

· 综述 ·

蛋白质组学在脊柱相关疾病研究的现状[△]

卜献忠^{1,2}, 卜保献³, 钟远鸣^{4*}, 麦威¹

[1. 河南中医药大学第一附属医院骨伤一科, 河南郑州 450000; 2. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 3. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南洛阳 471002; 4. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023]

摘要: 目前蛋白质组学技术大致可分为双向电泳技术、生物质谱技术、液质联用技术等, 其具备快速筛选及鉴定疾病的特异性生物标记物的优点, 可以从蛋白质水平角度对机体内各种生理变化、病理转变过程进行全面的认识。目前蛋白质组学技术在医学领域得到广泛应用。本文就其在脊柱相关疾病中的应用现状进行综述, 包括椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)发生与修复机制研究以及脊柱韧带骨化与肥厚、颈椎病(cervical spondylosis, CS)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、脊柱侧弯、脊柱结核(spinal tuberculosis, STB)、神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)生物标记物筛选和发生机制研究等。

关键词: 蛋白质组学, 脊柱疾病, 发生机制, 生物标记物, 修复机制

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478(2024)20-1858-06

Current status of proteomics in the research of related spine diseases // BU Xian-zhong^{1,2}, BU Bao-xian³, ZHONG Yuan-ming⁴, MAI Wei¹. 1. First Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 3. Luoyang Zhenggu Hospital of Henan Province, Luoyang 471002, China; 4. First Affiliated Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Abstract: With rise and rapid development of proteomics technology, this technology provides an overall and comprehensive understanding of various physiological and pathological changes in the body from the perspective of protein level due to its advantages of rapid screening and identification of specific biomarkers of diseases. At present, proteomics technology has been widely used in the medical field. This article reviews the current status of its application in related spinal diseases, including intervertebral disc degeneration (IDD), spinal cord injury focused on the pathogenesis and repair mechanism, as well as spinal ligament ossification and hypertrophy, cervical spondylosis (CS), ankylosing spondylitis (AS), scoliosis, spinal tuberculosis (STB), neural tube defects (NTDs) biomarker screening and pathogenesis research.

Key words: proteomics, spine diseases, pathogenesis, biomarkers, repair mechanism

1994年 Marc Wikins^[1]首先提出“蛋白质组学”的概念, 目前蛋白质组学技术大致可分为双向电泳技术、生物质谱技术、液质联用技术等^[2]。蛋白质组学是以蛋白质为研究对象, 通过系统分析不同因素导致的机体内蛋白质差异表达变化来观察在不同环境下细胞内部的活动规律及状态, 进而探讨机体外部异常刺激的具体反应途径和调控方式, 并对严重影响机体功

能的蛋白质进行定性定量以及功能分析, 最终实现对机体内各种生理变化、病理转变过程进行整体而全面的认识、分析发病机制以及筛选生物标志物等目标^[3, 4], 以期为今后发现骨科多种疾病的发病机制、早期诊断及治疗提供新方法。因此, 本文就近年来有关脊柱相关疾病蛋白质组学的研究成果展开综述。

DOI:10.20184/j.cnki.issn1005-8478.100243

△基金项目: 国家自然科学基金-青年基金(编号:82405439); 河南中医药大学博士启动基金项目(编号:KY-B0367-36); 国家自然科学基金项目(编号:81760874, 82260942); 广西科技计划项目(编号:桂科 AB20159018); 广西中医药重点学科建设项目(编号:GZXK-Z-20-21); 河南省中医药科学研究专项课题项目(编号:20-21ZY2083; 2023ZXZX1003); 广西研究生教育创新计划资助项目(编号:YCBXJ2021009); 洛阳市 2022-2024 年度中医重点学科项目(中西医结合医学-脊柱外科)

作者简介: 卜献忠, 助理研究员, 医学博士, 博士后在读, 研究方向: 脊柱脊髓损伤、脊柱相关疾病的基础与临床研究, (电子信箱)buxianzhong2021@163.com

