DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2025.048



李忠海，大连医科大学附属第一医院骨科主任医师、教授、博士生导师、博士后合作导师。兼任中国研究型医院学会脊柱退行性变与神经保护学组主任委员、中国解剖学会工程解剖学分会副主任委员、中国医师协会神经修复专业委员会委员、中国医院协会临床新技术应用专业委员会委员等。长期从事脊柱外科相关临床、教学和科研工作，研究方向聚焦骨肌系统衰老/脊髓损伤机制与再生修复、医疗数字孪生与人工智能，多项成果实现临床转化。先后承担国家、省部级等基金项目14项。以第一/通信作者发表学术论文160余篇，其中SCI论文80余篇，ESI高被引论文3篇，累计他引超2 500次，H指数26，位居中国知网高被引学者TOP 1%。主译/主编专著4部，获授权发明专利10余项，以第一完成人获得辽宁省科技进步奖二等奖、大连市科技进步奖二/三等奖、日内瓦国际发明展银奖、辽宁省自然科学学术成果奖二/三等奖等。

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，而作为其关键病理基础的椎间盘退行性病变（intervertebral disc degeneration，IDD）是一个以细胞外基质进行性降解、结构破坏与生物力学功能丧失为特征的复杂病理过程，不仅在人群中呈现出更高的患病率，更是导致全球人类慢性腰背痛与功能障碍的首要原因，造成了巨大的社会经济负担。尽管构建IDD动物模型对探索该疾病病理机制与推动转化研究具有重要意义，但目前关于IDD的病因与病理生理机制尚未完全阐明，且人类与常见实验动物在脊柱解剖、生物力学及退变病程上存在显著差异，加之现有的IDD动物模型繁杂多样且缺乏统一标准。因此，本指南系统梳理了啮齿类动物、非人灵长类动物以及兔、绵羊/山羊、猪、犬等不同动物的IDD模型，重点阐述三类主流模型的建模原理：诱发性模型（如纤维环/髓核/终板损伤和机械力学损伤）可控性强、周期短，适用于模拟急性损伤与快速筛选疗法；自发性模型能更好地模拟人类与年龄相关的自然退变进程；基因修饰模型则为解析特定分子通路提供了有力工具。指南深入剖析了这些模型的关键技术要点、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，旨在引导研究者进行“以科学问题为导向”的精准模型选择。同时，为提升研究结果的深度与可比性，本指南提出了涵盖影像学、组织学、生物化学与分子生物学、生物力学及疼痛行为学等多维度的IDD动物模型实验终点评估体系与推荐观察时间窗，并明确了贯穿实验全程的“替代、减少、优化（replacement，reduction，refinement，3Rs）”伦理原则与动物福利要求。此外，指南还展望了结合单细胞组学、多尺度力学分析及加强疼痛表型评估等未来研究方向。本指南旨在为研究者在具体科学问题与资源条件约束下，如何规范化选择与应用IDD动物模型提供一套系统化、标准化的方法学框架，以期减少研究间的异质性，提升临床前研究成果的转化效率，促进本领域的高质量发展，最终为开发延缓乃至逆转IDD的创新疗法提供坚实的科学基础。

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目“基于组织精准解析和材料力学微环境时空调控的椎间盘再生”（32130059）；国家自然科学基金面上项目“基于氧化和力学微环境调控的椎间盘类器官的构建及在椎间盘再生中的应用”（32471410）；国家自然科学基金面上项目“改善细胞应对微环境中ROS能力并调动内源性修复机制的复合水凝胶促进退变椎间盘的修复”（32171350）

[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：lizhonghaispine@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

[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] R-332；Q95-33 [文献标志码] A [文章编号] 1674-5817(2025)05-0524-18

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: LI Zhonghai (ORCID: 0000-0003-4735-1193), E-mail: lizhonghaispine@126.com;
LI Bin (ORCID: 0000-0001-8516-9953), E-mail: binli@suda.edu.cn;
ZHAO Jie (ORCID: 0000-0003-1000-5641), E-mail: profzhaojie@126.com;
YANG Cao (ORCID: 0000-0002-0058-614X), E-mail: yangcaowh@163.com;
LI Yingjun (ORCID: 0009-0003-5971-6599), E-mail: bjthst@163.com

