

# NG2胶质细胞重编程的研究进展

丁乐乐<sup>1,2</sup>, 罗 靖<sup>1\*</sup>

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

**摘要:** 近年来, 胶质细胞重编程已成为一种潜在的细胞替代治疗策略。NG2胶质细胞重编程通过将损伤区域邻近的内源性NG2胶质细胞直接转分化为神经元, 不仅可规避外源性细胞移植引发的免疫排斥, 还能通过重塑微环境稳态显著促进神经修复, 展现出良好的应用前景。NG2胶质细胞重编程受多种因素影响或调控, 包括损伤相关的炎症反应、硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPG)、小分子化合物, 以及小胶质细胞和星形胶质细胞等的相互作用。深入理解这些调控因素, 对于提高重编程效率及发现新的重编程因子具有重要意义。本综述系统回顾了NG2胶质细胞重编程为神经元的研究进展, 总结了关键转录因子及微环境调控机制, 并对当前重编程过程中存在的主要问题进行了探讨与展望, 旨在为该技术的临床转化提供理论依据与创新思路。

**关键词:** NG2胶质细胞; 重编程; 神经元; 星形胶质细胞; 炎症反应; 转录因子; 微环境; 神经修复

中图分类号: {Q28}; R741

文献标识码: A

## Advances in the reprogramming of NG2 glia

DING Le-Le<sup>1, 2</sup>, LUO Jing<sup>1\*</sup>

(1 Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Yunnan Province & The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China; 2 Institute of Primate Translational Medicine, State Key Laboratory of Non-human Primate Biomedicine Jointly Built by Yunnan Province and Ministry of Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** This review systematically synthesizes the advancements in research concerning the reprogramming of NG2 glial cells into functional neurons, with an emphasis on elucidating the principal transcriptional regulators, microenvironmental modulators, and mechanisms of cellular interaction involved. It seeks to deliver a comprehensive analysis of the molecular foundations of this process and to prospectively assess its translational potential and the associated challenges within the context of neural injury repair and neurological disease therapy. (1) First, this review initially delineates the fundamental transcription factors responsible for the reprogramming of NG2 glial cells, specifically NeuroD1, Sox2, Dlx2, Asc11, Lmx1a, and Nurr1. These transcription factors may operate independently or synergistically to facilitate the transformation of NG2 glia into either glutamatergic or GABAergic neurons across a range of injury models, including spinal cord injury, cortical stab wound, and Alzheimer's disease. Importantly, Sox2 and NeuroD1 have been recognized as particularly effective inducers, promoting not only neuronal differentiation but also axonal regeneration and subsequent functional recovery. (2) Second, we investigate the pivotal regulatory functions of injury microenvironment in the reprogramming process. It explores how inflammatory responses, chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs), epigenetic barriers, and complex interactions with other glial cells—specifically microglia and astrocytes—collectively regulate or influence the reprogramming fate of NG2 glia. For example, while heightened inflammation generally reduces reprogramming efficiency, NG2 glia can counteract this effect by secreting anti-inflammatory factors such as TGF- $\beta$  and MHC I. CSPGs serve as a physico-chemical barrier that hinders NG2 glial reprogramming; however, inhibitory strategies like the administration of intracellular sigma peptide (ISP) can partially overcome this obstacle. Microglia influence the state of

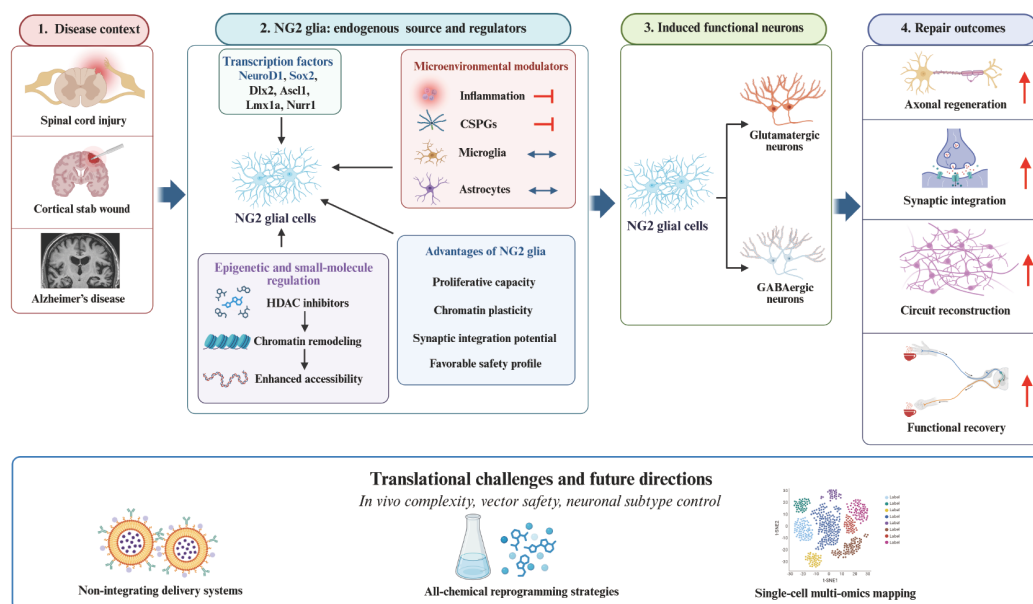
收稿日期: 2025-10-02; 修回日期: 2025-11-26

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(202501AY070001-219); 昆明理工大学-云南省第一人民医院医学联合专项(KUST-KH2023026Y); 云南省第一人民医院临床医学研究中心开放项目(2023YJZX-GK10)

\*通信作者: E-mail: 2292940670@qq.com

NG2 cells through the release of cytokines and other signaling molecules, whereas astrocytes may compete for reprogramming factors and contribute to a scar-associated microenvironment, thereby indirectly impacting the neuronal differentiation pathway of NG2 glia. In comparison to astrocyte-based reprogramming, NG2 glia present distinct advantages, such as increased proliferative capacity, enhanced chromatin plasticity, superior synaptic integration potential, and a more favorable safety profile regarding blood-brain barrier integrity. Collectively, these characteristics position NG2 glial cells as a highly promising endogenous source for neural repair strategies. (3) Furthermore, this review synthesizes recent advancements in understanding the role of small-molecule compounds and their epigenetic regulatory mechanisms in modulating NG2 glial reprogramming. Notably, small molecules, particularly histone deacetylase (HDAC) inhibitors, exhibit significant potential to enhance reprogramming efficiency by remodeling chromatin accessibility and facilitating the binding of transcription factors to their target genomic regions. While preclinical studies have shown promise, the clinical application of NG2 glial cell reprogramming is hindered by several critical challenges. These challenges include the considerable differences between in vitro and in vivo microenvironments, the oncogenic potential associated with viral vector integration, and the necessity for precise regulation of neuronal subtype specification and functional circuit integration. To overcome these obstacles and further the field, we propose the following recommendations: (1) Develop and implement non-integrating delivery systems, such as episomal vectors or virus-like particles; (2) Combine small molecules with transcription factors to develop safer "all-chemical" reprogramming strategies; (3) Employ single-cell multi-omics technologies to dynamically map the epigenetic and transcriptional landscapes during the reprogramming process.

