

基因修饰嗅鞘细胞治疗脊髓损伤研究：可能成为首要的选择*

袁梦郎^{1,2}, 冯金海², 杨拯¹, 张晓¹, 郑渠³

Genetic modified olfactory ensheathing cells for treating spinal cord injury: Possibility to be the first choice

Yuan Meng-lang^{1,2}, Guo Jin-hai², Yang Zheng¹, Zhang Xiao¹, Zheng Qu³

Abstract

BACKGROUND: Previous studies demonstrated that olfactory ensheathing cells can play its role as target cells to carry target genes; however, this therapy still meets many problems.

OBJECTIVE: To review the functions of genetic modified olfactory ensheathing cells, and the problems existing between gene modification and cell expression.

METHODS: Databases of CNKI and PubMed were retrieved using key words of "olfactory ensheathing cells and spinal cord injury" both in Chinese and English. Basic research related treating spinal cord injury using genetic modified olfactory ensheathing cells were included. Repetitive study or unrelated papers were excluded. Totally 29 documents were collected for further study.

RESULTS AND CONCLUSION: Olfactory ensheathing cells can secrete a variety of cytokines after spinal cord injury, and form accurately target-specific axonal connections to promote functional recovery. After genetic modification, the olfactory ensheathing cells can express genes efficiently, produce a large number of gene products, affect reconstruction of the microenvironment and growth of neurons at the spinal cord injured region and recover nervous function. These cytokines can antagonize inhibitive factors protect neuron and accelerate neuronal development, thus, promoting neural regeneration and functional recovery. This article reviews function of different genetical modified olfactory ensheathing cells and existed problems of genetic modification and cell expression.

Yuan ML, Guo JH, Yang Z, Zhang X, Zheng Q. Genetic modified olfactory ensheathing cells for treating spinal cord injury: Possibility to be the first choice. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(44): 8307-8310. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 近年来许多研究表明, 嗅鞘细胞在脊髓损伤治疗中可以作为靶细胞运载目的基因而发挥作用, 但是这种治疗方式还存在着许多问题。

目的: 就目前不同基因修饰嗅鞘细胞后的功能及基因修饰与细胞表达存在的问题作一综述。

方法: 以“嗅鞘细胞, 脊髓损伤”为中文检索词; 以“olfactory ensheathing cells, spinal cord injury”为英文关键词, 检索中国期刊全文数据库(CNKI)和 PubMed 数据库。纳入与基因修饰的嗅鞘细胞在脊髓损伤治疗中的相关基础研究; 排除重复性研究与基因修饰无关研究。保留 29 篇文献做进一步分析。

结果与结论: 研究表明, 嗅鞘细胞自身能分泌多种神经营养因子、细胞外基质及细胞骨架, 准确形成靶特异性轴突连接促进功能恢复。对其基因修饰后能高效表达目的基因, 产生大量基因产物, 影响脊髓损伤处微环境的重建和神经元的生长, 从而恢复神经功能。这些细胞因子能拮抗抑制因子, 保护神经元并促进神经元发育, 是嗅鞘细胞促进神经再生及功能修复的主要因素。文章对几种细胞因子基因的特性、研究进展及基因修饰嗅鞘细胞还存在的问题进行了分别叙述。

关键词: 基因修饰; 嗅鞘细胞; 生长因子; 脊髓损伤; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.44.034

袁梦郎, 冯金海, 杨拯, 张晓, 郑渠. 基因修饰嗅鞘细胞治疗脊髓损伤研究: 可能成为首要的选择[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(44):8307-8310. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

等方面仍然需要进行大量深入的研究。

0 引言

基因治疗是20世纪90年代发展起来的组织工程和基因工程技术。基因修饰就是将具有功能的目的基因导入原发病灶细胞或导入其他相关类型细胞, 使目的基因产物大量表达, 以达到治疗目的。嗅鞘细胞是修复脊髓损伤最有应用前景的移植供体细胞, 将其作为理想的靶细胞是目前基因治疗脊髓损伤的研究热点之一。如何选择基因转染、细胞植入方式、基因修饰嗅鞘细胞在损伤区的变化和对脊髓损伤的影响

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 英文资料为2003-01/2009-12, 中文资料为2004-01/2009-12。

检索词: 英文关键词为“olfactory ensheathing cells, spinal cord injury”, 中文关键词为“嗅鞘细胞, 脊髓损伤”。

