

衰老细胞及其与椎间盘退变疾病关系的研究进展

Research updates on senescent cells and their relationships with disc degeneration diseases

吴禹锋^{1,2}, 陈 飞³, 应奇峰⁴, 夏启鑫¹, 徐炯楠¹, 张 骏^{1,2}

[1 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)骨科 310014 杭州市; 2 杭州医学院 310053 杭州市;

3 杭州市富阳区第一人民医院骨科 311400; 4 浙江省人民医院骨质疏松诊疗中心 310014 杭州市]

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.08.11

中图分类号: R681.5, R363 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2023)-08-0759-06

衰老是生物体的组织器官随着年龄的增长发生不可逆的功能性下降、内环境稳态调控能力减弱、生理应激反应退化、逐步趋向死亡的过程^[1]。随着全球老龄化趋势的加剧,椎间盘退变引起的腰痛是常见的腰椎疾病症状之一。据估计有近 80% 的人群一生中会遭受腰痛的困扰^[2,3]。有调查显示,我国 2016 年患有腰痛的人数达 6730 万,腰痛是伤残所致疾病负担的第二大原因^[4]。在美国,仅 2016 年用于腰背和颈部疼痛的医疗保健支出高达 1345 亿美元^[5]。椎间盘退变疾病(disc degeneration disease, DDD)不仅严重影响患者生活质量,还给社会带来巨大的经济负担。目前,针对 DDD 的治疗方式包括休息、服用止痛药物、手术等。但现有治疗方法仅可缓解症状,而无法延缓疾病进展^[6,7]。如何延缓 DDD 的发生发展成为目前的研究热点。DDD 的发生发展与衰老细胞密切相关,衰老细胞及衰老相关分泌型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)通

过多种机制影响局部组织微环境,最终导致椎间盘基质稳态失衡^[8,9]。笔者对衰老细胞与 DDD 发生发展的相关研究进行系统综述,并提出针对衰老椎间盘(intervertebral disc, IVD)细胞延缓 DDD 的潜在策略,为进一步研究及临床防治 DDD 提供参考。

1 衰老细胞及 SASP

1.1 细胞衰老与衰老细胞

细胞衰老通常可以理解为在持续的外源性和内源性应激和损伤的驱动下,细胞出现永久性增殖阻滞状态的过程和细胞在生命活动过程中发生的生理功能紊乱^[1,8,10]。衰老相关 β -半乳糖苷酶(senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal)、p53、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(p16 和 p21)、视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)、p38 和端粒长度等都可以作为细胞衰老的生物标志物。其中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A(p16INK4a)是公认的慢性衰老关键标志物^[9,11]。

衰老细胞作为细胞衰老过程的产物,具有特殊生物学特征和功能,是导致组织再生受损、慢性衰老相关疾病

第一作者简介:男(2002-),本科在读,研究方向:骨科学
电话:(0571)85893372 E-mail:643369062@qq.com
通讯作者:张骏 E-mail:spinezhangjun@aliyun.com

- tebral disc degeneration through autophagy modulation [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(3): 363-374.
49. Fan Y, Zhao L, Lai Y, et al. CRISPR-Cas9-mediated loss of function of beta-catenin attenuates intervertebral disc degeneration[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 28: 387-396.
50. Liu X, Li K, Song J, et al. Efficient and stable gene expression in rabbit intervertebral disc cells transduced with a recombinant baculovirus vector[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2006, 31(7): 732-735.
51. Nishida K, Doita M, Takada T, et al. Sustained transgene expression in intervertebral disc cells in vivo mediated by microbubble-enhanced ultrasound gene therapy[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2006, 31(13): 1415-1419.

