

· 综述 ·

## 椎间盘源性腰痛的发病机制与治疗进展<sup>△</sup>

彭兵<sup>1</sup>, 杜立龙<sup>2</sup>, 张同星<sup>2</sup>, 徐宝山<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津市天津医院, 天津 300299)

**摘要:** 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是腰痛 (low back pain, LBP) 的主要原因之一, 由 IDD 引起的 LBP 被称为椎间盘源性 LBP。导致 IDD 因素众多, 本文重点探讨炎症因子调控、神经血管增生在椎间盘源性 LBP 形成过程中的作用, 并回顾细胞、生长因子、基因等生物疗法在治疗 IDD 及椎间盘源性 LBP 的进展。

**关键词:** 椎间盘退变, 椎间盘源性腰痛, 生物疗法

**中图分类号:** R681.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 16-1488-05

**Research progress on the mechanism and treatment of discogenic low back pain // PENG Bing<sup>1</sup>, DU Li-long<sup>2</sup>, ZHANG Tong-xing<sup>2</sup>, XU Bao-shan<sup>2</sup>. 1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Tianjin Hospital, Tianjin 300299, China**

**Abstract:** Intervertebral disc degeneration (IDD) is one of the main causes of lower back pain (LBP), while LBP caused by IDD is known as discogenic LBP. There are many factors that lead to IDD, this article focuses on the role of inflammatory factor regulation and neurovascular proliferation in the pathogenesis of disc-derived LBP, and reviews advances in cellular, growth factor, and gene biologic therapies for the treatment of IDD and discogenic LBP.

**Key words:** intervertebral disc degeneration, discogenic lower back pain, biotherapy

腰痛 (low back pain, LBP) 作为临床中最为常见的疾患之一, 严重影响人们生活质量, 我国成人 LBP 患病率为 7.2%~39.0%<sup>[1]</sup>。导致 LBP 因素众多, 其中椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是主要原因之一<sup>[2]</sup>, 因 IDD 所致的 LBP 被称为椎间盘源性 LBP。IDD 是由于椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 的结构和生化环境发生变化, 改变了椎间盘承受负荷的能力, 通常情况下这些改变不会出现临床症状, 随着年龄增长及退变程度不断进展, 最后发展成为椎间盘源性 LBP。随着全球老龄化的日益加剧, 导致患有 IDD 和椎间盘源性 LBP 患者数量不断增加<sup>[3]</sup>。因此, 深入了解 IDD 和椎间盘源性 LBP 的发病机制及其治疗是十分必要的。本文综述了椎间盘源性 LBP 的基本病理变化, 强调炎症因子调控和血管神经增生在其中的作用, 并且回顾了细胞、生长因子、基因等生物疗法治疗 IDD 及椎间盘源性 LBP 的进展。

### 1 IVD 的正常解剖及结构特点

人类 IVD 约占总脊柱高度的 1/4, IVD 是一个纤维软骨关节, 位于两个相邻椎体之间的中心位置, 每个 IVD 允许脊柱有轻微的运动范围, 包括轴向弯曲、压缩、旋转。IVD 由 3 部分组成: 内部的髓核 (nucleus pulposus, NP)、外部的纤维环 (annulus fibrosus, AF) 以及外围纤维软骨结构的终板。健康的 NP 是一种亲水的高压结构 (含水量 80%), 含有大量的 II 型胶原蛋白和弹性蛋白纤维, 由于这些结构特性, NP 作为一种压力、重量的吸收结构可以缓解 AF 和终板传递的压缩负荷。在形态上, NP 由软骨细胞组成, 这些细胞周围的细胞外基质富含蛋白聚糖, 有助于 NP 保持高含水量和凝胶状性质, 并产生高渗透压。AF 位于 NP 外围, 由数层富含 I 型胶原蛋白的同心环状层组成, 其中纤维在椎体间呈斜行、在横断面上排列成同心环状使其相互交叉, 由于这种独特的结构, 使得 AF 可以抵抗来自内部 NP 的高渗透压及纵向的压力负荷<sup>[4]</sup>。终板是外围的软骨薄层结构, 在两个相邻椎体之间形成界面, 并作为营养和氧气供应的通道。IVD 在健康时是无血管的, 通过终板扩散获

DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.09

△基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82072491; 31900967)

作者简介: 彭兵, 主治医师, 博士研究生, 研究方向: 脊柱退行性病变, (电话) 13574106961, (电子信箱) 422542031@qq.com

\* 通信作者: 徐宝山, (电子信箱) xubaoshan99@tmu.edu.cn

得营养和氧气。由于椎间盘处于缺氧微环境且细胞数量相对较少，因此这种独特的组织结构比其他组织器官都更容易受到退行性病变的影响。

## 2 炎症因子调控

IDD 是一个复杂的过程，炎症被认为是 IDD 关键因素之一，当发生 IDD 时，AF 和 NP 中大量的巨噬细胞聚集，导致一连串的炎症反应<sup>[5]</sup>。巨噬细胞相关的炎症级联反应表现为高水平的促炎细胞因子分泌从而诱导炎症、细胞外基质降解和异常血管、神经增生<sup>[6]</sup>。促炎症介质主要包括白介素-1 $\alpha/\beta$  (interleukin, IL-1 $\alpha/\beta$ )、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ 、趋化因子、前列腺素等<sup>[7]</sup>，其中最为关键的炎症介质 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  可以通过加速 IVD 内细胞外基质的降解来促进 IDD 的发展<sup>[8, 9]</sup>。正常 IVD 中有少量的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达，在 IDD 患者中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量明显升高，并且椎间盘源性 LBP 患者的疼痛程度与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量呈正相关<sup>[10]</sup>。IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  能够诱导疼痛相关因子如一氧化氮、环氧合酶 2 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的表达<sup>[11]</sup>，疼痛信号通过 IVD 及其相邻组织传入神经纤维，神经纤维与 IVD 中的炎症介质相互作用，导致椎间盘源性 LBP 的发生<sup>[12]</sup>。然而临床中并不是所有的 IDD 患者都会出现 LBP，严重退变而无疼痛症状比例随年龄增长而增加，缺乏持续性炎症刺激可能是 IDD 患者无疼痛症状的关键<sup>[13]</sup>。综上所述，炎症因子与椎间盘源性 LBP 密切相关。

## 3 神经血管增生

健康的 IVD 是一种无血管、神经的组织，在退变的 IVD 中促炎症细胞因子上调后发生神经、血管向内生长<sup>[6]</sup>，除了这种诱发椎间盘源性 LBP 的解剖学变化外，NGF 通过诱导神经生长发挥了关键的化学作用，通过直接结合和作用于疼痛相关的细胞受体，例如酪氨酸激酶 A 或神经营养因子 p75，从而进一步促进椎间盘源性 LBP 的发生<sup>[14]</sup>。除了神经向内生长，背根神经节是一组感觉神经元，充当感觉信号调制器和传感器，在椎间盘源性 LBP 的发展过程中也起着关键作用。各种与疼痛相关的促炎化学物质，包括脑源性神经营养因子和神经肽物质 P 被上调产

生疼痛信号<sup>[15]</sup>，最终导致椎间盘源性 LBP 的发生。正常情况下 IVD 处于缺氧微环境中，血管向内生长则表明正常缺氧微环境被破坏。在 IDD 或椎间盘源性 LBP 的组织病理学评估中可以看到血管向 IVD 内生长，血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 具有促进血管生成功能，受缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor, HIF-1) 的调节，在炎症反应期间缺氧可以增强 HIF-1 的表达，从而促进 VEGF 生成，这被认为是启动血管向内生长的关键步骤<sup>[16]</sup>。同样缺氧条件下的炎症刺激可以上调 IL-8 的表达，而 IL-8 是一种与异常血管生成相关的促炎细胞因子，表明血管异常增生与椎间盘源性 LBP 密切相关<sup>[17]</sup>。血管和神经末梢共同迁移到 IVD 中并显示出协同作用，NGF 刺激感觉神经向 IVD 内生长，并作为内皮细胞增殖的化学刺激剂，导致 IVD 中活跃的血管形成，IVD 内增殖的 VEGF 也促进 NGF 的生成并有助于 IVD 内神经末端向内生长，最终导致椎间盘源性 LBP 的发生<sup>[18]</sup>。

