

间充质干细胞修复椎间盘退变的研究进展

Research progress of mesenchymal stem cells in repairing intervertebral disc degeneration

周 清^{1,2}, 阮狄克¹

(1 解放军总医院第六医学中心骨科 100048 北京市; 2 安徽医科大学第五临床医学院海军临床学院 230032 合肥市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.06.10

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-06-0547-06

颈肩腰腿痛是一种常见的肌肉骨骼症状,是目前导致残疾和工作时间减少的主要原因之一。导致颈肩腰腿痛的原因很多,具体的机制目前还没有被阐明,但影像学 and 病理学证据提示大多数的颈肩腰腿痛和椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)有关^[1,2]。现有的药物治疗和手术治疗大多只是针对临床症状的缓解和治疗,并不能完全延缓和逆转 IDD 的进程。基于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的细胞疗法旨在通过各种方式和因子诱导外源性和内源性 MSCs 向髓核(nucleus pulposus, NP)细胞表型分化,调节椎间盘内环境并再生椎间盘组织中的蛋白聚糖和胶原蛋白来解决 IDD 的根本原因,不同来源的 MSCs 在治疗 IDD 的领域已经进行了初步的体外和体内实验^[3,4]。因此本综述重点阐述 MSCs 在 IDD 领域的研究进展。

1 基于 MSCs 的治疗理念

治疗或延缓 IDD 的方法之一包括恢复椎间盘合成富含蛋白多糖的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力,从而重建椎间盘水合作用和髓核粘弹性特征,达到恢复椎间盘生物力学特性的目的^[5]。有学者^[6]根据椎间盘老化和退变的病理学特征发现,退变主要原因在于椎间盘细胞的进行性丢失,进而提出引入外源性细胞来恢复椎间盘细胞的想法。细胞移植主要是通过将不同来源的细胞诱导其向椎间盘细胞分化,达到补充椎间盘细胞的目的。

人体内 MSCs 的来源是多方面的,除骨髓^[7]外,还在脐带血^[8]、外周血^[9]、脂肪组织^[10]、滑膜^[11]、牙髓^[12]等处发现 MSCs。研究发现 MSCs 可以被诱导分化为各种细胞,表明 MSCs 具有多能性,使他们能够向间充质组织谱系分化,可以被诱导分化为多种体细胞如骨细胞、软骨细胞、神经细

胞、脂肪细胞、肝脏细胞,并且在特定的组织部位,可以被诱导分化为特定的组织类型^[13,14]。目前基于 MSCs 修复 IDD 研究的机制主要表现在两个方面,一方面 MSCs 能直接向 NP 细胞分化来补充椎间盘内的细胞,包括通过各种细胞因子或者培养方式诱导内源性或者外源性 MSCs 向 NP 细胞分化^[3,4];另一方面 MSCs 在受到周围微环境的作用时,可以分泌广泛的细胞活性因子、外泌体及各种细胞外囊泡等来调节周围的内环境,进一步刺激内源性细胞的增殖,抑制 ECM 降解和剩余细胞凋亡^[15,16]。MSCs 向 NP 细胞分化的能力是评价其在 IDD 细胞治疗领域潜力的第一步,同时也是体外实验的主要研究方向。在动物实验和临床试验中,主要则是通过各种评价指标来评价 MSCs 注射进入椎间盘后,IDD 的影像证据和临床症状是否得到改变。

2 不同来源的 MSCs

2.1 骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)是一类低免疫原性的成体干细胞,是细胞治疗和组织工程中常用的干细胞,广泛存在于骨髓微环境中,具有自我更新和分化成不同组织的能力^[7]。基于 BMSCs 的治疗的一个主要优点是它们方便获取,可以很容易且安全地从骨髓中分离出来,同时可以很安全可靠的在体外扩增传代培养。

针对椎间盘内注射 BMSCs 能否改善 IDD 的研究,一项动物实验研究通过在兔 IDD 的模型中注射 BMSCs,结果发现细胞在注射 8 周后依旧可以在椎间盘内存活^[17]。近些年围绕 BMSCs 修复 IDD 的研究逐渐向更深层次扩展,Shi 等^[18]通过在体外构建缺氧、葡萄糖和血清剥夺的培养条件来模拟体内椎间盘低血供的病理状态诱导 NP 细胞凋亡,发现 BMSCs 和 NP 细胞共培养组的凋亡指数显著降低,得出结论 BMSCs 和 NP 细胞共培养可以显著提高大鼠 NP 细胞的存活率并降低凋亡水平,并且这个过程可能和 BMSCs 分泌的外泌体有关。Zhu 等^[15]通过使用超速离心的方式来分离 BMSCs 的外泌体,最后证实来自 BMSCs 的外泌体通过减少白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 诱导的炎性

