

炎症细胞因子及其相关通路在椎间盘退变中的作用机制

罗林钊^{1#} 刘晏东^{2#} 张彦军^{1*} 李家明¹ 檀盛²

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

摘要 椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是一种常见的脊柱疾病, 其发病机制目前尚不完全清楚。炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞等以及炎症趋化因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等在退变椎间盘可促进髓核细胞的凋亡和降解, 导致IVDD。此外, 炎症细胞因子也可以刺激软骨终板细胞产生一系列炎症介质, 引发炎症反应。在信号通路方面, NF- κ B、MAPK和PI3K/Akt等信号通路被发现在IVDD过程中发挥关键作用, 调节炎症细胞因子的表达, 并参与调控纤维环细胞的生存和代谢。因此, 针对炎症细胞因子及其相关信号通路的干预措施可能成为治疗IVDD的新途径。综上所述, 炎症细胞因子及相关信号通路在IVDD中发挥着重要作用, 对其进行深入研究将有助于寻找治疗IVDD的新方法。该综述旨在探讨炎症细胞因子在IVDD中的作用及相关信号通路的调控机制, 并系统总结基于炎症反应干预IVDD的措施。

关键词 脊柱疾病; 椎间盘退变; 炎症细胞因子; 作用机制; 信号通路

The Mechanism of Inflammatory Cytokines and Its Relevant Pathways in Intervertebral Disc Degeneration

LUO Linzhao^{1#}, LIU Yandong^{2#}, ZHANG Yanjun^{1*}, LI Jiaming¹, TAN Sheng²

(¹Spinal Orthopedics Department II, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

²Graduate School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract IVDD (intervertebral disc degeneration) is a common spinal disease, and its pathogenesis is currently not fully understood. Inflammatory cells such as neutrophils, macrophages, and inflammatory chemokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 can promote apoptosis and degradation of nucleus pulposus cells in degenerated intervertebral discs, leading to IVDD. In addition, inflammatory cytokines can also stimulate chondrocyte endplate cells to produce a series of inflammatory mediators, triggering an inflammatory response. In terms of signaling pathways, NF- κ B, MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways have been found to play key roles in the IVDD process, regulating the expression of inflammatory cytokines and participating in the regulation of the survival and metabolism of annulus fibrosus cells. Therefore, interventions targeting inflammatory cytokines and their related signaling pathways may become a new approach for treating IVDD. In summary, inflammatory cytokines and

收稿日期: 2024-06-25

接受日期: 2024-09-03

国家自然科学基金(批准号: 82360947)、甘肃省自然科学基金(批准号: 22JR5RA624)、甘肃省中医药科研课题(批准号: GZKZ-2022-1)和国家高水平中医药重点学科建设项目(批准号: 203)资助的课题

[#]共同第一作者

^{*}通信作者。Tel: 0931-2687728, E-mail: 3532436650@qq.com

Received: June 25, 2024

Accepted: September 3, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82360947), the Gansu Provincial Natural Science Foundation (Grant No.22JR5RA624), the Gansu Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project (Grant No.GZKZ-2022-1), and the National High Level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine (Grant No.203)

[#]These authors contributed equally to this work

^{*}Corresponding author. Tel: +86-931-2687728, E-mail: 3532436650@qq.com

related signaling pathways play an important role in IVDD, and in-depth research on them will help to find new methods for treating IVDD. This review aims to explore the role of inflammatory cytokines in IVDD and the regulatory mechanisms of related signaling pathways, and systematically summarize the intervention measures based on inflammatory response in IVDD.

Keywords spinal diseases; intervertebral disc degeneration; inflammatory cytokines; mechanism of action; signaling pathway

