本文引用: 王亚雷, 史栋梁, 任博文, 张凯. 基于铁死亡-自噬交互调控探讨中药活性成分干预椎间盘退变的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(10): 2200-2206.

基于铁死亡-自噬交互调控探讨中药活性成分干预椎间盘退变的研究进展

王亚雷[1],史栋梁[2]*,任博文[2],张凯[1]

1.河南中医药大学骨伤学院,河南 郑州 450002;2.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)骨病一科,河南 郑州 450002

〔**摘要**〕椎间盘退变(IVDD)是脊柱退行性疾病的核心病理基础,铁死亡-自噬交互调控则是近年IVDD机制研究的热点方向,其中NCOA4介导的铁蛋白自噬、p62/Nrf2通路以及PINK1/Parkin介导的线粒体自噬是二者交叉调控的关键分子机制。中药凭借其多靶点、低毒性与整体调控等优势,在靶向铁死亡-自噬交互通路、延缓IVDD进展方面展现出巨大潜力。本文系统阐述铁死亡-自噬交互调控网络在IVDD病理进程中的潜在作用机制,重点梳理NCOA4介导的铁蛋白自噬、p62/Nrf2通路、PINK1/Parkin介导的线粒体自噬在该调控体系中的作用,归纳中药活性成分靶向上述交互通路的研究现状,旨在为IVDD的中医药干预提供理论依据与研究思路。

〔**关键词**〕椎间盘退变;中药活性成分;铁死亡;自噬;信号通路;研究进展

〔**中图分类号**〕R274.9 〔**文献标志码**〕A 〔**文章编号**〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.10.030

Research progress on active ingredients of Chinese medicines in intervening in intervertebral disc degeneration based on the crosstalk between ferroptosis and autophagy

WANG Yalei[1], *SHI Dongliang*[2]*, *REN Bowen*[2], *ZHANG Kai*[1]

1. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China;

2. Department I of Osteopathy, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou, Henan 450002, China

〔**Abstract**〕Intervertebral disc degeneration (IVDD) is the core pathological basis of degenerative spinal diseases, and the crosstalk between ferroptosis and autophagy has become a hotspot in mechanistic research on IVDD in recent years. Among these mechanisms, NCOA4-mediated ferritinophagy, the p62/Nrf2 pathway, and PINK1/Parkin-mediated mitophagy are key molecular mechanisms mediating the crosstalk between the two processes. Chinese medicines, with their advantages of multi-target action, low toxicity, and holistic regulation, have shown great potential in targeting the ferroptosis-autophagy crosstalk pathways and delaying the progression of IVDD. This paper systematically elaborates the potential mechanisms of the ferroptosis-autophagy crosstalk regulatory network in the pathological process of IVDD, with a focus on clarifying the roles of NCOA4-mediated ferritinophagy, the p62/Nrf2 pathway, and PINK1/Parkin-mediated mitophagy within this regulatory system, and summarizes the current research status of active ingredients of Chinese medicines targeting the above crosstalk pathways, aiming to provide theoretical clues and research directions for Chinese medicine-based intervention in IVDD.

〔**Keywords**〕intervertebral disc degeneration; active ingredients of Chinese medicines; ferroptosis; autophagy; signaling pathways; research progress

〔**收稿日期**〕2026-05-17

〔**基金项目**〕河南省中医药科学研究专项课题(2025ZY3041);河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY2065);金天格中青年科研培养基金项目(Yx-Yx-2023-006)。

〔**通信作者**〕* 史栋梁,男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:shidongliang2000@163.com。

椎间盘位于两个相邻椎体之间，由髓核（nucleus pulposus, NP）、纤维环（annulus fibrosus, AF）和软骨终板（cartilaginous endplate，CEP）组成[1]。椎间盘退变（intervertebral disc degeneration, IVDD）是脊柱外科的主要疾病之一，可引发腰腿痛、腰椎间盘突出症和颈椎病等，其发生与多种因素有关，包括遗传、环境、生活方式及创伤等[2]。IVDD 的发病机制复杂，涉及 NP 细胞死亡、细胞外基质（extracellular matrix, ECM）降解和炎症细胞因子的释放等过程[3]。随着人口老龄化以及生活和工作方式的改变，由 IVDD 导致的颈痛和腰痛发生率持续上升[4]。临床上常用手术和药物治疗，但均存在局限性，如手术创伤大、术后易复发和非甾体抗炎药不良反应明显等[5]。IVDD 病程长，加上术后复发率和发病率高，严重影响患者的身心健康，并造成显著的社会经济负担[6]。因此，寻找安全有效的治疗手段仍是当今医学研究的重点。

