

氧化应激在椎间盘退变中的作用进展

王啸华, 何敢声, 谢林

(江苏省中西医结合医院, 江苏 南京 210028)

摘要 椎间盘退变是引起腰痛的主要原因,但其确切的发病机制尚不清楚。目前研究已证实,椎间盘退变的发生与机械载荷异常、免疫异常、代谢紊乱和氧化应激等因素密切相关。近年来,关于氧化应激在椎间盘退变中的作用备受学术界关注。本文对椎间盘的解剖结构以及氧化应激的含义与作用机制进行了概述,对氧化应激在椎间盘退变中的作用进行了综述,并对抗氧化应激为靶点治疗椎间盘退变的前景进行了展望,以期对椎间盘退变的诊疗提供新思路。

关键词 椎间盘退化;氧化性应激;综述

据统计,全球约 84% 的成年人在生命的某个阶段会受到腰痛的影响^[1]。椎间盘退变是导致腰痛的主要原因,但其确切的发病机制尚不清楚^[2]。目前研究已证实,机械载荷异常、免疫异常、代谢紊乱和氧化应激等因素与椎间盘退变的发生密切相关。近年来,关于氧化应激在椎间盘退变中的作用备受学术界关注^[3]。本文就氧化应激在椎间盘退变中的作用进展进行了综述,以期对椎间盘退变的诊疗提供新思路。

1 椎间盘的解剖结构

人体共有 23 个椎间盘,分别位于脊柱上下相邻 2 个椎体之间,起着缓冲脊柱轴向压力以维持其正常高度的作用。椎间盘由髓核、纤维环以及软骨板三部分组成,每一部分都有其原位椎间盘细胞,这些细胞可以合成并分泌细胞外基质,共同维持椎间盘微环境稳态的平衡。髓核是一种无血管组织,主要由 II 型胶原蛋白以及大量水分组成,并被富含蛋白多糖的凝胶包埋。纤维环则是由包绕髓核的 15~25 个同心软骨环组成,为椎间盘提供较强的抗拉性。外层纤维环可以通过盘绕在其周围的血管和椎体毛细血管芽为椎间盘提供营养物质和进行物质交换,但通过终板中的血管芽的轴向转运才是向髓核和纤维环内部提供养分的关键途径^[4]。

2 氧化应激的含义与作用机制

氧化应激是指机体内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成和与之对应的抗氧化清除系统之间失去平衡的一种病理状态^[5]。ROS 是一系列

不完全还原的氧化分子,一般含有氧自由基,如超氧阴离子、过氧化氢等,这些物质都是正常有氧代谢的副产物,具有较强的反应活性,可以通过细胞膜的扩散作用进入细胞进而破坏细胞内的核酸、蛋白质和脂质等物质,因此过量的 ROS 对人体健康有害。人体除了产生 ROS 外,还存在清除 ROS 的抗氧化系统。在正常状态下,机体处于氧化和抗氧化的稳态,而当机体内 ROS 生成过多,或抗氧化系统功能下降时,机体就会处于氧化与抗氧化不平衡的状态,即氧化应激,最终导致机体内重要分子或细胞的破坏。那些由 ROS 参与破坏的细胞在机体内堆积会进一步加速 ROS 的生成,如此往复形成恶性循环,最终诱发一系列疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病等。

3 氧化应激在椎间盘退变中的作用

椎间盘退变是一个自然的衰老过程,其主要有 3 种表现形式,如蛋白聚糖和水分含量降低、终板钙化以及椎间隙高度降低^[6]。椎间盘退变涉及的各种病理过程包括炎症反应、自噬、细胞凋亡、细胞衰老和营养剥夺等,而氧化应激参与了上述病理过程^[7-8]。

