

## 力学改变致腰椎间盘突出动物模型的研究进展

## Research progress on animal models of lumbar disc degeneration caused by mechanical changes

陈 灿<sup>1</sup>, 杜梦凡<sup>1</sup>, 陈一仁<sup>1</sup>, 赵 宇<sup>1</sup>, 郭 双<sup>1</sup>, 牛素生<sup>1,2</sup>, 张 燕<sup>1,2</sup>

(1 福建中医药大学中医学院 350122 福州市; 2 福建中医药大学中医骨伤及运动康复教育部重点实验室 350122 福州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.12.10

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2023)-12-1133-05

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是临床上常见的运动系统退行性疾病, 是引起腰痛、椎间盘突出症等的重要危险因素<sup>[1,2]</sup>, 腰痛严重影响了患者的生活质量, 甚至成为致残的主要原因之一, 给社会带来沉重的经济负担<sup>[3]</sup>。IVDD 的具体机制目前尚未明确, 研究<sup>[4]</sup>表明当椎间盘的生物力学环境发生改变时, 可引发椎间盘细胞的分解代谢反应, 损害细胞外基质出现退变。其主要表现为髓核细胞的衰老和凋亡、细胞外基质的降解和炎症反应<sup>[5,6]</sup>。

椎间盘主要是由中央髓核 (nucleus pulposus, NP)、纤维环 (annulus fibrosus, AF) 以及软骨终板 (cartilaginous endplates, CEPs) 构成的软组织结构。其连接相邻椎体, 通过吸收和转移施加于脊柱的压力为脊柱提供结构支撑, 并赋予脊柱灵活性<sup>[7]</sup>。

椎间盘压力对于维持椎间盘的正常生理功能至关重要<sup>[8]</sup>, 退变椎间盘内应力分布紊乱而出现的应力集中, 增加了椎间盘突出及出现许莫氏结节的风险<sup>[9]</sup>。健康的 NP 为高度水合的凝胶状物质, 含有大量的带负电荷的蛋白多糖, 可维持椎间盘内的高渗透压, 与 II 型胶原结合后与水结合, 使 NP 能够承受较大的压力负荷<sup>[9]</sup>。当椎间盘发生退变时 NP 中的大量蛋白聚糖和 II 型胶原转变为 I 型胶原, 导致 NP 与水结合能力降低。NP 中含水量下降, 使椎间盘内压力减小, 椎间盘高度降低<sup>[10]</sup>。健康的 AF 由约 20 个交错的斜行胶原蛋白纤维组成的同心片层组成, 其中夹杂着蛋白多糖<sup>[11]</sup>。I 型胶原含量从外层 AF 到内层 AF 增加, II

型胶原与蛋白多糖则相反, 这导致了内、外层 AF 机械性能的不同<sup>[12]</sup>。退变 AF 中的 II 型胶原逐渐被 I 型胶原取代, 硬度的增加使其易发生破裂<sup>[9]</sup>。终板为均匀透明软骨, 随 IVDD 出现钙化、破裂, 导致椎间盘内营养供应障碍, 进一步促进了 IVDD。

鉴于力学因素在 IVDD 中所起的重要作用, 笔者就机械载荷、腰椎失稳、脊柱融合和双足站立模型等力学改变致腰椎间盘突出动物模型的研究进展进行分析总结, 以期能为椎间盘退变研究提供合适的动物模型。

## 1 机械载荷模型

任何的异常负荷都可能导致椎间盘材料性能的改变和结构的变化, 使椎间盘在微观结构或宏观结构上产生退变<sup>[13]</sup>。通过机械装置对椎间盘施加超过正常负荷的轴向压力、轴向拉伸力或剪切应力等来诱发 IVDD。

## 1.1 轴向加压与拉伸应力模型

椎间盘的力学功能之一是抵抗压缩载荷, 当负载量和负载时间超出椎间盘正常负载范围后, 就可能会导致其退变。Kroeber 等<sup>[14]</sup>将两根直径 1.5mm 的克氏针以平行相邻椎间盘的方式打入兔 L4~L5 椎体内, 通过调整外部加载装置内的校准弹簧, 对椎间盘施加 2.4MPa 恒定轴向压力。持续加载 1、14 及 28d, X 线片可见干预节段椎间盘高度逐渐降低。随着负荷持续时间的延长, 形态学检查发现椎间盘 AF 破裂、NP 突出或骨赘形成。细胞定量分析发现 AF 和 CEPs 中细胞死亡数量显著增加, 说明此模型通过轴向加压的方式可诱发 IVDD。

