

· 综 述 ·

警报素在椎间盘退变中作用的研究进展[△]

罗章斌, 邱晓明, 张亦智, 康学文*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃兰州 730030)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是一类骨科常见的疾病, 给社会经济和人体健康造成了巨大的负担。目前, 椎间盘退变的治疗手段仅能缓解患者症状, 无法阻止椎间盘退变的进程。炎症反应是椎间盘退变的重要原因之一。损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 是体内重要的一种免疫应答方式, 警报素作为 DAMP 的配体, 是一类在炎症反应中发挥重要功能的分子。警报素包括高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)、S100 蛋白家族、白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 和白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 等蛋白, 在机体应对外界引起的炎症反应、免疫应答过程中起着重要的作用。本文以不同警报素在椎间盘退变的作用及机制进行综述, 以期为后续研究提供参考。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1, 热休克蛋白, 髓核, 椎间盘退变

中图分类号: R68 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 09-0825-06

Research progress on the role of alarmins in intervertebral disc degeneration // LUO Zhang-bin, QIU Xiao-ming, ZHANG Yi-zhi, KANG Xue-wen. Department of Orthopedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IVDD) is a prevalent orthopedic condition that imposes a significant burden on both the social economy and human health. Currently, treatments for IVDD can only relieve patients' symptoms but cannot stop the process of disc degeneration. Inflammation stands as one of the key contributors to intervertebral disc degeneration, while damage-associated molecular pattern (DAMP) represents an essential immune response mechanism in vivo. Alarmin, as a ligand of DAMP, is a class of molecules that play an important role in inflammatory response. Alarmins encompass high mobility group box-1 protein (HMGB1), heat shock proteins (HSPs), S100 protein family, interleukin-1 α (IL-1 α), and interleukin-33 (IL-33). This review aims to explore the effects and mechanisms of different alarmins on intervertebral disc degeneration, providing valuable references for future studies.

Key words: high mobility group box-1 protein, heat shock protein, nucleus pulposus, intervertebral disc degeneration

椎间盘由位于中央的髓核、四周包绕的纤维环以及顶部和底部的软骨终板构成^[1]。髓核的营养供应主要来自软骨终板中的血管网, 作为一个相对缺乏血供的组织, 髓核内部是一个相对缺氧、代谢产物堆积的酸性环境^[2, 3]。在人体内部, 存在着病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 这两种免疫应答方式, PAMP 主要与微生物的入侵相关, DAMP 主要识别机体的组织损伤^[4]。这两种模式可以触发细胞信号通路, 导致产生多种蛋白质, 这些蛋白质会参与对外界环境的应答。尽管一部分研究指出, 椎间盘退变 (intervertebral

disc degeneration, IVDD) 的发生可能与感染存在着部分关系^[5, 6], 但同时有研究指出, DAMP 也可能是 IVDD 的重要原因之一^[7-9]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)、S100 蛋白家族、白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 和白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 等蛋白作为警报素, 参与 DAMP 所引起的 IVDD 过程。

1 高迁移率族蛋白 B1

HMGB1 是高度保守的非组蛋白家族的一员, 因

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.09.10

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82272536); 兰州大学医学教育创新发展项目 (编号: lzuyxcx-2022-190)

作者简介: 罗章斌, 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科, (电子信箱) luozhb21@lzu.edu.cn

