

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.035>

椎间盘退变模型的研究进展

史新瑞, 徐海栋, 刘晓伟 综述 王与荣, 许斌 审校

(南京军区总医院骨科, 南京 210002)

[摘要] 椎间盘退变疾病发病率越来越高, 但退变的机制尚不明确。椎间盘退变模型是现今研究椎间盘退变疾病的主要方式, 退变模型主要分为体内退变模型和体外退变模型两大类。两种退变模型从不同角度研究椎间盘退变的病理生理过程, 为揭示退变机制及预防、治疗椎间盘退变疾病起着重要作用。本文就目前国内外关于两种不同椎间盘退变模型研究的进展作一综述。

[关键词] 椎间盘退变; 退变模型; 进展

Research progress on the intervertebral disc degeneration model

SHI Xinrui, XU Haidong, LIU Xiaowei, WANG Yurong, XU Bin

(Department of Orthopedics, Nanjing General Hospital, Nanjing 210002, China)

Abstract The incidence of intervertebral disc degeneration disease is growing higher, but the degeneration of the mechanism is still unclear. Intervertebral disc degeneration model is the main way to study intervertebral disc degeneration disease at present. The disc degeneration model is mainly divided into two types: in vivo model and in vitro model. Two kinds of degeneration models study the pathophysiological process of intervertebral disc degeneration in different angles. The models play an important role in revealing the degeneration mechanism, preventing and treating intervertebral disc degeneration. This review tries to summarize the status and progress of disc degeneration models in China and abroad.

Keywords disc degeneration; degenerate models; progress

椎间盘退变疾病是中老年人的常见疾病, 随着生活习惯的改变和职业因素的原因, 发病率越来越高, 并且呈年轻化趋势。国外研究^[1]调查显示: 高达80%的人在一生中都可能会有下腰痛的经历。椎间盘退变疾病不仅会带来精神、生理上的痛苦,

还会有沉重的经济负担。但至今关于椎间盘退变疾病的发病机制尚不十分清楚, 建立椎间盘退变模型是研究退变疾病的主要方式。根据国内外报道^[1-6], 主要分为体内退变模型和体外退变模型两类, 本文就两种退变模型的研究进展作一综述。

收稿日期 (Date of reception): 2016-11-10

通信作者 (Corresponding author): 许斌, Email: xuzongbin@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家青年自然科学基金 (81501925)。This work was supported by National Natural Science Foundation of Youth (81501925), P. R. China.

1 体外椎间盘退变模型研究

1.1 椎间盘细胞模型

由于影响椎间盘退变因素多、相互间关系复杂,其退变机制较难研究。而椎间盘细胞培养模型是研究椎间盘退变较为理想的模型之一。该模型可排除干扰因素并针对单因素进行研究。椎间盘细胞的培养主要分为单层培养和三维培养。Ichimura等^[2]较早进行鼠髓核细胞和纤维环细胞的单层培养。Preradovic等^[3]通过单层培养髓核细胞时发现,原代细胞的I型胶原、II型胶原和蛋白多糖mRNA表达明显降低,传至2~4代后II型胶原和蛋白聚糖mRNA表达水平再无明显降低,I型胶原mRNA表达则继续降低。单层培养椎间盘细胞由于离开细胞原有的细胞外基质的环境,使得细胞活性差、表型易丢失、蛋白表达不稳定的缺点;而三维培养具有易维持细胞表型和基质表达的特点。Yuan等^[4]在兔椎间盘培养研究中,发现在胶原微球材料的三维培养中髓核细胞的形态及细胞表型的维持明显优于平面培养,并且II型胶原、蛋白聚糖和角蛋白19在培养中也持续表达。三维培养也不能很好的模仿细胞-细胞之间及细胞-细胞外基质之间的相互关系,用不同的培养体系才能适合不同研究的目的,例如胶原颗粒载体因可维持细胞的多样性及没有免疫原性的特点多应用于组织工程的研究,而髓核细胞在藻酸盐培养体系中能更好地促进蛋白多糖和II型胶原的表达^[5]。

