

代谢综合征与腰椎间盘突出退变及其炎症因子的研究进展

白天一 刘正蓬 张义龙^{通讯作者} 张书熠 冯超

(承德医学院附属医院 河北 承德 067000)

【摘要】腰椎间盘突出相关疾病(腰椎管狭窄症、退行性椎体滑移、椎间盘突出症)是腰痛的主要原因,临床发病率高,探索椎间盘退变的影响因素有较大的临床意义。退行性椎间盘炎症因子IL-1 β 和TNF- α 水平升高是椎间盘退变的关键因素,研究发现代谢性疾病与椎间盘的退变有显著的联系,其中肥胖、糖尿病等代谢性疾病与胸椎椎间盘退变有较强的相关性,同时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,代谢综合征可能是引起退行性椎间盘炎症因子升高的始动因素,本文综述了代谢综合征与腰椎间盘突出退变及其炎症因子的相关性,为腰椎间盘突出退变性疾病的预防和治疗提供新思路。

【关键词】腰椎间盘突出退变;炎症因子;代谢综合征

Research progress of metabolic syndrome, lumbar disc degeneration and inflammatory factors

Tianyi Bai Zhengpeng Liu Yilong Zhang^{corresponding author} Shuyi Zhang Chao Feng

(Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000)

[Abstract] Lumbar disc degeneration related diseases (lumbar spinal stenosis, degenerative spondylolisthesis, lumbar disc herniation) are the main causes of low back pain. The clinical incidence rate is high. Exploring the influencing factors of lumbar disc degeneration has great clinical significance. Inflammatory factor IL-1 β and TNF- α elevated level is the key factor of lumbar intervertebral disc degeneration. Research has found that metabolic diseases are significantly related to intervertebral disc degeneration. Among them, obesity, diabetes and other metabolic diseases are strongly related to thoracic intervertebral disc degeneration. At the same time, patients with one or more metabolic diseases are more likely to have intervertebral disc degeneration. Metabolic syndrome may be the initial factor causing the increase of inflammatory factors of degenerative intervertebral disc, This article reviews the correlation between metabolic syndrome and lumbar disc degeneration and inflammatory factors, and provides new ideas for the prevention and treatment of lumbar disc degeneration.

[Key words] Intervertebral disc degeneration; Inflammatory factor; Metabolic syndrome

腰椎间盘突出相关疾病(腰椎管狭窄症、退行性椎体滑移、椎间盘突出症)的发病率不断增加,且发病年龄逐渐向年轻化的发展^[1],腰椎间盘突出(intervertebral disc degeneration, IDD)引起的慢性腰腿痛对人们的生活造成严重影响,给患者家庭带来了巨大的负担。一项研究回顾了持续性腰痛患者的核磁共振成像显示87%的参试者都有腰椎间盘突出退变的情况^[2]。在腰椎间盘突出中,单纯的机械性压迫不能解释疼痛的发生机制,目前研究发现,退变的椎间盘,尤其是有疼痛症状的退变椎间盘,其炎症因子表达较高,且总伴有血管生成,神经长入,这些现象提示炎症与椎间盘退变有密切关系,且是引起LBP的重要原因^[3]。在腰椎间盘突出退变的过程中,目前较多研究提示细胞因子白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)会加剧椎间盘的炎症过程,被认为是

IDD和LBP关联的关键一环^[4]。

1 炎症因子与椎间盘退变的关系

1.1 白细胞介素1 β 的表达在退变的椎间盘中有明显的增加,并且这类细胞的数量与突出的椎间盘有一定的关联性^[5]。IL1 β 可以抑制椎间盘细胞外基质的合成,激活基质降解酶并刺激其分泌,诱导神经、血管侵入椎间盘,促进盘内的炎症反应,使椎间盘退变的速度加快^[6]。IL1 β 在细胞外基质(ECM)分解代谢中起到主控调节作用,其能诱导产生MMPs 1、2、3、4、13与ADAMTs 4、5,通过MAPK及NF- κ B信号通路,使II型胶原及聚蛋白聚糖降解^[7]。Binch等^[8]发现IL-1 β 能刺激血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性生长因子(brain-derived Neurotrophic factor, BDNF)

的表达, 以此促进神经与血管侵入退变的椎间盘, 并使感觉神经敏感, 导致慢性腰痛。IL1 β 在椎间盘退变炎症级联反应与趋化作用中发挥重要作用, 促进 IL17 的产生增加, 并且通过控制 MAPK、NF- κ B 和 C/EBP β 信号的激活来调节 NP 细胞中 CCL3 的表达, CCL3-CR1 信号传导通路在促进巨噬细胞浸润突出退变的椎间盘中发挥重要作用, IL1 β 及 TNF- α 还可通过自分泌及旁分泌的方式趋化巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞聚集于炎症部位, 释放炎症介质加剧椎间盘退变^[9, 10]。

