

通路驱动的神经–免疫–程序性细胞死亡交互网络 在椎间盘退变中的作用

张彦军^{1*} 郭洁² 雷令²

(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 椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是慢性腰痛的重要病理基础, 其发生发展涉及机械损伤、炎症反应、免疫失衡及多种程序性细胞死亡过程。近年来研究表明, TLR4/NF- κ B炎症信号网络可促进NLRP3炎性小体活化、氧化应激及铁死亡, 并与凋亡、坏死性凋亡和焦亡共同参与泛凋亡(PANoptosis)调控。细胞死亡产生的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)及炎症因子进一步诱导免疫激活、神经敏化和异常神经血管生成, 形成促进IVDD进展的恶性循环。针对上述机制, TLR4/NF- κ B、NLRP3、GPX4及神经炎症相关通路成为潜在治疗靶点。结合外泌体、水凝胶递送系统及多组学技术的发展, 未来IVDD治疗有望从单一靶点调控转向多维网络干预, 为疾病修饰治疗提供新的方向。

关键词 椎间盘退变; 神经–免疫互作; 程序性细胞死亡; NF- κ B; NLRP3炎性小体; 铁死亡; 泛凋亡

The Role of Pathway-Driven Neuro-Immune-Programmed Cell Death Interactive Network in Intervertebral Disc Degeneration

ZHANG Yanjun^{1*}, GUO Jie², LEI Ling²

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

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

Abstract IVDD (intervertebral disc degeneration) is a critical pathological basis of chronic low back pain. Its onset and progression involve mechanical damage, inflammatory responses, immune imbalance, and multiple programmed cell death processes. Recent studies have shown that the TLR4/NF- κ B inflammatory signaling network can promote NLRP3 inflammasome activation, oxidative stress, and ferroptosis, and jointly participate in the regulation of PANoptosis together with apoptosis, necroptosis, and pyroptosis. DAMPs (damage-associated molecular patterns) and inflammatory cytokines generated by cell death further induce immune activation, neural sensitization, and aberrant neurovascular ingrowth, forming a vicious cycle that facilitates IVDD progression. In light of these mechanisms, TLR4/NF- κ B, NLRP3, GPX4, and neuroinflammation-related pathways have emerged as potential therapeutic targets. With the development of exosome- and hydrogel-based delivery systems as well as multi-omics technologies, future IVDD therapy is expected to shift from single-target regulation to multidimen-

收稿日期: 2026-04-24 接受日期: 2026-07-10

国家自然科学基金(批准号: 82360947)、国家重大疑难疾病中西医临床协作项目–马尾神经综合征(批准号: ZDYN-2024-A-14)和甘肃省卫生行业项目(批准号: GSWSZD2024-04)资助的课题

*通信作者。Tel: 13893295828, E-mail: 2959183478@qq.com

Received: April 24, 2026 Accepted: July 10, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82360947), the National Major Difficult and Complicated Diseases Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Collaboration Project-Cauda Equina Syndrome (Grant No.ZDYN-2024-A-14), and the Gansu Provincial Health Industry Project (Grant No.GSWSZD2024-04)

*Corresponding author. Tel: +86-13893295828, E-mail: 2959183478@qq.com

sional network intervention, offering new directions for disease-modifying treatment.

Keywords intervertebral disc degeneration; neuro-immune interaction; programmed cell death; NF- κ B; NLRP3 inflammasome; ferroptosis; PANoptosis

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是慢性腰痛的重要病理基础之一^[1]。随着人口老龄化及生活方式改变, IVDD相关疾病负担持续增加,但目前临床治疗仍以缓解疼痛和改善功能为主,缺乏有效的疾病修饰策略。传统观点认为机械应力、衰老及遗传因素是IVDD发生的重要诱因,而现在有较多证据说明炎症、免疫调节失常及神经机制在其发病中具有核心意义。正常椎间盘具有相对封闭的免疫豁免特征,血管和神经分布有限,髓核等组织成分与外周免疫系统处于相对隔离状态^[1]。退变过程中,纤维环裂隙、软骨终板结构异常及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解可导致原有屏障逐渐破坏,使原本受限的髓核抗原及基质降解产物暴露于外周免疫环境。这一“免疫豁免破坏-屏障失效-内源性抗原暴露”过程可视为神经-免疫-程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)交互网络启动的门户事件。暴露的内源性抗原及损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)可被巨噬细胞、树突状细胞等识别,继而诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及IL-6等炎症介质释放,并通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等先天免疫信号进一步放大炎症反应。持续的炎症刺激又可促进神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达,推动感觉神经异常长入,同时诱导椎间盘细胞进入不同类型的PCD状态。PCD是连接炎症、免疫激活与组织损伤的重要环节。除凋亡以外,焦亡(pyroptosis)、铁死亡(ferroptosis)以及坏死性凋亡(necroptosis)这类炎症性死亡形式正被逐步关注^[2]。其中, NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体所介导的焦亡会促使IL-1 β 、IL-18和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)释放,使炎症反应增强;铁死亡通过铁聚集、脂质氧化及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的异常促成氧化损伤^[3-4]。近年

