

· 综述 ·

生长分化因子-5 在椎间盘退变性疾病的作用[△]

高一诚, 刘明强, 陈海伟, 康学文*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃兰州 730030)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 的主要特征是不利因素刺激下多种分子介导的髓核细胞数目减少, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 代谢失衡。因此, 研究 IDD 过程中分子表达的变化成为治疗 IDD 的主要策略之一。近年来, 注射生长因子被证明是一种很有前途的治疗 IDD 的生物疗法; 然而, 转化生长因子- β 等可诱导不必要的血管生长, 从而加速 IDD 的进程; 生长分化因子 (growth differentiation factor, GDF) 家族在治疗 IDD 中显示出良好前景。研究表明 GDF-5 在维持椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 的结构和功能方面具有重要作用。这篇综述概述了 IDD 的病理过程和 GDF-5 治疗 IDD 机制的最新研究进展, 旨在为延缓 IDD 提供新的思路。

关键词: 椎间盘退变, 髓核细胞, 生长分化因子, 研究进展

中图分类号: R318 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2022) 09-0815-06

Role of growth differentiation factor-5 in intervertebral disc degeneration // GAO Yi-cheng, LIU Ming-qiang, CHEN Hai-wei, KANG Xue-wen. Department of Orthopedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: The main characteristic of intervertebral disc degeneration (IDD) is the reduction of the number of nucleus pulposus cells and the imbalance of the metabolism of extracellular matrix mediated by various molecules under the stimulation of adverse factors. Therefore, studying the changes of molecular expression during IDD has become one of the main strategies for the treatment of IDD. In recent years, injection of growth factors has proved to be a promising biologic therapy for IDD. However, transforming growth factor- β and other factors can induce unnecessary vascular growth, thus accelerating the process of IDD. In contrast, the growth differentiation factor (GDF) family shows promise in the treatment of IDD. Studies have revealed that GDF-5 plays an important role in maintaining the structure and function of intervertebral disc. This review summarizes the pathological process of IDD and the latest research progress on the mechanism of GDF-5 used for treating IDD, aiming to provide new ideas for delaying IDD.

Key words: intervertebral disc degeneration, nucleus pulposus cell, growth differentiation factor, research progress

腰痛 (low back pain, LBP) 可引起严重的社会经济负担, 大约 80% 的人一生中都会经历 LBP, 并且随着人口老龄化趋势的加剧, LBP 的发生率和相关成本正在急剧上升^[1-2]。虽然 LBP 的病因复杂, 但椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 引起的脊柱退行性疾病如椎管狭窄、椎体滑脱被认为是主要的原因^[3-4]。椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 是位于相邻椎体之间的纤维软骨组织, 约占整个脊柱长度的 1/3, 具有维持脊柱机械强度和灵活性的作用^[5]。IDD 由 IVD 中央部分的髓核 (nucleus pulposus, NP) 细胞驱动的改变, 导致 NP 和纤维环

(annulus fibrosus, AF) 机械功能下降及进行性 AF 裂形成和 NP 突出。与此同时, 血管和伤害性神经纤维向 IVD 内生长, 促进免疫细胞浸润, 增加相关疼痛^[6-7]。IDD 的发展进行性损害 IVD 吸收和分散脊柱压力载荷的能力^[8]。

作为一种自然的衰老现象, IDD 可能难以预防。事实上, 30 岁以上的大多数成年人表现出某种形式的结构性 IVD 变性, 但没有任何伴随的症状, 这阻碍了对 IDD 的早期诊断和有效干预^[3-9]。目前临床对 IDD 性疾病的治疗方案是有限的, 包括保守治疗如止痛、抗炎、物理治疗, 和手术治疗如椎间盘切除术和

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.10

[△]基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 2020-0405-JCC-1568); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (编号: CY2019-MS10); 兰州大学第二医院 2019 年博士研究生培养专项基金项目 (编号: YJS-BD-09)

作者简介: 高一诚, 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科, (电话) 15352188599, (电子信箱) 446790205@qq.com

* 通信作者: 康学文, (电子信箱) ery_kangxw@lzu.edu.cn

脊柱融合术等，只能缓解临床症状，都未从IDD发生的潜在病理生理过程去解决问题^[10]。因此需要一种旨在恢复IVD稳态和再生受损组织的治疗方法。为此，生物疗法在临床前研究中显示出了希望。生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)由于其在软骨形成和软骨组织稳态中的关键作用，似乎具有令人兴奋的前景^[11-13]。因此，这篇综述的重点是总结GDF家族成员GDF-5对IVD组织修复再生及潜在的治疗作用，以其为后续研究提供参考。

