

- 24 Guo H, Bi X, Zhou P, *et al.* NLRP3 deficiency attenuates renal fibrosis and ameliorates mitochondrial dysfunction in a mouse unilateral ureteral obstruction model of chronic kidney disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:8316560
- 25 Pulskens WP, Butter LM, Teske GJ, *et al.* Nlrp3 prevents early renal interstitial edema and vascular permeability in unilateral ureteral obstruction [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85775
- 26 Zhao J, Wang H, Dai C, *et al.* P2X7 blockade attenuates murine lupus nephritis by inhibiting activation of the NLRP3/ASC/caspase 1

- pathway[J]. *Arthr Rheum*, 2013, 65(12):3176-3185
- 27 Tran TA. Muckle – Wells syndrome: clinical perspectives [J]. *Open Access Rheumatol*, 2017, 9:123-129
- 28 Haque S, Lan X, Wen H, *et al.* HIV promotes NLRP3 inflammasome complex activation in murine HIV – associated nephropathy [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(2):347-358

(收稿日期:2018-03-07)

(修回日期:2018-03-21)

脑卒中后少突胶质细胞再生的细胞间相互作用机制

陈 鑫 张 菁

摘 要 白质损伤是包括脑卒中在内的很多中枢神经系统疾病的重要临床表现。脑白质由成熟少突胶质细胞形成的髓鞘包绕轴突构成,且作为连接各灰质部位的发挥信号传递作用。在脑卒中的急性阶段,少突胶质细胞死亡、脱髓鞘导致了白质功能失调。而在慢性阶段,白质环境对于神经元修复、血管重塑以及髓鞘再生都起到积极促进作用。少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)能增殖分化为成熟少突胶质细胞完成髓鞘再生,重新包绕轴突进行修复。在这过程中,尤其引人注目的是其他种类的细胞在缺血情况下对 OPCs 的支持作用。本文聚焦白质损伤或者生理情况下,对 OPCs 如何获得其周围其他细胞支持,完成少突胶质细胞再生以及髓鞘再生的过程进行综述,为白质损伤后修复的进一步研究提供参考。

关键词 缺血性白质损伤 髓鞘再生 细胞间相互作用

中图分类号 R36

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.039

脑卒中是威胁人类健康的三大主要疾病之一,是全球发生率最高的致残疾病。2001 年,美国国立神经病学与卒中研究所确定了以内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞、基膜、小胶质细胞、神经元以及细胞外基质之间的动态相互作用的概念,并将这一动态的结构复合体称为“神经血管单元”^[1]。目前已公认的是只针对以神经元为靶点的治疗无法取得预期的最优效果,而针对神经血管单元结构为靶点的研究展现出更好的前景。实际上,脑卒中过程中的缺血、缺氧损伤不仅发生在大脑灰质,大脑白质对于缺血、缺氧损伤更为敏感。脑白质是由髓鞘化的轴突、形成髓鞘的少突胶质细胞以及其他胶质细胞组成。白质在脑内不同区域的信号传导与沟通上起到至关重要的作用。尽管之前对于脑损伤的研究强调以神经元为主体的灰质变化为主要目标,然而,最近研究突出了白质完整性对于脑卒中后长时程修复的重要性^[2]。但

是,白质损伤后的修复功能十分有限且机制未明。目前已知的是,缺血以及其他因素刺激下,髓鞘会脱落,少突胶质细胞会发生凋亡。但白质损伤后,OPCs 能迅速反应,增殖,迁移到损伤部位,分化为成熟的少突胶质细胞,最终包绕轴突形成髓鞘,但是这种修复过程往往是不足够的。另外,当缺血、缺氧损伤发生的时候,神经血管单元迅速反应,或多或少给予了神经修复、血管重塑以及髓鞘再生以一定适宜的微环境。那么,白质损伤发生后,作为白质主要构成细胞的少突胶质细胞,其与周围细胞间的相互作用又将如何?这里,主要综述白质损伤或生理状态时神经元、各类胶质细胞以及血管内皮细胞如何与少突胶质细胞相互作用,从而影响白质重塑过程。

