

脊髓损伤后介导少突胶质前体细胞迁移、增殖和分化的分子机制研究进展

李芳, 周谋望

【关键词】 脊髓损伤; 中枢神经系统损伤; 少突胶质前体细胞

【中图分类号】 R49; R651.2 【DOI】 10.3870/zgkf.2018.03.020

脊髓损伤(spinal cord injuries, SCI)是一种常见的高发性、难治性及致残率极高的中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)损伤;随着社会经济和交通运输业的快速发展,SCI的发生率呈逐年增高趋势,这不仅严重影响患者的生活质量,也对医疗保健系统造成沉重的负担^[1-2]。SCI造成大量少突胶质细胞(Oligodendrocytes, OLs)死亡,进而引起神经元轴突的脱髓鞘改变;脱髓鞘是SCI后一种常见的病理过程,呈慢性、渐进性动态化发展,可进一步加重SCI^[3-4]。所以,要恢复SCI后的神经功能,首先要使髓鞘再生。髓鞘再生是指当轴突发生脱髓鞘后,脱髓鞘病变附近的少突胶质前体细胞(Oligodendrocyte Precursor Cells, OPCs)迁移、增殖并逐步分化为成熟OLs,继而包裹轴突形成新的髓鞘^[5]。OPCs亦被称为NG2细胞或多突胶质细胞,是一种广泛分布于成年CNS中的多能干细胞,约占成年CNS中所有胶质细胞数的5%~8%^[6]。生理情况下,OPCs能在特定信号因子的作用下发生定向迁移、增殖,并最终分化为成熟OLs,包绕轴突形成髓鞘发挥功能^[5]。已知成熟OLs是CNS中唯一的髓鞘形成细胞,但SCI后幸存的OLs处于有丝分裂后并不能进行自我更新^[7-8]。因此,SCI后丢失的OLs必须由OPCs通过迁移、增殖和分化生成,该过程受到多种分子的调控和影响^[9]。本文主要就SCI后介导OPCs迁移、增殖和分化为成熟OLs的相关分子研究进展作一综述,以期临床治疗SCI提供新的思路。

1 SCI后参与OPCs迁移的相关分子

OPCs最早起源于胚胎期腹侧端脑区以及发育后

期的室管膜下区,并由此不断迁移至灰质和白质区,然后分化成髓鞘形成性OLs,发挥相应功能^[10]。SCI后OPCs能快速增殖并迁移至受损脊髓脱髓鞘区,但其迁移能力有限,原因是受到损伤脊髓局部微环境中多种分子的影响^[11]。文献报道,硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)和血小板衍生生长因子A(Platelet-derived growth factor-A, PDGF-A)是介导SCI后OPCs迁移的主要分子^[11-12]。CSPG在正常脊髓中仅少量表达,SCI后表达逐渐增高,而增高的CSPG可抑制OPCs的迁移。2011年,Siebert等^[11, 13]的2篇文献报道了SCI后高度上调的CSPG可以明显抑制OPCs的迁移,并且这种抑制作用可被CSPG抑制剂完全逆转。另外,OPCs含有丰富的PDGF-A受体,PDGF-A通过与该受体结合能明显促进OPCs的迁移;有研究发现,PDGF-A不仅能提高OPCs的迁移能力,还可作为一种信号因子引导OPCs的迁移方向,但SCI后PDGF-A表达下调,从而导致OPCs迁移受限^[12, 14]。由此可见,靶向下调CSPGs和上调PDGF-A可以明显改善SCI后OPCs的迁移。

2 SCI后介导OPCs增殖的主要信号分子

正常情况下,脊髓组织中的大多数OPCs处于静止状态,分裂、分化缓慢^[7, 15]。SCI后OPCs被激活,并在一系列信号分子的共同参与和调控下通过改变其形态学和加速有丝分裂对损伤作出快速增殖反应,以补充受损脊髓处丢失的OPCs^[7, 16]。因此,试对介导SCI后OPCs增殖的主要信号分子作综合分析,可为临床治疗SCI提供更多的方法。

2.1 Wnt信号 Wnt信号途径是进化上高度保守的形态发生信号,主要有3条:β-链蛋白(β-catenin)途径、Wnt/Ca²⁺途径、PCP(planar-cell polarity)途径,目前研究较多的是β-链蛋白途径,而后两条途径的详细传导机制至今尚不清楚^[17]。已有研究发现β-链蛋白

