

## · 综 述 ·

## 椎间盘退变的生物疗法研究进展

王啸华, 谢林

(南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028)

**摘 要** 椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)是造成脊柱不稳的主要因素之一, 尽管目前学术界尚未就 IDD 的具体机制达成共识, 但研究者一直在从多个角度寻求相关的治疗方法。生物疗法被认为可以恢复退变椎间盘的生物力学特性, 并促进其内源性再生, 是目前研究的热点。本文概述了 IDD 的基本机制, 并对小分子疗法、干细胞疗法、基因疗法及组织工程疗法等 IDD 生物疗法的研究进展进行了综述, 以期对 IDD 的临床治疗提供新的思路。

**关键词** 椎间盘退化; 生物疗法; 综述

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)是导致慢性腰痛的常见原因, 其发生与炎症反应、衰老、创伤等有关<sup>[1]</sup>。有研究指出, 人体椎间盘从 10 岁以后就开始发生退变<sup>[2]</sup>, 因此对 IDD 的早期诊断和干预非常必要。生物疗法在改善退变椎间盘的生物力学特性、促进椎间盘内源性再生等方面具有重要意义, 是当下的研究热点。本文对 IDD 生物疗法的研究进展进行了综述, 以期对 IDD 的临床治疗提供新的思路。

## 1 IDD 的基本机制

椎间盘是由中间凝胶状的髓核及周围包绕的 11~15 层同心纤维环组成, 并通过软骨终板与上下椎体相连, 三者共同构成人体脊柱的基本承重与缓冲单元。髓核的主要成分为蛋白聚糖、Ⅱ型胶原蛋白及水分, 主要承受来自脊柱的轴向压力, 以维持椎间盘的正常高度。纤维环分为内层和外层, 内层纤维环主要由Ⅱ型胶原蛋白组成、外层纤维环主要由Ⅰ型胶原蛋白组成, 相邻纤维环之间胶原纤维的排列是相互垂直的, 使纤维环具有较强的抗拉强度。连接椎间盘与上下椎体的软骨终板具有较高的透水性, 负责向椎间盘输送营养物质, 以维持椎间盘内部的正常生理活动。研究表明, 人体软骨终板的血供减少开始于 11~16 岁<sup>[2]</sup>。随着年龄增长, 椎间盘含水量逐渐下降, 致使椎间盘的水合作用和髓核黏弹性减弱, 从而导致椎间盘能够承受的轴向压力逐渐降低, 当纤维环承受的负荷达到阈值后开始出现裂缝, 这就是 IDD 的初始阶段。

虽然 IDD 的具体机制尚不明确, 但目前能观察到退变椎间盘最常见的生化变化是髓核内的蛋白聚糖丢失。蛋白聚糖是髓核的主要成分, 而且蛋白聚糖丢失也会影响其他分子进出细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 使 ECM 降解从而导致 IDD。在退变早期, 髓核内的蛋白聚糖丢失, 导致其渗透压下降, 水结合能力降低, 机械功能受损, 向纤维环传递的压缩力出现异常, 最终导致纤维环损伤。随着纤维环拉伸性能等椎间盘材料属性发生变化, 椎间盘结构也将发生改变, 如椎间盘高度降低、边缘病变等。IDD 过程中胶原蛋白的绝对含量变化不大, 但胶原蛋白的种类和分布会发生变化。随着 IDD 程度加重, 椎间盘内Ⅱ型胶原蛋白合成减少、Ⅰ型胶原蛋白合成增加; 在结构上, 髓核和纤维环的边界更加模糊, 髓核中水分随着蛋白聚糖丢失而减少, 导致椎间盘在磁共振 T2 加权成像上呈低信号, 即所谓“黑间盘”。

## 2 IDD 的生物疗法

目前学术界普遍认为 IDD 的主要特征为髓核细胞减少和 ECM 降解。现阶段治疗或延缓 IDD 的主要方法之一就是维持髓核细胞稳态和恢复椎间盘合成富含蛋白聚糖的 ECM 的能力, 从而恢复椎间盘水合作用和髓核的黏弹性特征, 以达到恢复退变椎间盘生物力学特性、促进椎间盘退变部位内源性再生的目的<sup>[3]</sup>。小分子疗法、干细胞疗法、基因疗法和组织工程疗法等生物疗法可以通过不同方式达到上述目的, 从而治疗或延缓 IDD。

