

干细胞治疗椎间盘源性腰痛的研究进展

Research progress of stem cells in the treatment of discogenic low back pain

张 警¹, 李忠海^{1,2,3}

(1 大连医科大学附属第一医院骨科 116011 大连市; 2 辽宁省骨相关疾病修复重塑分子机制重点实验室 116011 大连市; 3 大连干细胞与精准医学创新研究院 116085 大连市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.07.12

中图分类号: R681.5, Q813.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-07-0663-06

椎间盘源性腰痛 (discogenic low back pain, DLBP) 是脊柱外科的常见疾病, 总体患病率为 26%~42%^[1], 给许多患者带来身体上和经济上的双重负担。DLBP 是由椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 内紊乱逐步演变而来的^[2], 其中 IVD 退变是 DLBP 的关键病理过程。IVD 是由外周的纤维环 (annulus fibrosus, AF)、中央的髓核 (nucleus pulposus, NP) 组织以及上下两端的软骨终板 (cartilage endplate, CE) 组成。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是髓核的主要成分, 它是由蛋白多糖、聚集蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白 (COLII) 构成^[3]。IVD 退行性变化主要发生在 NP 中, 随着 ECM 发生降解, 聚集蛋白聚糖大量丢失, 这些变化会导致 IVD 结构完整性降低, 最终损害其功能。DLBP 传统治疗方法主要有三种: 保守治疗、微创介入治疗和手术治疗。这些治疗方法对患者的疼痛有一定的缓解作用, 但无法减缓或逆转 ECM 的分解代谢, 起不到修复患者椎间盘组织的作用。在过去的十多年中, 基于干细胞的治疗方法取得了显著进展, 移植的干细胞通过向 NP 样表型分化、产生 ECM 成分以及调节 IVD 的炎症环境, 达到修复退变 IVD 的目的。笔者通过广泛查阅近年来干细胞治疗 DLBP 或 IVD 退变的相关文献, 从干细胞来源、输注方法、支架材料、治疗的病理生理机制、干细胞治疗 DLBP 的安全性、有效性和目前研究所面临的挑战等方面进行总结分析, 综述如下。

1 细胞来源

DLBP 的干细胞疗法目前侧重于使用从 IVD 中分离培养出来的祖细胞或其他来源的干细胞, 无论是自体还是异体。按照细胞来源分类, 主要分为以下三种。

1.1 椎间盘源性干细胞

研究发现, 在正常和退变的 IVD 组织中可获取椎间

盘源性成体干细胞, 包括髓核干细胞 (nucleus pulposus-derived stem cells, NPSCs)、纤维环干细胞 (annulus fibrosus-derived stem cells, AFSCs) 和软骨终板干细胞 (cartilage endplate-derived stem cells, CESC) 三类^[4-5]。这三类成体干细胞可向包括软骨样细胞在内的几种形态不同的细胞增殖分化^[6,7], 此外一些体外研究表明, 这些成体干细胞在适应 IVD 的不利微环境方面具有很大的优势^[8-9]。因此, 椎间盘源性干细胞在 IVD 的修复和再生方面有较大的潜能。然而, 目前缺乏标准、可靠、高效的椎间盘源性干细胞分离纯化方法, 影响了它们的基础研究和临床应用。据报道, 琼脂糖悬浮培养法可用于分离纯化椎间盘源性干细胞, 但该方法复杂且耗时长^[6]。有团队利用荧光激活细胞分选法 (FACS) 识别分离出高纯度的 NPSCs^[7,10], 但该方法成本较高, 且细胞产量有限。最近, Li 等^[11]通过比较不同的分离纯化方法后发现, 将 MSC-CM 法和 CC 法相结合, 获得的 NPSCs 质量相对较高, 为分离纯化 NPSCs 提供了一种可供选择的方法。

