

· 综述 ·

应力诱导椎间盘退变的研究进展[△]张存鑫^{1,2}, 王倩², 吕超亮², 王德春^{1*}

(1. 青岛市市立医院脊柱外科, 山东青岛 266071; 2. 济宁市第一人民医院脊柱外科, 山东济宁 272011)

摘要: 腰背痛是一种常见的脊柱退行性疾病, 目前已经发展成为严重的社会问题。近期研究表明, 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是导致腰背痛的首要原因, 抑制 IDD 是防治腰背痛的重要靶点。导致 IDD 的原因包括老龄、遗传、机械负荷、营养缺乏等。近年来, 越来越多的研究报道了机械应力 (mechanical stress, MS) 导致的 IDD, MS 诱导 IDD 的分子机制复杂多变, 包括调控凋亡、焦亡、铁死亡、衰老、自噬、氧化应激、内质网应激、炎症反应和 ECM 降解等, 但其确切机制尚不明确。本文拟对 MS 诱导 IDD 的机制进行综述, 为临床预防和治疗腰背痛提供理论参考。

关键词: 腰背痛, 椎间盘, 椎间盘退变, 机械应力, 直接损伤, 继发损伤

中图分类号: R681.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 09-0842-05

Advances in stress-induced intervertebral disc degeneration // ZHANG Cun-xin^{1,2}, WANG Qian², LV Chao-liang², WANG De-chun¹. Department of Spine Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Shandong University, Qingdao 266071, China; 2. Department of Spine Surgery, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China

Abstract: Low back pain is a common degenerative disease of the spine that has developed to be a serious social problem. Recent studies have shown that intervertebral disc degeneration (IDD) is the primary cause of low back pain, whereas inhibiting IDD is an important target for preventing and treating LBP. Causes of IDD include ageing, genetics, mechanical stress, and nutritional deficiencies. In recent years, an increasing number of studies have reported IDD caused by mechanical stress (MS), but the exact mechanism is still unclear. This paper intends to review the mechanisms of MS-induced IDD and provide theoretical references for clinical prevention and treatment of low back pain.

Key words: low back pain, intervertebral disc, intervertebral disc degeneration, mechanical stress, direct damage, secondary damage

腰背痛是常见的脊柱退行性疾病, 据统计其点患病率为 30%~50%, 终生患病率高达 80%~85%, 给患者家庭和社会带来了沉重的经济和社会负担。研究表明, 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是导致腰背痛的重要原因, 抑制 IDD 是防治腰背痛的重要靶点^[1]。虽然 IDD 的影响因素众多, 包括老龄、遗传、机械负荷、营养缺乏等, 多项研究报道了机械应力 (mechanical stress, MS) 对 IDD 产生的重要影响^[2], 目前 MS 诱导 IDD 的分子机制尚未完全阐明, 本文拟对 MS 诱导 IDD 的不同分子机制进行综述, 为临床防治 LBP 提供理论参考。

1 MS 诱导椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 直接损伤

IVD 功能的维持依赖于完整的组织结构。MS 可

导致 IVD 结构直接损伤, 如纤维环 (annulus fibrosus, AF) 破裂、软骨终板 (cartilage endplate, CEP) 骨折、髓核组织 (nucleus pulposus tissue, NPT) 突出等。由于 IVD 无血液供给, 自身修复能力有限, 这些物理损伤为 IDD 的发生奠定了结构基础。

虽然 CEP 结构强度较低, 更容易受到 MS 的损伤, 但 McMorrán 等^[3]研究发现, 当 IVD 承受 MS 导致 CEP 发生微骨折时, AF 在微观上也产生了裂隙或断裂, 这些损伤破坏了 IVD 的相对密闭性, 是诱发或加速 IDD 的关键因素。为进一步明确密闭性破坏对 IDD 的影响, Su 等^[4]在大鼠尾椎 CEP 上钻微孔以破坏 IVD 的相对密闭性, 发现 CEP 钻孔后 IDD 显著增加。在临床中也有类似发现, 伴有 CEP 骨折的患者, 其脊柱邻近节段 IDD 的发生率显著增加^[5]。因此, 保持 IVD 组织结构的完整和相对密闭性, 对预

