

视神经脊髓炎谱系疾病神经再生研究进展

邱伟 罗文静

【摘要】 神经再生是中枢神经系统疾病治疗的热点和难点,目前对视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)神经再生机制的认识相对局限,并缺乏有效治疗方法。本文围绕 NMOSDs 神经再生的挑战、研究进展和未来研究方向进行综述,以期提高临床对 NMOSDs 神经再生的认识,为神经再生治疗提供新的思路。

【关键词】 视神经脊髓炎; 神经再生; 综述

Research progress of neuroregeneration in neuromyelitis optica spectrum disorders

QIU Wei¹, LUO Wen-jing²

¹Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

²Department of Geriatric Neurology, Guangxi Academy of Medical Sciences, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China

Corresponding author: QIU Wei (Email: qiuwei@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 In the treatment of neurological diseases, neuroregeneration is a contentious and challenging issue. Our understanding of the mechanisms related to neuroregeneration in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) is currently restricted and there lack of effective treatment to promote neuroregeneration and repair. To enhance the knowledge of neuroregeneration in NMOSDs, this article will concentrate on the challenge, current research progress, and future research directions. It will provide suggestions for investigating potential treatments for neuroregeneration in this condition.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Nerve regeneration; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771300, 81971140).

Conflicts of interest: none declared

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,具有高复发率和高病残率的特点,发病机制为浆细胞分泌的致病性水通道蛋白4(AQP4)-IgG透过血-脑屏障进入中枢神经系统,与星形胶质细胞足突上靶抗原AQP4相结合,通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)作用,诱导星形胶质细胞损伤,以及巨噬细胞/小胶质细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润,最终导

致少突胶质细胞损伤、脱髓鞘改变、轴突完整性破坏,甚至神经元死亡^[1]。国内一项涵盖1665所三级医院的流行病学调查数据显示,NMOSDs发病率为0.278/10万人年,其中成年人为0.347/10万人年、儿童为0.075/10万人年;高峰发病年龄45~65岁,这一年龄段发病率达0.445/10万人年;男女比例约1:4.71,其地域分布与纬度梯度无关联性;成人和儿童平均住院时间为14.1和12.8天,平均住院费用约1.3和1.7万元^[2]。据2020年中国罕见病联盟(CHARD)首次发布的《中国NMOSD患者综合社会调查白皮书》报道,约60.4%患者日常生活无法完全自理,42.0%需拐杖、轮椅等辅助工具^[3]。由此可见,NMOSDs给患者及其家庭和社会造成极大的疾病负担。如何更大程度地减轻神经功能障碍、改善预后,成为NMOSDs治疗和管理的重要议题。神经再生可以促进神经功能恢复、延缓疾病进展,是

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771300);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:81971140)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科(邱伟);530021 南宁,广西医学科学院 广西壮族自治区人民医院老年神经内科(罗文静)

通讯作者:邱伟,Email:qiuwei@mail.sysu.edu.cn

NMOSDs 潜在的治疗策略,本文拟阐述 NMOSDs 神经再生的挑战、研究进展和未来研究方向,以期提高临床对神经再生的认知,为神经再生治疗提供新的思路。

一、NMOSDs 的神经再生

神经再生对多种中枢神经系统疾病如脱髓鞘疾病、阿尔茨海默病、帕金森病和脑血管病等的恢复具有重要意义,是目前神经科学的研究热点和难点。传统观点认为,成年哺乳动物中枢神经系统神经损伤后不可再生,但近年研究显示,通过调控神经再生的内在外在影响因素,有望使中枢神经系统神经再生^[4-5],甚至发现,成年哺乳动物海马齿状回颗粒细胞层和侧脑室室管膜下区(SVZ)可终身发生神经再生,包括神经祖细胞(NPCs)增殖、迁移、分化以及新生神经元整合至神经回路等多个神经再生阶段^[6]。神经再生主要指神经组织的再生或修复,包括新生神经元,神经胶质细胞、轴突、髓鞘或突触的再生,以及靶区神经支配的恢复,最终实现神经功能和行为学改善^[5]。其中,髓鞘是包裹轴突的多层脂膜结构,通过跳跃式传导将动作电位传导速度增加 20~100 倍,从而为轴突提供营养代谢支持^[7-8]。NMOSDs 的病理改变为中枢神经系统脱髓鞘,轴突完整性破坏,神经元功能障碍。髓鞘再生是重要修复方式,由少突胶质前体细胞(OPCs)分化为功能性成熟少突胶质细胞,后者形成髓鞘并包裹轴突^[9]。然而,NMOSDs 患者的自发性髓鞘再生效率较低,且随年龄增长和疾病进展,再生和修复能力进一步减弱,导致不可逆性神经功能障碍,而神经再生有望成为 NMOSDs 治疗的新策略,通过促进神经组织再生或修复,恢复其相应生理功能,改善预后。

