

综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003444

硫酸软骨素蛋白多糖在脊髓损伤中的研究进展

刘 永,史永强,毛 鹏,张海鸿

(兰州大学第二医院骨科/甘肃省骨关节疾病研究重点实验室,兰州 730030)

【摘要】硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)是中枢神经系统细胞外基质的组成部分,在中枢神经系统发育、正常维持及病理过程中都发挥着关键的作用。脊髓损伤后,损伤部位 CSPGs 的表达明显上调,这主要源于病变部位活化的星形胶质细胞。CSPGs 的上调会限制脊髓损伤部位的轴突再生、传导和再髓鞘化,并且可以促进脊髓损伤中的炎症反应,不利于脊髓损伤后神经功能恢复。因此,抑制 CSPGs 可能是促进脊髓损伤后轴突再生和功能恢复的有效治疗方法。本文对 CSPGs 在脊髓损伤中的研究现状进行综述。

【关键词】硫酸软骨素蛋白多糖;脊髓损伤;糖胺聚糖;神经修复

【中图分类号】R651.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-09-20

Research progress of chondroitin sulfate proteoglycans in spinal cord injury

Liu Yong, Shi Yongqiang, Mao Peng, Zhang Haihong

(Department of Orthopedics, The Second Hospital of Lanzhou University/Key Laboratory of Bone and Joint Diseases of Gansu Province)

【Abstract】Chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) are components of the extracellular matrix of the central nervous system, and play key roles in the development, function maintenance, and pathological process of the central nervous system. After spinal cord injury, the expression of CSPGs at the injury site is significantly upregulated, which is mainly due to activated astrocytes at the lesion site. Upregulation of CSPGs can restrict axon regeneration, conduction, and re-myelination at the site of spinal cord injury, and can promote the inflammatory response in spinal cord injury, which impedes the recovery of nerve function after spinal cord injury. Therefore, inhibition of CSPGs may be an effective treatment to promote axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. This study reviews the current status of research on CSPGs in spinal cord injury.

【Key words】chondroitin sulfate proteoglycan; spinal cord injury; glycosaminoglycan; nerve repair

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由创伤或非创伤致病因素导致的脊髓结构与功能的破坏,而促进神经组织再生和恢复神经元连接仍是现代医学面临的重大挑战之一^[1]。SCI后病变部位出现血管破坏和缺血,引发神经胶质细胞活化、神经炎症和氧化应激,这些急性期变化导致细胞死亡、轴突损伤、基质重塑和胶质瘢痕的形成^[2]。损伤脊髓中的多种细胞共同作用形成胶质瘢痕,包括激活的星形胶质细胞、少突胶质前体细胞、小胶质细胞、成纤维细胞和周细胞,胶质瘢痕可以限制神经炎症向邻近脊髓组织扩散;同时,神经胶质瘢痕中的反应性星形胶质细胞和其他细胞都会上调硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)的表

达^[3-4]。在SCI的亚急性和慢性阶段,成熟的胶质瘢痕和上调的CSPGs成为抑制轴突再生和细胞分化的因素^[5]。神经胶质瘢痕是阻碍脊髓损伤修复的物理屏障和化学屏障,其抑制性主要归因于高浓度的抑制蛋白,包括CSPGs和髓鞘蛋白,限制轴突再生和运动感觉功能的恢复^[6-7]。因此,SCI修复愈合的策略之一是降低CSPGs的抑制作用。目前已有众多关于CSPGs在SCI病理生理及治疗中的研究报道,本文对其最新研究进展进行综述。

1 CSPGs的组成及其在中枢神经系统中的作用

1.1 CSPGs家族

蛋白聚糖是细胞外基质的主要组分之一,由核心蛋白和糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)共价结合形成。存在于人体内的GAG包括透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质、肝素和硫酸肝素,GAG链多是由氨基己糖和己糖醛酸构成的双糖单位重复连接形成,软骨素磺基转移酶可将硫

作者介绍:刘 永,Email:liuyong1367412623@163.com,

研究方向:脊柱外科。

通信作者:张海鸿,Email:zhanghaihong1949@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:31960175)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240328.0935.008

(2024-04-01)