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.09.13

[△]基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (编号: 202104070383); 济宁市重点研发计划项目 (编号: 2020JKNS008; 2021YXNS050)

作者简介: 张存鑫, 主治医师, 研究方向: 椎间盘退变的分子机制, (电子信箱) zhangcunxin2015@163.com

* 通信作者: 王德春, (电子信箱) dechun-w@163.com

防 MS 诱导的 IDD 具有重要意义。

2 MS 诱导 IVD 继发损伤

MS 诱导 IDD 涉及多种病理过程，包括氧化应激、炎性损伤、凋亡、焦亡、自噬、衰老、基质降解等，而且这些病理过程又相互交叉、互为因果，构成了 MS 诱导 IDD 的分子网络。

2.1 凋亡

凋亡广泛存在于退变的 IVD 中，MS 可以激活多种凋亡途径诱导 IDD，包括死亡受体途径、线粒体途径和内质网应激途径等。

半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase）家族是一类重要的细胞凋亡执行蛋白，包括 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 等，其中 Caspase-3 是最重要的执行蛋白，能够引发细胞核 DNA 的断裂和染色体的碎片化等。Caspase-9 是线粒体凋亡途径激活的标志蛋白，当线粒体凋亡程序被激活时，线粒体膜受损，细胞色素 C 被释放至细胞质中与凋亡酶激活因子 1 结合形成凋亡复合体，并招募 Caspase-9 前体进行剪切、活化。活化的 Caspase-9 可进一步加工其他胱天蛋白酶成员，以启动胱天蛋白酶级联反应，导致细胞凋亡^[6]。而 Caspase-8 则与死亡受体凋亡途径密切相关。内质网应激可以通过多种途径引发细胞凋亡，如导致线粒体功能受损，诱导线粒体膜电位下降、ATP 合成减少和活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS）产生增加；激活半胱氨酸蛋白酶类家族等^[7]。

多项研究表明，MS 可以通过调控死亡受体途径、线粒体途径和内质网应激途径等多种凋亡途径诱导髓核细胞（nucleus pulposus cell, NPC）凋亡^[8, 9]。而在 AF 和 CEP 中，则更多的报道了 MS 通过影响 AF 和 CEP 能量代谢的方式诱导细胞凋亡^[10, 11]。因此，抑制 MS 诱导的细胞凋亡，是防治 IDD 的重要靶点。

2.2 焦亡

焦亡是细胞程序性死亡的另一种形式，由炎症反应所引起。由于 Caspase 能切割底物 Gasdermin D (GSDMD) 导致焦亡，因此焦亡又被称为 GSDMD 介导的细胞程序性死亡。活化的 GSDMD-N 端蛋白能够镶嵌在细胞膜上并形成分子通道，导致细胞内脂质体的外流而水分子内流，细胞涨大并裂解，最终引起焦亡的发生。研究表明，炎症小体相关蛋白在退变的 IVD 中表达上调，其表达与 IDD 程度呈正相关，其机制可能与 MS 激活 Wnt/ β 信号通路、内质网应激等

相关^[12]。

2.3 铁死亡

铁死亡是由细胞内游离铁的增加、铁依赖性氧化应激的发展和脂质过氧化物的过度积累介导的，其特点是铁依赖性。细胞中的脂质过氧化和铁过载是诱导铁死亡的两个关键信号。其中，脂质过氧化是铁死亡的核心驱动机制。Wang 等^[13]研究发现 MS 可以开放压电离子通道 4 (Piezo4 ion channels, Piezo4) 促进钙内流，诱导软骨细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 1 蓄积，从而调节软骨细胞铁死亡。Wang 等^[14]在铁超载小鼠模型中观察到铁超载以剂量依赖性方式促进 IDD。铁螯合剂、抗氧化剂和铁死亡抑制剂均可有效抑制铁超载诱导的 IDD^[15]。因此抑制铁死亡可能是防治 IDD 的有效治疗策略。

