

## 少突胶质前体细胞与髓鞘形成及再生的研究进展

林晓静<sup>1,2</sup>, 赵廷宝<sup>2</sup>, 刘少君<sup>1</sup>

1. 解放军军事医学科学院基础医学研究所神经生物学研究室, 北京 100850
2. 解放军济南军区总医院脊髓修复科, 济南 250031

**[摘要]** 脱髓鞘病变可阻碍神经系统电传导, 导致功能障碍。髓鞘再生由广泛分布于成体的少突胶质前体细胞(OPC)介导。理解少突胶质细胞生理学, 了解髓鞘形成与维稳机制, 了解在某些主要神经系统病变(如多发性硬化)CNS髓鞘再生失败与内源性 OPC 数量、迁移以及形成髓鞘能力的关系, 对于改善髓鞘修复策略具有重要意义。

**[关键词]** 少突胶质前体细胞; 髓鞘形成; 髓鞘再生; 脱髓鞘; 多发性硬化

**[中图分类号]** R 744.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)07-0786-04

### Role of oligodendrocyte precursor cells in myelination and remyelination: recent advance

LIN Xiao-jing<sup>1,2</sup>, ZHAO Ting-bao<sup>2</sup>, LIU Shao-jun<sup>1</sup>

1. Department of Neurobiology, Institute of Basic Medical Sciences, the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China
2. Department of Spinal Cord Injury, General Hospital, PLA Ji'nan Military Area Command, Ji'nan 250031, Shandong, China

**[Abstract]** Demyelination disables saltatory conduction and leads to neural dysfunction. Remyelination is mediated by oligodendrocyte precursor cells (OPCs), which are widely distributed in the central nervous system (CNS) of adults. A better understanding of oligodendrocyte biology, mechanisms of myelination and maintenance of myelin sheaths, and the relationship of failed remyelination in the CNS with the number, migration, and myelinating ability of endogenous OPCs, will greatly improve the remyelination strategies in chronic inflammatory demyelinating diseases, including multiple sclerosis.

**[Key words]** oligodendrocyte precursor cells; myelination; remyelination; demyelination; multiple sclerosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(7): 786-789]

少突胶质细胞(oligodendrocytes, OL)是中枢神经系统(central nerve system, CNS)髓鞘的形成细胞。尽管1928年Cajal断言哺乳动物CNS损伤没有再生能力, 越来越多的数据表明, OL前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPC)能够促进髓鞘的形成和再生, 有利于脱髓鞘(demyelination)病灶的修复。本文将就多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等疾病为例, 综述OPC在髓鞘形成及再生方面的研究进展。

### 1 OL的起源

目前, 针对人OL的生物学研究甚少, 针对啮齿类动物的生理学研究发现, 神经元和OL有共同的祖细胞(common progenitor cell); 脊髓和大脑包含多来源的不同的OL亚群(subclasses of OL), 而且在发育过程中, 不同的少突胶质前体细胞系(OPC lines)存在相互竞争<sup>[1-4]</sup>。

### 2 OL的死亡机制

MS患者脱髓鞘病变表现为大范围OL的破坏与丢失。病灶残存/损伤邻近区域的OPC如何参与损伤后的炎症反

应及髓鞘化过程目前尚未明确。已发现的OL死亡机制主要包括如下几种。

2.1 兴奋性氨基酸毒性作用 谷氨酸是CNS中主要的兴奋性神经递质, 是柠檬酸循环中的关键代谢产物, 可由CNS的所有细胞合成。OL可通过依赖/非依赖caspase途径、AMPA/kainate受体途径等机制调节白质谷氨酸内环境的稳定。谷氨酸可通过增高OL对补体攻击的敏感性诱发OL死亡。大量谷氨酸释放可通过多种途径造成轴突与神经元细胞骨架降解<sup>[1-5]</sup>。

2.2 细胞效应因子 细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)中, CD8<sup>+</sup>表型的CTL能够识别、攻击表达MHC I的CNS细胞, 表现为CD8<sup>+</sup>CTL数量显著多于其他T细胞亚群; 在炎症反应及CNS退行性变的病例, CD8<sup>+</sup>CTL克隆扩张; 轴突损伤与小胶质细胞/巨噬细胞以及CD8<sup>+</sup>CTL的激活密切相关; 髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)激活的CD8<sup>+</sup>CTL可诱导MHC I限制性OL的毒性; CD8<sup>+</sup>CTL还能够直接以抗原识别形式导致活体OL溶解<sup>[6]</sup>。自然杀伤细胞等可通过其受体及OL相应的配体、

