

## 综述

## 间充质干细胞移植治疗椎间盘退变植入途径的研究进展

## Research progress of mesenchymal stem cell transplantation for intervertebral disc degeneration

卢世浩<sup>1</sup>, 张子凡<sup>1</sup>, 孙柏峰<sup>2</sup>, 张科<sup>1</sup>, 崔成<sup>1</sup>, 刘洋<sup>2</sup>

(1 海军军医大学 200433 上海市; 2 海军军医大学长征医院脊柱外科 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.11.12

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2023)-11-1052-05

慢性腰痛(low back pain, LBP)与椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)密切相关,约 40%的 LBP 由 IDD 引起<sup>[1]</sup>。IDD 的过程主要是髓核细胞活性和数目的减少及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分解,伴各种炎症因子的表达,最终导致椎间盘水分的丢失及高度的降低<sup>[2]</sup>。IDD 也会造成纤维环的破裂或椎间隙变窄,在腰椎 IDD 的基础上形成的腰椎间盘突出、腰椎管狭窄和腰椎滑脱等,引起 LBP<sup>[3]</sup>。目前 LBP 的传统治疗包括保守治疗和手术治疗,保守治疗仅能部分缓解临床症状,而手术会导致腰椎活动度的下降和相邻节段椎间盘退变加速等。有研究显示,对于 IDD 引起的慢性 LBP,手术后症状改善情况并不优于保守治疗,均难以控制或逆转 IDD 的病理过程<sup>[4-5]</sup>。干细胞通过内源性修复的机制,可逆转 IDD 的病理过程<sup>[6]</sup>。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是来源于早期中胚层的具有强大自我更新能力和向分化潜能的成体干细胞集群。因为具有来源广泛、易于提取、分化再生潜能强大、低免疫排斥、低促瘤性等特性,成为细胞治疗的研究热点<sup>[7]</sup>。随着研究的深入,研究人员发现 MSCs 有修复退变椎间盘的潜能。MSCs 不仅有直接分化为 NP 细胞的潜能,并且能够通过旁分泌的方式分泌多种细胞因子和生长因子调节椎间盘细胞生长和凋亡、ECM 的生成、炎症反应及氧化应激等生理及病理过程,因此 MSCs 移植疗法成为椎间盘再生和治疗 LBP 的新型疗法。目前 MSCs 治疗 IDD 已经取得一定的成果,但是仍然缺乏一种理想的途径将 MSCs 植入椎间盘。MSCs 的植入途径不仅影响研究结果与可靠性,而且也是后续临床应用的关键因素。笔者就 MSCs 治疗 IDD 植入椎间盘的途径综述如下。

### 1 经纤维环椎间盘内注射

MSCs 的临床研究前景广阔, MSCs 来源广泛,不仅能安全地从患者的组织中分离出来,而且其免疫原性可以

忽略不计,自体 and 异体移植都可以在不需要免疫抑制药物的情况下进行,几乎没有伦理争议。考虑到椎间盘的无血管性质,目前绝大多数研究均通过纤维环将 MSCs 植入椎间盘来发挥作用,其中经纤维环路径(transannular approach, TAA)途径是目前研究最多使用的方案。

