

嗅鞘细胞治疗脊髓损伤的研究进展

李嘉熙, 高正超, 贺西京, 李京, 赵航

(西安交通大学第二附属医院骨二科, 陕西 西安 710004)

【摘要】 脊髓损伤是一种高致残性神经系统损伤性疾病, 目前仍然缺乏有效的治疗方法。研究证实嗅鞘细胞是促进脊髓损伤后神经再生的理想种子细胞之一。嗅鞘细胞能通过分泌作用、与星形胶质细胞相互作用、调节炎症反应、迁移特性、髓鞘形成作用、抗氧化作用、脂质调节作用等方式或特性促进轴突的萌发及定向延长, 从而发挥神经保护以及神经修复作用。近年来, 一些研究利用生物工程、组织工程、重编程等技术从不同方面增强了嗅鞘细胞的疗效, 从而为优化脊髓损伤的细胞治疗提供了新的治疗策略。本文将对嗅鞘细胞修复脊髓损伤的机制加以总结, 同时归纳近些年优化嗅鞘细胞治疗脊髓损伤策略的研究进展, 为进一步开发脊髓损伤后神经修复潜能提供新的研究思路, 优化脊髓损伤的细胞治疗效果。

【关键词】 嗅鞘细胞; 脊髓损伤; 细胞移植

中图分类号: R338

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.08.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Advances in olfactory ensheathing cells for the treatment of spinal cord injury LI Jia-xi, GAO Zheng-chao, HE Xi-jing, LI Jing, and ZHAO Hang. The Second Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

ABSTRACT Spinal cord injury is a highly disabled neurological disease, and there is still a lack of effective treatments. Studies have proved that olfactory ensheathing cells are one of the ideal seed cells for promoting nerve regeneration after spinal cord injury. Olfactory ensheathing cells can promote axonal germination and elongation through secretion, interaction with astrocytes, regulation of inflammatory reaction, migration characteristics, myelination, anti-oxidation, lipid regulation and other channels. Thus olfactory ensheathing cells play the role of neuroprotection and nerve repair. In recent years, some studies have used bioengineering, tissue engineering, reprogramming and other technologies to enhance the efficacy of olfactory ensheathing cells from different aspects, thereby providing new therapeutic strategies for optimizing the cell therapy of spinal cord injury. This article will summarize the mechanism of olfactory ensheathing cells in repairing spinal cord injury, and review the progress of optimizing strategy of olfactory ensheathing cells in treating spinal cord injury recently, so as to provide new research ideas for the further developing the repair potential of olfactory ensheathing cells and optimize the cell therapy effect of spinal cord injury.

KEYWORDS Olfactory ensheathing cells; Spinal cord injury; Cell transplantation

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的机制可分为原发性损伤和继发性损伤, 以后者为主要的损伤机制。在骨折、暴力等原发性损伤的基础上, 脊髓将发生一系列继发性的解剖和病理生理反应, 包括炎症反应、轴突脱髓鞘、脊髓实质形态和结构异常、氧化应激以及胶质瘢痕形成等, 加重了神经的损伤和功能的丧失。在正常的生理条件下, 中枢神经的再生能力较差, SCI 后不仅难以改善, 反而持续加重。嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)是极少数能够终生再生的神经胶质细胞, 研究发现在不同损伤

程度的模型中, 嗅鞘细胞移植均取得了可喜的结果^[1-2]。OECs 的功能特性介于施万细胞(Schwann cells, SchCs)和少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)之间, 是一类特殊的神经胶质细胞。与 SchCs 和 OLs 不同的是, OECs 在周围神经系统和中枢神经系统中均能包裹神经纤维形成髓鞘。研究已证实 OECs 移植能够减轻继发性损伤, 促进 SCI 后神经再生和功能恢复, OECs 修复 SCI 的机制可能与其分泌作用、与星形胶质细胞相互作用、调节免疫反应、迁移特性、髓鞘形成作用、抗氧化作用、脂质调节作用等有关。

1 嗅鞘细胞的生物学特性

1.1 起源及分布

命运图谱技术和遗传谱系追踪技术表明 OECs 起源于神经嵴^[3], 填充于嗅基板, 随后嗅基板内陷形成嗅凹, 产生鼻腔内壁的原始嗅上皮, OECs 在发育

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81771349)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 81771349)

