

综述

活性小分子和中药方剂在椎间盘退变中的作用及相关机制的研究进展

Advances in the roles of active small molecules and Chinese herbal prescriptions in intervertebral disc degeneration and the related mechanism

王学楠, 谌超, 展恩雨, 李刚, 张帆

(昆明医科大学第一附属医院骨科 650032 昆明市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.09.11

中图分类号: R681.5, R965 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-09-0854-05

随着人口老龄化以及生活习惯的改变, 椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD) 已经成为影响人类健康的主要因素之一。然而, 目前针对其所引起的椎间盘突出症、椎管狭窄症等椎间盘退行性疾病的治疗主要以手术治疗为主, 尚缺乏有效的非手术治疗手段, 尤其对于椎间盘退行性疾病早、中期的人群尚无确切有效的治疗措施。IVDD 是一种年龄相关性的退行性病变, 研究结果^[1]表明, 大量的活性小分子和中药方剂在多种组织退行性病变的干预中具有十分有利的作用, 其在 IVDD 过程中的作用也得到了广泛的研究。笔者就其在 IVDD 的作用及相关机制综述如下。

1 IVDD 及其病理生理机制

腰痛(low back pain, LBP)是肌肉骨骼系统疾病的一种常见症状, 研究表明超过 80% 的人在某一一生中的某个阶段都会遭受 LBP 带来的影响, 已成为目前世界范围内严重影响人类生活质量的公共卫生问题之一^[2]。世界各地的疾病负担研究表明, LBP 造成的经济损失位居首位, 同时 LBP 也是导致残疾的主要原因^[3]。IVDD 被认为是导致 LBP 的主要原因^[4]。在退变早期, 没有明显的症状, 但随着 IVDD 的加重, 最终会导致椎间盘突出症、椎管狭窄症等疾病, 这些疾病可能表现出神经系统症状, 诸如神经痛、麻木、间歇性跛行、肌肉无力、瘫痪, 使患者丧失劳动力甚至生活能力, 导致世界范围内大量劳动力丧失, 给许多家庭 and 整个社会造成巨大的经济负担^[5]。然而, 目前对于早、中期或者存在手术禁忌证的椎间盘退行性疾病患者尚缺乏确切有效的非手术治疗手段, 对于那些接受手术治疗的患者, 也存在着较大的术中 and 术后并发症风险。因此, 针对 IVDD 引起的椎间盘退行性疾病的非手术治疗方式的研

究, 譬如新药的研发显得十分重要。

椎间盘主要由软骨终板、纤维环和髓核(nucleus pulposus, NP)三部分组成。上下的软骨终板由纤维软骨构成, 其主要作用是通过渗透作用吸收小分子和营养物质, 维持椎间盘的营养供应; 四周环绕的纤维环由三层呈同心圆排列的纤维构成, 其主要作用是连接上下椎体, 维持运动时脊柱的稳定性; 中央的 NP 是椎间盘的主要功能成分, 有助于抵抗各种机械冲击, 对椎间盘生理功能的维持起着至关重要的作用^[6]。NP 细胞(nucleus pulposus cells, NPC)是 NP 组织中的主要细胞类型, 负责合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 如聚集蛋白聚糖和 II 型胶原, 这些大分子物质是 NP 组织的主要功能成分, 用于维持椎间盘高度和对抗不同的外部机械压力^[7]。迄今为止, 尽管 IVDD 的机制尚不完全清楚, 但 ECM 降解、炎症、NP 细胞的过度衰老和异常凋亡在其发展过程中起着重要作用已得到了广泛的认可^[8]。同时, 人们发现 IVDD 的发生发展与自噬流量存在相关关系^[9]。因此, 通过调控自噬抑制 ECM 降解、炎症反应以及 NPC 的过度凋亡和衰老被认为是改善 IVDD 的新的方向

自噬是一种进化上高度保守的细胞内溶酶体降解途径, 涉及细胞质大分子和受损细胞器的周转, 自噬大致分为三类: 巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬。广义上的自噬即巨自噬, 这一过程包括自噬小体的形成, 自噬小体包裹受损或过剩的细胞器、胞质大分子和病原体, 包裹了货物的自噬小体与溶酶体小泡融合形成自噬溶酶体, 货物在自噬溶酶体中降解和回收。自噬可为细胞代谢提供能量和小分子物质, 维持细胞代谢和内稳态^[10]。各种应激源, 包括营养缺乏、缺氧和氧化应激损伤, 可以激活自噬作为一种细胞自我保护的机制。而越来越多的研究也表明, 自噬的失调可能在人类疾病的发生发展中扮演重要角色, 包括癌症、心血管疾病、肌肉骨骼疾病和神经退行性疾病等^[11]。

