

铁死亡对椎间盘变性的影响机制研究进展

张彦军^{1#} 刘晏东^{2#} 邓强^{1*} 郭铁峰¹ 李家明¹ 檀盛² 罗林钊¹

(¹甘肃省中医院脊柱骨二科, 兰州 730000; ²甘肃中医药大学研究生院, 兰州 730050)

摘要 椎间盘变性(intervertebral disc degeneration, IVDD)是一种脊柱退行性疾病, 最常见的部位是腰椎和颈椎, 表现为椎间盘组织内水分和蛋白质含量下降, 导致椎间盘磨损、疼痛、失去弹性后发生易位变化并可引发多种脊柱疾病。学术界已经针对IVDD开展了许多研究, 其中铁死亡是椎间盘变性过程中的关键机制之一。细胞通过胞内铁浓度和自噬通路来决定是否进一步大量积累铁离子。过量的铁会引发自由基活性增强, 对细胞膜、蛋白质和其他细胞结构造成损伤, 进而促进细胞死亡和组织破坏。目前, 针对治疗IVDD的有效药物较少, 但靶向铁死亡可能是治疗IVDD的一种新思路和新方法。该综述深入阐述铁死亡诱导IVDD的机制以及与其他因素之间的相互作用, 并基于铁死亡探讨IVDD更有效的防治方案。

关键词 铁死亡; 脊柱疾病; 椎间盘变性; 作用机制

Research Progress on the Impact Mechanism of Ferroptosis on Intervertebral Disc Degeneration

ZHANG Yanjun^{1#}, LIU Yandong^{2#}, DENG Qiang^{1*}, GUO Tiefeng¹, LI Jiaming¹, TAN Sheng², LUO Linzhao¹

(¹Spinal Orthopedics Department 2 of Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Graduate School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract IVDD (intervertebral disc degeneration) is a degenerative disease of the spine, most commonly found in the lumbar and cervical vertebrae. It is characterized by a decrease in water and protein content in the intervertebral disc tissue, leading to disc wear, pain, loss of elasticity, and displacement, which can cause various spinal diseases. The academic community has conducted many studies on IVDD, among which ferroptosis is one of the key mechanisms in the process of intervertebral disc degeneration. Cells determine whether to further accumulate large amounts of iron ions through intracellular iron concentration and autophagy pathways. Excessive iron can lead to increased free radical activity, causing damage to cell membranes, proteins, and other cellular structures, thereby promoting cell death and tissue destruction. At present, there are few effective drugs for treating IVDD, but targeting ferroptosis may be a new approach and method for treating IVDD. This review provides an in-depth explanation of the mechanism of iron death induced IVDD and its interactions with other factors, and explores more effective prevention and treatment strategies for IVDD based on iron death.

Keywords ferroptosis; spinal diseases; degeneration of intervertebral discs; mechanism of action

收稿日期: 2023-12-27

接受日期: 2024-03-15

国家自然科学基金(批准号: 82060879、82360947)、甘肃省联合科研基金(批准号: 23JRRA1534)、甘肃省中医药科研课题(批准号: GZKZ-2022-1)、甘肃省重点人才项目(批准号: 2024-4)和兰州市科技计划项目(批准号: 2022-3-30)资助的课题

[#]共同第一作者

*通信作者。Tel: 18893820221, E-mail: 2959183478@qq.com

Received: December 27, 2023

Accepted: March 15, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82060879, 82360947), the Gansu Provincial Joint Research Fund (Grant No.23JRRA1534), the Gansu Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project (Grant No.GZKZ-2022-1), the Gansu Province Key Talent Project (Grant No.2024-4), and the Lanzhou Science and Technology Plan Project (Grant No.2022-3-30)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-18893820221, E-mail: 2959183478@qq.com

