

细胞焦亡在椎间盘退变中的作用及治疗意义

<https://doi.org/10.12307/2022.444>张皓博^{1,2}, 赵宇楠^{1,2}, 杨学军²

投稿日期: 2021-06-28

送审日期: 2021-06-30

采用日期: 2021-07-08

在线日期: 2021-09-08

中图分类号:

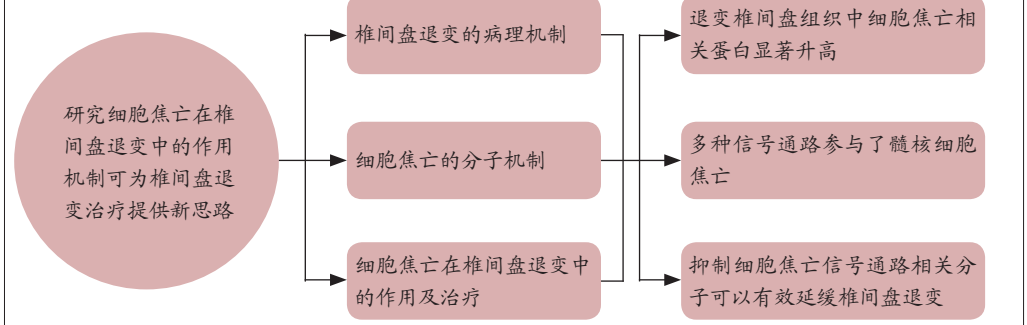
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2022)09-01445-07

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

细胞焦亡: 是一种由炎症小体介导的依赖于Gasdermin家族蛋白的促炎性细胞程序性坏死。不同的炎症小体通过各种内源性和外源性信号激活caspase, 活化后的caspase特异性切割Gasdermin家族蛋白, 释放出的gasdmin-N端在细胞膜上形成质膜孔并破坏细胞膜, 使细胞内外渗透压发生变化, 进而导致细胞膜破裂并释放大量炎症因子。细胞焦亡与多种疾病的发生和发展密切相关。

细胞凋亡: 细胞受特定的细胞外信号或细胞内信号的诱导, 死亡途径被激活, 于是在有关基因的调控下发生死亡, 细胞的这种死亡方式称为程序性细胞死亡, 也叫细胞凋亡。

细胞自噬: 是真核生物中进化保守的对细胞内物质进行周转的重要过程。

细胞死亡: 是生命现象不可逆停止及生命的结束, 正常的组织中经常发生细胞死亡, 是维持组织功能和形态所必需的, 包括细胞主动死亡-程序性死亡、细胞凋亡和细胞被动死亡即细胞坏死。

摘要

背景: 细胞焦亡是一种新发现的促炎性细胞程序性坏死。研究发现, 细胞焦亡在椎间盘退变的发生与发展中起着重要作用。

目的: 综述有关细胞焦亡的分子机制及其在椎间盘退变中作用的最新研究进展, 为椎间盘退变的机制研究提供新的思路, 为椎间盘退变的治疗提供新的作用靶点。

方法: 应用计算机检索PubMed、万方数据和知网数据库, 英文检索词为“Pyroptosis, Intervertebral disc degeneration, Nucleus pulposus, Caspase-1, NLRP3, Gasdermin D, IL-1 β ”, 中文检索词为“细胞焦亡、椎间盘退变、髓核、半胱天冬酶1、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3、Gasdermin D、白细胞介素1 β ”, 经过筛选最终纳入66篇文章进行综述。

结果与结论: ①典型的细胞焦亡激活途径在椎间盘退变的进程中起重要作用, 多种信号分子刺激椎间盘细胞引起NLRP3的活化, 进而激活caspase-1, 引起白细胞介素1 β 的产生, 最终导致细胞焦亡和细胞外基质分解代谢增加, 从而促进椎间盘退变。②细胞焦亡过程中的信号分子包括化学刺激(如脂多糖、活性氧、晚期糖基化终末产物、肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素1 β 等)和机械刺激(如机械牵拉)。③细胞焦亡过程中涉及多种信号通路, 最常见的是核转录因子 κ B信号通路和Wnt/ β -catenin信号通路。④通过调节不同的作用靶点可抑制细胞焦亡的发生, 主要靶向抑制剂包括核转录因子 κ B抑制剂Bay11-7082、SN50、NLRP3抑制剂MCC950、间充质干细胞来源的外泌体miRNA-410和褪黑素等。⑤细胞焦亡导致椎间盘退变的详细作用机制仍不清楚, 细胞焦亡非典型激活途径和特殊激活途径在椎间盘退变中的作用还需要进一步的探索。⑥一些细胞焦亡靶向药物对椎间盘退变的治疗作用已经在细胞和动物模型中得到验证, 但尚未应用于临床。⑦随着研究的深入, 针对焦亡研制靶向药物可为椎间盘退变性疾病提供一种有前途的治疗策略。

关键词: 细胞焦亡; 椎间盘退变; 髓核; 细胞外基质; 激活; 信号; 白细胞介素1 β

缩略语: 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶: cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白: nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain containing, NLRP

Role and therapeutic implications of pyroptosis in intervertebral disc degeneration

Zhang Haobo^{1,2}, Zhao Yunan^{1,2}, Yang Xuejun²

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Zhang Haobo, Master candidate, Physician, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Yang Xuejun, Professor, Chief physician, Master's supervisor, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

¹内蒙古医科大学, 内蒙古自治区呼和浩特市 010050; ²内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010050

第一作者: 张皓博, 男, 1996年生, 内蒙古自治区鄂尔多斯市人, 蒙古族, 内蒙古医科大学在读硕士, 医师, 主要从事脊柱外科方向研究。

通讯作者: 杨学军, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010050

<https://orcid.org/0000-0001-6340-5492> (张皓博); <https://orcid.org/0000-0002-6611-0494> (杨学军)

引用本文: 张皓博, 赵宇楠, 杨学军. 细胞焦亡在椎间盘退变中的作用及治疗意义 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(9): 1445-1451.



Abstract

BACKGROUND: Pyroptosis is a newly discovered type of pro-inflammatory programmed cell necrosis. It is found that cell pyroptosis plays an important role in the occurrence and development of intervertebral disc degeneration.

OBJECTIVE: To review the research progress on the molecular mechanism of pyroptosis, the role of pyroptosis in intervertebral disc degeneration, provide new ideas for the study of the mechanism of intervertebral disc degeneration, and provide new targets for the treatment of intervertebral disc degeneration.

METHODS: A computed-based online retrieval of PubMed, Wanfang, and CNKI databases were conducted with the keywords of "Pyroptosis, Intervertebral disc degeneration, Nucleus pulposus, Caspase-1, NLRP3, Gasdermin D, IL-1 β " in English and Chinese, respectively. Finally, 66 articles were selected to review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The typical activation pathway of cell pyroptosis plays an important role in the process of intervertebral disc degeneration. A variety of signal molecules stimulate intervertebral disc cells to activate NLRP3 and then activate caspase-1. Finally, it causes the production of IL-1 β , which eventually leads to pyroptosis and increased extracellular matrix catabolism, so as to promote intervertebral disc degeneration. (2) Signal molecules in the process of pyrolysis include chemical stimulation (such as lipopolysaccharide, reactive oxygen species, advanced glycation end products, interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α) and mechanical stimulation (such as mechanical stretching). (3) A variety of signaling pathways are activated in the process of cell pyroptosis, such as nuclear factor- κ B pathway and Wnt/ β -catenin pathway. (4) The occurrence of pyroptosis can be inhibited by different action targets, such as nuclear factor- κ B inhibitor Bay11-7082, SN50, NLRP3 inhibitor MCC950, exosomes derived from mesenchymal stem cells miRNA-410, and melatonin. (5) The detailed mechanism of cell pyroptosis leading to intervertebral disc degeneration is still unclear, and the role of atypical cell pyroptosis pathway in intervertebral disc degeneration still needs to be further explored. (6) The therapeutic effect of cytolytic targeted drugs on intervertebral disc degeneration has been verified in cell and animal models, but it has not been applied in clinic. (7) With the further research, targeted drugs for pyroptosis may become a promising treatment strategy for degenerative disc disease.

