

中药单体介导相关信号通路治疗椎间盘退行性变研究现状

杨云云¹, 陈祁青², 赵继荣¹, 朱宝², 马东¹, 黄军凯¹, 安德浩¹, 邹继鹏¹, 刘伟航³

https://doi.org/10.12307/2024.060

投稿日期: 2023-02-28

采用日期: 2023-05-10

修回日期: 2023-05-27

在线日期: 2023-06-19

中图分类号:

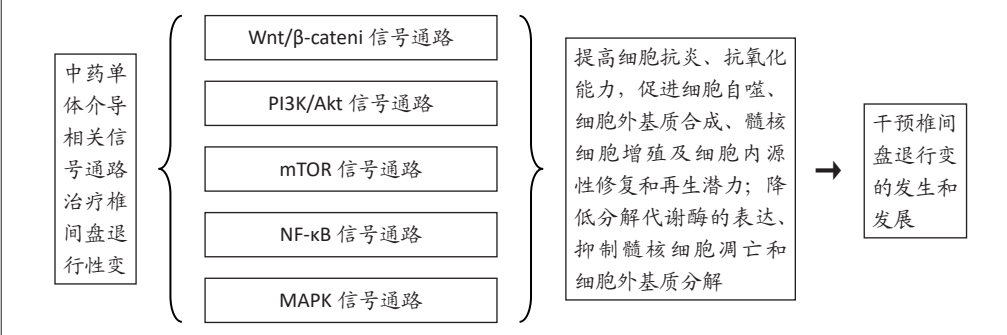
R459.9; R318; R287

文章编号:

2095-4344(2024)18-02918-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 中药单体干预椎间盘退行性的作用机制



文题释义:

椎间盘退行性变: 是指椎间盘的结构和功能发生退行性改变, 使得椎间盘周围的神经和组织受到挤压和炎症刺激, 进而引起疼痛、麻木和运动障碍等症状, 该病是一种常见的脊椎疾病, 通常随着年龄的增长而发生。

信号通路: 是指细胞内外发生的一系列生化反应, 这些反应可将一种化学、生物或物理信号转化成另一种信号, 并在细胞内部产生相应的生物学效应, 这个过程涉及到多个分子之间的相互作用和调节, 包括受体、酶、信号转导蛋白、细胞质和细胞核等。信号通路可以通过控制细胞的基本生理活动, 如细胞增殖、分化、凋亡、代谢和运动等, 从而影响细胞的功能和生物学行为。

摘要

背景: 椎间盘退行性变是由一系列复杂的分子机制引起的椎间盘衰老、损伤, 最终导致严重临床症状的一种病理性变化。中药具有价格低廉、无成瘾性、作用靶点多、毒副作用少、易被患者接受的特点, 在椎间盘退行性变治疗中具有独特的优势。

目的: 综述中药单体干预相关信号通路治疗椎间盘退行性变的最新研究成果, 阐释中药单体对椎间盘退行性变的作用机制, 为未来的基础研究和临床治疗提供新的途径和理论依据。

方法: 第一作者通过中国知网、PubMed、维普、万方数据库查阅2018年1月至2023年2月国内外相关文献, 检索词为“椎间盘, 信号通路”“intervertebral disc, signal”。通过初步筛查文献标题及摘要, 排除不符合的文献, 最终选取72篇文献进行综述分析。

结果与结论: 中药单体可以调节多种经典信号通路, 如Wnt/β-catenin、PI3K/Akt、mTOR、NF-κB、MAPK等, 通过调节氧化应激调整细胞内促/抗凋亡蛋白的表达, 刺激细胞自噬功能, 减轻细胞炎症因子刺激, 提高细胞外基质标志物的表达, 减少基质降解酶的生成, 维持细胞外基质的合成稳定, 并诱导髓核间充质干细胞向髓核细胞分化, 促进细胞内源性修复与重建, 控制髓核细胞凋亡和衰老, 提高髓核细胞的活性, 从而改善椎间盘内部微环境, 维持椎间盘正常生理功能, 延缓椎间盘退行性变。

关键词: 椎间盘退行性变; 髓核细胞; 细胞外基质; 中药; 信号通路; 内源性修复; 综述

Research status of traditional Chinese medicine monomer mediating related signaling pathways in treatment of intervertebral disc degeneration

Yang Yunyun¹, Chen Qiqing², Zhao Jirong¹, Zhu Bao², Ma Dong¹, Huang Junkai¹, An Dehao¹, Zou Jipeng¹, Liu Weihang³

¹Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; ²Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;

³Yi County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yi County 074200, Hebei Province, China

Yang Yunyun, Master candidate, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Corresponding author: Chen Qiqing, MD, Associate chief physician, Master's supervisor, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Intervertebral disk degeneration is a pathological change caused by a series of complex molecular mechanisms that result in the aging and damage of intervertebral discs, ultimately leading to severe clinical symptoms. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of intervertebral disk degeneration due to its low cost, non-addictive nature, multi-target effects, minimally toxic and side effects, and high patient acceptance.

¹甘肃中医药大学, 甘肃省兰州市 730030; ²甘肃省中医院, 甘肃省兰州市 730000; ³易县中医院, 河北省易县 074200

第一作者: 杨云云, 男, 1996年生, 陕西省延安市人, 在读硕士, 主要从事中医药防治骨伤科疾病研究。

通讯作者: 陈祁青, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 甘肃省中医院, 甘肃省兰州市 730000

https://orcid.org/0009-0000-2411-0720 (杨云云)

基金资助: 国家自然科学基金项目(81760877), 项目负责人: 赵继荣; 甘肃省科技重大项目(21ZD4FA009), 项目负责人: 赵继荣; 甘肃省创新基地和人才计划-自然科学基金(17JR5RA051), 项目负责人: 陈祁青; 甘肃省中医院博士科研启动基金项目(2018-01), 项目负责人: 陈祁青; 国家中医药管理局项目(国中医药科技中药便函【2023】24号), 项目负责人: 陈祁青

引用本文: 杨云云, 陈祁青, 赵继荣, 朱宝, 马东, 黄军凯, 安德浩, 邹继鹏, 刘伟航. 中药单体介导相关信号通路治疗椎间盘退行性变研究现状 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(18):2918-2924.



OBJECTIVE: To review the latest research results of traditional Chinese medicine monomer intervention-related signaling pathways in the treatment of intervertebral disc degeneration, describe and analyze the action mechanism of traditional Chinese medicine monomer on intervertebral disc degeneration, and provide a new approach and theoretical basis for future basic research and clinical treatment.

METHODS: The first author searched for relevant literature from January 2018 to February 2023 in CNKI, PubMed, VIP, and WanFang using the search terms "intervertebral disc, signal pathway". The articles that did not meet the criteria were excluded after preliminary screening of the titles and abstracts. Finally, 72 articles were selected for review and analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Traditional Chinese medicine monomers can regulate multiple classical signaling pathways such as Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt, mTOR, NF- κ B, and MAPK. They achieve this by regulating oxidative stress, adjusting the expression of pro/anti-apoptotic proteins in cells, stimulating cellular autophagy function, reducing stimulation of cell inflammatory factors, increasing the expression of extracellular matrix markers, reducing the production of matrix-degrading enzymes, maintaining the synthesis and stability of extracellular matrix, inducing differentiation of mesenchymal stem cells in the nucleus pulposus into nucleus pulposus cells, promoting endogenous repair and reconstruction, controlling apoptosis and aging of nucleus pulposus cells, and increasing the activity of nucleus pulposus cells. These actions improve the microenvironment within the intervertebral disc, maintain the normal physiological function of the intervertebral disc, and delay intervertebral disc degeneration.

Key words: intervertebral disc degeneration; nucleus pulposus cell; extracellular matrix; Chinese herbal medicine; signaling pathway; endogenous repair; review

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 81760877 (to ZJR); Gansu Provincial Major Science and Technology Project, No. 21ZD4FA009 (to ZJR); Gansu Provincial Innovation Base and Talent Plan - Natural Science Foundation, No. 17JR5RA051 (to CQQ); Gansu Provincial Hospital of TCM Doctoral Scientific Research Initiation Fund, No. 2018-01 (to CQQ); National Administration of Traditional Chinese Medicine Project, No. [2023]24 (to CQQ)

How to cite this article: YANG YY, CHEN QQ, ZHAO JR, ZHU B, MA D, HUANG JK, AN DH, ZOU JP, LIU WH. Research status of traditional Chinese medicine monomer mediating related signaling pathways in treatment of intervertebral disc degeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(18):2918-2924.

