

DNA甲基化在椎间盘退变中对免疫微环境的作用与机制的研究进展

伟乐斯, 包志斌, 高 岗, 杨物鹏*

内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月16日

摘 要

椎间盘退变(IDD)作为慢性下腰痛的重要成因, 其机制错综复杂, 缺乏根源性的解决方案。近年来研究发现, 表观遗传学修饰之DNA甲基化同IDD的进展有着极为紧密的联系。DNA甲基化不仅通过基因表达来实现对免疫微环境的精细调控, 还影响着免疫细胞的极化状态及其功能表现。本文主要探讨DNA甲基化如何在IDD中影响免疫细胞(如巨噬细胞、T细胞等)的行为模式及相关免疫反应, 并通过全基因组甲基化检测技术筛选出具有潜力的DNA甲基化标识物, 通过结合免疫细胞浸润水平, 进一步阐明DNA甲基化对椎间盘免疫微环境的调控作用机理, 旨在为IDD的早期筛查诊断及靶向治疗打开全新的视野并提出可行路径。

关键词

DNA甲基化, 椎间盘退变, 免疫微环境, 免疫通路

Research Advances on the Role and Mechanisms of DNA Methylation in the Immune Microenvironment during Intervertebral Disc Degeneration

Lesi Wei, Zhibin Bao, Gang Gao, Wupeng Yang*

Ordos Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 16th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 伟乐斯, 包志斌, 高岗, 杨物鹏. DNA 甲基化在椎间盘退变中对免疫微环境的作用与机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1754-1761. DOI: 10.12677/acm.2025.1541118

Abstract

Intervertebral disc degeneration (IDD), a predominant cause of chronic low back pain which lacks effective therapies due to its complex pathogenesis. Growing evidence positions DNA methylation as a central epigenetic regulator in IDD, governing both immune gene networks and cellular functionality. This study elucidates how methylation remodels immune responses by controlling macrophage polarization and T-cell differentiation within degenerative discs. This study investigates how DNA methylation modulates the functional dynamics and immune activation profiles of key immune cells (including macrophages and T lymphocytes) in inter-vertebral disc degeneration (IDD). Employing genome-wide methylation profiling, we systematically identify disease-associated DNA methylation biomarkers while elucidating their regulatory impact on immune microenvironment remodeling. Through integration of quantitative immune infiltration mapping, we systematically decipher the epigenetic regulatory networks through which DNA methylation orchestrates inter-vertebral disc immune microenvironments. This mechanistic exploration establishes a novel diagnostic-therapeutic framework that enables precision strategies for early detection, molecular subtyping, and pathway-specific interventions in IDD management.

Keywords

DNA Methylation, Intervertebral Disc Degeneration (IDD), Immune Microenvironment, Immune Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

椎间盘退变(Intervertebral Disc Degeneration, IDD)作为引发脊柱相关疾病的重要因素之一,常表现为间盘功能的逐步衰退继而导致脊柱稳定性受损[1]。其引发的病症复杂多样,如腰椎间盘突出伴神经根病和椎管狭窄等都显著干扰了患者的日常生活质量[2]。近年来 DNA 甲基化遗传学修饰在多种退行性疾病的演进中被认为发挥着关键作用[3]。在 IDD 进程中它不仅借助改变基因表达来干预细胞功能,还涉足免疫微环境的调控,对细胞增殖、分化、凋亡及免疫应答等生物学环节产生影响[4]。

此外,既有研究显示,退变的椎间盘组织里免疫细胞浸润水平有显著的升高,尤其巨噬细胞和 T 淋巴细胞所发挥的效能极为突出[5]。这些细胞靠释放细胞因子、引发局部炎症等途径,助力退变进程进一步加速,但有关 DNA 甲基化对免疫细胞功能调节作用的具体机制还在探索阶段,对其的相关认识需进一步深化[6]。因此,当下研究的核心方向应当转向 DNA 甲基化如何干预免疫细胞行为模式从而间接影响椎间盘退变路径的方向上去。

