

肿瘤坏死因子与腰椎间盘突出退变的相关性研究进展

张潇潇¹ 姜宏^{2△} 张志刚² 刘锦涛² 顾纯² 俞振翰²[关键词] TNF- α ; 炎性反应; 腰椎间盘突出退变; 腰椎间盘突出重吸收

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2017)12-0079-04

腰椎间盘突出退变是指腰椎间盘突出各部分组织发生老化退变产生以下腰痛和下肢神经根性疼痛为主要症状的一类疾病,受多因素影响,如衰老、吸烟、感染、年龄^[1]、机械压迫、遗传、自身免疫、糖尿病^[2,3]、创伤等^[4],被认为是临床上腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄、慢性下腰痛等疾病的病理基础,是引起患者慢性腰腿痛的重要原因之一^[5]。椎间盘退变可引起一系列脊柱退变及继发性病变,在临床上具有较高的发病率,且治疗效果一般^[6],70%的人一生中会因为腰椎间盘突出退变引起的疾病就诊^[7]。20 世纪 60 年代起国内外研究者开始对腰椎间盘突出退变的病因、病理进行研究,目前,退化的分子机制尚不清楚,亦没有有效的疗法^[6,8]。众多国内外研究者认为腰椎间盘突出退变主要表现在细胞和细胞外基质成分的变化,是多种因素共同作用的结果,包括氧化应激^[8]、炎症因子^[8-10]、细胞衰老^[2]、细胞凋亡、酶活性水平的改变、营养通路等因素,在退变过程中腰椎间盘的生物力学性能^[11-13]、生物化学性质和超微结构均发生了相应的变化^[14],最终导致腰椎间盘突出退变。椎间盘退变不仅表现为形态上的变化,更伴随着椎间盘的组织学和生物化学性质的改变,如椎间盘组织中蛋白多糖和水含量的降低^[15-17]、胶原类型的转变、各种降解酶的升高以及炎性介质的释放等^[6,18,19]。其中,TNF- α 炎性细胞因子在腰椎间盘突出退变中的作用越来越受到重视,现就近年来 TNF- α 在腰椎间盘突出退变中的作用综述如下。

1 TNF- α 的特征和功能

肿瘤坏死因子(TNF),在 1975 年被发现为内毒素诱导的糖蛋白^[20],能使多种肿瘤发生出血性坏死,是炎症的一种主要监管机构^[21]。它包括两个亚型 TNF- α 和 TNF- β ,新合成的 TNF 最初作为跨膜蛋白

表达,其需要通过 TNF- α 转化酶(TACE,也称为 ADAM17)的蛋白水解切割以释放可溶性 TNF- α ,可溶性 TNF 的 TACE 依赖性释放与疾病模型中的 TNF 介导的炎性病理学有关^[22]。TNF- α 又称恶质素,是一种强有力的炎性细胞因子^[23],TNF- α 主要由单核细胞、巨噬细胞和胸腺依赖淋巴细胞(简称 T 细胞或 T 淋巴细胞)产生^[24],其前体由 233 个氨基酸组成,其中包含 76 个氨基酸残基组成的信号肽,具有多种生物学效应,可诱导炎症,是炎症过程中最重要的细胞因子,在炎症过程中可以引起血管扩张、透明以及白细胞的趋化,造成吞噬细胞的增多和内毒素的释放进而加重炎症反应,它的含量可以说明炎症的严重程度^[25],还能通过协调免疫细胞的组织募集并促进组织破坏^[22],已有研究报道 TNF 能抑制自身免疫性脑脊髓炎^[26]、类风湿性关节炎^[27,28]等自身免疫性疾病。

