

自噬在椎间盘退变中的研究进展

许兵兵, 马建军*

绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration, IVDD)是导致LBP的病理基础, 对全球健康及经济造成了极大的危害。椎间盘内部微环境具有无血管、低氧、高渗和营养匮乏等特征。髓核细胞(Nucleus pulposus cells, NPCs)作为维持椎间盘细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)稳态的核心效应细胞, 在退变过程中常发生凋亡、衰老等功能障碍。自噬(Autophagy)作为一种高度保守的细胞内降解及回收机制, 在清除受损细胞器、错误折叠蛋白以及维持细胞内环境稳态中发挥重要作用。近年来, 越来越多的研究表明, 自噬在IVDD中扮演着“双刃剑”的角色。适度的自噬激活可促进髓核细胞抵御氧化应激、炎症反应等损伤, 进而延缓NPCs衰老与ECM降解; 然而, 过度自噬或自噬流(Autophagic flux)受阻则可能诱发自噬性细胞死亡, 进而加速IVDD的发生发展。本文系统综述了自噬在IVDD发病机制中的双重作用, 重点探讨微环境的改变对自噬的调控作用, 并深入分析了相关信号通路在其中的调控机制。此外, 本文还总结了靶向自噬治疗IVDD的相关策略, 旨在为IVDD的临床防治提供新的理论依据和潜在的治疗靶点。

关键词

椎间盘退变, 自噬, 髓核细胞

Research Progress of Autophagy in Intervertebral Disc Degeneration

Bingbing Xu, Jianjun Ma*

School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Intervertebral disc degeneration (IVDD) is the pathological basis of low back pain, posing a significant

*通讯作者。

文章引用: 许兵兵, 马建军. 自噬在椎间盘退变中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1927-1939.
DOI: 10.12677/acm.2026.1662413

burden on global health and the economy. The internal microenvironment of the intervertebral disc is characterized by avascularity, hypoxia, hyperosmolarity, and nutrient deprivation. Nucleus pulposus cells (NPCs), serving as the core effector cells that maintain the homeostasis of the extracellular matrix (ECM) within the intervertebral disc, frequently undergo dysfunctions such as apoptosis and senescence during the degeneration process. Autophagy, a highly conserved intracellular degradation and recycling mechanism, plays a crucial role in clearing damaged organelles and misfolded proteins, as well as maintaining intracellular homeostasis. In recent years, an increasing number of studies have indicated that autophagy plays a "double-edged sword" role in IVDD. Moderate activation of autophagy can promote the resistance of NPCs to damages such as oxidative stress and inflammatory responses, thereby delaying NPCs senescence and ECM degradation. However, excessive autophagy or impaired autophagic flux may induce autophagic cell death, consequently accelerating the onset and progression of IVDD. This article systematically reviews the dual role of autophagy in the pathogenesis of IVDD, with a focus on exploring the regulatory effects of microenvironmental changes on autophagy, and provides an in-depth analysis of the underlying regulatory mechanisms of related signaling pathways. Furthermore, this article summarizes the relevant strategies of targeting autophagy for IVDD treatment, aiming to provide new theoretical rationales and potential therapeutic targets for the clinical prevention and management of IVDD.

Keywords

Intervertebral Disc Degeneration, Autophagy, Nucleus Pulposus Cells

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

下腰痛(Low back pain, LBP)是全球范围内致残率最高的疾病之一,其发病率达80%以上,给全球健康及经济带来了沉重的负担[1]。大量流行病学与临床证据表明,IVDD是引发LBP的核心病理基础[2]。随着全球人口老龄化加剧,IVDD的发病率呈逐年上升趋势。目前,临床上针对IVDD的治疗手段主要局限于缓解疼痛症状和解除神经受压,难以从根本上逆转IVDD的发生发展[3]。因此,深入研究IVDD的发病机制,探索能够逆转其病理过程的生物学干预靶点,已成为当前亟待解决的重要课题。

椎间盘(Intervertebral disc, IVD)是连接相邻椎体的微动关节,主要由中央富含水分和蛋白聚糖的胶状髓核(Nucleus pulposus, NP)、外周富含I型胶原的纤维环(Annulus fibrosus, AF)以及上下软骨终板(Cartilage endplate, CEP)三部分构成[4]。作为人体内最大的无血管组织,椎间盘的营养供应主要依赖于软骨终板的渗透作用。这种独特的解剖结构导致椎间盘内部长期处于低氧、高渗、偏酸性及营养缺乏的微环境中[5]。NPCs作为维持椎间盘生理结构和功能的核心效应细胞,主要负责合成和分泌以II型胶原(Collagen II)和聚集蛋白聚糖(Aggregan)为主的ECM。生理状态下,NPCs维持ECM合成代谢及分解代谢的动态平衡。然而,在衰老、机械负荷等多种危险因素长期累积下,ECM合成代谢减少,分解代谢增多,动态平衡被打破[6]。随之诱发NPCs的氧化应激、炎症反应、细胞衰老(Senescence)及凋亡(Apoptosis)等,最终引起椎间盘水分流失、椎间隙高度降低及生物力学功能衰退,标志着IVDD的发生[7]。

自噬(Autophagy)是一种高度保守的细胞内分解代谢过程,通过形成双层膜结构的自噬体(Autophagosome)来包裹受损的细胞器、错误折叠的蛋白质以及侵入的病原体,随后与溶酶体融合形成自噬溶酶体(Autolysosome),在溶酶体酸性水解酶的作用下将其降解,并将降解产物释放回细胞质中,用于

能量产生和大分子的合成[8]。在生理状态下, 自噬维持在较低的水平, 发挥着“清道夫”的功能, 是维持细胞内环境稳态的关键过程。然而, 当细胞面临营养剥夺、氧化应激等外界压力时, 自噬水平则会显著上调[9]。

近年来, 自噬在骨关节疾病尤其是 IVDD 中的作用引起了广泛的关注。NPCs 在应对椎间盘严苛微环境时, 其高度依赖自噬来维持细胞存活和正常生理功能[10]。适度的自噬激活能够清除 NPCs 内受损的线粒体, 即线粒体自噬(Mitophagy), 过量的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)以及抑制炎症小体(如 NLRP3)的激活, 从而减轻细胞凋亡和焦亡(Pyroptosis), 延缓细胞衰老, 从而保护椎间盘免受损伤[11]。然而, 自噬在 IVDD 中并非总是发挥有益作用。当外界刺激超过细胞的代偿能力时, 则会导致自噬过度激活, 或者由于溶酶体功能障碍导致自噬流(Autophagic flux)受阻时, 会引发自噬性细胞死亡或毒性物质蓄积, 反而加速 NPCs 的死亡和 ECM 降解[12]。这种“双刃剑”效应使得自噬在 IVDD 中的调控机制显得尤为复杂。

