DOI: 10.11844/cjcb.2026.11.0014
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(11): 2670–2681 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.11.0014

巨噬细胞阶段依赖性免疫重塑驱动椎间盘退变进展的机制及精准治疗策略

郭洁[1#] 马斌祥[2#] 张彦军[2*]

([1]甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730050; [2]甘肃省中医院脊柱骨二科, 兰州 730000)

摘要 椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是慢性腰痛及功能障碍发生的重要病理基础, 其病理进程不仅表现为髓核细胞功能异常和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的持续性降解, 同时伴随着局部免疫微环境的紊乱。既往研究通常认为, M1型巨噬细胞具有明显的促炎作用, 可加剧组织损伤, 而M2型巨噬细胞则主要参与炎症缓解及组织修复过程。然而, 随着单细胞测序和空间转录组等技术的应用, 研究者逐渐认识到巨噬细胞并非局限于传统M1/M2二元分类模式, 而是在不同微环境信号刺激下呈现连续变化的功能状态。该文以“阶段依赖性动态调控”为核心, 对IVDD进程中巨噬细胞功能转变的相关机制进行系统总结。现有研究表明, 在退变早期, 短暂激活的M1型巨噬细胞有助于清除损伤成分; 随着疾病进一步发展, 低氧环境、乳酸蓄积及异常机械刺激共同诱导巨噬细胞维持炎症表型, 并通过TLR4/NF-κB信号通路及HIF-1α介导的代谢重编程促进ECM降解和神经敏化。在适宜的修复阶段, M2型巨噬细胞则可通过IL-10/TGF-β/STAT6信号轴调节炎症反应并促进基质修复。但需要注意的是, 晚期持续性的M2偏移可能诱导纤维化形成及异常血管神经生成。基于上述认识, 该文进一步构建“巨噬细胞极化−免疫代谢-ECM重塑−神经炎症”四维调控模型, 并探讨结合疾病阶段、生物标志物及精准递送技术的免疫干预策略, 为IVDD的精准治疗提供新的理论参考。

关键词 椎间盘退变; 巨噬细胞极化; 免疫微环境; 代谢重编程; 神经炎症; 精准治疗

Mechanisms of Stage-Dependent Immune Remodeling by Macrophages in Driving Intervertebral Disc Degeneration Progression and Precision Therapeutic Strategies

GUO Jie[1#], MA Binxiang[2#], ZHANG Yanjun[2*]

([1]*Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China*; [2]*Department of Spine Surgery, Ward 2, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*)

Abstract IVDD (intervertebral disc degeneration) is a major pathological basis underlying chronic low back pain and functional impairment. Its progression involves not only dysfunction of nucleus pulposus cells and

收稿日期: 2026-07-17 接受日期: 2026-09-04
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(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
#共同第一作者
*通信作者。Tel: 13893295828, E-mail: 2959183478@qq.com
Received: July 17, 2026 Accepted: September 4, 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 (Grant No.ZDYN-2024-A-14) and the Gansu Provincial Health Industry Project (Grant No.GSWSZD2024-04)
#These authors contributed equally to this work
*Corresponding author. Tel: +86-13893295828, E-mail: 2959183478@qq.com

continuous degradation of the ECM (extracellular matrix), but also disruption of the local immune microenvironment. Previous studies have generally considered M1 macrophages as pro-inflammatory cells that exacerbate tissue damage, whereas M2 macrophages are mainly involved in inflammation resolution and tissue repair. However, with the development of single-cell sequencing and spatial transcriptomics technologies, increasing evidence indicates that macrophages do not exist as fixed phenotypes within the traditional M1/M2 binary classification, but instead exhibit continuously changing functional states in response to diverse microenvironmental signals. This review focuses on stage-dependent dynamic regulation and systematically summarizes the mechanisms underlying macrophage functional transitions during IVDD progression. Current evidence suggests that, during the early stage of degeneration, transient activation of M1-like macrophages contributes to the clearance of damaged components. As degeneration advances, hypoxic conditions, lactate accumulation, and abnormal mechanical stress collectively promote the persistence of inflammatory macrophage phenotypes, thereby accelerating ECM degradation and neural sensitization through the TLR4/NF-κB signaling pathway and HIF-1α-mediated metabolic reprogramming. During appropriate repair phases, M2-like macrophages regulate inflammatory responses and facilitate matrix restoration through the IL-10/TGF-β/STAT6 signaling axis. However, excessive and sustained M2 polarization at late stages may contribute to fibrosis formation and aberrant angiogenesis and neurogenesis. Based on these findings, this review proposes a four-dimensional regulatory model integrating macrophage polarization, immunometabolism, ECM remodeling, and neuroinflammation, and further discusses precision immunotherapeutic strategies based on disease stage, biomarker-guided intervention, and targeted delivery technologies. These insights may provide new theoretical perspectives for the development of individualized therapeutic approaches for IVDD.

Keywords intervertebral disc degeneration; macrophage polarization; immune microenvironment; metabolic reprogramming; neuroinflammation; precision therapy

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是慢性腰痛和功能障碍的重要病理基础, 也是脊柱退行性疾病进展过程中的关键环节[1]。近年来, 随着人口老龄化进程加快以及生活方式的改变, IVDD相关疾病的发生率逐渐升高, 对患者生活质量和社会医疗资源造成了较大影响。目前, 临床针对IVDD的治疗方式主要包括药物治疗、康复理疗、微创介入以及手术干预等, 虽然能够在一定程度上改善疼痛和功能障碍, 但对于已经发生的椎间盘组织结构破坏及生物学功能下降仍缺乏有效的逆转手段。因此, 进一步阐明IVDD发生发展的分子机制, 并寻找能够促进椎间盘组织修复和稳态恢复的干预策略, 已成为该领域的重要研究方向。过去, IVDD通常被认为是一种以机械负荷异常、髓核细胞功能衰退、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成减少及降解增强为主要表现的退行性疾病。然而, 近年来研究发现, IVDD的发生发展并非单纯由力学因素驱动, 而是涉及炎症反应、免疫调控以及细胞微环境改变等多种生物学过程。尤其是局部免疫微环境的变化, 在调节椎间盘炎症进展和组织修复过程中发挥着重要作用。巨噬细胞作为机体先天免疫系统的重要组成部分, 在损伤识别、炎症调控以及组织重塑过程中具有关键作用。由于其具有较强的功能可塑性, 巨噬细胞能够感知周围微环境变化, 并通过表型和功能状态调整参与不同阶段的组织反应。早期研究通常根据激活方式及功能特点, 将巨噬细胞分为经典激活型M1和替代激活型M2两类。其中, M1型巨噬细胞主要分泌肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等促炎因子, 参与炎症放大及组织损伤过程; 而M2型巨噬细胞则通过释放白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等抗炎及修复相关因子, 促进炎症缓解和组织修复[2]。不过, 随着单细胞测序、空间转录组等高通量技术的发展, 研究者逐渐认识到巨噬细胞的功能状态远比传统M1/M2分类模式复杂。实际上, 巨噬细胞并非固定存在于某一特定表型, 而是在不同炎症刺激、代谢状态及组织环境影响下形成连续变化的功能谱系。因此, 在IVDD研究中, 仅以M1或

