

# 髓鞘可塑性与认知功能的研究进展

黎新悦 罗富成\*

(省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 昆明 650500)

**摘要** 大脑可塑性是指大脑可响应外部和内部刺激而引起自身结构和功能的改变。在中枢神经系统中, 髓鞘由少突胶质细胞产生, 具有保证电信号在轴突上跳跃性传递的功能。少突胶质细胞由少突胶质前体细胞分化而来, 少突胶质前体细胞在大脑中广泛存在, 且终身具有增殖分化的能力以及快速响应环境改变的潜能。长期以来人们对大脑可塑性的认识多聚焦于突触可塑性, 但近年的研究表明, 髓鞘可塑性对神经环路具有潜在的调控作用; 髓鞘不是一成不变的, 在经验或学习等条件下, 能发生厚度和节间长度等结构改变以适应神经功能的变化。因此, 该文总结了近年来髓鞘可塑性与灵长类及啮齿类动物认知功能的最新研究进展, 从而为神经系统疾病的治疗提供新的思路与策略。

**关键词** 髓鞘可塑性; 少突胶质细胞; 认知功能; 神经环路

## Research Advances on Myelin Plasticity and Cognitive Function

LI Xinyue, LUO Fucheng\*

(State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** Brain plasticity is the ability of the brain to change its structure and function in response to external and internal stimuli. Myelin, produced by oligodendrocytes, supports the rapid and synchronized transfer of information in the CNS (central nervous system). Oligodendrocytes differentiate from OPCs (oligodendrocyte precursor cells), which are distributed throughout the adult brain and have the ability to proliferate and differentiate throughout life, and have the potential to respond quickly to environmental changes. While the majority of studies on brain plasticity focus on neuronal synapses, myelin plasticity has now begun to emerge as a potential modulator of neuronal networks. A large number of studies have found that myelin is not static. Under the condition of experience or learning, myelin can undergo structural and functional changes such as changes in thickness and internode length to adapt to the function of neural circuits. Therefore, this paper summarizes the recent research progresses on myelin plasticity and cognitive function of primates and rodents, so as to provide new treatment strategies for cognition-related diseases.

**Keywords** myelin plasticity; oligodendrocyte; cognitive function; neural circuit

髓鞘是一种包裹在轴突上的多层脂质结构, 在神经系统中发挥着重要作用, 其不仅可以为轴突提供支持保护作用, 还可帮助电信号在神经元之间快

速传导<sup>[1]</sup>。在中枢神经系统中, 髓鞘由少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)形成, 一个少突胶质细胞可以包绕多根轴突形成髓鞘<sup>[2]</sup>。少突胶质细胞由少

收稿日期: 2022-01-05

接受日期: 2022-03-08

国家自然科学基金地区基金(批准号: 82060234)和云南省基础研究计划(批准号: 202101BE070001-065、202001BC070001、202102AA100053)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 18288219451, E-mail: luofc@lpbr.cn

Received: January 5, 2022

Accepted: March 8, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82060234) and the Basic Research Project of Yunnan Province (Grant No.202101BE070001-065, 202001BC070001, 202102AA100053)

\*Corresponding author. Tel: +86-18288219451, E-mail: luofc@lpbr.cn

突胶质前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)分化而来,OPCs首先分化为未成熟的少突胶质细胞,随后进一步形成成熟的少突胶质细胞,进而产生髓鞘<sup>[3]</sup>。长期以来,髓鞘被广泛认为仅仅是一种包裹在轴突上的电“绝缘层”。然而最新研究表明,髓鞘形成是一个长期动态的过程;髓鞘具有可塑性,在神经网络形成及神经功能中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。在内部因素和外部环境因素影响下,髓鞘和少突胶质谱系细胞会发生一系列的变化,这些改变可以影响与情绪、认知功能等相关的神经环路<sup>[5]</sup>。人类的髓鞘形成始于妊娠晚期,并一直延续到成年晚期<sup>[6]</sup>。核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的研究结果发现,人类感觉、运动、语言相关白质区域的成熟均与这些基本技能的发展有关<sup>[7]</sup>。因此,深入研究髓鞘可塑性对理解人类高级认知功能具有重要意义。

## 1 髓鞘发育

### 1.1 程序性髓鞘形成

程序性髓鞘形成是指少突胶质细胞在中枢神经系统中自发形成髓鞘的过程,该过程由基因引导髓鞘在特定的时间和位置形成。程序性髓鞘形成不仅普遍存在于哺乳动物的发育早期,也存在于成年后的很长一段时间,直到老年时期才出现下降<sup>[4]</sup>。GRUTZENDLER及其同事<sup>[8]</sup>使用双光子成像技术观察小鼠大脑,发现小鼠感觉皮层能终身产生少突胶质细胞和新的髓鞘节间,但在老年时期,髓鞘形成显著减少并伴有髓鞘退化的现象。大多数少突胶质细胞可以包绕20~60根轴突形成髓鞘,包绕最多可达到100圈,髓鞘节间长度一般为20~200  $\mu\text{m}$ <sup>[9]</sup>。髓鞘形成是一个复杂的过程,它主要包括:(1) OPCs的增殖与迁移;(2) OPCs与靶向轴突接触并建立联系;(3) OPCs分化至成熟的少突胶质细胞;(4) 成熟少突胶质细胞包绕轴突并不断向内延伸;(5) 膜成分的传输;(6) 压实髓鞘形成致密结构;(7) 髓鞘节间和朗飞氏结的形成<sup>[9]</sup>。少突胶质细胞形成髓鞘的时间窗很短,只需5 h就能形成所有的髓鞘<sup>[9]</sup>。研究表明,少突胶质细胞具有独立形成髓鞘的能力;体外培养的少突胶质细胞能自发包绕微纤维形成髓鞘<sup>[10]</sup>。同时,少突胶质细胞具有很强的异质性;不同来源的少突胶质细胞形成的髓鞘有所不同,如脊髓来源的少突胶质细胞比皮层来源的少突胶质细胞形成的髓鞘节间长度更长<sup>[10]</sup>。

