

综述

髓核细胞凋亡相关信号通路研究进展

Research progress of apoptosis related signaling pathway in nucleus pulposus cells

李季霖¹, 周红海¹, 余进爵², 胡启旻¹

(1 广西中医药大学骨伤学院 530000 南宁市; 2 广西中医药大学第一附属医院中医治未病中心 530000 南宁市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.02.12

中图分类号: R363.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2021)-02-0178-05

目前研究表明, 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是随年龄增长而发生的自然过程^[1]。而髓核细胞 (nucleus pulposus cells, NPC) 的凋亡会导致椎间盘的退变。NPC 由两种细胞组成: 脊索细胞和类软骨细胞, 脊索细胞在人类在成年后自然消失, 在一些小型脊柱动物中却终生存在^[2]。类软骨细胞具有合成细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白聚糖和 II 型胶原的作用^[3], 其中 ECM 蛋白对维持椎间盘正常生理功能至关重要。随着髓核细胞凋亡增加, ECM 含量下降, 水分减少, 引起椎间盘退变。ECM 含量下降会进一步加剧髓核细胞的凋亡。

信号通路参与细胞的凋亡, NPC 的凋亡涉及许多信号通路, 这些信号通路包括促 NPC 凋亡信号通路和抗 NPC 凋亡信号通路, 共同影响椎间盘的变化。本文就参与 NPC 凋亡主要信号通路研究进展综述如下。

1 促凋亡信号通路

NPC 的凋亡受促凋亡信号通路的影响, 这些信号通路在低氧、炎症因子等因素的刺激下被激活, 结合细胞质内的半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 导致 NPC 的凋亡。

1.1 Fas 信号通路

Fas 为一种调节细胞凋亡的 I 型跨膜糖蛋白, 广泛分布于多种组织和细胞中, 属于肿瘤坏死因子受体家族。FasL 配体为 II 型跨膜糖蛋白, FasL 通过连接 Fas 诱导 Fas 表达细胞凋亡^[4]。

研究发现, Fas 介导的细胞凋亡途径有 3 种: I 型途径为 Fas 与 FasL 结合后, 形成死亡诱导信号复合体, 启动 Caspase-8, 诱导细胞凋亡, 这也是最经典的凋亡途径; II 型途径发生在线粒体内, 通过激活 Caspase-9, 再激活 Caspase-3 使细胞进入凋亡阶段; 第三种途径则是通过内

质网诱导 Fas 的表达。

腰椎间盘细胞内存在 Fas 分子表达, 并在退变的腰椎间盘中存在 Fas 分子表达上调的现象。脊椎动物中脊索存在退化, 目前已经证明由 Fas/FasL 介导的凋亡途径与脊索细胞的退化有关^[5]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[6] 可能通过激活 Fas/FasL 途径启动 Caspase-8 引起 NPC 凋亡。骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 可以通过抑制线粒体途径来防止 NPC 的凋亡, 有学者发现内质网应激亦可引起 NPC 凋亡^[7]。因此死亡受体、线粒体、内质网三种途径均参与了 NPC 的凋亡, I 型 Fas 凋亡途径主要在腰椎间盘退变的初期和中期发挥作用; II 型 Fas 凋亡途径主要在腰椎间盘退变发病的中期和后期发挥作用, 内质网途径在初期发挥作用。Sun 等^[8]认为 FasL 表达在退化的椎间盘中趋于减少, 并在后续的研究中发现退变的腰椎间盘髓核组织 FasL 表达的强弱无相关性, 所以对于 FasL 在 NPC 中的表达仍有争议。

1.2 NF- κ B 信号通路

核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 是一种细胞内转录因子, 可调节控制细胞增殖和凋亡的基因以及对炎症和免疫反应基因的表达, 目前已发现的家族成员有五个, 分别是 NF- κ B1 (也称为 p50), NF- κ B2 (也称为 p52), RelA (也称为 p65), RelB 和 c-Rel^[9-14]。