基金项目:国家自然科学基金(国际(地区)合作与交流项目(B60448-03)
收稿日期:2017-05-15

作者单位:北京大学第三医院,北京 100191

作者简介:李芳(1990-),女,在读博士生,主要从事脊髓损伤康复的基础与临床研究。

通讯作者:周谋望, zhouchouwang@163.com

依赖的 Wnt 信号可调控 SCI 后 OPCs 的增殖。在对小鼠进行 SCI 造模之前,特异性删除 OPCs 中的 β -链蛋白以抑制 Wnt 信号传递,可导致 SCI 后 OPCs 的增殖速率大幅下降以及受损脊髓处积聚的 OPCs 明显减少^[18]。另有多篇文献报道,SCI 后 Wnt 信号分子表达上调,上调的 Wnt 信号分子可促进 OPCs 的增殖^[19-20]。

2.2 MMP-9 蛋白 基质金属蛋白酶系(Matrix Metalloproteinase, MMPs)属于锌依赖性细胞外内肽酶家族,包括胶原酶、明胶酶、间质溶解素和膜型 MMPs,其中 MMP-9 又称明胶酶 B,是 MMPs 的主要成员^[21]。MMP-9 在正常脊髓组织中不表达,但在 SCI 后 24~72h 急剧增加,抑制 OPCs 的增殖^[22]。Liu 等^[23]发现 SCI 后 1 天 MMP-9 的表达水平迅速增至高峰,且与假手术组相比增加了 6.07 ± 0.99 倍;MMP-9 抑制剂(SB-3T)治疗组中处于增殖态的 OPCs 数目较单纯 SCI 组明显增多。表明 MMP-9 是 SCI 后 OPCs 增殖的负性调节剂,指出 SCI 后早期抑制 MMP-9 对 SCI 修复过程具有长期有益效应。

2.3 其他 除外上述调控 SCI 后 OPCs 增殖的主要信号分子,另有文献报道,SCI 后上调的脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)和神经营养因子-3(Neurotrophin-3, NT-3)可促进 OPCs 的增殖并增强 SCI 后的髓鞘再生^[7, 24]。SCI 后下调的肿瘤坏死因子受体 2(Tumour Necrosis Factor Receptor 2, TNFR2)抑制 OPCs 的增殖^[25]。此外,SCI 后表达增加的睫状神经营养因子(Ciliary Neurotrophic Factor, CNTF)和成纤维细胞生长因子-2(Fibroblast Growth Factor-2, FGF-2)相互作用可提高 OPCs 的增殖率^[26]。

3 SCI 后调控 OPCs 分化方向的相关分子

在正常脊髓组织中,OPCs 的主要作用是在需要时分化为 OLs,以促进神经轴突髓鞘的维持和修复;但在 SCI 后,由于局部微环境中多种分子表达的改变导致 OPCs 除分化为 OLs 外,还可转化成星形胶质细胞(Astrocytes, AS)^[3]。

3.1 BMPs 蛋白 骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Proteins, BMPs)是一种低分子量的糖蛋白,属于转化生长因子 β (TGF- β)超家族成员,具有广泛的生物学作用^[7, 27]。不同的 BMPs 具有不同的功能,其中 BMP 2、4、7 在调节胶质细胞谱系的形成、分化等方面起关键作用,它可促使 OPCs 分化为 AS 而相应地减少 OLs 的形成^[28]。正常脊髓组织中,BMPs 表达相对较低;SCI 后其表达急剧上调,继而促进 OPCs 分化为

