

# 细胞自噬与椎间盘退变关系的研究进展

沈学强<sup>1</sup> 姜宏<sup>2</sup>

[关键词] 细胞自噬;椎间盘退变;综述

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2017)08-0077-03

细胞自噬(Autophagy)是广泛存在于真核细胞内、由特定基因所调控的一种进化上相对保守的溶酶体依赖性降解途径。以自噬体的出现为标志,以双层膜结构包裹部分胞质和细胞器的自噬体为判断指标,是异常蛋白质、受损细胞器、外源性微生物的溶酶体依赖性降解途径<sup>[1]</sup>。

腰椎间盘突出性变(Intervertebral Disc Degeneration,IDD)被认为是下腰痛的重要原因。炎症因子、氧化应激、生物应力及营养障碍被认为是导致 IDD 的因素<sup>[2]</sup>。自噬作为生物学领域里的研究热点,被认为参与了多种退变性疾病的发生与发展。目前认为,自噬在椎间盘细胞的修复、退变、死亡中具有重要的作用<sup>[3-5]</sup>。

## 1 自噬的分类及发生过程

根据底物分子运送至溶酶体方式的不同,可以将自噬分为巨自噬(Macroautophagy),微自噬(Microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(Chaperone-Mediated Autophagy,CMA)等 3 种<sup>[6]</sup>。在包括椎间盘退变在内的多种疾病发生发展过程中,巨自噬的作用最为重要。巨自噬是指由内质网来源的膜包裹降解物,形成自噬体后与溶酶体融合从而降解物质的过程,降解物多为小分子物质,分解释放后可循环利用<sup>[7]</sup>。目前对巨自噬的研究最为深入,因此通常所说的“细胞自噬”或者“自噬”主要是指巨自噬。

经典的自噬形成是一个多步骤的过程,包括自噬诱导、囊泡成核、囊泡延伸、自噬体形成和自噬溶酶体形成等 5 个阶段。随后,溶酶体将其内包裹的细胞内物质和自噬体本身降解<sup>[8,9]</sup>。

自噬过程的发生发展受多条信号途径调节,主要包括 mTOR 依赖性途径和非 mTOR 依赖性途径。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin,mTOR)是细胞营养状态的感受器。目前普遍认为,在细胞在饥饿、内质网应激、病原体感染等应激条件下 mTOR 活性受到抑制从而激活自噬,这是细胞自噬调节的重要途径<sup>[10,11]</sup>。此外,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平和

G 蛋白偶联受体(G Protein Coupled Receptor, GPCR)可调节 mTOR 非依赖性途径,其过程与下调游离 Beclin-1 水平从而抑制自噬有关。

## 2 椎间盘退变过程中的自噬与凋亡

Gruber 等<sup>[12]</sup>通过细胞凋亡检测,首先发现退变的椎间盘中有很大一部分椎间盘细胞经历着程序性细胞死亡(Programmed Cell Death,PCD)。细胞死亡机制主要包括细胞凋亡和自噬。细胞凋亡,即 PCD I 型,是椎间盘细胞死亡的重要类型,具有染色体集中、细胞皱缩、DNA 降解、凋亡小体形成、依赖半胱天冬酶等特征,在退变过程中起了至关重要的作用。细胞自噬,即 PCD II 型,一种程序性细胞死亡的非凋亡死亡类型,被认为参与了多种病理生理过程。相关研究表明,自噬与凋亡之间存在复杂的作用关系,共同参与了椎间盘退变的过程。

### 2.1 椎间盘细胞凋亡的因素

目前认为,凋亡导致椎间盘细胞数量的丢失是引起椎间盘退变的重要因素。Ding 等<sup>[13]</sup>研究表明压力负载可以诱导髓核细胞发生凋亡,其过程呈时间相关性,其结果可以导致椎间盘退变。Haschtmann 等<sup>[14]</sup>发现终板爆裂性椎体骨折可以导致椎间盘退变,其过程可能与骨折导致髓核细胞发生凋亡有关。

