

· 综述 ·

椎间盘退变体内与体外模型的研究进展[△]

田子扬, 李展春*

(上海交通大学医学院附属仁济医院骨科, 上海 200127)

摘要: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是退变性脊柱疾病的关键病理过程, 其治疗对医生来说仍然是一个挑战。椎间盘相关病变已成为亟待解决的全球性健康问题。目前对于人体椎间盘退行性变的研究仍存在一定的局限性, 尚没有一种动物模型可以全面模拟 IDD 的病理状况和复杂机制, 许多研究只能依托标准化造模的方式进行开展, 故本文试图对体内椎间盘模型以及体外椎间盘组织细胞培养模型两大方面综述当前 IDD 的造模进展, 为科研人员从研究目的出发选择合适的造模方法提供一定理论依据。

关键词: 椎间盘退行性变, 研究模型, 造模方法

中图分类号: R681.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 08-0707-05

Advances in in vivo and in vitro models of intervertebral disc degeneration // TIAN Zi-yang, LI Zhan-chun. Department of Orthopedics, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Abstract: Intervertebral disc degeneration (IDD) is a key pathological process in degenerative spinal diseases, and with the aging of the population in society, intervertebral disc-related pathologies have become an important problem that needs to be solved urgently. Currently, there are still some limitations in the study of human intervertebral disc degeneration, and there is no animal model that can comprehensively simulate the pathological conditions and complex mechanisms of IDD, and many researches can only rely on standardized modeling. Therefore, this paper attempts to review the current progress of intervertebral disc degeneration modelling from the level of in vivo disc modelling to the level of in vitro intervertebral disc tissue and cell culturing, and to provide a reference for researchers to select the appropriate model for the purpose of their research.

Key words: intervertebral disc degeneration, research model, molding method

腰痛 (low back pain, LBP) 是当前全球范围内非常常见的症状, 以高疼痛强度、心理因素困扰和随之引发的致残风险增加为主要特点, 已经严重影响到低收入和中等收入国家的公共卫生安全^[1, 2]。椎间盘退行性变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 作为造成 LBP 的主要因素近年来已被广泛研究。IDD 是一个复杂的病理生理过程, 在探讨 IDD 发生机制、发现新的治疗靶点的研究中, IDD 动物模型发挥着重要作用^[3], 体内和体外不同类型的造模方法也为验证研究设计并开发新的治疗方法提供了重要的思路, 但值得注意的是, 目前尚没有一种模型能够充分模拟临床 IDD 的全部病理特征, 因此, 开发更加理想的 IDD 动物模型将会是推进研究和治疗评估的关键^[4, 5]。本文整理目前常用的 IDD 模型, 为研究人员针对不同

研究目的选择合适的造模方式提供一定的依据。

1 椎间盘结构与退变发展机制

椎间盘位于上下两个椎体之间, 是一个具有缓冲与稳定特性的结构, 由位于中心的髓核 (nucleus pulposus, NP)、外周纤维环 (annulus fibrosus, AF) 和上下软骨终板 (cartilaginous endplate, CEP) 构成^[6], 三者都由其特征性细胞和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 构成, 进而完成特定的功能。NP 主要由髓核细胞 (nucleus pulposus cells, NPCs)、蛋白聚糖、II 型胶原和少量的 I 型胶原和弹性蛋白纤维组成。AF 组织是一种高度纤维化的组织, 主要由 AF 细胞、弹性蛋白纤维、外层 I 型胶原纤维和内层 II 型

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100819

[△]基金项目: 上海市科学技术委员会项目 (编号: 21140904600); 上海市卫生健康委员会项目 (编号: 202340081)

作者简介: 田子扬, 在读研究生, 研究方向: 骨科基础与临床, (电子信箱) tianzy17836214870@163.com

* 通信作者: 李展春, (电子信箱) kcb069@163.com

胶原纤维组成的同心层结构组成^[7], 特殊的结构使其足够坚固, 能够承受应力并将 NP 固定在原位。CEP 是靠近两侧椎骨的透明软骨结构, 在为 NP 和 AF 提供氧气和营养方面起着重要作用, 软骨细胞是 CEP 的主要细胞成分。

