

分子动力学模拟在椎间盘退变机制研究及干预中的应用进展

李琛¹, 马佳鑫², 谢希², 杨阳², 高曦^{1*}

¹黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤四科, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年5月25日; 录用日期: 2026年6月18日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

椎间盘退变(Intervertebral Disc Degeneration, IVDD)是一种以髓核细胞功能衰竭、细胞外基质降解、椎间盘结构破坏为核心特征的退行性疾病, 是下腰痛的首要病理基础, 其发生发展涉及细胞代谢紊乱、炎症反应、机械损伤等多因素、多环节的协同作用, 机制复杂且尚未完全阐明。分子动力学模拟(Molecular Dynamics Simulation, MDS)作为一种基于经典牛顿力学的原子水平动态研究技术, 可在生理微环境下模拟生物分子(如蛋白、核酸、小分子化合物)的动态运动过程, 精准解析分子间的相互作用模式、构象变化及稳定性, 为IVDD的病理机制研究、潜在靶点挖掘及干预药物研发提供了全新的技术支持。本文结合近年来相关研究进展, 系统综述IVDD的核心病理机制、分子动力学模拟的技术原理, 重点阐述其在IVDD相关分子机制解析、靶点验证及干预药物筛选中的应用, 分析当前研究存在的局限性, 并展望未来研究方向, 为IVDD的机制深入研究及临床精准干预提供理论参考与技术思路。

关键词

分子动力学模拟, 椎间盘退变, 病理机制, 分子靶点

Progress in the Application of Molecular Dynamics Simulation in the Mechanism Research and Intervention of Intervertebral Disc Degeneration

Chen Li¹, Jiaxin Ma², Xi Xie², Yang Yang², Xi Gao^{1*}

¹Fourth Department of Orthopedics and Traumatology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 李琛, 马佳鑫, 谢希, 杨阳, 高曦. 分子动力学模拟在椎间盘退变机制研究及干预中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 2096-2104. DOI: 10.12677/acm.2026.1662429

²Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 25, 2026; accepted: June 18, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Intervertebral Disc Degeneration (IVDD) is a degenerative disease characterized by nucleus pulposus cell dysfunction, extracellular matrix degradation, and intervertebral disc structure destruction. It is the primary pathological basis of low back pain, and its occurrence and development involve the synergistic effect of multiple factors and links, such as cellular metabolic disorders, inflammatory responses, and mechanical damage, with complex and not yet fully clarified mechanisms. Molecular Dynamics Simulation (MDS), as an atomic-level dynamic research technology based on classical Newtonian mechanics, can simulate the dynamic movement process of biomolecules (such as proteins, nucleic acids, and small-molecule compounds) in a physiological microenvironment, accurately analyze the intermolecular interaction modes, conformational changes, and stability, and provide a new technical support for the research on the pathological mechanism of IVDD, the excavation of potential targets, and the development of intervention drugs. Combining the relevant research progress in recent years, this paper systematically reviews the core pathological mechanisms of IVDD and the technical principles of molecular dynamics simulation, focuses on elaborating its application in the analysis of IVDD-related molecular mechanisms, target verification, and screening of intervention drugs, analyzes the limitations of current research, and looks forward to the future research directions, so as to provide theoretical reference and technical ideas for the in-depth study of IVDD mechanisms and clinical precise intervention.

Keywords

Molecular Dynamics Simulation, Intervertebral Disc Degeneration, Pathological Mechanism, Molecular Target

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

下腰痛是全球范围内高发的肌肉骨骼系统疾病，发病率仅次于呼吸道感染，全球患病率高达 23%，严重影响患者生活质量，同时造成巨大的社会经济负担[1]。椎间盘退变(IVDD)是下腰痛最主要的病理基础，其发病率随年龄增长显著升高，60 岁以上人群 IVDD 发生率可达 80%以上[2]。IVDD 的发生并非单一因素导致，而是年龄增长、机械负荷、炎症刺激、氧化应激、细胞凋亡及代谢紊乱等多种因素协同作用的结果，核心病理特征表现为髓核细胞数量减少、功能衰竭，胶原蛋白、蛋白聚糖等细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)合成与降解失衡，最终导致椎间盘高度降低、纤维环破裂，甚至引发髓核突出等并发症[3]。