目前 NF- κ B 的激活涉及两个主要的信号传导途径, 即经典途径和非经典途径。经典途径是不同的信号汇聚到由催化性亚基和调节性亚基组成的核因子 κ B 激酶抑制剂 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 复合物上, 形成 p50/RelA 二聚体, 引起核转位。非经典 NF- κ B 通路是 NF- κ B 信号传导的重要分支^[10], 主要靶向激活 p52/RelB NF- κ B 复合体, 最终引起 p52/RelB 核转位。

炎症环境通过 NF- κ B 经典信号通路促进了 miR640 的表达, miR640 在细胞中高表达使 NPC 凋亡, 另外, miR640 靶向 LRP1 增强 NF- κ B 信号活性, 从而构建了一个正反馈回路。Yao 等^[12]发现 IL-17 可能通过激活 NF- κ B 信号传导, 继而上调基质金属蛋白酶-13 (matrix metallo

基金项目: 国家自然科学基金 (81360552, 81660800)

第一作者简介: 男 (1995-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱与四肢退行性疾病的中医治疗

电话: (0771) 3132106 E-mail: 878508167@qq.com

通讯作者: 周红海 E-mail: 5970558@126.com

proteinase, MMP-13) 的表达导致 ECM 的降解。TNF- α 也被认为与椎间盘退变有关,因为它可以增强负责分解 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖的基质降解酶的表达。有学者^[13]为确定 TNF- α 对人类髓核细胞凋亡中 NF- κ B 活化的影响,通过 Western Blot 和实时荧光定量 PCR 检测了 TNF- κ Bp65 的表达,发现处理 24h 后人类髓核细胞中 NF- κ Bp65 的 mRNA 水平明显增加。NF- κ B 信号抑制剂 Bay 11-7082 可以部分消除 TNF- α 对 NPC 凋亡的影响,这进一步说明, NPC 的凋亡与 NF- κ B 密切相关。目前 NF- κ B 中非经典途径是否参与了 NPC 的凋亡还不明确。

1.3 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是一类由脯氨酸介导的丝氨酸/苏氨酸活性的蛋白激酶,所有真核细胞都能表达 MAPK。MAPK 信号通路可以将细胞外刺激信号传导至细胞核内部,从而调控细胞增殖、分化、凋亡^[14]。哺乳动物体内有 4 种 MAPK 家族成员:p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38)、c-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和细胞外信号调节蛋白激酶 5 (extracellular signal-regulated kinases 5, ERK5)^[15]。这些激酶被胞外生长因子、细胞因子及细胞应激反应激活而引起细胞凋亡。

NPC 的凋亡主要与 p38、JNK 通路有关。Ge 等^[16]研究发现 IL-10 通过抑制 p38 信号传导通路来延迟椎间盘的变性,高强度椎间盘受压可激活 p38 途径加速 NPC 衰老,可见 p38 通路与 IDD 有密切联系。Das^[17]研究表明,椎间盘退变中,促炎和抗炎分子之间的失衡激活了 JNK 途径,诱导 NPC 凋亡,而 JNK 特异性抑制剂可显著抑制炎症介质 TNF- α 和 IL-1 β 介导的 MMP-3 表达,从而缓解 NPC 外基质的降解。Li 等^[18]的研究表明促炎性巨噬细胞部分通过 ERK 和 JNK 信号传导促进大鼠 NPC 的变性表型,而目前大部分的观点则认为 ERK 是参与细胞的增殖分化,属于抗细胞凋亡信号通路。

1.4 Wnt 信号通路

Wnt 通路组成员有 Wnt 蛋白、 β -连环蛋白 (β -catenin)、糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 等。经典的 Wnt 途径与胚胎发生、细胞分化和增殖的调节有关。在 Wnt 途径的关闭状态下, β -catenin 发生蛋白酶体降解,而在开启状态下, β -catenin 的细胞质浓度增加,随后 β -catenin 易位进入细胞核^[19]。在 Wnt 的非经典途径中,目前主要观点认为是由 Ca^{2+} 整合位点家族成员 5a (Wnt5a) 启动的信号级联反应来完成。

