

NLRP3 炎性小体在椎间盘退变中的作用和靶向治疗进展

Role of NLRP3 inflammasomes in intervertebral disc degeneration and advances in targeted therapy

杨文通¹, 赵继荣¹, 赵军², 王兴盛², 陈文², 蒋鹏¹, 史凡凡¹, 方慧¹

(1 甘肃中医药大学 730030 兰州市; 2 甘肃省中医院骨科 730050 兰州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.02.12

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2023)-02-0179-06

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)是引起腰背痛的主要原因, 全球有 75%~85% 的老年腰背痛患者由 IDD 导致^[1,2]。中国慢性腰背痛的整体患病率为 27.6%, 男性高于女性, 且有年轻化的趋势, 给患者和家庭带来了巨大的经济负担, 俨然成为一项的重大公共卫生问题^[3,4]。IDD 的发病机制复杂多维, 至今尚未完全阐明, 其治疗以保守和手术治疗为主, 在根除患者腰背部疼痛、恢复脊柱功能和避免疼痛复发等方面疗效欠佳^[5]。近年来有研究指出, 核苷酸寡聚化结构域(nucleotide oligomerization domain, NOD)样受体热蛋白结构域 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体的激活与椎间盘(intervertebral disc, IVD)炎症、细胞焦亡和凋亡有关, NLRP3 炎性小体靶向治疗 IDD 的应用研究逐渐增多^[6]。因此, 笔者就 NLRP3 炎性小体在 IDD 中的作用进行综述, 通过总结 NLRP3 炎性小体靶向治疗 IDD 的相关药物, 以期对 IDD 的治疗提供参考。

1 NLRP3 炎性小体的组成和活化

NLRP3 炎性小体是一种细胞内传感器, 识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)后组装而成的胞内多聚蛋白复合物^[7]。NLRP3 炎性小体主要分布于细胞间质和细胞膜中, 由 NLRP3 受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱氨酸蛋白酶-1 前体(pro-Caspase-1)组成, NLRP3 受体蛋白由富含亮氨酸序列的 C 端、含热蛋白结构域或 Caspase 招募结构域(Caspase recruitment domain, CARD)

的 N 端和中心核苷酸寡聚化结构域组成^[8,9]。

NLRP3 炎性小体的活化可以分为启动和激活两个步骤(图 1)。启动阶段, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和细菌壁肽聚糖的分解产物(muramyl dipeptide, MDP)等与细胞膜上的白细胞介素-1 受体(interleukin-1R, IL-1R)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptors, TNFR)和细胞内的 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLR)结合, 激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路, 促进 NLRP3、前体(pro)-IL-1 β 和 pro-IL-18 的 mRNA 转录, 为 NLRP3 炎性小体的活化提供结构基础, 即 NLRP3 结构蛋白、ASC 和 Caspase-1^[7,10]。接受到启动信号后, 进入激活阶段: NLRP3 炎性小体受 PAMP、DAMP、病原微生物和 K⁺等多种因素刺激, NLRP3 结构蛋白的寡聚作用使其与链接蛋白 ASC 的含热结构域结合, ASC 与 pro-Caspase-1 的招募结构域结合, 最后形成完整的 NLRP3 炎性小体^[7,11]。

2 NLRP3 炎性小体与炎症

炎症是机体应对刺激时做出的保护性反应。早期的研究发现, 人退变的 IVD 样本中含有 IL、细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)和 TNF 等炎性介质, IDD 过程中伴随着剧烈的炎症反应^[12]。后来的研究将这些炎性介质确定为 TNF- α 和 IL-1 β 。Risbud 等^[13]发现在 IDD 中高度表达的 TNF- α 与腰椎间盘突出症有关; IL-1 β 是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解的关键因子, 其产生加剧 ECM 降解, 从而促进 IDD 过程。IL-1 β 使髓核(nucleus pulposus, NP)中的蛋白聚糖和水分丢失、血管生成并向内生长, 促成细胞衰老和死亡, 最终导致椎间盘生物力学功能受损^[14-16]。

炎性小体作为先天免疫和炎症反应的细胞内信号平台, 对内源性和外源性刺激信号都能做出灵敏的反应^[17]。研究表明, NLRP3 炎性小体与糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病密切相关, 包括 IDD, 特别是 NLRP3 炎性小体介导的 IL-1 β 在退变的 IVD 中高度表达^[18,19]。NLRP3 炎性