酸盐添加到 GAG 链的特定位置, GAG 的硫酸化增加了蛋白聚糖的结构复杂性^[8]。GAG 链通过糖苷键连接到核心蛋白上形成蛋白聚糖, 硫酸软骨素以 O-糖苷键与蛋白质链上丝氨酸残基结合形成 CSPGs。CSPGs 家族主要包括 lecticans、富含亮氨酸的小蛋白聚糖 (small leucine-rich proteoglycans, SLRPs)、磷酸酶蛋白聚糖 (phosphacan) 和神经胶质抗原 2 (neuron-glial antigen 2, NG2)^[6]。Lecticans 家族包括聚集蛋白聚糖 (aggrecan)、短蛋白聚糖 (brevican)、神经蛋白聚糖 (neurocan) 和多能聚糖 (versican), 它们的结构相似, N 端为透明质酸结合结构域, C 端为球状结构域, 可与其他基质蛋白结合^[9-10]。在中枢神经系统细胞外基质中, aggrecan 通过与连接蛋白和肌腱蛋白相互作用, 将透明质酸结合到细胞表面^[11]。brevican 和 neurocan 是中枢神经系统中含量最丰富的 CSPGs, brevican 是细胞外基质中神经元周围网 (perineuronal nets, PNN) 的关键成分, 神经胶质细胞和神经元都会分泌 brevican, 其在突触的稳定和控制突触活动方面发挥着重要作用^[12]。neurocan 在胚胎发育过程中高表达, 并在神经细胞迁移、神经元突起生长和调节突触可塑性等过程中发挥作用^[13]。versican 作为结构大分子, 分布于成人体内上皮组织、疏松结缔组织、软骨膜、平滑肌细胞和神经组织中, 在发育过程中以及炎症等病理条件下 versican 会瞬时高水平表达, 炎症早期阶段, versican 在活化的成纤维细胞、内皮细胞和浸润的巨噬细胞中表达, versican 可能通过与透明质酸结合或介导细胞因子的信号传导来调节炎症^[14]。NG2 和 phosphacan 不同于 lecticans 的结构, phosphacan 是受体型酪氨酸磷酸酶 β 的胞外结构域; NG2 是一种跨膜 CSPGs, 在人类中也称为 CSPG4, 主要由少突胶质前体细胞、小胶质细胞、巨噬细胞和周细胞表达, 星形胶质细胞不表达^[9]。增殖的 NG2 阳性周细胞参与 SCI 病灶区域血管生成和纤维化瘢痕形成, NG2 胶质细胞在 SCI 后也会增殖, 并在胶质瘢痕中大量聚集^[15]。SLRPs 的核心蛋白由富含亮氨酸的重复序列组成, 广泛存在于细胞外基质中, 研究认为 SLRP 通过改变组织力学和结构来阻止轴突再生, 并确定 SLRP 富集是人类大脑和脊髓病变的一个特征^[16]。

1.2 CSPGs 在中枢神经系统中的作用

CSPGs 是中枢神经系统细胞外基质的组成部分, 在大脑和脊髓的发育和正常生理过程中起着重要作用。CSPGs 的核心蛋白对其生物活性方面的影响较小, 而附着在核心蛋白上的 GAG 则是其主要功能成分^[17-18]。PNN 是环绕在许多神经元细胞体周围并随树突延伸的网状结构, 是一种独特的细胞外基质结构, 在神经发育、突触发生和调控神经系统可塑性方面发挥着关键作用, CSPGs 参与形成 PNN, CSPGs 和 PNN 调节出生后神经发育中关键期的开启和关闭^[19]。研究发现, 降解 CSPGs 破坏了 PNN 的结构, 导致视觉皮层发育的关键期重新开启并激活神经可塑性^[20]。进一步研究发现, 关键期的关闭与 PNN 的形成及 CSPGs 的硫酸化模式有关, 表现为关闭时 4-硫酸软骨素与 6-硫酸软骨素的比率增加^[21]。在整个大脑发育过程中, CSPGs 的表达水平逐渐降低, 当中

枢神经系统受到严重损伤后其表达量开始上调^[7]。CSPGs 和硫酸肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPGs) 的 GAG 链都可以与轴突生长锥上的受体蛋白酪氨酸磷酸酶 σ (receptor protein tyrosine phosphatase σ , RPTP σ) 结合, HSPGs 促进轴突生长, 而 CSPGs 抑制轴突生长^[22]。CSPGs 和其他蛋白多糖的适当平衡是神经元发育的关键。此外, CSPGs 的表达对中枢神经系统的神经元迁移和突触稳定具有重要作用。在大脑发育中, neurocan、versican 和 phosphacan 在纹状体、边缘区等部位大量表达, 调节兴奋性和抑制性神经元的迁移, 并且发现, 编码核心蛋白和 GAG 合成及修饰酶的基因与多种精神和智力障碍有关, 导致发病的原因可能涉及神经元迁移缺陷^[23]。对基因敲除突变小鼠进行研究, 这种小鼠突变体缺乏四种细胞外基质成分 brevican、neurocan 以及糖蛋白 tenascin-C 和 tenascin-R, 使用共培养系统培养原代胚胎海马神经元和星形胶质细胞, 在突变星形胶质细胞存在的条件下培养神经元两周后显示出突触数量增加, 而经过 3 周或更长长时间后, 突触的形成和稳定均受到影响^[24]。