1.2 椎间盘组织模型

与单纯的细胞培养相比,椎间盘组织培养模型更稳定、更接近人体内的生理条件,是研究椎间盘退变较好的模型。Yan等^[6]用携带有绿色免疫荧光蛋白的腺病毒感染到体外鼠椎间盘组织中,后在软骨终板和外层纤维环中可检测大量的绿色免疫荧光蛋白的存在,至少可持续14 d;这使得以腺病毒为载体的可修复、延缓椎间盘退变的基因转染成为可能,为阻止、减轻、治疗椎间盘退变疾病提供了更精确的治疗方法。Lee等^[7]研究发现牛椎间盘组织在0.25 MPa静态压力下及去除上下终板培养时,椎间盘细胞活性及生物合成能力仍可维持1周的时间。Chan等^[8]用一种外科喷射灌洗系统洗除牛椎间盘终板表面的血块及碎片后,可以重新有效地打开椎间盘中心营养扩散的通路。该方法可以维持椎间盘细胞活性达14 d,而且使用机械生物负荷反应器保持适当的力学环境可延长培养的时间。王东等^[9]将小鼠腰椎脊柱功能单位

(functional spinal unit, FSU)在DMEM/F12+15% FBS培养基中可培养长达28 d,椎间盘仍保持了结构的完整性和细胞活性;同时作者为了评估布比卡因对椎间盘活性的影响,将小鼠FSUs在不同浓度的布比卡因培养,随着浓度的增加椎间盘细胞活性明显降低。有些学者亦提出椎间盘培养的改进方法。Gantenbein等^[10]研究绵羊椎间盘体外器官培养时,为了避免因离体椎间盘器官内部小血管血凝块的形成及阻塞椎间盘营养通路,处死动物前给予抗凝剂肝素,后检测发现有效地预防了椎间盘器官离体后内部血凝块的形成。Zhang等^[11]进行兔椎间盘体外器官培养时,每只兔处死前静脉给予1.3 mL肝素(5 000 U/mL),显示离体后的椎间盘器官周围小血管绝大部分未见有血凝块形成。Ponnappan等^[12]将大鼠椎间盘在低氧、含TNF- α 、IL-1 β 、血清受限的条件下培养10 d后,发现基质金属蛋白酶3, 9和13表达明显增加,同时伴随有聚蛋白多糖降解明显增加;而胶原蛋白1, 2, 6和9、蛋白聚糖、聚蛋白多糖和纤调蛋白聚糖的合成则明显减少。椎间盘组织体外培养模型,能较长时间地维持椎间盘细胞的活性而且其细胞代谢与体内相似,所以能更好地模仿体内椎间盘受到持续静态压力、炎症因子刺激等情况下椎间盘细胞在组织形态及生物合成的变化;同时可用于纤维环修补术、椎间盘替换治疗、干细胞移植治疗及基因治疗转染率的评估等组织工程学研究。椎间盘组织体外培养模型是介于体内模型与体外细胞培养之间的模型,既有体外细胞培养的可控性又有更贴近体内椎间盘退变自然的病理生理过程优点,是现在较理想的研究椎间盘退变的模型,对理解椎间盘退变的病理过程及修复、治疗椎间盘退变有重要意义。

2 体内椎间盘退变模型研究

2.1 机械力学模型

根据流行病学调查研究^[13]发现:椎间盘退变与脊柱受力异常有密切关系。机械力学椎间盘退变模型是通过可变化的加压应力作用于椎间盘致使其发生退变。机械力学模型一般有2种:1)折弯法。折弯鼠尾是最早研究诱导椎间盘退变的一种方法。Lindblom等^[14]首次用鼠尾“折弯法”诱导使弯凹侧的纤维环退变且椎间盘细胞质减少。Court等^[15]也研究证实:通过加压折弯使得弯凹侧的椎间盘细胞死亡增加以及蛋白聚糖mRNA表达明显降低;但是相对轻微的弯曲并没有类似的结

