

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002973

施万细胞与脊髓损伤修复的研究进展

杨方林¹, 李 坪², 杨 莉¹, 张歆悦¹, 吴海鹰¹

(1. 昆明医科大学第一附属医院急诊医学科, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学人体解剖学与组织胚胎学系, 昆明 650500)

【摘要】脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后再髓鞘化障碍是导致患者神经功能缺失的主要原因。作为周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)的神经胶质细胞, 施万细胞(Schwann cells, SC)参与 PNS 髓鞘的形成与修复。越来越多的研究显示, SCI 发生后可在损伤部位观察到 SC。本文就 SC 参与 SCI 修复过程的细胞来源、修复机制及受到的调控因素进行综述。

【关键词】脊髓损伤; 施万细胞; 再髓鞘化

【中图分类号】R744.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-01-03

Research progress of Schwann cells and repair of spinal cord injury

Yang Fanglin¹, Li Ping², Yang Li¹, Zhang Xinyue¹, Wu Haiying¹

(1. Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University;

2. Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, Kunming Medical University)

【Abstract】Remyelination disorder after spinal cord injury(SCI) is the main cause of neurological dysfunction in patients. As the glial cells of the peripheral nervous system(PNS), Schwann cells(SC) are involved in the formation and repair of myelin sheath. However, more and more studies have shown that SC can be observed at the injured site after SCI. In this paper, we have reviewed the cell source, repair mechanism and regulatory factors of SC in the process of SCI repair.

【Key words】spinal cord injury; Schwann cells; remyelination

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种临床上常见的创伤性中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病,可产生包括神经元死亡、脱髓鞘、轴突变性、胶质瘢痕形成、囊肿和空洞形成等在内的一系列病变,进而导致神经信号传导受阻或中断,造成损伤平面以下运动、感觉、自主神经功能的减退或丧失^[1-2]。据统计,全球每年约 77 万人^[3]遭受脊柱相关损伤,其中 SCI 大约占 14%^[4],因 SCI 具有较高的致死率和致残率,不仅给社会带来巨大的疾病伤残负担,也降低了患者的生活质量,增加了患者的家庭压力。但大多数 SCI 并非完全横断性损伤,脊髓功能可在损伤后得到一定程度改善,这提

示 SCI 后存在自发性的再髓鞘化。施万细胞(Schwann cells, SC)是周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)的神经胶质细胞,具有包裹轴突、营养神经、参与再髓鞘化及物理支持等功能^[5]。

1 SCI 后 SC 的来源

一般来说,SC 并不存在于 CNS 中^[6]。然而,随着对 SCI 的研究逐渐增多和加深,越来越多的证据显示 SCI 发生后,可在损伤部位发现 SC^[7]。在受损脊髓的髓鞘蛋白 0(myelin protein zero, MPZ 或 P0)阳性的髓鞘环周围观察到层粘连蛋白免疫反应性,而层粘连蛋白就是 SC 形成髓鞘外表面所覆盖基底膜中的一种活性分子^[8]。电镜也观察到损伤部位的再髓鞘化细胞与外周 SC 在超微结构上相近^[7,9]。这些证据表明损伤部位出现的再髓鞘化细胞确实是“典型”的 SC。目前关于 CNS 中 SC 的来源,学者主要持 2 种观点:PNS 迁移和 CNS 原始细胞发生。

1.1 PNS 迁移

正常情况下,CNS 和 PNS 之间存在神经胶质界膜,当创伤性损伤破坏了这层屏障,外周 SC 进入脊髓^[10]。目前认为

作者介绍:杨方林,Email:zq_yfl@163.com,

研究方向:中枢神经系统损伤与修复。

通信作者:吴海鹰,Email:874705340@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81960817);云南省创新团队资助项目(编号:2019HC014);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项重点资助项目(编号:202001AY070001-005);昆明医科大学 2020 年博士研究生创新基金资助项目(编号:2020D012);昆明医科大学 2020 年硕士研究生创新基金资助项目(编号:2020S138)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220111.1434.002.html
(2022-01-12)

