

- women[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012,116(4):946-950.
- [26] Dennis T V, John J K, Reina C A, et al. Reduced bone mineral density is not associated with significantly reduced bone quality in men and women practicing long-term calorie restriction with adequate nutrition [J]. Aging Cell, 2011, 10(1): 96-102.
- [27] Karen Hind. Recovery of Bone Mineral Density and Fertility in a Former Amenorrheic Athlete[J]. J Sports Sci Med, 2008, 7(3): 415-418.
- [28] Rickenlund A, Carlström K, Ekblom B, et al. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9):4364-4370.
- [29] Lattakova M, Borovsky M, Payer J, et al. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2009, 14(3):207-214.
- [30] Maurizio R, Stefano L, Ignazio S, et al. Profile of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of estrogen deficiency symptoms and osteoporosis in women at risk of fracture[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7: 601-610.
- [31] Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial[J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(3):443-451.
- [32] Chou S, Chamberland J, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(16):6585-6590.
- [33] Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1039-1044.
- [34] Kendrin R, Catherine M, Mininder S, et al. Vitamin D, Calcium, and Dairy Intakes and Stress Fractures Among Female Adolescents [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166(7):595-600.
- [35] Tenforde A, Sayres L, Sainani K, et al. Review Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature[J]. PMR, 2010, 2(10):945-949.
- [36] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1080S-1086S.
- [37] Maximilien V, Sandra JS. Therapeutic impact of low amplitude high frequency whole body vibrations on the osteogenesis imperfecta mouse bone[J]. Bone, 2013, 53(2):507-514.
- [38] Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, et al. Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(9):1464-1474.
- [39] Bemben DA, Palmer IJ, Bemben MG. Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women[J]. Bone, 2010, 47(3):650-656.

cAMP-PKA 信号通路与腰椎间盘突出退变的研究进展

姜梦雅¹, 黄国付²

【关键词】 cAMP; PKA; 信号通路; 腰椎间盘突出退变

【中图分类号】 R49; R684.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2016.02.009

目前认为,腰椎间盘突出退变的发生机制有蛋白多糖的减少,髓核含水量的下降,炎性介质,椎间盘营养供应减少等。从分子生物学的角度来讲,在椎间盘的退变中多种信号通路发挥着一定的作用,如环磷酸腺苷-蛋白激酶 A(Cyclic Adenosine monophosphate- protein kinase A, cAMP-PKA) 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、NF- κ B 信号通路^[1]、MAPK 通路等^[2]。现就 cAMP-PKA 信号通路在腰椎间盘突出退变中的作用机制制作一综述。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81574072),湖北省自然科学基金重点项目(2014CFA088),武汉市应用基础研究计划(2015060101010063)、2014 年度武汉市创新人才开发资金资助项目

收稿日期:2015-07-06

作者单位:1. 湖北中医药大学针灸骨伤学院,武汉 430060;2. 武汉市中西医结合医院针灸科,武汉 430022

作者简介:姜梦雅(1990-),女,硕士研究生,主要从事针灸治疗椎间盘突出退变方面的研究。

通讯作者:黄国付,531529128@qq.com

1 cAMP-PKA 的构成与功能

cAMP 是细胞内重要的第二信使之一,分布较广,存在于多种体液和生物细胞中^[3],并对细胞的分化、生长、代谢、凋亡等过程产生影响^[4]。cAMP 主要通过激活 PKA 发挥生物效应,但 PKA 并不是 cAMP 唯一靶分子,cAMP 的生物学效应可通过 Epac(cAMP 直接活化的交换蛋白)单独参与或与 PKA 协同完成^[4]。

2 cAMP-PKA 信号通路与椎间盘退变的关系

2.1 椎间盘退变的过程 椎间盘的退变首先从髓核开始,髓核内的 II 型胶原逐渐向 I 型胶原转变,而髓核细胞也由类软骨细胞向类成纤维细胞转化,椎间盘变硬,纤维环更易破裂而致髓核突出。在椎间盘退变的早期可出现蛋白多糖的减少,这是椎间盘退变的主要原因。另外,炎性介质也是导致椎间盘退变的重要因