[ABSTRACT] Intervertebral disc herniation is a highly prevalent orthopedic disorder, and intervertebral disc degeneration (IDD), the key pathological basis, is a complex pathological process characterized by progressive degradation of extracellular matrix, structural failure, and loss of biomechanical function, which not only shows higher prevalence in the population, but is also the primary cause of chronic low back pain and dysfunction worldwide, causing a huge socioeconomic burden. Although constructing IDD animal models is important for exploring the pathological mechanisms and promoting translational research of this disease, the etiology and pathophysiological mechanisms of IDD have not been fully elucidated. There are significant differences between humans and common laboratory animals in spinal anatomy, biomechanics, and degenerative course, coupled with the diversity and lack of unified standards of existing IDD animal models. This guide systematically reviews IDD animal models of rodents, non-human primates, as well as different species such as rabbits, goats/sheep, pigs, and dogs, focusing on the modeling principles of three main types of models: inducible models (such as annulus fibrosus/nucleus pulposus/endplate injury and mechanical injury) are suitable for simulating acute injury and rapid screening of therapies due to their high controllability and short cycle; spontaneous models can better simulate the age-related natural degeneration process in humans; genetically modified models provide powerful tools for analyzing specific molecular pathways. The guideline deeply analyzes the key technical points, reproducibility, and clinical relevance of these models. It also compares their advantages, limitations, and applicable research scenarios to guide researchers to conduct "scientific question-driven" precise model selection. Meanwhile, to improve the depth and comparability of research results, this guideline proposes a multidimensional endpoint evaluation system for IDD animal model experiments covering imaging, histology, biochemistry/molecular biology, biomechanics, and pain-related behavior, with recommended observation time windows. It also clarifies the "3Rs (replacement, reduction, and refinement)" ethical principles and animal welfare requirements throughout the experiment. In addition, the guideline outlines future research directions such as integrating single-cell omics, multiscale mechanical analysis, and strengthening pain-related phenotype assessment. This guideline aims to provide researchers with a systematic and standardized methodological framework for the rational selection and application of IDD animal models under specific scientific questions and resource constraints, in order to reduce inter-study heterogeneity, enhance the translation efficiency of preclinical findings, promote high-quality development in the field, and ultimately provide a solid scientific foundation for developing innovative therapies to delay or even reverse IDD.

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

目次

1 IDD的流行病学与病因学…… 526
2 IDD动物模型的物种选择 …… 527
3 IDD动物模型的建立方法 …… 527
3.1 诱发性退变模型 …… 527
3.1.1 纤维环损伤模型 …… 528
3.1.1.1 纤维环穿刺模型 …… 528
3.1.1.2 纤维环切开模型 …… 529
3.1.2 髓核损伤模型 …… 529
3.1.2.1 髓核化学损伤模型 …… 529
3.1.2.2 髓核物理损伤模型 …… 530
3.1.3 终板损伤模型 …… 531
3.1.4 机械力学损伤模型…… 531
3.1.4.1 尾部压缩模型 …… 531
3.1.4.2 双足直立动物模型…… 532
3.1.4.3 腰椎不稳模型 …… 532
3.2 自发性退变模型 …… 533
3.3 基因修饰模型 …… 533
4 各种IDD模型的特点及其评估应用 …… 534
5 IDD动物模型实验终点评估指标及时间点 …… 534
6 IDD模型动物实验伦理 …… 536
7 总结与展望 …… 536

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）硬膜囊发生机械性受压及化学性炎症反应。椎间盘突出症的临床表现为腰骶部放射痛及（或）下肢神经功能障碍，且病程迁延反复，容易导致进行性功能受限甚至残疾，显著降低患者生活质量。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人们的正常生活，还会使社会经济负担显著加剧[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，规范地构建并使用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家委员会牵头，联合多家知名科研机构及医疗机构的基础医学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。本指南紧密围绕当前IDD的流行病学、病因学及其相关机制，依据不同物种的解剖学与生物力学特征以及建模策略，将动物模型制备方式归纳为诱发性退变、自发性退变及基因修饰3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，本指南对多维终点评估指标体系（影像学、组织学、生物化学与分子生物学、生物力学及疼痛行为学）、推荐观察时间窗与统计学规范以及动物实验伦理问题［“替代、减少、优化（replacement，reduction，refinement，3Rs）”原则、麻醉镇痛、人道终点与安乐死］等做出明确要求，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，由于不同动物种类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，各类动物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，研究者在选择模型时应以科学问题为导向，结合物种特性、技术可行性与资源约束等来综合权衡，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。在未来的研究中，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，并积极开展工程、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，亦凝练了专家共识，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基础标准，推动我国IDD机制研究及相关治疗策略的发展，为临床疗效的提升和患者生活质量的改善提供有力支撑。

1 IDD的流行病学与病因学

流行病学调查显示，腰椎IDD的发病率与年龄呈正相关，即随着年龄的增长，其发病率逐渐升高。成年人群中的腰椎IDD患病率存在显著的性别差异，其中，男性发病率为31.6%，女性发病率高达44.7%[3]。

