

嗅鞘细胞移植修复大鼠及人类 脊髓损伤的 Meta 分析

马昌科, 沈忆新

(苏州大学附属第二医院骨科 215000 苏州市)

【摘要】目的:综合评价嗅鞘细胞(OECs)移植治疗脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的价值。**方法:**计算机检索美国国立图书馆(MEDLINE)、PubMed、Ovid-Medline、Ovid-BIOSIS Previews、CNKI、VIP、CBM 数据库中关于嗅鞘细胞移植治疗 SCI 大鼠及患者的随机对照研究。检索时间均为 2000 年 1 月至 2012 年 6 月。对符合纳入标准的研究以修改后 Jadad 量表为标准进行质量评价,收集原始数据,采用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**共 28 篇文章符合标准,Meta 分析显示:15 篇以大鼠为模型的实验中,OECs 组细胞移植 6 周后,其后肢运动功能(BBB)评分高于对照组,其差异有统计学意义[WMD=1.24, 95%CI(1.12, 1.35), $P<0.00001$];感觉诱发电位(SEP)潜伏期短于对照组,而波幅高于对照组,其差异有统计学意义[潜伏期 WMD=-2.33, 95%CI(-3.05, -1.60), $P<0.0001$;波幅 WMD=0.27, 95%CI(0.24, 0.30), $P<0.00001$];运动诱发电位(MEP)波幅高于对照组,差异有统计学意义[MEP 振幅 WMD=-0.20, 95%CI(-0.55, 0.15), $P<0.00001$];痛觉测量(Plantar test)潜伏期短于对照组,差异有统计学意义[WMD=-1.05, 95%CI(-1.38, -0.72), $P<0.00001$];受损区脊髓横断面积大于对照组,差异有统计学意义[WMD=0.93, 95%CI(0.79, 1.07), $P<0.00001$]。在 SCI 患者的 13 篇文献中,OECs 移植后患者的运动、轻触觉及痛觉功能评分均高于移植前,差异具有统计学意义[运动 WMD=-5.53, 95%CI(-7.04, -4.01), $P<0.00001$;轻触觉 WMD=-11.22, 95%CI(-12.98, -9.47), $P<0.0001$;痛觉 WMD=-9.65, 95%CI(-11.41, -7.88), $P<0.00001$]。**结论:**就目前为止的研究结果分析,OECs 移植能促进 SCI 大鼠及人的脊髓再生及功能改善。

【关键词】嗅鞘细胞;脊髓损伤;大鼠;人;Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.10.07

中图分类号:R683.2, Q813.1 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2013)-10-0905-07

Olfactory ensheathing cells transplantation in repairing spinal cord injury in rat and human: a Meta-analysis/MA Changke, SHEN Yixin//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2013, 23(10): 905-911

【Abstract】Objectives: To comprehensively evaluate the value of olfactory ensheathing cells(OECs) transplantation for spinal cord injury (SCI). **Methods:** 28 randomized controlled trials were searched from American Medline, PubMed, and Ovid-BIOSIS Previews, CNKI, VIP, CBM databases concerning Olfactory ensheathing cells transplantation in treating spinal cord injury in rat or human between January 2000 and June 2012, all trials were assessed by quantitative analysis by using modified Jadad scale, and the available data were extracted and Meta-analyzed with RevMan 5.0 software. **Results:** Meta-analysis of 15 controlled studies in rat showed that OECs group was higher than control group in BBB score [WMD=1.24, 95%CI (1.12, 1.35), $P<0.00001$], SEP amplitude[WMD=0.27, 95%CI(0.24, 0.30), $P<0.00001$], MEP amplitude[WMD=-0.20, 95%CI(-0.55, 0.15), $P<0.00001$] and the spinal cord cross-sectional area in damaged area[WMD=0.93, 95%CI(0.79, 1.07), $P<0.00001$]; OECs group was lower than control group in both SEP latency period[WMD=-2.33, 95%CI(-3.05, -1.60), $P<0.0001$] and Plantar test latency period[WMD=-1.05, 95%CI(-1.38, -0.72), $P<0.00001$]. All differences had statistical significance. Meta-analysis of 13 controlled studies in human showed that pre-transplantation group was higher than post-transplantation group in motion, light touch and sore score, which showed statistical significance, too[motion WMD=-5.53, 95%CI(-7.04, -4.01), $P<0.00001$; light touch WMD=-11.22, 95%CI(-12.98, -9.47), $P<0.0001$; sore WMD=-9.65, 95%CI(-11.41, -7.88), $P<0.00001$]. **Conclusions:** Results of Meta-analysis show that OECs transplantation is able to promote spinal cord regeneration and spinal

第一作者简介:男(1986-),医学硕士,研究方向:脊柱外科

电话:18862301676 E-mail:ma214680@126.com

cord function recovery in rat or human with SCI based on the current trials.