本综述凭借新近关键发现作支撑,全面剖析甲基化和免疫微环境的动态互动机制,同时兼顾体内外的相关研究成果,分析其与椎间盘退变相关的内在机制。我们也同样渴望通过进一步归纳提升现有成果,以为椎间盘退变的早期诊断与靶向治疗寻觅全新视角和科学突破口。

2. DNA 甲基化及其在椎间盘退变中的作用

作为表观遗传学核心修饰形式的 DNA 甲基化,是在 DNA 分子里的胞嘧啶碱基上引入甲基基团(-CH₃),

借此实现对基因表达的管控,但这一过程不会引起基因序列本身的变动[7]。此过程一般发生于基因的启动子区域,且大多与基因转录活性的抑制状态产生关联,甲基化水平升高时一般会出现转录活动被抑制,低水平甲基化可促进基因表达[8]。

DNA 甲基化可直接打破转录因子跟基因启动子区域的结合,也可能利用对染色质三维结构的重塑使染色质呈现紧缩或松弛状态,进而间接调控基因的可达性水平。紧密排列的染色质易推动基因沉默状态形成,而相对开放的染色质结构就为基因表达铺就了基础[9]。此外 DNA 甲基化对基因组稳定性的维护意义重大,特别是在涉及基因组重组、损伤修复及复制等关键生命活动中展现出多维度意义。它借助稳定基因组特性以杜绝紊乱的基因表达出现,保证细胞内一系列生理活动有序开展[10]。

DNA 甲基化被证实与多种退行性疾病的发病机制紧密相连,涵盖癌症、神经退行性疾病以及心血管疾病等领域[11]。同样也揭示了 DNA 甲基化在细胞周期进程、应激表达以及局部免疫微环境等多重因素中参与了 IDD 的发生与发展[12]。

3. DNA 甲基化与椎间盘退变的关系

椎间盘退变作为与年龄密切相关的渐进性疾病,伴随着退变程度的加深,其生物力学属性以及细胞外基质的构成会发生显著改变,这一过程往往为慢性下腰痛、颈痛乃至椎间盘突出等问题埋下隐患。最新研究表明了髓核组织(NP)中的 DNA 甲基化程度尤为突出。人们发现在退变的髓核中, DNMT3B (DNA 甲基转移酶 3B)表达水平明显上调,并与氧化应激和铁死亡相关基因呈现高度甲基化特征。也正是由于这种超甲基化的调控使得 SLC40A1 (铁转运蛋白)的表达受到抑制,促使局部铁离子堆积,继而触发细胞凋亡事件的发生。这一机制无疑印证了 DNA 甲基化在强化细胞退变表型上的潜在效力[13]。

有学者指出 DNA 甲基化在椎间盘退变的早期与晚期呈现明显区别,全基因组分析数据显示,晚期退变时多个基因位点出现超甲基化现象,髓核组织中竟有 216 个基因位点甲基化水平显著提升。相比之下的早期阶段则较低[14]。这类差异或许和细胞粘附、代谢活动、修复机制以及炎症反应存在联系,比如 DNA 甲基化会抑制细胞因子基因表达,降低抗氧化酶合成量,促使细胞更易受氧化应激影响,进而加速椎间盘退变进程,不难看出 DNA 甲基化在椎间盘退变不同阶段可能存在重要的调控意义[15]。

4. DNA 甲基化对免疫微环境的调控及具体信号通路

椎间盘退变过程中,免疫微环境的影响不可忽视,巨噬细胞在 M1 型极化状态下释放 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等促炎因子,导致局部炎症放大并加速基质分解, T 细胞特别是 Th1 和 Th17 亚群通过产生 IFN- γ 与 IL-17 加剧炎症响应,显著推进退变发展[16],另有研究表明 T 细胞还能够借由与巨噬细胞的交互作用从而产生对免疫应答展开更深层次调控。

