

· 综 述 ·

脂代谢紊乱与椎间盘退变的关系研究进展

谭 兵^{1,3}, 朱 宁², 胡 侦 明^{3*}

[1. 绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)脊柱外科, 四川绵阳 621000; 2. 西南科技大学, 四川绵阳 621000; 3. 重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400000]

摘要: 椎间盘退行性变(inter-vertebral disc degeneration, IVDD)是一种慢性、发病率高、治疗费用昂贵、易复发的退变性疾病。目前对于IVDD的病因和发病机制仍不清楚,至今尚无有效的治疗方法。近期研究表明,除了异常、过度的机械负荷和炎症外,脂代谢紊乱可能是IVDD的重要病因。研究表明除了体重本身对椎间盘退变的力学影响,脂代谢紊乱来源的蛋白质、脂肪因子和多种脂质介质,如脂肪酸,氧化低密度脂蛋白、瘦素等与IVDD密切相关。本综述的目的是总结有关脂代谢紊乱及相关产物与IVDD发病机制之间相互关系的最新发现,特别强调脂质和脂肪因子的作用并探究脂代谢紊乱致椎间盘退变的具体机制。

关键词: 脂质, 脂肪因子, 椎间盘退变, 高脂血症

中图分类号: R681.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478(2022)19-1766-05

Research progress on relationship between lipid metabolism disorder and intervertebral disc degeneration // TAN Bing^{1,3}, ZHU Ning², HU Zhen-ming³. 1. Department of Spine Surgery, The Third Hospital of Mianyang City, Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China; 2. Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621000, China; 3. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400000, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IVDD) is a chronic degenerative disease and prone to recurrence with high incidence and expensive treatment burden. Up to now the etiology and pathogenesis of IVDD remain unclear without effective treatment in some extent. Recent evidences show that in addition to abnormal and excessive mechanical load and inflammation, lipid metabolism disorder may be an important cause of IVDD. Beside the mechanical effect of body weight on intervertebral disc degeneration, adipokines, the lipid mediators derived from lipid metabolism disorders, including fatty acids, oxidized low-density lipoproteins and leptin, are closely related to IVDD. The purpose of this review is to summarize the latest findings on the relationship between lipid metabolism disorders and related products and their role in pathogenesis of IVDD, with particular emphasis on the role of lipids and adipokines and to explore the specific mechanism of intervertebral disc degeneration caused by lipid metabolism disorders.

Key words: lipids, adipokines, intervertebral disc degeneration, hyperlipidemia

椎间盘退行性变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是一种慢性、反复和多病因的退变性疾病,以椎间盘结构和代谢变化为特征^[1, 2]。IVDD是椎间盘突出和下腰痛最主要的危险因素,全球约有5.4亿人经历过下腰痛,且发病逐渐年轻化^[3]。除了与体重增加相关的过度机械负荷有关外,肥胖与高脂血症所致的脂代谢紊乱与IVDD的关系也逐步被提出^[4]。脂代谢紊乱包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症及低/高密度脂蛋白胆固醇血症,其特征是有害脂质、炎症和脂肪因子的释放^[5]。脂质、脂肪

因子和脂肪酸通过致髓核、软骨终板、纤维环细胞凋亡、衰老,影响椎间盘内的炎症环境、细胞分解代谢活性及软骨钙化等,参与椎间盘退变的病理过程^[6, 7]。脂代谢紊乱在椎间盘退变中有重要作用,但具体作用机制仍不清楚。本文综述了目前对脂代谢紊乱与IVDD相互关系的研究,以进一步探究作用机制。

1 脂肪因子与IVDD

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.19.08

作者简介:谭兵,主治医师,在读博士,研究方向:脊柱外科微创手术、脂代谢与椎间盘退变,(电话)15284041340,(电子信箱)tanbinghm@sina.com

