

椎间盘退变的生物治疗研究进展

林可心*, 李若烟, 樊效鸿#

成都中医药大学附属医院, 四川 成都

收稿日期: 2025年9月11日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月10日

摘要

文章系统综述椎间盘退变(Intervertebral Disc Degeneration, 以下简称IDD)的生物治疗研究进展。IDD作为一种常见的退行性疾病,严重影响患者生活质量并带来社会经济负担。传统治疗方法虽可缓解症状,却难以逆转退变进程。近年来,生物治疗策略展现出显著潜力,包括小分子化合物治疗(抗炎、抗氧化、调控代谢等)、细胞疗法(如间充质干细胞移植)、基因治疗(靶向基因编辑与调控)和组织工程(生物活性支架与再生医学策略)等,为椎间盘再生修复提供了新方向。然而,这些新型治疗手段仍面临药物稳定性、干细胞存活与安全性、载体效率及材料生物相容性等多重挑战。未来研究应注重多学科交叉融合、中西医结合和个体化治疗,以推动IDD生物治疗技术的临床转化与应用。

关键词

椎间盘退变, 病理机制, 生物治疗, 组织工程

Advances in the Biological Therapies of Intervertebral Disc Degeneration

Kexin Lin*, Ruoyan Li, Xiaohong Fan#

The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: September 11, 2025; accepted: October 4, 2025; published: October 10, 2025

Abstract

This systematic review summarizes the pathological mechanisms and advances in biological therapies for intervertebral disc degeneration (IDD). As a prevalent degenerative disorder, IDD severely compromises patients' quality of life and imposes substantial socioeconomic burdens. Conventional treatments only palliate symptoms without reversing the degenerative cascade. Recently, biological

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 林可心, 李若烟, 樊效鸿. 椎间盘退变的生物治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1000-1009.
DOI: 10.12677/acm.2025.15102848

strategies—including small-molecule agents (anti-inflammatory, antioxidant and metabolic modulators), cell-based therapies (e.g., mesenchymal stem-cell transplantation), gene therapy (targeted editing and regulation) and tissue engineering (bioactive scaffolds and regenerative strategies)—have shown remarkable promise for disc regeneration, providing a new direction for intervertebral disc regeneration and repair. Nevertheless, clinical translation is still hindered by challenges such as drug stability, stem-cell survival and safety, vector efficiency and biomaterial biocompatibility. Future research should emphasize interdisciplinary integration, the synergy of traditional Chinese and Western medicine, and individualized therapy to accelerate the clinical application of IDD biological interventions.

Keywords

Intervertebral Disc Degeneration, Pathological Mechanism, Biological Therapy, Tissue Engineering

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,伴随着人们平均寿命的延长,人口老龄化的加剧,以及现代生活方式的改变,腰痛(Low back pain, LBP)的发病率逐年升高,并呈年轻化趋势。据统计,超过 80%的成年人一生中至少遭受过一次严重的 LBP,其中 15%~40%的患者会出现慢性疼痛或频繁复发[1]。LBP 为世界上致残的主要原因,在全球范围内,1990 年至 2015 年间,腰痛导致的残疾调整生命年(Disability adjusted life years, DALY)增加了 54% [2]。LBP 不仅严重影响患者的工作和生活,亦给家庭和社会带来沉重的经济负担,已经成为非常严重的世界性健康难题。

2. 椎间盘退变的病理机制

椎间盘(Intervertebral disc, IVD)是一个适度活动的关节,为脊柱提供负荷转移及灵活性[3],椎间盘(IVD)的结构包含三个核心部分:中央髓核组织、外周纤维环结构及上下软骨终板[4]。髓核组织由髓核细胞(NPCs)及其分泌的细胞外基质(ECM)构成。NPCs 通过精密调控Ⅱ型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖等关键 ECM 成分的合成与代谢,维持 ECM 动态平衡与椎间盘组织稳态,对椎间盘功能至关重要[5]。在椎间盘退变进程中,NPCs 经历终末分化形成类软骨样细胞,这一细胞表型转变标志着 NPCs 功能丧失与椎间盘结构塌陷前的最终病理阶段[6]。

椎间盘是人体最大的免疫豁免、低营养、无血管器官,与周围的纤维环细胞相比,中央 NPCs 依赖椎间盘边缘血管的扩散来获取营养[7]。基于现有研究证据,机械应力、组织损伤、吸烟暴露及衰老进程等因素可通过降低血管分布密度、诱发软骨下骨硬化及终板钙化等结构性改变影响椎间盘营养代谢,从而显著削弱营养物质向椎间盘组织的转运效率。临床流行病学调查数据显示,在 30 岁以下人群中约 40%存在腰椎间盘突出影像学表现,而 55 岁以上人群的退变检出率可达 90% [8]。

细胞数量的减少是椎间盘退变的另一个主要特征,其主要原因是程序性细胞死亡或细胞凋亡[9]。在人类衰老相关的退变椎间盘组织以及啮齿类动物退变椎间盘样本中,机械负荷条件下(如静态挤压环境)均可观察到细胞凋亡发生率显著升高的生物学现象。而且,在人类椎间盘退化过程中,由于衰老或衰老导致的不可逆细胞生长停滞的发生率也会增加。在 IDD 的病理进程中,最显著的生化特征表现为髓核组

织内蛋白聚糖的显著减少。作为髓核基质的主要构成成分,蛋白聚糖的缺失不仅直接导致 ECM 代谢失衡,同时会干扰 ECM 内外分子的正常转运,最终引发基质降解并加速 IDD 进程。因此,了解这种低糖、低氧、低 PH 值和高渗透压环境以及椎间盘细胞所承受的负荷波动,对于设计新的生物疗法以防止椎间盘老化和退化至关重要[10]。