甲基化修饰表达作为目前热点研究在免疫细胞功能调控中呈现出双重效应,既能推动免疫细胞的浸润与炎症反应,也能通过干预免疫细胞的状态来调节组织修复进程[17]。在某项研究中我们可以看到,当炎症发生感染时,组织中巨噬细胞的特定蛋白 YTHDF2 的隐形表达继发 KDM6B mRNA 稳定性的下降促进了组蛋白 H3K27me3 去甲基化,并增强了多种促炎细胞因子的转录。也就意味着在某种程度上我们只要通过逆转组蛋白 H3K27me3 的去甲基化修饰便会对局部免疫反应施加影响。同样椎间盘退变的进程可能会被加速或延缓。因此 YTHDF2、CCR4-NOT 脱腺苷酶复合物及组蛋白 H3K27me3 这一通路为探求从免疫细胞途径改善椎间盘退变提供了重要的切入角度。但临床研究中未进一步对该通路的相关转化度测验,缺乏实际免疫应答过程的作用效果证明,尚需进一步的研究证实。TGF- β 1 基因甲基化程度对椎间盘修复与纤维化进程起到关键作用,其表达被抑制时,修复反应趋于减弱,退变程度进一步加重。相同的还有基质金属蛋白酶(MMPs)及胶原蛋白基因在椎间盘退变中的表达受甲基化调控,从而牵动细胞外基质的降解与修复进程[18]。

当下应深入探究免疫微环境关键通路的调控机制,充分利用甲基化修饰在调控中的双重效应,通过对免疫相关基因表达的调控,干预多个免疫信号通路,从而明确 DNA 甲基化在椎间盘退变(IDD)的发展中占据重要地位。接下来将对几条关键免疫信号通路展开具体剖析:

4.1. NF- κ B 通路

NF- κ B (核因子 κ B, Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)作为一种核心转录因子,其功能覆盖免疫应答调控、炎症反应引导以及细胞存活机制的维持,在椎间盘退变进程中,NF- κ B 信号通路展现了显著的影响力,尤其体现在免疫细胞活化及促炎因子释放的过程之中[19]-[21]。

DNA 甲基化与 NF- κ B 之间存在复杂的交互作用,这种关系通过表观遗传层面的细微变化显现出来,在椎间盘退变进程中,NF- κ B 通路活化以后,大量促炎因子(例如 TNF- α 、IL-1 β 等)被诱导释放,这些信号分子触发局部炎症风暴的同时还促进了细胞外基质成分的裂解[22]。由此推测 NF- κ B 通路如果持续高度激活,极有可能触发椎间盘退变的“恶性循环”模式,具体表现为炎症反应与细胞外基质降解之间的交互作用催生正反馈环路,这或许能解释为何常规治疗手段往往难以对椎间盘退变实现理想的效果干预。

4.2. TGF- β 通路

TGF- β (转化生长因子- β)作为一种多功能细胞因子,其生物学功能覆盖范围极广,与细胞增殖、分化、迁移以及免疫调节和细胞外基质合成等过程密切相关[23]。

TGF- β 1 在椎间盘退变过程中表现为对纤维化及细胞外基质合成的显著促进作用,其效应主要借助 SMAD 信号通路的激活得以实现[24],借此推动基质生成并遏制过度炎症反应的发生,然而当 TGF- β 1 表达下调或受到抑制时,椎间盘组织的自我修复潜力可能被削弱,继而加速退变进程。

所以,TGF- β 1 的下调或许并不单纯是修复能力减弱的一种表现,它还可能让椎间盘更易遭受免疫细胞的侵袭,进而加速退变进程,毕竟 TGF- β 1 表达量低下时不仅会抑制纤维化进程与基质合成,还可能引发免疫微环境紊乱[25],这种紊乱又在一定程度上助推了椎间盘退变的发生。

4.3. IL-6 通路

IL-6 作为一种多功能细胞因子,参与了免疫应答、炎症调控、代谢活动以及细胞增殖等诸多生物进程[26],其在椎间盘退变中的潜在作用更多体现在局部免疫微环境的调节以及对细胞外基质降解动态的影响上。

