

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.028>

## 盘源性腰痛炎性相关介质的研究进展

王明宇<sup>1</sup>, 查旭东<sup>1</sup>, 徐海栋<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学基础医学院, 上海 200433; 2. 解放军南京总医院骨科, 南京 210000)

**[摘要]** 椎间盘(intervertebral disc, IVD)是上、下椎骨之间的软骨结构, 这种结构使得脊柱具有大幅度的运动范围。影响IVD功能的因素诸多, 包括衰老、创伤性损伤、遗传等。病变组织往往有功能和结构的变化, 包括细胞的衰老与凋亡, 以及生物力学的受损。然而, 目前对于IVD相关疾病的治疗方法十分有限, 其治疗往往侧重于缓解症状, 而不是减轻疾病的进展。IVD相关疾病是一类慢性进行性疾病, 同时也是一种非常“昂贵”的疾病。根性疼痛最常见于IVD突出, 据统计, 高达2.2%的成人深受其影响, 造成大量体力负担和庞大的医疗保健成本, 并造成患者工作能力的丧失。在IVD疾病进展过程中, 免疫反应和炎症反应的作用日益明显。因而有关炎症介质在IVD疾病中的研究成为目前的热点方向。其中, 白细胞介素(IL)家族、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、Toll样受体(TLR)、胰岛淀粉样多肽(IAPP)、生长转化因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)等因子已被证实在IVD病变进展中与腰椎间盘突出症的根性疼痛密切相关。本文就盘源性腰痛炎性相关介质的最新进展和相关机制, 及未来治疗的发展方向作一综述。

**[关键词]** 椎间盘; 髓核; 细胞因子; 细胞外基质; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素-1; Toll样受体

## Research progress of inflammatory mediators of discogenic low back pain

WANG Mingyu<sup>1</sup>, CHA Xudong<sup>1</sup>, XU Haidong<sup>2</sup>

(1. School of Basic Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433; 2. Department of Orthopedics, Nanjing General Hospital of the PLA, Nanjing 210000, China)

**Abstract** The intervertebral disc, the cartilage structure between the upper and lower vertebrae, plays an important role in the movement of the spine. There are many factors affecting IVD function, including aging, traumatic injury, genetics and other factors. Previous study showed that inflammatory of intervertebral disc disease leads to excessive breakdown of extracellular matrix, apoptosis and impaired biomechanics. However, the current treatment of disc-related diseases is very limited, and its treatment is also limited, mainly in relieving symptoms rather than reducing the progression of the disease. At the same time, disc disease is a chronic progressive disease and a very “expensive” disease. Intervertebral disc herniation has affected up to 2.2% of the adult population, causing a lot

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-08

通信作者 (Corresponding author): 徐海栋, Email: xuhaidong1980@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81501925)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81501925).

of physical burden and huge medical care costs, as well as the loss of working ability. However, there is increasing evidence that immune and inflammatory responses in the peripheral and central nervous systems play a pivotal role in the progression of intervertebral disc disease. Currently, interleukin, TNF- $\alpha$ , Toll-like receptor, IAPP and TGF- $\beta$ 1 have been shown to be closely related to root pain in lumbar disc herniation in the course of disc disease. This article reviewed these latest developments and mechanisms as well as the future direction of treatment.

**Keywords** intervertebral disc; nucleus pulposus; cytokines; extracellular matrix; tumor necrosis factor; interleukin-1; Toll-like receptor

椎间盘(intervertebral disc, IVD)包括外周纤维环(annulus fibrosus, AF)和内细胞核, 富含基质的髓核(nucleus pulposus, NP), 其上部和下部分别由2个软骨终板界定<sup>[1-2]</sup>。AF来源于胚胎巩膜组织, 负责承受来自NP的大环向应力, 以及来自相邻椎骨运动的拉伸和扭转应力<sup>[3-5]</sup>。富含聚集蛋白聚糖的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)可抵抗躯干的压缩负荷, 使人体保持直立<sup>[6]</sup>。NP, AF和IVD结构的退化通常有组织中的功能和结构变化, 包括蛋白酶对ECM的过度分解和细胞衰老和死亡的增加<sup>[7-8]</sup>。IVD变性是与腰痛密切相关的, 这种疾病在全球范围内是一种非常普遍的、昂贵的严重疾病<sup>[3]</sup>。在炎症进展过程中, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )被认为与IVD退行性病变和相关腰痛期间的关键事件的加剧密切相关<sup>[9]</sup>。脊柱感染与腰痛之间存在密切联系。本文拟讨论各类细胞因子对IVD ECM分解的影响、Toll样受体(TLR)的潜在激活、免疫应答、IVD细胞稳态和IVD突出的消退, 以及这些细胞因子活性的潜在触发机制, 旨在总结对抗这些炎症进程的新兴治疗方式。

