

嗅黏膜间充质干细胞在疾病治疗中应用的研究进展：文献计量和可视化分析

王健，夏鹰

中南大学湘雅医学院附属海口医院神经外科，海南省海口市 570208

摘要: 目的：本研究旨在探讨嗅黏膜间充质干细胞（Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells, OM-MSCs）及与之相关研究在再生医学领域的现状和趋势，重点总结了OM-MSCs在各类疾病治疗中应用的研究现状和前景，为在未来OM-MSCs用于细胞替代疗法治疗人类疾病的研究提供新的思路和见解。方法：从Pubmed数据库中提取2005年至2024年期间发表的围绕OM-MSCs及其相关研究的文献，并对数据进行整合后，使用CiteSpace和VOSviewer分析有关OM-MSCs及其相关研究的年度出版物数量、关键词贡献、关键词突显、关键词聚类关联及关键词演变时间线等数据。结果：2005年至2024年共获得2121篇文献。对检索到的文献进行关键词贡献、关键词突显、关键词聚类关联及关键词演变时间线等可视化分析发现，OM-MSCs在神经系统疾病及自身免疫性系统疾病的研究较为突出，并就OM-MSCs在神经系统疾病、自身免疫系统疾病及其他疾病治疗的相关研究进行文献综述；同时对几种针对OM-MSCs不同的递送方式进行了对比，最后对目前已注册的关于OM-MSCs的临床试验项目进行总结。结论：通过采用文献计量及可视化分析的方法对OM-MSCs的研究由来、演变及发展趋势进行了总结和预测，为今后OM-MSCs在疾病治疗领域的研究提供参考和提示。

关键词: 嗅黏膜间充质干细胞，文献计量分析，神经系统疾病，自身免疫性疾病，干细胞输注途径

Research progress on the application of olfactory mucosa mesenchymal stem cells in disease treatment: a bibliometric and visual analysis

Jian Wang, Ying Xia

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya school of Medicine, Haikou 570208, China

Abstract: Objectives: This study aims to delve into the current status and trends of OM-MSCs and related research in the field of regenerative medicine, with a focus on summarizing the research status and prospects of OM-MSCs in the treatment of various diseases. It aims to provide new insights and perspectives for future research on the use of OM-MSCs for cell replacement therapy in treating human diseases. Methods: Literature related to OM-MSCs and its related research published from 2005 to 2024 was extracted from the PubMed database. After integrating the data, CiteSpace and VOSviewer were employed to analyze data such as the annual publication count, keyword contributions, keyword highlights, keyword clustering associations, and keyword evolution timelines related to OM-MSCs and its associated research. Results: A total of 2121 articles were obtained from 2005 to 2024. Visual analysis of the retrieved literature, including keyword contributions, keyword highlights, keyword clustering associations, and keyword evolution timelines, revealed that research on OM-MSCs in neurological and autoimmune diseases stood out prominently. Literature reviews were conducted on OM-MSCs in the treatment of neurological diseases, autoimmune diseases, and other diseases. Additionally, a comparative analysis of various delivery methods for OM-MSCs was conducted, and a summary was provided for the currently registered clinical trial projects related to OM-MSCs. Conclusion: Through the adoption of bibliometric and visual analysis methods, this study summarized and predicted the origins, evolution, and development trends of OM-MSCs research, providing references and insights for future research on OM-MSCs in the field of disease treatment.

Keywords: OM-MSCs, bibliometric analysis, neurological diseases, autoimmune diseases, stem cell infusion routes

1. 引言

收稿日期：2025-5-11；修回日期：2025-6-9

基金项目：无

通讯作者/Corresponding author：夏鹰/Ying Xia, E-mail:

xiaying008@163.com

随着人类对疾病的认识从宏观走向微观，通过诱导手段将细胞分化为特定组织细胞从而起到修复受损组织的疗法，得到了广泛的重视，以期其能够治疗目前认为无法攻克⁽¹⁾的疾病。这种被称为细胞替代治疗方法的关键是

找到一种合适的细胞,这种细胞拥有能够通过特殊手段诱导分化为不同组织细胞的能力,被称为干细胞。但干细胞种类繁多,能够应用于再生医学的干细胞则需拥有取材简便、安全稳定和可能有效的特点⁽²⁾。而一种由中胚层发育而来,名为间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)的细胞进入了研究人员的视野, MSCs是一类具有自我更新及多向分化潜能的干细胞,形态呈纺锤形,可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和心肌细胞等⁽³⁾,其最早于20世纪70年代在小鼠骨髓中被发现,并利用其自我更新、多能、易于获取和体外培养可扩展的特点展开了大量的实验及临床研究,目前已在多种组织和器官如“骨髓、肌肉、脐血、脂肪、羊水、外周血、胎盘、牙髓、唾液等”中被分离及培养⁽²⁾,根据其在维持人体稳态和修复再生等方面的特征所进行的研究也取得了一定的突破。

嗅黏膜间充质干细胞(Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells, OM-MSCs)是近年来发现并被认为是再生医学中最有潜力的候选细胞之一, OM-MSCs是一类从嗅黏膜中提取的间充质干细胞,最初是在胚胎大鼠的嗅黏膜中被发现的,其具有MSCs所具备的所有特征⁽⁴⁾,并且具备其他来源的MSCs所不及的自身优势,包括高度多功能性、在鼻腔中广泛分布、易于获取且几乎没有相关伦理问题以及致瘤性不敏感等⁽⁵⁾,基于以上特点, OM-MSCs可能拥有在特定系统疾病中发挥更加强大的分化及修复的能力。本文通过对OM-MSCs领域相关文献进行检索并进行可视化分析,以明确OM-MSCs目前研究的特点以及发展方向,并对OM-MSCs目前在疾病治疗方面的研究进行文献综述。

2. 基于OM-MSCs相关文献的可视化分析

文献可视化分析是以文献计量学为基础,应用数学和统计学方法,根据文献及数据库的特点,对文献所涉及的相关领域进行定性和定量的评价,对其未来发展趋势进行预测,其可帮助学者短时间内掌握相应领域的研究热点和发展趋势,为确定研究方向和评述研究领域进展提供依据⁽⁶⁾。本研究旨在通过查找自2005年以来与OM-MSCs有关的文献,然后对文献中的知识进行可视化分析,从而对OM-MSCs相关研究的热点和发展趋势进行探讨,并对其研究的重点领域进行文献综述,为临床研究和应用提供思路。

2.1. 数据收集

我们从PubMed数据库中以“(((“olfactory mucosa”[MeSH Terms] OR (“olfactory”[All Fields] AND “mucosa”[All Fields]) OR “olfactory mucosa”[All Fields]) AND (“mesenchymal stem cells”[MeSH Terms] OR (“mesenchymal”[All Fields] AND “stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “mesenchymal stem cells”[All Fields])) OR ((“olfactory mucosa”[MeSH Terms] OR (“olfactory”[All Fields] AND “mucosa”[All Fields]) OR “olfactory mucosa”[All Fields]) AND (“stem cells”[MeSH Terms] OR (“stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “stem cells”[All Fields])) OR ((“olfactorial”[All

Fields] OR “smell”[MeSH Terms] OR “smell”[All Fields] OR “olfactory”[All Fields]) AND (“mesenchymal stem cells”[MeSH Terms] OR (“mesenchymal”[All Fields] AND “stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “mesenchymal stem cells”[All Fields])) OR ((“olfactorial”[All Fields] OR “smell”[MeSH Terms] OR “smell”[All Fields] OR “olfactory”[All Fields]) AND (“stem cells”[MeSH Terms] OR (“stem”[All Fields] AND “cells”[All Fields]) OR “stem cells”[All Fields])) AND (2005/1/1:2024/5/1[pdat])”为检索式,检索日期设置为2005年1月1日至2024年5月1日,共检索2121篇文献,检索到的文献以所有记录的形式导出,保存为纯文本TXT格式,并将数据导入<https://pubmed2xl.com/>网站以转换为XML和xlsx格式方便导入Microsoft Office Excel 2019, VOSviewer 和 Citespace 以进行可视化分析。

2.2. 数据处理

VOSviewer是一个基于文献相关数据构建,用以体现作者、期刊、关键词等因素之间相互联系和特点的软件,其以图形的方式作为输出形式,构建可视化的网络图,更加直观体现出各因素内部的直接、间接联系,最终获得相关领域的研究构成和发展趋势,为进一步的研究提供信息支撑⁽⁷⁾。

Citespace同样是一款文献可视化分析软件,是由陈超美教授基于Java语言开发的,结合数据可视化和科学计量学,用以分析文献中潜在的知识联系,从而分析相关领域研究的演进过程和发展方向,预测发展趋势。Citespace软件一般通过图表的方式将数据呈现出来,使读者更加直观和具体地看到数据背后隐藏的信息,是做大规模数据分析的有效方法和手段⁽⁸⁾。

我们应用Microsoft Office Excel 2019来分析2005年1月至2024年5月间每年的发文量并做出表格,将文献汇总数据导入VOSviewer和Citespace软件进行关键词共现分析、聚类分析和时间线分析等。

我们统计了OM-MSCs相关的不同年份的发文数量,以直观反映出该领域的研究的发展过程,如图1所示,有关嗅黏膜相关干细胞的文章数量自2005年起开始逐年升高,并在2013年达到了最高点,年发表产出量为152篇,其后维持在了一个相对稳定的波动区间。

关键词一般认为是一篇文献的研究主题和核心内容,通过对相关领域大量文献关键词的共现分析,可以了解该研究领域的不同研究方向和它们之间的联系。通过表1可直观地看出,目前在检索到的文献中,出现频率前十位的关键词为:neural stem cell ($n=132$)、neurogenesis ($n=116$)、olfactory bulb ($n=112$)、adult neurogenesis ($n=108$)、stem cell ($n=92$)、subcentricular zone ($n=80$)、olfactory epithelium ($n=55$)、olfactory ensheathing cell ($n=48$)、spinal cord injury($n=43$)、olfaction ($n=35$)。图2是通过使用Citespace软件的关键词共现分析功能所获得,图中每一个圆圈代表一个关键词,圆圈的大小代表关键词出现的次数,圆圈之间的曲线代表关键词之间的联系,而颜色代表年份,颜色越偏向黄色就代表关键词越是在近期出现的,间接反映出该领域研究的最新趋势。从图2可看出,目前与最新出现的关键词联系较紧密的高