Key words: pyroptosis; intervertebral disc degeneration; nucleus pulposus; extracellular matrix; activation; signal; interleukin-1 β

How to cite this article: ZHANG HB, ZHAO YN, YANG XJ. Role and therapeutic implications of pyroptosis in intervertebral disc degeneration. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2022;26(9):1445-1451.

0 引言 Introduction

下腰痛是一种常见的骨科疾病,全世界大约有 6.37 亿人患有下腰痛^[1],在 2010 年全球疾病负担研究中,下腰痛在 291 种疾病中总体残疾率排名最高^[2],下腰痛不仅可以导致残疾和影响生活质量,同时还给个人、家庭和社会带来沉重的经济负担。据报道,高达 80% 的人一生中曾患过下腰痛,发病率仅次于感冒,排名第 2 位。美国因该疾病导致的经济损失为 1 000 亿-2 000 亿美元^[3]。椎间盘退变是引起下腰痛的主要原因之一,通常会继发引起颈椎病、腰椎间盘突出、腰椎管狭窄及腰椎滑脱等,椎间盘最早可能在青春期就开始出现退变,并随着年龄的增长而逐渐发展^[4]。传统的治疗方式包括保守治疗和手术治疗,这些治疗方式只能减轻患者的临床症状,而不能有效延缓或预防椎间盘退变。近年来,椎间盘退变的生物学治疗措施成为研究的热点,如生长因子注射治疗、细胞治疗、组织工程材料植入及基因治疗等。明确椎间盘退变的病理生理机制,有利于寻找早期诊断和治疗椎间盘退变性疾病的新靶点。

椎间盘退变以髓核细胞减少及细胞外基质的降解为主要特征,而髓核细胞是细胞外基质的主要来源,但髓核细胞数量减少的病理生理机制尚未完全明了^[5]。2018 年,细胞死亡命名委员会将细胞死亡分为意外性死亡和调节性死亡,前者是指细胞在各种理化因素和机械刺激下引起的细胞被动死亡,后者则指依赖于专门的分子机制且可以通过药物或遗传干预的细胞死亡,其中发生在生理条件下的细胞调节性死亡也被称为程序性细胞死亡。细胞程序性死亡包括凋亡、自噬和程序性坏死 3 种主要类型^[6]。细胞凋亡在椎间盘退变过程中的作用已经得到广泛证实^[7]。细胞凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主有序的死亡,需要激活 caspase-3, 8, 9, 并伴随着染色质浓缩、DNA 片段化、核酸酶的裂解,但是质膜结构保持完整,最终形成凋亡小体,被吞噬细胞吞噬并在溶酶体内降解,无内容物外溢,因此不引起炎症反应^[8]。细胞自噬是真核生物中进化保守的对细胞内物质进行周转的重要过程,该过程中一些损坏的蛋白或细胞器被双层膜结构的自噬小泡包裹后,送入溶酶体(动物)或液泡(酵母和植物)中进行降解并得以循环利用。已经有研究证明,退变椎间盘细胞中存在自噬^[8-9],但自噬在椎间盘退变中的具体作用机制还有待深入研究。程序性细胞坏死包括:线粒体磷酸转运体驱动的坏死、坏死性凋亡、铁死亡和焦亡等。细胞焦亡是一种区别于凋亡的促炎性细胞程序性坏死,

表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,最终导致细胞内容物的释放进而激活更强烈的炎症反应。

细胞焦亡是机体一种重要的天然免疫反应,在拮抗感染和内源性危险信号中发挥重要作用。已有研究表明,细胞焦亡可以广泛参与到感染性疾病、心血管疾病、神经系统疾病、动脉粥样硬化和肿瘤等疾病的发生发展过程中,并发挥重要作用^[10-13]。目前研究已经证实,细胞焦亡的重要分子核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain containing, NLRP3)和白细胞介素 1 β 在椎间盘退变的发病机制中发挥关键作用^[14-15],深入研究焦亡的机制及其与椎间盘退变的关系,有助于阐明椎间盘退变的病理机制并对椎间盘退变的治疗提供新的药物靶点及新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2021 年 4 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 检索时间从 1992 年 1 月至 2021 年 3 月。

1.1.3 检索数据库 检索中国知网、万方数据和 PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Pyroptosis, Intervertebral disc degeneration, Nucleus pulposus, Caspase-1, NLRP3, Gasdermin D, IL-1 β ”,中文检索词为“细胞焦亡、椎间盘退变、髓核、半胱天冬酶-1、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3、Gasdermin D、白细胞介素 1 β ”。将检索词分组,①第 1 组:细胞焦亡(Pyroptosis);②第 2 组:细胞焦亡(Pyroptosis)、椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration)、髓核(Nucleus pulposus);③第 3 组:半胱天冬酶-1(Caspase-1)、椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration)、髓核(Nucleus pulposus);④第 4 组:核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration)、髓核(Nucleus pulposus);⑤第 5 组:Gasdermin D(GSDMD)、椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration)、髓核(Nucleus pulposus);⑥第 6 组:白细胞介素 1 β (IL-1 β)、椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration)、髓核(Nucleus pulposus)。

1.1.5 检索文献类型 以研究原著及综述为主,其他类型文献和相关文献中的参考文献为辅。

1.1.6 检索策略 中英文数据库检索策略,见图 1。

1.1.7 检索文献量 检索到文献 1 597 篇,其中中文 231 篇,英文 1 366 篇。

PubMed 数据库	中文数据库
#1 Intervertebral disc degeneration	#1 椎间盘退变
#2 Nucleus pulposus	#2 髓核
#3 Pyroptosis	#3 细胞焦亡
#4 Caspase-1	#4 半胱天冬酶 1
#5 NLRP3	#5 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3
#6 GSDMD	#6 Gasdermin D
#7 IL-1 β	#7 白细胞介素 1 β
#8 #1 OR #2	#8 #1 OR #2
#9 #3 AND #8	#9 #3 AND #8
#10 #4 AND #8	#10 #4 AND #8
#11 #5 AND #8	#11 #5 AND #8
#12 #6 AND #8	#12 #6 AND #8
#13 #7 AND #8	#13 #7 AND #8

图 1 | 中英文数据库检索策略

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①细胞焦亡分子机制研究的最新文献；②细胞焦亡与椎间盘退变有关的文献；③细胞焦亡相关信号通路分子与椎间盘退变有关的文献。

1.2.2 排除标准 排除重复性文献及与此综述相关性较低的文献。

1.3 质量评估和数据提取 共检索到 1 597 篇文章，依照纳入和排除标准进行筛选，最终纳入 66 篇文章进行综述，其中中文文献 3 篇，英文文献 63 篇。文献检索流程，见图 2。