M2表型简单划分巨噬细胞功能，可能无法全面反映其在疾病进程中的真实作用[3]。

在IVDD这一特殊病理环境中，巨噬细胞功能转换具有更加复杂的调控特点。与其他炎症性疾病不同，椎间盘长期处于低氧、低营养、高渗透压以及持续机械负荷环境，其特殊微环境能够深刻影响巨噬细胞代谢状态和免疫功能[4]。例如，低氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)介导的糖酵解增强可促进乳酸积累，并通过代谢重编程维持炎症型巨噬细胞状态；异常机械刺激可通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)等信号促进炎症激活；同时，炎症因子和趋化因子的持续释放又进一步促进巨噬细胞募集和表型改变[5-6]。因此，巨噬细胞极化并非IVDD发生过程中的伴随现象，而可能是驱动疾病进展的重要调控因素。然而，目前关于巨噬细胞在IVDD中的作用仍存在一定争议。一方面，部分研究认为抑制M1极化、促进M2转换能够减轻炎症并促进组织修复；另一方面，越来越多的研究发现，IVDD并非单纯由细胞损伤或炎症因子升高所驱动，而是由免疫细胞功能状态失衡、代谢重编程以及组织修复异常共同参与的复杂过程。巨噬细胞作为连接先天免疫反应与组织稳态的重要调控细胞，其功能并非固定于促炎或抗炎状态，而是在疾病进程和局部微环境影响下发生动态转换。因此，单纯依据M1/M2比例评价巨噬细胞作用，可能无法全面反映IVDD中的免疫调控规律。已有综述主要从巨噬细胞极化调控机制及其靶向治疗策略的角度进行归纳，或系统总结巨噬细胞参与IVDD的分子机制与研究进展[4]。本文不再以M1/M2比例作为主要叙事线索，而是将巨噬细胞功能状态置于IVDD疾病进程中，重点讨论“巨噬细胞极化−免疫代谢-ECM重塑−神经炎症”四个维度的相互耦联，并进一步将阶段划分与生物标志物、微环境响应型递送及联合治疗策略相联系，旨在为阶段性免疫干预提供更具可操作性的理论框架。

基于此，本文提出“巨噬细胞阶段依赖性动态调控模型”，认为IVDD过程中巨噬细胞经历损伤识别、炎症增强、免疫修复以及异常重塑等连续阶段，其功能变化受到炎症信号、代谢状态和组织微环境共同调节。围绕这一模型，本文进一步总结巨噬细胞调控IVDD进展的关键机制，并探讨基于免疫精准重塑的治疗策略。

1 巨噬细胞极化的新认识：从M1/M2二元分类模式到动态免疫谱

巨噬细胞是来源于单核−巨噬细胞系统的重要先天免疫细胞，在组织稳态维持、炎症反应及损伤修复过程中发挥关键作用。传统上可根据刺激条件及功能特征将其概括为经典激活型M1和替代激活型M2，其中，M1型巨噬细胞以引起炎症为主，并且巨噬细胞具有较强的抗微生物作用，可分泌促炎细胞因子TNF-α、IL-6等发挥抗微生物的作用；而M2型主要发挥抗炎、促组织修复作用，并分泌抗炎细胞因子如IL-10和TGF-β，但这一分类主要用于实验研究中的功能描述，并不能等同于体内稳定存在的两种细胞谱系[7]。在IVDD中，巨噬细胞来源具有一定异质性：一部分来自外周血C-C趋化因子受体2型(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)阳性(CCR2$^+$)单核细胞，在纤维环破裂、髓核抗原暴露及趋化因子升高后进入退变组织；另一部分可能来源于局部组织驻留巨噬细胞，并在疾病过程中发生状态重塑[8]。单细胞研究进一步显示，退变椎间盘中可同时检测到单核细胞、巨噬细胞及其他髓系细胞，提示“募集−分化−功能重塑”可能共同构成巨噬细胞动态变化的来源基础[10]。例如，单细胞转录组研究发现退变组织中分泌型磷蛋白1阳性(secreted phosphoprotein 1-positive, SPP1$^+$)巨噬细胞增加，部分研究还识别出具有炎症、调节及修复相关转录特征的不同巨噬细胞亚群[9]。因此，在IVDD研究中，更合理的理解是：巨噬细胞来源、局部募集以及微环境诱导的功能重编程共同决定其最终表型，而非简单由单一来源或M1/M2二元分类模式决定。

巨噬细胞功能转换高度依赖代谢模式改变。不同极化状态对应不同能量代谢特征，这种代谢重塑可能是决定IVDD免疫反应持续化的重要因素。在炎症刺激下，巨噬细胞可增强糖酵解及乳酸生成能力，并伴随线粒体氧化代谢和氧化还原稳态改变。一方面，在IVDD低氧和营养受限环境中，HIF-1α及相关糖酵解程序可能进一步影响巨噬细胞炎症功能[10]。另一方面，修复相关巨噬细胞通常具有较高的氧化磷酸化和脂肪酸氧化活性，通过AMP活化蛋白激酶−过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α(AMP-activated protein kinase-peroxisome pro-

liferator-activated receptor γ coactivator-1α, AMPK-PGC-1α)等代谢调节通路可参与其功能维持[11]。需要强调的是, 现有IVDD证据更多支持“代谢状态与巨噬细胞功能相互耦联”, 而不是认为某一代谢方式能够单独决定巨噬细胞表型。因此, 将免疫信号、代谢重编程与局部组织环境结合起来分析, 更有助于解释巨噬细胞在疾病不同阶段的状态转换。

2 椎间盘特殊免疫微环境驱动巨噬细胞动态极化

退变椎间盘髓核组织处于“免疫豁免”, 在纤维环破裂、细胞应激后髓核抗原暴露, 这会产生报警信号, 引起炎症微环境改变为慢性低度炎性微环境。纤维环破裂、髓核细胞应激及死亡可导致髓核抗原和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)暴露, 激活固有免疫反应并形成慢性低度炎症微环境。与骨关节炎、类风湿关节炎等具有丰富血管供应的炎症性疾病不同, IVDD发生于低氧、低营养、高渗透压以及持续机械刺激的特殊生态位中[12]。因此, 巨噬细胞在IVDD中的功能并非简单受到炎症因子驱动, 而是受到“结构破坏−代谢重塑−免疫激活−神经敏化”多因素共同调控。基于此, 椎间盘特殊微环境可能是决定巨噬细胞由炎症表型向修复表型转换的重要调控基础。

2.1 免疫豁免破坏促进巨噬细胞募集与炎症启动

在正常情况下, 髓核组织表达低水平免疫相关分子, 并通过缺血、低氧环境维持相对稳定的免疫耐受状态。然而, 在IVDD发生过程中, 纤维环(annulus fibrosus, AF)结构损伤、软骨终板(cartilaginous endplate, CEP)退变以及髓核细胞死亡导致大量细胞内成分被释放。

