

- nal polypeptide induces regulatory dendritic cells that prevent acute graft versus host disease and leukemia relapse after bone marrow transplantation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1070: 226.
- [4] Chorny A, Gonzalez-Rey E, Delgado M. Regulation of dendritic cell differentiation by vasoactive intestinal peptide; therapeutic applications on autoimmunity and transplantation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1088: 187.
- [5] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Fernandez-Martin A, et al. Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3632.
- [6] Delgado M, Gonzalez-Rey E, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide: the dendritic cell \rightarrow regulatory T cell axis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1070: 233.
- [7] 邱勇, 李冬妹, 何秀娟, 等. 雷帕霉素和地塞米松对小鼠树突状细胞分化成熟的调控[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, 22(5): 582.
- [8] Griffiths KL, O'Neill HC. Dendritic cells as immune regulators: the mouse model[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(5B): 1909.
- [9] Salazar L, Aravena O, Contreras-Levicoy J, et al. Short-term lipopolysaccharide stimulation induces differentiation of murine bone marrow-derived dendritic cells into a tolerogenic phenotype[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2007, 18(2): 78.
- [10] Anderson AE, Swan DJ, Sayers BL, et al. LPS activation is required for migratory activity and antigen presentation by tolerogenic dendritic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(2): 243.
- [11] Fu CL, Chuang YH, Huang HY, et al. Induction of IL-10 producing CD4⁺ T cells with regulatory activities by stimulation with IL-10 gene-modified bone marrow derived dendritic cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 153(2): 258.
- [12] Kavousanaki M, Makrigrannakis A, Boumpas D, et al. Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans; Induction of interleukin-10-producing treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 62(1): 53.
- [13] Vernal R, León R, Silva A, et al. Differential cytokine expression by human dendritic cells in response to different *Porphyromonas gingivalis* capsular serotypes[J]. *J Clin Periodontol*, 2009, 36(10): 823.
- [14] Henry E, Desmet CJ, Garzé V, et al. Dendritic cells genetically engineered to express IL-10 induce long-lasting antigen-specific tolerance in experimental asthma[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 7230.
- [15] Maynard CL, Hatton RD, Helms WS, et al. Contrasting roles for all-trans retinoic acid in TGF- β -mediated induction of Foxp3 and Il10 genes in developing regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(2): 343.
- [16] Lee TH, Cho HK, Cho YH, et al. Development of an effective method for dendritic cell immunotherapy of mouse melanoma[J]. *Scand J Immunol*, 2009, 70(2): 85.
- [17] Buckland M, Lombardi G. Aspirin and the induction of tolerance by dendritic cells[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, 188: 197.
- [18] Thomson AW, Turnquist HR, Zahorchak AF, et al. Tolerogenic dendritic cell-regulatory T-cell interaction and the promotion of transplant tolerance[J]. *Transplantation*, 2009, 87(9 Suppl): S86.
- [19] Fujii S, Takayama T, Asakura M, et al. Dendritic cell-based cancer immunotherapies[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57(3): 189.

(收稿日期: 2009-12-31 修回日期: 2010-03-08)

• 综 述 •

少突胶质前体细胞在髓鞘再生中作用的研究进展

张 圆, 杨 静, 阳 浩 综述, 陈鹏慧 审核

(第三军医大学神经生物学教研室, 重庆 400038)

关键词: 少突胶质前体细胞; 髓鞘; 再生; 轴突

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.060

中图分类号: R743.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2376-03

髓鞘再生是脱髓鞘疾病发生后的重要修复方式。在中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)主要由少突胶质细胞及其前体细胞(Oligodendrocyte Precursor Cells, OPCs)介导, OPCs分化形成具有功能性的少突胶质细胞。近年来, 研究发现 OPCs 广泛存在于哺乳动物的 CNS, 这使髓鞘再生过程成为可能。虽然在动物模型和部分临床患者均已经出现了髓鞘再生成功的实例, 但是在许多慢性脱髓鞘疾病病例中, 髓鞘的再生仍面临某些困难, 其直接原因是少突胶质细胞及其 OPCs 在病变部位的聚集不足或在聚集部位分化失败, 而这些过程是受到多种因素的调控。

1 髓鞘再生障碍的自身因素

不同个体之间存在着许多差别, 包括性别、年龄、自身免疫力等。这些因素都与髓鞘的再生成功与否有着密切的联系。

1.1 年龄因素 随着脱髓鞘发生的年龄不同, 髓鞘的修复效率也存在很大差异。研究发现在 CNS 的髓鞘再生中, 8 周龄的大鼠修复速度快于 40 周龄的大鼠^[1]。在脱髓鞘疾病多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS), CNS 的髓鞘再生效率会随着年龄的增加而不断下降, 并且维持这种状态数十年, 因而使得 MS 病程迁延、治愈困难。年龄对髓鞘修复的影响主要通过两种机制作用。一方面是 OPCs 在再生过程中的聚集能力受限;