3. 椎间盘退变的生物治疗研究进展

目前用于缓解椎间盘退变所致腰痛的治疗手段主要包含运动疗法、牵引治疗、经皮神经电刺激(TENS)、低强度激光治疗、热疗、按摩手法、针灸技术、整脊疗法及骨科手法治疗、手术治疗等,近年来,生物治疗策略展现出显著潜力,以下着重阐述椎间盘退变的生物治疗研究进展。

在 IDD 的临床干预治疗方案中,维持 NPCs 稳态并重建椎间盘合成蛋白聚糖富集型 ECM 的能力已成为一种主要的治疗方式。该技术通过恢复椎间盘水合作用及髓核黏弹性特征,进而实现退变组织生物力学特性重塑与内源性再生激活的双重目标。生物疗法因其在改善椎间盘力学性能、促进组织原位再生等方面的显著优势,已成为当前再生医学研究的重要领域[11]。

3.1. 小分子疗法

大量小分子物质在实验及临床前研究中已被证实有望成为替代性治疗剂。这些小分子(指能够与特定生物分子结合并协助调控特定生物过程的化合物)通过多种作用机制展现出阻止椎间盘进一步退变并诱导再生的潜力[12],其作用机制涵盖抗炎、抗凋亡、抗氧化及调节合成/分解代谢平衡等多个方面,为延缓椎间盘退变进程提供分子干预策略。

3.1.1. 抗炎机制

小分子通过调控促炎因子相关信号通路实现抗炎效应。Lin 团队[13]证实木犀草苷可抑制 NF- κ B 信号级联,显著降低 IL-1 β 诱导的髓核细胞炎症因子表达水平。Tellegen 等[14]研发的载塞来昔布微球系统,通过降低体内 COX-2 表达实现炎症缓解,有效延缓了 IDD 病理进程。根据既往研究,包括表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、姜黄素、白藜芦醇、大麻二酚(CBD)及托法替布在内的小分子物质,可通过下调白细胞介素-1 (IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子,抑制 NF- κ B 和 p38/MAPK 信号通路的激活,从而阻断椎间盘基质降解过程,展现抗炎作用[12] [15]-[17]。

3.1.2. 抗凋亡机制

通过靶向调控程序性细胞死亡(Programmed Cell Death, PCD)相关信号通路实现细胞保护。张文捷等[18]在 SD 大鼠模型中证实,淫羊藿苷通过激活 PI3K/AKT 信号轴抑制细胞凋亡,从而改善 IDD 相关病理级联反应。此外,多项研究表明淫羊藿苷、柚皮苷与小檗碱等小分子物质能够抑制椎间盘细胞程序性死亡。其作用机制是通过上调抗凋亡蛋白及 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)的细胞浓度,同时下调半胱天冬酶-3 (caspase-3)的蛋白表达水平,从而显著提高退变细胞的存活率[19]-[21]。

3.1.3. 抗氧化机制

针对氧化应激的调控是重要干预方向。张树文[22]研究发现槲皮素通过激活 p38MAPK 通路抑制氧化应激诱导的髓核细胞退变。Kamali 团队[12]证实白藜芦醇通过 PI3K/AKT 通路激活,在跨物种(人、大鼠、牛)髓核细胞模型中均表现出抗氧化保护效应。值得注意的是, Lin 等[13]研究显示木犀草苷可有效抑制 IL-1 β 处理的髓核细胞内 ROS 生成,但其临床转化价值仍需进一步验证。

3.1.4. 代谢调控机制

小分子通过双向调节 ECM 代谢维持组织稳态。Zhang 等[21]研究证实柚皮苷可显著上调 II 型胶原与

蛋白聚糖合成基因表达,同时抑制 MMP13 等分解代谢基因活性。Hua 等[23]通过淫羊藿苷刺激实验,发现该分子可特异性抑制 MMP 分解代谢基因表达,展现显著抗分解代谢效应。

3.1.5. 刺激再生机制

生长因子疗法是指通过向椎间盘内注射生物活性分子,以阻止组织退变并刺激细胞外基质(ECM)合成的治疗策略[24]。生长因子(GFs)是一类通过靶向特定受体诱导细胞效应的多肽物质,这些效应包括细胞分化、增殖、蛋白质合成及程序性死亡。在脊柱治疗领域,最常用的生长因子是转化生长因子(TGF- β)和骨形态发生蛋白(BMP)家族成员,它们分别具有促进软骨形成和骨生成的作用[25]。

生长分化因子-5 (GDF-5)作为椎间盘退行性病变(IDD)的治疗手段也已获得多项研究评估。该因子天然存在于椎间盘组织中,对椎间盘发育具有关键作用[26]。这使得 GDF-5 成为增强再生效应的优异候选因子。体外研究表明,用 GDF-5 处理多种哺乳动物的椎间盘细胞后,能显著提升聚集蛋白聚糖(ACAN)、II 型胶原(COL II)的表达水平及 DNA 含量,并促进细胞增殖。在兔、大鼠或小鼠的椎间盘退变模型研究中,GDF-5 注射治疗被证实能够恢复椎间盘高度,并在 MRI 影像学评分和组织学评分上表现出显著改善[27][28]。

转化生长因子- β (TGF- β)是椎间盘发育过程中另一个不可或缺的关键因子,已被评估为恢复退变椎间盘生物功能的潜在治疗因子。体外及离体研究显示,TGF- β 治疗具有与 GDF-5 相似的作用效能,能有效刺激蛋白聚糖(PG)和 II 型胶原(COL II)的合成[29]。

