

代谢性疾病与椎间盘退变关系的研究进展

The research progress on the relationship between metabolic diseases and intervertebral disc degeneration

姜 倍, 胡舟扬, 李新华, 何 凡, 张锦飙, 谭 军, 李立钧

(同济大学附属上海市东方医院脊柱外科 200120 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.06.12

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2018)-06-0567-05

椎间盘退变性疾病引起的慢性腰腿痛、颈肩痛严重影响了人们的正常生活,给社会带来了巨大的经济负担^[1]。近年来随着老龄人口增多和工作方式改变,与椎间盘退变相关的疾病发病人数不断增加,且发病年龄有不断提前的趋势^[2]。椎间盘退变受年龄、生活方式、遗传等多种因素的影响。但是关于椎间盘退变的确切机制尚不清楚,目前研究主要集中在生物力学因素、细胞因子及炎症介质、细胞营养缺乏及代谢紊乱、椎间盘细胞衰老、凋亡及遗传因素等导致的椎间盘退变等。Teraguchi 等^[3]通过多变量对数回归分析发现代谢性疾病与颈、胸、腰椎间盘的退变都具有显著的联系,其中肥胖、糖尿病等代谢性疾病与胸椎椎间盘退变有明显的相关性,并且具有一个或多个代谢性疾病的患者更容易发生椎间盘退变。为了更加系统地了解糖尿病、高脂血症、肥胖等代谢性疾病与椎间盘退变关系的研究进展,笔者综述如下。

1 糖尿病与椎间盘退变的关系

1.1 流行病学研究

随着人类经济水平的发展,糖尿病患病率日益增长,即使在主观健康的老年人中依旧有很高的患病率^[4]。目前的研究认为糖尿病与骨关节炎发病具有相关性,糖尿病会增加骨关节炎的发病风险^[5,6]。但是对于糖尿病是否为椎间盘退变的危险因素,目前仍有争议。Fabiane 等^[7]发现,如果考虑年龄和身体质量指数 (body mass index, BMI) 的影响,2 型糖尿病可能不是椎间盘退变的独立危险因素且对椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 的影响很小。但是 Sakellaris^[8]比较同期的椎间盘手术和因其他原因行脊柱手术的病例,发现糖尿病的发生率分别为 32% 和 13%,具有显著性差异。有学者比较了同期因腰背痛住院患者的糖尿病病史,发现糖尿病病史 >10 年及血糖控制不良是腰椎间盘退变的危险因素,椎间盘退变程度与糖尿

病病程呈正相关^[9]。另有学者认为糖尿病是椎间盘退变导致腰椎管狭窄的易感因素,因为其研究发现糖尿病在腰椎管狭窄症患者中的比例较其他脊柱疾病明显增高^[10,11]。对于在椎间盘突出手术后同一节段再发椎间盘突出复发情况, Mobbs 等^[12]通过随访分析发现,糖尿病患者术后更易复发,复发率为一般患者的 8 倍以上。

1.2 基础研究

1.2.1 高血糖与脊索细胞凋亡 脊索细胞是胚胎发育过程中脊索的残留物,可以促进髓核外基质成分的合成,诱导间充质细胞向类髓核细胞定向分化或自身作为“种子细胞”形成髓核细胞。而高糖可以加速脊索细胞的凋亡, Won 等^[13]通过检测糖尿病大鼠和非糖尿病大鼠髓核细胞表达的基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase 1, MMP-1)、MMP-2、MMP-3、MMP-13、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)、TIMP-2 和 Fas 来评估脊索细胞凋亡程度,发现在建立的糖尿病大鼠模型中 6~12 个月时糖尿病大鼠的脊索细胞凋亡程度明显高于相同年龄的非糖尿病大鼠,并且髓核脊索细胞向纤维软骨细胞的转变也明显增多,导致了早期的椎间盘退变。Park 等^[14]进一步对脊索细胞的研究发现,在高浓度葡萄糖的培养基下,脊索细胞增殖显著减慢,细胞凋亡增强,跟正常组相比,凋亡指标 Caspase-9 和 Caspase-3 显著升高,细胞色素 C 显著增加,同时 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-13、TIMP-1 和 TIMP-2 表达也显著增加。