来提出的泛凋亡(PANoptosis)进一步提示,不同PCD方式之间可能存在协同调控关系,但其在IVDD中的作用仍需进一步验证^[5]。目前有关IVDD的讨论主要集中于单个通路或细胞现象,神经、免疫及PCD三者交互的完整机制仍未被系统分析。已有资料表明,TLR4/NF- κ B信号轴可能是炎症启动核心,既影响机械性刺激与DAMPs激活,又影响NLRP3炎性小体激活、细胞死亡及炎症产物分泌;同时,细胞死亡所导致的DAMPs有促进炎症及神经敏化的回路效应,形成持续性反馈^[6]。通路驱动的神-免疫-PCD交互网络在IVDD研究中具有重要意义。本文系统分析NF- κ B、NLRP3信号通路以及铁死亡及PANoptosis等关键节点在IVDD炎症调控、ECM降解及疼痛形成中的作用,为探索其精准干预策略提供理论依据。

1 PCD作为神经-免疫网络的损伤放大模块

PCD是维持组织稳态的重要生物学过程。然而,在持续机械刺激、炎症微环境及氧化应激作用下,椎间盘细胞内死亡信号异常激活,可导致髓核细胞数量减少、ECM合成能力下降,并进一步促进退变进展。与传统观点认为的不同死亡方式彼此独立的观点不同,近年来研究发现,IVDD中的多种PCD形式存在共同调控因素和信号交叉。炎症启动信号、氧化应激以及DAMPs可作为连接不同死亡方式的重要介质。其中,TLR4/NF- κ B信号轴位于炎症反应上游,可调节炎症因子释放、NLRP3炎性小体激活以及氧化应激水平,并进一步影响焦亡、铁死亡及其他炎症性死亡方式^[7-8]。因此,PCD并非IVDD进程中的终末事件,而是连接组织损伤、免疫激活以及神经异常反应的重要放大环节。

1.1 TLR4/NF- κ B信号轴介导炎症启动及死亡程序激活

在椎间盘退变过程中,异常机械负荷、细胞衰老及组织损伤均可诱导DAMPs释放,包括HMGB1、ATP、线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)及ECM降解片段等。这些内源性危险信号可被模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别,

其中TLR4是介导炎症启动的重要感受器。TLR4激活后,通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖途径募集下游适配蛋白,进一步激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)复合物,促进NF- κ B p65亚基进入细胞核,诱导TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子表达^[9]。此外,NF- κ B不仅参与炎症介质产生,同时调控PCD相关基因表达。例如,NF- κ B可促进NLRP3和pro-IL-1 β 转录,为炎性小体激活提供基础;同时通过调节氧化应激水平影响铁死亡发生。因此,TLR4/NF- κ B信号轴构成了耦联组织损伤感知与细胞命运决定的关键炎症决策枢纽。

1.2 NLRP3炎性小体与细胞焦亡

细胞焦亡是一种典型的炎症性PCD方式,其主要特征是炎性小体激活、caspase-1活化以及消皮素D(gasdermin D, GSDMD)介导的细胞膜破裂^[10]。近年来研究发现,焦亡不仅参与免疫细胞功能调节,也与椎间盘细胞损伤密切相关。在IVDD环境中,机械应激、炎症因子刺激以及氧化损伤均可促进NLRP3炎性小体活化。其激活通常需要两个过程:首先,TLR4/NF- κ B通路促进NLRP3和pro-IL-1 β 等相关分子表达;随后,ROS积累、线粒体损伤以及细胞内离子稳态改变促进炎性小体组装,使caspase-1被激活。活化后的caspase-1通过裂解GSDMD形成膜孔结构,并引起细胞内容物释放,同时促进IL-1 β 和IL-18成熟释放。由于这些炎症因子具有较强的旁分泌作用,邻近髓核细胞和免疫细胞可受到进一步刺激,从而形成持续性炎症环境。此外,焦亡产生的大量DAMPs还可能促进感觉神经末梢异常活化,促进神经生长因子及神经肽释放,使炎症反应与疼痛敏化相互促进。因此,NLRP3/GSDMD轴可能是连接细胞死亡、免疫激活以及疼痛形成的重要环节。