SC 进入中枢的方式有以下几种:①SC 主要通过脊神经根,尤其是背根神经节^[9]进入,因为 CNS 中 SC 参与的再髓鞘化通常发生在与之邻近的脊髓背侧附近^[8,11]。②Sims TJ 等^[12]发现脊髓腹侧也存在 SC,推测其可能是沿着血管(脊髓腹侧的脊髓前动脉和前根动脉)移动进入的。③SC 还可通过背根和外侧束之间的黏附部位进入外侧索^[13],这可能是由于神经胶质界膜的破坏和局部炎症,导致外侧束与背根粘连。这说明 PNS 来源的 SC 可以通过任何有神经胶质界膜损伤的部位进入脊髓。

1.2 CNS 原始细胞发生

有报道指出,参与脊髓背柱部位髓鞘修复的 SC 主要由损伤处的原始祖细胞,即少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPC)增殖分化而来^[14-15]。OPC 特征性表达神经元-胶质细胞抗原 2(neuronal glial antigen 2, NG2)蛋白多糖和血小板源性生长因子受体- α (platelet derived growth factor receptor- α , PDGFR α)。正常情况下,位于脊髓腹侧区的 OPC 数量相对稳定,并处于相对静止的状态,当 CNS 发生 SCI 等脱髓鞘病变时,OPC 受到刺激而激活,增殖分化成为 SC 和少突胶质细胞(oligodendrocytes, OL)等^[16-17]。Bartus K 等^[6]通过损伤部位存在 EdU+PO+共表达的细胞证明了挫伤脊髓中的 SC 是新生的。而 Assinck P 等^[8]通过转基因 PDGFR α -CreER: mGFP 小鼠进一步验证了 PDGFR α +OPC 产生 SCI 后的大部分 SC,只有一小部分 SC 来源于外周。这与 Zawadzka M 等^[17]的结果一致。他们利用一组 Cre-Lox 转基因小鼠的基因命运谱系证实:脱髓鞘病变中新生的 SC 几乎全部来自表达 PDGFR α /NG2 的祖细胞。此外, Bartus K 等^[6]切除了损伤脊髓邻近的背根(潜在的 SC 浸润源),最终对 SC 介导的再髓鞘化几乎没有影响。值得注意的是,中枢来源的 SC 介导的髓鞘化主要集中在损伤中心脊髓背柱附近,而背根附近的 SC 通常不来源于 PDGFR α 阳性细胞^[8]。

2 SC 修复神经损伤的机制

在 PNS 中,神经损伤后受累神经末端的细胞首先发生沃勒变性(Wallerian degeneration, WD),随即产生大量髓鞘降解产物,损伤周围区域的 SC 感受这些信号变化,由正常态 SC 转变为具有更高生物活性的激活态 SC。在损伤修复过程中,一方面,SC 向损伤部位迁移;同时 SC 产生的趋化因子和细胞因子可募集巨噬细胞,二者协同参与髓鞘碎片的清除和降解^[16]。另一方面,SC 可分泌大量神经营养因子和细胞外基质等^[18],这些因素共同形成有利于神经再生的微环境。随后,通过相关蛋白及黏附分子的作用,SC 可以在基底膜管内沿着神经长轴形成带状结构,即 Büngner 带。该结构如同桥梁一样,引导新生的轴突枝芽沿着 Büngner 带延伸至基底膜管的远侧端。SC 包绕新生的轴突并形成再生的髓鞘,与所支配的

靶器官建立突触联系后,损伤神经的功能逐渐恢复。

适宜的微环境是轴突再生的关键因素^[19],哺乳动物 SCI 后的轴突再生相对 PNS 困难,主要是因为病灶周围的微环境缺乏合适的生长基质和生长刺激因子^[20-21]。关于 SC 促进神经损伤修复的机制,目前的研究主要支持以下几种观点:

2.1 髓鞘碎片的降解和清除

髓鞘是轴突再生的有效抑制剂。传统观点认为,CNS 损伤后,髓鞘碎片不能被及时清除,阻碍了轴突再生^[20]。而在 PNS 损伤后发生的 WD 中,髓鞘在髓鞘切迹处分解并碎裂成小的卵球形结构^[22],通过 SC 和巨噬细胞的吞噬作用来清除。神经损伤中的髓鞘破坏通常有 2 个阶段:在第一阶段中, Gomez-Sanchez JA 等^[23]发现神经损伤引起 SC 自噬激活,并在自噬体中发现髓鞘碎片,这种损伤诱导的髓鞘自噬可能与 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK1/c-Jun)信号通路有关。此外,SC 也可经 TAM(Tyro3, Axl, Merck)受体介导的吞噬作用清除髓鞘碎片,损伤后吞噬受体 Axl 和 Merck 受到 SC 的上调,促进髓鞘清除^[24]。第二阶段中髓鞘的清除主要由巨噬细胞完成,SC 分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等趋化因子诱导巨噬细胞向损伤部位募集,参与髓鞘清除^[25]。但也有研究指出,在 SCI 亚急性期移植的 SC 可以诱导离子钙接头蛋白-1(ionized calcium binding adaptor molecule 1, Iba1)、白细胞分化抗原 11b(cluster of differentiation 11b, CD11b)或集群分化因子 68(cluster differentiation 68, CD68)等阳性的巨噬细胞从促炎型转变为抗炎型,使得先天免疫应答朝着有利于修复的方向发展^[26]。这表明 SC 可以在 SCI 的不同阶段通过分泌不同的细胞因子,影响巨噬细胞内促炎和抗炎分子的表达,从而改变其表型和功能。

2.2 分泌神经营养因子

SC 可分泌多种神经营养因子,主要有胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)和神经营养因子-3(neurotrophin 3, NT-3)等,这些因子可以促进受损神经元及轴突的存活和再生。

GDNF 属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族中的 GDNF 亚家族,主要通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)膜连接受体亚基和信号转导酪氨酸激酶亚基 Ret 等多组件的信号受体复合物系统传递信号。Hwang K 等^[27]利用腺病毒载体构建出持续表达 GDNF 的神经干细胞,在植入 SCI 大鼠后发现损伤部位 GDNF 的持续表达有助于减少病变体积,促进轴突延伸,最终达到改善 SCI 大鼠运动感觉功能的目的。除了神经保护作用以外,GDNF 对 SC 自身具有一定的调节作用。Lackington WA 等^[28]开发了一种基于聚乳酸-乙醇酸(poly-lactic-co-glycolic

acid, PLGA)微颗粒的给药载体来控制 GDNF 的释放,在植入神经损伤部位后发现 SC 的迁移距离增加了 3 倍,这表明 GDNF 促进了 SC 的定向迁移,并可与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)协同作用。

NT-3 属于神经营养因子的 NGF 家族,主要通过高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase, Trk)受体和非选择性低亲和力受体 p75 神经生长因子受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)起作用。有研究指出,NT-3 可降低 SCI 的损伤程度,涉及的机制可能是 NT-3 通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)-JNK 信号通路抑制组织损伤后的炎症反应和氧化应激^[29]。Cong Y 等^[30]经椎管内给 SCI 大鼠注射 NT-3,结果显示自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3B-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3B-II, LC3B II) 和 Beclin-1 表达下调, Olig1 表达增加,说明 NT-3 既能抑制损伤部位 OL 的过度自噬,也能促进 OL 的增殖,最终促进损伤大鼠神经功能的恢复。

