



氧化应激对线粒体功能及椎间盘细胞的影响*

周豪, 陈涛, 吴爱悯[△]

温州医科大学附属第二医院 浙江省骨科学重点实验室(温州 325000)

【摘要】 椎间盘退变被广泛认为是引起腰痛的主要原因之一,椎间盘细胞是椎间盘的主要细胞组成部分,其功能包括合成和分泌胶原蛋白和蛋白多糖,维持椎间盘的结构和功能稳定。此外,椎间盘细胞还参与维持椎间盘的营养代谢平衡、抗氧化和抗炎作用等生理过程,因此椎间盘细胞在椎间盘退变中发挥重要作用。当椎间盘细胞受到氧化应激影响时,线粒体可能会受损,影响细胞的正常功能并加速退行性改变。线粒体是细胞的动力源,细胞内主要的能量生产机构,可以控制细胞内的几个重要过程,如细胞死亡。相反地,线粒体的紊乱可能与多种退行性病变的病理生理学有关。同时线粒体也是氧化还原反应的关键场所,过量的氧化应激和活性氧物质可对线粒体功能造成负面影响,这些因素可能导致线粒体的损伤和功能受损,进而引发炎症反应、线粒体DNA损伤和细胞凋亡,从而在椎间盘细胞病变过程中起到重要作用。本综述将突出探讨氧化应激与活性氧对线粒体的影响,并研究它们在椎间盘细胞的病理过程中的关键作用。同时介绍在目前的前沿治疗中,线粒体抗氧化剂和保护剂作为减缓氧化应激治疗椎间盘退变的一种潜在方法。

【关键词】 氧化应激 活性氧 线粒体功能 椎间盘细胞 综述

Effects of Oxidative Stress on Mitochondrial Functions and Intervertebral Disc Cells ZHOU Hao, CHEN Tao, WU Aimin[△]. Key Laboratory of Orthopaedics of Zhejiang Province, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

[△] Corresponding author, E-mail: aiminwu@wmu.edu.cn

【Abstract】 Intervertebral disc degeneration is widely recognized as one of the main causes of lower back pain. Intervertebral disc cells are the primary cellular components of the discs, responsible for synthesizing and secreting collagen and proteoglycans to maintain the structural and functional stability of the discs. Additionally, intervertebral disc cells are involved in maintaining the nutritional and metabolic balance, as well as exerting antioxidant and anti-inflammatory effects within the intervertebral discs. Consequently, intervertebral disc cells play a crucial role in the process of disc degeneration. When these cells are exposed to oxidative stress, mitochondria can be damaged, which may disrupt normal cellular function and accelerate degenerative changes. Mitochondria serve as the powerhouse of cells, being the primary energy-producing organelles that control a number of vital processes, such as cell death. On the other hand, mitochondrial dysfunction may be associated with various degenerative pathophysiological conditions. Moreover, mitochondria are the key site for oxidation-reduction reactions. Excessive oxidative stress and reactive oxygen species can negatively impact on mitochondrial function, potentially leading to mitochondrial damage and impaired functionality. These factors, in turn, triggers inflammatory responses, mitochondrial DNA damage, and cell apoptosis, playing a significant role in the pathological processes of intervertebral disc cell degeneration. This review is focused on exploring the impact of oxidative stress and reactive oxygen species on mitochondria and the crucial roles played by oxidative stress and reactive oxygen species in the pathological processes of intervertebral disc cells. In addition, we discussed current cutting-edge treatments and introduced the use of mitochondrial antioxidants and protectants as a potential method to slow down oxidative stress in the treatment of disc degeneration.

【Key words】 Oxidative stress Reactive oxygen species Mitochondrial function Intervertebral disc cells Review

椎间盘是缺乏血管的组织,包括髓核、纤维环和软骨型终板,赋予椎间盘高度的抗压和拉伸强度,保持脊柱的正常结构和灵活性。然而,遗传学、生理节律、年龄和机械压力等因素导致椎间盘组织、细胞和分子水平的退变^[1-2]。这引发蛋白聚糖减少、高度减小、终板硬化和骨赘形成,使椎间盘丧失正常承受压力的能力。椎间盘退变是一种

