

## • 综 述 •

## 施万细胞在周围神经疾病中的免疫调节研究进展

高 翌<sup>1</sup>, 骆天炯<sup>1</sup>, 宣 思<sup>2</sup> 综述, 过伟峰<sup>2△</sup> 审校

(1. 南京中医药大学附属南京中医院老年病科, 江苏 南京 210022; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 施万细胞(SCs)是周围神经系统最丰富的神经胶质细胞。SCs对神经纤维的生物学特性具有动态调节作用,为轴突提供代谢支持。SCs具有高度的分化可塑性,在损伤和疾病时可再分化和去分化,并积极参与再生和炎症过程。SCs在许多病理过程中发挥着重要作用,包括损伤诱导的神经修复、神经退行性疾病、炎症、神经性疼痛和癌症,部分原因是其免疫调节作用。该文围绕近几年开展的关于SCs在周围神经系统损伤和病变时的免疫反应的研究进行了综述。

**[关键词]** 施万细胞; 周围神经疾病; 免疫; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.029

中图法分类号:R392.12

文章编号:1009-5519(2023)02-0313-07

文献标识码:A

**Research Progress on immune regulation of Schwann cells in peripheral nerve diseases**GAO Zhao<sup>1</sup>, LUO Tianjiong<sup>1</sup>, XUAN Si<sup>2</sup>, GUO Weifeng<sup>2△</sup>

(1. Department of Geriatrics, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210022, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

**[Abstract]** Schwann cells (SCs) are the most abundant glial cells in the peripheral nervous system (PNS). SCs can dynamically regulate the biological characteristics of nerve fibers and provide metabolic support for axons. SCs also have a high degree of differentiation plasticity, can redifferentiate and dedifferentiate in response to injury and disease, and are actively involved in regenerative and inflammatory processes. SCs play an important role in many pathological processes, including injury-induced nerve repair, neurodegenerative diseases, inflammation, neuropathic pain and cancer, in part because of their ability to immune regulation. This review focused on the recent studies on the immune response of SCs to PNS injury and lesion.

**[Key words]** Schwann cells; Peripheral nervous system; Immunity; Review

施万细胞(SCs)是周围神经系统(PNS)最丰富的神经胶质细胞,分为髓鞘化和非髓鞘化两种。髓鞘化SCs包绕直径大于1 μm的大口径轴突,在相邻SCs之间留下无髓鞘间隙,形成郎飞氏结节,有利于神经冲动跳跃式传导,加快传播速度。非髓鞘化SCs不包裹轴突,但直径小于1 μm的小口径轴突嵌在非髓鞘化SCs的细胞膜中,形成凹槽样结构。几个小口径轴突有时嵌入同一个非髓鞘化SCs的细胞膜,称为Remak纤维束。SCs对神经纤维的生物学特性具有动态调节作用,构成血液-神经界面,为轴突提供代谢支持,调节神经损伤反应。SCs还具有高度的分化可塑性,在损伤和疾病时可再分化和去分化,并积极参与再生和炎症过程。因此,在生理和病理条件下SCs的作用对轴突功能至关重要。SCs在许多病理过程中

均发挥着重要作用,包括损伤诱导的神经修复、神经退行性疾病、炎症、神经性疼痛和癌症,部分原因是其能调节免疫反应。现将近几年开展的关于SCs在PNS损伤和病变时的免疫反应的研究综述如下。

**1 SCs与周围神经损伤(PNI)后炎症的研究**

神经损伤触发髓鞘化、非髓鞘化SCs转化为一种专门促进修复的细胞表型,为PNI后轴突再生提供环境。损伤诱导的SCs重编程包括髓鞘化基因的下调与一系列修复支持特征的激活,包括营养因子的上调,作为固有免疫反应一部分的细胞因子水平升高,通过SCs髓鞘自噬激活导致的髓鞘清除及巨噬细胞募集,并形成再生轨道以引导轴突到靶点。近几年关于PNI后SCs与巨噬细胞及炎症因子的相关研究受到较多的关注。

△ 通信作者, E-mail: gwfwfg@sina.com。

一般关于损伤后第 1 周 SCs 基因表达的整体变化的知识主要基于整个坐骨神经在挤压或横断损伤前后的数据,因此,并不能区分神经中 SCs 特异性的转录组变化和其他细胞类型的基因表达。LUTZ 等<sup>[1]</sup>从未损伤和神经挤压损伤后第 3、5、7 天大鼠坐骨神经中急性纯化 SCs,并进行高分辨率 RNA 测序(RNA-seq)转录分析。并且对全坐骨神经在同一时间点也进行了 RNA-seq 分析,结果显示,损伤后 SCs 的分泌型磷蛋白 1 等基因明显上调,而胶质细胞源性神经营养因子受体  $\alpha 1$ 、神经轴突生长促进因子 2、磷脂酰肌醇蛋白聚糖、sparcl 样蛋白 1 4 个基因为 SCs 单独上调,在髓内并没有上调。提示 PNI 后神经炎症的髓系和胶质成分的分化,并突出了 SCs 损伤反应的分子机制。

