

DOI: 10.13376/j.cblls/2017022

文章编号: 1004-0374(2017)02-0170-04

# 星形胶质细胞在脊髓损伤中的研究展望

沈劲松, 徐伟杰, 武绍远, 李艳华\*

(昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

**摘要:** 近年来星形胶质细胞 (astrocyte, AS) 已经逐渐成为中枢神经系统 (CNS) 疾病研究中的热点之一。激活星形胶质细胞会产生和释放神经递质、神经营养因子和促炎因子等, 对神经元既有保护作用也有毒性作用。现综述星形胶质细胞的形态、功能以及与脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 的联系等, 为进一步研究星形胶质细胞和脊髓损伤提供依据。

**关键词:** 星形胶质细胞; 脊髓损伤; 轴突再生; 突触联系; 胶质纤维酸性蛋白质

**中图分类号:** Q421; R651.2 **文献标志码:** A

## The research and prospect on astrocyte in spinal cord injury

SHEN Jin-Song, XU Wei-Jie, WU Shao-Yuan, LI Yan-Hua\*

(Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** In recent years, astrocyte (AS) has gradually become a hot issue of research in central nervous system (CNS) disease. Activated astrocytes produce and release neurotransmitters, neurotrophic factors and proinflammatory cytokines which have both protective and toxic effects on neurons. This paper summarizes the relationships between the morphology and function of astrocytes and spinal cord injury (SCI). Therefore, this review provides some basis for the further surveys of astrocyte and spinal cord injury.

**Key words:** astrocyte; spinal cord injury; axonal regeneration; synaptic connections; glial fibrillary acidic protein

### 1 星形胶质细胞形态和功能特点

星形胶质细胞 (astrocyte, AS) 传统分类有两种。

(1) 纤维性星形胶质细胞 (fibrous astrocyte): 多分布在白质, 细胞突起细长, 分支较少, 胞质内含大量胶质丝, 组成胶质丝的蛋白被称为胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP); (2) 原浆性星形胶质细胞 (protoplasmic astrocyte): 多分布在灰质, 细胞突起较短粗, 分支较多, 胞质内胶质较少。但最近研究发现这种分类过于简单局限, 影响确定新的星形胶质细胞成员、数量及功能等<sup>[1]</sup>。

星形胶质细胞通过与神经元之间复杂的相互作用来维持神经系统内环境的稳定。星形胶质细胞表面不仅具有电压依赖的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  及  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 而且分布着许多神经递质、神经肽、激素及神经营养因子受体<sup>[2]</sup>, 并能合成及分泌多种神经活性物质, 在维持神经元内外环境、生存、迁移、免疫调节、信号转导、

轴突生长及功能整合等方面具有重要作用, 因此星形胶质细胞对神经元生存及增殖起重要作用<sup>[3]</sup>。

### 2 脊髓损伤

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI), 是指脊髓受到损伤, 使其功能发生临时或永久性的改变, 导致受损伤的轴突再生极其有限, 并且导致永久性功能损伤, 其中的确切机制仍有待进一步的研究<sup>[4-5]</sup>。普遍认为干细胞移植治疗是最具前景的, 不管是何种干细胞移植, 脊髓损伤及其治疗一般都会有三个不同阶段。(1) 损伤区域细胞死亡和损伤引起炎症。炎症反应主要清除一些病原体 and 破碎细胞, 若有二

收稿日期: 2016-10-18; 修回日期: 2016-11-25

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2013FZ298)

\*通信作者: E-mail: khyymzk@163.com

次损伤, 也会影响神经元组织的完整性。小胶质细胞从其他脑区域迁移到损伤区域, 而星形胶质细胞保持原位并且不迁移到损伤位点或从损伤位点迁移, 在严重损伤的中心区域, 星形胶质细胞渗透性膨胀或增殖<sup>[6-8]</sup>。(2) 各类细胞增殖。促进组织修复和置换的细胞增殖和局部迁移, 包括内皮祖细胞、成纤维细胞、炎性细胞, 以及几种类型的神经胶质细胞和神经原始祖细胞, 包括形成瘢痕的星形胶质细胞及其祖细胞<sup>[8]</sup>。(3) 治疗阶段组织重塑<sup>[9]</sup>。

