

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.22.006  
文章编号: 1005-8982 (2025) 22-0034-06

综述

## 线粒体、内质网膜上钙离子蛋白对 椎间盘退行性病变的影响\*

吴子敬<sup>1,2</sup>, 刘伟<sup>2</sup>

(1. 湖北中医药大学 针灸骨伤学院, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉市第一医院  
骨科, 湖北 武汉 430032)

**摘要:** 椎间盘退变是导致腰痛的主要原因, 对人类社会和经济造成了严重的负担。查阅线粒体、内质网、椎间盘退变等相关文献发现, 钙离子在三者的联系中发挥着重要作用。钙离子稳态失衡是椎间盘退变的关键因素之一, 通过影响线粒体、内质网和线粒体-内质网结构耦联的功能, 调节细胞增殖、分化、凋亡和能量代谢在内的多种过程。该文聚焦于线粒体、内质网膜上钙离子蛋白对椎间盘退变的影响, 旨在为后续椎间盘退变的机制研究、构建机制网络, 以及钙离子蛋白靶向药物的研发提供思路。

**关键词:** 线粒体; 内质网; 钙离子蛋白; 椎间盘退变

**中图分类号:** R681.5

**文献标识码:** A

## The role of calcium-related proteins on the mitochondrial and endoplasmic reticulum membranes in intervertebral disc degeneration\*

Wu Zi-jing<sup>1,2</sup>, Liu Wei<sup>2</sup>

(1. College of Acupuncture-Moxibustion and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Department of Orthopaedics, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan, Hubei 430032, China)

**Abstract:** Intervertebral disc degeneration (IDD) is the primary cause of low back pain, imposing a significant burden on both human society and the economy. A review of relevant literature on mitochondria, endoplasmic reticulum, and IDD reveals that calcium ions play a crucial role in mediating the interactions among these three components. The imbalance of calcium ion homeostasis is one of the key factors contributing to IDD. This imbalance disrupts the functions of mitochondria, the endoplasmic reticulum, and their structural coupling, thereby influencing various cellular processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, and energy metabolism. This review focuses on the role of calcium-related proteins located on mitochondrial and endoplasmic reticulum membranes in IDD, aiming to provide insights for future research on the underlying mechanisms, the construction of regulatory networks, and the development of calcium-related protein-targeted therapies.

**Keywords:** mitochondria; endoplasmic reticulum; calcium-related proteins; intervertebral disc degeneration

椎间盘是位于相邻的两个椎体之间, 连接纤维环 (annulus fibrosus, AF) 和软骨终板 (cartilaginous endplate, CEP) 组成, 发挥着支撑、

收稿日期: 2025-05-14

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82104899); 湖北省自然科学基金 (No: 2025AFB904); 湖北省中医药管理局中医药科研项目 (No: ZY2025Q033)

[通信作者] 刘伟, E-mail: 845030601@qq.com; Tel: 15172456556

缓冲、维持脊柱灵活性的作用<sup>[1]</sup>。随着年龄的增长、长期不当的坐姿和外力损伤,可诱发一系列细胞炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等,导致椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)<sup>[2-3]</sup>。据全球疾病、伤害、危险因素负担研究调查显示,从1990~2020年,因为腰痛引起的残疾生活指数从43.4增加到690。腰痛成为IDD最典型的临床症状之一,不仅影响患者生活质量,更严重增加了社会和经济负担<sup>[4]</sup>。临床上IDD患者可以通过保守治疗(如口服药物、物理治疗等)短暂减轻腰痛,但易复发<sup>[5]</sup>。

钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )作为细胞内重要的第二信使,在IDD中扮演着重要的角色,其稳态失衡是IDD的关键因素之一。 $\text{Ca}^{2+}$ 蛋白通过影响线粒体、内质网中钙的流动,调节线粒体功能、能量代谢、细胞增殖衰老等,影响IDD进展<sup>[6]</sup>。因此,深入了解线粒体、内质网膜上 $\text{Ca}^{2+}$ 蛋白对IDD的影响,对IDD的机制研究、构建机制网络,以及 $\text{Ca}^{2+}$ 蛋白靶向药物的研发具有重要意义。

