

肥胖和2型糖尿病对椎间盘退变影响的研究进展

秦志琳¹, 江 华²

(1. 广西壮族自治区江滨医院健康管理中心, 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 南宁 530021)

摘要 肥胖(OB)和2型糖尿病(T2DM)是两种常见的代谢性疾病,与椎间盘退变(IDD)密切相关。OB可能通过增加脊柱的机械应力以及促进白色脂肪组织分泌脂肪因子而导致IDD的发生。T2DM通过影响椎间盘的血液供应和营养,并通过晚期糖基化终末产物(AGEs)诱发炎症反应,加速IDD的病理过程。脂肪细胞分泌多种脂肪因子(IL-6、TNF- α 、瘦素、抵抗素和脂联素),可能参与IDD的病理生理过程。AGEs通过激活RAGE受体和NLRP3炎症小体,导致椎间盘细胞凋亡。因此,进一步阐明OB和T2DM在IDD发生和发展中的作用及其机制,将为IDD的诊治及预防提供更多策略。

关键词 肥胖;2型糖尿病;代谢性疾病;脂肪因子;椎间盘退变

中图分类号:R587.2;R692.9 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)12-1677-08

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.014

Research progress in influence of obesity and type 2 diabetes mellitus on intervertebral disc degeneration

QIN Zhilin¹, JIANG Hua². (1. Health Management Center, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; 2. Department of Spine Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Obesity (OB) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are two common metabolic diseases that are closely related to intervertebral disc degeneration (IDD). OB may lead to the occurrence of IDD by increasing the spinal mechanical stress and promoting the secretion of adipokines by white adipose tissue. T2DM accelerates the pathological process of IDD by affecting the blood supply and nutrition of the intervertebral disc and evoking inflammatory reactions through advanced glycation end products (AGEs). Various adipokines, such as IL-6, TNF- α , leptin, resistin, and adiponectin, are secreted by adipocytes and may participate in the pathophysiology of IDD. In addition, AGEs cause intervertebral disc cell apoptosis by activating RAGE receptors and NLRP3 inflammasome. Therefore, further elucidating the effects and mechanisms of OB and T2DM in the initiation and progression of IDD will provide more strategies for the prevention and treatment of IDD.

Keywords obesity; type 2 diabetes mellitus; metabolic diseases; adipokines; intervertebral disc degeneration

肥胖(obesity, OB)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是两种最常见的代谢性疾病,严重影响着患者的生存质量和预期寿命,并给社会带来巨大经济负担^[1]。据最新统计数据显示,2020年有超过26亿成年人超重或OB,预计到2025年将增加至30亿以上,到2035年将超过40亿^[2]。我国约有

一半的成人和五分之一的儿童超重或者OB,已成为世界上超重和OB人数最多的国家^[3]。此外,全球糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者例数从1980年的1.08亿上升至2014年的4.22亿,其中绝大多数为T2DM^[4]。2015—2019年间,我国T2DM的总体患病率已达到14.92%^[5]。这些疾病由遗传和环境因素

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82360438);广西自然科学基金区域高发疾病研究联合专项资助(No. 2024GXNSFDA010043)

[通信作者] 江华, E-mail: jianghua@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-08-08

共同作用引起,并与多种系统性改变及肌肉骨骼疾病相关,增加了椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)的风险^[6]。IDD是一种脊柱退行性疾病,其主要病理特征是椎间盘脱水、纤维环的高度下降以及脊柱应力分布的改变等,这些变化可能导致腰椎间盘突出症、腰椎滑脱和腰椎管狭窄等并发症,从而引起腰痛、下肢放射痛、感觉异常和运动障碍等症状^[7]。据流行病学研究报道,约80%的成年人在其一生中会受到腰痛的困扰,而IDD是导致腰痛的主要原因之一^[7]。IDD的发病机制尚未完全明确,可能与体质量、年龄、机械负荷以及代谢等因素相关。

