

糖尿病对椎间盘退变影响的研究进展

Advances in the research of the impact of diabetes on intervertebral disc degeneration

赵 健¹, 银和平²

(1 内蒙古医科大学; 2 内蒙古医科大学第二附属医院微创脊柱外科 010059 呼和浩特市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.08.17

中图分类号: R589.1, R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-08-0761-05

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的统计,在 20 世纪 90 年代,全球的糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者约为 1 亿人,但在 2007 年,该统计数字已经迅速达到约 2.46 亿人,预计到 2025 年患者数量将达到 3.80 亿人^[1-2]。据我国卫生部统计国内糖尿病患者现有约 1.14 亿并以每年 120 万例的数目增长,其中 95% 为 II 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。糖尿病患者往往病程较长,随着病程的进展常出现全身多器官及组织病变。椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)被认为是颈、腰椎病发生发展的直接原因,其带来的慢性疼痛及活动受限同糖尿病一样严重影响患者的生存质量并给社会带来巨大经济压力。椎间盘作为全身最大的无血管组织,自 20 岁起人体就有椎间盘组织退变发生,30 岁左右可看到纤维环裂隙。引起椎间盘退变的机制目前尚不明确,目前研究发现其发生发展可能与遗传易感性、衰老、机械负荷、营养供应障碍等因素有关^[3-5],研究这些因素与椎间盘退变之间的关系对预防和治疗椎间盘退变非常重要^[6,7]。在临床工作中发现椎间盘退变在糖尿病患者比非糖尿病患者中比例显著增高,且椎间盘与晶状体有相似的营养供应方式而糖尿病对晶状体的影响已得到广泛接受,由此推测糖尿病可能与椎间盘退变有关并且国内外发表的论文^[8-13]中也有提及。现对糖尿病与椎间盘相关性最新研究进展综述如下。

1 碳水化合物、蛋白质、脂类代谢异常对椎间盘退变的影响

糖尿病是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢性疾病,其主要的临床表现是高血糖,随着疾病的进展和机体供能的需求血脂也逐渐上升。长期碳水化合物、脂类、蛋白质代谢紊乱引起机体组织细胞的供能不足从而导致细胞死亡、组织退变和器官功能降低等。椎间盘的营养供应

方式主要有两种方式:终板途径和纤维环途径。后者在儿童末期仅营养纤维环外 1/3,前者由椎体内血管的营养物质通过骨髓腔、血窦、软骨终板界面扩散到椎间盘,营养纤维环内侧和髓核,这一途径已被证明为椎间盘的主要营养途径。椎间盘细胞能量来源是糖酵解,小分子营养物质如葡萄糖通过终板弥散至髓核,代谢产物乳酸、二氧化碳等通过原路弥散而出,在此过程中物质的浓度梯度是主要的转动力^[14]。

1.1 高血糖对椎间盘退变的影响

糖尿病引起的高血糖由于扩散原理进入椎间盘,必然会引起椎间盘组织中葡萄糖浓度的改变,而远离血供的近中央髓核区域受到营养缺乏的影响最为严重^[15]。因此糖尿病对椎间盘退变的影响中对于髓核的研究既是热点也是重点。Kong 等^[16]对糖尿病小鼠椎间盘体外培养研究中发现,髓核细胞在高糖环境中生长细胞的增殖受到明显抑制,而低糖环境则对髓核细胞生长增殖无明显统计学差异。其研究认为高血糖诱导内质网产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和细胞内信号传导通路 p38MAPK 的激活是引起髓核脊索细胞凋亡的主要因素。郑旭浩等^[17]在对糖尿病大鼠椎间盘髓核细胞凋亡的研究中通过免疫组化和 Western blot 检测凋亡指标 Caspase-3 均可得出糖尿病组高于正常组,从而证明糖尿病促进大鼠髓核细胞的凋亡。高糖代谢过程中会产生大量晚期糖基化终产物(advanced glycation end produce, AGE),这种代谢产物可以促进氧自由基的生成,通过氧化应激损伤线粒体导致细胞凋亡^[18,19]。AGE 的产生对细胞自噬有明显的激活作用,其原理可能是机体为清除受到 AGE 损伤的细胞或细胞器从而激活细胞自噬作用^[20]。糖尿病引起的高糖环境促进 AGE 的产生诱发细胞凋亡从而导致椎间盘细胞及髓核细胞数目的减少是引起椎间盘退变的因素之一。

