

脊髓损伤后的嗅鞘细胞移植治疗——分歧与展望

叶超群, 刘 智, 孙天胜

(北京军区总医院骨科 100700 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.01.18

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-01-0071-04

嗅鞘细胞(olfactory ensheathing Cell, OEC)因与宿主脊髓具有较好的融合性, 可促进髓鞘形成和轴突再生, 被誉为是促进脊髓损伤修复“最具前景的候选细胞”, 临床试用已显示出初步安全性^[1]。然而, 也有不少研究结果与之相反^[2,3]。笔者对脊髓损伤后的 OEC 移植治疗研究现状尤其对存在争议的研究结果及其可能原因进行综述。

1 单纯 OEC 移植对脊髓损伤的修复作用

1.1 移植的 OEC 能否在脊髓内迁移?

早在 1998 年, Ramon-Cueto 等^[4]就发现 OEC 在全横断损伤脊髓内沿三条途径迁移: 主要沿脊髓纵轴方向在白质和灰质内迁移; 还有一部分在中央管和蛛网膜下腔迁移。我们在脊髓挫伤大鼠亚急性期移植 OEC 的研究也显示了相同的迁移途径^[5]。来自成人和成年大鼠鼻黏膜的 OEC 在正常脊髓和脊髓半横断模型大鼠脊髓内均表现出相似的迁移能力^[6]。已有研究证实, 体外培养的 OEC 在不同的时间可自动分化为不同的亚型, 不同亚型的 OEC 具有不同的迁移能力^[7], 说明 OEC 的迁移主要取决于其本身特性。

但是, 在 T10 水平脊髓压迫模型^[2]、脊髓挫伤模型^[8]、脊髓全横断模型^[9]均有报道未见移植 OEC 的迁移。Lu 等^[9]利用大鼠脊髓横断模型, 将 OEC、骨髓基质细胞、成纤维细胞等移植于距损伤部位的头侧和尾侧脊髓发现, 所有细胞都能在移植后 1h 内发生“迁移”, 在移植后 24h 到达损伤部位, 且细胞间的“迁移”没有差别, 并认为这种“迁移”是由于注射压力作用下的被动扩散, 并非细胞的主动迁移。

上述研究结果的差异, 被认为可能与细胞移植时间和环境不同有关。伤后即刻移植、在瘢痕未形成前, 细胞可能从注射部位迁移出去^[10], 伤后 1 周延期移植可能因损伤脊髓内胶质界面的形成^[11]、各种胞外基质的存在(如硫酸软骨素糖蛋白、tenascins 粘蛋白、可溶性 chemorepellant 分子^[12])或与星型-脑膜成纤维网之间的生理作用影响细胞迁移^[13]。已有研究显示, OEC 在挫伤模型不发生迁移^[11,14],

而在脊髓半横断模型可发生广泛迁移^[15], 提示硫酸软骨多糖蛋白和内源性雪旺氏细胞限制移植细胞的迁移。

1.2 移植的 OEC 能否促进脊髓轴突再生?

轴突芽生或再生是脊髓损伤动物功能修复的基础, 也是脊髓损伤修复的目标之一。诸多研究^[2,5,8,16,17]表明, OEC 能够促进脊髓损伤模型大鼠轴突芽生或延伸, 但主要限于背根神经、降钙素基因相关肽阳性(CGRP⁺)纤维, 多巴胺-β 羟化酶阳性纤维和 5-羟色胺阳性(5-HT⁺)纤维、去甲肾上腺素能阳性纤维的再生, 对于皮质脊髓束的长距离再生研究结果并不一致^[4,5,17,18]。Ramon-Cueto 等^[4]利用皮质脊髓束示踪技术显示, 在脊髓完全横断模型, OEC 移植可促进大鼠的皮质脊髓束再生进入损伤部位远端, 并伴随动物后肢功能的恢复及皮层诱发电位的改善。但 Deumens 等^[18]发现, 在脊髓横断大鼠, 在损伤头侧和尾侧移植 OEC, 在其间加上 OEC 填充的生物基质桥可允许损伤的皮质脊髓束延伸到宿主和移植植物交界处, 但不能穿过引导的管道。最近, Guest 等^[16]的研究显示, 利用灵长类 OEC 移植入 T9/T10 横断大鼠脊髓内, 发现仅出现 5-HT⁺纤维再生, 最长的 5-HT⁺纤维可达距损伤部位 6.2mm 的尾侧, 而损伤部位尾侧没有皮质脊髓束再生。我们的研究^[5]也显示, 移植 OEC 可促进大量的 NF 和 GAP-43 表达, 且部分伴随 OEC 而行的 NF⁺纤维表达 GAP-43, 但未观察到皮质脊髓束再生。