1.2 间充质干细胞

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是在体外和体内具有广泛增殖能力和多谱系分化潜能的干细胞^[12], MSCs 有多种组织来源, 每种组织来源都有优缺点, 其中以骨髓间充质干细胞 (bone marrow derived MSCs, BM-MSCs) 和脂肪间充质干细胞 (adipose derived MSCs, AD-MSCs) 为主, 还有少数来自脐带间充质干细胞 (human umbilical cord MSCs, HUC-MSCs), 而滑膜、骨骼肌和骨膜等来源的 MSCs 极少^[13,14]。BM-MSCs 具有较高的增殖分化潜能, 缺点是获取过程繁琐, 且骨髓抽吸物内 MSC 密度较低^[15]。AD-MSCs 相较于 BM-MSCs 的优势在于容易大量获取、供体部位发病率低和有较高的增殖潜能^[16], 但在标准培养条件下, AD-MSCs 诱导分化为软骨样细胞的能力不如 BM-MSCs, 因此有必要进一步研究 AD-MSCs 的软骨分化所需的刺激^[15,17]。HUC-MSCs 很容易从脐带组织中收集, 并且它们表现出较低的免疫原性, 可能适合于同种异体干细胞移植治疗时的使用, 不过分化能力较差且可能会面临伦理障碍^[18-20]。

基金项目: 大连理工大学辽宁省微纳技术及系统重点实验室开放课题基金资助项目 (20210101)

第一作者简介: 男 (1997-), 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科
电话: 18438613863 E-mail: 18438613863@163.com

通讯作者: 李忠海 E-mail: lizhonghaishpine@126.com

1.3 多能干细胞

近年来多能干细胞 (pluripotent stem cells, PSCs) 开始走进人们的视线, 包括胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 在内的多能干细胞可以分化为三个胚系的所有细胞类型, 在 DLBP 的治疗中显现出了巨大潜能^[21, 22]。与 ESCs 相比, 使用 iPSCs 进行 IVD 修复可能更具吸引力, 因为其具有较少的免疫排斥反应和伦理问题^[23, 24]。然而由于 PSCs 具有向肿瘤增殖细胞分化的特性, 同时临床试验的成本较高, 其在临床上的应用受到了一定的限制^[14, 23]。

不同来源干细胞的优、缺点见表 1。

2 移植方法和支架材料

获取的干细胞只有移植到退变的 IVD 组织中才能发挥出再生修复效果, 以下将介绍干细胞的移植方法及相关的支架材料。

2.1 移植方法

DLBP 干细胞疗法通常采用椎间盘内移植, 临床上由脊柱医生使用标准的后外侧入路在 C 型臂透视下用脊柱针经皮注射的方式将干细胞注射到退变的椎间盘中^[25]。目前的研究主要使用 22G 针头。有研究发现, 使用 22G 针头不会导致在放射学或组织学中观察到的 IVD 退行性变化^[26]。也有团队通过研究得出类似的结论^[27], 他们比较了不同直径大小 (18G、21G 和 25G) 的针头对输注干细胞的活力的影响, 发现直径较小的 25G 针头对细胞活力的影响较大, 而在直径较大的针头时, 与 21G 针头相比, 18G 针头由于直径过大而导致纤维环损伤严重, 会造成进一步的 IVD 退变, 因此最终选择使用 21G 针头来进行干细胞的输注。

2.2 支架材料

在移植过程中, 输注部位可能会出现回漏和骨赘形成等潜在并发症, 同时新移植的干细胞要承受较高的机械负荷, 为了解决这些难题, 人们先后研究设计出了各种支架材料。一个理想的支架材料需具备以下特点: (1) 机械强度高且稳定性好, 并且可生物降解以实现 IVD 再生; (2) 具有

生物相容性, 可支持细胞生长, 并具有生物活性, 可刺激干细胞分化以促进 IVD 再生; (3) 可注射以实现微创递送, 并且注射后可固化以防止凝胶泄漏^[27]。应用于 IVD 修复的支架材料种类繁多, 主要可分为天然生物材料、人工聚合物材料和复合材料三大类。