## 4 椎间盘源性 LBP 的生物疗法

目前临床上关于椎间盘源性 LBP 的治疗大多采用保守治疗 (卧床休息、口服药物、物理治疗等) 及手术治疗 (内镜微创手术、椎间盘置换手术、椎间融合手术等)<sup>[19]</sup>，但这些治疗只能改善症状，无法有效缓解和治疗 IDD。近年来关于生物疗法治疗 IDD 的研究日益增多，其治疗的主要目的是通过全身给药或局部注射到退变的 IVD 内达到缓解 IDD 进展甚至促进 IVD 新生的目标，目前关于生物疗法主要集中在细胞治疗、生长因子治疗、基因治疗等<sup>[20]</sup>，下面将对这些生物疗法在 IDD 及椎间盘源性 LBP 中的应用进行简单概述。

### 4.1 细胞治疗

目前细胞疗法较为常见的有移植 NP 细胞以达到分泌功能性细胞外基质并增加 NP 细胞数量的目的，或者移植具有抗炎及免疫抑制性的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC)<sup>[21]</sup>。Iwashina 等<sup>[22]</sup> 将人 NP 细胞置入退变的 IVD 中发现人 NP 细胞可以明显增加 NP 中的蛋白聚糖、II 型胶原蛋白的表达，达到延缓 IDD 进展的目的。但是人类 NP 细胞数量少，并且临床中获得人类 NP 细胞困难，故 NP 细胞移植研究主要集中在动物实验中，临床操作较为困难。另外一种研究较多的细胞疗法是 MSC 移植疗法，MSC 是成体干细胞，具有分化为多种组织的能力，包括

骨、软骨、肌肉和脂肪<sup>[23, 24]</sup>。在过去的几十年中, MSC 已广泛应用于再生医学的不同领域, 并取得了可喜的成果, 与 NP 细胞相比, MSC 可以从骨骼、脂肪组织中安全提取。一项基于 MSC 治疗 IDD 的动物荟萃分析显示: 24 种动物实验, 注射 MSC 的 IVD 数量为 862 个, 三种类型的 MSC (即骨髓, 滑膜和脂肪组织) 都显示出对 IDD 进展有明显抑制作用, 总并发症为 2.7%, 且仅在兔子中发现并发症<sup>[25]</sup>。Elabd 等<sup>[26]</sup>将自体 MSC 分别注入 5 例椎间盘源性 LBP 患者 IVD 内, 随访 4~6 年, 症状得到明显改善, 且未出现不良反应。虽然 MSC 在动物实验中取得良好的疗效, 但是缺乏大样本的人体临床数据支持, 并且退变的 IVD 内炎症及缺氧环境导致细胞的生存率低等问题仍然需要解决。

#### 4.2 生长因子治疗

IVD 的动态平衡是一个复杂的过程, 与多种生长因子、基因和蛋白水解酶密切相关。研究表明转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 及生长和分化因子 5 (growth/differentiation factor-5, GDF-5) 等在 IVD 组织中具有增加细胞数量、降低细胞外基质降解的功能<sup>[27]</sup>, 研究认为 TGF- $\beta$ 、bFGF、IGF-1 可能会诱导不必要的血管增生, 从而加速 IDD 的进程, 同时发现 GDF-5 能够很好地维持 IVD 结构且不良反应相对较少, 可以作为治疗 IDD 的潜在药物重点研究<sup>[28, 29]</sup>。富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP) 是将自体静脉血通过梯度离心后得到的富含血小板的血浆部分, 因其含有大量生长因子, 又被称为富生长因子血浆。体内和体外实验证明 PRP 具有抗炎、抑制细胞外基质降解、提高 NP 细胞存活率等作用<sup>[30]</sup>。一项针对 PRP 治疗人类椎间盘源性 LBP 的荟萃分析显示 PRP 能够明显改善疼痛评分<sup>[31]</sup>。Wang 等<sup>[32]</sup>认为 PRP 中的白细胞可以激活早期退变 IVD 中 NP 细胞的炎症和分解代谢反应, 认为去白细胞的 PRP 治疗 IDD 更为合适。在 IDD 的治疗中生长因子具有重要的研究价值, 但生长因子半衰期很短, IDD 大多病程周期长, 在治疗 IDD 时需要多次注射, 并且生长因子的不稳定性导致注入 IVD 内难度增加, 以生物材料及组织工程为载体递送生长因子可能是今后研究的重点方向。

