

天然活性成分通过HIF-1 α 干预椎间盘退变“缺氧-焦亡-炎症”级联反应的研究进展^Δ

王浩^{1*}, 陈仁场¹, 黄文浩¹, 周冰倩¹, 郑喜秋¹, 王佳浩¹, 李念虎², 吴亚东^{1,3#} (1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院脊柱脊髓科, 济南 250014; 3. 日照市中医医院脊柱骨科, 山东日照 276800)

中图分类号 R274 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)08-1092-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.21



摘要 椎间盘退变(IVDD)是慢性下腰痛的核心病因,可严重降低患者的生活质量,并造成沉重的社会医疗负担。缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)介导的“缺氧-焦亡-炎症”级联反应是驱动IVDD发生发展的核心病理机制。中药来源的天然活性成分因多靶点作用、疗效显著、低毒性等优势,已成为IVDD防治领域的研究热点。本文系统综述了HIF-1 α 介导退变髓核组织“缺氧-焦亡-炎症”级联反应的机制及相关天然活性成分的干预作用,发现黄芩素、姜黄素、白藜芦醇等天然活性成分,可分别从靶向HIF-1 α 氧感知通路以阻断焦亡病理级联启动、抑制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炎症小体活化以切断炎症信号级联放大、干预消皮素D介导的焦亡执行阶段以保护细胞膜完整性、促进细胞外基质修复与基质稳态重建四个核心环节,多靶点干预HIF-1 α 介导的病理级联反应,从而延缓IVDD进展。

关键词 缺氧诱导因子1 α ;天然活性成分;髓核组织;缺氧;焦亡;炎症

Research progress on natural active ingredients intervening in the hypoxia-pyroptosis-inflammation cascade in intervertebral disc degeneration through HIF-1 α

WANG Hao¹, CHEN Renchang¹, HUANG Wenhao¹, ZHOU Bingqian¹, ZHENG Xiqiu¹, WANG Jiahao¹, LI Nianhu², WU Yadong^{1,3} (1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Dept. of Spine and Spinal Cord, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. Dept. of Spine Orthopedics, Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Shandong Rizhao 276800, China)

ABSTRACT Intervertebral disc degeneration (IVDD) is the core cause of chronic low back pain, which severely impairs patients' quality of life and imposes a heavy social and medical burden. The hypoxia-pyroptosis-inflammation cascade mediated by hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is the core pathological mechanism driving the initiation and progression of IVDD. Natural active ingredients derived from traditional Chinese medicine (TCM) have become a research hotspot in the field of IVDD prevention and treatment due to their advantages of multi-target effects, favorable efficacy, and low toxicity. This paper systematically reviews the mechanism of HIF-1 α -mediated hypoxia-pyroptosis-inflammation cascade in degenerative nucleus pulposus tissue and the intervention of related active ingredients. It is found that natural active ingredients such as baicalein, curcumin and resveratrol can intervene in the HIF-1 α -mediated pathological cascade through four core links to delay IVDD progression: targeting the HIF-1 α oxygen sensing pathway to block the initiation of pyroptosis cascade, inhibiting NOD-like receptor protein 3 inflammasome activation to cut off the cascade amplification of inflammatory signals, intervening in the Gasdermin D-mediated pyroptosis execution stage to protect cell membrane integrity, and regulating extracellular matrix metabolism to reconstruct intervertebral disc homeostasis.

KEYWORDS HIF-1 α ; natural active ingredients; nucleus pulposus tissue; hypoxia; pyroptosis; inflammation

^Δ 基金项目 山东省自然科学基金项目(No.ZR2021LZY006, No. ZR2023MH063)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:脊柱脊髓与骨关节疾病。
E-mail:1363091613@qq.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师。研究方向:脊柱脊髓与骨关节疾病。E-mail:2022140062@sduatcm.edu.cn

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是慢性下腰痛的核心病因,临床以局部疼痛为主要表现,常伴随坐骨神经痛和运动功能障碍,可严重降低患者的生活质量,并带来沉重的社会医疗负担^[1-2]。IVDD

的病理核心是椎间盘解剖结构与生物力学功能的进行性丧失,受遗传、年龄、异常机械负荷等多因素诱导,其本质是多因子驱动、以炎症为核心的级联放大反应^[9]。上述风险因素可通过激活核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等关键炎症信号通路,触发并维持白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)主导的慢性炎症状态^[4]。该状态一方面上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和含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, ADAMTS)家族表达,加速细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解^[5-6];另一方面与氧化应激、细胞衰老、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体介导的细胞焦亡交织互动,推动椎间盘微环境向缺氧、酸性及高炎症的病理状态演变^[7]。