1 IVD的结构、功能和退变

IVD是人体最大的无血管组织，由三部分组成，即NP、AF和软骨终板(cartilaginous endplates, CEP)^[14-15]。IVD的特性和功能依赖于其组织区域组成的特定微结构，而这些微结构又由不同的细胞群产生。NP由富含阴离子的蛋白聚糖(proteoglycan, PG)和II型胶原构成的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及NP细胞组成。PG排列在不规则的II型胶原晶格中，比例为27:1^[16]。高密度的带负电荷的PG分子吸引并保持IVD组织的水分，使IVD能够抵抗压力载荷。NP被AF包绕，AF是一种主要由I型胶原纤维组成的韧带结构，呈同心片层状排列，其上、下纤维端锚定在CEP中。AF仅含有少量的PG成分。I型胶原纤维斜向脊柱轴，可以防止在压力负荷下IVD变形。CEP物理上限制了NP和AF的解剖边界，并作为半透性屏障，支持营养物质和液体交换，还可以通过纤维束分裂来增强力的分布^[17]。

异常压力载荷等不利因素刺激可引起IDD的发生，退化性NP和AF细胞产生许多促炎因子，包括白细胞介素(IL)-1 α ，-1 β ，-2，-4，-6，-8，-10，干扰素- γ ，肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和前列腺素E2(PGE2)^[18]。随后，趋化因子招募和激活免疫细胞诱导IVD的炎症微环境，这种环境反过来引起NP和AF细胞的一系列病理反应，包括NP标记基因(II型胶原、PG)的失调及细胞表型的变化如过度自噬、衰老和凋亡^[19]。同时，退化的NP和AF细胞增加了基质降解酶的表达，包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)，-3，-9，-13，以及解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrins and metalloproteinases with thrombospondin motifs, ADAMTSs)，-1，-4，-5。这进一步加速II型胶原和富含PG的ECM降解，以及纤维性I型胶原瘢痕样组织的替代^[20]。这些

变化直接导致IVD机械功能异常，最终破坏IVD结构，如纤维环断裂、NP突出等。

2 GDF-5与IDD的关系

GDF第一次被提及是作为牛软骨的组成部分，是骨形态发生蛋白家族的成员^[21]。GDF-5被称为软骨来源的形态发生蛋白-1，可以诱导软骨和肌腱样组织的形成，如软骨内成骨和韧带维持，而不诱导骨样组织的形成^[22]。多项研究表明GDF-5与IDD密切相关，且在退变的IVD组织中，特别是NP中，GDF-5的表达降低。研究结果发现，GDF-5表达缺陷的小鼠IVD组织ECM的含量下降，体外用重组GDF-5基因治疗可以增加II型胶原和PG基因的表达。此外，研究人员还发现，在退化动物椎体模型中注射GDF-5或转导GDF-5基因数周后，ECM合成代谢增加，IVD高度明显恢复^[23]。上述研究结果均表明GDF-5可能是减缓甚至逆转IDD进程的有效靶点。因此，探究GDF-5在IDD过程中的作用机制，进而明确治疗IDD的有效靶点是当务之急。

3 GDF-5治疗IDD的作用机制

3.1 GDF-5促进干细胞向NP样细胞分化

研究发现许多生长因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)可以诱导间充质干细胞向NP样细胞分化^[24]。然而，这些研究关注的是一般的软骨生成标记物，而不是那些现在与特定NP分化相关的标记物。GDF-5同样被证明可以诱导一般软骨生成基因的表达，如II型胶原、PG等，更重要的是还可以诱导NP特异性基因(KRT18, KRT19, CA12, Brachyury(T), CD24, HIF-1 α)的表达(表1)。当GDF-5补充到高密度培养干细胞的培养基中时，干细胞软骨分化明显增加。然而，一些研究也注意到肥大和骨化标记物的增加，包括碱性磷酸酶、I型和X型胶原以及骨桥蛋白；这些特征表明诱导软骨分化向软骨内成骨的方向发展，这对NP细胞是不利的^[25-29]。现阶段对GDF-5在诱导干细胞向NP样细胞分化研究的证据有限，因此需要进一步的体外和体内研究。