DUN 等<sup>[2]</sup>发现,发生 PNI 后尽管 SCs 迁移在近端神经残端轴突延伸之后才开始,但会在损伤后第 5 天取代再生轴突,并为再生轴突穿越神经桥提供通路。SCs、巨噬细胞、中性粒细胞、神经周围细胞、神经成纤维细胞、内皮细胞是形成神经桥的主要细胞类型,在再生过程中调节彼此在神经桥中的募集、迁移和组织。要在神经桥中表达 Slit3 基因的巨噬细胞和表达 Robo1 基因的迁移 SCs 之间发出 Slit3-Robo1 信号,以保持 SCs 在神经桥内,再生轴突会跟随 SCs 索并穿过神经桥。在 Sox2、Slit3、Robo1 敲除小鼠中坐骨神经横断损伤后 SCs 异常迁移,轴突再生遵循异位迁移 SCs 离开神经桥的路径。

组蛋白去乙酰化酶在 SCs 损伤后的表观遗传调控有助于 SCs 经历去分化和再分化过程,但其介导的延长炎症反应时间或持续时间的改变可影响随后的修复和再生。YADAV 等<sup>[3]</sup>在体内坐骨神经横断损伤模型中发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂——苯丁酸钠(PBA)可显著抑制横断损伤部位的促炎细胞因子分泌,抑制延长的炎症状态,提高再生神经组织中蛋白基因产物 9.5 和髓鞘碱性蛋白的表达水平,为轴突再生和再髓鞘形成提供了有利的微环境,增加了腓肠肌相对重量百分比,并保持了肌束的完整性。

LU 等<sup>[4]</sup>发现,巨噬细胞来源的血管内皮生长因子-A(Vegf-A)在神经损伤后神经肌肉连接(NMJ)的神经再支配中不可或缺,并且与非髓鞘化终末 SCs (tSCs)有关。tSCs 在神经损伤后延伸 NMJ 之间的细胞质突起,诱导轴突生长和 NMJ 神经再生。神经损伤修复后末端靶肌中巨噬细胞数量和 Vegf-A 表达均增加。在体内实验中使用 Vegf 受体 2 抑制剂——cabozantinib 给野生型小鼠灌胃后与生理盐水对照组比较,tSCs 细胞质延长减少,NMJ 神经再生减少。巨

噬细胞中 Vegf-A 条件敲除小鼠表现出对 NMJ 神经再生更持久的不利影响和更差的功能肌肉恢复。

G 蛋白偶联受体 126 抗体(Gpr126)是一种黏附 G 蛋白偶联受体,不仅对 SCs 髓鞘形成至关重要,对 NMJ 的 tSCs 也具有重要功能。JABLONKA-SHARIFF 等<sup>[5]</sup>发现,神经切断和修复后 tSCs 缺失 Gpr126 小鼠表现出延迟的 NMJ 神经再生,改变 tSCs 形态,降低中枢神经特异蛋白 S100 $\beta$  表达,减少 tSCs 细胞质过程延伸,导致老年小鼠后肢出现 NMJ 维持缺陷;与对照组比较,NMJ 神经损伤后促进神经再生的免疫反应也因巨噬细胞浸润减少、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和细胞因子异常表达而改变。

XU 等<sup>[6]</sup>在采用改良坐骨神经钳损伤方法的大鼠模型中发现,经软脂酸(PA)刺激后,SCs 中的 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)的表达和分泌被 PA 处理增强。此外,PA 激活了 toll 样受体 4(TLR4)信号通路相关蛋白,并刺激 TLR4 和髓样分化蛋白 2(MD2)之间的强关联,阻断 TLR4 或 MD2 可逆转 PA 诱导的炎症反应和 TLR4 下游信号通路。因此,推测饱和脂肪酸作为内源性配体激活 TLR4/MD2,从而引发坐骨神经损伤时的 SCs 炎症。

CHEN 等<sup>[7]</sup>发现,白血病抑制因子(LIF)蛋白在大鼠坐骨神经损伤后的 SCs 中大量表达,抑制或升高 LIF 分别增加或降低 SCs 增殖率和迁移能力。LIF 是一种刺激神经元发育和存活的多效细胞因子。在体内应用小干扰 RNA 对抗 PNI 后的 LIF,可促进 SCs 迁移和增殖,轴突延伸和髓鞘形成。通过电生理学和行为学研究表明,抑制 LIF 有利于损伤周围神经的功能恢复。