成熟髓核组织的微环境以慢性缺氧为特征,已有研究表明,缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)家族深度参与了髓核细胞等体内细胞的缺氧调控^[8]。比如,IVDD终末期HIF-1 α 的病理性过表达,可触发细胞焦亡与炎症级联反应,构成缺氧激发的“炎症-焦亡”恶性循环^[9-10]。基于“缺氧-焦亡-炎症”级联反应探讨IVDD病理机制,研发增强退变髓核组织适应性存活的治疗策略,已成为IVDD防治领域极具价值的研究方向。随着中药药理学研究的不断深入,天然活性成分因其成分明确、多靶点治疗作用、疗效显著及低毒性等特点,已成为IVDD防治领域的研究热点。基于此,本文归纳了HIF-1 α 介导退变髓核组织“缺氧-焦亡-炎症”级联反应的机制,并汇总了相关天然活性成分的调控作用,以期成为IVDD防治的新型天然药物研发提供参考。

1 HIF-1 α 介导退变髓核组织“缺氧-焦亡-炎症”级联反应的机制

1.1 缺氧启动环节——触发并持续激活炎症

在生理性缺氧环境下,HIF-1 α 可通过抑制线粒体氧化应激、减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,对髓核细胞发挥保护作用,从而延缓IVDD进程^[8]。而在病理状态下,持续或过度的缺氧应激可导致HIF-1 α 功能紊乱:一方面,HIF-1 α 促进糖酵解增强,葡萄糖经葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)转运后生成丙酮酸,并在乳酸脱氢酶A作用下转化为乳酸,进而造成乳酸堆积和pH下降^[11];另一方面,HIF-1 α 介导的线粒体功能障碍引发ROS积累,而ROS是激活NLRP3炎症小体的关键触发信号之一,可推动炎症反应的启动与持续^[10]。此外,缺氧环境下HIF-1 α 还可影响NF- κ B等炎

症通路的激活,实现炎症信号的初步放大^[12]。

1.2 炎症放大环节——持续炎症导致细胞焦亡暴发

HIF-1 α 通过整合缺氧环境下的氧化应激与炎症信号,建立并强化了焦亡暴发的正反馈循环,推动炎症微环境持续恶化。HIF-1 α 的异常积累会触发NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡,并通过增强氧化应激和DNA损伤响应等途径,促进TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放,共同维持炎症微环境^[4,10]。持续炎症可激活NLRP3炎症小体,促进胱天蛋白酶1(caspase-1)依赖的细胞焦亡。具体表现为:其一,caspase-1切割前体IL-1 β (pro-IL-1 β)和pro-IL-18,生成具有生物活性的IL-1 β 和IL-18,这些炎症因子通过消皮素D(Gasdermin D, GSDMD)孔道以非经典分泌途径释放至胞外,形成局部“炎症因子风暴”^[13];其二,caspase-1特异性切割GSDMD连接区,释放具有膜穿孔活性的GSDMD-N端结构域,该结构域以六聚体形式插入细胞膜形成跨膜孔道,导致细胞渗透压失衡、质膜破裂,使胞内内容物大量泄漏^[14]。此过程中,过量线粒体ROS会损伤线粒体结构,线粒体膜电位崩溃可诱导线粒体通透性转换孔开放,加剧腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)耗竭;同时发动蛋白相关蛋白1介导的线粒体过度分裂引发线粒体碎片化,进一步增加线粒体ROS生成,形成“ROS \rightarrow NLRP3 \rightarrow caspase-1 \rightarrow ROS”的正反馈循环^[4,14]。

1.3 焦亡破坏环节——介导ECM代谢失衡与级联放大

HIF-1 α 介导的退变髓核组织“缺氧-焦亡-炎症”级联反应,其核心在于通过驱动NLRP3炎症小体依赖的细胞焦亡,破坏髓核ECM代谢稳态,构建推动IVDD不可逆进展的恶性循环网络,是HIF-1 α 调控退变病理进程的关键终末环节。

HIF-1 α 功能紊乱驱动的细胞焦亡,通过直接基质降解与间接炎症放大双重机制,彻底打破ECM合成与分解代谢的平衡^[15]。一方面,焦亡暴发后活化的caspase-1可切割产生大量成熟的IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,这些炎症因子通过持续激活NF- κ B信号通路,显著上调MMP、ADAMTS家族关键成员的表达,直接降解ECM核心成分蛋白聚糖与II型胶原蛋白;同时,焦亡细胞质膜破裂后释放的组织蛋白酶、MMP前体,以及GSDMD成孔导致的溶酶体酶泄漏,可进一步破坏ECM结构,加剧基质分解代谢^[13-14]。另一方面,ECM的进行性降解可反向放大HIF-1 α 介导的病理级联反应,形成闭环式恶性循环。ECM结构破坏会直接降低退变髓核组织的亲水性与渗透压维持能力,同时破坏椎间盘营养运输的结构基础,导致软骨终板的氧气与营养物质扩散障碍,进一