复杂的疾病,其病因和具体发病机制至今尚不完全清楚。然而,近年来,研究发现线粒体内的氧化应激在椎间盘退变的发病过程中扮演着重要角色,这一发现引起了越来越多的关注。线粒体作为细胞内的能量生产器官,在氧化应激的调节和维持中具有重要作用。线粒体参与细胞内能量的产生,在能量产生的过程中,也会产生过多的氧化自由基,引发氧化应激。氧化应激对脂质、核酸和蛋白质等生物分子造成氧化损伤,并触发细胞应激反应^[3]。椎间盘退变中,多种因素都会增加椎间盘细胞内氧化应激的程度,最终导致椎间盘细胞内线粒体功能异常,引发病理变

* 国家自然科学基金项目面上项目(No. 82272555)、浙江省基础公益基金项目(No. LGF21H060010)、浙江省卫生医药科技计划项目(No. 2022PY071)和温州市重大创新攻关科技创新项目(No. ZY2022010)资助

[△] 通信作者, E-mail: aiminwu@wmu.edu.cn

出版日期: 2024-03-20

化。最近研究发现,线粒体功能障碍与多种骨骼疾病如骨关节炎、骨髓炎和骨退行性病变有关^[4]。椎间盘退变过程中,氧化应激引发线粒体功能障碍、内质网应激和活性氧自由基过度生成,进一步参与椎间盘细胞的病变^[5]。本综述讨论了氧化应激对线粒体的影响以及氧化应激与活性氧对椎间盘细胞的影响。此外,重点关注了氧化应激的激活通过影响线粒体功能促进椎间盘细胞病变的机制和信号通路以及线粒体抗氧化剂和保护剂的应用。

1 氧化应激与活性氧对线粒体的影响

内膜是线粒体的内部膜系统,具有关键的功能和结构^[6]。活性氧的生成和积累可能会引起线粒体内膜的氧化应激,破坏内膜的结构和功能,从而引发多种线粒体相关疾病^[7-8]。活性氧引发的线粒体内膜氧化损伤涉及多个机制。首先,线粒体内膜含有丰富的磷脂类物质,如磷脂酰辅酶A和磷脂酰肌醇,这些分子可作为活性氧的靶点,引发脂质过氧化反应^[9]。脂质过氧化反应可损伤膜脂质的功能和结构,膜的通透性会增加,导致离子和其他分子的渗透增加。这可能造成细胞内外离子浓度平衡失调,干扰细胞内的离子平衡和电位差最终影响线粒体的能量产生和细胞功能^[10]。其次,线粒体内膜含有富含半胱氨酸的蛋白质,如三硫醇。活性氧可与线粒体内膜蛋白质的半胱氨酸残基发生氧化反应,引起蛋白质结构改变,导致其功能丧失。半胱氨酸残基的氧化还可能促使蛋白质的交联和聚集,进一步损伤线粒体内膜的完整性和功能^[11]。

线粒体呼吸链是存在于线粒体内膜上的一系列蛋白质复合物,包括复合物 I 至复合物 IV 和 ATP 合酶。它们依次协同作用,将电子从呼吸底物传递到氧分子,产生水,并释放能量。这个能量用于产生质子梯度,并通过 ATP 合酶合成 ATP^[12-13]。活性氧的生成会干扰线粒体呼吸链的正常功能。活性氧可以直接氧化线粒体内膜上的蛋白质,如呼吸链复合物的组成部分,导致复合物的结构和功能发生变化,影响电子传递的效率。此外,活性氧还可能影响呼吸链复合物的表达和组装。在活性氧的应激下,细胞内的氧化敏感信号通路,如 Nrf2, 可以被激活,调节一系列抗氧化反应基因的表达^[14]。活性氧的产生还会导致细胞内 ATP 合成降低。它可以直接氧化 ATP 合酶复合物,损害其功能,降低 ATP 的合成效率。同时,活性氧还会干扰质子泵的功能和质子梯度的维持,进一步影响能量转换和 ATP 的产生。此外,活性氧还可以通过激活信号转导通路,如 MAPK 家族成员和 PI3K/Akt 通路,影响呼吸链复合物的基因表达和蛋白质合成,从而改变线粒体呼吸链的状态^[15-16]。