52. Sun B, Lian M, Han Y, et al. A 3D-Bioprinted dual growth factor-releasing intervertebral disc scaffold induces nucleus pulposus and annulus fibrosus reconstruction[J]. Bioact Mater, 2021, 6(1): 179-190.
53. Hensley A, Rames J, Casler V, et al. Decellularization and characterization of a whole intervertebral disk xenograft scaffold[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(9): 2412-2423.
54. Long RG, Burki A, Zysset P, et al. Mechanical restoration and failure analyses of a hydrogel and scaffold composite strategy for annulus fibrosus repair[J]. Acta Biomater, 2016, 30: 116-125.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2022-11-06)

(本文编辑 姜雅浩)

的重要原因之一。衰老细胞经历了细胞衰老的过程,细胞周期停滞在 G1 期,失去复制能力。同时,衰老细胞与细胞衰老具有相似的生物标志物,细胞周期抑制因子 p16INK4a 蛋白激活也是其主要特征之一^[10]。衰老细胞表达 SASP 可以通过自分泌的方式增强衰老,并通过旁分泌信号诱导邻近细胞发生衰老^[9]。此外,衰老细胞还可能通过限制干细胞和祖细胞的增殖潜能来影响组织再生^[9]。

1.2 SASP

衰老细胞虽然永久性不分裂,但仍具有代谢活性,可分泌一系列促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶、细胞因子和生长因子等生物激活物,称为 SASP^[12]。SASP 的组成因细胞类型和初始刺激的性质存在一些定性和定量差异,但核心成分主要包括白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)和单核细胞趋化蛋白-1;基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重构的蛋白酶也是其重要组分^[9]。在 SASP 分泌引起的多种细胞外反应中,其形成炎症微环境已被确定为年龄相关性疾病发生发展的关键步骤^[11]。

2 衰老细胞与 DDD 发生发展的相关研究

DDD 由复杂的细胞凋亡和衰老过程引发,随着 DDD 的进展,衰老 IVD 细胞,尤其是衰老的髓核(nucleus pulposus, NP)细胞在 IVD 中积累,衰老 IVD 细胞的数量与 DDD 的严重程度呈正相关^[10]。提示两者有密切关联。研究 IVD 中衰老细胞产生的原因和机制及其对 DDD 发生发展的作用机制是研究针对衰老 IVD 细胞延缓 DDD 潜在策略的重要基础。

2.1 IVD 中衰老细胞产生的原因和机制

在细胞连续复制过程中,由于 DNA 末端的不完全复制,端粒长度缩短,主要激活 p53-p21-Rb 信号通路诱导复制性衰老,促进衰老细胞的产生^[11]。细胞通过响应端粒缩短来激活 DNA 损伤应答,而 DNA 损伤应答不仅可以激活 p53-p21-Rb 和 p16-Rb 通路,诱导细胞衰老,同时其激活的共济失调毛细血管扩张症突变基因(ataxia telangiectasia mutated gene, ATM)/共济失调毛细血管扩张和 Rad3 相关蛋白(recombinant ataxia telangiectasia and rad3 related protein, ATR)^[10]被认为是启动 SASP 合成的重要靶点。考虑到端粒缩短和 DNA 损伤是最重要的衰老相关分子事件,可以推测衰老的 IVD 细胞随着衰老聚集在 IVD 内^[11]。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)诱导的氧化应激是 NP 细胞衰老的主要原因。NOX4 通过 p53-p21-Rb 和 p16-Rb 途径产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),引起 DNA 损伤,进而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核转录因子 κ B(nuclear transfer factor kappa-B, NF- κ B),诱导 NP

细胞的细胞周期阻滞、基质分解代谢和促炎基因表达^[13,14]。过氧化氢在亚细胞毒性浓度时可短暂提升 NP 细胞内 ROS 水平,以上途径引起 G1 细胞周期延迟和细胞增殖减少,若细胞长期暴露于这种亚细胞毒性氧化应激,会成为衰老细胞^[15,16]。在氧化应激的条件下,下调核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)基因可加剧 NP 细胞衰老^[17]。此外,线粒体功能障碍会增加 ROS 的生成,促进 IVD 中衰老细胞的形成^[11]。有研究发现,高血糖也可促进 ROS 的产生,通过沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)/乙酰 p53 轴促进 NP 细胞的凋亡和衰老^[18]。

