

· 综述 ·

巨噬细胞极化在椎间盘退变的作用研究现状[△]王伟¹, 姜成¹, 黄春明^{1, 2*}, 李小川^{1, 2}

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 高州市人民医院脊柱外科, 广东高州 525232)

摘要: 持续性的下腰背部疼痛 (low back pain, LBP) 是人们求医以及导致残疾的主要原因, 导致了巨大的医疗负担。腰椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 退变、背根神经节、肌肉等脊柱组织结构和功能异常可诱发或加重 LBP, 其中椎间盘退变被认为是引起 LBP 最重要的因素, 而年龄又是 IVD 退变的关键因素, 因为衰老会加剧椎间盘退变和疾病的进展。有研究表明, 巨噬细胞在人和啮齿动物退变的 IVD 中都有浸润, 且巨噬细胞的数量与椎间盘退变程度呈正相关。本文综述了目前巨噬细胞极化在椎间盘衰老退变中的研究现状, 了解椎间盘衰老的潜在机制, 以利于延缓或改善年龄依赖性退化进程, 为临床预防和治疗 LBP 提供参考。

关键词: 巨噬细胞极化, 椎间盘, 衰老, 炎症因子

中图分类号: R318 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2024) 08-0715-06

Current research on role of macrophage polarization in intervertebral disc degeneration // WANG Wei¹, JIANG Cheng¹, HUANG Chun-ming^{1,2}, LI Xiao-chuan^{1,2}. 1. The First Clinical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Spinal Surgery, Gaozhou People's Hospital, Gaozhou 525232, China

Abstract: Persistent low back pain (LBP) is the leading cause of health care and disability, resulting in a significant health care burden. Intervertebral disc (IVD) degeneration, dorsal root ganglion, muscle and other spinal tissue structure and function abnormalities can induce or aggravate LBP, among which disc degeneration is considered to be the most important factor causing LBP, while age is also the key factor of IVD degeneration because aging increases disc degeneration and disease progression. Studies have shown that macrophages are infiltrated in both human and rodent degraded IVDs, and the number of macrophages is positively correlated with the degree of disc degeneration. This article reviewed the current research status of macrophage polarization in intervertebral disc aging and degeneration, to understand the potential mechanism of intervertebral disc aging, in order to help delay or decrease the age-dependent degeneration process, and provide references for clinical prevention and treatment of LBP.

Key words: macrophage polarization, intervertebral disc, senescence, inflammatory factors

随着我国社会人口老龄化进程进一步加重, 椎间盘退变所致相关疾病的发病率不断上升, 不仅仅影响了人民群众的工作和生活质量, 也为社会和家庭带来了沉重的经济和精神负担^[1]。已有研究显示, 在退变的椎间盘中发现巨噬细胞且其浸润至完全封闭的髓核区域, 并加剧了椎间盘的退变, 而巨噬细胞在 IVD 退变的进展中也表现出不同的作用; 另外有研究发现, 老年小鼠椎间盘内转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 CD206 阳性巨噬细胞的表达减少, 以及退变椎间盘巨噬细胞的表达与炎症介质呈正相关^[2, 3]。本文综述了目前巨噬细胞极化在

椎间盘衰老退变的研究进展, 了解椎间盘衰老的潜在机制, 以利于延缓或改善年龄依赖性退化进程, 为临床预防和治疗 LBP 提供参考。

1 椎间盘退变与髓核细胞衰老

椎间盘退变是一种退变程度随年龄增加而逐渐加重的退行性疾病, 而椎间盘内衰老的髓核细胞数量与退变程度呈正相关^[4, 5]。正常人的细胞在体外只能进行有丝分裂而不能繁殖, 被描述为衰老; 这种复制性衰老是一种不同于细胞程序性死亡的过程, 衰老细胞

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.08.08

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81802130); 中国博士后科学基金项目(编号: 2018M630968)