**[收稿日期]** 2010-12-10 **[接受日期]** 2011-01-14

**[基金项目]** 国家重大基础医学研究计划(2009CB918301). Supported by the State Key Project of Basic Medical Research (2009CB918301).

**[作者简介]** 林晓静, 博士. E-mail: LXJ1972@126.com

穿孔素等机制介导细胞溶解或诱导凋亡,作用于非 MHC 限制性 OL 细胞。

2.3 NO 及活性氧(reactive oxygen species, ROS)<sup>[2-4,7-9]</sup> NO 在调节血管紧张度、血小板凝集、免疫反应方面具有重要作用,在某些病例,神经元缺失与 NO 密切相关。在谷氨酸介导的兴奋性中毒作用下,NO 可通过诱导 T 细胞凋亡而直接影响血脑屏障通透性以及 CNS 炎症反应,从而介导脱髓鞘反应、OL 破坏以及轴突损伤。

NO 可直接或通过超氧化物反应,发挥神经毒性。NO 有 3 种类型合酶,其中 cNOS 可通过钙调蛋白调节作用于 CNS、神经元及内皮细胞;iNOS 在炎症反应时表达上调,而室管膜细胞、星形胶质细胞、巨噬细胞等合成 NO 增多,对 CNS 环境具有神经毒性;而高浓度 NO 引发的凋亡,主要通过 mNOS 激活线粒体凋亡途径;调节 Bax 及 Bcl-2 表达,导致 DNA 损伤及 p53 激活,从而启动 DNA 修复或凋亡。

ROS 由单核细胞与脑内皮相互作用产生,可破坏 BBB 完整性,使白细胞向 CNS 浸润,从而导致紧密连接改变与细胞骨架重排,并加强单核细胞向 MS 病灶迁移,造成 OL 死亡、轴突与神经元损伤。

2.4 炎症介质 TNF<sup>[10-11]</sup> TNF- $\alpha$  由包括 CNS 小胶质细胞在内的巨噬细胞系产生。在 MS 的活动性病灶,TNF- $\alpha$  浓度显著升高,可引发动物模型 OL 的凋亡与坏死,而抑制 caspase-1/-3 的作用则可保护 OL 免于 TNF- $\alpha$  介导的凋亡。MS 体外细胞培养则发现,TNF- $\alpha$  可能通过 JNK 3 或/NF- $\kappa$ B 途径作用于 OL。

TNF 家族的 II 型跨膜蛋白 Fas 配体(FasL 或 CD95L),可通过 FasR 的三聚作用跨膜,导致靶细胞凋亡/死亡。在慢性 MS 病例,病灶区小胶质细胞和淋巴细胞 FasL 显著增多,FasR 表达增多,而且局限于 OL。已有研究表明,TNF 相关的凋亡诱导配体(Apo2L,或 TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)及其受体 TRAIL-R 对 OL 的凋亡及幸存具有重要意义。如阻断 FasR 和(或)TRAIL-R,可避免 p53 死亡途径,从而保护 OL。

2.5 IFN- $\gamma$ <sup>[12]</sup> IFN- $\gamma$  由 NK 及其 T 细胞、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> CTL 效应 T 细胞等产生,其作用因信号途径复杂等原因而表现各异。IFN- $\gamma$  可通过激活胰内质网激酶(pancreatic endoplasmic reticulum kinase, PERK),进一步激活 OL 的内质网应激反应。在 EAE 发作前给予 CNS 适量 IFN- $\gamma$  能够缓解疾病进程、减少轴突及 OL 死亡,预防脱髓鞘反应。但将 IFN- $\gamma$  全身给药则可激活免疫系统加重 MS 疾病程度。IFN- $\gamma$  还可高表达 FasR 表达,增敏对 FasL 诱导的凋亡,调节 OL 的细胞反应。

### 3 OPC 与髓鞘形成

OPC 的迁移受调控信号的介导,包括:分泌型分子如生长因子[血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等];诱导分子如 netrins 和分泌型信号素;趋化因子 CXCL1 等。这些因子在 OPCs 的迁移过程中发挥重要作用,但是它