除了端粒缩短、DNA 损伤、衰老、氧化应激外,异常机械负荷、促炎因子失调也可通过诱导 IVD 细胞衰老,促进 IVD 中衰老细胞的产生。长期暴露于非生理性循环机械张力可诱导 NP 细胞早衰,其中非生理性机械应激比生理性机械应激更显著加速 NP 细胞早衰^[9]。而且,PIEZO1 机械敏感离子通道诱导的 NF- κ B 和骨膜蛋白自放大环路可进一步加速机械诱导的 NP 细胞衰老和 DDD^[20]。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)可通过激活 NF- κ B 通路促进 NP 细胞的衰老,而 NP 细胞中 TNF- α 诱导蛋白 3 的下调会加剧 TNF- α 诱导的 NP 细胞衰老^[21]。此外,电离辐射可通过上调 NP 细胞中 MMP、IL-6、IL-8 等基质分解代谢和炎症基因的表达,纤维环(anulus fibrosus, AF)细胞中 MMP-1 和 MMP-3 的表达,促进 SASP 的形成^[22]。

最近,有研究着眼于细胞衰老标志物相关的信号通路,为衰老细胞的产生机制提供了更多的参考。正常 NP 细胞 Polo 样激酶 1(Polo-like kinase 1, PLK1)活性的抑制使 p53 蛋白表达增加,诱导衰老^[23]。高级氧化蛋白产物主要通过 NOX4-MAPK 依赖的氧化还原途径介导,促进 AF 细胞 SASP 的形成^[24]。在研究 miR-143-5p 靶向真核细胞延长因子 2(eukaryotic elongation factor 2, eEF2)基因介导 DDD 的过程中发现,miR-143-5p 的恢复可以促进 NP 细胞衰老^[25]。这说明从 DDD 的发病机制中也能探寻关于衰老 IVD 细胞的产生机制。

2.2 衰老 IVD 细胞对 DDD 发生发展影响的机制

DDD 的发生发展受到年龄、氧化应激、炎症反应等多种因素的影响,其中与年龄相关的衰老因素最为显著^[2]。氧化应激引发的 ROS 水平升高破坏椎间盘 ECM,进而损害 NP 细胞功能,直接促进了 DDD 的发生发展^[26]。TNF- α 在 IVD 细胞中触发一系列致病反应,并通过终板转移影响体内 IVD 的活力,其引发的炎症反应是 DDD 出现神经疼痛或腰痛的部分原因^[27,28]。目前普遍认为,椎间盘 ECM 的降解以及随后发生的一系列细胞和分子改变后 IVD 和软骨下骨的纤维化,会导致 IVD 及其周围结构的生物力学失衡;而当 IVD 环境的稳态平衡丧失,并在 IVD 中形成一个主要为分解代谢和缺氧的微环境以及衰老的细胞表型时,就会发生 DDD^[29]。可见,由于 ECM 结构成分的生物合成减少和降解酶活性增加,而导致的椎间盘 ECM 合成分解平

衡紊乱是 DDD 的典型特征^[16]。

衰老 IVD 细胞一方面由于增殖阻滞,无法产生新的 IVD 细胞,随着细胞死亡,导致 IVD 内的功能细胞数量逐渐减少;另一方面其合成新基质蛋白聚糖的能力下降,对 IVD 主要基质蛋白聚糖的降解增强,从而引起 DDD^[19,30]。更为重要的是,衰老 IVD 细胞可分泌 SASP 对邻近细胞和 ECM 产生明显的分解代谢作用,导致组织和功能的破坏;分泌的多种促炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α)可能促进邻近 IVD 细胞衰老和免疫细胞浸润,从而增强退变 IVD 微环境的炎症和氧化应激,从病因上加速 DDD 的发生发展^[1]。以 MMPs 为代表的 ECM 蛋白酶表达增加所导致的 ECM 降解是 IVD 结构稳定性丧失的重要机制^[10]。衰老 IVD 细胞发生表型转化破坏了 IVD 内 ECM 合成和分解代谢之间的平衡,加速 DDD。这可解释针对衰老 IVD 细胞延缓 DDD 发生发展的合理性。

3 针对衰老 IVD 细胞延缓 DDD 的潜在策略

3.1 减少衰老细胞的产生

根据上述衰老 IVD 细胞产生的原因和机制,可从抑制 DNA 损伤、抵抗氧化应激、预防机械应力、减弱炎症反应四个方面来总结归纳与衰老 IVD 细胞(主要是 NP 细胞)产生原因的相关性,通过直接干扰其产生机制,包括免疫、延缓、抑制细胞衰老,以预防或治疗 DDD。

