

· 综述 ·

线粒体稳态在椎间盘退变中的作用[△]

潘成, 江华*

(广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 广西南宁 530021)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 作为临床上最常见的脊柱退行性疾病之一, 是导致腰痛的主要原因, 严重影响生活质量, 并给家庭及社会带来巨大的经济负担。近年来, 大量的研究发现, 在退变的髓核细胞中能够观察到线粒体稳态系统的失调。线粒体稳态系统可调控髓核细胞的增殖与凋亡, 进而影响 IDD 的病理生理过程。本文从线粒体抗氧化系统、线粒体蛋白质稳态、线粒体动力学、线粒体生物发生和线粒体自噬等方面, 综述线粒体稳态系统在 IDD 发生发展过程中的调控作用, 为探索 IDD 的早期防治提供新的思路。

关键词: 椎间盘退变, 髓核细胞, 线粒体稳态, 凋亡

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 12-1102-05

Role of mitochondrial homeostasis in intervertebral disk degeneration // PAN Cheng, JIANG Hua. Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IDD), one of the most common clinical spinal degenerative diseases, is the main cause of low back pain, which could affect the quality of life of the population, and bring a huge economic burden to the family and society. In recent year, a large number of studies found that dysregulation of mitochondrial homeostatic system could be observed in degenerated nucleus pulposus cells. The mitochondrial homeostasis system can regulate the proliferation and apoptosis of nucleus pulposus cell, thereby affecting the pathophysiological process of IDD. This article reviews the regulatory roles of mitochondrial homeostasis in the development of IDD, involving mitochondrial antioxidant system, mitochondrial protein homeostasis, mitochondrial dynamics, mitochondrial biogenesis and mitophagy to provide new ideas for exploring the early prevention and treatment of IDD.

Key words: intervertebral disc degeneration, nucleus pulposus cell, mitochondrial homeostasis, apoptosis

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 被认为是导致腰痛最主要的原因, 严重降低患者的生活质量, 并给家庭与社会带来巨大的经济负担^[1, 2]。然而, 椎间盘退变的分子机制尚未明确。髓核 (nucleus pulposus, NP) 细胞是椎间盘主要的功能性细胞, 其作用是进行合成代谢和分解代谢并维持髓核细胞外基质稳态, 衰老、凋亡、坏死、炎症反应或表型变化可导致 NP 细胞功能丧失, 从而促进 IDD 的发生与发展^[3, 4]。近来研究发现在 IDD 的 NP 细胞中, 可观察到线粒体结构和功能异常^[3, 5]。此外, 线粒体稳态失衡以及加重的线粒体损伤被证实是促进 IDD 进展的重要因素^[3, 6], 维持线粒体稳态系统涉及分子、细胞器和细胞水平机制, 是限制线粒体损伤和确保线粒体完整性的关键监测和保护系统^[7]。因此,

本文旨在结合相关的研究报道和最新的见解, 对维持线粒体稳态系统相关的机制进行综述, 为 IDD 的预防与治疗提供最新的分子策略。

1 线粒体抗氧化系统

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是一种极其不稳定且高反应性的含氧物质, 主要包括超氧阴离子 (O_2^-)、羟基自由基 (OH^\cdot)、过氧化氢 (H_2O_2) 和次氯酸根离子 (OCL^-) 等。过量累积的 ROS 所导致的氧化应激被认为是导致 IDD 的重要因素, 氧化应激不仅调节椎间盘细胞的活力和功能, 而且影响椎间盘的细胞外基质代谢^[8]。线粒体抗氧化系统主要由多种抗氧化酶参与构建, 主要有超氧化物歧化酶 (su-

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.12.09

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81860406); 广西自然科学基金项目 (编号: 2018GXNSFAA 281127)

作者简介: 潘成, 在读硕士研究生, 研究方向: 脊柱退行性疾病的临床遗传学研究, (电话) 15277695330, (电子信箱) 467861117@qq.com

* 通信作者: 江华, (电话) 13978837575, (电子信箱) drjianghua@163.com

peroxide dismutases, SODs)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidases, Gpxs)、过氧化物酶 (peroxidases, Prxs) 等, 这些抗氧化酶有助于监测和控制细胞 ROS 水平。SODs 由 3 种 SOD 异构体组成, 其中 SOD₂ 主要位于线粒体, 是针对超氧阴离子的主要抗氧化防御系统成员, 能将超氧阴离子歧化为 H₂O₂ [9]。在线粒体中, Gpxs/Prxs 也可通过 Gpx1/4、Prx3、Trx2 和 TrxR2 将 H₂O₂ 催化为 H₂O [10]。

