

椎间盘发育过程中转录因子调控作用的研究进展

李浩曦, 韦建勋

基金项目: 广西科技计划项目(编号:桂科 AD21220134); 广西壮族自治区人民医院青年基金项目(编号:YXQNR2018-2)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)脊柱外科

作者简介: 李浩曦, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 椎间盘退行疾病的分子机制。E-mail: volvoxc-90@163.com

通信作者: 韦建勋, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 脊柱生物力学研究和脊柱疾病的诊治。E-mail: jxwei1972@163.com



李浩曦, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 广西壮族自治区人民医院脊柱外科副主任。海军医学院长征医院脊柱外科进修。任中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病广西分会委员, 广西医师协会脊柱外科专业委员会委员, 广西康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会常委, 广西康复医学会快速康复委员会委员, 广西中西医结合脊柱脊髓外科委员会委员。以第一作者及通信作者发表 SCI 论文 11 篇, 北大核心期刊论文 29 篇。担任 *Medicine* 杂志编辑审稿人, *Spine*、*International Orthopaedics*、*Neurosurgical Review*、《中华骨与关节外科杂志》《中国临床新医学》杂志同行评议审稿人,《临床医学研究与实践》杂志编委。参与国家自然科学基金项目 2 项, 上海市科委项目 1 项, 完成上海市卫生健康委基金项目 1 项, 主持广西科技计划与人才专项基金、广西自然科学基金及广西壮族自治区人民医院青年基金项目各 1 项。

上海市科委项目 1 项, 完成上海市卫生健康委基金项目 1 项, 主持广西科技计划与人才专项基金、广西自然科学基金及广西壮族自治区人民医院青年基金项目各 1 项。

[摘要] 椎间盘退变(IDD)引起的腰背痛是致残率较高的疾病之一, 其发病往往呈慢性进行性发展, 并且具有不可逆性。因此, 如何延缓或逆转 IDD 成为一个新的研究热点, 比如基因疗法、干细胞疗法和细胞因子疗法。如今随着转录因子在椎间盘发育过程中的相继发现, 将为开发出一种新的椎间盘疗法提供可能。该文就椎间盘发育过程中相关转录因子的作用进行综述。

[关键词] 转录因子; 椎间盘退变; 脊索细胞; 髓核细胞

[中图分类号] R 681.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)03-0224-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.03.05

Research progress on the role of transcription factors in regulating intervertebral disc development Li Hao-xi, WEI Jian-xun. Department of Spine Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] Lumbar and back pain caused by intervertebral disc degeneration(IDD) is one of the diseases with high disability rate, and its incidence is often chronic, progressive and irreversible. Therefore, how to delay or reverse IDD has become a new research focus, such as gene therapy, stem cell therapy and cytokine therapy. Now, with the discovery of transcription factors in the development of intervertebral discs, it is possible to develop a novel therapy for intervertebral discs. Therefore, the role of transcription factors in the development of intervertebral discs is reviewed in this paper.

[Key words] Transcription factors; Intervertebral disc degeneration(IDD); Notochord cells; Nucleus pulposus cells

椎间盘是脊椎动物中位于上下两个椎体之间的组织, 由外周的纤维环、中间的髓核以及上下两个透明软骨终板构成, 维持脊柱正常的生理曲度和平衡^[1]。椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)是

引起慢性下腰疼的主要原因之一, 致残率较高^[2-3], 并且随着年龄的增长, IDD 发生率逐年增加, 而引起 IDD 的因素很多, 包括机械创伤、遗传易感性、生活方式因素和某些代谢紊乱等^[4]。目前, 超过 90% 的 50 岁