鉴于自噬在维持 NPCs 稳态中的核心地位, 靶向调控自噬已成为治疗 IVDD 极具潜力的干预策略。本文将系统回顾近年来关于自噬在 IVDD 中作用机制的研究进展, 详细阐述椎间盘微环境因素对自噬的调控网络, 探讨自噬在延缓或促进退变中的双重角色, 并总结当前的治疗策略。

2. 自噬的基本过程与分类

自噬作为真核细胞内高度保守的降解系统, 其核心功能是通过溶酶体途径清除细胞内的有害物质, 从而维持细胞内环境的稳态和质量控制[13]。根据底物进入溶酶体的方式不同分为三种类型: 巨自噬(Macroautophagy)、微自噬(Microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(Chaperone-mediated autophagy, CMA)[14]。

2.1. 自噬的分子机制

巨自噬是一个多阶段构成的动态过程, 涵盖了自噬前体的起始、成核、膜延伸、自噬体成熟及其与溶酶体的融合降解[15]。这一过程受到一系列自噬相关基因(Autophagy-related genes, Atgs)及其编码蛋白的调控。

起始阶段: 在营养剥夺或氧化应激等条件下, 细胞能量代谢传感器 AMPK (AMP-activated protein kinase)被激活, 进而抑制营养敏感激酶 mTOR (Mammalian target of rapamycin)的活性。mTOR 复合物 1 (mTORC1)的失活导致 ULK1 (UNC-51-like kinase 1)复合物去磷酸化并激活, 从而启动自噬体的形成[16]。

成核阶段: 激活的 ULK1 复合物招募并磷酸化 Class III PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)复合物。该复合物在内质网等膜结构上产生磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P), 促进吞噬泡(Phagophore)的成核和扩展[17]。Beclin-1 作为该复合物的核心组分, 其表达水平常被用作评估自噬活性的重要标志物。

延伸阶段: 吞噬泡的延伸依赖于两个泛素样结合系统: Atg12-Atg5-Atg16L 复合物系统和微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)系统。在 Atg7 和 Atg3 的作用下, 胞质型 LC3 (LC3-I)与磷脂酰乙醇胺(PE)共价结合, 形成脂质化的 LC3-II, 并定位于自噬体膜上[18]。膜偶联型 LC3-II 的表达水平及其与胞质型 LC3-I 的比值 (LC3-II/I), 被广泛视为监测自噬体形成及评估自噬通量(Autophagic flux)的金标准。

融合与降解阶段: 成熟的闭合双层膜自噬体通过微管骨架向溶酶体移动, 并在 SNARE 蛋白和 Rab GTP 酶的介导下与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体。在溶酶体酸性水解酶的作用下, 自噬体内的底物被降解为氨基酸、脂肪酸等小分子物质, 随后通过溶酶体膜上的转运蛋白释放到细胞质中, 供细胞重新利用[19]。

2.2. 自噬的分类及其在椎间盘中的作用

除了巨自噬外, 微自噬和 CMA 在维持细胞稳态中也发挥着重要作用。微自噬是指溶酶体膜直接内陷或突起, 将细胞质中的微小成分包裹并吞噬降解的过程。目前关于微自噬在 IVDD 中的具体作用机制研究较少, 但其在调节细胞内脂质代谢和蛋白质稳态方面可能具有潜在意义[20]。

CMA 是一种高度选择性的自噬途径, 专门降解带有特定氨基酸序列(KFERQ 基序)的可溶性蛋白质。在 CMA 过程中, 底物蛋白被分子伴侣 Hsc70 (Heat shock cognate 71 kDa protein)识别并转运至溶酶体膜上的受体 LAMP-2A (Lysosome-associated membrane protein 2A), 随后底物解折叠并转运至溶酶体腔内进行降解[21]。最新研究表明, CMA 能够通过降解衰老相关蛋白, 抑制 NPCs 衰老, 从而防止 ECM 降解, 延缓 IVDD 的发展[22]。CMA 功能的受损则会导致毒性蛋白蓄积, 加速 IVDD 进程。

2.3. 选择性自噬与线粒体自噬

随着研究的深入, 人们发现自噬并非完全非选择性的降解, 而是可以通过特定的自噬受体特异性识别并清除受损的细胞器或蛋白质聚集体, 这一过程被称为选择性自噬(Selective autophagy) [23]。

线粒体是细胞的“动力工厂”, 也是产生 ROS 的主要场所。在椎间盘微环境中, NPCs 的线粒体极易受到氧化应激和机械损伤, 导致线粒体膜电位下降和功能障碍。受损的线粒体则会释放过量的 ROS 和促凋亡因子, 从而引发细胞凋亡和炎症反应[24]。线粒体自噬通过特异性清除受损的线粒体来维持线粒体网络的健康和细胞能量代谢的稳定。

PINK1/Parkin 通路是介导线粒体自噬最经典的途径。在健康线粒体中, PINK1 (PTEN-induced kinase 1)被持续导入线粒体内膜并降解; 当线粒体受损时, PINK1 在受损线粒体外膜上积累, 招募并磷酸化细胞质中的 E3 泛素连接酶 Parkin [25]。激活的 Parkin 泛素化线粒体外膜蛋白, 这些泛素链随后被自噬受体识别, p62 再与自噬体膜上的 LC3 结合, 将受损线粒体包裹入自噬体中进行降解[26]。一项针对线粒体吞噬途径延缓 IVDD 的研究表明, 在 IVDD 模型中, 激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬能够显著减轻氧化应激诱导的髓核细胞凋亡、衰老和 ECM 降解[27]。相反, PINK1 或 Parkin 的缺失会加剧线粒体功能障碍, 加速 IVDD 的发生。

3. 椎间盘微环境对自噬的调控

椎间盘作为人体内最大无血管组织, 其严苛的微环境对 NPCs 的生存提出了极高的挑战。自噬作为细胞内重要的应激响应机制, 在椎间盘微环境的调控下发挥着重要的保护作用。然而, 当微环境恶化超出细胞的代偿能力时, 自噬的失调也会加速 IVDD 的进程[28]。

3.1. 营养匮乏与缺氧

椎间盘的营养供应主要依赖于 CEP 的渗透作用, 营养物质从终板毛细血管网弥散至髓核中心区域的距离可达 8 mm [29]。随机体衰老或在异常机械应力作用下, CEP 逐渐钙化, 溶质转运效能下降, 导致 NPCs 长期处于营养缺乏和缺氧的微环境中。在营养匮乏条件下, 细胞内 ATP 水平下降, AMP/ATP 比值升高, 激活能量感受器 AMPK (AMP-activated protein kinase) [30]。激活的 AMPK 一方面直接磷酸化并激活 ULK1 复合物启动自噬, 另一方面通过磷酸化 TSC2 (Tuberous sclerosis complex 2)抑制 mTORC1 (Mammalian target of rapamycin complex 1)的活性, 解除 mTOR 对自噬的抑制作用[31]。通过上调自噬水平, NPCs 能够降解非必需的细胞成分, 回收氨基酸和脂肪酸用于能量产生, 从而在营养匮乏环境中维持基本生存。