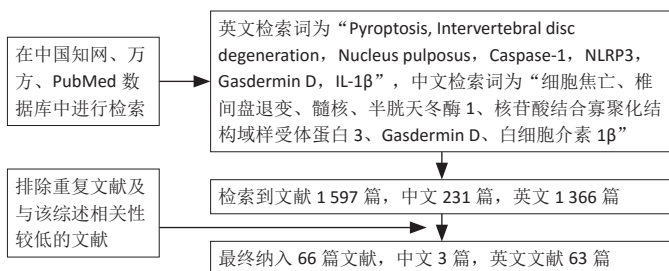


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 椎间盘退变的概述

2.1.1 椎间盘的结构 椎间盘是一种无血管组织，主要由中央的髓核、周围的纤维环和软骨终板组成。髓核组织由少量软骨样细胞和大量细胞外基质构成，细胞外基质是由蛋白聚糖和 II 型胶原纤维组成的^[16]，带负电荷侧链的蛋白聚糖使髓核具有高渗透压，使椎间盘能够抵抗压缩负荷和可逆变形。纤维环是由 I 型和 II 型胶原纤维以及弹性蛋白纤维组成的同心排列的薄片，内环由 I、II 型胶原纤维构成组成，而外环主要以 I 型胶原纤维为主，且越靠近外环，I 型胶原纤维所占比例越高，这使椎间盘能够抵抗拉伸负荷^[4]。软骨终板是覆盖在椎体上下缘的透明软骨组织，在椎间盘内外营养和代谢物质的运输中起着重要作用^[17]，这些结构使椎间盘具有较高的抗压强度和抗拉强度，保持脊柱的灵活性和机械稳定性^[18]。椎间盘退变的发展以椎间盘微环境的细胞和生化改变为特征，导致进行性的功能和结构损害，包括蛋白聚糖含量降低、II 型胶原向 I 型胶原的转变以及髓核细胞数量减少，最终导致椎间盘承受压缩负荷的能力降低并导致椎间盘结构的破坏^[19-20]。

2.1.2 椎间盘退变的病理机制 椎间盘退变的病因十分复杂，包括年龄因素、遗传因素（如编码蛋白聚糖和胶原蛋白 I / IX / XI 的基因多态性）和生活方式因素（如职业、吸烟、饮酒、缺乏体育活动和夜班工作）等^[4, 21]。这些因素导致髓核细胞数量和转化减少，造成它们合成细胞外基质的能力下降，同时促使细胞分泌更多促进基质分解的酶（如基质金属蛋白酶和 ADAMTS 金属蛋白酶），使

髓核的水合能力下降，最终导致椎间盘结构遭到破坏。除了细胞外基质分解和细胞丢失以外，炎症也在椎间盘退变中起着重要作用，并且是区分无症状性椎间盘退变和有症状性椎间盘退变的一个重要因素。众所周知，随着椎间盘退变程度的加深和疼痛的进展，髓核细胞不断释放大量促炎细胞因子，其中肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1 β 最为突出。这些细胞因子可以破坏细胞外基质分解代谢与合成代谢之间的平衡，并促进细胞死亡。细胞外基质分解、髓核细胞丢失和炎症三者之间相互关联。促炎细胞因子通过上调基质降解酶的表达，导致基质代谢紊乱。基质降解的产物在细胞外积累，进而又刺激髓核细胞的炎症反应。此外，髓核细胞的凋亡和焦亡又与基质的合成和炎症反应有关。

2.2 细胞焦亡概述

细胞焦亡主要从以下几个方面进行阐述：

- 细胞焦亡的概念及形态学特征；
- 细胞凋亡与细胞焦亡的区别；
- 细胞焦亡的分子特征：Caspase 家族、Gasdermin 家族、炎症小体；
- 细胞焦亡的分子机制；
- 典型的细胞焦亡途径、非典型的细胞焦亡途径、特殊的细胞焦亡途径。

2.2.1 细胞焦亡的概念及形态学特征 近几十年来，对焦亡的定义进行了数次修订。焦亡现象首次发现于 1992 年，ZYCHLINSKY 等^[22]在感染了福氏志贺菌的巨噬细胞中发现一种裂解性死亡，其形态学特征有别于凋亡。2001 年，COOKSON 等^[23]提出“焦亡”一词来描述促炎性细胞的程序性坏死。2015 年，邵峰院士团队发现，caspase-1 和 caspase-4/5/11 是通过切割一个叫做 gasdermin D(GSDMD) 的蛋白而诱发焦亡的，GSDMD 在被 caspase-1 和 caspase-4/5/11 切割后，释放出其 N 端结构域，该结构域具有成孔活性，这样就导致细胞渗透压发生变化而发生膨胀直至细胞膜破裂^[24-25]。随后的研究证实，gasdermin 家族的其他蛋白如 gasdermin E (GSDME) 也被 caspase-3 激活，从而导致焦亡^[26]。细胞焦亡 (pyroptosis) 这一单词来源于古希腊语，“Pyro”指的是火或发热，表明炎症的性质，而“ptosis”指的是下降，表明其程序性死亡的本质。

2.2.2 细胞凋亡与细胞焦亡的区别 焦亡和凋亡之间有一些相似之处，如 DNA 损伤、染色质凝集和 caspase 依赖性，但它与细胞凋亡的区别在于其特殊的形态学特征。首先，在细胞焦亡早期存在一种非常特殊的 DNA 损伤形式，dUTP 末端标记染色阳性，但强度要低于凋亡^[27]。其次，焦亡细胞的 DNA 损伤程度较轻，细胞焦亡的 DNA 片段是随机的，细胞核保持完整，而细胞凋亡的 DNA 片段是有序的，细胞核是破碎成碎片的^[28-29]，两者之间最大的区别是焦亡期间形成质膜孔。因此，焦亡细胞可以通透 7-氨基放射线霉素 (7-AAD)、碘化丙啶 (PI) 和溴化乙锭 (EtBr)，因为这些染料的分子质量低；相反，凋亡细胞保持细胞膜的完整性，因此这些染料不能对其染色^[29-30]。Annexin V 也能染色焦亡细胞，并与磷脂酰丝氨酸 (PS) 结合^[31]。细胞焦亡与凋亡的区别和联系，见表 1。

2.2.3 细胞焦亡的分子特征

Caspase 家族：最初，细胞焦亡被定义为依赖 caspase-1/4/5/11 介导的一种程序性细胞死亡。caspase 家族是一类促炎性半胱天冬酶，在先天性免疫和肿瘤的发生中发挥重要作用。最近的研究表明，包括 caspase-3/4/5/6/8/9/11 在内的其他 caspase 也可引起其他不同类型细胞的细胞焦亡。之前一直认为 caspase-3 是细胞凋亡的代表，但现在发现 caspase-3 可以通过切割 GSDME 诱导细胞焦亡^[26]。此外，caspase-9 的激活也通

过激活 caspase-3 参与了焦亡^[32]，而 caspase-6 介导了切割 GSDMC^[33]。尽管目前的研究发现 caspase-1 和 caspase-4, 5, 11 只与焦亡有关，而 caspase-2, 7, 10 只与凋亡有关，随着研究的深入，凋亡、焦亡与 caspases 的关系可能会陆续报道。

