

· 综述 ·

## 椎间盘退变模型建立的研究进展<sup>△</sup>

陈飞<sup>1,2</sup>, 陆声<sup>3</sup>, 李娜<sup>2</sup>, 陈家瑜<sup>2\*</sup>

(1. 昆明医科大学, 云南昆明 650500; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院, 云南昆明 650032;  
3. 云南省第一人民医院骨科, 云南昆明 651000)

**摘要:** 腰痛是全球性健康问题, 与椎间盘退变有关, 但机制不明。目前可以通过建立动物模型, 来探索椎间盘退变的机制以及新的治疗靶点。椎间盘退变动物模型大致可分为4种类型。本文主要综述了椎间盘退变模型的不同制备方法, 比较各种模型优缺点及适合的研究领域。

**关键词:** 腰痛, 椎间盘退变, 动物模型

**中图分类号:** R681.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2022) 09-0821-05

**Research progress in the establishment of intervertebral disc degeneration model // CHEN Fei<sup>1,2</sup>, LU Sheng<sup>3</sup>, LI Na<sup>2</sup>, CHEN Jiayu<sup>2</sup>. 1. Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. 920<sup>th</sup> Hospital of Joint Logistic Support Force, CPLA, Kunming 650032, China; 3. Department of Orthopaedics, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 651000, China**

**Abstract:** Low back pain is a global health problem, which is related to intervertebral disc degeneration (IDD), but the mechanism is unknown. At present, it is possible to explore the pathogenesis of intervertebral disc degeneration and new therapeutic targets through the establishment of animal models. Animal models of intervertebral disc degeneration can be roughly divided into 4 types. This article mainly reviews the different methods to create intervertebral disc degeneration models, and compares the advantages and disadvantages of various models to meet suitable research fields.

**Key words:** low back pain, intervertebral disc degeneration, animal model

腰痛 (low back pain, LBP) 是全球范围内最主要的健康问题之一<sup>[1]</sup>, 全球约 2/3 人口在一生中某个阶段遭受 LBP 的折磨<sup>[2]</sup>。1990~2015 年, 因为腰痛而失去自理及劳动能力的人群增加了 54%, 腰痛成为当今致残致失能的首要原因<sup>[3]</sup>。由于腰背痛导致社会丧失大量的劳动力, 带来了巨大的社会经济负担<sup>[4]</sup>。非特异性腰痛 (non-specific low back pain, NLBP) 定义为没有特异病理学基础的腰痛, 而特异性腰痛 (specific low back pain, SLBP) 是有病理学基础的, 包括感染、肿瘤、骨质疏松、骨折、脊柱畸形、炎性病变、神经根综合征、马尾综合征等<sup>[1]</sup>。据统计, 特异性腰痛并不常见, 腰痛患者中属于此类型的所占比例不到 15%, 而约有 84% 的人口一生中会发生 NLBP, 其中约 23% 转为慢性 NLBP, 11%~12% 由于慢性 NLBP 失去自理能力<sup>[5]</sup>。为了诊断、缓解和治疗 NLBP, 医学界不断改进诊断和治疗程序。但是, 迄

今为止 NLBP 的发病机制不明确, 诊断不精确, 治疗效果不满意。

为使 NLBP 治疗得到进一步发展, 节约医疗费用, 需要更深入研究 NLBP 的发生与发展机制, 将预防与治疗策略从肤浅的症状治疗转到潜在机制靶向治疗中, 提高疗效, 延缓病程。腰椎间盘突出是引发 NLBP 的主要原因<sup>[6]</sup>。稳定的椎间盘退变模型为研究者们提供了良好的研究椎间盘退变机制的载体, 为临床改进其治疗策略提供可能。本文对椎间盘退变模型, 包括模型的优缺点及适合的研究领域进行综述, 以期提供正确选择模型的方法。

椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 是一种纤维软骨结构, 由中间的凝胶状髓核、外层的纤维环和上下软骨终板组成。椎间盘是人体最大的无血管组织, 它的营养是通过软骨终板 (cartilage endplate, CEP) 扩散提供的。纤维环的主要细胞类型是成纤维细胞, 它

