

复髓鞘机制及其在多发性硬化症脱髓鞘模型中的研究进展

郑双双¹, 赵经纬^{1,2,3}

1. 浙江大学医学院基础医学院系统医学研究中心人体解剖与组织胚胎学系, 浙江 杭州 310058
2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院病理科, 浙江 杭州 310003
3. 浙江大学冷冻电镜中心, 浙江 杭州 310058

[摘要] 在多发性硬化症患者的中枢神经系统中,脱髓鞘的轴突难以有效复髓鞘是治疗疾病的主要障碍,而髓鞘再生失败的瓶颈问题是少突胶质细胞前体细胞(OPC)不能分化为成熟的少突胶质细胞。复髓鞘是继脱髓鞘后自然发生的再生反应,包括OPC的激活、迁移和分化;具有保护神经轴突、进而避免神经元变性坏死的作用。近年来在体脱髓鞘模型研究发现,二甲双胍、氯马斯汀能有效加强复髓鞘,鉴定了髓鞘转录因子1样蛋白(Myt1L)、N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体、星形细胞连接蛋白43(Cx43)、G蛋白偶联受体17(GPR17)、κ阿片受体(KOR)、甾醇14α-脱甲基化酶(CYP51)、脱氢胆固醇还原酶14(TM7SF2)和3-β-羟基类固醇-8,7-异构酶(EBP)等促进OPC分化的潜在药物靶点。本文基于对复髓鞘机制的理解,讨论了促进OPC分化和增强复髓鞘的研究进展,这些进展为进一步研发治疗多发性硬化症的新方法提供了思路。



[关键词] 髓鞘再生;多发性硬化症;少突胶质细胞前体细胞

[中图分类号] Q189 **[文献标志码]** A

Mechanisms underlying remyelination with special focus on demyelination models of multiple sclerosis

ZHENG Shuangshuang¹, ZHAO Jingwei^{1,2,3} (1. Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, System Medicine Research Center, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. Department of Pathology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. Cryo-EM Center of Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: ZHAO Jingwei, E-mail: jingweizhao@zju.edu.cn, https://orcid.

收稿日期:2020-04-20 接受日期:2020-07-13

基金项目:国家重点研发计划(2017YFA0104900);国家自然科学基金(81971144,81571170);后勤保障部重点项目(BZZ19J005);宁夏回族自治区重点研发计划(2019BFH02012)

第一作者:郑双双(1994—),女,硕士研究生,主要从事神经损伤修复研究;E-mail: 21718538@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-7336-5807

通信作者:赵经纬(1968—),男,博士,教授,博士生导师,主要从事促进神经干细胞向特殊细胞类型分化的新策略、揭示脑老龄化的分子机制研究;E-mail: jingweizhao@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-1135-9743

org/0000-0002-1135-9743

[**Abstract**] Failure to remyelinate and rewrap the demyelinated axons has been revealed as the major hurdle for treatment of multiple sclerosis (MS), and the bottleneck is the inability of oligodendrocyte progenitor cell (OPC) to differentiate into mature oligodendrocyte. Remyelination is a spontaneous regenerative process, which includes activation, migration and differentiation of OPC, and is believed to protect the axon and further halt neurodegeneration. In recent years, studies have identified many potential drug targets for efficiently promoting OPC differentiation in *in vivo* demyelination models, such as metformin, clemastine, and drug targets as myelin transcription factor 1-like protein (Myt1L), N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor, connexin 43 (Cx43), G protein coupled receptor 17 (GPR17), κ opioid receptor (KOR), sterol 14 α -demethylase (CYP51), Δ 14-sterol reductase (TM7SF2), emopamil-binding protein (EBP). This review summarizes the recent progress on the mechanisms underlying the activation, migration and differentiation of OPC in remyelination with special focus on studies using demyelination models of MS, which may provide insights of further exploring new therapeutic strategies for MS.

[**Key words**] Remyelination; Multiple sclerosis; Oligodendrocyte progenitor cells

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(4):524-530.]