#### 1.1 动物实验

许多动物实验采用 MSCs 移植治疗 IDD,取得了一定的疗效。Henriksson 等<sup>[8]</sup>将人来源 MSCs 经纤维环注射至猪退变的椎间盘中,发现 MSCs 能在椎间盘中至少存活 6 个月,并向髓核细胞分化。Shu 等<sup>[9]</sup>的研究中模拟 IDD 的不同阶段,并明确 IDD 是否在某些时间段里能够发生自我修复,他在 36 只绵羊的 3 个椎间盘制造了 6mm×20mm 的环形病变来模拟 IDD,在不同时间点注射 MSCs/磷酸缓冲盐溶液(PBS),影像学结果证实与未经处理的正常羊椎间盘相比, PBS 注射治疗的病变椎间盘与术前相比降低 15%~25%; MSCs 治疗组的退变椎间盘重新达到病变前椎间盘高度的 92%~95%; PBS 注射处理后的囊样变性和软骨样化生更严重,组织病理学退变评分为 19.0±2.5 分;而 MSCs 治疗组从 22.0±2.2 分降至 4.0±0.4 分,接近正常椎间盘水平; qRT-PCR 检测结果显示 PBS 组中椎间盘分解代谢的基因表达上升,而 MSCs 治疗组中表达正常; MSCs 治疗组也显示生物力学特性的恢复。Yim 等<sup>[10]</sup>纳入了 24 项动物研究,其中 862 个椎间盘经 TAA 途径移植了 MSCs,发现在大多数动物模型中, TAA 途径移植 MSCs 治疗后能够恢复椎间盘的高度,其中并发症的总发生率为 2.7%,主要是细胞泄露、骨赘等非致瘤性症状。Ekram 等<sup>[11]</sup>的研究证实了人脐带来源的 MSCs 及其软骨祖细胞衍生物能减少 IDD 大鼠的炎症反应,经 TAA 注射后 5d 发现大鼠炎症的相关基因表达下降。

#### 1.2 临床研究

Yoshikawa 等<sup>[12]</sup>于 2010 年首次报道了 2 例 MSCs 经 TAA 途径注射治疗 IDD 引起的 LBP 的病例,将含有自体来源骨髓 MSCs 的胶原海绵经皮移植到退变的椎间盘,治疗后 LBP 显著改善且治疗处在 MRI T2 像上显示椎间盘再水化,首次在人体进行 MSCs 移植治疗显示出了良好效

第一作者简介:男(1997-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:13615237994 E-mail:luwnagda@163.com

通讯作者:刘洋 E-mail:15590589991@163.com

果。Noriega 等<sup>[13]</sup>于 2016 年首次进行了 MSCs 椎间盘内注射治疗的随机对照试验,这项 I-II 期实验纳入了 24 例保守治疗无效的合并 IDD(Pfirrmann 评分 2~4)的慢性 LBP 患者,随机分为实验组和对照组,分别接受异体骨髓 MSCs 的椎间盘内注射和椎旁肌组织的假性浸润,实验组 VAS 评分和 ODI 在 3 个月时有显著改善,并保持到最后一次随访(12 个月);12 个月后两组在椎间盘的高度和含水量的恢复没有显著性差异,MSCs 注射治疗后的椎间盘 Pfirrmann 评分有显著的改善,并能明显减轻患者的 LBP。Elabd 等<sup>[14]</sup>对接受 MSCs 移植治疗 IDD 引起的 5 例 LBP 患者进行为期 4~6 年的安全性和可行性研究,患者无不良事件和严重不良事件,且注射区域无肿瘤或者其他异常,5 例患者的 LBP 症状得到改善,其中 4 例患者的 MRI 显示椎间盘的突出有所减轻,椎间盘的高度不变或者轻微降低。Amirdelfan 等<sup>[15]</sup>为了验证 MSCs 疗法的安全性与可行性,进行了一项为期 36 个月的前瞻性随机对照研究,该研究纳入了 100 例中度 IDD 慢性 LBP 患者,实验组注射不同浓度的脂肪源 MSCs,对照组使用生理盐水,结果显示实验组突发不良事件和不良事件发生率很低,且与对照组相比无统计学差异,实验组 ODI 评分和 VAS 较对照组明显改善。Xie 等<sup>[16]</sup>关于人 MSCs 治疗 IDD 的临床疗效和安全性的 Meta 分析也显示,经 TAA 途径植入 MSCs 后可以显著降低腰椎间盘退变患者的 VAS 评分和 ODI, MSCs 移植疗法是治疗慢性 LBP 和腰椎功能障碍的一项新型策略。Orozco 等<sup>[17]</sup>对 10 例严重 IDD 的 LBP 患者环盘内移植 MSCs 后进行 1 年的随访,发现 MSCs 植入后疼痛和功能障碍快速改善,3 个月能达到最佳疗效的 71%,12 个月后椎间盘的水分含量升高。Centeno 等<sup>[18]</sup>的前瞻性对 33 例慢性 LBP 的腰椎间盘突出患者进行 MSCs 经纤维环盘内注射治疗,随后进行了长达 7 年的随访,所有患者的 LBP 始终低于治疗前,其中 20 例治疗后接受了 MRI 检查,85% 的患者腰椎间盘突出物的体积减小,平均缩小 23%,且未见任何安全问题如感染、肿瘤、死亡等的记录。