成骨蛋白-1 (OP-1)是一种具有应用前景的生长因子,能有效刺激细胞外基质(ECM)的合成。一项针对兔退变椎间盘细胞的体外研究表明,OP-1 可显著上调蛋白聚糖(PGs)和 II 型胶原(COL II)的基因表达水平,进而促进细胞增殖[30]。

富血小板血浆(PRP)可刺激人及猪髓核细胞增殖,并显著增加聚集蛋白聚糖(ACAN)与 II 型胶原(COL II)的合成[31]。此外,在兔椎间盘退变模型中进行自体 PRP 注射后,通过显著促进蛋白聚糖(PG)和 II 型胶原(COL II)的合成及细胞增殖,部分恢复了椎间盘高度,同时延缓了椎间盘退变的进展[32]。

Link-N 肽作为一种可合成制备且成本较低的替代性生物活性物质,已被证实具有与生长因子(GF)相似的作用效果。该肽在体内组织更新过程中持续表达,能天然稳定椎间盘等软骨组织中的蛋白聚糖(PG)聚集体[33]。经 Link-N 肽处理的人与兔椎间盘细胞相较未治疗组,可分泌更多蛋白聚糖(PGs)与 II 型胶原(COL II),并显著降低基质金属蛋白酶(MMP)及解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)的表达水平[34]。

需要注意的一点是,上述小分子化合物的治疗有效性严格依赖于髓核(NP)内功能性细胞的存在。事实上,椎间盘退变过程中功能性细胞数量的减少会显著限制预期治疗效果。此外,这类小分子化合物在体内稳定性差、半衰期短,为达到理想治疗效果可能需要重复给药,但这会增加纤维环(AF)损伤的风险[24]。

3.2. 细胞疗法

细胞疗法通过向髓核区域输送功能性细胞,以重建退变椎间盘并替代衰竭细胞。该疗法主要尝试通过两种途径发挥作用:(1) 通过注射具有重建功能性细胞外基质能力的外源性或内源性健康细胞,恢复组织稳态;(2) 通过引入具有抗炎和免疫抑制特性的干细胞,治疗局部炎症反应。髓核的封闭性及无血管特性通常被视为该疗法的优势,因可限制植入细胞的迁移并降低免疫排斥反应。

干细胞因其具备来源多样性、低免疫原性、强分化潜能等生物学优势,已成为多种退行性疾病治疗的重要选择。在 IDD 治疗技术体系中,其核心作用机制在于通过将异源性干细胞与椎间盘内源性微环境相互作用,进而实现临床症状缓解、退变级联反应阻断以及椎间盘生物力学功能重建等多重治疗目标。当前应用于 IDD 治疗的干细胞类型主要涵盖三大细胞类型[35]: 间充质干细胞因其易于获取和多向分化特性被广泛应用[36]; 椎间盘源性干细胞具有组织特异性分化优势[37]; 而多能干细胞则凭借其强大的增

殖能力备受关注[38]。相关研究已证实其通过调节细胞外基质代谢、抑制炎症级联反应等机制,在延缓椎间盘退变进程及促进组织再生方面发挥关键作用。

间充质干细胞(MSCs)因其制备简便、自我更新能力强、具有多向分化潜能(可分化为脂肪细胞、软骨细胞及骨细胞)、跨系分化特性(能够向更多组织类型进行再生分化)以及免疫抑制特性(供区病损率较低),已被广泛评估为椎间盘内源性修复的重要治疗选择[39][40]。体外实验证实,间充质干细胞(MSCs)能通过增强细胞外基质(ECM)的表达与合成,并促进退变椎盘中受抑制的髓核表型标志物上调,从而有效重新激活源自退变椎盘的髓核细胞[41]。其中,骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)因其具有沿间充质谱系分化为软骨样细胞的能力及高度分化敏感性,成为椎间盘修复研究中应用最为广泛的干细胞类型。这些优势使其成为椎间盘细胞疗法中排名靠前的治疗选择[42]。

尽管疗效令人鼓舞,但这些移植细胞难以长期存活。实际上,间充质干细胞(MSCs)被注射至退变椎间盘后所暴露的恶劣微环境——包括低氧、酸性 pH 值、营养匮乏及代谢产物堆积——持续构成重大挑战。因此需要开发新型策略,以增强植入细胞对椎间盘不利微环境的抵抗能力。

3.3. 基因疗法

基因疗法是一种将目标基因直接递送至靶点的技术。该技术以载体作为内在运载工具,通过将其转运至髓核(NP)区域实现转基因表达。这种方法能有效输送目标分子(即互补 DNA——一种由信使 RNA 反向转录的 DNA 分子)至宿主细胞,从而持续表达促合成代谢或抗分解代谢的目标蛋白,最终诱导退变椎间盘的再生修复[43]。在 IDD 的基因治疗技术体系中,载体的选择是当前技术方案上的明显差异,其主要分为病毒介导与非病毒介导两大类。值得注意的是,基于基因编辑技术的精准调控手段近年来在治疗策略中占据重要地位。现阶段临床前研究中,常用于 IDD 治疗的病毒载体包括逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒以及杆状病毒等类型。虽然病毒载体系统具有较高的转染效率,但其可能引发的免疫原性风险限制了临床应用。这一技术瓶颈促使研究者将目光转向非病毒载体系统,包括阳离子多聚物载体、纳米颗粒载体等新型递送体系。然而,非病毒载体目前仍面临转染效率相对较低的技术挑战。随着基因编辑技术的迭代更新,第三代 CRISPR/Cas9 系统为 IDD 治疗开辟了新方向[44]。

