

髓核细胞退变相关信号通路的研究进展

Research progress of signal pathways related to degeneration of nucleus pulposus cells

钱嘉铭,祝永刚,肖辉灯,崔玉石,李春根,柳根哲

(首都医科大学附属北京中医医院骨科 100010 北京市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2021.06.12

中图分类号:R681.5,Q786 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2021)-06-0561-06

椎间盘退行性疾病(disc degeneration disease,DDD)是临床常见病和多发病,而 DDD 的前提和基本病理过程^[1]被认为与椎间盘退变(intervertebral disc degeneration,IVDD)密切相关,因此,延缓乃至逆转 IVDD 进程是治疗 DDD 的必由之路。信号通路,自从 1972 年被提出后备受广大研究者青睐,近年来在 IVDD 研究领域也逐渐受到重视^[2],尤其在髓核细胞退变方面,取得了大量的研究成果。近年又将研究深入到基因层面,如微小 RNA(microRNA,miRNA)^[3]、环状 RNA(circular RNA,circRNA)^[4-5]、长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)^[6],它们作为信号通路的上游影响髓核细胞退变进程。笔者就髓核细胞退变相关信号通路的最新研究进展综述如下。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号通路中研究得最清楚的一条通路,在促进椎间盘细胞的生长发育、功能形成以及维持椎间盘细胞和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)稳态中发挥着重要作用。Wang 等^[7]的研究发现 miR-431 可与 Wnt 信号的两个抑制调节因子分泌型卷曲相关蛋白 1(secreted frizzled-related protein 1,SFRP1)或糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK-3 β)的 3'非编码区结合,抑制它们的表达,从而起到类似于髓核细胞中 Wnt 信号激活剂的作用;而 circSEMA4B 可作为 miR-431“海绵”,与 SFRP1 或 GSK-3 β 竞争性结合 miR-431,从而通过 Wnt 信号通路延缓白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)诱导的髓核细胞退变进程。因此,Wang 等的实验先证明了 miR-431 对髓核细胞的作用,后验证了具体机制与 Wnt 信号通路有关。刘沪喆等^[8]的研究表明白藜芦醇(resveratrol,RES)可提高髓核细胞 ECM 的表达,退变髓核组织 β -catenin 表达较正常髓

核细胞增高;而使用小干扰 RNA(small interfering RNA,siRNA)靶向抑制 β -catenin 表达时 RES 对 ECM 的保护作用被减弱,证实了 RES 可以通过经典 Wnt/ β -catenin 信号通路减少 ECM 降解,维持 ECM 的合成稳定,从而维持椎间盘的正常生理功能。TUG1 是一种 lncRNA,对基因调控起重要作用。Chen 等^[9]的研究发现沉默 TUG1 不仅可以保护人髓核细胞免受肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)诱导的细胞凋亡和衰老,而且可以通过阻断 Wnt/ β -catenin 途径促进细胞增殖,为临床治疗 IVDD 提供了理论依据。由此可见,在基因方面,已发现 miR-431、circSEMA4B、lncRNA TUG1 均参与髓核细胞的 Wnt/ β -catenin 通路中,该通路抑制髓核细胞退变的作用举足轻重。

2 核因子 κ B 信号通路

核因子 κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)是一种能与免疫球蛋白轻链基因的增强子 κ B 特异性结合的核蛋白因子,是由 5 种亚单位构成的同源或异源二聚体蛋白质,包括 p50、p52、p65、RelB 和 c-Rel。经典的 NF- κ B 信号通路中^[10],p50 和 p65 的异源二聚体是 NF- κ B 活性的主要组成形式,NF- κ B 的激活通常在 I κ B 激酶(I κ B kinase,IKK)介导下完成,因此大部分研究将 p65、IKK 等作为 NF- κ B 信号通路激活的标志物。

