DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625444

· 综述 ·

嗅上皮干细胞在嗅觉功能调控与再生修复中的研究进展

符蓬辉,李凤珍,查旭东,王天宇,周梦夏,邹庆云,熊昌海,廖建春,任雯雯,刘环海

(海军军医大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科,上海 200003)

摘 要:嗅觉功能障碍是一种普遍存在并严重影响生活质量的健康问题,其临床治疗仍面临重大挑战。作为嗅觉系统的核心再生引擎,嗅上皮干细胞,包括水平基底细胞和球状基底细胞,通过精确的稳态调控,维持嗅觉感觉神经元(OSNs)的持续再生。本综述系统梳理了生理状态下与病理微环境中嗅上皮干细胞的分子调控网络,解析 Notch、Wnt、成纤维细胞生长因子(FGF)和骨形态发生蛋白(BMP)信号通路在嗅上皮干细胞增殖与分化调控中的作用,探究其如何驱动嗅上皮干细胞增殖、更新、分化,维持其存活并提供微环境支持,同时深入剖析了急性损伤、慢性炎症及衰老等相关嗅觉功能障碍的差异化病理机制。在此基础上,本综述进一步探讨了基于干细胞移植的创新治疗策略、难点以及未来发展方向,为后续嗅觉功能障碍精准干预的基础研究与临床试验设计提供参考。

关 键 词:嗅觉功能障碍;嗅上皮干细胞;水平基底细胞;球状基底细胞;分子调控;信号通路;再生医学

中图分类号:R765.6

Research advances in olfactory epithelial stem cells in the regulation of olfactory function and regenerative repair

FU Penghui, LI Fengzhen, CHA Xudong, WANG Tianyu, ZHOU Mengxia, ZOU Qingyun, XIONG Changhai, LIAO Jianchun, REN Wenwen, LIU Huanhai

(*Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of the Naval Medical University, Shanghai* 200003, *China*)

Abstract: Olfactory dysfunction is a widespread health problem that seriously damages the quality of life, and its clinical treatment is still facing major challenges. As the core regeneration engine of the olfactory system, olfactory epithelial stem cells, including horizontal basal cells and globose basal cells, maintain the continuous regeneration of olfactory sensory neurons (OSNs) through precise homeostatic regulation. This paper systematically reviews the molecular regulatory networks of olfactory epithelial stem cells in both physiological and pathological microenvironments. It elucidates the roles of the Notch, Wnt, FGF, and BMP signaling pathways in the proliferation and differentiation of olfactory epithelial stem cells, and explores how they drive the proliferation, renewal and differentiation of olfactory epithelium, maintain survival and microenvironment support. It also provides an in-depth analysis of the distinct pathological mechanisms of olfactory dysfunction related to acute injury, chronic inflammation, and aging-related olfactory impairments. On this basis, we further discussed the current difficulties and future development of innovative treatment strategies based on stem cell transplantation, which may provide a reference for basic research and clinical trial design of precise intervention of olfactory dysfunction.

Keywords: Olfactory dysfunction; Olfactory epithelial stem cells; Horizontal basal cells; Globose basal cells; Molecular regulation; Signaling pathway; Regenerative medicine

嗅觉系统作为人体感知化学信号的重要感官,不仅参与环境危险识别(如烟雾、变质食物)和摄食行为调控,更与情绪认知和社会交往密切相关。嗅觉功能障碍是指在气味感受、传导及信息分析整合过程中,嗅觉信号通路各环节发生器质性或功能性病变而导致的气味感知异常[1]。嗅觉功能障碍的

基金项目:国家自然科学基金(U23A200750);上海市卫生健康委员会青年计划项目(20244Y0162)。
第一作者简介:符蓬辉,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者简介:刘环海,男,博士,教授。

发生与多种因素相关,其病因多为病毒致上呼吸道感染、鼻部疾病、头部外伤及神经退行性疾病等。这些情况会使嗅觉感觉神经元(olfactory sensory neurons,OSNs)退化从而引发嗅觉功能障碍[2-5]。

嗅觉功能障碍根据病变性质可分为传导性、感觉神经性、中枢性和混合性4类,其病因涵盖慢性鼻窦炎、上呼吸道感染(尤其与新型冠状病毒感染相关)、头面部创伤及神经退行性疾病(如阿尔茨海默病和帕金森病)等[1,6]。流行病学调查显示,嗅觉功能障碍的全球患病率为3%~22%,且其患病率随年龄增长呈现显著的上升趋势[1,7-9]。

