

细胞自噬对腰椎间盘突出后重吸收的意义

刁志君¹, 姜宏², 刘锦涛²

(1.上海中医药大学, 上海 201203; 2 苏州市中医医院骨科, 江苏 苏州 215001)

【摘要】 细胞自噬作为细胞的一种自我保护性机制, 可通过降解自身衰老物质而维持细胞稳定, 且可被高度诱导, 自噬对细胞的降解能力会随年龄的增加而减弱。腰椎间盘突出后的重吸收现象是临床保守治疗腰椎间盘突出症患者有效的机制之一, 退行性病变是腰椎间盘突出的主要原因之一, 细胞自噬又广泛参与了腰椎间盘的退行性病变, 并延缓了退行性病变的发生, 同时细胞自噬可潜在性诱导重吸收现象的发生。细胞自噬的研究对椎间盘退行性病变以及腰椎间盘突出后的重吸收现象意义重大, 对临床保守治疗腰椎间盘突出症患者具有指导意义, 因此应重视细胞自噬在重吸收现象中的研究。

【关键词】 椎间盘移位; 重吸收; 椎间盘退行性改变; 细胞自噬; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2018.04.017

Significance of cell autophagy in resorption of lumbar disc herniation DIAO Zhi-jun, JIANG Hong*, and LIU Jin-tao.

*Department of Orthopaedics, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Suzhou City, Suzhou 215001, China

ABSTRACT As a self-protective mechanism of cells, autophagy of cells can maintain cell stability by degrading self-aging substances, and it can be highly induced. The ability of autophagy to degraded cells will decrease with age. The resorption phenomenon after lumbar disc herniation is one of the effective mechanisms in conservative treatment of lumbar disc herniation. The degenerative lesion of intervertebral disc is one of the main reasons of lumbar disc herniation. Cell autophagy is extensive participation in the degeneration of lumbar intervertebral disc, delaying the occurrence of degenerative disease. Futhermore, cell autophagy can potentially induce the occurrence of reabsorption. The study of cell autophagy has great significance to the degenerative disease of intervertebral disk and the reabsorption of lumbar disc herniation. And it is also of great significance for the clinical treatment of patients with lumbar disc herniation. For this reason, we should pay more attention to the study of cell autophagy in resorption.

KEYWORDS Intervertebral disk displacement; Resorption; Intervertebral disc degeneration; Cell autophagy; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(4):386-390 www.zggszz.com

腰椎间盘突出后的重吸收现象是临床进行保守治疗期盼的结果, 而细胞自噬又可能是引发重吸收的机制之一, 笔者兹将近年来国内外对此的相关研究综述如下。

1 细胞自噬

细胞自噬是指细胞通过降解自身衰老物质而维持细胞稳定的一种自我保护性机制, 是一种细胞自我循环的过程, 自噬是可以被高度诱导的, 饥饿或者其他一些刺激, 均可诱导自噬。起始、延伸、成熟和结束是细胞自噬过程的 4 个阶段^[1]。在此过程中细胞通过受到某种刺激使自噬被激活, 细胞中一些损坏的蛋白质和细胞器随即被一种双层膜结构的自噬小泡包裹, 运送至溶酶体降解, 降解产生的有用物质可提供能量再进行循环利用^[2]。不过, 细胞自噬对蛋白

质、细胞器等的降解能力会随年龄的增加而减弱, 甚至到老年时为负值^[3]。

自噬的分类大致可分为巨自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperon-mediated autophagy), 而狭义上的自噬多指巨自噬。自噬被激活后, 细胞内需要降解的物质会与一种名为隔离膜 (isolation membrane) 或吞噬泡 (phagopore) 的结构黏附在一起, 然后隔离膜延伸并包裹封闭胞浆成分形成一个名为自噬体 (autophosome) 的双成膜结构, 随后自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体 (autopholysome), 被包裹物质最终在溶酶体的作用下被降解以供细胞循环利用。真核细胞有两种降解系统, 溶酶体和蛋白酶体, 蛋白酶体具有高选择性, 而溶酶体没有, 自噬是需被降解成分转移到溶酶体的途径之一^[4-5]。