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是指受到年龄增长以及其他因素的影响,椎间盘的功能和结构发生变化,发生椎间盘突出、椎管狭窄、椎体滑脱等脊柱疾病,从而使脊髓或神经受到压迫^[1]。除对个人健康的威胁外,IVDD还对全球范围内的公共卫生和社会经济造成了严重挑战。IVDD的发生和发展是一个复杂的过程,涉及到多种因素的相互作用,其中炎症细胞因子和通路的异常激活在IVDD中起着重要作用。炎症细胞(包括中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等)和炎症因子[包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等]可参与炎症反应调节。这些细胞因子在椎间盘组织中的异常表达可能促进椎间盘的退变,并导致髓核细胞的凋亡、基质的破坏和炎症反应的持续发展。此外,炎症细胞因子所参与的信号通路也被认为是IVDD发生发展的重要机制。炎症细胞因子通过激活一系列的信号转导通路,如NF- κ B、MAPK和PI3K/Akt等信号通路,引发细胞内炎症反应和细胞凋亡,并最终导致IVDD。这些细胞、分子及信号之间相互作用,产生复杂的炎症病理网络,进而引起椎间盘的进一步破坏^[2]。因此,深入研究炎症细胞因子及其相关信号通路在IVDD中的作用机制,对于开发IVDD的有效干预措施具有重要意义。

1 炎症的形成过程、细胞因子组成及调控机制

正常情况下,炎症反应是机体对于各种内外源性致炎刺激所产生的生物学反应,目的是清除病原体和损伤组织,并促进组织修复过程。但当身体受到不良刺激时,炎症的发作将会引起疼痛、肿胀和局部温度升高等症状。炎症发作机制涉及多种免疫细胞、炎症介质和信号途径的相互作用^[5]。

1.1 炎症反应的形成过程

首先,炎症是机体对于损伤和感染的一种保护性反应。它包括早期的炎症反应和后期的修复过程。炎症的基本特征包括红、肿、热、痛和功能障碍。这是由于局部组织的血管扩张导致血管壁通透性增加,进而使局部组织中的细胞因子和化学介质释放等造成的。炎症的过程可以分为三个阶段:刺激和损伤、免疫细胞的浸润和活化、组织修复^[6]。当组织受到刺激或损伤时,受损细胞会释放出多种化学物质,如炎症因子、血小板激活因子等,并导致相关信号通路的异常活化,进而引起局部血管扩张和血管壁通透性增加。免疫细胞和其他细胞从循环系统中通过血管壁进入受损组织,这个过程被称为细胞浸润^[7]。一旦免疫细胞进入组织,它们就会通过与其他细胞的相互作用来发挥其免疫功能,如吞噬病原体、释放毒素等。在炎症后期,机体会启动修复机制,包括新生血管生成、细胞增殖和基质合成等,以恢复受损组织的结构和功能^[8]。

1.2 炎症反应中的炎症细胞

参与炎症反应的细胞主要包括白细胞、巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞和血小板等。白细胞是最早到达炎症部位的细胞,它们可以通过血管壁的间隙进入组织。巨噬细胞是重要的炎症细胞,它们能够吞噬病原体、清除细胞碎片和分泌炎症介质^[9]。AOUN等^[10]研究发现,树突状细胞在炎症中起到桥梁的作用,它们能够捕获抗原并将其呈递给淋巴细胞,从而启动免疫应答。MWEBAZA等^[11]研究发现,淋巴细胞在炎症中扮演着免疫调节和抗病原体作用的角色,它们可以区分自身和非自身抗原并参与抗体介导的炎症反应。POUDINEH等^[12]研究发现,血小板在炎症中通过释放血小板因子参与辅助凝血和血管重塑的过程。

1.3 炎症反应中的炎症因子

细胞因子是一类小分子蛋白质,可以在细胞间传递信号并调节免疫反应,是炎症反应的核心部分。这

些细胞因子包括炎症介质、生长因子和细胞趋化因子等。炎症介质是炎症反应中最重要的化学介质,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)等^[13]。它们可以调节免疫细胞的增殖、分化和活化,并参与炎症和免疫反应。生长因子能够促进细胞的增殖和分化,包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等。细胞趋化因子[包括含NLR家族PYRIN域蛋白3(NLR family, Pyrin domain containing protein 3, NLRP3)、趋化因子2(chemokine ligand 2, CCL2)、趋化因子5(chemokine ligand 5, CCL5)和CXC趋化因子配体8(cysteine X chemokine ligand 8, CXCL8)等]能够引导免疫细胞向炎症部位迁移^[14]。