素之一^[5]。内层纤维环和髓核的营养来自于软骨终板处血管营养物质的弥散。随着纤维环和软骨终板的断裂,微血管网也会随之长入^[6]。软骨终板的钙化可能也是引起椎间盘退变的关键因素,因为它会导致椎间盘的营养供应减少^[7]。椎间盘退变时,一些炎症因子的水平会增加,例如白介素(Interleukin, IL-1 β 、IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、磷脂酶 A2、一氧化氮等,同时基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、聚集蛋白聚糖酶等的含量也会发生相应的变化^[8-10]。

2.2 调控 cAMP-PKA 信号通路对椎间盘的影响

杜伟等^[11]发现 IL-1、IL-6、TNF- α 和 MMP3 均与椎间盘退变密切相关,且它们的表达水平与椎间盘退变呈正相关。炎症细胞因子与椎间盘退变的作用是相互的。除此之外,不同炎症因子之间也存在着相互促进、相互诱导的关系^[12],如 TNF- α 可诱导包括 IL-6、IL-8 在内的多种炎症因子的表达^[13]。研究表明,通过活化炎细胞内的 cAMP 通路可以减少 TNF- α 、IL-12 等促炎因子的释放,从而抑制炎细胞的活化^[14]。cAMP-PKA 信号通路还可以通过多种途径调控细胞骨架的纤维排列,如肌球蛋白轻链途径、Ras 同源基因家族成员 A 途径、内收蛋白途径、微管相关蛋白途径等^[15]。cAMP-PKA 信号通路对椎间盘的作用一方面体现在细胞增殖与凋亡方面。细胞骨架是由微管、微丝和中间丝纤维构成的存在于真核细胞中的一种纤维网状结构^[16],与细胞的发育、凋亡、黏附、迁移、分裂、信号传递等多种细胞改变相关^[15,17]。cAMP-PKA 参与了细胞的凋亡、增殖等过程^[16]。而椎间盘退变的过程与细胞的增殖、凋亡有密切关系。曾顺福等^[18]指出细胞凋亡是椎间盘退变的重要因素,而由此导致的髓核细胞数量的减少则是椎间盘退变的直接原因。cAMP-PKA 信号通路对椎间盘的作用另一方面体现在 cAMP-PKA 信号通路的活化可以减少促炎因子的释放,延缓椎间盘的退变。刘健等^[19]发现 PKA 激动剂 6-Bnz-cAMP 可以明显抑制促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的释放,促进抗炎细胞因子 IL-10 的分泌。李姣等^[20]发现不同浓度的环磷腺苷注射液,细胞因子的水平均低于对照组,提示环磷腺苷可以抑制 TNF- α 、IL-6 细胞因子的表达,从而减轻炎症反应。高维娟等^[21]发现胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)可以通过 CCK 受体来活化 cAMP-PKA 信号通路,从而抑制 NF- κ B 活性,以发挥抗炎作用^[21-22]。核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)广泛存在于真核细胞内,是一个可诱导的多向性转录因子,调控与细胞分化、增

殖、活化、炎症反应、免疫等相关的多种基因的表达^[23]。通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活可以延缓椎间盘退变^[24-26]。cAMP-PKA 信号通路的激活可以抑制 NF- κ B 的表达,因此可以减缓椎间盘的退变。也有人认为,随着 cAMP-PKA 信号通路的激活, NF- κ B 的表达也会增加。因为 NF- κ B 是 PKA 的下游蛋白质, PKA 可以通过磷酸化对其进行调节,从而调控相应的生物学效应^[27]。总而言之, NF- κ B 的表达与 cAMP-PKA 信号通路有一定的相关性,临床上可以通过调节 cAMP-PKA 信号通路的活性来调节 NF- κ B 的活化,从而调节椎间盘的相关炎症细胞因子及细胞凋亡因子的释放,来调控椎间盘的退变进度。许多疾病的发生与 cAMP 有一定的关系,并且在一些疾病的治疗过程中,可以通过调节 cAMP 的含量来达到治疗或缓解的作用,如癫痫、心绞痛、心肌炎、呼吸系统疾病等^[28]。因此临床上一些药物或治疗手段可以通过调控 cAMP 的含量来发挥作用,例如针刺可通过调节 cAMP、cGMP 水平来治疗脑卒中中偏瘫痉挛状态^[29]。Chen WH 等^[30]发现:年轻组和年老组髓核中的降钙素受体无显著性差异,但是在降钙素诱导软骨形成的过程中,年轻组髓核中 cAMP 的含量明显升高,而经过降钙素治疗后,老年人髓核中 cAMP 的含量显著减少。研究表明,环磷酸腺苷可通过一种依赖于 PKA 活性和转录调控的线粒体信号通路促进 WT S49 细胞凋亡。cAMP/PKA 调节 S49 细胞的促凋亡和抗凋亡基因。多个基因和通路通过增加细胞内 cAMP 水平和 PKA 的活性促进细胞内促凋亡和抗凋亡基因的表达^[31]。然而, cAMP 与 PKA 的含量并不一定会保持一致,房红芸等^[32]的研究发现 cAMP 浓度的适量升高可以激活 PKA,但当 cAMP 过量增加时, PKA 的活性反而降低,进而使 cAMP-PKA 信号通路受到影响。腺苷酸环化酶激动剂 Forskolin 可以使细胞内 cAMP 的含量增加,并可上调人羊膜上皮细胞 AQP8 mRNA 及 AQP8 蛋白的表达,提示 cAMP 的含量增加可能与 AQP8 蛋白的表达相关,可能是通过 cAMP-PKA 信号转导途径发挥作用^[33]。

