

· 综述 ·

干细胞在椎间盘退变生物学治疗中的研究进展

南利平^{1,2} 冯新民^{2,3} 张亮^{2,3} 刘洋^{1,2} 王峰^{1,2} 周诗丰²

【摘要】 腰痛是一种常见的肌肉骨骼症状,与椎间盘退变密切相关。常规保守或传统手术疗法仅针对临床症状,并未从根本上解决椎间盘退变问题。以干细胞为基础的生物学治疗基于椎间盘退变的始发因素可以为椎间盘退变性疾病提供一种新的治疗思路。目前常用的干细胞类型有间充质干细胞、诱导多能干细胞、造血干细胞及胚胎干细胞等。体内外研究报道提示干细胞疗法具有促进退变椎间盘恢复的作用,将干细胞应用于椎间盘退变性疾病的治疗具有光明前途,但长期疗效有待于进一步研究。

【关键词】 干细胞; 椎间盘退化; 间质干细胞; 再生; 生物学治疗

Research progresses of stem cell in the treatment of intervertebral disc degenerative disease

Nan Liping^{1,2}, Feng Xinmin^{2,3}, Zhang Liang^{2,3}, Liu Yang^{1,2}, Wang Feng^{1,2}, Zhou Shifeng². ¹Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Department of Orthopedics, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; ³Institute of Orthopedics, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zhang Liang, Email: zhangliang6320@sina.com

【Abstract】 Low back pain is a common musculoskeletal symptom associated with intervertebral disc degeneration. However, the conservative treatment or surgical treatment just target the clinical symptoms instead of the pathophysiology involved in the degenerative process. The therapeutic strategies based on stem cells and pathophysiology of the degenerative process can provide a new treatment for intervertebral disc degenerative diseases. The common stem cells include mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, hematopoietic stem cells and embryonic stem cells. In literature the potential use of different stem cells for intervertebral disc regeneration *in vivo* and *in vitro* has already been reported in reproducible animal models as well as to be safe in human clinical trials. The application of stem cell therapy has shown promise in becoming a powerful tool in the future treatment of intervertebral disc degenerative diseases.

【Key words】 Stem cells; Intervertebral disk degeneration; Mesenchymal stem cells; Regeneration; Biological treatment

腰痛是一种常见的肌肉骨骼症状,研究发现腰痛与椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)密切相关^[1]。严重的IDD会导致颈椎病、椎管狭窄症、腰椎间盘突出症等疾病,从而产生一系列脊髓神经受压症状。目前常规治疗方法为保守治疗或手术治疗,但均为对症性治疗,并未从根本上解决椎间盘退变的根本病理问题^[2]。而以干细胞为基础的生物学治疗基于IDD的始发因素可以为椎间盘退变性疾病提供一种新的治疗思路^[3]。本文就用于椎间盘退变治疗的干细胞的研究进展进行综述。

一、椎间盘的结构及退变特征

(一)椎间盘的结构

椎间盘为位于相邻椎体间富有弹性的特殊结构,其上下为软骨终板,中央为胶冻样髓核组织,周围包绕着坚韧的纤维环。

椎环。椎间盘主要为脊柱提供最基本的支撑作用,而其弹性赋予脊柱屈、伸及旋转功能^[4]。

(二)椎间盘退变特征

研究发现椎间盘退变与年龄、职业等多种因素密切相关^[5]。椎间盘退变时髓核中蛋白多糖含量减少,使得髓核胶样物质脱水,髓核抗压能力及向纤维环传递压力的能力减退,从而导致纤维环自身薄层结构退变,随后内层出现裂隙并逐渐蔓延至外侧,进一步可致椎间盘突出、软骨终板骨化并形成骨赘。作为人体最大的无血管组织,椎间盘主要通过软骨终板弥散作用获得营养物质维持髓核功能^[6];髓核中细胞密度及细胞更新率极低,因此退变后不易修复^[4]。