OB和T2DM及其代谢产物可促进IDD的发生与发展。由于能量摄入和消耗失衡,OB患者的脂肪过度堆积,椎间盘的机械应力增加,进而导致IDD的发生。一项针对芬兰人群的横断面磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)研究证实在青年人群中,OB的发病率与IDD相关疾病的发病率呈正相关关系^[8]。DM是一种代谢性疾病,可引起骨骼、软骨和椎间盘等结缔组织的病理生理改变。IDD在OB和T2DM个体中很常见,这暗示了OB、T2DM和IDD之间可能存在因果关系和流行病学关联,但具体机制尚不明确。鉴于OB和T2DM之间由于共同的危险因素和病理生理背景而存在连续性,因此很难单独界定它们对IDD的具体影响。然而,改善OB和T2DM的共同危险因素,有助于减缓IDD的进展。运动锻炼是改善OB和T2DM的重要方式之一。相关研究表明,与普通人群相比,经常参与体育锻炼的人群,其腰椎间盘MRI图像上显示出更高的椎间盘高度和信号强度^[9]。因此,探讨OB和T2DM对IDD的影响机制对于预防和治疗IDD具有重要意义。现就OB和T2DM与IDD的最新研究进展予以综述,以期为IDD的防治提供新思路。

1 OB对IDD的影响

1.1 研究现状及争议

理论上,OB会加重脊柱机械应力,从而促进IDD的发生和发展,但这一观点仍存在争议,且许多相关研究结果并不一致。有些研究支持这一假设,

例如Segar等^[10]发现,OB患者的IDD患病风险高于非OB患者;Mu等^[11]发现,腰椎IDD与高体质量指数呈正相关关系;Meta分析进一步证实,与年龄、性别相比,高体质量指数对腰椎IDD影响更为显著,且体质量指数与IDD的严重程度和累及的椎体数量密切相关^[12]。然而,也有研究否定了这一假设。Guo等^[13]利用双向孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究检查可改变的危险因素对IDD的潜在因果影响时,观察到OB相关特征与IDD之间存在关联。然而,由于OB相关特征与IDD之间存在反向因果关系,故Guo等^[13]认为目前的结果可能无法为OB相关特征与IDD风险之间的因果关联提供有力证据。

综上,尽管部分研究支持OB与IDD之间的联系,但目前尚缺乏确凿的证据来确立两者之间的直接因果关系,未来的研究需要进一步探索OB与IDD之间的复杂联系,并考虑其他潜在的混杂因素。

1.2 OB对椎间盘生物力学特性的影响

OB对椎间盘的生物力学特性有着重要影响,目前已在脊柱外科领域形成广泛关注^[14]。特别是,OB引起的腰椎过度负荷是导致IDD的一个关键因素^[15]。此外,高体质量指数会导致椎间盘高度降低,这通常是由于髓核内凝胶状物质的减少,进而导致静水压上升和外环膨胀^[16]。在进行各种运动时,体重的增加也加剧了椎骨承受的压力,进一步加大了椎间盘的生物力学负荷^[16]。研究发现,体质量指数的波动对椎间盘的结构和功能有显著影响^[17]。具体而言,Coppock等^[17]利用MRI和实体建模技术,评估了体质量指数如何影响无症状者在跑步机上行走后的椎间盘变形。结果显示,体质量指数与L5/S1椎间盘的压缩变形之间存在显著的相关性,而在L3/4和L4/5椎间盘的这种关系较弱。重要的是,运动前椎间盘高度与体重指数之间没有关系,这表明体质量指数增加与椎间盘压缩变形之间的关系更能反映椎间盘机械功能的变化。OB可能会增加某些腰椎节段的活动性,有时甚至导致过度活动,这可能会引起生物力学上的不稳定。此外,高体质量指数还与冯米塞斯应力的增加有关,这种应力的增加可能会导致椎间盘变形和退行性变化^[17]。值得注意的是,OB还可能导致骨盆前倾的增加,即使在静态条件下也能维持腰椎前凸的正常状态^[15]。这种改

变可能会导致L5/S1椎间盘连接处的扭矩增加,进而增加该区域的剪切力,使椎间盘超负荷,增加了IDD的风险^[14]。

因此,OB通过多种机制影响椎间盘的生物力学特性,包括增加腰椎负荷和改变脊柱的姿势和功能,这些都可能增加IDD的风险。未来的研究需要更深入地探讨这些生物力学因素如何影响脊柱功能和退行性疾病的发展,以便提供更有效的预防和治疗方法。

1.3 脂肪细胞分泌的特定分子介导IDD病理生理过程的机制

脂肪细胞分泌的白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、瘦素、抵抗素和脂联素等特定分子,可与髓核和纤维环中的相应受体结合,从而调控椎间盘组织的分解与代谢,进而介导IDD的病理生理过程。IL-6和TNF- α 是两种促炎细胞因子,它们可刺激髓核细胞和纤维环细胞产生炎症因子,导致IDD的炎症反应。炎症反应可损伤软骨细胞,诱导细胞凋亡,加速IDD的进展。

