

李赫桐,勾禹,田发明,等. 腰痛相关动物模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(3):399 - 404.

Li HT, Gou Y, Tian FM, et al. Research progress on animal models of low-back pain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(3):399 - 404.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2019.03.020

腰痛相关动物模型的研究进展

李赫桐¹, 勾禹², 田发明³, 张柳^{1,4*}

(1. 华北理工大学附属医院骨科, 唐山 063000; 2. 河北医科大学研究生院, 石家庄 050017;
3. 华北理工大学医学实验研究中心, 唐山 063210; 4. 煤炭总医院, 北京 100028)

【摘要】 腰痛(low back pain, LBP)是影响人类健康的最常见疾病之一,患病率高且治愈率低。其发病机制尚不清楚,可能与多种因素有关,如椎间盘退变、关节突关节损伤、肌肉筋膜炎症等。建立恰当的动物模型有助于研究和了解LBP的发病机制、探索预防及治疗方法。本文就可诱发腰痛动物模型研究进展综述如下。

【关键词】 腰痛; 腰椎间盘突出症; 腰椎关节突关节炎; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 03-0399-06

Research progress on animal models of low-back pain

LI Hetong¹, GOU Yu², TIAN Faming³, ZHANG Liu^{1,4*}

(1. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China. 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017.
3. Medical Research Center, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210.
4. China Meitan General Hospital, Beijing 100028)

Corresponding author: ZHANG Liu. E-mail: zhliu130@sohu.com

【Abstract】 Low-back pain (LBP) is common and the cure rate is low. Its mechanism of action is incompletely understood and may be related to degeneration of intervertebral disks, facet-joint injury, or inflammation of muscle fascia. Establishing an appropriate animal model can help to study and understand the pathogenesis of LBP, as well as explore its prevention and treatment methods. This article summarizes the research progress of animal models which can be used to induce low-back pain.

【Keywords】 low-back pain; lumbar disk herniation; lumbar facet arthritis; animal models

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

腰痛(low back pain, LBP)是腰部、腰骶部、骶髂或臀部疼痛的统称,它是临床高发且常见的多因素疾病^[1]。LBP不仅导致医疗花费巨大,还因导致工作时间减少和效率下降造成直接或间接损失^[2]。LBP致病因素多种多样,大多由椎间盘退变、腰椎关节突关节损伤、肌肉筋膜炎症或椎管狭窄等疾

病引起,致病机制尚不明确^[3-4]。目前的治疗手段还不适用于大多数患者且只能缓解症状,疗效差,复发率高^[5-6]。随着社会各界特别是医学界对于LBP的重视,一些动物模型已被开发出来用于研究和了解LBP的发病机制、探索预防及治疗方法。目前腰痛模型的动物选择主要集中在大鼠、小鼠和

【基金项目】 国家自然科学基金项目(31671235);河北省自然科学基金项目(H2016209176)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(31671235), and Natural Science Foundation of Hebei Province(H2016209176).

【作者简介】 李赫桐(1992—),男,硕士研究生,研究方向:骨关节炎。Email:1243513@qq.com

【通信作者】 张柳(1963—),男,教授,研究方向:代谢性骨病与骨关节炎。Email:zhliu130@sohu.com

兔、羊、猪等其他哺乳动物模型较少^[7-10]。本文按动物种类进行分类,结合不同腰痛诱因的造模方法做一综述。

1 大鼠

大鼠是 LBP 研究中的常用实验动物,大鼠椎间盘和关节突关节在解剖结构和生理生化上与人类高度相似,且大鼠体积大、方便解剖操作、对疾病抵抗力强,可选造模方式多,精确度良好^[11-12]。大鼠最常用于建立椎间盘源性和关节突关节源性腰痛模型。

