

NG2 胶质细胞研究进展

石 鹏 郭海波 王 慧

摘 要 NG2 胶质细胞广泛分布于中枢神经系统之中,不仅表达诸多受体及离子通道,还能与神经元形成突触联系,能够迅速响应中枢神经系统的损伤,也是髓鞘化少突胶质细胞的主要来源。NG2 胶质细胞的这些特点显示其功能的多样性并与多种生理功能有关,被认为是中枢神经系统第 4 类胶质细胞,近年来日益得到关注。本文将从其起源分布、炎症、学习运动、情绪、睡眠、疼痛等方面进行综述。

关键词 NG2 胶质细胞 炎症 睡眠 疼痛

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.004

神经元胶质细胞抗原 2 (neuron glial antigen 2, NG2) 即硫酸软骨素蛋白多糖 4 (chondroitin sulphate proteoglycan 4, CSPG4), 具有大的胞外区 (290kDa) 和非常短的细胞内结构域 (8.5kDa), 其最初是在大鼠神经系统中发现的^[1]。NG2 细胞被定义为在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 实质中表达 NG2 抗原和血小板衍生生长因子 α 受体 (platelet-derived growth factor α , PDGFR α) 的非神经元非血管性胶质细胞, 它们在培养和体内情况下均能产生少突胶质细胞, 所以常将 NG2 细胞等同于少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte precursor cell, OPCs)。NG2 胶质细胞可以作为少突胶质细胞的祖细胞进行分化, 它们在发育和成熟的中枢神经系统中广泛存在, 并可表达多种离子通道和神经递质受体, 具有未分化细胞的特性和成熟细胞的特征^[2]。NG2 胶质细胞的这种分布及表达的广泛性与其在炎症、学习运动、情绪、睡眠、疼痛中的作用密切相关。

一、NG2 胶质细胞的起源和分布

成人中枢神经系统中, NG2 胶质细胞占有所有胶质细胞的 5% ~ 10%, 广泛存在于灰质和白质中^[3]。胚胎时期 NG2 阳性细胞起源于脊髓腹侧或侧脑室室管膜下区, 这些细胞逐渐向背侧迁移, 最终分布于整个脊髓和大脑。NG2 胶质细胞以网格状方式排列, 细胞等距分布, 一旦有 NG2 细胞凋亡或实验性消融, 相邻的 NG2 细胞随即进入细胞周期并迁移以填充未占用的空间^[4]。这使得 NG2 胶质细胞能够对中枢神

经系统伤害性刺激迅速做出反应。

二、NG2 胶质细胞与中枢神经系统炎症

神经炎症是 CNS 疾病中最常见的病理改变之一, 神经炎症是神经退行性疾病和中枢神经系统损伤等神经系统疾病的关键参与者, 神经炎症最初在神经组织修复中发挥作用, 但是持久的神经炎症对神经元具有破坏性^[5]。以往的观点主要认为 CNS 炎症主要与小胶质细胞 (microglia) 和星形胶质细胞 (astrocyte) 相关。近年来研究显示, NG2 细胞也可能参与了 CNS 炎症过程。研究显示, NG2 细胞表达 TLR4 且 NG2 细胞可以响应脂多糖刺激并上调 CINC-3 和 LIX 提示 NG2 细胞可能通过分泌细胞因子和趋化因子来参与神经炎症^[6]。Nakano 等^[7]研究发现, 由 NG2 胶质细胞释放的肝细胞生长因子抑制 IL-1 β 促炎途径, 保护海马神经元免受过度的神经毒素炎性反应, 提示 NG2 神经胶质细胞调节神经免疫反应以维持神经元功能和存活。NG2 释放的脑源性神经营养因子对受氧-葡萄糖剥夺损伤的海马细胞具有保护作用, 同时 NG2 分泌的 IL-10 通过促进与免疫应答相关的细胞的形成来减弱炎症过程^[8]。许多临床和实验范例的研究结果也表明, OPCs 是控制神经炎症的潜在治疗靶点^[9]。由此可见 NG2 胶质细胞可能参与中枢系统炎症过程, 但其深入机制尚不明确, 有待于进一步研究。