表 1 GDF-5 对干细胞培养的影响

干细胞类型	GDF-5 的浓度 (ng/ml)	培养时间	作用效果	参考文献
rabbit ASCs	10~200	21 d 2D/28 d 3D	II 型胶原、PG ↑	[29]
hMSCs	100	7 d, 28 d	PG ↑	[28]
hMSCs	50~500	21 d	II 型胶原 ↑	[27]
hMSCs	100	up to 18 d	II 型胶原、PG ↑	[26]
hMSCs、hASCs	10~1 000	14 d	II 型胶原、PG、sox9 ↑; Keratins 8, 18, 19 ↑	[30]

注: hMSCs, 人骨髓间充质干细胞; hASCs, 人脂肪间充质干细胞; sox9, 性别决定区 Y-Box9

3.2 GDF-5 对 ECM 代谢的影响

MMPs 是基质降解酶的一种, 其在 IVD 组织降解和再吸收过程中起着关键作用。MMPs 水平的升高与 IDD 的程度密切相关^[31]。Zhang 等^[32]通过免疫组织化学染色和蛋白质免疫印迹法发现 MMP16 的表达量与 IDD 程度呈正相关, MMP-16 能够降解 PG 和 II 型胶原等重要的 ECM 成分, 导致 IVD 脱水和变性; 上述结果表明 MMPs 的表达对 ECM 代谢平衡至关重要。Cui 等^[13]用重组 GDF-5 蛋白处理小鼠离体 NP 细胞后, 通过蛋白质免疫印迹实验和实时逆转录-聚合酶链反应检测 PG、II 型胶原和 MMP3 蛋白和基因的表达来评估 GDF-5 的治疗效果, 发现 GDF-5 可抑制 MMP3 的表达, 进而减少 II 型胶原、PG 的降解。这提示 GDF-5 可能通过抑制 MMPs 的表达来减缓 ECM 的分解, 这为阻止 ECM 降解提供了新的方向。

GDF-5 已被证明对 NP 细胞合成代谢有促进作用。重组 GDF-5 在体外以浓度依赖性方式促进人 NP 细胞分泌 II 型胶原和 PG^[33]。Yan 等^[34]通过将 PLAG 负载的 rhGDF-5 注射到退化的小鼠 IVD 组织中, 发现 IVD 的高度明显恢复, 并且上调 II 型胶原和 PG 基因的表达。进一步研究发现, 过表达 GDF-5 还能促进 II 型胶原和 PG 蛋白的合成。在另一研究中, GDF-5 促进 AF 和 NP 细胞中 PG 和 II 型胶原的合成, 尤其是 PG 的合成。Luo 等^[35]用腺病毒成功将 GDF-5 基因转导到人 NP 细胞中, 与空白对照组和腺病毒转导对照组相比, 腺病毒转导 GDF-5 组的 PG 和 II 型胶原的表达水平明显升高; 同样, 细胞免疫荧光显示腺病毒转导 GDF-5 组的 PG 免疫荧光的强度在胞浆含量较高, 而核区域稍低。上述结果表明腺病毒转导 GDF-5 具有促进 NP 细胞分泌 ECM 的作用。综上所述, GDF-5 可能通过抑制 MMPs 的表达和增加 PG、II 型胶原的表达来延缓 IDD 的进展, 未来需要进一步深入研究其作用机制。

3.3 GDF-5 抑制 IVD 细胞炎症反应

IDD 过程中伴随着 IVD 细胞炎症因子 (TNF α , IL-1 β , IL-6 和 IL-17) 分泌增加, 这些炎症因子不仅可以上调 ADAMTS-4/5、MMP-1、-2、-3、-13、-14 等多种分解代谢酶的表达, 抑制 II 型胶原和 PG 等重要 ECM 基因的表达, 还可以触发 IVD 细胞发生过度自噬、衰老和凋亡等病理反应, 从而导致 IVD 结构异常和脊柱不稳定, 最终引起 IVD 突出, 诱发坐骨神经痛甚至椎管狭窄等疾病^[5-36]。炎症因子的合成是由 NF- κ B 介导的, NF- κ B 是促炎基因表达最重要的转录调节因子之一^[37]。Shen 等^[38]研究发现 GDF-5 可抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 减少炎症因子基因的转录, 进而下调炎症因子的表达; 与对照组相比, GDF-5 过表达显著抑制了脂多糖诱导的 NP 细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、前列腺素 E2 (PGE2) 和 NO 的表达水平; 此外, GDF-5 过表达促进了 II 型胶原、PG 表达水平的上调。这些结果表明 GDF-5 可能通过抑制炎症因子的产生和释放来延缓 IDD 的进展。然而, 具体的分子机制仍有待完全阐明 (图 1)。

