

多发性硬化髓鞘再生的研究进展

翁超(综述) 卢祖能(审校)

【中图分类号】 R744.5⁺1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)06-0780-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.037

中枢神经系统髓鞘是由少突胶质细胞包绕神经轴突形成,可极大地加快神经冲动的传导和营养支持神经轴突等作用。在多发性硬化等脱髓鞘疾病患者中少突胶质前体细胞被激活、增殖和迁移至脱髓鞘病灶区域,并分化为成熟少突胶质细胞,最终脱髓鞘病灶得以修复。然而,多发性硬化患者髓鞘再生效率显著降低,在无髓鞘包绕的情况下神经元的生存及功能受到严重损害,导致轴突变性和神经功能进行性恶化。

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种T细胞介导的自身免疫炎性脱髓鞘疾病,主要累及中枢神经系统(central nervous system, CNS)白质,以多发性炎性脱髓鞘、轴突损伤和退行性病变为主要病理特点^[1]。全球罹患MS的年轻患者约250万,是青年人永久性残疾的常见原因之一,给家庭和社会带来较大的影响和负担^[2]。髓鞘的完整性是维持CNS生理功能正常的重要因素,CNS脱髓鞘损伤后的髓鞘完整性的保持与髓鞘再生对CNS生理功能的恢复起关键作用。髓鞘再生问题一直都是世界神经科学家研究的热点和难点,作为MS治疗的核心,髓鞘再生是MS治疗中非常有前景的研究领域,但要达到有治疗作用的髓鞘再生,首先必须了解影响髓鞘再生的各种相关因素及确切的分子机制。近年来,针对这方面的研究层出不穷,本研究现从髓鞘再生的生物学特点、影响髓鞘再生的炎症因子和信号通路等方面综述如下。

1 髓鞘再生的一般特点

髓鞘再生发生在正常髓鞘形成、髓鞘损伤和脱髓鞘等一系列阶段。目前仍没有令人满意的体外实验技术,这些研究均需使用动物模型,最常用的动物模型是注射毒素(如溴化乙锭或溶血软磷脂),直接进入小鼠脊髓白质部位,造成局部急性脱髓鞘损伤^[3]。毒性损伤开始介导炎症反应,局部的小胶质细胞和星形胶质细胞识别失稳态的组织,并且释放大炎症介质,从而激活局部细胞包括少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)。激活状态时OPCs由静息状态向激活状态转变,对相应的趋化因子和有丝分裂原更加敏感,如小胶质细胞和星形胶质细胞释放的血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和成纤维细

胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)^[4-5]。激活过程涉及OPCs的形态变化和很多相关基因表达上调,其中部分基因如转录因子Olig2, Sox2和Nkx2.2在OPCs分化发育过程中表达上调^[5]。

OPCs被激活后OPCs开始迁移进入脱髓鞘损伤部位并继续增殖,一旦OPCs到达病变部位,OPCs便分化成成熟少突胶质细胞,开始形成髓磷脂膜包绕局部暴露的轴突,从而确保脱髓鞘损伤部位迅速得到修复^[6]。少突胶质细胞(Oligodendrocyte, OL)在产生髓磷脂蛋白膜之前必须首先与轴突充分接触,然后磷脂蛋白膜以轴突为中心紧密地缠绕和包裹轴突从而形成髓鞘。目前仍不清楚轴突与OL之间是如何建立联系和精密调控的。这一问题在髓鞘形成的研究过程中正逐步被阐明,有研究表明髓鞘形成和髓鞘再生过程有很多相似之处^[7]。

新生成的髓鞘通常比病变前更薄、更短,但足以确保轴突功能恢复。轴突直径与髓鞘厚度之间的关系用比值表示,轴突直径与髓鞘厚度之间的比值称为“g-ratio”。目前,髓鞘厚度异常变薄仍然是最可靠的识别髓鞘再生的手段,脱髓鞘损伤的髓鞘厚度较病变前薄,其g-ratio值较正常大。髓鞘再生区域通常发生在MS患者中的广泛病灶区域和因髓鞘厚度变薄而使染色苍白的“影斑”部位^[8]。最新研究表明,MS患者“影斑”中缺乏新的OLs,病灶区域的髓鞘再生只是短暂的或者根本不存在;髓鞘也可能通过MS患者中预存的而非新生成的OLs再生^[8]。MS患者OL生成动态特点对当前新药研发有重大指导意义。

2 影响髓鞘再生的炎症因子

病理结果表明,在MS患者急性期活动性病变部位发生髓鞘再生时其特征性的表现为病变部位强大的炎症反应。白细胞介素(Interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 都是促炎症反应细胞因子,在髓鞘再生过程中起重要作用。由病灶部位小胶质细胞转变而来的巨噬细胞分泌的胰岛素样生长因子(insulin-like growth, IGF)-1和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1被发现存在于脱髓鞘损伤部位,体外实验研究显示它们可促进OPCs分化。可见活化的炎症环境对成功的髓鞘再生是必需的。