近年来, 人们发现自噬在 IVDD 中起着双重作用。有研究表明, 自噬加速了 NP 细胞的凋亡和衰老, Chen 等^[12]通过体外实验研究发现氧化应激诱导 NP 细胞凋亡时细

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82160428)

第一作者简介: 男(1997-), 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科
电话: (0871) 65324888 E-mail: 1042438352@qq.com

通讯作者: 张帆 E-mail: spinezhangf@126.com

胞自噬水平上调,而抑制自噬后 NP 细胞中线粒体介导的凋亡明显降低。Ye 等^[13]通过动物体内实验研究发现,自噬的增强与 IVDD 的严重程度呈正相关。然而,与上述结论相反,也有研究表明,自噬激活是 IVDD 过程中的一个保护性代偿机制,可以减少 NP 细胞的异常凋亡和衰老,促进细胞外基质的合成代谢,减少分解代谢,抑制炎症因子的释放,有利于椎间盘基质成分的合成与更新以及维持其结构的完整性,进而发挥其正常的生理功能,减缓 IVDD 进程^[5,14]。Kang 等^[15]的体外研究发现,增强自噬可以抑制过量的活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生和线粒体功能障碍,减轻氧化应激损伤,从而抑制人 NP 细胞的凋亡和衰老以及抑制 ECM 降解。Tang 等^[16]在细胞水平发现自噬可以作为一种由 Keap1-Nrf2-P62 反馈环路激活的抗氧化反应减轻人 NP 细胞氧化应激损伤,减缓衰老过程中椎间盘的退化。在压力诱导的体外 IVDD 模型中,Li 等^[17]的研究发现骨髓间充质干细胞可以通过 ALKBH5 介导的 FIP200mRNA 去甲基化增强自噬流量,进而减少压力诱导的人 NP 细胞凋亡。对于自噬在 IVDD 中存在的两种相反的作用,Madhu 等^[18]认为在退变早期,自噬的激活是细胞应对外界刺激和损伤的一种保护性代偿机制,而当处于长期的营养缺陷时,高通量的自噬不能持续保护椎间盘细胞,并且可能使细胞易于衰老和死亡,提出自噬的作用可能与疾病过程相关。Chen 等^[18]认为自噬的过度激活可能会错误识别并降解正常的蛋白质和细胞器,导致一种非凋亡的程序性细胞死亡,即自噬性细胞死亡。尽管自噬的过度激活或长时间的营养缺乏可能导致椎间盘细胞发生自噬性细胞死亡,但更多的研究结果表明适度自噬是 IVDD 过程中细胞应对外界刺激的一种代偿性保护机制。

2 活性小分子和中药方剂在 IVDD 中的作用及相关机制

大量的研究表明,一些活性小分子如褪黑素、雌激素、二甲双胍、槲皮素、尿石素 A、小檗碱、当归、白藜芦醇、姜黄素、桑辛素 M 在 IVDD 的干预中具有有利的影响^[19-26],研究还发现,独活寄生汤^[27]和益气活血方^[28]等传统中药方剂也可以延缓 IVDD。同时,人们对其作用机制的研究发现,活性小分子和中药方剂在 IVDD 过程中发挥诸多有益作用与自噬的调控紧密相关^[18]。

2.1 细胞凋亡以及基质降解途径

褪黑素是一种由松果体合成和分泌的内分泌激素,有助于维持昼夜节律,褪黑素的合成随着年龄的增加而减少^[29]。大量研究表明褪黑素对多种退行性疾病具有潜在的治疗作用,包括阿尔茨海默病和帕金森病等^[30,31]。褪黑素与 IVDD 的关系也得到了广泛的研究,Turgut 等^[32]通过切除雏鸡松果体发现松果体的缺失会导致动物血清褪黑素水平明显下降以及 IVDD 的发生,说明褪黑素与 IVDD 之间存在很强的相关性。Zhang 等^[19]通过大鼠体内和体外实验研究发现,褪黑素可以通过激活 Sirt1-自噬信号通路减轻氧化应激诱导的椎间盘终板软骨细胞的凋亡和钙化,减缓

IVDD 的进展。Chen 等^[33]在大鼠体内和体外研究中发现褪黑素可以抑制 NF- κ B 信号通路,激活自噬,减少大鼠 NP 细胞的过度凋亡,最终缓解 IVDD。

