

椎间盘退行性病变的临床前研究动物模型选择指南 (2025年版)

中国研究型医院学会医学动物实验专家委员会

中国研究型医院学会神经再生与组织器官损伤修复专业委员会

中国解剖学会工程解剖学分会

[摘要] 椎间盘突出症是骨科的高发疾病而椎间盘退行性病变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 不仅在人群中展现出较椎间盘突出症更高的患病率, 同时也是椎间盘突出症发生的关键病理基础。尽管构建 IDD 动物模型对探索其病理机制与推动转化研究具有重要价值, 但目前受限于 IDD 病因学与病理生理尚未完全阐明, 且现有的 IDD 动物模型繁杂多样且缺乏统一标准, 迄今仍无广泛公认的 IDD 动物模型。本指南系统梳理了鼠、兔、羊、猪、狗、猴等不同动物的 IDD 模型, 重点阐述诱发性 (如纤维环/终板/髓核损伤、机械力学损伤)、自发性及基因修饰模型的建模原理、关键技术要点、可重复性与临床相关性, 并比较其优势、局限及适用研究场景。同时提出影像学、组织学、生物化学/分子、生物力学与行为学等多维度终点评估体系与推荐观察时间窗, 明确伦理与动物福利要求及未来研究方向。本指南旨在为研究者在具体科学问题与资源条件约束下, 规范化选择与应用 IDD 动物模型提供方法学参考, 促进本领域高质量发展。

[关键词] 椎间盘退行性病变; 椎间盘突出; 实验动物模型; 临床前研究; 模型评估; 跨物种转化

[中图分类号] **[文献标志码]** **[文章编号]** 1674-5817(XXXX)XX-0001-19



Guidelines for Selecting Animal Models in Preclinical Research of Intervertebral Disc Degeneration (2025 Edition)

Expert Committee on Medical Animal Experiments, Chinese Research Hospital Association

Professional Committee on Neural Regeneration and Tissue – Organ Injury Repair, Chinese Research Hospital Association

Section of Engineering Anatomy, Chinese Society for Anatomical Sciences

Correspondence to: Zhonghai Li (ORCID: 0000-0003-4735-1193) E-mail: lizhonghaipine@126.com;

Bin Li (ORCID: 0000-0001-8516-9953), E-mail: binli@suda.edu.cn;

Jie Zhao (ORCID: 0000-0003-1000-5641), E-mail: profzhaojie@126.com;

Cao Yang (ORCID: 0000-0002-0058-614X), E-mail: yangcaowh@163.com;

Yingjun Li (ORCID: 0009-0003-5971-6599), E-mail: bjthst@163.com.

[ABSTRACT] Intervertebral disc herniation is a common orthopedic disorder, whereas intervertebral disc degeneration (IDD) not only exhibits a higher prevalence in the population compared to disc herniation, but also serves as the key pathological basis for its development. Although the establishment of IDD animal models is of great significance for elucidating the underlying pathological mechanisms and advancing

[通信作者] 李忠海(1978—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 椎间盘退变与再生修复。E-mail: lizhonghaipine@126.com。ORCID: 0000-0003-4735-1193;

李 斌(1974—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 骨科生物材料与再生医学。E-mail: binli@suda.edu.cn。ORCID: 0000-0001-8516-9953;

赵 杰(1965—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 脊柱外科椎间盘相关疾病的基础与临床。E-mail: profzhaojie@126.com。ORCID: 0000-0003-1000-5641;

杨 操(1971—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 椎间盘退变与生物材料。E-mail: yangcaowh@163.com。ORCID: 0000-0002-0058-614X

李英俊(1974—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 病理学与病理生理学。E-mail: bjthst@163.com。ORCID: 0009-0003-5971-6599。

translational research, progress has been limited by the incomplete understanding of IDD etiology and pathophysiology, as well as the complexity, heterogeneity, and lack of standardized criteria among current animal models. To date, there is still no widely recognized animal model for IDD. This guideline systematically reviews IDD models in various animal species, including rodents, rabbits, sheep, pigs, dogs, and non-human primates. It focuses on the principles of modeling, key technical considerations, reproducibility, and clinical relevance of inducible models (such as annulus fibrosus/endplate/nucleus pulposus injury and mechanical injury), spontaneous models, and genetically modified models, while comparing their respective advantages, limitations, and appropriate research contexts. Additionally, it proposes a multidimensional endpoint evaluation system with recommended observation windows, including imaging, histology, biochemical/molecular, biomechanical, and behavioral assessments. The guideline also clarifies ethical and animal welfare requirements and highlights future research directions. The aim of this guideline is to provide methodological reference for researchers to standardize the selection and application of IDD animal models based on specific scientific questions and available resources, thereby promoting high-quality development in this field.

[Key words] Intervertebral disc degeneration; intervertebral disc herniation; Experimental animal model; Preclinical research; Model evaluation; Cross-species translation

椎间盘突出症是骨科的高发疾病，其病理本质为纤维环完整性受损后，髓核组织可伴随纤维环碎片及后纵韧带向椎管内移位，导致神经根与（或）硬膜囊机械性受压及化学性炎症反应，临床表现为腰骶部放射痛及（或）下肢神经功能障碍；病程迁延反复，可致进行性功能受限乃至残疾，显著降低生活质量。椎间盘退行性病变（intervertebral disc degeneration, IDD）是引发椎间盘突出症及其他退行性脊柱疾病的主要病理因素之一。IDD引起的慢性腰腿痛不仅严重影响了人们的正常生活，也引起社会经济负担的显著加剧^[1]。在人口老龄化进程加速与久坐等职业行为模式转变的双重因素作用下，IDD相关疾病的发病人数持续增加，且发病年龄逐渐呈现年轻化态势^[2]。在此背景下，规范构建并应用IDD动物模型，对于阐明其病因病机、筛选与优化治疗策略，以及促进基础研究向临床转化具有重要意义。

本指南由中国研究型医院学会医学动物实验专业委员会牵头，联合多家知名科研机构及卫生机构的基础与临床医学专家共同制定，旨在为从事IDD临床前研究的研究者提供系统、标准化的动物模型选择及操作流程参考。指南紧密围绕当前IDD的流行病学、病因学及其相关机制，依据不同物种的解剖与生物力学特征以及建模策略，将动物模型归纳为诱发性退变、自发性退变及基因修饰三大类，并在此框架下详述纤维环穿刺、髓核或终板损伤、机械过载、腰椎不稳等具体建模路径的原理、关键技术参数与质量控制。与

此同时，指南对多维终点评估指标体系（影像学、组织学、生化/分子、生物力学、行为学疼痛/功能）、推荐观察时间窗与统计学规范以及伦理问题（3R原则、麻醉镇痛、人道终点与安乐死）做出明确要求基因修饰，力求为不同研究场景提供可操作、可比对、可重复的实验依据。

需要指出的是，由于不同物种与人类在椎间盘的结构、功能及生物力学负荷等方面存在先天差异，各类模型在模拟自然退变轨迹、再现临床相关病理生理特征及评估干预疗效与安全性方面各有侧重与局限。因此，研究者在模型选择时应以科学问题为牵引，结合物种特性、技术可行性与资源约束综合权衡，并严格执行标准化操作与质量控制，以便更好地促进基础研究成果的临床转化。未来，建议采用多模型/多物种的综合评价，结合多组学、单细胞与多尺度生物力学等前沿技术，并推动工程、影像与临床的跨学科协作，进一步推动IDD相关机制及干预手段的深入研究。

本指南的编制，既总结了国内外在IDD动物模型研究领域的最新进展，亦凝练专家共识并指出当前研究在临床相关性、长期评价、疼痛行为表型、模型标准化与报告规范等方面的不足。希望本指南能为广大研究者在动物模型的选择、构建及评价方面提供可执行的路径与最低标准，推动我国IDD机制研究及相关治疗策略的发展，为临床疗效提升和患者生活质量改善提供支撑。

1 IDD的流行病学与病因学

IDD的程度受年龄、生活方式及遗传等多维度影响因素交互作用,其确切机制尚未完全解析。现阶段研究聚焦于生物力学因素、细胞因子及炎症介质、细胞营养缺乏及代谢紊乱、椎间盘细胞衰老与凋亡、遗传因素以及感染等,这些因素都可能导致IDD的发生和发展。据流行病学调查显示,腰椎IDD的发病率与年龄呈正相关,随着年龄的增长,发病率逐渐升高;而且成年人群腰椎IDD患病率存在显著的性别差异,其中男性发生率为31.6%,而女性群体高达44.7%^[3]。此外,久坐不动、不良的坐姿习惯、脊柱负重过大等生活方式因素也与腰椎IDD的发病率增加有着密切的关系。研究显示,在中国香港30岁以下人群中,有40%的人表现有IDD症状,而在高于50岁的群体中,可增加至约90%^[4]。此外,腰椎IDD的过程是一个极其复杂的病理进程,这种退行性改变更是多种退行性腰椎疾病的始动因素^[5-6]。

2 IDD动物模型的物种选择

由于IDD的病因和发病机制复杂,建立一个理想的动物模型十分困难,因为该模型必须具备以下特点:其一,与人类椎间盘相似的形态学和生物力学特性;其二,可重复性和可靠性高、易于维护且成本低廉。然而,不同动物物种与人类之间存在许多差异,包括但不限于细胞群体、组织组成、椎间盘及脊柱解剖结构、生物发育过程以及功能性生物力学(包括节段活动范围和生物力学负荷)^[7]。目前尚不存在完全模拟人类IDD的动物模型,而研究者需仔细选择具备高可重复性和有效性的动物模型。这将有助于优化实验设计、获取可信的研究结果,并提高不同研究之间的可比性,从而缩小基础研究与临床应用之间的差距^[8]。鼠、兔、羊、猪、犬、猴及狒狒等动物常被用于建立IDD模型^[9-10]。其中,猴、狒狒等非人灵长类动物为双足直立运动模式,其椎间盘在解剖结构和生理功能上与人类具有高度相似性,最适合于构建腰椎IDD动物模型^[11],但受限于繁育成本高昂及伦理审查限制,实际应用比例较低。羊、猪、犬等体型较大的哺乳动物相较灵长类动物更易于获取,其椎间盘大小也与人类的接近^[12-13],但因其为四足动物,导致椎间盘所受到的载荷相对较少,其椎间盘的生物力学与人类相比存在很大差异,且体型较大,有相对较高

的饲养条件需求,因此实际应用也较少;相比之下,体型小、来源充足、易于饲养且经济成本更低的兔、鼠等小型动物,成为当前构建IDD模型的主要动物,但相比人类,兔、鼠等小型动物的椎间盘生理解剖结构仍存在一定的差异。啮齿类动物(小鼠或大鼠)是目前已发表的临床前研究中最常被选择的动物物种,超过50%;其次是兔,占比超过20%^[14]。研究所需的时间,动物的可获得性、类型、品种品系和体型大小以及相关的饲养和护理要求,都是影响研究成本效益的因素^[15]。可获得性尤其重要,这使得因易于繁殖而具有较高可获得性的,从而提高了可获得性,增强了研究的可重复性,而且这类动物成熟和衰老相对较快,维护成本较低。此外,啮齿类动物模型在生物力学层面也具备一定的优势。啮齿类动物椎间盘虽小,却在压缩和扭转方面具有与人类椎间盘类似的生物力学特性^[16]。在多种物种的椎间盘高度、宽度和髓核面积标准化几何参数层面,小鼠和大鼠的椎间盘及小鼠尾椎间盘在几何形态上最接近人类的椎间盘^[17]。

