

嗅鞘细胞在脊髓损伤治疗中的研究进展

The research progress of olfactory ensheathing cells in the repair of spinal cord injury

王自强, 高春林, 周亮亮, 刘彦, 唐家广

(解放军总医院第一附属医院脊柱脊髓损伤科 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.12.13

中图分类号: R642, R744.8 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2017)-12-1139-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常引起患者损伤平面以下感觉及运动功能障碍,给患者及其家庭带来毁灭性的打击。如何对受损的脊髓进行修复,是一个世界性的难题,也是当前研究的热点。脊髓损伤的修复十分困难,目前仍未发现完全有效的治疗方法^[1]。嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)是一种独特的神经胶质细胞,它具有再生神经、分泌多种神经营养因子等生物学特性,是帮助脊髓损伤后神经再生和轴突出芽的理想候选细胞,对于治疗脊髓损伤有很好的前景。笔者就嗅鞘细胞在脊髓损伤治疗中的研究进展进行总结,综述如下。

1 OECs 的生物特性

OECs 起源于嗅基底膜,可伴随嗅束迁入中枢神经系统,存在于周围神经系统和中枢神经系统,在嗅神经元终生不断更替中发挥重要作用^[2]。脊髓损伤后, OECs 可形成髓鞘,促进损伤轴突的髓鞘再生,发挥神经保护作用^[3],还可刺激轴突广泛出芽和再生,在轴突周围合成髓鞘,并引导新生轴突穿越胶质疤痕^[4]。

OECs 还可以分泌不同种类的神经营养因子和支持因子,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、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)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等,从而支持轴突的延伸^[5]。OECs 还可分泌金属蛋白酶(matrix metalloproteinases-2, MMP-2),能降低轴突抑制剂神经粘蛋白抗原的含量,促进轴突的再生^[6]。近期研究^[7]发现 OECs 可通过分泌 $\alpha 7$ 整合素增强神经细胞的迁移能力,帮助建立细胞之间的相互联系。

OECs 最常见的标记物为 P75 神经营养因子受体

(P75 neurotrophin receptor, P75 NTR)、原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、S100 β 三种^[8]。此外,还存在 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和钙调蛋白(calponin)等标记物^[9],且不同动物之间 OECs 的标记物表达情况略有不同^[10]。

目前已有若干株系被确认可以作为体内外实验原型, Plaza 等^[11]研制出一种持续表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的人永生 OECs (ihOEG),命名为 Ts14-GFP,其神经再生能力与亲系 Ts14 相似,可以用于脊髓损伤或视神经损伤的活体内移植实验。

2 OECs 在治疗脊髓损伤中的研究

2.1 细胞学研究

在早期研究中, Ramon-Cueto 等^[12]将 OECs 移植入脊髓横断 1mm 的大鼠中,观察到 OECs 沿着脊髓损伤注射部位横向或纵向迁移,最远达到 1.5cm,并且可以穿过脊髓灰质、白质以及周围的胶质细胞,在 OECs 迁移的途径中,发现了新生的轴突。Ramon-Cueto 等^[13]还对移植 OECs 的脊髓横断大鼠进行了 3~7 个月的观察,发现大鼠下肢出现了自主运动,并能支撑自身的体重,下肢对轻触觉和针刺觉也有了明显的反应。Imaizumi 等^[14]将 OECs 移植入脱髓鞘的脊髓损伤大鼠中,发现脱髓鞘的轴突出现再髓鞘化,在移植 21~25d 后,轴突的传导性有明显的恢复。Lopez-Vales^[15]等将 OECs 直接或延迟 1 周后放入急性 T8 横断脊髓损伤大鼠中,发现下肢反射亢进减轻,通过电生理检查可监测到运动诱发电位,且早期移植组与延迟移植组相比恢复较快、功能恢复更好。Dunning 等^[16]将 OECs 使用氧化铁顺磁性粒子进行标记后移植入大鼠脊髓中,通过磁共振监测存活时间,发现 OECs 可以存活 2 个月以上。

