

力学刺激在椎体软骨终板退变中的作用及机制

孙尚¹, 赵振达¹, 蒋媛¹, 刘忠军¹, 李危石², 宋纯理³, 冷慧杰¹

(1.北京大学第三医院 骨科, 北京 100191; 2.教育部骨与关节精准医学工程研究中心, 北京 100191;

3. 北京脊柱疾病重点实验室, 北京 100191)

摘要:终板的重要功能是传递应力和供给营养。终板退变可能会诱发或促进椎间盘退变,引起一系列严重影响人们健康和生活质量的脊柱疾患。终板软骨细胞可以感受力学刺激。力学刺激是影响终板退变的重要因素,不适宜的力学刺激会加速终板退变。本文回顾力学刺激对终板软骨细胞凋亡、合成抑制、钙化及细胞外基质降解诸方面的影响,并总结力学刺激导致椎体终板退变的相关机制。力学刺激诱发的终板退变是由各种信号转导因子构成的复杂信号通路网络精细调节,包括 NF- κ B、Wnt、Hedgehog、MAPK、RhoA/Rock-1、AKT/mTOR、TGF- β 、miRNA 相关信号通路。同时,本文对这些通路相互联系进行梳理总结。多个信号通路可以共同作用调节终板软骨细胞代谢,并导致终板退变。本文希望通过相关机制系统回顾,给终板退变早期诊断及针对性治疗带来有益的启示。

关键词:力学刺激; 软骨终板; 软骨细胞; 终板退变; 信号通路

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.04.023

The Role and Mechanisms of Mechanical Stimulation in Degeneration of Vertebral Cartilage Endplates

SUN Shang¹, ZHAO Zhenda¹, JIANG Ai¹, LIU Zhongjun¹, LI Weishi², SONG Chunli³, LENG Huijie¹

(1. Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Engineering Research Center of Bone and Joint Precision Medicine, Ministry of Education, Beijing 100191, China; 3. Beijing Key Lab of Spine Diseases, Beijing 100191, China)

Abstract: The important function of the endplate is to transmit stress and supply nutrition. Endplate degeneration might induce or promote degeneration of the intervertebral disc, causing a series of spine diseases that seriously impair people's health and life quality. Endplate chondrocytes can respond to mechanical stimulation, which is an important factor affecting endplate degeneration. Inappropriate mechanical stimulation will accelerate endplate degeneration. This review summarized the effects of mechanical stimulation on vertebral endplate chondrocyte apoptosis, synthesis inhibition, calcification, and extracellular matrix degradation. The endplate degeneration induced by mechanical stimulation is regulated by a complex network of signal pathways composed of various signal transduction factors. The signal pathways involved in this review included NF- κ B, Wnt, Hedgehog, MAPK, RhoA/Rock-1, AKT/mTOR, TGF- β signaling pathway and miRNA related signals. The interconnection of these pathways was highlighted and summarized. Multiple signaling pathways work together to regulate endplate

chondrocyte metabolism, which ultimately leads to the endplate degeneration. This review might shed light on early diagnosis and precise treatment of cartilage endplate degeneration.

Key words: mechanical stimulation; cartilage endplate; chondrocyte; endplate degeneration; signal pathways

软骨终板(以下简称终板)位于椎体骨和椎间盘之间,可传递脊柱应力,承载椎间盘内静水压,防止髓核突出到相邻椎骨中^[1-2]。终板的营养供给是无血管结构的椎间盘的主要营养途径^[3]。终板还有抑制神经末梢和毛细血管侵入椎间盘的功能^[4]。因此,终板退变可能会诱发或促进椎间盘退变,进而引起一系列严重影响人们健康和生活质量的脊柱疾患。