二、干细胞及其特点

应用于椎间盘退变生物学治疗的干细胞应当具备以下特点:(1)数量多,易于获取;(2)可较好的分化为髓核细胞;(3)可以适应低氧、低糖及偏酸性的椎间盘退变局部微环境;(4)移植后不会引起较强的免疫反应;(5)低促肿瘤生长特性。目前常用的干细胞类型有间充质干细胞、诱导多能干细胞、造血干细胞及胚胎干细胞等。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2018.02.013

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81401830);江苏省青年医学人才项目

作者单位:116044 大连医科大学¹;225001 扬州大学临床医学院²;225001 扬州,江苏省苏北人民医院骨科研究所³

通信作者:张亮,Email:zhangliang6320@sina.com

(一)间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)

间充质干细胞是一类具有自我复制及多项分化潜能的非造血细胞。国际细胞治疗学会认为间充质干细胞应满足以下特征:(1)具有贴壁生长特性;(2)表达 CD105、CD90 和 CD73,而不表达 CD34、CD45 及 HLA-DR;(3)在体外可向成骨、成脂肪及成软骨细胞分化^[7]。其中骨髓及脂肪组织是最常见的间充质干细胞来源。

1. 骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cell, BMSC):BMSC 来源广泛,是目前研究的最多的间充质干细胞之一。研究发现转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$)^[8] 及骨形态发生蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP-7)^[9] 可有效诱导 BMSC 分化为类髓核细胞。Zhou 等^[10] 研究发现 BMP-3 可以促进 BMSC 增殖并分化为髓核细胞,且与 TGF- $\beta 1$ 共同作用时具有协同效应。Clarke 等^[11] 进一步研究发现,与 TGF- $\beta 1$ 及生长转换因子 5 (growth and differentiation factor 5, GDF5) 比较, GDF6 更有利于诱导 BMSC 向髓核细胞分化。因此 BMSC 经合适基因转染后可以向髓核细胞转化,表达髓核细胞的细胞外基质,且不同基因间可能具有协同促进作用。

除基因转染外,细胞共培养技术是另一种诱导 MSC 向目标细胞分化的常用方法。武海军等^[12] 发现 BMSC 与髓核细胞在非接触共培养条件下可促进 BMSC 分化为髓核样细胞。Cao 等^[13] 研究发现 BMSC 与髓核细胞直接接触共培养后可以促进细胞增殖,并且可通过减少细胞外基质降解的方式促进髓核细胞外基质合成。Chen 等^[14] 研究还发现 BMSC 与髓核细胞直接接触共培养后可以抑制压力诱导的髓核细胞凋亡。因此,共培养不仅可以促进 BMSC 向髓核细胞分化,还可以促进细胞增殖及细胞外基质合成,抑制髓核细胞凋亡。

但对于共培养后促进 BMSC 向髓核细胞分化及减少髓核细胞凋亡的机制,既往研究较少,近来研究发现外泌体可能在其中发挥重要作用。Lu 等^[15] 研究证实髓核细胞分泌的外泌体可诱导 BMSC 分化为髓核样细胞。笔者前期研究^[16] 发现 BMSC 来源外泌体通过 miRNA-21 介导的抗凋亡机制减少髓核细胞凋亡。因此,使用 BMSC 分泌的外泌体或外泌体中相关的 miRNA 靶点有望成为 BMSC 生物学治疗的新突破点。

鉴于 BMSC 在体外研究的成功,研究者在动物体内进行 BMSC 移植研究。Cai 等^[17] 将 BMSC 移植到兔椎间盘退变动物模型,结果发现移植的 BMSC 可以存活并分化为髓核样细胞,同时表达 II 型胶原及蛋白多糖等细胞外基质,影像学发现椎间盘高度及 MRI 信号强度明显好转。Zeng 等^[18] 将负载人 BMSC 的凝胶植入犬椎间盘退变模型,结果发现椎间盘高度和信号强度均得到明显改善,II 型胶原及蛋白多糖表达增加,说明异种 BMSC 移植同样可用于修复椎间盘退变。Wang 等^[19] 在椎间盘退变模型中局部注射 BMSC 与富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 的复合物,结果发现注射后可有效修复间盘退变,且与 PRP 复合后能更持久地改善椎间盘退变。因此在动物模型水平移植单纯的 BMSC 或不同支架材料复合后的 BMSC 均可一定程度上修复椎间盘退变。

