

· 综述 ·

基于氧化应激的中医药干预椎间盘退变的研究进展

杨正汉¹, 赵继荣^{1*}, 马俊飞¹, 陈倩文¹, 陈文², 赵宁²(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是脊柱疾病发生的病变基础, 随着人们工作生活方式的发展变化, IDD 近年来逐渐呈现出年轻化的趋势。对 IDD 的有效防治日益成为临床研究中的热点。近年来相关研究表明氧化应激在 IDD 中具有重要作用。由于细胞或机体中的活性氧平衡被打破而导致细胞外基质以及椎间盘细胞表型变化, 诱发椎间盘氧化应激从而导致 IDD 的发生。同时氧化应激能够通过对椎间盘细胞凋亡、自噬、衰老及细胞外基质等方式来影响 IDD 的发展。目前关于 IDD 的治疗, 临床多使用阿片类以及活血止痛类的药物, 其在一定程度上能够缓解部分症状, 但易诱发胃肠道不良反应, 同时由于治疗周期漫长在一定程度上导致患者依从性较差, 给治疗带来较大困难。中医药以其物优价廉、不良反应少等优势在治疗 IDD 中占据重要的地位。随着分子生物学以及网络药理学等现代科技的研究深入, 发现中医药能够通过干预氧化应激相关功能表达, 即减缓细胞凋亡、自噬及减缓细胞外基质降解等方式, 发挥治疗 IDD 的作用。本文阐述氧化应激在 IDD 中的作用, 以及中医药干预氧化应激的研究成果, 以期为中医药防治 IDD 提供参考和依据。

关键词: 氧化应激; 椎间盘退变; 活性氧; 中医药

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)01-0138-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223348

引用本文: 杨正汉, 赵继荣, 马俊飞, 等. 基于氧化应激的中医药干预椎间盘退变的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 138-144.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention on Intervertebral Disc Degeneration Based on Oxidative Stress

YANG Zhenghan¹, ZHAO Jirong^{1*}, MA Junfei¹, CHEN Qianwen¹, CHEN Wen², ZHAO Ning²(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT: Intervertebral disc degeneration (IDD) is the pathological basis of spinal diseases. With the development and change of working and living style, IDD gradually presents the trend of younger in recent years. The effective prevention and treatment of IDD has become a hotspot in clinical research. Recent studies have shown that oxidative stress plays an important role in IDD. The disruption of reactive oxygen species balance in cells or the body leads to changes in extracellular matrix and intervertebral disc cell phenotype, which induces oxidative stress of intervertebral disc and leads to IDD. Oxidative stress can affect the development of IDD through apoptosis, autophagy, senescence and extracellular matrix of intervertebral disc. Currently, opioids and drugs for promoting blood circulation and pain relief are commonly used in clinical treatment of IDD, which can alleviate some symptoms to a certain extent, but is easy to induce gastrointestinal and other adverse reactions. Meanwhile, due to the long treatment cycle and poor patient compliance to a certain extent, which brings great difficulties to the treatment. At the same time, traditional Chinese medicine plays an important role in the treatment of IDD due to its advantages of low cost and fewer adverse reactions. With the in-depth research of modern technologies such as molecular biology and network pharmacology, it has been found that traditional Chinese medicine can intervene in the expression of oxidative stress-related functions, namely, slowing down apoptosis, autophagy and degradation of extracellular matrix, etc, to play a role in the treatment of IDD. In this paper, the role of oxidative stress in IDD and the research results on the intervention of traditional Chinese medicine in oxidative stress will be expounded, in order to provide reference for the prevention and treatment of IDD by traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: oxidative stress; intervertebral disc degeneration; reactive oxygen species; traditional Chinese medicine

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81760877); 国家中医药管理局项目 (GZY-FJS-2020-213); 甘肃省科技计划重大项目 (21ZD4FA009); 兰州市创新人才项目 (2018-RC-99); 甘肃省自然科学基金项目 (23JRRA1248)

作者简介: 杨正汉, 男, 硕士生, 住院医师 E-mail: 947029561@qq.com *通信作者: 赵继荣, 男, 硕士, 主任医师, 博导 E-mail: 2747877169@qq.com