健康椎间盘髓核区域的氧分压极低, 通常在 1%至 5%之间。NPCs 主要依赖糖酵解途径获取能量, 而

缺氧环境不仅是维持其正常生理功能的条件,也是诱导自噬的重要因素之一[32]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是细胞感知并响应低氧的关键转录调节因子。在缺氧条件下,HIF-1 α 稳定表达并转位入核,上调多种自噬相关基因的转录,促进自噬体的形成和线粒体自噬的发生[33]。

3.2. 氧化应激

氧化应激是IVDD发生发展的重要驱动因素。在衰老、炎症或机械损伤等病理条件下,NPCs内ROS的产生超过了抗氧化防御系统的清除能力,导致脂质过氧化、蛋白质损伤和DNA突变[34]。

ROS作为自噬的重要诱导信号,对自噬水平具有双向调节作用。适度的ROS积累能够氧化并失活PTEN(Phosphatase and tensin homolog),激活PI3K/Akt通路,或者直接氧化Atg4,促进LC3-II的脂质化和自噬体的形成[35]。这种ROS诱导的自噬(ROS-induced autophagy)作为一种保护性反馈机制,能够特异性地清除受损的线粒体,切断ROS的持续产生源,从而减轻氧化应激对细胞的损伤[36]。然而,当ROS水平过高或持续时间过长时,会导致溶酶体膜通透性增加(Lysosomal membrane permeabilization, LMP),释放组织蛋白酶(Cathepsins)进入细胞质,引发自噬流受阻和细胞凋亡[37]。此外,过量的ROS还会氧化修饰自噬相关蛋白,使其失去正常功能,进一步加剧细胞内毒性物质的蓄积,加速IVDD的发生。

3.3. 机械应力

椎间盘在日常活动中承受着复杂的生物力学负荷,包括压力、张力和剪切力等。异常的机械应力是诱发IVDD的关键外部因素[38]。

机械应力对NPCs自噬的调控呈现出明显的强度和时间依赖性。生理范围内的机械负荷能够激活细胞骨架重塑和机械敏感离子通道,通过钙离子内流激活CaMKK β /AMPK通路,适度上调自噬水平,促进ECM合成和组织修复[39]。然而,超负荷机械应力则会引发严重的内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)和线粒体功能障碍。虽然在应激初期自噬水平会代偿性升高以清除受损细胞器,但随着应激时间的延长,自噬流最终受阻,导致自噬小体大量堆积,诱发自噬性细胞死亡(Autophagic cell death)和细胞凋亡[40]。此外,He等发现异常机械应力还会下调SIRT1(Sirtuin 1)的表达,减弱其对自噬相关蛋白的去乙酰化激活作用,进一步削弱细胞的自噬保护能力[41]。

3.4. 炎症因子

炎症反应在IVDD的级联放大过程中扮演着“催化剂”的角色。退变的IVD中常伴随大量促炎细胞因子的浸润和表达上调[42]。这些炎症因子不仅直接促进基质降解酶的分泌,加速ECM分解,还与自噬之间存在复杂的交互调控网络。一方面,炎症因子能够通过激活NF- κ B、MAPK等经典炎症信号通路,诱导NPCs发生自噬。例如,IL-1 β 处理可显著上调髓核细胞中Beclin-1和LC3-II的表达,促进自噬体的形成[43]。这种炎症诱导的自噬在一定程度上能够降解受损的细胞器和炎症小体,负反馈抑制炎症反应的过度激活,发挥一定的保护作用[44]。另一方面,持续的炎症刺激会导致溶酶体功能受损,阻碍自噬体与溶酶体结合,导致自噬流中断,不仅无法有效清除细胞内的毒性物质,而且会导致未降解的自噬体成为炎症信号的放大器,进一步促进促炎因子的释放,形成恶性循环,最终加速NPCs的衰老和凋亡[45]。

4. 自噬在椎间盘退变中的双刃剑作用及最新机制进展

自噬在IVDD的发生发展中扮演着极其复杂的角色。在生理状态或轻度应激下,适度的自噬激活是NPCs维持细胞内环境稳态的关键保护机制;然而,在严重的病理应激或衰老过程中,自噬的过度激活或自噬流受阻则会成为加速细胞死亡和ECM降解的破坏性因素[10][12]。近年来,随着研究的深入,自噬与铁死亡、焦亡及细胞衰老之间的交互调控机制逐渐被揭示。

4.1. 自噬的保护作用及与其他死亡方式的交互

在 IVDD 的早期阶段, 自噬主要发挥细胞保护作用, 其机制涉及多个层面, 特别是与铁死亡和焦亡的交互调控。

清除受损细胞器与错误折叠蛋白: IVD 微环境中的氧化应激、机械损伤和营养匮乏会导致 NPCs 内线粒体功能障碍和 ERS, 产生大量受损线粒体和错误折叠蛋白。自噬能够特异性地识别并包裹这些受损结构, 将其运送至溶酶体降解, 从而防止毒性物质在细胞内蓄积, 从而维持正常细胞功能[23] [24]。

抑制细胞凋亡与焦亡: 细胞凋亡和焦亡是导致 NPCs 数量减少的重要途径。焦亡是一种由 NLRP3 炎症小体介导的促炎性程序性细胞死亡。适度的自噬激活能够通过降解 Bax、Caspase-3 等促凋亡蛋白和 NLRP3 炎症小体, 显著降低细胞的凋亡率和焦亡水平[11]。最新研究表明, 自噬能够调控 NLRP3 炎症小体的组装和活化, 减少 Caspase-1 的剪切和 Gasdermin D (GSDMD) 介导的细胞膜穿孔, 从而避免 NPCs 发生焦亡[27]。此外, 自噬还能通过 p62/SQSTM1 介导的途径直接降解 GSDMD, 进一步抑制焦亡的发生[46]。

拮抗铁死亡(Ferroptosis): 铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式, 在 IVDD 中发挥重要作用。研究发现, 自噬与铁死亡之间存在着复杂的交互作用。一方面, 过度的自噬可能通过降解铁蛋白释放游离铁, 促进铁死亡; 另一方面, 适度的线粒体自噬能够清除受损线粒体, 减少 ROS 的产生, 从而抑制脂质过氧化和铁死亡。研究表明, FBXO2 和 CREG1 等分子能够通过激活 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬, 显著减轻髓核细胞的铁死亡和焦亡, 发挥软骨保护作用[26] [27]。