3.1 氧化应激参与炎症反应 炎症是一种复杂的免疫反应。正常情况下,炎症是有益的,是机体对刺激的自动防御行为,炎症期间机体可以维持生理和病理的稳态^[9]。但促炎因子的过量产生会对机体造成损害,持续的炎症反应会导致严重疾病的发生。Wang 等^[10]通过单细胞测序技术发现,与炎症反应相关的免疫细胞(T 细胞和巨噬细胞)在髓核细胞中浸润,其释放的促炎因子能引发椎间盘的退变。Park 等^[11]的研究发现,椎间盘退变患者血清白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis

factor, TNF) 的表达水平高于椎间盘未退变患者。炎症反应在椎间盘退变中起着重要作用,而氧化应激是诱导炎症的重要因素之一。研究^[12]发现, H_2O_2 可以促进髓核细胞中环氧化酶 2、IL-6 等促炎因子的表达,进而增强炎症反应。此外, Feng 等^[13]指出, ROS 的升高会激活椎间盘细胞内与炎症密切相关的信号通路,如核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路,从而引发椎间盘的退变。氧化应激可以激活炎症反应,而炎症会反过来增强氧化应激,两者之间形成正反馈循环。Suzuki 等^[14]研究发现,在椎间盘细胞中, TNF 可以刺激线粒体发生功能障碍,产生更多的 ROS,导致椎间盘细胞的凋亡和坏死,而 ROS 也可以促进 TNF 的生成。这说明氧化应激与炎症反应相互促进,最终诱导椎间盘退变的发生。

3.2 氧化应激参与自噬 自噬是一种常见于真核细胞中的生理活动,具体是指将自身细胞质蛋白或细胞器包封形成囊泡,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体进而降解其所包裹的内容物的过程。自噬参与了人体多种疾病的发生,包括椎间盘退变。Quan 等^[15]研究发现,椎间盘退变患者体内的自噬溶酶体数量较多,自噬与椎间盘退变的发生密切相关。这与 Jiang 等^[16]通过研究大鼠模型中髓核和纤维环细胞自噬水平与椎间盘退变的相关性所得出的结论一致。由此可见,自噬常存在于退变椎间盘细胞中,而 ROS 与自噬的发生关系密切。Liu 等^[17]的研究结果显示,经 H_2O_2 处理后的髓核细胞,其内部自噬溶酶体数量显著增加,进而诱发椎间盘退变。此外, Tang 等^[18]的研究结果显示,经 H_2O_2 处理过的自噬功能缺陷的髓核细胞较经 H_2O_2 处理过的正常髓核细胞而言, ROS 的含量更高。Hu 等^[19]研究发现,可以通过使用抗氧化剂激活 Keap1-Nrf2-ARE 通路以恢复椎间盘细胞因 ROS 过多引起的自噬功能紊乱,进一步缓解椎间盘细胞凋亡,从而延缓椎间盘退变的发生。综上,自噬在氧化应激引起的椎间盘退变中是一把双刃剑,过度的自噬可能促进椎间盘退变的发生,而适当的自噬可以缓解椎间盘退变的进展。

3.3 氧化应激参与细胞衰老 细胞衰老,是指细胞处于一种不可逆的细胞周期停滞状态,形态上常表现为细胞体积与胞核的变大、线粒体数量减少等,其最

终结果是细胞的死亡。椎间盘细胞衰老被认为是导致椎间盘退变的主要原因之一。Liang 等^[20]研究发现,衰老椎间盘细胞的衰老相关分泌表型如分泌多种炎症因子、趋化因子等会加速椎间盘退变的进程。此外, Novais 等^[21]通过使用衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence associated β -galactosidase, SA- β -gal) 对椎间盘退变患者和健康人的椎间盘细胞分别进行染色,结果发现椎间盘退变患者的椎间盘细胞中 SA- β -gal 染色呈阳性的细胞数量显著高于健康人,这提示椎间盘细胞衰老与椎间盘退变密切相关。氧化应激通常被认为是触发细胞衰老的关键因素。有研究^[22]指出,椎间盘细胞衰老主要受细胞周期调节因子 (p16 和 p53) 的调控。而 Che 等^[23]研究发现, p16 的缺失可通过降低氧化应激而达到延缓椎间盘退变的效果。此外, Patil 等^[24]通过研究 H_2O_2 介导的氧化应激诱导大鼠髓核细胞衰老的过程发现,过量的 ROS 可能激活髓核细胞内的衰老相关信号通路 (p53-p21-Rb 和 p16-Rb 通路),进而加剧细胞衰老,最终导致椎间盘退变的发生。但是,氧化应激作用于椎间盘细胞衰老的具体机制目前鲜有文献报道。因此,未来的研究需要阐明氧化应激与椎间盘细胞衰老之间的关系,这可能为治疗椎间盘退变提供新的靶点。