DAMPs包括高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)、ATP、游离DNA及降解ECM片段等, 可被巨噬细胞表面的模式识别受体识别[13]。其中, 椎间盘结构被破坏释放DAMPs, 通过激活TLR4及其下游髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF-κB信号通路, 驱动TNF-α、IL-1β和IL-6等炎性因子的释放, 进而增强巨噬细胞的炎症表型[14]; 而持续的DAMPs刺激可诱导单核细胞募集并促进巨噬细胞积累, 使局部炎症由短暂防御反应转变为持续性慢性炎症状态。值得注意的是, IVDD中的巨噬细胞来源可能并非单一。近年来研究认为, 除外周血$CCR2^+$单核细胞迁入外, 组织驻留巨噬细胞也可能参与退变过程。不同来源的巨噬细胞具有不同转录特征和功能潜能, 这可能解释了IVDD中巨噬细胞表型高度异质性的现象。因此, 免疫豁免破坏不仅是巨噬细胞进入椎间盘的启动因素, 也是决定其后续极化方向的重要基础。

2.2 低氧−乳酸代谢轴调控巨噬细胞炎症表型转换

低氧是椎间盘最典型的微环境特征之一。正常髓核组织长期处于低氧状态, 主要依靠糖酵解维持能量代谢。然而, 随着椎间盘退变进展, 血供障碍、细胞死亡以及代谢紊乱进一步加剧局部缺氧程度, 这使得低氧信号持续激活。HIF-1α是低氧应答的重要转录调控因子。在持续缺氧环境中, HIF-1α稳定表达, 进而上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)、己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的表达, 增强糖酵解代谢程度, 导致乳酸大量积累并形成酸性微环境。乳酸不仅是代谢终产物, 同时也是重要免疫调节信号分子。高乳酸环境可刺激HIF-1α持续活化, 增强NF-κB转录活性, 促进IL-1β、TNF-α表达, 使巨噬细胞维持M1主导状态, 即M1-dominant状态; 乳酸积累增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 诱导线粒体功能障碍, 并进一步增强炎症信号, 进而影响氧化还原稳态; 同时近年来发现, 乳酸可作为乳酸化修饰底物, 通过组蛋白赖氨酸乳酸化(histone lactylation)调节炎症相关基因表达[15]。例如组蛋白H3第18位赖氨酸残基乳酸化修饰(histone H3 lysine 18 lactylation, H3K18la)可影响*IL-6*、精氨酸酶-1(arginase-1, *Arg-1*)等基因转录, 使巨噬细胞功能发生动态变化[16]。因此, IVDD中的低氧−乳酸轴并非单纯代谢异常, 而是连接代谢重编程与免疫极化的重要桥梁。

2.3 异常机械应力通过TLR4及机械敏感通路促进炎症极化

椎间盘作为承担脊柱负荷的重要结构, 持续受到压缩、剪切和牵张作用。正常机械刺激有助于维持组织稳态, 而异常机械应力则可诱导炎症反应。机械负荷增加可导致髓核细胞损伤、ECM降解、DAMPs释放及炎症趋化因子表达量增加。同时, 机械刺激能够通过integrin/FAK信号激活MAPK/NF-κB通路, 促进炎症因子释放导致巨噬细胞M1偏移[17]。此外, 机

械应力还可诱导趋化因子C-X3-C基序趋化因子配体1(C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1)、C-C趋化因子配体2(C-C chemokine ligand 2, CCL2)表达量增加, 促进$CCR2^+$单核细胞向退变椎间盘迁移。因此, 机械环境不仅参与IVDD结构退变, 而且同时通过免疫调控影响巨噬细胞空间分布和功能状态。

2.4 巨噬细胞与其他免疫细胞互作共同塑造IVDD免疫网络

虽然巨噬细胞是IVDD免疫微环境的重要调控细胞, 但其功能受到T细胞、中性粒细胞及肥大细胞等多种免疫细胞的共同影响。不同细胞的作用并非在整个退变过程中保持一致, 而可能随组织损伤程度和微环境变化发生阶段性转移。在损伤启动期, 免疫应答以先天免疫感知为主: 髓核抗原及DAMPs暴露后, 中性粒细胞与单核细胞被招募并参与炎症反应。进入炎症扩增期后, 反应特征转为巨噬细胞持续活化并伴随T细胞浸润。至修复窗口, 调节性T淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)与修复相关巨噬细胞之间的相互作用可能增强, 从而促进组织修复, 若其修复进程受阻, 晚期则可能表现为持续炎症、异常纤维化与神经炎症三者并存。

具体而言, Th1细胞及$CD8^+$ T细胞产生的干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)可增强巨噬细胞的促炎功能, 而Treg细胞通过IL-10和TGF-β等介质限制过度炎症并促进免疫稳态[18]。中性粒细胞释放活性氧、蛋白酶及中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs), 加剧组织损伤并促进DAMPs释放, 进一步激活巨噬细胞, 且上述作用在炎症扩增期可能更为突出[19]。肥大细胞释放组胺、肿瘤坏死因子-α及蛋白酶, 可促进局部血管反应、基质降解和神经敏化, 并可能通过炎症介质间接维持巨噬细胞活化[20]。因此, 多细胞互作并非简单的"促炎细胞+抗炎细胞"相加, 而是通过细胞因子、趋化因子和损伤信号形成动态反馈网络。当前直接针对IVDD不同阶段细胞间因果关系的证据仍有限, 现有结论应主要视为机制线索, 后续仍需结合空间转录组、细胞谱系追踪和功能干预进一步验证。

综上, IVDD中的巨噬细胞极化并非单纯由炎症刺激决定, 而是受到免疫屏障破坏、低氧代谢重编程、异常机械刺激以及多细胞互作共同调节(图1)。椎间盘特有的低氧、高乳酸和低清除能力环境, 使巨噬细胞更容易由短暂炎症反应转变为持续性炎症状态。因此, 未来IVDD免疫治疗不应仅关注"抑制M1"或"诱导M2", 而应基于疾病阶段和微环境特征, 实现巨噬细胞功能状态的动态精准调控。