另一方面是聚集的 OPCs 分化成熟过程受到干扰,使其不能顺利的分化成为有功能的少突胶质细胞。在这两种因素中,各种对于 OPCs 分化的影响又是髓鞘修复的关键因素^[2]。同时,脱髓鞘后的炎症反应也是启动髓鞘再生的重要因素之一。炎症反应主要由巨噬细胞介导,随着年龄的增长,巨噬细胞启动炎症的功能也会随之减退。其原因在于巨噬细胞对细胞因子 RNA 转录速度的促进作用随年龄增加而减慢。因此,髓鞘再生的速度和效率受年龄因素的限制,随着年龄增加,修复的效率会逐渐降低。

1.2 性别因素 研究表明性别对髓鞘再生也有影响,男性髓鞘再生能力的减弱速度要快于女性^[3]。对于髓鞘再生的性别差异,有研究显示体内性激素的水平与脱髓鞘的髓鞘修复具有重要联系。主要原因在于 OPCs 的增殖与成熟受到类固醇激素的调节。首先,通过雌激素与雌激素- β 受体间的相互作用,可延迟 OPCs 离开细胞周期的时间,同时还会是 OPCs 通过分裂形成更多的成熟细胞来增强包裹轴突的效率。其次,少突胶质细胞的转归在成年男性和女性体内表现出明显的差异。在女性体内,存在的少突胶质细胞密度本来就较低,同时髓鞘蛋白基因的表达处于较低水平,因此在损伤后需要修复的少突胶质细胞比男性少,这意味着在细胞处于相同增殖速度的情况下,男性修复所需的时间要比女性长^[4]。另外,性别相关因素还能影响皮肤及外周神经组织的再生。外伤性 CNS 损伤的复原机制表明性别因素可能在髓鞘再生过程中起决定性的作用^[5]。因此 CNS 髓鞘再生的效率与性别因素密切相关,并且研究清楚性激素对 CNS 髓鞘再生影响和调节的具体机制具有重要意义。

2 影响髓鞘再生的特异因素

在不同的脱髓鞘疾病中,影响髓鞘再生的因素虽然不完全一致,但是主要机制也存在一定的关联。以 MS 这种典型的脱髓鞘疾病为例,具有许多影响髓鞘再生的具体因素和机制。

2.1 髓鞘再生过程中 OPCs 局部聚集受阻及原因 对 MS 的研究发现,髓鞘修复失败的直接原因并不是 OPCs 数量的缺少,而是由于 OPCs 不能有效地募集以及移动到损伤部位从而达到增殖、分化和再生的作用。对脱髓鞘部位的研究发现,少突胶质细胞系的细胞数量在此处明显缺乏,而在整个神经系统当中这个数目并不小^[6]。这可能是髓鞘修复失败的又一重要因素。其可能的机制主要有以下几点:(1)在 MS 的患者体内检测到了能与 OPCs 表面一些特殊糖蛋白结合的特异性抗体,如 NG₂、AN₂ 等,这些抗体可以在髓鞘形成的环境中介导细胞的溶解,从而直接使这种细胞的数目下降^[7]。(2)在修复过程中,OPCs 在损伤部位的聚集不足可能是由于在损伤部位,产生信号分子的能力受到影响。例如介导 OPCs 迁移信号分子的 3A 或 3F 蛋白在损伤区域表达降低甚至缺乏^[8]。(3)损伤的范围对髓鞘的再生修复也有明显的影响。大范围的损伤需要在损伤部位聚集更多的 OPCs。但是,如果聚集的细胞多处于衰退或是低功能状态,则损伤修复的效率将不会提高^[9]。

2.2 OPCs 的细胞分化过程在髓鞘再生中的意义 在脱髓鞘部位发现了 OPCs 的聚集,但最终发展成为具有功能的少突胶质细胞数目却大打折扣。这说明在 MS 中由 OPCs 到成熟细胞的分化阶段最容易受各种因素的干扰,从而导致髓鞘再生失败^[10]。在 MS 中损伤部位会聚集很多 OPCs,但处于病变不同时期的 OPCs 的结局却大不一样。例如在 MS 早期损伤的样本中,大约有 1/3 的 OPCs 可以转变为成熟的少突胶质细胞,而在慢性 MS 中只有极少的 OPCs 能分化成熟。这表明 OPCs