[Key words] Olfactory ensheathing cells; Spinal cord injury; Rat; Human; Meta—analysis

[Author's address] Department of Orthopaedics, the Second Hospital Affiliated of Soochow University, Suzhou, 215000, China

近年来,嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)作为终生支持神经再生、改变中枢神经抑制性局部微环境、同时可促进轴突再生及增强再生轴突穿越疤痕组织及修复髓鞘的唯一神经细胞,被认为是能促进 SCI 修复最具有前景的细胞^[1]。然而,也有不少研究结果与之相反。为了全面、系统地评价 OECs 移植治疗脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的价值,本研究在广泛检索文献的基础上对 OECs 移植治疗 SCI 大鼠及患者的随机对照试验进行了 Meta 分析,希望可以为进一步研究 OECs 移植治疗 SCI 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料检索

计算机检索美国国立图书馆(MEDLINE)、PubMed、Ovid—Medline、Ovid—BIOSIS Previews、CNKI(中国知网,China National Knowledge Internet)、VIP(维普,vip citation databases)、CB-Mdisc(中国生物医学文献数据库,Chinese BioMedical Literature on disc)等数据库,检索语言为中文、英语。中、英文检索关键词分别为:“脊髓损伤”、“嗅鞘细胞”、“olfactory ensheathing cell”、“spinal cord injury”,时间从 2000 年 1 月~2012 年 6 月国内外公开发表的随机对照研究。

1.2 纳入标准

纳入研究必须满足以下标准:①研究对象均为 SD 大鼠或 SCI 患者,②各文献研究方法相似,③有研究开展或发表年限;④均为随机对照实验。

1.3 排除标准

文献剔除标准:①无对照组,②重复报告,③信息太少及无法利用,④评价指标不一致,⑤研究质量差,修改后 Jadad 质量评分 3 分以下者。

1.4 文献质量评价

按照修改后 Jadad 评分量表标准^[2]评价纳入文献的研究质量,主要按照以下几个方面评估:①随机方法是否正确;②是否盲法;③有无失访或退出;④是否做到分配隐藏以及方法是否正确。1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。由两名评价员独立提取数据并进行交叉核对,不一致处由第三

方仲裁解决。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析各统计量。SCI 大鼠的实验中,以大鼠后肢运动功能评分(Basso, Beattie and Bresnahan score, BBB score)、运动/感觉诱发电位(MEP/SEP)潜伏期和波幅、痛觉测量(plantar test)潜伏期以及受损区脊髓横断面积变化作为评价指标。SCI 患者的实验,以患者运动、轻触觉及痛觉功能评分作为主要评估指标。当 $P < 50\%$, 认为研究结果具有同质性,选择固定效应模型分析;若 $P > 50\%$, 则尚不能认为各研究存在同质性,采用随机效应模型分析。计量资料结果用加权均数差 WMD (95%CI)表示,用 Meta 森林图展示结果,潜在的发表偏倚采用“倒漏斗”图示分析。

2 结果

2.1 文献筛选

共检索到英文文献 362 篇,中文文献 285 篇,通过浏览标题和摘要筛出 42 篇英文文献及 36 篇中文文献,逐篇查阅、分析和评价后,排除 50 篇文献,最终纳入 19 篇英文文献^[3-21]和 9 篇^[22-30]中文文献,研究对象为 SD 大鼠或患者,发表时间从 2002 年~2012 年。

2.2 文献质量评价与数据提取

SCI 大鼠的分析,采用 BBB 评分及电生理检测作为主要评价指标,电生理检测均采用 10~25mA、1Hz 脉冲的电刺激,刺激持续均在 0.1~0.25ms 之间;筛选大鼠 T9/10 损伤脊髓上下邻近横断面的平均面积值作为评价指标。SCI 患者的分析,选择患者运动、轻触觉及痛觉作为评估指标。共纳入 237 只 SD 大鼠,1323 例患者。28 个研究均有明确的纳入排除标准,Jadad 评分 6 分者 4 篇,5 分者 16 篇,4 分者 8 篇。