以上人群存在 IDD^[5]。IDD 常导致患者遭受剧烈的疼痛,严重影响了患者的日常活动,这不仅增加患者的个人经济负担,还加剧社会劳动力的短缺,给社会经济的发展造成一定的影响^[6]。椎间盘作为一种无血管组织,自我修复能力较差,使得 IDD 成为一种不可逆的损伤,并且呈慢性进行性加重^[7]。目前,治疗 IDD 的方法有限,在大多数情况下,对于 IDD 的治疗也仅仅是为了缓解疼痛^[8]。虽然某些手术方式将压迫神经的椎间盘组织进行了切除,但手术改变了脊柱各椎体的生物力学结构,增加邻近节段发生退变的风险^[9]。可见,保守或手术治疗都有一定的局限性,甚至可能出现并发症,加上治疗费用较高,往往不能让患者获得满意效果。基于 IDD 治疗方法的局限性,越来越多研究者将目光放在椎间盘再生治疗上。随着 IDD 机制研究的深入,尤其是在调控椎间盘发育过程中有关特异性转录因子的发现,为椎间盘再生治疗提供了理论依据。这些转录因子可能是椎间盘再生的靶点或工具,为此,本文就椎间盘发育过程中相关转录因子调控作用的研究进展进行综述。

1 IDD 的治疗现状

IDD 及其相关疾病是脊柱外科最常见的疾病,是导致慢性腰腿疼的主要原因,而腰腿疼是世界上致残率最高的疾病之一^[10]。因此,对 IDD 的防治迫在眉睫。目前,IDD 的主要临床治疗方法包括保守治疗和手术治疗^[11]。IDD 早期常采取保守治疗,随着 IDD 加重,保守治疗往往不能控制临床症状,需要采取进一步的手术治疗^[10]。药物治疗种类较多,非甾体抗炎药被广泛用于治疗患者的腰痛,包括非选择性非甾体抗炎药和选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)非甾体抗炎药。阿片类药物主要用于急性发作和剧烈疼痛且难以缓解的患者。肌肉松弛剂可以缓解脊柱周围的肌肉痉挛,对腰痛患者有效,硬膜外类固醇注射是保守治疗的常用方法^[11]。非药物治疗主要包括卧床休息、牵引、支架固定、运动疗法、针灸、按摩、电磁或电热疗法、心理治疗等,与药物治疗或手术相结合往往能达到较满意的效果。介入治疗包括椎间盘内电热疗法、射频消融术^[12]以及通过椎间盘内注射(如臭氧的化学溶核)。这些非手术治疗虽然不能逆转椎间盘的退行性变化,但可以通过刺激细胞,促进代谢物转运,防止粘连和再次损伤,从而缓解 IDD 引起的疼痛^[11]。如果保守治疗后患者的症状无法控制或加重,则需要进一步的手术治疗。脊柱融合术被认为是治疗 IDD 手术的标准,根据手术入路可分为前入路、后入路、后外侧入路、斜外侧入路等^[13]。随着

微创手术的发展,微创椎间融合术越来越受到重视,其在减少肌肉水肿和手术出血、促进术后功能恢复方面具有很大优势^[14],且术中失血减少和术后疼痛减轻更加明显,患者术后功能恢复更快,住院时间更短。但椎间融合术也有缺点,会导致邻近节段生物力学增加,加速了邻近椎间盘退变,症状严重时需再次手术治疗^[15]。上述治疗可以缓解症状和减轻疼痛,但不能逆转 IDD,为此,科学家开始研究新的生物疗法来延缓或逆转 IDD。当前,椎间盘分子生物学机制的研究可以为新疗法开发提供理论依据,熟悉并掌握椎间盘的组织结构、发育与起源尤为重要。

2 椎间盘的组织结构

2.1 椎间盘各成分的结构和功能

椎间盘主要由三个部分组成,分别是中间的髓核和包绕髓核的纤维环以及位于上下的软骨终板,其中软骨终板由位于椎体终板和髓核之间的少量透明软骨组成^[16-17]。软骨终板含有少量毛细血管,可以为椎间盘运送营养物质。另外,软骨终板具有紧密连接作用,使椎间盘能够与上下两个椎体紧密连接,可以很好地将椎间盘承受的机械压力吸收并分散到椎间盘和纤维环结构^[16]。髓核是一种凝胶样组织,为椎间盘受力最集中的区域,髓核组织的结构特点使脊柱具有很好的灵活性和稳定性^[18]。髓核组织主要由水(66%~86%)、Ⅱ型胶原蛋白和少量蛋白多糖以及软骨样细胞组成。这一构成特点使得水分不易丢失,维持髓核组织的弹性,使其不易变形损坏^[18],并且能够分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM),如聚蛋白聚糖、Ⅱ型胶原蛋白等,维持髓核的完整性^[17-18]。纤维环是一种纤维结缔组织,类似于同心圆结构^[16]。这种结构是具有高度组织化的,由 15 到 25 层堆叠的“薄片”组成,主要成分为胶原蛋白,并含有少许蛋白多糖、弹性纤维和能够分泌这些 ECM 成分的结缔组织细胞^[19]。纤维环包含内部和外部两个部分,两者的主要区别在于胶原蛋白的组成,内环比外环含有更多的蛋白多糖,距离中心越远,Ⅱ型胶原蛋白的含量越少,而Ⅰ型胶原蛋白的含量越多^[16]。