人类IDD与年龄增长之间存在紧密关联,这就要求在选择模型时,重点关注动物的年龄。动物生命周期中的某一阶段会影响椎间盘的解剖组成,特别是在脊索细胞的存在方面。由于在某些物种中脊索细胞会终生存在,并被认为是具有类似前体细胞的功能和/或抗退变的保护机制^[18],因此,研究者应考虑每种动物达到骨骼成熟的年龄。啮齿类动物在2个月时达到骨骼成熟,兔在4至6个月之间,猪在18至24个月之间^[19-20]。为了最大限度地减少与衰老相关的其他混杂生理问题的发生,除了自发退变模型之外的任何IDD模型的构建都应优先选择年轻、成年且骨骼成熟的动物。

3 IDD动物模型的建立方法

基于现有的动物模型构建方法,IDD动物模型可分为诱发性退变模型、自发性退变模型和基因修饰模型,该分类主要基于动物模型的构建方法。诱发性退变模型通过人为干预措施,快速建立IDD状态,适用于急性损伤后的即时反应研究和短期治疗效果评估。诱发性退变模型可细分为基于结构损伤和基于力学两类。基于结构损伤的模型通过利用器械损伤、炎症或化学试剂直接破坏椎间盘结构(如纤维环、髓核、终板)来诱导IDD。基于力学的模型则通过调控实验动物体位、施加外部压力或破坏其他脊柱结构,改变椎

间盘生物力学分布特征,进而诱发IDD,如双足直立动物模型、尾部压缩模型和腰椎不稳模型。目前应用最广泛的IDD模型是诱发性退变模型,超过80%的临床前研究都采用此种动物模型^[14]。实验动物因年龄增长而发生IDD的模型被称为自发退变模型。自发退变模型无需人为干预,动物在自然衰老过程中逐渐发生IDD,特点与人类IDD的自然病程更为接近。此模型适用于研究年龄相关的IDD病理机制和长期治疗效果。然而,由于退变过程缓慢且个体间存在差异,实验周期较长且成本较高,需根据研究需求慎重选择。随着现代基因编辑技术突破,基因修饰模型是通过特异性敲除关键调控基因,构建出更易自发产生IDD的实验动物模型。自发退变模型和基因修饰模型在临床前研究中应用相对较少,其使用率均在10%左右^[14]。

3.1 诱发性退变模型

该模型的建立机制是通过外界实验手段的介入,引起椎间盘的承重发生持续性改变、超负荷、物理性损伤或者破坏椎间盘的正常解剖结构,从而导致IDD,发生椎间盘突出症状。诱发性退变模型发生机制是椎间盘承重长期异常导致的IDD,这与人类椎间盘突出的发生机制较为相似,由于其构建方法直接损伤了椎间盘正常结构,因此能够在较短时间内发生明显的椎间盘病理生理改变。

目前常见的诱发性退变模型包括纤维环损伤模型、髓核损伤模型、终板损伤模型及机械力学损伤模型,各自的建立方法如下。

3.1.1 纤维环损伤模型

纤维环损伤模型,也称为结构诱导模型,主要涵盖纤维环切开法和纤维环穿刺法两种方式,于1948年被首次报道^[21]。纤维环切开法诱导IDD的效果显著,但对纤维环的破坏面积较大,容易导致髓核脱出,且操作过程复杂,对操作者要求较高。相比之下,纤维环穿刺法通过将针头插入纤维环而不破坏髓核,插入深度可通过X光监测来确定。因此,通过透视引导下的经皮穿刺纤维环技术具有创伤较小、成功率高的优点,已成为目前最常用的IDD动物模型,其使用率在所有IDD动物模型中超过20%^[14]。插入后,针通常在椎间盘内停留30s至1min^[22-23]。纤维环穿刺建模技术中,不同手术入路存在显著差异。经腹入路穿刺虽能实现精准可视化定位,但存在创伤较大、不利于二次手术的缺陷;相比之下,经皮后外侧入路展现出更好的操作可行性。Ashinsky等^[24]采用兔腰椎穿刺术,

术后12周组织学分析显示椎间盘显著纤维化重塑和骨赘形成,以及生物力学显著改变和椎间盘高度显著降低,各项指标均表明针刺椎间盘可用于构建IDD模型。Piazza等^[25]也证实了该技术在小鼠尾椎椎间盘IDD模型中的有效性。Lei等^[26]证实经腹穿刺4周即可引发髓核脊索细胞丢失、椎间盘高度逐渐降低、椎软骨充满髓核空间、纤维环解体等典型退变征象,其影像学特征与人类IDD高度吻合。Moss等^[27]也通过一种经腹入路纤维环穿刺术成功构建了兔腰椎IDD动物模型。然而,Wang等^[28]开发了一种经皮后外侧入路兔腰椎IDD建模方式,主要为解决经腹入路造模方式中存在的高侵袭性操作创伤及二次手术干预限制,术后12周的核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)影像学特征联合组织病理学评估证实该模型具备稳定的退变表型。Huang等^[29]采用X线透视引导下可精确定位大鼠L4/5与L5/6椎间盘并实施穿刺干预,术后6个月观察到椎间盘呈现典型退变特征,如腰椎间盘髓核减少、纤维环增厚、胶原纤维增多和形状扭曲等,此外各项行为实验也提示IDD的出现。Luo等^[30]采用的透视引导下的兔椎间盘微创穿刺术,在术后4周成功构建IDD模型。

在实际使用中,针头型号、穿刺深度和次数等因素均可影响纤维环穿刺法的造模效果和造模周期。穿刺针型号的选择需根据不同的实验动物进行适配,如18和21号针头常被用于大鼠造模中。值得注意的是,针对针刺次数对造模效果的影响中,小型号针头多次穿刺相比于单次效果更佳。Baldia等^[31]开发的新型针刺损伤工具,可通过显微镜搭配注射器的方式,实现精确控制针刺深度,在术后6周的观察窗内IDD的程度进行性加重,椎间盘高度也显著降低。此外,有学者研究对比了16、18和26号针头分别在穿刺诱导IDD模型的效果,用以明确穿刺针头型号的选择,结果发现经16号针头穿刺的大鼠椎间盘在1周内急剧退化;26号针头穿刺的椎间盘则无明显损伤;而18号穿刺针能够诱导椎间盘出现渐进性退变过程,其病理进程与人类IDD自然病程高度相似,因此被确立为小鼠IDD模型构建的最优针型选择^[32]。一般来说,使用较大针头穿刺时X光和组织学表现上的椎间盘损伤更为严重^[33]。此外,穿刺针头的选择也受到实验动物的体型的影响。一项早期研究中发现,采用16号针头对新西兰兔椎间盘实施深度5mm的定位穿刺,24周后的影像学和组织学评估均证实了IDD模型的成功构建^[34]。Xi

等^[35]使用不同型号的针头穿刺恒河猴椎间盘,结果发现在建立的IDD模型中,20号针头相较15号针头在诱导椎间盘缓慢进行性、轻度IDD的效果更优秀。Tian等^[36]使用26号针头穿刺小鼠尾骨椎间盘,4周后经评估成功构建了IDD模型。为探明环形穿刺的效果是否优于单次穿刺, Kim等^[37]对比了粗针单点穿刺(18号针穿刺1个点)与细针多点穿刺(21号针穿刺3个点)的造模效果,分析证实两种干预方案均能触发IDD病理进程,经过对比诱导的IDD病理征象,细针多点穿刺法具有更显著的优势。此外, Tian等^[38]基于大鼠的随机对照实验中发现,卵巢切除术联合针刺损伤椎间盘的术式较单一术式诱导的大鼠尾部IDD具有更优秀的效果,且IDD程度随时间呈现进行性加重的特征。

对腰椎和尾椎椎间盘的穿刺均可诱导IDD。在腰椎间盘穿刺模型中,需要进行皮肤切开以暴露腰椎间盘。尾椎间盘穿刺可以在有透视或无透视的情况下进行^[39-40]。通常选择Co5/6、Co6/7、Co7/8、Co8/9及Co9/10水平进行IDD建模^[41-42]。值得注意的是,腰椎间盘和尾椎间盘的穿刺可能代表不同的建模情景,在评估IDD的行为参数时,腰椎间盘穿刺模型似乎更符合人类IDD患者的情况,因为它可以诱发腿痛和背痛;而尾椎间盘穿刺模型操作更简便,可能有助于研究缓解IDD过程。

纤维环穿刺损伤椎间盘是一种具备高效性、稳定性和操作便捷性等优势的造模方式,该方式建立的动物模型主要是通过人为损伤椎间盘,相较人类自然IDD过程,涉及的病理生理学过程可能不同,因此这类模型相较自发IDD模型,在研究人类腰椎IDD的发病机制和病理生理学方面存在一定劣势。

3.1.1.1 纤维环穿刺模型

操作步骤:①动物选择:一般选择成年、骨骼成熟的啮齿类动物(如大鼠、小鼠)或兔。②麻醉:使用适当的麻醉剂对动物进行全身麻醉,确保手术过程中无痛觉。③定位椎间盘:根据解剖标志或在X线或MRI透视引导下,确定目标椎间盘的确切位置。④手术区域消毒:使用无菌技术,对手术区域进行消毒,防止感染。⑤穿刺:根据动物大小选择合适的针头型号(例如,小鼠26号针,大鼠18号针,兔16-21号针);针头垂直于纤维环表面,缓慢插入预定深度,一般达到椎间盘厚度的50%~70%,可通过术前X光或MRI测量目标椎间盘厚度,并在针头上以无菌记号笔

或止动环进行标记,尽可能保证插入深度准确,避免穿透对侧纤维环。⑥穿刺次数:根据实验设计,单次穿刺或多次穿刺,停留30s至1min后缓慢拔出针头。⑦术后处理:检查穿刺部位,有无出血或其他异常情况。

操作要点:①精确定位:准确定位目标椎间盘,避免损伤周围组织。②无菌操作:严格遵守无菌技术,防止术后感染。③控制穿刺力度:避免过度损伤纤维环,防止髓核脱出。④针头规格选择:根据动物大小和预期退变程度,选择合适的针头型号。

术后监测:①密切观察动物的生命体征,有无异常疼痛反应。②术后每日监测手术部位是否有感染、出血或肿胀。③疼痛管理:推荐使用“小鼠Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分,根据需要提供镇痛药物(如布比卡因局部浸润),减轻动物术后疼痛。④饲养环境:提供安静、舒适的恢复环境,避免应激因素。⑤伦理考虑:严格遵守动物实验伦理规范,最小化动物的不适和痛苦。

3.1.1.2 纤维环切开模型

操作步骤:①麻醉和固定:对动物进行全身麻醉,将其固定在手术台上。②手术切口:在目标椎间盘水平做正中后路或侧路切口,暴露椎间盘。③纤维环切开。④使用显微手术器械,小心切开纤维环,注意切口大小一般控制在纤维环周径的1/3以内。避免损伤相邻的神经和血管结构。⑤关闭切口:逐层缝合肌肉和皮肤,确保无张力闭合。

操作要点:①显微手术技术:需要熟练的显微操作技能,避免过度损伤。②防止髓核脱出:切口大小适当,防止髓核组织外溢。

注意事项:①术后感染预防:使用适当的抗生素预防术后感染。②动物监测:术后每日监测手术部位是否有感染、出血或肿胀。③疼痛管理:推荐使用“小鼠Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分,根据需要提供镇痛药物(如布比卡因局部浸润),减轻动物术后疼痛

3.1.2 髓核损伤模型

髓核损伤模型也称为应力诱导模型,IDD的主要特征是髓核细胞减少、基质改变,因此,向髓核注射特定化学物质或进行机械损伤髓核细胞,能够有效引发或加快腰椎IDD的发展。根据髓核损伤模型的建立方式分类,可主要分为化学损伤模型和物理损伤模型两种。此外,将痤疮丙酸杆菌注射到髓核区域同样能够引发IDD,但具体机制尚不清晰。