**2.1 小分子疗法** 在制药领域, 小分子被定义为与某些生物大分子结合并能帮助调节特定生物过程的化合物, 其分子量通常小于 900 D<sup>[4]</sup>。小分子疗法治

疗 IDD 的基本思路是借助小分子的抗炎作用、抗凋亡作用、抗氧化作用及促合成代谢与抗分解代谢作用,促进退变椎间盘内源性再生,从而达到治疗 IDD 或延缓 IDD 的目的。

**2.1.1 抗炎作用** 炎症反应与 IDD 的发生关系密切。虽然目前尚不清楚炎症反应是椎间盘退变的原因还是结果,但可以确定的是,全身和局部发生炎症反应过程中产生的促炎性细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL) 以及环氧合酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 等,均与 IDD 的发生有关。TNF- $\alpha$ 、IL 等促炎性细胞因子会激活相关信号通路,如核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、p38 促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 以及胞外信号调节激酶等,从而引发一系列复杂的生化反应,最终导致 ECM 降解,诱发 IDD。

小分子的抗炎作用是通过抑制促炎性细胞因子激活相关信号通路,达到治疗 IDD 的目的。Lin 等<sup>[5]</sup>的研究表明,木犀草苷可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号级联反应,降低 IL-1 $\beta$  介导的髓核细胞中的炎症因子水平,从而延缓 IDD 的进展。Tellegen 等<sup>[6]</sup>的研究表明,载塞来昔布微球可以降低体内 COX-2 水平,从而减轻炎症反应,延缓 IDD 的进展。

**2.1.2 抗凋亡作用** 机械压力、炎症或缺氧等刺激会通过特定的信号转导途径,导致椎间盘细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD), 而后者被认为与 IDD 的发生有关。在 IDD 初期,髓核细胞最先发生退变,主要表现为髓核细胞凋亡增加<sup>[7]</sup>。因此,可以认为髓核细胞凋亡是 IDD 的典型特征之一。大量研究表明,一些小分子的抗凋亡作用是通过某些信号转导途径的治疗性调控来影响 PCD,从而达到治疗或延缓 IDD 进程的目的。张文捷等<sup>[8]</sup>使用淫羊藿苷作用于 SD 大鼠 IDD 模型,研究发现:淫羊藿苷能够通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt 激酶 (Akt kinase, Akt) 信号通路,抑制细胞凋亡,从而在一定程度上改善 IDD 的级联反应。这与 Yao 等<sup>[9]</sup>的研究结论一致。胡华等<sup>[10]</sup>通过动物实验得出结论:白藜芦醇能抑制高速泳动族蛋白 B1 信号通路,减少软骨终板细胞凋亡,进而调控 IDD。Jiang 等<sup>[11]</sup>也认为白藜芦醇是一种可诱导抗凋亡基因的小分子,可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制髓核细胞凋

亡,进而延缓 IDD 的进程。细胞焦亡是另一种形式的 PCD,可导致促炎性细胞因子的产生,从而诱发 IDD。但目前针对小分子对细胞焦亡抑制作用的研究尚不充分。

**2.1.3 抗氧化作用** 髓核细胞衰老与线粒体功能障碍有关。作为呼吸链的主要组织,线粒体在维护细胞内环境稳定方面起着至关重要的作用<sup>[12]</sup>。在 IDD 的发展过程中,椎间盘细胞内部的线粒体发生功能障碍,导致局部过量产生和释放活性氧,从而使细胞炎症反应加剧、代谢机制混乱及细胞凋亡增加。活性氧作为一种活性介质可以介导各种信号通路,并且可以改变髓核、纤维环和软骨终板中的基质蛋白结构,导致椎间盘机械功能受损,加速 IDD 进展。因此,通过小分子的抗氧化作用调节椎间盘细胞氧化应激,促进椎间盘细胞内源性再生,已成为当下研究 IDD 治疗策略的新热点。张树文<sup>[13]</sup>的研究表明,槲皮素可以激活 p38MAPK 信号通路,从而抑制氧化应激诱导的髓核细胞退变。Kamali 等<sup>[4]</sup>研究了白藜芦醇对人、大鼠和牛髓核细胞的抗氧化作用,结果表明白藜芦醇可以通过激活 PI3K/Akt 通路,为髓核细胞提供氧化应激保护。此外, Lin 等<sup>[5]</sup>的研究表明,木犀草苷能有效抑制被 IL-1 $\beta$  处理过的髓核细胞内活性氧的产生,这有助于延缓 IDD 的进程。但现有证据尚不足以验证小分子抗氧化作用延缓 IDD 的有效性,后续还需开展进一步的研究。