* 通信作者: 康学文, (电子信箱) ery_kangxw@lzu.edu.cn

其特有的快速电泳迁移速度而得名。尽管 HMGB1 具有高丰度和保守性，但其主要作为细胞外信号因子进行研究。HMGB1 可由活化的单核细胞和巨噬细胞等细胞主动分泌，或由坏死和受损细胞被动释放，发挥报警蛋白的作用^[10]。研究指出，HMGB1 在退变髓核组织中明显高表达。当过表达该蛋白时，髓核细胞活力降低，增殖变慢。此外，HMGB1 过表达可以促进髓核细胞凋亡、细胞外基质降解以及细胞自噬^[11]。有研究证实，HMGB1 的表达随着患者髓核样本中变性严重程度的增加而增加。HMGB1 的基础表达定位于细胞核和细胞质，当脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作用于髓核细胞后，细胞为了响应应激，HMGB1 从细胞核转移到细胞质，然后在细胞外释放。当用 HMGB1 重组蛋白作用于髓核细胞后，可以剂量依赖性方式促进白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 的基因和蛋白质产生，其可能的原因是 HMGB1 通过激活 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 来激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路，从而导致髓核细胞炎症和髓核组织降解的发生^[9]。除此之外，血清剥夺也可能是 HMGB1 表达上调的原因之一。为了应对血清剥夺应激，HMGB1 从细胞核转移到细胞质，最终在细胞外释放。研究进一步证实，血清剥夺会导致纤维环细胞发生自噬，细胞核和细胞质中 HMGB1 的独立测量显示细胞质 HMGB1 强度与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 斑点形成密切相关，这表明细胞质中的 HMGB1 可以作为椎间盘纤维环细胞中的自噬传感器，并可作为一种有用的自噬标志物^[12]。另外，HMGB1 在髓核作用于背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 之后引起的疼痛相关行为的发展中起重要作用。大鼠髓核免疫组化显示，髓核中含有 HMGB1。将髓核组织置于 DRG 附近，可导致疼痛相关行为的发生。但是，术后腹腔注射抗 HMGB1 中和抗体的大鼠，疼痛相关行为会得到改善，其 DRG 中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 的表达也会显著降低。HMGB1 的阻断治疗有望成为神经性疼痛的一种新的治疗方法^[13]。

白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 是引起髓核细胞退变的原因之一。当 IL-1 β 作用于髓核细胞后，会导致髓核细胞发生细胞外基质降解、炎症反应和凋亡的发生。甘草甜素 (glycyrrhizin, GL) 是 HMGB1 的有效抑制剂，当其作用于髓核细胞后，会逆转 IL-1 β 的作用。GL 可以通过抑制 p38/c-Jun 氨

基末端激酶 (c-Jun amino terminal kinase, JNK) 信号通路来抑制 HMGB1 的表达，抑制炎症和细胞凋亡，同时抑制髓核细胞外基质降解。GL 有可能成为治疗 IVDD 的新型细胞因子^[14]。另有研究指出，IL-1 β 处理同样会引起 HMGB1 的表达增加，而 p38 抑制剂 TAK-715 处理髓核细胞后则会逆转 IL-1 β 的作用，HMGB1 的表达同样会减少^[15]。以上结果提示，靶向 p38 和 HMGB1 的药物可能是一种针对 IVDD 新颖的治疗方法。

IVDD 的原因之一是髓核细胞基质代谢失衡，与 TNF- α 等炎症因子有关。将髓核细胞用 TNF- α 处理后，可导致髓核细胞发生衰老、焦亡，并促进细胞外基质分解代谢，同时还会导致 HMGB1 的表达升高^[16, 17]。但是，在用 GL 抑制 HMGB1 或用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲减 HMGB1 的表达后，由 TNF- α 诱导的髓核细胞的退变过程会得到缓解。瑞舒伐他汀是一种在临床上广泛用于降低胆固醇水平、具有抗炎作用的药物。瑞舒伐他汀可以通过下调 HMGB1 表达的同时，抑制 NF- κ B 信号通路来减轻 TNF- α 诱导的髓核细胞焦亡和衰老的发生，同时缓解细胞外基质的降解^[16]。有研究指出，高压氧处理可能是治疗 IVDD 的手段之一。将髓核细胞置于高压氧环境后，microRNA-107 (miR-107) 的表达显著增加，由于 HMGB1 是 miR-107 的直接目标，下游的 HMGB1 的表达会被抑制。高压氧可以通过抑制 HMGB1 的表达来进一步发挥抗炎的作用^[18]。用 LPS 处理 THP-1 细胞，可以诱导巨噬细胞 M1 极化，同时促进 HMGB1 的表达升高。但是木兰花碱 (magnoflorine, MAG) 则可以有效抑制 THP-1 细胞的 M1 极化，同时抑制炎症因子和 HMGB1 的表达。同样地，IL-1 β 可以促进髓核细胞 HMGB1 的产生，而 MAG 则会抑制 HMGB1 的升高。此外，当用 M1 极化的 THP1 细胞条件培养基作用于髓核细胞后，HMGB1 的表达也会增加，而加入了 MAG 的条件培养基则会抑制 HMGB1 的产生。MAG 通过下调 HMGB1 来缓解 M1 极化巨噬细胞介导的 IVDD 的体外模型^[19]。总之，GL、瑞舒伐他汀、MAG 以及高压氧均可以通过 HMGB1 这一靶点缓解椎间盘的退变。