### NG2 Glia-to-Neuron Reprogramming for Neural Repair



**Key words:** NG2 glia; reprogramming; neuron; astrocytes; inflammatory response; transcriptional factors; microenvironment; neural repair

近年来随着全球人口的不断增长及人口老龄化问题的加剧,中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病导致的死亡和残疾人数大幅增长。中枢神经系统疾病是全人类致残的首要原因,也是导致全球人口死亡的第二大因素<sup>[1]</sup>。在欧美等国家中, CNS疾病的发病率更高, 医疗支出占医疗总费用的35%<sup>[2,3]</sup>。随着对CNS疾病发生、发展和治疗策略的深入研究, 神经系统疾病的防治手段取得了显著进展, 但仍存在一些局限性和不足。比

如, 基因疗法是将遗传物质通过病毒载体进行传递以改善患者的部分功能, 但这种策略仅对一小部分由单基因突变引起的疾病具有一定的疗效<sup>[4]</sup>; 针对阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)开发的阿杜卡尼和仑卡奈等单克隆抗体药物, 虽然具有降低A $\beta$ 斑块及缓解认知能力衰退的作用, 但仍然无法根治<sup>[5]</sup>。目前, 针对CNS疾病的治疗策略功效有限的主要原因是现有策略无法补充CNS疾病中已损失的神经元, 进而无法重构受损CNS中的神经环路。

在过去的几十年里,神经再生被认为是一种治疗CNS疾病的有效策略。神经再生策略主要通过传统的胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)、诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)、神经干细胞以及间充质干细胞移植来实现。然而,干细胞移植也面临着潜在的免疫排斥反应和成瘤风险,以及昂贵的干细胞体外培养和不同批次之间的细胞稳定性等问题<sup>[3,6]</sup>,限制了其在CNS神经损伤中的应用。

细胞重编程(cellular reprogramming)是指分化细胞在特定条件下被逆转,恢复到全能性状态,进而形成胚胎干细胞系,甚至进一步发育成一个新个体的过程<sup>[7]</sup>。此过程不经过自然发育或干细胞阶段,通过转录因子或小分子等手段直接改变细胞身份,使靶细胞恢复多能性或直接转分化为新的细胞。近年来,受iPSC技术和体细胞直接重编程技术的启发,神经生物学家成功将CNS内部的各类胶质细胞直接重编程为各种类型的神经元<sup>[8-13]</sup>。在成年CNS中,神经元几乎不可再生,而胶质细胞则保留了一定的增殖能力。因此,将胶质细胞(如星形胶质细胞或NG2胶质细胞)作为直接重编程的起始细胞,可在补充丢失神经元的同时,不耗竭其细胞库存量,这使它们成为神经再生治疗的理想候选者<sup>[11,14,15]</sup>。

NG2胶质细胞,也称为少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPC),是成人CNS中主要的增殖性胶质细胞。OPC作为祖细胞可以分化为少突胶质细胞(oligodendrocyte cells, OLs)和少数原生质星形胶质细胞<sup>[16]</sup>。在CNS损伤后,NG2胶质细胞被大量激活并增殖,随后迁移至损伤区域,与其他胶质细胞共同参与胶质瘢痕的形成<sup>[17,18]</sup>。相较于星形胶质细胞,NG2胶质细胞在直接重编程过程中表现出更强的增殖能力与染色质可塑性,从而能够更有效地被诱导分化为神经元,并形成功能性的突触连接,促进神经环路的重建。然而,NG2胶质细胞重编程的发生、进展和效率受到转录因子、小分子、外部微环境等多种因素的调控,主要包括损伤区域的神经炎症反应、硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPG)介导的抑制性微环境、表观遗传调控障碍,以及与小胶质细胞和星形胶质细胞的相互作用等。因此,本文旨在综述近年来关于NG2胶质细胞重编程为神经元的

研究进展,从临床前研究层面阐述驱动其重编程的转录因子和影响其重编程效率的关键因素,并对该策略在神经退行性疾病及中枢神经系统损伤修复中的潜在应用前景进行展望,以期为临床开发新型神经再生治疗途径提供理论参考。

## 1 NG2胶质细胞重编程为神经元

目前针对CNS损伤神经修复细胞重编程的研究主要集中在CNS中的星形胶质细胞,对NG2胶质细胞重编程为神经元的研究较少。近年来研究发现,中枢神经系统内的NG2胶质细胞凭借其持续增殖与快速迁移的独特属性,可被逆转录病毒载体在体内高效特异性靶向,为CNS损伤后NG2胶质细胞的命运研究开辟了更高效率的新路径<sup>[14,17]</sup>。

近年来,通过转录因子介导的直接重编程实现神经再生已成为一项潜在治疗策略。有研究报道,在CNS中,神经源性分化因子1(neurogenic differentiation factor 1, NeuroD1)、性别决定区Y框蛋白2(sex determining region Y-box 2, Sox2)、配对盒基因6(paired box gene 6, PAX6)、神经生成素2(neurogenin 2, Ngn2)等多种重编程因子在细胞重编程中发挥重要作用<sup>[19,20]</sup>。而在NG2胶质细胞重编程中发挥生物学作用的转录因子包括NeuroD1和Sox2。在小鼠脑损伤和AD转基因小鼠模型中,Guo等<sup>[11]</sup>首次利用逆转录病毒特异性提高NG2胶质细胞的NeuroD1表达水平,能够有效诱导其转分化为功能性的谷氨酸能及 $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)能神经元。同时,他们采用膜片钳神经电生理检测进一步验证了由NG2胶质细胞转化而来的神经元具备成熟神经元发放动作电位的能力。然而,与此形成对比的是,在相同条件下,星形胶质细胞过表达NeuroD1后仅能转分化为谷氨酸能神经元,而无法获得GABA能神经元功能表型。这种重编程结果的差异性提示CNS损伤后NG2胶质细胞与星形胶质细胞可能具有不同的命运和功能可塑性。此外,另一项研究通过体外实验验证了NeuroD1过表达可诱导NG2细胞分化为成熟神经元,并发现该过程与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的激活相关,给予MAPK通路的特异性抑制剂(PD98059)则可抑制NeuroD1过表达诱导的神经元分化<sup>[21]</sup>。由此可见,转录因子NeuroD1在NG2胶质细胞重编程为神经元中的调控作用受其

他因素的调节,这为探究NeuroD1在NG2胶质细胞重编程过程的上下游机制提供了新的研究思路。

除了NeuroD1外,Sox2也是NG2胶质细胞重编程中的重要转录因子。其最早是由Heinrich等<sup>[14]</sup>在小鼠皮层针刺损伤模型中发现:研究团队观察到存在一种具有干细胞特性的DCX阳性细胞,通过谱系追踪发现这种细胞源于内源性的NG2胶质细胞。此外,Karow等<sup>[22]</sup>发现Ascl1与Sox2在NG2胶质细胞重编程中能协同发挥作用。虽然这两种转录因子能够促进NG2胶质细胞重编程进程,但有趣的是,单独提高Sox2的表达就足以促进NG2胶质细胞重编程为神经元,这与之前Sox2抑制神经祖细胞分化为神经元的观点相反<sup>[23]</sup>。转录因子Sox2具有促进NG2胶质细胞重编程功能的新发现对Sox2传统上被视为神经分化抑制因子的观点提出了挑战。究其可能原因,笔者推测在稳态微环境中,Sox2与Oct4/Nanog等形成调控网络,维持细胞多能性并阻止细胞退出细胞周期<sup>[24]</sup>。但在CNS损伤后,炎症微环境和特定启动子能够启动Sox2作为重编程因子发挥作用,提示Sox2在特定的损伤微环境中可能发挥独特的促重编程作用<sup>[25]</sup>,同时也揭示了转录因子Sox2对NG2胶质细胞重编程的调节作用具有损伤依赖性,这为理解Sox2的多功能性提供了新的视角。

对于转录因子Sox2在NG2胶质细胞重编程中的作用,Tai等<sup>[15]</sup>发现Sox2的过表达不仅能够提高重编程的效率,还具有促进神经损伤修复、内源性轴突再生以及缓解神经源性膀胱功能障碍的功能。在小鼠脊髓损伤模型中,他们采用遗传谱系追踪法确定了损伤后再生的DCX阳性细胞起源于NG2胶质细胞;然后,通过慢病毒载体过表达NG2胶质细胞中的Sox2,发现NG2胶质细胞重编程为神经元的效率大大提高;相应地,他们还发现Sox2的过表达可缩小脊髓损伤后形成的胶质瘢痕的面积,并改善小鼠的运动功能。在后续的研究中,Tai等<sup>[26]</sup>还发现Sox2介导的NG2胶质细胞重编程不仅能生成新神经元,还意外促进了包括皮质脊髓束(CST)和血清素能(5-HT)轴突等内源性轴突的再生。这一发现不仅深化了对NG2胶质细胞可塑性的理解,还为开发联合神经元生成和轴突再生的疗法提供了理论基础。神经源性膀胱功能障碍是脊髓损伤后一种常见症状,Tai等<sup>[27]</sup>在先前研究的基础上,发现脊髓损伤后Sox2诱导的NG2胶质细胞重编程可以改善小鼠的膀