2.2.1 天然生物材料 天然生物材料种类繁多, 常见的有胶原蛋白、明胶、糖胺聚糖、壳聚糖和海藻酸盐等。透明质酸和其他糖胺聚糖是帮助 NP 组织维持水合作用并提高组织诱导分化能力的关键成分, 因此常被用作 IVD 再生的生物材料^[28]。壳聚糖具有低毒性、非免疫原性、生物相容性以及固有的抗菌性和粘附特性, 但其机械强度差, 故通常与其他材料结合, 以克服这一缺点^[29]。然而, 尽管天然生物材料具有良好的生物相容性和多功能性的天然微结构, 但它们的机械性能和生物降解性通常是有限的, 因此研究出一种机械性能良好且具有可控生物降解性的人工聚合物材料具有重要意义。

2.2.2 人工聚合物材料 目前用于 IVD 再生修复的人工聚合物材料有聚氨酯 (PECUU)、聚 N-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 和聚乙二醇 (PEG) 等。在所有温度敏感材料中, PNIPAM 因其明确的结构和适当的热力学特性而最有希望用于生物应用, 可制备成对热敏感的智能水凝胶^[30]。Mckee 等^[31]开发出了由 PEG 组装的水凝胶支架材料, 研究显示该支架材料促进了干细胞的成软骨分化, 同时限制了渗漏并将细胞保留在植入的 NP 区域。人工聚合物材料具有可控生物降解性和良好的机械特性, 然而缺乏良好的生物相容性和潜在的细胞毒性限制了它们的应用。

2.2.3 复合材料 为了制造出具有良好生物相容性、可控生物降解性和可靠机械特性的支架材料, 将天然生物材料和人工聚合物材料结合是一种潜在的方法。Chen 等^[32]开发出了一类由明胶、透明质酸和甲基丙烯酸酯制成复合水凝胶支架材料, 研究发现该支架材料可促进 AD-MSCs 的成软骨分化, 并可提高 AD-MSCs 对 IVD 的再生修复效。最近 Wang 等^[27]研发出了新一代水凝胶支架材料, 该复合材料是通过 pH 诱导的二氧化硅和明胶纳米颗粒通过静电组装而成, 不仅具有很好的生物相容性、可降解性, 支持干

表 1 不同来源干细胞特点的总结

干细胞来源		优点	缺点
椎间盘源性成体干细胞	髓核干细胞 (NPSCs) 纤维环干细胞 (AFSCs) 软骨终板干细胞 (CESCs)	能更好地适应椎间盘内微环境 ^[8,9]	缺乏标准、可靠和高效的分离纯化方法 ^[6,7]
	骨髓间充质干细胞 (BM-MSCs)	较高的成软骨分化潜能 ^[15,17]	获取过程繁琐, 创伤性大, 骨髓抽吸物内 MSCs 密度较低 ^[15]
间充质干细胞 (MSCs)	脂肪间充质干细胞 (AD-MSCs)	易于大量获取、供体部位发病率低和较高的增殖率 ^[15,16]	成软骨分化潜能不如 BM-MSCs ^[15,17]
	脐带间充质干细胞 (HUC-MSCs)	易于获取、低免疫原性, 适合用于同种异体干细胞移植时的使用 ^[18-20]	伦理问题、分化潜能不足 ^[18-20]
多能干细胞 (PSCs)	胚胎干细胞 (ESCs)	可分化为三个胚系的所有细胞类型 ^[21,22]	伦理问题、移植后有免疫排斥反应可能、有畸胎瘤形成的风险 ^[14,23]
	诱导性多能干细胞 (iPSCs)	可分化为三个胚系的所有细胞类型、较少的免疫排斥反应和伦理问题 ^[22,23]	有畸胎瘤形成的风险 ^[14,24]

细胞的成髓核分化,而且可以保护干细胞在体内长期存活并防止其从注射部位泄露,同时可为干细胞提供良好的再生环境。复合材料整合了多种支架材料的优势,有望为组织工程技术的进一步临床应用提供材料和产品支持。