神经系统的运动、感觉和认知等正常功能的发挥依赖于神经冲动的快速传导。在脊椎动物中,轴突的髓鞘化实现了神经冲动的跳跃式传导,大大加快了神经冲动的传导速度^[1]。髓鞘是包裹在有髓轴突外的多层紧密脂质膜,其主要生理功能是保护神经轴突、为神经冲动的跳跃式传导提供结构基础,并为轴突代谢提供营养支持^[2]。复髓鞘是成年中枢神经系统自然发生的再生过程,具有防止神经变性和维持正常神经功能的作用^[3-4],可以促使患有多发硬化症(multiple sclerosis, MS)等脱髓鞘疾病的患者神经冲动正常传导和维持正常的轴突功能。但是随着衰老或者MS疾病进展,髓鞘修复效率逐渐降低^[4],导致髓鞘再生不完全甚至复髓鞘失败。如果不能有效复髓鞘,轴突会进一步变性,最终导致神经元变性坏死进而引发相关的神经或精神症状。鉴于成年后中枢神经系统内神经元几乎没有再生能力,因而髓鞘的这种再生潜力备受关注。

少突胶质细胞是中枢神经系统中一群高度特化的胶质细胞,其主要功能是形成髓鞘,为轴突提供能量,且维持轴突的完整性^[5]。少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte progenitor cell, OPC)是

可分化为少突胶质细胞的前体细胞,在胚胎阶段增殖并迁移到整个中枢神经系统,到成年占脑内细胞总数的5%~8%^[6]。当发生脱髓鞘时,OPC会被激活,开始增殖和迁移,募集到脱髓鞘区域,随后分化为成熟的少突胶质细胞,形成新的髓鞘以包裹神经元的轴突,从而达到髓鞘再生的目的。基于OPC是负责受损髓鞘修复的关键角色,靶向OPC和增强复髓鞘的策略成为探索MS等脱髓鞘疾病新的治疗方法研究的焦点。本文首先从OPC的激活、迁移和分化三个方面介绍复髓鞘的机制,接着重点阐述近些年在MS模型中加强复髓鞘的研究进展,期望为临床治疗MS提供新的思路。

1 复髓鞘的机制

当髓鞘变性或受损后,病变区附近的成年OPC会被激活,改变其形状和基因表达。通过扩散和迁移,成年OPC募集到病变区,进而分化、成熟形成少突胶质细胞,最终形成新的髓鞘,这个过程称为复髓鞘^[7-8]。复髓鞘涉及OPC的激活、募集(增殖和迁移)以及分化为成熟的少突胶质细胞三个不同阶段,并且每个阶段都由复杂的细胞和信号分子调控。通过研究转基因

小鼠细胞遗传命运图谱可进一步证明脱髓鞘病变后新的少突胶质细胞是由成年 OPC 生成^[8]。

1.1 OPC 的激活

基因谱分析揭示成年 OPC 在脱髓鞘病变之后会被重新激活到新生 OPC 状态,通过产生多种细胞因子改善炎症环境,并增强复髓鞘能力,促进髓鞘修复^[7]。

已证明转录因子 TCF7L2、HES5 和 ID2/4 在 OPC 激活过程中表达增加,通过组蛋白修饰酶募集到髓鞘基因启动子区上游而抑制髓鞘基因表达,从而抑制 OPC 的分化^[9-10]。同时发现 Sox2 在脱髓鞘后被激活的成年 OPC 中表达上调,在 MS 病变区也能检测到,但在正常中枢神经系统中的成年 OPC 和少突胶质细胞中没有表达。体外培养过表达 Sox2 能促进成年 OPC 的增殖,而 Sox2 敲除造成 OPC 增殖下降,数量减少^[11]。由此可见,Sox2 表达模式改变对成年 OPC 的激活和复髓鞘具有重要的调控作用,其表达模式与 TCF7L2 等 OPC 的转录因子表达模式相似。

