

颈椎病相关信号通路的研究进展

刘家邑¹, 刘彤¹, 钱鑫¹, 麻东阳¹, 张成², 陈丽丽¹, 胡哲¹, 齐伟^{1,2}

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130017; 2. 深圳市宝安纯中医治疗医院, 广东 深圳 518101

摘要: 颈椎病是由于颈椎间盘的退行性病变,从而使颈椎间盘处软骨细胞出现凋亡、衰老等病理改变,最终出现关节结构改变及广泛性的颈部疼痛。但其发病机制尚未明确,了解与颈椎病相关的通路对深入探究颈椎病的发病机制及探索未知的治疗靶点具有实际意义。本文围绕颈椎病的相关通路的研究进展作一综述,发现 NF- κ B、JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK、Wnt 以及整合素-FAK 信号通路与颈椎类相关疾病的产生与发展均有密切联系,且与各信号通路相关的中医内外治法实验研究取得了可喜的效果。期望此文能为颈椎病的发病机制及前沿治疗手段提供一定的科学参考依据。

关键词: 颈椎病; 信号通路; 中医疗法

中图分类号: R681.5⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0134-05

Research progress of signal pathway related to cervical spondylosis

LIU Jia-yi^{*}, LIU Tong, QIAN Xin, MA Dong-yang, ZHANG Cheng, CHEN Li-li, HU Zhe, QI Wei

^{*} Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin 130017, China

Corresponding author: QI Wei, E-mail: 125386287@qq.com

Abstract: Cervical spondylosis is caused by degenerative lesions of the cervical intervertebral discs, resulting in pathological changes such as apoptosis and senescence of cartilage cells at the cervical intervertebral discs, and ultimately structural changes in the joints and widespread neck pain. However, the pathogenesis of cervical spondylosis is not yet clear, and understanding the pathways associated with cervical spondylosis is of practical importance in exploring the pathogenesis of cervical spondylosis and exploring unknown therapeutic targets. This paper reviews the progress of research on the pathways associated with cervical spondylosis and finds that cervical spondylosis is closely associated with NF- κ B, JAK/STAT, PI3K/Akt, MAPK, Wnt and integrin-FAK signalling pathway, and the experimental research of internal and external treatment of traditional Chinese medicine related to various signal pathways has achieved gratifying results. It is hoped that this article will provide some scientific basis for the pathogenesis and cutting-edge treatment of cervical spondylosis.

Keywords: Cervical spondylosis; Signalling pathways; Traditional Chinese Medicine therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82074570); Jilin Natural Science Foundation(20210101193JC)

纵观古今,医学界对颈椎病(cervical spondylosis)的研究从未间断且日益精深。相关医学研究普遍认同,产生颈椎病的根本原因,始于椎间盘软骨细胞凋亡,同时引发细胞分泌胞外的基质功能产生退化,加速了椎间盘退行性变的进程,久而久之形成颈椎间盘的退变^[1-3]。颈椎病为中老年人中最常见的脊柱功能紊乱性疾病。目前,对于颈椎病的发病机制尚未完全明确。但现有研究表明,颈椎病的产生与椎间盘退变与炎性介质的释放、胶原酶的改变等病理因素密切相关^[4]。剖析与颈椎病相关的信号通路对进一步阐明颈椎病的发病机制、研发更具针对性的治疗药物、拓展更广泛有效的治疗空间均具有重要意义。本文对颈椎病相关的信号通路研究进展进行综述。

1 核因子- κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)信号通路

1.1 NF- κ B 信号通路概况 NF- κ B 是一种独特的核转录因子,广泛存在于高等真核生物的细胞质中,有多个家族成员,包括 NF- κ B1 p50、NF- κ B2 p52、p65 (RELA)、RELB 和 c-RELI^[5]。NF- κ B 大多以 P65-P50 二聚体的形式存在,NF- κ B 抑制蛋白(inhibitory protein of NF- κ B,I κ B)是 NF- κ B 的一种特异性抑制剂,并以非活性复合物的形式存在于细胞质中^[6]。位于蛋白亚基上 DNA 之所以可与 κ B 组形成复合体,是由于其在 NF- κ B 处于激活状态时暴露了结合位点,使得其细胞质中的 I κ B 转位到细胞核当中,从而与 κ B 组相互作用。此复合体的调节与细胞增殖、分化、凋亡、炎症相关的靶基因转录密

