

椎间盘退变信号通路的研究进展

张嘉军, 刘 勇*, 许德荣, 郭建伟

青岛大学, 山东 青岛

Email: xintongjiajun@126.com, *qdfyly@163.com

收稿日期: 2020年9月30日; 录用日期: 2020年10月18日; 发布日期: 2020年10月22日

摘 要

椎间盘退变是引起腰痛的诸多要素中的主要因素之一, 其退变是一个细胞分子损伤长时间积累的过程, 该过程破坏了组织细胞内的稳态, 最终造成生理功能的衰退。椎间盘退变的机制还未被完全阐明。在椎间盘退变的过程中, 信号通路发挥着十分重要的作用, 其中包括MAPK、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、Notch、PI3K/Akt等多种信号通路的改变, 这些信号通路又相互交叉作用形成了一个错综复杂的信号通路网络, 共同参与椎间盘退变的调控。随着对细胞信号通路研究的深入, 椎间盘退变的原因将进一步被阐明, 同时为其临床治疗提供新的思路。现将最近几年来椎间盘退变信号通路的研究进展综述如下。

关键词

椎间盘, 退变, 信号通路

Research Progress of the Signal Pathway of Intervertebral Disc Degeneration

Jiajun Zhang, Yong Liu*, Derong Xu, Jianwei Guo

Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: xintongjiajun@126.com, *qdfyly@163.com

Received: Sep. 30th, 2020; accepted: Oct. 18th, 2020; published: Oct. 22nd, 2020

Abstract

Intervertebral disc degeneration is one of the main factors that cause low back pain. Its degeneration is a process of long-term accumulation of cellular and molecular damage, which destroys the homeostasis of tissue cells and ultimately leads to the decline of physiological functions. The me-

*通讯作者。

chanism of disc degeneration has not been fully elucidated. In the process of intervertebral disc degeneration, signal pathways play a very important role, including changes in many signal pathways such as MAPK, Wnt/ β -catenin, NF- κ B, Notch, PI3K/Akt, and these signal pathways cross each other. The role forms an intricate network of signaling pathways, which jointly participate in the regulation of intervertebral disc degeneration. With the in-depth research on cell signaling pathways, the causes of intervertebral disc degeneration will be further clarified, and at the same time provide new ideas for its clinical treatment. The research progress of intervertebral disc degeneration signaling pathway in recent years is summarized as follows.

Keywords

Intervertebral Disc, Degeneration, Signaling Pathway

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

椎间盘是脊柱中椎体之间的胶冻样弹性组织,由髓核、纤维环、软骨终板组成,主要发挥着承受和缓冲椎体之间各种应力的作用。随着年龄的增长以及腰椎系统稳定性的降低,椎间盘因负荷不断增大而开始发生退变,当其负荷超过承受极限时,则会导致纤维环破裂及髓核突出。椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration, IDD)是腰痛的主要原因之一,腰痛会导致严重的社会经济负担。深入了解椎间盘退变、组织炎症和疼痛之间复杂而精细的关系,似乎对改进目前被认为无效的治疗方法至关重要。椎间盘退变发生的过程涉及到复杂的病理生理改变,受到诸多因素的调控。细胞内的信号通路是一个复杂而又巨大的网络系统,不同的信号通路之间相互作用,共同完成对细胞的生长、增殖、分化乃至凋亡的调控。到目前为止,虽然对于椎间盘退变的原因已经进行了一系列的探讨和研究,但其退变的具体机制仍不明确。对椎间盘退变中信号通路的具体机制的研究,将进一步加强人们对椎间盘退变性疾病的认识,且有可能从中发现椎间盘退变性疾病的新的治疗方法。

2. MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一种信号蛋白,很多细胞的电生理活动都需要 MAPK 通路的参与,包括对细胞增殖、分化、凋亡的调节以及炎症、肿瘤等疾病的发生,这些过程需要磷酸化转录因子、细胞骨架蛋白以及酶类等的参与,其是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可完成细胞外刺激信号到细胞内反应的转换。MAPK 信号通路被视为调节肌肉骨骼疾病的主要通路,包括骨关节炎、骨质疏松症、肌肉萎缩症和风湿性关节炎[1],椎间盘细胞的细胞外基质代谢和炎症也与椎间盘细胞中 MAPK 信号通路的激活有关。特异性信号通路抑制剂抑制 MAPK 通路,可抑制炎症细胞因子诱导的椎间盘细胞外基质分解代谢的增强[2] [3], MAPK 信号通路主要有细胞外信号调控蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、p38 MAPK、c-Jun N 端激酶(JNK)三条通路[4]。

2.1. ERK 信号通路

ERK 的激活在细胞生存过程中发挥着不可替代的作用,髓核细胞中 ERK 信号通路对椎间盘退变有一定的抑制作用,尤其是在缺氧高渗条件下。在低氧条件下,髓核细胞中的 ERK 信号通路被激活。加入

ERK 信号通路抑制剂后,细胞外基质中胶原含量降低,从而影响细胞在缺氧环境下的生存[5]。ERK 信号通路的激活可导致椎间盘细胞中蛋白多糖的消耗,该通路在抑制炎症诱导的椎间盘细胞分解代谢反应中发挥重要作用。Wang 等[6]研究发现 IGFBP5 的沉默可导致 ERK/MAPK 轴的激活,如 ERK 蛋白含量和磷酸化水平的升高,然而过表达的 IGFBP5 可使 ERK/MAPK 轴失活,从而刺激椎间盘退变大鼠模型中髓核细胞的增殖并抑制其凋亡。Mi 等[7]研究发现 FAF1 通过 ERK 信号通路直接促进髓核细胞增殖。Han 等[8]发现瘦素诱导 ERK1/2 和 STAT3 信号通路的激活,导致软骨终板细胞钙化。Sun 等[9]指出 miR-181a 的上调通过抑制椎间盘退变小鼠的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)使 ERK 通路失活,从而保护炎症反应。综上所述,ERK 信号通路参与了椎间盘细胞中诸多反应过程,是椎间盘细胞中不可或缺的部分。

2.2. p38MAPK 信号通路

p38MAPK 是一种分子量为 38kDa 的由 360 个氨基酸残基构成的蛋白。p38 MAPK (丝裂原激活蛋白激酶)信号通路允许细胞接受多种外部信号,并通过产生多种不同的生物效应做出适当反应。p38 可引起体内多种蛋白质的磷酸化,p38 的底物包含涉及不同过程的蛋白激酶、核蛋白、转录因子、染色质重塑的调节剂,其调节过程包括蛋白质的降解和定位,mRNA 的稳定性,内吞作用,细胞凋亡,细胞骨架动力学以及细胞迁移[10]。

在人退变的椎间盘髓核和纤维环中存在 p38MAPK 的异常表达,其表达水平与椎间盘细胞退变的严重程度呈正相关。在椎间盘组织中,主要的促炎细胞因子活化 p38,从而活化降解分子,如 ADAMTs-4、MMP-3 等。p38 MAPK 的激活使椎间盘细胞周期阻滞在 G2/M 期,从而抑制生长因子的促有丝分裂作用。Pang 等[11]发现椎间盘 NP 细胞中的 p38 MAPK 通路在机械应力下被激活,p38MAPK 的抑制作用部分减弱了间歇性应力对 NP 细胞衰老的影响。Krupkova 等[12]研究表明 p38 参与了内质网应激诱导的 IVD 炎症反应。Fu 等[13]发现在一个严重退变的椎间盘中,酸性物质可以显著促进细胞的衰老,而 p38MAPK 信号通路的激活可能参与了这一过程。Xu 等[14]研究发现在受到机械应力的 NP 细胞中,p38 MAPK 通路的活性显著增加。然而,当机械生长因子(MGF)加入培养基后,p38 MAPK 通路的活性明显下降。证明了外源性 MGF 能够抑制在机械负荷下的 NP 细胞的凋亡,并且 p38MAPK 通路参与了这一调节过程。综上所述,p38MAPK 通路参与了椎间盘退变进程中的各个不同方面,各种方式相互作用,共同维持着椎间盘细胞分解/合成代谢的平衡,在减慢椎间盘退变的过程中发挥着重要作用。

