

# 用于腰椎间盘突出治疗的纳米材料的研究进展

段佑昌<sup>1</sup>, 董方<sup>2</sup>

<sup>1</sup>齐鲁理工学院, 山东 济南

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院, 重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年11月21日; 录用日期: 2023年12月14日; 发布日期: 2023年12月25日

## 摘要

纳米材料在腰椎间盘突出治疗中具有巨大潜力。它们可以作为支架和模板促进腰椎间盘细胞增殖和分化, 调控细胞外基质合成和降解, 并实现针对性药物传递。已有研究报道了纳米纤维素、纳米羟基磷灰石、纳米聚合物等材料的应用。然而, 纳米材料在安全性和生物相容性、制备和表征技术改进、临床转化和商业化前景等方面仍面临挑战。未来研究应关注纳米材料与腰椎间盘组织的相互作用机制、安全有效的纳米材料开发和联合应用。纳米材料的临床转化和商业化前景将逐渐明确, 为患者提供更好的治疗选择。

## 关键词

腰椎间盘突出, 纳米材料, 腰椎间盘, 纳米纤维素

# Advances in Nanomaterials for the Treatment of Lumbar Disc Herniation

Youchang Duan<sup>1</sup>, Fang Dong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qilu Institute of Technology, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Dec. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Nanomaterials have great potential in the treatment of lumbar disc herniation. They can serve as scaffolds and templates to promote the proliferation and differentiation of lumbar disc cells, regulate the synthesis and degradation of extracellular matrix, and achieve targeted drug delivery. There have been studies reporting the application of materials such as nanocellulose, nano hydroxyapatite, and nano polymers. However, nanomaterials still face challenges in terms of safety

and biocompatibility, improved preparation and characterization techniques, clinical conversion, and commercialization prospects. Future research should focus on the interaction mechanism between nanomaterials and lumbar disc tissue, as well as the development and joint application of safe and effective nanomaterials. The clinical transformation and commercialization prospects of nanomaterials will gradually become clear, providing patients with better treatment options.

## Keywords

Lumbar Disc Herniation, Nano Materials, Lumbar Disc, Nanocellulose

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

腰椎间盘突出(Lumbar Disc Herniation)是一种常见的脊柱疾病,其主要特征是腰椎间盘的结构破坏和脱出,导致压迫神经根和脊髓,引起严重的疼痛和功能障碍[1] [2]。传统的治疗方法包括保守治疗和手术治疗,但这些方法存在一些局限性,如长期康复时间、术后并发症和再次脱出的风险[3] [4]。尤其是,腰椎间盘退变等级较高,腰椎水平较高和术前症状持续时间较长可能与手术效果不理想有关,年龄较大和饮酒可能与更高的再手术率有关[3]。因此,寻找一种新的治疗方法来促进腰椎间盘突出修复和再生是非常重要的。

纳米材料作为一种具有特殊物理和化学特性的材料,近年来在医学领域引起了广泛的关注。纳米材料具有高比表面积、可调控的形貌和尺寸、优异的生物相容性和生物活性等特点,这使得它们在组织工程和再生医学中具有巨大的潜力[5] [6]。在腰椎间盘突出治疗中,纳米材料可以发挥多种作用。首先,纳米材料可以作为腰椎间盘再生的支架和模板,提供物理支撑和导向,促进腰椎间盘细胞的增殖和分化。其次,纳米材料可以通过调控细胞外基质的合成和降解,促进腰椎间盘组织的修复和再生。此外,纳米材料还可以作为药物载体,实现针对性的药物传递,减轻炎症反应和疼痛感受,促进腰椎间盘的修复和康复。目前,已经有一些研究报道了纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的应用。例如,纳米纤维素、纳米羟基磷灰石、纳米聚合物等材料被用于腰椎间盘再生和修复。此外,纳米递药系统的开发也取得了一定的进展,如纳米粒子、纳米凝胶和纳米纤维等用于药物的缓释和靶向传递[7] [8] [9]。

## 2. 腰椎间盘突出的病理生理学

### 2.1. 腰椎间盘结构和功能

腰椎间盘是位于脊柱相邻椎骨之间的软骨结构,由纤维环和髓核组成。纤维环由多层纤维软骨环组成,具有抗拉强度和稳定性,包裹着内部的髓核。髓核是一种凝胶状物质,富含水分和胶原蛋白,具有吸震和缓冲作用。腰椎间盘的主要功能是吸收和分散脊柱的压力,保护脊椎骨骼和神经结构免受损伤。