中药具有多靶点、整体调控的优势，其活性成分因来源天然、具有协同作用及低毒性而日益受到关注。细胞程序性死亡是 IVDD 发生发展的重要病理过程，涉及自噬、铁死亡、凋亡和焦亡等[7-8]。目前，铁死亡和自噬在 IVDD 病理进程中的作用备受关注。研究表明，抑制铁死亡或激活自噬均可抑制 IVDD 的发展[9-10]。但铁死亡和自噬并非独立存在，二者可通过信号通路、氧化应激、铁代谢等形式形成交互调控网络，共同介导 NP 细胞损伤，成为干预 IVDD 的全新靶点，有助于弥补单一机制研究的不足[11]。本文聚焦铁死亡-自噬交互调控，系统总结中药活性成分干预该通路在 IVDD 中的研究现状，以期为该领域的后续研究提供方向参考与理论基础。

1 中药活性成分调控铁死亡抑制 IVDD 的主要机制

铁死亡作为一种新型的程序性死亡形式，以铁依赖性脂质过氧化为驱动机制，其特征是脂质过氧化物积累至致死水平，进而引发细胞膜的氧化损伤[12]。在 IVDD 中，铁死亡可通过降低 NP 细胞活力、加速 ECM 降解及干扰细胞间信号传递，从而促进疾病的发生发展[13]。大量研究证明，中药可以通过抑制铁死亡延缓 IVDD 的进展。初步研究提示，丁香酚可通过核转录因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）/谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）信号通路抑制铁死亡，从而减缓 IVDD 的发展[14]。王浆酸可通过核因子 κB（nuclear factor-κB, NF-κB）信号通路有效抑制 NP 细胞铁死亡，从而恢复细胞内环境稳定，重建 ECM 完整性[15]。党参炔苷通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）通路抑制叔丁基过氧化氢（tert-butyl hydroperoxide, TBHP）诱导的人 NP 细胞铁死亡，减少 ECM 降解[16]。由此可见，针对铁死亡关键靶点的调控可有效延缓 IVDD 的发展，其中 Nrf2/GPX4 通路、NF-κB 通路和 PI3K/Akt 通路均为中药活性成分调控 IVDD 铁死亡的关键信号通路。

2 中药活性成分调控自噬抑制 IVDD 的主要机制

自噬是细胞降解、回收蛋白质和细胞器以维持细胞内稳态的过程，通常在细胞中起保护作用，但自噬机制的破坏或自噬流的过度增强反而会导致细胞死亡[17]。对于 IVDD 来说，一方面，异常或过度的自噬会抑制椎间盘细胞的增殖和代谢活性，加剧细胞凋亡和衰老，从而促进 IVDD 发展；另一方面，适度的自噬激活具有保护作用[18]。近年来研究发现，多种中药活性成分可通过调控特异性自噬信号通路，在 IVDD 中发挥保护作用。Xie 等[19]在探讨芹菜素对 IVDD 的影响时，发现芹菜素可抑制 TBHP 诱导的NP 细胞凋亡、衰老和 ECM 降解。此外，芹菜素可通过腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路，恢复由 TBHP引起的自噬流阻断[19]。此外，木犀草素可直接结合并激活沉默信息调节因子 1（silent information regulator 1, SIRT1），进而激活 SIRT1/转录激活因子 5（activating transcription factor 5, ATF5）/线粒体未折叠蛋白反应（mitochondrial unfolded protein response, UPRmt）通路，稳定线粒体功能进而减轻 NP 细胞衰老[20]。综上，自噬在 IVDD 中兼具保护与损伤双重作用，其效应方向取决于激活程度、自噬流完整性及细胞环境。而中药活性成分调控自噬在 IVDD 中起保护作用，AMPK/mTOR 和 SIRT1 依赖性自噬信号通路均是中药活性成分调控自噬途径、发挥抗 IVDD 作用的关