2.3. JNKs 信号通路

c-Jun N 端激酶(JNKs)是一种进化保守的丝裂原活化蛋白(MAP)激酶亚群。参与 JNK 通路的新的分子的作用已经被阐明,并且对 JNK 在生存信号、细胞死亡、癌症和糖尿病中的作用有了新的认识。

JNKs 信号通路存在于髓核细胞中,并调控着细胞的生长、分化和凋亡。在椎间盘细胞的物理化学环境中渗透压波动是不可避免的,高渗透压可以激活 JNKs 信号通路,JNKs 的磷酸化增加了髓核细胞的凋亡。Shan 等[15]研究发现 JNK 或 p38 MAPK 通路的抑制减弱了高糖对纤维环(annulus fibrosus, AF)细胞凋亡的影响。总之,高糖通过以葡萄糖浓度依赖的方式调节 JNK 通路和 p38 MAPK 通路,促进了椎间盘 AF 细胞的凋亡。Ni 等[16]研究表明促炎巨噬细胞在某种程度上通过 ERK 和 JNK 信号通路促进了髓核细胞的退行性变,提示抑制这些通路可能是 IVD 退行性变的一种潜在的治疗方法。Wang 等[17]研究表明,血清剥夺通过降低细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)组分的表达、增加 ECM 降解酶(MMPs)的表达来影响 ECM 的代谢,缺氧可通过增加 ECM 基因的表达和降低 MMP 的表达来减少血清缺氧诱导的基质降解,JNK 和 NF- κ B 信号通路是参与这些过程的主要途径,通过对 ECM 的影响来对椎间盘退变起作用。

综上所述, JNK 信号通路在椎间盘的退变过程中起重要作用。

3. Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 蛋白家族控制着广泛的生物过程, 包括胚胎发育、组织形成、细胞自我更新、增殖和分化等生理以及肿瘤发生等病理过程。Wnt 信号通过三种主要途径传递: β -连环蛋白(β -catenin)、JNK 和钙依赖通路。Wnt/ β -catenin 信号, 也被称为典型 Wnt 信号, 依赖于涉及的序列分子, 包括 β -catenin: (1) β -catenin 磷酸化的抑制; (2) 细胞质中 β -catenin 含量的增加; (3) β -catenin 核移位的刺激; (4) β -catenin 与淋巴样增强因子/T 细胞因子的相互作用; (5) 靶基因转录的刺激。Wnt/ β -catenin 信号通路在软骨和关节发育过程中起着重要的调节作用, 这种信号对软骨基质代谢有很强的影响。