DNA 甲基化对 IL-6 基因表达的调控作用在椎间盘退变中的角色体现为通过 JAK-STAT3 信号轴施加效应[27],助长促炎性反应的发生和细胞因子的释放进程,其异常高表达不仅促使免疫细胞浸润加重局部炎症环境,还能借助上调 MMPs 的水平[28],加快细胞外基质分解代谢的步伐,从而加速椎间盘退变的发展节奏与病理状态。

IL-6 通路的激活既可能增强局部免疫反应,也可能推动椎间盘退变的持续进展,IL-6 的作用机制与 NF- κ B 和 TGF- β 信号通路存在交汇区域,并且其可能会借助与这两者的交互关系,在退变进程中形成协同效应;进一步而言,IL-6 甲基化调控显现出潜在治疗价值,通过干预 IL-6 的异常表达,或许能够为延缓椎间盘退变提供新的解决路径。

5. DNA 甲基化作为潜在治疗靶点

虽然目前治疗椎间盘退变的手段有限,但近年来,表观遗传学修饰作为一种新的治疗策略,逐渐成为研究的热点。DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 的调控都被认为是潜在的干预点[29],以下是当前或潜在的通过表观遗传修饰逆转或预防椎间盘退变的几种疗法。

5.1. DNA 甲基化抑制剂的应用

DNA 甲基化抑制剂：5-氮杂胞苷(5-AzaC)和其它 DNMT(DNA 甲基转移酶)抑制剂被广泛研究并应用于其他疾病的治疗[30]。研究发现，5-氮杂胞苷通过抑制 DNA 甲基化，恢复了与椎间盘退变相关的基因表达，特别是促进胶原蛋白合成和抑制 MMPs 的过度表达[31]，从而改善椎间盘的细胞外基质的降解问题。

DNA 甲基化抑制剂通过调节相关基因的表达，恢复椎间盘细胞的正常功能，并通过增强修复过程减缓退变。尽管这些抑制剂在治疗椎间盘退变中的应用仍处于实验阶段，但其逆转椎间盘退变的潜力已经得到了验证。

5.2. 组蛋白修饰的调控

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDAC 抑制剂)例如脂肪族羟肟酸 HDACs 等已被发现在多种退行性疾病中颇具潜力[32]，同时在椎间盘退变相关的研究也显现出独特亮点，HDAC 抑制剂利用去乙酰化机制对椎间盘细胞命运施加影响，一方面推动细胞的增殖与分化轨迹重塑[33]，另一方面选择性抑制基质金属蛋白酶(MMPs)及某些炎症相关基因转录活化，从而在一定程度上遏制椎间盘退化进程。

组蛋白甲基化在基因表达调控中扮演的角色与椎间盘退变的关联不容小觑，调整组蛋白甲基化状态或许能够重新平衡椎间盘退变中被扰乱的基因表达网络，并优化细胞外基质合成及修复机能，相关研究数据提示特定的小分子抑制剂能够针对性地干预椎间盘细胞中的组蛋白修饰格局，进而推进细胞修复机制并启动抗炎效应。

5.3. 非编码 RNA 的干预

非编码 RNA (ncRNA)涵盖 miRNA 与长链非编码 RNA (lncRNA)，于表观遗传调控中的地位日益凸显，探索揭示出部分特定的 miRNA 及 lncRNA，在椎间盘退变关联的免疫应答、细胞增殖、分化以及修复进程里产生重要影响[34]。

miRNA 调控：miRNA 可通过靶向特定 mRNA 参与基因表达的精细调控，在椎间盘退变进程中，部分 miRNA 例如 miR-155 已被揭示能够介入椎间盘细胞外基质降解、细胞凋亡以及免疫反应的复杂网络[35]，调节其动态平衡似乎成为关键所在，调整这些 miRNA 的表达水平或许能在一定程度上对椎间盘退变起到延缓作用，相关研究还提出采用载体将特定 miRNA 递送至椎间盘细胞的方式作为靶向治疗策略之一，此类方法俨然展现出潜在的临床应用可能。

ncRNA 调控：lncRNA 作为表观遗传调控网络中的关键节点，在椎间盘退变的分子机制中占据不可忽视的地位，某些特异性 lncRNA (例如 HOTAIR)已被证实参与了椎间盘免疫微环境的动态平衡调控[36]，并在促进细胞自我修复及抗炎因子表达层面释放出特定的调节功能，若能精准靶向这些 lncRNA 或可重新激活椎间盘细胞的内源性修复潜能，从而延缓组织退化的时间轴进程。