键分子靶点。

线粒体自噬是指细胞通过选择性自噬清除受损线粒体的过程,是细胞维持稳态的重要机制之一;该过程主要依赖线粒体外膜特异性受体或泛素分子与线粒体表面蛋白质的缀合,进而诱导线粒体周围自噬体形成[21]。在 IVDD 中,线粒体自噬同样具有双刃剑效应。线粒体自噬可保护细胞免受有害刺激,通过促进 ECM 生成、抑制 ECM 降解、减少细胞凋亡和衰老并缓解软骨终板钙化,从而发挥关键的保护作用。然而,过度的线粒体自噬通常可加速细胞死亡[22]。近年来研究发现,线粒体自噬激活是抑制 IVDD 发生发展的重要保护机制。瑞香素可减轻 TBHP 引起的氧化应激、ECM 降解和核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)炎性小体活化;其机制是通过促进 NP 细胞中 Nrf2/PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)介导的线粒体自噬实现[23]。牛磺酸也可通过 PINK1/帕金蛋白(Parkin)通路激活线粒体自噬,改善线粒体稳态,从而减缓 IVDD 的进展[24]。因此,适度激活 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬是中药活性成分抑制IVDD 的重要策略,而临床转化中需警惕过度激活可能带来的损伤风险。

3 中药活性成分通过铁死亡-自噬交互调控 IVDD 的研究现状

3.1 铁死亡与自噬在 IVDD 中的交互调控机制

越来越多的证据表明,铁死亡与自噬并非独立发挥作用,而是存在复杂的相互作用关系。铁是催化脂质过氧化和驱动铁死亡的关键元素,其胞内储存形式的铁蛋白,其周转受到自噬途径的精准调节,该过程称为铁蛋白自噬[25]。核受体辅激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)作为介导铁蛋白自噬的关键载体蛋白,能特异性结合铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1),将铁蛋白靶向递送至自噬溶酶体进行降解, 从而释放大量游离铁进入胞质,这些游离铁通过芬顿反应催化羟自由基产生,启动多不饱和脂肪酸的脂质过氧化链式反应,最终触发铁死亡[26-28]。在 IVDD 中,NCOA4 介导的铁蛋白自噬已被证实是关键机制之一。Zhou 等[29]发现敲低NCOA4 或使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)可有效减轻 NP 细胞的铁死亡,进一步研究表明,环盒蛋白 1(RING-box protein 1, RBX1)作为NCOA4 的 E3 泛素连接酶,可通过促进 NCOA4 的泛素化降解抑制铁蛋白自噬,从而保护 NP 细胞[29]。由此可见,NCOA4 介导的铁蛋白自噬是连接自噬异常与铁死亡的重要桥梁,在 IVDD 中发挥核心作用。最新研究揭示,Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)在 IVDD 的铁死亡调控中的上游作用[30]。在 CEP 细胞中,氧化应激可激活 YAP/TEA 域转录因子 1(TEA domain transcription factor 1, TEAD1)信号轴,进而上调 NCOA4 表达,促进铁蛋白自噬介导的铁蛋白降解与 Fe^{2+}释放;释放的 Fe^{2+}经芬顿反应催化羟自由基生成,诱发脂质过氧化级联反应,最终驱动铁死亡。YAP/TEAD1/NCOA4 轴的激活是氧化应激诱导细胞退变和铁死亡的关键分子机制[30]。使用 YAP/TEAD1 抑制剂可有效阻断该信号轴,减轻 CEP 细胞退变并延缓 IVDD 进展[30]。这一发现为理解 IVDD 中的铁蛋白自噬提供了新的上游调控节点。

p62 是自噬的关键衔接蛋白,同时也是连接自噬与铁死亡的重要桥梁,其机制是自噬底物积累时,p62 通过其 KIR 结构域与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)竞争性结合,导致 Keap1 失活,从而激活转录因子 Nrf2,活化的 Nrf2 转入细胞核,上调血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和 GPX4 表达,从而抑制铁死亡[31]。适度自噬可通过 p62/Nrf2 途径增强细胞抗氧化能力,抑制铁死亡;但当自噬流受损时,p62 降解受阻而蓄积,Nrf2 激活不足,细胞对铁死亡的敏感性增加[32]。综上,p62/Nrf2 信号通路是自噬与铁死亡交互调控网络的核心枢纽;自噬流可决定 p62功能方向,通畅时则抑制铁死亡,受阻时则促进铁死亡。