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.11

<sup>△</sup>基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81701117); 云南省万人计划“青年拔尖人才项目” (编号: YNWR-QNBJ-2019-184)

作者简介: 陈飞, 医师, 硕士在读, 研究方向: 脊柱退行性病变, (电话) 17686890929, (电子信箱) 1047858489@qq.com

\* 通信作者: 陈家瑜, (电话) 13888658116, (电子信箱) jjiayuchen.spine@qq.com

们不仅合成层状胶原,还合成蛋白聚糖、弹性蛋白和其他非胶原蛋白。纤维环包裹凝胶状髓核,并提供必要的机械强度和缓冲作用,保障当椎间盘受到轴向、旋转和弯曲负荷引起的变形时,能迅速复原<sup>[7]</sup>。

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是一个复杂的、多因素过程。IVD固有的微环境以机械负荷、缺氧、酸性、高渗和营养缺乏为特征。一旦打破了微环境的平衡,将致使IVD细胞的数量和功能降低,同时伴随着细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解,最终IVD的正常结构被破坏<sup>[8]</sup>。

目前椎间盘退变疾病的治疗方式<sup>[9]</sup>包括:(1)保守措施,如卧床休息、腰背肌功能锻炼、非甾体抗炎药物、肌肉松弛药物和理疗等;(2)介入措施,如硬膜外类固醇注射和消融技术等;(3)外科手术,如椎间盘切除、融合术、非融合术和微创技术等。脊柱融合术是目前对早期疾病的标准干预措施,可以缓解临床症状,但不能解决潜在的疾病<sup>[10]</sup>。通过椎间盘退变动物模型的研究,关于椎间盘退变疾病的治疗有了一些新发现,比如:线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)<sup>[9, 11]</sup>、性别决定区Y框蛋白9(sex-determining region Y-box 9 protein, SOX9)<sup>[12]</sup>、基质金属蛋白酶组织抑制剂-3(tissue inhibitor of metalloproteinase-3, TIMP3)<sup>[13]</sup>、色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)<sup>[14]</sup>等靶点治疗。然而,想要深入了解椎间盘退变病理生理学机制及探寻潜在的治疗靶点,椎间盘疾病动物模型是必要的。在选择合适的动物模型时,重要的考虑因素是脊索细胞的缺乏、动物的椎间盘相对于人的大小、作用于椎间盘的生物力学、机械因素和伦理因素<sup>[15]</sup>。椎间盘退变的动物模型大致可以分为两大类:自发性椎间盘退变模型和人工诱导的椎间盘退变模型。

## 1 自发性椎间盘退变模型

自发性椎间盘退变的动物模型与人类的椎间盘退变有许多共同的特征,都属于年龄依赖性变化。

### 1.1 沙鼠模型

沙鼠是一种有价值的小动物模型,随着年龄的增长,它的椎间盘会自发退化。在该模型中椎间盘退变是可靠的,并且具有很好的特征性,老龄沙鼠的放射学和组织学的变化与人类椎间盘退变的变化非常相似<sup>[16]</sup>。此外,沙鼠可以作为研究不同年龄段、性别,定量测定腰椎终板骨密度和放射学特征的模型<sup>[16]</sup>。然而,由于沙鼠的体积较小,当需要进行脊

柱手术相关研究时,将会面临巨大的技术挑战,限制了该模型在手术领域的研究价值。

### 1.2 特殊小鼠品系模型

近年来,许多研究人员发现,IVDD的发生发展过程中,遗传因素起着非常重要作用。Battie和Videman等<sup>[17]</sup>研究结果显示,可归因于遗传因素的椎间盘退变比例高达74%。因此,基因敲除技术可能是理想的治疗椎间盘退变的有效方法。Millecamps等<sup>[18]</sup>描述了一种富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白(secreted protein, acidic, rich in cysteine, SPARC)基因敲除小鼠模型,这种小鼠模型可出现年龄依赖性椎间盘退变。2013年,Bedore等<sup>[19]</sup>发现在脊索特异性CCN2基因敲除小鼠的髓核中,聚集蛋白聚糖和胶原蛋白II减少,同时伴有胶原蛋白I的增加。此类小鼠模型所需饲养空间较小,可以多组、大样本实验,可降低实验误差,特别是通过使用转基因、基因敲除小鼠,可以研究椎间盘退变中特定基因产物的作用。但是,需要考虑这类小鼠模型的成本问题。