当前嗅觉功能障碍治疗面临严峻挑战,糖皮质激素和嗅觉训练等传统疗法效果有限,且缺乏针对病因的精准干预手段[10]。嗅上皮作为神经系统内具有终生再生能力的特殊神经上皮,其稳态维系依赖于基底区干细胞的持续活化[11]。位于嗅上皮基底层的水平基底细胞和球状基底细胞构成一个功能互补的再生单元,球状基底细胞主导日常更新,水平基底细胞作为储备干细胞在严重损伤时被激活[12-13]。两者功能失调是OSNs再生失败的重要原因,最终导致嗅觉功能障碍。近年来的嗅觉干细胞研究为嗅觉功能障碍治疗提供了新策略。

1　嗅上皮的结构和功能

嗅上皮分布于鼻腔上部的筛板区域,其结构与功能完整性的破坏是绝大多数嗅觉功能障碍的核心病理基础。嗅上皮是神经系统中可再生的特殊神经上皮,是人体中少数神经发生持续到成年的部位之一[8]。嗅上皮为假复层柱状上皮,主要由OSNs、基底细胞、支持细胞、Bowman腺细胞组成。OSNs寿命约30~90 d,通过基底干细胞持续再生补充[14]。基底细胞包括水平基底细胞和球状基底细胞。水平基底细胞紧贴基底膜,表达角蛋白Krt5/Krt14及转录因子ΔNp63,水平基底细胞通常作为储备干细胞库,正常状态下处于静息态,仅在嗅上皮严重损伤时被激活,其具有多向分化潜能,谱系追踪证实水平基底细胞可分化为OSNs、支持细胞、Bowman腺细胞甚至呼吸上皮细胞[15]。球状基底细胞位于水平基底细胞上层,表达Sox2/Ascl1,主导OSNs更新(每天分裂1次)。球状基底细胞作为相对活跃的干细胞,在正常生理状态下,通过不断的自我更新和分化,补充因自然更新而流失的OSNs和支持细胞,维持嗅上皮细胞组成的动态平衡[15]。支持细胞类似于神经胶质细胞,为OSNs提供代谢和物理支持,这些细胞还起到上皮细胞的作用,形成对外部环境的屏障[15]。Bowman腺细胞位于嗅上皮的固有层,分泌蛋白性分泌物,通过导管输送到黏膜表面,帮助溶解和捕捉气味分子[16]。嗅上皮以精密的多细胞协作网络实现气味感知与神经再生双重使命,其干细胞微环境的动态平衡是嗅觉功能的核心保障,亦是再生医学攻克嗅觉功能障碍的关键靶标。

2　嗅上皮干细胞的分子调控网络

在嗅觉系统中,多种信号通路与关键转录因子通过复杂的协同与拮抗作用形成动态平衡,调控干细胞自我更新与分化的双向可塑性,从而精确控制基底细胞向OSNs或支持细胞等谱系的分化进程。

2.1　Notch信号通路

在哺乳动物嗅上皮微环境中,Notch信号通路通过精确的时空调控机制维持组织稳态并指导损伤后再生,其功能实现依赖于细胞间的空间毗邻关系。稳态条件下,支持细胞持续分泌Jagged1(Jag1)配体,与水平基底细胞表面的Notch1受体结合,通过Notch信号通路驱动*Hes1*等靶基因转录,从而维持水平基底细胞的静息状态[17-20]。这一过程的核心在于Notch1信号通过抑制ΔNp63蛋白的泛素化降解来阻遏水平基底细胞活化[21]。研究表明,生理条件下,高表达的ΔNp63α维持水平基底细胞处于休眠状态;化学或机械损伤后,ΔNp63α表达迅速下调,水平基底细胞脱离静息并分化为球状基底细胞及下游神经元或支持细胞[22-23]。Notch信号通路中的ΔNp63α是调控嗅上皮水平基底细胞转换的分子主开关。球状基底细胞作为活跃干细胞,其分化方向受Notch信号强度的空间梯度调控,邻近基底膜的球状基底细胞暴露于高浓度Jag1,Notch活性增强诱导Hes1表达,后者抑制神经分化因子Neurog1并激活角蛋白Krt18,驱动球状基底细胞向支持细胞分化;而远离基底层的球状基底细胞因Notch活性降低,Hes1表达减少,解除对Neurog1的抑制,倾向于分化为神经元[13,24]。