## 1 内质网膜上钙离子蛋白对IDD的影响

内质网是一个连续的单层网膜系统,为完成蛋白质、脂质合成过程,满足细胞中钙的供应,其上分布着大量的 $\text{Ca}^{2+}$ 蛋白。下面列举了近5年科研领域关注的3种内质网钙离子结构:压电式机械敏感离子通道组分1(piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, PIEZO1)、肌醇-1,4,5-三磷酸受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)与钙网蛋白(Calreticulin, CALR)。

### 1.1 PIEZO1通道

过度机械负荷能通过内质网膜上的PIEZO1机械敏感性阳离子通道,增加细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,诱导铁死亡和内质网应激。而细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 水平升高与内质网应激呈正相关。WU等<sup>[7]</sup>研究证明在退变NP组织中,PIEZO1表达量增加,而在正常NP组织中PIEZO1几乎没有表达;并首次提出PIEZO1通过影响 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,激活核转录因子 $\kappa\text{B}$ (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )通路,促进POSTN(Periostin的编码基因)表达和细胞衰老,进一步激活NF- $\kappa\text{B}$ 通路,形成NF- $\kappa\text{B}$ /POSTN环路,加速IDD的进程。张存鑫<sup>[8]</sup>发现机械压力下PIEZO1通过

促进 $\text{Ca}^{2+}$ 内流导致线粒体膜电位下降、线粒体膜受损和活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积,引起线粒体膜损伤,导致细胞色素C被释放进入细胞质,与凋亡酶激活因子1结合形成凋亡复合体,剪切并活化Caspase-9前体,进一步激活Caspase-3,造成髓核细胞(nucleus pulposus cells, NPCs)凋亡。

LIN等<sup>[9]</sup>建立了炎症诱导的CEP变性的体内和体外模型,PIEZO1激活剂Yoda1能引起 $\text{Ca}^{2+}$ 流入,激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II),进一步激活线粒体动力相关蛋白1(Dynamin-related protein 1, DRP1),导致DRP1磷酸化和从细胞质转移到线粒体(即 $\text{Ca}^{2+}$ /CaMK II/DRP1轴),引起线粒体分裂和功能障碍,加剧细胞衰老和凋亡,最终引发CEP变性和IDD。PENG等<sup>[10]</sup>发现PIEZO1通过 $\text{Ca}^{2+}$ /F-actin/Yap信号轴,促进 $\text{Ca}^{2+}$ 内流及细胞骨架聚合,激活Yes相关蛋白,引起炎症反应、细胞凋亡和细胞外基质降解,导致CEP钙化,加速IDD进程。PIEZO1激活能通过NF- $\kappa\text{B}$ 信号通路引发炎症和凋亡,加剧CEP损伤。此外,激活的PIEZO1也可通过促进软骨细胞成骨化,导致CEP钙化影响椎间盘功能。随着细胞治疗、基因工程等新型治疗方法的不断深入,靶向PIEZO1,切断NF- $\kappa\text{B}$ /POSTN环路,或可为IDD患者提供新的有效的治疗方式。

### 1.2 IP3R蛋白

IP3R主要位于滑面内质网,在维持细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 稳态中起着关键作用,过度激活会引起细胞质、线粒体和核质细胞区室内的 $\text{Ca}^{2+}$ 失调。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-Akt信号通路是调控自噬的重要途径之一,PI3K激活后产生肌醇-1,4,5-三磷酸(Inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3),与IP3R结合引起内质网钙释放到细胞质中,激活mTOR信号通路,从而抑制细胞自噬。当自噬不足,细胞内的损伤蛋白质和细胞器无法及时清理,NPCs凋亡增加,引起IDD<sup>[11]</sup>。此外,由Site-1蛋白酶(Site-1 protease, S1P)缺失引起COP II蛋白介导的运输囊泡形成受阻,引起蛋白质在内质网中积累、增加IP3R表达,引起内质网扩张,增加了内质网与线粒体接触。随后,从内质网流向线粒体的 $\text{Ca}^{2+}$ 增加,造成 $\text{Ca}^{2+}$ 流紊乱,导