## 1 白介素相关通路研究

### 1.1 IL-1/NF- $\kappa$ B/JNK/p38 MAPK 信号通路

IL-1作为一类炎症因子, 由单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞等产生, 包含有IL-1 $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 两种类型。Johnson等<sup>[6]</sup>研究发现: IL-1在IVD退行性病变与疾病的进展过程中占有十分重要的地位。首先, IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 会作为前体蛋白在细胞中合成, 随后在细胞内的钙蛋白酶和半胱天冬酶-1的水解作用下被激活。同时, 在细胞外IL-1 $\beta$ 的前体蛋白能被嗜中性粒细胞蛋白酶所激活。虽然前-IL-1 $\beta$ 需要这种活化, 但膜结合的前-IL-1 $\alpha$ 可以通过相邻细胞上的IL-1受体I型(IL-1R1)发出信号而不需要蛋白的水解。此外, 前-IL-1 $\alpha$ 的16 kD N-末端前肽裂解产物可以易位到细胞核中, 这种方式被认为可起

转录调节剂的作用。随后IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 与细胞膜表面的IL-1R1结合形成复合物, 随后募集并激活下游的NF- $\kappa$ B, JNK和p38 MAPK信号通路, 如此形成的级联放大反应导致了随后的炎症反应和组织的分解代谢。因此, 相应对抗IL-1/NF- $\kappa$ B/JNK/p38 MAPK信号通路的药物将有很大希望具有针对性治疗效果, 而通路的研究细化将降低临床中常见的不良反应。

### 1.2 通过 IL-1 $\beta$ 诱导的 IL-8 相关作用

IL-8是一种趋化因子, 主要由巨噬细胞产生。各种细胞类型的表面膜上有许多能够结合IL-8的受体, 在靶细胞中, IL-8的作用广泛, 不仅可以诱导巨噬细胞迁移, 还可以增强其吞噬作用。Zhang等<sup>[1]</sup>在实验中发现: 过暴露于IL-1 $\beta$ 后, IL-8基因和蛋白表达在IVD细胞中增加1 000倍以上。升高的IL-8水平以及其他趋化因子与组织损伤后的急性炎性疼痛相关。此前, IL-8也被发现与纤维肌痛、慢性疼痛综合征有一定关联性。Burke等<sup>[10]</sup>研究了IL-8在IVD源性背痛中的作用, 其实验证据表明: 增加的IL-8和IL-6与患者IVD源性疼痛和患者坐骨神经痛呈正相关, 证实IL-1 $\beta$ 可诱导IL-8的过表达导致IVD源性疼痛。因此抗IL-1 $\beta$ 的药物也将具有相应的临床效应, 然而相比之下, IL-1 $\beta$ 下游通路的不确定可能会导致不良反应的增加。

### 1.3 BMP-2/IL-18 通路

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是生长转化因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族的成员, 其在骨与软骨形成的调节中起关键作用。Faßbender等<sup>[11]</sup>的报告表明: TGF- $\beta$ 1, BMP-2和成骨蛋白-1(OP-1)具有刺激蛋白聚糖合成和维持关节完整性的能力。在最近的实验中, Ye等<sup>[12]</sup>用IL-18处理24 h后, 聚集蛋白聚糖、II型胶原和SOX6的转录水平降低, 且基质金属蛋白酶13(MMP13)的水平增加, 表明IL-18具有抑制聚集蛋白聚糖、I型胶原、II型胶原和SOX6的表达的功能。将NP和AF细胞与

rhBMP-2和IL-18联合处理24 h后,与单独的IL-18处理相比,聚集蛋白聚糖,II型胶原和SOX6的转录水平显著增加,证明BMP-2/IL-18在IVD退行性病变中具有一定的作用。