二、多发性硬化与 NMOSDs 神经再生存在的差异

虽然新型药物可以减少 NMOSDs 的疾病活动和临床复发,但仍缺乏有效的药理作用促进其神经再生以预防轴突和神经元损伤导致的疾病进展。而髓鞘再生对神经元功能恢复的作用业已获得充分证实^[8],后续亦有多项研究提示多发性硬化(MS)髓鞘再生的可行性^[9-12],其中,多发性硬化重组单克隆抗体诱导脱髓鞘后,在脱髓鞘组织中可以观察到髓鞘化少突胶质细胞再生,并沿轴突形成新生髓鞘^[9]。然而与多发性硬化不同的是,视神经脊髓炎(NMO)重组单克隆抗体诱导脱髓鞘后,少突胶质细胞虽可

迅速再生但却无法达到有功能的髓鞘化阶段,故难以在轴突周围形成新生髓鞘^[9]。将源自 NMOSDs 患者脑脊液浆细胞的 NMO 重组单克隆抗体全身转移或局灶性注射至大鼠脑组织以诱发 NMOSDs 样病变,1 周后可见即使在少突胶质前体细胞大量存在的情况下仍缺乏成熟少突胶质细胞,病灶中心也未观察到髓鞘再生迹象^[13],表明少突胶质前体细胞并未分化为成熟少突胶质细胞,亦未形成新生髓鞘。上述研究提示多发性硬化与 NMOSDs 的髓鞘修复能力存在差异。

三、NMOSDs 神经再生的挑战

神经元等神经细胞作为高度分化的终末细胞,其再生和修复能力较低,加之局部微环境缺乏神经营养因子,不利于神经组织的再生与修复,而机体损伤后分泌的一系列炎症因子和细胞因子,则是抑制神经组织再生与修复的另一不利因素,尤其是损伤部位胶质疤痕形成后的屏障作用,可进一步增加突触延伸的难度,上述病理生理学机制限制神经再生研究的发展。就 NMOSDs 而言,神经再生特别是髓鞘再生的挑战为:(1)相邻轴突损伤和小胶质细胞活化水平存在的差异导致 NMOSDs 与多发性硬化脱髓鞘后神经胶质细胞修复和髓鞘再生模式不同,前者轴突进行性丢失和活化的小胶质细胞数目持续减少致髓鞘再生失败,而后者在髓鞘再生过程中伴随明显的小胶质细胞活化^[9]。小胶质细胞具有吞噬髓鞘碎片和促进少突胶质细胞再生的作用,其中,M1 型促炎性小胶质细胞可以促进少突胶质前体细胞增殖,而 M2 型抗炎性小胶质细胞则可以促进少突胶质前体细胞向成熟少突胶质细胞分化和髓鞘再生^[14],因此活化型小胶质细胞的缺乏可能在一定程度上阻碍 NMOSDs 的髓鞘再生。(2)少突胶质前体细胞是新生少突胶质细胞的主要来源^[15],二者共同依赖星形胶质细胞提供的营养支持并维持稳态,星形胶质细胞缺乏,则少突胶质细胞无法完成髓鞘再生^[16]。多发性硬化通常不影响星形胶质细胞、少突胶质前体细胞和神经元的形态和存活^[17],而 NMOSDs,星形胶质细胞作为 AQP4-IgG 等致病性抗体攻击的靶细胞,其损伤或死亡后释放的炎症因子、对细胞外毒性成分(如谷氨酸)缓冲功能的丧失、组织微环境改变和补体成分激活等因素均可导致少突胶质细胞死亡^[13]。(3)少突胶质细胞分化抑制、血-脑屏障通透性破坏阻碍少突胶质前体细胞沿微血管向中枢神经系统损伤部位迁移^[18],而活动性