当衰老、异常应力、外伤等因素出现, 椎间盘内本就缺乏的血供进一步减少, NPCs 的生存微环境受到影响, 细胞数量减少进而影响正常功能, 同时 AF 刚度降低, 椎间盘结构的完整性丧失, 从而导致 IDD 的发生^[8-10]。从退变发生的分子机制来看, NPCs 的缺失导致 ECM 的合成下降, 而降解因素如基质金属蛋白酶基因表达增加, 导致 ECM 分解代谢的增加, 加剧了椎间盘基质合成和降解之间的不平衡。这会改变椎间盘的机械微环境, 并进一步伤害 NPCs^[11], 同时 CEP 发生钙化, 本就不足的氧气与营养物质进一步失衡, 形成恶性循环。椎间盘细胞中由于炎症细胞因子(如白介素-1、肿瘤坏死因子、磷脂酶 A2 等)的表达增加和氧化应激损伤也可引起 NPCs 焦亡, 导致 IDD^[12]。所以当已退变的椎间盘受到外力挤压时, 韧性降低的 AF 破裂, 失去弹性的 NP 会经破裂的 AF 而突出, 压迫神经并引起临床常见的疼痛等症状^[13-15]。

2 体内椎间盘退变造模

2.1 细针穿刺造模

穿刺模型多见于大鼠尾椎或家兔, 建模较为方便快捷。Khalid 等^[16]为了评估性别决定区 Y 框蛋白 9 (sex determining region Y box protein 9, SOX9) 和转化生长因子 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 对于人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 向软骨细胞分化的共同调控作用, 利用 18G 穿刺针经皮穿刺大鼠的尾椎间盘制造 IDD 模型, 穿刺针平行于 CEP 完全插入至 NP, 并旋转 180°, 保持 10 s 以诱导变性, 最终发现在椎间盘恶劣的退行性微环境中植入转染的 hUC-MSCs, 能够有效下调炎症和疼痛标志物的表达, 从而治愈与 IDD 相关的表现。Tang 等^[17]用 27G 针在大鼠尾椎 C_{5/6} 椎间盘上进行穿刺造模, 在穿刺后 4 周通过椎间盘内 MRI 信号改变和椎间盘间隙塌陷确认腰椎退行性变造模成功。Wang 等^[18]研究低剂量塞来昔布负载的聚己内酯纳米纤维用于 IDD 治疗时, 采用细针穿刺法建立腰椎退行性变的家兔模型。经外侧腹膜后入路暴露兔腰椎间盘, 用 18G 针分别穿刺

L_{2/3}、L_{3/4} 和 L_{4/5} 椎间盘, 确保椎间盘损伤充分, 将负载塞来昔布的聚己内酯纳米纤维固定在椎间盘病变处。

2.2 双足鼠造模

在日常生活中, 四足动物腰椎受力结构与人类有很大的不同, 双足鼠模型虽实现了动物模型对于人类直立行走的模拟, 可更加贴切地模拟人类由于活动导致 IDD 的产生过程, 但在伦理学方面仍有一定的争议。为了探讨轴向振动对腰椎间盘退变基因表达的影响, Liang 等^[19]采用臂丛神经根切断术和截尾手术建立双足大鼠腰椎间盘退变模型, 术后动物在普通笼子里饲养 3 d, 然后转移到定制的笼子里, 可以根据每只动物的垂直高度进行调整, 以便模拟人类直立姿势。Jin 等^[20]构建了一种非侵入性双足小鼠腰椎间盘退变模型, 模拟人类的站立姿势(轴向机械载荷), 研究了轴向全身振动对椎间盘及关节突的影响。他们利用小鼠水逃逸的特点, 将小鼠置于有限的水容器中, 每天进行共 6 h 的站立, 每周进行 7 d, 通过长时间站立姿势来构建双足动物模型。该模型为观察双足姿态下腰椎间盘对不同振动条件的反应提供了一种新的工具和方法。Zhang 等^[21]为了验证铁死亡是否参与 IDD 的过程, 在大鼠双侧前肢腋窝上做横向圆形切口, 进行臂丛神经根切断术, 建立了双足鼠模型, 采用铁含量测定试剂盒测定模型椎间盘组织中的铁含量, 结果表明铁死亡参与了 IDD 的发病机制。