有研究^[29]证实椎间盘急性机械创伤后产生大量炎症细胞因子和趋化因子。人体内产生 TNF- α 的细胞种类有很多,在急性炎症反应中,激活的巨噬细胞是 TNF- α 的主要细胞来源。巨噬细胞产生的 TNF- α 分为跨膜型(membrane binding TNF- α , mTNF- α)和分泌型(solubility TNF- α , sTNF- α)两种^[24,30],参与炎症反应的 TNF- α 多为分泌型,分子量分别为 26KD 和 17KD, mTNF- α 是 sTNF- α 的前体, mTNF α 经过 TNF- α 转换酶(TNF- α Converting Enzyme, TACE)作用解离成自由的 sTNF- α ^[31],这两种类型的 TNF- α 通过与其受体 TNFR1 和 TNFR2 结合发挥功能^[32]。它们可以在一定的条件下互相转换,与体内丝氨酸蛋白酶类或金属蛋白酶类的活性有关。TNFR 信号的一个模型提出 TNFR1 主要促进炎症和组织变性,而 TNFR2 介导局部稳态作用,如细胞存活和组织再生^[33]。

TNF- α 介导免疫反应,不仅可活化巨噬细胞,并与多种细胞因子(如 IL-1, IL-6, IL-8 和硝酸酪氨酸等)^[8,16]相互作用,参与各种免疫反应。如 IL-17 诱导 TNF- α 从巨噬细胞分泌,可以明显加重炎症和对关节的破坏能力^[28,34];在 FLS 中, TNF- α 可以诱导大量的 IL-6,在巨噬细胞中 TNF- α 诱导的炎症与在 FLS 中形

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473691)

苏州市科技局资助项目(SYS201422)

¹ 上海中医药大学研究生院² 江苏苏州市中医医院骨科[△]通信作者 E-mail:honghong751@126.com

成鲜明对比,持续时间短,显示瞬时炎症反应,恢复到基线表达水平 3~48 h^[35];TNF- α 刺激 IL-1 通过对椎间盘蛋白多糖降解并抑制其合成促进椎间盘炎症反应^[36]。刘锦涛等^[37]通过实验发现正常椎间盘 VEGF 和 TNF- α 呈阴性或弱阳性,而突出椎间盘组织中两者均呈阳性,VEGF 和 TNF- α 是新生血管与炎症反应的标志。

2 TNF- α 在腰椎间盘突出中的作用

2.1 TNF- α 与退变程度成正相关

目前国内外研究者普遍认为突出的椎间盘组织区域存在炎症改变,且 TNF- α 与退变性疾病具有相关性^[8,38]。早在 1991 年,Shinmei 等^[39]就通过免疫组化方法观察到退行性骨关节病患者软骨中 TNF- α 等染色为阳性反应。Nerlich^[40]对退变的椎间盘细胞进行进一步的病理学观察,发现大量纤维环和髓核细胞变为巨噬细胞,并指出该退变的椎间盘此时即产生炎症反应,TNF- α 使部分纤维环和髓核细胞发生表型变化。TNF- α 通过启动和编排多种细胞的不同功能,促进炎症过程的不同阶段^[40],已经有人证实^[41]椎间盘退变时患者 TNF- α 血清水平越高,椎间盘退变程度越重。王亮等^[42]指出,随着腰椎间盘突出程度的加重,TNF- α ,MMP-1 及 CXCL10 水平也逐渐升高,进一步证明 TNF- α 与腰椎间盘突出程度相关。更有学者^[43,44]通过试验发现外周血中 TNF- α 水平能较好地反映腰椎间盘突出患者的病情变化。也有研究^[41]发现,在退变的椎间盘组织中存在较高的 TNF- α 可以促进椎间盘组织 I 型胶原明显合成的增加,并慢慢取代 II 型胶原,进一步发展成椎间盘的纤维化^[45]。

2.2 骨质破坏

在正常情况下,免疫系统没有被激活时,促炎因子与抗炎因子处于一个平衡状态^[46],人体内正常水平的 TNF- α 对维持机体内环境稳定组织新陈代谢、免疫系统发育和调节等方面具有重要意义,但是过量的 TNF- α 可导致免疫平衡破坏,从而引起多种病理变化。TNF- α ^[41,47]达到一定质量浓度时还可以直接抑制成骨细胞的增殖和分化。