2.4 细胞衰老

细胞衰老是细胞周期中的正常生理过程。Dai 等认为 IDD 不是一种被动的磨损过程，而是一种异常的、细胞介导的对老化和其他环境因素（如异常 MS）引起的进行性结构破坏的反应^[16]。简而言之，IDD 一方面是由于细胞衰老、分裂耗竭，新生细胞数量显著减少，无法弥补衰老细胞的空缺；另一方面衰老的细胞大量分泌基质降解蛋白酶、细胞因子、趋化因子等，加速了 IVD 微环境的破坏。MS 可以通过激活压电离子通道 1 (Piezo1 ion channels, Piezo1) 的表达，促进细胞外钙离子的内流，激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路；调控细胞骨架重塑，促进肌动蛋白相关转录因子 A 核易位；增强 DNA 损伤并激活 p53-p21-Rb 信号途径等促进 NPC 衰老^[17-19]。在 AF 中同样观察到细胞早衰的现象，MS 可以显著降低 AF 细胞增殖活性和端粒酶活性，导致细胞衰老^[20]。此外，MS 可以通过下调 YAP1 的表达，促进 CEP 组织的衰老^[21]。虽然抗衰老研究在细胞实验中效果显著，但在人体研究中尚未有重大突破。因此，通过抗衰老的机制抑制 MS 诱导的 IDD 可能效果并不理想。

2.5 自噬

自噬可以消化细胞内的“垃圾”。因此，在一定范围内，自噬具有细胞保护作用，但当刺激因素持续存在时，过度的自噬也可以诱导细胞死亡，称为细胞自噬性死亡。

自噬广泛参与了 MS 诱导 IDD 的过程。研究表明，MS 可以通过降低自噬水平，加速 IDD 的过程，当提升自噬水平后，IDD 可得到有效缓解^[22]，其原因可能与自噬增加有助于维持脊索细胞数量、抑制细胞

钙化等相关。因此,促进 IVD 细胞自噬通量的增加,可能是抑制 IDD 的重要措施。然而, Huang 等^[23]发现,持续的 MS 显著增强了 PTEN 诱导的激酶 1/帕金森蛋白介导的线粒体自噬并导致 NPC 衰老,当抑制线粒体自噬后, NPC 衰老却得到强烈挽救。作者认为上述两种观点并不矛盾。MS 诱导的自噬在一定程度上可以清除细胞内的代谢废物,发挥细胞保护作用。当 MS 持续存在时,过度的自噬可以消化分解正常的细胞器,导致细胞自噬性死亡。因此,细胞自噬在 MS 诱导的 IDD 过程中起到了“双刃剑”的作用。

2.6 氧化应激

ROS 是真核生物线粒体能量代谢的副产物,在体内维持较低水平。前期研究认为,ROS 会诱发多种疾病。然而,近期研究认为,ROS 是细胞内的重要信号传递分子,在调节细胞增殖、代谢、衰老、程序性死亡等方面发挥重要作用^[24]。

研究表明,MS 诱导的 ROS 蓄积可能是导致 IDD 的关键,而 ROS 蓄积与线粒体功能障碍密切相关^[25, 26]。MS 对线粒体功能的影响一方面来源于 MS 对细胞的各种应力损伤,包括压力、拉力、挤压、摩擦等,这些物理损伤可能来自于细胞内部的结构变化,也可能来自于细胞外部的物理形变。另一方面,MS 可以调节细胞膜上的机械敏感离子通道蛋白,引起细胞内外离子平衡紊乱,如:Piezo1 通道开放后钙离子大量内流,降低线粒体膜电位,阻碍电子传递,导致 ROS 蓄积。这些蓄积的 ROS 可以直接损伤 DNA、蛋白质、脂质、细胞器膜等结构,还可以对细胞内信号传导进行调节,如调控凋亡、焦亡、自噬、衰老、炎症及内质网应激等。其最终结果为引起 IVD 氧化应激损伤,导致 IDD^[27, 28]。但是,氧化应激反应也是细胞的一种自我保护机制,对维持细胞内环境的稳态至关重要。ROS 的产生伴随细胞的整个生命周期,ROS 不仅是细胞代谢产物,也是细胞内的重要信号分子。作者认为,应该从维持 IVD 内氧化代谢平衡的角度来思考如何抑制 IDD。