3.4 氧化应激参与细胞凋亡 细胞凋亡是指细胞在基因控制下,为了维持体内稳态而有序、自主地死亡。适度的细胞凋亡是维持机体正常生理功能所必需的,但过度的细胞凋亡往往会导致机体内部稳态失衡,进而诱发椎间盘退变等多种疾病。有研究^[25]指出,在椎间盘退变进程中细胞凋亡途径主要有 3 种,分别是线粒体途径、内质网途径以及受体途径。而氧化应激则直接或间接地参与细胞凋亡途径的激活,加速椎间盘退变的进程。Chen 等^[26]研究发现, H_2O_2 会引起大鼠髓核细胞内线粒体膜电位降低,致使线粒体受损,从而促进髓核细胞凋亡。同时, H_2O_2 还会增加髓核细胞溶酶体膜的通透性,进而通过线粒体途径诱导髓核细胞凋亡,最终导致椎间盘退变。此外,王雁秋^[25]的实验结果显示,叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, TBHP) 诱导的氧化应激能使椎间盘细胞内凋亡相关蛋白酶 Caspase3 的表达升高;敲除抗氧化因子 Nrf2 则会使 Caspase3 的表达明显增多,而当 Nrf2 过表达时则可以显著降低 Caspase3 的表达。这说明 Nrf2 的抗凋亡作用可能与降低氧化应激、维持

线粒体稳态有关。虽然目前很多研究发现,氧化应激参与了椎间盘细胞凋亡的进程,但多数研究都是针对线粒体凋亡途径,而氧化应激经受体凋亡途径和内质网凋亡途径加速椎间盘退变的研究鲜有报道,值得未来进一步研究。

3.5 氧化应激参与营养剥夺 椎间盘是人体内最大的无血管组织,目前学界公认的椎间盘所获营养的途径主要有 2 种,分别是终板营养途径以及纤维环营养途径^[27]。终板营养途径因其营养范围相较于纤维环营养途径更广而被认为是椎间盘营养来源的主要途径。椎间盘细胞营养不足被认为与椎间盘退变的发生密切相关。Yurube 等^[28]指出,低浓度血清会抑制椎间盘细胞的增殖,并加快其衰老速率,而给予高浓度血清则可以增加髓核细胞的增殖速率,从而延缓椎间盘退变的进程。此外,也有研究^[29-30]证实,氧化应激通过影响终板营养途径而致椎间盘营养不足,进而诱发椎间盘退变。Zuo 等^[29]通过研究小鼠终板组织发现,TNF- α 能够提高细胞内 ROS 水平,进而导致终板干细胞成骨分化,而终板钙化会阻碍椎间盘的正常代谢。Kang 等^[30]通过研究人软骨终板细胞发现,过量的 ROS 会加速终板细胞内线粒体功能障碍和细胞凋亡,导致椎间盘细胞营养供应不足,最终诱发椎间盘退变。综上,我们可以得出结论:氧化应激可以诱导终板出现功能障碍和终板细胞表型改变,进而导致髓核细胞营养代谢紊乱,从而进一步加重椎间盘退变的进程。