目前,在 NF- κ B 信号通路方面取得大量研究成果,参与到髓核细胞的生命过程也最多,包括基质降解、细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应、氧化应激。Chen 等^[11]的研究发现人参皂苷 Rg3 可逆转 TNF- α 诱导的髓核细胞退变,且随着 Rg3 浓度的升高,逆转作用更为明显,说明 Rg3 可能通过阻断 NF- κ B 信号通路发挥减轻 TNF- α 诱导的髓核细胞损伤的作用。Wang 等^[12]的研究发现川芎内酯抑制细胞凋亡,减少 ECM 降解,同时通过抑制 NF- κ B 信号通路减少相关炎症介质[包括诱导型一氧化氮合酶(inducible NOS,iNOS)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2,Cox-2)]和炎性细胞因子(包括 TNF- α 和 IL-6)的表达。血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 4(a disintegrin and metallopro-

第一作者简介:男(1995-),硕士研究生在读,研究方向:中医骨伤与脊柱微创

电话:(010)52176640 E-mail:2929162135@qq.com

通讯作者:柳根哲 E-mail:liu_genzhe2000@aliyun.com

teinase with thrombospondin 4, ADAMTS-4) 是髓核细胞的一种自分泌因子, 在 IVDD 过程中对蛋白多糖的降解起着至关重要的作用。Huang 等^[13]研究发现没食子酸通过抑制 NF- κ B 信号通路 p65 磷酸化和乙酰化来抑制髓核细胞释放 ADAMTS-4。Chen 等^[14]通过体外实验发现, 南蛇藤醇通过抑制 NF- κ B 信号通路减少 IL-1 β 诱导的人髓核细胞基质降解、氧化应激和炎症反应, 同时大鼠的体内实验证实南蛇藤醇具有减轻 IVDD 的作用。与骨髓间充质干细胞共培养也是一种减缓髓核细胞退变的方法。Cao 等^[15]首次通过骨髓间充质干细胞与髓核细胞共培养, 发现这种共培养的作用可能通过抑制 NF- κ B 信号通路, 上调转化生长因子- β 和下调 NF- κ B 延缓髓核细胞退变。

在基因层面, miR-150 可通过靶向调节 P2X7 抑制 NF- κ B 通路, 从而抑制 IL-1 β 诱导的基质分解代谢、炎症反应和髓核细胞凋亡, 部分延缓 IVDD。Zhang 等^[16]通过收集退变和正常人椎间盘组织, 检测髓核细胞 miR-150 和 P2X7 的表达, 发现退变性椎间盘组织中 miR-150 表达下调, P2X7 表达上调; 转染 miR-150 模拟物和 siP2X7 后 IL-1 β 诱导组的髓核细胞凋亡明显减少, IL-6、TNF- α 、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-13、Cox-2、iNOS 水平降低, II 型胶原和聚集蛋白聚糖水平升高, P2X7、p-p65/p65 和裂解 Caspase-3 水平降低; 而在使用 miR-150 抑制剂后, 上述指标呈现出相反的变化趋势, 转染 P2X7 siRNA 可以逆转 miR-150 抑制剂的作用。此外, 他们还在大鼠体内实验中进一步证实了 miR-150 在 IVDD 中的保护作用, 从人细胞体外实验到动物体内实验, 从 miR-150 抑制剂到模拟物, 较全面地证实了 miR-150 通过 NF- κ B 通路参与延缓 IVDD 进程中。

3 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是将细胞外刺激信号转换成广泛的细胞内反应的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。MAPK 信号通路可分为 p38MAPK、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 1/2、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 及 ERK5 这 4 条信号通路。不同信号通路司职不同的功能, 但大多集中在基质降解、细胞凋亡这两方面。

在 ERK1/2 信号通路方面, NEAT1 (一种 lncRNA) 通过该通路影响人髓核细胞退变进程, 可能成为 IVDD 治疗的新分子靶点。Ruan 等^[17]通过 RT-PCR 检测 NEAT1 在退变和正常髓核细胞中的表达, 发现退变髓核细胞中该分子表达上调。NEAT1 过表达后, 分解代谢 MMP13 和 ADAMTS4 表达失调, 合成代谢的 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖表达下调, 在退变性髓核细胞中转染 si-NEAT1 可逆转这一效应, 并且 NEAT1 诱导的 ECM 降解可能涉及 ERK1/2 信号通路。关于 ERK1/2 信号通路的激活还是抑制延缓 IVDD 问题, 目前研究仍存在争议。Ye 等^[18]首先使

