

- 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. Intrastriatal 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 optico-spinal 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。

(spinal cord injury, SCI)、脑损伤、脑实质机械性损伤、缺血以及感染或神经退变性疾病^[3]。已证实RAS会恢复成一种部分不成熟的分子状态,允许RAS再表达一系列因子/蛋白质修复受损部位的组织^[4]。RAS可表达胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白(vimentin)、S100 β 、巢蛋白(nestin)、谷氨酸/天冬氨酸转运体(glutamate-aspartate transporter)和胶质细胞谷氨酸转运体-1(glial glutamate transporter-1)等,而表达GFAP是RAS的典型特征^[5,6]。在形态上的变化主要是AST胞体进行性肥大,细胞质变得丰富,可出现极化。同时RAS突起的平均体积,直径及分支程度均会有所增加。

2 轴突再生

轴突再生通常是指受损的轴突生长至它们原先的靶组织,并为之重新建立连接、恢复功能。轴突再生对CNS损伤后的功能恢复至关重要。与周围神经系统相比,成人CNS中的神经元在损伤后其轴突通常难以再生^[7]。轴突再生失败的原因复杂,部分原因是病变区域少突胶质细胞/鞘磷脂、NG2胶质细胞及RAS上存在抑制轴突再生的抑制性配体。神经元生长锥受体与抑制性配体结合后,激活胞内信号通路的Rho家族GTP酶,从而扰乱肌动蛋白细胞骨架导致生长锥倒塌^[8]。现已知的抑制性配体包括硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)中的神经蛋白聚糖、短小蛋白聚糖、磷酸酶蛋白聚糖、细胞粘素及NG2等这些存在于细胞膜上或是分泌性的蛋白分子^[9,10]。胶质瘢痕(glia scar)的形成是发生在CNS损伤后的一种反应性细胞过程,涉及到RAS、激活的小胶质细胞、成纤维细胞、内皮细胞、浸润的免疫细胞以及围绕在受损区域的细胞外基质^[11]。胶质瘢痕中的抑制性细胞外基质包括CSPGs、粘素和胶原蛋白^[11]。越来越多的证据显示,在CNS损伤的急性期小胶质细胞、巨噬细胞以及浸润的炎性细胞释放的细胞因子可能与AST增殖和胶质瘢痕形成有关,这些因子包括诱导物,如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、干扰素 γ (Interferon γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及阻遏物,如IL-10^[12,13]。最近,浸润积累在CNS受损区域的巨噬细胞已被提议是另一种重要的轴突生长的阻碍物^[14]。再者,CNS中成熟神经元内在的轴突再生能力也不足^[15]。

