

线粒体自噬调控椎间盘退变的分子机制研究进展

曾锦全^{1,2} 柯俊杰^{2*}

(¹武汉城市职业学院职业网球学院, 武汉 430070; ²成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041)

摘要 椎间盘退变是一种常见的慢性退行性关节疾病。椎间盘退变的发病与髓核细胞的功能障碍或丧失密切相关。线粒体作为髓核细胞腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的主要来源, 对维持髓核细胞生存和生理功能至关重要。线粒体自噬是近几年发现的一种重要细胞生理过程, 通常被认为是线粒体质量控制的一种主要机制。大量研究显示, 线粒体自噬在椎间盘退变的发生和缓解过程中均发挥重要作用。因此, 该文通过综述线粒体自噬与椎间盘退变的相关文献, 探究sirtuins、Parkin和缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)等信号分子在线粒体自噬调控椎间盘退变的过程中可能起到的关键作用, 总结线粒体自噬对椎间盘退变的具体调控机制, 以期对椎间盘退变潜在治疗靶点的相关研究提供参考和依据。

关键词 椎间盘退变; 线粒体自噬; 髓核细胞; 自噬

Research Progress in Molecular Mechanism of Mitophagy Regulating Intervertebral Disc Degeneration

ZENG Jinquan^{1,2}, KE Junjie^{2*}

(¹Professional Tennis College, Wuhan City Vocational College, Wuhan 430070, China;

²Sports Medicine and Health Institute, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China)

Abstract Intervertebral disc degeneration is a common chronic degenerative joint disease. The pathogenesis of intervertebral disc degeneration is closely related to the dysfunction or loss of nucleus pulposus cells. Mitochondria, as the main sources of ATP (adenosine triphosphate) in nucleus pulposus cells, are essential to maintain the survival and physiological functions of nucleus pulposus cells. Mitophagy was recently discovered to be an important cellular physiological process, which was considered to be a major mechanism of mitochondrial quality control. Cumulative studies have shown that mitophagy plays an important role in both the occurrence and remission of intervertebral disc degeneration. Therefore, by reviewing the literature on mitophagy and intervertebral disc degeneration, this paper explored the possible key roles of signaling molecules such as sirtuins, Parkin, and HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha) in the regulation of intervertebral disc degeneration by mitophagy and summarized the specific regulatory mechanism of mitophagy on intervertebral disc degeneration, providing a reference and basis for the research on potential therapeutic targets for intervertebral disc degeneration.

Keywords intervertebral disc degeneration; mitophagy; nucleus pulposus; autophagy

椎间盘由外部的纤维环(annulus fibrosus, AF), 内部胶状的髓核(nucleus pulposus, NC)和上、下两个软骨终板(cartilage endplate, CEP)组成^[1]。椎间盘

损伤、过度使用和老龄化是椎间盘退变的常见原因。椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)通常导致患者疼痛、身体活动受限, 甚至使患者出

收稿日期: 2022-09-14

接受日期: 2022-10-25

*通讯作者。Tel: 028-82726328, E-mail: 1448278929@qq.com

Received: September 14, 2022

Accepted: October 25, 2022

*Corresponding author. Tel: +86-28-82726328, E-mail: 1448278929@qq.com

现残疾和劳动力丧失, 这给社会和家庭带来了沉重的经济负担^[2]。IVDD的特征是氧化应激增加、炎症反应增加、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解以及髓核细胞自噬或线粒体自噬减少甚至会出现细胞衰老和凋亡^[3]。尽管IVDD的发病因素包括过度的生物力学负荷、营养供应不足、炎症、遗传易感性和衰老等, 但是它们都与一种常见的疾病表型有关: 髓核细胞(nucleus pulposus cells, NPCs)的功能障碍或丧失^[4]。作为驻留在NP组织中的原代细胞, NPCs负责ECM, 如Aggrecan和II型胶原(collagen II, COL-II)的合成, 它们是胶状组织的主要成分, 在维持椎间盘的生物学和力学功能方面起着重要作用^[5]。NP组织的功能障碍被认为在IVDD的病理发展中起着至关重要的作用^[6]。因此, 人们普遍认为, 确保一定数量的正常功能的NPCs和减少NPCs的死亡是治疗IVDD的一项主要治疗策略^[7]。

