

基于微环境调控的多发性硬化症髓鞘再生策略

金书棋¹ 罗富成¹ 崔健臣^{1,2,3*}

(¹昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 昆明 650500;

²云南省第一人民医院麻醉科, 昆明 650032; ³昆明理工大学附属医院麻醉科, 昆明 650032)

摘要 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种因免疫系统攻击髓鞘而引发的炎性脱髓鞘疾病。髓鞘再生对神经功能的恢复至关重要,但在MS患者中,这一过程常被阻碍。随着对髓鞘再生的微环境影响逐渐被揭示,研究人员开始关注其在MS中的作用机制。理解并调控MS中的微环境,可能为开发新的治疗策略提供新的思路。该文总结了髓鞘再生的微环境调控研究进展,探讨了不同微环境因子如何影响髓鞘再生及其对未来MS治疗的潜在意义。

关键词 多发性硬化症; 微环境; 少突胶质细胞; 髓鞘再生

Myelin Regeneration Strategy for Multiple Sclerosis Based on Microenvironment Regulation

JIN Shuqi¹, LUO Fucheng¹, CUI Jianchen^{1,2,3*}

(¹State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;

²Department of Anesthesiology, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China;

³Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China)

Abstract MS (multiple sclerosis) is an inflammatory demyelinating disease caused by the immune system attacking the myelin sheath. Myelin regeneration is crucial for the recovery of nerve function, but in MS patients, this process is often hindered. As the influence of the microenvironment on myelin regeneration is gradually revealed, researchers begin to pay attention to its mechanism of action in MS. Understanding and regulating the microenvironment in MS may provide new ideas for developing new treatment strategies. This article summarizes the research progress in the microenvironment regulation of myelin regeneration and discusses how different microenvironmental factors affect myelin regeneration and its potential significance for future MS treatment.

Keywords multiple sclerosis; microenvironment; oligodendrocytes; myelin regeneration

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种慢性疾病,主要影响中枢神经系统(central nervous system, CNS)^[1]。这种免疫介导的疾病,是由于免疫系统错误地攻击了保护神经细胞的髓鞘,导致炎症、髓鞘损伤或丢失,并最终可能造成神经本身的损伤^[2]。

在病情进展过程中,少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)的替换和轴突的髓鞘再生受到微环境的高度影响^[3]。微环境是指细胞或组织所在的局部环境,包括髓鞘碎片、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、神经胶质细胞、免疫细胞及其分泌的多种相关因子

收稿日期: 2024-09-07

接受日期: 2024-10-10

云南省基础研究计划(批准号: 202401AT070023)、中国博士后科学基金(批准号: 2023MD734240)和昆明理工大学医学联合专项(批准号: KUST-KH2022034Y)资助的课题

*通信作者。Tel: 18787160656, E-mail: cnkmcjc@outlook.com

Received: September 7, 2024

Accepted: October 10, 2024

This work was supported by the Yunnan Basic Research Program (Grant No.202401AT070023), the China Postdoctoral Science Foundation (Grant No.2023MD734240), and the Kunming University of Science and Technology's Special Joint Project for Medicine (Grant No.KUST-KH2022034Y)

*Corresponding author. Tel: +86-18787160656, E-mail: cnkmcjc@outlook.com

等^[4]。总的来说,微环境是细胞生存和功能所依赖的局部生物和化学环境,无论是在健康还是疾病状态下,都会对髓鞘产生重要影响。目前,大多数MS的治疗方法是使用全身免疫抑制或免疫调节药物,虽能缓解特定症状,但无法阻止或逆转疾病,还可能引起严重不良事件^[5-6]。近年来,创新研究揭示微环境对免疫疗法效果有重大影响,为传统方法带来了新挑战,也为从根本上转变治疗方法提供了途径^[7-8]。

1 中枢神经系统髓鞘再生过程

髓鞘再生是指CNS中受损或丢失的髓鞘由少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)重新生成的过程。虽然髓鞘再生能够部分或完全恢复受损神经元的功能,但在某些情况下,再生效率可能有限或不完全,造成持续的神经功能障碍。

髓鞘发育则是CNS中OL包裹轴突并形成髓鞘的关键过程,用于确保神经信号的高效转导和神经系统的正常功能。首先,神经干细胞分化为OPCs,在神经前转录因子Ascl1、非受体酪氨酸激酶c-Abl以及星形胶质细胞相关因子等的作用下持续增殖。随后,这些前体细胞在特定分子信号如血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的调控下,进一步分化为成熟的OL^[9]。成熟的OL会伸出许多突起,其中一些突起会与轴突接触并开始包裹轴突,最终形成多层紧密包裹的髓鞘结构;同时,成熟的OL还会表达一系列髓鞘形成相关蛋白,如髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白等,这些蛋白参与了髓鞘的组装和稳定。在这个过程中,Notch、Wnt信号通路和Lingo-1等分子在髓鞘形成中发挥重要作用,通过调控OL的形态变化和基因表达,确保髓鞘的正常形成^[10-11]。髓鞘再生与髓鞘发育有诸多相似之处,两者都依赖OL,且上述信号通路和分子等在二者中作用相似,最终目的都是实现OL包裹轴突形成髓鞘,保障神经信号转导和神经系统功能。