基金项目: 甘肃省科技重大专项(21ZD4FA009); 甘肃省中医药项目(GZKZ-2020-3)

第一作者简介: 男(1995-), 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药治疗脊柱疾患

电话: 13659449464 E-mail: 2239578929@qq.com

通讯作者: 赵继荣 E-mail: zhaojirong0709@163.com

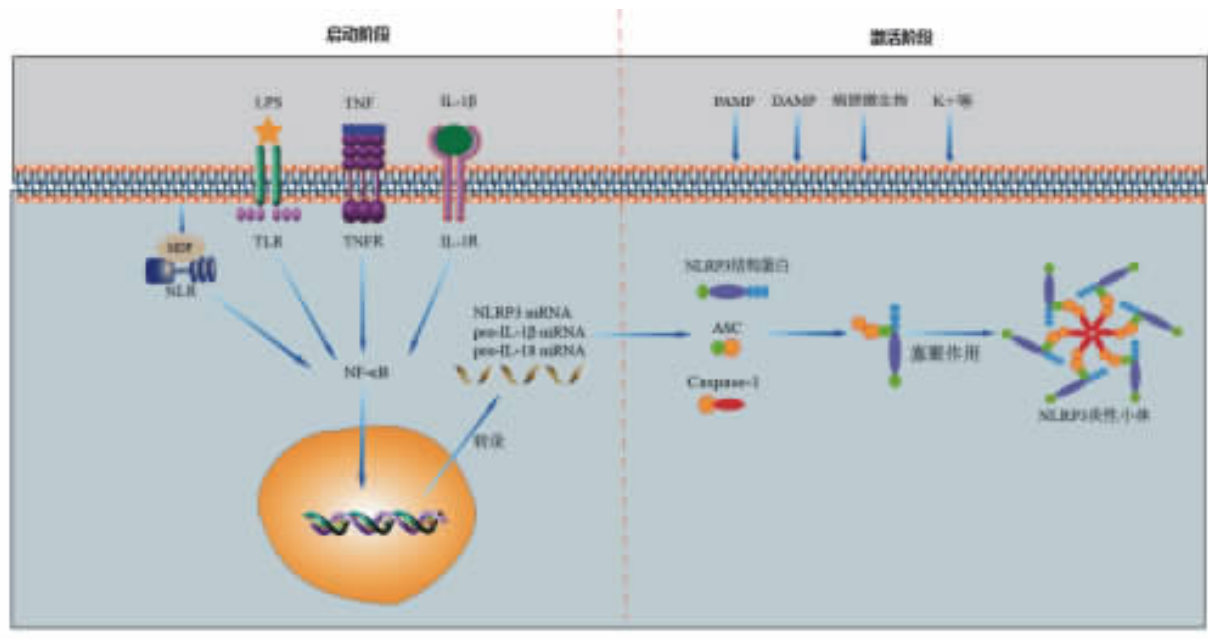


图1 NLRP3 炎性小体活化示意图

小体主要存在于免疫系统和炎症细胞中,接受刺激信号后,Caspase 募集结构域 CARD 与前酶-1 上的 CARD 结合产生 NLRP3 炎性小体,这一过程激活了 Caspase-1 p10 和 p20 四聚体,诱导 IL-1 β 分泌^[20,21]。NLRP3 炎性小体的激活是导致 IDD 发生的重要原因^[19]。Chen 等^[22]发现退变的 IVD 中 NLRP3 炎性小体、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达明显高于非退变组,阐明 NLRP3 炎性小体通过调节其下游的 IL-1 β 导致 IDD。综上,NLRP3 炎性小体是炎症反应的信号传导枢纽,它的激活促进以 IL-1 β 为主的炎症因子的释放,诱导 IVD 内的炎症反应,导致 IDD 的发生。