4 以抗氧化应激为靶点治疗椎间盘退变的前景展望

目前,治疗椎间盘退变的手段主要有非手术治疗(卧床休息、药物治疗、物理疗法)以及手术治疗。但无论是非手术治疗还是手术治疗都无法从根源上解决退变椎间盘内部的病理问题,甚至手术治疗后还可能影响脊柱运动而致相邻椎体产生疾病,即“邻椎病”。根据氧化应激促进椎间盘退变进程的相关分子机制,可以考虑从以下几个方面进行干预:①抑制氧化应激引起的炎症反应。有研究^[31]表明,金合欢素能够减少因 THBP 诱导的 ROS 过度生成,并增加血红素加氧酶-1 和 配 1 等抗炎蛋白的表达,进而减轻因氧化应激引起的炎症反应对椎间盘细胞的损伤。除了单一的药物治疗,还可以考虑将相关药物与生物材料结合,从而抑制氧化应激引起的炎症反应。Yu 等^[32]

合成了一种两亲性共聚物,该共聚物可自行组装成纳米级胶束并负载亲脂性药物形成一种单一的复合体,其可以通过上调超氧化物歧化酶的表达来抑制氧化应激引起的炎症反应,这可能为椎间盘退变的治疗提供了一种新的策略。②抑制氧化应激引起的细胞凋亡。例如,白藜芦醇可以通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B 信号通路而减少 ROS 的产生并抑制细胞凋亡,延缓椎间盘退变的进程^[33]。③调节氧化应激引起的自噬。有研究^[34]发现,二甲双胍可以恢复大鼠髓核细胞因 TBHP 引起的自噬通量,进而延缓椎间盘退变。此外,还可以针对细胞自噬和凋亡之间的内在联系找到两者互相串扰的相关靶点来开发药物,实现联合调控,这可能为椎间盘退变的治疗提供新的思路。④延缓氧化应激引起的细胞衰老。比如,多酚儿茶素作为一种多酚氧化还原清除剂,可通过清除髓核细胞内过量的 ROS,并激活 MAPK 通路和 NF- κ B 通路来延缓髓核细胞的衰老,进而延缓椎间盘退变的进程^[35]。⑤恢复氧化应激引起的营养剥夺。有研究^[36]报道,雌激素可以激活 PI3K/蛋白激酶 B 信号通路,减少氧化应激,进而修复钙化的椎间盘终板,恢复椎间盘终板的营养途径,延缓椎间盘退变。⑥其他如干细胞疗法。干细胞移植可有效缓解椎间盘退变,而干细胞治疗椎间盘退变的重要机制之一就是抗氧化应激。Xia 等^[37-38]研究发现,间充质干细胞衍生的外泌体可以抑制 ROS 的产生,改善线粒体功能,进而减少线粒体途径的细胞凋亡。但目前干细胞治疗椎间盘退变的研究仍处于细胞和动物实验阶段。总之,基于氧化应激对椎间盘内稳态的影响,将抗氧化应激作为靶点治疗椎间盘退变或将成为未来非常具有前景的研究方向。

5 小 结

目前,越来越多的研究致力于阐明氧化应激与椎间盘退变之间的关系,并发现氧化应激可能通过多方面机制在椎间盘退变中发挥作用,但其具体作用机制仍不明确。抗氧化应激治疗被认为是一种非常具有前景的治疗椎间盘退变的方法,然而目前现有的抗氧化应激的治疗方法只能延缓而不能扭转椎间盘细胞退变的进程,且相关的临床前研究也较为匮乏。因此,在未来的研究中,对氧化应激作用于椎间盘退变的分子机制以及对以抗氧化应激为靶点治疗椎间盘退变进行深入探讨,或将使我们对椎间盘退变的了解进入

