

终板软骨细胞衰老在腰椎间盘突出退变中的研究进展

张艳琳 黄国付 邹璟 汪敏 王昆秀

摘要 腰椎间盘突出(lumbar intervertebral disc degeneration, LIDD)是多种脊柱疾病的主要原因,临床常诱发下腰痛、肢体麻木等症状,如何防治 LIDD 是亟待解决的医学难题。多项研究表明,终板软骨细胞(endplate chondrocytes, EPCs)衰老促进软骨终板钙化损伤,阻碍椎间盘营养供应,最终加速 LIDD。EPCs 衰老机制主要与 DNA 损伤、端粒缩短、氧化应激、衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)紊乱和自噬抑制等有关,通过减轻 DNA 损伤、激活端粒酶活性、抗氧化损伤、维持 SASP 稳态和激活细胞自噬等途径可以减轻 EPCs 衰老,保护软骨终板生理结构和功能,保障椎间盘的结构支撑和营养供应,从而延缓 LIDD 进程。

关键词 终板软骨细胞 软骨终板 细胞衰老 椎间盘退行性变

中图分类号 R604

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.039

腰椎间盘突出(lumbar intervertebral disc degeneration, LIDD)是多种脊柱疾病的主要原因,临床常诱发下腰痛、肢体麻木等症状,其病理特征主要包括纤维环断裂、软骨终板结构改变和椎间盘塌陷^[1]。其中软骨终板不仅是椎间盘结构稳定的基础,还是椎间盘进行物质交换和营养供应的重要通路,而终板软骨细胞(endplate chondrocytes, EPCs)是终板软骨组织内唯一细胞类型,负责分泌各种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)以维持椎间盘正常生理功能。研究表明,EPCs 衰老会导致 ECM 分泌减少和代谢失衡,促进软骨终板钙化损伤,最终加速椎间盘退变,提示 EPCs 衰老可能是 LIDD 发生、发展的重要机制^[2]。

一、EPCs 及其衰老概述

软骨终板是位于椎体和椎间盘之间的薄层透明软骨,承担整个椎体的压缩载荷,并通过弥散机制为椎间盘供给营养,当软骨终板区域受损,相邻椎间盘的营养交换能力会明显下降。生理条件下,EPCs 多成群分布于软骨陷窝内,电镜下观察其表面有突起和皱褶,胞质内有大量的粗面内质网、发达的高尔基复合体以及少量线粒体^[3]。正常情况下,EPCs 负责合成以蛋白多糖(proteoglycan, PG)和Ⅱ型胶原为主的 ECM,ECM 参与组成髓核组织基质成分,并在各种合成和分解酶的作用下维持着代谢平衡。ECM 中 PG

分子间孔径的大小可以影响椎间盘中电溶质的分布转运,胶原纤维与椎体上下面平行排列,又相互交叉形成具有通透性的弹力网,大量 PG 黏附其上,这种结构,使软骨终板既具有高频率的渗透交换功能,又具有抗皱缩和抗牵张能力^[4]。细胞衰老作为一种应激反应,其最初目的是消除受损细胞并保持组织再生能力,然而随着年龄增长和各种机械应力、损伤等刺激,衰老-清除-再生的程序无法完整进行,从而导致组织机能下降。EPCs 衰老时会进入不可逆的细胞周期停滞状态,此时细胞合成蛋白质能力减弱,ECM 分泌减少,ECM 代谢失衡及受压钙化,细胞自我修复能力降低,细胞增殖分化能力下降,继而造成软骨终板功能减弱和结构紊乱。