2.2　Wnt信号通路

Wnt/β-catenin信号通路通过调控干细胞的自我更新、增殖及分化方向,参与嗅上皮的周期性更新与损伤后再生过程。在静息状态下,β-catenin被降解复合体磷酸化并降解,Wnt信号处于关闭状态。当Wnt配体(如Wnt3a、Wnt7b)与受体结合后,降解

复合体失活,β-catenin 在胞质中稳定表达并进入细胞核,与 TCF/LEF 转录因子结合,启动下游靶基因的转录,从而激活干细胞的增殖和分化程序[25]。Wnt 信号是损伤后再生的关键调节因子,在甲巯咪唑等诱导的嗅上皮损伤后,Wnt 信号的激活对于成年嗅上皮的再生至关重要。研究表明,Wnt 信号通路的激活能够促使 $Lgr5^+$球状基底细胞增殖和分化,并产生 OSNs[26-27]。但持续的 Wnt 活性阻止了扩增的神经元祖细胞进一步分化为成熟的 OSNs[26];Wnt 信号不仅通过控制 $Lgr5^+$球状基底细胞的增殖、自我更新,而且通过影响其随后的终末分化来调节嗅觉神经上皮再生[27]。此外,抑制性配体 Sfrp1 在支持细胞和固有层中高表达,表明在嗅上皮中可能存在一种负反馈机制,防止 Wnt 信号的过度激活,从而维持组织的稳态[26]。

2.3 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)信号通路

FGF 轴主要由 FGF2 及其成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors,FGFRs)构成,其作用机制涉及自分泌和旁分泌信号传导,调控 OSNs 的生成、维持与再生。FGF2 在嗅上皮基底细胞和嗅神经元中表达最丰富,在支持细胞中也部分表达[28]。嗅上皮中表达 FGFR1b、FGFR1c 和 FGFR2b 3 种剪接变体,其中 FGFR1c 对 FGF2 具有高亲和力,是 FGF2 信号传导的主要介导者;FGFR1 蛋白在基底细胞和神经元层表达最强,在支持细胞的顶端表面也有表达[29]。基底细胞表达 FGF2 及其受体 FGFR1,可通过自分泌 FGF2 激活自身 FGFR1 受体,促进自身增殖,这是一种自我维持机制,确保神经前体细胞群体在生理或损伤状态下维持更新能力[29]。支持细胞表达大量 FGF2 蛋白,但 FGFR1 表达较弱,提示其可能分泌 FGF2 作用于邻近细胞。例如,支持细胞释放的 FGF2 可促进基底细胞增殖,可能参与嗅神经元存活或分化,可促进嗅鞘细胞增殖和神经支持功能,但支持细胞中 FGF2 蛋白表达远高于 mRNA 水平,且 FGF2 蛋白主要定位于支持细胞顶端胞质,提示支持细胞可能摄取环境中 FGF2[30]。基于上述复杂调控机制,FGF 信号轴通过基底细胞的自分泌激活与支持细胞的旁分泌、储库功能,共同构建了一个确保嗅上皮稳态与损伤后再生的精密调控网络。

2.4 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins,BMP)信号通路

BMPs 是属于转化生长因子 β(transforming growth factor-β,TGF-β)超家族的分泌分子亚群[31-32]。BMP 信号通路在嗅上皮干细胞中扮演着命运抉择的“分子开关”角色,不同浓度的 BMP 对嗅上皮的影响表现出显著的浓度依赖性和配体特异性。低浓度时,BMP4 能有效促进神经发生,而 BMP7 则未表现出此效应。这种促进作用并非通过增加祖细胞的增殖来实现的,而是通过促进新生成的 OSNs 的存活。研究表明,低浓度 BMP4(0.1 ng/mL)处理的嗅上皮培养物中,未成熟的 OSNs 数量显著增加,并且通过脉冲追踪实验,发现低浓度 BMP4 能够显著提高新生成 OSNs 的存活率,而 BMP7 在相同浓度下则没有这种效果[33-35]。当 BMP4 或 BMP7 以高浓度(10~20 ng/mL)应用于嗅上皮神经元祖细胞时,会显著抑制神经发生,这种抑制作用可能是通过靶向早期神经祖细胞来实现的[36]。体外实验显示,BMP4 处理使 OSNs 分化被完全抑制,并导致关键转录因子 Mash1 蛋白水平下降 80%[37]。此外,BMP 信号通过拮抗 Wnt 信号通路来抑制神经分化:BMP-SMAD 复合物直接结合 β-catenin,阻止其核转位,从而抑制 Wnt 靶基因如 *Neurog1* 和 *Lgr5* 的转录[38]。同时,BMP 协同 Notch 信号通路维持干细胞干性,BMP 诱导 Hes5 表达,与 Notch-Hes1 协同抑制神经前体分化[38]。总之,BMP 信号通路通过浓度梯度、通路切换及与其他信号(如 Wnt 和 Notch)的交互作用,精确调控嗅上皮干细胞的命运抉择[33,38]。