用基因芯片研究了正常和退变髓核细胞的 microRNA 表达差异, 发现在正常的髓核细胞中, ERK1/2 的表达随着 miR-155 的过表达而降低, 而在 IVDD 过程中, 抑制 miR-155 可以降低 ECM II 型胶原和糖胺聚糖的表达, 增加 ERK1/2 的表达, 因此, miR-155 是通过抑制 ERK1/2 信号通路延缓髓核细胞的退变进程。与之相反, 重组人白血病抑制因子 (recombinant human leukemia inhibitory factor, rhLIF) 在退变的髓核细胞中通过激活 ERK1/2 信号通路延缓髓核细胞的退变进程。Zhou 等^[19]发现在家兔 IVDD 模型中, rhLIF 治疗可以减轻 IVDD 的程度, 但随着 ERK1/2 的信号抑制剂 PD98059 的加入, rhLIF 的保护作用消失。

在 JNK 信号通路方面, 科研人员通过基因芯片等技术找到退变髓核细胞的靶基因, 再通过实验验证该靶基因在髓核细胞 JNK 信号通路中的作用。王涛等^[20]通过人退变腰椎间盘差异性表达 microRNA 的筛选实验并利用基因芯片技术、靶基因分析技术找到了退变髓核细胞的靶基因——MKK4 与 JunD, 而这两者恰好分别位于 JNK 通路的上游和下游; 其后续研究^[21]表明, JunD 在髓核细胞的生命调控中主要与细胞凋亡密切相关。由此推测 JNK 信号通路在 IVDD 中发挥了重要作用。

在 p38MAPK 信号通路方面, Li 等^[22]的研究发现高强度压缩通过 p38MAPK-ROS 途径加速髓核细胞的衰老。而在 ERK5 信号通路方面, 目前研究较少。

4 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 也称 AKT) 通路是重要的抗凋亡信号通路, 是目前研究中少数通过激活通路延缓 IVDD 的信号通路之一。在基因层面, 已发现 miR-21 参与到 PI3K/AKT 信号通路中。潘东晟等^[23]通过构建稳定过表达 miR-21 的人退变髓核细胞, 检测细胞自噬相关蛋白和信号通路关键蛋白的表达水平, 发现 miR-21 可以通过靶向沉默 PTEN 促进 PI3K 和 AKT 磷酸化, 进而激活 PTEN/PI3K/AKT 信号通路, 抑制人椎间盘髓核细胞自噬。

除自噬外, PI3K/AKT 信号通路还参与到细胞凋亡、细胞活力调节、炎症反应过程中。Tian 等^[24]研究发现缺氧和营养不足可以显著增加人髓核细胞凋亡, 增加 Caspase 3 活性, 抑制细胞活力; 基因表达结果表明, 缺氧和营养缺乏可以增加 PI3K 和 AKT 基因的相对表达, 抑制功能基因的表达; 应用 LY294002 抑制 PI3K/AKT 通路时, 细胞凋亡和 Caspase 3 活性显著增加, 细胞活力明显受到抑制, 因此, PI3K/AKT 信号通路可能对髓核间充质干细胞的缺氧和营养缺乏具有保护作用。此外, Tan 等^[25]研究发现骨形态发生蛋白 2 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制髓核细胞凋亡、降低基质蛋白水平和降低炎症反应, 进而减轻 IVDD。Resolvin D2 是 Resolvin 家族的新成员, 具有很强的抗炎、促分解和抗伤害作用。Zhang 等^[26]研究发现它可能通过调

节炎症介质的表达和激活 AKT/GSK-3 β 信号通路来减轻根性疼痛。Hua 等^[27]研究发现淫羊藿苷对人髓核细胞的保护作用可能通过 Nrf-2 信号通路抑制 IVDD 的发生,而 Nrf-2 信号通路可被 PI3K/AKT 通路所抑制,故此处将其归入 PI3K/AKT 信号通路。

