

· 综述 ·

开放获取

白细胞介素-17A 介导炎症反应与椎间盘退变[△]

许洪源, 江华*

(广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 广西南宁 530021)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是引起腰背痛的主要原因之一。IDD 的发病机制复杂, 与年龄、创伤、遗传易感性、自身免疫炎症反应等有关。研究表明, 白细胞介素在 IDD 中扮演着重要的角色, 白细胞介素通过介导椎间盘内炎症反应, 促进细胞外基质降解以及椎间盘细胞凋亡来加速 IDD 的病理过程。白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17A) 在退变的椎间盘中高表达, 提示其作为一种重要的炎症因子, 参与 IDD 病理生理过程。IL-17A 通过诱导炎症细胞因子、细胞外基质降解相关因子以及趋化因子等的产生, 促进 IDD 的发生与发展。本文旨在探讨 IL-17A 在椎间盘中的产生与作用以及其介导 IDD 发生、发展的分子机制, 为防治 IDD 提供新思路。

关键词: 白细胞介素-17A, 椎间盘退变, 髓核, 细胞因子

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 21-1970-06

Interleukin-17A mediated inflammatory responses in intervertebral disc degeneration // XU Hong-yuan, JIANG Hua. Department of Spinal Surgery and Orthopaedics, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IDD) is one of the primary causes of low back pain. The pathogenesis of IDD is intricate and involves factors such as age, trauma, genetic susceptibility, and autoimmune inflammatory responses. Research indicates that interleukin-17 (IL-17A) plays a crucial role in IDD by mediating intra-discal inflammation, promoting extracellular matrix degradation, and accelerating intervertebral disc cell apoptosis, thereby expediting the pathological process of IDD. IL-17A is highly expressed in degenerated intervertebral discs, suggesting its importance as an inflammatory factor in the pathophysiological processes of IDD. IL-17A induces the production of inflammatory cytokines, factors related to extracellular matrix degradation, and chemokines, thus promoting the occurrence and development of IDD. This article aims to explore the production and function of IL-17A within intervertebral discs and its role in mediating the occurrence and progression of IDD, offering new insights for the prevention and treatment of IDD.

Key words: interleukin-17A, intervertebral disc degeneration, nucleus pulposus, cytokine

椎间盘由外层纤维环、中央凝胶状的髓核 (nucleus pulposus, NP) 和上下软骨终板组成^[1]。正常的椎间盘维持脊柱的灵活性与稳定性, 而椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 被认为是引起腰痛的最主要原因。IDD 的特征是炎症细胞因子的分泌增加, 如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17A, 这些细胞因子促进椎间盘细胞外基质降解、趋化因子产生和细胞表型变化, 进而引起 IDD 的发生和发展^[2]。近年来, 文献报道, IL-17A 水平的升高与 IDD 发生与发展密切相关, 且进一步发现, IL-17A 在 IDD 的病理生理机制中发挥重要作用^[3]。因此, 本文结合相关研究和最新报道, 多维度的理解

IL-17A 影响 IDD 的发生与发展过程, 明确 IL-17A 介导 IDD 的相关分子机制和作用, 有助于早期预防和治疗 IDD。

1 IL-17A 的产生

IL-17A 是 IL-17 家族 (IL-17A-F) 成员之一, 其产生主要与 T 辅助细胞 17 (Th17) 有关, 随后与 IL-17RA 和 IL-17RC 组成的异二聚体受体结合介导其生物学功能^[4]。CD4⁺T 细胞和 Th17 细胞被认为是 IL-17A 产生的关键细胞, 相关研究表明, TGF- β 、IL-6、IL-1 β 和 IL-21 刺激 CD4⁺T 细胞分化成 Th17

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100525

△基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (编号:82360438/81860406); 广西自然科学基金面上项目 (编号:2023GXNSFAA026339)