该技术体系作为哺乳动物基因组编辑的核心工具,在 IDD 的基础机制探索与转化医学研究中展现出独特价值。其技术优势主要体现在两个方面:一方面可实现去分化相关基因的靶向调控,有效维持体外培养椎间盘细胞的表型稳定性;另一方面通过特异性敲除 ECM 分子编码基因,为深入解析 ECM 分子在其基质网络中的功能机制提供技术手段[45]。尽管基因疗法在椎间盘再生领域展现出广阔前景,但向临床转化过程中仍存在多重障碍。具体而言,载体的生物安全性、基因编辑的脱靶效应以及治疗效能的持久性等问题亟待突破,这要求通过系统的临床前研究完善技术体系,最终推动基因疗法的临床转化进程。

3.4. 组织工程疗法

组织工程是一种结合干细胞、生长因子(GFs)与支架材料的前景广阔的技术。该技术通过将生物材料与分子及细胞释放策略相结合,能有效克服单一策略的局限性。这些生物材料可用于实现生物活性化合物或细胞的精准可控释放,展现出三大核心治疗优势:可有效调节病变区域的炎症反应;能够促进椎间盘组织的结构性修复;可维持椎间盘细胞的正常表型特征及其生化微环境稳态,同时为受损椎间盘提供符合生理需求的生物力学支撑功能。

3.4.1. 合成和天然聚合物

作为天然聚合物,胶原蛋白(collagen)、藻酸盐(alginate)、纤维蛋白(fibrin)、明胶(gelatin)、透明质酸(HA)、白蛋白(albumin)、壳聚糖(chitosan)及纤维素(cellulose)已被研究应用于髓核修复领域[46][47]。这些

大分子物质具有诸多优势,包括潜在生物活性、可大规模生产、毒性极低、体内可生物降解、低免疫原性以及和细胞外基质成分类似等特性[48]。

胶原蛋白作为天然细胞外基质的关键组分,具有可生物降解性、低抗原性和优良生物相容性,可加工成薄膜、微/纳米颗粒及海绵等形态[49]。明胶(胶原水解产物)在生理环境中可生物降解,负载富血小板血浆(PRP)的明胶微球能减少兔退变椎间盘髓核细胞凋亡并延缓退变[50]。藻酸盐(褐藻细胞壁多糖)因具有生物可降解性、无抗原性、生物相容性和螯合能力,被广泛应用于生物医学领域[51]。透明质酸(HA)作为ECM另一重要组分,已被探索作为组织工程支架[52]。甲壳素(节肢动物合成多糖)具有优异的生物可降解性和亲水性表面,能促进细胞黏附与生长,其降解产物无毒且具有抗菌特性[53]。聚己内酯(PCL)作为一种疏水性半结晶聚合物,已获得美国食品药品监督管理局(FDA)临床应用许可。该材料因具有优良力学强度、生物相容性及成本优势,被广泛用于电纺纤维支架的制备。在椎间盘组织工程领域,PCL尤其被应用于纤维环修复方向[54][55]。

3.4.2. 宏观药物递送系统(Macrodrug Delivery Systems, Macro-DDS)

水凝胶因其高度水合特性对髓核与纤维环组织修复至关重要,是目前研究较多的药物递送系统。除维持水分外,它们能提供力学支撑及优化细胞存活与生长的三维微环境。研究重点在于开发刺激响应性聚合物溶液,该类材料可经微创注射至目标位点后原位固化,完美贴合组织缺损。水凝胶可通过物理交联或化学共价键合实现原位成型。光诱导交联作为化学交联的一种,需使用光反应性聚合物前体溶液例如聚乙二醇丙烯酸酯,并产生自由基引发剂[56];另一种硅烷化纤维素水凝胶(pH依赖性交联型),被证实对关节软骨与椎间盘修复具有关键作用[57][58]。

3.4.3. 微观药物递送系统(Mirco-Drug Delivery System, Micro-DDS)

除刺激响应性聚合物溶液可实现原位凝胶化后精准匹配椎间盘缺损外,可注射微粒(粒径20~200 μm)的释放动力学取决于其形状与尺寸,通过调整这些参数可改变其释放特性[59]。多种无机物和聚合物微球可通过单/复乳技术制备:先将物质乳化于水中,待有机溶剂蒸发后即可形成微球。改良方法则结合油相交联工艺与乳化步骤[60]。其他制备技术包括凝胶化、喷雾干燥、冷凝法、超临界流体混合、电喷雾及微流控法。虽然相较于传统乳液法其优势在于粒径分布更集中,但产能常不尽人意。

3.4.4. 纳米药物递送系统(Nano-Sized Drug Delivery System, Nano-DDS)

除微米颗粒外,多种材料已被用于构建生物医学应用的纳米颗粒。将药物分子包载于纳米载体内部,既可提供防降解保护作用,又能实现可控释放功能[61]。纳米药物递送系统(Nano-DDS)具有以下显著优势:因其生物可降解特性,在改善和修复椎间盘退变方面作用显著,包括低毒性、与椎间盘组织理想生物相容性、精准靶向递送能力、高结构稳定性、增强药物疗效、延长药物释放时间,以及能建立促进椎间盘再生的有利组织微环境[62][63]。目前,脂质体、高分子纳米粒、无机纳米粒、硅碳材料、树枝状大分子、纳米纤维、聚合物胶束及磁性纳米粒等纳米载体,已作为药物递送系统应用于椎间盘修复领域,通过改善功能与缓解炎症疼痛症状发挥治疗作用[64]。纳米颗粒相较于宏观及微米颗粒,展现出独特的结构、磁学、力学、化学与电学特性,并具有精准可控的释放特性。通过多种纳米颗粒载体,药物可精确可控地递送至椎间盘内,既不破坏正常解剖结构,亦不干扰生理功能。此外,纳米药物在退变椎间盘环境中具有高生物稳定性,不易发生降解。研究表明,纳米药物递送系统必将成为椎间盘退变未来治疗的重要发展方向[63]。

