

· 综述 ·

核因子 E2 相关因子 2 在椎间盘退变中的作用[△]

陈海伟, 刘明强, 张广智, 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, IDD) 是一种临床常见的肌肉骨骼系统退行性疾病, 大约 70%~85% 的人一生中至少会经历一次腰痛, 严重影响患者的生活质量, 给家庭带来沉重的经济负担。目前, IDD 的具体发病机制尚不完全清楚。核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子, 同时也是维持细胞内稳态的中枢调节者。研究表明, Nrf2 受到非编码 RNA (noncodingRNAs, ncRNAs) 的调控, 通过抑制氧化应激, 抑制炎症反应, 改善线粒体功能等作用, 缓解 IDD 的进展。本文就 Nrf2 的结构及其在 IDD 中的作用进行综述, 以为后续相关研究提供参考。

关键词: 核因子 E2 相关因子 2, 氧化应激, 炎症, 线粒体功能障碍, 椎间盘退变

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 04-0337-06

Role of nuclear factor E2 related factor 2 in intervertebral disc degeneration // CHEN Hai-wei, LIU Ming-qiang, ZHANG Guang-zhi, KANG Xue-wen. Department of Orthopaedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IDD) is a common clinical degenerative disease of the musculoskeletal system. About 70% to 85% of people will experience low back pain at least once in their life span, which seriously affects the quality of life of patients, and brings a heavy financial burden to their families. However, the specific pathogenesis of IDD is not fully understood currently. Nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2) is an important transcription factor that regulates the oxidative stress response of cells, and maintains cell homeostasis as a central regulator. Current studies have shown that Nrf2 can inhibit oxidative stress, inhibit inflammation, improve mitochondrial function, etc., on the other hand, Nrf2 is regulated by noncoding RNAs (ncRNAs) to alleviate the progress of IDD. This article reviews the structure of Nrf2 and its role in IDD to provide a reference for following related research.

Keywords: nuclear factor E2 related factor 2, oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, intervertebral disc degeneration

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是一种临床常见的肌肉骨骼系统退行性疾病, 大约 70%~85% 的人一生中至少会经历一次腰痛, 严重降低了生活质量^[1]。然而, IDD 的具体发病机制尚不完全清楚。目前认为, 多种因素参与 IDD 的发生发展, 例如: 炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、机械负荷异常、营养剥夺和遗传因素等^[2-4]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子, 同时也是维持细胞内稳态的中枢调节者。Nrf2 是调控 IDD 细胞内稳态的关键调节因子, 有可能作为治疗 IDD 的潜在靶点。本文就这方面研究进展作

一综述, 为后续相关研究提供参考。

1 Nrf2 的结构与功能

Nrf2 是亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZIP) 转录因子, 由 7 个 Nrf2-ECH 同源结构域 (Neh1-7) 的模块蛋白组成, 每个域具有不同的功能^[5]。Neh1 结构域的氨基酸序列是高度保守的基本区域, 可介导 Nrf2 与抗氧化反应元件 (antioxidant response elements, ARE) 序列的结合; Neh2 结构域介导与 Nrf2 负调控因子 Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) 和 7 个赖氨酸残基的相互作用, 用于 Nrf2

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.04.11

[△]基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 2020-0405-JCC-1568); 兰州大学第二医院 2019 年博士研究生培养专项基金项目 (编号: YJS-BD-09); 甘肃省卫生行业科研计划项目 (编号: GSWSKY2017-67); 兰州市人才创新创业项目 (编号: 2019-RC-140)

作者简介: 陈海伟, 住院医师, 医学硕士, 研究方向: 脊柱外科, 脊柱退行性疾病的基础与临床, (电话) 18394597561, (电子信箱) chenhw20@lzu.edu.cn

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

的泛素化和随后的蛋白酶体降解；C端 Neh3 结构域具有反转录活性，并与 Neh4 和 Neh5 结构域协同激活 Nrf2 靶基因的转录；Neh6 域是一个富含丝氨酸的区域，参与独立于 Keap1 的 Nrf2 稳定性的负调节；Neh7 结构域抑制 Nrf2 的转录活性^[6]。