5 雷帕霉素靶蛋白信号通路

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要通过调控 mTOR 信号通路下游的 P70S6K 和 4E-BP1 来影响细胞数目方面的变化,包括细胞自噬、细胞凋亡及细胞增殖,部分学者认为 mTOR 还与基质代谢有关。目前普遍认为,椎间盘内自噬主要受到 mTOR 信号通路的调控。Chen 等^[28]研究发现,适当的自噬活性有利于髓核细胞在缺氧条件下的存活,而过度的自噬则会导致髓核细胞的死亡;他们发现低氧通过抑制活性氧的产生,使 mTOR 信号通路失活,并可能通过低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)途径下调髓核细胞的自噬活性,促进髓核细胞的存活。除自噬外,mTOR 还与髓核细胞的凋亡有关。刘汝银等^[29]使用当归注射液处理 H₂O₂ 诱导的 SD 大鼠退变椎间盘髓核细胞,检测细胞凋亡相关蛋白、自噬相关蛋白及通路相关蛋白表达水平,发现当归注射液能抑制大鼠髓核细胞凋亡、促进自噬,推测前者与阻断线粒体凋亡通路有关,而后者与抑制 AKT/mTOR 信号通路有关。

6 JAK 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 信号通路

JAK 激酶 2 (janus kinase2, JAK2)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 信号通路参与细胞的增殖、分化、凋亡、免疫调节等许多重要的生物学过程,是多种细胞因子信号转导的共同通路。炎症介质和促炎细胞因子,包括 IL-17,在退变的椎间盘组织中表达升高。Hu 等^[30]研究发现,在 IL-17 处理的细胞中,STAT1、STAT3 和 JAK2 可增加血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 启动子活性,而转染 STAT1 或 STAT3 慢病毒 RNA 或 JAK2 抑制剂 AG490 处理均可显著降低 IL-17 诱导的 VEGF 的表达,因此,IL-17 上调 VEGF 的表达是通过调节 JAK/STAT 信号通路发挥作用的。薛恩兴等^[31]通过瘦素对髓核细胞中退行性变相关分解代谢基因的影响实验发现,瘦素激活 PI3K/AKT 通路和 JAK2/STAT3 通路;但使用抑制剂后显示只有 JAK2/STAT3 信号通路参与到瘦素引起 MMP-1 和 13 升高中。

在基因层面,已发现 miR-98 参与到 JAK2/STAT3 信号通路中。Ji 等^[32]通过 RT-qPCR 证实,miR-98 在退行性髓核组织中显著下调,其水平与 IVDD 程度呈负相关;通过功能获得和功能丧失的研究,发现 miR-98 能够显著促进髓核细胞中 II 型胶原的表达,显著抑制 STAT3 靶基因 MMP2 的表达,IL-6 处理可拮抗这一效应。表明 miR-98

的下调可以通过 IL-6/STAT3 信号通路促进 IVDD。

7 Notch 信号通路

Notch 信号是一种介导细胞间直接接触的信号通路,参与到细胞凋亡、增殖、分化过程中。目前已发现, HOTAIR (一种 lncRNA) 作为 miR-34a-5p “海绵”, 将这一 microRNA 封存, 从而通过 Notch 信号通路下调与凋亡相关的基因, 减少髓核细胞凋亡。Shao 等^[33]通过 PCR 检测 HOTAIR 和 microRNA-34a-5p 的表达、流式细胞术检测髓核细胞凋亡、Western blotting 检测 Notch1 的表达, 发现与正常髓核细胞相比, IVDD 与 HOTAIR 表达降低有关, 过表达 lncRNA 与减少髓核细胞凋亡有关, 而过表达 miR-34a-5p 则相反; 通过双荧光素酶测定法进一步验证了 HOTAIR 的 “海绵” 作用, 这是经典的内源竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 研究的套路。Liu 等^[34]通过细胞转染技术将 HIF-1 α 的 siRNA 导入髓核细胞, 在缺氧条件下培养 24h, 发现 HIF-1 α 通过 Notch1 信号上调 IVDD 过程中髓核细胞聚集素和 II 型胶原的表达, 这些表达变化被 Notch1 抑制剂显著抑制; 而在退变的人髓核细胞中激活 Notch1, 可发现 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的表达得以恢复, 这一结果提示 Notch1 可改善髓核细胞基质代谢, 对 IVDD 具有潜在的治疗作用。