#### 4.3 基因治疗

导致 IDD 发生另一项重要危险因素是遗传, 以遗传基因为切入点来研究 IDD 及椎间盘源性 LBP 的

机制及治疗方法, 为治疗 IDD 及椎间盘源性 LBP 提供了一种新的选择。诱导 IVD 内有益基因表达是基因治疗的关键, 这些基因通过载体进行体内基因治疗, 载体可分为病毒载体及非病毒载体。病毒载体主要有逆转病毒、腺病毒、腺相关病毒、慢病毒、杆状病毒, 非病毒载体常用的有 RNA 干扰、阳离子多聚物载体等<sup>[33]</sup>。1997 年首次报道使用逆转录病毒载体成功地将目的基因导入体外培养的牛尾椎终板软骨细胞, 这种方法避免了传统药物和手术治疗的一些缺点, 具有特异性、有效性和适用于慢性疾病的潜力, 为治疗 IDD 开启了一种全新的时代<sup>[34]</sup>。Nishida 等<sup>[35]</sup>首次在体外和体内对 NP 细胞进行靶向基因治疗, 该项研究表明外源基因在体外和体内均可通过腺病毒载体成功地传递到 IVD 上, 证明了腺病毒基因治疗 IDD 的潜力。病毒介导的基因治疗疗效确切, 但是治疗过程中发现逆转病毒与慢病毒可能造成插入性的突变、产生有复制能力的病毒、诱发癌症, 腺病毒可能产生免疫应答反应, 并且病毒载体在制作过程中费用较高<sup>[36]</sup>。因此研究安全、成本低的基因载体是十分有必要的。相关研究发现通过 RNA 干扰 Klotho 基因表达可以明显降低 IDD 大鼠中炎症因子水平表达、延缓 IDD 的进展<sup>[37]</sup>。Huang 等<sup>[38]</sup>利用热响应载体递送 miRNA-25-3p 来治疗通过 IL-1 $\beta$  诱导 NP 细胞, 结果显示热响应载体可以有效地将 miRNA-25-3p 递送到 NP 细胞中, 达到治疗 IDD 的效果。非病毒基因载体具有无细胞毒性、无免疫反应, 避免了病毒突变及感染等风险, 在治疗 IDD 中具有广阔前景<sup>[39, 40]</sup>。

综上所述, IVD 内炎症因子调控及血管神经增生是 IDD 及椎间盘源性 LBP 发生的关键因素, 现在对 IDD 及椎间盘性 LBP 的复杂机制已经有了较为深入的了解, 然而仍有许多问题需要解决。对疾病的彻底认识和理解是寻找和设计可能的治疗策略的关键。基于现有知识, 需要进一步研究以阐明 IDD 及椎间盘性 LBP 的详细机制并开发更多潜在的治疗方式。生物疗法已经在治疗 IDD 及椎间盘性 LBP 中取得的初步疗效, 但是仍然需要大样本的临床随机对照试验去验证其有效性及安全性, 从实验室研究到临床应用, 需要多学科共同努力才有可能完成。利用生物疗法来解决 IDD 及椎间盘性 LBP 问题需要众多研究团队、学术组织以及脊柱临床专家学者合作, 不断去发现、创新和发展, 这样才能够找到更好的治疗 IDD 和椎间盘源性 LBP 方法。