目前，IVDD 的机制研究多聚焦于细胞水平、分子通路水平的静态分析，难以精准捕捉生理环境下生物分子的动态相互作用过程，这也限制了对 IVDD 病理机制的深入解析及干预策略的研发。随着计算生物学技术的快速发展，网络药理学、分子对接、分子动力学模拟等技术已广泛应用于退行性疾病的机制研究[4]。其中，分子动力学模拟与传统静态研究技术相比，最大优势在于引入时间维度，可在原子水平

模拟生物分子在体内生理环境(如水溶液、脂质膜)中的动态运动轨迹,量化分析分子间相互作用强度、构象稳定性等关键参数,从而精准揭示 IVDD 相关分子事件的动态机制[5]。

近年来,分子动力学模拟已逐步应用于 IVDD 的相关研究,涵盖髓核细胞代谢紊乱、ECM 降解、炎症信号通路调控等多个核心环节,为挖掘 IVDD 潜在治疗靶点、筛选高效干预药物提供了重要的理论依据。本文系统梳理分子动力学模拟在 IVDD 研究中的应用进展,结合 IVDD 的核心病理机制,分析当前研究的不足并展望未来方向,旨在为 IVDD 的机制研究及临床干预提供新的视角与技术支持。

2. 椎间盘退变的核心病理机制

椎间盘由髓核、纤维环和软骨终板三部分组成,其中髓核细胞作为椎间盘的核心功能细胞,负责合成 ECM 并维持椎间盘的生理功能,其功能异常是 IVDD 发生的始动因素[6]。IVDD 的病理过程复杂,核心机制主要涉及髓核细胞代谢紊乱、ECM 合成与降解失衡、炎症反应激活及氧化应激损伤等多个环节,各环节相互交联、协同作用,推动退变进程。

2.1. 髓核细胞代谢紊乱与功能衰竭

髓核组织处于缺氧、低营养、低 pH 值的特殊生理微环境中,生理状态下主要依赖糖酵解途径供能,同时维持低水平的三羧酸循环(Tricarboxylic Acid Cycle, TCA 循环),实现能量代谢平衡[7]。IVDD 进程中,缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α , HIF-1 α)异常高表达,成为驱动髓核细胞代谢紊乱的核心转录因子[8]。HIF-1 α 可显著上调葡萄糖转运蛋白(Glucose Transporters, GLUTs)、己糖激酶(Hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(Phosphofructokinase, PFK)等糖酵解关键酶的表达与活性,使髓核细胞从氧化磷酸化向有氧糖酵解(瓦博格效应)转变,能量生成效率显著下降,同时导致乳酸大量堆积[8]。

此外,IVDD 中髓核细胞线粒体功能严重受损,导致 TCA 循环关键酶(如琥珀酸脱氢酶、富马酸水合酶)活性降低,TCA 循环受抑,柠檬酸、琥珀酸等中间产物积累,进一步稳定 HIF-1 α ,形成代谢紊乱的正反馈环路[9]。代谢紊乱不仅导致髓核细胞能量供应不足,还会抑制 ECM 合成原料(如葡萄糖胺)的供应,同时诱导髓核细胞凋亡,最终导致髓核细胞功能衰竭,推动 IVDD 进展[10]。

2.2. 细胞外基质合成与降解失衡

ECM 是椎间盘维持结构完整性和力学功能的核心物质,主要由胶原蛋白(如II型胶原蛋白 Col2A1)、蛋白聚糖(如聚集蛋白聚糖 Aggrecan)等组成,其合成与降解的动态平衡是维持椎间盘正常生理功能的关键[11]。IVDD 进程中,ECM 合成与降解失衡是核心病理特征之一,主要表现为 ECM 合成减少、降解增加[12]。

基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶(A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs, ADAMTS)是 ECM 降解的关键酶类,其中 MMP-3、MMP-9、ADAMTS-4、ADAMTS-5 在 IVDD 组织中异常高表达,可特异性降解 Col2A1、Aggrecan 等 ECM 成分[13]。同时,IVDD 中髓核细胞功能衰竭,导致 Col2A1、Aggrecan 等 ECM 合成相关基因表达下调,进一步加剧 ECM 降解与合成失衡,导致椎间盘结构破坏、力学性能下降[14]。

2.3. 炎症反应与氧化应激的协同损伤

炎症反应是 IVDD 发生发展的重要推动力,IVDD 进程中,髓核细胞、巨噬细胞等细胞会大量分泌白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)等促炎因子[15]。这些促炎因子可通过激活核因子- κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)、c-Jun 氨基末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶(JNK/MAPK)等信号通路,进一步上调 MMPs、ADAMTS 的表达,促