椎间盘细胞外基质主要由胶原纤维和蛋白多糖构成,还包括少量弹性纤维、糖蛋白、蛋白酶和细胞因子^[21]。胶原纤维主要作用是形成网状支架,维持组织形态和对抗张力。蛋白多糖位于胶原纤维的网状支架中,提供膨胀力对抗压缩力并能维持椎间盘内的水分。椎间盘内的蛋白

第一作者简介:男(1990-),在读硕士,研究方向:微创脊柱外科
电话:15548833623 E-mail:zhaojianalvin@163.com
通讯作者:银和平 E-mail:nmgyp0471@126.com

多糖主要由髓核细胞分泌^[15,22],高糖环境对髓核细胞的损伤在前文中已经提及。髓核细胞受损必将导致椎间盘内的蛋白多糖含量下降,从而引起以髓核细胞为主的椎间盘外基质含水量的降低和椎间盘组织抗压能力下降。前者是椎间盘退变的早期病理改变主要特征;而后者导致椎间盘生物力学改变即稳定性下降引起椎间盘内细胞的破坏加剧形成恶性循环加速了椎间盘退变过程^[22-24]。国内学者研究发现高糖环境会导致调节胶原纤维和蛋白多糖表达的 SOX-9 基因的表达下调^[15]。此研究结果从基因层次对胶原纤维和蛋白多糖合成下降进行研究是对之前学者相关研究进行补充和印证。

基质金属蛋白酶(MMPs)在椎间盘退变过程中活性明显增高,参与正常或疾病损伤后的组织重塑过程^[25,26],如幼儿和胎儿椎间盘中 MMP-3 的含量较成人多,其含量的变化与椎间盘裂隙的产生关系密切^[27]。基质金属蛋白酶在椎间盘退变过程中的作用已得到学者的广泛接受。早在 1996 年 Kanemoto 等^[28]在对兔椎间盘退变的研究中认为 MMP-3 的阳性率与椎间盘退变程度成正相关。高糖环境中 MMP-3 表达明显增多,而其天然抑制剂 TIMP-1 表达则下调^[15]。因此高糖环境引起 MMPs 增多可导致胶原被过度分解,削弱了纤维环刚性结构,使髓核易于从椎间盘中突出。

糖尿病引起的椎间盘内的高糖环境通过氧化应激等途径引起椎间盘髓核脊索细胞凋亡和代谢相关因子异常。高糖环境下髓核细胞数目的减少、合成能力下降,并且基质金属蛋白酶合成增多导致外基质的过度分解都将会引起椎间盘细胞外基质含量的下降。椎间盘细胞数目减少和细胞外基质含量减少、成分比例的改变都将引起椎间盘退变。

1.2 血脂紊乱对椎间盘退变的影响

一般认为,95%糖尿病患者为 T2DM,多见于 40 岁以上成年人,由于胰岛素抵抗可引起血脂异常、肥胖症、脂肪肝、高血压等代谢综合征。糖代谢紊乱和肝脏组织的病变使血液中 TC、TG、LDL 水平异常升高和 HDL 水平降低,而该种血脂变化是引起动脉粥样硬化的重要因素。故有学者认为血脂水平对椎间盘退变产生影响的机制可能为高血脂引起动脉粥样硬化从而影响椎体血供,使椎体渗透到终板的营养物质减少,最终导致椎间盘退行性病变的发生。Kauppila 等^[29]通过对 36~69 岁男性尸检 774 个腰椎间孔动脉、中骶动脉与相应的椎间盘,发现动脉粥样硬程度与椎间盘退变的严重程度显著正相关。Chen 等^[30]对腰椎间盘突出症患者进行血脂水平的病例对照研究,同样发现病例组的 TC、TG 水平高于对照组,但该研究未收集 LDL、HDL 信息。王倩倩等^[31]通过组间的成组匹配病例对照研究发现病例组的 LDL 水平高于对照组,HDL 水平略低于对照组,虽然差异无统计学意义,但高 LDL 水平和较低的 HDL 是动脉粥样硬化的危险因素,为血脂通过动脉粥样硬化这条途径影响椎间盘营养提供了证据。但 Chen 和王倩倩等均研

