

述评

椎间盘退变干细胞生物学修复的临床研究进展与挑战

吴德升

基金项目：国家自然科学基金面上项目(编号:82272537,81972106)

作者单位：200120 上海,同济大学附属东方医院脊柱外科

作者简介：吴德升,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:脊柱外科疾病的诊治及椎间盘退变的生物学修复。E-mail: eastspine@ 163. com



吴德升,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,同济大学附属东方医院脊柱外科主任,外科学教研室常务副主任、骨外科学教研室主任、浦东新区重点学科及东方医院重点专科脊柱外科学科带头人。长期从事脊柱外科工作,著名脊柱外科专家。现任上海市医学会骨科专科分会脊柱学组组长,上海市医师协会骨科医师分会副会长,中国康复医学会运动系统疾病康复互联网工作委员会副主任委员,中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会委员,中国研究型医院学会颈椎疾病健康管理及加速康复专业委员会常务委员,中国医师协会骨科医师分会颈椎专业委员会委员,中国医师协会骨科医师分会脊柱专家工作委员会委员,中国医师协会骨科分会脊柱畸形工作组委员,中国医师协会疼痛科医师分会脊柱疼痛专业委员会委员,上海市康复医学会骨科康复专业委员会常务委员,上海市康复医学会第二届脊柱脊髓康复专业委员会常务委员,国际矫形与创伤外科学会(SICOT)中国学会上海分会脊柱学组组长,国际脊柱内固定学会(AOSSpine)中国讲师团讲师,上海市中西医结合学会脊柱医学专科委员会委员,上海市浦东新区医学会脊柱外科专业委员会主任委员等多个国内外学术职务。目前已主持国家自然科学基金面上项目4项,省部级、厅局级等项目多项,发表SCI收录论文60余篇,中文期刊论文100余篇,主编、主译、参编脊柱外科专著近20部,获得省部级科技奖3项。

〔摘要〕 椎间盘退变(IDD)是多数脊柱退变性疾病共同的病理基础,是下腰痛最主要的致病因素。以间充质干细胞(MSCs)为基础的生物学修复为IDD的治疗提供了新思路。近年来临床应用MSCs治疗IDD取得了良好的疗效。该文就IDD干细胞生物学修复的临床研究现状、所面临的问题和挑战及潜在的突破点进行述评,为IDD干细胞生物学修复的临床研究提供参考。

〔关键词〕 椎间盘退变; 间充质干细胞; 生物学修复; 述评

〔中图分类号〕 R 681.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2023)03-0201-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.03.01

Biological repair of stem cells for intervertebral disc degeneration: clinical research progress and challenges

WU De-sheng. Department of Spine Surgery, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

〔Abstract〕 Intervertebral disc degeneration(IDD) is considered as the common pathological basis of most spinal degenerative diseases and is a major pathogenic factor of low back pain. Mesenchymal stem cells(MSCs)-based biological repair provides a new idea for the treatment of IDD. In recent years, the clinical application of MSCs in the treatment of IDD has achieved good results in some extent. In this paper, the current status, problems, challenges and potential breakthrough points of the clinical research on biological repair of stem cells for IDD are reviewed, providing reference for the clinical research on biological repair of stem cells for IDD.

〔Key words〕 Intervertebral disc degeneration(IDD); Mesenchymal stem cells(MSCs); Biological repair; Review

全球范围内约有 30% 的人群经受骨骼肌肉系统疾病的困扰,其中腰痛已经成为近 30 年来成人致残的首要病因^[1-2]。椎间盘退变(intervertebral disc degeneration,IDD)被认为是多数脊柱退变性疾病共同的病理基础,是导致下腰痛最主要的致病因素^[3]。目前,IDD 的保守治疗及手术治疗仅能减轻患者症状,并不能促进椎间盘再生逆转 IDD,手术治疗还有加速邻近节段 IDD 发生等风险^[4]。近年来,IDD 的生物学修复在临床中得到了越来越多的关注。由于生物分子半衰期短,基因治疗的安全性尚未阐明,故基于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的生物学修复为 IDD 治疗提供了新的思路并显示出广阔的应用前景。