一个全新的阶段。

参考文献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [2] FRANCISCO V, PINO J, GONZÁLEZ-GAYMÁ, et al. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(1): 47–60.
- [3] BAO X, WANG Z, JIA Q, et al. HIF-1 α -Mediated miR-623 regulates apoptosis and inflammatory responses of nucleus pulposus induced by oxidative stress via targeting TXNIP[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6389568 [2023–01–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34394829/>.
- [4] MCDONNELL E E, BUCKLEY C T. Consolidating and re-evaluating the human disc nutrient microenvironment[J]. *J Spine*, 2022, 5(1): e1192.
- [5] XIAN D, GUO M, XU J, et al. Current evidence to support the therapeutic potential of flavonoids in oxidative stress-related dermatoses[J]. *Redox Rep*, 2021, 26(1): 134–146.
- [6] CHENG Y, YANG H, HAI Y, et al. Scientific literature landscape analysis of researches on oxidative stress in intervertebral disc degeneration in web of science[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 989627.
- [7] CHE H, LI J, LI Y, et al. p16 deficiency attenuates intervertebral disc degeneration by adjusting oxidative stress and nucleus pulposus cell cycle[J]. *Elife*, 2020, 9: e52570.
- [8] LU Y, ZHOU L, HE S, et al. Lycopene alleviates disc degeneration under oxidative stress through the Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 51: 101559.
- [9] ZEROVNIK E, VENTURA S, KOPITAR-JERALA N. Special issue: “inflammation, oxidative stress and protein aggregation; any links?”[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2461.
- [10] WANG L, HE T, LIU J, et al. Revealing the immune infiltration landscape and identifying diagnostic biomarkers for lumbar disc herniation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 666355.
- [11] PARK M S, LEE H M, HAHN S B, et al. The association of the activation-inducible tumor necrosis factor receptor and ligand with lumbar disc herniation[J]. *Yonsei Med J*, 2007, 48(5): 839–846.
- [12] XIA C, ZENG Z, FANG B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 1–15.
- [13] FENG C, YANG M, LAN M, et al. ROS: crucial intermediators in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5601593 [2023–01–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392887/>.
- [14] SUZUKI S, FUJITA N, HOSOGANE N, et al. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 316.
- [15] QUAN M, HONG M W, KO M S, et al. Relationships between disc degeneration and autophagy expression in human nucleus pulposus[J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(1): 312–320.
- [16] JIANG L, ZHANG X, ZHENG X, et al. Apoptosis, senescence, and autophagy in rat nucleus pulposus cells: implications for diabetic intervertebral disc degeneration[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(5): 692–702.
- [17] LIU Z, HUANG Y, JIAO Y, et al. Polystyrene nanoplastic induces ROS production and affects the MAPK-HIF-1/NF κ B-mediated antioxidant system in *Daphnia pulex*[J/OL]. *Aquat Toxicol*, 2020, 220: 105420 [2023–01–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986404/>.
- [18] TANG Z, HU B, ZANG F, et al. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells via a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 510.
- [19] HU S, ZHANG C, QIAN T, et al. Promoting Nrf2/Sirt3-dependent mitophagy suppresses apoptosis in nucleus pulposus cells and protects against intervertebral disc degeneration[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6694964 [2023–01–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211633/>.
- [20] LIANG D, HONG D, TANG F, et al. Upregulated lnc HRK 2:1 prompts nucleus pulposus cell senescence in intervertebral disc degeneration[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5251–5261.
- [21] NOVAIS E J, DIEKMAN B O, SHAPIRO I M, et al. p16Ink4a deletion in cells of the intervertebral disc affects their matrix homeostasis and senescence associated secretory phenotype without altering onset of senescence[J]. *Matrix Biol*, 2019, 82: 54–70.
- [22] FENG C, LIU H, YANG M, et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: causes and molecular pathways[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(13): 1674–1684.