4. 总结和展望

椎间盘退变(IDD)作为一种常见的退行性病变,其病理机制涉及炎症反应、细胞外基质代谢失衡、氧

化应激、细胞凋亡与自噬等多重生物学过程,对患者生活质量和社会经济均造成沉重负担。传统治疗手段如药物镇痛、物理疗法和手术干预虽能暂时缓解症状,但难以逆转退变进程,且常伴随并发症风险。

近年来,生物治疗策略为 IDD 的干预提供了新方向。小分子化合物通过抗炎、抗凋亡、抗氧化及代谢调控等多途径作用,展现出分子层面的治疗潜力;细胞疗法尤其是间充质干细胞的应用,凭借其多向分化潜能与旁分泌效应,在促进组织再生与功能重建方面表现突出;基因疗法通过精准调控靶基因表达,为病因治疗提供新思路;组织工程疗法则通过构建生物活性支架与细胞复合体系,致力于实现椎间盘结构与功能的双重修复。各类微观、宏观及纳米药物递送系统的开发进一步提升了治疗的靶向性与可控性。

同时,现阶段生物治疗研究面临诸多挑战:小分子药物的稳定性和靶向递送效率有待提高;干细胞移植后的存活率、分化调控及致瘤风险需进一步评估;基因载体的安全性、转染效率及脱靶效应亟待优化;组织工程材料的生物力学适应性、降解速率与体内长期安全性仍需系统验证。此外,大多数研究仍处于临床前阶段,缺乏大样本、多中心的临床试验数据支持。椎间盘退变(IDD)作为一种复杂的退行性疾病,其病理机制涉及多种生物学过程,包括炎症反应、细胞外基质代谢失衡、氧化应激、细胞凋亡、细胞衰老以及神经-免疫互作等。传统治疗手段虽能暂时缓解症状,但难以从根本上逆转退变进程。未来研究应构建一个从基础研究到临床转化的整合性研究框架。在基础研究层面,应深入阐明 IDD 的分子分型和异质性,通过高通量测序、蛋白质组学等技术,识别与椎间盘退变相关的关键基因和生物标志物,为个性化治疗提供理论基础;在临床前研究中,应开发标准化的动物模型和疗效评价体系,以准确评估生物治疗策略的有效性和安全性;在临床转化阶段,应设计创新性的临床试验方案,结合多学科团队合作,加速生物治疗技术的临床应用。

未来研究还应关注以下几个具体方向:一是探索细胞衰老与 Senolytics 疗法在 IDD 治疗中的应用,通过清除衰老细胞,改善椎间盘的微环境;二是深入研究生物力学因素与细胞生物学之间的相互作用,开发更有效的力学调控治疗方法;三是揭示神经-免疫互作的分子机制,开发精准的疼痛管理策略。通过这些综合性的研究方向,有望为 IDD 的治疗提供更全面、有效的解决方案,改善患者的生活质量,减轻社会经济负担。

参考文献

- [1] Knezevic, N.N., Candido, K.D., Vlaeyen, J.W.S., Van Zundert, J. and Cohen, S.P. (2021) Low Back Pain. *The Lancet*, **398**, 78-92. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00733-9)
- [2] Hartvigsen, J., Hancock, M.J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M.L., Genevay, S., *et al.* (2018) What Low Back Pain Is and Why We Need to Pay Attention. *The Lancet*, **391**, 2356-2367. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30480-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30480-x)
- [3] Aikenmu, K., Wang, Z. and Meng, Q. (2020) Comprehensive Multi-Factors Reveal the Pathogenesis of Degenerative Intervertebral Disc. *Cellular and Molecular Biology*, **66**, 65-71. <https://doi.org/10.14715/cmb/2020.66.3.10>
- [4] Liu, H., Kang, H., Song, C., Lei, Z., Li, L., Guo, J., *et al.* (2018) Urolithin a Inhibits the Catabolic Effect of TNF α on Nucleus Pulposus Cell and Alleviates Intervertebral Disc Degeneration *in Vivo*. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1043. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01043>
- [5] Li, P., Hou, G., Zhang, R., Gan, Y., Xu, Y., Song, L., *et al.* (2017) High-Magnitude Compression Accelerates the Premature Senescence of Nucleus Pulposus Cells via the P38 MAPK-ROS Pathway. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1384-z>
- [6] Mohanty, S., Pinelli, R., Pricop, P., Albert, T.J. and Dahia, C.L. (2019) Chondrocyte-Like Nested Cells in the Aged Intervertebral Disc Are Late-Stage Nucleus Pulposus Cells. *Aging Cell*, **18**, e13006. <https://doi.org/10.1111/acer.13006>
- [7] Nishida, K., Kang, J.D., Gilbertson, L.G., Moon, S., Suh, J., Vogt, M.T., *et al.* (1999) 1999 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: An *in Vivo* Study of Adenovirus-Mediated Transfer of the Human Transforming Growth Factor Beta 1 Encoding Gene. *Spine*, **24**, 2419-2425. <https://doi.org/10.1097/00007632-199912010-00002>
- [8] Boos, N., Weissbach, S., Rohrbach, H., Weiler, C., Spratt, K.F. and Nerlich, A.G. (2002) Classification of Age-Related Changes in Lumbar Intervertebral Discs: 2002 Volvo Award in Basic Science. *Spine*, **27**, 2631-2644. <https://doi.org/10.1097/00007632-200212010-00002>