* 通信作者: 钟远鸣, (电子信箱)zym196395@sina.com

1 蛋白质组学在脊柱退行性疾病病理基础研究的现状

1.1 脊柱韧带骨化与肥厚生物标记物筛选、发病机制分析

后纵韧带骨化 (ossification of posterior longitudinal ligament, OPLL)、黄韧带骨化均属于病理性脊柱异位骨化性 (ossification of the spinal ligament, OSL) 疾病范畴^[5, 6], 而黄韧带肥厚 (hypertrophy of the ligamentum flavum, HLF) 是一种多发的脊椎退变疾病^[7], 三者均是导致椎管狭窄、脊髓受压的关键因素, 严重者影响并危害患者神经功能。基于脊柱韧带组织的蛋白质组学研究, 可为后期找到该病的发生机制、早期诊断方法提供理论依据。

通过对 OPLL 患者和健康受试者进行血清蛋白质组学分析, 结果显示 OPLL 患者的趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 7 [chemokine (C-X-C motif) ligand 7, CXCL7] 水平降低, 同时在缺乏 CXCL7 的小鼠中发现了 OPLL 进展, 由此表明, CXCL7 水平可作为 OPLL 进展的血清标志物, 还表明, 提高患者的 CXCL7 水平, 可以作为 OPLL 的有效治疗策略^[5]。胡万东等^[8]对 OSL 和正常黄韧带组织进行蛋白质组学分析, 研究发现, 钙结合蛋白 A10、叶酸受体 β 、高迁移率族蛋白 B1 可能是通过调控炎症过程、成骨分化、骨形成及血管钙化在 TOLF 疾病发生发展中发挥重要作用。对 HLF 和非 HLF 患者组织进行蛋白质组学研究发现, 在 HLF 中细胞因子受体样因子 1 (cytokine receptor like factor 1, CRLF1) 被上调, 同时还发现, 抑制 CRLF1 可减少炎症细胞因子和机械应力引起的纤维化, 这可能是 HLF 的一种潜在的治疗策略^[9]。对 HLF 中医“气虚血瘀证”进行微观的蛋白质组学实验研究, 结果发现抑制素 β A 可能是该证型 LSS 患者 HLF 的关键影响因子^[7], 这为今后制定中医辨证论治该病的客观性标准奠定了理论基础。

1.2 椎间盘退变与修复机制研究

椎间盘退行性病 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是一系列脊柱退行性疾病的病理基础, 发病率高, 常始于髓核, 随着年龄增长, 髓核含水量下降、髓核营养缺乏、髓核细胞开始衰老, 进而在分子水平上发生一系列微观改变^[10, 11]。从分子角度全面认识椎间盘退变发生与发展的作用机制, 可为未来科学地制定椎间盘退变的防治方案提供理论指导。

对椎间盘变性髓核组织进行蛋白质组学技术检测, 结果显示, 多重蛋白仅在胎儿髓核组织中表达,

胶原蛋白 X 型 α 1 在椎间盘变性髓核组织被上调, 并认为后者是一种新的椎间盘退变的生物标志物^[12]。一项类似研究发现, 在退变椎间盘髓核细胞中炎症相关自分泌因子几丁质酶-3 样蛋白 1 (inflammation-related autocrine factor Chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)、细胞外基质的合成代谢和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase 3, AKT3) 激酶均被上调, 并认为通过促进 AKT3 信号通路, 可抑制髓核组织中 CHI3L1 的表达, 对椎间盘变性发挥保护作用^[13]。一项治疗性蛋白质组学分析显示, 二甲双胍可促进间充质干细胞衍生的细胞外纳米囊泡的释放, 改善椎间盘细胞衰老的状态^[14]。

1.3 脊髓损伤发生与修复机制研究

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是一种发病率、致残率、死亡率极高的疾病, 按其病理性质可分为原发性和继发性损伤, 而后者存在一定的可修复性^[15]。因此, 对其发生及修复机制进行深入地探讨可为今后改善其预后提供理论参考。

SCI 的特征是急性神经元细胞和轴突损伤, 紧接着发生血脊髓屏障损伤、炎症的级联反应和神经细胞坏死等一系列病理事件, 然而这些病理过程背后的生物介质尚未研究清楚。对 SCI 1 周、正常对照大鼠进行差异蛋白质组学分析, 结果显示补体成分 C3、血清白蛋白、血清转铁蛋白等多种蛋白在脊髓组织中异常表达, 其发病机制涉及炎症反应、脂蛋白代谢、自由基形成等生物作用^[16]。另有研究发现, SCI 大鼠模型神经炎症在急性和亚急性时间点持续加剧 SCI 作用与髓系细胞标记物、免疫反应功能和溶酶体功能有关^[17]。