二、EPCs 衰老机制

1. DNA 损伤:真核细胞在分裂间期完成 DNA 分子复制和蛋白质合成,通常包括 G₁ 期、S 期(DNA 合成期)和 G₂ 期(蛋白质合成期)3 期,细胞衰老时细胞生长停滞于 G₁ 期而失去合成 DNA 和有丝分裂的能力。调控细胞周期的蛋白包括细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)和细胞周期蛋白依赖激酶抑制蛋白(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI)。CDK 属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族,目前已知其家族成员有 13 个(CDK1~13),其中 CDK2 和 CDK4 主要作用于 G₁ 期和 S 期,启动 DNA 复制和诱发有丝分裂^[6]。cyclin 可与 CDK 组成蛋白激酶复合物(cyclin-CDK 复合物)。CDKI 属于细胞周期的负调控因子,可分为 Ink4 家族和 KIP 家族,其中 Ink4 家族的 p15、p16 等

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81774392,82074517)

作者单位:430061 武汉,湖北中医药大学针灸骨伤学院(张艳琳、黄国付、汪敏、王昆秀);430030 武汉市第一医院(邹璟)

通信作者:黄国付,主任医师,博士生导师,电子信箱:hgfmkp@yahoo.com.cn

通过与 cyclin - CDK 复合物结合,抑制 CDK4/ CDK6 激酶活性;KIP 家族中的 p21、p27 等可单独与 CDK 结合,降低 cyclin - CDK 复合物的活性,抑制 cyclin 作用,从而阻碍细胞周期正常进行^[7]。DNA 损伤时,细胞为修复损伤首先启动损伤感应,通过上调 p53、p21 等抑制 cyclin - CDK 复合物的活性,使细胞周期停留在 G₁/S 期,从而诱导细胞衰老。Hafsia 等^[8]研究发现,半乳糖凝集素 3 (galectin - 3, Gal - 3) 基因敲除小鼠的 EPCs 分解代谢、肥大标志物和凋亡因子水平均升高,而 Gal - 3 抑制剂可以显著提高正常小鼠 EPCs 的凋亡率。在此基础上,刘岩路等^[9]研究发现, Gal - 3 抑制剂可能通过抑制 cyclin 或 CDK 活性导致 S 期减少, G₂ 期停滞, DNA 合成受损,从而抑制 EPCs 增殖。由此可见, DNA 损伤导致 cyclin、CDK、CDKI 等细胞周期相关蛋白表达异常, EPCs 增殖分化能力降低,从而促进 EPCs 衰老。

2. 端粒缩短: EPCs 衰老的主要原因之一是端粒缩短和端粒酶的下调。端粒在防止染色体降解、融合或重组、维持染色体的稳定性和完整性以及确保遗传信息的完整复制方面发挥着重要作用^[10]。Zhu 等^[11]研究发现,在细胞分裂或复制过程中,传统的 DNA 聚合酶无法复制线性分子的 3' 端,导致沿着细胞系分裂的染色体逐渐缩短,端粒磨损引起复制能力的丧失,线粒体功能障碍,继而发生细胞衰老,这种作用机制也是 EPCs 细胞衰老的产生机制之一。退行性变椎间盘会出现端粒缩短,当端粒缩短增加时,端粒酶延长端粒的频率也随之增加,从而实现端粒长度的稳态,例如黄晓东等^[12]经 PCR 检测发现大龄鼠来源的 EPCs 端粒相对长度更短,同生理状况的衰老相一致。

3. 氧化应激:氧化应激源于促氧化和抗氧化稳态失衡,当细胞达到氧化状态并延长时可能会出现衰老,衰老细胞中氧化蛋白质的积累和不溶性物质的形成大大降低了蛋白质水解功能,导致细胞蛋白质稳态的丧失^[13]。黄晓东等^[12]研究表明,衰老越明显的 EPCs,总抗氧化能力越低,抵抗过氧化损伤的能力越差。生理情况下 EPCs 中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生与清除处于动态平衡,当细胞受到机械刺激、高氧、高糖及炎性细胞因子等刺激时 ROS 的产生增加,高水平 ROS 的产生会造成 EPCs 膜脂质、蛋白质的氧化损伤以及 DNA 损伤,是 EPCs 衰老的诱导因素之一^[14]。黄晓东等^[12]报道称氧化应激可以通过盘状结构域受体通路,产生单链 DNA 损伤信号,激活共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia

telangiectasia mutant gene, ATM) 激酶活性,促进受损 DNA 附近组蛋白磷酸化,上调 p53/p21 的活性,从而引发细胞衰老。由此可见,氧化应激损伤可以引起 DNA 损伤,从而诱发 EPCs 衰老。