2.3 疗效分析

2.3.1 大鼠的 BBB 评分 纳入研究的 13 篇文献报道了两组 BBB 评分结果^[3-8,10,12-17],均选择 OECs 移植后 6 周左右作为观察时间。异质性检验的结果($P = 99\%$, $P < 0.00001$)显示纳入研究的文献之间

存在异质性,故采用随机效应模型进行分析。实验组共纳入 SD 大鼠 122 只,对照组纳入 113 只,结果显示实验第 6 周 OECs 移植组与对照组差异有统计学意义 [WMD=1.24, 95%CI (1.12, 1.35), $P < 0.00001$],故可以认为 OECs 移植组比对照组更有利于大鼠后肢运动功能的恢复(图 1)。

2.3.2 大鼠的电生理学检测 纳入研究的 15 篇文献中,3 篇^[9,11,13]研究报道了两组 SEP 振幅变化结果,4 篇^[6,9,11,12]研究报道了两组 MEP 振幅变化结果,3 篇^[9,11,13]研究报道了两组 SEP 潜伏期变化结果,4 篇^[8,9,11,12]研究报道了两组 plantar test 潜伏期变化结果,纳入 SD 大鼠共 99 只。异质性检验显示亚组内各研究间有异质性 (SEP 振幅 $P = 96.0\%$, $P < 0.00001$; SEP 潜伏期 $P = 90.0\%$, $P < 0.0001$; MEP 振幅 $P = 99.0\%$, $P < 0.00001$; Plantar test $P = 96.0\%$, $P < 0.00001$),采用随机效应模型进行合并分析。结果显示实验第 6 周 OECs 移植组与对照组 SEP 振幅、SEP 潜伏期、MEP 振幅、Plantar test 差异有统计学意义 [SEP 振幅 WMD=0.27, 95%CI (0.24, 0.30), $P < 0.00001$; SEP 潜伏期 WMD=-2.33, 95%CI (-3.05, -1.60), $P < 0.0001$; MEP 振幅 WMD=-0.20, 95%CI (-0.55, 0.15), $P < 0.00001$; Plantar test WMD=-1.05, 95%CI (-1.38, -0.72), $P < 0.00001$]。说明在相同的电刺激强度下, OECs 移植组比对照组 SEP 潜伏期更短、波幅更高, MEP 振幅也更高, Plantar test 较对照组潜伏期更短。OECs 移植组与对照组实验第 6 周相关电生理学检测结果的 Meta 分析见图 2~5。

2.3.3 大鼠受损区脊髓横断面积的变化 纳入研究的 15 篇文献中,3 篇^[8,9,12]研究报道了两组受损脊髓横断面积的检测结果,纳入 SD 大鼠共 53 只。异质性检验显示亚组内各研究间有异质性 ($P = 99.0\%$, $P < 0.00001$),采用随机效应模型进行合并分析。结果显示实验第 6 周 OECs 移植组与对照组受损区脊髓横断面积的差异有统计学意义 [WMD=0.93, 95%CI (0.79, 1.07), $P < 0.00001$]。说明 OECs 移植组比对照组神经修复更多。OECs 移植组与对照组术后 6 周受损区脊髓横断面积的 Meta 分析见图 6。