延缓细胞衰老与衰老相关分泌表型(SASP): 细胞衰老是 IVDD 的核心病理特征之一, 表现为细胞周期不可逆的停滞、SASP 的产生以及 ECM 合成能力下降。自噬能够通过清除衰老相关大分子和受损线粒体, 降低细胞内 ROS 水平, 从而延缓 NPCs 衰老[31]。Cheng 等研究发现, CMA 能够特异性降解 PLCG1, 防止 NPCs 衰老[22]。Song 等在研究延缓 IVDD 发生发展时发现, 选择性自噬受体 NBR1 能够通过清除特定蛋白, 延缓 NPCs 衰老并抑制 SASP 的产生[47]。

维持 ECM 稳态与缓解内质网应激: NPCs 的主要功能是合成和分泌以 Collagen II 和 Aggrecan 为主的 ECM。生理自噬的激活能够促进这些大分子的合成, 同时抑制 ECM 降解酶的表达和活性, 从而维持 ECM 的合成与降解平衡, 保护椎间盘的生物力学功能[37] [42]。此外, 自噬还能有效缓解异常机械应力等因素诱导的 ERS, 防止 ERS 介导的细胞凋亡[48]。

4.2. 自噬的破坏作用: 自噬流受阻与溶酶体功能障碍

生理情况下或适度自噬发挥着细胞保护作用, 但当外界刺激超出细胞的代偿阈值, 或自噬通量严重障碍时, 自噬亦可转化为加速 IVDD 病理进程的破坏性因素。近年来, 自噬流受阻和溶酶体功能障碍在 IVDD 中的作用受到高度关注。

过度自噬导致自噬性细胞死亡(Autophagic cell death): 在严重的缺血缺氧、高浓度 ROS 或超负荷机械压迫等持续、高强度的应激下, 自噬会被过度激活。此时, 自噬不仅降解受损的细胞成分, 还会无选择性地吞噬和降解细胞内的细胞器和生存蛋白, 最终导致细胞结构崩溃和功能丧失, 引发自噬性细胞死亡, 又称 II 型程序性细胞死亡[12]。这种过度的自我吞噬会加速 NPCs 的耗竭, 加剧 IVDD。

自噬流受阻导致毒性物质蓄积: 自噬是一个动态的连续过程。在严重的病理状态下, 虽然自噬体的形成可能代偿性增多, 但由于无法与溶酶体有效融合或降解受阻, 则会导致大量含有有害物质的自噬体在细胞内堆积[15] [17]。这种自噬流的中断不仅无法发挥清除毒性物质的作用, 反而会引发更严重的 ERS 和氧化损伤, 成为细胞凋亡和炎症反应的放大器。

转录因子 EB (TFEB)与溶酶体功能障碍: TFEB 是调节溶酶体生物发生和自噬的关键转录因子。在退变的 IVDD 中, TFEB 的表达和核转位显著减少, 导致溶酶体功能受损和自噬流阻滞。研究表明, 恢复 TFEB 的表达或活性能够增强溶酶体功能, 恢复受阻的自噬流, 从而显著减轻氧化应激和机械超载诱导的 NPCs 凋亡和衰老[49] [50]。

衰老过程中自噬能力的下降与 STING 通路: 随着年龄的增长, NPCs 的自噬能力逐渐下降。细胞无法有效清除受损线粒体和代谢废物, 导致细胞内稳态失衡。Chen 等研究发现, 在衰老的 NPCs 中, 由于自噬降解功能障碍, 导致 STING (Stimulator of interferon genes)蛋白异常蓄积。STING 的过度激活会诱发强烈的炎症反应和 SASP, 进一步加速 IVDD 的进程[51]。Ren 等在研究药物治疗 IVDD 时研究发现, 通过激活自噬促进 STING 的降解, 能够有效抑制 cGAS-STING 通路, 减轻髓核细胞衰老[52]。

5. 调控自噬的关键信号通路及新靶点

自噬在 IVDD 中的双重作用受到多种细胞内信号通路的调控。这些通路通过感知细胞内外的营养、能量、氧化应激及炎症信号, 协调自噬的起始、延伸和降解过程, 从而决定 NPCs 的命运。

5.1. PI3K/Akt/mTOR 通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞内感受营养和能量状态的核心激酶, 也是自噬最关键的负调控因子[36]。mTOR 主要以两种复合物形式存在: mTORC1 和 mTORC2, 其中 mTORC1 在抑制自噬起始中发挥主导作用。在营养充足或生长因子刺激下, PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)被激活, 进而磷酸化并激活下游的 Akt (Protein kinase B)。活化的 Akt 通过磷酸化 TSC2 (Tuberous sclerosis complex 2)解除其对 Rheb (Ras homolog enriched in brain)的 GTP 酶激活蛋白(GAP)活性, 导致 Rheb-GTP 积累并激活 mTORC1 [16]。激活的 mTORC1 通过磷酸化 ULK1 (UNC-51-like kinase 1)复合物和 Atg13, 抑制自噬体的形成。

在 IVDD 过程中, PI3K/Akt/mTOR 通路的异常激活常导致自噬水平下调, 加速 NPCs 的凋亡和 ECM 降解。抑制 mTORC1 能够显著上调自噬水平, 促进受损细胞器和错误折叠蛋白的清除, 从而延缓 IVDD [37]。此外, 大量研究表明, 白藜芦醇、褪黑素以及益气活血方也被证实能够通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 激活自噬, 发挥软骨保护作用[42] [44]。Lu 等还发现, mTOR 的内源性抑制剂 DEPTOR 能够通过 mTORC1/S6K1/ATG1 通路调节髓核细胞自噬, 从而减轻细胞衰老和 IVDD [53]。

5.2. AMPK 通路

AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞内的能量感受器, 在维持能量稳态和调控自噬中发挥着与 mTOR 拮抗的作用[30]。当细胞面临营养匮乏、缺氧或机械应激等导致 ATP 消耗增加、AMP/ATP 比值升高的条件时, AMPK 被上游激酶磷酸化激活。激活的 AMPK 通过两条主要途径促进自噬: 一是直接磷酸化 ULK1, 激活 ULK1 复合物, 启动自噬体的形成; 二是通过磷酸化 TSC2 和 Raptor, 间接抑制 mTORC1 的活性, 解除其对自噬的抑制作用[31]。在 IVDD 模型中, 激活 AMPK 通路能够显著上调自噬水平, 减轻氧化应激诱导的 NPCs 凋亡和 ECM 降解[36]。

5.3. SIRT1/FoxO 通路

SIRT1 (Sirtuin 1)是一种依赖于 NAD⁺的组蛋白去乙酰化酶, 在调节细胞寿命、应激反应和代谢中发挥着关键作用[40]。SIRT1 通过去乙酰化多种转录因子和自噬相关蛋白, 广泛参与自噬的调控网络。

一方面, SIRT1 能够直接去乙酰化自噬核心蛋白, 促进自噬体的形成和延伸[40]。另一方面, SIRT1 通过去乙酰化 FoxO (Forkhead box O)家族转录因子, 促进其核转位并上调多种自噬相关基因的转录表达

