

海宝,祝斌,刘晓光. 椎间盘退变动物模型的研究进展[J].中国实验动物学报, 2019, 27(3):374 – 379.

Hai B,Zhu B,Liu XG. Current status of research on animal models of intervertebral disc degeneration [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(3):374 – 379.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.03.016

椎间盘退变动物模型的研究进展

海宝¹,祝斌²,刘晓光^{1,2*}

(1. 北京大学第三医院骨科, 北京 100191; 2. 北京大学第三医院疼痛医学中心, 北京 100191)

【摘要】 椎间盘退变是腰痛发生的主要原因,严重影响了人们的生活和工作。尽管具体发病机制尚不明确,但近年来其相关动物模型的研究有了很大的进步。造模方法包括结构损伤、应力改变及基因敲除等,本文综述并讨论了这些方法的优缺点和应用方向,以期后续的研究奠定理论基础。

【关键词】 椎间盘退变;髓核;纤维环;动物模型;基因敲除

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 03-0374-06

Current status of research on animal models of intervertebral disc degeneration

HAI Bao¹, ZHU Bin², LIU Xiaoguang^{1,2*}

(1. Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China.
2. the Center for Pain Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191)
Corresponding author: Liu Xiaoguang. Email: xgliudocor@163.com

【Abstract】 Degeneration of intervertebral discs is a major cause of lower back pain that seriously affects quality of life and productivity. Although the specific pathogenesis is still unclear, recent research of related animal models has made great progress. The modeling method include structural damage, stress changes, and gene knockout. In this review, we focus on the advantages and disadvantages of these methods and their applications to establish a theoretical foundation for subsequent research.

【Keywords】 intervertebral disc degeneration; nucleus pulposus; annulus fibrosus; animal model; gene knockout

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

在一生中,大多数人都经历过腰痛的折磨,不仅影响人们的工作和生活质量,还会给经济发展带来严重负担,据统计腰痛每年会给全球经济造成超过 700 亿欧元的损失^[1]。虽然发生腰痛的确切因素仍不明确,但研究表明至少 40%的腰痛与椎间盘退变密切相关^[2]。随着社会快速发展和工作强度的增高,椎间盘退变具有年轻化的趋势。因此,对于椎间盘退变发病机制的研究尤为重要。

动物模型是生物医学研究领域的一种重要工具,针对特定疾病开发的动物模型是研究发病机制与验证治疗有效性的可靠手段,在临床前研究中具有不可替代的作用。本文将对近年来在椎间盘退变研究中所应用的动物模型进行综述,以期椎间盘退变的防治研究提供更进一步的理论基础与实验载体。

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81472041);北京大学医学青年培育基金(BMU2017PY017)。
Funded by National Natural Science Foundation of China(81472041), and Fostering Young Scholar of Peking University Health Science Center (BMU2017PY017).

【作者简介】 海宝(1989—),男,博士生,专业:外科学(骨外)。Email: haibao@bjmu.edu.cn

【通信作者】 刘晓光(1966—),男,教授,研究方向:脊柱外科。Email: xgliudocor@163.com

1 结构损伤模型

1.1 损伤髓核与纤维环

细针穿刺法是目前许多椎间盘退变研究的首选方法,因为它操作简便、易行且重复性较高。Masuda 等^[3]尝试在兔纤维环上使用不同规格的穿刺针(16G, 18G 和 21G)进行穿刺,成功建立了一种能够导致椎间盘高度与 MRI 分级均下降的椎间盘退变动物模型。研究者还对穿刺损伤模型中所应用的两种不同规格的针头进行了比较,通过影像学和组织学观察显示,与 25G 针相比,21G 针刺引起的椎间盘退变更为严重,且椎间盘突出的发生率与针头大小成比例^[4-5]。此外,Ulrich 等^[6]将椎间盘穿刺损伤的次数与炎症反应进行了比较,发现多次损伤的椎间盘中,髓核被胶原蛋白和炎症细胞因子所替代,而单次穿刺椎间盘中的炎症相对短暂且仅局限于伤口处。表明反复损伤加速椎间盘退变且与炎症反应相关。

