

嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展

胡志俊, 马迎辉

(上海中医药大学附属龙华医院伤骨科, 上海 200032)

【摘要】 脊髓损伤的治疗一直是医学界的难题。脊髓损伤后神经元轴突再生困难, 同时神经胶质瘢痕阻碍再生轴突的通过。嗅鞘细胞是一种特殊的神经胶质细胞, 具有中枢神经系统(CNS)星形胶质细胞和外周雪旺氏细胞的特性, 许多基础与临床研究发现嗅鞘细胞是神经系统中具有促进神经轴突再生, 引导轴突正确生长的独特细胞, 取得了一定的成果, 为脊髓损伤的修复带来了希望。

【关键词】 嗅鞘细胞; 移植; 脊髓损伤; 综述文献

An update of repairing spinal cord injury by olfactory ensheathing cells HU Zhi-jun, MA Ying-hui. Department of Orthopaedics, Longhua Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

ABSTRACT The treatment of spinal cord injury is always a stubborn problem for neurosurgeons because nerve cell cannot regenerate and the glia scar can prevent the axonal regeneration. Olfactory ensheathing cells (OECs) is a kind of especial glia cell, which possesses the character of horizontal cell of central nervous system and schwann cell. Many foundational and clinical studies showed that the olfactory ensheathing cells can promote axonal regeneration and prove axonal growth, some progress is made and this is bringing hope for treatment of spine injury.

Key words Olfactory ensheathing cells; Transplantation; Spinal cord injuries; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(1):68-71 www.zggszz.com

基金项目: 上海市教委科研基金资助(编号: 05cz12)

通讯作者: 胡志俊 Tel: 021-64385700-3012 E-mail: hzjz1062@163.com

[5] Cui CB, Tezuka Y, Nakano H, et al. Isolation and structures of a norcarotane sesquiterpene glycoside, a chromone glucuronide, and two epicatechin glycosides. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1992, 40(8):2035.

[6] Hwang TH, Kashiwada Y, Nonaka Gen-Ichiro, et al. 4-carboxymethyl flavan-3-ols and procyanidins from *davallia divaricata*. *Phytochemistry*, 1990, 29(1):279.

[7] 马克昌, 高子范, 冯坤, 等. 骨碎补提取液对小鸡骨发育的促进作用. *中医正骨*, 1990, 2(4):7.

[8] 周铜水, 刘晓东, 周荣汉. 骨碎补对大鼠实验性骨损伤愈合的影响. *中草药*, 2003, 25(5):249-258.

[9] 马克昌, 高子范, 张灵菊, 等. 骨碎补对大白鼠骨质疏松模型的影响. *中医正骨*, 2004, 4(4):3.

[10] Golden Berg DL, Burck Hard TC, Croffor DL. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*, 2004, 292(19):2388-2395.

[11] 陈顺, 关延彬. 骨碎补药理作用的研究进展. *医药导报*, 2006, 25(7):685.

[12] Sun JS, Lin CY, Dong GC, et al. The effect of Gu-Shui-Bu on bone cell activities. *Biomater*, 2002, 23(16):3377-3385.

[13] 吴新安, 赵毅民. 骨碎补化学成分研究. *中国中药杂志*, 2005, 30(6):444.

[14] 赵晋宁. 骨碎补总黄酮急性毒性试验. *医药导报*, 2005, 24(1):12.

[15] 龚晓健, 李运曼, 安佰平, 等. 骨碎补总黄酮的抗膝关节炎作用. *中国天然药物*, 2006, 4(3):215.

[16] 董福慧, 郑军, 程伟. 骨碎补对骨愈合过程中相关基因表达的影响. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(7):519.

[17] 姬洪全, 党耕町, 马庆军, 等. 骨折愈合过程中转化生长因子β1 表达的实验研究. *中华外科杂志*, 1998, 36(2):72.

[18] Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(2):111-117.

[19] 谢雁鸣, 许勇刚, 赵晋宁, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度细胞因子 IL-4、TNF-α 水平的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10(1):34.

[20] 谢雁鸣, 鞠大宏, 赵晋宁. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度和骨组织形态计量学影响. *中国中药杂志*, 2004, 29(4):343.

[21] 徐展望, 张建新, 谭国庆, 等. 中药骨碎补提取液对兔骨髓基质细胞体外成骨分化的影响. *中医正骨*, 2006, 18(6):15.