基于前期动物模型水平研究的成功,逐步将 BMSC 移植用于临床研究,早期主要为椎间盘源性腰痛的治疗。Elabd 等^[20] 将自体 BMSC 在低氧环境培养后注入 5 例椎间盘源性腰痛患者的责任节段椎间盘,随访发现 4 例患者腰部活动程度不同程度改善,接受注射 4~6 年后经 MRI 检查证实未在注射部位附近发现肿瘤增殖及其他并发症发生,说明 BMSC 移植在临床上治疗椎间盘源性腰痛是安全可行的。Noriega 等^[21] 对 24 例椎间盘源性腰痛进行异体 BMSC 移植的临床随机对照研究,1 年后发现注射 BMSC 者症状及 MRI 椎间盘退变程度均改善,说明异体 BMSC 移植治疗同样有效。在此基础上,Pettine 等^[22] 针对 26 例具备腰椎融合手术或全椎间盘置换手术指征的患者,在责任节段椎间盘注入 2 mL 自体 BMSC,注射 12 个月后 MRI 证实椎间盘退变程度改善;注射 36 个月后仅有 6 例需接受手术,其余 20 例 Oswestry 功能障碍指数和视觉模拟评分法评分明显改善,所有患者无明显注射相关并发症发生,这拓宽了 BMSC 用于临床椎间盘退变性疾病治疗的适应证。

因此,经基因修饰或与髓核细胞共培养,BMSC 可以向髓核细胞分化,并分泌髓核细胞的细胞外基质成分;动物模型水平 BMSC 可一定程度上修复退变间盘,有限的临床研究支持 BMSC 移植用于椎间盘源性腰痛的治疗。

2. 脂肪间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cell, ADMSC):ADMSC 是一种成体间充质干细胞,来源广泛、易于体外培养,是近年来生物医学等领域研究的热点之一。Wang 等^[23] 研究发现 ADMSC 在成软骨培养基中培养 7~10 d 后再移植到模拟椎间盘环境的培养基中,可以促进细胞增殖及细胞外基质成分表达。Xu 等^[24] 发现 ADMSC 与髓核细胞共培养后可诱导 ADMSC 分化为髓核样细胞。Sun 等^[25] 在体外模拟椎间盘退变的压力环境,发现 ADMSC 可以减少压力负荷引起的髓核细胞凋亡。Clarke 等^[11] 研究则证实 TGF- $\beta 1$ 、GDF5 或 GDF6 作用下,ADMSC 较 BMSC 可以更好地向髓核细胞分化及促进细胞外基质表达。因此,在合适条件下 ADMSC 可以向髓核细胞分化,同时可以减少髓核细胞凋亡。

在细胞实验基础上,研究人员开展了相关体内研究。Marfia 等^[26] 将 ADMSC 移植到二聚糖缺陷小鼠体内,结果发现 ADMSC 移植后可在椎间盘内长期存活, MRI 上椎间盘信号强度有所恢复,且细胞外基质蛋白多糖表达增加。沈祥等^[27] 在兔椎间盘退变动物模型中直接注射 ADMSC,在注射后的 8 周时间内通过组织学及影像学均证实椎间盘退变程度获得明显改善。Kumar 等^[28] 进一步将 ADMSC 与透明质酸复合后移植用于椎间盘源性腰痛的 I 期临床研究,注射 1 年后并未发现显著并发症,部分患者 MRI 提示椎间盘退变程度好转,提示 ADMSC 可能可以用于临床椎间盘源性腰痛的治疗。

因此 ADMSC 在体外可向髓核细胞分化,动物模型水平提示局部注射 ADMSC 可以改善椎间盘退变。虽然 ADMSC 用于临床椎间盘源性腰痛的治疗并未发现有不良反应发生,但其安全性及最终疗效尚待长期随访结果决定。