有学者^[19]通过全面的文献分析发现, 造成上述结果分歧的因素是多方面的: 组织学和免疫化学显示有些研究所用的完全性损伤模型存在问题, 即可能将因造模不完全而残留的皮质脊髓束纤维被误认为是细胞移植促进的再生皮质脊髓束; 动物模型、细胞培养时间及传代次数、细胞移植部位等不同也是影响研究结果的重要因素。研究^[20,21]发现, 第一代 OEC 随培养时间的延长而改变有助于其生物活性分子的分泌。如培养早期的 OEC 分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloprotease 2, MMP2), 而晚期的 OEC 不仅不分泌 MMP2, 而且 MMP2 在细胞系中持续下调。MMP2 不仅在 OEC 迁移中起重要作用, 而且可能是移植的 OEC 促进皮质脊髓束再生的原因之一^[20]。还有研究^[21]显示, 在体外培养中, 传代早期和晚期 OEC 引起不同的轴突再生和神经保护作用, 原因之一就是分泌型酸性富含半胱氨酸蛋白(细胞基质蛋白)(secreted protein acidic and rich in

第一作者简介: 女(1968-), 副教授, 医学博士, 研究方向: 脊髓损伤修复与康复

电话: (010)66721209 E-mail: yechaoqun@sina.com.cn

通讯作者: 孙天胜

cysteines, SPARC) 的存在。SPARC 是脊髓损伤后调节雪旺氏细胞生长作用和免疫功能的一个关键分子开关,能以环境依赖性方式刺激内源性修复。在 OEC, SPARC 仅在早期传代细胞的介质中出现,其在体外能促进背根神经节神经元的生长,在体内能促进脊髓损伤后酪氨酸羟化酶阳性纤维和 P 物质阳性纤维的出芽,且 OEC 分泌的 SPARC 的促进轴突生长作用依赖于内源性雪旺氏细胞的协同^[21]。

国内有学者^[22]提出,背根神经、CGRP⁺纤维、多巴胺- β 羟化酶⁺纤维和 5-HT⁺纤维相对于皮质脊髓束属于进化程度低的组织,其可塑性明显大于进化程度高的组织。OEC 移植促进背根神经、CGRP⁺纤维、多巴胺- β 羟化酶⁺纤维和 5-HT⁺纤维再生而非皮质脊髓束再生的现象正反应了 OEC 移植促进脊髓损伤修复遵循“进化论”原则。

1.3 移植的 OEC 能否促进髓鞘修复?

无论是嗅球还是嗅黏膜固有层来源的 OEC、无论是原代还是传代培养的 OEC 植入各种脊髓损伤模型中均可见髓鞘形成^[15, 23, 24]。在化学损伤导致的脊髓脱髓鞘损伤模型,将超顺磁化铁标记的嗅球来源的 OEC 植入脱髓鞘的脊髓局部区域内,可见到与 OEC 相应的多种特性的外周髓鞘形成,而在未移植的对照组很难观察到髓鞘形成^[23]。利用转基因技术或铁标记 OEC 显示, OEC 还能通过引导雪旺氏细胞渗入进一步促进髓鞘形成。绿荧光基因转染 (GFP) 的 OEC 植入背根横断模型后,可形成结构完整的髓鞘,且在出芽轴突的郎飞氏结周围出现蛋白簇集,成鞘细胞中 54% 的是 GFP 阳性 OEC,剩下的 46% 为 GFP 阴性细胞,可能为由外周浸入的雪旺氏细胞,且 OEC 可促进雪旺氏细胞由外周的浸入^[24]。

