

# 硫酸软骨素蛋白聚糖在神经系统中的研究进展

黄海月\* 马文倩 何文欣

(宁夏医科大学颅脑疾病重点实验室, 银川 750001)

**摘要** 硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)作为神经系统细胞外基质的关键组分, 近年来已成为神经科学领域的研究热点。随着分子生物学、糖化学和神经再生医学的交叉学科发展, 对CSPGs的认识已从最初的“抑制性屏障”扩展到“动态调控网络”。该文将从神经系统中的CSPGs分类、CSPGs与神经发育、CSPGs与神经胶质瘢痕、CSPGs在神经退行性疾病方面的作用、CSPGs在神经损伤治疗中的作用五个方面, 对CSPGs在神经系统中的研究进展进行综述。

**关键词** 硫酸软骨素蛋白聚糖; 神经发育; 神经胶质瘢痕; 神经退行性疾病; 神经损伤治疗

## Research Progress on Chondroitin Sulfate Proteoglycans in the Nervous System

HUANG Haiyue\*, MA Wenqian, HE Wenxin

(Ningxia Key Laboratory of Craniocerebral Diseases, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China)

**Abstract** CSPGs (chondroitin sulfate proteoglycans), as key components of the extracellular matrix in the nervous system, have become a research hotspot in the field of neuroscience in recent years. Interdisciplinary research in molecular biology, glycomics, and neural regenerative medicine has revealed that CSPGs function not merely as an “inhibitory barrier” but as a “dynamic regulatory network.” This article will review the research progress of CSPGs in neuroscience from five aspects: CSPGs in the nervous system, CSPGs and neural development, CSPGs and glial scarring, the role of CSPGs in neurodegenerative diseases, and the therapeutic potential of CSPGs in neural injury.

**Keywords** chondroitin sulfate proteoglycans; neural development; glial scar; neurodegenerative diseases; neural injury therapy

硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)是一种线性多糖链, 其基本结构单元是由N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)与葡萄糖醛酸(GlcA)通过糖苷键连接而成的二糖。CS属于糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)家族, 其结构复杂性主要体现在硫酸化修饰的异质性上, 根据硫酸基团在二糖单元上的位置差异, 可分为4-硫酸化(CS-A)、6-硫酸化(CS-C)、2,6-二硫酸化(CS-D)、4,6-二硫酸化(CS-E)等多种亚型, 部分CS链中

的GlcA可被差向异构化为艾杜糖醛酸(IdoA), 形成硫酸皮肤素(dermatan sulfate, DS), 进一步增加了结构多样性。

CS通过糖苷键与核心蛋白结合从而形成结构和功能更为复杂的硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs), 根据CSPGs在神经系统中的定位, 可将其分为细胞表面的CSPGs、细胞周质中的CSPGs以及细胞外基质中的CSPGs: (1)

收稿日期: 2025-10-09

接受日期: 2026-01-08

宁夏回族自治区教育厅高等学校科学研究项目(批准号: NYG2022042)资助的课题

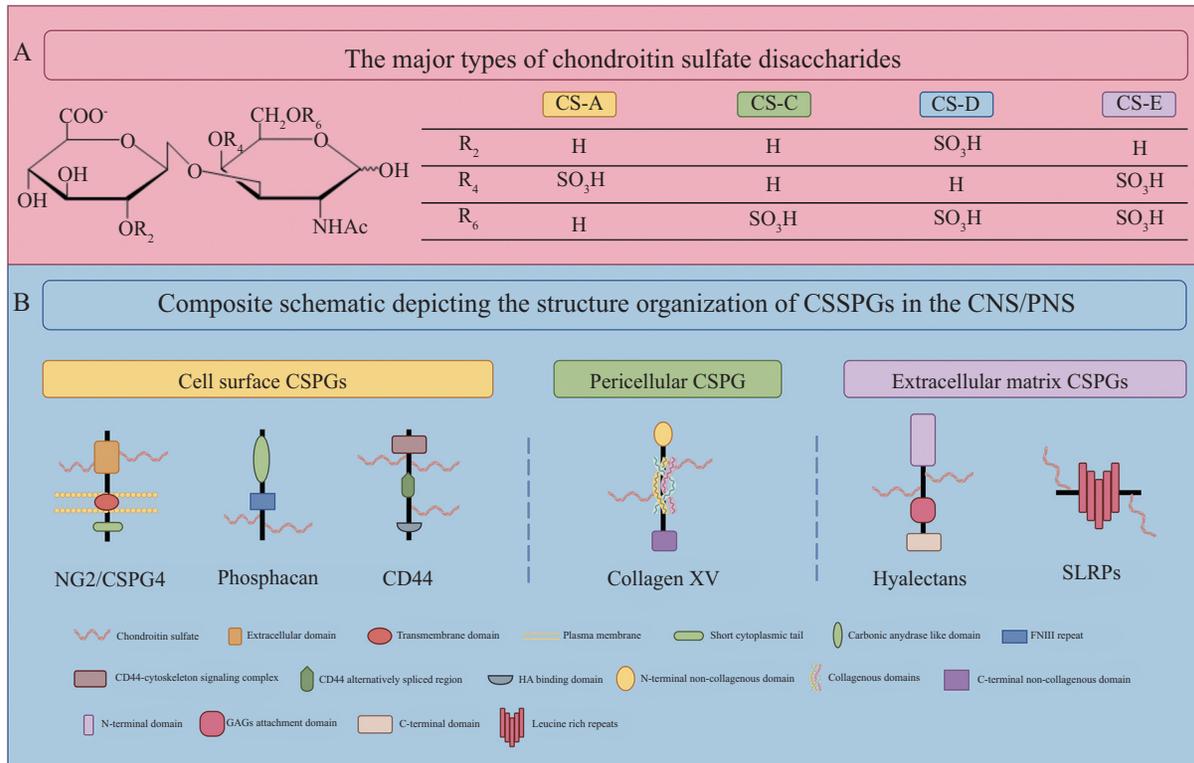
\*通信作者。Tel: 13209589010, E-mail: haiyue1994@126.com

Received: October 9, 2025

Accepted: January 8, 2026

This work was supported by the Higher Education Institutions Scientific Research Project of the Department of Education of Ningxia Hui Autonomous Region (Grant No.NYG2022042)