3. 椎间盘内源性间充质干细胞:椎间盘内存在自身干细胞,目前研究发现椎间盘的软骨终板、纤维环及髓核中均

存在内源性间充质干细胞^[29-30]。作为内源性间充质干细胞,其具有间充质干细胞的一切特性,同时具备椎间盘来源的特性。Zhang等^[31]研究证实髓核间充质干细胞具有BMSC相似的干细胞特性和增殖能力,在体外具有成骨、成脂肪及成软骨的多分潜能。

笔者前期研究发现2% O₂环境可以促进髓核间充质干细胞增殖及细胞活力,减少细胞凋亡,其机制可能低氧诱导因子1 α 介导的信号通路有关^[32]。Tao等^[33]发现髓核间充质干细胞可以较好的耐受高渗环境,将髓核细胞与髓核间充质干细胞在高渗环境下共培养后可以促进细胞增殖及细胞外基质表达。Han等^[34]在体外模拟椎间盘退变的局部酸性微环境中比较ADMSC与髓核间充质干细胞的增殖能力,结果发现髓核间充质干细胞可以更好适应酸性微环境。在此基础上,Chen等^[35]比较人髓核细胞及髓核间充质干细胞移植治疗兔椎间盘退变的疗效,移植后8周X线发现两者在椎间隙高度上无明显区别,但MRI显示髓核间充质干细胞移植组椎间盘信号改善更明显,且细胞外基质II型胶原及蛋白多糖表达更多,说明髓核间充质干细胞移植效果更佳。因此椎间盘内源性间充质干细胞不仅具有成骨、成脂肪及成软骨的多向分化潜能,还可较好地耐受低氧、高渗及酸性的椎间盘退变后的不利微环境,有望成为间充质干细胞生物学治疗椎间盘退变性疾病新的种子细胞。

另外,笔者在国内首先提出辛伐他汀可能可以通过动员内源性的髓核间充质干细胞活化,从而发挥内源性修复重建退变椎间盘作用^[36-38],同时笔者研究还发现合适浓度的辛伐他汀可以促进髓核间充质干细胞增殖,减少细胞凋亡,促进II型胶原及蛋白多糖等细胞外基质表达^[39]。因此适当的外在刺激因素可以有助于髓核间充质干细胞更好的发挥内源性修复椎间盘退变的效果。

4. 华通胶间充质干细胞(Wharton's Jelly derived mesenchymal stem cell, WJMSC): WJMSC来源于脐带华通胶组织,具有间充质干细胞特性。WJMSC具有类似于ADMSC的基因表达,在与人胎儿间充质干细胞共培养体系中显示出免疫抑制效应^[40]。Han等^[41]将人WJMSC与髓核细胞共培养,发现WJMSC可被诱导分化为髓核样细胞,且WJMSC与髓核细胞比例为25:75时,WJMSC细胞的蛋白多糖及II型胶原表达最高,而比例为75:25时,髓核细胞的蛋白多糖及II型胶原表达最高。说明在一定条件下WJMSC可被诱导分化为髓核细胞。

但WJMSC移植用于椎间盘退变动物模型治疗的研究鲜有报道。Ahn等^[42]将WJMSC与透明质酸复合后移植到兔椎间盘退变模型,12周后MRI提示椎间盘退变信号好转,同时组织学分析也证实椎间盘退变程度好转。张燕等^[43]在动物模型中移植人WJMSC,影像学结果显示椎间隙高度有所好转,且在髓核组织中可以检测到标记的WJMSC细胞,同时椎间盘内II型胶原及蛋白多糖表达明显增加,说明WJMSC移植后可在退变椎间盘内存活并促进椎间盘细胞外基质II型胶原及蛋白多糖合成,进而延缓椎间盘退变进展。

因此WJMSC虽然具有与其他间充质干细胞类似的生物学特性,可分化为髓核细胞,但较其他类型间充质干细胞并不具备明显优势,且缺乏相关临床研究报道,其在椎间盘退变性疾病生物学治疗中的作用有待于进一步研究。

(二) 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)