3.1.1 抑制 DNA 损伤 抑制端粒 DNA 损伤应答可能阻止细胞衰老的发生或缩短细胞衰老的维持,从而减少衰老 IVD 细胞的产生。将端粒反义寡核苷酸应用于加速衰老综合征小鼠模型,可有效降低 DNA 损伤应答激活、衰老标志物水平和 SASP 诱导,改善组织稳态^[8]。此方法的有效性虽未在 DDD 模型中证实,但为治疗因端粒 DNA 损伤应答所致的 IVD 细胞衰老引起的 DDD 提供了研究方向。有研究发现,电离辐射和氮芥作为 DNA 损伤剂,可增加野生型小鼠 NP 中 p16 阳性衰老细胞的数量^[11],远离 DNA 损伤剂可作为预防性措施被应用。

3.1.2 抵抗氧化应激 Nrf2 作为细胞抗氧化反应的主控调节因子,控制着抵消氧化应激和维持氧化还原稳态的 AU 富含元件(AU-rich element,ARE)基因的表达。金线莲苷通过激活 Nrf2 抑制叔丁基过氧化氢诱导的 NP 细胞凋亡、衰老和线粒体功能障碍,从而抑制氧化应激诱导的有害效应,增强 NP 细胞抗氧化能力,改善 DDD^[17]。芹菜素也被发现可以保护 NP 细胞抵抗叔丁基过氧化氢诱导的衰老和 ECM 降解,有作为 DDD 有效治疗药物的潜力^[31]。转录因子 EB(transcription factor EB,TFEB)可保护细胞免受氧化应激的侵袭,芹菜素正是通过腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路促进转录因子 EB 的核转位来缓解叔丁基过氧化氢诱导的自噬体与溶酶体融合中断和溶酶体功能障碍^[31,32]。亚精胺/N-乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂平衡多胺代谢,抑制氧化应激,延缓 NP 细胞衰老,甚至

逆转衰老表型,可以预见亚精胺/N-乙酰半胱氨酸将是 DDD 的高级治疗药物^[16,33]。

SIRT1 已被证明可以调节细胞氧化应激,并能通过去乙酰化在 NP 细胞中调节 p53 和 p16 的表达,以缓解衰老的进展^[15]。He 等^[15]发现,植物多酚抗氧化剂和 SIRT1 激活剂白藜芦醇通过抑制蛋白激酶 B (protein kinase B,Akt)活性,激活叉头框蛋白 1 (Forkhead box O1,FoxO1)-SIRT1 通路,表现出抗衰老作用,提示 Akt-FoxO1-SIRT1 轴可能是延缓 DDD 的潜在治疗途径。丁素可能也通过激活 SIRT1 抑制 p53 的乙酰化,保护 NP 细胞抵抗高血糖诱导的衰老,同时抑制 NP 细胞中的 ROS 抵抗氧化应激^[18]。说明在一定程度上降低血糖可以降低 ROS 水平,延缓衰老 NP 细胞的产生,从而预防 DDD 的发生发展。

此外,p16 缺失可调节 NP 细胞的抗氧化行为,从而抑制 ROS 水平,并减轻 NP 细胞衰老和 SASP^[34]。新型环状 RNA 驱动蛋白家族成员 18A(CircKIF18A)能以微小染色体维持蛋白 7 依赖的方式保护 NP 细胞免受氧化应激诱导的衰老^[35]。

3.1.3 预防机械应力 预防机械应力促衰老 NP 细胞产生的作用是延缓 DDD 进程的一个很有前景的途径,尤其对于体力劳动者。Feng 等^[10]的研究发现,长时间暴露于非生理性循环机械张力可增强 NP 细胞 DNA 损伤并激活 p53-p21-Rb 通路,诱导 NP 细胞早衰。还有研究发现,骨膜蛋白抗体可中断 PIEZO1 诱导的 NF- κ B 和骨膜蛋白自放大环路,延缓衰老 NP 细胞的产生,可能作为 DDD 的潜在治疗药物^[20]。