李军^[17]等研究使用不同剂量 OECs 通过蛛网膜下注射的方法修复急性脊髓损伤大鼠,认为疗效与移植细胞数量有关,移植细胞数量为 2×10^5 个的移植组与移植数量为 2×10^4 个、 2×10^6 个的移植组相比,疗效最为明显。Guo 等^[18]研究温度对 OECs 的影响,将实验组胎鼠嗅球中 OECs 在 40℃ 下进行高预处理,对照组不进行高预处理,与胎

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号 81472093)

第一作者简介:男(1992-),硕士在读,研究方向:脊柱脊髓损伤

电话:(010)66848873 E-mail: ziqiangwang304@163.com

通讯作者:唐家广 E-mail: tangjiaguang2013@163.com

鼠大脑皮层中的神经干细胞一同移植入脊髓半切的大鼠模型中,发现高热预处理 OECs 联合神经干细胞移植组, BBB(Basso Beattie and Bresnahan)评分、爬坡试验和旋转试验有显著的改善,而未经过高热预处理组, BBB 评分、爬坡试验和旋转试验只有很小的改善,使用溴脱氧尿苷(BrdU)标记观察移植后的细胞分布,发现损伤组织中存在移植细胞,表明移植细胞参与了脊髓的修复,在进一步的试验中,发现 OECs 上清液可以促进神经干细胞向神经元分化,并且高温处理后的 OECs 上清液促进分化的作用更强。Liu 等^[19]以急性 CO 中毒诱导大鼠中枢神经系统损伤,2 周后将 OECs 移植入损伤部位,观察 OECs 的存活情况,发现移植 6~8 周后存活的 OECs 数量显著减少,在 OECs 移植后,大鼠神经功能得到了显著改善。Nategh 等^[20]将 5×10^4 个雪旺细胞、OECs 和两种细胞的混合液分别通过蛛网膜下腔注射移植入钝挫伤脊髓损伤大鼠中,6 个月后发现 BBB 评分评估运动功能恢复情况,三个治疗组及对照组均未发现运动功能的恢复,但三组细胞移植组中检测到标记物 P75 和 S100。分析其运动功能没有恢复的原因,可能与移植细胞的数量有关,认为增大移植细胞的数量可能带来更好的效果。Cloutier 等^[21]将 OECs 移植入急性脊髓横断的大鼠中,发现 OECs 可以存活至少 8 周,与移植成纤维细胞的对照组相比, OECs 减少了脊髓损伤引起的自主神经异常反射的持续时间,认为 OECs 对交感节前神经元形态以及胞体上的突触密度有特定类型的细胞作用。

脊髓损伤后,神经周围内环境迅速对损伤神经组织作出反应,形成抑制轴突再生的疤痕。Khankan 等^[22]将 OECs 移植入急性低位胸脊髓完全横断的成年大鼠,在损伤 1~8 周内评估神经和含有 5-羟色胺轴突的残存情况,观察轴突生长抑制剂硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycan, GSPG)和髓鞘碎片的含量,以及免疫细胞活化程度,得出以下结论:(1)OECs 可促进星形胶质细胞边界的形成;(2)OECs 通过接触-调节机制,可帮助含有 5-羟色胺的轴突存活;(3)OECs 可限制免疫细胞的激活和渗透,具有免疫调节和神经保护作用;(4)OECs 可减少脊髓损伤后 GSPG 的密度,帮助清除脊髓损伤后的髓鞘碎片。嗅神经和嗅球中的 OECs 均具有促进轴突再生和髓鞘再生的作用, Gomez 等^[23]研究 OECs 两个发育阶段,比较初级培养的嗅神经和嗅球中的 OECs,发现两者超微结构有不同区别:嗅球来源的 OECs 具有缩进核,暗示在可能的趋化作用中有更大的能力,在初生的 OECs 中,检测出丰富的线粒体、脂质空泡和滑面内质网,暗示一个活跃的脂质代谢,可能参与髓磷脂的合成,其研究结果表明,嗅球中获取的初生的 OECs,其含有特殊的微观性质,可能更适合神经的修复。Gu 等^[24]将 OECs 培养液通过腹腔注射入钝挫伤的脊髓损伤大鼠体内,9~42d 后,注射 OECs 培养液组大鼠 BBB 评分明显高于注射普通细胞培养液组,使用弥散张量成像定量分析和免疫组化染色评估轴突再生情况,发现脊髓损伤部位周围的轴突再生明显,这种腹腔注射