2.3 合成细胞外基质

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞微环境的重要组成部分之一,含有轴突生长抑制因子和生长促进因子,ECM 中 2 种因子的比例决定了轴突能否成功再生^[31]。硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPG)是 ECM 中主要抑制分子家族之一。DePaul MA 等^[32]于 SCI 后 8 周在靠近移植物的脊髓侧面注射 CSPG 抑制剂软骨素酶 ABC(chondroitinase ABC, ChABC),不仅使宿主星形胶质细胞和移植植物 SC 之间的整合明显增强,还促进轴突生长。NG2 蛋白多糖是 CSPG 的一个主要成分。SC 在机体发育过程中分泌 NG2,成年期表达下调,但在损伤后又重新表达 NG2,构成 ECM 抑制性因子的重要来源。Jones LL 等^[33]分别使用 SC 抗体 27C7(标记非髓鞘化 SC)和 S-100(标记所有 SC)标记 SC,免疫荧光共聚焦显微镜观察到损伤神经中 27C7 和 S-100 阳性细胞均与 NG2 有共表达现象。然而该研究也发现,轴突生长促进因子,如细胞黏附分子 L1 (cell adhesion molecule L1, L1CAM)和层粘连蛋白等,与上述抑制性分子严格共定位,也就是说 SC 同时也产生了促进性的 L1CAM 和层粘连蛋白。这表明成人 SCI 后轴突再生过程中存在轴突生长促进因子和抑制因子之间的动态平衡。

3 对 SC 参与再髓鞘化的调控

SC 再髓鞘化可分为 3 个主要阶段:增殖期、髓鞘形成前期和髓鞘形成期,其间会受到多种细胞和调节因子的作用和影响。目前的研究主要聚焦于神经调节蛋白和星形胶质细胞。

3.1 神经调节蛋白-1

神经调节蛋白(neuregulins, Nrg)属于表皮生长因子(epi-

dermal growth factor, EGF)家族中一类相关蛋白,其中以神经调节蛋白-1(neuregulin-1, Nrg1)最为典型。Nrg1 存在 2 种不同的 N 端基序,一种是跨膜形式,一种是可溶性形式。其核心结构区域是 EGF 样结构域,可与 ErbB 受体结合并激活 ErbB,这是 Nrg1 所有亚型的共同特征^[34]。Nrg1 和 ErbB 配体受体系统作为 SC 介导 SCI 后修复的关键因子,在 SC 的生成、迁移和髓鞘形成等过程中发挥重要作用^[35-36]。先前的研究认为几乎所有的新生 SC 都来源于 OPC^[17],在影响 OPC 向 SC 分化的诸多因素中,关键信号分子是 Nrg1^[14]。Bartus K 等^[14]采用 PDGFR α CreERT2/tetTomato 标记小鼠与 ErbB3fl/fl/ErbB4fl/fl 小鼠杂交,以特异性消融中央 PDGFR α 衍生系细胞的 Nrg1-ErbB 受体,可显著减少 SCI 后脊髓背柱的 P0 阳性细胞。Perlin JR 等^[37]通过对斑马鱼基因嵌合体的分析,表明 III 型 Nrg1 是控制 SC 迁移的一个重要信号,以保证 SC 在神经发育过程中数量和位置正确。Fornasari BE 等^[38]将壳聚糖导管植入神经损伤部位,发现导管内定植的成纤维细胞是可溶性 Nrg1 的主要来源之一,可促进 SC 脱分化和损伤神经的修复。

3.2 星形胶质细胞

SCI 后胶质瘢痕形成早期阶段,星形胶质细胞的突起通过与裸露的轴突相邻和平行排列的方式,给轴突的生长提供支持。损伤后期,星形胶质细胞可在组织损伤部位形成致密纤维网,以尽量减少损伤的进展^[9,39]。然而这一过程也导致致密胶质瘢痕的产生,阻碍 SC 进入损伤区域。星形胶质细胞还可分泌 CSPG,上调 SC 与星形胶质细胞接触部位中的 ECM 抑制性因子。这就解释了 SCI 后 OPC 分化为 SC 主要发生在星形胶质细胞稀少的背柱区域这一现象^[8]。Warren PM 等^[40]使用慢病毒载体构建了表达 ChABC 的 SC,结果发现 SC 可以通过 SC-星形胶质细胞接触面形成的屏障,深入星形胶质细胞层。Gao JB 等^[41]将超顺磁性氧化铁纳米颗粒整合到经基因修饰可持续表达 ChABC 的 SC 中,在磁场作用下,磁化的 SC 可以定向迁移,顺利进入含星形胶质细胞的区域。这说明通过调节 SC 穿过星形胶质细胞屏障的能力可以影响损伤神经的再髓鞘化,或许将成为促进神经损伤修复的治疗靶点之一。