3 干细胞治疗 DLBP 的病理生理机制

DLBP 的发生与 IVD 退变密切相关,IVD 退变最重要的病理生理机制是 NP 细胞数量减少和 ECM 分解代谢增强。植入的干细胞主要是通过以下三个机制来达到治疗 DLBP 的目的:(1)干细胞具有一定的自我更新、增殖和多向分化的潜能,能通过增殖分化补充丢失的 IVD 细胞群,同时还可促进 ECM 的合成,修复退变的 IVD 组织;(2)干细胞还具有免疫调节作用,可以通过旁分泌信号因子来抑制退变 IVD 内的炎症反应,减缓或逆转 IVD 组织的分解代谢;(3)通过减轻原发性伤害性 IVD 疼痛来达到缓解症状的目的^[20,33]。

4 干细胞在治疗 DLBP 中的应用

为了探索干细胞移植治疗 DLBP 的有效性与安全性,人们进行过许多相关的研究。

4.1 体外实验

在体外实验中,干细胞显示出可向 NP 样表型分化、产生 ECM 成分和调控 IVD 炎症环境的能力,可以阻止 IVD 的退行性变。有研究^[34-36]发现,将 NP 细胞与 MSCs 共培养,可诱导 MSCs 向 NP 样细胞分化,促进 NP 细胞增殖,提高 MSCs 生成 COLII 与蛋白多糖的能力,加快 IVD 的修复进程。为了提高诱导效果,Zhang 等^[37]在兔子模型中使用半接触共培养微胶囊方法来评估 MSCs 修复退变 IVD 的疗效,体外实验结果显示,与传统的共培养系统相比,经微囊化共培养处理后,MSCs 的增殖速率不受影响,但 MSCs 产生 COLII 与糖胺聚糖的能力均增强,这一结论还需更多的研究去验证。然而,由于退行性 IVD 内部的微环境恶劣^[38,39],会对植入的干细胞存活和生物学行为产生不利影响。因此,如何保证植入的干细胞在 IVD 微环境条件下长期存活和持续作用仍是目前亟待解决的问题。

4.2 动物实验

体外实验已证实干细胞对退变 IVD 的潜在治疗作用,这为干细胞治疗 DLBP 患者提供了一定的参考价值。然而,生物体内是一个动态整体的环境,体外实验无法模拟干细胞与体内所有分子和细胞潜在相互作用的复杂性,同时为了在人体测试前确保其安全性,人们开展了体内研究的动物实验。

Zhang 等^[37]在兔子模型中的体内研究结果表明,微胶囊共培养系统能增强 MSCs 对退变 IVD 的修复效果。干细胞移植治疗除了在小动物模型中显现出前景外,在大型脊柱动物方面也显现出治疗效果。Barczewska 等^[40]在将 BM-MSCs 注射到猪的退变性 IVD 内后,发现接受 MSCs 治疗的实验组在 IVD 高度和水和作用方面均有改善,MRI 的

T2 加权像上观察到 IVD 信号丢失较少,并且没有记录到重大的不良反应,结果表明自体 MSCs 移植既有效又安全。除了自体干细胞移植外,也有团队开展同种异体干细胞移植的动物实验。Hussain 等^[41]将载有同种异体 MSCs 的脱细胞高密度胶原凝胶可以输送到活绵羊受损的 IVD 中,结果显示与未处理和无细胞凝胶组相比,有 MSCs 接种的凝胶组可改善 IVD 的 Pfirrmann 分级和 MRI 的 T2 加权结果,退变的 IVD 组织得到改善。这些研究结果表明了干细胞疗法在动物体内的安全性和有效性,为干细胞移植的临床研究提供了理论基础。然而,即便是大型脊柱动物,其 IVD 大小与高度也与人类 IVD 相差甚远。例如,绵羊的 IVD 盘高度约为 4mm,而人类约为 11mm^[42]。因此,目前体内动物实验面临的巨大挑战之一是需要临床前复制人类椎间盘的大小和高度。

4.3 临床试验

尽管体内动物实验证明了 DLBP 干细胞疗法在生物体内的安全性和有效性,然而,动物实验是在一定条件下进行的,所得的结果只限于该条件,不能盲目扩大,而这些条件在临床试验中很难实现。此外,人体和动物之间还存在着巨大的个体差异。鉴于干细胞疗法在动物体内取得了满意结果,因此为了明确干细胞疗法在人体中的安全性和可行性,很有必要开展相关的临床试验。