4. SASP 紊乱: EPCs 衰老除了经历细胞周期生长停滞之外,还分泌大量炎性细胞因子和基质蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP),包括 MMP - 1、MMP - 3 和 MMP - 10 等蛋白,以及其他细胞因子和生长因子,这一特征称为衰老相关分泌表型 (senescence - associated secretory phenotype, SASP),其中炎性细胞因子 IL - 6 和 IL - 8 可以促进慢性炎症、驱动衰老并增加与年龄相关病变的风险^[15]。SASP 可以对邻近 EPCs 和 ECM 产生分解代谢作用,导致软骨终板结构和功能的破坏。张树文等^[16]在衰老 EPCs 中观察到 MMP 和 PG 水解酶水平升高。由此可见, EPCs 细胞内存在不平衡的基质代谢稳态,即合成代谢减少和分解代谢增加,是 EPCs 衰老的原因之一。

5. 自噬抑制:在 EPCs 衰老机制中,细胞自噬是不可或缺的一部分。细胞自噬通过双膜结合液泡隔离细胞质成分形成自噬体,自噬体膜的启动、延伸、成熟及其与溶酶体的融合由不同的自噬相关蛋白介导,自噬体的形成随自噬相关蛋白的整体下降而减少。研究表明, EPCs 自噬与衰老密切相关,激活自噬可以相对延缓 EPCs 衰老,促进细胞增殖生化过程^[17]。例如 Liang 等^[18]研究发现,姜黄素可以通过诱导自噬来保护 EPCs,增强自噬在一定程度上可以减轻 EPCs 退化,而具有自噬抑制性的磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol - 3 - kinase /protein kinase B, PI₃K/Akt) 信号通路参与抑制 EPCs 的活性,并诱导细胞衰老与凋亡。

三、EPCs 衰老对 LIDD 的影响

不同程度的 EPCs 衰老引起 EPCs 功能异常,包括 ECM 合成分泌减少、胶原结构改变、终板基质渗透作用减弱等,久而久之软骨终板钙化出现裂隙,结构紊乱致使终板功能缺失。椎间盘属于无血运组织,其所需营养主要依赖终板途径,软骨终板功能受损造成营养通道阻塞,椎间盘的物质交换能力明显下降,髓核血供及营养减少,髓核内源性修复失败而发生变性,最终椎间盘功能减弱,导致 LIDD 的发生和进展。相关数据显示,退变的椎间盘内,由于 EPCs 密度迅速降低,PG 和 II 型胶原的分泌减少,使得椎间盘基质中渗透压下降和水分子损失,椎间盘抗压能力和机械性能降低,最终导致椎间盘退变加速^[5]。因此,阐明

EPCs 衰老机制对揭示 LIDD 发生、发展机制至关重要,有助于寻求防治 LIDD 的有效干预措施。

四、通过抗 EPCs 衰老调控 LIDD 进程

1. 调控细胞周期相关蛋白表达通路:不同的细胞周期相关蛋白形成不同的信号通路参与调控 EPCs 衰老和 LIDD,通过激活或抑制相关通路可以调控 LIDD 进程,常见的信号通路包括 p21、p53、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogenactivated protein kinase, p38MAPK)和 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)等信号通路^[19]。例如周年等^[20]通过建立人体外 EPCs 衰老模型,发现过表达信息调节因子 2 同源蛋白 1(sirt1)通过抑制 p53/p21 信号通路,来抑制白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)介导的 EPCs 衰老,从而减缓 LIDD 发展。张宇等^[21]研究证实,羟基红花黄素 A 能够通过下调 p53 蛋白表达来抑制 EPCs 衰老,从而延缓 LIDD 进程。柳根哲等^[22]研究表明,益气活血汤可通过调控 p38MAPK 信号通路,下调大鼠椎间盘退变终板软骨中相关 mRNA 与蛋白表达,抑制 EPCs 凋亡,从而延缓椎间盘退变。