4 GDF-5 注入体内的方式

由于生长因子在体内的半衰期较短, 注射生理剂量的生长因子对 IDD 性疾病的长期治疗效果有限, 反复注射可能会损害 IVD 的机械完整性, 并可在注射部位引起炎症反应, 而大剂量的注射则由于脱靶效应可能引起安全问题^[39]。因此, 发展有效的 GDF-5 体内注射方法是有必要。目前的方法包括腺病毒或质粒载体递送 GDF-5 基因, 递送小干扰 RNA 以阻断可能下调 GDF-5 基因的信号通路, miRNA 递送、抑制或基因编辑技术。其他方法可能依赖于 GDF-5 蛋白的受控递送, 如 GDF-5 与生物材料结合的微球包裹递送。这些选择既可用于控制内源性细胞群, 也可与细胞植入物 (如间充质干细胞) 结合。

Liang 等^[40]将携带 GDF-5 基因的腺病毒载体注

入小鼠 IVD 组织，GDF-5 基因成功表达并产生了活性的 GDF-5 因子，通过磁共振成像检测发现 IVD 的高度显著恢复，并改善了 IVD 组织的水化。将 GDF-5 非病毒转染入 NP 细胞或间充质干细胞可能是一个更有吸引力的选择。在牛 IVD 变性器官培养模型中，将 GDF-5 非病毒转染到电穿孔间充质干细胞中培养 21 d，发现干细胞内高效表达 GDF-5，并且上调 NP 相关基因的表达^[41]。另外，可控生长因子给药

系统可以防止给药至退化 IVD 组织的生长因子降解，允许使用较低浓度的生长因子，并实现局部给药而展现出良好的前景。聚合物微球包裹是控制生长因子释放的常用方法。在大鼠穿刺诱导 IDD 模型中，GDF-5 包裹微球且递送持续 42 d，使 PG 增加，IVD 高度部分恢复^[34]。因此，成功的生长因子治疗可能涉及生长因子传递的方式、递送周期和剂量。研究者还必须通过体内实验确定。