作者简介: 许洪源, 在读硕士研究生, 研究方向: 腰椎退行性疾病的基础与临床研究, (电子信箱)2107025705@qq.com

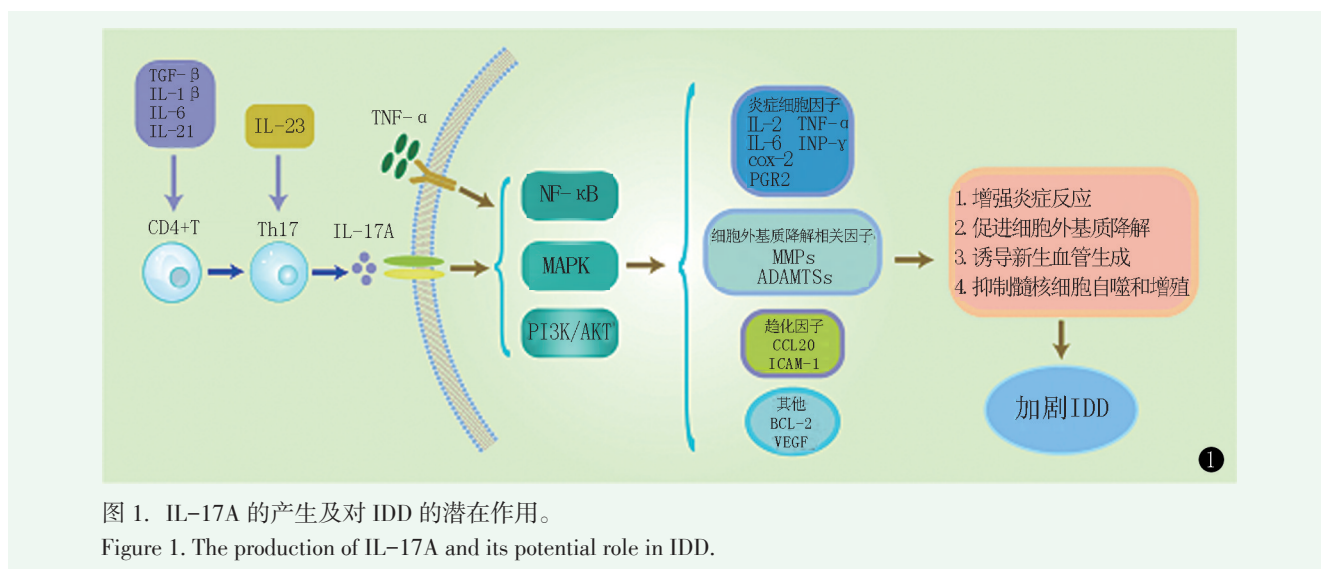
***通信作者:** 江华, (电子信箱)drjianghua@163.com

细胞从而产生 IL-17A，同时 IL-12 家族成员 IL-23 刺激 Th17 细胞也能产生 IL-17A^[5]。

临床研究发现，通过测定 IDD 患者和正常对照组血清 IL-17A 水平发现，IDD 患者血清中 IL-17A 水平呈显著的高表达趋势^[6]。Zhang 等^[7] 分析 IDD 患者手术前后血清中 Th17 和 IL-17A 水平，发现术前血清中 Th17 细胞和 IL-17A 表达水平显著升高，但术后表达水平显著下降。因此，Th17 细胞被认为是 IDD 患者中引起 IL-17A 升高的一个重要因素。进一步研究发现，IL-17A 在退变 NP 组织中高表达，周围伴有新生血管，提示 IL-17A 的产生可能与免疫细胞通过新生血管迁移至椎间盘内和 NP 细胞的激活有关^[8]。总之，IL-17A 在 IDD 中的产生可能与免疫细胞浸润^[9]、细胞因子刺激和 NP 细胞的激活紧密相关，并深刻影响 IDD 的发生和发展。

2 IL-17A 在 IDD 中的作用

IDD 的发生和发展涉及多种病理生理过程。IL-17A 作为重要的促炎细胞因子加速 IDD 的进程。IL-17A 在促进炎症细胞因子产生的同时，还能刺激细胞外基质降解因子、趋化因子以及其他细胞因子的生成^[5]。趋化因子导致炎症细胞在椎间盘内聚集，促进炎症细胞因子的产生，进一步加剧椎间盘内炎症反应^[10]。同时，IL-17A 诱导的其他细胞因子通过促进细胞外基质降解，诱导椎间盘内新生血管生成以及抑制 NP 细胞自噬和增殖，加速 IDD 的发生与发展^[3]。研究发现，IL-17A 单独刺激强度较弱，IL-17A 与 TNF- α 协同刺激能极大增强细胞因子的产生^[11]。作为促炎细胞因子，TNF- α 亦能激活 NF- κ B 通路、MAPK 通路、PI3K/AKT 通路，影响 IDD 的发生与发展^[12]（图 1）。综上，IL-17A 与 TNF- α 协同刺激相关细胞通路产生细胞因子，多方面促进 IDD 的发生与发展。



