·综述·

施万细胞在修复外周神经损伤中作用机制的研究进展

韩滨，董敏，李正翔
天津医科大学总医院药剂科，天津 300052

摘　要：外周神经损伤后若不能及时准确的修复，则会导致外周神经功能的永久丧失。目前研究显示施万细胞(SC)参与外周神经损伤后碎片清除、轴突和髓鞘再生以及靶器官再支配过程中，外周神经损伤后SC被迅速激活进入修复过程，经历一系列动态的细胞重塑变化，转化为修复表型，促进神经再生、引导对靶器官再支配，从而恢复神经功能，其中有许多信号通路，转录调节因子等调控这些过程。基于此，该文系统总结了SC在外周神经再生过程中的研究进展，为深入研究外周神经修复提供新的方法和策略。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 289-293]

关键词：外周神经；施万细胞；外周神经再生；轴突再生；外周神经损伤

中图分类号：R722.144　　**DOI**:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.03.015

Research advances in the mechanism of action of Schwann cells in repairing peripheral nerve injury

HAN Bin, DONG Min, LI Zheng-Xiang
The Pharmacy Department, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, *China*
Corresponding author: LI Zheng-Xiang (1963-), *male, chief pharmacist, undergraduate, major in hospital pharmacy management, Email: lee41@sina.com*

Abstract: Peripheral nerve injury may result in the permanent loss of peripheral nerve function if it is not repaired timely and accurately. Current studies have shown that Schwann cell (SC) is involved in the processes of fragment clearance, regeneration of axon and myelin, and target organ reinnervation after peripheral nerve injury. After peripheral nerve injury, SC is rapidly activated, enter into the repair process, and are transformed into the repair phenotype after undergoing a series of dynamic cell remodeling changes, thus promoting nerve regeneration, guiding target organ reinnervation, and finally restoring nerve function. Various signaling pathways and transcription regulators are involved in these processes. Based on this, this article systematically summarizes the research advances in SC in peripheral nerve regeneration, so as to provide new methods and strategies for further research on peripheral nerve repair.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(3): 289-293]

Keywords: peripheral nerve; Schwann cell; peripheral nerve regeneration; axonal regeneration; peripheral nerve injury

外周神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)后，远端神经发生瓦勒变性，髓鞘分解轴突崩溃，神经纤维出现脱髓反应，产生大量的细胞器和细胞碎片堆积于病变部位，轴突再生时通路被阻挡，影响轴突再生[1]，最终神经元与靶器官断开，失去调控功能。依据脱髓鞘和轴突损伤的程度[2]，PNI常分为三级：轻度损伤是局部脱髓鞘，没有轴

基金项目：天津市卫生健康委员会、天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2019135)
收稿日期：2021-01-26；**修回日期**：2021-04-22
作者简介：韩滨(1986-)，男，主管药师，硕士，主要从事神经药理学方面的研究，Email: hanbintj@163.com。
通信作者：李正翔(1963-)，男，主任药师，本科，主要从事医院药学管理工作方面的研究，Email: lee41@sina.com。

突或结缔组织病变;中度损伤为轴突在髓鞘内破裂,神经鞘膜完整,远端神经纤维发生退行性改变后可自行恢复;重度损伤为神经断裂,需通过手术缝接神经。针对PNI的病理特征,PNI恢复要经历3个过程[3-4]:①清除碎片抑制炎性反应,提供轴突新生适宜微环境;②恢复轴突的生长;③到达靶器官形成神经肌肉接头。施万细胞(schwann cell, SC)在PNI恢复过程中至关重要,本文对SC在PNI修复过程中研究进展进行梳理与总结,为深入研究提供参考。