多项研究表明,雌激素与 IVDD 有着明显的相关性,相关数据显示,中青年男性的 IVDD 发生率高于女性,但在老年人群中女性的 IVDD 发生率比男性更高^[34,35]。Imada 等^[36]的回顾性研究发现卵巢切除术是退行性椎体滑脱的危险因素,卵巢切除的患者退行性滑脱的发生率比未切除卵巢的患者大约高 3 倍,这表明雌激素可能在 IVDD 的发生发展中扮演重要角色。基于此,大量的研究探讨了雌激素在 IVDD 中的作用,Ao 等^[20]通过体外研究发现,雌激素处理后,可观察到 NP 细胞自噬流量增加,异常凋亡的细胞减少,基质降解酶如基质金属蛋白酶-3 和-9(matrix metalloproteinase,MMP-3 和 MMP-9)表达量下调,当使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine,3-MA)预处理后,雌激素对细胞凋亡以及基质降解酶的抑制作用被逆转。因此,他们认为雌激素可通过上调自噬抑制 NP 细胞的过度凋亡和基质降解。

二甲双胍作为一种经典的降血糖药,在临床上得到了广泛的应用。近年来随着对二甲双胍研究的深入,其越来越多的药理学作用被发现,尤其在自噬和退行性疾病中有着重要的作用^[37]。Chen 等^[18]在大鼠体内和体外 IVDD 模型中均探究了二甲双胍在 NP 组织中的作用,研究发现二甲双胍可以通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)信号通路刺激自噬从而抑制氧化应激条件下 NP 细胞的凋亡;同样地,在针刺诱导的大鼠 IVDD 模型中,二甲双胍治疗可以增加组织中微管相关蛋白 1 轻链 3- II (microtubule associated protein 1 light chain 3- II ,LC3- II)的表达,增强自噬流量,延缓椎间盘结构的破坏。

槲皮素(Quercetin)是一种存在于许多植物中的天然类黄酮,其可以刺激多种细胞类型的自噬,在多种退行性疾病中发挥保护作用,如抗炎、抗衰老、抗氧化等^[38]。Feng 等^[39]通过大鼠体内和体外实验研究发现槲皮素可以通过抑制炎症和软骨细胞凋亡对骨关节炎具有有利影响。在 IVDD 体外模型中,Wang 等^[21]的研究结果表明,槲皮素能够通过促进大鼠 NP 细胞中 Sirt1 和自噬相关蛋白的表达抑制叔丁基过氧化氢(t-butylhydroperoxide,TBHP)诱导的细胞凋亡、促进 ECM 合成、抑制 MMP13 的表达;在 IVDD 大鼠体内实验验证中也发现与不处理组比较,槲皮素处理后能够减轻 IVDD 的严重程度。

尿石素 A (urolithin A,UA)是存在于石榴和其他水果中的鞣花单宁的一种天然代谢产物。既往研究发现,UA 可以通过靶向自噬在神经退行性疾病中发挥潜在的保护作用^[40]。Lin 等^[22]探究了 UA 在 IVDD 中的作用,体外研究发现 UA 能够通过激活 AMPK 通路促进大鼠 NP 细胞自噬,从而减少 TBHP 诱导的细胞凋亡;体内研究也发现在大鼠膳食中增加 UA 可以有效减缓大鼠 IVDD 进展。

小檗碱是从黄连和黄柏中分离出来的一种异喹啉生物碱,通过调节氧化应激、自噬和内质网应激而发挥多种药理作用,如抗炎、抗氧化和降血糖等,在临床上得到了广泛的应用^[41]。Chen 等^[23]的体外研究发现小檗碱能有效地抑制氧化应激下椎间盘 ECM 降解,当抑制自噬后小檗碱的保护作用被逆转;同时,他们也通过大鼠体内实验研究发现,与生理盐水治疗组相比,小檗碱治疗明显减轻了 IVDD 的相关病理学变化,由此认为小檗碱可以通过自噬途径的激活减轻 NP 细胞的凋亡以及 ECM 的降解,为椎间盘退行性疾病的药物治疗提供了新的方向。