牵张载荷是 IVDD 的重要因素。肖良等<sup>[15]</sup>设计了可持续加载张力载荷的加压装置来诱发椎间盘的退变。将克氏针打入兔 L4/5 椎间盘的上下椎体内后固定在加力器上, 旋转固定器螺母带动固定杆移动对椎间盘产生拉力, 施加约 1MPa 的张力载荷, 持续加载 14、28d 后 X 线片上可见

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82004388); 福建省自然科学基金项目 (2023J01862)

第一作者简介: 女 (1999-), 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治骨病的基础与临床研究

电话: (0591)22861152 E-mail: chencan990210@163.com

通讯作者: 张燕 E-mail: 332780195@qq.com

L4/5 椎间隙逐渐变窄,关节面不平整,上下椎体前缘出现骨质增生。HE 染色显示 NP 脱水变小,AF 出现裂纹、结构紊乱。NBT 染色发现椎间盘内细胞分布不均匀、紊乱。椎间盘组织中蛋白多糖、II 型胶原、SOX9 表达皆显著下调,证明椎间盘发生了退变。

这两种模型使用了类似的机械载荷装置,依据加载方式的不同,分别研究了压缩力和牵张力对 IVDD 的影响。其特点是对椎间盘施加可量化的机械负荷,且造模周期较短,效果可靠,但造模过程中因兔的椎体较小,打入克氏针存在着损伤椎体和脊髓的风险,同时所使用的加载装置为自行设计,标准难以统一,在模型推广方面存在不足。

## 1.2 剪切应力模型

剪切应力是两股互相平行但方向相反的力,易引起椎间盘的微损伤,也是导致 IVDD 的一个重要载荷<sup>[9]</sup>。人体中 L4/5、L5/S1 节段是最早发生 IVDD 的部位,与该部位存在较大的前倾角,承载较多剪切应力有关。为了探索剪切应力与 IVDD 之间的关系,夏冬冬等<sup>[7]</sup>在 Kroeber 等<sup>[4]</sup>设计的加载装置基础上,利用 3D 打印技术基于腰椎形态设计的卡抓代替了置入椎体的克氏针,避免了钢针贯穿椎体导致的脊髓等损伤风险,通过旋转调节螺母调整两个加持装置,使其产生前后的相对位移,再通过调节弹簧弹力精准调控施加在椎间盘的剪切力。在兔 L4、L5 椎体置入该装置,旋紧固定后施加 50N 的剪切力,持续加载 4 周,HE 染色观察到 L4/5 椎间盘 AF 排列紊乱,内层 AF 与终板交界处软骨细胞随内层纤维向皱缩的 NP 边缘迁移;NP 组织皱缩,NP 与终板及内层 AF 的界限不清,正常的 NP 内细胞数量明显减少。说明在持续剪切力作用下,可引发椎间盘的退变。有研究<sup>[10]</sup>证明超过 0.8MPa 载荷对椎间盘有破坏作用,此模型中剪切力 50N 的选择符合该结论,且不会引起椎体滑脱损伤脊髓。林胜磊等<sup>[9]</sup>通过此模型证实了一定的剪切应力可导致兔椎间盘终板退变和孔隙率下降,从而影响椎间盘营养代谢,与 IVDD 关系密切。

此模型改进了 Kroeber 等<sup>[4]</sup>的加载装置,基于腰椎形态的 3D 打印设计的卡抓,避免了钢针打入椎体,提高了手术的安全性,降低了除载荷因素外的其他因素对椎间盘的影响。但仍存在加压装置为自行设计,不利于推广,且只能研究单一载荷的问题。同时,不论是施加轴向加压、轴向拉伸应力还是剪切应力的机械装置,其主要研究都是单一应力对 IVDD 的影响,但腰椎在日常的生活中多承受压缩、弯曲、剪切三种复合载荷或拉伸、弯曲、剪切三种复合载荷类载荷<sup>[20]</sup>,单一应力的机械负荷模型与人类腰椎受力真实环境存在一定差异,如何模拟多种应力对 IVDD 的作用仍需进一步研究。