表 1 | 细胞焦亡与凋亡区别和联系

项目	凋亡	焦亡
组织学形态	细胞皱缩、变小，最终形成凋亡小体，被巨噬细胞吞噬 ^[8]	细胞渗透性肿胀，直至细胞膜破裂，胞内容物释放 ^[10]
细胞膜	质膜基本保持完整，形成凋亡小体	质膜孔形成，膜完整性丧失 ^[30]
细胞核	细胞核浓缩，DNA 被裂解成 180-200 bp 或其整数倍的片段 ^[29]	细胞核浓缩，DNA 被随机裂解 ^[28]
细胞质	胞质固缩	胞内容物通过质膜孔释放到胞外
细胞器	完整	变形
微观结构	凋亡小体	焦亡小体
对周围的影响	一般无明显改变	胞内容物释放引起级联放大的炎症反应
TUNEL 和 Annexin V 染色	阳性	阳性 ^[31]
7-AAD, PI, EtBr 染色	阴性	阳性 ^[30]

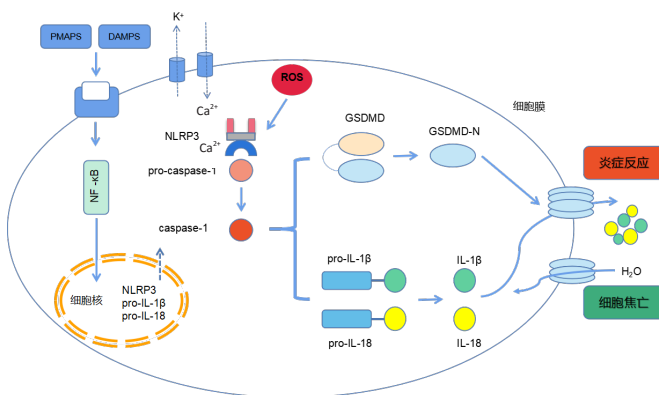
Gasdermin 家族：直到 2015 年，细胞死亡命名委员会定义焦亡为一种 gasdermin 介导的程序性死亡。Gasdermins 主要在巨噬细胞、树突状细胞、皮肤和黏膜膜上皮中表达，是焦亡的最终效应蛋白。人类表达 gasdermin A/B/C/D (GSDMA/B/C/D)、gasdermin E (GSDME) 和 DFNB59 (Pejvakin, PJVK)，小鼠表达 Gsdma1-3、Gsdmc1-4、Gsdmd、DFNA5 和 DFNB59^[30]。其中，GSDMD 和 GSDME 在焦亡中研究最为深入。除 Pejvakin 外，所有 gasdermin 家族成员都包含 2 个保守结构域，即 N 端孔化结构域和 C 端阻遏结构域^[34-36]。通常情况下，Gasdermins 的 N 端和 C 端相互作用保持寡聚，而当机体受到各种外源或内源性因素刺激后，Gasdermins 被炎性半胱氨酸蛋白酶或颗粒酶切割，N 端与 C 端分离，转移到细胞膜上寡聚并形成质膜孔，释放出胞内容物和炎症因子^[37]。虽然已报道许多 Gasdermin 家族蛋白与人类疾病有关，但其具体机制和功能仍有待研究。

炎症小体：焦亡是由病原体相关分子模式、损伤相关分子模式或稳态改变分子过程刺激触发的，包括细胞内脂多糖、细胞外三磷酸腺苷、胞质双链 DNA、细菌鞭毛和颗粒物^[38]。识别这些触发因子需要炎症小体的参与。炎症小体是炎症反应的重要组成部分，也是慢性低度炎症起始的第一步。炎症小体是细胞内的蛋白寡聚体，是感知病原体、组织损伤和体内平衡改变的信号传感器，它们由传感器蛋白、适配器蛋白和效应蛋白组成，激活后在一个大的复合物中齐聚^[11]。炎症小体传感器蛋白通常是一种模式识别受体。模式识别受体有 3 个家族，富含亮氨酸重复序列的受体家族（包括 NLRP3, NLRP1, NLRC4）、黑色素瘤缺乏因子 2 或炎性蛋白 Pypin^[12]。富含亮氨酸重复序列的受体家族通常由 1 个富含亮氨酸重复序列、1 个核苷酸结合寡聚域和 1 个 caspase 招募结构域或 pypin 结构域组成^[27]。凋亡相关斑点样蛋白是一种含有 caspase 招募结构域的衔接蛋白，可以招募并激活效应蛋白 caspase-1，切割 GSDMD，诱导细胞焦亡。同时，激活的 caspase-1 将关键的促炎因子白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的前体加工成活性形式，因为缺乏分泌的信号肽，这些因子需要通过 GSDMD 形成的质膜孔来释放。白细胞介素 1 β 激活核转录因子 κ B 信号通路，导致其他炎症因子分泌（如白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α ）和招募更多免疫细胞，从而放大炎症反应^[39]。

2.2.4 细胞焦亡的分子机制

典型的细胞焦亡途径：典型的细胞焦亡主要是由炎症小体介导的。NLRP3 是目前为止研究最深入的炎症小体，NLRP3 炎症小体

的激活过程有 2 个步骤：起始和激活^[40]。由于 NLRP3 的基础表达水平不足以组装典型炎症小体，且 NLRP3 在正常情况下是泛素化的^[41]。因此，起始需要脂多糖、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 等作为启动信号，通过激活核转录因子 κ B 信号通路上调 NLRP3、白细胞介素 1 β 前体和白细胞介素 18 前体的转录水平^[42]。再通过 Lys63 特异性去泛素化酶 BRCC3 介导 NLRP3 的去泛素化^[41]。NLRP3 炎症小体激活的机制有很多，如钾离子外排、钙离子内流、活性氧的生成、线粒体 DNA 的释放、溶酶体破裂以及质膜孔的形成^[43]。炎症小体被激活后，将 caspase-1 前体转化为活性形式。激活的 caspase-1 在 GSDMD 特定位点上切割，释放出 N 端具有成孔活性的结构域，在质膜上形成一个直径为 10-20 nm 的中空环状低聚体，通过破坏钠、钾离子的浓度梯度，导致渗透压发生变化。当孔隙的数量超过细胞的代偿能力时，水通过渗透梯度进入细胞，然后细胞膨胀、破裂和死亡。白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的前体也被 caspase-1 激活，并通过 GSDMD 孔释放，触发炎症反应，进而诱导细胞焦亡^[15]。典型的细胞焦亡激活途径，见图 3。



图注：PAMPs 为病原体相关分子模式；DAMPs 为损伤相关的分子模式；Pro-caspase-1 为 caspase-1 的前体；caspase-1 为半胱天冬酶；GSDMD 是细胞焦亡的效应蛋白；GSDMD-N 具有成孔活性；pro-IL-1 β 、pro-IL-18 分别为白细胞介素 1 β 及白细胞介素 18 的前体

