

· 综述 ·

延缓椎间盘退变的抗衰老疗法研究进展[△]

徐浩伟, 房心月, 常圣杰, 王善金*

(同济大学附属东方医院脊柱外科, 上海 200120)

摘要: 随着年龄的增长, 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是导致腰痛的重要原因, 给社会带来了巨大的经济负担。而退变的关键始动因素被认为是细胞衰老, 许多内在 (炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、端粒缩短、DNA 损伤、营养剥夺和表观遗传学改变等) 和外因素 (急性椎间盘损伤、过度机械载荷和长期吸烟等) 已被证明促进了椎间盘细胞的衰老。本文总结椎间盘细胞的相关研究进展, 汇总了近年来一些针对抗衰老的干预措施在延缓椎间盘细胞衰老中的作用, 包括衰老细胞清除、抗炎、抗氧化应激、端粒酶转导、生长因子供应和阻断细胞周期抑制剂等, 这些措施为延缓 IVDD 提供了新的治疗策略。

关键词: 椎间盘退变, 抗衰老, 衰老相关分泌表型, 衰老细胞清除

中图分类号: R687 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2024) 19-1770-06

Research progress of anti-aging therapy to delay disc degeneration // XU Hao-wei, FANG Xin-yue, CHANG Sheng-jie, WANG Shan-jin. Department of Spinal Surgery, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

Abstract: With the increase of age, intervertebral disc degeneration (IVDD) is an important cause of low back pain, which brings a huge economic burden to society. Many intrinsic factors, such as inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, telomere shortening, DNA damage, nutrient deprivation and epigenetic changes, etc, and extrinsic factors, including acute disc injury, excessive mechanical loading and long-term smoking, etc, have been shown to promote the aging of disc cells. In this paper, we summarized the relevant research progress of intervertebral disc cells and summarized the effects of some anti-aging interventions in delaying the disc cell aging in recent years, including senescent cell clearance, anti-inflammatory, antioxidant stress, telomerase transduction, growth factor supply and cell cycle blocking inhibitors, etc. These measures provide a new treatment strategy for delaying IVDD.

Key words: intervertebral disc degeneration, anti-aging, aging-related secretory phenotype, senescent cell clearance

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 可导致脊柱运动节段的不稳定、畸形和椎管狭窄等, 已被确定为腰痛和致残的主要原因之一^[1]。尽管椎间盘退行性疾病在全球范围内普遍存在, 并造成很高的经济负担, 但 IVDD 的分子机制尚未完全阐明。衰老是 IVDD 发生的主要危险因素, 椎间盘内衰老细胞的积累在 IVDD 的启动中起着重要作用^[2]。

研究表明, 衰老细胞可分泌促炎因子、基质降解蛋白酶和趋化因子等代谢因子, 称为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 诱发椎间盘微环境的炎症和分解代谢^[3]。近年来, 针对

延缓衰老过程的新药研究已成为退行性疾病早期预防和晚期治疗的新治疗策略。本文旨在综述 IVDD 的衰老机制, 并讨论各种抗衰老的干预措施在延缓 IVDD 中发挥的作用。

1 椎间盘细胞衰老与 IVDD

1.1 对椎间盘功能细胞的影响

细胞衰老通常被定义为细胞增殖和分化能力的逐渐下降, 以及细胞生命活动中生理功能障碍的过程。衰老细胞在体内表现出 3 个主要特征, 包括复制减少、SASP 表达、P16INK4a 和 P53 的激活^[4]。目前,

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100462

△基金项目: 浦东新区卫生系统学科带头人培养计划项目 (编号: PWRd2020-11); 上海市东方医院青年科研培育基金项目 (编号: DFPY2022003); 江西省自然科学基金重点项目 (编号: 20212ACB206032); 江西省主要学科科学技术带头人培养计划-领军人才项目 (编号: 20213BCJ22011)