2.2 椎间盘的发育与起源

椎间盘组织成分的不同,预示着其来源也不相同。髓核由脊索细胞形成,起源于脊索细胞,形成于胚胎的第 7.5 天^[20]。髓核是起源于脊索细胞这一经典论点已争议了 60 多年。Choi 等^[21-22]为了研究胚胎脊索是否会产生髓核,他们在小鼠早期胚胎形成期间对这些细胞进行了基因标记,并追踪它们直至成年,最终发现在新形成的髓核细胞中,分布着所标记的信息,同时发现周围纤维

环或终板细胞并没有迁移至髓核。其结果表明所有位于胚胎髓核的细胞均由起源于胚胎脊索的细胞组成,在整个小鼠生命周期中,脊索是髓核细胞的唯一来源。而纤维环、终板和椎体均起源于生骨节,在胚胎形成第 10 天,脊索周围形成一个脊索鞘,开始形成椎体^[23]。在第 12.5 天时,硬膜细胞在脊索周围迁移并浓缩,致密的部分形成椎体,稀疏的部分形成纤维环^[23]。脊索是由轴向间充质细胞发育而来,可以产生聚集蛋白聚糖和胶原蛋白(Ⅰ型和Ⅱ型胶原蛋白)^[23]。椎间盘的不同组织结构,其起源也不相同,因此,参与转录因子在椎间盘发育过程中的作用也不相同,某一转录因子可能同时调控多个椎间盘结构的发育,也有可能多个转录因子调控某一个结构的发育。

3 椎间盘发育过程中的相关转录因子

3.1 音猬因子(sonic hedgehog, Shh) 在发育过程中,胚胎脊索衍生细胞(notochord-derived cells, NDCs)是髓核细胞的直接祖细胞,是分泌信号分子的重要来源,能够调节椎间盘形成^[21]。研究者针对脊索细胞的这一功能,希望开发出更好的能够治疗 IDD 的方法,如椎间盘组织的再生研究。Shh 在胚胎发育的各个阶段参与调节中轴骨和中枢神经系统的位置、细胞增殖和分化^[24-25]。研究发现,在小鼠胚胎第 9.5 天,Shh 在脊索中存在特异性表达,Shh 基因在脊索的形成和维持中发挥着重要作用^[26]。有报道称,在敲除 Shh 基因后,研究人员发现小鼠的脊索细胞不能形成,并且髓核细胞也没有形成^[26]。Shh 信号对椎间盘的早期胚胎模式至关重要,通过敲除脊索 Smoothed(SMO)而破坏小鼠胚胎 Shh 信号,会导致髓核细胞减少和纤维环结构的缺失^[27]。Shh 也被认为是脊索周围鞘形成所必需的关键转录因子,如果没有 Shh,脊索细胞会在周围组织中发生异常迁移^[28]。有研究显示,在胚胎形成第 12.5 天,Shh 在脊索源细胞中的表达量明显增高,这表明 Shh 主要在发育阶段起作用^[29]。此外,Shh 还可激活 Wnt 信号通路,并在增加髓核细胞中 T-Brachyury 转录因子和聚集蛋白聚糖的表达^[29]。因此,Shh 不仅被认为是髓核细胞发展中重要的转录因子,而且在髓核细胞的维持中也是重要的转录因子。

3.2 配对盒基因(Pax) Pax1 和 Pax9 在椎间盘的发育中起重要作用,并且这些基因的表达受脊索 Shh 的控制。在发育早期,Pax1 在整个生骨节中均有表达,但随着椎体部位的逐渐形成而表达减少,尤其是在发育后期,其表达仅限于纤维环。敲除 Pax1 基因的小鼠存在椎间盘和肋骨的发育不全,脊索未能形成髓核结构^[30]。有研究显示,Pax1 主要在内层纤维