1.1 椎间盘源性模型

椎间盘病变是引发腰痛的主要原因之一。大鼠椎间盘源性腰痛模型建立方式多样。Kim 等^[13]采用腹侧入路成功建立了大鼠椎间盘源性疼痛模型,该模型采用显微外科钻破坏 L4-L5 和 L5-L6 椎间盘,同时去除髓核组织。术后 9 周,影像学显示椎间盘高度降低,组织学发现椎间盘结构破坏且炎症细胞浸润,疼痛行为学测量显示实验组痛觉计造成大鼠发声的压力值显著下降。Hirata 等^[14]在大鼠第 8 和第 10 尾椎上安装了一个体外弹簧压缩装置,它可以对两尾椎的椎间盘施加额外的轴向应力,用来模拟人的腰椎在不同负重和负重时间长短下所产生的形态学和生物化学的改变,实验结果发现随着压缩时间的延长和轴向应力的增加能显著降低椎间盘高度,椎间盘内凋亡细胞增多,退行性变也更加严重。此外,椎间盘源性腰痛也可通过椎间盘内注射不同因子而被诱导, Lee 等^[15]采用 26G 针头在 L5-L6 椎间盘内注射 10 μL 弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 成功建立一种椎间盘源性腰痛模型,他们发现 CFA 注射组大鼠双侧后爪撤退性阈值显著下降,同时该模型也呈现出椎间盘退变的特征以及背根神经节中疼痛介导因子显著提高,证实腰痛动物模型建立成功。

1.2 关节突关节源性模型

腰椎小关节炎是引起长期慢性腰背部疼痛的另一项重要病因^[16],且发病机制不明。目前腰痛临床常规检查对小关节病变的重视程度不高,且治疗措施也较为有限,近年来在 LBP 基础研究中,腰椎小关节源性腰痛逐渐成为了热点。Kim 等^[17]建立了一种微创经皮穿刺法诱导腰椎小关节炎模型,这是一种非开放性造模方法,它能成功引起腰椎关节突关节面的损伤,来诱发关节炎相关的疼痛行

为。在大鼠 L3-L4、L4-L5、L5-L6 关节突关节处利用 21G 套管针进行定位,26G 细针进行小关节关节面的穿刺来完成此模型的建立,实验组大鼠软骨表面和软骨下骨出现严重退变,蛋白多糖被大量分解,整体痛阈降低,关节损伤数量越多,动物表现出的疼痛反应越大。Henry 等^[18]用改良手术钳将大鼠 L5-L6 右侧关节突关节压缩至 1 mm 持续 3 min,术后观察到大鼠痛觉敏感性升高,生化分析显示 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 等炎症细胞因子升高,成功建立了一种新型腰椎小关节源性 LBP 模型。由此认为,使用经皮穿刺或体外加压等物理诱导能够制备一种新型关节突关节源性腰痛动物模型。

化学物质注射型关节炎模型一般是在实验动物关节腔内直接注射化学药物诱发骨性关节炎,由于性质稳定、操作简单,目前已经广泛应用^[19-20]。Shuang 等^[21]将 3 μL 弗氏佐剂随机注入大鼠 L5-L6 关节突关节一侧,另一侧注入 3 μL 生理盐水作为对照,结果显示实验组关节突关节软骨破坏严重,软骨细胞减少,软骨侵蚀缺损至软骨下层,并伴有滑膜纤维化。Yeh 等^[22]采用关节腔注射胶原酶的方法建立了关节突关节炎模型,大鼠随机分为 4 组,每组随机选择 L3-L4 至 L5-L6 三组关节突关节中的一组,第一组注射生理盐水,剩下 3 组分别注射 1U、10 U 和 50 U 单位的胶原酶,左侧关节作为对照组,结果显示软骨的变性、滑膜和软骨下骨的改变程度与胶原酶剂量呈正比,同时软骨细胞的凋亡率也显著增加,证明胶原酶能成功诱导关节突关节炎。Gong 等^[23]将 121 只实验组大鼠和 49 只对照组大鼠分别于 L4-L5 关节突关节注射碘化钠和生理盐水建立关节突关节炎模型,术后进行组织学评估,测量后掌的机械性疼痛敏感性,证明碘化钠注射可引起不同程度的关节软骨退化和痛觉过敏,表明小关节注射化学物质成功模拟了关节突骨关节炎造成的腰背部疼痛,证实小关节病理改变在腰痛的发生中具有重要作用。

1.3 神经根源性模型

椎间盘经过不同程度的退行性变后,其髓核可经破裂的纤维环突出并刺激神经根而引起 LBP^[24-25]。Zhang 等^[26]切除大鼠 L5 左侧终板,显露 L5 左侧背根神经节,在显微镜下于神经外膜创建了一个 2~3 cm 的切口,之后取鼠尾椎髓核 5 mg,覆盖在 L5 背根神经节处,术后观察到与对照组相比,手术组大鼠在疼痛行为学上稳定、活动频繁、易