1.4 炎症反应的调节

炎症反应的调节是一个复杂的过程,需要细胞和分子之间的精确平衡。MENG等^[15]研究发现,这一过程受到多种调控因素(包括局部组织的细胞损伤程度、免疫细胞的活化状态和细胞因子的表达水平等)的影响。在炎症反应过程中有一些负反馈机制可以控制炎症反应的程度和持续时间,以避免过度炎症导致的组织损伤和功能障碍。ATTIQ等^[16]研究发现,这些负反馈机制包括细胞因子的降解和清除、抗炎细胞因子的释放、免疫抑制细胞的激活等。总之,炎症反应的形成和调节对于维持机体的免疫平衡和组织修复至关重要,深入理解炎症反应的机制有助于开发新的治疗策略和药物。

2 炎症反应在IVDD中的形成过程

PENG等^[17]研究发现,在IVDD的早期阶段,一些外部因素(如损伤、压力)和内部因素(如年龄、遗传和代谢异常)会促使髓核细胞产生前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、IL-1、IL-6和TNF- α 等炎症因子。一旦炎症反应被激活,髓核细胞的功能和代谢状态就会发生改变。JIANG等^[18]研究发现,炎症反应还会导致水合作用的改变,使椎间盘的保水能力下降,核组织水分减少。在椎间盘脱水状态下,椎间盘的牵拉应力增加,导致纤维环的裂隙产生。此时,炎症细胞因子通过裂隙进入椎间盘髓核组织,促进炎症反应的发展,进一步破坏椎间盘的结构和功能,形成恶性循环。随着炎症反应的不断发展,椎间盘的炎症微环境逐渐形成。在炎症微环境

失衡作用下,纤维环细胞的凋亡率和坏死率增加,细胞增殖能力下降,胶原和蛋白多糖的合成进一步减少,同时,金属蛋白酶和磺胺酸性蛋白酶分泌量增加,导致椎间盘基质的降解和退行性改变^[19]。此外,BAO等^[20]研究发现,炎症反应还可能导致新生血管的形成。炎症细胞因子和血管生成因子的释放可以促进血管内皮细胞的增殖和迁移,使其形成新的血管,导致椎间盘结构的破坏。

3 IVDD中炎症细胞和趋化因子的作用

3.1 不同炎症细胞在IVDD中的作用

3.1.1 中性粒细胞 ZHANG等^[21]研究发现,当椎间盘组织退化时,机体释放炎症介质,包括细胞因子和化学分子,并引起中性粒细胞的聚集和迁移,进而导致炎症反应的形成,而中性粒细胞也通过释放IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,进一步吸引其他炎症细胞参与炎症。此外,中性粒细胞可以通过激活神经递质来诱导纤维环细胞的凋亡,并直接作用于痛觉神经末梢和感受器,导致疼痛的发生和传导,加重IVDD。GUO等^[22]研究发现,中性粒细胞也可以通过释放氧自由基和产生过氧化物,诱导髓核细胞线粒体的氧化损伤,促使椎间盘组织退化。而LAN等^[23]研究发现,当椎间盘组织受到损伤后,中性粒细胞还可以通过释放转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等一系列生长因子来促进组织修复和再生。

3.1.2 淋巴细胞 淋巴细胞主要分为T细胞、B细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)。T细胞识别并与抗原递呈细胞相互作用,释放IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等调控免疫反应,而特定T细胞亚群如Th1、Th17、Treg的失衡还会导致过度炎症反应^[24]。MMPs是一类能够降解基质蛋白的酶,MMPs的异常活化会导致基质组织降解加速,进一步加剧IVDD。YANG等^[25]研究发现,在IVDD患者中,T细胞可表达MMPs并产生组织纤维蛋白溶酶。间质细胞在椎间盘组织中起着重要的结构支持和功能维护作用。LI等^[26]研究发现,T细胞能够通过产生细胞凋亡相关因子FasL促进间质细胞的凋亡。

SADOWSKA等^[27]研究发现,IVDD患者的椎间盘组织中还存在着大量活化的B细胞,这些B细胞产生大量的免疫球蛋白,并与其他免疫细胞相互作用来调节炎症反应。XU等^[28]研究发现,退变椎间