1.2 OPC 的迁移

为了使轴突髓鞘化,在中枢神经系统的发育过程中 OPC 需要从其原始位置迁移到白质中。在大脑和脊髓的发育过程中,OPC 自出现后开始大量迁移到中枢神经系统各处,实现均匀分布^[6]。在胚胎小鼠的脑和脊髓中,OPC 以一种跳跃或爬行模式沿血管迁移,Wnt-Cxcr4 信号参与调节 OPC 迁移过程中与血管内皮细胞的相互作用,并且在血管结构受损的小鼠中 OPC 的迁移也会随之受到影响,不能正常迁移^[12]。这一研究首次提示了血管作为 OPC 迁移的支架这一结论。

目前,有关 OPC 在髓鞘形成过程中迁移机制的研究大多是揭示其在发育过程中的规律,鲜有脱髓鞘病变条件下的研究,但已有的研究结果为研究复髓鞘过程中 OPC 迁移到脱髓鞘区域提供了重要线索和启发。

1.3 OPC 的分化和髓鞘再生

OPC 向少突胶质细胞的分化和进一步发生的髓鞘再生受到时间和空间的调节。当 OPC 迁移到病变区开始分化的同时,它从细胞周期退出,因为控制 OPC 增殖的机制与控制其分化的机制之间存在排他性^[13]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27Kip1 在 OPC 退出细胞周期中起决定作用^[13]。

OPC 分化为成熟的少突胶质细胞后便开始形成新的髓鞘。形成髓鞘时,髓鞘的厚度与轴突直径存在明显的相关性^[14]。在复髓鞘时,新生髓鞘往往比原来的髓鞘更薄^[14]。这个特征也被广泛用于区分新生髓鞘和正常髓鞘,尤其在电镜下观察更加直观。在周围神经系统中,神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, Nrg1) 与髓鞘厚度密切相关,Nrg1 表达减少导致髓鞘变薄和神经传导变慢,过表达则髓鞘过多,可见 Nrg1 对周围神经系统的髓鞘形成至关重要^[15]。但 Nrg1 在中枢神经系统复髓鞘过程中并不发挥作用,发育过程中的髓鞘形成也不是必需的,缺乏 Nrg1 的少突胶质细胞依旧可以产生髓鞘^[16]。

近年来,很多研究揭示了髓鞘形成过程的分子机制和信号传导通路。其中,Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT/mTOR 和 ERK/MAPK 是三个高度保守的细胞内信号通路,不论在发育期间还是在复髓鞘过程中,均参与调控了 OPC 分化和髓鞘形成^[17]。Wnt 信号通路是控制少突胶质细胞生长发育等方面的关键信号传导机制,包括 OPC 的特化、分化、髓鞘化以及复髓鞘^[18-19]。蛋白激酶 ERK1 和 ERK2 的信号通路在控制髓鞘形成中发挥着重要作用,体外研究表明,ERK1/2 信号通路可促进 OPC 分化,且其持续激活能够在脱髓鞘损伤的小鼠模型中促进髓鞘修复,增加新生髓鞘厚度^[17,20]。AKT 信号通路在复髓鞘过程中维持 OPC 的生长和分化,而在 *PIEK* 敲除突变体的大脑中,溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘损伤区髓鞘修复延迟^[21]。

2 基于加强复髓鞘的多发性硬化症治疗策略

MS 是中枢神经系统典型的脱髓鞘疾病,是一种免疫介导的慢性炎性脱髓鞘疾病,会造成脑和脊髓正常白质的组织损伤和灰质损伤,并且几乎所有的 MS 患者都可发生功能性皮质改变^[22]。鉴于对复髓鞘机制的认识,提高复髓鞘效率最直接的途径是促进 OPC 的分化。在 MS 病变区阴影斑块的出现代表复髓鞘,OPC 迁移到病变区分化成熟为少突胶质细胞,促进髓鞘再生。在 20% 的 MS 患者中,复髓鞘活跃,在斑块中最终会产生新的髓鞘^[23-24]。在衰老或持续炎症等情况下,更多的是髓鞘再生失败或者不完全,因为脱髓鞘和复髓鞘的重复周期耗尽了组织修复能力^[25]。因此,