胱功能。然而,Sox2诱导NG2细胞发生重编程以及修复神经损伤的机制仍未阐明,需要进一步探索和研究。此外,Loan等<sup>[28]</sup>在小鼠脑损伤模型中发现NG2阳性周细胞也具有重编程为神经元的潜力,有趣的是,在重编程过程中AMPK调节剂通过调节CBP的Ser436磷酸化状态,协调Sox2和组蛋白H2B之间的乙酰化转换,调控重编程过程中Sox2的核质转运过程,从而促进周细胞向神经元的转化。在未来的研究中,可以对Sox2诱导NG2胶质细胞重编程时是否也发生了类似的过程进一步验证。

随着研究的深入,研究人员也发现了一些其他的如Dlx2、Lmx1a和Nurr1等重编程因子在NG2胶质细胞重编程为神经元的过程中扮演着重要的角色。具体而言,Boshans等<sup>[29]</sup>证明了在NG2胶质细胞中单独提高Dlx2的表达,可在两天内将其转分化为GABA能神经元,具体机制可能是下调Olig2及上调抑制性神经元转录因子的表达。Torper等<sup>[30]</sup>利用Cre依赖的AAV载体,在NG2-Cre小鼠纹状体中联合表达Ascl1、Lmx1a和Nurr1,可将内源性NG2胶质细胞高效重编程为成熟的谷氨酸能和GABA能神经元;同时这些新生的神经元同样能表现出正常的电生理特性,并且能够长期稳定地整合入宿主局部神经环路。再如,Maria等<sup>[31]</sup>的研究表明在小鼠纹状体中,无论通过何种促神经因子(Ascl1、Ngn2、NeuroD1)和多巴胺特化因子(Lmx1a、Nurr1、FoxA2、En1)组合,均可高效地将内源性NG2胶质细胞重编程为功能性快速放电的小清蛋白中间神经元,这为脑损伤和神经退行性疾病的“原位亚型特异性神经元再生”提供了可行策略。最后,有大量既往研究证实程序性细胞死亡因子-1(programmed cell death-1,PD-1)在脑和脊髓损伤的恢复中发挥重要作用<sup>[32-34]</sup>。在小鼠SCI模型中,Liu等<sup>[35]</sup>发现PD-1是NG2胶质细胞重编程的重要促进因子,但其对NG2胶质细胞重编程的启动受到上游miR-23b-5p的调控。

综上所述,在NG2胶质细胞重编程为神经元这一生物学过程中,NeuroD1、Sox2、Dlx2、Ascl1、Lmx1a和Nurr1等转录因子可作为重编程中的“直接诱导因子”,过表达即可启动NG2胶质细胞重编程(表1)。而PD-1则是作为促进因子在细胞重编程中发挥作用。此外,最为重要的是,随着越来越多的NG2胶质细胞的重编程因子被发现,同时相较于其他胶质细胞重编程,NG2胶质细胞重编程由于其谱

表1 转录因子在NG2胶质细胞重编程中作用的研究进展

Table 1 Research progress on transcription factors in NG2 glial cell reprogramming

| 疾病模型     | 转录因子              | 递送系统  | 神经元亚型         | 分化效率                       | 功能作用                                 | 参考文献 |
|----------|-------------------|-------|---------------|----------------------------|--------------------------------------|------|
| 小鼠皮层针刺损伤 | NeuroD1           | 逆转录病毒 | 谷氨酸能和GABA能神经元 | 42.5% NeuN <sup>+</sup>    | 未验证                                  | [11] |
| 小鼠皮层针刺损伤 | Sox2+Ascl1        | 逆转录病毒 | 未验证           | 低                          | 未验证                                  | [14] |
| 小鼠脊髓损伤   | Sox2              | 慢病毒   | 抑制性和兴奋性神经元    | 4000 NeuN <sup>+</sup> 神经元 | 胶质瘢痕表面积和体积都有降低;行为学14周后有显著改善;小鼠膀胱功能改善 | [15] |
| 体外       | Dlx2              | 质粒转染  | GABA能神经元      | 未验证                        | 未验证                                  | [29] |
| 体外       | Ascl1+Lmx1a+Nurr1 | 腺相关病毒 | 谷氨酸能和GABA能神经元 | 未验证                        | 未验证                                  | [30] |

系更易追踪、重编程效率高,似乎已经成为胶质细胞-神经元重编程争议最少的部分,未来可能为CNS疾病带来新的治疗策略。

## 2 影响NG2胶质细胞重编程的因素

重编程的成功不仅取决于细胞本身,还取决于损伤区域的微环境(图1)。微环境既是重编程的触发器,也是决定转化效率、神经元亚型与功能整合的关键因素。基于此,联合使用抗炎、神经营养因子等手段,创造一个支持神经元存活和整合的微环境对胶质细胞重编程可能具有至关重要的意义。

### 2.1 炎症微环境抑制NG2胶质细胞的重编程

目前,损伤被认为是触发NG2胶质细胞进行重编程的首要条件。比如,在脊髓损伤后,NG2胶质细胞迅速迁移到病灶区域并在此处大量增殖,与其他细胞共同形成胶质瘢痕参与神经损伤修复。损伤区域会有少量NG2细胞表达早期神经元标志DCX<sup>+</sup>,这提示损伤可激活少量NG2细胞,使其重编程为神经元<sup>[15]</sup>。然而,这种重编程是短暂且不充分的,需要通过提高外源性神经分化因子(Sox2、NeuroD1和Ascl1等)的表达水平才能跨越“胶质-神经元”命运屏障<sup>[11,14,15]</sup>。

免疫炎症级联反应是CNS神经损伤后常见的病理反应,神经损伤往往伴随着微环境炎症水平的升高,而高炎症水平则会降低NG2胶质细胞重编程为神经元的效率<sup>[35]</sup>。由此可推测,改善神经损伤后的炎症微环境可能对NG2胶质细胞的重编程具有促进作用。有研究报道,NG2胶质细胞可通过分泌转化生长因子(transforming growth factor  $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2),与CX3C趋化因子受体1(CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)相互作用,进而抑制小胶质细胞的活化,下调炎症水平,提高NG2胶质细胞重编程的效率<sup>[36]</sup>。

与此同时,NG2胶质细胞的重编程也会抑制炎症反应。Liu等<sup>[35]</sup>发现,利用白喉毒素特异性耗竭NG2胶质细胞后,脊髓损伤局部的炎症因子(IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )水平显著升高;而通过过表达PD-1促使NG2胶质细胞重编程,则能明显降低组织周围的炎症水平。此外,NG2胶质细胞本身也能表达一些免疫相关分子,在某些情况下可以与免疫细胞相互作用,进而调节神经损伤后的炎症反应。例如,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠模型和多发性硬化症患者中,Falcão等<sup>[37]</sup>通过单细胞测序技术,首次发现部分NG2胶质细胞在炎症条件下可表达MHC I类分子,并借此与免疫细胞如CD8<sup>+</sup>T细胞相互作用。之后Haroon等<sup>[38]</sup>进一步证实了在IFN- $\gamma$ 等炎症因子刺激下,NG2胶质细胞可显著上调MHC I类分子的表达,进而通过抗原呈递机制激活CD8<sup>+</sup>T细胞,参与对神经炎症的调控。

综上所述,在神经损伤后,高炎症水平往往会抑制胶质细胞的重编程,而NG2胶质细胞不仅能作为免疫细胞分泌MHC I和TGF- $\beta$ 等因子降低炎症水平,还可以在重编程过程中进一步降低炎症水平进而加快重编程的进程。