[22] 刘怀成, 夏维波, 邢小平, 等. 胫骨超声速率对绝经妇女肢体骨折危险性的预测. *基础医学与临床*, 2000, 20(5):40-41.

[23] 刘剑刚, 谢雁鸣, 徐哲, 等. 骨碎补总黄酮的活血化瘀作用及对实验性微循环障碍和骨质疏松症的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(1):46.

(收稿日期: 2008-09-04 本文编辑: 连智华)

脊髓损伤(spinal cord injuries, SCI)是一种严重威胁人类健康的疾病,可致损伤平面以下的运动、感觉及植物神经功能障碍,其修复一直是神经科学研究领域的一大难题。目前研究主要集中在改善 SCI 的生长环境、组织移植、干细胞(stem cell)移植、神经细胞移植等。神经细胞移植包括神经膜细胞(schwann cells, SCs)、嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)、少突胶质细胞(oligodendrocyte, OD)和被周围神经激活的单核吞噬细胞等^[1-2],利用其神经细胞或类神经细胞的特性促进神经的再生。其中 OECs 有雪旺氏细胞和星形胶质细胞的特性,既像雪旺氏细胞促进轴突的生长,又像星形胶质细胞那样能在中枢神经系统中存活,正是这种复合性使其成为治疗神经损伤特别是 SCI 的候选。

1 OECs 促进 SCI 后神经修复的生物学特点

OECs 主要位于嗅神经纤维和嗅球外层,为嗅觉系统中主要的非神经元细胞,与大多数神经元不同的是嗅神经元在体内终生保持不断更新再生的能力。OECs 有雪旺氏细胞和星形胶质细胞的特性,其表型更接近于雪旺氏细胞。它既象雪旺氏细胞存在于中枢神经系统外又如星形细胞存在于中枢神经系统中。OECs 修复 SCI 的作用机制可能表现在以下几个方面。

1.1 改变 SCI 损伤的局部微环境 OECs 能分泌多种神经营养因子,如神经生长因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)、神经营养因子(NT 4/5)、睫状神经营养因子(CNTF)等;其次,OECs 也能表达参与细胞黏附和促突起生长的分子如:层粘连蛋白(laminin)、含唾液酸的神经黏附分子(BSA-N-CAM)、神经细胞黏附分子(N-CAM)^[3]。此外,它还有胶质源性的神经连接素(nexin)表达,这也是一个突起生长的促进因子。这些特性为神经轴突的再生建立了良好的内在环境,有助于损伤轴突的伸长、生长。促进轴突到达靶点,帮助神经功能恢复。

1.2 促进轴突和髓鞘的再生 受损的中枢神经内还存在着轴突生长抑制性物质。如在中枢神经系统的髓磷脂和少突胶质细胞中存在轴突生长抑制因子如封闭抑制因子(Nogo);中枢神经损伤后形成的胶质瘢痕中也含有抑制轴突生长的蛋白多糖如硫酸软骨素蛋白多糖(CSPG)等。同时,增大的星形胶质细胞突起和相关物质组成的胶质瘢痕,为致密的网状结构,该结构的形成亦阻碍了再生轴突的延伸^[4]。而 OECs 还能表达多种细胞黏附分子(CAM),OECs 表面的 CAM 以及 OECs 分泌的细胞外基质(ECM)可与再生轴突末端生长锥表面的相应受体结合,经细胞内信号传导系统介导引发长锥内细胞骨骼聚合或解聚的动态变化,最终引导轴突向靶区延伸,并且 OECs 还具有伴随生长的轴突迁移的能力;OECs 独特的成鞘作用可将损伤神经纤维与周围胶质微环境绝缘,使这些胶质细胞在损伤时产生的抑制轴突再生因素不能作用于损伤神经纤维,从而为轴突生长提供了适宜的微环境。

1.3 抑制胶质瘢痕的形成 OECs 一方面促进损伤神经元的存活和轴突的再生,另一方面与周围的星形胶质细胞和小胶质细胞表达的原肌球蛋白激酶受体(TrkA、TrkB 和 TrkC)结合,可诱导它们分泌大量的胶质源性的神经生长因子并抑制其反应性增生。因此,OECs 还可以抑制胶质瘢痕的形成,间