\*Corresponding author. Tel: +86-13209589010, E-mail: haiyue1994@126.com



A: CS二糖及其亚型的结构。根据硫酸基团在CS二糖单元上的位置差异,分为4-硫酸化(CS-A)、6-硫酸化(CS-C)、2,6-二硫酸化(CS-D)、4,6-二硫酸化(CS-E)等。B: 神经系统中的CSPGs结构示意图。细胞表面的CSPGs主要有NG2/CSPG4、phosphacan和CD44,细胞周质的CSPGs主要有Collagen XV,细胞外基质的CSPGs主要分为两类:一类是hyalectans,另一类为SLRPs。

A: structure of CS disaccharides and their subtypes. Based on the positional differences of sulfate groups on the CS disaccharide unit, it is classified into various subtypes, including 4-sulfated (CS-A), 6-sulfated (CS-C), 2,6-disulfated (CS-D), and 4,6-disulfated (CS-E). B: composite schematic depicting of CSPG structures in the nervous system. Major cell-surface CSPGs include NG2/CSPG4, phosphacan, and CD44. A key pericellular CSPG is collagen XV. Extracellular matrix CSPGs are primarily divided into two classes: the hyalactans and the SLRPs (small leucine-rich proteoglycans).

图1 神经系统中CSPGs的结构(根据参考文献[28-29]修改)

Fig.1 The structure of CSPGs in the nervous system (modified from references [28-29])

细胞表面的CSPGs主要有CSPG4/神经/胶质抗原2(nerve/glia antigen 2, NG2)、磷酸聚糖(phosphacan)和CD44; (2) 细胞周质的CSPGs主要有Collagen XV; (3) 细胞外基质的CSPGs主要分为两类,一类是透凝蛋白聚糖(hyalactans),该家族由四个核心成员聚集蛋白聚糖(aggrecan)、短蛋白聚糖(brevican)、神经蛋白聚糖(neurocan)和多功能蛋白聚糖(versican)组成,另一类为富含亮氨酸的小蛋白聚糖(small leucine-rich proteoglycans, SLRPs)(图1)。

## 1 神经系统中的CSPGs分类

### 1.1 NG2/CSPG4

NG2最初于1981年在大鼠中被鉴定为一种高分子量I型跨膜蛋白多糖,并于1983年通过小鼠单克隆抗体证实其在人类黑色素瘤细胞中高表达,被命名为CSPG4。人类Cspg4基因定位于15号染色体长臂,包含

10个外显子,目前尚未发现该基因存在可变剪接变体,表明其编码的蛋白结构相对稳定<sup>[1]</sup>。NG2/CSPG4核心蛋白分子量约为250 kDa,经糖基化可达约300 kDa,该蛋白结构包含:由2 225个氨基酸组成的大型胞外结构域(占蛋白总量的95%)、25个氨基酸组成的跨膜结构域以及76个氨基酸组成的短胞质尾区<sup>[2]</sup>。

NG2/CSPG4的表达模式在中枢神经系统(central nervous system, CNS)发育中具有特定规律。NG2/CSPG4不表达于CNS原始生发区和次级生发区的多能神经干细胞,但伴随这些区域细胞定向分化为少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)时,其表达显著上调<sup>[3]</sup>。通过增殖和迁移,OPCs遍布整个中枢神经系统,并最终分化为髓鞘形成性少突胶质细胞。随着细胞成熟,NG2/CSPG4与血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ )的表达均逐渐下调,NG2/CSPG4在CNS中通过作为

PDGFR $\alpha$ 的共受体,参与介导PDGF信号转导,影响OPCs的存活、增殖和迁移。

*Cspg4*基因敲除(knockout, KO)小鼠在发育过程中表现出OPCs增殖减少和细胞分化延迟,这些小鼠在发生脱髓鞘损伤后,再髓鞘化能力也受损,提示NG2/CSPG4在少突胶质细胞再生中发挥关键作用。同时,*Cspg4* KO小鼠还表现出突触可塑性改变及海马长时程增强(long-term potentiation, LTP)功能缺陷,表明NG2/CSPG4在神经元功能中也发挥着作用<sup>[4]</sup>。

在病理状态下,特别是在胶质瘤中,NG2/CSPG4的表达呈现异常。在胶质瘤细胞(如胶质母细胞瘤GB)上,它呈现细胞膜特异性染色,这与正常脑组织中NG2/CSPG4阳性细胞的胞质表达模式截然不同,GB中NG2/CSPG4的高表达与患者低生存率显著相关,且表达水平与肿瘤恶性程度呈正相关。基于这种特异性膜表达模式及其在正常组织中相对受限的分布(主要限于OPCs等),NG2/CSPG4被视为一种极具潜力的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA),成为开发靶向免疫治疗(如针对GB的嵌合抗原受体T细胞/CAR-T疗法)的理想靶点<sup>[2]</sup>。

## 1.2 Phosphacan

Phosphacan是受体蛋白酪氨酸磷酸酶 $\zeta$ (RPTP $\zeta$ )经蛋白酶切割释放的可溶性蛋白聚糖胞外域,包含与 $\alpha$ -碳酸酐酶同源的N-端模块以及远端的III型纤连蛋白结构域,广泛表达于大脑、海马、小脑、脊髓、嗅觉系统和视网膜中。

RPTP $\zeta$ /phosphacan通过调控多种关键神经发育过程[包括细胞增殖、分化、黏附与迁移、轴突导向、髓鞘形成以及神经元周围网络(perineuronal nets, PNNs)的构建]发挥功能。PNNs是中枢神经系统细胞外基质中一种神经元特异性亚结构,包裹着神经元的胞体及近端神经突,从而形成格栅状或网状的形态,在发育期和成年期大脑可塑性中发挥关键作用。PNNs组分与神经元表面存在两种不同的相互作用方式:一种依赖于RPTP $\zeta$ ,当RPTP $\zeta$ 缺失时,PNNs的网状结构会崩解;另一种则依赖于糖胺聚糖透明质酸(hyaluronic acid, HA)<sup>[5-6]</sup>。