1.2 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), TNF- α 在 IDD 中表达上调, 并随着 IDD 的加重而增高。与 IL-1 相似, 它能使 NP 细胞合成代谢降低, 分解代谢过程增强, 参与诱导神经侵入椎间盘及趋化炎症因子级联反应^[11]。TNF- α 经过经肿瘤坏死 α 转换酶激活后与受体结合, 通过 complex 信号途径^[12], 激活 MAPK 通路释放 AP1 或者激活 NF- κ B 释放 P50、P65, 诱导髓核细胞的凋亡^[13], TNF- α 能诱导感觉神经长入椎间盘, TNF 剂量依赖性地促进 NGF 敏感神经元及小 DRG 神经元的轴突生长, 同时诱导产生 SP, 并可使感觉神经敏感化, 炎性疼痛性 SP 的增加导致了盘源性腰痛的发生^[14], 临床上, 已经表明, 将 TNF 抑制剂应用于退变的椎间盘是治疗椎间盘源性疼痛的有效方法。

2 代谢综合征与炎症因子的关系

MetS 是一组代谢紊乱性疾病的总称, 是以中心型肥胖、胰岛素抵抗、血压升高、TG 升高、HDL-C 降低、血糖升高或糖耐量下降为主要临床表现的症候群, 是一组代谢紊乱性疾病的总称。随着生活水平的不断提高、生活饮食方式和习惯的改变以及人口老龄化, 导致 MetS 患病率逐年增加^[15]。

目前研究表明 TNF- α 及 IL-6 与代谢综合征病理过程密切相关, 在胰岛素抵抗的发生发展过程中 TNF- α 发挥了至关重要的作用。Swaroop 等^[16]通过对 50 例 2 型糖尿病患者的血清 TNF- α 水平的检测, 发现 2 型糖尿病患者体内 TNF- α 水平升高, β 细胞功能百分比与 TNF- α 显著相关, 并且与 BMI、空腹胰岛素水平以及稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 有相关性, 提示 TNF- α 在 2 型糖尿病发病机制中发挥重要作用, 以及减重对预防细胞因子水平升高和减少相关并发症有重要意义, 目前还有大量临床及实验数据证实 IL-6 在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发病过程中

起到关键作用, IL-6 通过诱导 SOCS-3 (一种潜在的胰岛素信号抑制剂) 的表达, 从而削弱胰岛素受体和胰岛素受体底物-1 的磷酸化, 最终导致胰岛素抵抗, Kado 等认为 T2D 患者体内 IL-6 水平升高和高浓度的循环 IL-6 是 T2D 的独立预测因子。另外, 许多研究证明体内 TNF- α 水平与高血压有一定的相关性, 陈晨等^[17]研究显示, 血压、FBG 及 HbA1c 是 TNF- α 和 IL-6 的独立危险因素, 在高血压组及高血压合并糖尿病前期组均发现 TNF- α 及 IL-6 分泌水平增加, 通过数据分析, 在高血压合并糖尿病前期组 TNF- α 及 IL-6 的分泌水平会更高。TNF- α 还可参与肥胖的发病环节, 肥胖是能量代谢失衡所导致的体脂过度积聚, 可引起动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和血脂异常等多种代谢综合征的发生, 肥胖本身是一种发生在脂肪组织的慢性炎症疾病, 伴随着脂肪组织细胞内炎症信号通路的激活、炎性细胞因子的释放和免疫细胞的浸润等病理改变。脂肪组织释放的炎症介质也可以进入循环系统而影响其他器官组织功能, 引起相关代谢综合征的发生。有研究指出, TNF- α 能抑制胰岛素受体的磷酸化, 以此来减少葡萄糖转运蛋白的基因表达, 从而降低脂蛋白脂酶的活性, 最终可以分解脂肪细胞^[18]。此外有相关研究显示, TNF- α 参与慢性关节炎的炎症细胞因子的级联反应, 慢性关节炎患者中 TNF- α 是造成胰岛素抵抗及脂代谢异常的重要因素, TNF- α 抑制剂可能是改善糖代谢异常及脂代谢异常, 是治疗慢性关节炎的一种重要途径。