病变所产生的炎症环境则抑制髓鞘再生、继发于不可逆性轴突损伤的髓鞘损伤^[19-20]等因素均可抑制 NMOSDs 的神经再生。

四、NMOSDs 神经再生的探索

1. 髓鞘再生 现有的 NMOSDs 治疗药物主要是针对免疫功能进行调节,虽可减少疾病活动和临床复发,但对已有神经损伤的修复作用不甚理想,因此研发可促进髓鞘再生和修复的药物是 NMOSDs 治疗的新方向^[21]。通过成熟少突胶质细胞介导的髓鞘再生,有助于恢复对轴突的神经冲动传导和营养代谢支持,减少轴突变性和神经元死亡,从而减轻神经功能障碍、延缓疾病进展。迄今对 NMOSDs 髓鞘再生相关细胞和分子机制仍缺乏完整的认识,多年来仅一项研究对 NMOSDs 髓鞘再生进行了概念验证(POC):向 NMOSDs 模型小鼠连续腹腔注射氯倍他索,无论体外或在体条件下,均可显著加速少突胶质前体细胞分化为成熟少突胶质细胞,并促进髓鞘再生^[20];另有一项研究提供 NMOSDs 早期轴突保留的证据^[13]。上述研究均提示疾病早期神经再生的可行性。我们课题组通过小鼠器官型脑片培养、脑内注射模型,以及预破坏血-脑屏障后连续腹腔注射 NMO-IgG 构建 NMOSDs 全身模型等方法,分别对细胞、动物和人脑组织标本等进行研究,发现传统氧自由基清除药依达拉奉可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)信号转导通路,促进少突胶质前体细胞分化为成熟少突胶质细胞,并促进髓鞘再生,为 NMOSDs 的髓鞘再生治疗提供了新的思路^[22]。近年研究显示,维生素 D 受体激活药可能具有促进多发性硬化和 NMOSDs 等中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病髓鞘再生的作用^[23]。但仍有一些悬而未决的问题值得关注,啮齿动物与人类在生物学结构、药代动力学等方面均存在差异,目前尚无理想的动物模型可以完整重现 NMOSDs 病理生理改变的全过程,而且再生的髓鞘能否发挥相应神经功能有待验证,因此 NMOSDs 髓鞘再生的临床转化仍任重道远。

2. 干细胞移植治疗 现阶段,基于细胞的治疗成为 NMOSDs 等中枢神经系统免疫性疾病颇具前景的治疗方法^[24]。其中,干细胞具有自我更新、多向分化、免疫调节、神经保护等潜能,已成为神经再生和修复的理想细胞来源。多项临床研究显示,采用自体造血干细胞(HSCs)、人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)或骨髓间充质干细胞(BMSCs)治疗

NMOSDs 可有效减少扩展残疾状态量表(EDSS)评分,改善神经功能^[25-28]。干细胞移植促进神经再生的病理生理学机制包括,外源性干细胞替代中枢神经系统受损的神经细胞;改善局部微环境和调节免疫反应,创造有利于神经组织再生和修复的条件;激活内源性干细胞增殖、迁移、分化和存活,保护和修复神经组织等。然而,干细胞移植治疗的临床应用仍待进一步验证,包括其长期有效性和安全性、启动治疗的最佳时间和最优剂量、干细胞移植后的排异反应等,尚待进一步研究提供更为充分的循证医学证据。