究为病例对照研究不能很好解释血脂升高和椎间盘退变之间的因果联系。在这一方面还有待继续研究。

2 大血管病变、微血管病变、神经病变等糖尿病并发症对椎间盘退变的影响

2.1 椎体大血管动脉粥样硬化对椎间盘退变的影响

人类椎体动脉前体均起源于胎儿时期椎体中央附近的一种不规则网络状的软骨膜动脉,骨内动脉由中央动脉的中点以离心的方式随骨化中心延伸。个体发育至 15 岁左右,椎体动脉生长与分布趋于稳定^[32]。成人椎体的主要供应动脉主要来自于后肋间动脉和腰动脉。腰动脉发出肌支和脊支,脊支延伸为背侧支,背侧支位于椎体背侧面椎管前,又分为 4 支:神经节支,横支,上升支和下降支。在上升支和下降支之间形成大的、弓状的吻合,它们各有 2 或 3 支动脉在椎体背侧面和腹外侧面进入到椎体中央^[33,34]。椎体大血管的动脉粥样硬化是糖尿病代谢综合征的重要组成部分,动脉粥样硬化的易患因素如肥胖、高血压、脂代谢异常等在 T2DM 人群中的发生率均明显增高。糖尿病脂类代谢异常引起动脉粥样硬化在前文已有阐述。椎体动脉血液供应减少,骨质代谢减退,骨质疏松,进而骨小梁扭曲、甚至骨折,椎体压缩,静脉受压迂曲,回流减慢,静脉压增高,又反过来造成动脉供血困难,这些因素形成恶性循环^[35]。

2.2 微血管病变对椎间盘退变的影响

微血管是指微小动脉和微小静脉之间、管腔直径在 100 μm 以下的毛细血管及微血管网。微血管病变是糖尿病的特异性并发症,除了引起糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病心肌病变等外,Ziv 等^[36]的研究证实微血管病变也会影响到椎间盘组织。终末毛细血管在骨性终板和软骨终板界面处形成毛细血管床,通过扩散作用为椎间盘提供营养。Crock 等^[37]发现由椎体骨髓腔血窦发出的血管芽可深入终板,血管芽结构是椎间盘髓核组织的重要营养通路。陈森等^[38]通过对糖尿病大鼠椎间盘微血管计数研究中发现糖尿病组大鼠微血管与对照组相比形态被破坏更严重,数量相应减少有统计学意义,并且证实终板微血管计数与髓核细胞凋亡率之间也存在着负相关关系。终板营养途径是椎间盘主要营养途径,而且终板退变对椎间盘退变的影响已得到广泛的证实。Wang 等^[39]通过大量尸体标本分析发现,终板的损伤面积与椎间盘退变和腰背部疼痛具有明显的剂量相关性。Gruber 等^[40]研究发现在老年沙鼠动物模型中,椎间盘的退变同时伴随着终板形态学的改变。彭宝涂等^[41,42]认为软骨终板的药化以及骨化所引起的椎间盘营养供应障碍可能是启动椎间盘退变的关键因素。大鼠腰椎终板细胞的凋亡与椎间盘的退变有明显的相关性^[43]。阻断兔软骨终板的营养途径可以导致终板细胞数的减少,并引起椎间盘的退变^[44]。在体外研究^[45]中发现,椎间盘细胞在酸性和低氧浓度环境下细胞的基质合成作用急剧下降;在低 pH 或低糖浓度的环境下细胞则不能存活^[46]。因此,微血管病变后所导致椎间盘细胞外环境氧张力降低,且由于