独活寄生汤是一种传统的中药方剂,几千年来被广泛用于骨关节炎(osteoarthritis,OA)的治疗^[42]。IVDD 和 OA 都是与年龄和软组织破坏密切相关的退行性疾病,在细胞衰老、凋亡和 ECM 降解方面有着相似的病理过程^[43]。Liu 等^[27]在人类 NP 细胞以及大鼠 IVDD 模型中探究了独活寄生汤是否能够改善 IVDD,其研究结果首次证明了独活寄生汤可以通过抑制 P38 分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases,MAPK)信号通路和激活自噬来抑制压力诱导的 NP 细胞凋亡和 ECM 降解,明显延缓 IVDD 的进程。同时,姚啸生等^[44]的大鼠体内研究结果表明,独活寄生汤的拆方——活血补肾方能够通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路提高椎间盘内自噬水平,从而延缓椎间盘退变。

当归在年龄相关的退行性疾病中的潜在作用也得到了大量的研究^[45]。刘汝银等^[24]的研究首次发现当归注射液可以抑制 IVDD 体外模型中 NP 细胞磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,AKT)、mTOR 和 P70 核糖体蛋白 S6 激酶(P70 ribosomal protein S6 kinase 1,P70 S6K1)几种蛋白的磷酸化水平,上调自噬,进而抑制 NP 细胞凋亡,延缓 IVDD。

2.2 氧化应激途径

白藜芦醇具有多种重要的药理学作用,如抗炎、抗衰老、抗氧化和保护软骨细胞等。Gao 等^[25]的体外实验研究发现白藜芦醇可以通过 PI3K/AKT 信号通路激活自噬,上调氧化应激损伤下髓核 ECM 大分子物质如聚集蛋白聚糖和 II 型胶原的表达,维持椎间盘的力学功能以及保持脊柱的稳定性,减轻氧化应激损伤引起的 IVDD。

姜黄素是从姜黄干燥根茎中提取的一种天然活性多酚,研究表明其作为一种自噬激活剂在神经退行性疾病中存在有益作用^[46]。Kang 等^[15]在体外研究中发现姜黄素可以通过 AMPK/mTOR/UNC-51 样激酶(unc-51-like kinase 1,ULK1)依赖性的方式减轻 TBHP 诱导的人 NP 细胞自噬体-溶酶体融合中断和溶酶体功能受损,恢复自噬流量,减轻氧化应激损伤和线粒体功能障碍,在 IVDD 中发挥保护作用,通过对比发现其作用机制与经典的自噬诱导剂雷帕霉素相似。同时,Xiao 等^[47]通过大鼠体内和体外实验研究发现姜黄素也可以通过激活自噬抑制张力诱导的终板软

骨退变,从而缓解由机械压力失衡导致的 IVDD。

2.3 炎症途径

桑辛素 M 是一种从中药药材桑白皮中获得的具有生物活性的酚类成分,研究发现其具有广泛的抗炎作用^[48]。鉴于桑辛素 M 有效的抗炎作用,Guo 等^[26]探究了其在 IVDD 中的作用,体外实验结果表明桑辛素 M 可以降低大鼠 NP 细胞中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)的水平,进一步对其作用机制进行研究发现其可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 的磷酸化促进自噬,从而抑制脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的大鼠 NP 细胞炎症介质的表达。

根据临床实践和研究发现,通过益气、活血、化瘀、通络,益气活血方在多种疾病中发挥保护作用。Yu 等^[49]通过临床病例随访研究证实益气活血方可以促进破裂性腰椎间盘突出症患者突出物的重吸收。同时,Xia 等^[50]的大鼠体内研究结果表明益气活血方可以激活自噬并调节自噬相关蛋白(LC3II 和 Beclin1)的表达。Dai 等^[28]进一步探究了益气活血方在 IVDD 防治中的潜在作用机制,大鼠体内和体外实验结果均表明其可以通过促进 Beclin1-Vps34 复合物的形成激活自噬,减弱炎症因子的释放,进而延缓 IVDD 的进展。

3 总结和展望

迄今为止,研究发现大量的活性小分子和中药方剂可以通过刺激自噬不同程度地抑制 NP 细胞过度凋亡和衰老,抑制 ECM 分解代谢,促进基质中大分子如聚集蛋白聚糖和 II 型胶原的合成,从而维持椎间盘生物力学功能和结构的完整性,延缓甚至逆转 IVDD 的进程。这些研究不仅明确了活性小分子和中药方剂在 IVDD 导致的相关疾病的治疗以及自噬激活中的潜在价值,同时也给其他退行性疾病的治疗提供了新的研究方向。