中枢神经损伤后的再生非常有限,然而 PNS 可以再生。周围神经胶质的功能,特别是 SCs 起到神经营养和物理支持,有效吞噬和清除碎片的能力,以及调节炎症环境的作用,被认为是 PNS 再生能力的关键。近年来,关于 SCs 在 PNI 的作用机制方面的认知不断深入。早先的观点认为,损伤后 SCs 经历去分化,从有髓鞘/无髓鞘表型转化为不成熟表型;近年来的研究表明,对损伤做出反应的 SCs 是通过重编程下调了髓鞘形成和轴突支持所需的基因<sup>[2,6]</sup>。上述研究关注 PNI 过程中 SCs 与髓质不同的分子表达及修复型 SCs 通过多种炎症因子在不同时间点和不同分子通路对神经损伤后修复的调控,探讨了 SCs 在 PNI 和随后的神经修复全过程中的炎症机制,不仅为通过 SCs 干预 PNI 后的神经修复提供了靶点,也成为目前的研究热点,为 PNI 后 SCs 移植提供了精准调控的依据。

## 2 SCs 与周围神经病变炎症的研究

**2.1 神经性疼痛** 神经性疼痛是指由神经病变或疾病引起的疼痛状态,包括自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏,与功能障碍、残疾、抑郁、睡眠紊乱和生活质量下降有关。随着对神经性疼痛机制研究的深入发现,其不仅与神经元有关,还与胶质细胞及在外周神经系统中与 SCs 密切相关。目前,SCs 通过炎症因子介入神经性疼痛的炎症级联反应及通道研究成为关注热点。XIE 等<sup>[8]</sup>研究表明,周围神经的非髓鞘 SCs 的核因子- $\kappa$ B-环氧合酶-2(NF- $\kappa$ B-COX2)信号通路对维持体内神经性疼痛是必要的,其采用条件敲除小鼠,并使用 floxed COX2 基因特异性灭活 COX2 基因;使用四环素转运激活剂系统抑制 NF- $\kappa$ B 的活化。有研究发现,在 COX2 cKO 小鼠及胶质 NF- $\kappa$ B 信号通路降低的小鼠中神经损伤后的神经性疼痛行为显著降低。采用土霉素限制转基因表达只对中枢神经胶质有影响,而不影响外周神经胶质信号。发现 NF- $\kappa$ B-COX2 单在中枢神经胶质中信号失活不能表现出镇痛效果。表明外周神经系统的周围神经非髓鞘 SCs 是 COX2 激活的细胞来源,对维持神经损伤后的机械过敏是必要的。MA 等<sup>[9]</sup>发现,IL-1 $\beta$  激活神经损伤后的 SCs 参与神经性疼痛发展的关键基因,其采用 RNA-seq 方法识别 IL-1 $\beta$  对大鼠 SCs(RSC)96 基因标记的影响发现,5 个关键的显著差异表达基因上调与免疫和炎症相关过程、神经营养因子的产生和 SCs 增殖相关,并且采用大鼠慢性缩窄损伤坐骨神经免疫荧光技术证实了关键基因在 SCs 中的表达。此外,还发现 IL-1 $\beta$  处理导致 p38/细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化增加,p38/ERK 激活物增强了 IL-1 $\beta$  对一些关键基因表达的影响,而 p38/ERK 抑制剂可逆转这些影响。HU 等<sup>[10]</sup>通过实验研究发现,纤毛神经营养因子(CNTF)在 SCs 中高表达,通过激活信号传感器、转录激活因子 3 和 IL-6 介导神经炎症反应,揭示了 CNTF-转录激活因子 3-IL-6 轴介导从外周至脊髓的炎症级联反应的发生和进展。CNTF 缺乏可减轻背根神经节的神经炎症和脊髓损伤后疼痛,用于感觉神经的重组 CNTF 再现了背根神经节和脊髓的神经炎症,并伴随疼痛的发展。SCs 来源的趋化因子(C-X-C 基元)配体 1(CXCL1)通过调节小鼠巨噬细胞浸润参与了人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)中糖蛋白 120(gp120)诱导的神经病理性疼痛。gp120 由 HIV-1 外壳蛋白的神经炎症反应产生,是与 HIV 相关远端感觉神经病变的原因。NTOGWA 等<sup>[11]</sup>在实验中证明了来自 HIV-1 株的 T 淋巴细胞系 X4 gp120 诱导小鼠的机械过敏和自发的疼痛样行为。经基因表达

阵列确定,CXCL1、巨噬细胞和中性粒细胞的趋化剂在 gp120 处理的培养 SCs 中增加。重组 CXCL1 诱导了周围神经的疼痛样行为,并伴有巨噬细胞浸润。反复注射 CXCL1 受体拮抗剂或 CXCL1 中和抗体可防止 gp120 治疗小鼠的疼痛样行为和巨噬细胞浸润。