CSPGs 参与中枢神经系统的病理过程。中枢神经系统损伤后, 受损部位形成胶质瘢痕, 神经胶质瘢痕边界的形成可以隔离神经损伤, 并分泌大量 CSPGs、胶原和致密的细胞外基质, 这有利于保护周围的正常组织, 但不利于神经组织再生^[3, 25]。Snow DM 等^[26]首次观察到条带试验中小鸡胚胎背根节神经元优先在层粘连蛋白条带上生长, 而避开含有 CSPGs 的条带。这说明 CSPGs 能有效地抑制轴突再生。此外, CSPGs 通过限制少突胶质前体细胞的成熟, 并促使神经干细胞向星形胶质细胞转变, 从而阻止少突胶质细胞的成熟和再髓鞘化过程^[6, 27]。CSPGs 和 PNN 的异常与神经退行性疾病的病理相关。在阿尔茨海默病的研究中发现, PNN 包裹的神经元避免了神经纤维缠结, 其对神经元具有保护作用^[28]。CSPGs 是 PNN 的组成部分, 对调节其神经保护功能至关重要, 阻断抑制性 CSPGs 可改善阿尔茨海默病小鼠模型的物体识别能力^[29]。此外, 相关研究表明 CSPGs 与双相情感障碍、精神分裂症、孤独症、抑郁、焦虑和癫痫等疾病有关^[30]。

2 CSPGs 在 SCI 中的表达及作用

2.1 CSPGs 在 SCI 后表达上调

SCI 后 24 h 内病灶处 CSPGs 的表达开始上调, 上调的 CSPGs 包括 neurocan、brevican、versican 和 NG2, 于 2 周后达到峰值并长期保持上调水平, 不同类型的细胞会表达不同的 CSPGs^[9, 31]。SCI 局部和损伤区域远端的 NG2 和 lecticans 表达均增加, 脊髓损伤区域远端的组织学变化不明显, 但细胞外蛋白聚糖发生明显变化, 甚至持续至 SCI 后 30 d^[32]。病变周围特定 CSPGs 的分布各不相同, neurocan 和 brevican 在病灶附近表达, 而 phosphacan 和 versican 则在较远的地方表达^[5, 33]。抑制性 CSPGs 主要由损伤组织中的星形胶质细胞大量合成, 并沉积在细胞外基质中^[31]。SCI 后, 病变周围的星形胶质细胞出现反应, 表现为细胞肥大、突起延长和胶质纤维

酸性蛋白表达增加,在损伤后 1 周表现出反应性星形胶质细胞(reactive astrocytes, RAs)的典型形态;在损伤后 2 周,损伤区周围的星形胶质细胞转化为瘢痕形成星形胶质细胞(scar-forming astrocytes, SAs),并参与形成胶质瘢痕^[34]。研究表明, SAs 中的 CSPGs 相关基因 *Xylt1*、*Csgalanact1*、*Pcan* 和 *Slit2* 的表达量明显高于幼稚星形胶质细胞和 RAs,而与损伤后 2 周的 SAs 相比,损伤后 12 周的慢性期星形胶质细胞中的 *Csgalanact1* 和 *Pcan* 的表达明显降低^[35-36]。因此,损伤后 12 周时 CSPGs 的表达相对较低。创伤性 SCI 后受损部位血管破坏和出血会使瘢痕形成细胞暴露于血浆中的因子,如纤维蛋白原。Schachtrup C 等^[37]研究发现纤维蛋白原通过 TGF β /Smad2 信号通路诱导星形胶质细胞表达 CSPGs。Sussartha BT 等^[18]的研究发现 TGF- β 诱导星形胶质细胞中 CSPGs 的表达是依赖 Smad 的,不同类别 CSPGs 的合成机制对 Smad2 和 Smad3 的依赖性不同。而另 1 项研究发现, TGF β 通过不依赖 Smad 的途径诱导星形胶质细胞产生 CSPGs,使用 siRNA 敲除 Smad2 或 Smad4 基因后 CSPGs 的表达明显上调, CSPGs 的上调是由 PI3K/Akt/mTOR 轴介导的^[38]。还需要进一步的研究来验证 SCI 后诱导星形胶质细胞合成 CSPGs 的具体机制。

2.2 CSPGs 抑制 SCI 后的功能恢复

SCI 后, CSPGs 可以特异性地抑制神经元的突起生长,同时抑制轴突传导和再髓鞘化过程,并可以促进 SCI 后的炎症反应,从而对神经功能恢复产生不利影响。Petrosyan HA 等^[39]研究发现,长期输注 NG2 单克隆抗体可以改善 SCI 大鼠的轴突传导性和兴奋性,增加脊髓血清素轴突密度,改善运动功能,并发现 NG2 可以通过调节 Na⁺通道直接阻止轴突传导。SCI 后,成熟的少突胶质细胞大量死亡,少突胶质细胞的再生可以保护轴突的完整性和促进损伤脊髓白质修复,而 CSPGs 可直接诱导神经干细胞和少突胶质细胞祖细胞凋亡,并抑制神经干细胞和少突胶质前体细胞分化、成熟和髓鞘化的能力^[40]。研究发现,从神经干细胞衍生的少突胶质细胞中去除 GAG 可加速其形态成熟^[41]。

