

腰椎间盘突出变的分子病理学变化及发病机制***☆

徐宝山, 杨强, 夏群

Molecular pathological changes and pathogenesis of lumbar disc degeneration

Xu Bao-shan, Yang Qiang, Xia Qun

Abstract

BACKGROUND: The lumbar disc degeneration is a common reason of low back pain. Pathological changes and pathogenesis of lumbar disc degeneration, but has not yet entirely clear.

OBJECTIVE: To introduce the research progress on molecular pathological changes and pathogenesis of lumbar disc degeneration.

METHODS: Taking "disc histology, disc degenerative disease, disc gene" as search terms, PubMed database was retrieved from 2005 to 2010. Literature about the histological changes and pathogenesis of lumbar disc degeneration was screened. Research progress and results of lumbar disc degeneration were summarized and generalized.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 118 literatures related to lumbar disc degeneration were retrieved and 30 of them were included. The results showed that the lumbar disc degeneration is influenced by many factors, including gene hereditary factors, natural aging, accumulative injuries, etc. Gene polymorphism is an important prepositive factor of induced degeneration. Intervertebral disc degeneration can induce degenerative disc disease (DDD) by immunological reaction, mechanical compression or instability, blood circulation disorders, inflammatory mediators and other factors. It is difficult to differentiate aging and degeneration on imageology and pathology, so the reasonable treatment should be adopted according to specific circumstances of DDD. Biological therapy provides a new treatment idea, but research is still in experimental stage.

Xu BS, Yang Q, Xia Q. Molecular pathological changes and pathogenesis of lumbar disc degeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2):335-338. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 腰椎间盘突出变是引起腰腿痛的常见原因, 椎间盘退变的病理改变及发病机制至今仍未完全明确。

目的: 介绍腰椎间盘突出变的分子病理改变及其发病机制的研究进展。

方法: 以 "disc histology, disc degenerative disease, disc gene" 等主题词检索 PubMed 数据库, 检索时间为 2005/2010 年, 筛选与腰椎间盘突出组织学变化和发病机制相关的文献, 总结归纳腰椎间盘突出变的研究进展和研究结果。

结果与结论: 共检索到与腰椎间盘突出变有关的文章 118 篇, 共纳入 30 篇。结果表明腰椎间盘突出变受多种因素影响, 包括基因遗传因素、自然老化和累积性损伤等, 基因的多形性是诱发退变的重要前置因素。椎间盘退变可通过免疫反应、机械性压迫或不稳定、血循环障碍和炎性递质等因素导致椎间盘退变性疾病。老化和病理性退变在影像和病理上难以区别, 应根据椎间盘退变性疾病的具体情况采取合理的治疗方法, 生物学治疗提供了新的治疗思路, 但目前仍处在实验研究阶段。

关键词: 腰椎; 椎间盘; 退行性病变; 组织学; 下腰痛; 骨组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.02.036

徐宝山, 杨强, 夏群. 腰椎间盘突出变的分子病理学变化及发病机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2):335-338. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

Department of Spinal Surgery, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Xu Bao-shan☆, Doctor, Chief physician, Master's supervisor, Department of Spinal Surgery, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China xubshn@yahoo.com.cn

Supported by: Preferred Technology Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, Department of Human Resources and Social Security; Scientific and Technological Brainstorm Project of Tianjin Health Bureau, No.07KG1*; the Key Project of Tianjin Health Bureau Technology Foundation, No. 2010KR08*

Received: 2010-10-15
Accepted: 2010-11-15

0 引言

腰椎间盘突出变是引起腰腿痛的常见原因, 影像学上的椎间盘退变或老化却不一定引起临床症状。但对于椎间盘退变的分子病理改变及其发病机制仍未完全明确, 也是目前的研究热点, 文章介绍了腰椎间盘突出变的分子病理改变及其发病机制的研究进展。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者以 "disc histology, disc degenerative disease, disc gene" 等主

题词检索 2005/2010 年 PubMed 收录的文献资料, 筛选与腰椎间盘突出组织学、分子病理学和发病机制有关的全文文献。

1.2 入选标准 ①具有原创性, 论点论据可靠的有关腰椎间盘突出分子病理学、基因学、发病机制类文章。②观点明确, 分析腰椎间盘突出变的分子病理学表现、发病机制类文章。③文献主题内容与腰椎间盘突出联系紧密的文章。

