PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~14
www.pibb.ac.cn

下丘脑神经干细胞的衰老*

张 宇[1,2] 张秀峰[1,2]**
([1] 国家卫生健康委员会毒品依赖和戒治重点实验室（昆明医科大学），昆明 650500；[2] 昆明医科大学法医学院，昆明 650500）

摘要 下丘脑神经干细胞（hypothalamic neural stem cells， htNSCs）是一类存在于下丘脑的具有增殖能力并能分化迁移到下丘脑实质成为神经元及整合到神经环路中的胶质样神经干细胞。成年下丘脑内的多种生理学过程都有htNSCs参与调节，包括构成血液-下丘脑屏障（blood-hypothalamus barrier， BHB）并促进小分子在血液、脑脊液和下丘脑实质间的扩散，感知血糖水平、调节神经肽释放等。发生在htNSCs的衰老对能量代谢、性激素分泌甚至下丘脑整体功能有着极大的影响，移植更为年轻的htNSCs可以减轻机体衰老中神经和骨骼肌功能障碍。近年来，htNSCs在能量代谢以及促进机体衰老方面引起了科研工作者的广泛关注。本文对htNSCs的分型以及htNSCs衰老对机体功能的影响、其与相关疾病的关系、促进htNSCs再生的调控机制进行了简要阐述，一些促进htNSCs再生及改善htNSCs衰老的措施似乎可以影响生物整体的衰老表型。深入研究htNSCs的衰老有助于理解下丘脑对机体整体衰老的影响、性别差异造成不同衰老的原因，为改善能量代谢紊乱综合征和治疗性腺激素异常相关疾病提供新方法及治疗靶点。

关键词 神经干细胞，坦尼细胞，衰老，调控机制，代谢紊乱
中图分类号 R3 **DOI**：10.16476/j.pibb.2024.0406 **CSTR**：32369.14.pibb.20240406

PIBB Online First

下丘脑调控许多对生命至关重要的生理过程，包括进食、发育、代谢、繁殖、昼夜节律和机体稳态[1-3]。下丘脑神经干细胞（hypothalamic neural stem cells，htNSCs）是一类存在于下丘脑的可以增殖、分化、迁移到下丘脑实质成为神经元，并可以整合到神经环路中的胶质样神经干细胞[4]。其中，坦尼细胞作为下丘脑中主要的神经干细胞（neural stem cell，NSCs）类型，被认为是脊椎动物促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone，GnRH）的神经内分泌的关键参与者[5]。来自生理或环境的刺激可以导致NSCs或前体细胞在下丘脑局部的产生[6]。然而，htNSCs的衰老可能导致下丘脑的调节功能改变，从而引起机体的代谢稳态失衡[7]。通过移植更为年轻的htNSCs，可以对抗衰老相关的神经和骨骼肌功能障碍[8-9]。此外，htNSCs参与了激素失衡和能量代谢稳态相关疾病的形成，被认为在这些疾病中发挥了重要作用[10-12]。因此，延缓htNSCs的衰老对于疾病的治疗以及系统整体衰老的延缓都具有无可替代的重要意义。研究htNSCs衰老相关的调控机制并逆转其衰老过程具有重要的生物学意义，可以为相关疾病的治疗以及对抗衰老提供新的思路和治疗靶点。

1 下丘脑神经干细胞以及下丘脑神经发生的发现

1.1 神经干细胞的发现及证明

通常情况下，成年时能分离出在体外培养中可以分化为星形胶质细胞、少突胶质细胞以及神经元的细胞群被认为是NSCs。目前，人们认为成年动物大脑中的NSCs主要存在于侧脑室旁区（subventricular zone，SVZ）、海马区（subgranular zone of the dentate gyrus，SGZ）以及下丘脑区域。在体内生理条件下，SGZ区的NSCs仅产生颗粒状神经元和星形胶质细胞，而SVZ区的NSCs在啮齿

* 国家卫生健康委员会毒品依赖和戒治重点实验室（昆明医科大学）开放课题基金（KN202416）和国家自然科学基金（81860258）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：15025149349，E-mail：xiuzheng1203@163.com
收稿日期：2024-09-16，接受日期：2025-01-07

类动物中仅产生嗅球中间神经元和胼胝体少突胶质细胞[13-14]。在人类和啮齿类动物中，SVZ区都能产生γ氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）能中间神经元[15]，而在人类中，SVZ区主要产生向纹状体迁移并产生中间神经元的干细胞[16-17]。关于下丘脑区NSCs的种类及其分化方向，目前尚未完全明确，但已经证实了该区域在成年时存在增殖的细胞。例如，将敲除*rax*基因的胚胎干细胞移植到小鼠下丘脑时，观察到了神经发生[18]。下丘脑中的神经发生部位位于第三脑室（third ventricle，3rd V）附近，主要包括3rd V底壁和腹外侧壁分布的坦尼细胞，以及3rd V侧壁的下丘脑实质中的神经元前体细胞[6，16，19]。下丘脑是一个微小的结构，位于丘脑下方和垂体腺上方[20-21]。根据主要的神经元功能核团，下丘脑分为多个部分，如3rd V、背侧下丘脑核（dorsomedial hypothalamic nucleus，DMH）、腹侧下丘脑核（ventromedial hypothalamus nucleus，VMH）等。虽然下丘脑在大脑中所占体积不到2%，但它参与了许多重要生理过程的中枢调节，包括睡眠-觉醒、能量稳态、渗透压、体温、激素分泌、性行为和生殖[20-22]。

1.2 下丘脑神经发生及其神经干细胞的发现

早在2005年，研究者就发现，成年大鼠下丘脑中存在神经祖细胞，给予碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）可以促进这些祖细胞在室管膜层的有丝分裂。通过绿色荧光蛋白（green fluorescent protein，GFP）谱系追踪发现该处神经祖细胞可以迁移到下丘脑实质，并将突触整合入神经网络中[4]。到了2010年，研究显示，成年大鼠在接受胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factors-I，IGF-1）的刺激后，下丘脑3rd V周围和实质区的细胞增殖显著增加[23]。通过巢蛋白（Nestin）-CreERT2条件性突变技术对成年下丘脑干细胞或祖细胞进行谱系追踪，发现在整个成年阶段，下丘脑都有持续的神经元形成。一些在这一阶段形成的神经元随着时间的推移能够整合入正中隆起以及弓形核（arcuate nucleus，ArcN），并产生释放GnRH。这些结果证实了成年动物下丘脑3rd V周围的实质区域存在散在的细胞，它们能表达NSCs和祖细胞标记物，并且具有增殖分化为新神经元的能力。通过$Sox2^+$标记进行谱系追踪，发现这些细胞主要能增殖为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞[24]。而利用谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白（glutamate-aspartate transporter，GLAST）-CreERT2模型进行的长期谱系追踪揭示了成年小鼠下丘脑的α坦尼细胞是自我更新的细胞，它们可以结构性地分化成为新的坦尼细胞、星形胶质细胞以及少量的神经元[25]。在下丘脑区域，使用针对神经元祖细胞标志物的免疫学检测方法观察到双皮质素（doublecortin，DCX）的表达[26]。DCX被认为是未成熟神经元的标志物，在成年人的下丘脑结节区，即使在20岁、72岁、79岁时，仍可见到DCX^+细胞的存在[26]。从人类早产儿死后大脑皮层分离出的具有分化潜力的细胞，其中有一个亚群表达DCX，通过逆转录聚合酶链反应（reverse transcription polymerase chain reaction，RT-PCR）验证了其Nestin、DCX以及SRY-Box转录因子2（SRY-box transcription factor 2，Sox2）的表达[27]，从而证明了Nestin、DCX及Sox2可以作为NSCs的标记物。之后有研究在成年鼠下丘脑中发现了一类细胞可以共同表达Nestin、Sox2以及增殖标志物Ki-67[28]。通过体外神经球测定法，发现成年小鼠的下丘脑htNSCs能够生成表达NSC生物标志物Sox2、Nestin、脑脂质结合蛋白（brain lipid-binding protein，Blbp）的体外神经球[24]。以上证据表明，NSCs不仅存在于成年啮齿类动物的下丘脑区域，也存在于成年人类的下丘脑区域，并且在生理状态下保持一定的增殖和分化能力。