作者简介: 徐浩伟, 在读博士, 研究方向: 脊柱外科, (电子信箱) xuhaowei1122@163.com

* **通信作者:** 王善金, (电话) 021-38804518-12025, (电子信箱) kingspine@163.com

人们普遍认为细胞衰老可分为复制性衰老 (replicative senescence, RS) 和应激性衰老 (stress induced premature senescence, SIPS) 两类^[5]。髓核 (nucleus pulposus, NP)、纤维环 (annulus fibrosus, AF)、软骨终板 (cartilage endplate, CEP) 细胞作为椎间盘生长过程中的功能细胞, 分别在不同区域负责 ECM 合成代谢平衡, 对维持正常的细胞外微环境起着关键作用。退行性椎间盘中衰老细胞增多, 增殖能力下降, P16Ink4a 和 SA- β -gal 高表达, 以及端粒长度减少^[6]。衰老过程中不断增加的周期停滞会耗尽细胞的更新能力, 进一步减少椎间盘中剩余的功能细胞。

1.2 对细胞外微环境的影响

除了细胞增殖的停滞外, 衰老的椎间盘细胞也过度表达一系列生物活性成分作为 SASP 的基本特征^[7]。IVDD 期间 SASP 在改变组织微环境方面起着至关重要的作用。其中, 促炎因子如白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 被证实衰老细胞中上调, 可引发炎症级联反应, 引起慢性炎症, 促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 的表达, 加速 IVDD^[3]。同时, 特异的 SASP 趋化因子配体 2、血管内皮生长因子、转化生长因子 β 、趋化因子配体 20 被证实可诱导邻近正常细胞“旁分泌衰老”^[8]。值得注意的是, 衰老椎间盘细胞中的 SASP 可能是组织对物理活动等不同应激的独特反应, 而低 pH 值、低氧张力和细胞微环境下的特定椎间盘结构可能进一步放大了 SASP 对 ECM 的这种分解作用^[9]。

2 抗衰老疗法与 IVDD

2.1 Senolytic 疗法

选择性消除衰老细胞, 称为 Senolytics。在临床前研究阶段, 选择性消除转基因标记 P16INK4a 和小分子药物途径是去除衰老细胞的两种有效策略^[10]。P16INK4a 被称为细胞周期抑制因子, 可以抑制周期独立激酶 4 和 6, 导致衰老细胞停滞在 G1 期^[11]。近年来, 越来越多的研究证明, P16INK4a 对诱导和维持椎间盘衰老至关重要, 其条件性缺失在减少细胞凋亡、限制 SASP、改变椎间盘细胞基质稳态等方面发挥重要作用。Che 等^[12]在敲除 P16INK4a 后检测到 IL-1 β 和 IL-6 显著降低, 虽然 MMP13 的表达没有下降, 但椎间盘内 II 型胶原降解显著减少。Patil 等^[13]在敲除 P16INK4a 后, 检测到椎间盘中 MMP13 表达