在嗅上皮的稳态维持与再生过程中,Notch、Wnt、FGF 和 BMP 信号通路形成了一个动态且相互制衡的调控网络。这些信号通路的核心作用各有侧重。Notch 信号通过其抑制机制,在相邻细胞间建立活性梯度,从而精密地决定干细胞是分化为支持细胞还是神经元。Wnt/β-catenin 信号通路则是启动神经发生的关键驱动力,它促进 $Lgr5^+$干细胞的增殖并引导其进入分化程序;然而,其信号的持续激活反而会阻碍神经元的终末成熟。FGF 信号主要通过基底细胞的自分泌环路发挥作用,为前体细胞库的维持提供持续的增殖动力。BMP 信号的作用则呈现出典型的浓度依赖性。这些信号通路通过复杂的交叉作用实现协同调控。例如,BMP 信号通路既能与 Wnt 信号相互拮抗,也能与 Notch 信号协同,从而在抑制分化、维持干性方面形成合力。FGF 提供的广泛促增殖信号,为上述增殖分化提供了必要的细胞基础。这种多信号通路的协作与制衡,共同构建了一个抗干扰能力强的动态平衡系统,确保了嗅上

皮干细胞池的稳定、增殖与分化的适时适量,从而有力支撑了组织的稳态与损伤修复能力。

3 不同类型嗅觉功能障碍中干细胞的响应

3.1 急性损伤状态下干细胞的调控

正常状态下,水平基底细胞处于静止状态,表达p63、Krt5/Krt14、Notch1,激活 Notch 信号通路,抑制Ascl1 表达,维持神经元前体细胞的未分化状态。静息态水平基底细胞通过表达 Wnt 信号抑制因子(如Dkk3 和 Sfrp1)来主动抑制该信号通路,从而维持其静息状态;而在其启动分化时,这些抑制因子则被显著下调[39]。研究表明,在无损伤状态下,作为"储备干细胞"的 $p63^+$水平基底细胞滞留于 G0 期,且几乎不表达增殖与分化相关基因[40]。

急性损伤 6~24 h 后,水平基底细胞被激活,微环境中白细胞介素-1β 和肿瘤坏死因子-α 通过核因子-κB 信号通路下调水平基底细胞的 ΔNp63 表达,解除其静息状态;ΔNp63 作为维持水平基底细胞静息的关键因子,其下调是再生启动的必要条件[22,41]。同时 Krt6a 与 Krt16 的高表达赋予细胞形态可塑性与迁移能力,从而有效促进上皮缺损的闭合。伴随水平基底细胞的激活(形态变圆、脱离基底膜),分泌肽 Sbsn 与 Dmkn 的表达显著上调,通过形成临时物理屏障以防止病原入侵并维持渗透平衡[40]。急性损伤后 1~3 d,水平基底细胞进入一个短暂的"中间态":其表现为 p63、成熟分化标志物及神经前体因子(Ascl1/Neurog1)的缺失,在身份上既脱离了静息干细胞状态,又未踏入分化路径;与此同时,核因子-κB 与 YAP/TAZ 信号通路的激活则驱动细胞快速增殖与迁移,为后续的分化做准备[42-43]。损伤后 3~7 d 标志着再生进程从增殖转向分化。随着 Notch 信号下调解除分化抑制,以及 Wnt 信号激活促进前体扩增,水平基底细胞在神经源性因子Ascl1、Neurog1 和 NeuroD1 的表达谱驱动下,正式进入球状基底细胞或 OSN 的谱系定型阶段。研究表明急性损伤后 14 d,成熟的 OSNs 数量显著增加[44],$S100\beta^+$支持细胞重新覆盖上皮顶层。静息的水平基底细胞在急性损伤后展现出强大的再生能力:通过精确调控的激活、增殖与分化程序,最终实现嗅上皮的稳态重建。