0 引言 Introduction

椎间盘退行性变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是一种人类脊柱常见的退化性病理改变, 近 80% 的成人在一生中的某个阶段会受到影响, 10% 的 IVDD 患者会出现严重残疾^[1]。流行病学研究表明, IVDD 在老年人、绝经后妇女和从事体力劳动者中发病率更高^[2]。一般认为 IVDD 是由多种因素引起, 如髓核细胞凋亡、细胞外基质代谢紊乱、纤维环破裂和炎性细胞因子的增加等^[3], 这些病理变化不仅独立起作用, 而且相互影响, 共同加速 IVDD。研究显示, 腰痛作为最常见的 IVDD 的相关症状, 影响了孩童到老年人等各个年龄层次的人群, 给患者和社会造成了巨大的经济压力^[4]。当前 IVDD 诱发的病理性疼痛主要通过物理治疗、药物治疗和外科手术介入干预, 然而, 它们对缓解疼痛的作用有限, 并引起不良反应, 进一步增加退化风险^[5]。因此, 有效促进髓核细胞的增殖, 维持细胞外基质的代谢稳态, 抑制髓核细胞凋亡, 下调椎间盘中相关炎症因子, 是当今医学领域研究治疗 IVDD 的重要课题和热点。

既往研究发现, 与 IVDD 相关的 Wnt/ β -catenin、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等经典信号通路可被中药有效调节, 通过激活或抑制上述信号通路维持椎间盘正常生理功能, 达到延缓 IVDD 目的。因此, 该文通过查阅国内外相关文献, 深入阐释中药单体干预相关信号通路延缓 IVDD 的作用机制, 为临床上治疗 IVDD 提供治疗思路以及为日后相关课题的研究提供重要参考依据。

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 2023 年 2 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2018 年 1 月至 2023 年 2 月。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed、万方、维普数据库。

1.1.4 检索词 “椎间盘, 信号通路” “intervertebral disc, signal” 为中英文检索词。

1.1.5 检索文献类型 研究原著, 综述。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 通过中国知网、PubMed、万方、维普数据库进行主题词、摘要等检索。检索策略见图 1。

1.1.8 检索文献量 初筛检索到文献 533 篇, 包括英文文献 322 篇、中文文献 211 篇。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①有关中药治疗 IVDD 的相关信号通路的文献;

② 2018-01-01/2023-02-01 年的相关文献。

PubMed 数据库检索策略

#1 intervertebral disc [All Fields]
#2 signal [Title/Abstract]
#3 (intervertebral disc) AND (signal[Title/Abstract])
#4 (intervertebral disc) AND (signal[Title/Abstract])AND 5 years[publication date]

中文数据库检索策略

#1 椎间盘
#2 信号通路
#3 椎间盘 (精确) AND (篇文摘: 信号通路 (精确))
#4 椎间盘 (精确) AND (篇文摘: 信号通路 (精确) AND 2018-01-01/2023-02-01[发表时间])

图 1 | 中英文数据库检索策略

1.2.2 排除标准 ①与研究主题不相符合的文献; ②重复性研究文献; ③文献质量过低的文献。

1.3 数据的提取 对 533 篇中英文文献通过阅读标题、摘要, 根据纳排标准进行筛选, 最终纳入 72 篇文献, 其中英文 62 篇、中文 10 篇。文献检索流程图见图 2。

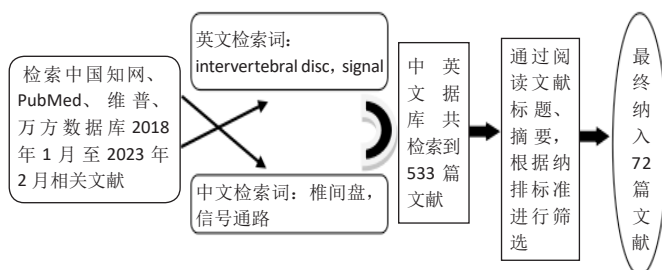


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与椎间盘退行性变 Wnt 信号通路是细胞发育和稳态过程的关键, 由 β -连环蛋白依赖性/非依赖性信号通路组成^[6]。典型的 Wnt/ β -catenin 信号通路十分保守, 靠 β -catenin 蛋白介导, 参与细胞的增殖、代谢和生长, 并与导致或加速 IVDD 密切相关^[7-8]。该信号通路的异常激活参与降低髓核细胞对 CCN2 mRNA 和蛋白质的表达, 抑制髓核细胞的增殖和细胞外基质的合成^[9]、诱导髓核细胞衰老、凋亡, 下调 II 型胶原、聚集蛋白聚糖、Sox-9 的表达, 提高分解代谢基因基质金属蛋白酶 13 和金属肽酶含血小板反应蛋白 (A disintegrin and metalloproteas, ADAMTS)5 的表达水平^[10-11]。根据大量实验结果, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可以增殖髓核细胞, 促进细胞外基质的合成, 抑

制髓核细胞凋亡、衰老，维持椎间盘正常生理功能，达到治疗 IVDD 的目的。

YU 等^[12]实验发现，人参皂苷 Rg1 可抑制 β -catenin、c-Myc 和 cyclin D1 蛋白表达，提高细胞外基质的关键生物标志物（聚集蛋白聚糖、II 型胶原）表达，促进大鼠髓核细胞的增殖、细胞外基质合成，抑制其凋亡，从而改善髓核细胞功能及增加髓核含水量，改善椎间盘结构，从而有效延缓 IVDD 进程。LIU 等^[13]实验发现，白藜芦醇通过降低髓核细胞中 β -catenin 的高表达，提高聚集蛋白聚糖、II 型胶原的表达，减少细胞外基质的分解，促进细胞外基质的合成稳定、保护髓核细胞，使椎间盘的正常生理功能得以维持，有效改善 IVDD。苑珍珍等^[14]通过研究柚皮苷对人退变椎间盘髓核细胞凋亡的影响，发现 20 $\mu\text{g/mL}$ 的柚皮苷能够显著降低 β -catenin 的高表达，通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路，增加 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的合成与分泌，改善椎间盘微环境，维持细胞外基质合成稳定，降低髓核细胞的凋亡。同时，柚皮苷可抑制促凋亡蛋白 (Bax、caspase-3) 的表达，促进抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 的表达，进而延缓 IVDD。许大勇等^[15]通过芸香苷对大鼠 IVDD 的实验发现，100 $\mu\text{g/mL}$ 的芸香苷通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活，减少 β -catenin、c-Myc 和 Cyclin D1 的表达，降低白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、环氧合酶 2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达，提高 II 型胶原、聚集蛋白聚糖的表达水平，通过抗炎、抗氧化及抑制细胞外基质降解缓解髓核细胞的凋亡，增强髓核细胞增殖能力，从而改善 IVDD。

Wnt/ β -catenin 信号通路广泛存在于多种细胞类型中，该通路过度活化将导致细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程的失控，从而引发多种疾病。而 Wnt/ β -catenin 信号通路在 IVDD 的发病机制中也扮演着重要的角色，其异常激活会导致髓核细胞凋亡、衰老和细胞外基质分解代谢的加速，从而加速 IVDD 的进程。一些中药成分，如人参皂苷 Rg1、白藜芦醇、柚皮苷和芸香苷等，均可以通过干预 Wnt/ β -catenin 信号通路，促进髓核细胞增殖和细胞外基质合成，抑制髓核细胞凋亡和细胞外基质分解，从而有效改善 IVDD 的病理进程，见表 1。这些研究结果为中药治疗 IVDD 提供了一定的理论依据和实验基础。