本文重点关注如何促进 OPC 分化和提高复髓鞘效率。

2.1 开发促进髓鞘修复的新药

由于 MS 致残率高而致死率低,从患者首次发病起,病程迁延长达数十年,且患者神经系统复髓鞘的效率和成败取决于病程阶段^[26]。在病程初期,复髓鞘效率较高,因而可以自愈。然而,到了病程晚期,尤其是在进展期,随着患者年龄衰老,如同其他的再生过程一样,复髓鞘效率自然随衰老而下降^[27]。因此,采用老年动物脱髓鞘模型的研究对于探索增强复髓鞘效率的新策略更为有效。Ruckh 等^[28]首次揭示了年轻机体的血液能够使老年脑内 OPC 的修复能力增强至年轻的水平,改善老年小鼠体内的 OPC 局部微环境,扭转了因年龄增长造成的复髓鞘效率下降的现象,提示即使在老年阶段,给予合适的药物仍然能够促进损伤的髓鞘得到修复。这一结果为开发新药促进老年 OPC 的修复效率带来希望。Neumann 等^[29]研究证实,常用于降低血糖、改善代谢的药物二甲双胍和间断节食通过增强线粒体功能有效恢复了老年大鼠体内 OPC 的分化能力,从而促进髓鞘再生。这一老药新用的研究成果提示二甲双胍和间断节食有望用于治疗慢性脱髓鞘疾病,是迄今髓鞘再生领域最重要的进展之一。Lu 等^[30]首次报道莽草酸通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进 OPC 分化和成熟,减轻了炎性 MS 动物模型实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)评分,并且提高了体内溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘损伤后的复髓鞘效率,提示了莽草酸在 MS 上的治疗潜力。

Mei 等^[31]采用治疗 MS 药物的新型高通量筛选平台鉴定了包括 clemastine 在内的 8 种经过食品药品监督管理局批准的具有抗毒蕈碱特性的化合物,均可有效促进 OPC 分化和复髓鞘。Wang 等^[32]采用多种荧光报告小鼠模型进一步实验发现,敲除 OPC 中的 *Chrm1* 或用氯马斯汀处理增强衰老小鼠复髓鞘,可以改善衰老引起的记忆功能下降,另有研究显示,其在慢性缺氧后有助于脑白质功能恢复^[33],证实了新型治疗 MS 的药物筛选和鉴定策略的可行性。

目前,临床上治疗 MS 的重点是减少免疫细胞浸润、降低炎症和自身免疫反应。针对脱髓鞘这一核心病理目前尚无有效药物。其中,针对特

异表达于成熟淋巴细胞 T 细胞和 B 细胞上的 CD52 人源化的单克隆抗体阿仑珠单抗是最为有效的 III 期临床试验药物之一。接受阿仑珠单抗治疗的复发-缓解型 MS 患者中,71% 的患者病情得到改善或残疾缓解,且疗效维持 12 年以上,患者自身 CD4⁺T 淋巴细胞的免疫重建得以加强,故而阻止疾病复发、减轻残疾^[34-35]。这一结果为人源化单克隆抗体通过免疫重塑治疗 MS 带来了新的疗法。

2.2 识别促进 OPC 分化的靶点

慢性脱髓鞘病变区通常包含 OPC 和停滞在分化阶段的早期少突胶质细胞^[36]。复髓鞘失败的关键原因是 OPC 不能分化为成熟的可形成髓鞘的少突胶质细胞,从而产生新的髓鞘^[37]。因此,促进 OPC 的分化对于治疗 MS 至关重要。髓鞘转录因子 1 样蛋白(Myt1L)是调节中枢神经系统发育的重要转录因子之一,Shi 等^[38]发现在溶血卵磷脂诱导的体内脱髓鞘后,Myt1L 有效提高复髓鞘效率,ChIP 测序分析表明 Myt1L 与 Olig1 的启动子结合并转录调控 Olig1 的表达,由此证明了 Myt1L 是 OPC 分化的重要调节剂,提示了 Myt1L 可作为髓鞘修复的潜在治疗靶点。Li 等^[39]阐明了 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)受体在 OPC 分化和复髓鞘的关键性作用,鉴定 NMDA 受体是 OPC 分化和复髓鞘的调控因子,依赖 mTOR 信号通路发挥作用。星形细胞连接蛋白 43(Cx43)参与维持星形胶质细胞网络稳态、影响少突胶质细胞的发育,并与中枢神经系统病变以及损伤进展有关。Li 等^[40]首次阐明 Cx43 在复髓鞘中的作用,通过 Cx43 半通道促进局部炎症而负向调控复髓鞘过程。这一结果提示,抑制 Cx43 半通道功能可能是 MS 的治疗靶点。