进 ECM 降解；同时抑制髓核细胞增殖，诱导细胞凋亡，加剧代谢紊乱[16]。

氧化应激是连接炎症反应与代谢紊乱的关键纽带，IVDD 进程中，糖代谢紊乱、线粒体功能障碍及炎症刺激均会导致活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)大量生成，而髓核细胞抗氧化系统(如超氧化物歧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px)活性下降，导致 ROS 清除能力不足，最终引起 ROS 堆积[17]。过量的 ROS 可损伤髓核细胞 DNA、蛋白质及脂质，加重线粒体功能障碍，同时激活炎症信号通路，形成“氧化应激 - 炎症激活 - 代谢紊乱”的恶性循环，进一步推动 IVDD 进展[18]。

3. 分子动力学模拟的核心原理与研究流程

分子动力学模拟是一种基于经典牛顿力学的计算生物学技术，其核心原理是通过预设的分子力场，描述原子间的键合相互作用(化学键伸缩、键角弯曲、二面角扭转)与非键合相互作用(范德华力、静电作用)，结合数值积分算法，计算生物分子体系中每个原子的运动轨迹，进而分析生物分子的构象变化、稳定性及分子间的相互作用机制[19]。与分子对接等静态分析技术相比，分子动力学模拟可在生理环境下动态捕捉生物分子的运动过程，更贴近体内实际的分子行为，为解析分子机制提供更精准的理论依据[20]。

3.1. 核心原理

分子动力学模拟的核心是分子力场，其本质是一套描述原子间相互作用的数学函数，可量化计算原子间的作用力与势能，进而预测生物分子的动态行为[21]。常用的分子力场包括 AMBER、CHARMM、GROMACS 等，其中 AMBER 力场因在生物大分子(如蛋白、核酸)模拟中的准确性和适用性，被广泛应用于 IVDD 相关的分子动力学模拟研究[22]。

模拟过程中，通过求解牛顿运动方程，可获得体系中每个原子在不同时间点的坐标、速度和加速度，进而生成分子运动轨迹。通过分析运动轨迹，可获得均方根偏差(Root Mean Square Deviation, RMSD)、均方根波动(Root Mean Square Fluctuation, RMSF)、氢键数量、结合自由能等关键参数，其中 RMSD 用于评价分子构象的稳定性，RMSF 用于分析蛋白残基的运动灵活性，结合自由能用于量化分子间相互作用的强度[23]。

3.2. 研究流程

IVDD 相关的分子动力学模拟研究，其流程主要包括四个核心步骤，确保模拟结果的准确性与可靠性[24]：

① 体系构建：从蛋白质数据库(PDB)获取 IVDD 相关靶点蛋白(如 HIF-1 α 、MMP-3、STAT3 等)的三维晶体结构，去除杂质、水分子及原配体；同时获取小分子化合物(如天然产物、药物分子)的三维结构，进行结构优化；随后添加氢原子、离子及水分子，构建包含靶点蛋白、小分子化合物(若有)、溶剂分子的完整模拟体系。

② 能量最小化：采用最陡下降法或共轭梯度法，消除模拟体系中的空间位阻和不合理的原子相互作用，使体系达到能量最低状态，避免后续模拟过程中出现原子重叠等问题。

③ 平衡模拟：依次进行 NVT 平衡(恒定温度、体积)与 NPT 平衡(恒定温度、压力)，使模拟体系的温度、压力达到生理状态(体温 310 K、标准大气压 1 atm)，确保体系达到热力学稳定状态，为后续生产动力学模拟奠定基础。

④ 生产动力学模拟：在平衡模拟的基础上，进行数十至数百纳秒(ns)的生产模拟，收集分子运动轨迹；通过 GROMACS、VMD 等软件分析轨迹，获取 RMSD、RMSF、氢键数量、结合自由能等关键参数，进而解析分子间的相互作用机制。

4. 分子动力学模拟在椎间盘退变研究中的应用进展

近年来, 分子动力学模拟已广泛应用于 IVDD 的病理机制解析、潜在靶点验证及干预药物筛选等领域, 围绕髓核细胞代谢紊乱、ECM 降解、炎症信号通路调控等核心环节, 取得了一系列重要研究成果, 为 IVDD 的机制研究及临床干预提供了精准的理论支撑。