腰痛是临床常见的症状之一,据全球流行病学调查显示,全世界具有慢性腰痛病史人群大约2/3的成年人曾出现过腰背痛^[1]。中国的椎间盘流行病学显示,腰椎间盘突出症的发生率主要以25~55岁为主,其中女性人群占比最高,我国LDH的平均患病率高达8%~25%^[2]。其中椎间盘退变被认为是导致腰腿痛的主要因素之一^[3]。因此关于椎间盘退变的防治尤为重要。传统对于椎间盘退变的治疗往往基于镇痛类药物,其在一定程度上可以缓解患者疼痛症状,但容易诱发新的问题,如胃肠道反应以及症状改善不明显等^[4]。近年来,随着对椎间盘的研究深入到分子及细胞水平,研究发现氧化应激在椎间盘的防治中具有良好的治疗优势,其通过维持椎间盘细胞组织中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)平衡、减少细胞衰老以及抑制细胞外基质的分解,以此来达到治疗椎间盘退变的目的。

中药具有多靶点、多通路的优势,在干预氧化应激治疗椎间盘退变中具有显著优势,不仅避免了常规药物对胃部的损伤,而且能够凭借其物美价廉的治疗优势,减轻个人及社会的治疗负担,具有长远的发展前景^[5]。本文将从氧化应激在椎间盘退变中的作用机制出发,并结合近年来中医药干预氧化应激作一综述,以期对中医药防治椎间盘退变提供参考和依据。

1 氧化应激与椎间盘退变

氧化应激是指机体或细胞内ROS过量生成而与相应的抗氧化防御系统之间的严重失衡,从而导致细胞或组织损伤^[6]。与此同时,当机体在受到刺激之后体内自由基的出现与机体抗氧化状态之间的严重失调,这也会导致机体细胞内ROS成分的增加,进而引起细胞的毒性反应以及细胞的损伤^[7]。其中ROS主要是O₂的单电子还原产物,过氧化氢和羟自由基以及超氧阴离子是最重要的ROS组分。ROS作为正常细胞新陈代谢活动的产物,具有重要的生理作用,当ROS过量时会造成机体稳态的打破以及组织的损伤^[8]。

椎间盘机体内部环境主要以低氧、低营养的环境以及多酸的状况为主,氧的清除障碍将会导致椎间盘细胞代谢失常,加重机体负担^[9]。相关研究证实氧化应激能够触发椎间盘组织细胞的衰老以及细胞外基质的紊乱,这也进一步证实了其在椎间盘退变发生发展过程中的重要性。

2 氧化应激的机制及特点

氧化应激的发生与体内自由基以及ROS密切相关。正常状况下细胞内的ROS成分来源于线粒体的有氧代谢以及黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)的非线粒体耗氧^[10]。生理状况下,组织细胞中的ROS成分的产生以及消除处于动态平衡,正常细胞中的ROS将通过超氧化物歧化酶转化为H₂O₂的方式,最终以过氧化氢酶还原成水进行消除。相反,ROS能够通过抑制蛋白酶活性以及破坏细胞外基质的结构,造成细胞外基质降解的失衡,这种平衡的破坏就会导致机体氧化应激的出现从而导致椎间盘退变^[11]。同时自由基的表达异常也不能忽视,作为信号传导的关键物质,自由基以其高反应以及不稳定的特性,将会对细胞组织造成伤害,加重退变程度^[12]。氧化应激对机体的有害方面主要在于造成细胞内蛋白以及DNA的损伤,最终导致细胞的衰老或者死亡。有相关研究表明,氧化应激与年龄成正比,与此同时ROS的含量也逐渐增加,这为椎间盘退变的有效防治提供了参考。

3 氧化应激在椎间盘退变中的作用

据国内外结果证实,氧化应激是导致椎间盘细胞凋亡、衰老以及诱发自噬和细胞外基质紊乱的导火线^[13-14]。

3.1 细胞外基质的紊乱是椎间盘退变的关键环节

细胞外基质主要由蛋白多糖以及胶原蛋白组成,能够减缓来自体外的机械负荷,保护椎间盘正常结构,然而异常机械负荷下,椎间盘基质结构将受到氧化损伤,这种损害将进一步破坏胶原蛋白的结构以及椎间盘正常的生物力学,从而诱发椎间盘的退变^[15-16]。同时椎间盘细胞外基质的正常代谢与氧化应激中的H₂O₂密切相关,国外研究结果证明:H₂O₂能够降低椎间盘组织中Ⅱ型胶原蛋白以及蛋白多糖的表达,加快椎间盘退变速度^[17]。同时ROS的蓄积也会导致椎间盘退变的发生,氧化应激造成了椎间盘细胞外基质的降解失衡,导致椎间盘外基质的成分含量减少,加快了椎间盘的退变^[18]。