SCI 的预后极差, 内源性保护因子被认为是可行的治疗手段, 目前研究最多的是内源性干细胞、高压氧、激素等治疗^[18-20]。对于脐带间充质干细胞和脂肪组织间充质干细胞共移植 7 d 后进行蛋白质组学分析, 结果发现, 脐带间充质干细胞通过诱导与轴突再生、神经萎缩和细胞凋亡相关差异蛋白变化, 进而促进脊髓神经元的存活和轴突再生, 减少胶质瘢痕和损伤腔的形成^[18]。一项治疗性蛋白质组学研究发现, 高压氧治疗通过促进 LXR/RXR 急性期反应信号通路和内在凝血酶原通路激活发挥促进脊髓修复的作用^[19]。褪黑激素也可通过抑制 N6-甲基腺苷的整体修饰和 M6A “修饰” 甲基转移酶样 3 表达, 促进 SCI 后神经功能的恢复^[20]。因此, 有效调控 SCI 病理过程背后的微观生物介质的变化可对促进脊髓修复发挥重要作用。

2 蛋白质组学在脊柱相关疾病研究的概况

2.1 颈椎病生物标记物筛选与发病机制分析

颈椎病 (cervical spondylosis, CS) 多见于 40 岁以上的中老年人群, 根据临床症状可分为神经根型 (cervical spondylotic radiculopathy, CSR)、椎动脉型、脊髓型 (cervical spondylotic myelopathy, CSM)、交感神经型以及混合型^[21]。有研究表明, 我国 50 岁以上人群中约 25% 患有颈椎病或有过颈椎病史, 而 60 岁以上人群发病率高达 50%, 这给患者及整个家庭、社会带来沉重的经济负担^[22]。因此, 对其生物标记物的筛选及发病机制的研究显得尤为重要。

卜献忠等^[23]初步对 CSR 与正常健康人血清进行蛋白质组学分析, 发现人类白细胞抗原 A、肌球蛋白轻链 3、4-羟基苯丙酮酸双加氧蛋白酶在 CSR 血清中异常表达, 并认为它们是正常健康人向 CSR 转化过程中的特异性血清标志物, 同时还对气虚血瘀证发育性颈椎管狭窄向同证 CSM 转化的早期诊断蛋白质组学标志物进行研究, 最终筛选出了整合素连接激酶、纤维连接蛋白 1、细胞分裂周期蛋白 42 等 89 种差异蛋白, 这些蛋白涉及到与 CSM 发病相关的骨生成与破坏、神经系统、凝血系统、细胞炎症等系统^[24], 以期从蛋白这一微观角度阐释 CSM 证候机制或对证候做出定量诊断提供参考依据。然而, 关于椎动脉型、交感神经型以及混合型颈椎病的蛋白质组学研究未见相关报道, 有待研究者们进一步探讨。

2.2 强直性脊柱炎生物标记物筛选与发病机制分析

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 的发病机制包括遗传因素、免疫因素以及病理性成骨等, 单独或共同导致 AS 疾病发生^[25]。蛋白质组学可为观察 AS 的病理过程中细胞内部的活动规律及状态提供技术支持, 现已有诸多蛋白质组学技术应用于该病发病机制和中医证型的研究。

对 AS 患者及健康人进行蛋白质组学分析, 结果显示, 在 AS 患者外周血单个核细胞中发现热休克蛋白 90AA1、基质相互作用分子 1、Rho 相关蛋白激酶 2 等差异蛋白被上调, 提示机体免疫异常调节参与了 AS 的发病过程^[26]。对 AS 湿热痹阻证和寒湿痹阻证患者进行差异蛋白质分析, 结果发现, 在 AS 湿热痹阻证患者血清中白细胞介素 17F 突变型、激肽原 1、甘露糖结合蛋白 C 等高表达, 并推测炎症免疫、细胞增殖、补体激活通路可能参与 AS 湿热痹阻证的病理过程^[27]。因此, 通过对 AS 中医“证”实质进行微

观的实验探讨, 可为阐明“证”的物质基础及中医辨证论治该病提供理论依据。

2.3 脊柱结核生物标记物鉴定与发生机制分析

脊柱结核 (spinal tuberculosis, STB) 是一种临床症状非典型性、影像学非特异性、诊断困难, 且治疗棘手的感染性疾病, 严重者可导致脊柱后凸畸形、脊髓神经损伤, 甚至瘫痪^[28, 29]。所以, 对其发生机制、早期精准诊断的研究显得尤为必要。