致线粒体功能障碍和能量代谢紊乱,最终导致IDD<sup>[6]</sup>。因此,抑制IP3R表达,可以减轻SIP缺失引起的IDD。另外,压力干预下,内质网Ca<sup>2+</sup>通过IP3R转移到线粒体,影响线粒体功能引起NPCs凋亡,导致IDD<sup>[12]</sup>。总之,IP3R蛋白能通过PI3K/Akt/mTOR信号通路及影响内质网与线粒体之间的钙稳态,调节NPCs凋亡。FREDERICKS等<sup>[13]</sup>发现补充硒(Se)可以增加内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜中Ca<sup>2+</sup>通道蛋白、IP3R的棕榈酰化所必需的硒蛋白K(Selenoprotein K, SelK)的表达,减少细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,缓解内质网应激。通过Se-GPX4轴和Se-SelK轴,缓解Ca<sup>2+</sup>浓度升高和谷胱甘肽过氧化物酶4功能受损引起的铁死亡,进而稳定细胞外基质,保护NPCs免受机械超负荷诱导的铁死亡,达到减轻IDD的目的<sup>[11,14]</sup>。

当过度机械压迫导致内质网扩张和功能障碍,引发内质网应激,进一步激活GRP75表达。升高的葡萄糖调节蛋白75(glucose-regulated protein 75, GRP75)与IP3R和电压依赖性阴离子通道蛋白1(voltage-dependent anion-selective channel 1, VDAC1)相互作用,形成IP3R-GRP75-VDAC1复合体,加速内质网Ca<sup>2+</sup>释放并进入线粒体,导致线粒体Ca<sup>2+</sup>过载和功能障碍。线粒体功能障碍引起细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(氧化型)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少,激活聚腺苷二磷酸核糖聚合酶,诱导凋亡诱导因子从线粒体转移到细胞核,与DNA和RNA结合,导致染色质凝聚和DNA片段化,最终引发NPCs程序性坏死,最终造成IDD<sup>[12]</sup>。

通过调节椎间盘细胞IP3R蛋白来响应外界不利因素引起的钙失衡,可以有效减轻IDD。另外,电压依赖性阴离子通道蛋白(voltage-dependent anion-selective channel, VDAC)作为Ca<sup>2+</sup>进入线粒体外膜的首选跨膜桶形蛋白通道<sup>[15]</sup>。目前已经发现VDAC的功能和调节机制异常与癌症<sup>[16]</sup>、心血管疾病<sup>[17]</sup>和脊柱退行性疾病<sup>[18]</sup>在内的多种疾病发生、发展相关。VDAC1可与抗凋亡B细胞淋巴瘤2样蛋白1(BCL-2-like protein 1, BCL-XL)等蛋白相互作用来调节通道门控和代谢物交换。其中BCL-XL选择性地与VDAC1、VDAC3相互作用,促进线粒体Ca<sup>2+</sup>转出,抑制Ca<sup>2+</sup>进入<sup>[19]</sup>。单泛素化VDAC1由受损或膜电位降低的线粒体上积累的磷酸酶和张力蛋白同源物

诱导激酶1(phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1, PINK1)蛋白调节,其可以限制线粒体Ca<sup>2+</sup>吸收<sup>[20]</sup>,促进Ca<sup>2+</sup>外流和调控线粒体自噬。Ca<sup>2+</sup>浓度升高可以激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )通路,以及激活软骨细胞中PINK1/Parkin和Bcl-2相互作用蛋白3(BCL-2 interacting protein 3, BNIP3)/BCL-2相关X蛋白(BCL-2-associated X protein, BAX),通过HIF-1 $\alpha$ -BNIP3-ATG7信号轴促进线粒体自噬,维持NPCs的正常功能,延缓IDD进程<sup>[21-22]</sup>。但目前VDAC1在骨关节炎及NP衍生干细胞中研究丰富,通过调节经典信号通路来调节NPCs,影响IDD进程的内在机制还需进一步研究。