1.3.1 IL-6 有研究表明,退变椎间盘内IL-6含量较正常椎间盘显著增加,且主要由椎间盘周围的肉芽组织合成释放^[18]。Deng等^[19]基于大样本量的临床荟萃分析发现,相较于对照人群的髓核组织,IDD患者的退变髓核组织中IL-6表达水平显著升高,且与IDD的严重程度呈显著正相关,说明IL-6可能在IDD的发展过程中发挥重要作用。同时,研究证实,外周血中IL-6的表达水平与体质量指数和OB的程度呈显著正相关关系^[20]。上述结果提示IL-6可能是IDD与OB的重要疾病标志物。

1.3.2 TNF- α Guo等^[21]根据腰椎IDD评分系统,将患者分为两组,发现总分高于18分的患者组的血清TNF- α 水平显著高于总分不超过18分的患者组。他们还发现,与未退变样本相比,退变性椎间盘组织中TNF- α 水平显著升高,并且TNF- α 水平与IDD程度呈正相关关系。此外,在未退变的椎间盘组织中,老年人TNF- α 的表达水平明显高于青少年和青年人,这表明TNF- α 的表达水平随着年龄增长而增高。在猪模型中,接受外源性TNF- α 注射的腰椎间盘出现退行性改变,包括髓核基质丢失、纤维环裂隙和外纤维环IL-1 β 表达升高,提示TNF- α 可能驱

动IDD的发生^[22]。此外,针对TNF- α 的单克隆抗体能显著降低腰椎间盘突出症患者体外分离的椎间盘组织中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1和MMP-3的浓度和活性。英夫利西单抗(infliximab, IFX)是一种针对TNF- α 的嵌合双价IgG1单克隆抗体,在退变的人类NP细胞中,TNF- α 升高了IL-1 β 、IL-6和IL-8的含量,这些因子在TNF- α 刺激同时加入IFX后被抑制^[23]。上述研究结果进一步强调了TNF- α 在IDD和OB中的关键作用。

上述研究提示了IL-6和TNF- α 是OB和IDD的重要炎症因子,它们的表达水平与两者的严重程度呈正相关关系。IL-6可能是IDD的潜在标志物,而TNF- α 可能是IDD的驱动因子。外源性注射TNF- α 可诱导IDD发生,而抗TNF- α 治疗可降低MMP-1和MMP-3的活性。IL-6和TNF- α 可能是防治IDD和OB的有效靶点,但其机制和应用尚待研究。

1.3.3 瘦素 瘦素是一种由OB基因编码的脂肪因子,其水平与体脂率和体重呈正相关。瘦素与IDD的发生密切相关,它可以通过多条信号通路,影响椎间盘细胞的分化、代谢和凋亡。Hua等^[24]发现,椎间盘组织学退变评分与瘦素和MMP-1的表达水平呈正相关关系,这表明瘦素不仅参与椎间盘的病理过程,还可能与炎症反应和免疫调节有关。Hua等^[24]还阐明了瘦素如何通过RhoA/ERK1/2/NF- κ B信号通路,诱导人椎间盘软骨终板来源的干细胞中MMP-1的表达。此外,瘦素还能通过LepRb-MAPK和JAK2/STAT3信号通路,促进大鼠髓核细胞中MMP-1和MMP-13的表达,降低II型胶原的表达,从而加速椎间盘的降解^[24]。瘦素还能通过p38 MAPK信号通路,降低来自脊柱侧弯患者髓核细胞中聚集蛋白聚糖的表达,并诱导聚集蛋白聚糖降解酶的表达,从而减少椎间盘的水合作用^[25]。另外,瘦素还能诱导软骨终板细胞的成骨分化,导致软骨终板的退变和钙化。瘦素信号缺失的幼年小鼠,脊椎出现异常改变,脊索细胞保持大型空泡状,这暗示瘦素信号可能对椎间盘细胞的增殖和分化有重要作用,甚至对OB导致的IDD发生有保护作用^[26]。这些研究表明,瘦素在IDD的病理机制中发挥着复杂的作用,涉及多种信号通路和细胞类型。

