肉会逐渐出现肌肉质量下降,肌肉成分适应性改变,肌力和运动表现下降等相应改变。因此了解肌肉在骨关节炎疾病发展中的作用将有助于优化治疗。这可能涉及到生化和分子相互作用,包括肌肉与周围结构的生化通讯,以及调控骨关节炎发病机制的炎性通路等,而目前仍缺乏相关的机制研究作为循证依据。

运动训练对肌肉的质量、成分适应性、肌力和运动表现都有不同程度的正向影响,而其中抗阻运动作为最常见的运动方式之一,能有效减少肌肉萎缩,缓解骨关节炎患者疼痛及肌力下降的症状。多种运动方式均能有效改善骨关节炎患者的症状,但运动处方的制订尤其在运动强度和持续时间等方面存在争议,未来的研究应致力于探索适当的运动强度和运动时间,以及不同运动方案对肌肉和骨关节炎的影响。

肌肉-骨骼轴将肌肉骨骼作为一个整体单元,二者可以通过

相互作用影响骨关节炎的进展。而肌源因子作为已知的运动诱导因子,可能是联系肌肉与骨骼的重要因素。而关于运动是如何调节 IL-6、IL-15 和鸢尾素等肌源因子的分泌表达,从而影响骨关节炎的进展等问题仍需进一步的研究证实,目前尚缺乏直接的证据表明运动调控肌源因子的表达可以作用于关节软骨和软骨下骨,从而影响骨关节炎的进展,这也是未来的研究中仍需探讨的问题。

参 考 文 献

- [1] Dalle S, Koppo K. Is inflammatory signaling involved in disease-related muscle wasting? Evidence from osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease and type II diabetes[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 137: 1-18. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110964.
- [2] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- [3] Shorter E, Sannicandro AJ, Poulet B, et al. Skeletal muscle wasting and its relationship with osteoarthritis: a mini-review of mechanisms and current interventions[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(8): 40. DOI: 10.1007/s11926-019-0839-4.
- [4] Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 427-511. DOI: 10.1152/physrev.00061.2017.
- [5] Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance[J]. *Br Med Bull*, 2010, 95(1): 139-159. DOI: 10.1093/bmb/ldq008.
- [6] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1697-1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- [7] Wellsandt E, Golightly Y. Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 151-159. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000478.
- [8] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(4): 465-474. DOI: 10.1002/acr.21596.
- [9] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- [10] Kivle K, Lindland E, Mjaaland KE, et al. The gluteal muscles in end-stage osteoarthritis of the hip: intra- and interobserver reliability and agreement of MRI assessments of muscle atrophy and fatty degeneration[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(7): 617-675. DOI: 10.1016/j.crad.2018.02.014.
- [11] Lei M, Guo C, Hua L, et al. Crocin attenuates joint pain and muscle dysfunction in osteoarthritis rat[J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 2086-2093. DOI: 10.1007/s10753-017-0648-8.
- [12] Hall M, Wrigley TV, Kasza J, et al. Cross-sectional association between muscle strength and self-reported physical function in 195 hip osteoarthritis patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(4): 387-394. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.004.
- [13] Chen DS, Cao JG, Zhu B, et al. Baicalin attenuates joint pain and muscle dysfunction by inhibiting muscular oxidative stress in an experimental osteoarthritis rat model[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2018, 66(6): 453-461. DOI: 10.1007/s00005-018-0518-6.
- [14] Alshami AM, Alhassany HA. Girth, strength, and flexibility of the calf muscle in patients with knee osteoarthritis: a case-control study[J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2020, 15(3): 197-202. DOI: 10.1016/j.jtumed.2020.04.002.