线粒体是铁代谢和脂质过氧化的关键场所,因此线粒体自噬与铁死亡之间存在特殊的双向作用关系。Wu 等[33]研究发现,F 框蛋白 2(F-box only protein 2, FBXO2)通过激活 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬,恢复线粒体膜电位,减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,同时通过泛素化降解脂质运载蛋白 2(lipocalin 2, LCN2)来抑制铁死亡,提示这两种机制具有协同保护作用。Lu 等[34]研究发现,F-box 和 WD-40 结构域蛋白 7(F-box and WD-

40 domain protein 7, FBXW7)在退行性病变的 NP 组织中表达减少,过表达 FBXW7 可促进 mTOR 泛素化降解,增强 PINK1/Parkin 表达,从而激活线粒体自噬并减轻铁死亡。液泡膜蛋白 1(vacuole membrane protein 1, VMP1)亦被证实可通过促进PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,来抑制 NP 细胞铁死亡和线粒体功能障碍[35]。然而,当铁死亡过度激活时,Fe^{2+}蓄积经芬顿反应引发脂质过氧化,导致线粒体膜电位丧失,进而抑制 PINK1 向线粒体的稳定募集,阻碍线粒体自噬的启动[36]。故线粒体自噬和铁死亡的双向调控环可能是 IVDD 进展的重要驱动因素,PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬可清除受损线粒体、减少 ROS 和游离铁释放,进而抑制铁死亡;而铁死亡过度激活产生的脂质过氧化物则可能损害线粒体膜电位,抑制自噬功能,形成恶性循环。

综上所述,NCOA4 介导的铁蛋白自噬、经典自噬途径的 p62/Nrf2 通路和 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,共同构成了 IVDD 中铁死亡-自噬交互网络的核心环节。这 3 条途径通过 ROS 与铁代谢形成功能级联:NCOA4 释放游离铁,PINK1/Parkin 清除受损线粒体,p62/Nrf2 则维持抗氧化稳态。靶向这一交互网络需阻断正反馈环,而非单一通路的简单激活或抑制。

3.2　靶向铁蛋白自噬的中药活性成分

白藜芦醇(resveratrol, RES)是一种多酚类化合物,可从虎杖等多种天然植物中分离得到,具有抗炎、抗衰老、神经保护等多种生物活性[37]。Song 等[38]采用 10 μmol/L 白藜芦醇培养 NP 细胞 24 h 后发现其可以抑制白细胞介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和IL-6 的表达,并通过 NCOA4 下调逆转铁死亡和自噬失衡。在雄性 SD 大鼠 IVDD 模型中进一步证实,白藜芦醇可通过阻断 NCOA4 依赖的铁蛋白自噬,减少Fe^{2+}释放及脂质过氧化产物蓄积,从而抑制 NP 细胞铁死亡。而使用 3-MA 或 NCOA4 干扰小 RNA(small interfering RNA, siRNA)则可消除白藜芦醇的保护作用,表明白藜芦醇是通过靶向 NCOA4 介导的铁蛋白自噬来抑制 IVDD 进展[38]。紫檀芪(pterostilbene, PTE)是白藜芦醇的一种甲基衍生物,其生物利用度高于白藜芦醇,在治疗 IVDD 方面具有更大的潜力[39]。Song 等[40]采用 20 μmol/L 紫檀芪处理NP 细胞 24 h 后发现,紫檀芪可有效逆转 TBHP 诱导的铁蛋白蓄积相关标志物变化和 ECM 降解。机制上,紫檀芪通过下调 NCOA4 并破坏 NCOA4-FTH1 相互作用,抑制过度的铁蛋白自噬;其中 Nrf2 作为上游调节因子介导了紫檀芪对铁蛋白自噬的抑制作用,体内研究进一步发现,椎间盘内给予纳米脂质体包裹的紫檀芪(nanoliposomal pterostilbene, PTE-LIP)可保护椎间盘结构完整性,恢复基质稳态并抑制铁死亡。上述结果表明,紫檀芪通过调节 Nrf2/NCOA4/FTH1 轴保护NP 细胞免受铁蛋白自噬依赖性铁死亡的损害,PTE-LIP 作为靶向纳米递送策略在体内表现出显著的保护效应,凸显了其在 IVDD 精准治疗中的转化潜力。综上,NCOA4 介导的铁蛋白自噬是导致 NP 细胞中铁死亡的关键上游靶点,白藜芦醇和紫檀芪均可通过精准调控该靶点改善 IVDD,为靶向铁稳态保护椎间盘提供了新方向,为中医药干预IVDD 氧化损伤的治疗策略提供了依据。