4 SCI 治疗中 SC 的应用价值

目前有观点倾向于植入外源性 SC 以补充损伤神经的胶质细胞来治疗 SCI^[42]。但这种策略主要面临供体不足、免疫抑制及植入 SC 大量死亡^[43]等问题,大大削弱了治疗效果。一些研究使用干细胞移植以克服这些不足,干细胞具有神经再生、神经保护和免疫调节的潜能,在 SCI 的治疗中具有较好的运用前景^[44]。Assinck P 等^[45]将可分化为 SC 的皮肤源性前体细胞植入损伤部位,发现移植细胞与宿主脊髓能够融合,并促进了损伤神经的轴突生长和髓鞘形成,运动功能部分恢复。值得注意的是这项研究还发现植入细胞增强了损伤部位内

源性 SC 参与的再髓鞘化,说明移植的皮肤源性前体细胞营造了一个有利于 SC 生长和发挥修复作用的环境,即通过外因诱导内源性 SC 的激活而促进 SCI 后的再髓鞘化和功能恢复。近年来,随着生物活性材料学、基因工程和组织工程等学科的迅速发展,利用新型材料携带 SC 的联合治疗也为 SCI 的修复开辟了新的道路。Chen BK 等^[2]将含有能够高表达 GDNF 的 SC 多通道带正电荷的低聚富马酸乙二醇酯 (positively-charged oligo[poly(ethylene glycol)fumarate], OPF+) 支架植入横切的大鼠脊髓中,增加了再生未髓鞘化轴突、髓鞘化轴突、总轴突数量及成熟髓鞘轴突的比例,该研究同样发现植入物促进了内源性 SC 的再髓鞘化。Marquardt LM 等^[46]利用蛋白质工程和肽基组装技术,设计出了含有 SC 的可注射水凝胶,这种新型材料解决了细胞移植过程中的膜损伤、从注射部位泄露以及损伤部位 ECM 缺失等问题,结果发现植入 SC 的存活率增加 7 倍,肢体运动与协调能力也得到改善。

5 展 望

促进 SCI 的修复仍然是医学界一项艰巨的任务。SCI 后的炎症反应、病变部位缺乏支持生长的微环境等因素限制了轴突再髓鞘化,因此改善损伤部位微环境以促进和增强内在生长程序在 SCI 修复中的作用显得越来越重要,而 SC 在神经损伤修复的独特优势受到广泛关注。目前的研究多集中于脊髓存在 SC 这一现象的描述,较少涉及 SC 在 SCI 中的修复机制,因此进一步阐明 SC 参与 SCI 后髓鞘修复的病理生理过程及调控机制,从而指导 SCI 的临床治疗,有助于攻克临床上 SCI 损伤修复过程中面临的难题,并提供有效的治疗思路 and 干预靶点。