## 2 腰椎失稳模型

椎体、韧带、椎间盘等组成的内源性稳定系统和肌肉等组成的外源性稳定系统共同维护脊柱的稳定性<sup>[21]</sup>。当其中任一部分出现病变都会导致脊柱的动静力失衡,造成脊柱的失稳,诱发 IVDD。在此基础上通过损伤不同的内外源稳定结构,可建立静力失稳、动力失稳、动静力失稳三种腰椎间盘退变模型。

### 2.1 静力失稳模型

静力失稳模型通过损伤腰椎骨性结构来破坏脊柱稳定性达到腰椎失稳,诱发 IVDD。Fukui 等<sup>[22]</sup>对完全切除 L4~L5 双侧小关节的大鼠采用 Catwalk 系统进行步态评估,发现第 7 周时大鼠出现步态异常,表现为大鼠右前爪和左后爪的摆动速度降低、左前爪和两个后爪的步幅缩短、平均速度和后爪光强降低,步数及后爪之间的平均宽度增加;同时组织学检测发现 NP 细胞数量减少,细胞外基质含量增加,软骨增生,有裂隙的软骨化生等腰椎间盘退变表现,这表明继发于小关节切除术后的脊柱不稳定会导致 IVDD。异常的步态则可能是由 IVDD 导致的下腰痛引起的。进一步研究<sup>[23]</sup>,在完全切除 L4~L5 双侧小关节基础上,部分切除了大鼠 L4~L5 棘突和椎板,术后约 7 周左右大鼠出现了步态改变,3D $\mu$ CT 观察到 L4~L5 节段的椎间盘高度增加、终板病变,而相邻节段的椎间盘出现了高度降低。组织学观察到 L4~L5 节段 AF 内层断裂、NP 内细胞数量明显减少等 IVDD 表现。该类模型通过破坏椎体后方骨性结构,使腰椎的稳定性急性下降,从而诱发腰椎间盘退变,是一种可评估腰椎间盘退行性变引起的慢性腰痛的动物模型。此类模型需要较好的手术技巧,对操作者的要求较高,且手术的创伤较大,可能会造成腰椎的后凸畸形,与人类腰椎的退变表现存在差异,对于后期干预治疗的研究会有一定的影响。

### 2.2 动力失稳模型

棘上韧带和棘间韧带在脊柱前屈时起到抗阻力的作用,横断后会导致腰椎前屈度增加、稳定性降低<sup>[24]</sup>,使椎间盘更易在异常负荷下发生退变<sup>[25]</sup>。杨雄<sup>[26]</sup>通过损伤兔棘上、棘间韧带和横断兔棘上、棘间韧带的方法造成腰椎力学失稳观察其对 IVDD 的影响。其中损伤的方法是用巾钳夹持兔 L6~L7 棘突后,在巾钳上悬挂 3kg 砝码,以加载 1min 后卸载 1min 的方式,重复 1~2 次,当两棘突间距扩大 8~10mm,即韧带失效时停止。横断的方法采用的是在 L6~L7 棘突中部沿棘上韧带两侧切开深层筋膜,采用“工”字形方法切断棘上、棘间韧带。术后 4、8、12、16 周进行 X 线检查,发现随着时间延长,L6~L7 椎间隙逐渐变窄,出现终板钙化、椎体唇样增生;MRI 检查显示第 8 周开始 NP 信号强度降低。HE 染色可见 NP 体积缩小、AF 破裂。证实这两种

韧带损伤致腰椎失稳的方法皆可以诱导椎间盘的病变。其中在韧带横断损伤中发现 NP 逐渐突破背侧内层 AF 向背侧移动,与人类腰椎间盘突出症的临床结果相一致。

谢瑞<sup>[21]</sup>通过损伤肌肉和韧带建立了两种 IVDD 模型。其中,肌肉损伤为外源组,在 L4~L5 水平横向切断两侧腰背最长肌,并于断端处切除 2cm 的肌束;韧带损伤为内源组,方法为切除 L2~L6 棘上韧带、棘间韧带和关节突关节的部分关节囊。造模后 4、8、16 及 24 周 X 线片显示 L1/2~L7/S1 各椎体滑移比例增大、椎间隙高度指数降低。生物力学检查发现内外源组的 L3/4 椎间盘的蠕变位移量随时间延长逐渐减低,表明椎间盘的弹性变形能力降低。疲劳加载与拉断实验发现 L3/4 椎间盘抗压缩和抗拉能力降低。HE 染色和番红固绿结果发现随时间的延长椎间盘出现 AF 逐渐紊乱、断裂, NP 细胞减少、皱缩、丢失, CEPs 退变等 IVDD 病理学表现。与静力失稳模型相比,动力失稳模型通过损伤棘上、棘间韧带或者背部肌肉的方式,造成椎体不稳,诱发 IVDD,相对创伤较小,操作比较简单,但造模周期较长,为缩短造模周期可考虑在此基础上增加造模措施,以便达到更好的效果。