1.3 铁死亡介导氧化应激与椎间盘内功能衰退

铁死亡是一种近年来受到广泛关注的铁依赖性细胞死亡方式,其发生主要与铁离子代谢异常、脂质过氧化增加以及抗氧化能力下降有关。与凋亡不同,铁死亡并不主要依赖caspase家族,而是以GPX4功能降低和脂质过氧化物积累为主要特征^[11]。椎间盘组织长期处于低氧和低营养环境,使其对氧化应激更加敏感。当退变进一步加重时,ROS释放量持续增加,线粒体功能受损,抗氧化系统逐渐失衡,导致GPX4/溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)介导的脂质过氧化清

除能力下降,最终诱导铁死亡发生。近年来研究显示,铁死亡并非独立于炎症之外^[12]。铁死亡过程中产生的氧化脂质和细胞碎片能够作为危险信号激活免疫反应,并进一步促进NF- κ B相关炎症通路的激活。因此,铁死亡可能通过“氧化损伤-炎症激活-细胞死亡”的循环模式参与IVDD持续进展。

1.4 PANoptosis介导多种PCD协同作用

近年来,随着PCD研究的发展,研究者提出了PANoptosis这一新的死亡模式。与单一类型细胞死亡不同,PANoptosis能够同时整合焦亡、凋亡以及坏死性凋亡等多种死亡程序,其核心特点是形成具有调控功能的PANoptosome复合体。目前认为,PANoptosome主要包括受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)、半胱天冬酶8(cysteinyI-aspartate specific proteinase 8, CASP8)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)以及NLRP3等关键蛋白,这些分子可在炎症刺激条件下共同参与细胞死亡调控^[13]。该模式提示,不同死亡方式之间可能并非简单并列关系,而是在共同刺激因素作用下形成协调性的死亡网络。在IVDD研究中,已有证据提示炎症刺激、TLR4激活以及氧化应激可能诱导类似PANoptosis的死亡表型。例如,持续炎症环境能够同时促进NLRP3激活、caspase家族活化以及RIPK相关信号增强,从而形成多途径共同参与的细胞损伤过程。然而,需要指出的是,目前PANoptosis在IVDD领域仍属于探索阶段。现有研究结果主要来源于细胞实验和动物模型,人退变椎间盘组织中是否存在明确的PANoptosome复合体激活,以及其与疾病严重程度之间的关系,仍缺乏充分证据。因此,未来需要结合单细胞测序、空间转录组及临床样本进一步验证其真实作用。

1.5 PCD之间的相互调控及网络形成

综合目前研究,IVDD中的PCD并非单一路径独立运行,而是在共同炎症环境下形成的动态调控网络(表1)。炎症刺激可诱导多种死亡方式同步激活,而死亡过程中产生的DAMPs又进一步促进炎症反应,使局部微环境持续恶化。其中,TLR4/NF- κ B主要负责损伤信号识别和炎症启动;NLRP3炎性小体参与炎症性死亡信号放大;GPX4/SLC7A11维持氧化还原平衡并调节铁死亡;而PANoptosis则可能作

表1 不同类型程序性细胞死亡的特征及其在椎间盘退变中的作用

Table 1 Characteristics of different types of programmed cell death and their roles in intervertebral disc degeneration

死亡类型 Death type	主要特征 Main features	关键分子 Key molecules	炎症作用 Inflammatory role	与IVDD的关系 Relationship with IVDD
Apoptosis	Programmed cell reduction	Caspase-3, Bcl-2 ^[14]	Relatively weak inflammation	Leads to a decrease in nucleus pulposus cell number
Pyroptosis	Inflammatory lytic cell death	NLRP3, Caspase-1, GSDMD ^[15]	Marked release of IL-1 β and IL-18	Promotes inflammatory amplification and nerve sensitization
Ferroptosis	Iron-dependent lipid peroxidation	GPX4, SLC7A11, Fe ²⁺ ^[16]	ROS promotes inflammation	Aggravates oxidative damage and cellular functional decline
Necroptosis	Inflammatory necrosis	RIPK1, RIPK3, MLKL ^[17]	Release of DAMPs	Promotes immune activation
PANoptosis	Integration of multiple death modes	RIPK1, RIPK3, Caspase-8, ASC, NLRP3 ^[18]	Comprehensive inflammatory amplification	May be involved in persistent inflammation in IVDD

MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白。

MLKL: mixed lineage kinase domain-like protein.