**2.2 PNS 脱髓鞘疾病** PNS 脱髓鞘疾病包括 Guillain Barré 综合征,也称为急性炎症性脱髓鞘性多神经病、慢性炎性脱髓鞘多神经病变和多发性硬化。巨噬细胞吞噬髓鞘为其基本特征之一,机制尚不清楚。KOIKE 等<sup>[12]</sup>研究表明,在个别病例中巨噬细胞似乎会选择有髓纤维的特定部位,如 SCs 包裹形成的郎飞氏结节以启动脱髓鞘,而 SCs 微绒毛表达的膜突蛋白抗体与巨细胞病毒感染后的急性炎症性脱髓鞘性多神经病的联系已被认为是相关的。

**2.3 周围神经局部炎症** 周围神经的局部炎症是多种疾病的病理表现之一,SCs 以炎症因子为介质参与了周围神经炎症,并且对疾病的发生、发展有影响。MUSUMECI 等<sup>[13]</sup>发现,将大鼠 SCs 暴露于脂多糖,模拟局部炎症环境,促炎性细胞因子水平呈时间依赖性增加,包括 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、IL-17A、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1 等。但保护性血管活性肠肽(VIP)和垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)的表达水平升高,VIP、PACAP 共同受体血管活性肠肽受体 1(VPAC-1)和 VPAC-2 水平降低。下调的微小 RNA(miRNA)包括 miR-181b、miR-145、miR-27a、miR-340 和 miR-132,上调的 miRNA 包括 miR-21、miR-206、miR-146a、miR-34a、miR-155、miR-204 和 miR-29a,提示免疫刺激下 SCs 培养物中异常调节的 miRNA 网络与保护性 VIP/PACAP 神经肽系统的潜在交叉。PERMPOONPUTTANA 等<sup>[14]</sup>发现,降钙素基因相关肽可能在启动外周神经系统炎症过程中发挥着直接作用。降钙素基因相关肽是一种内源性神经肽,通过环磷酸腺苷-蛋白激酶 A-ERK 信号级联导致 IL-1 $\beta$ 、IL-6 显著生成,介导 SCs 中的炎症反应。但与 TNF- $\alpha$  水平无关。PBA 通过抑制组蛋白去乙酰化酶介导延长的炎症状态,以利于神经横断损伤后轴突再生和再髓鞘形成。在体外 SCs 炎症模型中,PBA 降低了脂多糖诱导的促炎性细胞因子——TNF- $\alpha$  的表达和分泌,还影响了 NF- $\kappa$ B-p65 磷酸化和易位的瞬时变化<sup>[3]</sup>。

**2.4 肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)** TRIAS 等<sup>[15]</sup>发现,在 ALS 中 SCs 通过集落刺激因子-1(CSF-1)、IL-34、干细胞因子(SCF)的表达调控周围神经炎症。ALS 的病理特征包括周围神经中运动轴突缺失引起沃勒变性和失神经 SCs 并伴免疫细胞浸润。该

研究分析了 ALS 患者和瘫痪 SOD1-G93A 转基因大鼠坐骨神经中的 SCs 表型,结果显示,不同亚群的反应性 SCs 表达 CSF-1 和 IL-34,并与大量神经内膜表达 CSF-1 受体的单核细胞/巨噬细胞密切相互作用,具有吞噬表型的 SCs 和神经内膜巨噬细胞表达 SCF。SCF 是一种通过 c-Kit 原癌基因吸引和激活肥大细胞的营养因子。在 SOD1-G93A 转基因大鼠坐骨神经中 Ki67+SCs 的一个亚群表达了 c-Kit;在 ALS 供体坐骨神经中 c-Kit+肥大细胞也很丰富,但在对照组中没有。特异性的 c-Kit 抑制剂——马赛替尼(Masitinib)抑制 CSF-1R 和 c-Kit,可显著降低 SOD1-G93A 大鼠坐骨神经和腹根的 SCs 反应性和免疫细胞浸润。

### 3 SCs 与糖尿病周围神经病变(DPN)免疫的研究

DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症之一,也是周围神经功能障碍的常见原因。高血糖状态下 SCs 免疫激活、功能受损可能是神经纤维损伤的基础,是 DPN 发病的第一步<sup>[16]</sup>。因此,高血糖状态下 SCs 的病理变化受到关注,药物对此的干预也是目前改善 DPN 的热门靶点。

在糖尿病患者和啮齿类动物模型的神经内膜和血浆中已观察到神经营养因子受体 p75(p75NTR)水平增加,表明该受体可能参与了糖尿病神经病变的发病机制。GONÇALVES 等<sup>[17]</sup>利用 SCs 选择性神经生长因子受体缺失(SC-p75NTR-KO)小鼠模型解决这一假设,高脂饮食诱导肥胖小鼠坐骨神经的电镜观察显示,SCs 的 p75NTR 缺失加重了轴突萎缩和 c-纤维的缺失,RNA-seq 证实了 p75NTR 与溶酶体、吞噬体和免疫通路相关。