2 下丘脑神经干细胞的分布

成年动物下丘脑内存在可以分化为神经元的诸多细胞种类，其中有NSCs以及神经元前体细胞[24，28]。目前发现的包括3rd V壁的坦尼胶质细胞Tanycytes、下丘脑实质的神经前体细胞，以及可以增殖但尚未证实是否参与神经发生的终板血管组织（organum vasculosum of the lamina terminalis，OVLT）的放射状室管膜样胶质坦尼细胞[29]。坦尼胶质神经干细胞可以根据其细胞形态、功能以及生理位置分为4种亚型[30-31]。不同的亚型之间存在生理相似性及特异性，此外htNSCs也存在物种差异性，对人类与啮齿类动物的观察有所不同[28]。

2.1 坦尼胶质细胞及其功能、位置分布

Tanycytes，即坦尼样胶质神经干细胞，最早出现在1954年的文献描述中，来源于希腊语“tanus”，意思是“细长的”[32]。坦尼细胞是一群特殊的放射状神经胶质细胞，可以充当下丘脑输入和输出的传感器和调节器来控制对血液信号的暴露，其具有的神经发生作用被证明在进食控制和能量代

PIBB Online First

谢中具有重要作用[16]。坦尼细胞主要分布在3rd V壁周围，其侧壁主要由终末分化的多纤毛室管膜细胞和坦尼细胞的特化径向胶质样细胞组成，腹侧仅由坦尼细胞组成。Akmayev等[30]通过电镜根据正中隆起和3rd V室管膜细胞的不同形态、生化、分子、功能等特点，将坦尼细胞分为4个亚型：α1、α2、β1、β2，其具体的生理学位置及生物学标记物如表1所示，图1则提供了坦尼细胞的分布模式图。坦尼细胞的形态和定位与其不同的作用密切相关，β坦尼细胞的突起呈棘突状，与神经元形成突触样连接，而远端扩张在软脑膜表面形成膨大的“端足”，接触将大脑与外周毛细血管分开的基底层。位于下丘脑背内侧区的α坦尼细胞在其突起延伸的路径中缠绕毛细血管形成“套囊”，终止于薄壁组织或其他血管周围。包裹神经元轴突末端的下丘脑基底部（medium basal hypothalamus，MBH）的坦尼细胞可以从基底层推进或缩回其突起，以控制神经激素的分泌和对衰老或疾病的反应[33]。α1坦尼细胞位于下丘脑腹内侧核以及背内侧核的室管膜层，突起呈直线，伸入到丘脑的核团中[30]。α2坦尼细胞位于ArcN附近的室管膜层，突起弯曲成弓状伸入到ArcN中[34]。β1坦尼细胞位于3rd V漏斗隐窝的三角形侧壁室管膜层，突起呈弧形，从背侧穿过正中隆起的外侧区域延伸至3rd V外，可穿透到ArcN区域[34-35]。β2坦尼细胞位于漏斗隐窝底部正中隆起的中1/3，突起末端有平行分支，可延伸至门静脉毛细血管[32]。成年下丘脑室区富含NSCs和祖细胞特有的多种标记物，其中室管膜下层细胞群中β2坦尼细胞亚群的表达水平更高，如Hes1和Hes5，相比其他坦尼细胞亚型更具有神经源性，坦尼细胞β2亚群被直接证明在下丘脑增殖区（hypothalamic proliferative zone，HPZ）即3rd V底部大量增殖，HPZ区域的增殖率在出生后第四周仍相对较高，但是在成年后显著下降[36]。

2.2 下丘脑神经干细胞的物种差异

利用两个标志物组合进行标记，如波形蛋白（Vimentin）和Nestin、Nestin和GLAST、Nestin和胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP），已经揭示了成年人类坦尼细胞中存在分子异质性，但其功能的异质性尚不清楚。人类与其他动物下丘脑的NSCs可能有所差异。尽管在啮齿类动物的下丘脑实质发现Sox2$^+$细胞，但是在人类下丘脑实质中尚未发现，而在人类中仅限于3rd V边界。相反，在啮齿类动物中也没有发现人类下丘脑中的NSC$^+$带、室管膜和视交叉上细胞[28]。

2.3 下丘脑神经干细胞的类似细胞

存在于3rd V的室管膜细胞因其在组织、形态、抗原谱方面与侧脑室的带状细胞相似，而侧脑室带状细胞中的GFAP$^+$细胞可以在体内增殖，并在体外培养呈现NSCs自我更新，并展现出发育为多潜能神经球的特性，因此3rd V的室管膜细胞有无干性已经争论了许久，最近通过高度特异的标记证明了室管膜细胞不具有NSCs特性[6]。通过谱系追踪研究表明，成年小鼠室管膜上皮细胞不表现出NSCs特性[37]，无论是在正常还是实验条件下，啮齿累动物室管膜细胞表达NSCs标记物如Sox2、Nestin、Vimentin以及CD133，但是缺乏SVZ区NSCs的标记，如GLAST和GFAP的表达[38]。下丘脑前端终板的血管器OVLT与MBH部位类似，在其周围的实质组织中发现了Sox2$^+$细胞，表达Nestin、GFAP、GLAST、Sox2，并被发现在体内增殖。此外，在体外培养时展现出神经球的多能性，但OVLT区域是否存在神经发生仍有争议[29]。