3 反应性星形胶质细胞对轴突再生的影响

RAS所经历的变化是特定的级联信号事件,并能导致AST获得或失去一些功能,从而转化为有利或不利的影晌。

3.1 反应性星形胶质细胞对轴突再生的不利影晌

以RAS为主要成分的胶质瘢痕以及RAS分泌的抑制性分子是轴突再生失败的重要影响因素。

瘢痕组织一般分为两个部分,即纤维和胶质部分。主要由入侵的成纤维细胞组成的纤维瘢痕占据着病变的中心区域,而胶质瘢痕在纤维瘢痕的外围,形成物理屏障阻碍轴突再生。CNS一旦损伤后,许多信号通路及激活和调节RAS的分子介质启动和维护着胶质瘢痕。当CNS损伤后,病变区域的RAS上调骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs),而BMPs阻止轴突再生。Matsuura等^[16]通过向蛛网膜下腔注射BMP拮抗剂noggin发现大鼠脊髓损伤区域的皮质脊髓束明显再生,大鼠的运动功能也增强。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在正常成年人的AST中无法检测到,但是SCI后AST会上调EGFR的表达^[17]。EGFR通过活化Rheb-mTOR信号通路诱导RAS迁移至病灶区域并形成胶质瘢痕^[18,19]。另外EGFR的配体,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α),能够刺激AST分泌CSPGs进一步形成胶质瘢痕^[20]。CNS受损后,RAS中的波形蛋白和GFAP等细胞骨架中间丝蛋白均会上调。研究显示将小鼠波形蛋白或GFAP的基因敲除后,在脊髓或脑病变区域形成的胶质瘢痕呈现正常。然而双基因敲除这两种基因后,瘢痕变得稀薄而不密集,这可能是由于细胞骨架中间丝消融后影响着AST的能动性^[21],并且通过慢病毒介导这两种基因沉默后促进了轴突生长及功能恢复^[22]。SCI后,转化生长因子 β (transforming growth factors- β , TGF- β)是反应性星形胶质细胞胶质化的介导者,它能活化CSPGs的上游激活物,阻断TGF- β 信号能够减少胶质瘢痕的形成^[23]。IL-6/信号转导和转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)信号通路是一条经典的促发星形细胞胶质化的通路,通过基因敲除小鼠AST上的STAT3,能够降低GFAP的表达,抑制瘢痕形成,促进轴突再生^[24]。

然而即使胶质瘢痕没有形成,CNS受损后轴突再生仍受到抑制^[25]。在病变区胶质瘢痕中的RAS

能够上调一些分子如细胞粘素、脑信号蛋白 3、酪氨酸蛋白激酶-B2、slit 蛋白以及 CSPGs 等^[24], 它们与胶质瘢痕共创的环境对抑制轴突再生起着重要作用。当轴突延伸至胶质瘢痕并与其密切接触后, 轴突末端会形成营养不良的终末分支并缩回^[27]。而在这些分子中, CSPGs 是研究最多的一类蛋白聚糖。RAS 上调 CSPGs 的表达后, 随后 CSPGs 会释放至细胞外, 神经元生长锥会沿着 CSPGs 的浓度梯度延伸, 直至达到一个浓度阈值使生长锥无法延长^[28]。SCI 后, 用软骨素酶 ABC 降解 CSPGs 可增强突触可塑性, 提高轴突再生, 促进功能恢复^[29]。最近发现 CSPGs 发挥其抑制神经元轴突生长的效应主要是由酪氨酸磷酸酶受体蛋白 (protein tyrosine phosphatase- σ , PTP- σ) 和白细胞共同抗原相关磷酸酶 (leukocyte common antigen-related receptor, LAR) 介导的, 通过基因消除 PTP- σ 或 LAR 可以克服 CSPGs 的抑制作用, 促进 SCI 后皮质脊髓束的轴突再生^[30]。还有一些细胞因子或分子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、凝血酶、睫状神经营养因子可能直接由 AST 产生, 促发炎症反应, 加速神经元死亡, 直接影响轴突再生^[11, 24]。

3.2 反应性星形胶质细胞对轴突再生的有利影响

RAS 是胶质瘢痕的主要组成成分, 而胶质瘢痕是 SCI 或其他形式的 CNS 损伤后影响轴突再生的主要障碍, 因此为了减少瘢痕形成促进轴突再生, RAS 通常被认定是一类需要抑制或破坏的细胞。然而几项研究表明胶质瘢痕中的 RAS 可能在稳定受损后脆弱的大脑组织中具有重要功能, 包括限制炎症蔓延, 促进神经元存活和组织恢复^[31]。

AST 通过分泌一些营养因子, 如碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子 (glial-derived neurotrophic factor, GDNF) 和神经生长因子等促进神经元存活^[24]。最近研究发现 bFGF 能够抑制细胞凋亡, 增加 SCI 区域受损神经元的存活^[32]。bFGF 同时还可以促进功能恢复及轴突再生^[33]。在体内体外模型中, GDNF 治疗能显著减低 RAS 分泌的 GFAP 和 CSPGs 并促进 SCI 后的轴突再生^[34]。干扰 AST 反应性的一种方法是敲除编码 GFAP 或/和波形蛋白的基因。Li^[35]等发现在小鼠大脑中动脉闭塞模型中, 敲除小鼠 GFAP 和波形蛋白双基因后, 其梗死面积比对照组大 3 倍, 且会伴随着兴奋性毒素谷氨酸的吸收减少及纤溶酶原激活抑制