3.1.2.1 髓核化学损伤模型

通过向椎间盘注射特定化学物质直接损伤髓核的过程称为化学损伤，最常用的物质是酶类，通过椎间盘内注射、骨下注射或全身注射，以及聚甲基丙烯酸甲酯（Polymethyl methacrylate, PMMA）和碘乙酸钠等（表1）。Suh 等^[43]使用碘乙酸钠作为髓核损伤的试剂，向大鼠腰椎间盘注射后，发现椎间盘高度降低且髓核体积缩小，同时伴随身体重心前移、后仰活动减少，表现出与IDD引起的腰痛相类似的行为改变，该研究提示碘乙酸钠椎间盘注射法为构建腰椎IDD模型的有效手段。Sudo 等^[44]也同样使用了碘乙酸钠构建兔腰椎IDD模型，通过MRI扫描和组织学检测分别在注射后2、4、8、12周评估椎间盘高度等指标，发现成功构建了IDD模型，且退变程度与剂量和时间存在显著相关性。Yuan 等^[45]通过使用30 μL无水乙醇注射进大鼠尾骨椎间盘中，用以诱发终板损伤，阻断椎间盘的营养供应，4个月后观察显示，不仅椎间盘的高度显著降低以及终板发生骨硬化，而且组织病理学特征及生化指标变化均符合典型退行性改变。Zhang 等^[46]构建IDD模型是通过向山羊椎间盘中注射软骨素酶，12周后可观察到椎间盘炎症反应明显增加，IDD程度与注射量呈现显著正相关性。Gullbrand 等^[47]系统研究了构建IDD模型时，软骨素酶在不同注射剂量下引起退变程度的差异，结果成功构建了轻、中、重度的

IDD模型，三者分别注射了0.1U、1U和5U的软骨素酶。化学试剂的注射剂量与IDD程度存在直接关联，建模时需精确控制注射剂量。此外，注意当注射液体积超过安全范围时，即使未使用化学试剂，单纯物理扩张作用也可引发IDD。Mao 等^[48]实验表明，在大鼠尾骨椎间盘中注射磷酸盐缓冲盐水（PBS）体积达2.5 μL时，影像学检查、生化检测及组织病理观察均显示椎间盘出现退变特征，且病理改变程度与注射剂量呈正相关。此外，化学试剂注射建模的过程中，穿刺注射的操作所产生的机械性损伤需纳入考量，为降低此类附加损伤，应当选择更细型号的针头。

随着很多研究发现，痤疮丙酸杆菌在人类IDD患者中呈现高检出率。基于此病理关联，研究者尝试通过向椎间盘内接种该菌株构建IDD模型，但其具体致病机理仍需深入研究完善。Lin 等^[49]采用大鼠为实验动物，使用28号针头的注射器在大鼠尾椎髓核区域精准的接种痤疮丙酸杆菌，结果发现髓核细胞凋亡的数量在术后72h便显著增多。Zamora 等^[50]通过大鼠尾骨IDD模型证实，在痤疮丙酸杆菌接种12周后，实验组相较对照组的椎间盘体积显著缩小，退化特征明显。Shan 等^[51]研究证实，在构建IDD模型时使用痤疮丙酸杆菌为诱发因素，在术后2周至9个月的动态观测窗口中，椎间盘呈现的退变程度与终板区的炎症随时间进行性加重。

表1 向椎间盘注射化学药物诱导IDD的研究信息列表
Table 1 Summary of studies inducing intervertebral disc degeneration (IDD) by intradiscal chemical injection

作者 (Author)	年份 (Year)	动物 (Species)	药物及剂量 (Agent & Dose)	造模时长/周 [Post-induction duration (weeks)]
Suh 等 ^[43]	2022	大鼠 (rat)	碘乙酸钠 (sodium iodoacetate) 4 mg	6
Sudo 等 ^[44]	2021	兔 (rabbit)	碘乙酸钠 (sodium iodoacetate) 1mg	12
Borem 等 ^[52]	2021	绵羊 (sheep)	软骨素酶 (chondroitinase ABC) 1 U	17
Zhang 等 ^[46]	2020	山羊 (goat)	软骨素酶 (chondroitinase ABC) 1/5U	12
Gullbrand 等 ^[47]	2017	山羊 (goat)	软骨素酶 (chondroitinase ABC) 1/5U	12
Zamora 等 ^[50]	2017	山羊 (goat)	1a型痤疮丙酸杆菌 (strain 1a Propionibacterium acnes) 5μL (1×10 ⁷ CFU/μL)	12
Shan 等 ^[51]	2017	兔 (rabbit)	痤疮丙酸杆菌 (Propionibacterium acnes) 100μL (1.6×10 ⁷ CFU/mL)	36
Yuan 等 ^[45]	2015	大鼠 (rat)	无水乙醇 (absolute ethanol) 30μL	16
Kang 等 ^[53]	2015	猪 (pig)	肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 50/100 ng	12
Liu 等 ^[54]	2013	兔 (rabbit)	1μmol/L N端30 kDa纤连蛋白片段 (N-terminal 30 kDa fibronectin fragment, Fn-f) 25μL	16
Hoogendoo 等 ^[55]	2008	山羊 (goat)	软骨素酶 (chondroitinase ABC) 0.035 U (0.25 U/mL)	26
Zhou 等 ^[56]	2007	绵羊 (sheep)	5-溴脱氧尿苷 (5-bromodeoxyuridine, BrdU) 4-5 mg	14

建立化学损伤模型的操作步骤：①麻醉和定位：同纤维环穿刺模型。②椎间盘内注射：化学试剂选择常用软骨素酶、碘乙酸钠等，浓度和剂量根据动物大小和预期退变程度确定。注射过程：使用微量注射器，将化学试剂缓慢注入髓核空间，注射体积应严格控制，避免过量导致纤维环破裂。③拔针和封闭：注射完毕后，缓慢拔出针头，必要时在穿刺点涂抹止血剂或封闭剂。

操作要点：①剂量控制：准确计算并控制注射剂量，防止过度损伤。②注射速度：缓慢注射，防止压力过大导致纤维环破裂。

注意事项：①化学试剂安全：操作人员需熟悉化学试剂的性质，做好防护，防止意外接触或泄漏。②术后每日监测手术部位是否有感染、出血或肿胀。③疼痛管理：推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分，根据需要提供镇痛药物（如布比卡因局部浸润），减轻动物术后疼痛。

3.1.2.2 髓核物理损伤模型

髓核物理损伤模型主要通过介入性操作破坏髓核结构实现模拟IDD，包括髓核摘除、纤维环穿刺联合抽吸髓核及低温冷冻损伤髓核三大技术路径。Shi等^[57]在使用针刺小鼠椎间盘的基础上，采用显微手术器械对小鼠椎间盘实施髓核摘除术，术后12周内成功构建了小鼠IDD模型，模型组呈现椎间隙高度下降、髓核减少、蛋白多糖耗竭等退变表型。Wang等^[28]通过对比腰椎穿刺损伤与穿刺联合抽吸髓核两种诱导方式，发现两者均可触发退变过程，但是腰椎间盘穿刺联合抽吸髓核的造模效果更优秀。Kim等^[37]以L1/2腰椎间盘作为对照，在兔的不同腰椎节段采用四种手术方式来对比4种退变模型的效果，在L2/3、L3/4、L4/5和L5/6处椎间盘中，分别使用23号针头在椎间盘内注射喜树碱、21号针头进行穿刺并抽吸髓核、21号针头进行3次穿刺、18号针头进行1次穿刺，与对照组相比，硫酸糖胺聚糖含量在穿刺联合抽吸髓核方式的模型中显著降低，结果说明该方法诱导腰椎IDD的效果最佳。Flouzat-Lachaniette等^[58]则通过终板穿孔进行冷冻损伤髓核来诱导IDD，猪椎间盘经终板穿孔联合冷冻损伤处理，相比于椎间盘穿刺或仅实施终板穿孔的方法，联合处理方式的椎间盘高度显著降低，脱水率也显著增高，呈现更严重的IDD程度。

建立物理损伤模型的操作步骤：①髓核摘除：在

全身麻醉下，通过背部手术入路，显露目标椎间盘。小心切开纤维环，使用微型手术器械（如显微镊子、刮匙）摘除部分或全部髓核组织。②纤维环闭合：尽可能恢复纤维环的完整性，可采用生物胶或缝合技术。

操作要点：①显微操作：需在显微镜下进行，操作精细，防止过度损伤纤维环和终板。②防止感染：严格无菌操作，术前使用抗生素预防感染。

注意事项：①术后护理：术后每日监测手术部位是否有感染、出血或肿胀；监测动物运动功能，有无神经损伤迹象。②疼痛管理：推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分，根据需要提供镇痛药物（如布比卡因局部浸润），减轻动物术后疼痛。

3.1.3 终板损伤模型

椎间盘营养供应的主要通路依赖终板结构，终板结构破坏可导致椎间盘营养通路受阻，进而诱发IDD。Su等^[59]基于椎体炎症机制构建退变模型，在大鼠椎体中部实施脂多糖填充钻孔术式，实验组呈现终板组织退化、椎间隙高度下降、髓核基质重构及纤维环结构紊乱等多维度病理改变。Wei等^[60]经骨髓穿刺针向兔椎间盘毗邻软骨下骨区注射平阳霉素，以此开发的终板损伤动物模型，在术后3个月检测到髓核基质金属蛋白酶3等代谢指标显著上调，至6个月时观察到椎间盘高度显著下降，成功诱发IDD。此外，Wei等^[61]以恒河猴为实验动物，在构建腰椎IDD模型时同样使用注射方式，利用博来霉素为诱发因素，成功构建了腰椎IDD模型。Jin等^[62]设计了一种利用缺血来诱导产生IDD的模型，采用兔腰椎节段动脉外科结扎术阻断终板微循环，诱导终板退变，椎间盘的营养物质供应减少，在术后2周，影像学检查结果证实了该方法成功构建了腰椎IDD模型，组织学分析和生化分析结果也证实了椎间盘结构受损。终板损伤模型诱发IDD进展迅速，由于其损伤较大，影响实验动物存活率，目前已较少应用。

操作步骤：（1）定位和麻醉：同纤维环穿刺模型。（2）终板损伤：①经椎体注射：使用骨髓穿刺针，从椎体侧面或前方进入，注射终板损伤因子（如平阳霉素、博来霉素）到软骨下骨或终板区域。②直接穿孔：使用细针或钻头，直接穿透终板造成机械损伤。

操作要点：①定位准确：防止误伤椎体其他部位或相邻组织。②剂量控制：注射物质的剂量和浓度需精确计算，避免过度损伤。

注意事项：①避免造成椎体结构性损伤，影响动物正常活动。②术后监测：术后每日监测手术部位是否有感染、出血或肿胀；观察有无脊柱畸形、疼痛行为变化。③疼痛管理：推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分，根据需要提供镇痛药物（如布比卡因局部浸润），减轻动物术后疼痛。④椎体结构损伤判断标准及应对措施：通过X线或 micro-CT 等影像学检查，若发现椎体明显塌陷、形态异常或移位，提示椎体结构损伤。一旦确诊椎体损伤，及时评估动物一般状况和活动能力。

