视神经脊髓炎实验模型的研究进展

王晓 综述 任士卿 审校

河北医科大学第三医院神经内科 河北省石家庄市 050051

摘要: 视神经脊髓炎(NMO)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,以反复发作的视神经炎和脊髓炎为主要表现,目前尚无有效的治疗方法。NMO免疫球蛋白G抗体(NMO-IgG)是其特异性标记物,在NMO的发病机制中发挥重要作用。本文简述了NMO的病理改变和发病机制,重点介绍了NMO的各种体内外模型包括细胞培养、组织切片培养以及动物模型的制备方法以及优缺点。

关键词: 视神经脊髓炎;视神经脊髓炎自身免疫球蛋白;病理变化;发病机制;体内外模型

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,主要累及视神经和脊髓,表现为反复发作的视神经炎和脊髓炎。患者血清中发现特异性的NMO自身抗体免疫球蛋白G(neuromyelitis optica immunoglobulin G antibody, NMO-IgG)^[1],不仅使其与多发性硬化相区别,并且扩展了NMO疾病谱。NMO-IgG的靶抗原是水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4),其主要在中枢神经系统星形胶质细胞的足突上表达。研究表明NMO-IgG与AQP4结合在NMO发病机制中发挥重要作用^[2]。近年来建立了各种NMO体内外实验模型,从不同角度探讨了NMO的发病机制。尽管目前尚无一种NMO模型能完全模拟NMO的临床表现和病理特征,但NMO模型为进一步探索NMO发病机制及寻找新的治疗方法奠定了基础。

1 视神经脊髓炎的病理及发病机制

NMO患者急性期脊髓病灶典型的组织病理改变包括局灶性或广泛性血管周围脱髓鞘、巨噬细胞浸润、轴索损伤、灰质和白质坏死及血管周围炎症反应。非典型表现为反应性星形胶质细胞增生、小胶质细胞激活、轴索损伤、中性粒细胞浸润和少突胶质细胞的凋亡,而无明显脱髓鞘。慢性病灶主要包括胶质增生、囊性变和空腔形成,坏死灶周围血管增生,血管壁增厚和透明样变性^[3]。在增厚透明样变性的血管周围出现免疫球蛋白和补体沉积以及嗜酸性细胞和中性粒细胞浸润,星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和AQP4缺失是NMO病灶的主要免疫病理

特征^[4]。最近对7例NMO患者病理研究发现急性期病灶具有复杂的病理改变,存在6种不同的病理改变类型,而星形胶质细胞损伤和破坏是急性期的主要病理特点^[5]。

目前认为NMO主要的发病机制是血液中的NMO-IgG通过血脑屏障和星形胶质细胞足突上的AQP4结合,募集和激活补体产生补体依赖性细胞毒性作用,或活化效应细胞如自然杀伤细胞产生抗体依赖性细胞毒性作用引起星形胶质细胞损害。补体激活和星形胶质细胞产生的细胞因子诱导炎症细胞如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞移行,进一步损害血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),导致更多的NMO-IgG进入中枢神经系统,炎症细胞脱颗粒和星形胶质细胞损害继发性引起少突胶质细胞损伤、髓鞘脱失和轴索损害,从而产生相应的神经功能缺损表现^[2]。另外NMO-IgG与AQP4结合能引起星形胶质细胞膜上AQP4内陷和兴奋性氨基酸转运体2(excitatory amino acid transporter 2, EAAT 2)的下调,也可能参与NMO的致病过程^[6]。

2 NMO体外模型

2.1 细胞培养NMO模型

NMO体外细胞培养模型主要分为两大类。一类是星形胶质细胞培养,基于AQP4主要表达于星形胶质细胞足突上。应用大鼠大脑皮质星形胶质细胞原代培养发现NMO-IgG阳性血清能诱导星形胶质细胞坏死,其过程需要补体参与^[7]。在大鼠大脑皮质混合细胞培养中NMO-IgG阳性血清除了引

收稿日期:2015-04-28;修回日期:2015-06-10

作者简介:王晓(1986-),女,在读硕士,主要从事神经免疫疾病研究。

通讯作者:任士卿(1966-),男,博士,硕士生导师,主任医师,教授。主要从事神经内科临床及神经免疫疾病研究。E-mail:renhsiq6666@163.com。