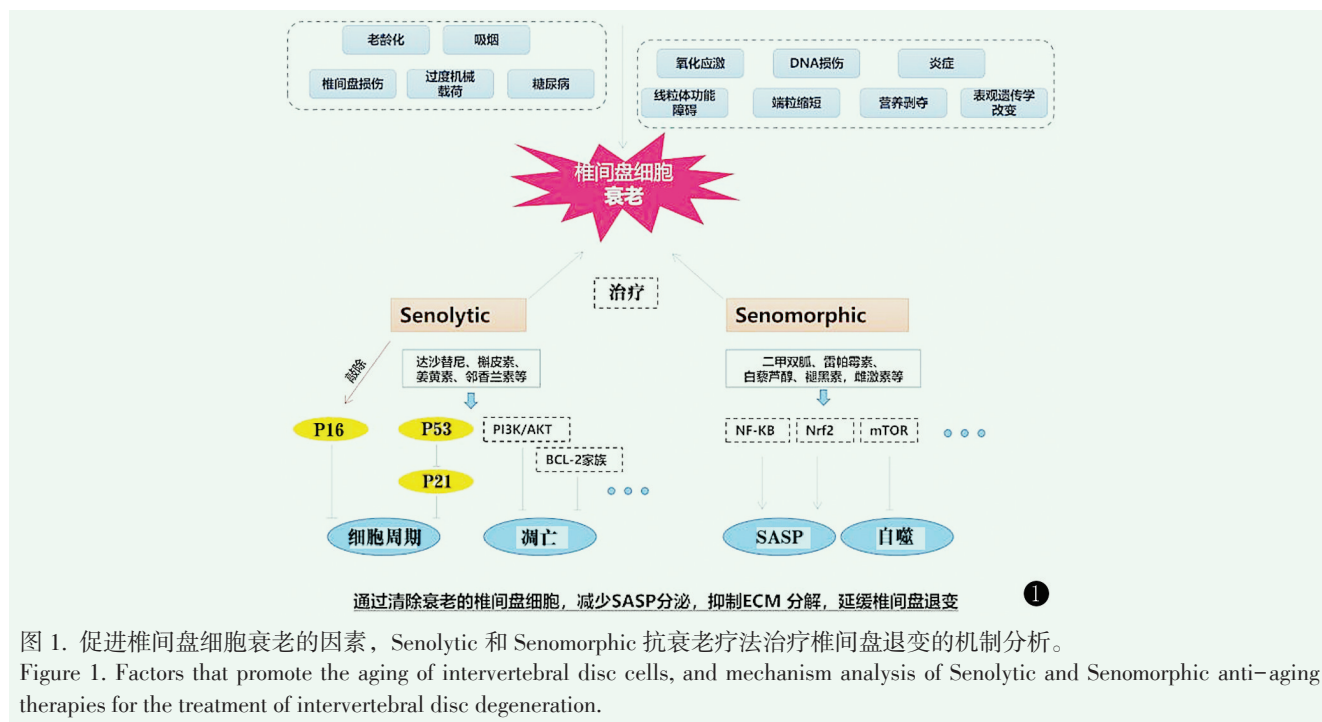
显著降低和 ECM 降解减少, 说明敲除 P16INK4a 可以通过抑制 SASP 减少椎间盘炎症反应和基质降解。有趣的是, 在 Novais 等^[14]的研究中, 敲除 P16INK4a 的小鼠虽然减少了 SASP 的分泌, 改善了 ECM 稳态, 但与对照组相比, 椎间盘衰老细胞的减少和 IVDD 的改善并无明显差异。相反, P19Arf 和 Rb 表达的增加表明, 当 P16INK4a 沉默时, 可能有一些旁路被激活, 维持衰老表型。这一结果表明, 仅抑制 P16INK4a 的表达并不能有效缓解 IVDD。

迄今为止, 已区分出数十种具有 senolytic 活性的化合物, 主要分为天然提取物及其衍生物和人工合成的化学分子^[15]。其中有达沙替尼、槲皮素、AP20187、ABT-263、A-1331852、A-1155463、非瑟酮等^[16]。2021 年, Novais 等^[17]研究发现, 从 6、14 和 18 个月龄开始对 C57BL/6 小鼠进行治疗, 并在 23 个月龄时对其进行分析。有趣的是, 6 个月和 14 个月的达沙替尼和槲皮素治疗组的退行性变发生率较低, 治疗后衰老标记物 P16INK4a、P19ARF、SASP 分子 IL-6 和 MMP13 显著降低。达沙替尼和槲皮素治疗还可能通过抑制 PI3K/Akt 来保持椎间盘细胞活力、改善衰老表型和提高 ECM 含量^[18]。姜黄素和邻香兰素这两种药物也都能清除衰老细胞, 并且是通过 Nrf2 和 NF- κ B 通路促进了椎间盘细胞的增殖和衰老细胞的凋亡, 同时 SASP 因子表达降低, ECM 合成增加^[19]。对于合成化学分子, FDA 批准的试剂 RG7112 通过靶向 MDM2 在椎间盘中消除衰老细胞的效果得到了验证^[20]。热休克蛋白 90 (HSP90) 是一种广泛表达的分子伴侣, 参与许多生理过程, 如信号转导、细胞内运输、蛋白质降解和调控细胞凋亡和坏死^[21]。HSP90 抑制剂已被报道有消除衰老细胞的能力, 抑制 HSP90 可以通过调节 RIPK1/RIPK3/MLKL 的表达和活性, 减轻线粒体功能障碍和氧化应激, 显著减轻压缩诱导的髓核干细胞/祖细胞坏死, 但其对椎间盘中衰老细胞清除的影响有待进一步探索^[22]。这些支持 senolytics 作为治疗 IVDD 的潜在药物, 其他 senolytics 小分子药物 (洋地黄、ABT-263、ABT-737 等) 可抑制 BCL2 抗凋亡家族蛋白的表达, 来促进衰老细胞的凋亡, 从而清除衰老细胞^[16], 但对椎间盘的抗衰老作用有待证实 (图 1)。