检索数据库: PubMed数据库, 中国期刊全

¹Department of Experimental Technology, ²Clinical Medicine College, ³Preclinical Medical College, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Yuan Meng-lang, Department of Experimental Technology, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, Sichuan Province, China
ldsdl@163.com

Correspondence to: Yang Zheng, Studying for master's degree, Lecturer, Department of Experimental Technology, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, Sichuan Province, China
yz3191021@yahoo.com.cn

Received:2010-03-06
Accepted:2010-04-09

成都医学院, ¹实验技术教研室, ²临床医学系, ³基础学院, 四川省成都市610083

袁梦郎, 男, 1989年生, 四川省泸州市人, 汉族, 2008级临床医学在读本科。
ldsdl@163.com

通讯作者: 杨拯, 在读硕士, 实验师, 成都医学院实验技术教研室, 四川省成都市610083
yz3191021@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)44-08307-04

收稿日期: 2010-03-06
修回日期: 2010-04-09
(201003060001/W·Z)

文数据库。

检索文献量: 共检索到214篇文献。

1.2 检索方法

纳入标准: 文献中涉及的内容应与基因修饰的嗅鞘细胞在脊髓损伤治疗中的基础研究相关。

排除标准: Meta 分析、陈旧和重复的与基因修饰无关研究。

质量评估: 英文检索到148篇文献, 中文检索到66篇文献, 排除因内容重复和研究目的与此文无关的185篇, 保留英文文献25篇, 中文文献4篇, 共29篇符合纳入标准。其中论著26篇, 综述类文献3篇。

2 结果

嗅鞘细胞在嗅觉系统中起源于嗅基底膜, 存在于四周的鼻腔嗅黏膜、嗅神经和中枢的嗅球, 是目前发现的惟一能跨越周围神经与中枢神经界限的胶质细胞^[1]。嗅鞘细胞不仅具有吞噬轴突碎片和某些细菌的功能, 防止神经元的进一步损伤^[2-3], 还能表达与血管发生有关生长因子, 有助于病灶周围血管再生, 促进损伤处神经的修复^[4]。许多研究表明嗅鞘细胞自身能分泌多种神经营养因子(NTFs)、细胞外基质及细胞骨架^[5]。这些细胞因子能拮抗抑制因子, 保护神经元并促进神经元发育, 是嗅鞘细胞促进神经再生及功能修复的主要因素。由于NTFs半衰期短且不能透过血脑屏障, 无安全有效地给药途径^[6]。单纯移植嗅鞘细胞虽然能分泌少量细胞因子, 部分促进脊髓再生, 但移植后存活不良。利用基因修饰增强其活力, 则神经生长因子的浓度就能满足轴突再生的条件, 且通过转染并分泌有效的抗抑制因子, 可较长期稳定地产生脊髓损伤微环境所需的多种细胞因子, 改善脊髓损伤后微环境中的不利因素。同时促进轴突髓鞘化和定向生长, 促进神经功能的恢复, 为脊髓损伤后的治疗提供帮助^[7]。

2.1 神经营养因子(NTFs)基因 NTFs是一类由神经元、神经胶质细胞及神经支配靶组织产生的大分子蛋白质, 通过介导高亲和力受体trk(trkA, trkB, trkC)和低亲和力受体P75NGFR, 趋化神经细胞突起向NTFs浓度高的方向生长, 对神经系统发挥营养作用。由于神经元自身保护性的存在, 目的基因转染后能介导NTFs受体的大量表达, 使神经元相互竞争有限的NTFs, 受体表达过少会导致神经元死亡。

神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)基因: 早期研究证明, NGF能使局部运动神经元纤维延伸。Pellitteri等^[8]对嗅鞘细胞与海马神经元进行体外联合培养, 海马神经元在嗅鞘细胞特定的作用物下产生NGF、FGF-2、BDNF, 从而促进受损神经元的功能恢复。国内研究者将乳鼠脑海马神经元分别培养于正常