娄才立等^[29]对 STB 患者与健康正常人的外周血浆进行蛋白质组学分析, 结果发现, 在 STB 中脂多糖蛋白、S100-A8 蛋白、S100-A9 蛋白被上调, 其发病机制可能与白介素-17 信号通路和自噬信号通路介导炎症、自噬、趋化因子等生物功能有关。一项蛋白质组学研究也发现, 脂多糖蛋白可能是诊断 STB 的新候选生物标志物^[30]。Xu 等^[31]对 STB 组织进行蛋白质组学筛选, 结果鉴定了编码细胞色素 B-245 β 链、基质金属蛋白酶 9 和 C-X-C 基序趋化因子配体 10 等 42 种免疫相关蛋白, 提示其可通过趋化性和巨噬细胞活化抵抗结核分枝杆菌感染, 被认为可作为 STB 治疗的分子靶点。

2.4 脊柱侧弯生物标记物筛选与发生机制研究

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 和退行性脊柱侧弯 (degenerative scoliosis, DS) 均属于复杂的脊柱三维畸形范畴, 前者常发生在青春期女性, 在全球患病率为 0.5%~5.2%, 严重的 AIS 可导致呼吸衰竭、心血管风险、死亡等^[32], 而后者多见于老年人, 其中 60 岁以上人群发病率为 8.3%~13.3%, 其临床症状表现为中轴性腰痛、神经根性疼痛等^[33]。所以, 蛋白质组学技术在脊柱侧弯的应用可为未来发现 AIS 与 DS 的辅助性诊断指标和阐明其发病机制提供新思路。

Shen 等^[34]对 AIS 患者与正常健康人血浆进行蛋白质组学检测, 结果筛选出纤维连接蛋白 1、电压依赖性阴离子通道 1、Ras 同源物家族成员 A 等 42 种差异蛋白, 并认为其可作为 AIS 的潜在生物标记物。一项类似研究发现, 在 AIS 进展组中半乳糖代谢和糖酵解途径失调, 提示肌肉碳水化合物代谢失调可能参与了 AIS 的发病过程^[35]。Zhu 等^[36]采用蛋白质组学技术对 DS 患者和健康正常人血清进行差异蛋白筛选, 结果发现, G 蛋白调节神经突生长的亚型 1、C 载脂蛋白 J、博多抗原等蛋白被下调, 其发病机制可能与通过调控神经系统分化、自身免疫反应、胶原蛋白样的结构域变化等生物过程有关。

2.5 神经管缺陷的生物标记物鉴定与发生机制研究

脊柱裂 (spina bifida, SB) 是神经管缺陷 (neural tube defects, NTDs) 的最常见表型, 2018 年在我国围产期 NTDs 发生率 1.45/万, 如延误治疗可能会导致下肢瘫痪、脊柱变形、脑积水等一系列并发症^[37]。因此, 对于 NTDs 生物标记物筛选与发病机制的研究具有重要的现实意义。

安东等^[38]通过对先天性显性脊柱裂 (spina bifida aperta, SBA) 致畸早期孕 11、13 d (E11、E13) 与正常孕鼠血清蛋白表达谱进行分析, 结果鉴定出了 66 个差异蛋白, 其中有 38 个被上调, 28 个被下调, 并认为这些致畸早期差异蛋白有望作为 NTDs 产前诊断的标志物。对 NTDs 婴儿脑脊液以及大鼠胚胎和血清进行蛋白质组学研究, 结果发现, 在 NTDs 婴儿脑脊液筛选出 18 种蛋白质与人类胚胎神经形成过程中脑脊液中的神经管闭合有关, 同时还发现, 在携带 NTDs 胚胎的怀孕大鼠的胚胎和血清中富含肉豆蔻酰化的丙氨酸 C 激酶底物、Kunitz 型蛋白酶抑制剂 2 和载脂蛋白 B-100 低表达, 并认为后者 3 种生物标志物相结合比使用单一的生物标志物有更高的诊断准确性^[39], 其有助于该病的产前筛查。