图 3 | 典型的细胞焦亡激活途径

非典型的细胞焦亡途径：此途径是在 2011 年提出的，由 caspase-4/5 (人) 和 caspase-11 (小鼠) 介导^[44]。非典型炎症小体中没有模式识别受体和适配器蛋白，非典型炎症小体的关键成分是 caspase-4/5/11，它们通过 caspase 招募结构域特异性的识别胞质中的脂多糖，并切割下游效应蛋白 GSDMD，从而导致细胞焦亡。有趣的是，caspase-4/5/11 不能直接切割白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的前体，而是通过 NLRP3/caspase-1 途径介导白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18 的成熟和分泌^[13]。有人提出了 2 种可能的机制：① GSDMD-N 端形成的质膜孔直接诱导 K⁺ 外排，激活了 NLRP3 炎症小体，导致炎症因子释放；② 激活的 caspase-11 可特异地切割和修饰 Pannexin-1，引起细胞三磷酸腺苷的释放，进一步激活细胞膜上的 P2X7 受体并诱导钾离子外排，最终激活 NLRP3 炎症小体^[45]。

特殊的细胞焦亡途径：最近的研究发现了一些其他的焦亡途径。凋亡相关的 caspase (如 caspase-3, 8) 也能通过切割 gasdermin 蛋白 (GSDMC, GSDMD 和 GSDME) 诱导细胞焦亡，其触发因子包括化疗药物、肿瘤坏死因子 α 和细菌等^[26, 33]。化疗药物可以诱导 caspase-3 介导的 GSDME 高表达并形成 GSDME-N 端，引起肿瘤细胞焦亡。在肿瘤坏死因子 α 的刺激下，caspase-8 特异性切割 GSDMC 产生 GSDMC-N 端，在细胞膜上形成孔隙，诱导细胞焦亡。在某些细胞中，焦亡甚至可以依赖 caspases。一项研究发现，在衰老的中性粒细胞中，GSDMD 被中性粒细胞特

异性丝氨酸蛋白酶弹性蛋白酶切割, 形成质膜孔, 诱发焦亡^[46]。Ninjurin-1最初被发现是一种具有炎症和肿瘤抑制作用的黏附分子。最近的研究将其确定为另一种重要的焦亡执行蛋白^[47]。

2.3 细胞焦亡与椎间盘退变的关系

细胞焦亡与椎间盘退变的关系主要包括以下几个方面:

- 细胞焦亡相关分子在退变椎间盘中表达量升高
- 细胞焦亡的激活信号
- 细胞焦亡靶向药物

2.3.1 细胞焦亡相关分子在退变椎间盘中表达量升高 CHEN等^[48]对45例退变的椎间盘和7例正常的椎间盘样本比较发现, 退变组NLRP3炎症小体及其下游靶点caspase-1和白细胞介素1 β 的表达水平显著上调, NLRP3、caspase-1和白细胞介素1 β 一般局限于髓核细胞的胞浆内。此外, BAI等^[49]发现与IV级椎间盘退变患者的髓核相比, V级椎间盘退变患者的caspase-1、白细胞介素1 β 和白细胞介素18的表达量更高, 且退变程度越高的髓核组织中活性氧的水平也越高。TANG等^[50]为了研究焦亡在软骨终板中的作用, 分别从MRI影像上观察到Modic改变的腰痛患者与MRI影像上没有进行性改变的椎体爆裂性骨折的年轻患者中收集软骨终板。与对照组相比, Modic改变组软骨形成标志物II型胶原纤维和SOX9基因下调, NLRP3、caspase-1和白细胞介素1 β 的转录水平上调。此外, 在Modic改变组中可见到人腰椎软骨终板中大量NLRP3、caspase-1和白细胞介素1 β 的免疫组化阳性细胞, 而对照组中仅见到少量免疫阳性细胞。BRAND等^[51]认为, 髓核细胞的炎症起源于纤维环、浸润的炎症细胞或者背根神经节。ZHANG等^[52]将髓核植入到大鼠背根神经节中, 发现NLRP3、caspase-1、白细胞介素1 β 、白细胞介素18、p-IkBa和p-P65的活性在术后第1天开始升高, 第7天达到高峰, 表明核转录因子 κ B通路和NLRP3炎症小体参与了髓核诱导的神经根性疼痛。ZHANG等^[53]用纤维环穿刺法建立小鼠椎间盘退变模型, 与假手术组相比, 模型组中NLRP3、活化的caspase-1和GSDMD的表达水平显著升高, 这表明细胞焦亡在椎间盘退变过程中的激活是由NLRP3介导的。FU等^[54]用腰椎不稳定手术建立小鼠椎间盘退变模型, 结果显示, 模型组小鼠纤维环和软骨终板的异位骨形成区中NLRP3的表达显著升高且模型组小鼠的髓核和纤维环中caspase-1和白细胞介素1 β 表达的显著升高。进一步研究表明, 腰椎不稳定手术可能通过激活Wnt/ β -catenin信号通路来促进椎间盘细胞的焦亡和神经生长。

2.3.2 细胞焦亡的激活信号 SONG等^[55]发现椎间盘退行性疾病患者的髓核组织中NLRP3炎症小体被激活。体外研究表明, 晚期糖基化终末产物作为内源性DAMPs, 通过NLRP3炎症小体促进髓核细胞线粒体损伤并诱导炎症反应, 敲低NLRP3或者抑制caspase-1和白细胞介素1 β 可以减弱晚期糖基化终末产物诱导的合成和分解代谢活性。这些研究结果表明, 髓核组织中晚期糖基化终末产物的积累可能通过激活NLRP3炎症小体从而引起椎间盘炎症反应。

ZHANG等^[53]发现脂多糖可以诱导髓核细胞焦亡。体外实验中, 脂多糖处理可显著提高髓核细胞中NLRP3、caspase-1和GSDMD的表达水平, 在与间充质干细胞共培养后, 这一现象显著逆转, 提示间充质干细胞处理可抑制脂多糖诱导的髓核细胞焦亡。进一步的研究显示, 间充质干细胞对焦亡的影响可能主要是由其衍生的外泌体引起的, 间充质干细胞来源的外泌体miRNA-410是焦亡的关键调控因子。

BAI等^[49]研究了氧化应激条件下髓核细胞焦亡的机制。体外实验证实, 活性氧可以诱导髓核细胞焦亡, 退变髓核中

NLRP3和PYCARD的表达显著升高; 此外还发现, 在活性氧诱导的髓核细胞焦亡过程中转录因子Nrf2和自噬水平显著升高, 并对焦亡起负调控作用。此研究初步探索了髓核细胞中焦亡与自噬的关系, 为椎间盘退变的机制提供了一种新的研究思路。

XU等^[56]对正常人和椎间盘退变患者的髓核进行了微阵列分析, 确定了miRNA-141在椎间盘退变过程中起关键作用。此外, 在动物实验中, 退变髓核中的焦亡相关蛋白活化的caspase-1、GSDMD、白细胞介素1 β 和白细胞介素18的表达水平明显高于正常髓核; miRNA-141的表达在退变髓核中显著上调, miRNA-141模拟物抑制了髓核细胞基质的合成功能。miRNA-141通过增加活性氧和硫氧还蛋白相互作用蛋白的生成诱导髓核细胞的焦亡和细胞外基质分解代谢。

TANG等^[57]的研究表明, 痤疮丙酸杆菌可以通过活性氧/NLRP3信号通路诱导髓核细胞焦亡, 从而引起椎间盘退变。将人髓核细胞与痤疮丙酸杆菌共培养后, 白细胞介素1 β 和白细胞介素18显著过表达, 并且NLRP3、白细胞介素1 β 前体、caspase-1前体和GSDMD也成时间和剂量依赖性增加。此外, 将正常的髓核细胞与焦亡的髓核细胞共培养时, 正常髓核细胞中炎症因子和分解代谢酶的基因表达显著增加, 而当细胞焦亡被抑制时, 结果则相反。并且, 髓核细胞与痤疮丙酸杆菌共培养可以诱导活性氧生成和NLRP3的过表达, 抑制这两种因素可减少髓核细胞焦亡。因此, 抑制痤疮丙酸杆菌引起的髓核细胞焦亡可能成为椎间盘退变的新治疗策略。