3. 轴突再生 轴突作为神经元胞体产生兴奋冲动并传导至其他神经元或效应器的主要结构,发挥重要的信号转导作用,其损伤可影响神经冲动传导,导致严重神经功能障碍。目前尚无法同时满足神经再生相关的多项关键因素,故成年哺乳动物轴突再生难以实现。2018 年发表于 *Nature* 的一项研究采用激活神经元内在再生能力、补充轴突再生基质和增加轴突导向生长“三管齐下”的方法,有效刺激成年啮齿动物脊髓损伤后轴突再生,再生的轴突可向损伤部位以下传导 20% 的正常电活动^[29],其成功经验值得 NMOSDs 轴突再生借鉴。2022 年,Herwerth 等^[30]分别在 NMOSDs 患者脑组织和鞘内注射 AQP4-IgG 诱导的 NMOSDs 小鼠脊髓病变中观察到“串珠”样轴突,并认为星形胶质细胞数目减少与持久的轴突“串珠”样改变相关,细胞骨架破坏尤其是微管结构局部丢失使轴突发生“串珠”样改变,而微管稳定药埃博霉素 B 具有防止“串珠”样轴突形成的作用,这种独特的免疫介导的 NMOSDs 轴突病理改变由离子渗透失衡所驱动,不同于创伤后和炎症性轴突丢失的级联反应。既往研究显示,瞬时受体电位 M 通道(TRPM)亚家族与中枢神经退行性变有关,特别是 TRPM4 是一种非选择性阳离子通道蛋白,大量沉积于多发性硬化、NMOSDs 炎症性病变的轴突^[31];耗竭 TRPM4 蛋白或抑制其活性可以减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)轴突损伤和神经元变性,减少临床评分,改善神经功能^[32]。由此可见,针对 TRPM4 蛋白的调控有可能成为 NMOSDs 轴突再生的潜在治疗方法。上述研究表明,挽救受损轴突和促进轴突再生是 NMOSDs 神经再生的另一重要策略。值得注意的是,再生的轴突虽可在一定程度上恢复信号转导,但并不意味着神经功能的恢复,重新训练新形成的神经连接,从而恢复相应的

运动、学习、感觉功能是不容忽视的环节。

4. 神经胶质细胞再生 神经胶质细胞功能依赖于连接蛋白(Cx)建立和维持的神经胶质网络。连接蛋白是一种跨膜分子,每6个连接蛋白聚合形成一个半通道,两个相对半通道耦合形成缝隙连接(GJ)。星形胶质细胞表达Cx43、Cx30和Cx26,少突胶质细胞表达Cx47、Cx32和Cx29,连接蛋白在星形胶质细胞之间或星形胶质细胞与少突胶质细胞之间形成同型或异型缝隙连接,缝隙连接允许小分子代谢物(如ATP、谷氨酸、葡萄糖)或离子(如钙离子)与细胞内环境进行交换、神经胶质细胞之间信号转导和突触可塑性调节等^[33],对细胞新陈代谢、内环境/外环境稳定、增殖和分化等生理过程具有重要调控作用。尸检研究显示,大多数NMOSDs患者存在Cx43~47异型缝隙连接的广泛丢失。其中,血-脑屏障完整性的维持^[34],以及少突胶质细胞Cx47的磷酸化和稳定性取决于星形胶质细胞Cx43的表达变化^[35],Cx43丢失可能通过破坏缝隙连接使星形胶质细胞对少突胶质细胞的支持减少,继而发生远端少突胶质细胞病变,并通过血-脑屏障功能失调加重脱髓鞘^[34];此外,Cx43还与NMOSDs严重程度相关^[34],Cx43功能障碍使半通道开放增加,促进谷氨酸等神经毒素分泌并影响离子稳态^[36-37],进而导致神经组织损伤。最新研究显示,免疫球蛋白可以诱导NMOSDs患者连接蛋白功能障碍,引起缝隙连接中断、半通道开放增加和兴奋性氨基酸(EAA)释放,介导有毒微环境形成,进而参与脱髓鞘的病理改变过程^[38]。由此推断,Cx43表达下调、细胞间缝隙连接通讯(GJIC)障碍可能是NMOSDs星形胶质细胞功能障碍与脱髓鞘相互作用的潜在机制。药物调控Cx43半通道功能并恢复中断的缝隙连接,可减少对神经胶质细胞的影响,减轻脱髓鞘等病理改变,为NMOSDs的神经再生提供启示。

综上所述,促进神经功能恢复和延缓疾病进展是中枢神经系统疾病的主要治疗目标。神经再生的目的在于实现功能连接的重建,一方面应着力于促进细胞再生、分化和神经组织修复,另一方面应着重去除限制神经再生的影响因素。对髓鞘再生和干细胞移植治疗的探索,可增加对NMOSDs神经再生的了解,但对其细胞和分子之间相互作用机制的认识仍存在一定局限性。多种策略可能为NMOSDs的神经再生研究提供新的思路,如促进新生髓鞘形成、神经元存活、轴突再延伸、突触重建和