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.028

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074570); 吉林省自然科学基金(20210101193JC)

通信作者: 齐伟, E-mail: 125386287@qq.com

出版日期: 2023-01-20

切相关,可导致炎症细胞因子的产生和释放^[7]。反之,释放的细胞因子可以重新激活 NF- κ B,通过级联反应介导组织炎症损伤。

1.2 NF- κ B 信号通路与颈椎病 研究证实,NF- κ B 作为转录因子家族,是介导损伤、压力和炎症反应细胞中的“主力军”,尤其在颈椎病等退行性疾病中起到慢性激活作用^[8]。NF- κ B 信号通路的激活,主要是通过白介素-1(interleukin, IL-1)与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等炎症细胞因子介导。TNF- α 与 IL-1两种促炎因子会影响颈椎间盘软骨细胞相关的基质金属蛋白酶(MMPs)和细胞外基质(ECM)结构的基因表达^[9]。MMP-1、MMP-3和 MMP-13为颈椎软骨 MMPs 的主要组成要素,其表达主要由活跃的 NF- κ B 介导,通路激活后会导致 MMPs 的上调和椎间盘基质大分子的降解,随时间推移导致颈椎退行性病变的发生^[10]。提示 NF- κ B 是颈椎退变过程中的一个重要分解代谢途径,抑制 NF- κ B 通路可以保护椎间盘不随时间推移而退化。

有研究表明,对造模成功的颈椎病家兔模型进行血清检测,发现 NF- κ B 信号通路中的标志性炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量及关键节点 NF- κ B-P65 蛋白表达水平,均伴随着 NF- κ B 信号通路的激活而增加,表明抑制 NF- κ B 信号通路活化对颈椎病病程的把控和治疗有一定的指导意义^[11]。

2 JAK/STAT 信号通路

2.1 JAK/STAT 信号通路概况 目前 JAK/STAT 信号传导通路激活过程可概述为:细胞因子受体参与激活相关的酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)组合, JAK 组合的激活与相关细胞因子受体的参与有关,而 JAK 组合又使受体的细胞质结构域磷酸化,以允许招募信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT), STAT 被磷酸化、二聚化后,移动到细胞核以结合基因组的特定序列,从而激活基因表达^[12]。JAKs 家族包括四个成员,分别为 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2, STATs 组包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6,并且通过这 4 个 JAK 和 7 个 STAT 家族成员进行组合发出信号的有逾 30 余种细胞因子受体。该信号通路是细胞的增殖、分化、迁移、凋亡以及免疫细胞发育等过程的重要“参与者”,其可参与数十种细胞因子和生长因子的生物学反应的介导过程^[13]。由此可见, JAK/STAT 信号通路作为一条信号转导的“中枢要道”对疾病的发生发展具有重要的调控作用。

2.2 JAK/STAT 信号通路与颈椎病 JAK/STAT 通路主要通过负反馈调节机制,对颈椎病类的神经理性疼痛起抑制作用^[14]。负反馈调节机制主要涉及:细胞因子信号转导抑制蛋白(suppressors of cytokine signaling, SOCS)、活化 STATs 蛋白抑制因子、蛋白酪氨酸磷酸酶这三个负调节因子^[15]。SOCS 蛋白会对 JAK 介导的 STAT 的磷酸化过程以及 STAT 与细胞因子受体结合过程形成一定程度的干扰。作为颈椎病的特异性炎症因子, IL-6 可诱导 JAK(JAK1 和 JAK2)介导的 STAT1 和 STAT3 蛋白磷酸化,说明 JAK/STAT 通路此时被激活。此

时被激活的通路中的 SOCS 会与 STAT3 直接结合产生抑制通路传导的作用,可看出 IL-6 和 STAT3 为慢性炎症和关节破坏的关键媒介^[12]。提示通过调控相关炎性细胞因子的表达对 JAK/STAT 信号通路介导的神经理性疼痛具有抑制作用。