参 考 文 献

- [1] Ong B, Wilson JR, Henzel MK. Management of the patient with chronic spinal cord injury[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 263–278.
- [2] Chen BK, Madigan NN, Hakim JS, et al. GDNF Schwann cells in hydrogel scaffolds promote regional axon regeneration, remyelination and functional improvement after spinal cord transection in rats[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e398–e407.
- [3] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume[J]. *World Neurosurg*, 2018, 113: e345–e363.
- [4] Huang HY, Young W, Skaper S, et al. Clinical neurorestorative therapeutic guidelines for spinal cord injury (IANR/CANR version 2019) [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 20: 14–24.
- [5] Wilson ER, Della-Flora Nunes G, Weaver MR, et al. Schwann cell interactions during the development of the peripheral nervous system[J]. *Dev Neurobiol*, 2021, 81(5): 464–489.
- [6] Bartus K, Galino J, James ND, et al. Neuregulin-1 controls an endogenous repair mechanism after spinal cord injury[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 5): 1394–1416.
- [7] Brock JH, Rosenzweig ES, Blesch A, et al. Local and remote growth factor effects after primate spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(29): 9728–9737.
- [8] Assinck P, Duncan GJ, Plemel JR, et al. Myelinogenic plasticity of oligodendrocyte precursor cells following spinal cord contusion injury [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(36): 8635–8654.
- [9] Chedley J, Soares S, Montebault A, et al. Physical chitosan micro-hydrogels as scaffolds for spinal cord injury restoration and axon regeneration[J]. *Biomaterials*, 2017, 138: 91–107.
- [10] Buss A, Pech K, Kakulas BA, et al. Growth-modulating molecules are associated with invading Schwann cells and not astrocytes in human traumatic spinal cord injury[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 4): 940–953.
- [11] Duncan GJ, Manesh SB, Hilton BJ, et al. Locomotor recovery following contusive spinal cord injury does not require oligodendrocyte remyelination[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3066.
- [12] Sims TJ, Durgun MB, Gilmore SA. Schwann cell invasion of ventral spinal cord: the effect of irradiation on astrocyte barriers[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998, 57(9): 866–873.
- [13] Jasmin L, Janni G, Moallem TM, et al. Schwann cells are removed from the spinal cord after effecting recovery from paraplegia[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(24): 9215–9223.
- [14] Bartus K, Burnside ER, Galino J, et al. ErbB receptor signaling directly controls oligodendrocyte progenitor cell transformation and spontaneous remyelination after spinal cord injury[J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1036–1046.
- [15] Ulanska-Poutanen J, Mieczkowski J, Zhao C, et al. Injury-induced perivascular niche supports alternative differentiation of adult rodent CNS progenitor cells[J]. *Elife*, 2018, 7: e30325.
- [16] Hassannejad Z, Shakouri-Motlagh A, Mokhtab M, et al. Oligodendroglialogenesis and axon remyelination after traumatic spinal cord injuries in animal studies: a systematic review[J]. *Neuroscience*, 2019, 402: 37–50.
- [17] Zawadzka M, Rivers LE, Fancy SPJ, et al. CNS-resident glial progenitor/stem cells produce Schwann cells as well as oligodendrocytes during repair of CNS demyelination[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(6): 578–590.
- [18] Yang EZ, Zhang GW, Xu JG, et al. Multichannel polymer scaffold seeded with activated Schwann cells and bone mesenchymal stem cells improves axonal regeneration and functional recovery after rat spinal cord injury[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 623–637.
- [19] Fan BY, Wei ZJ, Yao X, et al. Microenvironment imbalance of spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6): 853–866.
- [20] Vargas ME, Barres BA. Why is wallerian degeneration in the CNS so slow?[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30: 153–179.