们具体的作用方式还因实验模型、培养体系以及研究时间点的不同而存在争议。OPCs 的迁移还受接触抑制机制,如细胞外基质蛋白和细胞表面分子、N-钙黏素等的调节。

OPC 分化成 OL,OL 形成髓鞘受时间和空间因素的调控,通过 Notch 1 受体与其位于轴突表面的配体 Jagged 1 以及  $\gamma$ -分泌酶间的信号转导作用完成。分化尚未成熟的 OL 能够在短时间内形成髓鞘,一旦分化成熟,就失去了形成髓鞘的能力。OL 不能随意地在神经细胞突起周围包绕质膜,一般选择直径为 0.2  $\mu$ m 的轴突进行髓鞘化。而且,OL 单细胞包被轴突的过程高度协调,一般在 12~18 h 内连续工作,完成髓鞘化<sup>[2-4,13]</sup>。

髓鞘的组装受神经元的调控。由于髓鞘形成时间窗很短,蛋白的合成、分类、运输等大量工作必须高度协调,作用机制复杂。如髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP),通过其 mRNA 的装配转运来定位,蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)/DM20 则利用生物合成途径通过小泡运输到髓鞘,而这两种运输系统都受神经元信号的调控。在无神经元的培养液中,OL 表达 MBP、PLP 和半乳糖基神经酰胺(galactosylceramide, GalC)。PLP 大部分定位于胞内,只有很少的一部分和 MBP 或 GalS 共定位于细胞膜。当 OL 与神经元共同培养时,PLP、MBP 和 GalC 则共同定位于细胞膜,这种重新定位严格依赖 MBP 的存在。MBP 通过“垂直膜偶联(vertical membrane coupling)”使不同层的髓鞘紧密靠近,通过“水平膜偶联(horizontal membrane coupling)”在水平方向使脂质双层聚集。在无神经元共同培养的条件下,OL 表达 PLP,但是立即被细胞内摄(endocytosis)。接受神经元信号后,细胞内摄率降低,PLP 被胞吐作用从受体(endosomes)/溶酶体运输到胞膜。PLP 的运输模式提示:在髓鞘形成之前就质膜储备,一旦需要即接受调控,释放质膜,发挥生物学作用<sup>[4]</sup>。

### 4 OPC 与髓鞘再生

髓鞘再生指脱髓鞘的轴突再次髓鞘化,恢复轴突功能。再生的髓鞘与正常髓鞘相比,薄而且短,G 比值能够客观反映髓鞘再生的情况<sup>[4]</sup>。

4.1 髓鞘再生的主要来源细胞 实验研究表明,髓鞘再生的主要来源细胞为 OPC,关键证据包括:正常成体白质参与髓鞘化的 OL,来源为增殖细胞,可以通过向白质注射表达 LacZ 的反转录病毒或用溴苷等标记证实;移植 OPC 在分化为成熟 OL 前,髓鞘化脑脱髓鞘病灶。相比之下,成熟 OL 不分裂,不迁徙;向脱髓鞘或缺失 OL 的脑区移植成熟 OL 细胞,无髓鞘化反应;MS 病灶残存的成熟 OL,可导致实验动物脱髓鞘反应<sup>[2-4,14]</sup>。

4.2 OPC 的激活<sup>[2-4,15-19]</sup> 髓鞘再生的第一步是局部 OPC 必须从基本静止态转变为再生表型(regenerative phenotype),影响因素主要包括如下几种。

4.2.1 BBB 完整性/炎症反应 髓鞘再生主要由活化的星形胶质细胞和星形胶质细胞的衍生因子启动,而脱髓鞘损伤破坏 BBB,也可能活化 OPC 再生髓鞘。如在闭合性损伤(如坐骨神经压伤)模型,小胶质细胞和星形胶质细胞迅速活化,但

NG2<sup>+</sup>的OPC无反应;而炎症反应或BBB破坏情况可激活OPC,表达硫酸软骨素(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPG),包括NG2、转录因子Olig2、NKX2.2、MYT1以及Sox2等,而且形态学也发生改变,并向病灶局部募集。

4.2.2 启动活化反应的影响因素 活化的NG2<sup>+</sup>OPC在病灶局域募集,并迅速进行细胞分裂。向CNS注射新鲜提取的血清,不易激活OPC;而全血、巨噬细胞以及血小板均能活化OPC。

