

他汀类药物治疗椎间盘退变的作用机制

李宇鹏¹ 综述 吕超亮² 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁市第一人民医院脊柱外科, 济宁 272011)

摘 要 腰椎间盘突出症是一种常见的脊柱退行性疾病,椎间盘退变(intervertebral disk degeneration, IDD)是其发生的主要原因。IDD 的原因主要包括炎症、机械负荷、老化、遗传、营养缺乏等因素。他汀类药物是一种 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶竞争抑制剂,具有降低血脂和抑制炎症等多种功效。外源性给予他汀类药物可以通过抑制炎症和凋亡,促进细胞外基质的合成等途径,维持椎间盘的结构完整性,进而抑制 IDD 的发展。本文主要探讨他汀类药物治疗 IDD 的作用机制,有助于进一步探讨他汀类药物治疗 IDD 的可行性。

关键词 椎间盘退变;他汀类药物;衰老;髓核细胞

中图分类号:R681.53 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2023)12-436-05

Action mechanism of statins in the treatment of intervertebral disc degeneration

LI Yupeng¹, LV Chaoliang^{1,2}

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Department of Spinal Surgery, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Lumbar disc herniation is a common degenerative disease of the spine, and intervertebral disc degeneration (IDD) is the main cause of its occurrence; the main causes of disc degeneration include inflammation, mechanical loading, ageing, genetics, nutritional deficiencies and other factors. Statins are competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, which have various effects such as lowering blood lipids and inhibiting inflammation. Studies in a rat model of disc degeneration have shown that exogenous administration of statins can maintain the structural integrity of the disc and thereby inhibit the development of IDD by inhibiting inflammation and apoptosis and promoting the synthesis of extracellular mechanisms. Statins play an important role in the process of IDD. This article focuses on the application of statins in the treatment of IDD and their role, and explores their potential therapeutic mechanisms, which can help further explore the feasibility of statins in the treatment of IDD.

Keywords: Intervertebral disc degeneration; Statins; Senescence; Nucleus pulposus cells

腰椎间盘突出症是一种全球流行且治疗代价高昂的慢性疾病,给家庭及公共卫生带来了巨大的经济和精神负担,其发生机制与椎间盘退变(intervertebral disk degeneration, IDD)相关^[1]。腰椎间盘突出症的治疗方式包括手术和保守治疗,手术治疗虽然能在一定程度上缓解症状,但存在损伤周围神经、破坏椎间盘完整性等并发症。因此,保守治疗

成为治疗腰椎间盘突出症的首选治疗方式^[2]。虽然药物保守治疗可以有效缓解症状,但少有药物可以抑制 IDD 的进展。他汀类药物是常见的 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶竞争抑制剂之一,主要被应用于治疗高血脂所引起的心脑血管疾病^[3]。他汀类药物在治疗 IDD 时也具有一定的功效,但考虑到其副作用如肌痛和横纹肌溶解,他汀类药物的安全性受到质疑,未被广泛应用于临床治疗 IDD^[4]。

1 IDD

椎间盘是体内的最大的无血管组织,其主要由

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(山东省卫生健康委员会)(202104070383); 济宁市重点研发计划项目(济宁市科学技术局)(2020JKNS008)

[通信作者] 吕超亮, E-mail: lvchaoliang@163.com

纤维环、髓核组织以及上下软骨终板组成,髓核被纤维环包绕位于椎间盘的中央区域,髓核主要由包含Ⅱ型胶原蛋白、弹性蛋白和蛋白多糖的细胞外基质组成,在对抗纵向压力和维持浓度梯度中发挥着重要的作用^[5];髓核细胞的异常是IDD的重要因素,当髓核发生变性时,主要表现为聚集蛋白聚糖和Ⅱ型胶原减少,而金属蛋白酶表达增加,导致合成和分解之间的平衡失调,细胞外基质被破坏,髓核细胞死亡^[6]。纤维环主要由交替的Ⅰ型胶原纤维组成,主要功能是包绕髓核并维持其渗透压,抵抗拉伸应力;当机械因素等使纤维环遭到破坏时,髓核突出纤维环,对椎间盘的稳定性产生影响。上下软骨终板为中间偏薄,周围略厚的透明软骨组织,是髓核和椎骨之间的机械屏障,同时在维持椎间盘营养供应方面发挥重要作用,当软骨终板发生钙化或发生节段分离时,营养供应下降,引起髓核细胞变性,最终诱导退变的发生^[7]。