3.1.4 减弱炎症反应 减弱炎症反应是指减弱 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)等炎症因子对衰老 NP 细胞形成的作用,主要是通过抑制 NF- κ B 等炎症信号通路实现的。TNF- α 诱导蛋白 3 是一种抑制 NF- κ B 信号的泛素编辑酶,研究表明它可以延缓 TNF- α 炎症微环境中 NP 衰老细胞的产生^[21]。精氨酸酶 II 参与细胞衰老、凋亡、氧化应激和炎症多项病理过程,通过 siRNA 抑制精氨酸酶 II,可通过 NF- κ B 抑制 NP 细胞衰老和凋亡来预防 DDD,抑制精氨酸酶 II 可作为防治 DDD 的新靶点^[26]。而 Huang 等^[36]利用阳离子聚合物刷涂碳纳米管的 siRNA 递送平台,将 LINC02569 siRNA 转运到 NP 细胞,发现其可通过阻断 NF- κ B 信号通路,显著减轻 IL-1 β 诱导的炎症反应,延缓 NP 细胞衰老。揭示了 LINC02569 可能是延缓 DDD 的潜在治疗靶点,但其下游的深层分子机制尚未得到研究。还有研究发现,脱氢木香内酯可通过抑制 TNF- α 诱导的干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes,STING)-TANK 结合激酶 1 (recombinant TANK binding kinase 1,TBK1)/NF- κ B 信号通路部分减弱衰老 NP 细胞的形成^[37]。

除此之外,近期还有研究发现了其他抑制炎症因子诱导衰老的途径。如基膜聚糖基因沉默可有效减缓 TNF- α 诱导的衰老 NP 细胞产生,与抑制凋亡信号调节激酶

1/p38 信号通路、灭活 Fas 配体的表达有关^[27];原花青素激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 通路抑制 IL-1 β 诱导的 NP 细胞凋亡和衰老与白藜芦醇作用机制相似,但研究所用的指标 SA- β -gal 不是衰老的特异性标志物,因而具有一定的局限性^[38]。

3.2 靶向剔除衰老细胞

靶向剔除衰老细胞主要是指应用衰老细胞剔除剂等相关药物剔除衰老细胞的策略。目前衰老细胞剔除剂已被广泛用于临床研究或应用。如达沙替尼和槲皮素的联合应用近几年得到较好的研究。已有研究报道达沙替尼能剔除衰老脂肪祖细胞,槲皮素能杀伤衰老内皮细胞和成骨细胞,临床试验表明两者联合治疗具有剔除体内衰老细胞的有效性^[10,39]。两者的联合应用可以提高早衰小鼠 IVD 中蛋白聚糖的含量^[3]。最近还有研究论证了两者可应用于剔除骨性终板骨髓间隙衰老细胞,促进终板软骨下骨髓骨量和毛细血管密度增加,从而延缓 DDD^[39]。但达沙替尼和槲皮素的联合应用受副反应明显、联合药物本身的可靠性及可操作性、使用药物浓度难以确定、作用靶器官处药物浓度较低等限制,可能会影响其大规模临床推广应用。

更昔洛韦能够选择性地剔除 p16-3MR 转基因小鼠 p16INK4a 阳性的衰老细胞,从而增加 IVD 中整体蛋白多糖基质含量,改善 IVD 特征^[40]。RG-7112 作为被美国食品和药物管理局批准的安全药物,可以剔除衰老 IVD 细胞;邻香兰素、姜黄素、槲皮素等天然抗衰老化合物同样也能起相同作用,相较于人工合成药物,毒性低,开发为药物转为临床应用的潜力大^[41]。