激惹、马尾神经传导速度减慢,证明髓核对于神经根的刺激是 LBP 的诱发因素。Cho 等^[27]用同样的模型进行了机械痛阈检测,发现大鼠机械痛阈明显降低。Wang 等^[28]成功模拟了人在椎间盘突出时可能出现了神经根压迫性疼痛,其用微型硅胶球压迫大鼠 L5 和 C5 神经根,建立了“慢性神经根损伤模型”,通过去除硅胶球,建立了“神经根损伤减压模型”。另一种方法是压迫和炎症共存建模, Vierck 等^[29]在大鼠胸椎硬膜外植入异物来模拟椎管狭窄引起慢性脊髓损伤诱发的 LBP,实验结果表明,实验组大鼠痛觉敏感性显著升高。

大鼠有着与人类高度相似的生理和解剖学特性,而且其组织器官较大、可检测的因子多,被广泛用于建立各种临床前模型,上述三大类模型为目前大鼠 LBP 最常见模型。

但笔者认为,人与大鼠行为活动方面差异显著,大鼠椎间盘不直接承受其自身的重量,无轴向应力,而脊柱是人的主要承重骨骼之一,人椎间盘需要负载人的一部分体重,对椎间盘的压迫是个长期的过程,短期机械性加压大鼠椎间盘可能无法很好地解释体重等因素对于椎间盘长期施压的时间相关性,所以此类模型可以用来研究单纯椎间盘退变时体内的生物学变化,但不能模拟人的椎间盘负载,以及长期轴向应力所带来的椎间盘退变的发展过程。

与相对成熟、研究透彻且造模方式多样的椎间盘源性模型相比,绝大部分腰椎小关节炎造模方法都是使用化学物质进行诱导,这种造模方法可用于研究小关节病变引起的腰痛发病机制、预防及治疗方法,但是此类造模方法导致的小关节退变可能与人类小关节炎的病理生理机制不尽相同,因此对于小关节源性腰痛模型的建立还有待深入研究。

严格意义上讲,对背根神经节进行干预后所获得的疼痛模型与腰痛模型并不相同,但对其研究可以提供人类腰痛的不同治疗思路。

2 小鼠

研究表明,小鼠尾椎椎间盘与人类椎间盘结构与组成极为相似^[30-32],其多用于建立椎间盘源性和基因敲除腰痛模型。

2.1 椎间盘源性模型

Papuga 等^[33]通过两个钛针的植入,将小鼠第 7~10 尾椎椎骨呈特定角度弯曲,并通过四个压缩弹

簧使两侧椎骨慢性压缩造成小鼠椎间盘退变,成功证明此模型可以引起骨髓水肿进而引发慢性 LBP。Court 等^[34]在小鼠第 9 和第 10 尾椎椎体中心插入两根不锈钢针,然后在钢针一侧施加应力,使尾椎以特定角度弯曲并且产生一侧的压缩力,持续一周时间,结果显示脊柱异常受力促进了纤维环细胞的死亡,从而成功引起了椎间盘的退变。Ohta 等^[35]采用细针头(29G)对小鼠的第 9 和第 10 尾椎椎间盘进行穿刺,穿刺后 8 周和 12 周的组织学评分较穿刺前有显著差异,椎间盘细胞凋亡率也显著提高。石长贵等^[36]利用显微手术刀穿刺小鼠 L4-L5、L5-L6、L6-S1 椎间盘,并去除部分髓核组织,术后小鼠机械性刺激缩爪阈值均显著低于假手术组,且出现不同程度的痛觉过敏,表明小鼠椎间盘源性腰痛模型建立成功。

2.2 基因敲除模型

随着近年来分子生物学的发展,基因技术的成熟给科研工作带来了更多的便利。Millecamps 等^[37]用 SPARC 基因敲除小鼠进行了腰背部慢性疼痛行为测量,结果显示老龄 SPARC 突变鼠出现后背皮肤冷觉过敏,幼龄和老龄基因鼠与同龄野生型鼠相对比,均呈现出抓握力障碍及悬吊过程中静止时间缩短的现象,提示 SPARC 突变鼠存在轴性腰痛。SPARC、Col9a1^[38]、COL2^[39]等基因缺失会直接损害软骨的功能及结构或直接诱导椎间盘退变进而引发 LBP。