2. 激活端粒酶活性:端粒酶能够恢复丢失的端粒 DNA 以减缓端粒的不断缩短,从而保护自身遗传信息,通过调节端粒酶活性,可以保护 EPCs 免受端粒磨损,减缓 EPCs 衰老,进而调控 LIDD 进程。端粒酶活性主要由端粒酶催化亚基(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)表达水平的高低决定。周荣平等^[23]将 hTERT 基因腺病毒载体导入椎间盘细胞内发现,hTERT 基因能够通过抑制椎间盘组织和细胞中 PG 以及 II 型胶原的减少,有效阻抑椎间盘 EPCs 衰老以及 LIDD。基于端粒酶的抗衰老策略,主要包括化学端粒酶激活剂、端粒酶表达激活剂和端粒酶基因治疗,未来有望通过慢病毒载体等细胞疗法,调控端粒酶活性,减少端粒缩短,来实现延缓 EPCs 衰老、减轻 LIDD 的目的^[24]。

3. 抗氧化损伤:ROS 可以参与激活多种信号通路,如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、p38MAPK、p53 等信号通路,通过上调 ECM 降解酶和促炎性细胞因子,下调 ECM 合成代谢的基因,影响 MMP、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和 PG 等多种蛋白表达,从而调节 EPCs 的自噬、衰老与凋亡^[25]。例如 Zhou 等^[26]研究表明,促氧化剂 H₂O₂ 诱导的氧化应激激活了 p53/p21 通路,导致 EPCs 衰老。并且 Yang 等^[27]研究发现,H₂O₂ 和 IL-1 β 均可以使 EPCs 中 PG 和 II 型胶原蛋白的 mRNA 水平降

低,而抗氧化剂谷胱甘肽可以有效防止这种有害作用。这表明谷胱甘肽等抗氧化剂可以通过减轻氧化应激损伤导致的 EPCs 衰老,保护椎间盘结构和功能正常,而成为治疗 LIDD 的一种可行性选择。

4. 维持 SASP 稳态:参与组成 SASP 的信号通路蛋白有 NF- κ B、p38MAPK、IL-1 β 等,通过激活或抑制相关信号通路,可以调控 SASP 的分泌表达,消除炎性细胞因子对 EPCs 的损害,进而保护终板软骨,有望成为治疗 LIDD 的手段之一。NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,它参与机体的炎性反应、免疫应答,能调节细胞凋亡、应激反应,控制 DNA 转录、细胞因子产生和细胞存活。Ngo 等^[28]研究发现,DNA 损伤时上游 p38MAPK 通路通过激活 NF- κ B 的转录活性,调节 SASP 的表达和分泌,促进 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的表达。王刚良等^[29]研究发现,石蒜碱能够通过阻断 EPCs 内 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 信号通路,减少 MMP-3 和 MMP-13 的表达,来保护软骨终板,延缓 LIDD。这表明通过减弱分解代谢信号可以纠正 SASP 失衡,促进 EPCs 的去分化和再分化,纠正 ECM 降解和合成代谢之间的紊乱,从而促进椎间盘修复与再生,延缓 LIDD 进展。