1 椎间盘的结构和功能

椎间盘是位于椎体之间的脊柱基本运动单元,由外侧致密的纤维环、中央的髓核和上下的软骨终板(cartilage endplate, CEP)构成^[5]。髓核主要由不规则的Ⅱ型胶原蛋白网络包裹丰富的蛋白多糖构成,能够缓冲和分散脊柱的轴向压力负荷,在维持椎间盘正常功能方面发挥着重要作用^[6]。髓核的退变通常被认为是 IDD 的始动因素^[7]。位于髓核的周围纤维环分为内外两层,由 15 ~ 25 层的胶原纤维板层交叉排列构成^[8]。CEP 是位于椎间盘与椎骨之间的半透性屏障,主要负责椎间盘的液体、营养物质及代谢废物的物质交换^[9]。

2 IDD 的病理机制

IDD 是多因素相互作用的结果,其发病机制目前尚未完全阐明,通常与遗传、衰老、吸烟、机械负荷、营养供应障碍及昼夜节律失调等相关^[10-11]。这些因素通过诱导氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解等多种病理改变最终导致 IDD^[12-13]。衰老是 IDD 的重要因素之一。在椎间盘的生长发育阶段,髓核主要由控水能力很强的脊索细胞构成。但随着衰老的发生,髓核内脊索细胞含量及水合程度逐步下降,进而逐渐发展为 IDD^[14]。此外,适当的机械刺激对于营养物质的扩散是有益的,但长时间的劳损及非生理性负荷也会引起椎间盘内细胞活性降低、炎症因子释放和 ECM 加速降解,最终也会导致或加速 IDD 的发生^[15]。研究表明,吸烟与多种脊柱疾病发生和发展,如 IDD、椎体终板 Modic 变等均有很强的关联性^[16-17]。吸烟致 IDD 的机制主要与氧化应激、炎症反应等引起 ECM 降解有关^[18]。此外,还有研究发现昼夜节律紊乱可

通过影响细胞自噬造成 IDD^[11]。可见,衰老、机械负荷、营养供应障碍及吸烟等都是 IDD 发生发展的重要因素。

3 IDD 干细胞生物学治疗的适应证标准

目前 MSCs 用于 IDD 生物学修复的临床试验尚无统一的适应证,多数临床试验的纳入人群为慢性盘源性腰痛伴有或不伴有神经根症状,且保守治疗无效的患者^[19]。盘源性腰痛是指继发于 IDD,刺激局部痛觉感受器引起腰痛,但不伴有神经根症状的慢性疼痛。由于导致 IDD 因素及继发改变的复杂性,下腰痛可能并非直接由椎间盘变性引起,这可能导致目前适合干细胞生物治疗的病理状况并未得到很好的确定。因此,明确盘源性腰痛的诊断、IDD 程度以及引起疼痛的责任节段对于干细胞生物学的临床治疗显得尤为重要。随着单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)/CT 与 CT 椎间盘造影的应用^[20],对明确诊断、了解退变程度和疼痛责任节段提供了巨大的帮助。结合 SPECT/CT 及 CT 椎间盘造影等新技术对下腰痛患者进行准确筛选可能是未来 IDD 干细胞生物学治疗患者准入的必要条件,也是保证研究结果准确性的必要前提,同时也是提供个性化治疗的必要手段。

4 IDD 干细胞生物学修复的临床研究现状

由于生物分子及基因治疗均依赖于椎间盘内源性细胞发挥作用,而在中度退变的椎间盘中,内源性细胞数量减少且功能减弱,因此在中度退变椎间盘中以 MSCs 为基础的治疗更具临床应用前景。以 MSCs 为基础的治疗,主要是通过微创方式向椎间盘移植自体或异体干细胞,在过去的几十年里引起了广泛关注。Sakai 等^[21]于 2003 年首次提出了干细胞移植治疗 IDD 的方法,在此基础上,干细胞移植治疗 IDD 的临床研究被逐步开展。Haufe 等^[22]在 2006 年使用自体骨髓来源间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)率先开展了前瞻性试验,但结果并不理想。Yoshikawa 等^[23]于 2010 年使用自体 BMSCs 对 2 例 IDD 患者进行治疗后发现,干细胞移植可在一定程度上改善椎间盘的含水量,减轻腰痛。Orozco 等^[24]对移植自体 BMSCs 的 10 例患者进行为期 1 年的随访后发现,在干细胞移植后 3 个月,患者的疼痛减轻,椎间盘含水量改善,所有患者无不良事件发生,但椎间盘高度并无显著变化。在 2017 年, Noriega 等^[25]对 24 例慢性腰痛患者进行的一项随机对照试验中显示,接受异体 BMSCs 治疗的患者功能指标显著改善,