**2.1.4 促合成代谢与抗分解代谢作用** 髓核被认为是椎间盘的“代谢引擎”,主要负责维持椎间盘的水合作用<sup>[14]</sup>。IDD 发生后,髓核内的蛋白聚糖、II 型胶原蛋白合成减少,基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、促炎性细胞因子增加。通过小分子的促合成代谢和抗分解代谢作用,可以促进蛋白聚糖、II 型胶原蛋白等物质的合成,并抑制 MMP、TNF- $\alpha$ 、IL 等物质的分解,从而达到治疗 IDD 的目的。Zhang 等<sup>[15]</sup>的研究表明,柚皮苷可促进 II 型胶原蛋白、蛋白聚糖等合成代谢基因的表达,并抑制 MMP13 等分解代谢基因的表达,从而维持 ECM 的稳态。此外, Hua 等<sup>[16]</sup>通过淫羊藿苷刺激人髓核细胞的试验,观察了淫羊藿苷对 MMP 分解代谢基因表达的影响,结果表明淫羊藿苷具有抗 MMP 分解代谢的作用。

**2.2 干细胞疗法** 干细胞具有来源丰富、免疫原性低、诱导分化能力强等特点,因而干细胞疗法被广泛

应用于多种疾病的治疗。干细胞疗法治疗 IDD 的基本思路是利用不同来源的干细胞与椎间盘内物质结合,从而达到缓解症状,逆转 IDD 级联反应,恢复椎间盘生物力学特性的目的。目前用于 IDD 治疗的干细胞主要分为三大类,分别是间充质干细胞、椎间盘源性干细胞及多能干细胞。

**2.2.1 间充质干细胞** 间充质干细胞根据来源可分为骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC)、脂肪源性间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cell, ADMSC)及脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC)。

BMMSC 来源于骨髓,具有自我更新能力强、多重分化潜力大、有一定归巢能力等特点,而且目前相应的分离扩展技术也较为成熟。BMMSC 可以通过促进细胞增殖和增强 I 型胶原蛋白、蛋白聚糖和其他 ECM 成分产生来修复退变的椎间盘组织,防止椎间盘进一步退变。Li 等<sup>[17]</sup>研究发现,BMMSC 与髓核细胞共培养后,髓核细胞衰老相关基因表达减少、MMP 合成减少、II 型胶原蛋白合成增加、髓核细胞中锌金属肽酶的表达量从被抑制水平恢复到正常水平,证实 BMMSC 可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路延缓或防止髓核细胞衰老。Xia 等<sup>[18]</sup>的研究也得出类似结论,认为 BMMSC 可以通过抑制炎性介质的产生而延缓髓核细胞衰老。由于获取方式具有侵入性,BMMSC 的临床应用受到了一定限制,但不可否认的是,借助 BMMSC 的干细胞疗法仍是一种很有前景的治疗方式。

ADMSC 来源于脂肪组织,具有来源广泛、易于获取、免疫原性低及多重分化潜力大等特点。Dai 等<sup>[19]</sup>对比了在 3D 培养模式下 BMMSC 和 ADMSC 向髓核样细胞分化的能力,结果显示 ADMSC 分化为髓核样细胞的能力更强,因此 ADMSC 被认为是 IDD 干细胞疗法的种子细胞之一。Han 等<sup>[20]</sup>通过建立 ADMSC 与退行性髓核细胞共培养的信使 RNA 和长链非编码 RNA 的表达谱,探索其信号通路和调控网络,从基因水平探讨了 ADMSC 治疗 IDD 的机制。但现有研究还不足以验证 ADMSC 治疗 IDD 的长期有效性和安全性。