环发育的早中期发挥作用,Pax1 具有介导脊索信号转导和调节纤维环细胞增殖的作用^[31]。另一项研究显示,Pax1 和 Pax9 调节在早期发育阶段受 Sox5、Sox6 和 Sox9 的调节,介导软骨相关基因的表达;Sox5、Sox6 和 Sox9 表达具有负反馈调节机制,反过来使 Pax1 和 Pax9 的表达降低^[32]。

3.3 Sox 相关基因 在软骨形成过程中,Sox9 在所有软骨祖细胞和软骨细胞中存在表达,Sox9 被认为是软骨形成的主要转录因子^[33-34]。在 Sox 家族中,Sox5 和 Sox6 也在软骨细胞分化中发挥重要作用^[35]。有研究表明,Sox9 结合并激活特定的软骨基质细胞,可以增强 COL2A1、COL11A2 和聚集蛋白的表达^[35]。另外,在小鼠椎间盘的发育过程中,有研究发现 Sox5 和 Sox6 在生骨节和脊索中存在表达,并调节Ⅱ型胶原蛋白和蛋白多糖的表达,参与椎体和椎间盘的发育与形成^[28]。将 Sox5/Sox6 两种基因进行敲除,髓核细胞发育受到抑制,小鼠的椎体和椎间盘结构形成受限^[36]。

3.4 叉头框家族(forkhead box family, Fox) Fox a1 和 Fox a2 在椎间盘髓核细胞发育过程中也存在表达,在对 Fox a1 基因进行敲除后发现,小鼠的椎间盘结构的发育出现严重变形。同样,在 Fox a2 基因敲除后,椎间盘相关基质分子的表达受到影响^[37]。可见,在 Fox a2/Fox a1 基因敲除的小鼠中,脊索形成受到了直接或间接的干扰,并且髓核 ECM 的表达也受到影响,表明该转录因子也能够影响细胞基质分子的表达^[37]。

3.5 Brachyury 基因(即 T 基因)转录因子 T-Brachyury 是一种在早期胚胎发育期间参与整个初级中胚层表达基因,并且与脊索瘤的发生密切相关^[38]。研究人员通过敲除 T-Brachyury 基因,发现小鼠表现出肋骨水平的椎体畸形;或由于脊索细胞的丢失而表现出椎间盘的发育障碍,这表明 T-Brachyury 对于脊柱结构的正常发育以及维持脊索细胞的稳定和功能具有至关重要的作用^[38]。即使在髓核完全形成后,T-Brachyury 在髓核细胞和脊索细胞中仍然存在表达。据报道,T-Brachyury 还可以调节参与 IDD 相关基因的表达,如成纤维细胞生长因子 8 和 Axin2,因此,T-Brachyury 不仅参与髓核细胞的发育,还参与髓核细胞的维持^[39]。

3.6 转录因子 Mohawk(Mkx) 转录因子在纤维环的发育过程中也有一定的调控作用,但相关研究较少,除前面内容所提及的相关转录因子外,Mkx 在纤维环的发育过程中扮演重要角色,特别是外层纤维环的发育^[40]。在椎间盘中,Mkx 主要在早期发育阶段直至成熟后的外层纤维环中表达,在敲除 Mkx 的小鼠中发现纤维环较薄,并且通过电子显微镜证实敲除

Mkx 小鼠的胶原纤维细胞直径更小^[40]。在 IDD 的再生研究中,研究人员为了使间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向外层纤维环区域分化,使用 Mkx 对 MSCs 进行特异性修饰,发现过表达 Mkx 的 MSCs 具有产生多种肌腱和韧带相关蛋白并合成韧带样组织的能力^[41]。基于这一发现,研究人员将这些细胞移植到椎间盘损伤的动物模型中,致使相关组织的合成^[30]。这为理解 Mkx 在组织发育中的功能并将其用作治疗工具提供了依据。目前,Scleraxis(Scx)作为转录因子仅在肌腱和韧带发育过程中有相关报道,在涉及的纤维环研究尚存争议。有研究显示 Scx 在纤维环的发育过程中存在表达,而在敲除 Scx 基因后发现小鼠的肌腱发育不全,但椎间盘及其相关 ECM 未见异常^[42-43]。转录因子的相关作用在许多研究中已得到证实,虽然一些研究表明相关转录因子在椎间盘的发育和退变中起着至关重要的作用,但大多数研究仅仅停留在细胞和动物领域,因此,转录因子在 IDD 的研究中还需进一步确认。

