

椎间盘退变与修复动物的体内模型和体外模型★

彭俊, 徐建广

In vivo and in vitro animal models of intervertebral disc degeneration and repair

Peng Jun, Xu Jian-guang

Abstract

BACKGROUND: Animal models can be used to study specific scientific problems of intervertebral disc biology. Model of disc degeneration is mainly used to resolve the relevant disease mechanisms and scientific and security issues of the treatment.

OBJECTIVE: To summarize currently used experimental animal models of intervertebral disc degeneration study, and to dynamically observe and confirm the pathological process of disc degeneration based on disc imaging, morphology, biomechanics and biochemical changes.

METHODS: Using "intervertebral disc degeneration, animal models, *in vivo*, *in vitro*" in English as the search words, Cochrane Library (No. 1 2009), Cochrane Library Database of Controlled Clinical Trials (No. 1 2009), MEDLINE from 1990 to March 2009, EMBase from 1990 to March 2009, Current Controlled Trials, and the National Research Register were retrieved. Literature was limited to English language. The disc imaging, morphology, biomechanical and biochemical composition and other indicators, as well as the pathological process of disc degeneration served as the evaluation indices. The articles related to the intervertebral disc cell culture models, the whole disc tissue culture model, mechanical model, injury model, biological model, genetically modified models, spontaneous models were included. The repetitive researches and those unrelated to animal models of intervertebral disc degeneration were excluded.

RESULTS AND CONCLUSION: The establishment of a reliable animal model can provide favorable conditions for studying the pathogenesis of intervertebral disc degeneration, at the same time, provides a good experimental vehicle for various researches about the repair treatment of intervertebral disc degeneration. Animal models of intervertebral disc degeneration can be divided into two categories: *in vitro* models and *in vivo* models of disc degeneration and repair. The former can be assigned into disc cell culture models and whole disc tissue culture model; the latter is assigned into mechanical models, injury models, biological models, genetically modified models, spontaneous models and so on. The above models are commonly used in the study of the occurring mechanism of disc degeneration, as well as the feasibility and effectiveness of a variety of treatments. However, there is still no generally accepted animal models as an ideal disc degeneration model, various types of models reported have their own advantages and disadvantages.

Department of Spinal Surgery, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Peng Jun★, Studying for master's degree, Attending physician, Department of Spinal Surgery, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China
fengfoo@163.com

Received: 2009-09-03
Accepted: 2009-10-16

Peng J, Xu JG. In vivo and in vitro animal models of intervertebral disc degeneration and repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(11):2035-2038. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 动物模型可以用于研究一些具体的椎间盘生物学方面的科学问题。椎间盘退变的模型主要用于解决相关疾病机制及其治疗的科学与安全问题。

目的: 总结目前用于椎间盘退变研究的实验动物模型, 根据椎间盘影像学、形态学、生物力学以及生化组分等指标的改变, 动态观察并证实椎间盘退变的病理过程。

方法: 以 Intervertebral disc degeneration, Animal models, In vivo, In vitro 等为检索词, 检索 Cochrane 图书馆(2009 年第 1 期), Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(2009 年第 1 期), MEDLINE(1990/2009-03), EMBase(1990/2009-03)、Current Controlled Trials, The National Research Register。文献检索语种限制为英文。以椎间盘影像学、形态学、生物力学以及生化组分等指标的改变和椎间盘退变的病理过程为评价指标。纳入涉及椎间盘细胞培养模型、全椎间盘组织培养模型、力学模型, 损伤模型, 生物学模型, 基因改造模型, 自发模型等的相关文章。排除重复性研究和所述内容与椎间盘退变动物模型相关度不高的研究。

结果与结论: 建立一种可靠的椎间盘退变动物模型能够为研究椎间盘退变发病机制提供有利条件, 同时为修复治疗退变椎间盘的各种研究提供良好的实验载体。椎间盘退变的动物模型可分为两大类: 椎间盘退变与修复体外模型和体内模型。其中前者可分为椎间盘细胞培养模型与全椎间盘组织培养模型; 后者分为力学模型, 损伤模型, 生物学模型, 基因改造模型, 自发模型等。以上模型常用于研究椎间盘退变的发生机制和各种治疗手段的可行性、有效性。但是目前仍无公认的理想椎间盘退变动物模型, 已报道的各类模型也均有各自的优缺点。