2.3 手术造模

手术造模可认为是最常见的 IDD 的造模方法之一, 通过手术方式去除椎体的骨性结构、韧带以及肌肉, 达到 IDD 的快速模拟, 但对于慢性因素导致退行性变不能进行很好的拟合, 无法完全模拟自然病程的复杂性。Fu 等^[22]通过手术方式使腰椎不稳定进而成功建立了 IDD 小鼠模型, 他们分离 L₃₋₅ 椎体的后椎旁肌肉以暴露 L₃₋₅ 棘突, 并将棘上韧带和棘间韧带一起切除, 旨在评估维持椎间盘稳定附属结构异常对 IDD 发病机制的影响。最终发现该方法可导致 IDD 的组织学改变, 破坏基质代谢, 促进细胞凋亡和感觉神经侵入 AF, 诱导焦亡。Oichi 等^[23]建立的腰椎间盘退行性变模型也是选择椎骨关节面切除术 (facetomy) 作为造模方式, 暴露双侧 L_{4/5} 水平的小关节, 显微镜下横断双侧下关节突, 然后横断棘上韧带和棘间韧带, 造成腰椎不稳的脊柱超生理运动, 进而完成 IDD 的造模。由于该手术造模方法没有对椎间盘造成直接损伤, 并且放射学和组织学检查结果与人类 IDD 的结果一致, 这可能有助于未来进一步了解

IDD的内在病理生理学特征。

2.4 荷载压力造模

荷载压力模型能模拟由于重力等因素造成的IDD,有效缩短了该类模型的造模时间^[24]。Berger等^[25]探讨在复杂的载荷状态下,如屈曲、侧向弯曲、轴向旋转、轴向压缩这4种载荷分别对椎间盘衰竭起始的影响。取9只健康绵羊的30个腰椎节段,在动态自由度椎间盘加载模拟器中加载这30个绵羊腰椎节段,得出结论,体外复杂的加压方案可能导致终板连接失败(endplate junction failures, EPJFs),进而导致腰椎退行性变的发生。

2.5 化学损伤造模

通过向椎间盘组织内注射某些损伤性化学物质,对其结构及正常微环境进行破坏,最终诱发IDD。Rosezweig等^[26]将溶解在50 μ L磷酸盐缓冲盐水中的100 μ g胰蛋白酶单次注射到椎间盘中心,诱导牛椎间盘变性。化学损伤造模虽能明确诱导IDD,但残留的化学物质对于后续实验存在的潜在影响仍不能忽视。

2.6 营养减少模型

椎间盘作为人体最大的无血管结构,营养来源多依赖于AF及CEP附近的血供,所以破坏CEP附近的血管系统能够显著影响椎间盘的营养供应情况。Susavila等^[27]在大鼠尾椎C₆和C₁₀间的尾部做4 cm长的中线切口,用钻头破坏椎间盘CEP的所有血管连接,并通过MRI证实IDD造模成功,退变表现为椎间盘体积损失、组织结构进行性紊乱以及氧化应激状态的产生,很好地模拟了由营养供应减少引起的人类IDD的过程。

2.7 激素改变模型

IDD是一个同时被椎体应力状态与周围组织微环境影响的复杂多因素进程。Xiao等^[28]构建了一种力学失衡与生物学破坏相结合的复合腰椎间盘退行性变小鼠模型,首先用眼科剪刀切除L₁₋₆的棘突、棘上韧带和棘间韧带以及双侧小关节,之后进行双侧卵巢切除,模拟老年伴有骨质疏松和腰椎不稳定的IDD。结果表明,激素改变模型能够有效地模拟IDD发病过程中生物学因素与力学作用的相互影响。该模型可较好地再现骨质疏松性椎体退变的病理特征,为深入探究激素水平影响IDD进程提供了理想的研究平台。