PI3K/Akt/B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 家族和热休克蛋白 90 都是衰老细胞剔除剂的靶点,其中 BCL-2 家族成员能抵抗凋亡诱导信号,通过抑制 BCL-2 家族成员的活性,开发出了 ABT-737、ABT-263、A-1331852、A-1155463 等衰老细胞剔除剂^[8,10]。Lim 等^[7]将 ABT-263 负载于聚乳酸-羟基乙酸纳米粒中,单次 IVD 内注射使药物局部运送至无血管 IVD,结果发现衰老 IVD 细胞被选择性剔除,IVD 结构得到恢复。该研究首次证明局部注射衰老细胞剔除剂可有效治疗衰老相关 DDD,预防全身给药引起的潜在毒性以及反复向 IVD 注射游离药物引起的残疾,但由于实验应用于大鼠模型,且患者的治疗效果可能受疾病进展程度的限制,所得结论有待进一步研究^[7]。探究骨靶向剔除衰老细胞的药物载体,以更为安全有效地剔除衰老细胞,逆转其不良影响,从而延缓 DDD,是今后研究靶向剔除衰老细胞的重要方向。

3.3 抑制衰老细胞

细胞周期停滞、SASP 表达是衰老细胞的主要特征,抑制衰老 IVD 细胞,缓解衰老相关的增殖阻滞,抑制 SASP 从而减轻相关成分的不良影响,不失为针对衰老 IVD 细胞延缓 DDD 发生发展的补充策略。

p53 和 p16INK4a 被认为是细胞周期阻滞、凋亡抑制和 SASP 的主要调控因子,抑制 p53 乙酰化可以逆转细胞

凋亡和衰老,p16INK4a 的缺失能够降低 SASP^[9,18]。SIRT1 是抑制 p53 乙酰化的关键调节因子,在调节氧化应激中发挥关键作用,网膜素-1、丁素等都是通过此途径在抗衰老中发挥作用^[18,42]。大麻素 2 型受体的激活可抑制 p16INK4a 蛋白和 SASP,从而恢复 ECM 代谢平衡,延缓 DDD^[43]。衰老 IVD 细胞的细胞周期阻滞主要由 p53-p21-Rb 和 p16-Rb 这两条途径介导^[44]。有研究表明,基因编辑过表达 TWIST1/2 可通过抑制 p53/p21 信号恢复正常的细胞周期,同时补充 TWIST1/2 蛋白也有助于部分逆转 NP 细胞衰老表型,有利于延缓 DDD^[44]。p16 作为细胞衰老的生物标志物,在 NP 细胞衰老过程中产生,其缺失可通过促进细胞周期抑制 SASP,从而促进细胞增殖和 ECM 的产生^[34]。最新研究发现,中断衰老 NP 细胞中长链非编码 RNA NORAD 的 N6-甲基腺苷修饰可以抑制 NP 细胞衰老,缓解衰老相关增殖阻滞^[45]。因此,NORAD/PUMILIO 蛋白/E2F 转录因子 3 轴可以作为延缓 DDD 发展的潜在治疗靶点。

在抗衰老疗法中,有众多抗衰老药物不仅能通过靶向剔除衰老细胞降低 SASP,还可以抑制 SASP 从而防止衰老细胞的有害细胞外效应。RG-7112、邻香兰素、姜黄素等药物在剔除衰老细胞的同时,都能有效降低 IVD 细胞的 SASP,邻香兰素和姜黄素能显著增加蛋白聚糖和 II 型胶原的合成^[12,41]。不仅如此,邻香兰素可靶向 Toll 样受体和衰老细胞,减少 DDD 患者背部疼痛,并减轻其 IVD 细胞中的炎症反应,但具体是 AF 还是 NP 细胞很难区分^[46]。雷帕霉素治疗可减弱自然衰老小鼠起源的 SASP,削弱 SASP 介导的癌基因表达细胞的免疫识别^[8]。此外,调节 NF- κ B 信号的化合物,包括二甲双胍、芹菜素、山柰酚和 BAY11-7082 也被证明能降低 IVD 中 SASP 的产生,其中,芹菜素可通过促进 II 型胶原和蛋白聚糖的表达抑制基质降解酶的表达,逆转 ECM 合成和降解失衡^[8,31]。抗衰老药物抑制 SASP 的作用独立于缓解衰老相关的增殖阻滞,在抑制衰老 IVD 细胞延缓 DDD 发生发展中显得尤为重要。