腰椎间盘的结构和功能与其特殊的组织成分密切相关。纤维环主要由胶原纤维组成,这些纤维以环状排列,形成一个坚韧的外围结构,能够承受脊柱的压力和剪切力。髓核则由水分、胶原蛋白和其他细胞组成。水分占据了髓核的很大比例,使其具有良好的弹性和吸震能力。胶原蛋白提供了髓核的结构支撑,同时还参与了水分的保持和分散压力的功能。

椎间盘的主要功能是吸收和分散脊柱的压力, 以保护脊椎骨骼和神经结构免受损伤。当脊柱承受压力时, 椎间盘的髓核会向外挤压, 这样可以通过髓核与纤维环之间的压力传递机制, 将压力分散到相邻的椎间盘和椎骨上。同时, 椎间盘内的水分和胶原蛋白发挥重要作用。水分使椎间盘具有弹性, 可以吸收和减轻来自上下椎骨的压力, 起到吸震和缓冲的作用。胶原蛋白的结构则提供了支撑和稳定性, 保持椎间盘的形状和功能。这种机制确保了脊柱在日常活动和运动中受到的冲击得到有效减轻, 从而减少了脊柱和神经结构的受损风险, 维护了脊柱的健康和正常功能[1] [10] [11] [12]。

## 2.2. 腰椎间盘突出发病机制

### 2.2.1. 退行性变

随着年龄的增长, 椎间盘的结构和功能逐渐退化, 纤维环变薄、髓核脱水, 使椎间盘容易受到损伤。这种退行性变化是腰椎间盘突出的主要诱因之一[13]。

### 2.2.2. 损伤和劳损

长期重复性的脊柱负荷、姿势不良和剧烈运动等因素可以导致椎间盘的损伤和退行性变化。例如, 长时间坐姿、重体力劳动和错误的抬重姿势都可能增加腰椎间盘突出的风险[14]。

### 2.2.3. 炎症反应

椎间盘的损伤会引发炎症反应, 导致局部组织的炎性细胞浸润和炎性因子释放, 进一步加剧椎间盘的退行性变化。炎症反应可以导致纤维环和髓核的结构损伤, 增加腰椎间盘突出的风险[15]。

### 2.2.4. 遗传因素

某些遗传因素可能会增加患者患上腰椎间盘突出的风险, 如家族性椎间盘退变症。一些研究表明, 特定基因的突变与腰椎间盘突出的发生和发展相关[16]。

### 2.2.5. 外伤

剧烈的外伤或意外事故可能导致椎间盘的急性损伤和脱出。例如, 车祸、跌倒或运动中的剧烈撞击都可能导致椎间盘突出。

椎间盘突出的发病机制是复杂的, 通常是多种因素综合作用的结果。退行性变、损伤和劳损、炎症反应、遗传因素和外伤等因素都可能增加椎间盘突出的风险。

## 2.3. 腰椎间盘突出临床表现和影响

椎间盘突出的临床表现因个体差异和脱出程度而异, 以下是一些常见的症状和影响:

### 2.3.1. 腰背痛

椎间盘突出最常见的症状是腰背痛, 疼痛可以局限在脊柱附近或放射到臀部、大腿和下肢。疼痛的程度和性质可能因椎间盘突出的位置和严重程度而有所不同。

### 2.3.2. 神经根压迫症状

椎间盘突出可能会导致神经根的压迫, 出现坐骨神经痛、下肢无力、感觉异常和麻木等症状。这些症状通常沿着受压神经根的分布区域出现, 可以影响患者的日常活动和生活质量。

### 2.3.3. 运动功能障碍

椎间盘突出可以限制脊柱的正常运动范围, 影响患者的灵活性和活动能力。患者可能会感到僵硬、活动受限或无法完成某些动作。

### 2.3.4. 心理和社会影响

腰椎间盘突出对患者的生活质量和心理健康产生负面影响。疼痛和功能障碍可能导致焦虑、抑郁和睡眠障碍等心理问题。此外, 腰椎间盘突出可能影响患者的社交活动和职业生涯, 给其带来经济和社会负担。

