

· 综述 ·

# 褪黑素在椎间盘退变中的研究进展

王以典, 郭旭东, 康继贺, 康学文\*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 甘肃兰州 730030)

**摘要:** 椎间盘退变是下腰痛的主要因素之一, 随着老年社会的到来, 其发病率逐年升高, 由于椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 致病因素众多, 其发病机制尚不清楚, 目前仍无有效治疗药物。褪黑素 (melatonin, MT) 作为松果体分泌的一种神经内分泌激素, 因其卓越的抗氧化应激、抗炎及抗细胞凋亡等作用在肿瘤、年龄相关性退行性疾病等领域有着广泛的研究, 本文就 MT 延缓 IDD 机制研究做一综述, 为后续相关研究提供参考。

**关键词:** 椎间盘退变, 褪黑素, 炎症, 凋亡, 细胞外基质

**中图分类号:** R681.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2022) 01-0052-06

**Research progress of melatonin in intervertebral disc degeneration // WANG Yi-dian, GUO Xu-dong, KANG Ji-he, KANG Xue-wen. Department of Orthopaedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Key Laboratory of Osteoarthritis of Gansu Province, Lanzhou 730030, China**

**Abstract:** Intervertebral disc degeneration (IDD) is one of the main reasons of low back pain. With the advent of the elderly society, its incidence is increasing year by year. Due to numerous pathogenic factors involving intervertebral disc degeneration, the pathogenesis is still unclear, and there is no effective drug for IDD. As a kind of neuroendocrine hormone secreted by pineal gland, melatonin (MT) has been widely studied in tumor, age-related degenerative diseases and so on because of its excellent anti-oxidation stress, anti-inflammatory and anti-apoptosis effects. This paper reviews the mechanism of MT to delay IDD and provides a reference for future research.

**Key words:** intervertebral disc degeneration, melatonin, inflammation, apoptosis, extracellular matrix

随着社会老龄化加重, 下腰痛的发生率逐年升高<sup>[1]</sup>, 流行病学发现, 约 40% 的腰痛由椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 引起<sup>[2]</sup>。椎间盘退变疾病可致患者劳动能力丧失, 甚至发展为慢性残疾, 给个人和社会带来严重的经济负担<sup>[3]</sup>。目前研究认为, 遗传易感性、衰老、创伤、吸烟等与 IDD 密切相关<sup>[4-7]</sup>。褪黑素 (melatonin, MT) 是一种主要由松果体分泌的神经内分泌激素<sup>[8]</sup>, 具有抗炎、抗氧化应激及抑制细胞凋亡等功能<sup>[8-10]</sup>, 在人体生理功能调节中扮演着重要角色。最近, 不少中外学者发现 MT 能通过保护细胞功能及抑制细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解有效延缓 IDD 进程。因此, 本文就 MT 在 IDD 的应用研究做一综述, 为相关研究提供参考。

椎间盘介于上下两个椎体之间, 主要由髓核 (nucleus pulposus, NP)、纤维环 (annulus fibrosus, AF) 及软骨终板 (cartilaginous endplate, CEP) 三个部分组成, 有缓冲脊柱压力等作用<sup>[11]</sup>。正常的 NP 是一种凝胶状的高水分组织, 主要由 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖组成<sup>[11, 12]</sup>。NP 细胞作为 NP 内的主要功能细胞, 对维持 NP 的微环境稳态和正常功能至关重要, 其功能和数量的下降直接促进了 IDD 的发生发展<sup>[13, 14]</sup>。AF 分为内外两层, 外层主要由成纤维细胞组成, 产生 I 型胶原蛋白, 内层的细胞类似软骨细胞, 主要产生 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖, AF 的完整性是维持椎间盘内压的必要条件<sup>[15, 16]</sup>。CEP 位于椎间盘两端, 覆盖于上下两侧的椎骨, 是椎间盘营养物质和代谢废物运输的主要途径<sup>[17, 18]</sup>。