3.2 衰老状态下嗅上皮干细胞的表型

流行病学数据显示,嗅觉功能障碍患病率随年龄增长而显著攀升,凸显了老龄化是嗅觉功能障碍及相关神经退行性疾病的一个重要风险因素[45]。衰老引起嗅上皮面积减少,嗅上皮基底细胞层结构紊乱,Bowman 腺萎缩和支持细胞功能退化[46]。随着年龄增长,成熟 OSNs 的数量显著下降,而未成熟 OSNs 滞留增加[47]。在老年小鼠中,嗅上皮的基底细胞库异常扩增[48],在嗅觉标记蛋白-tTA/*TetO-DTA* 转基因小鼠模型中,球状基底细胞在 2~6 个月内从增殖增强到完全耗竭;$Ki67^+$、$BrdU^+$标记显示球状基底细胞的增殖活性在早期短暂升高,随后迅速下降,表明干细胞试图补偿神经元丢失但最终耗尽;$Sox2^+$上游祖细胞和 $NeuroD1^+$神经前体细胞同步减少,表明整个球状基底细胞谱系从干细胞到前体细胞均被耗尽[48]。成熟的神经元数量随年龄增长显著下降,而全部 OSNs 数量也减少,但成熟的 OSNs 与全部的 OSNs 比值(成熟度指数)未显著变化,提示未成熟神经元未能有效分化为成熟神经元,存在"分化阻滞"现象[49]。嗅上皮中常见无神经元区域和呼吸上皮化生,这些区域缺乏球状基底细胞,提示干细胞耗竭后上皮命运向非嗅觉表型转变[47]。此外,老年小鼠嗅上皮水平基底细胞中上调的基因主要与趋化性、细胞增殖和免疫过程调节有关。根据分子表达谱严格区分,将水平基底细胞集群分为静息态水平基底细胞(horizontal basal cells, HBC)、稳态水平基底细胞和活化态水平基底细胞等亚群。静息态水平基底细胞标志物为 Trp63、Krt5、Krt14、Dkk3 与 Sfrp1,其处于休眠状态,不参与常规的组织更新,但在严重损伤时可以被激活以启动再生;稳态水平基底细胞表现为上述标志物的整体低表达,其可能代表水平基底细胞在稳态下的一种中间状态,分子特征介于静息与活化之间;活化态水平基底细胞 1 的特征是高表达 Krt5、Krt14、Hopx、Krtdap 与Sprr1a,同时伴有较低的 Trp63,并且缺乏细胞周期基因,表明活化态水平基底细胞 1 虽被激活,但尚未进入细胞分裂周期,其功能可能侧重于早期应激反应或分化准备;活化态水平基底细胞 2 则同样高表达 Krt5、Krt14、Krtdap、Sprr1a,并特异性地表达 Krt6a 与细胞周期基因,但其 Trp63 表达亦处于较低水平,表明其已进入活跃增殖状态,但在衰老环境中未能有效分化为功能细胞[50]。

3.3 慢性炎症下嗅上皮干细胞的动态调控

慢性炎症中,初期核因子-κB 激活导致 ΔNp63 蛋白快速降解,解除对水平基底细胞多能性的抑制,水平基底细胞被激活,形态由扁平变为圆形,出现增

殖[42]。通过谱系追踪发现,早期炎症阶段水平基底细胞可分化为OSNs,提示其仍具备神经再生能力。随着炎症持续,新生神经元大量凋亡,水平基底细胞虽持续增殖但无法分化为成熟神经元。水平基底细胞堆积形成多层结构,保持未分化状态($p63^+$/$Sox2^+$),提示其"干性"增强。RNA-seq分析显示,慢性炎症下水平基底细胞中核因子-κB信号通路显著上调,RelA(p65)在水平基底细胞中核转位,提示核因子-κB被激活,多种核因子-κB靶基因表达上调,包括趋化因子(CCL19、CCL20、CXCL10)和细胞因子(肿瘤坏死因子、白细胞介素-6)[51]。在慢性炎症微环境中,水平基底细胞不再只是修复嗅觉神经系统,而是被重新编程为免疫调控中心,其功能从神经再生转向免疫防御,这一转变由核因子-κB信号通路主导,并伴随一系列复杂的分子相互作用与细胞重编程[51]。此外,水平基底细胞分泌的免疫信号分子不仅招募巨噬细胞、T细胞等免疫细胞进入嗅上皮,还通过旁分泌机制促进其局部增殖与功能极化,尤其是诱导巨噬细胞向M1型促炎表型转化,增强其吞噬能力,并抑制$Foxp3^+$调节性T细胞的发育,从而维持局部免疫激活状态[51]。核因子-κB信号通路的激活通过协同增强Sox2、Pax6、Trp63及Stat3等干性转录因子网络,从而将水平基底细胞锚定于未分化状态,有效阻遏其向神经元或支持细胞谱系的分化[51]。这种调控机制使得水平基底细胞在炎症未清除前保持稳定,一旦炎症缓解,核因子-κB活性下降,水平基底细胞便可迅速恢复增殖与分化能力,重建嗅上皮结构[52]。