许多研究^[48-52]发现 TNF- α 通过刺激巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介细胞素 1 β 及白介细胞素 6 释放,促进破骨祖细胞增殖以及前列腺素 E2 的释放,诱导破骨细胞分化因子的表达,并下调骨保护素的表达,加速骨吸收,促进骨相关细胞凋亡,增强破骨细胞的增殖和分化,使得骨量减少及骨组织微结构退变,以破坏骨质的方式促进腰椎间盘突出退变。

2.3 髓核(NP)细胞和纤维环(AF)细胞

腰椎间盘突出位于相邻椎体之间并在脊柱中提供柔性和负载支撑,由两个分立的组件组成:髓核(NP)和纤维环(AF)。NP 是一种无血管软骨样组织,含有富含蛋白多糖的细胞外基质(ECM)蛋白;AF 是由内外同

轴片组成的纤维软骨,并包裹 NP。腰椎间盘突出退化的特征在于水含量和细胞外基质(ECM)分解的降低^[8],产生软骨特异性细胞外基质成分的髓核(NP)细胞在退变中起着越来越重要的作用。NP 细胞的异常凋亡被认为是与退变相关的主要细胞过程,Zhu 研究发现 IL-1 β 可以通过激活 p38MAPK 信号通路导致 NP 细胞凋亡。董振辉等发现经 TNF- α 刺激后,NP 细胞内可检测到磷酸化-P38MAPK 及磷酸化-JNK/SAPK 的表达,而加入相应阻断剂预处理后,P38MAPK 或 JNK/SAPK 的激活被显著抑制,且 TNF- α 组中 NP 细胞凋亡密度大,说明 TNF- α 也许可以通过 P38MAPK 及磷酸化-JNK/SAPK 的途径导致人髓核细胞凋亡。Wu 等^[55]认为椎间盘退变(IDD)的致病过程的特征在于细胞外基质(ECM)代谢的不平衡,在维持盘状 ECM 的适当结构和组织稳态方面,髓核(NP)细胞也具有重要作用。Suzuki 等^[8]通过密度测定分析证实了人类退行性椎间盘样品中 TNF- α 蛋白的强表达,AF 细胞中 TNF- α 对氧化应激有明显的诱导作用,升高的 TNF- α 通过 MAPK 和 NF- κ B 信号传导引起细胞内 ROS 水平的氧化应激,AF 细胞中过量的 ROS 和 TNF- α 之间形成正反馈环,并提出过量的 ROS 在椎间盘疾病的发病机制中起重要作用,有望成为治疗腰椎间盘突出退变性疾病的新靶点。

2.4 TNF- α 与退变中突出组织重吸收

椎间盘退变是退行性椎间盘突出的前提条件,TNF- α 对腰椎间盘突出退变中突出组织的重吸收起了重要作用。Purmessur 等^[54]在牛尾椎椎间盘组织中加入 TNF- α 后运用 RT-PCR 及免疫荧光法等检测后发现,在 TNF- α 的作用下,聚集蛋白多糖,Col- I 表达降低,同时促进白介素-1、白介素-6 的表达,表明 TNF- α 可促进椎间盘组织细胞基质的降解,同时对炎症级联反应起到推动作用,有利于退变椎间盘突出组织重吸收。Haro 等^[55,56]提出 TNF- α 可通过 NF- κ B 信号通路诱导产生 VEGF(血管内皮生长因子),在退变腰椎间盘突出突出组织内及周围形成血管神经网络,这为重吸收反应提供了物质通道。李晓春等^[57]经过研究发现 TNF- α 抑制剂减轻退变椎间盘的炎症反应程度,不利于退变腰椎间盘突出组织的清除和吸收。Sinclair 等^[58]在对 15 例手术切除的椎间盘标本经体外培养后发现,TNF- α 能在退变的椎间盘突出组织的炎症反应中促进合成大量一氧化碳、PGE2 和 IL-6,在重吸收中发挥重要作用。