8 各信号通路之间的联系

以上髓核细胞相关信号通路并非是独立存在的, 可能有两个或两个以上信号通路同时参与作用。①PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路同时参与; Xu 等^[35]研究发现 NaHS (H₂S 供体) 在体外通过抑制 IL-1 β 诱导的内质网应激反应和线粒体功能障碍而发挥保护作用, 这种保护作用与激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路有关; 而使用特异性抑制剂 LY294002 和 PD98059 抑制通路, 可部分减弱 NaHS 的保护作用。此外, 他们发现在经皮针刺大鼠 IVDD 模型中, NaHS 可部分逆转 IVDD。②p38MAPK、JNK 和 NF- κ B 信号通路同时参与; 王小虎等^[36]研究发现 P38MAPK 的抑制剂 (SB203580)、JNK 的抑制剂 (SP60025)、NF- κ B 的抑制剂 (PDTC) 均能显著抑制 IL-1 β 诱导的髓核细胞增殖, 而 ERK 的抑制剂 (U0126) 不能, 这提示 IL-1 β 通过激活 p38MAPK、JNK 和 NF- κ B 信号通路促进髓核细胞增殖。③AKT 和 mTOR 信号通路同时参与; Wang 等^[37]研究发现 miR-21 通过 PTEN/AKT/mTOR 信号通路抑制人髓核细胞的自噬, 从而参与 II 型胶原和聚集蛋白聚糖分解代谢。④NF- κ B 和 MAPK 信号通路同时参与; Wang 等^[38]通过 qRT-PCR 结果显示, circ-4099 (circRNA 中的一种) 在髓核组织中的表达与芯片筛选结果一致, 过表达 circ-4099 可增加 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的表达, 减少促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 和前列腺素 E2 的分泌; TNF- α 处理增加了髓核细胞中 circ-4099 的表达, 而 NF- κ B/MAPK 抑制剂或 shRNAs 可消除 TNF- α 对 circ-4099

表达的诱导作用;他们进一步研究证明,circ-4099 通过竞争性结合 miR-616-5p,逆转了 miR-616-5p 对 Sox9 的抑制作用,从而首次证明 circ-4099 对髓核组织的保护作用。

各信号通路之间也不是独立发挥作用的,可以存在协同或拮抗作用。目前,关于信号通路之间的联系主要集中在肿瘤研究领域,在 IVDD 领域内研究较少。NF- κ B 信号通路与 Wnt/ β -catenin 信号通路两者之间存在正、负双向调节作用^[9],也就是说一个通路的增强可能激活也可能抑制另一个通路的信号表达。有研究^[40]表明, β -catenin 是两个通路的交汇点,NF- κ B 中的 p65 亚基可与 β -catenin 相结合,调节 β -catenin 可明显影响 NF- κ B 的活性。

9 总结与展望

目前,髓核细胞退变相关信号通路主要集中在 NF- κ B、MAPK、Wnt 等经典通路方面,而对 Smad 通路^[41,42]研究较少,不做展开。这些信号通路通过影响髓核细胞的基质代谢、细胞增殖与凋亡、炎症反应、氧化应激、自噬等过程,发挥抑制或促进 IVDD 的作用。回顾 IVDD 研究历史,从椎间盘组织、细胞层面,到单一的蛋白分子层面,再到线粒体、内质网等细胞器层面,如今更是深入到基因层面(表 1),研究更趋微观性、系统性。

在基因层面,microRNA 是一种长 21~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA 分子,通过特异性识别、剪切相关序列,抑制或增强特定基因翻译过程,参与个体发育、代谢及衰老等过程。但是,microRNA 与靶基因的识别并不是完全互补配对,降低了其特异性。lncRNA 主要作为 ceRNA 吸附 microRNA,进而发挥调控髓核细胞增殖或凋亡、ECM 代谢、炎症反应等作用;circRNA 作为 microRNA“海绵”,由于其特殊结构,较 lncRNA 具有更稳定的优势。它们作为信号通路的上游分子,参与到信号通路对髓核细胞调节过程中,进而影响 IVDD 进程。

经典 ceRNA 研究的思路:①查询,通过基因芯片或网络药理学或文献查询,推测可能的 ceRNA。②检测,通过 PCR、Western Blot 检测基因表达量及相关通路蛋白分子的表达量,说明 ceRNA 参与到髓核细胞增殖、细胞凋亡、自噬等过程中。③验证,通过细胞转染技术过表达 lncRNA