拥有与人类基因 99% 相似度的基因特点,小鼠成为应用最多的实验动物,笔者认为,在腰痛的研究中,小鼠体积小,脊柱、椎间盘、附属的肌肉筋膜组织相对较小,物理损伤性造模例如针刺等需要相当高的精确度,操作不当会损伤周围组织,影响实验的准确性。如需手术造模可尽量选择体积相对大一些的实验动物如大鼠、兔、犬类。但近年来逐渐成为研究热点的小鼠基因敲除模型可能解决此类问题,使用基因敲除的小鼠可以免去各种手术造模的风险,并且可控性强,稳定性好,一旦一种模型可持续性获得后,对相关机制和防治药物的研究有着非常积极的作用。

3 兔

兔作为常用的实验动物,体积大,方便取材,可反复进行实验干预,有经济易得、操作简单、方便饲养等优点^[40]。在腰痛研究领域,实验兔常用来建立

关节突关节退变模型和椎间盘退变模型。

吴存贤等^[41]将兔 L3-L6 棘间、棘上韧带及两侧关节突关节外 1/2 切除,建立一种腰椎不稳模型,创口愈合后,每天在背部施加 1/10 体重的异常应力 2 h,结果造模组兔椎间盘 MRI 影像出现椎间盘退行性变。为了观察兔的关节突关节在加载过量应力后可能引起的关节炎变化,张继业等^[42]选用新西兰白兔,对其 L3-L4、L5-L6 关节突关节加载了一个拉力弹簧,建立了一种高应力模型来观察兔腰椎小关节软骨的退变,结果观察到实验组兔小关节软骨变薄,软骨细胞显著减少,软骨形态不规则,出现了大面积的软骨细胞坏死等组织学改变。除了小关节的病变,椎间盘的退变同样可诱发 LBP, Moss 等^[9]采用了常见的纤维环穿刺和髓核脱出来建立兔的椎间盘退变模型,带 18G 针头的注射器穿刺椎间盘 5 mm,达到深度后使用注射器抽吸 10 s,抽吸髓核组织,针头推出可见胶冻状髓核组织,实验结果证实此模型能成功诱导兔的椎间盘退变。Kwon 等^[43]采用由以往开放手术造模改良的经皮纤维环穿刺技术建立椎间盘退变模型,用一根 18G 的血管造影针在影像引导下对兔的 L2-L3 和 L4-L5 椎间盘纤维环进行穿刺,L3-L4 作为内部对照组,4 周后 X 线显示,实验组兔相应椎间盘高度显著降低,成功诱发椎间盘退变。

实验兔关节病变过程中软骨生化指标与人类相似,且关节面宽取材量大,手术操作造模方便,在研究关节病变导致腰痛的病理进程、软骨生化代谢变化、筛选治疗方法过程中具有重要意义。尽管目前兔模型尚未进行直接的疼痛行为学研究,但笔者认为体积较实验鼠大的实验兔,更便于研究人员观察到小关节发生的病变而更好的研究因腰椎小关节炎引起的 LBP。

4 其他哺乳动物

近年来,犬、羊、猪等^[44-47]大型动物均开始被用于 LBP 发病诱因的研究,此类实验动物体型大,造模难度较小,操作可以更加精细,更容易观察到造模后的功能改变,但其经济性稍差,因此较少用于大样本实验研究。

Hoogendoorn 等^[10]在羊椎间盘内注射软骨素酶诱导其退变,成功建立了羊椎间盘退变模型,并发现椎间盘退变程度与软骨素酶的浓度正相关。Veres 等^[48]将羊腰椎节段分为三级,每一级屈曲 7°