2.3.4 SCI 患者的运动、轻触觉及痛觉功能的改变 纳入研究的 13 篇文献中^[18-30],均研究报道了脊髓受损患者 OECs 移植前后运动、轻触觉及痛觉功能的变化,共纳入患者 1323 例。异质性检验

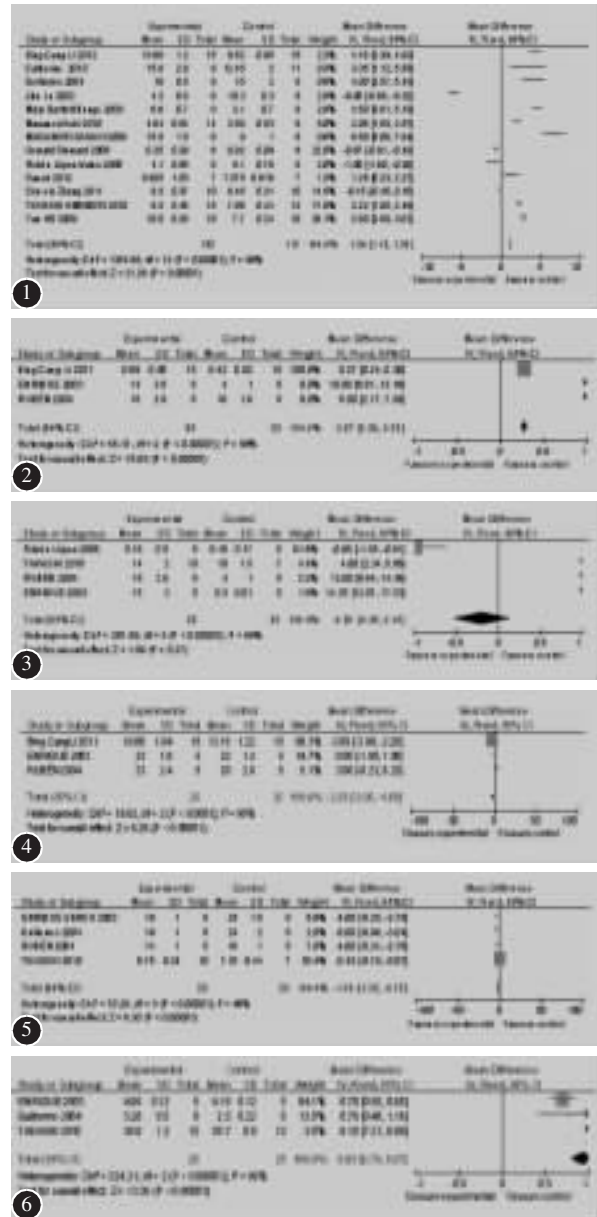


图 1 OECs 治疗 SCI 大鼠 BBB 评分的 Meta 分析 图 2 OECs 治疗 SCI 大鼠 SEP 振幅的 Meta 分析 图 3 OECs 治疗 SCI 大鼠 MEP 振幅的 Meta 分析 图 4 OECs 治疗 SCI 大鼠 SEP 潜伏期的 Meta 分析 图 5 OECs 治疗 SCI 大鼠 Plantar test 潜伏期的 Meta 分析 图 6 OECs 治疗 SCI 大鼠受损区脊髓横断面积的 Meta 分析

Figure 1 Meta analyzed BBB score of SCI rat treated by OECs **Figure 2** Meta analyzed SEP amplitude of SCI rat treated by OECs **Figure 3** Meta analyzed MEP amplitude of SCI rat treated by OECs **Figure 4** Meta analyzed SEP latency period of SCI rat treated by OECs **Figure 5** Meta analyzed latency period of Plantar test of SCI rat treated by OECs **Figure 6** Meta analyzed injured spinal cord area of SCI rat treated by OECs

显示运动及痛觉功能的亚组内各研究间具有同质性(运动功能 $P=0\%$, $P<0.00001$; 痛觉功能 $P=25\%$, $P<0.0001$), 采用固定效应模型进行合并分析; 轻触觉功能的亚组内各研究间具有异质性($P=71\%$, $P<0.00001$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果显示实验第 6 周 SCI 患者在 OECs 移植前后运动、轻触觉及痛觉功能的差异具有统计学意义[运动 WMD $=-5.53$, 95% CI $(-7.04, -4.01)$, $P<0.00001$; 轻触觉 WMD $=-11.22$, 95% CI $(-12.98, -9.47)$, $P<0.0001$; 痛觉 WMD $=-9.65$, 95% CI $(-11.41, -7.88)$, $P<0.00011$]。说明 OECs 移植对 SCI 患者的运动、轻触觉及痛觉均有明显改善。OECs 移植前后 6 周患者运动、轻触觉及痛觉功能的 Meta 分析见图 7~9。

2.4 敏感性分析

为排除纳入文献的异质性对本研究的影响, 对纳入文献的 BBB 评分进行敏感性分析。纳入研究的 13 篇文献报道中, 剔除 3 篇分组样本不一致的文献后进行合并, 结果显示与未排除前结论一致, 各亚组分析结果仍具有统计学差异, OECs 移植治疗组 BBB 评分比对照组高, 表明异质性对本次 Meta 分析影响较小。