### 1.3 CALR蛋白

CALR对Ca<sup>2+</sup>有着极高容量与亲和力,分布在所有细胞中,储存细胞内约50% Ca<sup>2+</sup>,通过调节ER内的Ca<sup>2+</sup>浓度,维持钙平衡。细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高时,CALR的C-端Ca<sup>2+</sup>结合域会变得更加紧凑,降低Ca<sup>2+</sup>结合能力。同时CALR特殊的化学结构可以借助Ca<sup>2+</sup>发挥分子伴侣功能。BRAUN等<sup>[23]</sup>最近发现CALR决定着内质网中自噬蛋白9A(autophagy protein 9A, ATG9A)能否成功诱导网状自噬过程。当Ca<sup>2+</sup>浓度下降,CALR减少与ATG9A结合,转而与序列相似性134家族成员B及酵母SEC62同源蛋白结合,激活自噬核心进程诱导网状自噬。进一步研究发现,CALR减少会降低磷脂酶C $\gamma$ 1(phospholipase C gamma 1, PLCG1)活性,抑制钙通路,影响细胞的正常增殖、分化生命活动<sup>[24]</sup>。另外,CHENG等<sup>[25]</sup>成功预测并证实PLCG1是影响NPCs钙稳态引起IDD的底物。由此可见,CALR不仅能够决定网状自噬,还能通过PLCG1影响细胞内钙稳态,CALR在延缓IDD进程中有着巨大潜力。

## 2 线粒体膜上钙离子蛋白对IDD的影响

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所,为细胞生命活动提供大量能量。线粒体融合蛋白2(Mitofusin-2, MFN2)负责介导线粒体之间的融合,线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)由多个亚单位组成,各自相互配合,共同完成Ca<sup>2+</sup>转运及调节线粒体功能。

### 2.1 MFN2蛋白

MFN2作为介导多个线粒体融合的关键蛋白之



一,其会影响线粒体-内质网结构偶联(mitochondria-associated membranes, MAMs)在内的线粒体融合效率。MFN2的表达水平会影响线粒体的形态和功能,从而影响细胞的能量代谢和氧化应激水平。范楔等<sup>[26]</sup>通过大鼠NPCs发现MFN2能够特异性结合蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK),抑制PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP通路,抑制内质网应激,下调BAX、Caspase-3,上调BCL-2,抑制NPCs凋亡,从而缓解IDD。但并没有明确提及Ca<sup>2+</sup>在其中的作用。最近KOLITSIDA等<sup>[27]</sup>在发现真菌毒素PXA直接靶向MFN2的同时证明了MFN2与线粒体内膜钠钙交换蛋白关系密切,在线粒体Ca<sup>2+</sup>释放和细胞内钙稳态方面发挥着不可替代的作用。CHEN等<sup>[28]</sup>证实了MFN2表达下降,自噬流受阻,线粒体功能受损,NPCs凋亡增加;过表达组中通过PINK1/Parkin通路,促进ROS依赖性线粒体自噬,减少NPCs氧化应激,从而改善IDD,结果表明MFN2可以与PINK1/Parkin调控的线粒体自噬相拮抗,延缓IDD。HAM等<sup>[20]</sup>通过检测不同退变的人椎间盘组织MFN2含量,发现IDD等级越高,MFN2含量越低,并进一步通过动物实验表明MFN2过表达能够延缓IDD的进展。

另外,NAÓN等<sup>[29]</sup>确定了线粒体上的MFN2剪接变体ERMIT2能够充当MAMs膜系绳,作为内质网、线粒体之间Ca<sup>2+</sup>交流的桥梁,增加线粒体Ca<sup>2+</sup>摄取,在维持线粒体Ca<sup>2+</sup>水平、参与线粒体能量代谢方面发挥重要作用。LUO等<sup>[30]</sup>发现IDD或者外部机械刺激会引起细胞外渗透压降低,激活香草酸亚型4(transient receptor potential cation channel subfamily V member 4, TRPV4)通道,引起Ca<sup>2+</sup>浓度升高,激活酸敏感离子通道1a及下游信号通路(如NF- $\kappa$ B、MAPK信号通路),造成线粒体功能障碍,引起椎间盘细胞凋亡、细胞衰老和细胞外基质降解。