### 2.2 物理与化学屏障阻碍NG2胶质细胞重编程

在CNS神经损伤中,胶质瘢痕及胶质瘢痕中的抑制性分子CSPG是公认的阻碍神经损伤修复的物理屏障。在EAE和溶血卵磷脂(lysophosphatidylcholine, LPC)小鼠模型中,系统性给予蛋白酪氨酸磷酸酶 $\sigma$ (protein tyrosine phosphatase  $\sigma$ , PTP $\sigma$ )的拮抗肽—细胞内Sigma肽(intracellular sigma peptide, ISP)可以解除CSPG对NG2胶质细胞的抑制作用,从而促进NG2胶质细胞在病变区域的迁移和成熟<sup>[39]</sup>。之后Luo等<sup>[40]</sup>的研究表明在小鼠脑卒中模型中

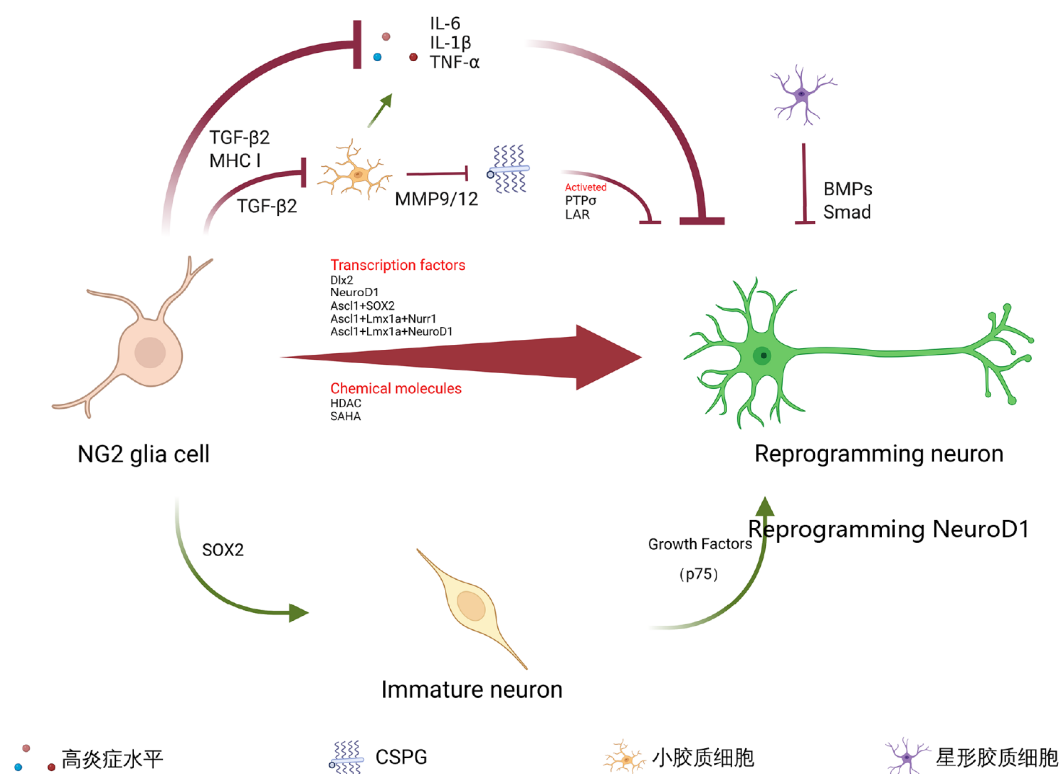


图1 NG2胶质细胞转分化为神经元的体内重编程及其调控因素

目前研究表明损伤后NG2胶质细胞通过一些重编程因子Sox2、NeuroD1或重编程因子组合Ascl1+Lmx1a+Nurr1/Ascl1+Lmx1a+NeuroD1转分化为功能性神经元。在这个重编程过程中,炎症因子、CSPG、小分子、小胶质细胞和星形胶质细胞等都可促进或(和)抑制重编程的进程。红色T型箭头表示抑制,绿色箭头表示促进过程。图制于BioRender.Com。

Figure 1 In vivo reprogramming of NG2 glial cells into neurons and its regulatory factors

Recent research indicates that following injury, NG2 glial cells undergo transdifferentiation into functional neurons through the application of single reprogramming factors, such as Sox2 or NeuroD1, or through combinations of factors, including Ascl1+Lmx1a+Nurr1 or Ascl1+Lmx1a+NeuroD1. Throughout this process, various elements such as inflammatory cytokines, chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs), small molecules, microglia, and astrocytes can either facilitate or impede reprogramming. In the accompanying figure, red T-shaped arrows represent inhibition, while green arrows indicate promotion. The figure was created using BioRender.com.

CSPG的表达会显著升高,它会抑制神经祖细胞的迁移及轴突萌芽,阻碍神经再生过程。通过ISP治疗后,DCX<sup>+</sup>细胞可以深入瘢痕区域,迁移距离增加了3倍,同时轴突萌芽增加。然而,在此过程中,NG2胶质细胞是否发生了重编程,这些DCX<sup>+</sup>细胞是否起源于NG2胶质细胞仍有待进一步研究。

此外,染色质的紧密状态、DNA甲基化和组蛋白修饰障碍等都会影响细胞重编程的进程<sup>[41]</sup>。基于此,有学者提出,通过表观遗传修饰“松解”染色质有望促进NG2胶质细胞的重编程<sup>[42]</sup>。不过这种猜想只在体细胞重编程中得到了验证。例如Xing等<sup>[43]</sup>发现,Mkk6过表达能够激活Gatad2b进而升高组蛋白乙酰化水平并“松解”染色质,最终促进Sox2和Klf4等重编程因子与染色体的结合,调节重编程

效率。不过这种表观遗传修饰障碍在体外相对较弱,在细胞培养过程中,其组蛋白乙酰化可能已经发生,使得染色质处于一个相对“松弛”的状态,因此外源性的转录因子更容易结合到目标启动子区域,启动重编程程序。而在体内,细胞处于完全分化的稳定状态,染色质更加“封闭”,重编程因子需要克服更强的表观遗传屏障才能改变细胞命运<sup>[44]</sup>。

总而言之,CSPG和染色质表观遗传修饰障碍是目前NG2胶质细胞发生重编程的主要物化屏障。未来需要更加明确的细胞谱系追踪证明NG2胶质细胞在迁移过程中是否发生了重编程,同时研究者可考虑在后续研究中将抑制微环境与染色质松解两者与重编程因子协同,从而进一步提高细胞重编程的效率与成功率。

### 2.3 小分子介导的表观遗传调控促进NG2胶质细胞重编程

现有研究已初步证实,小分子可在体外将胶质细胞高效转分化为功能性神经元,主要是通过表观遗传调控和神经转录因子激活协同完成的<sup>[45]</sup>。小分子通过表观遗传修饰使致密的染色质打开,从而增强转录因子与DNA的结合,提高转录效率。在体外,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂可以“松解”NG2胶质细胞的染色质,提高Sox2和其他干细胞相关基因的表达,使其获得干细胞特性<sup>[46]</sup>。有研究表明组蛋白去乙酰化抑制剂SAHA可在特定基因启动子区增加H3/H4乙酰化,开放染色质,增强转录因子的结合<sup>[47]</sup>。这些研究结果均表明小分子通过表观遗传修饰调控可以高效促进NG2胶质细胞的重编程。基于此,这种作用机制能否应用到其他重编程因子,例如NeuroD1、Ascl1和Nurr1等,进一步提高NG2胶质细胞的重编程效率,仍需要继续采用体内外实验相结合的方式进一步探索和验证。此外,Liuyang等<sup>[48]</sup>通过不同的小分子组合成功实现了更加高效的重编程<sup>[49]</sup>。