3.2 自噬是椎间盘细胞损伤的关键因素

自噬对椎间盘细胞的影响主要在于髓核细胞以及纤维环细胞中,以此来影响椎间盘的退变,适当的自噬能够消除椎间盘组织中的ROS,从而

保护椎间盘免受氧化应激, 进而提高细胞的生存率^[19]。Chen 等^[20]研究发现早期 ROS 所诱导产生的自噬在晚期会加大 ROS 的蓄积, 进而造成细胞器的损伤, 致使髓核细胞凋亡的增加。相关研究认为自噬引起的细胞内资源的过度消耗也可能是导致细胞死亡的一个重要原因^[21]。因此自噬在椎间盘退变中具有双重作用。

3.3 细胞的衰老以及凋亡引起椎间盘细胞缺失

衰老指的是细胞周期的停滞, 其会导致椎间盘细胞分泌基质金属蛋白酶, 损害椎间盘退变的微环境^[22-23]。ROS 作为细胞衰老的激动剂, 能够通过 p16-Rb 途径致使纤维环细胞和脊索细胞的衰老, 加快椎间盘的退变^[24]。细胞凋亡也是椎间盘退变的影响因素之一, 细胞凋亡主要以细胞的程序性死亡为特征, 致使椎间盘中细胞数量减少, 以此来诱导椎间盘退变^[25]。实验研究表明在椎间盘髓核细胞中过氧化氢的浓度增加会导致 ROS 的蓄积, 并通过线粒体凋亡通路障碍加快髓核细胞的凋亡, 从而引发椎间盘退变等系列问题^[26]。氧化应激在椎间盘退变中的作用机制见图 1。

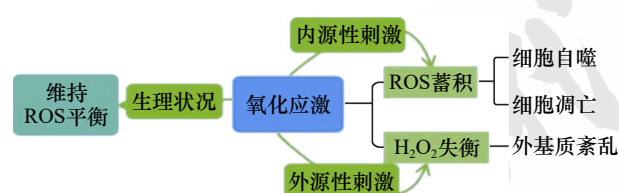


图 1 氧化应激的生理病理图

Fig. 1 Physiological pathology of oxidative stress

4 中医药干预椎间盘退变的氧化应激机制

氧化应激作为椎间盘退变的重要影响机制之一, 抑制椎间盘氧化应激条件下的细胞自噬、衰老以及细胞外基质紊乱对椎间盘退变的治疗具有重要意义^[27-28]。中医药具有多靶点、多通路的治疗优势, 能够更好地干预椎间盘的氧化应激反应, 从而达到治疗椎间盘退变的目的^[29]。随着现代网络药理学以及分子生物学的研究发展, 中药治疗优势逐渐被挖掘, 其能够通过干预细胞外基质的紊乱、细胞衰老以及凋亡的方式治疗椎间盘退变。

4.1 通过干预细胞外基质途径抑制氧化应激

郭丹青^[30]的研究发现三七总皂苷能够改善氧化应激诱发的椎间盘退变, 同时基于细胞及分子水平进行使用三七总皂苷干预, 结果展示其能够调控 Akt/mTOR 信号通路抑制自噬, 减少髓核细胞凋亡和细胞外基质的降解, 延缓椎间盘退变。

白藜芦醇能通过对髓核细胞的影响来减缓椎间盘氧化应激的发生, 研究结果证实白藜芦醇能够激活 PI3K/Akt 信号转导通路改善氧化应激及机械应力损伤导致的髓核细胞外基质表达下降, 同时能够通过 Akt 抗凋亡信号转导通路减少人退变髓核细胞凋亡, 以此来保护椎间盘组织细胞^[31]。