3 NLRP3 炎性小体与细胞焦亡

细胞焦亡(pyroptosis)是由炎性小体激活 Caspase-1 介导的细胞程序性死亡过程^[23]。在过氧化氢处理人 NP 细胞的模型中,NLRP3 炎性小体的表达升高,3h 后 NP 细胞的焦亡达到最大程度,当下调 NLRP3 炎性小体后,NP 细胞的焦亡也随之降低,这说明 NLRP3 炎性小体的表达能够加速 NP 细胞焦亡^[24]。有研究^[25,26]发现痤疮丙酸杆菌通过激活 NLRP3 炎性小体诱导大鼠和人 NP 细胞焦亡。促炎长链 MIR155 宿主基因能够通过激活 NLRP3 炎性小体诱导 NP 细胞焦亡^[27]。上述研究均表明 NP 细胞的焦亡可由 NLRP3 炎性小体诱导,与 NLRP3 炎性小体的活化水平呈正相关。反之,抑制 NLRP3 炎性小体的激活或表达,有助于降低 NP 细胞的焦亡;细胞外乳酸积累可以诱导 NLRP3 炎性小体被激活,导致细胞焦亡水平提高,在实验中加入酸敏感离子抑制剂,细胞焦亡的水平明显下降^[28];Zhang 等的实验^[29]表明,间充质干细胞衍生的外泌体通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化抗细胞焦亡,这为间充质干细胞外泌体干预 IDD 提供了可信的理论依据;在人 NP 细胞实验

中发现,抑制线粒体通透性转换孔能够抑制 cGAS-STING-NLRP3 轴的激活,减轻细胞焦亡^[30];沉默调节蛋白激动剂治疗出现焦亡的大鼠 NP 细胞,NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 的表达水平明显下调,延缓了 IDD 的焦亡过程^[31]。总的来说,细胞焦亡是 IDD 退变的另一个重要机制,在椎间盘 NP 细胞中,NLRP3 炎性小体的活化诱导了 NP 细胞焦亡,随着活化的增高,焦亡现象更加明显,反之,抑制其活性,可以降低焦亡现象,这对 IDD 的治疗具有参考意义。

4 NLRP3 炎性小体与细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是基因控制细胞主动有序死亡的生理过程,但病理性的细胞凋亡可加速神经退行性疾病、缺血性损伤、自身免疫性疾病和癌症等疾病的发生和进展^[32]。细胞凋亡是 IDD 机制研究的热点话题,有研究认为,在 IDD 中,细胞凋亡和衰老的作用比细胞坏死更加重要^[33]。NP 是一个无血管组织,所以发生凋亡和衰老的可能性较高。随着细胞不断死亡,NP 细胞的数量越来越少,这种细胞丢失最终促使组织稳态失衡。有关细胞衰老和凋亡之间的机制尚不明确,但可以确定的是,细胞凋亡是 IDD 主要的生理和病理机制^[34]。Yu 等^[35]在 IDD 患者 IVD 组织/细胞中发现,长非编码 RNA 通过调节 NLRP3 炎性小体的活化增强 NP 细胞凋亡。在体外实验中,H₂O₂ 通过硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/NLRP3/Caspase-1 轴促进 NP 细胞凋亡、氧化应激和炎症反应^[36];cGAS/Sting/NLRP3 信号通路显著促进 H₂O₂ 诱导的 NP 细胞凋亡^[37]。上述实验结果表明,激活 NLRP3 炎性小体或上调 NLRP3 相关信号通路/信号轴能够促进 NP 细胞凋亡。同理,抑制 NLRP3 的活性有助于降低这种凋亡;在表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)

处理过的体外 NP 细胞模型中,EGCG 通过调节 NLRP3 信号通路抗细胞凋亡,提高 NP 细胞活性^[37];在 LPS 诱导的人 NP 细胞炎症损伤的模型中, α -倒捻子素通过抑制 NF- κ B 通路降低 NLRP3 炎性小体介导的细胞凋亡,提高了 NP 细胞的生存率^[38]。此外,有部分药物或激素通过抑制 NLRP3 炎性小体的活性降低 NP 细胞凋亡,改善 IDD;和厚朴酚通过阻碍 NLRP3 炎性小体的激活抑制 NP 细胞凋亡^[39];Zhao 等^[39]的体内和体外实验表明,外源性的皮抑制素通过降低 NLRP3 的活性减轻了 TNF- α 介导的 IVD 炎症反应和 NP 细胞凋亡。总之,激活 NLRP3 炎性小体或上调 NLRP3 相关信号通路能够促进 NP 细胞凋亡,相反抑制其活性可以抵抗 NP 细胞凋亡,起到治疗 IDD 的效果。