接促进轴突的再生^[5]。OECs 在一系列扩散因子、细胞黏附分子、细胞外基质蛋白(MMP29)等的介导下能够刺激同种或异种神经元突起的再生^[6]。

1.4 帮助神经轴突穿越瘢痕 作为一种具有中枢神经系统星形胶质细胞和外周神经系统雪旺氏细胞特性的独特细胞类型,嗅鞘细胞在正常情况下也存在于中枢神经系统内,与中枢神经的整合与在其内的迁移是自然的,也就使得嗅鞘细胞所形成的支架桥梁——神经胶质桥,能够穿越再生轴突无法通过的胶质瘢痕,达到相应的靶点,恢复损伤的神经功能。

2 OECs 移植治疗 SCI 的实验基础研究

在不同的 SCI 动物模型中,国内外众多学者从多个层面和角度对 OECs 移植的治疗作用进行了研究。从嗅鞘源性到嗅黏膜源性,从动物源性到人性,从单纯 OECs 到联合其他物质干预,研究的手段也多种多样。

2.1 国外 OECs 移植治疗 SCI 的基础研究最早源于国外。1994 年 Ramón-Cueto 等^[7]首次发表论文证实 OECs 能在脊背神经切断术后辅助感觉神经轴突的再生。Lu 等^[8]在大鼠完全脊髓横断伤 4 周,移植入嗅固有层损伤区域,10 周后接受移植的动物能够移动他们的后肢,并在组织学上表现出脑干 5-羟色胺神经元再生的证据,但在接受呼吸固有层移植的动物身上无此发现。此实验为使用鼻黏膜 OECs 作用于 SCI 的修复建立了可行性。

近来,Verdú 等^[9]发现 OECs 还显示出抑制脊髓空洞和瘢痕形成的作用,在移植治疗 SCI 时能促进血管的生成和感觉运动轴突的扩张和萌芽,进入和通过损伤部位。以前此种细胞能促进脑干 5-羟色胺神经元轴突的再生,通过损伤部位就如同促进脑干络氨酸羟化酶阳性轴突的再生一样^[10]。Alden 等^[11]报道将 OECs 移植到大鼠背侧索横断的部位,电生理可以检测到冲动传导至超过损伤区域 1 cm,细胞标记证实移植细胞迁移至宿主轴突,虽然再生轴突数量有限,但皆被髓鞘包裹,传导速度比正常轴突快。Tsuru 等^[3]应用光化学法损伤 T₁₀-L₁ 脊髓,并移植嗅球源性的 OECs,发现 OECs 具有神经保护作用,能明显减少囊腔空泡形成与反应性的胶质增生。Ie 等^[4]首次证实移植的 OECs 能使已经脱髓鞘的脊髓背侧柱轴突重新发生髓鞘化。随后 Tsuchida 等^[5]应用 X 线照射加局部注射溴乙锭制成脊髓后索损伤动物模型,发现移植 OECs 后能使脱髓鞘的神经纤维重新髓鞘化并加速神经电生理传导速度。这些实验都说明 OECs 具有促进轴突髓鞘再形成的作用。

Toft 等^[6]运用电生理的方法证实,在脊髓损伤动物模型中,OECs 移植能保护损伤区域神经通路的功能。Li 等^[12]研究证实移植 OECs 可使脊髓腹侧根修复率由 20%提高到 80%。

2.2 国内 国内的研究主要以国外的研究为基础,以 OECs 联合其他一些物质或手段为主。尹国栋等^[13]用人胚胎嗅鞘细胞移植修复大鼠脊髓全横断损伤,通过观察神经纤维、突触数目和密度后认为 OECs 移植对脊髓全横断损伤大鼠运动功能恢复具有促进作用。蔡中续等^[14]嗅黏膜源性嗅鞘细胞移植联合 NGF 对脊髓损伤进行修复,结果发现 OECs 移植可以明显促进轴突,OECs 联合 NGF 具有良好的脊髓损伤修复作用,且二者具有明显的协同作用。吴卫江等^[15]人胚嗅鞘细胞 OECs 和大鼠胚胎脊髓组织(ESC)联合移植在促进大鼠横断脊髓轴索