剂 1 的水平降低, 而纤溶酶原激活抑制剂 1 是脑缺血的一种保护蛋白。AST 可通过 STAT3 和细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 通路形成 RAS。发生 SCI 后, 与控制组相比, 在敲除 STAT3 或 SOCS3 基因的转基因小鼠中, 减少的胶质瘢痕会导致广泛的病变, 神经元和少突胶质细胞的死亡增多以及运动障碍加重^[36]。

4 结语

AST 是一类异质性, 可塑性很强的细胞。CNS 受损后, AST 受到环境影响通过增殖, 迁移至病变区域形成 RAS, 形成物理和化学屏障阻碍轴突再生。由于这些原因, AST 一直被许多研究人员列为目标细胞, 减少它们在受损区域的存在。然而 RAS 可执行许多内源性修复, 且已证明消融 AST 后对恢复是有害的。同时许多神经系统疾病有着共同的病理机制如氧化应激、兴奋性中毒和代谢障碍等, 均与调节 AST 功能相关。因此我们有必要发展更好的分子工具来指导和控制 RAS 的状态, 以便当神经元处于不利条件时能将 RAS 转换成支持细胞保护神经元, 维持神经功能的完整性。

参 考 文 献

- [1] Gleichman AJ, Carmichael ST. Astrocytic therapies for neuronal repair in stroke. *J Neurosci Lett*, 2014, 565: 47-52.
- [2] Anderson MA, Ao Y, Sofroniew MV. Heterogeneity of reactive astrocytes. *J Neurosci Lett*, 2014, 565: 23-29.
- [3] Lukovic D, Stojkovic M, Moreno-Manzano V, et al. Concise review: reactive astrocytes and stem cells in spinal cord injury: good guys or bad guys? *J Stem Cells*, 2015, 33(4): 1036-1041.
- [4] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *J Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 7-35.
- [5] Rusnakova V, Honsa P, Dzamba D, et al. Heterogeneity of astrocytes: from development to injury-single cell gene expression. *J Plos One*, 2013, 8(8): e69734.
- [6] Robel S, Berninger B, Gotz M. The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis. *J Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(2): 88-104.
- [7] Sengottuvel V, Leibinger M, Pfreimer M, et al. Taxol facilitates axon regeneration in the mature CNS. *J J Neurosci*, 2011, 31(7): 2688-2699.
- [8] Sandvig A, Berry M, Barrett L B, et al. Myelin-, reactive glia-, and scar-derived CNS axon growth inhibitors: expression, receptor signaling, and correlation with axon regeneration. *J Glia*, 2004, 46(3): 225-251.
- [9] Siebert JR, Conta SA, Osterhout DJ. Chondroitin sulfate pro-