图1. 2005-2024年关于嗅黏膜相关以及间充质干细胞的学术论文年发文数量柱状图。

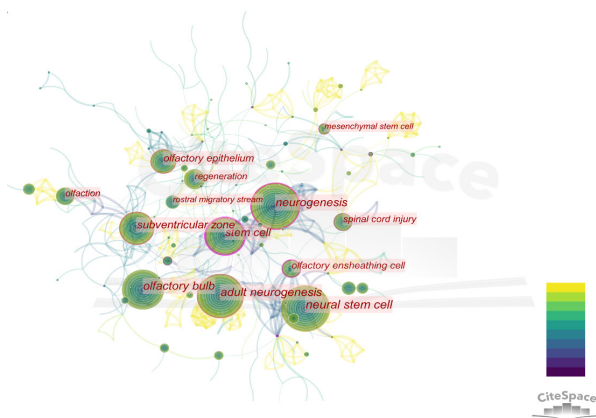


图2. 使用Citespace软件对出现频率前十位的关键词进行共现分析。

表1. 出现频率前十位的关键词

Count	Centrality	Year	Keywords
132	0.27	2010	neural stem cell
116	0.14	2010	neurogenesis
112	0.03	2012	olfactory bulb
108	0.19	2007	adult neurogenesis
92	0.52	2009	stem cell
80	0.14	2007	subventricular zone
55	0.16	2013	olfactory epithelium
48	0.08	2009	olfactory ensheathing cell
43	0.16	2009	spinal cord injury
35	0.07	2010	olfaction

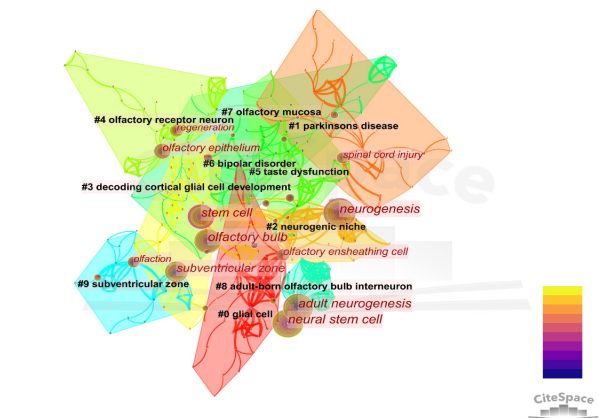


图3. 使用Citespace软件对出现频率前十位的关键词进行聚类分析。

频关键词分别是: adult neurogenesis、mesenchymal stem cell、subventricular zone和olfactory epithelium。从以上情况可推测目前OM-MSCs的研究集中于成人的神经再生修复; 嗅上皮细胞提取的神经干细胞。关于subcentricular zone有研究表明其与神经退行性疾病有关系⁽⁹⁾, 推测OM-MSCs可用于神经退行性疾病的治疗。

在关键词共现分析的基础上, 对关键词进行聚类分析, 可反映出该领域研究的知识结构。我们使用Citespace软件的自动聚类功能, 如图3所示, 每一个不同颜色的色块区域代表着一种关键词类型, 这里总共分了10种类型, 分别是: (1) glial cell; (2) parkinson's disease; (3) neurogenic niche; (4) decoding cortical glial cell development; (5) olfactory receptor neuron; (6) taste dysfunction; (7) bipolar disorder; (8) olfactory mucosa; (9) adult-born olfactory bulb interneuron和(10) subventricular zone。这10个大类分别代表了目前检索到的有关OM-MSCs的研究方向和共聚焦点。接下来, 我们对各10个大类中包含的关键词进行了时间轴的重建, 通过查看关键词的时间轴, 我们可以了解其中某一大类研究的演化轨迹, 也可看出某一关键词的突变过程, 如图4所示, 软件自动为我们生成了从2007年至2023年这一区间内的关键词时间轴, 某一关键词的曲线跨度越大说明它在其分类中的重要程度越高, 越靠近右侧的关键词越是最新出现的, 代表未来可能的研究方向。

我们运用Citespace软件的“Detect Bursts”功能, 将我们检索到的关键词进行突显可视化分析, 通过关键词突显

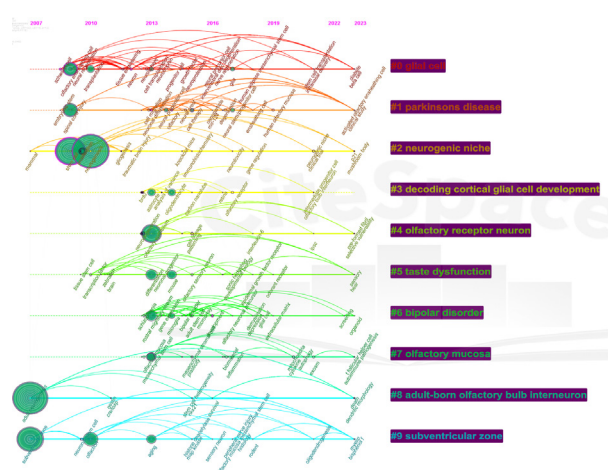


图4. 绘制关键词的时间轴。

图谱可以看出在特定时间范围内短时间使用量急剧增加的关键词, 从而观测到更深层次的发展变化, 如图5所示为我们通过软件得到的前16个最强突显词的图谱, 图中可看出其出现和结束的年份, 还有关键词的强度, 右侧的图能够更清晰的看出其持续的时间, 这其中关于帕金森病的关键词有两个, 我们可视作同一关键词, 因此实际上我们得到了前15个最强突显词的图谱。

接下来, 我们将文献数据导入VOSviewer软件以获取关键词之间的可视化网络联系图, 如图6所示, 软件根据

Top 16 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2005 - 2023
cell migration	2005	2.75	2013	2016	
brdu	2005	2.65	2013	2014	
hippocampus	2005	3.20	2014	2016	
parkinsons disease	2005	2.48	2014	2016	
migration	2005	3.71	2016	2018	
regenerative medicine	2005	2.95	2018	2021	
glia	2005	2.78	2018	2021	
parkinson?ts disease	2005	3.66	2019	2021	
extracellular matrix	2005	2.41	2019	2023	
sars-cov-2	2005	5.19	2020	2023	
alzheimer?ts disease	2005	3.75	2020	2023	
clinical trial	2005	2.51	2020	2021	
postnatal neurogenesis	2005	2.45	2020	2021	
covid-19	2005	5.6	2021	2023	
neurodegenerative disease	2005	3.46	2021	2023	
exosm	2005	2.47	2021	2023	

图5. 生成关键词的突显图谱。

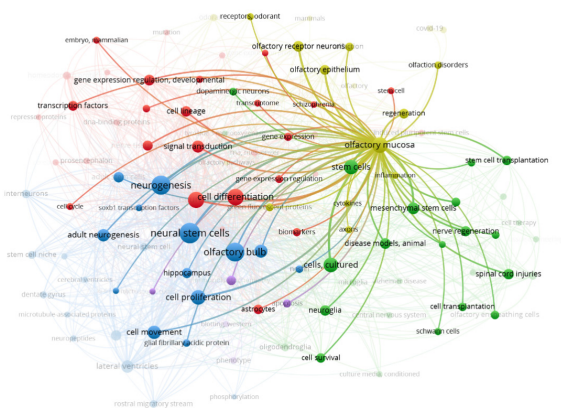


图6. 使用VOSviewer软件获取关键词之间的可视化网络联系图。

关键词的特点，分别将关键词聚类分为了5个大类，分别用红色、黄色、绿色、蓝色和紫色代表，我们将查看重点放在“olfactory mucosa”这一关键词上，可以得到该关键词与其他关键词的关联网络。将关联图的模式改为“Overlay Visualization”，可查看联系图中各个关键词出现的年份关系，如图7所示，软件自动配置了时间区间为2016年至2018年，颜色越偏向黄色说明关键词越新，越偏向紫色说明关键词越旧，同样通过查看“olfactory mucosa”的关系网，以分析其最新的研究方向。

2.3. 分析讨论

文献的年数量和趋势可以反映出该研究领域的发展速度和研究进展，也可表明该领域研究的集中程度⁽⁶⁾。如图1可看出OM-MSCs的研究从2005年至2012年逐年上升，2013年时，研究人员通过对比实验发现OM-MSCs存在与骨髓间充质干细胞（Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BM-MSCs）相同的间充质干细胞特性，并在修复中枢神经系统损伤（Central Nervous System, CNS）的大鼠模型中显示出比BM-MSCs更显著的修复能力，且更加容易获取⁽¹⁰⁾，以上发现增加了将OM-MSCs应用于细胞移植治疗神经系统疾病的可能性，同时也对该领域的后续研究提供了思路。此后，该领域研究一直处于相对稳定的发展状态。

通过对关键词的共现和聚类分析，我们可以看出，目前OM-MSCs领域的研究人员已将目光聚焦于如何促进神经再生和临床疾病治疗等方面，其中关注度较高的疾

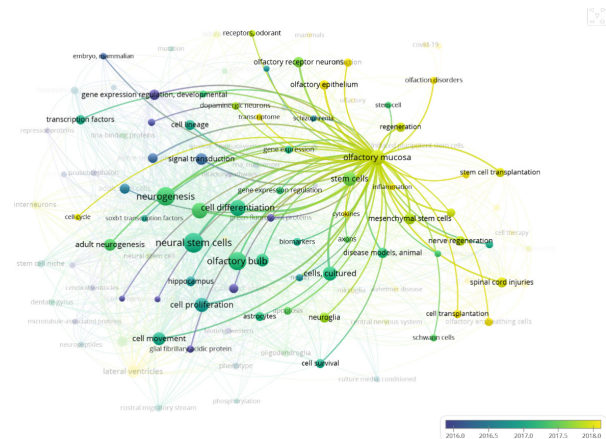


图7. 使用VOSviewer软件获取的关键词出现时间联系图。

病包括帕金森病、阿尔茨海默病、脊髓损伤以及自身免疫性疾病等，以上疾病均为目前公认的难以用药物彻底治愈的疾病，综上所述可以看出OM-MSCs的应用前景是广阔的。通过关键词的突显分析也同样印证了上述观点，除了近年来关注度最高的COVID-19和SARS-CoV-2外，强度较高、出现较晚的关键词也同样是帕金森病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病。通过观察关键词突显分析中出现如“exosome”、“extracellular matrix”，以及在关键词演变时间轴图中观察到的结果，可凸显出近年来关于OM-MSCs研究方向已发生转变，从过去认为的细胞替代达到治疗目的转变为改善受损细胞外微环境从而达到促进细胞修复和再生。越来越多的实验证明，移植入体内的间充质干细胞是通过旁分泌机制促进局部血管生成，并且能加强细胞间的通讯联络，以上研究成果为OM-MSCs应用于治疗缺血性疾病提供了理论依据⁽¹¹⁾。另外，自身免疫性疾病也同样进入到了OM-MSCs的研究范畴内，研究发现移植的OM-MSCs拥有对CD4+IFN-γ+T细胞调节的作用，通过环氧化酶（Cyclooxygenase, COX）途径参与了免疫调节过程，在自身免疫性脊髓炎模型中实现了延缓病情发展的作用，并一定程度促进了神经的恢复⁽¹²⁾。