随着不断探索,越来越多的中药方剂被发现在 IVDD 以及其他退行性病变的干预中有巨大潜力,然而当前针对中药方剂干预作用的研究还有很大的局限性,并没有明确方剂发挥作用的效应成分以及精确的靶点,需要结合网络药理学数据库以及细胞和动物层面开展更深入的机制研究,筛选方剂中发挥作用的具体成分,明确其作用机制和通路。椎间盘作为人体内最大的无血管组织,由于其结构的特殊性,目前尚缺乏有效的药物靶向输送手段,药物的药理作用很难得到有效的发挥。另外,大多数研究应用啮齿类动物构建 IVDD 模型,然而在退变过程中,其受到多重因素的影响,尤其是机械应力,啮齿类动物的 IVDD 模型也并不能很好地模拟人类 IVDD 过程中的病理生理变化;同时,退变不同时期椎间盘组织的变化具有巨大的差异,药物作用效果也不尽相同,应该更加深入地去探究药物的具体作用机制和靶点以及不同退变时期特异性变化的指标,区分 IVDD 的阶段或严重程度,针对不同阶段选

择是否进行药物干预以及药物的种类、给药途径和剂量。有效的药物输送手段、合适的动物模型以及精准的 IVDD 检测和分期方法仍是今后研究中需要关注和解决的问题。

尽管目前仍存在一些困难,但已有研究表明活性小分子和中药方剂中的有效成分对改善 IVDD 有着十分有利的作用,在椎间盘退行性疾病的治疗中存在巨大的潜在价值。深入了解活性小分子和中药方剂中有效成分的作用机制和靶点,解决药物靶向输送的问题,为基于活性小分子和中药方剂活性成分的药物研发提供新策略,有望为椎间盘退行性疾病的治疗带来新的希望。

4 参考文献

- Jin X, Liu MY, Zhang DF, et al. Natural products as a potential modulator of microglial polarization in neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 145: 104253.
- Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, et al. Low back pain[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 52.
- Poder TG, Carrier N. Predicting EQ-5D-5L Utility scores from the Oswestry disability index and Roland-Morris disability questionnaire for low back pain[J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 623-631.
- Wu ZL, Xie QQ, Liu TC, et al. Role of the Wnt pathway in the formation, development, and degeneration of intervertebral discs[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 220: 153366.
- Gong CY, Zhang HH. Autophagy as a potential therapeutic target in intervertebral disc degeneration [J]. *Life Sci*, 2021, 273: 119266.
- Rade M, Määtä JH, Freidin MB, et al. Vertebral endplate defect as initiating factor in intervertebral disc degeneration: strong association between endplate defect and disc degeneration in the general population[J]. *Spine*, 2018, 43(6): 412-419.
- Cheng X, Zhang L, Zhang K, et al. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(5): 770-779.
- 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.
- Madhu V, Guntur AR, Risbud MV. Role of autophagy in intervertebral disc and cartilage function: implications in health and disease[J]. *Matrix Biol*, 2021, 100-101: 207-220.
- Settembre C, Malta CD, Polito VA, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis[J]. *Science*, 2011, 332(6036): 1429-1433.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- Chen JW, Ni BB, Li B, et al. The responses of autophagy and apoptosis to oxidative stress in nucleus pulposus cells: implications for disc degeneration [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(4): 1175-1189.
- Ye W, Zhu W, Xu K, et al. Increased macroautophagy in the pathological process of intervertebral disc degeneration in rats[J]. *Connect Tissue Res*, 2013, 54(1): 22-28.
- Quan M, Hong MW, Ko MS, et al. Relationships between disc degeneration and autophagy expression in human nucleus pulposus[J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(1): 312-320.
- Kang L, Xiang Q, Zhan S, et al. Restoration of autophagic flux rescues oxidative damage and mitochondrial dysfunction to protect against intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7810320.
- 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.
- Li G, Song Y, Liao Z, et al. Bone-derived mesenchymal stem cells alleviate compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells by N6-methyladenosine of autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 103.
- 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.
- Zhang Z, Lin J, Tian N, et al. Melatonin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via the Sirt1-autophagy pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 177-193.
- Ao P, Huang W, Li J, et al. 17 β -estradiol protects nucleus pulposus cells from serum deprivation-induced apoptosis and regulates expression of MMP-3 and MMP-13 through promotion of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 791-797.
- Wang D, He X, Wang D, et al. Quercetin suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the SIRT1-autophagy pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 613006.
- Lin J, Zhuge J, Zheng X, et al. Urolithin A-induced mitophagy suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the AMPK signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 150: 109-119.
- Chen Y, Zheng Z, Wang J, et al. Berberine suppresses apoptosis and extracellular matrix (ECM) degradation in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in a rodent model[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 682-692.
- 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.
- Gao J, Zhang Q, Song L. Resveratrol enhances matrix biosynthesis of nucleus pulposus cells through activating au