退变的终板软骨变薄、变硬、变脆,逐渐丧失功能,伴随终板软骨细胞数量减少、合成抑制、细胞外基质丢失和软骨细胞钙化。研究终板软骨退变的机制,对于预防椎间盘退变有重要意义。终板退变机制复杂,涉及力学、激素、炎症等因素。因为终板本身是重要的力学承载组织,力学刺激对其退变的影响是重要的方面。研究已证明,力学刺激与椎间盘退变有关,故力学刺激导致的终板退变可能诱发椎间盘退变^[5]。力学刺激可以通过多种信号通路影响终板退变,且通路之间交联成网,共同调节。本文从力学刺激在终板软骨细胞凋亡、合成、细胞外基质降解和钙化4个方面的作用机制进行回顾和总结。

1 力学刺激调控软骨退变的相关机制

1.1 终板软骨细胞凋亡

终板软骨细胞凋亡可以上调促炎细胞因子,抑制终板软骨合成并促进其降解^[6]。在此过程中,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路发挥重要作用。一方面,在高糖环境下,lncRNA MALAT1通过p38/MAPK信号通路可促进大鼠终板软骨细胞凋亡^[7]。另一方面,MAPK信号通路也可缓解终板软骨细胞外基质降解^[8]和促进终板软骨细胞外基质合成来保护软骨^[9]。

力学刺激可影响MAPK信号通路。施加频率1.0 Hz、伸长率8%循环拉伸应力,12 h可激活MAPK,引起人纤维环细胞炎症反应^[10]。施加频率0.5 Hz、伸长率10%循环拉伸应力30 min也可激活

MAPK通路促进人关节软骨细胞ADAMTS-4、ADAMTS-5和MMP-13表达^[11]。力学刺激也可通过MAPK信号通路影响终板软骨细胞。0.5 MPa气压持续加压24 h,可激活MAPK通路,经由线粒体和caspase途径诱导终板软骨细胞凋亡^[12]。持续施加1.0 MPa静水压24 h,可激活p38/MAPK信号通路,使终板软骨细胞凋亡^[13]。

1.2 终板软骨细胞合成抑制

终板软骨细胞合成受到抑制同样会引起终板退变。不同的力学刺激可通过Wnt、NF- κ B、Hedgehog、RhoA/Rock、AKT/mTOR、miR-365/HDAC4、miRNA-199a-5p/IKBKB信号通路影响相关终板软骨形成因子的表达。

Wnt信号通路在组织器官发育和疾病发生发展中起重要作用。其中,Wnt/ β -catenin信号通路是一种经典Wnt信号通路。Wnt通路受力学因素调控。3 kg压力持续作用3 d可激活Wnt通路,促进髓核细胞凋亡^[14]。施加1.0 MPa压强,Wnt/ β -catenin的激活具有时间依赖性,适当激活可以抑制细胞凋亡和衰老,促进细胞自噬,过度激活导致反作用^[15]。力学刺激也可调控Wnt通路影响终板软骨细胞。每天施加频率0.5 Hz、伸长率10%正弦循环拉伸(intermittent cyclic mechanical tension, ICMT)8 h,1、3、7 d后COL-II、ACAN和SOX9表达受到抑制, β -catenin蛋白被上调并转运到细胞核^[16]。体外持续施加1.0 MPa静水压24 h可激活Wnt/ β -catenin信号通路,使Aggrecan和COL-II表达下降^[17]。

核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)是介导细胞对损伤、压力和炎症反应的转录因子。NF- κ B信号通路可受力学刺激的影响。施加72 h低频高幅(频率0.01 Hz,伸长率19%)循环加载,可通过NF- κ B信号通路使人髓核细胞变性^[18]。施加30 min、频率0.5 Hz、伸长率10%循环拉伸或0.1 Hz、5或20 MPa静水压均可激活NF- κ B信号通路,进而激活小鼠关节软骨细胞中的分解代谢酶^[19]。每天施加8 h的1.5 MPa的ICMT,56 d后可激活NF- κ B信号通路,