2.1 诱导椎间盘内炎症反应

IL-17A 作为重要促炎细胞因子，在椎间盘内刺激多种炎症细胞因子，进而加快 IDD 的发生与发展。Li 等^[13] 发现，利用 IL-17A 刺激 NP 细胞，可导致环加氧酶-2 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的表达水平显著升高，推测其引发的炎症反应可能是导致腰痛的重要原因。研究证实，IL-17A 与 TNF- α 或 IFN- γ 协同促进炎症介质 (IL-6, PGE6, NOx) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 在人 NP 细胞中的表达^[14]，进而引发椎间盘内的炎症反应。Zhang 等^[10] 研究发现，IL-17A 和 TNF- α 可单独或协同促进 NP 细胞分泌 CCL20，进而通过 CCL20-CCR6 趋化系统促进 Th17 细胞向退变的椎间盘组织聚集和迁移，引发椎间盘内的炎症反应。此外，IL-17A 亦能刺激 TNF- α 在椎间盘

中的表达，产生的 TNF- α 与 IL-17A 协同刺激细胞因子的产生，进一步放大炎症反应，加重 IDD。因此，IL-17A 介导的炎症反应在 IDD 发生与发展过程中发挥关键作用。

2.2 IL-17A 促进细胞外基质降解

细胞外基质的分解与合成平衡与 IDD 进展紧密相关。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 和 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs, ADAMTSs) 在椎间盘细胞外基质分解中发挥重要作用^[15]。Suyama 等^[16] 用 IL-17A 处理大鼠 NP 细胞导致 MMP-3 和 MMP-13 水平显著升高，促进细胞外基质的降解。另有研究表明，ADAMTS-7 在人 NP 细胞中表达，与 IDD 的严重程度呈正相关，Wang 等^[17]

发现将 IL-17A 处理人 NP 细胞后可显著提升 TNF- α 水平, 增加 ADAMTS-7 在人退变 NP 细胞中的表达, 同时减少细胞外基质含量, 进一步加快 IDD 的进展。

2.3 IL-17A 诱导新生血管生成

研究表明, 新生血管与 IDD 密切相关, 椎间盘组织随年龄增长逐渐血管化。Sun 等^[18]发现, 纤维环细胞可分泌纤维环细胞来源的外泌体 (AF cell derived exosome, AF-exo), 而退变的 AF-exo 能促进内皮细胞迁移和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 从而促进椎间盘内血管生成, 影响 IDD。另有研究表明, IL-17A 和 VEGF 在人退变的椎间盘组织中均呈现高表达趋势, 进一步发现, IL-17A 通过激活大鼠 NP 细胞 JAK/STAT 通路上调 VEGF 的表达^[19]。上述研究表明, IL-17A 可能通过刺激 VEGF 的表达诱导新生血管的产生, 进而在 IDD 的发生发展过程中发挥重要作用。

2.4 IL-17A 抑制 NP 细胞自噬和增殖

自噬通过溶酶体系统降解过多或损伤的细胞器以维持细胞内环境稳态^[20]。实验研究表明, 缺氧诱导因子 1 α 通过激活自噬抑制压缩诱导的椎间盘内 NP 来源干细胞 (nucleus pulposus derived stem cells, NPSCs) 的凋亡, 缓解 IDD 的进展^[21]。此外, Zhang 等^[22]发现, NP 细胞通过激活自噬促进 NP 细胞来源的外泌体释放, 抑制其细胞外基质降解, 从而缓解 IDD。He 等^[23]研究证实, IL-17A 作为重要的促炎细胞因子, 通过激活 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路, 抑制人 NP 细胞自噬, 从而加重 IDD。综上, NP 细胞自噬激活可能有助于抑制 IDD 的进展。

研究表明, 椎间盘内细胞数目的减少是导致 IDD 的重要因素之一^[24]。NP 细胞增殖有助于维持细胞数量的平衡及椎间盘内正常功能。Lin 等^[25]研究发现, 利用不同浓度 IL-17A 培养 NP 细胞, NP 细胞抑制率随 IL-17A 浓度增加而增加。IL-17A 抑制 NP 细胞增殖可能与间接诱导 NP 细胞凋亡有关。因此, IL-17A 可能通过抑制 NP 细胞增殖加速 IDD。