5 NLRP3 炎性小体靶向治疗 IDD

随着 NLRP3 炎性小体在 IDD 中作用机制的不断阐明,以 NLRP3 炎性小体作为靶点治疗 IDD 成为研究的新热点。最新的研究表明,外源性的皮抑制素通过抑制线粒体活性氧(reactive oxygen species,ROS)依赖性的 NLRP3 炎性小体活性,靶向抑制细胞内 ROS 和 TNF 诱导的细胞凋亡,对 IDD 起到保护作用^[39]。褪黑激素通过阻断 IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 正反馈回路抑制 NLRP3 炎性小体的启动和活化,减轻 IVD 中的炎症反应^[40]。Huang 等^[41]研究发现烟酰胺磷酸和褪黑素有类似的作用。在间充质干细胞衍生的

外泌体治疗兔 IDD 模型中,外泌体通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化发挥抗炎作用,这证实 NLRP3 炎性小体是 IDD 的有效治疗靶点^[42]。 γ -谷维素通过干扰 NF- κ B 信号通路和 ROS 过度产生,中断 IL-1 β /NLRP3 通路的阳性循环,延缓 IDD 的发展^[43]。纳米颗粒富勒醇通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化缓解 IDD 引起的疼痛和炎症级联反应^[44]。利用 NLRP3 炎性小体在 IDD 中的作用靶向治疗 IDD 是近年研究的热点,相关靶向药物、实验模型、作用机制和实验结果见表 1。靶向药物通过抑制或降低 NLRP3 炎性小体的活化,下调相关信号通路活性,从而减轻细胞内的氧化应激、炎症反应、细胞焦亡和凋亡,达到缓解 IDD 和提高 NP 细胞存活率的目的。理论研究与应用研究相辅相成,NLRP3 炎性小体在 IDD 中的作用机制的研究正在不断丰富,指导新型靶向药物的研究与开发,新药的问世反过来对作用机制起到佐证作用。

6 结论

NLRP3 炎性小体的激活诱导 IDD 中的炎症反应、细胞焦亡和凋亡是 IDD 的重要生理和病理机制。NLRP3 炎性小体的激活明显加速了 NP 细胞的变性,介导下游的炎症因子的分泌和释放,通过 IL-1 β 、TNF、Caspase-1、TLR 等蛋白因子和 IL-1 β /NF- κ B-NLRP3、TLR4/NLRP3、TXNIP/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 、Nrf2/TXNIP/NLRP3 和

表 1 通过 NLRP3 炎性小体靶向治疗 IDD 的药物

药物	实验模型	作用机制	实验结论	文献来源
和厚朴酚	大鼠尾椎模型	抑制 TXNIP/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号传导轴	减轻炎症、氧化应激和细胞凋亡,对髓核和软骨具有保护作用	Tang ^[36]
皮质抑素	大鼠/小鼠 NP 细胞、人 NP 细胞/组织	抑制线粒体 ROS 依赖性 NLRP3 炎性小体活性	抑制 ROS 和 TNF 诱导的细胞凋亡,缓解 IDD	Zhao ^[39]
褪黑素	大鼠 NP 细胞/IVD 组织、人 NP 细胞	阻断 IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 炎性小体正反馈回路	抑制 NLRP3 炎性小体体内/体外启动和活化,改善 IDD	Chen ^[40]
间充质干细胞衍生外泌体	兔 IDD 模型/NP 细胞	抑制炎症因子和 NLRP3 炎性小体	NLRP3 炎性小体是 IDD 有效治疗靶点	Xia ^[42]
γ -谷维素	大鼠 NP 细胞	干扰 NF- κ B 信号传导和 ROS 过度产生	中断 IL-1 β /NLRP3 炎性小体在 IDD 进程中的阳性循环	Xu ^[43]
莫林	大鼠 NP 细胞	抑制 TXNIP/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号轴	减轻 NP 细胞焦亡,改善 IDD	Zhou ^[45]
木兰碱	人 NP 细胞	通过 HMGB1/Myd88/NF- κ B 信号轴灭活 NLRP3 炎性小体	缓解 NP 细胞炎症损伤	Zhao ^[46]
局灶性粘附蛋白 Kindlin-2	小鼠/人 NP 细胞	阻断 NLRP3 炎性小体活化	抑制 NP 细胞的 ECM 分解代谢和细胞凋亡,减轻应力性 IDD	Chen ^[47]
乳脂球-EGF 因子-8	大鼠/人 NP 细胞	抑制 Nrf2/TXNIP/NLRP3 轴	抑制髓核细胞焦亡和 ECM 降解	Ma ^[48]
人脐带间充质干细胞外泌体	人髓核细胞	抑制 METTL14/NLRP3 致病轴	抑制细胞焦亡,对 NP 细胞起保护作用	Yuan ^[49]
灵芝酸 A	大鼠 NP 细胞/组织	抑制 TLR4/NLRP3 信号轴	抑制细胞凋亡,氧化应激和炎症反应,对 NP 细胞呈保护特性	Wang ^[50]
奥司他韦	人腰椎组织/NP 细胞	下调 NLRP3 炎性小体蛋白含量	降低 IVD 炎症反应,保护软骨和 IVD	Yilmaz ^[51]
三七皂苷 R1	IDD 大鼠模型	抑制 NF- κ B/NLRP3	抑制炎症反应和细胞焦亡预防 IDD	Tang ^[52]
聚丙交酯-乙二醇/聚 ϵ -己内酯/葡萄糖/羧丸复合提取物	人纤维环组织	使 NF- κ B/NLRP3/IL- β 信号通路失活	抵抗 IVD 纤维环炎症和增殖	Wang ^[53]