4 嗅上皮再生与嗅觉功能障碍的治疗

4.1 干细胞移植疗法

当前,以干细胞移植为代表的新兴疗法,为因衰老、创伤或病毒感染导致的嗅觉功能障碍开辟了极具潜力的再生修复新途径。在干细胞治疗领域,嗅上皮中固有的基底干细胞、兼具多向分化与免疫调节特性的间充质干细胞,以及具有明确神经分化潜能的神经干细胞(neural stem cells,NSCs)是主要的候选细胞类型。除了脂肪和骨髓间充质干细胞移植外,脐带来源间充质干细胞的外泌体也展现出治疗潜力[53]。

研究表明,在由3-甲基吲哚诱导的嗅觉丧失小鼠模型中,经鼻移植NSCs可改善小鼠生存并促进嗅觉功能恢复,移植组小鼠在3周时找到食物的比例更高,且在4周时找到食物的耗时显著更短,移植的绿色荧光标记NSCs在嗅上皮中定植,嗅上皮区域存在同时表达嗅觉标记蛋白和绿色荧光蛋白的细胞,证明NSCs经鼻移植可促进嗅觉功能的恢复[54-55]。针对骨髓移植,有研究将绿色荧光蛋白转基因小鼠的骨髓细胞,经尾静脉移植至致死剂量照射的野生型受体小鼠体内,绿色荧光蛋白阳性细胞最早于移植后2周在嗅上皮被检测到,绿色荧光蛋白/嗅觉标记蛋白双标染色证实,部分植入细胞共表达嗅神经元特异性标志物嗅觉标记蛋白,表明其成功分化为嗅神经元[56]。

4.2 现存问题及未来方向

干细胞疗法为嗅觉功能障碍的治疗开辟了新途径,但其临床转化仍面临科学与实践的双重挑战。在机制层面,移植细胞需在损伤微环境中长期定植、精准分化为功能性神经元并重建特异性的嗅球突触连接,而当前动物实验中的整合效率与分子机制尚未完全阐明。在临床层面,同种异体移植的免疫排斥风险、长期安全性(含致瘤性)以及细胞制备与移植方案的标准化缺失,均成为关键瓶颈。目前证据主要源于临床前研究,因此,未来需通过设计严谨的早期临床试验获取人体安全性与有效性数据,研发客观的嗅觉评估工具,并发展基于病因的个体化治疗策略[57]。唯有跨学科协同攻关,克服这些瓶颈,方能使该策略最终惠及患者。

作者贡献声明:廖建春、任雯雯负责选题与框架设计;符蓬辉、李凤珍负责研究方案构思、论文初稿撰写;查旭东、王天宇负责文献检索与证据评价;周梦夏、邹庆云、熊昌海负责数据整理、全文专业校对;刘环海负责课题整体指导、稿件修改、学术内容审核。

利益冲突声明:所有作者均声明无任何利益冲突。

参考文献:

[1] 魏永祥, 刘钢, 刘剑锋, 等. 嗅觉障碍诊断和治疗专家共识(2017年)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(7): 484-494.

[2] Dan X L, Wechter N, Gray S, et al. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101416.

[3] De Melo G D, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related

anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(596): eabf8396.

[4] 刘钢, 张海. 上呼吸道感染后嗅觉障碍患者嗅上皮超微结构观察[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11): 826-829.

[5] Williams J B, Cao Q, Wang W, et al. Inhibition of histone methyltransferase Smyd3 rescues NMDAR and cognitive deficits in a tauopathy mouse model[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 91.

[6] 王艺贝, 陈忠岩, 刘剑锋, 等. 2019 冠状病毒疾病相关嗅觉障碍[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(3): 351-355.

[7] Helman S N, Adler J, Jafari A, et al. Treatment strategies for postviral olfactory dysfunction: A systematic review[J]. Allergy Asthma Proc, 2022, 43(2): 96-105.

[8] 余洪猛, 顾瑜蓉, 杭伟, 等. 中西医结合嗅觉障碍诊断和治疗专家共识[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2024, 32(2): 81-100.