Kang 等 [11] 通过对正常 NP 细胞施加压力负荷可诱导生成 IDD 细胞模型, 在此类 IDD 细胞模型中 SOD2 蛋白水平表达显著降低; 同时使用线粒体靶向抗氧化剂米托醌处理后可逆转这种现象。Chen 等 [12] 发现 SOD 和 Gpx 活性水平的下调与 TNF- α 诱导的人 NP 细胞氧化应激密切相关, 采用人参皂苷 Rg3 药物干扰后可逆转 SOD 和 Gpx 活性, 挽救遭受氧化应激刺激损伤的人 NP 细胞功能, 从而促进细胞外基质合成并延缓 IDD 进展。在切除卵巢的动物模型中, 发现 IDD 进展与氧化还原失衡密切相关, 而 SOD、Gpx 和 GSSG/GSH 的平衡功能出现问题均可导致氧化还原失衡 [13]。此外, 目前已有相关报道发现治疗 IDD 的抗氧化生物活性药物, 例如褪黑素和烟酰胺单核苷酸, 可以有效增强 SOD 和/或 Gpx 的催化活性, 抵御氧化应激导致的 IDD 进展 [3, 14]。由此可见, 针对线粒体抗氧化系统的转化研究可为 IDD 治疗提供新的思路。

2 线粒体蛋白质稳态

正确折叠的蛋白质是细胞有效且准确地发挥作用的关键。正确折叠的蛋白质生成过程不仅需要蛋白质的精准合成, 还需要蛋白质的折叠、运输和降解过程的准确调节。蛋白质稳态指维持蛋白质的合成和降解、折叠和功能之间的平衡。其中, 未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 作为控制蛋白质稳态的基本细胞过程, 可溶解累积的未折叠或错误折叠的蛋白质, 恢复蛋白质稳态 [15]。在线粒体中, 多种线粒体功能障碍激活的适应性转录反应, 被称为线粒体未折叠蛋白反应 (mitochondrial unfolded protein response, UPR^m)。当线粒体功能下降时 UPR^m 被激活, 促进线粒体网络的修复和恢复, 并且维持线粒体蛋白质稳态 [16]。线粒体基质在各种应激条件下积累大量未折叠、错误折叠和无效的蛋白质, UPR^m 可增加线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的表达, 有助于恢复线粒体蛋白质稳态 [17]。UPR^m 诱导的线粒体定位分子伴侣表达

增加, 如 Hsp70 和 Hsp60, 帮助异常折叠的蛋白恢复正常构象, 新合成的蛋白完成正确折叠 [18], 同时 UPR^m 还可以增强线粒体蛋白酶的表达, 如 LONP1 和 CLPP, 消除氧化和受损蛋白质 [17]。

Chooi 等 [19] 通过构建一种胶原微囊化模型研究压力负荷对 NP 细胞应激反应的影响, 发现长时间的应力负荷显著上调 Hsp70 的表达, 但对 NP 细胞的凋亡率几乎没有影响, 表明机械应激后 Hsp70 可促进细胞存活。此外, 该研究团队的另一项研究发现, 压力负荷可增加 NP 细胞中 Hsp70 的表达, 但未对细胞活性、基质合成和分解代谢造成影响, 进一步证实了机械应激后 Hsp70 对 NP 细胞的保护作用 [20]。此外, 有研究发现, 在缺氧和高渗性微环境的 NP 细胞中, 缺氧诱导因子 HIF-1 α /2 α 、Hsp70 和渗透压敏感转录因子 TonEBP 共同构成一个调节环路, 促使 NP 细胞适应缺氧和高渗性微环境 [21]。以上研究表明, 线粒体伴侣 Hsp70 在调节线粒体功能, 以及提高 NP 细胞的各种应激适应性反应发挥着关键作用。

3 线粒体动力学

线粒体是高度动态的细胞器, 不断经历裂变和融合, 这一过程称为线粒体动力学。线粒体动力学的微妙平衡有利于维持健康的线粒体池 [22]。在静止细胞中, 线粒体裂变增加将功能成熟的线粒体网络转化为不成熟状态, 使其适用于低代谢需求并且降低氧化暴露机会 [23]。反之, 在应激条件下, 激活的线粒体融合活动可以最大限度地提高氧化磷酸化能力, 增加交叉互补的程度, 以减弱缺陷线粒体, 增强其反应能力 [24]。研究证实, 许多蛋白参与了线粒体融合和裂变过程, 其中长形视神经萎缩 1 (long-form optic atrophy1, L-Opa1) 和丝裂融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 参与线粒体融合; 动力样蛋白 (dynamine-related protein 1, Drp1) 和短形 Opa1 (short-form Opa1, S-Opa1) 参与线粒体分裂。此外, mitoPLD、FIS1、MFF、MiD49 和 MTP18 等相关蛋白同时参与线粒体融合与分裂 [25]。