步加剧髓核微环境的缺氧状态,进而持续激活 HIF-1 α 信号^[16];而 ECM 降解产生的碎片化胶原、蛋白聚糖等产物,可作为损伤相关分子模式进一步激活 NF- κ B 炎症通路,与 HIF-1 α 的促炎效应形成协同作用,触发新一轮的“缺氧-焦亡-炎症”级联反应。上述循环持续放大,最终导致髓核细胞生存微环境进行性恶化,IVDD 向不可逆方向发展。HIF-1 α 介导退变髓核组织“缺氧-焦亡-炎症”级联反应的完整病理机制见图 1。

2 天然活性成分对 HIF-1 α 介导的 IVDD“缺氧-焦亡-炎症”级联反应的作用机制

2.1 靶向 HIF-1 α 氧感知通路:阻断焦亡启动信号

IVDD 终末期 HIF-1 α 的过度表达,是驱动后续炎症与焦亡级联的关键始动因素。靶向调控 HIF-1 α 的合成、稳定性及转录活性,是从源头上阻断病理信号的核心策略。

2.1.1 抑制 HIF-1 α 的合成与核转位

黄芩素是从唇形科黄芩干燥根提取的黄酮类化合物。杜红丽等^[17]在类风湿关节炎 SD 大鼠模型中证实,黄芩素可显著降低炎症因子水平,下调 HIF-1 α 、血管内皮生长因子表达;Chen 等^[18]在非肥胖糖尿病(non-obese diabetic, NOD)/重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠移植瘤模型中发现,其可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,减少 HIF-1 α 合成与核转位,逆转线粒体功能障碍、减少 ROS 生成。可见,黄芩素可锚定“缺氧-焦亡-炎症”轴

上游节点,阻断病理信号级联传递。

辣椒素是从茄科辣椒成熟果实提取的生物碱。Han 等^[19]在人肺癌细胞系模型中证实,其可通过抑制线粒体呼吸提升胞内氧含量,减少缺氧环境下 HIF-1 α 积累,抑制下游靶基因转录,从而削弱缺氧诱导的代谢重编程,阻断级联反应启动。

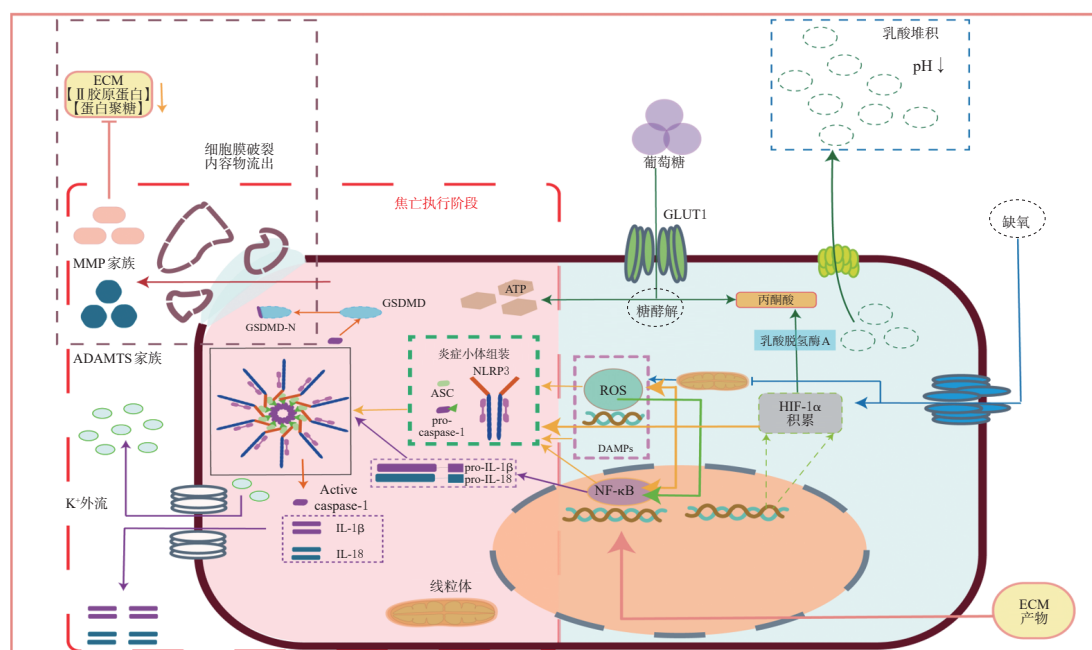
木犀草素是菊花、金银花等药用植物中的黄酮类化合物。Ding 等^[20]在狼疮肾炎模型小鼠、RAW264.7 巨噬细胞氧化应激模型中证实,其可改善组织病理损伤、降低氧化应激水平,抑制 HIF-1 α 表达与 ROS 生成,进而切断缺氧与炎症的传递链路。