## 1 椎间盘结构和功能概述

## 2 椎间盘退变可能的发病机制

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.10

作者简介: 王以典, 硕士研究生, 研究方向: 脊髓损伤及椎间盘退变, (电话)18893914803, (电子信箱)wangyd19@lzu.edu.cn

\* 通信作者: 康学文, (电话)13919026469, (电子信箱)ery\_kangxw@lzu.edu.cn

IDD 是一个复杂的过程,其发病机制至今尚未阐明。在椎间盘退变过程中, NP 细胞衰老、凋亡, ECM 降解, AF 结构紊乱, CEP 钙化及微骨折等多种表型变化参与其中<sup>[19]</sup>。针对这些变化,有人提出了两种假说:第一种假说认为异常的机械应力首先造成椎间盘损伤,如 AF 微裂隙,导致椎间盘失去完整性,使 NP 细胞生存环境发生异常改变,引起功能及数量下降,从而导致 IDD<sup>[20]</sup>。另一种假说认为退变首先起自 CEP 钙化或微骨折导致的营养运输功能障碍,使椎间盘细胞营养供给不足,功能细胞数量减少,最终引起椎间盘功能障碍<sup>[21-22]</sup>。然而目前研究表明遗传易感性在 IDD 发生及发展中同样扮演着至关重要的角色<sup>[23]</sup>。因此,IDD 可能是由“双重打击”造成的。第一次来自遗传易感性导致的椎间盘结构异常,在此基础上,由于环境、生理及生物等多种因素引起椎间盘微环境异常及细胞功能障碍,使合成代谢与分解代谢失衡形成第二次打击,最终导致 IDD。

### 3 褪黑素的基本生理特性

MT 的化学成分为 N-乙酰-5-甲氧基色胺,最早于 1958 年由 Aaron Lerner 从牛松果体中发现并分离<sup>[24]</sup>,除松果体外,胃肠道、骨髓等局部也有分泌<sup>[25, 26]</sup>。MT 经过多步酶促反应合成,首先色氨酸经色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)和芳香族氨基酸脱羧酶(aromatic amino acid decarboxylase, AADC)的羟化脱羧作用生成 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)。随后,5-HT 在松果体内经过芳基烷胺 N-乙酰基转移酶(Arylalkylamine N-acetyltransferase, AANAT)的乙酰化和羟基吲哚-O-甲基转移酶(hydroxyindole-O-methyl transferase, HIOMT)的转甲基作用生成 MT<sup>[27]</sup>。AANAT 在夜间活性急剧增加,是导致 MT 昼夜分泌规律的主要原因<sup>[28, 29]</sup>。在 MT 的生物活性中,自由基清除能力是较为突出的一种。MT 可通过多种途径发挥抗氧化应激能力:(1) MT 与自由基直接反应,其反应产物如环状 3-羟基褪黑素、6-羟基褪黑素、2-羟基褪黑素、4-羟基褪黑素及 N1-乙酰基-N2-甲基基-5-甲氧基犬尿氨酸等也有对抗氧化应激的作用<sup>[30, 31]</sup>;(2) MT 可通过与褪黑素受体 1(melatonin receptor 1, MT1)、MT2 结合上调谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)等的表达清除自由基。在抑制炎症方面,MT 可下调白细胞介素-2(interleukin-

2, IL-2)、IL-1 $\beta$ 、干扰素- $\gamma$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达以及抑制髓过氧化物酶活性和炎症小体的激活等方式抑制中、重炎症反应<sup>[9, 32]</sup>。此外,MT 还可通过调节 Bcl-2 家族基因表达及降低 Caspase 的活性抑制细胞凋亡<sup>[10, 33]</sup>。

### 4 褪黑素与椎间盘退变

椎间盘是人体最大的无血管组织<sup>[11, 34]</sup>,其营养物质及代谢废物的转运主要依靠上下两侧 CEP 的渗透作用<sup>[18]</sup>。椎间盘发生退变后,其内环境稳态发生了异常改变,由于这一区域“相对孤立”,其退变过程很难依靠自身的调节作用逆转,而一般的药物不易通过血运到达椎间盘并发生作用,因此,目前尚无对 IDD 有确切疗效的药物。MT 具有分子较小以及亲脂和亲水的特性,这使得它能够轻易地通过各种生物屏障,从而在细胞水平发挥作用<sup>[26, 28]</sup>,且其优异的抗炎、抗氧化应激及抗细胞凋亡等生物活性可针对 IDD 中的多个环节发生作用,具有良好的应用基础(图 1)。近几年已发表的 MT 作用于 IDD 的相关研究见表 1。