现有研究发现MFN2表达降低会引起NPCs自噬通量受损、线粒体功能障碍以及细胞凋亡,加快IDD进展;ACHARYA等<sup>[31]</sup>证实TRPV4可以与MFN1/MFN2相互作用,参与线粒体融合与分裂,调节线粒体形态,促进Ca<sup>2+</sup>进入线粒体,影响Ca<sup>2+</sup>在细胞内的传递和缓冲。而TRPV4在调节细胞内Ca<sup>2+</sup>水平及细胞体积中发挥关键作用,激活TRPV4

会减少NP细胞、CEP细胞增殖,加速凋亡,促进细胞衰老和细胞外基质降解,加剧IDD。未来研究可聚焦构建MFN2过表达的AF细胞系,探讨MFN2和TRPV4对AF细胞的影响,以及两者在椎间盘病理生理中的作用,为延缓IDD提供新的治疗策略。

## 2.2 MPTP通道

MPTP贯穿线粒体内外膜,由于分子数据的缺乏,阻碍了对MPTP研究发展,具体结构尚未完全阐明,已知由腺苷酸转运蛋白、环孢素D、线粒体ATP合酶、线粒体磷酸载体在内的多种蛋白质组成<sup>[32-33]</sup>。缺氧环境下,线粒体磷酸载体与MPTP中的BAX结合苏氨酸蛋白激酶2与DRP1结合受到抑制,己糖激酶2在THR-473处失活解离,导致MPTP过度开放、结构破坏,加重缺氧后的线粒体和细胞功能障碍<sup>[34]</sup>。通过构建体外NPCs氧化应激模型,进一步研究发现,氧化应激不仅造成MPTP开放,也会造成NPCs线粒体受损,引起线粒体DNA释放到胞质中;MPTP开放或Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)激活,能促进TLR9-NF- $\kappa$ B-NLRP3轴激活,引起细胞焦亡,从而促进NPCs焦亡,加快IDD进程<sup>[35]</sup>。另有研究发现补肾活血汤可以通过减少ROS积累、恢复线粒体膜电位、抑制细胞色素C释放至细胞质和减轻炎症反应等机制,调节MPTP功能,减少NPCs凋亡,最终改善IDD<sup>[36]</sup>。MPTP通道组成作为抗氧化应激治疗IDD的靶点,在未来有望成为新的研究方向。

## 3 总结与展望

大多数现有研究主要集中在NPCs,缺少其他椎间盘相关细胞的研究,甚至有必要扩大Ca<sup>2+</sup>蛋白作用在这一疾病中的关键角色,如骨骼肌的相关研究:线粒体钙离子摄取家族成员3广泛存在于骨骼肌细胞的线粒体中,其能选择性与线粒体钙离子摄取家族成员1形成具有二硫键的二聚体,促进线粒体Ca<sup>2+</sup>摄取,减轻氧化应激和细胞凋亡,恢复骨骼肌质量和功能,为脊柱提供更强大的守护,进而维持脊柱正常生理曲度、稳定性、分担压力,延缓IDD的进程<sup>[37-39]</sup>。此外,细胞内各种活动受到高度调控、相互协调,构建以Ca<sup>2+</sup>为引物的一系列机制网络显得尤为重要。虽然膜上VDAC在内的蛋白已有部分研究,但其家族或组成庞大,具体的有效靶点尚未明确,且仍有大量Ca<sup>2+</sup>蛋白有待

挖掘。

综上所述,IDD 是全球公共健康问题之一,残疾指数逐年增高,严重影响患者生活质量,阻碍社会经济发展。这一现状迫切需要采取新颖有效的 IDD 治疗方式化解。尽管众多研究已发现,IDD 伴随着大量线粒体、内质网膜上  $\text{Ca}^{2+}$  蛋白的改变,影响椎间盘细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡,引起氧化应激、细胞凋亡和细胞外基质降解等。但线粒体、内质网膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  蛋白与 IDD 之间的研究仍存在许多难题。而且大量研究仅停留在动物、细胞实验阶段,这些潜在的治疗靶点尚未转化为临床技术。未来在充分确保安全可靠的前提下,全面、系统地干预 IDD 能带给患者更多选择与希望。