此外，不良的生活方式（如久坐不动、不良坐姿习惯、脊柱负重过大等）与腰椎IDD发病率的增加也密切相关。一项来自中国香港的研究显示，在30岁以下的人群中有40%表现出IDD症状，而在50岁以上的群体中IDD症状的发病率可增加至90%以上[4]。IDD的程度受年龄、生活方式及遗传等多维度因素的影响，其确切机制尚未被完全解析。现阶段的研究聚焦于生物力学、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、遗传以及感染等因素，以上原因都可能导致IDD的发生和发展。此外，腰椎IDD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

理想的动物模型应具备以下特点：（1）与人类椎间盘相似的形态学和生物力学特性。（2）可重复性和可靠性高、易于维护且成本低廉[7]。（3）呈现与人类IDD一致的病理生理特征。目前尚不存在可完全模拟人类IDD的动物模型，而高可重复性和高有效性的动物模型有助于优化实验设计、获取可信的研究结果，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]。啮齿类、非人灵长类、兔、绵羊/山羊、猪、犬等动物常被用于IDD模型的构建[9-10]。其中，猴、狒狒等非人灵长类动物为可短暂双足直立并移动的动物，其腰椎间盘解剖结构与人类具有较高的相似性，但其价格高昂、伦理考量重大，因而实际应用比例较低[11]；羊、猪、犬等中大型哺乳动物较灵长类动物易于获取，且腰椎间盘大小与人类相接近[12-13]，但四足动物的腰椎间盘所受载荷相对较少，其腰椎间盘的生物力学与人类差异较大，且体型大，饲养条件要求相对较高，因而实际应用较少；兔、鼠等小型动物，来源充足、易于饲养，经济成本低，便于进行标准化和大规模研究，从而有利于提升结果的可重复性。在目前已发表的临床前研究中，选用啮齿类动物（如小鼠或大鼠）的报告占比超过半数，其次是兔（占比超过20%）[14]。研究目的、观察时间窗、动物的可获得性、品种/品系与体型、饲养与护理要求等，都是影响动物选择的因素[15]。啮齿类动物成熟和衰老速度相对较快，维护成本较低，且其椎间盘在压缩和扭转方面具有与人类椎间盘相似的生物力学特性[16]。结合物种的椎间盘高度、宽度和髓核面积等多种标准化几何参数的综合考虑，小鼠和大鼠的腰椎间盘及小鼠尾椎间盘在几何形态上与人类的腰椎间盘最为接近[17]，是当前构建IDD模型的主要动物。

人类IDD发病率与年龄增长之间存在紧密关联，研究者应考虑每种动物达到骨骼成熟的年龄。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过程。研究发现，脊索细胞会在某些物种中终生存在，并被认为具有类似前体细胞的功能和/或抗退变的保护作用[18]。已知啮齿类动物的骨骼成熟年龄约2个月，兔和猪则分别在4~6个月、18~24个月之间达到骨骼成熟[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，除了自发性退变模型之外，任何IDD模型的构建都应优先选择年轻且骨骼成熟的动物。

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。诱发性退变模型通过人为干预快速建立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的评估，可进一步分为基于结构损伤的模型和基于力学的模型：基于结构损伤的模型通过器械损伤、炎性因子或化学试剂直接破坏椎间盘结构（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，以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。目前超过80%临床前研究的IDD模型是诱发性退变模型[14]。实验动物因年龄增长而发生IDD的模型被称为自发性退变模型，自发性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，其特点与人类IDD的自然病程更为接近，适用于研究年龄相关的IDD病理机制和长期治疗效果，但存在个体差异大、实验周期较长等问题。基因修饰是通过特异性敲除关键调控基因，使动物更易自发产生IDD。自发性退变模型和基因修饰模型在临床前研究中的应用相对较少，使用率均在10%左右[14]。

3.1 诱发性退变模型

诱发性退变模型是通过外界实验手段介入，使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，出现椎间盘突出的症状，从而导致IDD。该模型的发生机制与人类椎间盘突出的发生机制相似，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。