PIBB Online First

表1 坦尼胶质细胞的分类及一般生物学标记物

Table 1 The classification and general characteristics of Tanycytes

亚群	分布位置	生理位置	生物学标记物
α1	位于下丘脑腹内侧核部分背内侧核附件的室管膜层，突起呈直线，伸入核团之中	延伸到下丘脑室管膜层与血管、神经元形成直接接触	Nestin [39]、Sox2 [39]、Vimentin [39]、Slc17a8 [40]、Prss56 [41]、P85 [35]、Lhx2 [42]、Rax [1]
α2	位于ArcN附近的室管膜层，突起弯曲成弓状伸入ArcN核团	延伸到下丘脑室管膜层与血管、神经元形成直接接触	Nestin [39]、Sox2 [39]、Vimentin [39]、Prss56 [41, 43]、Lhx2 [42]、Rax [1]、P85 [35]
β1	位于3rd V漏斗隐窝的三角形侧壁室管膜层，突起呈弧形，从背侧穿过正中隆起的外侧区域延伸至3rd V外，可穿透到ArcN区域，位于漏斗隐窝外侧	脑脊髓外侧边缘，与内皮细胞直接接触，与表达GnRH的神经元末端紧密结合	Nestin [39]、Sox2 [39]、Vimentin [39]、Col25a1 [40]、Prss56 [41]、P85 [35]、Slc17a8 [40]、Lhx2 [42]、Rax [1]
β2	位于3rd V漏斗隐窝的底部正中隆起的中1/3，突起末端有平行分支	脑脊髓腹侧面，终于门脉循环的血管	Nestin [39]、Sox2 [39]、Vimentin [39]、Col25a1 [40]、Slc17a8 [40]、P85 [35]、Lhx2 [42]、Rax [1]

ArcN：弓形核（arcuate nucleus）；3rd V：第三脑室（third ventricle）；GnRH：促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone）。

3 下丘脑神经干细胞衰老

正常衰老可以导致坦尼细胞间以及和组织间的联系更加松散[44]，而衰老的htNSCs通过长非编码RNA（long non-coding RNA， lncRNA）以及外泌体的分泌来影响机体整体的衰老[7, 9]。此外，下丘脑部位的衰老表现出性别差异性[45]，人类女性中还观察到Vimentin所标记的结构中平行排布的消失[5]。高脂饮食（high fat diet，HFD）将神经炎症与htNSCs的衰老相互联系，阐述了衰老可能因为肥胖而加速的原因是通过引起htNSCs的衰老失调[45-46]，在限制饮食模型中可以通过改变下丘脑的能量代谢调节而对抗衰老，延长寿命[47]。总之，发生在htNSCs的衰老可能与系统性衰老、神经内分泌功能的调控、性别间的差异性衰老以及肥胖诱导的神经炎症有互相作用和联系，图1提供了一个概念框架，总结了当前对这一关系的理解。

3.1 衰老性结构改变与下丘脑神经干细胞

早在20世纪就发现，老年雄性大鼠的坦尼细胞间出现了结构紧密度的下降，相比成年大鼠3rd V下壁和底部的坦尼细胞之间的联系更加松散，出现显著的细胞内分离，只有一些纤细的胞质相连[44]。位于雄性大鼠的AcrN区域的坦尼细胞在衰老过程中表现出蛋白质总量的变化，具体为环腺嘌呤单核苷酸调节蛋白DARPP-32免疫反应下降了70%、GFAP的免疫反应增加了300%，而在MBH部位的坦尼细胞则没有相关变化[48]。在雌性恒河猴正中隆起处发现，老年动物相比年轻动物的神经末梢尺寸更大。此外，衰老猴脑的总神经胶质大小、最大神经胶质亚群的密度和组织分数更大[49]。此外，随着年龄的增加，更多的NSCs进入静止状态，而NSCs的总数减少[50]，老年小鼠中星形胶质细胞的数量同样也减少[51]。在荷兰脑库中所研究的人类女性的坦尼细胞胞体数量似乎没有随着年龄表现出差异[5]。

3.2 系统性衰老与下丘脑神经干细胞衰老

小鼠实验中发现，htNSCs可能参与机体的衰老[7-9, 46]。lncRNA是指长度大于200个核苷酸的非编码RNA，在年轻小鼠下丘脑htNSCs中被发现大量存在下丘脑神经干细胞相关长链非编码RNA（hypothalamic neural stem cell-related long non-coding RNA，Hnscr），而在中年小鼠中显著减少。这种lncRNA可以与YB-1蛋白结合以保持其稳定，防止泛素化蛋白酶体对其介导的降解，并减少

PIBB Online First

p16INK4A的表达[7]。在htNSCs中沉默*Bmi1*可以导致小鼠认知、社会性、肌肉耐力、协调性和空间记忆显著降低，而在Sox2标记的htNSCs中删除*Bmi1*则表现为寿命下降。将新生小鼠的htNSCs补充到中年小鼠的MBH部位中可以延长寿命并延缓年龄相关的生理衰退[9]。衰老的htNSCs可以影响机体整体的衰老表型，移植更为年轻的htNSCs部分延长了寿命并表现出了对抗衰老相关的神经和骨骼肌功能障碍，该研究也指出移植带来的主要影响是促进了htNSCs的miRNA外泌体的分泌，从而促进GnRH的分泌[8-9]。通过单细胞转录组数据分析，发现由htNSCs衍生的外泌体miRNA的内分泌可以引发抗衰老的机制，表现出年轻时的转录特征[52]。衰老可导致下丘脑*GnRH* mRNA水平降低，在小鼠中观察到中年小鼠脑脊液中的miRNA的种类大幅减少。衰老发展的特征是NF-κB通路导向的先天免疫途径在下丘脑中的慢性激活，通过抑制或激活NF-κB通路分别表现出了寿命的延长或缩短以及认知、耐力相对应的表型。而同时NF-κB通路表现出了对GnRH分泌的负调控作用。同样衰老与*GnRH*的mRNA水平的增减相关联，此外通过GnRH在成年小鼠的3rd V注射观察到了全脑的神经发生增强效应，而且外周GnRH的注射同样也减低了组织学的衰老表现，部分解释了为什么下丘脑能够在全身范围引起衰老表型的改变[46]。双侧上颌第一磨牙拔除后，小鼠咬合支持的减少会影响海马和下丘脑的衰老、神经活动以及神经损伤从而影响小鼠的认知功能和行为活动[53]。热量限制（caloric restriction，CR）可以改善许多模型组织的寿命，下丘脑通过不同饮食诱导其神经元大小、形态和数量的变化，胞体大小或轴突投射的改变。调节能量传感途径模拟CR效应也表现出了寿命的改善，揭示了对抗衰老并将寿命延长的机制与下丘脑相关[47]。