线粒体动力学紊乱与 IDD 过程中的线粒体功能障碍和氧化应激密切相关。Xu 等 [6] 发现, 在 NP 细胞中 Progerin 的累积与 IDD 的进展有关; 在 Progerin 刺激下线粒体融合因子 Opa1 和 Mfn1/2 蛋白的表达水平明显下降, 线粒体分裂因子 Drp1 蛋白的表达水平显著上升, 进而促使线粒体裂变增加; 萝卜硫素可改善线粒体动力学的平衡, 减轻 Progerin 诱导的线粒体

功能障碍和 NP 细胞衰老, 从而延缓 IDD 进展。此外, IDD 的压力负荷模型研究发现, 在压力负荷增加时, Drp1 向线粒体的易位增强, 促使 Drp1、Mff 和 Fis1 的蛋白表达水平显著上调, 而 Opa1 和 Mfn1/2 的蛋白表达水平显著下降, 最终导致 NP 细胞损伤和 IDD 发生^[11]。在另一项相关研究中, 经硫化氢处理后可显著降低 Drp1 的表达水平, 改善促炎因子诱导的线粒体功能障碍, 从而减缓或逆转 IDD 的进程^[26]。

4 线粒体生物发生与线粒体自噬

线粒体生物发生可产生新的线粒体, 而线粒体自噬则是去除受损的线粒体, 这两个相反过程之间的精细协调, 在维持线粒体稳态中扮演着重要角色^[27]。线粒体生物发生是指通过原有线粒体的生长和分裂形成新线粒体的过程。线粒体生物发生由过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子 (proliferator-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α) 调节, 并涉及由线粒体和核基因组编码的蛋白质的合成和线粒体 DNA 的复制。其中 PGC-1 α 作为主要调节因子, 整合和协调转录因子核呼吸因子 1 和 2 (nuclear respiratory factors, NRF1/2) 以及线粒体转录因子 a (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的活性^[28]。线粒体自噬是指线粒体以其特有的选择性自噬消除受损的线粒体蛋白质或部分线粒体网络。最重要的线粒体自噬途径包括: PINK1-PARKIN 通路导致线粒体底物泛素化、自噬受体的募集和受损线粒体的清除^[29, 30]; 此外, 另一线粒体自噬途径由线粒体自噬受体蛋白介导, 主要由 B1NP3/NIX、FUNDC1、NL-RX1 和 PHB2 等蛋白参与^[30, 31]。

Hua 等^[32]发现淫羊藿苷可激活 NRF1/2 和 TFAM 通路, 促进线粒体生物发生, 进而保护 NP 细胞中的线粒体功能。然而, 线粒体生物发生对于保护 NP 细胞线粒体免受损伤的作用仍有待进一步探究阐明。线粒体自噬在 IDD 的发生发展中也起到十分重要的作用, 适当有效的线粒体自噬有助于减缓 IDD 进程。红景天苷可通过 Parkin 介导的线粒体自噬抑制 ROS 的产生, 从而抑制 NP 细胞的凋亡^[33]; 褪黑激素可在 NP 细胞中以 Parkin 依赖性方式激活线粒体自噬, 阻断氧化应激引起的细胞凋亡和细胞外基质降解^[34]。值得关注的是, 过度的线粒体自噬则可促进 IDD 的发生与发展。在强氧化条件下, 过度激活线粒体自噬可加速 NP 细胞凋亡和 IDD 进展; 作为拮抗剂, HIF-1 α /NDUFA4L2 可抑制过度线粒体自噬和减缓