椎间盘是脊柱系统的一个重要结构,由纤维环、髓核和软骨终板组成,具有缓冲震荡和支撑椎体的作用。然而,年龄、营养及劳损等许多因素均可导致椎间盘发生变性^[1]。英国的一项调查发现,约有80%的40岁以上人口存在椎间盘变性(intervertebral disc degeneration, IVDD)问题,其中约40%的人存在明显症状^[2]。美国国家卫生研究院的数据表明,全美78%的人口存在不同程度的椎间盘变性^[3]。来自中国的流行病学调查显示,在我国65岁以上老年人中,椎间盘变性的总患病率高达68.4%^[4]。居高不下的发病率和该病引起的不良后果使得椎间盘变性越来越受关注。近年来,研究人员发现“铁死亡(ferroptosis)”在IVDD中扮演重要角色。铁死亡是指细胞内外铁离子的积累和异常分布所致的一种细胞程序性死亡方式,其机制和调控途径涉及多种信号分子和代谢通路,且铁死亡无法被人体自身清除。在IVDD发生过程中,椎间盘内部的铁离子含量会逐渐增多,导致铁离子在细胞质和线粒体之间不断积累并与氧反应,使氧自由基增多而最终导致细胞膜、蛋白质和其他细胞结构损伤甚至细胞死亡^[5]。此外,铁离子还会与核质内的有机成分相互作用,并诱导氧化应激和炎症反应。除导致细胞死亡外,铁离子的积累还会使椎间盘中特有蛋白质分泌过多并发生质变和聚集,最终形成椎间盘钙化^[6]。在动物实验中,研究人员已经通过注射铁螯合剂和抗氧化剂,成功弱化了铁死亡对于椎间盘的不利影响。此外,各种铁抑素、维生素和营养素也可以帮助椎间盘减少有害自由基的产生^[7]。因此,铁死亡很可能是研究IVDD的新机制,并在未来,很有可能成为治疗IVDD的着力点。

1 铁死亡及其相关椎间盘组织

1.1 铁死亡

“铁死亡(ferroptosis)”一词源于希腊语单词“ptosis”(下垂)和拉丁语单词“ferm”(铁)。2012年,DIXON等^[8]首次把铁死亡定义为一种铁依赖性细胞死亡形式,其特征是脂质活性氧的积累。最近的研究表明,铁死亡在遗传和特征水平上与其他类型的细胞死亡模式(如自噬、坏死、焦亡和凋亡)明显不同,铁死亡不具有膜溶解特性或细胞膜、细胞质的肿胀。具体而言,铁死亡在形态学上的表现为线粒体收缩、线粒体嵴减少和线粒体外膜破裂,最终导致线粒体

功能障碍。再者,铁死亡引起的炎症反应更轻微并且更易于被清理,所以说铁死亡更具免疫原性^[9]。除此之外,线粒体以外的细胞器也参与铁死亡,如内质网相关氧化应激、高尔基体相关脂质过氧化和溶酶体功能障碍均有助于诱导铁死亡。相反,抗氧化剂系统谷胱甘肽(L-glutathione, GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)和辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)在维持氧化还原平衡以保护细胞免受脂质过氧化和铁死亡方面起着关键作用^[10]。如上所述,大量的铁死亡研究揭示了线粒体内脂质代谢、能量代谢、铁代谢等机制对铁死亡的调节作用,而进一步深入阐明椎间盘细胞铁死亡的相关机制有助于研究人员对椎间盘变性的更深入研究。

1.2 与铁死亡有关的椎间盘组织

髓核是位于椎间盘中央的乳胶状无血管组织,主要由NP细胞、蛋白聚糖和II型胶原组成,具有缓冲震荡、抵抗脊柱轴向压力的功能。在微观层面,椎间盘变性过程中,当NP细胞受到机械应力和氧化应激等不良刺激时,会引发多种细胞死亡类型,其中包括铁死亡^[11]。而发生在髓核中的铁死亡是由暴露于高水平血红素而造成的,而高水平血红素的原因是髓核内形成了新生血管。此外,同型半胱氨酸可通过增强GPX4甲基化水平对NP细胞的铁死亡产生影响。NP细胞变性常伴有一系列病理变化,包括细胞外基质代谢失衡、II型胶原降解、聚集蛋白聚糖下调及促炎因子上调等^[12]。因此,髓核的异常变性被认为是IVDD发生发展最重要的病理基础,通过研究对NP细胞铁死亡的干预可改变IVDD的病理进程,这是未来研究IVDD的主要方向,也是治疗IVDD的着力点。

