

DOI: 10.13376/j.cbls/2019036

文章编号: 1004-0374(2019)03-0248-06

神经元电活动调控中枢神经系统再髓鞘的研究进展

罗美玲, 殷 樱, 虞乐华, 谭波涛*

(重庆医科大学附属第二医院康复医学科, 重庆 400010)

摘要: 在中枢神经系统中, 脱髓鞘病变后的机体可以实现一定程度的再髓鞘修复, 但尚不足以诱导功能恢复。越来越多的研究表明, 神经元电活动作为一种轴突信号, 调控着发育性成髓鞘过程并且能够启动及促进轴突再髓鞘。通过激活神经元电活动促进轴突再髓鞘修复的策略已经成为治疗相关疾病的潜在突破口, 但该再髓鞘过程中涉及到的少突胶质谱系及星形胶质细胞的变化及机制仍不够清楚。该文拟主要围绕神经元电活动调控轴突再髓鞘的相关机制进行综述, 为今后研究提供参考。

关键词: 中枢神经系统; 神经元电活动; 再髓鞘; 少突胶质前体细胞; 星形胶质细胞

中图分类号: Q42; R741 **文献标志码:** A

Progress in neuronal activity-regulated remyelination of the central nervous system

LUO Mei-Ling, YIN Ying, YU Le-Hua, TAN Bo-Tao*

(Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Spontaneous axon remyelination can be achieved in the central nervous system after demyelination, but it's not enough to improve individual function. It has been increasingly reported that as a kind of axon signal, neuronal activity can not only regulate developing myelination, but also initiate and promote axon remyelination. Though regulating remyelination by neuronal activity can be a potential breakthrough for certain diseases, changes and mechanisms of oligodendrocyte lineage cells and astrocytes involved are still not clear. In this article we reviewed the recent literatures on this topic and provided some references for further researches.

Key words: central nervous system; neuronal activity; remyelination; oligodendrocyte precursor cell; astrocyte

髓鞘 (myelin) 是包裹在神经元轴突外的多层髓磷脂膜, 对维持轴突信号转导等有着重要的作用。中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 髓鞘主要由少突胶质细胞 (oligodendrocytes, OLs) 形成。在机械性损伤 (如慢性脊髓损伤) 或脱髓鞘疾病 (如多发性硬化) 等病理情况下, 髓鞘形成细胞大量死亡, 轴突脱髓鞘, 进而影响机体功能, 导致瘫痪。再髓鞘修复属于内源性修复机制的一种^[1], 虽然脱髓鞘病变后会出现一定程度的自发再髓鞘, 但尚不足以诱导机体功能的恢复, 脱髓鞘病变患者的功能障碍仍亟待解决^[2-3]。

通过调控神经元电活动促进轴突再髓鞘是目前研究的热点。众多研究表明, 神经元电活动对整个

发育性成髓鞘过程起着至关重要的作用^[4]; 更有“再现假说”提出, 再髓鞘可能是发育性成髓鞘过程的重演, 即两者可能在少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 的增殖、迁移、分化、成熟等方面存在类似的过程^[5]。但神经元电活动调控轴突再髓鞘不仅与 OPCs 有关, 还与星形胶质细胞有关。目前人们对神经元电活动在 CNS 再髓鞘中的作用仍知之甚少, 下文将主要从神经元电活动调控少突

收稿日期: 2018-11-05; 修回日期: 2018-12-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81702221); 重庆市科委项目(cstc2018jcyjAX0180); 重庆市渝中区科委项目(20180121)

*通信作者: E-mail: tanbotao592@126.com

胶质谱系细胞和星形胶质细胞, 进而影响 CNS 再髓鞘的角度进行综述。

1 神经元电活动调控少突胶质谱系细胞

神经元电活动影响 CNS 的再髓鞘主要涉及神经元电活动调控少突胶质谱系细胞的变化 (即 OPCs 的招募、增殖、分化成熟及最终的髓鞘形成), 整个过程非常复杂。现分别从该过程可能涉及到的细胞及分子机制进行论述。

1.1 细胞机制

在正常情况下, 成年个体的 OPCs 细胞通常不会由其他神经干/祖细胞分化而来, 原本存在的 OPCs 会自我更新并分化形成髓鞘^[6]。而当损伤发生后, 神经元电活动会促进其他的神经干细胞 (如室管膜细胞) 产生 OPCs, 参与再髓鞘修复^[7]。