表 1 | 中药单体介导 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗椎间盘退行性变的文献汇总

中药	信号通路	作用机制	结果	参考文献
人参皂苷 Rg1	抑制 Wnt/ β -catenin	抑制 β -catenin、c-Myc 和 cyclin D1 蛋白表达，提高聚集蛋白聚糖、II 型胶原表达	促进髓核细胞的增殖、细胞外基质合成，抑制髓核细胞凋亡	[12]
白藜芦醇	抑制 Wnt/ β -catenin	抑制 β -catenin，提高聚集蛋白聚糖、II 型胶原的表达	促进细胞外基质的合成稳定、保护髓核细胞	[13]
柚皮苷	抑制 Wnt/ β -catenin	降低 β -catenin 的高表达，增加 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的合成与分泌，抑制 Bax、caspase-3 的表达，促进 Bcl-2 的表达	改善椎间盘微环境，维持细胞外基质合成稳定，降低髓核细胞的凋亡	[14]
芸香苷	抑制 Wnt/ β -catenin	减少 β -catenin、c-Myc 和 Cyclin D1 的表达，降低白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、环氧合酶 2、诱导型一氧化氮合酶的表达，提高 II 型胶原、聚集蛋白聚糖的表达水平	提高抗炎、抗氧化能力，抑制细胞外基质降解，缓解髓核细胞的凋亡，增强髓核细胞增殖能力	[15]

2.2 PI3K/Akt 信号通路与椎间盘退行性变 PI3K/Akt 信号通路在细胞增殖、存活、生长及凋亡等生理过程中起着关键作用^[16]。PI3K 和 Akt 是 PI3K/Akt 信号通路的关键蛋白，其中 Akt 在该信号传导中扮演着关键角色，PI3K 的激活可刺激 Akt 磷酸化^[17]。活化的 AKT 可以启动蛋白激酶、细胞周期调节剂和其他下游底物^[18]，调节细胞凋亡相关蛋白、聚集蛋白聚糖、II 型胶原分子^[19-21]，减弱氧化应激反应^[22]，刺激细胞自噬功能^[23]。既往研究发现，活化的 PI3K/AKT 通路参与调节髓核细胞增殖、凋亡、衰老和细胞外基质代谢平衡，并且还证明与髓核变性显著相关^[24-25]。

GAO 等^[26]实验发现，白藜芦醇可激活 PI3K/Akt 信号通路，上调聚集蛋白聚糖、II 型胶原分子表达，促进糖胺聚糖 (GAG) 产生，并增加自噬相关标志物 (Beclin-1 和 LC-3) 刺激细胞自噬，以此增强髓核细胞基质生物合成和细胞活力，阻止细胞外基质的分解代谢，降低髓核细胞

的凋亡，有效延缓 IVDD 的进展。NAN 等^[27]实验发现，6-姜酚通过活化 PI3K/Akt 信号通路，增加 Bcl-2、Beclin-1 和 LC-3 表达，降低 Bax、caspase-3 和 p62 的表达来激活自噬，下调基质金属蛋白酶 13 表达，抑制髓核来源间充质干细胞 (nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cell, NPMSC) 的凋亡和细胞外基质变性，有效促进椎间盘自我修复和再生潜力，从而有利 IVDD 的治疗。南利平等^[28]实验发现，柚苷可影响 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白，减少 p53、Bax 以及 Caspase-3 表达，增强 Akt、Bcl-2 表达，提高人 NPMSC 中聚集蛋白聚糖、II 型胶原分子表达，促进人 NPMSC 向髓核细胞分化及改善细胞凋亡，推动细胞内源性修复与重建，改善椎间盘内部微环境，延缓 IVDD。张文捷等^[29]通过研究淫羊藿苷对大鼠 NPMSC 的影响，发现淫羊藿苷通过激活 PI3K/Akt 信号通路，抑制 Caspase-3、Bax 及 p53 相关蛋白的表达，增加 p-Akt 及 Bcl-2 表达，减少 NPMSC 凋亡，并以浓度依赖性方式促进 NPMSC 增殖，促进细胞内源性修复，进而在一定程度改善 IVDD。HUANG 等^[30]实验发现，葛根素通过增加人 NPMSC 中 p-Akt、PI3K 和 p-PI3K 表达，促进 PI3K/Akt 信号通路的激活，提高 Bcl-2 的表达、降低 Bax 和 caspase-3 的表达，减少细胞内活性氧积累，恢复线粒体功能障碍，维持细胞内稳态，从而增强 NPMSC 对压缩刺激的耐受性，挽救压缩诱导的细胞死亡和形态受损，促进细胞自我修复潜力，对延缓 IVDD 具有一定的效果。叶禾等^[31]通过研究紫草素对人退变椎间盘髓核细胞凋亡的影响，发现紫草素能通过激活 PI3K/AKT 通路，提高 p-P13K 蛋白和 p-AKT 蛋白表达，抑制人髓核细胞中凋亡蛋白 caspase-3 和 Bax 的表达，增加 Bcl-2 的表达，提高髓核细胞增殖率，保护髓核细胞免受炎症损伤，降低其凋亡率，进而延缓 IVDD。

PI3K/Akt 信号通路在调节多种细胞及分子生理过程中具有的重要作用，一些天然产物如白藜芦醇、6-姜酚、柚苷、淫羊藿苷和葛根素，通过活化 PI3K/Akt 信号通路，促进细胞自噬、基质生物合成、提高细胞抗炎和抗氧化能力、减少细胞凋亡和细胞外基质分解代谢，促进细胞自我修复和再生潜力，调节髓核细胞增殖、衰老，增强椎间盘的功能，通过多种作用机制干预椎间盘退变，有望成为 IVDD 治疗的候选物质，为深入研究 IVDD 的治疗提供了重要的理论基础，见表 2。

表 2 | 中药单体介导 PI3K/Akt 信号通路治疗椎间盘退行性变的文献汇总

中药	信号通路	作用机制	结果	参考文献
白藜芦醇	激活 PI3K/Akt	上调聚集蛋白聚糖、II 型胶原表达、促进糖胺聚糖产生，增加 Beclin-1 和 LC-3	刺激自噬，增强基质生物合成和活力，阻止细胞外基质分解代谢，降低髓核细胞凋亡	[26]
6-姜酚	激活 PI3K/Akt	增加 Bcl-2、Beclin-1 和 LC-3 表达，降低 Bax、caspase-3 和 p62 表达，下调基质金属蛋白酶 13 表达	激活自噬，抑制髓核来源间充质干细胞的凋亡和细胞外基质变性，促进椎间盘自我修复和再生潜力	[27]
柚苷	激活 PI3K/Akt	减少 p53、Bax 以及 Caspase-3 表达，增强 Akt、Bcl-2 表达，提高聚集蛋白聚糖、II 型胶原分子表达	促进髓核来源间充质干细胞向髓核细胞分化及改善细胞凋亡，推动细胞内源性修复与重建，改善椎间盘内部微环境	[28]
淫羊藿苷	激活 PI3K/Akt	抑制 Caspase-3、Bax 及 p53 相关蛋白的表达，增加 p-Akt 及 Bcl-2 表达	促进髓核来源间充质干细胞增殖，促进细胞内源性修复	[29]
葛根素	激活 PI3K/Akt	增加 p-Akt、PI3K 和 p-PI3K 表达，提高 Bcl-2 的表达、降低 Bax 和 caspase-3 的表达，减少细胞内活性氧积累	恢复了线粒体功能，维持细胞内稳态，促进细胞自我修复潜力	[30]
紫草素	激活 PI3K/Akt	提高 p-P13K、p-AKT 蛋白表达，抑制 caspase-3、Bax 的表达，增加 Bcl-2 表达	提高髓核细胞增殖，保护髓核细胞免受炎症损伤，降低其凋亡率	[31]

表注：PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶；AKT 为蛋白激酶 B；

2.3 mTOR 信号通路与椎间盘退行性变 mTOR 是一种演化中保守的丝氨酸/苏氨酸激酶，参与蛋白质的合成、细胞衰老、自噬、细胞凋亡和免疫^[32]。mTOR 作为激活细胞自噬的主要负调节因子，存在于 mTOR 复合物 1(mTORC1) 和 mTOR 复合物 2(mTORC2) 中^[33]。mTORC1 由 Akt 上游调节，而 Akt 磷酸化与 PI3K 和 mTORC2 有关^[34]。mTORC1 可诱导 p70/S6 激酶 (p70/S6K)、抑制真核转化启动因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1) 来调控细胞周期和增殖，并通过抑制促凋亡蛋白及对转录因子的影响，提高细胞