2.5 偏倚分析

分别对 SCI 大鼠的 BBB 评分及 SCI 患者运动、轻触觉及痛觉 Meta 分析结果绘制漏斗图(图 10~13)。从图中可见, 以中轴(垂直 X 轴的实线)为中心, 四者的散点分布基本对称, 散点多分布在 SMD=0(无效线)两侧, 倒漏斗图研究提示发表偏倚的可能性较低。

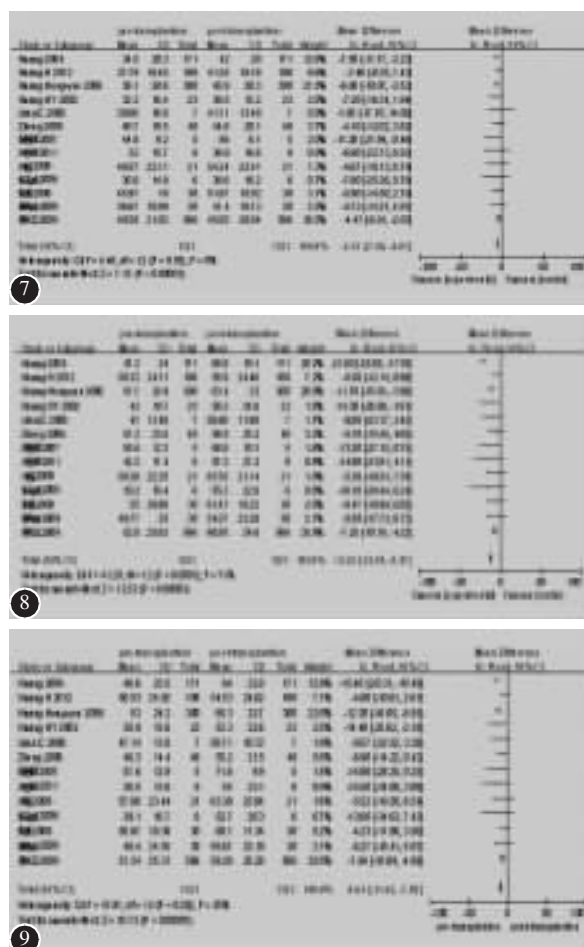


图 7 OECs 治疗 SCI 患者运动功能的 Meta 分析 图 8 OECs 治疗 SCI 患者轻触觉功能的 Meta 分析 图 9 OECs 治疗 SCI 患者痛觉功能的 Meta 分析

Figure 7 Meta analyzed motion of SCI human treated by OECs **Figure 8** Meta analyzed light touch of SCI human treated by OECs **Figure 9** Meta analyzed pain of SCI human treated by OECs

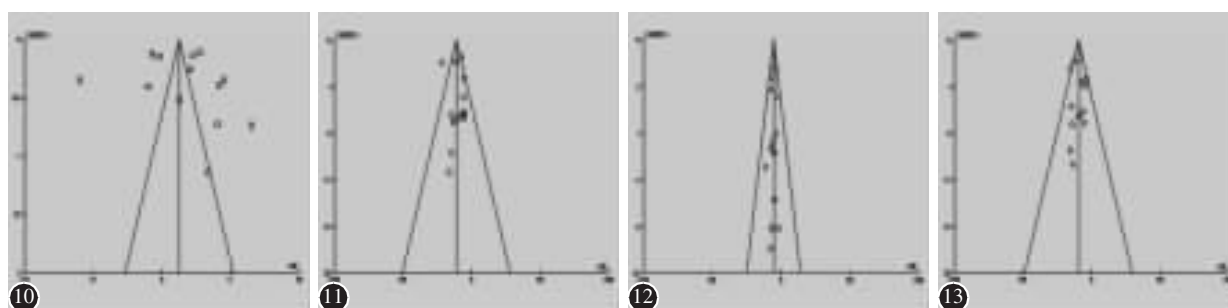


图 10 OECs 治疗 SCI 大鼠 BBB 评分的倒漏斗图 图 11 OECs 治疗 SCI 人轻触觉的倒漏斗图 图 12 OECs 治疗 SCI 人运动的倒漏斗图 图 13 OECs 治疗 SCI 人痛觉的倒漏斗图

Figure 10 Funnel plot of BBB score of SCI rat treated by OECs **Figure 11** Funnel plot of light touch ability of SCI human treated by OECs **Figure 12** Funnel plot of motion ability of SCI human treated by OECs **Figure 13** Funnel plot of pain ability of SCI human treated by OECs