### 1.3 犬模型

自发性椎间盘退变动物模型中犬类典型代表是比格犬<sup>[20]</sup>。2012年,Bergknut等<sup>[20]</sup>比较了软骨营养不良(chondrodystrophic, CD)和非软骨营养不良(non-chondrodystrophic, NCD)犬的椎间盘,发现在较年轻(<1岁)的CD犬和5~7岁的NCD犬中都可以看到椎间盘退化的迹象。然而,当使用犬作为人类IVDD研究的模型时,重要的是要认识到CD和NCD犬之间的IVDD的差异。软骨营养不良犬发病早,非软骨营养不良犬发病较晚<sup>[20]</sup>。在CD犬中,颈椎或胸腰椎的椎间盘是最常见的患病部位;在NCD犬中,导致IVDD的主要因素被认为是创伤或“磨损”,IVDD多发生在脊柱的易“磨损”区域,如腰尾部和腰骶部。

研究表明,犬与人的IVDD有许多相似之处,CD犬和人类的IVD的生化 and 细胞组成是相似的,此外,人类和犬的脊柱轴向负荷效应是相似的。犬和人类都会自发地发展成伴有疼痛IVDD,这使得两者有相似的特征性病理和临床体征。犬IVDD的模型是作为评估IVD相关的脊柱疼痛和对LBP的转化治疗策略的一个很有前途的模型。犬模型还经常被用作脊柱源性慢性疼痛研究的模型<sup>[21]</sup>。此外,犬IVDD的模型可以用来研究退变过程中背部肌肉的变化,以及这些变化是否与脊椎失去稳定性或位置改变有关<sup>[22]</sup>。不过,犬类模型的实验在一些国家或地区存在伦理争议,限制了该模型的应用。

#### 1.4 猪模型

Cho 等<sup>[23]</sup>观察发现在猪的衰老过程中,椎间盘细胞的数量和合成代谢减少,这些变化与基质金属蛋白酶-1 表达的增加有关。猪椎间盘的解剖学、几何学和功能特征与人类椎间盘相似。猪模型也存在一些局限性,脊索细胞会在成年的猪体内存在很长的一段时间,动物年龄的选取具有不确定性,必须通过成像进行评估。实验过程中,通常选择雌性猪,因为相比同龄的雄性猪,雌性体重更轻,便于手术操作<sup>[24]</sup>。其次,通过冷冻损伤椎间盘髓核的方式造模,可以更快地出现椎间盘的退变,这节省了实验所需的时间<sup>[25]</sup>。

#### 1.5 羊驼模型

羊驼由于在脊柱姿势、椎间盘大小、生物力学灵活性和自然椎间盘病理等方面与人类的相似性,最近被认为是一种潜在的椎间盘退变的大型动物模型。年轻的羊驼几乎不会发生椎间盘退变,而在年长的动物中,颈椎较低节段椎间盘退变的发病率和严重程度都有所增加<sup>[26]</sup>。在47%的老年羊驼中,至少有一个颈椎间盘出现晚期椎间盘退变,最常见的是最低的2个颈椎间盘<sup>[26]</sup>。羊驼体型较大,养殖所需空间较大且费用高,一般不作动物模型的第一选择。如果有研究需要的话,羊驼可以作为颈椎间盘退变相关疾病的模型。