2.7 内质网应激

内质网是细胞蛋白质折叠和分泌的核心细胞器,也是细胞内钙离子储存和控制脂质稳态的主要部位。当蛋白质折叠或降解过程出现问题时便会导致未折叠蛋白质的累积,此时内质网会激活未折叠蛋白反应以降解这些未折叠或者折叠错误的蛋白质。但当应激条件持续存在,就会导致内质网应激,通过诱导 DNA 损伤、激活 Caspase-12 等途径导致细胞死亡^[29]。

研究表明,采用循环拉伸 MS 处理人 AF 细胞,

MS 在导致 AF 细胞内质网应激的同时,还可以引起炎症损伤。炎症反应和内质网应激之间又相互促进,进一步加速了 AF 细胞的死亡^[30]。Wang 等^[31]研究发现,1.0 MPa 静态压足以诱导 NPC 发生内质网应激,导致 NPC 凋亡,当采用牛磺酸去氧胆酸干预内质网应激后,可显著改善 MS 诱导的 IDD。因此,抑制 IVD 内的内质网应激可能是防治 IDD 的重要靶点之一。

2.8 炎症反应

炎症反应在 IDD 过程中扮演重要角色。多项研究表明,炎症反应促进了 IDD 的发生和发展^[32, 33]。Chen^[34]研究发现,异常 MS 会显著下调肾上腺素能受体相关蛋白 2 从而激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体并刺激 NPC 中白细胞介素-1 β 的表达,导致 IVD 内炎症反应和 IDD。Cambria 等^[35]也发现,动态 MS 可以显著促进 IVD 中环氧化酶 2/前列腺素 E2 信号通路的激活,导致 IDD。然而 Zhang 等^[36]研究发现,中等强度的 MS (AF 细胞 5% 的形变率)可以通过抑制细胞质膜微囊蛋白-1 和整合素 $\beta 1$ 介导的促炎作用抑制 IDD,而高强度的 MS (AF 细胞 12% 的形变率)则显著激活细胞质膜微囊蛋白-1 和整合素 $\beta 1$ 介导的促炎作用,导致 IDD。MS 诱导产生的炎症因子,一方面可以募集周围炎性细胞的聚集和浸润,进一步促进炎症因子的释放;另一方面可以直接启动细胞凋亡、焦亡、炎性坏死等细胞死亡程序。而这些死亡、裂解的细胞又成为新的应激源,再次诱导 IVD 内的炎症反应,进入炎症反应恶性循环。因此,打破 IVD 内的炎症反应恶性循环是防治 IDD 的关键。

2.9 ECM 降解

ECM 对维持 IVD 的功能状态至关重要。在 IDD 过程中,ECM 的分解代谢逐渐增加,而合成代谢逐渐减少^[37]。Li 等^[37]认为,异常或过载的 MS 可以诱导 ECM 向纤维化发展,导致 ECM 功能丧失,进而导致 IDD,其机制与 MS 激活小分子鸟苷酸蛋白 A/核转录因子 A 信号通路密切相关。在 MS 的影响下,脊索细胞逐渐从 IVD 内消失,并向 NPC 转变,具备产生和维持 ECM 的能力。虽然一定 MS 可以促进 NPC 的分裂及增殖,但过度的 MS 也可以引起 NPC 凋亡,最终,导致 NPT 纤维化,从半透明凝胶变为更坚固的软组织而失去正常功能^[38]。事实上,MS 对于 IVD 的发育和成熟发挥“双刃剑”的作用。人从出生开始,MS 的变化就在影响 IVD 细胞的功能和行为,包括分化、代谢、增殖和存活等^[39]。Liu 等^[40]