[41]。在 IVDD 中, SIRT1 的表达水平通常随年龄增长和退变程度加重而显著下降。过表达 SIRT1 或使用其激动剂能够通过 SIRT1/FoxO 通路激活自噬, 显著减轻氧化应激诱导的髓核细胞凋亡、衰老和炎症反应, 发挥强大的抗退变作用[41]。

5.4. NF- κ B 与 MAPK 通路

核因子 κ B (Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路是介导炎症反应和细胞应激的经典信号通路, 在 IVDD 中与自噬之间存在复杂的交互调控[38]。

在促炎因子的刺激下, NF- κ B 通路被激活, 促进多种炎症介质和基质降解酶的表达。同时, NF- κ B 的激活也能诱导自噬的发生, 作为一种负反馈机制来限制炎症反应的过度放大[39]。MAPK 通路在调控自噬中也发挥着重要作用。研究发现, JNK 的激活能够磷酸化 Bcl-2, 促使其与 Beclin-1 解离, 释放游离的 Beclin-1 参与自噬体的成核[43]。在 IVDD 中, 抑制过度激活的 NF- κ B 或 MAPK 通路, 同时适度上调自噬水平, 被认为是减轻炎症损伤、延缓退变的有效策略[44]。

5.5. 新型调控靶点: VDR 与选择性自噬受体

近年来, 一些新型分子靶点在调控 NPCs 自噬中的作用逐渐显现。维生素 D 受体(VDR)不仅参与钙磷代谢, 还能调节自噬。研究表明, VDR 的激活能够通过促进 PINK1/Parkin 依赖的线粒体自噬, 改善氧化损伤并减少髓核细胞凋亡, 同时还能抑制铁死亡[54][55]。此外, 选择性自噬受体在介导特定底物降解中发挥关键作用。p62 不仅参与受损线粒体的清除, 还与焦亡执行蛋白 GSDMD 的降解密切相关[46]。NBR1 则通过指导特定衰老相关蛋白的清除, 延缓 NPCs 衰老[47]。这些新型靶点的发现为 IVDD 的治疗提供了更精确的干预方向。

6. 靶向自噬治疗椎间盘退变的策略与进展

鉴于自噬在维持 NPCs 稳态中的核心地位, 靶向调控自噬已成为治疗 IVDD 极具潜力的干预策略。近年来, 大量研究致力于探索通过药理学、基因及干细胞等手段, 精准调控自噬水平, 以延缓甚至逆转 IVDD 的病理进程。

6.1. 药理学干预

药理学干预目前是研究最为深入、且最具临床转化潜力的靶向自噬干预策略。通过使用特定的小分子化合物或中药提取物, 可以特异性地激活或抑制自噬相关信号通路, 发挥软骨保护作用。

雷帕霉素(Rapamycin)及其衍生物: 雷帕霉素是经典的 mTORC1 抑制剂, 被广泛用作自噬的强效激活剂。在多种体内外 IVDD 模型中, 雷帕霉素处理能够显著上调 NPCs 的自噬水平, 促进受损线粒体和错误折叠蛋白的清除, 从而减轻氧化应激、炎症反应和机械损伤诱导的细胞凋亡与衰老[37]。此外, 雷帕霉素还能抑制基质降解酶的表达, 促进 Collagen II 和 Aggrecan 的合成, 维持 ECM 的稳态[36]。然而雷帕霉素全身给药可能诱发免疫抑制等全身性不良反应, 开发基于水凝胶或微球的局部定向缓释递送系统, 已成为其未来临床转化的核心研究方向。

褪黑素(Melatonin): 褪黑素是一种由松果体分泌的内源性激素, 具有强大的抗氧化和抗炎特性。近来研究发现, 褪黑素能够通过激活自噬延缓 IVDD [38]。其机制主要为抑制 NF- κ B 信号通路、激活 SIRT1/FoxO 通路以及调节 PINK1/Parkin 介导的线粒体质量控制[39]。褪黑素不仅能减轻 NPCs 的氧化损伤和凋亡, 还能改善退变 IVD 的生物力学性能, 是一种安全有效的潜在治疗药物。

天然化合物与中药单体: 许多来源于植物的天然化合物, 如白藜芦醇、姜黄素等已被证实具有显著

的自噬调节作用。白藜芦醇作为 SIRT1 的激动剂,能够通过 SIRT1/AMPK/mTOR 通路激活自噬保护 NPCs [41]。此外,一些传统中药复方,如益气活血方也被发现能够通过调节自噬流,促进突出的椎间盘组织吸收,减轻神经根炎症,治疗 IVDD [43] [44]。Yu 等研究发现,巴马汀(Palmatine)能够通过激活 TFEB 增强自噬,从而缓解内质网应激,减少 NPCs 凋亡和 ECM 降解[56]。

6.2. 基因治疗与非编码 RNA

随着基因编辑和 RNA 干扰技术的快速发展,通过调控自噬相关基因的表达来治疗 IVDD 也是未来研究的主要方向。

非编码 RNA (ncRNAs): 微小 RNA (miRNAs)和长链非编码 RNA (lncRNAs)在转录后水平广泛参与自噬的调控网络。例如, miR-210 和 miR-21 在退变的 NPCs 中表达显著上调,它们通过靶向抑制自噬相关基因,阻断自噬流,进而促进 ECM 的降解和细胞凋亡[45]。通过转染特定的 miRNA 抑制剂(Antagomirs)或 lncRNA 过表达载体,可以恢复受损的自噬功能,延缓退变进程。

基因递送系统与纳米材料: 利用病毒载体或非病毒载体,将自噬保护性基因直接递送至退变的 IVD 局部,能够实现长期、稳定的基因表达,从根本上改善 NPCs 的自噬能力[25]。近年来,仿生纳米材料在靶向递送方面取得了突破。研究表明,利用 NPCs 膜伪装的纳米颗粒递送 CRISPR/Cas9 系统进行 HIF1A 基因编辑,能够特异性地在 NPCs 中激活自噬,从而调节 SASP 介导的椎间盘炎症,展现出极高的靶向性和安全性[57]。

6.3. 干细胞与外泌体治疗

干细胞疗法,特别是间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs),在组织再生和修复领域展现出巨大潜力。在 IVDD 的治疗中,干细胞不仅可以通过分化为类髓核细胞直接补充细胞数量,更重要的是通过旁分泌机制(Paracrine effects)调节局部微环境,其中外泌体(Exosomes)发挥着核心作用[58]。