再生方面有无协同作用。评价 OECs 和 ESC 对神经元存活、纤维再生的影响。结果 OECs 和 ESC 联合移植对损伤脊髓具有明显保护作用并能促进宿主脊髓轴突再生,ESC 不能帮助再生轴索返回宿主组织;而 OECs 除能帮助再生轴索突破胶质屏障外更能使再生轴突髓鞘化,并具有一定的迁移能力。结论 OECs 和 ESC 联合移植在促进大鼠脊髓功能恢复中起到了互补和协同的作用。

吴军等^[16]观察神经生长因子-3(NT-3)基因转染 OECs(OEG)移植对急性大鼠 SCI 的作用,发现 OEG 是 SCI 基因治疗较好的受体细胞。转染 NT-3 基因的 OEG 移植后可以在体内较长时间存活,能明显促进急性 SCI 神经纤维的再生和功能恢复,为基因修饰 OECs 在 SCI 治疗中的应用提供了实验和理论依据。

移植联合神经生长因子作为外加措施,有明显促进 SCI 神经纤维再生和功能恢复的作用,但这种作用也是有限的。

3 OECs 移植治疗 SCI 临床研究

3.1 国内 随着 OECs 成功应用于 SCI 的基础研究,人们逐渐将重心转移至探讨 OECs 在临床方面的应用价值。可能受到伦理学的限制,国外对 OECs 的临床研究要晚于国内。在 I 期临床实验的基础上,黄红云等^[17]探讨了年龄因素对嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤临床疗效的影响,结果认为嗅鞘细胞移植能改善所有年龄段脊髓晚期损伤患者的神经功能,除老年组痛觉恢复较好外,年龄因素对运动和触觉的近期效果无明显影响。随后黄红云等^[18]还对其 I 期临床实验作了磁共振成像 3 年随访,结果未发现在注射部位及其临近区域有肿瘤或新生物生长,尽管个别患者有部分损伤平面以下神经功能恢复迹象,但其临床效果尚需长期随访观察。随后黄红云等^[19]报道,用取自胚胎嗅球的组织分离纯化培养成嗅鞘细胞单细胞悬液治疗晚期脊髓损伤患者 300 例,结论认为胚胎嗅鞘细胞移植能快速帮助晚期脊髓损伤患者恢复部分神经功能,但除损伤水平中颈段运动和轻触觉分数高于胸段外,年龄、受伤时间、性别、损伤程度和损伤水平并不是影响胚胎嗅鞘细胞移植后功能恢复的因素。陈琳等^[20]对晚期脊髓损伤患者胚胎嗅鞘细胞移植后的电生理评价表明,199 例晚期完全性脊髓损伤患者术后肌电图检查 46.7%显示部分受累肌肉大力收缩时募集波形改善,运动单位电位数量增加 45.2%显示感觉平面上降。

3.2 国外 在国外,Mackay-Sim^[21]进行了第 1 个用来评价移植 OECs 作用的临床试验。他将来自嗅黏膜纯化培养的 OECs 移植到 4 个稳定期(6 个月~3.5 年)患者的脊髓受损部位,但他认为需要 3 年以后才能评价其作用。研究者将 OECs 以间隔不同时间注入到 15 例 Frankel 分级为 A 级的创伤性 SCI 患者的损伤部位,移植后 6 例患者的功能恢复到 C 级,5 例恢复到 B 级,而未发现严重的不良反应^[22]。这表明利用 OECs 移植治疗创伤性 SCI 在临床上有一定作用。

Moreno 采用美国脊柱协会的分类标准,对 139 例患者经过 OECs 移植治疗后 2~8 周的观察,发现运动、轻触觉、痛觉积分均有改善且与年龄无相关性^[23]。Dunning 等^[24]在 OECs 培养时加入对比剂,通过细胞胞饮的作用将对对比剂吸入,回植到体内后可以用 MRI 观察移植细胞的活动情况,并发现在 T2