程序性髓鞘形成受到细胞内部因素和外部环境因素的共同调节。研究发现,OPCs与轴突的接触可改变细胞内蛋白质的分布与活性,包括RhoA活性的抑制,少突胶质细胞膜上磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)的局部富集<sup>[11]</sup>。此外,信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)的定向转运和局部蛋白质翻译的激活<sup>[12]</sup>,以及重组的细胞骨架元素<sup>[2]</sup>都会影响程序性髓鞘形成。总之,以上这些变化影响了少突胶质谱系细胞靶向轴突形成髓鞘的过程。除此以外,髓鞘形成还受许多细胞外信号的调控。研究发现,在神经元中降低神经调节蛋白1(neuregulin1, NRG1)的表达,不影响中枢神经系统的髓鞘形成,但NRG1过表达可以增加髓鞘化轴突的数量以及髓鞘的厚度<sup>[13]</sup>。同时,神经元表面分子多聚唾液酸化的神经黏附分子(polysialic acid-neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM)和富含亮氨酸的重复序列和Ig结构域1(leucine rich repeat and Ig domain containing 1, LINGO1)<sup>[14]</sup>,以及星形胶质细胞衍生的细胞外基质分子透明质酸<sup>[15]</sup>均能抑制髓鞘形成。

### 1.2 神经活动依赖性髓鞘形成

除程序性髓鞘形成外,神经系统还存在一种神经活性依赖性髓鞘形成模式<sup>[10]</sup>。神经活性依赖性髓鞘形成是指髓鞘的形成由神经活性调控,从而产生异质性髓鞘化,如在活性更强的神经元上形成更厚的髓鞘。体外细胞实验发现,神经元活性与髓鞘形成有关<sup>[6]</sup>。使用河豚毒素阻碍神经元离子的跨膜流动,降低神经元活性,可抑制髓鞘形成;而使用 $\alpha$ -蝎毒(alpha-scorpion toxin)调节神经元离子门控,会增强神经元活性,从而促进髓鞘形成<sup>[16]</sup>。此外,神经元活性在稳定髓鞘结构中发挥重要作用。HINES等<sup>[17]</sup>还在斑马鱼实验中发现,即使少突胶质细胞可以在无活性的神经元上形成髓鞘,但髓鞘只能在有活性的轴突上长期存在;同时,随着神经元活动的增加,OPCs的数量也出现适度的增加。在哺乳动物中也发现相似的结果,增强神经元活性,会促进OPCs的增殖分化,增加新生少突胶质细胞的数目,进而促进髓鞘形成<sup>[18]</sup>。这些研究表明,虽然少突胶质细胞可以自发形成髓鞘,但髓鞘维持这一过程受神经元活性的影响。

综上所述,髓鞘形成大致能分为程序性髓鞘形

成和神经活性依赖性髓鞘形成两种。目前的问题是,体内正在进行的髓鞘形成是程序性的还是神经活性依赖性的?髓鞘形成在生物体的发育时期和成年时期有什么不同?这些问题还很难回答。有研究表明,对刚断奶的小鼠进行2周单独饲养,会影响髓鞘厚度、数量、长度等;而对产后21天的小鼠进行2周社交隔离,对髓鞘厚度、数量、长度的影响更小<sup>[19]</sup>。也许发育阶段的髓鞘可塑性具有更重要的作用。此外还有很多研究表明,利用运动学习和光遗传学等方法刺激神经元的活化能促进成年小鼠少突胶质细胞的形成<sup>[20-21]</sup>。

## 2 髓鞘可塑性

随着研究的深入,髓鞘可塑性占据越来越重要的位置。研究发现,随着神经元活性的改变,少突胶质谱系细胞及髓鞘会发生动态变化<sup>[21]</sup>。MONJE实验室<sup>[21]</sup>利用光遗传技术刺激小鼠前运动皮层,发现神经元活性增强可以促进OPCs有丝分裂和OPCs增殖及成熟少突胶质细胞的形成,最终促进髓鞘形成。前面我们提到在中枢神经系统中,髓鞘由少突胶质谱系细胞增殖分化而来,其中少突胶质谱系细胞可被简单分为少突胶质前体细胞、未成熟的少突胶质细胞和成熟的少突胶质细胞。目前髓鞘可塑性主要通过少突胶质谱系细胞的结构和功能改变实现:

(1) OPCs的增殖和分化;(2) 新生少突胶质细胞的形成;(3) 髓鞘节间长度的改变;(4) 朗飞氏结长度的变化;(5) 髓鞘分布的改变;(6) 髓鞘厚度的改变;(7) 少突胶质谱系细胞的其他功能的改变如细胞因子分泌能力的改变和代谢调控的改变等<sup>[22]</sup>(图1)。需要注意的是,虽然少突胶质谱系细胞与髓鞘形成及其动态变化有直接关系,但少突胶质谱系细胞还具有其他功能,例如表达硫酸软骨素蛋白聚糖(neural/glia antigen 2, NG2)的OPCs能调节邻近中间能神经元的突触,与焦虑相关<sup>[23]</sup>。