3.1.4 机械力学损伤模型

3.1.4.1 尾部压缩模型

临床观察表明，青少年特发性脊柱侧弯（Adolescent idiopathic scoliosis, AIS）和 Scheuermann 病等脊柱畸形与 IDD 相关^[63-64]。脊柱畸形改变了力分布的正常模式，削弱了机械性能。尾部压缩模型是一种通过在椎间盘内创造持续的力失衡来诱导 IDD 发生的新方法。这种方法操作简单，可重复性好。但是鼠尾椎间盘与人腰椎相比在解剖结构及生物力学微环境方面存在显著差异，这限制了其在生物治疗转化研究中的应用价值。Yurube 等^[65]采用具有弹簧的 Ilizarov 装置，通过轴向静压负载作用于大鼠尾骨椎间盘，实现大鼠尾骨 IDD 模型的成功构建。Liu 等^[66]通过在小鼠尾部实施 2mm 宽的环切后，联合使用端端吻合压缩缝合修复技术，进而增大椎间盘的压力负荷，在术后 1、2、4 周，进行影像学检查和组织学分析，结果显示加压干预 2 周后，椎间盘呈现含水率显著下降、脊索细胞数量减少及髓核体积缩小。Ji 等^[67]构建的尾椎生物力学模型中，通过对 8~10 椎节实施静态弯曲联合梯度压缩负荷，证实 14d 干预周期内静态弯曲联合外力压缩成功诱导 IDD，且 IDD 程度与力学载荷强度呈现显著正相关性。该模型系统揭示了生物力学驱动因素在 IDD 中的关键作用，且实验动物具有易获取、实验操作简便和造模时间较短等优势。应注意的是，由于大鼠尾椎盘便于获取，常用于机械力学模型，但其椎间盘关节的载荷传递可能与人类有显著差异，因为它们是非承重结构，且不具备任何后部结构或小关节^[68-69]。

操作步骤：（1）设备准备：安装 Ilizarov 装置或自制的压缩器械，能够对鼠尾施加可控的轴向压力。（2）固定装置：①在动物尾椎两侧固定钢针或环状装置，位置一般选择在尾椎的指定节段。②连接压缩装置，

施加预定的压力或位移量。（3）维持加载：持续施加压力，时间根据实验设计，一般为数天至数周。

操作要点：①压力控制：压力大小和加载时间需精确控制，避免过度压迫导致尾椎坏死或全身不适。②装置固定：确保装置稳固，动物活动时不易脱落或移位。

注意事项：①动物舒适度：避免压迫导致的疼痛和尾部血液循环障碍。②定期检查：每日检查装置和动物尾部皮肤状况，及时处理异常。③疼痛管理：推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分，根据需要提供镇痛药物（如布比卡因局部浸润），减轻动物术后疼痛。

3.1.4.2 双足直立动物模型

双足直立动物模型是指通过截除大鼠前肢、利用动物恐水性、离断前肢支配神经或使用特制仪器迫使动物模拟人类直立行走模式，促使动物腰椎承受持续轴向生物力学载荷，进而诱导 IDD，该模型可用于研究重力因素对人类 IDD 的影响^[70]。Goff 等^[71]首创的双足直立模型通过截除大鼠或小鼠的前肢并强制后肢站立进食的干预策略，实现脊柱生物力学重构与腰椎重力负荷显著提升，进而成功诱导 IDD。鉴于该模型存在动物创伤显著及饲养管理困难等局限，后续研究持续优化出多种改良型双足建模策略。Ao 等^[72]基于小鼠恐水的行为学特征，开发了一种新型无创双足建模策略，通过含水的有限环境中促使小鼠自主维持双足直立体位（每日 2 次，累计 6 h），经 10 周的干预，实验组相较于对照组呈现腰椎间隙高度降低及 IDD 程度加重特征。值得注意的是，该模型虽能有效诱导纤维环与关节突退变，但其髓核组织退变程度较老龄小鼠较弱，提示其与人类退变病理存在表型差异，其仍是一种有效且无创的构建双足直立小鼠模型的方式。Liang 等^[73]通过臂丛神经根离断术模拟人体直立生物力学特征，成功构建改良型双足小鼠模型。Bai 等^[74]则开发直立位强制干预体系，采用定制化管状限制装置联合颈椎负荷增强策略，有效提升兔腰椎间盘生物力学载荷，在 14 周后成功建立兔腰椎 IDD 模型。Lao 等^[75]开发的底部温控笼具通过热刺激诱导小鼠维持直立姿态，致使脊柱轴向生物力学负荷显著提升。干预 1 个月后椎间盘高度下降、软骨终板骨化，3 个月时退变相关组织学评分及生化标志物显著升高。

操作步骤：（1）改造环境：①疏水性刺激：将动物置于浅水中，使其不得不采用双足直立姿势。②特

殊笼具：设计带有可加热底板或有限活动空间的笼子，诱导动物直立。(2) 训练和诱导：①每日固定时间让动物处于直立姿势，持续一定时间（如每日2次，每次3h）。②逐步延长直立时间，增强效果。

操作要点：①适应过程：避免突然加长直立时间，防止动物过度疲劳或应激。②监测动物状态：观察有无显著的不适或应激反应，必要时调整方案。

注意事项：①动物福利：直立姿势可能导致疲劳或疼痛，需确保动物有足够的休息和恢复时间。②伦理考虑：避免过度强制，遵守动物实验伦理规范。③疼痛管理：推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分，根据需要提供镇痛药物（如布比卡因局部浸润），减轻动物术后疼痛。

3.1.4.3 腰椎不稳模型

腰椎不稳模型是指通过选择性破坏脊柱非椎间盘支撑结构或实施椎体间融合术，构建腰椎节段性生物力学失衡状态，从而加速椎间盘的退变。1991年，Miyamoto等^[76]首次提出了通过外科手术诱导脊柱不稳定性来构建颈椎病模型的方法，之后该模型在构建腰椎IDD模型中被广泛使用。Liu等^[77]通过L3-L5棘突手术入路，实施棘旁肌群分离、关节突和韧带切除术，成功构建小鼠腰椎失稳模型，术后第7天即观察到L4/5椎间盘呈现典型退变特征。Oichi等^[78]通过手术切除小鼠腰椎小关节及棘上和棘间韧带构建腰椎失稳模型，影像监测显示：椎间盘高度在术后2周即呈现进行性下降趋势，且该趋势持续至12周观察终点，组织病理学评估同步证实退变特征性改变。Fu等^[79]在构建腰椎失稳模型时，选择切除8周龄小鼠的棘突、棘上韧带和棘间韧带，在术后8周内的动态评估中显示，椎间盘高度呈进行性下降，伴随基质代谢失衡、组织结构重构及凋亡细胞比例显著上升，同时退变椎间盘内感觉神经异常浸润现象被明确观测。Hei等^[80]构建的椎体融合模型研究中，新西兰兔L3/4椎间盘在影像引导下经皮穿刺诱导退变后行切除术及椎间融合术，术后4、8、12周的影像学评估证实，手术邻近节段IDD程度与术后时间呈显著正相关。Wang等^[81]基于羊L3/4椎间融合模型的研究显示，术后6周及26周干预组椎间盘高度较对照组显著降低，且相邻节段组织学评估均呈现典型退变特征，但通过对比发现6周与26周组间退变程度无显著差异。腰椎不稳模型是通过非侵入方式模拟IDD，尽管其病理进展周期较长，

但完整保留纤维环结构且无急性机械损伤，高度复现人类腰椎融合术后邻近节段IDD的病理进程。

标准操作步骤：(1) 手术暴露：在全身麻醉下，背部正中切口，暴露目标节段（如L4/5）棘突和椎板。(2) 破坏稳定结构：①切除相应节段的小关节突、棘上韧带和棘间韧带。②或者进行椎板切除或半椎板切除，造成脊柱不稳。(3) 关闭切口：逐层缝合肌肉、皮下组织和皮肤。

操作要点：①精细操作：避免损伤脊髓和神经根。②稳定性评估：确保已达到预期的不稳定程度，可通过术中检测或影像学评估。

注意事项：①术后监护：术后每日监测手术部位是否有感染、出血或肿胀；密切观察动物的神经功能，有无瘫痪或感觉异常。②疼痛管理：推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分，根据需要提供镇痛药物（如布比卡因局部浸润），减轻动物术后疼痛。③活动限制：限制动物过度活动，防止进一步的脊柱损伤。

3.2 自发性模型

自发模型是指不经特殊处理，基于实验动物自然发育进程中自发性IDD的建模策略，有效排除了人工干预所出现的干扰。1988年，Silberberg等^[82]首次证明沙鼠（*Psammomys obesus*）作为自发性退变模型的独特优势在于其脊索细胞持续存在于成年髓核，模拟了人类早期椎间盘的部分生物学特性，且该动物易受年龄相关性IDD影响，退变程度与年龄呈正相关。沙鼠的纵向队列研究也发现，部分个体在2月龄即出现退变改变，至12月龄时普遍出现终板钙化及椎间隙狭窄、楔形变^[83]。Ohnishi等^[84]采用MRI和组织学分析的方法评估对49只小鼠的腰椎IDD程度，结果显示14月龄的小鼠出现轻度IDD特征，22月龄的小鼠达到中度至重度的IDD特征，提示小鼠腰椎IDD程度与年龄呈显著正相关，并提出开展年龄相关性IDD研究至少需要14个月的随访观察周期。Zhang等^[85]通过对比6月龄与22月龄SD大鼠IDD特征发现，老年组呈现钙化层比例显著升高，伴随髓核区域含水量下降及糖胺聚糖水平降低，表明出现明显的退化。SM/J小鼠作为另一自发退变品系，其特点为早发性自发IDD，Choi等^[86]研究显示在8-17周龄内髓核细胞数快速减少，基质成分发生显著重构，退变进程加速。基于Bouhsina等^[87]构建绵羊年龄相关性自发性IDD模型的研究中，选取≤48月龄年轻母羊（n=8）与>48月龄

骨骼成熟母羊 (n=4) 进行对比分析, 结果显示椎间盘高度随月龄增长呈进行性下降, 退变程度同步显著加重, 鉴于绵羊椎间盘与人类的解剖相似性, 该自发退变模型可成为探究人类腰椎 IDD 机制一个良好选择。

自发退变模型上最贴近于临床上人类自然发生的 IDD 发病机制。然而, 自发性退变模型涉及 IDD 病因和发病机制的不确定性, 具体而言, 每只动物所处的退变阶段存在差异^[8]。先前的一些研究表明, 小鼠对与年龄相关的 IDD 的敏感性较低, 这在某种程度上可能限制了该模型的应用, 例如, Marfia 等^[88] 通过 MRI 分析发现, 19 个月龄的小鼠中有一半未表现出 IDD。自发退变 IDD 模型的局限性主要包括: 难以获取年龄一致的动物、将动物饲养到退变发生所需年龄所需的时间和相关成本, 以及由于观察到的退化性疾病谱而导致动物之间病理变化的差异。上述局限性均可能会影响实验结果的可靠性, 因此, 在对 IDD 发病机制有更深入了解之前, 这些模型的使用受到限制。

造模机制: 人类 IDD 是自发过程, 有学者认为这种病理改变是人类直立行走的必然趋势。多种动物, 如鼠、兔、犬等也可自发出现 IDD。

造模方法: 沙鼠是最常用的构建自发性间盘退变模型的动物。大多数 18~30 个月的沙鼠会自发地发生脊索细胞凋亡、终板硬化、纤维环破坏和骨赘形成。另有研究显示大多数 6~12 周的沙鼠椎间盘脱出, 随后到 12 个月时终板钙化。

模型特点: 自发型椎间盘脱出沙鼠模型发生 IDD 是一个自然的病变过程, 这与人类发生椎间盘脱出的病理进程极为相似, 但其发病机制仍不清楚。

模型评估和应用: 受限于自发性椎间盘脱出的动物模型多种缺点, 如实验周期长、退变机制不清、动物种类少、价格昂贵等原因, 且由于难以预测脱出的发生率, 故限制了其更广泛的应用。

注意事项: (1) 动物选择: 选择易于发生自发性 IDD 的动物品系, 如沙鼠、特定基因型的小鼠。(2) 饲养管理: ①提供标准化的饲料和环境, 避免外界因素干扰退变过程。②定期检查动物健康状况, 防止其他疾病影响实验结果。③伦理考虑: 由于实验周期长, 需确保动物长期福利, 定期评估动物的健康和舒适度。