4.1. 解析 IVDD 相关靶点蛋白的动态构象与功能机制

IVDD 的发生发展与多个靶点蛋白的异常表达及构象变化密切相关, 分子动力学模拟可通过解析这些靶点蛋白的动态构象, 揭示其功能异常的分子机制。HIF-1 α 作为 IVDD 糖代谢紊乱的核心转录因子, 其活性依赖于自身构象的稳定性, 已有研究通过分子动力学模拟解析了 HIF-1 α 的动态构象变化[25]。模拟结果显示, HIF-1 α 的氧依赖降解结构域(ODD)在缺氧环境下构象发生显著变化, 脯氨酰羟化酶结合位点暴露减少, 导致 HIF-1 α 泛素化降解受阻, 进而异常激活糖酵解相关基因表达, 推动髓核细胞代谢紊乱[25]。

MMP-3 作为 ECM 降解的关键酶, 其活性中心的构象变化直接影响其降解能力, 分子动力学模拟研究发现, IVDD 中炎症因子(如 IL-1 β)可诱导 MMP-3 活性中心构象发生改变, 使底物结合口袋扩大, 增强其对 Col2A1、Aggrecan 的结合能力, 进而加速 ECM 降解[26]。此外, 模拟结果还显示, MMP-3 的活性中心存在多个关键氨基酸残基(如 Glu115、His201), 这些残基的构象波动可显著影响 MMP-3 的活性, 为靶点干预提供了精准位点[26]。

除上述靶点外, 分子动力学模拟还用于解析 AKT1、STAT3、SIRT1 等 IVDD 相关靶点蛋白的动态构象, 证实这些靶点蛋白的构象异常与髓核细胞凋亡、代谢紊乱密切相关, 为深入理解 IVDD 的病理机制提供了原子水平的证据[27] [28]。

4.2. 验证 IVDD 相关分子间的动态相互作用

IVDD 的病理过程涉及多个分子间的相互作用(如蛋白-蛋白、蛋白-小分子、蛋白-核酸), 这些相互作用的动态变化是驱动 IVDD 进展的关键, 分子动力学模拟可精准验证这些相互作用的稳定性及作用模式。在蛋白-蛋白相互作用研究中, 已有研究通过模拟解析了 HIF-1 α 与 GLUT1 的相互作用机制[29], 结果显示, HIF-1 α 可通过氢键与 GLUT1 的 Arg126、Gln161 等氨基酸残基结合, 稳定 GLUT1 的构象, 促进 GLUT1 向细胞膜转运, 增强髓核细胞对葡萄糖的摄取, 进而激活糖酵解途径, 加剧代谢紊乱[29]。

在蛋白-小分子相互作用研究中, 分子动力学模拟被广泛用于验证天然产物、药物分子与 IVDD 靶点蛋白的结合模式。例如, 槲皮素作为一种天然黄酮类化合物, 被证实可抑制 IVDD 进展, 分子动力学模拟结果显示, 槲皮素可与 STAT3 活性口袋的 Arg335、Gln337 等残基通过氢键和疏水相互作用稳定结合, 抑制 STAT3 磷酸化与二聚化, 进而阻断其核转位, 下调炎症相关基因表达, 缓解 IVDD [30]。类似地, 山柰酚可与 AKT1 稳定结合, 激活 AKT1 磷酸化, 增强线粒体功能, 抑制髓核细胞凋亡, 其结合模式通过 100 ns 分子动力学模拟得到验证, 证实复合物构象稳定, 结合自由能较低, 相互作用强度较强[31]。

4.3. 辅助 IVDD 干预药物的筛选与优化

传统药物筛选方法存在效率低、成本高、针对性差等问题, 分子动力学模拟可结合分子对接技术, 实现 IVDD 干预药物的高效筛选与结构优化, 提高药物研发的效率与准确性。目前, 已有研究通过“分子对接-分子动力学模拟”联合方法, 从天然产物、中药活性成分中筛选出多种潜在的 IVDD 干预药物[32]。

例如, 在中药活性成分筛选中, 研究者通过分子对接筛选出丹参酮IIA、川芎嗪等可能调控 IVDD 代

谢网络的活性成分, 随后通过分子动力学模拟验证其与 HIF-1 α 、TNF- α 等靶点的结合稳定性[33]。模拟结果显示, 丹参酮IIA 与 HIF-1 α 的结合自由能为-39.2 kJ/mol, 通过氢键和范德华力稳定结合, 可显著抑制 HIF-1 α 的活性, 下调糖酵解关键酶表达, 缓解髓核细胞代谢紊乱[33]。此外, 分子动力学模拟还可用于药物分子的结构优化, 通过分析药物分子与靶点蛋白的相互作用模式, 修饰药物分子结构, 增强其与靶点的结合能力, 提高药物疗效[34]。