使终板软骨细胞中 COL-Ⅱ、ACAN 和 SOX-9 表达受到抑制^[20]。

刺猬蛋白(hedgehog, hh)是在动物发育中起重要作用的共价结合胆固醇分泌性蛋白。使用攀爬笼给前十字韧带横切后的小鼠关节增加力学负荷,可激活 Hedgehog 信号通路促进关节软骨细胞的肥大分化^[21]。力学刺激同样可通过 Hedgehog 信号通路调节终板软骨细胞。体外每天对终板软骨细胞施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 的 ICTM 8 h, 7 d 后 COL-Ⅱ、ACAN 和 SOX-9 表达减少, Hedgehog 信号通路表达明显增高^[22]

RhoA 是属于与 RAS 同源的鸟苷三磷酸水解酶,通过下游因子 ROCK,完成细胞间信号传递。RhoA/Rock 信号通路可抑制终板软骨细胞的合成。在大鼠自然退变的终板软骨细胞中,该通路高表达, COL-Ⅱ、ACAN 和 SOX-9 的表达受到了抑制^[24]。RhoA/Rock 信号通路也可受力学刺激的调控。基质弹性的改变可以介导 RhoA/Rock 信号通路改变关节软骨表型^[25]。每天施加频率 0.5 Hz、伸长率 8% 正弦循环 ICMT 16 h, 6 d 后 P120-catenin 表达减少, P120-catenin 与 RhoA 的相互作用减少, RhoA/Rock 信号通路得到激活^[26],进而 COL-Ⅱ、ACAN 和 SOX-9 表达降低, RhoA 和 ROCK-1 表达增加。

AKT 是一种含有 PH 结构域的信号蛋白。mTOR 是一类丝/苏氨酸激酶,存在 mTORC1 和 mTORC2 两种复合体。P70S6K 是 mTORC1 的下游分子,通过磷酸化来发挥功能。在体外自然退变的大鼠终板软骨细胞中,抑制 AKT/mTOR 信号通路可抑制软骨合成,激活 AKT/mTOR 信号通路可促软骨合成^[27-28]。AKT/mTOR 信号通路可受力学因素影响。频率 0.1 Hz、伸长率 10% 循环拉伸 4、8 和 12 h, 可通过 AKT/mTOR/P70S6K 通路影响人类成骨样细胞的能量代谢^[29]。对于终板软骨细胞,施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 的 ICMT 9 h 后, AKT/mTOR/P70S6K 信号通路受到抑制, COL-Ⅱ、ACAN 和 SOX-9 的表达降低^[30]。

miRNA 是一种受内源性非蛋白质编码调控的单链小分子 RNA,对细胞代谢有广泛的调控作用。施加 10 MPa 压力 60 min, miR-590-5p 靶向抑制 TGF- β 1,促进关节软骨细胞凋亡^[31]。circRNA 是以共价键形成环形结构的非编码 RNA 分子。每天施

加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 的 ICMT 8 h, 3 d 后可上调 circRNA _ 0058097,抑制 miR-365a-5p,上调 HDAC4 表达,经 Wnt/ β -catenin 信号通路下调 COL-Ⅱ和 SOX-9 的表达^[32-33]。另外,IKKB 不仅是 NF- κ B 信号中的重要组成部分,还是 miRNA-199a-5p 的靶基因。每天施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% ICMT 12 h, 1、3 和 7 d 后可下调 COL-Ⅱ、ACAN 及 SOX-9 的表达^[34]。

1.3 终板软骨细胞外基质降解

终板软骨细胞外基质是终板软骨的重要组成部分,其稳态被破坏会使终板软骨会发生功能障碍。NF- κ B 信号通路、Wnt 信号通路、AKT/mTOR 信号通路和 mir-455-5p/Runx 2 信号通路可在不同的力学刺激下影响终板软骨细胞外基质降解。