2.3.3 细胞焦亡靶向药物 BRAND等^[51]发现核转录因子 κ B通路抑制剂Bay11-7082可抑制NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白、caspase-1、白细胞介素1 β 、白细胞介素18、磷酸化核转录因子 κ B抑制蛋白及p-p65蛋白等的表达和活化, 减轻髓核诱导的神经根性疼痛。JIN等^[7]研究发现纳米颗粒富勒醇通过调节NLRP3炎症小体和抑制神经多肽的释放来抑制椎间盘突出引起的神经炎症。ZHAO等^[58]研究发现外源性皮质素可逆转肿瘤坏死因子 α 诱导的髓核细胞变性。核转录因子 κ B抑制剂SN50和NLRP3抑制剂MCC950都能有效减轻髓核细胞退变程度。

ZHAO等^[59]研究了酸性敏感离子通道对髓核细胞焦亡的调控机制, 发现细胞外乳酸可以促进NLRP3炎症小体的活化和髓核细胞焦亡, 这个过程可以被焦亡抑制剂甘氨酸和YVAD阻断。进一步研究发现, 乳酸诱导的NLRP3炎症小体激活可以被酸性敏感离子通道抑制剂(阿米洛利、PcTx1及APETx2)和NLRP3 siRNA阻断; 细胞外乳酸通过酸性敏感离子通道调节活性氧水平; 活性氧激活核转录因子 κ B信号通路, 进一步促进NLRP3的激活和白细胞介素1 β 的释放, 导致椎间盘退变。

ZHOU等^[60]研究发现硫氧还蛋白相互作用蛋白通过典型的细胞焦亡激活途径促进髓核细胞焦亡, 并通过体内外实验证明桑色素可以抑制这种蛋白, 从而抑制髓核细胞焦亡。TANG等^[61]也发现和厚朴酚可降低硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达, 抑制NLRP3炎症小体激活, 从而抑制下游炎症因子白细胞介素1 β 的激活, 延缓椎间盘的退变。

HONG等^[62]的研究发现NLRP3炎症小体介导的焦亡可由肿瘤坏死因子 α 诱导, 溴结构域蛋白4抑制剂JQ1通过抑制核转录因子 κ B信号通路的激活, 从而减轻NLRP3炎症小体介导的焦亡, 而核转录因子 κ B通路的抑制剂Bay11-7082则限制了NLRP3炎症小体介导的焦亡的激活。此外, 通过检测溴结构域蛋白4的mRNA在人髓核组织中的表达情况, 发现溴结构域蛋白4的表达水平随着髓核退变程度分级的增加而显著增加。

SUN等^[63]发现了一种新型机械敏感离子通道, 它是调节NLRP3炎症小体活性的重要上游因子。机械牵张增加了机械敏

感离子通道蛋白的表达和细胞内钙负荷，并通过激活核转录因子 κB 信号通路上调 NLRP3 的转录水平。此外，它还直接作为第二刺激，促进 NLRP3 的组装、caspase-1 活性增加和白细胞介素 1β 分泌增加。Piezo1-siRNA 被用来下调机械敏感离子通道的表达，抑制 NLRP3 炎症小体中 Ca^{2+} 内流和核转录因子 κB 通路的激活，最终减缓椎间盘退变。

褪黑素作为一种抗炎性神经内分泌激素，在骨关节炎中起抗炎作用。CHEN 等^[64] 将褪黑素注射到大鼠退变椎间盘中，发现治疗组蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白的水平升高。体外实验证实，白细胞介素 1β 诱导 NLRP3 炎症小体启动和激活，而褪黑素通过抑制核转录因子 κB 信号通路的激活和减少线粒体活性氧的产生来抑制炎症反应。HUANG 等^[65] 认为褪黑素通过下调烟酰胺磷酸核糖基转移酶来降低 NLRP3 炎症小体活性，从而逆转肿瘤坏死因子 α 诱导的细胞外基质降解，烟酰胺磷酸核糖基转移酶通过 MAPK 和核转录因子 κB 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体活性。

吴子健等^[66] 研究发现通督活血汤含药血清可抑制椎间盘纤维环细胞的焦亡，他们使用脂多糖 / 三磷酸腺苷制造细胞焦亡模型，分别给予 5%，10%，20% 通督活血汤含药血清干预。结果显示，与模型组相比，各治疗组白细胞介素 1β 和白细胞介素 18 的表达量降低，caspase-1 和 GSDMD 的基因及蛋白表达量显著降低；结果显示，通督活血汤含药血清干预椎间盘纤维环细胞焦亡的最佳干预浓度为 10%，最佳干预时间为 24 h；但通督活血汤为成方，组方中的有效成分复杂，在细胞焦亡中具体起作用的成分有待于深入研究。

细胞焦亡靶向药物在椎间盘退变中的治疗作用，见表 2。

表 2 | 细胞焦亡靶向药物在椎间盘退变中的治疗作用

作用靶点 (或通路)	靶向药物	治疗作用机制
NLRP3 炎症小体	Bay11-7082 ^[50] 、miRNA-410 ^[52] 、MCC950 ^[57]	抑制 NLRP3 炎症体的激活
活性氧	皮质类固醇 ^[57]	抑制活性氧的产生
核转录因子 κB 信号通路	SN50 ^[57] 、JQ1 ^[61]	抑制核转录因子 κB 信号通路的激活
caspase-1	VX-765 ^[54] 、YVAD ^[58]	抑制酸性敏感离子通道的激活
酸性敏感离子通道	阿米洛利、PcTx1、APETx2 ^[58]	抑制 ASIC 活性
机械敏感离子通道	Piezo1-siRNA ^[62]	抑制 Ca^{2+} 内流和核转录因子 κB 信号通路的激活
烟酰胺磷酸核糖基转移酶	褪黑素 ^[64]	下调烟酰胺磷酸核糖基转移酶活性
硫氧还蛋白相互作用蛋白	桑色素 ^[59]	抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达

表注：NLRP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3

细胞焦亡与椎间盘退变作用关系研究的时间脉络，见表 3。

3 小结及展望 Conclusions and prospects

炎症在椎间盘退变过程中起关键作用。作为一种新的促炎的程序性细胞死亡方式，细胞焦亡与椎间盘退变密切相关。文章综述了细胞焦亡分子机制研究的最新进展和细胞焦亡与椎间盘退变的作用关系。CHEN 等^[48] 首先在退变的椎间盘中观察到焦亡相关蛋白表达升高；ZHANG 等^[53] 在小鼠椎间盘退变模型观察到 GSDMD 蛋白表达上调，证明 NLRP3 介导的细胞焦亡在椎间盘退变过程中被激活。CHEN 等首次发现白细胞介素 1β 可以激活椎间盘中的 NLRP3 炎症小体。BAI 等^[49] 发现转录因子 Nrf2 和自噬水平对焦亡起负调控作用，初步探索了焦亡与自噬之间的关系。此外，溴结构域蛋白 4、新型机械敏感离子通道 Piezo1、酸性敏感离子通道 ASICs 等新的作用靶点在椎间盘退变中的作用也得到验证^[59, 62-63]。靶向针对细胞焦亡可能成为未来椎间盘退变治疗的新方向。

