

综述

多配体蛋白聚糖-4 在椎间盘退变中的作用

Effects of syndecan-4 signaling on intervertebral disc degeneration

刁志君¹, 姜 宏², 刘锦涛², 李红卫², 李晓春²

(1 上海中医药大学 201203 上海市; 2 南京中医药大学附属苏州市中医医院骨科 215009 苏州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.10.11

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2018)-10-0944-05

腰背痛最常发生在下腰部, 研究显示, 在美国一生中 有过下腰痛的人多达 70%~85%, 一年内曾患过下腰痛 的人约有 15%~45%, 而且有约 12%~30% 的人长期饱受下腰 痛折磨^[1], 同时也对社会造成了巨大的经济负担^[2]。现代医 学认为, 椎间盘退行性改变是脊柱退变性疾病发生的条件 和基础, 是造成腰背痛和坐骨神经痛的根本原因, 导致椎 间盘退变的因素有很多, 老龄化、遗传因素、代谢异常、外 伤均可导致椎间盘退变^[3]。从微观角度来说, 细胞外基质 的大分子胶原、降解酶、蛋白多糖和细胞因子等表达水平 的变化, 及髓核细胞数量减少、活性下降, 都可以导致椎间 盘细胞功能的减退^[4-6]。目前认为导致椎间盘退变的主流观点 是椎间盘组织基质的合成和代谢平衡的失调^[7], 即椎间盘 细胞外基质的稳态被破坏。细胞外基质的降解也是椎间盘 退变的主要病理特征, 具有吸收水分功能的聚蛋白聚糖的 减少是这一过程的早期表现^[8]。椎间盘组织的细胞外基质 是由椎间盘细胞分泌的, 所以椎间盘细胞分泌能力的下降 及过量的基质金属蛋白酶的产生都会破坏椎间盘细胞外 基质的稳态^[9]。相关研究表明, 多配体蛋白聚糖-4 (syndecan-4, SDC4) 通过影响椎间盘细胞外基质稳态在诱 导椎间盘退变的进程中发挥了重要作用^[10]。

1 SDCs 家族

SDCs 家族属于硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS) 跨膜转运蛋白多糖, 其主要成员包括 Syndecan-1 (SDC1)、 Syndecan-2 (SDC2)、Syndecan-3 (SDC3) 和 SDC4, 都是细 胞表面蛋白聚糖。这些蛋白聚糖在结构上包括一个细胞外 结构域, 连接着糖氨基聚糖链, 一个疏水结构域, 位于羧基末 端, 属于跨膜结构, 和一个胞质结构域^[11-13]。SDC 家族成员 表达都具有特异性, SDC1 主要在发育的早期表达于上皮 和间质组织中, 其在骨性关节炎的软骨中也有表达, 主要 功能与 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白 酶-4 (a disintegrin-like and metalloproteinase with throm-

bospondin type 1 motifs, ADAMTS-4) 的活化相关^[14,15]; SDC2 的表达最初在间质细胞中被发现, 随后在神经元细 胞和上皮细胞中发现也有 SDC2 的表达; SDC3 最常见于 神经、肌肉和骨骼组织中, 其功能与软骨分化密切相关^[16]; 而 SDC4 几乎存在于每种细胞中^[17]。从结构上来讲, SDC 的 所有成员都有类似的组成, 胞浆区内含有两个高度保守的 位于可变区两侧的结构域 (C1、C2), 并由此连接一个跨膜 域和一个胞外域^[18]。SDCs 的核心蛋白仅为 20~45kDa, 且过 短的胞浆区缺少激酶活性。根据蛋白序列同源性, SDC1 和 SDC3 属同一亚科, SDC2 和 SDC4 属同一亚科^[19] (图 1)。

2 SDC4 简介

SDC4 是硫酸乙酰肝素类的跨膜转运蛋白多糖 SDCs 家族的重要成员之一, 是一种可溶性硫酸乙酰肝素蛋白聚 糖, 广泛存在于多系统组织细胞中, 尤其大量表达于内皮 细胞和平滑肌细胞上, 其可与生长因子结合成共受体, 参 与如细胞伸展、粘附、识别、增殖等多种生物学效应的调 控。SDC4 也可与生长因子结合, SDC4 在炎症、创伤、肿瘤 等多种疾病状态中都表现出显著的蛋白变化, 通过与生长 因子或细胞基质结合发挥多种生理功能。相对于家族其他 成员, SDC4 的特点在于其特殊的结构和生物活性。SDC4 的胞内结构主要负责与胞浆内参与机械应力和相关信号 因子相互作用, SDC4 发挥其生物学功能的途径很多, 但主