4 小结与展望

衰老细胞与 DDD 发生发展的相关研究显示,减少衰老细胞的产生、靶向剔除衰老细胞、抑制衰老细胞是针对衰老 IVD 细胞延缓 DDD 发生发展的潜在策略,为从根本上预防或治疗 DDD 提供针对性的意见。然而,现在对于靶向衰老细胞的研究多在衰老动物模型中展开,不能完全模拟人体内 DDD 的过程,因而得出的结论也有待进一步验证。研究衰老 IVD 细胞的产生机制,从而衍生出的减少衰老 IVD 细胞产生大多仅停留在潜在治疗靶点,需进一步开发出治疗药物投入临床试验。衰老细胞对机体影响有利有弊,抗衰老药物潜在的副作用也应予以重视,用药方式、用药周期都应结合经济效益做进一步研究。

5 参考文献

1. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in

- ageing research to therapeutics for healthy ageing[J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 183–192.
2. 邱晨生, 邓念, 相宏飞, 等. 椎间盘退变相关危险因素的研究进展[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(10): 654–659.
3. Patil P, Niedernhofer LJ, Robbins PD, et al. Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration [J]. *Curr Mol Biol Rep*, 2018, 4(4): 180–190.
4. Wu A, Dong W, Liu S, et al. The prevalence and years lived with disability caused by low back pain in China, 1990 to 2016: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 237–245.
5. Dieleman JL, Cao J, Chapin A, et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016[J]. *JAMA*, 2020, 323(9): 863–884.
6. Zhang W, Sun T, Li Y, et al. Application of stem cells in the repair of intervertebral disc degeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 70.
7. Lim S, An SB, Jung M, et al. Local delivery of senolytic drug inhibits intervertebral disc degeneration and restores intervertebral disc structure[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(2): e2101483.
8. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75–95.
9. Novais EJ, Diekmann 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.
10. Wu Y, Shen S, Shi Y, et al. Senolytics: eliminating senescent cells and alleviating intervertebral disc degeneration[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 823945.
11. 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.
12. 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.
13. Liu C, Liu L, Yang M, et al. A positive feedback loop between EZH2 and NOX4 regulates nucleus pulposus cell senescence in age-related intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Div*, 2020, 15: 2.
14. Feng C, Zhang Y, Yang M, et al. Oxygen-sensing Nox4 generates genotoxic ROS to induce premature senescence of nucleus pulposus cells through MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7426458.
15. He J, Zhang A, Song Z, et al. The resistant effect of SIRT1 in oxidative stress-induced senescence of rat nucleus pulposus cell is regulated by Akt-FoxO1 pathway[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20190112.
16. Dimozi A, Mavrogatou E, Sklirou A, et al. Oxidative stress inhibits the proliferation, induces premature senescence and promotes a catabolic phenotype in human nucleus pulposus intervertebral disc cells[J]. *Eur Cell Mater*, 2015, 30: 89–103.
17. Wang Y, Zuo R, Wang Z, et al. Kinsenoside ameliorates intervertebral disc degeneration through the activation of AKT-ERK1/2-Nrf2 signaling pathway[J]. *Aging(Albany NY)*, 2019, 11(18): 7961–7977.
18. Zhang Z, Lin J, Nisar M, et al. The Sirt1/P53 axis in diabetic intervertebral disc degeneration pathogenesis and therapeutics[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7959573.
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.
20. Wu J, Chen Y, Liao Z, et al. Self-amplifying loop of NF- κ B 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.
21. Peng X, Zhang C, Bao JP, et al. A20 of nucleus pulposus cells plays a self-protection role via the nuclear factor- κ B pathway in the inflammatory microenvironment[J]. *Bone Joint Res*, 2020, 9(5): 225–235.
22. Zhong J, Chen J, Oyekan AA, et al. Ionizing radiation induces disc annulus fibrosus senescence and matrix catabolism via MMP-mediated pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 4014.
23. Zhang Z, Huang Y, Xu N, et al. PLK1 Mitigates intervertebral disc degeneration by delaying senescence of nucleus pulposus cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 819262.
24. Dai X, Chen Y, Yu Z, et al. Advanced oxidation protein products induce annulus fibrosus cell senescence through a NOX4-dependent, MAPK-mediated pathway and accelerate intervertebral disc degeneration [J]. *Peer J*, 2022, 10: e13826.
25. Yang Q, Guo XP, Cheng YL, et al. MicroRNA-143-5p targeting eEF2 gene mediates intervertebral disc degeneration through the AMPK signaling pathway[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 97.
26. Li F, Sun X, Zheng B, et al. Arginase II promotes intervertebral disc degeneration through exacerbating senescence and apoptosis caused by oxidative stress and inflammation via the NF- κ B pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 737809.
27. Li Z, Sun C, Chen M, et al. Lumican silencing alleviates tumor necrosis factor- α -induced nucleus pulposus cell inflammation and senescence by inhibiting apoptosis signal regulating kinase 1/p38 signaling pathway via inactivating Fas ligand expression[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6891–6901.