姜黄素是姜科姜黄根茎提取的多酚类化合物。Wang 等^[21]在 SD 大鼠骨关节炎模型、C28 软骨细胞炎症模型中证实,其可降低炎症因子水平,改善软骨基质降解,抑制 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)通路激活;同时可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路减少 HIF-1 α 生成,激活脯氨酰羟化酶 2,促进其羟化降解,从上游阻断级联反应。

2.1.2 促进 HIF-1 α 降解或阻断其转录活性

槲皮素是葎苈子、桑叶等药用植物中的黄酮醇类化合物,分子对接模拟模型研究显示,其可增强 HIF-1 α 与希佩尔-林道蛋白的结合能力,促进其泛素化降解,同时直接抑制 HIF-1 α 蛋白合成,从而削弱级联反应上游驱动信号^[22]。

白藜芦醇是苦参、南沙参等中药中的多酚类化合物,Jiang 等^[23]在类风湿关节炎血清诱导的血管内皮细胞模型中证实,其可通过激活 AMP 活化的蛋白质激酶/沉



ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; DAMPs: 损伤相关分子模式。

图 1 HIF-1 α 介导退变髓核组织“缺氧-焦亡-炎症”级联反应机制示意图

默信息调节因子1 (silence information regulator 1, SIRT1) 通路, 促进 HIF-1 α 蛋白酶体降解, 减少其核内积累与转录活性; Guo 等^[24] 在 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型中发现, 其可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路下调 HIF-1 α 表达, 减少炎症因子释放, 进而阻断缺氧介导的炎症放大。

表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 是主要来源于茶叶的儿茶素酯类化合物, Kim 等^[25] 在 CoCl₂ 诱导的小鼠小胶质细胞缺氧模型中证实, 其可直接结合 HIF-1 α 的碱性螺旋-环-螺旋结构域, 阻断其转录活性; 同时可清除 ROS、抑制 NF- κ B 通路, 下调炎症因子表达, 从转录层面关闭级联反应上游信号输出。

上述研究提示, 黄芩素、辣椒素、槲皮素、白藜芦醇等天然活性成分可通过精准调控 HIF-1 α 的稳定性与功能, 从源头上削弱缺氧应激驱动的代谢异常与炎症启动, 为后续干预奠定基础。

2.2 抑制 NLRP3 炎症小体活化: 切断炎症信号放大

NLRP3 炎症小体是连接缺氧信号与细胞焦亡执行的核心枢纽, 其激活可导致 caspase-1 依赖的炎症暴发, 成为天然活性成分干预的关键靶点。

2.2.1 干预 NLRP3 炎症小体组装过程

雷公藤甲素是从卫矛科雷公藤中分离的二萜类三环内酯化合物, Ding 等^[26] 在 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型、小鼠内毒素血症模型中证实, 其可直接结合 NLRP3 并诱导其形成非活性构象, 减少 NLRP3 与凋亡相关斑点样蛋白结合, 特异性抑制 caspase-1 激活与 IL-1 β 成熟释放, 从而阻断炎症小体组装与激活, 精准锚定级联反应中游核心节点。

姜黄素是从姜科植物姜黄、莪术等中药中提取的天然多酚类化合物, 在 C28 软骨细胞炎症模型中, 其可通过阻止钾离子外流、干扰凋亡相关斑点样蛋白寡聚化等环节, 抑制 NLRP3 炎症小体组装与活化, 减少 caspase-1 激活与 IL-1 β 分泌, 多靶点切断级联反应炎症放大环节^[21]。

2.2.2 调控上游信号, 间接抑制 NLRP3

三七皂苷 R₁ 是从五加科植物三七的干燥根中提取的活性皂苷, Tang 等^[27] 在大鼠髓核细胞炎症模型中证实, 其可通过抑制 NF- κ B/NLRP3 通路, 降低炎症因子表达, 促进 II 型胶原蛋白、蛋白聚糖合成, 改善髓核细胞功能, 阻断 NLRP3 介导的炎症放大。

芍药苷与芍药内酯苷是从毛茛科芍药干燥根中提取的单萜苷类成分, Dai 等^[28] 在酸性环境诱导的大鼠髓核细胞焦亡模型、大鼠 IVDD 模型中证实, 二者可协同抑