通过VOSviewer所呈现出的关键词联系图（如图6），我们将重点放在“olfactory mucosa”这一关键词上，通过观察可以清晰的看到，olfactory mucosa与所有5个大类的关键词均有联系，这说明olfactory mucosa已被广泛应用于间充质干细胞领域的各方面研究当中，同时也说明OM-MSCs在各领域的广阔应用前景。通过联系图的时间区划图（如图7）可明显看出，除了与高频关键词联系紧密外，其他联系的关键词大部分都是近几年出现的高频关键词，这也说明有关OM-MSCs的研究是近些年来间充质干细胞学术界的热点，突显了该领域的研究价值。

综上所述，我们对OM-MSCs的相关文献进行了复习，从疾病的系统分类入手综述OM-MSCs的特点及其在神经系统疾病治疗研究中的最新进展。

3. OM-MSCs的特点

3.1. OM-MSCs的形态特征

OM-MSCs首次在人鼻腔黏膜嗅区固有层中发现是2010年，其在培养物中迅速生长，并被鉴定为一种具有

干细胞特征的细胞群⁽¹³⁾。利用取自人鼻腔内嗅黏膜区的组织块,经漂洗、分离、裁剪、接种、培养,待组织块贴壁后7-8天可于光镜下观察到在组织块周围有细胞爬出,其形态多呈梭形或多角型,待完成4次传代后可观察到细胞以组织块为中心漩涡式平行生长,细胞纯度及形态均一性均显著提高⁽¹⁴⁾。电镜下观察可见膜表面大量微绒毛,且存在静止和活跃两种生存状态,静止期细胞器较少且多数未成熟,活跃期核仁大,细胞器完整且结构清晰⁽¹⁵⁾。

3.2. OM-MSCs的生物学特征

嗅觉系统是一种具有终生再生能力的独特组织,其通过嗅黏膜基底干细胞产生新的嗅神经细胞,在嗅鞘细胞的引导下到达嗅球⁽¹⁶⁾,实现嗅觉系统的自我更新和修复。在通过对嗅黏膜中嗅鞘细胞培养和分离中发现了OM-MSCs。经流式细胞学对OM-MSCs的细胞表面标志分析可知,OM-MSCs不表达造血干细胞标志的CD34和CD45,表达黏附分子和基质细胞的CD73和CD90,符合间充质干细胞的流式检测一般特征⁽¹⁴⁾。通过microRNA指纹图谱显示,OM-MSCs与经典BM-MSCs高度同源⁽¹⁷⁾。在使用免疫染色和流式细胞术对OM-MSCs进行细胞表面蛋白表达评估分析,通过对比OM-MSCs和BM-MSCs发现,仅有CD9、CD146及CD200表现出了差异调节,OM-MSCs通过高表达CD9和低表达CD146和CD200,使得其具有比BM-MSCs更高的分化活性,特别是在轴突生长、少突胶质细胞生成、血管生成和细胞增殖方面均表现出更强的分化能力,且比BM-MSCs有更短的培养周期和更强的向神经元细胞分化的倾向⁽¹³⁾。另外,OM-MSCs通过产生免疫调节因子,从而抑制T细胞的增殖,显示出免疫抑制的能力⁽¹⁸⁾。

4. OM-MSCs在疾病中的应用

OM-MSCs具有上述优于其他MSCs的属性,使得其表现出更大的临床应用潜力。首先,OM-MSCs可在局麻下通过内镜手术获取,操作时间短,取材小,患者恢复快,总体花费少⁽¹⁹⁾;其次,OM-MSCs具有多谱系、多向分化潜能,增殖速率快,更易通过体外培养获得,并且其使用自身成体细胞培养后再回输的治疗方式,可最大程度避免免疫排斥反应,也无相关人类伦理学问题⁽²⁰⁾;根据OM-MSCs以上特点,可看出OM-MSCs具有更优于其他MSCs的特点,以上特点使其有可能成为细胞治疗某些难治性疾病的新型候选者。根据其抗炎、免疫抑制及易于向神经元分化等特殊属性,OM-MSCs可能在神经系统疾病、心血管疾病、癌症及免疫相关疾病中具有一定的临床应用前景。

4.1. OM-MSCs在神经系统疾病治疗中的应用

神经系统被认为是人体中最复杂的系统,神经细胞的损伤以往认为是无法被修复的,但随着细胞替代疗法的出现,通过干细胞多能性特征促进神经损伤部位的细胞修复,从而恢复患者神经功能,是目前较有前途的治疗方法⁽²¹⁾。OM-MSCs起源于神经嵴的衍生组织,属于外胚

层来源,并且高度达神经细胞相关的基因,当OM-MSCs被诱导到同属于外胚层来源的神经谱系细胞时,相比来源于中胚层的BM-MSCs和脂肪衍生的MSCs会更加容易⁽¹⁹⁾。因此,OM-MSCs在神经系统疾病,尤其是缺血性脑卒中、创伤性脊髓损伤以及神经退行性病变中展现了巨大的应用潜力。

4.1.1. 缺血性脑卒中

脑卒中是临床中常见的一种因脑血管堵塞或破裂导致神经功能损伤的综合征,因其较高的患病率,为人类健康和社会经济带来了较大的负面影响,其中半数以上是因缺血导致的脑卒中⁽²²⁾。缺血性脑卒中除了其较高的致死率外,目前也是导致成年人因病残疾的主要原因,约有一半左右的缺血性脑卒中患者在疾病稳定后留下肢体残疾的后遗症⁽²³⁾。缺血性脑卒中的病理机制十分复杂,包括血管阻塞后脑组织缺血缺氧性坏死,炎症反应物质堆积,甚至当血管再通后引起缺血再灌注损伤导致神经元细胞的凋亡和焦亡⁽²⁴⁾。

目前对于缺血性脑卒中的治疗多以在急性期时尽快重建血运和神经营养为主,而在后遗症期的神经功能恢复上目前来说未有比较重大的突破。MSCs治疗缺血性脑卒中的研究在动物实验中获得了一定的成效,尤其是使用骨髓间充质干细胞,已在大鼠模型中显示出了一定的治疗效果⁽²⁵⁾,但因骨髓间充质干细胞存在包括获取困难、定向分化神经元能力弱等不足,于是研究人员将该疾病干细胞治疗的候选细胞转向了OM-MSCs。

由于当前诊疗水平以及人们对脑卒中疾病认知的提高,尤其是介入手术的普及,缺血性脑卒中病人大部分会在发病后一定时间内完成血运的重建和再通,死亡率显著降低,但就目前而言,仍无法显著降低缺血性脑卒中病人的致残率,一部分原因可能与缺血后再灌注损伤有关。大脑缺血再灌注损伤的病理机制较为复杂,可能与再灌注后线粒体功能障碍,大量活性氧自由基堆积致神经元细胞损伤⁽²⁶⁾以及严重的炎症反应有关。研究表明,缺血再灌注损伤能够诱导小胶质细胞的焦亡和凋亡,而小胶质细胞在神经炎症中起到抑制炎症反应和促进神经元生长及修复的作用,研究人员通过实验发现,经缺氧预处理的OM-MSCs通过激活并增强HIF-1 α 的表达,促进了OM-MSCs经旁分泌途径释放的各种神经营养因子,针对性的减轻了小胶质细胞的焦亡和凋亡,不但减少了缺血再灌注损伤时神经元的炎症反应,而且促进了神经元的再生和修复⁽²⁴⁾。这些研究,进一步增加了OM-MSCs能够应用于缺血性脑卒中治疗的可能性。

4.1.2. 脊髓损伤

脊髓损伤是目前导致年轻人残疾的主要原因,多数患者致残的机制是外伤时的挥鞭样损伤导致脊髓损伤,引起的脊髓运动与感觉神经元上下的传递减少或中断,临床症状轻者可有肢体远端疼痛、麻木、活动障碍,重者可有偏瘫、截瘫等,如损伤在第二颈椎平面,则会中断脊髓前运动神经元和膈运动神经元之间的突触连接而导致膈肌麻痹从而影响呼吸功能甚至危及生命⁽²⁷⁾。目前针对脊髓损伤的治疗可分为保守治疗和手术治疗两种,主

要围绕营养神经和减轻压迫两方面进行,但由于损伤后脊髓局部的出血、炎症、毒性物质堆积、自由基产生等因素改变了微环境,导致抑制轴突再生的细胞因子水平上调,产生的化学屏障作用导致神经元死亡;而瘢痕性修复又使得损伤局部形成了阻碍再生的物理屏障^(28, 29),所以目前的治疗方法对瘫痪几乎没有治疗效果。由于脊髓损伤致残率高,且目前尚无确切有效的治疗手段,因此其带来了巨大的社会负担、医疗负担和经济负担。如有确切有效的治疗方法可使脊髓损伤患者已残疾的肢体得到一点点改变,如失能的肢体可小幅移动或是肢体灵活性方面得到一点点改变,对于患者本身而言都是极大的鼓舞和安慰,能够有效提高患者的生活质量⁽³⁰⁾。

早在2007年就有研究者对用细胞移植治疗脊髓损伤提出见解,认为细胞移植可通过促进轴突发芽,减少疤痕形成,改善血管形成并促进髓鞘形成实现脊髓损伤部位的修复^(31, 32)。近年来,对脊髓损伤机制的研究发现,脱髓鞘可能是影响脊髓损伤预后的关键因素⁽³³⁾。OM-MSCs虽然具有多向分化潜能,但通过对照实验发现,无论是在移植组或是在对照组的再生纤维中,均未发现与植入的经绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein, GFP)标记的OM-MSCs共定位的现象,这表明OM-MSCs并不是将自身直接分化为髓鞘,而是通过分泌调节因子,改变受损部位微环境从而促进髓鞘的再生^(34, 35),在体外实验中发现,OM-MSCs培养基中的CXCL12明显升高⁽¹⁷⁾,CXCL12在之前的铜离子诱导脱髓鞘小鼠模型实验中,被认为可促进髓鞘的形成⁽³⁶⁾,这一现象对在脊髓损伤中受损神经的功能恢复和未受损神经的保护作用存在积极的影响。进一步的研究发现,通过在大鼠脊髓损伤模型中进行不同的OM-MSCs移植方式,并通过移植后运动和感觉评分的对比显示,在移植前先将OM-MSCs诱导分化为运动神经元样细胞,再将其移植到脊髓损伤的部位,比单纯的OM-MSCs移植有着更显著的评分改善⁽³⁷⁾。以上研究结果表明,OM-MSCs在未来有望成为脊髓损伤临床治疗应用的替代方案。