1 SC的分化及表型研究简述

SC起源于神经嵴,具有高度可塑性,迁移的神经嵴细胞形成一种具有多能胚胎祖细胞功能的SC前体细胞;然后再分化为未成熟的SC;最后未成熟的SC与轴突相互作用分化为成熟的SC,发挥生理功能。成熟的SC可以不依赖轴突独立生存,避免了SC在脱离神经后大量继发死亡,为外周神经恢复提供了可能性,这是PNI能够修复的主要原因。

成熟的SC有髓鞘化SC和非髓鞘化SC两种表型,髓鞘化的SC在有髓神经周围产生髓鞘,并表达髓鞘特征标记物,如鞘磷脂蛋白、髓鞘关联糖蛋白、半乳糖神经酰胺酶和神经调节蛋白1(Neuregulin 1, NRG1)等,而非髓鞘化SC则持续表达非成熟的细胞表型如细胞黏附分子L1和p75神经营养素受体等[5]。

PNI后SC发生重塑,通过脱髓鞘转化为修复型SC。虽然与神经生长相关基因重新激活,但损伤相关的凋亡和炎症反应也会激活,发生凋亡和死亡,因此如何实现SC信号通路精细调控,对于PNI修复至关重要。

2 SC在外周神经损伤过程中的作用研究进展

神经横断和挤压损伤模型是最常用的研究轴突再生的方法。挤压损伤模型通过急性创伤压迫神经,切断了轴突功能但保留了SC基底板,该模型在研究SC再生潜力方面具有一定优势。利用大、小鼠坐骨神经病变模型来模拟人外周神经病变也是常用的模型之一。体外研究主要涉及细胞系或原代细胞的培养使用,体外研究虽不能完全预测在整个器官水平上发生的情况,但原代SC/神经元共培养近年来在PNI中的研究越来越多,发挥的研究价值也越来越大。随着研究模型和手段的进步,SC在外周神经损伤修复过程中的机制不断被揭示,由于轴突再生涉及再生微环境的维持,再生引导以及突触形成等步骤,过程多机制复杂,每个过程均涉及轴突、SC和微环境的之间多种相互作用,相互影响以及SC自身的各种功能变化,而且很多信号通路都具有双重作用,过高过低表达均会产生不良作用(表1),接下来我们将对目前研究中发现的信号通路进行详细阐述。

表1 SC在外周神经损伤修复过程中涉及分子通路总结

SC在PNI病理生理机制中的作用	维持轴突再生微环境	1 受体酪氨酸激酶亚家族-TAM家族受体调控SC清除轴突碎片 2 形成宾格内带,引导轴突再生 3 招募巨噬细胞吞噬碎片降低炎症反应
	引导恢复轴突再生	1 NRG1/表皮生长因子受体亚家族的ErbB通路调节髓鞘形成和厚度,受淀粉蛋白前β-分解酶1(BACE1)的调控但过度激活可能导致肿瘤 2 转录因子c-Jun是SC重塑的关键转录因子,活性受到O-GlcNAc转移酶(OGT)的调节 3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路参与髓鞘化过程 4 性别决定区Y框蛋白2(Sox2)介导Ephrin受体酪氨酸激酶B2(Eph B2)和N-黏附蛋白的表达,穿过损伤部位,受神经轴突导向因子Slit3及其受体Robo1蛋白通路调节 5 信号传导及转录激活因子(STAT3)通路维持SC自分泌存活信号和修复表型 6 Notch促进SC成熟、分化和增殖
	靶器官再支配	多聚唾液酸(PSA)、碳水化合物磺基转移酶(HNK-1)和神经细胞黏附分子(NCAM)
SC在PNI临床治疗中的作用	电刺激	1 脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体原肌球蛋白受体激酶受体B(trkB) 2 神经营养因子如神经生长因子 3 再生相关基因如生长相关蛋白-43
	外科缝合术	SC以血管作为导向引导再生轴突穿过疤痕组织