3 小结

cAMP 作为细胞内的信号分子,通过作用于功能蛋白质、调节蛋白质等多种细胞内的蛋白质,将细胞外的信息传递到细胞内,并引起相应的生物效应^[33]。cAMP-PKA 信号通路可以通过调节细胞的增殖、凋亡,调节 NF- κ B 的活性,调节炎症细胞因子的水平来达到抑制椎间盘的炎症反应的作用,减缓椎间盘退变。对 cAMP-PKA 信号通路的研究有助于阐明腰椎间盘

退变的分子生物学机制,临床上也可以通过测定和调节 cAMP、PKA 的浓度来寻找某些疾病的诊断和治疗依据^[34],为预防和治疗腰椎间盘突出退变提供新的依据和方式方法。

【参考文献】

- [1] 孔敬波,马信龙,王涛,等. Wnt/ β -catenin 及 NF- κ B 信号通路与椎间盘退变的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(12): 1523-1528.
- [2] 刘玉亮,殷明,梁广胜,等. NF- κ B 信号和 MAPK 通路在椎间盘退变中的研究进展[J]. 生命科学, 2012, 24(7): 674-679.
- [3] 宣雅波,杨肖敏,刘存志,等. 针刺对多发梗塞性痴呆大鼠海马 cAMP 和 cGMP 含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 352-355.
- [4] 韩曙光,赵弘卿. Epac: 新的支气管哮喘治疗靶分子[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(6): 448-451.
- [5] 张威林,王海强,陈宇飞,等. 椎间盘退变的分子机制研究现状[J]. 脊柱外科杂志, 2012, 10(4): 253-256.
- [6] Nerlich AG, Schaaf R, Walchli B, et al. Temporo-spatial distribution of blood vessels in human lumbar intervertebral discs [J]. Eur Spine J, 2007, 16(4): 547-555.
- [7] 秦超,史晨辉,刘维钢,等. 椎间盘退变基础研究的历史回顾及展望[J]. 农垦医学, 2009, 31(6): 552-555.
- [8] Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration [J]. J R Soc Interface, 2015, 12(104): 1191-1197.
- [9] Zhao CQ, Zhang YH, Jiang SD, et al. ADAMTS-5 and intervertebral disc degeneration: the results of tissue immunohistochemistry and in vitro cell culture[J]. J Orthop Res, 2011, 5(5): 718-725.
- [10] Yurube T, Takada T, Suzuki T. Rat tail static compression mode-mimics extracellular matrix metabolic imbalances of matrix metalloproteinases, aggrecanases, and tissue inhibitors of metalloproteinases in intervertebral disc degeneration[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 2(1): 51-59.
- [11] 杜伟,申勇,李宝俊. 细胞因子 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 、MMP3 与颈椎间盘退变机制的相关性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(3): 259-262.
- [12] 王海莹,丁文元. 肿瘤坏死因子- α 在椎间盘细胞凋亡中的作用[J]. 脊柱外科杂志, 2015, 13(1): 56-59.
- [13] Ohba T, Haro H, Ando T, et al. TNF- α -induced NF- κ B signaling reverses age-related declines in VEGF induction and angiogenic activity in intervertebral tissues[J]. J Orthop Res, 2009, 27(2): 229-235.
- [14] 刘健,于布为. 调控环磷腺苷信号通路治疗病理性疼痛[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(9): 1134-1137.
- [15] 黄帅帅,王宇多,王萍. 细胞骨架和 cAMP/PKA 信号通路的互动效应调控细胞行为的研究进展[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2014, 36(7): 1018-1026.
- [16] 赵霞,刘全宏,王筱冰. 细胞骨架纤维间的相互联系[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2008, 30(2): 191-195.