UCMSC 是来源于新生儿脐带的一种干细胞,具有增殖能力强、分化潜力大、免疫原性低及无致瘤性等特点,获取 UCMSC 也不会对人体造成损伤。Zhao 等<sup>[21]</sup>从轻度和重度 IDD 患者体内分离髓核细胞,通过压缩诱导其凋亡后与 UCMSC 共培养,结果显示

UCMSC 能有效逆转髓核细胞凋亡,并能提升髓核中蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白合成代谢基因的表达,促进 ECM 形成。由于自体 UCMSC 获取较为困难,致使 UCMSC 治疗 IDD 的研究成本较高,目前相关研究较少,其安全性和有效性还有待进一步的研究验证。

**2.2.2 椎间盘源性干细胞** 椎间盘由髓核、纤维环和软骨终板组成,因此椎间盘源性干细胞根据来源也分为髓核干细胞、纤维环干细胞及软骨终板干细胞。由于这三类干细胞均来自椎间盘内部,因此均能刺激椎间盘细胞原位增殖分化,具有治疗 IDD 的潜力。Wang 等<sup>[22]</sup>比较了 3 种椎间盘源性干细胞的增殖能力,发现软骨终板干细胞的增殖能力最强。还有研究指出,纤维环干细胞的成骨分化能力强于髓核干细胞<sup>[23]</sup>。随着 IDD 的进展,椎间盘内部微环境恶化,使可获取的椎间盘源性干细胞数量减少,而且软骨终板干细胞与软骨终板的分离效率极低,这些问题使得椎间盘源性干细胞的临床应用面临巨大挑战。

**2.2.3 多能干细胞** 这是一类具有无限增殖能力和多种分化潜能的细胞,1998 年获得的第 1 株人胚胎干细胞和 2006 年建立的人诱导多能干细胞都属于多能干细胞的范畴。夏楷顺<sup>[24]</sup>在研究中向大鼠 IDD 模型移植由诱导多能干细胞分化的髓核样细胞,结果显示大鼠退变椎间盘发生了部分再生,因此认为诱导多能干细胞具有修复退变椎间盘的潜力。林金花<sup>[25]</sup>的实验表明,胚胎干细胞可通过 Wnt 信号通路促进髓核干细胞发生去分化,增强退变髓核干细胞的增殖能力和多能性,进而激活其再生能力以达到治疗 IDD 的目的。诱导多能干细胞具有潜在致癌性,而胚胎干细胞的获取涉及伦理问题,这些问题限制了多能干细胞的临床应用。

**2.3 基因疗法** 根据所使用的载体,针对 IDD 的基因疗法可分为病毒介导和非病毒介导两大类。此外,运用基因编辑技术进行精确调控的方法也可用于 IDD 的治疗。目前应用于 IDD 的基因疗法的病毒载体主要有逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒及杆状病毒等。利用病毒作为载体介导基因治疗 IDD 存在发生严重免疫反应的风险,因此采用以阳离子多聚物载体、纳米颗粒载体等非病毒作为载体介导的基因疗法已受到越来越多的关注,但非病毒载体转染效率较低。近年来,基因编辑技术不断更新迭代,以 CRISPR/Cas9 为代表的第 3 代基因编辑技术为 IDD

的基因治疗开拓出了一片新的空间。CRISPR/Cas9 系统是一种可以设计和编辑哺乳动物基因组的强大工具,它在 IDD 的基础研究和转译研究中具有重要价值。通过该工具可以靶向去分化相关基因的表达,从而延长体外培养的椎间盘细胞的寿命。此外,还可以通过 CRISPR/Cas9 系统敲除编码 ECM 分子的基因,以进一步研究 ECM 分子在 ECM 中的功能。虽然基因疗法在椎间盘再生方面具有许多潜在的应用,但将这种治疗方法应用于人类受试者还存在不少问题和挑战,因此有必要进行更多的研究来促进基因疗法的临床应用。

**2.4 组织工程疗法** 目前应用于 IDD 的组织工程疗法主要有纤维环组织工程疗法和髓核组织工程疗法两大类。这两类组织工程疗法均有调节局部组织炎症反应、促进椎间盘组织修复、维持椎间盘表型及其生化稳态的作用,并能为椎间盘提供功能性机械支持。