尽管如此,二者也存在着明显差异。在触发机制上,髓鞘发育是自然生长过程,而髓鞘再生由损伤触发。此外,环境因素影响程度也有所不同,髓鞘发育受遗传和内在程序主导,而髓鞘再生受多种外部因素影响,包括炎症微环境、ECM和生长因子等^[12],并且,再生的髓鞘厚度通常更薄,难以恢复到正常发育状态下的厚度。造成这种髓鞘厚度差异的原因,

主要涉及两个方面。在OL方面,髓鞘再生时,OPC可能因损伤而活力下降、分化能力受损,从而影响OL合成髓鞘的能力。在微环境方面,损伤局部的炎症反应会干扰OPCs的分化成熟,ECM的改变不利于细胞迁移和髓鞘形成,生长因子水平不足以及营养缺乏也会限制髓鞘的正常生长和增厚。上述这些因素的共同作用,使得髓鞘再生的髓鞘厚度难以达到髓鞘发育阶段的水平。

MS作为一种常见的神经退行性疾病,是由免疫系统的异常激活导致髓鞘被破坏,进而引起神经功能障碍的。尽管髓鞘再生具有巨大的潜力,但在MS患者中,OPCs的数量明显减少,分化能力受限,并且髓鞘再生的效率也受到多种因素(包括慢性炎症、胶质瘢痕的形成以及OL的功能障碍)的限制,即使部分髓鞘再生,通常也无法完全恢复损伤前的功能^[13-14]。而以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为例的其他神经退行性疾病,主要影响神经元进而引起神经功能障碍和突触结构损伤致使认知功能下降,髓鞘破坏并非其主要特征,目前也尚未发现明显的髓鞘再生现象^[15]。

因此,深入理解这些细胞的发育机制和髓鞘再生的调控因素,通过探究适合髓鞘再生的微环境变化,从而为MS的治疗提供新的途径已是当务之急。

2 MS髓鞘损伤后的微环境变化

2.1 髓鞘碎片

髓鞘碎片的产生和积累是MS病理过程中的关键特征之一,主要来源于免疫介导的炎症过程,这一过程涉及自身免疫系统错误地攻击CNS内的髓鞘蛋白^[16-17]。

髓鞘的损伤和碎片化是神经功能衰退的直接原因,碎片在微环境中积累会调节免疫细胞行为,包括激活吞噬细胞。这些吞噬细胞旨在清除死亡细胞和碎片,但也可能在清除过程中释放出多种促炎和神经毒性因子,加剧神经炎症和神经元损伤。GRAJCHEN等^[18]在小鼠EAE模型中的研究发现,CD36通过NRF2信号通路调节其自身表达,在巨噬细胞和小胶质细胞摄取髓鞘碎片的过程中起关键作用,这一过程不仅有助于清除CNS中的髓鞘碎片,还能有效抑制神经炎症。TNF- α 、IL-1 β 和白介素-18(interleukin-18, IL-18)作为重要的促炎细胞因子,已被证明在MS中发挥关键作用,且与疾病严重程度息息相关,并且NLRP3炎性小体的激活会导

致IL-1 β 和IL-18的释放^[19-20]。过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会引起氧化应激反应,这不仅破坏了髓鞘结构,还限制了OPCs的成熟,从而损害神经细胞和组织^[21]。

目前,髓鞘碎片主要被认为对MS带来消极影响,体现在阻碍髓鞘再生和加重神经系统损伤等方面。过量的髓鞘碎片和随之而来的炎症反应,通过干扰OPC的生存和功能,影响髓鞘再生的质量和效率,抑制修复过程。在炎症环境中,NF- κ B作为一种重要的转录因子,调控多种促炎基因的表达,而髓鞘碎片可以激活p38 MAPK通路,二者的活化均会增加OPC的凋亡并抑制其分化^[22-23]。尽管如此,髓鞘碎片仍有一些潜在的、尚未被重视的积极作用。CIGNARELLA等^[24]通过向CPZ小鼠腹腔注射抗TREM2抗体或对照抗体对比治疗发现,髓鞘碎片可以提供必要的信号和物质基础,TREM2通过激活小胶质细胞,不仅有助于促进髓鞘碎片的清除,还能促进OPC的募集和分化,显著提高了髓鞘再生的效率。

在MS病变部位,髓鞘碎片清除不充分或延迟都会阻碍髓鞘再生,从而影响整个再生过程。CAM-MAROTA等^[25]通过定量分析Olig2⁺细胞中低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)的表达发现,小胶质细胞是髓鞘碎片清除的主要执行者,它们通过LRP1识别并