Nrf2 可通过协同诱导 ARE 驱动的细胞保护性基因转录来抵消氧化应激、炎症和线粒体功能障碍^[7]；其中 ARE 的基因包括 NAD(P)H 醌氧化还原酶 (NQO1)，血红素加氧酶-1 (HO-1)，超氧化物歧化酶 1 (SOD-1)，过氧化氢酶 1，谷胱甘肽过氧化物酶，谷胱甘肽还原酶，过氧化物酶等等。Nrf2 的功能通过增加 ARE 下游基因表达来体现^[8]。因此，Nrf2 及其下游基因对于细胞稳态的维持至关重要。

2 椎间盘的结构及 Nrf2 的表达

椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 是一个复杂的结构，由周围部的纤维环 (annulus fibrosus, AF)、中间部的髓核 (nucleus pulposus, NP) 和连接上下椎体的软骨终板 (cartilage endplate, CEP) 三部分构成^[9, 10]。AF 由一系列同心片层组成，主要由相互交替 I 型胶原纤维束构成，提供抗拉强度；NP 主要由富含 II 型胶原蛋白、弹性蛋白和蛋白聚糖的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成，其中蛋白聚糖是高负离子的物质，提供渗透特性，使 NP 在压缩载荷下保持高度和膨胀；CEP 在结构上将椎间盘固定在相邻的椎骨上，其细胞外基质主要富含 II 型胶原蛋白和蛋白多糖^[11]。椎间盘退变的特点是细胞外基质破坏增加，基质合成异常，椎间盘高度丧失，导致神经根受到压迫，产生下腰痛。最近研究表明，IDD 患者 NP 组织中 Nrf2 的表达随着 NP 变性加重而逐渐降低，且 Nrf2 的缺乏会加剧 NP 细胞衰老^[12]。因此，Nrf2 的缺乏可能参与了 IDD 的发生发展。

3 Nrf2 的表达受到非编码 RNA 调控

最近研究表明，非编码 RNA (noncoding RNAs, ncRNAs) 在转录后调节基因表达，并在 IDD 过程中起关键作用^[13]。已经证实多种 miRNA 参与细胞凋亡，细胞外基质的降解，炎症反应及软骨终板的退变^[14]。最近研究表明，lncRNA 能够通过调节 Nrf2 的表达，参与 IDD 的进程。Li 等^[15] 用实时定量 PCR 分析临床组织标本，结果显示 lncRNA NEAT1 表达水平随 IDD 等级的增加而增加；在人 NP 细胞中，转

染 lncRNA NEAT1 使其过表达，可导致 Nrf2 的表达降低。同样，Kang 等^[16] 用实时定量 PCR 检测 lncRNA ANPODRT 的表达，结果显示 ANPODRT 的表达随着 IDD 等级的增加而减少；在 NP 细胞中，转染 ANPODRT 使其过表达，可以破坏 Keap1 与 Nrf2 结合，从而抑制其下游靶基因的激活。这些结果表明，表观遗传学中的 ncRNAs 可能调控 Nrf2 及其下游分子的表达，减缓 IDD 的发展 (图 1)。

4 Nrf2 在 IDD 的作用机制

4.1 Nrf2 在 IDD 中的抗氧化作用

氧化应激可以定义为促氧化剂和抗氧化剂之间的不平衡，导致过量的活性氧 (ROS) 对细胞的损伤。ROS 包括超氧化阴离子 (O_2^-)，羟基自由基 ($-OH$) 和过氧自由基 (ROO^-)，是正常细胞内代谢产生的一种信号分子，可促进细胞生存和组织更新或抑制细胞生存基因的表达^[17, 18]。研究表明，随着 IDD 的进展，IVD 中的 ROS 产生增加^[19]。过量 ROS 破坏细胞内氧化还原稳态，可使 NP 细胞衰老和凋亡加速，且形成炎症微环境，最终导致 ECM 降解增加。Nrf2 在抑制氧化应激中起关键作用，能够激活下游基因的转录，包括 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NQO1)，血红素加氧酶 1 (HO-1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等^[20]。TBHP 和 H_2O_2 是氧化应激反应的诱导剂。Tang 等^[12] 研究发现，Nrf2 的表达与人体椎间盘退变呈负相关， H_2O_2 诱导大鼠 NP 细胞发生退变，导致 Nrf2 的表达降低。Keap1 基因沉默会抑制 Keap1 与 Nrf2 的解离，导致 p62 的表达增加，而其靶基因 HO-1 和 NQO1 的表达减少。Bai 等^[21] 用免疫组化显示严重 IDD 的患者 NP 存在较高水平的 ROS，其研究证实 Nrf2 的过表达能减少 ROS 的水平，减轻氧化应激的损伤。这些结果表明 Nrf2 基因可以调控 NP 细胞的退变过程。