#### 1.4 IL-33 信号相关通路

近期IL-1家族又发现了新成员——IL-33,能与之结合的受体蛋白主要是ST2和IL-1RAcP。IL-33通过复合物的形式参与炎症反应,在自身免疫疾病中能够协调炎症反应。Huang等<sup>[13]</sup>研究发现:在非压缩性腰IVD突出症的大鼠模型中,IL-33/ST2信号通路通过脊髓中MAPK和NF- $\kappa$ B活化及炎症介质的表达导致神经根痛;同时还发现IL-1 $\beta$ ,IL-6,TNF- $\alpha$ 和COX-2蛋白的表达在非压缩性腰椎间盘突出症的大鼠模型中高度上调,而ST2<sup>-/-</sup>敲除小鼠显著降低了脊髓IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$ 和COX-2的过表达。实验表明脊髓中IL-33可以调节脊髓中IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$ 和COX-2的表达。因此通过抑制细胞中的IL-33的表达,可以显著下调IVD病变所引起的炎症介质爆发。同时,研究<sup>[13]</sup>发现抑制IL-33可以抑制ERK,JNK和NF- $\kappa$ B/p65途径的激活,因而可以起到减轻IVD机械性疼痛的作用。新发现的IL-33通路是治疗盘源性腰痛的新方向,同时明确特定的通路后,相应的针对药物将更有效地延缓疼痛及疾病发展,同时不良反应也会相应减少,但是在使用抗细胞因子治疗时仍需仔细考虑。

## 2 TLR 相关通路

### 2.1 TLR-2/4-MyD88-NF- $\kappa$ B-IL-6 信号通路

TLR是一类具有信号转导功能的跨膜受体蛋白,最早于果蝇中被发现参与果蝇的免疫反应<sup>[2]</sup>,后来实验<sup>[14]</sup>证明其在哺乳动物中也存在同源分子。目前,已经被发现的受体有13种,其中人体中存在11种。TLR作为细胞表面模式识别受体分布于各免疫细胞中,其中不同的免疫细胞有不同的分子亚型,同时还参与了破骨细胞的分化和存活<sup>[14]</sup>。TLR家族中TLR-2/4在炎症反应中具有更加重要的作用,而TLR的下游信号分子主要是MyD88。TLR-2/4在识别到信号分子后,激活MyD88,募集并激活下游IL-1受体相关激酶并产生相应作用。TLR-MyD88依赖性通路中的下游信号分子则是NF- $\kappa$ B通路<sup>[15]</sup>。该通路激活后介导炎症因子TNF- $\alpha$ 以及IL-6,IL-8和IL-18等的释放,促进炎症与疼痛反应。因此抑制TLR-2/4-MyD88-NF- $\kappa$ B-IL-6的通路的激活,就可有效解决炎症反应所引起

的相应骨组织破坏和基质的自身分解,减缓IVD疾病的进程。另外实验<sup>[15]</sup>结果也表明NF- $\kappa$ B的相关抑制剂可有效降低NF- $\kappa$ B通路的活性,从而减少炎症因子的大量释放,缓解IVD疾病中炎症反应进程,从而缓解病痛的作用,但是NF- $\kappa$ B通路广泛存在于全身免疫反应、炎症反应、细胞凋亡中,因而特异性不强,需密切关注患者有可能出现的严重的不良反应。