但也有研究^[25]显示, OEC 移植入损伤脊髓后不能促进髓鞘修复。Boyd 等^[26]利用 P-半乳糖苷酶标记的 OEC 在伤后 1 周植入脊髓压迫伤模型则未见再髓鞘化现象,仅在标记细胞附近出现了再髓鞘化纤维,可能为内源性雪旺氏细胞形成。研究者认为延期移植和细胞植入损伤部位的空洞是导致移植的 OEC 不能再髓鞘化的主要原因。

除了与移植时间和环境不同有关外,上述研究结果的分歧还可能与植入的细胞来源、类型、培养方法和移植前的准备等不同有关^[18, 20]。

已经证实, OEC 在促进轴突再髓鞘化过程中,存在和雪旺氏细胞相似的信号途径和增殖反应。研究发现,无论在体内还是在体外, OEC 表达雪旺氏细胞成鞘所需的信号包括 ErbB2、-3、-4, 且 ErbB2 和 ErbB3 提供 OEC 对神经调节蛋白增殖反应相关的功能信号途径;而在含有 ErbB2 和 ErbB3 功能阻滞抗体的培养环境中, OEC 对神经调节蛋白 $\alpha 1$ 的增殖反应消失^[25]。在利用磷酸锌灌注损伤神经元后,嗅鞘上的 ErbB2 上调^[26]。随后的研究显示,促髓鞘化的转录因子 Krox-20 和 SCIP 在包含有 OEC 的区域表达,说明在遇到合适直径的轴突时, OEC 可能通过和发育中的雪旺氏细胞一样的成鞘机制来促进髓鞘形成^[27]。但是, OEC 和雪旺氏细胞成鞘的方式不同。在成鞘过程中,雪

旺氏细胞分泌大量的细胞基质形成鞘管引导轴突延伸并为其生长提供基质,同时,由于被基底膜包裹,雪旺氏细胞可发生充分形变缠绕轴突以“一对一”方式成鞘(即一个雪旺氏细胞通过缠绕轴突为一个轴突形成髓鞘); OEC 则沿轴突纵轴排列,每个 OEC 可与很多轴突互相作用,在他们成鞘的过程中也保留了这种特点^[28]。此外, OEC 再髓鞘化呈年龄依赖性特点,即胚胎 OEC 较生后或成年 OEC 相比能进一步促进髓鞘形成^[14]。

1.4 移植的 OEC 能否促进神经功能改善?

在颈段脊髓半横断、中胸段脊髓全横断和中胸段挫伤模型大鼠,伤后即刻或延期移植 OEC 均能促进大鼠前肢取物或后肢运动功能出现不同程度的恢复。Pearse 将 OEC 和雪旺氏细胞混合移植于脊髓挫伤模型大鼠,发现自伤后 5 周开始直到实验结束,动物后肢 BBB 评分出现明显改善,这种改善主要与 5-HT 能纤维的再生而非皮质脊髓束的长距离再生有关^[8]。Engesser-Cesar 的研究也显示, OEC 移植可使脊髓横切动物功能自伤后 4 个月开始直到实验结束(伤后 7 个月)出现明显改善,且这种改善主要与去甲肾上腺素能的再生而非皮质脊髓束的长距离再生有关^[17]。

但也有研究显示, OEC 移植仅能使脊髓损伤大鼠后肢运动功能出现暂时性改善。Guest 等^[16]利用灵长类 OEC 移植入 T9/T10 横断大鼠脊髓内,发现伤后 8 周实验组 BBB 评分较对照组出现明显改善,12 周达高峰,以后逐步降低,18 周后两组无明显区别,作者认为 BBB 评分在短暂的改善后出现降低可能与细胞死亡有关。我们的研究^[9]也显示,在中胸段脊髓挫伤大鼠,伤后 2 周进行的 OEC 移植也仅使大鼠后肢运动功能在伤后 5~8 周间出现改善,以后与对照组无明显差异。

但是,不同学者分别将 OEC^[29]、OECs 联合嗅神经成纤维细胞^[18]和含有 OEC 的嗅黏膜固有层^[30]分别移植于脊髓后柱挫伤动物模型、皮质脊髓束慢性损伤模型、胸段脊髓完全横断模型大鼠,均未见动物神经功能改善。