3.3　靶向线粒体自噬与铁死亡交互调控的中药活性成分

枸杞子是临床常用的中草药,其主要化学成分包括酚酸类、黄酮类、香豆素类、类胡萝卜素和生物碱等,具有抗氧化、抗肿瘤、神经保护和免疫调节等多种药理作用[41]。Dou 等[42]在枸杞子提取物干预IVDD 的作用机制研究中发现,枸杞提取物能减轻氧化应激诱导的大鼠 NP 细胞铁死亡并激活线粒体自噬;进一步发现,前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)可能是枸杞提取物的靶点,枸杞提取物通过抑制 PTGS2 功能,调节磷脂酰肌醇代谢,减轻溶酶体膜通透性增高,增强PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬活性并恢复溶酶体功能,从而促进 NP 细胞的存活。该研究同时验证了枸杞提取物在 IVDD 中的促进线粒体自噬和抑制铁死亡的双重作用,尽管尚未进行双向干扰实验明确二者间的因果关系,但为理解中药如何通过恢复线粒体质量控制来阻断铁死亡提供了重要的实验依据。

在其他疾病模型中,柴胡皂苷 D 可通过 STAT3/PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬抑制铁死亡,保护肝脏免受缺血再灌注损伤,线粒体分裂抑制剂-1(mitochondrial division inhibitor 1, Mdivi-1)可逆转

其保护效应，STAT3 过表达或PINK1 敲低可消除其抗铁死亡作用[43]。Du 等[44]在糖尿病细胞模型中发现，水飞蓟宾能显著上调 PINK1 和 Parkin 的表达，恢复受损的线粒体自噬流，并逆转高糖高脂环境诱导的铁死亡，同时通过自噬抑制剂和 PINK1 基因沉默等反向验证，证实水飞蓟宾正是通过激活 PINK1/Parkin 通路依赖的线粒体自噬来抑制铁死亡。然而，目前尚无研究在 IVDD 中验证上述成分通过 PINK1/Parkin/铁死亡轴发挥效应的报道。鉴于柴胡皂苷 D 和水飞蓟宾在骨关节炎模型中亦显示出软骨保护效应[45-46]，因此，将上述已明确的线粒体自噬-铁死亡调控机制向 IVDD 延伸，是值得探索的研究方向。

3.4 靶向经典自噬途径与铁死亡的中药活性成分

槲皮素（quercetin, Que）是一种存在于黄芩、山豆根等中药中的天然黄酮类化合物，凭借其广泛的药理作用，近年来在 IVDD 和骨关节炎研究中显示出显著的软骨保护潜力。研究表明，SIRT1 是槲皮素药理活性的关键靶点，槲皮素在 IVDD 中已被证实可通过激活 SIRT1 促进自噬，抑制人 NP 细胞凋亡[47]。在骨关节炎大鼠模型中，槲皮素进一步被证实可通过激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 通路抑制软骨细胞铁死亡[48]。骨关节炎与 IVDD 同属退行性疾病，具有氧化应激微环境和 ECM 降解等病理特征，且 SIRT1/Nrf2 是连接自噬与铁死亡的共同调控节点。基于上述机制同源性，推测槲皮素在 IVDD 中可能存在类似的双重调控效应，即通过激活 SIRT1 促进自噬，进而激活 Nrf2/GPX4 轴抑制 NP 细胞铁死亡。然而，该假说目前尚缺乏 IVDD 模型中的直接验证，槲皮素是否在同一 IVDD 体系中同时调控自噬与铁死亡并形成交互级联，仍有待后续实验证实。小檗碱（berberine, BBR）是一种天然异喹啉生物碱，可从黄连、苦参等中药中分离获得[49]。在 IVDD 研究中，小檗碱已被证实能保护 NP 细胞免受 IL-1β 诱导的凋亡，并通过调节内质网应激和自噬发挥保护作用。此外，小檗碱可通过激活 AMPK 信号通路调节细胞自噬[50]。而在脊髓损伤模型中，小檗碱被证实可通过激活AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路减轻神经元铁死亡[51]。综合以上研究，小檗碱在 IVDD 中可能通过 AMPK/Nrf2/HO-1 通路同时调控自噬与铁死亡，形成协同保护机制。橙皮苷是一种天然黄酮苷类化合物，主要存在于陈皮、枳壳等中药材中。Zhu 等[52]初步研究发现，橙皮苷可通过激活 Nrf2/NF-κB 信号通路抑制NP 细胞铁死亡，从而延缓 IVDD 进展。该研究采用橙皮苷处理 NP 细胞后发现 Fe^{2+}和脂质过氧化产物丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平显著降低，GPX4 和溶质载体家族 7 成员 11 蛋白（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11）表达上调，其抑制效应作用于铁依赖性脂质过氧化。此外，橙皮苷的强抗氧化活性可清除过量 ROS，间接保护自噬流免受氧化损伤；当 ROS 水平下降时，自噬溶酶体功能得以维持，自噬流恢复正常[52]。因此，橙皮苷通过清除 ROS 同时发挥抑制铁死亡启动和保护自噬功能的双重作用，体现了抗氧化剂在调控两种死亡方式交互中的独特价值。槲皮素、小檗碱及橙皮苷虽在IVDD 中的研究深度不一，但三者均通过 Nrf2 相关通路实现对自噬与铁死亡的双重调控，提示 Nrf2 可能是连接两种细胞死亡方式的核心节点。