[9] 黎泽天, 吕志红, 闫晓光, 等. 嗅觉训练治疗嗅觉减退的临床进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(4): 223-226.

[10] 肇越, 周金慧, 赵雅慧, 等. 嗅觉训练治疗嗅觉障碍的临床观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(2): 162-165.

[11] 徐赫, 梁才全, 徐亚平, 等. 嗅上皮干细胞分化、发育中转录因子功能的研究现状[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(7): 550-554.

[12] Schwob J E, Jang W, Holbrook E H, et al. Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license[J]. J Comp Neurol, 2017, 525(4): 1034-1054.

[13] 汪涵,邓鲤凌,秦璇和. 基于小分子筛选的嗅上皮类器官培养体系的建立[J]. 生物工程学报,2023,39(1):318-336.

[14] Whitcroft K L, Altundag A, Balungwe P, et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023[J]. Rhinology, 2023, 61(33): 1-108.

[15] Murray R C, Calof A L. Neuronal regeneration: Lessons from the olfactory system[J]. Semin Cell Dev Biol, 1999, 10(4): 421-431.

[16] 许庆庆,王向东,张罗. 嗅觉上皮再生的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(4):381-384.

[17] Kopan R. Notch signaling[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(10): a011213.

[18] Borggrefe T, Lauth M, Zwijsen A, et al. The notch intracellular domain integrates signals from Wnt, hedgehog, TGFβ/BMP and hypoxia pathways[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(2): 303-313.

[19] Herrick D B, Guo Z, Jang W, et al. Canonical notch signaling directs the fate of differentiating neurocompetent progenitors in the mammalian olfactory epithelium[J]. J Neurosci, 2018, 38(21): 5022-5037.

[20] Li X W, Tong M M, Wang L, et al. Age-dependent activation and neuronal differentiation of $Lgr5^+$ basal cells in injured olfactory epithelium via notch signaling pathway[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 602688.

[21] Herrick D B, Lin B, Peterson J, et al. Notch1 maintains dormancy of olfactory horizontal basal cells, a reserve neural stem cell[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(28): E5589-E5598.

[22] Fletcher R B, Prasol M S, Estrada J, et al. p63 regulates olfactory stem cell self-renewal and differentiation[J]. Neuron, 2011, 72(5): 748-759.

[23] Packard A, Schnittke N, Romano R A, et al. DeltaNp63 regulates stem cell dynamics in the mammalian olfactory epithelium[J]. J Neurosci, 2011, 31(24): 8748-8759.

[24] 舒平平, 周俊雷, 梁奕, 等. 嗅上皮基底细胞在嗅觉再生修复中作用及其机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(12): 2090-2097.

[25] Zhang Q T, Yu J, Chen Q Q, et al. Regulation of pathophysiological and tissue regenerative functions of MSCs mediated via the WNT signaling pathway (review)[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3): 648.

[26] Wang Y Z, Yamagami T, Gan Q N, et al. Canonical Wnt signaling promotes the proliferation and neurogenesis of peripheral olfactory stem cells during postnatal development and adult regeneration[J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 9): 1553-1563.

[27] Chen M F, Tian S H, Yang X L, et al. Wnt-responsive $Lgr5^+$ globose basal cells function as multipotent olfactory epithelium progenitor cells[J]. J Neurosci, 2014, 34(24): 8268-8276.

[28] Woodbury M E, Ikezu T. Fibroblast growth factor-2 signaling in neurogenesis and neurodegeneration[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2014, 9(2): 92-101.

[29] Ornitz D M, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway[J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2015, 4(3): 215-266.

[30] Hsu P, Yu F, Féron F, et al. Basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptors in adult olfactory epithelium[J]. Brain Res, 2001, 896(1/2): 188-197.

[31] Feng X H, Derynck R. Specificity and versatility in TGF-beta signaling through Smads[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2005, 21: 659-693.

[32] Schmierer B, Hill C S. TGFbeta-SMAD signal transduction: Molecular specificity and functional flexibility[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(12): 970-982.

[33] Le Dréau G. BuMPing into neurogenesis: How the canonical BMP pathway regulates neural stem cell divisions throughout space and time[J]. Front Neurosci, 2022, 15: 819990.

[34] Li W, Cogswell C A, LoTurco J J. Neuronal differentiation of precursors in the neocortical ventricular zone is triggered by BMP[J]. J Neurosci, 1998, 18(21): 8853-8862.