2 腰椎间盘突出后的重吸收现象

腰椎间盘突出好发于 30~50 岁, 也可见于任何

通讯作者: 姜宏 E-mail: honghong751@126.com

Corresponding author: JIANG Hong E-mail: honghong751@126.com

年龄。曾有报道^[6]称 27 个月的小儿也可患有腰椎间盘突出。好发部位是 L_{4,5} 和 L₅S₁ 椎间盘, 主要症状是腰痛和下肢痛。根据 NASS 指南^[7], 椎间盘突出症是指椎间盘的物质错位超过正常椎间盘边界范围, 压迫神经, 导致疼痛、无力、肌节麻痹或皮节感觉分布异常的一种疾病。

能够引起腰椎间盘突出有很多原因, 主要病因有椎间盘退变、外伤、脊柱结构异常、种族和遗传等, 其中最主要, 也是最普遍的原因当属椎间盘的退行性改变。

椎间盘退行性病变与人体直立状态给予脊柱较大压力有关, 随着此病变低龄化的不断发展, 非特异性下腰痛在人类青少年时便广泛存在, 而且容易复发^[8]。椎间盘退行性疾病也被认为是成人颈肩腿腰痛的主要病因, 具有广泛性、普遍性, 并且此病会影响全世界约 80% 的人口^[9]。椎间盘是由软骨终板、髓核和纤维环 3 部分组成的圆柱样结构, 上下为软骨终板, 中间的髓核被纤维环包绕, 髓核的含水量约为 80%^[10]。椎间盘的两种供给营养的方式, 其一为软骨终板途径, 其二为纤维环途径^[11]。椎间盘是没有血管通入的封闭性组织, 一旦失去营养供应便会导致椎间盘内的髓核细胞走向凋亡, 而这也被认为是椎间盘发生退行性病变的主因^[12]。椎间盘软骨终板有效缓冲了人体所承受的冲击应力作用, 而且是椎间盘营养供应的保证。软骨终板的变性与椎间盘的营养供应、椎间盘的局部炎症以及椎间盘的退行性病变关系密切^[13]。

Teplitck 于 1985 年首次报道腰椎间盘突出后的重吸收现象, 1990 年 Saal 在 Spine 杂志发表了名为“腰椎间盘突出症非手术疗法的自然程序”一文, 首次通过影像技术观察到腰椎间盘突出后的自发性吸收现象, 而这种重吸收并非以往所认识的物理性的复位和回纳^[14]。1998 年姜宏在《中华骨科杂志》上发表了“腰椎间盘突出后的自然吸收及其临床意义”一文, 这也是中国第一篇对腰椎间盘突出后重吸收进行系统性报道的文章^[15]。

目前根据椎间盘突出的程度与病理状态, 并总结国际腰椎研究会 (ISSLS) 和美国矫形外科学会 (AAOS) 对腰椎间盘突出症的分类, 概括起来将其分为 6 型: 退变型 (degeneration), 膨出型 (bulging), 突出型 (protrusion), 后纵韧带下型 (subligamentous extrusion, SE), 后纵韧带后型 (transligamentous extrusion, TE) 以及游离型 (sequestration, SQ)。根据突出物是否突破后纵韧带, 将前 3 种归于未破裂型, 后 3 种即是破裂型。重吸收的发生与腰椎间盘突出类型密切相关, 朱宇等^[16]曾表明破裂型更容易发生重吸收, 而

其中游离型最易出现突出物减小或消失, 且髓核游离得越远越容易发生重吸收, 并分析这与突出的髓核更能充分的接触血运有关。Takada 等^[17]曾随访报道 18 例游离型腰椎间盘突出症患者, 发现 9 个月后发现很多病例都发生了不同程度的重吸收现象, 其中破裂型重吸收的效果明显, 甚至突出物全部消失。Yu 等^[18]曾对 72 例保守治疗的腰椎间盘突出症患者进行 2 年的随访, 发现 84.7% 的患者有不同程度的重吸收现象。Hong 等^[19]也曾 2 次报道 28 例腰椎间盘突出症患者, 经 3~12 个月随访, 28 例患者中 24 例发生了重吸收现象, 平均吸收率达 59%, 另外 4 例 MRI 无法辨别, 但症状得以缓解。Kim 等^[20]报道 3 例腰椎间盘突出症患者, 经保守治疗, 2 例于 3 个月、1 例于 9 个月, 分别发生了不同程度的重吸收现象。这些案例都指出了椎间盘突出后的重吸收现象, 说明重吸收现象在椎间盘退行性病变中的意义重大, 因此要重视对此现象的研究。