盘组织中存在大量凋亡相关蛋白,而B细胞可以通过结合抗体和释放细胞因子诱导软骨终板细胞的凋亡;此外,B细胞也可能通过抑制其他免疫细胞的功能来促进髓核细胞的凋亡。MARIMUTHU等^[29]研究发现,B细胞还可通过产生和释放一系列蛋白酶破坏椎间盘组织的纤维蛋白和蛋白多糖,从而导致基质降解和细胞损伤,导致IVDD。

NK细胞不需要预先识别抗原就能迅速对靶细胞进行杀伤。OHBA等^[30]研究发现,NK细胞可通过释放穿孔素和颗粒酶等多种效应因子,直接靶向杀伤IVDD中的突变细胞。NK细胞还可通过与树突状细胞、T细胞和巨噬细胞等相互作用以调控免疫应答。总而言之,淋巴细胞在IVDD中发挥着重要作用,但关于淋巴细胞在IVDD中的具体作用机制和调控网络还需要进一步的研究。

3.1.3 树突状细胞 树突状细胞是一类重要的抗原呈递细胞,具有高效的抗原递呈功能。TANG等^[31]研究发现,在IVDD中,树突状细胞可以通过特异受体识别并捕获椎间盘组织释放的抗原,然后通过树突状细胞与T淋巴细胞的相互作用引发并调节炎症反应。此外,树突状细胞可以通过释放趋化因子和趋化受体,进而诱导其他免疫细胞(如T淋巴细胞、巨噬细胞等)的迁移,进一步激发和加剧炎症反应。GEISS等^[32]研究发现,树突状细胞在受到刺激后会产生和释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等多种促炎因子,这些促炎因子能够激活和增强炎症反应,促进炎症细胞的浸润和活化,进一步导致椎间盘组织的破坏。

3.1.4 巨噬细胞 巨噬细胞具有吞噬、抗原递呈、促炎和抗炎等多种功能。在炎症应答过程中,巨噬细胞受到损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的刺激,进而激活Toll样受体,从而启动炎症应答^[33]。KOROTH等^[34]研究发现,在IVDD中,巨噬细胞在椎间盘中显著增加,并聚积在病变区域。巨噬细胞通过吞噬破损的髓核细胞和分泌炎症介质,促进炎症反应的发生和发展。此外,巨噬细胞还参与椎间盘的修复过程。LING等^[35]研究显示,巨噬细胞释放的PDGF、TGF- β 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等因子具有促进间充质干细胞迁移和分化为软骨细胞的能力。

3.1.5 血管内皮细胞 血管内皮细胞在IVDD过程

中参与炎症细胞的黏附和迁移。KOROTH等^[34]研究发现,炎症细胞表面的配体通过与血管内皮细胞表面的黏附分子如P-selectin、E-selectin和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等发生相互作用,通过血管内皮细胞的间隙进入炎症部位。SUN等^[36]研究发现,在炎症细胞黏附到血管内皮细胞后,血管内皮细胞会释放趋化因子吸引和激活炎症细胞,促进其在血管壁上的迁移。此外,血管内皮细胞能够表达多种炎症介质和细胞因子,如TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-8等,进一步加重IVDD。血管内皮细胞还能够释放一氧化氮和前列腺素,调节血管扩张和炎症反应^[37]。

3.2 不同炎症趋化因子在IVDD中的作用

3.2.1 肿瘤坏死因子 椎间盘组织发生微观变化时,损伤的细胞会释放IL-1、IL-6和IL-17等,进而刺激免疫细胞产生TNF。此外,MMPs和PGE2等也能够诱导TNF的产生^[13-14]。另外,LIU等^[13]的证据表明,甲基化水平的升高和组蛋白去乙酰化可以影响TNF的转录激活。TNF也通过不同途径影响着IVDD的炎症进程。冷佳俐等^[38]研究发现,TNF能够刺激炎症细胞合成和释放一系列的炎性介质,并引起血管扩张、血管渗透性增加和炎症细胞浸润。另外,TNF还能够激活巨噬细胞的吞噬作用,清除死亡细胞和炎症介质。此外,YE等^[39]研究发现,TNF通过与TNF受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)结合,激活半胱氨酸介导的细胞凋亡信号通路,从而引起炎症细胞的凋亡。然而,TNF诱导的过度细胞凋亡也会造成组织损伤。因此,TNF的产生和调节需要保持适度平衡。