**2.4.1 纤维环组织工程疗法** 该疗法治疗 IDD 的基本思路是将纤维环修复支架和种子细胞共培养后植入纤维环破口,通过种子细胞强大的增殖能力使纤维环破口得到生物学修复。用于纤维环修复支架的材料需要有较强的生物相容性和生物可降解性,同时也需要较高的机械强度。国内外用于 IDD 治疗的纤维环修复支架,既有使用聚氨酯<sup>[26]</sup>、蛋白聚糖-胶原蛋白<sup>[27]</sup>、聚乙醇酸-透明质酸<sup>[28]</sup>等制造天然材料纤维环修复支架,也有使用 3D 打印<sup>[29]</sup>、静电纺丝<sup>[30]</sup>等技术制造的人工材料纤维环修复支架,还有使用京尼平交联的纤维蛋白<sup>[31]</sup>制造的水凝胶纤维环修复支架。天然材料、人工材料及水凝胶修复支架均存在一定的缺陷,因此还需要继续探索更适合纤维环修复支架的新材料。

**2.4.2 髓核组织工程疗法** 该疗法治疗 IDD 的思路与纤维环组织工程疗法基本一致,只是修复的目标对象不同。髓核组织工程疗法使用可以模拟髓核理化性质的高分子材料构建髓核支架,使种子细胞在最适宜的微环境中生长、分化,从而实现髓核的修复与再生。目前用于构建髓核支架的高分子材料包括天然高分子材料和合成高分子材料两类。壳聚糖<sup>[32]</sup>、透明质酸<sup>[33]</sup>、海藻酸钠<sup>[34]</sup>等天然高分子材料具有可与邻近椎体快速整合、细胞增殖能力较强的优点,但生物力学特性差,不能达到髓核的力学性能。聚乳酸、聚乙二醇、纳米高分子材料等合成高分子材料,力学

特性较好,但其生物毒性对细胞生长、增殖的影响难以控制<sup>[35]</sup>。

### 3 小结

由于在恢复退变椎间盘生物力学特性、促进椎间盘退变部位内源性再生等方面的潜力,基于小分子、干细胞、基因及组织工程的生物疗法已经成为现阶段国内外研究 IDD 治疗方法的焦点。但这些疗法都有各自的优缺点,临床中需要根据 IDD 的程度选择合适的疗法。早期 IDD 可选择小分子疗法或基因疗法,干细胞疗法对于中期 IDD 疗效更好,晚期 IDD 首选使用组织工程疗法来修复或替代退变椎间盘。目前针对生物疗法治疗 IDD 的研究数量较多,但大多停留在临床前阶段,这可能与 IDD 的具体机制尚不明确有关。相信随着 IDD 机制研究的不断深入,生物疗法将成为众多治疗 IDD 的方法中最有前景的方法之一。

### 参考文献

- [1] KOS N, GRADISNIK L, VELNAR T. A brief review of the degenerative intervertebral disc disease [J]. Med Arch, 2019, 73(6): 421-424.
- [2] TAMAGAWA S, SAKAI D, NOJIRI H, et al. Imaging evaluation of intervertebral disc degeneration and painful discs: advances and challenges in quantitative MRI [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(3): 707.
- [3] 周清, 阮狄克. 间充质干细胞修复椎间盘退变的研究进展 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2022, 32(6): 547-552.
- [4] KAMALI A, ZIADLOU R, LANG G, et al. Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: current options and future directions [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 27-47.
- [5] LIN J, CHEN J, ZHANG Z, et al. Luteoloside inhibits IL-1 $\beta$ -induced apoptosis and catabolism in nucleus pulposus cells and ameliorates intervertebral disk degeneration [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 868.
- [6] TELLEGEN A R, RUDNIK-JANSEN I, BEUKERS M, et al. Intradiscal delivery of celecoxib-loaded microspheres restores intervertebral disc integrity in a preclinical canine model [J]. J Control Release, 2018, 286: 439-450.
- [7] 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.
- [8] 张文捷, 张勇, 史明, 等. 淫羊藿苷调控髓核来源间充质干细胞凋亡修复椎间盘退变 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(24): 3803-3809.
- [9] YAO X, JING X, GUO J, et al. Icaritin protects bone marrow mesenchymal stem cells against iron overload induced dys-