乳酸堆积、浓度增高而致细胞外环境酸度增大,严重影响椎间盘细胞合成和维持细胞外基质的能力,从而最终导致椎间盘的退变。

3 糖尿病对椎间盘退变影响的临床研究

糖尿病对椎间盘退变的影响,由于受到两种疾病各自发生发展病因诱因机制的不完整性和现有技术资金缺乏的限制,并不能确切证明糖尿病是椎间盘退变的确切病因或诱因。但现有各种研究表明糖尿病对椎间盘退变有重要影响。Piccirilli 等^[11]报道了 1 例长期糖尿病史合并 8 个节段椎间盘突出病例,在排除了其他已知的椎间盘退变高危因素后,认为糖尿病可能是该患者多节段椎间盘突出的危险因素。Sakellariadis^[8]前瞻性比较了因椎间盘突出而入院行手术治疗的 102 例和同期其他原因手术治疗的 98 例患者中糖尿病的发生率,发现糖尿病的比例在两组患者中分别占 32% 和 13%;并且在颈椎间盘突出患者中,糖尿病的构成比也较高^[9]。Lotan 等^[47]研究表明,尽管许多慢性疾病并没有改变椎间盘退变患者的年龄和性别分布,但在椎管狭窄患者中患有糖尿病的比例明显增高。在对 SPORT (Spine Patient Outcomes Research trial) 的二次评估中同样发现,椎间盘退变合并糖尿病患者发生其他诸如高血压、中风等合并症的比例显著高于非糖尿病患者^[48]。Anekstein 等^[49]认为,糖尿病也是椎管狭窄的易感因素之一。孙浩林等^[50]对近 10 年行手术治疗的 575 例(年龄 40~70 岁)腰椎间盘突出症患者回顾性研究发现,腰椎间盘突出症患者合并 2 型糖尿病的比例,显著高于同期、同年龄段手术治疗的非腰椎间盘突出症患者(包括拇外翻、腕管综合征、肘管综合征和腱鞘囊肿等 219 例患者,对照组),也高于同地区同年龄段 2 型糖尿病的发病率。Sakellariadis 等^[8,9]在分别对颈椎间盘突出和腰椎间盘突出患者的前瞻性研究后也指出,在 3 个月的随访期内两者结果相似。Bendo 等^[51]的研究显示,糖尿病患者行融合手术的效果和并发症与非糖尿病患者类似。但 Arillzon 等^[52]在年龄大于 65 岁的老年患者中也做了类似的研究。他们认为老年糖尿病患者术前疼痛更加明显,更易发生神经源性跛行、肌无力及麻木等症状,尽管术后疼痛明显缓解,但非糖尿病患者术后满意度明显高于糖尿病患者。Mobbs 等^[53]发现糖尿病患者术后椎间盘突出复发率达 28%,远高于一般患者的 3.5%。Srikanthan 等^[54]对美国中年人糖尿病与骨的力学改变研究中发现椎间盘退变在糖尿病患者比非糖尿病患者中比例显著增高。

4 小结

糖尿病作为一种全身代谢性疾病,主要是通过对椎间盘细胞和外基质的营养代谢产生重要影响,其途径包括糖尿病本身导致体内营养和代谢废物浓度改变及糖尿病并发症加重对其对椎间盘组织代谢影响。但很多具体机制及其相关性还有待研究。

5 参考文献

1. Guariguata L, Whiting D, Weil C, et al. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): 322-332.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(2): 228-236.
3. Samartzis D, Karppinen J, Chan D, et al. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population-based study [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(20): 1488-1496.
4. Wang Y, Videman T, Battie MC. Lumbar vertebral endplate lesions: prevalence, classification, and association with age [J]. Spine, 2012, 37(12): 1432-1439.
5. Williams FM, Popham M, Sambrook PN, et al. Progression of lumbar disc degeneration over a decade: a heritability study [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(7): 1203-1207.
6. Jiang L, Yuan F, Yin X, et al. Responses and adaptations of intervertebral disc cells to micro environmental stress: a possible central role of autophagy in the adaptive mechanism [J]. Connect Tissue Res, 2014, 55(5-6): 311-321.
7. Battie MC, Videman T, Levälahti EC. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study [J]. Spine, 2008, 33(25): 2801-2808.
8. Sakellariadis N. The influence of diabetes mellitus on lumbar intervertebral disk herniation [J]. Surg Neurol, 2006, 66(2): 152-154.
9. Sakellariadis N, Androulis A. Influence of diabetes mellitus on cervical intervertebral disc herniation [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110(8): 810-812.
10. Hughes SP, Freemont AJ, Hukins DW, et al. The pathogenesis of degeneration of the intervertebral disc and emerging therapies in the management of back pain [J]. J Bone Joint Surg, 2012, 94(25): 1298-1304.
11. Piccirilli M, Tarantino R, Anichini G, et al. Multiple disc herniations in a type II diabetic patient: case report and review of the literature [J]. Neurosurg Sci, 2008, 52(3): 83-85.
12. Hamann C, Kirschner S, Gunther KP, et al. Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(2): 297-305.
13. 何勇, 范顺武. 糖尿病对腰椎间盘退变的影响 [D]. 浙江大学医学院, 2010.
14. Urban JP, Smith S, Fairbank JC. Nutrition of the intervertebral disc [J]. Spine, 2004, 29(13): 2700-2709.
15. Shirazi-Adl A, Taheri M, Urban JP. Analysis of cell viability in intervertebral disc: effect of end plate permeability on cell population [J]. J Biomech, 2010, 43(7): 1330-1336.
16. Kong CG, Park JB, Kim MS, et al. High glucose accelerates

