

基于炎症相关信号通路探讨椎间盘退变机制及中医药干预*

杨 龙¹⁾ 王晨晨¹⁾ 黄 涛¹⁾ 刘鑫峰¹⁾ 何林林¹⁾ 张天龙²⁾ 张彦军^{2)**}

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

缩略表 ac4C: N4-乙酰胞苷 (N4-acetylcytidine); ADAMTS-4/5: 含I型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶4/5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4/5); AGG: 聚集蛋白聚糖 (aggrecan); Akt: 蛋白激酶B (protein kinase B); AMPK: AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); ARE: 抗氧化反应元件 (antioxidant response element); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); ATF6: 激活转录因子6 (activating transcription factor 6); Bax: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein); Bcl-2: B细胞淋巴瘤2 (B-cell lymphoma 2); caspase-1/3/9/12: 胱天蛋白酶1/3/9/12; CAT: 过氧化氢酶 (catalase); CHOP: C/EBP同源蛋白 (C/EBP homologous protein); COL2: II型胶原蛋白 (collagen type II); COL2A1: II型胶原蛋白 α 1链 (collagen type II α 1 chain); COX-2: 环氧化酶2 (cyclooxygenase-2); CXCL1/6/10/16: C-X-C基序趋化因子配体1/6/10/16 (C-X-C motif chemokine ligand 1/6/10/16); DCN: 核心蛋白聚糖 (decorin); ECM: 细胞外基质 (extracellular matrix); ERK: 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); ESR1: 雌激素受体 α (estrogen receptor α); FTH1: 铁蛋白重链1 (ferritin heavy chain 1); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4); GRB2: 生长因子受体结合蛋白2 (growth factor receptor-bound protein 2); GRP78: 葡萄糖调节蛋白78 (glucose-regulated protein 78); GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase); GSDMD: 消皮素D (gasdermin D); GSDMD-N: 消皮素D N端片段 (gasdermin D N-terminal fragment); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1 protein); HNPCs: 人髓核细胞 (human nucleus pulposus cells); HO-1: 血红素氧合酶1 (heme oxygenase-1); I κ B α : 核因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B α); IKK: I κ B激酶 (I κ B kinase); IKK α / β : I κ B激酶 α / β (I κ B kinase α / β); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); IL-1R1: 白介素-1受体1型 (interleukin-1 receptor type 1); IL-6/8/12/17/18: 白介素-6/8/12/17/18 (interleukin-6/8/12/17/18); iNOS: 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); IRE1 α : 肌醇需求酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α); ITGA2: 整合素 α 2 (integrin α 2); IVDD: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration); JAK: Janus激酶 (Janus kinase); JNK: c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); Keap1: Kelch样ECH相关蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein 1); LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3 II型 (microtubule-associated protein 1 light chain 3 type II); LRP1: 低密度脂蛋白受体相关蛋白1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1); MAPK: 丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); miR-483-3p: 微小RNA-483-3p (microRNA-483-3p); MMP-2/3/9/13: 基质金属蛋白酶2/3/9/13 (matrix metalloproteinase-2/3/9/13); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); MyD88: 髓样分化因子88 (myeloid differentiation primary response 88); NAD⁺: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide); NAT10: N-乙酰转移酶10 (N-acetyltransferase 10); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor- κ B); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); NOS2: 一氧化氮合酶2 (nitric oxide synthase 2); NPCs: 髓核细胞 (nucleus pulposus cells); NQO1: NADPH醌氧化还原酶1 (NADPH quinone oxidoreductase 1); Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); p38: p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); p62: 自噬接头蛋白p62 (sequestosome-1); p65: NF- κ B p65亚基 (NF- κ B p65 subunit); P2X7: 嘌呤能受体P2X7 (purinergic receptor P2X7); Parkin: 帕金森蛋白 (parkin); PDK1/2: 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1/2 (phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2); PGE2: 前列腺素E2 (prostaglandin E2); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); PINK1: PTEN诱导假定激酶1 (PTEN-induced putative kinase 1); PIP2: 磷脂酰肌醇4,5-二磷酸

* 国家自然科学基金 (82360947), 甘肃省卫健委卫生行业项目 (GSWSZD2024-04), 国家中医药管理局-重大疑难疾病中西医临床协作项目 (ZDYN-2024-A-145) 和兰州市科技发展指导性计划项目 (2023-ZD-46) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13893295828, E-mail: zhangyanjun1980@163.com

收稿日期: 2026-01-20, 接受日期: 2026-04-14

(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate); PIP3: 磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate); PPAR- γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma); RAGE: 晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products); RIP1/RIP3/MLKL: 受体相互作用蛋白1/受体相互作用蛋白3/混合谱系激酶结构域样蛋白 (receptor-interacting protein 1/receptor-interacting protein 3/mixed lineage kinase domain-like protein); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); RUNX2: Runt相关转录因子2 (Runt-related transcription factor 2); SIRT1: 沉默信息调节因子2同源蛋白1 (sirtuin 1); SLC7A11: 溶质载体家族7成员11 (solute carrier family 7 member 11); SOD: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); SOX9: SRY盒转录因子9 (SRY-box transcription factor 9); STAT: 信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription); STING-TBK1: 干扰素基因刺激蛋白-TANK结合激酶1 (stimulator of interferon genes-TANK-binding kinase 1); TAK1: 转化生长因子 β 激活激酶1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1); TLR2/4/9: Toll样受体2/4/9 (Toll-like receptor 2/4/9); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); TNFR1/2: 肿瘤坏死因子受体1/2 (tumor necrosis factor receptor 1/2); TRAF1~6: 肿瘤坏死因子受体相关因子1~6 (TNF receptor-associated factor 1~6); TRIM31: 三结构域蛋白31 (tripartite motif-containing protein 31); TXNIP: 硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein); XBP1: X盒结合蛋白1 (X-box binding protein 1)。

摘要 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是引发慢性腰背痛的首要致病因素, 其病理机制复杂, 涉及炎症、基质降解、细胞衰老与死亡等多环节的交互作用。以白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 为核心的促炎轴, 通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体, 及磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 等多条关键信号通路, 形成促进IVDD进展的核心调控网络。本文系统阐述该网络在介导椎间盘细胞命运和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 稳态失衡中的作用, 并聚焦中医药“多成分-多靶点-整体调控”的干预特色。研究发现, 诸多中药单体 (如阿魏酸、芒果苷、丹皮酚等) 及复方能够协同调控上述信号枢纽, 发挥抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡与焦亡、保护ECM、调节自噬等多重生物学效应, 从而有效延缓IVDD进程。然而, 现有研究仍多局限于单一成分对单一通路的验证, 而对中药复方在多通路动态网络中的系统性调控机制, 以及相关临床转化 (如精准递送系统) 仍缺乏深入探索。未来研究需整合组学与人工智能、类器官/器官芯片模型等技术, 以全面揭示中医药防治IVDD的科学内涵, 并推动其向临床精准干预策略的实质性转化。

关键词 椎间盘退变, 炎症, 信号通路, 中药, 核因子 κ B

中图分类号 R681.5, R285.5, R274.9

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0029

CSTR: 32369.14.pibb.20260029

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是引发慢性腰背痛、神经根病的首要致病因素^[1]。据统计, 椎间盘退行性变导致的腰痛发生率逐年增加, 目前, 该病困扰着全球约6.3亿人, 其中, 10%的人可能面临慢性残疾^[2]。这种高复发率、高致残率的疾病, 给患者心理及社会经济带来了沉重的负担。IVDD发病的分子机制至今仍是世界医疗卫生领域亟待攻破的难题, 其发生发展是机械应力、衰老、遗传易感性、营养障碍及慢性炎症等多因素交织作用的复杂过程。近年来, 研究表明, 炎症微环境介导着IVDD全过程^[3]。其中, 促炎细胞因子IL-1 β 与TNF- α 被视为该过程的关键因素。它们不仅在退变的椎间盘中异常高表达, 更通过激活相关信号通路, 如NF- κ B、MAPK、NLRP3炎症小体、PI3K/Akt、JAK/STAT等下游信号, 形

成自我放大的正反馈环路, 协同调控炎症级联反应、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 代谢失衡、细胞衰老、凋亡、焦亡等多种病理过程, 最终导致椎间盘结构与功能的进行性丧失^[4]。作为IVDD进程的上游驱动因素, 炎症反应介导了ECM降解及细胞功能紊乱。因此, 靶向IL-1 β /TNF- α 轴及其相关信号网络, 有望从源头抑制退变级联反应, 进而实现针对多种退变表型的协同干预。基于这一策略, 靶向该炎症信号轴已成为干预IVDD极具前景的研究方向。

当前, 针对IVDD的治疗主要包括西药及手术治疗, 西药多为非甾体消炎镇痛类及营养神经类, 但其存在易诱发消化性溃疡、精神依赖性等副作用, 而手术治疗则会加速邻近节段的退变^[5]。因此, 寻找积极有效且具备更高安全性的替代疗法或

补充策略,是目前该领域的研究热点。在这一背景下,中医药因其“整体观念、辨证论治”的独特理论体系,以及多成分、多靶点、多途径协同调控的天然优势,在干预IVDD方面展现出独特潜力和广阔前景。但同时,其通过干预IL-1 β /TNF- α 轴的相关信号通路防治IVDD的调控机制也表现出高度复杂性,这也导致其分子机制的系统性理论阐述仍显不足。本文旨在通过分析NF- κ B、MAPK、NLRP3等炎症信号通路在IVDD中的核心作用,系统梳理近5年来中药单体及复方通过干预这些通路防治IVDD的最新实验研究进展,揭示其科学内涵,展望未来研究方向。

1 炎症相关信号通路在IVDD中的作用及中药调控机制

1.1 NF- κ B信号通路

1.1.1 NF- κ B信号通路与IVDD

在IVDD的病理进程中,NF- κ B信号通路是介导炎症级联反应与组织分解代谢的核心转录调控枢纽。NF- κ B家族是一类结构相关的转录因子,主要包括编码p65蛋白(RelA)、RelB、c-Rel、编码p50及其前体蛋白p105(NF- κ B1)、编码p52及其前体蛋白p100(NF- κ B2),它们通常以同源或异源二聚体的形式发挥功能。这些成员均具有保守的Rel同源结构域,负责介导蛋白质二聚化、核定位、DNA结合及其与抑制蛋白I κ B的相互作用^[6]。在静息状态下,NF- κ B通过与I κ B结合形成无活性复合物,被锚定于细胞质中。在IVDD中,IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子通过经典通路使NF- κ B异常激活。这些因子与细胞膜表面相应受体(如IL-1受体IL-1R1、TNF- α 受体TNFR1/2)结合后,激活下游I κ B激酶复合体。随后,释放的NF- κ B二聚体迅速转位至细胞核,与特定DNA序列结合,启动包括炎症细胞因子、趋化因子及基质降解酶在内的多种靶基因转录^[7]。NF- κ B的异常激活不仅加剧了椎间盘细胞的炎症反应,也加速了ECM的降解。此外,NF- κ B还与氧化应激、线粒体功能障碍等过程相关联,进一步促进细胞损伤和基质降解,甚至导致细胞程序性死亡^[8]。因此,靶向NF- κ B信号通路的过度激活,已成为干预IVDD的重要治疗策略之一。