### 3 星形胶质细胞在脊髓损伤模型中的作用及特点

#### 3.1 GFAP物理和化学屏障会抑制轴突再生

胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是星形胶质细胞的骨架蛋白,也是其特征性标记物。过往的研究表明,局灶性创伤性组织损伤后,中枢神经系统损伤包括非神经损伤核心组织的中心区域周围产生大量星形胶质瘢痕<sup>[8,10]</sup>,在7d左右达到增殖巅峰,并会长期存在,其强度与伤口距离呈负相关,与胶质化密切相关,而且研究发现轴突再生失败与成熟星形胶质细胞<sup>[11]</sup>或星形胶质瘢痕的存在有关。既往研究认为星形胶质细胞瘢痕形成是抑制轴突再生和神经元连接恢复的物理屏障<sup>[12-13]</sup>,然而Rhodes等<sup>[14]</sup>和Tang等<sup>[15]</sup>研究表明,胶质瘢痕的化学屏障主要起抑制作用。因为胶质瘢痕内含有多种抑制分子,硫酸软骨素蛋白多糖(CSPGs)作为胶质瘢痕中的一种主要抑制分子,形成妨碍轴突再生的化学屏障,抑制轴突生长,引起轴突生长锥塌陷<sup>[16-17]</sup>,严重妨碍轴突的再生与髓鞘化。其作用机制可能是:(1)与一些生长因子和CAM结合,抑制这些分子的作用<sup>[18]</sup>;(2)CSPGs的糖胺多糖链CS-GAG与肝素结合因子和一些成纤维细胞生长因子(FGF)家族成员结合,可能抑制了这些因子与相应的受体结合;(3)通过GTPase家族的Rho/ROCK信号转导通路发挥抑制作用<sup>[19]</sup>。但是在一些实验模型中抑制星形胶质细胞瘢痕形成,不仅增加了损伤区域的大小,还导致了神经元死亡和脱髓鞘以及损伤后功能恢复能力降低<sup>[20-22]</sup>。

#### 3.2 星形胶质细胞具有支持、隔离、绝缘作用

星形胶质细胞具有支持、隔离、绝缘作用,这也是人们对于星形胶质细胞最早的认识。在中枢神经系统内,星形胶质细胞起结构支持作用,中枢神经系统内神经元及其突起间的空隙几乎全部由星形胶质细胞充填,构成神经组织的网架,与它们周围

的结构紧密接触但也保持一定的间隙。星形胶质细胞及其突起有益于胶质分隔,维持了血管、神经细胞体、轴突和突触结构的稳定,并且可以通过调节黄体酮和脱氢异雄酮的表达来保护神经组织<sup>[9]</sup>,在脊髓损伤后,损伤中心周围形成胶质瘢痕,限制炎性细胞从非神经损伤核心向相邻存活神经组织迁移<sup>[8]</sup>。

最新的研究表明,在脊髓损伤后不产生星形胶质瘢痕的转基因小鼠中,观察不到其自身的轴突再生<sup>[23]</sup>。在正常野生型小鼠中,脊髓损伤之后,通过定点注射白喉毒素来慢慢祛除脊髓损伤后产生的星形胶质瘢痕<sup>[24]</sup>,一段时间之后,损伤区域没有神经轴突再生。而且研究发现,使用白喉毒素祛除胶质瘢痕和星形胶质细胞之后会引起更严重的组织病变,所以胶质瘢痕和星形胶质细胞有助于维持组织的完整性<sup>[23]</sup>。