#### 1.6 灵长类模型

非人灵长类可作为椎间盘退变模型,其中具有代表性的是狒狒和猕猴,它们被证明经历了自发性椎间盘退变<sup>[15]</sup>。灵长类动物模型的优点包括:与人类相似的椎间盘大小,相似的解剖结构,自发性椎间盘退变,以及暴露于适合直立姿势的机械应力环境。虽然使用两足动物可以更好地模仿人类IVD的生物力学,但对非人类灵长类动物的研究在伦理上具有挑战性,而且往往成本高昂。

总而言之,椎间盘退行性变的自发模型,不需要特殊的操作去诱导椎间盘退变的发生,该类模型发病过程与人类发病过程很相似。缺点是椎间盘退变率高的基础尚不清楚,退化过程的可变性和时间较长使得这种模型不易被选择。例如,如果研究人员要等待动物自发出现椎间盘退变,干预治疗的研究将变得异常困难。

## 2 人工诱导的椎间盘退变模型

人工诱导的椎间盘退变模型大致可以分为三类:

机械负荷性模型、结构破坏性模型、化学性模型。

#### 2.1 机械负荷性模型

扭转、压缩、屈曲以及这些负荷的组合,可导致从环状撕裂到脊柱结构性发生改变的各种椎间盘损伤。啮齿动物的尾椎通常被用来评估椎间盘退变的程度,选用尾椎做模型的优点包括:手术对周围组织的影响最小,对正常生理功能的干扰也最小。但有人提出异议,因为大鼠尾椎与人类脊椎生理特征相差过于悬殊<sup>[27]</sup>。压缩包括通过弯曲、姿势改变(即双足站立)或周期性压缩等方法对椎间盘施加改变的机械应力。(1)弯曲。弯曲鼠的尾巴是最早被报道的诱导椎间盘退变的方法之一。用特殊的加压装置,将2根克氏针分别经皮插入第8、10尾椎的中段,在第8~10尾椎之间弯曲椎间盘,一定的负荷维持鼠尾弯曲状态。研究显示随着负荷增大,静态压迫导致MRI T2加权像髓核信号进行性降低,组织形态发生退变<sup>[28]</sup>;在另一项研究中发现,单纯的弯曲鼠尾不加压,椎间盘很难发生退变<sup>[29]</sup>;(2)姿势改变。研究人员对Wistar大鼠和DBA品系的小鼠进行了新生小鼠前肢中部双侧截肢手术。体位改变导致通常的腰椎后凸减少,纤维环和髓核在3~12个月的时间内逐渐退行性改变<sup>[15]</sup>。作者研究发现对老龄双足小鼠,给予肝素皮下注射,在3个月时可成功建立退变性脊柱侧凸模型<sup>[30]</sup>。然而,由于伦理上的原因,截去前肢双足模型方法使用受限。研究表明,两足站立小鼠模型小关节软骨细胞的衰老更为严重,而纤维环和软骨终板则表现出轻微的衰老<sup>[31]</sup>。此外,有学者提出将转基因大鼠放置在斜面上以增加腰椎应力<sup>[32]</sup>,加速椎间盘退变,缩短建模时间。这种动物模型的椎间盘退变过程与人类的过程最相似,因为诱导的椎间盘退变是由内外因素协同作用引起的,且这种动物模型容易获得,使用方便;(3)慢性周期性压缩。研究人员研究了静态和周期性压缩在大鼠尾部椎间盘上的应用。用Ilizarov式的装置固定大鼠的尾椎,装置配有弹簧,提供持续静态的压缩负荷。实验结果表明,静态压迫导致MRI信号强度降低,改变了NP的大小和形态,致使AF组织紊乱,降低了合成代谢基因的表达,增加了分解代谢基因的表达<sup>[28]</sup>。不同的压缩负荷导致了不同的退变过程,并且椎间盘的退变随着负荷应力的逐渐增加而变得更加严重<sup>[28]</sup>。

机械负荷性动物模型更类似于人类体重负荷或长期负重劳作所导致的椎间盘退变,但是,操作中需要定期监测装置压缩力的大小。因为实验需要几周的时间,动物的脊椎长度会随着时间增加,期间需要调节