#### 4.1 褪黑素的抗氧化应激作用

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类不稳定且具有高活性的分子,包括超氧阴离子( $O_2^-$ ),羟基自由基( $OH^\cdot$ ),过氧化氢( $H_2O_2$ )和次氯酸根离子( $OC1^-$ )等<sup>[35]</sup>。ROS 积聚所致的氧化应激是导致 IDD 的一个重要因素,过量的 ROS 可促进椎间盘细胞的分解代谢、凋亡和衰老,进而引起 ECM 的破坏和椎间盘细胞数量下降<sup>[36]</sup>。体外培养的大鼠 NP 细胞经  $H_2O_2$  孵育后,细胞内 ROS 和脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平升高,MT 可通过上调 SOD 和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达逆转这一现象<sup>[37]</sup>。此外,ROS 还可攻击线粒体,使线粒体通透性转换孔开放及膜电位降低,导致线粒体功能障碍,功能失调的线粒体则会产生更多的 ROS,由此形成恶性循环,加速 IDD,而 MT 预处理则减弱了这些作用并改善了细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

#### 4.2 褪黑素的抗炎作用

炎症反应是促进 IDD 的重要因素。目前研究认为在 IDD 早期,部分分解代谢产物,如纤维连接蛋白片段及透明质酸片段等可招募炎症细胞到达椎间盘<sup>[2]</sup>,此外,部分椎间盘细胞也可在某些因素下被异常激活,分泌促炎细胞因子,从而损伤椎间盘<sup>[39]</sup>。在 IDD 中后期,椎间盘完整性被破坏,血管化的肉

芽组织向椎间盘内部生长，同时，巨噬细胞和肥大细胞等也向该区域迁移，进一步加重炎症反应<sup>[40, 41]</sup>。针对炎症反应，MT 表现出优异的抗炎效应。MT 可显著减少 AF 穿刺损伤大鼠椎间盘炎症细胞浸润，同时降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[42]</sup>。此外，NLRP3 炎症小体在包括 IDD 在内的多种疾病中有着广泛研究<sup>[43-45]</sup>。NLRP3 炎症小体由感受蛋白 NLRP3、效应蛋白酶 caspase1 及衔接蛋白 ASC (apoptosis associated speck like protein containing a CARD) 组

成，被激活后，可促进细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等表达<sup>[46]</sup>。最近，Chen 等<sup>[47]</sup>发现 IL-1 $\beta$  通过增加人 NP 细胞中 NF- $\kappa$ B 信号和线粒体 ROS 的产生上调 NLRP3 炎症小体的启动和激活，进而形成 IL-1 $\beta$ -NLRP3 炎症小体正反馈环路，而 MT 可抑制 NF- $\kappa$ B 信号和线粒体 ROS 的产生破坏这一正反馈。同样，另一项研究表明 MT 可抑制 TNF- $\alpha$  诱导下大鼠髓核细胞 NLRP3 炎症小体的活化，进而延缓 IDD<sup>[48]</sup>。