因此,IDD是一个复杂过程,涉及众多病理改变,主要包括炎症反应、细胞的过度凋亡、细胞外基质的合成分解紊乱等^[8-9];这些病理改变相互影响,共同促进IDD的发生。因此,应从多方面考虑及时调整用药策略来抑制IDD的进展。

2 他汀类药物治疗IDD的作用和机制

2.1 抑制氧化应激的发生

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类高反应性且不稳定的分子,并不可避免地在细胞的耗氧代谢过程产生。与正常的椎间盘相比,在退变的椎间盘中发现氧化应激相关蛋白表达升高,转录因子表达活跃^[10]。ROS是IDD关键中介,它们调节基质代谢、促炎表型、细胞凋亡、焦亡和细胞外基质的降解,从而促进IDD的发生^[11]。核红系衍生的核转录相关因子2(the transcription factor nuclear erythroid 2-related factor, Nrf2)是抑制氧化应激的重要蛋白质一,他汀类药物可以减少H₂O₂造成的ROS累积,并通过上调Nrf2,促进其下游抗氧化反应元件的激活,上调抗氧化酶的活性,保护细胞免受氧化应激损伤^[12]。阿托伐他汀可以缓解血浆胆固醇水平升高所触发线粒体氧化应激,并减少软骨细胞的炎症和钙化^[13]。他汀类药物有望通过抑制髓核细胞的氧化应激和软骨终板的钙化而抑制IDD的发生,并且Nrf2有望成为他汀类药物抑制椎间盘退变的靶点之一。

2.2 对髓核细胞凋亡的影响

细胞凋亡是一种常见的细胞程序性死亡方式。组织病理学主要表现为:细胞膜收缩、质膜起泡、细胞核凝结和凋亡小体的生成并被吞噬^[14],并不引发炎症反应。引起细胞凋亡的途径主要包括死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径。细胞凋亡是导致髓核细胞丢失和细胞外基质降解的因素之一。IL-1 β 可降低Bcl-2/Bax比率,使细胞色素C从线粒体释放,随后激活下游caspase-9和caspase-3,最终诱导凋亡的发生^[15-16]。他汀类药物可以通过抑制NF- κ B的表达从而减轻IL-1 β 诱导的髓核细胞的凋亡^[17]。真核细胞中的内质网具有许多重要的作用,包括蛋白质合成、蛋白质折叠、维持细胞应激和Ca²⁺水平。内质网应激在IDD的各个阶段起到重要作用,细胞可以通过自噬清除受损的内质网维持细胞稳态,适度的自噬有助于提高细胞活力,他汀类药物可以促进自噬的发生^[18],从而抑制内质网应激诱导的细胞凋亡^[19],因此,自噬相关因子可能作为他汀类药物抗凋亡的潜在靶点。但考虑到他汀类药物的副作用,如诱发横纹肌溶解,他汀类药物已被证明可以损害线粒体呼吸链,并诱导线粒体膜通透性的改变,引起细胞色素c的释放,从而促进凋亡^[20]。但亲水性他汀类相反,如瑞舒伐他汀或普伐他汀可以抑制细胞的凋亡^[21]。因此,髓核细胞的凋亡是椎间盘退变的重要原因,这些结果表明他汀类药物可能通过调节凋亡来影响髓核细胞的数量和活性,然而这一领域的研究还处于初期阶段,应用的药物浓度和种类需要进一步的研究,来证明其有效性和安全性。

2.3 抑制炎症对髓核造成损害

炎症因子在IDD中发挥重要作用,退变的髓核细胞分泌的炎症细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6增多,被认为是IDD的显著特征。同时炎症也是引起下腰痛的主要原因之一,因此,抑制炎症的发展可以有效缓解IDD的发生。他汀类药物是一种有效的抗炎药,已在心血管相关疾病治疗中得到了证实^[22]。在正常人群中,口服他汀类药物也有助于降低血清c反应蛋白和IL-6的浓度^[23]。Chen等^[18]研究发现,阿托伐他汀可以抑制TNF- α 诱导的细胞死亡,与对照组相比,TNF- α 增加了髓核炎症因子的释放,采用阿托伐他汀干预之后,通过抑制NF- κ B通路逆转了这一过程,这表明阿托伐他汀具有有效的抗炎作用。Yahia等^[24]研究发现将

载有富血小板血浆和辛伐他汀混合水凝胶可有效抑制炎症并抑制 IDD。因此,他汀类药物可以减弱炎症因子的释放,从而抑制炎症的发展,为延缓 IDD 的进行提供新的治疗方案。