纤维环是位于椎间盘外部区域并包绕髓核的高度纤维化组织,用于维持生理性椎间盘内部压力以及保护相对脆弱的髓核。富含胶原蛋白的基质内含有大量AF细胞,AF细胞变性可损害纤维环的完整性,导致生物力学失衡和椎间盘突出^[13]。研究发现,在纤维环AF细胞中可以观察到铁死亡,并且与椎间盘变性的程度相关。与NP细胞相比,纤维环AF细胞对铁死亡的敏感性较低,这可能与它们的细胞生物学特性有关。当AF细胞发生铁死亡时,可能发生多种病理事件,包括基质降解酶上调和炎症反应等^[14]。纤维环的解剖位置决定了它在椎间盘变性中的重

要作用,纤维环中的AF细胞是纤维环的主要组成部分,虽然AF细胞的铁死亡发生率低于NP细胞和软骨终板细胞,但AF细胞铁死亡引发的椎间盘变性程度却高于NP细胞铁死亡导致的椎间盘变性程度,这也决定了靶向抑制AF细胞铁死亡对治疗IVDD的重要性。

软骨终板由软骨终板细胞和基质组成,位于椎体的上下边缘,结构类似于薄透明软骨。它们的主要功能是沿椎体分配机械负荷,并为椎间盘提供营养^[14]。与NP细胞和纤维环AF细胞相比,软骨终板细胞对铁死亡非常敏感,其细胞铁死亡的发生可以加速椎间盘变性。铁过载已被证明可以促进软骨终板细胞变性和铁死亡,从而导致IVDD的发生。铁死亡可以诱导软骨终板细胞释放铁离子,从而引发一系列有害反应,例如炎症、自噬和氧化损伤,最终导致软骨终板细胞的死亡和整个椎间盘的变性、钙化^[15]。软骨终板是对铁死亡最敏感的椎间盘结构,而且软骨终板细胞的铁死亡引发的病理反应会对其他椎间盘组织产生影响(这被称为椎间盘铁死亡连锁反应),因此,靶向抑制软骨终板细胞铁死亡可有效减少NP细胞和AF细胞的铁死亡,进而改善或逆转IVDD。

无论上述任何组织内发生细胞铁死亡均会导致椎间盘发生变性,因此,明确椎间盘组织的铁死亡机制和如何抑制和逆转椎间盘组织铁死亡已成为一个亟待解决的问题,这对于治疗IVDD具有重要意义。

2 椎间盘变性的铁死亡相关机制

2.1 铁代谢紊乱

许多实验及临床研究表明,铁稳态失衡与IVDD的病理进展之间存在必然关联。过量的铁可以通过参与线粒体中氧化呼吸链的电子转移而造成大量活性氧的产生,随后导致线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应和DNA损伤,最终导致铁死亡^[16]。含铁蛋白参与调控羟自由基的形成、椎间盘细胞铁死亡及DNA复制等多种病理生理过程,而铁则是维持含铁蛋白功能所必需的微量元素,若铁稳态失衡,则会造成含铁蛋白功能障碍^[17]。二价铁和三价铁是哺乳动物细胞中铁的主要状态,而二价铁可以转换为三价铁并通过芬顿反应产生过量的活性氧而引发细胞铁死亡。转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, Tfr1)、Tfr2和二价金属转运蛋白1(divalent