腰椎间盘突出的临床表现和影响因个体差异和脱出的程度而有所不同。腰背痛、神经根压迫症状、运动功能障碍以及心理和社会影响是常见的症状和影响[17] [18]。

综上所述, 腰椎间盘突出是一种常见的脊柱疾病, 其发病机制包括退行性变、损伤和劳损、炎症反应、遗传因素和外伤等。腰椎间盘突出的临床表现主要包括腰背痛、神经根压迫症状、运动功能障碍以及心理和社会影响。对于腰椎间盘突出的治疗, 常见的方法包括保守治疗和手术治疗。保守治疗是指非手术的治疗方法, 包括休息、物理疗法、药物治疗和康复训练等。休息可以减轻脊柱的压力, 帮助减轻疼痛和促进腰椎间盘的愈合。物理疗法, 如热敷、冷敷、按摩和理疗, 可以缓解疼痛、减轻肌肉紧张和促进血液循环。药物治疗常用的药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、镇痛药和肌肉松弛剂, 用于减轻疼痛和缓解肌肉痉挛。康复训练包括物理治疗、运动疗法和康复运动, 旨在恢复脊柱的功能和稳定性, 增强肌肉力量和灵活性。对于严重的腰椎间盘突出病例, 可能需要手术治疗。手术的目的是减轻神经根的压迫、稳定脊柱和修复腰椎间盘的结构。常见的手术方法包括腰椎间盘切除术、植骨融合术和人工腰椎间盘置换术。手术治疗需要根据患者的具体情况和临床评估来决定。除了治疗, 预防腰椎间盘突出也非常重要[1] [2] [15]。预防措施包括保持良好的姿势和体重、避免长时间保持同一姿势、正确抬重和避免剧烈运动等。此外, 加强脊柱的锻炼和保持适度的体育运动也有助于预防腰椎间盘突出的发生。

总之, 腰椎间盘突出是一种常见的脊柱疾病, 其发病机制包括多种因素的相互作用。了解腰椎间盘突出病理生理学和临床表现对于制定有效的治疗策略和预防措施至关重要。保守治疗和手术治疗是常见的治疗方法, 而预防措施可以帮助减少腰椎间盘突出的发生。如果您有腰椎间盘突出的症状或疑虑, 建议咨询医生进行进一步评估和治疗建议。

## 3. 纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的应用

### 3.1. 纳米材料的特性和制备方法

#### 3.1.1. 纳米材料的特性

##### 1) 比表面积增大

纳米材料的尺寸较小, 因此其比表面积相对较大。这使得纳米材料能够与周围环境更充分地接触, 增强了其表面反应性和吸附性能。

##### 2) 尺寸效应

纳米材料的尺寸与其物理、化学和光学性质密切相关。纳米尺度下, 电子、光子和声子等粒子的行为会发生变化, 导致纳米材料表现出与宏观材料不同的特性。

##### 3) 生物相容性

许多纳米材料对生物体具有良好的生物相容性, 可以与生物分子和细胞相互作用。这使得纳米材料在生物医学领域的应用具有潜在的优势, 如药物传递、组织工程和生物成像等。

#### 3.1.2. 纳米材料的制备方法

##### 1) 溶液法

溶液法是最常用的纳米材料制备方法之一。该方法通过在溶液中加入适当的前体物质, 利用溶液中的化学反应来合成纳米材料。常见的溶液法包括溶胶-凝胶法、共沉淀法和水热法等。

## 2) 气相法

气相法是一种在气相条件下制备纳米材料的方法。通过控制气相反应的条件, 如温度、压力和气体浓度等, 可以合成纳米尺寸的材料。常见的气相法包括化学气相沉积、物理气相沉积和热蒸发等。

## 3) 凝胶法

凝胶法是一种利用凝胶状态的前体材料合成纳米材料的方法。通过控制凝胶的成分、温度和反应时间等参数, 可以制备具有纳米级尺寸的材料。常见的凝胶法包括溶胶-凝胶法、凝胶聚合法和凝胶燃烧法等。

## 4) 电化学法

电化学法利用电化学反应合成纳米材料。通过在电解质溶液中施加电压或电流, 可以在电极表面沉积纳米颗粒或合成纳米结构。常见的电化学法包括电沉积、电解沉积和电化学氧化等。

