

· 综 述 ·

退变椎间盘神经长入的研究进展[△]王少康¹, 陆向东^{2*}, 赵晓峰², 范伟²

(1. 山西医科大学, 山西太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院骨科, 山西太原 030000)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是下腰痛 (low back pain, LBP) 的主要原因。IVDD 过程伴随着细胞外基质代谢异常、促炎细胞因子释放增加和神经纤维及血管长入。同时已有研究表明, IVDD 组织神经长入主要包括感觉神经和交感神经, 神经在内层纤维环 (annulus fibrosus, AF) 和髓核 (nucleus pulposus, NP) 组织内的异位长入是 LBP 的主要原因。本文对 IVDD 组织内神经长入的进展进行概述, 对神经纤维的调控和神经递质的作用进行讨论, 希望通过针对神经长入的研究, 有助于确定新的治疗方向。

关键词: 退变椎间盘, 神经长入, 下腰痛, 治疗靶点

中图分类号: R68 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 08-0733-05

Research progress in nerve ingrowth in intervertebral disc degeneration // WANG Shao-kang¹, LU Xiang-dong², ZHAO Xiao-feng², FAN Wei². 1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Orthopedics, The Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IVDD) is the leading cause of low back pain (LBP), which is accompanied by abnormal metabolism of extracellular matrix, increased release of proinflammatory cytokines, and ingrowth of nerve fibers and blood vessels. At the same time, it has been shown that the innervation of IVDD tissue mainly includes sensory nerves and sympathetic nerves, and the ectopic ingrowth of the nerve into the inner annulus fibrosus (AF) and nucleus pulposus (NP) is the main cause of LBP. Here we give an overview of the progress of nerve ingrowth in IVDD, discuss the regulation of nerve fibers and the role of neurotransmitters. The research on nerve ingrowth may help to identify new therapeutic directions.

Key words: intervertebral disc degeneration, nerve ingrowth, low back pain, therapy

下腰痛 (low back pain, LBP) 是指位于第 12 根肋骨至臀沟之间的疼痛。预计到 2050 年, 全球有超过 80 亿人将患有下腰痛^[1]。其中, 绝大多数是非特异性下腰痛, 而椎间盘源性疼痛被认为是非特异性下腰痛的主要原因, 这种疼痛是由椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 引起的。椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 由中央髓核 (nucleus pulposus, NP)、周围纤维环 (annulus fibrosus, AF) 和上下软骨终板 (cartilage endplate, CEP) 组成。研究发现, IVDD 组织中显示出感觉和交感神经的标记物^[2], 异常的神经纤维长入 AF 和 NP, 导致疼痛信号的产生。过去, 关于神经长入与 IVDD 关系的研究主要关注疼痛症状, 而忽视了神经长入对 IVDD 本身的影响。然而, 神经长入和神经递质在多种人类疾病中发挥重要作用, 如影响身体发育、骨稳态、代谢性

疾病、肿瘤和内分泌调节^[3]。因此, 探究神经长入在 IVDD 机制中的作用具有重要意义。

1 退变椎间盘的概述

IVD 是一种具有高抗压强度和抗拉强度的纤维软骨结构, 用于维持脊柱的轴向压力和提供多轴灵活性。IVDD 的加速发展与衰老、肥胖、慢性压力、职业暴露、吸烟和遗传因素等危险因素密切相关^[4]。

在 IVDD 的进程中, IVD 细胞衰老和死亡, II 型胶原蛋白和蛋白聚糖减少, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和蛋白多糖酶 (adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTs) 是降解 II 型胶原和蛋白多糖的关键酶^[5]。这些变化促使基质降解产物释放, 进而刺激促炎介

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.08.11

[△]基金项目:山西省基础研究计划自然科学基金面上资助项目(编号:202203021221274)