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，于1948年首次被报道，主要包括纤维环切开法和纤维环穿刺法两种[21]。其中，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。纤维环穿刺法是将针头插入纤维环，通常在啮齿类（小鼠/大鼠）动物椎间盘内停留30 s至1 min[22-23]，该方法不破坏髓核且插入深度可通过X线监测，且创伤小、成功率高，其使用率在所有IDD动物模型中超过20%[14]。纤维环穿刺建模技术中，不同手术入路方式造成的创伤和可操作性存在明显差异。Ashinsky等[24]发现兔腰椎穿刺术后12周，椎间盘发生了显著的纤维化重塑、骨赘形成、生物力学显著改变、椎间盘高度显著降低。Piazza等[25]证实了该技术在小鼠尾椎间盘IDD模型中的有效性。Lei等[26]经腹穿刺4周引发髓核脊索细胞丢失、椎间盘高度逐渐降低、纤维软骨充满髓核空间、纤维环解体等典型的退变征象，其影像学特征与人类IDD高度吻合。Moss等[27]通过经腹入路纤维环穿刺术成功构建了兔腰椎IDD动物模型。Wang等[28]开发了经皮后外侧入路兔腰椎IDD的建模方式，主要解决了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的问题，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其退变表型稳定。Huang等[29]采用X线透视引导下精准定位大鼠L4/5与L5/6椎间盘并实施穿刺干预，于术后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，其他各项行为实验也提示IDD模型成功构建。Luo等[30]采用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。

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周期和造模效果。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的造模，小型号针头经多次穿刺相比于单次的效果更佳。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，精确控制针刺深度，在术后6周的观察窗内发现IDD的程度进行性加重，椎间盘高度显著降低。有学者研究对比了16、18和26号针头分别在穿刺诱导IDD模型中的效果，经16号针头穿刺的大鼠椎间盘在1周内急剧退化，经26号针头穿刺的大鼠椎间盘无明显损伤，而经18号针头穿刺的大鼠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，因而被建议作为大鼠IDD模型构建的最优针型[32]。一般来说，使用较大针头进行穿刺时，X线和组织学表现上的椎间盘损伤更为严重[33]。用16号针头对新西兰兔椎间盘实施深度为5 mm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]在恒河猴IDD模型中发现，20号针头较15号针头更适合诱导缓慢进行的轻度IDD；Tian等[36]用26号针头穿刺小鼠尾椎间盘4周后构建了IDD模型；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）的造模效果后发现，二者均能触发IDD病理进程，在病理征象上与粗针单点穿刺相比，细针多点穿刺法的优势更显著。Tian等[38]在基于大鼠的随机对照试验中发现，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椎间盘IDD效果更好，且IDD程度随时间延长呈现进行性加重的特征。

对腰椎和尾椎间盘的穿刺均可诱导IDD。在腰椎间盘穿刺模型中，需要将皮肤切开以暴露腰椎间盘，而尾椎间盘穿刺在有透视或无透视的情况下均可进行[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]。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，由于可以诱发腿痛和背痛的症状，腰椎间盘穿刺模型似乎更符合人类IDD患者的情况，而尾椎间盘穿刺模型操作更简便，或有助于研究IDD缓解过程。

3.1.1.1 纤维环穿刺模型模型

［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、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，以防止感染。（5）穿刺：根据动物大小选择合适的针头型号（例如，小鼠用26号针头，大鼠用18号针头，兔用16~21号针头）。将针头垂直于纤维环表面，缓慢插入预定深度，插入深度一般以达到椎间盘的50%~70%为宜，可通过术前X线或MRI测量目标椎间盘厚度，并在针头上用无菌记号笔或止动环进行标记，尽可能确保插入深度的准确，以避免穿

透对侧纤维环。可进行单次穿刺或多次穿刺，在停留30 s至1 min后缓慢拔出针头。（6）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。

［注意事项］（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）以减轻动物术后疼痛。（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，将动物的不适和痛苦最小化。

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，并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：使用显微手术器械，小心切开纤维环，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。（4）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），以减轻动物术后疼痛。

3.1.2 髓核损伤模型

髓核损伤模型包括化学损伤与物理损伤两类，IDD的主要特征是髓核细胞减少和基质改变，因此，向髓核中注射特定的化学物质或对髓核进行机械损伤以损伤髓核细胞，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（*Propionibacterium acnes*）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（如软骨素酶）和碘乙酸钠等（表1），一般通过向椎间盘内注射、骨下注射或全身注射的方式进行。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，大鼠椎间盘高度降低且髓核体积缩小，身体重心前移和后仰的活动减少，表现出与IDD引起的腰痛相类似的行为改变。Sudo等[44]使用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第2、4、8、12周评估椎间盘高度等指标后发现，退变程度与剂量和时间存在显著相关性。Yuan等[45]将30 μL无水乙醇注射进大鼠尾椎间盘中诱发终板损伤，阻断椎间盘的营养供应，4个月后椎间盘的高度显著降低、终板发生骨硬化，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]向山羊椎间盘中注射软骨素酶12周后山羊椎间盘炎症反应明显增加，且IDD程度与注射剂量呈现显著正相关。Gullbrand等[47]向山羊椎间盘中分别注射0.1、1和5 U的软骨素酶，成功构建了轻、中、重度的IDD模型，表明化学试剂的注射剂量与IDD程度存在直接关联。且当注射液体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]的研究表明，在大鼠尾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结果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。在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。