制 TLR4/NF- κ B 通路与 NLRP3 炎症小体激活, 下调炎症因子表达, 减少髓核细胞焦亡, 延缓 IVDD 进程。

山柰酚是广泛存在于银杏、杜仲等中药中的黄酮类化合物, Liu 等^[29] 在大鼠脊髓损伤模型、脂多糖诱导的小胶质细胞炎症模型中证实, 其可通过下调 ROS 介导的 MAPKs/NF- κ B 通路, 抑制 NLRP3 炎症小体激活, 减少焦亡蛋白表达与炎症因子释放。杨梅素是从杨梅科植物树皮中提取的黄酮醇类化合物, Park 等^[30] 在 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型中证实, 其可通过抑制 ROS 驱动的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路激活, 下调 NF- κ B 活性, 抑制 IL-1 β 转录与 NLRP3 活化。二者均可遏制氧化应激驱动的炎症放大效应。

除此之外, Guo 等^[24] 采用 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型研究显示, 白藜芦醇可通过抑制 TLR4/NF- κ B/HIF-1 α 轴, 下调 HIF-1 α 与 NLRP3 表达, 减少炎症因子释放。牛膝皂苷 I 是一种从苋科植物牛膝或川牛膝中分离得到的三萜皂苷类化合物, 刘泽萱等^[31] 在脂多糖诱导的小鼠软骨细胞焦亡模型中证实, 其可通过抑制 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 信号轴, 减少 NLRP3 活化, 降低炎症因子表达, 抑制软骨细胞焦亡。二者均可切断级联反应中游炎症放大环节。

2.2.3 清除 ROS 与维持线粒体稳态, 间接抑制 NLRP3

葛根素是从豆科野葛干燥根中提取的异黄酮苷类化合物, Wang 等^[32] 在糖尿病肾病小鼠模型、高糖诱导的小鼠足细胞焦亡模型中证实, 其可通过激活核转录因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 通路清除 ROS, 抑制 SIRT1/NLRP3/caspase-1 信号轴, 减少 NLRP3 活化与细胞焦亡, 从源头阻断 ROS 介导的 NLRP3 激活。

黄芩素在 NOD/SCID 小鼠移植瘤模型中, 通过抑制 HIF-1 α 减少 ROS 生成, 维持线粒体功能, 进而抑制 NLRP3 炎症小体激活^[18]; 芹菜素在高脂饮食诱导的小鼠肝脏焦亡模型、AML12 肝细胞氧化应激模型中, 可通过诱导线粒体自噬清除受损线粒体, 减少 ROS 生成, 从源头抑制 NLRP3 炎症小体激活与焦亡发生^[33]。

上述研究提示, 雷公藤甲素、三七皂苷 R₁、葛根素等天然活性成分可从直接干预炎症小体组装、调控上游信号通路及维持线粒体稳态 3 个层面, 抑制 NLRP3 活化, 有效切断炎症放大环节。

2.3 干预焦亡执行阶段: 保护细胞膜完整性

在焦亡执行阶段, 天然活性成分主要针对 GSDMD 介导的膜穿孔过程, 保护细胞结构完整性, 阻止炎症内容物释放。

2.3.1 抑制GSDMD的切割与孔道形成

在上一环节起效的杨梅素和芹菜素,亦可通过抑制caspase-1介导的GSDMD切割,阻断焦亡执行阶段的膜穿孔过程。杨梅素可在RAW264.7巨噬细胞炎症模型中,通过抑制PKC/ERK/NF- κ B通路减少caspase-1激活,抑制GSDMD切割活化,减少具膜穿孔活性的GSDMD-N片段生成^[30]。此外,Meng等^[33]研究发现,芹菜素还可通过甲基化修饰直接抑制GSDMD-N的孔道形成功能,保护细胞膜完整性。二者均可通过“抑制GSDMD切割-阻断GSDMD-N孔道形成”双重机制,直接干预焦亡终末执行过程,从而关闭级联反应的炎症扩散终末出口。

2.3.2 稳定细胞膜与线粒体功能

染料木素是从豆科大豆、葛根等中提取的异黄酮类化合物,Li等^[34]在糖尿病肾病大鼠模型、高糖诱导的肾小球系膜细胞模型中证实,其可通过抑制MAPK/NF- κ B通路,稳定线粒体膜电位,抑制细胞焦亡与炎症因子释放,进而阻断焦亡信号的持续放大。