1.1.1 OPCs的招募

OPCs 的招募是 CNS 再髓鞘的首要步骤。有尸检研究表明, 在所有类型的多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 病灶中, 有 37% 的病灶显示出 OPCs 数量不足, 且这些病灶大多数是慢性活动性病灶, 提示由于脱髓鞘轴突的 OPCs 的招募受到了损害, 导致了再髓鞘修复失败^[8]。更有研究表明, 在成年个体内, 自发性的再髓鞘成功的关键在于足够的 OPCs 招募, 再髓鞘不能完成可能与 OPCs 招募失败有关^[9]。

OPCs 广泛分布于 CNS 实质, 因此, 其招募过程会涉及到脱髓鞘损伤处及其相邻组织中 OPCs 的增殖和迁移^[10]。Cheli 等^[11]在体外培养的小鼠 OPCs 中, 通过药物调控不同类型的 Ca^{+} 电压门控通道发现, 神经元电活动可以促进 OPCs 的增殖。利用光遗传学人工驱动大鼠的前运动皮质神经元电活动, 也会诱发脱髓鞘处 OPCs 增强的有丝分裂反应, 这说明神经元电活动对 OPCs 增殖有直接促进作用^[12]。但目前未有直接的神经元电活动促进 OPCs 迁移的相关研究报道。

1.1.2 OPCs分化为OLs

OLs 的死亡是 CNS 损伤后白质功能障碍和脱髓鞘的主要原因, 尽管病灶处一些 OLs 能够在脱髓鞘病变中幸存下来, 但这些 OLs 处在有丝分裂后期, 似乎不参与髓鞘修复过程^[13]。Kuhlmann 等^[14]研究表明, 除了 OPCs 招募外, OPCs 分化为 OLs 障碍似乎是再髓鞘失败的另一原因。

实验证实, 神经元电活动能促进机体发育过程中的 OPCs 分化为 OLs^[15]。2015 年, Gautier 等^[16]

通过干扰 OPCs 上的 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid) 受体的表达抑制突触传递后发现, OPCs 不分化为 OLs, 而是保持增殖状态。Li 和 McDonald^[17]也发现, 在脊髓的脱髓鞘模型中应用 γ -氨基丁酸 B (GABA-B) 受体激动剂巴氯芬后, 新生 OLs 的数量有所减少, 由此推测持续的神经元电活动是诱导 OPCs 向 OLs 进一步成熟的必要条件。2017 年, Li 等^[18]在 SCI (T10 撞击伤) 的亚急性期, 通过植入电极持续诱导运动皮层 (M1) 神经元放电, 结果发现脊髓新分化形成的 OLs 数量增加。这些研究表明, 在 CNS 中, 神经元电活动对再髓鞘过程中 OPCs 的分化过程有一定促进作用。

1.1.3 OLs完成再髓鞘

轴突处正确的髓鞘化状态对其发挥正常电传导功能非常重要, 髓鞘片段包裹轴突是完成再髓鞘修复的终末步骤之一, 这也是 OLs 发挥功能的主要形式。

2016 年, Lee 等^[19]利用光遗传学技术结合新型微流控制分区平台装置, 分别诱导整个神经元或仅诱导胞体及近端轴突, 又或是只诱导轴突末梢处的电活动, 发现新生髓鞘更倾向于包裹在电活动兴奋性高的轴突外。2018 年, Mitew 等^[20]通过特定药物激活特定受体技术 (designer receptors exclusively activated by designer drugs, DREADDS) 操控经胼胝体投射的皮质神经元电活动, 发现相应的胼胝体处那些起初未被髓鞘包裹的轴突中, 电活动兴奋性较高者受到了更多新生 OLs 形成的髓鞘包裹, 而其周围未受到电活动刺激的轴突髓鞘化程度则较小。这就说明了神经元电活动可能会提高 CNS 轴突的再髓鞘程度, 并影响再髓鞘的轴突选择性。

由此可以看出, 神经元电活动对再髓鞘的各个阶段都发挥着积极的调控作用。除此之外, 还有研究表明, OPCs 还可以通过分泌基质金属蛋白酶及伸出手指样结构到郎飞结处的轴膜和最外层的郎飞结旁的髓鞘环, 直接调控郎飞结及结旁轴突-胶质连接的重塑, 进而影响再髓鞘^[21-22]。

