

## 雪旺细胞促进周围神经再生机制的研究进展

杨溢铎, 国海东, 邵水金\*, 刘玉璞

(上海中医药大学 基础医学院 人体解剖学教研室, 上海 201203)

**摘要:**雪旺细胞(SCs)具有强大的可塑性。周围神经损伤后,雪旺细胞去分化为修复表型,主导了修复过程。c-Jun氨基末端激酶、有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)等多种信号通路和转录调节因子参与调控雪旺细胞介导的修复程序。本综述讨论了雪旺细胞促进周围神经再生的主要信号通路与转录调节因子。

**关键词:**周围神经;雪旺细胞;信号通路;神经再生;修复机制

中图分类号:R74 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2022.01.020

### Research progress on mechanism of Schwann cells promoting peripheral nerve regeneration

YANG Yi-duo, GUO Hai-dong, SHAO Shui-jin\*, LIU Yu-pu

(Department of Human Anatomy, School of Basic Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Schwann cells (SCs) have a strong plasticity. After peripheral nerve injury, Schwann cells dedifferentiate into repair phenotype and dominate the repair process. C-Jun N-terminal kinase, mitogen activated protein kinase (MAPK) and other signaling pathways and transcriptional regulators are involved in regulating Schwann cell-mediated repair process. This review discusses the main signaling pathways and transcriptional regulators of Schwann cell promoting peripheral nerve regeneration.

**Key words:** peripheral nerve; Schwann cells; signal pathway; nerve regeneration; repair mechanism

周围神经系统中的雪旺细胞(Schwann cells, SCs)具有强大的可塑性。周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)后雪旺细胞发生脱髓鞘,并分化为修复型的雪旺细胞(repair SCs),这种表型的转化过程称为雪旺细胞的去分化。修复型雪旺细胞启动神经的再生程序,下调髓鞘形成基因,激活髓鞘形成的负调节基因<sup>[1]</sup>,从而清除受损的轴突和髓鞘碎片,为神经再生创造有利的环境。因此,探明雪旺细

胞去分化的分子机制对于PNI后及时而全面有效的恢复至关重要,在这个过程中,c-Jun、有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等多种信号通路和转录调节因子参与其中。

PNI后轴突远端发生瓦勒变性(Wallerian degeneration, WD),轴突变性坏死,髓鞘分解成小的碎片,其中髓鞘碎片的清除对神经再生是必不可少的,持续存在的轴突碎片会抑制轴突分支的再生<sup>[2]</sup>。

收稿日期:2020-11-27 修回日期:2021-05-06

基金项目:国家自然科学基金(8187150017)

\*通信作者(corresponding author): shaoshuijin@163.com

与中枢神经系统相比,周围神经系统中的雪旺细胞吞噬髓鞘碎片的能力明显优于中枢神经系统的少突胶质细胞,这也是中枢神经系统受损后再生能力极为有限的重要原因之一。

## 1 有丝分裂原激活的蛋白激酶信号通路

有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)将细胞外信号传递至细胞内,调控多种细胞程序。目前研究较多的 MAPK 包括细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated protein kinases1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N terminal kinase, c-Jun)等。ERK1/2 和 c-Jun 是 MAPK 通路的靶标,它们都在神经损伤后被激活。

### 1.1 转录调节因子 c-Jun 氨基末端激酶

c-Jun 在正常神经中的表达量很低,但在神经损伤后和一些周围神经病中的表达显著增高。c-Jun 是控制雪旺细胞去分化的关键转录因子,直接参与并促进雪旺细胞的脱髓鞘和去分化。PNI 后 c-Jun 的缺乏会阻碍修复型雪旺细胞的产生<sup>[3]</sup>,用干扰 RNA 抑制 c-Jun 基因表达的小鼠,髓鞘碎片的降解显著减少,神经元的存活率也降低<sup>[4]</sup>。正常情况下,PNI 后大量的雪旺细胞向受损处的神经内膜管迁移,按照新生轴突的方向排列呈链锁状,形成柱状的细胞索结构(Bungner 带)连接损伤的神经两端,为新生轴突的生长指引方向<sup>[5]</sup>。而 c-Jun 敲除的雪旺细胞不能形成 Bungner 带,并且不能表达对于神经修复至关重要的黏附分子和营养因子,从而抑制周围神经的再生。但 c-Jun 的效应与表达量相关,适当浓度的 c-Jun 不会影响髓鞘再生,并且能促进神经修复,过度表达的 c-Jun 对神经再生是不利的。