自噬是真核细胞中发现的一种生物学过程, 主要通过支持衰老相关的大分子的清除和细胞器的改变, 发挥重要的质量控制功能和抗衰老作用^[8]。自噬作为一个动态过程, 可以分为几个阶段, 包括(i)自噬小体的诱导过程; (ii)自噬小体的形成; (iii)自噬溶酶体的形成; (iv)自噬小体的传递和降解。正常情况下, 细胞内自噬保持在较低的发生水平。但在环境应激(如细胞饥饿、氨基酸耗尽、氧化应激或缺氧等)或者一些药物作用下, 自噬水平可被上调^[9]。因此, 自噬的失调通常与许多疾病, 包括癌症、心血管疾病、慢性感染性疾病和神经退行性变相关^[10]。自噬包括巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。作为一种特殊的巨自噬形式, 线粒体自噬通过消除受损的细胞器、不需要的蛋白质和减少有害刺激引起的细胞应激, 维持线粒体内稳态^[11]。在这一过程中, 一系列介导通路的特异性受体或适配体被激活, 募集自噬信号指向受损的线粒体, 从而被自噬小体吞噬和消化。研究显示, 线粒体自噬与线粒体功能障碍和凋亡有关^[11-12]。由于氧化应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡广泛参与IVDD的发病机制, 因此, 线粒体自噬的诱导可能对IVDD的防御和治疗发挥积极作用。然而, 线粒体自噬在IVDD中的研究仍处于早期阶段, 深入了解线粒体自噬调控IVDD的具体机制, 有助于制定更有效的治疗策略。本文通过综述线粒体自噬与IVDD的相关研究文献, 总结线粒体自噬调控IVDD的具体机制和目前存在的一些问题, 为未来线

粒体自噬在IVDD中的进一步研究和应用提供参考依据。

1 线粒体自噬概述

线粒体能够通过感知和整合微环境变化从而触发细胞中的代偿反应^[13]。当线粒体受损或者功能失调的线粒体过度累积时, 会产生大量的应激信号, 进而导致NPCs功能障碍和最终细胞的程序性死亡^[14]。因此, 维持正常的线粒体功能对NPCs内稳态至关重要。线粒体自噬作为一种选择性降解受损线粒体的自噬类型, 可防止线粒体功能失调的积聚, 从而防止细胞变性^[15]。线粒体自噬缺陷被认为与细胞凋亡、衰老和一系列病理过程, 包括IVDD相关^[16]。因此, 对线粒体自噬的调控可能是治疗IVDD的方向之一。此外, 线粒体自噬的基础水平对于维持细胞稳态和避免受损线粒体的累积至关重要。在细胞应激期间, 线粒体自噬和凋亡被激活, 导致线粒体自噬增强。细胞自噬增强后, 能够移除受损的线粒体, 从而促进细胞生存^[17]。然而, 凋亡蛋白酶的过度增加会抑制线粒体自噬, 导致受损线粒体的积累, 从而导致细胞死亡^[18]。因此, 将线粒体自噬调整到一个合理水平对于疾病的治疗至关重要。

线粒体自噬是指对功能失调或受损的线粒体进行选择性自噬清除, 来抑制炎症反应和防止不必要的细胞凋亡, 这通常被认为是线粒体质量控制的一种主要机制^[19]。研究显示线粒体自噬主要参与线粒体数量和质量的控制, 有助于维持NPCs内稳态, 抑制固有凋亡通路的启动^[20]。线粒体自噬异常可引起线粒体功能障碍和NPCs死亡, 最终导致组织损伤和IVDD^[21]。目前发现线粒体自噬主要包含两种介导途径: 受体介导和非受体介导。一方面, 受体依赖的机制涉及线粒体膜外蛋白, 包括BNIP3(BCL2 interacting protein 3)、NIX(NIP3-like protein X)和FUNDC1(FUN14 domain-containing protein 1)等, 这些线粒体膜外蛋白能够作为诱导受体对缺氧和饥饿等刺激作出反应^[22-23]。另一方面, 非受体介导的机制涉及到PINK1(phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1)-Parkin信号轴, 其主要由线粒体解偶联剂诱导^[24]。通过破坏这两种主要途径中的任何一种而产生的低效的线粒体自噬已被证明会诱导功能障碍线粒体的积累, 从而促进疾病和衰老的发生^[25]。近年来, 线粒体自噬因其在清除受损线

粒体和保护NPCs中的重要作用而引起广泛的关注。研究发现, 抗炎分子A20能够通过促进线粒体自噬并稳定线粒体动力学, 减少NPCs焦亡和凋亡^[26]。还有研究发现, 敲除转录因子FOXO3(forkhead box O3)可以抑制在营养缺乏条件下NPCs中的线粒体自噬, 维持NPCs中的ECM组成^[27]。因此, 对NPCs中线粒体自噬途径进行合理诱导和调控可能对IVDD的预防和治疗起重要作用, 其中主要涉及SIRT(sirtuins)、Parkin和缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α)等关键信号。