2 热休克蛋白

HSP 也被称为分子伴侣蛋白，是一类广泛存在于细胞内的蛋白质家族。它因对热休克存在反应而得名，其主要功能是应对潜在的危险情况^[20]，HSP 家

族也在椎间盘的退变过程中扮演着重要的角色。机械负荷会影响椎间盘中细胞的行为和细胞外基质的代谢平衡^[21]。有研究指出,在机械负荷加载 2 h 后,牛髓核中热休克蛋白 70 (HSP70) 显著上调,而在去除机械负荷后恢复^[22]。此外,有研究指出,线粒体裂变和融合的失调与多种疾病的发病机制有关,压缩负荷会诱导髓核细胞发生线粒体裂变,还会引起髓核细胞外基质分解代谢和线粒体凋亡途径。但是,在促进 HSP70 的表达后,被压缩负荷诱导的线粒体裂变、细胞外基质分解代谢以及线粒体途径凋亡均会得到缓解,这一过程部分是通过 HSP70 上调蛋白质赖氨酸脱乙酰基酶 3 (sirtuin3, SIRT3) 的表达来实现的^[23]。HSP70 对髓核细胞有着一定的保护作用。用叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, TBHP) 处理髓核细胞,可引起细胞活力丧失,线粒体凋亡和衰老的发生,还可以增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS),造成线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 的崩溃,以及促进三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的消耗。但是,用 HSP70 诱导剂 TRC051384 可以下调 JNK/c-Jun 通路,减轻 TBHP 诱导的髓核细胞的凋亡和衰老,以及氧化应激的发生^[24]。在缺氧条件下, HSP70 的表达也会发生变化。用 HSP70 转录抑制剂 KNK437 处理髓核细胞后,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 蛋白的稳定性和转录活性均有所增加。同样,当 HSP70 过表达时, HIF-1 α 的稳定性和转录活性下降。HSP70 在缺氧条件下与 HIF-1 α 相互作用, HSP70 可能通过蛋白酶体途径促进髓核细胞 HIF-1 α 的降解^[25]。总之, HSP70 在髓核应对各种环境时发挥着重要的作用。

近期研究指出,巨噬细胞的极化对髓核细胞有一定的影响。巨噬细胞 M1 极化的条件培养基可以导致髓核细胞发生炎症和细胞外基质分解代谢,但是 HSP90 抑制剂 (17-AAG) 通过抑制丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 途径来阻碍巨噬细胞的 M1 极化来减弱条件培养基的促炎活性,还可以通过上调 HSP70 和抑制 Janus 激酶 2-信号传导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 通路,最终减轻了 M1 极化巨噬细胞诱导的髓核细胞炎症和分解代谢^[26]。研究指出,血管长入会造成髓核内部的物质代谢、微环境等的改变^[27]。IVDD 常伴有髓核纤维化和病理性血管生成,可能与巨噬细胞浸润有关。免疫染色显示严重退行性人椎间盘组织中血管长入与巨噬细胞浸润之间存在空间关

联,并且在严重退行性人椎间盘组织中细胞迁移诱导蛋白 (cell migration inducing protein, CEMIP) 和血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 水平升高, CEMIP 参与多种组织的纤维化表型, VEGFA 和成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 与血管的长入相关。M1 和 M2 极化的巨噬细胞条件培养基可以提高髓核细胞中 CEMIP 的表达,导致髓核细胞纤维化的发生,还可以提高髓核细胞中 VEGFA 和 FGF2 的表达,但是 17-AAG 可以通过抑制 CEMIP 来改善巨噬细胞诱导的髓核细胞纤维化表型以及病理性血管生成过程^[28]。类似的研究指出,抑制 HSP90 在一定程度上可以保护髓核细胞。研究指出,压缩可以触发受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor interacting protein kinase 1, RIPK1) /受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3) /混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain like protein, MLKL) 导致的髓核细胞坏死性凋亡,引起线粒体功能障碍和氧化应激的发生。但是,抑制 HSP90 可以调节 RIPK1 / RIPK3 / MLKL 的表达和活性进而显著减轻坏死性凋亡,并减轻线粒体功能障碍和氧化应激的发生^[29]。在一项对人退行性髓核组织的免疫组化结果中指出, HSPA8 在腰椎间盘髓核组织中稳定表达,但是其表达随着 IVDD 的严重程度而逐渐降低^[30]。总之, HSP 家族在 IVDD 中发挥着重要的作用,更详细的作用机制仍需要进一步探索。