诱导多功能干细胞是通过基因重编程控制自体来源体细胞分化而来的具有多分化潜能的干细胞。Wang等^[44]及Liu等^[45]发现iPSC在TGF- β 1等诱导下可分化为髓核样细胞,并出现髓核细胞外基质表达。Liu等^[46]进一步研究还发现髓核细胞外基质中富含大量调节因子,可诱导iPSC分化为髓核细胞,改善椎间盘退变状态。这为高效便捷的生产个体特异性髓核细胞提供了可能。在此基础上,Zhu等^[47]在动物实验研究中发现可从人退变髓核组织中获取iPSC,且髓核来源iPSC在裸鼠体内核型正常,可以表达髓核细胞特异性基质蛋白和相关基因,这为iPSC用于临床治疗提供了可能;但iPSC同时具有肿瘤增殖细胞分化特性,一定程度上限制了其进一步应用。

(三) 造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)

造血干细胞因其分化及增殖特性最早被认为是治疗椎间盘退变性疾病种子细胞之一,然而椎间盘内低氧环境不适合其增殖分化^[2],因此限制了HSC的进一步应用。

(四) 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)

脊索细胞是胚胎阶段椎间盘再生的第一群细胞,是髓核软骨样细胞,在合适条件下能分泌特定的细胞外基质。然而研究发现ESC在体外向既定目标表型细胞分化时存在不稳定性,且在体内具有致瘤性,因此限制其进一步研究^[48]。

三、问题及展望

目前研究结果提示将干细胞应用于椎间盘退变性疾病治疗具有光明前景,但依旧存在一些不容忽视的问题:(1)移植的干细胞渗漏可能形成骨赘而造成椎管狭窄^[49];(2)干细胞的增殖潜能可能随着年龄及干细胞的衰老而衰退^[50-51];(3)移植后的干细胞在移植部位存活时间有限,难以适应椎间盘退变后的不利微环境。但随着对椎间盘内源性干细胞增殖及凋亡机制的研究,有望从椎间盘内源性干细胞层面获得突破。以干细胞为基础的生物学治疗为椎间盘退变性疾病的治疗提供了一种新的治疗思路,现有研究结果一定程度上提示该疗法安全可行,但仍需更多研究证实其临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Zheng CJ, Chen J. Disc degeneration implies low back pain[J]. Theor Biol Med Model, 2015, 12: 24.
- [2] Pennicooke B, Moriguchi Y, Hussain I, et al. Biological Treatment Approaches for Degenerative Disc Disease: A Review of Clinical Trials and Future Directions[J]. Cureus, 2016, 8(11): e892.
- [3] 毕松超, 杨建东, 冯新民, 等. 间充质干细胞治疗椎间盘退变的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(18): 2766-2771.
- [4] Ghannam M, Jumah F, Mansour S, et al. Surgical anatomy, radiological features, and molecular biology of the lumbar intervertebral discs[J]. Clin Anat, 2017, 30(2): 251-266.
- [5] Jang TW, Ahn YS, Byun J, et al. Lumbar intervertebral disc degeneration and related factors in Korean firefighters[J]. BMJ Open, 2016, 6(6): e011587.