## 1.3 CD44

CD44由*CD44*基因编码,是一种跨膜糖蛋白,介导细胞对细胞外微环境的响应,该蛋白主要表达于人脑白质中,主要由星形胶质细胞分泌,其结构包括CD44-细胞骨架信号复合体、可变拼接区域以及与

HA结合的胞外区域。CD44的核心功能是作为HA的受体,后者作为大脑细胞外基质的关键组分,在神经元发育、突触可塑性等生理过程中起重要作用<sup>[7]</sup>。

## 1.4 Collagen XV

Collagen XV是一种大型非纤维状胶原蛋白,其特点是具有高度不连续的三螺旋结构域以及较大的N-端和C-端非胶原结构域,兼具胶原蛋白和蛋白多糖的特性,是周围神经中基底膜区域的组成成分。研究发现Collagen XV缺失会导致神经纤维C纤维排列松散,并引发多轴突髓鞘形成,当Collagen XV与层粘连蛋白 $\alpha 4$ 同时缺失时,神经的径向排序和髓鞘形成过程会受到严重阻碍,导致神经成熟过程永久受损<sup>[8-9]</sup>。此外,Collagen XV与Tenascin C构成双信号系统,通过空间定位差异精确引导运动轴突路径选择,其缺失或过表达均导致轴突导向错误,引发肌肉萎缩和运动障碍<sup>[10-11]</sup>。

## 1.5 Hyallectans

Hyallectans由aggrecan、brevican、neurocan和versican组成,其结构包含可结合HA的N-端结构域、被GAGs修饰的中间结构域和结合凝集素的C-端结构域。Hyallectans通过与其他ECM(extracellular matrix)组分的相互作用,形成三维网络结构,对维持CNS稳态具有核心作用,这一效应在特定脑区(如创伤后损伤区域)或发育阶段(如哺乳动物胚胎晚期及出生后早期)中尤为显著,hyallectans的表达会显著上调。研究显示,大鼠CNS发育至胚胎第16天时,aggrecan与versican在大脑皮层、杏仁核、视神经束及外侧嗅束等区域特异性表达<sup>[12-13]</sup>。

**1.5.1 Aggrecan** 在小鼠脑组织中,aggrecan特异性表达于大脑皮层、海马体和丘脑核团等区域,是PNNs的常见组分,其CS侧链为PNNs周围的致密细胞外基质提供强度支撑,神经元可通过调控其糖基化差异,影响PNNs的糖链异质性及结构组装。

在成年雄性小鼠视觉皮层中选择性敲除aggrecan基因(*ACAN*),可重新激活幼年期眼优势可塑性,全脑范围内的靶向敲除则可提升物体识别记忆能力<sup>[14]</sup>。此外,以雄性小鼠为模型研究发现由下丘脑弓状核(hypothalamic arcuate nucleus, ARH)促食欲神经元分泌的aggrecan可形成独特的腹-背扩散梯度,禁食可诱导aggrecan向背侧更广泛沉积,从而强化该扩散屏障,破坏aggrecan沉积会导致血源性分子不受控制地渗透进ARH,并损害摄食行为<sup>[15]</sup>。

**1.5.2 Brevican** Brevican调控神经元可塑性,是小清蛋白阳性(PV<sup>+</sup>)神经元可塑性的关键调节因子,通过调控钾离子通道的定位和AMPA受体的突触分布,控制PV<sup>+</sup>细胞的细胞可塑性(如兴奋性)和突触可塑性。在包裹PV<sup>+</sup>神经元的PNNs中,brevican调控着生长抑素-小清蛋白(SST-PV)突触的强度,降低brevican基因(*BCAN*)表达水平,这会减弱这种突触连接<sup>[16]</sup>。

通过对KO小鼠模型的研究发现,可溶性brevican在早期发育阶段的髓鞘形成过程及损伤后的髓鞘再生中发挥关键作用<sup>[17]</sup>。在成年小鼠中,研究发现降低海马PV<sup>+</sup>中间神经元的*BCAN*表达水平,会破坏PNNs并损害记忆功能<sup>[18]</sup>。

由于brevican深度参与PNNs形成,研究者推测其表达缺陷可能导致ECM功能障碍,进而促进脑病理进程。通过对癫痫患者尸检额叶皮层样本中的brevican进行检测,发现其表达显著上调<sup>[19]</sup>。在血管性痴呆(vascular dementia, VaD)患者中,brevican表达水平降低,而在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者中未见此现象,brevican缺失可能在痴呆高危人群的早期脑血管损伤中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。

此外,brevican与成瘾行为有关,它能够增强SST-PV抑制性突触强度,进而改变眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)的微环路功能,SST与PV抑制性神经元对小鼠药物成瘾相关行为表现出相反的调控作用,敲低brevican可减轻可卡因偏好<sup>[21]</sup>。

**1.5.3 Neurocan** Neurocan由*NCAN*基因编码,N-端片段参与PNNs的形成与功能调控,能够抑制Sema3F诱导的树突棘重塑、NCAM/EphA3介导的轴突排斥以及 $\beta$ 1-整合素依赖的黏附和神经突生长,而C-端片段虽在细胞外基质中富集且含多个细胞黏附相关结构域,但其在中枢神经系统中的具体功能仍待深入解析<sup>[22]</sup>。Neurocan定位于PNNs、突触周围、郎飞结及轴突起始段(axon initial segment, AIS),研究发现neurocan水平降低会上调aggrecan的mRNA和蛋白水平,引发神经元周围PNNs的重塑,同时导致活动依赖性*c-Fos*和*FosB*基因表达水平升高,并增强自发性突触活动。

在神经退行性疾病中,*NCAN*基因被确定为双相情感障碍、躁狂表型及精神分裂症的遗传风险因子。此外,来自动物模型和患者的数据显示,*NCAN*表达失调与多种中枢神经系统疾病(包括癫痫、抑郁症和阿尔茨海默病)相关。在健康人群中,*NCAN*精神疾病风