组、嗅鞘细胞条件培养液组和抗神经生长因子抗体+嗅鞘细胞条件培养液组^[9], 结果显示嗅鞘细胞条件培养液组与抗神经生长因子抗体+嗅鞘细胞条件培养液组神经元凋亡率均明显下降, 但前者下降幅度大于后者, 说明NGF具有维持细胞存活与发育的能力, 为基因修饰嗅鞘细胞在脊髓损伤治疗的应用提供了依据。BDNF与NGF有50%同源性, 在皮质脊髓束中对运动神经元有远程保护和运动功能恢复作用^[10]。Bretzner等^[11]发现, BDNF能短暂表达促进神经元再生基因, 阻止脊髓横段损伤后的红核神经元的大量萎缩, 与嗅鞘细胞联合移植能促进损伤处轴突萌芽的发生。钟环等^[12]将NGF和BDNF基因共同修饰嗅鞘细胞后植入脊髓损伤大鼠模型后, 发现嗅鞘细胞在体内存活时间延长且分泌NTFs功能增强, 较单纯移植嗅鞘细胞、SCI模型SEP、MEP、下肢神经功能均有效恢复, 表明NGF、BDNF基因修饰嗅鞘细胞能促进损伤脊髓神经再生及功能恢复。

神经营养素家族基因: 神经营养素家族目前作为目的基因转染细胞主要有神经营养素3, 4/5, 但只有神经营养素3-嗅鞘细胞获得成功。神经营养素3是在脊髓损伤后功能恢复中作用最强的神经营养因子^[13], 在组织损伤后阻止运动神经元死亡作用方面与BDNF有相同效应, 也可促进脊髓损伤后皮质脊髓束轴突生长及部分神经功能恢复, 减慢横切损伤脊髓神经元死亡速度。Jun等^[14]将神经营养素3基因用脂质体介导转染嗅鞘细胞植入急性脊髓挫伤神经大鼠体内, 12周后与对照组比较, 损伤区轴突再生, 后肢功能恢复。结果说明神经营养素3转染嗅鞘细胞移植后能在体内长期存活并表达神经营养素3基因, 能明显促进急性脊髓损伤神经纤维再生和功能恢复。神经营养素4/5 是目前神经营养素家族用于基因转染细胞的另一成员, 具有维持神经元存活、分化和突触可塑性等功能。研究表明, 脊髓损伤后神经营养素4/5可以促进脊髓小胶质神经元和星形胶质细胞表达trkB^[13], 促进受损神经元的存活。因此可将其基因转染嗅鞘细胞后高效表达, 维持神经元存活, 促进损伤的恢复。

其他基因: 包括胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)、睫状神经营养因子(CNTF)等, 但目前用于基因修饰嗅鞘细胞研究的主要为前两者。GDNF是近年来发现的活性很强的又一运动神经元营养因子。早些实验证明嗅鞘细胞-GDNF基因修饰细胞移植促神经再生的作用比单纯应用GDNF或嗅鞘细胞促神经再生作用更好^[15]。之后, Cao等^[16]在实验中证明了GDNF修饰的嗅鞘细胞植入完全脊髓损伤的大鼠体内后能生存并产生GDNF, 促进了脊髓损伤的修复。另一神经营养因子FGF-2又称肝素结合生长因子, 在神经细胞损伤和死亡破碎的情况下释放出来, 通过受体作用于其他神经元和胶质细胞, 对脊髓神经元有选择性的促轴突生长和神经营养作

用。最近, 国外学者对FGF-2修饰后的成年犬嗅鞘细胞体外培养^[17], 发现嗅鞘细胞早期大量增殖, 但30 d后嗅鞘细胞内不存在FGF-2, 说明FGF-2在早期能促进嗅鞘细胞的增殖。CNTF是目前发现的惟一具有神经营养和肌肉营养双重作用的因子, 对运动神经元有特殊保护作用, 能诱导神经元发出轴突进行靶特异性突触重建^[18], 因此可对其基因转染嗅鞘细胞后移植提高轴突再生和功能回复的可能性。

2.2 轴突生长抑制拮抗基因 髓磷脂中轴突生长抑制因子主要为Nogo-A、MAG、OMgp, 它们通过同一高亲和受体-NgR/p75NTR复合体抑制轴突再生。若敲除抑制基因或植入抑制基因拮抗剂均能抑制生长锥塌陷、促进轴突再生。Nogo-A的NgR、p75NTR和LINGO-1是导入基因的主要治疗靶点。对靶点的研究发现^[19-20], 轴突生长抑制因子是通过结合NgR、p75NTR、LINGO-1等受体共同激活RhoA路径, 从而抑制轴突生长。Su等^[20]运用免疫细胞化学和蛋白质印迹法检测重组NGR的嗅鞘细胞膜上表达NGR, 用磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C作用释放或NGR抗体中和后, 嗅鞘细胞粘附性显著降低。Zander等^[21]将IN-1基因重组装到Nogo-A基因上, 用蛋白质印迹法和ELISA检测, Nogo-A基因表达减少并使轴突增生, 说明中和性Nogo-A抗体(IN-1)能有效抑制Nogo-A, 诱导轴突再生, 促进功能恢复。目前尚未研制出有效阻断MAG的抗体, 且还未对OMgp转染嗅鞘细胞联合移植治疗SCI进行深入研究, 因此目前重点是对抑制轴突生长的作用机制做进一步研究, 得到MAG和OMgp的抗体。