3 讨论

SCI一直是整个医学界最棘手的问题之一。尽管对于脊髓修复在多个领域展开了研究,但目前仍主要以啮齿类动物为实验模型。脊髓修复的研究也主要以细胞治疗为核心,同时以神经修复药物、神经调控、生物及组织工程等神经塑形手段为基础。主要方法有:①组织移植,如:胎脑或胎脊髓移植,培养的中枢神经组织脊髓内移植,肌基膜管移植周围神经移植。②轴突生长的营养剂或轴突生长抑制因子的抗体,包括:神经生长因子(NGF)、神经营养素 3(NT-3)、轴突生长抑制剂抗体、少突胶质细胞、嗅鞘细胞、多能干细胞。然而在众多促使损伤轴突修复、再生和功能恢复的方法中,嗅鞘细胞移植被认为是治疗脊髓损伤最有前景的方法之一^[31]。

我们采用 Meta 分析方法,在严格质量评价的基础上,收集了所有与 OECs 修复 SCI 大鼠及患者脊髓相关的对照研究文献,以大鼠模型后肢运动功能的 BBB 评分、运动功能电生理学检测以、脊髓横断面面积以及 plantar test 评价 OECs 治疗的效果,以期从当前相关研究中得出可信结论,为临床实践提供循证医学的证据支持。

Feron 等^[32]认为对于神经功能的恢复主要是 4 步:细胞存活、轴突新生(生长)、轴突正确连接损伤部位、建立正常有功能的突触。相关研究已经证实,OECs 一方面能分泌大量神经营养及支持因子^[33,34]。诸如神经生长因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)、神经营养素 3(NT-3)和神经营养素 4(NT-4)以及神经肽 Y、S100 等能减轻局部损害的微环境,减小脊髓空洞,抑制神经元凋亡,对损伤脊髓神经元具有营养支持和保护作用,促进受损伤和再生的神经元轴突生长,终生具有神经再生功能^[35,36]。另一方面,OECs 可以迁徙于周围神经和中枢神经,形成的神经胶质桥^[37],引导新生轴突穿越胶质瘢痕;最终促进突触形成,帮助神经功能恢复。OECs 促成鞘机制可能与发育中的雪旺氏细胞的促髓鞘机制相似^[38,39],都通过 ErbB2、ErbB3、ErbB4 信号途径表达,在含有 OECs 的区域存在促髓鞘化转录因子 Krox-20 和 SCIP 的表达,表明 OECs 在促进轴突再髓鞘化过程中的信号途径与雪旺氏细胞相似^[40,41]。迄今为止,大多数实验结果证实 OECs 能改善受损脊髓功能;但也有研究显示,OECs 移植仅能使脊髓损伤大

鼠后肢运动功能出现暂时性改善。一些学者^[42-44]将 OEC 移植入横断大鼠脊髓内,发现多数 SCI 大鼠神经功能无明显改善,部分改善的大鼠在数周后 BBB 评分与对照组无明显差异。

目前主流观念认为中枢神经系统损伤导致的功能缺失很难甚至无法恢复,因此 OECs 移植所取得的成绩将有利于改变这一观念。尽管修复神经受损的程度尚未达到人们的预期,但鼓舞了人们克服这一难题的信心,促进更多的学者进一步深入研究。

本组 Meta 分析结果显示,SCI 大鼠的实验中,OECs 移植组比对照组 BBB 评分更高、脊髓横断面面积也更大、MEP 及 SEP 波幅更高,SEP 及 plantar test 潜伏期更短;Meta 分析说明 OECs 移植能促进 SCI 大鼠脊髓再生,有利于损伤后大鼠后肢运动的恢复,对运动/感觉等电生理学的改变也有一定影响。SCI 患者的实验中,结果显示 SCI 患者 OECs 移植后,运动、轻触觉及痛觉功能评分均较移植前明显增高,说明 OECs 移植同样能促进 SCI 患者脊髓运动的恢复。为了评估样本的差异对本研究的影响,我们也对纳入文献进行了敏感性分析,在剔除 3 篇 BBB 评分分组样本不一致的文献后进行合并,结果显示各亚组分析结果仍具有统计学差异,表明样本大小的异质对本次 Meta 分析影响较小。