有研究证明,通过对神经根型颈椎病大鼠给予眩晕方后,免疫沉淀试验检测出脊髓组织中 SOCS1-JAK1 与 SOCS3-STAT3 蛋白存在结合现象时,可测量出此大鼠模型血清内炎症因子 IL-6 含量降低^[16]。以上状态提示, JAK/STAT 信号通路与 SOCS 蛋白产生交互作用,可使炎症因子含量减少,产生镇痛效果。其为 JAK-STAT/SOCS 负反馈调节信号通路作为治疗颈椎病的新研究方向提供了实验参考。

3 PI3K/Akt 信号通路

3.1 PI3K/Akt 信号通路概况 作为调节细胞存活、增殖、分化和凋亡的途径之一,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(protein kinase B, PKB, 也称为 Akt)所介导的信号传导通路无疑是至关重要的^[17]。活化后的 PI3K 会产生下一级的传导信号,改变其相应的 Akt 蛋白结构。作为 PI3K 信号通路下游的一个重要靶点蛋白, Akt 对调控细胞的增殖和代谢发挥着重要作用。Akt 被激活为 P-Akt 状态时,可极高效地调节和把控诸多相关蛋白的表达,进而参与细胞的生长、增殖等传导过程;调控细胞凋亡、影响细胞自噬等,从而影响 PI3K 下游多条信号通路^[18]。研究证实哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为该通路中隶属于 Akt 的下游因子,当其磷酸化后, Akt 起着正负反馈的调节作用,可调控基因的转录、蛋白质的合成和细胞的生长存活^[19]。这表明, PI3K/Akt 通路及其相关上下游关键节点分子为调节相关疾病的靶点。

3.2 PI3K/Akt 信号通路与颈椎病 研究指出,当 PI3K/Akt 作为促生存信号通路时,主要通过调控骨骼肌细胞的凋亡和自噬来实现对于骨骼肌的修复^[20]。其中, PI3K/Akt/mTOR 信号通路为调节自噬水平的核心途径,磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、自噬因子 Beclin-1 作为此条通路上的负向调节因子,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的表达可激活自噬功能。提示被负向调节因子激活的 PI3K/Akt 通路,可抑制自噬进程,并介导骨骼肌细胞的修复与再生,说明 PI3K/Akt/mTOR 通路可作为抑制颈椎退行性病变的靶点通路。

在以家兔为模型的颈椎病实验研究中证实,颈肌细胞自噬过度激活,会对机体造成损害,对其进行针刀治疗后,自噬性细胞的死亡率由于颈肌细胞自噬因子 Beclin-1 和 PTEN 的表达水平下调而降低,从而可促进肌肉修复,延缓颈椎病病理过程的发展^[21]。此研究结果提示,通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路相关分子的表达量,可有效抑制细胞自噬,对颈部受损肌肉有相应的恢复作用,为治疗此疾病提供了新思路。

4 MAPK 信号通路

4.1 MAPK 信号通路概况 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级

联同样能够参与调节多种细胞的传导过程,包括相关细胞的增殖、分化、凋亡和应激反应。作为系统中不可或缺的一条信号通路,一般,MAPK 信号通路由四个不同的级联反应共享,这些级联反应根据其 MAPK 家族成员命名,包括细胞外信号相关激酶(ERK1/2)、Jun 氨基末端激酶(JNK1/2/3)、p38 MAPK 和 ERK5^[22]。MAPK 通路中有三级的信号传导过程,也可称之为三级激酶模式:MAPK、MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MEK 或 MKK)、MAPK 激酶的激酶(MAP kinase kinase kinase, MEKK 或 MKKK)以及它们可激活和磷酸化的下游蛋白质。此三种激酶环环相扣、休戚相关,被顺次激活后,可共同参与细胞生长与分化、应激、炎症反应等多种重要生理、病理效应的调节过程,与多种疾病的发生与发展有着紧密联系^[23]。