表 3 | 细胞焦亡与椎间盘退变作用关系研究的时间发展脉络

第一作者	发表年份	主要结果	主要结论	应用意义
CHEN ^[48]	2015	退变椎间盘的髓核中焦亡相关蛋白显著升高	细胞焦亡可能在椎间盘退变过程中起作用	细胞焦亡参与椎间盘的退变
TANG ^[50]	2016	退变椎间盘的软骨终板中焦亡相关蛋白显著升高	细胞焦亡可能在软骨终板的退变过程中起作用	细胞焦亡参与软骨终板的退变
SONG ^[55]	2017	晚期糖基化终末产物激活 NLRP3 炎症小体并促进髓核细胞线粒体损伤	髓核组织中积累的晚期糖基化终末产物可能导致椎间盘炎症	晚期糖基化终末产物在椎间盘退变中起重要作用
ZHANG ^[53]	2020	小鼠退变髓核组织中 NLRP3、活化的 caspase-1、GSDMD 的表达水平升高	NLRP3 介导的细胞焦亡在椎间盘退变过程中被激活	典型的细胞焦亡途径在椎间盘退变的动物模型中被激活
CHEN ^[64]	2020	白细胞介素 1β 在体外诱导 NLRP3 炎症小体的启动和激活	白细胞介素 1β 通过增加核转录因子 κB 信号传导和活性氧的产生来上调 NLRP3 炎症小体的启动和激活	白细胞介素 1β 是诱导椎间盘细胞焦亡的关键分子
BAI ^[49]	2020	活性氧可以诱导髓核细胞焦亡	转录因子 Nrf2 和自噬对焦亡起负调控作用	活性氧是诱导椎间盘细胞焦亡的关键分子
XU ^[56]	2020	退变髓核中 miRNA-141 表达上调	miRNA-141 通过 TXNIP/NLRP3 信号通路诱导焦亡	miRNA-141 是诱导椎间盘细胞焦亡的关键分子
SUN ^[63]	2020	机械牵张处理的髓核细胞中 Piezo1、caspase-1、白细胞介素 1β 表达上调	机械敏感离子通道通过增加 Ca^{2+} 内流和激活核转录因子 κB 信号通路促进 NLRP3 炎症小体激活	机械牵张刺激可以诱导椎间盘细胞焦亡
TANG ^[57]	2021	痤疮丙酸杆菌诱导髓核组织中活性氧和 NLRP3 表达升高	痤疮丙酸杆菌通过活性氧-NLRP3 信号通路诱导焦亡	抑制痤疮丙酸杆菌可以减弱椎间盘细胞焦亡
FU ^[54]	2021	腰椎不稳定手术可以诱导髓核细胞焦亡	Wnt/ β -catenin 信号通路参与髓核细胞焦亡	腰椎不稳定可以诱导椎间盘细胞焦亡
ZHAO ^[59]	2021	细胞外乳酸可以诱导髓核细胞焦亡	细胞外乳酸通过增加核转录因子 κB 信号传导和活性氧的产生促进 NLRP3 炎症小体激活	细胞外乳酸是诱导椎间盘细胞焦亡的关键分子

表注：NLRP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3

虽然细胞焦亡在椎间盘退变发生发展中的作用被不断证实，但仍有许多问题尚未得到解答。首先，目前发现多种内外源性因素 (如脂多糖、活性氧、晚期糖基化终末产物、痤疮丙酸杆菌、白细胞介素 1β 、酸性环境和机械拉伸等) 都可以诱导髓核细胞焦亡，引发炎症反应，加速椎间盘退变，但这个过程中涉及到多条信号传导通路，详细的作用机制还有待进一步的研究。其次，随着细胞焦亡定义的更新，此综述中总结的许多研究都是基于焦亡的间接证据 (如 NLRP3、caspase-1 和白细胞介素 1β)，只有少量最新研究是根据焦亡效应蛋白 GSDMD 的表达和功能分析得出结论的，这是一个值得关注的问题。导致椎间盘退变的尽管焦亡对椎间盘退变的影响越来越明显，仍有许多问题需要进一步探究。再次，目前针对焦亡的靶向药物虽然已经在细胞和动物模型中得到验证，但尚未应用于临床，仍需大规模的前瞻性临床试验来进行验证。最后，细胞焦亡的非典型激活途径和其他特殊途径是否参与椎间盘退变的发生发展需要进一步研究。

作者贡献 综述设计者及论文写作者为张皓博。资料收集者为张皓博和赵宇楠。通讯作者审核。全体作者都阅读并同意最终的文本发表。

经费支持 该文章无任何经费支持。

利益冲突 文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审 文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

