

椎间盘退行性变机制的研究进展

俞佳斌¹, 王 宸^{2*}, 马雪倩³, 郭玉冬², 王善正²

1. 东南大学医学院临床医学系, 江苏 210009

2. 东南大学附属中大医院骨科, 江苏 210009

3. 浙江大学医学院临床医学系, 浙江 310029

【关键词】椎间盘退行性变; 细胞学; 生物力学; 综述文献

【中图分类号】R 681.5 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2017)06-0374-06

【DOI】10.3969/j.issn.1672-2957.2017.06.013

Research progress in mechanism for intervertebral disc degeneration

YU Jia-bin¹, WANG Chen^{2*}, MA Xue-qian³, GUO Yu-dong², WANG Shan-zheng²

1. Department of Clinical Medicine, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

2. Department of orthopaedics, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

3. Department of Clinical Medicine, Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310029, Zhejiang, China

【Key Words】Intervertebral disc degeneration; Cytology; Biomechanics; Review literature

J Spinal Surg, 2017, 15(6): 374-379

椎间盘是脊柱中连接两个相邻椎体的纤维软骨盘, 其中央部为富含弹性胶状物质的髓核, 周围部是由多层纤维软骨环按同心圆排列而成的纤维环。椎间盘具有承受压力、缓冲震荡冲击、保护脊髓等作用。椎间盘退行性变(IDD)会引起一系列的临床症状, 是引起下腰痛最主要的原因之一。一直以来, 研究者们对引起IDD的过程不断进行观察与造模, 目前也已有大量的IDD过程与机制的研究^[1-2]。总体而言, IDD是在椎间盘组织内髓核细胞数目减少、细胞外基质成分改变、局部调节及炎性小分子影响等因素综合作用下所致, 除此之外, 也有部分研究认为, 这一病变与生物力学、氧化应激及血管增生等因素有关。本文就近年来针对IDD机制的研究作如下综述。

1 IDD的形态学及影像学改变

IDD形态学上先后表现为组织的脱水, 进而纤维环出现裂隙, 终板软骨的骨化, 纤维环断裂以及最终髓核的脱出^[1]。并且在这个过程中, 为髓核供

能的物质交换通道变狭窄, 营养物质与代谢产物的交换受阻, 产生恶性循环, 加重了纤维环的裂隙与萎缩, 进一步降低对髓核的约束作用, 也促进髓核从纤维环中脱出^[2]。目前, 影像学MRI技术可在退变较早期发现病变, 其早期主要为T1加权像纤维环高信号表现, 显示出纤维环撕裂的影像, 而T2加权像髓核区域呈现低信号, 显示出萎缩与脱水。到了退变后期, 椎间盘稳定性下降, 形态发生改变, 上述T1加权像与T2加权像的改变均加重。完全退化后, 可出现“黑间盘”样表现, 并由于终板软骨骨化等, 可见周围有骨赘形成^[3]。

2 IDD的机制

2.1 髓核内细胞减少

椎间盘髓核细胞的减少目前被认为是IDD的主要原因, 也是最直接原因。虽然具体机制还并不明确, 但总结现有的文献, 认为细胞数目减少主要因为细胞凋亡、细胞自噬及细胞增殖能力降低。

2.1.1 细胞凋亡

Wang等^[4]研究发现, 退变的椎间盘组织中与凋亡相关的Fas蛋白及受体的表达显著高于未退变组织。王栋琪等^[5]的实验表明, IDD患者与常人相比,

基金项目: 国家自然科学基金(81572188)