作者简介: 王伟, 医师, 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科, (电话)18723075195, (电子信箱)1096367721@qq.com

* 通信作者: 黄春明, (电话)13828605888, (电子信箱)13828605888@139.com

的存活时间一般比较长, 但是其形态、表型和基因表达会发生比较大的改变; 细胞衰老不仅是细胞不再对丝分裂信号作出反应从而不能增殖的状态, 而且衰老还与细胞核的结构、蛋白质修饰与加工、基因表达和细胞代谢的改变有关, 如衰老细胞对生长因子和其他合成代谢刺激的反应减弱; 衰老是一种一般的细胞反应机制, 当它被激活时, 会导致许多形态和功能的变化, 其对特定触发器或多种信号通路的反应, 产生大量的基质金属蛋白酶和细胞功能的退化^[6]。Roberts 等^[7]首次通过对人椎间盘细胞进行 β 半乳糖苷酶 (β -galactosidase, SA- β -gal) 染色发现在退变椎间盘培养的细胞中端粒长度减少, 这可能是衰老标志物的表达与降解酶基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 和聚集酶 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS 5) 基因表达增加相关, 它们可能通过合成代谢减少和分解代谢增加, 在椎间盘退变的发病机制中起重要作用。椎间盘髓核细胞衰老导致其形态较正常细胞发生较大的变化, 如: 其细胞质空泡、细胞体积变大以及形态变平、细胞质的折光性能降低、细胞核体积变大, 而且细胞的复制以及细胞增殖能力较正常髓核细胞降低^[8]。髓核细胞衰老后其仍然保留一部分代谢活性, 但是其细胞周期循环处于停滞状态, 这可能是髓核细胞在体内通过不断的复制与增殖, 导致其复制的端粒长度不断缩短, 使髓核细胞的发育处于停滞状态^[9]。

2 椎间盘中巨噬极化与衰老

2.1 巨噬细胞极化及其表型

巨噬细胞主要来源于成人骨髓源性造血干细胞 (hematopoietic stem cells, hsc), 部分来源于胚胎造血干细胞, 生理情况下以稳定的状态存在于组织中, 参与炎症反应并产生趋化因子; 由于巨噬细胞强大的可塑性及多功能性, 且根据微环境的不同, 巨噬细胞可以获得不同的功能表型; 其中干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ)、白细胞介素 (interleukin, IL) 1- β 、脂多糖等诱导巨噬细胞分化为经典激活的促炎巨噬细胞 (macrophages 1, M1) 具有促进细胞炎症反应、杀灭肿瘤细胞和微生物的作用和交替激活的抗炎巨噬细胞 (macrophages 2, M2) 具有抗炎、组织修复、促进肿瘤生长以及组织修复等作用; 而经典激活的 M1 (表面标志物为 CD197、CD80、CD86 等) 通过激活髓核细胞分泌促炎细胞因子和趋化因子释放蛋白水解

酶, 以分解 IVD 的细胞外基质等成分从而加剧 IVD 的退变, 在退变的 IVD 中形成的炎症环境会诱导衰老细胞的积累, 促进巨噬细胞向促炎的 M1 极化, 从而使 IVD 的微环境进一步恶化^[10, 11]; 由 IL-4、13 等诱导的巨噬细胞分化为交替激活的 M2 亚型: M2a、M2b 和 M2c, 而 M2a 巨噬细胞 (表面标志物为 CD206 等) 具有抗炎、促进组织重塑和创面愈合的作用, M2b 巨噬细胞可以促进肿瘤生长、发挥免疫调节, M2c 巨噬细胞 (表面标志物 CD163 等) 具有增强凋亡小体吞噬、组织重构和免疫抑制的作用^[12]。