线粒体动力学在维持线粒体的形态和功能上起着关

键作用,其中线粒体融合和分裂是重要的过程^[9,17]。活性氧可以通过氧化调节线粒体融合蛋白(mitochondrial fusion protein, Mfn)和线粒体分裂蛋白(dynamin-related protein 1, Drp1)来影响线粒体的融合和分裂。融合蛋白 Mfn1 和 Mfn2 通过与线粒体外膜上的相应蛋白质发生相互作用,促进线粒体间的融合,维持线粒体网络的连通性和平衡能量分配^[18]。分裂蛋白 Drp1 的激活和寡聚化引起线粒体的分裂。活性氧的氧化作用可能导致这些蛋白质功能异常,影响融合和分裂的平衡^[19-20]。此外,活性氧还可以干扰线粒体融合和分裂的信号转导通路,如 PI3K/Akt 和 CDPK 通路^[21]。细胞通过质量控制机制来维持线粒体的健康状态。活性氧的增加可激活氧敏感的信号通路,如 Nrf2、NF- κ B 和 p53, 调节线粒体质量控制基因的表达,促进线粒体生物合成和修复^[22]。过高水平的活性氧可以引发选择性线粒体清除的自噬过程,通过特殊的信号通路和自噬相关蛋白质,如 PINK1/Parkin 通路和 BNIP3, 降解受损或老化的线粒体,维持线粒体的功能和稳定^[23-24]。此外,活性氧还可以激活 AMPK 信号通路,促进线粒体融合和线粒体自噬。活性氧与细胞能量传感器 SIRT6 的相互作用也调控线粒体动力学、自噬和细胞代谢^[25]。

2 氧化应激与活性氧对椎间盘细胞的影响

2.1 活性氧对椎间盘细胞的细胞外基质的影响

当椎间盘细胞受到氧化应激的影响时,活性氧的过度产生会对细胞外基质产生重要影响,主要包括胶原蛋白的氧化和断裂、蛋白多糖的降解和异常积累,以及细胞外基质相关蛋白酶的调控^[26]。

胶原蛋白是椎间盘内细胞外基质的主要成分之一。活性氧的过度生成会导致胶原蛋白分子内部的氨基酸残基(如脯氨酸、赖氨酸和色氨酸)发生氧化损伤。这些氨基酸残基容易与活性氧发生反应,形成氧化胶原蛋白。氧化胶原蛋白的氨基酸间的跨链连接断裂,导致胶原纤维结构的破坏,进而降低胶原纤维的稳定性和机械强度,使椎间盘细胞外基质的弹性和稳定性降低^[27]。蛋白多糖是另一个重要组分,如硫酸软骨素和透明质酸。活性氧能够激活细胞外基质中的蛋白酶和蛋白酶类抗酶,如蛋白酶 K, 从而刺激蛋白多糖的降解^[28]。

细胞外基质相关蛋白酶主要包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和蛋白酶 ADAMTS(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin motifs)。这些酶家族成员在正常情况下参与细胞外基质的降解和重塑,但在氧化应激环境中受到活性氧的激活和调节。活性氧通过激活细胞外基质相关蛋白酶的基因

表达和蛋白酶活性,促进胶原蛋白和蛋白多糖的降解^[29]。同时,活性氧也抑制组织抑制金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的活性, TIMPs是一类与MMPs相互作用的蛋白质,它们主要通过结合MMPs的催化区域来抑制其活性。正常情况下, TIMPs能够与MMPs形成1:1的复合物,从而限制MMPs的活性,维持细胞外基质的稳定性,活性氧的过度产生会抑制TIMPs的活性,破坏TIMPs与MMPs的平衡。这导致MMPs活性增加,进一步增加细胞外基质的降解程度^[30-32]。这种酶家族的活性调节使得细胞外基质减少,稳定性降低,从而加速椎间盘的退化过程。

2.2 活性氧与椎间盘细胞的炎症反应的关系

活性氧参与调节椎间盘细胞炎症反应的发生。细胞内炎症信号通路被激活后,特定的细胞类型(如椎间盘细胞、免疫细胞)会产生增加的活性氧水平。在炎症反应中,细胞内炎症调节因子的释放可以引发NADPH氧化酶复合物的激活,进而产生大量的活性氧^[33]。这些活性氧的增加促进了炎症反应的发生和维持,形成了活性氧与炎症反应的正反馈环路^[34]。