4.2 MAPK 信号通路与颈椎病 研究表明,MAPK 信号通路是炎症和分解代谢的主要调节器^[24]。例如,p38MAPK 可以影响软骨细胞中 MMP 相关因子及 IL-6、IL-8 等炎症因子的表达,从而导致椎间盘退变。相关研究者在对颈椎病模型大鼠运用捏脊疗法治疗后得出结论,椎间盘软骨细胞中 IL-6、IL-8 炎症因子及模型中病变椎间盘部位软骨组织中 MKK3/6、p38MAPK 蛋白的表达含量降低^[25],表明颈椎病模型大鼠的病情得到了充分控制,证明了其治疗的有效性。由此可推测,通过抑制 MAPK 信号通路的相关表达可延缓椎间盘的退变,也为进一步深入探讨颈椎病的发病机制提供了新的方向。

5 Wnt 信号通路

5.1 Wnt 信号通路概况 Wnt 是一种细胞外分泌的糖蛋白,其信号传导涉及 19 个 Wnt 基因和多种 Wnt 受体,可调节典型的 β -catenin 依赖和非典型的 β -catenin 非依赖信号通路,这两种由 Wnt 介导的下游途径与许多生物学过程关系密切^[26]。Wnt 信号通路需与 Wnt 配体结合而激活,其中经典的 Wnt/ β -catenin 传导路径的核心介导过程为:Wnt 信号分子与对应的细胞膜受体结合后,会抑制糖原合酶激酶 3- β (GSK3- β)的合成并导致其失活。此后, β -catenin 在细胞质中积累到一定程度后,易位至细胞核,同淋巴增强子结合因子(LEF)和 T 细胞因子(TCF)相互作用,引发靶基因的转录激活。因此可以看出, β -catenin 是典型 Wnt 信号通路中的关键分子,调控着细胞的生长、凋亡和分化等过程^[27]。

5.2 Wnt 信号通路与颈椎病 最新研究证实,椎间盘退变的发展进程以及维稳椎间盘细胞外基质的相关影响因素中,Wnt/ β -catenin 信号转导通路的地位举重若轻^[28]。此通路参与着细胞生长、增殖、分化、凋亡等广泛的生物学过程。相关数据显示,GSK3- β 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路中的主要调控酶,为决定 β -catenin 是否被磷酸化的核心靶点激酶^[29]。 β -catenin 被磷酸化后会被具靶向性的泛素化依赖性蛋白水解,使胞体内的 β -catenin 总含量降低,最终达到抑制椎间盘退行性病变的目的^[30],提示此物质可作为调节表达、影响通路的重要靶点。

相关研究显示,通过对颈椎病模型大鼠采用电针疗法进

行治疗,可发现椎间盘纤维环细胞、P- β -catenin、GSK-3 β 蛋白等 Wnt/ β -catenin 信号转导通路中的关键调节因子均为高表达,表明电针治疗可抑制颈椎病模型大鼠椎间盘细胞凋亡,起到对椎间盘退变的调控作用^[31],提示可从干预椎间盘内细胞凋亡的相关途径角度出发,达到减缓椎间盘细胞凋亡进程,甚至起到使凋亡的椎间盘细胞再修复的作用。

6 整合素-FAK 通路

6.1 整合素-FAK 通路概况 整合素,是一种细胞表面黏附受体,具有感知周围细胞外基质(ECM)含量和硬度并将其感知的物质转化为细胞质信号通路的独特能力^[32]。整合素作为一种中间介导递质,其两端均可被激活,一方面,整合素细胞质尾部可与特定激活剂结合,由内而外释放信号;或是通过与 ECM 成分的结合,由外而内释放信号。这种结合可聚集质膜(PM)上的整合素形成称为局灶黏附的多蛋白信号复合物,其中第一个被整合素激活的下游成分是局灶性黏附激酶(FAK)^[33]。FAK 是一种细胞质蛋白酪氨酸激酶,为细胞运动的关键调节剂,且位于参与控制黏附、迁移、增殖和存活的许多信号通路之间的交叉点^[34]。说明 FAK 可被多种刺激激活,因此可作为多种疾病调节的靶点。