生存能力^[35]。LC3 是细胞自噬过程中至关重要的一个蛋白质,具有 LC3-I/LC3-II 型^[36],与自噬水平关系密切;Beclin-1 也是与自噬相关另一基因,其参与自噬体的形成及自噬过程的正常发挥。既往研究发现,通过对 mTOR 信号通路的调控,调节凋亡蛋白和保持细胞膜完整性在促进髓核细胞存活和活力方面起着关键作用^[37]。

KANG 等^[38]通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/mTOR/ULK1 信号通路恢复自噬通量实验中发现,姜黄素通过上调 AMPK 和 ULK1 的磷酸化和下调 mTOR 的磷酸化水平,提高 LC3 II/LC3 I 比值和 Beclin-1 表达,促进 p62 降解,增强自噬及恢复自噬通量,降低人髓核细胞中的活性氧水平,抑制细胞外基质分解代谢酶的表达,改善线粒体功能障碍,从而降低髓核细胞凋亡、衰老和细胞外基质降解,达到缓解 IVDD 的目的。XIE 等^[39]在芹菜素通过恢复髓核细胞中自噬通量来缓解 IVDD 实验中发现,芹菜素能有效改善自噬体和溶酶体功能障碍,增强自噬并恢复自噬通量,促进聚集蛋白聚糖、II 型胶原分子水平表达及抑制基质金属蛋白酶 13、ADAMTS-5 表达,从而有效抑制髓核细胞凋亡、衰老,细胞外基质合成代谢和分解代谢失衡,延缓 IVDD 进展。HUANG 等^[40]实验发现,小檗碱显著增强了 AMPK α 磷酸化和自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I 比值,提高了 Beclin-1 和 PCNA 的蛋白水平,降低了 mTOR 和 UNC-51 样激酶 1(ULK1)的磷酸化水平及 p62、caspase-3 和 cleaved PARP 的蛋白水平,通过活化自噬,促进 II 型胶原分子和聚集蛋白聚糖的表达,降低髓核细胞中基质金属蛋白酶 13 的表达,从而调控细胞外基质降解、降低髓核细胞凋亡和促进髓核细胞增殖,进而对 IVDD 产生一定的影响。

刘汝银等^[41]通过当归对大鼠椎间盘髓核细胞自噬及氧化应激损伤的研究发现,1 mg/mL 当归注射液能够进一步提高髓核细胞中 LC3-II/I 的比值,降低 P62 蛋白水平,下调 AKT、mTOR、p70s6K 的磷酸化,抑制 AKT/mTOR 信号通路的激活,从而促进髓核细胞自噬水平,调节髓核细胞凋亡,达到延缓 IVDD 的目的。左斌等^[42]通过研究虎杖苷对小鼠腰椎间盘退变髓核细胞凋亡的影响,发现虎杖苷可以通过 SIRT1/mTOR 信号通路有效提高髓核细胞的 SIRT1、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、mTOR 蛋白的表达水平,降低 Caspase-3、Bax、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、环氧化酶 2、诱导型一氧化氮合酶的表达,提高超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽的表达,降低丙二醛、乳酸脱氢酶的水平,通过抑制炎症因子、氧化应激因子的产生,减少髓核细胞凋亡,从而达到延缓 IVDD 的目的。

mTOR 作为自噬的主要负调节因子,与自噬通量紧密相关,在 IVDD 的发生和发展中发挥着重要作用。mTOR 信号通路是一种重要的细胞代谢途径,姜黄素、芹菜素、小檗碱等天然物质通过抑制 mTOR 信号通路,促进细胞自噬来清除损伤的蛋白质和细胞器,从而保护椎间盘髓核细胞免受氧化应激反应、炎症刺激,降低分解代谢酶的表达,提高细胞外基质关键生物标志物的表达,从而抑制细胞衰老、凋亡和细胞外基质降解等生物学过程,为中药在治疗 IVDD 方面的研究提供了有用的信息和参考,见表 3。

2.4 NF- κ B 信号通路与椎间盘退行性变 NF- κ B 是一种常见的基因转录因子,由 5 个亚基组成, p50/p65 二聚体是最常见的形式,也是最为典型的复合物之一,在炎症反应、细胞增殖、凋亡等方面发挥着关键的作用^[43-44]。静息状态时, NF- κ B 在细胞质中以不活跃的状态与抑制蛋白 (I κ B α) 结合,从而阻碍其向细胞核的渗透^[45]。在经过多种诱发因子的刺激或 I κ B α 的磷酸化作用后, p65 的亚基易位到细胞核中与 NF- κ B 结合位点的基质金属蛋白酶启动子区相结合,进而起到调节转录的功能^[46]。研究发现,在 IVDD 过程中,许多因素通过激活 NF- κ B 信号通路直接或间接诱导基质降解酶(如基质金属蛋白酶和 ADAMTSs)的表达和释放和促炎细胞因子(白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α) 上调,从而加速细胞外基质的分解代谢水平,特别是聚集蛋白聚糖、II 型胶原降解,从而加剧 IVDD^[47-48]。

CHEN 等^[49]通过实验发现,人参皂苷 Rg3 通过抑制 NF- κ B 信号通路激活,降低人类髓核细胞的细胞外基质降解基因(基质金属蛋白酶 3 和 ADAMTS5)的表达量、活性氧和丙二醛含量以及 NF- κ B/p65 的表达量,增加细胞外基质标志物的表达以及超氧化物歧化酶和 GSH-PX 等抗氧化酶的活力,从而抑制氧化应激及髓核细胞的凋亡,促进髓核细胞的细胞外基质的合成,延缓 IVDD。YU 等^[50]通过实验发现,羟基酪醇可通过阻

表 3 | 中药单体介导 mTOR 信号通路治疗椎间盘退行性变的文献汇总

中药	信号通路	作用机制	结果	参考文献
姜黄素	抑制 AMPK/mTOR/ULK1	上调 AMPK、ULK1 的磷酸化和下调 mTOR 的磷酸化水平,提高 LC3II/LC3I 比值和 Beclin-1 表达,促进 p62 降解,降低活性氧水平,抑制细胞外基质分解代谢酶的表达	增强自噬及恢复自噬通量,改善线粒体功能,降低髓核细胞凋亡、衰老和细胞外基质降解	[38]
芹菜素	抑制 AMPK/mTOR	改善自噬体和溶酶体功能障碍,促进聚集蛋白聚糖、II 型胶原分子水平表达及抑制基质金属蛋白酶 13、ADAMTS-5 表达	增强自噬并恢复自噬通量,抑制髓核细胞凋亡、衰老、细胞外基质合成分解代谢失衡	[39]
小檗碱	抑制 AMPK/mTOR/ULK1	增强 AMPK α 磷酸化、LC3II/LC3I 比值,提高 Beclin-1 和 PCNA 蛋白水平,降低 mTOR 和 ULK1 的磷酸化水平及 p62、caspase-3 和 cleaved PARP 蛋白水平,促进 II 型胶原分子和聚集蛋白聚糖表达,降低髓核细胞中基质金属蛋白酶 13 表达	活化自噬、调控细胞外基质降解、降低髓核细胞凋亡和促进髓核细胞增殖	[40]
当归	抑制 AKT/mTOR	提高 LC3-II/I 比值,降低 P62 蛋白水平,下调 AKT、mTOR、p70s6K 磷酸化	促进自噬,抑制髓核细胞凋亡	[41]
虎杖苷	抑制 SIRT1/mTOR	提高髓核细胞的 SIRT1、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、mTOR 蛋白表达水平,降低 Caspase-3、Bax、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、环氧化酶 2、iNOS 表达,提高超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽表达,降低丙二醛、乳酸脱氢酶水平	减少炎症刺激、氧化应激,减少髓核细胞凋亡	[42]

表注: mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; AMPK 为 AMP 活化蛋白激酶; AKT 为蛋白激酶 B; iNOS 为诱导型一氧化氮合酶; PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶; AKT 为蛋白激酶 B