4.2 通过抑制细胞衰老及凋亡途径抑制氧化应激

左斌等^[32]应用不同剂量的虎杖苷干预椎间盘退变。研究发现干预后的髓核细胞凋亡显著缓解, 这证实了虎杖苷能激活 SIRT1/mTOR 通路, 以此来减少髓核细胞凋亡以及氧化应激反应。刘汝银等^[33]研究发现当归干预椎间盘氧化应激中具有较好作用。在当归注射液处理过的退变髓核细胞中, 椎间盘组织 p62 的表达水平降低。此外, 当归注射液可以通过抑制 AKT/mTOR 信号通路的激活促进髓核细胞自噬, 通过阻断线粒体凋亡通路抑制髓核细胞凋亡, 减缓椎间盘退变。侯宇龙等^[34]基于网络药理学发现牛膝治疗椎间盘退变的有效成分有 11 个, 有效靶点有 21 个, 有效成分槲皮素、山柰酚等通过 PI3K/Akt 和 VEGF 等信号通路对 VEGFA、MAPK8 等相关靶点发挥抗细胞分化和凋亡、抗氧化应激等作用, 从而减缓椎间盘退变中的氧化应激。张海丹等^[35]应用五味子乙素干预椎间盘髓核细胞, 研究结果发现五味子乙素能够显著减少椎间盘退变的相关蛋白表达, 同时可通过抑制 p38 MAPK 信号通路, 减少椎间盘髓核细胞的凋亡。鲁花等^[36]研究发现红景天苷对退变髓核细胞凋亡可以起到抑制作用。基于相应的体内外研究发现红景天苷能够降低椎间盘炎症水平以及减缓细胞凋亡, 其主要机制在于抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活化。吴畏等^[37]研究发现紫檀芪是一种有效的抗氧化应激药物, 通过 Real-time PCR 和 Griess 2 种方法分析紫檀芪在椎间盘中的效应机制, 研究发现干预后的椎间盘炎症水平明显下降, 细胞数量得到补充, 主要机制在于抑制 Nrf2 发生核转移导致的下游一系列抗氧化应激发生, 这为其抗应激机制得到较好的证明。王楠等^[38]研究了防风-秦艽药对干预椎间盘的药理学机制, 发现其有效成分 β -谷甾醇具有明显的抗氧化应激以及抗炎的作用, 其中发挥抗氧化应激主要机制在于抑制 NOS2 表达, 抑制细胞凋亡主要机制在于抑制椎间盘组织中 CASP3 的表达。这为椎间盘退变的治疗提供了可行性。Tang 等^[39]研究发

现来自于厚朴的厚朴酚通过抑制 TXNIP/NLRP3/caspase-1/ IL-1 β 信号轴和激活 NF- κ B 和 JNK 来抑制 H₂O₂ 诱导的细胞的衰老以及凋亡引起椎间盘细胞缺失。尹逊路等^[40] 使用补肾活血方进行小鼠体内实验研究, 研究过程中中药组中的 Caspase-1、NLRP3 蛋白表达明显降低, 椎间盘中的炎性浸润以及疤痕组织显著减少, 其主要机制在于下调 NLRP3 及 Caspase-1 表达、抑制髓核细胞焦亡、促进 II 型胶原表达等途径发挥延缓椎间盘退变进程的作用。

4.3 通过干预 ROS 水平抑制氧化应激

张树文^[41] 基于氧化应激探讨槲皮素在椎间盘退变中的作用, 研究表明槲皮素可通过激活自噬途径, 减轻髓核细胞衰老和减缓细胞外基质降解; 通过 p38MAPK 介导的自噬作用, 进而抑制氧化应激减缓椎间盘的退变。王杰栋^[42] 采用分组检测的方法研究薯蓣皂苷对髓核细胞氧化应激损伤的保护作用, 研究过程中发现薯蓣皂苷能够抑制线粒体髓核细胞的凋亡, 其机制在于抑制 ROS 生成, 重建髓核细胞内的氧化与抗氧化平衡, 改善髓核细胞微环境, 保护髓核细胞免于氧化应激损伤。除此之外, 羽扇豆醇作为豆类植物在医药方面也有着重要的作用。郭明波^[43] 研究发现经羽扇豆醇处理过的髓核细胞, 其活性得到显著增强, 同时氧化应激损伤得到抑制, 其主要机制在于抑制 ROS 生成, 降低氧化应激的发生。潘乘龙^[44] 采用经典中药复方六味地黄丸对椎间盘进行干预, 研究发现给药的受试组椎间盘细胞的活性得到提高, 同时也明显改善了椎间盘的氧化应激损伤, 其主要通过抑制 ROS 的产生及蓄积, 以此来达到治疗的作用。罗灿科等^[45] 采用身痛逐瘀汤干预椎间盘退变患者, 与对照组比较, 治疗组中的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显下降, 同时 SOD 为机体的抗氧化酶, 在身痛逐瘀汤干预下 SOD 大量蓄积的状况得到明显抑制, 椎间盘退变得到明显好转。池红万等^[46] 使用通痹汤联合手法治疗椎间盘, 并基于网络药理学发现通痹汤组成成分中的当归、川芎中的藁本内酯可抗细胞凋亡, 抑制氧化应激反应, 能够较好地缓解椎间盘的氧化应激损伤, 其机制在于清除机体中的超氧阴离子, 避免自由基对椎间盘的损害。