或 circRNA,利用 RNA 结合蛋白免疫沉淀、荧光素酶测定法验证 lncRNA 或 circRNA 作为 microRNA 的“海绵”。但无论是 microRNA、lncRNA 还是 circRNA,种类均成千上万,而且存在多通路、多靶点的复杂网络。ceRNA 研究中,又以 microRNA 为主。以 miR-34a-5p 为例,两项研究均已验证其参与到髓核细胞的生命过程中:一项研究发现其上游为 HOTAIR(一种 lncRNA),下游为 Notch1;而另外一项研究^[43]却发现其上游为 circRNA-CIDN,下游为 SIRT1。这种复杂网络关系可通过高通量测序、KEGG 功能富集等技术缩小范围。迄今为止,只有少数基因分子功能得以验证,需要进一步研究,以期靶向调节 IVDD。

DDD 是骨科常见病和多发病,影响广大患者的正常生活。参照近年国家自然科学基金中标情况,microRNA、circRNA、lncRNA 成为 IVDD 领域的研究热点,得到广大学者的关注。研究髓核信号通路的作用机制,拓展研究宽度,加大研究深度,以期找到作用机制的关键靶点,为临床诊断、临床治疗提供理论依据。相信在不久的将来能找到延缓甚至阻止 IVDD 的方法。

10 参考文献

- Inoue N, Espinoza Orías AA. Biomechanics of intervertebral disk degeneration[J]. Orthop Clin North Am, 2011, 42(4): 487-499.
- 杜立龙,徐宝山,杨强.椎间盘退变信号转导机制的研究进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2013,23(12): 1119-1122.
- 胡宝阳,杨学军. MicroRNA 影响椎间盘退变过程的研究进展及可发展空间[J].中国组织工程研究,2020,24(21): 3372-3378.
- Li Z, Chen X, Xu D, et al. Circular RNAs in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration[J]. Cell Prolif, 2019, 52(6): e12704.
- 石鹏志,张亮,冯新民,等.环状 RNA 在椎间盘退变中的作用研究进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2020,30(5): 468-472.
- 赵世新,辛超飞,王朕,等.长链非编码 RNA 影响椎间盘退变机制的研究进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2019,29(7): 660-665.
- Wang X, Wang B, Zou M, et al. CircSEMA4B targets miR-

表 1 信号通路对髓核细胞的调控作用

	对髓核细胞的 调控作用方式	对 IVDD 的作用	基因层面	参考文献
Wnt/ β -catenin 信号通路	基质降解、细胞增殖、细胞 凋亡	促进	miR-431、circSEMA4B、lncRNA(TUG1)	7、8、9
NF- κ B 信号通路	基质降解、细胞增殖、细胞 凋亡、炎症反应、氧化应激	促进	miR-150、miR-616-5p、circ-4099	11、12、13、14、15、16
MAPK 信号通路	基质降解、细胞凋亡	促进	miR-155、miR-616-5p、circ-4099、 lncRNA(NEAT1)	17、18、19、20、21
PI3K/AKT 信号通路	自噬、细胞凋亡、细胞活力、 炎症反应	抑制	miR-21	22、23、24、25、26
mTOR 信号通路	自噬	促进	miR-21	29、30、31
JAK2/STAT3 信号通路	基质降解	促进	miR-98	27、28、29
Notch 信号通路	基质合成、细胞凋亡	抑制	lncRNA(HOTAIR)	32、33