1.2.2 高血糖与营养障碍 椎间盘的营养供应主要来源于终板与其相邻椎体松质骨的接触渗透、终板下毛细血管丛的渗透以及纤维环外层血管的直接滋养,骨性终板中央区的微孔维持着椎间盘物质代谢与转运功能。糖尿病引起的大血管病变会造成椎体血供减少,营养障碍,继而导致骨质疏松、椎体压缩,导致椎体静脉受压、静脉血栓形成,进一步引起动脉供血减少,从而导致恶性循环^[15]。另外由终末毛细血管形成的血管床和深入终板的血管牙结构是髓核组织的营养通路,糖尿病微血管病变会导致营养障碍,加速椎间盘退变的发生^[16,17]。Chen 等^[18]发现糖尿病大鼠较正常大鼠终板微血管显著减少,并且终板微血管计数与

第一作者简介:男(1993-),在读研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(021)38804518 E-mail:jiangbei19930707@163.com

通讯作者:李立钧 E-mail:liliju@163.com

髓核细胞死亡率之间存在着负相关关系。

1.2.3 高血糖与细胞自噬 自噬参与多种退变性疾病的发生与发展,既往认为在椎间盘退变过程中 SIRI1(silent information regulation 2 homolog-1)可以通过上调自噬来抑制髓核细胞凋亡^[19]。但 Jiang 等^[20]发现糖尿病大鼠自噬现象较正常大鼠显著,并且这直接导致了细胞的凋亡,从而认为高血糖引起的自噬现象会导致椎间盘细胞退变。同样,Kong 等^[21]发现高糖诱导的氧化应激会以一种剂量和时间依赖性的方式加速年轻的纤维环细胞发生衰老,并且这不仅仅是复制衰老的过程,高糖诱导的髓核细胞和纤维环细胞过度自噬的出现可能是糖尿病患者椎间盘退变的原因。导致这种过度自噬的发生可能与高血糖在机体产生了大量糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs),机体必须通过过度激活细胞自噬来清除受 AGEs 损伤的细胞或细胞器^[22,23]。

1.2.4 AGEs 与椎间盘退变的关系 AGEs 是蛋白质和脂类非酶糖基化后生成的多种不同物质的统称。既往研究认为,AGEs 与糖尿病慢性并发症有关^[24-26]。目前研究也认为 AGEs 参与了糖尿病患者椎间盘退变的发生过程,在糖尿病患者椎间盘中 AGEs 有显著性增加,AGEs 通过作用于椎间盘细胞,促进其表达 MMP-2,导致了椎间盘退变的发生^[27],进一步研究发现这个过程主要是 AGEs/糖基化终末产物受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)通路介导的^[28]。Illien-Jünger 等^[29]在大鼠身上发现 AGEs 的长期刺激可以促进年龄相关的椎间盘退变以及椎体的改变,包括和胰岛素抵抗同时发生的椎体钙化。有学者^[30]通过组织学分析发现,在不同退变阶段的椎间盘髓核和软骨终板的异位骨化区域 AGEs 与椎体的异位骨化有关,并且通过细胞培养证实髓核和软骨终板在 200μg/ml AGEs 的高血糖培养基中会发生异位骨化增加,骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达增强。

1.2.5 高血糖与炎性细胞因子 炎性细胞因子在椎间盘退变的过程中主要表现在影响椎间盘基质的合成与分解、诱发炎症反应和促进椎间盘细胞凋亡三方面^[31]。目前研究主要集中在机械创伤、过度负荷、感染等因素产生的炎性因子对椎间盘退变的影响。Kong 等^[32]通过实验发现 0.2 摩尔浓度葡萄糖作用的鼠髓核细胞中产生的炎性细胞因子白细胞介素 1β(Interleukin 1 beta, IL-1β)与椎间盘退变有关,AGEs 在髓核组织中积聚并促进 IL-1β 的分泌,导致椎间盘退变的发生。Song 等^[33]通过蛋白质印记和免疫荧光方法检测发现椎间盘退变患者中 AGEs 在髓核细胞中的累积,激活了线粒体损伤致敏物 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体,认为高血糖可以通过 NLRP3 炎性小体来启动椎间盘的炎性相关性退变。