也认为, 周期性的 MS 可以显著降低 ECM 中基质金属蛋白酶的含 量, 并有效提升 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的含 量, 维持 ECM 的功能。

3 总结与展望

MS 诱导 IDD 的分子机制复杂多变, 包括调控凋亡、焦亡、铁死亡、衰老、自噬、氧化应激、内质网应激、炎症反应和 ECM 降解等。而且这些病理过程并不单独存在, 比如, MS 可以诱导 IVD 相关细胞氧化应激损伤, 导致 IVD 内脂质过氧化和 ROS 蓄积, 当脂质过氧化和 ROS 蓄积超过细胞自噬能力后, 可诱导细胞铁死亡、自噬性死亡和线粒体损伤。线粒体损伤后会释放细胞色素 C 进入细胞质进而活化 Caspase-9 引起细胞凋亡。此外, MS 还可以激活 Piezo1 离子通道, 导致 IVD 相关细胞内阳离子内流, 引起内质网应激, 通过诱导 DNA 损伤、激活 Caspase-12 等途径导致细胞死亡。细胞死亡后可作为应激源导致细胞炎症损伤, 进而激活 NLRP3 导致细胞焦亡。而上述病理过程不存在明确的先后顺序, 往往相互干扰, 形成信号传导网络共同/协同发挥作用。因此, 未来的研究需要从 MS 诱导 IVD 细胞损伤分子调控网络的视角进行探索, 从多节点、多机制的方向探索 IDD 的治疗靶点。

参考文献

- [1] Binch A, Fitzgerald JC, Growney EA, et al. Cell-based strategies for IVD repair: clinical progress and translational obstacles [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17 (3) : 158-175. DOI: 10.1038/s41584-020-00568-w.
- [2] Wang D, Shang Q, Mao J, et al. Phosphorylation of KRT8 (keratin 8) by excessive mechanical load-activated PKN (protein kinase N) impairs autophagosome initiation and contributes to disc degeneration [J]. *Autophagy*, 2023, 2023: 1-19. DOI: 10.1080/15548627.2023.2186099.
- [3] McMorran JG, Gregory DE. The effect of compressive loading rate on annulus fibrosus strength following endplate fracture [J]. *Med Eng Phys*, 2021, 93: 17-26. DOI: 10.1016/j.medengphy.2021.05.010.
- [4] Su Q, Li Y, Feng X, et al. Association and histological characteristics of endplate injury and intervertebral disc degeneration in a rat model [J]. *Injury*, 2021, 52 (8) : 2084-2094. DOI: 10.1016/j.injury.2021.05.034.
- [5] Lu X, Zhu Z, Pan J, et al. Traumatic vertebra and endplate fractures promote adjacent disc degeneration: evidence from a clinical MR follow-up study [J]. *Skeletal Radiol*, 2022, 51 (5) : 1017-1026. DOI: 10.1007/s00256-021-03846-0.
- [6] Dehkordi MH, Munn R, Fearnhead HO. Non-canonical roles of apoptotic caspases in the nervous system [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 840023. DOI: 10.3389/fcell.2022.840023.
- [7] Wu J, Yang C, Yang M, et al. The role of ER stress and AMPK in oxidative stress mediated hepatotoxicity induced by citrinin [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 237 : 113531. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113531.
- [8] Mao J, Wang D, Wang D, et al. SIRT5-related desuccinylation modification of AIFM1 protects against compression-induced intervertebral disc degeneration by regulating mitochondrial homeostasis [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55 (1) : 253-268. DOI: 10.1038/s12276-023-00928-y.