断 p-p65 核易位和磷酸化抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减少人类髓核细胞中活性氧的产生,降低线粒体转换孔的开放及膜电位的丧失,减弱氧化应激及抑制炎症反应,从而使线粒体的机能得到修复,提高人类髓核细胞的抗凋亡指数,以此维持椎间盘稳态。YU 等^[51]通过实验发现,芒果苷通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化,减少髓核细胞中活性氧的生成,改善线粒体损伤,从而降低 Bax 及 caspase-3 的表达及促进 Bcl-2 表达,减少人髓核细胞凋亡,有助于缓解 IVDD。

GAO 等^[52]通过实验发现,柚皮苷通过降低人髓核细胞的细胞外基质分解代谢酶(基质金属蛋白酶 4、基质金属蛋白酶 13、ADAMTS-1 和 ADAMTS-5)和促炎细胞因子(白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α) 的表达,增加聚集蛋白聚糖、II 型胶原的含量,促进细胞外基质的合成稳定,从而在 IVDD 的防治中具有一定的潜力。XIE 等^[53]通过实验发现,木犀草素通过上调长寿基因(Sirt6)蛋白,阻断 NF- κ B/p65 核易位及磷酸化的过程,抑制下游 NF- κ B 信号通路,减少促炎因子白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的表达,从而减轻人髓核细胞的炎症损害和衰老,增强其活性促进髓核组织自我修复,达到治疗 IVDD 目的。YANG 等^[54]通过实验发现,姜黄烯醇通过降低 P65、I κ B α 的磷酸化和阻断 NF- κ B/p65 的核易位,下调髓核细胞中基质金属蛋白酶家族(基质金属蛋白酶 3、9 和 13)及上调软骨生成标志物(Col2a1)的表达,减轻大鼠椎间盘炎症,缓解大鼠髓核细胞的凋亡,改善细胞外基质合成分解代谢状态,维持椎间盘的稳定,从而缓解 IVDD 的进展。TIAN 等^[55]实验发现,黄芪甲苷 IV 降低了白细胞介素 1 β 诱导的 I κ B α 磷酸化,阻断 NF- κ B/p65 的核易位,并下调细胞外基质分解代谢因子 ADAMTS-4 和基质金属蛋白酶 13 的表达,促进聚集蛋白聚糖、II 型胶原的合成,从而改善炎症反应、细胞外基质合成降解代谢平衡,减少髓核细胞的凋亡,延缓 IVDD。康小彪等^[56]实验发现,淫羊藿苷可抑制 NF- κ B 信号通路,下调 p-p65 的活化水平,上调 Bcl-2 表达,抑制 Bax 表达,减少髓核细胞凋亡;同时,淫羊藿苷可降低血清中白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 的表达,减轻椎间盘炎症反应,从而改善椎间盘病理学损害,延缓 IVDD 的进展。

NF- κ B 信号通路是一条重要的细胞内信号传导通路,IVDD 的许多因素可通过激活 NF- κ B 信号通路直接或间接诱导基质降解酶、炎症因子、氧化应激反应,加速细胞外基质的分解代谢水平,加剧 IVDD。人参皂苷 Rg3、羟基酪醇、木犀草素等可以通过不同途径靶向 NF- κ B 信号通路的关键分子,如 IKK、I κ B、p65 等,抑制 NF- κ B 的活化保护椎间盘

细胞免受不利因素损害,从而减轻IVDD的病理改变,见表4。因此,对中药干预NF-κB信号通路的深入研究有助于揭示相关疾病的发病机制,为相关疾病的治疗提供新的思路。

表4 | 中药单体介导NF-κB信号通路治疗椎间盘退行性变的文献汇总

中药	信号通路	作用机制	结果	参考文献
人参皂甙Rg3	抑制NF-κB	降低MMP-3和ADAMTS5、活性氧和丙二醛及NF-κB/p65表达量,增加细胞外基质标志物表达及超氧化物歧化酶和GSH-PX活力	抑制氧化应激及髓核细胞凋亡,促进细胞外基质合成	[49]
羟基酪醇	抑制NF-κB	阻断p-p65核易位和磷酸化,减少活性氧产生	减弱氧化应激及抑制炎症反应,恢复线粒体功能,提高髓核细胞的抗凋亡指数	[50]
芒果苷	抑制NF-κB	减少活性氧的生成,降低Bax及caspase-3表达及促进Bcl-2表达	改善线粒体损伤,减少髓核细胞凋亡	[51]
柚皮苷	抑制NF-κB	降低MMP-4、MMP-13、ADAMTS-1和ADAMTS-5和白细胞介素6、肿瘤坏死因子α表达,增加聚集蛋白聚糖、II型胶原含量	促进细胞外基质合成稳定	[52]
木犀草素	抑制NF-κB	上调Sirt6蛋白,阻断NF-κB/p65核易位及磷酸化,减少白细胞介素6、白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α的表达	减轻炎症损害和衰老,促进髓核组织自我修复	[53]
姜黄烯醇	抑制NF-κB	降低P65、IκBα的磷酸化和阻断NF-κB/p65核易位,下调MMP-3、9和13及上调Col2a1表达	减轻椎间盘炎症,缓解髓核细胞凋亡,改善细胞外基质合成分解代谢	[54]
黄芪甲苷IV	抑制NF-κB	降低IκBα磷酸化,阻断NF-κB/p65核易位,下调ADAMTS-4和MMP-13表达,促进聚集蛋白聚糖、II型胶原合成	改善炎症反应、细胞外基质合成分解代谢平衡,减少髓核细胞凋亡	[55]
淫羊藿苷	抑制NF-κB	下调p-p65活化水平,上调Bcl-2表达,抑制Bax表达,降低血清中白细胞介素6、白细胞介素1β和肿瘤坏死因子α表达	减轻椎间盘炎症反应及髓核细胞凋亡	[56]

表注: NF-κB为核因子κB; MMP为基质金属蛋白酶; ADAMTS为金属肽酶含血小板反应蛋白

2.5 MAPK信号通路与椎间盘退行性变 MAPK是涉及多种细胞外源刺激信号传导的一类蛋白激酶家族。MAPK信号通路是一个重要的细胞信号传导网络,参与细胞增殖、分化、凋亡和自噬过程的调节^[57]。MAPKs由p38-MAPK、ERK、JNK三大类组成,而细胞凋亡与p38-MAPK信号通路的活化有很大关系^[58]。研究发现,p38-MAPK对髓核细胞的炎症反应起着关键作用,其中由p38-MAPK介导的细胞因子可以诱导分解代谢酶的表达^[59],导致细胞外基质代谢失衡,细胞衰老和凋亡,增强氧化应激、炎症反应及异常自噬^[60],导致椎间盘组织的退化,促进IVDD的发展。因此,通过抑制MAPK信号通路的活化,降低炎症细胞因子和髓核细胞的过度凋亡,对IVDD的治疗具有一定的效果。

XIANG等^[61]通过观察大蒜素对髓核细胞的影响,发现大蒜素可以通过抑制p38-MAPK信号通路保护髓核细胞免受高级氧化蛋白产物介导的氧化应激,减少活性氧产生,降低Bax/Bcl-2比率,恢复线粒体功能,从而阻碍线粒体凋亡途径保护髓核细胞免于凋亡,进而对IVDD的进展起到延缓作用。ZHANG等^[62]通过观察槲皮素对叔丁基过氧化氢诱导下大鼠髓核细胞的影响,发现槲皮素可通过抑制p38-MAPK信号通路改善氧化应激下细胞内活性氧水平,降低基质金属蛋白酶13水平,增加细胞外基质蛋白的生成,并促进Beclin-1,LC3-II/I及降低p62的表达,介导自噬的激活,防止髓核细胞凋亡和细胞外基质降解,从而延缓IVDD。张海丹等^[63]通过五味子乙素对髓核细胞凋亡实验研究,发现五味子乙素通过下调p-p38 MAPK/p38 MAPK的比值,抑制p38-MAPK信号通路的激活,减少髓核细胞中基质金属蛋白酶13和ADAMTS-4的表达,上调II型胶原、聚集蛋白聚糖的含量,通过调控细胞外基质代谢维持髓核细胞结构基础,并能通过增加超氧化物歧化酶和减少丙二醛抑制髓核细胞氧化应激反应,减轻髓核细胞损伤,从而抑制髓核细胞凋亡和细胞外基质降解,最终缓解IVDD。DAI等^[64]通过观察丹参酮IIA磺酸钠对损伤诱导大鼠椎间盘变性的影响,发现丹参酮IIA磺酸钠能通过降低氧化应激反应,抑制细胞内基质金属蛋白酶13、基质金属蛋白酶2的过量产生,并使白细胞介素1β、白细胞介素6、肿瘤坏死因子α炎症因子含