OECs 培养液的方法为脊髓损伤的治疗提供了新思路。Nogo 蛋白^[1]是一种轴突生长抑制因子,脊髓损伤后 Nogo 蛋白的存在限制了 OECs 的迁移, Reginensi 等^[25]使用基因修饰 OECs 使其表达 Nogo 蛋白受体(Nogo receptor, NgR),使 OECs 迁移距离更远,更有利于受伤脊髓的修复。最新研究^[26]发现, OECs 培养液可以诱导骨髓间充质干细胞分化,诱导后的骨髓间充质干细胞可以更有效地促进脊髓损伤后神经纤维的再生,这种方法中, OECs 培养液便于大量获取,同时获取自体骨髓间充质干细胞比自体 OECs 更简单,量更大,因此值得进一步研究。

2.2 动物损伤模型研究

Krudewig 等^[27]对成年犬嗅球中的 OECs 进行提纯,并分析它们在体外抗原表达、增殖和分化的情况,发现犬的 OECs 与人的 OECs 有许多相同的特性,可能具有相同的细胞内信号传导通路,因此犬的 OECs 可以作为样本,用来进行人 OECs 修复神经的研究。Granger 等^[28]建立严重的慢性胸脊髓损伤犬模型用来模拟人的脊髓损伤(脊髓损伤 12 个月、ASIA 评分 A 级),作为从基础动物实验向临床试验的转换,通过进行随机双盲的实验,实验组和对照组分别接受自体嗅粘膜来源的细胞和细胞移植的介质,分析移植疗效以及向临床试验转化中可能出现的障碍,通过分离犬自体嗅粘膜的 OECs 并提纯,培养 3~5 周,将数量为 5×10^6 个细胞(其中表达 OECs 标记物 P75 的细胞至少 2.5×10^6 个)经皮穿刺注射入脊髓硬膜内,6 个月后发现,接受 OECs 移植的犬比只接受细胞介质移植的犬有更好的前后协调能力,由此推测, OECs 移植可以提高脊髓损伤部位的信息传递功能,在陈旧性脊髓损伤中也有效。但在两组中均没有发现长传导束功能改善的证据, Granger 认为, OECs 移植对改善局部的脊髓传导有效,可以和其他治疗方法共同用于脊髓损伤的治疗,但不足以单独治疗人的脊髓损伤。犬嗅粘膜或嗅球的 OECs 在培养中常存在雪旺细胞及成纤维细胞,由于雪旺细胞在体外培养中同样表达特异性 OECs 标记物 P75 而不容易被鉴别, Ziege 等^[29]设计了一种两步提纯法,首先在原代细胞悬液中加入抗 P75 神经营养因子受体(anti-p75NTR)、抗人自然杀伤细胞 HNK-1(anti-human natural killer-1)抗体和 IgG 微珠(IgG microbeads)分离雪旺细胞,获得含有 OECs 和成纤维细胞的悬液,培养 5~7d 后并通过磁力分选技术(magnet-activated cell sorting, MACS)分离成纤维细胞与 OECs,此法为 OECs 的提纯提供了方法。硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycan, CSPG)在 SCI 后形成的参与胶质疤痕形成,阻碍轴突再生,硫酸软骨素酶 ABC(chondroitinase ABC, ChABC)可以消化 GSPG,促进脊髓损伤动物模型的轴突再生、神经重塑以及功能改善,而 ChABC 酶活性在人体温度下 24~72h 中衰退不能持久发挥作用, Carwardine 等^[30]通过转基因技术使犬 OECs 可以生产有活性的 ChABC 酶,并且转基因后的 OECs 正常功能不受影响,这种可分泌有活性 ChABC 酶的 OECs 为脊