有学者认为,动物模型、细胞来源及培养程序、细胞移植的部位等可能是造成上述结果差异的重要因素^[6]。Lopez-Vale 等^[31]发现, T8 全横切大鼠在伤后即刻和伤后 1 周时植入 OEC, 伤后即刻移植大鼠伤后 2~3 个月后肢运动功能出现改善,平均达到 4.2 $\pm$ 0.7 分;而伤后 1 周移植者在伤后 3~4 个月才开始出现改善,平均分为 3.7 $\pm$ 0.4 分;Steward 等的研究^[32]显示,在 T10 脊髓横切大鼠,伤后 30d 将 OEC 植入脊髓后,虽然移植细胞可促进 5-HT 纤维再生,但移植后 9 周内大鼠后肢运动功能无任何变化。该研究提示,移植时间也是影响移植的 OEC 促进动物神经功能恢复的重要因素。

OEC 促进神经功能恢复的机制主要与其分泌各种神经营养因子、促进残存轴突芽生及传播能力^[33],促进血管发生、髓鞘形成和轴突生长^[34],抑制胶质瘢痕利于再生的轴突通过损伤的区域^[35]有关。免疫化学和轴突示踪研究显

示, OEC 移植主要通过促进网状脊髓束而非皮质脊髓束的长距离再生来促进动物神经功能恢复^[2-8]。然而, Guest 的研究则显示, 移植的 OEC 虽能促进 5-HT 能纤维的长距离再生, 最长的 5-HT 纤维甚至可达距损伤部位 6.2mm 的尾侧, 但是当再次横断大鼠脊髓后^[9], 大鼠后肢运动功能并不改变, 说明其 5-HT 能纤维长距离的再生与大鼠后肢运动功能无关。可见, OEC 移植促进脊髓修复的机制可能涉及到多方面, 有待于进一步研究。

2 以 OEC 为主的“结合型”方法对脊髓损伤的修复作用

由于脊髓损伤后的病理变化错综复杂, 单纯的 OEC 移植或其他方法效果并不十分理想, 而将几种方法联合应用的“结合型”方法能进一步促进脊髓损伤修复, 因此, OEC 移植与其他方法如药物、神经营养因子和康复训练等联合应用的“结合型”方法在近年得到了普遍关注。

Cao 等^[30]首次利用逆转录病毒系统将 GDNF 基因转入 OEC, 发现 GDNF 基因修饰的 OEC 不仅在体外可表达和分泌生物活性的 GDNF, 而且在体内可持续产生 GDNF, 明显促进 T10 段脊髓完全性横断大鼠的轴突再生和功能恢复, 使大鼠后肢 BBB 评分从 4 分提高到 9 分。已经证实, BDNF、NT-3 基因转染的 OEC 移植能使再生反应和动物功能恢复进一步提高。

OEC 移植联合雪旺氏细胞“桥”、局部应用硫酸软骨素酶的“结合型”方法, 可促进完全性脊髓损伤大鼠的运动功能恢复^[37], 其机制与 OEC 和雪旺氏细胞促进轴突再生、硫酸软骨素酶可降解损伤部位的 CSPGs, 抑制瘢痕形成, 利于再生轴突穿越损伤部位有关。Pearse 将 OEC 和雪旺氏细胞混合移植于脊髓挫伤模型大鼠, 发现在伤后 5~9 周间动物后肢 BBB 评分出现明显改善, 这种改善主要与 5-HT 能纤维的再生有关^[8]。

Kubasak 等利用伤后即刻进行纯化的 OEC 移植联合伤后 4 周开始步行训练的“结合型”方案干预 T9 全横断模型大鼠发现, 大鼠后肢运动功能在伤后 4~7 个月间较损伤对照和单独细胞移植组出现明显改善, 其机制与 OEC 移植能促进脊髓组织赦免和轴突再生尤其是去甲肾上腺素能纤维轴突再生, 步行训练能进一步易化轴突再生有关^[38]。研究已证实, 以步行训练为代表的康复训练能通过增强任务依赖性可塑性促进脊髓损伤患者和模型动物神经功能恢复。

虽然以细胞移植为主体的“结合型”方法能较单纯的细胞移植能进一步促进脊髓损伤修复, 但何种方式的结合才能达到最佳效果以及其确切机制还有待进一步研究。

3 小结与展望

虽然 OEC 移植促进脊髓损伤修复的基础研究已取得了一定的进展, 但研究结果存在较大的分歧; 影响研究结果的因素包括: 细胞来源、类型及培养程序、移植前的准备、细胞移植的部位、时间和动物模型等。