XU 等<sup>[18]</sup>研究表明,抗炎细胞因子——IL-10 在体外可抑制糖基化终产物(AGEs)诱导的 SCs 凋亡,其从大鼠坐骨神经中分离培养 SCs,AGEs 作用 48 h 后 SCs 凋亡明显增加,而 IL-10 预处理可抑制 AGEs 诱导的细胞凋亡,并且在 AGEs 作用下细胞内磷酸化 NF-κB 水平高,NF-κB 核定位能力强,而 IL-10 作用下细胞内磷酸化 NF-κB 水平低,细胞质定位能力弱。表明 IL-10 可抑制被 AGEs 激活的 NF-κB。

YUAN 等<sup>[19]</sup>发现,石蒜碱可改善糖尿病小鼠周围神经功能和自噬相关蛋白。体外高糖(HG)培养 RSC96 在石蒜碱处理下显示自噬小体标志物——微管相关蛋白轻链 3 II 增强。此外,在 HG 刺激的 RSC96 中人自噬基因 beclin-1 和自噬相关蛋白 3 抗体降低,石蒜碱处理可逆转这一现象,并且在石蒜碱处理的 HG 培养的 RSC96 中证实了腺苷酸活化蛋白激酶通路的激活。

涂世伟等<sup>[20]</sup>探讨了葛根素(Pue)对 HG 条件下 RSC 系 RSC96 炎症损伤的作用,结果显示,Pue 可减轻 HG 诱导的 RSC96 炎症,其机制可能与 NF-κB 信号通路被抑制有关,其将 RSC96 随机分为对照组、HG 组、Pue 预处理(HG+Pue)组和 NF-κB 抑制剂——吡咯烷二硫代氨基甲酸酯(PDTC)预处理(HG+PDTC)组。与对照组比较,HG 组 RSC96 活力明显降低,Pue 预处理组细胞活力明显提高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,HG 组 NF-κB-p65、p-NF-κB-p65、天冬氨酸半胱氨酸酶-3(Caspase-3)、活化的 Caspase-3、IL-1β、TNF-α 蛋白水平均明显升高,经 Pue 或 PDTC 预处理后,上述蛋白水平均明显下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );HG 组 IL-1β、IL-6 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与 HG 组比较,HG+Pue 组、HG+PDTC 组 IL-1β、IL-6 水平均明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,HG 组 NF-κB 共定位系数较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 HG 组比较,HG+Pue 组、HG+PDTC 组共定位系数均明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

番木鳖苷是常用中药山茱萸的主要有效成分,已被证明具有抗氧化和抗炎的神经保护作用。CHENG 等<sup>[21]</sup>评估了番木鳖苷对 HG(25 mM)诱导的 RSC96 损伤的神经保护作用,RSC96 经番木鳖苷(0.1、1、10、25、50 μM)预处理后暴露于 HG 环境,HG 处理后的 RSC96 持续丧失细胞活力,活性氧生成,NF-κB 核转位,P2×7 嘌呤能受体和硫氧还蛋白相互作用蛋白表达,NLRP3 炎症小体(NLRP3、ASC、Caspase-1)激活,IL-1β、IL-18 成熟,而番木鳖苷预处理可降低上述作用。提示番木鳖苷抑制 NLRP3 炎症小体激活以防止 RSC96 焦亡。

丹酚酸 A(SalA)是常用中药丹参的主要水溶性成分。XU 等<sup>[22]</sup>发现,SalA 可减轻 HG 诱导的细胞活性和髓鞘形成,其机制为 SalA 除表现为较强的抗氧化作用外,还通过下调炎症因子 mRNA 表达,显著减轻神经炎性反应,HG 损伤上调了炎症细胞因子——IL-6、细胞间黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白-1、COX2、TNF-α mRNA 表达,而 SalA 处理显著下调上述炎性细胞因子的表达。

### 4 SCs 与癌症相关性周围神经病变的免疫研究

癌症相关性周围神经病变包括癌症本身引起的周围神经病变和化疗引起的周围神经病变。化疗诱导的周围神经病变的病理生理机制主要包括线粒体功能障碍、钙稳态变化、氧化应激、凋亡途径活化、髓鞘和非髓鞘纤维丢失、免疫系统活化及离子通道表达