在髓鞘可塑性中,OPCs发挥着非常重要的作用。有研究发现,通过药理刺激增强神经元活性能促进该区域OPCs的增殖和分化,且髓鞘能被神经活性动态调控<sup>[18]</sup>。相应地,通过药物降低神经元活性,会抑制OPCs的增殖<sup>[16]</sup>。

在OPCs分化过程中,存在未成熟的少突胶质细胞,这是一种中间阶段的少突胶质细胞。目前,还未发现未成熟的少突胶质细胞在髓鞘可塑性中的具体作用,大多数学者将这一中间状态的少突胶质细胞当作发育过程中的中转站,其功能仍待进一步研究。

在髓鞘可塑性中,成熟的少突胶质细胞发挥着非常重要的作用。随着技术的发展,利用双光子技术观察成年小鼠感觉皮层,发现感觉皮层中存在新生的少突胶质细胞,且仍会出现新生的髓鞘节间,但

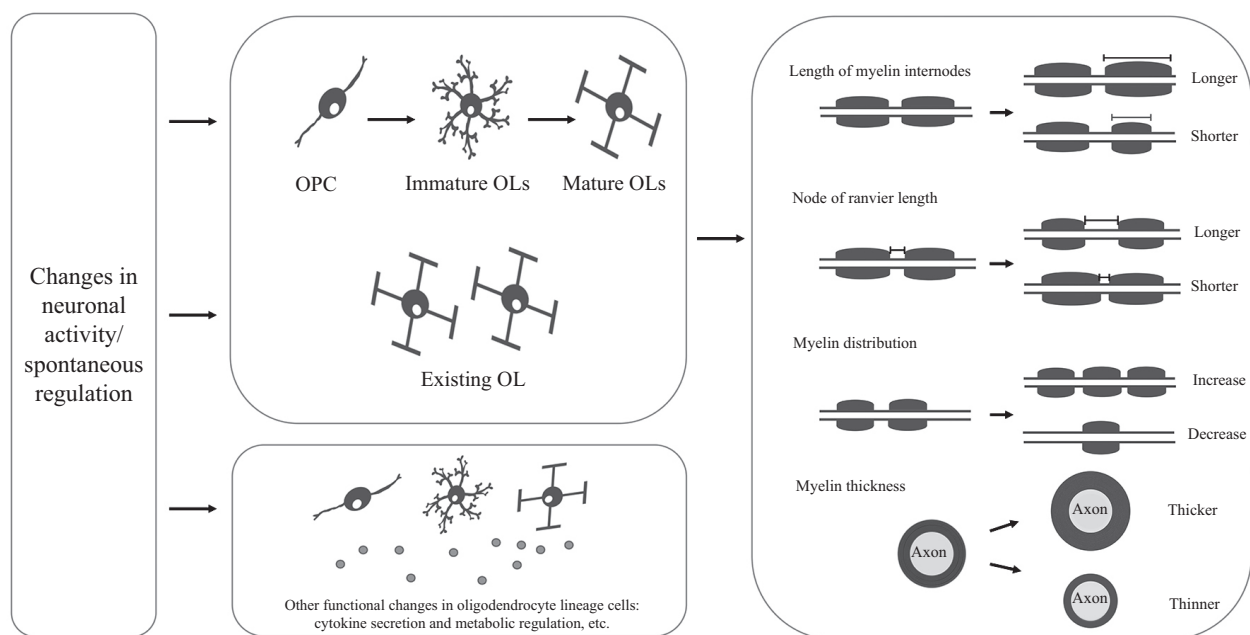


图1 髓鞘可塑性的表达方式与主要调控因素(根据参考文献[24-25]修改)

Fig.1 Expression patterns and main regulatory factors of myelin plasticity (modified from the references [24-25])

新生的髓鞘节间只由新生的少突胶质细胞形成。大部分已形成的髓鞘很稳定,在观察中只发现1%已形成的髓鞘会发生长度的变化<sup>[6]</sup>。这说明成年时期少突胶质细胞仍能不断新生并具有形成髓鞘的潜能,但已形成的髓鞘趋于稳定。也许在髓鞘可塑性中,新生髓鞘的增加比髓鞘长度改变发挥着更重要的作用。EMERY实验室<sup>[18]</sup>发现,髓鞘可塑性与神经环路之间有很重要的关系,在相同直径的轴突中,受刺激的轴突比相邻未受刺激的轴突形成的髓鞘更厚。还有光遗传刺激运动皮层研究显示,轴突刺激下产生的髓鞘较正常情况下产生的髓鞘更厚,其g-ratio具有显著差异<sup>[21]</sup>。这提示我们,髓鞘厚度的改变也许与刺激方式、刺激程度有关系。有研究发现,少突胶质细胞能调节轴突周围钾离子的水平并能改变对轴突提供代谢支持的分子分布,从而改变动作电位的传播速度<sup>[26]</sup>。还有研究发现,在神经炎症情况下,少突胶质细胞能分泌促炎的细胞因子,如白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6等,这些促炎因子能参与星形胶质细胞诱导的NF- $\kappa$ B信号转导通路,进而加剧中枢神经系统的炎症反应,这些炎症反应可能导致髓鞘减少,进而引起神经元死亡<sup>[27]</sup>。除此以外,在多发性硬化导致的脱髓鞘病变中,有研究发现,在病变区域,OPCs能上调成纤维生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)的表达<sup>[28]</sup>。同时,RAJENDRAN实验室<sup>[28]</sup>发现,在实验性自身免疫性脑脊髓炎导致的多发性硬化模型中,少突胶质细胞特异性敲除FGFR1具有抗炎和神经保护的作用。这提示我们也许少突胶质谱系细胞能改变FGFR1的水平,影响脱髓鞘和髓鞘厚度变化等情况。综上所述,少突胶质谱系细胞结构和功能的多种改变为髓鞘可塑性提供了巨大的潜能。