- [9] Shi S, Kang XJ, Zhou Z, et al. Excessive mechanical stress-induced intervertebral disc degeneration is related to Piezo1 overexpression triggering the imbalance of autophagy/apoptosis in human nucleus pulposus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24 (1) : 119. DOI: 10.1186/s13075-022-02804-y.
- [10] Zhang K, Ding W, Sun W, et al. Beta1 integrin inhibits apoptosis induced by cyclic stretch in annulus fibrosus cells via ERK1/2 MAPK pathway [J]. *Apoptosis*, 2016, 21 (1) : 13-24. DOI: 10.1007/s10495-015-1180-7.
- [11] Kong L, Xie YS, Ma XD, et al. Mechanism of YAP1 in the senescence and degeneration of endplate chondrocytes induced by intermittent cyclic mechanical tension [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18 (1) : 229. DOI: 10.1186/s13018-023-03704-w.
- [12] Fu F, Bao R, Yao S, et al. Aberrant spinal mechanical loading stress triggers intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis and nerve ingrowth [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 772. DOI: 10.1038/s41598-020-80756-6.
- [13] Wang S, Li W, Zhang P, et al. Mechanical overloading induces GPX4-regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx [J]. *J Adv Res*, 2022, 41: 63-75. DOI: 10.1016/j.jare.2022.01.004.
- [14] Wang W, Jing X, Du T, et al. Iron overload promotes intervertebral disc degeneration via inducing oxidative stress and ferroptosis in endplate chondrocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 234-246. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.018.
- [15] Yang X, Chen Y, Guo J, et al. Polydopamine nanoparticles targeting ferroptosis mitigate intervertebral disc degeneration via reactive oxygen species depletion, iron ions chelation, and GPX4 ubiquitination suppression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (13) : e2207216. DOI: 10.1002/advs.202207216.
- [16] Xu J, Shao T, Lou J, et al. Aging, cell senescence, the pathogenesis and targeted therapies of intervertebral disc degeneration [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1172920. DOI: 10.3389/fphar.2023.1172920.
- [17] Wu J, Chen Y, Liao Z, et al. Self-amplifying loop of NF-kappaB and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells and intervertebral disc degeneration [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (10) : 3241-3256. DOI: 10.1016/j.yymthe.2022.05.021.
- [18] Ke W, Wang B, Hua W, et al. The distinct roles of myosin IIA and