- function through mitochondrial fusion and fission, PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:163.
- [10] 胡华,李连泰,刘艳伟,等. 白藜芦醇对炎症所致椎间软骨终板退变中高迁移率蛋白 1 信号的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2022, 36(4):461–469.
- [11] JIANG Y, XIE Z, YU J, et al. Resveratrol inhibits IL-1 $\beta$ -mediated nucleus pulposus cell apoptosis through regulating the PI3K/Akt pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20190043.
- [12] ZHAO Y, QIU C, WANG W, et al. Cortistatin protects against intervertebral disc degeneration through targeting mitochondrial ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(15):7015–7033.
- [13] 张树文. 基于氧化应激探讨槲皮素防治椎间盘退变的实验研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2021.
- [14] TANG S, RICHARDS J, KHAN S, et al. Nonviral transfection with brachyury reprograms human intervertebral disc cells to a pro-anabolic anti-catabolic/inflammatory phenotype; a proof of concept study [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(11):2389–2400.
- [15] ZHANG Z, WANG C, LIN J, et al. Erratum: therapeutic potential of naringin for intervertebral disc degeneration; involvement of autophagy against oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8):2049–2052.
- [16] HUA W, ZHANG Y, WU X, et al. Icarin attenuates interleukin-1 $\beta$ -induced inflammatory response in human nucleus pulposus cells [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 23(39):6071–6078.
- [17] LI X, WU A, HAN C, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in three-dimensional co-culture attenuate degeneration of nucleus pulposus cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20):9167–9187.
- [18] 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.
- [19] DAI X, GUAN Y, ZHANG Z, et al. Comparison of the differentiation abilities of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells toward nucleus pulposus-like cells in three-dimensional culture [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3):1018.
- [20] HAN Z, WANG Q, WU X, et al. Comprehensive RNA expression profile of therapeutic adipose derived mesenchymal stem cells cocultured with degenerative nucleus pulposus cells [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3):185.
- [21] ZHAO Y T, QIN Y, YANG J S, et al. Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells suppress apoptosis of nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration via Wnt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19):9807–9814.
- [22] WANG H, ZHOU Y, CHU T W, et al. Distinguishing characteristics of stem cells derived from different anatomical regions of human degenerated intervertebral discs [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(9):2691–2704.
- [23] 王曙光, 张文捷, 冯新民, 等. 纤维环来源间充质干细胞的特点及提纯筛选法的研究进展 [J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(4):358–361.
- [24] 夏楷顺. 诱导多能干细胞成髓核分化后用于椎间盘退变的体内外研究 [D]. 杭州:浙江大学, 2019.
- [25] 林金花. 人胚胎干细胞来源外泌体对退变椎间盘髓核组织来源干细胞再生能力的激活作用 [D]. 广州:暨南大学, 2020.
- [26] YU Q, HAN F, YUAN Z, et al. Fucoidan-loaded nanofibrous scaffolds promote annulus fibrosus repair by ameliorating the inflammatory and oxidative microenvironments in degenerative intervertebral discs [J]. *Acta Biomater*, 2022, 148:73–89.
- [27] BOREM R, MADELINE A, THEOS C, et al. Angle-ply scaffold supports annulus fibrosus matrix expression and remodeling by mesenchymal stromal and annulus fibrosus cells [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, 110(5):1056–1068.
- [28] SAGHARI FARD M R, KRUEGER J P, STICH S, et al. A biodegradable polymeric matrix for the repair of annulus fibrosus defects in intervertebral discs [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(6):1311–1320.
- [29] ZHU M, TAN J, LIU L, et al. Construction of biomimetic artificial intervertebral disc scaffold via 3D printing and electrospinning [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 128:112310.
- [30] HAN F, YU Q, CHU G, et al. Multifunctional nanofibrous scaffolds with angle-ply microstructure and co-delivery capacity promote partial repair and total replacement of intervertebral disc [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(19):e2200895.
- [31] PANEBIANCO C J, RAO S, HOM W W, et al. Genipin-crosslinked fibrin seeded with oxidized alginate microbeads as a novel composite biomaterial strategy for intervertebral disc cell therapy [J]. *Biomaterials*, 2022, 287:121641.
- [32] ADOUNGOTCHODO A, EPURE L M, MWALE F, et al.