作者简介:王少康,骨科学在读研究生,研究方向:脊柱外科,(电话)15535022503,(电子信箱)m15535022503@163.com

* 通信作者:陆向东,(电话)13994299243,(电子信箱)wallforever@sohu.com

质主要包括白介素-1 α/β (interleukin, IL-1 α/β)、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ 、趋化因子、前列腺素等产生^[6], 继续诱导炎症、细胞外基质降解和异常血管、神经长入^[7]。此外, AF 与 NP 的分界线变得模糊, 过度产生的 I 型胶原蛋白扩散到 NP 中, 导致其从软骨样表型转变为成纤维细胞样表型^[8]。这些病理变化导致 IVD 代谢从合成代谢转变为分解代谢, 进而引起椎间隙高度减小、纤维化、终板硬化、纤维环裂隙和生物力学特性的改变。

2 退变椎间盘各结构的神经长入

2.1 纤维环

健康成年人的 IVD 神经支配仅限于 AF 的外层。早在 1940 年, Rooft 等^[9]首次发现并报道了外层 AF 表面存在的神经纤维, 然而, 早期的研究主要依赖于银染和胆碱酯酶染色, 可能导致某些特殊神经纤维的难以观察。随着免疫组织化学染色技术的发展, 研究者开始使用更多的标记物来检测纤维环组织中的神经元, 如物质 P (substance P, SP)、蛋白基因产物 9.5 (protein gene product 9.5, PGP9.5)、突触素 (synaptophysin, SYN)、神经丝蛋白 200 (neurofilament 200, NF200)、生长相关蛋白-43 (growth associated protein-43, GAP-43)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等^[10]。研究结果显示, 在 IVDD 中, 内层 AF 组织中的神经纤维丰富, 并且神经密度随着椎间盘退变的严重程度和局部蛋白多糖丢失而显著增加^[11]。

2.2 髓核

在 IVDD 的 NP 区域内存在多种神经纤维标记。包括乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 和神经丝蛋白 (neurofilament, NF) 标记的神经纤维, NF90 标记的小型无髓鞘神经纤维, PGP9.5 和 SP 标记的神经纤维, 以及共标记 GAP-43 和酪氨酸蛋白激酶 A (tyrosine kinase A, TrkA) 的神经纤维^[12]。此外, 在退变的 NP 组织中还观察到其他类型的神经纤维, 包括血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) +、NF200+ 和 S100 蛋白+^[10]。

2.3 软骨终板

CEP 组织内的神经支配在健康和病理情况下均存在, 这可能与 CEP 组织内的物质交换特性有关。

IVDD 过程中 CEP 区域神经支配最为丰富, MRI 上具有 Modic 1 型或 2 型变化的人 EP 组织, 具有更多的 PGP 9.5 标记的神经纤维^[13]。

总的来说, 神经纤维始终局限于 IVD 的外层 AF。而神经向内层 AF 和 NP 长入仅发生在退变状态下。通常, 神经长入仅局限于组织肉芽、环状撕裂和病变区域。然而, 当 IVD 因多种内在原因而发生退变时, 神经末梢向 IVD 内部生长可能会变得更为复杂。因此, 对于 IVDD 神经长入的深入研究是非常必要的。

3 神经长入的研究模型

3.1 体内模型

体内模型中, 首先需要构建 IVDD 模型, 力学改变模型通过模拟长时间不正确姿势或过度承受压力来诱发 IVDD, 常用的方法包括尾部折弯模型、双足直立模型、轴向加压模型和脊柱失稳模型。结构改变模型通过物理或化学手段破坏 IVD 结构来诱发退变, 包括直接破坏 IVD 的结构, 还可以破坏 IVD 周围的组织或者注射软骨素酶 ABC (chondroitinase ABC, ChABC) 或木瓜凝乳蛋白酶来实现。自发退变模型利用动物自身年龄依赖性变化特点来模拟人类 IVDD^[14], 如老年沙鼠、软骨营养不良犬和狒狒等。全身疾病模型通过暴露动物于特定条件下, 如吸烟或切除卵巢来诱发椎间盘退变。为探讨 IVDD 模型后神经的分布, 采用免疫荧光分析方法检测其特异性标志物的表达。