最近的研究表明，多种化合物单体可以激活 Nrf2 基因的表达，保护 NP 细胞免受氧化应激的损伤，从而延缓 IDD 的进展。金线莲苷是从乌参中提取出来的一种活性化合物，具有肝保护和抗骨质疏松症等功能^[22]。Wang 等^[23] 研究报道，金线莲苷增加 Nrf2 的表达，减轻由 TBHP 诱导 NP 细胞中线粒体 ROS 的水平，而 Nrf2 敲除降低了金线莲苷清除 ROS 的能力。金雀异黄素是豆科植物的天然类黄酮，具有抑制炎症，调节细胞凋亡的作用^[24]。在氧化应激下，Wang 等^[25] 报道了金雀异黄素可降低 H_2O_2 诱导

NP 细胞中 ROS 的水平, 增加 Nrf2 以及下游分子 HO-1 和 NQO1 的表达; 而 Nrf2 敲除会减弱金雀异黄酮的抗氧化作用。茶多酚是绿茶中的主要多酚类化合物, 对多种病理疾病 (包括癌症、糖尿病和心血管疾病) 具有有益作用^[26]。Song 等^[27] 研究表明, 茶多酚增加 Nrf2 及其下游 NOX4 和 SOD2 的表达, 减少 ROS 的产生, 其抗氧化的机制是通过 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路发挥作用。淫羊藿苷是淫羊藿中含量最丰富的类黄酮成分, 能够调控端粒和端粒酶的活性, 延缓细胞的衰老^[28]。Wang 等^[29] 发现淫羊藿苷可以减轻体内大鼠椎间盘退变, 促进退变 NP 细胞增殖, 并抑制 NP 细胞中炎症因子 IL-1 β 、IL-6 表达。另外, Hua 等^[30] 通过 DCFH-DA 探针检测 ROS 的含量, H₂O₂ 刺激导致 ROS 的产生增加; 而用淫羊藿苷预处理可以增加 NP 细胞中 Nrf2 的表达, 并且减少 ROS 的产生。同样, 萝卜硫烷是一种来自于葡甘露聚糖的异硫氰酸盐, 能够靶向激活 Nrf2, 减少 ROS 的产生^[31]。这些研究结果表明 Nrf2 是调控 ROS 水平的关键调控因子。

线粒体是产生 ROS 的主要场所, 线粒体功能障碍或线粒体损伤均会导致 ROS 的水平异常, 对细胞产生氧化损伤。其中线粒体靶向抗氧化剂 Mitoquinone (MitoQ) 可防止线粒体氧化损伤^[32]。Kang 等^[33] 研究发现 MitoQ 可降低压缩诱导下的人 NP 细胞中线粒体 ROS 的产生和 Keap1 蛋白表达, 而增加 Nrf2 蛋白表达; Nrf2 沉默部分消除了 MitoQ 对抗氧化应激对细胞的损伤作用。线粒体的抗氧化剂 (Mito-TEMPO) 可清除细胞内的 ROS。Kang 等^[34] 研究发现 Mito-TEMPO 可降低 H₂O₂ 诱导终板软骨细胞中线粒体 ROS 的升高, 增加 Nrf2 蛋白及其靶标 SOD-2、HO-1 和 NQO-1 的表达; 而 Nrf2 敲除导致细胞内 ROS 的水平增加。这些结果表明 Nrf2 参与线粒体功能的维持, 从而减少氧化应激的损害。此外, 研究表明在软骨终板细胞中, 细胞自噬会影响 Nrf2 的表达和核易位, 从而控制抗氧化蛋白的表达, 保护软骨终板免受氧化应激引起的变性^[35] (表 1, 图 1)。

4.2 Nrf2 在 IDD 中的抗炎作用

IVD 细胞或巨噬细胞所分泌的促炎性细胞因子的升高与 IDD 的进展有关; 在退化级联反应中, 内部 AF 和 NP 的血管形成, 使巨噬细胞迁移到 IVD 中, 导致炎症级联反应的放大, 从而加速了 IDD 的进程^[36]。分泌的炎症介质, 特别是 TNF- α 、IL-1 α/β 、IL-6、IL-8、IL-2、IL-17、IL-10、IL-4、IFN- γ 和 PGE 2, 促进了细胞外基质降解、衰老和凋亡^[37]。最