4.1.3. 神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类以某些具有特定功能的神经细胞群的慢性进行性丧失而导致出现神经功能障碍的疾病。此类疾病多数发生在老年人群中,近年来,随着人口老龄化问题的突出,患有神经退行性疾病的人数逐年递增,加重了社会家庭和医疗体系的负担。根据文献描述,许多与神经退行性疾病相关的基本程序都有进行性神经元功能障碍和死亡,但神经元的进行性死亡也是多因素的,包括泛素-蛋白酶体和自噬体/溶酶体系统中的蛋白毒性应激和相关异常、氧化应激、细胞凋亡和神经炎症,不同的疾病可能存在完全不同的神经病理生理机制,因此针对神经退行性疾病很难确定和设计出有效且实用的治疗策略,就目前而言,没有一种神经退行性疾病是可以被治愈的⁽³⁸⁾。典型的神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化症等,目前通过干细胞技术来治疗上述疾病已展现出比较客观的研究成果⁽³⁹⁾。

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是目前在老年人当中较为常见的神经退行性疾病,也是痴呆症最

主要的潜在病因之一,主要的临床表现为晚期的认知障碍,其在大脑中的病变主要集中在针对学习和记忆的功能区中,特别是海马体和内侧前额叶皮层区域⁽⁴⁰⁾。其病理生理机制目前尚不完全清楚,研究者普遍认为这是由于淀粉样蛋白 β 的聚集导致形成斑块样的神经元纤维缠结,并在缠结周围引发了小胶质细胞的聚集,机体为缓解小胶质细胞聚集而触发了神经元细胞的凋亡程序,从而引起局部的炎症反应和神经毒性反应,导致的神经元细胞退行性变⁽⁴¹⁾。目前,用于治疗AD的主要药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChE Inhibitors, AChEIs)和N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂(N-Methyl-D-aspartic Acid, NMDA),它们只能起到缓解临床症状及减缓疾病进展的作用,仍没有一种有效的、可以通过修复受损的神经元来治愈AD的方法⁽⁴²⁾。随着细胞替代疗法研究的深入,研究人员从小鼠鼻甲中分离并培养出OM-MSCs,通过立体定向将细胞准确地注射移植至AD小鼠模型的海马体中,4周后通过对小鼠进行水迷宫、物体定位及物体识别等测试,证明AD小鼠的认知、运动和记忆功能得到了改善;通过对移植后AD小鼠病理变化的研究发现,OM-MSCs治疗的AD小鼠海马区的A β 沉积减轻;研究人员又对M2型小胶质细胞标志物的识别发现,OM-MSCs治疗后的AD小鼠组的M2小胶质细胞比例增加,证明OM-MSCs移植后通过促进小胶质细胞从M1向M2转化,增加了M2的比例,从而起到了抑制炎症反应的作用,且A β 沉积也显著减少⁽⁴³⁾。通过以上研究可发现,OM-MSCs移植为治疗AD提供了一种潜在的治疗方法,并有望突破AD治疗的瓶颈。

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是继AD后在老年人群中发病率第二位的神经退行性疾病,目前其病理生理机制仍不十分确定,多研究者认为是由于黑质纹状体多巴胺能神经支配逐渐丧失和路易体的病理性沉积,激活了小胶质细胞而发生了一系列炎症反应,导致出现肢体震颤、强直、姿势不稳定和运动迟缓等临床症状⁽⁴⁴⁾。由于对PD病因缺乏明确的认识,目前针对PD的内科和外科治疗仅仅能够缓解部分症状,而不能从根本上治愈该疾病,目前主流的治疗方法为使用左旋多巴和脑部手术,长期口服左旋多巴带来的不仅仅是药物的副作用,还有产生的耐药性而最终导致治疗效果不理想;神经核破坏和深部脑刺激等手术治疗虽然在一定程度上改善了患者的临床症状,但也在一定程度上导致不可逆转的神经损伤^(45, 46)。细胞替代疗法虽很早就进入了研究人员的视野,并进行了大量的实验和研究,但目前看来收效甚微⁽⁴⁷⁾。近年来,随着对间充质干细胞研究的深入,针对OM-MSCs拥有更易于向神经元样细胞分化的特点,研究人员设计并进行了针对性的实验,通过在培养基中添加四种多巴胺样神经元发育过程中所必需的神经营养因子:音猬因子(Sonic Hedgehog, SHH)、成纤维细胞生长因子8(Fibroblast Growth Factor 8, FGF8)、胶质细胞源神经营养因子(Glial Cell line-derived Neurotrophic Factor, GDNF)和脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF),在体外将OM-MSCs诱导分化为多巴胺能(Dopamine, DA)神经元样细胞,并通过实时荧光定量(qPCR)对包括各种神经元标志物在内的DA标记物进行基因表达分析,证实了诱导分化后的细胞能够表达多巴胺能,确定了OM-MSCs存在分化为多巴胺能神经元的能力⁽⁴⁸⁾。研究人员随后进行了动物实验,

用大鼠OM-MSCs在PD动物模型中进行植入,以评估移植OE-MSCs在PD模型动物所能获得的治疗效果,通过实验对照发现,移植后2个月,移植组的大鼠模型在行为测试中相比对照组有明显的改善,通过免疫组织化学分析表明,移植的OM-MSCs能够表达多巴胺能标志物;通过进一步实验发现,注射了OM-MSCs的实验区域凋亡细胞百分比明显降低,以上实验结果表明,OM-MSCs不但能够通过分化为多巴胺能神经元样细胞分泌多巴胺能,还能够通过旁分泌途径分泌生长因子、抗凋亡因子和其他细胞因子共同作用以达到治疗帕金森病的效果⁽⁴⁷⁾。目前,单纯的将OM-MSCs诱导分化为多巴胺能神经元样细胞已显得较为低效,研究人员通过对比实验室培养环境中氧含量和机体脑内氧含量的对比,认为通过降低O₂水平可促进OM-MSCs在体外对多巴胺能神经元样细胞转化,并通过实验显示缺氧预处理后的OM-MSCs分化组DA释放量明显高于未处理组,从而证明通过缺氧预处理可提升OM-MSCs向多巴胺能神经元的转化效果⁽⁴⁹⁾。

亨廷顿舞蹈病(Huntington's Disease, HD)是一种由于亨廷顿基因(Huntingtin, HTT)插入突变导致的遗传性神经系统疾病,其主要病变为纹状体内细胞的持续性丢失和退化,导致的运动功能障碍和认知能力下降⁽⁵⁰⁾。HD的致病因素在于HTT基因突变增加了CAG重复序列的数量,致使HTT蛋白中的聚谷氨酰胺扩增,产生了专门靶向纹状体中棘神经元的毒性HTT蛋白,加重了神经元细胞的死亡和神经炎症反应⁽⁵¹⁾。目前针对HD并没有有效治愈的方法,除目前针对缓解症状的药物治疗之外,正在通过突变HTT的基因组学、蛋白组学等方面进行针对性的研究,而通过干细胞的研究对丢失的纹状体神经元进行细胞替代或成为一种有前途的方案⁽⁵²⁾。研究人员已验证为表达间充质干细胞标志物的OM-MSCs移植入事先建立好的经3-NP预处理的HD大鼠模型当中,4周后通过对比开放场地行进距离和旋转试验发现,经OM-MSCs移植的大鼠模型在行进距离和运动协调性方面均比对照组有明显的改善;对比大鼠肌电图检测中发现,相比对照组,移植组的肌电潜伏期明显下降,说明受损的纹状体得到了恢复,运动功能得到了改善;针对纹状体免疫组化中坏死性凋亡的标志物检测,研究人员对比了各组纹状体细胞中RIP3抗体免疫阳性细胞数量,移植组中RIP3阳性细胞数量明显减少,说明OM-MSCs移植对纹状体神经元细胞中发生的坏死性凋亡起到了保护作用;另外,研究人员通过对比纹状体提及的大小,观察到移植OM-MSCs后大鼠的纹状体体积明显扩大,神经元细胞密度也同时增大;通过对小胶质细胞标志物(Iba-1)和炎症细胞因子(TNF α)的检测发现上述两种标志物在移植组中计数均减少,说明移植OM-MSCs可以减少小胶质细胞的增殖和炎症细胞因子的表达⁽⁵³⁾。因此,通过以上实验可以说明,OM-MSCs可通过促进纹状体神经元再生、抑制坏死性凋亡和抑制炎症反应来改善HD大鼠模型的认知和运动状态,在未来有可能成为HD的有效治疗策略,为HD患者带来新的希望。

通过以上三种在发病率和代表性方面表现较为突出的神经退行性疾病,均可看出OM-MSCs在治疗这一类疾病的突破性进展和巨大的应用潜力。事实上,目前应用干细胞替代方式作为治疗神经退行性疾病的研究已从最开始的仅仅局限于补充和替换细胞,到现在的通过研

究其强大的旁分泌能力,分析其在改变微环境和促进神经修复再生的能力,尤其是其通过分泌神经激素因子对受损部位的神经起到神经保护、神经发生增加、炎症抑制和异常聚集蛋白消除等多种有益的影响。除此之外,越来越多的研究人员将目光转向间充质干细胞衍生的外泌体,间充质干细胞来源的外泌体含有多种细胞质和膜蛋白,包括受体、酶、转录因子、脂质、细胞外基质(ECM)蛋白、核酸。这些外泌体所携带的内容物可能影响细胞中的多种生理过程,包括神经营养、血管生成、细胞繁殖、迁移、分化、凋亡、免疫调节及验证中发挥作用,从而为恢复神经退行性疾病相关缺陷提供巨大的可能性⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾。

4.1.4. 慢性难治性癫痫

慢性难治性癫痫(Refractory status Epileptics, RSE)被认为是一类已对传统抗癫痫药物(Anti-epileptic Drugs, AEDs)耐药的长期癫痫发作状态,这一类型的癫痫大致占有所有癫痫类型的近三分之一。近年来,研究人员越来越多地关注针对RSE的治疗⁽⁵⁷⁾,目前大多数研究人员认为通过改善饮食、免疫治疗、外科手术以及神经刺激等方法,可能对RSE有一定的疗效⁽⁵⁸⁾,但由于耐药机制的不明确,或是部分患者因存在禁忌症而无法实施手术治疗以及术后可能出现的并发症⁽⁵⁷⁾,或是合并神经症状而降低了治疗的依从性⁽⁵⁹⁾,以上情况均能使这一部分患者无法通过上述的治疗方法获益,因此一个即安全又有效的治疗RSE的方法就显得迫在眉睫。根据OM-MSCs多种属性,尤其是其表现出在神经细胞修复领域的治疗潜力,使其可能成为未来治疗RSE的新方法。