### 2.2 fHA-TLR2 信号通路

IVD ECM的分解是由蛋白水解酶驱动,其中的MMP和聚集蛋白聚糖酶(ADAMTS)目前已被广泛研究。除蛋白质和蛋白多糖外,IVD中还存在许多糖胺聚糖(GAG),包括透明质酸(hyaluronic acid,HA)。HA是一种由重复的二糖单元组成的聚合物,而二糖单元则是由D-葡萄糖醛酸和DN-乙酰葡萄糖胺组成。虽然在正常条件下HA作为高分子量聚合物存在,但是在各种致病事件中,HA可以被降解产生低分子量片段(fHA)。Quero等<sup>[16]</sup>发现:当体外加入软骨细胞时,fHA具有调节炎症反应以及诱导组织降解酶合成的能力,证明fHA增强IVD细胞中的促炎和分解代谢反应,主要是通过TLR2信号转导途径所介导;同时实验证明在用fHA短期刺激后的IVD细胞中,MAPK ERK和JNK被强烈激活,而p38似乎对fHA的作用反应较小。表明fHA在IVD细胞中诱导炎症和分解代谢反应具有重要的影响。因此抑制fHA生成,可有效解决炎症反应所引起的相应骨组织破坏和基质的自身分解,减缓IVD疾病进程。

### 2.3 Curcuma DMSO 提取物和姜黄素——TLR2 通路

Curcuma是一种种植在亚洲的草本植物,其提取物作为传统中药和印度药物中的成分,可用于治疗糖尿病伤口、肝脏疾病、风湿病和鼻窦疾病。Jin等<sup>[17]</sup>发现:当用DMSO提取物姜黄素处理由IL-1 $\beta$ 预先刺激的IVD细胞时,IL-6,MMP1,MMP3和MMP13的基因表达明显降低;另外,姜黄素处理6 h后也同时减少了IL-1 $\beta$ 和IL-8的产生。姜黄素通过多种机制表现出其抗炎和抗分解代谢作用。目前的实验<sup>[17]</sup>证明姜黄素主要通过抑制NF- $\kappa$ B,MAPK和TLR来发挥抗炎作用。在Jin等<sup>[17]</sup>的实验中,姜黄素减少了IL-1 $\beta$ 诱导的NF- $\kappa$ B/p65或NF- $\kappa$ B DNA结合的核转位,同时也证明用姜黄素处理IL-1 $\beta$ 预先刺激的IVD细胞后TLR2 mRNA表达的有所下调,且姜黄素



能够显著抑制IVD细胞中JNK的磷酸化。更为重要的是,抑制JNK可显著抑制IVD细胞MMP1, MMP3和MMP13 mRNA的表达。此外,姜黄素所导致的ERK和p38的激活不仅可以控制炎症,还可以控制其他几种细胞功能,例如ERK的细胞周期进程(即从细胞周期的G<sub>1</sub>期过渡到S期)和p38的细胞生长和分化,表明MAPK相关的细胞控制具有高度复杂性。姜黄素作为中药提取物,毒性较小,不良反应少,有诸多治疗作用。提示姜黄素可能成为治疗IVD源性背痛的有吸引力的替代药物。

### 3 TNF- $\alpha$ 相关通路

#### 3.1 TNF- $\alpha$ 信号通路

TNF- $\alpha$ (也称为mTNF)是一种由细胞合成的26 kD II型跨膜蛋白。这种膜结合形式的蛋白通过金属蛋白酶、肿瘤坏死- $\alpha$ -转换酶(TACE)加工成17 kD可溶形式sTNF,也称为ADAM17。mTNF和sTNF的三聚体形式具有生物活性,但也存在单体和二聚体形式。TNF- $\alpha$ 可与肿瘤坏死因子受体(TNFR)结合后发挥作用。TNF- $\alpha$ 结合TNFR后可形成2种复合物,复合物I执行抗细胞凋亡,复合物II诱导细胞凋亡,其功能主要是抗细胞凋亡。然而,有证据<sup>[6]</sup>表明TNFR2可诱导TNF受体相关因子2(TRAF2)的降解,导致TNFR1和TNFR2途径之间的串扰。因而NF- $\kappa$ B和MAPK信号分子被异常激活导致炎症反应的发生和加剧,高水平的TNF- $\alpha$ 与骨组织破坏和基质的自身分解有密切联系。目前大量TNF- $\alpha$ 阻断剂被发现具有减缓IVD疾病进程、减轻IVD炎症反应并改善手术预后的作用<sup>[6,8]</sup>。但由于TNF- $\alpha$ 在身体中分布广泛,因而抗TNF- $\alpha$ 的药物往往有较多不良反应,因此在临床治疗中急需克服这类问题。