2.4 抑制髓核细胞焦亡

除了被广泛认可的细胞凋亡之外,其他形式的细胞死亡也可导致髓核细胞的减少。细胞焦亡是另一种受调控的细胞死亡形式,其特征是产生由 Gasdermin (GSDM) 蛋白家族介导的膜孔,因此, GSDM 是细胞焦亡的真正执行者^[25]。GSDM 主要通过以下两种途径激活。一是经典途径,即典型的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体途径。当髓核细胞发生应激时, NLRP3 被激活,并通过 ASC 招募 pro-caspase-1 结合形成 NLRP3 炎性小体;继而, NLRP3 炎症小体主导 pro-caspase-1 的切割产生有活性的 caspase-1,导致 pro-IL-1 β 被水解为 IL-1 β ,然后造成炎症介质的释放,导致级联反应引起细胞焦亡。另一条途径是非经典炎性小体途径,主要依赖于 caspase-11 和 caspase-4/5 直接作为模式识别受体,识别细菌脂多糖类脂 A 组装的炎性小体,最终导致细胞焦亡^[26]。NLRP3/caspase-1/IL-1 轴的转录和翻译在 IDD 的患者中显著上调,并与腰椎间盘突出变的严重程度成正比^[27]。阿托伐他汀可以通过 Nrf2 通路抑制高糖诱导焦亡相关蛋白的表达,并抑制细胞的焦亡。在椎间盘注射阿托伐他汀可以通过抑制 NF- κ B 信号通路促进自噬并且抑制 NLRP3 炎性小体的生成,抑制 IDD 的发生^[18]。目前,细胞焦亡是导致 IDD 的重要原因之一,但以上实验都没有涉及动物模型和临床病例,可以补充体内实验加以验证。他汀类药物在抑制髓核细胞焦亡已经展现出巨大的潜力,并有可能成为抑制 IDD 的有效靶点之一。

2.5 抑制细胞外基质的降解

细胞外基质在维持椎间盘稳态中发挥着重要的作用,髓核细胞产生 I 型和 II 型胶原网络保护椎间盘。在正常的椎间盘中,细胞外基质的合成和分解处于一种动态平衡的状态,然而当细胞外基质的分解大于合成时,往往会促进 IDD 的发生。在病变的初期, II 型胶原会出现一定的增高,但随着病变的加深, II 型胶原和聚集蛋白聚糖会出现显著的下降^[28]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases,

MMP) 是一类结构中含有 Ca^{2+} 和 Zn^{2+} 的蛋白水解酶,在切割胶原纤维和水解蛋白多糖方面发挥重要的作用。在正常的椎间盘组织中, MMP 往往低表达或者不表达,但当椎间盘发生退变时, MMP 表达上升,其中以 MMP3、MMP9 和 MMP13 较为显著,并且 MMP3 的表达程度和 IDD 的进展呈正相关。细胞外基质的降解往往会产生许多严重的后果如软骨终板的钙化、纤维环紊乱、承压能力下降等。辛伐他汀可以以剂量依赖的方式抑制 MMP 的生成和释放,缓解了白细胞介素 1 β 诱导的外基质降解^[29]。洛伐他汀可以通过骨形态发生蛋白 2 促进 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的表达,并抑制 I 型胶原的表达,延缓 IDD 的进展,并强调只有在椎间盘注射高浓度药物时 (5 ~ 10 μmol) 才会发挥作用^[30]。因此,他汀类药物可以促进髓核细胞的代谢活性,提高了胶原蛋白和蛋白多糖的合成,并降低了金属蛋白酶的生成,保护髓核细胞抑制 IDD 的发生,为 IDD 的治疗提供新的思路。

2.6 促进突出髓核再吸收

促进突出髓核的重吸收这一机制在临床上得到了越来越多的应用,并且取得了一定的效果^[31]。尽管重吸收的生物学机制尚未阐明,但已有的研究给出了 3 种假设,分别为突出物的回缩、突出髓核的脱水和吸收以及突出物进入硬膜外腔引起新生血管的生成^[32]。正常的椎间盘中几乎没有血管存在。然而,新生血管形成已经在突出组织的边缘观察到,并被认为是腰椎间盘突出自发性吸收的重要原因^[33]。具有促进骨代谢和血管生成的作用,并且有剂量依赖性低剂量的药物可以通过激活蛋白激酶 B 促进血管生成,而高浓度则发挥抗血管生成作用,其机制可能与他汀类药物抑制环氧化酶 2 和 MMP9 有关^[34]。突出髓核的再吸收是临床上较为常见的现象,他汀类药物可能通过促进血管再生引起突出髓核的重吸收,并为治疗 IDD 提供很有前途的治疗方法。