### 2.3 动静力失稳模型

Oichi 等<sup>[27]</sup>通过破坏椎体后方骨性结构及韧带建立了 IVDD 模型。具体方法为在 L4~L5 水平切除小鼠双侧关节突关节的下关节突,并剪断棘上韧带、棘间韧带。术后 2、4、8、12 周 X 线检查发现椎间盘高度持续下降,8 周和 12 周时椎体边缘可见骨质增生。HE 染色显示随造模时间的延长逐渐出现 AF 的紊乱和 NP 的后移、变性。8 周时 AF 内层及周围的蛋白多糖表达减少,12 周时纤维内层发现肥大的软骨样细胞。免疫组化显示 AF 中 I 型和 X 型胶原及基质金属蛋白酶 13 表达增加。该造模方法的可操作性强、模型周期较短。但对小鼠的损伤较大,术后存在炎症反应,不适合研究腰椎退行性变的早期病理变化。

### 3 脊柱融合模型

当一个脊柱节段的活动受限后,会导致相邻节段的过度活动和异常的运动模式<sup>[28]</sup>。椎体融合术后异常的应激可能会导致邻近节段的退行性变<sup>[29]</sup>。Higashino 等<sup>[30]</sup>对兔 L3~L5 行后外侧横突间腰椎关节融合术,术后 6 个月和 12 个月影像学结果显示融合节段和头尾相邻节段椎间盘高度变窄,且表现为尾侧降低幅度比头侧大。MRI T2 图像显示融合节段和上下相邻节段信号变弱。HE 染色显示融合水平和相邻腰椎间盘 NP 和 AF 都有严重的退行性变化,证实了腰椎小关节融合术导致融合节段和相邻椎间盘发生了退变,表现为对下位腰椎的椎间盘影响更严重。Hayashi 等<sup>[31]</sup>通过手术置入固定器械对兔进行了 L2~L3 和

L4~L5 后外侧融合内固定。在分离兔左侧多裂肌暴露 L2~L3 和 L4~L5 横突的椎板和基底后,将两个 4 孔钛锁定钢板分别放置在 L2~L3 和 L4~L5 后外侧。并用钛锁定螺钉沿乳突与横突的上 1/3 交界处与垂直方向成 60°角打入椎体后固定,来使 L3~L4 获得机械应力集中。X 线片观察到术后即刻 L3~L4 活动度的增加,到 16 周时持续增加。MRI 显示术后 16 周时 L3/4 椎间盘高度与术后即刻相比降低。EVG 和 TB 染色中观察到黄韧带中弹性纤维破裂和软骨基质增加。脊柱融合的动物模型建造有利于对融合术后相邻椎体、椎间盘、韧带等组织改变的情况进行观测,但该方法手术操作复杂,对固定器械、术者操作技能要求高,且造模周期较长。

### 4 双足站立模型

四足动物因其行走方式与人类有差异,故学者们通过模拟人类的双足直立特点来使四足动物拥有与人类相似的应力环境。Cassidy 等<sup>[32]</sup>将 25~30d 龄幼鼠的前肢截除,6 周后所有的大鼠都变成了双足直立行走,14、18 个月后发现双足行走的大鼠下腰椎体出现明显的楔形变。Liang 等<sup>[33]</sup>将 1 月龄大鼠前肢截除放置于特制的笼中,使其保持直立姿势进食。于造模后 5、7、9 个月时观察到大鼠 L4/5 节段椎间盘出现了终板软骨胶原结构紊乱、AF 碎裂、椎间盘高度降低等退行性变。证明了长期直立姿势可以加速大鼠椎间盘的退变,且病理变化与人类 IVDD 相似。

虽然该模型可以造成大鼠 IVDD,但由于大鼠脊柱韧带厚实性和坚韧性相较于人类差别很大<sup>[27]</sup>,同时其脊柱的生理曲度也与人类有差异,这些因素也可能与大鼠腰椎间盘退变有关。因此大鼠直立姿势引起的 IVDD 过程中最主要的作用因素,还需进一步研究。以上实验采用截除大鼠前肢并强迫其保持直立姿势的方式,其伦理问题待商榷,使该模型的使用受到了限制。