在损伤部位保留一定数量胶质瘢痕和星形胶质细胞的情况下,通过外部刺激能够促进横断的已经成熟的轴突再生<sup>[25]</sup>,而星形胶质瘢痕和星形胶质细胞作为轴突再生的支架,为轴突再生提供支撑<sup>[26]</sup>。中枢神经系统损伤后,星形胶质细胞瘢痕形成不是受损的成熟CNS轴突再生的主要原因<sup>[23]</sup>,而是星形胶质细胞为体内CNS轴突的生长<sup>[27-28]</sup>或者成熟CNS损伤后轴突再生提供了支撑<sup>[29-30]</sup>。而且只有当星形胶质细胞存在的时候,成熟神经元的轴突生长机制才会被激活,激活再生轴突穿过受损伤的区域,为建立轴突连接提供可能<sup>[31-32]</sup>。另外,有研究发现移植祖细胞来源的星形胶质细胞可以促进非神经性脊髓损伤区域的轴突再生<sup>[33-34]</sup>。

#### 3.3 星形胶质细胞能分泌神经营养因子和神经元支持物质

星形胶质细胞能分泌大量可扩散的神经营养因子和非扩散的神经元支持物质。其中,生长因子包括:胶质细胞成熟因子、转化生长因子 $\beta$ 、表皮生长因子、血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子、内皮素等;神经营养因子包括:胶质细胞源性神经营养因子、脑源性神经营养因子、睫状神经营养因子、神经生长因子等;神经元支持物有:细胞黏附分子、神经营养因子膜结合分子、促进轴突生长的糖蛋白、层黏连蛋白等,对神经元的生存、发育、再生和分化均有重要作用<sup>[35-36]</sup>。此外,在体外将人诱导多功能干细胞(hiPSC)衍生的神经元与星形胶质细胞共培养时,能够促进hiPSC衍生神经元的成熟<sup>[37]</sup>,对神经元的生长及成

有一定的支持作用。

近年来研究认为,星形胶质细胞是脑内特化的免疫细胞,具有抗原递呈作用,参与中枢神经系统的免疫反应,其免疫功能表现在:(1)诱导小胶质细胞分化、增殖;(2)增强小胶质细胞和巨噬细胞吞噬功能:体外实验表明,星形胶质细胞可增强巨噬细胞和小胶质细胞吞噬鞘磷脂的功能;(3)其细胞表面MHCII和B7分子能结合处理过的外来抗原,再传递给CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞,引起T细胞增殖、活化,产生细胞免疫;(4)产生多种细胞因子,特别是炎性细胞因子,参与炎性反应;(5)对趋化因子发生反应,并吞噬外源颗粒。

### 3.4 星形胶质细胞也能分泌炎性介质、促炎性细胞因子和神经生长抑制因子

在病理状态下,星形胶质细胞被激活后能产生和释放大量的炎性介质、促炎性细胞因子和神经活性物质,包括与疼痛相关的活性物质,如氧自由基、一氧化氮(NO)、三磷酸腺苷(ATP)、P物质(P substance, SP)、白三烯、花生四烯酸、前列腺素、兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)、神经生长因子(NGF)、肿瘤坏死因子(TNF)、脑啡肽、降钙素基因相关肽(CGRP)等。它们分别作用于突触前末梢,增强伤害性神经递质SP、EAA释放,增强初级传入神经末梢伤害性神经递质的释放;作用于突触后背角痛觉传递神经元,增强其敏感性和反应性。星形胶质细胞释放的促炎性细胞因子还可通过自分泌或旁分泌的方式进一步加强自身释放,且各促炎性细胞因子的产生是相互促进的,彼此间有协同效应,从而形成正反馈效应,造成病理性痛扩大化。

另外,在激活状态下,由于EAA的作用,在激活N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的同时,可使星形胶质细胞内产生大量氧自由基,反过来又可促进EAA进一步释放和抑制其再摄取,形成恶性循环,导致细胞损伤。当中枢神经系统损伤后,星形胶质细胞分泌一些神经生长抑制因子,如神经突生长抑制剂-A(neurite outgrowth inhibitor-A, Nogo-A)与受体复合物中的Nogo-66受体(NgR)结合,激活细胞内信号转导系统,使神经生长锥塌陷,这也是中枢神经系统损伤后很难再生的一个原因。