4.4 通过干预炎症因子水平抑制氧化应激

王涛等^[47] 将椎间盘患者进行分组治疗, 结果显示独活寄生汤干预后的椎间盘组织的炎症水平

降低, 腰部疼痛症状明显缓解, 其主要机制在于抑制椎间盘氧化应激水平, 同时椎间盘 β -ET、SOD 水平得到提高。王柠等^[48] 通过构建补阳还五汤与椎间盘的靶点, 证实其治疗椎间盘靶点 46 个, 同时应用补阳还五汤干预治疗椎间盘, 干预后椎间盘氧化应激明显减少, 椎间盘症状得到明显改善, 其机制可能是通过调控 TNF、AGE-RAGE 等信号通路, 减轻机体氧化应激反应、抑制炎症因子表达。李孟杨^[49] 将补肾活血方结合超短波治疗椎间盘退变, 治疗后实验组中的抗氧化应激酶得到补充, 抑制了氧自由基过多导致的氧化应激, 其机制在于抑制促炎因子释放、增加椎间盘 SOD 抗氧化酶的释放。钟远鸣等^[50] 应用网络药理学探究芍药甘草汤在椎间盘中的作用, 并将各个组成成分进行“药物-靶点”的对照分析, 结果显示芍药甘草汤中的有效成分槲皮素在减少椎间盘应激损伤中具有较好的作用, 其主要通过抑制低氧诱导因子信号通路来减少椎间盘的氧化应激。乔明珠等^[51] 通过构建“成分-靶点-疾病”网络研究桃红四物汤在椎间盘中的干预作用, 实验结果发现桃红四物汤能够将减少椎间盘刺激因子 JUN 的产生, 同时通过参与抑制炎症相关的 NF- κ B 通路和凋亡通路调控关键蛋白的表达, 发挥抗炎、抗氧化应激作用。中药单体干预氧化应激见表 1, 中药复方干预氧化应激见表 2。

表 1 中药单体干预氧化应激
Tab. 1 TCM monomer interferes with oxidative stress

中药单体	有效成分	作用机制	干预效果	参考文献
三七	总皂苷	调控Akt/mTOR信号通路抑制自噬	优秀	[30]
藜芦	白藜芦醇	激活PI3K/Akt信号转导通路改善氧化应激	优秀	[31]
虎杖苷	虎杖苷	激活SIRT1/mTOR通路, 减少髓核细胞凋亡及氧化反应	优秀	[32]
当归	提取物	抑制AKT/mTOR信号通路激活, 阻断线粒体凋亡通路	良好	[33]
牛膝	山柰酚	抑制VEGFA、MAPK8等相关靶点发挥抗氧化应激作用	优秀	[34]
五味子	五味子乙素	抑制p38 MAPK信号通路减少椎间盘髓核细胞的凋亡	优秀	[35]
红景天	红景天苷	抑制JAK2/STAT3信号通路的活化	良好	[36]
紫檀	紫檀芪	抑制Nrf2发生核转移导致的氧化应激	优秀	[37]
防风-秦艽	提取物	抑制ROS生成, 降低氧化应激	优秀	[38]
厚朴	和厚朴酚	激活NF- κ B和JNK来抑制H ₂ O ₂ 诱导的氧化应激	优秀	[39]
连翘	槲皮素	抑制NOS2表达	优秀	[41]
薯蓣	薯蓣皂苷	抑制p38MAPK介导的氧化应激	良好	[42]
羽扇豆	羽扇豆醇	抑制ROS生成, 重建髓核细胞内的氧化与抗氧化平衡	优秀	[43]

综上所述，中药在治疗椎间盘退变中具有显著的治疗优势，但目前研究主要以动物实验为主，缺乏相应临床科学数据以及循证证据的支持，同时对中药单体的机制研究仍旧是目前研究的重点。在今后的研究中应借助现代科学技术加强大数据以及大样本的支持，增加其治疗的可靠性及科学性。同时中药复方能够较好地互补单体治疗方式，增强疗效，但基于氧化应激干预的中药复方数量较少，今后还需要不断加强相关复方的研究，增加中药复方治疗的样本量，提升其治疗可靠度。