- [17] 吴波,高清,刘琦,等. 细胞凋亡过程中细胞骨架改变的激光共聚焦显微镜观察[J]. 电子显微学报, 2010, 29(4): 361-366.
- [18] 曾顺福,刘杰,王建. 兔退变椎间盘髓核细胞凋亡与 BNIP3 基因表达的意义[J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(11): 1367-1371.
- [19] 刘健,谢军明,嵇晴,等. 环磷腺苷通路对内毒素刺激的小胶质细胞分泌细胞因子的影响[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 28(4): 478-482.
- [20] 李姣,王永华,黄芳,等. 环磷腺苷注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(21): 3583-3585.
- [21] 高维娟,许顺江,丛斌,等. CCK-8 抗炎作用中 DAG-PKC 信号通路对 cAMP-PKA 信号通路的影响[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2008, 24(9): 1156-1160.
- [22] 高维娟,许顺江,丛斌,等. CCK-8 对大鼠肺间质巨噬细胞 cAMP-PKA 信号通路的激活作用[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2007, 23(3): 321-326.
- [23] 胡国超,舒钧,浦波. NF- κ B 信号转导通路及其与椎间盘退变的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(4): 509-512.
- [24] Scheidereit C. κ B kinase complexes: gateways to NF- κ B activation and transcription[J]. Oncogene, 2006, 51(10): 6685-6705.
- [25] Bezbradica JS, Medzhitov R. Integration of cytokine and heterologous receptor signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2009, 4(5): 333-339.
- [26] Nasto LA, Seo HY, Robinson AR, et al. ISSLS prize winner: inhibition of NF- κ B activity ameliorates age-associated disc degeneration in a mouse model of accelerated aging[J]. Spine, 2012, 21(11): 1819-1825.
- [27] 范琳琳,夏仲年,杨成志,等. 力竭游泳运动后大鼠伏核内 NF- κ B、cAMP 的表达[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2011, 27(1): 72-76.
- [28] 陈敏,余江平,黄敏. 环核苷酸的生理作用及临床应用[J]. 中国药房, 2007, 18(11): 872-874.
- [29] 王顺,张静. 不同经穴针刺对脑卒中偏瘫痉挛大鼠血清 cAMP、cGMP 含量影响的研究[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 54-55.
- [30] Chen WH, Zeng R, Lo WC, et al. The role of the ERK1/2 pathway as an alternative to the aging-diminished cyclic AMP pathway in calcitonin-mediated chondrogenesis in human nucleus pulposus [J]. Biomaterials, 2012, 33(33): 8256-8264.
- [31] Zhang L, Zambon AC, Vranizan K, et al. Gene expression signatures of cAMP/protein kinase A (PKA)-promoted, mitochondrial-dependent apoptosis: comparative analysis of wild-type and cAMP-deathless S49 lymphoma cells[J]. J Biol Chem, 2008, 283(7): 4304-4313.
- [32] 房红芸,蒋与刚,刘静,等. 缺锌对大鼠海马和皮层 cAMP/PKA-CREB-BDNF 信号转导通路的影响[J]. 营养学报, 2008, 30(2): 153-156.
- [33] 漆洪波,路伟,段赵宁. 调控人羊膜上皮细胞 AQP8 表达的 cAMP-PKA 信号转导通路研究[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(2): 81-86.
- [34] 文漫红. 针灸对单纯性肥胖患者血浆环核苷酸含量的影响[J]. 中医药导报, 2007, 13(10): 50-51.