#### 参考文献

- [1] 陈栋, 陈春慧, 胡志超, 等. 中国成人腰痛流行病学的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6): 651-655.
- [2] Aavikko A, Lohman M, Ristolainen L, et al. ISSLS Prize In Clinical Science 2022: accelerated disc degeneration after pubertal growth spurt differentiates adults with low back pain from their asymptomatic peers [J]. *Eur Spine J*, 2022, 31(5): 1080-1087.
- [3] Li TP, Jain A, Cao X. Sources of lumbar back pain during aging and potential therapeutic targets [J]. *Vitam Horm*, 2021, 115: 571-583.
- [4] Tamoud A, Zairi F, Mesbah A, et al. Modeling multiaxial damage regional variation in human annulus fibrosus [J]. *Acta Biomater*, 2021, 136: 375-388.
- [5] 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.
- [6] Cunha C, Silva AJ, Pereira P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 251.
- [7] 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.
- [8] 李瑶, 孙中仪, 戴健, 等. 椎间盘退变 IL-1 $\beta$  激活 NF- $\kappa$ B 信号通路增强 ADAMTS-4 的表达 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(23): 2177-2181.
- [9] Ohnishi T, Novais EJ, Risbud MV. Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration [J]. *Matrix Biol Plus*, 2020, 6-7: 100036.
- [10] Palada V, Ahmed AS, Finn A, et al. Characterization of neuroinflammation and periphery-to-CNS inflammatory cross-talk in patients with disc herniation and degenerative disc disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 60-71.
- [11] Wang Y, Che M, Xin J, et al. The role of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110660.
- [12] Zhang S, Hu B, Liu W, et al. The role of structure and function changes of sensory nervous system in intervertebral disc-related low back pain [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(1): 17-27.
- [13] Peng Y, Lv FJ. Symptomatic versus asymptomatic intervertebral disc degeneration: Is inflammation the key [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2015, 25(1): 13-21.
- [14] Ohtori S, Inoue G, Miyagi M, et al. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models [J]. *Spine J*, 2015, 15(6): 1347-1355.
- [15] Zieglgansberger W. Substance P and pain chronicity [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(1): 227-241.
- [16] Nathan J, Ramachandran A. Efficacy of marine biomolecules on angiogenesis by targeting hypoxia inducible factor/vascular endothelial growth factor signaling in zebrafish model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(2): e22954.
- [17] Krock E, Millecamps M, Anderson KM, et al. Interleukin-8 as a therapeutic target for chronic low back pain: Upregulation in human cerebrospinal fluid and pre-clinical validation with chronic reparixin in the SPARC-null mouse model [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 487-500.
- [18] Binch AL, Cole AA, Breakwell LM, et al. Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(5): 416.
- [19] Wu PH, Kim HS, Jang IT. Intervertebral disc diseases PART 2: A review of the current diagnostic and treatment strategies for intervertebral disc disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2135.
- [20] Yamada K, Iwasaki N, Sudo H. Biomaterials and cell-based regenerative therapies for intervertebral disc degeneration with a focus on biological and biomechanical functional repair: targeting treatments for disc herniation [J]. *Cells*, 2022, 11(4): 602.
- [21] Henry N, Clouet J, Le Bideau J, et al. Innovative strategies for intervertebral disc regenerative medicine: from cell therapies to multiscale delivery systems [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(1): 281-294.
- [22] Iwashina T, Mochida J, Sakai D, et al. Feasibility of using a human nucleus pulposus cell line as a cell source in cell transplantation therapy for intervertebral disc degeneration [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(11): 1177-1186.
- [23] 王向阳, 刘永辉, 石洋, 等. 间充质干细胞在椎间盘退变中作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(10): 906-910.
- [24] Vadala G, Russo F, Ambrosio L, et al. Stem cells sources for intervertebral disc regeneration [J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(5): 185-201.
- [25] Yim RL, Lee JT, Bow CH, et al. A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: insights and future directions for regenerative therapeutics [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(21): 2553-2567.
- [26] Elabd C, Centeno CJ, Schultz JR, et al. Intra-discal injection of autologous, hypoxic cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in five patients with chronic lower back pain: a long-term safety and feasibility study [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 253.
- [27] Kennon JC, Awad ME, Chutkan N, et al. Current insights on use of growth factors as therapy for intervertebral disc degeneration [J]. *Biomol Concepts*, 2018, 9(1): 43-52.
- [28] Guo S, Cui L, Xiao C, et al. The mechanisms and functions of GDF-5 in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(3): 734-741.
- [29] 高一诚, 刘明强, 陈海伟, 等. 生长分化因子-5 在椎间盘退变性疾病中的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(9): 815-820.
- [30] Chang Y, Yang M, Ke S, et al. Effect of platelet-rich plasma on intervertebral disc degeneration in vivo and in vitro: a critical review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8893819.
- [31] Chang MC, Park D. The effect of intradiscal platelet-rich plasma injection for management of discogenic lower back pain: a meta-analysis [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 505-512.
- [32] Wang SZ, Fan WM, Jia J, et al. Is exclusion of leukocytes from platelet-rich plasma (PRP) a better choice for early intervertebral disc regeneration? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 199.