因此, 开展横向研究对 OEC 的来源、纯度、培养方法、移植时机、移植方法在不同损伤模型的应用效果进行探索, 利用纵向研究对其作用机制、与神经细胞、细胞间质和胶质细胞之间的相互作用以及信号传导机制进行深入、系统研究, 将有助于进一步阐明其作用及机制, 加速其在临床的应用。

4 参考文献

1. Mackay-Sim A, Féron F, Cochrane J, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial [J]. *Brain*, 2008, 131(9): 2376-2386.
2. Boyd JG, Lee J, Skihar V, et al. LacZ-expressing olfactory ensheathing cells do not associate with myelinated axons after implantation into the compressed spinal cord [J]. *PANS*, 2004, 101(7): 2162-2166.
3. Lu P, Yang H, Culbertson M, et al. Olfactory ensheathing cells do not exhibit unique migratory or axonal growth-promoting properties after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(43): 11120-11130.
4. Ramon-Cueto A, Plant GW, Avila J, et al. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(10): 3803-3815.
5. 叶超群, 孙天胜, 蔡艳华, 等. 嗅鞘细胞和雪旺细胞混合移植对大鼠脊髓损伤修复的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19(9): 676-681.
6. Deng C, Gorrie C, Hayward I, et al. Survival and migration of human and rat olfactory ensheathing cells in intact and injured spinal cord [J]. *J Neurosci Res*, 2006, 83(7): 1201-1212.
7. Huang ZH, Wang Y, Cao L, et al. Migratory properties of cultured olfactory ensheathing cells by single-cell migration assay [J]. *Cell Res*, 2008, 18(4): 479-490.
8. Pearse DD, Sanchez AR, Pereira FC, et al. Transplantation of Schwann cells and/or olfactory ensheathing glia into the contused spinal cord: survival, migration, axon association, and functional recovery [J]. *Glia*, 2007, 55(9): 976-1000.
9. Lee IH, Jeff WM, Petra S, et al. In vivo magnetic resonance tracking of olfactory ensheathing glia grafted into the rat spinal cord [J]. *Exp Neurol*, 2004, 187(2): 509-516.
10. Richter MW, Fletcher PA, Liu J, et al. Lamine propria and olfactory bulb ensheathing cells exhibit differential integration and migration and promote differential axon sprouting in the lesioned spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(11): 10700-10711.
11. Pearse DD, Marcillo AE, Oudega M, et al. Transplantation of Schwann cells and olfactory ensheathing glia after spinal cord injury: Dose pretreatment with methylprednisone and interleukin-10 enhance recovery [J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(9): 1223-1239.
12. Barallobre MJ, Pascual M, Del Rio JA, et al. The Netrin family of guidance factors: emphasis on Netrin-1 signalling [J]. *Brain*