髓核切除法亦能够诱导椎间盘退变的发生。Kim 等^[7]用显微手术钻取出大鼠椎间盘中的髓核组织,术后 9 周发现蛋白多糖的表达和椎间盘高度均降低。此外,有研究通过微创手术在大动物模型中进行尝试。Omlor 等^[8]在小型猪中用 16G 活检套管切除了 10% 的髓核组织构建椎间盘退变模型,并在术后 3 周观察到椎间盘高度丢失和基质成分的变化。Xi 等^[9]通过经皮穿刺椎间盘在恒河猴中发现了进行性椎间盘退变发生。Yoon 等^[10]在透视下穿刺小型猪的腰椎,与未穿刺的椎间盘相比,在 5 周时观察到受损椎间盘的早期变性,并用 MRI 和组织学证实了椎间盘的进行性退变。这些方法为椎间盘退变的研究提供了更多的选择,但由于存在血管和神经损伤的风险及穿刺部位和深度等技术难度,小型啮齿动物中的模型相比更容易推广。

1.2 破坏软骨终板

终板是维持椎间盘结构和供应营养的重要组成部分。Yuan 等^[11]报道了一种大鼠终板缺血诱导的椎间盘退变模型,该研究通过在大鼠尾椎间盘内注射无水酒精造模。发现髓核细胞首先由液泡细胞类型变为软骨细胞样细胞,然后变为纤维软骨细胞。进而纤维环发生破裂,终板的生长板退化并最终消失。Wei 等^[12-13]在 CT 引导下将平阳霉素(在兔中)或博来霉素(在恒河猴中)经皮注射到邻近椎间盘的软骨下骨中。术后观察到椎间盘间隙逐渐

变窄,MRI 信号消失,并伴有骨性终板的生成。国内也有研究者将针刺法、终板注射法与二者联合进行对比,发现终板注射较针刺更早引起椎间盘的退变^[14]。

在犬模型中,研究者^[15]通过椎体终板注射骨水泥来封闭终板对髓核的血供通道,通过 MRI 和组织学等方法观察发现实验组与对照组相比,椎间盘间隙及大体形态在两组之间没有检测到明显的差异。相比之下,Kang 等^[16]在用骨水泥阻塞小型猪椎间盘终板时检测到显著的椎间盘退变发生,且退变程度比穿刺诱导纤维环损伤更重。因此,损伤软骨终板的动物研究模型结果差异较大,仍需要进一步深入探索。

1.3 化学诱导

目前,多种生化试剂已被用于诱导椎间盘退变的动物模型。Sugimura 等^[17]在猴身上比较了不同种类的酶诱导椎间盘退变的区别。该研究表明,软骨素酶 ABC 和木瓜凝乳蛋白酶均能诱导退行性变化,但前者对非软骨组织的毒性低于木瓜凝乳蛋白酶。Norcross 等^[18]将软骨素酶 ABC 注射到大鼠尾椎间盘中,观察发现椎间盘高度显着降低,蛋白多糖和髓核细胞明显减少。然而,与对照相比,软骨素酶 ABC 组中髓核的硬度增加。在山羊模型中,Hoogendoorn 等^[19]注射软骨素酶 ABC 在 18 周内成功诱导出了椎间盘退变的发生。

注射诱导椎间盘退变还有其他一些试剂。例如 Anderson 等^[20]向兔椎间盘中加入 N-末端纤连蛋白片段导致骨赘形成,正常椎间盘结构的进行性丧失以及合成代谢的降低。Oegema 等^[21]研究表明在退化的人体椎间盘中纤维连接蛋白片段增加,基质的降解进一步增强。Lee 等^[22]将弗氏不完全佐剂(CFA)注射到大鼠椎间盘后,CFA 组大鼠表现为后肢退缩反应,进行性椎间盘退变及疼痛相关的介质表达增多。Zhou 等^[23]将 5-溴脱氧尿苷(BrdU)经皮注射到绵羊椎间盘中评估椎间盘退变,发现椎间盘的进行性退变需长达 14 周。

化学诱导椎间盘退变需要将特定材料注入椎间盘内,因此用于输送酶、试剂或生长因子的注射针本身可能会对椎间盘造成损害,因此注射针的大小及穿刺深度需要严格控制。

2 应力改变模型

生物力学在椎间盘稳态中起着至关重要的作

用,机械负荷是椎间盘退变的主要原因之一。因此,在重体力劳动者中,椎间盘退变的风险明显增加^[24]。而慢跑和游泳等运动对维持椎间盘的健康形态存在有益的作用^[25]。外源性改变脊柱的机械环境会导致椎间盘的形态和生化特性发生变化,这些变化类似于人类椎间盘退变中的早期阶段^[26]。

