

· 综 述 ·

# 间充质干细胞在椎间盘退变中作用<sup>△</sup>

王向阳<sup>1</sup>, 刘永辉<sup>1</sup>, 石 洋<sup>1</sup>, 崔宏勋<sup>2\*</sup>

(1. 河南中医药大学, 河南郑州 450000; 2. 河南省洛阳正骨医院, 河南省骨科医院, 河南郑州 450000)

**摘要:** 腰背痛是临床常见疾病, 近年来随着人口老龄化的加重, 发病人数不断上升。研究发现椎间盘退变是引起腰背疼痛的主要原因之一, 间充质干细胞具有的多能分化性、归巢及旁分泌特性能够补充椎间盘细胞并调节内部炎症反应, 在修复椎间盘退变治疗腰背痛方面具有重要意义, 近年来临床应用 MSC 治疗椎间盘退变取得了良好的疗效, 组织工程学的发展也进一步提高了 MSC 治疗的效果及应用范围, 本文通过查阅最新文献, 总结了间充质干细胞在修复椎间盘退变中的作用机制以及在临床及组织工程学的研究应用进展, 为腰背痛的治疗前景提供新的思路。

**关键词:** 间充质干细胞, 椎间盘退变, 归巢, 旁分泌, 组织工程

**中图分类号:** R681.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2022) 10-0906-05

**Role of mesenchymal stem cells in intervertebral disc degeneration // WANG Xiang-yang<sup>1</sup>, LIU Yong-hui<sup>1</sup>, SHI Yang<sup>1</sup>, CUI Hong-xun<sup>2\*</sup>. 1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450000, China**

**Abstract:** Low back pain is a common clinical disease, which in number of cases has been increasing in recent years with the aging of the population. Many studies have found that intervertebral disc degeneration is one of the main causes of low back pain. The mesenchymal stem cells with capacity of pluripotent differentiation, homing, and paracrine properties plays important roles in intervertebral homeostasis, involving regulation of internal inflammation, and repair of injuries in intervertebral disc degeneration, which has great significances for treatment of low back pain. In recent years, the clinical application of MSC in the treatment of intervertebral disc degeneration has achieved good results in some extent. The development of tissue engineering has further improved the effect and application scope of MSC treatment. This article summarizes the latest literature about mechanism of MSCs in repairing intervertebral disc, the progress in clinical and tissue engineering research and clinical application to provide new ideas for the treatment of low back pain.

**Key words:** mesenchymal stem cells, intervertebral disc degeneration, homing, paracrine, tissue engineering

腰痛是世界主要疾病负担之一, 其预防和治疗是公共卫生计划中的一个重要挑战, 并且产生了巨大的社会经济和健康影响<sup>[1]</sup>。尽管导致腰痛原因复杂多样, 但研究发现椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是导致慢性腰痛的重要原因之一<sup>[2]</sup>。IDD 主要特征是其内部区域髓核细胞的丢失和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 分解。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是一种多能干细胞, 易于获取, 在一定条件下能够分化为椎间盘细胞, 同时能够分泌多种营养因子, 促进组织稳态以及免疫调节, 这些特性对于修复 IDD 具有重要意义, 因此它作为一种创新的生物治疗方法逐渐引起了研究人员的注意, 现将 MSC 在 IDD 修复中的研究成

果及临床应用进展综述如下。

## 1 MSC 概述

MSC 是在体外和体内均具有广泛增殖能力的潜能干细胞, 在特定诱导条件下可分化为脂肪、骨、软骨、肌肉、肌腱等多种组织细胞, 连续传代培养及冷冻保存后仍具有多向分化潜能。Friedenstein 等<sup>[3]</sup>于 1968 年首次从大鼠骨髓中分离出骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs), 他描述了这种能够分泌生长因子和细胞因子的成纤维细胞样种群, 后来由 Caplan 等<sup>[4]</sup>首先提出的成人“间充质干细胞”的一般概念是为适应源自胚胎中胚层的细