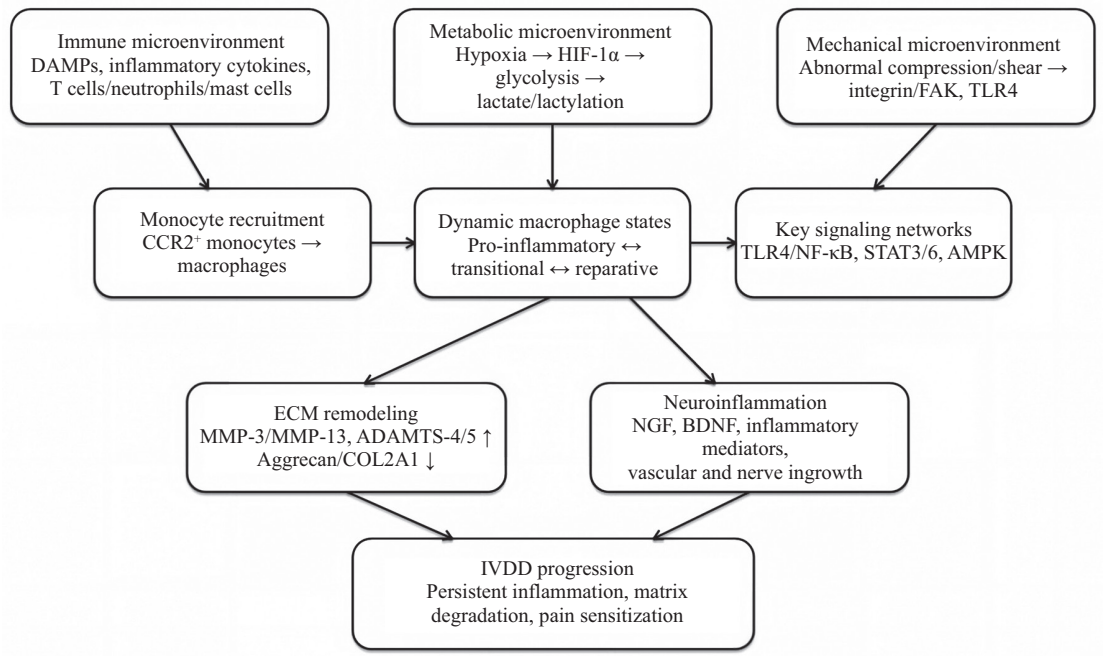
3 巨噬细胞动态功能转换驱动IVDD进展的阶段性调控机制

IVDD的发生发展并非简单的单向损伤过程, 而是伴随着炎症反应、细胞功能改变、组织修复以及结构重塑等多种因素持续交织的动态过程。随着单细胞测序及免疫微环境研究的深入, 证据表明, 巨噬细胞并不存在绝对固定的功能表型, 其状态受到炎症因子水平、局部代谢环境、机械负荷变化以及细胞间信号交流等多因素影响, 并表现出连续性的功能变化[21]。在IVDD进程中, 巨噬细胞可能随疾病阶段不同而发挥不同作用。疾病早期, 巨噬细胞参与损伤信号识别和炎症启动, 通过清除损伤细胞及释放炎症介质维持局部免疫反应; 随着退变持续, 炎症刺激不断增强, 巨噬细胞持续偏向促炎状态, 导致炎症因子积累、氧化应激增强以及ECM降解加剧; 在一定修复条件下, 巨噬细胞可向修复相关状态转变, 参与炎症缓解和组织恢复。然而, 在疾病晚期, 长期存在的异常免疫激活可能导致修复过程失衡, 促进纤维化改变及神经敏化, 从而加重疼痛症状。因此, 巨噬细胞在IVDD中的作用并非简单表现为促进损伤或促进修复, 而是在不同阶段参与调节炎症、代谢、组织重塑及疼痛形成等多个病理过程。

3.1 损伤启动阶段: 短暂炎症反应参与损伤识别与修复启动

IVDD早期, 异常机械负荷、氧化应激以及髓核细胞功能下降可导致局部组织微环境发生改变。DAMPs产物可被巨噬细胞表面的模式识别受体感知, 从而诱导局部免疫反应发生。

在这一阶段, 巨噬细胞通常表现出一定程度的M1型激活特征, 并释放TNF-α、IL-1β、IL-6等炎症介质[22]。一方面, 这些因子能够增强巨噬细胞吞噬和清除能力, 促进坏死细胞及异常基质成分的去除; 另一方面, 早期炎症反应也可诱导一系列修复相关信号产生, 为后续组织重塑创造条件。因此, 早期M1型巨噬细胞并不完全等同于病理性炎症, 其短暂激活可能是机体启动损伤应答和修复过程的重要环节。在正常情况下, 随着损伤刺激逐渐减弱, 炎症反应受到有效控制, 并伴随巨噬细胞功能向修复状态



免疫、代谢及力学微环境共同参与IVDD过程中的单核细胞募集及巨噬细胞状态转变。低氧诱导的代谢改变, 包括糖酵解增强和乳酸积累, 以及炎症信号和异常机械应力, 可能通过TLR4/NF-κB、STAT3/STAT6和AMPK等信号通路影响巨噬细胞的应答状态。巨噬细胞的动态状态变化与ECM重塑、神经炎症及血管和神经长入有关, 最终可能促进炎症持续、基质降解及疼痛敏化。图中↑表示蛋白或基因表达上调; ↓表示下调; ↔: 动态转变。

The immune, metabolic, and mechanical microenvironments jointly participate in monocyte recruitment and macrophage state transition during IVDD. Hypoxia-induced metabolic reprogramming—including enhanced glycolysis and lactate accumulation—together with inflammatory signaling and aberrant mechanical stress, may modulate the response state of macrophages through signaling pathways such as TLR4/NF-κB, STAT3/STAT6, and AMPK. The dynamic state changes of macrophages are associated with ECM remodeling, neuroinflammation, and vascular and neural ingrowth, ultimately contributing to persistent inflammation, matrix degradation, and pain sensitization. In the figure, ↑ denotes upregulation of protein or gene expression, and ↓ denotes downregulation; ↔: dynamic transformation.

图1 椎间盘退变中特殊微环境驱动巨噬细胞动态重塑的四维调控网络

Fig.1 The four-dimensional regulatory network of specific microenvironment-driven dynamic macrophage remodeling in intervertebral disc degeneration

转变。然而, 由于椎间盘组织缺乏血管供应, 代谢产物清除能力有限, 同时持续机械应力不断存在, 使炎症刺激难以完全消除, 导致早期保护性炎症逐渐演变为持续性低度炎症状态, 为疾病进一步发展奠定基础。

3.2 炎症扩增阶段: 持续M1极化促进ECM降解和退变进展

随着退变程度增加, 纤维环结构破坏加重, 局部损伤信号持续释放, 同时CCL2、CX3CL1等趋化因子表达水平增加, 促进外周单核细胞向退变椎间盘区域募集[23]。在持续炎症刺激作用下, 巨噬细胞长期维持促炎状态, 形成以M1型功能特征占优势的免疫微环境。持续活化的M1型巨噬细胞可通过多种途径加重椎间盘组织损伤。其释放的TNF-α和IL-1β能够抑制髓核细胞合成聚集蛋白聚糖(aggrecan, ACAN)和II型胶原蛋白(collagen type II), 同时诱导基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)以及含解整合素和金属蛋白酶结构域蛋白-4(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4, ADAMTS-4)、含解整合素和金属蛋白酶结构域蛋白-5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5, ADAMTS-5)等基质降解相关酶表达水平增加, 使ECM代谢平衡逐渐向分解方向倾斜[24]。随着蛋白多糖和II型胶原含量不断减少, 椎间盘组织含水量下降, 力学性能进一步降低, 最终促进退变过程持续发展。

除炎症信号外, 代谢改变也是维持M1极化的重要因素。IVDD局部长期低氧环境可促进HIF-1α活化, 进一步增加GLUT1、HK2、PKM2及LDHA等糖酵解相关分子的表达水平, 使巨噬细胞更加依赖糖酵解供能, 并造成乳酸异常积累。乳酸不仅参与酸

性微环境形成，还能够通过调节炎症相关信号以及组蛋白乳酸化修饰影响基因表达，使炎症反应进一步维持。因此，炎症扩增阶段的形成并非单一炎症因子作用结果，而是炎症激活、代谢异常以及组织损伤相互促进的综合过程。