3 小 结

蛋白质组学、代谢组学以及转录组学是目前寻找疾病发病机制、早期诊断和早期治疗方法的最先进手段, 其中蛋白质组学技术作为多组学的重要组成部分, 可为脊柱相关疾病的研究提供一个新的契机, 随着该组学研究技术不断发展, 已获得一系列较为重要的研究成果。然而, 目前该组学技术在脊柱相关疾病的应用还处于初级阶段, 临床药物治疗该疾病的蛋白质组学相关文献更少, 这可能与相关的蛋白质组数据库仍比较有限有关, 最终使其与实际临床应用仍存在巨大差距。但是应坚信, 随着蛋白质组学技术的不断更新和研究的逐渐深入, 运用该组学技术研究脊柱相关疾病的分子生物学发病机制并筛选出精准靶点蛋白, 将成为该疾病早期诊疗的有力手段, 并推动脊柱领域进一步发展并有可能取得重大突破。

参考文献

[1] Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 1996, 13: 19-50. DOI: 10.1080/02648725.1996.10647923.
[2] Suhre K, McCarthy MI, Schwenk JM. Genetics meets proteomics:

perspectives for large population-based studies [J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22 (1): 19-37. DOI: 10.1038/s41576-020-0268-2.
[3] González-Gomariz J, Guruceaga E, López-Sánchez M, et al. Proteogenomics in the context of the Human Proteome Project (HPP) [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16 (3): 267-275. DOI: 10.1080/14789450.2019.1571916.
[4] 刘鹤鸣, 刘海艳, 马晓峰, 等. 蛋白质组学在骨科的应用现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (5): 435-438. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.05.11.
Liu HM, Liu HY, Ma XF, et al. Current application of proteomics in orthopaedic field [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (5): 435-438. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.05.11.
[5] Tsuru M, Ono A, Umeyama H, et al. Ubiquitin-dependent proteolysis of CXCL7 leads to posterior longitudinal ligament ossification [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5): e0196204. DOI: 10.1371/journal.pone.0196204.
[6] 宁尚龙, 陈仲强, 马信龙, 等. 胸椎黄韧带骨化基础与临床研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25 (11): 999-1004. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.11.08.
Ning SL, Chen ZQ, Ma XL, et al. Current basic and clinical research on thoracic ossification of ligament flavum: a literature review [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2017, 25 (11): 999-1004. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.11.08.
[7] 王梦抒, 张宇, 郑周杭, 等. 气虚血瘀型腰椎管狭窄症患者增生肥厚与正常黄韧带之间的蛋白质表达差异 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27 (35): 5589-5595. DOI: org/10.12307/2023.587.
Wang MS, Zhang Y, Zheng ZH, et al. Differential protein expression analysis of hypertrophic and normal ligamentum flavum in patients with lumbar spinal stenosis with Qi deficiency and blood stasis [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2023, 27 (35): 5589-5595. DOI: org/10.12307/2023.587.
[8] 胡万东, 何佳林, 张隆盛, 等. 胸椎黄韧带骨化患者的差异蛋白质组学研究 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25 (17): 2625-2629. DOI: org/10.3969/j.issn.2095-4344.3202.
Hu WD, He JL, Zhang LS, et al. Differential proteomics study of patients with sternal ossification of the ligamentum flavum [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2021, 25 (17): 2625-2629. DOI: org/10.3969/j.issn.2095-4344.3202.
[9] Zheng Z, Ao X, Li P, et al. CRLF1 is a key regulator in the ligamentum flavum hypertrophy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 858. DOI: 10.3389/fcell.2020.00858.
[10] 宋婵婵, 冉兵, 宗毅, 等. 椎间盘退变机制及修复生物工程支架研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28 (9): 657-663. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2022.09.003.
Song CC, Ran B, Zong Y, et al. Advances in research of the mechanisms and bioengineered scaffolds for disc degeneration repairing [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2022, 28 (9): 657-663. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2022.09.003.
[11] 苑珍珍, 杨召, 许海委. 中药抑制椎间盘退变的分子机制研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (1): 44-47. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.08.