量下降,降低II型胶原和聚集蛋白聚糖的降解,维持椎间盘的弹性强度及髓核的含水量,从而抑制IVDD的进展。

ZHAO等^[65]通过研究骨碎补总黄酮对颈椎间盘退行性改变大鼠模型的影响,发现骨碎补总黄酮通过抑制MAPK信号通路,降低细胞内基质金属蛋白酶3、基质金属蛋白酶13和炎症因子白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α的表达,通过增加聚集蛋白聚糖、II型胶原水平,抑制细胞外基质分解代谢失衡,改善炎症反应对髓核细胞的刺激,延缓IVDD。YANG等^[66]实验发现,异泽兰黄素通过阻断肿瘤坏死因子α诱导NF-κB、MAPK信号通路的活化,减少髓核细胞中基质金属蛋白酶3、基质金属蛋白酶9和基质金属蛋白酶13的含量及细胞老化经典标志物(p53和p21蛋白)的表达,上调SOX9、II型胶原的表达,从而调节细胞外基质合成与分解代谢间的动态平衡,炎减少炎症因子分泌、细胞外基质的降解及髓核细胞的衰老,从而有效缓解IVDD的进展。LI等^[67]实验发现,黄杞苷通过抑制p65和p38的磷酸化和核易位,阻断NF-κB和MAPK信号通路的激活,有效改善肿瘤坏死因子α诱导的炎症递质和基质金属蛋白酶家族的上调,调控细胞外基质代谢紊乱和髓核细胞凋亡,发挥对大鼠椎间盘的保护作用,从而延缓IVDD。刘伟等^[68]通过研究黄芩素对压力诱导的人椎间盘髓核细胞凋亡的影响,发现黄芩素能够有效抑制ERK-1/2的磷酸化水平,下调Bax、caspase 3的表达,上调Bcl-2的表达,缓解细胞外基质的变性性及抑制髓核细胞的凋亡,从而延缓IVDD。

在IVDD的病理过程中,椎间盘细胞遭受外界刺激,如机械压力、氧化应激等,会引发MAPK信号通路的激活,从而导致细胞内基因和蛋白的表达发生变化,引起细胞凋亡、炎症反应、细胞外基质降解等一系列病理生理变化。因此,抑制MAPK信号通路的激活,是治疗IVDD的一个重要策略。许多中药有效成分被证明可以对MAPK信号通路发挥抑制作用,如大蒜素、槲皮素、五味子乙素等中药有效成分均被证明在治疗IVDD具有一定的潜力,通过抑制炎症反应、细胞外基质降解、减轻氧化应激、防止髓核细胞凋亡和细胞外基质降解,从而有效缓解IVDD,见表5。

表5 | 中药单体介导MAPK信号通路治疗椎间盘退行性变的文献汇总

中药	信号通路	作用机制	结果	参考文献
大蒜素	抑制MAPK	减少活性氧产生,降低Bax/Bcl-2比率	减弱氧化应激,恢复线粒体功能,抑制髓核细胞凋亡	[61]
槲皮素	抑制MAPK	降低细胞内活性氧、MMP-13水平,增加细胞外基质蛋白生成,促进Beclin-1,LC3-II/I及降低p62表达	激活自噬,防止髓核细胞凋亡和细胞外基质降解	[62]
五味子乙素	抑制MAPK	减少MMP-13和ADAMTS-4表达,上调II型胶原、聚集蛋白聚糖含量,增加超氧化物歧化酶和减少丙二醛	抑制氧化应激、髓核细胞凋亡及细胞外基质降解	[63]
丹参酮IIA磺酸钠	抑制MAPK	抑制MMP-13、MMP-2过量产生,降低白细胞介素1β,白细胞介素6、T肿瘤坏死因子α和II型胶原和聚集蛋白聚糖降解	降低氧化应激,维持椎间盘的弹性强度及NP含水量	[64]
骨碎补总黄酮	抑制MAPK	降低MMP-3、MMP-13和白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α表达,增加聚集蛋白聚糖、II型胶原水平	抑制细胞外基质分解代谢失衡,改善炎症反应对髓核细胞刺激	[65]
异泽兰黄素	抑制NF-κB/MAPK	减少MMP-3、MMP-9和MMP-13含量及p53和p21蛋白表达,上调SOX9、II型胶原表达	调节细胞外基质合成与分解代谢间平衡,减少炎症因子分泌、细胞外基质降解及髓核细胞衰老	[66]
黄杞苷	抑制NF-κB/MAPK	抑制p65和p38磷酸化和核易位及MMP家族的上调	调控细胞外基质代谢紊乱和髓核细胞凋亡,减少炎症因子分泌	[67]
黄芩素	抑制MAPK/ERK	抑制ERK-1/2的磷酸化水平,下调Bax、caspase-3表达,上调Bcl-2表达	缓解细胞外基质变性性及抑制髓核细胞凋亡	[68]

表注: MAPK为丝裂原活化蛋白激酶; NF-κB为核因子κB; MMP为基质金属蛋白酶; ADAMTS为金属肽酶含血小板反应蛋白

IVDD是一种常见的慢性病变,其发病机制涉及到多种信号通路,且信号通路之间存在相互作用和交叉调控是非常复杂的,并且在不同细胞类型和病理状态下可能存在差异。β-catenin是Wnt/β-catenin信号通路中的重要分子,PI3K/Akt下游蛋白激酶Akt可以通过直接磷酸化

β -catenin, 在细胞质中促进 β -catenin 的降解, 从而抑制 Wnt 信号通路的激活, 同时, β -catenin 也可以促进 PI3K/Akt 激活, 通过调节其下游基因表达来影响细胞的增殖和存活; mTOR 是 PI3K/Akt 及 AMPK 信号通路下游因子, Akt 激活后, 可以通过抑制 TSC1/2 复合物来促进 mTOR 的激活, 而 Akt 和 AMPK 的作用相反, 但一些信号分子如 mTOR, 可以同时影响 Akt 和 AMPK 的活化; NF- κ B 与 MAPK、Wnt/ β -catenin 信号通路也可相互作用来调节炎症反应和细胞凋亡。中药治疗 IVDD 可以涉及多条信号通路, 并且这些信号通路之间是相互关联的, 在干预一条或多条信号通路时也可能存在不良反应和相互制约的情况, 因此需要在以后的实验中进行深入的研究和分析错综复杂的关系网, 以便更好地开发和利用中药。

3 小结与展望 Conclusions and prospects

综上所述, 中药单体对 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、mTOR、NF- κ B、MAPK 信号通的调控作用, 可通过减弱氧化应激、调整细胞内促/抗凋亡蛋白的表达、刺激细胞自噬功能、减轻细胞炎症因子的刺激、增加细胞外基质关键生物标志物的表达、减少基质降解酶产生、促进细胞外基质的合成稳定, 并诱导 NPMSC 向髓核细胞分化, 促进细胞内源性修复与重建, 抑制髓核细胞的凋亡、衰老, 提高髓核细胞活性, 改善椎间盘微环境, 维持椎间盘正常生理功能, 最终达到治疗 IVDD 的目的。中药作为中医药特色治疗的方法之一, 具有毒副作用少、价格低廉、无成瘾性、作用靶点多, 易被患者接受等优势。笔者通过大量阅读国内外相关文献, 从信号通路的方面阐述了中药单体治疗 IVDD 的作用机制, 具有一定的研究价值。