作者简介: 俞佳斌(1992—), 硕士在读, 医师; jiabinyumed@163.com

*通信作者: 王 宸 101008139@seu.edu.cn

前者的椎间盘细胞密度明显降低,并且在髓核组织中发现Bax和Caspase-3的表达也显著高于常人,认为髓核细胞的减少与Bax诱导的细胞凋亡有关。近年来,越来越多的学者从基因层面入手,探究IDD患者的病理变化及治疗靶点。Kim等^[6]研究发现,髓核细胞的凋亡与端粒的降解有关,并发现这一过程是通过p53-p21-pRB通路的激活完成的。除此之外,microRNA作为细胞核中重要的调节因子,也在IDD的病变过程中起到了一定的作用。Zhang等^[7]研究表明,miR210的下调会通过调节相关分子而激活Fas蛋白诱导的凋亡通路。Wang等^[8]发现miR138可以在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的诱导下上调,并与TNF- α 共同作用激活SIRT1-PTEN-PI3K-Akt信号通路,最终激活Caspase-3,导致细胞程序性凋亡。Ma等^[9]发现,在中国人群的髓核细胞中,某些基因序列的改变会通过调节miR125a的水平而起到促进或抑制凋亡的作用。目前,因细胞凋亡的增强而导致IDD的发生与发展得到多数学者的认可,诸多分子层面的研究成果也提示小分子物质及干细胞的补充替代治疗将成为未来治疗IDD的主流方式,但还需更深入的机制探索以及临床试验。

2.1.2 细胞自噬

自噬是广泛存在于真核细胞生物体内的一种分解代谢途径,可分解细胞中受损的细胞器及生物大分子,对分解产物重新利用^[10]。正常水平的自噬作用可以保护细胞免受体内外一定程度的应激损伤,维持细胞内外环境的稳态,但过度激活的自噬作用会对机体造成损伤^[10-11]。有学者认为自噬与包括IDD在内的多种退行性疾病的发生、发展有关。研究发现,在IDD的模型或患者中,髓核微环境的氧化应激^[12],异常压力负荷^[13],酸性环境^[14],炎症因子刺激^[15]及高糖高渗环境^[16]等因素均可激活髓核细胞的自噬活动。但自噬对IDD的发展究竟是促进还是抑制作用却还存在较大争议。Chen等^[12]利用过氧化氢(H_2O_2)刺激鼠髓核细胞,发现细胞的凋亡及自噬现象都被激活,而抑制自噬之后细胞凋亡也下降,因此,认为控制髓核细胞的自噬可以减少细胞的凋亡,从而延缓IDD的进展。有研究在糖尿病大鼠的IDD模型中发现了高水平的自噬现象,并且抑制自噬可以延缓IDD的发生,表明自噬可能在高糖状态下参与IDD的发展^[10,16]。然而也有研究得出相反的结论,Wang等^[15]发现,利用白藜芦醇可以激活髓核细胞自噬作用,后者抑制TNF- α 以及基质金属蛋白酶-13(MMP-13)等炎症因子的表达,

而达到在炎症状态下对髓核细胞的保护作用。Xu等^[14]的实验发现,间接循环机械张力持续作用于大鼠的软骨终板可致使其发生钙化,此时检测自噬作用水平较低,而在加入自噬激活剂后则可逆转这一现象,因此认为自噬作用对由生物力学因素诱导的终板损伤具有一定的保护作用。

总体而言,自噬作用在IDD的发生、发展中起着一定的作用,但其具体机制和作用方式颇具争议,这也是目前的研究热点。但有理由认为,自噬作用的诱导或抑制可能成为治疗IDD的新策略。自噬相关小分子也有望作为IDD的生物标记物在其诊断过程中发挥作用。

2.1.3 细胞增殖能力降低

细胞增殖能力的降低在一定程度上促进了髓核细胞的减少与IDD的进展^[17]。一方面,随着年龄的增长,增殖能力下降为必然趋势;另一方面,多种内外环境的刺激(如氧化应激等)会加速细胞的衰老,降低细胞的多种功能,包括增殖能力。体外实验发现,IDD患者椎间盘中分离出的髓核细胞的增殖能力明显低于常人,并有学者进一步探索发现,IDD患者椎间盘髓核细胞中端粒酶的活性下降,提示其细胞的衰老过程加速^[18]。而许多衰老的细胞对有丝分裂原的反应性降低,DNA合成及异常DNA修复能力下降,并有p53/p21等基因的过表达,导致细胞周期停滞,不能进入间隙期,增殖能力下降,长此以往将加剧髓核细胞的减少,促进IDD的发生发展^[18-19]。