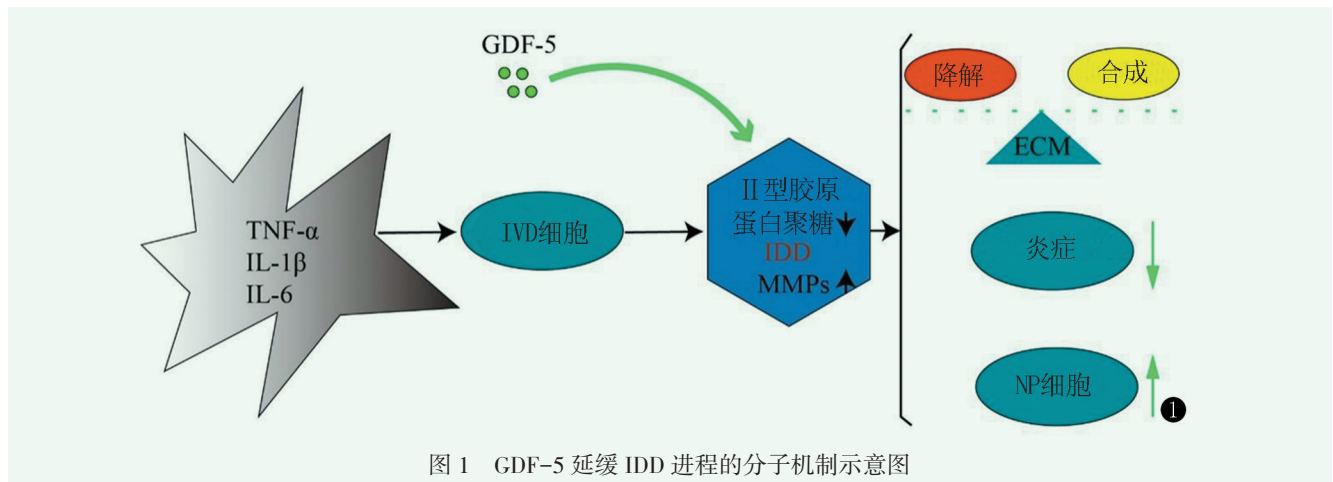


图 1 GDF-5 延缓 IDD 进程的分子机制示意图

5 小结与展望

小分子疗法，特别是与细胞植入相结合，为 IVD 退行性疾病的治疗带来了希望。在 IVD 组织中 NP、ECM 组成的变化与功能之间的联系意味着选择正确的生物活性分子是至关重要的。GDF-5 在被运送到 NP 细胞时作为直接合成因子，以及被运送到间充质干细胞时作为 NP 细胞特异性分化刺激因子，都显示出了巨大的潜力。GDF-5 本身能显著促进 ECM 主要成分的合成，尤其是 II 型胶原和 PG，这有利于退化 IVD 组织的修复，维持 IVD 组织的生理和力学功能。GDF-5 还可通过下调促炎因子的表达，减少炎症反应进而延缓 ECM 的降解，考虑到退行性 IVD 的促炎环境以及 GDF-5 和炎症因子信号在激酶级联上的聚合，需要进一步的研究来确定这种相互作用的性质，这可能促进识别新的治疗靶点，从而优化 GDF-5 治疗 IDD 性疾病。大量研究表明，GDF-5 对退行性 IVD 的修复有显著效果，增强了研究者对 GDF-5 进一步研究的信心。然而，目前的研究也有很多的局限性。GDF-5 在 IDD 中的作用机制非常复杂，许多信号通路尚未被明确研究；目前体内和体外实验均以动物模型为基础，这都不能完全模拟人体复杂的 IVD

内部环境，使 GDF-5 最终可能不会像预期的那样在无血管的 IVD 组织中发挥作用。并且尚不完全清楚注射治疗的方法及其注射治疗是否安全可靠。今后需要进行更深入广泛的基础和临床研究，以期 GDF-5 能够早期应用于延缓甚至逆转 IDD 性疾病。

参考文献

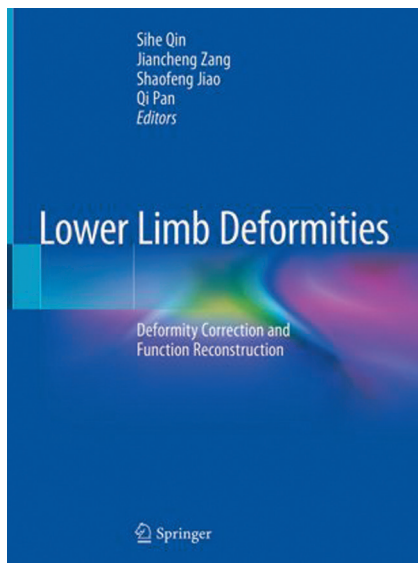
- [1] 孙中仪, 田纪伟. 白细胞介素与椎间盘退变的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22 (3): 249-252.
- [2] Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain [J]. Lancet (London, England), 1999, 354 (9178): 581-585.
- [3] Cheung KMC, Karppinen J, Chan D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals [J]. Spine, 2009, 34 (9): 934-940.
- [4] 姚欣强, 程勇泉, 郑明辉, 等. 不同节段腰椎峡部裂对椎间盘退变程度的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25 (9): 785-789.
- [5] Roberts S, Evans H, Trivedi J, et al. Histology and pathology of the human intervertebral disc [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88 (Suppl 2): 10-14.
- [6] Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, et al. Does lumbar disc degeneration on magnetic resonance imaging associate with low back symptom severity in young Finnish adults [J]. Spine, 2011, 36 (25): 2180-2189.
- [7] Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, et al. Nerve ingrowth into