椎间盘承受的异常机械载荷被认为是导致椎间盘细胞凋亡的始动因素,在凋亡过程中产生重要作用。一般认为椎间盘的代谢过程受应力负荷的影响,异常的机械负荷可以影响椎间盘细胞的代谢过程,导致细胞凋亡率的增加,促使椎间盘发生退变。Walsh 等<sup>[15]</sup>发现鼠尾椎间盘细胞的凋亡受局部载荷的影响,高压强、低频率的动态载荷可以导致椎间盘细胞凋亡率显著增加。相反,实验表明过低的机械负荷也会导致椎间盘细胞退变的发生。Cornelis 体外培养成年山羊腰椎间盘组织,在生理负荷、无负荷、低负荷条件下分组观察,结果显示:无负荷及低负荷条件下培养的椎间盘组织细胞表现出退变迹象<sup>[16]</sup>。此外,椎间盘细胞凋亡的诱导因素包括高龄、营养代谢障碍<sup>[17]</sup>、高血糖<sup>[18]</sup>、炎性细胞因子刺激<sup>[19]</sup>等方面。

### 2.2 自噬对凋亡的抑制作用

自噬作为细胞死亡的另一种类型,在一定条件下

<sup>1</sup> 南京中医药大学(南京,210046)

<sup>2</sup> 江苏苏州市中医医院

对凋亡具有抑制作用。陈金东<sup>[20]</sup>认为自噬抑制凋亡的一个主要机制是线粒体自噬,凋亡过程开启时相关自噬激活因子会被激活,启动自噬过程对受损的线粒体进行降解,防止细胞凋亡。此外,Caspase-8 蛋白酶可以被自噬通过 p62 蛋白降解,从而实现对凋亡过程的抑制<sup>[21]</sup>。

椎间盘退变过程中自噬对凋亡的抑制作用有助于保护椎间盘细胞,从而改善整个退变过程。Jiang 等<sup>[22]</sup>研究表明,SIRT1(Silent Information Regulation 2 Homolog-1)可以通过上调自噬抑制凋亡过程,从而对退变髓核细胞产生保护作用。近期的一项研究也得出了相似结果,Miyazaki 等<sup>[23]</sup>研究显示,在营养剥夺条件下 SIRT1 可以通过诱导自噬从而抑制人类髓核细胞凋亡。这些研究可以表明,椎间盘细胞的过度凋亡是导致椎间盘发生退变的一个重要因素,然而在一定条件下自噬可以对凋亡产生抑制作用,保护椎间盘细胞,其结果对于改善椎间盘退变进程具有积极意义。这将有助于发展新的治疗方法治疗椎间盘退变性疾病。

### 3 自噬对椎间盘退变的影响

相关研究认为,自噬在糖尿病、脑缺血损伤、肿瘤等疾病中具有“双刃剑”现象<sup>[24-26]</sup>。一方面正常机体存在基础水平的自噬现象,这对于细胞自身的更新与修复具有重要意义;另一方面过度的自噬可导致细胞死亡,且其过程与凋亡相互关联。Zhang 等<sup>[27]</sup>认为,自噬作为一种稳态机制,虽然基础的自噬水平具有保护作用,但是功能障碍自噬常常与许多退变性疾病有关,包括椎间盘退变。因此,自噬在椎间盘退变过程中所扮演的角色存在争议与不确定性。

#### 3.1 自噬对椎间盘退变的抑制作用

目前认为,一定程度的自噬在椎间盘退变等退变性疾病中对机体具有保护作用。江立波等<sup>[28]</sup>成功培养出 SD 大鼠髓核细胞后用 EBSS 平衡盐饥饿髓核细胞,通过对照组对比发现,饥饿可以诱导大鼠椎间盘髓核细胞发生自噬,3-MA 能抑制自噬发生,自噬对饥饿环境下的髓核细胞具有一定的保护作用。郑旭浩等<sup>[29]</sup>研究表明,链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病可加速大鼠椎间盘发生退变,并且 LC3 II /LC3 I 和 beclin-1 等自噬指标表达量增加,提示自噬可能是椎间盘髓核细胞针对糖尿病应激时发生的自我保护反应,自噬在糖尿病椎间盘髓核组织中发挥保护作用。

缺氧诱导因子(Hypoxia-Inducible Factors, HIFs)是一类介导哺乳动物细胞内低氧反应的核转录复合体,能够调节髓核细胞的生物学功能。低氧条件下,HIF 在髓核细胞能量代谢中发挥积极作用,一方面能够激活糖类物质摄取,促进糖酵解过程;另一方面,HIF 通过抑制线粒体活性来控制氧耗,从而使椎间盘组织更好的适应低氧环境,减少退变的发生。目前相关研究表明,凋亡与自噬参与了 HIF 介导的椎间盘组织保护过程。Zeng 等<sup>[30]</sup>研究发现,HIF-1 $\alpha$  可促进半乳糖凝集素-3(Galectin-3, Gal-3)表达,而 Gal-3