椎间盘细胞的炎症反应与多个信号通路密切相关,包括核因子 κ B(NF- κ B)、JAK-STAT、MAPK和NLRP3炎症小体。其中,在炎症调节中起着关键作用的是NF- κ B信号通路。在非激活状态下,NF- κ B通过与抑制蛋白I κ B形成复合物存在于细胞质中,阻止其进入细胞核并激活炎症基因的转录。在炎症反应发生时,I κ B被磷酸化并降解,使得NF- κ B能够进入细胞核并调控多种炎症相关基因的表达,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)^[35]。同样,JAK-STAT信号通路也参与了椎间盘细胞的炎症过程。在炎症刺激下,细胞表面受体与细胞因子结合进而激活JAK激酶,随后JAK激酶会磷酸化细胞内的STAT蛋白,使其形成二聚体并进入细胞核,从而调控炎症相关基因的转录^[36]。此外,MAPK信号通路也与椎间盘细胞的炎症反应密切相关。该家族包括ERK、JNK和p38 MAPK等成员,它们被炎症刺激激活后,可以调节细胞的增殖、凋亡、分化和炎症因子的产生。同时,MAPK信号通路与NF- κ B和JAK-STAT信号通路相互作用,形成复杂的调控网络^[37]。NLRP3炎症小体也是一个重要的炎症调控机制,参与椎间盘细胞的炎症反应。在炎症刺激下,NLRP3蛋白会聚集形成炎症小体,并激活半胱氨酸蛋白酶1(caspase-1)。活化的caspase-1进一步促进炎症因子IL-1 β 和IL-18的产生和释放,加剧炎症反应的程度^[3]。活性氧与椎间盘细胞的炎症反应之间存在着相互作用。活性氧的过量产生和炎症反应引发的氧化应激会导致椎间

盘细胞的氧化损伤。

2.3 活性氧对椎间盘细胞凋亡的影响

凋亡是一种高度调节的细胞死亡过程,通过激活一系列的信号通路来实现。在椎间盘组织中,活性氧的过度产生通过多种路径参与调节细胞凋亡^[38]。一种机制是活性氧诱导线粒体通路的凋亡。过量的活性氧可以引发线粒体膜的氧化应激,导致线粒体功能的损害和释放线粒体内膜通透性转化因子(mitochondrial permeability transition pore, MPTP),从而促进细胞质中的一系列凋亡因子(例如细胞色素c)的释放,最终激活半胱氨酸蛋白酶家族(caspase family)并引发凋亡程序^[39-40]。

此外,活性氧还可以通过调节凋亡抑制蛋白Bcl-2家族参与调控细胞凋亡。Bcl-2家族成员包括促凋亡因子Bad、Bax和抑制凋亡因子Bcl-2、Bcl-xL等。活性氧通过氧化修饰和其他调节机制,促使Bax蛋白的构象变化和激活。激活的Bax蛋白会从细胞质转移到线粒体外膜,并形成线粒体外膜的孔,导致线粒体膜的完整性受损。同时,活性氧可引起Bcl-2抗凋亡蛋白的失活,阻断其对Bax的抑制作用^[41-42]。这样,释放到胞浆中的细胞色素c会激活凋亡酶激活因子(Apaf-1),形成一个蛋白复合物,活化caspase-9,进而引发细胞凋亡的级联反应。由于Bax激活和Bcl-2失活,线粒体膜的完整性受到破坏,细胞色素c从线粒体中释放到胞浆内。细胞色素c的释放激活了凋亡酶激活因子和caspase-9,最终导致下游的caspase-3和caspase-7活化,引发椎间盘细胞的凋亡^[43-44]。

3 线粒体抗氧化剂和保护剂减缓氧化应激治疗椎间盘退变

近年来,椎间盘退变的治疗中引起了广泛关注,线粒体抗氧化剂和保护剂是指一类能够减轻线粒体氧化损伤、增强线粒体功能和促进线粒体的自我修复的药物或化合物。由于线粒体在氧化应激过程中扮演了关键的角色,其功能状态对于减缓氧化应激对椎间盘的损害具有重要意义。

抗氧化剂是一类能够中和自由基并减轻氧化应激的化合物。在线粒体层面,抗氧化剂可以改善线粒体功能和减轻氧化应激。线粒体具有抗氧化酶系统来对抗氧化应激,其中包括超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等。这些酶能够清除线粒体内的活性氧物质,降低氧化应激的程度。因此通过注射或给予相关化合物,如SOD和GSH-Px的模拟物,或许能增加线粒体的抗氧化能力^[45]。同时有研究表明,线粒体抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸显著减轻了由氧化应激引起的椎间盘细胞凋亡,并保护了线粒体的结构和功能^[46]。

线粒体膜的稳定性对维持正常线粒体功能至关重要。目前已经发现一些化合物具有线粒体膜稳定剂的特性。其中一种是线粒体膜稳定剂(methylene blue, MB),显示出在椎间盘退变中减轻线粒体损伤的潜力。MB能够减少线粒体膜的脂质过氧化和蛋白氧化,可以降低线粒体外膜破裂、线粒体膜电位下降以及线粒体呼吸链的损伤等现象,并通过抑制线粒体膜通透性转变来保护线粒体膜的完整性。此外,MB还被发现可以调节线粒体与线粒体外溶酶体膜的相互作用,从而减轻氧化应激,并通过改善线粒体-内质网通信来促进椎间盘细胞的生存^[47-48]。