3.2.2 白细胞介素 白细胞介素是一类重要的细胞因子,起着调节和介导免疫反应的作用。IL-1 β 是一种与IVDD密切相关的白细胞介素,研究发现,IL-1 β 的表达水平在IVDD中升高,可以促进炎症反应的发生。ZHANG等^[40]研究表明,IL-1 β 可通过激活Caspase信号通路和线粒体途径等,导致髓核细胞凋亡的发生。IL-1 β 可以促进白细胞的黏附和迁移,进而引导炎性细胞浸润到炎症部位。此外,KIM等^[41]研究发现,IL-1 β 可以刺激软骨终板细胞的分泌活性,促使其释放其他的促炎因子,如IL-6、TNF- α 等。除IL-1 β 外,IL-6也是一个与椎间盘炎症密切相关的白细胞介素。除与IL-1 β 相似的作用外,IL-6还可以通过刺激细胞内钙离子的释放,激活BMP信号通路,进而增加

MMPs的表达量和活性。除了IL-1 β 和IL-6之外, 还有其他一些白细胞介素也在椎间盘炎症中发挥着重要的作用, 例如IL-17、IL-2、IL-9、IL-17、IL-18、IL-20、IL-21、IL-21、IL-10、IL-33^[2,8,13]。

3.2.3 黏附分子 黏附分子是一类参与细胞黏附的重要分子。它们存在于细胞表面或血管内皮细胞上, 通过与配体结合来调节细胞间的相互作用。在IVDD中, 炎症细胞的迁移是一个关键的过程。炎症细胞通过黏附分子与内皮细胞黏附, 并穿过血管壁进入炎症部位。WU等^[42]研究发现, 脂肪细胞特异性黏附分子蛋白在内皮细胞上的表达量增加, 促进炎症细胞的黏附和迁移, 从而导致炎症反应的发生和发展。SHNAYDER等^[2]研究发现, 在IVDD中, 炎症细胞通过黏附分子与细胞因子和趋化因子发生相互作用, 从而促进炎症细胞的黏附和浸润。

3.2.4 NLRP3炎症小体 NLRP3炎症小体是一种由多个蛋白质组成的高度保守的细胞内传感器, 包括NOD样受体蛋白3、适应性免疫相关蛋白结构域以及炎性细胞因子前体。当椎间盘受到损伤或炎症刺激时, 细胞内的DAMPs和PAMPs会激活NLRP3炎症小体^[43]。活化后, NLRP3炎症小体会聚集并激活Caspase-1。激活的Caspase-1进一步切割炎性细胞因子前体, 并将其转化为活性细胞因子。接下来, 这些活性细胞因子会引起炎症反应, 并促进氧化应激、细胞凋亡和基质降解, 加速IVDD的进程^[44]。

3.3 信号通路

NF- κ B是一个重要的转录因子家族, 在非激活状态下, NF- κ B位于细胞质内并可与核因子 κ B抑制因子 β (inhibitory subunit of NF kappa B beta, I κ B β)结合形成复合物阻止NF- κ B的核转位。当受到炎性因子、细胞因子、病毒感染等的刺激后, NF- κ B受体被特异性蛋白酶降解, 释放出活化的NF- κ B。活化的NF- κ B可进入细胞核, 结合到特定的DNA序列上, 调控多种基因的转录, 从而参与多种生物学过程。NF- κ B信号通路的激活可以导致炎症因子的释放和炎症细胞的聚集。此外, NF- κ B信号通路的激活还可以增加MMPs的表达量和活性^[42]。WU等^[45]还发现, 在IVDD中, NF- κ B信号通路与细胞外基质蛋白的合成和分解失衡相关。具体而言, NF- κ B信号通路的活化会抑制胶原蛋白I和髓核蛋白的合成, 并促进胶原蛋白酶的表达, 从而导致椎间盘的基质失调。