3.2 体外模型

体外模型则是在细胞培养条件下构建模型。主要方法包括将实验动物背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的外植体或人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 加入到 IVD 细胞培养皿中^[15,16], 再通过添加 NGF 或炎症因子^[17], 使用延时显微镜和免疫荧光分析方法检测神经纤维的迁移和相互作用。

总体来看, 在进行实验时, 需要综合考虑动物的环境要求、遗传学控制、饲养特点、经济成本、操作便捷性以及伦理要求等多个因素。目前, 鼠类和兔类是较为适合进行这类实验的动物选择。同时, 也需要注意动物模型与人类 IVDD 之间存在的实际差异, 不断完善造模方法, 以更好地为临床研究服务。

4 神经长入在退变椎间盘中的调控

近年来, 神经长入在 IVDD 的调控机制备受关注

和深入研究。它与IVDD的发生和发展密切相关,并对椎间盘的功能和疼痛产生影响。

4.1 新生血管

关于神经长入与新生血管之间的关联仍存在争议。在IVDD中,神经长入和新生血管形成都发生在破损组织的蛋白多糖耗尽区域并呈现出协同作用^[18]。NGF刺激感觉神经朝着IVD内部生长,同时作为内皮细胞增殖的生化刺激因素,导致IVD内形成新生的血管。IVD内生成的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也促进了NGF的产生,有助于IVD内神经纤维向内部延伸,最终导致椎间盘源性LBP的发生^[19]。然而也有研究报告,在IVDD中,神经分布丰富程度高于血管,这意味着神经可以在没有血管的情况下向内长入^[20]。这复杂的关系可能受个体差异、IVDD的严重程度和研究方法的影响。

4.2 神经营养因子和炎症细胞

神经长入受到神经营养因子和炎症细胞的调控。神经营养因子如NGF、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和VIP直接或间接调控促进神经长入的过程^[21]。同时,炎症细胞如巨噬细胞也具有促进神经再生的能力,通过分泌NGF和IL-1 β ,促进神经纤维的生长和扩散^[22]。炎症反应在IVDD中起到重要的调节作用,与神经长入的发生和发展密切相关。

4.3 信号素家族

神经长入还受到信号素家族的调控。信号素是经典的轴突引导分子,在神经发育过程中起重要作用。其中,类3信号素(semaphorin 3s, SEMA3s)是脊椎动物中唯一分泌的信号素家族成员^[23]。SEMA3s通过受体神经丝粘附蛋白负向调节神经纤维的生长。此外,神经丝粘附蛋白还可以作为VEGF的受体,抑制血管生成^[24]。这些研究表明,SEMA3s在神经长入和血管生成中起到了重要的调控作用。

5 神经递质在退变椎间盘中的调控

神经递质在调节IVDD中发挥着重要作用。神经递质包括感觉神经递质和交感神经递质。感觉神经递质包括SP和CGRP,而交感神经递质包括去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、NPY和VIP。这些神经递质通过与特定的受体结合,介导炎症反应、细胞凋亡、基质降解等生物学效应,从而影响IVDD的进程。

5.1 物质P

SP是IVDD中常见的感觉神经递质之一,是痛感和炎症介质的典型代表。在IVDD中,存在SP阳性神经纤维。SP主要通过NK1/2/3等受体发挥其调节作用,其中NK1对SP具有最高的亲和力^[25]。多种因素如炎症、氧化应激和机械刺激可以诱导IVD内SP的产生^[26]。SP在正常IVD细胞中的低水平表达发挥着营养和促合成作用,但在亚健康或病理状态下,SP表达水平增加则转化为分解和促炎因子的作用。通过阻断SP与NK1受体的相互作用,已经在动物模型中展示了缓解疼痛和局部炎症的治疗效果^[27]。