TAA 途径能够将固定数目的 MSCs 精准植入退变的椎间盘内,目前绝大多数临床研究均采用微创的方式将 MSCs 经 TAA 途径植入退变的椎间盘内,在动物和人体临床研究中都取得了显著的进展,但有研究证实即便是轻微的纤维环穿孔也会加重 IDD,并且增加椎间盘突出和终板改变的风险<sup>[19,20]</sup>。TAA 途径不仅损伤椎间盘,同时存在细胞泄露的问题,一方面进入椎间盘内的细胞减少可能影响治疗效果,另一方面泄露的细胞有促进骨赘形成的风险<sup>[21]</sup>。此外, MSCs 直接注射,可能难以快速适应退变椎间盘内微环境,产生的坏死和凋亡也可能破坏椎间盘内的稳态<sup>[22]</sup>。

## 2 经椎弓根椎间盘内注射

### 2.1 动物实验

椎弓根是皮质骨的薄壳,内填充松质骨,连接椎体和后弓,经椎弓根入路目前被用于进行活检和椎间盘切除

术,以诊断和治疗早期脊柱炎。Vadalà 等<sup>[23]</sup>提出了经椎弓根路径(transpedicular approach, TPA)途径将治疗药物/细胞注入椎间盘作为椎间盘再生的替代途径:在透视下,使用 2mm 的克氏针依次穿过椎弓根、椎体和终板到达 NP,避免了对纤维环的破坏。Fournier 等<sup>[24]</sup>在 4 只羊 24 个椎间盘上进行了 TPA 途径的手术操作,其中 83% 的注射能够达到髓核,同时该研究也观察到 2 例(11%)终板骨折、5 例(27%)椎弓根断裂及侵犯椎管的并发症。为了减少 TPA 途径对终板的损伤,Vadalà 等<sup>[25]</sup>在原来的 TPA 途径植入技术上增加了对终板的修复,该团队在透视下对 12 只羊共 48 个 IVD 进行 TPA 入路操作,术中行髓核摘除术,后用聚甲基丙烯酸酯支架修复软骨终板,分别在术前、术中、术后 1、3、6 个月记录下 X 线片和 MRI 图像,发现 TPA 在所有研究对象中都可行,且都能到达 L1~L5 的 NP,且没有明显的并发症。Vadalà 等<sup>[26]</sup>进一步研究了软骨终板修复与否对 MSCs 经 TPA 入路治疗的影响,实验中通过髓核切除/通过 CEP 钻 2mm 的隧道到达 NP 来模拟不同程度的退变,伴或不伴有 CEP 支架修复分为:CEP 隧道+修复组、CEP 隧道组、髓核切除组+修复组、髓核切除组,术后 1、3、6 个月时记录 MRI, T2 加权图像显示 NP 表面积和信号强度均明显递减,四组 Pfirrmann 分级在各个时间点分别为 II、III、IV、V 级,四个组 MRI 平均指数第 1 个月分别下降至术前的 84%、72%、56%、44%,6 个月后分别下降至 81%、72%、52%、38%;形态学上观察 Thompson 分级分别为 II、III、IV、V 级,与 Pfirrmann 退变性变分级一致,提示 TPA 途径移植 MSCs 对终板的损伤影响椎间盘的退变,CEP 的修复能够减少损伤。