AS,抑制 OPCs 转化为 OLs,影响髓鞘修复^[29-30]。Cheng 等^[29]的体外实验验证在 OPCs 分化培养基中添加 BMP2/4 或两者后,与单纯的 OPCs 分化培养基相比,显示由 OPCs 分化而来的 OLs 显著减少,同时 AS 明显增加;随后该研究者又探索了不同浓度的 BMPs 对 OPCs 的分化作用,结果发现由 OPCs 生成的 AS 比重呈剂量依赖性增加而由 OPCs 分化成的 OLs 数以剂量依赖式减少。研究表明 BMPs 是促进 OPCs 分化为 AS、抑制其转化为 OLs 的主要因素,且 BMPs 对 OPCs 的作用具有剂量依赖性;SCI 后髓鞘再生失败的原因之一可能与明显上调的 BMPs 导致 OPCs 过多的分化为 AS,进而使得 OLs 生成减少有关。此外,Xiao 等^[30]也得到了相似的结果:即 SCI 后 BMPs 表达显著增加并促进 OPCs 分化成 AS、抑制其生成 OLs。Wang 等^[31]利用大鼠脊髓挫伤模型研究 AS 对成体 OPCs 分化的影响时发现,损伤脊髓 AS 中 BMPs 表达明显增加,并且使用从受损脊髓分离的反应性 AS 的条件培养基处理 OPCs 时,OPCs 减少分化为 OLs,但增加 AS 的生成,而在培养基中加入 BMPs 抑制剂-Noggin 后可逆转反应性 AS 对 OPCs 分化的影响。表明 SCI 后的反应性 AS 是 BMPs 的主要来源以及 BMPs 是决定 SCI 后 OPCs 分化命运的主要因素。但是,Lu 等^[32]体外比较 Noggin 对受损脊髓匀浆提取物组与单纯 BMPs 添加组中 OPCs 分化的影响发现,前者中 AS 的百分比显著高于后者,指出 Noggin 几乎可以完全抑制 BMPs 对 OPCs-AS 分化的影响,但只能部分抑制受损脊髓匀浆组中 OPCs-AS 的分化,说明在受损脊髓中存在除 BMPs 以外的一些成分也调控 OPCs 的分化命运。综上所述,BMPs 信号可能是决定受损脊髓中 OPCs 分化方向的关键因素之一,但不排除有其他信号分子也参与 SCI 后 OPCs 分化方向的调控。

3.2 Olig 蛋白 文献报道,属于螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)转录因子家族的 OLs 谱系基因(Olig)调控 SCI 后 OPCs 的分化,Olig 蛋白可分为碱性 HLH 蛋白和分化抑制剂(Inhibitor of Differentiation, Id)家族^[16]。Olig1 和 Olig2 为两种碱性 HLH 蛋白,在 OPCs 的分化中发挥关键和积极的作用^[29]。有研究观察到在缺乏 Olig1 和 Olig2 的裸小鼠中无 OLs 的生成,删除 Olig2 导致 OPCs 分化为 AS 增加而 OLs 形成减少,Olig1 和/或 Olig2 过表达可促使 OPCs 向 OLs 方向分化^[16, 29, 33]。Id 家族,尤其是 Id2 和 Id4,可以负性调节 OPCs 分化为 OLs^[34]。由此可知,OPCs 分化的命运可能取决于 Olig 蛋白之间的动态平衡。据报道,Olig1 和 Olig2 能与 BMPs 信号相互作用调节

成体 SCI 后 OPCs 的分化,过表达的 Olig1 和 Olig2 可明显阻断由 BMPs 诱导的成体 OPCs 的 AS 分化^[29]。已知 BMPs 分子激活 pSMAD 蛋白,其移位进入细胞核与 p300 形成复合物,从而直接激活 GFAP 启动子^[35]。然而,Olig2 可与 p300 相互作用以中断 p300 与 pSMAD 形成复合物,进而抑制 AS 特异性 GFAP 启动子的激活^[36]。由于 Olig1 和 Olig2 结构的相似性,故 Olig1 也可能通过相同的机制抑制 OPCs 分化为 AS^[29]。这表明只有当 Olig1 和 Olig2 下调时 BMPs 才能通过 pSMAD-p300 复合物激活 GFAP 启动子而诱导成体 OPCs 分化成 AS。SCI 导致 BMPs 急剧增加而 Olig1 和 Olig2 表达下调,因此可推测 SCI 后 OPCs 过多的分化成 AS 是由上调的 BMPs 与下调的 Olig1 和 Olig2 协同完成的。另外,Samanta 等^[37]的研究指出,SCI 后在 OPCs 中过表达的 Id 2 和 Id 4 可与 OPCs 胞质中的 Olig1 和 Olig2 结合,以阻止它们转位到胞核,从而阻断 Olig1 和 Olig2 与靶 DNA 结合,继而抑制 OPCs 分化为 OLs。