1.3.4 抵抗素 抵抗素是一种多肽激素,由人类的巨噬细胞和小鼠的脂肪细胞分泌,富含半胱氨酸,

以二聚体的形式存在于血液中。在人类中,抵抗素水平与中枢性OB和(或)内脏性OB呈正相关关系,并在促炎过程中起作用。抵抗素还与IDD的发生相关,其在健康椎间盘中的表达水平较低,而在IDD中的表达升高,并与Pfaffmann分级呈正相关关系^[27]。Shin等^[27]研究发现,抵抗素能够通过激活p38 MAPK信号通路,促进大鼠髓核细胞中解聚蛋白样金属蛋白酶5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS-5)的表达。此外,抵抗素还能够通过与Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)结合,增加退变人类髓核组织中CC趋化因子配体4(CC-chemokine ligand 4, CCL4)的表达,从而诱导巨噬细胞的浸润和炎症反应的发生。因此,抵抗素可能通过多种信号通路,影响椎间盘的代谢、炎症和免疫平衡,促进IDD的进展。

1.3.5 脂联素 脂联素是一种脂肪因子,在OB状态下其浓度会降低。它在IDD中的作用引起了研究者的关注,但其水平与IDD的关系存在争议。脂联素及其受体在IDD中的表达存在差异。一些研究发现,腰椎IDD患者的血浆脂联素水平升高,而退变的髓核细胞中的脂联素表达水平降低,并与IDD的严重程度呈负相关关系^[28]。另一些研究则报道,退变的椎间盘组织和髓核细胞中的脂联素受体1(adiponectin receptors 1, AdipoR1)和AdipoR2的表达水平均升高^[29],而在大鼠尾椎IDD静态压力模型中则降低^[30]。这些差异可能与研究的样本和脂联素来源不同有关,也可能是对脂联素水平下降的一种补偿反应。

脂联素还可以通过影响椎间盘细胞分泌的细胞因子水平,在IDD中发挥抗炎作用。脂联素可以降低退变的髓核细胞中的TNF- α 的分泌,这一结果也在IL-1 β 刺激的大鼠椎间盘细胞中得到验证^[31]。脂联素对IL-1 β 刺激的椎间盘细胞中的IL-6的表达没有影响^[31]。这些发现表明,脂联素可能通过抑制TNF- α 等促炎细胞因子,从而维持椎间盘的稳态和抑制其退变。

脂联素在IDD动物模型中的作用反映其在调控IDD的发生机制中的作用。Hirata等^[30]利用大鼠尾椎IDD静态压力模型,研究脂联素在IDD中的作用,发现随着IDD的进展,脂联素对椎间盘细胞的

抗炎作用逐渐减弱。

脂联素水平与IDD的关系复杂,其可能通过调节椎间盘细胞的免疫反应、代谢和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解等途径,参与IDD的病理机制。

2 T2DM对IDD的影响

2.1 T2DM与腰椎IDD的相关性研究

一项为期4年的大规模纵向队列研究^[32],基于腰椎MRI图像,对617例日本受试者进行随访,旨在研究腰椎IDD的进展、发病率及其风险因素。研究发现,所有T2DM患者的椎间盘均出现退变现象。具体来说,T2DM与上腰椎节段(L1/2至L3/4)IDD的发病率显著正相关关系,是该节段IDD的独立危险因素。另一项针对中国人群的回顾性研究纳入772例腰痛患者,其中包括150例无T2DM患者和622例T2DM患者^[33]。研究根据血糖控制情况将T2DM患者分为控制良好组(B组,380例)和控制不良组(C组,242例),并进一步按病程分为 ≤ 10 年和 > 10 年的亚组。结果显示,病程超过10年且血糖控制不佳的T2DM患者IDD严重程度显著高于其他组。此外,从L1/2到L5/S1,B组和C组的IDD严重程度与T2DM持续时间呈高度正相关关系^[33]。这表明患病时间长达10年且血糖控制不佳的T2DM患者可能导致严重程度较高的IDD。

2.2 T2DM对椎间盘生物力学特性的影响

T2DM对椎间盘的结构和功能产生了显著的负面影响^[34-35]。研究发现,与非T2DM患者相比,T2DM患者的椎间盘在受到压缩时表现出更高的初始模量,导致椎间盘硬度增加^[34]。同时,T2DM还降低了椎间盘在持续负荷下的变形能力,即蠕变应变减少,这可能使得椎间盘更早出现不可逆的塑性变形^[34]。在更微观的层面上,T2DM引起的改变包括椎间盘层间纤维角度的减小、胶原纤维拉伸的减少以及纤维拉直的减少^[35]。这些微观结构的变化影响了椎间盘对压缩力的响应。此外,T2DM还与椎间盘中晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGEs)的积聚有关,这种积聚可能导致纤维破坏和胶原降解,进一步损害椎间盘的完整性。T2DM还对椎间盘的膨胀压力和时间依赖性变形产

