

许旺细胞在周围神经损伤修复中的作用及其可能分子机制***

高伟, 邵水金, 胡琳娜, 刘延祥

Effects and possible molecular mechanisms of Schwann cells for the repair of peripheral nerve damage

Gao Wei, Shao Shui-jin, Hu Lin-na, Liu Yan-xiang

Abstract

BACKGROUND: The recovery of neural function following peripheral nerve damage has been the focus. Schwann cells have very important effects on the recovery of neural function.

OBJECTIVE: To summarize the effect and possible molecular mechanism of Schwann cells in promoting neural function recovery.

METHODS: The databases of China National Knowledge Infrastructure, VIP and Offshore Vessel Inspection Database were searched for articles about peripheral nerve damage published from January 1993 to January 2010. The key words were "Schwann cells, peripheral nerve, nerve regeneration and review", which were searched by inputting in titles and abstracts. The articles addressing Schwann cells effects on peripheral nerve damage were selected. The literatures in the same field that published recently or in authorized journals were included. There were 256 articles after the initial survey. Finally, 24 articles concerning action mechanism of Schwann cells according to inclusion criteria were included for this review.

RESULTS AND CONCLUSION: Schwann cells affect the damaged peripheral nerve through various channels and promote poor functional recovery. How to accelerate proliferation of Schwann cells will be a breakthrough point for the recovery of neural function. By synthesizing various factors, electroacupuncture for peripheral nerve injury will have a better future.

Gao W, Shao SJ, Hu LN, Liu YX. Effects and possible molecular mechanisms of Schwann cells for the repair of peripheral nerve damage. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(36):6825-6827.

[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 周围神经损伤后神经功能的恢复一直是人们关注的焦点。许旺细胞在促神经功能恢复方面有着不可替代的作用。

目的: 对国内外有关许旺细胞在促神经功能恢复方面的作用及其可能的分子机制作一综述。

方法: 应用计算机检索 CNKI、VIP 和 OVID 数据库中 1993-01/2010-01 关于周围神经损伤的文章, 在标题和摘要中以“许旺细胞, 周围神经, 神经再生, 综述”或“Schwann Cells, Peripheral Nerve, Nerve Regeneration, Review”为检索词进行检索。选择文章内容与许旺细胞对周围神经损伤的作用有关者, 同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志上的文章。初检得到 256 篇文献, 根据纳入标准选择关于许旺细胞作用机制的 24 篇文献进行综述。

结果与结论: 许旺细胞通过多种途径作用于受损的周围神经, 进而促进损伤神经功能的恢复。如何促使损伤局部许旺细胞更多的增殖将成为更好地促进损伤神经功能恢复的一大突破点。综合各方面因素, 电针治疗周围神经损伤将有更好的前景。

关键词: 许旺细胞; 周围神经; 神经再生; 电针; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.36.040

高伟, 邵水金, 胡琳娜, 刘延祥. 许旺细胞在周围神经损伤修复中的作用及其可能分子机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(36):6825-6827. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Gao Wei★, Studying for master's degree, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
gaowei529982@yahoo.com.cn

Correspondence to: Shao Shui-jin, Doctor, Professor, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: the Key Subject Construction Program of Education Committee of Shanghai City, No. J50301*; the Second Phase Construction Program of Great Master Lineage Research Engineering of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*

Received: 2010-05-05
Accepted: 2010-07-18

上海中医药大学, 上海市 201203

高伟★, 女, 1984年生, 山东省郯城县人, 汉族, 上海中医药大学在读硕士, 主要从事电针对许旺细胞增殖机制的研究。
gaowei529982@yahoo.com.cn

通讯作者: 邵水金, 博士, 教授, 上海中医药大学, 上海市 201203

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)36-06825-03

收稿日期: 2010-05-05
修回日期: 2010-07-18
(20100505012/M·Q)

0 引言

周围神经损伤后的修复再生是一个极其复杂的过程: 神经元胞体的存活是其修复再生的前提; 损伤的轴突必须向正确的方向和途径延伸, 准确伸入相应靶器官。这一复杂过程的顺利完成依赖于损伤神经所在微环境的微妙变化, 其中, 许旺细胞在微环境中发挥着决定性的作用。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机检索

CNKI, VIP 和 OVID 数据库相关文章。检索时间范围: 1993-01/2010-01。中文检索词为“许旺细胞, 周围神经, 神经再生”; 英文检索词为“Schwann Cells, Peripheral Nerve, Nerve Regeneration”。共检索到文献 256 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: ①与许旺细胞作用机制相关的文章。②电针治疗周围神经损伤相关的文献。③对同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。

排除标准: 较陈旧的理论观点以及一些重复性研究。

1.3 质量评估 文献筛选和质量评价由第一作者独立进行并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论