3.3 Nrg-1 蛋白 神经调节蛋白(Neuregulin, Nrg)家族是一类调节细胞生长和分化的多肽类神经生长因子,属于表皮生长因子超家族成员^[38]。Nrg-1 是 Nrg 家族的成员之一,主要由神经元分泌产生,是参与 OPCs 生存、分化和髓鞘再生的最著名生长因子之一^[39]。Nrg-1 与受体 ErbB 蛋白结合并激活 ErbB 受体的酪氨酸激酶活性,从而触发下游信号通路,激活一系列细胞内的生物学级联反应,包括刺激 OPCs 分化、轴突再生等^[40]。已有研究证实,SCI 可诱导 Nrg-1 下调,下调的 Nrg-1 会限制 OPCs 分化为 OLs^[41]。Gauthier 等^[41]的研究发现,大鼠脊髓压迫性损伤后 Nrg-1 持续快速下降,并且在损伤后期也不能恢复其至基础水平;持续鞘内施用重组人 Nrg-1 可促进受损脊髓处 OPCs 分化成 OLs、同时减少 AS 的生成,指出 Nrg-1 可能是治疗 SCI 的潜在靶标。另有文献指出,Nrg-1 是促进 OPCs 分化为 OLs 的强有力的生长因子,SCI 后 Nrg-1 的显著下调是髓鞘再生失败和胶质瘢痕形成的根本原因之一^[42]。

3.4 Notch 信号通路 Notch 信号途径是当前神经干细胞研究领域的一大热点。其作为一个高度保守的信号通路,主要介导分化抑制信号^[43]。Notch 受体是一种膜整合性蛋白,当 Notch 受体与配体结合时,Notch 信号途径被激活,负性调控 OPCs 分化为 OLs^[44]。Hammond 等^[43]的研究利用化学诱导的小鼠脑局部脱髓鞘模型发现,脱髓鞘病变处的反应性 AS 高表达内皮素-1(Endothelin-1, ET-1),ET-1 可激活 OPCs 中的 Notch 信号通路,从而导致由 OPCs 分

化而来的 OLs 数目明显减少、AS 比例明显增加。

3.5 Shh 蛋白 音猬因子(Sonic Hedgehog, Shh)是胚胎发育过程中由脊索产生的一种重要的发育调控因子,其作用于脊髓发育过程中的多个环节,特别是对 OPCs 的分化和轴突生长发挥重要作用^[45]。文献报道,Shh 决定 OPCs 的分化命运,促进 OLs 形成、抑制 AS 产生,指出它在 SCI 后发挥双重有益作用,即刺激神经轴突再髓鞘化和减少胶质瘢痕形成^[46]。Lowry 等^[46]利用 Shh 治疗小鼠脊髓半切伤的研究发现局部施用的 Shh 可明显减少受损脊髓处的星形胶质瘢痕,分析原因可能与 Shh 抑制 SCI 后的 OPCs-AS 分化有关。Sussman 等^[47]发现 SCI 后,Shh 在损伤部位高表达并长期存在,Shh 可以改变受损脊髓 OPCs 的分化命运,驱动其过多的分化成 OLs、同时减少 AS 的形成,以促进 SCI 后神经功能的恢复。

3.6 其他 除上述调控 SCI 后 OPCs 分化方向的重要信号分子外,SCI 后上调的 Mash1 转录因子、NF- κ B 信号、CSPG 分子、TROY 信号、LINGO-1 蛋白、TNF- α /TNFR1 信号亦可抑制 OPCs 转化为 OLs,但不确定它们对 OPCs-AS 分化的作用^[25, 42]。另有研究指出,JAK(Janus 激酶)-STAT3(信号转导和转录激活子 3)信号促进 SCI 后神经干细胞分化为 AS、增强 OPCs 转化成 OLs,但不影响源自 OPCs 的 AS 生成^[48]。

4 展望

OPCs 因具有自我更新、分化和修复髓鞘的潜能而引起广泛关注,但它的研究仍存在着很多需要解决的问题,尤其是关于 SCI 后介导 OPCs 迁移、增殖和分化的相关分子的研究报道较少,并且其相关调节网络的复杂性至今未被完全阐明,这将是未来研究的关键领域^[7]。今后我们可在此研究方向主要关注于:①继续探寻更多的介导 SCI 后 OPCs 迁移、增殖和分化的信号分子;②从基因水平深入研究相关信号分子的具体调控机制;③进行临床实验,通过外源性施用信号分子,以促进 SCI 后的髓鞘再生。

【参考文献】

- [1] Zhang HL, Wang J, Tang L. Sema4D knockdown in oligodendrocytes promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. Cell Biochem Biophys. 2014, 68(3):489-496.
- [2] 施海燕,郝又国,陆伟伟. 脊髓损伤的康复治疗进展[J]. 中国康复, 2012, 27(1):44-46.
- [3] Hackett AR, Lee JK. Understanding the NG2 Glial Scar after Spinal Cord Injury[J]. Front Neurol. 2016, 7(2):199-210.
- [4] 孔建,张宏男,贾丹,等. 少突胶质前体细胞修复损伤脊髓的组织学变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(49):9192-9195.
- [5] Wu B, Sun L, Li P, et al. Transplantation of oligodendrocyte precursor cells improves myelination and promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. Injury. 2012, 43(6):794-801.
- [6] 赵红,张拥波,王得新,等. 大鼠局灶性脑缺血后少突胶质前体细