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81772399);安徽省教育厅科学研究项目(YJS20210322)

第一作者简介:男(1996-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(010)68780323 E-mail:zhouqingdr@163.com

通讯作者:阮狄克 E-mail:ruandikengh@163.com

因子分泌和抑制 MAPK 信号激活来减轻 NP 细胞的凋亡。另外一项研究也发现来自 BMSCs 的外泌体可以抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 诱导的 NP 细胞凋亡和 ECM 降解^[19]。Li 等^[20]的研究证实来自 BMSCs 的外泌体可以防止酸性 PH 诱导的人 NP 细胞损伤和凋亡。Xia 等^[21]证实来自 BMSCs 的外泌体可以下调 NP 细胞中的氧化应激水平并减弱 NP 细胞的凋亡,通过在椎间盘内注射外泌体,可以改善椎间盘穿刺诱导的兔椎间盘发生退变。另外 BMSCs 来源的外泌体可以减弱内质网应激所引起的 NP 细胞凋亡,椎间盘内注射 BMSCs 来源的外泌体可以调节内质网应激相关的细胞凋亡,并延缓大鼠模型中 IDD 的进展^[2]。Wen 等^[16]证实来自 BMSCs 的细胞外囊泡可以有效促进 NP 细胞增殖并抑制细胞凋亡。另外通过在小鼠鼠尾制造 IDD 模型,发现注射 BMSCs 来源的细胞外囊泡可以有效降低退变椎间盘中的 NP 细胞的凋亡率^[16]。上述的研究表明来自 BMSCs 的外泌体及细胞外囊泡可以对 NP 细胞的生存有促进作用。

对于 MSCs 移植治疗 IDD,移植后的细胞存活问题一直是学者思考的问题,思路包括开发新的载体材料或者和其他物质、细胞因子混合注射, MSCs 联合可注射的水凝胶移植治疗 IDD 可以为退变的椎间盘提供结构和机械支持,同时也可以作为 MSCs 和其他生物活性因子的载体, Ukeba 等^[3]开发了一种新的水凝胶超纯海藻酸盐 (ultra-purified alginate, UPAL) 用于椎间盘细胞移植,该水凝胶运输 BMSCs 移植进入家兔退变的椎间盘后,植入的 BMSCs 向 NP 细胞分化,有助于家兔退变椎间盘的再生,证实了 NP 细胞和 BMSCs 共培养可以促进 BMSCs 向 NP 细胞分化以及 ECM 的产生。Zhang 等^[22]通过注射软骨素酶诱导大体格山羊的腰 IDD,结果显示在诱导退变 12 周后,椎间盘高度明显降低,表示诱导 IDD 成功,退变的椎间盘通过单独注射水凝胶或者注射接种了同种异体 BMSCs 的水凝胶进行治疗,治疗 2 周后,接受水凝胶联合 MSCs 治疗组的椎间盘高度指数 (DHI) 较单纯注射水凝胶组改善更显著。Lykov 等^[23]证实促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可在 H_2O_2 诱导的氧化应激条件下对 BMSCs 的增殖潜力有刺激作用,对迁移有抑制作用,可以促进 MSCs 在注射部位局部累积,有助于椎间盘的修复过程,和单纯移植 BMSCs 组相比,移植 BMSCs 和 EPO 混合物组的椎间盘高度显著增加,这也说明 MSCs 和细胞因子等物质的混合注射在治疗 IDD 中可能会获得更好的结果。

近年报道的一项临床研究中,学者将自体骨髓浓缩物注射进腰椎间盘的 NP 中,共有 26 例患者被纳入研究,在随后 3 年内,只有 6 例患者接受了手术,其余患者平均视觉模拟评分 (visual analog scale, VAS) 和 Oswestry 功能障碍指数 (Oswestry disability index, ODI) 改善^[24]。BMSCs 治疗 IDD 的研究相当多,从细胞实验、动物实验到临床试验,为 IDD 的细胞移植治疗提供了非常多的可行性支撑,近些年基于 BMSCs 的载体材料的研究,也使得细胞移植