近研究表明, Nrf2 通过协调炎症细胞的募集和通过 ARE 调节基因表达来促进抗炎过程^[38]。因此, Nrf2 信号通路可能是调控炎症的重要途径。

植物来源的单体化合物, 例如汉黄芩素、槲皮素、金合欢素、桑辛素及姜黄素等的抗炎作用, 是通过激活 Nrf2 基因的表达, 从而保护 NP 细胞免受炎症的损伤。Fang 等^[39] 报道汉黄芩素激活大鼠 NP 细胞中 Nrf2 基因, 以及 SOD-2、NQO-1 和 HO-1 基因的表达, 抑制炎症介质的表达; 而 Nrf2 的沉默进一步证实炎症介质的表达由 Nrf2 介导。Shao 等^[40] 研究表明, 槲皮素促进 Nrf2 及其下游效应蛋白 HO-1 的表达, 抑制了 IL-1 β 介导的 NP 细胞中 IL-6 和 IL-8 水平的升高。Wang 等^[41] 发现金合欢素增加核内 Nrf2 蛋白以及下游 HO-1、NQO1 和 SOD 的表达, 抑制 THBP 诱导的炎症因子 iNOS 和 COX-2 的表达。Gu 等^[42] 用 ELISA 检测炎症因子的表达, 结果显示 LPS 刺激显著增加了 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平, Nrf2 和 HO-1 水平下调; 而桑辛素处理显著增加了 Nrf2 和 SOD 的表达, 减轻了炎症因子的表达; 而当 Nrf2 基因被沉默时, 桑辛素的抗炎作用被大大逆转。Cherif 等^[43] 用免疫组化显示退化的椎间盘组织中 Nrf2 的表达减少; 而经姜黄素预处理后, Nrf2 的表达增加, ELISA 显示 IL-6、IL-8 的表达减少。小豆蔻素通过激活 Nrf2/HO-1 信号轴来抑制 NP 细胞中 IL-1 β 诱导的炎症因子的表达^[44]。这些结果表明, Nrf2 及其下游的分子参与 NP 细胞炎症反应的调节。因此, Nrf2 可能是参与调控 NP 细胞炎症反应的关键调控因子 (表 1, 图 1)。

4.3 Nrf2 改善 IDD 中的线粒体功能障碍

线粒体是 IVD 细胞中能量供应的主要来源, 其通过氧化磷酸化过程产生三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP) 从而保证细胞的正常功能活动, 并且也是 ROS 产生的贡献者^[45]。线粒体自噬会清除过多的 ROS 以维持线粒体稳态; ROS 水平过高导致线粒体功能障碍, 触发程序性细胞死亡, 加速 IDD 的进展^[37-46]。Drp1 从细胞质迁移到线粒体是线粒体裂变的先决条件。Kang 等^[33] 研究发现压缩增强 Drp1 向线粒体的易位; 用线粒体裂变阻滞剂 Mdivi-1 处理 NP 细胞, Mdivi-1 显著抑制了 Drp1 向线粒体的易位。因此, 线粒体结构的完整对于线粒体稳态和 NP 细胞存活至关重要。

研究证实, 植物来源的单体化合物可以激活 Nrf2 基因, 参与维持线粒体的结构与功能。线粒体中的促凋亡蛋白 Cytochrome C (Cyto C) 释放到细胞

质中，能够促进细胞的凋亡。金线莲苷减少 TBHP 诱导的线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 的丢失，并抑制了 Cyto C 的释放；而 Nrf2 的沉默减弱金线莲苷对线粒体的保护作用^[23]。MitoTracker Green 是一种绿色荧光染料，能够显示活细胞中线粒体膜电位的高低。Wang 等^[47]用 MitoTracker Green 染色显示白藜芦醇可以减轻 TNF- α 诱导的 NP 细胞荧光强度的损失和 ATP 生成减少，并增加核 Nrf2 和 HO-1 的水平；Nrf2 敲低显示更弱的 MitoTracker 荧光强度，提示 Nrf2 在线粒体内稳态中起保护作用。Hua 等^[30]用 JC-1 染色显示线粒体的跨膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 的强度，淫羊藿苷可以增加 NP 细胞中 Nrf2 的表达，并且降低 H₂O₂ 刺激 NP 细胞中 $\Delta\Psi_m$ 的产生，维持线粒体膜电位的稳定。