- [9] Cheung, K.M.C., Karppinen, J., Chan, D., Ho, D.W.H., Song, Y., Sham, P., *et al.* (2009) Prevalence and Pattern of Lumbar Magnetic Resonance Imaging Changes in a Population Study of One Thousand Forty-Three Individuals. *Spine*, **34**, 934-940. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181a01b3f>
- [10] Yurube, T., Ito, M., Kakiuchi, Y., Kuroda, R. and Kakutani, K. (2020) Autophagy and mTOR Signaling during Intervertebral Disc Aging and Degeneration. *JOR SPINE*, **3**, e1082. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1082>
- [11] 周清, 阮狄克. 间充质干细胞修复椎间盘退变的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2022, 32(6): 547-552.
- [12] Kamali, A., Ziadlou, R., Lang, G., Pfannkuche, J., Cui, S., Li, Z., *et al.* (2021) Small Molecule-Based Treatment Approaches for Intervertebral Disc Degeneration: Current Options and Future Directions. *Theranostics*, **11**, 27-47. <https://doi.org/10.7150/thno.48987>
- [13] Lin, J., Chen, J., Zhang, Z., Xu, T., Shao, Z., Wang, X., *et al.* (2019) Luteoloside Inhibits $\text{IL-1}\beta$ -Induced Apoptosis and Catabolism in Nucleus Pulposus Cells and Ameliorates Intervertebral Disk Degeneration. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article ID: 868. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00868>
- [14] Tellegen, A.R., Rudnik-Jansen, I., Beukers, M., Miranda-Bedate, A., Bach, F.C., de Jong, W., *et al.* (2018) Intradiscal Delivery of Celecoxib-Loaded Microspheres Restores Intervertebral Disc Integrity in a Preclinical Canine Model. *Journal of Controlled Release*, **286**, 439-450. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.019>
- [15] Krupkova, O., Handa, J., Hlavna, M., Klasen, J., Ospelt, C., Ferguson, S.J., *et al.* (2016) The Natural Polyphenol Epigallocatechin Gallate Protects Intervertebral Disc Cells from Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 7031397. <https://doi.org/10.1155/2016/7031397>
- [16] Hua, W., Li, S., Luo, R., Wu, X., Zhang, Y., Liao, Z., *et al.* (2020) Icaritin Protects Human Nucleus Pulposus Cells from Hydrogen Peroxide-Induced Mitochondria-Mediated Apoptosis by Activating Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article 165575. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165575>
- [17] Klawitter, M., Quero, L., Klasen, J., Gloess, A.N., Klopprogge, B., Hausmann, O., *et al.* (2012) Curcuma DMSO Extracts and Curcumin Exhibit an Anti-Inflammatory and Anti-Catabolic Effect on Human Intervertebral Disc Cells, Possibly by Influencing TLR2 Expression and JNK Activity. *Journal of Inflammation*, **9**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-29>
- [18] 张文捷, 张勇, 史明, 等. 淫羊藿苷调控髓核来源间充质干细胞凋亡修复椎间盘退变[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(24): 3803-3809.
- [19] Chen, Y., Zheng, Z., Wang, J., Tang, C., Khor, S., Chen, J., *et al.* (2018) Berberine Suppresses Apoptosis and Extracellular Matrix (ECM) Degradation in Nucleus Pulposus Cells and Ameliorates Disc Degeneration in a Rodent Model. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 682-692. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24081>
- [20] Deng, X., Wu, W., Liang, H., Huang, D., Jing, D., Zheng, D., *et al.* (2017) Icaritin Prevents $\text{IL-1}\beta$ -Induced Apoptosis in Human Nucleus Pulposus via the PI3K/AKT Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article ID: 2198323. <https://doi.org/10.1155/2017/2198323>
- [21] Zhang, Z., Wang, C., Lin, J., Jin, H., Wang, K., Yan, Y., *et al.* (2021) ERRATUM: Therapeutic Potential of Naringin for Intervertebral Disc Degeneration: Involvement of Autophagy against Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Nucleus Pulposus Cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, **49**, 2049-2052. <https://doi.org/10.1142/s0192415x21920026>
- [22] 张树文. 基于氧化应激探讨槲皮素防治椎间盘退变的实验研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [23] Hua, W., Zhang, Y., Wu, X., Kang, L., Tu, J., Zhao, K., *et al.* (2018) Icaritin Attenuates Interleukin- 1β -Induced Inflammatory Response in Human Nucleus Pulposus Cells. *Current Pharmaceutical Design*, **23**, 6071-6078. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170615112158>
- [24] Wu, P.H., Kim, H.S. and Jang, I. (2020) Intervertebral Disc Diseases PART 2: A Review of the Current Diagnostic and Treatment Strategies for Intervertebral Disc Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2135. <https://doi.org/10.3390/ijms21062135>
- [25] Dowdell, J., Erwin, M., Choma, T., Vaccaro, A., Iatridis, J. and Cho, S.K. (2017) Intervertebral Disk Degeneration and Repair. *Neurosurgery*, **80**, S46-S54. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw078>
- [26] Feng, C., Liu, H., Yang, Y., Huang, B. and Zhou, Y. (2015) Growth and Differentiation Factor-5 Contributes to the Structural and Functional Maintenance of the Intervertebral Disc. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **35**, 1-16. <https://doi.org/10.1159/000369670>
- [27] Chujo, T., An, H.S., Akeda, K., Miyamoto, K., Muehleman, C., Attawia, M., *et al.* (2006) Effects of Growth Differentiation Factor-5 on the Intervertebral Disc—*In Vitro* Bovine Study and *In Vivo* Rabbit Disc Degeneration Model Study. *Spine*, **31**, 2909-2917. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000248428.22823.86>
- [28] Li, X., Leo, B.M., Beck, G., Balian, G. and Anderson, G.D. (2004) Collagen and Proteoglycan Abnormalities in the Gdf-