险变异位点rs1064395与海马依赖性记忆功能及前额叶灰质密度相关,但其分子机制尚未被阐明<sup>[23-24]</sup>。

**1.5.4 Versican** Versican由*VCAN*基因编码,最初发现于成纤维细胞,广泛分布于心脏、软骨、神经及皮肤组织。Versican包含V0、V1、V2和V3四种亚型,其中V1和V2在机体细胞中起主要调控作用<sup>[25]</sup>。V1作为versican家族中分子量最大的亚型,由胚胎细胞及内皮细胞合成,该亚型主要在胚胎发育晚期表达,通过诱导神经元分化发挥功能,同时可激活EGFR受体并调控ERK信号通路以促进细胞增殖并抑制凋亡。V2亚型特异性表达于成熟组织,是成熟神经元细胞外基质的重要组成部分,其功能为阻碍神经延伸、抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

## 1.6 SLRPs

SLRPs是一类在细胞外基质中发挥关键作用的蛋白聚糖家族,参与调控组织稳态、发育和疾病过程。SLRPs的核心蛋白含有串联的亮氨酸重复序列(leucine rich repeat, LRR),能够介导与其他细胞外基质分子(如胶原蛋白和蛋白聚糖)的相互作用。

中枢神经系统损伤后的细胞外基质沉积在人类和其他哺乳动物中会导致抑制性瘢痕形成,而在斑马鱼中却促进轴突再生,研究发现SLRPs是导致哺乳动物再生失败的关键因素,chondroadherin、fibromodulin和lumican等SLRPs在啮齿类和人类CNS损伤病灶中显著富集,但在斑马鱼中未见此现象,将SLRPs靶向导入斑马鱼损伤部位的ECM,可抑制其轴突再生和功能恢复。SLRPs作为抑制性ECM因子,通过改变损伤微环境的结构特性,形成不利于轴突生长的物理屏障,提示SLRPs可能成为促进中枢神经系统再生的潜在治疗靶点<sup>[26]</sup>。

SLRPs的失调与退行性椎间盘疾病有关,研究发现SLRPs在维持正常椎间盘健康方面发挥关键作用,正常健康的椎间盘需要充足的SLRPs,包括biglycan、lumican、decorin、chondroadherin和prolargin。若SLRPs表达下调,将导致结构完整性丧失,并引发基质降解酶(如MMPs)的失控激活,进而触发补体级联反应、白细胞迁移及炎症性衰老,加速ECM瓦解,表现为胶原蛋白和蛋白聚糖含量下降<sup>[27]</sup>。

## 2 CSPGs与神经发育

在神经系统发育过程中,CSPGs的精准调控功能与其糖链上CS长链的硫酸化模式密切相关。在

成熟神经系统中,以CS-A为主要类型的CSPGs参与PNNs的组装。不同类型的CS长链在轴突再生方面存在差异,其中CS-C具有很强的抑制性,而CS-D和CS-E可以在体外促进胚胎轴突的延伸<sup>[30]</sup>。Phosphacan的一种发育调控型胶质细胞蛋白聚糖剪接变体DSD-1,其CS链中含有CS-D以促进神经突生长<sup>[31]</sup>。此外,由C6胶质瘤细胞产生的appican,是淀粉样前体蛋白(amyloid- $\beta$  precursor protein, A $\beta$ PP)的一种硫酸软骨素蛋白聚糖形式,appican可指导神经发育,appican的CS链中CS-E与神经调控因子相互作用,诱导C6胶质瘤细胞的形态变化,并引导神经细胞黏附至细胞外基质<sup>[32]</sup>。

在神经干细胞增殖与分化方面,CSPGs富集于脑室区(ventricular zone, VZ)和脑室下区(subventricular zone, SVZ),使用软骨素酶ABC(chondroitinase ABC, ChABC)处理小鼠端脑神经干细胞(在体外以神经球形培养)会导致细胞增殖减少、神经元分化受损,但相反地促进了星形胶质细胞的分化。同一研究中,在神经发生中期向端脑脑室进行子宫内注射ChABC,抑制VZ区神经干细胞的增殖,导致了自我更新的放射状胶质细胞数量减少,并抑制了神经发生<sup>[33-34]</sup>。

轴突导向是神经网络构建的关键环节,关于CSPGs对轴突伸长的影响在视觉系统方面已开展相关研究。在早期发育阶段,视网膜中CS分布几乎均匀,随着时间的推移,大鼠视网膜中CS的表达从中心减少,保持在边缘,而神经节细胞轴突占据了无CS的区域,使用ChABC去除视网膜中的CS导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)异位定位,轴突随机定向于各个方向,向培养的视网膜添加CS也会导致神经节细胞定位紊乱和轴突外生,这表明CS在RGCs分化和轴突延伸中起着重要作用<sup>[35]</sup>。

### 3 CSPGs与神经胶质瘢痕

神经胶质瘢痕是神经系统损伤后形成的复杂病理结构,主要由反应性星形胶质细胞、小胶质细胞、NG2胶质细胞和细胞外基质蛋白共同构成(图2)。传统观点认为胶质瘢痕是阻碍神经再生的主要屏障,但研究发现其具有保护与抑制的双重作用。脊髓损伤后形成的星形胶质细胞瘢痕对神经修复具有关键作用,通过基因手段阻断星形胶质细胞瘢痕形成(如STAT3敲除或增殖抑制)不仅未能促进自发轴突再生,反而会加剧轴突回缩,并显著削弱生长因子