2 高血脂与椎间盘退变的关系

2.1 流行病学研究

既往研究发现,血脂代谢异常与椎间盘退变密切相关。

Longo 等^[34]通过比较具有明显椎间盘突出症状和同期因为半月板损伤接受关节镜半月板切除术的患者,发现有明显椎间盘突出症状的患者具有明显的甘油三酯和总胆固醇浓度的增高。Zhang 等^[35]比较 790 例颈椎病和正常人的血脂水平,发现颈椎病患者甘油三酯和低密度脂蛋白浓度水平显著高于对照组。

2.2 基础研究

2.2.1 氧化低密度脂蛋白与椎间盘退变的关系 氧化低密度脂蛋白(OxLDL)是对人体危害最大的脂蛋白,其与氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1)结合形成的复合物(OxLDL/LOX-1 系统)在骨性关节炎的发生发展中发挥重要的作用。血清中 OxLDL 抗体浓度的降低与关节炎的发生有关,可溶性 LOX-1 的浓度越高,则骨关节炎越严重^[36-38]。Akagi 等^[39]通过检测膝关节炎患者及正常人关节软骨中 OxLDL 和 LOX-1 的表达量,发现关节炎患者软骨中 OxLDL 的阳性率高于正常人 5.3 倍,LOX-1 细胞阳性率高于正常人 5.2 倍。其作用机制主要是通过增强氧化应激来使软骨细胞 Runx2、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达增高,诱导关节软骨细胞发生肥大与钙化^[40]。Li 等^[41]研究发现 OxLDL 与 LOX-1 在正常椎间盘中均有表达,而在退变的椎间盘中表达水平显著升高,且与椎间盘退变程度呈正相关;OxLDL 能够显著抑制髓核细胞的活性,促进髓核细胞的 LOX-1 和 MMP3 表达水平的显著升高;OxLDL 和其受体 LOX-1 与椎间盘髓核、终板软骨及外层纤维环的退变程度相关,但是并不与内层纤维环的退变有关。

2.2.2 载脂蛋白 E 与椎间盘退变的关系 有研究发现,载脂蛋白 E(apolipoprotein, ApoE)基因与脂蛋白代谢和动脉粥样硬化有关,ApoE 基因敲除会发生严重的高脂血症^[42]。Zhang 等^[43]研究发现 ApoE 基因敲除的小鼠其纤维环(annulus fibrosus, AF)和髓核(nucleus pulposus, NP)中的粘多糖含量减少,胶原蛋白水平在纤维环中增加,在髓核细胞中减少;并且胶原蛋白 I、II、聚糖和二聚体 mRNA 的表达在纤维环细胞中增加,在髓核细胞中减少;细胞凋亡也在 ApoE 基因敲除小鼠的髓核组织中增加。另外,Beierfuss 等^[44]发现 ApoE 基因敲除的纯合子成年兔会表现出腰椎间盘的加速退变,其中原因可能为 ApoE 基因敲除后导致的动脉粥样硬化的发生,而腹主动脉粥样硬化会引起腰椎血供减少,使椎间盘营养供应障碍,从而导致了椎间盘的退变。

3 肥胖与椎间盘退变的关系

3.1 流行病学研究

现代医学认为肥胖是多种疾病的危险因素,目前对于肥胖是否与椎间盘退变有关争议较大。有学者认为肥胖与椎间盘退变有关,如陈旭狮等^[45]研究发现肥胖会加重腰椎间盘退变,并且对下腰椎椎间盘退变的影响大于上腰椎

椎间盘;另有学者从影像学发现 BMI 及腰围与椎间盘退变程度有关^[46],并且在肥胖患者中 Modic 改变(MC)更为常见,其中Ⅲ型 MC 较其他类型与肥胖更有相关性^[47]。而对于肥胖与单节段腰椎间盘突出术后相同节段再次复发的关系则有不同的意见,有学者随访发现,BMI>24.4kg/m²的患者术后更易复发^[48];另有学者认为肥胖与非肥胖患者的腰椎术后预后情况没有差别^[49]。这可能与两者的评判标准不同有关。