或由第二作者协助解决。计算机初检得到 256 篇文献, 包括中文 201 篇, 英文 55 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 共保留其中 24 篇归纳总结。

2 结果

许旺细胞是周围神经系统特有的, 也是最主要的胶质细胞, 它来源于胚胎时期的神经嵴细胞, 先后经历了周围神经系统前体、不成熟的周围神经系统两个阶段, 最终形成成熟的周围神经系统^[1]。其在周围神经系统中以两种形式存在: 包绕轴突形成髓鞘的许旺细胞称为髓鞘形成许旺细胞, 包绕轴突不形成髓鞘而以表面凹沟纳入细口径轴突的许旺细胞称为非成髓鞘许旺细胞。相关研究证明, 中枢神经系统再生之所以比周围神经系统再生困难是因为中枢神经系统损伤后缺少神经再生的微环境, 如细胞膜及基质板等物质及结构。万虹等^[2]研究表明, 许旺细胞虽为周围神经胶质细胞, 但可提供神经再生的微环境, 可促进中枢神经系统再生。由此可见, 许旺细胞提供了一个适宜神经修复再生的微环境, 为神经修复再生提供了可能。

2.1 Wallerian 变性中的许旺细胞 周围神经损伤后, 远端神经出现营养障碍甚至中断, 导致细胞质凝结、液化、轴突脱髓鞘崩解, 发生 Wallerian 变性。此时, 许旺细胞与轴突的相互作用停止, 成髓鞘和非成髓鞘许旺细胞逆向分化为未成熟的许旺细胞。此后, 未成熟的许旺细胞迅速增殖, 一方面与巨噬细胞共同吞噬解体的轴突和髓鞘, 一方面在基膜管内排列成细胞索, 形成 Bungner 带。靠近断口处的许旺细胞可形成细胞桥把两断端连接起来, 随后近端神经纤维轴突末端长出轴突支芽越过许旺细胞桥进入基膜管内, 这样许旺细胞和基膜管共同为轴突再生提供了一个生长通道^[3]。在此过程中, 许旺细胞的增殖移行受到多种因素的调控, 其中许旺细胞和轴突的相互作用是最为重要的一点: 轴突调控许旺细胞的存活和成熟; 许旺细胞和许旺细胞前体调控轴突的管径和神经丝的磷酸化^[4]。研究表明, 轴突损伤 3 h 后再生就已开始, 它主要发生在临近损伤端的郎飞结处。而 2 d 后许旺细胞才从近端长出并沿轴突再生方向迁移, 这段时间新生轴突均为裸露状态^[5]。此后, 部分许旺细胞的迁移速度超过轴突, 形成 Bungner 带, 引导轴突再生。这表明新生轴突和许旺细胞之间存在密切的相互作用, 对损伤神经的再生有着重要影响。

2.2 许旺细胞与基底膜的相互作用 由分泌蛋白和多糖等大分子物质组成并充满细胞外空间形成复杂的网格状结构称细胞外基质。细胞外基质在靠近细胞膜的部分网格呈致密有序排列, 称之为基底膜。周围神经的基底膜成分主要是由许旺细胞合成分泌的^[6]。周围神经损伤后远端轴突及髓鞘崩解并被吞噬, 虽然基底膜的形态也

由原来的接近圆形皱缩内陷变成不规则形, 严重塌陷的管径甚至不足 50 nm^[7], 但其终是得以幸存, 其内的许旺细胞亦得以保留, 且能够分裂增殖形成 Bungner 带, 为轴突再生提供适宜的微环境, 这些足以显示两者之间的关系十分紧密。韩岩等^[8]、Chafik 等^[9]的实验研究表明基底膜各成分对许旺细胞的贴壁黏附、分裂增殖均有较为重要的作用; Obremski 等^[10]、Farrer 等^[11]的实验发现几种基底膜成分的任意联合或者一种纯化的层粘连蛋白都可以促进体外培养的许旺细胞基底层沉积、延伸及髓鞘形成, 认为基底膜的出现是许旺细胞功能成熟的前提。