3 S100 蛋白家族

S100 蛋白家族由结构高度相似、但具有不同功能的成员组成,该蛋白家族在细胞内充当钙离子传感器并通过调节细胞外因子来调控细胞反应,参与炎症反应、细胞增殖、肿瘤转移、血管生成和免疫逃逸等过程^[31]。研究指出,警报素成员中的 S100A8、S100A9 蛋白参与椎间盘的退变过程。研究指出, S100A8 和 S100A9 在严重退化的人髓核组织中显著升高。当 S100A8 和 S100A9 重组蛋白作用于髓核细胞后,可以促进基质分解酶 MMP-3、MMP-13,以及具有血小板反应蛋白基序以及去整合素和金属蛋白酶活性的蛋白-4 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4, ADAMTS-4) 的表达显著上调,抑制细胞外基质聚集蛋白聚糖 (aggrecan) 和 II 型胶原 (collagen II) 的表达; S100A8 和 S100A9 还会引起炎症因子 IL-1、IL-6、IL-8 和

TNF- α 的基因表达增加^[32, 8]。此外, S100A9 还会导致髓核细胞发生凋亡, 促凋亡蛋白 BCL2 相关 X 蛋白、细胞色素 C 及切割的胱天蛋白酶 3 的表达量显著升高^[32]。具体的作用通路可能是 S100A8 和 S100A9 会与 TLR4 结合, 进一步诱导 p65 核转位, 从而激活 NF- κ B 信号通路, 导致促凋亡、促降解和促炎作用的发生, 该过程可以被 NF- κ B 特异性抑制剂所逆转^[32, 8]。此外, S100A12 作为 S100 家族的重要成员之一, 在牙周炎、骨关节炎、类风湿关节炎等疾病的发展中有着重要的意义^[33-35]。尽管 S100A12 在 IVDD 过程中的作用尚未报道, 但是相信在不久的将来, S100A12 将会是治疗 IVDD 的重要靶点之一。

4 IL-1 α 和 IL-33

IL-1 α 和 IL-1 β 均是来自 IL-1 家族的成员, IL-1 β 在椎间盘的退变过程中发挥着重要的作用^[36]。与 IL-1 β 不同, IL-1 α 是一种双重功能的细胞因子, 通过原位 IL-1 α 的核易位或裂解的 N-末端前肽来发挥生物学功能^[37]。在先前的一项流行病学研究中, 观察到具有 2 个 IL-1 α (+889C/T) 等位基因 (TT 基因型) 的个体与没有该等位基因 (CC 基因型) 的个体相比, IVDD 的风险增加了 3 倍以上^[38]。另有荟萃分析指出, IL-1 α (+889C/T) 的基因多态性可增加纯合、隐性和等位基因模型下 IVDD 的风险, 尤其是在高加索人中。相比之下, IL-1 β (+3954C/T) 多态性可能与白人患 IVDD 的风险存在明显的关联趋势^[39-41]。

IL-33 是一种组织来源的细胞因子, 属于 IL-1 家族。它在内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞样细胞中广泛表达, 在正常条件和炎症过程中都有表达, 它的功能是在细胞或组织损伤时释放警报信号, 以激活表达致癌抑制因子 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2, 也称为 IL-33R) 受体的免疫细胞^[42]。有基础研究指出, 在人体退变髓核组织中, IL-33 的表达显著降低。此外, 在人的原代髓核细胞中, 过表达 IL-33 可以增加细胞外基质 aggrecan 和 collagen II 的表达, 抑制基质降解酶和凋亡相关基因的表达, 还可以通过增加 HIF-1 α 的表达来增强 aggrecan 和 collagen II 的表达; 但是, 在抑制了 IL-33 的表达之后, HIF-1 α 的表达被抑制, aggrecan 和 collagen II 的表达也会降低。总之, IL-33 表达的改变可以通过调节 HIF-1 α 进而调节髓核细胞的基质降解和凋亡^[43]。