另外,线粒体靶向抗氧化剂和保护剂也可以通过影响线粒体的呼吸链和能量代谢来改善线粒体功能和减轻氧化应激。辅酶Q10(CoQ10)的补充可以增强线粒体的能量产生和抗氧化防御能力。CoQ10是线粒体呼吸链中的电子传递介质,具有抗氧化作用。它能够提高线粒体

的电子传递速率,从而促进ATP的产生和线粒体氧化应激的减轻^[49]。此外,烟酸也显示出改善线粒体功能和减轻氧化应激的潜力。烟酸是一种维生素B3的形式,它参与线粒体呼吸链中的NADH/NAD⁺循环,对线粒体能量代谢至关重要,可以提高线粒体的能量产生和抗氧化防御能力,从而减轻氧化应激的程度^[50]。这些线粒体抗氧化剂和保护剂的应用为椎间盘退变的治疗带来了新的希望,并且在临床实践中已取得了一定的疗效,为进一步深入研究和临床应用提供了坚实的基础。值得期待的是,随着对这类治疗策略的深入研究,将有望为椎间盘退变的治疗开辟新的途径,为患者带来更多的福祉。

4 总结

氧化应激对线粒体功能及椎间盘细胞具有一定的影响(图1)。线粒体是细胞内的“能量中心”,其功能障碍可

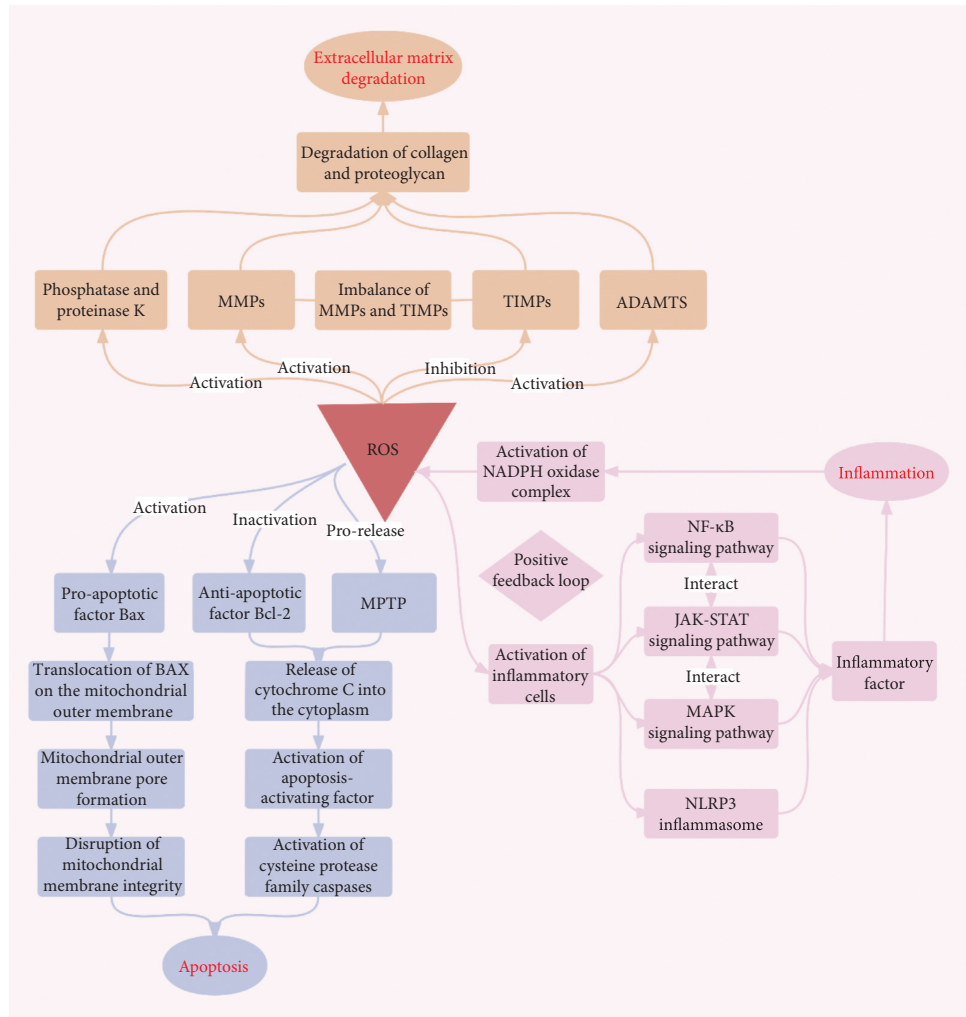


图 1 椎间盘中活性氧与细胞外基质、炎症反应、细胞凋亡的关系

Fig 1 The relationship between reactive oxygen species and extracellular matrix, inflammatory response, and apoptosis in intervertebral discs