2.2 巨噬细胞极化在退变椎间盘中的表达

与正常椎间盘组织相比, 退变椎间盘伴有局部炎症反应以及大量巨噬细胞浸润, 主要包括炎症因子增加以及炎症细胞的浸润, 而它们通常是通过血液循环释放到组织中的^[13-15]。Nakazawa 等^[16]利用免疫组织化学法检测退变椎间盘内分别代表促炎 M1 型、重组 M2c 型和抗炎 M2a 型巨噬细胞的细胞表面标志物 CD197、CD163 和 CD206。结果显示, 在所有退变椎间盘中均发现表达这 3 种巨噬细胞标志物的细胞, 且 CD197 和 CD163 的表达随着退变程度的加剧明显增多, 但在健康的椎间盘中未发现以上标志物的表达及变化; 且促进炎症反应的 M1 型巨噬细胞随着椎间盘退变程度的加深而增加, 这表明在椎间盘退变过程中巨噬细胞或巨噬细胞样细胞扮演了非常重要的角色, 也提示巨噬细胞表型平衡的破坏可能涉及复杂的损伤和愈合过程。有研究表明, 退变的椎间盘中原生的椎间盘细胞与浸润的巨噬细胞之间的细胞通讯可能会产生越来越炎性的环境, 最终使退变椎间盘的病理生理状态向分解代谢转变, 而分解代谢产生的受损组织、趋化因子导致巨噬细胞大量募集到受损部位, 进一步加剧了 IVD 的炎症环境^[17, 18]。本实验室团队通过在人退变椎间盘细胞以及小鼠造模实验中发现巨噬细胞极化通过调节细胞增殖、炎症介质分泌和细胞外基质代谢调节椎间盘退变, 在退化的 IVD 组织中 CD197+ (M1) 和 CD206+ (M2c) 的细胞数量增加, 并通过高通量测序检测差异表达基因以及细胞共培养实验等进一步研究发现极化的巨噬细胞在 IVD 进展中表现出不同的作用, 促炎型 M1 巨噬细胞加剧了细胞增殖抑制和 IVD 退变, 而重塑型 M2c 巨噬细胞减弱了 IDD 的发展^[2]; 这与 Yamagishi 等^[19]最近通过对 60 例患者在颈前路减压期间收集的 IVD 进行免疫染色和免疫印迹, 发现人类退化 IVD 纤维外环层的新生血管周围 M1 巨噬细胞的浸润与炎症程度有关, M2 巨噬细胞浸润后, 巨噬细胞的总数减少的观点一致。

2.3 巨噬细胞极化与衰老

腰椎间盘突出症的患者其临床症状随年龄的不同而表现出不同的体征, 16 岁以下的年轻患者表现为腰痛 (85%)、感觉障碍 (10%~21%) 和肌肉无力 (32%~40%); 而成年的腰椎间盘突出患者的感觉障碍和肌肉无力等症状的比例高达 64%, 更严重的甚至合并有坐骨神经痛^[20]。Katsuno 等^[21]用 3、12 和 32 周龄的大鼠 NP 细胞与渗出的腹膜巨噬细胞在无血清培养液中共培养发现巨噬细胞的出现率随年龄的不同而不同, 并且腰椎间盘突出症患者神经组织周围的一氧化氮 (nitric oxid, NO) 水平可能是导致临床症状与年龄相关的差异的一个因素, NO 产生水平随着年龄的增加而增加, 可能会诱导 NP 细胞衰老; 并且在通过对细胞因子平衡的检测表明, 随着年龄的增长, 以 Th1 细胞为主的高 IFN- γ 水平转变为以 Th2 细胞为主的高 IL-10 水平。Yokozeiki 等^[3]通过对 4 个月 (幼龄) 和 18 个月 (老龄) 小鼠研究发现, 老年小鼠 CD11b+ 和 CD11b+CD206+ 细胞比例明显低于年轻小鼠, 流式细胞仪检测发现, 老龄小鼠 Cd11b 和 Cd206 的表达显著降低, 老年小鼠 TGF- β 表达也显著降低, 其研究发现, TGF- β 的表达随着年龄的增长而下降, 与年龄相关的 TGF- β 减少, 导致椎间盘中巨噬细胞的减少。