3.3 修复窗口阶段：M2型巨噬细胞促进免疫调节和组织恢复

在IVDD发展的部分阶段，修复相关巨噬细胞可能发挥一定的组织保护作用。M2型巨噬细胞能够通过调节炎症反应强度，促进损伤微环境恢复。其中，分泌的IL-10可抑制NF-κB信号通路活化，降低TNF-α、IL-1β等促炎因子的表达水平，从而减轻炎症介导的细胞损伤；同时，TGF-β可通过激活Smad2/3信号促进髓核细胞合成ECM，提高Aggrecan和collagen type II等基质相关蛋白表达水平，有助于维持椎间盘组织稳定性[25]。除调控炎症反应外，M2型巨噬细胞还可释放胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种生长因子，参与细胞存活调节、血管相关修复过程以及局部组织重塑。近年来的研究进一步发现，巨噬细胞并非单纯作为炎症反应的执行者，其还可能通过影响间充质干细胞募集、调节细胞外基质代谢以及改变局部免疫环境，为组织修复提供支持。然而，需要认识到的是，M2型巨噬细胞并不代表完全意义上的“保护状态”。在持续刺激或异常微环境下，长期存在的M2型表型可能参与异常纤维化和组织结构改变，甚至影响退变后期的病理进展。因此，针对巨噬细胞的治疗策略并非简单促进M2极化，而需要根据IVDD不同阶段及局部微环境特点，实现对巨噬细胞功能状态的精准调节。

3.4 晚期阶段：异常免疫修复促进纤维化和疼痛持续

在晚期IVDD阶段，长期炎症刺激和结构损伤导致巨噬细胞功能调节逐渐失衡。虽然修复型巨噬细胞能够发挥抗炎作用，但持续存在的M2型状态可能参与异常组织重塑。长期增强的TGF-β信号可促进成纤维细胞活化以及I型胶原沉积，使原本具有特殊结构和功能的纤维软骨组织逐渐发生纤维化改变。同时，M2型相关血管生成因子持续释放，可促进退变椎间盘中新生血管形成。由于异常血管进入通常伴随感觉神经纤维侵入，因此可能进一步增强神经敏化，参与慢性腰痛形成。因此，晚期IVDD的免疫状态并不能简单理解为炎症减弱，而是炎症、修复和组织重塑之间新的失衡状态。在这一阶段，单纯促进M2极化可能无法延缓疾病进展，甚至可能增加纤维化风险。因此，针对巨噬细胞的治疗需要结合疾病阶段进行动态调整。

3.5 巨噬细胞调控IVDD进展的思维模型

综合现有研究，本文将IVDD中巨噬细胞作用理解为“时间阶段×四维机制”的动态系统，而非单纯的“M1/M2比例”变化。纵向上，损伤后启动期以损伤识别和必要的清除反应为主；炎症扩增期以持续炎症和组织损伤为主要特征；修复窗口期以炎症消退和基质恢复为主要目标；异常重塑期则表现为炎症、修复和结构重塑失衡。横向上，巨噬细胞极化、免疫代谢、ECM重塑和神经炎症四个维度相互影响，并在不同阶段承担不同权重。该框架可解释为何同一巨噬细胞功能状态在不同疾病阶段可能具有不同甚至相反的病理意义。上述四个维度并非彼此独立，而是构成一张相互反馈的病理网络：损伤及DAMPs先驱动巨噬细胞功能改变；低氧、乳酸蓄积与机械刺激进一步通过免疫代谢维持乃至重塑巨噬细胞的活化状态；巨噬细胞释放的炎症因子与修复因子又改变ECM代谢，而ECM降解产物反过来再度促进免疫激活，由此形成正反馈环路；与此同时，炎症介质、血管生成因子与神经相关因子共同作用，塑造疼痛微环境，后者又可通过神经源性炎症进一步加重局部免疫反应。随着疾病阶段推进，四维网络的主导关系发生转移，即由“极化主导的损伤识别”逐渐转向“免疫代谢驱动的炎症维持”，再转向“修复与ECM重建”，最终进入“异常重塑与神经炎症”并存的状态。该模型也解释了为何单一靶点或单一极化方向难以覆盖IVDD全过程，并为后文按阶段选择炎症抑制、免疫重编程、ECM保护及神经炎症控制等干预策略提供了理论依据。

综合现有研究可以发现，巨噬细胞参与IVDD发展的过程具有明显的时间阶段与四维机制特征(表1)。疾病早期，适度的M1型激活有助于识别损伤信号并清除异常细胞，为后续修复过程创造条件；但随着炎症刺激持续存在，M1型巨噬细胞长期占优势，可通过释放TNF-α、IL-1β等炎症介质，诱导氧化应激、细胞凋亡及ECM降解，加速椎间盘退变。当局部环境趋向炎症缓解时，M2型巨噬细胞可参与炎症

表1 IVDD四阶段巨噬细胞功能变化及阶段性干预思路

Table 1 Changes in macrophage functions across the four stages of IVDD and stage-specific intervention strategies

病理阶段 Pathological stage	巨噬细胞主要功能/状态 Major macrophage functions/states	主要分子及机制特征 Key molecular and mechanistic features	病理后果 Pathological consequences	阶段性主要干预 Stage-specific interventions
Post-injury initiation phase	DAMP exposure; transient M1-like activation	Recognition of damage signals and initiation of the early inflammatory response	Clearance of damaged components and initiation of the inflammatory response	Moderate excessive inflammation while preserving essential clearance functions
Inflammatory amplification phase	Recruitment of $CCR2^+$ monocytes; sustained M1-like state; metabolic reprogramming	Activation of inflammatory pathways, including TLR4/NF-κB and NLRP3	ECM degradation, oxidative stress, and persistent amplification of inflammation	Local anti-inflammatory intervention and immune reprogramming targeting TLR4/NF-κB and NLRP3
Repair window phase	Expansion of M2-like and repair-associated states	Repair-associated signaling involving IL-10, TGF-β, and OPN-CD44	Matrix synthesis, resolution of inflammation, and tissue repair	Promote reparative functions while controlling the intensity and duration of TGF-β activity
Maladaptive remodeling phase	Coexistence of chronic inflammation and maladaptive M2-associated repair	Abnormal remodeling, including fibrosis and vascular/nerve ingrowth	Persistent pain, tissue fibrosis, and aberrant neural remodeling	Suppress maladaptive remodeling and prevent fibrosis and neuroinflammation

终止和组织恢复, 通过调节细胞因子网络以及促进基质代谢平衡发挥保护作用。然而, 在晚期退变环境中, 持续存在的免疫刺激可能导致巨噬细胞功能失调, 使修复反应转变为异常重塑过程, 进一步促进纤维化、组织硬化以及疼痛相关神经通路激活。因此, 巨噬细胞在IVDD中的作用更接近一种动态免疫调节过程, 而非简单的促损伤或促修复效应。未来针对IVDD的免疫干预策略, 需要从传统的调节“M1/M2比例”转向更加关注巨噬细胞功能状态、疾病阶段以及免疫微环境之间的相互关系, 通过精准调控免疫反应实现组织保护和功能恢复。