压缩力的大小。持续负荷装置可能会给动物带来疼痛,需要给予镇痛处理,排除过度疼痛对实验的干扰,同时满足伦理上的要求。

## 2.2 化学性模型

化学性模型最常见的是通过向椎间盘内注射软骨素酶 ABC (chondroitinase ABC, ChABC) 或木瓜凝乳蛋白酶来实现。ChABC 特异性降解蛋白聚糖的软骨素和硫酸皮肤素侧链,在大型动物(如山羊、绵羊和狗)中进行椎间盘内注射 ChABC 的模型,主要以轻度变性变化为特征。Hoogendoorn 等<sup>[33]</sup>发现,ChABC 注射在山羊模型中产生剂量依赖性椎间盘退变。木瓜凝乳蛋白酶是一种蛋白水解酶,可切割蛋白聚糖的非胶原蛋白连接,并诱导椎间盘退变,这种退变通常比通过 ChABC 获得的退变更严重。该酶的作用也呈现剂量依赖性<sup>[34]</sup>,剂量不足时椎间盘退变不明显,高剂量则会导致纤维环直接被破坏。此类模型操作相对简单,可用来评估再生疗法。化学消融性模型为剂量依赖性椎间盘退变模型,实验对象存在个体差异,可能存在酶解作用不明确,影响实验结果。

## 2.3 结构破坏性模型

椎间盘手术损伤是一种公认的诱发椎间盘退变的方法<sup>[8]</sup>,可以直接破坏终板、纤维环和髓核的结构。还可以破坏椎间盘周围的组织,比如在大鼠模型的研究中,破坏大鼠颈部肌肉及相关韧带,1个月后观察到椎间盘退变表现<sup>[35]</sup>。随后颈部肌肉逐渐愈合,导致大鼠颈部动静失衡逐渐恢复到一定程度,同时也减缓了颈椎的退变过程,这从相反的角度证实了颈椎不稳可以加速颈椎退变。Phillips 等<sup>[36]</sup>报道了一种通过在兔 L<sub>5-7</sub> 水平进行模拟外科脊柱融合来模拟兔椎间盘退变的新方法。脊柱融合导致相邻节段的应力改变,邻近的椎间盘 L<sub>4/5</sub> 和 L<sub>7/S1</sub> 表现为进行性椎间盘退变。Lipson 和 Muir<sup>[37]</sup>首次使用和描述了手术刀刺造模法,他们观察了蛋白多糖、水分含量和透明质酸浓度的变化。在此之后,许多研究集中于通过刺伤、针刺或经皮针刺来建立缓慢进行性退变模型。当使用针刺法建立椎间盘退变大鼠模型时,使用 18 号针头是最佳选择<sup>[38]</sup>。

众所周知,椎体终板途径是为椎间盘提供营养的主要途径。在山羊模型中,通过向山羊相邻的 2 个腰椎椎体内注射骨水泥,抑制甚至阻断双终板营养通路,结果显示终板营养通路的严重抑制可能导致 IVDD<sup>[39]</sup>。Yuan 等<sup>[40]</sup>制作了一种向大鼠尾椎椎体的骨髓内注射无水乙醇,继而导致终板缺血性的椎间盘退变模型,实验组大鼠的椎间盘失去原有的高度,终

板的软骨下骨发生硬化。并观察到 NP 细胞先从空泡细胞型变为软骨细胞样细胞,再变为纤维软骨细胞。

结构破坏性椎间盘退变模型更类似于压缩性骨折及脊椎爆裂性骨折所引发的椎间盘退变。这类模型通过直接损伤诱导退变,不能有效地模拟人类椎间盘的自然退变过程。除了常规的椎间盘退变疾病的研究外,还可以用于探究骨折术后椎间盘退变的预防。