4 总结与展望

综上，现有研究多采用大鼠尾椎穿刺或纤维环损伤模型模拟 IVDD；受给药途径、生物利用度及 NP、CEP、AF 细胞对铁死亡敏感性差异等因素制约，研究结果向临床转化的适用性仍受限。目前中药活性成分调控 IVDD 自噬或铁死亡的单一机制研究已较为丰富，但专门聚焦二者交互的高质量研究仍显不足。其一，直接交互证据欠缺，仅白藜芦醇完成铁蛋白自噬与铁死亡交叉验证，其余成分自噬与铁死亡间因果及协同机制尚不明确；其二，线粒体自噬相关研究薄弱，PINK1/Parkin、BNIP3 等通路在 IVDD 中药研究中关注度低；其三，存在机制验证深度不足、高质量临床研究缺失等问题，且面临生物利用度低及局部递送效率差等转化瓶颈。中药成分多样、靶点广泛，与铁死亡-自噬交互网络多元调控特征相契合，未来可依托基因敲除、双抑制剂或激动剂明确交互节点上下游逻辑，结合网络药理学筛选同时靶向NCOA4、PINK1、Nrf2 等关键节点的活性成分并开展分子验证，推进规范化临床研究。因此，靶向铁死亡-自噬交互调控网络是中药活性成分干预IVDD 的有效新策略，具备学术价值与临床转化潜力，有望成为该领域重点研究方向。

参考文献

[1] Raj P P. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment[J]. Pain Practice, 2008, 8(1): 18-44.

[2] Xin J G, Wang Y J, Zheng Z, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration[J]. Orthopaedic Surgery, 2022, 14(7): 1271-1280.

[3] Francisco V, Pino J, Angel González-Gay M, et al. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2022, 18(1): 47-60.

[4] Xia Q Q, Zhao Y, Dong H Z, et al. Progress in the study of molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 174: 116593.

[5] Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-Current therapeutic options and challenges[J]. Frontiers in Public Health, 2023, 11: 1156749.

[6] Post A M, Gaume M, van Royen B J, et al. One-way self-expanding rods for early onset neuromuscular scoliosis: a two-year follow-up of an international cohort[J]. European Spine Journal, 2025, 34(7): 2771-2780.

[7] 吴俊, 徐睿, 李勇, 等. 中药靶向干预髓核细胞程序性死亡延缓椎间盘退变的研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(15): 85-90.

[8] Zhang X X, Liu Z X, Chen Y H, et al. Novel regulatory cell death in intervertebral disc degeneration[J]. Journal of Cellular Physiology, 2026, 241(4): e70180.

[9] 陈超棋, 申保鑫, 刘飞, 等. 基于铁死亡理论探讨中医药延缓腰椎间盘退变的基础研究[J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(7): 74-85.

[10] Yan X, Zhang R J, Zhou Y B, et al. DangGui NianTong Decoction attenuates intervertebral disc degeneration by mitigating nucleus pulposus cell senescence and apoptosis through autophagy induction[J]. Phytomedicine, 2026, 155: 158154.

[11] Kuang W H, Jiang C, Yu C, et al. A microarray data analysis investigating the pathogenesis and potential biomarkers of autophagy and ferroptosis in intervertebral disc degeneration[J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: 1090467.

[12] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(6): 424-442.