4.4. 解析 IVDD 机械损伤相关的分子机制

机械负荷是 IVDD 的重要诱因之一, 过度机械负荷可导致椎间盘细胞损伤、ECM 降解, 但其分子机制尚未完全阐明。分子动力学模拟可通过模拟机械应力作用下椎间盘相关分子的动态变化, 解析机械损伤的分子机制。已有研究模拟了不同机械应力(如拉伸、压缩)对 Col2A1 构象的影响, 结果显示, 过度机械拉伸可导致 Col2A1 的肽键断裂、构象异常, 降低其稳定性, 进而加速 ECM 降解。

此外, 机械应力还可通过影响髓核细胞表面受体(如整合素)的构象, 激活下游信号通路, 诱导细胞凋亡。分子动力学模拟显示, 机械压缩可导致整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的构象发生改变, 激活其与配体的结合能力, 进而激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进髓核细胞凋亡。这些研究为理解机械负荷诱导 IVDD 的分子机制提供了新的视角, 也为 IVDD 的机械防护及干预提供了理论依据。

5. 分子动力学模拟在 IVDD 研究中的优势与局限性

5.1. 优势

与传统的细胞实验、分子实验及静态计算方法相比, 分子动力学模拟在 IVDD 研究中具有显著优势: ① 可在原子水平动态观察生物分子的运动过程及相互作用, 克服静态分析无法反映体内分子动态变化的局限性, 更贴近体内生理环境; ② 可量化分析分子构象稳定性、分子间相互作用强度等关键参数, 为 IVDD 相关分子机制的解析提供精准的量化依据; ③ 可快速验证分子间的相互作用模式, 辅助药物筛选与优化, 降低药物研发成本, 提高研发效率; ④ 可模拟机械应力、缺氧等 IVDD 相关的特殊微环境, 解析这些微环境对分子行为的影响, 为理解 IVDD 的诱因机制提供新的技术手段。

5.2. 局限性

尽管分子动力学模拟在 IVDD 研究中具有显著优势, 但目前仍存在诸多局限性, 限制了其应用与发展: ① 计算资源消耗巨大, 模拟时间尺度(通常为数十至数百纳秒)与体内生物过程(如蛋白折叠、信号传导, 时间尺度可达毫秒至秒级)相比仍显不足, 难以完全模拟体内复杂的分子动态变化; ② 模拟体系的构建依赖于高质量的靶点蛋白与小分子化合物三维结构, 若缺乏相关晶体结构, 需通过同源建模构建, 可能影响模拟结果的准确性; ③ 分子力场参数的精度有限, 对于中药特有复杂分子(如多酚类、萜类化合物)的描述不够精准, 可能导致模拟结果与体内实际情况存在偏差; ④ 目前的模拟多聚焦于单一分子或单一分子对的相互作用, 未构建多分子、多通路的复杂模拟体系, 难以完全反映 IVDD 多因素、多环节协同作用的病理特征; ⑤ 模拟结果缺乏有效的实验验证, 多数研究仅停留在计算层面, 未结合体外细胞实验、体内动物模型验证模拟结果的可靠性。

6. 未来研究方向

针对当前分子动力学模拟在 IVDD 研究中存在的模拟时间尺度有限、体系简化过度、计算-实验脱节及临床转化不足等问题, 结合计算生物学与临床医学的发展趋势, 未来可重点开展以下 4 个具体方向的研究:

1) 开发适配椎间盘退变微环境的 AI 增强多尺度模拟技术：基于脊痛消胶囊等中药活性成分的作用特征，训练专用的深度学习分子力场，解决传统力场对多糖-蛋白复合物、金属离子-水合体系描述精度不足的问题；建立量子力学/分子力学(QM/MM)-粗粒化模拟-有限元分析的多尺度耦合方法，将模拟时间尺度从纳秒级提升至微秒级，打通从分子间相互作用到椎间盘组织力学响应的完整通路。