2.2 细胞外基质(ECM)成分改变

除了细胞成分以外,椎间盘中还含有大量的ECM成分,一半以上是由胶原分子构成。纤维环中ECM主要是I型胶原,可以起到传递张力、缓冲外力的作用;髓核ECM则主要含II型胶原,其中含有大量的糖胺多糖,两者共同构成椎间盘的ECM成分。糖胺多糖可以与水分结合,具有较强的储水、保水能力,并且由于II型胶原分子的结构特性,使髓核外基质具有一定的弹性,起到抗压和缓冲的作用^[1]。目前,ECM成分的改变已被大多数学者认同为促使IDD的机制之一。在IDD的过程中,胶原纤维及糖胺多糖的含量都发生着改变。Nerlich等^[20]发现,在退行性变早期,椎间盘组织中的I型、II型胶原均有所增加,提示早期IDD有自体代偿修复的过程。而随着退行性变的发展与加重,纤维环组织中的I型胶原及髓核中的II型胶原均有所减少,与此同时,I型胶原在髓核组织的表达增多。胶原

分布与含量的改变使得椎间盘抗压和缓冲外力的能力下降,纤维环对髓核的约束能力也受到影响。除此之外,糖胺多糖的含量也明显减少,储水、保水能力降低,使髓核内营养物质的运输及代谢废物的排泄受到影响,加快IDD的过程^[21-22]。

2.3 炎性介质的作用

炎性介质参与着多种急慢性疾病的发生和发展,一直以来都是学界的研究热点。髓核组织炎性介质的过度活跃也具有促进IDD的效应,如白介素(IL)、TNF等。研究表明,IL-6、IL-8的积累会通过级联反应趋化白细胞聚集,释放酸性水解酶类,并且IL-8可以诱发痛觉过敏,进而加重患者的疼痛症状^[23]。Ji等^[24]研究发现,miR98的下调可以激活IL-6/STAT3通路,促使IDD的发生。TNF- α 可以通过促使MMPs等的合成增加、促进炎症反应以及抑制ECM的产生等途径促进IDD的发生^[25],并可促使痛觉神经和血管长入椎间盘组织,产生或加重临床症状^[26]。Wang等^[27]的研究表明,IL-1作为一种关键的致炎因子,和TNF- α 协同作用,可以调节结合蛋白多糖的表达,并通过上调含血小板凝血酶敏感蛋白的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)的含量,对前者进行降解。此外,也有研究对其他致炎因子进行探索,如一氧化氮(NO)、白三烯B₄(LTB₄)、前列腺素等。正常情况下,椎间盘本身可以产生适量的NO,但在IDD模型中,NO的含量更高,并且发现生物力学因素可以提高NO合成酶的活性,致使更多的NO被产生并积累,加速IDD^[28]。对这些物质促使IDD的机制并不是很明确,但大多研究都比较认可IDD与炎性介质相关的炎症反应有关,未来控制炎症的治疗手段以及利用生物技术作用于特定炎性因子有望在IDD诊治中起到作用。

2.4 ECM合成分解代谢失衡

正常情况下,椎间盘中各种基质成分的稳定是建立在局部合成代谢和分解代谢平衡的前提下的^[29],合成与分解代谢的不平衡是使椎间盘ECM成分改变,引起IDD的重要因素。目前公认的促进合成代谢的小分子有骨形态发生蛋白(BMPs)、生长因子类物质,包括胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等^[26-27];促进分解代谢的分子有TNF- α 、IL类(IL-1、IL-6)、蛋白聚糖酶、MMP等^[20, 28]。