2 SIRT信号介导线粒体自噬对IVDD的调控

SIRT(sirtuins)属于组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)家族, 具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖性^[28]。以往研究显示SIRT广泛参与多种细胞生命活动, 如组蛋白去乙酰化、蛋白质酰化、去乙酰化^[29]以及多种抗氧化和氧化应激相关的生理过程, 如DNA损伤修复和线粒体功能等^[30]。最近研究表明, SIRT家族的一些成员如SIRT1(silent mating type information regulator 2 homolog-1)、SIRT2和SIRT3等在IVDD进展中发挥关键调控作用^[31-33]。线粒体自噬在IVDD中的作用已经被证实^[19], SIRT家族成员是否参与线粒体自噬介导的IVDD以及其中涉及的作用机制也值得深入研究。SIRT1也被称为sirtuin 1, 参与调控多种细胞生命活动, 如细胞周期、代谢和衰老等^[34-35]。鉴于SIRT1的抗氧化和线粒体自噬相关的特性^[36], WANG等^[37]发现在高强度压缩应力下, SIRT1可以通过激活线粒体自噬缓解机械应力诱导的人类NPCs的衰老。除了抗衰老的作用外, SIRT1在衰老相关疾病的线粒体自噬和凋亡中也发挥关键作用。XIE等^[38]发现, circRNA(circular RNA)中的circERCC2(circular RNA ERCC2)可以通过直接靶向miR-182-5p/SIRT1信号轴抑制叔丁基过氧化氢(*tert*-butyl hydroperoxide, TBHP)诱导的NPCs凋亡, ECM降解并激活线粒体自噬, 进而缓解IVDD^[39]。此外, 作为sirtuins家族的重要成员, SIRT2(sirtuin 2)在保护细胞免受活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)侵害方面起着至关重要的作用^[40]。有研究报道, SIRT2通过作用于一种线粒体蛋白清除ROS的主要中介物PGC-

1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α)来抑制线粒体自噬, 从而保护AF细胞免受氧化应激诱导的细胞凋亡^[40]。与之相反的是, SIRT3(sirtuin 3)通过促进线粒体动力学, 抗氧化, 线粒体自噬和锰超氧化物歧化酶(deacetylation of manganese superoxide dismutase, MnSOD)的去乙酰化来维持线粒体稳态, 从而增强其在衰老NPCs中的生物活性, 表明SIRT3可能在NPCs的线粒体抗氧化应激功能中发挥重要作用^[41]。以往研究显示, Nrf2(nuclear respiratory factor 2)/SIRT3信号轴的激活可以介导线粒体自噬来抑制NPCs凋亡, 从而缓解IVDD^[42]。此外, AMPK(adenosine monophosphate-activated protein kinase)信号也参与介导线粒体自噬抑制NPCs凋亡, 从而减轻IVDD^[43]。从木兰树皮中提取的具有镇痛抗炎作用的小分子量天然化合物HKL(honokiol)被发现能够通过AMPK/PGC-1 α /SIRT3信号通路增强线粒体抗氧化、线粒体动力学和线粒体自噬, 部分逆转氧化应激诱导的NPCs凋亡和衰老, 改善线粒体功能障碍, 提示SIRT3可能是IVDD的潜在治疗靶点^[41]。

综上所述, SIRT1、SIRT2和SIRT3均可以通过调控线粒体自噬参与IVDD的发生和发展。不同的是, SIRT1和SIRT3通过促进线粒体自噬在IVDD中发挥积极的治疗作用, 而SIRT2通过抑制线粒体自噬发挥治疗作用。此外, 有研究报道sirtuins家族中的SIRT4和SIRT5能够参与线粒体相关活动的调控^[41]。另一项研究发现, 在IVDD中, SIRT6通过下调NF- κ B(nuclear factor- κ B)抑制髓核中ECM的降解, 且其效果依赖于SIRT6的活性^[44]。因此, 可以猜测sirtuins家族中的其他成员也可能参与线粒体自噬在IVDD中的调节过程。需要进一步地研究探索sirtuins家族诱导的线粒体自噬参与髓核(nucleus pulposus, NP)退化的潜在机制。

3 PINK1/Parkin信号轴介导线粒体自噬对IVDD的调控

Parkin能够被PINK1磷酸化, 随后转化为一种活性磷酸泛素依赖性的E3连接酶。这种E3连接酶可以响应线粒体膜电位的丢失, 从而消除受损的线粒体^[45]。Parkin介导的线粒体自噬是目前研究最为广泛的线粒体自噬途径之一, 其机制主要是Parkin转位到受损线粒体并募集p62/SQSTM1, 随后自噬体