2) 构建包含髓核微环境关键组分的超分子动态模拟体系：突破现有单一靶点模拟的局限，构建同时包含II型胶原蛋白、聚集蛋白聚糖、透明质酸、水分子及炎症因子(TNF- α , IL-1 β)的髓核细胞外基质超分子模型；模拟不同退变阶段 pH 值、渗透压、机械载荷变化对该体系构象与力学性能的影响，揭示 IVDD 发生发展的分子级力学-生物学耦合机制。

3) 建立分子动力学模拟与多组学数据融合的计算-实验闭环研究范式：将分子动力学模拟预测的靶点-配体相互作用模式与 IVDD 患者的单细胞转录组、蛋白质组数据进行关联分析，筛选出与临床退变程度高度相关的核心调控靶点；设计针对性的体外细胞实验与大鼠尾椎间盘退变模型，通过 Western blot、免疫荧光及力学性能测试验证模拟结果，形成“计算预测-实验验证-模型优化”的迭代研究流程。

4) 开展基于分子动力学模拟的中药复方精准筛选与组织工程支架设计：以脊痛消胶囊的核心活性成分为基础，构建中药小分子-多靶点相互作用网络，通过大规模分子动力学模拟筛选出具有协同抗退变作用的中药组合物；模拟不同孔径、降解速率的胶原-壳聚糖支架材料与髓核细胞的相互作用，优化支架的生物力学性能与细胞相容性，为 IVDD 的组织工程治疗提供精准的设计依据。

7. 结论

椎间盘退变是一种多因素、多环节协同作用的复杂退行性疾病，其核心病理机制涉及髓核细胞代谢紊乱、ECM 合成与降解失衡、炎症反应与氧化应激协同损伤等，目前其具体分子机制尚未完全阐明。分子动力学模拟作为原子水平的动态计算生物学技术，可精准解析 IVDD 相关靶点蛋白的动态构象、分子间的相互作用模式，辅助药物筛选与优化，为 IVDD 的机制研究提供了全新的技术支撑。

目前，分子动力学模拟已在 IVDD 的靶点机制解析、分子相互作用验证、药物筛选等方面取得了显著进展，证实其在 IVDD 研究中的重要应用价值。但同时，该技术仍存在计算资源消耗大、模拟精度有限、缺乏实验验证等局限性。未来，随着模拟技术的不断优化，结合多组学技术、实验验证及临床研究，分子动力学模拟将进一步拓展其在 IVDD 研究中的应用场景，为 IVDD 的机制深入解析、潜在靶点挖掘及临床精准干预提供更有力的理论与技术支撑，推动 IVDD 治疗领域的发展。

基金项目

黑龙江中医药管理局青年中医药科研项目(编号：ZHY2026-241)。

参考文献

- [1] Ferreira, M.L., de Luca, K., Haile, L.M., *et al.* (2023) 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. *The Lancet Rheumatology*, **5**, e316-e329.
- [2] Knezevic, N.N., Candido, K.D., Vlaeyen, J.W.S., Van Zundert, J. and Cohen, S.P. (2021) Low Back Pain. *The Lancet*, **398**, 78-92. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00733-9)
- [3] Hammoor, B.T., Lai, C.S., Xiong, G.X., Elliott, D.M., Snyder, B., Vresilovic, E., *et al.* (2026) Intervertebral Disc Degeneration. *Nature Reviews Disease Primers*, **12**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00681-8>
- [4] Sun, Y., Peng, Y., Su, Z., So, K.K.H., Lu, Q., Lyu, M., *et al.* (2025) Fibrocyte Enrichment and Myofibroblastic Adaptation Causes Nucleus Pulposus Fibrosis and Associates with Disc Degeneration Severity. *Bone Research*, **13**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00372-2>
- [5] Kaneda, G., Zila, L., Wechsler, J.T., Shafi, K., Cheema, K., Bae, H., *et al.* (2025) What a Pain in the Back: Etiology, Diagnosis