近年来,干细胞移植治疗 DLBP 的安全性与有效性已经在多项临床试验中得到证实。Pettine 等^[43]随访观察了 26 例被转诊接受外科会诊但选择用自体 BM-MSCs 治疗 DLBP 的患者三年,这三年间其中有 6 例患者选择在注射 MSCs 后又接受手术治疗,随访数据显示 20 例未接受手术的患者植入干细胞之前平均 ODI 和 VAS 评分基线水平分别为 56.7 和 82.1,三年后他们的平均 ODI 和 VAS 评分分别降至 17.5 和 21.9,结果表明 BM-MSCs 植入对 DLBP 起到明显改善作用,而选择接受手术的 6 例患者中只有 1 例报告说手术显示手术有明显改善作用,这表明手术治疗 DLBP 的复杂性。Elabd 等^[44]对 5 例接受自体缺氧培养 MSCs 治疗的患者随访观察了 4~6 年,随访结果显示接受干细胞治疗的绝大部分患者整体情况均得到明显持续的改善,并且随访期间未记录到因干细胞治疗引起的严重不良反应。Noriega 等^[45]开展了第一个测试同种异体 MSCs 在此类疾病中治疗功效的临床试验,他们将 24 例患有慢性背痛的腰椎间盘退变患者随机分配到同种异体 BM-MSCs 椎间盘内注射治疗组或假注射对照组,随访 1 年的结果显示,对于治疗组的患者,VAS 和 ODI 在 MSCs 植入后的第 3、6 和 12 个月时评分显著降低,患者的腰痛和残疾均得到明显改善,Pfirrmann 分级显示 IVD 得到改善;在假治疗的对照组 ODI 评分在这些时间点趋于增加,Pfirrmann 分级显示 IVD 持续退变,随访期间没有发生重大不良事件。随后,Noriega 等^[46]继续对这 24 例患者进行了与原始干预措施相距 3.5±0.1 年的观察随访,报告显示在干预后 1 年到 3.5 年间,治疗组在疼痛缓解和残疾改善方面均有进一

步的提升,降低的 Pfirrmann 分级也得以维持。而对照组在疼痛缓解和残疾改善方面未表现出任何治疗效果,且 Pfirrmann 分级显示出持续增加的现象。总之,这些数据结果表明了干细胞移植治疗的安全性与其有效性。然而,考虑到相关临床研究纳入的病例过少这一局限性,因此下一步很有必要进行更大数量的双盲随机对照临床试验,以对 DLBP 干细胞疗法的长期安全性和有效性进行更加充分的验证。

5 总结与展望

DLBP 是一种极为常见的疾病,传统的治疗方法不能解决患者 IVD 退行性改变的问题,干细胞疗法的出现为解决 IVD 退变提供了可能。目前体外实验、动物实验及临床试验的研究结果表明,干细胞可以减轻甚至逆转 IVD 的退变进程,达到治疗 DLBP 的目的。同时,干细胞疗法还具有细胞来源广泛、获取相对容易的优点,其安全性和有效性在初步的临床试验中也得到了验证,这为 DLBP 患者提供了一种非常有前景的治疗。

然而,由于目前临床试验的样本数量有限,因此后续有必要开展更大规模的随机对照临床试验。此外,干细胞移植目前还处于相对稚嫩的阶段,相关的体外和体内研究目前仍面临着许多风险与挑战,主要包括如何保证植入的干细胞在 IVD 微环境条件下长期存活和持续作用、体内动物实验复制人类 IVD 的大小和高度、临床试验的高成本以及脐带和胚胎干细胞使用的伦理问题,这些挑战都有待进一步研究去解决。作为一种有希望能从根本上去减轻甚至逆转 IVD 退变的治疗方法,DLBP 干细胞疗法拥有着广阔前景,尽管目前相关研究面临着一些挑战,但仍值得我们开展更深入的研究去探索。