1.3 文献质量评估 共检索到 118 篇文献, 包括研究原著 98 篇, 综述 17 篇, 述评 3 篇。所有论文均在 SCI 收录期刊正式发表。按入选标准筛选, 并排除动物椎间盘类研究、重复性研究, 最终共纳入 30 篇。纳入文献研究了腰椎间盘的分子病理学研究进展和发病机制。

天津市天津医院 脊柱外科, 天津市 300211

徐宝山☆, 男, 1971 年生, 山东省临沂市人, 汉族, 2001 年苏州大学毕业, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事脊柱外科、椎间盘退变的研究。xubshn@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:1673-8225 (2011)02-00335-04

收稿日期: 2010-10-11
修回日期: 2010-11-15
(20101011023/WJ · L)

1.4 数据的提取 研究内容由3人独立提取并通过讨论解决分歧。总结分析有关椎间盘分子病理学改变和发病机制的研究结果。

2 文献证据综合提炼

2.1 纳入文献基本情况 纳入30篇,包括腰椎间盘的发育和正常结构类文章10篇^[1-10],腰椎间盘退变的机制类文章12篇^[11-22],腰椎间盘退变性疾病的发病机制类文章3篇^[23-25],椎间盘退变性疾病的治疗类文章5篇^[26-30],以此阐述腰椎间盘的分子病理学研究进展和发病机制。

2.2 纳入资料的研究结果特征

2.2.1 腰椎间盘的发育和正常结构 脊柱的大部分结构均来自于中胚层,仅椎间盘髓核起源于内胚层脊索残余。胚胎发育阶段髓核富含脊索细胞和蛋白聚糖,纤维环富含成纤维细胞样细胞和胶原质,两者分界明显。出生后脊索细胞逐渐减少并被间叶起源的软骨样细胞所取代,人类脊索细胞到10岁左右基本消失。成人椎间盘细胞约占总体积的1%,是细胞密度最小的组织之一^[1-2],髓核内细胞密度约为 $4 \times 10^6/\text{cm}^3$,纤维环细胞密度约为 $9 \times 10^6/\text{cm}^3$ 。髓核细胞呈圆形或卵圆形,与软骨样细胞相似,时有胶囊包绕,在藻酸盐串珠内培养时通常只合成II型胶原。纤维环和软骨终板细胞呈拉长状,与纤维原样细胞相似,纤维环细胞可以合成I型和II型胶原。星状细胞可见于承受异常载荷或牵张应力的椎间盘内。随年龄增长内层纤维环和髓核分界逐渐不明显^[3-5]。

椎间盘有I, II, III, V, VI, IX, X, XI, XII, X和IV型胶原, I和II型约占80%, VI型占10%~20%。纤维环内主要为I型胶原,从外层纤维环到髓核, I型胶原和胶原质含量逐渐减少,蛋白聚糖和II型胶原逐渐增加,髓核内主要为II型胶原。纤维环一般由15~25层平行的胶原原纤维组成,每层与脊柱纵轴约呈60°,相邻两层交叉排列,随年龄增长层状结构间的指状突起和分叉增多,板层越来越厚。髓核内胶原原纤维随机排列,纤维间基质富含蛋白聚糖。椎间盘胶原和其他组织胶原不同。椎间盘胶原有大量分子间交连,包括酶介导交连如羟醛赖氨酸,和非酶介导交连如甘油终产物,并随年龄增加而增多,增加抗牵张应力,但会限制髓核膨胀性。胶原酶分解胶原分子三螺旋区内单一位点,但由于胶原原纤维间广泛交连,胶原质未丢失,受损的胶原逐渐积聚,减弱组织的机械强度并导致其他成分丢失,尤其在退变晚期阶段^[1-2, 5-7]。

髓核内胶原原纤维间基质以及内层纤维环各层胶原原纤维之间富含蛋白聚糖,与其抗压功能有关。椎间盘细胞外基质有多种蛋白聚糖,包括蛋白聚糖,多功能蛋白聚糖和核心蛋白多糖等。其中蛋白聚糖占比重的绝大部分,存在于髓核和纤维环,它由硫酸软骨素链和