关键词: 椎间盘退变; 体内; 体外; 动物模型; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.11.034

彭俊, 徐建广. 椎间盘退变与修复动物的体内模型和体外模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11):2035-2038. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

上海交通大学附属第六人民医院脊柱外科, 上海市 200233

彭俊★, 男, 1977 年生, 湖南省双峰市人, 汉族, 上海交通大学附属第六人民医院脊柱外科在读硕士, 主治医师, 主要从事脊柱外科方面的研究。
fengfoo@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号: 1673-8225 (2010)11-02035-04

收稿日期: 2009-09-03
修回日期: 2009-10-16 (20090703014/WJY-Y)

0 背景

研究椎间盘退变成为脊柱外科热点的主要原因是椎间盘退变与临床的背痛关系密切。由于很难获得人体材料,特别是“正常”的人体组织,因此很多椎间盘退变研究中使用动物模型替代,如小鼠,大鼠,沙鼠,兔,狗,羊,猪,山羊和猩猩等。椎间盘退变的模型主要用于解决相关疾病机制及其治疗的科学与安全问题。

1 目的

文章总结目前用于椎间盘退变研究的实验动物模型,根据影像学、形态学、生物力学以及生化组分等指标的改变,动态观察并证实椎间盘退变的病理过程。

2 资料和方法

纳入与排除标准:

设计类型:椎间盘退变动物体内、体外模型实验。

研究对象:小鼠、大鼠、沙鼠等。

干预类型:纳入涉及椎间盘细胞培养模型、全椎间盘组织培养模型、力学模型,损伤模型,生物学模型,基因改造模型,自发模型等的相关文章。排除:①重复性研究。②文章所述内容为椎间盘退变动物模型相关度不高。③内容、数据不完整者。

结局测量指标:①椎间盘影像学、形态学、生物力学以及生化组分等指标的改变。②椎间盘退变的病理过程。

检索策略:以 Intervertebral disc degeneration, Animal models, In vivo, In vitro 等为检索词,检索 Cochrane 图书馆(2009 年第 1 期),Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(2009 年第 1 期),MEDLINE (1990/2009-03),EMbase(1990/2009-03)、Current Controlled Trials, The National Research Register。

文献检索语种限制为英文。

资料提取与文献质量评价:由两名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文,以确定符合纳入标准的文献,并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或由第一位研究者协助解决。

3 文献证据综合提炼

3.1 文献检索结果及质量评价 通过电子和手工检索共检出研究原著 38 篇,经阅读摘要或全文后排除其中 7 篇,最终纳入 31 篇英文文献。

3.2 文献证据综合提炼 目前用于椎间盘退变研究的实

验动物模型可分为体内实验模型和体外实验模型。体外实验模型专指在体外培养的细胞或组织器官模型。体内动物模型是通过实验干预或自发过程,诱导并加速椎间盘退变的发生,根据椎间盘影像学、形态学、生物力学以及生化组分等指标的改变,动态观察并证实椎间盘退变的病理过程。

椎间盘退变与修复的动物体外模型:

细胞培养:在实验室中,模仿不同的环境,损伤或各种干预来培养和研究椎间盘细胞。它可分为:椎间盘细胞的单层培养和静止性三维细胞培养^[1]。

1991 年 LINDBLOM 等^[2]和 1998 年 Shinmei 等^[3]进行了椎间盘细胞的单层培养。观察影响细胞培养的因素,检测蛋白多糖、胶原和 DNA 的合成。目前,国内外进行椎间盘细胞单层培养的实验研究较多,技术方法较成熟。细胞培养是它是一个“简单,稳定”的模型,缺点是这是一个在完全非生理状况下的细胞研究,在体内椎间盘细胞周围有大量的细胞外基质,只有及少数的细胞间联系,这与细胞培养系统不同。