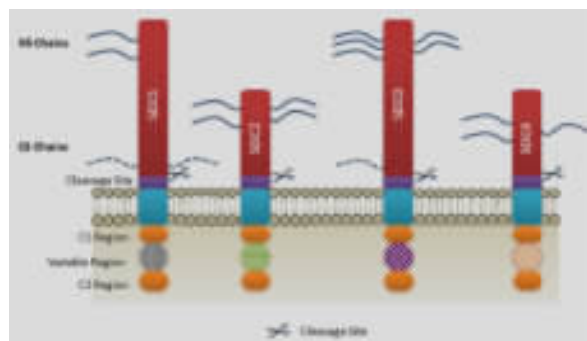


图 1 SDCs 家族的分子结构, 红色是胞外域, 紫色是切割位点, 蓝色是跨膜区, HS C 是硫酸乙酰肝素链, CS C 是硫酸软骨素链。许多金属蛋白酶 (MMP-2, -3, -7, -9) 都可以使胞外域发生裂解, “剪刀”表示裂解位点^[19]

基金项目: 国家自然科学基金 (项目编号: 81473691)

第一作者简介: 男 (1991-), 在读硕士, 研究方向: 骨科

电话: (0512) 65224993-2610 E-mail: 442632592@qq.com

通讯作者: 姜宏 E-mail: honghong751@126.com

要是依靠配体途径。在某一特殊的环境下,比如炎症,其会发生蛋白裂解使胞外域脱落^[20]。胞外域释放的片段来自于 SDC4 的糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG)链,释放后会与成纤维细胞生长因子等生长因子相互作用^[21]。胞外域脱落的分子片段与细胞外基质蛋白,比如纤连蛋白,直接接触,通过与 $\alpha 5\beta 1$ 和胞外纤连蛋白相互作用诱导细胞粘附并形成黏着斑。这个过程可以激活 SDC4 所参与的蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)下游通路^[22]。对于某些类型细胞的黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)的激活,SDC4 与纤连蛋白的结合是一个必要的过程,而 FAK 可以通过活化 Rho 以及吸引黏着斑蛋白、桩蛋白使黏着斑保持稳态^[23]。SDC4 的一系列活动过程独立于整合素,并参与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路。SDC4 也可参与其他多种通路的激活,比如 RhoA,ERK1/2,Rac1 和 AKT,其原因在于 SDC4 有一个重要的位于胞质尾区的羧基末端的 PDZ (Postsynaptic density 95,Disk large,Zona occludens-1)序列,且包含丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,并通过 PDZ 衔接蛋白连接。因为 SDC4 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)结合序列高度的同源性,所以能影响多种信号转导通路。此外,有研究表明,SDC4 在与配体的结合过程中,HS 链有决定性的作用,HS 链已被视为细胞外基质的压力传感器^[24]。Woods 等^[25]认为 SDC4 通过胞外区的 HS 链与配体结合,进而结合寡聚化的核心蛋白,促进核心蛋白聚集,并最终激活 PKCa。而且许多细胞因子可刺激 SDC4 经保守的跨膜区进入细胞,并通过 HS 链与胞外的配体相结合,发生一系列的去磷酸化作用及寡聚化作用,且这些都发生在胞质尾区,PIP2 与它的亲和力不断增加,逐渐激活了蛋白激酶 C α (ELISA Kit for Protein Kinase C Alpha,PKC α),最终启动细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)通路^[26]。