硫酸角质素链连接在同一个核心蛋白上;氧化反应是硫酸软骨素合成的必要条件,椎间盘增大后其中心部位氧供应减少,所以硫酸角质素的比例随年龄增长而增加。椎间盘细胞合成蛋白聚糖,并与透明质酸相互作用形成蛋白多糖聚合体,后者随年龄增加而减少,尤其在成人髓核内聚合体比例可低至10%,即成人椎间盘含有很大比例非聚合蛋白多糖,可能源于蛋白聚糖蛋白水解,由于其体积较大积聚在间盘内。非聚合的蛋白多糖只要被完整的纤维环保留在间盘内,就能发挥维持膨胀压等功能。透明质酸存在于整个椎间盘,浓度随年龄增大而增加,而连接蛋白含量随年龄增大而减少。随着年龄增加,髓核的水分和蛋白聚糖含量逐渐减少,内层纤维环也有同样变化,但变化程度比髓核轻^[7-8]。

椎间盘含有绝大多数其他纤维和软骨结缔组织中存在的基质蛋白:纤维结合蛋白随间盘退变而增多,蛋白溶解性碎片增多,刺激分解过程。弹性蛋白存在于弹性纤维,后者存在于整个椎间盘,具有弹性变形能力^[2, 6-7]。

在成人椎间盘,神经和血管仅分布仅限于纤维环外层一二毫米的有限区域,包括外层纤维环表面小的无髓鞘和有囊的神经末梢、穿透纤维环最外几层小的游离神经末梢,还有少量机械性刺激感受器:形态上大多类似高尔基腱体,少数为鲁菲尼感受器和帕西尼环层小体。它们组成钩椎关节的神经返支(窦椎神经),通过腰神经腹侧支的小分支提供感觉支配^[9-10]。

2.2.2 腰椎间盘退变的机制和影响因素 年龄增加引起的椎间盘老化和病理性退变很难区分:髓核和纤维环分界逐渐模糊,可见细胞增殖、群集和死亡;软骨终板的解体,如裂缝、变薄、软骨下骨微骨折和骨硬化;纤维环裂隙和撕裂的数量和程度增加,肉芽组织和神经血管从纤维环外层向内张入。蛋白酶是参与老化和退行性变的重要因素,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是引起细胞外基质降解的因素。胶原酶(Collagenases MMP1, 8, 13)、白明胶酶(gelatinases MMP2, 9)和stromelysin (MMP3)参与降解椎间盘大多数胶原质,蛋白聚糖,多功能蛋白聚糖和连接蛋白。金属蛋白酶家族中的ADAMTS 4和5对蛋白聚糖具有特别侵蚀性又称蛋白聚糖酶^[2, 8-9]。

软骨终板的厚度和直径随软骨内骨化不断减少,在成人它只覆盖髓核和内层纤维环,厚度大约0.6 mm。髓核、内层纤维环和部分外层纤维环的营养由穿过软骨下板、呈血管祥祥终止于终板骨软骨界面的毛细血管网供给。随着椎间盘的生长,软骨终板的血运通道、纤维环的血管均减少,成人椎间盘终板的钙化更会影响通过终板的营养途径。营养供给的减少会限制椎间盘细胞合成新的基质,并引起与年龄有关的细胞密度减低。氧供的减少会使椎间盘细胞进行无氧代谢产生乳酸产物,而代谢产物从无血管的椎间盘排除困难,乳酸聚集导致了

酸性环境, 而这也是适宜于蛋白酶作用的环境^[11-12]。

实验研究发现, 静态压应力和无应力环境都会使椎间盘的蛋白聚糖含量下降, 而生理范围的间歇压应力有利于椎间盘细胞的新陈代谢, 但震动刺激会降低蛋白聚糖、III型胶原和 MMP3 的基因表达, 超生理负荷会降低椎间盘的新陈代谢并使分解酶合成增多。在体外实验中, 循环的机械性应力使髓核和纤维环细胞产生更多的炎性介质。轴向动态牵张应力可诱发兔模型的椎间盘再生^[13-14]。