果出现。2) 加压法。有学者在研究应用静态周期性压力作用于椎间盘。Iatridis等^[16]将Ilizarov外固定加压装置作用于大鼠的尾巴, 分为假手术组、固定组(未加压)及固定加压组, 发现固定加压组较单纯固定组椎间盘退变明显, 蛋白聚糖含量显著减少。Kroeber等^[17]应用一种新的外在加压装置作用于兔的脊柱加压, 于兔自身体重5倍的压力持续加压28 d后, 发现椎间盘体积明显变小及纤维环结构紊乱, 同时观察到椎间盘纤维环和终板的细胞死亡量增多。近来Yurube等^[18]用Ilizarov装置作用于SD大鼠尾部, 在1.3 MPa静态压力持续加压56 d后, 检测发现MMP1, 3, 7, 9, 13 mRNA、ADAMTS-4、ADAMTS-5及TNF- α mRNA表达明显升高, 但TIMP-1, TIMP-2和白介素表达未见明显变化; 同时蛋白聚糖、II型胶原的mRNA表达降低, I型胶原mRNA表达增多。周期性加压模型也有相关的研究报道, Ching等^[19]用克氏针固定鼠尾侧相邻椎体以1.5 Hz频率加压, 发现椎间盘高度较对照组明显降低。虽然压缩模型可以很好地诱导体内椎间盘的退变, 但加压模型并不能完全模仿人体椎间盘退变的各个方面, 该模型只是在制动、额外加压及无创伤等可控因素下模仿退变。人类椎间盘的退变是多种因素共同作用下造成的, 比如炎症因素、外伤因素、职业因素等, 而且有学者^[20]认为大鼠、牛、兔等动物椎间盘的生物化学和代谢与人椎间盘也不完全相同。

2.2 脊柱失稳模型

有学者通过手术切除脊柱的小关节突、棘突以及融合相邻节段的椎体来构建脊柱失稳模型。Phillips等^[21]用手术将兔脊柱的腰5~7椎体融合使其失去活动度, 但相邻节段的腰4/5、腰7/骶1椎间盘的所受应力改变并且发生了退变, 9个月后观察发现椎间盘纤维环已被结构紊乱的纤维组织代替, 髓核中的软骨细胞和脊索细胞也减少; 此外椎间盘高度丢失、软骨终板硬化及骨赘形成与临床人椎间盘退变表现相一致。失稳模型诱导椎间盘退变过程的许多特征与临床表现相似可以很好的模仿人体内椎间盘退变的病理过程, 但此模型需9~12个月才能形成重度的椎间盘退变模型, 造模时间过长也许会阻碍这种模型在研究椎间盘退变、治疗上的应用。Wu等^[22]证实颈椎单节段失稳模型可加速颈椎间盘的退变, 实验中将新西兰兔颈4/5椎间盘纤维环部分损伤并抽取髓核组织形成单节段颈椎不稳模型, 术后4, 8, 12周发现髓核中脊索细胞减少并逐渐被成纤维样细胞取代, 还

有少量软骨细胞出现; 纤维环变得粗糙, 结构紊乱, 色素沉着, 而且内外层纤维环均有裂缝及纤维软骨细胞的存在; 髓核中的蛋白多糖和II型胶原亦明显降低。

2.3 机械损伤模型

机械损伤模型目前主要分为纤维环损伤模型、终板损伤模型、纤维环髓核损伤模型。纤维环损伤根据损伤的程度不同又可分为浅表纤维环损伤和全纤维环损伤, 后者诱导加速椎间盘退变。Osti等^[23]在羊椎间盘纤维环仅破坏5 mm深的浅层纤维环, 保留内层纤维环和髓核组织, 但并没有明显造成椎间盘的退变。Oehme等^[24]在羊椎间盘切除20 mm \times 6 mm大小的纤维环组织, 3个月后椎间盘高度丢失, MRI Pfirrmann椎间盘退变分数增加及髓核中蛋白聚糖含量减少等为椎间盘退变的特征。Kim等^[25]用19号脊柱穿刺针在C臂机引导下经皮穿刺到新西兰兔腰2/3、腰3/4、腰4/5椎间盘的中心并抽吸出髓核, 术后9周椎间隙明显变窄, MRI显示术后9周椎间盘开始发生退变, 术后15周时已完全退变。近来Zhang等^[26]在实验中应用钻头损伤山羊全纤维环的一种造模新方法, 即用直径4.5 mm的钻头转入山羊椎间盘15 mm的深度以及用10号、15号手术刀片分别损伤椎间盘, 2个月后钻头损伤组椎间盘退变程度明显高于对照组; 而刀片损伤椎间盘组则未见明显的退变。这种新的钻头损伤模型具有很好的可重复性, 而且造模时间也较短仅需2个月。浅表纤维环损伤模型诱导椎间盘退变较慢, 但其更接近自然退变的病理生理过程。