- 5-Deficient Mice and Molecular Changes When Treating Disk Cells with Recombinant Growth Factor. *Spine*, **29**, 2229-2234. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000142427.82605.fb>
- [29] Vadalà, G., Mozetic, P., Rainer, A., Centola, M., Loppini, M., Trombetta, M., *et al.* (2012) Bioactive Electrospun Scaffold for Annulus Fibrosus Repair and Regeneration. *European Spine Journal*, **21**, 20-26. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2235-x>
- [30] Illien-Jünger, S., Pattappa, G., Peroglio, M., Benneker, L.M., Stoddart, M.J., Sakai, D., *et al.* (2012) Homing of Mesenchymal Stem Cells in Induced Degenerative Intervertebral Discs in a Whole Organ Culture System. *Spine*, **37**, 1865-1873. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3182544a8a>
- [31] Kim, H., Yeom, J.S., Koh, Y., Yeo, J., Kang, K., Kang, Y., *et al.* (2014) Anti-Inflammatory Effect of Platelet-Rich Plasma on Nucleus Pulposus Cells with Response of TNF- α and IL-1. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 551-556. <https://doi.org/10.1002/jor.22532>
- [32] Gelalis, I.D., Christoforou, G., Charchanti, A., Gkias, I., Pakos, E., Papadopoulos, D., *et al.* (2019) Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) Effect on Intervertebral Disc Restoration: An Experimental Rabbit Model. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, **29**, 545-551. <https://doi.org/10.1007/s00590-018-2337-1>
- [33] Vasiliadis, E.S., Pneumaticos, S.G., Evangelopoulos, D.S. and Papavassiliou, A.G. (2014) Biologic Treatment of Mild and Moderate Intervertebral Disc Degeneration. *Molecular Medicine*, **20**, 400-409. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00145>
- [34] Mwale, F., Wang, H.T., Roughley, P., Antoniou, J. and Haglund, L. (2014) Link N and Mesenchymal Stem Cells Can Induce Regeneration of the Early Degenerate Intervertebral Disc. *Tissue Engineering Part A*, **20**, 2942-2949. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0749>
- [35] Williams, R.J., Tryfonidou, M.A., Snuggs, J.W. and Le Maitre, C.L. (2021) Cell Sources Proposed for Nucleus Pulposus Regeneration. *JOR SPINE*, **4**, e1175. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1175>
- [36] Ambrosio, L., Schol, J., Ruiz-Fernandez, C., Tamagawa, S., Soma, H., Tilotta, V., *et al.* (2024) ISSLS PRIZE in Basic Science 2024: Superiority of Nucleus Pulposus Cell- versus Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Attenuating Disc Degeneration and Alleviating Pain. *European Spine Journal*, **33**, 1713-1727. <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08163-3>
- [37] Elmounedi, N., Bahloul, W. and Keskes, H. (2024) Current Therapeutic Strategies of Intervertebral Disc Regenerative Medicine. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **28**, 745-775. <https://doi.org/10.1007/s40291-024-00729-7>
- [38] Peredo, A.P., Tsinman, T.K., Bonnevie, E.D., *et al.* (2024) Developmental Morphogens Direct Human Induced Pluripotent Stem Cells toward an Annulus Fibrosus-Like Cell Phenotype. *JOR Spine*, **7**, e1313.
- [39] Sakai, D. and Andersson, G.B.J. (2015) Stem Cell Therapy for Intervertebral Disc Regeneration: Obstacles and Solutions. *Nature Reviews Rheumatology*, **11**, 243-256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.13>
- [40] Hohaus, C., Ganey, T.M., Minkus, Y. and Meisel, H.J. (2008) Cell Transplantation in Lumbar Spine Disc Degeneration Disease. *European Spine Journal*, **17**, 492-503. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0750-6>
- [41] Watanabe, T., Sakai, D., Yamamoto, Y., Iwashina, T., Serigano, K., Tamura, F., *et al.* (2010) Human Nucleus Pulposus Cells Significantly Enhanced Biological Properties in a Coculture System with Direct Cell-to-Cell Contact with Autologous Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Orthopaedic Research*, **28**, 623-630. <https://doi.org/10.1002/jor.21036>
- [42] Murphy, M.B., Moncivais, K. and Caplan, A.I. (2013) Mesenchymal Stem Cells: Environmentally Responsive Therapeutics for Regenerative Medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, **45**, e54-e54. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.94>
- [43] Pennicooke, B., Moriguchi, Y., Hussain, I., Bonassar, L. and Härtl, R. (2016) Biological Treatment Approaches for Degenerative Disc Disease: A Review of Clinical Trials and Future Directions. *Cureus*, **8**, e892. <https://doi.org/10.7759/cureus.892>
- [44] Roh, E., Darai, A., Kyung, J., Choi, H., Kwon, S., Bhujel, B., *et al.* (2021) Genetic Therapy for Intervertebral Disc Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1579. <https://doi.org/10.3390/ijms22041579>
- [45] Zhai, Y., Yang, L., Zheng, W., Wang, Q., Zhu, Z., Han, F., *et al.* (2023) A Precise Design Strategy for a Cell-Derived Extracellular Matrix Based on Crispr/cas9 for Regulating Neural Stem Cell Function. *Biomaterials Science*, **11**, 6537-6544. <https://doi.org/10.1039/d2bm01466a>
- [46] Modi, D., Mohammad, Warsi, M.H., Garg, V., Bhatia, M., Kesharwani, P., *et al.* (2021) Formulation Development, Optimization, and *in Vitro* Assessment of Thermoresponsive Ophthalmic Pluronic F127-Chitosan *in Situ* Tacrolimus Gel. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **32**, 1678-1702. <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1932359>
- [47] Madamsetty, V.S., Tavakol, S., Moghassemi, S., Dadashzadeh, A., Schneible, J.D., Fatemi, I., *et al.* (2022) Chitosan: A Versatile Bio-Platform for Breast Cancer Theranostics. *Journal of Controlled Release*, **341**, 733-752. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.012>
- [48] Frapin, L., Clouet, J., Delplace, V., Fusellier, M., Guicheux, J. and Le Visage, C. (2019) Lessons Learned from