通讯作者: 贺西京 E-mail: xijing_h@vip.tom.com

Corresponding author: HE Xi-jing E-mail: xijing_h@vip.tom.com

过程中,随固有层生长的嗅觉轴突一起迁移出嗅上皮,到达端脑小泡后聚集形成嗅神经层。OECs 分布于嗅黏膜(olfactory mucosa, OM)的固有层、嗅神经以及嗅球(olfactory bulb, OB)表面的神经层和小球层。

1.2 细胞形态学

OECs 属于神经胶质细胞,胞体可呈梭形、扁圆形或纺锤形,质膜常见一特征性褶皱,胞质稀疏,内含典型的分叶状电子致密核,胞浆内含有丰富的游离核糖体、多聚核糖体和散布排列的中间丝,偶见与细胞突起有关的细丝小束,核膜下有片状染色质和一个或两个核仁^[4]。

OECs 的形态受到环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),内皮素-1 和 fibulin-3 蛋白等细胞内外分子的影响。比如, fibulin-3 蛋白会显著提高具有极长突起的纺锤形 OECs 的比例^[5]。近年来,三维培养技术为观察研究细胞形态提供了新的视角, Beckingham 等^[6]开发了一种裸液态大理石(naked liquid marble, NLM)技术,能充分模拟体内微环境的形态特征和生理功能,可以培养出三维多球形结构的 OECs 用于研究细胞间的相互作用和移植前准备。此外, OECs 形态因不同的生长阶段、来源和培养条件具有明显的异质性,这可能与表达不同的神经营养因子有关。

1.3 免疫特性

OECs 可表达包括神经营养因子受体抗体(p75NTR),中枢神经特异性蛋白(S100 β),胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),胚胎神经细胞粘附分子(embryo-neural cell adhesion molecule, E-NCAM),神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY),波形蛋白(vimentin, Vim),钙结合蛋白(calponin)在内的多种蛋白标记物,然而,这些蛋白的表达取决于 OECs 提取部位^[1]。人 OB-OECs 表达 S100 β 和 GFAP,并且 OB 神经层外侧的 OECs 表达 p75NTR 和 E-NCAM,而位于 OB 神经层内侧的 OECs 表达 NPY。人 OM-OECs 可表达 p75NTR 和 GFAP,并且近胞核部分 GFAP 阳性,近胞膜部分 p75NTR 阳性。有研究在体外培养新生大鼠 OB-OECs 的过程中,发现呈现不同形态的两种细胞亚群^[7]。这两种亚群被并定义为:(1)星形细胞样,其形态与扁平的星形胶质细胞相似,表达 E-NCAM 和 GFAP。(2)SchCs 样,纺锤形,其形态与 SchCs 相似,表达 p75NTR 和 GFAP。进一步的研究证明这两种亚群可以通过细胞骨架重组相互转化^[8]。

1.4 功能特性

哺乳动物嗅觉系统的显著特点是终生神经再生,初级嗅觉神经元不断地由排列在嗅上皮基底

层的前体细胞来补充,新的神经元轴突延伸进入嗅球并建立新的突触, OECs 在这个过程中发挥着重要的作用^[9]。OECs 存在于整个嗅觉神经系统,并与嗅觉神经元的轴突直接接触, OECs 在嗅觉轴突向嗅球延伸时,以非髓鞘化的方式将其轴突包绕成束,并促进轴突定向延伸和提供营养支持。此外, OECs 是初级嗅觉神经系统的主要吞噬细胞,吞噬神经元碎片和异常轴突,并清除入侵的微生物^[10]。因此,生理情况下 OECs 在轴突发生中发挥的作用以可概括为:分泌神经营养物质、吞噬细胞、靶向迁移、轴突引导和结构重塑。

2 嗅鞘细胞修复脊髓损伤的机制

脊髓损伤后,炎症细胞激活、神经脱髓鞘改变、自由基损伤、损伤区域营养物质的缺乏、轴突生长抑制分子硫酸软骨素蛋白多糖类(chondroitin sulphate proteoglycans, CSPGs)表达增多及胶质瘢痕的形成,共同形成了抑制神经修复的化学和物理屏障,这些错综复杂的病理改变所形成的微环境是抑制神经元再生和轴突生长的基础^[1]。然而,脊髓损伤后神经难以再生并非是不可逆的,越来越多的研究表明, OECs 能够为 SCI 后轴突再生、神经组织重建甚至是功能恢复创造一个有利的条件^[7]。OECs 可能通过以下方式 and 特性发挥神经修复作用。