- IIB under compression stress in nucleus pulposus cells [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (2) : e12987. DOI: 10.1111/cpr.12987.
- [19] Feng C, Yang M, Zhang Y, et al. Cyclic mechanical tension reinforces DNA damage and activates the p53-p21-Rb pathway to induce premature senescence of nucleus pulposus cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (6) : 3316-3326. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3522.
- [20] Ning L, Gao L, Zhang F, et al. Mechanical stretch induces annulus fibrosus cell senescence through activation of the RhoA/ROCK pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:5321121. DOI: 10.1155/2021/5321121.
- [21] Ding B, Xiao L, Xu H. YAP1 controls degeneration of human cartilage chondrocytes in response to mechanical tension [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46 (10) : 1637-1648. DOI: 10.1002/cbin.11851.
- [22] He R, Wang Z, Cui M, et al. HIF1A alleviates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus derived stem cells via upregulating autophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (11) : 3338-3360. DOI: 10.1080/15548627.2021.1872227.
- [23] Huang D, Peng Y, Li Z, et al. Compression-induced senescence of nucleus pulposus cells by promoting mitophagy activation via the PINK1/PARKIN pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (10) : 5850-5864. DOI: 10.1111/jcmm.15256.
- [24] Liu S, Huang B, Cao J, et al. ROS fine-tunes the function and fate of immune cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110069. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110069.
- [25] Yang L, Bhujel B, Hou Y, et al. Effective modulation of inflammation and oxidative stress for enhanced regeneration of intervertebral discs using 3D porous hybrid protein nanoscaffold [J]. *Adv Mater*, 2023, 2023: e2303021. DOI: 10.1002/adma.202303021.
- [26] Zhang C, Lu Z, Lyu C, et al. Andrographolide inhibits static mechanical pressure-induced intervertebral disc degeneration via the MAPK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 535-550. DOI: 10.2147/DDDT.S392535.
- [27] Lin H, Peng Y, Li J, et al. Reactive oxygen species regulate endoplasmic reticulum stress and ER-mitochondrial Ca (2+) crosstalk to promote programmed necrosis of rat nucleus pulposus cells under compression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8810698. DOI: 10.1155/2021/8810698.
- [28] 陈海伟, 刘明强, 张广智, 等. 核因子 E2 相关因子 2 在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (4) : 337-342. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.04.11.
- Chen HW, Liu MQ, Zhang GZ, et al. Role of nuclear factor E2 related factor 2 in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (4) : 337-342. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.04.11.
- [29] Pan F, Hu D, Sun L J, et al. Valproate reduces retinal ganglion cell apoptosis in rats after optic nerve crush [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (7) : 1607-1612. DOI: 10.4103/1673-5374.357913.
- [30] Chang HI, Chen CN, Huang KY. Mechanical stretch-induced NLRP3 inflammasome expression on human annulus fibrosus cells modulated by endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (14) : 7951. DOI: 10.3390/ijms23147951.
- [31] Wang W, Qing X, Wang B, et al. Tauroursodeoxycholic acid protects nucleus pulposus cells from compression-induced apoptosis and necroptosis via inhibiting endoplasmic reticulum Stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6719460. DOI: 10.1155/2018/6719460.
- [32] 薛忠书, 张小伟, 陈宁杰. 白介素在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (4) : 341-345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
- Xue SZ, Zhang XW, Chen NJ, et al. Role of interleukin in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (4) : 341-345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
- [33] 柳超, 曹磊, 王德国. 肿瘤坏死因子- α 相关椎间盘退变基因表达的生物信息学分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (13) : 1204-1208. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.13.11.
- Liu C, Cao L, Wang DC. Bioinformatics analysis of the gene expression profile in human degenerative disc cells exposed to TNF- α [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (13) : 1204-1208. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.13.11.
- [34] Chen S, Wu X, Lai Y, et al. Kindlin-2 inhibits Nlrp3 inflammatory activation in nucleus pulposus to maintain homeostasis of the intervertebral disc [J]. *Bone Res*, 2022, 10 (1) : 5. DOI: 10.1038/s41413-021-00179-5.
- [35] Cambria E, Heusser S, Scheuren AC, et al. TRPV4 mediates cell damage induced by hyperphysiological compression and regulates COX2/PGE2 in intervertebral discs [J]. *JOR Spine*, 2021, 4 (3) : e1149. DOI: 10.1002/jsp2.1149.
- [36] Zhang W, Wang H, Yuan Z, et al. Moderate mechanical stimulation rescues degenerative annulus fibrosus by suppressing caveolin-1 mediated pro-inflammatory signaling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17 (5) : 1395-1412. DOI: 10.7150/ijbs.57774.
- [37] Li M, Wu Y, Li H, et al. Nanofiber reinforced alginate hydrogel for leak-proof delivery and higher stress loading in nucleus pulposus [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 299: 120193. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120193.
- [38] Fang H, Li X, Shen H, et al. Osteogenic protein-1 attenuates apoptosis and enhances matrix synthesis of nucleus pulposus cells under high-magnitude compression through inhibiting the p38 MAPK pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (2) : BSR20180018. DOI: 10.1042/BSR20180018.
- [39] Wang D, Chen Y, Cao S, et al. Cyclic mechanical stretch ameliorates the degeneration of nucleus pulposus cells through promoting the ITGA2/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6699326. DOI: 10.1155/2021/6699326.
- [40] Liu Y, Gao GM, Yang KY, et al. Construction of tissue-engineered nucleus pulposus by stimulation with periodic mechanical stress and BMP-2 [J]. *iScience*, 2022, 25 (6) : 104405. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104405.

(收稿:2023-05-26 修回:2023-10-27)

(同行评议专家: 张锐, 王亭, 周传利)

(本文编辑: 宁桦)