### 1.2 细胞外信号调节激酶通路

细胞外信号调节激酶通路(extracellular signal-regulated protein kinases, ERK)的调控是雪旺细胞去分化和髓鞘形成所必需的<sup>[6]</sup>,但它的作用较复杂。Raf 是 ERK 信号公认的上游激活剂,Raf 能促进雪旺细胞去分化标志物 p75 神经营养受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)的表达<sup>[7]</sup>,并抑制髓鞘蛋白的生成。但 ERK 信号通路亦能促进髓鞘的形成,如乙酰基-11-酮基- $\beta$ -乳香酸通过提高 ERK 信号通路的磷酸化促进了雪旺细胞的增殖和髓鞘化<sup>[8]</sup>。

此外,肝细胞生长因子亦通过激活 ERK 通路促进了 PNI 后的髓鞘再生<sup>[9]</sup>。

这种前后矛盾的结果可能与多种调控机制相互作用有关,因为不同的信号通路可能调控了雪旺细胞去分化的不同方面。另一种可能是 ERK 活性水平的差异导致的,即使在正常轴突信号传导的情况下,ERK 信号通路持续地激活,也能引起脱髓鞘<sup>[10]</sup>。因此,雪旺细胞中 ERK 的持续活化对神经再生有害,ERK 信号通路对神经修复的影响与表达强度和持续的作用时间有关。ERK 通路可以抑制髓鞘的形成,这在 PNI 的早期促进了髓鞘的清除,从而有利于神经再生,但在神经修复的后期抑制髓鞘形成,会阻碍再生轴突的重新髓鞘化,从而不利于神经的功能恢复,因此 ERK 通路的激活时机也是决定神经修复效果的重要因素。

## 2 神经调节蛋白 1/表皮细胞生长因子受体 ErbB2 信号通路

神经调节蛋白 1(neuregulin1, NRG1)/表皮细胞生长因子受体 ErbB2 信号通路对于轴突的髓鞘形成至关重要。但目前 NRG1/ErbB 信号通路在雪旺细胞去分化中的具体作用仍存在争议。PNI 后远端神经残端雪旺细胞中的神经调节蛋白 1 和表皮生长因子受体 ErbB2/3 的水平显著增加,NRG1/ErbB 信号高度上调<sup>[11]</sup>。一直以来,NRG1 被认为是 PNI 后髓鞘再生所必需的。神经调节蛋白 1-III 型(neuregulin1 type-III, NRG1-III)激活未成熟雪旺细胞中的钙调神经磷酸信号,从而上调髓鞘基因<sup>[12]</sup>,因此 NRG1-III 型能促进髓鞘再生,缺乏 NRG1-III 型的轴突再生变慢,并显示出明显的髓鞘再生障碍<sup>[13]</sup>。然而,使用 ErbB2 受体阻断剂阻断 NRG1/ErbB 信号传导,亦能抑制雪旺细胞的脱髓鞘<sup>[14]</sup>,这表明 NRG1/ErbB 的信号传导在髓鞘降解中起作用,即 NRG1/ErbB 能促进 SCs 的脱髓鞘。

这些结果的差异可能与 NRG1/ErbB 信号通路的表达水平有关,也可能是 NRG1/ErbB 信号通路与其他通路相互作用的结果。同时,NRG1 有很多亚型,跨膜 NRG1-III 型由有髓鞘的轴突表达,可溶性 NRG1-I 型则由损伤后的 SCs 表达。不同的亚型和 ErbB 受体的定位也可能出现完全相反的功能。此外,还有一种可能,即 NRG1-III 型在 PNI 初期抑制