metal transporter 1, DMT1)都负责将细胞外铁带入细胞质。而细胞中多余的铁要么储存在铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)中,要么通过膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN, 人体中可输出细胞内过量铁的转运蛋白)输出^[18]。如果这两个细胞内外铁转移通道的平衡受到破坏,则也会导致IVDD的发生。由此可见,在IVDD过程中,铁稳态及铁含量是椎间盘相关细胞铁死亡的重要因素之一,在未来,我们可以通过调控铁稳态失衡导致的铁死亡抑制其下游的病理变化,进而减缓IVDD。WANG等^[19]研究发现,IVDD患者的血清铁蛋白水平高于椎间盘健康者。他还通过建立铁过载小鼠模型证明了铁过载可以诱导软骨终板细胞铁死亡以促进软骨终板钙化和变性。核受体共激活剂4(nuclear receptor coactivator 4 antibody, NCOA4)是一种选择性受体,可特异性结合重铁蛋白并以铁蛋白吞噬的方式干扰细胞内铁稳态,而过量的铁蛋白吞噬可能导致铁过载^[20]。这项研究说明了IVDD与铁过载之间的重要关系,铁过载更多是由外部因素NCOA4引起的,NCOA4通过重铁蛋白吞噬实现铁过载,但这项研究仅说明了NCOA4导致铁过载,并没有直接指出NCOA4与铁死亡的关系。而YANG等^[11]通过实验观察到,叔丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide, TBHP)诱导的氧化应激和铁死亡可以降低大鼠NP细胞和AF细胞的增殖水平和活力。他们还阐述了大鼠NP细胞和AF细胞中铁死亡相关途径的机制:NCOA4与铁蛋白重链结合并促进铁蛋白降解,增加细胞内铁浓度,发生芬顿反应生成过多的活性氧,最终导致细胞铁死亡。这项研究补充说明了MCOA4与铁死亡的关系,因此抑制或敲除NCOA4可能是治疗IVDD的一个新方向。除铁过载外,ZHANG等^[21]研究发现,人NP细胞缺铁也可显著影响含铁蛋白的合成和功能,最终导致NP细胞凋亡。这说明,细胞铁稳态对椎间盘的正常生理功能很重要,无论是铁过载和缺铁都会对椎间盘内细胞产生灾难性后果。

2.2 氧化失衡

谷胱甘肽是一种多肽复合物,可以抑制椎间盘组织发生铁死亡。GSH转化为氧化谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)是通过将游离过氧化氢转化为水或将脂质过氧化物还原为脂质羟基衍生物来实现的,两者都对于维持细胞氧化还原稳态至关重要^[22]。因此,GSH与GSSG的比值降低会加剧氧化应

激进而导致椎间盘内细胞铁死亡,而通过调控GSH与GSSG的比值会抑制椎间盘内细胞铁死亡,减缓IVDD。具体而言,半胱氨酸的表达会影响GSH的生物合成,如果半胱氨酸表达降低会诱发GSH耗竭和铁死亡^[23]。而如何调控半胱氨酸的表达以及如何保持半胱氨酸最佳表达量目前仍然是一个棘手的问题。GPX4是GSH过氧化物酶之一,在抗氧化作用中起着至关重要的作用,其缺乏可导致大量椎间盘内细胞铁死亡^[24]。YANG等^[11]研究发现,IVDD大鼠变性椎间盘组织中GPX4的水平相比于健康大鼠较低。作为GPX4的抑制剂,RAS选择性致死分子3(RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3)可通过铁、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、活性氧与GPX4结合而诱导铁死亡。此外,转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)可激活热休克蛋白5(heat shock 70 kDa protein 5, HSPA5),HSPA5又可与GPX4结合并防止GPX4蛋白降解和脂质过氧化,如果ATF4和HSPA5表达水平降低则会影响GPX4的抗氧化功能^[25]。这项研究为调控ATF4防止铁死亡提供了理论依据。

system xc-由溶质载体家族3成员2(SLC3A2)和SLC7A11组成,由于其在抗氧化剂GSH合成中的关键作用而深刻影响着椎间盘内细胞铁死亡的进程。system xc-失调后可通过降低NP细胞、AF细胞和软骨终板细胞内GSH,加剧活性氧的积累,最终导致细胞铁死亡^[26]。研究证实许多外源性化合物或内源性基因均可以抑制system xc-,促进椎间盘内细胞铁死亡。例如BAP1蛋白和P53基因均可以负调节system xc-,其中P53基因主要通过抑制SLC7A11的表达来诱导铁死亡^[27]。ATF3基因可通过抑制system xc-增强Erastin诱导的铁死亡,而敲除GDF15基因也可通过减少SLC7A11的表达促进Erastin诱导的铁死亡^[25]。此外,AMP活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]介导的beclin 1磷酸化可通过直接抑制system xc-的活性来促进铁死亡^[28]。基于此,我们也可以将P53基因、BAP1蛋白、ATF3基因、GDF15基因、beclin 1磷酸化视作抑制铁死亡的新靶点而进行深入研究。