2.1 白细胞介素(IL)-1 β

IL-1家族由11种独特的已知配体和拮抗受体组成。IL-1 β 是其中一种关键的促炎症细胞因子,参与调节宿主的先天免疫反应。IL-1 β 是与脱髓鞘疾病如MS和中枢神经系

基金项目:湖北省自然科学基金项目(2018CFB234)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[翁超 卢祖能(通信作者)]

统(central nervous system, CNS)病毒感染等疾病的病理生理相关的促炎症细胞因子,IL-1 β 介导的炎症反应有助于组织修复再生^[9]。IL-1 β 可促进成年CNS髓鞘再生,在髓鞘再生过程中起重要作用^[10]。IL-1 β 是一种多效能细胞因子,能激活小胶质细胞和星形胶质细胞,导致CNS内其它促炎和趋化介质的下游合成^[9]。有研究显示,IL-1 $\beta^{-/-}$ 小鼠的髓鞘不能得到完全修复,与小胶质细胞-巨噬细胞和星形胶质细胞产生的IGF-1缺乏相关联,从而使OPCs向成熟少突胶质细胞分化延迟^[11]。因此,IL-1 β 可能通过IGF-1在CNS髓鞘再生中起重要作用^[10]。研究者还鉴定出IL-11可增强OL存活、成熟和髓鞘形成,而在体外星形胶质细胞培养中IL-11是由IL-1 β 诱导表达的,间接证实IL-1 β 在髓鞘形成中的作用^[12]。因此,调节IL-1 β 可保护MS患者髓鞘脱失,促进髓鞘再生^[9]。

2.2 肿瘤坏死因子(TNF)- α

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种多能炎性细胞因子,可参与诱导一系列反应,如在一些细胞中起凋亡作用、在其它一些细胞中起增殖作用等。TNF- α 的这些起相反作用的部分原因可能是TNF- α 通过TNF受体1(TNR1)和TNF受体2(TNR2)介导两种不同的信号通路。有研究显示,TNF- $\alpha^{-/-}$ 小鼠髓鞘再生明显延迟,髓鞘再生延迟与OPCs的数量(NG2+)减少相关,随后成熟少突胶质细胞的数量减少,并进一步证实是TNR2在髓鞘再生中起关键性作用^[13-14]。给予MS患者抗TNF- α 试剂后MS的发作次数增加^[15]。TNR1介导脱髓鞘,而TNR2介导髓鞘再生,如果抗TNF- α 药物能选择性地阻断TNR1介导的信号通路,则可对MS等脱髓鞘类疾病起到有效治疗作用。TNF- α 促进神经前体细胞(neural progenitor cell, NPC)增值,从而促进MS髓鞘再生^[16]。TNF- α 在CNS中的修复作用为进一步了解OL再生/增殖、神经髓鞘再生以及研发MS等脱髓鞘疾病的新型治疗药物起很重要的作用。

2.3 胰岛素样生长因子(IGF)-1

IGF-1是OL存活的有效因子,具有强大的髓鞘形成能力,它的主要功能是增强神经元存活,抑制细胞凋亡,增加淋巴细胞数量同时刺激其功能^[17]。在脱髓鞘损伤部位巨噬细胞表达IGF-1和TGF- β 1,它们能促进OPCs分化。在髓鞘再生过程中IGF-1可促使OPCs向分化阶段转变。抗MS药物glatiramer acetate(GA)可促进OL形成和髓鞘修复,其中该药物GA是通过介导CNS内Th2细胞聚集,产生神经营养因子IGF-1,从而促进OPCs形成、OL成熟和髓鞘再生^[18]。有研究报道,血清IGF-1水平低下MS患者更易出现疲劳和认知功能障碍等临床表现,低水平IGF-1可能与MS的易感性相关^[17, 19]。慢性鞘内注射IGF-1可增强大鼠脊髓溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘后的髓鞘再生^[20],将为临床治疗MS等脱髓鞘疾病提供重要思路,但IGF-1的具体作用机制还有待进一步深入研究。

3 影响髓鞘再生的信号通路

OL损伤和脱髓鞘是MS等CNS脱髓鞘疾病和神经变性疾病普遍的病理特征。通过OPCs分化发育成熟识别在

髓鞘再生过程中参与的信号通路显得非常重要。有研究已显示,在OL分化、髓鞘形成、炎性脱髓鞘损伤及其再生的过程中都有多条信号通路参与,如Notch, BMP4, Sonic hedgehog和Wnt/ β -catenin等信号通路,共同调节髓鞘再生。