干细胞外泌体(MSC-Exos): 外泌体是干细胞分泌的富含蛋白质、脂质和核酸的纳米级囊泡。研究表明,骨髓间充质干细胞(BMSCs)衍生的外泌体能够被退变的 NPCs 内吞,通过传递特定的 miRNAs 或蛋白质,激活 PI3K/Akt/mTOR 或 AMPK 通路,显著上调髓核细胞的自噬水平[45]。这种外泌体介导的自噬激活不仅能减轻细胞凋亡和炎症反应,还能促进 ECM 的合成,实现椎间盘的生物学修复。此外,富血小板血浆(PRP)衍生的外泌体也被证实能够通过促进巨噬细胞中 NLRP3 的自噬降解,减轻 IVDD 过程中的炎症反应[58]。软骨终板干细胞释放的外泌体同样能够通过激活 Akt/自噬通路,抑制 NPCs 的退变[59]。

7. 总结与展望

自噬作为细胞内高度保守的降解和质量控制系统,在 IVDD 的发生发展中扮演着核心角色。在生理状态或轻度应激下,适度的自噬激活能够有效清除受损细胞器和毒性蛋白,抑制 NPCs 的凋亡、焦亡、铁死亡和过早衰老,维持 ECM 的稳态,发挥关键的保护作用。然而,在严重的病理应激或衰老过程中,自噬的过度激活或自噬流的受阻则会引发自噬性细胞死亡和毒性物质蓄积,成为加速 IVDD 的破坏性因素。这种“双刃剑”效应使得自噬的调控网络显得尤为复杂,涉及 PI3K/Akt/mTOR、AMPK、SIRT1/FoxO、NF- κ B 以及 TFEB、cGAS-STING 等多种信号通路。

尽管近年来关于自噬在 IVDD 中作用机制的研究取得了许多进展,但仍面临诸多挑战。首先,目前大多数研究依赖于体外细胞模型,难以完全模拟椎间盘内部复杂的真实微环境。其次,在评估自噬水平时,许多研究仅依赖于单一的静态指标,缺乏对动态自噬流(Autophagic flux)的全面、标准化检测,这可能导致对自噬真实状态的误判。此外,自噬在不同蜕变阶段、不同细胞类型中的具体作用差异仍需进一

步阐明。

目前在 IVDD 中评估自噬的传统静态方法主要是单一检测 LC3-II 蛋白表达或电镜观察, 存在一定的局限。LC3-II 的升高极具欺骗性, 它既可能代表自噬代偿性激活, 也可能是下游溶酶体受损导致自噬体无法降解而产生的异常堆积。因此, 动态检测完整的“自噬流”至关重要。多项研究表明, 异常机械负荷或氧化应激常导致 NPCs 溶酶体功能障碍及自噬流受阻, 进而加剧细胞损伤与椎间盘退变。在评估潜在治疗药物的疗效时, 必须证实其能打通并恢复受阻的自噬流, 而非单纯促进自噬体生成。因此, 现阶段研究可以采用 mRFP-GFP-LC3 双荧光报告系统并联合应用溶酶体抑制剂, 以精准辨别“假性自噬激活”, 这是确保 IVDD 自噬调控机制结论准确可靠的方法学基石。

展望未来, 靶向自噬治疗 IVDD 的研究应重点关注以下几个方向: 一是精准调控自噬水平, 寻找能够最大化保护效应同时避免过度自噬损伤的治疗窗; 二是开发特异性靶向椎间盘局部尤其是髓核区域的智能递送系统, 如响应性水凝胶、仿生纳米载体、外泌体等, 以提高药物或基因的局部浓度, 减少全身副作用; 三是深入探究自噬与其他细胞死亡方式及细胞衰老之间的交互调控机制, 寻找多靶点协同干预的新策略。随着对自噬机制认识的不断深化和转化医学技术的进步, 靶向自噬有望为 IVDD 的临床防治提供更加安全、有效的创新疗法。

参考文献

- [1] Katz, J.N. (2006) Lumbar Disc Disorders and Low-Back Pain: Socioeconomic Factors and Consequences. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **88**, 21-24. <https://doi.org/10.2106/jbjs.e.01273>
- [2] Kimura, K., Nagano, N. and Arakawa, Y. (2015) Classification of Group B Streptococci with Reduced β -Lactam Susceptibility (GBS-RBS) Based on the Amino Acid Substitutions in PBPs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70**, 1601-1603. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv022>
- [3] Urban, J.P. and Roberts, S. (2003) Degeneration of the Intervertebral Disc. *Arthritis Research & Therapy*, **5**, 120-130. <https://doi.org/10.1186/ar629>
- [4] Risbud, M.V., Schaer, T.P. and Shapiro, I.M. (2010) Toward an Understanding of the Role of Notochordal Cells in the Adult Intervertebral Disc: From Discord to Accord. *Developmental Dynamics*, **239**, 2141-2148. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22350>
- [5] Urban, J.P.G., Smith, S. and Fairbank, J.C.T. (2004) Nutrition of the Intervertebral Disc. *Spine*, **29**, 2700-2709. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000146499.97948.52>
- [6] Huang, Y.C., Urban, J.P. and Luk, K.D. (2014) Intervertebral Disc Regeneration: Do Nutrients Lead the Way? *Nature Reviews Rheumatology*, **10**, 561-566. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.91>
- [7] Roughley, P.J. (2004) Biology of Intervertebral Disc Aging and Degeneration: Involvement of the Extracellular Matrix. *Spine (Phila Pa 1976)*, **29**, 2691-2699.
- [8] Kuma, A. and Mizushima, N. (2010) Physiological Role of Autophagy as an Intracellular Recycling System: With an Emphasis on Nutrient Metabolism. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **21**, 683-690. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.03.002>
- [9] Cuervo, A.M. (2008) Autophagy and Aging: Keeping That Old Broom Working. *Trends in Genetics*, **24**, 604-612. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.10.002>
- [10] Kritschil, R., Scott, M., Sowa, G. and Vo, N. (2022) Role of Autophagy in Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Cellular Physiology*, **237**, 1266-1284. <https://doi.org/10.1002/jcp.30631>
- [11] Wang, Z., Li, X., Yu, P., Zhu, Y., Dai, F., Ma, Z., et al. (2024) Role of Autophagy and Pyroptosis in Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 91-100. <https://doi.org/10.2147/jir.s434896>
- [12] Zhang, S.J., Yang, W., Wang, C., He, W., Deng, H., Yan, Y., et al. (2016) Autophagy: A Double-Edged Sword in Intervertebral Disk Degeneration. *Clinica Chimica Acta*, **457**, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.03.016>
- [13] Li, Y.Y., Qin, Z.H. and Sheng, R. (2024) The Multiple Roles of Autophagy in Neural Function and Diseases. *Neuroscience Bulletin*, **40**, 363-382. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01120-y>
- [14] Rabinowitz, J.D. and White, E. (2010) Autophagy and Metabolism. *Science*, **330**, 1344-1348. <https://doi.org/10.1126/science.1193497>
- [15] Mizushima, N., Yoshimori, T. and Levine, B. (2010) Methods in Mammalian Autophagy Research. *Cell*, **140**, 313-326.