为多种死亡程序整合的平台。这种相互影响的调控模式说明,PCD并非IVDD发生发展的终点,而是连接炎症、免疫异常和神经功能改变的重要中间环节。进一步明确不同死亡模式之间的转换关系,将有助于寻找更加精准的疾病干预策略。

2 神经-免疫-PCD交互网络驱动椎间盘退变进展

近年来,越来越多证据表明,神经系统、免疫系统及PCD之间存在复杂的双向调控关系,共同构成驱动疾病进展的交互网络。在退变早期,机械负荷增加、终板功能下降以及局部营养供应障碍可诱导髓核细胞产生应激反应,并释放多种损伤相关信号。随后,免疫细胞募集、炎症因子释放以及PCD被逐渐激活。随着疾病进一步发展,死亡细胞释放的DAMPs又反过来促进免疫反应,并诱导神经末梢异常生长,最终形成持续性的炎症-免疫-神经反馈环路。因此,IVDD中的神经、免疫和细胞死亡并非相互独立的病理事件,而是通过共同信号节点相互联系,共同推动疾病进展。

2.1 免疫豁免破坏: 神经-免疫-PCD交互网络的门户事件

椎间盘在正常状态下具有较强的免疫屏障特征,其内部细胞与外周免疫系统之间保持相对隔离。然而,随着年龄增长、机械损伤加剧以及ECM降解量增加,原本受到限制的抗原成分逐渐暴露,使

局部免疫稳态发生改变。因此,免疫屏障失效及内源性抗原暴露可视为神经-免疫-PCD交互网络的门户事件。在退变过程中,髓核细胞和纤维环细胞释放的HMGB1、ATP、mtDNA及降解的基质片段等DAMPs分子能够激活巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞,并促进促炎因子释放。其中,TLR4/NF- κ B信号可将组织损伤信号进一步转化为持续性炎症反应;持续炎症环境又可改变巨噬细胞功能状态,并促进髓核细胞凋亡、焦亡及铁死亡等PCD过程。巨噬细胞极化后的M1型巨噬细胞产生大量IL-1 β 、TNF- α 和IL-6,可进一步促进髓核细胞凋亡、焦亡及铁死亡;而M2型巨噬细胞则具有一定的组织修复和炎症缓解作用^[19]。在此基础上,炎症介质及细胞死亡释放的DAMPs进一步促进神经敏化和异常神经生长,使免疫激活、细胞死亡与神经异常逐渐形成相互促进的反馈环路。

2.2 PCD促进炎症持续并形成正反馈环路

在IVDD过程中,PCD并不是单纯使细胞数量减少,而是通过释放炎症介质参与疾病扩展的。例如,在焦亡发生后,GSDMD介导细胞膜破裂,使IL-1 β 、IL-18等炎症因子大量释放;在铁死亡过程中产生的氧化脂质能够激活免疫细胞,并促进ROS进一步积累;坏死性凋亡和PANoptosis则可能通过释放细胞内成分增强局部炎症反应^[20]。这些死亡相关信号能够对周围细胞施加持续性刺激,使其维持在一种炎症致敏(inflammatory priming)的高反应性状态,从而

显著增强其对次级损伤信号的敏感性。同时,炎症环境又进一步促进氧化应激增加和线粒体功能障碍,诱导更多细胞进入死亡程序。PCD与炎症反应通过“细胞死亡释放DAMPs-免疫激活-炎症放大-氧化应激加剧-新一轮细胞死亡”的循环模式,构成驱动IVDD持续进展的核心正反馈病理轴。这一循环可能是导致IVDD持续进展和难以逆转的重要原因。