- Intervertebral Disc Pathophysiology to Guide Rational Design of Sequential Delivery Systems for Therapeutic Biological Factors. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **149**, 49-71. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.08.007>
- [49] Liu, Y., Ren, L. and Wang, Y. (2013) Crosslinked Collagen-Gelatin-Hyaluronic Acid Biomimetic Film for Cornea Tissue Engineering Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **33**, 196-201. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.08.030>
- [50] Sawamura, K., Ikeda, T., Nagae, M., Okamoto, S., Mikami, Y., Hase, H., *et al.* (2009) Characterization of *in Vivo* Effects of Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel Microspheres on Degenerated Intervertebral Discs. *Tissue Engineering Part A*, **15**, 3719-3727. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0697>
- [51] Chou, A.I. and Nicoll, S.B. (2009) Characterization of Photocrosslinked Alginate Hydrogels for Nucleus Pulposus Cell Encapsulation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **91**, 187-194. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32191>
- [52] Sionkowska, A., Kaczmarek, B., Lewandowska, K., Grabska, S., Pokrywczyńska, M., Kloskowski, T., *et al.* (2016) 3D Composites Based on the Blends of Chitosan and Collagen with the Addition of Hyaluronic Acid. *International Journal of Biological Macromolecules*, **89**, 442-448. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.085>
- [53] Dai, T., Tanaka, M., Huang, Y. and Hamblin, M.R. (2011) Chitosan Preparations for Wounds and Burns: Antimicrobial and Wound-Healing Effects. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **9**, 857-879. <https://doi.org/10.1586/eri.11.59>
- [54] Wismer, N., Grad, S., Fortunato, G., Ferguson, S.J., Alini, M. and Eglin, D. (2014) Biodegradable Electrospun Scaffolds for Annulus Fibrosus Tissue Engineering: Effect of Scaffold Structure and Composition on Annulus Fibrosus Cells *in Vitro*. *Tissue Engineering Part A*, **20**, 672-682. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0679>
- [55] Aragon, J., Navascues, N., Mendoza, G. and Irusta, S. (2017) Laser-Treated Electrospun Fibers Loaded with Nano-Hydroxyapatite for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Pharmaceutics*, **525**, 112-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.022>
- [56] Francisco, A.T., Hwang, P.Y., Jeong, C.G., Jing, L., Chen, J. and Setton, L.A. (2014) Photocrosslinkable Laminin-Functionalized Polyethylene Glycol Hydrogel for Intervertebral Disc Regeneration. *Acta Biomaterialia*, **10**, 1102-1111. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.11.013>
- [57] Henry, N., Clouet, J., Le Visage, C., Weiss, P., Gautron, E., Renard, D., *et al.* (2017) Silica Nanofibers as a New Drug Delivery System: A Study of the Protein-Silica Interactions. *Journal of Materials Chemistry B*, **5**, 2908-2920. <https://doi.org/10.1039/c7tb00332c>
- [58] Vinatier, C., Gauthier, O., Fatimi, A., Merceron, C., Masson, M., Moreau, A., *et al.* (2009) An Injectable Cellulose-Based Hydrogel for the Transfer of Autologous Nasal Chondrocytes in Articular Cartilage Defects. *Biotechnology and Bioengineering*, **102**, 1259-1267. <https://doi.org/10.1002/bit.22137>
- [59] Balmert, S.C. and Little, S.R. (2012) Biomimetic Delivery with Micro- and Nanoparticles. *Advanced Materials*, **24**, 3757-3778. <https://doi.org/10.1002/adma.201200224>
- [60] Phromsopha, T. and Baimark, Y. (2014) Preparation of Starch/Gelatin Blend Microparticles by a Water-in-Oil Emulsion Method for Controlled Release Drug Delivery. *International Journal of Biomaterials*, **2014**, Article ID: 829490. <https://doi.org/10.1155/2014/829490>
- [61] Wilczewska, A.Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K.H. and Car, H. (2012) Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Pharmacological Reports*, **64**, 1020-1037. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70901-5](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70901-5)
- [62] Wang, W., Lu, K., Yu, C., Huang, Q. and Du, Y. (2019) Nano-Drug Delivery Systems in Wound Treatment and Skin Regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*, **17**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0514-y>
- [63] Liu, W., Ma, Z., Wang, Y. and Yang, J. (2023) Multiple Nano-Drug Delivery Systems for Intervertebral Disc Degeneration: Current Status and Future Perspectives. *Bioactive Materials*, **23**, 274-299. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.11.006>
- [64] van Rijt, S. and Habibovic, P. (2017) Enhancing Regenerative Approaches with Nanoparticles. *Journal of The Royal Society Interface*, **14**, Article 20170093. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0093>