### 3 髓鞘可塑性与认知功能

认知是一个非常大的范畴,包含记忆、学习、语言、精神、情感等。其中学习与记忆是一个高度动态的过程。随着研究的深入,我们对髓鞘的理解已经从髓鞘的惰性功能转变到髓鞘动态、适应性的变化上。活体成像显示,少突胶质前体细胞具有终身增殖分化的能力,少突胶质谱系细胞和髓鞘可以在整个生命周期中不断变化<sup>[6]</sup>。直到成年,形成的髓鞘也没有达到一个饱和状态,社交经验、运动学习、空间记忆等多种行为能与髓鞘可塑性相互影响

(表1),这为髓鞘可塑性提供了很大的空间。

#### 3.1 社交经验

大部分哺乳动物都是群居动物,身处在社会中,时刻体会着社交经验。在新冠疫情全球蔓延的情况下,已有数百万人处于社交隔离状态,即远离社会,断绝与外界的交流。这引起了很多科学家及心理学家的重视,有研究发现,社交隔离与认知功能下降有关<sup>[29]</sup>。例如,经历严重社会情感忽视儿童的边缘系统白质区域表现出各向异性分数(fractional anisotropy, FA)降低,FA数值升高,表明脑白质的功能更加完整<sup>[30]</sup>。在小鼠实验中也发现相似结果,对产后21天的小鼠进行社会隔离即单独饲养2周,会导致前额皮质(prefrontal cortex, PFC)区域髓鞘变薄,髓鞘相关蛋白mRNA(如*Mog*、*Mbp*)表达更低。同时对产后60天小鼠进行为期2周的社交隔离,发现髓鞘节间厚度变薄<sup>[31]</sup>。这表明社会经验能影响成年小鼠PFC区域的髓鞘形成和髓鞘相关蛋白的mRNA水平。还有文章报道,对刚刚断奶的小鼠单独饲养2周,在产后65天时,其内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)区域髓鞘厚度更薄、髓鞘节间更少、髓鞘相关蛋白的mRNA(如*Mbp*、*Mag*)水平更低。而对产后21天的小鼠进行2周社交隔离,在产后65天时未发现髓鞘相关蛋白的mRNA水平的变化,也许发育时期的社交隔离对髓鞘形成的影响更大<sup>[19]</sup>。那么,髓鞘可塑性的改变能影响社交行为吗?这个答案是肯定的。克立马丁(Clemastine)是一种H1-受体拮抗剂,能促进少突胶质细胞的形成,有助于髓鞘再生;对社交隔离导致髓鞘受损的小鼠进行克立马丁灌胃给药能促进髓鞘形成,改善社交隔离的症状<sup>[32]</sup>。综上所述,社会经验影响髓鞘可塑性,同时通过调控髓鞘可塑性可以改善社交障碍。

#### 3.2 运动学习

在运动学习中,髓鞘展现出了很强的可塑性。大量研究表明,运动学习可促进少突胶质细胞产生。使用Enpp6标记未成熟的少突胶质细胞发现,在复杂的滚轮运动学习中,大脑皮层白质区域在2.5 h、运动皮质在4 h内出现大量表达Enpp6的未成熟的少突胶质细胞。这表明少突胶质细胞能响应运动学习快速增殖<sup>[33]</sup>。无独有偶,利用5-乙炔基-2'脱氧尿嘧啶核苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)检测野生型小鼠运动学习过程中各类型细胞的增殖情况,发现运动学习组小鼠脑内新生的少突胶质细胞数量比无运

表1 髓鞘可塑性与认知功能  
Table 1 Myelin plasticity and cognitive function

经验范式/学习范式 Experience/ learning paradigm	与髓鞘可塑性的关系 Relationship with myelin plasticity	结论 Conclusion	参考文献 References
Social experience— social isolation	Children experiencing severe emotional neglect—FA decreased in the limbic system After two weeks of social isolation in P21 mice, the myelin of PFC became thinner and the expression of myelin related transcripts decreased. After two weeks of social isolation in P60 mice, the myelin became thinner The newly weaned mice were socially isolated for two weeks and found to have thinner myelin thickness, fewer myelin internodes, and fewer myelin associated transcripts in the mPFC region at P65 P21 mice were socially isolated for two weeks, and no changes in myelin-related transcripts were observed at P65 Treatment clemastine with socially isolated mice promoted myelin regeneration in mice and improved the symptoms of social isolation	Social emotional disorders could lead to abnormalities in the white matter area In adult mice, the PFC region could respond to changes in social experience and achieve plasticity regulation by changing its chromatin Social isolation during development could also influence myelin formation Myelin plasticity also affected social experience	[19,28-30]
Motor learning— complex wheel	Complex wheel learning promoted OLs production <i>PD-Myrf<sup>-/-</sup></i> conditional knockout mice showed motor learning disabilities	OLs were necessary for motor learning, the proliferation and differentiation of OLs and myelination were essential for motor learning	[20,31]
Spatial learning— water maze	Water maze learning promoted OLs production The formation of OLs was involved in memory consolidation after learning <i>NG2-Myrf<sup>-/-</sup></i> conditional knockout mice showed learning disabilities during spatial learning training	Spatial memory interacted with myelin plasticity	[33]
Fear learning — Pavlovian paradigm	In the mPFC, the fear learning paradigm induced the proliferation of OPCs, the formation of mature OLs, and the formation of fear memory <i>NG2-Myrf<sup>-/-</sup></i> conditional knockout mice could not form fear memory, and long-term memory was impaired Treatment clemastine with conditional knockout mice restored fear memories	Myelin plasticity was closely related to the formation and consolidation of fear memories	[36]