治疗有了更大的保障。总体来说,基于 BMSCs 的细胞移植治疗是修复 IDD 的一个有前景的治疗方式。

2.2 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞 (adipose derived mesenchymal stem cells, ADMSCs) 是从脂肪组织中分离得到的一种 MSCs,可以在标准培养条件下扩增,并表现多向分化的能力,是 IDD 的细胞疗法的种子细胞之一。基于 ADMSCs 的优点,一直有学者将其作为 IDD 研究的种子细胞进行研究。来自 MSCs 的细胞外囊泡对 IDD 患者 NP 细胞的作用是近年来的研究热点。最新的一项研究报道指出,来自 ADMSCs 的细胞外囊泡有效地抑制了 NP 细胞的炎症反应,增加了 NP 细胞的增殖和迁移,提示 ADMSCs 来源的细胞外囊泡在 IDD 治疗领域的巨大潜力^[25]。Xiao 等^[26]探讨了抗氧化剂超氧化物酶 2 (Sod2) 和过氧化氢酶 (Cat) 修饰的 ADMSCs 对氧化应激的反应,结果显示细胞增殖增强, Sox-9、II 型胶原 (type II collagen, COL2) 表达上调,同时相比单纯注射 ADMSCs 小鼠 IDD 改善的结果,注射转导 Sod2 和 Cat 的 ADMSCs 小鼠 IDD 改善更明显。Binch 等^[14]评估了一种新型的凝胶聚甲基丙烯酸羟丙酯 [poly (glycerol monomethacrylate)-poly (2-hydroxypropyl methacrylate), PGMA-PHPMA] 可以直接将人 ADMSCs 分化为 NP 细胞,可以在不加入生长因子的情况下,用这种凝胶可以诱导人 ADMSCs 向 NP 细胞分化,具有相当大的潜力可以作为一种可注射的细胞输送系统和支架,用于椎间盘退行性疾病的治疗,同时该凝胶联合 ADMSCs 注射到人工造模 IDD 的大鼠椎间盘内,相比对照组可以显著增加椎间盘的高度和含水量,提示改善了 IDD 的进程。

一直以来很少有研究聚焦不同来源的 MSCs 在 IDD 领域的潜力对比,最近有一项研究对比了在 3D 培养的模式下, BMSCs 和 ADMSCs 向 NP 细胞分化的能力,为评估两种 MSCs 在 IDD 治疗领域的种子细胞选择提供证据,研究者用缺氧诱导因子 1- α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF1- α)、葡萄糖转运蛋白 1、Sox-9、蛋白聚糖、COL2 表达作为参考,结果显示,与 BMSCs 相比,ADMSCs 表现出更好的分化为 NP 样细胞的能力^[27]。

一项 10 例慢性腰痛研究中,在慢性腰痛超过 3 个月的患者椎间盘内植入自体 ADMSCs 和透明质酸,在随后为期 1 年的临床研究期间,没有任何与手术和干细胞相关的不良事件发生,其 ODI 和 VAS 评分均取得显著改善,部分患者 MRI 检测椎间盘的含水量增加^[28]。当前有限的细胞实验和临床研究表明,ADMSCs 移植具有治疗 IDD 的潜力,但总体来说目前临床实验开展的相对较少,缺乏长期的跟踪随访,依旧期待下一步的相关实验的开展。

2.3 髓核间充质干细胞

髓核间充质干细胞 (nucleus pulposus mesenchymal stem cells, NPMSCs) 的理念是 2007 年由 Risbud 首次提出的^[29],作为存在于椎间盘内部的 MSCs,相对其他类型的种子细胞可能具有更强的适应椎间盘恶劣环境的潜力。因此