1.1.2 中药调控NF- κ B治疗IVDD

NF- κ B信号通路的异常激活是IVDD炎症反应的核心枢纽,因而也成为中药干预的关键靶点。大

量研究表明,多种中药单体可通过作用于该通路的不同环节,有效延缓退变进程。根据其作用靶点的差异,这些干预策略主要分为抑制I κ B激酶复合体、稳定I κ B α 蛋白及阻断p65核转位3类。Li等^[9]研究发现,川芎的单体成分阿魏酸靶向GRB2,上调I κ B α ,抑制NF- κ B及其下游促炎细胞因子的核内转运,进而抑制NPCs炎症、脂质过氧化及铁死亡。芒果苷是来源于知母的天然黄酮类化合物,Yu等^[10]发现,芒果苷显著抑制pI κ B α 和pp65的磷酸化,阻止p65核转位以抑制NF- κ B信号通路的激活来延缓IVDD,这可能为IVDD提供治疗潜能。牛蒡子苷元来源于中药牛蒡子,Ji等^[11]研究表明,牛蒡子苷元通过上调miR-483-3p,逆转细胞质I κ B α 下降及核内p65升高以抑制NF- κ B通路,从而发挥抗炎、抗凋亡和维持基质稳态的作用。Tian等^[12]研究发现,黄芪甲苷IV通过抑制p-I κ B α ,并减少了p65的核转移,以抑制NF- κ B通路,在体内和体外有效缓解了IVDD,表明其可作为治疗IVDD的药物。苦杏仁苷通过降低p65和I κ B α 的磷酸化水平,并且抑制NF- κ B核转位,以抑制NF- κ B信号通路的激活,减少炎症介质的释放,并延缓IVDD模型小鼠软骨端板的退化^[13]。连翘苷通过下调p-p65磷酸化水平以抑制NF- κ B信号通路,并且减少ROS显著抑制了IL-1 β 介导的ECM退化和凋亡,从体内和体外实验验证了连翘苷对IVDD的保护作用^[14]。三七总皂苷通过下调miR-222-3p表达,抑制内质网应激蛋白及凋亡蛋白,并抑制NF- κ B核转位,从而减轻IL-1 β 诱导的HNPCs凋亡、炎症及内质网应激^[15]。人参皂苷Rg1通过抑制IKK,下调p-p65,并且抑制p65核转位以抑制NF- κ B通路,对IL-1 β 诱导的大鼠颈椎间盘退变发挥抗炎、抗凋亡、保护ECM等多重作用^[16]。桃叶珊瑚苷通过抑制p65磷酸化进而抑制NF- κ B通路,下调NLRP3炎症小体活性,减少IVDD后的细胞焦亡及炎症反应^[17]。大黄素抑制LRP1的蛋白酶体降解,上调LRP1蛋白以增强其稳定性,进而增强其配体清除功能,可能抑制p65磷酸化及核转位,抑制NF- κ B通路以延缓IVDD^[18]。但LRP1如何抑制NF- κ B,是否与IKK α / β 、I κ B α 等蛋白质存在相互作用还需进一步实验验证。莪术醇通过抑制TRAF3等接头蛋白,阻断TNF/NF- κ B信号转导,以保护大鼠NPCs^[19]。肾髓通滞方是临床治疗IVDD的效方,Wang等^[20]通过体内实验发现,肾髓通滞方可有效拮抗软骨细胞中NF- κ B通路激

活,降低p-p65水平,抑制逆转ECM代谢失衡,抑制炎症因子的表达,延缓软骨终板钙化及IVDD进程。附子汤是经典复方,研究发现,附子汤含药血清可显著抑制p65、I κ B α 的磷酸化及p65核转位以抑制NF- κ B通路的激活,进而缓解ECM降解,抑制铁死亡及炎症因子的表达,改善IVDD^[21]。综合分析,这些单体的来源及复方的组成中药以活血化瘀、清热燥湿类居多,主要针对IVDD过程中“血瘀”或“湿热”之标象,其药理作用集中于强力抑制炎症通路、减轻氧化应激、减少基质降解、缓解疼痛,这也从现代分子机制层面,系统阐释了中医药“祛邪通络”治疗干预IVDD的科学内涵。

IVDD环境中,在IL-1 β 等炎症因子作用下,TLR4被激活,激活的TLR4招募MyD88衔接蛋白,形成信号复合物,推动退变进程。部分中药通过阻断这一过程发挥药理作用。如山姜素通过阻断TLR4/MyD88通路激活,发挥抗凋亡、抗炎、抗氧化、保护ECM的作用,延缓IVDD^[22]。当然,TLR4/MyD88作为信号复合物也能激活下游的信号转导,因此,阻断其转导也可以延缓IVDD。葛根素通过抑制TLR4/MyD88信号通路,以抑制下游p65磷酸化与核转位,进而阻断NF- κ B通路,延缓IVDD^[23]。细胞外,HMGB1与RAGE、TLR2、TLR4等受体结合,激活MyD88,从而导致NF- κ B信号通路的激活进行信号转导^[24]。木兰花碱是一种四级阿朴啡类生物碱,来源于马兜铃和木兰等。赵峰^[25]研究表明,木兰花碱通过抑制HMGB1/MyD88/NF- κ B通路和NLRP3炎症小体激活,显著减轻炎症反应、细胞凋亡和ECM降解,从而有效缓解IVDD。

与直接抑制破坏性信号相对应,激活机体内源性保护系统是中医药“扶正固本”思想的体现。Nrf2是细胞氧化应激的关键调控者,静息状态下,其与胞质中的抑制蛋白Keap1结合,被持续泛素化降解,保持低水平;在抗氧化药物作用下,Keap1失去对Nrf2的降解能力,稳定的Nrf2积累并转位入核,核内Nrf2与ARE结合,启动一系列细胞保护基因的转录;HO-1是Nrf2的靶基因之一,HO-1及其激活后的产物可直接清除ROS,进而抑制NF- κ B信号通路^[26]。槲皮素^[27]、七叶内酯^[28]、杨梅素^[29]及青藤碱^[30]均可通过激活Nrf2/HO-1,抑制NF- κ B信号通路以保护NPCs,延缓IVDD。此外,淫羊藿苷则进一步通过此通路调控线粒体自噬,抑制铁死亡^[31]。SIRT1是一种依赖于NAD⁺的去乙酰化酶,SIRT1可直接去乙酰化p65及Nrf-2^[32]。如金丝桃苷通过上调SIRT1,激活Nrf2/HO-1和抑制NF- κ B,协同保护HNPCs^[33]。这类干预旨在提升椎间盘细胞自身的抗应激和修复能力,从长远来看可能更有利于维持稳态。

综上所述,中药单体对NF- κ B信号通路的抑制呈现出“多靶点、多层次、多策略”的鲜明特征。它们不仅能够直接阻断该通路的经典激活步骤,还能从上游受体、表观遗传、交互通路及内源性保护系统等多个维度进行协同干预。这种网络化的调控模式,与中医药“整体观念”和“辨证论治”中强调的“祛邪与扶正相结合”“治标与治本相统一”的核心思想高度呼应,为从分子层面理解中药治疗炎性疾病提供了系统的科学依据。中药调控NF- κ B信号通路治疗IVDD详细机制见表1。

Table 1 Herbal medicines targeting the NF- κ B signaling pathway for the treatment of IVDD

表1 中药抑制NF- κ B信号通路治疗IVDD

单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
阿魏酸 ^[9]	川芎	HNPCs (TNF- α 剂量未明确); SD大鼠 (纤维环穿刺法)	细胞培养基, 10 μ mol/L; 腹腔注射, 10 mmol/L	I κ B α 、GPX4、SLC7A11 $\uparrow$	NPCs增殖 $\uparrow$; 铁死亡、炎症、细胞凋亡 $\downarrow$
芒果苷 ^[10]	知母	HNPCs (TNF- α 20 μ g/L); SD大鼠 (尾椎椎间盘针刺)	细胞培养基, 100、500 mmol/L; 椎间盘注射, 0.2 μ g	pI κ B α 、p65、COX-2、iNOS、MMP-13、ADAMTS-5、ROS、caspase-3、Bcl-2 $\downarrow$; Bax、AGG、COL2 $\uparrow$	氧化应激、炎症、细胞凋亡、ECM降解 $\downarrow$
牛蒡子苷元 ^[11]	牛蒡子	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); -	细胞培养基, 10、50 μ mol/L; -	IL-6、TNF- α 、COX-2、iNOS、MMP-3/13、caspase-3、Bcl-2 $\downarrow$; miR-483-3p、I κ B α 、Bax、COL2A1、AGG $\uparrow$	炎症、细胞凋亡 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$