促进复髓鞘的另一个潜在靶点是 G 蛋白偶联受体 17(GPR17),它参与调控少突胶质细胞的生成和髓鞘形成,在病理条件下复髓鞘过程中也发挥重要作用^[41-42],在体外可直接介导小胶质细胞的激活^[43]。同样作为治疗 MS 的潜在药物靶点 κ 阿片受体是 G 蛋白偶联受体家族成员,对 OPC 向少突胶质细胞的分化非常重要,是促进生成少突胶质细胞和复髓鞘的激动剂。值得注意的是, κ 阿片受体对于人 iPSC 来源的 OPC 具有相同的促分化作用^[44],提示了 κ 阿片受体在 MS 临床治疗中的前景。

脂类和蛋白分别占髓鞘重量的 70% 和 30%, 而胆固醇是髓鞘的重要脂性成份^[1]。Cantuti-Castelvetri 等^[45]首次发现在髓鞘遭受破坏之后, 胆固醇的积累造成持续性炎症, 进而阻止髓鞘再生, 且年龄越大, 吞噬细胞清除胆固醇的能力越差, 慢性炎症越严重。这一结果提示, 可利用有效促进细胞转运胆固醇的药物减轻炎症的发生程度, 实现髓鞘再生。Hubler 等^[46]鉴定了 8,9-不饱和甾醇促进复髓鞘的关键机制, 抑制胆固醇合成途径的甾醇 14 α -脱甲基化酶(CYP51)、脱氢胆固醇还原酶 14(TM7SF2) 和 3- β -羟基类固醇-8,7-异构酶(EBP) 三种酶引起 8,9-不饱和甾醇的蓄积, 其中间含量随之提升, 最终加强 OPC 分化和复髓鞘效率。选择性雌激素受体调节剂增强髓鞘再生的目标靶点之一是 EBP^[47], 进一步证明胆固醇合成途径在 OPC 分化过程有着独特研究意义, 为开发 MS 的治疗方案提供了新的药物靶标。

2.3 其他加强复髓鞘的策略

Miron 等^[48]揭示了小胶质细胞/巨噬细胞的极化状态从 M1 型到 M2 型的转换可促进 OPC 分化, 通过联体共生技术进一步证明年轻小鼠的小胶质细胞/巨噬细胞能改善老年小鼠的脱髓鞘病变环境, 增加老年小鼠中枢神经系统中 M2 型小胶质细胞的数量, 并最终增强复髓鞘能力^[48]。这一结果提示促进小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 型极化是促进髓鞘修复效率的新策略。深入探索如何增强中枢神经系统复髓鞘能力, 对研发更多直接加强髓鞘修复和保护轴突的神经修复治疗方法具有重要意义。

3 展望

MS 的治疗目前仅限于控制炎症和对症治疗, 缺乏针对脱髓鞘这一核心病理机制的有效促进复髓鞘的治疗方法。在中枢神经系统发生脱髓鞘后, 可自发产生补偿性修复机制以保护受损的轴突免于进一步受损。一般在疾病早期复髓鞘相对有效, 到了晚期, 许多病变区持续且长期脱髓鞘, 髓鞘再生严重受阻, 最终导致神经退行病变。由此可见, 针对促进复髓鞘效率的研究十分急迫, 如何有效治疗 MS 尚且任重道远。目前的瓶颈问题是, 在慢性脱髓鞘情况下, 不能在裸露的轴突周围有效形成新的髓鞘。MS 疾病病程复杂, 近年来在 MS 治疗方面取得了诸多进展, 普遍的治疗方法是