Liu等人通过提取RSE患者的嗅粘膜并经培养、鉴定为OM-MSCs,再通过鞘内注射的方式回输至患者体内以观察疗效,经过近8年的随访,可观察到两名RSE患者的临床症状、影像学、脑电图等临床指标均得到了不同程度的改善,甚至发现患者的脑萎缩水平也得到了逆转。为探寻OM-MSCs在治疗RSE的作用机制,研究人员通过动物实验发现,RSE模型小鼠经OM-MSC治疗后癫痫症状得到了改善,OM-MSC组的小鼠脑切片中,星形胶质细胞及小胶质细胞的增生水平明显减少,且Tnf、IL-1b、IL-6等细胞因子的水平较低,IL-10等抗炎因子的水平较高,表明OM-MSCs可通过抑制炎症来促进神经损伤修复⁽⁶⁰⁾。研究人员通过计数大脑中CD4和Foxp3、CD4和CD25双阳性细胞数量从而评估Treg细胞的数量,Treg细胞被认为是参与免疫调节的重要细胞,Treg细胞利用其特殊的分子机制,通过减少免疫反应从而保持微环境的稳态⁽⁶¹⁾,这种有Treg细胞介导的调节性免疫被认为可能促进神经的修复和再生⁽⁶²⁾。因此,对于RSE患者而言,自体OM-MSCs细胞移植的治疗方案不失为一种既安全可靠又行之有效的方法,有望在RSE的临床治疗研究中提供新的思路。

4.1.5. 周围神经损伤

周围神经损伤(Peripheral Nerve Injury, PNI)是一种临床中常见的,因各种不同致伤因素导致神经受损而造成患者长久的运动和感觉失能的创伤性疾病⁽⁶³⁾。虽然导

致PNI的原因众多且伤情不尽相同,但目前对于PNI的治疗手段却相对单一,一般的治疗方法是通过对受损离断的神经纤维进行修复。临床医生进行手术前,往往通过估计神经离断间隙的大小判断病情严重程度从而制定手术治疗方法,轻微损伤往往通过无张力的端对端缝合,可获得相对较好的疗效,但对于离断间隙较大,无法实现无张力缝合的严重PNI,目前临床医生虽可通过自体神经移植以实现桥接缝合的方式修复神经,但手术往往无法获得预期的疗效,而且在术后给患者带来更加严重的并发症^(64, 65)。近年来随着组织工程技术的不断发展,对于较大间隙的神经离断损伤,可通过运用具有生物相容性和导电性的神经支架以连接神经断端并引导神经细胞再生生长以达到神经修复的治疗目的⁽⁶⁶⁾。普遍认为,施万细胞在周围神经损伤后发生的转录和表型的变化,对周围神经修复起到显著的作用⁽⁶⁷⁾,神经损伤后刺激施万细胞去分化,并诱导分化髓磷脂施万细胞以清除轴突碎片,并形成Büngner带以强化修复网格的形成;分化为非髓磷脂施万细胞加强受损部位微环境调节及神经营养因子、趋化因子的释放以促进神经修复⁽⁶⁸⁾。因此在神经断端植入的生物支架中添加施万细胞,有助于促进受损神经的修复和再生,但施万细胞存在体外生长缓慢以及分离受限的不利因素⁽⁶⁹⁾,所以需要寻找能够在一定条件下特定分化为施万细胞的替代细胞。为了满足在细胞治疗中在一定时间内完成大量施万细胞移植的条件,研究人员将研究重点转向利用干细胞诱导分化为施万细胞⁽⁷⁰⁾。与其他干细胞相比较,OM-MSCs增殖速率快、取材简单、更易向神经细胞分化及可产生神经营养因子促进神经再生和修复等特点,均提示OM-MSCs可能成为治疗周围神经损伤细胞疗法的候选细胞⁽⁷¹⁾。研究人员运用3D打印技术制作具有导电性的神经支架,为了验证OM-MSCs可分化为施万细胞并促进神经修复,研究人员通过在体外培养液中评估胶质标记物胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)、p75、S100及髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein, MBP)以证明OM-MSCs向施万细胞进行了分化,结果显示,在3D打印的神经导管培养液中四种标记物水平明显高于2D神经导管的培养液;通过ELISA测试显示,接种了OM-MSCs的培养基中,BDNF和神经生长因子NGF的水平均明显升高;PC12细胞由于其可分化为神经元样细胞,所以常被作为模型细胞用于神经再生的研究⁽⁷²⁾,研究人员通过观察培养液中到的PC12细胞神经突的生长和伸长,再次证实了OM-MSCs向神经元细胞分化的能力。以上结果证明了由OM-MSCs分化而来的施万细胞可促进神经细胞再生、调节髓鞘形成以及神经元的生长⁽⁷³⁾。

4.2. OM-MSCs在自身免疫相关疾病中的应用

自身免疫系统疾病是一类由免疫系统异常激活或功能紊乱引起的疾病。自身免疫系统疾病的发病机制可分为:自身抗原的异常表达、免疫耐受的破坏、自身抗体的产生和炎症反应的异常调节四个方面。OM-MSCs在治疗免疫系统疾病中的应用原理是通过其具有的免疫调节、组织修复和免疫抑制作用来达到恢复免疫系统平衡、减轻炎症反应、促进组织修复的作用,并最终达到改善疾病症状和预防疾病进展的治疗效果。

自身免疫系统疾病种类众多,且累及多系统,临床表现各异,其中发病率较高、最常见的疾病为类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA),其患病率在不同地区平均可达1-5%,但普遍女性多于男性⁽⁷⁴⁾。目前治疗RA的方法主要是糖皮质激素、非甾体抗炎药以及抗风湿化疗药物联合应用以减轻关节炎症及延缓病情进展,但较强的副作用往往为RA患者带来新的困扰。近年来新开发使用的生物制剂用以抑制RA引起的自身免疫性炎症,例如IL-1受体拮抗剂、TNF抑制剂、抗IL-6受体抗体等⁽⁷⁵⁾,上述治疗药物虽能在一定程度上延缓病情进展,但仍有患者对生物制剂无反应,且目前对于无反应者仍无有效的应对措施⁽⁷⁶⁾。越来越多的研究表明,间充质干细胞可通过调节T细胞发挥免疫抑制作用,其可通过诱导CD4⁺、CD8⁺ T细胞产生具有免疫抑制功能的Treg,从而抑制效应T细胞⁽⁷⁷⁾。为了证实OM-MSCs同样存在免疫抑制作用,研究人员在OM-MSCs培养上清液中发现了较高浓度的TGF- β 、IL-10、NO和PD-L1,以上均为参与MSCs介导的免疫抑制的关键因子,且相较于BM-MSCs,OM-MSCs中的免疫抑制因子浓度更高。为了验证OM-MSCs在体内能够发挥抑制自身免疫的免疫调节功能,研究人员将OM-MSCs和BM-MSCs输注到胶原诱导性关节炎(Collagen Induced Arthritis, CIA)小鼠疾病模型中,经过一段时间培养发现,CIA小鼠关节炎的临床评分显著降低,且OM-MSCs组小鼠的评分降低的水平超过了BM-MSCs组,此外OM-MSCs组的小鼠血清中,抗CIA自身抗体的水平也更低,小鼠关节的病理改变也有显著改善⁽⁷⁵⁾,由此可见,OM-MSCs在改善CIA小鼠自身免疫性疾病进展方面表现出比BM-MSCs更有效的免疫抑制作用。

随着研究的深入,研究人员发现,在应用OM-MSCs治疗自身免疫性疾病尤其是存在炎症反应的疾病时,存在疗效不确切的情况,而在这些炎症性疾病中均发现了IL-17水平的显著升高,通过进一步研究发现,IL-17通过降低OM-MSCs产生的抑制因子水平,包括可溶性因子NO、IL-10、TGF- β 以及细胞表面表达的抑制分子PD-L1,从而降低了OM-MSCs抑制效应T细胞增殖能力⁽⁷⁶⁾。因此,OM-MSCs衍生的细胞外囊泡(OM-MSCs-Exos)作为一种新型的无细胞疗法,被认为在治疗自身免疫性疾病尤其是炎症反应性疾病中可能具有可观的潜力。在研究中,研究人员发现OM-MSCs-Exos对CD4⁺T细胞的增殖具有很强的抑制作用,同时伴随着T细胞分泌IL-17、干扰素- γ 的降低和转化生长因子- β 、IL-10的分泌增加,在炎症性肠病小鼠模型中,OM-MSCs-Exos治疗后Th1/Th17亚群显著减少,Treg细胞显著增加,进而证明OM-MSCs-Exos在体外通过抑制Th1和Th17细胞的分化,同时促进Treg细胞的诱导,达到缓解炎症的治疗功效⁽⁷⁸⁾。随着对OM-MSCs衍生外泌体研究的不断深入,研究人员发现外泌体能够在更多免疫性疾病中得到应用,包括炎症性肠病⁽⁷⁸⁾、干燥综合征⁽⁷⁹⁾等。综上所述,以OM-MSCs衍生的外泌体为代表的无细胞疗法有望在特定的疾病治疗中发挥作用。

4.3. OM-MSCs在其他疾病中的应用

随着OM-MSCs研究领域的不断扩大,目前研究已不局限于神经系统和自身免疫系统,还包括将OM-MSCs诱导分化为心肌样细胞,并具有自主收缩的特性,为心

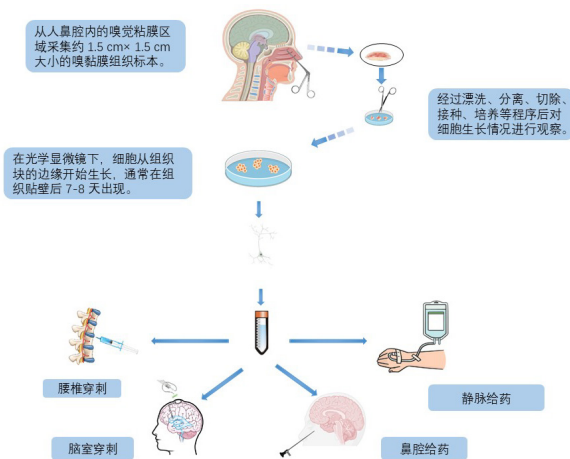


图8. OM-MSCs分离培养及输送途径示意图。

脏病的研究和治疗提供了一种新的细胞来源⁽⁸⁰⁾；将OM-MSCs在体外诱导分化为视网膜感光细胞，并通过免疫荧光和蛋白质印迹方法观察和鉴定视紫红质的表达，为治疗视网膜病变引起的失明提供了新的方法⁽⁸¹⁾；通过将人骨髓细胞（Bone Marrow Cells, BMC）与OM-MSCs共培养，并对培养液中血细胞标志物的表达进行检查发现，OM-MSCs通过分泌干细胞因子（Stem Cell Factor, SCF）和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）为人造血干细胞（hematopoietic stem cell, HSC）提供体外微环境，从而促进HSC的存活、增殖和分化，从而能够增加造血干细胞移植的成功率⁽⁸²⁾；通过将OM-MSCs裂解液应用于急性肝损伤（acute liver injury, ALI）小鼠模型，观察到ALI小鼠模型血浆转氨酶活性升高，进一步研究证实，OM-MSC通过释放白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）和转化生长因子- β （transforming growth factor beta, TGF- β ）减轻ALI小鼠模型的炎症反应，并在体内上调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的表达，促进了损伤肝脏的恢复，从而达到减轻ALI的治疗目的⁽⁸³⁾。