2.1 分泌特性

作为胶质细胞的一员, OECs 拥有强大的分泌作用,可以分泌神经营养因子、细胞外基质蛋白、细胞因子、趋化因子在内的多种利于神经修复的生物活性物质。研究证明嗅鞘细胞可以分泌脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),胶质源性神经营养因子(glialcellline-derived neurotrophic factor, GDNF),神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3),神经营养因子-4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5),它们通过特异性结合高亲和力和原肌球蛋白激酶(tropomyosin kinase, Trk)受体和低亲和力和 p75NGFR 受体,为受损的细胞和轴突提供营养支持,有效地促进 SCI 后神经元存活、轴突萌发及延长^[11]。此外, Wang 等^[12]发现 BDNF 结合其酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB)后,激活三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)受体通道和瞬时受体电位(transient receptor potential cation, TRPC)通道,介导钙离子内流,从而促进嗅鞘细胞的迁移。

OECs 除了分泌神经营养因子为轴突再生提供营养支持,还能够分泌多种细胞外基质蛋白通过直接接触神经元或轴突促进神经元存活及轴突的引导和延长。研究发现 L1-细胞黏附分子(L1 cell adhe-

sion molecular, L1-CAM), 神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM), 神经性-钙黏附素(neuropathic-cadherin, N-cadherin), 层粘连蛋白(laminin)和IV型胶原(collagen IV)等黏附蛋白可以促进轴突生长通道的形成^[13-15]。L1-CAM 的表达上调, 介导 OECs 形状由扁片向多突起转化, 增强 OECs 促进轴突生长的特性^[13]。信号素 3A(Semaphorin3A, Sema3A)虽然抑制 OECs 迁移, 但是可以通过排斥作用调节轴突生长的方向, 正确建立新的神经传导通路^[16]。此外, OECs 分泌的基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)可以溶解胶质瘢痕重塑细胞外环境。基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)降解胶质瘢痕中轴突生长抑制分子 CSPGs, MMP-9 还可以降解髓鞘碎片衍生的抑制因子髓鞘相关糖蛋白, 从而对轴突再生发挥有益作用^[17]。

此外, OECs 还能分泌包括 CX3CL1、CXCL1、CXCL12 在内的多种细胞因子及其受体 CXCR4, 这些细胞因子可以作用于其他免疫细胞发挥免疫调节和神经保护的作用^[18]。

2.2 与星形胶质细胞相互作用

SCI 后, 星形胶质细胞被反应性激活, 形成胶质瘢痕, 阻碍神经再生, OECs 可以通过改建星形胶质瘢痕、抑制星形胶质细胞活性等方式促进轴突延长和生长。首先, 与 SchCs 不同, OECs 可以与星形胶质细胞相互混合, 混合后 OECs 外膜可以穿透胶质瘢痕到达损伤核心区, 轴突可以沿该通道向损伤区域延伸, Li 等^[19]将其称为“通道假说”。CX43 蛋白参与细胞间缝隙连接, 被认为是 OECs 形成功能通道的主要连接蛋白^[20]。OECs 不仅到达损伤核心, 还可以包裹外围胶质细胞。三维培养下首次发现 OECs 包裹星形胶质细胞, 这种方式可能起到限制胶质瘢痕, 降低炎症细胞浸润的作用^[21]。有研究将胶质瘢痕和 OECs 共培养后发现轴突生长总量增加 60%, 并认为 OECs 可以以一种与神经元轴突直接接触并且平行排列的方式延长轴突^[22]。其次, OECs 分泌的细胞外基质蛋白酶 MMP2 可以改建胶质瘢痕, 间接增强 OECs 的穿透能力, 这种基质蛋白酶也被认为与皮质脊髓束的再生有关^[17, 23]。最后, OECs 通过抑制星形胶质细胞 NF- κ B 核转位从而抑制星形胶质细胞的活化和增值, 并抑制其 CSPG 的表达, 在 OECs 和星形胶质细胞共培养时, 星形胶质细胞激活和炎症反应明显减弱^[14, 24]。