2.4 酶化学损伤模型

木瓜凝乳蛋白酶是一种从木瓜乳提取出的蛋白水解酶, 通过蛋白酶消化或去除糖胺聚糖多肽链诱导椎间盘退变。蛋白聚糖的丢失会导致椎间盘高度的丢失及生物力学稳定性的改变^[27]。

这种酶降解椎间盘蛋白多糖的程度与酶的剂量成正相关。如果酶的量不足以降解髓核的蛋白多糖甚至可能会造成纤维环的再合成; 而高剂量的酶则会对纤维环造成破坏。软骨素酶ABC是另一种被证实可在动物模型中可以诱导椎间盘退变的酶^[28], 软骨素酶ABC是通过降解蛋白聚糖的侧链来诱导椎间盘退变。Ghosh等^[29]向山羊的椎间盘注射软骨素酶ABC, 检测发现随着酶剂量的增加蛋白多糖的降解增加, 椎间盘退变越明显。近来Oehme等^[30]亦将软骨素酶ABC注射到绵羊的椎

间盘中诱导退变, 退变成功后再注入间质前体细胞(MPC)来评估再生疗法的可行性。由于在正常条件下人或动物椎间盘不可能产生木瓜凝乳蛋白酶或软骨素酶, 所以蛋白酶注射法并不能很好的模拟人椎间盘在降解酶的作用下发生的椎间盘退变。近来也有学者将椎间盘的特异性降解酶直接作用于椎间盘诱导退变模型。Furtwängler等^[31]分别将MMP-3, ADAMTS-4, HTRA1以10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度注射入牛椎间盘中, 发现注射ADAMTS-4组髓核细胞的活性较对照组明显降低; 注射HTRA1组的椎间盘高度降低, 髓核中的蛋白聚糖及DNA含量亦减少; 而胶原含量在MMP-3, ADAMTS-4注射组均有下降的趋势。虽然这种注射特异性降解酶是有效、很有前景的诱导退变的方法, 由于酶的费用较木瓜凝乳蛋白酶、胰蛋白酶高也很难在实验中推广。

2.5 微循环障碍模型

大量研究证实, 终板是提供椎间盘营养的主要途径, 椎间盘内营养供应和代谢排泄主要依靠软骨终板的弥散作用。阻塞终板通路会累积代谢废物及产生营养障碍造成椎间盘退变。Shirazi-Adl等^[32]研究认为: 营养供给不充分会影响椎间盘细胞合成和维持细胞外基质的能力, 降低椎间盘细胞的活性最终导致椎间盘的退变; 作者用一种轴对称椎间盘模型模拟体内椎间盘营养代谢情况, 发现在软骨终板的渗透率低于30%时, 椎间盘细胞开始出现死亡; 当软骨终板的渗透率低于5%时, 细胞死亡数量以指数式增加。养分的运输和代谢废物的排泄与软骨终板的渗透性密切相关, 软骨终板渗透性的中断或损伤会阻碍营养物质的扩散和分布, 养分含量会降低到不足维持细胞活性的水平, 最终导致细胞的死亡和椎间盘的退变。Gullbrand等^[33]分别用尼莫地平组和尼古丁组、对照组, 给药8周后通过增强MRI扫描发现, 尼莫地平组椎间盘周围出现微血管的区域及血管-终板接触增大, 椎间盘终板转运扩散效率也明显提高; 尼古丁组血管数量也增多, 但却未发现终板的扩散能力的增强, 而且椎间盘早期就出现椎间盘的退变。作者分析认为出现这种结果, 是因为尼古丁组血管距离终板较远, 而且椎体和终板中含有较多不能扩散到椎间盘的钆双胺, 从而影响了终板的扩散能力。

2.6 基因敲除模型

基因敲除模型主要适用于椎间盘内特定的蛋白突变的研究。Gruber等^[34]饲养缺失SPARC基因的小鼠发现纤维环紊乱、边界不清、椎间盘突出以及髓核中蛋白多糖含量降低。Sahlman等^[35]研究发现: Col2a1基因敲除组的小鼠头颅和四肢的骨骼较正常小鼠短小, 而且表现出椎间盘的终板不规则增厚, 纤维环、终板的蛋白聚糖含量减少等与人类椎间盘退变类似的特点。Boyd等^[36]研究Col9a1基因在小鼠椎间盘退变中的作用, 发现Col9a1基因敲除的小鼠在3个月时椎间盘即开始发生退变, 而软骨终退变最为明显, 表现为更多得细胞增殖分化、软骨破坏及新骨形成的病理改变与人椎间盘退变类似。因为基因敲除模型技术要求高, 在椎间盘退变研究方面是否能广泛应用, 还存在疑问。