2.1 SC维持轴突再生微环境

PNI后修复型SC会增加神经营养和趋化因子的表达,招募巨噬细胞,向损伤部位的迁移,与SC一起吞噬髓鞘和轴突碎片,创造一个能够让外周神经生长延伸的微环境来恢复轴突再生,受体酪氨酸激酶亚家族的TAM(包括Tyro3,Axl和Mer 3个受体)家族受体中的AXL和Mer受体调控SC清除髓鞘碎片。同时SC会排列在腔内小管内,形成宾格内带,引导轴突再生,巨噬细胞降低炎症反应,维持再生有利的微环境[6]。

2.2 轴突再生中SC的相关信号通路

2.2.1 NRG1通路 NRG1通过作用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)亚家族的ErbB受体调节髓鞘的形成和厚度,参与SC的增殖、迁移,PNI后NRG1/ErbB在SC中表达上调[7]。提高NRG1表达水平,改善PNI后轴突再生、再髓鞘化和功能恢复[8],缺乏NRG1型的轴突损伤后,轴突再生和再髓鞘化速度变

慢[9]。NRG1/ErbB信号受淀粉蛋白前β-分解酶1(β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)的调控[10],敲除BACE1的小鼠髓鞘化也变慢。NRG1/ErbB下游信号通路尚不明确,可能与促进胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)激活,诱导SC脱髓鞘并转化为修复细胞有关,也可能诱导c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)激活有关,但NRG1/ErbB通路过度激活可能导致肿瘤[11]。

2.2.2　转录调控因子c-Jun　c-Jun是参与SC重塑的关键转录因子。c-Jun激活SC细胞分化为有髓鞘再生功能的髓鞘化SC细胞,但c-Jun活性的过高或者过低均会导致髓鞘化SC细胞难以形成,影响髓鞘再生,敲除c-Jun会延迟髓鞘的清除和神经修复,而c-Jun过表达会使SC正常功能受影响,也会导致髓鞘再生失败[12]。活性适当的c-Jun是十分重要的,c-Jun活性受到O-GlcNAc转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)的调节[13],而OGT的活性受细胞代谢和营养状态的影响,PNI严重时,局部营养和代谢状况异常,导致细胞代谢功能下降,OGT的活性受影响,从而影响正常的调节作用。

2.2.3　丝裂原活化蛋白激酶(mitogen- activated protein kinase, MAPK)通路　多条MAPK通路在SC可塑性以及轴突再生中起着重要的作用,作用机制复杂,研究结论尚不统一。MAPK通过胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)参与SC和神经元细胞的代谢、增殖和分化等过程,维持髓鞘完整性,提高SC中MAPK/ERK的表达,髓鞘清除更快,敲除ERK则抑制SC的分化和髓鞘化[14],但ERK通路的过度激活会诱导炎症反应[15],导致髓鞘再生失败。

MAPK亚家族之一—p38MAPK调节SC形态和排列是髓鞘化的基础。损伤早期,p38MAPK促进SC脱髓鞘和转化为修复SC,敲除p38MAPK延迟神经功能恢复[16]。

JNK激活可抑制髓鞘基因表达、促进SC脱髓鞘、增殖和c-Jun的磷酸化,JNK1/c-Jun通路可以激活细胞的自噬,清除碎片[17]。转录因子c-Jun是JNK的主要磷酸化靶点,但目前磷酸化c-Jun在PNI中的作用尚不明确。

2.2.4　性别决定区Y框蛋白2(SRY-like HMG box 2, Sox2)　在神经横断等严重的PNI后,Sox2通过介导SC前体细胞Ephrin受体酪氨酸激酶B2(ephrin receptor tyrosine kinase B2, Eph B2)和N-黏附蛋白的表达,引导SC向损伤轴突部位的迁移定位。在Ephrin-B/Eph B2的介导下,SC的集体迁移形成多细胞索,穿过损伤部位,敲除或抑制EphB2的表达导致降低组织损伤处的轴突再生。Sox2对SC受神经轴突导向因子Slit3和受体Robo1(Roundabout 1, Robo1)蛋白通路调节,Sox2调节迁移SC中Robo1受体的表达,而巨噬细胞提高表达分泌配体Slit3,疤痕组织质地较硬,血管较少,属于低氧环境,巨噬细胞在低氧状态下通过血管内皮生长因子触发新血管的形成,SC将沿新生血管引导再生轴突的路径,已证实新生血管是引导SC的关键因素,对新生轴突的引导和修复至关重要[18-19]。