5. OM-MSCs递送途径

由于血脑屏障的存在，输注干细胞用以修复中枢神经系统所面临的困难与输送药物至中枢神经系统所面临的困难基本一样，有相当一部分移植细胞无法进入神经系统，从而影响了细胞治疗的效果。但与药物相比，干细胞跨血脑屏障的研究并不多见，因此使用何种细胞输注途径从而能够有效跨越血脑屏障，已成为研究人员不得不面对的新问题。除了考虑血脑屏障的因素外，还要考虑组织摄取干细胞的速度、量以及干细胞的靶向性等问题⁽⁸⁴⁾。目前已被使用或是在研的干细胞输注途径主要有以下几种：血管途径、脑脊液及脑室途径和鼻内途径⁽⁸⁵⁾（如图8）。

5.1. 血管途径

间充质干细胞通过血管途径方式输注至人体可分为静

脉途径和动脉途径两种，其中静脉途径（intravenous, IV）是在临床中最常见、应用最广、安全性较高的一种输注途径，IV途径对于患者而言侵入性较小⁽⁸⁶⁾，增加了患者的耐受度和接受度；对于操作者而言，应用IV途径同样降低了操作者学习相关技能的时间和成本，增加了操作的成功率，为患者减轻痛苦。为证实IV途径的有效性，研究人员通过IV向大鼠中风模型输注人脐带干细胞，输注后并未观察到中风大鼠出现排斥等不良反应，其后通过组织学观察、行为学分析及相关机制的研究，表明通过IV输注干细胞对缺血性脑损伤具有改善和修复的潜力⁽⁸⁷⁾。但静脉途径的缺点在于其经血液循环后，干细胞易被其他器官捕获，尤其是肺的首过效应，从而减少了向神经系统的呈递⁽⁸⁸⁾。干细胞在肺内的淤积同样可能引起肺栓塞，虽然此类并发症是极其罕见的⁽⁸⁹⁾。亦有研究表明干细胞的直径决定了其通过肺部屏障的能力，较小的细胞更易跨越肺部的阻挡，相比于其他细胞，MSCs的直径较小，增加了其通过肺部阻碍到达神经系统的通过率⁽⁹⁰⁾。

相比于IV，动脉途径（intra-arterial, IA）的优势在于其可绕过组织及器官的首过效应，研究人员通过将带有标记的MSCs分别用IA途径输注至各种动物模型的体内，并通过多种示踪方法对已标记的MSCs进行追踪发现，MSCs可在预估的神经系统中被发现，但细胞注射速度及导管尖端位置均可影响MSCs最终的归巢位置⁽⁹¹⁾。但也有研究人员认为除了流速之外，细胞浓度及量也对结果产生一定影响，如剂量及浓度不当，可能产生继发性栓塞的风险，从而加重脑损伤⁽⁹²⁾。

针对血管途径中干细胞无法到达治疗靶点及细胞留存量少和停驻时间短的问题，研究人员通过使用超顺磁性氧化铁纳米粒子（superparamagnetic iron oxide nanoparticle, SPION）标记干细胞并使用外部磁场引导其至治疗靶点⁽⁹³⁾，如针对OM-MSCs进行上述预处理，对增加OM-MSCs治疗效果将会有很大的帮助。

5.2. 脑脊液及脑室途径

相对于血管递送途径，通过腰椎穿刺或脑室穿刺途径将干细胞递送至神经系统似乎是更直接有效的递送手段，从而使干细胞能够经脑脊液循环通路弥散至中枢神经系统的各个部位。研究人员通过使用犬模型，经脑室穿刺置管，将MSCs注射至犬脑室内，1周后通过免疫组化观察到MSCs迁移弥散至犬模型的脑和脊髓皮质内，而在犬模型身体其他部位未观察到，并观察到内源性神经干细胞的活化增加⁽⁹⁴⁾。研究人员通过鞘内注射的方式，将由猪脂肪间充质干细胞（adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, AT-MSC）衍生的外泌体（extracellular vesicle, EV）输注至猪脊髓损伤（spinal cord injury, SCI）模型的脑脊液中，并通过在脊髓损伤模型的脊髓中观察到髓磷脂蛋白P0的表达增加，以及受伤部位平均血流灌注的增加，从而推测MSC-EV可促进SCI的修复⁽⁹⁵⁾。上述实验结果表明经脑室途径递送是安全有效的，MSCs特有的弥散方式使其能够透过皮质向髓质迁移，虽然上述机制目前仍不明确。虽然腰椎穿刺和脑室穿刺均为有创操作，有一定出血及感染的风险，但经专科培训后的神经外科医生进行操作，递送用于修复神经系统疾病的

表2. 各种OM-MSCs递送途径的比较

递送途径	优点	缺点
血管途径	操作简便、侵入性低	首过效应、肺淤积、靶向性低
脑脊液及脑室途径	直接到达中枢神经	有创操作，有感染和继发损伤的风险
鼻内途径	无创，中枢神经系统靶向性高，绕过血脑屏障	细胞剂量小，递送效率低，缺乏临床
脑实质途径	靶向性高	创伤大，技术难度高，安全性低

表3. 目前已注册的关于OM-MSCs的临床试验

国家	项目	ID
中国	Differentiation of Human Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem Cells into Retinal Cells in Vitro	ChiCTR-OOC-15007627
	Clinical trial of autologous olfactory mucosa mesenchymal stromal cells in the treatment of Parkinson's disease	ChiCTR2100055021
	Clinical trial of autologous olfactory mucosa mesenchymal stromal cells in the treatment of refractory epilepsy	ChiCTR2200055357
白俄罗斯	Treatment of Laryngotracheal Stenosis Using Mesenchymal Stem Cells	NCT03130374
	Treatment of Systemic Lupus Erythematosus With Pooled Allogenic Mesenchymal Stem Cells	NCT04184258
	Treatment of COVID-19 Associated Pneumonia With Allogenic Pooled Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells	NCT04382547
	Treatment of Allergic Rhinitis and Chronic Polypous Rhinosinusitis With Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells	NCT05167552

干细胞，在有效性和安全性方面要好于血管途径。

5.3. 鼻内递送途径

有创的干细胞递送方式不但会增加患者的精神、心理、经济负担，而且加大了患者治疗的时间成本，同样也增加了医疗人员的技术要求和职业风险，是否存在一种安全、有效、无创的干细胞递送方式。鼻内途径最早被认为只能递送一些小分子药物，通过小分子自由弥散的方式进入颅内从而达到治疗的效果，随着对大分子药物的递送甚至病毒载体的递送，鼻内途径均显示出良好的药物靶向性及有效性，因此鼻内途径被越来越多的研究人员认可，并被认为是绕过血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）的有效方法⁽⁹⁶⁾。

鼻内途径是在最近十年被认为可能成为有效递送干细胞至中枢神经系统的实用方式，并有利于面向临床的转化⁽⁹⁷⁾。研究人员通过使用已进行标记的人类MSCs，在免疫缺陷小鼠模型的鼻内进行干细胞的递送，2小时后在小鼠模型的嗅上皮下方发现标记的MSCs沿嗅丝穿过筛板，直至嗅球处的脑膜，据此推测MSCs可经脑膜弥散至蛛网膜下腔从而到达中枢神经系统发挥作用⁽⁹⁸⁾。为了研究MSCs衍生的细胞外囊泡（mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle, MSC-sEV）是否可经鼻内途径递送至大脑和递送后的分布特征，研究人员通过将荧光标记的MSC-sEV通过鼻内途径递送至小鼠脑内，通过近红外荧光成像技术（near-infrared fluorescence imaging, NIRF）发现给药后2h小鼠的大脑和头骨显示辐射效率明显增强，并持续6小时以上，且在距离嗅球较远的皮层

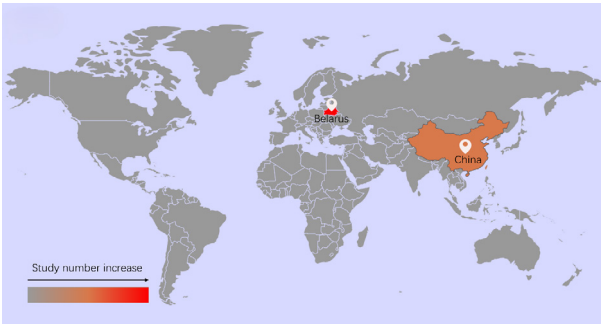


图9. 全球目前已注册备案的关于OM-MSCs临床实验分布示意图。

区域也观察到了辐射效率的增强，而在小鼠的心脏、肝脏、肾脏、肺脏等处未观察到显著改变⁽⁹⁹⁾。上述动物实验可以说明鼻内途径可能能够绕过BBB并且规避循环首过效应，将MSCs靶向递送至中枢神经系统发挥作用。

虽然看似鼻内途径是一个既安全又有效的递送方式，但由于鼻腔内固有的解剖结构及生理学的特征，限制了鼻内递送的效率，如人类嗅区占鼻腔面积的比例远远小于如小鼠、犬类等实验动物的比例，这使得动物实验的数据并不一定在人类临床中得以验证；况且鼻腔内存在纤毛间隙，阻碍了干细胞溶液与黏膜的接触；此外，鼻腔内存在一定的降解酶类，同样可能破坏MSCs生存的微环境，导致递送效率及有效性的下降⁽¹⁰⁰⁾。

5.4. 其他递送途径

有少量关于通过腹腔内注射途径递送MSCs至体内的研究报道，但主要为治疗如难治性结肠炎^(101, 102)、腹腔粘连⁽¹⁰³⁾、急性肺损伤⁽¹⁰⁴⁾等，目前尚未发现经腹腔内注射的MSCs定位于中枢神经系统的报道，表明腹腔内注射MSCs向大脑靶向定位存在局限性。此外，脑实质内注射MSCs用以促进缺血性脑病的神经元恢复⁽⁸⁴⁾，但脑实质注射涉及脑立体定性、脑实质穿刺等，技术难度高、创伤大、成本高、安全性低，不适合临床的转化。