以往认为老化和积累性劳损是椎间盘退变的主要原因, 近年来单卵双生子的研究发现基因遗传学特征在椎间盘退变中具有重要作用, 某些基因的多形性是诱发退行性变的前置因素, 可以提高分解代谢水平, 降低对机械性应力的耐受性^[15]。如 IX 型胶原基因的多形性(在 COL9A2 和 COL9A3 基因)使蛋白 COL2 和 COL3 区的谷氨酸和精氨酸被色氨酸替代, 这会削弱它与 II 型胶原纤维的交连作用, 减弱基质的完整性。蛋白聚糖的基因多形性发生在编码 19 对氨基酸重复序列的 CS1 区, 而每个重复区都与 2 个硫酸软骨素链的附着有关, 蛋白聚糖的功能与硫酸软骨素含量有关, 短链等位基因的椎间盘髓核功能较差, 更易于发生退变。MMP3 基因的多形性发生在基因引导区, 会影响外界刺激时基因的表达^[16-19]。

另外还有研究发现尼古丁对体外培养的髓核细胞有害, 它明显抑制细胞增殖和细胞外基质的合成。尼古丁还会引起血管祥减少和血管腔狭窄, 降低氧分压, 使蛋白聚糖和胶原的合成减少^[20]。

2.2.3 腰椎间盘退变的表现 在退变开始阶段, 纤维环细胞密度有所增加, 髓核内细胞聚集, 间盘内细胞增殖、群集和死亡均增多, 而且髓核细胞和一些纤维环细胞形态以圆形为主。椎间盘突出的细胞 Fas 受体表达可介导凋亡, 在超负荷机械应力引起间盘退变中细胞可通过线粒体途径凋亡^[2, 6]。

随退变程度加重髓核逐渐脱水化, 高度降低, 细胞数量大幅度减少, 而胶原原纤维浓度和厚度增加。纤维环内蛋白聚糖的 mRNA 和蛋白含量在退变早期阶段增加, 退变严重阶段明显降低。纤维环逐渐失去正常板层排列, 板层数目减少, 但由于每层厚度和纤维束间空隙增大, 所以纤维环总厚度增加, 裂隙和缝隙从纤维环内层向外延伸。在退变晚期阶段, 椎间盘变薄、弹性降低, 髓核和纤维环的边界模糊不清。髓核膨胀压降低, 纤维环硬度增加, 分散负荷的能力降低, 使转移到骨的应力增加。胶原纤维完整性受损, 纤维环在应力下不能包含限制髓核, 使间盘疝出, 同时间盘血管化和神经支配增加^[2, 8]。

终板经历了缓慢的硬化和钙化过程, 导致骨板的筛孔皱缩闭塞, 物质扩散总面积减少, 骨性终板筛孔密度的降低与退变程度显著相关, 尤其是在髓核区域、

20~50 μm 直径的筛孔, 这也是毛细血管芽的直径, 当然筛孔密度也与年龄有相关性。终板变化除软骨下硬化外还可产生缝隙和裂隙^[11-12]。

椎间盘细胞通过各种途径调节代谢活动, 包括细胞激酶、酶和酶抑制剂, 各种旁分泌和自分泌的生长因子等。退变间盘产生很多炎性、降解性和分解代谢分子, 包括蛋白酶和降解酶(如 MMPs)、氧自由基、氧化氮、白介素和前列腺素等。在突出间盘细胞产物增多, 如一氧化氮, 白细胞介素 1, 6, 肿瘤坏死因子 α, 前列腺素 E2, MMP3, 前列腺素 E2 合成酶的调节因子环氧化酶 2, 蛋白聚糖酶(ADAMTS-4, 属于 MMPs 家族)等, 同时还有新血管形成和 CD68 阳性细胞(巨噬细胞和单核细胞)浸润^[10, 21]。在退变椎间盘磷脂酶 A2 表达增加。热休克蛋白 27 在退变终板的软骨细胞增加, 可作为退变的分子指标^[21-22]。

2.2.4 腰椎间盘退变性疾病的发病机制 椎间盘老化和病理性退变常难以区分, 在影像学观察上退变很常见, 但不一定会引起症状, 椎间盘退变引起症状的机制尚未完全明确。一般认为正常椎间盘髓核处于免疫屏蔽状态, 纤维环破裂髓核突出后会引发免疫反应和炎症反应, 加上机械性压迫、血循环受阻等因素引起症状^[23-24]。在椎间盘退变的基础上, 骨和韧带的增生可导致中央椎管和/或神经根通道的狭窄, 通过机械性狭窄和压迫、血循环受阻等因素引起症状, 引起退变性椎管狭窄、滑脱和侧凸失稳等。