- autophagy in adult rat intervertebral disc cells [J]. *Asian Spine*, 2014, 8(25): 543–548.
17. 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.
 18. Jazini E, Sharan AD, Morse LJ, et al. Alterations in T2 relaxation magnetic resonance imaging of the ovine intervertebral disc due to nonenzymatic glycation [J]. *Spine*, 2012, 37(3): 209–215.
 19. Karim L, Tang SY, Sroga GE. Vashishth differences in non-enzymatic glycation and collagen cross-links between human cortical and cancellous bone[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(9): 2441–2447.
 20. 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.
 21. Cai W, Ramdas M, Zhu L, et al. Oral advanced glycation end products(AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor and sirtuin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(39): 15888–15893.
 22. Kialli C, Chen L, Lee V, et al. Identification of the motifs and amino acids in aggrecan G1 and G2 domains involved in product secretion [J]. *Biochemist*, 2003, 42(23): 7226–7237.
 23. Hoyland JA, Freemom AJ. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs [J]. *Molpathol*, 2002, 55(2): 91–97.
 24. Monnier VM, Sun W, Sell DR, et al. Glucose pane: a poorly understood ad-vanced glycation end product of growing importance for diabetes and its complications[J]. *Clin Chem LabMed*, 2014, 52(1): 21–32.
 25. Ng SC, Weiss JB, Quennel R, et al. Abnormal connective tissue degrading enzyme patterns in prolapsed intervertebra discs[J]. *Spine*, 1986, 11(12): 695–701.
 26. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1 [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(12): 1610–1616.
 27. Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, et al. SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinase is associated with intervertebral disc degradation and resorption[J]. *Eur Spine J*, 2002, 11(3): 308–320.
 28. Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 human intervertebral discs [J]. *Spine*, 1996, 21(1): 1–8.
 29. Kauppi LI, Penttilä A, Karhunen PJ, et al. Lumbar disc degeneration and atherosclerosis of the abdominal aorta [J]. *Spine*, 1994, 19(8): 923–929.
 30. Chen XG, Hu XY, Zhou XQ, et al. The effect of lipid levels on the lumbar disc herniation[J]. *Chin Med Pract*, 2011, 15(19): 165–166.
 31. 王倩倩, 吴成爱, 张砚卓, 等. 血脂水平升高与颈椎间盘突出关系: 病例对照研究[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(8): 628–631.
 32. Xu Qiang, Yu Sheng bo, Tang Wei, et al. Research and analysis of lumbar bone mineral density with QCT in adult male of Han nationality in Dalian area [J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2009, 15(3): 290–297.
 33. Fu X, Ma X, Lu H, et al. Associations of fat mass and fat distribution with bone mineral density in pre-and post-menopausal Chinese women[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(1): 113–119.
 34. Wang Wei, Kong Lingyi, Li Jialu, et al. relationships between Age, Bone Mineral Density and the Muscle Density Measured by Quantitativdge CT[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2011, 19(12): 903–908.
 35. 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, 6: 631–635, 643.
 36. Ziv I, Moskowitz RW, Kraise I, et al. Physicochemical properties of the aging and dlabetic sand rat Vertebral disc[J]. *J Orthop Res*, 1992, 10(2): 205–210.
 37. 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.
 38. 陈森, 徐振华, 贾吉光, 等. 糖尿病大鼠终板微血管改变与髓核细胞凋亡的关系[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2008, 29 (5): 584–586, 591.
 39. Wang Y, Videman T, Battie MC. ISSLS prize winner: Lumbar vertebral endplate lesion: association with disc degeneration and back history[J]. *Spine*, 2012, 37(17): 1490–1496.
 40. Gruber HE, Gordon B, Williams C, et al. Vertebral endplate and disc changes in the aging sand rat lumbar spine: cross-sectional analyses of a large male and female population [J]. *Spine*, 2007, 32(23): 2529–2536.
 41. 彭宝淦, 贾连顺, 施纪, 等. 软骨终板骨化在椎间盘退变过程中的作用机理[J]. *中国矫形外科杂志*, 2000, 7(2): 147–150.
 42. 彭宝淦, 侯树勋, 贾连顺, 等. 颈椎软骨终板骨化与颈椎间盘退变和椎体骨赘形成的关系[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2001, 11(6): 340–342.
 43. Illien-Junger S, Grosjean F, Laudier DM, et al. Combined anti-inflammatory and anti-age drug treatments have a protective effect on intervertebral discs in mice with diabetes. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64302.
 44. Vos PA, Mastbergen SC, Huisman AM, et al. In end stage osteoarthritis, cartilage tissue pentosidine levels are inversely related to parameters of cartilage damage [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(2): 233–240.
 45. Ishihara H, Urban JP. Effects of low oxygen concentrations