* 通信作者:胡侦明,(电话)13628326226,(电子信箱)spinecenter@163.com

脂肪因子包括瘦素、脂联素、抵抗素、颗粒蛋白前体、内脂素等,多由白色脂肪组织(white adipose-tissue, WAT)分泌,参与能量代谢、炎症反应和脂肪分布等,在脂肪组织、椎间盘组织、关节软骨、椎体骨髓中均有脂肪因子及其受体的存在^[8]。肥胖、高脂血症可致脂代谢紊乱、脂肪组织功能障碍和脂肪细胞肥大,使脂肪组织易受免疫细胞浸润并促其转变为有害脂肪因子分泌模式^[8]。脂肪因子可加速椎间盘退变,其自身也可作为促炎因子,参与椎间盘退变的炎症反应,与IVDD的病理过程密切相关。

1.1 瘦素

瘦素(Leptin)于1994年被发现,由肥胖基因编码,以游离和结合的形式存在,主要由WAT产生,骨、关节和椎间盘等组织也可产生^[9]。瘦素血清水平与身体脂肪储存成正比,通过与靶细胞上的受体(leptin receptor, LepR)结合激活相关信号通路,在炎症反应、细胞代谢等方面有重要作用^[10]。过多的脂肪组织会导致高瘦素血症和全身炎症反应的发生,瘦素是肥胖中炎症和疼痛相关效应的主要因素。

Gruber等^[11]首次在纤维环中发现瘦素及其受体的表达,Zhao等^[12]首次在髓核(nucleus pulposus, NP)中发现瘦素及其受体的表达。Koerner等^[13]研究表明与前纤维环相比,后纤维环的局部瘦素表达更高,纤维环细胞内有调节瘦素系统的自分泌或旁分泌系统。Gao等^[14]对20例退行性椎间盘疾病或脊柱侧凸患者(平均年龄36岁)手术标本的NP细胞进行研究,发现LepR阳性细胞的百分比随椎间盘退变程度的增加而降低,从II级(Pfirman分级)的75%降至V级的32%。而Zhao等^[12]的研究表明随着年龄的增长和退变程度的加重,LepR阳性细胞的百分比增加。因此,LepR的表达量与椎间盘退变程度的关系仍存争议,需进一步研究。

Li等^[15]研究表明NP细胞表达瘦素受体(OBRa和OBRb),瘦素可诱导髓核细胞骨架蛋白的重组,并上调髓核细胞骨架蛋白的mRNA和蛋白水平,可能参与了IVDD的发生。在一项对正常NP细胞研究中,瘦素通过p38-MAPK信号通路降低聚集蛋白聚糖的表达并增加其分解酶的产生,该研究揭示了瘦素可促进NP的分解代谢^[16]。瘦素处理牛髓核和纤维环细胞后,MMP-3和MMP-9表达增加,促进细胞基质分解^[17]。瘦素单独或联合TNF- α 、白细胞介素-1 β 或白细胞介素-6处理NP细胞均可显著增加一氧化氮的产生,促进椎间盘的炎症反应^[17]。因此,瘦素是椎间盘退变的启动因素,而椎间盘退变产生的炎

症因子可加强瘦素的作用,两者形成正反馈,加速椎间盘退变的进展。研究表明瘦素及其受体在大鼠椎间盘组织中的表达与生长发育密切相关,是否在人体内也有类似的情况,还需进一步研究^[18]。

Sun等^[19]研究发现与腰椎间盘突出症患者相比,腰椎管狭窄症患者的黄韧带中瘦素mRNA和蛋白质表达更高,瘦素可激活黄韧带细胞NF- κ B信号通路,促进IL-6、I型和III型胶原的表达,与腰椎管狭窄的发生发展密切相关。Han等^[20]在大鼠腰椎间盘退变模型中证明了瘦素通过激活STAT3和ERK1/2信号通路诱导软骨终板细胞钙化,促进椎间盘退变。