3.3 基因修饰模型

基因修饰模型指诱导 IDD 的出现是通过基因技术敲除实验动物的特定基因, 损害椎间盘的代谢稳态和结构完整性来实现的。这种模型在诱导 IDD 过程中,

同样保持了纤维环解剖结构的完整性, 相较于诱发性 IDD 模型而言可能是构建微创且可重复的 IDD 模型的一个替代手段。但是基因修饰实验存在一定的限制, 如实验条件要求高、操作复杂且成本高昂, 这些均影响了其大量应用。酸性且富含半胱氨酸的分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 是一种基质细胞蛋白, 参与 IDD 的发病机制^[89]。SPC 的表达水平随着年龄增长和 IDD 发生而降低。此外, 研究表明, SPC 的缺失会加速小鼠 IDD 的进程^[89, 90]。Hey 等^[91] 基于 TSC1 基因敲除技术构建椎旁肌减少症模型, 研究显示 9 月龄实验组小鼠出现 IDD 表型, 伴随楔形病变特征, 至 12 月龄时, 椎间盘高度显著降低。由 Col2a1 基因编码的 II 型胶原被确定为椎间盘胚胎发育中的关键调节因子^[92]。Sahlman 等^[93] 设计了一种 Col2a1 基因敲除的小鼠, 与正常小鼠相比, Col2a1 基因敲除小鼠的在 9 个月龄时表现出纤维环葡萄糖胺聚糖丧失和髓核退变的特征, 与人类 IDD 相似。敲除其他编码胶原的基因, 包括 Col9a2^[94] 和 Col9a1^[95], 也表现出自发 IDD 的特征。Hamrick 等^[96] 通过敲除小鼠的 GDF-8 (肌肉生长抑制素) 基因, 发现该基因缺失可诱导椎间盘蛋白多糖含量显著降低及终板骨化等典型 IDD 征象, 修改该基因位点可用于建立 IDD 模型。Beierfuß 等^[97] 发现敲除 APOE 基因的新西兰兔会出现胆固醇和甘油三酯水平升高的高脂血症表现, 继发腰动脉粥样硬化性闭塞, 最终驱动腰椎 IDD 进程。Beierfuß 等^[98] 进一步研究证实敲除 APOE 基因的家兔椎间盘内炎症分解代谢因子呈现选择性积聚, 进而驱动退变进程, 该病理表型与人类晚期 IDD 中分解与合成代谢失衡高度相似, 由此该模型有望作为腰椎 IDD 模型。此外, 其他基因的缺失, 例如 Smad3^[99]、IL-1 α ^[100]、HIF-1 α ^[101] 也可能促成 IDD 的发病机制。然而, 由于 IDD 长期以来被认为是一种具有复杂病因和临床异质性的疾病, 且生物体也是一个复杂系统相互交织的整体, 强大的自我调节能力可能会代偿缺失基因的功能, 因此基因特异性敲除小鼠模型的使用可能受到限制。

操作步骤: (1) 基因操作: 利用 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术, 敲除或过表达目标基因如 SPARC、Col2a1 等。(2) 繁殖和筛选: 将基因工程动物进行繁殖, 获得基因型符合实验要求的后代。(3) 退变评估: 随动物生长发育, 定期进行影像学、组织学等评估, 观察 IDD 情况。

操作要点：①基因编辑准确性：确保特异性编辑目标基因，避免脱靶效应。②基因型鉴定：通过PCR、测序等方法确认动物的基因型。一般在动物出生后2~3周采集尾尖或趾端组织，鉴定周期通常为4~6周（以小鼠为例）。③繁育策略：常采用杂合子互交获得纯合子后代，根据实验需要选择相应基因型个体进行研究。繁育期间应持续进行基因型监测，确保模型稳定性和重复性。

注意事项：①动物福利：基因修饰可能导致全身性影响，需密切监测动物健康状态。建议定期进行全身性毒性监测，包括肝肾功能、血常规及生化指标检测，推荐每月检测1次，或根据实验方案和动物状况适当增加频率，以便及时发现潜在的脱靶效应或慢性毒性反应。同时，结合体重、行为和生理状态的常规观察，综合评估动物健康状况，确保实验动物福利和数据可靠性。②伦理审批：基因编辑动物涉及伦理问题，需获得相关机构伦理委员会的审批。

4 各模型特点与评估应用

目前没有一种动物模型能够真正复刻人类椎间盘的退变和再生修复，因此研究人员必须在选择动物模型时进行权衡，以便最适当地研究IDD病理机制及其治疗方法，不同IDD动物模型的优缺点以及适用场景详见表2。一般来说，使用诱发性IDD模型可以更好地控制实验动物群体，从而使治疗策略的比较更加准确。因此，专家组共识认为诱发性IDD模型是构建准确且可重复的IDD动物模型的理想选择，其中纤维环穿刺模型因其操作简便、重复性良好，已成为目前应用最广的诱发性模型，已被众多研究人员成功地在啮齿类动物和兔中应用来模拟IDD，专家组共识建议优先采用这种方法来研究动物IDD对治疗干预的反应。此外，通过髓核损伤、终板损伤、机械力学损伤等造模方法也已被证明能有效诱发和加速IDD。此外，髓核化学损伤和基因修饰也在构建IDD模型中显示出较好的效果。自发性退变模型虽更贴近人类自然老化过程，但受限于周期长、个体差异大等问题；基因修饰模型则具备高度特异性和机制可控性，但因技术门槛与成本较高，尚难在常规研究中广泛应用。然而，这些模型仍需进一步研究，以确定所采用的相关化学试剂或基因改变是否会对正在研究的治疗手段产生显著影响。

5 实验终点评估指标及时间点

IDD动物模型的评估指标涵盖形态结构观察与生物化学成分检测两方面。形态结构的改变可以通过肉眼观察、组织学染色或影像学检测。组织学染色是最常用的实验终点测定方法，其中最常用的组织学染色方法是苏木精-伊红染色（HE）和蕃红O-固绿染色。第二常用的终点测定方法包括检测蛋白多糖、胶原蛋白等生化指标和免疫组化染色等综合评估退变程度。最常用的诊断影像学方法包括T1加权和T2加权MRI。专家组共识推荐采用多种实验终点的组合，以探讨多样的结果，并通过一些与特定研究问题相关的具体测试，最佳地分析IDD动物模型的有效性。

正常椎间盘在宏观解剖层面呈现典型分层结构：髓核组织呈白色胶冻状，黏稠且富有弹性；纤维环呈前部厚、后部薄的同心圆层状排列，中心包绕着髓核，板层结构致密有序。组织学观察显示，染色处理后纤维环板层排列规整，髓核区可见大量脊索细胞与髓核细胞。退变后的椎间盘组织会从细胞排列、组成、结构等方面发生变化。除HE染色外，Luo等^[102]根据van Gieson（VG）染色后的纤维环、髓核以及骨质增生情况制作了量表，以帮助判断IDD退变情况。值得注意的是，不同物种椎间盘结构和退变特征存在差异，跨物种对比VG评分结果时需谨慎，避免直接横向比较，应关注评分体系在各自物种中的适用性和代表性。

在所有物种中，所有IDD动物模型中最常选择的时间点为4周和12周。按物种分类的常见时间点如下：山羊—12周；猴—104周以上；猪—12周；兔—4周和12周；啮齿类动物—1周、2周、4周、8周、12周；绵羊—24周。

对于最为常见的啮齿类动物纤维环损伤模型，专家组共识推荐的实验时间点为1周、2周、4周、8周和12周。在其他啮齿类动物IDD模型中的推荐实验时间点如下：髓核化学损伤模型—4周；机械力学模型—4周；基因修饰模型—8周；自发退变模型—72周。对于兔的诱发性IDD模型，专家组共识推荐的实验时间点为2周、4周和12周。

目前只有小鼠和兔被用于基因修饰IDD模型，在小鼠8周、20周和24周龄时观察到了最多的退变特征，而在兔大约两岁时也观察到了这些特征。

表 2 不同 IDD 动物模型的综合比较:优缺点及适用情况

Table 2 Comparative overview of different IDD animal models: advantages, disadvantages, and applicability

IDD 模型名称 IDD model	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	饲养成本 Husbandry cost	造模成本 Modeling cost	适用情况 Applicability
纤维环穿刺损伤模型 Annulus fibrosus puncture injury model	操作简便,重复性高; 退变程度可控; 造模时间短	人为损伤,与人类自然退变过程存在差异; 可能引起急性炎症反应	低	低	研究急性损伤后的生物学变化; 评估短期干预效果 风险提示:该模型退变机制与人类自然过程存在差异,临床外推需谨慎
髓核损伤模型 Nucleus pulposus injury model	可特异性损伤髓核细胞; 退变程度可控	化学试剂可能引起非特异性损伤; 注射过程可能损伤纤维环; 手术复杂度较高; 可能引起椎间盘结构不稳定	低	中	研究髓核细胞在退变中的作用; 探讨化学因素的影响 风险提示:化学损伤机制与人类病理不完全一致,药效外推有限
终板损伤模型 Vertebral endplate injury model	模拟营养供应不足导致的退变; 与人类退变机制相似	手术操作复杂; 可能影响周围骨组织	低	中	研究终板在退变中的作用; 探讨椎间盘营养供应的影响 风险提示:部分动物骨-软骨结构与人类不同,影响结果解释和转化
机械力学模型 Mechanical loading model					
尾部压缩模型 Caudal disc compression model	模拟机械力失衡导致的退变; 操作相对简便	鼠尾椎与人类腰椎差异较大; 专用设备成本高	低	中	研究机械负荷对退变的影响; 探讨力学因素的致病机制 风险提示:解剖结构与人类有别,机械响应差异影响外推
双足直立模型 Bipedal standing model	模拟人类直立行走的生物力学环境; 腰椎受力更接近人类	对动物应激大(如行为改变、体重下降、血清皮质酮(CORT)水平升高等),存在伦理问题; 操作复杂,需要特殊设备	低	高	研究直立姿势对退变的影响; 探讨长期轴向负荷的作用 风险提示:动物应激反应强,长期结局与人类尚存差异
腰椎不稳模型	模拟脊柱稳定性下降导致的退变; 未直接损伤椎间盘结构	手术操作复杂,创伤大; 退变过程较慢,需较长实验周期	低	高	研究脊柱稳定性与退变的关系; 探讨相邻节段退变机制 风险提示:手术创伤及愈合过程与人类不同,临床转化需谨慎
自发退变模型 Spontaneous disc degeneration model	最接近人类自然退变过程; 无人工干预,避免了操作干扰	退变过程缓慢,周期长; 个体差异大,结果可变性高	高	低	研究年龄相关的退变机制; 长期疗效评估 风险提示:动物寿命及生理代谢与人类有差异,长期转化存在局限
基因修饰模型 Genetically modified model	可研究特定基因在退变中的作用; 模拟遗传性退变过程	操作复杂,成本高; 可能引起全身性影响,存在混杂因素	高	高	研究基因功能和信号通路; 探索基因治疗的潜在靶点 风险提示:遗传背景与人类差异大,部分表型转化有限

注:饲养成本/只和造模成本/例为相对估算,具体数值受物种、环境、技术路线影响。低:<100元/只或例;中:100-500元/只或例;高:>500元/只或例,仅供模型选择参考。

Note: Husbandry cost per animal and modeling cost per case are relative estimates; actual values depend on species, environment/housing conditions, and technical approach. Low: < CNY 100 per animal or case; Medium: CNY 100–500 per animal or case; High: > CNY 500 per animal or case. These figures are for model selection reference only.