5. 激活自噬:自噬对软骨终板和椎间盘的保护作用,与自噬参与调控 EPCs 代谢有关。研究表明,自噬激活可以增加 EPCs 中 II 型胶原的分泌,抑制 MMP-13 分泌,从而发挥保护椎间盘的作用^[30]。例如 Yu 等^[31]研究发现,自噬相关基因微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3)和自噬效应蛋白 1(becn-1)的表达随着终板软骨细胞活性的降低而显著降低,自噬活性可能与椎间盘的发育和退变有关。左睿等^[32]在构建小鼠软骨终板退变的模型上,发现氯喹抑制自噬时软骨终板退变加重,而雷帕霉素激活自噬可以对 EPCs 起保护作用,其作用机制可能是通过激活核因子 E₂ 相关因子 2 和(或)胞质蛋白 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(nuclear factor erythroid-2 related factor 2/the kelch-like ECH-associated protein 1, Nrf2/Keap-1)信号转导,促进抗氧化蛋白表达,清除活性氧,减少 EPCs 衰老并维持其分化潜能来实现的。因此,通过激活 EPCs 内自噬水平来抑制软骨终板退变可以为减轻椎间盘退变提供新的治疗方向。

五、展望

综上所述,研究 EPCs 衰老机制对 LIDD 的预防和治疗具有重要价值。EPCs 衰老主要与 DNA 损伤、

端粒缩短、氧化应激、SASP 紊乱和自噬抑制等有关,通过减轻 DNA 损伤、激活端粒酶活性、抗氧化损伤、维持 SASP 稳态、激活细胞自噬等途径可以减轻 EPCs 衰老,保护 EPCs 合成分泌蛋白功能,维持 ECM 合成分解代谢平衡,保护软骨终板生理结构和功能,保障椎间盘的结构支撑和营养供应,从而延缓 LIDD 进程。通过保护 EPCs 来保护椎间盘的方法,可以为将来更成熟的细胞移植技术提供理论支撑,也为临床上防治 LIDD 相关疾病提供了新的思路。只是目前大多数研究尚处于细胞模型和动物实验阶段,缺少人体实验及临床研究数据,尚不明确这些途径是否能够在促进 EPCs 增生的同时保护其功能正常。另外目前相关 EPCs 衰老的研究方向也比较单一,例如涉及到相关通路抑制剂和激动剂的使用,多停留在单方向通路研究,而多通路抑制剂或激动剂联合使用是否能发挥更好的作用,如何锁定核心作用机制尚不明了,因此今后应在不断完善分子机制研究的基础上积极开展相关的临床应用研究,去探寻更完善的治疗靶点。