痤疮丙酸杆菌在人类IDD患者中呈现出高检出率。基于此病理关联，研究者尝试通过向椎间盘内接种该菌株以构建IDD模型，但其具体致病机理仍需深入研究。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间盘髓核区域精准地接种痤疮丙酸杆菌，髓核细胞凋亡的数量在术后72 h时显著增多。Zamora等[50]通过大鼠尾椎间盘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，且退化特征明显。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程度随时

间进行性加重。

［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：化学试剂选择常用的软骨素酶、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，避免过量而导致纤维环破裂。（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），以减轻动物术后疼痛。

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来实现模拟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3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]通过对比腰椎间盘穿刺损伤与穿刺联合抽吸髓核两种诱导方式后发现，二者均可触发退变过程，但腰椎间盘穿刺联合抽吸髓核的造模效果更显著。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次穿刺后发现，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，说明此法诱导腰椎IDD的效果最佳。Flouzat-Lachaniette等[58]则通过终板穿孔联合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后，与椎间盘穿刺或仅实施终板穿孔的方法相比，联合处理方式的椎间盘高度显著降低，脱水率也显著增高，呈现程度更严重的IDD。

［操作步骤］（1）髓核摘除：在全身麻醉下，通过背部手术入路，暴露目标椎间盘。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：严格进行无菌操作，于术前使用抗生素以预防感染。

表1 向椎间盘注射化学药物诱导IDD的研究信息列表

Table 1 Research information on inducing IDD by intradiscal chemical injection

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

［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；监测动物的运动功能，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），以减轻动物术后疼痛。

3.1.3 终板损伤模型

椎间盘营养供应的通路主要依赖于终板结构，终板结构的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，实验组大鼠呈现终板组织退化、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，开发终板损伤动物模型，在术后3个月时兔髓核基质金属蛋白酶3等代谢指标显著上调，在术后6个月时椎间盘高度显著下降，表明成功诱发IDD。Wei等[61]向恒河猴体内注射博来霉素，成功构建了腰椎IDD模型。Jin等[62]设计了一种通过缺血诱导产生IDD的模型，该模型采用兔腰椎节段动脉外科结扎术阻断终板微循环，使椎间盘的营养物质供应减少进而诱导终板退变，并在术后2周的影像学检查结果中证实了腰椎IDD模型的成功构建，组织学分析和生化分析结果也表明椎间盘结构受损。终板损伤模型诱发IDD的进展迅速，由于其对动物的损伤较大，且影响实验动物的存活率，因此在目前的应用较少。

［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，即用骨髓穿刺针，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，即用细针或钻头，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），以减轻动物术后疼痛。（4）评估椎体结构完整性：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，则提示椎体结构损伤。一旦确诊椎体损伤，需及时评估动物的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）和休门氏症（Scheuermann病）等脊柱畸形病症与IDD相关[63-64]。脊柱畸形改变了力的正常分布模式，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。该模型操作简单，可重复性好。但鼠尾椎间盘与人腰椎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椎间盘，成功构建大鼠尾椎间盘IDD模型。Liu等[66]通过在小鼠尾部实施2 mm宽的环切后，联合使用端端吻合压缩缝合修复技术，以增大椎间盘的压力负荷，术后第1、2、4周时的影像学检查和组织学分析结果显示，加压干预2周后，小鼠椎间盘出现含水率显著下降、脊索细胞数量减少及髓核体积缩小的现象。在Ji等[67]构建的尾椎生物力学模型中，通过对大鼠尾椎8~10椎节实施静态弯曲联合梯度压缩负荷，在14 d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显著正相关。大鼠尾椎间盘因便于获取而常被用于机械力学模型的研究，但也有研究指出，其椎间盘关节的载荷传递或与人类有显著差异，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：根据实验设计持续施加压力时间，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，使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），以减轻动物术后疼痛。

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，以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，使得动物脊柱生物力学重构、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，通过在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，每次3 h），经10周的干预后结果显示，与对照组相比，实验组动物呈现腰椎间隙高度降低及IDD程度加重的特征。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轻，提示其与人类退变病理存在表型差异，不过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，成功构建了改良型双足小鼠模型。Bai等[74]则开发了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，有效提升了兔腰椎间盘生物力学载荷，在实验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，致使其脊柱轴向生物力学负荷显著提升。干预1个月后发现，小鼠椎间盘高度下降、软骨终板骨化，并在3个月时其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，即将动物置于浅水中，使其不得不采用双足直立姿势。②特殊笼具，即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3 h）。②逐步延长直立时间，以增强效果。