4 小结

通过分析椎间盘的相关转录因子来探讨 IDD 的机制,可为 IDD 的再生治疗研发提供理论支持。当前,椎间盘发育与退变过程的大多研究都集中在动物及细胞领域,在将来的研究中继续揭示转录因子参与椎间盘发育与退变的机制至关重要。在临床领域,可验证转录因子结合干细胞等再生疗法的安全性和有效性,使修复损伤或退变的椎间盘组织成为可能。

参考文献

- [1] Berg EJ, Ashurst JV. Anatomy, back, cauda equina[M]. Statpearls. Treasure Island(FL), 2021.
- [2] Roh EJ, Darai A, Kyung JW, et al. Genetic therapy for intervertebral disc degeneration[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(4):1579.
- [3] Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-specific low back pain[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017,114(51-52):883-890.
- [4] Vo NV, Hartman RA, Patil PR, et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs[J]. J Orthop Res, 2016,34(8):1289-1306.
- [5] Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, et al. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014,22(1):104-110.
- [6] Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020,28(3):242-248.
- [7] Gersing AS, Woertler K, Jungmann PM, et al. Vertebrae, vertebral end plates, and disks: concepts and specific pathologies[J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2019,23(5):489-496.
- [8] Bowles RD, Setton LA. Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair[J]. Biomaterials, 2017,129:54-67.
- [9] Parish JM, Asher AM, Coric D. Adjacent-segment disease following spinal arthroplasty[J]. Neurosurg Clin N Am, 2021,32(4):505-510.
- [10] Sobański D, Staszkiwicz R, Stachura M, et al. Presentation, diagnosis, and management of lower back pain associated with spinal stenosis: a narrative review[J]. Med Sci Monit, 2023,29:e939237.
- [11] Xin J, Wang Y, Zheng Z, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration[J]. Orthop Surg, 2022,14(7):1271-1280.
- [12] Tieppo Francio V, Sherwood D, Twohey E, et al. Developments in minimally invasive surgical options for vertebral pain: basivertebral nerve ablation—a narrative review[J]. J Pain Res, 2021,14:1887-1907.
- [13] Gadjradj PS, Basiliou M, Goldberg JL, et al. Decompression alone versus decompression with fusion in patients with lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2023,32(3):1054-1067.
- [14] Kang MS, You KH, Choi JY, et al. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion using the biportal endoscopic techniques versus microscopic tubular technique[J]. Spine J, 2021,21(12):2066-2077.
- [15] Ye JH, Ding JL, Xiang ZY, et al. Minimally invasive anterior oblique lumbar interbody fusion(OLIF) for degenerative lumbar disease[J]. Asian J Surg, 2020,43(12):1214-1215.
- [16] Waxenbaum JA, Reddy V, Futterman B. Anatomy, back, intervertebral discs[M]. Statpearls. Treasure Island(FL), 2021.
- [17] Huang YC, Hu Y, Li Z, et al. Biomaterials for intervertebral disc regeneration: current status and looming challenges[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018,12(11):2188-2202.
- [18] Nedresky D, Reddy V, Singh G. Anatomy, back, nucleus pulposus[M]. Statpearls. Treasure Island(FL), 2021.
- [19] Kritschil R, Scott M, Sowa G, et al. Role of autophagy in intervertebral disc degeneration[J]. J Cell Physiol, 2022,237(2):1266-1284.
- [20] Walmsley R. The development and growth of the intervertebral disc[J]. Edinb Med J, 1953,60(8):341-364.
- [21] Choi KS, Cohn MJ, Harfe BD. Identification of nucleus pulposus precursor cells and notochordal remnants in the mouse: implications for disk degeneration and chordoma formation[J]. Dev Dyn, 2008,237(12):3953-3958.
- [22] McCann MR, Tamplin OJ, Rossant J, et al. Tracing notochord-derived cells using a Noto-cre mouse: implications for intervertebral disc development[J]. Dis Model Mech, 2012,5(1):73-82.
- [23] Aszódi A, Chan D, Hunziker E, et al. Collagen II is essential for the removal of the notochord and the formation of intervertebral discs[J]. J Cell Biol, 1998,143(5):1399-1412.
- [24] Christ B, Huang R, Scaal M. Formation and differentiation of the avian sclerotome[J]. Anat Embryol(Berl), 2004,208(5):333-350.
- [25] Swiderski RE, Solursh M. Localization of type II collagen, long form $\alpha 1$ (IX) collagen, and short form $\alpha 1$ (IX) collagen transcripts in the