以免疫系统为目标, 降低新病变的发生率, 阻止免疫介导的髓鞘损伤, 但是尚不能促进髓鞘完全再生^[49]。因此, 以 OPC 为靶点促进髓鞘再生过程为治疗中枢和外周神经系统脱髓鞘疾病提供了一种关键途径。随着 MS 和复髓鞘研究的深入, 开发直接促进髓鞘修复的新药物是一种有效可行的策略, 鉴定促进 OPC 分化的关键靶点, 将为治疗 MS 带来新的治疗方法。

参考文献

- [1] NAVE K A, WERNER H B. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 503-533. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013101.
- [2] NAVE K A. Myelination and the trophic support of long axons[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(4): 275-283. DOI: 10.1038/nrn2797.
- [3] DUNCAN I D, BROWER A, KONDO Y, et al. Extensive remyelination of the CNS leads to functional recovery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(16): 6832-6836. DOI: 10.1073/pnas.0812500106.
- [4] FRANKLIN R, FRENCH-CONSTANT C. Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(12): 753-769. DOI: 10.1038/nrn.2017.136.
- [5] FÜNFSCHILLING U, SUPPLIE L M, MAHAD D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity [J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 517-521. DOI: 10.1038/nature11007.
- [6] HUGHES E G, KANG S H, FUKAYA M, et al. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(6): 668-676. DOI: 10.1038/nn.3390.
- [7] MOYON S, DUBESSY A L, AIGROT M S, et al. Demyelination causes adult CNS progenitors to revert to an immature state and express immune cues that support their migration [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(1): 4-20. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0849-14.2015.
- [8] ZAWADZKA M, RIVERS L E, FANCY S P, et al. CNS-resident glial progenitor/stem cells produce Schwann cells as well as oligodendrocytes during repair of CNS demyelination [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(6): 578-590. DOI: 10.1016/j.stem.2010.04.002.
- [9] SHEN S, SANDOVAL J, SWISS V A, et al. Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(9): 1024-1034. DOI: 10.1038/nn.2172.

