



## Views &amp; Comments

## 成年哺乳类神经发生在脊髓损伤修复方面的希望和存在的问题

杨朝阳<sup>a</sup>, 赵文<sup>a</sup>, 高钰丹<sup>a</sup>, 段红梅<sup>a</sup>, 郝鹏<sup>a</sup>, 郝飞<sup>b,c</sup>, 李晓光<sup>a,b,c</sup><sup>a</sup> Department of Neurobiology, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China<sup>b</sup> Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China<sup>c</sup> Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

成年内源性神经发生最早指的是神经系统的细胞 (neurons and glia) 的产生, 随后又被认为是内源性神经干细胞的激活, 直至被限定于产生新的神经元[1]。李晓光团队在2015年重新补充了这个概念, 成年内源性神经发生是指: 成年中枢神经系统中的内源性的神经干细胞可被激活、募集并迁移至病损部位分化为成熟的神经元, 新生的神经元可与宿主细胞形成功能性的神经环路, 最终导致功能恢复[2]。内源性神经发生的主体是具有自我更新和多潜能特性的神经干细胞 (neural stem cell, NSC)。脊髓损伤后, 脊髓中央管下区的神经干细胞被激活, 大部分增殖分化为星形胶质细胞 (参与瘢痕的形成) 和少量的少突胶质细胞, 几乎没有新生神经元的产生[3]。

现已证明, 成年神经发生存在于包括人在内的所有哺乳动物的前脑和脊髓中央管室管膜及其附近区域等部位, 其中前脑至少有两个部位存在持续性神经发生, 即侧脑室室管膜下区 (SVZ) 和海马齿状回 (DG) 颗粒细胞下层 (SGZ)。SVZ源性的NSC可在体内持续增殖, 并沿着嘴侧迁移流 (RMS) 链状迁移至嗅球, 进而分化为嗅球的颗粒神经元和球旁神经元, 并整合入嗅球环路。SGZ源性的NSC增殖后迁移很短的一段距离到达DG颗粒细胞层, 分化为DG颗粒神经元。室管膜细胞是排列在脑室和脊髓中央管室腔系统的纤毛细胞, 它们负责脑脊液的推进, 同时可作为脑和脊髓实质的屏障。在完整的脊髓中, 室管膜细胞很少分裂, 在体外培养中, 室管膜细胞会猛烈地分裂并可以生成星形胶质细胞、少突胶质细胞和神经元, 因此

证明了它具有多潜能性[2]。

哺乳类动物的海马损伤会导致空间认知与学习记忆障碍。李晓光团队将生物活性材料支架移植入成年脑损伤区——海马CA1区及顶部皮层, 其能激活内源神经干细胞, 将其募集并迁移至损伤区, 高比例分化为神经元, 新生神经元与宿主神经元之间可以建立功能性突触联系, 重建功能性神经环路, 最终改善了脑损伤动物的空间学习认知障碍[4]。李晓光团队将能够控制释放NT-3长达14周的NT-3壳聚糖导管移植到成年大鼠胸髓完全性切除5mm的缺损中, 发现NT-3壳聚糖导管可以改善脊髓损伤区微环境, 激活内源性的神经发生, 即激活并募集脊髓内源性的神经干细胞, 诱导其迁移至损伤区, 分化为功能性的神经元, 并与宿主脊髓建立起功能性突触联系, 最终在一定程度上促进截瘫的双后肢运动感觉功能的恢复[5]。此外, WGC-NA转录本分析提示: 脊髓损伤后, NT-3壳聚糖导管具有促进神经发生、血管发生和减轻炎症反应的作用[6]。2018年该团队应用生物活性材料诱导成年高等灵长类动物 (恒河猴) 皮质脊髓束 (CST) 长距离再生, 在生物活性材料作用下, CST可越过10mm缺损区, 重新长入远端宿主脊髓, 长期稳定恢复瘫痪肢体的感觉和运动功能[7]。由于恒河猴与人类神经解剖结构和生理功能极为相近, 这为临床治愈脊髓损伤带来更大希望。2018年10月, 美国“迈阿密截瘫治愈计划项目”总负责人W. Dalton Dietrich教授撰文高度评价这一工作: “作者在脊髓解剖结构接近于人类的大动物模型中进行的修复及无创评估研究, 得到

的结果具有极重要的临床意义，且具有潜在临床转化价值。”[8]