1.2 分子机制

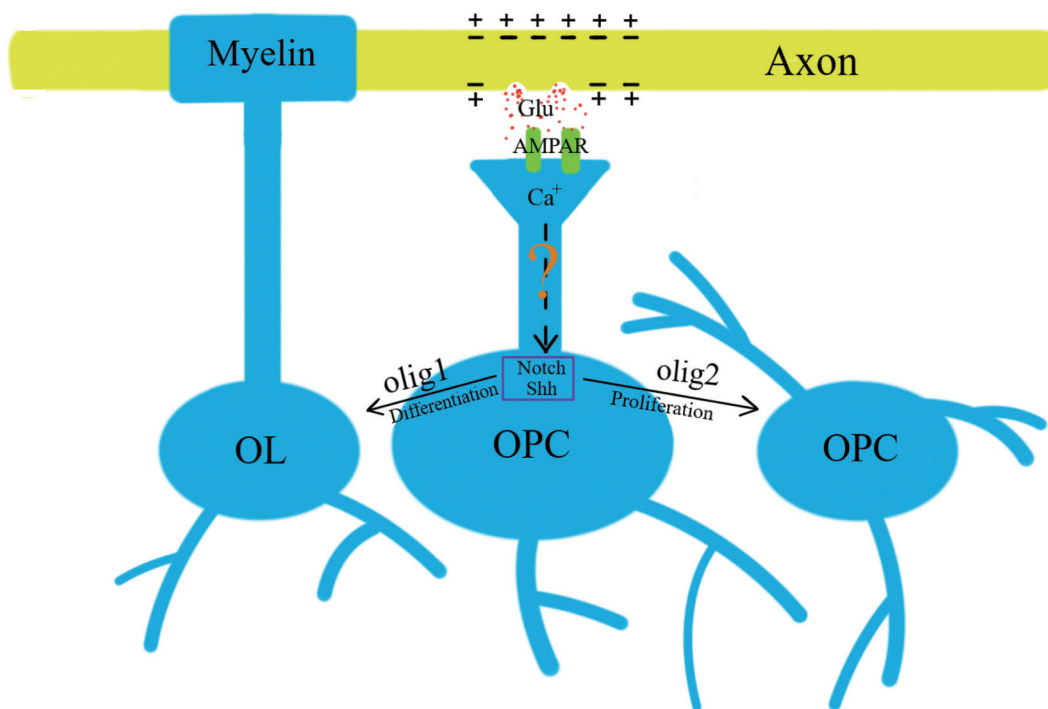
OPCs 是唯一能直接接受神经元突触信号的胶质细胞, OPCs-神经元突触联系广泛分布于整个 CNS 中^[23], OPCs 能够在细胞分裂时将这种突触联系传递给子代细胞^[24], 当子代细胞与神经元之间没有形成突触联系时, 它便分化为 OLs 参与轴突髓鞘化^[25]。电信号通过 OPCs-神经元突触联系调控再

髓鞘由兴奋性谷氨酸囊泡介导^[26], 该信号分子存在两个 OPCs 膜受体, NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受体和 AMPA 受体。在 NMDA 受体的研究报道中, 通过 NMDA 拮抗剂抑制神经元电活动, 会导致髓鞘厚度减少; 而激活 OPCs 的 NMDA 受体, 则能促使 OPCs 分化^[27]。然而, 在体实验表明, 在 OPCs 中特异性敲除 NMDA 受体后, 小鼠的神经系统仍能正常髓鞘化, 这提示 NMDA 受体信号通路可能不是髓鞘发育的主要影响因素^[28]。在 AMPA 受体研究中, Sahel 等^[29]发现, AMPA 受体可以通过调节自身亚基的组成, 增加对钙离子通透性, 使得 Ca^{2+} 大量进入细胞内, 作为第二信使激活 Ca^{2+} 依赖酶 (如钙调蛋白依赖的蛋白激酶), 调控不同发育阶段或不同生理或病理条件下 OPCs 的功能。