3 SDC4 在椎间盘中的表达

有学者指出,TNF- α ,IL-1 β 的致炎作用是导致椎间盘退变的最主要因素,其通过调控分解代谢而控制细胞增殖分化并最终导致椎间盘退变,这种对椎间盘髓核组织造成的生理和力学性质的改变是不可逆的^[27,28]。TNF- α 和 IL-1 β 等致炎因子会诱导 ADAMTS-4,-5 及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)-1,-2,-3,-4,-13 等高表达,增加细胞外基质的分解代谢,同时诱发更广泛的炎症,并最终导致椎间盘退变^[29,30],而 SDC4 在其中扮演了重要角色。Risbud 等首次通过免疫荧光染色技术在小鼠椎间盘组织中发现 SDC4 的表达,SDC4 在整个髓核组织和 2/3 纤维环组织中高表达。Wang 等^[31]的研究发现,SDC4 mRNA 在退变椎间盘组织中显著表达,促炎因子 TNF-M 和 IL-1 β 可以通过 NF- κ B 通路调节 SDC4 的表达,而 SDC4 与许多生长因子和 MMPs 的激活密切相关;在髓核细胞中,炎症因子通过调节 ADAMTS-4,-5 的表达进而调

控聚蛋白聚糖的降解,而 ADAMTS-5 与 SDC4 结合是使其激活的必要环节,这也说明在人类疾病中,TNF- α 和 IL-1 β 诱导的 SDC4 高表达是造成聚蛋白聚糖降解的主因,TNF- α 和 IL-1 β 由此改变了椎间盘的亲水性能和生物力学并最终加速了椎间盘的退变。Wang 等^[32]在美国病理杂志发表其研究成果,他们发现 TNF- α 和 IL-1 β 可诱导髓核细胞 MMP-3 的表达,而 SDC4 在此过程中也呈高表达,其可能发挥了重要作用,而 TNF- α 和 IL-1 β 也可以激活髓核细胞的 NF- κ B 通路并调控 SDC4 的表达,这可能是靶向缓解 MMP-3 对分解代谢影响的方向。已有很多研究表明,MMPs、ADAMTS 和 SDC4 在椎间盘退变的进程中关系密切^[29-32]。

4 SDC4 介导金属蛋白酶促进椎间盘退变的机制

有研究表明,SDC4 通过控制生长因子信号和基质稳态在椎间盘、软骨生理病理活动中扮演重要角色,SDC4 可以和促炎因子 TNF- α ,IL-1 β 形成一个正反馈回路,并共同控制其他因子的表达活性^[8]。有研究指出,SDC4 的表达受 NF- κ B 通路调控^[33],也有学者指出,SDC4 通过 MAPK 信号通路中 MMP-3 途径调控 ADAMTS-5^[34]。而主流观点认为,TNF- α 和 IL-1 β 可通过 MAPK 和 NF- κ B 诱导 SDC4 的表达,SDC4 又可通过细胞因子激活 MMP-3 的表达参与代谢,SDC4 对 MMP-3 的调控主要通过 MAPK, NF- κ B 等通路,同时 SDC4 的表达也可激活 ADAMTS5 导致聚蛋白聚糖降解,这些因素共同作用加速了椎间盘退变的进程^[8,31]。在对小鼠的研究中发现,SDC4 对创伤性关节炎的预后、维持软骨细胞外基质稳态和组织的完整性并没有任何有利作用,而其分子机制是 SDC4 通过诱导激活 ADAMTS-5 导致这种现象的发生^[34]。此外,Godmann^[35]最近的一项体外研究表明,SDC4 对 IL-1RI 的在滑膜成纤维细胞的表达起重要作用,而滑膜成纤维细胞上 IL-1RI 的活跃正是骨性关节炎发病机制的重要因素,研究发现,缺乏 SDC4 的小鼠,IL-1R 在成纤维细胞上几乎消失,这也大大降低了 IL-1 信号,说明 SDC4 对 IL-1 的表达十分重要。Tran 等^[36]发现利用结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CCN2)疗法通过整合蛋白 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha 5\beta 1$ 相互作用途径可成功的抑制 IL-1 β 对 SDC4 的诱导表达;另一方面,CCN2 作为一种重要的合成代谢相关因子,其表达也可以被 TNF- α 和 IL-1 β 所抑制,并由此形成一个负反馈环^[37]。由此可见,SDC4 在退变椎间盘中的作用机制为:促炎因子 TNF- α ,IL-1 β 的增加促进了分解代谢酶 MMP-3、ADAMTS-5 的表达,同时也可通过 MAPK 和 NF- κ B 通路调节 SDC4 的表达。SDC4 在细胞表面可选择性地与 ADAMTS-5 发生相互作用使其激活,SDC4 也可通过 MAPK 和 NF- κ B 通路控制 TNF 依赖性 MMP-3 等因子的表达,并造成聚蛋白聚糖的降解,引起椎间盘亲水力和高度降低,并最终造成椎间盘退变。同样的,CCN2/CTGF 与整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha 5\beta 1$ 相结合可抑制 IL-1 β 诱导 SDC4 的