腰痛患者髓核组织中 Wnt1 和 β -catenin 的表达明显高于正常人的髓核组织, Wnt/ β -catenin 信号通路受到抑制时, 髓核细胞凋亡减少, 增殖明显增强, 同时该通路的激活可增加髓核细胞的衰老。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可以诱导髓核中基质金属蛋白酶的表达并调节蛋白多糖, 导致基质的分解增加, 从而造成椎间盘退变的进展。Wnt/ β -catenin 信号通路可以通过对椎间盘细胞氧化和炎症应激的影响而促进其退变, Xie 等[18]发现水通道蛋白 3 (aquaporin 3, AQP3)促进髓核细胞(nucleus pulposus cells, NPCs)增殖。其研究表明, AQP3 能抑制 hNPCs 中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解, 此外, 他们发现 Wnt/ β -catenin 信号通路被 AQP3 抑制。然而 AQP3 对于 hNPCs 增殖和 ECM 降解的影响被一个已知的 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化剂氯化锂的治疗而逆转, AQP3 对 IVD 退变起保护作用, 这些作用中至少有一部分是通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来实现的。Wang J 等[19]发现 IL-1 β 、TNF- α 在鼠 NP 细胞中诱导细胞凋亡, 调节小窝蛋白-1 (caveolin-1)的表达并且能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 而细胞因子的诱导效果被 β -catenin siRNA 和 caveolin-1 siRNA 逆转。caveolin-1 的过表达使得 β -catenin 对于鼠髓核细胞凋亡和核移位起到促进作用, 该过程被 β -catenin siRNA 阻断。此外, 有研究发现 TUG1 对患者 IDD 的调节作用与 Wnt/ β -catenin 呈正相关。在髓核中 TUG1, Wnt1 和 β -catenin 在 TNF- α 的诱导下明显增加, TUG1-siRNA 和 xav-939 能明显抑制 Wnt1, β -catenin, Caspase-3, Bax, MMP3 和 ADAMTS5 的表达, 上调 Bcl-2、蛋白多糖、COL2A1 的表达, 抑制细胞凋亡、衰老, 促进细胞增殖。其由此得出结论: 抑制 TUG1 不仅可以保护人类髓核细胞免受 TNF- α 导致的细胞凋亡和衰老, 也通过阻断 Wnt/ β -catenin 通路促进细胞增殖, 它提供了一种 IDD 临床治疗的理论依据[20]。

4. NF- κ B 信号通路

核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是一种真核细胞内广泛存在的多向性转录因子, 在调节细胞对于损害、应力和炎症的反应中起着重要的作用。NF- κ B 主要以 P65-P50 二聚体的形式存在, NF- κ B 的激活与诸多因素有关, 包括炎症性、氧化、遗传毒性、机械和化学的应力。NF- κ B 是一个重要的途径, 在炎性介质的产生和软骨细胞分解代谢的基因表达的过程中扮演着关键角色。研究表明持续激活的 NF- κ B 通路参与多种炎症性疾病的发生[21]。而 IDD 与多种炎性细胞因子(IL-1、IL-6)介导的自身免疫性炎症反应密切相关。

在椎间盘组织中, NF- κ B 的活性与氧化应激相关, 并随着年龄和椎间盘退变的增加而增加。NF- κ B 在退变和炎症性椎间盘疾病中发挥重要作用, 与无症状的椎间盘相比, 有症状的椎间盘中的炎性细胞因子是典型的 NF- κ B 靶向因子, NF- κ B 慢性激活特异性表达在促进椎间盘退变的过程中发挥重要作用。Sun Z 等[22]的研究中, p65 的表达随髓核细胞退变程度的增加而增加。这一蛋白的作用可以被 NF- κ B 的抑制剂 BAY11-7082 所抑制。在退变性椎间盘中, NF- κ B 信号通路的激活逐渐增加, 调节基质降解酶的过度表达, 它在细胞外基质的降解中起着重要的作用。有研究人员发现 NF- κ B 的抑制逆转了 IL-1 β 所致的基

质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-9、MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5、蛋白多糖和 II 型胶原蛋白的蛋白表达。这些发现表明 NF- κ B 信号通路是 IDD 的一个关键的中介,是减轻椎间盘退变性疾病的治疗目标[23]。Shen 等[24]发现去乙酰化酶(Sirtuin, SIRT) 1 表达降低与 IVDD 相关。SIRT1 脱去乙酰基来抑制 NF- κ B 的核易位,以此来抑制炎症。其研究结果表明, SIRT1 通过 TLR2/SIRT1/NF- κ B 通路发挥抗炎作用来抵抗 IL-1 β 所致的 NP 细胞变性,这表明它可以作为一个潜在的候补者来治疗 IVDD 所致的腰背疼痛。Liu 等[25]研究发现基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor, SDF)-1 介导的细胞凋亡被吡咯烷二硫基甲酸盐(pyrrrolidine dithiocarbamate, PDTC)所致的 NF- κ B 抑制所抑制,在人类退变髓核细胞中 SDF-1/CXCR4 通路通过 NF- κ B 通路来促进细胞凋亡。因此以上发现支持 NF- κ B 信号通路在椎间盘退变的过程中起到的促进作用。