MMP属于蛋白水解酶,它是水解ECM的主要成分,对胶原蛋白的水解作用尤其强,在生理状况下可水解老化及受损的ECM成分。在退变的椎间盘

组织中,其表达量相对正常组织大幅度升高,尤其是MMP-3、7、9、13^[32]。MMP的过度激活会使组织的基质成分被大量降解,蛋白成分严重变形被认为是促使IDD发生的重要因素之一^[33]。Xu等^[34]实验表明,miR133a的下调会诱导椎间盘组织中MMP-9上升,后者异常分解II型胶原而促进IDD的发生。Li等^[35]发现,下调的miR27b会通过类似的机制诱导生成大量MMP-13,从而水解II型胶原。在生理状态下,椎间盘组织中存在金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs),对MMP起到抑制作用,防止ECM过度分解,两者处于动态平衡状态。而当MMP被异常激活,同时增多的TIMPs不足以维持合成与分解代谢之间的平衡时,会引起椎间盘组织的退变或使原有病变进一步加重^[36]。此外,TIMPs对其他促进分解代谢的因子也有一定的作用。蛋白聚糖酶存在于椎间盘组织中,具有与MMP类似的降解作用,Yan等^[37]发现,TIMP3对蛋白聚糖酶具有抑制作用,在发生退变的组织中,两者的平衡也被严重破坏。以上研究表明,TIMPs可以作为一个重要的治疗靶点,在IDD的生物学治疗中发挥效应。近几年兴起的治疗IDD的生物学方法,就包括将多种活性小分子注入椎间盘中,或将相关基因转入,已取得一定的疗效,但仍有许多问题待解决。

2.5 其他机制

2.5.1 血管增生

从胚胎发育期直至出生后2年左右,人体的纤维环及软骨终板内都有血管分布。在正常成年人的椎间盘中,只有最外层的纤维环中有小的毛细血管,内部组织依靠组织间的渗透作用达到营养的目的^[20]。David等^[38]研究表明,退变的椎间盘组织中血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF)等具有促进血管生成的物质表达量增高,并相应地存在血管的增生,认为血管增生对IDD的预后有负面的影响,提出应尽可能避免这种现象的发生。然而血管长入对退变椎间盘的影响及作用,研究人员的观点并不一致。Salo等^[39]的研究发现,IDD时椎间盘中大量表达的VEGF-A、C、D具有促进血管和淋巴管长入椎间盘组织的作用,可以促进组织的修复与重建,有利于改善IDD的发展。综合目前的研究,有理由认为,控制椎间盘中血管过度增生有利于预防IDD的发生以及改善预后。然而如前所述,目前关于椎间盘中血管对IDD的影响及机制还存在争议,因此对于血管增生的“合理程度”还需进一步研究,过度的增生必将导致负面的影响。

2.5.2 生物力学因素

有学者利用动物模型对造成IDD的生物力学因素进行探究,认为外伤、长期异常外力作用是IDD重要的使动因素之一^[40]。Kim等^[41]利用剪切力持续作用于大鼠椎间盘,造成髓核组织的减少及纤维环的破坏。Paul等^[42]在体外利用山羊腰椎椎间盘组织,低负荷条件下培养,造成其细胞活性及密度的降低,出现退化表现。另有研究发现,不对称压力施加于动物模型时,可诱导椎间盘纤维环细胞的程序性死亡,表现为组织蛋白多糖表达降低,细胞内Caspase-3表达上调,分解ECM物质含量上升等^[43]。Ding等^[44]也发现,对椎间盘组织的持续压缩会诱导细胞内的线粒体凋亡途径的激活,促进IDD的发生。

2.5.3 氧化应激因素

氧化应激是指正常组织受到各种内源性或外源性应激刺激后,细胞内的活性氧自由基(ROS)的产生与代谢失调,大量堆积的过程。过量ROS具有细胞毒性,可以对细胞及组织造成多种损伤。近年来,越来越多的学者将目光聚集在氧化应激因素引起IDD的机制上,并成为研究热点,并有望通过干预此途径而抑制IDD的发生发展。