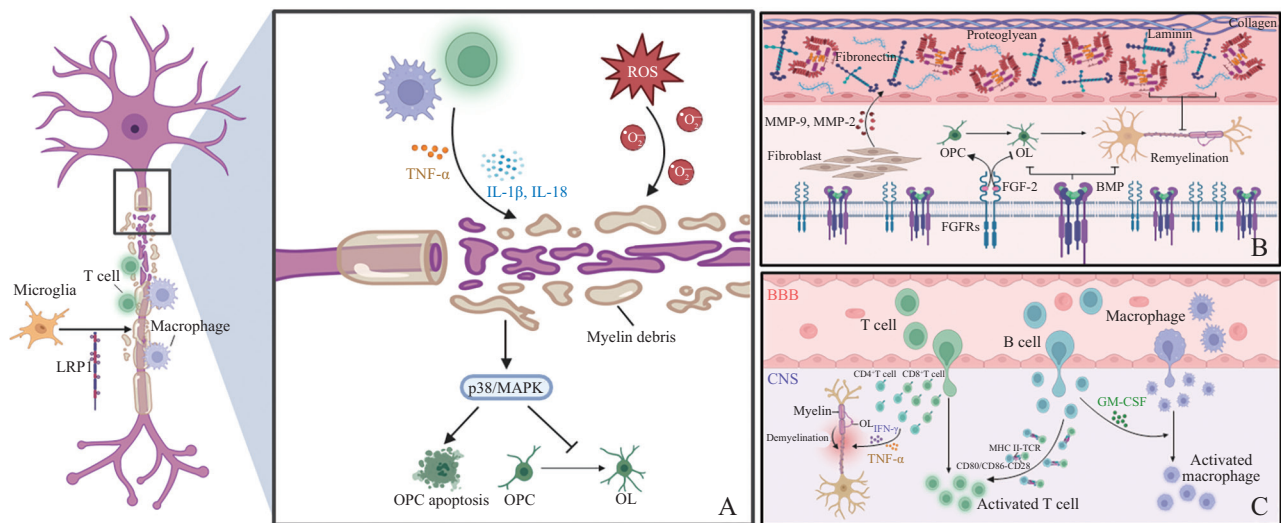
内化髓鞘碎片,随后将其在胞内进行降解。反应性星形胶质细胞也能够吞噬髓鞘碎片,并在吞噬髓鞘碎片时表达出脂质运载蛋白-2,该蛋白与LRP1结合诱导星形胶质细胞的吞噬活性,从而在髓鞘碎片的清除中起到关键作用^[26]。与此同时,星形胶质细胞和小胶质细胞之间的协同作用,也为受损神经的修复提供了必要的细胞环境。在炎症条件下,星形胶质细胞可以通过释放趋化因子C-C基序配体2招募小胶质细胞到损伤部位,从而加速碎片清除和组织修复^[27](图1A)。

因此,深入理解髓鞘碎片与微环境中其他因素的相互作用具有极其重要的意义,这不仅有助于揭示MS的病理机制,还能够为发展新的治疗策略以促进神经修复和功能恢复提供宝贵经验。

2.2 细胞外基质的作用

在CNS的健康状态下,ECM构成了一个复杂的网络^[28]。这个网络不仅保持了细胞之间的适当定位,促进了细胞间的相互作用,而且还是保持CNS微环境稳定的关键。

ECM由蛋白聚糖、透明质酸和多种蛋白质成分组成。现在越来越多的结果表明,MS患者ECM的组成、密度和结构存在整体性的改变。在MS患者中,基质金属蛋白酶通常会上调,尤其是MMP-9和MMP-2,这些蛋白酶能够降解ECM的主要成分,导致ECM



A: 髓鞘碎片的产生与清除,以及对髓鞘再生的影响; B: 细胞外基质各组分变化对髓鞘再生的影响; C: 多种免疫细胞穿过BBB进一步加剧CNS中的炎症反应。

A: the generation and removal of myelin debris and its effect on myelin regeneration; B: the effect of changes in extracellular matrix components on myelin regeneration; C: multiple immune cells cross the BBB to further amplify the inflammatory response in the CNS.

图1 MS中的微环境变化示意图

Fig.1 Schematic diagram of microenvironment changes in MS

结构变化^[29-30]。异常的ECM结构不仅阻碍了神经前体细胞的正常迁移和分化,还可能通过促进炎症细胞的渗透,导致促炎细胞因子的释放增加,从而妨碍新髓鞘的形成^[31]。LUO等^[32]通过运用EAE模型和CPZ模型发现,在TNF- α 暴露的OL中,动力蛋白相关蛋白1的激活由RIPK1/RIPK3/MLKL/PGAM5通路介导,并且Drp1的过度激活在MS病变进展中参与OL的坏死性凋亡。IL-1 β 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在MS患者的脑脊液和血清中水平显著升高,同样参与了炎症细胞的渗透和ECM的改变^[33-34]。这些因子在局部炎症环境中起到放大炎症反应的作用,直接影响ECM的降解和重塑。

在病变反应中,几乎所有神经胶质细胞都会过度产生ECM成分,特别是纤连蛋白和蛋白聚糖,它们对髓鞘再生和轴突再生的抑制作用已得到充分证实^[35]。纤连蛋白的过量沉积会形成物理屏障,不仅直接抑制了髓鞘再生,还通过与其他ECM成分相互作用,进一步复杂化了修复过程^[36]。蛋白聚糖作为另一种关键的ECM成分,其表达量在受损区域显著增加,阻碍神经元迁移和轴突延伸,并抑制OL的分化和功能^[37-38]。