~10°,然后在这些脊柱节段的下缘注入胶体直到椎间盘发生破裂;实验结果表明脊柱弯曲角度越大,纤维环更容易发生破裂以至引起椎间盘突出。Kawchuk 等^[49]用微型液压器对幼猪 L3-L4 进行轴向加压,结果显示实验组纤维环发生明显的病理改变,椎间盘内环膨出较大,外环膨出较小;此模型有助于帮助理解在腰椎不同压力下椎间盘的各种病理学改变。Kobayashi 等^[50]利用夹子对犬 L7 神经根进行压迫,分别压迫 1 周或 3 周,发现由于椎间盘突出或椎管狭窄造成神经根受压所导致的功能障碍并不局限于压迫部位,而是随轴突反应延伸到腰椎内的其他运动神经元。虽然这些模型目前尚未评价疼痛行为改变,未来的研究可能会逐渐转移到关于 LBP 的研究上来。

大型实验动物模型具有各自的优点。犬类下肢负重多,和人类关节退变发病机制相似,更适应于软骨的力学研究及细胞生物学研究。羊体积大,利于获得各种实验所需标本。小型猪常用于关节内手术方法的研究。但是大型动物模型费用昂贵,需要较大的饲养场地。

5 讨论与展望

目前 LBP 模型动物以大鼠和小鼠为主,其他动物实验大多仅模拟脊柱退变,尚未进行详细的疼痛行为学研究,可能与缺乏有效的测量疼痛行为的方法有关。对于诱发腰痛的研究重点集中在椎间盘源性和关节突关节源性上,造模方式大多以手术物理损伤和化学药物注射为主,它们在短时间内直接或间接破坏关节软骨、损伤关节结构或改变关节稳定性来建立腰痛动物模型,这些方法与人类关节退变这一慢性疾病的病理生理机制不尽相同;而且腰痛诱因远不止于此,未来的研究应致力于增加诱发腰痛的疾病种类,减小动物模型疼痛机制与人类腰痛机制的差异。

综上所述,在尚未研究清楚腰痛发病机制前,动物模型对未来研究至关重要。随着对腰痛理解的深入,相信更接近于人体发病机制的新型动物模型很快能被开发出来。

参 考 文 献 (References)

- [1] Spijker-Huiges A, Groenhof F, Winters JC, et al. Radiating low back pain in general practice: incidence, prevalence, diagnosis, and long-term clinical course of illness [J]. *Scand J Prim Health Care*, 2015, 33(1): 27-32.
- [2] Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain;