续表1					
单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
黄芪甲苷 IV ^[12]	黄芪	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); SD大鼠 (尾椎椎间盘 针刺)	细胞培养基 100 μ mol/L; 灌胃, 50 mg/kg	p-I κ B α 、p65核转位、iNOS、COX-2、 Bax、cleaved-caspase-3、MMP-13、 ADAMTS-4 $\downarrow$; Bcl-2、COL2、AGG $\uparrow$	炎症、细胞凋 亡、ECM降解 $\downarrow$
苦杏仁苷 ^[13]	苦杏仁	小鼠原代软骨细胞 (IL- 1 β 剂量未明确); C57BL/ 6J小鼠 (腰椎不稳手术)	细胞培养基, 10、 20 μ mol/L; 腹腔注射, 0.1 mg/(kg·d)	p-p65、p-IKBA、TNF- α 、IL-1 β 、 MMP-13 $\downarrow$; COL2 $\uparrow$	炎症、ECM降 解 $\downarrow$
连翘苷 ^[14]	连翘	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 40 μ g/L); SD大鼠 (尾 椎椎间盘针刺)	细胞培养基, 10、 20 μ mol/L; 椎间盘注 射, 10 μ mol/L	p-p65、MMP-3/9/13、ROS、Bax、 caspase-3 $\downarrow$; AGG、Bcl-2 $\uparrow$	氧化应激、炎 症、细胞凋亡、 ECM降解 $\downarrow$
三七总皂苷 ^[15]	三七	HNPCs (IL-1 β 75 μ g/L); —	细胞培养基, 200 mg/L; —	Bax、cleaved caspase-3、XBP1、 ATF6、miR-222-3p、GRP78、IRE1 α 、 CHOP、TNF- α 、IL-6 $\downarrow$; Bcl-2 $\uparrow$	炎症、细胞凋 亡、内质网应 激 $\downarrow$
人参皂苷 Rg1 ^[16]	人参	大鼠NPCs (IL-1 β 10 μ g/L); SD大鼠 (颈椎间盘手术)	细胞培养基, 20、50、 100 μ mol/L; 腹腔注 射, 20、40、 80 mg/(kg·d)	IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax、MMP-3、 IKK、p-p65 $\downarrow$; Bcl-2、AGG、COL2 $\uparrow$	细胞凋亡、 ECM降解、炎 症; 细胞增 殖 $\uparrow$
桃叶珊瑚苷 ^[17]	杜仲	ATDC5软骨细胞系 (TNF- α 10 μ g/L); 小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 10、20、 50 μ mol/L; 腹腔注射, 10 mg/(kg·d)	p-p65、TNF- α 、IL-1 β 、MMP-13、 NLRP3、caspase-1 $\downarrow$; Col2 α 1、 AGG $\uparrow$	炎症、细胞焦 亡 $\downarrow$; 促软骨 基质 $\uparrow$
大黄素 ^[18]	大黄	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 40 μ g/L); 大鼠 (尾椎纤 维环穿刺)	细胞培养基, 5、 10 μ mol/L; 椎间盘注 射, 10 μ mol/L, 4 μ l/次	MMP-3/13、cleaved caspase-3、 p-p65 $\downarrow$; LRP1蛋白、COL2A1、聚集 蛋白聚糖、Bcl-2 $\uparrow$	炎症、 细胞凋亡、 ECM降解 $\downarrow$
莪术醇 ^[19]	莪术	大鼠原代髓核细胞 (TNF- α 10 μ g/L); 小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 0、6.25、 12.5、25、50 μ mol/L; 腹腔注射, 4 mg/kg/次	IL1RL1、TRAF1~6、MMP-3/9/13、 TNF- α 、IL-1 β 、p65、I κ B α $\downarrow$; CX- CL1/6/10/16、NOS2、Col2a1 $\uparrow$	炎症、ECM降 解 $\downarrow$
肾髓通滞汤 ^[20]	杜仲、肉桂、桃 仁、熟地黄、皂 角刺、枸杞子、 山茱萸、红花、 山药、甘草	小鼠原代终板软骨细胞 (TNF- α 10 μ g/L); 大鼠 (腰椎失稳手术)	10%含药血清; 灌胃, 2 g/ml	MMP-13、TNF- α 、IL-1 β 、RELA、 p-P65 $\downarrow$; Col2 $\uparrow$	炎症、ECM降 解 $\downarrow$
附子汤 ^[21]	附子、茯苓、人 参、白术、芍药	原代HNPCs (IL-1 β 剂量 未明确); SD大鼠 (腰椎 失稳手术)	30%含药血清; 灌胃, 5.4 g/(kg·d)	MMP3/13、ACSL4、PTGS2、ROS、 MDA、LDH、p-p65、p-I κ B α $\downarrow$; AGG、COL2A1、GPX4、FTH1 $\uparrow$	炎症、铁死亡、 ECM降解 $\downarrow$
山姜素 ^[22]	山姜	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); —	细胞培养基, 40 μ mol/L; —	TLR4、MyD88、Bax、IL-6/8/12、 MDA、cleaved caspase-3、TNF- α 、 MMP-3、PGE2、MDA $\downarrow$; Bcl-2、聚 集蛋白聚糖、COL2、SOD、GSH-Px、 CAT $\uparrow$	细胞凋亡、炎 症、氧化应激 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$
葛根素 ^[23]	葛根	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 10 μ g/L); SD大鼠 (腰 椎间盘穿刺)	细胞培养基100、 200 μ mol/L; 腹腔 注射, 100、 200 mg/(kg·d)	TLR4、MyD88、p-p65、TNF- α 、IL- 1 β 、IL-6、Bax $\downarrow$; AGG、COL2、 Bcl-2、Ki-67 $\uparrow$	炎症、细胞凋 亡 $\downarrow$; ECM合 成、细胞增 殖 $\uparrow$
木兰花碱 ^[25]	马兜铃	HNPCs (IL-1 β 20 μ g/L); 大鼠 (尾椎间 盘穿刺)	细胞培养基, 25、50、 100 mg/L; 椎间盘内 注射, 50 mg/L	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18、Bax、 NLRP3、caspase-1/3/9、MMP-3/13、 ADAMTS-4/5、HMGB1、MyD88、 p-p65 $\downarrow$; AGG、COL2 $\uparrow$	炎症反应、细 胞凋亡、ECM 降解 $\downarrow$

续表1

单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
槲皮素 ^[27]	槐花	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 10、20 μ mol/L; 灌胃 给药, 100 mg/kg	p16 ^{INK4A} 、p21 ^{NIP} 、IL-6、IL-8、 MMP-3、MMP-13 $\downarrow$; AGG、COL2、 HO-1、SA- β -gal阳性细胞 $\uparrow$	衰老、氧化、 炎症 $\downarrow$; ECM 合成、细胞增 殖 $\uparrow$
七叶内酯 ^[28]	茵陈	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); —	细胞培养基, 5、 20 μ mol/L; —	cleaved caspase-3、ROS、MDA、NO、 MMP-3/13、iNOS、IL-6、TNF- α 、 p-p65 $\downarrow$; SOD、AGG、COL2 $\uparrow$	氧化应激、细 胞凋亡、炎症、 ECM降解 $\downarrow$
杨梅素 ^[29]	杨梅	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 20 μ g/L); 小鼠 (腰椎失 稳手术)	细胞培养基, 20、 40 nmol/L; 腹腔注射, 5、20 mg/kg	TNF- α 、IL-6、iNOS、COX-2、 PGE2、NO、MMP-13、ADAMTS-5、 p-p65、p-IkBa $\downarrow$; AGG、COL2 $\uparrow$	炎症、 氧化应激、 ECM降解、细 胞凋亡 $\downarrow$
青藤碱 ^[30]	青藤	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 剂 量未明确); 大鼠 (尾椎 椎间盘针刺)	细胞培养基, 4 μ mol/L; 椎间盘内注 射, 4 μ mol/L	p-Nrf2、HO-1、NQO-1、COL2A1、 DCN、Bcl-2/Bax $\uparrow$; p-NF- κ B、IL- 1 β 、IL-6/17、TNF- α 、MMP-3/13 $\downarrow$	炎症、凋亡、 氧化应激 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$
淫羊藿苷 ^[31]	淫羊藿	大鼠髓核细胞 (TNF- α 5 μ g/L); 大鼠 (尾椎椎 间盘穿刺)	细胞培养基, 10、 20 μ mol/L; 腹腔注射, 20、40 mg/kg	MMP-3/13、COL10、RUNX2、Bax/ Bcl-2、cleaved caspase-3 $\downarrow$; COL2、 SOX9、GPX4、FTH1、SLC7A11 $\uparrow$	炎症、铁死亡、 氧化应激、细 胞凋亡 $\downarrow$; 自 噬 $\uparrow$
金丝桃苷 ^[33]	淫羊藿	HNPCs (TNF- α 50 μ g/L); —	细胞培养基, 10、20、 50 μ mol/L; —	p-NF- κ B p65、IL-1 β 、IL-6、iNOS、 COX-2、MMP-3、MMP-13、AD- AMTS5、Bax、caspase-12、CHOP $\downarrow$; SIRT1、AGG、COL2、NQO1、 Bcl-2 $\uparrow$	炎症、细胞凋 亡、内质网应 激 $\downarrow$; ECM合 成 $\uparrow$

1.2 MAPK信号通路

1.2.1 MAPK信号通路与IVDD

与NF- κ B作为转录中枢的角色不同, MAPK信号通路更侧重于将胞外应激信号转导至核内, 在调控IVDD中细胞的应激反应、衰老与死亡决策中发挥核心作用。MAPK家族主要包括ERK、JNK、p38等ERK通路主要参与细胞增殖和分化, 但在炎症环境中过度激活可能导致异常细胞增殖和基质代谢失衡, 而JNK和p38通路是细胞对各种应激原诱导的信号转导的关键分子, 主要参与应激反应, 其激活导致促炎基因表达增加, 并通过调控半胱天冬酶家族蛋白促进铁死亡和焦亡等新型细胞死亡途径, 其中, p38是开发抗炎药物的重要靶位^[34-35]。MAPK信号通路通过三级级联反应以逐级磷酸化实现信号转导。IVDD初期, IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子激活了MAPKKK, 随后磷酸化并激活MAPKK, 这些激酶进一步磷酸化MAPK, 使其激活, 被激活的MAPK通过磷酸化多种下游靶蛋白, 如转录因子和激酶等, 调控IVDD中的炎症反应、细胞衰老、细胞凋亡及ECM分解等生物过程^[36]。总之,

针对MAPK通路的调控剂在治疗椎间盘变性方面具有广泛前景。

1.2.2 中药调控MAPK治疗IVDD

针对IVDD中MAPK信号通路的异常活化, 多种中药单体不仅可直接抑制该通路, 还可通过抑制MAPK与NF- κ B等通路交织而成的复杂炎症网络来防治IVDD。丹皮酚^[37]、黄芩素^[38]均通过抑制p38 MAPK通路减轻IL-1 β 诱导的NPCs炎症和ECM降解, 发挥延缓IVDD的作用。此外, 在IVDD中, IL-1 β 、TNF- α 也可以激活MAPK与NF- κ B信号通路, 这两条通路存在交叉对话, 二者可相互交联、协同放大炎症与退变信号。MAPK家族成员(如p38、JNK)可磷酸化并激活IKK或p65, 进而放大NF- κ B信号; 反之, NF- κ B亦能调控MAPK通路相关基因的表达。经系统梳理发现, 一系列天然活性成分通过靶向调控这一信号网络, 展现出对IVDD的保护作用。高车前苷源于中药丹参、夏枯草, 具有显著的抗炎与抗氧化活性。Guo等^[39]研究发现, 高车前苷通过抑制p38、JNK和p65的磷酸化, 有效阻断了MAPK和NF- κ B信号通

路的活化, 显著减轻 TNF- α 诱导的NPCs 模型炎症与衰老, 延缓大鼠尾椎间盘退变进程。黄杞苷则通过抑制 IKK α / β 、I κ B α 和 p65 的磷酸化以及 p38、JNK 和 ERK 的激活, 同时阻断 NF- κ B 和 MAPK 通路, 进而减轻 IVDD 炎症与NPCs 凋亡^[40]。柠檬苦素能够通过抑制 I κ B α 和 p65 的磷酸化以及 JNK、ERK 和 p38 的激活, 同时阻断 RIP1/RIP3/MLKL 坏死性凋亡通路, 可有效减轻 IL-1 β 诱导的NPCs 炎症与坏死性凋亡, 从而延缓小鼠 IVDD^[41]。木香的单体成分去氢木香内酯通过抑制 IKK α 、I κ B α 和 p65 的磷酸化以及 JNK、p38 和 ERK 的激活, 同时阻断 STING-TBK1 通路, 显著减轻NPCs 炎症、DNA 损伤与衰老, 有效改善 IVDD^[42]。异泽黄兰素是一种来源于艾蒿等菊科植物的天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗纤维化等多种生物活性。研究表明, 异泽黄兰素通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路中 p38、JNK、ERK 及 p65 的磷酸化, 下调 MMPs 表达并上调 SOX9 与 COL2A1,