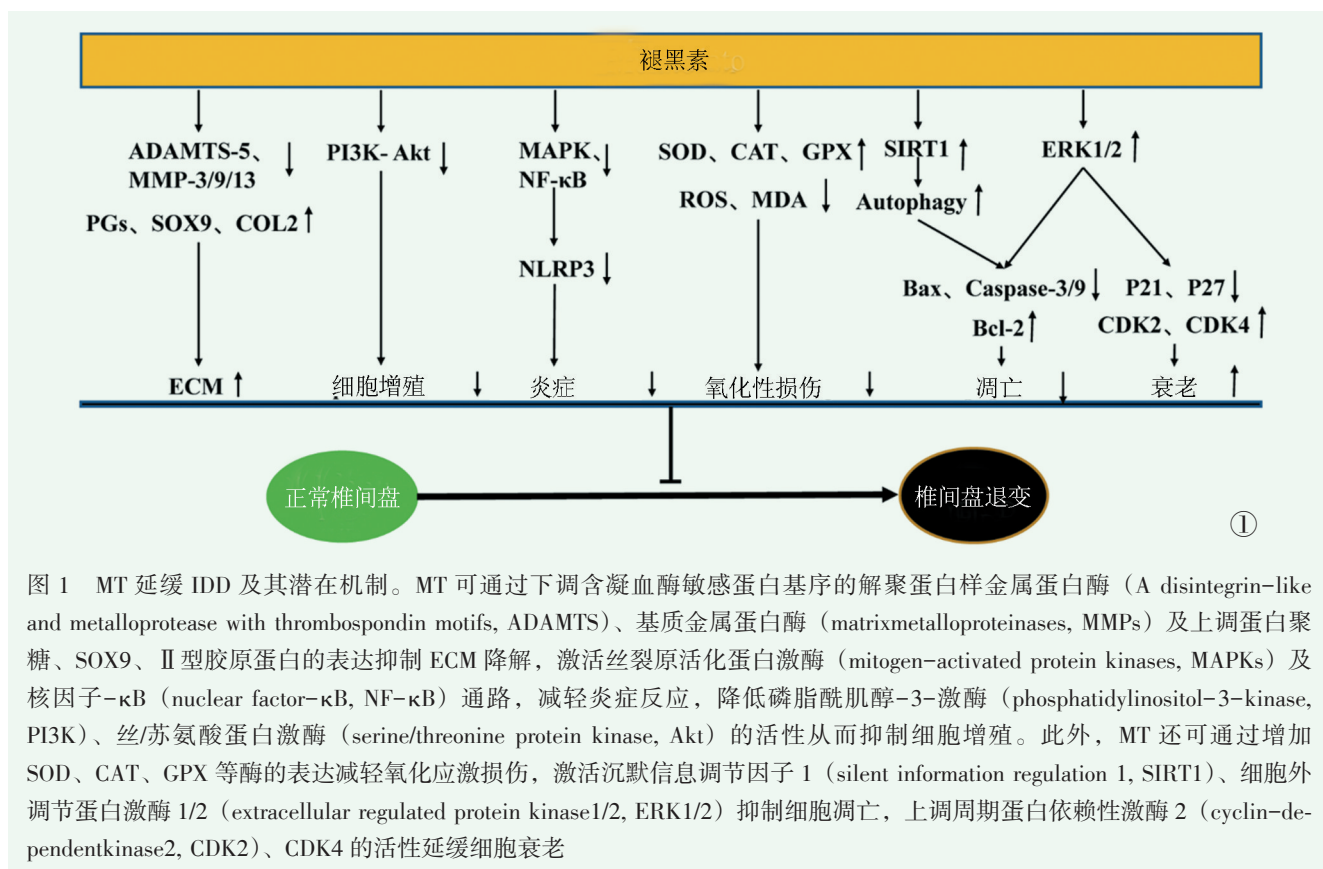


图 1 MT 延缓 IDD 及其潜在机制。MT 可通过下调含凝血酶敏感蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin motifs, ADAMTS)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及上调蛋白聚糖、SOX9、II 型胶原蛋白的表达抑制 ECM 降解，激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 及核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路，减轻炎症反应，降低磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、丝/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine protein kinase, Akt) 的活性从而抑制细胞增殖。此外，MT 还可通过增加 SOD、CAT、GPX 等酶的表达减轻氧化应激损伤，激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulation 1, SIRT1)、细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase1/2, ERK1/2) 抑制细胞凋亡，上调周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase2, CDK2)、CDK4 的活性延缓细胞衰老