2.8 基因水平造模

基因模型有助于从微观分子层面设计实验,对于IDD的信号通路、受体研究都具有十分重要的意义,并且能够有效论证疾病的发生机制。Zhao等^[29]为了

研究皮质抑素(cortistatin, CST)对小鼠椎间盘的影响,通过CRISPR/Cas9技术构建CST敲除小鼠,gRNA引导Cas9内切酶切割小鼠编码CST蛋白的Cort基因,发现CST敲除增强了椎间盘炎症激活,进一步导致腰椎间盘退变的发生。Wang等^[30]切除小鼠L_{3/4}的棘上韧带和棘间韧带,以诱导腰椎不稳定。之后将过表达circ_7042腺病毒质粒注入小鼠椎间盘,测定circ_7042过表达对IDD的影响。最终确认circ_7042可通过上调神经钙粘蛋白和骨形态发生蛋白的表达,从而改善IDD。Wang等^[31]通过转基因小鼠杂交构建了一种 β -catenin条件激活小鼠,并证实了 β -catenin蛋白在IDD过程中被上调和激活。

3 体外椎间盘退变造模

3.1 椎间盘细胞培养模型

大量研究表明,基于NPCs的组织工程策略有望修复腰椎间盘退变。Ke等^[32]采集椎间盘疾病患者的NP组织,将取出NP组织切成小块,放于0.2% II型胶原酶中消化后得到NPCs,将细胞培养并传代用于后续实验。Rosenzweig等^[26]通过培养分离出的人类NPCs,将 2×10^6 个NPCs作为细胞种子包封在可注射水凝胶中,植入的NPCs通过这一模型能保证细胞暂时远离低pH值、低糖、低氧和退行性变的高炎症条件,保证NPCs的活力。之后将该细胞/水凝胶复合体注射入生理性培养的椎间盘组织,构建起一个IDD的修复性外植体模型,并证明其可促进组织修复和再生。

3.2 椎间盘器官培养模型

在离体器官培养模型中,整个椎间盘被分离并在设计的培养基中培养,该造模方法优势在于允许在椎间盘器官水平上使用外部添加剂,便于探究该添加剂对于椎间盘的影响^[33]。Liao等^[34]分离大鼠CEP完整的尾椎间盘,并在含有15%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的培养基中培养,通过加入1.5%的NaCl和KCl溶液,将培养基的渗透压调节到400 mOsm/L,近似于生理条件。之后通过注射肿瘤坏死因子 α 建立IDD模型,验证了凹陷蛋白相关蛋白2修饰的细胞外囊泡能够有效延缓IDD的进展。

4 小结

综上所述,当前IDD造模方式多样化,细针穿刺模型具有造模快、操作简便的特点,但与人类IDD

进程不同,更类似于损伤后的不完全修复;双足鼠模型可以很好地模拟人类直立造成的慢性IDD的过程;手术造模大多并非对椎间盘的直接破坏,而是首先造成动物脊柱失稳,然后利用失稳自然过渡到退行性变,有利于研究脊柱失稳造成的IDD过程;基因敲除是研究信号通路、退变发生机制、特定基因表达必不可少的模型;内环境的激素水平改变造模则适合研究某一激素水平改变对IDD造成的影响;体外模型更好地聚焦于椎间盘细胞或整个组织,摒弃了体内环境对于研究结果的影响,便于开展不同细胞组织的针对性研究^[35]。

除此以外,IDD模型与人类椎间盘退变疾病在基因组成、细胞类型和椎间盘的发育、生理、解剖力学特性等方面仍存在着许多差异^[36]。故而模型的建立应遵循以下原则:(1)可复制性;(2)真实的病理状态模拟;(3)特定研究目的良好拟合。今后仍需进行更加巧妙的设计以及更多的努力来探索高效造模的新方法,以期最终寻找到综合模拟人类IDD病理过程的、可重复性好的标准化造模方法。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 田子扬:论文选题和设计、实施和论文写作、采集分析和解释数据、获取研究经费支持;李展春:参与论文选题和设计、论文审阅及行政、技术或材料支持、支持性贡献、对文章内容进行批判性指导