- [33] Roh EJ, Darai A, Kyung JW, et al. Genetic therapy for intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4): 1579.
- [34] Wehling P, Schulitz KP, Robbins PD, et al. Transfer of genes to chondrocytic cells of the lumbar spine. Proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, 22 (10): 1092-1097.
- [35] Nishida K, Kang JD, Suh JK, et al. Adenovirus-mediated gene transfer to nucleus pulposus cells. Implications for the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998, 23 (22): 2437-2442, 2443.
- [36] Poletti V, Mavilio F. Interactions between retroviruses and the host cell genome [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 8: 31-41.
- [37] Bi F, Liu W, Wu Z, et al. Antiaging factor klotho retards the progress of intervertebral disc degeneration through the toll-like receptor 4- NF- kappaB pathway [J]. *Int J Cell Biol*, 2020, 2020: 8319516.
- [38] Huang Y, Huang L, Li L, et al. MicroRNA-25-3p therapy for intervertebral disc degeneration by targeting the IL-1beta/ZIP8/MTF1 signaling pathway with a novel thermo-responsive vector [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (22): 1500.
- [39] Tang S, Salazar-Puerta A, Richards J, et al. Non-viral reprogramming of human nucleus pulposus cells with FOXF1 via extracellular vesicle delivery: an in vitro and in vivo study [J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41: 90-107.
- [40] Chen CK, Huang PK, Law WC, et al. Biodegradable polymers for gene-delivery applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2131-2150.
- (收稿:2022-04-25 修回:2022-11-14)  
(同行评议专家:张锐 陈江平 王亮)  
(本文编辑:宁桦)

## 读者·作者·编者

### 本刊关于投稿时附加相关文件的通知

为了保证学术期刊的严肃性和科学性,维护学术诚信,杜绝学术不端,落实合理医疗及相关医疗规章制度;同时,也为了提升本刊来稿审评效率,缩短审稿周期,使优质稿件尽快发表。自即日起,凡向本刊投稿者,除上传稿件、图片文件外,所有来稿必须在本刊投稿系统中上传以下 2 个基本附加文件:

(1) 单位介绍信:证明稿件内容是真实的,为本单位人员撰写,作者署名无争议,无一稿两投,单位介绍信需加盖单位公章。

(2) 学术诚信承诺书:由第一作者或通讯作者撰写,承诺稿件内容为自己的工作,并由本人撰写,不存在由第三方代写、代投行为;无剽窃、抄袭他人学术成果;无伪造、篡改实验数据;无编造数据资料等其他学术不端行为,无不当署名等情况;承诺研究数据及结果真实、可靠,为作者原创。

此外,以下情况还需补充相关文件。

(1) 导师推荐信:研究生工作期间撰写的稿件必需附导师推荐信,并由导师任通讯作者。简要介绍学生和稿件撰写情况,以及推荐理由。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

(2) 上级医师推荐信:医师、主治医师撰写涉及上一级资质的手术或其他诊疗内容,必须附上上级医生推荐信,并由上级医生任通讯作者。推荐信说明资料的真实性和推荐理由。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

(3) 基金证明:凡文稿内容有基金资助的,包括国际、国家、省、市、县,以及系统、企业、本单位的各类科研基金,除在文稿首页下脚注明基金项目名称和编号外,请务必上传能够证明基金的批准证书或文件复印件。

(4) 同行专家推荐信:如文稿附加 2 名同行专家推荐信,可显著加快稿件处理进程。专家需具备副高以上职称,推荐信对文稿内容的科学性、创新性、实用性、可读性做出评价。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

以上文件的参考样式请前往本刊远程投稿系统 (<http://jxwk.ijournal.cn>) 首页下载专区下载。需制成 JPG 或 PDF 文件,上传至本刊投稿系统,或将原件快递至本刊编辑部。必备文件齐全后,本刊方对稿件进行处理。

中国矫形外科杂志编辑部

2021 年 5 月 11 日