Decante 等<sup>[27]</sup>通过 TPA 和 TAA 两种途径分别将 MSCs 注射至 3 只绵羊的 12 个椎间盘内,两种方式均 100% 成功将 MSCs 植入椎间盘内。术后通过对绵羊的纵向随访比较了 TPA 和 TAA 途径对 IVD 和椎体终板的长期影响,结果证实 TPA 入路是完全可行的,植入 MSCs 7 个月后 TPA 较 TAA 组 MRI 的 T2 加强信号强度更高。

### 2.2 临床研究

Vadalà<sup>[23]</sup>等在尸体的 3 个腰椎运动节段进行 TPA 并评估合适的进针角度。在透视下,克氏针能够依次穿过椎弓根、椎骨和下终板到达髓核,在不影响 AF 的情况下,到达髓核中心的克氏针角度在冠状面为  $47.5^{\circ} \pm 5.1^{\circ}$ ,矢状面为  $49.6^{\circ} \pm 6.2^{\circ}$ ,证实了 TPA 植入方式能够在人体上应用,但尚无其他人体研究证实其安全性和有效性。

TPA 途径能够在不破坏纤维环的前提下将 MSCs 植入椎间盘,TPA 注射在羊和人体上都被证实是完全可行的。TPA 途径的疗效还取决于术者的水平,TPA 较 TAA 学习曲线更长,存在椎弓根骨折、神经损伤等并发症。但这些问题可以通过 CT 辅助解决。目前研究证实 TPA 确实能为 IDD 的再生疗法提供新的途径,并且提出者 Vadalà 的团队已经注意到终板损伤的影响,在后续研究中进行修复。

### 3 经静脉注射归巢

归巢是细胞从最初的生态位被招募到损伤或者病理组织的过程<sup>[28]</sup>。细胞能够被动员至周围的血液和迁移到受损的组织或者器官。MSCs 的归巢能力可能是解决 TPA/TAA 入路缺陷的方法之一。MSCs 具有全身迁徙的能力、不易形成肿瘤且能够在不破坏局部微环境的前提下驻留在许多不同类型组织中。MSCs 能够很好地归巢于体内许多损伤部位,如心肌梗死、创伤性脑损伤、肺损伤、骨折、强直性脊柱炎以及退变的椎间盘等<sup>[29]</sup>。

MSCs 如何被动员和迁移到损伤处的机制尚未研究清楚,可能与趋化因子、生长因子(growth factors,GFs)及炎症因子等有关。Ponte 等<sup>[30]</sup>的研究比较了 16 种 GFs 和趋化因子对人骨髓来源的 MSCs 体外迁徙的能力的影响,发现 GFs 和趋化因子均能诱导 MSCs 的迁移,GFs 中血小板源性生长因子 AB (platelet-derived growth factor-AB, PDGF-AB) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor,IGF-1)具有明显的趋化活性,趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5,CCL5)、趋化因子配体 22(C-C motif chemokine ligand 22,CCL22)和趋化因子配体 12(C-X-C motif chemokine ligand 12,CXCL12)具有较强的趋化活性。Pattappa 等<sup>[31]</sup>的研究发现在体外条件下,退变的 IVD 释放更多的 CCL5、趋化因子配体 6 (C-X-C motif chemokine ligand 6,CXCL6),CCL5 显著升高且 CCL5 的缺失显著减少了 MSCs 迁移的数目,MSCs 在退变培养基中培养 12h 后 CCL5 的特异性趋化因子受体 CCR1 和 CCR4 显著上升而 CXCL6 的受体没有明显差异,改为在退变的 IVD 中,CCL5 可能是 MSCs 归巢的关键趋化因子。Wangler 等<sup>[32]</sup>在 Transwell 实验中也验证了 CCL5 能够诱导 MSCs 向 IVD 环境的定向趋化。此外,IVD 能够分泌趋化因子 CXCL12,对髓核衍生的干细胞进行活化和募集,Wei 等<sup>[33]</sup>增强 MSCs 上 CXCL12 的受体 CXCR4 的表达后发现其在 IVD 中的迁移和浸润显著增加。