参考文献

- [1] Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10294): 78–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9.
- [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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)30480-X.
- [3] Zhang P, Rong K, Guo J, et al. Cynarin alleviates intervertebral disc degeneration via protecting nucleus pulposus cells from ferroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115252. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115252.
- [4] Kakutani K, Yurube T, An HS, et al. cytokine inhibitors upregulate extracellular matrix anabolism of human intervertebral discs under alginate beads and alginate-embedded explant cultures [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (15): 12336. DOI: 10.3390/ijms241512336.
- [5] Roh E, Darai A, Kyung J, et al. Genetic therapy for intervertebral disc degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4): 1579. DOI: 10.3390/ijms22041579.
- [6] Ding SL, Zhang TW, Zhang QC, et al. Excessive mechanical strain accelerates intervertebral disc degeneration by disrupting intrinsic circadian rhythm [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53 (12): 1911–1923. DOI: 10.1038/s12276-021-00716-6.
- [7] Molladavoodi S, McMorran J, Gregory D. Mechanobiology of annulus fibrosus and nucleus pulposus cells in intervertebral discs [J]. *Cell Tiss Res*, 2020, 379 (3): 429–444. DOI: 10.1007/s00441-019-03136-1.
- [8] 伍耀宏, 莫平凡. 肿瘤坏死因子- α 对人髓核间充质干细胞衰老的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (16): 1487–1491. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.10.
Wu YH, Mo PF. Effects of TNF- α on the senescence of human nucleus pulposus mesenchymal stem cells [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (16): 1487–1491. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.10.
- [9] 李凡, 谢玮鑫, 李展春. 神经肽 Y 在椎间盘退变发病机制中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (3): 237–240. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.11.
Li F, Xie WX, Li ZC. Role of neuropeptide Y in pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (3): 237–240. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.11.
- [10] 薛忠书, 张小伟, 陈宁杰. 白细胞介素在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (4): 341–345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
Xue ZS, Zhang XW, Chen NJ. Role of interleukin in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (4): 341–345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
- [11] Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10 (1): 44–56. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
- [12] 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. DOI: 10.7150/thno.48987.
- [13] Hong J, Li S, Markova DZ, et al. Bromodomain-containing protein 4 inhibition alleviates matrix degradation by enhancing autophagy and suppressing NLRP3 inflammasome activity in NP cells [J]. *J Cell Phys*, 2020, 235 (7–8): 5736–5749. DOI: 10.1002/jcp.29508.
- [14] Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, et al. Non-specific low back pain [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9814): 482–491. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11)60610-7.
- [15] Wang D, Shang Q, Mao J, et al. Phosphorylation of KRT8 (keratin 8) by excessive mechanical load-activated PKN (protein kinase N) impairs autophagosome initiation and contributes to disc degeneration [J]. *Autophagy*, 2023, 19 (9): 2485–2503. DOI: 10.1080/15548627.2023.2186099.
- [16] Khalid S, Ekram S, Ramzan F, et al. Co-regulation of Sox9 and TGF β 1 transcription factors in mesenchymal stem cells regenerated the intervertebral disc degeneration [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1127303. DOI: 10.3389/fmed.2023.1127303.
- [17] Tang P, Gu JM, Xie ZA, et al. Honokiol alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TXNIP-NLRP3 inflammasome signal pathway [J]. *Free Rad Biol Med*, 2018, 120: 368–379. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.008.