#### 参 考 文 献 :

- [1] KNEZEVIC N N, CANDIDO K D, VLAHEYEN J W S, et al. Low back pain[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 78-92.
- [2] 肖权洲,卿亚龙,陈特,等. GPR30 对大鼠椎间盘退行性病变的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 53-59.
- [3] 赵宇,任磊,马明和,等. Toll 样受体 4 及白细胞介素-23、白细胞介素-17A 在退变椎间盘髓核组织中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 50-55.
- [4] GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5(6): e316-e329.
- [5] KIGOZI J, KONSTANTINOU K, OGOLLAH R, et al. Factors associated with costs and health outcomes in patients with back and leg pain in primary care: a prospective cohort analysis[J]. *BMC Health Serv Res*, 2019, 19(1): 406.
- [6] ZHENG B J, ZHANG X Y, KONG X X, et al. S1P regulates intervertebral disc aging by mediating endoplasmic reticulum-mitochondrial calcium ion homeostasis[J]. *JCI insight*, 2024, 9(21): e177789.
- [7] WU J N, CHEN Y Y, LIAO Z H, et al. Self-amplifying loop of NF- $\kappa$ B and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells and intervertebral disc degeneration[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(10): 3241-3256.
- [8] 张存鑫. 穿心莲内酯改善静态机械压力诱导椎间盘退变的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [9] LIN Z D, XU G Y, LU X, et al. Piezo1 exacerbates inflammation-induced cartilaginous endplate degeneration by activating mitochondrial fission via the  $\text{Ca}^{2+}$ /CaMKII/Drp1 axis[J]. *Aging Cell*, 2025, 24(4): e14440.
- [10] PENG F S, SUN M T, JING X Z, et al. Piezo1 promotes intervertebral disc degeneration through the  $\text{Ca}^{2+}$ /F-actin/Yap signaling axis[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 90.
- [11] DAI J M, LIU J, SHEN Y C, et al. Regulation of endoplasmic reticulum stress on autophagy and apoptosis of nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration and its related mechanisms[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17212.
- [12] LIN H, PENG Y Z, LI J Y, et al. Reactive oxygen species regulate endoplasmic reticulum stress and ER-mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  crosstalk to promote programmed necrosis of rat nucleus pulposus cells under compression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8810698.
- [13] FREDERICKS G J, HOFFMANN P R. Selenoprotein K and protein palmitoylation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(10): 854-862.
- [14] JIA C W, XIANG Z Q, ZHANG P F, et al. Selenium-SeIK-GPX4 axis protects nucleus pulposus cells against mechanical overloading-induced ferroptosis and attenuates senescence of intervertebral disc[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 49.
- [15] PENG W, WONG Y C, KRAINC D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  dynamics via lysosomal TRPML1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(32): 19266-19275.
- [16] LONG D Jr, CHAN M, HAN M Q, et al. Proteo-metabolomics and patient tumor slice experiments point to amino acid centrality for rewired mitochondria in fibrolamellar carcinoma[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(9): 101699.
- [17] SANTIN Y, FAZAL L, SAINTE-MARIE Y, et al. Mitochondrial 4-HNE derived from MAO-A promotes mito $\text{Ca}^{2+}$  overload in chronic postischemic cardiac remodeling[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 1907-1923.
- [18] SUN K, JING X Z, GUO J C, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2082-2092.
- [19] MONACO G, DECROCK E, ARBEL N, et al. The BH4 domain of anti-apoptotic Bcl-XL, but not that of the related BCL-2, limits the voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1) - mediated transfer of pro-apoptotic  $\text{Ca}^{2+}$  signals to mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(14): 9150-9161.
- [20] HAM S J, LEE D, YOO H, et al. Decision between mitophagy and apoptosis by parkin via VDAC1 ubiquitination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8): 4281-4291.
- [21] HE R J, WANG Z, CUI M, et al. HIF1A alleviates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus derived stem cells via upregulating autophagy[J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3338-3360.
- [22] QUARATO G, MARI L, BARROWS N J, et al. Mitophagy restricts BAX/BAK-independent, parkin-mediated apoptosis[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(21): eadg8156.
- [23] BRAUN M M, SHEEHAN B K, SHAPIRO S L, et al.  $\text{Ca}^{2+}$  and N $\epsilon$ -lysine acetylation regulate the CALR-ATG9A interaction in the lumen of the endoplasmic reticulum[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25532.
- [24] BHURIA V, FRANZ T, BALDAUF C, et al. Activating mutations in JAK2 and CALR differentially affect intracellular calcium flux in store operated calcium entry[J]. *Cell Commun*