IDD 与 LBP 的发生和发展均与炎症密切相关,退变的椎间盘特别是引起 LBP 的退变椎间盘,炎症因子特别是肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ ),白细胞介素 1(Interleukin-1,IL-1)均有表达,且随着退变程度的加重而增加。MSCs 动员及其随后归巢到损伤组织可能取决于全身和局部的炎症状态<sup>[34]</sup>。Ponte 等<sup>[30]</sup>用 1ng/ml 的 TNF- $\alpha$  或 IL-1 $\beta$  与人骨髓 MSCs 共处理 24h 后发现炎症因子 TNF- $\alpha$  能够通过促进趋化因子的释放及 MSCs 趋化因子受体的表达从而增强 MSCs 的迁移能力,IL-1 $\beta$  则无此效应。Pattappa 等<sup>[31]</sup>在牛椎间盘体外培养的生理和退变培养基中均发现有炎症因子 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  的表达,IL-1 $\beta$  在退变培养基中浓度升高且与趋化因子 CCL5 的浓度成正比,而 TNF- $\alpha$  的浓度在生理和退变培养基中没有差异且对 CCL5 无影响,TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  均与 CXCL6 的浓度负相关。Wei 等<sup>[33]</sup>的研究也证实炎症性/退变性椎间盘微环境能够促进 MSCs 的迁徙。

目前对于 MSCs 的归巢的研究尚处于临床前阶段,Tam 等<sup>[35]</sup>对比了 MSCs 经 TAA 盘内注射和静脉注射 MSCs 对 IDD 的疗效,将脐带 MSCs 经静脉/经 TAA 注入小鼠的椎间盘退变模型中,结果发现静脉注射并不能像 TAA 盘内注射一样改善退变椎间盘的形态并保持椎间盘的高度。但是相较退变对照组,静脉注射后黏多糖(glycosaminoglycan,GAG)蛋白和 Acan 的基因显著上调,聚集蛋白聚糖(Aggregan,AGC)和 COL II 的表达显著上升,证实了静脉注射有效的同时也提示 MSCs 可能通过旁分泌的方式促进椎间盘的修复再生。MSCs 在靠近 IVD 终板处的骨髓间隙及脾、肺内可见,迁往椎间盘内数目极少,这可能是静脉注射治疗效果欠佳的原因。Sakai 等<sup>[37]</sup>去除了宿主小鼠所有的骨髓细胞,将绿色荧光蛋白标记的 MSCs 经尾静脉注射至尾椎退变处理后的宿主小鼠体内,观察到有限数目的细胞迁移至 IVD 中,招募的数目与退变严重程度相关;认为招募数目有限是因为 IVD 缺乏血管的特性造成的,因为毛细血管通常止于 IVD 的软骨终板和最外层纤维环。

静脉注射 MSCs 能治疗 IDD,动物研究显示静脉注射后 MSCs 能够归巢到退变的 IDD 中促进椎间盘的修复。但人体注射的安全性尚未验证,归巢的数目限制了其疗效。

### 4 经软骨终板移植

Illien-Jünger 等<sup>[38]</sup>将有/没有终板的牛 IVD 在模拟退变条件下培养了 1 周,将被标记的骨髓 MSCs 和作为对照的成纤维细胞接种于体外培养的 IVD 上,第 14d 观察迁入到 IVD 中的 MSCs 主要在髓核区域,纤维环区域也可见 MSCs,而成纤维细胞则没有显示迁移,认为终板并不影响 MSCs 向 IVD 迁移,归巢效率受 MSCs 异质性和供体变异的影响。Wangler 等<sup>[32]</sup>将 CD146<sup>+</sup>和 CD146<sup>-</sup>的 MSC 分别接种在牛退变椎间盘的软骨终板上( $1 \times 10^6$ /IVD),体外培养 5d 后证实被标记的 MSCs 能够进入髓核,CD146<sup>+</sup>迁移到接种 IVD 中的数目为  $179.6 \pm 29.6$  cells/cm<sup>2</sup>。Pereira 等<sup>[39]</sup>将人 MSCs 接种到牛来源去除髓核的 IVD 软骨终板上,体外培养 3 周,发现 MSCs 向病变区迁移,II 型胶原和聚集蛋白表达明显增加,证实人 MSCs 刺激了 ECM 合成,CEP 接种 MSCs 可作为通过 ECM 重构的 IVD 再生治疗的替代途径。