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.09

<sup>△</sup>基金项目: 全国中医药创新骨干人才项目 (编号: 国中医人教[2019]128 号); 河南省首批中医药拔尖人才项目 (编号: 豫中医科教[2018]25 号)

作者简介: 王向阳, 在读硕士研究生, 研究方向: 脊柱及相关疾病防治, (电话)18537989769, (电子信箱)584316453@qq.com

\* 通信作者: 崔宏勋, (电话)18637990203, (电子信箱)chx6542@126.com

胞的概念而出现的。研究发现 MSC 能够从脂肪组织、肺、骨髓、外周血、滑膜、子宫内膜等诸多组织中分离出来<sup>[5]</sup>，且具有多重生理特性，主要为多能性、营养能力、归巢/迁移、免疫抑制等<sup>[6, 7]</sup>。目前 MSC 已被广泛应用于临床治疗中，在组织修复、血液系统疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病等多个领域研究中展现了光明的前景。

## 2 MSC 修复退变椎间盘的作用机制及对比

### 2.1 MSC 增殖与多向分化潜能

MSC 具有广泛的增殖和分化能力，这是其区别于其他成体细胞的显著特征之一，MSC 增殖分化的健康细胞能够重新填充受损椎间盘，在恢复正常的组织平衡的同时能够抑制椎间盘的退化级联<sup>[8]</sup>。Risbud 等<sup>[9]</sup>率先证实了 BMSCs 在低氧和转化生长因子 TGF- $\beta$ 1 作用下可向类髓核细胞分化，之后研究发现，椎间盘中低氧、高渗和机械负荷的特殊环境有助于 MSC 获得椎间盘细胞样表型，并能促进合成 ECM 的结构成分合成<sup>[10]</sup>，但也有学者研究认为，椎间盘中无血管、低糖、低 pH 值的环境，可能会导致植入的细胞无法长期存活，基于 MSC 增殖分化机制的修复功能可能受到限制，不足以诱导椎间盘的再生<sup>[11]</sup>。

### 2.2 MSC 的“归巢”特性

MSC 的归巢特性是维持组织稳态并促进组织修复的重要机制之一。MSC 通过响应损伤、免疫或物理化学信号而被动员，并迁移至效应位点，进而发挥作用，该过程受到信号分子、氧气和机械信号的严格梯度控制<sup>[12]</sup>。Illien-Jünger 等<sup>[13]</sup>在离体培养的牛椎间盘中证实了 MSC 的归巢，与模拟生理条件下的椎间盘相比，退化变性椎间盘表现出对 MSC 较强的吸引力，且显著增加了蛋白聚糖的合成。Sakai 等<sup>[14]</sup>在小鼠模型中同样证实了 MSC 的归巢，并发现其迁移效率与椎间盘变性的严重程度呈正相关。Wangler 等<sup>[15]</sup>发现，MSC 的归巢能够可激活 Tie2 阳性祖细胞群，表达 Tie2 的椎间盘细胞是具有分化潜能的祖细胞群，一旦激活，可以分裂产生子细胞，子细胞能够迁移到损伤部位，并最终分化成修复受损组织所需的细胞类型。但是，Tie2 阳性祖细胞的比例会随着衰老和椎间盘变性而降低，从而导致椎间盘再生修复能力的丧失，MSC 归巢提高了椎间盘中 Tie2 细胞的比例。总而言之，目前研究普遍认为 MSC 归巢对退变的椎间盘有非常积极的影响，包括免疫调节作用，合