- Yuan ZZ, Yang Z, Xu HW. Molecular mechanism of traditional Chinese medicine in the inhibition of intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (1): 44-47. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.08.
- [12] Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Nayagam SM, et al. Novel biomarkers of health and degeneration in human intervertebral discs: in-depth proteomic analysis of collagen framework of fetal, healthy, scoliotic, degenerate, and herniated discs [J]. *Asian Spine J*, 2023, 17 (1): 17-29. DOI: 10.31616/asj.2021.0535.
- [13] Wang R, Xu C, Zhong H, et al. Inflammatory-sensitive CHI3L1 protects nucleus pulposus via AKT3 signaling during intervertebral disc degeneration [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (3): 3554-3569. DOI: 10.1096/fj.201902096R.
- [14] Liao Z, Li S, Lu S, et al. Metformin facilitates mesenchymal stem cell-derived extracellular nanovesicles release and optimizes therapeutic efficacy in intervertebral disc degeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120850. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120850.
- [15] 周快, 蔡卫华. 脊髓继发性损伤中自噬和凋亡相互调节的研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (4): 336-339. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.04.11.
- Zhou K, Cai WH. Current research on the crosstalk between autophagy and apoptosis during the process of secondary spinal cord injury [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2018, 26 (4): 336-339. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.04.11.
- [16] Liu S, Kang Y, Zhang C, et al. Isobaric tagging for relative and absolute protein quantification (iTRAQ)-based quantitative proteomics analysis of differentially expressed proteins 1 week after spinal cord injury in a rat model [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924266. DOI: 10.12659/MSM.924266.
- [17] Yao XQ, Liu ZY, Chen JY, et al. Proteomics and bioinformatics reveal insights into neuroinflammation in the acute to subacute phases in rat models of spinal cord contusion injury [J]. *FASEB J*, 2021, 35 (7): e21735. DOI: 10.1096/fj.202100081RR.
- [18] Liu AM, Chen BL, Yu LT, et al. Human adipose tissue- and umbilical cord-derived stem cells: Which is a better alternative to treat spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15 (12): 2306-2317. DOI: 10.4103/1673-5374.284997.
- [19] Li Z, Hou X, Liu X, et al. Hyperbaric oxygen therapy-induced molecular and pathway changes in a rat model of spinal cord injury: a proteomic analysis [J]. *Dose Response*, 2022, 20 (4): 15593258221141579. DOI: 10.1177/15593258221141579.
- [20] Liu W, Tang P, Wang J, et al. Extracellular vesicles derived from melatonin-preconditioned mesenchymal stem cells containing USP29 repair traumatic spinal cord injury by stabilizing NRF2 [J]. *J Pineal Res*, 2021, 71 (4): e12769. DOI: 10.1111/jpi.12769.
- [21] 王宁, 牛茹, 常斯宇, 等. 大椎穴浅筋膜厚度与颈椎病的相关性研究 [J]. *针刺研究*, 2023, 48 (4): 399-403. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20211401.
- Wang N, Niu R, Chang SY, et al. Study on the correlation between the thickness of superficial fascia at Da zhui (GV14) and cervical spondylosis [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48 (4): 399-403. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20211401.
- [22] Lv Y, Tian W, Chen D, et al. The prevalence and associated factors of symptomatic cervical Spondylosis in Chinese adults: a community-based cross-sectional study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19 (1): 325. DOI: 10.1186/s12891-018-2234-0.
- [23] 卜献忠, 卜保献, 许伟, 等. 急性期神经根型颈椎病患者血清差异蛋白组学分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (4): 535-541. DOI: org/10.12307/2023.844.
- Bu XZ, Bu BX, Xu W, et al. Analysis of serum differential proteomics in patients with acute cervical spondylotic radiculopathy [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28 (4): 535-541. DOI: org/10.12307/2023.844.
- [24] 卜献忠, 卜保献, 许伟, 等. 发育性颈椎管狭窄与脊髓型颈椎病血清差异蛋白组学分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (11): 1704-1711. DOI: org/10.12307/2023.197.
- Bu XZ, Bu BX, Xu W, et al. Serum differential proteomics between developmental cervical spinal stenosis and cervical spondylotic myelopathy [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28 (11): 1704-1711. DOI: org/10.12307/2023.197.
- [25] 张曙琼, 邵粉丽, 孙洋. 强直性脊柱炎发病机制及药物调控研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38 (12): 1761-1766. DOI: 10.12360/CPB202203091.
- Zhang SQ, Shao FL, Sun Y. Research progress on pathogenesis and drug regulation of Ankylosing spondylitis [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2022, 38 (12): 1761-1766. DOI: 10.12360/CPB202203091.
- [26] Yu Z, Hong X, Zhang X, et al. Global proteomic analyses reveals abnormal immune regulation in patients with new onset ankylosing spondylitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 838891. DOI: 10.3389/fimmu.2022.838891.
- [27] 孙志岭, 徐骁, 王玲, 等. 强直性脊柱炎湿热痹阻证血清差异蛋白组学研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31 (5): 412-415. DOI: 10.14148/J.issn.1672-0482.2015.0412.
- Sun ZL, Xu X, Wang L, et al. Differential serum proteomic analysis of ankylosing spondylitis patients with damp-heat arthralgia spasm syndrome [J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 31 (5): 412-415. DOI: 10.14148/J.issn.1672-0482.2015.0412.
- [28] Wang B, Shang R, Yang T, et al. Evaluation of clinical outcomes of one-stage anterior and posterior surgical treatment for atlantoaxial tuberculosis complicated with neurological damage [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20 (1): 148. DOI: 10.1186/s12891-019-2539-7.
- [29] 娄才立, 马宏宝, 任智博, 等. 基于蛋白质组学对脊柱结核患者外周血浆差异蛋白筛选及功能分析 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022, 32 (9): 814-822. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.09.06.
- Lou CL, Ma HB, Ren ZB, et al. Screening and functional analysis of differential proteins in peripheral plasma of spinal tuberculosis patients based on proteomics [J]. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*, 2022, 32 (9): 814-822. DOI: 10.3969/j.issn.1004-