### 3.2. 纳米材料在腰椎间盘突出修复中的应用

纳米材料在腰椎间盘突出修复中的应用是一个新兴的研究领域, 其潜在应用包括腰椎间盘的再生和组织工程。纳米材料可以通过不同的方式在腰椎间盘突出修复中发挥作用, 包括腰椎间盘突出再生和填充支撑[19] [20] [21]。

#### 3.2.1. 纳米材料在腰椎间盘突出再生中的作用

腰椎间盘突出再生是指通过腰椎间盘突出细胞的增殖和分化来修复受损的腰椎间盘突出。纳米材料在腰椎间盘突出再生中可以发挥以下作用。

##### 1) 提供细胞黏附和增殖支持

纳米材料具有较大的比表面积和高度可调性, 可以提供良好的细胞黏附和增殖环境。纳米材料的表面特性可以调控细胞与材料之间的相互作用, 促进腰椎间盘突出细胞的黏附和增殖[22]。

##### 2) 促进细胞分化和基质合成

纳米材料可以通过调控细胞外基质的合成和分泌来促进腰椎间盘突出细胞的分化。纳米材料的物理和化学特性可以模拟腰椎间盘突出细胞所需的微环境, 促进细胞分化为具有软骨样特性的细胞, 并促进基质的合成[23]。

##### 3) 促进血管新生

纳米材料可以通过调控血管内皮细胞的增殖和血管生成因子的释放来促进血管新生。血管新生对于腰椎间盘突出再生至关重要, 可以提供养分和氧气供应, 促进腰椎间盘突出细胞的存活和功能恢复[22]。

#### 3.2.2. 纳米材料在腰椎间盘突出填充和支撑中的应用

腰椎间盘突出填充和支撑是指使用纳米材料作为填充物或支架来提供机械支撑和生物活性, 促进腰椎间盘的修复和再生。纳米材料在腰椎间盘突出填充和支撑中的应用包括以下方面。

##### 1) 纳米纤维素

纳米纤维素是一种具有纳米级尺寸的纤维素材料。它具有优异的力学性能和生物相容性, 可以用作腰椎间盘突出填充物, 提供机械支撑和生物活性。纳米纤维素的纳米尺度结构可以模拟腰椎间盘的纤维环结构, 促进腰椎间盘的修复和再生[24]。

##### 2) 纳米羟基磷灰石

纳米羟基磷灰石是一种具有良好生物活性和生物相容性的材料。它可以用作腰椎间盘突出填充物, 通过与腰椎间盘突出细胞的相互作用促进细胞黏附、增殖和分化。纳米羟基磷灰石还可以释放钙离子和磷酸根离子, 促进腰椎间盘突出细胞的代谢和基质合成[25]。

##### 3) 纳米生物活性玻璃

纳米生物活性玻璃具有良好的生物活性和生物相容性, 可以用作腰椎间盘突出填充物或支架。纳米生物活性玻璃可以促进腰椎间盘突出细胞的黏附和增殖, 并促进基质的合成。它还可以释放离子和生长因子, 促进腰椎间盘突出细胞的分化和血管新生[26]。

### 3.3. 纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的药物传递系统

纳米材料作为药物传递系统在腰椎间盘突出治疗中具有重要的应用潜力。纳米材料可以作为药物载体, 具有许多优势, 如增强药物稳定性、提高药物生物利用度和靶向性, 同时还可以通过不同的药物传递策略实现有效的治疗效果。

#### 3.3.1. 纳米材料作为药物载体的优势

##### 1) 增强药物稳定性

纳米材料可以保护药物免受外界环境的影响, 如光、氧和酶等。药物包裹在纳米材料中可以避免药物的降解和失活, 从而增强药物的稳定性[27]。

##### 2) 提高药物生物利用度

纳米材料可以改善药物的溶解度和渗透性, 从而提高药物的生物利用度。纳米材料可以促进药物的溶解和释放, 使药物更容易被腰椎间盘突出组织吸收和利用[28]。

##### 3) 靶向性传递

纳米材料可以通过表面修饰或功能化, 实现对特定靶点的选择性传递。通过调控纳米材料的表面性质和化学结构, 可以实现对腰椎间盘突出组织的特异性靶向传递, 减少药物对其他组织的影响[29]。