2.2.5　信号传导及转录激活因子3(STAT3)通路　SC中激活信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)是维持SC自分泌存活信号和维持SC修复表型所必需的。敲除STAT3导致修复型SC细胞形态异常,不能维持修复SC的特征表型分子如c-Jun、少突胶质细胞转录因子1(Olig1)和音猬因子(sonic hedgehog, Shh),同时降低胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等的表达[20]。

2.2.6　Notch通路　Notch通路促进SC前体细胞向成熟SC分化和增殖。PNI后Notch激活抑制髓鞘早期生长反应蛋白2(early growth response 2, EGR2)的表达,抑制髓鞘化,导致脱髓鞘,加速髓鞘膜破裂和髓鞘碎片的清除,抑制小鼠Notch信号[21]不利于早期髓鞘的清除,影响再生速度。激活Notch可以加快神经修复,表明早期激活SC中Notch刺激有利于加速神经修复。

2.3　SC引导轴突到达其靶器官的相关研究

轴突再生需与靶器官形成突触,才能真正实现对靶器官特异性再支配,而不同靶器官则对应不同类型的神经,对SC特异性的精密表达调控要求更高。SC中黏附分子在这方面起重要作用,多聚唾液酸(polysialic acid, PSA)在损伤后表达高度上调[22],敲除PSA影响神经功能的恢复,组蛋白H1通过PSA依赖的方式促进SC增殖和分化,目前PSA的确切作用尚未完全揭示。碳水化合物磺基转移酶是SC在运动轴突中差异表达的黏附分子,碳水化合物磺基转移酶类似物可以加快小鼠运动神经元的功能恢复[23]。NCAM主要在皮神经SC中表达,PNI后神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)的表达减少,轴突再生后使皮神经中NCAM表达正常化[24]。碳水化合物磺基转移酶和NCAM可分别被认为是运动和皮肤神经的特征分子。

2.4　临床治疗PNI的办法

临床尝试用药物、神经营养因子或基因治疗方法来恢复PNI,对轻度损伤有一定作用,但对于较为严重的损伤来说,难以精确恢复神经功能,治疗方法还需要深入研究。

外科缝合常用于中重度PNI的治疗,缝合后SC引导再生轴突穿过疤痕组织重新连接切断的神经末端,SC的迁移是以内皮细胞形成的血管作为导向[19],但中重度PNI伴随组织断裂,缝合处新生结缔组织质地坚硬,血管极少,无法保证神经再生的准确性,有研究使用自体神经

移植物，即截取一段来自同一患者的神经段接入缝合处，因为自体神经移植物中存在的功能正常基底层、SC以及微环境等为再生提供了适宜的环境。但该方法面临手术步骤、供体神经功能丧失、神经间匹配性及自体免疫等问题，尚不能广泛用于临床。自体移植物的替代法包括同种异体移植物和合成神经导管，目前也均处于研究阶段。轻中度PNI中神经纤维束周围结缔组织（骨膜、会阴膜和内膜小管）功能完整，神经功能恢复较易。中重度PNI中肌肉出现断裂，轴突和连接鞘被破坏，需进行外科缝合，但即使是显微外科修复技术也不能精确地对齐腔内小管，在缺乏肌肉连续性的情况下，新生轴突极易偏离最初的靶器官导致功能的永久丧失，从而损害无法恢复。