6.2 整合素-FAK 通路与颈椎病 研究证实,不同的整合素配体在诱导 FAK 激活的过程中,均不同程度表现出对张力和机械力的依赖性,说明整合素这种对力传导敏感的物质,可作为一种压力感受器而存在^[35-36]。整合素也可作为颈椎关节软骨表面的力学感受器,参与调节细胞的生理功能。软骨细胞受其介导的外界应力影响,在被修复的同时推进细胞外基质合成的反应速率,促进软骨细胞增殖与迁移,抑制相关炎症及疼痛因子的表达。概述整个力学传导过程为:胞外基质—整合素—细胞骨架蛋白形成的黏着斑对软骨细胞的增殖和分化进行调控,FAK、磷酸化 FAK(P-FAK)蛋白在整合素力学信号转导途径中起到关键作用,可激活整合素下游多个信号转导通路,对多种疾病起到调节和控制作用^[37]。

有实验证实,通过采用针刀干预的方式对患有颈椎病的家兔模型进行干预后,软骨终板整合素 β 1、P-FAK mRNA 和蛋白表达有所提高^[38]。此结果表明,整合素-FAK 通路作为传导力学刺激信号的中间途径,通过特异性的转导信号,参与细胞生理功能的调控,同时对软骨细胞的生长或分化起到把控作用。提示整合素-FAK 此条力学传导通路,可能为恢复或减缓椎间盘退变、调控颈椎力学平衡的重要机制之一。

7 结语

综上所述,颈椎病的病发与多条信号通路之间的传导密不可分。尽管颈椎病的病因及其机理尚未完全明确,但毋庸置疑的是,颈椎病的病因及疾病机理呈多元态,治疗手段相对有限。故而,在针对颈椎类疾病的治疗过程中,采用含有多种骨生长因子及提取物的镇痛类药物成为常态,虽一时去痛但未治本,且仅激活单一的信号通路未免过于单薄。因此,鉴于多条信号通路参与了颈椎病的产生与发展过程,在今后的