METTL14/NLRP3 等信号轴对 IDD 中的氧化应激、内质网应激、炎症级联反应和线粒体功能进行多层次调控 (图 2)。NLRP3 炎性小体介导 IVD 细胞炎症反应、焦亡和凋亡呈正相关作用,活化 NLRP3 炎性小体或上调其表达水平加速 IDD 进程,相反地,抑制其活性是一种有效改善 NP 细胞存活率和逆转 IDD 进展的治疗策略。关于 NLRP3 炎性小体在 IDD 中的生理和病理机制的研究正在不断丰富,相应地,NLRP3 炎性小体靶向治疗 IDD 的研究有助于充

实机制研究。值得指出的是,中药成分如和厚朴酚、灵芝酸 A、EGCG 和三七皂苷 R1 等具有抑制 NLRP3 炎性小体活性的作用,发文量在近年比较集中,这体现出 NLRP3 炎性小体在 IDD 中的作用机制也是脊柱领域研究的焦点话题。现有的研究文献显示,探索 NLRP3 炎性小体靶向治疗 IDD 的实验研究仅限于体外,临床药效研究还需进一步跟进,NLRP3 炎性小体活性是否有可能成为未来 IDD 诊断和治疗的标志物也需进一步论证。

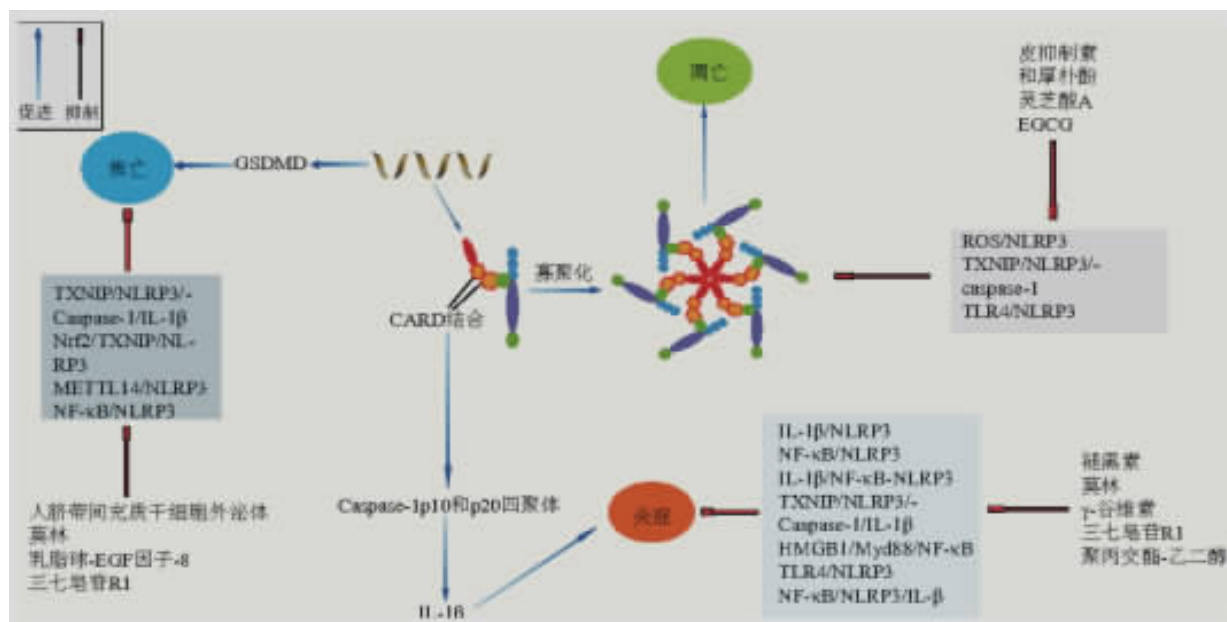


图 2 NLRP3 炎性小体在 IDD 中作用的分子通路示意图

7 参考文献

- Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(7): 1057-1070.
- 余城墙, 张宇, 谢程欣, 等. 椎间盘退变分子生物学机制及再生治疗的优势与未来[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(30): 4889-4896.
- 刘延青, 郑拥军. 中国慢性腰痛流行病学调查[C]. 2018 中国医师协会疼痛科医师分会年会论文集, 2018: 18-23.
- Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, et al. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1410(1): 68-84.
- 王艺璇, 李水清, 孟秀丽. 富血小板血浆治疗慢性腰痛的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2022, 22(5): 421-424.
- Gong CY, Cheng P, Zhang HH. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(6): 793-801.
- Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- Lamkanfi M, Malireddi RK, Kanneganti TD. Fungal zymosan

- and mannan activate the cryopyrin inflammasome [J]. J Biol Chem, 2009, 284(31): 20574-20581.
- 刘迅, 李钰佳, 罗政, 等. NLRP3 炎性小体与缺血性卒中的关系及中医药的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 225-236.
- Py BF, Kim MS, Vakifahmetoglu-Norberg H, et al. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity[J]. Mol Cell, 2013, 49(2): 331-338.
- Seoane PI, Lee B, Hoyle C, et al. The NLRP3-inflammasome as a sensor of organelle dysfunction [J]. J Cell Biol, 2020, 219(12): e202006194.
- Kokubo Y, Uchida K, Kobayashi S, et al. Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples: laboratory investigation [J]. J Neurosurg Spine. 2008, 9(3): 285-295.
- Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(1): 44-56.
- Hoyland JA, Le Maitre C, Freemont AJ. Investigation of the role of IL-1 and TNF in matrix degradation in the interver-