加权像上信号的降低与脊髓的再生高度相关,从而为 OECs 移植治疗 SCI 提供了一种临床研究方法。

2005 年,Feron 等^[25]在 I 期临床试验中,对 3 例男性截瘫患者(损伤时间为 6~32 个月)进行嗅鞘细胞移植,细胞来自嗅黏膜活检,并经体外纯化培养,植入 1 年后未出现手术并发症,也没出现脊髓的进一步损害以及囊肿、肿瘤、瘘管的形成。进而认为自体嗅鞘细胞移植是安全可行的,并且计划对受试者进行 3 年随访,观察神经功能和精神状态的变化,以确定移植的长期安全性。Lima 等^[26]进行了临床试验,他们对 7 例脊髓损伤患者(损伤时间为 6 个月~6.5 年)进行自体嗅黏膜组织移植,术后显示患者的神经功能有不同程度的恢复(除 1 例患者有感觉减退,原因可能是脊髓损伤平面确定错误)。所以他们也认为嗅黏膜自体移植是可行且相对安全的,有潜在的修复作用。而 Bruce 等^[27]观察 7 例在中国接受手术的患者,并进行了术前、术后的比较,认为 OECs 移植治疗 SCI 的手术还不健全,且患者在术后功能上的恢复没有进步,还存在一系列的并发症。整个手术不能达到国际上安全、有效的标准,故暂时不主张患者进行这种手术。因此目前对于临床上 OECs 移植治疗 SCI,还存在一定的争议。也有很多人提出质疑^[28-30],为此国内外学者对嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的临床试验进行了激烈讨论^[31-32],所以对嗅鞘细胞的临床试验的各个环节还需要继续探索。但嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤的研究意义在于它改变了神经科学领域的临床观念,实现了 0 到 1 的突破。

4 OECs 移植治疗 SCI 的展望

OECs 移植是目前有望治疗 SCI 的方法之一,因此有必要深入开展 OECs 治疗 SCI 的机制研究,以加深对 OECs 的认识,同时要采用多种方法进行联合移植治疗的探索,逐渐提高移植后疗效。以后研究的重点应在:①进一步了解嗅黏膜源性的 OECs 的特性;②采用基因工程技术,用各种载体将神经生长因子基因修饰 OECs,提高其修复能力;③采用组织工程技术,利用天然或人工可降解材料为支架,优化修复环境,将 OECs 与干细胞、组织移植相结合,弥补其不足;④采用科学有效的评价方法,评估 OECs 移植治疗 SCI 的临床疗效。

关骅^[33]也撰文指出:依据循证医学的基本原则,结合脊髓损伤病理及临床特点,在细胞移植临床研究中,应关注以下几个问题:明确限定临床研究入选病例及排除病例的标准;明确移植细胞的来源、类型及植入方法;建立客观有效的评估标准,科学评估临床试验治疗的有效性;开展多中心研究。总之,开展实施细胞移植的临床研究,仍然任重而道远。

参考文献

- [1] Skinner AP, Pachnicke S, Lakatos A, et al. Nasal and frontal sinus mucosa of the adult dog contain numerous olfactory sensory neurons and ensheathing glia. *Res VET Sci*, 2005, 78(1):9-15.
- [2] Barnett SC, Chang L. Olfactory ensheathing cells and CNS repair: going solo or in need of a friend. *Trends Neurosci*, 2004, 27(1):54-60.
- [3] Tsuru M, Nagata K, Ueno T, et al. Confocal laser microscopy of chondrocytes that received gene transfer using in vitro electroporation. *Kurume Med*, 2002, 49(1):1-5.
- [4] Ie M, Ohgushi H, Yanagida Y, et al. Osteogenesis coordinated in C3H10T1/2 cells by adipogenesis dependent BMP 2 expression