### 4.3 褪黑素的抗细胞凋亡作用

细胞凋亡是由能够维持体内稳态的基因控制的程序性死亡<sup>[49]</sup>。椎间盘细胞的异常凋亡和加速衰老是与 IDD 相关的两个主要细胞过程，这两者可导致椎间盘组织中细胞数量的减少，伴随着代谢失调，加剧了组织内稳态的破坏，并最终促进了 IDD 的发展<sup>[50, 51]</sup>。Ge 等<sup>[52]</sup>发现 MT 可通过上调 CDK2、CDK4 及下调周期蛋白依赖性激酶抑制物 p21、p27 的表达促进人 NP 细胞从 G0/G1 期向 S 期转换，延缓细胞衰老，并通过调节 Bcl-2 家族基因表达减少细胞凋亡。同样，MT 可降低胞浆细胞色 C、caspase9 和 caspase3 的水平，升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的大鼠 NP 细胞的凋亡<sup>[38]</sup>。此外，自噬作为一种进化上保守的细胞内再循环系统，可将胞质内容

物传递至溶酶体进行降解，从而维持新陈代谢和内环境稳态。最近研究发现 MT 通过上调细胞自噬水平减弱叔丁基氢过氧化物 (tert-butyl hydroperoxide, TBHP) 诱导的细胞凋亡，进而延缓 IDD<sup>[17, 38]</sup>。Hai 等<sup>[53]</sup>发现 MT 可上调自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATG)，尤其 ATG7 的表达促进 IDD 患者 AF 细胞增殖、抑制凋亡，延缓 IDD。上述研究表明，MT 对椎间盘细胞过度凋亡有着重要保护作用，尤其可以通过维持线粒体稳态，下调线粒体途径诱导的细胞凋亡发挥细胞保护作用。

### 4.4 褪黑素的抗 ECM 降解作用

ECM 的组成及其降解和重建间的动态平衡对椎间盘的生理功能至关重要。在健康椎间盘中，由于生长因子和分解代谢型细胞因子的复杂调控，ECM 的

合成和分解速率处于平衡状态。当 ECM 分解代谢超过合成代谢时，就会发生 IDD。ECM 降解是由各种原因引起 IDD 的共同通路，主要表现为 II 型胶原蛋白、蛋白聚糖等合成代谢基因表达降低以及 MMPs、ADAMTS 等分解代谢基因表达升高<sup>[54, 55]</sup>。在一项研究中，与对照组相比，MT 可显著增加人 NP 细胞中 II 型胶原蛋白、蛋白聚糖的表达，并减少 MMP3、ADAMTS4 及 ADAMTS5 的表达，抑制 ECM 降解，且这一现象在 AF 穿刺损伤大鼠模型中得到验证<sup>[56]</sup>。此

外，相关研究表明 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  可增加 NP 细胞中 MMP1, MMP3, MMP13, ADAMTS4 和 ADAMTS5 的产生，这与 NF- $\kappa$ B 及 MAPK 信号传导途径的异常激活有关<sup>[57]</sup>，MT 可通过下调 NF- $\kappa$ B 及 MAPK 的表达抑制 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  诱导的 ECM 降解<sup>[48]</sup>。Li 等<sup>[58]</sup>发现 MT 通过作用于人 NP 细胞膜表面 MT1/2 受体减少磷酸肌醇 3-激酶 p85 调节亚基、磷酸肌醇依赖性激酶-1 和 Akt 的磷酸化，进而促进 ECM 的表达。