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.028>
- [16] Kroemer, G., Mariño, G. and Levine, B. (2010) Autophagy and the Integrated Stress Response. *Molecular Cell*, **40**, 280-293. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.023>
- [17] Klionsky, D.J., Cuervo, A.M. and Seglen, P.O. (2007) Methods for Monitoring Autophagy from Yeast to Human. *Autophagy*, **3**, 181-206. <https://doi.org/10.4161/auto.3678>
- [18] Yoshii, S.R. and Mizushima, N. (2017) Monitoring and Measuring Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1865. <https://doi.org/10.3390/ijms18091865>
- [19] Ueno, T. and Komatsu, M. (2017) Autophagy in the Liver: Functions in Health and Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 170-184. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.185>
- [20] Rusmini, P., Cortese, K., Crippa, V., Cristofani, R., Cicardi, M.E., Ferrari, V., *et al.* (2019) Trehalose Induces Autophagy via Lysosomal-Mediated TFEB Activation in Models of Motoneuron Degeneration. *Autophagy*, **15**, 631-651. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1535292>
- [21] Cheng, Z., Gao, H., Shi, P., Zhang, A., Chen, X., Chen, Y., *et al.* (2025) Chaperone-Mediated Autophagy Directs a Dual Mechanism to Balance Premature Senescence and Senolysis to Prevent Intervertebral Disc Degeneration. *Bone Research*, **13**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1038/s41413-025-00441-0>
- [22] Cheng, Z., Gan, W., Xiang, Q., Zhao, K., Gao, H., Chen, Y., *et al.* (2025) Impaired Degradation of PLCG1 by Chaperone-Mediated Autophagy Promotes Cellular Senescence and Intervertebral Disc Degeneration. *Autophagy*, **21**, 352-373. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2395797>
- [23] Sun, K., Jing, X., Guo, J., Yao, X. and Guo, F. (2021) Mitophagy in Degenerative Joint Diseases. *Autophagy*, **17**, 2082-2092. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1822097>
- [24] Zhang, Z., Xu, T., Chen, J., Shao, Z., Wang, K., Yan, Y., *et al.* (2018) Parkin-Mediated Mitophagy as a Potential Therapeutic Target for Intervertebral Disc Degeneration. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 980. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1024-9>
- [25] Wu, Z.L., Liu, Y., Song, W., *et al.* (2025) Role of Mitophagy in Intervertebral Disc Degeneration: A Narrative Review. *Osteoarthritis and Cartilage*, **33**, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.09.013>
- [26] Wu, T., Wang, Y., Shen, B., Guo, K., Zhu, Z., Liang, Y., *et al.* (2025) FBXO2 Alleviates Intervertebral Disc Degeneration via Dual Mechanisms: Activating PINK1-Parkin Mitophagy and Ubiquitinating LCN2 to Suppress Ferroptosis. *Advanced Science*, **12**, e06150. <https://doi.org/10.1002/advs.202506150>
- [27] Zhang, Y., Xing, D., Liu, Y., Sha, S., Xiao, Y., Liu, Z., *et al.* (2025) CREG1 Attenuates Intervertebral Disc Degeneration by Alleviating Nucleus Pulposus Cell Pyroptosis via the PINK1/Parkin-Related Mitophagy Pathway. *International Immunopharmacology*, **147**, Article 113974. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113974>
- [28] Grunhagen, T., Wilde, G., Soukane, D.M., Shirazi-Adl, S.A. and Urban, J.P.G. (2006) Nutrient Supply and Intervertebral Disc Metabolism. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **88**, 30-35. <https://doi.org/10.2106/jbjs.e.01290>
- [29] Horner, H.A. and Urban, J.P.G. (2001) 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of Nutrient Supply on the Viability of Cells from the Nucleus Pulposus of the Intervertebral Disc. *Spine*, **26**, 2543-2549. <https://doi.org/10.1097/00007632-200112010-00006>
- [30] Choi, H., Merceron, C., Mangiavini, L., Seifert, E.L., Schipani, E., Shapiro, I.M., *et al.* (2016) Hypoxia Promotes Non-canonical Autophagy in Nucleus Pulposus Cells Independent of MTOR and HIF1A Signaling. *Autophagy*, **12**, 1631-1646. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1192753>
- [31] Ye, W., Xu, K., Huang, D., Liang, A., Peng, Y., Zhu, W., *et al.* (2011) Age-Related Increases of Macroautophagy and Chaperone-Mediated Autophagy in Rat Nucleus Pulposus. *Connective Tissue Research*, **52**, 472-478. <https://doi.org/10.3109/03008207.2011.564336>
- [32] Gruber, H.E., Hoelscher, G.L., Ingram, J.A., *et al.* (2015) Autophagy in the Degenerating Human Intervertebral Disc: *In Vivo* Molecular and Morphological Evidence, and Induction of Autophagy in Cultured Annulus Cells Exposed to Proinflammatory Cytokines-Implications for Disc Degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*, **40**, 773-782.
- [33] Ma, K.G., Shao, Z.W., Yang, S.H., *et al.* (2013) Autophagy Is Activated in Compression-Induced Cell Degeneration and Is Mediated by Reactive Oxygen Species in Nucleus Pulposus Cells Exposed to Compression. *Osteoarthritis and Cartilage*, **21**, 2030-2038. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.002>
- [34] Chen, J.W., Ni, B.B., Li, B., *et al.* (2014) The Responses of Autophagy and Apoptosis to Oxidative Stress in Nucleus Pulposus Cells: Implications for Disc Degeneration. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **34**, 1175-1189. <https://doi.org/10.1159/000366330>
- [35] Shen, C., Yan, J., Jiang, L. and Dai, L. (2011) Autophagy in Rat Annulus Fibrosus Cells: Evidence and Possible Implications. *Arthritis Research & Therapy*, **13**, R132. <https://doi.org/10.1186/ar3443>
- [36] Yurube, T., Ito, M., Kakiuchi, Y., Kuroda, R. and Kakutani, K. (2020) Autophagy and mTOR Signaling during