6 参考文献

- Schneider BJ, Hunt C, Conger A, et al. The effectiveness of intradiscal biologic treatments for discogenic low back pain: a systematic review[J]. *Spine J*, 2022, 22(2): 226–237.
- Yang G, Liao W, Shen M, et al. Insight into neural mechanisms underlying discogenic back pain [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11): 4427–4436.
- Yu C, Li D, Wang C, et al. Injectable kartogenin and apocynin loaded micelle enhances the alleviation of intervertebral disc degeneration by adipose-derived stem cell [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3568–3579.
- Liang L, Li X, Li D, et al. The characteristics of stem cells in human degenerative intervertebral disc [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(25): e7178.
- Wang H, Zhou Y, Huang B, et al. Utilization of stem cells in alginate for nucleus pulposus tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(5–6): 908–920.
- Wang H, Zhou Y, Chu TW, et al. Distinguishing characteristics of stem cells derived from different anatomical regions of

human degenerated intervertebral discs[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(9): 2691–2704.

- Li XC, Tang Y, Wu JH, et al. Characteristics and potentials of stem cells derived from human degenerated nucleus pulposus: potential for regeneration of the intervertebral disc [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 242.
- Liu J, Tao H, Wang H, et al. Biological Behavior of human nucleus pulposus mesenchymal stem cells in response to changes in the acidic environment during intervertebral disc degeneration[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(12): 901–911.
- Li H, Tao Y, Liang C, et al. Influence of hypoxia in the intervertebral disc on the biological behaviors of rat adipose- and nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cells Tissues Organs*, 2013, 198(4): 266–277.
- Sakai D, Nakamura Y, Nakai T, et al. Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1264.
- Li Z, Chen S, Ma K, et al. Comparison of different methods for the isolation and purification of rat nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells [J]. *Connect Tissue Res*, 2020, 61(5): 426–434.
- Tsaryk R, Silva-Correia J, Oliveira JM, et al. Biological performance of cell-encapsulated methacrylated gellan gum-based hydrogels for nucleus pulposus regeneration[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(3): 637–648.
- Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, et al. The potential use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for orthopedic diseases treatment[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3): 933–951. Epub 2021 Jun 24.
- Moriguchi Y, Alimi M, Khairi T, et al. Biological treatment approaches for degenerative disk disease: a literature review of in vivo animal and clinical data[J]. *Global Spine J*, 2016, 6(5): 497–518.
- Li X, Wang M, Jing X, et al. Bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and applications in cartilage tissue engineering [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2018, 28(4): 285–310.
- Wankhade UD, Shen M, Kolhe R, et al. Advances in adipose-derived stem cells isolation, characterization, and application in regenerative tissue engineering [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 3206807.
- Teunissen M, Verseijden F, Riemers FM, et al. The lower in vitro chondrogenic potential of canine adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells(MSC) compared to bone marrow-derived MSC is not improved by BMP-2 or BMP-6[J]. *Vet J*, 2021, 269: 105605.
- Zeckser J, Wolff M, Tucker J, et al. Multipotent mesenchymal stem cell treatment for discogenic low back pain and disc degeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 3908389.
- 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.
20. Zhao YT, Qin Y, Yang JS, et al. Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells suppress apoptosis of nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration via Wnt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19): 9807–9814.
 21. Diaz-Hernandez ME, Khan NM, Trochez CM, et al. Derivation of notochordal cells from human embryonic stem cells reveals unique regulatory networks by single cell-transcriptomics[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5241–5255.
 22. Xia K, Gong Z, Zhu J, et al. Differentiation of pluripotent stem cells into nucleus pulposus progenitor cells for intervertebral disc regeneration [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(1): 57–64.