此外,大多数主要的ECM成分可能在OPC迁移和分化中发挥作用。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是TGF β 信号分子家族的分泌ECM相关蛋白,实验证明BMP会抑制OL的分化和髓鞘再生^[39];对于OL来说,胰岛素生长因子-1(insulin growth factor-1, IGF-1)被认为是正常分化和伴随髓磷脂生成的不可或缺的因子^[40-41];FGFs中包括多个成员,特别是FGF-2,对OL的发育具有重要作用,它通过激活FGFR1和FGFR3酪氨酸激酶,促进OPC的增殖和迁移,同时抑制OL的分化^[42],这些作用揭示了FGFs在调控OL功能和髓鞘再生中的复杂机制^[43-44](图1B)。

ECM在MS的发病机制中扮演着多重角色,从维持CNS的结构和功能,到参与炎症反应,再到影响神经再生和修复过程。深入理解ECM的这些作用将有助于揭示新的治疗靶点,探索ECM在MS中的作用机制,对于促进神经修复和制定有效的治疗策略同样重要。

2.3 免疫和炎症反应

在MS中,免疫和炎症反应是关键的病理过程。免疫反应涉及机体识别和对抗异常的复杂机制,它

的失调不仅直接造成CNS的组织损伤,还通过相互作用和反馈机制,持续推动疾病的进展和恶化。而炎症反应则是由多种免疫细胞,包括T细胞、B细胞和巨噬细胞在内的浸润引起的^[45-46]。这些细胞穿过BBB,进入CNS,一旦到达,就会释放多种炎症介质,直接损害髓鞘和神经轴突。

活化的胶质细胞和渗透的免疫细胞是二次损伤机制的关键调节因子。在MS中,免疫系统发生异常,导致免疫细胞错误地攻击CNS的髓鞘,这一过程主要涉及T细胞和B细胞的异常活性。CNS内炎症病变含有的CD4⁺T细胞位于病灶深处,而CD8⁺T细胞则聚集在病灶边缘,这些T细胞通过分泌细胞因子,如干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)和TNF- α ,诱导局部的炎症反应和组织破坏^[47-48]。B细胞通过表达MHC II类分子以及共刺激分子如CD80和CD86,直接与T细胞进行抗原呈递^[49],从而驱动致病性T细胞的活化,其释放的炎症因子如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)能够促进单核细胞和巨噬细胞的分化和活化,这表明适应性免疫系统在发病机制中起主要作用^[50]。同时,在MS患者的大脑中检测到活动性炎症和BBB的破坏,LANGELAAR等^[45]的研究发现,辅助性T细胞17.1,通过分泌细胞因子、表达趋化因子受体和整合素,显著增加了BBB的通透性,从而加剧了MS等神经炎症性疾病的病程。

值得注意的是,星形胶质细胞和小胶质细胞在炎症反应和髓鞘再生中扮演着重要的角色。一方面,星形胶质细胞在受到损伤后增生并分泌大量的胶原蛋白、纤连蛋白和层黏连蛋白等,这些蛋白质会在受损区域形成致密的物理屏障,阻止OPCs迁移到受损部位进行修复^[51-52]。同时,小胶质细胞也会通过释放一系列炎症因子,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,加剧神经损伤^[53]。另一方面,星形胶质细胞在一定条件下能够分泌多种生长因子和细胞因子,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3和胶质细胞源性神经营养因子,这些因子能够促进OPCs的增殖和分化,有助于新髓鞘的形成。BAZZARI等^[54]通过使用TrkB特异性抑制剂以及检测相关蛋白的磷酸化状态,证实BDNF通过与其受体TrkB结合,激活PI3K/Akt和MAPK/ERK信号通路,促进OPCs的存活和成熟。此外,小胶质细胞也分泌一系列促进再生的因子,CHUNG等^[55]通过基因

敲除和过表达TGF- β 或SMAD的相关基因,结合信号通路分析证实TGF- β 通过SMAD信号通路调控基因表达,从而在组织修复和再生过程中起到重要作用(图1C)。

免疫和炎症反应在MS的病理过程中起着重要作用,它们之间的相互作用形成了复杂的疾病机制。深入理解这两者之间的关系对于开发新的治疗策略具有重要意义。

3 基于微环境调控的MS髓鞘再生策略

3.1 克服抑制性因素的影响

在研究髓鞘再生时,克服抑制性因素的影响一直是一个不容忽视的问题。这些抑制性因素,如髓鞘碎片、炎症环境和ECM环境的改变,均会阻碍再生过程。

髓鞘碎片若不能及时被清理,就会对髓鞘再生过程产生阻碍。研究发现,抑制CD47的表达,可以有效增强巨噬细胞等对髓鞘碎片的分解和清除能力^[56];相反,CD36有助于清除髓鞘碎片和抑制MS的神经炎症,这表明针对CD36的治疗对于MS可能具有重要价值^[57]。小胶质细胞促进吞噬CNS自身免疫中的髓鞘碎片^[58],干扰素- β (interferon β , IFN- β)促进小胶质细胞与髓鞘碎片和吞噬活性的结合,促进IFN- β 的表达增加了针对CNS小胶质细胞的MS新治疗方法的可行性^[59];而由小胶质细胞表达的TREM2,则能够促进小胶质细胞的存活、增殖和吞噬活性诱导^[60],如果能够激活小胶质细胞的TREM2就可以促进髓鞘碎片的清除,从而支持髓鞘再生。