3.3 性别差异与下丘脑神经干细胞衰老

性别之间衰老的机制可能存在差异。研究发现，在动物衰老模型中延长寿命的措施存在性别差异性[54]，许多年龄相关的疾病同样表现出了性别特异模式[55-56]，这种衰老的不同可能与下丘脑及其干细胞相关。啮齿类动物的数据显示，在卵巢周期的大部分时间里，GnRH突触末端终末收缩并完全被坦尼细胞末端足包裹，阻止GnRH分泌到垂体门脉循环中。当GnRH激增时，足突末端收缩，暴露出GnRH突触末端，使其与垂体门脉血液接触。此外发现女性和男性在衰老过程中由于雌性激素的不同而产生不同步异化的衰老现象[45]。一项对荷兰脑库中人类女性的研究中发现，作为坦尼细胞的标志物Vimentin的免疫反应性在婴儿、青春期和成年期均沿着脑室壁排成相对平行的一排，而在老年群体中失去了这种平行样排列，表现出交叉。坦尼细胞在人类女性衰老过程中表现出了明显的组织混乱，其跨越的距离较短，Vimentin免疫反应性的覆盖面积在人的一生中发生变化，相比成年和老年组，婴儿或青春期以前的Vimentin免疫反应性覆盖的面积会更高[5]。坦尼细胞在雌性小鼠的雌激素介导的GnRH/促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）的释放过程中起重要作用，选择性敲除坦尼细胞中的雌激素受体ERα相关基因*Esr1*改变了雌性小鼠的发情周期和生育能力，增加了LH释放脉冲的频率及振幅，影响了基础LH水平。雌性小鼠中坦尼细胞ERα的缺失增加了小鼠的神经肽Y（neuropeptide Y，Npy）转录以及小鼠的体重，并阻止了雌激素介导的卵巢切除小鼠食物摄入量的减少以及能量消耗和脂肪酸氧化的增加[57]。X失活特异性转录本（X inactive specific transcript，Xist）是女性下丘脑中最高度上调的基因，是女性X染色体失活的关键参与者，同样会在坦尼细胞中上调，Xist虽然在诸多大脑区域都呈上升趋势，但仅在女性下丘脑中达到显著意义，雄性小鼠中该基因没有随着年龄上调，老年女性下丘脑中的表达会显著高于年轻女性[47]。

3.4 高脂饮食、神经炎症与下丘脑神经干细胞衰老

长期的HFD导致htNSCs的耗竭，这一过程是由细胞凋亡控制和Notch信号转导机制介导。肥胖可以加速衰老，而htNSCs的失调与肥胖相关[45]。在HFD中，会出现肥胖相关的疾病症状，如胰岛素抵抗和慢性炎症，这些症状还会影响能量代谢、神经炎症[58-59]。在衰老过程中，小胶质细胞炎症的增加导致MBH区域的htNSCs数量减少[24]。衰老过程中出现的肥胖及炎症都会促使衰老的进一步发生发展，而这些因素都可以导致htNSCs的减少或异常。啮齿类动物在衰老时，其循环系统中的SHLP2线粒体小分子多肽水平减少[60]，该小分子多肽可以激活ArcN的前阿黑皮素原神经元（pro-opiomelanocortin neurons，POMC），而在糖尿病和肥胖患者中观察到其在血清中水平的下降[61]，即小人类素样肽2（small humanin-like peptide 2，

PIBB Online First

SHLP2）在机体衰老、处于肥胖状态以及糖尿病时均表现出了下降。因此，综合以上研究，推测htNSCs可能参与能量代谢的调控以及机体的衰老，与肥胖导致的衰老加速以及衰老出现的神经炎症互相联系。核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）作为一种转录因子介导衰老中NSCs依赖性神经发生中的关键作用，Nrf2可以调节不同干细胞类型的氧化还原稳态从而应对氧化应激使细胞存活，衰老过程中细胞面对氧化应激的存活能力逐渐下降。深入了解氧化应激的主要转录因子Nrf2可以提供神经炎症过程中htNSCs基本变化的信息，从而为治疗提供新的思路[45]。

图1 下丘脑神经干细胞衰老及其相关的病理生理学改变

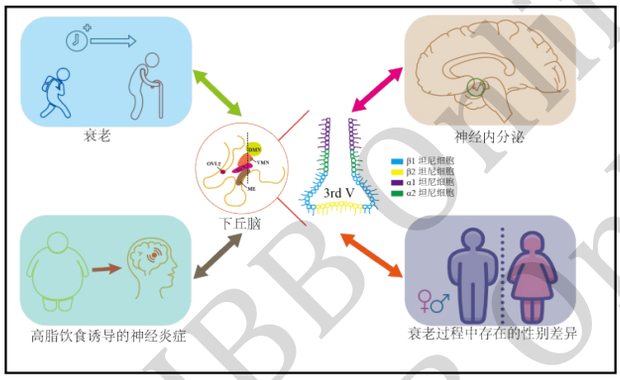


Fig. 1 Aging of hypothalamic neural stem cells and its associated pathophysiological changes

OVLT：终板血管组织（organum vasculosum of the lamina terminalis）；DMN：背侧核（dorsomedial nucleus）；VMN：腹侧核（ventromedial nucleus）；ME：正中隆起（median eminence）；3rd V：第三脑室（third ventricle）。

4 下丘脑神经干细胞再生的调控机制

目前研究发现，调控坦尼细胞再生的方法有限，主要以增加成年动物体内坦尼细胞的增殖为主，包括细胞因子信号调节、特异性基因敲除以及lnc RNA的化学模拟物，图2展示了影响htNSCs再生的调控机制。

根据形态区分的不同亚型，坦尼细胞表现出不同的增殖特性，在不同的α坦尼细胞亚群中，只有GFAP阳性的α2坦尼细胞具有干细胞成球能力。α坦尼细胞体外增殖需要成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）信号来维持，而在体内FGF水平的升高导致体内的α坦尼细胞增殖增强[25]。成年动物的下丘脑神经干细胞表现出对胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）刺激的增殖反应。在成年大鼠中，静脉注射IGF-1可以促进3rd V中间部分室管膜下的星形胶质细胞和GFAP$^+$坦尼细胞增殖。在小鼠中没有发现，此外，大鼠的IGF-1静脉注射还可以导致附件脑实质的新生神经元数量增加[23]。从htNSCs或祖细胞中敲除IGF受体后，观察到神经元产生增加及α坦尼细胞的自我更新能力增强[62]。IGF-1可以刺激成人NSCs的增殖和分化，IGF-1水平的降低与认知衰老相关，终生的IGF-1暴露被认为可能是与年龄相关的成人神经发生减少的原因之一[47]。红花籽油（safflower seed oil，SSO）对体外培养的NSCs的增殖和分化具有有益作用。在成年小鼠中施用SSO促进了小鼠体内NSCs的增殖。与对照组使用的亚油酸相比，从小鼠下丘脑分离的NSCs显示出显著增加的增殖[63]。

通过构建Rax工具小鼠实现在成年小鼠对坦尼细胞特异性的核因子I家族（nuclear factor I family，NFI）其中的*NFI a/b/x*敲除可以导致坦尼细胞的增殖，并且促进了它们向下丘脑实质区域的分化，最终通过谱系追踪发现这些细胞迁移到了下丘脑实质ArcN区域并表达了部分神经元的标记，通过电生理测试表明由这些敲除*NFI a/b/x*坦尼细胞衍生的细胞可以发射自发动作电位，存在与神经元诸多相似的电生理特征[31]。

在小鼠的htNSCs中表达的一种lncRNA——Hnscr，在年轻小鼠中大量表达而在中年小鼠中显著减少。这种lncRNA可以稳定YB-1，从而减少p16INK4A的表达并进一步减弱衰老相关表型。在细胞内过表达YB-1蛋白挽救了Hnscr耗竭htNSCs细胞增殖的降低，体内测定显示YB-1过表达部分挽救了Hnscr耗竭小鼠下丘脑中htNSCs数量减少的情况。茶黄素3-没食子酸盐（theaflavin 3-gallate，TF2A）可以作为Hnscr的模拟物，使用TF2A处理htNSCs增加了YB-1蛋白的稳定性，保护其免受泛素化介导的降解，在细胞中给予TF2A的处理减少了htNSCs的衰老[7]。