髓鞘形成,而在后期促进髓鞘再生。NRG1-III的应用时间是决定功能的重要因素,但从本质上讲NRG1-III的使用是对神经再生有利的。PNI 早期雪旺细胞去分化,髓鞘形成的相关基因下调,NRG1-III型有助于髓鞘碎片的清除,而此时碎片的清除对于保障良好的再生环境十分重要,PNI 后期雪旺细胞再分化成新生轴突的髓鞘,这个过程需要髓鞘形成相关基因的上调,此时应用 NRG1 有助于髓鞘再生。因此不同的检测时间窗口可能是影响 NRG1 作用的重要因素,毕竟 NRG1 的作用靶点目前尚存在争议。

### 3 其他信号通路

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 能介导许多疾病的炎症反应。NF- $\kappa$ B 的激活对于 PNI 后雪旺细胞的去分化和髓鞘形成同样重要。PNI 后, NF- $\kappa$ B 明显上调<sup>[15]</sup>,但 NF- $\kappa$ B 的异常激活也能导致神经鞘瘤。目前 NF- $\kappa$ B 对髓鞘形成的作用仍存在争议,因为雪旺细胞中 NF- $\kappa$ B 诱导的下游靶标有很多,具体有利雪旺细胞去分化的类型仍需进一步确定。此外,磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路亦能促进雪旺细胞的增殖和髓鞘形成,在神经再生中发挥了重要的调节作用。成纤维细胞生长因子 10 (fibroblast growth factor 10, FGF10) 通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制了雪旺细胞过氧化应激诱导的细胞凋亡<sup>[16]</sup>,从而促进了神经损伤后轴突的再生和功能恢复。而激活 Notch 信号通路会增加神经细胞的易损性,白藜芦醇通过下调 Notch1 的表达抑制神经元的凋亡,并减轻炎症反性,从而保护受损神经<sup>[17]</sup>。

### 4 问题与展望

PNI 后,雪旺细胞主导了神经再生修复的整个过程,多种信号通路参与了雪旺细胞介导的修复过程。但文中提到的多数信号通路的作用目前仍存在争议,在不同的实验中呈现出完全相反的作用。因为雪旺细胞的去分化和髓鞘受多种通路和转录因

子的共同调节,单一信号通路的作用可能被其他通路所抑制,因此目前需要更多的研究来验证这些信号通路间的相互作用。此外,这些信号通路的不同表达量会对雪旺细胞的去分化和髓鞘化产生完全不同的影响。如适当浓度的 c-Jun 不影响髓鞘再生,能促进神经修复,但过度表达的 c-Jun 对髓鞘再生是不利的,而髓鞘再生对后期的神经再生至关重要。

最后,PNI 的修复是个复杂的过程,在修复的早期,髓鞘的清除至关重要,髓鞘形成的相关基因和蛋白会降低,而在修复的后期,新生轴突需要髓鞘的再生,此时促进髓鞘形成的因子会上调,因此不同的检测时间也是影响作用评价的重要原因。另外值得注意的是,不同信号通路在修复早期和晚期的表达可能存在差异,这也是导致作用相反的可能原因之一。

总之,尽管周围神经比中枢神经的再生能力强,但 PNI 后的神经再生也是不完善的,这与雪旺细胞数量的减少及 PNI 后期修复型雪旺细胞的退化有关,所以促进雪旺细胞的增殖迁移,尤其是修复型雪旺细胞的表达是 PNI 后成功修复的关键。因此在雪旺细胞可塑性的基础上,以雪旺细胞为靶点,通过合适的载体刺激雪旺细胞增殖和去分化的基因治疗方案将是未来临床防治周围神经病变的方向。