脂质过氧化物具有破坏脂质双层稳定性的能力,从而导致椎间盘内细胞膜的崩解。核酸和蛋白质通过与脂质过氧化物分解产生的衍生物[羟基壬烯醛(4-HNE)和丙二醛(MDA)]反应可能导致NP细胞

和AF细胞铁死亡^[29]。细胞色素P450还原酶可将电子从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)转移到氧气中以生成过氧化氢并随后与铁反应产生羟基自由基,导致膜磷脂发生PUFA链过氧化,从而导致相关细胞铁死亡^[30]。在NADPH存在下,成纤维细胞特异蛋白1(fibroblast specific protein, FSP1)可将辅酶Q10还原为泛醇,而泛醇可以减少脂质过氧化并促进铁死亡^[31]。四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)在细胞死亡期间同样具有抗氧化活性。如果FSP1表达和BH4功能下降,则会导致椎间盘内细胞铁死亡^[32]。综上所述,脂质过氧化导致细胞膜损伤,与核酸、蛋白质的衍生物反应可能促成椎间盘细胞铁死亡。细胞色素P450还原酶和抗氧化物质在调节细胞死亡中扮演重要角色。

2.3 炎症刺激

研究发现,椎间盘内细胞铁死亡常伴有促炎细胞分子(如IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和IL-18)的释放,而炎症刺激也可诱导铁死亡,这说明在IVDD中铁死亡与炎症刺激是双向影响,相互作用的^[33]。首先,铁钙调蛋白在IVDD铁死亡中起关键作用。IL-6在软骨终板细胞中高表达,而IL-6可通过NF- κ B通路影响铁钙调蛋白的表达造成铁过载,铁过载也可反向上调促炎细胞因子(如IL-6和IL-1 β)的表达,导致炎症发生^[34]。研究表明,在椎间盘内细胞发生铁死亡时,椎间盘组织内TNF- α 含量显著增加。这是因为在铁过载的作用下,M1巨噬细胞极化并分泌TNF- α ,而TNF- α 也可通过表达黏附分子诱发细胞铁死亡。TNF- α 还可导致抗氧化剂GPX4表达水平持续下调,引起活性氧生成增多,促进椎间盘内细胞铁死亡^[35]。作为NLRP3炎性小体的上游信号,IL-1 β 是IL-1家族中最具有促炎特征的成员之一。在IVDD中,IL-1 β 可抑制SLC7A11和GPX4的表达,增加P53基因和脂质代谢调节酶(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)的表达水平,说明IL-1 β 也是炎症与铁死亡之间的桥梁^[36]。线粒体是参与调节能量代谢、细胞信号转导和细胞死亡途径(包括铁死亡)的重要细胞器。研究表明,部分线粒体脂肪酸代谢基因可能是Erastin诱导椎间盘内细胞铁死亡所必需的物质,而这些成分可能通过发挥PRR配体的作用参与PRRS的激活,以进一步刺激炎症反应^[37]。研究发现,线粒体功能障碍与活性氧的产生以及炎症小体NLRP8

的激活密切相关。此外,线粒体膜通透性增大也可通过释放mtDNA导致炎症反应。线粒体活性氧刺激NLRP3炎症小体可促进炎症因子IL-1 β 的表达来抑制抗氧化因子GPX4的表达,从而促进椎间盘炎症和铁死亡^[38]。转录因子NF- κ B是一种核因子,NF- κ B信号转导被认为是一种典型的促炎信号通路。值得注意的是,NF- κ B还参与椎间盘炎症期间铁代谢的调节。例如,巨噬细胞中的转录因子Spic可通过NF- κ B通路调节活化巨噬细胞中的FPN来下调促炎细胞因子并促进铁外排。姜黄素可通过抑制TLR4/NF- κ B轴来抑制NP细胞铁死亡,从而减轻椎间盘炎症和氧化损伤^[39]。此外,铁死亡的发生还可促进花生四烯酸的产生,而花生四烯酸在脂氧合酶5和环氧合酶2的作用下代谢生成前列腺素并促进炎症反应^[40]。综上所述,铁死亡与炎症之间相互影响:铁死亡可以引发炎症反应,炎症也可以诱导铁死亡。而这种复杂的相互作用可能导致椎间盘组织的进一步退化和损伤。其中,一些因子如IL-6、TNF- α 和IL-1 β 等在这个过程中扮演着关键的角色,影响铁代谢和炎症反应。此外,一些药物或分子(例如姜黄素)可能通过调节特定的信号通路来干预这种相互作用,有望减轻炎症和氧化损伤。