除 TNF- α 外,退变的椎间盘中还可产生大量的炎症因子,如白介素、磷脂酶 A、一氧化氮等,这些炎症因子通过自分泌或旁分泌的方式,作用于椎间盘细胞。越来越多的研究证明,TNF- α 对椎间盘的破坏作用不仅限于 TNF- α 自身对椎间盘细胞凋亡的诱导作用,还与其他炎症因子组成庞大复杂的网络,各种炎症因子之间也存在相互协调、相互诱导的作用^[10,59]。尽管

TNF- α 在腰椎间盘突出退变过程中的作用已得到初步实验验证,但各种分子途径的复杂性和相互关联性,对腰椎间盘突出退变退变机制的探索依旧困难。退变可导致营养物和氧扩散和可用性下降、pH 降低、细胞凋亡速率增加等,这些因素将对许多治疗方法的成功和持久性带来挑战。随着研究的深入和实验技术的不断完善,在细胞因子延缓腰椎间盘突出退变趋势,退变的突出组织重吸收和临床应用方面需尝试更多新的思路和方法。

参考文献

- [1] Vo NV, Hartman RA, Patil PR, et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs[J]. J Orthop Res, 2016, 34(8):1289-1306.
- [2] Park JB, Byun CH, Park EY. Rat notochordal cells undergo premature stress-induced senescence by high glucose[J]. Asian Spine J, 2015, 9(4):495-502.
- [3] Park JS, Park JB, Park IJ, et al. Accelerated premature stress-induced senescence of young annulus fibrosus cells of rats by high glucose-induced oxidative stress[J]. Int Orthop, 2014, 38(6):1311-1320.
- [4] 陈江波, 潘希敏, 陈应明, 等. 磁共振 T2 mapping 和 T1 ρ 成像研究群养成年恒河猴腰椎间盘的退变过程[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(3):418-422.
- [5] Battie MC, Videman T. Lumbar disc degeneration; epidemiology and genetics[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(2):3-9.
- [6] 王伟, 方军, 赵光宗, 等. 拉啞莫德灌胃对大鼠腰椎间盘突出退变的治疗作用[J]. 山东医药, 2017, 57(2):45-47.
- [7] Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain[J]. Lancet, 1999, 354(9178):581-585.
- [8] Suzuki S, Fujita N, Hosogane N, et al. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration[J]. Arthritis Research & Therapy, 2015, 17(1):316.
- [9] Jay Lipson S, Muir H. Experimental intervertebral disc degeneration. morphologic and proteoglycan changes over time[J]. Arthritis & Rheumatology, 1981, 24(1):12-21.
- [10] 赵光宗, 刘瑶, 方军, 等. 椎间盘退变大鼠模型中 HIF-1 α 因子水平变化探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(2):120-123.
- [11] Natarajan RN, Andersson GB. Lumbar disc degeneration is an equally important risk factor as lumbar fusion for causing adjacent segment disc disease? [J]. Journal of the Orthopaedic Research Society, 2017, 35(1):123.
- [12] 陈杰, 李浩鹏. 力学载荷与椎间盘退变关系的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2014, 24(9):856-859.
- [13] 张秀兰, 张挽时, 钱勇, 等. 3.0T 磁共振 T1 ρ 成像技术评估无症状飞行员早期椎间盘退变的初步研究[J]. 中华航空航天医学杂志, 2016, 27(3):190-195.
- [14] 何升华, 孙志涛, 马笃军, 等. 经皮椎间孔镜 YESS 与 TESSYS 技术结合治疗多节段腰椎间盘突出症[J]. 临床骨科杂志, 2015, 18(4):398-401.