- diseased intervertebral disc in chronic back pain [J]. *Lancet* (London, England), 1997, 350 (9072): 178-181.
- [8] Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences [J]. *J Bone Joint Surg*, 2006, 88 (Suppl 2): 21-24.
- [9] Risbud MV, Shapiro I M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10 (1): 44-56.
- [10] Sun Y, Zhang W, Li X. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-105-5p via small extracellular vesicles to rejuvenate senescent nucleus pulposus cells and attenuate intervertebral disc degeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 286.
- [11] Cui H, Zhang J, Li Z, et al. Growth differentiation factor-6 attenuates inflammatory and pain-related factors and degenerated disc-induced pain behaviors in rat model [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39 (5): 959-970.
- [12] Tan Y, Yao X, Dai Z, et al. Bone morphogenetic protein 2 alleviated intervertebral disc degeneration through mediating the degradation of ECM and apoptosis of nucleus pulposus cells via the PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Molecular Med*, 2019, 43 (1): 583-592.
- [13] Cui M, Wan Y, Anderson DG, et al. Mouse growth and differentiation factor-5 protein and DNA therapy potentiates intervertebral disc cell aggregation and chondrogenic gene expression [J]. *Spine J*, 2008, 8 (2): 287-295.
- [14] Liao Z, Li S, Lu S, et al. Metformin facilitates mesenchymal stem cell-derived extracellular nanovesicles release and optimizes therapeutic efficacy in intervertebral disc degeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120850.
- [15] 于召龙, 王云浩, 黄凯, 等. 长链非编码 RNA 及其介导椎间盘退变机制的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (17): 1585-1588.
- [16] Mwale F, Roughley P, Antoniou J. Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: a requisite for tissue engineering of intervertebral disc [J]. *Eur Cells Materials*, 2004, 8 (1): 58-64.
- [17] Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it [J]. *Spine*, 2006, 31 (18): 2151-2161.
- [18] Xiang Q, Kang L, Wang J, et al. CircRNA-CIDN mitigated compression loading-induced damage in human nucleus pulposus cells via miR-34a-5p/SIRT1 axis [J]. *EBio Med*, 2020, 53: 102679.
- [19] Sharifi S, Bulstra SK, Grijpma DW, et al. Treatment of the degenerated intervertebral disc: closure, repair and regeneration of the annulus fibrosus [J]. *J Tissue Engin Regen Med*, 2015, 9 (10): 1120-1132.
- [20] Luo X, Huan L, Lin F, et al. Ulinastatin ameliorates IL-1-induced cell dysfunction in human nucleus pulposus cells via Nrf2/NF-B pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5558687.
- [21] Chang SC, Hoang B, Thomas JT, et al. Cartilage-derived morphogenetic proteins. New members of the transforming growth factor-beta superfamily predominantly expressed in long bones during human embryonic development [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269 (45): 28227-28234.
- [22] Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs) [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85 (8): 1544-1552.
- [23] Zhu J, Xia K, Yu W, et al. Sustained release of GDF5 from a designed coacervate attenuates disc degeneration in a rat model [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 86: 300-311.
- [24] Ehlicke F, Freimark D, Heil B, et al. Intervertebral disc regeneration: influence of growth factors on differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSC) [J]. *Int J Artificial Organs*, 2010, 33 (4): 244-252.
- [25] Hatakeyama Y, Tuan RS, Shum L. Distinct functions of BMP4 and GDF5 in the regulation of chondrogenesis [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91 (6): 1204-1217.
- [26] Gantenbein-Ritter B, Benneker LM, Alini M, et al. Differential response of human bone marrow stromal cells to either TGF-beta(1) or rhGDF-5 [J]. *Eur Spine J*, 2011, 20 (6): 962-971.
- [27] Coleman CM, Vaughan EE, Browe DC, et al. Growth differentiation factor-5 enhances in vitro mesenchymal stromal cell chondrogenesis and hypertrophy [J]. *Stem Cells Develop*, 2013, 22 (13): 1968-1976.
- [28] Murphy MK, Huey DJ, Hu JC, et al. TGF-beta1, GDF-5, and BMP-2 stimulation induces chondrogenesis in expanded human articular chondrocytes and marrow-derived stromal cells [J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 2015, 33 (3): 762-773.
- [29] Han C, Ren Y, Jia Y, et al. The effective mode of growth and differentiation factor-5 in promoting the chondrogenic differentiation of adipose-derived stromal cells [J]. *Cell Tissue Banking*, 2016, 17 (1): 105-115.
- [30] Clarke LE, McConnell JC, Sherratt MJ, et al. Growth differentiation factor 6 and transforming growth factor-beta differentially mediate mesenchymal stem cell differentiation, composition, and biomechanical properties of nucleus pulposus constructs [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (2): R67.
- [31] Crean JK, Roberts S, Jaffray DC, et al. Matrix metalloproteinases in the human intervertebral disc: role in disc degeneration and scoliosis [J]. *Spine*, 1997, 22 (24): 2877-2884.
- [32] Zhang WL, Chen YF, Meng HZ, et al. Role of miR-155 in the regulation of MMP-16 expression in intervertebral disc degeneration [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35 (6): 1323-1334.
- [33] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Expression of cartilage-derived morphogenetic protein in human intervertebral discs and its effect on matrix synthesis in degenerate human nucleus pulposus cells [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11 (5): R137.
- [34] Yan J, Yang S, Sun H, et al. Effects of releasing recombinant human growth and differentiation factor-5 from poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres for repair of the rat degenerated intervertebral disc [J]. *J Biomater Appl*, 2014, 29 (1): 72-80.
- [35] Luo XW, Liu K, Chen Z, et al. Adenovirus-mediated GDF-5 pro-