3 IL-17A 诱导 IDD 的途径

IL-17A 受体家族包括 5 个成员 (IL-17RA-E), 其中 IL-17RA 在广泛的组织和细胞类型中均有表达, IL-17A 信号传导依赖于 IL-17RA 和 IL-17RC 组成的异二聚体受体复合物^[26]。IL-17A 诱导 IDD 首先与 IL-17A 受体 (IL-17RA-IL-17RC) 结合, 再与 Act1 上的 SEFIR 结构域结合, 进而 Act1 激活多个独

立的信号通路 (NF- κ B 通路、MAPK 通路、JAK/STAT 通路、PI3K/AKT 通路), 并促进 CCAAT/增强子结合蛋白 (C/EBP) 的产生^[5] (图 2)。

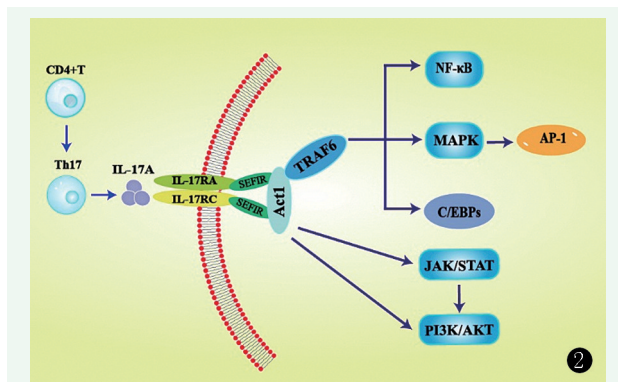


图 2. IL-17A 及其抗体调控 IDD 分子信号通路。
Figure 2. The signaling pathway of IL-17A and antibody regulating IDD.

3.1 NF- κ B 通路

IL-17A 首先与 IL-17A 受体结合, 随后 ACT1 上的 SEFIR 结构域和 TRAF6 结合基序分别与 IL-17A 受体和 TRAF6 结合, TRAF6 继而激活转化生长因子- β 激活激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1) 和由 IKK α , IKK β 和 IKK γ 组成的 NF- κ B 激酶抑制剂复合物, 从而活化 NF- κ B 信号通路^[27]。IL-17A 和 TNF- α 在 IDD 发生发展过程中扮演着重要角色。研究表明, IL-17A 单独作用不足以激活 NF- κ B 信号通路, IL-17A 可与 TNF- α 协同刺激 NF- κ B 信号通路, 从而显著激活 TNF- α 、IL-2、IL-6、INF- γ 和 MMP-3、9、13 及 ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 的表达, 增强 IDD 炎症反应和细胞外基质降解等过程^[28]。

3.2 丝裂原活化蛋白激酶信号通路 (MAPK 通路)

IDD 中起关键作用的 3 个 MAPK 激酶, 分别是 p38 激酶、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), MAPK 通路激活后促进椎间盘细胞外基质的降解和细胞衰老、凋亡以及炎症反应, 在 IDD 过程中发挥重要的作用^[29, 30]。

Suyama 等^[16]分别使用 p38、JNK 和 ERK 抑制剂处理 NP 细胞, 与单独使用 IL-17A 处理的 NP 细胞比较, 发现使用 MAPK 通路抑制剂后可明显削弱 NP 细胞中 COX-2 表达。此外, 在正常 NP 细胞中加入 IL-17A 能显著促进 IL-6 的表达, 与单独用 IL-17A 刺激的 NP 细胞比较, 加入 p38 抑制剂后 IL-6 表达水平显著降低, p38 抑制剂能抑制 p38 磷酸化来下调 IL-6 的表达, 由此可知 IL-17A 通过 p38/MAPK 途径

激活 NP 细胞中 IL-6 的表达^[16]。

激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1/AP-1) 作为 MAPK 通路的下游转录因子, 参与细胞增殖、分化、凋亡和炎症的调节, 主要在 MAPK 通路 Jun 和 Fos 基因转录水平及磷酸化和去磷酸化修饰上进行调控^[31, 32]。在 NP 细胞中, IL-17A 介导的 MAPK 通路通过 AP-1 依赖的 p38/c-Fos 和 JNK/c-Jun 途径促进 COX-2 和 PGE2 的产生^[13]。