2.3 细胞凋亡拮抗基因 脊髓损伤后会形成细胞凋亡微环境, 特别是组织缺血缺氧和凋亡因子的干扰会激活一系列的消化酶, 造成损伤处进一步损坏。通过对促凋亡基因的抑制或促进凋亡抑制基因的表达, 可以抑制SCI中神经元细胞的凋亡。特别是**bcl-2**基因和**Caspase-3**基因的表达与细胞凋亡调控密切相关。研究表明, 正常的**bcl-2**基因能抑制细胞凋亡^[22], 但被**Caspase-3**酶解后, **bcl-2**基因片段发生了根本转换, 从抑制凋亡基因转为触发凋亡基因。**Caspase-3**是细胞凋亡的敏感指标, 被认为是凋亡调节过程中最重要的蛋白酶。Huey等^[23]研究发现不同脊髓损伤模型中均存在着**Caspase-3**的表达上调, 说明**Caspase-3**广泛介导了脊髓损伤后神经细胞的凋亡。对其抗体基因的研究是目前细胞凋亡机制研究的重点。其他研究还发现, 其他的**Caspase-3**抑制剂^[24-25], 如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、凋亡抑制蛋白NAIP、人工合成四肽抑制物等也与神经再生密切相关。这些现象表明, 抗细胞凋亡基因有望发展成为神经保护的基因药物, 用于脊髓损伤治疗。

2.4 细胞外基质基因 细胞外基质是一种为组织器官甚至整个机体的完整性提供力学支持和物理强度的物质, 能诱导神经轴突穿过胶质瘢痕沿特定的靶组织延伸, 具

有控制轴突再生方向的能力^[26]。生长因子和抗抑制因子只有在促进神经元功能恢复的细胞外基质的环境中, 才能发挥最大功效。因此可将表达纤维蛋白、层粘连蛋白、N-CAM、PSA-N-CAM、纤连蛋白和collagen等神经细胞外基质的基因植入嗅鞘细胞内进行高效表达, 产生大量细胞外基质给损伤处提供细胞生长骨架并结合生长和抗抑制因子, 从而调控嗅鞘细胞的增殖和迁移。国内研究者将含有多胞外因子的细胞外基质联合嗅鞘细胞移植入脊髓半横断伤SD大鼠后^[27], 观察到损伤处组织水肿减轻, 损伤区运动功能有显著恢复。结果说明含层粘连蛋白、胶原蛋白等多种成分的细胞外基质与分泌多种神经营养物质的嗅鞘细胞共同作用, 重建细胞外支架并改善细胞内环境, 促进轴突再生, 对神经元恢复起到保护作用。构成细胞外基质的其他因子如壳聚糖、琼脂糖凝胶、合成水凝胶等能形成支架, 保护神经元并促进轴突再生。可将它们联合生长因子转染嗅鞘细胞, 构建轴突生长支架, 加快神经元生长, 促进损伤的恢复。

2.5 细胞骨架基因 细胞骨架能形成胞内桥梁支架, 引导物质定向运输, 维持神经纤维正常生长。肌动蛋白、波形蛋白、神经上皮干细胞蛋白、胶质纤维酸性蛋白、钙离子依赖性蛋白家族等是构成神经细胞内骨架的主要成分, 但其基因修饰嗅鞘细胞的研究很少。溶血磷酸酶是形成嗅鞘细胞骨架系统的主要因子。Yan等^[28]将溶血磷酸酶基因植入嗅鞘细胞内, 观察到周围肌动蛋白细胞骨架重组和黏着斑集合, 嗅鞘细胞出现增殖和迁移, 证明了溶血磷酸酶诱导嗅鞘细胞增殖的主要机制是通过鸟苷酸三磷酸酶(Rho-GTPase)、促细胞分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI 3-K)的信号转导级联通路影响嗅鞘细胞增殖、迁移和细胞骨架蛋白的重组, 对其发挥特殊的作用有重要意义。早期的研究就表明, 单个培养的嗅鞘细胞能自发地在不同的亚群中相互转化。Huang等^[29]对单个嗅鞘细胞进行不同浓度溶血磷酸酶培养, 发现嗅鞘细胞能形成不同的细胞支架组织, 表现出不同的迁移特性。因此可对其基因修饰嗅鞘细胞体内移植重点研究。