能够抑制 FasI 介导的鼠腰椎间盘髓核细胞的凋亡进程,由此认为 HIF-1 可以通过抑制髓核细胞的凋亡从而减缓椎间盘退变的进程。此外,Bohensky 等<sup>[31]</sup>研究发现,HIF-1 对软骨细胞的凋亡与自噬同时具有调控作用,通过调节自噬相关蛋白如 Beclin-1 和 LC3 的表达来抑制凋亡,但是持续的自噬又将促进细胞死亡。结果表明,虽然 HIF 对自噬的调控作用有待于进一步研究,但是通过调节自噬从而促进 HIF 介导的椎间盘组织保护过程,有助于为椎间盘退变性疾病的治疗开辟新思路。

软骨终板营养途径障碍可以导致椎间盘退变的发生,此过程可能与基础水平自噬下降有关。细胞自噬对于改善软骨终板营养途径障碍导致的椎间盘退变具有积极意义。涂承东<sup>[32]</sup>根据研究表明,随着年龄的增长,兔终板软骨细胞的 MDC 染色显示细胞内的自噬泡数量减少,LC3-I 基本不变,LC3-II 蛋白逐渐减低,证明了随着年龄的增长,兔椎间盘终板软骨细胞自噬活性逐渐减弱,终板软骨细胞发生退变,而这有可能导致软骨终板营养途径的障碍而进一步引起椎间盘组织发生退变。软骨终板钙化会导致椎间盘的营养途径遭到破坏,营养传递出现障碍,导致椎间盘细胞组织功能的紊乱从而诱导椎间盘退变现象的发生。俞云飞<sup>[33]</sup>通过力学诱导大鼠腰椎的终板软骨细胞钙化,探讨在间断周期性牵张力体外条件下,自噬在终板软骨细胞钙化过程中的变化及意义。结果显示,间歇循环张力可以诱导终板软骨细胞钙化及抑制自噬的表达水平,从而导致椎间盘退变的发生,而通过雷帕霉素上调自噬水平可以部分抑制细胞的钙化现象,对减缓力学诱导的椎间盘退变具有积极意义。

此外,长时间的应力作用也可以导致椎间盘退变的发生。陈江伟<sup>[34]</sup>通过研究发现腰椎动静力失稳术后 9 个月可导致大鼠腰椎间盘发生重度退变,而且退变的大鼠椎间盘组织自噬水平与正常椎间盘组织相比明显下降,凋亡水平显著提升。因此认为,自噬水平的下降或失代偿是导致椎间盘细胞凋亡以及椎间盘组织退变的原因,提高自噬水平可能有利于减缓椎间盘组织退变的进程。

#### 3.2 自噬对椎间盘退变的促进作用

压力被认为是导致椎间盘退变的重要因素,其对椎间盘细胞的作用包括刺激炎性介质分泌、诱发髓核细胞死亡、改变椎间盘静水压、改变金属蛋白酶(MMPs)与金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)平衡等方面。相关研究认为自噬参与了压力诱导的椎间盘组织退变。程尼涛<sup>[35]</sup>通过压力培养装置体外培养大鼠纤维环细胞,采用 Western Blot 检测细胞内自噬相关蛋白的表达来反应自噬水平,采用 JC-1 荧光染色,流式细胞仪检测线粒体膜电位去极化水平反映线粒体损伤程度。结果显示随着加压培养时间的延长(0~48 h),自噬相关蛋白的表达水平越高,JC-1 荧光染色示红光百分比越低,表明随着加压时间增加,线粒体损伤加重,细胞自噬水平上升。得出结论:压力促进鼠纤维环

细胞线粒体损伤应激,细胞死亡率及细胞自噬水平增加,参与椎间盘退变的形成;压力应激导致纤维环细胞发生自噬及自噬性细胞死亡可能由线粒体损伤应激介导。此外,有一项关于自噬参与压力诱导的大鼠髓核细胞损伤的实验研究也得出了相似的结论,不同点在于作者通过体外培养髓核细胞进一步探讨了压力诱导髓核细胞自噬与凋亡的关系,结果显示压力应激条件下自噬与凋亡均参与髓核细胞损伤,且在压力诱导髓核细胞损伤过程中自噬与凋亡是紧密相关的,抑制自噬可以促进髓核细胞凋亡发生,抑制凋亡可促进髓核细胞自噬发生<sup>[36]</sup>。