活性增加等,不同种类化疗药物导致神经病变的机制不同,SCs 参与的机制也不尽相同。

DE LOGU 等<sup>[23]</sup>发现,SCs 通过瞬时受体电位锚蛋白-1(TRPA1)激活,释放 M-CSF 和氧化应激维持癌痛,促进神经内巨噬细胞的扩张和促痛感作用。TRPA1 靶向缺失揭示了 SCs 的 TRPA1 在坐骨神经巨噬细胞扩张和疼痛样行为中的关键作用。

CIPN 是紫杉醇类药物严重的剂量限制性不良反应。KOYANAGI 等<sup>[24]</sup>发现,SCs 衍生的半凝集素-3 在紫杉烷诱导下通过促进巨噬细胞浸润和机械过敏,诱导 CIPN 的发生,血浆半凝集素-3 水平升高是紫杉烷治疗乳腺癌 CIPN 患者和紫杉烷相关 CIPN 小鼠模型的共同病理变化,在小鼠多次腹腔注射紫杉醇后半凝集素-3 水平在坐骨神经内的 SCs 中升高,但在其他外周器官或表达半凝集素-3 的细胞中未升高,并且紫杉醇对 RSC 原代培养物的处理导致半凝集素-3 上调和分泌,体外迁移实验结果也显示,重组半凝集素-3 诱导小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW 264.7 的趋化反应。此外,对原始小鼠坐骨神经进行半乳糖凝集素-3 神经周给药,模拟紫杉醇诱导的巨噬细胞浸润和机械过敏,结果显示,半乳糖凝集素-3<sup>-/-</sup>小鼠缺乏或半乳糖凝集素-3 抑制物可抑制紫杉醇诱导的巨噬细胞浸润和机械过敏。

## 5 年龄对 SCs 在外周神经系统免疫功能中的影响

SCs 在外周神经系统免疫中受到年龄的影响。SCHEIB 等<sup>[25]</sup>采用年轻(2 月龄)和年老(18 月龄)Brown-Norway 雄性大鼠进行坐骨神经移植,将 1 cm 年轻或年老大鼠神经移植入年轻或年老大鼠神经中,轴突被允许再生,直到神经移植体和远端神经在 1、3、7 d 及 2、6 周被收获,6 周时老龄巨噬细胞延迟迁移至损伤神经,老龄 RSC、巨噬细胞体外对髓鞘碎片的吞噬能力较弱。而分析损伤后 1 d 促炎和抗炎细胞因子表达水平发现,衰老神经中 IL-6、IL-10、精氨酸酶 1 表达水平均下降。认为 SCs、巨噬细胞对年老大鼠神经损伤的反应减弱,导致碎片清除效率低下和轴突再生受损。

## 6 以改善 SCs 炎症为靶点治疗的研究

SCs 与损伤后周围神经的再生密切相关,而其免疫调节是再生过程中的重要环节,目前,以改善 SCs 炎症为靶点治疗的研究多围绕其对周围神经再生的影响开展。EHMEDAH 等<sup>[26]</sup>发现,B 族维生素调节巨噬细胞-SCs 相互作用的能力可能在治疗 PNI 方面有前景,其以股神经运动支横断后端-端吻合重建作为实验模型,分为假手术组、手术组和手术联合 B 族维生素治疗组,分离神经进行免疫荧光分析,结果显示,

PNI 以时间依赖性方式调节巨噬细胞与 SCs 的相互作用,B 族维生素复合物治疗促进了 m1 到 m2 巨噬细胞的极化,并加速了从非髓鞘到髓鞘形成的 SCs 的转变,表明 SCs 的成熟、B 族维生素复合物对两种细胞类型的影响均伴随巨噬细胞-SCs 相互作用的增加,所有这些都与损伤神经的再生有关。

淋巴细胞移植改善鼠坐骨神经再生。淋巴细胞移植后轴突、SCs、生长相关蛋白 43 在损伤后 14~28 d 内持续免疫标记。在神经挤压后 14、21 d 时淋巴细胞移植小鼠巨噬细胞和免疫球蛋白 G 免疫标记也较高,在功能方面也观察到淋巴细胞治疗组感觉功能恢复更好<sup>[27]</sup>。

中性粒细胞肽 1(NP-1)又称为  $\alpha$  防御素 1,是  $\alpha$  防御素家族成员,主要由中性粒细胞分泌。NP-1 与 PNI 的修复密切相关。KOU 等<sup>[28]</sup>采用不同浓度 NP-1 处理 RSC96 发现,NP-1 影响神经再生相关多个因子的表达,其中 NF- $\kappa$ B 信号通路具有关键作用。提示 NP-1 可能通过 NF- $\kappa$ B 信号通路促进 RSC96 增殖和迁移,抑制细胞衰老和凋亡。