［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：观察有无明显的不适或应激反应，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），以减轻动物术后疼痛。

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]通过经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，并在术后第7天观察到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，影像学监测结果显示，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了该退变的特征性改变。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的现象，同时出现退变椎间盘内感觉神经异常浸润现象。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，在术后第4、8、12周的影像学评估中证实，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，在术后第6周及第26周时，与对照组相比，干预组椎间盘高度显著降低，且相邻节段组织学评估均呈现典型退变特征；第6周与第26周组间退变程度无显著差异。腰椎不稳模型在不直接损伤椎间盘的前提下模拟IDD，虽然其病理进展周期较长，但完整保留了纤维环结构且无急性机械损伤，高度复现了人类腰椎融合术后邻近节段IDD的病理进程。

［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）术后监测：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），以减轻动物术后疼痛。（3）活动限制：限制动物过度活动，以防止进一步的脊柱损伤。

3.2 自发性退变模型

自发性退变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带来的干扰。1988年，Silberberg等[82]首次证明了沙鼠（*Psammomys obesus*）作为自发性退变模型的独特优势，如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影响，IDD退变程度与年龄呈正相关；对于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、楔形变等现象[83]。Ohnishi等[84]采用MRI和组织学分析的方法对49只小鼠的腰椎IDD程度进行了评估，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IDD特征，提示小鼠腰椎IDD程度与年龄呈显著正相关，同时指出开展年龄相关性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，22月龄大鼠呈现钙化层比例显著升高、髓核区域水含量下降及糖胺聚糖水平降低的现象，表明22月龄大鼠出现明显的退化现象。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周龄内其髓核细胞数快速减少、基质成分发生显著重构，提示退变进程加速。在Bouhsina等[87]构建的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，随月龄增长，绵羊椎间盘高度呈进行性下降且退变程度呈显著加重的趋势，鉴于其椎间盘与人类解剖的相似性，该自发性退变模型或可成为探究人类腰椎IDD机制的良好选择。

自发性退变模型在临床上是最贴近于人类自然发生IDD发病机制的模型。然而，自发性退变模型关于IDD病因和发病机制具有不确定性，每只动物所处的退变阶段存在差异[8]。先前的研究表明，小鼠对与年龄相关的IDD的敏感性较低。Marfia等[88]通过MRI分析发现，在19月龄的小鼠中有一半未表现出IDD。自发性退变IDD模型的局限性主要包括：难以获取年龄一致的动物；将动物饲养到发生退变的年龄所需的时间和成本高昂；以及自发性退变过程在个体间存在显著的异质性。

［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椎间盘退变模型的动物。沙鼠椎间盘随年龄发生进行性自发退变：一般在12月龄时发生终板钙化与椎间隙狭窄；12~30月龄间发生终板硬化、骨赘形成及偶发性突出。

［模型特点］自发性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］自发性椎间盘脱出动物模型由于存在实验周期长、退变机制不清、动物种类少、价格昂贵且难以预测脱出的发生率等原因，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定期检查动物的健康状况，防止其他疾病影响实验结果。③伦理考虑，即由于实验周期长，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

基因修饰模型是指通过基因技术敲除实验动物的特定基因，相应基因的缺失将破坏椎间盘的代谢稳态和结构完整性，从而诱导IDD的出现。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，与诱发性IDD模型相比，该模型或是构建微创且可重复IDD模型的替代手段。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白（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]。随着年龄的增长和IDD的发生，*Sparc*的表达水平呈降低趋势。*Sparc*的缺失会加速小鼠IDD的进程[89-90]。Hey等[91]在基于结节性硬化症1（tuberous sclerosis 1，*Tsc*1）基因敲除技术构建椎旁肌减少症模型的研究中显示，9月龄小鼠出现IDD表型并伴随楔形病变特征；12月龄小鼠椎间盘高度显著降低。由Ⅱ型胶原蛋白α1