- [15] Zhang X, Pan X, Deng L, et al. Relationship between knee muscle strength and fat/muscle mass in elderly women with knee osteoarthritis based on dual-energy X-ray absorptiometry[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(2): 573-582. DOI: 10.3390/ijerph17020573.
- [16] Zacharias A, Pizzari T, English DJ, et al. Hip abductor muscle volume in hip osteoarthritis and matched controls[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(10): 1727-1735. DOI: 10.1016/j.joca.2016.05.002.
- [17] Momose T, Inaba Y, Choe H, et al. CT-based analysis of muscle volume and degeneration of gluteus medius in patients with unilateral hip osteoarthritis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 457-464. DOI: 10.1186/s12891-017-1828-2.
- [18] Jeon H, Lee S, Lim J, et al. Low skeletal muscle mass and radiographic osteoarthritis in knee, hip, and lumbar spine: a cross-sectional study[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(11): 1557-1562. DOI: 10.1007/s40520-018-1108-5.
- [19] Noehren B, Kosmac K, Walton RG, et al. Alterations in quadriceps muscle cellular and molecular properties in adults with moderate knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(10): 1359-1368. DOI: 10.1016/j.joca.2018.05.011.
- [20] Callahan DM, Tourville TW, Miller MS, et al. Chronic disuse and skeletal muscle structure in older adults: sex-specific differences and relationships to contractile function[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(11): C932-C943. DOI: 10.1152/ajpcell.00014.2015.
- [21] Tallon MJ, Harris RC, Maffulli N, et al. Carnosine, taurine and enzyme activities of human skeletal muscle fibres from elderly subjects with osteoarthritis and young moderately active subjects[J]. *Biogerontology*, 2007, 8(2): 129-137. DOI: 10.1007/s10522-006-9038-6.
- [22] Serrao PR, Vasilceac FA, Gramani-Say K, et al. Men with early degrees of knee osteoarthritis present functional and morphological impairments of the quadriceps femoris muscle[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2015, 94(1): 70-81. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000143.
- [23] Callahan DM, Miller MS, Sweeny AP, et al. Muscle disuse alters skeletal muscle contractile function at the molecular and cellular levels in older adult humans in a sex-specific manner[J]. *J Physiol*, 2014, 592(20): 4555-4573. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279034.
- [24] Oiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(2): 171-177. DOI: 10.1016/j.joca.2014.10.008.
- [25] Suzuki Y, Iijima H, Shimoura K, et al. Patients with early-stage knee osteoarthritis and knee pain have decreased hip abductor muscle strength while descending stairs[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(8): 2249-2254. DOI: 10.1007/s10067-019-04523-3.
- [26] Zampogna B, Papalia R, Papalia GF, et al. The role of physical activity as conservative treatment for hip and knee osteoarthritis in older people: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1-21. DOI: 10.3390/jcm9041167.
- [27] Liao CD, Chen HC, Kuo YC, et al. Effects of muscle strength training on muscle mass gain and hypertrophy in older adults with osteoarthritis