ROS: reactive oxygen species; MMPs: matrix metalloproteinases; TIMPs: tissue inhibitors of metalloproteinases; ADAMTS: a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin motifs; NF-κB: nuclear factor kappa-B; MPTP: mitochondrial permeability transition pore; JAK-STAT: Janus kinase-signal transducer and activator of transcription; MAPK: mitogen-activated protein kinase.

能导致椎间盘细胞的病理变化。氧化应激是一种重要的生理过程, 但当其产生过多且抗氧化防御系统失衡时, 可能导致线粒体功能受损。这种功能受损包括线粒体呼吸链的受阻、线粒体DNA氧化和线粒体动力学的改变等。此外, 氧化应激还可引起线粒体外膜通透性的增加、炎症介质释放和细胞凋亡等反应。近年来的研究表明, 氧化应激对线粒体功能和椎间盘细胞具有重要影响。一方面, 过量的自由基产生可以直接损伤线粒体膜的结构, 导致线粒体呼吸链中特定复合物的功能受损, 从而降低能量生产。另一方面, 氧化应激还与线粒体DNA的氧化损伤相关, 影响基因的表达和蛋白合成, 进而干扰线粒体的正常功能。此外, 氧化应激还可以扰乱线粒体的动力学平衡, 包括线粒体的形态变化和数量变化, 进而影响细胞的功能和存活能力。此外, 氧化应激还可诱导线粒体外膜通透性的增加, 导致线粒体内环境的改变, 释放细胞内的炎症介质和其他损伤信号, 从而引发炎症反应。这些炎症反应可能进一步损伤椎间盘细胞, 加剧椎间盘退化的进程。同时, 氧化应激也与细胞凋亡的触发和进行密切相关, 进一步促进椎间盘细胞的死亡和退化。

综上所述, 研究氧化应激对线粒体功能和椎间盘细胞的影响对于揭示相关疾病的发病机制和开发治疗手段具有重要意义。最新的研究进展表明, 修复线粒体功能和抑制氧化应激可能成为治疗椎间盘退化等相关疾病的潜在策略。然而, 目前对于氧化应激在椎间盘病理中的具体作用机制还需要更进一步地研究。

* * *

作者贡献声明 周豪负责论文构思、数据审编、调查研究、可视化、初稿写作和审读与编辑写作, 陈涛负责调查研究、可视化和审读与编辑写作, 吴爱桐负责经费获取、研究项目管理、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZHOU Hao is responsible for conceptualization, data curation, investigation, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. CHEN Tao is responsible for investigation, visualization, and writing--review and editing. WU Aimin is responsible for funding acquisition, project administration, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] BECKER Y L C, DUVVURI B, FORTIN P R, *et al.* The role of mitochondria in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(11): 621–640. doi: 10.1038/s41584-022-00834-z.
- [2] FRANCISCO V, PINO J, GONZÁLEZ-GAY M, *et al.* A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(1): 47–60. doi: 10.1038/s41584-021-00713-z.
- [3] CHAO-YANG G, PENG C, HAI-HONG Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(6): 793–801. doi: 10.1016/j.joca.2021.02.204.
- [4] LI K, LI Y, MI J, *et al.* Resveratrol protects against sodium nitroprusside induced nucleus pulposus cell apoptosis by scavenging ROS. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2485–2492. doi: 10.3892/ijmm.2018.3461.
- [5] SUN J, YANG F, WANG L, *et al.* Delivery of coenzyme Q10 loaded micelle targets mitochondrial ROS and enhances efficiency of mesenchymal stem cell therapy in intervertebral disc degeneration. *Bioact Mater*, 2023, 23: 247–260. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.019.
- [6] JAKOBS S, STEPHAN T, ILGEN P, *et al.* Light microscopy of mitochondria at the nanoscale. *Annu Rev Biophys*, 2020, 49: 289–308. doi: 10.1146/annurev-biophys-121219-081550.
- [7] VERCELLINO I, SAZANOV L A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2): 141–161. doi: 10.1038/s41580-021-00415-0.
- [8] RUPRECHT J J, KUNJI E R S. The SLC25 mitochondrial carrier family: structure and mechanism. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(3): 244–258. doi: 10.1016/j.tibs.2019.11.001.
- [9] TILOKANI L, NAGASHIMA S, PAUPE V, *et al.* Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 341–360. doi: 10.1042/ebc20170104.
- [10] GARBINCUS J F, ELROD J W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 893–992. doi: 10.1152/physrev.00041.2020.
- [11] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 76–89. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.
- [12] GUO R, GU J, ZONG S, *et al.* Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed J*, 2018, 41(1): 9–20. doi: 10.1016/j.bj.2017.12.001.
- [13] KÜHLBRANDT W. Structure and mechanisms of F-type ATP synthases. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 515–549. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-110903.
- [14] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727–1745. doi: 10.1089/ars.2017.7342.
- [15] SUI X, KONG N, YE L, *et al.* p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 174–179. doi: 10.1016/j.canlet.2013.11.019.
- [16] CARGNELLO M, ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and