## 4 总结

在脊髓损伤现有的研究中,干细胞治疗是最具前景的,但干细胞治疗的过程中,干细胞在体内的存活、生长及是否发挥功能还有待深入研究,与体

内星形胶质细胞有着密切的联系。过往研究中,星形胶质细胞只是被视为具有固定神经元的功能,通过与神经元之间复杂的相互作用,来维持神经系统内环境的稳定,而在目前的研究过程中,人们逐渐认识到它在调节中枢神经系统功能中发挥着关键作用。在脊髓损伤后,激活的星形胶质细胞可以为移植的细胞提供结构和理化环境的支撑,包括表达多种神经递质、神经营养因子及细胞因子等,但也能分泌炎性介质、促炎性细胞因子和神经生长抑制因子,对神经元具有保护作用的同时又具有神经毒性作用,而且与髓鞘化有着密切的联系,通过与神经元之间复杂的相互作用,来维持神经系统内环境的稳定,影响神经元的功能和存活。脊髓损伤中,过多的星形胶质细胞或者没有星形胶质细胞的存在都会影响神经轴突的再生和连接。研究星形胶质细胞在脊髓损伤中的激活以及在其病理过程中的反应,可以为脊髓损伤提供新的研究思路和治疗策略。

### [参 考 文 献]

- [1] Kimelberg HK. The problem of astrocyte identity. *Neurochem Int*, 2004, 45: 191-202
- [2] Sharma G, Vijayaraghavan S. Nicotinic cholinergic signaling in hippocampal astrocytes involves calcium-induced calcium release from intracellular stores. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 4148-53
- [3] Emsley JG, Arlotta P, Macklis JD. Star-cross'd neurons: astroglial effects on neural repair in the adult mammalian CNS. *Trends Neurosci*, 2004, 27: 238-40
- [4] Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(2): 146-56
- [5] Tuszynski MH, Steward O. Concepts and methods for the study of axonal regeneration in the CNS. *Neuron*, 2012, 74: 777-91
- [6] Zheng W, Watts LT, Holstein DM, et al. Purinergic receptor stimulation reduces cytotoxic edema and brain infarcts in mouse induced by photothrombosis by energizing glial mitochondria. *PLoS One*, 2010, 5: 1834-8
- [7] Bardehle S, Kruger M, Buggenthin F, et al. Live imaging of astrocyte responses to acute injury reveals selective juxtavascular proliferation. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 580-6
- [8] Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*, 2014, 81: 229-48
- [9] Arbo BD, Benetti F, Ribeiro MF. Astrocytes as a target for neuroprotection: modulation by progesterone and dehydroepiandrosterone. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 27-47
- [10] Sofroniew MV. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 249-63
- [11] Liuzzi FJ, Lasek RJ. Astrocytes block axonal regeneration in mammals by activating the physiological stop pathway. *Science*, 1987, 237: 642-5