髓损伤的修复带来了新的方法。

2.3 临床试验

Feron 等^[31]在 2005 年进行自体 OECs 移植的一期临床试验,试验对象为 3 例男性患者,18~55 岁,完全性胸脊髓损伤 6~32 个月,通过鼻内窥镜,取 5mm² 或 10mm² 嗅粘膜,提纯并培养 4 周后,注射入脊髓损伤部位,预计细胞移植数量分别为 1.2×10⁷、2.4×10⁷、2.8×10⁷ 个,细胞移植 1 年后随访,患者心理状态无改变,无脊髓进一步损伤,无神经性疼痛,未发现囊肿、肿瘤等形成以及其他并发症,证明细胞移植是安全的。在移植 3 年后的临床随访中^[32],MRI 与术前相比没有改变,脊髓功能无显著恢复,无病理性疼痛,未发现不良反应,Feron 认为自体 OECs 的移植在 2 年内是安全可行的,ASIA 分级、FIM 评分等对细胞移植后的微小的改变不敏感,而微小的改变也十分重要,需要更精密的检查来检测,如损伤平面周围肌电图^[33]、MRI、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)^[34]等。Tabakow^[35]报道了使用脊髓损伤患者自体 OECs 移植的临床试验。在试验中,3 例患者接受自体 OECs 移植,在术后 1 年进行随访,患者均无嗅觉缺失,移植后未发现神经性退变、神经性疼痛、感染或肿瘤,其中 1 例患者影像学检查发现脊髓空洞,但临床上没有任何症状,在 3 例患者中,有 2 例出现脊髓神经功能恢复:1 例 ASIA 评分恢复至 C 级,1 例恢复至 B 级,使用 DTI 检查出脊髓损伤部位有许多白质束的恢复;另 1 例患者虽然仍处于 A 级,但损伤节段平面以下第一个节段的运动、感觉功能得到改善,3 例患者的电生理检查都显示出下肢肌肉的传导性和运动功能的恢复,其中 1 例患者在 19 个月的随访时通过神经电生理检查确认了皮质脊髓束的完整性和自主肌肉收缩电位的存在^[36]。

黄红云等^[37,38]在国内进行 OECs 移植的临床试验,共有 300 例患者(完全性脊髓损伤 222 例,不完全性脊髓损伤 78 例)纳入研究,取胚胎嗅球培养 12~17d,配置成细胞浓度为 2×10¹⁰ 个/升的细胞悬液,切开硬膜,在脊髓损伤部位注入 50μl,术后 2 个月的随访发现神经功能有部分快速恢复,ASIA 运动功能、轻触觉及痛觉评分均有明显提高,肌电图结果显示受累肌肉收缩时运动单位电位数量增加,在 222 例 ASIA 分级为 A 级患者中,38 例改善为 B 级,46 例改善为 C 级,在胚胎 OECs 移植入脊髓内,没有发生长期发热、脊髓感染、功能恶化以及与手术有关的死亡。孙天胜^[39]等进行胎儿 OECs 移植治疗陈旧性脊髓损伤的临床研究,平均 14 个月随访后没有观察到运动功能改善,但轻触觉和针刺觉以及痉挛状态有适度的改善,随访期患者没有神经相关并发症,没有恶化的表现,通过核磁共振检查未发现脊髓出血、水肿或空洞。郑遵成等^[40]研究胎儿 OECs 移植时间窗的选择对脊髓损伤后恢复的影响,植入后 2~8 周发现患者运动和感觉功能均较移植前有明显提高,将患者受伤时间按照小于 6 个月、6 个月~2 年和大于 2 年分为三组,三组患者的恢复程度没有差异。笔者认为,在细胞移植过程中,硬膜的损伤可能会导致脑脊液漏^[41],

目前多数研究均忽视了脑脊液漏引起的细胞丢失,而查阅文献没有发现有关报道,需要对硬膜进行修补,减少 OECs 的丢失。

3 总结与展望

目前研究对 OECs 的认识进一步加深,OECs 移植在治疗脊髓损伤的研究中也已取得了显著的效果,但人们对 OECs 促进再生的机制还不完全清楚。异体 OECs 在临床试验中虽然未发现免疫排除问题,但还需要多次临床试验进行验证,而自体 OECs 移植面临取材困难,存在嗅觉缺失的风险。此外,关于 OECs 在脊髓损伤治疗中的移植方法、有效剂量最佳治疗时间以及移植后如何保证 OECs 存活等问题仍需要进一步的研究。脊髓损伤后的多种限制因素阻止神经的再生,单一的治疗方法常不能得到满意的结果^[42],因此 OECs 联合其它治疗方法共同用于脊髓损伤的治疗可能会取得更好的疗效。