3 小结与展望

IDD 一个复杂的过程。在机制上, IDD 与氧化应激、炎症介质的参与、细胞凋亡和焦亡的激活、IDD 中基质金属蛋白酶的增加和细胞外基质的降解有关,因此,对 IDD 的治疗需要进行多方面考虑。经组织学和影像学评估证实,使用他汀类药物可以缓解由穿刺、氧化应激或者炎症引起的 IDD,

并促进细胞外基质的合成。尽管越来越多研究表明他汀类药物可以抑制 IDD,但其浓度的选择仍存在争议,仍需人体试验和大规模随机对照实验来确定最佳给药剂量,因此他汀类药物在治疗 IDD 中还有待研究和考证。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Xin J, Wang Y, Zheng Z, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration [J]. Orthop Surg, 2022, 14 (7) : 1271-1280. DOI: 10. 1111/os. 13254.
- [2] Clavo B, Robaina F, Urrutia G, et al. Ozone therapy versus surgery for lumbar disc herniation: A randomized double-blind controlled trial [J]. Complement Ther Med, 2021, 59: 102724. DOI: 10. 1016/j. ctim. 2021. 102724.
- [3] Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, et al. Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2023, 329 (13) : 1078-1087. DOI: 10. 1001/jama. 2023. 2487.
- [4] Muñoz-Blanco A, Gómez-Huelgas R, Gómez-Cerezo JF. Statin-associated muscle symptoms: Myth or reality? [J]. Rev Clin Esp (Barc), 2022, 222 (10) : 602-611. DOI: 10. 1016/j. rceng. 2022. 03. 006.
- [5] Li G, Ma L, He S, et al. WTAP-mediated m(6) A modification of lncRNA NORAD promotes intervertebral disc degeneration [J]. Nat Commun, 2022, 13 (1) : 1469. DOI: 10. 1038/s41467-022-28990-6.
- [6] 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. DOI: 10. 1111/cpr. 13057.
- [7] Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, et al. Discogenic low back pain: Anatomy, pathophysiology and treatments of intervertebral disc degeneration [J]. Int J Mol Sci, 2022, 24 (1) : 208. DOI: 10. 3390/ijms24010208.
- [8] Zhang W, Li G, Luo R, et al. Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis [J]. Exp Mol Med, 2022, 54 (2) : 129-142. DOI: 10. 1038/s12276-022-00729-9.
- [9] Cazzanelli P, Wuertz-Kozak K. MicroRNAs in intervertebral disc degeneration, apoptosis, inflammation, and mechanobiology [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (10) : 3601. DOI: 10. 3390/ijms21103601.
- [10] Zhao Y, Qiu C, Wang W, et al. Cortistatin protects against intervertebral disc degeneration through targeting mitochondrial ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. Theranostics, 2020, 10 (15) : 7015-7033. DOI: 10. 7150/thno. 45359.
- [11] Li Y, Pan D, Wang X, et al. Silencing ATF3 might delay TBHP-induced intervertebral disc degeneration by repressing NPC ferroptosis, apoptosis, and ECM degradation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4235126. DOI: 10. 1155/2022/4235126.
- [12] Mansouri A, Reiner Ž, Ruscica M, et al. Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases [J]. J Clin Med, 2022, 11 (5) : 1313. DOI: 10. 3390/jcm11051313.
- [13] Farnaghi S, Prasadani I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis [J]. FASEB J, 2017, 31 (1) : 356-367. DOI: 10. 1096/fj. 201600600R.
- [14] Zhang XB, Hu YC, Cheng P, et al. Targeted therapy for intervertebral disc degeneration: inhibiting apoptosis is a promising treatment strategy [J]. Int J Med Sci, 2021, 18 (13) : 2799-2813. DOI: 10. 7150/ijms. 59171.
- [15] Arunachalam S, Nagoor Meeran MF, Azimullah S, et al. α -Bisabolol attenuates doxorubicin induced renal toxicity by modulating NF- κ B/MAPK signaling and caspase-dependent apoptosis in rats [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (18) : 10528. DOI: 10. 3390/ijms231810528.
- [16] 奚姗姗, 高丽颖, 林馨怡, 等. Apelin-36 对鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡及线粒体功能的影响 [J]. 济宁医学院学报, 2022, 45 (4) : 234-238. DOI: 10. 3969 / j. issn. 1000-9760. 2022. 04. 002.
- [17] Yilmaz I, Karaarslan N. Examining the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on anabolic and catabolic signaling pathway proteins associated with degenerative disc disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26 (8) : 2990-3000. DOI: 10. 26355/eurrev _ 202204 _ 28630.
- [18] Chen J, Yan J, Li S, et al. Atorvastatin inhibited TNF- α induced matrix degradation in rat nucleus pulposus cells by suppressing NLRP3 inflammasome activity and inducing autophagy through NF- κ B signaling [J]. Cell Cycle, 2021, 20 (20) : 2160-2173. DOI: 10. 1080/15384101. 2021. 1973707.
- [19] Saleh DO, Mansour DF, Mostafa RE. Rosuvastatin and simvastatin attenuate cisplatin-induced cardiotoxicity via disruption of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic death in rats; targeting ER-Chaperone GRP78 and Calpain-1 pathways [J]. Toxicol Rep, 2020, 7: 1178-