椎间盘源性腰痛发病机制仍未明确, 有认为纤维环内层破裂、髓核外渗可引起腰痛, 提出椎间盘内破裂症、椎间盘内紊乱症等概念。有研究对 MRI 上 T2 加权像上纤维环后方高信号区(high-intensity zone, HIZ)行组织学检查, 发现血管化的肉芽组织沿着纤维环裂隙向内张入, 认为肉芽组织和炎症递质是引起椎间盘源性腰痛的原因^[9]。但 HIZ 在无腰痛症状人群中发生率高达 25%, 且在椎间盘造影中, 有 HIZ 的症状间盘和无症状间盘产生疼痛的概率相同, 所以 HIZ 不能可靠地提示有症状的椎间盘内破裂^[24]。

退变的椎间盘可通过软骨终板、外层纤维环和椎体骨膜的伤害感受器引起疼痛。曾有人认为病变椎间盘内存在痤疮丙酸杆菌并可引起疼痛症状, 但最近多位学者的研究结果均表明痤疮丙酸杆菌可能系手术污染所致^[25]。近年发现很多细胞因子可能参与退变间盘引起疼痛的机制, 但对其引起症状的机制尚未明确。

2.2.5 椎间盘退变性疾病的治疗 对于发病机制较为明确的退变性疾病, 治疗措施已经达到较广泛的共识。例如保守治疗无效时, 椎间盘突出症的髓核摘除术、退变性椎管狭窄症的减压术、退变性滑脱、侧凸失稳等的减压和融合术等。

椎间盘源性腰痛等发病机制未明确, 治疗措施的争

议较大: 椎间盘内射频消融治疗、电热治疗(intradisc electrotherapy, IDET)等据报道有效率在 60%~75%, 人工椎间盘置换不仅能去除病变间盘, 而且能重建间盘功能和稳定性, 但存在假体磨损、松动移位、异位骨化等诸多问题, 其设计理念和适应证也不断发展^[26]。

近年来, 椎间盘退变的生物治疗是研究热点之一, 此动物实验表明椎间盘内注射各种生长因子, 如转化生长因子 β 和骨形成蛋白 1 等, 可使间盘内蛋白聚糖等的合成代谢明显增加, 椎间盘的高度增加^[27]。基因治疗和细胞移植, 可将分泌生长因子的基因和细胞移植到椎间盘内, 在动物实验已取得逆转椎间盘退行性变的效果, 但人体退行性变的椎间盘远较动物椎间盘更为复杂^[28-30]。组织工程作为能够永久替代和重建生物学方法, 但椎间盘由髓核和纤维环组成的双向结构较为复杂, 组织工程椎间盘的研究尚在起步阶段。

3 小结

腰椎间盘退变受多种因素影响, 包括基因遗传因素、自然老化和积累性损伤等, 基因的多形性是诱发退变的重要前置因素。椎间盘退变可通过免疫反应、机械性压迫或不稳定、血循环障碍、炎性介质等因素导致椎间盘退变性疾病, 但椎间盘源性疼痛的机制仍未完全明确。老化和病理性退变在影像和病理上难以区别, 应根据椎间盘退变性疾病的具体情况采取合理的治疗方法。生物学治疗提供了新的治疗思路, 但仍处在实验研究阶段。

4 参考文献

[1] Roberts S, Evans H, Trivedi J, et al. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(Suppl 2):10-14.

[2] Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008;8(1):18-44.

[3] Vernon-Roberts B, Moore RJ, Fraser RD. The natural history of age-related disc degeneration. *Spine.* 2007;32(25):2797-2804.

[4] Gruber HE, Ingram JA, Norton HJ, et al. Senescence in cells of the aging and degenerating intervertebral disc. *Spine.* 2007; 32(3):321-327.

[5] Risbud MV, Guttapalli A, Tsai TT, et al. Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc. *Spine.* 2007;32(23):2537-2544.

[6] Sharp CA, Roberts S, Evans H, et al. Disc cell clusters in pathological human intervertebral discs are associated with increased stress protein immunostaining. *Eur Spine J.* 2009; 18(11):1587-1594.

[7] Setton L, Chen J. Mechanobiology of the intervertebral disc and relevance to disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(Suppl 2):52-57.