2.3 调节炎症反应

近年来普遍认为继发性脊髓损伤中的炎症反应

是主要的致伤因素, 包括白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在内的大量炎症因子表达显著升高, 炎症反应导致脊髓水肿, 空洞和胶质瘢痕反应性增生, 扩大损伤范围, 使神经功能进一步丧失。OECs 可以通过免疫调控降低炎症反应。首先, OECs 在植入损伤区后可以促进白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4), 白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)的抗炎细胞因子表达, 抑制 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子表达, 改善局部炎症微环境^[25]。进一步的研究发现, 这种作用的发挥得益于 OECs 可以调控巨噬细胞或小胶质细胞的表型转化。OECs 或 OECs 和 SchCs 共移植均可以促进脊髓损伤后急性期巨噬细胞向 M2 亚型极化, M2 型巨噬细胞能产生抗炎因子和神经营养因子并阻断抑炎因子的释放, 同时可以减少脊髓囊肿的形成, 使脊髓损伤炎症微环境得到显著改善^[26]。OECs 通过下调 JAK/STAT 信号通路对小胶质细胞进行免疫调控, 促进了小胶质细胞分泌抗炎因子, 从而降低了炎症反应^[27]。

此外, OECs 可以通过吞噬凋亡神经元及细胞碎片发挥固有免疫作用, 提高神经元存活率。Nazareth 等^[10]研究已经证实, 从胚胎早期开始, OECs 就是嗅神经的主要吞噬细胞, 承担吞噬退化神经元及异常轴突的功能, 因此我们可以认为 OECs 是嗅觉通路中的一种原始固有免疫细胞。脊髓损伤后, 凋亡的神经元、髓鞘碎片在局部集聚会进一步加重炎症反应。OECs 表面的 Toll 样受体-4 和磷脂酰丝氨酸受体可以分别识别细菌及凋亡神经元配体, 进而吞噬凋亡的神经元及髓鞘碎片, 调节局部免疫反应, 间接促进了神经元存活和轴突的生长, 这一过程可能与 p38MAPK 信号通路激活有关^[28-29]。有研究发现转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β , TGF- β 1)通过调节整合素/MFG-E8 信号通路, 增强 OECs 的吞噬活性, TGF- β 1 使 OECs 向扁平方向移动, 细胞面积增大, 这可能与 OECs 吞噬活性的增强有关^[30]。

2.4 迁移特性

OECs 的迁移特性对嗅觉系统的发育和脊髓损伤后神经修复都具有重要意义^[15]。胚胎时期, OECs 与嗅觉轴突向 CNS 迁徙的过程中, OECs 作为嗅神经通路的先导, 并为初级嗅轴突提供所必须的传导底物。Sema3A 在神经发育期抑制或排斥轴突生长锥, 影响生长锥伸展方向, 确保其向靶组织定向生长^[16]。在 OECs 移植时, OECs 必须从移植部位迁移至损伤部位以促进神经再生。研究表明轴突迁移距离与 OECs 迁移率有关, 更令人振奋的是, OECs 可

以在 CNS 中迁移较长的距离促进轴突延长^[31]。虽然已确定了一些调节 OECs 迁移的分子,但是调节 OECs 定向迁移的分子机制仍不清楚。GDNF 通过 GDNF 家族受体 alpha-1 (GDNF family receptor alpha-1, GFRA1) 和 Ret 激活 JNK 和 Src, 刺激周围板层波的活性, 从而增加细胞与细胞间接触依赖性迁移^[32]。实验发现溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 是促进 OECs 向损伤中心迁移的关键趋化因子之一, LPA 通过激活 β -catenin 和 ERK1/2 通路显著促进大鼠脊髓损伤后 OECs 的归巢^[33]。有研究发现活性肌球蛋白 II 通过极化分布的方式调节 OECs 在自发迁移过程中或在细胞外刺激情况下定向迁移^[34]。Nogo-66、Slit-2 和 Fibulin-3 被证明可以抑制 OECs 的迁移, 同时这些抑制 OECs 迁移的分子可以显著抑制神经突起的生长^[5]。因此可以认为大多数抑制轴突延长和损伤后再生长的因素也可能影响 OECs 的迁移。此外, 不同的 OECs 亚群具有独特的细胞骨架结构, 并表现出显著的运动性差异, 其中 SchCs 样 OECs 比星形胶质样 OECs 具有更强的运动性^[8]。