揭示 NPMSCs 存活和发挥功能过程中的危险因素,并且了解具体过程对于基于 NPMSCs 的内源性修复 IDD 的研究非常有意义。研究证实氧化应激可以诱导活性氧(ROS)的产生,抑制 NPMSCs 的活性,诱导 NPMSCs 的凋亡,在 ROS 诱导 NP 细胞凋亡的过程中血红素加氧酶-1(HO-1)的表达水平在处理早期升高,但在晚期降低,氧化应激可以诱导 ROS 的产生,抑制 NPMSCs 的活性,诱导 NPMSCs 的凋亡,最后证明 HO-1 通过激活自噬,可以逆转 NPMSCs 在氧化应激下的氧化损伤^[30]。同样 Liu 等^[31]研究高糖作为危险因素对 NPMSCs 的作用,结果表明与低糖的培养条件比较,高糖显著增加了 NPMSCs 的凋亡,降低了 NPMSCs 的增殖、集落形成能力和迁移能力,提示在糖尿病早期合理控制血糖或许对防治 IDD 有帮助。有学者发现在体外的加压环境下,随着加压时间的延长,NPMSCs 的细胞活力逐渐降低,细胞凋亡水平逐渐增加,但是这种凋亡水平可以被葛根素所缓解^[32]。同时发现葛根素可以恢复由于在大鼠尾部加压所引起的 NP 受损变性,提示葛根素可能作为治疗 IDD 的潜在药物^[32]。为提高 MSCs 移植存活率,Wang 等^[33]选择了一种可注射水凝胶作为 NPMSCs 的细胞移植支架,在 SD 大鼠鼠尾造模 IDD,最后发现与仅注射 NPMSCs 相比,注射水凝胶和 NPMSCs 混合物组的 IDD 修复更理想。

近年来阮狄克教授团队发现退行性椎间盘细胞的基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)较正常组升高,将标记后的 NPMSCs 递送到大鼠体内,正常和退行性椎间盘之间迁移细胞的分布存在差异,结合 SDF-1 α 的升高可以明显提高 NPMSCs 的迁移能力,认为这可能是由于 SDF-1 α 的水平不同所引起的^[34]。另外阮狄克教授团队发现沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silencing information regulator 2-associated enzyme 1, SIRT1) 可以诱导 NPMSCs 向软骨细胞分化,将来自大鼠的 NPMSCs 和经过慢病毒转染 SIRT1 的大鼠 NPMSCs 注射进入大鼠 IDD 的模型中,两者均可以明显恢复椎间盘结构,TUNEL 染色同时证实移植过表达 SIRT1 的 NPMSCs 组细胞凋亡较移植 NPMSCs 组进一步减少,提示 SIRT1 可能作为治疗 IDD 的潜在靶点^[35]。NPMSCs 作为存在于椎间盘内的干细胞,在治疗 IDD 方面一直被寄予厚望,但目前尚缺乏有关 NPMSCs 如何在椎间盘低氧、高压、高渗、低 PH 值下的存活能力优于其他 MSCs 的研究,这些不利因素是 MSCs 移植后要面对的问题,对这些方面的研究将为 IDD 干细胞治疗的最佳种子细胞选择问题提供思考和帮助。

2.4 脐带间充质干细胞

脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs) 是源于新生儿脐带的一类多能干细胞,具有很强的增殖和自我更新能力,同时也具有多向分化的潜能。UCMSCs 的来源充分且不对人体造成损伤,另外基本不涉及伦理争议。Zhao 等^[36]通过在体外构建压缩模型培养 NP 细胞,模拟 IDD 的自然环境,结果发现与

UCMSCs 共培养可以显著减缓 NP 细胞在压缩环境中的凋亡,表明 UCMSCs 和 NP 细胞共培养可以提高 NP 细胞的细胞活力。Qi 等^[37]发现高糖可以引起 NPMSCs 的凋亡增加,但来自 UCMSCs 的条件培养基,可以抑制高糖对 NPMSCs 的衰老的影响。Zhao 等^[38]证实 UCMSCs 和 NP 细胞共培养,可以减缓 TNF- α 诱导的 NP 细胞炎症反应和 ECM 变性。Han 等^[39]发现华通胶细胞 (Wharton's jelly cells, WJCs) 与退变 NP 细胞共培养诱导了 WJCs 向 NP 样细胞分化并恢复了退行性 NP 细胞的生物学状态。