三维培养系统常使用包括凝胶如藻酸盐,琼脂糖和胶原凝胶等^[4-5]。其他支架也被用于椎间盘的组织工程中,如:明胶/软骨素-6-硫酸酯/透明质烷三嵌段共聚物,透明质酸凝胶,纤维蛋白/胶原共聚物凝胶剂,聚乙醇酸或多孔聚磷酸钙,小肠黏膜下层^[6]。由于重力作用,静止培养时细胞多聚集到载体的底部和载体之外,载体内部黏附生长的细胞数量很少,导致载体内部移植细胞数量的不足。Holy 等^[7]的研究发现,静止性三维细胞培养对载体内部的最大细胞量占最初种植细胞量的 25%,其余 75%的细胞均在载体的底部。载体中细胞的数量对体外和体内椎间盘组织的形成起关键的作用。静止细胞培养方法限制了载体内部细胞的数量,从而会影响椎间盘组织的形成。因此,还需要改善培养条件或细胞种植方法来解决细胞数量不足和分布不均匀的问题。

全椎间盘的组织培养:一个替代体内实验的方法就是体外组织培养模型,体外组织培养系统的模型相比细胞模型的主要优势是:细胞是不会从其高度特异的细胞外基质移除。据报道有各种模型,包括小型啮齿动物单独无椎间盘,或整个运动节段;不足处是,他们未置于膨胀负荷中,未失去氨基葡聚糖。

对于研究人类腰椎间盘来说,牛尾椎间盘被认为是一个合适的生物和生物力学模型。牛尾椎间盘(14~22 mm 直径;5~10 mm 厚)的大小接近人类腰椎间盘,牛尾肌肉保持体内的椎间盘压力,与人腰椎间盘在俯卧位压力(0.1~0.3 MPa)大致相同^[8]。然而,小鼠尾的椎间盘被证明与其本身的腰椎间盘有显著的力学性能差异^[9]。尾部椎间盘在大多数动物不被认为与骶骨以上的椎间盘有相同负重。Oshima 等^[10]认为:牛尾椎间盘在 5 kg 静态负荷下培养,以保持体内水合作用水平和测量

不同程度的负荷下代谢活性的变化。这项研究仅限于 12 h 内和使用无终板的椎间盘, 这种方法尤其适用于椎间盘的机械生物学研究。有报道在体外培养的大型无椎体终板椎间盘, 在静态负荷下, 有可能保持细胞活性和生物合成反应长达一周, 如采用循环负荷(由此运动)影响对流运输, 或通过死亡前给抗血栓因子减少血栓形成^[11]。组织培养模型, 将酶注入髓核或通过免疫血清剥夺, 能用于培养牛尾运动节段(与椎体终板附后), 据报道已经成功地培养超过了 28 d^[12]。

研究椎间盘退变与修复的体内模型:

力学模型: 常用的机械干预措施包括增加或减少负荷, 增加或减少运动或伤害。强加变化的负荷, 应区分持续(不断)的应力, 和不同频率的循环负荷力。许多干预措施, 旨在调整恰当的负荷或运动^[13]。

尾部模型: 最早的尾部模型由 Lindbbm 在 1957 年构建。他将大鼠尾巴固定于“U”形弯曲位, 持续观察一段时间后, 发现在鼠尾椎间盘受压侧的纤维环发生了退变, 并发现损害程度与弯曲的时间有关。尾部模型可以被干预, 以及对正常生理功能最小的干扰。小鼠, 大鼠和牛尾巴的椎间盘已被使用。在体内的机械干预措施包括最早的被迫‘弯尾’模型, 和后来使用外部设备行轴向压缩或不对称压缩^[14-17]。也有报道, 应用注射蛋白消化酶到尾椎间盘引起变性^[18]。应当指出的是, 用外部设备进行生物力学研究通常会导致一定程度对运动的限制, 以及负荷的改变。受质疑的是: ①相对人的腰椎, 动物尾部一直怀疑比人类脊椎负荷小(特别是压应力)。②解剖不同(缺乏后部结构), 相对人的腰椎大小不同。③组成和代谢不同。Demers 等^[19]比较了不同年龄的牛尾巴椎间盘和人类腰椎间盘组成和基质组织。他们得出结论认为, 牛尾巴提供了一个很好的青年人模型, 但不太适合研究年龄有关的退化。