5. Notch 信号通路

Notch 信号通路是一个由相邻细胞相互作用调控的高度保守的通路,其有四个细胞表面 NOTCH 受体(在哺乳动物中为 NOTCH1-4),激活后细胞内的 NOTCH 区域被 γ -分泌酶和早期蛋白酶(presenilin proteases, PSEN1/2)复合物裂解。炎症细胞因子促进椎间盘内的 NOTCH 信号通路[26]。椎间盘中细胞的增殖和分化与 Notch 信号通路密切相关,并对退变椎间盘髓核细胞的增殖、分化及细胞外基质的变化产生一定的影响。

在椎间盘中,Notch 的激活是一种保护机制,是代偿反应的一部分,维持必要的髓核细胞增殖,以替代丢失或无功能的髓核细胞。Notch 的下调导致髓核细胞 G0/G1 期细胞周期阻滞,其可抑制 TNF 诱导的髓核细胞凋亡。Hiyama 等[27]发现 Notch 信号的抑制阻断了椎间盘细胞的增殖。在退变的椎间盘中,Notch 信号蛋白的表达增加。Wang 等[26]研究发现 Notch-2 的 mRNA 和蛋白表达在中等程度退变的椎间盘中最高,同时其中细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 也最高表达。研究的结果清楚地表明,细胞因子水平的升高可能改变了 NOTCH 在退变椎间盘中的表达和活性。IL-1 β 和 TNF- α 并不抑制髓核细胞的增殖,但其对 NOTCH 的活性有抑制作用。因此,针对 NOTCH 信号通路的治疗意义取决于其在疾病发病中的作用。Zhang 等[28]研究表明 BMP9 促进了 NPCs 中 ECM 的表达,并且是 Notch 信号通路的关键分子,BMP9 可能通过 Notch 信号通路调控 ECM。他们验证了 Notch 配体和受体在 Ad-BMP9 感染的 NPC 中的表达,并证实了 DLL1 和 Notch1 的表达显著下降。证明了 BMP9 通过抑制 Notch1 和 DLL1 来促进 ECM 在 NPCs 中的表达,为 IDD 的治疗提供了一种可能的方法。Wei 等[29]表明 FAM83H-AS1 表达升高促进了 Notch1 和 Hes1 在髓核细胞中的表达,FAM83H-AS1 通过 Notch 1 靶向促进髓核细胞增殖和调节 ECM 表达。这也为椎间盘退变得细胞分子水平的治疗提供了新的理论支持。

6. PI3K/Akt 信号通路

作为一个独特的细胞内脂质激酶家族, PI3K 包含三个类(I, II 和 III)。其中, I 类是研究最多的,分为 IA (PI3K α , β , δ)和 IB (PI3K γ)。I 类 PI3K 异质二聚体是由催化亚基(p110 α , β , γ 和 δ)和调节亚基(p85 α , β , γ)组成[30]。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,包括三种亚型(Akt1、2 和 3),这些亚型具有高度的同源性。活化的 Akt 与下游靶蛋白相互作用,调控多种生物学过程,包括凋亡、自噬和细胞周期进展。PI3K/Akt 通路通过多种机制参与椎间盘退变: ECM 含量增加,抑制细胞凋亡,促细胞增殖效应,细胞自噬的调节,减轻氧化损伤,低氧微环境适应[31]。

PI3K/Akt 信号通路的激活通过抑制髓核细胞凋亡、减少基质蛋白降解、促进蛋白多糖和 II 型胶原的生成来预防椎间盘退变,上调 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化水平可抑制髓核细胞的凋亡。Liu 等[32]的研究结果显示 miR-27a 通过直接靶向 PI3K 的 3'-UTRs 来抑制 PI3K 的表达。包括细胞生长、增殖、迁移和粘