然而, 考虑到衰老细胞在一些疾病如组织修复中的有益作用, 抗衰老药物的全身应用需要更深入的评估。这些药物虽然具有治疗衰老的作用, 但也存在脱靶效应、效价低等缺点。由于穿刺破坏椎间盘完整性并可能加速细胞衰老, 直接注射衰老拮抗剂不太可能

是理想的选择。因此，近年来合成了一些结合抗衰老特异性表面抗原抗体的给药系统，可能为解决椎间盘

靶向给药问题提供了思路。



2.2 Senomorphic 疗法

消除衰老细胞 SASP 产生和分泌的不利影响，而不改变衰老细胞的内部抗原性途径和细胞周期，被称之为“Senomorphic 疗法”。二甲双胍作为一种抗糖尿病药物，对 NP 细胞和纤维环干细胞具有抗衰老作用，促进髓核细胞中 Col2a1 和 Acan 等合成代谢基因的表达，抑制炎症相关基因和蛋白（IL- β 1、IL-6、COX-2 和 TNF- α ）的表达，可显著改善椎间盘退变^[23]。同时 NP 细胞中的自噬及其上游调节因子 AMPK 以剂量和时间依赖性的方式被二甲双胍激活，减轻了过氧化叔丁基诱导的髓核细胞凋亡和衰老^[24]。

雷帕霉素是一种 mTOR 抑制剂，椎间盘细胞可能利用自噬和 mTOR 信号来应对恶劣的低营养条件，如低糖、低氧和低 pH。在椎间盘中，mTOR 抑制增强了 NP 细胞的自噬，从而减少了 NP 细胞的凋亡、衰老和 SASP 引起的 ECM 降解^[25]。草药提取物如白藜芦醇（resveratrol, RSV），也显示出抗 SASP 活性，可下调 SA- β -Gal 活性、抑制 G0/1 细胞周期阻滞、衰老标志物（P53 和 P16）的产生和上调端粒酶活性来调节 NP 细胞衰老^[26]。Li 等^[27]证明 RSV 抑制了炎症环境下 NP 细胞衰老的 SASP 分泌，促进了 ECM 的生物合成。三七皂甙能抑制 AF 穿刺诱导的 IVDD，缓解机械痛敏和热痛敏，恢复椎间盘功能，可能是通过抑制 NF- κ B/NLRP3 通路来抑制炎症反应和髓核细胞凋亡^[28]。

一些激素也有抑制 SASP 的效应。例如，褪黑激素可通过调节 DNA 损伤的传感器从而募集 CREB 结合蛋白介导 H2BK120 的乙酰化来抑制 SASP 基因表达^[29]。褪黑激素还可以阻断 IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 炎性体激活的正反馈回路，并通过抑制 NF- κ B 信号传导和下调 mtROS 生成来降低 NLRP3、P20 和 IL-1 β 水平^[30]。雌激素显著提高了 NP 细胞的增殖能力、端粒酶活性和基质大分子的表达，减弱了 TNF- α 处理后 NP 细胞的 SA- β -Gal 活性、衰老标志物（P53 和 P16）的表达和 G1 周期阻滞^[31]。

考虑到衰老细胞通过 SASP 的自我清除机制，在椎间盘中，有必要权衡 SASP 介导的免疫清除与炎症损伤之间的利弊。为了减少这种弊端，针对特定的促炎因子或蛋白质，如 TNF- α 、MMP，而不是整个 SASP，被认为更有希望延缓 IVDD^[32]。因此，准确识别 SASP 的“害群之马”和椎间盘衰老的相关信号通路，可以进一步开展与 SASP 相关的干预措施。

2.3 其他

氧化应激诱导的 DNA 损伤是导致 SIPS 的常见原因之一，H₂O₂ 可迅速促进人 NP 细胞的 ROS 生成和 DNA 损伤，同时，H₂O₂ 还可通过 P53-P21-Rb 通路触发软骨终板细胞过早衰老^[33]。此外，高血糖诱导的 ROS 过量产生也通过 P16-Rb 通路加速大鼠纤维环细胞和脊索细胞的衰老^[34]。一些药物如抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸作为 GSH 前体，可以降低 ROS 水