5 小结与展望

目前, 对于警报素的研究日益深入, 警报素在 IVDD 中扮演着重要角色。众多研究指出, 由于椎间盘独特的结构, 髓核可能是一个免疫豁免组织。然而, 近期许多研究表明, 巨噬细胞浸润和血管侵入可能是 IVDD 的重要原因之一。警报素作为 PAMP 和 DAMP 的共同配体, 更是在椎间盘的退变过程中发挥着重要的作用。相信在不久的将来, 免疫因素是否在 IVDD 过程中发挥着作用将会得到更好的回答。同时, 针对警报素的进一步研究将会为 IVDD 的治疗提供更好的思路和方法。

参考文献

- [1] Morris H, Gonçalves CF, Dudek M, et al. Tissue physiology revolving around the clock: circadian rhythms as exemplified by the intervertebral disc [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (7) : 828-839. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219515.
- [2] Dou Y, Sun X, Ma X, et al. Intervertebral disk degeneration: the microenvironment and tissue engineering strategies [J]. *Front BioengBiotechnol*, 2021, 9: 592118. DOI: 10.3389/fbioe.2021.592118.
- [3] Frapin L, Clouet J, Delplace V, et al. Lessons learned from intervertebral disc pathophysiology to guide rational design of sequential delivery systems for therapeutic biological factors [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 149-150: 49-71. DOI: 10.1016/j.addr.2019.08.007.
- [4] Sundaram B, Pandian N, Mall R, et al. NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs [J]. *Cell*, 2023, 186 (13) : 2783-2801. e2720. DOI: 10.1016/j.cell.2023.05.005.
- [5] Granville Smith I, Danckert NP, Freidin MB, et al. Evidence for infection in intervertebral disc degeneration: a systematic review [J]. *Eur Spine J*, 2022, 31 (2) : 414-430. DOI: 10.1007/s00586-021-07062-1.
- [6] Tao S, Shen Z, Chen J, et al. Red light-mediated photoredox catalysis triggers nitric oxide release for treatment of cutibacterium acne induced intervertebral disc degeneration [J]. *ACS Nano*, 2022, 16 (12) : 20376-20388. DOI: 10.1021/acsnano.2c06328.
- [7] Bisson DG, Mannarino M, Racine R, et al. For whom the disc tolls: intervertebral disc degeneration, back pain and toll-like receptors [J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41 : 355-369. DOI: 10.22203/eCM.v041a23.
- [8] Zheng J, Wang J, Liu H, et al. Alarmins S100A8/A9 promote intervertebral disc degeneration and inflammation-related pain in a rat model through toll-like receptor-4 and activation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30 (7) : 998-