在过去十年中,髓鞘再生研究进展集中在理解神经元与髓鞘相互作用分子机制及研发新治疗方法以克服炎症反应抑制因素。研究表明,Nogo-A通过与NgR1和其他受体的相互作用,抑制轴突的生长和髓鞘的形成^[61-63],使用针对Nogo-A的抗体或其他抑制剂处理的模型,可以在一定程度上恢复受损神经的功能,并促进髓鞘再生^[64-65]。除此之外,抗炎药物的使用也能够有效缓解炎症,非甾体抗炎药,如阿司匹林和布洛芬,通过抑制环氧合酶减少前列腺素的合成,从而减轻炎症反应^[66];糖皮质激素,如泼尼松,通过减少细胞因子的释放和抑制炎症细胞的浸润,显著减轻炎症反应^[67],这些药物在神经损伤和髓鞘再生方面也具有一定的研究和应用潜力。

MS病灶中ECM的组成发生了改变,如透明质

酸和纤维蛋白等成分含量的异常增加被证实可以抑制髓鞘再生^[68]。尽管在CNS发育和成年期损伤后,ECM经历了广泛的重塑,但在目前针对MS髓鞘再生评估的临床试验中,没有一个ECM成分是靶向的。因此,我们可以聚焦于增强ECM自身的再生能力,通过广谱透明质酸酶抑制剂如抗坏血酸6-十六烷酸酯的处理,能够在高分子量透明质酸存在的情况下促进OL的分化^[69]。研究人员在探讨ECM蛋白对周围神经损伤后髓鞘再生的作用中发现,层黏连蛋白在轴突修复和神经功能恢复方面表现优异,纤连蛋白能够在体内促进轴突和髓鞘再生。基于以上结果,今后可以侧重于针对ECM的特定蛋白进行研究,并开发相应的药物或分子。

上述策略涵盖了调控髓鞘再生的多个方面,包括改善病灶微环境、抑制相关负调控因子的表达和通过药物治疗调节关键的生物化学路径。不同策略各有其独特的作用机制和潜在的应用前景,为未来MS的治疗研究提供了可能的方向。

3.2 促进髓鞘再生关键因子的作用

在针对MS的治疗过程中,髓鞘再生的研究日益受到重视。研究表明,微环境中的一系列因子,如生长因子、细胞黏附分子和炎症介质,对髓鞘的再生起着关键作用。

在髓鞘再生研究中,特定生物因子对髓鞘修复和再生有直接或间接的促进作用。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)主要通过其受体TrkA在周围神经系统中影响神经元的生存和功能,并且在清除髓鞘碎片方面发挥着积极的作用^[70-71];BDNF是CNS髓鞘形成和修复的关键因子,现已被证明可在发育过程中促进髓鞘形成,并增强损伤后的髓鞘再生,它可以作为MS等一类的脱髓鞘疾病的靶向治疗手段。后续研究也可以侧重于开发新型药物,如NGF或特定的小分子化合物,直接调控髓鞘形成的关键信号通路,某些转录因子如Myrf和Zfp488在髓鞘形成和再生过程中起着关键作用。

髓鞘再生是损伤后恢复神经功能的关键过程,涉及OPCs的增殖、迁移和分化,最终这些OPCs会聚集在轴突周围以产生新的髓鞘^[72]。Sox10和Myrf是控制OLs分化和髓鞘形成的重要转录因子,两者协作共同激活髓鞘形成所需的基因,这种机制通过Myrf对Sox10的活性重新定向,从而调节OLs从前体状态到终末分化的转变^[73-74]。其他因子如表皮生长

因子、层黏连蛋白、甲状腺激素等,同样可以刺激这些成髓细胞的分化和成熟,并对神经细胞的修复具有促进作用,从而增强髓鞘的形成^[75-77]。

在微环境调控的髓鞘再生策略中,强化免疫反应被认为是促进髓鞘再生的一个潜在途径。在MS中,特定的免疫细胞,如巨噬细胞和T细胞,可以通过分泌生长因子和细胞因子,支持髓鞘再生。M2型巨噬细胞已被证明具有促进神经再生的潜力,它通过分泌抗炎性细胞因子和神经营养因子促进组织修复和再生^[78]。对于T细胞而言,主要着重于两种辅助性T细胞,Th1细胞主要通过释放IFN- γ 来激活巨噬细胞和小胶质细胞,从而增强其对病变区域的清理能力^[79];Th2细胞通过分泌IL-4、IL-5和IL-13来促进M2型巨噬细胞的极化,从而增强抗炎和组织修复的能力^[80]。