因此,在未来的研究中,可通过小分子组合的策略,逐步减少对转录因子的依赖,可能实现更高效、安全的“全化学”神经元再生策略。不过以上小分子的作用机制在体内可能有所不同,具体而言,在体内小分子不仅可以打开染色质,还能够调控炎症反应、提供营养支持以及抑制内源性分化抑制信号等。因此,研究者应考虑小分子在重编程进程中的生物学作用可能因在体内外调控机制的不同而出现结果不一致的情况。基于此,针对小分子在NG2胶质细胞重编程中的功能机制需要分开进行探讨,而不能根据一种实验结果一概而论。

### 2.4 小胶质细胞影响NG2胶质细胞状态

小胶质细胞和NG2胶质细胞在CNS的早期发育中共享生态位,通过细胞密度、信号分子和物理接触等方式相互影响<sup>[50,51]</sup>。NG2胶质细胞与小胶质细胞之间的互作可能影响NG2胶质细胞的命运,Zhang等<sup>[52]</sup>发现,NG2胶质细胞来源的TGF- $\beta$ 2能够与小胶质细胞表达的TGF $\beta$ 2受体结合,显著降低LPS引起的小胶质细胞过度激活,进而降低LPS引起的脑内炎症反应,而阻断该信号通路则可显著增强LPS引起的炎症水平,这暗示着NG2胶质细胞通过抑制小胶质细胞炎症反应来维持稳态。近年的研究

表明小胶质细胞还可以通过MMP9/12降解CSPG<sup>[53]</sup>,促进NG2胶质细胞在损伤后的迁移及轴突再生过程。截至目前,尚无明确的证据表明NG2胶质细胞可重编程为小胶质细胞,某些研究提到NG2蛋白在小胶质细胞中有表达(NG2<sup>+</sup>小胶质细胞),但这更可能是小胶质细胞的活化状态或亚群的标记,而非转分化的证据<sup>[54]</sup>。

总之,目前的研究表明,NG2胶质细胞与小胶质细胞通过分泌细胞因子、趋化因子和神经递质影响彼此的激活状态以及神经退行性疾病进程<sup>[55]</sup>。但尚无证据表明小胶质细胞对NG2胶质细胞重编程具有直接的影响或调控作用。因此,在未来的研究中,可进一步阐明小胶质细胞对NG2胶质细胞重编程的调控作用及机制。

### 2.5 星形胶质细胞与NG2胶质细胞竞争重编程

目前已有众多研究表明星形胶质细胞在小鼠或非人灵长类中可高效重编程为神经元<sup>[11,56-59]</sup>,因此星形胶质细胞与NG2胶质细胞在重编程为神经元的过程中可能存在一种竞争模式。例如在小鼠脊髓损伤后,星形胶质细胞与NG2胶质细胞均能被Sox2等因子诱导进入神经前体细胞状态,但最终只有NG2胶质细胞分化出大量的DCX阳性细胞<sup>[15]</sup>。这些结果暗示着星形胶质细胞需要更高水平的重编程因子才能越过“重编程阈值”,从而在与NG2胶质细胞的竞争中取得优势。同时星形胶质细胞作为胶质瘢痕的主要成分,其过度沉积的CSPG、Tenascin-C等基质分子可能通过激活NG2胶质细胞表面的PTP $\sigma$ 、LAR等抑制性受体,阻碍轴突延伸与突触形成<sup>[39,40]</sup>,进而限制重编程神经元的成熟与整合。后续研究可以通过“先重编程、后解瘢痕”的策略提高NG2胶质细胞重编程为神经元的效率。

同时也有研究表明NG2胶质细胞也可向星形胶质细胞分化,这间接抑制了其向神经元的分化。Zhu等<sup>[60]</sup>发现在小鼠出生后7天的大脑皮层中,敲除NG2胶质细胞中的Olig2可诱导NG2胶质细胞向星形胶质细胞转化,但同时也要注意这种重编程也具有时间上的差异性<sup>[61]</sup>。此外,在损伤区域也会发生这种命运转变,Kirdajova等<sup>[62]</sup>和Janeckova等<sup>[63]</sup>均发现在脑卒中小鼠模型中一类NG2胶质细胞会转分化为一种具有星形胶质细胞特征的状态。之后Huang等<sup>[64]</sup>发现,在小鼠脊髓损伤后NG2胶质细胞可以分化为星形胶质细胞,但是对侧未受损脊髓的

NG2胶质细胞却没有发生这种分化,只能分化为OLs。另一项研究发现在脊髓损伤后4周,星形胶质细胞约占胶质瘢痕中NG2细胞谱系的25%,而在EAE模型中,这一比例仅为9%。但在这些细胞中,一部分星形胶质细胞仅表达GFP,而不表达GFAP,这暗示了这些由NG2胶质细胞分化而来的星形胶质细胞存在异质性,表明该亚群可能在先前的研究中被忽略<sup>[65]</sup>。同时,这些结果也揭示了由NG2胶质细胞分化而来的星形胶质细胞可能由于损伤类型的不同存在异质性<sup>[66,67]</sup>。在脊髓损伤后,NG2胶质细胞分化为星形胶质细胞的机制可能与发育过程中星形胶质细胞的生成有关,涉及Janus激酶(Janus kinase, JAK)/STAT3、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)以及Olig2信号通路<sup>[68-71]</sup>。脊髓损伤后BMP2和BMP4表达上调<sup>[72]</sup>,椎管注射BMP4会使移植的NG2胶质细胞分化为GFAP阳性星形胶质细胞<sup>[73]</sup>。在脊髓损伤星形胶质细胞来源的条件培养基中培养NG2胶质细胞,会抑制其向少突胶质细胞(OLs)分化,并上调其GFAP的表达。这提示脊髓损伤微环境有利于NG2胶质细胞向星形胶质细胞分化。后续研究进一步发现,脊髓损伤后BMP2主要由星形胶质细胞表达。研究证实,将NG2胶质细胞与反应性星形胶质细胞共培养,能上调BMP下游效应因子Smad的表达,同时下调MBP表达并上调GFAP表达;而这种促胶质分化的效应可被BMP抑制剂noggin所逆转<sup>[74]</sup>。总之,以上这些数据表明BMPs可能促进NG2胶质细胞在脊髓损伤后分化为星形胶质细胞。除了BMPs,研究者对JAK-STAT3通路在脊髓损伤后NG2胶质细胞分化为星形胶质细胞过程中的作用也进行了深入研究,虽然这条通路对于星形胶质细胞的发育过程十分重要<sup>[71]</sup>,但敲除STAT或者使用它的抑制剂SOCS3,都不会影响NG2胶质细胞分化为星形胶质细胞<sup>[75,76]</sup>。这暗示着在脊髓损伤后NG2胶质细胞转变为星形胶质细胞的分化机制不同于星形胶质细胞的发育过程,具体仍有待探索。

综上所述,星形胶质细胞并非NG2胶质细胞重编程为神经元的“旁观者”,其可能通过竞争重编程因子、构建瘢痕微环境及影响NG2胶质细胞分化命运等多重机制参与此过程。未来研究需借助单细胞转录组和遗传谱系追踪等手段来探究NG2胶质细胞与星形胶质细胞之间这种“双刃剑”式调控网络,同时在特定依赖NG2胶质细胞重编程的疾病干预和治

疗中,采用偏向于NG2胶质细胞的重编程策略可能对疾病的防治具有重要意义。

### 3 NG2胶质细胞重编程的临床意义

在神经系统中,星形胶质细胞和NG2胶质细胞都具有重编程为神经元,进而修复受损神经的功能。但是使用NG2胶质细胞进行神经元的重编程相对于同时期的星形胶质细胞具有以下优势:(1)更为丰富的细胞来源,NG2胶质细胞比星形胶质细胞的增殖能力更强;(2)染色质可塑性更强:上述已经提到染色质开放程度是决定重编程效率的关键因素,NG2胶质细胞重编程阻力更小<sup>[15,77]</sup>;(3)更强的功能整合:NG2细胞重编程而来的神经元可形成功能性突触连接,并整合入宿主的神经环路,改善小鼠行为功能;(4)改善微环境:NG2胶质细胞重编程后,胶质瘢痕面积减少(约30%~40%),有助于神经再生<sup>[15,35]</sup>,而星形胶质细胞在重编程后可能削弱血脑屏障功能,其安全性存在争议<sup>[77]</sup>。因此,NG2胶质细胞的重编程在神经损伤修复中的应用前景更为广阔。