3 总结

代谢综合征与血清 TNF- α 、IL-6 水平关系密切, 这些炎症因子直接或间接参与胰岛素抵抗、高血压、肥胖及其他代谢相关性疾病发生发展过程, 并相互作用。同时研究证实炎症因子在 IDD 并最终导致下腰痛的病理机制中发挥重要作用, 正常情况下, 机体内环境处于稳态水平, 炎症和代谢各自及相互之间均保持一种动态平衡状态, 随着一些因素导致椎间盘退变的发生, 椎间盘内炎症与代谢之间的平衡被打破, 引起免疫系统的失衡, 激发炎症信号传导通路, 促使机体释放一系列炎症因子, 某些炎症因子甚至放大自身炎症反应, 形成炎症瀑布效应, 进一步使椎间盘内髓核细胞退变凋亡, 从而导致椎间盘退变加重, 并引起疼痛, 腰椎间盘内炎症因子是如何产生的, 受什么因素影响是一个复杂问题, 有研究提示代谢综合征与颈胸腰退变有相关性, 且患代谢综合征的人体内长期存在

持续低度炎症反应，是否提示代谢综合征影响椎间盘内炎症因子的表达水平进而影响椎间盘退变的发生，相信随着生物学及基因技术的发展，会进一步明确，这些研究将有可能开辟预防及治疗椎间盘退变的新思路。

参考文献：

[1] 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

[2] Arnbak B, Jensen TS, Egund N, et al. Prevalence of degenerative and spondyloarthritis-related magnetic resonance imaging findings in the spine and sacroiliac joints in patients with persistent low back pain[J]. *Eur Radiol*, 2016,26(4):1191-203

[3] Deborah J. Gorth, Irving M. Shapiro, Makarand V. Risbud Disc-overy of the Drivers of Inflammation Induced Chronic Low Back Pain: From Bacteria to Diabetes[J]. *Discov Med*,2015 ,20(110): 177 - 184

[4] J.G. Burke, R.W. Watson, D. McCormack, et al , Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators[J]. *Bone Joint Surg. Br*,2002,84 (2):196 - 201

[5] 孙中仪, 田纪伟. 炎症因子与椎间盘退变的研究进展. *中华医学杂志*. 2013. 93(41): 3322-3324

[6] 赵赫, 俞兴, 唐向盛等. 炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 与椎间盘退变关系的研究进展. *中国骨伤*. 2017.30(9): 866-871

[7] Cui LY, Liu SL, Ding Y, et al. IL-1 β sensitizes rat intervertebral disc cells to Fas ligand mediated apoptosis in vitro. *Acta Pharmacol Sin*. 2007. 28(10): 1671-6

[8] Binch AL, Cole AA, Breakwell LM, et al. Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*,2014,16(5):416

[9] Gruber HE, Hoelscher G L, Ingram JA, et al. Increased IL 17 expression in degenerated human discs and increased production in cultured annulus cells exposed to IL 1 β and TNF α [J]. *Biotech Histochem*, 2013,88(6): 302-310

[10] Pattappa G , Peroglio M, Sakai D, et al. CC L5/RA N TES is a key chemoattractant released by degenerative intervertebral discs in organ culture[J]. *Eur Cell Mater*,2014,27:124-136

[11] Wang X, Wang H, Yang H, et al. Tumor necrosis factor α and interleukin 1 β dependent matrix metalloproteinase 3 expression in nucleus pulposus cells requires cooperative signaling via syndecan 4 and mitogen activated protein kinase NF κ B axis: implications in inflammatory disc disease[J]. *Am J Pathol*, 2014,184 (9):2560-2572

[12] Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology [J]. *Cell*, 2001,104(4):487 - 501

[13] Huang TT, Kudo N, Yoshida M, Miyamoto S. A nuclear export signal in the N-terminal regulatory domain of IkappaBalpha controls cytoplasmic localization of inactive NF-kappaB/IkappaBalpha complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000. 97(3): 1014-9

[14] Aoki Y, An HS, Takahashi K, et al. Axonal growth potential of lumbar dorsal root ganglion neurons in an organ culture system: response of nerve growth factor-sensitive neurons to neuronal injury and an inflammatory cytokine. *Spine* 2007;32:857 - 63

[15] 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018,38(04):292344

[16] Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Med Res*, 2012, 135: 127-130

[17] 陈晨, 朱千里, 叶渤之, 等. 高血压合并糖尿病前期炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平的研究 [J]. *心电与循环*, 2016, 35(3): 170-180

[18] Kentish SJ, O'Donnell TA, Isaacs NJ, et al. Gastric vagal afferent modulation by leptin is influenced by food intake status[J]. *J Physiol*, 2013, 591(7): 1921-1934

作者简介：

白天一, (1994.02-), 男, 汉族, 河北省承德人, 研究生, 医师, 脊柱外科方向。

通讯作者简介：

张义龙, (1978.12-), 男, 汉族, 河北省承德人, 博士, 主任医师, 脊柱外科。