三、NG2 胶质细胞与运动学习及情绪

中枢神经系统中形成髓鞘的少突胶质细胞衍生自 NG2 细胞^[10]。髓鞘包裹于神经元的轴突表面, 不仅对神经元之间高效、同步的信息处理极为重要, 而且还能为轴突提供营养, 脱髓鞘会影响神经元的功能^[11]。研究表明, 在啮齿动物运动或物理活动后,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760816)

作者单位: 550002 贵阳, 贵州中医药大学

通讯作者: 王慧, 电子信箱: 517634846@qq.com

NG2 胶质细胞分化加快,髓鞘形成增加^[12]。通过特异性敲除小鼠 NG2 细胞,可以导致新生成的少突胶质细胞数量减少,髓鞘结构失常,小鼠出现不同程度的运动障碍,可以通过 NG2 细胞移植改善髓鞘结构进而改善运动障碍^[13]。也有报道新生成的少突胶质细胞有助于运动技能学习的早期和晚期阶段^[14]。表明 NG2 胶质细胞可能通过产生少突胶质细胞,参与髓鞘生成调节进而参与运动,这使得 NG2 胶质细胞有望成为脱髓鞘及相关运动障碍的潜在治疗靶点。

研究显示,消融大脑前额叶皮质中的 NG2 神经胶质细胞可诱导小鼠的抑郁样行为,且 NG2 神经胶质细胞分泌的成纤维细胞生长因子 2 的丧失也能诱导行为缺陷;慢性社会压力导致的严重抑郁症其病理生理学关键区域 NG2 胶质细胞密度也随之降低^[15]。肖倩^[16]开展的研究也发现慢性不可预见性应激抑郁模型大鼠海马齿状回,CA1、CA3 区内的 NG2 细胞数量也明显下降,提示海马 NG2 胶质细胞可能参与了抑郁过程。慢性应激导致内侧前额叶皮质 NG2 细胞成熟和髓鞘形成不完全;选择性地在内侧前额叶皮质中进行溶血卵磷脂诱导脱髓鞘,脱髓鞘小鼠的社交互动能力、认知功能、社会行为、工作记忆和空间参考记忆严重缺陷^[17]。因此 NG2 胶质细胞可能也参与了情绪及认知的调节。

四、NG2 胶质细胞与睡眠

控制和调节睡眠-觉醒的中枢机制尚未完全清楚,其发生极其复杂,涉及中枢神经系统众多的神经网络、神经元结构和神经递质及神经内分泌等信息调控物质。研究显示,睡眠期间新形成的 OPCs 数量增加,OPCs 增殖水平与快速动眼睡眠量之间呈正相关^[18]。长期睡眠不足会减少髓鞘厚度,这会降低传导速度,并可能导致与睡眠丧失相关的认知功能障碍^[19];髓鞘的原发性缺陷也会导致睡眠和昼夜节律紊乱如多发性硬化症患者常常出现睡眠障碍^[20]。此外人类的睡眠受多种神经递质和受体调控,如 γ -氨基丁酸及其受体、谷氨酸及其受体、5-羟色胺及其受体、多巴胺等受体调节^[21]。NG2 细胞表达 γ -氨基丁酸受体、谷氨酸受体、受体和 5-羟色胺受体等受体,表达 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等电压门控性离子通道^[22]。研究显示,Na 离子通道参与调节了胶质细胞的激活、吞噬和细胞因子的释放、迁移以及浸润等生理过程,而这些生理过程的改变参与了对神经系统睡眠、学习、记忆和情绪的影响^[23]。在诱导 NG2 胶质细胞分化为少突胶质细胞后,Kir4.1 表达水平升高,