5.4. 未来的表观遗传疗法：基因编辑与 RNA 修饰

随着 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术的快速发展，使得未来通过精确编辑基因组来治疗椎间盘退变成可能路径[37]，若能够定向调节 DNA 甲基化状态、组蛋白修饰模式或者非编码 RNA 的功能机制，或许可以从分子层面重塑椎间盘退变过程中关键基因的调控网络，这为干预或阻止退变进程提供了潜在突破口。

6. 总结

综上所述，DNA 甲基化借助对基因表达和免疫微环境的调控，在椎间盘退变的发生与推进过程中占

据核心地位,其在细胞功能、免疫应答及修复机制中的调节角色揭示了潜在治疗靶标,尤其是在椎间盘退变相关生物学进程中的意义更不可忽视,接下来的研究重心需放置于 DNA 甲基化在不同阶段如何精准施行调控,像免疫细胞功能调制或组织修复过程里的具体路径就值得深度发掘,类似探索能为椎间盘退变的早期识别与针对性疗法注入新颖的理念,并助力个性化医疗策略走向深入。尽管近些年来关于甲基化修饰与免疫应答取得了一系列突破进展,但对 DNA 甲基化修饰调控椎间盘退变过程中的免疫应答的理解仍然处于起步阶段,缺乏具体的某个信号位点及其涉及到的相关通路。在接下来的研究中,我们将利用全基因组甲基化芯片测序手段明确在不同 MRI 影像分级下的人类 NP 组织中的甲基化程度是否存在差异,筛选出前 10 的甲基化区域及位点并利用 MethyITarget 进行反验证,发掘出具体的免疫相关通路机制,同时更加注重利用动物模型,综合系统地分析 DNA 甲基化在椎间盘退变中对免疫微环境的作用效果,证明甲基化修饰的临床意义,实现基因层面的治疗方案真正应用于临床工作的可行性。