3 逆转椎间盘铁死亡的机制

在上文中,我们论述了IVDD的铁死亡相关机制。根据以上机制,本段我们深入探讨逆转铁死亡以延缓IVDD的潜在治疗作用及相关靶点。体内实验表明,基于抗氧化和稳定铁代谢的铁螯合剂(DFO)、抗氧化剂(NAC)、铁死亡抑制剂(Fer-1)和蛋白质降解抑制剂以及炎症因子抑制剂都是干预椎间盘变性的可行方法^[7]。GPX4被认为是维持氧化还原平衡的主要成分,可与GSH联合使用,通过消耗椎间盘细胞内的活性氧来缓解细胞膜的脂质过氧化^[24]。ZHANG等^[41]通过分析临床资料证实,同型半胱氨酸浓度与IVDD密切相关。同型半胱氨酸可以通过反硫化途径转化为半胱氨酸以合成GSH消耗活性氧,而如果细胞内的同型半胱氨酸代谢紊乱则可能导致细胞功能障碍甚至引发铁死亡。SLC7A11可通过上调半胱氨酸参与抗氧化剂GSH的合成,而ATF3可特异性结合SLC7A11的启动子以抑制其表达,导致椎间盘内细胞的铁死亡。LI等^[25]发现,敲除ATF3可通过下调IL-1 β ,上调SLC7A11来抑制NP细胞的铁死亡,并缓

解IVDD的进展。microRNA和短非编码RNA可通过直接结合靶基因的3'-非翻译区来下调靶基因的表达,从而调节IVDD中的铁死亡。他们还发现^[25],microRNA-874-3p可通过与其转录靶标结合下调ATF3而抑制椎间盘内细胞的铁死亡。microRNA-4a-10p过表达可缓解IL-5诱导的软骨终板铁死亡。此外,microRNA在介导铁死亡相关基因System Xc的表达中起着关键作用,是IVDD铁死亡未来研究的关键靶点。值得注意的是,microRNA还可以与环状RNA结合以调节其靶基因的表达以抑制椎间盘内细胞铁死亡^[42]。Nrf2是细胞氧化还原稳态的传感器和调节器,可以通过调节细胞内铁代谢以抑制NP细胞和软骨终板细胞中的氧化应激和铁死亡^[43]。YU等^[44]研究发现,骨髓间充质干细胞衍生的环状RNA-0072464可以通过与microRNA-431结合来增加Nrf2的合成并缓解小鼠NP细胞中的铁死亡。Nrf2/HO-1是调节铁死亡的主要信号通路,该通路的激活是细胞防御氧化应激的主要途径。SHAO等^[45]利用TNF- α 和TBHP模拟IVDD病理环境发现,淫羊藿苷可通过激活Nrf-2/HO-1通路抑制软骨终板细胞铁死亡,提高椎间盘质量。炎症因子被认为能够以多种方式调节IVDD的细胞铁死亡,所以炎症抑制剂(例如IL-1 β 抑制剂等)也是治疗IVDD的一种有前途的生物制剂^[46]。上述内容探讨了多种针对IVDD的潜在治疗方法,从铁死亡相关机制到干预方式和潜在靶点都有详细描述。这种综合性的研究可能为未来针对IVDD的治疗方案提供重要线索,尤其是在了解细胞内铁代谢和氧化应激平衡方面。

4 结语

由于IVDD可引起椎间盘突出、椎管狭窄等严重的脊髓神经病变,其患病率和致残率居高不下,其预防和治疗已成为全世界范围内公共卫生及个体健康的主要挑战。尽管学术界已经做出了相当大的努力来探索IVDD的潜在机制及作用靶点,但也存在较多不足。首先,具体的影响机制不够清晰,尚未深度明确铁死亡是通过某种具体机制引发IVDD,以及铁死亡对椎间盘组织的具体损伤程度。其次,目前大部分铁死亡对椎间盘变性影响的研究都是基于静态的实验数据,缺乏对其动态变化过程的观察和分析。尽管实验研究结果显示铁死亡可能与椎间盘变性有关,但这一结论在临床实践中的价值还需要更多的