目前的研究证明了瘦素在椎间盘退变病理发展中的重要作用,然而有研究发现瘦素可能在椎间盘代谢中起保护作用,如瘦素刺激椎间盘基质合成和NP细胞增殖,但瘦素诱导的再生和增殖效应也可能是一种代偿机制。瘦素对椎间盘退变的作用仍存争议,需进一步研究明确。

1.2 脂联素

脂联素是一种由AdipoQ基因编码,244个氨基酸组成的脂肪因子,主要由脂肪组织产生,在骨骼肌、椎间盘等组织中有较低水平分泌,以三聚体、六聚体和12-18-单体形式存在^[21]。脂联素通过结合AdipoR1和AdipoR2受体发挥功能,其循环水平在肥胖、代谢综合征和肥胖相关疾病(如心血管并发症)患者中降低,是一种抗炎因子,参与保护微血管内皮免受炎症的损伤^[21]。

Yuan等^[22]研究发现与正常的NP组织相比,退变的NP组织中脂联素表达下调,脂联素通过抑制促炎介质的表达而发挥抗炎作用,有助于椎间盘内稳态的维持并抑制IVDD的发生发展。正常和退变NP均可分泌脂联素,其分泌能力随着退变的加重而减退,这表明在椎间盘中存在一个脂联素的旁分泌调节系统^[22]。但是Terashima等^[23]研究发现在大鼠椎间盘退变模型中,AdipoR1和AdipoR2随椎间盘退变的严重程度逐渐减少,而Yuan等^[22]研究表明在人退变的椎间盘组织的标本中脂联素受体上调,脂联素受体与IVDD的关系仍存争议。目前关于脂联素与椎间盘退变的研究较少,脂联素及其受体与椎间盘退变的关系及具体机制还需进一步研究。脂联素与纤维环和软骨终板退变的关系也值得进一步研究,以阐明脂联素与椎间盘退变的关系和具体机制。

1.3 抵抗素

抵抗素,也称脂肪细胞分泌因子(adipocyte se-

creted factor, ADSF), 是一种富含半胱氨酸的蛋白质, 以二聚体形式存在于人体血液中, 是一种促炎因子^[24]。目前未发现抵抗素的特异性抗体, 但 TLR4 受体可介导抵抗素诱导促炎因子分泌^[25]。

正常椎间盘的抵抗素水平较低, 抵抗素在椎间盘退变过程中增加, 与 Pfirrmann 分级呈正相关^[26], 这提示抵抗素可能参与了椎间盘退变的发生。Li 等^[27]研究表明抵抗素通过激活 p38 - MAPK 和 NF- κ B 信号通路与 TLR4 结合, 增加 NP 细胞 CCL4 的表达, 并致巨噬细胞浸润, 在椎间盘相关炎症反应中有重要作用。Liu 等^[28]研究发现抵抗素可激活大鼠 NP 细胞的 p38 MAPK 信号通路, 促进 IVDD 的进展。目前抵抗素对椎间盘退变的作用研究较少, 具体作用机制仍不清楚, 需进一步研究以充分了解其在椎间盘退变病理生理学中的作用。

1.4 颗粒蛋白前体

颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种富含半胱氨酸的分泌性糖蛋白, 由巨噬细胞、上皮细胞和软骨细胞等产生, 酶促蛋白水解后可产生颗粒蛋白和上皮素^[29]。Zhao 等^[30]研究表明 PGRN 可通过抑制 NF- κ B 和 β -catenin 信号通路的激活, 在衰老过程中维持椎间盘稳态, 抑制炎症反应和椎间盘组织的退变。Wang 等^[31]研究表明敲除 PGRN 的大鼠椎间盘退变加速, 可能与 PGRN 诱导的 IL-10 表达降低和 IL-17 表达增加有关。总之, 上述研究表明 PGRN 是维持椎间盘稳态的关键因素, 可能作为潜在的椎间盘退变防治的分子靶点, 但具体的作用机制仍需进一步研究。