一、少突胶质细胞 – 神经元相互作用

少突胶质细胞的主要作用是髓鞘化包绕轴突,从而支持轴突信号传导,因此少突胶质细胞 – 神经元间相互作用对于白质功能是至关重要的。早已熟知的是少突胶质细胞能通过髓鞘 – 轴突相互作用通过释放各种因子来给予神经元营养支持,以及控制轴突生长的信号等。神经元/轴突能对少突胶质细胞系细胞

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LYY18H310004)

作者单位:310018 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部

通讯作者:张菁,电子信箱:3415340@zju.edu.cn

发出信号,这其中包含直接作用以及间接作用。在小鼠白质再生模型中,观察到脑室下区(subventricular zone, SVZ)来源的 OPCs 能接收突触信号,提示髓鞘再生部分可以由神经活动调控^[3]。另外对成年动物皮层运动神经元进行电刺激,能提高皮质脊髓束以及皮层下白质部位的 OPCs 增殖。进一步说明神经活动是髓鞘再生的阳性信号^[4]。OPCs 能接受来自灰质以及白质部位的突触信号,且与其发出信号的神经元表现出自发同步的活动性,提示 OPCs 具有感知神经环路中神经元活动模式的能力。转录以及免疫组化水平上都已经证明 OPCs 上表达了烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)的亚单位- $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 7$ 、 $\beta 2$ 以及 $\beta 4$ 。以及毒蕈碱乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)亚单位-M1、M2、M3 和 M4^[5]。

研究表明,通过 nAChR 的胆碱能刺激能提高 OPCs 分化而对 OPCs 增殖无影响^[6]。而在体外试验中,激活胆碱能的 M 受体能通过上调血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)受体,起促进 OPCs 增殖的作用^[7]。另外,OPCs 上还表达有功能性的 GABA_B 受体^[5],海马、躯体感觉皮质以及小脑部位的白质,OPCs 都被证实能接受 GABA(γ -aminobutyric acid)能突触信号。在小脑白质部位,迁移的神经干细胞能通过囊泡释放 GABA,与白质 OPCs 形成短暂的突触,抑制 OPCs 增殖^[8]。而通过转录水平,蛋白水平免疫组化以及功能实验都表明 OPCs 上表达有离子型的谷氨酸受体(AMPA、KA 以及 NMDA 受体)以及代谢型谷氨酸受体^[9]。OPCs 能接受来自白质和灰质部位未髓鞘化轴突的突触信号。而在成年小鼠大脑中无论是运用光遗传学方法、电信号的刺激或者是通过让小鼠学习新的运动技能来提高谷氨酸能皮质神经元活力,最终都能提高 OPC 增殖^[10,11]。

除了神经元/轴突能对少突胶质细胞的直接电话动直接调控外,神经元还能通过细胞外基质或者释放各种因子来调控髓鞘形成过程。例如来源于神经元的层黏连蛋白就是促进髓鞘形成的信号,能决定适宜的髓鞘厚度。神经调节蛋白也是已知的来源于神经元的促髓鞘形成的信号^[12]。神经调节蛋白-1 是来源于神经元细胞表面的可溶性蛋白,同时是一个促进髓鞘形成的信号因子,但是过表达调节蛋白-1 将会导致轴突过度髓鞘化^[13]。Wnt 联合 Tcf4 通路也被证明可能参与到上述神经元-OPCs 信号中来调控

髓鞘化过程,该通路能促进少突胶质细胞分化的起始阶段,但是对后续分化步骤是起到抑制作用的^[12]。另外,有些轴突表面的配体能抑制少突胶质细胞分化或者成熟。如 Jagged 能通过 Notch 通路抑制 OPCs 分化,其他配体 PSA-NCAM 或 LINGO-1 也是髓鞘化过程的抑制因子^[14]。在生理情况下,为了维持髓鞘化的轴突有适宜的生存环境,这些来源于神经元的促进或抑制髓鞘的信号是受到严格的管理调控的。但是在缺血性白质损伤情况下,上述平衡将会被打破,导致少突胶质细胞丢失或髓鞘损伤。