#### 3.2 IAPP——PI3K/Akt-mTOR 和 p38/JNK MAPK 信号通路

胰岛淀粉样蛋白多肽(IAPP)是一种37个残基的肽激素。除了在胰岛细胞中发挥功能外,IAPP也被发现在外周组织中发挥其重要的生物学功能。Wu等<sup>[18]</sup>研究显示:在体外,人IAPP(hIAPP)具有促进IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 的分泌,并通过降解ECM与椎间盘变性(intervertebral disc degeneration, IDD)密切相关。IAPP处理后,其通过抑制p38和JNK的蛋白质的磷酸化来激活p38/

JNK MAPK信号通路,而通过siRNA的作用则可以下调IAPP使p38/JNK MAPK信号转导失活,导致磷酸-p38和磷酸-JNK表达增加。因此,PI3K/Akt-mTOR信号转导和p38/JNK MAPK信号转导途径协同参与IAPP介导的NP细胞代谢调节。过表达IAPP可显著上调AKT和mTOR的磷酸化,下调磷酸-p38和磷酸-JNK的表达以及Bcl-2, BECLIN1, ATG5和ATG7的基因表达,从而减少NP细胞的自噬和细胞凋亡。因此证明IAPP通过NP3细胞中的PI3K/AKT/mTOR和p38/JNK MAPK信号转导控制细胞凋亡和自噬之间的串扰来调节ECM合成代谢和分解代谢。在IDD期间,通过上述机制IAPP, CalcR和RAMP3在IVD细胞中的表达降低,使得IDD病情得以加重。实验<sup>[18]</sup>还指出Pramlintide是胰岛淀粉样多肽的合成类似物,可以调节IAPP的分泌,以此改善NP细胞的细胞生长、增殖、自噬和凋亡。因此,胰岛淀粉样蛋白多肽的发现改善了仅针对TNF- $\alpha$ 所造成的广泛不良反应的情况,因此它可能是治疗IDD的新型候选药物。

#### 3.3 TGF- $\beta$ 1-ERK——CCL3/4 信号转导途径

近期新发现的细胞因子中包括一类转化生长因子TGF- $\beta$ 。一般情况下,在组织分化活跃处能够检测出较多的TGF- $\beta$ ,如成骨细胞、骨髓等分裂分化活跃的细胞。Zhang等<sup>[19]</sup>的研究表明:TGF- $\beta$ 1对IVDD具有保护作用。TGF- $\beta$ 1可以刺激NP细胞的增殖,并刺激ECM合成,同时抑制MMP和ADAMTS的基因表达。以前的研究证明了在NP细胞中依赖TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 诱导表达的CCL3促进巨噬细胞迁移在IVDD中具有关键作用。通过抵抗TLR-4,调节p38-MAPK, NF- $\kappa$ B信号转导途径的活化可以减轻IVDD和疼痛的发展。TGF- $\beta$ 1能抑制IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达,从而抑制IVD中的退行性炎症反应。研究<sup>[5,19]</sup>结果显示:TGF- $\beta$ 1通过NP细胞中的ERK1/2信号转导活化下调CCL4表达,并可以预防IVD退化过程,抑制背神经节(dorsal root ganglion, DRG)中的炎症反应并防止IVDD大鼠模型中的疼痛发展。因此以TGF- $\beta$ 1代表的相关分子是治疗IVDD相关炎症与疼痛的潜在治疗靶标。同样TGF- $\beta$ 1相关药物不可避免的可能缺少对于疾病治疗的特异性,因此在临床治疗中,不良反应仍然可能是需要解决的问题之一。