1011. DOI: 10.1016/j.joca.2022.03.011.
- [9] Shah BS, Burt KG, Jacobsen T, et al. High mobility group box-1 induces pro-inflammatory signaling in human nucleus pulposus cells via toll-like receptor 4-dependent pathway [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37 (1) : 220-231. DOI: 10.1002/jor.24154.
- [10] Sofiadis K, Josipovic N, Nikolic M, et al. HMGB1 coordinates SASP-related chromatin folding and RNA homeostasis on the path to senescence [J]. *Mol Syst Biol*, 2021, 17 (6) : e9760. DOI: 10.15252/msb.20209760.
- [11] Fu B, Lu X, Zhao EY, et al. HMGB1-induced autophagy promotes extracellular matrix degradation leading to intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (9) : 2240-2248.
- [12] Yurube T, Buchser WJ, Moon HJ, et al. Serum and nutrient deprivation increase autophagic flux in intervertebral disc annulus fibrosus cells: an in vitro experimental study [J]. *Eur Spine J*, 2019, 28 (5) : 993-1004. DOI: 10.1007/s00586-019-05910-9.
- [13] Otoshi K, Kikuchi S, Kato K, et al. Anti-HMGB1 neutralization antibody improves pain-related behavior induced by application of autologous nucleus pulposus onto nerve roots in rats [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36 (11) : E692-698. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181ecd675.
- [14] Liu X, Zhuang J, Wang D, et al. Glycyrrhizin suppresses inflammation and cell apoptosis by inhibition of HMGB1 via p38/p-JUK signaling pathway in attenuating intervertebral disc degeneration [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (8) : 5105-5113.
- [15] Wang K, Yao D, Li Y, et al. TAK-715 alleviated IL-1 β -induced apoptosis and ECM degradation in nucleus pulposus cells and attenuated intervertebral disc degeneration ex vivo and in vivo [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25 (1) : 45. DOI: 10.1186/s13075-023-03028-4.
- [16] Chen W, Deng Z, Zhu J, et al. Rosuvastatin suppresses TNF- α -induced matrix catabolism, pyroptosis and senescence via the HMGB1/NF- κ B signaling pathway in nucleus pulposus cells [J]. *Acta BiochimBiophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55 (5) : 795-808. DOI: 10.3724/abbs.2023026.
- [17] 伍耀宏, 莫平凡. 肿瘤坏死因子- α 对人髓核间充质干细胞衰老的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (16) : 1487-1491. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.10.
Wu YH Mo PF. Effects of TNF- α on the senescence of human nucleus pulposus mesenchymal stem cells [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (16) : 1487-1491. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.10.
- [18] Niu CC, Lin SS, Yuan LJ, et al. Upregulation of miR-107 expression following hyperbaric oxygen treatment suppresses HMGB1/RAGE signaling in degenerated human nucleus pulposus cells [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21 (1) : 42. DOI: 10.1186/s13075-019-1830-1.
- [19] Zhao F, Guo Z, Hou F, et al. Magnoflorine alleviates "M1" polarized macrophage-induced intervertebral disc degeneration through repressing the HMGB1/Myd88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 701087. DOI: 10.3389/fphar.2021.701087.
- [20] Krishnan-Sivadoss I, Mijares-Rojas IA, Villarreal-Leal RA, et al. Heat shock protein 60 and cardiovascular diseases: An intricate love-hate story [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41 (1) : 29-71. DOI: 10.1002/med.21723.
- [21] 王超, 石志才, 李明. 应力对椎间盘细胞调控作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (7) : 624-627. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.07.11.
Wang C, Shi ZC, Li M. Research progress in stress regulation of intervertebral disc cells [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (7) : 624-627. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.07.11.
- [22] Chooi WH, Chan SC, Gantenbein B, et al. Loading-induced heat-shock response in bovine intervertebral disc organ culture [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8) : e0161615. DOI: 10.1371/journal.pone.0161615.
- [23] Hu B, Wang P, Zhang S, et al. HSP70 attenuates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells by suppressing mitochondrial fission via upregulating the expression of SIRT3 [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54 (3) : 309-323. DOI: 10.1038/s12276-022-00745-9.
- [24] Zhang S, Liu W, Wang P, et al. Activation of HSP70 impedes tert-butyl hydroperoxide (t-BHP)-induced apoptosis and senescence of human nucleus pulposus stem cells via inhibiting the JNK/c-Jun pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476 (5) : 1979-1994. DOI: 10.1007/s11010-021-04052-1.
- [25] Gogate SS, Fujita N, Skubutyte R, et al. Tonicity enhancer binding protein (TonEBP) and hypoxia-inducible factor (HIF) coordinate heat shock protein 70 (Hsp70) expression in hypoxic nucleus pulposus cells: role of Hsp70 in HIF-1 α degradation [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 (5) : 1106-1117. DOI: 10.1002/jbmr.1571.
- [26] Zhang S, Wang P, Hu B, et al. HSP90 inhibitor 17-AAG attenuates nucleus pulposus inflammation and catabolism induced by M1-polarized macrophages [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 796974. DOI: 10.3389/fcell.2021.796974.
- [27] 张晗祥, 何斌, 吴永铁, 等. SDF1/CXCR4 轴通过 PI3K/AKT 通路对退变椎间盘血管长入发挥作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (7) : 633-640. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.07.12.
Zhang HX, He B, Wu YT, et al. Role of SDF1/CXCR4 axis on vascular invasion in degenerated disc through PI3K/AKT passway [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (7) : 633-640. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.07.12.
- [28] Zhang S, Wang P, Hu B, et al. Inhibiting heat shock protein 90 attenuates nucleus pulposus fibrosis and pathologic angiogenesis induced by macrophages via down-regulating cell migration-inducing protein [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193 (7) : 960-976. DOI: 10.1016/j.ajpath.2023.03.014.
- [29] Hu B, Zhang S, Liu W, et al. Inhibiting heat shock protein 90 protects nucleus pulposus-derived stem/progenitor cells from compression-induced necroptosis and apoptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8 : 685. DOI: 10.3389/fcell.2020.00685.