2.3 HIF-1 α /ROS可能是神经-免疫-PCD交互网络的重要调控枢纽

椎间盘长期处于低氧环境,其特殊结构决定了组织细胞需要依赖低氧适应机制维持正常功能。然而,在退变状态下,终板功能下降和营养交换障碍进一步加重低氧应激,使低氧相关信号持续激活。低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)作为低氧反应的重要转录因子,近年来被认为可能参与IVDD多种病理过程调控。一方面,HIF-1 α 能够调节葡萄糖代谢和细胞能量供应,使细胞适应低氧环境;另一方面,持续升高的HIF-1 α 也可能促进炎症因子表达,并影响细胞死亡相关信号^[21]。已有研究提示,HIF-1 α 与NF- κ B之间存在相互调节关系。炎症刺激能够增强HIF-1 α 稳定性,而HIF-1 α 又可能促进炎症相关基因表达,从而形成低氧与炎症相互促进的状态^[22]。此外,HIF-1 α 还可能参与调节NGF、VEGF等神经营养因子表达,为神经纤维向退变椎间盘内生长提供条件。除HIF-1 α 外,ROS也是连接多个病理过程的重要分子。长期氧化应激不仅直接损伤线粒体和细胞膜结构,同时能够激活NF- κ B、NLRP3等炎症信号,并促进铁死亡发生。因此,HIF-1 α /ROS可能共同构成连接低氧刺激、炎症反应、细胞死亡以及神经异常的重要调节模块。但是,目前关于HIF-1 α 或ROS作为神经-免疫-PCD交互网络共同调控节点的研究仍主要来自相关机制研究,其在IVDD中的具体时序变化和因果关系仍需进一步验证。

2.4 神经异常激活促进疼痛形成并反向调节免疫微环境

椎间盘退变相关疼痛并不能完全由组织结构破坏解释,神经异常生长和炎症敏化在其中发挥重要作用。正常椎间盘内部缺乏丰富神经分布,而在退变过程中,炎症刺激可诱导NGF、BDNF以及VEGF等神经营养因子表达量增加,促进感觉神经纤维向原本无神经区域侵入。新生神经纤维不仅能够传递疼痛信号,还可释放P物质(substance P, SP)、

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经肽^[23]。这些分子能够进一步影响巨噬细胞和其他免疫细胞功能,促进炎症因子释放。神经系统并非单纯被动响应炎症,而是通过释放SP、CGRP等神经肽反向激活免疫细胞并放大炎症信号,由此构成“炎症驱动神经重塑-神经肽反馈促炎”的双向恶性正反馈环路。

2.5 神经-免疫-PCD交互网络与疼痛异质性的临床解释

在临床实践中科研人员经常观察到,患者影像学退变程度与疼痛表现并不完全一致。部分患者MRI显示出明显的椎间盘退变,但疼痛症状较轻;而部分患者结构改变有限,却表现出明显腰痛甚至神经敏感症状。这一现象提示,IVDD相关疼痛并非单纯取决于组织结构损伤程度,而与局部炎症状态、免疫反应水平以及神经敏化程度密切相关。例如,部分患者虽然椎间盘高度下降不明显,但局部炎症因子水平较高,可诱导NGF和CGRP表达量增加,使感觉神经末梢处于高度敏感状态,从而产生明显疼痛。相反,部分结构退变明显患者,如果局部炎症水平较低、神经长入程度有限,其疼痛表现可能并不突出。因此,神经-免疫-PCD交互网络可能为解释IVDD临床异质性提供新的理论框架。未来临床评价不应仅依赖影像学指标,还需要结合炎症标志物、疼痛敏化指标以及患者个体免疫状态进行综合判断。

总体而言,神经-免疫-PCD交互网络体现了IVDD由单一组织损伤向系统性病理调控转变的认识。机械刺激和组织损伤作为初始因素,诱导DAMPs释放并启动免疫反应;炎症环境进一步促进PCD,而死亡产生的信号又反过来增强免疫激活能力和神经敏化。在这一过程中,TLR4/NF- κ B、HIF-1 α 、ROS以及NLRP3等关键分子可能共同参与网络调控。虽然目前部分机制仍缺乏直接人体证据,但该网络模型为理解IVDD慢性进展及疼痛形成提供了新的研究方向。

3 靶向神经-免疫-PCD交互网络的疾病修饰治疗策略

3.1 靶向炎症启动信号: 阻断神经-免疫-PCD交互网络的上游激活

在椎间盘退变过程中,持续存在的炎症微环境是促进细胞死亡和神经敏化的重要驱动力。因此,

针对炎症启动环节进行干预,被认为是阻断疾病进展的重要策略。目前研究较多的靶点主要集中于TLR4/NF- κ B及NLRP3炎性小体通路。已有研究发现,TLR4抑制剂瑞沙托维(resatorvid, TAK-242)能够减少炎症因子表达量,并减轻炎症刺激条件下髓核细胞功能损伤。在动物模型中,抑制TLR4/NF- κ B通路可降低椎间盘组织炎症水平,并减缓ECM降解过程^[24]。除TLR4外,MCC950作为NLRP3特异性抑制剂,能够抑制caspase-1活化以及IL-1 β 释放,在多种炎症性疾病模型中表现出较好的抗炎作用。在IVDD研究中,靶向NLRP3可能通过抑制焦亡发生,减弱炎症放大效应。然而,炎症反应具有一定阶段性,早期适度炎症可能参与组织修复,因此长期、非特异性的炎症抑制是否会影响组织再生,仍需要进一步研究。