二、少突胶质细胞-内皮细胞相互作用

在神经血管单元中,神经元-内皮细胞间的营养相互联结作用是研究最为深入的一部分。这种血管内皮细胞与神经元前体细胞间的相互作用能促进调节与维持不断进行中的神经发生以及血管新生。且即便是在大脑损伤后的重塑阶段,上述紧密联系依然存在,并且在神经血管龛(neurovascular niche)中神经发生与血管新生依然存在,促进着大脑的修复。与之类似的大脑白质中,为了维持白质的平衡,少突血管龛(oligodendrovascular niche)也可能介导这种内皮细胞与少突胶质细胞间的相互作用。无论是发育中的大脑白质还是已经成年的大脑白质中,有些 OPCs 的存在部位并非远离血管内皮细胞,因此,血管内皮细胞可能参与少突胶质细胞的成熟与重塑阶段。实际上,在发育阶段,脑血管内皮细胞能支持少突胶质细胞的产生。体外试验证明内皮细胞能促进 OPCs 的增殖与迁移。例如脑血管内皮细胞能释放营养因子如脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)以及成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)来促进 OPCs 增殖^[15]。另外,脑血管内皮细胞能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF-A)来促进 OPCs 迁移而不影响 OPCs 的增殖^[16]。值得注意的是,亚致死性氧化应激条件下会抑制内皮细胞产生生长因子,因而氧化应激下的内皮细胞将不再支持 OPCs^[15]。即不同于神经血管单元,在病理损伤情况下,脑血管内皮细胞与少突胶质细胞系细胞间的连接通路将发生改变,进而导致白质功能障碍。

而与轴突-少突胶质细胞相互作用相似的是内皮细胞-少突胶质细胞间的相互作用也是双向作用。已知少突胶质细胞系细胞能释放一些营养因子,将调控白质中的血管系统^[15]。例如在发育阶段,OPCs 来

源的转化生长因子 (transforming growth factor - β , TGF - β) 能加强血 - 脑脊液屏障 (blood - brain barrier, BBB) 的紧密性。另外在白质损伤的慢性阶段,成年动物白质中的少突胶质细胞可能通过分泌基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP - 9) 来促进血管重塑^[17]。然而,在脑低灌注模型下,OPCs 来源的 MMP - 9 可能启动导致 BBB 损伤、髓鞘退化以及行为障碍的有害级联反应^[18]。以上这些脑血管内皮细胞与少突胶质细胞间的双向营养连接作用对于白质功能来说起着重要的作用。

三、少突胶质细胞 - 星形胶质细胞相互作用

作为胶质细胞的一员,少突胶质细胞与其他类型胶质细胞诸如星形胶质细胞与小胶质细胞间的相互作用也是白质生理以及病理生理过程中的重要组成部分。尤其是星形胶质细胞能分泌各种因子来调节周围微环境。星形胶质细胞来源的可溶性因子能保护 OPCs 对抗缺血应激,如在体外实验中,来源于星形胶质细胞的促红细胞生成素能保护 OPCs 对抗缺氧以及复氧损伤^[19]。除了通过上述可溶性的因子,少突胶质细胞和星形胶质细胞还可以通过缝隙连接直接作用^[20]。因为在体内星形胶质细胞被发现位于少突胶质细胞很近的部位。实际上,星形胶质细胞能通过整合素 - 层黏连蛋白依赖的机制逆转少突胶质细胞死亡^[21]。并且,相对于接种在层黏连蛋白涂层板上,OPCs 接种在星形胶质细胞上表现出更高的运动性能^[22]。另外,在铜胺模型诱导的脱髓鞘模型中,星形胶质细胞来源的 BDNF 能支持白质的髓鞘再生^[23]。尽管少突胶质细胞如何影响星形胶质细胞的功能尚不明确,最近也有证据表明 OPCs 能抑制星形胶质细胞在脑损伤后的激活^[24]。因此,星形胶质细胞和少突胶质细胞/OPCs 在调控白质功能上是相互作用的。

四、少突胶质细胞 - 小胶质细胞相互作用

小胶质细胞在调控少突胶质细胞功能方面也有至关重要的作用。比如为了支持髓鞘再生,小胶质细胞能吞噬脱髓鞘后髓鞘残骸或凋亡细胞。但是对于 OPCs 的调控,取决于具体环境,小胶质细胞可能展现出相反的作用。小胶质细胞会在损伤区域聚集,并且可能会一并吞噬 OPCs,在慢性缺血性白质损伤模型中,来源于小胶质细胞分泌的细胞因子白细胞介素 - 1 β (interleukin - 1 β , IL - 1 β) 能抑制 OPCs 迁移而对髓鞘再生起到抑制作用^[25]。然而,在实验性变态反应性脑脊髓膜炎模型 (experimental allergic enceph-