CNS受到损伤后,损伤区域微环境发生了重大改变,神经损伤后的抑制性微环境成为阻碍神经再生与功能恢复的关键因素。利用NG2胶质细胞重编程为功能神经元,不仅可以实现细胞替代,还可以通过改善微环境显著促进神经修复,具体体现在以下三个方面:(1)NG2胶质细胞重编程为神经元后,与免疫细胞相互作用,抑制炎症反应,可改善炎症微环境,从而为神经再生和损伤修复提供一个较为稳态的环境<sup>[75,76]</sup>;(2)重编程NG2胶质细胞具有减少瘢痕形成,促进轴突再生的功能作用<sup>[15,26]</sup>;(3)NG2胶质细胞重编程的谷氨酸能/GABA能神经元,接近生理状态,有利于神经兴奋-抑制电位的平衡,进而重构神经环路<sup>[11]</sup>。

综上所述,基于NG2胶质细胞重编程的特性和优势,使用NG2胶质细胞重编程为神经系统疾病提供了一种内源性、可调控、低侵袭性的再生医学新策略,尤其在脊髓损伤、脑损伤和神经退行性疾病等神经系统疾病损伤修复中具有广阔的临床应用前景。但未来研究需聚焦于提高重编程效率、保障安全性、突破年龄限制,以推动其向临床转化。

### 4 问题与展望

NG2胶质细胞作为成年哺乳动物CNS中最常见

的祖细胞,终身具备增殖分化的能力,能够随时重新激活增殖,或分化为OLs和星形胶质细胞。损伤后,NG2胶质细胞会快速增殖并迁移到损伤区域,与其他细胞构成胶质瘢痕,成为胶质瘢痕中最多的组分<sup>[78]</sup>。大多数哺乳动物CNS缺乏再生能力,神经元一旦死亡,难以自我修复。近年来胶质细胞重编程技术通过将胶质细胞(如星形胶质细胞、NG2胶质细胞等)重编程为神经元,进而重建神经环路,为治疗神经退行性疾病和CNS损伤提供了新的治疗策略。目前,研究表明相比于星形胶质细胞,NG2胶质细胞重编程为神经元可能更具有潜力。例如NG2胶质细胞重编程可以转化为更多类型的神经元<sup>[11]</sup>,这是星形胶质细胞重编程不具备的优势。尽管NG2胶质细胞向神经元的重编程在神经损伤修复领域展现出巨大的应用潜力,但针对其在中枢神经系统损伤修复中的干预策略与安全性评价研究,仍需遵循循序渐进的原则,开展多维度、多层次的系统性验证。这主要是因为目前大量研究存在实验设计缺陷和对实验结果的过度解读。比如,再生神经元的来源问题:这些“新神经元”可能并非来自胶质细胞,而是原本就存在的神经元被误标。有研究表明,病毒报告系统(GFP, mCherry)在神经元中存在“泄露”表达的可能,这一问题可能导致对结果的误判。因此,必须采用更严格的谱系追踪方法来确定新生神经元的来源,建议后续研究者采用谱系追踪和逆向标记实验来确定新生神经元的来源以及神经环路的形成<sup>[79]</sup>,以明确再生神经元是否来源于胶质细胞。再如,报告基因可能整合到基因组中表达而导致的安全问题,使用病毒载体(AAV病毒、腺相关病毒)在神经元中非特异性表达报告基因,尤其当表达某些转录因子(如NeuroD1、Sox2和Ptbpl等)时,可能激活报告基因在神经元中的表达。因此,未来的研究应在明确新生神经元的细胞来源的同时,对病毒载体中的报告基因是否会引起基因组改变的安全问题,在体外实验和动物实验中进行多方验证,从而在推动临床转化前解决安全性问题。

在明确再生神经元来源后,还需要解决NG2胶质细胞不足的问题。损伤修复除了需要大量神经元的生成以及神经环路的重建外,还需要轴突的髓鞘化,然而招募内源性NG2胶质细胞生成新的少突胶质细胞进行髓鞘修复的数量是有限的,如果能够诱导大量存在于损伤区域的反应性星形胶质细胞

转分化为NG2胶质细胞,将为再生医学提供一种全新的、强大的细胞来源<sup>[80]</sup>。有研究表明其他胶质细胞也可以分化为NG2胶质细胞:通过提高大鼠成纤维细胞或小鼠肺成纤维细胞和胚胎干细胞的Sox10、Olig2和Zfp536/Nkx6.2等的表达,可以将其诱导分化为NG2胶质细胞<sup>[81,82]</sup>,不过这一转化过程争议较大,仍需要不断探索。另外,还有研究表明在幼鼠中NG2胶质细胞分化为神经元是一种自发且高效的过程,无需受到重编程因子的调控,所以探究幼鼠与成年鼠间胶质细胞重编程的差异性也是潜在的研究方向<sup>[83]</sup>。

目前,针对NG2胶质细胞重编程的研究,首先应注意体内微环境的巨大差异导致调控机制不同的问题。如果要把体外发现的机制可靠地应用到体内,就需要把微环境因素(炎症信号、CSPG及与其他胶质细胞的相互作用等)系统地纳入研究框架。值得思考的是,在将这些技术应用到体内时,不可避免地会使用一些病毒载体通过插入整合的手段实现重编程因子的过表达或敲减,但此种方法不仅存在很大的不确定性(如病毒携带基因插入方向不确定、基因可能串联、病毒泄露等),也可能存在巨大的致癌风险(一、重编程因子本身就可直接促癌;二、病毒载体随机插入破坏抑癌基因;三、不完全重编程导致中间态细胞失去NG2的接触抑制,又没达到神经元的终末分化,很可能增殖失控形成少突胶质瘤)<sup>[84,85]</sup>。针对上述问题,未来研究者在技术层面可引用新的传递载体如类病毒质粒,并通过基因组非整合、表达窗口可调<sup>[86]</sup>,以及多因子协同编程和联合小分子化合物等策略提高重编程的效率,减少中间停滞体的产生;在机制层面可利用单细胞组学(scATAC+scRNA)针对诸如线粒体氧化增强和DNA损伤等机制绘制NG2胶质细胞重编程神经元的“安全重编程”分子图谱;设置“自杀开关”:在递送重编程因子的同时,共同引入一个“自杀基因”,如单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-TK)以确保肿瘤细胞和未完全重编程的细胞及时终止。此外,从再生神经元功能层面出发也可通过丰富神经元电生理“安全表型”,重新定义重编程神经元的一些电生理相关指标,在保证神经元正常电信号传导的同时,防止癫痫样过度兴奋。

目前NG2胶质细胞重编程研究主要集中在体外和大、小鼠上,对于临床上的研究较少,这种重编程

技术在非人灵长类中的效果如何仍是未知。但将NG2胶质细胞重编程技术应用于临床,不仅是科学的挑战,更是一个深刻的伦理实践。首先是受试者对于这种复杂且不确定的新型疗法的接纳程度,这种尖端疗法在资源分配上是否能够公平,最后由于治疗过程中大量新生神经元的产生和整合,可能会改变患者原有的神经连接模式,这是否会影响个人的记忆、情感和性格等构成“自我”的核心要素。总之,理想的促进NG2胶质细胞重编程应考虑到以下条件:(1)快速转分化为神经元并能够发挥功能;(2)提高转分化神经元的存活率;(3)改善神经元转分化的微环境;(4)能够安全有效地应用于临床。因此,在实现NG2胶质细胞转分化为神经元的同时,了解影响转分化发生的因素,逐步探索出能够安全有效且方便地提高转分化效率的方法,是该领域今后需要努力的方向。基于目前的研究进展,运用转录因子组合、染色质重塑以及表观遗传调控来提高NG2胶质细胞的重编程效率,寻找小分子化合物的不同组合来替代部分转录因子,降低致癌风险等都是未来需要探究的方向。