且与安慰剂组相比,即使在接受 BMSCs 治疗数月之后仍可观察到治疗组在椎间盘含水量、Pfirrmann 评分等方面得到进一步改善。Elabd 等^[26]对 5 例患者使用了缺氧预处理的 BMSCs 治疗,并进行了 4~6 年的随访,结果发现接受 BMSCs 治疗可减轻椎间盘突出,改善患者的活动能力,且 BMSCs 注射量与改善程度具有一定的相关性。韩国学者 Kumar 等^[27]在 2017 年进行了一项为期 12 个月的 I 期临床试验,共纳入 10 例患者,证明了单次向椎间盘内注射透明质酸(hyaluronic acid, HA)衍生物和自体脂肪来源间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)混合物可显著改善慢性椎间盘源性腰痛患者的疼痛评分和生活质量,且无不良事件发生。Pettine 等^[28-30]的研究中,26 例椎间盘源性腰痛患者接受了自体 BMSCs 注射治疗,结果发现 12 个月内 92% 的患者避免手术,24 个月内 81% 的患者避免手术,且疼痛减轻与 BMSCs 注射量和年龄有一定相关性。Centeno 等^[31]对 33 例慢性腰痛患者使用了自体 BMSCs 治疗,在长达 6 年的随访期中,17 例患者核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查显示椎间盘膨出体积明显减少;对于椎间盘膨出体积变化较大的患者,疼痛程度也获得了明显减轻,且无任何不良事件发生。尽管临床应用 MSCs 治疗 IDD 取得了积极进展,但就总体而言,目前仍处于萌芽阶段,IDD 的干细胞生物学修复的临床应用仍面临诸多问题和挑战,其安全性与有效性仍需进一步评价,其治疗方案仍值得探讨。

5 IDD 干细胞生物学修复临床研究的问题与挑战

5.1 干细胞类型 MSCs 是一种多能细胞,具有向多种细胞类型分化的能力。与胚胎干细胞或诱导多能干细胞相比, MSCs 的分离和扩增技术更为成熟。且 MSCs 还具有免疫逃避性,在目前所有临床研究中都报道了其有良好的耐受性^[32]。因此, MSCs 是 IDD 生物学治疗临床应用前景良好的种子细胞^[33]。在目前的临床试验报告中,干细胞主要来源包括自体及异体的 BMSCs 和 ADSCs,且报告普遍显示在 MSCs 注射后,患者的疼痛程度和影像学指标得到一定程度的改善^[34]。虽然目前关于 MSCs 用于 IDD 治疗的临床试验的研究主要集中于 BMSCs,但由于 ADSCs 数量丰富(细胞产量比 BMSCs 和脐带血间充质干细胞高 1 000 倍),自体细胞相对容易获得^[35],且 ADSCs 较 BMSCs 具有更高的增殖能力和更长的生命周期^[36],因此,ADSCs 在 IDD 的干细胞生物学治疗方面有着更好的应用前景,未来可能成为 IDD 干细胞治疗的新

选择,但目前仍需进一步的临床试验加以验证。

5.2 干细胞来源 选择自体或同种异体 MSCs 用于 IDD 的临床治疗也是需要考虑的主要问题之一。从免疫原性反应角度来说,自体细胞安全性更高,目前的临床研究也主要使用自体 MSCs。但从整体成本及效率角度而言,自体 MSCs 有着制作周期长、检测成本高、患者等待时间较长、细胞数量有限等局限性,而异体 MSCs 由于可提前扩增、大量生产和存储,综合成本更低、效率更高,更加适合在临床治疗中大量使用。此外,考虑到椎间盘作为无血管组织^[37],异体 MSCs 引起免疫原性反应的风险很低,故异体 MSCs 移植同样也是一种可靠的选择。但无论采用自体或是异体 MSCs,迈向产业化和自动化对干细胞治疗的未来至关重要。尽管这一领域有着广阔前景,但大规模、高度自动化、标准化的 MSCs 生产仍有许多技术难题有待解决。