3.1 Notch信号通路

Notch信号通路在胚胎发育和疾病中发挥多重作用,且在广泛的细胞生物学过程中起关键作用,包括激活、增值、分化和凋亡^[21-22]。有研究表明,Notch信号通路激活可抑制OPC分化发育,阻碍CNS发育过程中髓鞘形成, γ -分泌酶对EAE小鼠OL的Notch信号通路起明显抑制作用,可显著促进脱髓鞘患者临床康复及髓鞘再生^[23]。在溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘大鼠模型中Notch在室管膜下区和胼胝体区域NPC和OPC中被激活^[24]。脱髓鞘大鼠模型的室管膜下区的Notch可能是被Jagged1诱导激活的,然后诱导下游靶基因Hes5高表达,导致髓鞘再生受抑制^[24]。然后,转铁蛋白注射诱导髓鞘再生时注射转铁蛋白24h后Notch信号激活同时伴随F3/连接蛋白水平表达增加,髓鞘相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG)的表达上调,从而促进OL成熟和髓鞘再生^[24]。

3.2 BMP4信号通路

骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic proteins, BMPs)是代表TGF- β 蛋白超家族最大信号配体亚组的生长因子,参与多种类型细胞的增值、存活及许多疾病病理生理^[25]。在MS患者中BMP的表达发生改变,表明BMP在该病的发病机理中可能起作用^[25]。BMPs和BMP受体(BMPRIA, BMPRII和BMPRII)表达在成年啮齿类动物大脑内。在脊髓损伤、MS和围产期白质损伤的动物模型中BMP(主要是BMP4)的表达增加^[26]。在CNS发育过程中BMP4抑制细胞培养中OL的发育成熟,并阻断髓鞘蛋白的表达^[27]。在动物脊髓损伤模型中高水平的BMP4表达水平与星形胶质细胞形成有关,参与严重的胶质疤痕的形成^[28]。抑制BMP4信号通路不但可以促进OL的形成和髓鞘再生,还可以促进神经元的修复^[26]。BMP4的生理性拮抗剂Noggin(SYM1)在CNS髓鞘形成中起重要作用,操纵这些分子即BMP4和Noggin可能是髓鞘再生有希望的治疗方法^[27]。

3.3 Wnt/ β -catenin信号通路

MS的免疫应答受Wnt/ β -catenin信号通路调节,MS疾病过程中Wnt/ β -catenin信号通路表达上调,促进NF- κ B活化,两者相互正调节^[29]。MS脱髓鞘病灶中Wnt/ β -catenin信号通路的表达上调,而在髓鞘再生阶段Wnt/ β -catenin信号通路下调,有利于OPCs增值和分化发育^[29]。遗传或药物性激活经典Wnt/ β -catenin信号通路可抑制OL分化,抑制髓鞘形成与再生^[29-30]。PPAR γ 激活可抑制NF- κ B,也能下调Wnt/ β -catenin信号通路,PPAR γ 与Wnt/ β -catenin信号通路作用相反,PPAR γ 激动剂可通过控制NF- κ B活性和经典Wnt/ β -catenin信号通路抑制髓鞘脱失,促进髓鞘再生,为MS的有效治疗带来希望^[29]。

4 展望

影响髓鞘修复再生的因素还有很多,但整体治疗脱髓鞘

疾病的目标明确,即运用相应药物作用于相关目的细胞(OPCs,OLs和星形胶质细胞等),从而促进OPCs增殖、迁移、分化发育,形成成熟少突胶质细胞,以促进髓鞘再生,同时抑制星形胶质细胞形成,从而抑制疤痕形成等。目前已经明确了一些影响髓鞘形成的相关因素,且对其相关机制有了较深入的了解。随着髓鞘再生的错综复杂的机制被逐步阐明,有效治疗MS等脱髓鞘疾病的新型疗法比以往任何时候都更接近现实。