- [18] Wang Y, Zheng G, Xie X, et al. Low-dose celecoxib-loaded PCL fibers reverse intervertebral disc degeneration by up-regulating CHSY3 expression [J]. *J Nanobiotech*, 2023, 21 (1): 76. DOI: 10.1186/s12951-023-01823-4.
- [19] Liang X, Shen H, Shi WD, et al. Effect of axial vertical vibration on degeneration of lumbar intervertebral discs in modified bipedal rats: An in-vivo study [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2017, 10 (7): 714-717. DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.07.014.
- [20] Jin LY, Yin HL, Xu YQ, et al. Long-term whole-body vibration induces degeneration of intervertebral disc and facet joint in a bipedal mouse model [J]. *Front Bioeng Biotech*, 2023, 11: 1069568. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1069568.
- [21] Zhang Y, Han S, Kong M, et al. Single-cell RNA-seq analysis identifies unique chondrocyte subsets and reveals involvement of ferroptosis in human intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29 (9): 1324-1334. DOI: 10.1016/j.joca.2021.06.010.
- [22] Fu F, Bao R, Yao S, et al. Aberrant spinal mechanical loading stress triggers intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis and nerve ingrowth [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 772. DOI: 10.1038/s41598-020-80756-6.
- [23] Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, et al. A mouse intervertebral disc degeneration model by surgically induced instability [J]. *Spine*, 2018, 43 (10): E557-E564. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002427.
- [24] 武圣达, 闫晓东, 张舒, 等. 高载荷作用对大鼠椎间盘退行性变的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (10): 921-925. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.12.
Wu SD, Yan XD, Zhang S, et al. Effects of high load on the intervertebral disc degeneration in rats [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (10): 921-925. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.12.
- [25] Berger-Roscher N, Casaroli G, Rasche V, et al. Influence of complex loading conditions on intervertebral disc failure [J]. *Spine*, 2017, 42 (2): E78-E85. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001699.
- [26] Rosenzweig D, Fairag R, Mathieu AP, et al. Thermoreversible hyaluronan-hydrogel and autologous nucleus pulposus cell delivery regenerates human intervertebral discs in an ex vivo, physiological organ culture model [J]. *Eur Cells Mater*, 2018, 36: 200-217. DOI: 10.22203/eCM.v036a15.
- [27] Fernández-Susavila H, Pardo-Seco JP, Iglesias-Rey R, et al. Model of disc degeneration in rat tail induced through a vascular isolation of vertebral endplates [J]. *J Invest Surg*, 2018, 31 (4): 265-274. DOI: 10.1080/08941939.2017.1317373.
- [28] Xiao ZF, Su GY, Hou Y, et al. Mechanics and biology interact in intervertebral disc degeneration: a novel composite mouse model [J]. *Calcif Tiss Int*, 2020, 106 (4): 401-414. DOI: 10.1007/s00223-019-00644-8.
- [29] 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. DOI: 10.7150/thno.45359.
- [30] Wang Z, Zhao Y, Liu Y, et al. Circ0007042 alleviates intervertebral disc degeneration by adsorbing miR-369 to upregulate BMP2 and activate the PI3K/Akt pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24 (1): 214. DOI: 10.1186/s13075-022-02895-7.
- [31] Wang M, Tang D, Shu B, et al. Conditional activation of β -catenin signaling in mice leads to severe defects in intervertebral disc tissue [J]. *Arthritis Rheumatism*, 2012, 64 (8): 2611-2623. DOI: 10.1002/art.34469.
- [32] Ke W, Liao Z, Liang H, et al. Stiff substrate induces nucleus pulposus cell ferroptosis via YAP and N-cadherin mediated mechanotransduction [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12 (23): e2300458. DOI: 10.1002/adhm.202300458.
- [33] Qingxin S, Kai J, Dandan Z, et al. Programmable DNA hydrogel provides suitable microenvironment for enhancing autophagy-based therapies in intervertebral disc degeneration treatment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21 (1): 350. DOI: 10.1186/s12951-023-02109-5.
- [34] Liao Z, Liu H, Ma L, et al. engineering extracellular vesicles restore the impaired cellular uptake and attenuate intervertebral disc degeneration [J]. *ACS Nano*, 2021, 15 (9): 14709-14724. DOI: 10.1021/acsnano.1c04514.
- [35] Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration—Current therapeutic options and challenges [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1156749. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1156749.
- [36] Zhang P, Rong K, Guo J, et al. Cynarin alleviates intervertebral disc degeneration via protecting nucleus pulposus cells from ferroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115252. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115252.

(收稿:2023-11-11 修回:2024-11-01)

(同行评议专家: 孙永生, 邵云潮, 张弛, 王善金)

(本文编辑: 宁桦)