3 细胞自噬对腰椎间盘突出后重吸收的意义

3.1 预防意义

由于椎间盘的退行性病变是腰椎间盘突出症的主要原因之一, 所以研究细胞自噬在椎间盘退行性病变中的作用便显得意义重大。首先, 细胞的死亡是椎间盘退行性病变的首发现象, 细胞有 3 种死亡形式, 细胞凋亡、细胞自噬、细胞坏死, 凋亡和自噬的关系尚未清楚, 二者的界限也尚未明确, 但二者都广泛参与了退行性病变, 且自噬对细胞的稳定有重要作用^[21]。Ye 等^[22]已经证实自噬现象存在于大鼠退变的椎间盘中。激活自噬可以提高细胞的生存, 而抑制自噬会促进细胞的死亡^[23]。Ma 等^[24]的研究表明, 髓核细胞在面对各种不利刺激时, 可以通过自噬而增强自身对受损组织的降解能力, 而这对于髓核细胞的存活起着至关重要的作用。而且有研究显示细胞自噬与寿命的延长相关^[25]。这些都说明细胞自噬在保护髓核细胞方面意义重大。叶伟等^[26]通过对热休克同源蛋白 70 (Heat-shock cognate protein 70, HSC70) 在不同月龄 SD 大鼠髓核细胞中的表达的研究中发现, 椎间盘退变与 HSC70 的表达水平相关, 而有报道称 HSC70 参与细胞自噬死亡的过程, 由此间接证明椎间盘髓核细胞的退行性改变可能与细胞自噬的死亡有关。而许多研究也直接表明细胞自噬有抑制椎间盘退行性病变的作用。徐伟明等^[27]通过对髓核细胞 CD68 分子的检测, 分析和比较不同情况下椎间盘髓核细胞的表达差异得出结论, 髓核细胞和巨噬细胞可协同作用, 吞噬凋亡细胞、衰老细胞, 二者共同抑制椎间盘的退变, 而这样的作用有利于椎间盘的自我调节和修复。这个结论证实了椎间盘髓核

细胞的自我修复功能,而经过不断地研究表明,细胞自噬可能在此功能中发挥重要作用。Jiang 等^[28]的研究表明,随着椎间盘的退行性变的不断加深,髓核细胞要适应低氧、低营养、低 pH 等的恶劣环境,在这种压力下,细胞可以通过自噬作为中央调节器来保护自身免受恶劣微环境的伤害而继续存活。郑旭浩等^[29]研究表明 SD 大鼠的髓核细胞在糖尿病的应激性刺激下诱导细胞自噬的发生,以保护髓核细胞,从而延缓椎间盘的退变。

同时,在椎间盘退行性变的过程中,细胞凋亡也起到很关键的作用,有研究显示,细胞自噬和细胞凋亡的相互作用对人体体内的平衡有重要的作用^[30]。有研究表明,在营养充足的条件下,细胞自噬的启动会受到抑制^[31]。但是当细胞受到氧化、缺血等一些不利因素的刺激下,线粒体会释放细胞色素 C 等凋亡因子诱导细胞死亡,此时细胞可以启动自噬消除受损的线粒体,并提高细胞对缺氧的耐受力,从而使细胞免于凋亡和坏死的风险,起到保护细胞的作用^[32]。江立波等^[33]发现当髓核细胞处于饥饿的环境下,自噬可能对髓核细胞起到一定的保护作用。椎间盘的主要营养供应来源于软骨终板,当营养供给被破坏使髓核处于一种饥饿状态,便会诱导细胞自噬,而一定的细胞自噬可以对髓核细胞的凋亡产生抑制作用。刘宁等^[34]总结得出,细胞自噬的减少会导致细胞本身能量代谢的失衡,最终使细胞走向凋亡,从而失去分泌软骨基质的能力,加重关节的退变。由此可见,细胞自噬对椎间盘具有一定的保护作用,从而延缓其退行性病变。Miyazaki 等^[35]通过研究表明,SIRT1 可以在椎间盘内营养缺乏的条件下,通过诱导髓核细胞自噬,从而抑制细胞凋亡的发生,以起到保护椎间盘的作用。Chen 等^[36]研究表明,在氧化应激下调节细胞自噬可以减少细胞凋亡的发生,延缓椎间盘的退化,这也可能是一种新的治疗椎间盘突出症的方法之一。