临床研究和数据分析来验证。在逆转铁死亡方面也存在较多问题,例如,长期使用铁螯合剂可能导致细胞缺铁,不利于细胞代谢。而EVs、外泌体和非编码RNA的确切给药途径、安全剂量和相关剂量毒性仍然是再生医学在临床应用中的主要问题。以下是一些可能的解决途径:需要利用细胞培养模型或动物模型进行实验研究深入探讨铁死亡在椎间盘变性中的影响机制,包括其如何触发细胞凋亡和炎症反应,以及对椎间盘组织的具体损伤方式。在研究过程中可以通过时间序列实验设计,跟踪铁死亡对椎间盘变性的影响过程,从而获取更准确的动态数据。这有助于深入了解铁死亡的作用方式和变化规律。可以通过收集患者临床数据和样本,分析铁死亡在椎间盘变性中的作用程度,探讨其与疾病发展的关联。铁死亡对椎间盘变性的研究涉及生物医学、生物化学、临床医学等多个学科领域,需要跨学科合作来全面解析其影响机制。综上,我们亟需更深入的研究来探究铁死亡和IVDD之间的关系,从而探讨更加有效的治疗方法。

参考文献 (References)

- [1] KIRNAZ S, CAPADONA C, WONG T, et al. Fundamentals of intervertebral disc degeneration [J]. *World Neurosurg*, 2022, 157: 264-73.
- [2] HIRAI T, OTANI K, SEKIGUCHI M, et al. Epidemiological study of cervical cord compression and its clinical symptoms in community-dwelling residents [J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0256732.
- [3] BYVALTSEV V A, KALININ A A, SHEPELEV V V, et al. Prevalence of lumbosacral transitional vertebra among 4816 consecutive patients with low back pain: a computed tomography, magnetic resonance imaging, and plain radiographic study with novel classification schema [J]. *J Craniovertebr Junction Spine*, 2023, 14(1): 35-43.
- [4] ZHOU J, QIU J, SONG Y, et al. Pyroptosis and degenerative diseases of the elderly [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 94.
- [5] HU Y, WANG Y, LIU S, et al. The potential roles of ferroptosis in pathophysiology and treatment of musculoskeletal diseases—opportunities, challenges, and perspectives [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(6): 2125.
- [6] XIANG Q, ZHAO Y, LI W. Identification and validation of ferroptosis-related gene signature in intervertebral disc degeneration [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1089796.
- [7] YANG X, CHE Y, GUO J, et al. Polydopamine nanoparticles targeting ferroptosis mitigate intervertebral disc degeneration via reactive oxygen species depletion, iron ions chelation, and GPX4 ubiquitination suppression [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(13): e2207216.
- [8] DIXON S J. Ferroptosis: bug or feature [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277: 150-7.
- [9] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-82.
- [10] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-25.
- [11] YANG R Z, XU W N, ZHENG H L, et al. Involvement of oxidative stress-induced annulus fibrosus cell and nucleus pulposus cell ferroptosis in intervertebral disc degeneration pathogenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2725-39.
- [12] SHAN L, XU X, ZHANG J, et al. Increased hemoglobin and heme in MALDI-TOF MS analysis induce ferroptosis and promote degeneration of herniated human nucleus pulposus [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 103.
- [13] ŽAK M, PEZOWICZ C. Effect of overload on changes in mechanical and structural properties of the annulus fibrosus of the intervertebral disc [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021, 20(6): 2259-67.
- [14] CHEN X, GUO W, LI H, et al. Evaluation of cartilaginous endplate degeneration based on magnetic resonance imaging [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 5534227.
- [15] CUI X, LIU X, KONG P, et al. PTEN inhibitor VO-OHPic protects endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via activating Nrf-2 signaling pathway [J]. *Aging*, 2023, 15(6): 2275-92.
- [16] HUO C, LI G, HU Y, et al. The impacts of iron overload and ferroptosis on intestinal mucosal homeostasis and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14195.
- [17] LATUNDE-DADA G O. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893-900.
- [18] LU S, SONG Y, LUO R, et al. Ferroportin-dependent iron homeostasis protects against oxidative stress-induced nucleus pulposus cell ferroptosis and ameliorates intervertebral disc degeneration *in vivo* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6670497.
- [19] WANG W, JING X, DU T, et al. Iron overload promotes intervertebral disc degeneration via inducing oxidative stress and ferroptosis in endplate chondrocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 234-46.
- [20] SANTANA-CODINA N, GIKANDI A, MANCIAS J D. The role of NCOA4-Mediated ferritinophagy in ferroptosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1301: 41-57.
- [21] ZHANG Y, HAN S, KONG M, et al. Single-cell RNA-seq analysis identifies unique chondrocyte subsets and reveals involvement of ferroptosis in human intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(9): 1324-34.
- [22] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-85.
- [23] JIA H, YANG L, DONG X, et al. Cysteine modification of Glutathione-Stabilized Au nanoclusters to Red-Shift and enhance the electrochemiluminescence for sensitive bioanalysis [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(4): 2313-20.
- [24] XU C, SUN S, JOHNSON T, et al. The glutathione peroxidase Gpx4 prevents lipid peroxidation and ferroptosis to sustain Treg cell activation and suppression of antitumor immunity [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109235.