起星形胶质细胞死亡外,尚可激活小胶质细胞并导致神经元死亡^[8]。人胎儿大脑星形胶质细胞和上皮细胞混合培养发现 NMO-IgG 能减少星形胶质细胞 AQP4 表达,破坏血脑屏障、引起中性粒细胞募集和自然杀伤细胞脱颗粒^[9]。另一类是细胞转染方法。将含 AQP4 的质粒转染到靶细胞中,使其能稳定表达 AQP4。NMO 患者血清提取的 IgG 主要是 IgG1 选择性地和靶细胞膜上 AQP4 细胞外部分结合,迅速引起靶细胞膜上 AQP4 下调和激活补体^[10]。使用不同 AQP4 亚型转染的中国仓鼠卵巢细胞体外培养中,发现 NMO-IgG 和 AQP4-M23 表达细胞结合产生较 AQP4-M1 更强的补体依赖性毒性作用,提示补体介导的细胞毒性作用需要 AQP4 形成正交序列结构^[11]。体外细胞培养方法操作简单、成本低、重复性好,培养条件和影响因素容易控制,是探讨 NMO-IgG 和星形胶质细胞表面 AQP4 结合引起细胞毒性机制的重要工具,但并不能完全模拟体内复杂的内环境因素相互之间的作用。

2.2 组织切片培养 NMO 模型

Zhang 等^[12]建立一种组织切片体外培养的 NMO 模型。应用振荡切片机将脊髓切成厚度为 300 μm 的横断面薄片制备 NMO 脊髓培养模型。加入 NMO-IgG 及人补体后脊髓切片染色可见明显的 GFAP, AQP4 染色缺失、小胶质细胞激活以及补体沉积和髓鞘脱失,而加入 NMO-IgG 及补体的 AQP4 敲除鼠及单纯给予 NMO-IgG 或补体的脊髓切片均未见上述病理变化,提示该脊髓培养模型适合 NMO 研究,同时也证明了 NMO-IgG、AQP4 及补体共同参与其发病机制。另外该作者也成功制备了视神经和海马切片培养的 NMO 模型,然而脑切片与脊髓切片比较,其病理改变相对较轻,而视神经的培养要求技术相对较高,且生存时间较短,相对限制了他们的实用性。脊髓切片模型研究中也发现中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞以及细胞因子如白细胞介素 6 等存在时,即使暴露相对较低剂量的 NMO-IgG 和补体也能产生更加严重的病理改变^[12],提示这些细胞和因子在 NMO 发病机制中也发挥一定作用。但该模型缺乏脊髓的血管结构,不能观察血脑屏障的作用,并且实验需要大量的培养液减弱了细胞外液炎性因子的作用是其缺点。

3 NMO 体内模型

NMO 动物模型主要有两大类:以实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomye-

litis, EAE) 为基础的被动转运 NMO 模型和体内直接注射 NMO-IgG 和补体及细胞因子的 NMO 模型。

3.1 EAE 为基础的 NMO 模型(NMO/EAE)

大鼠腹腔注射 NMO-IgG,即使是在血脑屏障缺陷鼠也不能引起类似 NMO 的病理改变,然而先制备 EAE 大鼠模型,再腹腔注射 NMO-IgG 后却能明显增加 EAE 损伤程度,在脊髓产生类似 NMO 的病理改变^[13]。这种 NMO 模型制备有两种方法,一种是由主动免疫或被动免疫诱导 NMO/EAE,另一种由完全弗氏佐剂单独诱导 NMO/EAE。主动免疫 NMO/EAE 模型由髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP) 及完全弗氏佐剂共同诱导大鼠产生 MBP 反应 T 细胞并进入中枢神经系统,在疾病高峰期,腹腔注射 NMO-IgG,能加重 EAE 临床表现,脊髓病理观察到类似 NMO 急性期的病理改变^[14]。由 MBP 反应 T 细胞被动转输给大鼠随后腹腔注射含 NMO-IgG 的 NMO 患者血清,也显示和主动免疫 NMO/EAE 模型相似的临床和病理变化,且病灶主要波及 AQP4 高度表达的部位^[14]。另外研究发现在病灶边缘可见星形胶质细胞肿胀,细胞核增大, AQP4 表达缺失而 GFAP 免疫反应性存在,提示 AQP4 损伤在前,GFAP 损害在后,这和 NMO 早期病理变化一致^[15]。不同的中枢神经系统抗原特异性 T 细胞被动免疫 NMO/EAE 模型研究发现 MBP、钙结合蛋白 S100 β 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白特异性 T 细胞诱导的 EAE 模型均能破坏血脑屏障,使 T 细胞和 NMO-IgG 进入中枢神经系统,但 MBP 抗原特异性 T 细胞在 NMO/EAE 模型病灶中活化最明显, AQP4 缺失病灶最大,募集巨噬细胞和小胶质细胞能力最强,而髓鞘少突胶质细胞糖蛋白特异性 T 细胞在中枢神经系统并不活化,也未见星形胶质细胞损害病灶,表明 NMO/EAE 模型不仅需要 T 细胞打开血脑屏障允许 NMO-IgG 和补体进入中枢神经系统,同时需要局部 T 细胞活化提供炎症环境,才能形成类似 NMO 病灶损害^[16]。然而单独完全弗氏佐剂注射虽然不能激活 T 细胞,但可损害血脑屏障使 NMO-IgG 进入中枢神经系统,产生 NMO 病理变化,提示除了 T 细胞,非特异性炎性反应也可破坏血脑屏障,并且通过 NMO-IgG 导致星形胶质细胞损伤^[17]。总之 NMO/EAE 模型是研究 NMO 早期病灶形成机制的理想模型,但其需要大量的 NMO-IgG 以及实验动物品种单一,同时可能存在 EAE 本身病理变化的干扰是其缺点。