动学习组小鼠高出50%左右,而再一次运动并不能导致EdU阳性细胞二次增加,这表明运动本身并不导致少突胶质谱系细胞的增殖分化,而是运动学习触发少突胶质谱系细胞的增殖分化的<sup>[20]</sup>。上述结果均表明,运动学习可促进少突胶质细胞的形成。为进一步证明新生的少突胶质细胞对运动学习必不可少,有研究发现在成年小鼠表达PDGFR $\alpha$ 的OPCs中条件性敲除*Myrf*(*PD-Myrf<sup>-/-</sup>*),能阻止成年时期新生少突胶质细胞的形成,但并不影响已存在的少突胶质细胞及已存在的髓鞘<sup>[20]</sup>。在复杂的滚轮实验中,*PD-Myrf<sup>-/-</sup>*条件性基因敲除小鼠出现学习障碍,*PD-Myrf<sup>-/-</sup>*小鼠的平均速度与对照组相比有很大差异,跑步节奏很差<sup>[20]</sup>。这表明运动的学习需要新生的少突胶质细胞,少突胶质细胞的增殖分化及髓鞘形成

对运动学习必不可少。

既然运动学习能促进少突胶质细胞的形成,那么在脱髓鞘患者中,运动学习能否发挥作用从而促进髓鞘再生呢?众所周知,脱髓鞘疾病会破坏正常的髓鞘。部分患者无法进行自发的髓鞘再生,即使存在髓鞘再生,再生的髓鞘往往比正常髓鞘更薄,更易发生脱落。但目前促进髓鞘再生的方法仍然有限,需要找到更多更有效的治疗方案。研究发现在双环己铜草酰二胺诱导的脱髓鞘模型鼠中,只要时机得当,运动学习可以促进少突胶质细胞形成,并招募成熟的少突胶质细胞通过产生新的髓鞘而参与髓鞘再生<sup>[34]</sup>。运动学习促进少突胶质细胞形成,少突胶质细胞形成有利于运动学习,这一结果为脱髓鞘疾病的治疗提供了新的思路。

### 3.3 空间记忆

认知衰退是衰老的一个常见并发症,影响很多大脑功能如空间学习和记忆,这一现象会增加各种疾病的患病率和严重程度。水迷宫是常见的空间学习记忆的行为范式,研究发现在水迷宫学习后,少突胶质细胞数量会增加,在学习后记忆巩固的过程中也发现有少突胶质细胞的形成<sup>[35]</sup>。除此之外,在成年时期小鼠表达NG2的少突胶质细胞前体细胞中条件性敲除 *Myrf*(*NG2-Myrf<sup>-/-</sup>*),即在空间学习训练过程中阻止少突胶质细胞的形成,会损害空间学习。在训练后特定的时间窗里阻止少突胶质细胞形成,会影响空间学习记忆的巩固<sup>[35]</sup>。这表明空间学习和记忆需要新生少突胶质细胞的参与,而少突胶质细胞的存在也能影响学习记忆的能力。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种多发于老年期的神经疾病,以认知功能和记忆功能的进行性退化为特征的临床综合征。目前AD病因不详,多数科学家认为AD患者脑中会出现A $\beta$ 样蛋白沉积这一特殊病理现象。有科学家发现,A $\beta$ 样蛋白附近有表达Olig2、NG2的少突胶质前体细胞。经分析,这些OPCs表达衰老相关基因如*p21/CDKN1A*、*p16/CDKN2A*。进一步研究发现,A $\beta$ 样蛋白诱导少突胶质前体细胞的衰老,移除衰老OPCs,能改善认知障碍<sup>[36]</sup>。这一现象表明,OPCs可能在AD认知障碍和神经炎症中起作用,这也为我们提供了一种新的治疗方法。这些证据提示我们,少突胶质细胞在认知中发挥着重要的作用。除此以外,小鼠在幼年、青年时期髓鞘形成高度活跃,而在老年时期髓鞘形成受到抑制,这与老年人出现认知功能下降和认知障碍相吻合<sup>[36]</sup>。近年,有研究在*APP/PS1*双转基因AD模型中发现,使用克立马丁促进髓鞘形成,能改善AD模型小鼠的认知缺陷,减轻海马处髓鞘损伤的病理情况<sup>[37]</sup>。这些结果表明,促进髓鞘形成能作为缓解AD的治疗策略,为衰老中的认知障碍提供了一个潜在的治疗方法,因此关注髓鞘可塑性在衰老中的作用,也许能为相关疾病提供更多的治疗思路。

### 3.4 恐惧记忆

与上述多种学习记忆模式一致,恐惧学习记忆也有相似的现象。应用巴甫洛夫式实验范式给予小鼠条件刺激如白噪音,条件刺激5 min后给予足部电击(0.75 mA),观察小鼠不同脑区的细胞增殖情况,研究发现,恐惧学习范式在mPFC中诱导OPCs的增殖,