1.5 内脂素

内脂素又称烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT), 是一种同源 52 KD 的细胞因子样肽, 以胞外或胞内的形式存在^[32]。Nampt 是烟酰胺生物合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的限速酶, 可参与细胞分化、应激反应和细胞凋亡^[32]。Shi 等^[33]研究表明椎间盘内脂素表达量与 IVDD 退变程度成正比。IL-1 处理 NP 细胞后, 内脂素的表达量呈时间和剂量依赖性, 内脂素参与了 IL-1 介导的细胞外基质聚集蛋白聚糖和 II 型胶原降解并促进 ADAMTS4/5 和 MMP-3/13 的表达, 还可抑制髓核细胞的自噬。Sun 等^[34]研究发现内脂素可激活 NAD⁺生物合成和 Sirt1 信号通路, 使衰老髓核和软骨终板细胞再生, 对细胞能量代谢和衰老过程至关重要。这些研究揭示了内脂素在椎间盘退变中的重要作用, 其在 IVDD 中具有巨大的治疗潜力。

2 胆固醇与 IVDD

2.1 氧化低密度脂蛋白

氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 是低密度脂蛋白被鞘磷脂酶、活性氧 (ROS) 和脂酶等氧化后的产物^[35]。ox-LDL 可被内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞通过受体内吞 [如清道夫受体、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized LDL receptor, LOX-1) 等], 其中 LOX-1 是内皮细胞中 ox-LDL 的主要受体。ox-LDL 是动脉粥样硬化的主要危险因素^[36]。研究表明肥胖、高脂血症、动脉粥样硬化与椎间盘退变密切相关, 但具体机制仍不清楚。ox-LDL 会是它们之间相互联系的信使吗? Li 等^[37]研究发现 ox-LDL/LOX-1 可通过激活 NF- κ B 信号通路, 促进椎间盘 MMP13 合成和分解代谢。Wu 等^[38]研究发现 ox-LDL 可促进 Drp-1 过表达及线粒体 ROS 产生, 从而诱导纤维环细胞的凋亡。ox-LDL、LOX-1 在软骨终板中表达量多于髓核和纤维环, 并且随着退变程度的加重而增加^[37], 原因可能是椎间盘营养供应主要是通过软骨终板扩散而来。目前对于 ox-LDL/LOX-1 与椎间盘退变关系和具体机制仍不清楚, 因软骨终板在椎间盘中特殊的位置及功能, 软骨终板细胞是否在其中扮演了关键的角色, 需进一步研究。

2.2 载脂蛋白 E

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是高密度脂蛋白的一种结构蛋白, 在胆固醇逆转运和维持胆固醇稳态中有重要作用, ApoE 可促进胆固醇逆转运过程、减少脂质过氧化, 使细胞内胆固醇外流, 抑制动脉粥样硬化发生、发展^[39]。Zhang 等^[40]研究证明 ApoE 在椎间盘中高表达, 敲除 ApoE 后, 可促进 NP、纤维环细胞凋亡, 细胞外基质降解, 软骨终板钙化。Beierfuß 等^[41]研究发现 ApoE 缺失会导致椎间盘髓核细胞凋亡, 诱发炎症级联反应, 促进椎间盘退变。但有关 ApoE 对椎间盘细胞胆固醇外流是否有调节作用及致椎间盘退变的具体机制仍有待研究。

3 脂肪酸与 IVDD

NaPier 等^[42]研究发现 Omega-3 脂肪酸 (omega-3 fatty acids, n-3 FA) 膳食补充剂通过降低血清中的花生四烯酸/二十碳五烯酸 (AA/EPA) 比率减少全身炎症, 并对椎间盘退变有潜在的保护作用。Zhang

等^[43]研究发现棕榈酸可通过激活 P38 MAPK 抑制髓核细胞增殖, 促进髓核细胞凋亡及细胞外基质降解。脂代谢紊乱中脂肪酸增多, 可致全身炎症级联反应, 致多种疾病发生, 但脂肪酸与椎间盘退变的研究较少, 仍需进一步探究椎间盘退变组织中脂肪酸的含量及脂肪酸致椎间盘退变的机制。