表达,而且,合成代谢生长因子 TGF β 可抑制髓核细胞的 NF- κ B 通路,从而抑制 SDC4 和 MMP-3 的表达(图 2)^[19]。

5 SDC4 促进椎间盘退变的其他观点

Fujita 等^[38]通过基因芯片技术发现 SDC4 及其家族的其他成员在髓核中高表达,且表达是受转录因子 HIF-1 α 调控的。而 HIF-1 α 被认为是髓核细胞特征性表达分子^[39]。众多研究也发现,在椎间盘演变的进程中,不同的因子发挥着不同的作用。比如成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF-2), 骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2), 音猬因子(sonic hedgehog, Shh)等^[40,41]。这些因子在它们存在的环境下都可以与 HS 相互作用,髓核细胞中 SDC4 高表达,并可通过其硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulphate proteoglycan, HSPG)控制其他因子的活性,而这种机制的原因可能是 SDC4 通过控制髓核细胞中 Sox9 的表达水平从而在低氧椎间盘基质稳态中发挥决定性作用^[38]。此外,国内学者邹俊等^[42]人对退变椎间盘髓核组织研究发现,椎间盘的退变程度与 SDC4 的表达成正比,SDC4 可能参与椎间盘退变的过程;随后通过构建 SDC4 过表达和 SDC4 抑制病毒转染人类髓核细胞株进行实验发现,SDC4 的表达情况对髓核细胞的形态没有影响,但当 SDC4 过表达后,Aggrecan、Collagen II 和 SOX-9 的蛋白和 mRNA 的表达水平均降低,而 Collagen X 蛋白及 mRNA 的表达水平则升高。在 Syndecan-4 抑制

的情况下结果恰恰相反;还发现 SDC4 可激活 JNK 信号通路,进而激活下游的 p53 信号通路,促进髓核细胞的退变,而抑制 JNK 信号通路,下调 p53 的表达可延缓髓核细胞的退变;其动物实验显示,椎间盘内注射 SDC4 siRNA 可延缓退变,说明减少 SDC4 的生成可抑制促进椎间盘退变的 JNK/p53 途径。Sox9 是与哺乳动物 Y 连锁、睾丸决定 Sry 基因相关的基因家族之一^[43],Sox9 基因已被证实与椎间盘退变有关,Sox9 可以激活编码 II 型胶原的基因 Col2a1,而 II 型胶原是软骨基质的主要成分,Sox9 也可以调控编码 aggrecan 和 XI 型胶原的基因^[44,45]。p53 是 JNK 下游一个非常重要的细胞因子。在正常情况下,p53 基因对细胞的分化与衰老、维持基因组的稳定、避免受损 DNA 堆积等功能的调节具有重要作用,其机制主要是 p53 基因通过参与 DNA 的修复、促进细胞凋亡和诱导细胞周期阻滞等途径发挥其生物学功能。JNK 通路是 MAPK 信号通路的重要的下游分支,在细胞周期、凋亡等多种生理、病理过程中起重要作用。该结果显示,SDC4 过表达可显著增加 JNK 蛋白的磷酸化水平和总表达水平,而 SDC4 抑制后 JNK 蛋白的磷酸化水平和总表达水平明显降低,这说明 SDC4 可激活椎间盘髓核细胞中 JNK 信号通路,而 JNK 信号通路很可能参与了 SDC4 诱导的髓核细胞退变过程。