生了影响,这对于保持椎间盘的生物力学性能至关重要。特别是,T2DM增加了髓核的膨胀压力应变依赖性,而降低了纤维环的时间依赖性变形能力^[34]。这些改变可能与T2DM导致的弹性蛋白网络交联增加有关,这可能会影响层间滑动,从而影响椎间盘的压缩行为。

综上所述,T2DM通过改变椎间盘的生物力学特性和微观结构,增加了IDD的风险,这可能导致腰痛和神经压迫症状。因此,研究针对上述变化的治疗策略对于改善T2DM患者的椎间盘状态具有重要意义。

2.3 T2DM影响椎间盘细胞功能和代谢

椎间盘的营养物质主要依赖于软骨终板的毛细血管输送,但该过程容易受到DM相关血管病变的影响。高血糖可能会影响营养物质和氧气通过毛细血管进入椎间盘,从而破坏DM患者的椎间盘营养代谢平衡。研究表明,DM大鼠模型中,软骨终板的微血管腔大小和密度均显著降低^[36]。此外,高血糖还会对椎间盘细胞功能产生直接的负面影响。在细胞模型中,大鼠软骨终板细胞暴露于高糖环境中,会导致活性氧的累积、线粒体的损伤及细胞的凋亡^[37]。基于T2DM大鼠模型的研究发现,高血糖水平会促进椎间盘脊索细胞的凋亡,加速IDD的发生和发展^[38]。然而,也有研究发现,通过调控髓核细胞,例如使用白藜芦醇,可改善高血糖所致的细胞凋亡、衰老、氧化应激和基质破坏现象,进而恢复髓核细胞的内稳态平衡^[39]。这为我们提供了一种潜在的治疗策略,即通过调控髓核细胞的功能来改善DM患者的IDD状况。此外,一线抗DM药物——二甲双胍也有助于激活细胞自噬,减少髓核细胞凋亡,减缓IDD进程^[40]。这一发现为进一步的临床研究提供了新的方向。

综上所述,T2DM影响椎间盘细胞功能和代谢,可能通过血管病变、高血糖、氧化应激等途径促进IDD。调控髓核细胞功能和应用二甲双胍等抗DM药物可能是治疗T2DM患者IDD的潜在策略。

2.4 DM通过AGEs诱导IDD的分子机制

AGEs是DM的主要生化标志之一,参与骨代谢和分化的调节。DM患者长期的高血糖水平和AGEs水平可能会加速椎间盘细胞的分解代谢,从而加速IDD的发展。有研究发现,DM前期的小鼠

长期食用富含AGEs的饮食后,可增加小鼠IDD的发生风险,且IDD的严重程度与AGEs饮食和胰岛素抵抗呈正相关关系^[41]。另有研究发现,AGEs的累积可激活椎间盘细胞的AGE受体(receptor for AGE, RAGE)和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体,诱导炎症反应导致髓核细胞的退变^[42]。表明AGEs可能通过激活特定的受体和炎症小体,引发炎症反应,进而损伤椎间盘细胞。此外,AGEs可上调椎间盘细胞中MMP-2的表达水平,促进ECM的降解,加剧IDD的进程。这意味着AGEs可能通过影响ECM的稳定性,进一步加速IDD的发生与发展。DM患者椎间盘中的硫酸软骨素水平显著降低,而硫酸软骨素是椎间盘基质中与聚集蛋白聚糖结合的主要糖胺聚糖之一。这些结构性改变会降低椎间盘基质的抗渗透能力,从而增加IDD罹患风险^[43]。表明DM可能通过影响椎间盘基质的结构和功能,增加IDD的风险。

上述研究结果揭示了DM通过AGEs诱导IDD的分子机制及其影响因素。AGEs的累积激活RAGE和NLRP3,诱发炎症反应,导致椎间盘细胞的凋亡。AGEs也影响ECM的降解,加速IDD的进展。