NP 细胞凋亡^[35]。上述结果提示, 进一步阐明 IDD 病理生理过程中的线粒体自噬机制, 可为 IDD 的精准治疗提供有效治疗靶点。

5 线粒体途径的细胞消除

在持续的线粒体应激和不可逆性线粒体损伤的情况下, 受损的线粒体可以激活细胞质量控制机制, 促进细胞凋亡和细胞更替, 进而确保机体的内稳态。否则, 受损的线粒体会转移到邻近的细胞中, 功能失调或受损的细胞不断积聚, 最终导致 IDD 的发生发展^[36, 37]。线粒体促进细胞凋亡的核心是 BAX/BAK 介导的线粒体外膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 过程。MOMP 过程可使促凋亡因子从线粒体膜间隙释放到细胞质中, 导致半胱天冬酶活化和凋亡^[38]。其中, MOMP 受 Bcl-2 家族蛋白 (Bcl-2, Bcl-xL) 影响, 可与 Bax-Bak 结合并防止寡聚化, 或在直接与仅含 BH3 的蛋白质结合时被“中和”, 故 Bcl-2 家族蛋白的结合过程决定着细胞存活或凋亡^[39]。此外, 另一种促进细胞凋亡途径是由电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 介导的, 而 VDAC 是线粒体外膜中含量最丰富的蛋白质^[40]。此外, 通过 VDAC 与 Bcl-2 家族蛋白的共同作用可调节细胞色素 C 的释放, 从而调控细胞凋亡。因此, 受损的线粒体可促进细胞凋亡, 最终消除包括受损线粒体在内的整个细胞内容物。

6 小结和展望

综上所述, 线粒体稳态系统在 IDD 发病机制中发挥着重要作用。线粒体抗氧化系统、UPR^m、线粒体动力学、线粒体生物发生和线粒体自噬, 深刻影响着 NP 细胞的凋亡、衰老、炎症反应以及合成分解代谢, 也最终影响着 NP 细胞的转归和 IDD 的发生与发展。在未来的研究中, 深入探究维持线粒体稳态系统的分子机制, 将为 IDD 的早期防治提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] 杨召, 苑珍珠. 炎症因子在中医药治疗椎间盘退变中的机制研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (24): 2246-2248.
- [2] 李凡, 谢玮鑫, 李展春. 神经肽 Y 在椎间盘退变发病机制中的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (3): 237-240.

- [3] Song Y, Li S, Geng W, et al. Sirtuin 3-dependent mitochondrial redox homeostasis protects against AGEs-induced intervertebral disc degeneration [J]. *Redox Biology*, 2018, 19: 339-353.
- [4] Kang L, Xiang Q, Zhan S, et al. Restoration of autophagic flux rescues oxidative damage and mitochondrial dysfunction to protect against intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7810320.
- [5] Hartman R, Patil P, Tisherman R, et al. Age-dependent changes in intervertebral disc cell mitochondria and bioenergetics [J]. *Eur Cell Mater*, 2018, 36: 171-183.
- [6] Xu X, Wang D, Zheng C, et al. Progerin accumulation in nucleus pulposus cells impairs mitochondrial function and induces intervertebral disc degeneration and therapeutic effects of sulforaphane [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (8): 2252-2267.
- [7] Song Y, Lu S, Geng W, et al. Mitochondrial quality control in intervertebral disc degeneration [J]. *Exper Mol Med*, 2021, 53 (7): 1124-1133.
- [8] 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.
- [9] Fukui T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases [J]. *Antiox Redox Signal*, 2011, 15 (6): 1583-1606.
- [10] Murphy MP. Mitochondrial thiols in antioxidant protection and redox signaling: distinct roles for glutathionylation and other thiol modifications [J]. *Antiox Redox Signal*, 2012, 16 (6): 476-495.
- [11] 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 Proliferation*, 2020, 53 (3): e12779.
- [12] Chen J, Liu GZ, Sun Q, et al. Protective effects of ginsenoside Rg3 on TNF- α -induced human nucleus pulposus cells through inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 216: 1-9.
- [13] Jin LY, Lv ZD, Wang K, et al. Estradiol alleviates intervertebral disc degeneration through modulating the antioxidant enzymes and inhibiting autophagy in the model of menopause rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7890291.
- [14] He R, Cui M, Lin H, et al. Melatonin resists oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells [J]. *Life Sci*, 2018, 199: 122-130.
- [15] Smith HL, Mallucci GR. The unfolded protein response: mechanisms and therapy of neurodegeneration [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 8): 2113-2121.
- [16] Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19 (2): 109-120.
- [17] Zhu L, Zhou Q, He L, et al. Mitochondrial unfolded protein response: An emerging pathway in human diseases [J]. *Free Radical Biol Med*, 2021, 163: 125-134.
- [18] Liu Y, Samuel BS, Breen PC, et al. Caenorhabditis elegans pathways that surveil and defend mitochondria [J]. *Nature*, 2014, 508 (7496): 406-410.
- [19] Chooi WH, Chan BP. Compression loading-induced stress responses in intervertebral disc cells encapsulated in 3D collagen constructs [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26449.
- [20] Chooi WH, Chan SCW, Gantenbein B, et al. Loading-induced heat-shock response in bovine intervertebral disc organ culture [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0161615.
- [21] 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 Mine Res*, 2012, 27 (5): 1106-1117.
- [22] Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11 (12): 872-884.
- [23] Prieto J, León M, Ponsoda X, et al. Early ERK1/2 activation promotes DRP1-dependent mitochondrial fission necessary for cell reprogramming [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11124.
- [24] Youle RJ, Van Der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress [J]. *Science (New York, N. Y.)*, 2012, 337 (6098): 1062-1065.
- [25] Wai T, Langer T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation [J]. *Trends Endocrin Metabol*, 2016, 27 (2): 105-117.
- [26] Xu D, Jin H, Wen J, et al. Hydrogen sulfide protects against endoplasmic reticulum stress and mitochondrial injury in nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 357-369.
- [27] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: An update [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (9): 4892-4899.
- [28] Johnson J, Mercado-Ayon E, Mercado-Ayon Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108698.
- [29] 运行, 魏民, 魏钰. 线粒体自噬机制及其对骨关节炎的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (23): 2166-2169.
- [30] Pickles S, Vigié P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28 (4): R170-R185.
- [31] Zhang Y, Yao Y, Qiu X, et al. Listeria hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20 (4): 433-446.
- [32] 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 Et Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (1): 165575.
- [33] Zhang Z, Xu T, Chen J, et al. Parkin-mediated mitophagy as a potential therapeutic target for intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (10): 980.
- [34] 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 Mol Med*, 2019, 23 (3): 2136-2148.