链（collagen type Ⅱ alpha 1 chain，*Col*2*a*1）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]构建了一种*Col*2*a*1基因敲除的小鼠，与正常小鼠相比，*Col*2*a*1基因敲除小鼠在9月龄时呈现出纤维环糖胺聚糖丧失和髓核退变的特征，而这与人类IDD相似。敲除其他编码胶原的基因包括Ⅸ型胶原蛋白α2链（collagen type Ⅸ alpha 2 chain，*Col*9*a*2）[94]和Ⅸ型胶原蛋白α1链（collagen type Ⅸ alpha 1 chain，*Col*9*a*1）[95]，也表现出自发IDD的特征。Hamrick等[96]在敲除小鼠的肌肉生长抑制素（growth differentiation factor 8，*Gdf*8）基因后发现，该基因的缺失可诱导椎间盘蛋白多糖含量的显著降低及出现终板骨化等典型IDD征象，因此，敲除该基因位点可用于建立IDD模型。Beierfuβ等[97]发现敲除载脂蛋白E（apolipoprotein E，*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。Beierfuβ等[98]进一步研究证实，敲除*APOE*基因的家兔椎间盘内炎性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，因此，该模型有望作为腰椎IDD模型。此外，其他基因的缺失如SMAD家族成员3（SMAD family member 3，*Smad*3）[99]、白细胞介素-1受体拮抗剂（interleukin-1 receptor antagonist，*Il*1*rn*）[100]、缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor 1 alpha，*HIF*-1*α*）[101]等也可能促成IDD的发生。然而长期以来，IDD被认为是一种具有复杂病因和临床异质性的疾病，加之生物体是一个复杂系统相互交织的整体，其强大的自我调节能力或可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*、*Col*2*a*1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，以观察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。以小鼠为例，基因分型常用的微创方法包括耳组织取样或口腔拭子等。如需尾尖取样，操作须遵循严格的麻醉方案：18~21日龄小鼠进行局部麻醉并镇痛；大于21日龄小鼠进行全身麻醉并镇痛。趾端取样是严格受限的例外方法，仅在无其他可行替代方案时使用，且多限于10日龄内的新生小鼠方可考虑；其中，大于7日龄的小鼠必须进行局部麻醉。PCR基因分型鉴定通常在数日内即可完成，而通过繁育获得特定基因型（如纯合子）的后代，则整体周期需4~6周。（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：基因修饰可能造成全身性的影响，故而需密切监测动物的健康状态。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，建议每月检测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的可靠性。（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，且需遵守《中华人民共和国生物安全法》等相关法律法规。

4 各种IDD模型的特点及其评估应用

目前没有一种动物模型能够完全模拟人类椎间盘的退变和再生修复，因此，各种IDD动物模型的选择需要在临床相关性、可控性、成本与研究周期之间进行综合权衡，其详细的优缺点及适用情况如表2所示。具体而言，诱发性退变模型以其建模快速、重复性好、成本相对较低的优势，成为评估短期干预效果的首选，但其人为急性损伤的机制与人类自然慢性的退变过程存在本质差异；自发性退变模型最贴近人类自然病程，是研究长期机制的理想选择，然而其周期漫长、成本高昂且个体间存在巨大差异；而基因修饰模型为精准探索特定基因功能提供了无可比拟的工具，但其技术门槛与经济成本非常高，且全身性基因改造易引入代谢、免疫、内分泌及力学载荷等问题，从而经非椎间盘通路间接影响退变表型。因此，研究者必须以具体的科学问题为导向，在不同模型的优缺点之间做出最恰当的选择，以确保研究结果的科学性与转化价值。

5 IDD动物模型实验终点评估指标及时间点

IDD动物模型的评估指标包括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

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 analysis of different IDD animal models: advantages, disadvantages, and applicability

IDD 模型 IDD models	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	饲养成本 Husbandry costs	造模成本 Modeling costs	适用情况 Applicability
纤维环损伤模型 Annulus fibrosus 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
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 Lumbar instability model	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
自发性退变模型 Spontaneous disc degeneration model	最接近人类自然退变过程； 无人为干预，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。这些数据仅供模型选择参考。

Note: Husbandry cost per animal and modeling cost per case are relative estimates; The 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.

常用的实验终点测定方法，其中，苏木精-伊红染色（hematoxylin and eosin staining，HE）和番红O-固绿（safranin O-fast green，SO-FG）染色法的应用最为广泛。其次，可通过检测蛋白多糖、胶原蛋白等生化指标和免疫组化染色等来综合评估动物的退变程度，该法作为实验终点测定方法的使用率仅次于组织学染色。最常用的诊断影像学方法包括T1加权和T2加权MRI。本指南推荐采用多种实验终点的组合，以探讨不同的结果，并通过结合一些与特定研究问题相关的具体测试，以最佳地分析IDD动物模型的有效性。

正常椎间盘在宏观解剖层面呈现出典型的分层结构：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，经染色

处理后的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的细胞排列、组成、结构等方面均发生变化。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，不同物种间椎间盘结构和退变特征存在差异，研究人员在进行跨物种对比VG评分结果时需谨慎，避免直接进行横向比较，需审慎评估评分体系在各自物种中的适用性和代表性。