在 UCMSCs 移植治疗 IDD 方面,学者们进行了以下研究。Choi 等^[40]开发了一种可以负载华通胶细胞的新型水凝胶,将负载华通胶的水凝胶注射进入造模退变的 SD 大鼠的鼠尾,相较于单纯注射 UCMSCs,注射混合物组可以显著促进退变椎间盘的修复。Ekram 等^[41]将 UCMSCs 通过软骨诱导培养基诱导分化为软骨祖细胞 (chondroprogenitor cells, CPCs),后将 UCMSCs 和分化得到的 CPCs 分别移植到大鼠的 IDD 模型中,体内研究结果显示诱导的 CPCs 组和正常的 UCMSCs 组相比,在椎间盘内具有更好的存活、归巢和分布,同时与 UCMSCs 组相比, CPCs 组显示出更好的再生潜力。Beeravolu 等^[42]将 UCMSCs 移植到兔的 IDD 模型中,可以显著改善兔 IDD 的进程,但发现和来自 UCMSCs 的 CPCs 相比,移植 CPCs 组的椎间盘组织学、细胞结构、ECM 等得到更好的改善。Zhang 等^[43]将 WJCs 移植进入犬的椎间盘中,发现 WJCs 不仅可以在退变的椎间盘中存活,而且可以促进退化的椎间盘修复,具有治疗 IDD 的潜力。总之 UCMSCs 和 NP 细胞共培养或者非接触共培养可以减缓 NP 细胞的凋亡,提示 UCMSCs 具有治疗 IDD 的潜力。同时 UCMSCs 可以在体外被诱导分化为 CPCs,且 CPCs 的椎间盘内移植治疗 IDD 的效果要优于 UCMSCs 的移植疗效,这也为其他来源的 MSCs 移植治疗 IDD 提供了新的启发,但目前仍尚缺乏 UCMSCs 临床相关试验。

2.5 其他来源间充质干细胞

最近的研究发现,来自尿源性干细胞 (urine-derived stem cells, USCs) 的外泌体可以促进 NP 细胞的增殖和 ECM 的合成,从而减轻 IDD^[44]。另外 Hu 等^[45]通过研究发现,通过与 NP 细胞的共培养过程,经血来源的间充质干细胞 (menstrual blood-derived stem cells, MenSCs) 可以被诱导向 NP 细胞表型分化,这也为 MSCs 治疗 IDD 提供了一种新的种子细胞。Miyamoto 等^[46]通过抽取兔椎间盘 NP 组织诱导 IDD,移植同种异体滑膜间充质干细胞 (synovial mesenchymal stem cells, SMSCs),之后通过影像学和组织学分析评估椎间盘情况,最后得出结论, SMSCs 注入 NP 内,可以促进剩余 NP 细胞合成 COL2、抑制炎症细胞因子表达,达到维持椎间盘结构的目的。这些不同来源的 MSCs 的研究为 IDD 的治疗研究提供了新的思路,扩大了细胞来源的选择。

3 临床应用中可能存在的问题

MSCs 作为治疗 IDD 最有潜力的种子细胞,受到业内学者极大的关注,但是目前的很多研究依旧局限在基础研究层面和小范围的临床试验,主要有以下几个问题:(1)细胞来源问题,目前小范围的临床试验中,患者所移植的 MSCs 大多为患者自身细胞在体外扩增所得,能否选择低免疫原性 MSCs 构建 MSCs 库,可以减少患者移植等待时间,争取早期治疗;(2)细胞种类选择问题, MSCs 来源广泛,大多数的研究只针对一种 MSCs 的治疗效果和具体机制进行研究,横向对比不同种类的 MSCs 在 IDD 中的治疗效果的研究目前尚不多见;(3)细胞注射剂量和容量,目前在临床试验中,对于注射细胞剂量没有统一标准,细胞量大多是 $\times 10^6$ 数量级,如何根据患者的椎间盘的大小、椎间高度和 IDD 程度确定细胞注射的具体剂量和容量依旧值得思考;(4)当前随着材料科学等学科的发展,载体和支架逐渐用于椎间盘细胞移植治疗领域,但是载体和支架能否可以有效地提高临床患者细胞移植后 MSCs 的存活以及分化目前还有待探讨;(5)患者的选择,就目前的大多数临床试验的患者选择来看,大多选择基础情况比较好的中青年患者,如何根据患者的情况决定患者能否接受细胞移植治疗依旧值得思考,包括患者的年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、有无基础疾病等;(6)移植进入椎间盘的 MSCs 存在恶性增殖的风险;(7)如何确保移植进入椎间盘的 MSCs 定向地向 NP 细胞分化,避免在椎间盘内成骨分化,仍旧是困扰椎间盘细胞移植领域的一个重要问题;(8)目前的椎间盘细胞移植大多使用注射 MSCs 的方式,部分 MSCs 可能会漏出注射孔隙,导致骨赘形成。