尽管我们严格统一了文献的评价指标,电生理检测均采用 10~25mA、1Hz 脉冲的电刺激,刺激持续均在 0.1~0.25ms 之间;同时,筛选大鼠 T9/10 损伤脊髓上下邻近横断面的平均面积值作为评价指标。但由于每只大鼠及每位患者脊髓受损程度的差异,评分的个人主观性,还有对各检测数据的差异性,都可导致本研究异质性的产生。另外各研究 SD 大鼠的大小、性别、年龄等因素及 SCI 患者的 OECs 移植量、移植时间等因素都存在差异,均有产生异质性的可能。所有的研究都不清楚分配隐藏是否恰当,因此有存在选择性偏倚的可能性。

本组的 Meta 分析结果表明,OECs 移植后,SCI 大鼠及患者脊髓功能恢复效果较佳,具有明显优势,是一种值得进一步深入研究的神经修复方法。尽管此次研究结果同国内外研究结论基本一致,但由于可能存在一定的偏倚,所以对本次的分析结论应持谨慎态度。笔者认为仍然需要对更

多的相关发表文献以及高质量的随机对照试验综合评估来进一步明确 OECs 治疗 SCI 的价值,为 OECs 移植治疗 SCI 进一步研究、应用提供理论依据。

4 参考文献

1. 陈浩贤, 盛伟斌, 买尔·买买提, 等. 嗅鞘细胞经低能激光照射后移植对大鼠脊髓损伤神经功能修复的影响[J]. 中华创伤骨科杂志, 2009, 9(11): 863-868.
2. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 609-615.
3. Saeed OY, Mirsepehr P, Maryam H, et al. A comparison between neurally induced bone marrow derived mesenchymal stem cells and olfactory ensheathing glial cells to repair spinal cord injuries in rat[J]. *Tissue and Cell*, 2012, 44(4): 205-213.
4. Catherine AG, Ian H, Nicholas C, et al. Effects of human OEC-derived cell transplants in rodent spinal cord contusion injury[J]. *Brain Research*, 2010, 1337: 8-20.
5. Zhang SX, Huang F, Gates M, et al. Scar ablation combined with LP/OEC transplantation promotes anatomical recovery and Po-positive myelination in chronically contused spinal cord of rats[J]. *Brain Research*, 2011, 1399: 1-14.
6. Rubèn LV, Joaquim F, Xavier N, et al. Olfactory ensheathing glia graft in combination with FK506 administration promote repair after spinal cord injury [J]. *Neurobiology of Disease*, 2006, 24(3): 443-454.
7. Oswald S, Kelli S, Gowri S, et al. A re-assessment of the consequences of delayed transplantation of olfactory lamina propria following complete spinal cord transection in rats[J]. *Exp Neurol*, 2006, 198(2): 483-499.
8. Guillermo GA, Ruben LV, Joaquim F, et al. Acute Transplantation of olfactory ensheathing cells or Schwann cells promotes recovery after spinal cord injury in the rat[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 75(5): 632-641.
9. Enrique V, Guillermo, Garcia A, et al. Olfactory ensheathing cells transplanted in lesioned spinal cord prevent loss of spinal cord parenchyma and promote functional recovery [J]. *Glia*, 2003, 42(3): 275-286.
10. Masanori A, Haruhiko K, Kazuhiro Y, et al. Limited functional recovery in rats with complete spinal cord injury after transplantation of whole-layer olfactory mucosa[J]. *J Neurosurg Spine*, 2010, 12(2): 122-130.
11. Ruben LV, Guillermo, Garcia A, et al. Increased expression of cyclo-oxygenase 2 and vascular endothelial growth factor in lesioned spinal cord by transplanted olfactory ensheathing cells[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(8): 1031-1043.
12. Takashi A, Pavla JA, Kater RZ, et al. Co-transplantation of olfactory ensheathing glia and mesenchymal stromal cells does not have synergistic effects after spinal cord injury in the rat[J]. *Cytherapy*, 2010, 12(2): 212-225.
13. Bing CL, Chuan X, Jie YZ, et al. Differing Schwann cells and olfactory ensheathing cells behaviors, from interacting with astrocyte, produce similar improvements in contused rat spinal cords motor function[J]. *Mol Neurosci*, 2012, 48(1): 35-44.
14. Mary BB. Novel combination strategies to repair the injured mammalian spinal cord[J]. *J Spinal Cord Med*, 2008, 31(3): 262-269.
15. Sasaki M, Hains BC, Lankford KL, et al. Protection of corticospinal tract neurons after dorsal spinal cord transection and engraftment of olfactory ensheathing cells[J]. *Glia*, 2006, 53(4): 352-359.
16. Jike L, Francois F, Alan MS, et al. Olfactory ensheathing cells promote locomotor recovery after delayed transplantation into transected spinal cord[J]. *Brain*, 2002, 125(1): 14-21.
17. Yan HB, Zhang ZM, Jin DD, et al. The repair of acute spinal cord injury in rats by olfactory ensheathing cells graft modified by glia cell line-derived neurotrophic factor gene in combination with the injection of monoclonal antibody IN-1[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2009, 47(23): 1817-1820.
18. Huang H, Xi H, Chen L, et al. Long-term outcome of olfactory ensheathing cell therapy for patients with complete chronic spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(Suppl 1): S23-31.
19. Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, et al. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study [J]. *J Spinal Cord Med*, 2006, 29(3): 191-203.
20. Zheng ZC, Liu C, Zhang ZX, et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells for the treatment of obsolete spinal injury in 48 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2006, 9(10): 170-172.
21. Huang H, Wang H, Chen L, et al. Influence factors for functional improvement after olfactory ensheathing cell transplantation for chronic spinal cord injury[J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2006, 20(4): 434-438.
22. 黄红云, 王洪美, 修波, 等. 嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤临床试验的初步报告[J]. *海军总医院学报*, 2002, 15(1): 18-21.
23. 黄红云, 王洪美, 陈琳, 等. 嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤临床初步报告 [J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2004, 17(6): 348-350.
24. 黄红云, 陈琳, 郝海涛, 等. 嗅鞘细胞移植治疗中枢神经系统疾病 1255 例临床分析[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23(1): 14-20.
25. 郝海涛, 陈琳, 黄红云, 等. 黄色人种和白色人种晚期脊髓损伤患者嗅鞘细胞移植疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(23): 3966-3968.