3 退变椎间盘巨噬细胞极化与炎症介质

椎间盘退变的进展伴随着各种促炎细胞因子水平的显著升高, 包括 IL-1a、IL-6、IL-8、IL-12 和肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α); 而越来越多的细胞共培养模型发现髓核细胞 (NPCs) 和巨噬细胞可以改变炎症因子的表达, 如炎症相关基因 (IL-1b、IL-6 等) 并进一步加重椎间盘退变, 但 IL-38、10 抗炎因子在椎间盘退变中则起着截然相反的作用^[22-25]; 李强等^[26]也通过动物实验证明了尼古丁能够刺激小鼠合成和释放 IL-1 β 进而诱发椎间盘退变。李瑶等^[27]在对退变的人髓核细胞使用 IL-1 β 通路抑制剂后发现, IL-1 β 降低了 Agg 和 II 型胶原的表达, 从而使椎间盘退变。Takada 等^[28]通过共培养 ivd 和巨噬细胞, 显示其可上调 IL-8、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达; 柳超等^[29]通过 TNF- α 刺激后的退变椎间盘纤维环细胞生物信息学分析发现, 关键基因 JUN、CCL3、ANHK 可能在椎间盘退变中起关键作用。Ni 等^[30]发现, 多孔硬化终板中

PGE2 和感觉神经支配水平升高, PGE2 可以激活其在新支配的感觉神经, 从而引起脊髓疼痛, 表明 PGE2 是疼痛超敏反应的关键介质。Gorth 等^[31]对 IL-1 α/β 双敲除基因小鼠的脊柱表型进行研究, 验证了 IL-1 信号通路随着衰老的激活导致年龄依赖性椎间盘退变的假设, 结果表明, IL-1 敲除小鼠总体上缺乏对年龄相关的椎间盘退变的保护, 几种关键炎症细胞因子包括 IFN- γ 、TNF- α 、IL-5、IL-15 和 IP10 减少, 但衰老本身会产生促炎症状态; 而敲除小鼠的巨噬细胞炎性蛋白 2 (macrophage inflammatory protein 2, MIP-2) 增加, 在 IL-1 敲除小鼠中, 外周组织分泌过量的 MIP-2 来补偿与 TNF- α 和 IFN- γ 减少相关的免疫功能下降。

4 椎间盘源性疼痛与椎间盘退变的病理学有关

据一项对慢性 LBP 患者进行腰椎间盘造影的研究报道 39% 的患者患有 IVD 起源的 LBP^[32]。椎间盘源性疼痛的分子机制涉及由神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 诱导的非生理性神经和伴随神经侵入的微血管一起侵入退化或炎症的椎间盘^[33, 34]。依赖神经生长因子神经元是负责传递和调节椎间盘源性疼痛的主要亚群, 因此其是治疗间盘源性疼痛的主要靶点^[35]。健康的髓核是无血管的, 其营养供应依赖于通过纤维环和椎间盘终板的扩散; 在正常的椎间盘中, 髓核内也没有神经纤维, 而外部的纤维环和终板含有来自交感干和窦神经分支的神经纤维^[36]; 在 IVD 退变过程中, 神经长入髓核, 有研究发现存在于 AF 外神经纤维和背根神经节内的痛觉神经肽, 与盘源性疼痛传递有关^[37]。神经营养因子, 如 NGF、脑源性神经营养因子和神经肽 (P 物质) 具有广泛的活性, 包括在组织发育和修复、调节炎症反应以及骨和软骨代谢中的作用。有证据表明, 在重度 LBP 患者中 IVD 内 NGF 的表达与 LBP 呈正相关^[38]; 在最近的一项临床试验中, 坦祖单抗 (一种抗 NGF 的单克隆抗体) 可以长期缓解慢性 LBP 患者的疼痛症状并改善其功能^[39]。这些发现表明, NGF 与椎间盘源性 LBP 的发病机制密切相关。有研究表明, 在人类和小鼠有症状的 IVD 中, 疼痛相关神经纤维增加, 退化、疼痛的 IVD 释放 NGF, 进而促进神经突的发育; 此外, NGF 在椎间盘突出的患者中明显高于非椎间盘突出的患者, 椎间盘退变症状的严重程度也与神经纤维密度呈正相关^[40]。