人参皂苷Rg₃是从五加科人参干燥根中提取的三萜皂苷类成分,Chen等^[35]在IL-1 β 诱导的人髓核细胞退变模型与小鼠IVDD模型中证实,其可通过上调胆固醇合成增强细胞膜的物理稳定性,主动修复膜损伤,增强细胞对GSDMD介导穿孔损伤的抵抗能力;同时还可通过灭活p38 MAPK通路,抑制基质分解代谢,促进蛋白聚糖与II型胶原合成,从终末效应环节阻断级联反应,发挥IVDD直接保护作用。

上述研究提示,杨梅素、染料木素等天然活性成分可通过阻断GSDMD介导的终末事件,并维持细胞膜-线粒体功能的完整性,有效遏制焦亡导致的细胞破裂与炎症扩散。

2.4 ECM修复与基质稳态重建

ECM降解与稳态失衡是IVDD的重要特征,天然活性成分可通过调节ECM合成、抑制降解,恢复基质稳态,从而打破“焦亡-ECM损伤”恶性循环。

2.4.1 抑制基质降解酶表达

丹参酸A是从唇形科丹参干燥根中提取的水溶性酚酸类成分,Feng等^[36]采用大鼠佐剂性关节炎模型与IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症模型证实,其可显著抑制MMP1、MMP13、ADAMTS-5等基质降解酶表达,促进II型胶原蛋白和蛋白聚糖合成,减少软骨基质降解,阻断级联反应介导的基质损伤。

藜蘆内酯是从伞形科当归、川芎中提取的苯酞类化合物,Wang等^[37]采用IL-1 β 诱导的大鼠髓核细胞退变模型与小鼠IVDD模型证实,其可显著下调MMP3、MMP13、ADAMTS-4/5等基质降解酶表达,减少II型胶

原蛋白与蛋白聚糖降解,抑制髓核细胞凋亡,延缓IVDD进程。

灵芝酸A是灵芝中的主要化合物,Wang等^[38]采用小鼠IVDD模型与脂多糖诱导的髓核细胞炎症模型证实,其可通过抑制TLR4/NLRP3信号通路,下调MMP与ADAMTS家族基质降解酶表达,减少ECM降解,延缓IVDD进程。水苏碱是一种广泛分布于益母草等多种药用植物中的季铵盐类生物碱,Wu等^[39]在IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞炎症模型中证实,其可通过抑制NF- κ B通路下调MMP表达,减少软骨基质降解,减少ECM核心成分的分解。二者均可阻断级联反应终末的基质降解环节,抑制椎间盘结构进行性破坏。

2.4.2 促进ECM合成与代谢平衡

穿心莲内酯是从爵床科穿心莲干燥地上部分中提取的二萜内酯类化合物,黄涛等^[40]在叔丁基过氧化氢诱导的大鼠髓核细胞氧化应激模型中证实,其可通过调控Wnt/ β -联蛋白通路增强髓核细胞增殖能力,抑制氧化应激诱导的基质代谢紊乱,促进II型胶原蛋白与蛋白聚糖合成,纠正基质代谢失衡。

芦荟苷是从百合科库拉索芦荟叶汁中提取的蒽醌类化合物,Chen等^[41]在IL-1 β 诱导的人髓核细胞退变模型中证实,其可通过抑制转化生长因子 β 激活激酶1/NF- κ B/NLRP3信号通路,降低NLRP3炎症小体与促炎因子表达,同时下调基质降解酶表达、促进II型胶原蛋白与蛋白聚糖合成,平衡髓核细胞基质代谢,逆转基质稳态失衡,双向延缓IVDD病理进展。

人参皂苷Rg₃可在人髓核细胞退变模型中,通过灭活p38 MAPK通路,抑制基质降解酶表达,同时促进II型胶原蛋白、蛋白聚糖合成,通过“抑分解、促合成”双重机制调控ECM稳态,打破IVDD的病理恶性循环^[37]。

上述研究提示,丹参酸A、灵芝酸A、人参皂苷Rg₃等天然活性成分可通过“抑降解、促合成、调微环境”多维度协同,针对焦亡导致的ECM损伤,恢复ECM稳态,为椎间盘功能修复提供结构基础,是打破IVDD病理闭环的最终环节。

3 结语与展望

本研究通过系统梳理相关研究成果,将IVDD中的缺氧应激、细胞焦亡与慢性炎症三大病理环节整合,提出并探讨了HIF-1 α 介导的“缺氧-焦亡-炎症”级联反应是推动IVDD恶性进展的核心机制,揭示了三大病理环节构成的恶性循环:病理性缺氧破坏HIF-1 α 的稳定功能,诱发代谢紊乱与线粒体功能障碍;ROS蓄积上调NLRP3转录,启动并放大髓核细胞焦亡进程;而焦亡细胞释放的大量炎症因子及基质降解产物,又进一步恶化