在轴突电信号的影响下, OPCs 细胞内的信号通路也会发生相应的变化, 以调控再髓鞘过程。既往研究证实, Notch 信号通路调控着 OLs 发育, Notch 的经典配体会抑制 OPCs 的 Notch 信号通路的活性, 进而限制 OPCs 在受损轴突处的分化和髓鞘修复; 而神经元轴突特定表达的 Notch 非经典配体黏附分子 F3/ 接触蛋白 (contactin) 则可以通过 Notch/Delta1 信号促进 OLs 的成熟及髓鞘形成^[30]。Notch 信号转

导在活化过程中经过 3 次裂解, 当第 2 个裂解点与其配体结合后, 肿瘤坏死因子 α 转换酶 (TNF α -converting enzyme, TACE) 能将该结合体裂解为两个片段, 其中 N 端裂解产物 (胞外区) 被配体表达细胞吞噬, 而 C 端裂解产物则进一步参与跨膜区第 3 个裂解点的反应^[31]。Palazuelos 等^[32]通过抑制 TACE 的表达, 抑制表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的激活, 阻碍 CNS 中 OPCs 的增殖、分化和再髓鞘, 进一步体现了在经 Notch 信号促进再髓鞘中 TACE 的重要作用。此外, 音猬因子 (sonic hedgehog, Shh) 及其下游的受体胶质瘤相关致癌因子 1 和 2 (glioma-associated oncogene 1,2, Gli1,2) 也在 OPCs 分化过程中起作用^[33]。上述两种信号通路都可以调控碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 因子家族中的 OLs 转录因子家族成员 Olig1 和 Olig2, 其中 Olig1 是调控髓鞘形成的重要因子, 高表达 Olig1 能促进 OPCs 分化为成熟的 OLs^[34]; Olig2 则在 OPCs 和成熟的 OLs 中表达, 对于 OPCs 的增殖过程很重要^[34-35]。

由此, 谷氨酸能信号 (glutamic, Glu) 是否主要通过 OPCs 膜上的 AMPA 受体提高胞内 Ca^{2+} 浓度, 影响 Notch 和 Shh 信号通路的激活 (图 1), 以促进



外负内正的电极性表示轴突处于动作电位的状态, 神经元电活动促进轴突释放囊泡包裹的 Glu (红点), 经轴突与 OPCs 间形成突触结构作用于 OPCs 上的 AMPAR (绿色), 使得 OPCs 胞内的 Ca^{2+} 浓度增高, 这可能会激活 Notch 和 Shh 信号通路, 以促进下游 Olig1/2 表达而调控 OPCs 的增殖和发育。

图1 神经元电活动调控少突胶质谱系细胞的可能机制

下游 bHLH 家族靶基因转录, 即表达 *Olig1/2* 以促进 OPCs 的增殖和发育, 这一假设还有待实验验证。此外, 2017 年, Duncan 等^[36] 通过条件性敲除 OPCs 的髓鞘转录调控因子 (transcription factor myelin regulatory factor, *Myrf*) 基因, 抑制了 Cuprizone 脱髓鞘模型小鼠的再髓鞘, 但这一过程不涉及 OPCs 的招募和分化, 只影响 OLs 包绕轴突形成的再髓鞘过程, 目前仍不清楚 *Myrf* 基因是否参与神经元电活动诱导的 CNS 再髓鞘。