- [6] Zhu Q, Gao X, Levene HB, et al. Influences of Nutrition Supply and Pathways on the Degenerative Patterns in Human Intervertebral Disc[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2016, 41(7): 568-576.
- [7] Wu T, Smith J, Nie H, et al. Cytotoxicity of Local Anesthetics in Mesenchymal Stem Cells[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2018, 97(1): 50-55.
- [8] Han C, Jiang C, Yu C, et al. Differentiation of transforming growth factor β 1-induced mesenchymal stem cells into nucleus pulposus-like cells under simulated microgravity conditions[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2015, 61(2): 50-55.
- [9] Xu J, E XQ, Wang NX, et al. BMP7 enhances the effect of BMSCs on extracellular matrix remodeling in a rabbit model of intervertebral disc degeneration[J]. FEBS J, 2016, 283(9): 1689-1700.
- [10] Zhou X, Tao Y, Liang C, et al. BMP3 Alone and Together with TGF- β Promote the Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells into a Nucleus Pulposus-Like Phenotype[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 20344-20359.
- [11] Clarke LE, McConnell JC, Sherratt MJ, et al. Growth differentiation factor 6 and transforming growth factor-beta differentially mediate mesenchymal stem cell differentiation, composition, and micromechanical properties of nucleus pulposus constructs[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(2): R67.
- [12] 武海军, 银和平, 胡继平, 等. 非接触共培养条件下骨髓间充质干细胞向类髓核细胞的诱导分化[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(45): 6706-6713.
- [13] Cao C, Zou J, Liu X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells slow intervertebral disc degeneration through the NF- κ B pathway[J]. Spine J, 2015, 15(3): 530-538.
- [14] Chen S, Zhao L, Deng X, et al. Mesenchymal Stem Cells Protect Nucleus Pulposus Cells from Compression-Induced Apoptosis by Inhibiting the Mitochondrial Pathway[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 9843120.
- [15] Lu K, Li HY, Yang K, et al. Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: in-vitro study on exosomes in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 108.
- [16] Cheng X, Zhang G, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 261-276.
- [17] Cai F, Wu XT, Xie XH, et al. Evaluation of intervertebral disc regeneration with implantation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) using quantitative T2 mapping: a study in rabbits[J]. Int Orthop, 2015, 39(1): 149-159.
- [18] Zeng Y, Chen C, Liu W, et al. Injectable microcryogels reinforced alginate encapsulation of mesenchymal stromal cells for leak-proof delivery and alleviation of canine disc degeneration[J]. Biomaterials, 2015, 59: 53-65.
- [19] Wang SZ, Jin JY, Guo YD, et al. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma-containing bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A preliminary investigation[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3475-3481.
- [20] 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.
- [21] Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, et al. Intervertebral Disc Repair by Allogeneic Mesenchymal Bone Marrow Cells: A Randomized Controlled Trial [J]. Transplantation, 2017, 101(8): 1945-1951.
- [22] Pettine KA, Suzuki RK, Sand TT, et al. Autologous bone marrow concentrate intradiscal injection for the treatment of degenerative disc disease with three-year follow-up [J]. Int Orthop, 2017, 41(10): 2097-2103.
- [23] Wang J, Tao Y, Zhou X, et al. The potential of chondrogenic pre-differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells for regeneration in harsh nucleus pulposus microenvironment [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(18): 2104-2111.
- [24] Xu J, Qi DL, Pang XJ, et al. Rabbit nucleus pulposus cells facilitate differentiation of adipose-derived stem cells into nucleus pulposus-like cells[J]. Indian J Cancer, 2015, 52 Suppl 1: e17-e21.
- [25] Sun Z, Luo B, Liu ZH, et al. Adipose-derived stromal cells protect intervertebral disc cells in compression: implications for stem cell regenerative disc therapy[J]. Int J Bio Sci, 2015, 11(2): 133-143.
- [26] Marfia G, Campanella R, Navone SE, et al. Potential use of human adipose mesenchymal stromal cells for intervertebral disc regeneration: a preliminary study on biglycan-deficient murine model of chronic disc degeneration [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(5): 457.
- [27] 沈祥, 徐宏光, 马明明, 等. 脂肪间充质干细胞注入退变椎间盘局部的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(1): 77-81.
- [28] Kumar H, Ha DH, Lee EJ, et al. Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 262.
- [29] Liu S, Liang H, Lee SM, et al. Isolation and identification of stem cells from degenerated human intervertebral discs and their migration characteristics [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2017, 49(2): 101-109.
- [30] Jia Z, Yang P, Wu Y, et al. Comparison of biological characteristics of nucleus pulposus mesenchymal stem cells derived from non-degenerative and degenerative human nucleus pulposus[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 3574-3580.
- [31] Zhang H, Ma X, Zhang L, et al. The ability to form cartilage of NPMSC and BMSC in SD rats[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 4989-4996.
- [32] 张亮, 刘忠军, 王静成, 等. 低氧培养促进大鼠髓核间质干细胞增殖[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(11): 1546-1551.
- [33] Tao YQ, Liang CZ, Li H, et al. Potential of co-culture of nucleus pulposus mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells in hyperosmotic microenvironment for intervertebral disc regeneration[J]. Cell Biol Int, 2013, 37(8): 826-834.