有助于减缓大鼠NPCs 衰老与 IVDD^[43]。毡毛美洲茶素来源于中药槲寄生, 研究发现, 毡毛美洲茶素通过抑制 IL-1 β 激活的 NF- κ B 与 MAPK 通路, 减少 MMP-3/13 与 ADAMTS5 表达, 同时促进 COL2A1 合成, 从而延缓小鼠 IVDD 进程^[44]。桑皮苷则通过激活 PPAR- γ , 进而抑制 NF- κ B 与 MAPK 通路, 下调 MMP-2/3/9/13 并上调 Aggrecan 与 COL2A1, 调节 ECM 代谢相关蛋白质的表达, 改善椎间盘微环境^[45]。此外, 复方枳壳甘草汤中的主要入血成分去甲氧基姜黄素, 也通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路活化及下调炎症因子表达, 发挥抗炎与细胞保护作用^[46]。MAPK 与 NF- κ B 信号通路之间存在显著交互作用, 共同构成了 IVDD 的信号调控网络。现有研究虽已关注到双通路抑制策略, 但对通路交互的具体节点、时序关系及其在中药干预中的动态调控仍知之甚少, 未来还需深入研究。中药调控 MAPK 信号通路治疗 IVDD 详细机制见表2。

Table 2 Herbal medicines modulating the MAPK signaling pathway for the treatment of IVDD
表2 中药调控MAPK信号通路治疗IVDD

单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
丹皮酚 ^[37]	牡丹皮	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); -	细胞培养基, 25、50、100 μ mol/L; -	p-p38、IL-6、iNOS、COX-2、p16、Bax、MMP-13、ADAMTS5、cleaved caspase-3 $\downarrow$; COL2 $\uparrow$	炎症、衰老、细胞凋亡、ECM降解 $\downarrow$
黄芩素 ^[38]	黄芩	HNPCs (IL-1 β 10 μ g/L); C57BL/6小鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 100 μ mol/L; 灌胃, 100 mg/(kg·d)	p-p38、IL-6、iNOS、COX-2、MMP-3/13、ADAMTS-5 $\downarrow$; COL2、SOX-9 $\uparrow$	炎症反应、ECM降解 $\downarrow$
高车前苷 ^[39]	丹参	大鼠原代髓核细胞 (TNF- α 10 μ g/L; SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 20 mg/L; 椎间盘注射, 50 mg/L	p38、JNK、p65、MMP-3/9/13、p53/p21、SA- β -Gal $\downarrow$; AGG $\uparrow$	炎症、细胞衰老 $\downarrow$
黄杞苷 ^[40]	黄杞	大鼠原代髓核细胞 (TNF- α 20 μ g/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 80 μ mol/L; 椎间盘内注射80 μ mol/L	IKK α / β 、p65、p38、JNK、ERK、Bax、MMP-3/9/13、I κ B α 、cleaved caspase-3 $\downarrow$; COL2、AGG $\uparrow$	炎症、细胞凋亡 $\downarrow$
柠檬苦素 ^[41]	柠檬	大鼠NPCs (IL-1 β 10 μ g/L); 雄性C57BL/6小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 12.5、25、50 μ mol/L; 腹腔注射, 20 mg/kg	JNK、ERK、p38、I κ B α 、p65、NOS、MMP-3/13、ADAMTS5、COX2 $\downarrow$; AGG $\uparrow$	炎症、坏死性凋亡 $\downarrow$
去氢木香内酯 ^[42]	木香	大鼠髓核细胞 (TNF- α 20 μ g/L); 小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 20 μ g/L; 腹腔注射, 20 mg/kg	IKK α 、I κ B α 、p65、JNK、ERK、p38、MMP-3/9、p21/p53、dsDNA积累、SA- β -Gal阳性细胞 $\downarrow$	炎症、细胞衰老、DNA损伤 $\downarrow$
异泽黄兰素 ^[43]	艾蒿	大鼠髓核细胞 (TNF- α 20 μ g/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 6.25、12.5 μ mol/L; 椎间盘内注射12.5、25 μ mol/L	p-p38、p-JNK、p-ERK、p-p65、p21、p53、MMP-3/9/13 $\downarrow$; SOX9、COL2A1 $\uparrow$	炎症、细胞衰老、ECM降解 $\downarrow$
毡毛美洲茶素 ^[44]	槲寄生	小鼠髓核细胞 (IL-1 β 10 μ g/L); C57BL/6小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养, 4、8、16、32 μ mol/L; 腹腔注射, 5、10 mg/kg	p-p65、p-JNK、p-ERK、p-I κ B α 、MMP-3/13、ADAMTS5、COL10A1 $\downarrow$; COL2A1 $\uparrow$	炎症 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$

续表2

单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
桑皮苷 ^[45]	桑白皮	大鼠髓核细胞 (IL-1β 5 μg/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 80 μmol/L; 椎间盘内注射, 80 μmol/L	p-p38、p-JNK、p-ERK、p-p65、MMP-2/3/9/13 ↓; PPAR-γ、AGG、COL2A1 ↑	炎症、ECM降解 ↓
去甲氧基姜黄素 ^[46]	姜黄	HNPCs (TNF-α 30 μg/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 5、10、20 μmol/L; 灌胃, 15、30、60 mg/kg	TNF-α、IL-1β、IL-4/6/18、p-ERK、p-JNK、p-p38、p-NF-κB、caspase-1、GSDMD ↓	炎症、细胞焦亡 ↓

1.3 NLRP3炎症小体

1.3.1 NLRP3炎症小体与IVDD

作为炎症信号从“启动”走向“效应”的执行单元，NLRP3炎症小体的组装和激活是将胞内危险信号转化为成熟IL-1β/IL-18炎性暴发的关键节点，在IVDD的炎性损伤与细胞焦亡中扮演不可替代的角色。NLRP3炎症小体由NLRP3、ASC和caspase-1三部分构成^[47]。该信号通路的激活包括启动和激活两个阶段。启动阶段是在TNF-α、IL-1β等诱导下，通过TLRs激活NF-κB通路，诱导NLRP3和pro-IL-18的表达；激活阶段由内源性（钾离子外流、线粒体损伤或活性氧类的生成）或外源性应激信号（细菌毒素、病毒RNA）直接激活NLRP3，促使NLRP3与ASC结合形成炎症小体，随后ASC招募并激活caspase-1，caspase-1切割pro-IL-1β和pro-IL-18，产生成熟的IL-1β和IL-18，启动炎症反应^[48]。研究表明，NLRP3炎症小体在IVDD中被广泛激活，激活时产生的炎症效应物进一步介导IVDD，参与IVDD中椎间盘细胞的炎症反应、ECM降解、凋亡和焦亡^[49]。

1.3.2 中药调控NLRP3炎症小体治疗IVDD

针对NLRP3炎症小体这一IVDD中的关键炎症执行单元，中药展现出了多环节、多途径的精准调控能力。现有研究不仅证实了中药复方（如补肾活血方）对其整体活性的抑制作用，更揭示了一系列单体成分通过干预其上游调控、核心组装或下游效应等不同节点，从而有效遏制炎症级联与细胞焦亡，保护椎间盘结构与功能。补肾活血方通过抑制NLRP3炎症小体活化及其下游炎症因子释放，减轻炎症反应并抑制NPCs凋亡，从而改善IVDD^[50]。除补肾活血汤外，还有一系列中药单体通过调控NLRP3炎症小体及焦亡通路，在减轻炎症反应和保护ECM方面展现出多途径作用机制。桑色素通过抑制TXNIP表达，阻断其介导的NLRP3/caspase-1/IL-1β焦亡通路，在体外及体内模型中均

表现出显著的抗炎与椎间盘保护作用^[51]。槲皮苷通过结合并激活E3泛素连接酶TRIM31，促进NLRP3的K48位泛素化降解，从而在IL-1β诱导的细胞模型及腰椎不稳动物模型中有效抑制焦亡、缓解炎症并维持ECM稳态^[52]。二乙酰氧基-6-姜二醇通过直接结合并抑制NLRP3，并同步激活Nrf2/HO-1抗氧化通路，在IL-1β诱导的退变模型中发挥抗炎、抗焦亡与ECM保护协同效应^[53]。

此外，川续断皂苷VI通过抑制IκB-α/p65磷酸化及其核转位，阻断NF-κB通路，进而抑制下游NLRP3/caspase-1/GSDMD焦亡轴，在减缓IVDD炎症反应及ECM降解中发挥作用^[54]。芦荟苷通过靶向上游激酶TAK1，抑制其磷酸化，抑制NF-κB通路活化及NLRP3炎症小体表达，缓解炎症、氧化应激与细胞凋亡以延缓IVDD^[55]。三七皂苷R1阻断TLR4/P2X7/NF-κB信号轴，抑制NLRP3炎症小体组装及caspase-1/GSDMD介导的焦亡，保护NPCs^[56]。NLRP3炎症小体作为连接炎症与程序性死亡的重要桥梁，已成为IVDD干预的热点靶标。现有中药研究多聚焦于抑制NLRP3活化，但对中药调控NLRP3上游、下游效应分子以及与其他细胞死亡方式（如铁死亡）串扰的研究仍不足。此外，中药调控NLRP3的体内药效与长期安全性仍需进一步验证。中药调控NLRP3炎症小体治疗IVDD具体机制详见表3。

1.4 PI3K/Akt信号通路

1.4.1 PI3K/Akt信号通路与IVDD

不同于前述主要以促炎效应为主的通路，PI3K/Akt作为经典的细胞存活信号通路，在IVDD中展现出独特的双向调控特征，适度激活可保护细胞，但过度激活或与炎症通路交互则可能加剧退变。PI3K/Akt信号通路是调控细胞生长、增殖、凋亡及代谢的重要通路，在IVDD的炎症反应中扮演重要角色。PI3K/Akt信号通路的激活通常由生长因子（如胰岛素或IGF-1）或其他配体与细胞膜上的

Table 3 Herbal medicines targeting the NLRP3 inflammasome for the treatment of IVDD

表3 中药调控NLRP3炎症小体治疗IVDD

单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
补肾活血方 ^[50]	附子、丹参、仙茅、熟地黄、巴戟天	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 50 μ g/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	15%含药血清; 灌胃, 35、70、140 mg/(kg·d)	NLRP3、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax、Cyt-c、cleaved caspase-3、MMP-9/13、ADAMTS-5 $\downarrow$; Bcl-2、AGG、COL2、SOD、CAT、GSH-Px	炎症、氧化应激、细胞凋亡、ECM降解 $\downarrow$; 线粒体保护 $\uparrow$
桑色素 ^[51]	桑枝	大鼠髓核细胞 (TNF- α 剂量未明确); C57BL/6小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 50 nmol/L; 腹腔注射, 30 mg/kg	TXNIP、NLRP3、caspase-1、IL-1 β $\downarrow$; AGG、COL2 $\uparrow$	细胞焦亡 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$
槲皮苷 ^[52]	槐花	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 10 μ g/L); C57BL/6小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 10、20、40 μ mol/L; 腹腔注射, 15、30 mg/kg	NLRP3、GSDMD-N、cleaved caspase-1 $\downarrow$; TRIM31 $\uparrow$	炎症、细胞焦亡 $\downarrow$
二乙酰氧基-6-姜二醇 ^[53]	生姜	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 20 μ g/L); -	细胞培养基, 0.5、1 mmol/L; -	NLRP3、GSDMD、caspase-1、IL-1 β 、MMP-3、ADAMTS4 $\downarrow$; Nrf2、HO-1、AGG、COL2 $\uparrow$	炎症、氧化应激、细胞焦亡 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$
川续断皂苷VI ^[54]	川续断	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 10 μ g/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 10、25 μ mol/L; 腹腔注射, 10、20 mg/kg	p-NF- κ B p65、NLRP3、caspase-1、GSDMD、MMP13 $\downarrow$; COL2 $\uparrow$	细胞焦亡 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$
芦荟苷 ^[55]	芦荟	HNPCs (TNF- α 10 μ g/L); -	细胞培养基, 200 μ mol/L; -	NLRP3、MMP-13、ADAMTS5、iNOS、COX-2 $\downarrow$; COL2 $\uparrow$	炎症、细胞焦亡、细胞凋亡 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$
三七皂苷R1 ^[56]	三七	大鼠髓核细胞 (TNF- α 10 μ g/L); SD大鼠 (纤维环穿刺)	细胞培养基, 10、25、50 μ mol/L; 腹腔注射, 20 mg/kg	p-NF- κ B p65、TLR4/P2X7、NLRP3、caspase-1、GSDMD $\downarrow$; AGG、COL2 $\uparrow$	炎症、细胞凋亡、氧化应激 $\downarrow$; ECM合成 $\uparrow$