吞噬受损线粒体并被溶酶体降解^[46]。Parkin作为一种保护性蛋白,在预防退行性疾病,如帕金森病^[47]、骨关节炎^[48]和阿尔茨海默病^[49]等方面发挥着许多有益的作用。有研究发现,线粒体靶向的抗氧化剂MitoQ(mitoquinone)能够通过促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬恢复线粒体自噬通量,从而改善线粒体功能障碍和氧化还原失衡,最终起到缓解IVDD的作用^[50]。该研究为Parkin信号介导的线粒体自噬在IVDD中作用的深入研究奠定了基础。此外,Parkin在线粒体自噬诱导中起关键作用,能够参与调节线粒体外膜蛋白的泛素化,促进功能失调的线粒体降解^[51]。WILLIAMS等^[52]的一项包含4 600人的meta分析发现,Parkin基因与IVDD息息相关。而LAN等^[51]进一步研究显示,Parkin的激活可以通过促进线粒体自噬来阻止氧化应激诱导的大鼠NPCs线粒体功能障碍和细胞凋亡,提示Parkin可能是IVDD临床治疗的潜在靶点。另有学者发现,蛋白质LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)的敲低能促进Parkin募集并促进Parkin介导的线粒体自噬,从而抑制由氧化应激诱导的线粒体依赖性的NPCs凋亡,从而延缓IVDD的发展^[53]。褪黑素也被发现对IVDD的发展有相同的作用^[12]。褪黑素治疗可诱导Parkin介导的线粒体自噬,清除受损的线粒体并减少ROS和凋亡因子的释放,进而抑制由氧化应激诱导的NPCs凋亡和ECM变性。此外,传统中药也被发现可以通过Parkin信号改善IVDD。中药Rhodiola的提取物Sal(Salidroside)能够通过Parkin介导的线粒体自噬激活显著改善NPCs中的线粒体损伤和细胞凋亡。以往研究表明,CEP作为IVD吸收营养物质和排出废物的主要途径,对维持IVD的内稳态至关重要。终板软骨细胞凋亡可导致CEP退变并诱发IVDD^[54]。KANG等^[55]发现,Parkin介导的线粒体自噬和Nrf2介导的抗氧化系统可防止氧化应激诱导的椎间盘终板软骨细胞凋亡,有助于终板软骨细胞存活。因此,对终板软骨细胞凋亡的进一步研究可以为IVDD提供潜在的治疗策略。

目前研究表明,PINK1/Parkin信号是调控线粒体自噬的主要途径之一^[56]。PINK1是一种蛋白激酶,聚集在线粒体外膜,能够对由线粒体受损或者功能障碍引起的线粒体膜电位的降低作出反应^[57]。WANG等^[58]发现在人退行性NPCs中,PINK1能够通过介导线粒体自噬来拮抗由氧化应激诱导的细胞衰

老。在另一项离体实验中,HUANG等^[59]对人和大鼠IVD组织进行不同时间的机械加压,并检测了线粒体自噬的相关指标。该研究发现,在持续加压条件下,线粒体自噬对NPCs线粒体的过度降解可能会加速NPCs的衰老,而调节PINK1/Parkin介导的线粒体自噬可能是一种治疗IVD退行性变的潜在疗法。此外,另一项关于IVDD中NPCs衰老的研究发现,在超负荷机械压缩应力下,MIF(macrophage migration inhibitory factor)的缺乏加重了ROS的积累、线粒体功能障碍和NPCs的衰老,其分子机制与MIF对PINK1/Parkin介导的线粒体自噬调节作用有关^[60]。PINK1/Parkin信号除了参与调控NPCs衰老外,还能够影响NPCs死亡。CHEN等^[61]探索了线粒体外膜蛋白Mfn2(mitofusin2)是否与IVDD的发病机制有关。结果发现,NP组织中Mfn2的抑制在IVDD期间可能是自噬损伤加重的决定因素,导致线粒体功能障碍和NPCs死亡。过表达Mfn2可恢复被阻断的自噬通量并通过PINK1/Parkin信号促进ROS依赖的线粒体自噬。此外,PINK1/Parkin信号还被发现参与NPCs焦亡的调控。MA等^[62]报道了SIRT1可以通过PINK1/Parkin介导的线粒体自噬改善IL-1 β 诱导的NPCs焦亡并减少线粒体ROS的产生,从而缓解线粒体功能障碍。该研究还发现,IL-1 β 通过线粒体氧化应激损伤和线粒体ROS产生激活NLRP3炎症小体。因此,调控NLRP3炎症小体与线粒体自噬可能是炎症相关的IVDD的潜在治疗策略。