6 小结

以往,SDC4 在椎间盘退变领域鲜有研究,随着 SDC4 在椎间盘中的表达被发现,人们逐渐意识到 SDC4 在椎间盘退变的进程中扮演重要角色。椎间盘退变是造成下腰痛的主要原因,不仅对人类的日常生活有影响,而且也给社会造成了严重的经济负担,但椎间盘退变的具体机制尚未明确。如前所述,椎间盘细胞外基质的降解是椎间盘退变的主要病理特征,外基质的稳态被破坏是椎间盘退变的主要因素,SDC4 通过调控 ADAMTS-5 的功能和 MMP-3 的表达在调节基质降解方面发挥重要作用;同时,SDC4 与椎间盘中 Collagen II 和 SOX-9 等许多因子的表达密切相关;此外,SDC4 也与 p53、MAPK 和 NF- κ B 等信号通路的激活有关。我们应当重视对 SDC4 在椎间盘退变中的研究,SDC4 可能是 TNF- α 、IL-1 β 等因子通过 MAPK 和 NF- κ B 等信号通路诱导椎间盘退变的中心环节,是破坏椎间盘细胞外基质平衡的重要因素,是诱导椎间盘退变机制的重要节点因子,故明确 SDC4 在椎间盘退变中的作用对理解椎间盘的退变机制意义重大。

7 参考文献

1. Kadow T, Sowa G, Vo N, et al. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473 (6): 1903-1912.
2. Rubinstein SM, Van MM, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a

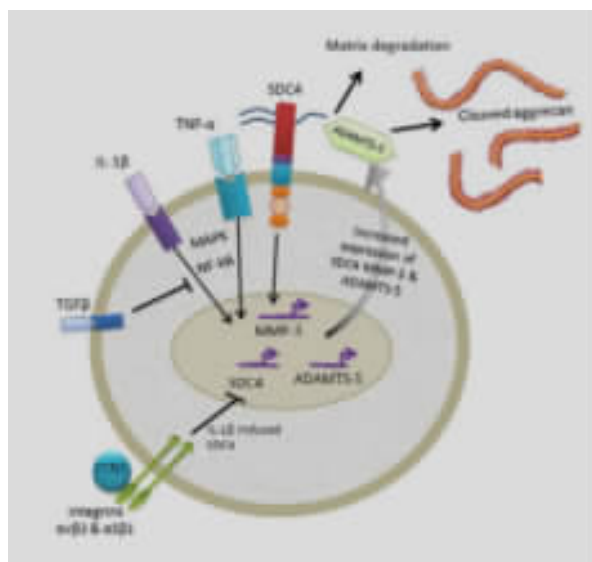


图 2 SDC4 在退变椎间盘髓核细胞中的角色。TNF- α 、IL-1 β 对 MMP-3、ADAMTS-5 的表达具有促进作用,且可通过 MAPK 和 NF- κ B 通路调节 SDC4 的表达。SDC4 可在细胞表面可选择性地激活 ADAMTS-5,SDC4 也可通过 MAPK 和 NF- κ B 通路控制 MMP-3 等因子的表达,使聚蛋白聚糖的降解,最终导致椎间盘退变。此外,CNN2 通过与整合素 α v β 3 和 α 5 β 1 相结合对 IL-1 β 诱导 SDC4 的表达具有抑制作用。而且,合成代谢生长因子 TGF β 可通过抑制髓核细胞的 NF- κ B 通路,从而抑制 SDC4 和 MMP-3 的表达^[19]