受体（如胰岛素受体或G蛋白偶联受体）结合启动，激活受体酪氨酸激酶；随后，PI3K被招募并激活，将膜上的PIP2磷酸化为PIP3，PIP3进一步招募并激活Akt^[57]。Akt在PDK1和PDK2的作用下被磷酸化并完全激活，启动NF- κ B和MAPK效应分子，促进IL-1 β 、IL-8和TNF- α 等炎症因子释放，从而加剧IVDD过程中的细胞凋亡、炎症及氧化损伤等过程^[58]。

1.4.2 中药调控PI3K/Akt信号通路治疗IVDD

研究发现，多种中药单体能够针对PI3K/Akt通路在不同病理情境下的角色进行双向调节，展现出网络化干预的潜力。一是激活PI3K/Akt通路，以增强椎间盘细胞的存活与抗逆能力。在退变导致的应激环境下，适度激活该通路的保护性分支有助于维持细胞稳态。黄芪甲苷IV通过激活PI3K/Akt信号通路，抑制HNPCs凋亡、炎症反应和ECM降解，发挥对椎间盘的保护作用^[59]。酪醇是一种广泛存在于红景天、女贞子等草药中的天然酚类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及保护ECM等多种生物活性。齐威^[60]研究发现，酪醇通过上调

Sirt1并激活PI3K/Akt信号通路，对抗IL-1 β 诱导的ECM降解与炎症反应，多靶点保护椎间盘。去甲乌药碱通过抑制IL-1 β 诱导细胞模型产生的ROS，激活PI3K/Akt信号通路，从而减轻HNPCs凋亡并延缓IVDD^[61]。二是抑制PI3K/Akt通路，以阻断其与其他炎症网络的协同放大效应。异丹叶大黄素源于中药射干、虎杖等，研究发现，异丹叶大黄素通过抑制PI3K/Akt/ mTOR通路，激活自噬，延缓NPCs衰老与ECM降解，并在大鼠IVDD模型中表现出保护作用^[62]。姜黄醇通过抑制PI3K/Akt磷酸化，下调p-I κ B α 与p-p65并阻断p65核转位，从而抑制NF- κ B通路，对NPCs炎症反应及小鼠IVDD早期发挥治疗作用^[63]。麦芽醇通过直接结合并抑制PI3K，下调p-AKT、p-I κ B α 与p-p65的表达并抑制p65核转位，进而阻断NF- κ B通路与NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡，发挥抗炎、抗焦亡、保护ECM的综合作用，延缓IVDD^[64]。羌花素通过抑制ITGA2表达，进而下调PI3K/AKT、NF- κ B和MAPK通路磷酸化，对IL-1 β 诱导的大鼠IVDD发挥抗炎、抗凋亡、抗衰老及保护ECM的综合作

用^[65]。PI3K/Akt作为经典存活通路，在IVDD中具有双向调控作用。现有研究多关注其促炎、促凋亡方面，而对其在细胞保护、自噬激活方面的潜力

关注不足。中药调控PI3K/Akt信号通路治疗IVDD的具体机制见表4。

Table 4 Herbal medicines modulating the PI3K/Akt signaling pathway for the treatment of IVDD

表4 中药调控PI3K/Akt信号通路治疗IVDD

单体/ 复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
黄芪甲苷 IV ^[59]	黄芪	HNPCs (IL-1β 10 μg/L); -	细胞培养基, 100 μmol/L; -	cleaved caspase-3、TNF-α、IL-6、MMP-13 ↓; Bcl-2、AGG、COL2 ↑	炎症、细胞 凋亡、ECM 降解 ↓
酪醇 ^[60]	红景天	HNPCs (IL-1β 10 μg/L); -	细胞培养基, 10 μmol/L; -	TNF-α、IL-6、NO、PGE2、caspase-3/7、MMP-3/9/13 ↓; AGG、COL2、SOX-9 ↑	炎症, 凋亡 ↓; ECM合 成 ↑
去甲乌药碱 ^[61]	乌药	HNPCs (IL-1β 10 μg/L); -	细胞培养基, 10、20、40 μmol/L; -	ROS、Bax、cleaved caspase-3 ↓; p-Akt、Bcl-2 ↑	炎症、细胞 凋亡 ↓
异丹叶黄素 ^[62]	射干	大鼠髓核细胞 (IL-1β 10 μg/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 10、20 μmol/L; 口服, 5 mg/kg	p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p62 ↓; LC3-II、ATG7、p62 ↑	细胞衰老 ↓; 自噬、ECM合成 ↑
姜黄醇 ^[63]	姜黄	大鼠髓核细胞 (TNF-α 10 μg/L); C57BL/6J小鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 25、50、100 nmol/L; 腹腔注射, 10 mg/kg	p-Akt、p-IKKα/β、p-IκBa、p-p65、IL-1β、IL-6、TNF-α ↓	炎症 ↓; ECM合成 ↑
麦芽醇 ^[64]	麦芽	大鼠髓核细胞 (IL-1β 10 μg/L); 小鼠 (腰椎失稳手术)	细胞培养基, 5、10、20 μmol/L; 灌胃, 15、30 mg/kg	p-PI3K、p-AKT、p-IκBa、p-p65、NLRP3、cleaved caspase-1、IL-1β、IL-18、PGE2、iNOS、COX-2、MMP-3/9、TNF-α、ADAMTS-4/5 ↓; AGG、COL2 ↑	炎症、细胞 焦亡 ↓
芫花素 ^[65]	芫花	大鼠髓核细胞 (IL-1β 10 μg/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 10、20、30、40 μmol/L; 腹腔注射, 20 mg/kg	p-PI3K、p-AKT、p-mTOR、p-ERK、p-JNK、p-p38、p-P65、IL-6、COX2、iNOS、MMP-13、p16、p21、SA-β-gal 阳性细胞、Bax ↓; AGG、COL2、Bcl-2 ↑	炎症、细胞 凋亡、细胞 衰老 ↓; ECM合成 ↑

1.5 其他

1.5.1 JAK/STAT信号通路

Janus 激酶/JAK (STAT) 主要由 JAK 蛋白、STAT 蛋白以及可结合特定配体的细胞表面受体构成^[66]。JAK/STAT 信号通路在 IVDD 中主要涉及 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT3 等蛋白质。IL-1β、TNF-α 等促炎因子与相应受体结合后，JAK/STAT 信号通路被激活，进而促进炎症反应、细胞凋亡与衰老、ECM 降解等病理变化。杨梅黄酮^[67]、花青素^[68] 通过抑制 p-JAK2、p-STAT3 来抑制 JAK2/STAT3 信号通路，进而激活自噬通路，发挥抗凋亡、促 ECM 合成、抗降解的作用。近年来，JAK/STAT 信号通路逐渐成为热门通路，但在 IVDD 领域，JAK/STAT 信号通路的研究相对较少，未来仍

需对其进行深度挖掘。

1.5.2 AMPK/SIRT1信号通路

AMPK/SIRT1 通过调控细胞能量代谢、抑制炎症、抵抗氧化应激和延缓细胞衰老来延缓 IVDD 进程。当 AMPK 被激活时，可直接磷酸化并激活 SIRT1，在二者共同作用下，启动细胞自噬与抗炎效应^[69]。补肾活血配方^[70]、柚皮素^[71] 通过激活 AMPK/SIRT1 通路，促进自噬通量并抑制 NPCs 凋亡，保护 ECM，延缓 IVDD 进程。总之，靶向激活 AMPK/SIRT1 通路被认为是治疗 IVDD 极具前景的策略。

1.5.3 PINK1/Parkin信号通路

IVDD 导致 NPCs 线粒体受损，PINK1 发生自磷酸化而被激活，通过招募下游蛋白 Parkin，以启

动线粒体自噬, 维持细胞活力并延缓退变^[72]。Li等^[73]研究发现, ESR1/NAT10轴, 增强 PINK1 mRNA的 ac4C 乙酰化, 促进线粒体自噬, 从表观遗传层面对 IL-1 β 诱导的小鼠软骨终板细胞的退变发挥抗炎、抗凋亡及抑制 ECM降解的保护作用。中药干预的相关信号通路详见表5。

Table 5 Herbal medicines targeting the JAK-STAT, AMPK/SIRT1, and PINK1/Parkin signaling pathways for the treatment of IVDD

表5 中药调控JAK/STAT、AMPK/SIRT1及PINK1/Parkin信号通路治疗IVDD

单体/复方	来源	实验模型 (体外; 体内)	给药方式及剂量 (体外; 体内)	靶点	药理作用
杨梅黄酮 ^[67]	杨梅	大鼠髓核细胞 (IL-1 β 10 μ g/L); SD大鼠 (尾椎间盘穿刺)	细胞培养基, 10、15 μ mol/L; 腹腔注射, 20 mg/(kg·d)	p-JAK2、p-STAT3、p62、Bax、cleaved caspase-3 $\downarrow$; LC3-II/LC3-I、Bcl-1/2、COL2A1、AGG $\uparrow$	凋亡、ECM降解 $\downarrow$; 自噬 $\uparrow$
花青素 ^[68]	苏叶	大鼠原代髓核细胞 (IL-1 β 20 μ g/L); SD大鼠 (尾椎纤维环穿刺)	细胞培养基, 25、50 μ mol/L; 腹腔注射, 50 mg/kg	p-JAK2、p-STAT3、p62、Bax、caspase-3、MMP-13、ADAMTS-5 $\downarrow$; LC3-II/LC3-I、Bcl-1、COL2A1、AGG $\uparrow$	凋亡 $\downarrow$; 自噬、ECM合成 $\uparrow$
补肾活血配方 ^[70]	同表3	HNPCs (TNF- α 10 μ g/L); -	15%含药血清; -	p62、cleaved caspase-3、细胞色素c、COX-2、ROS、MMP-3、ADAMTS-4 $\downarrow$; p-AMPK、SIRT1、LC3-II、Bcl-1、SOD、AGG、COL2 $\uparrow$	炎症、氧化应激、细胞凋亡 $\downarrow$; 自噬、ECM合成 $\uparrow$
柚皮素 ^[71]	陈皮	HNPCs (TNF- α 50 μ g/L); -	细胞培养基, 10 mg/L; -	p62、cleaved-caspase-3、COX-2、ROS、MMP-3、ADAMTS-4、Bax $\downarrow$; p-AMPK、SIRT1、LC3-II、Bcl-2、SOD、AGG、COL2 $\uparrow$	炎症、氧化应激、细胞凋亡 $\downarrow$; 自噬、ECM合成 $\uparrow$
豆甾醇 ^[73]	牛膝	小鼠软骨终板细胞 (IL-1 β 10 μ g/L); -	细胞培养基, 5、10、15 mg/L; -	MMP-3/13 $\downarrow$; ESR1、NAT10、PINK1、Parkin、LC3-II $\uparrow$	炎症 $\downarrow$; 线粒体自噬 $\uparrow$