目前体外研究显示 MSCs 能够通过软骨终板归巢至退变的 IVD 内,但目前仍无相关体内研究报道。前文提到的 TPA 途径可能为 MSCs 终板接种归巢提供新的思路,终板接种能够解决 TPA 途径对终板的不可逆损伤,另一方面,通过 TPA 途径将 MSCs 接种在退变椎间盘的软骨终板上能够大幅度增加迁移至 IVD 中的 MSCs 数量,加强其疗效。但是在体内将 MSCs 接种到软骨终板上是一项困难的工作,即使在透视引导下也可能导致终板的损伤。

### 5 经硬膜外和椎旁注射

Mrkovački 等<sup>[40]</sup>报道了犬类自体 MSCs 移植治疗由腰椎间盘退变引起的退行性腰骶管狭窄,X 线检查显示 L7/

S1 椎间隙缩小, MRI 矢状面和横断面上显示 L7/S1 处椎间盘突出, 在 L7/S1 水平椎骨旁注射了自体脂肪来源的 MSCs, 注射结束后未使用其他任何治疗, 在接受治疗 30~60d 后狗的行走和小跑能力相关指标逐渐改善, 在长期(4~5 年)随访中达到显著改善。

Sharan 等<sup>[4]</sup>近期报道了世界首例通过硬膜外和小关节注射 MSCs 缓解 IDD 引起的 LBP 的案例。患者为 47 岁男性, 主诉慢性 LBP 保守治疗 13 年无效, X 线片显示弥漫性脊椎炎, MRI 显示 L4/5 和 L5/S1 椎间盘突出, L5/S1 椎间盘有环状裂隙, 多个节段腰椎间孔狭窄和 1 级后滑脱, 该患者在透视引导下将 MSCs 注射到患者的腰椎硬膜外间隙, 手术中仅在小关节浅层皮下和肌肉中使用局部麻醉剂, 5d 后患者背痛及背部肌肉痉挛得到缓解, 在随访 1、4、8 和 12 周时患者的 VAS 评分从 9 分改善至 1 分(剧烈活动时为 3 分), 患者的生活质量得到极大改善。这篇报告同时提到患者的颈部神经根病术后残余的根性疼痛缓解了 98%, 作者猜测 MSCs 可能通过归巢能力使其通过环状裂隙和血管进入椎间隙。MSCs 的硬膜外和椎旁注射为 MSCs 细胞归巢治疗带来新的启示。虽然结果显示能够帮助改善 LBP, 但仍需研究证实具体作用机制及安全性和疗效。

## 6 总结和展望

不同于传统治疗, MSCs 治疗有阻止和逆转 IDD 的可能性。MSCs 移植疗法已经有广泛的研究, 大多数研究证实了 MSCs 治疗的安全性和可靠性, 但是其仍然缺乏一种理想的方式将 MSCs 植入 IVD 中。MSCs 植入方式不仅影响相关研究的结果也是后续临床应用需解决的问题。