参考文献

- Senack S, Trieb K, Kastner J, *et al.* Visualization of intervertebral disc degeneration in a cadaveric human lumbar spine using microcomputed tomography[J]. *J Anat*, 2020, 236(2): 243–251
- Ding L, Jiang ZX, Wu JP, *et al.* β -catenin signalling inhibits cartilage endplate chondrocyte homeostasis in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 567–572
- Xie L, Chen ZH, Liu M, *et al.* MSC-derived exosomes protect vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via the miR-31-5p/ATF6 axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, (22): 601–614
- Patil P, Niedernhofer LJ, Robbins PD, *et al.* MSC-derived exosomes protect vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via the miR-31-5p/ATF6 axis[J]. *Curr Mol Biol Rep*. 2018, 4(4): 180–190
- Tomaszewski KA, Walocha JA, Mizia E, *et al.* Age- and degeneration-related variations in cell density and glycosaminoglycan content in the human cervical intervertebral disc and its endplates[J]. *Pol J Pathol*, 2015, 66(3): 296–309
- Talapati SR, Nataraj V, Pothuganti M, *et al.* Structure of cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) in complex with the specific and potent inhibitor CVT-313[J]. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 2020, 76(8): 350–356
- He SW, Yang S, Niu M, *et al.* HMG-box transcription factor 1: a positive regulator of the G₁/S transition through the Cyclin-CDK-CDKI molecular network in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 100
- Hafsia N, Forien M, Renaudin F, *et al.* Galectin 3 deficiency alters chondrocyte primary cilium formation and exacerbates cartilage destruction via mitochondrial apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1486
- 刘岩路, 胡炜, 艾克拜尔, 等. 抑制半乳糖凝集素 3 促进椎间盘软骨终板细胞凋亡诱导椎间盘退变[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(35): 5599–5603
- Teixeira MZ. Telomere length: biological marker of cellular vitality, aging, and health – disease process[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2021, 67(2): 173–177
- Zhu YK, Liu XW, Ding XL, *et al.* Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction[J]. *Biogerontology*, 2019, 20(1): 1–16
- 黄晓东, 叶晓健, 王洋, 等. 不同年龄大鼠终板软骨细胞抗氧化能力研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(3): 79–84
- Hn A, Weber D, Jung T, *et al.* Happily (n)ever after: aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence[J]. *Redox Biology*, 2017, 11(12): 482–501
- 李文超, 林一峰, 沈国喜, 等. 软骨终板细胞凋亡的影响因素及其调控途径的研究进展[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(4): 85–88
- Ngo K, Patil P, McGowan SJ, *et al.* Senescent intervertebral disc cells exhibit perturbed matrix homeostasis phenotype[J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 166(8): 16–23
- 张树文, 梁卫东, 盛伟斌. 细胞衰老及衰老相关分泌表型在椎间盘退变中的研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(3): 590–594
- 罗超. 自噬与 ECGG 抑制软骨细胞衰老的关系研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2021
- Xiao L, Ding B, Gao J, *et al.* Curcumin prevents tension-induced endplate cartilage degeneration by enhancing autophagy[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118213
- Song CC, Yang ZX, Dong D, *et al.* miR-483 inhibits bovine myoblast cell proliferation and differentiation via IGF1/PI3K/AKT signal pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9839–9848
- 周年. 退变椎间盘终板软骨细胞衰老及调控机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017
- 张宇, 郑为超, 李冬, 等. 羟基红花黄素 A 调控退变软骨终板细胞周期的作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(10): 1425–1429
- 柳根哲, 孙旗, 陈江, 等. 高静水压下益气活血汤通过 p38MAPK 信号通路对兔椎体终板软骨细胞的调控作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(10): 1027–1030, 1034
- 周荣平. 端粒酶基因抑制椎间盘退变的实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2011
- Morgan RG, Donato AJ, Walker AE. Telomere uncapping and vascular aging[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(1): 1–5
- 刘祺, 杨舟, 朱青安. 氧化应激与椎间盘退变的研究进展[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2020, 38(3): 363–366
- Zhou N, Lin X, Dong W, *et al.* SIRT1 alleviates senescence of degenerative human intervertebral disc cartilage endo-plate cells via the p53/p21 pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22628

程中由于患者的血清铁蛋白水平、转铁蛋白、维生素B₁₂等数据缺乏,未将贫血类型纳入考量。另外,胃癌治疗已进入综合治疗时代。Dubsky等^[19]研究认为,Hb水平可预测肿瘤对初次化疗的反应,血红蛋白水平<12g/dl的患者对细胞毒治疗的反应较差。本研究过程中没有讨论治疗方式与血红蛋白变化的关系可能会造成研究结果的不全面和偏差。