成代谢基因的上调，细胞存活和增殖以及生长因子的产生<sup>[16]</sup>，通过 MSC 归巢机制开辟关于内源修复策略的新方法也将是今后研究重点。

### 2.3 MSC 旁分泌作用

MSC 的旁分泌作用能够以细胞外囊泡的方式分泌产生的大量生物活性因子（生长因子、细胞因子、趋化因子及外泌体等）并作用于邻近的细胞，这些因子在关键生物学过程的调节中起着重要作用<sup>[17]</sup>。Shim 等<sup>[18]</sup>将 BMSCs 和变性椎间盘细胞共培养后发现，在共培养过程中，BMSCs 降低了白细胞介素-1a、白细胞介素-1b、白细胞介素-6、和肿瘤坏死因子-a 等各种促炎细胞因子基因的表达水平，这些基因共同参与了 ECM 的降解。同时表皮生长因子、胰岛素样生长因子-1、成骨蛋白-1、生长分化因子-7 和转化生长因子-b 等生长因子基因表达出现上调，此外，共培养的退变椎间盘细胞中 ECM 的积累量大于单独培养细胞。Cao 等<sup>[19]</sup>研究也验证了 BMSCs 可能通过同时上调细胞因子、转化生长因子 TGF- $\beta$  和下调炎症信号分子 NF- $\kappa$ B 的途径来延迟髓核细胞基质的变性。随着越来越多的证据表明炎症与腰痛的发展相关<sup>[20]</sup>，MSC 通过旁分泌机制调控炎症反应可能比其再生性质更重要。

### 2.4 不同来源 MSC 的比较

尽管已发现了多种 MSC 细胞类型和来源，但依据取材难度，分化能力、增殖能力不同，目前用于椎间盘修复的 MSC 的主要来源是椎间盘本身（髓核组织、纤维环、软骨终板中的驻留干细胞或原代细胞）及骨髓和脂肪组织。在细胞获取方面，相较于椎盘源性干细胞分离的较低效率及 BMSCs 的较高侵入性，脂肪来源干细胞（adipose mesenchymal stem cells, ADSCs）在丰富性和易于分离收集方面优势明显<sup>[21]</sup>。在细胞增殖分化方面，不同来源的 MSC 表征和分化潜力有所不同，但不同文献报道结果存在差异，这可能是样本来源、试验方法不同所致。Liang 等<sup>[22]</sup>比较了软骨终板源性干细胞（cartilage endplate-derived stem cells, CESC）、髓核源性干细胞（nucleus pulposus-derived stem cells, NPSCs）、纤维环源性干细胞（annulus fibrosus-derived stem cells, AFSCs）三种椎间盘源性 MSC，发现三者细胞形态没有明显差异，但 NPSCs 和 AFSCs 的细胞增殖能力强于 CESC，在分化相关基因的表达方面，AFSCs 要强于 NPSCs 和 CESC。Zhou 等<sup>[23]</sup>研究发现，与 BMSCs 相比，ADSCs 较少依赖线粒体呼吸来产生能量，因此能够较好地适应缺氧环境，同时 ADSCs 具有较低的人白细胞

抗原 I 类抗原表达水平和较高的免疫抑制能力, 在调节炎症方面可能更具优势, 此外有研究发现 ADSCs 较 BMSCs 可以分化为更具 NP 样表型的细胞<sup>[24]</sup>。综上所述, 不同来源的 MSC 均能够分化成椎间盘所需细胞来促进修复, 但椎间盘源性干细胞不仅具有普通干细胞分化、免疫调节特性, 同时因其内源性特点, 在椎间盘修复有着巨大潜力, ADSCs 在获取、增殖分化能力、免疫调节等方面较其他来源细胞更具有优势, 也可以作为修复 IDD 优秀的干细胞来源。