4 参考文献

1. 王自强,刘彦,宋科冉,等. Nogo 蛋白及其抗体在脊髓损伤修复中作用的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(11): 1033-1037.
2. Yang H, He BR, Hao DJ. Biological roles of olfactory ensheathing cells in facilitating neural regeneration: a systematic review[J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(1): 168-179.
3. Chou RH, Lu CY, Fan JR, et al. The potential therapeutic applications of olfactory ensheathing cells in regenerative medicine[J]. Cell Transplant, 2014, 23(4-5): 567-571.
4. 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.
5. Raisman G, Barnett SC, Ramon-Cueto A. Repair of central nervous system lesions by transplantation of olfactory ensheathing cells[J]. Handb Clin Neurol, 2012, 109: 541-549.
6. Yui S, Fujita N, Chung CS, et al. Olfactory ensheathing cells (OECs) degrade neurocan in injured spinal cord by secreting matrix metalloproteinase-2 in a rat contusion model[J]. Jpn J Vet Res, 2014, 62(4): 151-162.
7. Ingram NT, Khankan RR, Phelps PE. Olfactory ensheathing cells express alpha7 integrin to mediate their migration on laminin[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153394.
8. Oprych K, Cofas D, Choi D. Common olfactory ensheathing glial markers in the developing human olfactory system [J]. Brain Struct Funct, 2017, 222(4): 1877-1895.
9. Smithson LJ, Kawaja MD. A comparative examination of biomarkers for olfactory ensheathing cells in cats and guinea pigs[J]. Brain Res, 2009, 1284: 41-53.
10. Rawji KS, Zhang SX, Tsai YY, et al. Olfactory ensheathing cells of hamsters, rabbits, monkeys, and mice express alpha-smooth muscle actin[J]. Brain Res, 2013, 1521: 31-50.
11. Plaza N, Simon D, Sierra J, et al. Transduction of an im-