2.5 髓鞘形成作用

脱髓鞘广泛存在于 SCI 的亚急性及慢性阶段, 可能会阻断动作电位传导或使轴突更容易变性, 然而髓鞘结构与神经功能恢复之间的联系目前仍有争议, 轴突传导可以在没有重新髓鞘形成的情况下实现, 而且电传导的缺陷也可能不是由于脱髓鞘引起的, 但促进髓鞘形成仍被视为促进神经恢复的重要目标之一^[35]。OECs 在生理状态下并不产生髓鞘, 但是它们可以在脊髓损伤的动物模型中使受损的 CNS 再髓鞘化并使功能得到恢复。有报道^[2]称, 1 例 38 岁的男性胸髓横断损伤患者在接受 OECs 移植后, 横断的脊髓纤维发生部分重新连接, 术后 19 个月患者从 ASIA-A 级改善到 ASIA-C 级, 神经生理学测量表明, 长距离运动纤维可能来自皮质脊髓束及其髓鞘的再形成。但是, OECs 髓鞘形成的潜能是有争议的, 移植物中 SchCs 的污染可能是髓鞘形成的原因。然而, Franssen 等^[7]通过比较 OECs 和 SchCs 的基因表达谱, 表明 OECs 以 OLs 样的方式将轴突重新髓鞘化。Coutts 等^[36]进一步证明, 胚胎来源的 OECs 可以有效地使化学试剂和 X 射线诱导的脊髓脱髓鞘局部区域再髓鞘化, 而且 OECs 在不同的培养条件下可以表达特定的髓鞘相关蛋白。

2.6 抗氧化作用

SCI 后损伤区域发生氧化应激反应, 丙二醛 (MDA) 和一氧化氮 (NO) 水平显著升高, 破坏细胞内外的离子稳态, 导致大量神经元发生继发性死亡。有

研究将 OECs 移植到光诱导的视网膜损伤大鼠的视网膜下, 可以减少氧化应激和光感受器的丢失^[27]。实验证明 OECs 单独及联合米诺环素均能显著降低脊髓损伤后 MDA 和 NO 的水平^[24]。OECs 条件培养液还可以促进抗氧化防御机制, 通过增强 Akt 生存信号来抑制 6-羟基多巴胺氢溴酸盐 (6-OHDA) 诱导的氧化损伤^[37]。因此, 移植的 OECs 可以清除自由基, 提高抗氧化能力。

2.7 脂质调节作用

SCI 会干扰脂质代谢和胆固醇相关蛋白质的合成, 胆固醇再利用障碍会抑制神经元突起的生长。Roet 等^[38]研究发现 OECs 中 SCARB2 基因调节轴突膜的脂质代谢, 其在 SCI 后以及轴突生长的过程中表达上调, 敲除后影响轴突的生长能力, 作用机制可能是通过高密度脂蛋白的高亲和力结合, 介导细胞内胆固醇的摄取和排出, 从而促进脂质和胆固醇向生长轴突的转移以促进膜的合成。

3 增强嗅鞘细胞修复 SCI 的策略

3.1 基因修饰技术

在正常情况下, 嗅鞘细胞分泌神经营养因子及抑制 GSPGs 的能力有限, 因此可以将促进神经元突起生长的目的基因导入 OECs, 以增强其生物学作用, OECs 是脊髓损伤基因治疗较好的受体细胞, 利用转基因技术可以靶向增强 OECs 的 SCI 修复作用。Ma 等^[39]利用逆转录病毒系统将 NT-3 目的基因导入大鼠 OECs, 然后将经过基因修饰后的 OECs 移植到成年大鼠第 9 胸髓的脊髓损伤处, 移植 2 个月后在病变部位明显缩小并且仍检测到高表达的 NT-3, 新生轴突明显增多, 运动功能评分 (BBB 评分) 和斜板实验表明大鼠后肢运动功能明显恢复。Carwardine 等^[40]利用基因修饰技术, 将能够消化 GSPGs 的硫酸软骨素蛋白酶 ABC 基因导入犬 OECs, 靶向增强其消化 GSPGs 的能力, 4 周后可以观察到损伤部位皮质脊髓束轴突明显增多, 与对照组相比, OECs 移植组 BBB 评分和躯体感觉明显提升。