4 展望

目前对于脂代谢紊乱产物与椎间盘退变的关系及机制研究取得了一定进展, 但在研究过程中仍然有很多问题亟待解决, 如目前的研究主要集中在脂肪因子, 而脂肪酸、胆固醇研究较少; 如何将控制脂代谢紊乱的药物用于椎间盘退变的预防和治疗; 构建人工生物椎间盘材料中若加入抑制脂代谢紊乱的药物是否能取得更好的效果等。更重要的是, 目前临床方面的研究较少, 且多局限于论证细胞和动物水平的实验研究, 对于用什么方式干预椎间盘组织脂代谢紊乱、干预时机和抑制脂代谢紊乱药物是否对人椎间盘退变有效等问题, 目前尚无相关研究进行论证, 因此脂代谢紊乱与椎间盘退变的关系、机制及临床转化的问题仍需进一步探索。

参考文献

- [1] 王宇翔, 徐海栋, 赵建宁. 细胞移植治疗椎间盘退变的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (11): 1009-1012.
- [2] 李凡, 谢玮鑫, 李展春. 神经肽 Y 在椎间盘退变发病机制中的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (3): 237-240.
- [3] Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. Lancet low back pain series working group. What low back pain is and why we need to pay attention [J]. Lancet, 2018, 391 (10137): 2356-2367.
- [4] Francisco V, Pino J, González-Gay MÁ, et al. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 29 (8): 561-570.
- [5] Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms [J]. Ageing Res Rev, 2015, 19 (1): 43-52.
- [6] Curie G. Intervertebral disc and adipokine leptin—Loves me, loves me not [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22 (1): 375.
- [7] 李瑶, 戴健, 蒋海涛, 等. 椎间盘退变 IL-1 β 激活 NF- κ B 信号通路增强 ADAMTS-4 的表达 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 29 (23): 2177-2181.
- [8] Ruiz-Fernández C, Francisco V, Pino J, et al. Molecular relationships among obesity, inflammation and intervertebral disc degeneration: Are adipokines the common link [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (8): 2030.
- [9] Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism [J]. Metabolism, 2015, 64 (1): 24-34.
- [10] Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin [J]. Front Physiol, 2018, 9 (14): 640.
- [11] Gruber HE, Ingram JA, Hoelscher GL, et al. Leptin expression by annulus cells in the human intervertebral disc [J]. Spine J, 2007, 7 (4): 437-443.
- [12] Zhao CQ, Liu D, Li H, et al. Expression of leptin and its functional receptor on disc cells: contribution to cell proliferation [J]. Spine, 2008, 33: E858-E864.
- [13] Koerner JD, Markova DZ, Yadla S, et al. Differential gene expression in anterior and posterior annulus fibrosus [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39 (23): 1917-1923.
- [14] Gao B, Yin J, Xu X, et al. Leptin receptor-expressing cells represent a distinct subpopulation of notochord-derived cells and are essential for disc homeostasis [J]. J Orthop Transl, 2020, 21 (1): 91-99.
- [15] Li Z, Shen J, Wu WK, et al. The role of leptin on the organization and expression of cytoskeleton elements in nucleus pulposus cells [J]. J Orthop Res, 2013, 31 (6): 847-857.
- [16] 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.
- [17] Segar AH, Fairbank JCT, Urban J. Leptin and the intervertebral disc: a biochemical link exists between obesity, intervertebral disc degeneration and low back pain—an in vitro study in a bovine model [J]. Eur Spine J, 2019, 28 (2): 214-223.
- [18] Li XF, Yan J, Jiang LS, et al. Age-related variations of leptin receptor expression in the growth plate of spine and limb: Gender- and region-specific changes [J]. Histochem Cell Biol, 2011, 135 (3): 487-497.
- [19] Sun C, Wang Z, Tian JW, et al. Leptin-induced inflammation by activating IL-6 expression contributes to the fibrosis and hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis [J]. Biosci Rep, 2018, 38 (2): BSR20171214.
- [20] 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.
- [21] Francisco V, Pino J, Gonzalez-Gay MA, et al. Adipokines and inflammation: Is it a question of weight [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175 (10): 1569-1579.
- [22] Yuan B, Huang L, Yan M, et al. Adiponectin downregulates TNF- α expression in degenerated intervertebral discs [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2018, 43 (7): E381-E389.
- [23] 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]. J Orthop Surg Res, 2016, 11 (1): 147.
- [24] Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, et al. Resistin competes