双足鼠模型: Goff 等^[20]发现, 截去大鼠或小鼠的双上肢构建双足动物, 其腰椎承受的重力负荷明显增加。构建双足鼠椎间盘退变模型的原理是通过强迫它直立从而改变脊柱的生物力学。椎间盘因承受较大压力而发生退变, 这与人类椎间盘退变有相似之处。由于伦理方面的理由, 这种模型不被支持。此外, 由于啮齿动物髓核含有脊索细胞, 与人类不同, 其价值是令人怀疑的^[21]。

损伤模型: 就是指通过手术破坏支持组织(棘上、棘间韧带, 棘旁肌肉, 纤维环或脊突), 最广泛的模型是损伤纤维环模型。1948 年, 椎间盘穿刺与开放手术作为一种工具来诱导动物的椎间盘退变^[22]。穿刺伤模型可分为两类: 一类是环形刺伤模型和表面纤维环损伤模型。全环形损伤诱导髓核撕脱和椎间盘退变的发展比较迅速。它的劣势是一般诱导椎间盘退变可靠性和时间过程不确定, 可随着时间的推移纤维化而稳定。而且使用此作为一种退变模型需要大量的手术, 并且只限于诱导疾

病在一个方面。

生物学模型: ①髓核溶解模型: 是在尽量少损伤纤维环、软骨终板及周围力学结构的前提下, 将化学药物注射到椎间盘髓核内, 造成髓核溶解。早期应用木瓜凝乳蛋白和软骨素酶 ABC, 现在多选择纤维结合素碎片。近年来研究人员开始评估软骨素酶 ABC 对椎间盘退变的作用。Sakuma 等^[23]认为软骨素酶 ABC 作为一种分化因子, 具有与白细胞介素 1 协同刺激内在胶原酶的作用。Norcross 等^[24]认为软骨素酶 ABC 可导致椎间盘蛋白多糖含量降低和生物力学功能障碍。

注射降解酶方法使椎间盘蛋白水解消化或 GAG 链丢失可能模仿人的退行性椎间盘疾病。但是由于没有自然产生的哺乳动物细胞软骨素酶, 因此它不会成为一个确切复制自然的椎间盘退变模型。

②营养阻断模型: 现在普遍认为椎间盘的营养供应来源于软骨终板, 由于营养供应障碍可能导致其退变。虽然在体外细胞培养实验已证明限制营养对细胞活力的效果和许多研究表明终板硬化和椎间盘退变的有相关性, 但是有限的营养促使椎间盘退变从来没有在完整的椎间盘被证实^[25]。为此, Hutton 等^[26]将骨水泥注入犬的椎间盘毗邻的的椎体, 制作成血液供应阻断模型。70 周后, 他们没有发现实验椎间盘退行性改变。另一项类似研究做绵羊多个椎体成形术。12 个月, 作者观察到组织学变化符合早期椎间盘退变的修复反应^[27]。

基因改造模型: ①基因突变模型: 加速衰老小鼠模型椎间盘明显退变, 8 周龄可见转化生长因子 β 表达, 并随年龄增加而减少。提示转化生长因子 β 对椎间盘的生长和维持具有重要作用^[28]。

②转基因模型: 使用该转基因小鼠研究椎间盘。1 月龄 II 型胶原基因敲除小鼠四肢骨、颅骨、脊柱短小, 椎体终板增厚, 早期出现钙化; 纤维环和终板椎体内糖胺聚糖减少; 15 月龄时这些特性会有所代偿, 但长骨和颅骨仍小于对照组。靶向缺失分泌蛋白基因的小鼠, 3 个月大时纤维环内软骨细胞数量增多; 19 个月大时细胞数量减少; 14~19 个月大出现低位腰椎间盘突出, 纤维环结构紊乱, 边界不明。基因突变和转基因模型强调遗传因素对于椎间盘退变的影响, 转基因模型更突出某一个基因的作用, 但是由于机体具有自我调节的功能, 可能会自我诱发或掩盖其他基因发挥作用, 来代偿缺失基因的功能, 从而影响实验检测。同时转基因模型和基因突变模型的制造仍是有限的, 例如有些关键基因被敲除后可以引起动物较早死亡甚至无法出生^[29]。