刺激下的轴突再生能力。此外,瘢痕通过隔离炎症细胞和维持组织完整性发挥神经保护功能<sup>[36]</sup>。

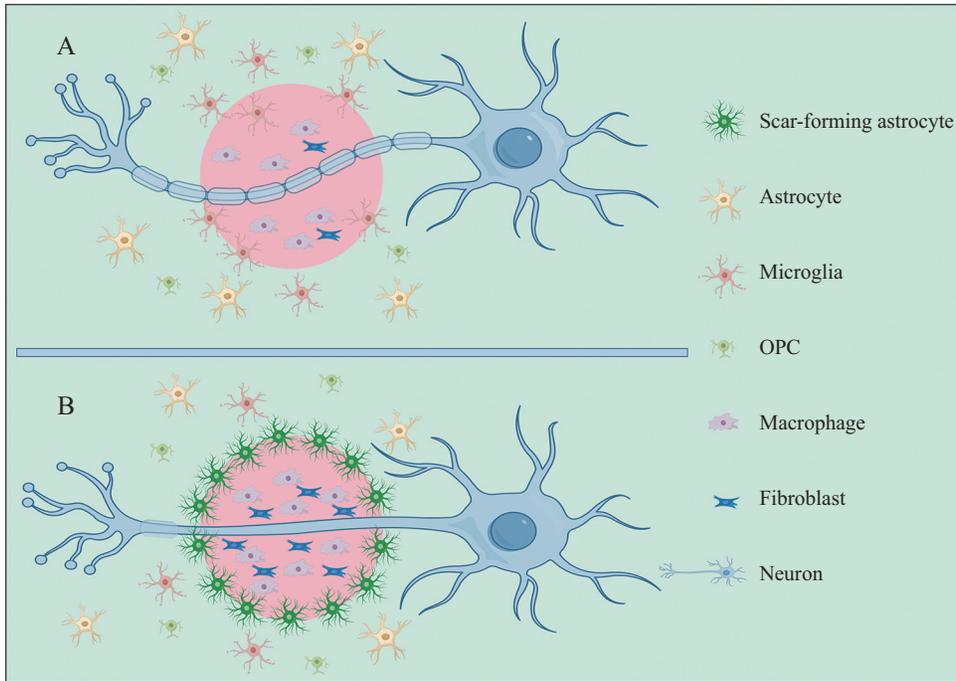
神经胶质瘢痕的抑制性主要来源于其富含的CSPGs,它们通过CS长链与轴突表面的PTP $\sigma$ 、LAR等受体结合,激活RhoA/ROCK通路,最终导致轴突末端的生长锥塌陷<sup>[37]</sup>。研究表明,脊髓损伤后CSPGs的表达水平在10~24天开始显著上升,并可持续数月之久<sup>[38]</sup>。通过ChABC降解CSPGs的糖胺聚糖链,可以显著促进轴突再生和功能恢复<sup>[39]</sup>。脊髓损伤后胶质瘢痕的形成呈现明确的时空动态特征。损伤后24 h内,小胶质细胞首先激活并迁移至损伤核心,分泌TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\alpha$ 等炎症因子。3~7天时,星形胶质细胞在炎症刺激下发生反应性改变,表现为细胞肥大、突起延伸和GFAP表达上调。7~14天期间,反应性星形胶质细胞向损伤中心迁移并相互交织,同时大量分泌CSPGs。约两周后,肥大的星形胶质细胞围绕损伤核心形成致密的“墙状”结构,即成熟的胶质瘢痕。与此同时,成纤维细胞在损伤后3天开始增殖迁移,7天达到高峰,两周后与沉积的细胞外基质(如纤维连接蛋白和层粘连蛋白)交织形成纤维化瘢痕<sup>[40]</sup>。

在损伤发生初期,胶质瘢痕形成是一种积极的自我保护反应,当损伤进入慢性期,胶质瘢痕的持续存在阻碍神经再生,如何精准处理神经胶质瘢痕是神经再生领域面临的难题。

### 4 CSPGs在神经退行性疾病方面的作用

神经退行性疾病是一类由中枢神经系统中神经元或髓鞘进行性丧失引发的疾病,以认知或躯体功能障碍为主要特征。随着病情发展,患者状况逐渐恶化并出现严重的神经系统功能障碍。由于大脑和脊髓中的神经元通常无法再生,过度损伤可能导致一系列严重的神经系统疾病。临床上,主要的神经退行性疾病包括AD、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)(图3)。近年研究发现,Hyalactan家族的aggrecan、versican、neurocan和brevican,在神经退行性疾病的病理过程中发挥重要作用,这些分子不仅是PNNs的主要组成成分,还参与调控神经炎症、突触可塑性和神经元存活等多种病理生理过程<sup>[42]</sup>。

AD是一种中枢神经系统的退行性病变,主要发生在老年时期,疾病的主要特征包括进行性的认知



A: 胶质瘢痕形成之前; B: 胶质瘢痕形成之后, 反应性星形胶质细胞围绕损伤核心形成致密的“墙状”结构, 同时CSPGs过表达。  
 A: before glial scar formation; B: after glial scar formation. Hypertrophic astrocytes form a wall-like structure around the injury core, accompanied by the overexpression of CSPGs.

图2 神经胶质瘢痕示意图(根据参考文献[41]修改)  
 Fig.2 Schematic diagram of the glial scar (modified from reference [41])

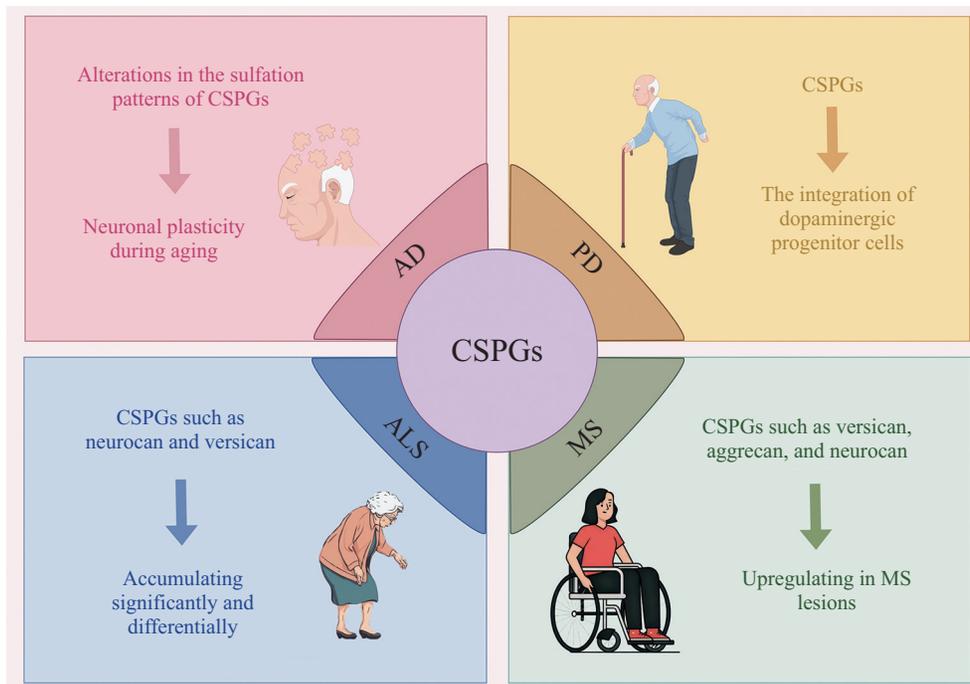


图3 CSPGs在神经退行性疾病方面的作用  
 Fig.3 The role of CSPGs in neurodegenerative diseases

功能障碍和行为损害。在AD患者严重受损的脑区中, 被PNNs包裹的神经元几乎不存在神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs), 且被PNNs包裹的神