表2 中药复方干预氧化应激

Tab. 2 Intervention of oxidative stress by Chinese herbal compound

中药复方	受试对象	作用机制	干预效果	参考文献
补肾活血方	患者	下调NLRP3及Caspase-1表达、抑制ROS的产生及蓄积	优秀	[40]
六味地黄丸	大鼠	抑制ROS的产生及蓄积	优秀	[44]
身痛逐瘀汤	患者	下降TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平，抑制SOD释放	良好	[45]
通痹汤	患者	清除机体中的超氧阴离子以及自由基	优秀	[46]
独活寄生汤	患者	抑制椎间盘氧化应激水平，提高椎间盘SOD水平	优秀	[47]
补阳还五汤	患者	调控TNF、AGE-RAGE等信号通路，减轻氧化应激反应	优秀	[48]
补肾活血方	患者	抑制低氧诱导因子信号通路	优秀	[49]
芍药甘草汤	患者	抑制促炎因子释放、增加椎间盘SOD抗氧化酶的释放	良好	[50]
桃红四物汤	患者	减少椎间盘刺激因子JUN的产生，调控关键蛋白的表达	优秀	[51]

5 小结

综上所述，中药单体以及中药复方可通过影响椎间盘氧化应激产生的自噬、细胞外基质紊乱以及细胞凋亡等途径，进一步抑制氧化应激来达到防治椎间盘退变的目的。目前关于椎间盘退变的治疗主要在于改善症状，不能较好地预防椎间盘退变的发生，同时也会造成椎间盘内部微环境的破坏，加之患病年龄的年轻化，使用更加物优价廉的治疗是大势所趋。中医药具有多靶点、多通路的优势，因此应用中医药治疗慢性疾患具有广阔的前景，同时能够缓解患者以及社会的经济负担，对社会发展意义重大。

基于上述所进行的动物实验以及临床研究证实，中医药能够有效的抑制椎间盘氧化应激的产生，从而达到治疗椎间盘退变的目的。同时中医药在治疗椎间盘退变也存在着一些问题：

①ROS作为椎间盘退变的关键环节，针对其关键的环节进行干预研究是未来的研究方向。②中医药多靶点的优势在治疗过程中不应局限于其中一种干预措施，药物级联放大作用或许是不错的研究方向。③目前的研究主要以实验性为主，缺乏大样本、大数据以及循证证据的支持，同时中医药应用机制复杂，应基于现代科学技术，加强药物作用机制的研究，增强治疗的可靠性和科学性。

REFERENCES

[1] DOWDELL J, ERWIN M, CHOMA T, et al. Intervertebral disk degeneration and repair[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S): S46-S54.

[2] LIANG X S. The risk factors of lumbar disc herniation[J]. *China Med Med(中国当代医药)*, 2016, 23(22): 180-182.

[3] WANG J Q, CHEN T, ZHANG X, et al. Study on the relationship between lumbar lordosis and lumbar disc degeneration in young patients with low back pain[J]. *Mod Med J China(中国现代医药杂志)*, 2021, 23(7): 41-43.

[4] XUAN A W, ZHU Z B, XU C, et al. Progress in diagnosis and treatment of discogenic low back pain[J]. *J Reg Anat Oper Surg(局解手术学杂志)*, 2022, 31(1): 81-86.

[5] CUI M, SHAO Z W. Oxidative stress and intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Orthop(国际骨科学杂志)*, 2017, 38(2): 106-109.

[6] BHATTACHARYYA A, CHATTOPADHYAY R, MITRA S, et al. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 329-354.

[7] HUANG Y C, LEUNG V Y L, LU W W, et al. The effects of microenvironment in mesenchymal stem cell-based regeneration of intervertebral disc[J]. *Spine J*, 2013, 13(3): 352-362.

[8] FU H Y, WANG Y T, SUN H L. Reactive oxygen species mediate scorched nucleus pulposus cells to regulate inflammation[J]. *Chin J Gerontol(中国老年学杂志)*, 2022, 42(24): 6083-6089.

[9] ZHAO J R, YANG Z H, MA J F, et al. Traditional Chinese medicine intervention in intervertebral disc degeneration by regulating matrix metalloproteinase expression: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2023, 29(5): 272-282.

[10] YANG R Z, XU W N, ZHENG H L, et al. Involvement of oxidative stress-induced annulus fibrosus cell and nucleus pulposus cell ferroptosis in intervertebral disc degeneration pathogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2725-2739.

[11] ZHENG J C, ZHANG J, ZHANG X K, 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.