2.6 基因修饰嗅鞘细胞存在的问题 基因修饰的嗅鞘细胞能定向高效地表达大量目的基因产物, 但目前存在许多问题有待解决。①目前不能对嗅鞘细胞同时导入多种目的基因或导入后基因相互影响^[9], 不能高效地表达, 如果找到了目的基因开放与关闭机制, 同时转入多种目的基因让其相互调节, 就能更有效地促进脊髓的神经组织不断再生。②导入的目的基因在体内稳定有效表达必须接受机体生理信号的调控, 只有构建具有调控序列的基因才能改善基因治疗的疗效。因此, 必须对基因结构以及表达该调控的分子机制进行深入研究, 为构建理想的治疗基因提供依据。③目前无论是病毒还是非病毒载体, 载体的安全性问题仍有待解决, 因此对载体做进一

步研究与改进并提高嗅鞘细胞抗毒能力是目前存在的
关键问题。④脊髓损伤后的细胞内、外环境的人为构建
不适于细胞再生^[26-29], 这也是细胞凋亡的主要原因。如
何合理构建胞外基质和胞内骨架, 使其协助受损神经元
与轴突的生长是目前研究的重点之一。⑤细胞凋亡会导
致损伤处的进一步损坏^[22-23], 但凋亡发生机制尚不完全
清楚, 有可能通过多种信号传递通路进入凋亡途径。如
何保护原有细胞、抑制新生细胞凋亡是治疗SCI的新途
径。⑥可将嗅鞘细胞与干细胞、许旺细胞等进行基因修
饰后联合移植, 促进脊髓损伤的修复。如果培育出人类
HLA基因遗传修饰的普遍型供体细胞系, 则可为临床细
胞移植提供广泛来源, 同时避免免疫排斥反应和伦理问
题。

3 讨论

嗅鞘细胞因其独特的性质而受到更多研究者的关
注, 近年来已有多国将其用于临床治疗脊髓损伤并取得
一定的效果。但基因治疗脊髓损伤目前还处于实验阶段,
存在理论与技术上的问题, 将目的基因制成基因疫苗后
导入动物体内最终用于临床进行高效表达, 还需要进行
大量的基础研究和临床试验。随着对基因-载体-靶细胞-
脊髓损伤等一系列机制的深入研究和详尽阐明, 基因疫
苗治疗脊髓损伤将可能在临床治疗中成为首要选择。

4 参考文献

[1] Radtke C, Sasaki M, Lankford KL. Potential of olfactory ensheathing cells for cell-based therapy in spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* 2008;45(1):141-151.

[2] Wewetzer K, Kern N, Ebel C. Phagocytosis of O4+ axonal fragments in vitro by p75- neonatal rat olfactory ensheathing cells. *Glia.* 2005;49(4):577-587.

[3] Leung JY, Chapman JA, Harris JA. Olfactory ensheathing cells are attracted to, and can endocytose, bacteria. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(17):2732-2739.

[4] Itoh H, Nasu K, Yuge A. Interleukin-13 stimulates the secretion of vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 by human oviductal epithelial cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):208-212.

[5] Richter MW, Roskams AJ. Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *Exp Neurol.* 2008;209(2):353-367.

[6] Angeles L. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx.* 2005;2(1):3-14.

[7] Sadan O, Bahat Stromza M, Barhum Y. Protective effects of neurotrophic factor-secreting cells in a 6-OHDA rat model of Parkinson disease. *Stem Cells Dev.* 2009;18(8):1179-1190.

[8] Pellitteri R, Spatuzza M, Russo A. Olfactory ensheathing cells represent an optimal substrate for hippocampal neurons: an in vitro study. *Int J Dev Neurosci.* 2009;27(5):453-458.

[9] 张华军, 刘新峰, 毛晓薇, 等. 嗅鞘细胞条件培养液中神经生长因子的保护作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复. 2009;13(6):1091-1095.

[10] Sasaki M, Hains BC, Lankford KL. Protection of corticospinal tract neurons after dorsal spinal cord transection and engraftment of olfactory ensheathing cells. *Glia.* 2006;53(4):352-359.

[11] Bretzner F, Liu J, Currie E. Undesired effects of a combinatorial treatment for spinal cord injury—transplantation of olfactory ensheathing cells and BDNF infusion to the red nucleus. *Eur J Neurosci.* 2008;28(9):1795-1807.