- developing chick notochord and axial skeleton[J]. *Dev Dyn*, 1992, 194(2):118–127.
- [26] Peck SH, McKee KK, Tobias JW, et al. Whole transcriptome analysis of notochord-derived cells during embryonic formation of the nucleus pulposus[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):10504.
- [27] Choi KS, Harfe BD. Hedgehog signaling is required for formation of the notochord sheath and patterning of nuclei pulposi within the intervertebral discs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011,108(23):9484–9489.
- [28] Choi KS, Lee C, Harfe BD. Sonic hedgehog in the notochord is sufficient for patterning of the intervertebral discs[J]. *Mech Dev*, 2012, 129(9–12):255–262.
- [29] Winkler T, Mahoney EJ, Sinner D, et al. Wnt signaling activates Shh signaling in early postnatal intervertebral discs, and re-activates Shh signaling in old discs in the mouse[J]. *PLoS One*, 2014,9(6):e98444.
- [30] LeClair EE, Bonfiglio L, Tuan RS. Expression of the paired-box genes Pax-1 and Pax-9 in limb skeleton development[J]. *Dev Dyn*, 1999, 214(2):101–115.
- [31] Sivakamasundari V, Kraus P, Sun W, et al. A developmental transcriptomic analysis of Pax1 and Pax9 in embryonic intervertebral disc development[J]. *Biol Open*, 2017,6(2):187–199.
- [32] Nakamichi R, Ito Y, Inui M, et al. Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs[J]. *Nat Commun*, 2016,7:12503.
- [33] Bi W, Deng JM, Zhang Z, et al. Sox9 is required for cartilage formation[J]. *Nat Genet*, 1999,22(1):85–89.
- [34] Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, et al. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6[J]. *Genes Dev*, 2002,16(21):2813–2828.
- [35] Smits P, Lefebvre V. Sox5 and Sox6 are required for notochord extracellular matrix sheath formation, notochord cell survival and development of the nucleus pulposus of intervertebral discs[J]. *Development*, 2003,130(6):1135–1148.
- [36] Barrionuevo F, Taketo MM, Scherer G, et al. Sox9 is required for notochord maintenance in mice[J]. *Dev Biol*, 2006,295(1):128–140.
- [37] Vujovic S, Henderson S, Presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas[J]. *J Pathol*, 2006,209(2):157–165.
- [38] Evans AL, Faial T, Gilchrist MJ, et al. Genomic targets of Brachyury(T) in differentiating mouse embryonic stem cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33346.
- [39] Smolders LA, Meij BP, Onis D, et al. Gene expression profiling of early intervertebral disc degeneration reveals a down-regulation of canonical Wnt signaling and caveolin-1 expression: implications for development of regenerative strategies[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013,15(1):R23.
- [40] Anderson DM, Arredondo J, Hahn K, et al. Mohawk is a novel homeobox gene expressed in the developing mouse embryo[J]. *Dev Dyn*, 2006, 235(3):792–801.
- [41] Henriksson HB, Hagman M, Horn M, et al. Investigation of different cell types and gel carriers for cell-based intervertebral disc therapy, in vitro and in vivo studies[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2012,6(9):738–747.
- [42] Schweitzer R, Chyung JH, Murtaugh LC, et al. Analysis of the tendon cell fate using Scleraxis, a specific marker for tendons and ligaments[J]. *Development*, 2001,128(19):3855–3866.
- [43] Sheng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system[J]. *Neuron*, 1990, 4(4):477–485.
- [收稿日期 2023–01–05][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

李浩曦, 韦建勋. 椎间盘发育过程中转录因子调控作用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(3):224–228.