是否能成功分化与 MS 损伤所处的时相有较大的相关性。这也证明在慢性 MS 损伤中,OPCs 分化成熟受阻会限制髓鞘再生^[11]。还有研究表明,虽然整体在慢性损害部位的 OPCs 平均密度略低于正常的蛋白质,但这些差距并不十分明显,这表明 OPCs 的存在数目可能不是慢性损伤中髓鞘再生的限制因素。同时,这更有力的证明了 OPCs 的分化在修复过程中的重要地位。

2.3 Notch 抑制信号 脱髓鞘损伤 MS 的慢性损伤期,在脊髓前角等中枢部位,修复失败的原因则是由于在损伤区存在有抑制 OPCs 分化的因素。表达于少突胶质细胞 OPCs 上的 Notch 分子信号途径在神经系统早期发育中具有负向调控 OPCs 成熟的功能。而在脱髓鞘疾病 MS 中,损伤区细胞因子上调,促进在损伤病变周围的星状胶质细胞高表达 jagged1 配体,通过 Noctchl-jagged1 信号途径使聚集在损伤周围的 OPCs 成熟及分化受到抑制^[12]。但仍有研究者推测 Notch-jagged1 信号途径并不是引起细胞分化失败的最主要因素,并提出因为 γ -分泌酶的缺失才是使髓鞘再生失败的主要原因, γ -分泌酶是一种 Notch 信号的抑制因素,它可以阻止 Notch 信号的传导。实验性自身免疫性脑脊髓炎模型(EAE)大鼠发现, γ -分泌酶的存在可以加快 EAE 大鼠损伤的恢复。因此,引起 OPCs 分化失败的潜在的抑制因素仍需要更深入的研究。

2.4 轴突的变化对髓鞘再生的影响 虽然髓鞘再生主要由少突胶质细胞及其 OPCs 完成,但髓鞘再生失败的原因却不仅仅因为少突胶质细胞的聚集或分化受到抑制,损伤的轴突在脱髓鞘后发生的变化从而抑制髓鞘再生也是值得关注的问题。例如髓鞘损伤处的轴突表达一种黏附分子 PSA-NCAM,它可以使脱髓鞘后的轴突相互缠绕在一起,形成结节抑制髓鞘的再生^[13]。由于脱髓鞘部位的炎症环境或者是慢性损伤部位的存在都会导致轴突的病变,从而引起失去髓鞘包裹的轴突在髓鞘再生过程中比有髓轴突的再生过程缓慢。尤其是在轴突受损的地方,髓鞘再生便几乎不会发生^[14]。但在失去髓鞘部位的轴突会促使髓鞘的再生出现障碍的原因并不十分清楚。在通过细胞移植的方法研究显示,如果仅仅是由于脱髓鞘的原因,并不会使失去髓鞘包裹的轴突丧失髓鞘再生的功能^[15]。说明脱髓鞘发生后,在 CNS 中存在的一些因素造成了脱髓鞘的轴突在功能上受损,其结果就是髓鞘再生功能受到抑制。

3 慢性脱髓鞘时期髓鞘再生的影响因素

脱髓鞘疾病多属于一种自身免疫性疾病,而慢性期脱髓鞘疾病常常由于反复脱髓鞘,会引起轴突的不可逆损伤。因此对于脱髓鞘疾病的慢性期的研究也受到重视。

3.1 慢性损伤部位中诱导 OPCs 分化信号缺乏 对于脱髓鞘疾病的慢性损伤时期,既往研究主要集中在被假定的抑制性信号上。目的是为了运用“诱导 OPCs 分化的信号不足”的假说来解释 OPCs 在脱髓鞘疾病发生中为什么不能经历完全分化。虽然这种缺乏诱导信号因素的假说很难被证实,但是它和髓鞘再生的模型研究结果是相符合的,在 MS 模型中急性炎症事件在激活 OPCs 和为髓鞘再生创造有利环境中起着关键作用。近年来的研究表明通过移植 OPCs 到脱髓鞘损伤部位,炎症反应可能会起刺激作用,促进髓鞘再生^[16]。虽然脱髓鞘疾病中的慢性损伤部位并不缺少这样的炎症事件,但却导致 OPCs 不能很好分化成为成熟细胞。原因仍不明确。有学者提出可能是慢性损伤部位的反复修复为 OPCs 分化提供的活性环境太小。鉴于此,脱髓鞘疾病一旦进入慢性损伤时期,髓鞘再生将会成为科学研究的更大难题。