- [30] Liu Y, Wang HC, Xiang HF, et al. Expression of HSPA8 in nucleus pulposus of lumbar intervertebral disc and its effect on degree of degeneration [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (1) : 390–401. DOI: 10.1007/s12325-019-01136-9.
- [31] Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB. S100 proteins in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15 (2) : 96–109. DOI: 10.1038/nrc3893.
- [32] Guo S, Su Q, Wen J, et al. S100A9 induces nucleus pulposus cell degeneration through activation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (10) : 4709–4720. DOI: 10.1111/jcmm.16424.
- [33] Ren G, Al-Jezani N, Railton P, et al. CCL22 induces pro-inflammatory changes in fibroblast-like synoviocytes [J]. *iScience*, 2021, 24 (1) : 101943. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101943.
- [34] Roszkowski L, Jaszczczyk B, Plebańczyk M, et al. S100A8 and S100A12 proteins as biomarkers of high disease activity in patients with rheumatoid arthritis that can be regulated by epigenetic drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24 (1) : 10.3390/ijms24010710.
- [35] Salminen A, Pietiäinen M, Paju S, et al. Common complement factor H polymorphisms are linked with periodontitis in elderly patients [J]. *J Periodontol*, 2022, 93 (11) : 1626–1634. DOI: 10.1002/jper.22-0005.
- [36] 李瑶, 孙中仪, 戴健, 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*, 2021, 29 (23) : 2177–2181. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.14.
Li Y, Sun ZY, Dai J, et al. IL-1 β activates the NF- κ B signal pathway to enhance the expression of ADAMTS-4 in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (23) : 2177–2181. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.14.
- [37] Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10 (1) : 44–56. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
- [38] Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, et al. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration [J]. *Epidemiology*, 2004, 15 (5) : 626–633. DOI: 10.1097/01.ede.0000135179.04563.35.
- [39] Chen Y, Ma H, Bi D, et al. Association of interleukin 1 gene polymorphism with intervertebral disc degeneration risk in the Chinese Han population [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (4) : 10.1042/bsr20171627.
- [40] Liu J, Chen Y, Shan X, et al. Association between CILP and IL-1 α polymorphisms and phenotype-dependent intervertebral disc degeneration susceptibility: a meta-analysis [J]. *Front Genet*, 2022, 13 : 1005393. DOI: 10.3389/fgene.2022.1005393.
- [41] Wang Z, Qu Z, Fu C, et al. Interleukin 1 polymorphisms contribute to intervertebral disc degeneration risk: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6) : e0156412. DOI: 10.1371/journal.pone.0156412.
- [42] Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33) : a nuclear cytokine from the IL-1 family [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281 (1) : 154–168. DOI: 10.1111/imr.12619.
- [43] Hu J, Yan Q, Jiang H, et al. A decrease in IL-33 regulates matrix degradation and apoptosis in intervertebral disc degeneration via HIF-1 α [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (11) : 12724–12733.

(收稿:2023-10-12 修回:2024-01-30)
(同行评议专家:李世梁, 雒永生)
(本文编辑: 宁桦)

读者 · 作者 · 编者

本刊对部分稿件实行开放获取发表的公告

随着信息技术的快速发展, 学术期刊的传播方式也在不断演变。其中, 期刊开放获取发表 (open access, OA) 已经成为一种趋势。此种出版模式在论文发表后, 读者可以免费阅读、下载、复制、分发。故此, 使得作者的论文能够迅速和广泛地传播, 促进了学术交流和知识共享, 提升您文章的被引机率和学术影响力, 也扩大了期刊的读者群体, 为骨科同行提供了快捷的参考和借鉴, 有助于临床工作水平和质量的进步。本刊决定即日起对部分稿件实行开放获取发表模式。

本刊将从可刊用稿件中精选部分优秀稿件, 经作者同意, 实行开放获取发表, 自稿件定稿后 1 个月内, 即可在本刊网站快速开放获取发表。欢迎广大作者选用此模式展示自己的文稿, 让更多的读者能够方便地获取您的学术论文。

未来本刊网站将继续着力于为广大读者提供更多优质的内容和服务, 感谢您的关注和支持, 让我们一起为《中国矫形外科杂志》的不断发展贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站, <http://jxwk.ijournal.cn>

《中国矫形外科杂志》编辑部
2024 年 2 月 22 日