

# 少突胶质细胞在早产儿缺血缺氧性脑损伤关键作用的研究进展

李凯<sup>1</sup> 综述 陈刚<sup>2\*</sup>, 杨小鹏<sup>3</sup> 审校

1. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832002

2. 苏州大学附属无锡市第四人民医院神经外科, 江苏 无锡 214062

3. 新疆维吾尔自治区人民医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐 830000

**摘 要:** 脑室周围白质软化 (PVL) 是早产儿缺血缺氧性脑损伤的最主要神经病理类型, 少突胶质细胞 (OLs) 是 PVL 病变的关键靶细胞, 本文阐明了早产儿缺血缺氧性脑损伤中少突胶质细胞损伤的机制, 即通过氧自由基和兴奋性氨基酸直接或间接地造成少突胶质细胞损伤, 最终导致脑室周围白质软化。随着对早产儿少突胶质细胞损伤的进一步研究, 其损伤机制将得到更深入、更全面的阐明, 这对临床治疗早产儿缺血缺氧性脑损伤具有指导意义。

**关键词:** 脑室周围白质软化; 少突胶质细胞; 早产儿; 缺血缺氧性脑损伤

随着新生儿重症监护病房 (NICU) 的建立和发展, 早产儿的存活率显著提高, 其中早期缺血缺氧是脑损伤的非常重要的因素之一, 90% 的早产儿可以幸存, 而这些幸存者的 5% ~ 10% 中, 后期表现出痉挛性的运动缺陷即脑瘫<sup>[1]</sup>, 脑组织的缺血缺氧会造成缺氧缺血性脑损伤 (hypoxic-ischemic brain damage, HIBD), 以脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL) 为主, 是造成脑瘫的主要原因<sup>[2]</sup>。少突胶质细胞 (oligodendrocytes, OLs) 发育经历几个连续阶段, 少突胶质细胞系可分为先祖细胞 (pre-progenitor cells, PP)、早期少突胶质祖细胞 (early oligodendrocyte progenitor cells, early OPC)、晚期少突胶质祖细胞 (late oligodendrocyte progenitor cells, late OPC)、未成熟少突胶质细胞 (immature oligodendrocytes, IM)、成熟少突胶质细胞 (mature oligodendrocytes, MO), 共 5 个发育阶段。研究证实, 胎龄 23 ~ 32 周是早产儿脑室周围白质软化的好发期, 晚期 OPC 是构成其脑室周围白质的主要细胞类型<sup>[3]</sup>。因而晚期 OPC 是早产儿脑室周围白质软化病变中关键的靶细胞, 其具有特殊的成熟依赖性, 较早期 OPC 和更成熟形式的 OLs 更易于受到缺氧缺血的攻击, 导致 OPC 的受损和丢失<sup>[4]</sup>, 少突胶质细胞在脑缺血缺氧性疾病中的病理及发病机制的关键作用, 这将对将来临床治疗早产儿缺血缺

氧性脑损伤具有重要的指导意义。

## 1 神经病理

缺氧缺血等可激活受损局部的星形细胞和小胶质细胞, 它们产生多种细胞因子, 并由血液中渗入的白细胞一起对这些细胞因子产生应答, 进而损害脑白质组织中的星形细胞、少突胶质细胞以及轴突等, 最终导致脑白质组织的坏死、星形胶质化、细胞凋亡以及囊腔形成等多种病理改变。早产儿缺血缺氧性脑损伤可出现多种病理改变, 占主导地位是 PVL, 但应该认识到的是神经元/轴索异常往往伴随着 PVL 同时发生的<sup>[5]</sup>, 事实上, 我们已经将新生儿脑病理解为 PVL 和神经元/轴索异常结合, 在过去几年来对这些缺陷已经做了相当详细地研究, 包括大脑皮层, 丘脑异常, 基底节和白质神经元等<sup>[6]</sup>。

### 1.1 神经病理学及分型与分度

1.1.1 神经病理学改变 PVL 病变主要位于脑室周围白质, 侧脑室周围 3 ~ 10 mm, 分布具有特征性, 部位涉及到半卵圆中心 (邻近前角和体部)、视区 (邻近后角) 以及听区 (邻近下角) 的放射区域。PVL 病理变化分为 4 期: ①凝固性坏死期; ②吞噬细胞吞噬期; ③囊腔形成期; ④囊腔消失、胶质细胞增生期<sup>[7]</sup>。

1.1.2 分型与分度根据病理学分为两型 分为

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (NO. 30960393) 及国家自然科学基金项目 (NO. 81160155)

**收稿日期:** 2012-04-06; **修回日期:** 2012-07-31

**作者简介:** 李凯 (1984-), 男, 石河子大学医学院神经外科在读硕士。研究方向: 小儿脑瘫的基础与临床研究。

**通讯作者:** 陈刚 (1970-), 男, 副主任医师, 博士学位, 硕士研究生导师, 主要从事中枢神经系统损伤修复的研究。

脑室周围白质软化 (PVL) 和弥漫性脑白质损伤 (diffuse white matter damage)<sup>[8]</sup>。①PVL: 以脑室周围局部坏死为特征。②弥漫型: 以白质周围反应性胶质纤维增多为特征。每型各有不同的组织病理学结果: 局灶型发展为典型囊性破坏, 甚至形成局部瘢痕; 弥漫性损伤导致白质髓鞘化前的少突胶质细胞丢失, 致使整个白质髓鞘化延迟, 随之出现脑白质容积缩小、脑室扩大以及髓鞘缺失。