- their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50–83. doi: [10.1128/mnbr.00031-10](https://doi.org/10.1128/mnbr.00031-10).
- [17] THOMAS C, TAMPÉ R. Structural and mechanistic principles of ABC transporters. *Annu Rev Biochem*, 2020, 89: 605–636. doi: [10.1146/annurev-biochem-011520-105201](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-011520-105201).
- [18] SHI H, GAO Y, DONG Z, *et al*. GSDMD-mediated cardiomyocyte pyroptosis promotes myocardial I/R injury. *Circ Res*, 2021, 129(3): 383–396. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.120.318629](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318629).
- [19] JIN J Y, WEI X X, ZHI X L, *et al*. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 655–664. doi: [10.1038/s41401-020-00518-y](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00518-y).
- [20] SHI W, TAN C, LIU C, *et al*. Mitochondrial fission mediated by Drp1-Fis1 pathway and neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*, 2023, 34(3): 275–294. doi: [10.1515/revneuro-2022-0056](https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0056).
- [21] ORMANCEY M, THULEAU P, MAZARS C, *et al*. CDPKs and 14-3-3 proteins: emerging duo in signaling. *Trends Plant Sci*, 2017, 22(3): 263–272. doi: [10.1016/j.tplants.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.tplants.2016.11.007).
- [22] YU H, LIN L, ZHANG Z, *et al*. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209. doi: [10.1038/s41392-020-00312-6](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6).
- [23] TEREŠAK P, LAPAO A, SUBIC N, *et al*. Regulation of PRKN-independent mitophagy. *Autophagy*, 2022, 18(1): 24–39. doi: [10.1080/15548627.2021.1888244](https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1888244).
- [24] YAO R Q, REN C, XIA Z F, *et al*. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385–401. doi: [10.1080/15548627.2020.1725377](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1725377).
- [25] IMAI S, GUARENTE L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(8): 464–471. doi: [10.1016/j.tcb.2014.04.002](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.04.002).
- [26] GUAN P, LIU C, XIE D, *et al*. Exosome-loaded extracellular matrix-mimic hydrogel with anti-inflammatory property facilitates/promotes growth plate injury repair. *Bioact Mater*, 2022, 10: 145–158. doi: [10.1016/j.bioactmat.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.010).
- [27] CHEN W, CHEN H, ZHENG D, *et al*. Gene-hydrogel microenvironment regulates extracellular matrix metabolism balance in nucleus pulposus. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(1): 1902099. doi: [10.1002/adv.201902099](https://doi.org/10.1002/adv.201902099).
- [28] XING H, ZHANG Z, MAO Q, *et al*. Injectable exosome-functionalized extracellular matrix hydrogel for metabolism balance and pyroptosis regulation in intervertebral disc degeneration. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 264. doi: [10.1186/s12951-021-00991-5](https://doi.org/10.1186/s12951-021-00991-5).
- [29] NAVONE S E, MARFIA G, GIANNONI A, *et al*. Inflammatory mediators and signalling pathways controlling intervertebral disc degeneration. *Histol Histopathol*, 2017, 32(6): 523–542. doi: [10.14670/HH-11-846](https://doi.org/10.14670/HH-11-846).
- [30] NAGASE H, VISSE R, MURPHY G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(3): 562–573. doi: [10.1016/j.cardiores.2005.12.002](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002).
- [31] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-De La ROSA C, *et al*. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739. doi: [10.3390/ijms21249739](https://doi.org/10.3390/ijms21249739).
- [32] ZDANOWICZ K, KOWALCZUK-KRYSTON M, OLANSKI W, *et al*. Increase in serum MMP-9 and TIMP-1 concentrations during alcohol intoxication in adolescents--a preliminary study. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 710. doi: [10.3390/biom12050710](https://doi.org/10.3390/biom12050710).
- [33] FENG C, YANG M, LAN M, *et al*. ROS: crucial intermediators in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5601593. doi: [10.1155/2017/5601593](https://doi.org/10.1155/2017/5601593).
- [34] BIAN J, CAI F, CHEN H, *et al*. Modulation of local overactive inflammation via injectable hydrogel microspheres. *Nano Lett*, 2021, 21(6): 2690–2698. doi: [10.1021/acs.nanolett.0c04713](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c04713).
- [35] LYU F J, CUI H, PAN H, *et al*. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res*, 2021, 9(1): 7. doi: [10.1038/s41413-020-00125-x](https://doi.org/10.1038/s41413-020-00125-x).
- [36] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, *et al*. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*, 2017, 77(5): 521–546. doi: [10.1007/s40265-017-0701-9](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9).
- [37] DODINGTON D W, DESAI H R, WOO M. JAK/STAT--emerging players in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 55–65. doi: [10.1016/j.tem.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.001).
- [38] DISTEFANO T J, VASO K, DANIAS G, *et al*. Extracellular vesicles as an emerging treatment option for intervertebral disc degeneration: therapeutic potential, translational pathways, and regulatory considerations. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(5): e2100596. doi: [10.1002/adhm.202100596](https://doi.org/10.1002/adhm.202100596).
- [39] BONORA M, GIORGI C, PINTON P. Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(4): 266–285. doi: [10.1038/s41580-021-00433-y](https://doi.org/10.1038/s41580-021-00433-y).
- [40] HE R, WANG Z, CUI M, *et al*. HIF1A alleviates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus derived stem cells via upregulating autophagy. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3338–3360. doi: [10.1080/15548627.2021.1872227](https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1872227).
- [41] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175–193. doi: [10.1038/s41580-018-0089-8](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8).
- [42] KIM S H, KIM H. Inhibitory effect of astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction--a mini-review. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1137. doi: [10.3390/nu10091137](https://doi.org/10.3390/nu10091137).
- [43] ANICHINI A, MORTARINI R, SENSI M, *et al*. APAF-1 signaling in human melanoma. *Cancer Lett*, 2006, 238(2): 168–179. doi: [10.1016/j.canlet.2005.06.034](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.06.034).
- [44] LI H, XIAO Y, TANG L, *et al*. Adipocyte fatty acid-binding protein promotes palmitate-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in