但要注意的是,诱导雪旺细胞去分化的时间和强度是影响神经功能恢复的重要指标,持续地刺激雪旺细胞去分化会阻碍再生轴突的重新髓鞘化,并增加神经鞘瘤的发生风险。目前针对上述信号通路和转录因子有益神经再生的表达量还没有明确的量化。同时,神经修复的过程涉及多种细胞类型和信号通路的协同作用。因此,未来研究工作的重点是明确不同时间点和不同刺激强度下,这些信号通路对神经再生的影响,同时应明确在同一条件下,不同通路对神经再生不同阶段的影响,以及多条通路联合作用的效应,从而最大限度地促进周围神经损伤后的功能恢复。

### 参考文献:

[1] Gomez-Sanchez J, Pilch K, Vander L, *et al.* After nerve injury, lineage tracing shows that myelin and remak sch-

wann cells elongate extensively and branch to form repair Schwann cells, which shorten radically on remyelination

- [J]. *Neurosci*, 2017, 37: 9086-9099.
- [2] Vaquié A, Sauvain A, Duman M, *et al.* Injured axons instruct Schwann cells to build constricting actin spheres to accelerate axonal disintegration[J]. *Cell Rep*, 2019, 27: 3152-3166.
- [3] Wilcox M, Laranjeira S, Eriksson T, *et al.* Characterising cellular and molecular features of human peripheral nerve degeneration[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 17: 51-68.
- [4] Li Y, Song F, Zhong K, *et al.* Pre-Injection of small interfering RNA (siRNA) promotes c-Jun gene silencing and decreases the survival rate of axotomy-injured spinal motoneurons in adult mice[J]. *Mol Neurosci*, 2018, 65: 400-410.
- [5] Sowa Y, Kishida T, Tomita K, *et al.* Direct conversion of human fibroblasts into Schwann cells that facilitate regeneration of injured peripheral nerve in vivo[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 1207-1216.
- [6] Cervellini I, Galino J, Zhu N, *et al.* Sustained MAPK/ERK activation in adult Schwann cells impairs nerve repair[J]. *Neurosci*, 2018, 38: 679-690.
- [7] Hausott B, Klimaschewski L. Promotion of peripheral nerve regeneration by stimulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway[J]. *Anat Rec*, 2019, 302: 1261-1267.
- [8] Jiang X, Wang Y, Zhang B, *et al.* Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid regulates the repair of rat sciatic nerve injury by promoting the proliferation of Schwann cells[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 116887-116902.
- [9] Ko K, Lee J, Lee D, *et al.* Hepatocyte Growth Factor (HGF) promotes peripheral nerve regeneration by activating repair Schwann cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 8316-8330.
- [10] Liu D, Jia S, Sun D, *et al.* Rapamycin repairs damaged nerve cells and neurological function in rats with spinal cord injury through ERK signaling pathway[J]. *Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34: 865-873.
- [11] Xu H, Wang P, Sun Y, *et al.* Activation of neuregulin 1/ ErbB signaling is involved in the development of TOCP-induced delayed neuropathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 129-144.
- [12] Reed C, Frick L, Weaver A, *et al.* Deletion of calcineurin in Schwann cells does not affect developmental myelination, but reduces autophagy and delays myelin clearance after peripheral nerve injury [J]. *Neurosci*, 2020, 40: 6165-6176.
- [13] Lee Y, Li Y, Mikes M, *et al.* Neuregulin1 displayed on motor axons regulates terminal Schwann cell-mediated synapse elimination at developing neuromuscular junctions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 479-487.
- [14] Longo J, Brosius S, Black L, *et al.* ErbB4 promotes malignant peripheral nerve sheath tumor pathogenesis via Ras-independent mechanisms[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17: 74-93.
- [15] Ammoon S, Provenzano L, Zhou L, *et al.* Axl/Gas6/NF $\kappa$ B signalling in schwannoma pathological proliferation, adhesion and survival [J]. *Oncogene*, 2014, 33: 336-346.
- [16] Dong L, Li R, Li D, *et al.* FGF10 enhances peripheral nerve regeneration the preactivation of the PI3K/Akt signaling-mediated antioxidant response[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1224-1237.
- [17] 简宇, 代凌云, 吴丰学. 白藜芦醇减轻脑创伤大鼠炎症反应及神经元凋亡[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40: 1631-1635.