3.2 直接注射 NMO-IgG 和补体或细胞因子的 NMO 模型

这种方法无需对实验动物预先进行免疫处理,而是直接将 NMO-IgG 和人的补体等注射到动物脑内、脑室或鞘内,制备 NMO 动物模型。

小鼠脑内注射 NMO-IgG 和人补体后 12 h 病灶内 AQP4 和 GFAP 表达缺失、胶质细胞肿胀、髓鞘脱失和早期轴索损伤,但炎症反应不明显;注射后 7 d 病灶内可见明显的单核细胞和多核细胞浸润、血管周围补体沉积、AQP4 和 GFAP 表达缺失、广泛脱髓鞘以及神经元死亡^[18]。表明 NMO-IgG 首先通过典型补体通路破坏星形胶质细胞,随后诱导炎症反应导致广泛脱髓鞘以及神经元死亡。在缺乏 T 细胞的裸鼠脑内注射 NMO-IgG 和人的补体也能产生和野生型鼠相类似的 NMO 病灶,提示本模型不需要 T 细胞参与^[19]。另外在脑内注射 NMO 模型中发现缺乏中性粒细胞或者加用中性粒细胞蛋白酶抑制剂均能减轻上述病理变化,提示中性粒细胞涉及 NMO 早期病灶形成过程^[20]。另外使用增强补体依赖性细胞毒性或抗体依赖性细胞介导的毒性作用的突变人重组单克隆 NMO-IgG 和人补体的小鼠脑内注射模型研究也证实抗体依赖性细胞毒性在 NMO 病理机制中发挥重要作用^[21]。该类模型适合 NMO 治疗实验研究。但 NMO-IgG 不能激活小鼠补体,必需联合注射人补体;另外有时需要重复脑内注射,可能会改变中枢神经系统对炎症刺激的敏感性;而小鼠血清对经典的补体通路有很强的抑制作用且其存在弱的内在补体活性,使其用于制备 NMO 模型受到一定的限制^[22]。

Lewis 大鼠脑内单独注射 NMO-IgG,3 h 后发现 NMO-IgG 主要分布于注射点周围约 6.2 mm² 的区域,5 d 后形成明显的 NMO 病灶,包括炎症细胞浸润,AQP4 表达缺损及脱髓鞘改变^[22]。如果预先给予 Lewis 大鼠腹腔注射 NMO-IgG,6 h 后脑内造成针刺损伤,18 h 后再次腹腔注射 NMO-IgG,针道周围亦能产生类 NMO 病灶^[24],提示该大鼠 NMO 模型并不需要外源性补体,仅依赖内源性补体。Lewis 大鼠纹状体内注射白细胞介素 1 β 能在针道周围产生类似 NMO 病灶,增加病灶局部血管周围补体活性,其可能通过诱导中性粒细胞和补体移行到病灶部位加重组织损伤和病灶形成^[25]。故上述模型适用于研究 NMO-IgG 依赖性病理机制,并为研究细胞因子和趋化因子在 NMO 发病机制中作用提供

了方向。而小鼠脑内注射 NMO-IgG 联合自然杀伤细胞也能产生类似 NMO 病灶损害如 AQP4 和 GFAP 丧失,为研究抗体依赖性细胞介导毒性作用提供了方法^[26]。