- Intervertebral Disc Aging and Degeneration. *JOR SPINE*, **3**, e1082. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1082>
- [37] Yurube, T., Buchser, W.J., Zhang, Z., Silwal, P., Lotze, M.T., Kang, J.D., et al. (2024) Rapamycin Mitigates Inflammation-Mediated Disc Matrix Homeostatic Imbalance by Inhibiting mTORC1 and Inducing Autophagy through Akt Activation. *JOR SPINE*, **7**, e1303. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1303>
- [38] Chen, F., Jiang, G., Liu, H., Li, Z., Pei, Y., Wang, H., et al. (2020) Melatonin Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 Inflammasome Positive Feedback Loop. *Bone Research*, **8**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0087-2>
- [39] Chen, F., Liu, H., Wang, X., Li, Z., Zhang, J., Pei, Y., et al. (2020) Melatonin Activates Autophagy via the NF- κ B Signaling Pathway to Prevent Extracellular Matrix Degeneration in Intervertebral Disc. *Osteoarthritis and Cartilage*, **28**, 1121-1132. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.05.011>
- [40] Jiang, W., Zhang, X., Hao, J., Shen, J., Fang, J., Dong, W., et al. (2014) SIRT1 Protects against Apoptosis by Promoting Autophagy in Degenerative Human Disc Nucleus Pulposus Cells. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 7456. <https://doi.org/10.1038/srep07456>
- [41] He, F., Li, Q., Sheng, B., Yang, H. and Jiang, W. (2021) SIRT1 Inhibits Apoptosis by Promoting Autophagic Flux in Human Nucleus Pulposus Cells in the Key Stage of Degeneration via ERK Signal Pathway. *BioMed Research International*, **2021**, Article 8818713. <https://doi.org/10.1155/2021/8818713>
- [42] Wang, Z., Ma, J., Sun, Y., Jin, Z., Zheng, R., Li, Y., et al. (2024) Isorhapontigenin Delays Senescence and Matrix Degradation of Nucleus Pulposus Cells via PI3K/AKT/mTOR-Mediated Autophagy Pathway *In Vitro* and Alleviates Intervertebral Disc Degeneration *In Vivo*. *International Immunopharmacology*, **139**, Article 112717. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112717>
- [43] Mao, F., Ma, X.Y., Chen, J.Y., et al. (2022) Traditional Chinese Medicine Promotes the Resorption of Herniated Intervertebral Discs by Regulating Autophagy and Apoptosis. *Pharmacological Research—Modern Chinese Medicine*, **3**, Article 100112. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100112>
- [44] Dai, F., Yu, P., Yu, Z., Jiang, H., Ma, Z. and Liu, J. (2021) Yiqi Huoxue Recipe Delayed Intervertebral Disc Degeneration by Activating Autophagy. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 705747. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.705747>
- [45] Bahar, M.E., Hwang, J.S., Ahmed, M., Lai, T.H., Pham, T.M., Elashkar, O., et al. (2022) Targeting Autophagy for Developing New Therapeutic Strategy in Intervertebral Disc Degeneration. *Antioxidants*, **11**, Article 1571. <https://doi.org/10.3390/antiox11081571>
- [46] Liao, Z., Li, S., Liu, R., Feng, X., Shi, Y., Wang, K., et al. (2021) Autophagic Degradation of Gasdermin D Protects against Nucleus Pulposus Cell Pyroptosis and Retards Intervertebral Disc Degeneration *In Vivo*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 5584447. <https://doi.org/10.1155/2021/5584447>
- [47] Song, H., Zhu, Y., Hu, C., Liu, Q., Jin, Y., Tang, P., et al. (2024) Selective Autophagy Receptor NBR1 Retards Nucleus Pulposus Cell Senescence by Directing the Clearance of SRBD1. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 701-717. <https://doi.org/10.7150/ijbs.90186>
- [48] Chen, J., Lin, Z., Deng, K., Shao, B. and Yang, D. (2019) Tension Induces Intervertebral Disc Degeneration via Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Autophagy. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20190578. <https://doi.org/10.1042/bsr20190578>
- [49] Chen, Y., Wu, C., Zhao, X., Tan, H., Li, C., Deng, Y., et al. (2023) 20-Deoxyingenol Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Activating TFEB in Nucleus Pulposus Cells. *Biochemical Pharmacology*, **218**, Article 115865. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115865>
- [50] Liu, S., Hu, Y., Xu, W., Liu, W., Wang, B., Zeng, X., et al. (2025) Restoration of Lysosomal Function Attenuates Autophagic Flux Impairment in Nucleus Pulposus Cells and Protects against Mechanical Overloading-Induced Intervertebral Disc Degeneration. *Autophagy*, **21**, 979-995. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2440844>
- [51] Chen, Z., Chen, C., Yang, X., Zhou, Y., Cao, X., Han, C., et al. (2024) Dysfunction of STING Autophagy Degradation in Senescent Nucleus Pulposus Cells Accelerates Intervertebral Disc Degeneration. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 2370-2387. <https://doi.org/10.7150/ijbs.88534>
- [52] Ren, C., Jin, J., Li, C., Xiang, J., Wu, Y., Zhou, Y., et al. (2022) Metformin Inactivates the cGAS-STING Pathway through Autophagy and Suppresses Senescence in Nucleus Pulposus Cells. *Journal of Cell Science*, **135**, jcs259738. <https://doi.org/10.1242/jcs.259738>
- [53] Lu, H., Liu, Z., Wang, Y., Han, S., Zhang, X., Liu, R., et al. (2025) DEPTOR Regulates Nucleus Pulposus Cell Senescence through the mTORC1/S6K1/ATG1 Pathway to Alleviate Intervertebral Disk Degeneration. *Cell Death Discovery*, **11**, Article 533.
- [54] Lan, T., Yan, B., Guo, W., Shen, Z. and Chen, J. (2022) VDR Promotes Nucleus Pulposus Cell Mitophagy as a Protective Mechanism against Oxidative Stress Injury. *Free Radical Research*, **56**, 316-327. <https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2094791>

-
- [55] Lan, T., Shen, Z., Hu, Z. and Yan, B. (2022) Vitamin D/VDR in the Pathogenesis of Intervertebral Disc Degeneration: Does Autophagy Play a Role? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **148**, Article 112739. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112739>
- [56] Yu, H., Chen, K., Li, X., Liang, J., Jin, Y., Bao, Y., *et al.* (2025) Palmatine Activation of TFEB Enhances Autophagy and Alleviates Endoplasmic Reticulum Stress in Intervertebral Disc Degeneration. *Phytomedicine*, **139**, Article 156431. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156431>
- [57] Li, K., Lin, H., Yu, Y., Liu, Y., Yang, W., Chen, S., *et al.* (2025) Nucleus Pulposus Cell-Mimicking Nanoparticles for Cell-Specific HIF1A Editing to Modulate SASP-Mediated Disc Inflammation via Autophagy Activation. *Acta Biomaterialia*, **197**, 357-373. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.02.060>
- [58] Qian, J., Wang, X., Su, G., Shu, X., Huang, Z., Jiang, H., *et al.* (2022) Platelet-Rich Plasma-Derived Exosomes Attenuate Intervertebral Disc Degeneration by Promoting NLRP3 Autophagic Degradation in Macrophages. *International Immunopharmacology*, **110**, Article 108962. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108962>
- [59] Luo, L., Jian, X., Sun, H., Qin, J., Wang, Y., Zhang, J., *et al.* (2021) Cartilage Endplate Stem Cells Inhibit Intervertebral Disc Degeneration by Releasing Exosomes to Nucleus Pulposus Cells to Activate Akt/Autophagy. *Stem Cells*, **39**, 467-481. <https://doi.org/10.1002/stem.3322>