- macrophages. *Front Immunol*, 2018, 9: 81. doi: [10.3389/fimmu.2018.00081](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00081).
- [45] ZHAO H, ZHANG R, YAN X, *et al*. Superoxide dismutase nanozymes: an emerging star for anti-oxidation. *J Mater Chem B*, 2021, 9(35): 6939–6957. doi: [10.1039/d1tb00720c](https://doi.org/10.1039/d1tb00720c).
- [46] PEDRE B, BARAYEU U, EZERIÑA D, *et al*. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): the emerging role of H(2)S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther*, 2021, 228: 107916. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.107916](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916).
- [47] WANG T, LIU H, ITOH K, *et al*. C9orf72 regulates energy homeostasis by stabilizing mitochondrial complex I assembly. *Cell Metab*, 2021, 33(3): 531–546.e9. doi: [10.1016/j.cmet.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.005).
- [48] GIACOMELLO M, PYAKUREL A, GLYTSOU C, *et al*. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 204–224. doi: [10.1038/s41580-020-0210-7](https://doi.org/10.1038/s41580-020-0210-7).
- [49] ARENAS-JAL M, SUÑÉ-NEGRE J M, GARCÍA-MONTOYA E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, 19(2): 574–594. doi: [10.1111/1541-4337.12539](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12539).
- [50] MONTSERRAT-De La PAZ S, NARANJO M C, LOPEZ S, *et al*. Niacin and its metabolites as master regulators of macrophage activation. *J Nutr Biochem*, 2017, 39: 40–47. doi: [10.1016/j.jnutbio.2016.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.008).

(2023 – 09 – 12收稿, 2024 – 03 – 11修回)

编辑 吕 熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*