5.3 干细胞注射量及注射体积 目前,在 IDD 的干细胞治疗的临床试验中,对于干细胞移植数量和注射体积并未形成共识。干细胞的移植数量主要集中于 $10^6 \sim 10^7$ 数量级,注射体积主要集中在 2 ml 左右。就 MSCs 移植数量而言,过少的细胞不足以发挥作用,而过多的细胞又难以在退变椎间盘局部缺乏营养的微环境中存活。有研究表明 BMSCs 移植数量的增加与患者活动能力的改善之间存在正相关关系^[26]。但也有研究发现高、低剂量的 MSCs 在治疗成功率方面并无显著差异^[31]。就注射体积而言,椎间盘内的压力会随着注射体积的增加呈现出非线性的升高^[38],过高的压力会导致干细胞流失,从而导致治疗失败。考虑到个体椎间盘本身及退变程度之间的差异,根据患者椎间盘和 IDD 的特点,确定个性化的干细胞移植数量和注射体积仍然是需要解决的问题之一。未来有必要进行大规模的干细胞注射剂量和体积的递增试验,以确定更为合理的细胞移植方案。

5.4 干细胞的椎间盘局部驻存与检测 退变椎间盘内部存在一定压力,且局部微环境恶劣,移植的干细胞能否在局部驻留并存活是需要关注的首要问题。目前移植干细胞的留存虽然在动物实验中得到了验证,但在临床试验中,研究者们仍主要通过 MRI 检测椎间盘的含水量以间接判断椎间盘的健康情况,并不能提供干细胞留驻并存活的确凿证据。2019 年 Henriksson 等^[39]在使用蔗糖铁标记的 BMSCs 进行椎间盘修复实验,通过分析手术样本发现自体 BMSCs 可

在椎间盘内存活超过 8 个月。虽然该研究在一定程度上验证了移植细胞的留存情况,但验证时间较短,且无法实现对移植干细胞连续的、长期的动态检测。因此,探究提高干细胞局部驻存的新方法,开发可用于临床的干细胞示踪技术也是迫切需要解决的问题。

5.5 干细胞的作用机制 干细胞的生物学治疗在多种疾病中发挥作用,但在多数情况下,其发挥作用主要是基于 MSCs 的再生、分化、免疫调节和抗炎等,而不是基于精确理解的某种疾病的特异性发病机制。在干细胞治疗 IDD 的临床试验中,尽管观察到 IDD 情况和临床症状得到改善,但 MSCs 是通过其分化为特定类型的细胞发挥作用或是通过各种旁分泌机制激活内源性细胞而发挥作用,目前并不明确。因此,需要进一步探究干细胞在退变椎间盘中发挥作用的具体机制,这是提高治疗效果和优化临床治疗方案的关键。

5.6 其他问题 除上述问题外,应该选择哪些患者进行干细胞治疗,患者的 IDD 到何种程度就不能进行生物学修复而需要手术治疗也是需要关注的问题。此外,目前报道的所有干细胞生物学疗法都未能解决退变椎间盘内异位感觉神经纤维存在的问题。总之,目前在 IDD 干细胞生物学修复的临床应用中,还面临着诸多问题,寻找解决上述问题的突破点是促进 IDD 干细胞生物学修复临床应用发展的关键。

6 IDD 干细胞生物学修复临床研究可能的突破点

6.1 MSCs 联合生物材料 由于退变椎间盘局部微环境恶劣,且椎间盘内部本身存在一定压力,移植细胞难以在局部留驻并存活,为了解决这些问题,部分研究者在 IDD 干细胞治疗的临床试验中尝试结合生物材料(HA 衍生物和血小板裂解液)以克服上述困难,并取得了一定的效果且无不良事件的发生^[27,31]。将 MSCs 与生物材料相结合不仅能够为 MSCs 的生长提供有利微环境,减少移植细胞的渗漏,通过生物材料负载分子药物还能进一步提高干细胞的治疗效果。随着临床试验中单纯 MSCs 移植治疗 IDD 瓶颈的出现,以及更多生物材料的有效性和安全性在动物实验中得到验证,未来 MSCs 联合生物材料用于 IDD 的临床治疗会是大势所趋。

6.2 多细胞联合 干细胞的分化受到多种因素的调节,在退变椎间盘局部,调控干细胞的分化方向对于干细胞发挥功能是至关重要的。诸多研究已经发现脊索细胞除了在椎间盘中对髓核细胞起保护作用外,还可诱导干细胞分化为类髓核细胞表型。Li 等^[40]