- [23] CHE H, LI J, LI Y, et al. p16 deficiency attenuates intervertebral disc degeneration by adjusting oxidative stress and nucleus pulposus cell cycle[J]. *Elife*, 2020, 9: e52570.
- [24] 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.
- [25] 王雁秋. Nrf2 抑制氧化应激所致髓核细胞凋亡和衰老的实验研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2020.
- [26] CHEN J W, NI B B, LI B, et al. The responses of autophagy and apoptosis to oxidative stress in nucleus pulposus cells: implications for disc degeneration[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(4): 1175–1189.
- [27] 尹思, 杜恒, 赵为公, 等. 阻断双侧终板营养途径构建山羊椎间盘退变模型[J]. *临床骨科杂志*, 2020, 23(1): 145–150.
- [28] YURUBE T, BUCHSER W J, MOON H J, et al. Serum and nutrient deprivation increase autophagic flux in intervertebral disc annulus fibrosus cells: an in vitro experimental study[J]. *Eur Spine J*, 2019, 28(5): 993–1004.
- [29] ZUO R, WANG Y, LI J, et al. Rapamycin induced autophagy inhibits inflammation-mediated endplate degeneration by enhancing Nrf2/Keap1 signaling of cartilage endplate stem cells[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(6): 828–840.
- [30] KANG L, LIU S, LI J, et al. Parkin and Nrf2 prevent oxidative stress-induced apoptosis in intervertebral endplate chondrocytes via inducing mitophagy and anti-oxidant defenses[J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117244.
- [31] WANG H, JIANG Z, PANG Z, et al. Acacetin alleviates inflammation and matrix degradation in nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disc degeneration in vivo[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4801–4813.
- [32] YU C, LI D, WANG C, et al. Injectable kartogenin and apocynin loaded micelle enhances the alleviation of intervertebral disc degeneration by adipose-derived stem cell[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3568–3579.
- [33] 蔡同川, 张亮. 白藜芦醇与椎间盘退变性疾病[J]. *国际骨科学杂志*, 2021, 42(1): 22–25.
- [34] CHEN D, XIA D, PAN Z, et al. Metformin protects against apoptosis and senescence in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in vivo[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10): e2441.
- [35] KRUPKOVA O, HANDA J, HLAVNA M, et al. The natural polyphenol epigallocatechin gallate protects intervertebral disc cells from oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7031397 [2023–01–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119009/>.
- [36] LIU Q, WANG X, HUA Y, et al. Estrogen deficiency exacerbates intervertebral disc degeneration induced by spinal instability in rats[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44(9): E510–519.
- [37] XIA C, ZENG Z, FANG B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 1–15.
- [38] HU Y, TAO R, WANG L, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells alleviate compression-induced nucleus pulposus cell apoptosis by inhibiting oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2310025 [2023–01–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34733401/>.

(收稿日期: 2023-02-21 本文编辑: 时红磊)

(上接第 43 页)

- [30] 王辉昊, 邓真, 沈知彼, 等. 中医整骨手法对不同生理曲度颈椎内部结构应力的影响[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 130.
- [31] 李娜. 推拿手法治疗椎动脉型颈椎病的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(17): 42–44.
- [32] 苏海明, 林廷章. 旋提手法对老年颈椎病患者椎动脉血流参数的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2020, 41(5): 65–67.
- [33] 孟利锋, 贺竞哲, 杜江. 颈椎卧位多向调整手法联合推拿对颈源性眩晕疗效及椎动脉血流动力学的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(1): 115–117.
- [34] 向勇, 王春林, 董有康, 等. 间歇式角度松调手法治疗椎动脉型颈椎病临床观察及对椎-基底动脉血流动力学的影响[J]. *河北中医*, 2018, 40(2): 286–289.
- [35] 王辉昊, 陈博, 詹红生, 等. 流固耦合分析颈椎生理活动对椎动脉血流动力学的影响[J]. *医用生物力学*, 2014, 29(6): 511–516.
- [36] GORRELL L M, KUNTZE G, RONSKY J L, et al. Kinematics of the head and associated vertebral artery length changes during high-velocity, low-amplitude cervical spine manipulation[J]. *Chiropr Man Therap*, 2022, 30(1): 28.
- [37] 王辉昊, 詹红生, 张明才, 等. 手法治疗颈椎病意外事件分析与预防策略思考[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(9): 730–736.
- [38] 吴宝烽, 冯梓誉, 雷舒扬, 等. 基于流固耦合有限元模型评估颈椎旋转手法下颈动脉粥样硬化斑块的破裂风险[J]. *医用生物力学*, 2022, 37(4): 684–691.

(收稿日期: 2022-11-29 本文编辑: 李晓乐)