附在内的各种细胞过程都受到 PI3K/AKT 信号通路激活的调控, 而髓核细胞则强烈表达磷酸化的生存蛋白 AKT。PI3K 是 miR-27a 的新靶点, 因此, miR-27a 的上调以 PI3K 为靶点, 启动髓核细胞的凋亡。Wang 等[33]研究表明抑制 miR-138-5p 可下调 PTEN 蛋白的表达, 促进 PI3K/AKT 的活化。miR-138-5p 表达的抑制通过上调 SIRT1 来保护人类 NP 细胞免于凋亡, 这可能是通过 PTEN/PI3K/Akt 信号通路介导的。这些结果表明, miR-138-5p/SIRT1/PTEN/PI3K/Akt 信号通路可能是预防 IDD 的一个新的治疗靶点。Jia 等[34]通过免疫印迹法分析了经 H₂O₂ 处理的 NP 细胞中 PI3K/Akt 通路的活性, 结果表明壳寡糖(chitosan oligosaccharides, COS)可以增强该通路的活性。为了研究 PI3K/Akt 通路与 COS 对 NP 细胞的保护作用之间的关系, 他们发现渥曼青霉素抑制了 PI3K/Akt 通路, 从而使其保护作用消失。这些结果支持了 COS 通过 PI3K/Akt 通路对 NP 细胞产生保护作用的假说。所以 PI3K/Akt 信号通路与退变的椎间盘有相关性。

7. 结论

椎间盘细胞中存在着各式各样的信号通路, 它们既有各自独特的作用, 又互相影响, 共同组成一个细胞调节网络, 对细胞的增殖、分化、凋亡等过程起着调节作用。随着人类科研和社会发展水平的整体提升, 细胞内的各种信号通路得到了更深入的研究, 包括对信号通路上下游的信号分子以及各种受体、配体等的研究, 这些研究更重要的意义是为椎间盘退变性疾病的治疗提供分子生物学水平的理论依据, 以此缓解此类疾病给人类带来的身体、心理和经济上的压力。目前国内外对细胞内信号通路的具体机制和相互影响的研究仍不完全, 因此, 椎间盘细胞中的信号通路有待进一步的探索与研究。随着未来对于椎间盘中各种信号通路的深入研究, 椎间盘退变性疾病有望从根本上得到解决, 为人类带来新的希望。

参考文献

- [1] Huang, P., Han, J. and Hui, L. (2010) MAPK Signaling in Inflammation-Associated Cancer Development. *Protein & Cell*, **1**, 218-226. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0019-9>
- [2] Kim, J.H., Studer, R.K., Vo, N.V., et al. (2009) p38 MAPK Inhibition Selectively Mitigates Inflammatory Mediators and VEGF Production in AF Cells Co-Cultured with Activated Macrophage-Like THP-1 Cells. *Osteoarthritis and Cartilage*, **17**, 1662-1669. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.06.004>
- [3] Séguin, C.A., Pilliar, R.M., Madri, J.A., et al. (2008) TNF-Alpha Induces MMP2 Gelatinase Activity and MT1-MMP Expression in an *in Vitro* Model of Nucleus Pulposus Tissue Degeneration. *Spine*, **33**, 356-365. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181642a5e>
- [4] 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展[J]. 中国医药科学, 2011, 1(8): 32-34.
- [5] Zhang, J., Li, Z., Chen, F., et al. (2017) TGF- β 1 Suppresses CCL3/4 Expression through the ERK Signaling Pathway and Inhibits Intervertebral Disc Degeneration and Inflammation-Related Pain in a Rat Model. *Experimental & Molecular Medicine*, **49**, e379. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.136>
- [6] Wang, T., Wang, C.J., Tian, S., et al. (2019) Overexpressed IGFBP5 Promotes Cell Proliferation and Inhibits Apoptosis of Nucleus Pulposus Derived from Rats with Disc Degeneration through Inactivating the ERK/MAPK Axis. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 18782-18792. <https://doi.org/10.1002/jcb.29191>
- [7] Mi, D., Cai, C., Zhou, B., et al. (2018) Long Noncoding RNA FAF1 Promotes Intervertebral Disc Degeneration by Targeting the Erk Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 3158-3163. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8237>
- [8] Han, Y.C., Ma, B., Guo, S., et al. (2018) Leptin Regulates Disc Cartilage Endplate Degeneration and Ossification through Activation of the MAPK-ERK Signalling Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 2098-2109. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13398>
- [9] Sun, Y., Shi, X., Peng, X., et al. (2020) MicroRNA-181a Exerts Anti-Inflammatory Effects via Inhibition of the ERK Pathway in Mice with Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 2676-2686. <https://doi.org/10.1002/jcp.29171>
- [10] Cuadrado, A. and Nebreda, A.R. (2010) Mechanisms and Functions of p38 MAPK Signalling. *The Biochemical Journal*, **429**, 403-417. <https://doi.org/10.1042/BJ20100323>
- [11] Pang, L., Li, P., Zhang, R., et al. (2017) Role of p38-MAPK Pathway in the Effects of High-Magnitude Compression