- with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4 [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14 (6B) : 1419-1431.
- [25] Sudan SK, Deshmukh SK, Poosarla T, et al. Resistin: an inflammatory cytokine with multi-faceted roles in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874 (2) : 188419.
- [26] Sharma A. The role of adipokines in intervertebral disc degeneration [J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6 (2) : 34.
- [27] Li Z, Wang X, Pan H, et al. Resistin promotes CCL4 expression through toll-like receptor-4 and activation of the p38-MAPK and NF- κ B signaling pathways: implications for intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25 (2) : 341-350.
- [28] Liu C, Yang H, Gao F, et al. Resistin promotes intervertebral disc degeneration by upregulation of ADAMTS-5 through p38 MAPK signaling pathway [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41 (18) : 1414-1420.
- [29] Jian J, Li G, Hettinghouse A, et al. Progranulin: a key player in autoimmune diseases [J]. *Cytokine*, 2018, 101 (1) : 48-52.
- [30] Zhao YP, Tian QY, Liu B, et al. Progranulin knockout accelerates intervertebral disc degeneration in aging mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 16 (5) : 9102.
- [31] Wang S, Wei J, Fan Y, et al. Progranulin is positively associated with intervertebral disc degeneration by interaction with IL-10 and IL-17 through TNF pathways [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (5) : 1852-1863.
- [32] Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14 (2) : 1431-1437.
- [33] Shi C, Wu H, Du D, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase inhibitor APO866 prevents IL-1 β -induced human nucleus pulposus cell degeneration via autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (6) : 2463-2482.
- [34] Sun Y, Li X, Yang X, et al. Small extracellular vesicles derived from adipocytes attenuate intervertebral disc degeneration in rats by rejuvenating senescent nucleus pulposus cells and endplate cells by delivering exogenous NAMPT [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 9 (95) : 5448.
- [35] Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 20 (20) : 5245-5308.
- [36] Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, et al. LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (22) : 2759-2768.
- [37] 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.
- [38] Wu W, Jing D, Huang X, et al. Drp1-mediated mitochondrial fission is involved in oxidized low-density lipoprotein-induced AF cell apoptosis [J]. *J Orthop Res*, 2020, 18 (9) : 1435-1411.
- [39] Tan JT, Ng MK, Bursill CA. The role of high-density lipoproteins in the regulation of angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106 (2) : 184-193.
- [40] 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.
- [41] Beierfuß A, Hunjadi M, Ritsch A, et al. APOE-knockout in rabbits causes loss of cells in nucleus pulposus and enhances the levels of inflammatory catabolic cytokines damaging the intervertebral disc matrix [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (11) : e0225527.
- [42] NaPier Z, Kanim LEA, Arabi Y, et al. Omega-3 fatty acid supplementation reduces intervertebral disc degeneration [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25 : 9531-9537.
- [43] Zhang X, Chen J, Huang B, et al. Obesity mediates apoptosis and extracellular matrix metabolic imbalances via mapk pathway activation in intervertebral disk degeneration [J]. *Front Physiol*, 2019, 10 : 1284.

(收稿:2021-11-01 修回:2022-04-14)

(同行评议专家:王明飞)

(本文编辑:宁桦)