NPC 由类软骨细胞构成,结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是软骨内骨化过程中细胞增殖和分化的促进剂,Wnt- β -catenin 信号的激活降低了 CTGF 的表达,从而导致 NPC 的凋亡。Chen 等^[20]通过阻断 Wnt- β -catenin 途径促进了细胞增殖,也验证了 Wnt- β -

catenin 信号对 NPC 的影响。Zhen 等^[21]发现某些基因的过度增加抑制了 NPC 的凋亡,这也可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导途径来触发。长链非编码 RNA HOTAIR 通过激活 Wnt/ β -catenin 途径上调 MMP 的表达,MMP 是分解蛋白聚糖以及 II 型胶原的重要酶,沉默 HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 则可减弱该变性过程。目前没有充分的证据说明 Wnt 的非经典途径也参与 NPC 凋亡的过程。

1.5 JAK/STAT 信号通路

在哺乳动物中,Janus 激酶 (Janus Kinase, JAK) 家族包含四个成员:JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。它们选择性地与细胞因子受体链结合,并通过磷酸化途径中各种蛋白质 (包括它们自身和受体链) 上的酪氨酸残基来介导信号传导。信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activators of transcription, STAT) 是 JAK 的重要底物^[22],STAT 家族既能与核内的 DNA 蛋白结合,又能与酪氨酸磷酸化信号通路偶联,将细胞外信号快速传入细胞内,发挥转录调控作用。

JAK/STAT 通路在调节细胞凋亡、分化和炎症反应中起关键作用^[23]。在经典的信号级联反应中,细胞因子与其相应的多聚体受体的胞外结合导致受体链的构象变化。受体相关的 JAK 激酶非常接近,并彼此和受体的细胞内部分依次磷酸化,这为 STAT 蛋白创建了对接位点,该位点被募集到受体并在酪氨酸残基上被 JAK 激酶磷酸化,STAT 磷酸化会引起与受体的分离,与其它 STAT 蛋白形成同型或异型二聚体以及核易位^[24]。

JAK/STAT 信号通路与 NPC 凋亡密切相关。STAT1 主要参与软骨细胞的凋亡,髓核具有软骨细胞样性质,可推断 STAT1 有理由参与 NPC 的凋亡,但目前未见有 STAT1 参与 NPC 凋亡的相关报道。Fang 等^[25]发现 JAK2 沉默可抑制软骨细胞凋亡增强,JAK1/STAT3^[26] 信号传导途径可能也参与了 NPC 凋亡。Miao 等^[27]通过瘦蛋白激活 JAK2/STAT3 途径促进大鼠 NPC 的分解代谢,NPC 显示胶原 II 的表达降低,这与 Fang 等的研究结论一致。Chen^[28]等在实验中发现 IL-21 可通过 STAT 信号通路刺激 TNF- α 来加剧 IDD 变性,其中 STAT3 表达最强,证实 STAT3 参与细胞凋亡。

2 抗凋亡信号通路

NPC 的凋亡亦受抗凋亡信号通路的影响,这类信号通路同样在炎症等因素的刺激下被激活,在癌症患者中,该类信号通路会促进癌细胞的增殖^[29],而在 IDD 的患者中,则会减缓病情的发展。

2.1 Nrf2 信号通路

Nrf2 是基本的亮氨酸拉链转录因子,包含 6 个高度保守的结构域,分别为 Neh1-Neh6。作为细胞氧化应激反应中的关键因子^[30],在众多疾病发生的过程中发挥作用。

Neh2 区是 Nrf2 与胞浆蛋白 Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein-1) 结合区。在外界因素刺激下,Nrf2 从