## 1.2 少突胶质细胞前体系的破坏

近年来, 在 PVL 中, 少突胶质细胞体系被破坏的机理已被阐明, 主要原因是 OLs 突然发生死亡, 并且仅存的 OPC 出现不能分化。加之靠增殖或迁移补充的 OPC 出现明显的异常。有些细胞可合成髓鞘碱性蛋白 (MBP), 但自神经核团到核周 MBP 的减少阻止了髓鞘的形成<sup>[9]</sup>, 并且 OPC 的缺失是 PVL 形成的标志, 随之出现脑髓鞘化低下<sup>[10]</sup> 尽管细胞凋亡和缺血缺氧破坏都是使 OPC 分化失败导致 PVL 的原因, 本文将主要阐述缺血缺氧对 OLs 的损伤机制。

## 2 发病机理

PVL 中 OLs 损伤的发病机制涉及到三个主要因素: 脑缺血、全身性感染/炎症和脆弱性脑白质<sup>[9]</sup>, 此已有详细论述, 本文将不再讨论, 在缺血缺氧情况下, 氧自由基介导的 OPC 损伤和兴奋性氨基酸对 OPC 损伤是导致 PVL 的主要原因。

### 2.1 氧自由基介导的 OPC 损伤

缺血缺氧脑损伤患儿的脑脊液中脂质过氧化产物升高, 其升高程度与白质损伤的严重程度密切相关, 囊性损伤高于非囊性损伤<sup>[11]</sup>, 这就提示我们白质的损伤和自由基介导相关。OPC 对自由基攻击易损, 而成熟的 OLs 则能抵抗自由基的攻击, 提示 OPC 缺乏处理自由基的能力, 这可能与 OPC 抗氧化防御反应的发育延迟有关, 尤其是超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) -1 和 2、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 和过氧化氢酶 (CAT) 的发育延迟<sup>[12]</sup>。实验中还发现, 培养基中的 OPC 对自由基攻击具有明显易损性, 自由基通过损伤细胞脂质膜的不饱和脂肪酸, 使膜流动性下降, 通透性反而升高, 膜受体、离子通道功能均受影响, 同时对 DNA 转录机制, 核膜及 mRNA 转运系统或蛋白质都造成损伤, 死亡方式主要是凋亡, 其分子机制为线粒体的损伤及 Caspase-3 激活, 凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 存在于 Caspase 依赖的细

胞线粒体中, 当线粒体受损, AIF 从线粒体转移到细胞核内, 与一氧化氮 (NO) 结合导致 OLs 发生凋亡<sup>[13]</sup>。使用特异性脂质过氧化损伤的标志物如 F22 异前列腺素, 还能发现脑的氧化应激损伤有选择性, 早产儿主要损伤脑室周围区域, 而足月儿损伤的区域则是大脑皮质<sup>[14]</sup> 少突胶质细胞受自由基攻击损伤后髓鞘形成减少, 而髓鞘的受损是 PVL 患儿日后发生病理性后遗症的主要原因<sup>[15]</sup>。

研究表明, 脑室周围白质对氧化应激易损性发生在髓鞘形成之前, 相当于妊娠 23 ~ 32 周, 该阶段晚期 OL 前体大量出现于脑白质, 对自由基攻击具有明显易损性, 而自由基清除剂能减轻白质损伤的程度<sup>[16]</sup>。晚期 OPC 较早期 OPC 及 OLs 易损, 到了 30 周后逐渐发育为未成熟 OLs, 髓鞘形成最早发生于妊娠晚期, 这与临床 PVL 高发阶段是一致的, 但是为什么早期 OPC 对缺血缺氧性损伤较轻目前其机制还未明。

### 2.2 兴奋性氨基酸对 OPC 损伤

谷氨酸可通过受体和非受体两种途径, 损伤 OPC。

**2.2.1 受体途径** 谷氨酸受体介导的神经兴奋毒性是早产儿脑白质缺氧缺血损伤的主要机制。缺血时 N-甲基-D-门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体在 OLs 中表达并激活, NMDA 受体参与了 OLs 的髓鞘形成过程, 在这过程中, NMDA 受体激活导致了细胞内离子浓度的巨大变化。模拟缺血导致了 OLs 内向电流的发生, NMDA 受体部分介导了这种内向电流的产生<sup>[17]</sup>。有效地髓鞘再生可能需要激活因子和抑制因子在修复周期中的准确时机发挥调节作用<sup>[18]</sup> 活体外实验发现髓鞘形成前的 OLs 表达 GluR2、GluR4、GluR6/7 及 KA, 而表达髓鞘的少突胶质细胞对非 NMDA 受体介导的兴奋性毒性作用不敏感, 因为其表达上述谷氨酸受体亚型下调<sup>[19]</sup>。Ca<sup>2+</sup> 介导的兴奋性在 OPC 比成熟的 OLs 更易激活, 因而增加了在 OPC 中谷氨酸受体的短暂表达相关的易损性。