3.3 JAK/STAT 和 PI3K/AKT 通路

JAK/STAT 通路的活化与 JAK 和 STAT 蛋白家族磷酸化有关, 细胞因子与受体结合后 JAK 分子能将自身和受体磷酸化, 然后 STAT 分子与磷酸化的受体结合导致自身磷酸化, 随后磷酸化的 STAT 分子与受体解离形成二聚体复合物并进入细胞核中调控靶基因的表达^[33]。Hu 等^[19]发现, IL-17A 激活 NP 细胞中的 JAK/STAT 通路诱导 VEGF 的表达, 从而促进病变椎间盘血管向内生长, 最终加剧 IDD。另有研究表明, JAK 信号激活后可引起下游 PI3K/AKT 通路的活化^[34]。研究发现, IL-17A 可激活 PI3K/AKT 途径来诱导 NP 细胞中 Bcl-2 的表达从而抑制细胞自噬, 加剧椎间盘变性^[23]。通过多种途径, IL-17A 激活 JAK/STAT 和 PI3K/AKT 通路进一步加重 IDD 进程。

3.4 CCAAT/增强子结合蛋白

除了活化以上 3 个通路外, IL-17A 信号还能激活 CCAAT/增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBPs) 促进 IDD 的发生与发展。研究表明, IL-17A 与其受体结合后将信号传递给 ACT1、TRAF6, 继而引起下游 C/EBPs 的活化^[35]。IL-17A 和 TNF- α 可协同诱导 C/EBPs 刺激产生 IL-6^[36], 从而促进 IL-6 诱导的炎症效应, 导致 IDD 的发生与发展。近来, Hiyama 等^[37]发现, 在人和大鼠的 NP 细胞中均表达 C/EBP β , 更重要的是在大鼠 IDD 的 NP 细胞中, 诱导 C/EBP β 经 ERK1/2 和 p38 途径调控 TNF- α 的表达, 从而促进炎症因子的产生, 在椎间盘的炎症反应中发挥调节作用。

4 抗 IL-17A 在 IDD 中的治疗潜力及临床转化研究

NP 细胞表面具有 IL-17A 受体, 理论上 IL-17A 可作为潜在靶点用于 IDD 治疗。研究发现, 用抗 IL-17A 抗体处理大鼠 NP 细胞可使 IL-6、COX-2、MMP-3 和 MMP-13 的 mRNA 表达水平显著下降, 进一步研究发现, 在缺氧条件下用 STK630921 (IL-17A 的小分子抑制剂) 处理人 NP 细胞能显著抑制

IL-6 和 COX-2 mRNA 的表达^[16]。因此, 抗 IL-17A 在治疗 IDD 中的潜力巨大, 并为早期预防 IDD 的发生与发展提供新思路。

在临床转化方面, 抗 IL-17A 抗体 (Brodalumab 和 Ixekizumab) 已陆续应用于脊柱关节炎的治疗并取得较好疗效^[38, 39]。虽然目前未见抗 IL-17A 抗体直接用于 IDD 的治疗, 但鉴于 IL-17A 在 IDD 发生发展过程中的关键作用, 相信抗 IL-17A 抗体会在 IDD 临床治疗中具有广泛的应用前景, 但其具体疗效仍需在大量临床转化研究中加以证实。

5 总结与展望

IL-17A 作为重要的促炎细胞因子在 IDD 发病机制中发挥着重要作用。IL-17A 通过激活 NF- κ B、MAPK、JAK/STAT 和 PI3K/AKT 等信号通路, 调控炎症细胞因子 (IL-2, IL-6, COX-2, PGE2, TNF- α , INF- γ) 的产生, 进一步加剧椎间盘内的炎症反应, 同时促进趋化因子 (CCL20, ICAM-1) 和细胞外基质降解相关因子 (MMPs, ADMTSs) 以及 VEGF, BCL-2 等的产生, 从多个方面深刻影响 IDD 的发生与发展。IL-17A 促进 TNF- α 产生的同时, 又能与 TNF- α 协同刺激其他细胞因子的产生, 进一步加重椎间盘内的炎症反应。IDD 发生与发展过程十分复杂, 全面了解 IL-17A 对 IDD 的调控, 将有助于抗 IL-17A 药物的临床转化, 为预防和治疗 IDD 开辟新的路径。