4 小结与展望

随着对 IDD 的病理生理的认识的深入,让人们关注到旨在再生髓核的新型治疗方法。由于 MSCs 具有可以分化为不同细胞类型的潜在能力,在治疗 IDD 领域受到了极大关注,同时多项体外实验、动物实验和临床试验也表明了 MSCs 治疗 IDD 的可行性。但是由于目前尚没有大规模的临床试验以及双盲随机对照试验,所以研究成果尚缺乏足够的说服力。但是基于 MSCs 的细胞疗法弥补了现代普通手术和非手术治疗之间的鸿沟,并且在目前的治疗方法无法逆转 IDD 的情况下, MSCs 可能实现逆转 IDD 的最终目标,为椎间盘源性颈肩腰腿痛患者提供新的有效的治疗方式。

5 参考文献

- DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role[J]. *Pain Med*, 2011, 12(2): 224-233.
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain[J]. *Lancet*, 2017, 389(10070): 736-747.
- Ukeba D, Sudo H, Tsujimoto T, et al. Bone marrow mes-

enchymal stem cells combined with ultra-purified alginate gel as a regenerative therapeutic strategy after discectomy for degenerated intervertebral discs [J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102698.

- Binch ALA, Ratcliffe LPD, Milani AH, et al. Site-directed differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to nucleus pulposus cells using an injectable hydroxyl-functional diblock copolymer worm gel [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(2): 837-845.
- Liao Z, Luo R, Li G, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4084-4100.
- Ding F, Shao ZW, Xiong LM. Cell death in intervertebral disc degeneration[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(7): 777-785.
- Wang Z, Ding X, Cao F, et al. Bone mesenchymal stem cells promote extracellular matrix remodeling of degenerated nucleus pulposus cells via the miR-101-3p/EIF4G2 Axis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 642502.
- Um S, Ha J, Choi SJ, et al. Prospects for the therapeutic development of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells[J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12(12): 1511-1528.
- Yang R, Gao H, Chen L, et al. Effect of peripheral blood-derived mesenchymal stem cells on macrophage polarization and Th17/Treg balance in vitro[J]. *Regen Ther*, 2020, 14: 275-283.
- González-Cubero E, González-Fernández ML, Gutiérrez-Velasco L, et al. Isolation and characterization of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Anat*, 2021, 238(5): 1203-1217.
- Kim YS, Kim YI, Koh YG. Intra-articular injection of human synovium-derived mesenchymal stem cells in beagles with surgery-induced osteoarthritis [J]. *Knee*, 2021, 28: 159-168.
- Xu B, Fan D, Zhao Y, et al. Three-dimensional culture promotes the differentiation of human dental pulp mesenchymal stem cells into insulin-producing cells for improving the diabetes therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1576.
- Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(3): 313-325.
- Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(1): 5-14.
- Zhu L, Shi Y, Liu L, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate nucleus pulposus cells apoptosis via delivering miR-142-3p: therapeutic potential for intervertebral disc degenerative diseases[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(14): 1727-1739.
- Wen T, Wang H, Li Y, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote the repair of