3 OB和T2DM的细胞因子治疗

OB会显著增加相关代谢疾病的风险,例如T2DM^[44]。OB相关炎症、胰岛素抵抗和T2DM密切相关^[45]。在饮食诱导的OB中,脂肪组织中的巨噬细胞感知各种刺激信号并协调全身的慢性炎症反应^[46]。然后,巨噬细胞分泌的炎症因子破坏多种代谢细胞的功能和代谢动力学,加剧代谢疾病^[47]。巨噬细胞分泌的IL-1 β 可直接影响饮食诱导的脂肪细胞氧化代谢和胰岛素抵抗,因此在加重OB和T2DM中起关键作用^[48]。

Neddylation修饰是一种可逆的类泛素化翻译后修饰,其特征是神经前体细胞表达的发育下调蛋白8(neural pre-cursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8, NEDD8)与靶蛋白的共价结合。研究表明,UBE2M通过诱导TRIM21的

neddylation 增强 TRIM21 与 VHL 的相互作用,导致介导 HIF-1 α 降解的 VHL 泛素化降解增加^[49]。因此,UBE2M 通过促进 HIF-1 α 积累和随后的 HIF-1 α 介导的 IL-1 β 转录来参与 OB 相关的炎症。靶向 TRIM21 的治疗方法,如使用反义寡核苷酸链(anti-sense oligonucleotides, ASOs),可以有效减少炎症反应,改善代谢紊乱^[49]。此外,通过调节巨噬细胞的活性,可以减轻 OB 相关的炎症反应,为 OB 治疗以及 T2DM 等相关代谢疾病提供了新的策略。

因此,干预巨噬细胞介导的慢性炎症有望治疗 OB 和 T2DM 等相关代谢疾病。

4 结论与展望

近年来,越来越多的研究证实,OB 和 T2DM 与 IDD 密切相关,它们通过不同的机制影响椎间盘的结构和功能,从而促进椎间盘的退变和钙化。具体而言,T2DM 引起的高血糖会直接和间接地影响椎间盘的新陈代谢,表现为细胞对葡萄糖吸收减少和 AGEs 积累。这些变化促进软骨终板(CEP)血管的微血管病变,阻碍营养物质向椎间盘组织的扩散,导致 ECM 成分显著改变。同时,高浓度的 AGEs 会激活炎症途径,并通过增强基质金属蛋白酶(MMPs)活性加速基质降解。此外,椎间盘内部代谢紊乱进一步促进细胞凋亡、自噬和衰老,严重影响细胞活力。OB(常与 T2DM 共存)可能加剧这一过程,因为脊柱节段承受的机械超负荷和特定脂肪细胞分泌因子可能会损害椎间盘细胞的功能和生存能力。综上所述,这些因素共同作用最终可导致 IDD。

然而,OB 和 T2DM 之间由于共同的危险因素和病理生理背景而存在连续性,因此很难单独界定它们对 IDD 的具体影响。我们需要进一步研究 OB 和 T2DM 对椎间盘环境的直接影响,以及这些情况下椎间盘内炎症、基质破坏、细胞衰老和凋亡的机制。此外,开展适宜的人群研究对于准确揭示 OB、T2DM 与 IDD 之间的流行病学关系至关重要。这些努力将有助于阐明 OB、T2DM 与 IDD 之间的复杂相互作用,为未来联合 OB 和 T2DM 两种因素防治 IDD 提供新思路。

参考文献:

- [1] CHANDRASEKARAN P, WEISKIRCHEN R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview[J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(3): 1882.
- [2] PASQUALOTTO E, FERREIRA R O M, CHAVEZ M P, et al. Effects of once-weekly subcutaneous retatrutide on weight and metabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Metabolism open, 2024,24:100321.
- [3] WANG Y, ZHAO L, GAO L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China[J]. The lancet diabetes & endocrinology, 2021,9(7):446-461.
- [4] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes research and clinical practice, 2018,138:271-281.
- [5] 吴 静, 郭立新. 中国糖尿病地图[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [6] WIJESINGHE S N, BADOUME A, NANUS D E, et al. Obesity defined molecular endotypes in the synovium of patients with osteoarthritis provides a rationale for therapeutic targeting of fibroblast subsets[J]. Clinical and translational medicine, 2023,13(4):e1232.
- [7] 邱晨生, 邓 念, 相宏飞, 等. 椎间盘退变相关危险因素的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2021,41(10):654-659.
- [8] 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.
- [9] MITCHELL U H, BOWDEN J A, LARSON R E, et al. Long-term running in middle-aged men and intervertebral disc health, a cross-sectional pilot study[J]. PloS one, 2020,15(2):e0229457.
- [10] SEGAR A H, BARONCINI A, URBAN J P G, et al. Obesity increases the odds of intervertebral disc herniation and spinal stenosis; an MRI study of 1634 low back pain patients[J]. European spine journal, 2024,33(3):915-923.
- [11] MU X, DENG H, WEI X, et al. Do Modic changes contribute to lumbar instability or other way around? A retrospective study based on their types, extents, and affected lumbar segments[J]. BMC musculoskeletal disorders, 2023,24(1):879.
- [12] XU X, LI X, WU W. Association Between Overweight or Obesity and Lumbar Disk Diseases: A Meta-Analysis[J]. Journal of spinal disorders & techniques, 2015, 28(10):