表 1 MT 对延缓 IDD 的应用研究

细胞模型	动物模型	表型改变	文献
人 NP 细胞; IL-1 $\beta$ /5 nmol · L <sup>-1</sup> /24 h	大鼠 AF 针刺模型/MT (50 mg/kg · d) /IP	抑制炎症反应及 ECM 降解	[42]
人 NP 细胞; IL-1 $\beta$ /50 ng · ml <sup>-1</sup> /24 h	大鼠 AF 针刺模型/MT (每周 1 次, 30 mg/kg) /IP	抑制炎症反应	[47]
大鼠 NP 细胞; TNF- $\alpha$ /50 ng · ml <sup>-1</sup> /24 h	-	抑制 ECM 降解及炎症反应, 促进细胞自噬	[48]
大鼠 NP 细胞; H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /200 $\mu$ mol · L <sup>-1</sup> /6 h	-	抑制氧化应激和细胞凋亡	[37]
人 NP 细胞; TBHP/100 $\mu$ mol · L <sup>-1</sup> /4 h	大鼠 AF 针刺模型/MT (10 mg/kg · d) /IP	抑制细胞凋亡和 ECM 降解, 促进线粒体自噬	[38]
人 NP 细胞	兔 AF 针刺模型/MT (2 mg/ml) /椎间盘内给药	抑制细胞凋亡和 ECM 降解, 延缓细胞衰老	[52]
大鼠 CEP 细胞; TBHP/50 $\mu$ mol · L <sup>-1</sup> /2 h	大鼠 AF 针刺模型/MT (1 mg/kg · d) /IP	抑制细胞凋亡和钙化, 促进细胞自噬	[17]
人 AF 细胞	-	抑制细胞凋亡和 ECM 降解, 促进细胞增殖和自噬	[53]
人 NP 细胞	大鼠 AF 针刺模型/MT (每周 1 次, 20 mg/kg) /IP	抑制 ECM 降解, 促进细胞自噬	[56]
人 NP 细胞	-	抑制细胞增殖和 ECM 降解	[58]

## 5 小结及展望

IDD 相关疾病是引起下腰痛的主要原因之一，由于 IDD 病因复杂，其发病机制尚未阐明，目前治疗方法多为对症治疗，尚无能延缓 IDD 疗效确切的药物。此外，目前对 IDD 的研究多集中于椎间盘本身，而对体液中具有保护椎间盘功能的潜在因子研究尚不足。近年来，MT 因其低毒性及良好的抗氧化应激、抗炎及抗细胞凋亡能力受到广大研究者关注，且多项实验结果表明 MT 能够通过上述方式有效抑制椎间盘的退变，但目前其分子机制尚不明确，还需大量实验进一步探索。此外，MT 对 IDD 的治疗作用还缺乏关键的临床证据，以明确其治疗作用及相关副反应。

## 参考文献

[1] Traeger AC, Buchbinder R, Elshaug AG, et al. Care for low back pain: can health systems deliver [J]. *Bulletin World Health Organization*, 2019, 97 (6): 423-433.

[2] Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration [J]. *J Royal Soc Int*,

2015, 12 (108): 20150429.

[3] Ma K, Chen S, Li Z, et al. Mechanisms of endogenous repair failure during intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27 (1): 41-48.

[4] Dickinson PJ, Bannasch DL. Current understanding of the genetics of intervertebral disc degeneration [J]. *Frontiers Veterinary Sci*, 2020, 7 (2): 431.

[5] Silva MJ, Holguin N. Aging aggravates intervertebral disc degeneration by regulating transcription factors toward chondrogenesis [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (2): 1970-1982.

[6] Zehra U, Flower L, Robson-Brown K, et al. Defects of the vertebral end plate: implications for disc degeneration depend on size [J]. *Spine J*, 2017, 17 (5): 727-737.

[7] Nakahashi M, Esumi M, Tokuhashi Y. Detection of apoptosis and matrix degeneration within the intervertebral discs of rats due to passive cigarette smoking [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0218298.

[8] Zhu Y, Gao H, Lu M, et al. Melatonin-nitric oxide crosstalk and their roles in the redox network in plants [J]. *Int J Molecular Sci*, 2019, 20 (24): 6200.

[9] Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65 (4): e12525.