每天施加 1.5 MPa 的 ICMT 8 h, 56 d 后终板软骨中 MMP-13 表达上调, p65 和 p-p65 表达增多^[20]。每天施加 0.5 Hz、伸长率 12% 正弦循环 ICMT 10 h, 1 d 后 IL-1 β 、p-p65 和 MMPs 表达增加,但 P120-catenin 表达减少。因此, ICMT 抑制 P120-catenin 表达从而激活 NF- κ B 信号通路,促进终板软骨细胞外基质降解^[35]。持续施加 1.0 MPa 静水压 24 h 后激活 Wnt/ β -catenin 信号通路使 MMP-3 表达增加^[17]。施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 的 ICMT 9 h 后,可抑制 AKT/mTOR/P70S6K 信号通路,增加 MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS-5 的表达^[30]。每天施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 的 ICMT 8 h, 1、2、和 3 d 后 miR-455-5p 表达受到抑制, Runx2、MMP-13 和 COLX 表达上调^[36]。

1.4 终板软骨细胞钙化

终板软骨细胞钙化与终板软骨钙化相关。终板软骨钙化导致终板的传递应力和营养椎间盘的作用下降。MAPK、TGF- β 、miR-20a/ANKH 信号通路可在不同力学刺激下调节终板软骨细胞钙化。

大鼠腰椎急性失稳时,瘦素会激活 MAPK/ERK 信号通路,使 OCN 和 Runx2 表达增加,促使终板软骨细胞钙化^[37]。TGF- β 也会在腰椎失稳状态异常激活,诱导终板软骨细胞骨化^[38]。TGF- β 1 是细胞外 PPI 调节因子,在终板软骨中的结晶沉积中起作用。ANKH 是从细胞中输出细胞内无机焦磷酸(iPPi)的转运体,有较强的抗钙化作用。在自然退变的大鼠终板软骨细胞中发现 ANKH 的下调可能

是内源性 TGF- β 1 的下调导致的^[39]。力学刺激同样可影响 TGF- β 信号通路。将受循环载荷的破骨细胞与关节软骨细胞共培养发现,受力学刺激的破骨细胞的 TGF- β 1 过表达是关节软骨细胞凋亡和软骨变性的重要原因^[40]。每天施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 正弦循环 ICMT 4 h,持续 25 d, TGF- β 1 受到抑制,进而抑制 ANKH 表达,导致终板软骨细胞钙化^[41]。每天施加频率 1.0 正弦曲线、伸长率 10% 间歇循环压缩 (intermittent cyclic mechanical unconfined compression, ICMC) 4 h,持续 5 d 和 10 d,可以抑制 TGF- β 1 和 ANKH^[42]。每天施加频率 0.5 Hz、伸长率 10% 正弦循环 ICMT 4 h,持续 7 d 可以抑制 TGF- β 1 和 ENPP-1 表达,导致终板软骨细胞钙化^[43]。不过,施加短期的,例如频率 0.5、伸长率 3% 持续正弦循环拉伸 (continuous cyclic mechanical tension, CCMT) 20 min, TGF- β 1 通路被激活,作用于下游的 p38/MAPK 信号通路, ANKH 表达增加,终板软骨细胞钙化受到抑制^[44]。在 miRNA 方面, miR-20a 可直接靶向 ANKH 发挥功能。实验证明,增加基质刚度可促进 miR-20a 表达,进而靶向抑制 ANKH,使终板软骨细胞钙化^[45]。

1.5 不同信号通路间的联系

不同信号通路的作用与联系归纳如图 1 所示。通路间相互调控,钩织成网,共同调节终板软骨。从力学因素影响的过程看:① 力学刺激影响 RhoA/ROCK-1 信号通路和 NF- κ B 信号通路,可能都与通过 P120-catenin 相关。② miRNA 与各个通路间联系广泛。TGF- β /SMAD 信号通路抑制 miR-455-5p 的表达; miR-199a-5p 抑制 NF- κ B 信号通路; Wnt/ β -catenin 是 miR-365/HDAC4 的下游通路。