MAPK信号通路包含三个级联蛋白激酶: MAP-

KKK、MAPKK和MAPK。MAPK可进入细胞核, 磷酸化转录因子, 从而调控基因的表达。不同的MAPK信号通路包括ERK、JNK和p38 MAPK等。这些MAPK信号通路直接或间接参与了许多细胞生理和病理过程, 并在IVDD中扮演了重要角色^[46]。一方面, MAPK信号通路参与炎症反应的调节。在IVDD中, 一些促炎因子激活MAPK信号通路中的ERK和JNK。ZHANG等^[47]研究发现, ERK和JNK可以激活转录因子AP-1, 促进炎症基因的转录和炎症介质的合成。此外, MAPK信号通路还能促进IL-6的合成和释放, 进一步加剧炎症反应。另一方面, ZHANG等^[48]研究发现, p38 MAPK被激活后, 促进了Bcl-2家族成员Bim和Bad的磷酸化, 抑制了它们的抗凋亡作用, 从而导致了细胞凋亡的发生。

PI3K是PI3K/Akt信号通路的起始酶, 可以通过磷酸化产生次级信号分子PtdIns(3,4,5)P3, 从而激活Akt。Akt是PI3K/Akt信号通路的重要下游效应器, 可以通过mTORC1、Bad和NF- κ B等靶蛋白调控多个细胞生理过程^[49]。GONG等^[50]研究表明, PI3K/Akt信号通路的激活可以抑制炎症细胞的活化和炎症因子的产生, 从而减轻炎症反应在IVDD中的损伤作用。此外, PI3K/Akt信号通路还可以参与调控血管内皮细胞的功能。KUAI等^[51]研究表明, PI3K/Akt信号通路的激活可以促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 从而维持椎间盘的正常血液供应和维持微环境的稳态。

4 结语

近年来的研究表明, 炎症在IVDD中起着重要作用。首先, IVDD常伴随炎症反应的发生, 炎症细胞和炎症相关因子的产生, 导致了细胞外基质的降解、氧化应激的增加, 以及相关细胞的凋亡, 这些炎症反应直接促进了椎间盘的退变。因此, 控制炎症反应可以成为治疗IVDD的潜在方向。其次, 针对炎症反应在IVDD中的作用, 已经有一些潜在的治疗策略被提出, 例如, 抑制炎症细胞的活化和炎症因子的生成, 逆转基质降解和细胞凋亡的过程等。最后, 多种非甾体抗炎药、生长因子等药物以及生物活性物质已被研究用于治疗椎间盘退变。如干细胞和基因治疗等方法也正在被研究应用于椎间盘退变。这些方法在动物实验和临床前研究中取得了一定的进展, 为未来开发更有效的治疗手段提供了基础。然而, 仍然存在一些问题需要解决。首先, 目前的研究

仍然主要集中在体外和动物模型上, 临床应用效果尚需进一步验证。其次, 炎症反应调控的机制复杂多样, 尚缺乏深入的了解。因此, 探索更准确、有效的治疗方法仍然是一个重要的研究方向。相信通过进一步深入的研究, IVDD与炎症之间的精细调控机制能够被揭示。随着生物技术的不断发展, 新的治疗方法和新药的研发将会取得突破性的进展。