Kroeber 等^[27]使用定制的外部加载装置对兔子的腰椎施加轴向载荷,在加载压力 14 d 后,椎间盘表现出典型的退行性表现:椎间隙变窄、纤维环和终板的死亡细胞数目增加。卸载装置 28 d 后,这些变化变现为不可逆转。在鼠尾椎间盘模型中,动态加载两周后导致椎间盘的高度和角度顺应性降低^[28]。髓核与纤维环对力学加载时间与频率的反应并不相同, Kim 等^[29]观察到大鼠尾椎间盘动态加载 1 h 后 COMP 和 II 型胶原基因表达发生变化。也有研究指出在频率为 0.01 Hz 的加载时,髓核的合成代谢基因表达升高;但在 1 Hz 时分解代谢基因增加^[30]。

静态压缩能够引起椎间盘组成和机械性能的退行性变化,细胞数量随加载频率和大小成比例的减少^[31]。徐海栋等^[32]研究表明静态加压组的病理分级明显高于针刺组。在静态压缩模型中观察到 MMP 和 ADAMT-4 的上调以及聚集蛋白聚糖和 II 型胶原的减少^[33-35]。机械负荷也会引起大动物的椎间盘退变发生。Hutton 等^[36]将螺旋弹簧安装到犬的腰椎上,分别在 16 和 27 周的髓核基质中观察到 I 型胶原增加,而蛋白多糖和 II 型胶原减少。此外,压缩模型也能够诱发炎症的发生。Miyagi 等^[37]比较大鼠椎间盘动态压迫和损伤模型中炎症介质和神经肽的表达,证明炎症介质(TNF α , IL-1, IL-6)和神经肽在模型组仅在短暂升高,但压迫组中持续长达 8 周。

上述动物模型中,机械负荷能够导致椎间盘基质成分、酶活性、静态和动态负荷后基因表达的变化,退变程度则取决于强度、持续时间和装载频率。

3 自发性模型

有些动物随着年龄表现出椎间盘的变化与人类椎间盘退变具有许多共同特征。沙鼠是一种经典的自发性椎间盘退变模型。Gruber 等^[38]发现沙鼠与年龄相关的椎间盘退行性变化。2 月龄沙鼠脊柱的影像学表现:楔形变、椎管狭窄、椎间盘边缘不规则、细胞死亡及软骨终板钙化,这恰巧也是老年

人椎间盘最常见的退变过程。与 2~6 月龄雌性相比,雄性沙鼠的楔形变和终板钙化的发生率更高,但到了 12 月龄时它们之间的差异又消失。

一些大动物也可以作为研究自发性椎间盘退变的实验模型。Bergknot 等^[39]比较了软骨营养不良与非软骨营养不良犬的椎间盘。在年轻(<1 岁)软骨营养不良和 5~7 岁非软骨营养不良的犬中观察到椎间盘退变的迹象。Cho 等^[40]发现猪在衰老期间椎间盘细胞数和合成代谢减少,这些变化与 MMP-1 表达的增加有关。因此,犬和猪的椎间盘随年龄的退变与人类相似。

最近的研究提出使用羊驼作为进一步探索自发性椎间盘退变的大动物模型^[41]。羊驼不仅与人类具有类似的脊柱形态,椎间盘的大小和生物力学特性也很相似,而且随着年龄的增长会表现出椎间盘退变的特征。以上研究表明,许多实验动物均为研究自发性椎间盘退变的潜在模型。

4 基因敲除模型

近年来,随着基因工程研究的逐渐深入,基因敲除和敲入技术的进步为多种疾病的新动物模型提供了重要机会。转基因小鼠品系对研究椎间盘退变也有很高的实验价值^[42]。Millecamps 等^[43]描述了一种转基因小鼠品系,表现出对轴向拉伸的耐受性低、后爪对寒冷过敏以及运动活力下降,且椎间盘退变的程度随其年龄增长逐渐加重。Bedore 等^[44]报道了脊索特异性 *Ccn2* 基因敲除小鼠髓核中脊索聚糖和 II 型胶原蛋白减少,但 I 型胶原蛋白增加,同时也表现出 CCN1 和 CCN3 蛋白表达的减少。此外,IL-1 受体拮抗剂(*IL-1rn*)敲除小鼠显示分解代谢与合成代谢的改变,包括蛋白多糖和胶原结构的丧失,伴随着基质降解酶表达增加^[45]。该发现与 IL-1 在椎间盘退变进展中的作用一致,并且表明 IL-1 是防治椎间盘退变的可能靶标。