3.2 基础研究

3.2.1 瘦素与椎间盘退变的关系 瘦素在骨重塑中具有类似生长因子的刺激作用,在人类纤维环细胞中存在瘦素及其受体。既往研究^[50-53]发现瘦素在体外对椎间盘细胞具有促进增殖的作用,瘦素受体蛋白 a 和 b 在所有髓核组织和细胞中均有表达,其中瘦素受体 b 与患者的体重有关联,瘦素可以独自上调 MMP-1、MMP-13、聚蛋白多糖酶(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)-4、ADAMTS-5 和Ⅱ型胶原纤维 α1 基因(COL2A1)的 mRNA 表达水平,并通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导子与激活子 3 (janus kinase signal transducers 2 and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)通路来促进分解代谢,瘦素也可以通过激活 RhoA/ROCK/LIMK/cofilin 途径来诱导细胞骨架重组,抑制通路中的 RhoA 或 ROCK 信号可以阻断瘦素的激活,这说明肥胖与椎间盘退变有联系。Han 等^[54]通过建立小鼠的椎间盘退变模型,分别检测用和不用瘦素处理的软骨终板细胞中的骨钙素和 Runx2 的表达水平,发现骨钙素和 Runx2 的表达水平与瘦素处理的剂量和处理的时间相关,瘦素激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated kinases, ERK)1/2 和 STAT3 的磷酸化也与处理时间相关,这进一步证实了瘦素诱导了软骨终板的骨化,并且是通过 MAPK/ERK 传导途径实现的。

3.2.2 生物力学与椎间盘退变的关系 既往研究^[55]认为异常应力可以加速椎间盘的退变,人类活动时椎间盘承受各种复杂的负荷,包括不同大小和方向的压缩、轴向旋转、屈曲和拉伸。Rodriguez-Martinez 等^[56]通过分析肥胖和正常的 L4-5 大体标本生物力学差异发现,肥胖男性的相同脊柱节段在轴向旋转上有更大的运动范围且轴向抗压强度明显大于非肥胖标本;进一步分析发现,在女性标本轴向压缩过程中,体重指数与抗变形能力之间存在显著的负相关关系,这种差异可能是肥胖个体脊柱出现较为严重的椎间盘退变的原因。另外异常应力会影响软骨终板的血供,导致椎间盘代谢的减慢,进一步使软骨细胞变形,功能改变,蛋白多糖的合成减少,加速软骨细胞的凋亡,导致椎间盘的退变。孙旗等^[57]研究发现,在异常应力条件下,可导致细胞外蛋白多糖的迅速消耗和胶原纤维性状的改变,这种改变与椎间盘的退行性变成正相关。

4 总结与展望

目前对于糖尿病、高脂血症、肥胖等单一代谢性疾病与椎间盘退变之间的关系研究较多。高血脂中对于低密度脂蛋白与椎间盘退变的关系研究仍不明确, OxLDL/LOX-1 系统是否通过氧化应激介导椎间盘的退变以及其关键的信号通路仍需更多的研究。糖尿病中 AGEs 与椎间盘退变的关系已有许多研究证实,未来通过研制药物来减少体内 AGEs 的产生可能会降低糖尿病并发症和椎间盘退变的发生率。明确瘦素作用机制,抑制瘦素的激活,也可能是未来减少代谢综合征患者椎间盘退变的途径之一。

最近的流行病学研究发现代谢综合征患病人数日益增加^[58],而对于合并两个或多个以上代谢性疾病组成的代谢综合征与椎间盘退变的关系研究较少。未来可以通过研究代谢综合征与椎间盘退变的关系来更好地预防椎间盘退变的发生。

5 参考文献

- Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, et al. The epidemiology of back pain and its relational with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: data from 43 low-and middle-income countries[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2016, 43: 63-70.
- Shmagel A, Foley R, Ibrahim H, et al. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Arthritis Care Res, 2016, 68(11): 1688-1694.
- Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, et al. Metabolic syndrome components are associated with intervertebral disc degeneration: The Wakayama Spine Study[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0147565.
- Medina EP, Moser M, Risch L, et al. Impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in apparently healthy senior citizens[J]. Swiss Med Wkly, 2015, 145: w14209.
- Neumann J, Hofmann FC, Heilmeier U, et al. Type 2 diabetes patients have accelerated cartilage matrix degeneration compared to diabetes free controls: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(6): 751-761.
- Adeyemi WJ, Olayaki LA. Diabetes escalates knee osteoarthritis in rats: evidence of adaptive mechanism[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 61: 1-7.
- Fabiane SM, Ward KJ, Iatridis JC, et al. Does type 2 diabetes mellitus promote intervertebral disc degeneration[J]. Eur Spine J, 2016, 25(9): 2716-2720.
- Sakellari N. The influence of diabetes mellitus on lumbar intervertebral disk herniation[J]. Surg Neurol, 2006, 66(2): 152-154.
- 潘福敏, 王善金, 麻彬, 等. Ⅱ型糖尿病与腰椎间盘突出退变的相关性[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(12): 1079-1082.
- Lotan R, Oron A, Anekstein Y, et al. Lumbar stenosis and systemic diseases: is there any relevance[J]. J Spinal Disord