- tis; a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(12):1703-1718. DOI:10.1002/acr.24097.
- [28] Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2015, 25:1-72. DOI:10.1111/sms.12581.
- [29] Liao C, Tsao J, Chiu Y, et al. Effects of elastic resistance exercise after total knee replacement on muscle mass and physical function in elderly women with osteoarthritis; a randomized controlled trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2020, 99(5):381-389. DOI:10.1097/PHM.0000000000001344.
- [30] Miller MS, Callahan DM, Tourville TW, et al. Moderate-intensity resistance exercise alters skeletal muscle molecular and cellular structure and function in inactive older adults with knee osteoarthritis[J]. *J Appl Physiol*, 2017, 122(4):775-787. DOI:10.1152/jappphysiol.00830.2016.
- [31] Segal NA, Williams GN, Davis MC, et al. Efficacy of blood flow-restricted, low-load resistance training in women with risk factors for symptomatic knee osteoarthritis[J]. *PM R*, 2015, 7(4):376-384. DOI:10.1016/j.pmrj.2014.09.014.
- [32] Ferraz RB, Gualano B, Rodrigues R, et al. Benefits of resistance training with blood flow restriction in knee osteoarthritis[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(5):897-905. DOI:10.1249/MSS.0000000000001530.
- [33] Wada O, Kurita N, Kamitani T, et al. Influence of the severity of knee osteoarthritis on the association between leg muscle mass and quadriceps strength: the SPSS-OK study[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(3):719-725. DOI:10.1007/s10067-018-4337-2.
- [34] Suetta C, Andersen JL, Dalgas U, et al. Resistance training induces qualitative changes in muscle morphology, muscle architecture, and muscle function in elderly postoperative patients[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(1):180-186. DOI:10.1152/jappphysiol.01354.2007.
- [35] Voigt TB, Tourville TW, Falcone MJ, et al. Resistance training-induced gains in knee extensor strength are related to increased neural cell adhesion molecule expression in older adults with knee osteoarthritis[J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1):595. DOI:10.1186/s13104-019-4642-0.
- [36] Mattiello-Sverzut AC, Petersen SG, Kjaer M, et al. Morphological adaptation of muscle collagen and receptor of advanced glycation end product (RAGE) in osteoarthritis patients with 12 weeks of resistance training: influence of anti-inflammatory or glucosamine treatment[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9):2215-2224. DOI:10.1007/s00296-013-2698-z.
- [37] Juhl C, Christensen R, Roos EM, et al. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(3):622-636. DOI:10.1002/art.38290.
- [38] Bartholdy C, Juhl C, Christensen R, et al. The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized trials[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(1):9-21. DOI:10.1016/j.semarthrit.2017.03.007.
- [39] Vincent KR, Vasilopoulos T, Montero C, et al. Eccentric and concentric resistance exercise comparison for knee osteoarthritis[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(10):1977-1986. DOI:10.1249/MSS.0000000000002010.
- [40] Steinhilber B, Haupt G, Miller R, et al. Exercise therapy in patients with hip osteoarthritis: effect on hip muscle strength and safety aspects of exercise-results of a randomized controlled trial[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(3):493-502. DOI:10.1080/14397595.2016.1213940.
- [41] Suzuki Y, Iijima H, Tashiro Y, et al. Home exercise therapy to improve muscle strength and joint flexibility effectively treats pre-radiographic knee OA in community-dwelling elderly: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(1):133-141. DOI:10.1007/s10067-018-4263-3.
- [42] Mattos FD, Leite N, Pitta A, et al. Effects of aquatic exercise on muscle strength and functional performance of individuals with osteoarthritis: a systematic review[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2016, 56(6):530-542. DOI:10.1016/j.rbre.2016.09.003.
- [43] Dias J M, Cisneros L, Dias R, et al. Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *Braz J Phys Ther*, 2017, 21(6):449-456. DOI:10.1016/j.bjpt.2017.06.012.
- [44] Alkatan M, Baker JR, Machin DR, et al. Improved function and reduced pain after swimming and cycling training in patients with osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(3):666-672. DOI:10.3899/jrheum.151110.
- [45] Bieler T, Siersma V, Magnusson SP, et al. Exercise induced effects on muscle function and range of motion in patients with hip osteoarthritis[J]. *Physiother Res Int*, 2018, 23(1):1-9. DOI:10.1002/pri.1697.
- [46] Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, et al. Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:409. DOI:10.3389/fphys.2018.00409.
- [47] Ost M, Coleman V, Kasch J, et al. Regulation of myokine expression: role of exercise and cellular stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 98:78-89. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.018.
- [48] Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 41(1):14-29. DOI:10.1007/s12272-017-0994-y.
- [49] Levinger P, Caldwor MK, Bartlett JR, et al. The level of FoxO1 and IL-15 in skeletal muscle, serum and synovial fluid in people with knee osteoarthritis: a case control study[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(6):2137-2143. DOI:10.1007/s00198-015-3473-7.
- [50] Nadeau L, Aguer C. Interleukin-15 as a myokine: mechanistic insight into its effect on skeletal muscle metabolism[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44(3):229-238. DOI:10.1139/apnm-2018-0022.
- [51] Kim HJ, So B, Choi M, et al. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 70:11-17. DOI:10.1016/j.exger.2015.07.006.
- [52] Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1-16. DOI:10.1038/s41598-017-02557-8.
- [53] Mao Y, Xu W, Xie Z, et al. Association of irisin and CRP levels with the radiographic severity of knee osteoarthritis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(2):86-89. DOI:10.1089/gtmb.2015.0170.
- [54] Vadalà G, Giacomo GD, Ambrosio L, et al. Irisin recovers osteoarthritic chondrocytes in vitro[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1478. DOI:10.3390/cells9061478.