## 参考文献

- [1] Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 255–65.
- [2] DiLuca M, Olesen J. The cost of brain diseases: a burden or a challenge? *Neuron*, 2014, 82: 1205–8.
- [3] Haki M, Al-Biaati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 2024, 103: e37297.
- [4] Patel RV, Nanda P, Richardson RM. Neurosurgical gene therapy for central nervous system diseases. *Neurotherapeutics*, 2024, 21: e00434.
- [5] Thangwaritorn S, Lee C, Metchikoff E, et al. A review of recent advances in the management of Alzheimer's disease. *Cureus*, 2024, 16: e58416.
- [6] Alessandrini M, Preynat-Seauve O, De Briun K, et al. Stem cell therapy for neurological disorders. *S Afr Med J*, 2019, 109: 70–7.
- [7] Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, et al. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature*, 2010, 463: 1035–41.
- [8] Li H, Chen G. In vivo reprogramming for CNS repair: Regenerating neurons from endogenous glial cells. *Neuron*, 2016, 91: 728–38.
- [9] Mertens J, Marchetto MC, Bardy C, et al. Evaluating cell reprogramming, differentiation and conversion technologies in neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17: 424–37.
- [10] Gascón S, Masserdotti G, Russo GL, et al. Direct neuronal reprogramming: achievements, hurdles, and new roads to success. *Cell Stem Cell*, 2017, 21: 18–34.
- [11] Guo Z, Zhang L, Wu Z, et al. In vivo direct reprogramming of reactive glial cells into functional neurons after brain injury and in an Alzheimer's disease model. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 188–202.
- [12] Niu W, Zang T, Zou Y, et al. In vivo reprogramming of astrocytes to neuroblasts in the adult brain. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 1164–75.
- [13] Qian H, Kang X, Hu J, et al. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons. *Nature*, 2020, 582: 550–6.
- [14] Heinrich C, Bergami M, Gascón S, et al. Sox2-mediated conversion of NG2 glia into induced neurons in the injured adult cerebral cortex. *Stem Cell Rep*, 2014, 3: 1000–14.
- [15] Tai W, Wu W, Wang LL, et al. In vivo reprogramming of NG2 glia enables adult neurogenesis and functional recovery following spinal cord injury. *Cell Stem Cell*, 2021, 28: 923–37.
- [16] Clavreul S, Dumas L, Loulier K. Astrocyte development in the cerebral cortex: complexity of their origin, genesis, and maturation. *Front Neurosci*, 2022, 16: 916055.
- [17] Dimou L, Götz M. Glial cells as progenitors and stem cells: new roles in the healthy and diseased brain. *Physiol Rev*, 2014, 94: 709–37.
- [18] Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, et al. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 668–76.
- [19] Hickmott JW, Morshead CM. Glia-to-neuron reprogramming to the rescue? *Neural Regen Res*, 2025, 20: 1395–6.
- [20] Pereira A, Diwakar J, Masserdotti G, et al. Direct neuronal reprogramming of mouse astrocytes is associated with multiscale epigenome remodeling and requires Yy1. *Nat Neurosci*, 2024, 27: 1260–73.
- [21] Wei M, Feng D, Lu Z, et al. Neurod1 mediates the reprogramming of NG2 glial into neurons in vitro. *Gene Expr Patterns*, 2023, 47: 119305.
- [22] Karow M, Sánchez R, Schichor C, et al. Reprogramming of pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neuronal cells. *Cell Stem Cell*, 2012, 11: 471–6.
- [23] Pevny LH, Nicolis SK. Sox2 roles in neural stem cells.

- Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42: 421–4.
- [24] Maucksch C, Jones KS, Connor B. Concise review: the involvement of sox2 in direct reprogramming of induced neural stem/precursor cells. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2: 579–83.
- [25] Gorsuch RA, Lahne M, Yarka CE, et al. Sox2 regulates müller glia reprogramming and proliferation in the regenerating zebrafish retina via Lin28 and Ascl1a. *Exp Eye Res*, 2017, 161: 174–92.
- [26] Tai W, Du X, Chen C, et al. NG2 glia reprogramming induces robust axonal regeneration after spinal cord injury. *iScience*, 2024, 27: 108895.
- [27] Tai W, Shang J, Zhao P, et al. In vivo reprogramming of NG2 glia improves bladder function after spinal cord injury. *iScience*, 2026, 29: 114850.
- [28] Loan A, Awaja N, Lui M, et al. Single-cell profiling of brain pericyte heterogeneity following ischemic stroke unveils distinct pericyte subtype-targeted neural reprogramming potential and its underlying mechanisms. *Theranostics*, 2024, 14: 6110–37.
- [29] Boshans LL, Soh H, Wood WM, et al. Direct reprogramming of oligodendrocyte precursor cells into GABAergic inhibitory neurons by a single homeodomain transcription factor *Dlx2*. *Sci Rep*, 2021, 11: 3552.
- [30] Torper O, Ottosson DR, Pereira M, et al. In vivo reprogramming of striatal NG2 glia into functional neurons that integrate into local host circuitry. *Cell Rep*, 2015, 12: 474–81.
- [31] Pereira M, Birtele M, Shrigley S, et al. Direct reprogramming of resident NG2 glia into neurons with properties of fast-spiking parvalbumin-containing interneurons. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 742–51.
- [32] Bodhankar S, Chen Y, Lapato A, et al. PD-L1 monoclonal antibody treats ischemic stroke by controlling central nervous system inflammation. *Stroke*, 2015, 46: 2926–34.
- [33] Zhao J, Roberts A, Wang Z, et al. Emerging role of PD-1 in the central nervous system and brain diseases. *Neurosci Bull*, 2021, 37: 1188–202.
- [34] He H, Zhou Y, Zhou Y, et al. Dexmedetomidine mitigates microglia-mediated neuroinflammation through upregulation of programmed cell death protein 1 in a rat spinal cord injury model. *J Neurotrauma*, 2018, 35: 2591–603.
- [35] Liu Y, Zhao Y, Liao X, et al. PD-1 deficiency aggravates spinal cord injury by regulating the reprogramming of NG2 glia and activating the NgR/RhoA/ROCK signaling pathway. *Cell Signal*, 2024, 114: 110978.
- [36] Bottero M, Pessina G, Bason C, et al. Nerve-glial antigen 2: unmasking the enigmatic cellular identity in the central nervous system. *Front Immunol*, 2024, 15: 1393842.
- [37] Falcão AM, Van Bruggen D, Marques S, et al. Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. *Nat Med*, 2018, 24: 1837–44.
- [38] Haroon A, Seerapu H, Fang LP, et al. Unlocking the potential: immune functions of oligodendrocyte precursor cells. *Front Immunol*, 2024, 15: 1425706.
- [39] Luo F, Tran AP, Xin L, et al. Modulation of proteoglycan receptor PTP $\sigma$  enhances MMP-2 activity to promote recovery from multiple sclerosis. *Nat Commun*, 2018, 9: 4126.
- [40] Luo F, Wang J, Zhang Z, et al. Inhibition of CSPG receptor PTP $\sigma$  promotes migration of newly born neuroblasts, axonal sprouting, and recovery from stroke. *Cell Rep*, 2022, 40: 111137.
- [41] Peng J, Zhang WJ, Zhang Q, et al. The dynamics of chromatin states mediated by epigenetic modifications during somatic cell reprogramming. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1097780.
- [42] Alkhamash A, Alotaibi G. Epigenetic reprogramming as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases: a complex and novel approach. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1002: 177853.
- [43] Xing G, Liu Z, Huang L, et al. MAP2K6 remodels chromatin and facilitates reprogramming by activating Gata2b-phosphorylation dependent heterochromatin loosening. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 1042–54.
- [44] Wang L, Xu Z, Wang L, et al. Histone H2B ubiquitination mediated chromatin relaxation is essential for the induction of somatic cell reprogramming. *Cell Prolif*, 2021, 54: e13080.
- [45] Zhang L, Yin JC, Yeh H, et al. Small molecules efficiently reprogram human astroglial cells into functional neurons. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 735–47.
- [46] Lyssiotis CA, Walker J, Wu C, et al. Inhibition of histone deacetylase activity induces developmental plasticity in oligodendrocyte precursor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 14982–7.
- [47] Yang H, Lan P, Hou Z, et al. Histone deacetylase inhibitor SAHA epigenetically regulates miR-17-92 cluster and MCM7 to upregulate MICA expression in hepatoma. *Br J Cancer*, 2015, 112: 112–21.
- [48] Liuyang S, Wang G, Wang Y, et al. Highly efficient and rapid generation of human pluripotent stem cells by chemical reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 450–9.