- system. *Tissue Eng*, 2006, 6(1): 9-18.
- [5] Tsuchida H, Hashimoto J, Crawford E, et al. Engineered allogenic mesenchymal stem cells repair femoral segmental defect in rats. *J Orthop Res*, 2003, 21(1): 44-53.
- [6] Toft A, Scott DT, Bamett SC, et al. Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury. *Brain*, 2007, 130(Pt 4): 970-984.
- [7] Ramón-Cueto A, Nieto-Sampedro M. Regeneration into the spinal cord of transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol*, 1994, 127(2): 232-244.
- [8] Lu J, Feron F, Mackay-Sim A, et al. Olfactory ensheathing cells promote locomotor recovery after delayed transplantation into transected spinal cord. *Brain*, 2006, 125: 14-21.
- [9] Verdú E, Garcia-Alías G, Forés J, et al. Effects of ensheathing cells transplanted into photochemically damaged spinal cord. *Neuroreport*, 2001, 11: 2303-2309.
- [10] Ramer LM, Au E, Richter MW, et al. Peripheral olfactory ensheathing cells reduce scar and cavity formation and promote regeneration after spinal cord injury. *J Comp Neurol*, 2004, 473(1): 1-15.
- [11] Alden TD, Varady P, Kallemes DF, et al. Bone morphogenetic protein gene therapy. *Spine*, 2005, 27(16): 87-93.
- [12] Li Y, Yamamoto M, Raisman G, et al. An experimental model of ventral root repair showing the beneficial effect of transplanting olfactory ensheathing cells. *Neurosurgery*, 2007, 60(4): 734-740.
- [13] 尹国栋, 汤逊, 林月秋, 等. 人胚胎嗅鞘细胞移植修复大鼠脊髓全横断损伤. *中国矫形外科杂志*, 2006, 14(14): 1093-1095.
- [14] 蔡中续, 李玉华, 祁磊, 等. 嗅黏膜源性嗅鞘细胞移植联合 NGF 对脊髓损伤的修复. *山东大学学报*, 2007, 45(5): 470-477.
- [15] 吴卫江, 惠国桢, 吕然博, 等. 人胚嗅鞘细胞与胚胎脊髓组织联合移植对大鼠脊髓损伤的治疗作用. *江苏医药*, 2006, 32(10): 948-950.
- [16] 吴军, 孙天胜, 王献章, 等. 神经营养-3 基因修饰嗅鞘细胞移植对急性脊髓损伤作用的实验研究. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(2): 147-152.
- [17] 黄红云, 陈琳, 王洪美, 等. 年龄对嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤疗效的影响. *首都医科大学学报*, 2003, 24(1): 56-59.
- [18] 黄红云, 王洪美, 陈琳, 等. 嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤影响功能恢复的因素. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20(4): 434-438.
- [19] 黄红云, 陈琳, 王洪美, 等. 嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤安全性评价 38 个月磁共振随访结果. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20(4): 439-443.
- [20] 陈琳, 黄红云, 王援朝, 等. 晚期脊髓损伤患者胚胎嗅鞘细胞移植后的电生理评价. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(20): 4738-4741.
- [21] Mackay-Sim A. Neurogenesis in the adult olfactory neuro-epithelium. In: Doty RL, ed. *Handbook of olfaction and gustation*, and ed. New York; Marcel Dekker, 2003. 93-113.
- [22] Rabinovich SS, Seledtsov VI, Poveschenko OV, et al. Transplantation treatment of spinal cord injury patients. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57(9): 428-433.
- [23] Moreno-Flores MT, Lim F, Martin-Bermejo MJ, et al. Immortalized olfactory ensheathing glia promote axonal regeneration of rat retinal ganglion neurons. *J Neurochem*, 2003, 85(4): 861-871.
- [24] Dunning MD, Lakatos A, Loizou L, et al. Super paramagnetic 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 Neurosci*, 2004, 24(44): 9799-9810.
- [25] Feron F, Perry C, Cochrane J, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain*, 2005, 128(12): 2951-2960.
- [26] Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, et al. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med*, 2006, 29(3): 191-203.
- [27] Bruce H, Dobkin, Armin Curt, et al. Cellular transplants in China: observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury. *Neurorehabilitation Neural Repair*, 2006, 20(1): 5-13.
- [28] Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord*, 2007, 45(3): 190-205.
- [29] Lopez-Vales R, Fores J, Navarro X, et al. Chronic transplantation of olfactory ensheathing cells promotes partial recovery after complete spinal cord transection in the rat. *Glia*, 2007, 55(3): 303-311.
- [30] Bamett SC, Riddell JS. Olfactory ensheathing cell transplantation as a strategy for spinal cord repair-what can it achieve. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(3): 152-161.
- [31] 鲁朋哲. 中国的细胞移植: 对最大的人类慢性脊髓损伤临床试验的观察研究. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(8): 565-570.
- [32] 黄红云. 对《中国的细胞移植: 对最大的人类慢性脊髓损伤临床试验的观察研究》一文的质疑. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(1): 5-8.
- [33] 关骅. 细胞移植: 脊髓损伤临床试验中应关注的问题. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(9): 647-649.

(收稿日期: 2008-09-22 本文编辑: 王玉蔓)