局部缺氧与炎症微环境。这一系统性认识为解释IVDD的进行性与不可逆性提供了新的理论框架。

基于“缺氧-焦亡-炎症”核心病理轴,本研究对具有IVDD治疗潜力的天然活性成分按作用机制进行了系统性归类,将其干预策略划分为四个相互衔接的核心环节:靶向HIF-1 α 氧感知通路以阻断焦亡启动信号、抑制NLRP3炎症小体活化以切断炎症信号级联放大、干预GSDMD介导的焦亡执行阶段以保护细胞膜完整性、促进ECM修复与基质稳态重建。这一分类体系清晰揭示了以黄芩素、姜黄素、白藜芦醇等为代表的天然活性成分,可通过多靶点协同作用,在不同层面切断上述病理恶性循环,为IVDD精准多靶点治疗策略的开发提供了坚实的理论依据与极具前景的候选化合物库。

本研究仍存在一定局限性:现有机制证据多源于细胞或动物实验,需在人体椎间盘组织中进一步验证;天然活性成分间的协同效应、给药时序与剂量配比尚缺乏系统探索。针对上述不足,未来研究可进一步探索纳米载体或外泌体等靶向递送系统,以提高这些天然活性成分在无血管椎间盘组织中的富集浓度与滞留时间,从而发挥天然活性成分多靶点优势,最终实现对IVDD的精准干预。

参考文献

[1] KNEZEVIC N N, CANDIDO K D, VLAEYEN J W S, et al. Low back pain[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 78-92.

[2] 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.

[3] GRANT M P, ALAD M, YOUSEF F, et al. Link N directly targets IL-1 β to suppress inflammation and regulate sensory pain in intervertebral disc degeneration[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 603.

[4] XU X Y, PANG Y, FAN X Q. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 190.

[5] FAN C Y, WANG W, YU Z L, et al. M1 macrophage-derived exosomes promote intervertebral disc degeneration by enhancing nucleus pulposus cell senescence through LCN2/NF- κ B signaling axis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 301.

[6] SIEBUHR A S, WERKMANN D, BAY-JENSEN A C, et al. The anti-ADAMTS-5 nanobody[®] M6495 protects cartilage degradation *ex vivo*[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5992.

[7] TANG J N, LUO Y X, WANG Q R, et al. Stimuli-responsive delivery systems for intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 4735-4757.

[8] LIU Z C, ZHENG J C, DING T, et al. HIF-1 α protects nucleus pulposus cells from oxidative stress-induced mitochondrial impairment through PDK-1[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 39-49.

[9] YANG H, LIU M Z, SONG S Q, et al. HIF-1 α promotes inflammatory responses in *Aspergillus fumigatus* keratitis by activating pyroptosis through caspase-8/GSDMD pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(6): 32.

[10] YUAN D, GUAN S X, WANG Z, et al. HIF-1 α aggravated traumatic brain injury by NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and activation of microglia[J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 116: 101994.

[11] ZHAO K C, 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.

[12] WANG G F, WANG J S, LI X, et al. Hypoxia and TNF- α synergistically induce expression of IL-6 and IL-8 in human fibroblast-like synoviocytes via enhancing TAK1/NF- κ B/HIF-1 α signaling[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 912-924.

[13] DEVANT P, KAGAN J C. Molecular mechanisms of gasdermin D pore-forming activity[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(7): 1064-1075.

[14] RAGHURAM G V, TRIPATHY B K, AVADHANI K, et al. Cell-free chromatin particles released from dying cells inflict mitochondrial damage and ROS production in living cells[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 30.

[15] LUO J Y, YANG Y X, WANG X, et al. Role of pyroptosis in intervertebral disc degeneration and its therapeutic implications[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1804.

[16] HE R J, 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.

[17] 杜红丽, 张晨宇, 赵清. 黄芩素通过调节HIF-1 α /VEGF信号通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(12): 2213-2219.

[18] CHEN Y, ZHANG J Y, ZHANG M Q, et al. Baicalein resensitizes tamoxifen-resistant breast cancer cells by reducing aerobic glycolysis and reversing mitochondrial dysfunction via inhibition of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e577.