- motes the extracellular matrix expression in degenerative nucleus pulposus cells [J]. J Zhejiang Univ Sci, 2016, 17 (1): 30-42.
- [36] Shen C, Yan J, Jiang LS, et al. Autophagy in rat annulus fibrosus cells: evidence and possible implications [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13 (4): R132.
- [37] Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases [J]. J Clin Invest, 2001, 107 (1).
- [38] Shen L, Wu Y, Han L, et al. Overexpression of growth and differentiation factor-5 inhibits inflammatory factors released by intervertebral disc cells [J]. Exper Ther Med, 2018, 15 (4): 3603-3608.
- [39] Walsh AJL, Bradford DS, Lotz JC. In vivo growth factor treatment of degenerated intervertebral discs [J]. Spine, 2004, 29 (2): 156-163.
- [40] Liang H, Ma SY, Feng G, et al. Therapeutic effects of adenovirus-mediated growth and differentiation factor-5 in a mice disc degeneration model induced by annulus needle puncture [J]. Spine J, 2010, 10 (1): 32-41.
- [41] Bucher C, Gazdhar A, Benneker LM, et al. Nonviral gene delivery of growth and differentiation factor 5 to human mesenchymal stem cells injected into a 3D bovine intervertebral disc organ culture system [J]. Stem Cells Int, 2013, 2013: 326828.
- (收稿:2021-08-01 修回:2021-12-27)
(同行评议专家:朱庄臣 张 强)
(本文编辑:宁 桦)

· 新书推介 ·

英文版《下肢畸形外科》出版



由秦泗河、臧建成、焦绍锋、潘奇主编的《Lower Limb Deformities: Deformity Correction and Function Reconstruction》中国第一部英文版《下肢畸形外科》出版。本书分为 18 章，共 18 余万字，附精美图片 2 656 张，以临床常见与罕见的下肢畸形残缺为主线，从脊髓灰质炎后遗症、脑性瘫痪、脊柱裂后遗下肢畸形、创伤后遗症到感觉运动神经元病等神经源性肢体畸形，以及成骨不全、先天性胫骨假关节等等分列，涵盖了 100 多个病种，所涉及的治疗主要基于 Ilizarov 技术、Paley 矫形外科原则和秦泗河骨科自然重建理论、一路两线三平衡下肢矫形外科原则，包括了完整的临床思维、术前评价设计、技术理念、操作技巧和系统化的临床管理流程。

本书一定程度展现了秦泗河矫形外科 40 年创新、发展的成果，首次向世界同行公布了秦泗河矫形外科手术病例数据库（截至 2017 年 12 月 31 日）。着重介绍了中国本土化 Ilizarov 技术及下肢重建外科这个新学科的形成背景、理论基础与临床医疗模式；探讨了 Ilizarov 外固定器、组合式外固定器、矫形支具等外固定和钢板、髓内钉等内固定技术在肢体畸形功能重建中的作用和价值，全景展示了系统控制、应力刺激诱导组织再生、重建肢体形态与功能的最新成果。图文资料来源于秦泗河教授主持的中国最大矫形外科中心，内容全面，病例翔实，每一章都可以独立成册。

《Lower Limb Deformities》对矫形骨科、神经外科、整形外科等临床学科有重要的参考价值，欢迎广大肢体畸形矫正与功能重建外科医生订阅、参考。

定价：全书 213.99 欧元（电子版），可分章节购买。精装书购买可与出版社联系。或者与北京秦泗河矫形外科办公室王一岚联系 13167579442。

购买：登录 <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-13-9604-5> 订购