与啮齿类动物的脑相比，成年人脑中是否存在神经发生及神经发生的程度和功能尚存在争议。1998年研究人员对5名癌症患者的尸体脑样本进行了组织学检查，结果显示：成年人脑中存在着与啮齿类脑相似的神经发生，人类脑中的SVZ和海马体是活跃的神经发生区域，这是第一次与人脑神经发生相关的报道[9]。随后学者们发表了一系列研究证明成人神经发生的存在，他们利用<sup>14</sup>C标记方法在人类海马中观察到大量的神经发生，神经发生的程度随衰老出现适度减弱，这项研究同时表明成年海马中神经发生的比例在人和小鼠之间没有显著差异[10]。然而，2018年Sorrells等[11]证明恒河猴及人类脑内的神经发生数量会随着年龄的增长急剧下降，在成年海马几乎检测不到神经发生。与此研究相反的是，数周后Boldrini等[12]的研究证实了人脑海马内持续性神经发生的存在，研究者正常成年人脑尸检标本的海马DG检测到了NSC，且NSC和成神经细胞的数量随着年龄的增大无明显变化。2019年，Tobin等[13]的研究也证明海马的神经发生仍然存在于老年人及阿尔茨海默症患者的脑内，并可能与认知功能相关。随后18位神经科学家分析造成上述研究结果差异的原因可能包括：尸检后采取样本至后固定液的时间、后固定液的类型、生物学标记物的选择和定量方法等[14]。因此，研究人员仍需要应用新的技术方法来检测神经发生，包括更完整的细胞表型、潜能分析和分化轨迹，如应用单细胞RNA测序、谱系示踪、RNA干扰等技术手段为成年人脑神经发生提供更准确的信息和证据，对于揭示不同条件下的生理和病理变化，具有极其重要的意义。

中枢神经系统损伤后，血管的破裂及血供（氧和葡萄糖）的缺乏使损伤区处于高度的炎症反应及抑制神经发生的微环境。炎症细胞因子的积累、免疫细胞的活化与浸润及兴奋性毒性等因素严重阻止NSC产生新的神经元，使得神经环路难以重建。相反，恶劣的微环境促使神经干细胞向星形胶质细胞分化并最终形成胶质瘢痕。因此，没有合适的微环境，再生不可能实现，如何更好地控制损伤局部的微环境至关重要。李晓光团队在前期研究基础上提出哺乳类“成年内源性干细胞孵化学说”[2]，该团队自主研发的活性生物材料可长期释放神经营养因子，改善损伤局部微环境（土壤），激活内源性NSC（种子），使其迁移到损伤区分化为成熟神经元，新生神经元可与宿主细胞

形成功能性神经环路最终促进功能恢复。

自1965年Altman偶然发现成年神经发生[15]到“灵长类神经发生的局限性”所引发的热议[16]以及在20世纪80年代Fernando Nottebohm对成年鸣禽神经发生的描述之后，这个领域取得了长足的进步，同时积累多方面的证据来证明成年神经发生在人类大脑中的存在。尽管如此，仍然有许多问题需要进一步了解，譬如如何精准调控成年哺乳类神经发生，重建功能性突触平衡，避免神经元异常活动等，另外还需要高度关注物种的差异，Sorrells等[11]的研究结果提醒我们，从实验动物的研究结果到人类的临床应用，简单的1:1转化应用是有风险的。

## References

- [1] Zupanc GKH, Sirbulescu RF. Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the central nervous system of teleost fish. *Eur J Neurosci* 2011;34(6):917–29.
- [2] Duan H, Song W, Zhao W, Gao Y, Yang Z, Li X. Endogenous neurogenesis in adult mammals after spinal cord injury. *Sci China Life Sci* 2016;59(12):1313–8.
- [3] Sabelström H, Stenudd M, Réu P, Dias DO, Elfneh M, Zdunek S, et al. Resident neural stem cells restrict tissue damage and neuronal loss after spinal cord injury in mice. *Science* 2013;342(6158):637–40.
- [4] Hao P, Duan H, Hao F, Chen L, Sun M, Fan KS, et al. Neural repair by NT3-chitosan via enhancement of endogenous neurogenesis after adult focal aspiration brain injury. *Biomaterials* 2017;140:88–102.
- [5] Yang Z, Zhang A, Duan H, Zhang S, Hao P, Ye K, et al. NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(43):13354–9.
- [6] Duan H, Ge W, Zhang A, Xi Y, Chen Z, Luo D, et al. Transcriptome analyses reveal molecular mechanisms underlying functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(43):13360–5.
- [7] Rao JS, Zhao C, Zhang A, Duan H, Hao P, Wei RH, et al. NT3-chitosan enables de novo regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(24):E5595–604.
- [8] Dalton Dietrich W. Clinical significance and potential translation of neural regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury. *Sci China Life Sci* 2018;61(10):1291–2.
- [9] Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4(11):1313–7.
- [10] Spalding K, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner H, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153(6):1219–27.
- [11] Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018;555(7696):377–81.
- [12] Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell* 2018;22(4):589–599.e5.
- [13] Tobin MK, Musaraca K, Disouky A, Shetti A, Bheri A, Honer WG, et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer’s disease patients. *Cell Stem Cell* 2019;24(6):974–982.e3.
- [14] Kempermann G, Gage FH, Aigner L, Song H, Curtis MA, Thuret S, et al. Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell* 2018;23(1):25–30.
- [15] Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124(3):319–35.
- [16] Rakic P. Limits of neurogenesis in primates. *Science* 1985;227(4690):1054–6.