以上这些模型病灶均在实验动物的大脑,并不在 NMO 的常见部位视神经和脊髓。Matsumoto 等^[27]将 NMO-IgG 阳性血清直接注射到 SD 大鼠视神经鞘内,首次建立了 NMO 视神经炎模型。另外在小鼠视交叉附近连续 3 天持续注射 NMO-IgG 和人的补体,12 只小鼠中 8 只产生类似 NMO 病理特点的视神经炎,在 CD95 敲除鼠视神经病理改变明显加重,提示在视神经炎模型中补体的重要作用^[28],该视神经炎模型适用于研究 NMO 视神经炎的发病机制以及评价治疗药物对视神经解剖和功能的影响。小鼠腰 5~6 椎间隙单次鞘内注射 NMO-IgG 和人补体并不导致脊髓病理变化,而 80% 的 CD59 基因敲除鼠却产生长脊髓节段白质广泛性病变,病理显示和人 NMO 病理变化类似,成功建立了 NMO 脊髓炎模型^[29]。最近对 Lewis 大鼠 3 周内反复环枕膜鞘内注射人 NMO-IgG,大鼠逐渐出现进展性脊髓病体征,磁共振显示注射部位长节段脊髓病灶,脊髓病理示病灶内灰白质特异性 IgG 沉积,轴索和髓鞘破坏,星形胶质细胞和少突胶质细胞丧失,AQP4 和 EAAT 2 表达减少而 GFAP 保留。停止鞘内注射 AQP4 抗体后脊髓病理变化和体征可逐渐恢复,符合缓解复发的过程^[30],然而这种模型制备复杂,周期长,且无明显的炎症细胞浸润和补体的活化,不能用来阐述其炎症机制。

4 其他 NMO 模型

其他 NMO 模型并不涉及 NMO-IgG,但这些模型动物病变部位和病理变化类似 NMO。使用大鼠重组髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(1-116)和不完全弗氏佐剂免疫诱导布朗挪威大鼠制备视神经脊髓脱髓鞘模型,30 d 后 80% 以上大鼠视神经和脊髓出现脱髓鞘改变和炎症细胞浸润,视神经 AQP4 表达减少而 GFAP 增加,脊髓 AQP4 和 GFAP 表达均增加,并且大鼠运动障碍评分与炎症脱髓鞘程度有关,而和 AQP4 或 GFAP 表达无关^[31]。2D2 转基因小鼠模型是由髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)特异性 T 细胞转基因鼠和特异性 B 细胞受体转基因鼠杂交形成,此模型鼠能自发出现视神经炎及严重的脊髓炎表现,并不累及大脑,但无补体沉积的病理改变^[32]。这类模型可能对研究 NMO-IgG 阴性

NMO 发病机制提供实验方法。

5 展望

目前尚没有一种模型能够完全模拟人类 NMO 的所有病理和临床表现。而其他自身抗体、AQP4 特异性 T 细胞、环境和遗传因素对 NMO 的影响尚需进一步研究。尽管 NMO 模型已经取得了很大的进展。发展更完美的 NMO 模型并探讨新的治疗方法是将来的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364 (9451): 2106-2112.
- [2] Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 149-164.
- [3] Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*, 2014, 24(1): 83-97.
- [4] Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*, 2007, 130(Pt5): 1224-1234.
- [5] Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(6): 815-827.
- [6] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*, 2008, 205(11): 2473-2481.
- [7] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport*, 2009, 20(5): 508-512.
- [8] 刘亚坤,张洁,任士卿.水通道蛋白4抗体对体外培养大鼠皮质神经细胞的毒性作用. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(7): 663-666.
- [9] Vincent T, Saikali P, Cayrol R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5730-5737.
- [10] Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2007, 69(24): 2221-2231.
- [11] Phuan PW, Ratelade J, Rossi A, et al. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem*, 2012, 287(17): 13829-13839.
- [12] Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 943-954.
- [13] Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 630-643.
- [14] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(4): 623-627.
- [15] Parratt JD, Prineas JW. Neuromyelitis optica: a demyelinating disease characterized by acute destruction and regeneration of perivascular astrocytes. *Mult Scler*, 2010, 16(10): 1156-1172.
- [16] Pohl M, Kawakami N, Kitic M, et al. T cell-activation in neuromyelitis optica lesions plays a role in their formation. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1(1): 85.
- [17] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(1): 205-210.
- [18] Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*, 2010, 133(Pt2): 349-361.
- [19] Saadoun S, Waters P, Macdonald C, et al. T cell deficiency does not reduce lesions in mice produced by intracerebral injection of NMO-IgG and complement. *J Neuroimmunol*, 2011, 235(1-2): 27-32.
- [20] Saadoun S, Waters P, MacDonald C, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*, 2012, 71(3): 323-333.
- [21] Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(5): 699-709.
- [22] Ratelade J, Verkman AS. Inhibitor(s) of the classical complement pathway in mouse serum limit the utility of mice as experimental models of neuromyelitis optica. *Mol Immunol*, 2014, 62(1): 104-113.
- [23] Asavapanumas N, Ratelade J, Verkman AS. Unique neuromyelitis optica pathology produced in naive rats by intracerebral administration of NMO-IgG. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(4): 539-551.
- [24] Asavapanumas N, Verkman AS. Neuromyelitis optica patholo-