3 结语

椎间盘退变模型的构建有多种方法, 由于研究的目的、方法不同, 体内、体外退变模型都有各自的适用范围, 而且退变模型仅是研究一个或几个因素对椎间盘退变的影响, 但人椎间盘退变因素繁多, 炎症介质、基因、机械应力、细胞衰老、营养等各种因素相互作用、相互影响, 目前的动物模型很难全面、完整、精确的模拟人体内椎间盘退变的病理生理过程。现在的退变模型都有一定的局限性, 尚无能完全模拟人椎间盘退变的模型, 寻找更理想、更贴近体内椎间盘真实退变环境的模型是我们未来的研究方向, 但构建一个良好、可靠的退变模型仍然需要继续努力研究、探索。在未找到更好的研究椎间盘退变的方法前, 动物模型仍为我们揭示椎间盘退变机制起着不可替代的作用。

参考文献

1. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 968-974.
2. Ichimura K, Tsuji H, Matsui H, et al. Cell culture of the intervertebral disc of rats: factors influencing culture, proteoglycan, collagen, and deoxyribonucleic acid synthesis[J]. *J Spinal Disord*, 1991, 4(4): 428-436.

- 3 Preradovic A, Kleinpeter G, Feichtinger H, et al. Quantitation of collagen I, collagen II and aggrecan mRNA and expression of the corresponding proteins in human nucleus pulposus cells in monolayer cultures[J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 321(3): 459-464.
- 4 Yuan M, Leong KW, Chan BP. Three-dimensional culture of rabbit nucleus pulposus cells in collagen microspheres[J]. *Spine J*, 2011, 11(10): 947-960.
- 5 Gruber HE, Hoelscher GL, Leslie K, et al. Three-dimensional culture of human disc cells within agarose or a collagen sponge: assessment of proteoglycan production[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29(20): 2223-2228.
- 6 Yan Z, Yin L, Wang Z, et al. A novel organ culture model of mouse intervertebral disc tissues[J]. *Cells Tissues Organs*, 2016, 201(1): 38-50.
- 7 Lee CR, Iatridis JC, Poveda L, et al. In vitro organ culture of the bovine intervertebral disc: effects of vertebral endplate and potential for mechanobiology studies[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(5): 515-522.
- 8 Chan SC, Gantenbein-Ritter B. Preparation of intact bovine tail intervertebral discs for organ culture[J]. *J Vis Exp*, 2012(60).
- 9 王东, 董青, NGO Kevin, 等. 椎间盘器官培养模型的建立及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(35): 2511-2513.
WANG Dong, DONG Qing, Kevin N, et al. Development of an intervertebral disc organ culture model and its clinical significance[J]. *National Medical Journal of China*, 2011, 91(35): 2511-2513.
- 10 Gantenbein B, Grünhagen T, Lee CR, et al. An in vitro organ culturing system for intervertebral disc explants with vertebral endplates: a feasibility study with ovine caudal discs[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(23): 2665-2673.
- 11 Zhang Y, Phillips FM, Thonar EJ, et al. Cell therapy using articular chondrocytes overexpressing BMP-7 or BMP-10 in a rabbit disc organ culture model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(8): 831-838.
- 12 Ponnappan RK, Markova DZ, Antonio PJ, et al. An organ culture system to model early degenerative changes of the intervertebral disc[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): R171.
- 13 Kelsey JL, Githens PB, O'Conner T, et al. Acute prolapsed lumbar intervertebral disc. An epidemiologic study with special reference to driving automobiles and cigarette smoking[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1984, 9(6): 608-613.
- 14 Lindblom K. Intervertebral-disc degeneration considered as a pressure atrophy[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1957, 39-A(4): 933-945.
- 15 Court C, Colliou OK, Chin JR, et al. The effect of static in vivo bending on the murine intervertebral disc[J]. *Spine J*, 2001, 1(4): 239-245.
- 16 Iatridis JC, Mente PL, Stokes IA, et al. Compression-induced changes in intervertebral disc properties in a rat tail model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999, 24(10): 996-1002.
- 17 Kroeber MW, Unglaub F, Wang H, et al. New in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration and to investigate the effects of therapeutic strategies to stimulate disc regeneration[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002, 27(23): 2684-2690.
- 18 Yurube T, Takada T, Suzuki T, et al. Rat tail static compression model mimics extracellular matrix metabolic imbalances of matrix metalloproteinases, aggrecanases, and tissue inhibitors of metalloproteinases in intervertebral disc degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R51.
- 19 Ching CT, Chow DH, Yao FY, et al. The effect of cyclic compression on the mechanical properties of the inter-vertebral disc: an in vivo study in a rat tail model[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2003, 18(3): 182-189.
- 20 Elliott DM, Sarver JJ. Young investigator award winner: validation of the mouse and rat disc as mechanical models of the human lumbar disc[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29(7): 713-722.
- 21 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.
- 22 Wu B, Meng C, Wang H, et al. Changes of proteoglycan and collagen II of the adjacent intervertebral disc in the cervical instability models[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 754-758.
- 23 Osti OL, Vernon-Roberts B, Fraser RD. 1990 Volvo Award in experimental studies. Anulus tears and intervertebral disc degeneration. An experimental study using an animal model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1990, 15(8): 762-767.
- 24 Oehme D, Goldschlager T, Rosenfeld J, et al. Lateral surgical approach to lumbar intervertebral discs in an ovine model[J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 873726.
- 25 Kim DW, Chun HJ, Lee SK. Percutaneous needle puncture technique to create a rabbit model with traumatic degenerative disk disease[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(2): 438-445.
- 26 Zhang Y, Drapeau S, An HS, et al. Histological features of the degenerating intervertebral disc in a goat disc-injury model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(19): 1519-1527.
- 27 Alini M, Eisenstein SM, Ito K, et al. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration?[J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(1): 2-19.
- 28 Sakuma M, Fujii N, Takahashi T, et al. Effect of chondroitinase ABC on matrix metalloproteinases and inflammatory mediators produced by intervertebral disc of rabbit in vitro[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002, 27(6): 576-580.
- 29 Ghosh P, Moore R, Vernon-Roberts B, et al. Immunoselected STRO-3+ mesenchymal precursor cells and restoration of the extracellular matrix of degenerate intervertebral discs[J]. *J Neurosurg Spine*, 2012, 16(5): 479-488.