神经回路重构等。随着研究的深入,将对NMOSDs神经再生治疗起极大的推动作用,同时为疾病的临床治疗提供新的选择。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6:85.
- [2] Tian DC, Li Z, Yuan M, Zhang C, Gu H, Wang Y, Shi FD. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: a national population-based study [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2020, 2:100021.
- [3] Current status of rare disease NMOSD patients in China: Asian population is more susceptible to the disease and it takes an average of four years to be diagnosed [EB/OL]. (2020-05-25) [2022-09-19]. <https://finance.sina.com.cn/chanjing/cyxw/2020-05-25/doc-iircuyvi4872752.shtml>. [中国罕见病NMOSD患者现状:亚洲人群更易感平均四年才能确诊[EB/OL]. (2020-05-25) [2022-09-19]. <https://finance.sina.com.cn/chanjing/cyxw/2020-05-25/doc-iircuyvi4872752.shtml>.]
- [4] Nathan FM, Ohtake Y, Wang S, Jiang X, Sami A, Guo H, Zhou FQ, Li S. Upregulating Lin28a promotes axon regeneration in adult mice with optic nerve and spinal cord injury [J]. Mol Ther, 2020, 28:1902-1917.
- [5] Varadarajan SG, Hunyara JL, Hamilton NR, Kolodkin AL, Huberman AD. Central nervous system regeneration [J]. Cell, 2022, 185:77-94.
- [6] Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin AJ. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2017, 174:93-112.
- [7] Elbaz B, Popko B. Molecular control of oligodendrocyte development [J]. Trends Neurosci, 2019, 42:263-277.
- [8] Kremer D, Göttle P, Hartung HP, Küry P. Pushing forward: remyelination as the new frontier in CNS diseases [J]. Trends Neurosci, 2016, 39:246-263.
- [9] Liu Y, Given KS, Owens GP, Macklin WB, Bennett JL. Distinct patterns of glia repair and remyelination in antibody-mediated demyelination models of multiple sclerosis and neuromyelitis optica [J]. Glia, 2018, 66:2575-2588.
- [10] Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation [J]. Lancet Neurol, 2020, 19:678-688.
- [11] Villoslada P, Steinman L. New targets and therapeutics for neuroprotection, remyelination and repair in multiple sclerosis [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29:443-459.
- [12] Pan S, Chan JR. Clinical applications of myelin plasticity for remyelinating therapies in multiple sclerosis [J]. Ann Neurol, 2021, 90:558-567.
- [13] Wrzos C, Winkler A, Metz I, Kayser DM, Thal DR, Wegner C, Brück W, Nessler S, Bennett JL, Stadelmann C. Early loss of oligodendrocytes in human and experimental neuromyelitis optica lesions [J]. Acta Neuropathol, 2014, 127:523-538.
- [14] Lloyd AF, Miron VE. Cellular and molecular mechanisms underpinning macrophage activation during remyelination [J]. Front Cell Dev Biol, 2016, 4:60.
- [15] Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond [J]. Cells, 2019, 8:1424.
- [16] Blakemore WF, Gilson JM, Crang AJ. The presence of astrocytes in areas of demyelination influences remyelination