Ao 等<sup>[34]</sup>建立了一种新型的、非创伤性的 IVDD 小鼠模型。利用小鼠恐水性,将小鼠放置于含水空间中,诱导小鼠主动采取双足站立姿势。使其每天站立 2 次,每次 3h,在第 10 周时 CT 检查可见小鼠 L3~L6 节段椎间盘高度降低,组织学发现到 10 周后 CEPs 高度降低。II 型胶原  $\alpha 1$  链、波形蛋白和聚集蛋白聚糖的表达降低,而胶原蛋白 X、基质金属蛋白酶 13 和骨钙蛋白表达增加,说明小鼠通过长时间站立,可以模拟人类脊柱受力而引起脊柱退变的发病机制,该模型具有无创性和避免急性创伤干扰椎间盘修复和退变的优势。

为了进一步增加腰椎的轴向应力,白雪东等<sup>[35]</sup>将兔放置入于特制的圆柱形筒内保持直立体位,1 周后将重 600g 的围领佩戴在实验组兔的颈部。4 周、8 周时 X 线片显示

兔腰椎间隙明显变窄,且表现为节段越低狭窄越明显;MRI显示下腰椎的退变程度较上腰椎大。NP中II型胶原和蛋白聚糖表达明显减少,而I型胶原基因表达显著升高。HE染色与天狼星染色结果显示后AF的显著增厚,与人类腰椎的退变特点相似。该模型避免了手术直接对椎间盘造成的机械性损伤,模拟了人类的腰椎慢性受力退变的环境,造模机制方面更加合理,更有利于研究IVDD早期生物治疗。

## 5 总结与展望

随着社会生活节奏的加快与老龄化社会的到来,罹患腰痛的患者逐渐增多,然而腰椎间盘的退行性变作为导致腰痛的主要病因仍无特效的防治方法,成为学者们研究的难点问题。虽然目前已经成功地建立了腰椎退变模型,但与人类IVDD过程仍旧存在差异,尚未探索到最为合适的模型方法。本文总结的力学改变模型(表1)更适合IVDD机制和防治方法的体内研究,但也存在手术造模创伤大、无创造模耗时长等问题。未来对于力学模型的改进还需互补不足,深入研究。开发更合理的动物模型对寻找新的治疗靶点,阻止退变的进一步发展甚至逆转退变以及提供临床治疗方法至关重要。

表1 力学改变模型汇总

	是否有创	造模方法	参考文献
机械载荷模型			
轴向加压	是		14
拉伸应力	是	体外置入加载装置	15
剪切应力	是		17
腰椎失稳模型			
静力失稳	是	切除双侧小关节	22、23
动力失稳	是	损伤或横断棘间、棘上韧带 切断腰背肌或棘间、棘上韧带 和部分关节囊	21
动静力失稳	是	同时破坏椎体后方骨性结构及 韧带	27
脊柱融合模型			
	是	后外侧横突间腰椎关节融合术	30
		手术置入固定器械	31
双足站立模型			
	否	前肢截除	32、33
		利用小鼠恐水性站立	35
		置于桶中保持站立,并体外加 压	36

## 6 参考文献

- Livshits G, Popham M, Malkin I, et al. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK twin spine study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(10): 1740-1745.

- Mertimo T, Karppinen J, Niinimäki J, et al. Association of lumbar disc degeneration with low back pain in middle age in the Northern Finland birth cohort 1966 [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 359.
- GBD 2016 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1211-1259.
- Vergroesen PA, Kingma I, Emanuel KS, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1057-1070.
- Xin J, Wang Y, Zheng Z, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Orthop Surg*, 2022, 14(7): 1271-1280.
- Cazzanelli P, Wuertz-Kozak K. MicroRNAs in intervertebral disc degeneration, apoptosis, inflammation, and mechanobiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3601.
- Hickman TT, Rathana-Kumar S, Peck SH. Development, pathogenesis, and regeneration of the intervertebral disc: current and future insights spanning traditional to Omics methods [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 841831.
- 于召龙, 王云浩, 朱文峰, 等. 探究不同钠离子浓度对人髓核细胞外基质的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(S02): 1-3.
- Newell N, Little JP, Christou A, et al. Biomechanics of the human intervertebral disc: a review of testing techniques and results [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2017, 69: 420-434.
- Kirnaz S, Capadona C, Wong T, et al. Fundamentals of intervertebral disc degeneration [J]. *World Neurosurg*, 2022, 157: 264-273.
- Marchand F, Ahmed AM. Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus [J]. *Spine*, 1990, 15(5): 402-410.
- Chu G, Shi C, Lin J, et al. Biomechanics in annulus fibrosus degeneration and regeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1078: 409-420.
- Desmoulin GT, Pradhan V, Milner TE. Mechanical aspects of intervertebral disc injury and implications on biomechanics [J]. *Spine*, 2020, 45(8): E457-E464.
- 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.
- 肖良, 徐宏光, 沈祥. 张力载荷诱导下兔椎间盘退变体内模型的建立及意义 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (12): 1877-1882.
- 胡蕴玉主编. 现代骨科基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 828.
- 夏冬冬, 林胜磊, 赵浩增, 等. 建立剪切应力导致椎间盘退变模型 [J]. *医用生物力学*, 2013, 28(5): 490-495.