- tebral disc[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2008, 47(6): 809–814.
15. Zhang Y, He F, Chen Z, et al. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22): 10499–10512.
16. Ruiz-Fernández C, Francisco V, Pino J, et al. Molecular relationships among obesity, inflammation and intervertebral disc degeneration: are adipokines the common link[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 2030.
17. Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 6–21.
18. Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 113(1): 5.
19. Alippe Y, Mbalaviele G. Omnipresence of inflammasome activities in inflammatory bone diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(5): 607–618.
20. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 130–142.
21. Jha S, Srivastava SY, Brickey WJ, et al. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(47): 15811–15820.
22. Chen ZH, Jin SH, Wang MY, et al. Enhanced NLRP3, caspase-1, and IL-1 β levels in degenerate human intervertebral disc and their association with the grades of disc degeneration[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2015, 298(4): 720–726.
23. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245–254.
24. Bai Z, Liu W, He D, et al. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8): 7534–7548.
25. He D, Zhou M, Bai Z, et al. *Propionibacterium acnes* induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell pyroptosis via NLRP3-dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 772–779.
26. Tang G, Han X, Lin Z, et al. *Propionibacterium acnes* accelerates intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis of nucleus pulposus cells via the ROS-NLRP3 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4657014.
27. Yang W, Huang XD, Zhang T, et al. LncRNA MIR155HG functions as a ceRNA of miR-223-3p to promote cell pyroptosis in human degenerative NP cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(2): 241–252.
28. 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.
29. Zhang J, Zhang J, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration through inhibiting pyroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11742–11754.
30. Zhang W, Li G, Luo R, et al. Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 129–142.
31. Ma Z, Tang P, Dong W, et al. SIRT1 alleviates IL-1 β induced nucleus pulposus cells pyroptosis via mitophagy in intervertebral disc degeneration [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108671.
32. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495–516.
33. Ding F, Shao ZW, Xiong LM. Cell death in intervertebral disc degeneration[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(7): 777–785.
34. Cazzanelli P, Wuertz-Kozak K. MicroRNAs in intervertebral disc degeneration, apoptosis, inflammation, and mechanobiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3601.
35. Yu L, Hao Y, Xu C, et al. LINC00969 promotes the degeneration of intervertebral disk by sponging miR-335-3p and regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 611–618.
36. Tang P, Gu JM, Xie ZA, et al. Honokiol alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TXNIP-NLRP3 inflammasome signal pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 368–379.
37. Tian Y, Bao Z, Ji Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects H₂O₂-induced nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation by inhibiting cGAS/Sting/NLRP3 activation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2113–2122.