- on Nucleus Pulposus Cell Senescence in a Disc Perfusion Culture. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20170718. <https://doi.org/10.1042/BSR20170718>
- [12] Krupkova, O., Sadowska, A., Kameda, T., *et al.* (2018) p38 MAPK Facilitates Crosstalk between Endoplasmic Reticulum Stress and IL-6 Release in the Intervertebral Disc. *Frontiers in Immunology*, **9**, 1706. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01706>
- [13] Fu, J., Yu, W. and Jiang, D. (2018) Acidic pH Promotes Nucleus Pulposus Cell Senescence through Activating the p38 MAPK Pathway. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20181451. <https://doi.org/10.1042/BSR20181451>
- [14] Xu, Q., Fang, H., Zhao, L., *et al.* (2019) Mechano Growth Factor Attenuates Mechanical Overload-Induced Nucleus Pulposus Cell Apoptosis through Inhibiting the p38 MAPK Pathway. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20182462. <https://doi.org/10.1042/BSR20182462>
- [15] Shan, L., Yang, D., Zhu, D., *et al.* (2019) High Glucose Promotes Annulus Fibrosus Cell Apoptosis through Activating the JNK and p38 MAPK Pathways. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20190853. <https://doi.org/10.1042/BSR20190853>
- [16] Ni, L., Zheng, Y., Gong, T., *et al.* (2019) Proinflammatory Macrophages Promote Degenerative Phenotypes in Rat Nucleus Pulposus Cells Partly through ERK and JNK Signaling. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5362-5371. <https://doi.org/10.1002/jcp.27507>
- [17] Wang, J., Pan, H., Li, X., *et al.* (2017) Hypoxia Suppresses Serum Deprivation-Induced Degradation of the Nucleus Pulposus Cell Extracellular Matrix through the JNK and NF-kappaB Pathways. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, **35**, 2059-2066. <https://doi.org/10.1002/jor.23486>
- [18] Xie, H., Jing, Y., Xia, J., *et al.* (2016) Aquaporin 3 Protects against Lumbar Intervertebral Disc Degeneration via the Wnt/Beta-Catenin Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **37**, 859-864. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2470>
- [19] Wang, J., Chen, H., Cao, P., *et al.* (2016) Inflammatory Cytokines Induce Caveolin-1/Beta-Catenin Signalling in Rat Nucleus Pulposus Cell Apoptosis through the p38 MAPK Pathway. *Cell Proliferation*, **49**, 362-372. <https://doi.org/10.1111/cpr.12254>
- [20] Chen, J., Jia, Y.S., Liu, G.Z., *et al.* (2017) Role of LncRNA TUG1 in Intervertebral Disc Degeneration and Nucleus Pulposus Cells via Regulating Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **491**, 668-674. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.146>
- [21] Boman, A., Kokkonen, H., Arlestig, L., *et al.* (2017) Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL) But Not Sclerostin or Gene Polymorphisms Is Related to Joint Destruction in Early Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **36**, 1005-1012. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3570-4>
- [22] Sun, Z., Yin, Z., Liu, C., *et al.* (2015) The Changes in the Expression of NF-KB in a Degenerative Human Intervertebral Disc Model. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **72**, 115-122. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0417-3>