CSPGs 参与调节 SCI 中的免疫反应,并通过促进 SCI 中的炎症反应来限制内源性修复^[42]。CSPGs 整合来自微环境的信号并激活免疫细胞,通过结合 toll 样受体、选择素、CD44 和 $\beta 1$ 整合素等免疫受体促进炎症反应,还能结合免疫细胞的信号分子并激活基质降解酶^[8]。Rolls A 等^[43]发现 SCI 后 CSPGs 参与调节巨噬细胞/小胶质细胞的活化和在病变部位的空间定位,并发现损伤后立即抑制 CSPGs 的形成会促进炎症反应,损伤 2 d 后处理 CSPGs 则有利于功能恢复。在早期阶段, CSPG 激活小胶质细胞和巨噬细胞,并可能通过建立胶质瘢痕屏障来限制损伤部位的扩大,这似乎对 SCI 修复是有利的,而在慢性阶段或当 CSPG 高表达时,则会抑制轴突再生。最近 1 项研究表明,脊髓损伤部位的 CSPGs 通过 TLR4 介导在免疫反应的多个阶段发挥着关键作用,其激活固有免疫细胞进入促炎状态,并促进适应性免疫细胞的浸润,还会阻止 M1 型免疫细胞向 M2 转化,使炎症持续存在^[44]。

2.3 参与介导 CSPGs 作用的受体

研究发现, CSPGs 的糖胺聚糖残基可以与多种神经发育抑制性受体相互作用,如 Nogo 受体家族成员 NgR1 和 NgR3、RPTP σ 和白细胞共同抗原相关磷酸酶受体(leukocyte common antigen-related phosphatase receptor, LAR), CSPGs 与这些受体作用可以抑制轴突再生^[45-46]。SCI 后,当神经元生长锥与 CSPGs 等抑制性分子接触时,相应的抑制性受体会被激活,从而启动与细胞骨架动力学有关的下游信号通路。目前关于 RhoA/ROCK 通路的研究比较深入。Rho 蛋白家族是一组 GTP 结合蛋白,相对分子量约为 20~30 kD,在调节神经元生长锥、神经元突起和神经元发育方面发挥重要作用^[47]。SCI 后 RhoA 的表达明显增加, RhoA/ROCK 激活时通过阻止微管招募,促进生长锥中纤维状肌动蛋白解体,从而阻碍轴突的伸长,最终导致生长锥塌陷^[48-49]。另有研究发现, CSPG 作用于 RPTP σ 和 LAR 不仅可以激活 RhoA/ROCK 信号,同时使 Akt 和 Erk 通路失活,并且 2 种受体在上述信号通路的下游采取不同途径,以实现 CSPGs 对轴突生长的抑制作用^[50]。LAR 和 RPTP σ 参与介导 CSPGs 对神经干细胞、少突胶质前体细胞和神经元等多种细胞类型的作用,对这些受体进行抑制处理可以限制 CSPGs 的影响^[4]。

3 CSPGs 在 SCI 治疗中的作用

SCI 后,损伤微环境中 CSPGs 的沉积是阻碍神经修复的重要因素,其也成为 SCI 治疗的重要靶点。通过酶解 GAG 链清除 CSPGs,减少 CSPGs 的合成和阻断 CSPGs 受体,都会在不同实验条件下引起轴突再生和再髓鞘化,有利于 SCI 后的修复。SCI 是一个渐进而复杂的病理过程,涉及多种细胞类型、细胞反应和生物过程,目前的一些研究采用多种策略相结合以减轻 CSPGs 的抑制作用,从而增强治疗效果。

3.1 酶解 CSPGs

软骨素酶 ABC(chondroitinase ABC, ChABC)是一种裂解酶, ChABC 具有内切酶和外切酶两种亚型,内切酶消化 CSPGs 的硫酸化 GAG 链,外切酶将释放的多糖降解为二糖^[51]。用 ChABC 降解 GAG 链可以促进轴突再生,并改善各种中枢神经系统损伤模型的行为。Barritt AW 等^[52]研究发现,大鼠颈部脊髓损伤后用 ChABC 处理可诱导变性和去神经支配区域的皮质脊髓束、5-羟色胺能和初级传入纤维出芽,因此认为促进脊髓轴突出芽需要降解 CSPGs。Hu JL 等^[53]在灯鱼脊髓横切模型中研究发现, ChABC 降解 CSPGs 不仅能增强 SCI 后的轴突再生,还能抑制逆行性网状脊髓神经元凋亡信号的传导。然而,由于 CSPGs 在 SCI 后神经再生中的复杂作用,全面消耗 CSPGs 似乎并不是一个可行的选择^[54]。研究发现, CSPGs 在小鼠 SCI 后的急性期发挥着关键作用,损伤后立即抑制 CSPGs 的合成会影响运动功能恢复,并增加组织损失,而延迟抑制 CSPGs 可改善功能恢复^[43]。这说明 SCI 后可能需谨慎选择降解 CSPGs 的时机和程度。