总之, 中药通过调控 NF- κ B、MAPK、NLRP3、PI3K/Akt 及 JAK/STAT 等炎症信号通路干预 IVDD。若将这些离散的通路视为现代生物学揭示的“病理之络”, 那么中药多靶点特性, 则恰好符合中医防治腰痛的治则治法与辨证思想。第一, 中药的多靶点特性, 映照了中医“标本兼治”的核心治则。IVDD 在中医学中归“本虚标实”之证, “肾精亏虚, 筋骨失养”为其本, “气滞血瘀, 或兼湿热痰浊痹阻经络”为其标。本文所综述的众多中药单体, 恰可归为两类: 一类是以淫羊藿苷(淫羊藿)、人参皂苷 Rg1 (人参)、桃叶珊瑚苷(杜仲) 等为代表, 源自补肾壮骨药, 其在研究中普遍表现出促进基质合成、延缓细胞衰老、抗凋亡的作用, 此即“补肾强骨”, 针对“肾虚”之本质。另一类以阿魏酸(川芎)、丹参酮(丹参)、大黄素(大黄)、黄柏碱(黄柏) 等为代表, 源自活血化瘀及清热燥湿药, 其作用集中于强力抑制炎症通路、减少基质降解、缓解疼痛, 此即“祛邪通络”, 针对“血瘀”或“湿热”之表象。这两大类别药物的现代药理学作用, 与中医“补肾以强骨, 活血以通络”的经典治法高度吻合, 从分子层面诠释了“标本同

治”的科学内涵。值得注意的是, 相较于直接阻断特定细胞因子的单靶点生物制剂, 中药通过调控内源性保护系统(如 Nrf2/HO-1、SIRT1) 以及恢复细胞稳态(如调控自噬) 的方式干预退变, 这种调控作用模式在理论上具有更低的免疫原性和系统毒性风险, 可能为其临床应用的长期安全性奠定基础。第二, 中药对复杂信号网络的协同调控, 体现了中医“整体观念”的辨证思想。IVDD 并非单一通路致病, 而是 IL-1 β /TNF- α 轴诱导 NF- κ B、MAPK、NLRP3 等多条通路交织成的复杂网络。单一靶点抑制剂常疗效有限。而中药单体本身具有多效性, 中药复方更是天然的多靶点调节系统, 这为现代研究所揭示的同时调控 NF- κ B、MAPK、NLRP3、PI3K/Akt 等多条通路的“多靶点”效应, 提供了天然的物质基础和理论解释。而中医方剂的“君臣佐使”配伍, 本质上也是构建一个协同作用的天然多靶点药物网络, 通过整体调节机体以防治 IVDD。

2 总结与展望

炎症反应贯穿 IVDD 的病理全过程, 其中

IL-1 β 与TNF- α 作为核心促炎介质,通过调控NF- κ B、MAPK、NLRP3、PI3K/Akt等关键信号通路,共同构成一个复杂而有序的分子调控网络,在推动退变发展与潜在治疗干预中均发挥着至关重要的作用。前文系统阐述了IVDD过程中上述炎症信号通路驱动的病理网络及其交互作用。现有研究表明,阿魏酸、芒果苷、丹皮酚、黄芪甲苷IV等多种中药单体及复方(如补肾活血方、枳壳甘草汤等)能够通过多靶点、多途径协同调控上述关键通路节点,同步抑制炎症反应、细胞死亡及基质降解,并在一定程度上激活Nrf2/HO-1、SIRT1、AMPK等内源性保护系统,体现了中医药“整体调控、标本兼治”的独特优势。此外,文章系统梳理了中药通过干预这一炎症信号网络防治IVDD的研究证据,揭示出其作用呈现出鲜明的“多通路协同调控”特征。在NF- κ B通路层面,中药既可阻断IkB α 磷酸化与p65核转位(如阿魏酸、芒果苷),亦可干预上游TLR4/MyD88(如山姜素、葛根素)或激活Nrf2/HO-1内源性保护系统(如槲皮素、七叶内酯)实现间接抑制;在MAPK通路层面,中药不仅可单独抑制p38、JNK等应激激酶(如丹皮酚、黄芩素),更能同时阻断MAPK与NF- κ B的交互放大(如高车前苷、黄杞苷);在NLRP3炎症小体层面,中药通过干预TXNIP(桑色素)、促进NLRP3泛素化降解(槲皮苷)或阻断上游NF- κ B信号(川续断皂苷VI)等多环节精准调控焦亡;在PI3K/Akt通路层面,中药展现出双向调节的智慧,既可通过激活该通路增强细胞存活(如黄芪甲苷IV、酪醇),亦可抑制其与NF- κ B的协同促炎效应(如麦芽醇、芫花素);此外,中药还可通过抑制JAK2/STAT3磷酸化、激活AMPK/SIRT1能量感应通路以及促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬等多条新兴通路,协同发挥抗炎、抗凋亡、促自噬及维持细胞稳态的作用。这种对炎症信号网络的系统性、多靶点调控,从分子层面印证了中医药“整体观念”与“标本兼治”的理论内核,也为解析中药复方“补肾强骨以治本,活血通络以治标”的治则治法提供了现代科学阐释。

然而,当前研究仍存在若干局限与挑战,制约着中医药在该领域的深入发展与临床转化。第一,研究模型的生理相关性不足。多数实验依赖于体外细胞或动物模型,其机械负载、营养微环境及慢性退变进程与人体椎间盘存在显著差异,难以完整模拟IVDD的动态病理演变。第二,机制研究的系统

性与动态性欠缺。现有干预研究多聚焦于单一成分对单一或少数通路的验证,缺乏对中药复方在多通路动态网络中的系统性、时序性调控机制的解析,尤其对通路交互节点、反馈环路及表观遗传层面的调控关注不足,对细胞焦亡与铁死亡串扰、非编码RNA调控、肠道菌群-炎症轴等新兴方向的挖掘仍显不足。第三,药物递送效率与靶向性制约疗效。现有给药方式(如腹腔注射、培养基直接给药)难以实现药物在椎间盘局部的高效富集与长效释放,且缺乏对智能递送系统(如纳米粒、水凝胶、外泌体)在中医药领域的深入探索。第四,安全性评价体系不健全。相较于非甾体抗炎药等西药易引发消化性溃疡、肝肾功能损伤与精神依赖等不良反应,临床实践发现,中药干预IVDD在安全性与耐受性上确实优于前者。然而,现有相关研究仍集中于药效验证,而对中药成分在体内的长期毒性、蓄积效应、代谢动力学特征及潜在药物相互作用的系统评估较为缺乏。

针对上述问题,未来研究应着力构建“基础-转化-临床”一体化研究范式,重点推进以下方向。一是发展仿生模型与多学科交叉技术平台。整合类器官、器官芯片、3D生物打印椎间盘模型等先进技术,构建更具生理及病理相关性的人类IVDD模型,模拟力学、营养及细胞微环境的动态变化。二是构建系统生物学与人工智能辅助的中医药研究新范式。结合转录组、蛋白质组、代谢组等多组学技术,绘制“中药多组分网络-信号通路网络-疾病表型”多维关联图谱。引入人工智能与机器学习,挖掘潜在协同靶点、预测复方配伍规律,实现从“经验驱动”向“数据驱动”的研究模式转变。Zheng等^[74]在探究解毒散根汤对抗结直肠癌的生物活性成分和药理机制时,创新性地联合运用多组学技术和机器学习,从成分筛选、靶点预测到分子层面的结合验证,实现了对解毒散根汤复杂体系的深入解析。同样,也可运用这种先进理念,探究中药调控信号通路网络治疗IVDD的机制,为中医药治疗IVDD提供更精准的理论支持;当然,未来研究还应重点关注细胞焦亡与铁死亡的串扰机制、非编码RNA介导的中药调控作用,以及肠道菌群-炎症轴与IVDD的关联等新兴方向。三是开发智能化、靶向性递送系统。积极探索基于水凝胶、纳米粒、外泌体等载体的中药靶向递送策略,如工程化改造中药衍生的外泌体样纳米囊泡^[75]、黄芩苷负载丝素蛋白微球^[76]等,实现药物在退变椎间盘的局部缓

释、微环境响应性释放及细胞特异性靶向, 提升疗效并降低全身副作用。四是加强机制深度与安全性并重的研究。在深入揭示中药调控炎症、自噬、铁死亡、衰老等多维机制的同时, 系统评估其长期安全性、代谢动力学及药物相互作用, 为临床应用提供全面、可靠的科学依据。

综上所述, 中医药在干预IVDD方面展现出多靶点、整体调控的鲜明特色, 其科学内涵正被逐步揭示。未来应突破现有研究范式局限, 整合前沿技术, 深化机制研究, 推动临床转化, 最终实现中医药在IVDD防治中的精准化、个性化, 为慢性腰痛患者提供更安全、有效的诊疗方案。