- Tech, 2008, 21(4): 247–251.
11. Anekstein Y, Smorgick Y, Lotan R, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for the development of lumbar spinal stenosis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(1): 16–20.
 12. Mobbs RJ, Newcombe RL, Chandran KN. Lumbar discectomy and the diabetic patient: incidence and outcome[J]. *J Clin Neurosci*, 2001, 8(1): 10–13.
 13. Won HY, Park JB, Park EY, et al. Effect of hyperglycemia on apoptosis of notochordal cells and intervertebral disc degeneration in diabetic rats[J]. *J Neurosurg Spine*, 2009, 11(6): 741–748.
 14. Park JS, Park JB, Park IJ, et al. Accelerated premature stress-induced senescence of young annulus fibrosus cells of rat by high glucose-induced oxidative stress [J]. *Int Orthop*, 2014, 38(6): 1311–1320.
 15. 欧阳林, 李瑾. 腰椎体退变与血液供应减少相关: 基于一项双期增强 CT 研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(6): 631–635, 643.
 16. Ziv I, Moskowitz RW, Krause I, et al. Physicochemical properties of the aging and diabetic sand rat vertebral disc [J]. *J Orthop Res*, 1992, 10(2): 205–210.
 17. Crock HV, Goldwasser M. Anatomic studies of the circulation in the region of the vertebral endplate in adult greyhound dogs [J]. *Spine*, 1984, 9(12): 702–706.
 18. Chen S, Liao M, Li J, et al. The correlation between microvessel pathological changes of the endplate and degeneration of the intervertebral disc in diabetic rats [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3): 711–717.
 19. Jiang W, Zhang X, Hao J, et al. SIRT1 protects against apoptosis by promoting autophagy in degenerative human nucleus pulposus cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7456.
 20. Jiang L, Zhang X, Zheng X, et al. Apoptosis, senescence and autophagy in rat nucleus pulposus cells: implication for diabetic intervertebral disc degeneration [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(5): 692–702.
 21. Kong CG, Park JB, Kim MS, et al. High glucose accelerates autophagy in adult rat intervertebral disc cells [J]. *Asian Spine J*, 2014, 8(5): 543–548.
 22. 郑旭浩, 张小磊, 江立波, 等. 细胞自噬在糖尿病大鼠椎间盘退变中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(11): 2011–2016.
 23. 胡鹏飞, 赖东武, 何红. 自噬在晚期糖基化终产物诱导的内皮细胞凋亡中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(6): 1006–1011.
 24. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(8): 2916–2924.
 25. Thallas-Bonke V, Coughlan MT, Tan AL, et al. Targeting the AGERAGE axis improves renal function in the context of a healthy diet low in advanced glycation end-product content[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(1): 47–56.
 26. Misur I, Zarkovic K, Barada A, et al. Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2004, 41(4): 158–166.
 27. Tsai TT, Ho NY, Lin YT, et al. Advanced glycation end products in degenerative nucleus pulposus with diabetes[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(2): 238–244.
 28. Fields AJ, Berg-Johansen B, Metz LN, et al. Alterations in intervertebral disc composition, matrix homeostasis and biomechanical behavior in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(5): 738–746.
 29. Illien-Jünger S, Torre OM, Kindschuh WF, et al. AGEs induce ectopic endochondral ossification in intervertebral discs [J]. *Eur Cell Mater*, 2016, 32(2): 257–270.
 30. Illien-Jünger S, Lu Y, Qureshi SA, et al. Chronic ingestion of advanced glycation end products induces degenerative spinal changes and hypertrophy in aging pre-diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116625.
 31. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, et al. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2[J]. *Spine*, 1996, 21(3): 271–277.
 32. Kong JG, Park JB, Lee D, et al. Effect of high glucose on stress-induced senescence of nucleus pulposus cells of adult rats[J]. *Asian Spine J*, 2015, 9(2): 155–161.
 33. Song Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Advanced glycation end products regulate anabolic and catabolic activities via NLRP3-inflammasome activation in human nucleus pulposus cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1373–1387.
 34. Longo UG, Denaro L, Spiezia F, et al. Symptomatic disc herniation and serum lipid level [J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(10): 1658–1662.
 35. Zhang Y, Zhao Y, Wang M, et al. Serum lipid levels are positively correlated with lumbar disc herniation—a retrospective study of 790 Chinese patients [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 80.
 36. Nguyen TG, McKelvey KJ, March LM, et al. Aberrant levels of natural IgM antibodies in osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in comparison to healthy controls [J]. *Immunol Lett*, 2016, 170: 27–36.
 37. Yang CZ, Zhang YY, Zheng M. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels in synovial fluid are correlated with disease severity of knee osteoarthritis [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(13): 1094–1096.
 38. Simopoulou T, Malizos KN, Tsezou A, et al. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human articular chondrocytes [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(4): 605–612.
 39. Akagi M, Kanata S, Mori S, et al. Possible involvement of the oxidized low-density lipoprotein/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 system in pathogenesis and progression of human osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,