自发模型: Masuda 等^[30]首先描述了与人类椎间盘退行性变化相似沙鼠椎间盘变化。沙鼠其主食为含盐量高的灌木, 椎间盘退变有明显的遗传倾向, 表现包括脊索细胞消亡、终板硬化、纤维环破裂、细胞分化及外周骨赘形成。在多数 18~30 个月龄的沙鼠椎间盘中可发

现纤维环囊变、裂隙及骨赘形成, 并有纤维环膨出和髓核突入终板。Masuda 等^[30]认为沙鼠的低水高盐饮食某种程度上引起代谢变化, 进而引起椎间盘的功能异常。Kluba 等^[31]进一步对正常饮食的沙鼠脊柱进行了研究, 并对其血糖和胰岛素进行了测定, 结果显示退变程度与血糖和胰岛素水平无关。使用自发椎间盘退变的动物来做模型, 主要缺点在于退变原因尚不清楚, 且由于难以预测退变的发生率, 故模型可行性较差。这种方法也发生在基因“正常”的动物, 评估价值小^[31]。

4 结论

椎间盘退变性疾病是骨科临床常见病和多发病, 但目前关于椎间盘退变的病因和病理生理机制尚未明确。用动物模型复制人类疾病是促进医学科学发展的重要途径, 在对椎间盘退变的研究中, 动物模型常用于研究椎间盘退变的发生机制和各种治疗手段的可行性、有效性。但是目前仍无公认的理想椎间盘退变动物模型, 已报道的各类模型也均有各自的优缺点。

5 参考文献

[1] Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? Spine (Phila Pa 1976). 2006;31(18):2151-2161.

[2] LINDBLOM K. Intervertebral-disc degeneration considered as a pressure atrophy. J Bone Joint Surg Am. 1957;39-A(4):933-945.

[3] Shinmei M, Kikuchi T. The role of interleukin on proteoglycan metabolism of rabbit annulus fibrosus cells cultured in vitro. Spine. 1988;11:1284-1289.

[4] Chiba K, Andersson GB, Masuda K, et al. A new culture system to study the metabolism of the intervertebral disc in vitro. Spine (Phila Pa 1976). 1998;23(17):1821-1827.

[5] Maldonado BA, Oegema TR Jr. Initial characterization of the metabolism of intervertebral disc cells encapsulated in microspheres. J Orthop Res. 1992;10(5):677-690.

[6] Horner HA, Roberts S, Bielby RC, et al. Cells from different regions of the intervertebral disc: effect of culture system on matrix expression and cell phenotype. Spine (Phila Pa 1976). 2002;27(10):1018-1028.

[7] Holy CE, Shoichet MS, Davies JE. Engineering three-dimensional bone tissue in vitro using biodegradable scaffolds: investigating initial cell-seeding density and culture period. J Biomed Mater Res. 2000;51(3):376-382.

[8] Oshima H, Ishihara H, Urban JP, et al. The use of coccygeal discs to study intervertebral disc metabolism. J Orthop Res. 1993;11(3):332-338.

[9] Sarver JJ, Elliott DM. Mechanical differences between lumbar and tail discs in the mouse. J Orthop Res. 2005;23(1):150-155.

[10] Oshima H, Ishihara H, Urban JP, et al. The use of coccygeal discs to study intervertebral disc metabolism. J Orthop Res. 1993;11(3):332-338.

[11] Gantenbein B, Grunhagen T, Lee CR, et al. An in vitro organ culturing system for intervertebral disc explants with vertebral endplates: a feasibility study with ovine caudal discs. Spine (Phila Pa 1976). 2006;31(23):2665-2673.

[12] Johnson WEB, Menage J, Evans H, et al. Serum-deprivation is associated with decreased cellularity and a loss of proteoglycan in organ cultures of bovine intervertebral discs. In: Proceedings of the 30th annual meeting, 2004, 223.

[13] Stokes IA, Iatridis JC. Mechanical conditions that accelerate intervertebral disc degeneration: overload versus immobilization. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29(23):2724-2732.