3.2 调节PCD: 维持髓核细胞存活与功能稳定

PCD是髓核细胞数量下降、细胞外基质代谢紊乱的重要诱因,对异常细胞死亡过程进行干预,有望成为阻滞椎间盘退变进展的重要策略。针对焦亡的干预多围绕NLRP3/caspase-1/GSDMD信号轴开展,通过阻碍炎性小体的组装与激活,能够下调IL-1 β 、IL-18等促炎介质释放,减轻炎症介导的细胞死亡。对于铁死亡而言,提升细胞抗氧化水平的核心是激活GPX4/SLC7A11通路;铁死亡抑制剂Fer-1(ferrostatin-1)能够减少脂质过氧化产物蓄积量,缓解氧化应激带来的细胞损伤^[25]。在IVDD相关研究中,增强GPX4表达能力或减弱铁死亡信号可能有助于维持髓核细胞功能。PANoptosis这一概念的出现,为理解各类PCD之间的协同调控关系提供了新思路,但围绕该通路的干预手段仍处在初步探索阶段,尚且缺少特异性的治疗手段。后续研究需要厘清各类细胞死亡模式在疾病不同时期的参与程度,防止单一抑制某一类死亡通路,反而引发其他死亡途径代偿性激活。

3.3 靶向神经异常反应: 改善炎症性疼痛微环境

椎间盘退变引发的疼痛,不单单是机械压迫造成,炎症介导的神经异位增生与痛觉敏化同样起到关键作用。如果只注重组织结构修复,忽略对神经反应的调控,往往很难实现疼痛的长效缓解。现有研究证实,NGF/TrkA信号通路能够促使感觉神经纤维侵入退变椎间盘组织,放大痛觉信号,抑制该通路也成为干预神经源性疼痛、减轻痛觉敏化的重要研

究方向。但NGF同时承担组织修复与神经保护的生理功能,长期阻断该通路会带来一定安全隐患,还需要进一步界定安全有效的治疗时间窗口。未来针对椎间盘退变疼痛的治疗,不应局限于简单止痛,更要着眼于调控神经-免疫之间的相互作用,通过减少局部炎症刺激、抑制神经异常增生、重塑局部微环境,实现长期减轻疼痛。

3.4 面向椎间盘特殊结构的精准递送系统

尽管目前已有大量针对炎症和细胞死亡通路的治疗研究,但从实验研究向临床应用转化仍面临明显挑战。其中,椎间盘血管供应缺乏、组织渗透能力有限以及局部药物滞留时间不足,是限制治疗效果的重要因素。传统全身给药方式由于难以达到椎间盘有效浓度,往往存在治疗效率低和系统副作用增加的问题。因此,发展具有靶向性和缓释能力的新型递送系统成为未来研究的重要方向。

3.4.1 工程化外泌体递送策略 外泌体是一类由细胞释放的纳米级膜性囊泡,具有良好的生物相容性和分子递送能力。近年来,外泌体因能够携带miRNA、蛋白质及脂质分子,在IVDD治疗领域受到广泛关注。相比传统药物,工程化外泌体能够通过表面修饰增强组织靶向能力,并递送特定功能分子。例如,负载抗炎miRNA或调节ECM代谢相关分子的外泌体,可能同时影响炎症反应、细胞死亡以及组织修复过程^[26]。然而,目前外泌体治疗仍面临来源不稳定、制备标准不统一以及体内分布难以控制等问题,需要进一步优化。

3.4.2 水凝胶及生物材料递送系统 水凝胶由于具有良好的三维网络结构和组织相容性,被认为是改善椎间盘局部治疗环境的重要材料。将药物、生长因子或细胞负载于水凝胶中,可实现局部缓慢释放,提高治疗因子在退变区域的停留时间。同时,部分水凝胶材料能够模拟天然ECM环境,为细胞存活和组织修复提供支持^[27]。未来研究需要进一步解决水凝胶力学性能与天然椎间盘匹配不足、长期降解安全性低下以及注射后空间稳定性不足等问题。

3.5 多靶点联合干预: 从单一通路治疗向网络调控转变

由于神经-免疫-PCD交互网络具有高度复杂性,单独干预某一信号通路可能难以完全阻断疾病进展。因此,通过抑制炎症启动、阻断异常细胞死亡、重塑免疫微环境、促进ECM再生及降低神经敏化的