- [10] YE F, CHEN Y, HOANG T, et al. HDAC1 and HDAC2 regulate oligodendrocyte differentiation by disrupting the beta-catenin-TCF interaction[J]. **Nat Neurosci**, 2009, 12 (7): 829-838. DOI: 10. 1038/nm. 2333.
- [11] ZHAO C, MA D, ZAWADZKA M, et al. Sox2 sustains recruitment of oligodendrocyte progenitor cells following CNS demyelination and primes them for differentiation during remyelination [J]. **J Neurosci**, 2015, 35 (33): 11482-11499. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 3655-14. 2015.
- [12] TSAI H H, NIU J, MUNJI R, et al. Oligodendrocyte precursors migrate along vasculature in the developing nervous system[J]. **Science**, 2016, 351(6271):379-384. DOI:10. 1126/science. aad3839.
- [13] CASACCIA-BONNEFIL P, TIKOO R, KIYOKAWA H, et al. Oligodendrocyte precursor differentiation is perturbed in the absence of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 [J]. **Genes Dev**, 1997, 11 (18): 2335-2346. DOI:10. 1101/gad. 11. 18. 2335.
- [14] POWERS B E, SELLERS D L, LOVELETT E A, et al. Remyelination reporter reveals prolonged refinement of spontaneously regenerated myelin [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2013, 110 (10): 4075-4080. DOI:10. 1073/pnas. 1210293110.
- [15] MICHAILOV G V, SEREDA M W, BRINKMANN B G, et al. Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness [J]. **Science**, 2004, 304 (5671): 700-703. DOI:10. 1126/science. 1095862.
- [16] BRINKMANN B G, AGARWAL A, SEREDA M W, et al. Neuregulin-1/ErbB signaling serves distinct functions in myelination of the peripheral and central nervous system[J]. **Neuron**, 2008, 59(4):581-595. DOI:10. 1016/j. neuron. 2008. 06. 028.
- [17] GAESSER J M, FYFFE-MARICICH S L. Intracellular signaling pathway regulation of myelination and remyelination in the CNS [J]. **Exp Neurol**, 2016, 283 (Pt B): 501-511. DOI:10. 1016/j. expneurol. 2016. 03. 008.
- [18] GUO F, LANG J, SOHN J, et al. Canonical Wnt signaling in the oligodendroglial lineage--puzzles remain [J]. **Glia**, 2015, 63 (10): 1671-1693. DOI: 10. 1002/glia. 22813.
- [19] XIE C, LI Z, ZHANG G X, et al. Wnt signaling in remyelination in multiple sclerosis: friend or foe? [J]. **Mol Neurobiol**, 2014, 49 (3): 1117-1125. DOI:10. 1007/s12035-013-8584-6.
- [20] FYFFE-MARICICH S L, SCHOTT A, KARL M, et al. Signaling through ERK1/2 controls myelin thickness during myelin repair in the adult central nervous system [J]. **J Neurosci**, 2013, 33 (47): 18402-18408. DOI:10. 1523/JNEUROSCI. 2381-13. 2013.
- [21] CHAN C B, LIU X, ZHAO L, et al. PIKE is essential for oligodendroglia development and CNS myelination [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2014, 111 (5): 1993-1998. DOI: 10. 1073/pnas. 1318185111.
- [22] FILIPPI M, ROCCA M A. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system [J]. **J Neurol**, 2005, 252 Suppl 5: v16-24. DOI:10. 1007/s00415-005-5004-5.
- [23] REYNOLDS R, RONCAROLI F, NICHOLAS R, et al. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis [J]. **Acta Neuropathol**, 2011, 122(2):155-170. DOI:10. 1007/s00401-011-0840-0.
- [24] PATRIKIOS P, STADELMANN C, KUTZELNIGG A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients [J]. **Brain**, 2006, 129 (Pt 12): 3165-3172. DOI:10. 1093/brain/awl217.
- [25] COMPSTON A, COLES A. Multiple sclerosis [J]. **Lancet**, 2008, 372 (9648): 1502-1517. DOI: 10. 1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [26] HEB K, STAROST L, KIERAN N W, et al. Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS [J]. **Acta Neuropathol**, 2020, 140 (3): 359-375. DOI:10. 1007/s00401-020-02189-9.
- [27] NEUMANN B, SEGEL M, CHALUT K J, et al. Remyelination and ageing: Reversing the ravages of time [J]. **Mult Scler**, 2019, 25 (14): 1835-1841. DOI:10. 1177/1352458519884006.
- [28] RUCKH J M, ZHAO J W, SHADRACH J L, et al. Rejuvenation of regeneration in the aging central nervous system [J]. **Cell Stem Cell**, 2012, 10 (1): 96-103. DOI:10. 1016/j. stem. 2011. 11. 019.
- [29] NEUMANN B, BAROR R, ZHAO C, et al. Metformin restores CNS remyelination capacity by rejuvenating aged stem cells [J]. **Cell Stem Cell**, 2019, 25 (4): 473-485. e8. DOI: 10. 1016/j. stem. 2019. 08. 015.
- [30] LU F, YIN D, PU Y, et al. Shikimic acid promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and accelerates remyelination in mice [J]. **Neurosci Bull**, 2019, 35(3):434-446. DOI:10. 1007/s12264-018-0322-7.
- [31] MEI F, FANCY S, SHEN Y A, et al. Micropillar arrays as a high-throughput screening platform for therapeutics in multiple sclerosis [J]. **Nat Med**, 2014, 20(8):954-960. DOI:10. 1038/nm. 3618.
- [32] WANG F, REN S Y, CHEN J F, et al. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory [J]. **Nat Neurosci**, 2020, 23 (4): 481-486. DOI: 10. 1038/s41593-020-0588-8.