- 431 modulating IL-1 β -induced degradative changes in nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration via Wnt pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11): 3754–3768.
8. 刘沪喆, 沈皆亮, 周浩, 等. 白藜芦醇通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控髓核细胞细胞外基质表达[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(4): 476–483.
9. Chen J, Jia Y, Liu G, et al. Role of LncRNA TUG1 in intervertebral disc degeneration and nucleus pulposus cells via regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 668–674.
10. Mankan AK, Lawless MW, Gray SC, et al. NF- κ B regulation: the nuclear response[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(4): 631–643.
11. Chen J, Liu G, 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.
12. Wang K, Chen T, Ying X, et al. Ligustilide alleviated IL-1 β induced apoptosis and extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells and attenuates intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 398–407.
13. Huang Y, Chen J, Jiang T, et al. Gallic acid inhibits the release of ADAMTS4 in nucleus pulposus cells by inhibiting p65 phosphorylation and acetylation of the NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47665–47674.
14. Chen J, Xuan J, Gu Y, et al. Celastrol reduces IL-1 β induced matrix catabolism, oxidative stress and inflammation in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 208–219.
15. Cao C, Zou J, Liu X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells slow intervertebral disc degeneration through the NF- κ B pathway[J]. *Spine J*, 2015, 15(3): 530–538.
16. Zhang Y, Zhang YS, Li XJ, et al. Overexpression of miR-150 inhibits the NF- κ B signal pathway in intervertebral disc degeneration through targeting P2X7 [J]. *Cells Tissues Organs*, 2019, 207(3–4): 165–176.
17. Ruan Z, Ma H, Li J, et al. The long non-coding RNA NEAT1 contributes to extracellular matrix degradation in degenerative human nucleus pulposus cells[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2018, 243(7): 595–600.
18. Ye D, Dai L, Yao Y, et al. miR-155 inhibits nucleus pulposus cells' degeneration through targeting ERK 1/2 [J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 6984270.
19. Zhou H, Shen J, Hu Z, et al. Leukemia inhibitory factor promotes extracellular matrix synthesis in degenerative nucleus pulposus cells via MAPK-ERK1/2 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1): 253–259.
20. 王涛, 马信龙, 张晓林, 等. 人退变腰椎间盘突出差异性表达 microRNA 的筛选及 JNK 通路参与椎间盘退变的探讨[J]. *中华骨科杂志*, 2013, 33(7): 770–775.
21. 王涛, 马信龙, 李鹏飞, 等. miR-494 及其靶基因 JunD 在损伤出型椎间盘突出中的表达及其临床意义[J]. *中华创伤杂志*, 2018, 34(5): 457–464.
22. Li P, Hou G, Zhang R, et al. High-magnitude compression accelerates the premature senescence of nucleus pulposus cells via the p38 MAPK-ROS pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 209.
23. 潘东晨, 张永峰, 吕艳红, 等. 过表达 MicroRNA-21 通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路调控人退变髓核细胞自噬的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(14): 2626–2631.
24. Tian D, Liu J, Chen L, et al. The protective effects of PI3K/Akt pathway on human nucleus pulposus mesenchymal stem cells against hypoxia and nutrition deficiency [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 29.
25. Tan Y, Yao X, Dai Z, et al. Bone morphogenetic protein 2 alleviated intervertebral disc degeneration through mediating the degradation of ECM and apoptosis of nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 583–592.
26. Zhang LY, Liu ZH, Zhu Q, et al. Resolvin D2 relieving radicular pain is associated with regulation of inflammatory mediators, Akt/GSK-3 β signal pathway and GPR18 [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2384–2392.
27. 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.
28. Chen J, Ni B, Zheng X, et al. Hypoxia facilitates the survival of nucleus pulposus cells in serum deprivation by down-regulating excessive autophagy through restricting ROS generation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 59: 1–10.
29. 刘汝银, 彭晓艳, 岳宗进, 等. 当归对大鼠椎间盘髓核细胞自噬及氧化应激损伤的作用及机制研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(2): 176–182.
30. Hu B, Wang J, Wu X, et al. Interleukin-17 upregulates vascular endothelial growth factor by activating the JAK/STAT pathway in nucleus pulposus cells [J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(3): 327–334.
31. 薛恩兴, 张雪, 陈成旺, 等. 瘦素通过 JAK2/STAT3 途径调控椎间盘髓核细胞的分解代谢[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(9): 1673–1679.
32. Ji ML, Lu J, Shi PL, et al. Dysregulated miR-98 contributes to extracellular matrix degradation by targeting IL-6/STAT3 signaling pathway in human intervertebral disc degeneration [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(4): 900–909.
33. Shao T, Hu Y, Tang W, et al. The long noncoding RNA HOTAIR serves as a microRNA-34a-5p sponge to reduce nucleus pulposus cell apoptosis via a NOTCH1-mediated mechanism[J]. *Gene*, 2019, 715: 144029.
34. Liu Z, Li C, Meng X, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α

综述

颈椎后纵韧带骨化症前路手术并发症及相关因素的研究进展

Research progress of surgical complications and related factors in anterior cervical approach for ossification of the posterior longitudinal ligament