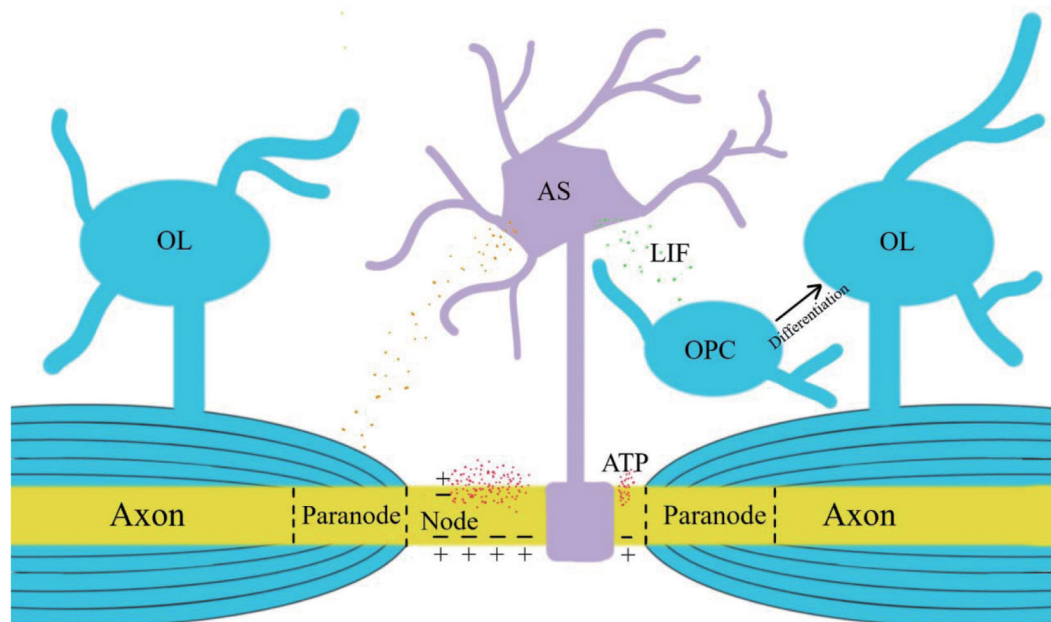
2 神经元电活动调控星形胶质细胞

虽然神经元电活动可以通过 NPCs 和 OPCs 来源的细胞进行再髓鞘修复过程, 但是损伤局部抑制性的微环境却会抑制这一过程^[37]。目前的共识是, 脱髓鞘病变处招募到 OPCs 后, 这类细胞随后的增殖、迁移和分化过程会因受损局部的抑制性微环境, 或缺乏再髓鞘所需的生长因子等而受阻^[38]。2012 年, Karini-Abdolrezaee 等^[39] 发现, 星形胶质细胞可能主导了损伤处 NPCs 的命运。其中 I 型星形胶质细胞分泌的生长因子 (growing factor, GF) 能促进 OPCs 分化为成熟的 OLs^[40], 并且 OPCs 也有分化为星形胶质细胞的潜能^[41]。另外, 在郎飞结处, 除了有少突胶质谱系细胞与轴膜接触外, 还存在星形胶质细胞发出的膜结构环绕包裹郎飞结 (图 2), 这种膜结

构能影响轴突的髓鞘化^[22]。2017 年, Wlodarczyk 等^[42] 进一步发现, 那些集中在机体发育过程中需要髓鞘化的脑区的新生星形胶质细胞, 能表达与少突胶质谱系细胞迁移、分化相关的基因。这都表明了 CNS 的再髓鞘不仅与少突胶质谱系细胞有关, 还可能与星形胶质细胞有着密切联系。

实际上, 星形胶质细胞与 OLs 一起在维持郎飞结的正常电传导过程中发挥着重要作用。当轴突损伤时, 星形胶质细胞会通过分泌一种凝血酶抑制剂, 它通过抑制凝血酶依赖的蛋白酶将神经束蛋白 (neurofascin 155, NF155) 从轴突-胶质连接中分离, 以保证郎飞结旁的髓鞘环与轴膜紧密联系, 髓鞘的厚度与郎飞结间隙的宽度也就不会发生改变, 从而起到调控神经元电活动传导效率的作用^[43]。Ishibashi 等^[44] 的研究也发现, 在轴突电活动过程中释放的 ATP 会促进邻近的星形胶质细胞释放白血病抑制因子 (leukemia inhibiting factor, LIF) 来诱导 OLs 成熟, 并形成髓鞘。Serwanski 等^[22] 进一步发现, 星形胶质细胞更倾向于包裹在兴奋性较高轴突的郎飞结处。这些现象表明了神经元电活动可能通过调控星形胶质细胞来影响再髓鞘修复。

上述研究说明轴突电活动可能通过神经元、星形胶质细胞和 OLs 三方合作的经典模型^[45], 促进星形胶质细胞在郎飞结处的分布及一些生物因子如



AS代表星形胶质细胞, 轴突放电时会释放ATP (红点), 它通过促进邻近的星形胶质细胞释放LIF (绿点)诱导OLs成熟并形成髓鞘。郎飞结旁的髓鞘为结旁髓鞘环, 郎飞结处还会有星形胶质细胞的包裹。星形胶质细胞会分泌凝血酶抑制剂(橙点)维持髓鞘的厚度与郎飞结间隙的宽度。这提示神经元电活动可能通过星形胶质细胞来影响再髓鞘修复。