参 考 文 献

- [1] Kimaz S, Capadona C, Wong T, *et al.* Fundamentals of intervertebral disc degeneration. *World Neurosurg*, 2022, **157**: 264-273
- [2] Dong Z L, Jiao X, Wang Z G, *et al.* D-mannose alleviates intervertebral disc degeneration through glutamine metabolism. *Mil Med Res*, 2024, **11**(1): 28
- [3] Wei M, Zhu K. Disc inflammation and intercellular communication in shaping the immune microenvironment of intervertebral disc degeneration. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1719293
- [4] 赵继荣, 杨正汉, 马俊飞, 等. 中医药干预基质金属蛋白酶表达治疗椎间盘退变研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2023, **29**(5): 272-282
Zhao J R, Yang Z H, Ma J F, *et al.* *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, **29**(5): 272-282
- [5] Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-current therapeutic options and challenges. *Front Public Health*, 2023, **11**: 1156749
- [6] Glaeser J D, Salehi K, Kanim L E A, *et al.* NF- κ B inhibitor, NEMO-binding domain peptide attenuates intervertebral disc degeneration. *Spine J*, 2020, **20**(9): 1480-1491
- [7] Silwal P, Nguyen-Thai A M, Mohammad H A, *et al.* Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration: molecular mechanisms and potential therapeutic opportunities. *Biomolecules*, 2023, **13**(4): 686
- [8] Zhang J, He L, Li Q, *et al.* EGR1 knockdown confers protection against ferroptosis and ameliorates intervertebral disc cartilage degeneration by inactivating the MAP3K14/NF- κ B axis. *Genomics*, 2023, **115**(5): 110683
- [9] Li M, Liu X. Ferulic acid/GRB2/NF- κ B signaling pathway that alleviates ferroptosis-induced apoptosis of nucleus pulposus cells is a potential mechanism for intervertebral disc degeneration. *J Orthop*, 2025, **65**: 302-309
- [10] 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- κ B signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 6632786
- [11] Ji Z, Guo R, Ma Z, *et al.* Arctigenin inhibits apoptosis, extracellular matrix degradation, and inflammation in human nucleus pulposus cells by up-regulating miR-483-3p. *J Clin Lab Anal*, 2022, **36**(7): e24508
- [12] Tian Y, Chu X, Huang Q, *et al.* Astragaloside IV attenuates IL-1 β -induced intervertebral disc degeneration through inhibition of the NF- κ B pathway. *J Orthop Surg Res*, 2022, **17**(1): 545
- [13] Zeng Q, Sun Q, Xu H, *et al.* Amygdalin delays cartilage endplate degeneration and improves intervertebral disc degeneration by inhibiting NF- κ B signaling pathway and inflammatory response. *J Inflamm Res*, 2023, **16**: 3455-3468
- [14] Chen E, Li M, Liao Z, *et al.* Phillyrin reduces ROS production to alleviate the progression of intervertebral disc degeneration by inhibiting NF- κ B pathway. *J Orthop Surg Res*, 2024, **19**(1): 308
- [15] Zheng Y, Chen X, Lan T, *et al.* Panax notoginseng saponin reduces IL-1 β -stimulated apoptosis and endoplasmic reticulum stress of nucleus pulposus cells by suppressing miR-222-3p. *Ann Transl Med*, 2022, **10**(13): 748
- [16] Yu L, Hao Y J, Ren Z N, *et al.* Ginsenoside Rg1 relieves rat intervertebral disc degeneration and inhibits IL-1 β -induced nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation *via* NF- κ B signaling pathway. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, **60**(3): 287-299
- [17] Zou K, Ying J, Xu H, *et al.* Aucubin alleviates intervertebral disc degeneration by repressing NF- κ B-NLRP3 inflammasome activation in endplate chondrocytes. *J Inflamm Res*, 2023, **16**: 5899-5913
- [18] Yao D, Li M, Wang K, *et al.* Emodin ameliorates matrix degradation and apoptosis in nucleus pulposus cells and attenuates intervertebral disc degeneration through LRP1 *in vitro* and *in vivo*. *Exp Cell Res*, 2023, **432**(2): 113794
- [19] 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
- [20] Wang X, Zeng Q, Ge Q, *et al.* Protective effects of Shensuitongzhi formula on intervertebral disc degeneration *via* downregulation of NF- κ B signaling pathway and inflammatory response. *J Orthop Surg Res*, 2024, **19**(1): 80
- [21] Liu X, Pan F, Sha C, *et al.* Fuzi decoction ameliorates intervertebral disc degeneration through ferroptosis modulation by suppressing NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol*, 2025, **148**: 114155
- [22] Xia J, Jia D, Wu J. Protective effects of alpinetin against interleukin-1 β -exposed nucleus pulposus cells: involvement of the TLR4/MyD88 pathway in a cellular model of intervertebral disc degeneration. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, **492**: 117110
- [23] Tang H, Zhang S, Lu X, *et al.* Effects of puerarin on the intervertebral disc degeneration and biological characteristics of nucleus pulposus cells. *Pharm Biol*, 2023, **61**(1): 12-22

- [24] Wang Y G, Yu X J, Qu Y K, *et al.* Ferrostatin-1 inhibits toll-like receptor 4/NF- κ B signaling to alleviate intervertebral disc degeneration in rats. *Am J Pathol*, 2023, **193**(4): 430-441
- [25] 赵峰. 木兰花碱通过抑制炎症反应诱导的髓核细胞损伤缓解椎间盘退变[D]. 苏州: 苏州大学, 2022
- Zhao F. Magnoflorine Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Inhibiting nucleus Pulposus Cell Damage Induced by Inflammation[D]. Suzhou: Soochow University, 2022
- [26] Zhang C Y, Hu X C, Zhang G Z, *et al.* Role of Nrf2 and HO-1 in intervertebral disc degeneration. *Connect Tissue Res*, 2022, **63**(6): 559-576
- [27] Shao Z, Wang B, Shi Y, *et al.* Senolytic agent Quercetin ameliorates intervertebral disc degeneration *via* the Nrf2/NF- κ B axis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, **29**(3): 413-422
- [28] Huang C, Zou K, Wang Y, *et al.* Esculetin alleviates IL-1 β -evoked nucleus pulposus cell death, extracellular matrix remodeling, and inflammation by activating Nrf2/HO-1/NF- κ B. *ACS Omega*, 2024, **9**(1): 817-827
- [29] Mao T, Fan J. Myricetin protects against rat intervertebral disc degeneration partly through the Nrf2/HO-1/NF- κ B signaling pathway. *Biochem Genet*, 2024, **62**(2): 950-967
- [30] Lu G, Zhang C, Li K, *et al.* Sinomenine ameliorates IL-1 β -induced intervertebral disc degeneration in rats through suppressing inflammation and oxidative stress *via* Keap1/Nrf2/NF- κ B signaling pathways. *J Inflamm Res*, 2023, **16**: 4777-4791
- [31] Shao Y, Sun L, Yang G, *et al.* Icariin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration *via* activating Nrf2/HO-1 pathway. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 937502
- [32] Lin J, Ma J, Wang Z, *et al.* DBC1 promotes intervertebral disc degeneration by activating NF- κ B pathway and inhibiting SIRT1 activity. *Life Sci*, 2025, **373**: 123689
- [33] Xie T, Yuan J, Mei L, *et al.* Hyperoside ameliorates TNF- α -induced inflammation, ECM degradation and ER stress-mediated apoptosis *via* the SIRT1/NF- κ B and Nrf2/ARE signaling pathways *in vitro*. *Mol Med Rep*, 2022, **26**(2): 260
- [34] Li L, Zhang G, Yang Z, *et al.* Stress-activated protein kinases in intervertebral disc degeneration: unraveling the impact of JNK and p38 MAPK. *Biomolecules*, 2024, **14**(4): 393
- [35] Shi Z W, Zhu L, Song Z R, *et al.* Roles of p38 MAPK signalling in intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif*, 2023, **56**(8): e13438
- [36] Liu Y, Chen X, Chen J, *et al.* The significance of MAPK signaling pathway in the diagnosis and subtype classification of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*, 2025, **8**(1): e70060
- [37] Yu C, Wei X, Wang J, *et al.* Paeonol reduces IL-1 β induced apoptosis and degeneration by regulating MAPK pathway in nucleus pulposus cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, **785**: 152687
- [38] Wu Y, Li F, Shu S, *et al.* Baicalin alleviates intervertebral disc degeneration by inhibiting the p38 MAPK signaling pathway. *Exp Gerontol*, 2025, **204**: 112743
- [39] Guo J, Zhang P, Yang X, *et al.* Homoplantagin exerts therapeutic effects on intervertebral disc degeneration by alleviating TNF- α -induced nucleus pulposus cell senescence and inflammation. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1526107
- [40] Li B, Yang X, Zhang P, *et al.* Engeletin alleviates the inflammation and apoptosis in intervertebral disc degeneration *via* inhibiting the NF- κ B and MAPK pathways. *J Inflamm Res*, 2022, **15**: 5767-5783
- [41] Gong Y, Jiang T, Lu F, *et al.* Limonin delays the progression of intervertebral disc degeneration *in vivo* and *in vitro*: the key role of the MAPK/NF- κ B and necroptosis pathways. *J Pharm Pharmacol*, 2023, **75**(5): 612-624
- [42] Chen Z, Yang X, Zhou Y, *et al.* Dehydrocostus lactone attenuates the senescence of nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration *via* inhibition of STING-TBK1/NF- κ B and MAPK signaling. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 641098
- [43] 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- κ B signaling pathway. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 940475
- [44] Zhang Y, Xu R, Wang K, *et al.* Velutin inhibits IL-1 β -induced nucleus pulposus inflammatory and extracellular matrix degradation attenuating mouse intervertebral disc degeneration *via* the NF- κ B and MAPK pathways. *Mediators Inflamm*, 2025, **2025**: 9625485
- [45] Xu T, Zhao H, Fang X, *et al.* Mulberroside A mitigates intervertebral disc degeneration by inhibiting MAPK and modulating PPAR- γ /NF- κ B pathways. *J Inflamm (Lond)*, 2024, **21**(1): 32
- [46] 陆斌杰. 枳壳甘草汤调控炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 干预椎间盘退变治疗腰椎间盘突出症的临床和实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024
- Lu B J. Clinical and Experimental Study on the Intervention of Zhiquiao Gancao Decoction in Intervertebral Disc Degeneration for the Treatment of Lumbar Disc Herniation by Regulating Inflammatory Factors TNF- α and IL-1 β [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2024
- [47] Jo E K, Kim J K, Shin D M, *et al.* Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2016, **13**(2): 148-159
- [48] Lu P, Zheng H, Meng H, *et al.* Mitochondrial DNA induces nucleus pulposus cell pyroptosis *via* the TLR9-NF- κ B-NLRP3 axis. *J Transl Med*, 2023, **21**(1): 389
- [49] Chao-Yang G, Peng C, Hai-Hong Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, **29**(6): 793-801
- [50] Gao S, Wang C, Qi L, *et al.* Bushen Huoxue formula inhibits IL-1 β -induced apoptosis and extracellular matrix degradation in the nucleus pulposus cells and improves intervertebral disc degeneration in rats. *J Inflamm Res*, 2024, **17**: 121-136
- [51] 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