综上所述,大部分研究发现PINK1/Parkin信号介导的线粒体自噬对IVDD的缓解起积极作用,而少数起消极作用,这提示对线粒体自噬的程度的精确调控可能在IVDD的治疗中很关键。此外,ECM的代谢异常是IVDD的另一个主要贡献者^[53],AF细胞也在IVDD的进程中起重要作用,在未来的研究中,AF细胞和ECM代谢应该在PINK1/Parkin信号介导的线粒体自噬的背景下被评估。另有研究发现,抑制Nrf2可增加H₂O₂诱导的Parkin表达水平和LC3-II/I值,抑制Parkin也可增加H₂O₂诱导的终板软骨细胞中Nrf2的表达水平^[55]。因此,可以推测当终板软骨细胞被高水平的ROS刺激时,Parkin和Nrf2信号之间可能是负调控关系。需要进一步的研究来充分阐明Parkin和Nrf2信号通路之间相互作用的调控机制,从而有助于开发抑制IVDD进展的有效治疗策略。

4 HIF-1 α 信号介导线粒体自噬对IVDD的调控

健康的椎间盘组织通过高表达HIF-1 α 从而在生理缺氧生态位中存活。HIF-1 α 是一种在NP中稳定表达的转录因子,能够通过促进无氧糖酵解使NPCs适应缺氧环境^[63]。在缺氧条件下,HIF-1 α 可以协调无氧糖酵解和三羧酸循环,并全面抑制NPCs的氧化磷酸化。因此,缺氧条件下HIF-1 α 的缺乏可能导致无氧糖酵解代谢显著减少和三羧酸循环通量失调,线粒体活性降低,从而使细胞死亡^[25]。因此,HIF-1 α 对缺氧环境下的NPCs的稳态和生存至关重要。MADHU等^[25]发现,在缺氧环境下,激活的HIF-1 α 能够通过控制BNIP3(BCL2 interacting protein 3)易位到线粒体来促进线粒体裂变并触发线粒体自噬,从而维持NPCs的内稳态。进一步研究发现,BNIP3在HIF-1 α 沉默的NPCs细胞中的失活能够被NIX或PINK1/PARK2代偿^[25]。这表明NPCs中线粒体代谢和线粒体自噬的缺氧调节依赖于HIF-1 α /BNIP3信号轴。此外,另有研究表明适当的线粒体自噬激活对细胞凋亡具有保护作用,而过度的线粒体自噬会导致细胞凋亡^[64]。因此,抑制过度激活的线粒体自噬可能缓解IVDD的病程进展。XU等^[65]发现,氧化应激诱导的NPCs凋亡和线粒体自噬激活受HIF-1 α /NDUFA4L2[NADH dehydrogenase(ubiquinone) 1 alpha subcomplex subunit 4-like 2 gene]信号调控,而线粒体自噬抑制剂cyclosporin A可保护NPCs免受氧化应激和凋亡。进一步实验表明,上调NDUFA4L2能

够通过抑制过度线粒体自噬改善NPCs凋亡,最终缓解IVDD^[65]。这提示NDUFA4L2和线粒体自噬可能是IVDD的潜在治疗靶点。上述结果均表明HIF-1 α 介导的线粒体自噬在IVDD中发挥重要调控作用,对IVDD的发展可能有益处或者有坏处。因此,未来的研究需要根据IVDD发展的不同阶段,对HIF-1 α 进行合适的调控,以使其发挥更多有益的作用。

5 结语和展望

IVDD可导致患者脊柱节段不稳定、畸形和椎管狭窄等,近年来被认为是导致身体残疾和颈、腰痛的主要原因之一^[66]。本文从线粒体自噬的角度阐述了其对IVDD预防和治疗作用,并总结了其中所涉及的关键信号分子,包括sirtuin、Parkin和HIF-1 α 等(图1)。这些线粒体自噬的相关调控因子的发现,为IVDD的治疗提供了新的思路。然而,线粒体自噬对IVDD的作用是有利还是有害的,仍然存在争议,这可能和不同研究中IVDD所处的不同阶段和线粒体自噬途径药物干预的方式和剂量有关。因此,对于IVDD疾病阶段的把握以及选择合适的药物干预途径、时间和剂量等显得尤为重要。

尽管线粒体自噬途径在IVDD发展过程中展现出巨大的潜力,但是目前仍然有一系列问题有待进一步地解决:(1)目前常使用手术穿刺损伤和药物注射降解模型来诱导IVDD,这可能不会引起在人类中观察到的相同的临床病理。虽然这是目前最常用的动物模型,但更合适的IVDD动物模型还需要在未