2.3 许旺细胞与巨噬细胞的相互作用 周围神经损伤后两三天, 巨噬细胞在损伤处大量聚集并被激活, 吞噬溃变轴突及髓鞘, 为轴突再生提供了空间。巨噬细胞的参与被认为是周围神经损伤后得以再生的重要原因。研究发现, 周围神经损伤后许旺细胞可分泌巨噬细胞游走抑制因子^[12], 它是神经系统中重要的炎症及免疫反应调节因子, 可激活巨噬细胞调节炎症反应。正是在巨噬细胞游走抑制因子的作用下, 巨噬细胞才得以趋化聚集, 发挥重要作用。黄涛等^[13]经过实验推断巨噬细胞可以识别基底膜本身的结构, 才不至于在吞噬过程中侵蚀基底膜, 从而保全了轴突再生所必须的通道。有研究证实激活的巨噬细胞又能刺激许旺细胞增殖和分泌神经生长因子, 而巨噬细胞本身还可分泌具有神经营养活性的因子, 如白细胞介素 1、脑源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子, 其中白细胞介素 1 还可通过刺激许旺细胞分泌神经生长因子而促进神经再生^[14]。由此可见, 周围神经损伤后许旺细胞和巨噬细胞有一个相互促进、相互作用的过程: 神经受损导致许旺细胞周围微环境发生改变, 使其产生某些细胞因子, 对巨噬细胞产生趋化聚集作用, 并可促使聚集的巨噬细胞分泌细胞因子, 这些细胞因子又会促进许旺细胞的增殖。二者的作用是相互的、多重的, 共同促进周围神经损伤的修复再生^[15]。

2.4 影响许旺细胞增殖的部分可能分子机制 周围神经损伤后, 增殖的许旺细胞可分泌大量的多肽物质, 加快损伤神经的修复。这些多肽物质也可反作用于许旺细胞, 进一步促进其增殖。有关其可能的分子机制, 很多学者先后进行了研究, 现简要介绍如下:

神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs): NTFs 是一类具有促进和维持神经细胞生长、生存、分化作用的多肽类生长因子, 是轴突再生所需良好环境中不可缺少的一部分。NTFs 的运输依赖神经末梢的特异性受体。目前在神经末梢发现有 3 种 NTFs 的受体: TrkA、TrkB 和 TrkC, 研究 NTFs 的治疗作用也从这些受体着手^[16]。NTFs 的成员主要包括神经生长因子、脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子、神经营养素 3、神经营养素 4、睫状神经营养因子等十余种多肽生长因子。

这些多肽生长因子不仅与神经细胞的生长、发育、分化及功能维持有密切关系,而且在神经元受损时,可保护其存活,促进其生长,故在周围神经损伤后神经修复再生过程中起着非常重要的作用。

细胞外基质和细胞黏附分子:周围神经损伤后许旺细胞分泌细胞外基质和细胞黏附分子等^[17]。细胞外基质包括4类:胶原、非胶原性糖蛋白、氨基葡聚糖及蛋白聚糖。非胶原性糖蛋白包括层粘连蛋白、纤粘连蛋白等。层粘连蛋白和纤粘连蛋白有助于许旺细胞的存活、迁移、分化和髓鞘化,同时在促进轴突再生中也起重要作用^[18],而其他的细胞外基质分子如硫酸软骨素则抑制其生长。这也揭示了细胞外基质对轴突的双重作用:神经未受损情况下,细胞外基质表现为生长抑制作用,避免郎飞节处芽生轴突侧枝,维护神经功能;神经损伤后,经分子调控表现出生长促进作用,提供合适的条件,促进神经的再生^[19]。或许是因为不同条件下,这两种作用相反的分子在表达的量上存在差别,导致了细胞外基质对轴突仅表达“优势效应”。基底膜是轴突得以伸展的支架^[20],它的主要成分包括细胞黏附分子、层粘连蛋白、纤粘连蛋白等。这些大分子物质在神经再生中起粘连和导向作用。有学者研究认为促进轴突生长的机制在于许旺细胞分泌的细胞黏附分子与轴突生长锥表面相应分子结合,进而促进许旺细胞再次分泌层粘连蛋白、纤粘连蛋白等与生长锥表面相应受体结合,从而引起生长锥内结构的改变,致使轴突延长。

3 小结

近来组织工程学提倡利用生物学和工程学原理开发能修复、维持和改善组织功能的替代品,但相容性良好的生物可降解支架材料价格昂贵,且许旺细胞作为修复性种子细胞,其体外培养后的纯化问题尚未解决^[21]。临床上治疗周围神经损伤,虽采用手术尽量精确缝合损伤神经,但功能恢复仍不达标^[22]。邵水金等^[23]、Gordon等^[24]研究表明电针对周围神经损伤有一定的治疗作用,可促进神经功能的恢复。因此,将电针治疗与手术治疗相结合具有一定的可行性。至于电针是否可以使损伤局部的许旺细胞数增多,电针的针刺效应物质有哪些,他们是通过何种途径发挥作用的,还需要进一步的研究。

4 参考文献

- [1] Jessen KR, Mirsky R. Embryonic Schwann cell development: the biology of Schwann cell precursors and early Schwann cells. *J Anat.* 1997;191 (Pt 4):501-505.
- [2] 万虹,李德志,杨飞,等.施万细胞长期植入中枢神经系统后存活及迁移的实验研究[J].中国康复理论与实践,2006,12(8):645-646.
- [3] 蔡文琴.发育神经生物学[M].北京:科学出版社,2007.
- [4] Mirsky R, Jessen KR, Brennan A, et al. Schwann cells as regulators of nerve development. *J Physiol Paris.* 2002;96(1-2):17-24.