4 基于巨噬细胞功能阶段变化的免疫干预策略

巨噬细胞功能状态并非固定不变, 而是受到疾病阶段、炎症水平以及局部组织环境等多种因素共同影响。因此, 对于IVDD的治疗而言, 仅通过抑制炎症反应可能难以全面改善复杂的免疫微环境。针对巨噬细胞的干预需要充分考虑疾病发展的阶段特点: 在炎症反应活跃阶段, 应适度限制过度M1型激活, 减少炎症介质释放及阻止继发性组织损伤; 在修复阶段, 则需要促进巨噬细胞向具有组织保护作用的功能状态转变, 以改善局部修复环境; 而在退变晚期, 还需防止持续性免疫调节导致的异常纤维化和组织重塑。目前, 围绕巨噬细胞功能调节的研究主要涉及炎症相关信号阻断、免疫表型调节、外泌体及核酸介导的基因调控, 以及基于生物材料的局部递送等方面。这些策略的共同目标并非单纯改变巨噬细胞数量, 而是调节巨噬细胞功能状态, 使其在不同阶段发挥更有利于组织稳态恢复的作用。

4.1 靶向炎症信号通路抑制异常M1型激活

在IVDD炎症反应形成过程中, TLR4/NF-κB信号轴被认为是连接组织损伤信号与炎症激活的重要通路。在椎间盘退变过程中, DAMPs持续释放使巨噬细胞持续向M1偏移, 加剧局部炎症环境。因此, 抑制TLR4/NF-κB信号活化可能在一定程度上减轻巨噬细胞炎症反应, 并减轻炎症介导的髓核细胞损伤。已有研究发现, 部分天然活性成分及小分子药物能够通过干预NF-κB通路, 减少炎症因子释放, 并延缓椎间盘退变的进程。然而, NF-κB作为维持正常免疫稳态的重要信号分子, 长期或非特异性抑制可能影响机体正常免疫功能。因此, 未来相关治疗需要更加关注干预时机、作用范围以及局部递送效率, 以降低系统性免疫抑制风险。除NF-κB信号外, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome, NLRP3 inflammasome)也是促进IVDD炎症持续的重要调控因素。在退变微环境中, 氧化应激水平升高可诱导NLRP3炎症小体组装, 促进Caspase-1活化, 并进一步促进

IL-1β成熟和释放，形成持续性的炎症放大效应[26]。在巨噬细胞中，NLRP3异常激活不仅能够维持促炎状态，还可能通过促进髓核细胞焦亡和增强ECM降解，加速椎间盘结构破坏。因此，针对NLRP3炎症小体相关分子(如NLRP3、ASC及Caspase-1)的调控，为改善IVDD炎症微环境提供了新的研究方向。

4.2 促进巨噬细胞免疫重编程

相比单纯降低炎症水平，促进巨噬细胞由损伤相关状态向修复状态转换，更符合组织再生的需求。巨噬细胞功能转变受到多种信号通路调控，其中磷酸酶与张力蛋白同源物/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatase and tensin homolog/phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PTEN/PI3K/AKT)、AMPK、信号转导及转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)以及过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)等均参与M2型巨噬细胞形成过程。其中，AMPK不仅参与细胞能量代谢调节，也在免疫功能转换中发挥重要作用。AMPK激活后可增强线粒体氧化代谢，降低氧化应激水平，并抑制NF-κB相关炎症信号，从而促进修复相关基因表达。因此，通过调节巨噬细胞代谢状态，可能为免疫功能重塑提供新的干预方式。TGF-β/Smad(small mothers against decapentaplegic)信号通路是连接巨噬细胞调控与椎间盘组织修复的重要通路[27]。M2型巨噬细胞释放的TGF-β可进一步促进ECM合成相关蛋白表达，以此恢复基质稳态。然而，持续增强的TGF-β信号也可能促进纤维化和异常胶原沉积，导致组织结构改变。因此，TGF-β相关治疗需要关注其调节强度和作用时间，以发挥修复作用并减少潜在的不良影响。

4.3 外泌体及miRNA介导的精准免疫调控策略

近年来，细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)尤其是外泌体因具有良好的生物相容性和细胞间信息传递能力，逐渐成为调节巨噬细胞功能的重要工具。外泌体可携带miRNA、lncRNA、蛋白质以及多种生长因子，并通过细胞间通信影响受体细胞的功能状态。在巨噬细胞极化调控过程中，miRNA发挥着重要作用。例如，miR-146a可通过靶向白细胞介素-1受体相关激酶1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)抑制TLR4/NF-κB信号活化，从而减轻M1型炎症反应[28]。此外，研究发现，退变髓核细胞来源外泌体miR-27a-3p能够促进巨噬细胞向M1方向转化，加重炎症反应并促进IVDD进展，提示异常外泌体信号可能参与疾病免疫失衡[29]。与此同时，miR-21、miR-125b以及miR-145等也可通过调控PTEN/AKT、NF-κB以及TGF-β/Smad等通路影响巨噬细胞功能状态。

4.4 基于生物标志物的阶段分层与免疫干预

目前尚无经过临床验证、可单独用于指导IVDD巨噬细胞靶向治疗的特异性生物标志物，但单细胞转录组研究已提供了一批具有潜在分层价值的候选指标。退变椎间盘中可观察到SPP1^{+}巨噬细胞增加，SPP1可能参与巨噬细胞与髓核细胞之间的通信，并与组织重塑相关[30]；IgG Fc段受体IIa编码基因*FCGR2A*(Fc gamma receptor IIa)在退变椎间盘巨噬细胞中呈较高表达，其敲低可抑制M1极化并影响NF-κB/STAT3信号，提示*FCGR2A*具有潜在治疗靶点价值[31]。此外，分化簇68(cluster of differentiation 68, CD68)、分化簇163(cluster of differentiation 163, CD163)、补体成分1q亚基A(complement component 1q subcomponent A, C1QA)、补体成分1q亚基C(complement component 1q subcomponent C, C1QC)及巨噬细胞清道夫受体1(macrophage scavenger receptor 1, MSR1)等可用于识别巨噬细胞群，而CD68、一氧化氮合酶2(nitric oxide synthase 2, NOS2)、IL-1β与甘露糖受体C型1(mannose receptor C-type 1, MRC1)、Arg-1及IL-10等组合表达可辅助描述其炎症或修复倾向[32]。值得注意的是，这些指标更适合被理解为“候选状态标志物”，不能简单等同于稳定的M1/M2特异性标志物。未来可结合磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)退变分级、疼痛表型、炎症指标及单细胞/空间组学特征，建立“分子状态−疾病阶段−治疗反应”的分层体系，为阶段性免疫干预提供依据。

由于椎间盘组织血供有限、细胞外基质致密且局部存在低氧、低营养和高渗透压等特点，局部递送系统面临药物扩散受限、有效浓度维持时间不足及注射后材料稳定性等问题。因此，水凝胶等局部递送体系的价值主要在于延长治疗因子在病灶区域的滞留时间，而“精准”不应仅理解为材料能够到达局部，还应体现为对病理微环境的识别和治疗因子的时空释放。已有研究表明，水凝胶可用于递送小