电刺激也可以改善PNI。在损伤处低频（20 Hz）刺激1 h可以加速大鼠[25]股神经的修复，这可能与BDNF及其受体原肌球蛋白受体激酶受体B（tropomysin receptor kinase B，TrkB）的上调有关，敲除TrkB会降低电刺激修复PNI的作用，BDNF/TrkB信号调节SC特征性分子HNK-1糖蛋白的表达[26]，表明SC在电刺激恢复PNI中起重要作用，同时电刺激可以诱导SC表达神经营养因子，如增加神经生长因子的释放促进轴突的生长，还可以诱导神经元再生相关基因如生长相关蛋白-43的表达上调[27]促进PNI的恢复。目前研究多集中在电刺激对神经元和SC的影响上，而对成纤维细胞和内皮细胞等非神经元细胞造成的影响尚不明确。

3 总结

临床上外周神经损伤比较常见，主要是外伤或挤压导致的横断损伤，近年来化疗药物导致的外周神经损伤比例越来越高，由于肿瘤治疗的进步，肿瘤患者生存期的延长，接受多次化疗的药物如紫杉醇，奥沙利铂等导致的外周神经损伤越来越引起重视，对外周神经损伤的治疗将有助于肿瘤患者接受完整化疗方案，提高预后，反之则中断化疗降低预后[28]。外周神经损伤不同于中枢神经损伤，是可以修复的，因此对外周神经损伤修复的研究极具研究价值和临床意义。但轴突再生是一项非常精细化的调控过程，而且随着损伤时间延长修复能力会逐渐降低，SC可塑性会降低，难以再生。虽然在理解外周神经再生的机制以及如何利用相关机制来促进外周神经再生方面已经取得了相当大的进展，但目前很多研究结果和结论尚不统一，很多问题值得继续深入研究，比如激活SC细胞迁移，引导轴突到达原靶器官等都将是研究方向，同时由于信号通路的双重作用，如何精准调控SC相关的信号通路也需要进行深入研究。

参 考 文 献

[1] WOZNIAK KM, VORNOV JJ, WU Y, et al. Peripheral neuropathy induced by microtubule-targeted chemotherapies: insights into acute injury and long-term recovery[J]. Cancer Res, 2018, 78(3): 817-829.

[2] NOCERA G, JACOB C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(20): 3977-3989.

[3] NAVE KA. Myelination and support of axonal integrity by glia [J]. Nature, 2010, 468(7321): 244-252.

[4] ROMANELLI E, MERKLER D, MEZYDLO A, et al. Myelinosome formation represents an early stage of oligodendrocyte damage in multiple sclerosis and its animal model[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13275.

[5] MICHAILOV GV, SEREDA MW, BRINKMANN BG, et al. Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness[J]. Science, 2004, 304(5671): 700-703.

[6] MADISON RD, MCGEE C, RAWSON R, et al. Extracellular vesicles from a muscle cell line (C2C12) enhance cell survival and neurite outgrowth of a motor neuron cell line (NSC-34)[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3(1): 22865.

[7] ALI SA, ROSKO AJ, HANKS JE, et al. Effect of motor versus sensory nerve autografts on regeneration and functional outcomes of rat facial nerve Reconstruction[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8353.

[8] SANTOS D, GONZÁLEZ-PÉREZ F, GIUDETTI G, et al. Preferential enhancement of sensory and motor axon regeneration by combining extracellular matrix components with neurotrophic factors[J]. Int J Mol Sci, 2016, 18(1): 65.

[9] VALLE JDEL, SANTOS D, DELGADO-MARTÍNEZ I, et al. Segregation of motor and sensory axons regenerating through bicompartmental tubes by combining extracellular matrix components with neurotrophic factors[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(4): e1991-e2000.

[10] JESURAJ NJ, NGUYEN PK, WOOD MD, et al. Differential gene expression in motor and sensory Schwann cells in the rat femoral nerve[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(1): 96-104.