- [23] Sun, Z.Y., *et al.* (2015) Effects of Nuclear Factor Kappa B Signaling Pathway in Human Intervertebral Disc Degeneration. *Spine*, **40**, 224-232. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000733>
- [24] Shen, J., Fang, J., Hao, J., *et al.* (2016) SIRT1 Inhibits the Catabolic Effect of IL-1beta through TLR2/SIRT1/NF-kappaB Pathway in Human Degenerative Nucleus Pulposus Cells. *Pain Physician*, **19**, E215-E226.
- [25] Liu, Z., Ma, C., Shen, J., *et al.* (2016) SDF1/CXCR4 Axis Induces Apoptosis of Human Degenerative Nucleus Pulposus Cells via the NFkappaB Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **14**, 783-789. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5341>
- [26] Wang, H., Tian, Y., Wang, J., *et al.* (2013) Inflammatory Cytokines Induce NOTCH Signaling in Nucleus Pulposus Cells: Implications in Intervertebral Disc Degeneration. *The Journal of Biological Chemistry*, **288**, 16761-16774. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.446633>
- [27] Hiyama, A., Skubutyte, R., Markova, D., *et al.* (2011) Hypoxia Activates the Notch Signaling Pathway in Cells of the Intervertebral Disc: Implications in Degenerative Disc Disease. *Arthritis and Rheumatism*, **63**, 1355-1364. <https://doi.org/10.1002/art.30246>
- [28] Zhang, X., Qiao, B., Hu, Z., *et al.* (2019) BMP9 Promotes the Extracellular Matrix of Nucleus Pulposus Cells via Inhibition of the Notch Signaling Pathway. *DNA and Cell Biology*, **38**, 358-366. <https://doi.org/10.1089/dna.2018.4478>
- [29] Wei, R., Chen, Y., Zhao, Z., *et al.* (2019) LncRNA FAM83H-AS1 Induces Nucleus Pulposus Cell Growth via Targeting the Notch Signaling Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 22163-22171. <https://doi.org/10.1002/jcp.28780>
- [30] Ahmad, A., Biersack, B., Li, Y., *et al.* (2013) Targeted Regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF-kappaB Signaling by Indole Compounds and Their Derivatives: Mechanistic Details and Biological Implications for Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **13**, 1002-1013. <https://doi.org/10.2174/18715206113139990078>
- [31] Ouyang, Z.H., Wang, W.J., Yan, Y.G., *et al.* (2017) The PI3K/Akt Pathway: A Critical Player in Intervertebral Disc

- Degeneration. *Oncotarget*, **8**, 57870-57881. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18628>
- [32] Liu, G., Cao, P., Chen, H., *et al.* (2013) MiR-27a Regulates Apoptosis in Nucleus Pulposus Cells by Targeting PI3K. *PLoS ONE*, **8**, e75251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075251>
- [33] Wang, B., Wang, D., Yan, T., *et al.* (2016) MiR-138-5p Promotes TNF-Alpha-Induced Apoptosis in Human Intervertebral Disc Degeneration by Targeting SIRT1 through PTEN/PI3K/Akt Signaling. *Experimental Cell Research*, **345**, 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.05.011>
- [34] Jia, P., Yu, L., Tao, C., *et al.* (2017) Chitosan Oligosaccharides Protect Nucleus Pulposus Cells from Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis in a Rat Experimental Model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **93**, 807-815. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.101>