## 3 意义及展望

在发达国家,腰痛是导致残疾的主要原因之一,而且在全球范围内,受影响的人数正在增加。到目前为止,临床治疗中几乎没有可供选择的最佳方案,可以用来处理退行性变的潜在问题。尽管在椎间盘研究方面做出了巨大的努力,但对其病因和发病机制的了解仍有限。目前的治疗策略也是有限的,并且仅侧重于减轻疼痛和延迟手术时间。为了研究退变过程中结构、生物和生化特性的变化,以及阻止甚至逆转这一过程的治疗方法,研究不同物种的动物模型是很有必要的。动物模型可被应用于研究病理学机制、探寻退变平衡点、不可逆节点等方面,继而开发这种疾病的新的治疗靶点,最终应用于临床。

## 参考文献

- [1] Balague F, Mannion AF, Pellise F, et al. Non-specific low back pain [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9814): 482-491.
- [2] Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (5): 363-370.
- [3] Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10137): 2356-2367.
- [4] Martin BI, Deyo RA, Mirza SK, et al. Expenditures and health status among adults with back and neck problems [J]. *JAMA*, 2008, 299 (6): 656-664.
- [5] Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain [J]. *Eur Spine J*, 2006, 15 (Suppl 2): S192-300.
- [6] Lei M, Zhao K, Hua W, et al. An in vivo study of the effect of c-Jun on intervertebral disc degeneration in rats [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 4320-4330.
- [7] Bhattacharya S, Dubey DK. Impact of variations in water concentration on the nanomechanical behavior of type I collagen microfibrils in annulus fibrosus [J]. *J Biomech Eng*, 2022, 144 (4): 041004.
- [8] Daly C, Ghosh P, Jenkin G, et al. A review of animal models of intervertebral disc degeneration: pathophysiology, regeneration, and translation to the clinic [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5952165.
- [9] Mem DS, Walsen T, Beierfuss A, et al. Animal models of regenera-