Gdf8 是转化生长因子 β 超家族的成员之一,能够负性调节骨骼肌的生长,*Gdf8* 基因敲除小鼠的肌肉量是野生型小鼠的两倍。Hamrick 等^[46]发现 *Gdf8* 基因缺陷小鼠显示出椎间盘退变的迹象,并且甲苯胺蓝染色显示终板和内侧纤维环区域的蛋白多糖丢失与终板骨化有关。这些结果表明肌肉量、骨量与椎间盘退变的发生具有相关性。但由于基因敲除技术难度较高,同时需要复杂的操作过程及较高额的费用,该领域研究相对较少。

5 根性疼痛模型

当椎间盘退变发生时,突出的髓核不仅压迫神经根,还能够诱导炎症反应,导致根性疼痛的发生。研究人员将外源性髓核或脂肪组织植入大鼠腰 5 脊神经根旁以模拟人类的根性疼痛^[47],发现不同组间存在热痛觉过敏及神经生理学改变,炎症相关的 IL-1 β 、IL-6 与 TNF 表达均发生变化。周渝等^[48]应用大鼠自体髓核移植加环扎神经根的方法建立根性神经痛模型,成功诱导出机械痛觉超敏和热痛觉过敏的症状。然而,该操作技术要求较高,医源性神经损伤的可能性大,且动物的行为学监测相对困难。此外,造模常采用的后路椎板切除术,容易将根性疼痛与骨性疼痛相混淆。因此,神经压迫引起的根性疼痛模型尚需进一步探索。

6 其他模型

Wang 等^[49]报道了吸烟对小鼠椎间盘退行性变的影响。指出吸烟能够诱导细胞衰老、蛋白多糖合成减少以及总蛋白多糖含量降低,伴随着 MMP 活性的升高,椎体终板孔隙度与骨质流失增加。此外,关节硬化小鼠模型^[50]及糖尿病小鼠模型^[51]中均出现了椎间盘软骨终板细胞代谢障碍和骨化现象。

7 总结与展望

椎间盘退变是一种随着年龄增长而发生的复杂性退行性变化,构建一种完全复制该疾病的动物模型非常困难。此外,由于动物和人体的姿势、椎间盘大小、细胞种类及椎体负荷之间解剖学差异使得寻求理想的动物模型变得更加复杂。脊索细胞在人类 10 岁左右时成熟并消失,或许代表着椎间盘退变的开始。与人类的椎间盘不同,脊索细胞在大多数的动物体内能够长期存在^[52],这可能造成了人类和动物模型之间的本质差异。

目前,关于构建椎间盘退变的诸多方法中,尚未有能够完全模拟人体椎间盘退变过程的理想模型。因此,在后续的研究中,我们应当努力改进以下的局限点:①细针穿刺作为研究椎间盘退变的常用手段,具有重复性高及诱导时间相对较短的优点,但它不适用于进行早期干预。②化学诱导造模相对稳定,但还需优化试剂的剂量与注射深度。③机械模型适用于模拟逐渐发展的椎间盘退变,但要

控制好加压的时间和频率。④自发性椎间盘退变模型及转基因小鼠是目前研究椎间盘退变的有利选择。⑤经椎间盘后路或后外侧入路的开放手术造模,因损伤椎间盘后部的肌肉韧带复合体结构,不适用于盘源性疼痛的相关研究。

总之,虽然现有的动物模型都有各自的局限性,但我们可以利用不同的模型满足不同的研究需求。后续的研究中,构建理想的椎间盘退变模型是所有研究者的共同课题,以期对椎间盘退变的机制研究和临床治疗铺设更坚实的平台。

参 考 文 献 (References)