4.2.3 炎症反应的影响 用PDGF、FGF-2、EGF和TGF进行OPC培养分化时,无法活化OPC,而细胞因子TNF- $\alpha$ 等可促进OPC活化,上调CSPG尤其是NG2的表达。

4.2.4 NG2<sup>+</sup>OPC作为OL细胞系的成员,在生理及脱髓鞘病理状态下,NG2<sup>+</sup>OPC在发育及成体脑组织均可新生OL。

4.3 OPC的募集<sup>[17-19]</sup> 向病灶局域募集OPC的数量,受细胞周期调节蛋白p27Kip-1表达水平的影响。体外实验表明,PDGF-AA、FGF-2或IGF-1等可刺激新生婴儿OPC扩增,PDGF-AA和FGF-2可刺激OPC迁徙,也可刺激成人OPC的扩增,但OPC反应的能动性及速度显著低于新生婴儿期的水平。联合应用PDGF-AA及FGF-2,可使成人脊髓或视神经OPC的迁徙及扩增达到新生儿期的水平。

4.4 OPC分化与髓鞘再生<sup>[2-4,15-19]</sup> 髓鞘再生过程类似于生理发育中髓鞘形成过程,如与无髓鞘轴突的交互作用、髓磷脂基因的表达、加工、包裹和紧凑化髓磷脂膜以形成髓鞘等。FGF-2可抑制分化,从而抑制扩增和迁徙的OPC分化为OL。IGF受体信号可通过影响OL祖细胞而影响髓鞘再生。在脱髓鞘及再生髓鞘的病灶局域,IGF的水平显著升高。体外实验还发现,IGF可影响OPC的分化及OL的存活。LINGO-1可通过上调RhoA-GTP对CNS中MOG、MAG或Nogo-66的反应而发挥抑制髓鞘再生的作用。在MS等疾病的动物模型,LINGO-1拮抗剂能够有效促进OPC分化、促进髓鞘再生。

炎症反应与髓鞘再生密切相关。对MS实验动物模型病变局灶组织进行研究发现,在没有淋巴细胞、MHC II类抗原、炎症介质及巨噬细胞、以及小胶质细胞的抑制剂等物质参与的情况下,OPC存活差,很少向病灶局域募集,不利于髓鞘再生。在某些慢性脱髓鞘局域,移植的OPC并不扩增;在有星形胶质细胞聚集的脱髓鞘局域,OPC有扩增,但没有髓鞘再生;在无OPC扩增的脱髓鞘病灶诱导急性炎症反应,则有髓鞘再生,再加上发生髓鞘再生的病灶多含有巨噬细胞等证据,提示炎症反应能够刺激髓鞘再生,但作用机制仍未探明。

某些激素,如孕酮等,可通过上调MBP及成熟OLs标志物环核苷酸-3'磷酸水解酶的表达、促进和增加OPC增殖、分化、成熟等途径促进髓鞘再生<sup>[20]</sup>。

髓鞘形成和髓鞘再生还存在一些不同之处,如成人OPC细胞周期较长,迁移率较慢;对转录因子的需求不同;某些OL发育过程中的重要分化调节基因,在髓鞘再生过程中则无足轻重;发育过程中,髓鞘形成与轴突直径、髓鞘厚度及长度的相关性比较明显,而髓鞘再生往往形成薄而短的鞘片

段,如MS病灶改变的典型特征就是髓鞘薄且均匀。目前尚不明确发育与再生过程中这种差异产生的原因。从髓鞘形成方面看,可能与轴突根据生长的动态变化而调整释放形成髓鞘的信号有关,从髓鞘再生方面看,则可能与髓鞘再生过程中成熟轴突局部缺乏髓鞘所释放的信号有关。此外,BBB的完整性、受体与供体年龄、病灶面积及位置等因素均可影响髓鞘再生。

## 5 展望

综上所述,OPC是髓鞘形成的主要来源细胞,OPC移植有望修复脱髓鞘损伤等CNS疾病,促进髓鞘再生。已有数据表明,多能神经祖细胞能够分化为神经元、星形胶质细胞以及OL,支持神经发生,可在体外大量扩增,并促进EAE的恢复;通过静脉或脑室给予这些神经前体细胞,可通过神经干细胞对T细胞的免疫作用,可促进MS脱髓鞘局域损伤的修复。未来研究应着眼于具有形成髓鞘潜能的前体细胞,同时注意改善与刺激脱髓鞘局域微环境,包括使用适量细胞因子/巨噬细胞/血小板、LINGO-1拮抗剂、IgM抗体以及激素等。