Keap1 释放并转移到细胞核中,在其中与小 Maf 蛋白形成异二聚体,并与指导其活化并因此对细胞进行细胞保护的靶基因的抗氧化反应元件结合^[31],促进靶基因的表达,使细胞增殖或减缓凋亡速度。

Dimozi 等^[32]发现氧化应激抑制人髓核椎间盘细胞的增殖,诱导过早衰老并促进分解代谢表型。Nrf2 为抗氧化应激的关键因子,研究人员发现人 NPC 中 Nrf2 的表达降低会导致衰老过程中椎间盘变性。进一步的实验表明祛除 Nrf2 会加重椎间盘变性^[33]。随着椎间盘变性程度的增加,髓核组织中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高,ROS 水平的升高增加了 Nrf2 的水平表达,减弱 NPC 的凋亡^[34]。综上, Nrf2 信号通路 NPC 存在直接联系, Nrf2 的激活,可减缓 NPC 的凋亡。

2.2 PI3K-Akt 信号通路

PI3K 由一个相对分子质量为 110kD 的催化亚基 p110 和一个相对分子质量为 85kD 的调节亚基 p85 构成。PI3K 的 p110 亚基与蛋白激酶具有同源性^[35],本身既具有丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)激酶的活性,因此它可与下游 Akt 结合。Akt 又称蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB),是一种分子量为 57kD 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。作为 PI3K 的下游靶标^[36],磷酸化 mTOR,从而广泛参与了抗细胞凋亡、炎性痛及疼痛信号的传导过程。

越来越多的证据表明, PI3K-Akt 信号通路参与了 NPC 的抗凋亡。通过体外培养 NPC,发现骨形态发生蛋白 7 可通过激活 PI3K/Akt 途径减轻继代培养的人椎间盘 NPC 的衰老。MSCs 移植到椎间盘后可通过 PI3K-Akt 途径减轻 TNF- α 诱导的 NPC 凋亡^[37]。但也有学者^[38]从实验中发现由 TNF- α 引起的 NPC 过早衰老部分是由 PI3K/Akt 信号通路介导的,该结论认为 PI3K-Akt-mTOR 信号通路似乎是促细胞凋亡通路,由此可见该信号通路虽被广泛认同为抗凋亡信号通路,但在不同条件下是否均产生抗细胞凋亡作用仍有不同意见。

2.3 细胞外信号调节蛋白激酶信号通路

细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 常与 MAPK 构成通路参与细胞的抗凋亡作用。MAPK 不仅是 ERK 的激活物,还是 ERK 在胞浆中的锚定器^[39]。当信号通路无活性时,它将 ERK 固定在胞浆中,当有信号刺激 ERK 时,激活 ERK 并将其转移到胞核或其他活化位点,再进一步磷酸化下游底物。ERK 信号级联反应^[40]则作用于核转录因子,调控基因表达起到抗凋亡作用。

在缺氧环境中,小鼠髓核细胞中 ERK 信号被持续磷酸化。这是因为正常小鼠髓核细胞中 miR-155 的过表达会降低 ERK1/2 的表达。在椎间盘退变中,抑制 miR-155 却增加了 ERK 的表达,可见在正常椎间盘中, ERK 未被持续磷酸化。转化生长因子- β 参与椎间盘的 ECM 代谢和细胞增殖^[41],它通过 ERK 信号通路抑制髓核细胞中蛋白聚糖-2 的表达实现^[42]。卵泡抑素样蛋白 1 在体外激活 ERK

信号通路则表现为促进椎间盘炎症细胞因子的表达,炎症的释放可能会促进细胞的凋亡代谢。这种结果与 ERK 为抗凋亡信号通路的观点也有不同,体外实验是否影响实验结果目前也尚无定论。