- [12] Voskuhl RR, Peterson RS, Song B, et al. Reactive astrocytes form scar-like perivascular barriers to leukocytes during adaptive immune inflammation of the CNS. *J Neurosci*, 2009, 29: 11511-22
- [13] Cregg JM, DePaul MA, Filous AR, et al. Functional regeneration beyond the glial scar. *Exp Neurol*, 2014, 253: 197-207
- [14] Rhodes KE, Moon LD, Fawcett JW. Inhibiting cell proliferation during formation of the glial scar: effects on axon regeneration in the CNS. *Neuroscience*, 2003, 120: 41-56
- [15] Tang X, Davies JE, Davies SJ. Changes in distribution, cell associations, and protein expression levels of NG2, neurocan, phosphacan, brevican, versican V2, and tenascin-C during acute to chronic maturation of spinal cord scar tissue. *J Neurosci Res*, 2003, 71: 427-44
- [16] Monnier PP, Sierra A, Schwab JM, et al. The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth-inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22: 319-30
- [17] Ughrin YM, Chen ZJ, Levine JM. Multiple regions of the NG2 proteoglycan inhibit neurite growth and induce growth cone collapse. *J Neurosci*, 2003, 23: 175-86
- [18] Bovolenta P, Fernaud-Espinosa I. Nervous system proteoglycans as modulators of neurite outgrowth. *Prog Neurobiol*, 2000, 61: 113-32
- [19] Borisoff JF, Chan CC, Hiebert GW, et al. Suppression of Rho-kinase activity promotes axonal growth on inhibitory CNS substrates. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22: 405-16
- [20] Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH, et al. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice. *Neuron*, 1999, 23: 297-308
- [21] Faulkner JR, Herrmann JE, Woo MJ, et al. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2004, 24: 2143-55
- [22] Li L, Lundkvist A, Andersson D, et al. Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28: 468-81
- [23] Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature*, 2016, 532: 195-200
- [24] Buch T, Heppner FL, Tertilt C, et al. A Cre-inducible diphtheria toxin receptor mediates cell lineage ablation after toxin administration. *Nat Methods*, 2005, 2: 419-26
- [25] Omura T, Omura K, Tedeschi A, et al. Robust axonal regeneration occurs in the injured CAST/Ei mouse CNS. *Neuron*, 2015, 86: 1215-27
- [26] Alto LT, Havton LA, Conner JM, et al. Chemotropic guidance facilitates axonal regeneration and synapse formation after spinal cord injury. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 1106-13
- [27] Brosius Lutz A, Barres BA. Contrasting the glial response to axon injury in the central and peripheral nervous systems. *Dev Cell*, 2014, 28: 7-17
- [28] Mason CA, Edmondson JC, Hatten ME. The extending astroglial process: development of glial cell shape, the growing tip, and interactions with neurons. *J Neurosci*, 1988, 8: 3124-34
- [29] Lee JK, Chow R, Xie F, et al. Combined genetic attenuation of myelin and semaphorin-mediated growth inhibition is insufficient to promote serotonergic axon regeneration. *J Neurosci*, 2010, 30: 10899-904
- [30] Kawaja MD, Gage FH. Reactive astrocytes are substrates for the growth of adult CNS axons in the presence of elevated levels of nerve growth factor. *Neuron*, 1992, 7: 1019-30
- [31] Sun F, Park KK, Belin S, et al. Sustained axon regeneration induced by co-deletion of PTEN and SOCS3. *Nature*, 2011, 480: 372-5
- [32] Zukor K, Belin S, Wang C, et al. Short hairpin RNA against PTEN enhances regenerative growth of corticospinal tract axons after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2013, 33: 15350-61
- [33] Shih CH, Lacagnina M, Leuer-Bisciotti K, et al. Astroglial-derived periostin promotes axonal regeneration after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2014, 34: 2438-43
- [34] Sofroniew MV, Deming TJ, Zhang S, et al. Thermoresponsive copolyptide hydrogel vehicles for CNS cell delivery. *ACS Biomater Sci Eng*, 2015, 10: 705-17
- [35] Gabriel C, Ali C, Lesne S, et al. Transforming growth factor  $\alpha$ -induced expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in astrocytes rescues neurons from excitotoxicity. *FASEB J*, 2003, 17: 277-9
- [36] Min KJ, Yang MS, Jou I, et al. Protein kinase A mediates microglial activation induced by plasminogen and gangliosides. *Exp Mol Med*, 2004, 36: 461-7
- [37] Kuijlaars J, Oyelami T, Diels A, et al. Sustained synchronized neuronal network activity in a human astrocyte co-culture system. *Sci Rep*, 2016, 6: 36529