并促进其进一步分化为成熟的少突胶质细胞。随后让小鼠暴露在没有电击的条件刺激中,观察小鼠的僵直行为,即啮齿类动物在恐惧时特有的不动状态,研究发现小鼠具有恐惧记忆,在没有电击的条件刺激中仍表现出明显的僵直行为<sup>[38]</sup>。为了进一步验证少突胶质细胞在恐惧学习中的作用,在小鼠的少突胶质前体细胞中条件性敲除*Myrf*基因(*NG2-Myrf<sup>-/-</sup>*)后,该条件性敲除小鼠不能形成恐惧记忆,且长时间的记忆也受到损害<sup>[38]</sup>。进一步使用富马酸氯马斯汀来促进髓鞘的形成,能恢复记忆功能受损小鼠的恐惧记忆。这进一步表明,恐怖学习促进髓鞘的形成,而髓鞘形成促进恐惧记忆的巩固和恢复<sup>[38]</sup>。这些研究提示我们髓鞘可塑性和恐惧记忆的形成与巩固密不可分。

### 3.5 精神疾病

前面我们提到了髓鞘可塑性可以调节髓鞘功能和结构,响应不同的神经功能。正常的髓鞘可塑性与生命健康息息相关,若髓鞘可塑性失调,也许会导致神经环路的异常或者促进疾病病理的进程。

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种早期的神经发育障碍,患者在社会性和交流能力、语言能力、仪式化的刻板行为三个方面同时具有本质的缺损<sup>[39]</sup>。ASD具有很强的异质性。尽管ASD的病因和病理还不清楚,但有研究通过观察98名中国ASD儿童患者和252名对照组儿童发现,中国儿童的ASD与髓鞘损伤和炎症反应有关<sup>[40]</sup>。还有研究发现,患有自闭症和巨头畸形的患者通常表现出第十染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, Pten*)突变<sup>[41]</sup>。*Pten*基因的敲除会破坏小鼠髓鞘和轴突的完整性,以及导致小鼠行为改变(如焦虑增加和社会兴趣降低等)<sup>[42-43]</sup>;而抑制Akt/mTOR信号通路可以改善*Pten*基因敲除小鼠的ASD相关症状<sup>[41-42]</sup>。因此,*Pten*的功能异常可能与ASD白质异常和行为症状的发病机制有关。

精神分裂症是一种常见的精神疾病,多表现为情感、行为、知觉、思维等多方面障碍,其病理原因错综复杂。21世纪后,越来越多的证据表明,精神分裂症的发病机制与髓鞘发育异常有关。研究发现,在精神分裂症患者前额皮质、海马等区域出现少突胶质细胞的大量凋亡和坏死,并伴随着髓鞘相关蛋白MOG的减少<sup>[44]</sup>。同时利用MRI观察神经分裂

症患者的大脑,发现其脑白质区域的髓鞘出现异常:FA指数下降,径向扩散系数(radial diffusivity, RA)上升<sup>[45]</sup>。因此,了解精神分裂症与髓鞘之间的关系有助于进一步治疗精神分裂症。

综上所述,不同类型的学习和经验涉及的脑区不同,其背后的神经机制也不完全相同;进一步阐明髓鞘异常与精神疾病的关系,可为精神疾病提供新的治疗方案。

## 4 髓鞘可塑性与其他神经功能

### 4.1 感觉经验

人类能通过不同的方式感受这个世界,如使用触觉、视觉、味觉、听觉、嗅觉来认识所处的环境。啮齿类动物常用胡须来感觉环境,如小鼠使用胡须来定位方向、感知别的物体,剪掉胡须会剥夺小鼠的部分感觉。在啮齿类动物的体感皮层里有胡须对应区(barrel cortex),其是躯体感觉皮层中的一个特殊区域,主要处理来自肌层胡须的信号。有研究发现,小鼠单侧感觉剥夺实验,即从小鼠出生起每隔一天修剪一侧面部的胡须,会导致髓鞘密度和髓鞘厚度降低,但胡须恢复能逆转这一现象<sup>[46]</sup>。还有研究表明,幼年时期小鼠单侧胡须修剪能促进OPCs增殖,增加单侧OPCs数量,这与前面提到的髓鞘密度、厚度降低似乎不一致<sup>[47]</sup>。随后HILL实验室<sup>[48]</sup>发现,单侧胡须修剪会导致少突胶质细胞凋亡率增加,成熟的少突胶质细胞总数降低,或许前面提到的OPCs增加是少突胶质细胞减少的代偿反应。所以,感觉经验可以调节髓鞘形成。在视觉皮层中,对产后91天的成年大鼠进行为期7天的单侧视觉剥夺,发现剥夺侧髓鞘相关蛋白MBP减少,而未剥夺侧MBP增加。这表明视觉活动可能改变髓鞘相关蛋白的表达,同时也暗示髓鞘可塑性可受神经活性的影响<sup>[49]</sup>。还有其他研究表明,增加感官体验(如将大鼠暴露在丰富的环境中)能促进少突胶质谱系细胞的形成。在丰富的环境中饲养大鼠10天,并使用5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromo-deoxyuridine, BrdU)标记新分裂的细胞,与正常条件下饲养的对照动物相比,其感觉运动皮质中有更多OPCs和少突胶质细胞形成<sup>[50]</sup>。综上,感觉经验可影响髓鞘可塑性,髓鞘可塑性与神经活性有关。