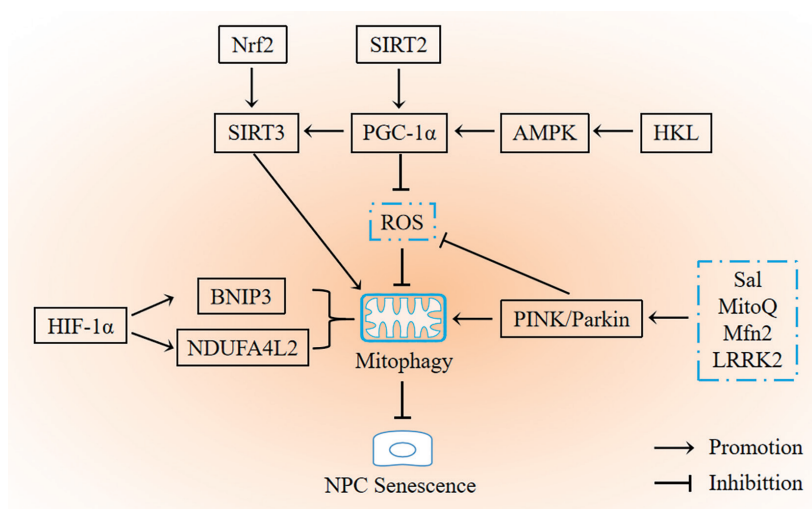


图1 线粒体自噬在IVDD中的作用机制

Fig.1 Potential mechanisms of of mitophagy in IVDD

来的研究中继续探索,例如可以多关注力学性能改变的退变模型等;(2)有研究发现,线粒体自噬可以抑制氧化应激下NPCs凋亡从而减轻IVDD,然而,其他研究也报道了相反的结论。有学者发现线粒体自噬激活可促进NPCs凋亡、衰老和ECM分解代谢^[51]。因此,线粒体自噬对细胞的促进生存或促进死亡作用可能也与刺激的细胞类型、时间和程度有关,未来值得进一步研究;(3)目前用于实验的IVD组织的供体来源少和样本量单一导致蛋白质组学分析的样品具有同质性,不利于线粒体自噬干预基因或蛋白质的筛选。未来的研究也可以结合更先进的高通量测序,如单细胞测序技术从而深入研究线粒体自噬在IVDD中的潜在机制。

参考文献 (References)

- [1] MOHANTY S, DAHIA C L. Defects in intervertebral disc and spine during development, degeneration, and pain: new research directions for disc regeneration and therapy [J]. *Wires Dev Biol*, 2019, 8(4): e343.
- [2] FOSTER N E, ANEMA J R, CHERKIN D, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137): 2368-83.
- [3] CHEN S, LIU S, MA K, et al. TGF- β signaling in intervertebral disc health and disease [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(8): 1109-17.
- [4] WANG D, NASTO L A, ROUGHLEY P, et al. Spine degeneration in a murine model of chronic human tobacco smokers [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(8): 896-905.
- [5] YANG M, XIANG D, WANG S, et al. *In vitro* studies for investigating creep of intervertebral discs under axial compression: a review of testing environment and results [J]. *Materials*, 2022, 15(7): 2500.
- [6] ROMANIYANTO, MAHYUDIN F, SIGIT PRAKOWESWA C R, et al. An update of current therapeutic approach for intervertebral disc degeneration: a review article [J]. *Ann Med Surg*, 2022, 77: 103619.
- [7] LIAO Z, LUO R, LI G, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4084-100.
- [8] LUO S, LI X, ZHANG Y, et al. Cargo recognition and function of selective autophagy receptors in plants [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1013.
- [9] XIE K, TIAN L, GUO X, et al. BmATG5 and BmATG6 mediate apoptosis following autophagy induced by 20-hydroxyecdysone or starvation [J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 381-96.
- [10] RYTER S W, BHATIA D, CHOI M E. Autophagy: a lysosome-dependent process with implications in cellular redox homeostasis and human disease [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2019, 30(1): 138-59.
- [11] WILLIAMS J A, ZHAO K, JIN S, et al. New methods for monitoring mitochondrial biogenesis and mitophagy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(8): 781-7.
- [12] CHEN Y, WU Y, SHI H, et al. Melatonin ameliorates intervertebral disc degeneration via the potential mechanisms of mitophagy induction and apoptosis inhibition [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 2136-48.
- [13] GALVAN D L, GREEN N H, DANESH F R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(5): 1051-7.
- [14] JIANG Z, LU W, ZENG Q, et al. High glucose-induced excessive reactive oxygen species promote apoptosis through mitochondrial damage in rat cartilage endplate cells [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(9): 2476-83.
- [15] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1013-22.
- [16] HU S, ZHANG C, NI L, et al. Stabilization of HIF-1 α alleviates osteoarthritis via enhancing mitophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 481.
- [17] KUBLI D A, GUSTAFSSON Å B. Mitochondria and mitophagy: the yin and yang of cell death control [J]. *Circ Res*, 2012, 111(9): 1208-21.
- [18] YANG B, LIU Q, BI Y. Autophagy and apoptosis are regulated by stress on Bcl2 by AMBRA1 in the endoplasmic reticulum and mitochondria [J]. *Theor Biol Med Model*, 2019, 16(1): 18.
- [19] SUN K, JING X, GUO J, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2082-92.
- [20] LECHADO TERRADAS A, ZITTLAU K I, MACEK B, et al. Regulation of mitochondrial cargo-selective autophagy by posttranslational modifications [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(5): 101339.
- [21] NASTO L A, ROBINSON A R, NGO K, et al. Mitochondrial-derived reactive oxygen species (ROS) play a causal role in aging-related intervertebral disc degeneration [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(7): 1150-7.
- [22] CHEN M, CHEN Z, WANG Y, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 689-702.
- [23] NEY P A. Mitochondrial autophagy: origins, significance, and role of BNIP3 and NIX [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10 Pt B): 2775-83.
- [24] HASSON S A, KANE L A, YAMANO K, et al. High-content genome-wide RNAi screens identify regulators of parkin upstream of mitophagy [J]. *Nature*, 2013, 504(7479): 291-5.
- [25] MADHU V, BONESKI P K, SILAGI E, et al. Hypoxic regulation of mitochondrial metabolism and mitophagy in nucleus pulposus cells is dependent on HIF-1 α -BNIP3 axis [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(8): 1504-24.
- [26] PENG X, ZHANG C, ZHOU Z M, et al. A20 attenuates pyroptosis and apoptosis in nucleus pulposus cells via promoting mitophagy and stabilizing mitochondrial dynamics [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(5/6): 695-710.
- [27] WANG Y, YANG Y, ZUO R, et al. FOXO3 protects nucleus pulposus cells against apoptosis under nutrient deficiency via autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(3): 756-63.
- [28] SINGH C K, CHHABRA G, NDIAYE M A, et al. The role of