 23. Hu A, Xing R, Jiang L, et al. Thermosensitive hydrogels loaded with human α -induced pluripotent stem cells overexpressing growth differentiation factor -5 ameliorate intervertebral disc degeneration in rats [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(5): 2005–2016.
 24. Sheyn D, Ben-David S, Tawackoli W, et al. Human iPSCs can be differentiated into notochordal cells that reduce intervertebral disc degeneration in a porcine model [J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7506–7524.
 25. 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.
 26. Gullbrand SE, Malhotra NR, Schaer TP, et al. A large animal model that recapitulates the spectrum of human intervertebral disc degeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(1): 146–156.
 27. Wang Y, Zhang Y, Chen K, et al. Injectable nanostructured colloidal gels resembling native nucleus pulposus as carriers of mesenchymal stem cells for the repair of degenerated intervertebral discs [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 128: 112343.
 28. Vadalà G, Russo F, Musumeci M, et al. Clinically relevant hydrogel-based on hyaluronic acid and platelet rich plasma as a carrier for mesenchymal stem cells: Rheological and biological characterization[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(10): 2109–2116.
 29. Xie Y, Liao X, Zhang J, et al. Novel chitosan hydrogels reinforced by silver nanoparticles with ultrahigh mechanical and high antibacterial properties for accelerating wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 119: 402–412.
 30. Rosenzweig DH, Fairag R, Mathieu AP, et al. Thermoreversible hyaluronan-hydrogel and autologous nucleus pulposus cell delivery regenerates human intervertebral discs in an ex vivo, physiological organ culture model [J]. *Eur Cell Mater*, 2018, 36: 200–217.
 31. McKee C, Beeravolu N, Brown C, et al. Mesenchymal stem cells transplanted with self-assembling scaffolds differentiated to regenerate nucleus pulposus in an ex vivo model of degenerative disc disease[J]. *Applied Materials Today*, 2020, 18: 100474.
 32. Chen P, Ning L, Qiu P, et al. Photo-crosslinked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(4): 682–693.
 33. Urits I, Capuco A, Sharma M, et al. Stem cell therapies for treatment of discogenic low back pain: a comprehensive review[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, 23(9): 65.
 34. He Z, Jia M, Yu Y, et al. Roles of SDF-1/CXCR4 axis in cartilage endplate stem cells mediated promotion of nucleus pulposus cells proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1): 94–101.
 35. Lehmann TP, Jakub G, Harasymczuk J, et al. Transforming growth factor β mediates communication of co-cultured human nucleus pulposus cells and mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(11): 3023–3032.
 36. Li X, Wu A, Han C, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in three-dimensional co-culture attenuate degeneration of nucleus pulposus cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20): 9167–9187.
 37. Zhang ZQ, Wang CS, Yang P, et al. Mesenchymal stem cells induced by microencapsulated chondrocytes on repairing of intervertebral disc degeneration[J]. *Orthop Surg*, 2018, 10(4): 328–336.
 38. Cheng S, Li X, Jia Z, et al. The inflammatory cytokine TNF- α regulates the biological behavior of rat nucleus pulposus mesenchymal stem cells through the NF- κ B signaling pathway in vitro[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13664–13679.
 39. Tian D, Liu J, Chen L, et al. The protective effects of PI3K/Akt pathway on human nucleus pulposus mesenchymal stem cells against hypoxia and nutrition deficiency[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 29.
 40. Barczewska M, Jezierska-Wozniak K, Habich A, et al. Evaluation of regenerative processes in the pig model of intervertebral disc degeneration after transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Folia Neuropathol*, 2018, 56(2): 124–132.
 41. Hussain I, Sloan SR, Wipplinger C, et al. Mesenchymal stem cell-seeded high-density collagen gel for annular repair: 6-week results from in vivo sheep models [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(2): E350–e359.
 42. Chan SC, Ferguson SJ, Wuertz K, et al. Biological response of the intervertebral disc to repetitive short-term cyclic

短篇论著

单侧双通道内镜技术治疗神经根型颈椎病的早期临床疗效

Early clinical effect of unilateral biportal endoscopy technology in the treatment of cervical spondylotic radiculopathy

林 振^{1,2}, 彭柏华^{1,2}, 郑力恒³, 谭文成⁴, 查丁胜^{1,2}, 杨裕豪², 吴 昊^{1,2}

(1 暨南大学 510630 广州市; 2 暨南大学附属第一医院骨科 510632 广州市; 3 澳门仁伯爵综合医院骨科 820004 澳门特别行政区; 4 澳门仁和医疗中心骨科 820001 澳门特别行政区)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.07.13