由此可见,细胞自噬对椎间盘的保护作用、对抑制细胞凋亡的发生、对延缓椎间盘退变的作用毋庸置疑。但细胞自噬也有其自身的局限性,细胞自噬对机体的作用有好有坏,是一把双刃剑。细胞自噬可以降解体内异常的蛋白质、衰老的细胞器以产生能量供细胞循环利用,但是细胞自噬过度活跃会有损细胞,例如会造成线粒体的功能障碍,曾有研究显示,神经退行性疾病的致病可能与细胞自噬的过度激活有关^[37]。细胞自噬可以维持机体的稳定,细胞自噬可以对错误折叠的蛋白质和损伤的细胞器进行降解,降解后的产物可以合成生物大分子和能量以供循环利用。但是过度的诱导细胞自噬会导致细胞凋亡的

诱发,产生对机体不利的影 响^[38]。所以细胞自噬的利弊对机体会造成不同的影响,而如何有效的调节自噬的发生尚待研究。

3.2 治疗意义

目前,细胞自噬对腰椎间盘突出后重吸收的作用机制尚未明确。姜宏等^[39]通过对椎间盘突出后重吸收的作用机制的研究中发现,破裂型腰椎间盘突出髓核组织可以成为引发自身免疫反应的自身抗原。而细胞自噬作为人体的一种基本的细胞代谢过程,广泛的参与到了人体的固有免疫及适应性免疫当中,虽然目前有关于细胞自噬在椎间盘突出后的重吸收中的免疫机制尚未清楚,但是不断的研究表明细胞自噬与重吸收可能有关。陶帅等^[40]通过对比观察破裂型与未破裂型腰椎间盘突出组织的超微结构,发现髓核是否突破后纵韧带是决定突出物是否发生重吸收的主要因素。并表明未破裂型的椎间盘突出由于软骨终板的变性、椎间盘的退变以及髓核缺少营养物质、能量供应,从而加速了细胞的死亡;而破裂型的椎间盘突出,由于突出物突破了后纵韧带,重新接触了血液,从而有利于重吸收的发生。同时,破裂型与未破裂型的突出物在电镜观察下都发现了细胞自噬现象的发生,但是破裂型的细胞自噬的活动远高于未破裂型。由此得出结论髓核突破后纵韧带为髓核细胞的细胞自噬创造了良好的条件,细胞自噬的发生有利于椎间盘突出后的重吸收。Gezici 等^[41]也曾报道 1 例 33 岁女性患者,L_{3,4}、L₅S₁ 间盘突出,7 周保守治疗效果不明显,医生为其提供手术方案,但患者拒绝手术,7 周后疼痛明显缓解并逐渐消失,15 个月后进行 MRI 检查,发现突出的髓核基本消失,同时 Ali 等也分析指出,髓核的重吸收可能与细胞自噬有关。Orief 等^[42]曾报道 5 例腰椎间盘突出症患者和 1 例颈椎间盘突出症患者,并对他们进行 4~9 个月的随访。这 6 例患者都拒绝手术治疗,并接受以固定、口服抗炎药、镇痛药以及物理疗法为主的保守治疗,经过 3~6 周的保守治疗,患者的疼痛症状得以缓解,6~9 个月后患者的疼痛症状基本消失,并且再次进行 MRI 检查发现,患者椎间盘突出的髓核部分重吸收或完全重吸收。而且也发现破裂型,即髓核穿破后纵韧带型的椎间盘突出更容易发生重吸收,这可能与局部的炎性反应以及细胞自噬有关。