由酶介导的 CSPGs 降解疗法面临的问题是 ChABC 的热

不稳定性和缺乏作用的持续性^[51]。为了提高疗效,设计高效、多功能的生物辅助材料和改进 ChABC 的输送可能是有效的解决办法。1 项研究发现,发生定点突变和聚乙二醇链共价修饰的 PEG-N1000G-ChABC 稳定性高、功能半衰期延长,通过甲基纤维素水凝胶输送该蛋白,可以实现其局部亲和控制释放,在动物实验中更高效地降解 CSPG^[55]。目前,病毒载体递送 ChABC 可能成为有效的治疗方法,通过使用慢病毒和腺相关病毒载体对酶的表达和活性进行时间调控,由于转导细胞会不断合成软骨素酶,一次性注射就能实现 ChABC 的持续释放^[56]。此前大量研究都证明了 ChABC 用于治疗 SCI 的有效性,目前的研究致力于如何将 ChABC 更高效准确地用于 SCI 的治疗。

3.2 减少 CSPGs 合成

CSPGs 由核心蛋白和附着硫酸盐的 GAG 侧链组成,在 SCI 急性期抑制 GAG 的生物合成有望成为促进神经功能恢复的有效方法。硫酸软骨素是由 15 种以上的酶合成的,抑制这些酶的合成将减少 CSPGs 的表达;CSGALNAT1 (T1) 是其中一种酶,T1 基因敲除小鼠在 SCI 后表现出广泛的轴突再生^[57]。软骨素磺基转移酶 15 (chondroitin sulfotransferase 15, Chst15) 参与硫酸软骨素的合成,在大鼠横断脊髓组织中施用 Chst15 抑制剂可有效促进运动功能恢复和神经组织再生^[58]。另 1 项研究发现,用 2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonoylglycerol, 2-AG) 或其水解酶抑制剂处理可以下调活化星形胶质细胞 CSPGs 的表达,并且 2-AG 可直接促进 CSPGs 抑制条件下的少突胶质细胞的分化^[31]。物理治疗也被用于减少 CSPGs 合成的研究中。Zhang ZH 等^[59]研究发现以 50 毫瓦/平方厘米的功率密度照射小鼠的脊髓损伤部位,可以下调 SCI 中 CSPGs 的表达,小鼠的运动功能得到有效恢复,而 versican 是光生物调制的关键靶分子之一,MAPK/Sox9 和 Smad3/Sox9 通路可能在该过程中发挥作用。对大鼠 SCI 模型进行水跑步机训练,能有效降低 SCI 后星形胶质细胞的活化和损伤周围 CSPGs 的表达水平,并抑制脊髓损伤后神经元 NgR/RhoA/ROCK 信号通路的激活^[47]。

3.3 抑制 CSPGs 相关受体

通过抑制 CSPGs 的相关受体可以形成有利于轴突再生和神经功能恢复的微环境。目前已开发出 LAR 和 RPTP σ 的抑制剂 ILP 和 ISP,阻断 LAR 和 RPTP σ 可使 SCI 后 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞和调节性 T 细胞数量增加,可促进少突胶质前体细胞形成,并减轻 Caspase 3 介导的成熟少突胶质细胞死亡,形成有利于损伤修复的微环境^[40,42]。近期研究还发现,抑制 CSPG/LAR/PTP σ 轴可促进 SCI 后移植神经干细胞的分化成熟,进而有利于损伤后修复^[60]。CSPGs 通过 LAR 和 RPTP σ 受体激活细胞内 RhoA/ROCK 通路,阻碍轴突生长和再生。Dubreuil CI 等^[61]研究发现,阻断 SCI 后 Rho 的过度激活可以保护神经细胞免于 p75NTR 依赖性凋亡。体外实验表明,RPTP σ 缺失的小鼠小脑颗粒神经元对 CSPGs 抑制作用的敏感性降低,这可能有助于皮质脊髓束轴突穿过富含 CSPGs 的神经胶质瘢痕^[62]。在删除编码 RPTP σ 和 LAR 基因

的小脑颗粒神经元原代培养物中,会出现轴突生长的叠加强效应^[50]。总之,RPTP σ 和 LAR 是介导 CSPGs 对轴突抑制作用的重要靶点,拮抗相应受体将成为 SCI 后促进修复的有效方法。