[12] 钟环, 蔡小娟, 陈继铭. NTFs基因修饰的人胚OECs植入促进大鼠SCI神经再生及功能恢复的研究[J]. 中国医疗前沿, 2009;4(6):13-14.

[13] Bernd P. The role of neurotrophins during early development. *Gene Expr.* 2008;14(4):241-250.

[14] Jun WU, Tian-Sheng SUN, Ji-Xin REN, et al. Ex vivo non-viral vector-mediated neurotrophin-3 gene transfer to olfactory ensheathing glia: effects on axonal regeneration and functional recovery after implantation in rats with spinal cord injury. *Neurosci Bull.* 2008;24(2):57-65.

[15] 马玉海, 张勇, 曹莉, 等. 嗅鞘细胞-胶质细胞源性神经营养因子基因工程细胞移植对坐骨神经再生的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2004;21(1):17-19.

[16] Cao L, Liu L, Chen ZY. Olfactory ensheathing cells genetically modified to secrete GDNF to promote spinal cord repair. *Brain.* 2004;127(3):535-549.

[17] Techangamsuwan S, Imbschweiler I, Kreutzer R. Similar behaviour and primate-like properties of adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells in long-term culture. *Brain Res.* 2008; 1240:31-38.

[18] Yetiser S, Kahraman E. An analysis of time-dependent changes of neurotrophic factors (BDNF, CNTF) in traumatic facial nerve injury of a nerve-cut and nerve-crush model in rats. *Otol Neurotol.* 2008; 29(3):392-396.

[19] Ji B, Case LC, Liu K. Assessment of functional recovery and axonal sprouting in oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp) null mice after spinal cord injury. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39(2):258-267.

[20] Su Z, Cao L, Zhu Y. Nogo enhances the adhesion of olfactory ensheathing cells and inhibits their migration. *J Cell Sci.* 2007; 120(11): 1877-1887.

[21] Zander H, Reineke U, Schneider Mergener J. Epitope mapping of the neuronal growth inhibitor Nogo-A for the Nogo receptor and the cognate monoclonal antibody IN-1 by means of the SPOT technique. *J Mol Recognit.* 2007;20(3):185-196.

[22] Sidi S, Sanda T, Kennedy RD. Chk1 suppresses a caspase-2 apoptotic response to DNA damage that bypasses p53, Bcl-2, and caspase-3. *Cell.* 2008;133(5):864-877.

[23] Huey KA, Roy RR, Zhong H. Time-dependent changes in caspase-3 activity and heat shock protein 25 after spinal cord transection in adult rats. *Exp Physiol.* 2008;93(3):415-425.

[24] Nishio Y, Koda M, Kamada T. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66(8): 724-731.

[25] Akdemir O, Berksoy I, Karaoglan A. Therapeutic efficacy of Ac-DMQD-CHO, a caspase 3 inhibitor, for rat spinal cord injury. *J Clin Neurosci.* 2008;15(6):672-678.

[26] Caracciolo PC, Thomas V, Vohra YK. Electrospinning of novel biodegradable poly(ester urethane)s and poly(ester urethane urea)s for soft tissue-engineering applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 20(10): 2129-2137.

[27] 卢珂恩, 张森煌, 赵佳, 等. 嗅鞘细胞复合细胞外基质凝胶移植对损伤脊髓细胞的保护作用[J]. 实用医技杂志. 2008;2,15(4):410-411.

[28] Yan H, Lu D, Rivkees SA. Lysophosphatidic acid regulates the proliferation and migration of olfactory ensheathing cells in vitro. *Glia.* 2003;44(1):26-36.

[29] Huang ZH, Wang Y, Cao L. Migratory properties of cultured olfactory ensheathing cells by single-cell migration assay. *Cell Res.* 2008; 18(4): 479-490.

关于作者: 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 经 2 次修改或审校, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 基因治疗是极有前途的一种治疗方法, 将嗅鞘细胞作为靶细胞是目前基因治疗脊髓损伤的研究热点之一。

本综述增加的新信息: 嗅鞘细胞因其独特的生物学特性, 有望作为一种较理想的基因运载细胞用于脊髓损伤的临床治疗。

临床应用的意义: 随着目前大量因子基因的阐明以及基因治疗机制的深入研究, 基因-细胞治疗将成为医学领域乃至整个生命科学领域的前沿学科和研究热点。