### 3 MSC 应用进展

#### 3.1 MSC 临床研究

从临床的角度来看, MSC 是非常有吸引力的, 因为它们可以安全地从患者组织中分离出来, 并且其免疫原性几乎可以忽略不计, 自体移植和同种异体移植都可以进行, 且无需免疫抑制药物<sup>[25, 26]</sup>。Sakai 等<sup>[27]</sup>于 2003 年首次提出了干细胞移植治疗 IDD 的方法, 此后, 在前期动物实验的基础上, 各研究团队逐步开始进行临床研究。Noriega 等<sup>[28]</sup>对 24 例保守治疗无效的慢性腰痛患者进行的一项随机对照实验显示, 接受 MSC 治疗的患者在功能指标上显示出快速而显著的改善, 且长期随访发现 (42 个月), 即使在接受治疗数月以后, 仍可以观察到 IDD 逐步的改善, 包括含水量增加、Pfirrmann 评分下降; 而安慰剂组没有疼痛或残疾的任何改善, 1 年后, Pfirrmann 评分甚至显著恶化。Centeno 等<sup>[29]</sup>对 33 例慢性腰痛患者进行了培养扩增的自体 BSMCs 治疗, 随访期长达 6 年; 患者疼痛评分及改良 SANE 评分均明显改善, MRI 显示 85% 的患者的椎间盘膨出尺寸平均减小了 23%, 此外, 未发生感染、肿瘤、异位骨化等任何不良事件。由此可见, MSC 治疗 IDD 具有较好的疗效及安全性。Pettine 等<sup>[30]</sup>的研究中, 26 例椎间盘源性腰痛患者接受了自体 BMSCs 注射治疗, 并接受了 2 年随访。在接受治疗 1 年后, 患者视觉模拟评分和 Oswestry 有了显著的改善, 磁共振成像发现 8 例患者的椎间盘高度增加, Pfirrmann 评分有所改善, 值得注意的是研究还发现患者疼痛缓解的总次数和速率与注射 BMSCs 浓度相关。Pettine 等<sup>[31]</sup>的另一项研究中也报告了类似的结果, 接受多次 BMSCs 注射治疗的患者 ODI 和 VAS 评分改善速度更快, 幅度更高。尽管临床应用 MSC 治疗取得了积极进展, 但关于其适应证选择及安全问题也引起了关注, 适应证的选择对于 MSC 治疗的效果至关重要, 但目前无明

确标准, 当前研究认为 MSC 治疗更适用于处于 IDD 的早期, Pfirrmann 分级为三级或四级的单节段 IDD 所引起的中度慢性背痛<sup>[32]</sup>。综上, MSC 的临床应用仍处于萌芽阶段, 尽管研究证实了 MSC 治疗能够降低患者疼痛并改善 IDD 情况, 但需要进一步研究以确定哪些患者是合适的治疗对象, 此外 MSC 合适的注射方法、次数及剂量、长期效果及安全性也需进一步评价。

#### 3.2 MSC 联合生物材料支架

MSC 的分化增殖过程中, 易受到生长因子和内环境的影响, 目前针对椎间盘应用已经开发了基于胶原、透明质酸、藻酸盐和纤维蛋白等多种支架。Chen 等<sup>[33]</sup>使用光交联的明胶-透明质酸水凝胶支架, 移植 ADSCs 后置入大鼠体内; 结果显示, 该支架能够激活  $\alpha V\beta 6$ -TGF- $\beta 1$  通路从而促进 ADSCs 向椎间盘细胞分化、增强修复效果。Frauchiger 等<sup>[34]</sup>将工程丝绒膜复合材料作为 BMSCs 支架, 并在其中加入 GDF-6、TGF- $\beta 3$  基因, 体外培养后观察到支架的应用提高了细胞存活率, 同时 GDF-6 和 TGF- $\beta 3$  的加入使 BMSCs 分化为更趋近椎间盘细胞的表型。周逸驰等<sup>[35]</sup>应用多能诱导干细胞结合海藻酸钠盐微球凝胶支架置入兔椎间盘退变模型, 结果显示支架的应用使得椎间盘内蛋白多糖和 II 型胶原增加更显著, 且显著降低 MMP3 蛋白表达, 有效改善了椎间盘退变。除了人工材料制作的支架外, 天然生物材料, 如来自椎间盘的脱细胞基质, 因其天然的 ECM 成分对 MSC 分化具有良好诱导作用, 也展现出了巨大潜力<sup>[36]</sup>。综上, 利用 MSC 与生物材料支架相结合的组织工程方法既可以为 MSC 提供合适的环境, 促进其增殖分化避免损害, 同时支架中的某些药物成分能够控制 MSC 的分化倾向, 此外应用支架能够减少细胞渗漏损失, 降低由渗漏引起的异位骨赘形成的风险<sup>[37]</sup>, 因此未来组织工程可能在椎间盘再生领域发挥重要作用。