通过将 BMSCs 与富脊索细胞 ECM 共培养后发现,脊索细胞可诱导干细胞向髓核细胞表型和形态分化。此外,也有研究表明将干细胞与髓核细胞共培养可以促进干细胞向髓核方向分化^[41]。由此可见,多细胞联合用于 IDD 生物学修复的临床研究是值得深入探索的。

6.3 MSCs 联合其活性产物 在退变椎间盘局部, MSCs 不仅通过分化为特定类型的细胞发挥作用,还可通过各种旁分泌等机制激活内源性细胞而发挥修复作用。因此, MSCs 活性产物在修复退变椎间盘中也发挥着重要作用。干细胞外泌体是由干细胞通过胞吐的方式释放到细胞外的囊泡,研究发现干细胞外泌体通过抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、维持 ECM 代谢平衡等机制减缓 IDD^[42]。将 MSCs 与其活性产物联合用于 IDD 的临床治疗,可以在一定程度上加强 MSCs 的修复作用,获得更佳的临床疗效。

6.4 其他 除上述外,对 MSCs 进行修饰,以增强其特定功能也是 MSCs 用于 IDD 临床治疗的突破点之一。此外,随着超顺磁纳米氧化铁颗粒等干细胞标记技术的发展,应用更加先进的干细胞临床示踪技术,对了解移植干细胞的状态、探究干细胞具体作用机制和推动 IDD 干细胞生物学修复的临床发展具有重大意义。

7 展望

干细胞生物学修复是 IDD 临床治疗的新希望。目前,多项临床试验表明了 MSCs 治疗 IDD 的可行性,但尚缺乏大规模、双盲、随机对照的临床试验。因此,未来有必要开展更大规模的临床试验加以验证。此外,IDD 干细胞生物学修复的临床研究尚处于起步阶段,目前仍面临着诸多的问题和挑战。但干细胞生物学治疗作为 IDD 临床治疗的新理念、新希望,具有十分广阔的发展和应用前景,值得我们不懈探索。

参考文献

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018,392(10159):1789-1858.
- [2] Sandal LF, Bach K, Øverås CK, et al. Effectiveness of app-delivered, tailored self-management support for adults with lower back pain-related disability: a selfBACK randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2021,181(10):1288-1296.
- [3] Sudo H, Yamada K, Iwasaki K, et al. Global identification of genes related to nutrient deficiency in intervertebral disc cells in an experi-