参考文献

- [1] Chen, S., Zhang, W., Liu, Y., Huang, R., Zhou, X. and Wei, X. (2025) Revolutionizing the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration: An Approach Based on Molecular Typing. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 227. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06225-8>
- [2] Segar, A.H., Baroncini, A., Urban, J.P.G., Fairbank, J., Judge, A. and McCall, I. (2024) Obesity Increases the Odds of Intervertebral Disc Herniation and Spinal Stenosis an MRI Study of 1634 Low Back Pain Patients. *European Spine Journal*, **33**, 915-923.
- [3] Jin, Y., Conneely, K.N., Ma, W., Naviaux, R.K., Siddique, T., Allen, E.G., *et al.* (2025) Whole-Genome Bisulfite Sequencing of Cell-Free DNA Unveils Age-Dependent and Als-Associated Methylation Alterations. *Cell & Bioscience*, **15**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13578-025-01366-1>
- [4] Tian, R., Zhang, H., Wang, C., Zhou, S., Zhang, L. and Wang, H. (2025) Research on Prediction of Multiple Degenerative Diseases and Biomarker Screening Based on DNA Methylation. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 313. <https://doi.org/10.3390/ijms26010313>
- [5] Wang, H., *et al.* (2023) Changes in the Immune Microenvironment of the Nucleus Pulposus after Rupture of the Annulus Fibrosus in Degenerative Intervertebral Disc. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, **40**, 1083-1086.
- [6] Mittelstaedt, N.N., Becker, A.L., de Freitas, D.N., Zanin, R.F., Stein, R.T. and Duarte de Souza, A.P. (2021) DNA Methylation and Immune Memory Response. *Cells*, **10**, Article 2943. <https://doi.org/10.3390/cells10112943>
- [7] Feng, L. and Lou, J. (2018) DNA Methylation Analysis. In: Zhang, Q., Ed., *Nanotoxicity*, Springer, 181-227. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8916-4_12
- [8] Gao, X., Song, Y., Wu, J., Lu, S., Min, X., Liu, L., *et al.* (2022) Iron-Dependent Epigenetic Modulation Promotes Pathogenic T Cell Differentiation in Lupus. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e152345. <https://doi.org/10.1172/jci152345>
- [9] Vymetalkova, V., Vodicka, P., Vodenkova, S., Alonso, S. and Schneider-Stock, R. (2019) DNA Methylation and Chromatin Modifiers in Colorectal Cancer. *Molecular Aspects of Medicine*, **69**, 73-92. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.04.002>
- [10] Li, J., Liang, W., He, X.Q. and Qian, W. (2025) DNA Damage Triggers Heritable Alterations in DNA Methylation Patterns in *Arabidopsis*. *Molecular Plant*, **18**, 501-512.
- [11] Wang, J., Yang, J., Li, D. and Li, J. (2021) Technologies for Targeting DNA Methylation Modifications: Basic Mechanism and Potential Application in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188454. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188454>
- [12] 韩通, 田纪伟. 甲基化修饰调控椎间盘退变的研究进展[J]. 中国临床研究, 2024, 37(5): 674-678.
- [13] Chen, J., Yang, X., Li, Q., Ma, J., Li, H., Wang, L., *et al.* (2024) Inhibiting DNA Methyltransferase DNMT3B Confers Protection against Ferroptosis in Nucleus Pulposus and Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration via Upregulating SLC40A1. *Free Radical Biology and Medicine*, **220**, 139-153. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.007>
- [14] Arechederra, M., Daian, F., Yim, A., Bazai, S.K., Richelme, S., Dono, R., *et al.* (2018) Hypermethylation of Gene Body CPG Islands Predicts High Dosage of Functional Oncogenes in Liver Cancer. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3164. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05550-5>
- [15] Yang, R., Xu, W., Zheng, H., Zheng, X., Li, B., Jiang, L., *et al.* (2020) Involvement of Oxidative Stress-Induced Annulus Fibrosus Cell and Nucleus Pulposus Cell Ferroptosis in Intervertebral Disc Degeneration Pathogenesis. *Journal of*