- 胞激活及髓鞘再生的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(4):332-334.
- [7] Li N, Leung GK. Oligodendrocyte Precursor Cells in Spinal Cord Injury: A Review and Update[J]. Biomed Res Int, 2015, 23(5): 195-204.
- [8] 孔建, 张宏男, 贾丹, 等. 少突胶质前体细胞修复损伤脊髓的组织学变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(49):192-195.
- [9] Zhang C, Zhang G, Rong W, et al. Oscillating field stimulation promotes spinal cord remyelination by inducing differentiation of oligodendrocyte precursor cells after spinal cord injury[J]. Biomed Mater Eng, 2014, 24(6):3629-3636.
- [10] Tsai HH, Niu J, Munji R, et al. Oligodendrocyte precursors migrate along vasculature in the developing nervous system[J]. Science, 2016, 351(6271):379-384.
- [11] Siebert JR, Stelzner DJ, Osterhout DJ. Chondroitinase treatment following spinal contusion injury increases migration of oligodendrocyte progenitor cells[J]. Exp Neurol, 2011, 231(1):19-29.
- [12] Frost EE, Zhou Z, Krasnesky K, et al. Initiation of oligodendrocyte progenitor cell migration by a PDGF-A activated extracellular regulated kinase (ERK) signaling pathway[J]. Neurochem Res, 2009, 34(1):169-181.
- [13] Siebert JR, Osterhout DJ. The inhibitory effects of chondroitin sulfate proteoglycans on oligodendrocytes [J]. J Neurochem, 2011, 119(1):176-188.
- [14] Zhang H, Vutskits L, Calaora V, et al. A role for the polysialic acid - neural cell adhesion molecule in PDGF-induced chemotaxis of oligodendrocyte precursor cells[J]. 2004, 117(1):93-103.
- [15] 黄思琴, 漆伟, 曾志华, 等. 电针对大鼠 CSCI 后少突胶质前体细胞表达的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(6):919-923.
- [16] Huang S, Tang C, Sun S, et al. Protective Effect of Electroacupuncture on Neural Myelin Sheaths is Mediated via Promotion of Oligodendrocyte Proliferation and Inhibition of Oligodendrocyte Death After Compressed Spinal Cord Injury[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3):1870-1881.
- [17] Kuhl M. The WNT/calcium pathway: biochemical mediators, tools and future requirements[J]. Front Biosci, 2004, 9(71):967-974.
- [18] Rodriguez JP, Coulter M, Miotke J, et al. Abrogation of beta-catenin signaling in oligodendrocyte precursor cells reduces glial scarring and promotes axon regeneration after CNS injury[J]. J Neurosci, 2014, 34(31):10285-10297.
- [19] Fernandez-Martos CM, Gonzalez-Fernandez C, Gonzalez P, et al. Differential expression of Wnts after spinal cord contusion injury in adult rats[J]. PLoS One, 2011, 6(11):27000-27010.
- [20] Gonzalez P, Fernandez-Martos CM, Gonzalez-Fernandez C, et al. Spatio-temporal expression pattern of frizzled receptors after contusive spinal cord injury in adult rats[J]. PLoS One, 2012, 7(12):50793-50801.
- [21] Boz C, Ozmenoglu M, Velioğlu S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2006, 108(2):124-128.
- [22] Yu F, Kamada H, Niizuma K, et al. Induction of mmp-9 expression and endothelial injury by oxidative stress after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2008, 25(3):184-195.
- [23] Liu H, Shubayev VI. Matrix metalloproteinase-9 controls proliferation of NG2+ progenitor cells immediately after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2011, 231(2):236-246.
- [24] Zhang HT, Gao ZY, Chen YZ, et al. Temporal changes in the level of neurotrophins in the spinal cord and associated precentral gyrus following spinal hemisection in adult Rhesus monkeys[J]. J Chem Neuroanat, 2008, 36(3-4):138-143.
- [25] Bracchi-Ricard V, Lambertsen KL, Ricard J, et al. Inhibition of astroglial NF-kappaB enhances oligodendrogenesis following spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2013, 10(1):1-16.
- [26] Tripathi RB, Mctigue DM. Chronically increased ciliary neurotrophic factor and fibroblast growth factor-2 expression after spinal contusion in rats[J]. J Comp Neurol, 2008, 510(2):129-144.