4 小结与展望

综上所述,细胞自噬对腰椎间盘突出后重吸收的意义主要有两个方面:其一是间接作用,髓核细胞可以通过自噬延缓细胞的衰老死亡,从而延缓椎间盘退行性病变的发生,即使发生椎间盘突出,髓核细

胞也可以通过诱导自噬,延缓死亡,为重吸收现象的发生创造条件;其二是直接作用,虽然目前尚未明确自噬在重吸收中的机制,但已经通过电镜观察证实了细胞自噬在重吸收中的发生,由此可见,自噬有利于重吸收的进行。

目前对细胞自噬等现象的研究都是为了更好的服务临床,但是在腰椎间盘突出症的患者当中,手术治疗仍是主要方式,手术是最好的选择吗?如果只看短期疗效。对于椎间盘突出症患者,选择髓核摘除术可能在疼痛的缓解方面要优于保守治疗,但长期观察,手术治疗的效果与保守治疗差异并不大,甚至不如保守治疗。同时,手术治疗并发症也很多,例如 Albayrak 等^[43]研究表明椎间盘突出髓核摘除术易造成硬膜撕裂,观察了 1 159 例接受手术治疗的椎间盘突出症患者,其中 1 047 例微创手术,112 例开放手术,麻醉方式为 820 例硬膜外麻醉,339 例全身麻醉。这些患者硬膜撕裂比例 1.20%,复发性椎间盘手术硬膜撕裂比例高达 7.14%,而且麻醉方式不同硬膜撕裂比例也不同,选择硬膜外麻醉的患者硬膜撕裂的比例为 1.58%。况且并不是所有类型的椎间盘突出症患者都需要手术治疗。治疗此类疾病还有很多方法,例如王春生等^[44]曾报道将髓核细胞在体外培养,然后再进行髓核细胞的移植,用这样的方式可以恢复椎间盘的高度,并能促进退变椎间盘内蛋白多糖和胶原的合成。对此笔者不禁大胆设想,细胞自噬也可以促进细胞的代谢,从而完成自身的更新,如果可以有效地利用细胞自噬,是否也能达到髓核细胞移植的效果呢?笔者认为,如果有方法来有效的调节细胞自噬,或许这会是一种对机体创伤、副作用更小的一种治疗方式,而这种治疗方式一定不只对于一种疾病的治疗。