5 小 结

越来越多的研究证明, 由于细胞衰老, 椎间盘的功能(包括自我更新和分化潜能)随着年龄的增加而下降, 衰老的椎间盘内髓核组织的自我修复和再生能力降低, 从而导致椎间盘退变, 引发一系列的腰部疼痛甚至下肢放射性疼痛。而对于下腰部疼痛的治疗, 首先采用保守的止痛药物对症治疗, 如果疼痛持续甚至进一步发展, 可采取手术治疗, 包括椎管减压、脊柱融合和椎间盘置换等。但是所有这些治疗方法要么疗效不佳、要么受到不良副作用的限制, 而且它们都不能预防、逆转或减缓椎间盘的退变过程^[41]。人体退化的椎间盘因疼痛会释放多种炎症介质, 如: IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β , 这与巨噬细胞的聚集、活化有关。另外椎间盘中促炎介质的存在可能加速其退变, 并有助于病理性神经长入、感觉神经纤维激活和致敏, 从而导致疼痛; 此外有研究表明, 氧化应激也可能改变椎间盘细胞的结构和功能, 加重椎间盘退变的程度^[42]。因此, 有必要进一步研究巨噬细胞极化在椎间盘衰老中作用, 以进一步阐明椎间盘退变的机制, 为椎间盘退变的治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] 王亮, 张虎林, 汪小敏, 等. LncRNA 在椎间盘退变中的作用机制及临床应用前景 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41 (2): 245-247. DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2023.2.22.
Wang L, Zhang HL, Wang XM, et al. The mechanism of LncRNA in intervertebral disc degeneration and its application prospects [J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2023, 41 (2): 245-247. DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2023.2.22.
- [2] Li XC, Luo SJ, Fan W, et al. Macrophage polarization regulates intervertebral disc degeneration by modulating cell proliferation, inflammation mediator secretion, and extracellular matrix metabolism [J]. Front Immunol, 2022, 13: 922173. DOI: 10.3389/fimmu.2022.922173.
- [3] Yokozeki Y, Kawakubo A, Miyagi M, et al. Reduced TGF- β expression and CD206-positive resident macrophages in the intervertebral discs of aged mice [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 7988320. DOI: 10.1155/2021/7988320.
- [4] Cazzanelli P, Wuertz-Kozak K. MicroRNAs in intervertebral disc degeneration, apoptosis, inflammation, and mechanobiology [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (10): 3601. DOI: 10.3390/ijms21103601.
- [5] Hughes SP, Freemont AJ, Hukins DW, et al. The pathogenesis of degeneration of the intervertebral disc and emerging therapies in the management of back pain [J]. J Bone Joint Surg Br, 2012, 94 (10): 1298-1304. DOI: 10.1302/0301-620X.94B10.28986.
- [6] West MD, Pereira-Smith OM, Smith JR. Replicative senescence of human skin fibroblasts correlates with a loss of regulation and over-expression of collagenase activity [J]. Exp Cell Res, 1989, 184 (1): 138-147. DOI: 10.1016/0014-4827(89)90372-8.
- [7] Roberts S, Evans EH, Kletsas D, et al. Senescence in human intervertebral discs [J]. Eur Spine J, 2006, 15 Suppl 3 (Suppl 3): S312-S316. DOI: 10.1007/s00586-006-0126-8.