- tive medicine for biological treatment approaches of degenerative disc diseases [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2021, 246 (4): 483–512.
- [10] Qi DD, Liu ZH, Wu DS, et al. A study on COMP and CTX-II as molecular markers for the diagnosis of intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 : 3371091.
- [11] Chen Y, Lin J, Chen J, et al. Mfn2 is involved in intervertebral disc degeneration through autophagy modulation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (3) : 363–374.
- [12] Zhang S, Song S, Zhuang Y, et al. Role of microRNA-15a-5p/Sox9/NF- $\kappa$ B axis in inflammatory factors and apoptosis of murine nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration [J]. *Life Sci*, 2021, 277 : 119408.
- [13] Li Y, Zhang T, Tian W, et al. Loss of TIMP3 expression induces inflammation, matrix degradation, and vascular ingrowth in nucleus pulposus: a new mechanism of intervertebral disc degeneration [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (4) : 5483–5498.
- [14] 周旭, 丁悦, 王明飞, 等. 小鼠椎间盘退变模型的 CBX8 改变 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (7) : 632–636.
- [15] Singh K, Masuda K, An HS. Animal models for human disc degeneration [J]. *Spine J*, 2005, 5 (6 Suppl) : 267S–279S.
- [16] Gruber HE, Gordon B, Williams C, et al. Vertebral endplate and disc changes in the aging sand rat lumbar spine: cross-sectional analyses of a large male and female population [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32 (23) : 2529–2536.
- [17] Battie MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (Suppl 2) : 3–9.
- [18] Millecamps M, Czerminski JT, Mathieu AP, et al. Behavioral signs of axial low back pain and motor impairment correlate with the severity of intervertebral disc degeneration in a mouse model [J]. *Spine J*, 2015, 15 (12) : 2524–2537.
- [19] Bedore J, Sha W, McCann MR, et al. Impaired intervertebral disc development and premature disc degeneration in mice with notochord-specific deletion of CCN2 [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (10) : 2634–2644.
- [20] Bergknot N, Rutges JP, Kranenburg HJ, et al. The dog as an animal model for intervertebral disc degeneration [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37 (5) : 351–358.
- [21] Zidan N, Medland J, Olby N. Long-term postoperative pain evaluation in dogs with thoracolumbar intervertebral disk herniation after hemilaminectomy [J]. *J Vet Intern Med*, 2020, 34 (4) : 1547–1555.
- [22] Bostrom A, Channon S, Jokinen T, et al. Structural characteristics and predicted functional capacities of epaxial muscles in chondrodystrophic and non-chondrodystrophic dogs with and without suspected intervertebral disc herniation – a preliminary study [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 123 : 204–215.
- [23] Cho H, Park SH, Lee S, et al. Snapshot of degenerative aging of porcine intervertebral disc: a model to unravel the molecular mechanisms [J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43 (6) : 334–340.
- [24] Yang SH, Xiao FR, Lai DM, et al. A dynamic interbody cage improves bone formation in anterior cervical surgery: a porcine biomechanical study [J]. *Clin Orthop*, 2021, 479 (11) : 2547–2558.
- [25] Flouzat-Lachaniette CH, Jullien N, Bouthors C, et al. A novel in vivo porcine model of intervertebral disc degeneration induced by cryoinjury [J]. *Int Orthop*, 2018, 42 (9) : 2263–2272.
- [26] Stolworthy DK, Bowden AE, Roeder BL, et al. MRI evaluation of spontaneous intervertebral disc degeneration in the alpaca cervical spine [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33 (12) : 1776–1783.
- [27] Wang Y, Wu Y, Deng M, et al. Establishment of a rabbit intervertebral disc degeneration model by percutaneous posterolateral puncturing of lumbar discs under local anesthesia [J]. *World Neurosurg*, 2021, 154 : e830–e837.
- [28] Xia W, Zhang LL, Mo J, et al. Effect of static compression loads on intervertebral disc: an in vivo bent rat tail model [J]. *Orthop Surg*, 2018, 10 (2) : 134–143.
- [29] Ji Y, Zhu P, Zhang L, et al. A novel rat tail disc degeneration model induced by static bending and compression [J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4 (3) : 261–267.
- [30] 李洁, 李娜, 陈家瑜, 等. 应用肝素建立老龄双足小鼠退变性脊柱侧凸模型 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (17) : 1605–1608.
- [31] Ao X, Wang L, Shao Y, et al. Development and characterization of a novel bipedal standing mouse model of intervertebral disc and facet joint degeneration [J]. *Clin Orthop*, 2019, 477 (6) : 1492–1504.
- [32] Sun F, Zhang YG. Animal models of disc degeneration based on transgenic and stress methods [J]. *Pain Med*, 2014, 15 (9) : 1643–1645.
- [33] Hoogendoorn RJ, Wuisman PI, Smit TH, et al. Experimental intervertebral disc degeneration induced by chondroitinase ABC in the goat [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32 (17) : 1816–1825.
- [34] Wang Y, Kang J, Guo X, et al. Intervertebral disc degeneration models for pathophysiology and regenerative therapy – benefits and limitations [J]. *J Invest Surg*, 2021, 2021 : 1–18.
- [35] Li H, Yin J, Huang Y, et al. Establishment of cervical dynamic and static imbalance models and preliminary study on the mechanism of cervical degeneration in rats [J]. *Innate Immun*, 2020, 26 (2) : 107–116.
- [36] Phillips FM, Reuben J, Wetzel FT. Intervertebral disc degeneration adjacent to a lumbar fusion. An experimental rabbit model [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84 (2) : 289–294.
- [37] Lipson SJ, Muir H. Vertebral osteophyte formation in experimental disc degeneration. Morphologic and proteoglycan changes over time [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23 (3) : 319–324.
- [38] Qian J, Ge J, Yan Q, et al. Selection of the optimal puncture needle for induction of a rat intervertebral disc degeneration model [J]. *Pain Physician*, 2019, 22 (4) : 353–360.
- [39] Yin DH, Zhao W. Inhibition of both endplate nutritional pathways results in intervertebral disc degeneration in a goat model [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14 (11) : 138.
- [40] Yuan W, Che W, Jiang YQ, et al. Establishment of intervertebral disc degeneration model induced by ischemic sub-endplate in rat tail [J]. *Spine J*, 2015, 15 (5) : 1050–1059.

(收稿:2021-05-26)

(同行评议专家: 李忠海)

(本文编辑: 宁 桦)