氧化应激、局部乳酸堆积可以导致椎间盘细胞发生退变,而细胞自噬在此过程中可能发挥着重要作用。陈江伟<sup>[34]</sup>通过应用  $H_2O_2$  模拟氧化应激状态检测髓核细胞的自噬、凋亡状态,并通过检测 MAPKs 信号通路(ERK,JNK,p38)的激活来探索自噬激活的信号通路。得出结论:氧化应激通过线粒体凋亡途径诱导髓核细胞死亡,同时氧化应激可以通过激活 ERK 信号通路诱导髓核细胞自噬的发生,氧化应激引起的髓核细胞凋亡部分依赖于自噬的激活,抑制自噬可减少氧化应激引起的细胞凋亡。Wu 等<sup>[37]</sup>研究显示,一定量的乳酸会抑制 NP 细胞的增殖,并且通过透射电子显微镜检测自噬相关蛋白 Beclin-1,LC3 及 p62,证实了乳酸诱导了 NP 细胞自噬的产生。因此,乳酸堆积导致椎间盘细胞发生退变可能是通过自噬过程导致的。

此外,自噬作为程序性细胞死亡的一种类型,在某些条件下,由于自噬的过度发生以及某些调节因子的作用,自噬将诱导细胞发生 II 型程序性死亡。研究表明,过度的压力刺激可以导致大鼠髓核细胞发生自噬性细胞死亡,引起椎间盘组织的退变<sup>[38]</sup>。也有研究认为自噬可能是糖尿病大鼠 NP 细胞产生改变的一种反应机制,可能是糖尿病加重椎间盘退变的机制<sup>[39]</sup>。

尽管自噬在椎间盘退变等退变性疾病中所扮演的角色具有不确定性,但是越来越多的研究证明自噬在本病的发生发展过程中具有重要意义。目前的临床治疗方法无法从根本上改变椎间盘退变的进程,对自噬过程及其分子机制、作用靶点的进一步研究,有助于阐明自噬与椎间盘退变的关系。调节细胞自噬从而治疗椎间盘退变可能是未来的一种有效途径。

## 参考文献

- [1] 张茂娜,汤志杰,陈莉.自噬-凋亡通路在肿瘤靶向治疗中的意义[J].肿瘤学杂志,2014,20(5):413-418.
- [2] 涂承东.兔龄增长与兔椎间盘终板软骨细胞自噬活性变化的相关性[D].芜湖:皖南医学院,2014:42-52.
- [3] Xu G, Mei Q, Zhou D, et al. Vitamin D receptor gene and aggrecan gene polymorphisms and the risk of intervertebral disc degeneration-a meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(11):e50243.
- [4] Ding F, Shao ZW, Xiong LM. Cell death in intervertebral disc degeneration[J]. Apoptosis, 2013, 18(7):85.
- [5] 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):89.
- [6] Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research[J]. Cell, 2010, 140(3):313-326.
- [7] Petibone DM, Majeed W, Casciano DA. Autophagy function and its relationship to pathology, clinical applications, drug metabolism and toxicity[J]. J Appl Toxicol, 2017, 37(1):23-37.
- [8] Levy JM, Thorburn A. Targeting autophagy during cancer therapy to improve clinical outcomes[J]. Pharmacol Ther, 2011, 131(1):130-141.
- [9] Jiang P, Mizushima N. Autophagy and human diseases [J]. Cell Res, 2014, 24(1):69-79.
- [10] Mehrpou M, Esclatine A, Beau I, et al. Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells[J]. Cell Res, 2010, 20(7):748-762.
- [11] Wang RC, Levine B. Autophagy in cellular growth control [J]. FEBS Lett, 2010, 584(7):1417-1426.
- [12] Gruber HE, Hanley EN Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1998, 23(7):751-757.
- [13] Ding F, Shao ZW, Yang SH, et al. Role of mitochondrial pathway in compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells[J]. Apoptosis, 2012, 17(6):579-590.
- [14] Haschtmann D, Stoyanov JV, Gedet P, et al. Vertebral endplate trauma induces disc cell apoptosis and promotes organ degeneration in vitro[J]. Eur Spine J, 2008, 17(2):289-299.
- [15] Walsh AJ, Lotz JC. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading[J]. J Biomech, 2004, 37(3):329-337.
- [16] Paul CP, Zuiderbaan HA, Zandieh Doulabi B, et al. Loading conditions preserve biological and mechanical properties of caprine lumbar intervertebral discs in ex vivo culture[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33147.
- [17] Jackson AR, Huang CY, Gu WY. Effect of endplate calcification and mechanical deformation on the distribution of glucose in intervertebral disc: a 3D finite element study [J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2011, 14(2):195-204.
- [18] 杜丰,银和平.糖尿病与椎间盘退变:对其结构、细胞凋亡、终板供血及细胞外基质的影响[J].中国组织工程研究, 2015, 19(33):5378-5382.
- [19] Denda H, Kimura S, Yamazaki A, et al. Clinical significance of cerebrospinal fluid nitric oxide concentrations in degenerative cervical and lumbar diseases[J]. Eur Spine J, 2011, 20(4):604-611.
- [20] 陈金东.细胞自噬与细胞凋亡在细胞中的作用[J].遵义医学院学报, 2016, 39(3):217-222.
- [21] Jin Z, Li Y, Pitti R, et al. Cullin3-based polyubiquitination and p62-dependent aggregation of caspase-8 mediate extrinsic apoptosis signaling[J]. Cell, 2009, 15(4):35-721.
- [22] Jiang W, Zhang X, Hao J, et al. SIRT1 protects against apoptosis by promoting autophagy in degenerative human disc nucleus pulposus cells[J]. Sci Rep, 2014, 4:7456.