- [8] Zhao Y, Jia Z, Huang S, et al. Age-related changes in nucleus pulposus mesenchymal stem cells: an in vitro study in rats [J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 6761572. DOI: 10.1155/2017/6761572.
- [9] 赵亚超, 贾治伟, 伍耀宏, 等. 年龄因素对大鼠髓核细胞生物学特性的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24 (13): 1211-1216. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.13.14.
Liu YC, Jia ZW, Wu YH, et al. Effects of age on biological characteristics of nucleus pulposus cells in rats [J]. Orthopedic Journal of China, 2016, 24 (13): 1211-1216. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.13.14.
- [10] Bisson DG, Mannarino M, Racine R, et al. For whom the disc tolls: intervertebral disc degeneration, back pain and toll-like receptors [J]. Eur Cell Mater, 2021, 41: 355-369. DOI: 10.22203/eCM.v041a23.
- [11] 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 [J]. Cell Prolif, 2021, 54 (1): e12941. DOI: 10.1111/cpr.12941.
- [12] Viola A, Munari F, Sanchez-Rodriguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1462. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01462.
- [13] Silva AJ, Ferreira JR, Cunha C, et al. Macrophages down-regulate gene expression of intervertebral disc degenerative markers under a pro-inflammatory microenvironment [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1508. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01508.
- [14] Takeoka Y, Yurube T, Morimoto K, et al. Reduced nucleotomey-induced intervertebral disc disruption through spontaneous spheroid formation by the Low Adhesive Scaffold Collagen (LASCOL) [J]. Biomaterials, 2020, 235: 119781. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119781.
- [15] Yamamoto Y, Kokubo Y, Nakajima H, et al. Distribution and polarization of hematogenous macrophages associated with the progression of intervertebral disc degeneration [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2022, 47 (4): E149-E158. DOI: 10.1097/BRS.0000000000004222.
- [16] Nakazawa KR, Walter BA, Laudier DM, et al. Accumulation and localization of macrophage phenotypes with human intervertebral disc degeneration [J]. Spine J, 2018, 18 (2): 343-356. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.09.018.
- [17] Torre OM, Mroz V, Bartelstein MK, et al. Annulus fibrosus cell phenotypes in homeostasis and injury: implications for regenerative strategies [J]. Ann NY Acad Sci, 2019, 1442 (1): 61-78. DOI: 10.1111/nyas.13964.
- [18] Yang H, Liu B, Liu Y, et al. Secreted factors from intervertebral