从力学刺激来看,不同的信号通路可执行相同的功能。Wnt、NF- κ B、Hedgehog、RhoA/Rock、AKT/mTOR、miR-365/HDAC4 和 miRNA-199a-5p/IKBKB 信号通路都可以调节终板软骨细胞合成; NF- κ B、Wnt、AKT/mTOR 和 miR-455-5p/runx 2 信号通路都可以影响细胞外基质降解; MAPK、TGF- β 和 miR-20a/ANKH 信号通路都可以介导终板软骨细胞钙化。

另一方面,同一种信号通路也可以执行不同的功能。这可能与力学刺激的模式相关。例如, MAPK 通路在静水压力下促进终板软骨细胞凋亡,

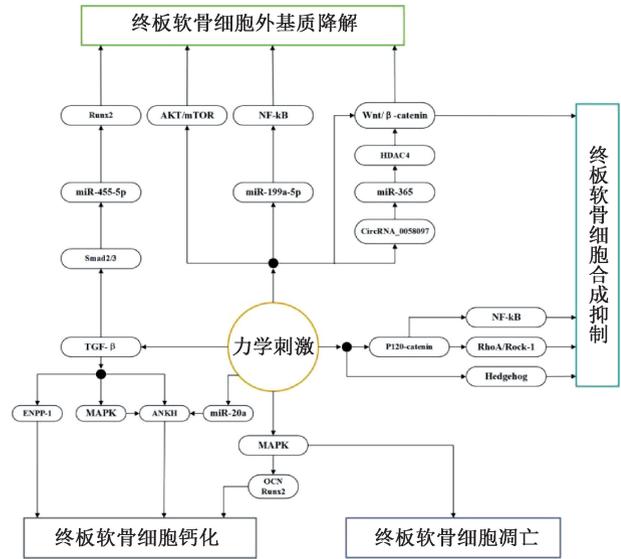


图 1 力学刺激介导终板软骨退变的通路间关系

Fig.1 Relationship between the pathways mediating endplate cartilage degeneration under mechanical stimulation

在不稳定的力下可使其钙化。Wnt 通路在 ICMT 下抑制终板软骨细胞合成,在持续静水压下既抑制终板软骨细胞合成,也促进细胞外基质降解。NF- κ B 信号通路在 ICMT 下既抑制终板软骨细胞合成也促进细胞外基质降解。miRNA 相关的信号通路既被 ICMT 刺激参与终板软骨细胞的合成和细胞外基质降解,也被基质刚性影响介导终板软骨细胞钙化。在不同的力学刺激下, TGF- β 信号通路可促进终板软骨细胞钙化,也可抑制其钙化。

2 总结和展望

终板对椎间盘有重要保护作用,终板退变是椎间盘退变的重要前驱因素。因此研究终板退变的机制至关重要。力学因素对终板退变有复杂且重要的影响,其中的机制还远没有研究清楚。不仅如此,力学和其他因素(例如激素、炎症、自噬)也存在复杂的相互影响,有待进一步探索。更好地研究终板退变的机制,才能更好地探索终板退变与其他脊柱疾病的关系,找到有效的治疗方案,减轻患者负担。

参考文献:

[1] 劳杨骏,王继涛,徐涛涛,等. 椎间盘退变前驱因素终板退

- 变研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4098-4101.
- [2] 李光灿, 李康华, 郑连杰, 等. 全脊柱终板抗压强度分布规律的生物力学研究[J]. 医用生物力学, 2011, 26(6): 521-526.
- LI GC, LI KH, ZHENG LJ, *et al.* Biomechanical study of compressive strength distribution on the whole spine endplates [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(6): 521-526.
- [3] 丁浚哲, 鲁世保, 孙祥耀, 等. 椎体终板参与椎间盘退变机制及临床意义的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(6): 434-438.
- [4] 劳杨骏, 王继涛, 徐涛涛, 等. 椎间盘退变前驱因素终板退变研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2017, 33(9): 4098-4101.
- [5] 张帅, 王宽, 姜成华, 等. 穿戴模拟重力服对微重力环境下人腰椎间盘退变影响[J]. 医用生物力学, 2020, 35(1): 64-69.
- ZHANG S, WANG K, JIANG CH, *et al.* Effects of gravity loading countermeasure garment on degeneration of lumbar intervertebral disc in microgravity environment [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(1): 64-69.
- [6] 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.
- [7] JIANG Z, ZENG Q, LI D, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose induced rat cartilage endplate cell apoptosis via the p38/MAPK signalling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2220-2226.
- [8] ZHANG M, ZHOU Q, LIANG QQ, *et al.* IGF-1 regulation of type II collagen and MMP-13 expression in rat endplate chondrocytes via distinct signaling pathways [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(1): 100-6.
- [9] KATO M, TAKAISHI H, YODA M, *et al.* GRIPI1 enhances estrogen receptor alpha-dependent extracellular matrix gene expression in chondrogenic cells [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(7): 934-941.
- [10] PRATSINIS H, PAPAPOPOULOU A, NEIDLINGER-WILKE C, *et al.* Cyclic tensile stress of human annulus fibrosus cells induces MAPK activation: Involvement in proinflammatory gene expression [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(4): 679-87.
- [11] MACHIDA T, NISHIDA K, NASU Y, *et al.* Inhibitory effect of JAK inhibitor on mechanical stress-induced protease expression by human articular chondrocytes [J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(11): 999-1009.
- [12] 孔德超. 椎板切除术后颈椎后凸畸形动物模型构建及持续静态压力下软骨终板细胞凋亡机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2014.
- [13] 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.
- [14] 尹逊路, 朱立国, 冯敏山, 等. 持续负载压力对髓核细胞凋亡及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(26): 4125-4128.
- [15] LI Z, CHEN S, CHEN S, *et al.* Moderate activation of Wnt/ β -catenin signaling promotes the survival of rat nucleus pulposus cells via regulating apoptosis, autophagy, and senescence [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12519-12533.
- [16] XU HG, ZHENG Q, SONG JX, *et al.* Intermittent cyclic mechanical tension promotes endplate cartilage degeneration via canonical Wnt signaling pathway and E-cadherin/ β -catenin complex cross-talk [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(1): 158-168.
- [17] 刘志超, 祝永刚, 肖辉灯, 等. 益气活血方对静水压下兔椎间盘软骨细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(10): 1470-1475.
- [18] WANG S, LI J, TIAN J, *et al.* High amplitude and low frequency cyclic mechanical strain promotes degeneration of human nucleus pulposus cells via the NF- κ B p65 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7206-7216.
- [19] CHANG SH, MORI D, KOBAYASHI H, *et al.* Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- κ B pathway [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1442.
- [20] XIAO L, XU HG, WANG H, *et al.* Intermittent cyclic mechanical tension promotes degeneration of endplate cartilage via the nuclear factor- κ B signaling pathway: An *in vivo* study [J]. *Orthop Surg*, 2016, 8(3): 393-399.
- [21] TAKADA S, NAKAMURA E, SABANAI K, *et al.* Attenuation of post-traumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury via inhibition of hedgehog signaling [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(3): 609-619.
- [22] 徐永明, 徐宏光, 高智, 等. 淫羊藿素通过抑制 Hedgehog 信号通路保护终板软骨细胞退变[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(4): 373-380.
- [23] 周新. Ihh 在腰椎软骨终板异常钙化退变中的作用及机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [24] 马明明, 徐宏光, 张晓玲, 等. RhoA/ROCK 信号通路在终板软骨细胞体外自然退变中的变化[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(41): 3373-3377.
- [25] ZHANG T, GONG T, XIE J, *et al.* Softening substrates promote chondrocytes phenotype via RhoA/ROCK pathway [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(35): 22884-22891.
- [26] XU HG, MA MM, ZHENG Q, *et al.* P120-catenin protects endplate chondrocytes from intermittent cyclic mechanical tension induced degeneration by inhibiting the expression