### 4.2 睡眠

生活方式会影响我们的生命健康。越来越多的证据表明,生活方式与大脑结构和功能之间存在关

联<sup>[51]</sup>,其中睡眠越来越受人们重视。已有研究发现,睡眠时间与脑白质区域结构变化相关;对1065位受试者展开睡眠监控后发现,睡眠时间集中在6~8 h的受试者FA值更高<sup>[52]</sup>。对啮齿动物进行的研究也发现,OPCs在睡眠中增殖增加,而在清醒时其向少突胶质细胞的分化能力更高<sup>[53]</sup>。以上研究结果表明,睡眠对髓鞘发育具有调控作用,然而其调控机制目前还不清楚。因此,深入了解睡眠与髓鞘的相关性,有助于开发治疗睡眠障碍及其相关疾病的新策略。

## 5 总结与展望

综上所述,近年来,髓鞘可塑性在认知方面的研究取得了较大的进展,进一步证实髓鞘可塑性在认知中发挥重要作用。但是,该领域仍有很多不足。(1) 实验技术还需进一步发展,目前已有的操作工具如广泛应用的Cre-Flox系统,允许在特定时间段,且不影响已存在的髓鞘和少突胶质细胞的情况下,阻止新生少突胶质细胞的形成。但这一技术不能达到仅在特定区域内敲除基因的效果,例如研究少突胶质细胞在海马这一区域的作用时,使用*Myrf*条件性基因敲除小鼠会导致大脑中其他区域例如大脑皮层、胼胝体等区域发生改变。因此,我们需要开发允许在特定区域控制髓鞘形成的工具。(2) 虽然已发现髓鞘可塑性与神经环路相互影响,但还需要进一步确定髓鞘形成的机制。如学习后髓鞘的改变会一直存在吗?(3) 在神经系统疾病方面,除了更深入地了解认知的神经机制和基础,髓鞘可塑性的进一步认识也能为神经系统疾病的治疗提供新的策略。(4) 少突胶质谱系细胞在中枢神经系统中存在很强的脑区异质性,其对神经功能的不同调控机制有待进一步研究。

## 参考文献 (References)

- [1] BANDO Y. Roads to formation of normal myelin structure and pathological myelin structure [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 257-64.
- [2] NAVE K A, WERNER H B. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 503-33.
- [3] KUHN S, GRITTI L, CROOKS D, et al. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1424.
- [4] SALZER J L, ZALC B. Myelination [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(20): R971-R5.
- [5] KATO D, WAKE H. Activity-dependent myelination [J]. *Adv*

- Exp Med Biol, 2019, 1190: 43-51.
- [6] HUGHES E G, ORTHMANN-MURPHY J L, LANGSETH A J, et al. Myelin remodeling through experience-dependent oligodendrogenesis in the adult somatosensory cortex [J]. Nat Neurosci, 2018, 21(5): 696-706.
- [7] LEBEL C, DEONI S. The development of brain white matter microstructure [J]. Neuroimage, 2018, 182: 207-18.
- [8] HILL R A, LI A M, GRUTZENDLER J. Lifelong cortical myelin plasticity and age-related degeneration in the live mammalian brain [J]. Nat Neurosci, 2018, 21(5): 683-95.
- [9] SIMONS M, NAVE K A. Oligodendrocytes: myelination and axonal support [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 8(1): a020479.
- [10] BECHLER M E, BYRNE L, FRENCH-CONSTANT C. CNS myelin sheath lengths are an intrinsic property of oligodendrocytes [J]. Curr Biol, 2015, 25(18): 2411-6.
- [11] SNAIDERO N, MÖBIUS W, CZOPKA T, et al. Myelin membrane wrapping of CNS axons by PI(3,4,5)P3-dependent polarized growth at the inner tongue [J]. Cell, 2014, 156(1/2): 277-90.
- [12] SEIBERLICH V, BAUER N G, SCHWARZ L, et al. Downregulation of the microtubule associated protein tau impairs process outgrowth and myelin basic protein mRNA transport in oligodendrocytes [J]. Glia, 2015, 63(9): 1621-35.
- [13] BRINKMANN B G, AGARWAL A, SEREDA M W, et al. Neuregulin-1/ErbB signaling serves distinct functions in myelination of the peripheral and central nervous system [J]. Neuron, 2008, 59(4): 581-95.
- [14] FOALE S, BERRY M, LOGAN A, et al. LINGO-1 and AMIGO3, potential therapeutic targets for neurological and dysmyelinating disorders [J]? Neural Regen Res, 2017, 12(8): 1247-51.
- [15] BUGIANI M, POSTMA N, POLDER E, et al. Hyaluronan accumulation and arrested oligodendrocyte progenitor maturation in vanishing white matter disease [J]. Brain, 2013, 136(Pt 1): 209-22.
- [16] DEMERENS C, STANKOFF B, LOGAK M, et al. Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(18): 9887-92.
- [17] HINES J H, RAVANELLI A M, SCHWINDT R, et al. Neuronal activity biases axon selection for myelination *in vivo* [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(5): 683-9.
- [18] MITEW S, GOBIUS I, FENLON L R, et al. Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 306.
- [19] MAKINODAN M, ROSEN K M, ITO S, et al. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination [J]. Science, 2012, 337(6100): 1357-60.
- [20] MCKENZIE I A, OHAYON D, LI H, et al. Motor skill learning requires active central myelination [J]. Science, 2014, 346(6207): 318-22.
- [21] GIBSON E M, PURGER D, MOUNT C W, et al. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain [J]. Science, 2014, 344(6183): 1252304.
- [22] BONETTO G, BELIN D, KÁRADÓTTIR R T. Myelin: a gatekeeper of activity-dependent circuit plasticity [J]? Science, 2021, 374(6569): eaba6905.
- [23] ZHANG X, LIU Y, HONG X, et al. NG2 glia-derived GABA release tunes inhibitory synapses and contributes to stress-induced anxiety [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5740.
- [24] CHAPMAN T W, HILL R A. Myelin plasticity in adulthood and aging [J]. Neurosci Lett, 2020, 715: 134645.
- [25] XIN W, CHAN J R. Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory [J]. Nat Rev Neurosci, 2020, 21(12): 682-94.
- [26] YAMAZAKI Y, FUJIWARA H, KANEKO K, et al. Short- and long-term functional plasticity of white matter induced by oligodendrocyte depolarization in the hippocampus [J]. Glia, 2014, 62(8): 1299-312.
- [27] LINNERBAUER M, WHEELER M A, QUINTANA F J. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. Neuron, 2020, 108(4): 608-22.
- [28] RAJENDRAN R, RAJENDRAN V, GIRALDO-VELASQUEZ M, et al. Oligodendrocyte-specific deletion of FGFR1 reduces cerebellar inflammation and neurodegeneration in MOG(35-55)-induced EAE [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9495.
- [29] GARDINER C, GELDENHUYS G, GOTT M. Interventions to reduce social isolation and loneliness among older people: an integrative review [J]. Health Soc Care Community, 2018, 26(2): 147-57.
- [30] ELUVATHINGAL T J, CHUGANI H T, BEHEN M E, et al. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study [J]. Pediatrics, 2006, 117(6): 2093-100.
- [31] LIU J, DIETZ K, DELOYHT J M, et al. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice [J]. Nat Neurosci, 2012, 15(12): 1621-3.
- [32] LIU J, DUPREE J L, GACIAS M, et al. Clemastine enhances myelination in the prefrontal cortex and rescues behavioral changes in socially isolated mice [J]. J Neurosci, 2016, 36(3): 957-62.
- [33] XIAO L, OHAYON D, MCKENZIE I A, et al. Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning [J]. Nat Neurosci, 2016, 19(9): 1210-7.
- [34] BACMEISTER C M, BARR H J, MCCLAIN C R, et al. Motor learning promotes remyelination via new and surviving oligodendrocytes [J]. Nat Neurosci, 2020, 23(7): 819-31.
- [35] STEADMAN P E, XIA F, AHMED M, et al. Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice [J]. Neuron, 2020, 105(1): 150-64.e6.
- [36] ZHANG P, KISHIMOTO Y, GRAMMATIKAKIS I, et al. Senolytic therapy alleviates A $\beta$ -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(5): 719-28.
- [37] CHEN J F, LIU K, HU B, et al. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease [J]. Neuron, 2021, 109(14): 2292-307.e5.
- [38] PAN S, MAYORAL S R, CHOI H S, et al. Preservation of a remote fear memory requires new myelin formation [J]. Nat Neurosci, 2020, 23(4): 487-99.
- [39] GALVEZ-CONTRERAS A Y, ZARATE-LOPEZ D, TORRES-CHAVEZ A L, et al. Role of oligodendrocytes and myelin in the pathophysiology of autism spectrum disorder [J]. Brain Sci, 2020, 10(12): 951.
- [40] HAN Y, XIONG W, LIU J, et al. Associations of serum cytokine levels and interleukin-6-572C/G polymorphism with myelin damage in Chinese children with autism spectrum disorder [J].