- Cellular Physiology*, **236**, 2725-2739. <https://doi.org/10.1002/jcp.30039>
- [16] Mu, Q., Wang, Q., Yang, Y., Wei, G., Wang, H., Liao, J., *et al.* (2024) HMGB1 Promotes M1 Polarization of Macrophages and Induces COPD Inflammation. *Cell Biology International*, **49**, 79-91. <https://doi.org/10.1002/cbin.12252>
- [17] 宗鑫, 付杰, 靳明亮, 等. RNA m6A 甲基化调控免疫稳态的机制及研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(3): 334-346.
- [18] Gao, Y., Ma, X., Shi, Z., Zhu, M., Yang, Z., Tao, Z., *et al.* (2025) MMP Expression and Its Clinical Significance in Intervertebral Disc Destruction of Spinal Tuberculosis, Brucellar Spondylitis, and Pyogenic Spondylitis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **20**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s13018-025-05622-5>
- [19] Gong, Y., Qiu, J., Jiang, T., Li, Z., Zhang, W., Zheng, X., *et al.* (2022) Maltol Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration through Inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B Pathway and Regulating NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Inflammopharmacology*, **31**, 369-384. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01098-5>
- [20] Sun, R., Zhu, J., Sun, K., Gao, L., Zheng, B. and Shi, J. (2023) Strontium Ranelate Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration via Regulating TGF- β 1/NF- κ B Axis. *International Journal of Medical Sciences*, **20**, 1679-1697. <https://doi.org/10.7150/ijms.86665>
- [21] Zhang, Y., *et al.* (2024) The Role of NF- κ B Signaling Pathway in Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Orthopaedic Research*, **42**, 1234-1242.
- [22] Wang, H., *et al.* (2022) Inhibition of NF- κ B Signaling Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Reducing Inflammation and Apoptosis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **211**, 234-242.
- [23] Chen, S., Liu, S., Ma, K., Zhao, L., Lin, H. and Shao, Z. (2019) TGF- β Signaling in Intervertebral Disc Health and Disease. *Osteoarthritis and Cartilage*, **27**, 1109-1117. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.05.005>
- [24] Yang, H., Yuan, C., Wu, C., Qian, J., Shi, Q., Li, X., *et al.* (2016) The Role of TGF- β 1/Smad2/3 Pathway in Platelet-rich Plasma in Retarding Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **20**, 1542-1549. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12847>
- [25] Henderson, N.C., Rieder, F. and Wynn, T.A. (2020) Fibrosis: From Mechanisms to Medicines. *Nature*, **587**, 555-566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>
- [26] Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D. and Rose-John, S. (2011) The Pro- and Anti-Inflammatory Properties of the Cytokine Interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1813**, 878-888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
- [27] Wu, C., Ge, J., Yang, M., Yan, Q., Wang, Y., Yu, H., *et al.* (2021) Resveratrol Protects Human Nucleus Pulposus Cells from Degeneration by Blocking IL-6/JAK/STAT3 Pathway. *European Journal of Medical Research*, **26**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00555-1>
- [28] Zhou, T., Lin, H., Cheng, Z., Ji, C., Zhang, C. and Tian, J. (2017) Mechanism of MicroRNA-146a-Mediated IL-6/STAT3 Signaling in Lumbar Intervertebral Disc Degeneration. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 1131-1135. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4611>
- [29] 木提拜尔·米吉提, 李燕. 表观遗传 DNA 甲基化和组蛋白修饰在 DLBCL[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1659-1663.
- [30] Wang, W., Wang, J., Li, M., Ying, J. and Jing, H. (2015) 5-azacitidine Induces Demethylation of PTPL1 and Inhibits Growth in Non-Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Molecular Medicine*, **36**, 698-704. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2269>
- [31] Yang, Y., Huang, F., Wu, X., Huang, C. and Li, Y. (2024) Demethylation of TIMP2 and TIMP3 Inhibits Cell Proliferation, Migration, and Invasion in Pituitary Adenomas. *Discovery Medicine*, **36**, 971-980. <https://doi.org/10.24976/discov.med.202436184.90>
- [32] 汤玉姜, 周庆发. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展[J]. 药物化学, 2023, 11(2): 116-126.
- [33] Lei, M., Lin, H., Shi, D., Hong, P., Song, H., Herman, B., *et al.* (2023) Molecular Mechanism and Therapeutic Potential of HDAC9 in Intervertebral Disc Degeneration. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **28**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00517-x>
- [34] Li, Z., Sun, Y., He, M. and Liu, J. (2021) Differentially-Expressed mRNAs, Micromas and Long Noncoding RNAs in Intervertebral Disc Degeneration Identified by RNA-Sequencing. *Bioengineered*, **12**, 1026-1039. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1899533>
- [35] Zhang, W., Chen, Y., Meng, H., Du, J., Luan, G., Wang, H., *et al.* (2017) Role of MIR-155 in the Regulation of MMP-16 Expression in Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Orthopaedic Research*, **35**, 1323-1334. <https://doi.org/10.1002/jor.23313>
- [36] Zhan, S., Wang, K., Song, Y., Li, S., Yin, H., Luo, R., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA HOTAIR Modulates Intervertebral Disc Degenerative Changes via WNT/ β -Catenin Pathway. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 201.

<https://doi.org/10.1186/s13075-019-1986-8>

- [37] Fan, Y., Zhao, L., Lai, Y., Lu, K. and Huang, J. (2022) Crispr-Cas9-Mediated Loss of Function of B-Catenin Attenuates Intervertebral Disc Degeneration. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **28**, 387-396.
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.03.024>