- socioeconomic factors and consequences [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 Suppl 2: 21–24.
- [3] Wang XQ, Pi YL, Chen PJ, et al. Whole body vibration exercise for chronic low back pain; study protocol for a single-blind randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2014, 15: 104.
- [4] Huijnen IP, Rusu AC, Scholich S, et al. Subgrouping of low back pain patients for targeting treatments; evidence from genetic, psychological, and activity-related behavioral approaches [J]. *Clin J Pain*, 2015, 31(2): 123–132.
- [5] Petersen Rde S, Marziale MH. Low back pain characterized by muscle resistance and occupational factors associated with nursing [J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2014, 22(3): 386–393.
- [6] Heuch I, Heuch I, Hagen K, et al. Does high blood pressure reduce the risk of chronic low back pain? The Nord-Trondelag Health Study [J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(4): 590–598.
- [7] Lotz JC, Chin JR. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading [J]. *Spine*, 2000, 25(12): 1477–1483.
- [8] Keorochana G, Johnson JS, Taghavi CE, et al. The effect of needle size inducing degeneration in the rat caudal disc; evaluation using radiograph, magnetic resonance imaging, histology, and immunohistochemistry [J]. *Spine J*, 2010, 10(11): 1014–1023.
- [9] Moss IL, Zhang Y, 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.
- [10] Hoogendoorn RJ, Wuisman PI, Smit TH, et al. Experimental intervertebral disc degeneration induced by chondroitinase ABC in the goat [J]. *Spine*, 2007, 32(17): 1816–1825.
- [11] Rutten K, Robens A, Read SJ, et al. Pharmacological validation of a refined burrowing paradigm for prediction of analgesic efficacy in a rat model of sub-chronic knee joint inflammation [J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(2): 213–222.
- [12] Yang CH, Chen KH, Huang HW, et al. Pulsed radiofrequency treatment attenuates increases in spinal excitatory amino acid release in rats with adjuvant-induced mechanical allodynia [J]. *Neuroreport*, 2013, 24(8): 431–436.
- [13] Kim JS, Kroin JS, Li X, et al. The rat intervertebral disk degeneration pain model; relationships between biological and structural alterations and pain [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): R165.
- [14] Hirata H, Yurube T, Kakutani K, et al. A rat tail temporary static compression model reproduces different stages of intervertebral disc degeneration with decreased notochordal cell phenotype [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(3): 455–463.
- [15] Lee M, Kim BJ, Lim EJ, et al. Complete Freund's adjuvant-induced intervertebral discitis as an animal model for discogenic low back pain [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(4): 1287–1296.
- [16] Al-Najjim M, Shah R, Rahuma M, et al. Lumbar facet joint injection in treating low back pain; Radiofrequency denervation versus SHAM procedure. Systematic review [J]. *J Orthop*, 2018, 15(1): 1–8.
- [17] Kim JS, Ahmadiania K, Li X, et al. Development of an experimental animal model for lower back pain by percutaneous injury-induced lumbar facet joint osteoarthritis [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11): 2837–2847.
- [18] Henry JL, Yashpal K, Vernon H, et al. Lumbar facet joint compressive injury induces lasting changes in local structure, nociceptive scores, and inflammatory mediators in a novel rat model [J]. *Pain Res Treat*, 2012, 2012: 127636.
- [19] Lee MY, Kang JS, Go RE, et al. Collagen-induced arthritis analysis in rhbdf2 knockout mouse [J]. *Biomol Ther*, 2018, 26(3): 298–305.
- [20] Jung H, Jung SM, Rim YA, et al. Arthritic role of *Porphyromonas gingivalis* in collagen-induced arthritis mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188698.
- [21] Shuang F, Zhu J, Song K, et al. Establishment of a rat model of adjuvant-induced osteoarthritis of the lumbar facet joint [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(3): 1545–1551.
- [22] Yeh TT, Wen ZH, Lee HS, et al. Intra-articular injection of collagenase induced experimental osteoarthritis of the lumbar facet joint in rats [J]. *European Spine J*, 2008, 17(5): 734–742.
- [23] Gong K, Shao W, Chen H, et al. Rat model of lumbar facet joint osteoarthritis associated with facet-mediated mechanical hyperalgesia induced by intra-articular injection of monosodium iodoacetate [J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(3): 145–152.
- [24] Lener S, Wipplinger C, Hartmann S, et al. The influence of surface EMG-triggered multichannel electrical stimulation on sensomotoric recovery in patients with lumbar disc herniation; study protocol for a randomized controlled trial (RECO) [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 566.
- [25] Rasouli MR, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F, et al. Minimally invasive discectomy versus microdiscectomy/open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (9): CD010328.
- [26] Zhang JJ, Song W, Luo WY, et al. Autologous nucleus pulposus transplantation to lumbar 5 dorsal root ganglion after epineurium dissection in rats: a modified model of non-compressive lumbar herniated intervertebral disc [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(13): 2009–2014.
- [27] Cho HK, Cho YW, Kim EH, et al. Changes in pain behavior and glial activation in the spinal dorsal horn after pulsed radiofrequency current administration to the dorsal root ganglion in a rat model of lumbar disc herniation; laboratory investigation [J]. *J Neurosurg Spine*, 2013, 19(2): 256–263.
- [28] Wang YJ, Zhou CJ, Shi Q, et al. Aging delays the regeneration process following sciatic nerve injury in rats [J]. *J Neurotraum*, 2007, 24(5): 885–894.
- [29] Vierck CJ, Baastrup C, Maersk-Møller C, et al. A preclinical model of hyperalgesia following spinal stenosis/compression [J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(8): 1158–1167.