目前,在MS的研究中,多种药物和因子展现出不同的作用机制。神经再生及保护疗法富马酸氯马斯汀(第一代抗组胺药)通过调节免疫系统以及直接作用于神经细胞促进髓鞘再生,因其剂量和副作用问题离临床广泛应用尚有距离,后续仍需探究其可行性^[81]。miR-27a能够影响细胞间的信号转导和免疫反应,咪康唑能够对神经系统炎症反应进行调节,氯倍他索可以改变免疫细胞活性,这三种治疗方法在II期临床试验中均初步展现出特定作用,未来有待深入研究。ISP在MS中主要通过调节免疫细胞活化发挥作用,其具体机制在II期临床试验中尚未明确,未来还需进一步探索^[30]。这些药物和因子在MS的研究中从不同角度为治疗提供了潜在方向。因此,深入理解这些微环境因子的具体作用机制,将会为开发新的治疗策略提供理论基础。未来的研究需要进一步探索如何通过调控这些关键因子来优化髓鞘再生,以此为神经系统疾病的治疗提供更为可靠的策略。

4 前景与展望

在MS中,微环境调控对髓鞘再生有着关键作用。它既能促进髓鞘形成相关细胞的存活、增殖及定向分化,为髓鞘再生提供细胞基础;又能有效抑制炎症反应,为髓鞘再生营造良好环境;同时还为受损神经区域提供营养支持,推动髓鞘再生进程,并且有助于促进轴突稳定和功能恢复,从而提升神经系统的整体功能。虽然,针对MS微环境干预的髓鞘再生疗法,已经展现出了不可忽视的潜力,但目前仍存在

许多未解决的科学问题。一方面,不清楚微环境中具体哪些关键因子决定髓鞘再生,这就使得实现精确治疗成为一大挑战;另一方面,如何精准调控微环境以达最佳再生效果、微环境对不同类型髓鞘损伤的作用差异以及长期微环境调控的效果和安全性,都有待进一步探索和评估。例如,BDNF对AD有促进神经元存活等作用,未来BDNF或许能够通过调节免疫、促进髓鞘再生和保护神经元等方式,对MS发挥治疗作用,虽然目前其对MS的作用未知,但有望成为MS治疗的新方向。此外,一些抗氧化因子在帕金森病等疾病中发挥着减轻氧化应激损伤的作用,这些抗氧化因子是否能在MS治疗中发挥类似作用也有待进一步研究。鉴于此,开展长期的临床试验,评估微环境调控的效果和安全性至关重要。通过这些研究,为后续髓鞘再生疗法的发展提供清晰的指引,切实推动该领域不断向前迈进,开辟更为广阔的前景。

参考文献 (References)

- [1] COTSAPAS C, MITROVIC M, HAFLER D. Multiple sclerosis [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 723-30.
- [2] AMIN M, HERSH C M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2023, 13(1): 47-70.
- [3] ALIZADEH A, DYCK S M, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Myelin damage and repair in pathologic CNS: challenges and prospects [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 35.
- [4] ALIZADEH A, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury [J]. *J Physiol*, 2016, 594(13): 3539-52.
- [5] MANSILLA M J, PRESAS-RODRÍGUEZ S, TENIENTE-SERRA A, et al. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1353-74.
- [6] CADENAS-FERNÁNDEZ J, AHUMADA-PASCUAL P, ANDREU L S, et al. Recent advances on immunosuppressive drugs and remyelination enhancers for the treatment of multiple sclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(30): 3273-80.
- [7] GHARAGOZLOO M, BANNON R, CALABRESI P A. Breaking the barriers to remyelination in multiple sclerosis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 63: 102194.
- [8] ALIZADEH A, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury [J]. *J Physiol*, 2016, 594(13): 3539-52.
- [9] DERMITZAKIS I, MANTHOU M E, MEDITSKOU S, et al. Developmental cues and molecular drivers in myelinogenesis: revisiting early life to re-evaluate the integrity of CNS myelin [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(7): 3208-37.
- [10] LI D, HUANG L T, ZHANG C P, et al. Insights into the role of platelet-derived growth factors: implications for Parkinson's dis-