Chitosan-based hydrogels supplemented with gelatine and link N enhance extracellular matrix deposition by encapsulated cells in a degenerative intervertebral disc environment[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41:471–484.

- [33] YAMAMOTO T, SUZUKI S, FUJII T, et al. Efficacy of hyaluronic acid on intervertebral disc inflammation: an in vitro study using notochordal cell lines and human disc cells[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(10):2197–2208.

(上接第 33 页)

- [25] CUI J, DREW R C, MULLER M D, et al. Habitual cigarette smoking raises pressor responses to spontaneous bursts of muscle sympathetic nerve activity[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 317(2):R280–R288.
- [26] HOOGENDOORN J M, SIMMERMACHER R K, SCHELLEKENS P P, et al. Adverse effects of smoking on healing of bones and soft tissues[J]. *Unfallchirurg*, 2002, 105(1):76–81.
- [27] STAUBLI A E, DE SIMONI C, BABST R, et al. TomoFix: a new LCP-concept for open wedge osteotomy of the medial proximal tibia—early results in 92 cases[J]. *Injury*, 2003,

- [34] URA K, YAMADA K, TSUJIMOTO T, et al. Ultra-purified alginate gel implantation decreases inflammatory cytokine levels, prevents intervertebral disc degeneration, and reduces acute pain after discectomy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):638.

- [35] 陈中, 郑阳, 张信成, 等. 退变髓核细胞修复及组织工程应用研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(7):1267–1271.

(收稿日期:2023-02-01 本文编辑:李晓乐)

34(Suppl 2):B55–62.

- [28] YACOBUCCI G N, COCKING M R. Union of medial opening-wedge high tibial osteotomy using a corticocancellous proximal tibial wedge allograft[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(4):713–719.
- [29] NIEMEYER P, KOESTLER W, KAEHNY C, et al. Two-year results of open-wedge high tibial osteotomy with fixation by medial plate fixator for medial compartment arthritis with varus malalignment of the knee[J]. *Arthroscopy*, 2008, 24(7):796–804.

(收稿日期:2022-09-02 本文编辑:时红磊)

(上接第 39 页)

- [21] 冯智峰, 饶东, 肖思贤. 经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的效果分析[J]. *中外医疗*, 2021, 40(25):40–42.
- [22] LONGO U G, PAPALIA R, DENARO L, et al. Trends in hospitalization and economic impact of percutaneous kyphoplasty in Italy[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24):7464.
- [23] BUCHBINDER R, GOLMOHAMMADI K, JOHNSTON R V, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(4):CD006349.
- [24] KOBAYASHI K, SHIMOYAMA K, NAKAMURA K, et al. Percutaneous vertebroplasty immediately relieves pain of osteoporotic vertebral compression fractures and prevents prolonged immobilization of patients[J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(2):360–367.
- [25] FARROKHI M R, ALIBAI E, MAGHAMI Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14(5):561–569.
- [26] 边树愿, 郭涛. 骨质疏松性椎体压缩骨折经皮椎体强化术后椎体高度再丢失的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(7):663–666.
- [27] AN Z, CHEN C, WANG J, et al. Logistic regression analysis on risk factors of augmented vertebra recompression after

percutaneous vertebral augmentation[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):374.

- [28] PATEL N, JACOBS D, JOHN J, et al. Balloon kyphoplasty vs vertebroplasty: a systematic review of height restoration in osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *J Pain Res*, 2022, 15:1233–1245.
- [29] DAHER M, KREICHATI G, KHARRAT K, et al. Vertebroplasty versus kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2023, 171:65–71.
- [30] IIDA K, HARIMAYA K, TARUKADO K, et al. Kyphosis progression after balloon kyphoplasty compared with conservative treatment[J]. *Asian Spine J*, 2019, 13(6):928–935.
- [31] LIN S, CAI X, CHENG Q, et al. Association between bone turnover markers, BMD and height loss of cemented vertebrae after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1):202.
- [32] PIAZZOLLA A, BIZZOCA D, SOLARINO G, et al. Vertebral fragility fractures: clinical and radiological results of augmentation and fixation—a systematic review of randomized controlled clinical trials[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(7):1219–1232.

(收稿日期:2022-11-04 本文编辑:李晓乐)