**2.2.2 非受体途径** 非受体介导途径是通过谷氨酸竞争胱氨酸转体, 在谷氨酸超细胞水平的条件下使胱氨酸大量流向细胞外, 导致细胞内谷胱甘肽大量消耗, 由于氧化应激致使细胞死亡<sup>[20]</sup>。在大鼠模型<sup>[21]</sup> 中发现, 这一细胞死亡途径与 12-脂氧化酶 (lipoxygenase, LOX) 有关, 当半胱氨酸被耗尽, 12-Lox 活性则增强, ROS 发生聚集, 导致细胞死

亡。脂肪氧化酶抑制剂 AA-861 可以有效抑制 ROS 聚集,成熟的少突胶质细胞对半胱氨酸衰竭的抗性是因有较强的抗氧化作用,因此 12-Lax 的活性在氧化应激引起的少突胶质细胞凋亡中起了关键作用。

### 3 总结

缺氧、缺血是导致少突胶质细胞损伤的主要因素之一,其损伤的中心环节是 OLs,发病机制目前仍在研究阶段,作为 PVL 的关键靶细胞,全面了解 OLs 的致损机制对明确 PVL 发病机制意义重大。缺氧、缺血主要通过氧自由基和兴奋性氨基酸直接或间接地造成 OL 损伤,最终导致脑室周围白质软化。随着对早产儿胶质细胞损伤的进一步研究,其损伤机制将得到更深入、更全面的阐明,这对临床治疗新生儿缺血、缺氧性脑损伤具有指导意义。

### 参 考 文 献

- [1] Munck P, Haataja L, Maunu J. et al. Cognitive outcome at 2 years of age in Finnish infants with very low birth weight born between 2001 and 2006. *Acta Paediatr*, 2010, 99: 359-366.
- [2] 王向野 杨小朋 陈刚. 脑瘫动物模型的建立与评价. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38 ( 6 ): 595-598.
- [3] Warrington AE, Barbarese E, Pfeiffer SE. Differential myelogenic capacity of specific developmental stages of the oligodendrocyte lineage upon transplantation into hypomyelinating hosts. *J Neurosci Res*, 1993, 34 ( 1 ): 1-13.
- [4] Back SA, Han BH, Luo NL et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci*, 2002, 22 ( 2 ): 455-463.
- [5] Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 110-124.
- [6] Resch B, Vollaard E, Mauler U. et al. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr*, 2000, 159 ( 9 ): 663-670.
- [7] 张龙 蒋犁. 早产儿脑室周围白质软化研究现状. *医学综述*, 2010, 20: 3119-3122.
- [8] De Vries LS, Groenendaal F, Patterns of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroradiology*, 2010, 52: 555-566.
- [9] Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia. *Brain Pathol*, 2008, 18: 153-163.
- [10] Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Elsevier, Philadelphia, 2008b.
- [11] Inder T, Mocatta T, Darlow B, et al. Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury. *Pediatr Res*, 2002, 52: 213-218.
- [12] Folkerth RD, Haynes RL, Borenstein NS, et al. Developmental lag in superoxide dismutases relative to other antioxidant enzymes in premyelinated human telencephalic white matter. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63: 990-999.
- [13] Baud O, Li J, Zhang Y, et al. Nitric oxide-induced cell death in developing oligodendrocytes is associated with mitochondrial dysfunction and apoptosis-inducing factor translocation. *Eur J Neurosci*, 2004, 20: 1713-1726.
- [14] Back SA, Luo NL, Mallinson RA, et al. Selective vulnerability of Preterm white matter to oxidative damage defined by F2-isoprostanes. *Ann Neurol*, 2005, 58: 108-120.
- [15] Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*, 2001, 21: 1302-1312.
- [16] Gerstner B, DeSilva TM, Genz K. et al. Hyperoxia causes maturation-dependent cell death in the developing white matter. *J Neurosci*, 2008, 28 ( 5 ): 1236-1245.
- [17] Karadottir R, Cavelier P, Bergemen LH. et al. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischemia. *Nature*, 2005, 438: 1162-1166.
- [18] 张圆, 杨静, 阳浩. 少突胶质前体细胞在髓鞘再生中作用的研究进展. *重庆医学*, 2010, 39 ( 17 ): 2376-2378.
- [19] Rosenberg PA, Dai W, Gan XD, et al. Mature myelin basic protein-expressing oligodendrocytes are insensitive to kainate toxicity. *J Neurosci Res*, 2003, 71 ( 2 ): 237-245.
- [20] 马丙祥, 陈娇阳. 脑室周围白质软化症发病机制研究现状. *中国中西医结合儿科学*, 2011, 3 ( 6 ): 506-509.
- [21] Inder TE, Buckland L, Williams CE. et al. Lowered electroencephalographic spectral edge frequency predicts the presence of cerebral white matter injury in premature infants. *Pediatrics*, 2003, 111: 27-33.