18. Lotz JC, Chin JR. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading [J]. *Spine*, 2000, 25(12): 1477-1483.
19. 林胜磊, 王雍力, 徐泓明, 等. 剪切应力对椎体终板的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 25(3): 245-251.
20. 张顺. 人体腰椎生物力学模型与损伤研究[D]. 北京林业大学, 2017.
21. 谢瑞. 基于筋伤理论探讨退行性腰椎失稳的力学、病理学机制及手法干预研究[D]. 中国中医科学院, 2021.
22. Fukui D, Kawakami M, Yoshida M, et al. Gait abnormality due to spinal instability after lumbar facetectomy in the rat [J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(9): 2085-2094.
23. Fukui D, Kawakami M, Cheng K, et al. Three-dimensional micro-computed tomography analysis for spinal instability after lumbar facetectomy in the rat[J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(8): 2014-2020.
24. Heuer F, Schmidt H, Klezl Z, et al. Stepwise reduction of functional spinal structures increase range of motion and change lordosis angle[J]. *J Biomech*, 2007, 40(2): 271-280.
25. Merter A, Karaca MO, Yazar T. Biomechanical effects of sequential resection of the posterior ligamentous complex on intradiscal pressure and resistance to compression forces [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2019, 53(6): 502-506.
26. 杨雄. 基于韧带损伤腰椎力学失稳模型的建立与应用[D]. 重庆大学, 2019.
27. Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, et al. A mouse intervertebral disc degeneration model by surgically induced instability [J]. *Spine*, 2018, 43(10): E557-E564.
28. Bastian L, Lange U, Knop C, et al. Evaluation of the mobility of adjacent segments after posterior thoracolumbar fixation: a biomechanical study[J]. *Eur Spine J*, 2001, 10(4): 295-300.
29. Phillips FM, Reuben J, Wetzel FT. Intervertebral disc degeneration adjacent to a lumbar fusion: an experimental rabbit model [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84 (2): 289-294.
30. Higashino K, Hamasaki T, Kim JH, et al. Do the adjacent level intervertebral discs degenerate after a lumbar spinal fusion: an experimental study using a rabbit model[J]. *Spine*, 2010, 35(22): E1144-E1152.
31. Hayashi K, Suzuki A, Abdullah Ahmadi S, et al. Mechanical stress induces elastic fibre disruption and cartilage matrix increase in ligamentum flavum [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 13092.
32. Cassidy JD, Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH, et al. A study of the effects of bipedism and upright posture on the lumbosacral spine and paravertebral muscles of the Wistar rat[J]. *Spine*, 1988, 13(3): 301-308.
33. Liang Q, Zhou Q, Zhang M, et al. Prolonged upright posture induces degenerative changes in intervertebral discs in rat lumbar spine[J]. *Spine*, 2008, 33(19): 2052-2058.
34. Jiang H, Moreau M, Raso VJ, et al. A comparison of spinal ligaments-differences between bipeds and quadrupeds [J]. *J Anat*, 1995, 187(Pt 1): 85-91.
35. Ao X, Wang L, Shao Y, et al. Development and characterization of a novel bipedal standing mouse model of intervertebral disc and facet joint degeneration[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477(6): 1492-1504.
36. 白雪东, 王德利, 侯黎升, 等. 直立位下无创轴向加载建立兔椎间盘退变动物模型[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27 (6): 545-552.

(收稿日期:2022-09-22 末次修回日期:2022-12-25)

(本文编辑 谭 啸)