#### 3.3.2. 纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的药物传递策略

##### 1) 纳米粒子载体

纳米粒子是最常用的纳米材料载体, 可以包裹和释放多种类型的药物。纳米粒子可以通过控制粒径、表面修饰和药物包裹方式等参数, 实现药物的稳定包裹和缓释释放, 从而提高药物的疗效。

##### 2) 脂质体

脂质体是由磷脂双分子层组成的纳米结构, 可以用于药物的包裹和传递。脂质体具有良好的生物相容性和生物降解性, 可以通过改变脂质体的组成和结构, 实现药物的靶向传递和控释释放。

##### 3) 纳米凝胶

纳米凝胶是一种具有三维网络结构的水凝胶体系, 可以用于药物的包裹和传递。纳米凝胶具有高度可调性和可注射性, 可以在腰椎间盘突出部位形成稳定的药物释放系统, 实现药物的局部治疗。

##### 4) 纳米纤维

纳米纤维是一种具有纳米级尺寸的纤维状材料, 可以用于药物的包裹和传递。纳米纤维具有高比表面积和良好的生物相容性, 可以通过纳米纤维的纤维网络结构实现药物的缓释释放和组织渗透[29] [30]。

## 4. 纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的实验研究和临床应用

纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的实验研究和临床应用是一个活跃的研究领域。通过体外实验研究和动物模型研究, 研究人员评估了纳米材料在腰椎间盘突出修复和再生中的效果和安全性。同时, 一些初步的临床试验和应用案例也显示了纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的潜力。

### 4.1. 纳米材料的体外实验研究

#### 4.1.1. 细胞相容性评估

研究人员通过体外实验评估纳米材料对腰椎间盘突出细胞的相容性。他们研究了纳米材料的细胞毒性、

细胞黏附和增殖效应, 以确定纳米材料对腰椎间盘突出细胞的影响[31]。

#### 4.1.2. 药物释放性能评估

研究人员将药物包裹在纳米材料中, 并评估纳米材料的药物释放性能。他们研究了纳米材料的药物包裹率、缓释性能和药物在腰椎间盘突出细胞中的吸收效果[32]。

#### 4.1.3. 细胞分化和基质合成评估

研究人员通过体外实验研究纳米材料对腰椎间盘突出细胞分化和基质合成的影响。他们评估了纳米材料对腰椎间盘突出细胞软骨样基因表达和基质合成的调控作用[33]。

### 4.2. 纳米材料的动物模型研究

#### 4.2.1. 动物模型建立

研究人员使用动物模型(如小鼠、大鼠、兔子等)模拟腰椎间盘突出疾病, 并将纳米材料应用于治疗。他们评估了纳米材料的生物相容性、组织渗透性和修复效果[34]。

#### 4.2.2. 组织学评估

研究人员通过组织学分析评估纳米材料在动物模型中的修复效果。他们研究了纳米材料对腰椎间盘突出组织的修复和再生, 包括细胞增殖、基质合成和血管新生等方面的变化[32]。

#### 4.2.3. 功能评估

研究人员通过生物力学测试和行为评估等方法评估纳米材料在动物模型中的功能恢复效果。他们研究了纳米材料对腰椎间盘突出功能的改善和疼痛缓解等方面的影响[34]。

### 4.3. 纳米材料的临床试验和应用案例

一些初步的临床试验已经开始评估纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的安全性和疗效。这些试验通常包括小样本量的患者, 评估纳米材料的生物相容性、药物释放性能和临床效果。已经有一些报道纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的应用案例。例如, 研究人员报道了一种基于纳米纤维的治疗方法, 通过将纳米纤维注射到腰椎间盘突出损伤部位, 促进了组织修复和退行性变的逆转。另外, 一些研究也尝试将纳米粒子作为药物载体, 将药物直接输送到腰椎间盘突出组织中, 以实现局部治疗和疼痛缓解[31] [32] [33] [34]。

需要注意的是, 尽管纳米材料在腰椎间盘突出治疗中显示出潜力, 但目前仍处于早期阶段, 仍需进一步的研究和临床验证。纳米材料的安全性、长期效果和临床应用的可行性等问题仍需深入研究和探索。