[13] 瞿志辉, 丁凡. 铁死亡在椎间盘退变中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(18): 68-70.

[14] Sun S, Lu X, Yang S, et al. Eugenol attenuates intervertebral disc degeneration by inhibiting nucleus pulposus cell ferroptosis via the Nrf2/GPX4 pathway[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2026, 242: 508-520.

[15] Zhang K, Yang F. Light-crosslinked gelatin methacrylate hydrogel prevents intervertebral disc degeneration by delivering 10-hydroxy-2-decenoic acid to inhibit ferroptosis via NF-κB signaling[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 331: 148454.

[16] 徐诗嘉, 蒋浩波, 李硕夫, 等. 党参炔苷调控 PI3K/AKT 通路抑制 T-BHP 诱导的人髓核细胞铁死亡的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(7): 1971-1978.

[17] Liu S Z, Yao S J, Yang H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14: 648.

[18] Luo L W, Jian X Y, Sun H, et al. Cartilage endplate stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by releasing exosomes to nucleus pulposus cells to activate Akt/autophagy[J]. Stem Cells, 2021, 39(4): 467-481.

[19] Xie C L, Shi Y F, Chen Z X, et al. Apigenin alleviates intervertebral disc degeneration via restoring autophagy flux in nucleus pulposus cells[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 787278.

[20] Wu H F, Zai S J, You X, et al. From collapse to comeback: luteolin rejuvenates nucleus pulposus progenitor cells via SIRT1/ATF5 - UPRmt to reverse intervertebral disc degeneration cascade[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2026, 17(1): 199.

[21] Wang Q, Sun Y, Li T Y, et al. Mitophagy in the pathogenesis and management of disease[J]. Cell Research, 2026, 36(1): 11-37.

[22] Wu Z L, Liu Y, Song W, et al. Role of mitophagy in intervertebral disc degeneration: a narrative review[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2025, 33(1): 27-41.

[23] Tu Y T, Ren J P, Fang W Y, et al. Daphnetin-mediated mitophagy alleviates intervertebral disc degeneration via the Nrf2/PINK1 pathway[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2025, 57(6): 927-940.

[24] Lin S Y, Li T, Zhang B, et al. Taurine rescues intervertebral disc degeneration by activating mitophagy through the PINK1/Parkin pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2024, 739: 150587.

[25] Shao N, Yu H, Li X, et al. Ferritinophagy and organ injury[J]. Autophagy, 2026, 23: 1-15.

[26] Luo C Y, Liang H S, Ji M T, et al. Autophagy induced by mechanical stress sensitizes cells to ferroptosis by NCOA4-FTH1 axis[J]. Autophagy, 2025, 21(6): 1263-1282.

[27] Hoelzgen F, Nguyen T T P, Klukin E, et al. Structural basis for the intracellular regulation of ferritin degradation[J]. Nature Communications, 2024, 15: 3802.

[28] Wu H, Liu Q, Shan X Y, et al. ATM orchestrates ferritinophagy and ferroptosis by phosphorylating NCOA4[J]. Autophagy, 2023, 19(7): 2062-2077.

[29] Zhou L P, Kang L, Zhang Z G, et al. RBX1 mitigates ferroptosis by inhibiting NCOA4-mediated ferritinophagy and contributes to the attenuation of intervertebral disc degeneration[J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 514.

[30] Wang H R, Liu X D, Jing X Z, et al. Oxidative stress acti-

vates YAP/TEAD1/NCOA4 axis to promote ferroptosis of endplate chondrocytes and aggravate intervertebral disc degeneration[J]. Journal of Orthopaedic Translation, 2025, 54: 8-25.

[31] Yao Y N, Li P S, Sen-Jiang, et al. A mechanism study on the antioxidant pathway of Keap1-Nrf2-ARE inhibiting ferroptosis in dopaminergic neurons[J]. Current Molecular Medicine, 2025, 25(1): 37-44.

[32] Hu C H, Gao S Y, Li X Y, et al. Crosstalk of autophagy and ferroptosis in cardiovascular diseases: from pathophysiology to novel therapy[J]. Redox Biology, 2025, 84: 103705.

[33] Wu T D, Wang Y J, Shen B D, et al. FBXO2 alleviates intervertebral disc degeneration via dual mechanisms: activating PINK1-Parkin mitophagy and ubiquitinating LCN2 to suppress ferroptosis[J]. Advanced Science, 2025, 12(36): e06150.