除上述研究之外，线粒体的抗氧化剂 (Mito-TEMPO) 通过增加 Nrf2 的表达降低 H₂O₂ 处理引起终板软骨细胞的 $\Delta\Psi_m$ 产生，并且增加 ATP 的生成，减轻线粒体功能障碍^[34]。这些结果表明，Nrf2 可能通过改善线粒体的结构与功能进而延缓 IDD 的进展 (表 1, 图 1)。

表 1 Nrf2 的激活剂

名称	来源	作用机制
金线莲苷	金线莲、乌参	激活 AKT-ERK1/2-Nrf2 ^[23]
金雀异黄素	豆科植物	激活 Nrf2 ^[25]
茶多酚	绿茶等	激活 Keap1/Nrf2/ARE ^[27]
淫羊藿苷	淫羊藿	激活 Nrf2 ^[30]
汉黄芩素	黄芩	激活 Nrf2/ARE ^[39]
槲皮素	樱桃、茶叶等	激活 Nrf2/NF- κ B ^[40]
金合欢素	藿香	激活 Nrf2 ^[41]
桑辛素	桑属的根皮	激活 Nrf2/HO-1 ^[42]
姜黄素	姜科植物	激活 Nrf2 ^[43]
小豆蔻素	银杏山核桃等	激活 Nrf2/HO-1 ^[44]
白藜芦醇	木兰属植物的叶子和树皮	激活 Keap1/Nrf2 ^[47]

5 小 结

Nrf2 的表达与 IVD 的变性程度呈负相关，并且 Nrf2 的表达还受到表观遗传学的调控，因此，Nrf2 基因与 IDD 的进展密切相关。Nrf2 除有上述抗氧化、抗炎、改善线粒体功能障碍的作用外，Nrf2 还可通过诱导自噬蛋白 p62 和其他自噬相关基因的表达来促进自噬，调控氧化应激对髓核细胞的损害；很多从天然产物提取的化合物如金线莲苷、金雀异黄素、

茶多酚、淫羊藿苷、汉黄芩素、槲皮素和白藜芦醇等可有效激活 Nrf2，减轻氧化应激、炎症对 IVD 细胞的损伤，并维持线粒体的结构与功能。另外，激活 Nrf2 对骨关节炎、慢性肾病、糖尿病等也有一定的改善作用。目前，有关 Nrf2 的研究大多是通过细胞和动物实验进行的，缺乏相应的临床依据。随着对 Nrf2 基因不断地深入研究，有望研制出靶向 Nrf2 的临床药物，为 IDD 的预防和治疗提供新的方法和思路。

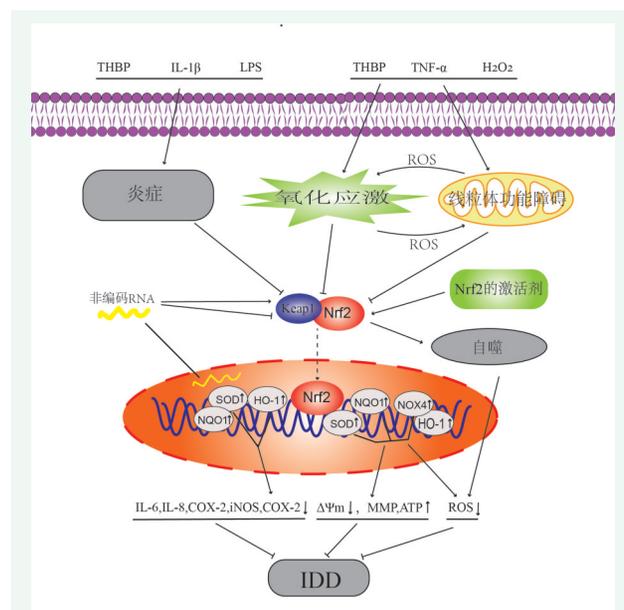


图 1 Nrf2 作用 IDD 可能的机制图 多种不利因素刺激导致 IVD 细胞发生炎症、氧化应激和线粒体功能障碍，加速 IDD 的进展。Nrf2 的激活剂和非编码 RNA 能够调控 Nrf2 基因及其下游分子 (NQO1、SOD、HO-1 和 NOX4) 的表达、调节自噬，发挥抗氧化、抗炎、改善线粒体功能障碍，从而延缓 IDD 的发展