## 5. 纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的挑战和展望

### 5.1. 安全性和生物相容性考虑

纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的安全性和生物相容性是首要考虑的问题。一方面, 纳米材料的长期生物相容性和毒性需要得到充分评估, 以确保其对腰椎间盘突出组织和周围组织的安全性。另一方面, 纳米材料的生物相互作用机制和潜在的副作用需要深入研究, 以避免不良反应和并发症的发生[5] [6] [35]。

### 5.2. 纳米材料的制备和表征技术的改进

纳米材料的制备和表征技术对于腰椎间盘突出治疗的成功至关重要。目前, 纳米材料的制备方法多样, 但仍需要改进以提高制备效率和控制纳米材料的尺寸、形态和结构。同时, 纳米材料的表征技术也需要进一步发展, 以准确评估纳米材料的物理化学性质、药物释放性能和生物活性[36]。

### 5.3. 纳米材料的临床转化和商业化前景

纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的临床转化和商业化前景也是一个重要的考虑因素。临床试验的设计和实施需要符合规范和伦理要求, 并进行充分的安全性和疗效评估。此外, 纳米材料的生产成本、市场需求和监管政策等因素也会影响其商业化前景。

### 5.4. 未来研究方向和发展趋势

未来的研究应重点关注下述三个方向。首先, 进一步深入理解纳米材料与腰椎间盘突出组织的相互作用机制, 探索纳米材料在腰椎间盘突出修复和再生中的作用机制。其次, 开发更安全、有效的纳米材料, 并优化其制备方法和表征技术。此外, 结合生物工程和组织工程的方法, 探索纳米材料与其他治疗策略的联合应用, 以提高治疗效果。

## 6. 结论

纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的前景广阔。随着纳米技术的不断发展和进步, 纳米材料的制备和应用技术将更加成熟和可行。纳米材料的临床转化和商业化前景也将逐渐明确, 为患者提供更安全、有效的治疗选择。然而, 纳米材料在腰椎间盘突出治疗中仍面临着一些挑战, 如安全性和生物相容性的评估、制备和表征技术的改进等。因此, 未来的研究和发展应重点关注这些问题, 并与临床医生、生物材料科学家和工程师等多学科合作, 共同推动纳米材料在腰椎间盘突出治疗中的应用。

## 基金项目

山东省中医药科技项目(立项编号: 2019-0471)。

## 参考文献

- [1] Deyo, R.A. and Mirza, S.K. (2016) Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1763-1772. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1512658>
- [2] Che, H., Li, J., Li, Y., Ma, C., Liu, H., Qin, J., Dong, J., Zhang, Z., Xian, C.J., Miao, D., Wang, L. and Ren, Y. (2020) p16 Deficiency Attenuates Intervertebral Disc Degeneration by Adjusting Oxidative Stress and Nucleus Pulposus Cell Cycle. *eLife*, **9**, e52570. <https://doi.org/10.7554/eLife.52570>
- [3] Chen, C.M., Sun, L.W., Tseng, C., Chen, Y.C. and Wang, G.C. (2020) Surgical Outcomes of Full Endoscopic Spinal Surgery for Lumbar Disc Herniation over a 10-Year Period: A Retrospective Study. *PLOS ONE*, **15**, e0241494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241494>
- [4] Bailey, C.S., Rasoulinejad, P., Taylor, D., Sequeira, K., Miller, T., Watson, J., Rosedale, R., Bailey, S.I., Gurr, K.R., Siddiqi, F., Glennie, A. and Urquhart, J.C. (2020) Surgery versus Conservative Care for Persistent Sciatica Lasting 4 to 12 Months. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1093-1102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912658>
- [5] Makabenta, J.M.V., Nabawy, A., Li, C.H., Schmidt-Malan, S., Patel, R. and Rotello, V.M. (2021) Nanomaterial-Based Therapeutics for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 23-36. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0420-1>
- [6] Wheeler, K.E., Chetwynd, A.J., Fahy, K.M., Hong, B.S., Tochihuitl, J.A., Foster, L.A. and Lynch, I. (2021) Environmental Dimensions of the Protein Corona. *Nature Nanotechnology*, **16**, 617-629. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00924-1>
- [7] Li, C., Chen, J., Lv, Y., Liu, Y., Guo, Q., Wang, J., Wang, C., Hu, P. and Liu, Y. (2022) Recent Progress in Electropun Nanofiber-Based Degenerated Intervertebral Disc Repair. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **8**, 16-31. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00970>
- [8] Kague, E., Turci, F., Newman, E., Yang, Y., Brown, K.R., Aglan, M.S., Otaify, G.A., Temtamy, S.A., Ruiz-Perez, V.L., Cross, S., Royall, C.P., Witten, P.E. and Hammond, C.L. (2021) 3D Assessment of Intervertebral Disc Degeneration in Zebrafish Identifies Changes in Bone Density That Prime Disc Disease. *Bone Research*, **9**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00156-y>
- [9] Ma, X., Kong, D. and Chang, Z. (2022) Preparation of Bismuth Tungstate Nanomaterials with Different Morphologies