- and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc [J]. Orthop Res, 1999, 17(5): 829-835.
46. Tolosa MJ, Chuguransky SR, Sedlinsky C, et al. Insulin-deficient diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells: preventive effects of metformin [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(1): 177-186.
47. Lotan R, Oron A, Anekstein Y, et al. Lumbar stenosis and systemic diseases: is there any relevance[J]? Spinal Disord Tech, 2008, 21(5): 247-251.
48. Freedman MK, Hilibrand AS, Blood EA, et al. The impact of diabetes on the outcomes of surgical and nonsurgical treatment of patients in the spine patient outcomes research trial[J]. Spine(P11ila Pa 1976), 2011, 36(2): 290-307.
49. 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, 2010, 12(1): 16-20.
50. 孙浩林, 李淳德, 王诗军, 等. 2 型糖尿病对腰椎间盘突出症影响的回顾性分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2011, 8(5): 696-698.
51. Bendo JA, Spivak J, Moskovich R, et al. Instrumented posterior arthrodesis of the lumbar spine in patients with diabetes mellitus [J]. Orthop(Belle Mead NJ), 2000, 29(13): 617-620.
52. Arillzon Z, Adunsky A, Fidelman Z, et al. Outcomes of decompression surgery for lumbar Spinal Stenosis in elderly diabetic patients[J]. Eur Spine J, 2004, 13(1): 32-37.
53. Mobbs RJ, Newcombe RL, Chandran KN. Lumbar discectomy and the diabetic patient: incidence and outcome [J]. Clin Neurosci, 2001, 8(1): 10-13.
54. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, et al. Insulin resistance and bone strength. Findings from the study of midlife in the United States[J]. J Bone Miner Res, 2013, 29(4): 796-803.

(收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-07-21)

(本文编辑 彭向峰)

消息

欢迎订阅 2016 年《中国脊柱脊髓杂志》

《中国脊柱脊髓杂志》是由国家卫生和计划生育委员会主管,中国康复医学会与中日友好医院主办,目前国内唯一以脊柱脊髓为内容的国家级医学核心期刊。及时反映国内外脊柱脊髓领域的科研动态、发展方向、技术水平,为临床医疗、康复及基础研究工作者提供学术交流场所。读者对象为从事脊柱外科、骨科、神经科、康复科、肿瘤科、泌尿科、放射科、基础研究及生物医学工程等及相关学科的专业人员。

本刊为中国科技信息中心“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”,中科院中国科学计量评价研究中心“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”,入选北京大学“中文核心期刊要目总览”,已分别入编 Chinainfo(中国信息)网络资源系统(万方数据)及以中国学术期刊光盘版为基础的中国期刊网(中国知网),影响因子名列前茅。

2016 年本刊仍为月刊,大 16 开,正文 96 页,每月 25 日出版。全册铜版纸彩色印刷。每册定价 20 元,全年 240 元。全国各地邮局均可订阅,邮发代号 82-457。国外读者订阅请与中国国际图书贸易总公司中文报刊科联系(100044,北京市车公庄西路 35 号),代号:BM6688。

本刊经理部可随时为国内外读者代办邮购(免邮寄费)。地址:北京市朝阳区樱花园东街中日友好医院内,邮编:100029。经理部电话:(010)84205510。