- Signal, 2024, 22(1): 186.
- [25] CHENG Z R, GAN W K, XIANG Q, et al. Impaired degradation of PLCG1 by chaperone-mediated autophagy promotes cellular senescence and intervertebral disc degeneration[J]. Autophagy, 2025, 21(2): 352-373.
- [26] 范锲, 李文浩, 陈锋, 等. Mfn2通过抑制内质网应激减轻椎间盘退变大鼠髓核细胞凋亡[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(8): 104-109.
- [27] KOLITSIDA P, SAHA A, CALIRI A, et al. Mfn2 induces NCLX-mediated calcium release from mitochondria[J/OL]. bioRxiv. (2024-08-13). <https://doi.org/10.1101/2024.08.05.606704>.
- [28] CHEN Y, LIN J, CHEN J, et al. Mfn2 is involved in intervertebral disc degeneration through autophagy modulation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(3): 363-374.
- [29] NAÓN D, HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SHINJO S, et al. Splice variants of mitofusin 2 shape the endoplasmic reticulum and tether it to mitochondria[J]. Science, 2023, 380(6651): eadh9351.
- [30] LUO Z B, WEI Z Y, ZHANG G Z, et al. Achilles' heel-the significance of maintaining microenvironmental homeostasis in the nucleus pulposus for intervertebral discs[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16592.
- [31] ACHARYA T K, KUMAR A, KUMAR S, et al. TRPV4 interacts with MFN2 and facilitates endoplasmic reticulum-mitochondrial contact points for  $\text{Ca}^{2+}$ -buffering[J]. Life Sci, 2022, 310: 121112.
- [32] BROUND M J, HAVENS J R, YORK A J, et al. ANT-dependent MPTP underlies necrotic myofiber death in muscular dystrophy[J]. Sci Adv, 2023, 9(34): eadi2767.
- [33] MNATSAKANYAN N, LLAGUNO M C, YANG Y S, et al. A mitochondrial megachannel resides in monomeric F1FO ATP synthase[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5823.
- [34] DUAN C Y, KUANG L, HONG C, et al. Mitochondrial Drp1 recognizes and induces excessive mPTP opening after hypoxia through BAX-PiC and LRRK2-HK2[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 1050.
- [35] LU P, ZHENG H Y, MENG H, et al. Mitochondrial DNA induces nucleus pulposus cell pyroptosis via the TLR9-NF- $\kappa$ B-NLRP3 axis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 389.
- [36] GAO S, WANG C M J, QI L J, et al. Bushen Huoxue formula inhibits IL-1 $\beta$ -induced apoptosis and extracellular matrix degradation in the nucleus pulposus cells and improves intervertebral disc degeneration in rats[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 121-136.
- [37] YANG Y F, YANG W, LIAO Z Y, et al. MICU3 regulates mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent antioxidant response in skeletal muscle aging[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1115.
- [38] PATRON M, GRANATIERO V, ESPINO J, et al. MICU3 is a tissue-specific enhancer of mitochondrial calcium uptake[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 179-195.
- [39] DIALLO T D, ROSPLESZCZ S, FABIAN J, et al. Associations of myosteatosis with disc degeneration: a 3T magnetic resonance imaging study in individuals with impaired glycaemia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(3): 1249-1258.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 吴子敬, 刘伟. 线粒体、内质网膜上钙离子蛋白对椎间盘退行性病变的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(22): 34-39.

**Cite this article as:** WU Z J, LIU W. The role of calcium-related proteins on the mitochondrial and endoplasmic reticulum membranes in intervertebral disc degeneration[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(22): 34-39.