- intervertebral disc degeneration by transferring microRNA-199a[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(3): 256–270.
17. Tao H, Lin Y, Zhang G, et al. Experimental observation of human bone marrow mesenchymal stem cell transplantation into rabbit intervertebral discs[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(3): 357–360.
 18. Shi M, Zhao Y, Sun Y, et al. Therapeutic effect of co-culture of rat bone marrow mesenchymal stem cells and degenerated nucleus pulposus cells on intervertebral disc degeneration[J]. *Spine J*, 2021, 21(9): 1567–1579.
 19. Zhu G, Yang X, Peng C, et al. Exosomal miR-532-5p from bone marrow mesenchymal stem cells reduce intervertebral disc degeneration by targeting RASSF5 [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112109.
 20. Li M, Li R, Yang S, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells prevent acidic pH-induced damage in human nucleus pulposus cells[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922928.
 21. Xia C, Zeng Z, Fang B, et al. Mesenchymal stem cell -derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 1–15.
 22. Zhang C, Gullbrand SE, Schaer TP, et al. Combined hydrogel and mesenchymal stem cell therapy for moderate-severity disc degeneration in goats [J]. *Tissue Eng Part A*, 2021, 27(1–2): 117–128.
 23. Lykov AP, Bondarenko NA, Poveshchenko OV, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration in Wistar rats with mesenchymal stem cells[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 168(4): 578–582.
 24. 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.
 25. Zhang Z, Zhang L, Yang J, et al. Influence of extracellular nanovesicles derived from adipose-derived stem cells on nucleus pulposus cell from patients with intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1431.
 26. Xiao L, Xu SJ, Liu C, et al. Sod2 and catalase improve pathological conditions of intervertebral disc degeneration by modifying human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Life Sci*, 2021, 267: 118929.
 27. Dai X, Guan Y, Zhang Z, et al. Comparison of the differentiation abilities of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells toward nucleus pulposus-like cells in three-dimensional culture[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1018.
 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. Risbud MV, Guttapalli A, Tsai TT, et al. Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2007, 32(23): 2537–2544.
 30. Chen S, Liu S, Zhao L, et al. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against Oxidative damage in rat nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9349762.
 31. Liu Y, Li Y, Nan LP, et al. The effect of high glucose on the biological characteristics of nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(2): 130–140.
 32. Huang D, Peng Y, Ma K, et al. Puerarin relieved compression-induced apoptosis and mitochondrial dysfunction in human nucleus pulposus mesenchymal stem cells via the PI3K/Akt pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 7126914.
 33. Wang F, Nan L P, Zhou S F, et al. Injectable hydrogel combined with nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells for the treatment of degenerative intervertebral disc in rats[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 8496025.
 34. Ying J, Han Z, Pei S, et al. Effects of stromal cell-derived factor-1 α secreted in degenerative intervertebral disc on activation and recruitment of nucleus pulposus-derived stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 9147835.
 35. Ou X, Ying J, Bai X, et al. Activation of SIRT1 promotes cartilage differentiation and reduces apoptosis of nucleus pulposus mesenchymal stem cells via the MCP1/CCR2 axis in subjects with intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(3): 1074–1084.
 36. Zhao YT, Qin Y, Yang JS, et al. Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells suppress apoptosis of nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration via Wnt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19): 9807–9814.
 37. Qi L, Wang R, Shi Q, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium restored the expression of collagen II and aggrecan in nucleus pulposus mesenchymal stem cells exposed to high glucose[J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(3): 455–466.
 38. Zhao Y, Qin Y, Wu S, et al. Mesenchymal stem cells regulate inflammatory milieu within degenerative nucleus pulposus cells via p38 MAPK pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 22.
 39. 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, 24(13–14): 1035–1043.
 40. Choi UY, Joshi HP, Payne S, et al. An injectable hyaluronan-methylcellulose (HAMC) hydrogel combined with Wharton's Jelly-derived mesenchymal stromal cells (WJ-MSCs)

- promotes degenerative disc repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19).
41. Ekram S, Khalid S, Bashir I, et al. Human umbilical cord -derived mesenchymal stem cells and their chondroprogenitor derivatives reduced pain and inflammation signaling and promote regeneration in a rat intervertebral disc degeneration model[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(8): 3191-3205.
42. Beeravolu N, Brougham J, Khan I, et al. Human umbilical cord derivatives regenerate intervertebral disc [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e579-e591.
43. Zhang Y, Tao H, Gu T, et al. The effects of human Wharton's jelly cell transplantation on the intervertebral disc in a canine disc degeneration model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 154.
44. Guo Z, Su W, Zhou R, et al. Exosomal MATN3 of urine -derived stem cells ameliorates intervertebral disc degeneration by antisenesence effects and promotes NPC proliferation and ECM synthesis by activating TGF- β [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5542241.
45. Hu X, Zhou Y, Zheng X, et al. Differentiation of menstrual blood-derived stem cells toward nucleus pulposus-like cells in a coculture system with nucleus pulposus cells[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(9): 754-760.
46. Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, et al. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): R206.
- (收稿日期:2021-09-22 末次修回日期:2022-04-07)
(本文编辑 李伟霞)