- disc cells and infiltrating macrophages promote degenerated intervertebral disc catabolism [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44 (9): E520-E529. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002953.
- [19] Yamagishi A, Nakajima H, Kokubo Y, et al. Polarization of infiltrating macrophages in the outer annulus fibrosus layer associated with the process of intervertebral disc degeneration and neural ingrowth in the human cervical spine [J]. *Spine J*, 2022, 22 (5): 877-886. DOI: 10.1016/j.spinee.2021.12.005.
- [20] DeLuca PF, Mason DE, Weiand R, et al. Excision of herniated nucleus pulposus in children and adolescents [J]. *J Pediatr Orthop*, 1994, 14 (3): 318-322. DOI: 10.1097/01241398-199405000-00008.
- [21] Katsuno R, Hasegawa T, Iwashina T, et al. Age-related effects of cocultured rat nucleus pulposus cells and macrophages on nitric oxide production and cytokine imbalance [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33 (8): 845-849. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31816b4685.
- [22] Peng Y, Qing X, Shu H, et al. Proper animal experimental designs for preclinical research of biomaterials for intervertebral disc regeneration [J]. *Biomater Transl*, 2021, 2 (2): 91-142. DOI: 10.12336/biomatertransl.2021.02.003.
- [23] Zhang GZ, Deng YJ, Xie QQ, et al. Sirtuins and intervertebral disc degeneration: Roles in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 508: 33-42. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.016.
- [24] 郭佑峰, 胡韬, 吴德升. 炎症因子在椎间盘退变中作用的研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022, 32 (4): 379-384. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.04.14.
- Guo YF, Hu Y, Wu DS. Research progress on the role of inflammatory factors in intervertebral disc degeneration [J]. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*, 2022, 32 (4): 379-384. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.04.14.
- [25] 周树良, 徐良, 钱学峰, 等. 椎间盘退变程度与髓核中 miRNA-142-3p、混合谱系激酶 3 及白细胞介素 1 β 的相关性 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (2): 165-171. 10.12307/2023.966.
- Zhou SL, Xu L, Qian XF, et al. Correlation of the degree of intervertebral disc degeneration and miR NA-142-3p, mixed lineage kinase 3, and interleukin-1 in the nucleus pulposus β [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28 (2): DOI: 165-171. 10.12307/2023.966.
- [26] 李强, 宋世锋, 杨开舜, 等. 尼古丁诱发椎间盘退变的实验研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (23): 2177-2180. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.23.14.
- Li Q, Song SF, Yang KS, et al. An experimental study on inducing intervertebral disc degeneration with nicotine [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2016, 24 (23): 2177-2180. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.23.14.
- [27] 李瑶, 孙中仪, 戴健, 等. 椎间盘退变 IL-1 β 激活 NF- κ B 信号通路增强 ADAMTS-4 的表达 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (23): 2177-2181. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.14.
- Li Y, Sun ZY, Dai J, et al. IL-1 β activates the NF- κ B signal pathway to enhance the expression of ADAMTS-4 in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (23): 2177-2181. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.14.
- [28] Takada T, Nishida K, Maeno K, et al. Intervertebral disc and macrophage interaction induces mechanical hyperalgesia and cytokine production in a herniated disc model in rats [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (8): 2601-2610. DOI: 10.1002/art.34456.
- [29] 柳超, 曹磊, 王德国. 肿瘤坏死因子- α 相关椎间盘退变基因表达的生物信息学分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (13): 1204-1208. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.13.11.
- Liu C, Cao L, Wang DG. Bioinformatics analysis of the gene expression profile in human degenerative disc cells exposed to TNF- α [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (13): 1204-1208. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.13.11.
- [30] Ni S, Ling Z, Wang X, et al. Author Correction: Sensory innervation in porous endplates by Netrin-1 from osteoclasts mediates PGE2-induced spinal hypersensitivity in mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 149. DOI: 10.1038/s41467-019-13970-0.
- [31] Gorth DJ, Shapiro IM, Risbud MV. A new understanding of the role of IL-1 in age-related intervertebral disc degeneration in a murine model [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34 (8): 1531-1542. DOI: 10.1002/jbmr.3714.
- [32] Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, et al. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20 (17): 1878-1883. DOI: 10.1097/00007632-199509000-00007.
- [33] Kusakabe T, Sawaji Y, Endo K, et al. DUSP-1 induced by PGE (2) and PGE (1) attenuates IL-1 β -activated MAPK signaling, leading to suppression of NGF expression in human intervertebral disc cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 371. DOI: 10.3390/ijms 2301 0371.
- [34] 孙凯强, 史建刚. 神经、免疫、内分泌系统与椎间盘退变的研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42 (6): 670-676. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.06.0670.
- Sun KQ, Shi JG. Research progress on the relationship between nervous, immune, endocrine systems and intervertebral disc degeneration [J]. *Journal of the Second Military Medical University*, 2021, 42 (6): 670-676. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.06.0670.
- [35] Aoki Y, Takahashi Y, Ohtori S, et al. Distribution and immunocytochemical characterization of dorsal root ganglion neurons innervating the lumbar intervertebral disc in rats: a review [J]. *Life Sci*, 2004, 74 (21): 2627-2642. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.01.008.
- [36] 雷昌斌, 林宏生, 唐新文, 等. 老年血液循环因素对年轻小鼠椎间盘衰老表型的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27 (4): 255-261. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.04.004.
- Lei CB, Lin HS, Tang XW, et al. Influences of circulatory factors of aged mice on intervertebral disc aging phenotype of young mice [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2021, 27 (4): 255-261. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.04.004.
- [37] 周婷, 邹璟, 黄国付. 电针“夹脊穴”对退变腰椎间盘模型兔背