3.2 胶质瘢痕对髓鞘再生的影响 慢性损伤部位通常包含瘢痕化星型胶质细胞,但是这些细胞是一类过度增长并没有活性的细胞。相比而言,那些有活性的星型胶质细胞参与急性病变,并且通过产生生长因子来帮助髓鞘再生。特征性的脱髓鞘病变就是选择性的让少突胶质细胞缺失。由此可见,增强少突胶质细胞再生可促进髓鞘再生^[17]。有活性的星型胶质细胞在脱髓鞘疾病的髓鞘再生过程中能产生睫状神经营养因子,从而刺激细胞因子 FGF-2 分泌,而后者就是强大的促 OPCs 分泌素,它高水平的能力由星型胶质细胞表达,然后释放到损伤部位去刺激 OPCs 增殖^[18]。失去活性的星型胶质细胞没有这样的作用,从而可能在慢性损伤部位阻碍髓鞘再生。目前虽然没有证据显示这些失去活性的星型胶质细胞是髓鞘再生失败的直接原因,但可以肯定的是,他们的存在对于在慢性损伤部位的髓鞘再生也不会有什么促进作用。

3.3 抑制因子的出现及激活因子的缺乏 抑制因子的出现或者激活因子的缺乏也可能是导致 MS 进入慢性期的原因。而且近几年的研究也表明,外在和内在的因素都可以引导 OPCs 在髓鞘再生的不同阶段的行为^[19]。少突胶质 OPCs 在离体试验中能被血小板源性生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、类胰岛素生长素-1(IGF-1)、神经调节因子(NRG)、人神经营养因子(NT3)刺激分化^[20]。一些关于少突胶质细胞分化的研究表明组蛋白脱乙酰作用在少突胶质细胞成熟中也必不可少。有效地髓鞘再生可能需要激活因子和抑制因子在修复周期中的准确时机发挥调节作用。因此,目前认为髓鞘再生失败的主要原因可能是由于修复事件中各种因子出现的顺序不恰当。

4 结 语

髓鞘再生仍然面临许多问题,虽然现阶段的研究在不断的进步,但能够对髓鞘修复起到突破性进展的研究尚未出现。因此要了解清楚髓鞘再生失败的原因,不应单从一个方面去入手,必须从患者内因结合疾病发展过程这两个方面同时着手才会真正推动研究的进步,早日解开再生失败的难题,为治疗带来新的希望。

参考文献:

- [1] Zhao C, Li WW, Franklin RJ. Differences in the early inflammatory responses to toxin-induced demyelination are associated with the age-related decline in CNS remyelination[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(9):1298.
- [2] Kotter MR, Li WW, Zhao C, et al. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(1):328.
- [3] Li WW, Penderis J, Zhao C, et al. Females remyelinate more efficiently than males following demyelination in the aged but not young adult CNS[J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(1):250.
- [4] Cerghet M, Skoff RP, Bessert D, et al. Proliferation and death of oligodendrocytes and myelin proteins are differentially regulated in male and female rodents[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(5):1439.
- [5] Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(5):683.
- [6] 钟旗,郑健. 胚胎大鼠脑内神经干细胞增殖和分化特性的初步探讨[J]. *重庆医学*, 2006, 35(4):329.
- [7] Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research[J]. *Brain*, 2006, 129(8):1953.
- [8] Williams A, Piaton G, Aigrot MS, et al. Semaphorin 3A and 3F: key players in myelin repair in multiple sclerosis? [J]. *Brain*, 2007, 130(10):2554.
- [9] Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2006, 129(3):595.
- [10] Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients[J]. *Brain*, 2006, 129(12):3165.
- [11] Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2008, 131(7):1749.
- [12] Kanamori M, Kawaguchi T, Nigro JM, et al. Contribution of Notch signaling activation to human glioblastoma multiforme[J]. *J Neurosurg*, 2007, 106(3):417.
- [13] Mazzetti S, Ortino B, Inverardi F, et al. PSA-NCAM in the developing and mature thalamus[J]. *Brain Res Bull*, 2007, 71(6):578.
- [14] Chandran S, Hunt D, Joannides A, et al. Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008, 363(1489):171.
- [15] Gibney SM, McDermott KW. Sonic hedgehog promotes the generation of myelin proteins by transplanted oligosphere-derived cells[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(14):3067.
- [16] Setzu A, Lathia JD, Zhao C, et al. Inflammation stimulates myelination by transplanted oligodendrocyte precursor cells[J]. *Glia*, 2006, 54(4):297.
- [17] Albrecht PJ, Enterline JC, Cromer J, et al. CNTF-Activated Astrocytes Release a Soluble Trophic Activity for Oligodendrocyte Progenitors[J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(2):263.
- [18] Lin G, Goldman JE. An FGF-responsive astrocyte precursor isolated from the neonatal forebrain[J]. *Glia*, 2009, 57(6):592.
- [19] Shen S, Liu A, Li J, et al. Epigenetic memory loss in aging oligodendrocytes in the corpus callosum [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(3):452.
- [20] Laursen LS, Ffrench-Constant C. Adhesion molecules in the regulation of CNS myelination[J]. *Neuron Glia Biol*, 2007, 3(4):367.