PIBB Online First

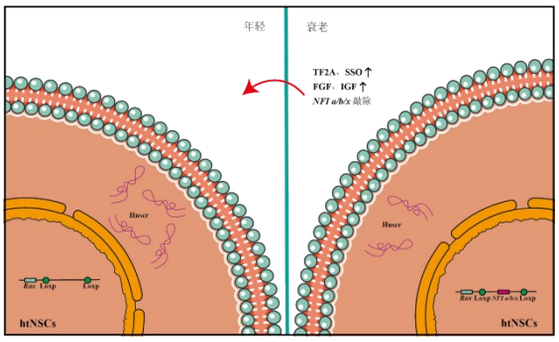


Fig. 2　Regulatory mechanism of hypothalamic neural stem cell regeneration

图2　下丘脑神经干细胞再生的调控机制

TF2A：茶黄素3-没食子酸盐（theaflavin 3-gallate）；SSO：红花籽油（safflower seed oil）；FGF：成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor）；IGF：胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor）；Hnscr：下丘脑神经干细胞相关长链非编码RNA（hypothalamic neural stem cell-related long non-coding RNA）；NFI：核因子I家族（nuclear factor I family）。

5　下丘脑神经干细胞与疾病的关系

5.1　下丘脑神经干细胞与激素相关疾病

在成年雄性小鼠中选择性杀死GFAP$^+$的坦尼细胞会导致特发性低促性腺激素性腺功能减退症（idiopathic hypogonadotropic hypogonadism，IHH），降低睾酮水平和睾丸重量，以及导致曲细精管的空泡化和精子发生的丧失。此外，选择性耗竭GFAP$^+$坦尼细胞导致GnRH免疫反应神经元数量的急剧减少以及LH分泌减弱[10]。GnRH轴突在下丘脑正中隆起处进行分化，并将其神经激素释放到垂体门脉血液循环中。同时，坦尼细胞远端突起表现出的形态可塑性改变了它们与相邻神经元的关系以及神经血管交界处的空间特性，这可以调节GnRH神经元释放神经激素的能力，并介导外周激素向下丘脑反馈的离散非神经元通路的激活[64]。分泌GnRH的神经元主要位于下丘脑结节区的漏斗核，其神经内分泌末梢与正中隆起下方的垂体门脉系统的开窗血管接触，以分泌激素，这一过程受到下丘脑胶质细胞特定群体重塑的控制[65]。

5.2　下丘脑神经干细胞与代谢性疾病

负责将代谢信息传递给神经系统能量稳态网络的血液分子受到血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）的限制。这个屏障的一部分由正中隆起微血管的开窗内皮和坦尼细胞之间的紧密连接构成。禁食导致的血糖下降会改变BHB结构，从而改善代谢底物进入ArcN的途径。2-脱氧-D-葡萄糖（2-deoxy-D-glucose，2-DG）可模拟这种变化，血糖升高可以逆转这种效果，而血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号的中和可以阻断禁食诱导的屏障重塑，并且改变了血糖再升高时的逆转恢复作用。这证实了葡萄糖通过VEGF依赖性机制控制血脑脊液屏障以及坦尼细胞在禁食适应性代谢反应中的作用[11]。

坦尼胶质细胞与二型糖尿病以及阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）之间可能存在联系[66]，即坦尼细胞的葡萄糖耐受性与胰腺β细胞相似。在侧脑室或全身给予FGF1后，这导致了坦尼细胞的强烈激活，并表现出持续降低葡萄糖水平长达18周[12]。在白藜芦醇介导的衰老改善机制中，下丘脑的神经干细胞参与这一复杂生物过程中的关键步骤。白藜芦醇通过激活沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）发挥作用，能够改善由HFD诱导的代谢并发症以及与衰老相关的神经退行性疾病，如帕金森病、AD和中风。但是其局限性表现为仅在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD$^+$）含量充足时起效，中枢系统的NAD$^+$因其较低的烟酰胺磷酸核糖转移酶（nicotinamide phosphoribosyltransferase，NAMPT）活性从而在产生时受限制，通过外周性补充NAD$^+$可以在经过BHB以及BBB处的坦尼胶质细胞和星形胶质细胞中的间隙连接半通道蛋白43（gap junction protein connexin 43，Cx43）转运下，将NAD$^+$输送到中枢并发挥作用[67]。此外，白藜芦醇治疗还能逆转由高热量饮食引起的代谢变化，并延长小鼠寿命。通过抑制NAD$^+$的消耗酶CD38，可以采用药理学方法治疗衰老相关组织中的NAD$^+$缺陷和代谢功能障碍。在老年小鼠中应用此方法，改善了与年龄相关的NAD$^+$水平下降，并显著促进了葡萄糖稳态、运动能力、肌肉功能和心功能的改善[67]。

在成年雄性小鼠的坦尼细胞中表达肉毒杆菌神经毒素B型（botulinum neurotoxin type B，BoNT/B）抑制囊泡相关膜蛋白（vesicle associated membrane protein，VAMP）介导的坦尼细胞释放。阻断坦尼细胞的BoNT/B的表达导致瘦素无法实现向下丘脑内侧转运，导致体重正常的中心性肥胖，如食物摄入增加、腹部脂肪沉积和瘦素水平升高；而在坦尼细胞中表达BoNT/B则促进脂肪酸储存，

PIBB Online First

导致葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗[68]。慢性饮食或遗传性肥胖导致了MBH部位的抑制性kappa B激酶β（iκB kinase β，IKKβ）的激活。实验性激活IKKβ可以增加体重和食物摄入量，并导致下丘脑中胰岛素和瘦素信号的显著受损[69]。在HFD暴露后，正中隆起区域的β2坦尼细胞显示出增加的神经发生。通过靶向抑制这一机制，可以减少HFD喂养小鼠的体重增加[69]。在β坦尼细胞高表达的神经可塑性基因双皮质素样（doublecortin-like，DLC）在通过强力霉素诱导的shRNA表达系统敲除后减少了小鼠的肥胖，可能机制为循环甲状腺激素升高导致的全身能量消耗的增加[70]。静脉注射IL-1β会增加坦尼细胞中转录因子NF-κB的活性，从而导致环氧化酶-2（cyclooxygenase-2，Cox-2）的表达增加，并促使坦尼细胞释放出厌食性前列腺素E2。通过选择性切除坦尼细胞中核因子κB激酶/核因子κB亚单位，可以减轻IL-1β诱导的厌食症[71]。在HFD早期，正中隆起和ArcN界面的BBB结构和功能受损，BBB的渗透率增加。观察到不同时期，在下丘脑正中隆起、ArcN以及3rd V周围的坦尼细胞，特别是胰岛素样生长因子结合蛋白2（insulin-like growth factor binding protein 2，IGFBP2）表达阳性的β1坦尼细胞的组织和空间分布发生了变化[72]。饮食性肥胖会损害htNSCs的存活和神经再生。在下丘脑构建NSCs可以作为控制肥胖和血糖障碍的一种策略，单纯植入到肥胖小鼠下丘脑的NSCs不能存活，但是抑制NF-κB信号通路后诱导了这些细胞的存活和神经发生，从而对抗肥胖和葡萄糖不耐受[73]。