- tophagy via the PI3K/Akt pathway under oxidative damage[J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20180544.
26. Guo F, Zou Y, Zheng Y. Moracin M inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in nucleus pulposus cells via regulating PI3K/Akt/mTOR phosphorylation [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 58: 80–86.
 27. Liu W, Jin S, Huang M, et al. Duhuo Jisheng decoction suppresses matrix degradation and apoptosis in human nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in a rat model[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 250: 112494.
 28. Dai F, Yu P, Yu Z, et al. Yiqi Huoxue recipe delayed intervertebral disc degeneration by activating autophagy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 705747.
 29. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1223.
 30. Tamtaji OR, Reiter RJ, Alipoor R, et al. Melatonin and Parkinson disease: current status and future perspectives for molecular mechanisms[J]. Cell Mol Neurobiol, 2020, 40(1): 15–23.
 31. Hossain MF, Wang N, Chen R, et al. Exploring the multi-functional role of melatonin in regulating autophagy and sleep to mitigate Alzheimer's disease neuropathology[J]. Ageing Res Rev, 2021, 67: 101304.
 32. Turgut M, Basaloglu HK, Yenisey C, et al. Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken[J]. Eur Spine J, 2006, 15(5): 605–612.
 33. Chen F, Liu H, Wang X, et al. Melatonin activates autophagy via the NF- κ B signaling pathway to prevent extracellular matrix degeneration in intervertebral disc [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(8): 1121–1132.
 34. Schepper EI, Damen J, Meurs JB, et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features [J]. Spine, 2010, 35(5): 531–536.
 35. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, et al. Prevalence of degenerative imaging findings in lumbar magnetic resonance imaging among young adults[J]. Spine, 2009, 34(16): 1716–1721.
 36. Imada K, Matsui H, Tsuji H. Oophorectomy predisposes to degenerative spondylolisthesis[J]. J Bone Joint Surg Br, 1995, 77(1): 126–130.
 37. Son SM, Shin HJ, Byun J, et al. Metformin facilitates amyloid- β generation by β - and γ -secretases via autophagy activation[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 51(4): 1197–1208.
 38. Rezabakhsh A, Rahbarghazi R, Malekinejad H, et al. Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy [J]. Phytomedicine, 2019, 56: 183–193.
 39. Feng K, Chen Z, Liu P, et al. Quercetin attenuates oxidative stress -induced apoptosis via SIRT1/AMPK -mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 18192–18205.
 40. Fang EF, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(3): 401–412.
 41. Yao Q, Xu D, Li HL, et al. Berberine promoted myocardial protection of postoperative patients through regulating myocardial autophagy[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1050–1053.
 42. Zhang W, Wang S, Zhang R, et al. Evidence of Chinese herbal medicine Duhuo Jisheng decoction for knee osteoarthritis: a systematic review of randomised clinical trials [J]. BMJ Open, 2016, 6(1): e008973.
 43. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar[J]. JOR Spine, 2018, 1(4): e1033.
 44. 姚啸生, 王禹, 荆涛, 等. 活血补肾方对大鼠退变腰椎间盘突出 mTOR 通路依赖性自噬的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(7): 1384–1392.
 45. Liu Y, Weng W, Gao R, et al. New insights for cellular and molecular mechanisms of aging and aging -related diseases: herbal medicine as potential therapeutic approach [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4598167.
 46. Villaflores OB, Chen YJ, Chen CP, et al. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2012, 51(4): 515–525.
 47. Xiao L, Ding B, Gao J, et al. Curcumin prevents tension-induced endplate cartilage degeneration by enhancing autophagy[J]. Life Sci, 2020, 258: 118213.
 48. Lee JH, Ko HJ, Woo ER, et al. Moracin M inhibits airway inflammation by interrupting the JNK/c-Jun and NF- κ B pathways in vitro and in vivo [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 783: 64–72.
 49. Yu PF, Jiang H, Liu JT, et al. Traditional Chinese medicine treatment for ruptured lumbar disc herniation: clinical observations in 102 cases[J]. Orthop Surg, 2014, 6(3): 229–235.
 50. Xia CH, Han XT, Zhang X, et al. Yiqihuoxue formula activates autophagy and offers renoprotection in a rat model of adenine -induced kidney disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 3423981.

(收稿日期:2021-12-07 末次修回日期:2022-07-10)

(本文编辑 卢庆霞)