- mental nutrient deprivation model[J]. *PLoS One*, 2013,8(3):e58806.
- [4] Zhou QK, Zeng FH, Tu JL, et al. Influence of cement-augmented pedicle screw instrumentation in an osteoporotic lumbosacral spine over the adjacent segments: a 3D finite element study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020,15(1):132.
 - [5] Roberts S. Disc morphology in health and disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2002,30(Pt 6):864–869.
 - [6] Fearing BV, Hernandez PA, Setton LA, et al. Mechanotransduction and cell biomechanics of the intervertebral disc[J]. *JOR Spine*, 2018,1(3):e1026.
 - [7] Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, et al. Current understanding of cellular and molecular events in intervertebral disc degeneration: implications for therapy[J]. *J Pathol*, 2002,196(4):374–379.
 - [8] Matsushima N, Miyashita H, Kretsinger RH. Sequence features, structure, ligand interaction, and diseases in small leucine rich repeat proteoglycans[J]. *J Cell Commun Signal*, 2021,15(4):519–531.
 - [9] Kamali A, Ziadlou R, Lang G, et al. Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: current options and future directions[J]. *Theranostics*, 2021,11(1):27–47.
 - [10] Cheng Z, Xiang Q, Wang J, et al. The potential role of melatonin in retarding intervertebral disc ageing and degeneration: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2021,70:101394.
 - [11] Morris H, Gonçalves CF, Dudek M, et al. Tissue physiology revolving around the clock: circadian rhythms as exemplified by the intervertebral disc[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021,80(7):828–839.
 - [12] Guo T, Zhang X, Hu Y, et al. New hope for treating intervertebral disc degeneration: microsphere-based delivery system[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022,10:933901.
 - [13] Wen P, Zheng B, Zhang B, et al. The role of ageing and oxidative stress in intervertebral disc degeneration[J]. *Front Mol Biosci*, 2022,9:1052878.
 - [14] McCann MR, Tamplin OJ, Rossant J, et al. Tracing notochord-derived cells using a Noto-cre mouse: implications for intervertebral disc development[J]. *Dis Model Mech*, 2012,5(1):73–82.
 - [15] Zhan JW, Wang SQ, Feng MS, et al. Effects of axial compression and distraction on vascular bud and VEGFA expression in the vertebral endplate of an ex vivo rabbit spinal motion segment culture model[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2021,46(7):421–432.
 - [16] Fan N, Yuan S, Du P, et al. Complications and risk factors of percutaneous endoscopic transforaminal discectomy in the treatment of lumbar spinal stenosis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021,22(1):1041.
 - [17] Beck EC, Gowd AK, White JC, et al. The effect of smoking on achieving meaningful clinical outcomes one year after lumbar tubular microdecompression: a matched-pair cohort analysis[J]. *Spine J*, 2021,21(8):1303–1308.
 - [18] Jing D, Wu W, Deng X, et al. FoxO1a mediated cadmium-induced annulus fibrosus cells apoptosis contributes to intervertebral disc degeneration in smoking[J]. *J Cell Physiol*, 2021,236(1):677–687.
 - [19] Zhang W, Sun T, Li Y, et al. Application of stem cells in the repair of intervertebral disc degeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):70.
 - [20] Ross TD, Evans S, Ahern DP, et al. Discography or SPECT/CT: what is the best diagnostic tool for the surgical assessment of degenerative disk disease? [J]. *Clin Spine Surg*, 2021,34(10):355–358.
 - [21] Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen® gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration[J]. *Biomaterials*, 2003,24(20):3531–3541.
 - [22] Haufe SM, Mork AR. Intradiscal injection of hematopoietic stem cells in an attempt to rejuvenate the intervertebral discs[J]. *Stem Cells Dev*, 2006,15(1):136–137.
 - [23] 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.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 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(1):253.
 - [27] 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.
 - [28] Pettine KA, Murphy MB, Suzuki RK, et al. Percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate cells significantly reduces lumbar discogenic pain through 12 months[J]. *Stem Cells*, 2015,33(1):146–156.
 - [29] Pettine K, Suzuki R, Sand T, et al. Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up[J]. *Int Orthop*, 2016,40(1):135–140.
 - [30] 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.
 - [31] 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.
 - [32] Kirnaz S, Singh S, Capadona C, et al. Innovative biological treatment methods for degenerative disc disease[J]. *World Neurosurg*, 2022,157:282–299.
 - [33] Naji A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019,76(17):3323–3348.
 - [34] Binch ALA, Fitzgerald JC, Gowney EA, et al. Cell-based strate-

- gies for IVD repair; clinical progress and translational obstacles[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021,17(3):158-175.
- [35] Martin-Padura I, Gregato G, Marighetti P, et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34⁺ progenitors able to promote cancer progression[J]. Cancer Res, 2012, 72(1):325-334.
- [36] Hass R, Otte A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment[J]. Cell Commun Signal, 2012,10(1):26.
- [37] Martin JT, Wesorick B, Oldweiler AB, et al. In vivo fluid transport in human intervertebral discs varies by spinal level and disc region[J]. JOR Spine, 2022,5(2):e1199.
- [38] Arthur A, Cannella M, Keane M, et al. Fill of the nucleus cavity affects mechanical stability in compression, bending, and torsion of a spine segment, which has undergone nucleus replacement[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010,35(11):1128-1135.
- [39] Henriksson HB, Papadimitriou N, Hingert D, et al. The traceability of mesenchymal stromal cells after injection into degenerated discs in patients with low back pain[J]. Stem Cells Dev, 2019,28(17):1203-1211.
- [40] Li D, Zeng Q, Jiang Z, et al. Induction of notochordal differentiation of bone marrow mesenchymal derived stem cells via the stimulation of notochordal cell rich nucleus pulposus tissue[J]. Mol Med Rep, 2021,23(2):162.
- [41] Yoon SH, Kim DH, Cho S, et al. Evaluation of bone marrow-derived stem cells and adipose-derived stem cells co-cultured on human nucleus pulposus cells: a pilot study[J]. Korean J Neurotrauma, 2020,16(2):138-146.
- [42] Xia Y, Yang R, Hou Y, et al. Application of mesenchymal stem cell-derived exosomes from different sources in intervertebral disc degeneration[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022,10:1019437.
- [收稿日期 2023-03-07][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

吴德升. 椎间盘退变干细胞生物学修复的临床研究进展与挑战[J]. 中国临床新医学,2023,16(3):201-206.