作者贡献

罗林钊负责撰写初稿; 刘晏东负责设计写作框架; 张彦军负责提供基金支持; 李家明负责回复专家问题; 檀盛负责修改和审核文章。

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] SHNAYDER N A, ASHHOTOV A V, TREFILOVA V V, et al. High-tech methods of cytokine imbalance correction in intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13333.
- [3] FRANCISCO V, PINO J, GONZÁLEZ-GAY M Á, et al. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(1): 47-60.
- [4] 李晓新, 张凤翔, 杨金花. 集成MRI技术用于腰椎间盘退变的诊断价值研究[J]. *影像技术*(LI X X, ZHANG F X, YANG J H. Integrated MRI technology for lumbar disc degeneration research on diagnostic value [J]. *Imaging Technology*), 2023, 35(4): 10-6.
- [5] ZHANG G, MA L, BAI L, et al. Inflammatory microenvironment-targeted nanotherapies [J]. *J Control Release*, 2021, 334: 114-26.
- [6] PENG X, ZHOU X, YIN Y, et al. Inflammatory microenvironment accelerates bone marrow mesenchymal stem cell aging [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 870324.
- [7] KANDIYIL S P, ILLAM S P, RAGHAVEME A C. Normolipidic diet containing deep-fried saturated and unsaturated fatty acids rich edible oils promotes metabolic dysregulation and inflammatory microenvironment in Wistar rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 6: 114029.
- [8] QIN Y, MACE E M, BARTON J P. An inference model gives insights into innate immune adaptation and repertoire diversity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(38): e2305859120.
- [9] WIDOWATI W, WARGASETIA T L, RAHARDJA F, et al. hWJMSCs inhibit inflammation and apoptosis in an ARDS cell model [J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2023, 18(6): 1519-26.
- [10] AOUN M, COELHO A, KRÁMER A, et al. Antigen-presenting autoreactive B cells activate regulatory T cells and suppress autoimmune arthritis in mice [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(11): e20230101.
- [11] MWEBAZA I, SHAW R, LI Q, et al. Impact of mycobacterium tuberculosis glycolipids on the CD4⁺ T cell-macrophage immunological synapse [J]. *J Immunol*, 2023, 11: ji2300107.
- [12] POUDINEH M, MANSOORI A, SADOOGHI RAD E, et al. Platelet distribution widths and white blood cell are associated with cardiovascular diseases: data mining approaches [J]. *Acta Cardiol*, 2023, 11: 1-12.
- [13] LIU C, CHU D, KALANTAR-ZADEH K, et al. Cytokines: from clinical significance to quantification [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(15): e2004433.
- [14] MANGAN M S J, OILAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [15] MENG Q, XIE E, SUN H, et al. High-Strength smart microneedles with “offensive and defensive” effects for intervertebral disc repair [J]. *Adv Mater*, 2023, 8: e2305468.
- [16] ATTIQ A, AFZAL S. Trinity of inflammation, innate immune cells and cross-talk of signalling pathways in tumour microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1255727.
- [17] PENG Y, CHEN X, RAO Z, et al. Multifunctional annulus fibrosis matrix prevents disc-related pain via inhibiting neuroinflammation and sensitization [J]. *Acta Biomater*, 2023, 170: 288-302.
- [18] JIANG Y, WANG J, SUN D, et al. A hydrogel reservoir as a self-contained nucleus pulposus cell delivery vehicle for immunoregulation and repair of degenerated intervertebral disc [J]. *Acta Biomater*, 2023, 170: 303-17.
- [19] LI W, ZHOU P, YAN B, et al. Disc regeneration by injectable fucoidan-methacrylated dextran hydrogels through mechanical transduction and macrophage immunomodulation [J]. *J Tissue Eng*, 2023, 14: 20417314231180050.
- [20] BAO J, GAO W, ZHANG W, et al. Fibrin glue delivery system containing rhein ameliorates intervertebral disc degeneration by anti-inflammatory efficacy [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 485.
- [21] ZHANG Y, ZHANG J, SUN Z, et al. MAPK8 and CAPN1 as potential biomarkers of intervertebral disc degeneration overlapping immune infiltration, autophagy, and ceRNA [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188774.
- [22] GUO W, MU K, LI W S, et al. Identification of mitochondria-related key gene and association with immune cells infiltration in intervertebral disc degeneration [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1135767.
- [23] LAN T, HU Z, GUO W, et al. Development of a novel inflammatory-associated gene signature and immune infiltration patterns in intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2481071.
- [24] CHAPMAN N M, BOOTHBY M R, CHI H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 55-70.
- [25] YANG Z, YUAN Z Z, MA X L. Identification of a potential novel biomarker in intervertebral disk degeneration by bioinformatics analysis and experimental validation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1136727.
- [26] LI Z, YE D, DAI L, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the difference in human normal and degenerative nucleus pulposus tissue profiles and cellular interactions [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 910626.
- [27] SADOWSKA A, KAMEDA T, KRUPTOVA O, et al. Osmosensing, osmosignalling and inflammation: how intervertebral disc cells respond to altered osmolarity [J]. *Eur Cell Mater*, 2018, 36: 231-50.
- [28] XU C, ZHANG M, LI K, et al. CD24^{hi}CD38^{hi} B regulatory cells