文章版权 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
- [2] HOY D, MARCH L, BROOKS P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):968-974.
- [3] KATZ JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88 Suppl 2:21-24.
- [4] OICHI T, TANIGUCHI Y, OSHIMA Y, et al. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2020;3(1):e1076.
- [5] CHENG X, ZHANG G, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):261-276.
- [6] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486-541.
- [7] JIN L, DING M, OKLOPCIC A, et al. Nanoparticle fullerol alleviates radiculopathy via NLRP3 inflammasome and neuropeptides. *Nanomedicine*. 2017;13(6):2049-259.
- [8] 胡宝阳, 杨学军. MicroRNA 影响椎间盘退变过程的研究进展及可发展空间 [J]. *中国组织工程研究*. 2020;24(21):3372-3378.
- [9] GRUBER HE, HOELSCHER GL, INGRAM JA, et al. Autophagy in the degenerating human intervertebral disc: in vivo molecular and morphological evidence, and induction of autophagy in cultured annulus cells exposed to proinflammatory cytokines-implications for disc degeneration. *Spine*. 2015;40(11):773-782.
- [10] MCKENZIE BA, DIXIT VM, POWER C. Fieri cell death: pyroptosis in the central nervous system. *Trends Neurosci*. 2020;43(1):55-73.
- [11] DE MIGUEL C, PELEGR NP. Emerging role of the inflammasome and pyroptosis in hypertension. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1064.
- [12] RUAN J, WANG S, WANG J. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death. *Chem Biol Interact*. 2020. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109052.
- [13] MAN SM, KARKI R, KANNEGANTI TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*. 2017;277(1):61-75.
- [14] JOHNSON ZI, SCHOEPLIN ZR, CHOI H, et al. Disc in flames: roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater*. 2015;30:104-116; discussion 16-17.
- [15] CHAO-YANG G, PENG C, HAI-HONG Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(6):793-801.
- [16] RISBUD MV, SCHOEPLIN ZR, MWALE F, et al. Defining the phenotype of young healthy nucleus pulposus cells: recommendations of the Spine Research Interest Group at the 2014 annual ORS meeting. *J Orthop Res*. 2015;33(3):283-293.
- [17] WU Y, CISEWSKI S, SACHS B L, et al. Effect of cartilage endplate on cell based disc regeneration: a finite element analysis. *Mol Cell Biomech*. 2013;10(2):159-182.
- [18] TONG W, LU Z, QIN L, et al. Cell therapy for the degenerating intervertebral disc. *Transl Res*. 2017;181:49-58.
- [19] LI P, HOU G, ZHANG R, et al. High-magnitude compression accelerates the premature senescence of nucleus pulposus cells via the p38 MAPK-ROS pathway. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):209.
- [20] WANG SZ, RUI YF, TAN Q, et al. Enhancing intervertebral disc repair and regeneration through biology: platelet-rich plasma as an alternative strategy. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):220.
- [21] FENG Y, EGAN B, WANG J. Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes Dis*. 2016;3(3):178-185.
- [22] ZYCHLINSKY A, PREVOST MC, SANSONETTI PJ. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*. 1992;358(6382):167-169.
- [23] COOKSON BT, BRENNAN MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol*. 2001;9(3):113-114.
- [24] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526(7575):660-665.
- [25] KAYAGAKI N, STOWE IB, LEE BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*. 2015;526(7575):666-671.
- [26] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017;547(7661):99-103.
- [27] LI MY, ZHU XL, ZHAO BX, et al. Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy via the ROS-AMPK-mTOR axis. *Cell Death Dis*. 2019;10(7):489.
- [28] JORGENSEN I, MIAO EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev*. 2015;265(1):130-142.
- [29] ZHANG Y, CHEN X, GUEYDAN C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths. *Cell Res*. 2018;28(1):9-21.
- [30] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):128.
- [31] VANDEN BERGHE T, HASSANNIA B, VANDENABEELE P. An outline of necrosome triggers. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(11-12):2137-2152.
- [32] ZHOU B, ZHANG JY, LIU XS, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis. *Cell Res*. 2018;28(12):1171-1185.
- [33] HOU J, ZHAO R, XIA W, et al. PD-1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis. *Nat Cell Biol*. 2020;22(10):1264-1275.
- [34] ROGERS C, ERKES DA, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation. *Nat Commun*. 2019;10(1):1689.
- [35] KUANG S, ZHENG J, YANG H, et al. Structure insight of GSDMD reveals the basis of GSDMD autoinhibition in cell pyroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):10642-10647.
- [36] LIU Z, WANG C, YANG J, et al. Crystal Structures of the Full-Length Murine and Human Gasdermin D Reveal Mechanisms of Autoinhibition, Lipid Binding, and Oligomerization. *Immunity*. 2019;51(1):43-49.e4.
- [37] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature*. 2016;535(7610):111-116.
- [38] XIA S, HOLLINGSWORTH LRT, WU H. Mechanism and Regulation of Gasdermin-Mediated Cell Death. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020;12(3):31451512.
- [39] ZHANG Z, ZHANG Y, LIEBERMAN J. Lighting a fire: can we harness pyroptosis to ignite antitumor immunity? *Cancer Immunol Res*. 2021;9(1):2-7.
- [40] 胡凯亮, 周凯亮, 吴晨宇, 等. 脊髓损伤中细胞焦亡的研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*. 2020;30(7):657-662.
- [41] PY BF, KIM MS, VAKIFAHMETOGLU-NORBERG H, et al. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity. *Mol Cell*. 2013;49(2):331-338.
- [42] HE B, NIE Q, WANG F, et al. Role of pyroptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications. *J Cell Physiol*. 2021. doi: 10.1002/jcp.30366.
- [43] JIN Y, FU J. Novel Insights Into the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012219.
- [44] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*. 2011;479(7371):117-121.
- [45] RÜHL S, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux. *Eur J Immunol*. 2015;45(10):2927-2936.
- [46] KAMBARA H, LIU F, ZHANG X, et al. Gasdermin d exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death. *Cell Rep*. 2018;22(11):2924-2936.
- [47] KAYAGAKI N, KORNFIELD OS. NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death. *Nature*. 2021;591(7848):131-136.
- [48] CHEN ZH, JIN SH, WANG MY, et al. Enhanced NLRP3, caspase-1, and IL-1 β levels in degenerate human intervertebral disc and their association with the grades of disc degeneration. *Anat Rec (Hoboken)*. 2015;298(4):720-726.
- [49] BAI Z, LIU W, HE D, et al. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7534-7548.
- [50] TANG P, ZHU R, JI WP, et al. The NLRP3/Caspase-1/interleukin-1 β axis is active in human lumbar cartilaginous endplate degeneration. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(8):1818-1826.
- [51] BRAND FJ 3rd, FOROUZANDEH M, KAUR H, et al. Acidification changes affect the inflammasome in human nucleus pulposus cells. *J Inflamm (Lond)*. 2016;13(1):29.
- [52] ZHANG A, WANG K, DING L, et al. Bay11-7082 attenuates neuropathic pain via inhibition of nuclear factor-kappa B and nucleotide-binding domain-like receptor protein 3 inflammasome activation in dorsal root ganglions in a rat model of lumbar disc herniation. *J Pain Res*. 2017;10:375-382.
- [53] ZHANG J, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration through inhibiting pyroptosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(20):11742-11754.
- [54] FU F, BAO R, YAO S, et al. Aberrant spinal mechanical loading stress triggers intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis and nerve ingrowth. *Sci Rep*. 2021;11(1):772.
- [55] SONG Y, WANG Y, ZHANG Y, et al. Advanced glycation end products regulate anabolic and catabolic activities via NLRP3-inflammasome activation in human nucleus pulposus cells. *J Cell Mol Med*. 2017;21(7):1373-1387.
- [56] XU Q, XING H, WU J, et al. miRNA-141 induced pyroptosis in intervertebral disk degeneration by targeting ROS generation and activating TXNIP/NLRP3 signaling in nucleus pulposus cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:871.
- [57] TANG G, HAN X, LIN Z, et al. Propionibacterium acnes Accelerates Intervertebral Disc Degeneration by Inducing Pyroptosis of Nucleus Pulposus Cells via the ROS-NLRP3 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:4657014.
- [58] ZHAO Y, QIU C, WANG W, et al. Acid-sensing ion channels protect against intervertebral disc degeneration through targeting mitochondrial ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Theranostics*. 2020;10(15):7015-7033.
- [59] ZHAO K, AN R, XIANG Q, et al. Acid-sensing ion channels regulate nucleus pulposus cell inflammation and pyroptosis via the NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif*. 2021;54(1):e12941.
- [60] ZHOU Y, CHEN Z, YANG X, et al. Morin attenuates pyroptosis of nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration via inhibition of the TXNIP/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;559:106-112.
- [61] TANG P, GU JM, XIE ZA, et al. Honokiol alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TXNIP-NLRP3 inflammasome signal pathway. *Free Radic Biol Med*. 2018;120:368-379.
- [62] HONG J, LI S, MARKOVA DZ, et al. Bromodomain-containing protein 4 inhibition alleviates matrix degradation by enhancing autophagy and suppressing NLRP3 inflammasome activity in NP cells. *J Cell Physiol*. 2020;235(7-8):5736-5749.
- [63] SUN Y, LENG P, SONG M, et al. Piezo1 activates the NLRP3 inflammasome in nucleus pulposus cell-mediated by Ca(2+)/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol*. 2020;85:106681.
- [64] 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. *Bone Res*. 2020;8:10.
- [65] HUANG Y, PENG Y, SUN J, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome Activity Through MAPK and NF- κ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin. *Inflammation*. 2020;43(3):796-809.
- [66] 吴子健, 胡昭端, 周晓红, 等. 通督活血汤含药血清可抑制椎间盘纤维环细胞的焦亡 [J]. *中国组织工程研究*. 2021;25(14):2148-2154.

(责任编辑: WJ, ZN, ZH)