因此，通过总结上述递送途径的优缺点（表2），可知影响干细胞治疗效果的因素不止局限于干细胞的种类选择、细胞溶液的剂量及浓度以及干细胞类型的选择，递送途径同样是影响疗效的重要因素。因此在从实验到临床的转化过程中，不但要从临床实际出发，针对不同

疾病施用不同的细胞递送方式，同样也要考虑患者的安全、经济条件及预后生存治疗而选择最优的治疗方案。

6. 临床转化

目前从全球范围看，已有多个国家多个研究机构开展了关于MSCs针对不同种疾病的临床研究，而OM-MSCs的临床研究主要在中国和白俄罗斯（如图9）。通过对ClinicalTrials.gov网站（<https://www.clinicaltrials.gov/>）、国际临床试验注册平台（ICTRP）以及中国临床实验注册中心（<https://www.chictr.org.cn/index.html>）进行相关检索，共检索到7项关于OM-MSCs的临床试验项目已被注册（表3），涉及的疾病包括：喉气管狭窄、帕金森病、难治性癫痫、过敏性鼻炎、慢性鼻息肉性鼻窦炎、COVID-19相关肺炎、系统性红斑狼疮以及视网膜病变等。其中针对难治性癫痫的临床试验项目的研究成果已被报道并公开发表⁽⁶⁰⁾，是一名饱受癫痫困扰17年的26岁女性患者，经腰穿鞘内注射移植OM-MSCs干细胞治疗两次，并在之后进行了长达8年的随访，期间患者未发生如神经功能恶化或肿瘤生长等不良事件，癫痫症状明显改善，且在移植后1年余时已停用抗癫痫类药物。

从目前临床实验项目的总结看，OM-MSCs针对神经系统疾病有着较为认可的效果，针对其他系统疾病仍有待更加全面的临床试验研究作为依据，以获得更充分的临床证据。

7. 结论

OM-MSCs在近年来逐渐成为再生医学领域具有一定前景的研究方向，其特有的神经系统分化潜能和通过旁分泌途径调控微环境的能力，使其在神经系统疾病的治疗中拥有一定应用的潜力，另外，其取材简易，培养迅速，自体移植从而消除免疫排斥等优点，为其能够在临床中尽早应用奠定了一定的基础。

虽然从目前的研究结果看，OM-MSCs有着可观的前景，且各项研究也都在稳步推进，但不可否认的事实是，关于OM-MSCs的研究目前来看时间尚短。人类对于干细胞的研究目前仍存在一些不可预知的风险，包括致瘤性和异质性⁽¹⁰⁵⁾，稳定性和分化特性⁽¹⁰⁶⁾，但可以预知的是，随着分泌组学的研究发展，OM-MSCs的研究会从细胞替代走向微环境调节，最终实现无细胞化的移植治疗，从而能够克服上述风险以用于疾病治疗。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, *et al.* Clinical development of gene- and cell-based therapies: Overview of the european landscape. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016; 3:16073.
2. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - Current trends and future prospective. *Biosci Rep.*

- 2015;35:e00191.
3. Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: A perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater.* 2010;20:121-133.
4. Tome M, Lindsay SL, Riddell JS, *et al.* Identification of nonepithelial multipotent cells in the embryonic olfactory mucosa. *Stem Cells.* 2009;27:2196-2208.
5. Alvites RD, Branquinho MV, Caseiro AR, *et al.* Rat olfactory mucosa mesenchymal stem/stromal cells (om-MSCs): A characterization study. *International journal of cell biology.* 2020;2020:2938258.
6. Ma D, Yang B, Guan B, *et al.* A bibliometric analysis of pyroptosis from 2001 to 2021. *Front Immunol.* 2021;12:731933.
7. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: Vosviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics.* 2010;84:523-538.
8. Ma D, Guan B, Song L, *et al.* A bibliometric analysis of exosomes in cardiovascular diseases from 2001 to 2021. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:734514.
9. Winner B, Winkler J. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a01287.
10. Lindsay SL, Johnstone SA, Mountford JC, *et al.* Human mesenchymal stem cells isolated from olfactory biopsies but not bone enhance cns myelination in vitro. *Glia.* 2013;61:368-382.
11. Ge L, Xun C, Li W, *et al.* Extracellular vesicles derived from hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells enhance angiogenesis via mir-612. *J Nanobiotechnology.* 2021;19:380.
12. Xiao C, Lu D, Chen J, *et al.* Human olfactory mesenchymal stem cells are a novel candidate for neurological autoimmune disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:770884.
13. Delorme B, Nivet E, Gaillard J, *et al.* The human nose harbors a niche of olfactory ectomesenchymal stem cells displaying neurogenic and osteogenic properties. *Stem Cells Dev.* 2010;19:853-866.
14. 葛丽特, 卓毅, 段答, *et al.* 人嗅黏膜间充质干细胞的生物学特性. *中南大学学报(医学版).* 2015;40:53-58.
15. 卓毅, 段答, 葛丽特, *et al.* 人鼻黏膜间充质干细胞生物学特性与自体鼻黏膜间充质干细胞移植治疗脊髓损伤. *中国组织工程研究.* 2017;21:4666-4672.
16. Johnstone SA, Liley M, Dalby MJ, *et al.* Comparison of human olfactory and skeletal MSCs using osteogenic nanotopography to demonstrate bone-specific bioactivity of the surfaces. *Acta Biomater.* 2015;13:266-276.
17. Lindsay SL, Johnstone SA, McGrath MA, *et al.* Comparative mirna-based fingerprinting reveals biological differences in human olfactory mucosa- and bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Reports.* 2016;6:729-742.
18. Rui K, Lin X, Tian J, *et al.* Ecto-mesenchymal stem cells: A new player for immune regulation and cell therapy. *Cell Mol Immunol.* 2018;15:82-84.
19. Duan D, Lu M. Olfactory mucosa: A rich source of cell therapy for central nervous system repair. *Rev Neurosci.* 2015;26:281-293.
20. Young E, Westerberg B, Yanai A, *et al.* The olfactory mucosa: A potential source of stem cells for hearing regeneration. *Regen Med.* 2018;13:581-593.
21. Zipser CM, Cragg JJ, Guest JD, *et al.* Cell-based and stem-cell-based treatments for spinal cord injury: Evidence from clinical trials. *Lancet Neurol.* 2022;21:659-670.
22. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795-820.
23. Bang OY, Kim EH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle therapy for stroke: Challenges and progress. *Front Neurol.*

- 2019;10:211.
24. Huang Y, Tan F, Zhuo Y, *et al.* Hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells abolish cerebral ischemia/reperfusion-induced pyroptosis and apoptotic death of microglial cells by activating hif-1 α . *Aging (Albany NY)*. 2020;12:10931-10950.
25. Oshita J, Okazaki T, Mitsuura T, *et al.* Early transplantation of human cranial bone-derived mesenchymal stem cells enhances functional recovery in ischemic stroke model rats. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60:83-93.
26. Taskiran-Sag A, Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, *et al.* Improving microcirculatory reperfusion reduces parenchymal oxygen radical formation and provides neuroprotection. *Stroke*. 2018;49:1267-1275.
27. Jackson AB, Dijkers M, Devivo MJ, *et al.* A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: Change and stability over 30 years. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1740-1748.
28. Oudega M. Molecular and cellular mechanisms underlying the role of blood vessels in spinal cord injury and repair. *Cell Tissue Res*. 2012;349:269-288.
29. Bramlett HM, Dietrich WD. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies. *Prog Brain Res*. 2007;161:125-141.
30. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, *et al.* Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018.
31. Barnett SC, Riddell JS. Olfactory ensheathing cell transplantation as a strategy for spinal cord repair--what can it achieve?. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:152-161.
32. Toft A, Scott DT, Barnett SC, *et al.* Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury. *Brain*. 2007;130:970-984.
33. Plemel JR, Keough MB, Duncan GJ, *et al.* Remyelination after spinal cord injury: Is it a target for repair?. *Prog Neurobiol*. 2014;117:54-72.
34. Zhang LX, Yin YM, Zhang ZQ, *et al.* Grafted bone marrow stromal cells: A contributor to glial repair after spinal cord injury. *Neuroscientist*. 2015;21:277-289.
35. Lindsay SL, Toft A, Griffin J, *et al.* Human olfactory mesenchymal stromal cell transplants promote remyelination and earlier improvement in gait co-ordination after spinal cord injury. *Glia*. 2017;65:639-656.
36. Patel JR, Williams JL, Muccigrosso MM, *et al.* Astrocyte tnfr2 is required for cxcl12-mediated regulation of oligodendrocyte progenitor proliferation and differentiation within the adult CNS. *Acta Neuropathol*. 2012;124:847-860.
37. Hamidabadi HG, Simorgh S, Kamrava SK, *et al.* Promoting motor functions in a spinal cord injury model of rats using transplantation of differentiated human olfactory stem cells: A step towards future therapy. *Behav Brain Res*. 2021;405:113205.
38. Duraes F, Pinto M, Sousa E. Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11:44.
39. Lunn JS, Sakowski SA, Hur J, *et al.* Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 2011;70:353-361.
40. Fan L, Mao C, Hu X, *et al.* New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2019;10:1312.
41. Bisht K, Sharma K, Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress*. 2018;9:9-21.
42. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*. 2020;25:5789.
43. Hong CG, Chen ML, Duan R, *et al.* Transplantation of nasal olfactory mucosa mesenchymal stem cells benefits Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2022;59:7323-7336.
44. Poston KL, Ua Cruadhlaoich MAI, Santos LF, *et al.* Substantia nigra volume dissociates bradykinesia and rigidity from tremor in Parkinson's disease: A 7 Tesla imaging study. *J Parkinsons Dis*. 2020;10:591-604.
45. Bhattacharyya KB. The story of levodopa: A long and arduous journey. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25:124-130.
46. Przytula F, Dulski J, Sobstyl M, *et al.* Battery for deep brain stimulation depletion in Parkinson's disease and dystonia patients - A systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55:346-350.
47. Simorgh S, Alizadeh R, Eftekharzadeh M, *et al.* Olfactory mucosa stem cells: An available candidate for the treatment of the Parkinson's disease. *J Cell Physiol*. 2019;234:23763-23773.
48. Alizadeh R, Kamrava SK, Bagher Z, *et al.* Human olfactory stem cells: As a promising source of dopaminergic neuron-like cells for treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2019;696:52-59.
49. Zhuo Y, Wang L, Ge L, *et al.* Hypoxic culture promotes dopaminergic-neuronal differentiation of nasal olfactory mucosa mesenchymal stem cells via upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *Cell Transplant*. 2017;26:1452-1461.
50. Ahmadi H, Boroujeni ME, Sadeghi Y, *et al.* Sertoli cells avert neuroinflammation-induced cell death and improve motor function and striatal atrophy in rat model of Huntington disease. *J Mol Neurosci*. 2018;65:17-27.
51. Rahbaran M, Zekiy AO, Bahramali M, *et al.* Therapeutic utility of mesenchymal stromal cell (MSC)-based approaches in chronic neurodegeneration: A glimpse into underlying mechanisms, current status, and prospects. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27:56.
52. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Huntington's disease: Molecular basis of pathology and status of current therapeutic approaches. *Exp Ther Med*. 2016;12:1951-1956.
53. Bayat AH, Saeidikhoo S, Ebrahimi V, *et al.* Bilateral striatal transplantation of human olfactory stem cells ameliorates motor function, prevents necroptosis-induced cell death and improves striatal volume in the rat model of Huntington's disease. *J Chem Neuroanat*. 2021;112:101903.
54. Wang X, Zhou Y, Gao Q, *et al.* The role of exosomal miRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3232869.
55. Wei H, Xu Y, Chen Q, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomal mir-223 regulates neuronal cell apoptosis. *Cell Death Dis*. 2020;11:290.
56. Xun C, Ge L, Tang F, *et al.* Insight into the proteomic profiling of exosomes secreted by human OM-MSCs reveals a new potential therapy. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110584.
57. Klinger N, Mittal S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus*. 2018;45:E4.
58. Arya R, Rotenberg A. Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:89-96.
59. Seger M, Sacks-Zimmerman A, Bender HA, *et al.* A - 113 strengths-based neuropsychology in neurological surgery: A neuropsychiatric case study of treatment refractory right-sided focal seizures. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2023;38:1285-1285.
60. Liu ZZ, Huang Y, Hong CG, *et al.* Autologous olfactory mucosa mesenchymal stem cells treatment improves the neural network in chronic refractory epilepsy. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14:237.
61. Shi L, Sun Z, Su W, *et al.* Treg cell-derived osteopontin promotes microglia-mediated white matter repair after ischemic stroke. *Immunity*. 2021;54:1527-1542.e8.
62. Hu X, Leak RK, Thomson AW, *et al.* Promises and limitations of immune cell-based therapies in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:559-568.
63. Li R, Li DH, Zhang HY, *et al.* Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41:1289-