alitis, EAE) 中,激活的小胶质细胞能促进少突胶质细胞再生^[26]。而在脑损伤后小胶质细胞对 OPCs 复杂的作用可能与小胶质细胞不同的表型有关。促炎 (即 M1 型) 小胶质细胞主要存在于脱髓鞘的早期阶段,然后转变为抗炎或者免疫调节 (即 M2 型) 小胶质细胞,将促进髓鞘再生过程。实际上,已有研究表明 M2 型小胶质细胞能产生激活素 A 来促进少突胶质细胞分化。值得关注的是,年龄的增长会影响小胶质细胞由 M1 型转变为 M2 型,因而 OPCs 分化受阻可能与这种转变的延迟有关^[27]。因此,小胶质细胞对于脱髓鞘/髓鞘再生过程是有双重作用的,取决于脑损伤后小胶质细胞的不同表型,需要区别对待。

五、展 望

目前白质损伤 (包含缺血性白质损伤) 受到日益关注,是因为白质完整性与认知功能息息相关。而成年哺乳动物大脑有高度可塑性,尤其是在大脑损伤发生后。缺血、缺氧导致少突胶质细胞丢失以及脱髓鞘,OPCs 通过增殖、迁移然后能分化成为成熟的少突胶质细胞,重新形成髓鞘,参与白质重塑。这其中,一些非细胞自发产生的机制是少突再生的基础,应当被关注。比如白质损伤后,神经血管单元成分如神经元、内皮细胞、星形胶质细胞以及小胶质细胞都能贡献于 OPCs 的再生、迁移、分化以及髓鞘形成,最后的白质重塑过程中。本文主要总结了在白质生理 (发育) 以及病理生理 (包含缺血等) 条件下,少突胶质细胞与白质内其他种类细胞间的相互作用,而对于白质中这些细胞间相互作用的深入探索将有益于发现新的治疗策略,促进白质损伤后的内生修复过程。

参考文献

- 1 Del ZG. Stroke and neurovascular protection [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (6): 553 - 555
- 2 Matute C, Domercq M, Perez - Samartin A, et al. Protecting white matter from stroke injury [J]. Stroke, 2013, 44 (4): 1204 - 1211
- 3 Etcheberria A, Mangin JM, Aguirre A, et al. Adult - born SVZ progenitors receive transient synapses during remyelination in corpus callosum [J]. Nat Neurosci, 2010, 13 (3): 287 - 289
- 4 Li Q, Brus - Ramer M, Martin JH, et al. Electrical stimulation of the medullary pyramid promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in the corticospinal tract of the adult rat [J]. Neurosci Lett, 2010, 479 (2): 128 - 133
- 5 Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA - sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex [J]. J Neurosci, 2014, 34 (36): 11929 - 11947
- 6 Imamura O, Arai M, Dateki M, et al. Nicotinic acetylcholine receptors mediate donepezil - induced oligodendrocyte differentiation [J]. J Neurochem, 2015, 135 (6): 1086 - 1098