- [15] Benneker LM, Heini PF, Anderson SE, et al. Correlation of radiographic and MRI parameters to morphological and biochemical assessment of intervertebral disc degeneration [J]. European Spine Journal, 2005, 14(1):27-35.
- [16] 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]. Pharmacological Research, 2017, 117:357-369.
- [17] 胡绪江, 邵增务. 外源性肿瘤坏死因子- α 对腰椎间盘突出影响的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16(7):541-544.
- [18] 裴洪, 廖全明. GLUT-1 在人类腰椎间盘中表达及研究意义[J]. 中国骨与关节杂志, 2012, 1(6):639-643.
- [19] 朱勋兵, 张仲传, 张井泉, 等. HIF-1 α 和 GLUT-1 在人体退变腰椎间盘中的表达及意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(9):1163-1167.
- [20] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975, 72(9):3666-3670.
- [21] Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease[J]. Journal of Pathology, 2008, 214(2):149-160.
- [22] Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1):49-62.
- [23] Park SH, Parkmin KH, Chen J, et al. TNF induces endotoxin tolerance mediated by GSK3 in macrophages [J]. Nature Immunology, 2011, 12(7):607-615.
- [24] Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2011, 41(12):1361-1366.
- [25] 凌龙, 赵玉鸣, 葛立宏. 不同炎症状态下犬年轻恒牙牙髓干细胞增殖及成骨分化能力的改变[J]. 北京大学学报:医学版, 2016, 48(5):878-883.
- [26] Gao H, Danzi MC, Choi CS, et al. Opposing functions of microglial and macrophagic TNFR2 in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Cell Rep, 2017, 18(1):198-212.
- [27] Aaltonen KJ, Ylikyla S, Tuulikki J, et al. Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(5):725-735.
- [28] Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of TNF α and IL-17 as therapeutic opportunity for treatment in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody[J]. Arthritis & Rheumatology, 2014, 67(1):51-62.
- [29] Alkhatib B, Rosenzweig DH, Krock E, et al. Acute mechanical injury of the human intervertebral disc: link to degeneration and pain[J]. European Cells & Materials, 2014, 28:98-111.
- [30] Ollerios ML, Guler R, Corazza N, et al. Transmembrane TNF induces an efficient cell-mediated immunity and resistance to Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin infection in the absence of secreted TNF and lymphotoxin- α [J]. J Immunol, 2002, 168(7):3394-401.
- [31] Nagano K, Alles N, Mian AH, et al. The tumor necrosis