- sirtuins in antioxidant and redox signaling [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2018, 28(8): 643-61.
- [29] HU X, ZHENG W. Chemical probes in sirtuin research [J]. *Prog Mol Biol Transl*, 2018, 154: 1-24.
- [30] JEŹKO H, WENCEL P, STROSZNAJDER R P, et al. Sirtuins and their roles in brain aging and neurodegenerative disorders [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(3): 876-90.
- [31] WANG X, LI H, XU K, et al. SIRT1 expression is refractory to hypoxia and inflammatory cytokines in nucleus pulposus cells: Novel regulation by HIF-1 α and NF- κ B signaling [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(6): 716-26.
- [32] LIN J, DU J, WU X, et al. SIRT3 mitigates intervertebral disc degeneration by delaying oxidative stress-induced senescence of nucleus pulposus cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6441-56.
- [33] YANG M, PENG Y, LIU W, et al. Sirtuin 2 expression suppresses oxidative stress and senescence of nucleus pulposus cells through inhibition of the p53/p21 pathway [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2019, 513(3): 616-22.
- [34] WAN W, HUA F, FANG P, et al. Regulation of mitophagy by sirtuin family proteins: a vital role in aging and age-related diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 845330.
- [35] ZHAO L, CAO J, HU K, et al. Sirtuins and their biological relevance in aging and age-related diseases [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(4): 927-45.
- [36] YAO Z Q, ZHANG X, ZHEN Y, et al. A novel small-molecule activator of Sirtuin-1 induces autophagic cell death/mitophagy as a potential therapeutic strategy in glioblastoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 767.
- [37] WANG Y, WANG H, ZHUO Y, et al. SIRT1 alleviates high-magnitude compression-induced senescence in nucleus pulposus cells via PINK1-dependent mitophagy [J]. *Aging*, 2020, 12(16): 16126-41.
- [38] XIONG H, CHEN S, LAI L, et al. Modulation of miR-34a/SIRT1 signaling protects cochlear hair cells against oxidative stress and delays age-related hearing loss through coordinated regulation of mitophagy and mitochondrial biogenesis [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 79: 30-42.
- [39] XIE L, HUANG W, FANG Z, et al. CircERCC2 ameliorated intervertebral disc degeneration by regulating mitophagy and apoptosis through miR-182-5p/SIRT1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 751.
- [40] XU W N, YANG R Z, ZHENG H L, et al. PGC-1 α acts as an mediator of Sirtuin2 to protect annulus fibrosus from apoptosis induced by oxidative stress through restraining mitophagy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 1007-17.
- [41] WANG J, NISAR M, HUANG C, et al. Small molecule natural compound agonist of SIRT3 as a therapeutic target for the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(11): 1-14.
- [42] HU S, ZHANG C, QIAN T, et al. Promoting Nrf2/Sirt3-dependent mitophagy suppresses apoptosis in nucleus pulposus cells and protects against intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6694964.
- [43] LIN J, ZHUGE J, ZHENG X, et al. Urolithin A-induced mitophagy suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the AMPK signaling pathway [J]. *Free Radical Bio Med*, 2020, 150: 109-19.
- [44] KANG L, HU J, WENG Y, et al. Sirtuin 6 prevents matrix degradation through inhibition of the NF- κ B pathway in intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(2): 322-32.
- [45] MAO X, FU P, WANG L, et al. Mitochondria: potential targets for osteoarthritis [J]. *Front Med*, 2020, 7: 581402.
- [46] NGUYEN T N, PADMAN B S, LAZAROU M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(10): 733-44.
- [47] KAMIENIEVA I, DUSZYŃSKI J, SZCZEPANOWSKA J. Multitasking guardian of mitochondrial quality: Parkin function and Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1): 5.
- [48] ANSARI M Y, KHAN N M, AHMAD I, et al. Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1087-97.
- [49] ZHAO N, XIA J, XU B. Physical exercise may exert its therapeutic influence on Alzheimer's disease through the reversal of mitochondrial dysfunction via SIRT1-FOXO1/3-PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(1): 1-3.
- [50] KANG L, LIU S, LI J, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ protects against intervertebral disc degeneration by ameliorating mitochondrial dysfunction and redox imbalance [J]. *Cell Proliferat*, 2020, 53(3): e12779.
- [51] LAN T, ZHENG Y C, LI N D, et al. CRISPR/dCas9-mediated parkin inhibition impairs mitophagy and aggravates apoptosis of rat nucleus pulposus cells under oxidative stress [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 674632.
- [52] WILLIAMS F M, BANSAL A T, VAN MEURS J B, et al. Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in northern Europeans: a meta-analysis of 4600 subjects [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(7): 1141-8.
- [53] LIN J, ZHENG X, ZHANG Z, et al. Inhibition of LRRK2 restores parkin-mediated mitophagy and attenuates intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(4): 579-91.
- [54] WONG J, SAMPSON S L, BELL-BRIONES H, et al. Nutrient supply and nucleus pulposus cell function: effects of the transport properties of the cartilage endplate and potential implications for intradiscal biologic therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(6): 956-64.
- [55] KANG L, LIU S, LI J, et al. Parkin and Nrf2 prevent oxidative stress-induced apoptosis in intervertebral endplate chondrocytes via inducing mitophagy and anti-oxidant defenses [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117244.
- [56] TANAKA K. The PINK1-Parkin axis: an overview [J]. *Neurosci Res*, 2020, 159: 9-15.
- [57] QUINN P M J, MOREIRA P I, AMBRÓSIO A F, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Acta Neuropathol Com*, 2020, 8(1): 189.
- [58] WANG Y, SHEN J, CHEN Y, et al. PINK1 protects against oxidative stress induced senescence of human nucleus pulposus cells via regulating mitophagy [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2018, 504(2): 406-14.
- [59] HUANG D, PENG Y, LI Z, et al. Compression-induced senescence of nucleus pulposus cells by promoting mitophagy activation via the PINK1/PARKIN pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5850-64.