5.2 降钙素基因相关肽

CGRP作为另一种感觉神经递质,在IVDD中也扮演重要角色。CGRP信号传导依赖于降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CRLR)和受体活性修饰蛋白1(receptor activity modifying protein 1, RAMP-1)这两种跨膜蛋白,它们形成异源二聚体,介导CGRP的调节作用^[28]。CGRP对炎症反应和细胞凋亡具有双重作用,其效应取决于靶细胞的生理状态。在健康的软骨细胞中,CGRP具有促进细胞增殖和保护作用,但在OA软骨细胞中促进炎症和基质降解^[29]。IVDD中存在CGRP阳性神经纤维,同时CGRP及其受体的表达增加。抑制CGRP的活性可能减轻IVDD的炎症和病理进程^[30]。

5.3 去甲肾上腺素

交感神经递质NE在IVDD的发展中也发挥着关键作用。尽管IVD组织中观察到多种NE受体,但唯一可检测到的是 β 2-肾上腺素受体蛋白^[31]。 β 2-肾上腺素受体信号的激活与IVDD程度呈正相关,并伴随着细胞外基质的变化。此外,NE也对软骨细胞的肥大具有促进作用^[32]。因此,作者推测NE可能通过加速NP细胞内的肥大途径来促进IVDD。

5.4 神经肽Y

NPY作为交感神经源神经递质的另一个成员。哺乳动物中已经发现了5种NPY受体:Y1R、Y2R、Y4R、Y5R和Y6R。IVDD组织中的NPY表达升高,Y1R表达下降,Y2R的表达无变化,并发现NPY可能通过外周Y1R参与椎间盘源性腰痛的发生^[33]。与NE不同,NPY可以防止NP细胞凋亡和IL-1 β 诱导的基质降解,具有抗炎作用^[34]。

5.5 血管活性肠肽

VIP作为交感神经递质之一,对IVDD也发挥着抑制作用。VIP阳性神经纤维存在于IVDD中,研究表明,VIP对骨关节炎和IVDD具有抗炎效果^[35]。然

而,对VIP在IVDD中具体作用和机制的研究还有限。初步研究表明,VIP对人类NP细胞有促进细胞存活、增强蛋白质表达和抑制炎症的作用^[12]。但需进一步研究,包括使用动物模型验证VIP对IVDD的影响。

6 新型镇痛药物

近年来,研究人员聚焦于针对神经营养因子的新型镇痛药物。神经营养因子在IVDD中过度表达导致神经长入,因此抑制它们可以减轻疼痛。新型药物NGF拮抗剂(如tanezumab、fulranumab和fasinunab)被认为可用于多种慢性疼痛病症,包括腰背痛、骨关节炎和糖尿病性神经病。其中tanezumab已向美国FDA申请商业使用批准,临床和统计学数据支持其在腰背痛患者中的镇痛作用。然而,安全性方面,tanezumab组不良事件发生率较高,包括关节痛、头痛、感觉异常和肌痛^[36]。需进一步研究以改善NGF拮抗剂的不良耐受性。

综上所述,针对神经营养因子的药物在腰背痛的疗效和安全性仍有不确定性。在治疗过程中,需权衡疗效与安全性风险,并因人而异作出决策。以上研究进展有望推动新型镇痛药物的发展,为慢性疼痛患者提供更有效、安全的治疗选项。

7 小结

本文综述了关于神经长入在IVDD中的研究进展。IVDD是导致LBP的主要原因之一,而神经长入在IVDD中发挥着关键作用。已有证据表明,IVDD中存在神经长入的现象,这与疼痛产生密切相关。神经递质在调节IVDD过程中也起着重要作用,包括感觉神经递质和交感神经递质。针对这些神经营养因子的新型镇痛药物在临床上显示出潜在的镇痛效果,但其安全性尚待进一步研究。未来的研究还需进一步探索神经长入与IVDD的关联,并加强调控机制的深入研究,以推动其腰背痛治疗领域的发展。

参考文献

[1] GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5 (6): e316–e329. DOI: 10.1016/S2665–9913 (23) 00098–X.

[2] Sainoh T, Sakuma Y, Miyagi M, et al. Efficacy of anti-nerve growth factor therapy for discogenic neck pain in rats [J]. *Spine*, 2014, 39 (13): E757–762. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000340.