平，从而在体外抑制人和大鼠椎间盘细胞中 MAPK 和 AMPK/mTOR 通路的激活。穿心莲内酯可能是通过 PI3K/Akt 通路来降低叔丁基过氧化氢诱导的髓核细胞高炎症水平和凋亡率^[35]。

SIPS 的另一个重要因素是线粒体功能障碍诱导的衰老，其潜在机制与 ROS 密切相关。线粒体作为有氧呼吸的中心，通过呼吸链的丧失、膜电位的降低、电子泄漏等途径制造 ROS。同时，线粒体是 ROS 的靶标，mtDNA 和呼吸酶的氧化损伤导致线粒体功能障碍，形成恶性循环^[36]。血红素加氧酶-1 通过激活线粒体自噬抑制人 NP 细胞的复制性衰老^[37]。透明质酸也可以通过激活线粒体自噬来保护线粒体功能，并改善氧化应激导致的 NP 细胞线粒体功能障碍、细胞凋亡、衰老和 ECM 降解^[38]。因此，抗氧化管理和修复线粒体功能障碍可能是 IVDD 治疗干预的关键。

据报道，端粒酶转导可以逆转端粒缩短，延长端粒长度，延缓细胞衰老。Wu 等^[39]发现慢病毒载体介导的端粒逆转录酶异位表达使人 NP 细胞的体外活

性延长至 210 d，端粒酶活性及端粒长度在细胞复制时得以恢复，延缓了 NP 细胞衰老，同时提高了细胞增殖速率。端粒酶能延长 NP 细胞的生命，增加 ECM 的合成。因为检测到核型不稳定性，端粒酶治疗 IVDD 的安全性问题还存在争议^[40]。

营养供应的减少被认为是 IVDD 的一个因素。用不同浓度的血清培养 AF 细胞，发现血清饥饿会增加细胞凋亡和衰老标志物，细胞增殖和代谢活性也同时下降。血清中含有多种生长因子通过 ECP 的渗透作用可能对预防 IVDD 起到重要作用，如椎间盘内注射转化生长因子 β 可通过 ERK1/2 信号通路激活下调 CCL4 的表达，减少炎症反应并延缓 IVDD^[41]。而血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子和胰岛素样生长因子-1 也被证实可通过 ERK 和 Akt 信号通路刺激椎间盘细胞的增殖^[42]。表 1 所示为 IVDD 主要的抗衰老疗法，关于这些抗衰老疗法在治疗 IVDD 的临床应用中仍处于起步阶段，具体疗效仍需要大量的研究来证明。

表 1. IVDD 主要的抗衰老治疗方法
Table 1. Main anti-aging treatments for IVDD

抗衰老治疗方法	类型	举例
Senolytic	基因敲除 细胞凋亡诱导物	P16 ^{INK4a} 达沙替尼、槲皮素、姜黄素、邻香兰素, RG7112
Senomorphic 药物	调节 SASP	二甲双胍、雷帕霉素、白藜芦醇、褪黑素, 雌激素
其他药物	抗氧化应激、改善线粒体功能、端粒酶转导、营养供应	N-乙酰半胱氨酸、透明质酸、血红素加氧酶-1、端粒逆转录酶、供应生长因子

3 小 结

细胞衰老是椎间盘退变的关键机制，现已证明椎间盘细胞衰老与自我修复能力受损、炎症升高、分解代谢增强和 IVDD 加速之间存在密切联系。清除衰老细胞的 Senolytic 疗法有一定抗衰老疗效，然而也存在衰老的椎间盘细胞不能有效地从无血管椎间盘中消除等弊端。虽然 Senomorphic 疗法、阻断细胞周期抑制、端粒酶转导、抗氧化应激和生长因子的供应等方法，也被证明在拯救早期衰老椎间盘细胞方面是可行的，但还需要更多的体内研究来验证抗衰老治疗的有效性和可行性。

参考文献

[1] Wu A, March L, Zheng X, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from

the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (6) : 299. DOI: 10.21037/atm.2020.02.175.

[2] Zhang Y, Yang B, Wang J, et al. Cell senescence: a nonnegligible cell state under survival stress in pathology of intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9503562. DOI: 10.1155/2020/9503562.

[3] 薛忠书, 张小伟, 陈宁杰. 白细胞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 ZS, Zhang XW, Chen NJ. 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.