分子、siRNA及细胞外囊泡等治疗因子, 并通过缓释降低局部浓度波动[33]。然而, 水凝胶本身的孔径、降解速率、力学性质及注射位置均可能影响因子扩散和细胞相容性; 对于基因药物而言, 还需解决核酸稳定性、细胞摄取、内体逃逸及脱靶等问题。特别是在退变椎间盘的低氧、酸性及高渗透压环境下, 材料降解和药物释放动力学可能发生改变[34]。因此, 未来应发展pH、ROS或乳酸响应型材料, 并通过体内药代动力学和组织分布研究明确有效浓度及作用持续时间, 避免仅依据体外释放曲线推断临床疗效。

4.5 细胞−基因−材料联合治疗

由于IVDD涉及炎症反应、细胞死亡、ECM降解以及组织结构破坏等多个病理环节, 单一治疗方式往往难以达到全面改善效果。因此, 细胞、基因和材料相结合的联合治疗模式逐渐成为研究重点。间充质干细胞治疗具有免疫调节、抗炎以及促进ECM合成等作用。其治疗效果可能并非主要依赖细胞替代, 而更多来源于旁分泌作用, 通过释放外泌体和多种调节因子改善局部免疫微环境。基因治疗则能够针对关键分子实现更加精准的调控。近年来, siRNA、miRNA及CRISPR/Cas9等基因调控技术逐渐用于巨噬细胞功能重塑, 可针对NF-κB、STAT1、STAT6及TGF-β等关键调控节点进行干预, 从而调节巨噬细胞的炎症反应、极化状态及组织修复功能, 为巨噬细胞靶向治疗提供潜在策略[35]。与此同时, 材料支架能够提供三维结构支持, 改善细胞黏附环境, 并实现治疗因子的持续释放。通过细胞提供修复能力、基因实现精准调控以及材料维持局部稳定微环境, 三者结合有望形成更加综合的治疗模式。

总体而言, IVDD免疫治疗的核心目标正在由单纯抑制炎症逐渐转向调节免疫微环境。基于巨噬细胞阶段依赖性特点, 在炎症扩增阶段抑制M1/NF-κB/NLRP3相关炎症反应, 在修复阶段促进M2/TGF-β介导的组织重建, 并在晚期避免过度修复导致的纤维化和异常血管神经生成, 可能是未来精准治疗的重要方向。通过外泌体miRNA、生物材料递送以及细胞−基因−材料联合策略, 有望推动IVDD治疗由传统免疫抑制向精准免疫重编程转变。

5 未来挑战与展望

近年来, 随着免疫微环境研究的不断深入, 巨噬细胞在IVDD发生发展中的作用逐渐受到关注。巨噬细胞不仅参与炎症反应, 同时也影响组织修复、代谢调节以及神经炎症过程。然而, 目前关于巨噬细胞调控IVDD的研究仍以基础机制探索为主, 如何实现从实验研究向临床治疗转化仍存在较大挑战。首先, 传统基于“M1促炎、M2修复”的二元分类模式已难以全面解释IVDD中的巨噬细胞异质性。未来需要结合单细胞测序、空间转录组以及免疫代谢分析等新技术, 进一步明确不同疾病阶段巨噬细胞亚群组成及功能特点, 并探索能够反映疾病进展的免疫分子标志物, 从而建立更加符合临床需求的IVDD分期评价体系。其次, 巨噬细胞功能变化与局部代谢异常之间的联系仍需深入研究。IVDD过程中存在低氧环境、乳酸积累以及氧化应激增强等代谢改变, 这些因素可通过HIF-1α、NF-κB以及乳酸化修饰等途径影响巨噬细胞炎症状态。因此, 从免疫代谢角度调节巨噬细胞功能, 可能为未来治疗提供新的思路。此外, 外泌体miRNA及微环境响应型递送系统的发展, 为调控巨噬细胞功能提供了新的技术基础。通过调节miR-146a、miR-21、miR-145等与炎症和修复相关的关键分子, 并结合pH、ROS响应型材料, 有望提高治疗分子的局部富集能力和作用效率。然而, 目前MSC治疗、外泌体治疗以及细胞−基因−材料联合策略仍面临动物实验结果与人体疾病之间的差异、长期安全性评价不足以及临床评价标准不统一等问题。未来仍需进一步明确最佳干预时间、治疗剂量及递送方式, 并建立结合疼痛评分、功能量表、MRI影像以及免疫指标的多维评价体系。从转化应用的角度来看, IVDD特殊的局部微环境是制约治疗策略进一步发展的重要因素。椎间盘血供相对有限, 并长期处于低营养、低氧和高渗透压状态, 局部给予治疗因子后, 其组织内扩散和有效浓度维持均可能受到限制。对于水凝胶等递送材料而言, 其降解速度及药物释放过程还可能受到局部pH、ROS、机械载荷及酶活性的共同影响。核酸药物和基因编辑技术的应用则涉及细胞摄取、递送载体安全性、脱靶效应以及治疗效应持续时间等问题, 相关风险在目前研究中仍缺乏充分的长期评价。与此同时, 现有动物实验多采用针刺、纤维环穿刺或机械损伤等方式建立IVDD模型, 与临床患者长期退变过程中年龄、负荷、代谢及炎症等多因素共同作用的病理特点并不完全一致。这种模型差异使实验研究中的给药剂量、给药频率以及疗效评价指标

难以直接对应临床实际。因此，后续研究在评价治疗效果时，应将药代动力学、组织分布、材料降解、长期安全性及功能恢复等指标结合起来进行综合判断，而不宜仅依据组织学评分或影像学改变评价治疗是否成功。

总体而言，IVDD巨噬细胞调控的研究重点正在发生变化，即由早期较为简单的“M1/M2比例”比较，逐步转向对巨噬细胞具体功能状态及其与周围组织相互作用的关注。不同疾病阶段所面对的免疫微环境并不相同，相应的干预目标也应有所区别。疾病早期可适度利用炎症反应促进损伤清除；进入进展阶段后，应重点减轻持续性炎症及其对髓核细胞和细胞外基质的损伤，同时为组织修复创造条件；在退变晚期，则需要更多关注异常免疫重塑及神经炎症所形成的持续性病理改变。随着免疫组学、代谢调控、外泌体递送及组织工程材料等技术不断发展，巨噬细胞调控有望由单纯延缓结构退变进一步向维持组织稳态、改善组织功能及促进修复转变。

需要强调的是，本文提出的“四阶段”主要是依据现有基础研究及机制研究进行的归纳，并非对应固定的临床时间界限。IVDD具有明显的个体差异，不同患者甚至同一患者不同节段的椎间盘，其炎症程度、组织损伤及巨噬细胞状态均可能存在差异，多种功能状态也可能在同一时期同时存在。因此，目前尚不能据此建立简单的“疾病阶段−巨噬细胞表型−治疗方案”一一对应关系。未来仍需结合纵向临床样本、单细胞及空间组学分析，并通过动物和功能实验进一步验证，逐步明确不同巨噬细胞状态与疾病进展、疼痛表型及治疗反应之间的关系，从而建立具有临床可操作性的分层标准。

参考文献 (References)

[1] Xia Q Q, Zhao Y, Dong H Z, et al. Progress in the study of molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 174: 116593.

[2] Liang J, Mao J, Tan Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes repair degenerative intervertebral discs by modulating macrophage M1/M2 phenotype [J]. Journal of Physiology and Pharmacology, 2026, 77(1): 77-88.