26. 张志成, 孙天胜, 叶超群, 等. 胸脊柱脊髓损伤的治疗[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(4): 336-338.
27. 张磊, 郑遵成, 刘超, 等. 嗅鞘细胞移植部位与剂量的选择对陈旧性脊髓损伤患者 60 例神经恢复的影响[J]. 中国康复医学, 2008, 20(9): 870-871.
28. 刘超, 郑遵成, 高瑞, 等. 嗅鞘细胞移植术后脊髓损伤患者功能评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 16(12): 3037-3040.
29. 刘吉祥, 吴锋, 任洪波, 等. 嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤横断伤 8 例疗效观察[J]. 中华现代外科学杂志, 2011, 8: 85-88.
30. 保国锋, 崔志明, 李卫东, 等. 嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤 5 例报告[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(3): 512-514.
31. 刘祥胜, 刘开俊, 郑国寿, 等. 嗅鞘细胞移植与脊髓再生修复[J]. 中华创伤杂志, 2004, 20(11): 699-701.
32. Feron F, Perry C, Cochrane J, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury [J]. *Brain*, 2005, 128(12): 2951-2960.
33. Choi KC, Yoo DS, Cho KS, et al. Effect of single growth factor and growth factor combinations Oil differentiation of neural stem cells[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44(6): 375-381.
34. Pahnke J, Mix E, Knoblich R, et al. Overexpression of glial cell line derived neurotrophic factor induces genes regulating migration and differentiation of neuronal progenitor cells[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 297(2): 484-494.
35. Woodhall E, West AK, Chuah MI. Cultured olfactory ensheathing cells express nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, glia cell line-derived neurotrophic factor and their receptors[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 88(1-2): 203-213.
36. McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord [J]. *Nature Medicine*, 1999, 5(12): 1410-1412.
37. Ramon CA, Plant GW, Avfla 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.
38. Liuzzi FJ, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 1991, 2(1): 31-42.
39. 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]. *Neurosci*, 2002, 22(14): 6083-6091.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Fakami 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]. *Neurosci*, 2002, 22(15): 6670-6681.
44. Demnens 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]. *Neurosci Res*, 2006, 83(5): 811-820.

(收稿日期:2012-11-29 修回日期:2013-04-01)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)