- Neuroscience, 2021, 465: 95-104.
- [41] ZHOU J, BLUNDELL J, OGAWA S, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1773-83.
- [42] KWON C H, LUIKART B W, POWELL C M, et al. Pten regulates neuronal arborization and social interaction in mice [J]. *Neuron*, 2006, 50(3): 377-88.
- [43] HARRINGTON E P, ZHAO C, FANCY S P, et al. Oligodendrocyte PTEN is required for myelin and axonal integrity, not remyelination [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(5): 703-16.
- [44] MARUI T, TORII Y, IRITANI S, et al. The neuropathological study of myelin oligodendrocyte glycoprotein in the temporal lobe of schizophrenia patients [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(4): 232-40.
- [45] REID M A, WHITE D M, KRAGULJAC N V, et al. A combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy study of patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2016, 170(2/3): 341-50.
- [46] BARRERA K, CHU P, ABRAMOWITZ J, et al. Organization of myelin in the mouse somatosensory barrel cortex and the effects of sensory deprivation [J]. *Dev Neurobiol*, 2013, 73(4): 297-314.
- [47] MANGIN J M, LI P, SCAFIDI J, et al. Experience-dependent regulation of NG2 progenitors in the developing barrel cortex [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(9): 1192-4.
- [48] HILL R A, PATEL K D, GONCALVES C M, et al. Modulation of oligodendrocyte generation during a critical temporal window after NG2 cell division [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(11): 1518-27.
- [49] MURPHY K M, MANCINI S J, CLAYWORTH K V, et al. Experience-dependent changes in myelin basic protein expression in adult visual and somatosensory cortex [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 56.
- [50] KEINER S, NIV F, NEUMANN S, et al. Effect of skilled reaching training and enriched environment on generation of oligodendrocytes in the adult sensorimotor cortex and corpus callosum [J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 31.
- [51] JACKSON P A, PIALOUX V, CORBETT D, et al. Promoting brain health through exercise and diet in older adults: a physiological perspective [J]. *J Physiol*, 2016, 594(16): 4485-98.
- [52] GRUMBACH P, OPEL N, MARTIN S, et al. Sleep duration is associated with white matter microstructure and cognitive performance in healthy adults [J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(15): 4397-405.
- [53] BELLESI M, PFISTER-GENSKOW M, MARET S, et al. Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(36): 14288-300.