[3] Grassel SG. The role of peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in cartilage and bone physiology and pathophysiology [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (6): 485. DOI: 10.1186/s13075–014–0485–1.

[4] Ge Y, Chen Y, Guo C, et al. Pyroptosis and Intervertebral disc degeneration: mechanistic insights and therapeutic implications [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5857–5871. DOI: 10.2147/JIR.S382069.

[5] Groh AMR, Fournier DE, Battié MC, et al. Innervation of the human intervertebral disc: a scoping review [J]. *Pain Med (Malden, Mass)*, 2021, 22 (6): 1281–1304. DOI: 10.1093/pm/pnab070.

[6] Wang L, He T, Liu J, et al. Revealing the immune infiltration landscape and identifying diagnostic biomarkers for lumbar disc herniation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 666355. DOI: 10.3389/fimmu.2021.666355.

[7] Cunha C, Silva AJ, Pereira P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1): 251. DOI: 10.1186/s13075–018–1743–4.

[8] Sun Y, Lyu M, Lu Q, et al. Current perspectives on nucleus pulposus fibrosis in disc degeneration and repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (12): 6612. DOI: 10.3390/ijms23126612.

[9] Rooft PG. Innervation of annulus fibrosus and posterior longitudinal ligament: fourth and fifth lumbar level [J]. *Arch Neurol Psychiatr*, 1940, 44 (1): 100–103. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1940.02280070108005.

[10] Wu B, Yang L, Peng B. Ingrowth of nociceptive receptors into diseased cervical intervertebral disc is associated with discogenic neck pain [J]. *Pain Medicine (Malden, Mass)*, 2019, 20 (6): 1072–1077. DOI: 10.1093/pm/pnz013.

[11] Lama P, Le Maitre CL, Harding IJ, et al. Nerves and blood vessels in degenerated intervertebral discs are confined to physically disrupted tissue [J]. *J Anat*, 2018, 233 (1): 86–97. DOI: 10.1111/joa.12817.

[12] Sun K, Jiang J, Wang Y, et al. The role of nerve fibers and their neurotransmitters in regulating intervertebral disc degeneration [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101733. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101733.

[13] Fields AJ, Liebenberg EC, Lotz JC. Innervation of pathologies in the lumbar vertebral end plate and intervertebral disc [J]. *Spine J*, 2014, 14 (3): 513–521. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.06.075.

[14] 陈飞, 陆声, 李娜, 等. 椎间盘退变模型建立的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (9): 821–825. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.09.11.