## 7 中药对 SCs 免疫功能的调控

中药对 SCs 免疫功能的调控常表现为对炎症和 SCs 凋亡的抑制作用,不同的药物作用靶点不同。LI 等<sup>[29]</sup>发现,牛膝多肽 k 能有效降低血清剥夺引起的 SCs 凋亡,其抗凋亡作用与神经生长因子相当。牛膝多肽 k 在血管系统和免疫系统领域有更多的参与和优势,特别是在血管生成调控方面,比神经生长因子更早开始,而且这些调控因子存在的时间也更长。

(-)-儿茶素没食子酸盐(EGCG)是绿茶中主要的活性成分。QIAN 等<sup>[30]</sup>发现,载 EGCG 聚己内酯多孔支架培养的 RSC 表现出更高的增殖、抗氧化和抗炎状态。认为 EGCG 具有清除自由基和减轻 RSC 炎症的作用。

人参皂苷(SF1)可强烈抑制周围神经退行性过程,并与其对 SCs 的作用有关。反式去分化是 SCs 在周围神经退行性过程中所特有的。当 SCs 进行反式去分化时变得与未成熟 SCs 相似,从而迅速增殖。在 SF1 处理下神经纤维中溶酶体关联膜蛋白 1、p75NTR 表达均下降;在 SF1 处理下 SCs 的 Ki67 表达低于未处理细胞,提示 SF1 在外周神经退行性过程中能显著抑制 SCs 增殖<sup>[31]</sup>。

综上所述,一直以来,SCs 由于其表面表达主要组织相容性复合体类分子,被认为可能作为抗原呈递细胞发挥作用。上述研究可见,SCs 与巨噬细胞、T 淋巴细胞相互作用,分泌多种细胞因子、促炎性细胞因子、抗炎性细胞因子、趋化因子等,发挥免疫调节作

用,在 PNS 的病理机制和修复再生过程中占有重要地位。但 SCs 的免疫功能及去分化和再分化过程非常复杂,并且随时间推移和病程发展而发生变化,因此,仍需进行更加深入和全面的研究。

## 参考文献

- [1] LUTZ A B, LUCAS T A, CARSON G A, et al. An RNA-sequencing transcriptome of the rodent Schwann cell response to peripheral nerve injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):105.
- [2] DUN X P, CARR L, WOODLEY P K, et al. Macrophage-derived slit3 controls cell migration and axon pathfinding in the peripheral nerve bridge [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(6):1458-1472.
- [3] YADAV A, HUANG T C, CHEN S H, et al. Sodium phenylbutyrate inhibits Schwann cell inflammation via HDAC and NF $\kappa$ B to promote axonal regeneration and remyelination [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):238.
- [4] LU C Y, SANTOSA K B, JABLONKA-SHARIFF A, et al. Macrophage-derived vascular endothelial growth factor-A is integral to neuromuscular junction reinnervation after nerve injury [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(50):9602-9616.
- [5] JABLONKA-SHARIFF A, LU C Y, CAMPBELL K, et al. Gpr126/Adgrg6 contributes to the terminal Schwann cell response at the neuromuscular junction following peripheral nerve injury [J]. *Glia*, 2020, 68(6):1182-1200.
- [6] XU D, LIANG J, CUI M, et al. Saturated fatty acids activate the inflammatory signalling pathway in Schwann cells; Implication in sciatic nerve injury [J]. *Scand J Immunol*, 2020, 92(2):e12896.
- [7] CHEN Q, LIU Q, ZHANG Y, et al. Leukemia inhibitory factor regulates Schwann cell proliferation and migration and affects peripheral nerve regeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):417.
- [8] XIE A X, TAVES S, MCCARTHY K, et al. Nuclear factor  $\kappa$ B-COX2 pathway activation in non-myelinating Schwann cells is necessary for the maintenance of neuropathic pain in vivo [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 15:782275.
- [9] MA Y, SUN H, AN S, et al. Effect of interleukin-1 $\beta$  on gene expression signatures in Schwann cells associated with neuropathic pain [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(11):2958-2968.
- [10] HU Z, DENG N, LIU K, et al. CNTF-STAT3-IL-6 axis mediates neuroinflammatory cascade across Schwann cell-neuron-microglia [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(7):107657.
- [11] NTOGWA M, IMAI S, HIRAIWA R, et al. Schwann cell-derived CXCL1 contributes to human immunodeficiency virus type 1 gp120-induced neuropathic pain by modulating macrophage infiltration in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88:325-339.
- [12] KOIKE H, KATSUNO M. Macrophages and autoantibodies in demyelinating diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(4):844.
- [13] MUSUMECI G, LEGGIO G M, MARZAGALLI R, et al. Identification of dysregulated microRNA networks in Schwann cell-like cultures exposed to immune challenge: Potential crosstalk with the protective VIP/PACAP neuropeptide system [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):981.
- [14] PERMPOONPUTTANA K, PORTER J E, GOVITRAPONG P. Calcitonin gene-related peptide mediates an inflammatory response in Schwann cells via cAMP-dependent ERK signaling cascade [J]. *Life Sci*, 2016, 144:19-25.
- [15] TRIAS E, KOVACS M, KING P H, et al. Schwann cells orchestrate peripheral nerve inflammation through the expression of CSF1, IL-34, and SCF in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Glia*, 2020, 68(6):1165-1181.
- [16] GONCALVES N P, VAEGTER C B, PALLESSEN L T. Peripheral glial cells in the development of diabetic neuropathy [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:268.
- [17] GONÇALVES N P, JAGER S E, RICHER M, et al. Schwann cell p75 neurotrophin receptor modulates small fiber degeneration in diabetic neuropathy [J]. *Glia*, 2020, 68(12):2725-2743.
- [18] XU S, BAO W, MEN X, et al. Interleukin-10 protects Schwann cells against advanced glyca-