3 各信号通路之间的相关性

各信号通路均可在机械负荷和周围神经以及炎症等相关因素的刺激下而被激活,发挥不同的作用。例如 TNF- α 可增强 NF-kBp65 活性,而发挥促凋亡的作用, TNF- α 又可通过 ERK 途径下调诱导细胞死亡的 DFF45 样效应物,减缓细胞凋亡速度。同时,各信号通路均与 Smad 蛋白整合到细胞内信号传导网络中,这些串扰活动在调节各种生物反应中起重要作用,因此 NPC 的凋亡往往受到各信号通路的级联调控。例如炎症因子可通过 Wnt 与 NF-kB 通路之间的串扰介导 NPC 的凋亡。Fas 作为死亡受体,与多种信号通路存在联系,尽管 Fas 与 Wnt 均为促凋亡信号,但有研究表明^[43], Fas 中 Fas 相关因子 1 的过表达强烈抑制 Wnt 诱导的转录分子活性,并抵消 Wnt 诱导的 β -catenin 积累。JAK/STAT 途径的失活可抑制 NF-kBp65 的核转运。在抗凋亡信号通路中,同样存在各种联系。Nrf2 是 PI3K/Akt 下游的关键因素,参与氧化应激和炎症反应的调节。故 PI3K/Akt 途径可能在激活 Nrf2 和 NPC 炎症反应中起重要作用。在 NPC 凋亡过程中,抑制 ERK 和 PI3K 不仅抑制 Nrf2 蛋白的核积累,而且降低了 Nrf2 蛋白的表达。促凋亡信号通路与抗凋亡信号通路往往在 NPC 凋亡中协同发挥作用,丝氨酸蛋白酶抑制剂可通过 NF-kB 和 PI3K/Akt/Nrf2 途径发挥抗炎和抗氧化作^[44]。可见各信号通路之间既构成级联通路,有时也互相起到负反馈调节的作用。

4 凋亡信号通路的靶向干预研究

4.1 促凋亡信号通路靶向干预研究

目前, NPC 凋亡信号通路的干预研究大多以动物实验为基础开展,涉及中西药不同领域, Crozier 等^[45]发现地塞米松通过抑制抑制 Fas 的受体来拮抗紫杉醇介导的细胞凋亡。兔椎间盘中自由基清除剂 N-叔丁基- α -苯基硝基可通过抑制 ERK1/2 途径保护 NPC 免受相应因素刺激而引起凋亡,同时甲氨蝶呤可抑制 JAK 的过表达来产生类似于抗 TNF α 生物制剂的临床作用^[46]。中药也通过相关信号通路影响 NPC 的凋亡,有研究显示厚朴酚可抑制髓核细胞中 NF-kB 和 JNK 的磷酸化,从而抑制下游炎症介质的活化^[47]。独活寄生汤可抑制受压的大鼠 NPC 中的 p38/MAPK 信号通路来防止椎间盘的变性。人参皂苷处理可改善 IDD 中的结构紊乱,下调 β -catenin 的表达,以稳定 ECM。可见,抑制相关促凋亡信号通路的表达已成为椎间盘退变疾病的治疗的新思路。

4.2 抗凋亡信号通路靶向干预研究

多肽已被证明对不同疾病具有多种药理作用。有学

者通过多肽促进 Nrf2 活性,来保留 ECM 并抑制髓核细胞衰老来改善大鼠模型中的 IDD。Hiyama^[48]利用 ERK 抑制剂,完全抑制了 TNF- α 启动子,减少了炎症反应及细胞的凋亡速度。利拉鲁肽常用于控制血糖,近期的研究表明,利拉鲁肽可通过抑制氧化应激并通过激活 PI3K/Akt/caspase-3 信号通路来直接保护 NPC 免受高糖诱导的细胞凋亡^[49]。这对一些伴有糖尿病的 IDD 患者提供了新的治疗思路。用不同浓度的金线莲苷^[50]处理 NPC 24h 后,发现金线莲苷处理对 NPC 没有细胞毒性,并且能够以剂量依赖的方式通过 Nrf2 挽救氧化应激下受损的细胞活力。淫羊藿常用于治疗腰痛,其含有的鹰嘴豆可通过 PI3K/Akt 通路减缓 NPC 的凋亡。这些抗凋亡信号通路的靶向干预研究拓宽了 NPC 凋亡的治疗思路,为临床实验打下基础。