- Res Brain Res Rev, 2005, 49(1):22-47.
13. Fawcett JW. Astrocytic and neuronal factors affecting axon regeneration in the damaged central nervous system[J]. *Cell Tissue Res*, 1997, 290(2):371-377.
 14. Plant GW, Currier PF, Cuervo EP, et al. Purified adult ensheathing glia fail to myelinate axons under culture conditions that enable Schwann cells to form myelin [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(14):6083-6091.
 15. Cao L, Su Z, Zhou Q, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes olfactory ensheathing cells migration [J]. *Glia*, 2006, 54(6):536-544.
 16. Guest JD, Herrera L, Margitich I, et al. Xenografts of expanded primate olfactory ensheathing glia support transient behavioral recovery that is independent of serotonergic or corticospinal axonal regeneration in nude rats following spinal cord transection [J]. *Experimental Neurology*, 2008, 212(2):261-274.
 17. Engesser-Cesar C, Ichiyama RM, Nefas AL, et al. Wheel running following spinal cord injury improves locomotor recovery and stimulates serotonergic fiber growth [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(7):1931-1939.
 18. Deumens R, Koopmans GC, Honig WM, et al. Chronically injured corticospinal axons do not cross large spinal lesion gaps after a multifactorial transplantation strategy using olfactory ensheathing cell/olfactory nerve fibroblast-biomatrix bridges [J]. *J Neurosci Res*, 2006, 83(5):811-820.
 19. Richter MW, Roskams KJ. Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: Hype or hope [J]. *Experimental Neurology*, 2008, 209(2):353-367.
 20. Pastrana E, Moreno-Flores MT, Gutzov EN, et al. Genes associated with adult axon regeneration promoted by olfactory ensheathing cells: a new role for matrix metalloproteinase 2 [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(20):5347-5359.
 21. Edmund Au, Richter MW, Vincent AJ, et al. SPA-RC from olfactory ensheathing cells stimulates Schwann cells to promote neurite outgrowth and enhances spinal cord repair [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(27):7208-7221.
 22. 孙天胜. 以进化论的观点评价细胞移植治疗脊髓损伤 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(9):651-653.
 23. Dunning MD, Lakatos A, Loizou L, et al. Superparamagnetic iron-oxide-labeled Schwann cells and olfactory ensheathing cells can be traced in vivo by magnetic resonance imaging and retain functional properties after transplantation into the CNS [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(44):9799-9810.
 24. Sasaki M et al. Identified olfactory ensheathing cells transplanted into the transected dorsal funiculus bridge the lesion and form myelin [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(39):8485-8493.
 25. De Mello TR, Busfield S, Dunlop SA, et al. Culture conditions affect proliferative responsiveness of olfactory ensheathing glia to neuregulins [J]. *Glia*, 2007, 55(7):734-745.
 26. Williams SK, Gilbey T, Barnett SC. Immunohistochemical studies of the cellular changes in the peripheral olfactory system after zinc sulfate nasal irrigation [J]. *Neurochem Res*, 2004, 29(5):891-901.
 27. Smith PM, Sim FJ, Barnett SC, et al. SCIP/Oct-6, Krox-20, and desert hedgehog mRNA expression during CNS remyelination by transplanted olfactory ensheathing cells [J]. *Glia*, 2001, 36(3):342-353.
 28. Liuzzi FJ, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 1991, 2(1):31-42.
 29. Takami T, Oudega M, Bate ML, et al. Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(15):6670-6681.
 30. Steward O, Sharp K, Selvan G, et al. A reassessment of the consequences of delayed transplantation of olfactory lamina propria following complete spinal cord transection in rats [J]. *Experimental Neurology*, 2006, 198(2):483-499.
 31. Lopez-Vales R, Fores J, Verdu E, et al. Acute and delayed transplantation of olfactory ensheathing cells promote partial recovery after complete transection of spinal cord [J]. *Neurobiology of Disease*, 2006, 21(1):57-68.
 32. Steward O, Sharp K, Selvan G, et al. A re-assessment of the consequences of delayed transplantation of olfactory lamina propria following complete spinal cord transection in rats [J]. *Experimental Neurology*, 2006, 198(2):483-499.
 33. Barnett SC, Riddell JS. Olfactory ensheathing cell transplantation as a strategy for spinal cord repair: what can it achieve [J]. *Nature Clinical Practice*, 2007, 3(3):152-161.
 34. Franssen EH, de Bree FM, Verhaagen J. Olfactory ensheathing glia: their contribution to primary olfactory nervous system regeneration and their regenerative potential following transplantation into the injured spinal cord [J]. *Brain Research Reviews*, 2007, 56(1):236-258.
 35. Raisman G, Li Y. Repair of neural pathways by olfactory ensheathing cells [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(4):312-319.
 36. Cao L, Liu L, Chen ZY, et al. Olfactory ensheathing cells genetically modified to secrete GDNF to promote spinal cord repair [J]. *Brain*, 2004, 127(3):535-549.
 37. Fouad K, Schnell L, Bunge MB, et al. Combining Schwann cell bridges and olfactory-ensheathing glia grafts with chondroitinase promotes locomotor recovery after complete transection of the spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(5):1169-1178.
 38. Kubasak MD, Jindrich DL, Zhong H, et al. OEG implantation and step training enhance hindlimb-stepping ability in adult spinal transected rats [J]. *Brain*, 2008, 131(1):264-276.

(收稿日期:2010-02-21 修回日期:2010-06-17)

(本文编辑 彭向峰)