- tion end products-induced apoptosis via NF- $\kappa$ B suppression[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(2):89-96.
- [19] YUAN Q, ZHANG X, WEI W, et al. Lycorine improves peripheral nerve function by promoting Schwann cell autophagy via AMPK pathway activation and MMP9 downregulation in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175:105985.
- [20] 涂世伟, 吴太鼎, 李欣, 等. 葛根素通过调控 NF- $\kappa$ B 通路减轻高糖诱导的 RSC96 细胞炎症反应[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(12):2164-2171.
- [21] CHENG Y C, CHU L W, CHEN J Y, et al. Logaganin attenuates high glucose-induced Schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020, 9(9):1948.
- [22] XU C, HOU B, HE P, et al. Neuroprotective effect of salvianolic acid A against diabetic peripheral neuropathy through modulation of Nrf2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6431459.
- [23] DE LOGU F, MARINI M, LANDINI L, et al. Peripheral nerve resident macrophages and Schwann cells mediate cancer-induced pain[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(12):3387-3401.
- [24] KOYANAGI M, IMAI S, MATSUMOTO M, et al. Pronociceptive roles of Schwann cell-derived galectin-3 in taxane-induced peripheral neuropathy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8):2207-2219.
- [25] SCHEIB J L, HÖKE A. An attenuated immune response by Schwann cells and macrophages inhibits nerve regeneration in aged rats[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 45:1-9.
- [26] EHMEDAH A, NEDELJKOVIC P, DACIC S, et al. Effect of vitamin B complex treatment on macrophages to Schwann cells association during neuroinflammation after peripheral nerve injury[J]. *Molecules*, 2020, 25(22):5426.
- [27] BOMBEIRO A L, DE MELO LIMA B H, BONFANTI A P, et al. Improved mouse sciatic nerve regeneration following lymphocyte cell therapy [J]. *Mol Immunol*, 2020, 121:81-91.
- [28] KOU Y, YU F, YUAN Y, et al. Effects of NP-1 on proliferation, migration, and apoptosis of Schwann cell line RSC96 through the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8):4127-4140.
- [29] LI M, ZHU Y, TANG L, et al. Protective effects and molecular mechanisms of *Achyranthes bidentata* polypeptide k on Schwann cells[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5):381.
- [30] QIAN Y, YAO Z, WANG X, et al. (-)-Epigallocatechin gallate-loaded polycaprolactone scaffolds fabricated using a 3D integrated moulding method alleviate immune stress and induce neurogenesis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1):e12730.
- [31] CHUN Y L, LEE S, PARK K H, et al. Protective and therapeutic effect of (S)-ginsenoside F1 on peripheral nerve degeneration targeting Schwann cells: A pharmaco-neuroanatomical approach[J]. *Anat Sci Int*, 2022, 97(1):79-89.

(收稿日期:2022-04-23 修回日期:2022-09-11)

(上接第 312 页)

- Med Sci Monit*, 2020, 26:e924946.
- [32] 丁卫萍, 梁余, 李火凤, 等. 加速康复外科在腹腔镜胆囊切除术后复苏即进食中的应用[J]. *齐鲁护理杂志*, 2020, 26(4):86-88.
- [33] 柔孜麦提·艾则孜, 阿卜力皮孜·阿卜力克木, 阿卜来提·图尔荪, 等. 加速康复外科理念在择期腹腔镜胆囊切除术的应用: 一项前瞻、随机、对照临床研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(11):1385-1391.
- [34] 王琼, 叶京英, 曹葆强. 加速康复外科理念护理对腹腔镜胆囊切除术后恢复的影响[J]. *安徽医学*, 2020, 41(3):343-346.
- [35] 孔令群, 张兴元, 吕小芹, 等. 加速康复外科理念在老年患者腹腔镜胆囊切除围手术期中的应用体会[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2017, 22(11):828-831.

(收稿日期:2022-06-13 修回日期:2022-10-16)