综上所述,NPC 的凋亡与诸多信号通路有关,其中既包括 NF- κ B、Wnt、Fas、MAPK 及 JAK/STAT 等促 NPC 凋亡信号通路,也包括 Nrf2、PI3K/Akt、ERK 等抗 NPC 凋亡信号通路。但当受到外界刺激时,各通路间是否全部参与应答,不同的信号通路对 NPC 的影响是否一致尚无定论,且各通路的研究多集中在动物实验或体外研究上,对于真正人体上的研究还相对较少。由此可见,未来仍需对 NPC 的细胞通路进一步研究,从而为靶向防治 NPC 凋亡提供坚实的理论基础。

5 参考文献

- Wang F, Cai F, Shi R, et al. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3): 398-408.
- Caldeira J, Santa C, Osório H, et al. Matrisome profiling during intervertebral disc development and ageing [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11629.
- Samartzis D, Borthakur A, Belfer I, et al. Novel diagnostic and prognostic methods for disc degeneration and low back pain[J]. *Spine J*, 2015, 15(9): 1919-1932.
- Junya Y, Koichiro M, Toru T, et al. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(4): 608-615.
- Ferrari L, Pistocchi A, Libera L, et al. FAS/FASL are dysregulated in chordoma and their loss-of-function impairs zebrafish notochord formation[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5712-5724.
- Xie J, Li B, Yao B, et al. Transforming growth factor- β 1-regulated Fas/FasL pathway activation suppresses nucleus pulposus cell apoptosis in an inflammatory environment[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20191726.
- Wang WZ, Qing XC, Wang BC, 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: 6719460.
- Sun ZM, Wan ZY, Liu ZH, et al. Expression of soluble Fas and soluble FasL in human nucleus pulposus cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(8): 1567-1573.
- Jimi E, Fei H, Nakatomi C. NF- κ B Signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6275.
- Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- κ B signaling [J]. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42(1): 443-468.
- Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545-558.
- Yao Z, Nie L, Zhao Y, et al. Salubrinal Suppresses IL-17-Induced Upregulation of MMP-13 and extracellular matrix degradation through the NF- κ B pathway in human nucleus pulposus cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39(6): 1997-2007.
- Zhu H, Sun B, Shen Q. TNF- α induces apoptosis of human nucleus pulposus cells via activating the TRIM14/NF- κ B signalling pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3004-3012.
- Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692.
- Ge J, Yan Q, Wang Y, et al. IL-10 delays the degeneration of intervertebral discs by suppressing the p38 MAPK signalling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147: 262-270.
- Das UN. Bioactive lipids in intervertebral disc degeneration and its therapeutic implications[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(10): BSR20192117.
- Ni L, Zheng Y, Gong T, et al. Proinflammatory macrophages promote degenerative phenotypes in rat nucleus pulposus cells partly through ERK and JNK signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5362-5371.
- Kleszcz R. The canonical Wnt pathway[J]. *Postepy Biochem*, 2019, 65(3): 183-192.
- Chen J, Jia YS, Liu GZ, 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.
- Yun Z, Wang Y, Feng W, et al. Overexpression of microRNA-185 alleviates intervertebral disc degeneration through inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway and downregulation of Galectin-3[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1-13.
- Aittomäki S, Pesu M. Therapeutic targeting of the JAK/STAT pathway[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(1): 18-23.
- Lu R, Zhang YG, Sun J. STAT3 activation in infection and infection-associated cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 451: 80-87.
- Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of JAK-STAT signaling in the immune system [J].