- and Their Effect on Exercise Rehabilitation of Patients with Lumbar Disc Herniation. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 1397896.
- [10] Raj, P.P. (2008) Intervertebral Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment. *Pain Practice*, **8**, 18-44. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x>
- [11] Zhang, G.Z., Liu, M.Q., Chen, H.W., Wu, Z.L., Gao, Y.C., Ma, Z.J., He, X.G. and Kang, X.W. (2021) NF- $\kappa$ B Signaling Pathways in Nucleus Pulposus Cell Function and Intervertebral Disc Degeneration. *Cell Proliferation*, **54**, e13057. <https://doi.org/10.1111/cpr.13057>
- [12] Desmoulin, G.T., Pradhan, V. and Milner, T.E. (2020) Mechanical Aspects of Intervertebral Disc Injury and Implications on Biomechanics. *Spine*, **45**, E457-E464. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003291>
- [13] Wu, P.H., Kim, H.S. and Jang, I.T. (2020) Intervertebral Disc Diseases PART 2: A Review of the Current Diagnostic and Treatment Strategies for Intervertebral Disc Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2135. <https://doi.org/10.3390/ijms21062135>
- [14] Lavé, A., Gondar, R., Demetriades, A.K. and Meling, T.R. (2020) Ergonomics and Musculoskeletal Disorders in Neurosurgery: A Systematic Review. *Acta Neurochirurgica*, **162**, 2213-2220. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04494-4>
- [15] Cunha, C., Silva, A.J., Pereira, P., Vaz, R., Gonçalves, R.M. and Barbosa, M.A. (2018) The Inflammatory Response in the Regression of Lumbar Disc Herniation. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1743-4>
- [16] Xin, J., Wang, Y., Zheng, Z., Wang, S., Na, S. and Zhang, S. (2022) Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Orthopaedic Surgery*, **14**, 1271-1280. <https://doi.org/10.1111/os.13254>
- [17] Ma, X.L. (2015) A New Pathological Classification of Lumbar Disc Protrusion and Its Clinical Significance. *Orthopaedic Surgery*, **7**, 1-12. <https://doi.org/10.1111/os.12152>
- [18] Wu, D.J., Chen, K., Wei, X.Z., Ni, H.J., Yu, S.Z., Zhu, X.D. and Li, M. (2014) Analysis of Intervertebral Disc-Related Genes. *Genetics and Molecular Research*, **13**, 2032-2038. <https://doi.org/10.4238/2014.March.24.7>
- [19] Zhao, Y., Shen, X., Ma, R., Hou, Y., Qian, Y. and Fan, C. (2021) Biological and Biocompatible Characteristics of Fullerol Nanomaterials for Tissue Engineering. *Histology & Histopathology*, **36**, 725-731.
- [20] Braakhuis, H.M., Park, M.V., Gosens, I., De Jong, W.H. and Cassee, F.R. (2014) Physicochemical Characteristics of Nanomaterials That Affect Pulmonary Inflammation. *Particle and Fibre Toxicology*, **11**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-18>
- [21] He, J., Kumar, A., Khan, M. and Lo, I.M.C. (2021) Critical Review of Photocatalytic Disinfection of Bacteria: From Noble Metals- and Carbon Nanomaterials-TiO<sub>2</sub> Composites to Challenges of Water Characteristics and Strategic Solutions. *Science of The Total Environment*, **758**, Article ID: 143953. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143953>
- [22] Dewle, A., Rakshmare, P. and Srivastava, A. (2021) A Polycaprolactone (PCL)-Supported Electrocompact Aligned Collagen Type-I Patch for Annulus Fibrosus Repair and Regeneration. *ACS Applied Bio Materials*, **4**, 1238-1251. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01084>
- [23] Feng, G., Jin, X., Hu, J., Ma, H., Gupte, M.J., Liu, H. and Ma, P.X. (2011) Effects of Hypoxias and Scaffold Architecture on Rabbit Mesenchymal Stem Cell Differentiation towards a Nucleus Pulposus-Like Phenotype. *Biomaterials*, **32**, 8182-8189. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.07.049>
- [24] Pereira, D.R., Silva-Correia, J., Oliveira, J.M., Reis, R.L., Pandit, A. and Biggs, M.J. (2018) Nanocellulose Reinforced Gellan-Gum Hydrogels as Potential Biological Substitutes for Annulus Fibrosus Tissue Regeneration. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **14**, 897-908. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.11.011>
- [25] Li, W., Huang, C., Ma, T., Wang, J., Liu, W., Yan, J., Sheng, G., Zhang, R., Wu, H. and Liu, C. (2021) Low-Frequency Electromagnetic Fields Combined with Tissue Engineering Techniques Accelerate Intervertebral Fusion. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02207-x>
- [26] Schumacher, M., Habibović, P. and van Rijt, S. (2022) Peptide-Modified Nano-Bioactive Glass for Targeted Immobilization of Native VEGF. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 4959-4968. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c21378>
- [27] Rajpoot, K. (2019) Solid Lipid Nanoparticles: A Promising Nanomaterial in Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 3943-3959. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190903155321>
- [28] Song, J., Lu, C., Leszek, J. and Zhang, J. (2021) Design and Development of Nanomaterial-Based Drug Carriers to Overcome the Blood-Brain Barrier by Using Different Transport Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10118. <https://doi.org/10.3390/ijms221810118>
- [29] Wang, Y., Pisapati, A.V., Zhang, X.F. and Cheng, X. (2021) Recent Developments in Nanomaterial-Based Shear-Sensitive Drug Delivery Systems. *Advanced Healthcare Materials*, **10**, e2002196. <https://doi.org/10.1002/adhm.202002196>
- [30] Khosa, A., Reddi, S. and Saha, R.N. (2018) Nanostructured Lipid Carriers for Site-Specific Drug Delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **103**, 598-613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.055>