- [34] Han B, Wang HC, Li H, et al. Nucleus pulposus mesenchymal stem cells in acidic conditions mimicking degenerative intervertebral discs give better performance than adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cells Tissues Organs*, 2014, 199(5/6): 342-352.
- [35] Chen X, Zhu L, Wu G, et al. A comparison between nucleus pulposus-derived stem cell transplantation and nucleus pulposus cell transplantation for the treatment of intervertebral disc degeneration in a rabbit model[J]. *Int J Surg*, 2016, 28: 77-82.
- [36] 黄泽楠, 冯新民, 王静成, 等. 辛伐他汀调控内源性干细胞进行退变椎间盘的内源性修复和重建[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(5): 809-814.
- [37] 张亮. 髓核间质干细胞动员修复重建退变椎间盘[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(53): 8636-8637.
- [38] Huang Z, Zhang L, Feng X, et al. A new in vivo method to retard progression of intervertebral disc degeneration through stimulation of endogenous stem cells with simvastatin [J]. *Med Hypotheses*, 2017, 101: 65-66.
- [39] 黄泽楠, 刘忠军, 王静成, 等. 辛伐他汀对大鼠髓核间充质干细胞增殖及分泌功能的影响[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27(7): 627-633.
- [40] Wang Q, Yang Q, Wang Z, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from fetal-bone marrow, adipose tissue, and Wharton's jelly as sources of cell immunomodulatory therapy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(1): 85-96.
- [41] Han Z, Zhang Y, Gao L, et al. Human Wharton's Jelly Cells Activate Degenerative Nucleus Pulposus Cells In Vitro [J]. *Tissue Eng Part A*, 2018.
- [42] Ahn J, Park EM, Kim BJ, et al. Transplantation of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells highly expressing TGF β receptors in a rabbit model of disc degeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 190.
- [43] 张燕, 陶晖, 顾韬, 等. 脐带华通胶间充质干细胞移植对退变椎间盘影响的实验研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 25(8): 750-756.
- [44] Wang Q, Gu X, Cheng L, et al. Differentiation of immortalized human precartilaginous stem cells into nucleus pulposus-like cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2816-2822.
- [45] Liu K, Chen Z, Luo XW, et al. Determination of the potential of induced pluripotent stem cells to differentiate into mouse nucleus pulposus cells in vitro [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 12394-12405.
- [46] Liu Y, Fu S, Rahaman MN, et al. Native nucleus pulposus tissue matrix promotes notochordal differentiation of human induced pluripotent stem cells with potential for treating intervertebral disc degeneration [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(3): 1053-1059.
- [47] Zhu Y, Liang Y, Zhu H, et al. The generation and functional characterization of induced pluripotent stem cells from human intervertebral disc nucleus pulposus cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42700-42711.
- [48] Moriguchi Y, Alimi M, Khair T, et al. Biological Treatment Approaches for Degenerative Disk Disease: A Literature Review of In Vivo Animal and Clinical Data [J]. *Global Spine J*, 2016, 6(5): 497-518.
- [49] Piccirilli M, Delfinis CP, Santoro A, et al. Mesenchymal stem cells in lumbar spine surgery: a single institution experience about red bone marrow and fat tissue derived MSCs [J]. *J Neurosurg Sci*, 2017, 61(2): 124-133.
- [50] Zhao Y, Jia Z, Huang S, et al. Age-Related Changes in Nucleus Pulposus Mesenchymal Stem Cells: An In Vitro Study in Rats [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 6761572.
- [51] 刘洋, 冯新民, 陈涛, 等. 间充质干细胞衰老机制的研究进展 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2017, 7(4): 242-246.

(收稿日期:2018-02-02)

(本文编辑:甘丽)

南利平, 冯新民, 张亮, 等. 干细胞在椎间盘退变生物学治疗中的研究进展 [J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2018, 13(2): 134-138.