研究中,应从宏观角度观察多通路间的相互作用对颈椎病等慢性疼痛类疾病的影响,探寻能够同时作用于多条信号通路的治疗方式应成为目前研究的重点。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Theodore N. Degenerative cervical spondylosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2): 159-168.
- [2] Alizada M, Li RR, Hayatullah G. Cervical instability in cervical spondylosis patients [J]. *Der Orthopäde*, 2018, 47(12): 977-985.
- [3] Feng F, Chen XY, Shen HX. Cervical angina: a literature review on its diagnosis, mechanism, and management [J]. *Asian Spine J*, 2021, 15(4): 550-556.
- [4] Nouri A, Tetreault L, Singh A, et al. Degenerative cervical myelopathy: epidemiology, genetics, and pathogenesis [J]. *Spine*, 2015, 40(12): E675-E693.
- [5] Liu T, Zhang LY, Joo D, et al. NF- κ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [6] Zhang HS, Sun SC. NF- κ B in inflammation and renal diseases [J]. *Cell Biosci*, 2015, 5: 63.
- [7] Boyce BF, Xiu Y, Li JB, et al. NF- κ B-mediated regulation of osteoclastogenesis [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(1): 35-44.
- [8] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545-558.
- [9] Yin JJ, Ren KW, Huang YJ, et al. Exploration about changes of IL-10, NF- κ B and MMP-3 in a rat model of cervical spondylosis [J]. *Mol Immunol*, 2018, 93: 184-188.
- [10] Zhang GZ, Liu MQ, Chen HW, et al. NF- κ B signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(7): e13057.
- [11] 何坚,林荣,张圆芳,等.芍药甘草汤通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻兔颈椎间盘炎症损伤的作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(8): 3885-3889.
He J, Lin R, Zhang YF, et al. Study on the effects and mechanism of Shaoyao Gancao Decoction in reducing cervical intervertebral disc inflammation injury in rabbits by inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(8): 3885-3889.
- [12] Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(12): 1984-2009.
- [13] Moresi V, Adamo S, Berghella L. The JAK/STAT pathway in skeletal muscle pathophysiology [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 500.
- [14] Bousoik E, Montazeri Aliabadi H. "do we know jack" about JAK? A closer look at JAK/STAT signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 287.
- [15] Hu JH, Chen F, Qiu GX, et al. Jingshu Keli for treating cervical spondylotic radiculopathy: the first multicenter, randomized, controlled clinical trial [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 27: 44-56.
- [16] 蒋锦,陆培春,刘琴,等.基于 JAK-STAT+SOCS 负反馈调节信号通路探讨眩晕方对神经根型颈椎病大鼠镇痛作用的机制研究 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(6): 648-651.
- [17] Jiang J, Lu PC, Liu Q, et al. Study on the mechanism of the analgesic effect of Xuanyun Recipe on the rats with cervical spondylotic radiculopathy based on jak-stat+socs negative feedback regulation signal pathway [J]. *J Inn Mong Med Univ*, 2020, 42(6): 648-651.
- [18] Liu R, Chen YW, Liu GZ, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 797.
- [19] Baer R, Cintas C, Therville N, et al. Implication of PI3K/Akt pathway in pancreatic cancer: when PI3K isoforms matter? [J]. *Adv Biol Regul*, 2015, 59: 19-35.
- [20] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [21] 刘福水,周凡媛,方婷,等.针刀干预对颈椎病模型兔颈肌 Beclin-1 和 PTEN 基因和蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4274-4277.
Liu FS, Zhou FY, Fang T, et al. Effects of acupotomy therapy on expression of Beclin-1, PTEN genes and proteins in cervical muscle in cervical spondylosis rabbits [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(9): 4274-4277.
- [22] 童秀冰,郑佳璇,廖军,等.电针对颈椎病大鼠椎间盘软骨细胞及 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(9): 1232-1235.
Tong XB, Zheng JX, Liao J, et al. Effects on electroacupuncture of intervertebral disc cartilage cells in the cervical spondylosis rat model and PI3K/Akt signal pathway [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2016, 22(9): 1232-1235.
- [23] Sun Y, Liu WZ, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [24] Yue JC, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2346.
- [25] Sun HY, Hu KZ, Yin ZS. Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Cytokine*, 2017, 90: 135-143.
- [26] 方燕平.捏脊疗法对颈椎病模型大鼠软骨细胞炎症反应及 MKK3/6-p38MAPK 信号通路的影响 [D]. 福州:福建中医药大学, 2018.
Fang YP. Effect of chiropractic therapy on chondrocyte inflammatory reaction and MKK_{3/6}-p38MAPK signaling pathway in model rats with cervical spondylopathy [D]. Fuzhou: Fujian Univ TCM, 2018.
- [27] Chen J, Jia YS, Liu GZ, et al. Role of lncRNA TUG1 in intervertebral disc degeneration and nucleus pulposus cells via regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 668-674.
- [28] Sun Z, Liu B, Liu ZH, et al. Notochordal-cell-derived exosomes induced by compressive load inhibit angiogenesis via the miR-140-5p/wnt/ β -catenin axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 1092-1106.