- of RhoA/ROCK-1 signaling pathway [J]. *Spine*, 2016, 41 (16): 1261-1271.
- [27] 张丽勇. AKT-mTOR 信号通路在大鼠椎间盘软骨终板细胞自然退变中的意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15): 3651-3653.
- [28] 张书丰, 王弘, 张涛, 等. AKT/mTOR 信号通路在大鼠终板软骨细胞体外自然退变模型中的表达及意义[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(5): 375-379.
- [29] ZENG Z, JING D, ZHANG X, *et al.* Cyclic mechanical stretch promotes energy metabolism in osteoblast-like cells through an mTOR signaling-associated mechanism [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 947-56.
- [30] 张书丰. AKT 信号通路在机械循环压力作用下对终板软骨退变的影响[D]. 蚌埠: 皖南医学院, 2016.
- [31] WANG J, ZHANG Y, SONG W, *et al.* MicroRNA-590-5p targets transforming growth factor beta1 to promote chondrocyte apoptosis and autophagy in response to mechanical pressure injury [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (12): 9931-9940.
- [32] XIAO L, DING B, XU S, *et al.* circRNA_0058097 promotes tension-induced degeneration of endplate chondrocytes by regulating HDAC4 expression through sponge adsorption of miR-365a-5p [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 418-429.
- [33] ZHENG Q, LI XX, XIAO L, *et al.* MicroRNA-365 functions as a mechanosensitive microRNA to inhibit end plate chondrocyte degeneration by targeting histone deacetylase 4 [J]. *Bone*, 2019, 128: 115052.
- [34] 徐永明. 力学敏感 MicroRNA-199a-5p 在终板软骨细胞退变中的作用[D]. 蚌埠: 皖南医学院, 2018.
- [35] XU HG, GAO Z, MA MM, *et al.* P120-catenin mediates intermittent cyclic mechanical tension-induced inflammation in chondrocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (12): 4508-4516.
- [36] XIAO L, XU S, XU Y, *et al.* TGF-beta/SMAD signaling inhibits intermittent cyclic mechanical tension-induced degeneration of endplate chondrocytes by regulating the miR-455-5p/RUNX2 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (12): 10415-10425.
- [37] HAN YC, MA B, GUO S, *et al.* Leptin regulates disc cartilage endplate degeneration and ossification through activation of the MAPK-ERK signalling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2098-2109.
- [38] BIAN Q, JAIN A, XU X, *et al.* Excessive activation of TGFβ by spinal instability causes vertebral endplate sclerosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27093.
- [39] 徐宏光, 张晓玲, 张小海, 等. 大鼠终板软骨内源性转化生长因子 β1 与早期钙化相关基因表达的变化[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(31): 2181-2185.
- [40] ZHANG RK, LI GW, ZENG C, *et al.* Mechanical stress contributes to osteoarthritis development through the activation of transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) [J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7(11): 587-594.
- [41] XU HG, ZHANG XH, WANG H, *et al.* Intermittent cyclic mechanical tension-induced calcification and downregulation of ank gene expression of end plate chondrocytes [J]. *Spine*, 2012, 37(14): 1192-1197.
- [42] XU HG, ZHANG W, ZHENG Q, *et al.* Investigating conversion of endplate chondrocytes induced by intermittent cyclic mechanical unconfined compression in three-dimensional cultures [J]. *Eur J Histochem*, 2014, 58 (3): 2415.
- [43] XU HG, LI ZR, WANG H, *et al.* Intermittent cyclic mechanical tension-induced down-regulation of ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 gene expression is mainly dependent on TGF-beta1 in end-plate chondrocytes [J]. *Orthop Surg*, 2013, 5(1): 40-45.
- [44] XU H, ZHANG X, WANG H, *et al.* Continuous cyclic mechanical tension increases ank expression in endplate chondrocytes through the TGF-beta1 and p38 pathway [J]. *Eur J Histochem*, 2013, 57(3): e28.
- [45] LIU MH, SUN C, YAO Y, *et al.* Matrix stiffness promotes cartilage endplate chondrocyte calcification in disc degeneration via miR-20a targeting ANKH expression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25401.