中图分类号: R681.5, R687.3 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2022)-07-0668-05

颈前路减压植骨融合术(anterior cervical decompression and fusion, ACDF) 是治疗神经根型颈椎病的常用术式。但椎间融合使脊柱节段生物力学发生改变, 加速临近节段退变^[1]。传统的颈后路开窗减压髓核摘除术不需要融合手术节段, 但需要广泛剥离软组织, 出血较多、易导致颈椎不稳及轴性疼痛等并发症^[2]。随着微创技术的发展, 应用脊柱内镜技术治疗神经根型颈椎病为骨科医生提供了更多选择^[3-4]。单侧双通道内镜技术(unilateral biportal endoscopy, UBE)使用观察和操作 2 个通道, 观察通道放置内镜的同时具备冲洗功能, 操作通道则用于手术器械操作^[5]。相对于传统颈椎后路手术, 该技术具有创伤小、出血少、恢复快等优势。但目前应用 UBE 技术治疗神经根型颈椎病的报道相对较少。2021 年 3 月~2021 年 11 月, 我们应用 UBE 技术治疗 9 例神经根型颈椎病患者, 取得了较好的临

床疗效, 报道如下。

临床资料 9 例患者中男 6 例, 女 3 例; 年龄 40~76 岁(64.4±13.8)岁。纳入标准: (1) 具有典型单节段颈神经根损害的临床症状与体征; (2) 术前颈椎 CT 及 MRI 显示椎间盘髓核后外侧或外侧突出; (3) 保守治疗 6 周以上无好转。排除标准: (1) 术前 X 线片示颈椎不稳; (2) 中央型椎间盘突出; (3) 不能耐受麻醉的患者。责任节段: 左侧 C4/5 1 例, 左侧 C5/6 3 例, 右侧 C5/6 1 例, 左侧 C6/7 2 例, 右侧 C6/7 2 例。

采用气管插管全身麻醉, 俯卧位, 腹部悬空, 减少腹部压力。调整手术床使患者呈头高脚低位, 颈部向前屈曲, 宽胶布下拉肩部, 双侧髋关节、膝关节呈屈曲位。透视下定位确认病变椎间隙, 以病变椎间隙为中心划一条横线, 纵线位于侧块的中线, 上、下距离责任椎间隙中线 1cm 各画出 1 个横行切口标记。两个切口距离约 2cm。手术区域消毒铺巾。手术医生站在患侧。

以左侧入路为例, 头端切口为观察通道, 长约 6mm, 尾端切口为工作通道, 长约 10mm。依次切开皮肤、皮下组织、深筋膜, C 型臂 X 线机透视确定初级扩张器经通道置于病变椎体椎板表面(图 1a)。经观察通道置入镜鞘及内芯, 拔出内芯后置入关节镜, 开启灌注系统(3000ml 生理盐水, 距手术室地面高 1.8m)。通过操作通道置入等离子射频刀及手术器械。应用等离子射频刀清理残留在椎板和

基金项目: 广州市科技计划项目(202102020796); 广东省自然科学基金(2021A1515011254); 国家重点研发计划资助(编号: 2019YFC0121400)

第一作者简介: 男(1986-), 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 脊柱外科

电话: (020)38688548 E-mail: nflinzen@163.com

共同第一作者: 彭柏华 E-mail: pengbohua1997@163.com

通讯作者: 吴昊 E-mail: woohao@163.com

- torsion[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2011, 36(24): 2021-2030.
43. 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.
44. 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.

45. Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, et al. Inter-vertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial[J]. Transplantation, 2017, 101(8): 1945-1951.
46. Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, et al. Treatment of degenerative disc disease with allogeneic mesenchymal stem cells: long-term follow-up results[J]. Transplantation, 2021, 105(2): e25-e27.

(收稿日期: 2021-10-06 末次修回日期: 2022-03-17)

(本文编辑 彭向峰)