- Nat Immunol, 2017, 18(4): 374–384.
25. Fang H, Zhang FX, Li HF, et al. PRR34–AS1 overexpression promotes protection of propofol pretreatment against ischemia/reperfusion injury in a mouse model after total knee arthroplasty via blockade of the JAK1–dependent JAK–STAT signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2545–2556.
 26. Osuka K, Usuda N, Aoyama M, et al. Expression of the JAK/STAT3/SOCS3 signaling pathway in herniated lumbar discs[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 569: 55–58.
 27. Miao D, Zhang L. Leptin modulates the expression of catabolic genes in rat nucleus pulposus cells through the mitogen-activated protein kinase and Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 1761–1768.
 28. Chen B, Liu Y, Zhang Y, et al. IL-21 is positively associated with intervertebral disc degeneration by interaction with TNF- α through the JAK–STAT signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 612–622.
 29. Shukuya T, Yamada T, Koenig MJ, et al. The Effect of LKB1 activity on the sensitivity to PI3K/mTOR inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6): 1061–1076.
 30. Milkovic L, Zarkovic N, Saso L. Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 727–732.
 31. Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1–Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution[J]. *Genes Cells*, 2011, 16: 123–140.
 32. Dimozi A, Mavroganatu 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.
 33. Tang Z, Hu B, Zang F, et al. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells via a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 510.
 34. Bai Z, Liu W, He D, et al. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8): 7534–7548.
 35. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 411–433.
 36. Klebanoff CA, Crompton JG, Leonardi AJ, et al. Inhibition of Akt signaling uncouples T cell differentiation from expansion for receptor-engineered adoptive immunotherapy[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(23): e95103.
 37. Cheng X, Zhang G, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 261–276.
 38. Li P, Gan Y, Xu Y, et al. The inflammatory cytokine TNF- α promotes the premature senescence of rat nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42938.
 39. Muta Y, Matsuda M, Imajo M. Divergent dynamics and functions of ERK MAP kinase signaling in development, homeostasis and cancer: lessons from fluorescent bioimaging [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 513.
 40. Paul S, Yang L, Mattingly H, et al. Activation-induced substrate engagement in ERK signaling[J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(4): 235–243.
 41. Maerz T, Herkowitz H, Baker K. Molecular and genetic advances in the regeneration of the intervertebral disc[J]. *Surg Neurol Int*, 2013, 4(2): 94–105.
 42. Yan W, Wang X, Pei Y, et al. TGF- β 1 suppresses syndecan-2 expression through the ERK signaling pathway in nucleus pulposus cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(4): 2017–2024.
 43. Zhang L, Zhou F, van LT, et al. Fas-associated factor 1 antagonizes Wnt signaling by promoting β -catenin degradation[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(9): 1617–1624.
 44. Li ST, Dai Q, Zhang SX, et al. Ulinastatin attenuates LPS-induced inflammation in mouse macrophage RAW264.7 cells by inhibiting the JNK/NF- κ B signaling pathway and activating the PI3K/Akt/Nrf2 pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1294–1304.
 45. Crozier M, Porter LA. Paclitaxel-induced transcriptional regulation of Fas signaling pathway is antagonized by dexamethasone[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(1): 33–44.
 46. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, et al. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(5): 1063–1068.
 47. Tang P, Gu JM, Xie ZA, et al. Honokiol alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TXNIP–NLRP3 inflammasome signal pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 368–379.
 48. Hiyama A, Hiraishi S, Sakai D, et al. CCAAT/enhancer binding protein β regulates the expression of tumor necrosis factor- α in the nucleus pulposus cells [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(5): 865–875.
 49. Agius R, Galea R, Fava S. Bone mineral density and intervertebral disc height in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 644–650.
 50. 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.

(收稿日期:2020–2020–06–07 末次修回日期:2020–10–06)

(本文编辑 姜雅浩)