正常情况下,机体可产生适量的ROS,与其代谢酶,如过氧化物歧化酶(SOD)相互平衡。而随着年龄的增长,ROS代谢酶的含量会自发性地逐渐减少,也进一步促进了ROS在细胞内的堆积^[45]。在IDD的患者与动物模型中,研究人员发现其血液和髓核细胞中NO、H₂O₂、丙二醛等ROS含量与年龄呈正相关,SOD等物质的含量则随着年龄的增长而逐渐下降,提示ROS很可能促进IDD的发生^[42-43]。氧化应激产物可以通过多种机制对细胞和组织造成损伤,包括诱导线粒体衰竭、破坏细胞内钙离子的稳态、DNA损伤、使谷胱甘肽耗竭等^[47]。Park等^[48]通过动物实验证明,细胞内外的高糖环境(如糖尿病)可以持续诱导氧化应激效应的产生,通过线粒体途径促进椎间盘细胞发生自噬,并且这种效应与刺激的时间和剂量呈正相关。Chen等^[49]对椎间盘细胞中H₂O₂损伤细胞的机制进行探究,发现其可以通过ERK/m-TOR信号通路促进椎间盘细胞自噬的发生,也可以通过线粒体途径诱导细胞凋亡。随后另有实验室发现,H₂O₂可以通过ATM-Chk2-p53-p21WAF1-pRb这一信号通路对椎间盘细胞DNA造成损伤,导致细胞周期停滞在G1期并影响细胞的增殖^[50]。

氧化应激的过程存在于机体的各个组织与不同

生命阶段,过量ROS的堆积通过造成椎间盘细胞的死亡而促进IDD的发生与发展。而鉴于机体内氧化与抗氧化系统的特殊性与相对的独立性,故在此处单独列述。增强或补充抗氧化系统的分子有助于预防和治疗IDD,而降低体内外的氧化应激因素也是重要的方式,如前所述,糖尿病患者的高糖内环境可持续诱发椎间盘细胞的损伤,因此,严格控制血糖对于糖尿病并发IDD的患者至关重要。然而目前对于氧化应激因素的研究大多还停留在基础实验阶段,将其用于临床治疗还有待进一步研发。但不可否认的是,调控机体氧化与抗氧化系统的平衡将成为未来的研究热点以及治疗靶点之一。

3 结 语

IDD的机制十分复杂,引起退变的因素很多又互相影响,比如MMP过度激活会使组织ECM成分被大量降解,ECM中胶原的减少使得椎间盘的抗压和缓冲外力的能力下降,纤维环对髓核的约束能力也受到影响,而ECM中糖胺多糖的含量减少又导致储水、保水能力降低,使髓核内营养物质的运输及代谢废物的排泄受到影响,加快IDD的过程。因此在预防和治疗IDD时不能从单一的方面入手,应该考虑到各个会影响IDD的因素。而随着对IDD研究的不断深入,学者在找到更多基因、分子层面的机制的同时,也应更多地结合临床治疗。近年来,IDD的生物学治疗开始在各大医疗中心逐渐兴起,包括生物活性物质的补充、基因治疗以及干细胞移植等,尽管取得了部分疗效,但疗效的持久性以及副作用也是需要重点关注的问题,这更是未来关于IDD相关研究的热点。有理由认为,随着IDD机制的基础及临床研究的逐渐深入,预防和治疗IDD的水平将不断提高。

参考文献

- [1] 徐涛涛,廖菲,金红婷,等.椎间盘退变与细胞死亡的相关研究进展[J].中国骨伤,2015,28(7): 673-678.
- [2] 孟祥宇,夏建龙,杨挺,等.椎间盘退变的机制及修复[J].中国组织工程研究,2015,19(11): 1768-1773.
- [3] Gullbrand SE, Ashinsky BG, Martin JT, et al. Correlations between quantitative T2 and T1ρ MRI, mechanical properties and biochemical composition in a rabbit lumbar intervertebral disc degeneration model[J]. J Orthop Res, 2016, 34(8): 1382-1388.