经元能够避免神经原纤维缠结和淀粉样斑块带来的毒性, 而降解PNNs会使神经元对 $\beta$ -淀粉样蛋白和磷酸化Tau蛋白易感。此外, CSPGs硫酸化模式的改变,

会影响衰老过程中神经元的可塑性,此外,CSPGs硫酸化模式的改变可影响衰老过程中的神经元可塑性,且特异性阻断具有抑制作用的4-硫酸化CSPGs,能够改善AD小鼠模型的物体识别能力<sup>[29]</sup>。

PD是一种由于中脑多巴胺神经元逐渐丧失而导致的疾病,病理特征为黑质多巴胺能神经元的缺失和Lewy小体的形成。研究发现,未硫酸化的软骨素、4-硫酸化软骨素和6-硫酸化软骨素与PD患者黑质色素神经元中的Lewy小体共定位<sup>[43]</sup>。在PD小鼠模型中,NG2胶质细胞的缺失导致神经炎症和黑质多巴胺能神经元丧失<sup>[44]</sup>。细胞替代疗法是PD的一种潜在治疗方法,但移植的多巴胺能前体细胞整合受CSPGs影响,注射ChABC至内侧前脑束可降解黑质纹状体通路的CSPGs,与对照组相比,在ChABC处理的PD小鼠腹侧中脑同位移植多巴胺能前体细胞虽未影响移植存活,但显著促进了轴突沿黑质纹状体通路的生长及对纹状体的神经支配<sup>[45]</sup>。

ALS是一种慢性、进行性神经性疾病,又名渐冻症,主要对上运动神经元和下运动神经元以及其支配的躯干、四肢和头面部肌肉造成损伤。研究发现,在ALS大鼠模型的脊髓运动神经元周围,CSPGs如neurocan和versican显著且差异性地积累<sup>[46]</sup>。此外,在ALS病程中,NG2细胞的增殖速率持续升高,但呈现脑区差异性:其中以脊髓腹侧灰质的增殖最为显著,该区域的增殖在症状出现前即已启动,并随疾病进展持续上升,相比之下,腹侧白质和背侧灰质区的NG2胶质细胞增殖速率较低,这种差异在ALS晚期阶段更为明显<sup>[47]</sup>。

MS是一种中枢神经系统进行性脱髓鞘疾病,其特征表现为髓鞘脱失、免疫细胞浸润及神经轴突损伤。研究发现,包括versican、aggrecan和neurocan在内的多种CSPGs在MS病灶中表达上调<sup>[48]</sup>。此外,CD44被证实与MS发病机制相关,临床研究发现活动期MS患者血清和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中巨噬细胞迁移抑制因子(migration inhibitory factor, MIF)水平升高,CD44为MIF/D-DT信号通路的关键受体之一,且CD44与CD74形成的受体复合物是MIF信号转导的核心,通过激活ERK1/2和Src激酶途径加剧神经炎症<sup>[49]</sup>。

## 5 CSPGs在神经损伤治疗中的作用

CSPGs是神经系统细胞外基质的重要组成部分

分,通过多种机制抑制神经再生和功能恢复,成为神经损伤治疗的关键靶点。研究表明,CSPGs通过上调LAR和PTP $\sigma$ 受体激活Rho/ROCK通路,同时抑制Akt和Erk1/2的磷酸化,从而阻碍神经前体细胞(neural precursor cells, NPCs)的存活、迁移和神经元分化<sup>[50]</sup>。此外,CSPGs还通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,减少NPCs的神经发生,进一步限制了内源性修复潜力<sup>[37]</sup>。

针对CSPGs的抑制机制,研究者开发了多种治疗策略。酶降解疗法是最早应用的策略,ChABC能有效降解CSPGs的GAGs链,但ChABC本身具有热不稳定的特性,这限制了其在体内(体温约为37 °C)的长期疗效。在过去几年中,研究者们已经探索了不同的递送方法,例如纳米颗粒或合成支架,可以实现局部控制释放,从而在动物实验中更高效地降解CSPG<sup>[51]</sup>。受体靶向治疗是另一种策略,通过阻断CSPGs与LAR/PTP $\sigma$ 受体的结合,可有效减轻其抑制作用。在KO小鼠中删除LAR基因,或使用序列选择性肽段阻断LAR,均可解除CSPGs对神经元突起的生长抑制,在胸段脊髓横断损伤小鼠模型中,系统性给予靶向LAR的肽段治疗,可诱导损伤部位邻近区及尾侧脊髓中下行5-羟色胺能纤维的显著轴突生长,并促进运动功能恢复<sup>[37]</sup>。

此外,ISP和ILP能特异性拮抗PTP $\sigma$ 与LAR两大受体,通过采用功能性自组装肽(F-SAP)水凝胶,负载ISP和ILP,可干扰CSPGs的抑制性信号通路,重塑后的ECM有助于轴突再生、恢复神经元突触连接<sup>[52]</sup>。

## 6 结语和展望

CSPGs是中枢神经系统细胞外基质的重要组成部分,近年来在神经科学领域的研究取得了显著进展。CSPGs并非单一分子,而是一个分子家族,由核心蛋白和共价连接的硫酸软骨素糖胺聚糖链构成,这种独特的结构赋予了CSPGs高度的复杂性和功能性多样性。在发育阶段,CSPGs通过形成“边界”或“通道”,精确引导神经元的迁移和轴突的生长锥导向,对于神经环路的正确构建至关重要。进入成年期后,其表达趋于稳定,参与维持细胞外微环境的稳态和神经元功能的稳定。