6 伦理

科学研究中关于动物使用的替代 (Replacement)、减少 (Reduction) 和优化 (Refinement) 原则 (即 3R 原则) 不断完善与更新^[103]。在开始动物模型研究之前,需对所选物种、造模方法以及样本量进行科学论

证, 确保动物使用的科学性与必要性。近年来, 伴随着国内外监管机构的政策松绑与积极推动, 替代模型的研究不断取得进展。例如, 类器官和器官芯片模型^[104]已在IDD机制与药物筛选等领域被逐步应用, 为减少实验动物使用、降低伦理风险提供了新的技术路径^[105]。未来, 随着体外类器官、微流控芯片等平台的完善, 有望在一定程度上替代部分动物实验。

关于术后护理和动物福利的总体建议如下: ①疼痛管理: 推荐使用“小鼠 Grimace Scale”等标准化疼痛评估量表对动物进行术后疼痛评分。无论何种手术, 均需考虑术后镇痛, 可使用适当的镇痛药物, 遵循最小有效剂量原则。②感染预防: 术前、术中、术后保持无菌操作; 必要时给予抗生素预防感染。③环境控制: 提供清洁、舒适、安静的饲养环境, 避免应激因素。④饮食管理: 确保动物术后有足够的食物和水摄入, 监测体重变化。⑤行为观察: 定期记录动物的活动、饮食、排泄等情况, 及时发现异常。⑥安乐死标准: 制定明确的提前安乐死标准, 例如: 连续3d体重下降超过20%, 持续性无法缓解的疼痛(如对镇痛药无反应), 严重感染无法控制, 或出现明显的运动障碍、极度虚弱、不能自主进食饮水等不可逆健康问题时, 应按照伦理规范及时实施安乐死, 以减少动物痛苦。

此外, 根据不同治疗方法, IDD动物模型可能因疼痛或不适需要提前终止实验, 研究时长亦需根据动物福利原则合理设定。IDD作为一种引发显著痛苦的疾病过程, 所有相关临床前动物模型研究必须将动物福利置于首位, 明确并量化安乐死终点标准, 并在方案中事先予以说明。同时, 使用被高度视为伴侣动物的物种(如犬、猫等)应格外注意伦理风险, 充分尊重社会和文化背景下的伦理规范。

7 总结与展望

在过去二十余年中, 脊柱疾病, 尤其是IDD的基础与转化研究取得了显著进展, 极大地推动了我们对其病理机制、诊断与治疗策略的理解。临床前动物模型作为连接基础研究与临床应用的关键桥梁, 在IDD的机制研究和干预验证中发挥了不可替代的作用。然而, 当前常用动物模型在脊柱解剖结构、生物力学负荷模式及退变进程等方面, 与人类仍存在本质差异。因此, 基于动物实验所得结果进行外推时, 仍必须充分考虑种属间的结构与代谢差异。同时, 不同建模方

式在造模机制、实验周期、干预窗口及评估指标等方面亦存在显著差异, 这对研究的可重复性与可比性提出了更高要求。诱发性理想的IDD动物模型应具备以下特征: (1)椎间盘解剖结构与人类高度相似; (2)腰椎生物力学环境与人类一致; (3)能真实再现人类IDD的发病过程; (4)造模操作简便, 稳定性高, 周期适中; (4)成本可控, 符合伦理规范。尽管目前尚无单一模型能全面满足上述标准, 但通过模型的科学选择与技术手段的持续优化, 仍可有效支撑多维度研究需求。

面向未来, IDD动物模型的研究与应用应从以下几个方面发力: 首先, 通过多模型的联合使用, 如将基因敲除与纤维环穿刺方法结合或将同等造模方法在动物模型和类器官体系中同步使用, 可更真实模拟IDD的发病机制, 并用于药物靶点的功能验证, 这一策略将有助于提升模型的临床相关性和转化研究的实践价值; 其次, 整合单细胞组学、空间转录组学和高分辨率成像等前沿技术, 提升对椎间盘微环境和细胞异质性的解析能力; 第三, 发展智能化建模手段与数字孪生技术, 优化模型设计与干预模拟; 第四, 利用CRISPR/Cas9提升IDD模型的构建效率和复杂性, 而Cre/LoxP则有望实现基因在椎间盘时空特异性的精准调控, 两者结合可生成更贴近人类IDD的模型, 为机制研究和新疗法开发提供有力工具; 第五, 利用3D打印技术和类器官技术构建体外IDD模型, 作为IDD动物模型应用的有效补充或者替代选择, 有利于药物或者生物活性物质的高通量筛选; 第六, 落实动物伦理与福利保障, 优化操作流程、减少侵袭性手段, 推动模型的可持续应用; 第七, 构建跨学科研究平台, 促进临床、基础与工程学科的深度融合, 协同推动IDD研究的系统化、平台化与产业化发展。

综上所述, IDD动物模型研究正处于从“构建模型”向“精准模拟”与“高维机制解析”转型的关键阶段。未来IDD动物模型研究应在现有基础上, 进一步优化模型设计、提升评估维度, 并借助新兴技术手段和多学科协同合作, 推动IDD研究迈向更高水平, 最终服务于人类脊柱健康的临床需求。

【作者贡献 Author Contribution】

本指南的制订工作由以下4个专家组(完整名单附后)共同完成:

组织专家组负责确定执笔专家人选, 确认指南主题和范围, 组织初稿审阅和终稿修订, 召集指南制订工作会议等;

执笔专家组负责相关文献查阅、筛选和核定,以及指南各章节的起草和修订工作等;

共识专家组通过线上会议对指南内容进行研讨和论证,提出意见,达成共识。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者全体作者均声明本文无利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] STUBBS B, KOYANAGI A, THOMPSON T, et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016, 43: 63-70. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.09.008.
- [2] SHMAGEL A, FOLEY R, IBRAHIM H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009-2010 national health and nutrition examination survey[J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(11):1688-1694. DOI:10.1002/acr.22890.
- [3] TERAGUCHI M, YOSHIMURA N, HASHIZUME H, et al. Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama Spine Study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(7):1122-1131. DOI:10.1016/j.joca.2017.01.001.
- [4] CHEUNG K M C, KARPPINEN J, CHAN D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals [J]. *Spine*, 2009, 34(9):934-940. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181a01b3f.
- [5] ROUSSOULY P, NNADI C. Sagittal plane deformity: an overview of interpretation and management[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(11):1824-1836. DOI:10.1007/s00586-010-1476-9.
- [6] BARREY C, ROUSSOULY P, PERRIN G, et al. Sagittal balance disorders in severe degenerative spine. Can we identify the compensatory mechanisms?[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(Suppl 5): 626-633. DOI:10.1007/s00586-011-1930-3.
- [7] ALINI M, EISENSTEIN S M, ITO K, et al. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration? [J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(1):2-19. DOI:10.1007/s00586-007-0414-y.
- [8] SINGH K, MASUDA K, AN H S. Animal models for human disc degeneration[J]. *Spine J*, 2005, 5(6 Suppl): 267S-279S. DOI: 10.1016/j.spinee.2005.02.016.
- [9] MERN D S, WALSEN T, BEIERFUß A, et al. Animal models of regenerative medicine for biological treatment approaches of degenerative disc diseases[J]. *Exp Biol Med*, 2021, 246(4): 483-512. DOI:10.1177/1535370220969123.
- [10] GOEL S A, VARGHESE V, DEMIR T. Animal models of spinal injury for studying back pain and SCI[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11(5):816-821. DOI:10.1016/j.jcot.2020.07.004.
- [11] CHEN X, CHEN H K, LI B L, et al. Dynamic elastic modulus assessment of the early degeneration model of an intervertebral disc in *Cynomolgus* monkeys with one strike loading[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2022, 224: 106982. DOI:10.1016/j.cmpb.2022.106982.
- [12] WANG Y D, KANG J H, GUO X D, et al. Intervertebral disc degeneration models for pathophysiology and regenerative therapy-benefits and limitations[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(4): 935-952. DOI:10.1080/08941939.2021.1953640.
- [13] LEE N N, KRAMER J S, STOKER A M, et al. Canine models of spine disorders[J]. *JOR Spine*, 2020, 3(4): e1109. DOI:10.1002/jsp2.1109.
- [14] POLETTI D L, CROWLEY J D, TANGLAY O, et al. Preclinical in vivo animal models of intervertebral disc degeneration. Part 1: a systematic review[J]. *JOR Spine*, 2022, 6(1): e1234. DOI: 10.1002/jsp2.1234.
- [15] AN H S, MASUDA K. Relevance of in vitro and in vivo models for intervertebral disc degeneration[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(Suppl 2):88-94. DOI:10.2106/JBJS.E.01272.
- [16] ELLIOTT D M, SARVER J J. Young investigator award winner: validation of the mouse and rat disc as mechanical models of the human lumbar disc[J]. *Spine*, 2004, 29(7): 713-722. DOI: 10.1097/01.brs.0000116982.19331.ea.
- [17] O'CONNELL G D, VRESILOVIC E J, ELLIOTT D M. Comparison of animals used in disc research to human lumbar disc geometry[J]. *Spine*, 2007, 32(3): 328-333. DOI: 10.1097/01.brs.0000253961.40910.c1.
- [18] HOOGENDOORN R W, LU Z F, KROEZE R J, et al. Adipose stem cells for intervertebral disc regeneration: current status and concepts for the future[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(6A): 2205-2216. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00291.x.
- [19] MIYAZAKI T, KOBAYASHI S, TAKENO K, et al. A phenotypic comparison of proteoglycan production of intervertebral disc cells isolated from rats, rabbits, and bovine tails; which animal model is most suitable to study tissue engineering and biological repair of human disc disorders?[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(12):3835-3846. DOI:10.1089/ten.tea.2009.0250.
- [20] SHENG S R, WANG X Y, XU H Z, et al. Anatomy of large animal spines and its comparison to the human spine: a systematic review[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(1): 46-56. DOI: 10.1007/s00586-009-1192-5.
- [21] KEY J A, FORD L T. Experimental intervertebral-disc lesions [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1948, 30A(3):621-630.
- [22] GUO Q, ZHU D, WANG Y, et al. Targeting STING attenuates ROS induced intervertebral disc degeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(8): 1213-1224. DOI: 10.1016/j.joca.2021.04.017.
- [23] XIAO L, XU S J, LIU C, et al. Sod2 and catalase improve pathological conditions of intervertebral disc degeneration by modifying human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Life Sci*, 2021, 267:118929. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118929.
- [24] ASHINSKY B G, GULLBRAND S E, BONNEVIE E D, et al. Multiscale and multimodal structure-function analysis of intervertebral disc degeneration in a rabbit model[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(12):1860-1869. DOI:10.1016/j.joca.2019.07.016.
- [25] PIAZZA M, PECK S H, GULLBRAND S E, et al. Quantitative MRI correlates with histological grade in a percutaneous