[10] Lu L, Ma J, Sun M, et al. Melatonin ameliorates mi-induced cardiac remodeling and apoptosis through a JNK/p53-dependent mechanism in diabetes mellitus [J]. *Oxidative Med Cell Longevity*, 2020,

- 2020 : 1535201.
- [11] Dowdell J, Erwin M, Choma T, et al. Intervertebral disk degeneration and repair [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80 (3S) : S46–S54.
- [12] Wang M, Tsang A, Tam V, et al. Multiparametric MR investigation of proteoglycan diffusivity, T<sub>1</sub> relaxation, and concentration in an ex vivo model of intervertebral disc degeneration [J]. *J Magnetic Res Imaging : JMRI*, 2020, 51 (5) : 1390–1400.
- [13] Liao Z, Luo R, Li G, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (14) : 4084–4100.
- [14] Che H, Li J, Li Y, et al. p16 deficiency attenuates intervertebral disc degeneration by adjusting oxidative stress and nucleus pulposus cell cycle [J/OL]. *eLife*, 2020, 9. Doi: 10.7554/elle.52570
- [15] Torre OM, Mroz V, Bartelstein MK, et al. Annulus fibrosus cell phenotypes in homeostasis and injury: implications for regenerative strategies [J]. *Ann New York Academy Sci*, 2019, 1442 (1) : 61–78.
- [16] Tavakoli J, Diwan AD, Tipper JL. Advanced strategies for the regeneration of lumbar disc annulus fibrosus [J]. *Int J Molecular Sci*, 2020, 21 (14) : 4889.
- [17] Zhang Z, Lin J, Tian N, et al. Melatonin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via the Sirt1–autophagy pathway [J]. *J Cellular Molecular Med*, 2019, 23 (1) : 177–193.
- [18] Wong J, Sampson SL, Bell–Briones H, et al. Nutrient supply and nucleus pulposus cell function: effects of the transport properties of the cartilage endplate and potential implications for intradiscal biologic therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27 (6) : 956–964.
- [19] Zhang F, Zhao X, Shen H, et al. Molecular mechanisms of cell death in intervertebral disc degeneration (Review) [J]. *Int J Molecular Med*, 2016, 37 (6) : 1439–1448.
- [20] Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, et al. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2000, 25 (13) : 1625–1636.
- [21] Grunhagen T, Shirazi–Adl A, Fairbank JCT, et al. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites [J]. *Orthop Clin North Am*, 2011, 42 (4) : 465–477.
- [22] Grunhagen T, Wilde G, Soukane DM, et al. Nutrient supply and intervertebral disc metabolism [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (Suppl 2) : 30–35.
- [23] Battié MC, Videman T, Levälähti E, et al. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study [J]. *Spine*, 2008, 33 (25) : 2801–2808.
- [24] Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15 (3) : 434–443.
- [25] Li T, Jiang S, Lu C, et al. Melatonin: another avenue for treating osteoporosis [J]. *J Pineal Res*, 2019, 66 (2) : e12548.
- [26] Mannino G, Caradonna F, Cruciatà I, et al. Melatonin reduces inflammatory response in human intestinal epithelial cells stimulated by interleukin–1 $\beta$  [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67 (3) : e12598.
- [27] Zhao D, Yu Y, Shen Y, et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants [J]. *Frontiers Endocrinology*, 2019, 10 (1) : 249.
- [28] Pandi–Perumal SR, Bahammam AS, Brown GM, et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutic implications for aging and neurodegenerative processes [J]. *Neurotoxicity Res*, 2013, 23 (3) : 267–300.
- [29] Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61 (3) : 253–278.
- [30] Purushothaman A, Sheeja AA, Janardanan D. Hydroxyl radical scavenging activity of melatonin and its related indolamines [J]. *Free Radical Res*, 2020, 54 (5) : 373–383.
- [31] Galano A, Medina ME, Tan DX, et al. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: a physicochemical analysis [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58 (1) : 107–116.
- [32] Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (8) : 1158.
- [33] Barangi S, Mehri S, Moosavi Z, et al. Melatonin inhibits Benzo(a)pyrene–induced apoptosis through activation of the Mir–34a/Sirt1/autophagy pathway in mouse liver [J]. *Ecotoxicol Environmental Safety*, 2020, 196 : 110556.
- [34] 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.
- [35] Patil P, Falabella M, Saeed A, et al. Oxidative stress–induced senescence markedly increases disc cell bioenergetics [J]. *Mechanisms Ageing Development*, 2019, 180 (1) : 97–106.
- [36] Feng C, Yang M, Lan M, et al. ROS: crucial intermediators in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. *Oxidative medicine Cell Longevity*, 2017, 2017 : 5601593.
- [37] He R, Cui M, Lin H, et al. Melatonin resists oxidative stress–induced apoptosis in nucleus pulposus cells [J]. *Life Sci*, 2018, 199 (1) : 122–130.
- [38] Chen Y, Wu Y, Shi H, et al. Melatonin ameliorates intervertebral disc degeneration via the potential mechanisms of mitophagy induction and apoptosis inhibition [J]. *J Cell Molecular Med*, 2019, 23 (3) : 2136–2148.
- [39] Phillips KLE, Chiverton N, Michael ALR, et al. The cytokine and chemokine expression profile of nucleus pulposus cells: implications for degeneration and regeneration of the intervertebral disc [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (6) : R213.
- [40] Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, et al. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review [J]. *Ann New York Academy Sci*, 2017, 1410 (1) : 68–84.
- [41] Kadow T, Sowa G, Vo N, et al. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational

- questions [J]. *Clin Orthop Rel Res*, 2015, 473 (6) : 1903–1912.
- [42] Zhang Y, He F, Chen Z, et al. Melatonin modulates IL-1 $\beta$ -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation [J]. *Aging*, 2019, 11 (22) : 10499–10512.
- [43] Zhao Y, Qiu C, Wang W, et al. Cortistatin protects against intervertebral disc degeneration through targeting mitochondrial ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (15) : 7015–7033.
- [44] Song L, Pei L, Yao S, et al. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies [J]. *Frontiers Cell Neurosci*, 2017, 11 (1) : 63.
- [45] Cosin-Roger J, Simmen S, Melhem H, et al. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation [J]. *Nature Communications*, 2017, 8 (1) : 98.
- [46] Mangan M S J, Olhava E J, Roush W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nature Rev Drug discovery*, 2018, 17 (9) : 688.
- [47] Chen F, Jiang G, Liu H, et al. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop [J]. *Bone Res*, 2020, 8 (1) : 10.
- [48] Huang Y, Peng Y, Sun J, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF- $\kappa$ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (3) : 796–809.
- [49] D'arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43 (6) : 582–592.
- [50] Chen J, Xie JJ, Jin MY, et al. Sirt6 overexpression suppresses senescence and apoptosis of nucleus pulposus cells by inducing autophagy in a model of intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Death Disease*, 2018, 9 (2) : 56.
- [51] Yang S, Zhang F, Ma J, et al. Intervertebral disc ageing and degeneration: the antiapoptotic effect of oestrogen [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57 : 100978.
- [52] Ge J, Zhou Q, Niu J, et al. Melatonin protects intervertebral disc from degeneration by improving cell survival and function via activation of the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Oxidative Med Cell Longevity*, 2019, 2019 : 5120275.
- [53] Hai B, Ma Y, Pan X, et al. Melatonin benefits to the growth of human annulus fibrosus cells through inhibiting miR-106a-5p/ATG7 signaling pathway [J]. *Clin Int Aging*, 2019, 14 (3) : 621–630.
- [54] Roughley PJ. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix [J]. *Spine*, 2004, 29 (23) : 2691–2699.
- [55] Kang L, Hu J, Weng Y, et al. Sirtuin 6 prevents matrix degradation through inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352 (2) : 322–332.
- [56] Chen F, Liu H, Wang X, et al. Melatonin activates autophagy via the NF- $\kappa$ B signaling pathway to prevent extracellular matrix degeneration in intervertebral disc [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (8) : 1121–1132.
- [57] Wang Y, Che M, Xin J, et al. The role of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131 : 110660.
- [58] Li Z, Li X, Chen C, et al. Melatonin inhibits nucleus pulposus (NP) cell proliferation and extracellular matrix (ECM) remodeling via the melatonin membrane receptors mediated PI3K-Akt pathway [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63 (3) : 1–10.

(收稿:2021-03-01)  
(同行评议专家: 刘晓东)  
(本文编辑: 宁桦)