- 30 Oehme D, Ghosh P, Goldschlager T, et al. Reconstitution of degenerated ovine lumbar discs by STRO-3-positive allogeneic mesenchymal precursor cells combined with pentosan polysulfate[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(5): 715-726.
- 31 Furtwängler T, Chan SC, Bahrenberg G, et al. Assessment of the matrix degenerative effects of MMP-3, ADAMTS-4, and HTRA1, injected into a bovine intervertebral disc organ culture model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(22): E1377-E1387.
- 32 Shirazi-Adl A, Taheri M, Urban JP. Analysis of cell viability in intervertebral disc: Effect of endplate permeability on cell population[J]. *J Biomech*, 2010, 43(7): 1330-1336.
- 33 Gullbrand SE, Peterson J, Mastropolo R, et al. Drug-induced changes to the vertebral endplate vasculature affect transport into the intervertebral disc in vivo[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(12): 1694-1700.
- 34 Gruber HE, Sage EH, Norton HJ, et al. Targeted deletion of the SPARC gene accelerates disc degeneration in the aging mouse[J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(9): 1131-1138.
- 35 Sahlman J, Inkinen R, Hirvonen T, et al. Premature vertebral endplate ossification and mild disc degeneration in mice after inactivation of one allele belonging to the Col2a1 gene for Type II collagen[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(23): 2558-2565.
- 36 Boyd LM, Richardson WJ, Allen KD, et al. Early-onset degeneration of the intervertebral disc and vertebral end plate in mice deficient in type IX collagen[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 164-171.

本文引用: 史新瑞, 徐海栋, 刘晓伟, 王与荣, 许斌. 椎间盘退变模型的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(2): 429-434. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.035

Cite this article as: SHI Xinrui, XU Haidong, LIU Xiaowei, WANG Yurong, XU Bin. Research progress on the intervertebral disc degeneration model[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 429-434. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.035