- case pathogenesis and treatment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 890509.
- [11] FAROOQ M, KHAN A W, KIM M S, et al. The role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in tissue repair and regeneration [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3242.
 - [12] MACIAK K, DZIEDZIC A, SALUK J. Remyelination in multiple sclerosis from the miRNA perspective [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1199313.
 - [13] MARANGON D, CASTRO E S J H, CERRATO V, et al. Oligodendrocyte progenitors in glial scar: a bet on remyelination [J]. *Cells*, 2024, 13(12): 1024.
 - [14] CUNNIFFE N, COLES A. Promoting remyelination in multiple sclerosis [J]. *J Neurol*, 2021, 268(1): 30-44.
 - [15] MAITRE M, JELTSCH-DAVID H, OKECHUKWU N G, et al. Myelin in alzheimer's disease: culprit or bystander [J]? *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 56.
 - [16] MCMURRAN C E, JONES C A, FITZGERALD D C, et al. CNS remyelination and the innate immune system [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4: 38.
 - [17] GOVINDARAJAN V, DE RIVERO VACCARI J P, KEANE R W. Role of inflammasomes in multiple sclerosis and their potential as therapeutic targets [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 260.
 - [18] GRAJCHEN E, WOUTERS E, VAN DE HATERD B, et al. CD36-mediated uptake of myelin debris by macrophages and microglia reduces neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 224.
 - [19] GRAJCHEN E, HENDRIKS J J A, BOGIE J F J. The physiology of foamy phagocytes in multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 124.
 - [20] PINTO M V, FERNANDES A. Microglial phagocytosis-rational but challenging therapeutic target in multiple sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5960.
 - [21] LÓPEZ-MUGURUZA E, MATUTE C. Alterations of oligodendrocyte and myelin energy metabolism in multiple sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12912.
 - [22] BLANK T, PRINZ M. NF- κ B signaling regulates myelination in the CNS [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 47.
 - [23] ZHANG Y, JIANG K, XIE G, et al. FGF21 impedes peripheral myelin development by stimulating p38 MAPK/c-Jun axis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2): 1345-61.
 - [24] CIGNARELLA F, FILIPELLO F, BOLLMAN B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 513-34.
 - [25] CAMMAROTA M, BOSCIA F. Contribution of oligodendrocytes, microglia, and astrocytes to myelin debris uptake in an explant model of inflammatory demyelination in rats [J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2203.
 - [26] WAN T, ZHU W, ZHAO Y, et al. Astrocytic phagocytosis contributes to demyelination after focal cortical ischemia in mice [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1134.
 - [27] MATEJUK A, RANSOHOFF R M. Crosstalk between astrocytes and microglia: an overview [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1416.
 - [28] URBANSKI M M, KINGSBURY L, MOUSSOUROS D, et al. Myelinating glia differentiation is regulated by extracellular matrix elasticity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33751.
 - [29] HE L, KANG Q, CHAN K I, et al. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1093990.
 - [30] LUO F, TRAN A P, XIN L, et al. Modulation of proteoglycan receptor PTP σ enhances MMP-2 activity to promote recovery from multiple sclerosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4126.
 - [31] GHORBANI S, YONG V W. The extracellular matrix as modifier of neuroinflammation and remyelination in multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2021, 144(7): 1958-73.
 - [32] LUO F, HERRUP K, QI X, et al. Inhibition of Drp1 hyper-activation is protective in animal models of experimental multiple sclerosis [J]. *Exp Neurol*, 2017, 292: 21-34.
 - [33] KENNY F N, MARCOTTI S, DE FREITAS D B, et al. Auto-crine IL-6 drives cell and extracellular matrix anisotropy in scar fibroblasts [J]. *Matrix Biol*, 2023, 123: 1-16.
 - [34] WU B, GUO X, YAN X, et al. TSG-6 inhibits IL-1 β -induced inflammatory responses and extracellular matrix degradation in nucleus pulposus cells by activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 572.
 - [35] KRISHNASWAMY V R, BENBENISHTY A, BLINDER P, et al. Demystifying the extracellular matrix and its proteolytic remodeling in the brain: structural and functional insights [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(16): 3229-48.
 - [36] YAMADA M, IWASE M, SASAKI B, et al. The molecular regulation of oligodendrocyte development and CNS myelination by ECM proteins [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 952135.
 - [37] OHTAKE Y, LI S. Molecular mechanisms of scar-sourced axon growth inhibitors [J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 22-35.
 - [38] LI H, GHORBANI S, ZHANG R, et al. Prominent elevation of extracellular matrix molecules in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1251432.
 - [39] PETERSEN M A, RYU J K, CHANG K J, et al. Fibrinogen activates BMP signaling in oligodendrocyte progenitor cells and inhibits remyelination after vascular damage [J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1003-12.e7.
 - [40] SHI B, DING J, LIU Y, et al. ERK1/2 pathway-mediated differentiation of IGF-1-transfected spinal cord-derived neural stem cells into oligodendrocytes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106038.
 - [41] JANOWSKA J, GARGAS J, ZIEMKA-NALECZ M, et al. Oligodendrocyte response to pathophysiological conditions triggered by episode of perinatal hypoxia-ischemia: role of IGF-1 secretion by glial cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4250-68.
 - [42] ZHANG Q, CHEN Z, ZHANG K, et al. FGF/FGFR system in the central nervous system demyelinating disease: recent progress and implications for multiple sclerosis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(6): 1497-511.
 - [43] LINDNER M, THÜMLER K, ARTHUR A, et al. Fibroblast growth factor signalling in multiple sclerosis: inhibition of myelination and induction of pro-inflammatory environment by FGF9 [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 7): 1875-93.
 - [44] RAJENDRAN R, BÖTTIGER G, STADELMANN C, et al. FGF/FGFR pathways in multiple sclerosis and in its disease models [J]. *Cells*, 2021, 10(4): 884.
 - [45] VAN LANGELAAR J, RIJVERS L, SMOLDERS J, et al. B and T cells driving multiple sclerosis: identity, mechanisms and potential triggers [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 760.
 - [46] BELIËN J, GORIS A, MATTHYS P. Natural killer cells in multiple sclerosis: entering the stage [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:

- 869447.
- [47] WAGNER C A, ROQUÉ P J, GOVERMAN J M. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20190460.
 - [48] KUNKL M, FRASCOLLA S, AMORMINO C, et al. T helper cells: the modulators of inflammation in multiple sclerosis [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 482.
 - [49] HUSZTHY P C, GOPALAKRISHNAN R P, JACOBSEN J T, et al. B cell receptor ligation induces display of v-region peptides on MHC class II molecules to T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(51): 25850-9.
 - [50] BAECHER-ALLAN C, KASKOW B J, WEINER H L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy [J]. *Neuron*, 2018, 97(4): 742-68.
 - [51] YANG T, DAI Y, CHEN G, et al. Dissecting the dual role of the glial scar and scar-forming astrocytes in spinal cord injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 78.
 - [52] PEREZ-GIANMARCO L, KUKLEY M. Understanding the role of the glial scar through the depletion of glial cells after spinal cord injury [J]. *Cells*, 2023, 12(14): 1842.
 - [53] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
 - [54] BAZZARI A H, BAZZARI F H. BDNF therapeutic mechanisms in neuropsychiatric disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8417.
 - [55] CHUNG J Y, CHAN M K, LI J S, et al. TGF- β signaling: from tissue fibrosis to tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7575.
 - [56] GITIK M, ELBERG G, REICHERT F, et al. Deletion of CD47 from schwann cells and macrophages hastens myelin disruption/dismantling and scavenging in schwann cells and augments myelin debris phagocytosis in macrophages [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 243.
 - [57] GRAJCHEN E, WOUTERS E, VAN DE HATERD B, et al. CD36-mediated uptake of myelin debris by macrophages and microglia reduces neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 224.
 - [58] SIERRA A, ABIEGA O, SHAHRAZ A, et al. Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 6.
 - [59] KOCUR M, SCHNEIDER R, PULM A K, et al. IFN β secreted by microglia mediates clearance of myelin debris in CNS autoimmunity [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3(1): 20.
 - [60] CIGNARELLA F, FILIPELLO F, BOLLMAN B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 513-34.
 - [61] KALAFATAKIS I, PAPAGIANNI F, THEODORAKIS K, et al. Nogo-A and LINGO-1: two important targets for remyelination and regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4479.
 - [62] BALDWIN K T, GIGER R J. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 23.
 - [63] NHEU D, ELLEN O, YE S, et al. Modulation of the microglial Nogo-A/NgR signaling pathway as a therapeutic target for multiple sclerosis [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3768.
 - [64] QURAISSHE S, FORBES L H, ANDREWS M R. The extracellular environment of the CNS: influence on plasticity, sprouting, and axonal regeneration after spinal cord injury [J]. *Neuralplast*, 2018, 2018: 2952386.
 - [65] MOHAMMED R, OPARA K, LALL R, et al. Evaluating the effectiveness of anti-Nogo treatment in spinal cord injuries [J]. *Neural Dev*, 2020, 15(1): 1.
 - [66] CHOKSHI R, BENNETT O, ZHELAY T, et al. NSAIDs naproxen, ibuprofen, salicylate, and aspirin inhibit TRPM7 channels by cytosolic acidification [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 727549.
 - [67] REICHARDT S D, AMOURET A, MUZZI C, et al. The role of glucocorticoids in inflammatory diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2921.
 - [68] YOU Y, GUPTA V. The extracellular matrix and remyelination strategies in multiple sclerosis [J]. *Eneuro*, 2018, doi: 10.1523/ENEURO.0435-17.2018.
 - [69] SRIVASTAVA T, SHERMAN L S, BACK S A. Dysregulation of hyaluronan homeostasis during white matter injury [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(3): 672-83.
 - [70] FLETCHER J L, MURRAY S S, XIAO J. Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: a new mechanism to promote myelin plasticity and repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4131.
 - [71] LI R, LI D, WU C, et al. Nerve growth factor activates autophagy in schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration [J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1649-77.
 - [72] MEI F, LEHMANN-HORN K, SHEN Y A, et al. Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery [J]. *eLife*, 2016, 5: e18246.
 - [73] HORNIG J, FRÖB F, VOGL M R, et al. The transcription factors Sox10 and Myrf define an essential regulatory network module in differentiating oligodendrocytes [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(10): e1003907.
 - [74] APRATO J, SOCK E, WEIDER M, et al. Myrf guides target gene selection of transcription factor Sox10 during oligodendroglial development [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(3): 1254-70.
 - [75] LIU X, LI C, LI J, et al. EGF signaling promotes the lineage conversion of astrocytes into oligodendrocytes [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 50.
 - [76] KANG M, YAO Y. Laminin regulates oligodendrocyte development and myelination [J]. *Glia*, 2022, 70(3): 414-29.
 - [77] HARTLEY M D, BANERJI T, TAGGE I J, et al. Myelin repair stimulated by CNS-selective thyroid hormone action [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(8): e126329.
 - [78] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 345-58.
 - [79] BROWNE T C, MCQUILLAN K, MCMANUS R M, et al. IFN- γ production by amyloid β -specific Th1 cells promotes microglial activation and increases plaque burden in a mouse model of alzheimer's disease [J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2241-51.
 - [80] KOKUBO K, ONODERA A, KIUCHI M, et al. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 945063.
 - [81] COHEN J A, TESAR P J. Clemastine fumarate for promotion of optic nerve remyelination [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2421-2.