1186. DOI:10. 1016/j. toxrep. 2020. 08. 026.
- [20] Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12 (2) : 237-251. DOI: 10. 1002/jcsm. 12654.
- [21] Shi S, Wang C, Yuan W, et al. Potential prevention; orally administered statins may retard the pathologic process of disc degeneration [J]. Med Hypotheses, 2011, 76 (1) : 125-127. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2010. 08. 050.
- [22] Werida R, Khairat I, Khedr NF. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on inflammatory biomarkers and LV function in type 2 diabetic patients with dyslipidemia [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 135: 111179. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 111179.
- [23] Milajerdi A, Sadeghi A, Mousavi SM, et al. Influence of statins on circulating inflammatory cytokines in patients with abnormal glucose homeostasis: A meta-analysis of data from randomized controlled trials [J]. Clin Ther, 2020, 42 (2) : e13-e31. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2019. 12. 009.
- [24] Yahia S, Khalil IA, El-Sherbiny IM. Fortified gelatin-based hydrogel scaffold with simvastatin-mixed nanomicelles and platelet rich plasma as a promising bioimplant for tissue regeneration [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 225: 730-744. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac. 2022. 11. 136.
- [25] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1) : 128. DOI: 10. 1038/s41392-021-00507-5.
- [26] Khalifeh M, Penson PE, Banach M, et al. Statins as anti-pyrototic agents [J]. Arch Med Sci, 2021, 17 (5) : 1414-1417. DOI: 10. 5114/aoms/141155.
- [27] Zhao K, An R, Xiang Q, et al. Acid-sensing ion channels regulate nucleus pulposus cell inflammation and pyroptosis via the NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration [J]. Cell Prolif, 2021, 54 (1) : e12941. DOI: 10. 1111/cpr. 12941.
- [28] Stich S, Jagielski M, Fleischmann A, et al. Degeneration of lumbar intervertebral discs; characterization of anulus fibrosus tissue and cells of different degeneration grades [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (6) : 2165. DOI: 10. 3390/ijms21062165.
- [29] Cecen B, Keles D, Oktay G, et al. Effects of simvastatin on matrix metalloproteinase regulation in IL-1 β -induced SW1353 cells [J]. Chem Biol Interact, 2019, 310: 108730. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2019. 108730.
- [30] Hu MH, Yang KC, Chen YJ, et al. Lovastatin prevents discography-associated degeneration and maintains the functional morphology of intervertebral discs [J]. Spine J, 2014, 14 (10) : 2459-2466. DOI: 10. 1016/j. spinee. 2014. 03. 050.
- [31] Chu EC, Sabourdy E. Non-surgical restoration of L3/L4 disc herniation [J]. Cureus, 2023, 15 (6) : e40941. DOI: 10. 7759/cureus. 40941.
- [32] Yu P, Mao F, Chen J, et al. Characteristics and mechanisms of resorption in lumbar disc herniation [J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24 (1) : 205. DOI: 10. 1186/s13075-022-02894-8.
- [33] Hornung AL, Baker JD, Mallow GM, et al. Resorption of lumbar disk herniation: Mechanisms, clinical predictors, and future directions [J]. JBJS Rev, 2023, 11 (1) . DOI: 10. 2106/JBJS. RVW. 22. 00148.
- [34] Zahedipour F, Butler AE, Rizzo M, et al. Statins and angiogenesis in non-cardiovascular diseases [J]. Drug Discov Today, 2022, 27 (10) : 103320. DOI: 10. 1016/j. drudis. 2022. 07. 005.

(收稿日期 2022-12-09)

(本文编辑: 石俊强)