- [1] van US, Silva-CJ, Oliveira JM, et al. Current strategies for treatment of intervertebral disc degeneration: substitution and regeneration possibilities [J]. *Biomater Res*, 2017, 21: 22.
- [2] Zheng CJ, Chen J. Disc degeneration implies low back pain [J]. *Theor Biol Med Model*, 2015, 12: 24.
- [3] Masuda K, Aota Y, Muehleman C, et al. A novel rabbit model of mild, reproducible disc degeneration by an annulus needle puncture: correlation between the degree of disc injury and radiological and histological appearances of disc degeneration [J]. *Spine*, 2005, 30(1): 5-14.
- [4] Cunha C, Lamas S, Gonçalves RM, et al. Joint analysis of IVD herniation and degeneration by rat caudal needle puncture model [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(2): 258-268.
- [5] 陈涛,王静成,刘忠军,等. 经皮细针穿刺纤维环建立大鼠尾椎椎间盘退变动物模型 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(3): 347-351.
- Chen T, Wang JC, Liu ZJ, et al. Establishment of a rat caudal disc degeneration model by percutaneous fine-needle aspiration of the fibrous ring [J]. *J Chin Physician*, 2018, 20(3): 347-351.
- [6] Ulrich JA, Liebenberg EC, Thuillier DU, et al. ISSLS prize winner: repeated disc injury causes persistent inflammation [J]. *Spine*, 2007, 32(25): 2812-2819.
- [7] Kim JS, Kroin JS, Li X, et al. The rat intervertebral disk degeneration pain model: relationships between biological and structural alterations and pain [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): R165.
- [8] Omlor GW, Nerlich AG, Wilke HJ, et al. A new porcine in vivo animal model of disc degeneration: response of annulus fibrosus cells, chondrocyte-like nucleus pulposus cells, and notochordal nucleus pulposus cells to partial nucleotomy [J]. *Spine*, 2009, 34(25): 2730-2739.
- [9] Xi YM, Kong J, Liu Y, et al. Minimally invasive induction of an early lumbar disc degeneration model in rhesus monkeys [J]. *Spine*, 2013, 38(10): E579-586.
- [10] Yoon SH, Miyazaki M, Hong SW, et al. A porcine model of intervertebral disc degeneration induced by annular injury characterized with magnetic resonance imaging and histopathological findings. Laboratory investigation [J]. *J*

- Neurosurg Spine, 2008, 8(5): 450-457.
- [11] 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.
 - [12] Wei FX, Zhong R, Pan X, et al. Computed tomography-guided sub-end plate injection of pingyangmycin for a novel rabbit model of slowly progressive disc degeneration [J]. Spine J, 2019, 19(2): e6-e18.
 - [13] Wei FX, Zhong R, Wang L, et al. Pingyangmycin-induced in vivo lumbar disc degeneration model of rhesus monkeys [J]. Spine, 2015, 40(4): E199-210.
 - [14] 白荣飞, 张震, 林一峰, 等. 三种方法建立大鼠腰椎间盘退变模型 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(16): 2514-2519. Bai RF, Zhang Z, Lin YF, et al. Establishing a rat model of intervertebral disc degeneration using three methods [J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res, 2018, 22(16): 2514-2519.
 - [15] Hutton WC, Ganey TM, Elmer WA, et al. Does long-term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? [J]. Spine, 2000, 25(23): 2993-3004.
 - [16] Kang R, Li H, Ringgaard S, et al. Interference in the endplate nutritional pathway causes intervertebral disc degeneration in an immature porcine model [J]. Int Orthop, 2014, 38(5): 1011-1017.
 - [17] Sugimura T, Kato F, Mimatsu K, et al. Experimental chemonucleolysis with chondroitinase ABC in monkeys [J]. Spine, 1996, 21(2): 161-165.
 - [18] Norcross JP, Lester GE, Weinhold P, et al. An in vivo model of degenerative disc disease [J]. J Orthop Res, 2003, 21(1): 183-188.
 - [19] Hoogendoorn RJ, Helder MN, Kroeze RJ, et al. Reproducible long-term disc degeneration in a large animal model [J]. Spine, 2008, 33(9): 949-954.
 - [20] Anderson DG, Li X, Balian G. A fibronectin fragment alters the metabolism by rabbit intervertebral disc cells in vitro [J]. Spine, 2005, 30(11): 1242-1246.
 - [21] Oegema TR Jr, Johnson SL, Aguiar DJ, et al. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in the human intervertebral disc [J]. Spine, 2000, 25(21): 2742-2747.
 - [22] Lee M, Kim BJ, Lim EJ, et al. Complete Freund's adjuvant-induced intervertebral discitis as an animal model for discogenic low back pain [J]. Anesth Analg, 2009, 109(4): 1287-1296.
 - [23] Zhou H, Hou S, Shang W, et al. A new in vivo animal model to create intervertebral disc degeneration characterized by MRI, radiography, CT/discogram, biochemistry, and histology [J]. Spine, 2007, 32(8): 864-872.
 - [24] Luoma K, Riihimäki H, Luukkonen R, et al. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration [J]. Spine, 2000, 25(4): 487-492.
 - [25] Battié MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration; epidemiology and genetic influences [J]. Spine, 2004, 29(23): 2679-2690.
 - [26] Cassidy JJ, Hiltner A, Baer E. Hierarchical structure of the intervertebral disc [J]. Connect Tissue Res, 1989, 23(1): 75-88.
 - [27] 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, 2002, 27(23): 2684-2690.
 - [28] 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, 2003, 18(3): 182-189.
 - [29] Kim JS, Kroin JS, Li X, et al. The rat intervertebral disc degeneration pain model: relationships between biological and structural alterations and pain [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(5): R165.
 - [30] Maclean JJ, Lee CR, Alini M, et al. Anabolic and catabolic mRNA levels of the intervertebral disc vary with the magnitude and frequency of in vivo dynamic compression [J]. J Orthop Res, 2004, 22(6): 1193-1200.
 - [31] Lotz JC, Colliou OK, Chin JR, et al. Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study [J]. Spine, 1998, 23(23): 2493-2506.
 - [32] 徐海栋, 刘晓伟, 史新瑞, 等. [J]. 脊柱外科杂志, 2017, 15(6): 348-350, 356. Xu HD, Liu XW, Shi XR, et al. Construction of caudate degenerative intervertebral disc model by static pressure in rats [J]. J Spinal Surg, 2017, 15(6): 348-350, 356.
 - [33] Hirata H, Yurube T, Kakutani K, et al. A rat tail temporary static compression model reproduces different stages of intervertebral disc degeneration with decreased notochordal cell phenotype [J]. J Orthop Res, 2014, 32(3): 455-463.
 - [34] 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.
 - [35] Yurube T, Hirata H, Kakutani K, et al. Notochordal cell disappearance and modes of apoptotic cell death in a rat tail static compression-induced disc degeneration model [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(1): R31.
 - [36] Hutton WC, Murakami H, Li J, et al. The effect of blocking a nutritional pathway to the intervertebral disc in the dog model [J]. J Spinal Disord Tech, 2004, 17(1): 53-63.
 - [37] Miyagi M, Ishikawa T, Orita S, et al. Disk injury in rats produces persistent increases in pain-related neuropeptides in dorsal root ganglia and spinal cord glia but only transient increases in inflammatory mediators [J]. Spine, 2011, 36(26): 2260-2266.
 - [38] Gruber HE, Johnson TL, Ingram JA, et al. Autologous intervertebral disc cell implantation: a model using psammomys obesus, the sand rat [J]. Spine, 2002, 27(15): 1626-1633.
 - [39] Bergknut N, Rutges JP, Kranenburg HJ, et al. The dog as an