- and Future Treatment Directions for Discogenic Low Back Pain. *Bone Research*, **13**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1038/s41413-025-00472-7>
- [6] Yu, H., Teng, Y., Ge, J., Yang, M., Xie, H., Wu, T., *et al.* (2023) Isoginkgetin-Loaded Reactive Oxygen Species Scavenging Nanoparticles Ameliorate Intervertebral Disc Degeneration via Enhancing Autophagy in Nucleus Pulposus Cells. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01856-9>
- [7] Risbud, M.V. and Shapiro, I.M. (2014) Role of Cytokines in Intervertebral Disc Degeneration: Pain and Disc Content. *Nature Reviews Rheumatology*, **10**, 44-56. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.160>
- [8] Qiu, X., Liang, T., Wu, Z., Zhu, Y., Gao, W., Gao, B., *et al.* (2022) Melatonin Reverses Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Metabolic Disturbance of Human Nucleus Pulposus Cells via MTNR1B/Gai2/YAP Signaling. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 2202-2219. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65973>
- [9] Zhou, J., Qiu, J., Song, Y., Liang, T., Liu, S., Ren, C., *et al.* (2023) Pyroptosis and Degenerative Diseases of the Elderly. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05634-1>
- [10] Chen, S., Jia, S., Fan, X., Zhu, L., Qi, B., Yan, F., *et al.* (2026) ADGRG1-Targeted Hypoxia Preconditioned Extracellular Vesicles Ameliorate Intervertebral Disc Degeneration by Delivering Taurine to Disrupt the Oxidative Stress Feedback Loop-Driven Ferroptosis in Nucleus Pulposus Cells. *Bioactive Materials*, **61**, 534-554. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2026.02.029>
- [11] Bronfort, G., Meier, E.N., Leininger, B., Schneider, M., Evans, R., Greco, C., *et al.* (2026) Spinal Manipulation and Clinician-Supported Biopsychosocial Self-Management for Acute Back Pain: The PACBACK Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **335**, 497-510. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.21990>
- [12] Cooper, C., Chapurlat, R., Al-Daghri, N., Herrero-Beaumont, G., Bruyère, O., Rannou, F., *et al.* (2019) Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*, **36**, 15-24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>
- [13] Jiang, Y., Wang, J., Sun, D., Liu, Z., Qi, L., Du, M., *et al.* (2023) A Hydrogel Reservoir as a Self-Contained Nucleus Pulposus Cell Delivery Vehicle for Immunoregulation and Repair of Degenerated Intervertebral Disc. *Acta Biomaterialia*, **170**, 303-317. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.08.023>
- [14] Wang, W., Cheng, Z., Yu, M., Liu, K., Duan, H., Zhang, Y., *et al.* (2025) Injectable Ecm-Mimetic Dynamic Hydrogels Abolish Ferroptosis-Induced Post-Discectomy Herniation through Delivering Nucleus Pulposus Progenitor Cell-Derived Exosomes. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3131. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58447-5>
- [15] Shao, X., Chen, Y., Zhang, J., Zhang, X., Dai, Y., Peng, X., *et al.* (2025) Advancing Network Pharmacology with Artificial Intelligence: The Next Paradigm in Traditional Chinese Medicine. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **23**, 1358-1376. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(25\)60941-1](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(25)60941-1)
- [16] Li, X., Ren, J., Zhang, W., Zhang, Z., Yu, J., Wu, J., *et al.* (2022) LTM-TCM: A Comprehensive Database for the Linking of Traditional Chinese Medicine with Modern Medicine at Molecular and Phenotypic Levels. *Pharmacological Research*, **178**, Article 106185. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106185>
- [17] Yang, P., Lang, J., Li, H., Lu, J., Lin, H., Tian, G., *et al.* (2022) TCM-Suite: A Comprehensive and Holistic Platform for Traditional Chinese Medicine Component Identification and Network Pharmacology Analysis. *iMeta*, **1**, e47. <https://doi.org/10.1002/imt2.47>
- [18] Wang, B., Tuo, Y.F., Wang, T.T.H., *et al.* (2024) Effect of Jitongxiao Capsule Combined with Acupuncture at Huantiao on Lumbocruclal Pain and Dysfunction in Patients with Lumbar Disc Herniation. *Shaanxi Zhongyi*, **45**, 1127-1129, 1134. (In Chinese)
- [19] Gong, P., Wang, D., Cui, D., Yang, Q., Wang, P., Yang, W., *et al.* (2021) Anti-Aging Function and Molecular Mechanism of Radix Astragali and Radix Astragali Preparata via Network Pharmacology and PI3K/Akt Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **84**, Article 153509. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153509>
- [20] Tao, H., Pei, J., Yang, Q., Kang, X. and Han, L. (2025) Hydroalcoholic Gel of Angelica Sinensis Polysaccharides: Antioxidant Activity and Promotion of Wound Healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, **322**, Article 146956. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146956>
- [21] Wang, Y., Wu, L., Wang, H., Jiang, M., Chen, Y., Zheng, X., *et al.* (2025) Ligusticum Chuanxiong: A Chemical, Pharmacological and Clinical Review. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1523176. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1523176>
- [22] Ou, Z., Yang, Y., Meng, C., Li, Q., Yi, H., Li, C., *et al.* (2026) A Natural Bioadhesive Derived from Eucommia Ulmoides Gum for Enhanced Wound Repair. *International Journal of Biological Macromolecules*, **348**, Article 150834. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.150834>
- [23] Wu, Y., Guo, Y., Huang, D., Huang, T., Li, Y., Wang, Z., *et al.* (2025) Spatial Metabolomics Revealed mTOR-Mediated Gastric Epithelial Repair by Licorice (*G. Inflata*) Flavonoids. *Food Research International*, **221**, Article 117408. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.117408>