- [5] Torigoe K, Tanaka HF, Takahashi A, et al. Basic behavior of migratory Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol.* 1996;137(2):301-308.
- [6] 顾立强,裴国献.周围神经损伤基础与临床[M].北京:人民军医出版社,2001:100-101.
- [7] Hirata K, Kawabuchi M. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during Wallerian degeneration. *Microsc Res Tech.* 2002;57(6):541-547.
- [8] 韩岩,鲁开化,卢保碧,等.基膜粘连蛋白和IV型胶原对培养雪旺氏细胞贴壁和增殖的影响[J].中华显微外科杂志,2002,25(3):194-196.
- [9] Chafik D, Bear D, Bui P, et al. Optimization of Schwann cell adhesion in response to shear stress in an in vitro model for peripheral nerve tissue engineering. *Tissue Eng.* 2003;9(2):233-241.
- [10] Obremski VJ, Wood PM, Bunge MB. Fibroblasts promote Schwann cell basal lamina deposition and elongation in the absence of neurons in culture. *Dev Biol.* 1993;160(1):119-134.
- [11] Farrer RG, Quarles RH. Extracellular matrix upregulates synthesis of glucosylceramide-based glycosphingolipids in primary Schwann cells. *J Neurosci Res.* 1996;45(3):248-257.
- [12] 黄涛,秦建强,霍霄鲲,等.周围神经损伤后雪旺细胞分泌巨噬细胞游走抑制因子的变化[J].第一军医大学学报,2002,22(6):493-495.
- [13] 黄涛,秦建强.周围神经损伤与再生中的巨噬细胞[J].神经解剖学杂志,2002,18(1):84-86.
- [14] 何晶,丁文龙.雪旺氏细胞在周围神经损伤修复中的作用及其分子机制[J].解剖科学进展,2005,11(4):367-372,376.
- [15] 付国强,曹义战,王伯良.兔坐骨神经电损伤后区域雪旺氏细胞增殖变化及分析[J].重庆医学,2009,38(8):920-921.
- [16] Markus A, Patel TD, Snider WD. Neurotrophic factors and axonal growth. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12(5):523-531.
- [17] May F, Weidner N, Matiassek K, et al. Schwann cell seeded guidance tubes restore erectile function after ablation of cavernous nerves in rats. *J Urol.* 2004;172(1):374-377.
- [18] 王冠军,卢世璧,孙明学.周围神经退化性再生的细胞和分子生物学机制[J].中国康复理论与实践,2007,13(3):258-260.
- [19] Pasterkamp RJ, Giger RJ, Verhaagen J. Regulation of semaphorin III/collapsin-1 gene expression during peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol.* 1998;153(2):313-327.
- [20] Liu H, Kim Y, Chattopadhyay S, et al. Matrix metalloproteinase inhibition enhances the rate of nerve regeneration in vivo by promoting dedifferentiation and mitosis of supporting schwann cells. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(4):386-395.
- [21] Lohmeyer JA, Machens HG. Basics and Current Approaches to Tissue Engineering in Peripheral Nerve Reconstruction. *Neurosurgery Quarterly.* 2009;19(2):101-109.
- [22] Sulaiman OA, Gordon T. Role of chronic Schwann cell denervation in poor functional recovery after nerve injuries and experimental strategies to combat it. *Neurosurgery.* 2009;65(4 Suppl): A105-114.
- [23] 邵水金,单宝枝,严振国,等.电针对大鼠坐骨神经损伤后轴突转运的影响[J].针刺研究,1998(1):66-68.
- [24] Gordon T, Chan KM, Sulaiman OA, et al. Accelerating axon growth to overcome limitations in functional recovery after peripheral nerve injury. *Neurosurgery.* 2009;65(4 Suppl): A132-144.

致谢: 邵水金老师对该论文在写作过程中给予悉心指导,感谢老师给予充分的理解和支持。

关于作者: 第一作者调研、分析文献,并完成本综述,第一作者对本文负责;通讯作者指导论文构架、审核论文并提出了重要修改意见。

基金资助: 上海市教育委员会重点学科建设项目(J50301);上海中医药大学名师传承研究工程第二阶段建设项目。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 许旺细胞在损伤神经的再生过程中发挥的修复作用已得到普遍认可。认为其是通过改变受损神经的周围微环境来发挥这一作用。

本综述增加的新信息: 文章对该领域各种分散的观点进行了统一归纳,认为电针可以更好地促进许旺细胞增殖、加速神经功能的修复,且此种方法简便实惠,有很好的推广前景。