3.4 针对 CSPGs 的其他 SCI 治疗方法

当前,大量研究使用新型的基于生物材料的递送系统或者生物载体,将抑制 CSPGs 的相关因子传递至脊髓损伤部位,从而促进损伤后功能恢复。Sun XM 等^[54]使用功能性自组装肽 (functional self-assembling peptide, F-SAP) 水凝胶来连接大鼠 SCI 后横断的病灶,F-SAP 水凝胶由纳米纤维网络组成,负载有 ISP 和 ILP,两者分别是 RPTP σ 和 LAR 的拮抗剂,以此阻断 CSPGs 的信号传导;与负载 ChABC 的 F-SAP 水凝胶相比,负载 ISP 和 ILP 的 F-SAP 水凝胶促进抗炎反应,形成有利于轴突再生和突触形成的微环境。Epac2 的激活能促进 SCI 后的轴突生长,并能抑制活化星形胶质细胞和 CSPGs,使用基于生物材料的水凝胶系统局部递送 Epac2 激动剂,能增强 SCI 模型中轴突再生,并减少神经胶质细胞的激活^[63]。NG2 被认为是脊髓损伤后限制轴突生长的关键抑制因子之一。最近 1 项研究发现,腺相关病毒载体介导的 NG2 功能中和抗体和神经营养素-3 可改善成年大鼠脊髓挫伤后的突触传递、运动以及尿路功能^[64]。通过调节 CSPGs 为神经再生构建 1 个有利的细胞外基质环境,是促进 SCI 后内源性修复的策略之一。

4 总结与展望

CSPGs 在中枢神经系统的发育和稳态维持中发挥着重要作用,参与细胞黏附、神经细胞迁移、轴突引导以及维持突触稳定等过程。SCI 后,损伤部位的多种细胞上调 CSPGs 的表达,包括星形胶质细胞、神经元、少突胶质细胞和巨噬细胞。CSPGs 在 SCI 后内源性修复中起抑制作用,主要包括抑制轴突出芽和轴突传导,阻止少突胶质细胞的再髓鞘化和促进 SCI 后的炎症反应。然而,关于 CSPGs 使损伤脊髓再生能力降低的机制仍未完全阐明,例如 CSPGs 促进神经炎症的具体机制。因此,更深入地研究 CSPGs 在人体生理和疾病中的作用,有助于人们真正认识 CSPGs 在 SCI 后的内源性修复中所扮演的角色。

减轻 CSPGs 在神经修复中的抑制作用,是目前关于 SCI 治疗的研究方向之一。主要的治疗策略包括使用 ChABC 降解 GAG 链,减少 SCI 后 CSPGs 的合成和阻断与 CSPGs 抑制作用相关的受体,相关研究结果都显示出这些策略的有效性,但也存在疗效有限、操作复杂等问题。目前,一些研究使用新型的基于生物材料的递送系统和生物载体将抑制 CSPGs 的药物输送至 SCI 部位,有望提高疗效,促进 SCI 患者神经功能恢复。

参 考 文 献

- [1] Bieler L, Vogl M, Kirchingner M, et al. The prenylflavonoid ENDF₁

overrides central nervous system growth inhibitors and facilitates regeneration of DRG neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:332.

[2] Guest J, Datta N, Jimshelishvili G, et al. Pathophysiology, classification and comorbidities after traumatic spinal cord injury[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(7):1126.

[3] Anderson MA, Burda JE, Ren YL, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532(7598):195–200.

[4] Chambel SS, Cruz CD. Axonal growth inhibitors and their receptors in spinal cord injury: from biology to clinical translation[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(12):2573–2581.

[5] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:282.

[6] Adams KL, Gallo V. The diversity and disparity of the glial scar[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(1):9–15.

[7] Mukherjee N, Nandi S, Garg S, et al. Targeting chondroitin sulfate proteoglycans: an emerging therapeutic strategy to treat CNS injury[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(3):231–232.

[8] Stephenson EL, Yong VW. Pro-inflammatory roles of chondroitin sulfate proteoglycans in disorders of the central nervous system[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72:432–442.

[9] Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators in the developing and pathologic central nervous system[J]. *Exp Neurol*, 2015, 269:169–187.

[10] Viapiano MS, Matthews RT. From barriers to bridges: chondroitin sulfate proteoglycans in neuropathology[J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(10):488–496.

[11] Morawski M, Brückner G, Arendt T, et al. Aggrecan: beyond cartilage and into the brain[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(5):690–693.

[12] Frischknecht R, Seidenbecher CI. Brevican: a key proteoglycan in the perisynaptic extracellular matrix of the brain[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(7):1051–1054.

[13] Schmidt S, Arendt T, Morawski M, et al. Neurocan contributes to perineuronal net development[J]. *Neuroscience*, 2020, 442:69–86.

[14] Islam S, Watanabe H. Versican: a dynamic regulator of the extracellular matrix[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(11):763–775.

[15] Hesp ZC, Yoseph RY, Suzuki R, et al. Proliferating NG2-cell-dependent angiogenesis and scar formation alter axon growth and functional recovery after spinal cord injury in mice[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(6):1366–1382.