### 4 SUMO2-p53 信号通路

SUMO2蛋白家族在哺乳动物中是17 kD的家族

中的一个成员,其在调节大量靶分子中具有功能价值。Jin等<sup>[17]</sup>研究表明:在NP细胞中,缺氧会短暂地增加SUMO-1和SUMO-2/3的表达,p53信号通路相关的表达则受SUMO-2/3的调节。另一方面p53信号通路又与IDD中软骨终板细胞的衰老有密切的联系。此外,p53是人类和其他哺乳动物中众所周知的肿瘤抑制因子,主要作为转录因子起作用,可以正向或负向调节许多反应基因。IDD大鼠中SUMO-2/3的高表达水平可以促进p53的mRNA和蛋白表达。因此沉默SUMO2基因则可以下调p53信号通路促进IDD大鼠增殖,抑制NPCs的凋亡和衰老。因此从基因层面减轻盘源性腰痛中的炎症性反应将可能是未来对于此类疾病治疗的新方向。

## 5 酸敏感离子通道

酸敏感离子通道(acid sensitive ion channels, ASICs)作为机体内最常见的一类离子的蛋白复合体,可以感受机体内环境pH值的变化,并且还可以调控痛觉、味觉。ASICs在其他生理反应中也发挥重要作用。炎症反应可以诱导ASICs转录增加,并使得神经元的兴奋性增加,最终导致痛觉感受器的敏感度增加。在炎症疼痛的动物模型<sup>[20-21]</sup>中可以发现,DRG和外周化学感受器上均表现出ASIC3 mRNA表达的持续增加,并伴随着痛阈值的降低。Gilbert等<sup>[20]</sup>的研究表明:ASIC由IVD细胞表达,它们的表达(ASIC-1,-2,-3和-4)随着变性而增加,表明这些受体在IVD中的pH感应中起作用;并在IVD变性中引起促炎性细胞因子的上调,包括IL-1 $\beta$ ,IL-6,IL-17和TNF- $\alpha$ ,其驱动与疾病相关分解代谢级联。通过pH依赖性ASIC-3的介入调节IL-1,IL-6,NGF和BDNF蛋白表达,从而引发炎症痛觉过敏。此研究<sup>[20]</sup>表明内环境的pH或局部pH与盘源性腰痛的机制相关联,改变局部pH可能是新的研究方向,为盘源性腰痛的治疗提供新的思路,因而抑制ASIC-3过表达来阻止酸性pH诱导的NP细胞中的促炎症和疼痛反应将可能是治疗IVD变性的新治疗靶标。

## 6 17 $\beta$ -雌二醇——ROS/NF- $\kappa$ B 途径

最近的证据<sup>[17]</sup>表明性激素可以影响IVD退变的严重程度。既往一项研究<sup>[22]</sup>表明:女性IVD退化的速度明显快于50~60岁的男性IVD。此外,雌激素

补充剂倾向于增加绝经后妇女的IVD高度。而E2和ER之间的相互作用减缓了TNF- $\alpha$ 诱导的NP细胞的过早衰老,且ROS/NF- $\kappa$ B途径可能是该过程背后的重要调节机制。基于端粒的p53-p21-pRB途径和基于应激的p16-pRB途径是2种负责细胞衰老的机制。研究<sup>[17]</sup>表明这2个衰老的途径上调与IVD细胞老化或退化密切相关。然而,Li等<sup>[23]</sup>最近的结果表明:E2可以同时抑制这2种衰老标志物(p53和p16)的表达,并降低TNF- $\alpha$ 处理的NP细胞中端粒酶活性。E2可以减弱TNF- $\alpha$ 诱导的NP细胞过早衰老。将该结果与E2对TNF- $\alpha$ 诱导的NP细胞衰老的抑制作用相结合,可以推测E2和ER之间的相互作用可通过干扰ROS/NF- $\kappa$ B途径减弱TNF- $\alpha$ 诱导的NP细胞衰老。此研究揭示了E2对NP细胞过早衰老的抵消作用,有助于了解、补充E2对绝经后妇女IVD退化和病变中的积极作用的潜在机制。

## 7 结语

IVD的变性与腰痛密切相关,在疾病炎症发展过程中,TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 被认为与IVD退行性病变和相关腰痛期间的关键事件的加剧密切相关<sup>[6]</sup>。在之前的研究<sup>[24]</sup>中,最初认为突出的NP使得神经根被机械压迫是导致IVD突出所引发的疼痛的主要原因。然而,越来越多的证据<sup>[3,13,25]</sup>表明神经根疼是由于神经根的炎症反应,单独地或与机械压迫同时引起。神经根症状不总是存在神经根压迫,在其不存在时也可发生。在动物模型<sup>[20-21,26]</sup>中,这种NP的直接应用使得神经根在无机机械压迫下导致的异常的炎症介质和细胞因子的产生,它敏感迅速的初级传入和诱导神经免疫相互作用。