参考文献

- [1] Chen Y, Klionsky DJ. The regulation of autophagy - answered questions[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 2): 161-170.
- [2] 马泰,孙国平,李家斌. 细胞自噬的研究方法[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(3): 204-209.
MA T, SUN GP, LI JB. Methods for autophagy detection[J]. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Jin Zhan*, 2012, 39(3): 204-209. Chinese.
- [3] Dnoati A, Cavallini G, Paradiso C, et al. Age-related changes in the autophagic proteolysis of rat isolated liver cells: effects of antiaging dietary restrictions[J]. *Gerontol A Biol Sci*, 2001, 56(9): B375-383.
- [4] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cell and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [5] 夏朋延,王硕,范祖森. 细胞自噬与免疫研究进展[J]. *生命科学*, 2016, 2(28): 208-215.
XIA PY, WANG S, FAN ZS. Research progress on autophagy and immunity[J]. *Sheng Ming Ke Xue*, 2016, 2(28): 208-215. Chinese.
- [6] Revuelta R, De Juambelz PP, Fernandez B, et al. Lumbar disc herniation in a 27-month-old child. Case report[J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(1 Suppl): 98-100.
- [7] Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy[J]. *Spine J*, 2014, 14(1): 180-191.
- [8] Chiwaridzo M, Naidoo N. Prevalence and associated characteristics of recurrent non-specific low back pain in Zimbabwean adolescents: a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2014, 19(15): 381.
- [9] Feng G, Li L, Liu H, et al. Hypoxia differentially regulates human-nucleus pulposus and annulus fibrosus cell extracellular matrix production in 3D scaffolds[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(4): 582-588.
- [10] Du WB, Liu WG. Research progress of influence factors of lumbar intervertebral disc degeneration[J]. *J Nongken Med*, 2010, 32(1): 71-74.
- [11] Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N. 1997 Volvo Award winner in basic science studies. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, 22(24): 2781-2795.
- [12] Park JB, Lee JK, Park SJ, et al. Mitochondrial involvement in fas-mediated apoptosis of human lumbar disc cells[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(6): 1338-1342.
- [13] 王鹏,周庄,张恒,等. 椎体软骨下骨与椎间盘退变[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(3): 377-380.
WANG P, ZHOU Z, ZHANG H, et al. Vertebral subchondral bone and intervertebral disc degeneration[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2015, 29(3): 377-380. Chinese.
- [14] 姜宏,刘锦涛,俞鹏飞. 腰椎间盘突出症一重吸收现象与诊疗研究[M]. 第 4 版. 南京:江苏凤凰科学技术出版社, 2016.
JIANG H, LIU JT, YU PF. Resorption of Lumbar Disc Herniation Diagnosis and Management[M]. 4th Edition. Nanjing: Jiangsu Phoenix Science and Technology Press, 2016. Chinese.
- [15] 姜宏,施杞,郑清波. 腰椎间盘突出后的自然吸收及其临床意义[J]. *中华骨科杂志*, 1998, 18(12): 755-757.
JIANG H, SHI Q, ZHENG QB. Natural absorption after lumbar disc herniation and its clinical significance[J]. *Zhonghua Gu Ke Za Zhi*, 1998, 18(12): 755-757. Chinese.
- [16] 朱宇,姜宏,于鹏飞. 腰椎间盘突出后重吸收的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24(12): 1124-1128.
ZU Y, JIANG H, YU PF. Research progress in the resorption of lumbar disc herniation[J]. *Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi*, 2014, 24(12): 1124-1128. Chinese.
- [17] Takada E, Takahashi M, Shimada K. Natural history of lumbar disc hernia with radicular leg pain: spontaneous MRI changes of the herniated mass and correlation with clinical outcome[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2001, 9(1): 1-7.
- [18] Yu PF, Jiang FD, Liu JT, et al. Outcomes of conservative treatment for ruptured lumbar disc herniation[J]. *Acta Orthop Belg*, 2013, 79(6): 726-730.
- [19] Hong SJ, Kim DY, Kim H, et al. Resorption of massive lumbar disc herniation on MRI treated with epidural steroid injection: a retrospective study of 28 cases[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(6): 381-388.
- [20] Kim SG, Yang JC, Kim TW, et al. Spontaneous regression of ex-