在所有物种中，对于各类IDD动物模型最常选择的评估时间点为造模后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、2、4、8、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，本指南推荐的实验时间点为1、2、4、8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；自发性退变模型，72周。对于兔的诱发性IDD模型，本指南推荐的实验时间点为2、4和12周。

在已报道的基因修饰IDD模型中，小鼠和兔是目前应用最为广泛的物种，在小鼠第8、20和24周龄时观察到了最多的退变特征，而兔在约2岁时也观察到了这些特征。

6 IDD动物模型实验伦理

科学研究中关于动物使用的“3Rs”原则在不断完善与更新[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。替代模型的研究不断取得进展，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]。

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，如连续3 d体重下降超过20%，出现持续性无法缓解的疼痛（如对镇痛药无反应），严重感染且无法控制，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的健康问题时，应按照伦理规范及时实施安乐死，以减少动物痛苦。

此外，根据不同的治疗方法，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来合理设定。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）时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

在过去的二十余年中，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，仍必须充分考虑物种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的要求。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；（5）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的研究需求。

在未来的研究中，IDD动物模型的研究与应用应重视以下几个方面：第一，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，可更真实地模拟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；第二，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，二者结合可生成更贴近于人类IDD的模型，为机制研究和新疗法的开发提供有力工具；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。在未来的IDD动物模型研究中，应在现有研究的基础上，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的协同合作，推动IDD研究向更高水平迈进，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；

审稿专家组负责指南的评审工作，评价指南内容的学术质量，并提出修改意见。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有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] POLETTO 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 lumber disc degeneration with paraspinal muscles myosteatosis in discogenic low back pain[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 891088. DOI:10.3389/fendo.2022.891088.

[30] LUO T D, 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 anulus 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.0000148048.15348.9b.

[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.0b013e31828b695b.

[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 IκB 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, SCHAER 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, SCHAER 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.0b013e3182027d42.

[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-LACHANIETTE 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 inter-vertebral 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, 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：2025-03-24 修回日期：2025-08-23）
（本文编辑：翟玉凤）

[引用本文]
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. 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, 2025, 45(5): 524-541. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.048.
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. Guidelines for selecting animal models in preclinical research of intervertebral disc degeneration (2025 Edition)[J]. Lab Anim Comp Med, 2025, 45(5): 524-541. 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）
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：
敖　俊（遵义医科大学附属医院骨科）
陈　琳（国家电网公司北京电力医院）
陈　嵩（苏州大学骨科研究所）
陈小龙（首都医科大学宣武医院骨科）
程细高（南昌大学第二附属医院骨科）
凡　进（南京医科大学第一附属医院骨科）
冯皓宇（山西白求恩医院骨科）
高延征（河南省人民医院骨科）
黄文华（南方医科大学基础医学院）
季欣然（中国人民解放军总医院骨科医学部）
康学文（兰州大学第二医院骨科）
李凤宁（海军军医大学第二附属医院骨科）
李利军（山西省人民医院骨科）
李　中（香港中文大学生物医学工程学系）
连小峰（上海市第六人民医院骨科）
梁炯舟（北京大学深圳医院骨科）
林海滨（莆田学院附属医院骨科）
刘　欢（西南医科大学附属中医医院骨科）
刘　洋（海军军医大学第二附属医院骨科）
刘宏建（郑州大学第一附属医院骨科）
罗贝尔（海军军医大学第一附属医院骨科）
吕永涛（大连理工大学力学与航空航天学院）
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）
宁广智（天津医科大学总医院骨科）
秦　安（上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科）
孙　旭（南京大学医学院附属鼓楼医院骨科）
孙浩林（北京大学第一医院骨科）
陶　琳（中国医科大学附属第一医院骨科）
王　冰（中南大学湘雅二医院脊柱外科）
王东胜［艾伟科技（北京）有限公司］
王洪立（复旦大学附属华山医院骨科）
王连雷（山东大学齐鲁医院骨科）
王乃国（山东省立医院骨科）
王文朝（山东大学齐鲁医院骨科）
相宏飞（青岛大学附属医院骨科）
徐　辰（海军军医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）
杨　强（天津市天津医院骨科）
杨贺军（河南省直第三人民医院骨科）
张海龙（同济大学附属第十人民医院骨科）
张军卫（北京博爱医院骨科）
赵　斌（山西医科大学第二医院骨科）
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）
周非非（北京大学第三医院骨科）
祝　斌（首都医科大学附属北京友谊医院骨科）

审稿专家：
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）