[8] Haefeli M, Kalberer F, Saegesser D, et al. The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc. *Spine.* 2006;31(14):1522-1531.

[9] Peng B, Hao J, Hou S, et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine.* 2006;31(5):560-566.

[10] Brisby H. Pathology and possible mechanisms of nervous system response to disc degeneration. *J Bone Joint Surg (Am).* 2006; 88(Suppl 2):68-72.

[11] Grunhagen T, Wilde G, Soukane DM, et al. Nutrient supply and intervertebral disc metabolism. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(Suppl 2):30-35.

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

[13] Guehring T, Nerlich A, Kroeber M, et al. Sensitivity of notochordal disc cells to mechanical loading: an experimental animal study. *Eur Spine J.* 2010;19(1): 113-121.

[14] Iatridis JC, MacLean JJ, Roughley PJ, et al. Effects of mechanical loading on intervertebral disc metabolism in vivo. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(Suppl 2): 41-46.

[15] Batti MC, Videman T, Kaprio J, et al. The twin spine study: contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J.* 2009;9(1):47-59.

[16] Cong L, Pang H, Xuan D, et al. Association between the expression of aggrecan and the distribution of aggrecan gene variable number of tandem repeats with symptomatic lumbar disc herniation in Chinese Han of Northern China. *Spine.* 2010;35(14): 1371-1376.

[17] Mashayekhi F, ShafieeG, Kazemi M, et al. Lumbar disk degeneration disease and aggrecan gene polymorphism in northern Iran. *Biochem Genet.* 2010;48(7-8): 684-689.

[18] Eser B, Cora T, Eser O, et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010;14(3):313-317.

[19] Viderman T, Saarela J, Kaprio J, et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):470-481.

[20] Akmal M, Kesani A, Anand B, et al. Effect of nicotine on spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration. *Spine.* 2004;29(5):568-575.

[21] Lee S, Moon CS, Sul D, et al. Comparison of growth factor and cytokine expression in patients with degenerated disc disease and herniated nucleus pulposus. *Clin Biochem.* 2009;42(15): 1504-1511.

[22] Hatano E, Fujita T, Ueda Y, et al. Expression of ADAMTS-4 (aggrecanase-1) and possible involvement in regression of lumbar disc herniation. *Spine.* 2006;31(13):1426-1432.

[23] Poole AR. Biologic markers and disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(Suppl 2):72-75.

[24] Karamouzian S, Eskandary H, Faramarzee M, et al. Frequency of lumbar intervertebral disc calcification and angiogenesis, and their correlation with clinical, surgical, and magnetic resonance imaging findings. *Spine.* 2010;35(8):881-886.

[25] Ben-Galim P, Rand N, Giladi M, et al. Association between sciatica and microbial infection: true infection or culture contamination? *Spine.* 2006;31(21):2507-2509.

[26] Van den Eerenbeemt KD, Ostelo RW, van Royn BJ, et al. Total disc replacement surgery for symptomatic degenerative lumbar disc disease: a systematic review of the literature. *Eur Spine J.* 2010;19(8):1262-1280.

[27] Fassett DR, Kurd MF, Vaccaro AR. Biologic solutions for degenerative disk disease. *J Spinal Disord Tech.* 2009;22(4): 297-308.

[28] Nakashima S, Matsuyama Y, Takahashi K, et al. Regeneration of intervertebral disc by the intradiscal application of cross-linked hyaluronate hydrogel and cross-linked chondroitin sulfate hydrogel in a rabbit model of intervertebral disc injury. *Biomed Mater Eng.* 2009;19(6):421-429.

[29] Henriksson HB, Svanvik T, Jonsson M, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells into intervertebral discs in a xenogeneic porcine model. *Spine.* 2009;34(2):141-148.

[30] Hee HT, Ismail HD, Lim CT, et al. Effects of implantation of bone marrow mesenchymal stem cells, disc distraction and combined therapy on reversing degeneration of the intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(5):726-736.

关于作者: 文章资料收集、成文和由第一作者完成, 文章责任人为第一作者。第二作者和第三作者参与分析。

基金资助: 人力资源和社会保障部留学回国人员科技择优资助项目, 天津市卫生局科技攻关项目(07KG1), 天津市卫生局科技基金重点资助项目(2010KR08)。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。