- [49] Park EJ, Kodali S, Di Stefano B. Chemical reprogramming takes the fast lane. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 335-7.
- [50] Hagemeyer N, Hanft KM, Akriditou MA, et al. Microglia contribute to normal myelinogenesis and to oligodendrocyte progenitor maintenance during adulthood. *Acta Neuropathol*, 2017, 134: 441-58.
- [51] Masuda T, Amann L, Monaco G, et al. Specification of CNS macrophage subsets occurs postnatally in defined niches. *Nature*, 2022, 604: 740-8.
- [52] Zhang SZ, Wang Q, Yang Q, et al. NG2 glia regulate brain innate immunity via TGF- $\beta$ 2/TGFBR2 axis. *BMC Med*, 2019, 17: 204.
- [53] Li Y, Ding Y, Zhang X. Progress on matrix metalloproteinase in axonal regeneration. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015, 44: 95-100.
- [54] Yokoyama A, Sakamoto A, Kameda K, et al. NG2 proteoglycan-expressing microglia as multipotent neural progenitors in normal and pathologic brains. *Glia*, 2006, 53: 754-68.
- [55] Wawrzyniak A, Krawczyk-Marć I, Żuryń A, et al. Diversity, functional complexity, and translational potential of glial cells in the central nervous system. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 9080.
- [56] Ge LJ, Yang FH, Li W, et al. In vivo neuroregeneration to treat ischemic stroke through NeuroD1 AAV-based gene therapy in adult non-human primates. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590008.
- [57] Chen YC, Ma NX, Pei ZF, et al. A NeuroD1 AAV-based gene therapy for functional brain repair after ischemic injury through in vivo astrocyte-to-neuron conversion. *Mol Ther*, 2020, 28: 217-34.
- [58] Wang LL, Su Z, Tai W, et al. The p53 pathway controls sox2-mediated reprogramming in the adult mouse spinal cord. *Cell Rep*, 2016, 17: 891-903.
- [59] Zhang Y, Li B, Cananzi S, et al. A single factor elicits multilineage reprogramming of astrocytes in the adult mouse striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2107339119.
- [60] Zhu X, Zuo H, Maher BJ, et al. Olig2-dependent developmental fate switch of NG2 cells. *Development*, 2012, 139: 2299-307.
- [61] Zuo H, Wood WM, Sherfat A, et al. Age-dependent decline in fate switch from NG2 cells to astrocytes after Olig2 deletion. *J Neurosci*, 2018, 38: 2359-71.
- [62] Kirdajova D, Valihrach L, Valny M, et al. Transient astrocyte-like NG2 glia subpopulation emerges solely following permanent brain ischemia. *Glia*, 2021, 69: 2658-81.
- [63] Janeckova L, Knotek T, Kriska J, et al. Astrocyte-like subpopulation of NG2 glia in the adult mouse cortex exhibits characteristics of neural progenitor cells. *Glia*, 2024, 72: 245-73.
- [64] Huang W, Bai X, Stopper L, et al. During development NG2 glial cells of the spinal cord are restricted to the oligodendrocyte lineage, but generate astrocytes upon acute injury. *Neuroscience*, 2018, 385: 154-65.
- [65] Hackett AR, Yahn SL, Lyapichev K, et al. Injury type-dependent differentiation of NG2 glia into heterogeneous astrocytes. *Exp Neurol*, 2018, 308: 72-9.
- [66] Kang SH, Fukaya M, Yang JK, et al. NG2+ CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. *Neuron*, 2010, 68: 668-81.
- [67] Rivers LE, Young KM, Rizzi M, et al. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 1392-401.
- [68] Setoguchi T, Kondo T. Nuclear export of olig2 in neural stem cells is essential for ciliary neurotrophic factor-induced astrocyte differentiation. *J Cell Biol*, 2004, 166: 963-8.
- [69] Fukuda S, Kondo T, Takebayashi H, et al. Negative regulatory effect of an oligodendrocytic bHLH factor olig2 on the astrocytic differentiation pathway. *Cell Death Differ*, 2004, 11: 196-202.
- [70] Rajan P, McKay RD. Multiple routes to astrocytic differentiation in the CNS. *J Neurosci*, 1998, 18: 3620-9.
- [71] Bonni A, Sun Y, Nadal-Vicens M, et al. Regulation of gliogenesis in the central nervous system by the JAK-STAT signaling pathway. *Science*, 1997, 278: 477-83.
- [72] Hampton DW, Asher RA, Kondo T, et al. A potential role for bone morphogenetic protein signalling in glial cell fate determination following adult central nervous system injury in vivo. *Eur J Neurosci*, 2007, 26: 3024-35.
- [73] Sellers DL, Maris DO, Horner PJ. Postinjury niches induce temporal shifts in progenitor fates to direct lesion repair after spinal cord injury. *J Neurosci*, 2009, 29: 6722-33.
- [74] Wang Y, Cheng X, He Q, et al. Astrocytes from the contused spinal cord inhibit oligodendrocyte differentiation of adult oligodendrocyte precursor cells by increasing the expression of bone morphogenetic proteins. *J Neurosci*, 2011, 31: 6053-8.
- [75] Hackett AR, Lee DH, Dawood A, et al. STAT3 and SOCS3 regulate NG2 cell proliferation and differentiation after contusive spinal cord injury. *Neurobiol Dis*, 2016, 89: 10-22.
- [76] Nakashima K, Yanagisawa M, Arakawa H, et al.

- Synergistic signaling in fetal brain by Stat3-Smad1 complex bridged by p300. *Science*, 1999, 284: 479–82.
- [77] Fan B, Wei Z, Feng S. Progression in translational research on spinal cord injury based on microenvironment imbalance. *Bone Res*, 2022, 10: 35.
- [78] Lytle JM, Wrathall JR. Glial cell loss, proliferation and replacement in the contused murine spinal cord. *Eur J Neurosci*, 2007, 25: 1711–24.
- [79] Wang L, Zhang C. In vivo glia-to-neuron conversion: pitfalls and solutions. *Dev Neurobiol*, 2022, 82: 367–74.
- [80] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 312–25.
- [81] Yang N, Zuchero JB, Ahlenius H, et al. Generation of oligodendroglial cells by direct lineage conversion. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 434–9.
- [82] Najm FJ, Lager AM, Zaremba A, et al. Transcription factor-mediated reprogramming of fibroblasts to expandable, myelinogenic oligodendrocyte progenitor cells. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 426–33.
- [83] Zhao Q, Fan P, Gu Q, et al. NG2 glia promote injured spinal cord repair through neuronal transdifferentiation and keratins expression in juvenile mice. *Spine J*, 2026, 26: 622–32.
- [84] Lu J, Liu H, Huang CTL, et al. Generation of integration-free and region-specific neural progenitors from primate fibroblasts. *Cell Rep*, 2013, 3: 1580–91.
- [85] Taylor KR, Monje M. Neuron–oligodendroglial interactions in health and malignant disease. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24: 733–46.
- [86] Wang F, Cheng L, Zhang X. Reprogramming glial cells into functional neurons for neuro-regeneration: challenges and promise. *Neurosci Bull*, 2021, 37: 1625–36.