- 2007, 15(3): 281–290.
40. Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5): 642–647.
41. Li X, Wang X, Hu Z, et al. Possible involvement of the oxLDL/LOX-1 system in the pathogenesis and progression of human intervertebral disc degeneration or herniation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7403.
42. Gaudreault N, Kumar N, Olivas VR, et al. Macrophage-specific apoE gene repair reduces diet-induced hyperlipidemia and atherosclerosis in hypomorphic Apoe mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35816.
43. Zhang D, Jin L, Reames DL, et al. Intervertebral disc degeneration and ectopic bone formation in apolipoprotein E knockout mice[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(2): 210–217.
44. Beierfuss A, Dietrich H, Kremser C, et al. Knockout of apolipoprotein E in rabbit promotes premature intervertebral disc degeneration: a new in vivo model for therapeutic approaches of spinal disc disorders[J]. *Plos One*, 2017, 12(11): e0187564.
45. 陈旭狮, 桑朝辉, 彭楷文, 等. 腰腿痛患者肥胖与腰椎间盘突出退变程度的相关性研究[J]. *中国骨与关节杂志*, 2016, 5(11): 868–872.
46. Takatalo J, Karppinen J, Taimela S, et al. Association of abdominal obesity with lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56244.
47. Han C, Kuang MJ, Ma JX, et al. Prevalence of Modic changes in the lumbar vertebrae and their associations with workload, smoking and weight in northern China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46341.
48. Sheng B, Feng C, Zhang D, et al. Associations between obesity and spinal diseases: a medical expenditure panel study analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (2): E183.
49. George F, Demosthenes M, Polikeni K, et al. Recurrence is associated with body mass index in patients undergoing a single-level lumbar disc herniation surgery [J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(6): 486–492.
50. Madsbu MA, Øie LR, Salvesen Ø, et al. Lumbar microdiscectomy in obese patients: a multicenter observational study [J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: e1004–e1010.
51. Li Z, Yu X, Liang J, et al. Leptin downregulates aggrecan through the p38 –ADAMST pathway in human nucleus pulposus cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109595.
52. Li Z, Liang J, Wu WK, et al. Leptin activates RhoA/ROCK pathway to induce cytoskeleton remodeling in nucleus pulposus cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(1): 1176–1188.
53. Miao D, Zhang L. Leptin modulates the expression of catabolic genes in rat nucleus pulposus cells through the mitogen-activated protein kinase and Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 1761–1768.
54. Han YC, Ma B, Guo S, et al. Leptin regulates disc cartilage endplate degeneration and ossification through activation of the MAPK-ERK signalling pathway in vivo and in vitro[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2098–2109.
55. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it[J]. *Spine*, 2006, 31(18): 2151–2161.
56. Rodriguez-Martinez NG, Perez-Orribo L, Kalb S, et al. The role of obesity in the biomechanics and radiological changes of the spine: an in vitro study[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(4): 615–623.
57. 孙旗, 柳根哲, 贾育松, 等. 不同静水压对兔椎体终板软骨细胞相关基因表达的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22 (8): 753–757.
58. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007–2014[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 216–219.

(收稿日期:2018-03-20 修回日期:2018-06-09)

(本文编辑 李伟霞)