- following transplantation of oligodendrocyte progenitors[J]. *Exp Neurol*, 2003, 184:955-963.
- [17] Liu Y, Given KS, Harlow DE, Matschulat AM, Macklin WB, Bennett JL, Owens GP. Myelin-specific multiple sclerosis antibodies cause complement-dependent oligodendrocyte loss and demyelination[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5:25.
- [18] Tsai HH, Niu J, Munji R, Davalos D, Chang J, Zhang H, Tien AC, Kuo CJ, Chan JR, Daneman R, Fancy SP. Oligodendrocyte precursors migrate along vasculature in the developing nervous system[J]. *Science*, 2016, 351:379-384.
- [19] Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418762083.
- [20] Yao X, Su T, Verkman AS. Clobetasol promotes remyelination in a mouse model of neuromyelitis optica[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:42.
- [21] Tradtrantip L, Asavapanumas N, Verkman AS. Emerging therapeutic targets for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24:219-229.
- [22] Luo W, Xu H, Xu L, Jiang W, Chen C, Chang Y, Liu C, Tian Z, Qiu X, Xie C, Li X, Chen H, Lai S, Wu L, Cui Y, Tang C, Qiu W. Remyelination in neuromyelitis optica spectrum disorder is promoted by edaravone through mTORC1 signaling activation[J]. *Glia*, 2022.[Epub ahead of print]
- [23] Rodney C, Rodney S, Millis RM. Vitamin D and demyelinating diseases: neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) [J]. *Autoimmune Dis*, 2020: ID8718736.
- [24] Derdelinckx J, Reynders T, Wens I, Cools N, Willekens B. Cells to the rescue: emerging cell-based treatment approaches for NMOSD and MOGAD[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:7925.
- [25] Hoay KY, Ratnagopal P. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of neuromyelitis optica in Singapore[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2018, 27:26-32.
- [26] Burt RK, Balabanov R, Han X, Burns C, Gastala J, Jovanovic B, Helenowski I, Jitrapaikulsan J, Fryer JP, Pittock SJ. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2019, 93: e1732-1741.
- [27] Lu Z, Zhu L, Liu Z, Wu J, Xu Y, Zhang CJ. IV/IT hUC-MSCs infusion in RRMS and NMO: a 10-year follow-up study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:967.
- [28] Fu Y, Yan Y, Qi Y, Yang L, Li T, Zhang N, Yu C, Su L, Zhang R, Shen Y, Lin S, Liu Q, Shao Z, Han Z, Shi FD. Impact of autologous mesenchymal stem cell infusion on neuromyelitis optica spectrum disorder: a pilot, 2-year observational study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22:677-685.
- [29] Anderson MA, O'Shea TM, Burda JE, Ao Y, Barlaty SL, Bernstein AM, Kim JH, James ND, Rogers A, Kato B, Wollenberg AL, Kawaguchi R, Coppola G, Wang C, Deming TJ, He Z, Courtine G, Sofroniew MV. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury[J]. *Nature*, 2018, 561:396-400.
- [30] Herwerth M, Kenet S, Schifferer M, Winkler A, Weber M, Snaidero N, Wang M, Lohrberg M, Bennett JL, Stadelmann C, Hemmer B, Misgeld T. A new form of axonal pathology in a spinal model of neuromyelitis optica[J]. *Brain*, 2022, 145:1726-1742.
- [31] Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88:137-145.
- [32] Schattling B, Steinbach K, Thies E, Kruse M, Menigoz A, Ufer F, Flockerzi V, Brück W, Pongs O, Vennekens R, Kneussel M, Freichel M, Merkler D, Friese MA. TRPM4 cation channel mediates axonal and neuronal degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis [J]. *Nat Med*, 2012, 18:1805-1811.
- [33] Giaume C, Leybaert L, Naus CC, Sáez JC. Connexin and pannexin hemichannels in brain glial cells: properties, pharmacology, and roles[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4:88.
- [34] Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Matsuoka T, Imamura S, Yamasaki R, Suzuki M, Suenaga T, Iwaki T, Kira J. Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e72919.
- [35] May D, Tress O, Seifert G, Willecke K. Connexin 47 protein phosphorylation and stability in oligodendrocytes depend on expression of connexin 43 protein in astrocytes[J]. *J Neurosci*, 2013, 33:7985-7996.
- [36] Orellana JA, Froger N, Ezan P, Jiang JX, Bennett MV, Naus CC, Giaume C, Sáez JC. ATP and glutamate released via astroglial connexin 43 hemichannels mediate neuronal death through activation of pannexin 1 hemichannels [J]. *J Neurochem*, 2011, 118:826-840.
- [37] Ye ZC, Wyeth MS, Baltan-Tekkok S, Ransom BR. Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release[J]. *J Neurosci*, 2003, 23:3588-3596.
- [38] Richard C, Ruiz A, Cavagna S, Bigotte M, Vukusic S, Masaki K, Suenaga T, Kira JI, Giraudon P, Marignier R. Connexins in neuromyelitis optica: a link between astrocytopathy and demyelination[J]. *Brain*, 2020, 143:2721-2732.

(收稿日期:2022-09-21)

(本文编辑:彭一帆)

欢迎订阅 2023 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)和2020年版(即第9版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行人。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2023年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院C座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcn.org(英文)。