- from patients with end plate inflammation presented reduced functional potency [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 295-301.
- [29] MARIMUTHU C, PUSHPA RANI V. Elucidating the role of cell-mediated inflammatory cytokines on allogeneic mouse-derived nucleus pulposus mesenchymal stem cells [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(4): e13681.
- [30] OHBA T, HARO H. TWEAK and TSLP in disc degeneration and spontaneous hernia resorption [J]. *JOR Spine*, 2020, 3(1): e1068.
- [31] TANG T, HE Z, ZHU Z, et al. Identification of novel gene signatures and immune cell infiltration in intervertebral disc degeneration using bioinformatics analysis [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1169718.
- [32] GEISS A, SOBOTTKE R, DELANK K S, et al. Plasmacytoid dendritic cells and memory T cells infiltrate true sequestrations stronger than subligamentous sequestrations: evidence from flow cytometric analysis of disc infiltrates [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(5): 1417-27.
- [33] LI X C, LUO S J, FAN W, et al. Macrophage polarization regulates intervertebral disc degeneration by modulating cell proliferation, inflammation mediator secretion, and extracellular matrix metabolism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 922173.
- [34] KOROTH J, BUKO E O, ABBOTT R, et al. Macrophages and intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1367.
- [35] LING Z, LIU Y, WANG Z, et al. Single-cell RNA-Seq analysis reveals macrophage involved in the progression of human intervertebral disc degeneration [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 833420.
- [36] SUN Z, ZHAO H, LIU B, et al. AF cell derived exosomes regulate endothelial cell migration and inflammation: implications for vascularization in intervertebral disc degeneration [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118778.
- [37] HWANG M H, SON H G, KIM J, et al. In vitro model of distinct catabolic and inflammatory response patterns of endothelial cells to intervertebral disc cell degeneration [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20596.
- [38] 冷佳俐, 汪振宇, 刘芳. miR-335-3p靶向调控CCL5在TNF- α 诱导椎间盘退变中相关机制[J]. *中国老年学杂志*(LENG J L, WANG Z Y, LIU F. MiR-335-3p targets the regulation of CCL5 in TNF- α induction related mechanisms in intervertebral disc degeneration [J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2023, 43(12): 2956-61.
- [39] YE F, XU Y, LIN F, et al. TNF- α suppresses SHOX2 expression via NF- κ B signaling pathway and promotes intervertebral disc degeneration and related pain in a rat model [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(8): 1745-54.
- [40] 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.
- [41] KIM H, HONG J Y, LEE J, et al. IL-1 β promotes disc degeneration and inflammation through direct injection of intervertebral disc in a rat lumbar disc herniation model [J]. *Spine J*, 2021, 21(6): 1031-41.
- [42] WU J, CHEN Y, LIAO Z, et al. Self-amplifying loop of NF- κ B and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells and intervertebral disc degeneration [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(10): 3241-56.
- [43] ZHAO F, GUO Z, HOU F, et al. Magnoflorine alleviates "M1" polarized macrophage-induced intervertebral disc degeneration through repressing the HMGB1/Myd88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 701087.
- [44] CHEN F, JIANG G, LIU H, et al. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop [J]. *Bone Res*, 2020, 8: 10.
- [45] WU J, CHEN Y, LIAO Z, et al. Self-amplifying loop of NF- κ B and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells and intervertebral disc degeneration [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(10): 3241-56.
- [46] SUN K, ZHU J, YAN C, et al. CGRP regulates nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation via the MAPK/NF- κ B signaling pathways during intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2958584.
- [47] ZHANG H J, LIAO H Y, BAI D Y, et al. MAPK/ERK signaling pathway: a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112170.
- [48] ZHANG S, LIANG W, ABULIZI Y, et al. Quercetin alleviates intervertebral disc degeneration by modulating p38 MAPK-mediated autophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6631562.
- [49] LIAO Z, SU D, LIU H, et al. Dihydroartemisinin attenuated intervertebral disc degeneration via inhibiting PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8672969.
- [50] GONG Y, QIU J, JIANG T, et al. Maltol ameliorates intervertebral disc degeneration through inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B pathway and regulating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(1): 369-84.
- [51] KUAI J, ZHANG N. Upregulation of SIRT1 by evodiamine activates PI3K/AKT pathway and blocks intervertebral disc degeneration [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(2): 265.