- [30] Millecamps M, Tajerian M, Naso L, et al. Lumbar intervertebral disc degeneration associated with axial and radiating low back pain in ageing SPARC-null mice [J]. *Pain*, 2012, 153(6): 1167-1179.
- [31] Miyagi M, Millecamps M, Danco AT, et al. ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2014, 39(17): 1345-1354.
- [32] Showalter BL, Beckstein JC, Martin JT, et al. Comparison of animal discs used in disc research to human lumbar disc: torsion mechanics and collagen content [J]. *Spine*, 2012, 37(15): E900-907.
- [33] Papuga MO, Kwok E, You Z, et al. TNF is required for the induction but not the maintenance of compression-induced BME signals in murine tail vertebrae: limitations of anti-TNF therapy for degenerative disc disease [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(9): 1367-1374.
- [34] Court C, Colliou OK, Chin JR, et al. The effect of static in vivo bending on the murine intervertebral disc [J]. *Spine J*, 2001, 1(4): 239-245.
- [35] Ohta R, Tanaka N, Nakanishi K, et al. Heme oxygenase-1 modulates degeneration of the intervertebral disc after puncture in Bach 1 deficient mice [J]. *European Spine J*, 2012, 21(9): 1748-1757.
- [36] 石长贵. 小鼠椎间盘源性腰痛动物模型构建以及 VEGF/VEGFR1 信号在椎间盘源性腰痛发病中的作用及机制研究 [D]. 第二军医大学, 2017.
Shi CG. Establishment of an in vivo mouse model for discogenic low back pain and the involvement of VEGF/VEGFR1 signal in the pathogenesis of discogenic low back pain [D]. The Second Military Medical University, 2017.
- [37] Millecamps M, Tajerian M, Sage EH, et al. Behavioral signs of chronic back pain in the SPARC-null mouse [J]. *Spine*, 2011, 36(2): 95-102.
- [38] Allen KD, Griffin TM, Rodriguiz RM, et al. Decreased physical function and increased pain sensitivity in mice deficient for type IX collagen [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9): 2684-2693.
- [39] Chen M, Li S, Xie W, et al. Col2CreER(T2), a mouse model for a chondrocyte-specific and inducible gene deletion [J]. *Eur Cells Mater*, 2014, 28: 236-245.
- [40] Amo EMD, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 137: 111-124.
- [41] 吕存贤, 吴永琴. 异常应力负荷及椎间失稳建立实验性兔腰
椎间盘退变模型 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2011, 21(3): 161-162.
- Lv CX, Wu YQ. establishment of degenerative lumbar disc disease model by giving abnormal mechanical load and surgical destabilization of intervertebral disc in rabbits [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin Western Med*, 2011, 21(3): 161-162.
- [42] 张继业, 王吉兴, 张斌, 等. 高应力导致兔腰椎小关节骨性关节炎的实验研究 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(10): 853-859.
- Zhang JY, Wang JX, Zhang B, et al. The experimental study on osteoarthritis of the lumbar facet joints in rabbits induced by high stress [J]. *Chin J Spine Spinal Cord*, 2011, 21(10): 853-859.
- [43] Kwon YJ. Resveratrol has anabolic effects on disc degeneration in a rabbit model [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(6): 939-945.
- [44] Freeman P, Jeffery ND. Re-opening the window on fenestration as a treatment for acute thoracolumbar intervertebral disc herniation in dogs [J]. *J Small Anim Pract*, 2017, 58(4): 199-204.
- [45] Yu M, Mojicasantiago J, Grunert P, et al. Total disc replacement using tissue-engineered intervertebral discs in the canine cervical spine [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185716.
- [46] Yan YB, Li JM, Xiao E, et al. A pilot trial on the molecular pathophysiology of traumatic temporomandibular joint bony ankylosis in a sheep model. Part I: Expression of Wnt signaling [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(2): e15-22.
- [47] Meijer E, Van NA, Back W, et al. Clinical effects of buprenorphine on open field behaviour and gait symmetry in healthy and lame weaned piglets [J]. *Vet J*, 2015, 206(3): 298-303.
- [48] Veres SP, Robertson PA, Broom ND. ISSLS prize winner: microstructure and mechanical disruption of the lumbar disc annulus: part II: how the annulus fails under hydrostatic pressure [J]. *Spine*, 2008, 33(25): 2711-2720.
- [49] Kawchuk GN, Kaigle Holm AM, Ekström L, et al. Bulging of the inner and outer annulus during in vivo axial loading of normal and degenerated discs [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2009, 22(3): 214-218.
- [50] Kobayashi S, Uchida K, Yayama T, et al. Motor neuron involvement in experimental lumbar nerve root compression: a light and electron microscopic study [J]. *Spine*, 2007, 32(6): 627-634.

[收稿日期] 2018-11-23