- [27] 范春玲. BMP 信号对大鼠脊髓神经胶质细胞发育及功能的影响[D]. 中南大学, 2013.
- [28] Yanagisawa M, Takizawa T, Ochiai W, et al. Fate alteration of neuroepithelial cells from neurogenesis to astrocytogenesis by bone morphogenetic proteins[J]. Neurosci Res, 2001, 41(4):391-396.
- [29] Cheng X, Wang Y, He Q, et al. Bone morphogenetic protein signaling and olig1/2 interact to regulate the differentiation and maturation of adult oligodendrocyte precursor cells[J]. Stem Cells, 2007, 25(12):3204-3214.
- [30] Xiao Q, Du Y, Wu W, et al. Bone morphogenetic proteins mediate cellular response and, together with Noggin, regulate astrocyte differentiation after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2010, 221(2):353-366.
- [31] Wang Y, Cheng X, He Q, et al. Astrocytes from the contused spinal cord inhibit oligodendrocyte differentiation of adult oligodendrocyte precursor cells by increasing the expression of bone morphogenetic proteins[J]. J Neurosci, 2011, 31(16):6053-6058.
- [32] Lu HZ, Wang YX, Zou J, et al. Differentiation of neural precursor cell-derived oligodendrocyte progenitor cells following transplantation into normal and injured spinal cords[J]. Differentiation, 2010, 80(4-5):228-240.
- [33] Zhu X, Zuo H, Maher BJ, et al. Olig2-dependent developmental fate switch of NG2 cells[J]. Development, 2012, 139(13):2299-2307.
- [34] Kondo T, Raff M. The Id4 HLH protein and the timing of oligodendrocyte differentiation[J]. EMBO J, 2000, 19(9):1998-2007.
- [35] Nakashima K, Yanagisawa M, Arakawa H, et al. Synergistic signaling in fetal brain by STAT3-Smad1 complex bridged by p300[J]. Science, 1999, 284(5413):479-482.
- [36] Fukuda S, Kondo T, Takebayashi H, et al. Negative regulatory effect of an oligodendrocytic bHLH factor OLIG2 on the astrocytic differentiation pathway[J]. Cell Death Differ, 2004, 11(2):196-202.
- [37] Samanta J, Kessler JA. Interactions between ID and OLIG proteins mediate the inhibitory effects of BMP4 on oligodendroglial differentiation[J]. Development, 2004, 131(17):4131-4142.
- [38] Ortega MC, Bribrán A, Peregrin S, et al. Neuregulin-1/ErbB4 signaling controls the migration of oligodendrocyte precursor cells during development[J]. Exp Neurol, 2012, 235(2):610-620.
- [39] Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(6):437-452.
- [40] Brinkmann BG, Agarwal A, Sereda MW, 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.
- [41] Gauthier MK, Kosciuczyk K, Tapley L, et al. Dysregulation of the neuregulin-1-ErbB network modulates endogenous oligodendrocyte differentiation and preservation after spinal cord injury [J]. Eur J Neurosci, 2013, 38(5):2693-2715.
- [42] Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury[J]. J Physiol, 2016, 594(13):3539-3552.
- [43] Hammond TR, Gadea A, Dupree J, et al. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through notch activation [J]. Neuron, 2014, 81(3):588-602.
- [44] Gaiano N, Fishell G. The role of notch in promoting glial and neural stem cell fates[J]. Annu Rev Neurosci, 2002, 25(5):471-490.
- [45] Bambakidis NC, Wang X, Lukas RJ, et al. Intravenous hedgehog agonist induces proliferation of neural and oligodendrocyte precursors in rodent spinal cord injury[J]. Neurosurgery, 2010, 67(6):1709-1715.
- [46] Lowry N, Goderie SK, Lederman P, et al. The effect of long-term release of Shh from implanted biodegradable microspheres on recovery from spinal cord injury in mice[J]. Biomaterials, 2012, 33(10):2892-2901.
- [47] Sussman CR, Davies JE, Miller RH. Extracellular and intracellular regulation of oligodendrocyte development: roles of Sonic hedgehog and expression of E proteins[J]. Glia, 2002, 40(1):55-64.
- [48] Hackett AR, Lee DH, Dawood A, et al. STAT3 and SOCS3 regulate NG2 cell proliferation and differentiation after contusive spinal cord injury[J]. Neurobiol Dis, 2016, 89(1):10-22.