目前通过 TAA 途径将 MSCs 植入椎间盘可作为椎间盘再生研究的金标准, TAA 途径在可能加重 IDD 的同时造成细胞泄露。TPA 途径避免了对纤维环的破坏, 但是加重了对终板的破坏。不管是 TAA 还是 TPA 都存在对椎间盘的破坏, MSCs 本身的归巢能力为其无创治疗 LBP 提供了可能性。目前的动物体内研究已经证实静脉注射 MSCs 能够归巢至退变的椎间盘并促进其修复再生, 但是归巢的数目有限, 因为经过血液循环后 MSCs 会被肝脾清除。MSCs 终板上的种植和硬膜外的注射可能能够提高 MSCs 归巢数目, 体外研究证实 MSCs 能够通过终板进入髓核和纤维环, 通过 TPA 途径可以将 MSCs 移植到终板上。MSCs 硬膜外和椎旁注射也显示出了对 LBP 的疗效。MSCs 的静脉注射、终板种植和硬膜外注射都显示出治疗的潜力, 但仍需要更多研究证实 MSCs 归巢治疗的安全性和疗效。

## 7 参考文献

1. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention[J]. *Lancet*, 2018, 391(10137): 2356–2367.
2. Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, et al. The molecular basis of intervertebral disc degeneration[J]. *Spine J*, 2013, 13(3): 318–330.

3. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen J, et al. Low back pain [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 78–92.
4. Wang X, Wanyan P, Tian JH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain[J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2015, 28(4): 621–627.
5. Hori Y, Matsumura A, Namikawa T, et al. Does sagittal imbalance impact the surgical outcomes of short-segment fusion for lumbar spinal stenosis associated with degenerative lumbar scoliosis[J]. *J Orthop Sci*, 2019, 24(2): 224–229.
6. Markolf KL, Morris JM. The structural components of the intervertebral disc: a study of their contributions to the ability of the disc to withstand compressive forces [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1974, 56(4): 675–687.
7. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726–736.
8. Henriksson HB, Svanvik T, Jonsson M, et al. Transplantation of human mesenchymal stems cells into intervertebral discs in a xenogeneic porcine model[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(2): 141–148.
9. Shu CC, Dart A, Bell R, et al. Efficacy of administered mesenchymal stem cells in the initiation and co-ordination of repair processes by resident disc cells in an ovine (ovis aries) large destabilizing lesion model of experimental disc degeneration[J]. *JOR Spine*, 2018, 1(4): e1037.
10. Yim RL, Lee JT, Bow CH, et al. A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: insights and future directions for regenerative therapeutics[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(21): 2553–2567.
11. 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.
12. Yoshikawa T, Ueda Y, Miyazaki K, et al. Disc regeneration therapy using marrow mesenchymal cell transplantation: a report of two case studies[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2010, 35(11): E475–E480.
13. Noriega DC, Ardura F, Hernandez-Ramajo R, et al. Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial[J]. *Transplantation*, 2017, 101(8): 1945–1951.
14. 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.
15. Amirdelfan K, Bae H, McJunkin T, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cells treatment for chronic low back pain associated with degenerative disc disease: a prospective randomized, placebo-controlled 36-month study of safety and efficacy[J]. *Spine J*, 2021, 21(2): 212–230.