[15] Nguyen UN, Lee FS, Caparaso SM, et al. Type I collagen concentra-

- tion affects neurite outgrowth of adult rat DRG explants by altering mechanical properties of hydrogels [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2023, 2023: 1–26. DOI: 10.1080/09205063.2023.2272479.
- [16] Barberio C, Withers A, Mishra Y, et al. A human-derived neurovascular unit in vitro model to study the effects of cellular cross-talk and soluble factors on barrier integrity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1065193. DOI: 10.3389/fncel.2022.1065193.
- [17] Hwang MH, Son HG, Kim J, et al. In vitro model of distinct catabolic and inflammatory response patterns of endothelial cells to intervertebral disc cell degeneration [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 20596. DOI: 10.1038/s41598-020-77785-6.
- [18] Zhang S, Hu B, Liu W, et al. The role of structure and function changes of sensory nervous system in intervertebral disc-related low back pain [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29 (1) : 17–27. DOI: 10.1016/j.joca.2020.09.002.
- [19] 彭兵, 杜立龙, 张同星, 等. 椎间盘源性腰痛的发病机制与治疗进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (16) : 1488–1492. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.09.
- Peng B, Du LL, Zhang TX, et al. Research progress on the mechanism and treatment of discogenic low back pain [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (16) : 1488–1492. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.09.
- [20] Binch ALA, Cole AA, Breakwell LM, et al. Nerves are more abundant than blood vessels in the degenerate human intervertebral disc [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 370. DOI: 10.1186/s13075-015-0889-6.
- [21] Kanemitsu M, Nakasa T, Shirakawa Y, et al. Role of vasoactive intestinal peptide in the progression of osteoarthritis through bone sclerosis and angiogenesis in subchondral bone [J]. *J Orthop Sci*, 2020, 25 (5) : 897–906. DOI: 10.1016/j.jos.2019.11.010.
- [22] Lu CY, Santosa KB, Jablonka-Shariff A, et al. Macrophage-derived vascular endothelial growth factor-A is integral to neuromuscular junction reinnervation after nerve injury [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (50) : 9602–9616. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1736-20.2020.
- [23] Jiao B, Liu S, Tan X, et al. Class-3 semaphorins: Potent multifunctional modulators for angiogenesis-associated diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111329. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111329.
- [24] Tolofari SK, Richardson SM, Freemont AJ, et al. Expression of semaphorin 3A and its receptors in the human intervertebral disc: potential role in regulating neural ingrowth in the degenerate intervertebral disc [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12 (1) : R1. DOI: 10.1186/ar2898.
- [25] Li FXZ, Xu F, Lin X, et al. The role of substance p in the regulation of bone and cartilage metabolic activity [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 77. DOI: 10.3389/fendo.2020.00077.
- [26] Zheng J, Zhang J, Zhang X, et al. Reactive oxygen species mediate low back pain by upregulating substance p in intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6681815. DOI: 10.1155/2021/6681815.
- [27] Lam FFY, Ng ESK. Substance P and glutamate receptor antagonists improve the anti-arthritic actions of dexamethasone in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159 (4) : 958–969. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00586.x.
- [28] XU X, CAI X, LIU X, et al. Possible involvement of neuropeptide and neurotransmitter receptors in Adenomyosis [J]. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 2021, 19 (1) : 25. DOI: 10.1186/s12958-021-00711-6.
- [29] Stöckl S, Eitner A, Bauer RJ, et al. Substance P and alpha-calcitonin gene-related peptide differentially affect human osteoarthritic and healthy chondrocytes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 722884. DOI: 10.3389/fimmu.2021.722884.
- [30] Sun K, Zhu J, Yan C, et al. CGRP regulates nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation via the MAPK/NF- κ B signaling pathways during intervertebral disc degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2958584. DOI: 10.1155/2021/2958584.
- [31] Kupka J, Kohler A, El Bagdadi K, et al. Adrenoceptor expression during intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (6) : 2085. DOI: 10.3390/ijms21062085.
- [32] Speichert S, Molotkov N, EL Bagdadi K, et al. Role of norepinephrine in IL-1 β -induced chondrocyte dedifferentiation under hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (5) : 1212. DOI: 10.3390/ijms20051212.
- [33] 李凡, 谢玮鑫, 李展春. 神经肽 Y 在椎间盘退变发病机制中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (3) : 237–240. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.11.
- Li F, XIE WX, LI ZC. Role of neuropeptide Y in pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (3) : 237–240. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.11.
- [34] Sun K, Zhu J, Sun J, et al. Neuropeptide Y prevents nucleus pulposus cells from cell apoptosis and IL-1 β -induced extracellular matrix degradation [J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex)*, 2021, 20 (10) : 960–977. DOI: 10.1080/15384101.2021.1911914.
- [35] Jiang W, Gao SG, CHEN XG, et al. Expression of synovial fluid and articular cartilage VIP in human osteoarthritic knee: a new indicator of disease severity [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (18) : 1607–1612. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.08.020.
- [36] Zhao D, Zeng LF, Liang GH, et al. Does anti-nerve growth factor monoclonal antibody treatment have the potential to replace nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in treating hip or knee osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials [J]. *EFORT Open Rev*, 2022, 7 (7) : 470–480. DOI: 10.1530/EOR-21-0103.

(收稿:2023-07-31 修回:2024-01-22)

(同行评议专家: 王健, 高刚, 张登君)

(本文编辑: 宁桦)