## [参考文献]

- [1] Lu Q R, Sun T, Zhu Z, Ma N, Garcia M, Stiles C D, et al. Common developmental requirement for Olig function indicates a motor neuron/oligodendrocyte lineage connection [J]. *Cell*, 2002, 109: 75-86.
- [2] McTigue D M, Tripathi R B. The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS [J]. *J Neurochem*, 2008, 107: 1-19.
- [3] Franklin R J, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 839-855.
- [4] Bradl M, Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 37-53.
- [5] Alberdi E, Sánchez-Gómez M V, Torre I, Domercq M, Perez-Samartin A, Perez-Cerda F, et al. Activation of kainate receptors sensitizes oligodendrocytes to complement attack [J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 3220-3228.
- [6] Saxena A, Bauer J, Scheikl T, Zappulla J, Audebert M, Desbois S, et al. Cutting edge: multiple sclerosis-like lesions induced by effector CD8 T cells recognizing a sequestered antigen on oligodendrocytes [J]. *J Immunol*, 2008, 181: 1617-1621.
- [7] Mannick J B. Immunoregulatory and antimicrobial effects of nitrogen oxides [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3: 161-165.
- [8] Brown G C, Borutaite V. Interactions between nitric oxide, oxygen, reactive oxygen species and reactive nitrogen species [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 5): 953-956.
- [9] Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. Antioxidant therapy in multiple sclerosis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31: 13-29.
- [10] Jurewicz A, Matysiak M, Tybor K, Kilianek L, Raine C S, Selmaj K, et al. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 11): 2675-2688.

- [11] Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor- $\alpha$ -blocker therapy[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66:490-497.
- [12] Pouly S, Becher B, Blain M, Antel J P. Interferon-g modulates human oligodendrocyte susceptibility to Fas-mediated apoptosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2000, 59:280-286.
- [13] Watkins T A, Emery B, Mulinyawe S, Barres B A. Distinct stages of myelination regulated by g-secretase and astrocytes in a rapidly myelinating CNS coculture system[J]. *Neuron*, 2008, 60:555-569.
- [14] Windrem M S, Roy N S, Wang J, Nunes M, Benraiss A, Goodman R, et al. Progenitor cells derived from the adult human subcortical white matter disperse and differentiate as oligodendrocytes within demyelinated lesions of the rat brain[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 69:966-975.
- [15] McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The effects of blood brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(Pt 1):329-331.
- [16] Vos C M, Geurts J J, Montagne L, Van Haastert E S, Bo L, Vander Valk P, et al. Blood brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 20:953-960.
- [17] Rhodes K E, Raivich G, Fawcett J W. The injury response of oligodendrocyte precursor cells is induced by platelets, macrophages and inflammation-associated cytokines [J]. *Neuroscience*, 2006, 140:87-100.
- [18] Polito A, Reynolds R. NG2-expressing cells as oligodendrocyte progenitors in the normal and demyelinated adult central nervous system[J]. *J Anat*, 2005, 207:707-716.
- [19] Kotter M R, Zhao C, van Rooijen N, Franklin R J. Macrophage-depletion induced impairment of experimental CNS remyelination is associated with a reduced oligodendrocyte progenitor cell response and altered growth factor expression [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18:166-175.
- [20] 林晓静, 赵廷宝, 刘少君. 孕酮神经保护及髓鞘修复作用的实验研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9:1179-1181.

[本文编辑] 尹 茶

## · 书 讯 ·

## 《现代血液病药物治疗学》已出版

本书由王健民主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-807-7,16开,定价80.00元。

本书在阐述血液病的病因、发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断的基础上,重点对各种血液病的常规治疗原则及药物治疗原则作了详细叙述,并探讨了治疗药物的作用机制、各种药物的临床选用和常见药物的不良反应。同时,对血液病各种特殊状态下的用药作了专题介绍,以及综述了血液病在基因治疗等领域的发展新趋势。

本书是一本以药物治疗为主线的理论与临床实践紧密结合的治疗学专著,既较全面地论述了各种血液病的传统治疗和新疗法,也融入了编者的临床用药经验,并系统地介绍了造血系统和药物之间的关系、造血系统疾病的药效学和药动学、药物生化代谢学等基础知识,可作为临床血液病医师、药师及有关研究人员参考用书。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>