- animal model for intervertebral disc degeneration? [J]. Spine, 2012, 37(5): 351–358.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Vo N, Niedernhofer LJ, Nasto LA, et al. An overview of underlying causes and animal models for the study of age-related degenerative disorders of the spine and synovial joints [J]. J Orthop Res, 2013, 31(6): 831–837.
- [43] Millemcamps 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.
- [44] 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.
- [45] Phillips KL, Jordan-Mahy N, Nicklin MJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist deficient mice provide insights into pathogenesis of human intervertebral disc degeneration [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11): 1860–1867.
- [46] Mcpherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(23): 12457–12461.
- [47] Kallakuri S, Takebayashi T, Ozaktay AC, et al. The effects of epidural application of allografted nucleus pulposus in rats on cytokine expression, limb withdrawal and nerve root discharge [J]. Eur Spine J, 2005, 14(10): 956–964.
- [48] 周渝, 王玲, 陈丙波, 等. 一种新型大鼠腰椎间盘突出症动物模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(1): 23–26.
- Zhou Y, Wang L, Chen BB, et al. Development of a new rat model of lumbar intervertebral disc herniation [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2008, 16(1): 23–26.
- [49] Wang D, Nasto LA, Roughley P, et al. Spine degeneration in a murine model of chronic human tobacco smokers [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(8): 896–905.
- [50] Zhang D, Jin L, Reames DL, et al. Intervertebral disc degeneration and ectopic bone formation in apolipoprotein E knockout mice [J]. J Orthop Res, 2013, 31(2): 210–217.
- [51] Fields AJ, Berg-Johansen B, Metz LN, et al. Alterations in intervertebral disc composition, matrix homeostasis and biomechanical behavior in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes [J]. Spine J, 2015, 15(10): S142–S143.
- [52] Chris D, Peter G, Graham J, 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.

[收稿日期] 2019-01-11