[12] BAI Z B, LIU W, HE D S, et al. Protective effects of

- autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells[J]. *Aging*, 2020, 12(8): 7534-7548.
- [13] JAKUBCZYK K, DEC K, KALDUŃSKA J, et al. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2020, 48(284): 124-127.
 - [14] LIANG H, DONG S H, XIA T, et al. The role of oxidative stress-induced NF- κ B in intervertebral disc degeneration[J]. *Prog Mod Biomed*(现代生物医学进展), 2015, 15(14): 2777-2779.
 - [15] ZHOU X Y, CUI Y, ZHU J M, et al. Research progress on the molecular mechanism of acupuncture in the treatment of intervertebral disc degeneration[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*(广州中医药大学学报), 2022, 39(11): 2718-2723.
 - [16] 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*, 2019, 11(22): 10499-10512.
 - [17] BINCH A L A, FITZGERALD J C, GROWNEY E A, et al. Cell-based strategies for IVD repair: Clinical progress and translational obstacles[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(3): 158-175.
 - [18] LIN H, WANG Y X, JING K P, et al. Nuclear factor erythroid-2 related factor 2 inhibits human disc nucleus pulposus cells apoptosis induced by excessive hydrogen peroxide[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66(7): 986-991.
 - [19] YAO N Z, TANG S F, XIA X, et al. The expression and significance of active oxygen modulation factor 1 in human intervertebral disc degeneration[J]. *Chin J Clin Anat*(中国临床解剖学杂志), 2018, 36(1): 56-60.
 - [20] CHEN K, LYU X H, LIN J J, et al. Effect of autophagy on the degeneration of cartilaginous endplate in rats[J]. *Chin J Bone Jt Surg*(中华骨与关节外科杂志), 2021, 14(7): 632-637.
 - [21] CHANG H Z, CAI F, ZHANG Y, et al. Early-stage autophagy protects nucleus pulposus cells from glucose deprivation-induced degeneration via the *p-eIF2 α /ATF4* pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017(89): 529-535.
 - [22] OUYANG L, SHI Z, ZHAO S, et al. Programmed cell death pathways in cancer: A review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis[J]. *Cell Prolif*, 2012, 45(6): 487-498.
 - [23] ZHANG S W, LIANG W D, SHENG W B. Research progress of cell senescence and senescence-associated secretory phenotype in intervertebral disc degeneration[J]. *Chin J Exp Surg*(中华实验外科杂志), 2021, 38(3): 590-594.
 - [24] ZHANG G Z, WU Z L, HE X G, et al. Research progress on correlation between cell senescence and intervertebral disc degeneration[J]. *Life Sci Res*(生命科学研究), 2021, 25(1): 58-63,94.
 - [25] PATIL P, FALABELLA M, SAEED A, et al. Oxidative stress-induced senescence markedly increases disc cell bioenergetics[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019(180): 97-106.
 - [26] CUI L, WEI H, LI Z M, et al. TGF- β 1 aggravates degenerative nucleus pulposus cells inflammation and fibrosis through the upregulation of angiopoietin-like protein 2 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(23): 12025-12033.
 - [27] MAO F, LIU J W, CHEN J Y, et al. Research progress on molecular relationship between autophagy and apoptosis in intervertebral disc degeneration[J]. *Chin J Tradit Med Traumatol & Orthop*(中国中医骨伤科杂志), 2021, 29(9): 81-84,88.
 - [28] ZHENG G, PAN Z Y, ZHAN Y, et al. TFEB protects nucleus pulposus cells against apoptosis and senescence via restoring autophagic flux[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2019, 27(2): 347-357.
 - [29] CHEN Y, WU Y Q, SHI H X, et al. Melatonin ameliorates intervertebral disc degeneration via the potential mechanisms of mitophagy induction and apoptosis inhibition[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 2136-2148.
 - [30] GUO D Q. The molecular mechanism of *Panax notoginseng* saponins(PNS) ameliorating intervertebral disc degeneration based on the theory of “dispelling stasis to promote regeneration” from traditional Chinese medicine[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.
 - [31] CAI T C, ZHANG L. Resveratrol and intervertebral disc degenerative diseases[J]. *Int J Orthop*(国际骨科学杂志), 2021, 42(1): 22-25.
 - [32] ZUO B, XIA X F, CHE B, et al. Polydatin effects on apoptosis of nucleus pulposus cells and SIRT1/mTOR pathway in mice with lumbar disc degeneration[J]. *Chin J Tissue Eng Res*(中国组织工程研究), 2021, 25(35): 5619-5625.
 - [33] LIU R Y, PENG X Y, YUE Z J, et al. The autophagy of rat intervertebral disc nucleus pulposus cells and oxidative stress-induced injury in rat[J]. *Chin J Spine Spinal Cord*(中国脊柱脊髓杂志), 2018, 28(2): 176-182.
 - [34] HOU Y L, WANG J S, WANG X K. Potential mechanism of *Achyranthes bidentata* in the treatment of lumbar disc herniation based on network pharmacology[J]. *Chin J Tissue Eng Res*(中国组织工程研究), 2021, 25(17): 2734-2739.
 - [35] ZHANG H D, LI P W, ZHANG L. Effect of schisandrin B on IL-1 β -induced apoptosis of nucleus pulposus cells by regulating p38 MAPK signaling pathway[J]. *J Med Mol Biol*(医学分子生物学杂志), 2019, 16(2): 120-125.
 - [36] LU H, YU L, ZHEN H H, et al. Salidroside inhibits inflammatory response and apoptosis of degenerated nucleus pulposus cells through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Chin J Osteoporosis*(中国骨质疏松杂志), 2018, 24(5): 625-631.
 - [37] WU W, ZHANG H J, GU Z Q, et al. Pterostilbene inhibits inflammation in rat nucleus pulposus by promoting the nuclear translocation of Nrf2[J]. *Chin J Cell Biol*(中国细胞生物学学报), 2016, 38(10): 1214-1221.
 - [38] WANG N, ZHANG X Y, LI J C, et al. Study on network pharmacology of Fangfeng-Qinjiao in treatment of lumbar disc herniation[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*(上海中医药杂志), 2021, 55(2): 16-23.
 - [39] TANG P, GU J M, XIE Z A, 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.
 - [40] YIN X L, JIN Z F, FENG M S, et al. Effects of Bushen Huoxue prescription on pyroptosis of nucleus pulposus cell in rats with intervertebral disc degeneration[J]. *Chin J Inf Tradit*