- [60] WANG Y, HU Y, WANG H, et al. Deficiency of MIF accentuates overloaded compression-induced nucleus pulposus cell oxidative damage via depressing mitophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6192498.
- [61] CHEN Y, LIN J, CHEN J, et al. Mfn2 is involved in intervertebral disc degeneration through autophagy modulation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 363-74.
- [62] MA Z, TANG P, DONG W, et al. SIRT1 alleviates IL-1 β induced nucleus pulposus cells pyroptosis via mitophagy in intervertebral disc degeneration [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108671.
- [63] SILAGI E S, NOVAIS E J, BISETTO S, et al. Lactate efflux from intervertebral disc cells is required for maintenance of spine health [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(3): 550-70.
- [64] LAN T, SHIYU H U, SHEN Z, et al. New insights into the interplay between miRNAs and autophagy in the aging of intervertebral discs [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101227.
- [65] XU W N, ZHENG H L, YANG R Z, et al. Mitochondrial NDUFA4L2 attenuates the apoptosis of nucleus pulposus cells induced by oxidative stress via the inhibition of mitophagy [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(11): 1-16.
- [66] TONG W, LU Z, QIN L, et al. Cell therapy for the degenerating intervertebral disc [J]. *Transl Res*, 2017, 181: 49-58.
- [67] ZHANG Z, XU T, CHEN J, et al. Parkin-mediated mitophagy as a potential therapeutic target for the degenerating intervertebral disc [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 980.