- factor type 2 receptor plays a protective role in tumor necrosis factor- α -induced bone resorption lacunae on mouse calvariae[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2011, 29(6): 671.
- [32] 黄璟, 周毅. 肿瘤坏死因子 α 及其抑制剂的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, 42(1): 63-68.
- [33] Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects[J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 2.
- [34] Koenders MI, Marijnissen RJ, Devesa I, et al. Tumor necrosis factor-interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1 β , and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis: rationale for combination treatment during arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2329-2339.
- [35] Lee A, Qiao Y, Grigoriev G, et al. Tumor Necrosis Factor α Induces Sustained Signaling and a Prolonged and Unremitting Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(4): 928.
- [36] 刘创建, 王增立, 王丹, 等. 突出腰椎间盘突出组织中 IL-1、TNF- α 的表达与病程的相关性[J]. *河北医科大学学报*, 2009, 30(10): 1017-1020.
- [37] 姜宏, 刘锦涛, 惠华, 等. 破裂型椎间盘突出动物模型重吸收过程中自身免疫反应的研究[J]. *颈腰痛杂志*, 2009, 30(1): 21-23.
- [38] Igarashi, Tamaki, Kikuchi, et al. Exogenous tumor necrosis factor- α mimics nucleus pulposus-induced neuropathology: molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats[J]. *Spine*, 2000, 25(23): 2975-2980.
- [39] Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, et al. Production of cytokines by chondrocytes and its role in proteoglycan degradation[J]. *Journal of Rheumatology Supplement*, 1991, 27(1): 89.
- [40] Szondy Z, Pallai A. Transmembrane TNF- α reverse signaling leading to TGF- β production is selectively activated by TNF targeting molecules: Therapeutic implications[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 124-132.
- [41] 安志辉, 丁文元, 张剑刚, 等. 退变性腰椎侧凸 TNF- α 基因多态性和蛋白表达水平的相关研究[J]. *中国骨与关节杂志*, 2012, 1(4): 381-387.
- [42] 王亮, 张照宏. 趋化因子 CXCL10 (IP-10)、MMP-1 及 TNF- α 与腰椎间盘突出症的相关性研究[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2015, 37(6): 445-447.
- [43] 仇湘中, 蒋盛昶, 张信成, 等. 补肝肾腰方治疗腰椎间盘突出症疗效及对血清 TNF- α 的影响[J]. *中医药导报*, 2015, 21(14): 35-37.
- [44] 何福超, 杨德强, 薛凌霞, 等. 射频热凝联合中医疗法治疗腰椎间盘突出对患者血清 IL-1 β 、MMP-3 及 TNF- α 水平的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(10A): 147-148.
- [45] Song H, Luo Y, Wang W, et al. Effects of alendronate on lumbar intervertebral disc degeneration with bone loss in ovariectomized rats[J]. *Journal of the North American Spine Society*, 2017.
- [46] 王建, 姜萍. Th 细胞在类风湿关节炎发病作用的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(2): 263-266.
- [47] 薛立伟, 张君, 王旭霞, 等. 肿瘤坏死因子- α 对大鼠成骨细胞生长影响的实验研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2009, 27(4): 378-380.
- [48] Bianchi K, Meier P. A tangled web of ubiquitin chains: breaking news in TNF-R1 signaling[J]. *Molecular Cell*, 2009, 36(5): 736-742.
- [49] Martinezcalatrava MJ, Prietopotin I, Romanblas JA, et al. RANKL synthesized by articular chondrocytes contributes to juxta-articular bone loss in chronic arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14(3): R149.
- [50] Vijayan V, Khandelwal M, Mangani K, et al. Homocysteine alters the osteoprotegerin/RANKL system in the osteoblast to promote bone loss: pivotal role of the redox regulator forkhead O1[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, 61(4): 72.
- [51] Yu H, Herbert BA, Valerio M, et al. FTY720 inhibited proinflammatory cytokine release and osteoclastogenesis induced by aggregatibacter actinomycetemcomitans [J]. *Lipids in Health & Disease*, 2015, 14(1): 66.
- [52] 朱书涛, 刘洋, 张明辉, 等. 去卵巢大鼠骨组织中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 及白细胞介素 6 水平与骨质疏松的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(15): 2206-2211.
- [53] Wu X, Song Y, Liu W, et al. IAPP modulates cellular autophagy, apoptosis, and extracellular matrix metabolism in human intervertebral disc cells[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 16107.
- [54] Purmessur D, Walter BA, Roughley PJ, et al. A role for TNF α in intervertebral disc degeneration: a non-recoverable catabolic shift [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2013, 433(1): 151.
- [55] Haro H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment[J]. *Journal of Orthopaedic Science*, 2014, 19(4): 515.
- [56] Ohba T, Haro H, Ando T, et al. TNF- α -induced NF- κ B signaling reverses age-related declines in VEGF induction and angiogenic activity in intervertebral disc tissues[J]. *Journal of the Orthopaedic Research Society*, 2009, 27(2): 229.
- [57] 李晓春, 姜宏, 刘锦涛, 等. TNF- α 抑制剂对破裂型腰椎间盘突出重吸收影响的实验研究[J]. *颈腰痛杂志*, 2011, 32(4): 264-267.
- [58] Sinclair SM, Shamji MF, Chen J, et al. Attenuation of inflammatory events in human intervertebral disc cells with a tumor necrosis factor antagonist[J]. *Spine*, 2011, 36(15): 1190-1196.
- [59] 王海莹, 丁文元. 肿瘤坏死因子- α 在椎间盘细胞凋亡中的作用[J]. *脊柱外科杂志*, 2015, 13(1): 56-59.

(收稿日期: 2017-04-13)