- 
- [31] Rhazouani, A., Gamrani, H., El Achaby, M., Aziz, K., Gebrati, L., Uddin, M.S. and Aziz, F. (2021) Synthesis and Toxicity of Graphene Oxide Nanoparticles: A Literature Review of *in vitro* and *in vivo* Studies. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 5518999. <https://doi.org/10.1155/2021/5518999>
- [32] Boraschi, D., Li, D., Li, Y. and Italiani, P. (2021) *In vitro* and *in vivo* Models to Assess the Immune-Related Effects of Nanomaterials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 11769. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211769>
- [33] Keshavan, S., Bannuscher, A., Drasler, B., Barosova, H., Petri-Fink, A. and Rothen-Rutishauser, B. (2023) Comparing Species-Different Responses in Pulmonary Fibrosis Research: Current Understanding of *in vitro* Lung Cell Models and Nanomaterials. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **183**, Article ID: 106387. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106387>
- [34] Xie, J., Shen, Z., Anraku, Y., Kataoka, K. and Chen, X. (2019) Nanomaterial-Based Blood-Brain-Barrier (BBB) Crossing Strategies. *Biomaterials*, **224**, Article ID: 119491. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119491>
- [35] Lopes, J., Lopes, D., Pereira-Silva, M., Peixoto, D., Veiga, F., Hamblin, M.R., Conde, J., Corbo, C., Zare, E.N., Ashrafizadeh, M., Tay, F.R., Chen, C., Donnelly, R.F., Wang, X., Makvandi, P. and Paiva-Santos, A.C. (2022) Macrophage Cell Membrane-Cloaked Nanoplatfoms for Biomedical Applications. *Small Methods*, **6**, e2200289. <https://doi.org/10.1002/smt.202200289>
- [36] DeLoid, G.M., Cohen, J.M., Pyrgiotakis, G. and Demokritou, P. (2017) Preparation, Characterization, and *in vitro* Dosimetry of Dispersed, Engineered Nanomaterials. *Nature Protocols*, **12**, 355-371. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.172>