CSPGs结构的复杂性和动态表达模式使其在神经发育、损伤修复和神经退行性疾病中发挥重要调控作用,其功能的多样性很大程度上源于CS长链上硫酸化修饰的差异,如4-硫酸化、6-硫酸化等不同模

式, 这些特异的“硫酸化密码”被特定受体识别, 从而激活不同的细胞内信号通路。在脊髓损伤、脑卒中或神经退行性疾病等病理条件下, 反应性星形胶质细胞会大量分泌 CSPGs, 在损伤核心区域周围形成致密的胶质瘢痕。传统观点认为, 这种瘢痕主要通过其物理和化学屏障作用, 抑制轴突的再生与延伸, 阻碍神经修复。然而, 最新研究揭示了更为复杂的双刃剑角色: 早期瘢痕的形成有助于限制炎症扩散和病灶扩大, 具有保护作用, 但长期的过度沉积则成为再生的重要障碍。

由于 CSPGs 分子本身存在异质性, 其核心蛋白种类繁多, 且所携带的硫酸软骨素糖胺聚糖链在链长、硫酸化位点与硫酸化程度上存在显著差异, 制约了对 CSPGs 在特定生理病理过程中具体作用机制的理解, 也是开发高特异性、低副作用靶向疗法的主要瓶颈。未来研究需要进一步解析其硫酸化模式与功能的精确关联, 并开发更具特异性和时空可控性的治疗方法。当前的治疗策略, 如使用 ChABC 降解 CSPGs 的 GAGs 链, 虽能促进轴突再生, 但缺乏特异性且可能干扰其正常生理功能。因此, 前沿研究正聚焦于: 第一, 运用基因组学、蛋白质组学和糖蛋白组学技术, 解析不同生理病理状态下 CSPGs 的硫酸化, 明确特定硫酸化模式与抑制性或促进性信号的具体关联; 第二, 研发能够特异性阻断 CSPGs 抑制性信号通路(如作用于 PTP $\sigma$ 、LAR 等受体)的小分子药物或抗体, 而非将其整体降解; 第三, 探索基于纳米技术或基因编辑工具的时空靶向递送系统, 实现在损伤后最佳时间窗内精准干预胶质瘢痕的抑制特性, 同时保留其保护性功能。通过这些深入研究, 我们有望揭开 CSPGs 调控神经系统的奥秘, 并为神经系统疾病带来创新性的精准治疗新策略。

### 参考文献 (References)

- [1] SCHIFFER D, MELLAI M, BOLDORINI R, et al. The significance of chondroitin sulfate proteoglycan 4 (CSPG4) in human gliomas [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19092724.
- [2] MELLAI M, ANNOVAZZI L, BISOGNO I, et al. Chondroitin sulphate proteoglycan 4 (NG2/CSPG4) localization in low- and high-grade gliomas [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1538.
- [3] STALLCUP W B, HUANG F J. A role for the NG2 proteoglycan in glioma progression [J]. *Cell Adh Migr*, 2008, 2(3): 192-201.
- [4] BROMLEY-COOLIDGE S, IRUEGAS D, APPEL B. Cspg4 sculpts oligodendrocyte precursor cell morphology [J]. *Differentiation*, 2024, 140: 100819.
- [5] EILL G J, SINHA A, MORAWSKI M, et al. The protein tyrosine phosphatase RPTPzeta/phosphacan is critical for perineuronal net structure [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(4): 955-68.
- [6] MELROSE J. CNS/PNS proteoglycans functionalize neuronal and astrocyte niche microenvironments optimizing cellular activity by preserving membrane polarization dynamics, ionic microenvironments, ion fluxes, neuronal activation, and network neurotransductive capacity [J]. *J Neurosci Res*, 2024, 102(7): e25361.
- [7] LIN J Z, DUAN M R, LIN N, et al. The emerging role of the chondroitin sulfate proteoglycan family in neurodegenerative diseases [J]. *Rev Neurosci*, 2021, 32(7): 737-50.
- [8] CHEN P, CESCONE M, BONALDO P. The role of collagens in peripheral nerve myelination and function [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 216-25.
- [9] RASI K, HURSKAINEN M, KALLIO M, et al. Lack of collagen XV impairs peripheral nerve maturation and, when combined with laminin-411 deficiency, leads to basement membrane abnormalities and sensorimotor dysfunction [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(43): 14490-501.
- [10] NEMOZ-BILLET L, BALLAND M, GILQUIN L, et al. Dual topologies of myotomal collagen XV and tenascin C act in concert to guide and shape developing motor axons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(13): e2314588121.
- [11] GUILLON E, BRETAUD S, RUGGIERO F. Slow muscle precursors lay down a collagen XV matrix fingerprint to guide motor axon navigation [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(9): 2663-76.
- [12] MOHAMEDI Y, FONTANIL T, COBO T, et al. New insights into ADAMTS metalloproteases in the central nervous system [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 403.
- [13] POPP S, ANDERSEN J S, MAUREL P, et al. Localization of aggrecan and versican in the developing rat central nervous system [J]. *Dev Dyn*, 2003, 227(1): 143-9.
- [14] ROWLANDS D, LENSJO K K, DINH T, et al. Aggrecan directs extracellular matrix-mediated neuronal plasticity [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(47): 10102-13.
- [15] KUCZYNSKI-NOYAU L, KARMANN S, ALBERTON P, et al. A plastic aggrecan barrier modulated by peripheral energy state gates metabolic signal access to arcuate neurons [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6701.
- [16] FAVUZZI E, MARQUES-SMITH A, DEOGRACIAS R, et al. Activity-dependent gating of parvalbumin interneuron function by the perineuronal net protein brevican [J]. *Neuron*, 2017, 95(3): 639-55.e10.
- [17] BRAKEBUSCH C, SEIDENBECHER C I, ASZTELY F, et al. Brevican-deficient mice display impaired hippocampal CA1 long-term potentiation but show no obvious deficits in learning and memory [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(21): 7417-27.
- [18] SHI W, WEI X, WANG X, et al. Perineuronal nets protect long-term memory by limiting activity-dependent inhibition from parvalbumin interneurons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(52): 27063-73.
- [19] HUSSLER W, HOHN L, STOLZ C, et al. Brevican and neurocan cleavage products in the cerebrospinal fluid-differential occurrence in ALS, epilepsy and small vessel disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 838432.
- [20] CHIA R S L, MINTA K, WU L Y, et al. Serum brevican as a biomarker of cerebrovascular disease in an elderly cognitively