- 7 De Angelis F, Bernardo A, Magnaghi V, *et al.* Muscarinic receptor subtypes as potential targets to modulate oligodendrocyte progenitor survival, proliferation, and differentiation[J]. *Dev Neurobiol*, 2012, 72(5):713–728
- 8 Zonouzi M, Scafidi J, Li P, *et al.* GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(5):674–682
- 9 Spitzer S, Volbracht K, Lundgaard I, *et al.* Glutamate signalling: A multifaceted modulator of oligodendrocyte lineage cells in health and disease[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 110(Pt B):574–585
- 10 Gibson EM, Purger D, Mount CW, *et al.* Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain[J]. *Science*, 2014, 344(6183):1252304
- 11 McKenzie IA, Ohayon D, Li H, *et al.* Motor skill learning requires active central myelination[J]. *Science*, 2014, 346(6207):318–322
- 12 Emery B. Regulation of oligodendrocyte differentiation and myelination[J]. *Science*, 2010, 330(6005):779–782
- 13 Brinkmann BG, Agarwal A, Sereda MW, *et al.* Neuregulin-1/ErbB signaling serves distinct functions in myelination of the peripheral and central nervous system[J]. *Neuron*, 2008, 59(4):581–595
- 14 Shi H, Hu X, Leak RK, *et al.* Demyelination as a rational therapeutic target for ischemic or traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272:17–25
- 15 Arai K, Lo EH. An oligovascular niche: cerebral endothelial cells promote the survival and proliferation of oligodendrocyte precursor cells[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(14):4351–4355
- 16 Hayakawa K, Seo JH, Pham LD, *et al.* Cerebral endothelial derived vascular endothelial growth factor promotes the migration but not the proliferation of oligodendrocyte precursor cells in vitro[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 513(1):42–46
- 17 Hayakawa K, Pham LD, Katusic ZS, *et al.* Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(19):7505–7510
- 18 Seo JH, Miyamoto N, Hayakawa K, *et al.* Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2):782–786
- 19 Kato S, Aoyama M, Kakita H, *et al.* Endogenous erythropoietin from astrocyte protects the oligodendrocyte precursor cell against hypoxic and reoxygenation injury[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(10):1566–1574
- 20 Orthmann-Murphy JL, Abrams CK, Scherer SS. Gap junctions couple astrocytes and oligodendrocytes[J]. *J Mol Neurosci*, 2008, 35(1):101–116
- 21 Corley SM, Ladiwala U, Besson A, *et al.* Astrocytes attenuate oligodendrocyte death in vitro through an $\alpha(6)$ integrin-laminin-dependent mechanism[J]. *Glia*, 2001, 36(3):281–294
- 22 Fok-Seang J, DiProspero NA, Meiners S, *et al.* Cytokine-induced changes in the ability of astrocytes to support migration of oligodendrocyte precursors and axon growth[J]. *Eur J Neurosci*, 1998, 10(7):2400–2415
- 23 Fulmer CG, VonDrán MW, Stillman AA, *et al.* Astrocyte-derived BDNF supports myelin protein synthesis after cuprizone-induced demyelination[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24):8186–8196
- 24 Rodríguez JP, Coulter M, Miotke J, *et al.* Abrogation of beta-catenin signaling in oligodendrocyte precursor cells reduces glial scarring and promotes axon regeneration after CNS injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(31):10285–10297
- 25 Zhou Y, Zhang J, Wang L, *et al.* Interleukin-1 β impedes oligodendrocyte progenitor cell recruitment and white matter repair following chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60:93–105
- 26 Butovsky O, Landa G, Kunis G, *et al.* Induction and blockage of oligodendrogenesis by differently activated microglia in an animal model of multiple sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(4):905–915
- 27 Miron VE, Boyd A, Zhao JW, *et al.* M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9):1211–1218

(收稿日期:2018-05-23)

(修回日期:2018-06-06)

(上接第154页)

- 10 Ahmed BI. The new 3D/4D based spatio-temporal imaging correlation (STIC) in fetal echocardiography: a promising tool for the future[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(11):1163–1168
- 11 Xie ZP, Zhao BW, Yuan H, *et al.* New insight from using spatiotemporal image correlation in prenatal screening of fetal conotruncal defects[J]. *Int J Fertil Steril*, 2013, 7(3):187–192
- 12 Gabbay-Benziv R, Cetinkaya DB, Crimmins S, *et al.* Retrospective case series examining the clinical significance of subjective fetal cardiac ventricular disproportion[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 135(1):28–32
- 13 Mărginean C, Mărginean CO, Muntean I, *et al.* The role of ventricular disproportion, aortic, and ductal isthmus ultrasound measurements for the diagnosis of fetal aortic coarctation, in the third trimester of pregnancy[J]. *Med Ultrason*, 2015, 17(4):475–481
- 14 Pasipoularides A. Evaluation of right and left ventricular diastolic filling[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(4):623–639
- 15 李品, 陈萍, 王明敏. STIC技术定量评估胎儿左心室容积[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(10):1596–1598
- 16 张云姣, 赵博文, 潘美, 等. 时间-空间相关成像技术定量评价胎儿左心室容积的研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(7):598–602
- 17 Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, *et al.* Cardio-STIC (spatio-temporal image correlation) as genetic ultrasound of fetal down syndrome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(16):1943–1949

(收稿日期:2018-04-18)

(修回日期:2018-05-23)