28. Li XC, Wang MS, Liu W, et al. Co-culturing nucleus pulposus mesenchymal stem cells with notochordal cell-rich nucleus pulposus explants attenuates tumor necrosis factor- α -induced senescence[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 171.
29. Francisco V, Pino J, González-Gay MÁ, et al. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(1): 47-60.
30. 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.
31. Xie C, Shi Y, Chen Z, et al. Apigenin alleviates intervertebral disc degeneration via restoring autophagy flux innucleus pulposus cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 787278.
32. Liang H, Liu Z, Wang Y, et al. Transcription factor EB mediates oxidative stress-induced intervertebral disc degeneration via the NF- κ B signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17): 1385.
33. Che H, Ma C, Li H, et al. Rebalance of the polyamine metabolism suppresses oxidative stress and delays senescence in nucleus pulposus cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8033353.
34. 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.
35. Wang J, Xia D, Lin Y, et al. Oxidative stress-induced circKIF18A downregulation impairs MCM7-mediated anti-senescence in intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(3): 285-297.
36. Huang Y, Yang J, Liu X, et al. Cationic polymer brush-modified carbon nanotube-mediated eRNA LINC02569 silencing attenuates nucleus pulposus degeneration by blocking NF- κ B signaling pathway and alleviate cell senescence [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 837777.
37. Chen Z, Yang X, Zhou Y, et al. Dehydrocostus lactone attenuates the senescence of nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration via inhibition of STING-TBK1/NF- κ B and MAPK signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641098.
38. Chen HW, Liu MQ, Zhang GZ, et al. Proanthocyanidins inhibit the apoptosis and aging of nucleus pulposus cells through the PI3K/Akt pathway delaying intervertebral disc degeneration [J]. *Connect Tissue Res*, 2022, 63(6): 650-662.
39. Chen B, Zhu R, Hu H, et al. Elimination of senescent cells by senolytics facilitates bony endplate microvessel formation and mitigates disc degeneration in aged mice[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 853688.
40. Patil P, Dong Q, Wang D, et al. Systemic clearance of p16INK4a-positive senescent cells mitigates age-associated intervertebral disc degeneration[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12927.
41. Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, et al. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain[J]. *Elife*, 2020, 9: e54693.
42. Huang X, Chen C, Chen Y, et al. Omentin-1 alleviate interleukin-1 β (IL-1 β)-induced nucleus pulposus cells senescence[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13849-13859.
43. Du J, Xu M, Kong F, et al. CB2R attenuates intervertebral disc degeneration by delaying nucleus pulposus cell senescence through AMPK/GSK3 β pathway[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(2): 552-567.
44. Qiu HB, Bian WG, Zhang LJ, et al. Inhibition of p53/p21 by TWIST alleviates TNF- α -induced nucleus pulposus cell senescence in vitro[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24): 12645-12654.
45. Li G, Ma L, He S, et al. WTAP-mediated m6A modification of lncRNA NORAD promotes intervertebral disc degeneration [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1469.
46. Mannarino M, Cherif H, Li L, et al. Toll-like receptor 2 induced senescence in intervertebral disc cells of patients with back pain can be attenuated by o-vanillin[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 117.

(收稿日期:2022-09-12 末次修回日期:2022-12-26)

(本文编辑 卢庆霞)