中药是延缓 IVDD 及相关疾病的重要保守治疗手段, 备受广大学者的研究。通过大量体内外实验发现, 中药单体从不同角度干预 IVDD, 具有一定的疗效, 但也存在一定不足。首先, 当前的研究多为实验研究, 临床研究少见, 两者之间缺少高效的衔接, 并且在临床中以复方为主, 中药单体应用较少, 导致中药治疗 IVDD 的作用机制难以定量测评与鉴定; 其次, 中医药治疗疾病注重辨证论治, 不同证型、不同体质及不同给药方式、剂量在动物实验中难以准确评测实施, 而且目前造模方式不能够完全模拟人类 IVDD 的发展过程, 所以中药干预 IVDD 过程的作用机制存有一定的研究误差; 最后, 中药具有药效成分复杂、治疗靶点多的特点, IVDD 过程又涉及多条信号通路的参与, 而现有研究缺少大量的实验性、临床性高质量的研究佐证, 并缺乏前沿技术对效应指标检测的运用。因此, 在未来的研究中需要利用“组织技术、蛋白质组学、表观遗传、网络药理学、循证医学”等相关新技术、新方法进行深入研究, 挖掘中药复杂的网络作用机制, 加强基础实验研究与临床研究有机串联, 为中药干预 IVDD 提供科学依据, 进一步推动中药治疗 IVDD 的应用。

此外, IVDD 与 JAK/STAT^[69]、Notch^[70]、Hedgehog^[71]、TGF- β 等信号通路密切相关^[72], 但中药相关研究较少。因此, 对上述信号通路的作用机制研究是中药未来进一步探索的方向之一。

致谢: 感谢导师陈祁青副主任医师和刘伟航在综述撰写过程中给予的指导和宝贵意见。

作者贡献: 文章设计者、资料收集者及数据分析者均为杨云云。由第一作者杨云云撰写论文。全体作者参与文献检索及文章修改, 通讯作者陈祁青参与论文审核。

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中不存在利益冲突。

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。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明); 出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] CHEN J, YANG X, FENG Y, et al. Targeting Ferroptosis Holds Potential for Intervertebral Disc Degeneration Therapy. *Cells*. 2022;11(21):3508.
- [2] LUO J, YANG Y, WANG X, et al. Role of Pyroptosis in Intervertebral Disc Degeneration and Its Therapeutic Implications. *Biomolecules*. 2022;12(12):1804.

- [3] XIN J, WANG Y, ZHENG Z, et al. Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Orthop Surg*. 2022;14(7):1271-1280.
- [4] ZHENG-WEI S, YUAN T, CHAO-SHUAI F, et al. Roles of Hippo-YAP/TAZ signalling in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2023;159:114099.
- [5] KRUT Z, PELLED G, GAZIT D, et al. Stem Cells and Exosomes: New Therapies for Intervertebral Disc Degeneration. *Cells*. 2021;10(9):2241.
- [6] HUANG S, ZHONG J, QI Q, et al. CircRNA expression profile and potential role of hsa_circ_0040039 in intervertebral disc degeneration. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(32):e30035.
- [7] SHI Z, HE J, HE J, et al. High hydrostatic pressure (30 atm) enhances the apoptosis and inhibits the proteoglycan synthesis and extracellular matrix level of human nucleus pulposus cells via promoting the Wnt/ β -catenin pathway. *Bioengineered*. 2022;13(2):3070-3081.
- [8] WANG JJ, LIU XY, DU W, et al. RBMS3 delays disc degeneration by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(2):499-507.
- [9] HIYAMA A, MORITA K, SAKAI D, et al. CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) is regulated by Wnt- β -catenin signaling in nucleus pulposus cells. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):217.
- [10] JIANG C, SUN Z M, ZHU DC, et al. Inhibition of Rac1 activity by NSC23766 prevents cartilage endplate degeneration via Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Mol Med*. 2020;24(6):3582-3592.
- [11] ZHAN S, WANG K, SONG Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates intervertebral disc degenerative changes via Wnt/ β -catenin pathway. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):201.
- [12] YU L, HAO Y, PENG C, et al. Effect of Ginsenoside Rg1 on the intervertebral disc degeneration rats and the degenerative pulposus cells and its mechanism. *Biomed Pharmacother*. 2020;123:109738.
- [13] LIU H, SHEN J, ZHOU H, et al. Resveratrol regulate the extracellular matrix expression via Wnt/ β -catenin pathway in nucleus pulposus cells. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(4):476-483.
- [14] 苑珍珍, 范柯顺, 杨召, 等. 柚皮苷通过 Wnt/ β -连环蛋白通路调控人髓核细胞凋亡的机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018,35(11):2003-2005.
- [15] 许大勇, 李云朋, 魏景梅, 等. 芸香苷改善大鼠椎间盘退变的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2023,27(14):2139-2145.
- [16] YAO M, ZHANG J, LI Z, et al. Liraglutide Protects Nucleus Pulposus Cells Against High-Glucose Induced Apoptosis by Activating PI3K/Akt/mTOR/Caspase-3 and PI3K/Akt/GSK3 β /Caspase-3 Signaling Pathways. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:630962.
- [17] XIAO CL, YIN WC, ZHONG YC, et al. The role of PI3K/Akt signalling pathway in spinal cord injury. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113881.
- [18] XIAO Q, TENG Y, XU C, et al. Role of PI3K/AKT Signaling Pathway in Nucleus Pulposus Cells. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9941253.
- [19] LIU W, NIU F, SHA H, et al. Apelin-13/APJ system delays intervertebral disc degeneration by activating the PI3K/AKT signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):2820-2828.
- [20] TIAN D, LIU J, CHEN L, et al. The protective effects of PI3K/Akt pathway on human nucleus pulposus mesenchymal stem cells against hypoxia and nutrition deficiency. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):29.
- [21] GUO X, BAI X, ZHANG F, et al. Resveratrol protects against apoptosis induced by interleukin-1 β in nucleus pulposus cells via activating mTOR/caspase-3 and GSK-3 β /caspase-3 pathways. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20202019.
- [22] WANG JW, ZHU L, SHI PZ, et al. 1,25(OH)₂D₃ Mitigates Oxidative Stress-Induced Damage to Nucleus Pulposus-Derived Mesenchymal Stem Cells through PI3K/Akt Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1427110.
- [23] NAN LP, WANG F, LIU Y, et al. 6-gingerol protects nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells from oxidative injury by activating autophagy. *World J Stem Cells*. 2020;12(12):1603-1622.
- [24] WANG Z, ZHAO Y, LIU Y, et al. Circ0007042 alleviates intervertebral disc degeneration by adsorbing miR-369 to upregulate BMP2 and activate the PI3K/AKT pathway. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):214.
- [25] WANG D, CHEN Y, CAO S, et al. Cyclic Mechanical Stretch Ameliorates the Degeneration of Nucleus Pulposus Cells through Promoting the ITGA2/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6699326.
- [26] GAO J, ZHANG Q, SONG L. Resveratrol enhances matrix biosynthesis of nucleus pulposus cells through activating autophagy via the PI3K/Akt pathway under oxidative damage. *Biosci Rep*. 2018;38(4):BSR20180544.
- [27] NAN LP, WANG F, LIU Y, et al. 6-gingerol protects nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells from oxidative injury by activating autophagy. *World J Stem Cells*. 2020;12(12):1603-1622.

[28] 南利平,王静成,王峰,等. 柚苷对髓核间充质干细胞生物学性能的影响及其相关机制 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2019,29(4):364-370.

[29] 张文捷,张勇,史明,等. 淫羊藿苷调控髓核来源间充质干细胞凋亡修复椎间盘退变 [J]. 中国组织工程研究, 2023,27(24):3803-3809.

[30] HUANG D, PENG Y, MA K, et al. Puerarin Relieved Compression-Induced Apoptosis and Mitochondrial Dysfunction in Human Nucleus Pulposus Mesenchymal Stem Cells via the PI3K/Akt Pathway. *Stem Cells Int.* 2020; 2020:7126914.

[31] 叶禾,张智,郑佳状,等. 紫萼素对椎间盘髓核细胞凋亡的影响 [J]. 西部医学, 2020,32(4):500-504.

[32] CHEN HW, ZHOU JW, ZHANG GZ, et al. Emerging role and therapeutic implication of mTOR signalling in intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif.* 2023;56(1):e13338.

[33] DELEYTO-SELDA S N, EFEYAN A. The mTOR-Autophagy Axis and the Control of Metabolism. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:655731.

[34] YURUBE T, ITO M, KAKIUCHI Y, et al. Autophagy and mTOR signaling during intervertebral disc aging and degeneration. *JOR Spine.* 2020;3(1):e1082.