图2 神经元电活动调控星形胶质细胞的可能机制

LIF 的释放,影响了髓鞘厚度及郎飞结间隙的变化,从而调控着 CNS 再髓鞘。

3 结语与展望

综上所述,神经元电活动在 CNS 再髓鞘中发挥着重要的调控作用,甚至能在一定程度上改善机体功能。虽然目前已有大量实验对神经元电活动在发育性轴突髓鞘化过程中的作用进行了较为深入的研究,且“再现假说”提出发育性成髓鞘和再髓鞘过程可能存在的相似性,但机体在发育性过程中与脱髓鞘病变后较大的局部微环境差异,可能会对 CNS 再髓鞘产生不同的影响,故将髓鞘发育过程作为再髓鞘修复指南时必须考虑到二者之间微环境的区别,一些关键信号通路及其下游的靶基因表达序列也可能随之发生变化。因此,为了更好地改善脱髓鞘疾病的预后,神经元电活动促进再髓鞘的机制还需进一步探索。

[参 考 文 献]

- [1] Fields RD. A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 756-67
- [2] Hesp ZC, Goldstein EZ, Miranda CJ, et al. Chronic oligodendrogenesis and remyelination after spinal cord injury in mice and rats. *J Neurosci*, 2015, 35: 1274-90
- [3] Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 839-55
- [4] Baraban M, Mensch S, Lyons DA. Adaptive myelination from fish to man. *Brain Res*, 2016, 1641: 149-61
- [5] Franklin RJ, Hinks GL. Understanding CNS remyelination: clues from developmental and regeneration biology. *J Neurosci Res*, 1999, 58: 207-13
- [6] Young KM, Psachoulia K, Tripathi RB, et al. Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: evidence for myelin remodeling. *Neuron*, 2013, 77: 873-85
- [7] Lacroix S, Hamilton LK, Vaugeois A, et al. Central canal ependymal cells proliferate extensively in response to traumatic spinal cord injury but not demyelinating lesions. *PLoS One*, 2014, 9: e85916
- [8] Boyd A, Zhang H, Williams A. Insufficient OPC migration into demyelinated lesions is a cause of poor remyelination in MS and mouse models. *Acta Neuropathol*, 2013, 125: 841-59
- [9] Irvine KA, Blakemore WF. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain*, 2008, 131: 1464-77
- [10] Watanabe M, Toyama Y, Nishiyama A. Differentiation of proliferated NG2-positive glial progenitor cells in a remyelinating lesion. *J Neurosci Res*, 2002, 69: 826-36
- [11] Cheli VT, González DAS, Spreuer V, et al. Voltage-gated Ca^{2+} entry promotes oligodendrocyte progenitor cell maturation and myelination *in vitro*. *Exp Neurol*, 2014, 265: 69-83
- [12] Gibson EM, Purger D, Mount CW, et al. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*, 2014, 344: 1252304
- [13] Keirstead HS, Blakemore WF. Identification of post-mitotic oligodendrocytes incapable of remyelination within the demyelinated adult spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56: 1191-201
- [14] Kuhlmann T, Miron V, Cuo Q, et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain*, 2008, 131: 1749-58
- [15] Orduz D, Maldonado PP, Balia M, et al. Interneurons and oligodendrocyte progenitors for mastructured synaptic network in the developing neocortex. *Elife*, 2015, 4: e06953
- [16] Gautier HO, Evans KA, Volbracht K, et al. Neuronal activity regulates remyelination via glutamate signalling to oligodendrocyte progenitors. *Nat Commun*, 2015, 6: 8518
- [17] Li Q, McDonald JW. Dose dependent effect of Baclofen on neural proliferation in damaged spinal cord: a quantitative analysis[C]. Society for Neuroscience Abstract Viewer & Itinerary Planner: Abstract No. 24521
- [18] Li Q, Houdayer T, Liu S, et al. Induced neural activity promotes an oligodendroglia regenerative response in the injured spinal cord and improves motor function after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2017, 34: 3351-61
- [19] Lee HU, Nag S, Blasiak A, et al. Subcellular optogenetic stimulation for activity-dependent myelination of axons in a novel microfluidic compartmentalized platform. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7: 1317-24
- [20] Mitew S, Gobius I, Fenlon LR, et al. Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner. *Nat Commun*, 2018, 9: 306
- [21] Seo JH, Miyamoto N, Hayakawa K, et al. Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury. *J Clin Invest*, 2013, 123: 782-6
- [22] Serwanski DR, Jukkola P, Nishiyama A. Heterogeneity of astrocyte and NG2 cell insertion at the node of ranvier. *J Comp Neurol*, 2017, 525: 535-52
- [23] O'Rourke M, Gasperini R, Young KM, et al. Adult myelination: wrapping up neuronal plasticity. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1261-4
- [24] Fröhlich N, Nagy B, Hovhannisyan A, et al. Fate of neuron-glia synapses during proliferation and differentiation of NG2 cells. *J Anat*, 2011, 219: 18-32
- [25] Yang QK, Xiong JX, Yao ZX. Neuron-NG2 cell synapses: novel functions for regulating NG2 cell proliferation and differentiation. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 1-14
- [26] Shimojo M, Courchet J, Pieraut S, et al. SNAREs controlling vesicular release of BDNF and development of callosal axons. *Cell Rep*, 2015, 11: 1054-66
- [27] Li C, Xiao L, Liu X, et al. A functional role of NMDA

- receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination. *Glia*, 2013, 61: 732-49
- [28] Guo FZ, Maeda Y, Ko EM, et al. Disruption of NMDA receptors in oligodendroglial lineage cells does not alter their susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis or their normal development. *J Neurosci*, 2012, 32: 639-45
- [29] Sahel A, Ortiz FC, Kerninon C, et al. Alteration of synaptic connectivity of oligodendrocyte precursor cells following demyelination. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 77
- [30] Hu QD, Ang BT, Karsak M. F3/contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation. *Cell*, 2003, 115: 163-75
- [31] Weber S, Saftig P. Ectodomain shedding and ADAMs in development. *Development*, 2012, 139: 3693-709
- [32] Palazuelos J, Klingener M, Raines EW, et al. Oligodendrocyte regeneration and CNS remyelination require TACE/ADAM17. *J Neurosci*, 2015, 35: 12241-7
- [33] Nery S, Wichterle H, Fishell G. Sonic hedgehog contributes to oligodendrocyte specification in the mammalian forebrain. *Development*, 2001, 128: 527-40
- [34] Lu QR, Sun T, Zhu Z, et al. Common developmental requirement for olig function indicates a motor neuron/oligodendrocyte connection. *Cell*, 2002, 109: 75-86
- [35] Ligon KL, Fancy SP, Robin JM, et al. Olig gene function in CNS development and disease. *Glia*, 2006, 54: 1-10
- [36] Duncan GJ, Plemel JR, Assinck P, et al. Myelin regulatory factor drives remyelination in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2017, 134: 403-22
- [37] Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*, 2015, 269: 169-87
- [38] Warrington AE, Rodriguez M. Remyelination-promoting human IgMs: developing a therapeutic reagent for demyelinating disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2008, 318: 213-39
- [39] Karini-Abdolrezaee S, Schut D, Wang J, et al. Chondroitinase and growth factors enhance activation and oligodendrocyte differentiation of endogenous neural precursor cells after spinal cord injury. *PLoS One*, 2012, 7: e37589
- [40] Ffrench-Constant C, Raff MC. Proliferating bipotential glial progenitor cells in adult rat optic nerve. *Nature*, 1986, 319: 499-502
- [41] Guo F, Ma J, McCauley E, et al. Early postnatal proteolipid promoter-expressing progenitors produce multilineage cells *in vivo*. *J Neurosci*, 2009, 29: 7256-70
- [42] Wlodarczyk A, Holtman IR, Krueger M, et al. A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. *EMBO J*, 2017, 36: 3269-71
- [43] Dihanich M, Kaser M, Reinhard E. Prothrombin mRNA is expressed by cells of the nervous system. *Neuron*, 1991, 6: 575-81
- [44] Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, et al. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron*, 2006, 49: 823-32
- [45] Boulanger JJ, Messier C. From precursors to myelinating oligodendrocytes: contribution of intrinsic and extrinsic factors to white matter plasticity in the adult brain. *Neuroscience*, 2014, 269: 343-66