3.2 组织工程技术

组织工程技术尤其是生物 3D 打印技术的发展, 也为拓展 OECs 功能提供了新的方式。生物材料本身具有良好的组织相容性, 并且可以被设计成个性化的管道结构, 充分模拟利于神经再生的三维空间和物理环境。Wu 等^[41]使用柞蚕丝素蛋白为原料制备了直径为 400 nm 的 OECs 的支架, 体外实验可以有效促进 OECs 的黏附、生长和迁移。此外, 与单纯 OECs 移植组相比, 支架-OECs 移植组损伤区细胞数量明显增多, GDNF 水平明显增高, 表明支架能极大地提高细胞移植的效率。Gómez-Pinedo 等^[42]研发了

一种多孔聚己内酯(polycaprolactone, PCL)生物材料支架,并植入 OECs 细胞,然后将支架置于大鼠黑质和纹状体之间,与仅使用 PCL 支架组相比,OECs 与 PCL 共移植组的微孔内酪氨酸羟化酶阳性纤维的密度明显增大,表明其能够促进黑质纹状体通路中的轴突生长,从而促进两个核团重新建立神经通路。PCL 微孔结构不仅有利于支架内外的生物分子和营养物质相互交换,并且可以促进轴突的长距离生长。然而生物支架如何安全的植入人体并发挥功能仍然需要进一步的研究。

3.3 重编程技术

将分化成熟的细胞重编程为神经元被认为是神经再生医学的热点研究方向,Sun 等^[43]成功开发了一种高效的方法,利用神经原素 2 (Neurogenin 2, NGN2)直接将 OECs 重新编程为神经元。重编程的神经元可以成功表达多种神经元特异性标志物并形成功能性突触,全基因组 RNA 测序分析表明,OECs 的转录组图谱被有效地重新编程为神经元谱系,更加重要的是产生的神经元可以移植到成年小鼠脊髓后存活和成熟,将 OECs 和神经元共移植,不仅可以提供有利于轴突生长的微环境,还可以直接提供神经元填补缺损,从而增强神经修复效果,虽然还需要进一步研究鉴定,但这种方法为 OECs 的功能开发提供了新的路径。

4 总结及展望

OECs 移植治疗脊髓损伤已经取得了一定的效果。OECs 可以通过强大的分泌能力分泌多种生物活性物质为新生轴突提供营养支持,并通过免疫调节降低损伤区域炎性微环境,为轴突的再生提供条件,OECs 通过与星形胶质细胞相互作用凭借其迁移能力穿透胶质瘢痕,提供生长通道促进轴突的靶向延长,不仅如此,OECs 通过吞噬凋亡神经元、促进血管形成、使损伤轴突产生新的髓鞘等机制发挥神经修复作用。OECs 移植治疗脊髓损伤的各机制之间并不是独立发挥作用的,它们之间相互联系,相互促进,共同构成了网状作用机制,最终达成了神经修复的效果。此外,随着其他生物学技术及组织工程学技术的发展,未来我们有望进一步开发 OECs 的潜能,在此基础上制定综合策略用于临床治疗,使患者最大程度受益。