6 促进下丘脑神经干细胞再生改善衰老的治疗途径及策略

从htNSCs的角度出发，目前相关的改善衰老的报道较少，这可能是因为下丘脑位于中枢系统深处，其生理位置及教小的体积导致可操作性较低。我们发现，下丘脑作为潜在的参与调控全身性衰老的位点，在改善衰老的治疗和策略中可能具有较大的潜力。促进htNSCs的再生似乎就可以改善全身的衰老。细胞因子信号调节、特异性基因敲除以及lnc RNA的化学模拟物以及体育锻炼似乎都可以使htNSCs的增殖变得活跃，但并非所有这些措施都可以改善衰老表型，只有部分研究明确报道了它们与衰老之间的关系。

通过移植年轻的htNSCs促进miRNA外泌体的分泌，从而使GnRH的分泌增加，实现对NF-κB通路的抑制实现了衰老的改善，表现出全脑神经的发生增加，寿命延长、认知提高、耐力增加以及衰老相关的生物学标志物减少。外周注射GnRH同样也降低了衰老组织学程度[8-9]。TF2A可以作为Hnscr的模拟物发挥其促htNSCs的再生作用。在细胞中给予TF2A的处理减少了htNSCs的衰老，在体内实验对野生型小鼠给药TF2A 6个月会使htNSCs的增殖和分化显著增加，而β半乳糖苷酶染色显示衰老会低于对照组，并且有衰老相关行为学的改善[7]。对成年雌性小鼠的研究显示，暴露于HFD和体育锻炼的环境中有助于htNSCs的再生，短期HFD增加了神经发生，而体育锻炼则刺激了细胞增殖[74]。运动可以促进htNSCs的增殖，并同时缓解因衰老引起的睡眠障碍问题[20]。

番茄红素（lycopene，LYC）可以通过综合应激反应（integrated stress response，ISR）途径减轻阿特拉津（atrazine，AT）诱导的下丘脑神经干细胞衰老[75]。LYC是一种强效氧化剂，已有报道认为其可以通过阻止细胞衰老、氧化应激和衰老相关的分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）来提高自发老年性骨质疏松模型小鼠（senescence-accelerated mouse prone 6，SAMP6）的骨质量[76]。AT作为一种农业除草剂可以诱导小鼠下丘脑损伤，使htNSCs表现出分化和增殖的抑制，衰老标记物核纤层蛋白B1（lamin B1，LMNB1）表达下降以及DNA损伤标志物γ-H2AX表达上调从而实现对htNSCs衰老的促进。使用LYC对小鼠进行灌胃，可以通过抑制ISR信号通路从而减轻AT诱导的htNSCs的衰老。具体表现为对htNSCs的分化和增殖的促进，LMNB1表达上调，磷酸化组蛋白H2AX（phosphorylated histone H2AX，γ-H2AX）的表达下调，并且降低了SASP相关基因mRNA水平[75]。

7 总结与展望

下丘脑作为神经内分泌中枢，其病理生理性重要性不言而喻。传统观念认为，仅有一些内分泌相关疾病与之相关，但目前看来下丘脑可以作为衰老和代谢疾病的切入点[3]。其中，htNSCs的生物学功能丰富，恢复衰老状态的htNSCs治疗应用前景潜力巨大。目前已经发现htNSCs与系统性的衰老、神经内分泌调控、HFD及其诱导的神经炎症以及性别差异性衰老联系密切[5，7，45-46]。

目前进行干细胞治疗所使用的细胞类型可分为

PIBB Online First

NSCs、间充质干细胞、造血干细胞及诱导干细胞等。干细胞的治疗主要通过2种机制发挥作用，细胞替代以及旁观者效应，前者主要通过替换损伤的神经干细胞以补偿功能受损，后者是指神经干细胞本身存在的诸多因子分泌从而起效[77-78]。结合htNSCs其主要通过分泌信号调节因子发挥作用这一特性，我们认为除了恢复htNSCs细胞本身的再生以外，靶向修饰htNSCs的细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）同样有巨大的研究和应用前景。干细胞植入疗法存在一定风险和局限性，如在AD模型小鼠中植入NSCs后可以实现神经细胞的再生、记忆能力的恢复改善，但是会有风险形成畸胎瘤；使用间充质干细胞则可以以低免疫性进入BBB，通过分泌囊泡等实现对神经炎症的减轻，但是会带来疗效的减低[79-80]。恶劣的体内微环境会导致细胞存活率降低，细胞黏附丧失导致细胞在损伤部位的留存和整合不良，缺乏有效分化为所需细胞的类型[81]。此外，神经干细胞移植对神经系统疾病有治疗作用，但是获得大量的稳定的高质量干细胞仍然是困难点。但是针对神经上皮干细胞来说，目前已有发明一种悬浮培养体系，在结合改良培养基的基础上可以实现对神经上皮干细胞的量产[82]。EVs具有较低的免疫原性，可以穿过BBB，扩散到脑脊液中，经过靶向修饰后，可以与靶细胞的质膜融合，转运小分子药物[78]。神经干细胞衍生的细胞外囊泡（neural stem cell-derived extracellular vesicles，NSC-EVs）不仅可以作为特定内容物的载体，而且因具有较高的靶向性可以更好地通过肝、肾的筛除从而到达神经系统的靶细胞[78]。在之前的研究中，将BDNF加载到来源于NSCs的EVs中，将其用于大鼠卒中模型中，发现其可以抑制小胶质细胞的活化，并促进内源性NSCs向神经元的分化，改善了在多种运动行为测试中的表现和缺血区域的组织修复，神经功能得到恢复[83]。

此外，对于htNSCs功能的研究中，在亚型之间观察到了其不同的增殖特点。在*NFI a/b/x*家族敲除模型、FGF以及IGF诱导等模型中均观察到的α型坦尼细胞为主要增殖亚型；但在早期发育中，则观察到β型坦尼细胞存在大量的增殖，这提示了不同亚型的坦尼细胞可能具有不同的生物学功能[23，25，31，36]。此外，尚未找到可以有效特异地区分4种坦尼细胞亚型的生物学标记物，许多标记物都是4种亚型所共享的，此外许多标记物与其他神经细胞重复[39-40]。

系统性衰老及性别差异性衰老都与htNSCs的衰老有着一定的关联。对于衰老这一不可逆的缓慢进程来说，在饮食限制等措施中已经观察到延缓衰老的可能[46]。在小鼠中，仅依靠移植更年轻的htNSCs改善了整体的衰老表型，即调控下丘脑中的htNSCs的衰老状态是可能实现延缓甚至对抗衰老[7]。之前的研究中均发现一些改善衰老的措施存在性别差异性，而在htNSCs中观察到雌性小鼠在衰老时表现出的独特改变，包括下丘脑中与GnRH相关突触的结构的变化、htNSCs中基因的沉默等，这些可以为理解女性与男性之间不同的衰老提供入手点。不仅仅是htNSCs本身的衰老，其参与组成的BHB结构也会随着衰老而发生改变[45，55，57]。