- 370-376.
- [13] GUO W, LI B L, ZHAO J Y, et al. Causal associations between modifiable risk factors and intervertebral disc degeneration[J]. *The spine journal*, 2024,24(2):195-209.
- [14] HANGAI M, KANEOKA K, KUNO S, et al. Factors associated with lumbar intervertebral disc degeneration in the elderly[J]. *The spine journal*, 2008,8(5):732-740.
- [15] VISMARA L, MENEGONI F, ZAINA F, et al. Effect of obesity and low back pain on spinal mobility: a cross sectional study in women[J]. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2010,7:3.
- [16] PALEPU V, KODIGUDLA M, GOEL V K. Biomechanics of disc degeneration[J]. *Advances in orthopedics*, 2012, 2012(1):726210.
- [17] COPPOCK J A, DANYLUK S T, ENGLANDER Z A, et al. Increasing BMI increases lumbar intervertebral disc deformation following a treadmill walking stress test[J]. *Journal of biomechanics*, 2021,121:110392.
- [18] 郭佑峰, 胡 韬, 吴德升. 炎症因子在椎间盘退变中作用的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022,32(4):379-384.
- [19] DENG X, ZHAO F, KANG B, et al. Elevated interleukin-6 expression levels are associated with intervertebral disc degeneration[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2016,11(4):1425-1432.
- [20] LAZAR-POLOCZEK E, ROMUK E, JACHEĆ W, et al. Levels of $\text{tnf-}\alpha$ and soluble tnf receptors in normal-weight, overweight and obese patients with dilated non-ischemic cardiomyopathy: Does anti- tnf therapy still have potential to be used in heart failure depending on bmi?[J]. *Biomedicines*, 2022,10(11):2959.
- [21] GUO Y, LI C, SHEN B, et al. Is there any relationship between plasma il-6 and $\text{tnf-}\alpha$ levels and lumbar disc degeneration? A retrospective single-center study[J]. *Disease markers*, 2022,2022(1):6842130.
- [22] LI Z, YANG H, HAI Y, et al. Regulatory Effect of Inflammatory Mediators in Intervertebral Disc Degeneration[J]. *Mediators of inflammation*, 2023,2023:6210885.
- [23] BITOUN S, HÄSSLER S, TERNANT D, et al. Response to biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis and antidrug antibodies[J]. *JAMA network open*, 2023, 6(7): e2323098.
- [24] HUA K F, LI L H, YU H C, et al. Leptin induces mmp-1 expression through the $\text{rhoa/erk1/2/nf-}\kappa\text{b}$ axis in human intervertebral disc cartilage endplate-derived stem cells [J]. *Journal of inflammation research*, 2023:5235-5248.
- [25] HAN Y C, 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]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2018,22(4):2098-2109.
- [26] NATELSON D M, LAI A, KRISHNAMOORTHY D, et al. Leptin signaling and the intervertebral disc: Sex dependent effects of leptin receptor deficiency and Western diet on the spine in a type 2 diabetes mouse model[J]. *PloS one*, 2020,15(5):e0227527.
- [27] SHIN J H, PARK S, CHO H, et al. Adipokine human Resistin promotes obesity-associated inflammatory intervertebral disc degeneration via pro-inflammatory cytokine cascade activation[J]. *Scientific reports*, 2022,12(1):8936.
- [28] KHABOUR O F, ABU-RUMEH L, AL-JARRAH M, et al. Association of adiponectin protein and ADIPOQ gene variants with lumbar disc degeneration[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2014,8(4):1340-1344.
- [29] YUAN B, HUANG L, YAN M, et al. Adiponectin down-regulates $\text{tnf-}\alpha$ expression in degenerated intervertebral discs[J]. *Spine*, 2018,43(7):E381-E389.
- [30] HIRATA H, YURUBE T, KAKUTANI K, et al. A rat tail temporary static compression model reproduces different stages of intervertebral disc degeneration with decreased notochordal cell phenotype[J]. *Journal of orthopaedic research*, 2014,32(3):455-463.
- [31] TERASHIMA Y, KAKUTANI K, YURUBE T, et al. Expression of adiponectin receptors in human and rat intervertebral disc cells and changes in receptor expression during disc degeneration using a rat tail temporary static compression model[J]. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 2016,11(1):147.
- [32] TERAGUCHI M, YOSHIMURA N, HASHIZUME H, et al. Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama Spine Study[J]. *Osteoarthritis and cartilage*, 2017,25(7):1122-1131.
- [33] LIU X, PAN F, BA Z, et al. The potential effect of type 2 diabetes mellitus on lumbar disc degeneration: a retrospective single-center study[J]. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 2018,13(1):52.
- [34] FIELDS A J, BERG-JOHANSEN B, METZ L N, et al. Alterations in intervertebral disc composition, matrix homeostasis and biomechanical behavior in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes[J]. *Journal of orthopaedic re-*