- Chin Med(中国中医药信息杂志), 2021, 28(12): 36-40.
- [41] ZHANG S W. The protective effect of quercetin on intervertebral disc degeneration based on oxidative stress[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2021.
- [42] WANG J D. Research on the effect and potential mechanism of dioscin in nucleus pulposus oxidative stress damage[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [43] GUO M B. Lupeol inhibits apoptosis of rabbit nucleus pulposus cells in high glucose environment through antioxidative stress[D]. Qingdao: Qingdao University, 2018.
- [44] PAN C L. Effect of Bushen method (Liuwei Dihuang pill) on oxidative stress in the process of intervertebral disc degeneration[J]. J Front Med(医药前沿), 2014(16): 328-329.
- [45] LUO C K, LI Y, XIANG T. Clinical effects of the Shentong Zhuyu Decoction plus acupuncture on acute lumbar disc herniation[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2021, 13(13): 77-80.
- [46] CHI H W, LIU Y B, ZHU J Y. Effects of Tongbi Decoction combined with traction and traditional Chinese medicine manipulation massage on serum pain substances, serum inflammatory factors, lumbar function and oxidative stress level in elderly patients with cold-dampness type lumbar disc herniation[J]. Tradit Chin Med Res(中医研究), 2022, 35(5): 37-41.
- [47] WANG T, LI W Q. Effect on oxidative stress and expression of P-endorphin and IL-1 β by using Duhuo Jisheng Decoction in patients with lumbar disc herniation of liver and kidney deficiency[J]. Jilin J Chin Med(吉林中医药), 2020, 40(2): 212-215.
- [48] WANG N, HE Y F, JIE Y Y, et al. Mechanism of action of Buyang Huanwu Tang for treatment of lumbar disc herniation: A network pharmacology study[J]. J Tradit Chin Orthop Traumatol(中医正骨), 2022, 34(4): 4-11.
- [49] LI M Y. Influence of invigorating-kidney activating-blood prescription combined with ultrashort wave on the speed of lumbar function recovery in the treatment of patients with lumbar intervertebral disc herniation[J]. J Qiqihar Med Univ(齐齐哈尔医学院学报), 2021, 42(10): 877-880.
- [50] ZHONG Y M, HE B K, WU Z T, et al. An exploration on the mechanism of Shaoyao Gancao Decoction in treating early pain of lumbar disc herniation based on network pharmacology[J]. Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究), 2021, 25(20): 3194-3201.
- [51] QIAO M Z, LYU H, JIANG T. Mechanism of Taohong Siwu Decoction in the intervention of lumbar disc herniation based on network pharmacology[J]. J Anhui Univ Chin Med(安徽中医药大学学报), 2022, 41(2): 60-67.

收稿日期: 2022-09-26
(本文责编: 李艳芳)