- mortalized olfactory ensheathing glia cell line with the green fluorescent protein(GFP) gene: evaluation of its neuroregenerative capacity as a proof of concept[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 612: 25–31.
12. 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.
 13. 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.
 14. Imaizumi T, Lankford KL, Waxman SG, et al. Transplanted olfactory ensheathing cells remyelinate and enhance axonal conduction in the demyelinated dorsal columns of the rat spinal cord[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(16): 6176–6185.
 15. Lopez-Vales R, Fores J, Verdu E, et al. Acute and delayed transplantation of olfactory ensheathing cells promote partial recovery after complete transection of the spinal cord [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 21(1): 57–68.
 16. 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.
 17. 李军, 魏开斌, 刘红, 等. 不同剂量嗅鞘细胞蛛网膜下腔移植修复脊髓损伤的实验研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(11): 929–933.
 18. Guo SG, Wang CJ, Wang YX, et al. Transplantation of hyperthermic preconditioning olfactory ensheathing cells combined with neural stem cells in the treatment of central nerve injury[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29(3): 677–682.
 19. Liu W, Zheng Q, Wang Y, et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells attenuates acute carbon monoxide poisoning-induced brain damages in rats[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(1): 70–80.
 20. Nategh M, Firouzi M, Naji-Tehrani M, et al. Subarachnoid space transplantation of schwann and/or olfactory ensheathing cells following severe spinal cord injury fails to improve locomotor recovery in rats[J]. *Acta Med Iran*, 2016, 54(9): 562–569.
 21. Cloutier F, Kalincik T, Lauschke J, et al. Olfactory ensheathing cells but not fibroblasts reduce the duration of autonomic dysreflexia in spinal cord injured rats [J]. *Auton Neurosci*, 2016, 201: 17–23.
 22. Khankan RR, Griffis KG, Haggerty-Skeans JR, et al. Olfactory ensheathing cell transplantation after a complete spinal cord transection mediates neuroprotective and immunomodulatory mechanisms to facilitate regeneration [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(23): 6269–6286.
 23. Gomez RM, Ghotme K, Botero L, et al. Ultrastructural analysis of olfactory ensheathing cells derived from olfactory bulb and nerve of neonatal and juvenile rats [J]. *Neurosci Res*, 2016, 103: 10–17.
 24. Gu M, Gao Z, Li X, et al. Conditioned medium of olfactory ensheathing cells promotes the functional recovery and axonal regeneration after contusive spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2017, 1654(Pt A): 43–54.
 25. Reginensi D, Carulla P, Nocentini S, et al. Increased migration of olfactory ensheathing cells secreting the Nogo receptor ectodomain over inhibitory substrates and lesioned spinal cord[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(14): 2719–2737.
 26. Feng L, Gan H, Zhao W, et al. Effect of transplantation of olfactory ensheathing cell conditioned medium induced bone marrow stromal cells on rats with spinal cord injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1661–1668.
 27. Krudewig C, Deschl U, Wewetzer K. Purification and in vitro characterization of adult canine olfactory ensheathing cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 326(3): 687–696.
 28. Granger N, Blamires H, Franklin RJ, et al. Autologous olfactory mucosal cell transplants in clinical spinal cord injury: a randomized double-blinded trial in a canine translational model[J]. *Brain*, 2012, 135(11): 3227–3237.
 29. Ziege S, Baumgartner W, Wewetzer K. Toward defining the regenerative potential of olfactory mucosa: establishment of Schwann cell-free adult canine olfactory ensheathing cell preparations suitable for transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(2): 355–367.
 30. Carwardine D, Wong LF, Fawcett JW, et al. Canine olfactory ensheathing cells from the olfactory mucosa can be engineered to produce active chondroitinase ABC [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 367: 311–318.
 31. 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.
 32. Mackay-Sim A, Feron 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.
 33. Ellaway PH, Catley M, Davey NJ, et al. Review of physiological motor outcome measures in spinal cord injury using transcranial magnetic stimulation and spinal reflexes [J]. *J Rehabil Res Dev*, 2007, 44(1): 69–76.
 34. Ellingson BM, Ulmer JL, Schmit BD. Morphology and morphometry of human chronic spinal cord injury using diffusion tensor imaging and fuzzy logic[J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(2): 224–236.
 35. Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, et al. Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(9): 1591–1612.

36. 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.
37. 黄红云, 王洪美, 陈琳, 等. 胚胎嗅鞘细胞移植治疗晚期脊髓损伤影响功能恢复的因素 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 10(4): 434–438.
38. 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[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(24): 4738–4741.
39. Wu J, Sun T, Ye C, et al. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury[J]. Cell Transplant, 2012, 21(Suppl 1): 33–37.
40. 郑遵成, 刘超, 高瑞, 等. 移植时间对嗅鞘细胞移植治疗脊髓损伤效果的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(3): 583–586.
41. 王自强, 林斌, 高春林, 等. 颈椎手术发生脑脊液漏的多因素分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(4): 305–311.
42. Han S, Wang B, Jin W, et al. The linear-ordered collagen scaffold -BDNF complex significantly promotes functional recovery after completely transected spinal cord injury in canine[J]. Biomaterials, 2015, 41: 89–96.
- (收稿日期: 2017-06-23 修回日期: 2017-08-05)
(本文编辑 姜雅浩)

消息

CNKI推出《中国高被引图书年报》

日前,中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的 422 万余本图书被近 3 年国内期刊、博硕、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,他们统计并分析了 2013~2015 年中国学术期刊 813 万余篇、中国博硕士学位论文 101 万余篇、中国重要会议论文 39 万余篇,累计引文达 1451 万条。根据统计数据,422 万本图书至少被引 1 次的图书达 72 万本。研制方根据中国图书馆分类法,将 72 万本图书划分为 105 个学科,分 1949~2009 年和 2010~2014 年两个时间段,分别遴选被引最高的 TOP 10% 图书,共计选出 70911 本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这 7 万本高被引优秀图书虽然只占全部图书的 1.68%,却获得 67.4% 的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更加重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科 h 指数”排名前 20 的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益——特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的缺憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学 6 个分卷,随盘赠送图书,欢迎您咨询、订购。咨询电话:(010)82710850,82895056 转 8599,E-mail:aspt@cnki.net。