参考文献

- [1] Mosley GE, Evashwick-Rogler TW, Lai A, et al. Looking beyond the intervertebral disc: the need for behavioral assays in models of discogenic pain [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1409 (1): 51-66.
- [2] Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10 (1): 44-56.
- [3] Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23 (7): 1057-1070.
- [4] Kos N, Gradisnik L, Velnar T. A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease [J]. Med Arch, 2019, 73 (6): 421-424.
- [5] Rojo De La Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the Hallmarks of Cancer [J]. Cancer Cell, 2018, 34 (1): 21-43.

- [6] Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (17) : 1727-1745.
- [7] Liu Q, Gao Y, Ci X. Role of Nrf2 and Its Activators in Respiratory Diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7090534.
- [8] Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50 (2) : 77-97.
- [9] Ashley JW, Enomoto-Iwamoto M, Smith LJ, et al. Intervertebral disc development and disease-related genetic polymorphisms [J]. *Genes Dis*, 2016, 3 (3) : 171-177.
- [10] Bowles RD, Setton LA. Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair [J]. *Biomaterials*, 2017, 129 (1) : 54-67.
- [11] Kerr GJ, Veras MA, Kim MK, et al. Decoding the intervertebral disc: Unravelling the complexities of cell phenotypes and pathways associated with degeneration and mechanotransduction [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 62 (1) : 94-103.
- [12] Tang Z, Hu B, Zang F, et al. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells via a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (7) : 510.
- [13] Lan T, Shiyu H, Shen Z, et al. New insights into the interplay between miRNAs and autophagy in the aging of intervertebral discs [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101227.
- [14] 买买提沙吾提阿吉·麦麦提, 宋鑫, 王欢, 等. 微小RNA在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (7) : 619-623.
- [15] Li C, Ma X, Ni C, et al. LncRNA NEAT1 promotes nucleus pulposus cell matrix degradation through regulating Nrf2/ARE axis [J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26 (1) : 11.
- [16] Kang L, Tian Y, Guo X, et al. Long noncoding RNA ANPODRT overexpression protects nucleus pulposus cells from oxidative stress and apoptosis by activating Keap1-Nrf2 signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6645005.
- [17] Björklund G, Meguid NA, El-Bana MA, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (5) : 2314-2332.
- [18] Guo Q, Li F, Duan Y, et al. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63 (6) : 866-874.
- [19] Feng C, Yang M, Lan M, et al. ROS: crucial intermediators in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5601593.
- [20] Fîlfan M, Sandu RE, Zavaleanu AD, et al. Autophagy in aging and disease [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58 (1) : 27-31.
- [21] Bai Z, Liu W, He D, et al. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (8) : 7534-7548.
- [22] Zhang X, Jin M, Liu Y, et al. Oral bioavailability of kinsenoside in beagle dogs measured by LC-MS/MS: improvement of Ex Vivo stability of a lactone-containing compound [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10 (3) : 87.
- [23] Wang Y, Zuo R, Wang Z, et al. Kinsenoside ameliorates intervertebral disc degeneration through the activation of AKT-ERK1/2-Nrf2 signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (18) : 7961-7977.
- [24] Mukund V, Mukund D, Sharma V, et al. Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119 (1) : 13-22.
- [25] Wang K, Hu S, Wang B, et al. Genistein protects intervertebral discs from degeneration via Nrf2-mediated antioxidant defense system: an in vitro and in vivo study [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 2019: 1-9.
- [26] Khan N, Mukhtar H. Tea Polyphenols in Promotion of Human Health [J]. *Nutrients*, 2018, 11 (1) : 39.
- [27] Song D, Ge J, Wang Y, et al. Tea polyphenol attenuates oxidative stress-induced degeneration of intervertebral discs by regulating the Keap1/Nrf2/ARE pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6684147.
- [28] Shen CY, Jiang JG, Yang L, et al. Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174 (11) : 1395-1425.
- [29] 汪海滨, 董晤讯, 郭杨, 等. 淫羊藿苷对大鼠椎间盘退变的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (5) : 444-449.
- [30] Hua W, Li S, Luo R, et al. Icaritin protects human nucleus pulposus cells from hydrogen peroxide-induced mitochondria-mediated apoptosis by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (1) : 165575.
- [31] Lin H, Wang Y, Jing K, et al. Nuclear factor erythroid-2 related factor 2 inhibits human disc nucleus pulposus cells apoptosis induced by excessive hydrogen peroxide [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66 (7) : 986-991.
- [32] Xiao L, Xu X, Zhang F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1 [J]. *Redox Biol*, 2017, 11 (2) : 297-311.
- [33] Kang L, Liu S, Li J, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ protects against intervertebral disc degeneration by ameliorating mitochondrial dysfunction and redox imbalance [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (3) : e12779.
- [34] Kang L, Liu S, Li J, et al. Parkin and Nrf2 prevent oxidative stress-induced apoptosis in intervertebral endplate chondrocytes via inducing mitophagy and anti-oxidant defenses [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117244.
- [35] Zuo R, Wang Y, Li J, et al. Rapamycin induced autophagy inhibits inflammation-mediated endplate degeneration by enhancing Nrf2/Keap1 signaling of cartilage endplate stem cells [J]. *Stem Cells*, 2019, 37 (6) : 828-840.
- [36] Ruiz-Fernández C, Francisco V, Pino J, et al. Molecular relationships among obesity, inflammation and intervertebral disc degeneration: are adipokines the common link [J]. *Int J Mol Sci*, 2019. epub ahead of print Doi: 10.3390/jims20082030.