- [33] WANG F, YANG Y J, YANG N, et al. Enhancing oligodendrocyte myelination rescues synaptic loss and improves functional recovery after chronic hypoxia [J]. **Neuron**, 2018, 99 (4) : 689-701. e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.017.
- [34] STEINGO B, AL MALIK Y, BASS A D, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223 [J]. **J Neurol**, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09983-1.
- [35] ROLLA S, MAGLIONE A, DE MERCANTI S F, et al. The meaning of immune reconstitution after alemtuzumab therapy in multiple sclerosis [J]. **Cells**, 2020, 9 (6) : 1396-1413. DOI: 10.3390/cells9061396.
- [36] FRANKLIN R J, FFRENCH-CONSTANT C, EDGAR J M, et al. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis [J]. **Nat Rev Neurol**, 2012, 8 (11) : 624-634. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.200.
- [37] KUHLMANN T, MIRON V, CUI Q, et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis [J]. **Brain**, 2008, 131 (Pt 7) : 1749-1758. DOI: 10.1093/brain/awn096.
- [38] SHI Y, SHAO Q, LI Z, et al. Myt1L promotes differentiation of oligodendrocyte precursor cells and is necessary for remyelination after lysolecithin-induced demyelination [J]. **Neurosci Bull**, 2018, 34 (2) : 247-260. DOI: 10.1007/s12264-018-0207-9.
- [39] LI C, XIAO L, LIU X, et al. A functional role of NMDA receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination [J]. **Glia**, 2013, 61 (5) : 732-749. DOI: 10.1002/glia.22469.
- [40] LI T, NIU J, YU G, et al. Connexin 43 deletion in astrocytes promotes CNS remyelination by modulating local inflammation [J]. **Glia**, 2020, 68 (6) : 1201-1212. DOI: 10.1002/glia.23770.
- [41] LECCA D, RAFFAELE S, ABBRACCHIO M P, et al. Regulation and signaling of the GPR17 receptor in oligodendroglial cells [J]. **Glia**, 2020, 68 (10) : 1957-1967. DOI: 10.1002/glia.23807.
- [42] DZIEDZIC A, MILLER E, SALUK-BIJAK J, et al. The GPR17 receptor-A promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis [J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 21 (5) : 1852-1868. DOI: 10.3390/ijms21051852.
- [43] ZHAO B, WANG H, LI C X, et al. GPR17 mediates ischemia-like neuronal injury via microglial activation [J]. **Int J Mol Med**, 2018, 42 (5) : 2750-2762. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3848.
- [44] MEI F, MAYORAL S R, NOBUTA H, et al. Identification of the Kappa-opioid receptor as a therapeutic target for oligodendrocyte remyelination [J]. **J Neurosci**, 2016, 36 (30) : 7925-7935. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1493-16.2016.
- [45] CANTUTI-CASTELVETRI L, FITZNER D, BOSCH-QUERALT M, et al. Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system [J]. **Science**, 2018, 359 (6376) : 684-688. DOI: 10.1126/science.aan4183.
- [46] HUBLER Z, ALLIMUTHU D, BEDERMAN I, et al. Accumulation of 8, 9-unsaturated sterols drives oligodendrocyte formation and remyelination [J]. **Nature**, 2018, 560 (7718) : 372-376. DOI: 10.1038/s41586-018-0360-3.
- [47] RANKIN KA, MEI F, KIM K, et al. Selective estrogen receptor modulators enhance CNS remyelination independent of estrogen receptors [J]. **J Neurosci**, 2019, 39 (12) : 2184-2194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1530-18.2019.
- [48] MIRON V E, BOYD A, ZHAO J W, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination [J]. **Nat Neurosci**, 2013, 16 (9) : 1211-1218. DOI: 10.1038/nn.3469.
- [49] XIAO J. Perspectives on neuroreparative therapies for treating multiple sclerosis [J]. **Neural Regen Res**, 2015, 10 (11) : 1759-1760. DOI: 10.4103/1673-5374.169610.

[本文编辑 余方沈敏]