多层次级联干预策略, 科研人员可系统性逆转IVDD的病理进程, 推动治疗从症状缓解向疾病修饰转型。例如, 将抗炎分子、抗氧化因子以及组织修复因子联合递送, 通过工程化材料实现局部精准释放, 可能成为未来IVDD疾病修饰治疗的重要方向。

总体而言, 针对神经-免疫-PCD交互网络的治疗策略正在由单一通路干预逐渐向多层次调控转变。当前研究已证实, TLR4/NF- κ B、NLRP3、GPX4以及NGF等关键节点具有潜在治疗价值, 但由于IVDD特殊的解剖结构和病理环境, 如何提高治疗因子在椎间盘内的有效递送仍是限制临床转化的重要问题。未来需要结合单细胞测序、空间组学、工程化外泌体以及智能生物材料技术, 进一步解析疾病动态变化规律, 并建立更加精准的个体化治疗策略。

4 总结与展望

IVDD不只是简单的组织结构退行性改变, 而是炎症活化、免疫稳态紊乱、神经调控异常以及PCD共同介导的复杂网络类疾病。现有大量研究证实, 椎间盘退变的演进过程中存在一套“炎症-细胞死亡-免疫激活-神经敏化”的级联效应。一方面, 机械负荷刺激、细胞衰老与组织损伤会促使DAMPs释放, 继而启动TLR4/NF- κ B信号通路, 上调各类促炎因子的表达, 同时介导NLRP3炎性小体活化以及铁死亡和其他类型的PCD。细胞死亡后释放的IL-1 β 、HMGB1等损伤相关分子, 会进一步放大免疫应答, 上调NGF、BDNF表达, 诱发神经异常浸润, 造成疼痛敏感性升高。在这套调控网络中, TLR4/NF- κ B是炎症发生的关键启动环节, 搭建起组织损伤与免疫应答之间的联系; NLRP3炎性小体介导炎症相关细胞死亡与IL-1 β 释放; 铁死亡依靠氧化应激加剧细胞损伤, 放大大局炎症反应; PANoptosis能够整合多种细胞死亡模式, 参与椎间盘退变的病理进程。另一方面, HIF-1 α 参与介导低氧微环境和炎症应答之间的信号串联, ROS则作为关键信号介质, 串联氧化应激、免疫激活与细胞死亡。神经异常增生伴随神经肽分泌, 又会反向调控局部免疫状态, 让局部炎症与痛觉敏化得以持续, 最终造成ECM大量降解、椎间盘解剖结构受损, 并诱发慢性疼痛。

不过, 目前针对神经-免疫-PCD交互网络的研究尚不完善, 不少病理机制还缺少直接的人体临床证据。譬如泛凋亡在人椎间盘组织内的具体功能尚

未明确; HIF-1 α 与ROS作为网络枢纽, 其确切调控模式仍有待验证。现阶段多数实验局限于单一细胞体系或者动物模型, 很难完整还原人体椎间盘退变真实的动态病理演变。后续研究可以借助单细胞测序、空间转录组以及多组学联合分析, 解析退变不同阶段的细胞间相互作用和核心调控通路。同时需要充分考虑椎间盘血供匮乏、营养供给有限、力学环境特殊等生理特点对治疗效果带来的影响, 开发靶向递送的新型治疗手段, 例如工程化外泌体、功能水凝胶以及刺激响应型生物材料。在治疗思路, 未来椎间盘退变的干预手段, 不会只着眼于抑制某一种炎症因子或者单条细胞死亡通路, 而是靶向调控神经-免疫-PCD交互网络的关键靶点, 同步实现炎症抑制、细胞保护以及组织修复再生。这一思路也有望推动椎间盘退变的治疗从单纯缓解症状, 转向真正的疾病修饰治疗, 为临床提供新的理论依据。

参考文献 (References)