- needle injury mouse model of disc degeneration[J]. J Orthop Res, 2018, 36(10):2771-2779. DOI:10.1002/jor.24028.
- [26] LEI T, ZHANG Y, ZHOU Q, et al. A novel approach for the annulus needle puncture model of intervertebral disc degeneration in rabbits[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(3): 900-909.
- [27] MOSS I L, ZHANG Y J, SHI P, et al. Retroperitoneal approach to the intervertebral disc for the annular puncture model of intervertebral disc degeneration in the rabbit[J]. Spine J, 2013, 13(3):229-234. DOI:10.1016/j.spinee.2012.02.028.
- [28] WANG Y, WU Y, DENG M Y, et al. Establishment of a rabbit intervertebral disc degeneration model by percutaneous posterolateral puncturing of lumbar discs under local anesthesia[J]. World Neurosurg, 2021, 154: e830-e837. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.08.024.
- [29] HUANG Y L, WANG L, LUO B F, et al. Associations of lumbar disc degeneration with paraspinal muscles myosteatosis in discogenic low back pain[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 891088. DOI:10.3389/fendo.2022.891088.
- [30] DAVID LUO T, MARQUEZ-LARA A, ZABARSKY Z K, et al. A percutaneous, minimally invasive annulus fibrosus needle puncture model of intervertebral disc degeneration in rabbits [J]. J Orthop Surg, 2018, 26(3):2309499018792715. DOI:10.1177/2309499018792715.
- [31] BALDIA M, MANI S, WALTER N, et al. Development of a unique mouse intervertebral disc degeneration model using a simple novel tool[J]. Asian Spine J, 2021, 15(4):415-423. DOI: 10.31616/asj.2020.0366.
- [32] QIAN J L, GE J, YAN Q, et al. Selection of the optimal puncture needle for induction of a rat intervertebral disc degeneration model[J]. Pain Physician, 2019, 22(4):353-360.
- [33] MASUDA K, AOTA Y, MUEHLEMAN C, et al. A novel rabbit model of mild, reproducible disc degeneration by an annulus needle puncture: correlation between the degree of disc injury and radiological and histological appearances of disc degeneration[J]. Spine, 2005, 30(1): 5-14. DOI: 10.1097/01.brs.0000148152.04401.20.
- [34] SOBAJIMA S, KOMPEL J F, KIM J S, et al. A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology [J]. Spine, 2005, 30(1):15-24. DOI:10.1097/01.brs.0000148048.153 48.9b.
- [35] XI Y M, KONG J, LIU Y, et al. Minimally invasive induction of an early lumbar disc degeneration model in Rhesus monkeys [J]. Spine, 2013, 38(10): E579-E586. DOI:10.1097/BRS.0b013e318 28b695b.
- [36] TIAN Z Z, MA X Y, YASEN M, et al. Intervertebral disc degeneration in a percutaneous mouse tail injury model[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2018, 97(3): 170-177. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000818.
- [37] KIM K S, YOON S T, LI J, et al. Disc degeneration in the rabbit: a biochemical and radiological comparison between four disc injury models[J]. Spine, 2005, 30(1):33-37. DOI:10.1097/01.brs.0000149191.02304.9b.
- [38] TIAN T, WANG H D, LI Z H, et al. Intervertebral disc degeneration induced by needle puncture and ovariectomy: a rat coccygeal model[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:5510124. DOI:10.1155/2021/5510124.
- [39] CHEN D H, XIA D D, PAN Z Y, et al. Metformin protects against apoptosis and senescence in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration *in vivo*[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(10): e2441. DOI:10.1038/cddis.2016.334.
- [40] TANG Z H, HU B, ZANG F Z, et al. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells *via* a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7):510. DOI:10.1038/s41419-019-1701-3.
- [41] KOBORI S, MIYAGI M, ORITA S, et al. Inhibiting I κ B kinase- β downregulates inflammatory cytokines in injured discs and neuropeptides in dorsal root Ganglia innervating injured discs in rats[J]. Spine, 2014, 39(15): 1171-1177. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000374.
- [42] LIU Y, LIN J Y, WU X X, et al. Aspirin-mediated attenuation of intervertebral disc degeneration by ameliorating reactive oxygen species *in vivo* and *in vitro*[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:7189854. DOI:10.1155/2019/7189854.
- [43] SUH H R, CHO H Y, HAN H C. Development of a novel model of intervertebral disc degeneration by the intradiscal application of monosodium iodoacetate (MIA) in rat[J]. Spine J, 2022, 22(1):183-192. DOI:10.1016/j.spinee.2021.06.008.
- [44] SUDO T, AKEDA K, KAWAGUCHI K, et al. Intradiscal injection of monosodium iodoacetate induces intervertebral disc degeneration in an experimental rabbit model[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1):297. DOI:10.1186/s13075-021-02686-6.
- [45] YUAN W, CHE W, JIANG Y Q, et al. Establishment of intervertebral disc degeneration model induced by ischemic sub-endplate in rat tail[J]. Spine J, 2015, 15(5):1050-1059. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.01.026.
- [46] ZHANG C H, GULLBRAND S E, SCHAEER T P, et al. Inflammatory cytokine and catabolic enzyme expression in a goat model of intervertebral disc degeneration[J]. J Orthop Res, 2020, 38(11):2521-2531. DOI:10.1002/jor.24639.
- [47] GULLBRAND S E, MALHOTRA N R, SCHAEER T P, et al. A large animal model that recapitulates the spectrum of human intervertebral disc degeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(1):146-156. DOI:10.1016/j.joca.2016.08.006.
- [48] MAO H J, CHEN Q X, HAN B, et al. The effect of injection volume on disc degeneration in a rat tail model[J]. Spine, 2011, 36(16): E1062-E1069. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182027 d42.
- [49] LIN Y Z, JIAO Y C, YUAN Y, et al. *Propionibacterium acnes* induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell apoptosis *via* the TLR2/JNK/mitochondrial-mediated pathway[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1):1. DOI:10.1038/s41426-017-0002-0.
- [50] ZAMORA T, PALMA J, ANDIA M, et al. Effect of *Propionibacterium acnes* (PA) injection on intervertebral disc degeneration in a rat model: Does it mimic modic changes?

- [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2017, 103(5): 795-799. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.04.005.
- [51] SHAN Z, ZHANG X Y, LI S Y, et al. *Propionibacterium acnes* incubation in the discs can result in time-dependent modic changes: a long-term rabbit model[J]. Spine, 2017, 42(21):1595-1603. DOI:10.1097/BRS.0000000000002192.
- [52] BOREM R, WALTERS J, MADELINE A, et al. Characterization of chondroitinase-induced lumbar intervertebral disc degeneration in a sheep model intended for assessing biomaterials[J]. J Biomed Mater Res A, 2021, 109(7):1232-1246. DOI:10.1002/jbm.a.37117.
- [53] KANG R, LI H S, RICKERS K, et al. Intervertebral disc degenerative changes after intradiscal injection of TNF- α in a porcine model[J]. Eur Spine J, 2015, 24(9): 2010-2016. DOI: 10.1007/s00586-015-3926-x.
- [54] LIU H F, ZHANG H, QIAO G X, et al. A novel rabbit disc degeneration model induced by fibronectin fragment[J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(3): 301-306. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.07.009.
- [55] HOOGENDOORN R J W, HELDER M N, KROEZE R J, et al. Reproducible long-term disc degeneration in a large animal model[J]. Spine, 2008, 33(9):949-954. DOI:10.1097/BRS.0b013e31816c90f0.
- [56] ZHOU H W, HOU S X, SHANG W L, et al. A new *in vivo* animal model to create intervertebral disc degeneration characterized by MRI, radiography, CT/discogram, biochemistry, and histology[J]. Spine, 2007, 32(8): 864-872. DOI:10.1097/01.brs.0000259835.31062.3d.
- [57] SHI C G, DAS V, LI X, et al. Development of an *in vivo* mouse model of discogenic low back pain[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(10):6589-6602. DOI:10.1002/jcp.26280.
- [58] FLOUZAT-LACHANETTE C H, JULLIEN N, BOUTHORS C, et al. A novel *in vivo* porcine model of intervertebral disc degeneration induced by cryoinjury[J]. Int Orthop, 2018, 42(9): 2263-2272. DOI:10.1007/s00264-018-3971-2.
- [59] SU Q H, CAI Q C, LI Y C, et al. A novel rat model of vertebral inflammation-induced intervertebral disc degeneration mediated by activating cGAS/STING molecular pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(20):9567-9585. DOI:10.1111/jcmm.16898.
- [60] WEI F X, ZHONG R, PAN X M, et al. Computed tomography-guided sub-end plate injection of pingyangmycin for a novel rabbit model of slowly progressive disc degeneration[J]. Spine J, 2019, 19(2): e6-e18. DOI:10.1016/j.spinee.2015.04.004.
- [61] WEI F X, ZHONG R, ZHOU Z Y, et al. *In vivo* experimental intervertebral disc degeneration induced by bleomycin in the *Rhesus* monkey[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2014, 15:340. DOI:10.1186/1471-2474-15-340.
- [62] JIN Y M, MAO G F, YANG C, et al. Establishment of a new model of lumbar intervertebral disc degeneration with pathological characteristics[J]. Global Spine J, 2023, 13(4): 984-994. DOI:10.1177/21925682211012323.
- [63] LONNER B S, TOOMBS C S, MECHLIN M, et al. MRI screening in operative scheuermann kyphosis: is it necessary?[J]. Spine Deform, 2017, 5(2):124-133. DOI:10.1016/j.jspd.2016.10.008.
- [64] LONNER B S, REN Y, UPASANI V V, et al. Disc degeneration in unfused caudal motion segments ten years following surgery for adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine Deform, 2018, 6(6):684-690. DOI:10.1016/j.jspd.2018.03.013.
- [65] YURUBE T, HIRATA H, ITO M, et al. Involvement of autophagy in rat tail static compression-induced intervertebral disc degeneration and notochordal cell disappearance[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5648. DOI:10.3390/ijms22115648..
- [66] LIU Z C, ZHOU Q, ZHENG J C, et al. A novel *in vivo* mouse intervertebral disc degeneration model induced by compressive suture[J]. Exp Cell Res, 2021, 398(1):112359. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112359.
- [67] JI Y C, ZHU P F, ZHANG L L, et al. A novel rat tail disc degeneration model induced by static bending and compression[J]. Animal Model Exp Med, 2021, 4(3): 261-267. DOI:10.1002/ame2.12178.
- [68] NORCROSS J P, LESTER G E, WEINHOLD P, et al. An *in vivo* model of degenerative disc disease[J]. J Orthop Res, 2003, 21(1):183-188. DOI:10.1016/S0736-0266(02)00098-0.
- [69] CHING C T S, CHOW D H K, YAO F Y D, et al. Changes in nuclear composition following cyclic compression of the intervertebral disc in an *in vivo* rat-tail model[J]. Med Eng Phys, 2004, 26(7): 587-594. DOI: 10.1016/j.medengphy.2004.03.006.
- [70] YAO W, JEE W S, CHEN J, et al. Making rats rise to erect bipedal stance for feeding partially prevented orchidectomy-induced bone loss and added bone to intact rats[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(6): 1158-1168. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1158.
- [71] GOFF C W, LANDMESSER W. Bipedal rats and mice; laboratory animals for orthopaedic research[J]. J Bone Joint Surg Am, 1957, 39-A(3):616-622.
- [72] 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. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000712.
- [73] LIANG X, SHEN H, SHI W D, et al. Effect of axial vertical vibration on degeneration of lumbar intervertebral discs in modified bipedal rats: an *in-vivo* study[J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(7):714-717. DOI:10.1016/j.apjtm.2017.07.014.
- [74] BAI X D, WANG D L, ZHOU M Y, et al. Noninvasive cumulative axial load may induce intervertebral disc degeneration-a potential rabbit model[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4):1438-1446. DOI:10.3892/etm.2017.4148.
- [75] LAO Y J, XU T T, JIN H T, et al. Accumulated spinal axial biomechanical loading induces degeneration in intervertebral disc of mice lumbar spine[J]. Orthop Surg, 2018, 10(1):56-63. DOI:10.1111/os.12365.
- [76] MIYAMOTO S, YONENOBU K, ONO K. Experimental cervical spondylosis in the mouse[J]. Spine, 1991, 16(10 Suppl): S495-S500. DOI:10.1097/00007632-199110001-00008.
- [77] LIU S F, SUN Y L, DONG J C, et al. A mouse model of lumbar spine instability[J]. J Vis Exp, 2021(170): (170). DOI: 10.3791/