[16] Kolb J, Tsata V, John N, et al. Small leucine-rich proteoglycans inhibit CNS regeneration by modifying the structural and mechanical properties of the lesion environment[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6814.

[17] Sherman LS, Back SA. A ‘GAG’ reflex prevents repair of the damaged CNS[J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(1):44–52.

[18] Susarla BT, Laing ED, Yu PP, et al. Smad proteins differentially regulate transforming growth factor- β -mediated induction of chondroitin sulfate proteoglycans[J]. *J Neurochem*, 2011, 119(4):868–878.

[19] Sorg BA, Berretta S, Blacktop JM, et al. Casting a wide net: role of

perineuronal nets in neural plasticity[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(45):11459–11468.

[20] Beurdeley M, Spatazza J, Lee HH, et al. Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(27):9429–9437.

[21] Foscari S, Raha-Chowdhury R, Fawcett JW, et al. Brain ageing changes proteoglycan sulfation, rendering perineuronal nets more inhibitory[J]. *Aging*, 2017, 9(6):1607–1622.

[22] Coles CH, Shen YJ, Tenney AP, et al. Proteoglycan-specific molecular switch for RPTP σ clustering and neuronal extension[J]. *Science*, 2011, 332(6028):484–488.

[23] Maeda N. Proteoglycans and neuronal migration in the cerebral cortex during development and disease[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9:98.

[24] Geissler M, Gottschling C, Aguado A, et al. Primary hippocampal neurons, which lack four crucial extracellular matrix molecules, display abnormalities of synaptic structure and function and severe deficits in perineuronal net formation[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(18):7742–7755.

[25] Barros CS, Franco SJ, Müller U. Extracellular matrix: functions in the nervous system[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(1):a005108.

[26] Snow DM, Lemmon V, Carrino DA, et al. Sulfated proteoglycans in astroglial barriers inhibit neurite outgrowth *in vitro*[J]. *Exp Neurol*, 1990, 109(1):111–130.

[27] Pendleton JC, Shambloot MJ, Gary DS, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans inhibit oligodendrocyte myelination through PTP σ [J]. *Exp Neurol*, 2013, 247:113–121.

[28] Morawski M, Brückner G, Jäger C, et al. Involvement of perineuronal and perisynaptic extracellular matrix in Alzheimer’s disease neuropathology[J]. *Brain Pathol*, 2012, 22(4):547–561.

[29] Yang S, Hilton S, Alves JN, et al. Antibody recognizing 4-sulfated chondroitin sulfate proteoglycans restores memory in tauopathy-induced neurodegeneration[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 59:197–209.

[30] Yang X. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators of neuronal plasticity, long-term memory, neurodegenerative, and psychiatric disorders[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(5):555–568.

[31] Feliu A, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, et al. 2-arachidonoylglycerol reduces chondroitin sulphate proteoglycan production by astrocytes and enhances oligodendrocyte differentiation under inhibitory conditions [J]. *Glia*, 2020, 68(6):1255–1273.

[32] Mukhamedshina YO, Povysheva TV, Nikolenko VN, et al. Up-regulation of proteoglycans in the perilesion perimeter in ventral horns after spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704:220–228.

[33] Buss A, Pech K, Kakulas BA, et al. NG2 and phosphacan are present in the astroglial scar after human traumatic spinal cord injury[J]. *BMC Neurol*, 2009, 9:32.

[34] Zhang C, Kang JN, Zhang XD, et al. Spatiotemporal dynamics of the cellular components involved in glial scar formation following spinal cord injury[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153:113500.

[35] Tamaru T, Kobayakawa K, Saiwai H, et al. Glial scar survives until the chronic phase by recruiting scar-forming astrocytes after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359:114264.

[36] Hara M, Kobayakawa K, Ohkawa Y, et al. Interaction of reactive

astrocytes with type I collagen induces astrocytic scar formation through the integrin-N-cadherin pathway after spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 818–828.

[37] Schachtrup C, Ryu JK, Helmrick MJ, et al. Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF- β after vascular damage[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5843–5854.

[38] Jahan N, Hannila SS. Transforming growth factor β -induced expression of chondroitin sulfate proteoglycans is mediated through non-Smad signaling pathways[J]. *Exp Neurol*, 2015, 263: 372–384.

[39] Petrosyan HA, Hunanyan AS, Alessi V, et al. Neutralization of inhibitory molecule NG2 improves synaptic transmission, retrograde transport, and locomotor function after spinal cord injury in adult rats[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(9): 4032–4043.

[40] Dyck S, Kataria H, Akbari-Kelachayeh K, et al. LAR and PTP σ receptors are negative regulators of oligodendrogenesis and oligodendrocyte integrity in spinal cord injury[J]. *Glia*, 2019, 67(1): 125–145.