目前,IL家族(IL-1,IL-6,IL-33),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),TLR,IAPP,TGF- $\beta$ 1等因子在IVD病变进展中已经被证实与腰椎间盘突出症的根性疼痛密切相关<sup>[7,27]</sup>。IL相关通路的研究<sup>[21,28]</sup>表明抗IL治疗作为治疗方式可能在以后的治疗中起作用。IL-1Ra疗法如Anakinra已经在临床上用于限制类风湿性关节炎和骨关节炎中的软骨退化<sup>[1,6]</sup>。TLR相关通路,以及TNF- $\alpha$ 相关通路同样是潜在的IVD治疗手段,通过使用特异性中和抗体抑制TLR2活性的研究<sup>[21,29-30]</sup>进一步证实了其潜在的价值。然而抗炎症因子的研究对于临床的应用不可避免地需要考虑不良反应以及毒副作用,然而较多通路具有广泛性,因此所造成的不良反应也非常明显,因此研究更为特异性的炎症通路可能是更加急迫的。类似于中药提取物姜黄素,其

毒性较小, 不良反应少, 具有许多治疗作用, 或可成为盘源性腰痛治疗中的新方向; 而更加特异性通路的研究也降低了不良反应的发生, 也成为目前研究的新方向。另外, ASIC提示了内环境pH对于IVD退化以及疼痛的机制和潜在治疗方向, 提供了新的治疗思路, 可作为新的研究方向。同时雌二醇研究<sup>[3,23-24]</sup>表明雌激素对于年轻女性的保护作用, 并有助于了解补充E2对绝经后妇女IVD退化及病变中积极作用的潜在机制。根据这些证据<sup>[7,27]</sup>, 靶向抗炎治疗方式的时机可能对整体疗效和治疗成功产生重大影响。虽然治愈IVD在未来还需要很长一段时间, 但目前的研究为研究人员和临床医生提供了改善退行性IVD疾病和腰痛患者预后的希望。