- [4] Wang F, Jiang JM, Deng CH, et al. Expression of Fas receptor and apoptosis in vertebral endplates with degenerative disc diseases categorized as Modic type I or II [J]. *Injury*, 2011, 42(8): 790-795.
- [5] 王栋琪, 刘森, 宋焕瑾, 等. 人退变腰椎间盘中细胞凋亡与Bax及半胱氨酸蛋白酶蛋白3基因的表达[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22(4): 421-425.
- [6] Kim KW, Chung HN, Ha KY, et al. Senescence mechanisms of nucleus pulposus chondrocytes in human intervertebral discs [J]. *Spine J*, 2009, 9(8): 658-666.
- [7] Zhang DY, Wang ZJ, Yu YB, et al. Role of microRNA-210 in human intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2349-2354.
- [8] Wang B, Wang D, Yan T, et al. MiR-138-5p promotes TNF- α -induced apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting SIRT1 through PTEN/PI3K/Akt signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 345(2): 199-205.
- [9] Ma JF, Zang LN, Xi YM, et al. MiR-125a rs12976445 polymorphism is associated with the apoptosis status of nucleus pulposus cells and the risk of intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(1): 295-305.
- [10] Ding F, Shao ZW, Xiong LM. Cell death in intervertebral disc degeneration [J]. *Apoptosis*, 2013, 18(7): 777-785.
- [11] 敖鹏, 殷嫦嫦, 吴添龙, 等. 自噬与椎间盘退变关系的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2016, 38(11): 1382-1390.
- [12] Chen JW, Ni BB, Li B, et al. The responses of autophagy and apoptosis to oxidative stress in nucleus pulposus cells: implications for disc degeneration [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(4): 1175-1189.
- [13] Xu HG. Autophagy protects endplate chondrocytes from intermittent cyclic mechanical tension induced calcification [J]. *Bone*, 2015, 75: 242-243.
- [14] Wu W, Zhang X, Hu X, et al. Lactate down-regulates matrix synthesis and promotes apoptosis and autophagy in rat nucleus pulposus cells [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(2): 253-261.
- [15] Wang XH, Zhu L, Hong X, et al. Resveratrol attenuated TNF- α -induced MMP-3 expression in human nucleus pulposus cells by activating autophagy via AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2016, 241(8): 848-853.
- [16] 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.
- [17] 谢健, 吴承亮. 氧化应激诱导椎间盘细胞衰老研究进展 [J]. *中医学报*, 2014, 29(2): 295-299.
- [18] Feng C, Liu H, Yang M, et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(13): 1674-1684.
- [19] Wang F, Cai F, Shi R, et al. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3): 398-408.
- [20] Nerlich AG, Schaaf R, Wälchli B, et al. Temporo-spatial distribution of blood vessels in human lumbar intervertebral discs [J]. *Eur Spine J*, 2007, 16(4): 547-555.
- [21] Solovieva S, Noponen N, Männikkö M, et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32(16): 1700-1705.
- [22] Cho H, Holt DC, Smith R, et al. The effects of platelet-rich plasma on halting the progression in porcine intervertebral disc degeneration [J]. *Artif Organs*, 2016, 40(2): 190-195.
- [23] Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, et al. The molecular basis of intervertebral disc degeneration [J]. *Spine J*, 2013, 13(3): 318-330.
- [24] Ji ML, Lu J, Shi PL, et al. Dysregulated miR-98 contributes to extracellular matrix degradation by targeting IL-6/STAT3 signaling pathway in human intervertebral disc degeneration [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(4): 900-909.
- [25] 王海莹, 丁文元. 肿瘤坏死因子- α 在椎间盘细胞凋亡中的作用 [J]. *脊柱外科杂志*, 2015, 13(1): 56-59.
- [26] Wang WJ, Yu XH, Wang C, et al. MMPs and ADAMTSs in intervertebral disc degeneration [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 238-246.
- [27] Wang J, Markova D, Anderson DG, et al. TNF- α and IL-1 β promote a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif-5-mediated aggrecan degradation through syndecan-4 in intervertebral disc [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39738-39749.
- [28] 胡博, 张颖, 田野, 等. 炎症因子与椎间盘退变的关系研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24(7): 651-654.
- [29] Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, et al. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 4):