参考文献

- [1] Zhou PH, Guan JJ, Xu PP, et al. Cell therapeutic strategies for spinal cord injury[J]. *Adv Wound Care*, 2019, 8(11): 585-605.
- [2] Tabakow P, Raisman G, Fortuna W, et al. Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(12): 1631-1655.
- [3] Barraud P, Seferiadis AA, Tyson LD, et al. Neural crest origin of olfactory ensheathing glia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(49): 21040-21045.
- [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] Vukovic J, Ruitenber MJ, Roet K, et al. The Glycoprotein fibulin-3 regulates morphology and motility of olfactory ensheathing cells in vitro[J]. *Glia*, 2009, 57(4): 424-443.
- [6] Beckingham L, Todorovic M, Tello J, et al. Three-dimensional cell culture can be regulated by vibration: Low-frequency vibration increases the size of olfactory ensheathing cell spheroids[J]. *J Biol Eng*, 2019, 13: 41.
- [7] Franssen E, de Bree F, Essing A, et al. Comparative gene expression profiling of olfactory ensheathing glia and Schwann cells indicate distinct tissue repair characteristics of olfactory ensheathing glia [J]. *Glia*, 2008, 56(12): 1285-1298.
- [8] Huang H, Chen L, Xi H, et al. Fetal olfactory ensheathing cells transplantation in amyotrophic lateral sclerosis patients: a controlled pilot study[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22(6): 710-718.
- [9] Schwob JE, Jang W, Holbrook EH, et al. Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license[J]. *J Comp Neurol*, 2017, 525(4): 1034-1054.
- [10] Nazareth L, Lineburg KE, Chuah MI, et al. Olfactory ensheathing cells are the main phagocytic cells that remove axon debris during early development of the olfactory system[J]. *J Comp Neurol*, 2015, 523(3): 479-494.
- [11] Wright AA, Todorovic M, Tello-Velasquez J, et al. Enhancing the therapeutic potential of olfactory ensheathing cells in spinal cord repair using neurotrophins[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 867-878.
- [12] Wang Y, Teng HL, Gao Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the migration of olfactory ensheathing cells through TR-PC channels[J]. *Glia*, 2016, 64(12): 2154-2165.
- [13] Li YJ, Huo SJ, Fang YJ, et al. ROCK inhibitor Y27632 induced morphological shift and enhanced neurite outgrowth - promoting property of olfactory ensheathing cells via YAP-dependent up-regulation of LI-CAM[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 489.
- [14] Gomes ED, Mendes SS, Assuncao-Silva RC, et al. Co-Transplantation of adipose tissue-derived stromal cells and olfactory ensheathing cells for spinal cord injury repair[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(5): 696-708.
- [15] Ingram NT, Khankan RR, Phelps PE. Olfactory ensheathing cells express alpha 7 integrin to mediate their migration on laminin[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153394.
- [16] Wang Y, Bao XM, Wu SY, et al. Semaphorin 3A as an inhibitive factor for migration of olfactory ensheathing cells through cofilin activation is involved in formation of olfactory nerve updates layer [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 92: 27-39.
- [17] Andries L, Van Hove I, Moons L, et al. Matrix metalloproteinases during axonal regeneration, a multifactorial role from start to finish [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2114-2125.
- [18] Chuah MI, Hale DM, West AK. Interaction of olfactory ensheathing cells with other cell types in vitro and after transplantation:

- Glial scars and inflammation[J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(1):46–53.
- [19] Li Y, Li DQ, Raisman G. Interaction of olfactory ensheathing cells with astrocytes may be the key to repair of tract injuries in the spinal cord: The ‘pathway hypothesis’[J]. *J Neurocytol*, 2005, 34(3–5):343–351.
- [20] Piantanida AP, Acosta LE, Brocardo L, et al. Selective Cre-mediated gene deletion identifies connexin 43 as the main connexin channel supporting olfactory ensheathing cell networks[J]. *J Comp Neurol*, 2019, 527(7):1278–1289.
- [21] Vadivelu RK, Ooi CH, Yao RQ, et al. Generation of three-dimensional multiple spheroid model of olfactory ensheathing cells using floating liquid marbles[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15083.
- [22] Khankan RR, Wanner IB, Phelps PE. Olfactory ensheathing cell-neurite alignment enhances neurite outgrowth in scar-like cultures[J]. *Exp Neurol*, 2015, 269:93–101.
- [23] Pastrana E, Moreno-Flores MT, Gurzov 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.
- [24] Pourkhodad S, Oryan S, Kaka G, et al. Neuroprotective effects of combined treatment with minocycline and olfactory ensheathing cells transplantation against inflammation and oxidative stress after spinal cord injury[J]. *Cell J*, 2019, 21(2):220–228.
- [25] 姚东东, 张洁元, 李兵仓, 等. 嗅鞘细胞在大鼠坐骨神经缺损修复中的炎性调节作用研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2016, 30(12):1538–1544.
- YAO DD, ZHANG JY, LI BC, et al. Regulatory effect of olfactory ensheathing cells on inflammatory cytokines in repair of rat sciatic nerve defect[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2016, 30(12):1538–1544. Chinese.
- [26] 张洁元, 李越, 姚东东, 等. 嗅鞘细胞移植对大鼠脊髓挫伤后急性期巨噬细胞向 M2 亚型极化的影响及意义[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(2):130–135.
- ZHANG JY, LI Y, YAO DD, et al. Effect of olfactory ensheathing cells transplantation on polarization of M2 macrophages and its significance in rats with spinal cord contusion at acute phase[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2018, 17(2):130–135. Chinese.
- [27] Xie J, Li YJ, Dai JM, et al. Olfactory ensheathing cells grafted into the retina of RCS rats suppress inflammation by down-regulating the JAK/STAT pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:341.
- [28] Vincent AJ, Choi-Lundberg DL, Harris JA, et al. Bacteria and PAMPs activate nuclear factor kB and Gro production in a subset of olfactory ensheathing cells and astrocytes but not in Schwann cells[J]. *Glia*, 2007, 55(9):905–916.
- [29] He BR, Xie ST, Wu MM, et al. Phagocytic removal of neuronal debris by olfactory ensheathing cells enhances neuronal survival and neurite outgrowth via p38MAPK activity[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3):1501–1512.
- [30] Li YJ, Zou T, Xue LY, et al. TGF- β 1 enhances phagocytic removal of neuron debris and neuronal survival by olfactory ensheathing cells via integrin/MFG-E8 signaling pathway[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 85:45–56.
- [31] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, et al. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia[J]. *Neuron*, 2000, 25(2):425–435.
- [32] Cao L, Su ZD, Zhou QY, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes olfactory ensheathing cells migration[J]. *Glia*, 2006, 54(6):536–544.
- [33] Zhong WT, Bian KP, Hu YN, et al. Lysophosphatidic acid guides the homing of transplanted olfactory ensheathing cells to the lesion site after spinal cord injury in rats[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 379(1):65–72.
- [34] Zheng CG, Zhang F, Bao XM, et al. Polarized distribution of active myosin II regulates directional migration of cultured olfactory ensheathing cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4701.
- [35] Papastefanaki F, Matsas R. From demyelination to remyelination: the road toward therapies for spinal cord injury[J]. *Glia*, 2015, 63(7):1101–1125.
- [36] Coutts D, Humphries C, Zhao C, et al. Embryonic-derived olfactory ensheathing cells remyelinate focal areas of spinal cord demyelination more efficiently than neonatal or adult-derived cells[J]. *Cell Transplant*, 2012, 22(7):1249–1261.
- [37] Shukla A, Mohapatra T, Parmar D, et al. Neuroprotective potentials of neurotrophin rich olfactory ensheathing cell’s conditioned media against 6OHDA-induced oxidative damage[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(5):560–571.
- [38] Roet KCD, Franssen EHP, de Bree FM, et al. A multilevel screening strategy defines a molecular fingerprint of proregenerative olfactory ensheathing cells and identifies SCARB2, a protein that improves regenerative sprouting of injured sensory spinal axons[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(27):11116–11135.
- [39] Ma YH, Zhang Y, Cao L, et al. Effect of neurotrophin-3 genetically modified olfactory ensheathing cells transplantation on spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(2):167–177.
- [40] Carwardine D, Prager J, Neeves J, et al. Transplantation of canine olfactory ensheathing cells producing chondroitinase ABC promotes chondroitin sulphate proteoglycan digestion and axonal sprouting following spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0188967.
- [41] Wu P, Zhang P, Zheng HJ, et al. Biological effects different diameters of Tussah silk fibroin nanofibers on olfactory ensheathing cells[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1):123–130.
- [42] Gómez-Pinedo U, Sanchez-Rojas L, Videira S, et al. Bridges of biomaterials promote nigrostriatal pathway regeneration[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(1):190–196.
- [43] Sun X, Tan ZJ, Huang X, et al. Direct neuronal reprogramming of olfactory ensheathing cells for CNS repair[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9):646.

(收稿日期:2020-06-08 本文编辑:王宏)