在特异敲除少突胶质细胞系 Kir4.1 通道的小鼠中发现少突胶质细胞发育受阻和中枢神经系统髓鞘缺陷,提示 Kir4.1 与 NG2 胶质细胞的发育、存活或分化有关。脑内的离子通道和神经递质受体是当前药物研究的靶点及热点,但与 NG2 胶质细胞有关的递质、受体在睡眠研究仍处于探索阶段,其在睡眠障碍发生、发展中的具体作用尚不清楚,有待于进一步探索其有关作用和机制。

五、NG2 胶质细胞与神经性疼痛

神经性疼痛是外周和中枢神经系统多种潜在治疗靶点之间复杂作用的结果,是神经损伤最难治的后遗症之一。神经炎症在慢性疼痛病症中持续存在,因此在慢性疼痛的维持中起着主要作用。研究显示,过度活跃的感觉神经元和活化的神经胶质细胞增加细胞内和细胞外三磷酸腺苷、神经肽、促炎性细胞因子和活性氧等物质浓度,所有这些都增强疼痛传递。在神经损伤诱导的神经性疼痛模型中,少突胶质细胞衍生的 IL-33 通过 MAP 激酶和 NF- κ B 导致疼痛超敏反应。在 HIV 相关疼痛的研究中发现,来自 HIV 患者的死后脊髓样本中 NG2、Oligo2 和 PDGFR α 的表达增加,反映了慢性疼痛与少突胶质细胞的持续活化有关。实验表明脊髓损伤抑制脊髓 NRG1/ErbB 信号,减少受损脊髓中的髓鞘形成,并诱导慢性神经性疼痛,小鼠胚胎干细胞衍生的 OPCs 的脊柱移植增强了受损脊髓中的髓鞘再生,并减少了脊髓损伤诱导的慢性神经病变疼痛。可见 NG2 胶质细胞可能通过炎症反应、髓鞘修复再生等潜在靶点参与神经性疼痛的病理进程。对其机制的进一步研究有望为神经性疼痛的治疗提供新的方法。

六、展 望

NG2 胶质细胞通过选择性表达硫酸软骨素蛋白多糖而有别于星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞,被认为是存在于中枢神经系统中的第 4 类胶质细胞群。NG2 胶质细胞通过多种途径参与了神经系统炎症、脱髓鞘、神经性疼痛、情绪障碍等病理过程,这些病理进程很难截然分开,如神经炎症参与疼痛和脱髓鞘,脱髓鞘又可影响情绪认知。因此笔者认为 NG2 胶质细胞的各种功能之间可能存在着潜在联系,且 NG2 胶质细胞的复杂功能以其表达受体、离子通道、神经递质或调质及广泛的分化潜能为基础,而这些广泛的表达特性主要是通过培养物上应用外源性激动剂或大脑切片中证实,神经递质或调质的释放或许还与大脑状态和全身代谢状况有关。随着对