综上所述, 基于 MSC 治疗 IDD 得到了广泛的研究, MSC 可以补充椎间盘细胞、调节免疫反应、释放生长因子, 进而修复椎间盘缓解患者症状, 目前的体外及体内试验表明 MSC 疗法效果及安全性较高, 但最佳细胞来源、细胞预处理、注射量等问题仍然尚未清楚, 此外如何评估椎间盘再生的效果, 其长期疗效及潜在不良反应也还需要研究。对于某些椎间盘疾病患者, MSC 细胞的再生疗法弥补保守治疗和积极手术之间的鸿沟, 但治疗的具体适应证仍需进一步明确。随着组织工程学的发展, 支架技术的应用提高了



MSC 治疗的效果及安全性, 也将推动 MSC 在临床的应用。

### 参考文献

- [1] Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, et al. Low back pain: a call for action [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10137): 2384–2388.
- [2] 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.
- [3] Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3 (4): 393–403.
- [4] Caplan AI. Mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Res*, 1991, 9 (5): 641–650.
- [5] Heo JS, Choi Y, Kim HS, et al. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (1): 115–125.
- [6] Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41 (9): 653–664.
- [7] Lee BC, Kang I, Yu KR. Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (4): 711.
- [8] Ju DG, Kanim LE, Bae HW. Intervertebral disc repair: current concepts [J]. *Global Spine J*, 2020, 10 (2 Suppl): 130–136.
- [9] Risbud MV, Albert TJ, Guttapalli A, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells towards a nucleus pulposus-like phenotype in vitro: implications for cell-based transplantation therapy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29 (23): 2627–2632.
- [10] Colombier P, Clouet J, Boyer C, et al. TGF- $\beta$ 1 and GDF5 act synergistically to drive the differentiation of human adipose stromal cells toward nucleus pulposus-like cells [J]. *Stem Cells*, 2016, 34 (3): 653–667.
- [11] Li H, Wang J, Li F, et al. The Influence of Hyperosmolarity in the intervertebral disc on the proliferation and chondrogenic differentiation of nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cells Tissues Organs*, 2018, 205 (3): 178–188.
- [12] Szydlak R. Biological, chemical and mechanical factors regulating migration and homing of mesenchymal stem cells [J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13 (6): 619–631.
- [13] Illien-Jünger S, Pattappa G, Peroglio M, et al. Homing of mesenchymal stem cells in induced degenerative intervertebral discs in a whole organ culture system [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37 (22): 1865–1873.
- [14] Sakai D, Nishimura K, Tanaka M, et al. Migration of bone marrow-derived cells for endogenous repair in a new tail-looping disc degeneration model in the mouse: a pilot study [J]. *Spine J*, 2015, 15 (6): 1356–1365.
- [15] Wangler S, Peroglio M, Menzel U, et al. Mesenchymal stem cell homing into intervertebral discs enhances the TIE2-positive progenitor cell population, prevents cell death, and induces a proliferative response [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44 (23): 1613–1622.
- [16] Croft AS, Illien-Jünger S, Grad S, et al. The application of mesenchymal stromal cells and their homing capabilities to regenerate the intervertebral disc [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (7): 3519.
- [17] Foo JB, Looi QH, Chong PP, et al. Comparing the therapeutic potential of stem cells and their secretory products in regenerative medicine [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 2616807.
- [18] Shim EK, Lee JS, Kim DE, et al. Autogenous mesenchymal stem cells from the vertebral body enhance intervertebral disc regeneration via paracrine interaction: an in vitro pilot study [J]. *Cell Transplant*, 2016, 25 (10): 1819–1832.
- [19] Cao C, Zou J, Liu X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells slow intervertebral disc degeneration through the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Spine J*, 2015, 15 (3): 530–538.
- [20] Lyu FJ, Cui H, Pan H, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions [J]. *Bone Res*, 2021, 9 (1): 7.
- [21] Mazini L, Rochette L, Amine M, et al. Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (10): 2523.
- [22] Liang L, Li X, Li D, et al. The characteristics of stem cells in human degenerative intervertebral disc [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (25): e7178.
- [23] Zhou W, Lin J, Zhao K, et al. Single-cell profiles and clinically useful properties of human mesenchymal stem cells of adipose and bone marrow origin [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47 (7): 1722–1733.
- [24] Vasiliadis ES, Pneumaticos SG, Evangelopoulos DS, et al. Biologic treatment of mild and moderate intervertebral disc degeneration [J]. *Mol Med*, 2014, 20 (2): 400–409.
- [25] Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (1): e12712.
- [26] Mishra VK, Shih HH, Parveen F, et al. Identifying the therapeutic significance of mesenchymal stem cells [J]. *Cells*, 2020, 9 (5): 1145.
- [27] Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration [J]. *Biomaterials*, 2003, 24 (20): 3531–3541.
- [28] Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, et al. Treatment of degenerative disc disease with allogeneic mesenchymal stem cells: long-term follow-up results [J]. *Transplantation*, 2021, 105 (2): e25–e27.
- [29] Centeno C, Markle J, Dodson E, et al. Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous mesenchymal stem cells: a pilot study on safety and efficacy [J]. *J Transl Med*, 2017, 15 (1): 197.