[3] Jia S, Liu H M, Yang T, et al. Single-cell sequencing reveals cellular heterogeneity of nucleus pulposus in intervertebral disc degeneration [J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 27245.

[4] Zheng K Y, Wang S Y, Deng M, et al. Mechanisms and therapeutic strategies of macrophage polarization in intervertebral disc degeneration [J]. JOR Spine, 2025, 8(2): e70065.

[5] Yang W, Jia C W, Liu L, et al. Hypoxia-inducible factor-1α protects against intervertebral disc degeneration through antagonizing mitochondrial oxidative stress [J]. Inflammation, 2023, 46(1): 270-284.

[6] Fan C Y, Wang W, Yu Z L, et al. M1 macrophage-derived exosomes promote intervertebral disc degeneration by enhancing nucleus pulposus cell senescence through LCN2/NF-κB signaling axis [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 301.

[7] Hou X F, Shen Y C, Sun M L, et al. Effect of regulating macrophage polarization phenotype on intervertebral disc degeneration [J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2022, 10(11): e714.

[8] Tian S, Chen X Z, Wu W, et al. Nucleus pulposus cells regulate macrophages in degenerated intervertebral discs via the integrated stress response-mediated CCL2/7-CCR2 signaling pathway [J]. Experimental & Molecular Medicine, 2024, 56(2): 408-421.

[9] Wang D D, Li Z Z, Huang W M, et al. Single-cell transcriptomics reveals heterogeneity and intercellular crosstalk in human intervertebral disc degeneration [J]. iScience, 2023, 26(5): 106692.

[10] Han J H, Huang J, Ding Z L, et al. TAFA4 mitigates intervertebral disc degeneration by modulating macrophage polarization and inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome activation [J]. Neurospine, 2026, 23(1): 202-215.

[11] Gu T T, Zhang Z G, Liu J Y, et al. Chlorogenic acid alleviates LPS-induced inflammation and oxidative stress by modulating CD36/AMPK/PGC-1α in RAW264.7 macrophages [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(17): 13516.

[12] Hammoor B T, Lai C S, Xiong G X, et al. Intervertebral disc degeneration [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2026, 12(1): 5.

[13] Li J H, Wu Z J, Li W T, et al. DAMPs and PAMPs driven macrophage activation in kidney injury [J]. Tissue & Cell, 2026, 102: 103540.

[14] Zheng F, Cao L H, Fu J W, et al. TLR4 induces PANoptosis in annulus fibrosus cells by activating NLRP12 in intervertebral disc degeneration [J]. Journal of Inflammation Research, 2025, 18: 16789-16804.

[15] Gao J J, Liu R L, Huang K, et al. Dynamic investigation of hypoxia-induced L-lactylation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2025, 122(10): e2404899122.

[16] Wang K B, Wu X Y, Li H, et al. Mitophagy reprograms lactate metabolism to suppress THBS1 via H3K18la reduction, alleviating intervertebral disc degeneration [J]. Research, 2025, 8: 0957.

[17] Yang Y B, Li H M, Zuo J H, et al. Mechanistic interactions driving nucleus pulposus cell senescence in intervertebral disc degeneration: a multi-axial perspective of mechanical, immune, and metabolic pathways [J]. JOR Spine, 2025, 8(3): e70089.

[18] Qiu C S, Guo Z, Yuan J H, et al. LT-α facilitates the aerobic glycolysis and M1 polarization of macrophages by activating the NF-κB signaling pathway in intervertebral disc degeneration [J]. Journal of Inflammation Research, 2025, 18: 4103-4120.

[19] Mao C L, Yu C H, Jiang S L, et al. Neutrophil extracellular traps in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic potential [J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1717671.

[20] Wiet M G, Piscioneri A, Khan S N, et al. Mast cell-intervertebral disc cell interactions regulate inflammation, catabolism and angiogenesis in discogenic back pain [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 12492.

[21] Dou Y M, Zhang Y M, Liu Y, et al. Role of macrophage in intervertebral disc degeneration [J]. Bone Research, 2025, 13(1): 15.

[22] Tao C, Lin S X, Shi Y J, et al. Inactivation of Tnf-α/Tnfr signaling attenuates progression of intervertebral disc degeneration in mice [J]. JOR Spine, 2024, 7(4): e70006.

[23] Peng Z Y, Chen R, Fang Z Z, et al. Increased local expressions of CX3CL1 and CCL2 are related to clinical severity in lumbar disk herniation patients with sciatic pain [J]. Journal of Pain Research, 2017, 10: 157-165.

[24] Wang H R, Li X Q, Wang S, et al. A bibliometric study of interleukin cytokines in the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2025, 19: 5801-5819.

[25] Yang H L, Yuan C X, Wu C S, et al. The role of TGF-β1/Smad2/3 pathway in platelet-rich plasma in retarding intervertebral disc degeneration [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2016, 20(8): 1542-1549.

[26] Zhang Y, Liu S G, Dong S H, et al. Pterostilbene mitigates intervertebral disc degeneration via dual regulation of mitophagy and NLRP3 ubiquitination to inhibit nucleus pulposus cell pyroptosis [J]. Phytomedicine, 2026, 159: 158459.

[27] Zhang G Z, Li L, Yang Z L, et al. TMT-based proteomics analysis of senescent nucleus pulposus from patients with intervertebral disc degeneration [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(17): 13236.

[28] Zhao X, Sun Z, Xu B C, et al. Degenerated nucleus pulposus cells derived exosome carrying miR-27a-3p aggravates intervertebral disc degeneration by inducing M1 polarization of macrophages [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 317.

[29] Wang H S, Lin S, Yu H M. Exosome-mediated repair of intervertebral disc degeneration: the potential role of miRNAs [J]. Current Stem Cell Research & Therapy, 2024, 19(6): 798-808.

[30] Yu X J, Zou P, Li T Q, et al. Deciphering SPP1-related macrophage signaling in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. Cell Biology and Toxicology, 2025, 41(1): 33.

[31] Luo J Y, Jin G X, Cui S Q, et al. Regulatory mechanism of FCGR2A in macrophage polarization and its effects on intervertebral disc degeneration [J]. The Journal of Physiology, 2024, 602(7): 1341-1369.

[32] Ling Z M, Liu Y, Wang Z, et al. Single-cell RNA-Seq analysis reveals macrophage involved in the progression of human intervertebral disc degeneration [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 9: 833420.

[33] Zhang J M, Li C, Liu H R, et al. Hydrogel delivery systems in intervertebral disc degeneration: current status and future perspectives [J]. Journal of Controlled Release, 2025, 386: 114066.

[34] Sun G T, Liu M Z, Yao Q Y, et al. An engineering-reinforced hypoxia-preconditioned exosome-integrated hydrogel delays intervertebral disc degeneration via the PPARγ-autophagy axis [J]. Acta Biomaterialia, 2025, DOI: 10.1016/j.actbio.2025.09.027.

[35] Tao Y, Xu L, Liu X P, et al. Chitosan-coated artesunate protects against ulcerative colitis via STAT6-mediated macrophage M2 polarization and intestinal barrier protection [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 254(Pt 1): 127680.