38. Chen J, Bian M, Pan L, et al. α -Mangostin protects lipopolysaccharide-stimulated nucleus pulposus cells against NLRP3 inflammasome-mediated apoptosis via the NF- κ B pathway[J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42(9): 1467–1476.
39. Zhao Y, Qiu C, Wang W, et al. Cortistatin protects against intervertebral disc degeneration through targeting mitochondrial ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 7015–7033.
40. Chen F, Jiang G, Liu H, et al. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop [J]. *Bone Res*, 2020, 8: 10.
41. Huang Y, Peng Y, Sun J, et al. Nicotinamide Phosphoribosyl Transferase Controls NLRP3 Inflammasome Activity Through MAPK and NF- κ B Signaling in Nucleus Pulposus Cells, as Suppressed by Melatonin[J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 796–809.
42. Xia C, Zeng Z, Fang B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration

- via anti-oxidant and anti-inflammatory effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 1-15.
43. Xu H, Dai ZH, He GL, et al. Gamma-oryzanol alleviates intervertebral disc degeneration development by intercepting the IL-1 β /NLRP3 inflammasome positive cycle [J]. *Phy-tomedicine*, 2022, 102: 154176.
 44. Jin L, Ding M, Oklopcic A, et al. Nanoparticle fullerol alleviates radiculopathy via NLRP3 inflammasome and neuropeptides[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(6): 2049-2059.
 45. Zhou Y, Chen Z, Yang X, et al. Morin attenuates pyroptosis of nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration via inhibition of the TXNIP/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 559: 106-112.
 46. Zhao F, Guo Z, Hou F, et al. Magnoflorine Alleviates "M1" Polarized Macrophage-Induced Intervertebral Disc Degeneration Through Repressing the HMGB1/Myd88/NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 701087.
 47. Chen S, Wu X, Lai Y, et al. Kindlin-2 inhibits Nlrp3 inflammasome activation in nucleus pulposus to maintain homeostasis of the intervertebral disc[J]. *Bone Res*, 2022, 10 (1): 5.
 48. Ma H, Xie C, Chen Z, et al. MFG-E8 alleviates intervertebral disc degeneration by suppressing pyroptosis and extra-cellular matrix degradation in nucleus pulposus cells via Nrf2/TXNIP/NLRP3 axis[J]. *Cell Death Discov*, 2022,8(1): 209.
 49. Yuan X, Li T, Shi L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-26a-5p via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell pyroptosis through MET-TL14/NLRP3[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 91.
 50. Wang D, Cai X, 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.
 51. Yilmaz I, Akalan H, Oznam K, et al. Does oseltamivir protect human chondrocyte and nucleus pulposus cells from degeneration by inhibiting senescence and proinflammation mediated by the NLRP3 inflammasome and NF- κ B[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(13): 4816-4827.
 52. Tang K, Su W, Huang C, 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.
 53. Wang XS, Yang JM, Ding RJ, et al. Fabrication of a polylactide-glycolide/goly- ϵ -caprolactone/dextran/plastrum testudinis extract composite anti-inflammation nanofiber membrane via electrospinning for annulus fibrosus regeneration [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(5): 873-888.

(收到稿日期:2022-08-02 末次修回日期:2023-02-05)

(本文编辑 李伟霞)