综上所述,女性、贫血是影响Ⅲ期和Ⅳ期胃癌患者的独立预后因素,不同贫血程度对预后影响程度仍需进一步研究予以证实。

参考文献

- Shibamoto Jun, Shoda Katsutoshi, Kubota Takeshi, *et al.* Prognostic impact of the preoperative hemoglobin A1c levels in patients with gastric cancer surgery depends on postoperative complications[J]. *Surg Today*, 2021, 51: 422–431
- 潘军,秦叔逵,陈映霞,等. 贫血对结直肠癌同时性肝转移患者预后的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(9): 814–818
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 1011–1023
- 曹惠华,束平,唐兆庆,等. 美国癌症联合会第7版与第8版胃癌TNM分期系统的差异及其对预后评估的比较(附1383例报告)[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6): 605–611
- Arshad M, Jaberian S, Pazouki A, *et al.* Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients [J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55(1): 3–7
- Kim JH, Bae YJ, Jun KH, *et al.* The prevalence and clinical significance of postgastrectomy anemia in patients with early-stage gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2018, 52: 61–66
- 齐志峰,张章,江伟,等. 贫血对晚期肺癌患者临床病理特点与生存状况的影响[J]. *重庆医学*, 2020, 49(18): 3049–3052
- Luciani A, Jacobsen PB, Extermann M, *et al.* Fatigue and functional dependence in older cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(5): 424–430
- Truffi Marta, Piccotti Francesca, Albasini Sara, *et al.* Preoperative systemic inflammatory biomarkers are independent predictors of disease recurrence in ER+ HER2- early breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 773078
- Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, *et al.* Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2018, 77(4): 445–455
- Seo HS, Na Y, Jung J. Analysis of the occurrence of diseases following gastrectomy for early gastric cancer: a nationwide claims study [J]. *J Gastric Cancer*, 2021, 21(3): 279–297
- 董志勇,陈国骧,胡瑞翔,等. 袖状胃切除和 Roux-en-Y 胃旁路手术后贫血的发生原因和预防策略 [J]. *微创医学*, 2021, 16(1): 1–5
- Jun JH, Yoo JE, Lee JA, *et al.* Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2016, 28: 162–168
- Shibamoto Jun, Shoda Katsutoshi, Kubota Takeshi, *et al.* Prognostic impact of the preoperative hemoglobin A1c levels in patients with gastric cancer surgery depends on postoperative complications [J]. *Surg Today*, 2021, 51: 422–431
- 张文明,陆春雷,李科军,等. 胃癌患者术前贫血与术后并发症及预后的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(7): 1183–1187
- Jung DH, Lee HJ, Han DS, *et al.* Impact of perioperative hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16: 377–382
- Khang YH, Lynch J, Jung CK, *et al.* Explaining age specific inequalities in mortality from all causes, cardiovascular disease and ischaemic heart disease among South Korean male public servants: relative and absolute perspectives[J]. *Heart*, 2008, 94(1): 75–82
- Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression[J]. *Oncologist*, 2004, 9(5): 10–17
- Dubsky P, Sevela P, Jakesz R, *et al.* Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7): 2082–2087
- Huang XZ, Yang YC, Chen Y, *et al.* Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: a Meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 7606128
- Phipps O, Brookes MJ, Al-Hassi HO. Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer[J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(1): 88–97
- Aksan Aysegül, Farrag Karima, Aksan Sami, *et al.* Flipside of the coin: iron deficiency and colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 635899
- (收稿日期: 2021-11-24)
- (修回日期: 2021-11-30)
- 陈科,吕小华,林健静,等. 自噬在大鼠椎间盘软骨终板退变中的作用[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2021, 14(7): 632–637
- 俞云飞,徐宏光,王弘,等. 自噬在不同年龄大鼠终板软骨中的变化[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(45): 3632–3635
- 左睿. 自噬通过激活 Nrf-2/Keap1 信号通路减轻炎症所致软骨终板退变的机制研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2019
- (收稿日期: 2021-12-04)
- (修回日期: 2022-01-03)

(接第176页)

- Yang D, Wang D, Shimer A, *et al.* Glutathione protects human nucleus pulposus cells from cell apoptosis and inhibition of matrix synthesis[J]. *Connect Tissue Res*, 2014, 55(2): 132–139
- Ngo K, Patil P, McGowan SJ, *et al.* Senescent intervertebral disc cells exhibit perturbed matrix homeostasis phenotype [J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 166(8): 16–23
- 王刚良. 石蒜碱通过抑制 NF-κB 通路缓解软骨终板退变和椎间盘退变[D]. 杭州:浙江大学, 2018