- [13] 鲁玉来,蔡钦林.腰椎间盘突出症[M].北京:人民军医出版社,2001:295-296.
- [14] 吕宏乐,刘全喜,翁习生,等.后路显微内窥镜手术治疗腰椎间盘突出症[J].中华骨科杂志,2004,24(4):249-253.
- [15] 周跃,李长青,王建,等.经皮椎间孔镜治疗极外侧型腰椎间盘突出症的临床效果评价[J].中华创伤杂志,2009,25(8):698-704.
- [16] 陈仲强,党耕町.椎间孔与椎间孔外腰椎间盘突出症的分类及治疗[J].中华外科杂志,1997,35(4):226-228.
- [17] 谭健,李平元,欧军,等.椎间孔镜技术治疗极外侧型腰椎间盘突出症的近期疗效观察[J].中国内镜杂志,2015,21(4):417-420.
- [18] 毛松伟.磁共振成像和CT应用于极外侧型腰椎间盘突出症的诊断价值比较[J].实用医技杂志,2017,24(1):17-19.
- [19] 王忠明,杨宏涛.CT与MRI在极外侧型腰椎间盘突出症中的诊断价值分析[J].临床和实验医学杂志,2016,15(20):2055-2057.
- [20] 王清和,尹祖昌,刘璞,等.CT薄层扫描与肌电图在极外侧腰椎间盘突出症诊断中的价值[J].河北医药,2015,31(15):2312-2315.
- [21] 王茂源,谢瑞莲,刘午阳.极外侧型腰椎间盘突出症的椎间孔镜治疗[J].中国现代医生,2008,46(36):80-81.
- [22] Epstein NE. Different surgical approaches to far lateral lumbar disc herniations[J]. J Spinal Disord, 1995, 8(5): 383-394.
- [23] Kawaguchi Y, Matsui H, Tsuji H. Back muscle injury after posterior lumbar spine surgery: a histologic and enzymatic analysis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1996, 21(8): 941-944.
- [24] Gejo R, Matsui H, Kawaguchi Y, et al. Serial changes in truck muscle performance after posterior lumbar surgery [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1999, 24(10): 1023-1028.
- [25] Kim DY, Lee SH, Chung SK, et al. Comparison of multifidus muscle atrophy and trunk extension muscle strength: percutaneous versus open pedicle screw fixation[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 23: 406-411.
- [26] Lejeune JP, Hladky JP, Cotten A, et al. Foraminal lumbar disc herniation: experience with 83 patients [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1994, 19(17): 1905-1908.
- [27] Kunogi J, Hasue M. Diagnosis and operative treatment of intraforaminal and extraforaminal nerve root compression [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1991, 16(11): 1312-1320.
- [28] 张同会,徐峰,蔡贤华,等.经皮椎间孔镜治疗高位腰椎间盘突出症的临床研究[J].华南国防医学杂志,2016,30(2):92-95.
- [29] 李强.经皮椎间孔镜治疗老年性腰椎管狭窄症疗效观察[J].中国卫生标准管理,2016,7(14):52-53.
- [30] 李星晨,周红刚,马海军,等.脊柱内窥镜下治疗极外侧型腰椎间盘突出症的临床疗效探讨[J].骨科,2016,7(1):13-16.
- [31] 吴军,谢水华,唐清美,等.椎间孔镜微创手术治疗腰椎间盘突出感染患者的疗效分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(19):4494-4496.
- [32] 方春养,李宏杰.重症极外侧型腰椎间盘突出症患者的椎间孔镜下手术效果[J].健康研究,2016,36(6):679-680.
- [33] 段丽群,张文志,刘鹏飞,等.经皮椎间孔镜技术治疗极外侧型腰椎间盘突出症[J].颈腰痛杂志,2016,37(3):214-218.
- [34] 梁慧,马克,马殿栋.椎间孔镜微创治疗极外侧型腰椎间盘突出症的体会[J].中国实用医药,2016,11(32):24-26.