- 1300.
64. Patel NP, Lyon KA, Huang JH. An update-tissue engineered nerve grafts for the repair of peripheral nerve injuries. *Neural Regen Res.* 2018;13:764-774.
65. Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169:240-251.
66. López-Cebal R, Silva-Correia J, Reis RL, *et al.* Peripheral nerve injury: Current challenges, conventional treatment approaches, and new trends in biomaterials-based regenerative strategies. *ACS Biomater Sci Eng.* 2017;3:3098-3122.
67. Jessen KR, Mirsky R. The repair schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol.* 2016;594:3521-3531.
68. Galino J, Cervellini I, Zhu N, *et al.* Ralgtases contribute to schwann cell repair after nerve injury via regulation of process formation. *J Cell Biol.* 2019;218:2370-2387.
69. Resch A, Wolf S, Mann A, *et al.* Co-culturing human adipose derived stem cells and schwann cells on spider silk-a new approach as prerequisite for enhanced nerve regeneration. *Int J Mol Sci.* 2018;20:71.
70. Xue J, Yang J, O'Connor DM, *et al.* Differentiation of bone marrow stem cells into schwann cells for the promotion of neurite outgrowth on electrospun fibers. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017;9:12299-12310.
71. Entezari M, Bakhtiari M, Moradi F, *et al.* Human olfactory ectomesenchymal stem cells displaying schwann-cell-like phenotypes and promoting neurite outgrowth in vitro. *Basic Clin Neurosci.* 2023;14:31-42.
72. Wu Y, Wang L, Guo B, *et al.* Electroactive biodegradable polyurethane significantly enhanced schwann cells myelin gene expression and neurotrophin secretion for peripheral nerve tissue engineering. *Biomaterials.* 2016;87:18-31.
73. Entezari M, Mozafari M, Bakhtiyari M, *et al.* Three-dimensional-printed polycaprolactone/polypyrrole conducting scaffolds for differentiation of human olfactory ecto-mesenchymal stem cells into schwann cell-like phenotypes and promotion of neurite outgrowth. *J Biomed Mater Res A.* 2022;110:1134-1146.
74. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, *et al.* Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev.* 2015;67:280-309.
75. Rui K, Zhang Z, Tian J, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cells possess immunoregulatory function and suppress autoimmune arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13:401-408.
76. Tian J, Rui K, Tang X, *et al.* IL-17 down-regulates the immunosuppressive capacity of olfactory ecto-mesenchymal stem cells in murine collagen-induced arthritis. *Oncotarget.* 2016;7:42953-42962.
77. Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, *et al.* Mesenchymal stem cells generate a cd4+cd25+foxp3+ regulatory t cell population during the differentiation process of th1 and th17 cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4:65.
78. Tian J, Zhu Q, Zhang Y, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate experimental colitis via modulating th1/th17 and treg cell responses. *Front Immunol.* 2020;11:598322.
79. Rui K, Hong Y, Zhu Q, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate murine sjogren's syndrome by modulating the function of myeloid-derived suppressor cells. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:440-451.
80. Huang YS, Li IH, Chueh SH, *et al.* Mesenchymal stem cells from rat olfactory bulbs can differentiate into cells with cardiomyocyte characteristics. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9:E191-E201.
81. Lu W, Duan D, Ackbarkhan Z, *et al.* Differentiation of human olfactory mucosa mesenchymal stem cells into photoreceptor cells in vitro. *Int J Ophthalmol.* 2017;10:1504-1509.
82. Diaz-Solano D, Wittig O, Ayala-Grosso C, *et al.* Human olfactory mucosa multipotent mesenchymal stromal cells promote survival, proliferation, and differentiation of human hematopoietic cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21:3187-3196.
83. Wang Z, Zhang X, Qi L, *et al.* Olfactory mucosa tissue-derived mesenchymal stem cells lysate ameliorates lps-induced acute liver injury in mice. *BMC Pulm Med.* 2022;22:414.
84. Zhang S, Lachance BB, Moiz B, *et al.* Optimizing stem cell therapy after ischemic brain injury. *J Stroke.* 2020;22:286-305.
85. Villar-Gómez N, Ojeda-Hernandez DD, López-Muguruza E, *et al.* Nose-to-brain: The next step for stem cell and biomaterial therapy in neurological disorders. *Cells.* 2022;11:3095.
86. Sasaki Y, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, *et al.* Synergic effects of rehabilitation and intravenous infusion of mesenchymal stem cells after stroke in rats. *Phys Ther.* 2016;96:1791-1798.
87. Hocum Stone LL, Xiao F, Rotschafer J, *et al.* Amelioration of ischemic brain injury in rats with human umbilical cord blood stem cells: Mechanisms of action. *Cell Transplant.* 2016;25:1473-1488.
88. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, *et al.* Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: The pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev.* 2009;18:683-692.
89. Jung JW, Kwon M, Choi JC, *et al.* Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy. *Yonsei Med J.* 2013;54:1293-1296.
90. Leibacher J, Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:7.
91. Walczak P, Wojtkiewicz J, Nowakowski A, *et al.* Real-time mri for precise and predictable intra-arterial stem cell delivery to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:2346-2358.
92. Argibay B, Trekker J, Himmelreich U, *et al.* Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. *Sci Rep.* 2017;7:40758.
93. Shen WB, Anastasiadis P, Nguyen B, *et al.* Magnetic enhancement of stem cell-targeted delivery into the brain following MR-guided focused ultrasound for opening the blood-brain barrier. *Cell Transplant.* 2017;26:1235-1246.
94. Park SE, Jung NY, Lee NK, *et al.* Distribution of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells (hUCB-MSCs) in canines after intracerebroventricular injection. *Neurobiol Aging.* 2016;47:192-200.
95. Shulman I, Ageeva T, Kostennikov A, *et al.* Intrathecal injection of autologous mesenchymal stem-cell-derived extracellular vesicles in spinal cord injury: A feasibility study in pigs. *Int J Mol Sci.* 2023;24:8240.
96. Mittal D, Ali A, Md S, *et al.* Insights into direct nose to brain delivery: Current status and future perspective. *Drug Deliv.* 2014;21:75-86.
97. Jiang Y, Zhu J, Xu G, *et al.* Intranasal delivery of stem cells to the brain. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8:623-632.
98. Galeano C, Qiu Z, Mishra A, *et al.* The route by which intranasally delivered stem cells enter the central nervous system. *Cell Transplant.* 2018;27:501-514.
99. Shen W, You T, Xu W, *et al.* Rapid and widespread distribution of intranasal small extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells throughout the brain potentially via the perivascular pathway. *Pharmaceutics.* 2023;15:2578.
100. Goel H, Kalra V, Verma SK, *et al.* Convolutions in the rendition of nose to brain therapeutics from bench to bedside: Feats & fallacies. *J Control Release.* 2022;341:782-811.
101. Goncalves Fda C, Schneider N, Pinto FO, *et al.* Intravenous vs intraperitoneal mesenchymal stem cells administration: What

- is the best route for treating experimental colitis?. World J Gastroenterol. 2014;20:18228-18239.
102. Kim HS, Shin TH, Lee BC, *et al.* Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells reduce colitis in mice by activating nod2 signaling to cox2. Gastroenterology. 2013;145:1392-403.e4038.
103. Wang N, Shao Y, Mei Y, *et al.* Novel mechanism for mesenchymal stem cells in attenuating peritoneal adhesion: Accumulating in the lung and secreting tumor necrosis factor α -stimulating gene-6. Stem Cell Res Ther. 2012;3:51.
104. Hu S, Li J, Xu X, *et al.* The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide in vivo. Stem Cell Res Ther. 2016;7:66.
105. Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges. Cell Stem Cell. 2020;27:523-531.
106. Zhou T, Yuan Z, Weng J, *et al.* Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. J Hematol Oncol. 2021;14:24.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 王健, 夏鹰. 嗅黏膜间充质干细胞在疾病治疗中应用的研究进展: 文献计量和可视化分析. 医学新视角. 2025;2(2):70-83. doi:10.5582/npjm.2025.02013
- Jian Wang, Ying Xia. Research progress on the application of olfactory mucosa mesenchymal stem cells in disease treatment: a bibliometric and visual analysis. The New Perspectives Journal of Medicine. 2025;2(2):70-83. doi:10.5582/npjm.2025.02013