参考文献

- [1] 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.
Chen F, Lu S, Li N, et al. Research progress in the establishment of intervertebral disc degeneration model [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (9): 821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.11.
- [2] Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10 (1): 44-56. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
- [3] Tan JH, Li ZP, Liu LL, et al. IL-17 in intervertebral disc degeneration: Mechanistic insights and therapeutic implications [J]. Cell Biol Int, 2022, 46 (4): 535-547. DOI: 10.1002/cbin.11767.
- [4] Chen Z, Qiao S, Yang L, et al. Mechanistic insights into the roles of the IL-17/IL-17R families in pancreatic cancer [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (17): 13539. DOI: 10.3390/ijms241713539.
- [5] Suyama K, Sakai D, Watanabe M. The role of IL-17-mediated inflammatory processes in the pathogenesis of intervertebral disc de-

- generation and herniation: a comprehensive review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 857164. DOI: 10.3389/fcell.2022.857164.
- [6] Banimostafavi ES, Fakhari M, Abediankenari S, et al. Determining serum levels of IL-10 and IL-17 in patients with low back pain caused by lumbar disc degeneration [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2021, 21 (5): e270421185135. DOI: 10.2174/1871526520666200820093924.
- [7] Zhang W, Nie L, Guo YJ, et al. Th17 cell frequency and IL-17 concentration correlate with pre- and postoperative pain sensation in patients with intervertebral disk degeneration [J]. *Orthopedics*, 2014, 37 (7): e685-691. DOI: 10.3928/01477447-20140626-62.
- [8] Pravdyuk NG, Novikova AV, Shostak NA, et al. Immunomorphogenesis in degenerative disc disease: the role of proinflammatory cytokines and angiogenesis factors [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (8): 2184. DOI: 10.3390/biomedicines11082184.
- [9] Xu H, Li J, Fei Q, et al. Contribution of immune cells to intervertebral disc degeneration and the potential of immunotherapy [J]. *Connect Tissue Res*, 2023, 64 (5): 413-427. DOI: 10.1080/03008207.2023.2212051.
- [10] Zhang W, Nie L, Wang Y, et al. CCL20 secretion from the nucleus pulposus improves the recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to degenerated IVD tissues [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e66286. DOI: 10.1371/journal.pone.0066286.
- [11] Majumder S, McGeachy MJ. IL-17 in the pathogenesis of disease: good intentions gone awry [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 537-556. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-092536.
- [12] Wang Y, Che M, Xin J, et al. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110660. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110660.
- [13] Li JK, Nie L, Zhao YP, et al. IL-17 mediates inflammatory reactions via p38/c-Fos and JNK/c-Jun activation in an AP-1-dependent manner in human nucleus pulposus cells [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 77. DOI: 10.1186/s12967-016-0833-9.
- [14] Gabr MA, Jing L, Helbling AR, et al. Interleukin-17 synergizes with IFN γ or TNF α to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29 (1): 1-7. DOI: 10.1002/jor.21206.
- [15] 薛忠书, 张小伟, 陈宇杰. 白细胞介素在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (4): 341-345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
Xue ZS, Zhang XW, Chen NJ. Role of interleukin in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (4): 341-345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
- [16] Suyama K, Sakai D, Hirayama N, et al. Effects of interleukin-17A in nucleus pulposus cells and its small-molecule inhibitors for intervertebral disc disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (11): 5539-5551. DOI: 10.1111/jcmm.13828.
- [17] Wang SS, Zhang W, Zhang YQ, et al. IL-17A enhances ADAMTS-7 expression through regulation of TNF- α in human nucleus pulposus cells [J]. *J Mol Histol*, 2015, 46 (6): 475-483. DOI: 10.1007/s10735-015-9640-5.
- [18] Sun Z, Zhao H, Liu B, et al. AF cell derived exosomes regulate endothelial cell migration and inflammation: Implications for vascularization in intervertebral disc degeneration [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118778. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118778.
- [19] Hu B, Wang J, Wu X, et al. Interleukin-17 upregulates vascular endothelial growth factor by activating the JAK/STAT pathway in nucleus pulposus cells [J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84 (3): 327-334. DOI: 10.1016/j.jb spin.2016.05.014.
- [20] Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (1): 222-256. DOI: 10.7150/thno.49860.
- [21] He R, Wang Z, Cui M, et al. HIF1A Alleviates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus derived stem cells via upregulating autophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (11): 3338-3360. DOI: 10.1080/15548627.2021.1872227.
- [22] Zhang QC, Hu SQ, Hu AN, et al. Autophagy-activated nucleus pulposus cells deliver exosomal miR-27a to prevent extracellular matrix degradation by targeting MMP-13 [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39 (9): 1921-1932. DOI: 10.1002/jor.24880.
- [23] He WS, Zou MX, Yan YG, et al. Interleukin-17A promotes human disc degeneration by inhibiting autophagy through the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/Bcl2 signaling pathway [J]. *World Neurosurg*, 2020, 143: e215-e223. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.117.
- [24] 苑珍珍, 杨召, 许海委. 中药抑制椎间盘退变的分子机制研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (1): 44-47. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.08.
Wan ZZ, Yang Z, Xu HW. Molecular mechanism of traditional Chinese medicine in the inhibition of intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (1): 44-47. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.08.
- [25] Lin X, Lin Q, Ye JJ. Role of IL-17 in nucleus pulposus cell proliferation and metabolism cultured in vitro [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8 (1): 41-47. DOI: 10.1016/s1995-7645(14)60185-1.
- [26] Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 64 (2): 477-485. DOI: 10.1016/j.cytoto.2013.07.022.
- [27] Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 signaling: The Yin and the Yang [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38 (5): 310-322. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.006.
- [28] Song C, Cai W, Liu F, et al. An in-depth analysis of the immunomodulatory mechanisms of intervertebral disc degeneration [J]. *JOR Spine*, 2022, 5 (4): e1233. DOI: 10.1002/jsp2.1233.
- [29] Zhang F, Zhao X, Shen H, et al. Molecular mechanisms of cell death in intervertebral disc degeneration (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (6): 1439-1448. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2573.
- [30] Zhang HJ, Liao HY, Bai DY, et al. MAPK/ERK signaling pathway: A potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112170. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112170.
- [31] Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4 (5): E131-E136. DOI: 10.1038/ncb0502-