16. Xie B, Chen S, Xu Y, et al. Clinical efficacy and safety of human mesenchymal stem cell therapy for degenerative disc disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 9149315.
17. Orozco L, Soler R, Morera C, et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study [J]. *Transplantation*, 2011, 92(7): 822–828.
18. Centeno C, Markle J, Dodson E, et al. Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous mesenchymal stem cells: a pilot study on safety and efficacy[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 197.
19. Iatridis JC, Michalek AJ, Purmessur D, et al. Localized intervertebral disc injury leads to organ level changes in structure, cellularity, and biosynthesis[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2009, 2(3): 437–447.
20. Elliott DM, Yerramalli CS, Beckstein JC, et al. The effect of relative needle diameter in puncture and sham injection animal models of degeneration[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2008, 33(6): 588–596.
21. Vadala G, Sowa G, Hubert M, et al. Mesenchymal stem cells injection in degenerated intervertebral disc: cell leakage may induce osteophyte formation [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2012, 6(5): 348–355.
22. Huang YC, Leung VY, Lu WW, et al. The effects of microenvironment in mesenchymal stem cell-based regeneration of intervertebral disc[J]. *Spine J*, 2013, 13(3): 352–362.
23. Vadala G, Russo F, Pattappa G, et al. The transpedicular approach as an alternative route for intervertebral disc regeneration[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2013, 38(6): E319–E324.
24. Le Fournier L, Fusellier M, Halgand B, et al. The transpedicular surgical approach for the development of intervertebral disc targeting regenerative strategies in an ovine model[J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(8): 2072–2083.
25. Vadala G, De Strobel F, Bernardini M, et al. The transpedicular approach for the study of intervertebral disc regeneration strategies: in vivo characterization[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(Suppl 6): S972–S978.
26. Vadala G, Russo F, De Strobel F, et al. Novel stepwise model of intervertebral disc degeneration with intact annulus fibrosus to test regeneration strategies [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(9): 2460–2468.
27. Decante C, Clouet J, Hamel A, et al. Collateral effects of targeting the nucleus pulposus via a transpedicular or transannular surgical route: a combined X-ray, MRI, and histological long-term descriptive study in sheep [J]. *Eur Spine J*, 2021, 30(2): 585–595.
28. Fong EL, Chan CK, Goodman SB. Stem cell homing in musculoskeletal injury[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(2): 395–409.
29. Croft AS, Illien-Junger S, Grad S, et al. The application of mesenchymal stromal cells and their homing capabilities to regenerate the intervertebral disc[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3519.
30. Ponte AL, Marais E, Gallay N, et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(7): 1737–1745.
31. Pattappa G, Peroglio M, Sakai D, et al. CCL5/RANTES is a key chemoattractant released by degenerative intervertebral discs in organ culture[J]. *Eur Cell Mater*, 2014, 27: 124–136.
32. Wangler S, Menzel U, Li Z, et al. CD146/MCAM distinguishes stem cell subpopulations with distinct migration and regenerative potential in degenerative intervertebral discs [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(7): 1094–1105.
33. Wei JN, Cai F, Wang F, et al. Transplantation of CXCR4 overexpressed mesenchymal stem cells augments regeneration in degenerated intervertebral discs[J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(5): 241–248.
34. 郭佑峰, 胡韬, 吴德升. 炎症因子在椎间盘退变中作用的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022, 32(4): 379–384.
35. Wei JN, Cai F, Wang F, et al. Transplantation of CXCR4 overexpressed mesenchymal stem cells augments regeneration in degenerated intervertebral discs [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(5): 241–248.
36. Tam V, Rogers I, Chan D, et al. A comparison of intravenous and intradiscal delivery of multipotential stem cells on the healing of injured intervertebral disk [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(6): 819–825.
37. Sakai D, Nishimura K, Tanaka M, et al. Migration of bone marrow-derived cells for endogenous repair in a new tail-looping disc degeneration model in the mouse: a pilot study [J]. *Spine J*, 2015, 15(6): 1356–1365.
38. Illien-Junger S, Pattappa G, Peroglio M, et al. Homing of mesenchymal stem cells in induced degenerative intervertebral discs in a whole organ culture system [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(22): 1865–1873.
39. Pereira CL, Goncalves RM, Peroglio M, et al. The effect of hyaluronan-based delivery of stromal cell-derived factor-1 on the recruitment of MSCs in degenerating intervertebral discs[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(28): 8144–8153.
40. Mrkovacki J, Srzentic DS, Spasovski V, et al. Case report: successful therapy of spontaneously occurring canine degenerative lumbosacral stenosis using autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 732073.
41. Sharan J, Barmada A, Prodromos C, et al. First human report of relief of lumbar and cervical discogenic and arthritic back pain after epidural and facet joint mesenchymal stem cell injection[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(7): 1013–1015.

(收稿日期:2022-10-09 末次修回日期:2023-10-07)

(本文编辑 姜雅浩)