[4] Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Biogerontology*, 2021, 22 (2) : 165-187. DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5.

[5] Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (7) : 482-496. DOI: 10.1038/nrm3823.

[6] Zhao L, Tian B, Xu Q, et al. Extensive mechanical tension pro-

- motes annulus fibrosus cell senescence through suppressing cellular autophagy [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (4) : BSR20190163. DOI: 10.1042/bsr20190163.
- [7] Ngo K, Patil P, McGowan SJ, et al. Senescent intervertebral disc cells exhibit perturbed matrix homeostasis phenotype [J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 166: 16–23. DOI: 10.1016/j.mad.2017.08.007.
- [8] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15 (8) : 978–990. DOI: 10.1038/ncb2784.
- [9] Antoniou J, Steffen T, Nelson F, et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98 (4) : 996–1003. DOI: 10.1172/jci118884.
- [10] van Deursen JM. Senolytic therapies for healthy longevity [J]. *Science*, 2019, 364 (6441) : 636–637. DOI: 10.1126/science.aaw1299.
- [11] Safwan-Zaiter H, Wagner N, Wagner KD. P16INK4A—more than a senescence marker [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12 (9) : 251938779. DOI: 10.3390/life12091332.
- [12] Che H, Li J, Li Y, et al. p16 deficiency attenuates intervertebral disc degeneration by adjusting oxidative stress and nucleus pulposus cell cycle [J]. *Elife*, 2020, 9: e52570. DOI: 10.7554/eLife.52570.
- [13] Patil P, Dong Q, Wang D, et al. Systemic clearance of p16 (INK4a) —positive senescent cells mitigates age-associated intervertebral disc degeneration [J]. *Aging Cell*, 2019, 18 (3) : e12927. DOI: 10.1111/acer.12927.
- [14] Novais EJ, Diekman BO, Shapiro IM, et al. p16 (Ink4a) deletion in cells of the intervertebral disc affects their matrix homeostasis and senescence associated secretory phenotype without altering onset of senescence [J]. *Matrix Biol*, 2019, 82: 54–70. DOI: 10.1016/j.matbio.2019.02.004.
- [15] Lagoumtzi SM, Chondrogiani N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 169–190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003.
- [16] Huang W, Hickson LJ, Eirin A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18 (10) : 611–627. DOI: 10.1038/s41581-022-00601-z.
- [17] Novais EJ, Tran VA, Johnston SN, et al. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 5213. DOI: 10.1038/s41467-021-25453-2.
- [18] Miao Z, Miao Z, Wang S, et al. Quercetin antagonizes imidacloprid-induced mitochondrial apoptosis through PTEN/PI3K/AKT in grass carp hepatocytes [J]. *Environ Pollut*, 2021, 290: 118036. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118036.
- [19] 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) : 433. DOI: 10.3390/jcm8040433.
- [20] Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, et al. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain [J]. *Elife*, 2020, 9: e54693. DOI: 10.7554/eLife.54693.
- [21] Peng C, Zhao F, Li H, et al. HSP90 mediates the connection of multiple programmed cell death in diseases [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (11) : 929. DOI: 10.1038/s41419-022-05373-9.
- [22] 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.
- [23] Han Y, Yuan F, Deng C, et al. Metformin decreases LPS-induced inflammatory response in rabbit annulus fibrosus stem/progenitor cells by blocking HMGB1 release [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (22) : 10252–10265. DOI: 10.18632/aging.102453.
- [24] Chen D, Xia D, Pan Z, et al. Metformin protects against apoptosis and senescence in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in vivo [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7 (10) : e2441. DOI: 10.1038/cddis.2016.334.
- [25] Chen HW, Zhou JW, Zhang GZ, et al. Emerging role and therapeutic implication of mTOR signalling in intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56 (1) : e13338. DOI: 10.1111/cpr.13338.
- [26] Liu MY, Zhang L, Zang WD, et al. Pharmacological effects of resveratrol in intervertebral disc degeneration: a literature review [J]. *Orthop Surg*, 2022, 14 (12) : 3141–3149. DOI: 10.1111/os.13560.
- [27] Li X, Lin F, Wu Y, et al. Resveratrol attenuates inflammation environment-induced nucleus pulposus cell senescence in vitro [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (5) : BSR20190126. DOI: 10.1042/bsr20190126.
- [28] Tang K, Su W, Huang C, et al. Notoginsenoside R1 suppresses inflammatory response and the pyroptosis of nucleus pulposus cells via inactivating NF- κ B/NLRP3 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B) : 107866. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107866.
- [29] Yu S, Wang X, Geng P, et al. Melatonin regulates PARP1 to control the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in human fetal lung fibroblast cells [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63 (1) : 28247536. DOI: 10.1111/jpi.12405.
- [30] Chen F, Jiang G, Liu H, et al. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop [J]. *Bone Res*, 2020, 8: 10. DOI: 10.1038/s41413-020-0087-2.
- [31] Li P, Gan Y, Xu Y, et al. 17 β -estradiol attenuates TNF- α -induced premature senescence of nucleus pulposus cells through regulating the ROS/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (2) : 145–156. DOI: 10.7150/ijbs.16770.
- [32] Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, et al. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16 (5) : 238–246. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
- [33] Zhou N, Lin X, Dong W, et al. SIRT1 alleviates senescence of de-