- e131.
- [32] Ye N, Ding Y, Wild C, et al. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1) [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (16) : 6930-6948. DOI: 10.1021/jm5004733.
- [33] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1) : 402. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1.
- [34] Huang F, Kao CY, Wachi S, et al. Requirement for both JAK-mediated PI3K signaling and ACT1/TRAF6/TAK1-dependent NF-kappaB activation by IL-17A in enhancing cytokine expression in human airway epithelial cells [J]. *J Immunol*, 2007, 179 (10) : 6504-6513. DOI: 10.4049/jimmunol.179.10.6504.
- [35] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50 (4) : 892-906. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
- [36] Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (4) : 2559-2567. DOI: 10.1074/jbc.M308809200.
- [37] Hiyama A, Hiraishi S, Sakai D, et al. CCAAT/enhancer binding protein beta regulates the expression of tumor necrosis factor-alpha in the nucleus pulposus cells [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34 (5) : 865-875. DOI: 10.1002/jor.23085.
- [38] Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X) : a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10217) : 53-64. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32971-x.
- [39] Kim TH, Kishimoto M, Wei JC, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor a monoclonal antibody, in axial spondyloarthritis: 68-week results from a phase 3 study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 62 (5) : 1851-1859. DOI: 10.1093/rheumatology/keac522.
- (收稿:2023-07-25 修回:2024-07-01)
(同行评议专家: 李宏宇, 肖增明, 欧裕福, 刘剑伟, 陈忠辉)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 1969 页)

- [37] Sairyo K, Sakai T, Higashino K, et al. Minimally invasive excision of lumbar epidural lipomatosis using a spinal endoscope [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2008, 51 (1) : 43-46. DOI: 10.1055/s-2007-1004569.
- [38] Kang SS, Lee SC, Kim SK. A Novel Percutaneous biportal endoscopic technique for symptomatic spinal epidural lipomatosis: technical note and case presentations [J]. *World Neurosurg*, 2019, 129: 49-54. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.214.
- [39] Yu Y, Jiang Y, Xu F, et al. Percutaneous full-endoscopic uniportal decompression for the treatment of symptomatic idiopathic lumbar spinal epidural lipomatosis: Technical note [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 894662. DOI: 10.3389/fsurg.2022.894662.
- [40] Heo DH, Park DY, Hong HJ, et al. Indications, contraindications, and complications of biportal endoscopic decompressive surgery for the treatment of lumbar stenosis: a systematic review [J]. *World Neurosurg*, 2022, 168: 411-420. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.09.023.
- [41] Roberti F, Bell J, Arsenault K. Lumbar cystic epidural lipomatosis with mass effect. Report of an unusual case [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 77: 195-198. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.038.
- (收稿:2023-10-18 修回:2024-04-11)
(同行评议专家: 毛路, 韩世杰, 张强)
(本文编辑: 宁桦)