- 61722.
- [78] 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. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002427.
 - [79] FU F D, BAO R H, YAO S, et al. Aberrant spinal mechanical loading stress triggers intervertebral disc degeneration by inducing pyroptosis and nerve ingrowth[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 772. DOI:10.1038/s41598-020-80756-6.
 - [80] HEI L, GE Z H, YUAN W Q, et al. Evaluation of a rabbit model of adjacent intervertebral disc degeneration after fixation and fusion and maintenance in an upright feeding cage[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(6): 447-457. DOI: 10.1080/01616412.2020.1866804.
 - [81] WANG T, PELLETIER M H, CHRISTOU C, et al. A novel *in vivo* large animal model of lumbar spinal joint degeneration[J]. *Spine J*, 2018, 18(10): 1896-1909. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.05.022.
 - [82] SILBERBERG R. Histologic and morphometric observations on vertebral bone of aging sand rats[J]. *Spine*, 1988, 13(2):202-208. DOI:10.1097/00007632-198802000-00013.
 - [83] GRUBER H E, JOHNSON T, NORTON H J, et al. The sand rat model for disc degeneration: radiologic characterization of age-related changes: cross-sectional and prospective analyses[J]. *Spine*, 2002, 27(3):230-234. DOI:10.1097/00007632-200202010-00004.
 - [84] OHNISHI T, SUDO H, TSUJIMOTO T, et al. Age-related spontaneous lumbar intervertebral disc degeneration in a mouse model[J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(1): 224-232. DOI: 10.1002/jor.23634.
 - [85] ZHANG Y G, SUN Z M, LIU J T, et al. Features of intervertebral disc degeneration in rat's aging process[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10(7):522-527. DOI:10.1631/jzus.B0820295.
 - [86] CHOI H, TESSIER S, SILAGI E S, et al. A novel mouse model of intervertebral disc degeneration shows altered cell fate and matrix homeostasis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 70: 102-122. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.019.
 - [87] BOUHSINA N, DECANTE C, HARDEL J B, et al. Correlation between magnetic resonance, X-ray imaging alterations and histological changes in an ovine model of age-related disc degeneration[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 42: 166-178. DOI: 10.22203/eCM.v042a13.
 - [88] MARFIA G, CAMPANELLA R, NAVONE S E, et al. Potential use of human adipose mesenchymal stromal cells for intervertebral disc regeneration: a preliminary study on biglycan-deficient murine model of chronic disc degeneration [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(5):457. DOI:10.1186/s13075-014-0457-5.
 - [89] LEE S, JANG S H, SUZUKI-NARITA M, et al. Voluntary running attenuates behavioural signs of low back pain: dimorphic regulation of intervertebral disc inflammation in male and female SPARC-null mice[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(1):110-123. DOI:10.1016/j.joca.2021.06.014.
 - [90] GRUBER H E, SAGE E H, NORTON H J, et al. Targeted deletion of the SPARC gene accelerates disc degeneration in the aging mouse[J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(9):1131-1138. DOI:10.1369/jhc.5A6687.2005.
 - [91] HEY H W D, LAM W M R, CHAN C X, et al. Paraspinal myopathy-induced intervertebral disc degeneration and thoracolumbar kyphosis in TSC1mKO mice model-a preliminary study[J]. *Spine J*, 2022, 22(3):483-494. DOI:10.1016/j.spinee.2021.09.003.
 - [92] ASZÓDI A, CHAN D, HUNZIKER E, et al. Collagen II is essential for the removal of the notochord and the formation of intervertebral discs[J]. *J Cell Biol*, 1998, 143(5): 1399-1412. DOI:10.1083/jcb.143.5.1399.
 - [93] SAHLMAN J, INKINEN R, HIRVONEN T, et al. Premature vertebral endplate ossification and mild disc degeneration in mice after inactivation of one allele belonging to the Col2a1 gene for Type II collagen[J]. *Spine*, 2001, 26(23): 2558-2565. DOI:10.1097/00007632-200112010-00008.
 - [94] XU H H, DONG R, ZENG Q H, et al. Col9a2 gene deletion accelerates the degeneration of intervertebral discs[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(3):207. DOI:10.3892/etm.2022.11130.
 - [95] BOYD L M, RICHARDSON W J, ALLEN K D, et al. Early-onset degeneration of the intervertebral disc and vertebral end plate in mice deficient in type IX collagen[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1):164-171. DOI:10.1002/art.23231.
 - [96] HAMRICK M W, PENNINGTON C, BYRON C D. Bone architecture and disc degeneration in the lumbar spine of mice lacking GDF-8 (myostatin)[J]. *J Orthop Res*, 2003, 21(6): 1025-1032. DOI:10.1016/S0736-0266(03)00105-0.
 - [97] BEIERFUß A, DIETRICH H, KREMSER C, et al. Knockout of Apolipoprotein E in rabbit promotes premature intervertebral disc degeneration: a new *in vivo* model for therapeutic approaches of spinal disc disorders[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187564. DOI:10.1371/journal.pone.0187564.
 - [98] BEIERFUß A, HUNJADI M, RITSCH A, et al. APOE-knockout in rabbits causes loss of cells in nucleus pulposus and enhances the levels of inflammatory catabolic cytokines damaging the intervertebral disc matrix[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225527. DOI:10.1371/journal.pone.0225527.
 - [99] LI C G, LIANG Q Q, ZHOU Q, et al. A continuous observation of the degenerative process in the intervertebral disc of Smad3 gene knock-out mice[J]. *Spine*, 2009, 34(13):1363-1369. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181a3c7c7.
 - [100] PHILLIPS K L E, JORDAN-MAHY N, NICKLIN M J H, et al. Interleukin-1 receptor antagonist deficient mice provide insights into pathogenesis of human intervertebral disc degeneration[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11):1860-1867. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202266.
 - [101] WU W J, ZHANG X K, ZHENG X F, et al. SHH-dependent knockout of HIF-1 alpha accelerates the degenerative process in mouse intervertebral disc[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(3): 601-609. DOI: 10.1177/039463201302600304.
 - [102] LUO Y, ZHANG L, WANG W Y, et al. Alendronate retards the progression of lumbar intervertebral disc degeneration in

- ovariectomized rats[J]. Bone, 2013, 55(2):439-448. DOI:10.1016/j.bone.2013.03.002.
- [103] FENWICK N, GRIFFIN G, GAUTHIER C. The welfare of animals used in science: How the "Three Rs" ethic guides improvements[J]. Can Vet J, 2009, 50(5):523-530.
- [104] ZHOU L B, HUANG J J, LI C, et al. Organoids and organs-on-chips: recent advances, applications in drug development, and regulatory challenges[J]. Med, 2025, 6(4): 100667. DOI: 10.1016/j.medj.2025.100667.
- [105] SON H G, HWANG M H, LEE S M, et al. Intervertebral disc organ-on-a-chip: an innovative model to study monocyte

extravasation during nucleus pulposus degeneration[J]. Lab Chip, 2023, 23(12):2819-2828. DOI:10.1039/d3lc00032j.

(收稿日期:XXXX-XX-XX 修回日期:XXXX-XX-XX)

[引用本文]

.椎间盘退行性病变的临床前研究动物模型选择指南(2025年版)[J]. 实验动物与比较医学,DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2025.048.
.Guidelines for Selecting Animal Models in Preclinical Research of Intervertebral Disc Degeneration (2025 Edition) [J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, DOI: 10.12300/j. issn. 1674-5817.2025.048.

《椎间盘退行性病变的临床前研究动物模型选择指南(2025年版)》编写专家组名单

组织专家:

李忠海(大连医科大学附属第一医院骨科)
李斌(苏州大学骨科研究所)
赵杰(上海交通大学医学院附属上海第九人民医院骨科)
杨操(华中科技大学同济医学院附属协和医院骨科)
吴志宏(中国医学科学院北京协和医院骨科)
李英俊(北京通和立泰生物科技有限公司)

执笔专家:

李忠海(大连医科大学附属第一医院骨科)
李斌(苏州大学骨科研究所)
赵杰(上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科)
杨操(华中科技大学同济医学院附属协和医院骨科)
吴志宏(中国医学科学院北京协和医院骨科)
李英俊(北京通和立泰生物科技有限公司)
陈鑫(大连医科大学附属第一医院骨科)
赵凤东(浙江大学医学院附属邵逸夫医院骨科)
黄景辉(空军军医大学西京医院骨科)
侯天勇(陆军军医大学第一附属医院骨科)
朱融融(同济大学生命科学与技术学院)
姚雪(天津医科大学总医院骨科)
韩凤选(苏州大学骨科研究所)
孙立旦(中国医学科学院北京协和医院临床医学研究所)
郑志发(中国医学科学院北京协和医院骨科)

共识专家:

李忠海(大连医科大学附属第一医院骨科)
韩凤选(苏州大学骨科研究所)

陈鑫(大连医科大学附属第一医院骨科)
凡进(南京医科大学第一附属医院骨科)
相宏飞(青岛大学附属医院骨科)
李凤宁(海军军医大学第二附属医院骨科)
陶琳(中国医科大学附属第一医院骨科)
周非非(北京大学第三医院骨科)
陈小龙(首都医科大学宣武医院骨科)
王文朝(山东大学齐鲁医院骨科)
王洪立(复旦大学附属华山医院骨科)
张海龙(同济大学附属第十人民医院骨科)
赵彦涛(中国人民解放军总医院骨科医学部全军骨科研究所)
侯天勇(陆军军医大学第一附属医院骨科)
黄景辉(空军军医大学西京医院骨科)
黄文华(南方医科大学基础医学院)
孙浩林(北京大学第一医院骨科)
祝斌(首都医科大学附属北京友谊医院骨科)
宁广智(天津医科大学总医院骨科)
吕永涛(大连理工大学力学与航空航天学院)
刘洋(海军军医大学长征医院骨科)
罗贝尔(海军军医大学第一附属医院骨科)
王乃国(山东省立医院骨科)
冯皓宇(山西白求恩医院骨科)
高延征(河南省人民医院骨科)
马维虎(宁波市第六医院骨科)
孟斌(苏州大学附属第一医院骨科)
杨贺军(河南省直第三人民医院骨科)
季欣然(中国人民解放军总医院骨科医学部)
王连雷(山东大学齐鲁医院骨科)
李利军(山西省人民医院骨科)
林海滨(莆田学院附属医院骨科)

- 赵 斌（山西医科大学第二医院骨科）
徐 辰（上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科）
刘 欢（西南医科大学附属中医医院骨科）
张军卫（北京博爱医院骨科）
刘宏建（郑州大学第一附属医院骨科）
王 冰（中南大学湘雅二医院骨科）
王东胜（中国人民解放军总医院口腔科）
康学文（兰州大学第二医院骨科）
连小峰（上海市第六人民医院骨科）
孙 旭（南京大学医学院附属鼓楼医院骨科）
杨 强（天津市天津医院骨科）
陈 嵩（苏州大学骨科研究所）
程细高（南昌大学第二附属医院骨科）
徐 钢（大连医科大学附属第一医院骨科）
敖 俊（遵义医科大学附属医院骨科）
秦 安（上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科）
姚 雪（天津医科大学总医院骨科）
陈 琳（北京电力医院神经外科）
梁炯舟（北京大学深圳医院骨科）
李 斌（苏州大学骨科研究所）
赵 杰（上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科）
杨 操（华中科技大学同济医学院附属协和医院骨科）
吴志宏（中国医学科学院北京协和医院骨科）
李英俊（北京通和立泰生物科技有限公司）
赵凤东（浙江大学医学院附属邵逸夫医院骨科）
朱融融（同济大学生命科学与技术学院）
孙立旦（中国医学科学院北京协和医院临床医学研究所）
郑志发（中国医学科学院北京协和医院骨科）
李四波（上海市第七人民医院）
郑和平（解放军联勤保障部队第900医院）
韩凌霞（上海实验动物研究中心）
邵奇鸣（江苏鼎泰药物研究（集团）股份有限公司）
段晓春（扬州大学附属医院神经外科）
富群华（上海实验动物研究中心）
王朝霞（上海交通大学实验动物中心）
王 健（上海市生物医药技术研究院）