- [1] Hammor B T, Lai C S, Xiong G X, et al. Intervertebral disc degeneration [J]. *Nature Reviews*, 2026, 12(1): 5.
- [2] Zhang W F, Li G C, Luo R J, et al. Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2022, 54(2): 129-142.
- [3] 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): 369-384.
- [4] Burt K G, Kim M K M, Viola D C, et al. HMGB1 mediates macrophage recruitment and regional intervertebral disc properties following injury [J]. *The FASEB Journal*, 2025, 39(12): e70711.
- [5] Li K L, Chen M J, Chen C, et al. IFT88/Kindlin-2 signaling prevents mechanical overloading-induced PANoptosis of nucleus pulposus cells by activating FOXP1 SUMOylation [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2026, 22(9): 4598-4617.
- [6] Peng Y Z, Chen X Z, Rao Z L, et al. Multifunctional annulus fibrosus matrix prevents disc-related pain via inhibiting neuroinflammation and sensitization [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 170: 288-302.
- [7] Fan C Y, Chu G L, Yu Z L, et al. The role of ferroptosis in intervertebral disc degeneration [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1219840.
- [8] Whittall M C, Poynter S J, Samms K, et al. TAK-242 treatment and its effect on mechanical properties and gene expression associated with IVD degeneration in SPARC-null mice [J]. *European Spine Journal*, 2022, 31(10): 2801-2811.
- [9] Ge J H, Chen L, Yang Y K, et al. Sparstolonin B prevents lumbar intervertebral disc degeneration through toll like receptor 4, NADPH oxidase activation and the protein kinase B signaling pathway [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1): 1347-1353.

- [10] Fu Y C, Zhu L L, Ma B X. Mechanism of lncRNA ZFAS1 mediating nucleus pulposus cell pyroptosis in intervertebral disc degeneration [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2025, 20(1): 198.
- [11] Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [12] Weng Z J, Zheng H D, Dong H Z, et al. Ferroptosis in spine-related diseases: mechanistic insights and potential therapeutic targets [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2026, 46(1): 35.
- [13] Nadella V, Kanneganti T. Inflammasomes and their role in PANoptosomes [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2024, 91: 102489.
- [14] Lin X L, Zheng Z Y, Zhang Q S, et al. Expression of miR-195 and its target gene Bcl-2 in human intervertebral disc degeneration and their effects on nucleus pulposus cell apoptosis [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2021, 16(1): 412.
- [15] He D S, Zhou M J, Bai Z B, et al. *Propionibacterium acnes* induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell pyroptosis via NLRP3-dependent pathway [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 526(3): 772-779.
- [16] Li Z P, Wang L W, Wu X J, et al. Crosstalk between ferroptosis and cuproptosis in intervertebral disc degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and future directions [J]. *JOR Spine*, 2025, 8(2): e70080.
- [17] Ran R, Zhang S B, Shi Y Q, et al. Spotlight on necroptosis: role in pathogenesis and therapeutic potential of intervertebral disc degeneration [J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 138: 112616.
- [18] Christgen S, Zheng M, Kesavardhana S, et al. Identification of the PANoptosome: a molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 237.
- [19] Hou Y, Zhao T Y, Guo Y F, et al. Macrophage reprogramming as a therapeutic avenue in intervertebral disc degeneration: insights into pharmacological targeting [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2025, 780: 152489.
- [20] Liu Z H, Li X H, Pan J, et al. Oxidized low-density lipoprotein induced ferroptosis in nucleus pulposus cell contributes to intervertebral disc degeneration via LOX-1/NF- κ B/NOX signal [J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 153: 114455.
- [21] Wang Z Q, Chen H G, Tan Q Y, et al. Inhibition of aberrant Hif1 α activation delays intervertebral disc degeneration in adult mice [J]. *Bone Research*, 2022, 10(1): 2.
- [22] Wang X F, Li H J, Xu K, et al. SIRT1 expression is refractory to hypoxia and inflammatory cytokines in nucleus pulposus cells: novel regulation by HIF-1 α and NF- κ B signaling [J]. *Cell Biology International*, 2016, 40(6): 716-726.
- [23] Binch A L A, Cole A A, Breakwell L M, et al. Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2014, 16(5): 416.
- [24] Kenawy H M, Marshall S L, Rogot J, et al. Blocking toll-like receptor 4 mitigates static loading induced pro-inflammatory expression in intervertebral disc motion segments [J]. *Journal of Biomechanics*, 2023, 150: 111491.
- [25] Zhang W L, Liu K Z, Li Z C, et al. Polyethylene microplastics transported to nucleus pulposus cells via macrophages-derived exosomes, and promote intervertebral disc degeneration through NAT10/SLC7A11 and ac4C modification [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2025, 306: 119324.
- [26] Wang J L, Ran B, Wei J. Engineered extracellular vesicles for intervertebral disc regeneration: mechanisms, strategies, and translational potential [J]. *Cureus*, 2025, 17(11): e97119.
- [27] Wang Z, Liu J C, He W, et al. Bioengineered inflammation-sensitive supramolecular β -cyclodextrin-complex embedded in collagen/hyaluronic acid injectable hydrogel for nucleus pulposus regeneration in an intervertebral disc degeneration rat model [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 330(Pt 1): 147585.