- [19] HAN T H, PARK M K, NAKAMURA H, et al. Capsaicin inhibits HIF-1 α accumulation through suppression of mitochondrial respiration in lung cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112500.
- [20] DING T, YI T T, LI Y, et al. Luteolin attenuates lupus nephritis by regulating macrophage oxidative stress via HIF-1 α pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175823.
- [21] WANG X, YU H J, ZHANG Y H, et al. Curcumin alleviates osteoarthritis through the p38MAPK pathway: network pharmacological prediction and experimental confirmation[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 5039-5056.
- [22] WAHYUNINGSIH S P A, DEWI F R P, HSAN A S Y, et al. The regulation of hypoxia inducible factor (HIF) 1 α expression by quercetin: an *in silico* study[J]. *Acta Inform Med*, 2022, 30(2): 96-99.
- [23] JIANG T T, JI C L, YU L J, et al. Resveratrol-induced SIRT1 activation inhibits glycolysis-fueled angiogenesis under rheumatoid arthritis conditions independent of HIF-1 α [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(5): 1021-1035.
- [24] GUO L, ZHANG X L, LV N, et al. Therapeutic role and potential mechanism of resveratrol in atherosclerosis: TLR4/NF- κ B/HIF-1 α [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 1097706.
- [25] KIM S R, SEONG K J, KIM W J, et al. Epigallocatechin gallate protects against hypoxia-induced inflammation in microglia via NF- κ B suppression and Nrf-2/HO-1 activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 4004.
- [26] DING M Y, NING C Q, CHEN S R, et al. Discovery of natural product derivative triptolidiol as a direct NLRP3 inhibitor by reducing K63-specific ubiquitination[J]. *British J Pharmacology*, 2025, 182(20): 4876-4893.
- [27] TANG K, SU W H, HUANG C H, et al. Notoginsenoside R₁ suppresses inflammatory response and the pyroptosis of nucleus pulposus cells via inactivating NF- κ B/NLRP3 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt. B): 107866.
- [28] DAI W Y, LUO Z P. Paeoniflorin inhibits pyroptosis of nucleus pulposus cells in an acidic environment and alleviates the degeneration of the intervertebral disc in rats[J]. *Cell Signal*, 2022, 91: 110243.
- [29] LIU Z Y, YAO X Q, SUN B H, et al. Pretreatment with kaempferol attenuates microglia-mediate neuroinflammation by inhibiting MAPKs-NF- κ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 168: 142-154.
- [30] PARK J Y, LEE S J. Myricetin alleviates the mechanism of IL-1 β production caused by the endocrine-disrupting chemical Di (2-ethylhexyl) phthalate in RAW 264.7 cells [J]. *Tissue Cell*, 2025, 93: 102683.
- [31] 刘泽萱, 韩易言, 关雪峰, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 信号轴探讨牛膝皂苷 I 抑制软骨细胞焦亡的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(2): 198-202.
- [32] WANG L, XIE X H, CHEN Q Y, et al. Puerarin reduces diabetic nephropathy-induced podocyte pyroptosis by modulating the SIRT1/NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2025, 595: 112409.
- [33] MENG Z Q, GAO M, WANG C Y, et al. Apigenin alleviated high-fat-diet-induced hepatic pyroptosis by mitophagy-ROS-CTSB-NLRP3 pathway in mice and AML12 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(18): 7032-7045.
- [34] LI Y, OU S T, LIU Q, et al. Genistein improves mitochondrial function and inflammatory in rats with diabetic nephropathy via inhibiting MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(6): e370601.
- [35] CHEN J, ZHANG B, WU L W, et al. Ginsenoside Rg₃ exhibits anti-catabolic and anti-apoptotic effects in IL-1 β treated human disc nucleus pulposus cells and in a rat model of disc degeneration by inactivating the MAPK pathway[J]. *Cell Mol Biol*, 2024, 70(1): 233-238.
- [36] FENG S, CONG H, JI L. Salvianolic acid a exhibits anti-inflammatory and antiarthritic effects via inhibiting NF- κ B and p38/MAPK pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1771-1778.
- [37] WANG K, CHEN T T, YING X Z, et al. Ligustilide alleviated IL-1 β induced apoptosis and extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells and attenuates intervertebral disc degeneration *in vivo*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 398-407.
- [38] WANG D, CAI X H, XU F, et al. Ganoderic acid A alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TLR4/NLRP3 signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11684-11693.
- [39] WU H J, ZHANG M H, LI W H, et al. Stachydrine attenuates IL-1 β -induced inflammatory response in osteoarthritis chondrocytes through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 326: 109136.
- [40] 黄涛, 范明宇, 周少怀, 等. Wnt/ β -catenin 通路下穿心莲内酯对 TBHP 诱导髓核细胞稳态的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(22): 5574-5578.
- [41] CHEN T Q, LI P F, QIU J C, et al. Aloin regulates matrix metabolism and apoptosis in human nucleus pulposus cells via the TAK1/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 5865011.

(收稿日期: 2025-11-03 修回日期: 2026-03-16)

(编辑: 邹丽娟)