通过长期HFD可以导致肥胖的加速以及htNSCs的耗竭，炎症的增加同样使得htNSCs数量减少。肥胖也可以促进神经炎症，所以我们推测htNSCs与肥胖、下丘脑处的神经炎症以及衰老互相联系[24，45，58]。在促进寿命延长的CR措施中，除了减轻HFD带来的神经炎症外，对htNSCs的消耗抑制作用也被减轻，从而实现了对抗衰老的效果[24，45]。改善htNSCs本身的功能，恢复其年轻态对延缓衰老本身起作用[7，9]，这一方式部分可能是通过类似CR以及减轻神经炎症发挥作用。近来的研究认为AD与二型糖尿病之间的关系密切，而htNSCs中的坦尼细胞则与能量代谢密切相关，其表现出的葡萄糖耐受性与胰腺β细胞相似，而且在坦尼细胞中过表达BoNT/B就可以导致葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗，而在AD患者中实现代谢稳态则可以延缓认知的衰退及病情的发展[12，68]。

总之，对于htNSCs，其正常状态以及其衰老均与机体的衰老、能量稳态以及神经内分泌有关。但对于其病理生理性功能、不同亚型之间的区别以及临床治疗转化的研究仍比较局限。通过基因敲除技术可以促进htNSCs的增殖分化，但目前只观察到了其有效的神经发生能力，分化成的神经元尚不能完全替代成熟的神经元，整合到神经环路的能力同样有限[31]。一方面恢复htNSCs的年轻态，可以对抗衰老、延长寿命；另一方面促进htNSCs的再生可以减轻神经炎症改善能量代谢稳态相关疾病。因此，深入探究htNSCs的衰老与再生机制将有助于理解下丘脑对机体整体衰老的影响以及能量代谢紊乱相关疾病，为延缓衰老以及治疗二型糖尿病提

PIBB Online First

供新的思路和治疗靶点。

参考文献

[1] Miranda-Angulo A L, Byerly M S, Mesa J, *et al*. Rax regulates hypothalamic tanycyte differentiation and barrier function in mice. J Comp Neurol, 2014, **522**(4): 876-899

[2] Sousa-Ferreira L, de Almeida L P, Cavadas C. Role of hypothalamic neurogenesis in feeding regulation. Trends Endocrinol Metab, 2014, **25**(2): 80-88

[3] Kim K, Choe H K. Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms. Mech Ageing Dev, 2019, 177: 74-79

[4] Xu Y, Tamamaki N, Noda T, *et al*. Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. Exp Neurol, 2005, **192**(2): 251-264

[5] Koopman A C M, Taziaux M, Bakker J. Age-related changes in the morphology of tanycytes in the human female infundibular nucleus/Median eminence. J Neuroendocrinol, 2017, **29**(5). DOI: 10.1111/jne.12467

[6] Sharif A, Fitzsimons C P, Lucassen P J. Neurogenesis in the adult hypothalamus: a distinct form of structural plasticity involved in metabolic and circadian regulation, with potential relevance for human pathophysiology. Handb Clin Neurol, 2021, 179: 125-140

[7] Xiao Y Z, Yang M, Xiao Y, *et al*. Reducing hypothalamic stem cell senescence protects against aging-associated physiological decline. Cell Metab, 2020, **31**(3): 534-548.e5

[8] Mendelsohn A R, Larrick J W. Inflammation, stem cells, and the aging hypothalamus. Rejuvenation Res, 2017, **20**(4): 346-349

[9] Zhang Y, Kim M S, Jia B, *et al*. Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. Nature, 2017, 548: 52-57

[10] Butruille L, Batailler M, Cateau M L, *et al*. Selective depletion of adult GFAP-expressing tanycytes leads to hypogonadotropic hypogonadism in males. Front Endocrinol: Lausanne, 2022, **13**: 869019

[11] Langlet F, Levin B E, Luquet S, *et al*. Tanycytic VEGF-A boosts blood-hypothalamus barrier plasticity and access of metabolic signals to the arcuate nucleus in response to fasting. Cell Metab, 2013, **17**(4): 607-617

[12] Raikwar S P, Bhagavan S M, Ramaswamy S B, *et al*. Are tanycytes the missing link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease?. Mol Neurobiol, 2019, **56**(2): 833-843

[13] Bond A M, Ming G L, Song H. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. Cell Stem Cell, 2015, **17**(4): 385-395

[14] Liu M, Xu P, O'Brien T, *et al*. Multiple roles of Ulk4 in neurogenesis and brain function. Neurogenesis: Austin, 2017, **4**(1): e1313646

[15] Inta D, Gass P. Is forebrain neurogenesis a potential repair mechanism after stroke?. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, **35**(7): 1220-1221

[16] Rizzoti K, Lovell-Badge R. Pivotal role of Median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis. Mol Cell Endocrinol, 2017, 445: 7-13

[17] Covacu R, Brundin L, Brundin L. Effects of neuroinflammation on neural stem cells. Neuroscientist, 2017, **23**(1): 27-39

[18] Miwata T, Suga H, Kawaguchi Y, *et al*. Generation of hypothalamic neural stem cell-like cells *in vitro* from human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports, 2023, **18**(4): 869-883

[19] Fong H, Kurrasch D M. Developmental and functional relationships between hypothalamic tanycytes and embryonic radial glia. Front Neurosci, 2022, **16**: 1129414

[20] Kostin A, Alam M A, McGinty D, *et al*. Adult hypothalamic neurogenesis and sleep-wake dysfunction in aging. Sleep, 2021, **44**(2): zsaa173

[21] Lechan R M, Toni R. Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary//Feingold K R, Anawalt B, Blackman M R, et al. South Dartmouth (MA): Endotext, 2000:1-10

[22] Jais A, Brüning J C. Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism-pathways to obesity and diabetes mellitus. Endocr Rev, 2022, **43**(2): 314-328

[23] Pérez-Martín M, Cifuentes M, Grondona J M, *et al*. IGF-I stimulates neurogenesis in the hypothalamus of adult rats. Eur J Neurosci, 2010, **31**(9): 1533-1548

[24] Li J, Tang Y, Cai D. IKKβ/NF- κB disrupts adult hypothalamic neural stem cells to mediate a neurodegenerative mechanism of dietary obesity and pre-diabetes. Nat Cell Biol, 2012, 14: 999-1012

[25] Robins S C, Stewart I, McNay D E, *et al*. α-Tanycytes of the adult hypothalamic third ventricle include distinct populations of FGF-responsive neural progenitors. Nat Commun, 2013, **4**: 2049

[26] Batailler M, Droguerre M, Baroncini M, *et al*. DCX-expressing cells in the vicinity of the hypothalamic neurogenic niche: a comparative study between mouse, sheep, and human tissues. J Comp Neurol, 2014, **522**(8): 1966-1985

[27] Schwartz P H, Bryant P J, Fuja T J, *et al*. Isolation and characterization of neural progenitor cells from post-mortem human cortex. J Neurosci Res, 2003, **74**(6): 838-851

[28] Pellegrino G, Trubert C, Terrien J, *et al*. A comparative study of the neural stem cell niche in the adult hypothalamus of human, mouse, rat and gray mouse lemur (Microcebus murinus). J Comp Neurol, 2018, **526**(9): 1419-1443