(收稿日期:2017-02-11)

(上接第79页)

- [23] Miyazaki S, Kakutani K, Yurube T, et al. Cell death in intervertebral disc degeneration [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 253.
- [24] 李巍巍,王群,郭安臣,等.自噬——脑缺血损伤中的双刃剑[J].中国卒中杂志,2015,10(4):320-325.
- [25] 朱丽波,李艳波.一把双刃剑——自噬对糖尿病和胰岛β细胞的影响[J].中国糖尿病杂志,2013,21(3):200-203.
- [26] 占贞贞,陈祥,张赞恺,等.自噬及其作用的相对性[J].第二军医大学学报,2016,37(10):1189-1194.
- [27] Zhang SJ, Yang W, Wang C, et al. Autophagy: A double-edged sword in intervertebral disk degeneration [J]. Clin Chim Acta, 2016, 457: 27-35.
- [28] 江立波,张小磊,徐华梓,等.细胞自噬对饥饿环境下椎间盘髓核细胞的保护作用[J].中国病理生理杂志,2012,28(7):1302-1307.
- [29] 郑旭浩,张小磊,江立波,等.细胞自噬在糖尿病大鼠椎间盘退变中的作用[J].中国病理生理杂志,2013,29(11):2011-2016.
- [30] Zeng Y, Danielson KG, Albert TJ, et al. HIF-1 alpha is a regulator of galectin-3 expression in the intervertebral disc [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(12): 1851-1861.
- [31] Bohensky J, Terkhorn SP, Freeman TA, et al. Regulation of autophagy in human and murine cartilage: hypoxia-inducible factor 2 suppresses chondrocyte autophagy [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5): 1406-1415.
- [32] 涂承东.兔龄增长与兔椎间盘终板软骨细胞自噬活性变化的相关性[D].芜湖:皖南医学院,2014:1-3.
- [33] 俞云飞.自噬对张力诱导终板软骨细胞钙化的影响研究[D].芜湖:皖南医学院,2014:1-7.
- [34] 陈江伟.自噬在椎间盘退变中的作用及机制研究[D].上海:上海交通大学,2014.
- [35] 程尼涛.压力对大鼠纤维环细胞自噬与线粒体损伤应激的影响[D].武汉:华中科技大学,2013:21-47.
- [36] 马凯歌.自噬参与压力诱导的髓核细胞损伤及其机制研究[D].武汉:华中科技大学,2014:11-45.
- [37] Wu W, Zhang X, Hu X, et al. Lactate down-regulates matrix synthesis and promotes apoptosis and autophagy in rat nucleus pulposus cells [J]. J Orthop Res, 2014, 32(2): 61-253.
- [38] Ma KG, Shao ZW, Yang SH, et al. Autophagy is activated in compression-induced cell degeneration and is mediated by reactive oxygen species in nucleus pulposus cells exposed to compression [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(12): 2030-2038.
- [39] Jiang L, Zhang X, Zheng X, et al. Apoptosis, senescence, and autophagy in rat nucleus pulposus cells: Implications for diabetic intervertebral disc degeneration [J]. J Orthop Res, 2013, 31(5): 692-702.

(收稿日期:2016-02-05)