- gy in rats following intraperitoneal injection of NMO-IgG and intracerebral needle injury. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 48.
- [25] Kitic M, Hochmeister S, Wimmer I, et al. Intrastratial injection of interleukin-1 beta triggers the formation of neuromyelitis optica-like lesions in NMO-IgG seropositive rats. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1(1): 5.
- [26] Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, et al. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(6): 861-872.
- [27] Matsumoto Y, Kanamori A, Nakamura M, et al. Sera from patients with seropositive neuromyelitis optica spectral disorders caused the degeneration of rodent optic nerve. *Exp Eye Res*, 2014, 119: 61-69.
- [28] Asavapanumas N, Ratelade J, Papadopoulos MC, et al. Experimental mouse model of optic neuritis with inflammatory demyelination produced by passive transfer of neuromyelitis optica-immunoglobulin G. *J Neuroinflamm*, 2014, 11: 16.
- [29] Zhang H, Verkman AS. Longitudinally extensive NMO spinal cord pathology produced by passive transfer of NMO-IgG in mice lacking complement inhibitor CD59. *J Autoimmun*, 2014, 53: 67-77.
- [30] Geis C, Ritter C, Ruschil C, et al. The intrinsic pathogenic role of autoantibodies to aquaporin 4 mediating spinal cord disease in a rat passive-transfer model. *Exp Neurol*, 2015, 265: 8-21.
- [31] Collongues N, Chanson JB, Blanc F, et al. The Brown Norway opticospinal model of demyelination: does it mimic multiple sclerosis or neuromyelitis optica? *Int J Dev Neurosci*, 2012, 30(6): 487-497.
- [32] Bell JC, Liu Q, Gan Y, et al. Visualization of inflammation and demyelination in 2D2 transgenic mice with rodent MRI. *J Neuroimmunol*, 2013, 264(1-2): 35-40.

反应性星形胶质细胞与轴突再生

杨茜¹ 综述 周华军^{1,2} 审校

1. 三峡大学第一临床医学院神经病学研究所,湖北省宜昌市 443003

2. 宜昌市中心人民医院神经内科,湖北省宜昌市 443003

摘要:星形胶质细胞是中枢神经系统中最丰富的胶质细胞类型,中枢神经系统损伤后,星形胶质细胞在形态和分子表达上发生变化形成反应性星形胶质细胞。反应性星形胶质细胞对轴突再生有着双重影响。一方面,反应性星形胶质细胞能分泌神经营养因子,具有神经保护和修复作用;另一方面,反应性星形胶质细胞若过度增殖形成胶质瘢痕,则抑制轴突再生,不利于神经功能恢复。

关键词:反应性星形胶质细胞;轴突再生;胶质瘢痕

星形胶质细胞(astrocytes, AST)是脑中主要的支持细胞,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中AST最丰富,其数量超出了神经元数量的5倍。然而我们对AST的了解远远落后于对神经元形态和功能的认识,原因可能是人们传统上认为AST只是简单地填充在神经元与神经元的空隙之间以及AST并不产生动作电位。AST支持着神经元的功能活动,包括促进突触形成、调节细胞外的离子浓度和神经递质、为神经元提供代谢底物、维

持血脑屏障、摄入谷氨酸抑制兴奋性中毒、清除自由基、提供营养和生长因子^[1,2]。在CNS受损后AST被激活,形成反应性星形胶质细胞(reactive astrocytes, RAS),RAS到底怎样影响着轴突再生,众多文献对此看法不一,因此本文将对RAS对轴突再生的影响作一综述。

1 反应性星形胶质细胞

RAS是指在病理条件下AST发生基因表达、形态和功能状态的变化,这些病理条件包括脊髓损伤

基金项目:国家自然科学基金青年基金(8120625)

收稿日期:2015-04-28;修回日期:2015-06-24

作者简介:杨茜(1990-),女,在读硕士研究生,主要从事脑出血基础疾病的研究。

通讯作者:周华军(1982-),男,博士,硕士生导师,主要从事脑血管疾病的研究。E-mail:zhouhuajun02@126.com。