根神经节 Netrin-1 及其受体表达影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43 (8): 963-968. DOI: 10.7661/j.cjim.20230318.139.

Zhou T, Zou J, Huang GF. Effect of electroacupuncture at "Jiaji" (EX-B2) on the expression of ganglion conduction protein 1 and its receptor in dorsal root ganglion of rabbits with degenerative lumbar intervertebral disc [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2023, 43 (8): 963-968. DOI: 10.7661/j.cjim.20230318.139.

[38] Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, et al. Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc [J]. J Pathol, 2002, 197 (3): 286-292. DOI: 10.1002/path.1108.

[39] Markman JD, Bolash RB, McAlindon TE, et al. Tanezumab for chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study of efficacy and safety [J]. Pain, 2020, 161 (9): 2068-2078. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001928.

[40] Lee S, Millecamps M, Foster DZ, et al. Long-term histological

analysis of innervation and macrophage infiltration in a mouse model of intervertebral disc injury-induced low back pain [J]. J Orthop Res, 2020, 38 (6): 1238-1247. DOI: 10.1002/jor.24560.

[41] Wu Q, Huang JH. Intervertebral disc aging, degeneration, and associated potential molecular mechanisms [J]. J Head Neck Spine Surg, 2017, 1 (4): 555-569. DOI: 10.19080/JHNS.2017.01.555569.

[42] 梁鹤, 董双海, 夏天, 等. NF- κ B 信号通路的激活与椎间盘退变的关系 [J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23 (5): 458-462. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.05.15.

Liang H, Dong SH, Xia T, et al. The relationship between nuclear factor- κ B signaling pathway and intervertebral disc degeneration [J]. Orthopedic Journal of China, 2015, 23 (5): 458-462. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.05.15.

(收稿: 2023-02-28 修回: 2023-10-20)

(同行评议专家: 李金永, 李日绍, 钟鸣亮)

(本文编辑: 宁桦)

读者 · 作者 · 编者

本刊网站新增继续医学教育版块

本刊网站作为杂志的重要传播平台, 一直致力于为广大读者提供多元化的内容和服务。近期, 本刊网站将新增继续医学教育版块, 以更好地满足广大读者, 特别是青年医生的学习需求。

继续医学教育版块将陆续设立专家论坛、演示文稿、教学视频、病例讨论等栏目, 旨在为专业人员提供持续的专业培训和知识更新。专家论坛栏目分享专家们各自的研究成果、观点和见解, 通过讨论和交流, 达到共同学习、共同进步的目的。演示文稿主要分享具有创新性的高水平演讲稿, 图文并茂、重点突出、短小精悍, 让阅读更轻松。此外, 我们还将推出教学视频, 以直观展示骨科相关局部解剖、手术操作等。我们相信, 这个平台将为骨科医生专业的发展注入新的活力, 帮助临床医师不断提升专业水平。

我们诚挚邀请各位骨科同仁积极参与此版块的建设, 贡献您的智慧与经验, 只有广大同行专家的热心参与, 新版块才有活力。我们也诚挚期待广大读者提出宝贵的意见和建议, 只有读者的参与和支持, 才能引起更多的关注和共鸣, 使这个新的版块真正发挥其价值和意义, 起到更好的传播效果。

未来本刊网站将继续着力于为广大读者提供更多优质的内容和服务, 感谢您的关注和支持, 让我们一起为健康中国贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站, <http://jxwk.ijournal.cn>

《中国矫形外科杂志》编辑部

2024 年 2 月 4 日