[35] KAKIUCHI Y, YURUBE T, KAKUTANI K, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 but not mTORC2 protects against human disc cellular apoptosis, senescence, and extracellular matrix catabolism through Akt and autophagy induction. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(6):965-976.

[36] TAKEOKA Y, YURUBE T, NISHIDA K. Gene Therapy Approach for Intervertebral Disc Degeneration: An Update. *Neurospine.* 2020;17(1):3-14.

[37] CHEN W, YASEN M, WANG H, et al. Celecoxib activates autophagy by inhibiting the mTOR signaling pathway and prevents apoptosis in nucleus pulposus cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):90.

[38] KANG L, XIANG Q, ZHAN S, et al. Restoration of Autophagic Flux Rescues Oxidative Damage and Mitochondrial Dysfunction to Protect against Intervertebral Disc Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019:7810320.

[39] XIE C, SHI Y, CHEN Z, et al. Apigenin Alleviates Intervertebral Disc Degeneration via Restoring Autophagy Flux in Nucleus Pulposus Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:787278.

[40] HUANG L, CHEN J, WU D, et al. Berberine Attenuates IL-1 β -Induced Damage of Nucleus Pulposus Cells via Activating the AMPK/mTOR/Ulk1 Pathway. *Biomed Res Int.* 2022;2022:6133629.

[41] 刘汝银,彭晓艳,岳宗进,等. 当归对大鼠椎间盘髓核细胞自噬及氧化应激损伤的作用及机制研究 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018,28(2):176-182.

[42] 左斌,夏晓枫,车彪,等. 虎杖苷对小鼠腰间盘退变髓核细胞凋亡及SIRT1/mTOR通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2021,25(35):5619-5625.

[43] ZHANG Y, YI W, XIA H, et al. A20 regulates inflammation through autophagy mediated by NF-kappaB pathway in human nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;549:179-186.

[44] YI W, WEN Y, TAN F, et al. Impact of NF-kappaB pathway on the apoptosis-inflammation-autophagy crosstalk in human degenerative nucleus pulposus cells. *Aging (Albany NY).* 2019;11(17):7294-7306.

[45] LIU Y, ZHOU W, CHEN FF, et al. Overexpression of LMP-1 Decreases Apoptosis in Human Nucleus Pulposus Cells via Suppressing the NF-kappaB Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8189706.

[46] ZHANG C, TONG T, MIAO DC, et al. Vitamin D inhibits TNF-alpha induced apoptosis of human nucleus pulposus cells through regulation of NF-kB signaling pathway. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):411.

[47] ZHANG GZ, LIU MQ, CHEN HW, et al. NF-kappaB signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif.* 2021;54(7):e13057.

[48] CHEN L, XIE ZY, LIU L, et al. Nuclear factor-kappa B-dependent X-box binding protein 1 signalling promotes the proliferation of nucleus pulposus cells under tumour necrosis factor alpha stimulation. *Cell Prolif.* 2019;52(2):e12542.

[49] CHEN J, LIU GZ, SUN Q, et al. Protective effects of ginsenoside Rg3 on TNF-alpha-induced human nucleus pulposus cells through inhibiting NF-kB signaling pathway. *Life Sci.* 2019;216:1-9.

[50] YU H, ZHANG Z, WEI F, et al. Hydroxytyrosol Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration and Neuropathic Pain by Reducing Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2240894.

[51] YU H, HOU G, CAO J, et al. Mangiferin Alleviates Mitochondrial ROS in Nucleus Pulposus Cells and Protects against Intervertebral Disc Degeneration via Suppression of NF-kB Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6632786.

[52] GAO G, CHANG F, ZHANG T, et al. Naringin Protects Against Interleukin 1 β (IL-1 β)-Induced Human Nucleus Pulposus Cells Degeneration via Downregulation Nuclear Factor kappa B (NF-kB) Pathway and p53 Expression. *Med Sci Monit.* 2019;25:9963-9972.

[53] XIE T, YUAN J, MEI L, et al. Luteolin suppresses TNF-alpha-induced inflammatory injury and senescence of nucleus pulposus cells via the Sirt6/NF-kB pathway. *Exp Ther Med.* 2022;24(1):469.

[54] YANG X, LI B, TIAN H, et al. Curcumenol Mitigates the Inflammation and Ameliorates the Catabolism Status of the Intervertebral Discs In Vivo and In Vitro via Inhibiting the TNF α /NF κ B Pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13:905966.

[55] TIAN Y, CHU X, HUANG Q, et al. Astragaloside IV attenuates IL-1 β -induced intervertebral disc degeneration through inhibition of the NF-kB pathway. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):545.

[56] 康小彪,李鹏飞,滕元平,等. 淫羊藿苷通过核转录因子 KappaB 通路减轻大鼠椎间盘退变 [J]. 广州中医药大学学报, 2022,39(08):1878-1885.

[57] ZHANG HJ, LIAO HY, BAI DY, et al. MAPK/ERK signaling pathway: A potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112170.

[58] JIANG Z, ZENG Q, LI D, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced rat cartilage endplate cell apoptosis via the p38/MAPK signalling pathway. *Mol Med Rep.* 2020;21(5):2220-2226.

[59] CUI S, ZHANG L. microRNA-129-5p shuttled by mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviates intervertebral disc degeneration via blockade of LRG1-mediated p38 MAPK activation. *J Tissue Eng.* 2021; 12:1758511983.

[60] SUN K, ZHU J, YAN C, et al. CGRP Regulates Nucleus Pulposus Cell Apoptosis and Inflammation via the MAPK/NF-kappaB Signaling Pathways during Intervertebral Disc Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:2958584.

[61] XIANG Q, CHENG Z, WANG J, et al. Alicin Attenuated Advanced Oxidation Protein Product-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis in Human Nucleus Pulposus Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6685043.

[62] ZHANG S, LIANG W, ABULIZI Y, et al. Quercetin Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Modulating p38 MAPK-Mediated Autophagy. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6631562.

[63] 张海丹,李培武,张玲. 五味子乙素通过调控 p38 MAPK 信号通路对 IL-1 β 诱导的髓核细胞凋亡的影响 [J]. 医学分子生物学杂志, 2019,16(2): 120-125.

[64] DAI S, SHI X, QIN R, et al. Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Ameliorates Injury-Induced Oxidative Stress and Intervertebral Disc Degeneration in Rats by Inhibiting p38 MAPK Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5556122.

[65] ZHAO K, CHEN M, LIU T, et al. Rhizoma drynariae total flavonoids inhibit the inflammatory response and matrix degeneration via MAPK pathway in a rat degenerative cervical intervertebral disc model. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111466.

[66] YANG H, YANG X, RONG K, et al. Eupatilin attenuates the senescence of nucleus pulposus cells and mitigates intervertebral disc degeneration via inhibition of the MAPK/NF-kappaB signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13:940475.

[67] LI B, YANG X, ZHANG P, et al. Engeletin Alleviates the Inflammation and Apoptosis in Intervertebral Disc Degeneration via Inhibiting the NF-kappaB and MAPK Pathways. *J Inflamm Res.* 2022;15:5767-5783.

[68] 刘伟,冯晶,夏平,等. 黄芩素对压力诱导的人椎间盘髓核细胞凋亡的影响 [J]. 实用医学杂志, 2019,35(19):3033-3037.

[69] DU X, WANG X, CUI K, et al. Tanshinone IIA and Astragaloside IV Inhibit miR-223/JAK2/STAT1 Signalling Pathway to Alleviate Lipopolysaccharide-Induced Damage in Nucleus Pulposus Cells. *Dis Markers.* 2021;2021:6554480.

[70] XIONG Z, DING J, ZHOU J, et al. Correlation between the HIF-1alpha/Notch signaling pathway and Modic changes in nucleus pulposus cells isolated from patients with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):500.

[71] RAJESH D, DAHIA CL. Role of Sonic Hedgehog Signaling Pathway in Intervertebral Disc Formation and Maintenance. *Curr Mol Biol Rep.* 2018; 4(4):173-179.

[72] CHEN S, LEI L, LI Z, et al. Grem1 accelerates nucleus pulposus cell apoptosis and intervertebral disc degeneration by inhibiting TGF-beta-mediated Smad2/3 phosphorylation. *Exp Mol Med.* 2022;54(4):518-530.

(责任编辑: ZN, QY, ZL)