## 参考文献

- Zhang Y, Chee A, Shi P, et al. Intervertebral disc cells produce interleukins found in patients with back pain[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016, 95(6): 407-415.
- Krock E, Rosenzweig DH, Currie JB, et al. Toll-like receptor activation induces degeneration of human intervertebral discs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17184.
- Bachmeier BE, Nerlich A, Mittermaier N, et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(11): 1573-1586.
- Kim JH, Park JH, Moon HJ, et al. Matrix degradative enzymes and their inhibitors during annular inflammation: initial step of symptomatic intervertebral disc degeneration[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 55(5): 237-243.
- Li W, Liu T, Wu L, et al. Blocking the function of inflammatory cytokines and mediators by using IL-10 and TGF-beta: a potential biological immunotherapy for intervertebral disc degeneration in a beagle model[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 17270-17283.
- Johnson ZL, Schoepflin ZR, Choi H, et al. Disc in flames: roles of  $\text{tnF-}\alpha$  and  $\text{IL-1}\beta$  in intervertebral disc degeneration[J]. *Eur Cell Mater*, 2015, 30: 104-116; discussion 116-117.
- Cornejo MC, Cho SK, Giannarelli C, et al. Soluble factors from the notochordal-rich intervertebral disc inhibit endothelial cell invasion and vessel formation in the presence and absence of pro-inflammatory cytokines[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(3): 487-496.
- Kong L, Sun M, Jiang Z, et al. MicroRNA-194 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in nucleus pulposus cells of the intervertebral disc by targeting TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3056-3067.
- Auleta JJ, Cooke KR, Solchaga LA, et al. Regenerative stromal cell therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: current impact and future directions[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(7): 891-906.
- Burke JG, Watson RW, McCormack D, et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(2): 196-201.
- Faßbender M, Minkwitz S, Strobel C, et al. Stimulation of bone healing by sustained bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 8539-8552.
- Ye S, Ju B, Wang H, Lee KB. Bone morphogenetic protein-2 provokes interleukin-18-induced human intervertebral disc degeneration[J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5(9): 412-418.
- Huang SJ, Yan JQ, Luo H, et al. IL-33/ST2 signaling contributes to radicular pain by modulating MAPK and NF-kappaB activation and inflammatory mediator expression in the spinal cord in rat models of noncompressive lumbar disk herniation[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 12.
- Shakhov AN, Singh VK, Bone F, et al. Prevention and mitigation of acute radiation syndrome in mice by synthetic lipopeptide agonists of Toll-like receptor 2 (TLR2) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33044.
- Konowich J, Gopalakrishnan A, Dietzold J, et al. Divergent functions of TLR2 on hematopoietic and nonhematopoietic cells during chronic mycobacterium tuberculosis infection[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 741-748.
- Quero L, Klawitter M, Schmaus A, et al. Hyaluronic acid fragments enhance the inflammatory and catabolic response in human intervertebral disc cells through modulation of toll-like receptor 2 signalling pathways[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(4): R94.
- Jin LZ, Lu JS, Gao JW. Silencing SUMO2 promotes protection against degradation and apoptosis of nucleus pulposus cells through p53 signaling pathway in intervertebral disc degeneration[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3).
- Wu X, Song Y, Liu W, et al. IAPP modulates cellular autophagy, apoptosis, and extracellular matrix metabolism in human intervertebral disc cells[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 16107.
- Zhang J, Li Z, Chen F, et al. TGF-beta1 suppresses CCL3/4 expression through the ERK signaling pathway and inhibits intervertebral disc degeneration and inflammation-related pain in a rat model[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(9): e379.
- Gilbert HT, Hodson N, Baird P, et al. Acidic pH promotes intervertebral disc degeneration: acid-sensing ion channel -3 as a potential therapeutic target[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37360.
- Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, C et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 141.

22. Miller JA, Schmatz C, Schultz AB. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1988, 13(2): 173-178.
23. Li P, Gan Y, Xu Y, et al. 17beta-estradiol attenuates TNF-alpha-induced premature senescence of nucleus pulposus cells through regulating the ROS/NF-kappaB pathway[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(2): 145-156.
24. Nilsson E, Brisby H, Rask K, et al. Mechanical compression and nucleus pulposus application on dorsal root Ganglia differentially modify evoked neuronal activity in the thalamus[J]. Biores Open Access, 2013, 2(3): 192-198.
25. Boiko JR, Borghesi L. Hematopoiesis sculpted by pathogens: Toll-like receptors and inflammatory mediators directly activate stem cells[J]. Cytokine, 2012, 57(1): 1-8.
26. Makino H, Seki S, Yahara Y, et al. A selective inhibition of c-Fos/activator protein-1 as a potential therapeutic target for intervertebral disc degeneration and associated pain[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16983.
27. Cui J, Cheng Y, Zhang P, et al. Down regulation of miR200c promotes radiation-induced thymic lymphoma by targeting BMI1[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(6): 1033-1042.
28. Mohammed S, Yu J. Platelet-rich plasma injections: an emerging therapy for chronic discogenic low back pain[J]. J Spine Surg, 2018, 4(1): 115-122.
29. Akhatib B, Onnerfjord P, Gawri R, et al. Chondroadherin fragmentation mediated by the protease HTRA1 distinguishes human intervertebral disc degeneration from normal aging[J]. J Biol Chem, 2013, 288(26): 19280-19287.
30. Brickey WJ, Neuringer IP, Walton W, et al. MyD88 provides a protective role in long-term radiation-induced lung injury[J]. Int J Radiat Biol, 2012, 88(4): 335-347.

**本文引用:** 王明宇, 查旭东, 徐海栋. 盘源性腰痛炎性相关介质的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 175-181. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.028

**Cite this article as:** WANG Mingyu, CHA Xudong, XU Haidong. Research progress of inflammatory mediators of discogenic low back pain[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(1): 175-181. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.028