- 406X.2022.09.06.
- [30] Lou C, Liu J, Ren Z, et al. Analysis of the value of serum biomarker lbp in the diagnosis of spinal tuberculosis [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15 : 4915–4926. DOI: 10.2147/IDR.S377182.
- [31] Xu G, Xue J, Jiang J, et al. Proteomic analysis reveals critical molecular mechanisms involved in the macrophage anti-spinal tuberculosis process [J]. *Tuberculosis (Edin)*, 2021, 126 : 102039. DOI: 10.1016/j.tube.2020.102039.
- [32] Peng Y, Wang SR, Qiu GX, et al. Research progress on the etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (4) : 483–493. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000652.
- [33] 王超, 杨依林, 袁佳滨, 等. 退行性脊柱侧弯术后冠状面失平衡相关因素 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (5) : 385–389. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.05.01.
- Wang C, Yang YL, Yuan JB, et al. Factors related to coronal imbalance after surgical correction of degenerative scoliosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (5) : 385–389. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.05.01.
- [34] Shen N, Chen N, Zhou X, et al. Alterations of the gut microbiome and plasma proteome in Chinese patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Bone*, 2019, 120: 364–370. DOI: 10.1016/j.bone.2018.11.017.
- [35] Wang Y, Li M, Chan CO, et al. Biological effect of dysregulated LBX1 on adolescent idiopathic scoliosis through modulating muscle carbohydrate metabolism [J]. *Spine J*, 2022, 22 (9) : 1551–1565. DOI: 10.1016/j.spinee.2022.04.005.
- [36] Zhu Y, Han S, Zhao H, et al. Comparative analysis of serum proteomes of degenerative scoliosis [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29 (12) : 1896–1903. DOI :10.1002/jor.21466.
- [37] 朱海艳, 王琳琳, 任爱国. 脊柱裂的病因和发病机制研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2021, 35 (11) : 1368–1373. DOI: 10.7507/1002-1892.202106052.
- Zhu HY, Wang LL, Ren AG. Research progress on the etiology and pathogenesis of spina bifida [J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2021, 35 (11) : 1368–1373. DOI: 10.7507/1002-1892.202106052.
- [38] 安东, 袁正伟. 利用同位素标记相对和绝对定量技术筛查神经管畸形胚胎孕鼠血清差异蛋白质谱 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48 (4) : 315–319, 323. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2019.04.006.
- An D, Yuan ZW. Identification of differentially expressed proteins in sera of pregnant rats with fetuses having neural tube defects using isobaric tag technology for relative and absolute quantitation [J]. *Journal of China Medical University*, 2019, 48 (4) : 315–319, 323. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2019.04.006.
- [39] Yan X, Mai L, Lin C, et al. CSF-based analysis for identification of potential serum biomarkers of neural tube defects [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33 (4) : 436–444. DOI: 10.1007/s12264-017-0154-x.

(收稿:2023-09-30 修回:2024-05-23)

(同行评议专家: 陈锋, 史明)

(本文编辑: 宁桦)