[35] Shou J, Murray R C, Rim P C, et al. Opposing effects of bone morphogenetic proteins on neuron production and survival in the olfactory receptor neuron lineage[J]. Development, 2000, 127(24): 5403-5413.

[36] 刘仕勇, 杨辉, 张治元, 等. BMP4 对 SVZa 神经干细胞增殖和分化的调控[J]. 科学通报, 2004, 49(8): 759-768.

[37] Shou J, Rim P C, Calof A L. BMPs inhibit neurogenesis by a

mechanism involving degradation of a transcription factor[J]. Nat Neurosci, 1999, 2(4): 339-345.

[38] Chung K, Millet M, Rouillon L, et al. Timing and graded BMP signalling determines fate of neural crest and ectodermal placode derivatives from pluripotent stem cells[J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2262.

[39] Fletcher R B, Das D, Gadye L, et al. Deconstructing olfactory stem cell trajectories at single-cell resolution[J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(6): 817-830. e8.

[40] Gadye L, Das D, Sanchez M A, et al. Injury activates transient olfactory stem cell states with diverse lineage capacities[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(6): 775-790. e9.

[41] Chen M F, Reed R R, Lane A P. Acute inflammation regulates neuroregeneration through the NF-κB pathway in olfactory epithelium [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(30): 8089-8094.

[42] Barrios-Camacho C M, Zunitch M J, Louie J D, et al. An in vitro model of acute horizontal basal cell activation reveals gene regulatory networks underlying the nascent activation phase[J]. Stem Cell Reports, 2024, 19(8): 1156-1171.

[43] Wu Q, Xu X X, Miao X M, et al. YAP signaling in horizontal basal cells promotes the regeneration of olfactory epithelium after injury[J]. Stem Cell Reports, 2022, 17(3): 664-677.

[44] Kunkhyen T, Brechbill T R, Berg S P R, et al. Cell type- and layer-specific plasticity of olfactory bulb interneurons following olfactory sensory neuron ablation[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 17771.

[45] Patel Z M, Holbrook E H, Turner J H, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2022, 12(4): 327-680.

[46] Kondo K, Kikuta S, Ueha R, et al. Age-related olfactory dysfunction: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management [J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 208.

[47] Fitzek M, Patel P K, Solomon P D, et al. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb[J]. J Comp Neurol, 2022, 530(12): 2154-2175.

[48] Child K M, Herrick D B, Schwob J E, et al. The neuroregenerative capacity of olfactory stem cells is not limitless: Implications for aging[J]. J Neurosci, 2018, 38(31): 6806-6824.

[49] Paik S I, Lehman M N, Seiden A M, et al. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992, 118(7): 731-738.

[50] Li W H, Wu T T, Zhu K S, et al. A single-cell transcriptomic census of mammalian olfactory epithelium aging[J]. Dev Cell, 2024, 59(22): 3043-3058. e8.

[51] Chen M F, Reed R R, Lane A P. Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(4): 501-513. e5.

[52] Oliva A D, Gupta R, Issa K, et al. Aging-related olfactory loss is associated with olfactory stem cell transcriptional alterations in humans[J]. J Clin Invest, 2022, 132(4): e155506.

[53] Tian Y H, Xue J M. Research progress on stem cell therapy for olfactory dysfunction[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2025, 60(2): 195-200.

[54] Lee C H, Jeon S W, Seo B S, et al. Transplantation of neural stem cells in anosmic mice[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2010, 3(2): 84-90.

[55] Hazir B, Ceylan A, Bagriacik E Ü, et al. Effects of intranasal neural stem cells transplantation on olfactory epithelium regeneration in an anosmia-induced mouse model[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 17015.

[56] Tsujigiwa H, Nishizaki K, Teshima T, et al. The engraftment of transplanted bone marrow-derived cells into the olfactory epithelium [J]. Brain Res, 2005, 1052(1): 10-15.

[57] Gunder N, Dörig P, Witt M, et al. Future therapeutic strategies for olfactory disorders: Electrical stimulation, stem cell therapy, and transplantation of olfactory epithelium—an overview[J]. HNO, 2023, 71(Suppl 1): 35-43.

(收稿日期:2025-11-18)

本文引用格式:符蓬辉,李凤珍,查旭东,等. 嗅上皮干细胞在嗅觉功能调控与再生修复中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026,32(5):128-134. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625444

Cite this article as:FU Penghui, LI Fengzhen, CHA Xudong, et al. Research advances in olfactory epithelial stem cells in the regulation of olfactory function and regenerative repair[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2026,32(5):128-134. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625444