- [21] Brosius Lutz A, Barres BA. Contrasting the glial response to axon injury in the central and peripheral nervous systems[J]. *Dev Cell*, 2014, 28(1):7–17.
- [22] Thumm M, Simons M. Myelinophagy; Schwann cells dine in[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(1):9–10.
- [23] Gomez-Sanchez JA, Carty L, Iruarizaga-Lejarreta M, et al. Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(1):153–168.
- [24] Brosius Lutz A, Chung WS, Sloan SA, et al. Schwann cells use TAM receptor-mediated phagocytosis in addition to autophagy to clear myelin in a mouse model of nerve injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(38):E8072–E8080.
- [25] Mietto BS, Mostacada K, Martinez AM. Neurotrauma and inflammation; CNS and PNS responses[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:251204.
- [26] Pearse DD, Bastidas J, Izabel SS, et al. Schwann cell transplantation subdues the pro-inflammatory innate immune cell response after spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):E2550.
- [27] Hwang K, Jung K, Kim IS, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-overexpressing human neural stem/progenitor cells enhance therapeutic efficiency in rat with traumatic spinal cord injury[J]. *Exp Neurobiol*, 2019, 28(6):679–696.
- [28] Lackington WA, Kočí Z, Alekseeva T, et al. Controlling the dose-dependent, synergistic and temporal effects of NGF and GDNF by encapsulation in PLGA microparticles for use in nerve guidance conduits for the repair of large peripheral nerve defects[J]. *J Control Release*, 2019, 304:51–64.
- [29] Ye J, Xue R, Ji ZY, et al. Effect of NT-3 on repair of spinal cord injury through the MAPK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5):2165–2172.
- [30] Cong Y, Wang CQ, Wang JY, et al. NT-3 promotes oligodendrocyte proliferation and nerve function recovery after spinal cord injury by inhibiting autophagy pathway[J]. *J Surg Res*, 2020, 247:128–135.
- [31] Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3):541–553.
- [32] DePaul MA, Lin CY, Silver J, et al. Combinatory repair strategy to promote axon regeneration and functional recovery after chronic spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9018.
- [33] Jones LL, Sajed D, Tuszyński MH. Axonal regeneration through regions of chondroitin sulfate proteoglycan deposition after spinal cord injury: a balance of permissiveness and inhibition[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(28):9276–9288.
- [34] El Soury M, Gambarotta G. Soluble neuregulin-1(NRG1); a factor promoting peripheral nerve regeneration by affecting Schwann cell activity immediately after injury[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(8):1374–1375.
- [35] Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ErbB network: an emerging modulator of nervous system injury and repair[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 180:101643.
- [36] Kataria H, Alizadeh A, Shahriari GM, et al. Neuregulin-1 promotes remyelination and fosters a pro-regenerative inflammatory response in focal demyelinating lesions of the spinal cord[J]. *Glia*, 2018, 66(3):538–561.
- [37] Perlin JR, Lush ME, Stephens WZ, et al. Neuronal Neuregulin 1 type III directs Schwann cell migration[J]. *Development*, 2011, 138(21):4639–4648.
- [38] Fornasari BE, El Soury M, Nato G, et al. Fibroblasts colonizing nerve conduits express high levels of soluble Neuregulin1, a factor promoting Schwann cell dedifferentiation[J]. *Cells*, 2020, 9(6):E1366.
- [39] Gu YK, Cheng XY, Huang X, et al. Conditional ablation of reactive astrocytes to dissect their roles in spinal cord injury and repair[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80:394–405.
- [40] Warren PM, Andrews MR, Smith M, et al. Secretion of a mammalian chondroitinase ABC aids glial integration at PNS/CNS boundaries[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):11262.
- [41] Gao JB, Xia B, Li SY, et al. Magnetic field promotes migration of Schwann cells with chondroitinase ABC (ChABC)-loaded superparamagnetic nanoparticles across astrocyte boundary *in vitro*[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:315–332.
- [42] Zhou PH, Guan JJ, Xu PP, et al. Cell therapeutic strategies for spinal cord injury[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2019, 8(11):585–605.
- [43] Cerqueira SR, Lee YS, Cornelison RC, et al. Decellularized peripheral nerve supports Schwann cell transplants and axon growth following spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2018, 177:176–185.
- [44] Hu XC, Lu YB, Yang YN, et al. Progress in clinical trials of cell transplantation for the treatment of spinal cord injury: how many questions remain unanswered?[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(3):405–413.
- [45] Assinck P, Sparling JS, Dworski S, et al. Transplantation of skin precursor-derived Schwann cells yields better locomotor outcomes and reduces bladder pathology in rats with chronic spinal cord injury[J]. *Stem Cell Reports*, 2020, 15(1):140–155.
- [46] Marquardt LM, Doulames VM, Wang AT, et al. Designer, injectable gels to prevent transplanted Schwann cell loss during spinal cord injury therapy[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(14):eaaz1039.

(责任编辑:冉明会)