- 652-655.
- [30] Masuda K, Oegema TR Jr, An HS. Growth factors and treatment of intervertebral disc degeneration[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2004, 29(23): 2757-2769.
- [31] Séguin CA, Pilliar RM, Roughley PJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(17): 1940-1948.
- [32] Bachmeier BE, Iancu CM, Jochum M, et al. Matrix metalloproteinases in cancer: comparison of known and novel aspects of their inhibition as a therapeutic approach [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2005, 5(1): 149-163.
- [33] 马振江, 丁伟, 张凯, 等. 椎间盘退变的基因治疗[J]. 脊柱外科杂志, 2014, 12(4): 252-256.
- [34] Xu YQ, Zhang ZH, Zheng YF, et al. Dysregulated miR-133a mediates loss of type II collagen by directly targeting matrix metalloproteinase 9(MMP9) in human intervertebral disc degeneration[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(12): E717-724.
- [35] Li HR, Cui Q, Dong ZY, et al. Downregulation of miR-27b is involved in loss of type II collagen by directly targeting matrix metalloproteinase 13(MMP13) in human intervertebral disc degeneration[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(3): E116-123.
- [36] Bachmeier BE, Nerlich A, Mittermaier N, et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration[J]. Eur Spine J, 2009, 18(11): 1573-1586.
- [37] Li Y, Li K, Han X, et al. The imbalance between TIMP3 and matrix-degrading enzymes plays an important role in intervertebral disc degeneration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(3): 507-514.
- [38] David G, Ciurea AV, Iencean SM, et al. Angiogenesis in the degeneration of the lumbar intervertebral disc[J]. J Med Life, 2010, 3(2): 154-161.
- [39] Salo J, Kaigle Holm A, Indahl A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors coincide with blood vessel in-growth and reactive bone remodelling in experimental intervertebral disc degeneration[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(6): 1018-1026.
- [40] 白培鸿, 熊波, 房佐忠. 椎间盘退变的生物力学机制研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(19): 2939-2941.
- [41] Kim J, Yang SJ, Kim H, et al. Effect of shear force on intervertebral disc (IVD) degeneration: an *in vivo* rat study[J]. Ann Biomed Eng, 2012, 40(9): 1996-2004.
- [42] Paul CP, Zuiderbaan HA, Zandieh Doulabi B, et al. Simulated-physiological loading conditions preserve biological and mechanical properties of caprine lumbar intervertebral discs in *ex vivo* culture[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33147.
- [43] Walter BA, Korecki CL, Purmessur D, et al. Complex loading affects intervertebral disc mechanics and biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(8): 1011-1018.
- [44] Ding F, Shao ZW, Yang SH, et al. Role of mitochondrial pathway in compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells[J]. Apoptosis, 2012, 17(6): 579-590.
- [45] Vo NV, Hartman RA, Patil PR, et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs[J]. J Orthop Res, 2016, 34(8): 1289-1306.
- [46] Hou G, Lu H, Chen M, et al. Oxidative stress participates in age-related changes in rat lumbar intervertebral discs [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2014, 59(3): 665-669.
- [47] Cerella C, Coppola S, Maresca V, et al. Multiple mechanisms for hydrogen peroxide-induced apoptosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1171: 559-563.
- [48] Park EY, Park JB. High glucose-induced oxidative stress promotes autophagy through mitochondrial damage in rat notochordal cells[J]. Int Orthop, 2013, 37(12): 2507-2514.
- [49] Chen JW, Ni BB, Li B, et al. The responses of autophagy and apoptosis to oxidative stress in nucleus pulposus cells: implications for disc degeneration[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(4): 1175-1189.
- [50] Dimozi A, Mavrogonatou E, Sklirou A, et al. Oxidative stress inhibits the proliferation, induces premature senescence and promotes a catabolic phenotype in human nucleus pulposus intervertebral disc cells[J]. Eur Cell Mater, 2015, 30: 89-103.

(收稿日期: 2017-01-12)

(本文编辑: 张建芬)