- [28] Zhang F, Lin FL, Xu ZW, et al. Circular RNA ITCH promotes extracellular matrix degradation via activating Wnt/ β -catenin signaling in intervertebral disc degeneration [J]. *Aging*, 2021, 13(10): 14185–14197.
- [29] Perugorria MJ, Olaizola P, Labiano I, et al. Wnt- β -catenin signaling in liver development, health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(2): 121–136.
- [30] Li ZL, Chen SF, 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.
- [31] 廖军, 谢巧瑜, 张乐, 等. 电针对颈椎病模型大鼠椎间盘纤维环细胞 Wnt- β -catenin 信号通路的影响 [J]. *中国针灸*, 2014, 34(12): 1203–1207.
- Liao J, Xie QY, Zhang L, et al. Effects of electroacupuncture on Wnt- β -catenin signal pathway in annulus fibrosus cells in intervertebral disc in rats with cervical spondylosis [J]. *Chin Acupunct Moxib*, 2014, 34(12): 1203–1207.
- [32] Zhao ZX, Li YF, Wang MJ, et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5408–5419.
- [33] Jin HF, Jiang SG, Wang RM, et al. Mechanistic insight into the roles of integrins in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 693484.
- [34] Zhang K, Wang LF, Liu ZC, et al. Mechanosensory and mechanotransductive processes mediated by ion channels in articular chondrocytes; potential therapeutic targets for osteoarthritis [J]. *Channels (Austin)*, 2021, 15(1): 339–359.
- [35] Alanko J, Ivaska J. Endosomes: emerging platforms for integrin-mediated FAK signalling [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(6): 391–398.
- [36] Lian CJ, Wang XD, Qiu XJ, et al. Collagen type II suppresses articular chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis progression by promoting integrin β 1-SMAD1 interaction [J]. *Bone Res*, 2019, 7: 8.
- [37] Lohberger B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Mechanical exposure and diacerein treatment modulates integrin-FAK-MAPKs mechanotransduction in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Cell Signal*, 2019, 56: 23–30.
- [39] 刘福水, 游建宇, 唐娜娜, 等. 针刀干预对颈椎病兔软骨终板整合素 β 1-FAK 力学信号通路的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 20–23, 259.
- Liu FS, You JY, Tang NN, et al. Effect of acupotomy intervention on mechanical signaling pathway of integrin β 1-FAK in cartilage endplate of rabbits with cervical spondylosis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(1): 20–23, 259.

收稿日期: 2022-04-15 编辑: 王海琴

(上接第 129 页)

- [13] Kroon HM, Mullen D. Ingested foreign body causing a silent perforation of the bowel [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(1): e240879.
- [14] 陈鑫, 许长磊, 陈志远, 等. MSCT 诊断胃肠道异物及穿孔 [J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(3): 382–385.
- Chen X, Xu CL, Chen ZY, et al. MSCT diagnosis of gastrointestinal foreign bodies and perforations [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2018, 34(3): 382–385.
- [15] 杨萍, 赵学龙, 张志宏, 等. 误食枣核引起肠梗阻与肠穿孔的 MSCT 特征 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(11): 1918–1921.
- Yang P, Zhao XL, Zhang ZH, et al. MSCT characteristics of intestinal obstruction and perforation caused by ingestion of jujube nucleus [J]. *J Med Imaging*, 2021, 31(11): 1918–1921.
- [16] 王刚, 江志伟. 加速康复外科推广过程中面临的挑战与对策 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(9): 24–27, 37.
- Wang G, Jiang ZW. Challenges and countermeasures in the spread of enhanced recovery after surgery [J]. *J Shandong Univ Heal Sci*, 2019, 57(9): 24–27, 37.
- [17] Paduraru M, Ponchiatti L, Casas IM, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS)-the evidence in geriatric emergency surgery: a systematic review [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2017, 112(5): 546–557.
- [18] Lee CY, Kao BZ, Wu CS, et al. Retrospective analysis of endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract of adults [J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(2): 105–109.
- [19] 王琪, 王家启, 牛松涛, 等. 腹腔镜微创技术在急诊普外科手术中的应用效果 [J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25(1): 26–30.
- Wang Q, Wang JQ, Niu ST, et al. Application of laparoscopic minimally invasive technique in emergency surgery [J]. *China J Endosc*, 2019, 25(1): 26–30.
- [20] 潘传鹏, 余应喜, 徐昉. 消化道穿孔所致复杂腹腔感染的 ICU 诊治研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41(2): 176–181.
- Pan CP, Yu YX, Xu F. Complicated intra-abdominal infection due to digestive tract perforation in the ICU; research advances in the diagnosis and treatment [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2021, 41(2): 176–181.
- [21] Kott M, Hartl WH, Elke G. Enteral vs. parenteral nutrition in septic shock; are they equivalent? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(4): 340–348.
- [22] Hajibandeh S, Hajibandeh S, Bill V, et al. Meta-analysis of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in emergency abdominal surgery [J]. *World J Surg*, 2020, 44(5): 1336–1348.
- [23] Sliker J, Frauche P, Jurt J, et al. Enhanced recovery ERAS for elderly: a safe and beneficial pathway in colorectal surgery [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(2): 215–221.

收稿日期: 2022-02-17 修回日期: 2022-03-05 编辑: 王宇