- [25] 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.
- [26] WANG L, LIU Y, DU T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-75.
- [27] LANG X, GREEN M D, WANG W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11 [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673-85.
- [28] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225-34.
- [29] FENG H, STOCKWELL B R. Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis [J]? *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2006203.
- [30] YAN B, AI Y, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-69.
- [31] TSAI K L, CHEN L H, CHIOU S H, et al. Coenzyme Q10 suppresses oxLDL-induced endothelial oxidative injuries by the modulation of LOX-1-mediated ROS generation via the AMPK/PKC/NADPH oxidase signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(Suppl 2): S227-40.
- [32] KRAFT V A N, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [33] SUN Y, CHEN P, ZHAI B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110108.
- [34] BIN S, XIN L, LIN Z, et al. Targeting miR-10a-5p/IL-6R axis for reducing IL-6-induced cartilage cell ferroptosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2021, 118: 104570.
- [35] OHNISHI T, IWAWAKI N, SUDO H. Causes of and molecular targets for the treatment of intervertebral disc degeneration: a review [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 394.
- [36] LI H, WANG X, PAN H, et al. The mechanisms and functions of IL-1 β in intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 177: 112181.
- [37] KUANG W, JIANG C, YU C, et al. A microarray data analysis investigating the pathogenesis and potential biomarkers of autophagy and ferroptosis in intervertebral disc degeneration [J]. *Front Genet*, 2023, 13: 1090467.
- [38] ZHANG Y, HUANG X, QI B, et al. Ferroptosis and musculoskeletal diseases: "Iron Maiden" cell death may be a promising therapeutic target [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 972753.
- [39] WANG Y G, YU X J, QU Y K, et al. Ferrostatin-1 inhibits toll-like receptor 4/NF- κ B signaling to alleviate intervertebral disc degeneration in rats [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(4): 430-41.
- [40] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenergic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90.
- [41] ZHANG X, HUANG Z, XIE Z, et al. Homocysteine induces oxidative stress and ferroptosis of nucleus pulposus via enhancing methylation of GPX4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 552-65.
- [42] FUHRMANN D C, BRUNE B. A graphical journey through iron metabolism, microRNAs, and hypoxia in ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102365.
- [43] HARADA N, KANAYAMA M, MARUYAMA A, et al. Nrf2 regulates ferroportin 1-mediated iron efflux and counteracts lipopolysaccharide-induced ferroportin 1 mRNA suppression in macrophages [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 508(1): 101-9.
- [44] YU X, XU H, LIU Q, et al. Circ_0072464 shuttled by bone mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles inhibits nucleus pulposus cell ferroptosis to relieve intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2948090.
- [45] SHAO Y, SUN L, YANG G, et al. Icariin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration via activating Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*. 2022, 13: 937502.
- [46] ZHANG Y, HE F, CHEN Z, et al. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation [J]. *Aging*, 2019, 11(22): 10499-512.