参 考 文 献

- [1] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of People with multiple sclerosis[J]. European Journal of Neurology, 2018, 25(2):215-237.
- [2] Ferret-Sena VC, Capela, Sena A. Metabolic dysfunction and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in multiple sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6):1639-1663.
- [3] Franklin RJ, Kotter MR. The biology of CNS remyelination; the key to therapeutic advances[Z], 2008:19-25.
- [4] Murtie JC, Zhou YX, Le TQ, et al. PDGF and FGF2 pathways regulate distinct oligodendrocyte lineage responses in experimental demyelination with spontaneous remyelination[J]. Neurobiol Dis, 2005, 19(1/2):171-182.
- [5] Adriana, Octaviana, Dulamea. The contribution of oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitor cells to central nervous system repair in multiple sclerosis: perspectives for remyelination therapeutic strategies[J]. Neural Regeneration Research, 2017, 12(12):1939-1944.
- [6] Skaper, D S. Oligodendrocyte precursor cells as a therapeutic target for demyelinating diseases[Z], 2019:119-144.
- [7] Fancy, P S. Myelin regeneration; a recapitulation of development? [Z]. Annu Rev Neurosci, 2011:21-43.
- [8] Yeung MSY, Djelloul M, Steiner E, et al. Dynamics of oligodendrocyte Generation in multiple sclerosis[J]. Nature, 2019, 566(7745):538-542.
- [9] Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases[J]. J Neural Transm, 2018, 125(5):781-795.
- [10] Lin CC, Edelson BT. New insights into the role of IL-1 β in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis[J]. J Immunol, 2017, 198(12):4553-4560.
- [11] Mason JL, Suzuki K, Chaplin DD, et al. Interleukin-1 β promotes repair of the CNS[J]. J Neurosci, 2001, 21(18):7046-7052.
- [12] Zhang Y, Taveggia C, Melendez-Vasquez C, et al. Interleukin-11 potentiates oligodendrocyte survival and maturation, and myelin formation[J]. J Neurosci, 2006, 26(47):12174-12185.
- [13] Madsen PM, Motti D, Karmally S, et al. Oligodendroglial TNF- α mediates membrane TNF-Dependent repair in experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting oligodendrocyte differentiation and remyelination[J]. J Neurosci, 2016, 36(18):5128-5143.
- [14] Arnett HA, Mason J, Marino M, et al. TNF α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination [J]. Nat Neurosci, 2001, 4(11):1116-1122.
- [15] Caminero AC, X. Montalban, tumor necrosis factor α (TNF- α), anti-TNF- α and demyelination revisited; an ongoing story[J]. J Neuroimmunol, 2011, 234(1/2):1-6.
- [16] Hagman, S. Effects of inflammatory cytokines IFN- γ , TNF- α and IL-6 on the viability and functionality of human pluripotent stem cell-derived neural cells[Z], 2019:36-45.
- [17] Nageeb RS, A. Fawzy, serum insulin-like growth factor 1(IGF-1) in multiple sclerosis; relation to cognitive impairment and fatigue[J]. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg, 2018, 54(1):25.
- [18] Skihar V, Silva C, Chojnacki A, et al. Promoting oligodendrogenesis and myelin repair using the multiple sclerosis medication glatiramer acetate[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(42):17992-17997.
- [19] Shahbazi, M. Novel functional polymorphism in IGF-1 gene associated with multiple sclerosis: A new insight to MS[Z], 2017:33-37.
- [20] Hlavica, M. Intrathecal insulin-like growth factor 1 but not insulin enhances myelin repair in young and aged rats[Z], 2017:41-46.
- [21] Henrique D, Schweisguth F. Mechanisms of notch signaling; a simple logic deployed in time and space [J]. Development, 2019, 146(3):dev172148.
- [22] Bassil RO, W. Elyaman, notch signaling and t-helper cells in EAE/MS[Z], 2013:570731.
- [23] Jurynczyk M, Jurewicz A, Bielecki B, et al. Inhibition of notch signaling enhances tissue repair in an animal model of multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2005, 170(1/2):3-10.
- [24] Aparicio E, Mathieu P, Pereira Luppi M, et al. The notch signaling pathway; its role in focal CNS demyelination and apotransferrin-induced remyelination[J]. J Neurochem, 2013, 127(6):819-836.
- [25] Eixarch, H. Bone morphogenetic proteins in multiple sclerosis: Role in neuroinflammation[Z], 2018:1-10.
- [26] Grinspan, B J. Bone morphogenetic proteins; inhibitors of myelination in development and disease[Z], 2015:195-222.
- [27] Harnisch K, Teuber-Hanselmann S, Macha N, et al. Myelination in multiple sclerosis lesions is associated with regulation of bone morphogenetic protein 4 and its antagonist noggin[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1):154-166.
- [28] Fuller ML, Dechant AK, Rothstein B, et al. Bone morphogenetic proteins promote gliosis in demyelinating spinal cord lesions [J]. Ann Neurol, 2007, 62(3):288-300.
- [29] Vallée A, Vallée JN, Guillemin R, et al. Interactions between the canonical WNT/Beta-Catenin pathway and PPAR γ on neuroinflammation, demyelination, and remyelination in multiple sclerosis[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(4):783-795.
- [30] Hammond E, Lang J, Maeda Y, et al. The Wnt effector transcription factor 7-Like 2 positively regulates oligodendrocyte differentiation in a manner Independent of Wnt/beta-Catenin signaling[J]. Journal of Neuroscience, 2015, 35(12):5007-5022.