- generative human intervertebral disc cartilage endo-plate cells via the p53/p21 pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22628. DOI: 10.1038/srep22628.
- [34] Park JS, Park JB, Park IJ, et al. Accelerated premature stress-induced senescence of young annulus fibrosus cells of rats by high glucose-induced oxidative stress [J]. *Int Orthop*, 2014, 38 (6) : 1311-1320. DOI: 10.1007/s00264-014-2296-z.
- [35] 汪平, 范明宇, 周少怀, 等. 穿心莲内酯对体外大鼠髓核细胞生物行为的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (3) : 256-260. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.03.13.
- Wang P, Fan MY, Zhou SH, et al. Effects of andrographolide on biological behavior of rat nucleus pulposus cells in vitro [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (3) : 256-260. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.03.13.
- [36] 潘成, 江华. 线粒体稳态在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (12) : 1102-1105, 1110. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.12.09.
- Pan C, Jiang H. Role of mitochondrial homeostasis in intervertebral disk degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (12) : 1102-1105, 1110. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.12.09.
- [37] Yi W, Lan H, Wen Y, et al. HO-1 overexpression alleviates senescence by inducing autophagy via the mitochondrial route in human nucleus pulposus cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (11) : 8402-8415. DOI: 10.1002/jcp.29684.
- [38] Zhang F, Wang S, Gao M, et al. Hyaluronic acid ameliorates intervertebral disc degeneration via promoting mitophagy activation [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1057429. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1057429.
- [39] Wu J, Wang D, Ruan D, et al. Prolonged expansion of human nucleus pulposus cells expressing human telomerase reverse transcriptase mediated by lentiviral vector [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32 (1) : 159-166. DOI: 10.1002/jor.22474.
- [40] Chung SA, Wei AQ, Connor DE, et al. Nucleus pulposus cellular longevity by telomerase gene therapy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32 (11) : 1188-1196. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31805471a3.
- [41] Zhang J, Li Z, Chen F, et al. TGF- β 1 suppresses CCL3/4 expression through the ERK signaling pathway and inhibits intervertebral disc degeneration and inflammation-related pain in a rat model [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49 (9) : e379. DOI: 10.1038/emm.2017.136.
- [42] Pratsinis H, Kletsas D. PDGF, bFGF and IGF-I stimulate the proliferation of intervertebral disc cells in vitro via the activation of the ERK and Akt signaling pathways [J]. *Eur Spine J*, 2007, 16 (11) : 1858-1866. DOI: 10.1007/s00586-007-0408-9.
- (收稿:2023-06-30 修回:2024-05-26)
(同行评议专家: 张喜善, 李德民)
(本文编辑: 宁桦)

读者 · 作者 · 编者

《中国矫形外科杂志》网站增设在线发表栏目的公告

为了更好地为广大作者服务,自 2024 年 2 月下旬起,《中国矫形外科杂志》网站将增设在线发表栏目。该栏目将经审定拟刊用的定稿稿件,以 PDF 的形式在本刊网站在线发表(由于技术原因,目前只能发表文章首页),比正式出版时间提前 1 个月左右,以方便作者了解稿件的刊用情况,后续我们将争取做到稿件全文在线发表,此举可为作者提供更便捷的投稿体验,以提升杂志为读者和作者服务的整体水平。

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