[14] LINDBLOM K. Intervertebral-disc degeneration considered as a pressure atrophy. J Bone Joint Surg Am. 1957;39-A(4):933-945.

[15] Walsh AJ, Lotz JC. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading. J Biomech. 2004;37(3):329-337.

[16] Ching CT, Chow DH, Yao FY, et al. Changes in nuclear composition following cyclic compression of the intervertebral disc in an in vivo rat-tail model. Med Eng Phys. 2004;26(7):587-594.

[17] Lee CR, Grad S, Maclean JJ, et al. Effect of mechanical loading on mRNA levels of common endogenous controls in articular chondrocytes and intervertebral disk. Anal Biochem. 2005;341(2):372-375.

[18] Norcross JP, Lester GE, Weinhold P, et al. An in vivo model of degenerative disc disease. J Orthop Res. 2003;21(1):183-188.

[19] Demers CN, Antoniou J, Mwale F. Value and limitations of using the bovine tail as a model for the human lumbar spine. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29(24):2793-2799.

[20] GOFF CW, LANDMESSER W. Bipedal rats and mice: laboratory animals for orthopaedic research. J Bone Joint Surg Am. 1957;39-A(3):616-622.

[21] Bailey AS, Adler F, Min Lai S, et al. A comparison between bipedal and quadrupedal rats: do bipedal rats actually assume an upright posture? Spine (Phila Pa 1976). 2001;26(14):E308-313.

[22] Kim KW, Lim TH, Kim JG, et al. The origin of chondrocytes in the nucleus pulposus and histologic findings associated with the transition of a notochordal nucleus pulposus to a fibrocartilaginous nucleus pulposus in intact rabbit intervertebral discs. Spine (Phila Pa 1976). 2003;28(10):982-990.

[23] Sakuma M, Fujii N, Takahashi T, et al. Effect of chondroitinase ABC on matrix metalloproteinases and inflammatory mediators produced by intervertebral disc of rabbit in vitro. Spine (Phila Pa 1976). 2002;27(6):576-580.

[24] Norcross JP, Lester GE, Weinhold P, et al. An in vivo model of degenerative disc disease. J Orthop Res. 2003;21(1):183-188.

[25] Benneker LM, Heini PF, Alini M, et al. 2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30(2):167-173.

[26] Hutton WC, Murakami H, Li J, et al. The effect of blocking a nutritional pathway to the intervertebral disc in the dog model. J Spinal Disord Tech. 2004;17(1):53-63.

[27] Krebs J, Ferguson SJ, Goss BG, et al. Degenerative changes of intervertebral discs after vertebroplasty. In: Proceedings of the 33rd annual meeting of the international society for the study of the lumbar spine. Bergen, 2006:31.

[28] Turgut M, Basaloqlu HK, Yenisey C, et al. Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken. Eur Spine J. 2006;15(5):605-612.

[29] Pezowicz CA, Robertson PA, Broom ND. Intralamellar relationships within the collagenous architecture of the annulus fibrosus imaged in its fully hydrated state. J Anat. 2005;207(4):299-312.

[30] Masuda K, Aota Y, Muehleman C, et al. A novel rabbit model of mild, reproducible disc degeneration by an anulus needle puncture: correlation between the degree of disc injury and radiological and histological appearances of disc degeneration. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30(1):5-14.

[31] Kluba T, Niemeyer T, Gaismaier C, et al. Human annulus fibrosus and nucleus pulposus cells of the intervertebral disc: effect of degeneration and culture system on cell phenotype. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30(24):2743-2748.

关于作者: 第二作者构思并设计本综述, 第一作者解析相关数据, 经 3 次修改 2 次审校, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 很多椎间盘退变研究中使用动物模型替代。椎间盘退变的模型主要用于解决相关疾病机制及其治疗的科学与安全问题。

本综述增加的新信息: 文章使用体内实验模型和体外实验模型角度进行分类。前者可分为椎间盘细胞培养模型与全椎间盘组织培养模型。后者分为力学模型, 损伤模型, 生物学模型, 基因改造模型, 自发模型。