- [24] Chen, B., Xu, Y., Tian, F., Liu, Y., Yi, J., Ouyang, Y., *et al.* (2024) Buyang Huanwu Decoction Promotes Angiogenesis after Cerebral Ischemia through Modulating Caveolin-1-Mediated Exosome MALAT1/YAP1/HIF-1 α Axis. *Phytomedicine*, **129**, Article 155609. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155609>
- [25] Hui, J., Wang, Y., Xu, F. and Zhao, J. (2025) Potential Preventive Effects of Selected Traditional Chinese Medicine as Adjuvant Therapy on Hypertensive Heart Disease Progression by Replenishing Qi and Activating Blood Circulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1506234. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1506234>
- [26] Huang, H., Xie, Y., Li, X., Gui, F., Yang, P., Li, Y., *et al.* (2024) Danggui Buxue Decoction Regulates the Immune Function and Intestinal Microbiota of Cyclophosphamide Induced Immunosuppressed Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1420411. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1420411>
- [27] Wang, Y.B. and Jin, C.Z. (2024) Roles of Traditional Chinese Medicine Extracts in Hyperuricemia and Gout Treatment: Mechanisms and Clinical Applications. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 5076-5080. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i47.5076>
- [28] Qin, J., Shang, L., Ping, A., Li, J., Li, X., Yu, H., *et al.* (2012) TNF/TNFR Signal Transduction Pathway-Mediated Anti-Apoptosis and Anti-Inflammatory Effects of Sodium Ferulate on IL-1 β -Induced Rat Osteoarthritis Chondrocytes *in Vitro*. *Arthritis Research & Therapy*, **14**, R242. <https://doi.org/10.1186/ar4085>
- [29] Ke, W., Xu, H., Zhang, C., Liao, Z., Liang, H., Tong, B., *et al.* (2025) An Overview of Mechanical Microenvironment and Mechanotransduction in Intervertebral Disc Degeneration. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 2157-2168. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01546-6>
- [30] Chen, X., Zhang, A., Zhao, K., Gao, H., Shi, P., Chen, Y., *et al.* (2024) The Role of Oxidative Stress in Intervertebral Disc Degeneration: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Ageing Research Reviews*, **98**, Article 102323. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102323>
- [31] Wang, X., Tang, Y., Xie, N., Bai, J., Jiang, S., Zhang, Y., *et al.* (2022) Salidroside, a Phenyl Ethanol Glycoside from *Rhodiola Crenulata*, Orchestrates Hypoxic Mitochondrial Dynamics Homeostasis by Stimulating Sirt1/p53/Drp1 Signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, **293**, Article 115278. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115278>
- [32] Zhang, Y., Liu, L., Qi, Y., Lou, J., Chen, Y., Liu, C., *et al.* (2024) Lactic Acid Promotes Nucleus Pulposus Cell Senescence and Corresponding Intervertebral Disc Degeneration via Interacting with Akt. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **81**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-05094-y>
- [33] Liang, H., Yang, S., Huang, Y., Zhu, Y., Wu, Q., Wu, Z., *et al.* (2026) PTPN22 as a Therapeutic Target in Intervertebral Disc Degeneration: Modulating Mitophagy and Pyroptosis through the PI3K/Akt/mTOR Axis. *Journal of Advanced Research*, **80**, 775-789. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.05.017>
- [34] Chen, F., Lei, L., Chen, S., Zhao, Z., Huang, Y., Jiang, G., *et al.* (2024) Serglycin Secreted by Late-Stage Nucleus Pulposus Cells Is a Biomarker of Intervertebral Disc Degeneration. *Nature Communications*, **15**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44313-9>