代锦岳, 姜亮, 吴云霞

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.06.13

中图分类号: R681.5, R619, R687.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2021)-06-0566-06

后纵韧带骨化(ossification of the posterior longitudinal ligament, OPLL)是指后纵韧带发生异位骨化的一种病理状态。对伴有神经损害的颈椎 OPLL 患者, 建议行手术治疗。传统的颈椎前路手术一般通过切除对应椎间盘或椎体、暴露并切除骨化物来直接解除脊髓和神经根的压迫, 适用于椎管侵占率>60%、OPLL<3 个节段的患者^[1]。常用术式包括颈前路椎体次全切除融合术(anterior cervical corpectomy and fusion, ACCF) 和前路颈椎间盘切除融合术(anterior cervical discectomy and fusion, ACDF)。2018 年之后的新术式包括 Lee 等^[2]发明的椎体截骨前移术(vertebral body sliding osteotomy, VBSO)及史建刚等^[3]改良的颈

椎前路椎体骨化物复合体前移融合术 (anterior controllable antedisplacement fusion, ACAF), 即通过截骨后将骨化物连同前方椎体一同牵引前移来达到减压效果。前路手术可以直接解除 OPLL 的压迫, 但缺点是并发症发生率较高^[4]。OPLL 患者颈椎前路手术常见的并发症包括: 术中并发症(如硬膜囊损伤与脑脊液漏、脊髓或神经根损伤、椎动脉损伤)、术后早期并发症(如血肿、喉返神经麻痹、喉上神经损伤、吞咽困难)、术后远期并发症(如相邻节段退变、植骨不融合与假关节形成)^[5]。为了进一步系统认识前路手术治疗颈椎 OPLL 的风险和影响因素, 笔者主要对上述并发症及相关因素和预防措施的研究进展综述如下。

第一作者简介: 男(1998-), 本科在读, 研究方向: 骨科学
电话: (010)82267368 E-mail: 1610301305@bjmu.edu.cn
通讯作者: 姜亮 E-mail: jiangliang@bjmu.edu.cn

1 硬膜囊损伤与脑脊液漏

硬膜囊损伤(accidental durotomy, AD)包括硬膜囊撕裂(dural tear, DT)与硬膜囊缺损(dural defect, DD), 是颈

- mediates aggrecan and collagen II expression via NOTCH1 signaling in nucleus pulposus cells during intervertebral disc degeneration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 488 (3): 554-561.
35. 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.
36. 王小虎. 白藜芦醇调控 TNF- α 诱导的人髓核细胞 MMP-3 表达及相关作用机制[D]. 东南大学外科学, 2016.
37. Wang W, Yang W, Ouyang Z, et al. MiR-21 promotes ECM degradation through inhibiting autophagy via the PTEN/akt/mTOR signaling pathway in human degenerated NP cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 725-734.
38. Wang H, He P, Pan H, et al. Circular RNA circ-4099 is induced by TNF- α and regulates ECM synthesis by blocking miR-616-5p inhibition of Sox9 in intervertebral disc degeneration[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4): 1-14.
39. 孔敬波, 马信龙, 王涛, 等. Wnt/ β -catenin 及 NF- κ B 信号通

- 路与椎间盘退变的研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(12): 1523-1528.
40. Nejak-Bowen K, Moghe A, Cornuet P, et al. Role and regulation of p65/ β -catenin association during liver injury and regeneration: a "Complex" relationship[J]. Gene Expr, 2017, 17(3): 219-235.
41. Richardson SM, Hodgkinson T, Wei A, et al. Growth differentiation factor 6 promotes a healthy nucleus pulposus cell phenotype through smad and smad-independent signalling pathways[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26: S423.
42. 何晋月, 孙靖, 路康, 等. 张力性刺激对人髓核细胞表达软骨层间蛋白的调控及机制[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27 (2): 169-174.
43. Xiang Q, Kang L, Wang J, et al. CircRNA-CIDN mitigated compression loading-induced damage in human nucleus pulposus cells via miR-34a-5p/SIRT1 axis[J]. EBioMedicine, 2020, 53: 102679.

(收稿日期: 2020-11-10 末次修回日期: 2021-04-21)

(本文编辑 李伟霞)