[11] FANG XY, ZHANG CF, YU ZB, et al. GDNF pretreatment overcomes Schwann cell phenotype mismatch to promote motor axon regeneration via sensory graft[J]. Exp Neurol, 2019, 318: 258-266.

[12] FAZAL SV, GOMEZ-SANCHEZ JA, WAGSTAFF LJ, et al. Graded elevation of c-Jun in Schwann cells *in vivo*: gene dosage determines effects on development, remyelination, tumorigenesis, and hypomyelination[J]. J Neurosci, 2017, 37(50): 12297-12313.

[13] KIM S, MAYNARD JC, STRICKLAND A, et al. Schwann cell O-GlcNAcylation promotes peripheral nerve remyelination via attenuation of the AP-1 transcription factor JUN[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(31): 8019-8024.

[14] CERVELLINI I, GALINO J, ZHU N, et al. Sustained MAPK/ERK activation in adult Schwann cells impairs nerve repair[J]. J Neurosci, 2018, 38(3): 679-690.

[15] HE Y, KIM JY, DUPREE J, et al. Yy1 as a molecular link between neuregulin and transcriptional modulation of peripheral

myelination[J]. Nat Neurosci, 2010, 13(12): 1472-1480.

[16] KATO N, MATSUMOTO M, KOGAWA M, et al. Critical role of p38 MAPK for regeneration of the sciatic nerve following crush injury in vivo[J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 1.

[17] PATTINGRE S, BAUVY C, CARPENTIER S, et al. Role of JNK1-dependent Bcl-2 phosphorylation in ceramide-induced macroautophagy[J]. J Biol Chem, 2009, 284(5): 2719-2728.

[18] DUN XP, CARR L, WOODLEY PK, et al. Macrophage-derived slit3 controls cell migration and axon pathfinding in the peripheral nerve bridge[J]. Cell Rep, 2019, 26(6): 1458-1472.e4.

[19] CATTIN AL, BURDEN JJ, EMMENIS LVAN, et al. Macrophage-Induced blood vessels guide Schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves[J]. Cell, 2015, 162(5): 1127-1139.

[20] BENITO C, DAVIS CM, GOMEZ-SANCHEZ JA, et al. STAT3 controls the long-term survival and phenotype of repair Schwann cells during nerve regeneration[J]. J Neurosci, 2017, 37(16): 4255-4269.

[21] WOODHOO A, ALONSO MB, DROGGITI A, et al. Notch controls embryonic Schwann cell differentiation, postnatal myelination and adult plasticity[J]. Nat Neurosci, 2009, 12(7): 839-847.

[22] ROBINSON GA, MADISON RD. Polysialic acid expression is not necessary for motor neuron target selectivity[J]. Muscle Nerve, 2013, 47(3): 364-371.

[23] SIMOVA O, IRINTCHEV A, MEHANNA A, et al. Carbohydrate mimics promote functional recovery after peripheral nerve repair [J]. Ann Neurol, 2006, 60(4): 430-437.

[24] SAITO H, KANJE M, DAHLIN LB. Crossed over repair of the femoral sensory and motor branches influences N-CAM[J]. Neuroreport, 2010, 21(12): 841-845.

[25] AL-MAJED AA, NEUMANN CM, BRUSHART TM, et al. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration[J]. J Neurosci, 2000, 20(7): 2602-2608.

[26] EBERHARDT KA, IRINTCHEV A, AL-MAJED AA, et al. BDNF/TrkB signaling regulates HNK-1 carbohydrate expression in regenerating motor nerves and promotes functional recovery after peripheral nerve repair[J]. Exp Neurol, 2006, 198(2): 500-510.

[27] GEREMIA NM, GORDON T, BRUSHART TM, et al. Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression[J]. Exp Neurol, 2007, 205(2): 347-359.

[28] 韩滨, 李正翔. 紫杉醇致外周神经毒性的研究现状与进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 375-379.

责任编辑：王荣兵