(下转 1110 页)

- (8): 1091-1095.
- [34] 戴尅戎, 倪诚, 吴小涛, 等. 形状记忆锯齿臂环抱内固定器的实验研究与临床应用 [J]. 中华外科杂志, 1994, 32 (10): 629-632.
- [35] Korovessis P, Deligianni D, Petsinis G, et al. Comparative strength measurements of five different fixation systems applied on an in vitro model of femoral midshaft osteotomy [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2002, 12 (2): 61-68.
- [36] 李开南, 马运宏. 捆绑内固定在骨折固定中的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17 (2): 115-117.
- [37] Zhu Q, Shi B, Xu B, et al. Obtuse triangle screw configuration for optimal internal fixation of femoral neck fracture: an anatomical analysis [J]. Hip Int, 2019, 29 (1): 72-76.
- [38] Talbot C, Davis N, Majid I, et al. Fractures of the femoral shaft in children: national epidemiology and treatment trends in England following activation of major trauma networks [J]. Bone Joint J, 2018, 100 (1): 109-118.
- [39] Kang L, Liu H, Ding Z, et al. Ipsilateral proximal and shaft femoral fractures treated with bridge-link type combined fixation system [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15 (1): 1-10.
- [40] 方继锋, 都芳涛, 侯耀鹏, 等. 桥接组合系统与锁定钢板固定股骨干骨折比较 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (24): 2209-2213.
- [41] 李栋, 周维波, 朱春晖, 等. 桥接组合式内固定系统和锁定钢板系统治疗股骨干骨折的疗效比较 [J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20 (9): 807-811.
- (收稿: 2022-07-13 修回: 2023-02-20)
(同行评议专家: 宋一平 刘曦明)
(本文编辑: 宁 桦)

(上接 1105 页)

- [35] Xu WN, Zheng HL, Yang RZ, et al. Mitochondrial NDUFA4L2 attenuates the apoptosis of nucleus pulposus cells induced by oxidative stress via the inhibition of mitophagy [J]. Exper Mol Med, 2019, 51 (11): 1-16.
- [36] Mahrouf-Yorgov M, Augeul L, Da Silva CC, et al. Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties [J]. Cell Death Different, 2017, 24 (7): 1224-1238.
- [37] Chen S, Zhao L, Deng X, et al. Mesenchymal stem cells protect nucleus pulposus cells from compression-induced apoptosis by inhibiting the mitochondrial pathway [J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 9843120.
- [38] Tait SWG, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11 (9): 621-632.
- [39] Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death [J]. Cell Death Different, 2018, 25 (1): 65-80.
- [40] Zhou B, Kreuzer J, Kumsta C, et al. Mitochondrial permeability uncouples elevated autophagy and lifespan extension [J]. Cell, 2019, 177 (2): 299-314.
- (收稿: 2022-07-12 修回: 2023-02-20)
(同行评议专家: 毛 路 陈 锋)
(本文编辑: 宁 桦)