- search, 2015,33(5):738-746.
- [35] ROSENBERG J L, SCHAIBLE E, BOSTROM A, et al. Type 2 diabetes impairs annulus fibrosus fiber deformation and rotation under disc compression in the University of California Davis type 2 diabetes mellitus (UCD-T2DMM) rat model[J]. PNAS nexus, 2023,2(12):pgad363.
- [36] 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]. Experimental and therapeutic medicine, 2020,20(5):1.
- [37] QUAN H, ZUO X, HUAN Y, et al. A systematic morphology study on the effect of high glucose on intervertebral disc endplate degeneration in mice[J]. Heliyon, 2023,9(2):e13295.
- [38] WON H Y, PARK J B, PARK E Y, et al. Effect of hyperglycemia on apoptosis of notochordal cells and intervertebral disc degeneration in diabetic rats[J]. Journal of neurosurgery Spine, 2009,11(6):741-748.
- [39] LIU M Y, ZHANG L, ZANG W D, et al. Pharmacological effects of resveratrol in intervertebral disc degeneration: A literature review[J]. Orthopaedic surgery, 2022, 14(12): 3141-3149.
- [40] REN C, JIN J, LI C, et al. Metformin inactivates the cGAS-STING pathway through autophagy and suppresses senescence in nucleus pulposus cells[J]. Journal of cell science, 2022,135(15):jcs259738.
- [41] ILLIEN-JÜNGER S, LU Y, QURESHI S A, 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.
- [42] 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]. Journal of cellular and molecular medicine, 2017,21(7):1373-1387.
- [43] KAKADIYA G, GOHIL K, GANDBHIR V, et al. Hyperglycemia and its influence on development of lumbar degenerative disc disease[J]. North american spine society journal, 2020,2:100015.
- [44] NEWGARD C B. Metabolomics and metabolic diseases: Where do we stand?[J]. Cell metabolism, 2017,25(1):43-56.
- [45] 张倩倩, 陈 丽, 叶启宝,等. 超重及肥胖2型糖尿病患者心外膜脂肪厚度与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 广西医科大学学报, 2023,40(11):1891-1895.
- [46] LEE Y S, WOLLAM J, OLEFSKY J M. An integrated view of immunometabolism[J]. Cell, 2018, 172(1-2): 22-40.
- [47] TURNER M D, NEDJAI B, HURST T, et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease[J]. Biochimica et biophysica acta, 2014,1843(11):2563-2582.
- [48] ZHOU H, WANG H, YU M, et al. IL-1 induces mitochondrial translocation of IRAK2 to suppress oxidative metabolism in adipocytes[J]. Nature immunology, 2020, 21(10):1219-1231.
- [49] LU X, KONG X, WU H, et al. UBE2M-mediated neddylation of TRIM21 regulates obesity-induced inflammation and metabolic disorders[J]. Cell metabolism, 2023, 35(8):1390-1405.e1398.

本文引用格式:

秦志琳,江 华. 肥胖和2型糖尿病对椎间盘退变影响的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(12): 1677-1684. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r. 2024.12.014

QIN Z L, JIANG H. Research progress in influence of obesity and type 2 diabetes mellitus on intervertebral disc degeneration[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(12): 1677-1684. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r. 2024.12.014