[34] Lu X, Lin Z D, Li D C, et al. A novel mechanism of FBXW7 in combating intervertebral disc degeneration: mitigating ferroptosis in nucleus pulposus cells through the regulation of mi tophagy[J]. International Immunopharmacology, 2025, 155: 114668.

[35] Zhang Y, Gao Y C, Liu S G, et al. VMP1 attenuates ferroptosis and mitochondrial dysfunction in nucleus pulposus cells through the PINK1/Parkin-mediated mitophagy pathway[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2025, 20(1): 630.

[36] Zhou Y, Mei Y L, Wang H, et al. Targeting mitophagy and ferroptosis: a new direction for the treatment of intervertebral disc degeneration[J]. Tissue and Cell, 2026, 98: 103227.

[37] 毛宇宸, 朱玥, 杨希然, 等. 白藜芦醇的保护作用研究现状[J]. 牡丹江医科大学学报, 2026, 47(2): 129-131, 144.

[38] Song C, Wu X F, Chen C Q, et al. Resveratrol alleviates intervertebral disc degeneration by targeting NCOA4-mediated ferritinophagy through dual antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2026, 20: 1-26.

[39] 梅小龙, 王祝彬, 白卫东, 等. 紫檀芪生产方法的研究进展[J]. 食品工业, 2024, 45(8): 218-222.

[40] Song Z M, Yan M H, Lv X, et al. Pterostilbene inhibits ferritinophagy-mediated ferroptosis via the NRF2/NCOA4/FTH1 axis and alleviates intervertebral disc degeneration through nanoliposomal delivery[J]. Phytomedicine, 2026, 155: 158051.

[41] 王建, 雷根平, 任雨雨, 等. 枸杞及其药对的药理研究进展[J]. 中国医药导报, 2026, 23(7): 169-173.

[42] Dou H C, Chen Y T, Chen J X, et al. Lycium barbarum alleviates oxidative stress-induced ferroptosis and enhances mitophagy in intervertebral disc degeneration[J]. Cellular Signalling, 2025, 136: 112114.

[43] Liu X Y, Xu Y R, Yu X L, et al. Saikosaponin D alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy-associated ferroptosis via the STAT3/PINK1 pathway[J]. Phytotherapy Research, 2026, 40(6): 3722-3740.

[44] Du Q Q, Wu X Y, Ma K, et al. Silibinin alleviates ferroptosis of rat islet β cell INS-1 induced by the treatment with palmitic acid and high glucose through enhancing PINK1/parkin-mediated mitophagy[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2023, 743: 109644.

[45] Wang Y S, Wang C J, Zhu Y, et al. Systematic pharmacology and experimental validation revealed the mechanism of Bupleu rum chinense DC-mediated autophagy in alleviating osteoarthritis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 351: 120042.

[46] Habibi Ghahfarrokhi S, Heidari-Soureshjani S, Sherwin C M, et al. Efficacy and mechanisms of Silybum marianum, silymarin, and silibinin on rheumatoid arthritis and osteoarthritis symptoms: a Systematic Review[J]. Current Rheumatology Reviews, 2024, 20 (4): 414-425.

[47] Wang D, He X, Wang D, et al. Quercetin suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the SIRT1-autophagy pathway[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 613006.

[48] Ruan H R, Zhu T T, Wang T T, et al. Quercetin modulates ferroptosis via the SIRT1/Nrf-2/HO-1 pathway and attenuates cartilage destruction in an osteoarthritis rat model[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(13): 7461.

[49] 林鹏, 徐易琳, 周莉莉, 等. 复方连参抗炎栓的提取与干燥工艺研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1232-1239.

[50] 孙天一, 黄承军, 王润生, 等. 小檗碱治疗骨关节相关疾病的作用机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(5): 76-80.

[51] Ma H P, Xing C, Wei H T, et al. Berberine attenuates neuronal ferroptosis via the AMPK-NRF2[Nrf2]-HO-1-signaling pathway in spinal cord-injured rats[J]. International Immunopharmacology, 2024, 142: 113227.

[52] Zhu J, Sun R P, Yan C, et al. Hesperidin mitigates oxidative stress-induced ferroptosis in nucleus pulposus cells via Nrf2/NF-κB axis to protect intervertebral disc from degeneration[J]. Cell Cycle, 2023, 22(10): 1196-1214.

(本文编辑 田梦妍)