- teoglycans in the nervous system: inhibitors to repair. *J Biomed Res Int*, 2014, 2014: 845323.
- [10] Gao Z, Zhu Q, Zhang Y, et al. Reciprocal modulation between microglia and astrocyte in reactive gliosis following the CNS injury. *J Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 690–701.
- [11] Karimi-Abdolrezaee S, Billakanti R. Reactive astrogliosis after spinal cord injury—beneficial and detrimental effects. *J Mol Neurobiol*, 2012, 46(2): 251–264.
- [12] Chi LY, Yu J, Zhu H, et al. The dual role of tumor necrosis factor- α in the pathophysiology of spinal cord injury. *J Neurosci Lett*, 2008, 438(2): 174–179.
- [13] Wang XF, Huang LD, Yu PP, et al. Upregulation of type I interleukin-1 receptor after traumatic spinal cord injury in adult rats. *J Acta Neuropathol*, 2006, 111(3): 220–228.
- [14] Zhu Y, Soderblom C, Krishnan V, et al. Hematogenous macrophage depletion reduces the fibrotic scar and increases axonal growth after spinal cord injury. *J Neurobiol Dis*, 2015, 74: 114–125.
- [15] Apará A, Goldberg JL. Molecular mechanisms of the suppression of axon regeneration by KLF transcription factors. *J Neural Regen Res*, 2014, 9(15): 1418–1421.
- [16] Matsuura I, Taniguchi J, Hata K, et al. BMP inhibition enhances axonal growth and functional recovery after spinal cord injury. *J J Neurochem*, 2008, 105(4): 1471–1479.
- [17] Li ZW, Tang RH, Zhang JP, et al. Inhibiting epidermal growth factor receptor attenuates reactive astrogliosis and improves functional outcome after spinal cord injury in rats. *J Neurochem Int*, 2011, 58(7): 812–819.
- [18] Codeluppi S, Svensson CI, Hefferan MP, et al. The Rheb-mTOR pathway is upregulated in reactive astrocytes of the injured spinal cord. *J J Neurosci*, 2009, 29(4): 1093–1104.
- [19] Xu MF, Zhou H, Hu CY, et al. The mechanisms of EGFR in the regulation of axon regeneration. *J Cell Biochem Funct*, 2014, 32(1): 101–105.
- [20] Liu B, Neufeld AH. Activation of epidermal growth factor receptor causes astrocytes to form cribriform structures. *J Glia*, 2004, 46(2): 153–168.
- [21] Lepekhin EA, Eliasson C, Berthold CH, et al. Intermediate filaments regulate astrocyte motility. *J J Neurochem*, 2001, 79(3): 617–625.
- [22] Desclaux M, Perrin FE, Do-Thi A, et al. Lentiviral-mediated silencing of glial fibrillary acidic protein and vimentin promotes anatomical plasticity and functional recovery after spinal cord injury. *J J Neurosci Res*, 2015, 93(1): 43–55.
- [23] Schachtrup C, Ryu JK, Helmrick MJ, et al. Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF- β after vascular damage. *J J Neurosci*, 2010, 30(17): 5843–5854.
- [24] Hamby ME, Sofroniew MV. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. *J Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 494–506.
- [25] Busch SA, Silver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration. *J Curr Opin Neurobiol*, 2007, 17(1): 120–127.
- [26] Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *J Exp Neurol*, 2008, 209(2): 294–301.
- [27] Busch SA, Silver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration. *J Curr Opin Neurobiol*, 2007, 17(1): 120–127.
- [28] Snow DM, Letourneau PC. Neurite outgrowth on a step gradient of chondroitin sulfate proteoglycan (CS-PG). *J Neurobiol*, 1992, 23(3): 322–336.
- [29] Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *J Nature*, 2002, 416(6881): 636–640.
- [30] Xu B, Park D, Ohtake Y, et al. Role of CSPG receptor LAR phosphatase in restricting axon regeneration after CNS injury. *J Neurobiol Dis*, 2015, 73: 36–48.
- [31] Kawano H, Kimura-Kuroda J, Komuta Y, et al. Role of the lesion scar in the response to damage and repair of the central nervous system. *J Cell Tissue Res*, 2012, 349(1): 169–180.
- [32] Zhang HY, Zhang X, Wang ZC, et al. Exogenous basic fibroblast growth factor inhibits ER stress-induced apoptosis and improves recovery from spinal cord injury. *J CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(1): 20–29.
- [33] Shi Q, Gao W, Han X, et al. Collagen scaffolds modified with collagen-binding bFGF promotes the neural regeneration in a rat hemisection spinal cord injury model. *J Sci China Life Sci*, 2014, 57(2): 232–240.
- [34] Deng LX, Hu J, Liu N, et al. GDNF modifies reactive astrogliosis allowing robust axonal regeneration through Schwann cell-seeded guidance channels after spinal cord injury. *J Exp Neurol*, 2011, 229(2): 238–250.
- [35] Li L, Lundkvist A, Andersson D, et al. Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(3): 468–481.
- [36] Okada S, Nakamura M, Katoh H, et al. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. *J Nat Med*, 2006, 12(7): 829–834.