NG2 胶质细胞认识的深入,可能为神经系统损伤、炎症、退行性变及相关情绪障碍的治疗和未来研发新药提供一个潜在的靶点及研究方向。

参考文献

- 1 Stallcup WB. Nerve and glial - specific antigens on cloned neural cell lines[J]. Pro Clin Biol Res,1977,15:165 - 178
- 2 Maldonado PP,Angulo MC. Multiple modes of communication between neurons and oligodendrocyte precursor cells[J]. Neuroscientist,2015,21(3):266 - 276
- 3 Horner PJ,Thallmair M ,Gage FH. Defining the NG2 - expressing cell of the adult CNS[J]. Journal of Neurocytology,2002,31(6):469 - 480
- 4 Parolisi R,Boda E. NG2 glia: novel roles beyond Re - /Myelination [J]. Neuroglia,2018,1(1):151 - 175
- 5 Yang Q,Zhou J. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells[J]. Glia,2019,67(6):1017 - 1035
- 6 Li Y,Du X,He B. Lipopolysaccharide upregulates the expression of CINC - 3 and LIX in primary NG2 cells[J]. Neurochem Res,2016,41(6):1448 - 1457
- 7 Nakano M,Tamura Y,Yamato M,*et al.* NG2 glial cells regulate neuro-immunological responses to maintain neuronal function and survival [J]. Sci Rep,2017,7:42041
- 8 Sypecka J,Sarnowska A. The neuroprotective effect exerted by oligodendroglial progenitors on ischemically impaired hippocampal cells [J]. Mol Neurobiol,2014,49(2):685 - 701
- 9 Borghi SM,Fattori V,Hohmann MSN,*et al.* Contribution of spinal cord oligodendrocytes to neuroinflammatory diseases and pain[J]. Curr Med Chem,2019,26(31):5781 - 5810
- 10 Hill RA,Patel KD,Goncalves CM,*et al.* Modulation of oligodendrocyte generation during a critical temporal window after NG2 cell division [J]. Nat Neurosci,2014,17(11):1518 - 1527
- 11 Wang M,Perova Z,Arenkiel BR,*et al.* Synaptic modifications in the medial prefrontal cortex in susceptibility and resilience to stress[J]. J Neurosci,2014,34(22):7485 - 7492
- 12 Sampaio - Baptista C,Khrapitchev AA,Foxley S,*et al.* Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination[J]. J Neurosci,2013,33(50):19499 - 19503
- 13 Schneider S,Gruart A,Grade S,*et al.* Decrease in newly generated oligodendrocytes leads to motor dysfunctions and changed myelin structures that can be rescued by transplanted cells [J]. Glia,2016,64(12):2201 - 2218
- 14 Xiao L,Ohayon D,McKenzie IA,*et al.* Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor - skill learning [J]. Nat Neurosci,2016,19(9):1210 - 1217
- 15 Birey F,Kloc M,Chavali M,*et al.* Genetic and stress - induced loss of NG2 glia triggers emergence of depressive - like behaviors through reduced secretion of FGF2 [J]. Neuron,2015,88(5):941 - 956
- 16 肖倩. 抑郁症模型大鼠海马内新生神经元和少突胶质前体细胞的改变及跑步锻炼对其作用的研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2018:51 - 58
- 17 Yang Y,Zhang Y,Luo F,*et al.* Chronic stress regulates NG2⁺ cell maturation and myelination in the prefrontal cortex through induction of death receptor6 [J]. Exp Neurol,2016,277(2016):202 - 214
- 18 Bellesi M,Pfister - Genskow M,Maret S,*et al.* Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors[J]. J Neurosci,2013,33(36):14288 - 14300
- 19 Vivo LD,Bellesi M. The role of sleep and wakefulness in myelin plasticity[J]. Glia,2019,67(11):1 - 11
- 20 Foschi M,Rizzo G,Liguori R,*et al.* Sleep - related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis[J]. Sleep Med,2019,56(2019):90 - 97
- 21 龙训,杜敏,张明霞,等. 睡眠障碍人群脑内神经递质的表现及意义[J]. 中国热带医学,2017,17(1):93 - 95
- 22 Larson VA,Zhang Y,Bergles DE. Electrophysiological properties of NG2⁺ cells: matching physiological studies with gene expression profiles[J]. Brain Res,2016,1638:138 - 160
- 23 李博文,勾萌,肖蓉,等. 钠离子通道参与调节小胶质细胞的生物学功能[J]. 生理学报,2015,67(1):41 - 47

(收稿日期:2019 - 11 - 27)

(修回日期:2019 - 11 - 27)

肠道微生态与肝硬化

宦 徽 刘 超 唐承薇

摘 要 近年来,随着高通量测序技术的出现,复杂的微生物组得分以完整的描述,肠道微生态在消化系统疾病中的作用与功能被逐渐阐述。然而关于肠道菌群失调与肝硬化之间是否存在因果关系及具体病理生理机制,目前仍不明确。本文基于此进行综述。

基金项目:西藏自治区科技厅自然科学基金资助项目(XZ2017ZRG - 91);四川省科技厅2016年重点项目(0040205301F47)

作者单位:610041 成都,西藏自治区人民政府驻成都办事处医院消化内科(宦徽、刘超);610041 成都,四川大学华西医院消化内科(唐承薇)

通讯作者:唐承薇,教授,电子信箱:shcqedmed@163.com