- [37] Zhang GZ, Deng YJ, Xie QQ, et al. Sirtuins and intervertebral disc degeneration: Roles in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 508 (1): 33-42.
- [38] Ahmed SM, Luo L, Namani A, et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (2): 585-597.
- [39] Fang W, Zhou X, Wang J, et al. Wogonin mitigates intervertebral disc degeneration through the Nrf2/ARE and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65 (3): 539-549.
- [40] Shao Z, Wang B, Shi Y, et al. Senolytic agent Quercetin ameliorates intervertebral disc degeneration via the Nrf2/NF- κ B axis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29 (3): 413-422.
- [41] Wang H, Jiang Z, Pang Z, et al. Acacetin alleviates inflammation and matrix degradation in nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4801-4813.
- [42] Gu R, Huang Z, Liu H, et al. Moracin attenuates LPS-induced inflammation in nucleus pulposus cells via Nrf2/HO-1 and NF- κ B/TGF- β pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (12): BSR20191673.
- [43] Cherif H, Bisson DG, Jarzem P, et al. Curcumin and o-vanillin exhibit evidence of senolytic activity in human IVD cells in vitro [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (4): 1-19.
- [44] Xie C, Ma H, Shi Y, et al. Cardamonin protects nucleus pulposus cells against IL-1 β -induced inflammation and catabolism via Nrf2/NF- κ B axis [J]. *Food Funct*, 2021, 12 (6): 2703-2714.
- [45] Saberi M, Zhang X, Mobasheri A. Targeting mitochondrial dysfunction with small molecules in intervertebral disc aging and degeneration [J]. *Geroscience*, 2021, 43 (2): 517-537.
- [46] Sun K, Jing X, Guo J, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (9): 2082-2092.
- [47] Wang J, Huang C, Lin Z, et al. Polydatin suppresses nucleus pulposus cell senescence, promotes matrix homeostasis and attenuates intervertebral disc degeneration in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (11): 5720-5731.

(收稿:2021-05-10)

(同行评议专家:张强 钱列)

(本文编辑:宁桦)

读者·作者·编者

本刊关于学术不端处理意见的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性,也为维护本刊的声誉和广大作者的正当权益,本着对广大读者、作者负责的精神,本刊编辑部再次重申坚决反对剽窃、抄袭他人稿件的行为;一经查实,给予如下处理:撤稿、杂志和网站通告、通知作者单位给予相应处理、3年内不刊登该作者为第一作者的稿件。对信息虚假及数据伪造、篡改和剽窃、一稿两投、一稿两用等学术不端行为,据其性质、情节轻重以及造成的影响程度,给予如下处理:如稿件未刊登一律退稿,如稿件已刊登一律撤稿,并通知作者单位,2年内不刊登该作者为第一作者的稿件。

为倡导优良学风,规范学术行为,净化学术空气,凡向本刊投稿的作者均须严格遵守《中华人民共和国著作权法》等国家有关法律、法规,杜绝学术不端行为。

附:一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同,只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属于一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

中国矫形外科杂志编辑部