- [52] Wu X, Pan Q, Yao C, *et al.* Therapeutic potential of quercitrin in intervertebral disc degeneration: targeting pyroptosis and inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2025, **156**: 114680
- [53] Xi H, Weng Y, Zheng Y, *et al.* Diacetoxy-6-gingerdiol protects the extracellular matrix of nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration by inhibiting the IL-1 β -mediated NLRP3 pathway. *Heliyon*, 2024, **10**(21): e37877
- [54] Chen S, Wang N, Zhu X, *et al.* Asperosaponin VI alleviates intervertebral disc degeneration by suppressing nucleus pulposus cell pyroptosis through modulation of the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway. *Eur J Pharmacol*, 2025, **1007**: 178250
- [55] Chen T, Li P, Qiu J, *et al.* Aloin regulates matrix metabolism and apoptosis in human nucleus pulposus cells *via* the TAK1/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway. *Stem Cells Int*, 2022, **2022**: 5865011
- [56] Tang K, Su W, Huang C, *et al.* Notoginsenoside R1 suppresses inflammatory response and the pyroptosis of nucleus pulposus cells *via* inactivating NF- κ B/NLRP3 pathways. *Int Immunopharmacol*, 2021, **101**(Pt B): 107866
- [57] Ouyang Z H, Wang W J, Yan Y G, *et al.* The PI3K/Akt pathway: a critical player in intervertebral disc degeneration. *Oncotarget*, 2017, **8**(34): 57870-57881
- [58] Lu T, Zhu W, Yang F, *et al.* Kallikrein-kinin system as a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration. *Eur J Med Res*, 2025, **30**(1): 1083
- [59] Zhang L, Gao J, Li Z, *et al.* Astragaloside IV relieves IL-1 β -induced human nucleus pulposus cells degeneration through modulating PI3K/Akt signaling pathway. *Medicine*, 2023, **102**(33): e34815
- [60] 齐威. 酪醇对白介素-1 β 诱导的人髓核细胞凋亡、炎症和细胞外基质降解的抑制作用及相关机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021
- Qi W. Inhibitory Effects of Tyrosol on Interleukin-1 β -induced Apoptosis, Inflammation, and Extracellular Matrix Degradation in Human Nucleus Pulposus Cells and Related Mechanism Study [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2021
- [61] Zhu X, Liu S, Cao Z, *et al.* Higenamine mitigates interleukin-1 β -induced human nucleus pulposus cell apoptosis by ROS-mediated PI3K/Akt signaling. *Mol Cell Biochem*, 2021, **476**(11): 3889-3897
- [62] Wang Z, Ma J, Sun Y, *et al.* Isorhapontigenin delays senescence and matrix degradation of nucleus pulposus cells *via* PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy pathway *in vitro* and alleviates intervertebral disc degeneration *in vivo*. *Int Immunopharmacol*, 2024, **139**: 112717
- [63] He S, Fu Y, Yan B, *et al.* Curcumol alleviates the inflammation of nucleus pulposus cells *via* the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway and delays intervertebral disk degeneration. *World Neurosurg*, 2021, **155**: e402-e411
- [64] Gong Y, Qiu J, Jiang T, *et al.* Maltol ameliorates intervertebral disc degeneration through inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B pathway and regulating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *Inflammopharmacology*, 2023, **31**(1): 369-384
- [65] Li M, Yu X, Chen X, *et al.* Genkwanin alleviates intervertebral disc degeneration *via* regulating ITGA2/PI3K/AKT pathway and inhibiting apoptosis and senescence. *Int Immunopharmacol*, 2024, **133**: 112101
- [66] Xin P, Xu X, Deng C, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*, 2020, **80**: 106210
- [67] Mao T, Fan J. Myricetin restores autophagy to attenuate lumbar intervertebral disk degeneration *via* negative regulation of the JAK2/STAT3 pathway. *Biochem Genet*, 2025, **63**(3): 2743-2759
- [68] Bai X, Jiang M, Wang J, *et al.* Cyanidin attenuates the apoptosis of rat nucleus pulposus cells and the degeneration of intervertebral disc *via* the JAK2/STAT3 signal pathway *in vitro* and *in vivo*. *Pharm Biol*, 2022, **60**(1): 427-436
- [69] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol*, 2009, **20**(2): 98-105
- [70] Gao S, Li N, Chen R, *et al.* Bushen Huoxue formula modulates autophagic flux and inhibits apoptosis to protect nucleus pulposus cells by restoring the AMPK/SIRT1 pathway. *Biomed Res Int*, 2022, **2022**: 8929448
- [71] Chen R, Gao S, Guan H, *et al.* Naringin protects human nucleus pulposus cells against TNF- α -induced inflammation, oxidative stress, and loss of cellular homeostasis by enhancing autophagic flux *via* AMPK/SIRT1 activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 7655142
- [72] Narendra D P, Youle R J. The role of PINK1-Parkin in mitochondrial quality control. *Nat Cell Biol*, 2024, **26**(10): 1639-1651
- [73] Li H, Chen X, Huang B, *et al.* Stigmasterol alleviates endplate chondrocyte degeneration through inducing mitophagy by enhancing PINK1 mRNA acetylation *via* the ESR1/NAT10 axis. *Open Life Sci*, 2025, **20**(1): 20220913
- [74] Zheng X, Shi C, Xie Y, *et al.* Bioactive components of Jiedu Sangen decoction against colorectal cancer: a novel and comprehensive research strategy for natural drug development. *Phytomedicine*, 2025, **142**: 156795
- [75] Zhang X, Chen M, Zhu H, *et al.* Advances of Chinese medicine-derived exosomes in disease intervention and drug delivery system. *Phytomedicine*, 2025, **146**: 157104
- [76] Gan Y, He J, Gong Y, *et al.* Baicalein-loaded porous silk fibroin microspheres modulate the senescence of nucleus pulposus cells through the NF- κ B signaling pathway. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, **249**: 114537

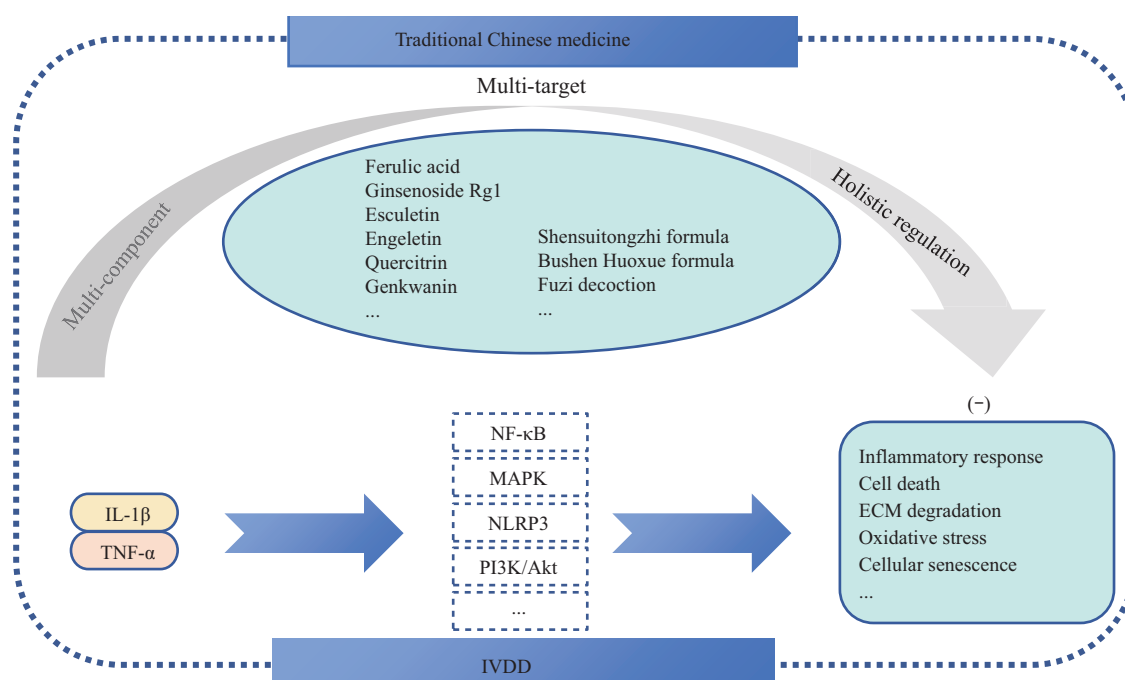
Mechanisms of Intervertebral Disc Degeneration and Traditional Chinese Medicine Intervention Based on Inflammatory-related Signaling Pathways*

YANG Long¹⁾, WANG Chen-Chen¹⁾, HUANG Tao¹⁾, LIU Xin-Feng¹⁾, HE Lin-Lin¹⁾,
ZHANG Tian-Long²⁾, ZHANG Yan-Jun^{2)**}

¹⁾School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²⁾The Second Department of Spine Surgery, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Graphical abstract



Abstract Intervertebral disc degeneration (IVDD) is the predominant pathological contributor to chronic low back pain, a pervasive musculoskeletal condition affecting over 630 million people globally and imposing tremendous socioeconomic and public health burdens. The etiopathogenesis of IVDD is remarkably complex and multifactorial, involving intricate crosstalk among chronic inflammatory responses, extracellular matrix (ECM) catabolism, cellular senescence, aberrant programmed cell death (including apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis),

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82360947), Health Industry Project of Gansu Provincial Health Commission (GSWSZD2024-04), Clinical Collaboration Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Major and Difficult Diseases, National Administration of Traditional Chinese Medicine (ZDYN-2024-A-145), and Lanzhou Science and Technology Development Guidance Program (2023-ZD-46).

** Corresponding author.

Tel: 86-13893295828, E-mail: zhangyanjun1980@163.com

Received: January 20, 2026 Accepted: April 14, 2026

mitochondrial dysfunction, and oxidative damage. Compelling evidence indicates that the inflammatory microenvironment acts as a decisive driving force throughout the entire degenerative course of IVDD. Among the diverse inflammatory mediators, interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) serve as core pro-inflammatory cytokines that initiate and perpetuate the degenerative cascade. These two pivotal cytokines collectively activate an array of canonical intracellular signaling pathways, including nuclear factor- κ B (NF- κ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3) inflammasome, and the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) cascade. Such interconnected signaling networks trigger a self-reinforcing positive feedback loop, which exacerbates inflammatory reactions, disrupts the anabolic-catabolic homeostasis of the ECM, promotes oxidative stress and mitochondrial injury, induces multiple forms of disc cell death, and ultimately leads to progressive structural collapse and functional deterioration of the intervertebral disc. Conventional therapeutic strategies, dominated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and surgical interventions, are limited by systemic adverse reactions, suboptimal long-term efficacy, and the risk of adjacent segment degeneration. In contrast, traditional Chinese medicine (TCM) exhibits prominent advantages in the prevention and treatment of IVDD by virtue of its holistic regulation, syndrome differentiation, and multi-component, multi-target, multi-pathway pharmacological properties. This review systematically elucidates the molecular mechanisms by which inflammation-associated signaling pathways modulate disc cell fate and ECM metabolic homeostasis, and comprehensively summarizes the experimental progress over the past five years on TCM monomers and compound formulas for intervening in IVDD. Accumulating studies have confirmed that numerous natural active ingredients isolated from herbal medicines (ferulic acid, mangiferin, paeonol, astragaloside IV) and representative TCM compound prescriptions (Bushen Huoxue Formula, Shensuitongzhi Formula, Fuzi Decoction) exert synergistic protective effects by coordinately targeting core signaling hubs. These TCM agents demonstrate potent anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptotic, anti-pyroptotic, anti-ferroptotic, ECM-protective, and autophagy-regulating bioactivities, thereby effectively decelerating the pathological progression of IVDD. Despite remarkable progress, current investigations are still confronted by several critical limitations. Most studies are restricted to validating the regulatory effects of single TCM components on individual signaling pathways, leaving the systematic, dynamic, and synergistic mechanisms of TCM compound formulas within multi-pathway regulatory networks largely unexplored. Furthermore, clinical translation of TCM is severely hampered by the lack of efficient targeted drug delivery systems, unclear pharmacokinetic profiles, suboptimal local bioavailability, and incomplete long-term safety assessments. Therefore, future research should adopt an interdisciplinary paradigm integrating multi-omics technologies, artificial intelligence, organoid models, and organ-on-chip systems to systematically decipher the scientific basis of TCM against IVDD. Concurrently, the development of intelligent, site-specific delivery systems (hydrogels, nanoparticles, exosome-based carriers) is urgently needed to enhance the local accumulation and sustained release of TCM ingredients. By deepening mechanistic exploration and accelerating translational research, TCM is expected to evolve into safe, effective, and personalized precision therapeutic regimens for IVDD, offering novel and reliable solutions for the clinical management of chronic low back pain.

Key words intervertebral disc degeneration, inflammation, signaling pathway, traditional Chinese medicine, NF- κ B

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0029

CSTR: 32369.14.pibb.20260029