- impaired cohort [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1): 75.
- [21] HUANG Z, WEI X, TIAN J, et al. A disinhibitory microcircuit of the orbitofrontal cortex mediates cocaine preference in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(10): 3160-9.
- [22] IRALA D, WANG S, SAKERS K, et al. Astrocyte-secreted neurocan controls inhibitory synapse formation and function [J]. *Neuron*, 2024, 112(10): 1657-75.e10.
- [23] ASSMANN A, RICHTER A, SCHUTZE H, et al. Neurocan genome-wide psychiatric risk variant affects explicit memory performance and hippocampal function in healthy humans [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(12): 3942-59.
- [24] YU Z, HAN Y, HU D, et al. Neurocan regulates vulnerability to stress and the anti-depressant effect of ketamine in adolescent rats [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(5): 2522-32.
- [25] PAPPAS A G, MAGKOUTA S, PATERAS I S, et al. Versican modulates tumor-associated macrophage properties to stimulate mesothelioma growth [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(2): e1537427.
- [26] KOLB J, TSATA V, JOHN N, et al. Small leucine-rich proteoglycans inhibit CNS regeneration by modifying the structural and mechanical properties of the lesion environment [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6814.
- [27] RAJASEKARAN S, SOUNDARARAJAN D C R, TANGAVEL C, et al. Uncovering molecular targets for regenerative therapy in degenerative disc disease: do small leucine-rich proteoglycans hold the key [J]? *Spine J*, 2021, 21(1): 5-19.
- [28] HAYES A J, MELROSE J. Neural tissue homeostasis and repair is regulated via CS and DS proteoglycan motifs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 696640.
- [29] YANG X. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators of neuronal plasticity, long-term memory, neurodegenerative, and psychiatric disorders [J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(5): 555-68.
- [30] GALTREY C M, FAWCETT J W. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system [J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54(1): 1-18.
- [31] HAYES A, SUGAHARA K, FARRUGIA B, et al. Biodiversity of CS-proteoglycan sulphation motifs: chemical messenger recognition modules with roles in information transfer, control of cellular behaviour and tissue morphogenesis [J]. *Biochem J*, 2018, 475(3): 587-620.
- [32] UMEHARA Y, YAMADA S, NISHIMURA S, et al. Chondroitin sulfate of appican, the proteoglycan form of amyloid precursor protein, produced by C6 glioma cells interacts with heparin-binding neuroregulatory factors [J]. *FEBS Lett*, 2004, 557(1-3): 233-8.
- [33] SHERMAN L S, BACK S A. A 'GAG' reflex prevents repair of the damaged CNS [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(1): 44-52.
- [34] SIRKO S, VON HOLST A, WIZENMANN A, et al. Chondroitin sulfate glycosaminoglycans control proliferation, radial glia cell differentiation and neurogenesis in neural stem/progenitor cells [J]. *Development*, 2007, 134(15): 2727-38.
- [35] MENCIO C P, HUSSEIN R K, YU P, et al. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in nervous system development [J]. *J Histochem Cytochem*, 2021, 69(1): 61-80.
- [36] ANDERSON M A, BURDA J E, REN Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration [J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 195-200.
- [37] FISHER D, XING B, DILL J, et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(40): 14051-66.
- [38] BUSS A, PECH K, KAKULAS B A, et al. NG2 and phosphacan are present in the astroglial scar after human traumatic spinal cord injury [J]. *BMC Neurol*, 2009, 9: 32.
- [39] BRADBURY E J, MOON L D, POPAT R J, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury [J]. *Nature*, 2002, 416(6881): 636-40.
- [40] ZHANG C, KANG J, ZHANG X, et al. Spatiotemporal dynamics of the cellular components involved in glial scar formation following spinal cord injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113500.
- [41] COSTA G, RIBEIRO F F, SEBASTIAO A M, et al. Bridging the gap of axonal regeneration in the central nervous system: a state of the art review on central axonal regeneration [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1003145.
- [42] ADAMS K L, GALLO V. The diversity and disparity of the glial scar [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(1): 9-15.
- [43] DEWITT D A, RICHEY P L, PRAPROTRNIK D, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans are a common component of neuronal inclusions and astrocytic reaction in neurodegenerative diseases [J]. *Brain Res*, 1994, 656(1): 205-9.
- [44] ZHANG S Z, WANG Q Q, YANG Q Q, et al. NG2 glia regulate brain innate immunity via TGF-beta2/TGFBR2 axis [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 204.
- [45] KAUFHAUSEN J A, THOMPSON L H, PARISH C L. Chondroitinase improves midbrain pathway reconstruction by transplanted dopamine progenitors in Parkinsonian mice [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 69: 22-9.
- [46] MIZUNO H, WARITA H, AOKI M, et al. Accumulation of chondroitin sulfate proteoglycans in the microenvironment of spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis transgenic rats [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(11): 2512-23.
- [47] FILIPI T, HERMANOVA Z, TURECKOVA J, et al. Glial cells—the strategic targets in amyotrophic lateral sclerosis treatment [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 261.
- [48] SOBEL R A. The extracellular matrix in multiple sclerosis: an update [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2001, 34(5): 603-9.
- [49] FAGONE P, MAZZON E, CAVALLI E, et al. Contribution of the macrophage migration inhibitory factor superfamily of cytokines in the pathogenesis of preclinical and human multiple sclerosis: In silico and *in vivo* evidences [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 322: 46-56.
- [50] HOSSEINI S M, KARIMI-ABDOLREZAEI S. New insights on the role of chondroitin sulfate proteoglycans in neural stem cell-mediated repair in spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(6): 1699-700.
- [51] HU J, JIN L Q, SELZER M E. Inhibition of central axon regeneration: perspective from chondroitin sulfate proteoglycans in lamprey spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9): 1955-6.
- [52] SUN X, LIU H, TAN Z, et al. Remodeling microenvironment for endogenous repair through precise modulation of chondroitin sulfate proteoglycans following spinal cord injury [J]. *Small*, 2023, 19(6): e2205012.