- truded lumbar disc herniation;three cases report[J]. Korean J Spine,2013,10(2):78-81.
- [21] Lockshin RA,Zakeri Z. Apoptosis,autophagy,and more[J]. Int J Biochem Cell Biol,2004,36(12):2405-2419.
- [22] Ye W,Xu K,Huang D,et al. Age-related increases of macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in rat nucleus pulposus[J]. Connect Tissue Res,2011,52(6):472-478.
- [23] Kroemer G,Mariño G,Levine B. Autophagy and the integrated stress response[J]. Mol Cell,2010,40(2):280-293.
- [24] 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,2013,21:2030-2038.
- [25] Meléndez A,Talóczy Z,Seaman M. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span expansion in *C.elegans* [J]. Science,2003,301(5638):1387-1391.
- [26] 叶伟,徐康,朱伟荣,等. 大鼠增龄过程中髓核组织 HSC70 的表达及其意义[J]. 岭南现代临床外科,2010,2(10):361-363.
YE W,XU K,ZHU WR,et al. Expression and significance of HSC70 in nucleus pulposus of rats during the aging process[J]. Ling Nan Xian Dai Lin Chuang Wai Ke,2010,2(10):361-363. Chinese.
- [27] 徐伟明,恩和,陈阿梅. CD68 在退变椎间盘髓核组织的表达及临床意义[A]. 中国解剖学会 2012 年年会论文文摘汇编.2012.
XU WM,EN H,CHEN AM. Expression of CD68 in nucleus pulposus of degenerative intervertebral disc and its clinical significance[A]. Zhongguo Jie Pao Xue Hui 2012 Nian Nian Hui Lun Wen Wen Zhai Hui Bian.2012. Chinese.
- [28] Jiang L,Yuan F,Yin X,et al. Responses and adaptations of intervertebral disc cells to microenvironmental stress;a possible central role of autophagy in the adaptive mechanism[J]. Connect Tissue Res,2014,55(5-6):311-321.
- [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.
ZHENG XH,ZHANG XL,JIANG LB,et al. Role of autophagy in intervertebral disc degeneration in diabetic rats[J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi,2013,29(11):2011-2016. Chinese.
- [30] Amelio I,Melino G,Knight RA. Cell death pathology:cross-talk with autophagy and its clinical implications[J]. Biochem Biophys Res Commun,2011,414(2):277-281.
- [31] Jin M,Klionsky DJ. Regulation of autophagy:modulation of the size and number of autophagosomes[J]. FEBS Lett,2014,588(15):2457-2463.
- [32] Elmore SP,Qian T,Grisson SF,et al. The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes[J]. FASEB J,2001,15(12):2287-2287.
- [33] 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.
- JIANG LB,ZHANG XL,XU HZ,et al. Protective effect of autophagy on nucleus pulposus cells under starvation[J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi,2012,28(7):1302-1307. Chinese.
- [34] 刘宁,宋玉文. 细胞自噬与退行性骨关节疾病[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2014,29(5):517-518.
LIU N,SONG YW. Cell autophagy and degenerative bone and joint disease[J]. Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi,2014,29(5):517-518. Chinese.
- [35] Miyazaki S,Kakutani K,Yurube,et al. Recombinant human SIRT1 protects against nutrient deprivation-induced mitochondrial apoptosis through autophagy induction in human intervertebral disc nucleus pulposus cells[J]. Arthritis Res Ther,2015,17:253.
- [36] 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.
- [37] Shintani T,Klionsky D. Autophagy in health and disease:a double-edged sword[J]. Science,2004,306(5698):990-995.
- [38] Choi AM,Ryter SW,Levine B. Autophagy in human health and disease[J]. N Engl J Med,2013,368(19):1845-1846.
- [39] 姜宏,刘锦涛,惠初华,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.
JIANG H,LIU JT,HUI RH,et al. The study of autoimmune response in the resorption of ruptured disc herniation animal model[J]. Jing Yao Tong Za Zhi,2009,30(1):21-23. Chinese.
- [40] 陶帅,姜宏,王铠,等. 破裂型与未破裂型腰椎间盘突出组织超微结构对比观察[J]. 临床骨科杂志,2014,17(5):604-607.
TAO S,JIANG H,WANG K,et al. Ruptured and unruptured comparative study of lumbar disc tissue ultrastructure[J]. Lin Chuang Gu Ke Za Zhi,2014,17(5):604-607. Chinese.
- [41] Geziç AR,Ergün R. Spontaneous regression of a huge subligamentous extruded disc herniation;short report of an illustrative case[J]. Acta Neurochir(Wien),2009,151(10):1299-1300.
- [42] Orief T,Orz Y,Attia W,et al. Spontaneous resorption of sequestered intervertebral disc herniation[J]. World Neurosurg,2012,77(1):146-152.
- [43] Albayrak S,Ozturk S,Ayden O,et al. Dural tear;a feared complication of lumbar discectomy[J]. Turk Neurosurg,2016,26(6):918-921.
- [44] 王春生,张维斌. 髓核细胞移植抑制椎间盘退变[J]. 中国组织工程研究,2013,17(53):9239-9244.
WANG CS,ZHANG WB. Nucleus pulposus cell transplantation inhibits intervertebral disk degeneration[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu,2013,17(53):9239-9244. Chinese.

(收稿日期:2017-06-26 本文编辑:王宏)