[41] Karus M, Ulc A, Ehrlich M, et al. Regulation of oligodendrocyte precursor maintenance by chondroitin sulphate glycosaminoglycans[J]. *Glia*, 2016, 64(2): 270–286.

[42] Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, et al. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTP σ receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 90.

[43] Rolls A, Shechter R, London A, et al. Two faces of chondroitin sulfate proteoglycan in spinal cord repair: a role in microglia/macrophage activation[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(8): e171.

[44] Francos-Quijorna I, Sánchez-Petidier M, Burnside ER, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans prevent immune cell phenotypic conversion and inflammation resolution via TLR4 in rodent models of spinal cord injury[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2933.

[45] Dickendesher TL, Baldwin KT, Mironova YA, et al. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(5): 703–712.

[46] Shen YJ, Tenney AP, Busch SA, et al. PTP σ is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration[J]. *Science*, 2009, 326(5952): 592–596.

[47] Ying XW, Yu XL, Zhu JT, et al. Water treadmill training ameliorates neurite outgrowth inhibition associated with NGR/RhoA/ROCK by inhibiting astrocyte activation following spinal cord injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1724362.

[48] Wu KY, Hengst U, Cox LJ, et al. Local translation of RhoA regulates growth cone collapse[J]. *Nature*, 2005, 436(7053): 1020–1024.

[49] Gutekunst CA, Tung JK, McDougal ME, et al. C3 transferase gene therapy for continuous conditional RhoA inhibition[J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 308–318.

[50] Ohtake Y, Wong D, Abdul-Muneer PM, et al. Two PTP receptors mediate CSPG inhibition by convergent and divergent signaling pathways in neurons[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37152.

[51] Wei YT, Andrews MR. Advances in chondroitinase delivery for spinal cord repair[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(4): 118.

[52] Barritt AW, Davies M, Marchand F, et al. Chondroitinase ABC promotes sprouting of intact and injured spinal systems after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(42): 10856–10867.

[53] Hu JL, Rodemer W, Zhang GX, et al. Chondroitinase ABC promotes axon regeneration and reduces retrograde apoptosis signaling in lamprey[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 653638.

[54] Sun XM, Liu HQ, Tan Z, et al. Remodeling microenvironment for endogenous repair through precise modulation of chondroitin sulfate proteoglycans following spinal cord injury[J]. *Small*, 2023, 19(6): e2205012.

[55] Hettiaratchi MH, O'Meara MJ, Teal CJ, et al. Local delivery of stabilized chondroitinase ABC degrades chondroitin sulfate proteoglycans in stroke-injured rat brains[J]. *J Control Release*, 2019, 297: 14–25.

[56] Zhao RR, Muir EM, Alves JN, et al. Lentiviral vectors express chondroitinase ABC in cortical projections and promote sprouting of injured corticospinal axons[J]. *J Neurosci Methods*, 2011, 201(1): 228–238.

[57] Igarashi M, Takeuchi K, Sugiyama S. Roles of CSGalNAcT1, a key enzyme in regulation of CS synthesis, in neuronal regeneration and plasticity[J]. *Neurochem Int*, 2018, 119: 77–83.

[58] Li LM, Zheng HP, Ma XP, et al. Inhibition of astrocytic carbohydrate sulfotransferase 15 promotes nerve repair after spinal cord injury via mitigation of CSPG mediated axonal inhibition[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(6): 2925–2937.

[59] Zhang ZH, Song ZW, Luo L, et al. Photobiomodulation inhibits the expression of chondroitin sulfate proteoglycans after spinal cord injury via the Sox9 pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(1): 180–189.

[60] Hosseini SM, Alizadeh A, Shahsavani N, et al. Suppressing CSPG/LAR/PTP σ axis facilitates neuronal replacement and synaptogenesis by human neural precursor grafts and improves recovery after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(15): 3096–3121.

[61] Dubreuil CI, Winton MJ, McKerracher L. Rho activation patterns after spinal cord injury and the role of activated Rho in apoptosis in the central nervous system[J]. *J Cell Biol*, 2003, 162(2): 233–243.

[62] Fry EJ, Chagnon MJ, López-Vales R, et al. Corticospinal tract regeneration after spinal cord injury in receptor protein tyrosine phosphatase sigma deficient mice[J]. *Glia*, 2010, 58(4): 423–433.

[63] Guijarro-Belmar A, Viskontas M, Wei YT, et al. Epac2 elevation reverses inhibition by chondroitin sulfate proteoglycans *in vitro* and transforms postlesion inhibitory environment to promote axonal outgrowth in an *Ex vivo* model of spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(42): 8330–8346.

[64] Petrosyan HA, Alessi V, Lasek K, et al. AAV vector mediated delivery of NG2 function neutralizing antibody and neurotrophin NT-3 improves synaptic transmission, locomotion, and urinary tract function after spinal cord contusion injury in adult rats[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(9): 1492–1508.

(责任编辑:曾 玲)