- Cochrane review[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 36 (13): 825–846.
3. Feng C, Liu H, Yang M, et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: causes and molecular pathways [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(13): 1674–1684.
 4. Vaudreuil N, Kadow T, Yurube T, et al. NSAID use in intervertebral disc degeneration: what are the effects on matrix homeostasis in vivo?[J]. *Spine J*, 2017, 17(8): 1163–1170.
 5. Li Y, Li K, Han X, et al. The imbalance between TIMP3 and matrix-degrading enzymes plays an important role in intervertebral disc degeneration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 469(3): 507–514.
 6. Park JB, Park EY. Increased apoptosis, expression of matrix degrading enzymes and inflammatory cytokines of annulus fibrosus cells in genetically engineered diabetic rats: implication for intervertebral disc degeneration[J]. *Spine J*, 2016, 06 (S 01).
 7. Kang L, Hu J, Weng Y, et al. Sirtuin 6 prevents matrix degradation through inhibition of the NF- κ B pathway in intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(2): 322–332.
 8. Binch ALA, Shapiro IM, Risbud MV. Syndecan-4 in intervertebral disc and cartilage: Saint or synner?[J]. *Matrix Biol*, 2016, s52–54: 355–362.
 9. Zhou Z, Tian FM, Wang P, et al. Alendronate prevents intervertebral disc degeneration adjacent to a lumbar fusion in ovariectomized rats[J]. *Spine*, 2015, 40(20): E1073–E1083.
 10. Mwale F. Syndecan 4 signaling and intervertebral disc degeneration[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 184(9): 2371–2373.
 11. Alexopoulou AN, Multhaupt HA, Couchman JR. Syndecans in wound healing, inflammation and vascular biology[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(3): 505–528.
 12. Tkachenko E, Rhodes JM, Simons M. Syndecans: new kids on the signaling block[J]. *Circ Res*, 2005, 96(5): 488–500.
 13. Leonova EI, Galzitskaya OV. Role of syndecans in lipid metabolism and human diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 855: 241–258.
 14. Salminen-Mankonen H, Säämänen AM, Jalkanen M, et al. Syndecan-1 expression is upregulated in degenerating articular cartilage in a transgenic mouse model for osteoarthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2005, 34(6): 469–474.
 15. Gao G, Plaas A, Thompson VP, et al. ADAMTS4 (aggrecanase-1) activation on the cell surface involves C-terminal cleavage by glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane type 4-matrix metalloproteinase and binding of the activated proteinase to chondroitin sulfate and heparan sulfate on syndecan-1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10042–10051.
 16. Tinholt M, Stavik B, Louch W, et al. Syndecan-3 and TFPI colocalize on the surface of endothelial-, smooth muscle-, and cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117404.
 17. Borland S, Merry C, Canfield A. Regulation of vascular calcification by syndecan 4 [J]. *Heart*, 2015, 101 (Suppl 4): A118.
 18. Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans[J]. *Matrix Biol*, 2015, 42(6): 11–55.
 19. Do MK, Shimizu N, Suzuki T, et al. Transmembrane proteoglycans syndecan-2, 4, receptor candidates for the impact of HGF and FGF2 on semaphorin 3A expression in early-differentiated myoblasts[J]. *Physiol Res*, 2015, 3(9). pii: e12553. doi: 10.14814/phy2.12553.
 20. Sugar T, Wassenhove-Mccarthy DJ, Orr AW, et al. N-sulfation of heparan sulfate is critical for syndecan-4-mediated podocyte cell-matrix interactions [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(10): F1123–F1135.
 21. Song Y, McFarland DC, Velleman SG. Role of syndecan-4 side chains in turkey satellite cell growth and development [J]. *Dev Growth Differ*, 2011, 53(1): 97–109.
 22. Zohreh MP, Askari JA, Parkinson SJ, et al. Integrin-specific signaling pathways controlling focal adhesion formation and cell migration[J]. *J Cell Biol*, 2003, 161(1): 155–167.
 23. Luo N, Li H, Xiang B, et al. Syndecan-4 modulates the proliferation of neural cells and the formation of CaP axons during zebrafish embryonic neurogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6. doi: 10.1038/srep25300.
 24. Kellerpinter A, Ughy B, Domoki M, et al. The phosphomimetic mutation of syndecan-4 binds and inhibits Tiam1 modulating Rac1 activity in PDZ interaction-dependent manner[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187094. doi: 10.1371/journal.pone.0187094.
 25. Woods A, Longley RL, Tumova S, et al. Syndecan-4 binding to the high affinity heparin-binding domain of fibronectin drives focal adhesion formation in fibroblasts [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 374(1): 66–72.
 26. Koo BK, Jung YS, Shin J, et al. Structural basis of syndecan-4 phosphorylation as a molecular switch to regulate signaling.[J]. *J Mol Biol*, 2006, 355(4): 651–663.
 27. Wang H, Tian Y, Wang J, et al. Inflammatory cytokines induce notch signaling in nucleus pulposus cells: implications in intervertebral disc degeneration [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23): 16761–16774.
 28. Maidhof R, Jacobsen T, Papatheodorou A, et al. Inflammation induces irreversible biophysical changes in isolated nucleus pulposus cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99621.
 29. Li J, Yuan W, Jiang S, et al. Prolyl-4-hydroxylase domain protein 2 controls NF- κ B/p53 transactivation and enhances the catabolic effects of inflammatory cytokines on cells of the nucleus pulposus [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (11): 7195–7207.
 30. Fujita N, Gogate SS, Chiba K, et al. Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) modulates catabolic effects of tumor necrosis factor- α (TNF- α) on cells of the nucleus pulposus through co-