- [30] Pettine K, Suzuki R, Sand T, et al. Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up [J]. *Int Orthop*, 2016, 40 (1) : 135-140.
- [31] Pettine KA, Murphy MB, Suzuki RK, et al. Percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate cells significantly reduces lumbar discogenic pain through 12 months [J]. *Stem Cells*, 2015, 33 (1) : 146-156.
- [32] Barakat AH, Elwell VA, Lam KS. Stem cell therapy in discogenic back pain [J]. *J Spine Surg*, 2019, 5 (4) : 561-583.
- [33] Chen P, Ning L, Qiu P, et al. Photo-crosslinked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13 (4) : 682-693.
- [34] Frauchiger DA, Heeb SR, May RD, et al. Differentiation of MSC and annulus fibrosus cells on genetically engineered silk fleece-membrane-composites enriched for GDF-6 or TGF- $\beta$ 3 [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36 (5) : 1324-1333.
- [35] 周逸驰, 张丹, 张沛, 等. 海藻酸钠复合多能诱导干细胞修复椎间盘研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (9) : 830-834.
- [36] Norbertczak HT, Ingham E, Fermor HL, et al. Decellularized intervertebral discs: a potential replacement for degenerate human discs [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2020, 26 (11) : 565-576.
- [37] Vadalà G, De Strobel F, Bernardini M, et al. The transpedicular approach for the study of intervertebral disc regeneration strategies: in vivo characterization [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22 (Suppl 6) : S972-978.

(收稿:2021-04-01 修回:2021-09-17)

(同行评议专家: 孙其志)

(本文编辑: 宁 桦)

(上接 905 页)

- [36] Feng XF, Pan JY, Li JY, et al. Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR [J]. *Aging*, 2020, 12 (2) : 1087-1103.
- [37] Li J, Zhang B, Liu WX, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signaling [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (5) : 635-645.
- [38] Tang Q, Zheng G, Feng ZH, et al. Trehalose ameliorates oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction and ER stress via selective autophagy stimulation and autophagic flux restoration in osteoarthritis development [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (10) : e3081.
- [39] Zheng G, Zhan Y, Li XB, et al. TFEB, a potential therapeutic target for osteoarthritis via autophagy regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9) : 858.
- [40] 马涛, 张晓刚, 赵永利, 等. 骨性关节炎软骨细胞自噬中医药研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27 (3) : 142-145.

(收稿:2021-05-01 修回:2021-10-08)

(同行评议专家: 李 颖)

(本文编辑: 宁 桦)