- activation of nuclear factor κ B (NF- κ B)/p65 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(47): 39942-39953.
31. Wang J, Markova D, Anderson DG, et al. TNF- α and IL-1 β Promote a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin Type I motif-5-mediated aggrecan degradation through Syndecan-4 in intervertebral disc [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39738-39749.
32. Wang X, Wang H, Yang H, et al. Tumor necrosis factor- α -and interleukin-1 β -dependent matrix metalloproteinase-3 expression in nucleus pulposus cells requires cooperative signaling via syndecan 4 and mitogen-activated protein kinase-NF- κ B axis: implications in inflammatory disc disease[J]. *Am J Pathol* 2014, 184(9): 2560-2572.
33. Jr SM, Novotny J, Carl VS, et al. Helicobacter pylori and toll-like receptor agonists induce syndecan-4 expression in an NF- κ B-dependent manner[J]. *Glycobiology*, 2006, 16(3): 221-229.
34. Echtermeyer F, Bertrand J, Dreier R, et al. Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1072-1076.
35. Godmann L, König U, Stratis A, et al. Syndecan-4 controls interleukin (IL)-1 receptor trafficking and IL-1 signalling in chronic destructive arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (Suppl 1): A45-A46.
36. Tran CM, Schoepflin ZR, Markova DZ, et al. CCN2 suppresses catabolic effects of interleukin-1 β through α 5 β 1 and α V β 3 integrins in nucleus pulposus cells: implications in intervertebral disc degeneration[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (11): 7374-7387.
37. Tran CM, Shapiro IM, Risbud MV. Molecular regulation of CCN2 in the intervertebral disc: lessons learned from other connective tissues[J]. *Matrix Biol*, 2013, 32(6): 298-306.
38. Fujita N, Hirose Y, Tran CM, et al. HIF-1-PHD2 axis controls expression of syndecan 4 in nucleus pulposus cells [J]. *Faseb J*, 2014, 28(6): 2455-2465.
39. Risbud MV, Schoepflin ZR, Mwale F, et al. Defining the phenotype of young healthy nucleus pulposus cells: recommendations of the spine research interest group at the 2014 annual ORS meeting[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(3): 283-293.
40. Dahia CL, Mahoney E, Wylie C. Shh signaling from the nucleus pulposus is required for the postnatal growth and differentiation of the mouse intervertebral disc [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35944.
41. Beckett MC, Ralphs JR, Caterson B, et al. The transmembrane heparan sulphate proteoglycan syndecan-4 is involved in establishment of the lamellar structure of the annulus fibrosus of the intervertebral disc[J]. *Eur Cells Mater*, 2015, 30(3): 69-88.
42. 邹俊. Syndecan-4 在椎间盘退变中生物学作用的机制研究 [D]. 苏州大学, 2015.
43. Wright E, Hargrave MR, Christiansen J, et al. The Sry-related gene Sox9 is expressed during chondrogenesis in mouse embryos[J]. *Nat Genet*, 1995, 9(1): 15-20.
44. Sekiya I, Tsuji K, Koopman P, et al. SOX9 enhances aggrecan gene promoter/enhancer activity and is up-regulated by retinoic acid in a cartilage-derived cell line, TC6[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(15): 10738.
45. Aušra U, Eiva B, Edvardas B, et al. Human articular chondrocytes with higher Aldehyde dehydrogenase activity have stronger expression of COL2A1 and SOX9 [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 24(5): 873-882.

(收稿日期:2018-05-04 末次修回日期:2018-06-28)

(本文编辑 姜雅浩)