[29] Matsuzaki K, Katakura M, Inoue T, *et al*. Aging attenuates acquired heat tolerance and hypothalamic neurogenesis in rats. J Comp Neurol, 2015, **523**(8): 1190-1201

[30] Akmayev I G, Fidelina O V, Kabolova Z A, *et al*. Morphological aspects of the hypothalamic-hypophyseal system. Z Für Zellforschung Und Mikrosk Anat, 1973, **137**(4): 493-512

[31] Yoo S, Kim J, Lyu P, *et al*. Control of neurogenic competence in mammalian hypothalamic tanycytes. Sci Adv, 2021, **7**(22): eabg3777

[32] Flament-Durand J, Brion J P. Tanycytes: morphology and functions: a review. Int Rev Cytol, 1985, 96: 121-155

[33] Prevot V, Nogueiras R, Schwaninger M. Tanycytes in the infundibular nucleus and Median eminence and their role in the

PIBB Online First

blood-brain barrier. Handb Clin Neurol, 2021, 180: 253-273

[34] Amat P, Pastor F E, Blazquez J L, *et al*. Lateral evaginations from the third ventricle into the rat mediobasal hypothalamus: an amplification of the ventricular route. Neuroscience, 1999, **88**(3): 673-677

[35] Blázquez J, Guerra M, Pastor F, *et al*. Antibodies obtained by xenotransplantation of organ-cultured Median eminence specifically recognize hypothalamic tanycytes. Cell Tissue Res, 2002, **308**(2): 241-253

[36] Lee D A, Blackshaw S. Functional implications of hypothalamic neurogenesis in the adult mammalian brain. Int J Dev Neurosci, 2012, **30**(8): 615-621

[37] Shah P T, Stratton J A, Stykel M G, *et al*. Single-cell transcriptomics and fate mapping of ependymal cells reveals an absence of neural stem cell function. Cell, 2018, **173**(4): 1045-1057.e9

[38] Chaker Z, Codega P, Doetsch F. A mosaic world: puzzles revealed by adult neural stem cell heterogeneity. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2016, **5**(6): 640-658

[39] Dou Z, Son J E, Hui C C. *Irx3* and *Irx5* - novel regulatory factors of postnatal hypothalamic neurogenesis. Front Neurosci, 2021, **15**: 763856

[40] Chen R, Wu X, Jiang L, *et al*. Single-cell RNA-seq reveals hypothalamic cell diversity. Cell Rep, 2017, **18**(13): 3227-3241

[41] Wittmann G, Lechan R M. Prss56 expression in the rodent hypothalamus: inverse correlation with pro-opiomelanocortin suggests oscillatory gene expression in adult rat tanycytes. J Comp Neurol, 2018, **526**(15): 2444-2461

[42] Kim D W, Washington P W, Wang Z Q, *et al*. The cellular and molecular landscape of hypothalamic patterning and differentiation from embryonic to late postnatal development. Nat Commun, 2020, **11**: 4360

[43] Jourdon A, Gresset A, Spassky N, *et al*. Prss56, a novel marker of adult neurogenesis in the mouse brain. Brain Struct Funct, 2016, **221**(9): 4411-4427

[44] Scott D E, Sladek J R. Age related changes in the endocrine hypothalamus: I. Tanycytes and the blood-brain-cerebrospinal fluid barrier. Neurobiol Aging, 1981, **2**(2): 89-94

[45] Plakkot B, Di Agostino A, Subramanian M. Implications of hypothalamic neural stem cells on aging and obesity-associated cardiovascular diseases. Cells, 2023, **12**(5): 769

[46] Zhang G, Li J, Purkayastha S, *et al*. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-β, NF-κB and GnRH. Nature, 2013, 497: 211-216

[47] Hajdarovic K H, Yu D, Hassell L A, *et al*. Single-cell analysis of the aging female mouse hypothalamus. Nat Aging, 2022, 2: 662-678

[48] Zoli M, Ferraguti F, Frasoldati A, *et al*. Age-related alterations in tanycytes of the mediobasal hypothalamus of the male rat. Neurobiol Aging, 1995, **16**(1): 77-83

[49] Naugle M M, Lozano S A, Guarraci F A, *et al*. Age and long-term hormone treatment effects on the ultrastructural morphology of the Median eminence of female rhesus macaques. Neuroendocrinology, 2016, **103**(6): 650-664

[50] Dabelow S, LeHanka A, Jilkine A. Distinguishing between multiple mathematical models of neural stem cell quiescence and activation during age-related neural stem cell decline in neurogenesis. Math Biosci, 2022, **346**: 108807

[51] Kim Y J, Park B S, Song N, *et al*. Metabolic profiling in the hypothalamus of aged mice. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 599: 134-141

[52] Krarup J, Araya L, Álvarez F, *et al*. A brain anti-senescence transcriptional program triggered by hypothalamic-derived exosomal microRNAs. Int J Mol Sci, 2024, **25**(10): 5467

[53] Furukawa M, Tada H, Wang J, *et al*. Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. Sci Rep, 2022, **12**: 6409

[54] Austad S N. Sex differences in health and aging: a dialog between the brain and gonad?. GeroScience, 2019, **41**(3): 267-273

[55] Hägg S, Jylhävä J. Sex differences in biological aging with a focus on human studies. Elife, 2021, **10**: e63425

[56] Barros P R, Costa T J, Akamine E H, *et al*. Vascular aging in rodent models: contrasting mechanisms driving the female and male vascular senescence. Front Aging, 2021, **2**: 727604

[57] Fernandois D, Rusidzé M, Mueller-Fielitz H, *et al*. Estrogen receptor-α signaling in tanycytes lies at the crossroads of fertility and metabolism. Metabolism, 2024, **158**: 155976

[58] Sanchez C, Colson C, Gautier N, *et al*. Dietary fatty acid composition drives neuroinflammation and impaired behavior in obesity. Brain Behav Immun, 2024, 117: 330-346

[59] Lama A, Pirozzi C, Severi I, *et al*. Palmitoylethanolamide dampens neuroinflammation and anxiety-like behavior in obese mice. Brain Behav Immun, 2022, 102: 110-123

[60] Cobb L J, Lee C, Xiao J, *et al*. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. Aging: Albany NY, 2016, **8**(4): 796-809

[61] Kim S K, Tran L T, NamKoong C, *et al*. Mitochondria-derived peptide SHLP2 regulates energy homeostasis through the activation of hypothalamic neurons. Nat Commun, 2023, **14**: 4321

[62] Chaker Z, George C, Petrovska M, *et al*. Hypothalamic neurogenesis persists in the aging brain and is controlled by energy-sensing IGF-I pathway. Neurobiol Aging, 2016, 41: 64-72

[63] Barmak M J, Nouri E, Shahraki M H, *et al*. Safflower seed oil, a rich source of linoleic acid, stimulates hypothalamic neurogenesis *in vivo*. Anat Cell Biol, 2023, **56**(2): 219-227

[64] Prevot V, Sharif A. The polygamous GnRH neuron: Astrocytic and tanycytic communication with a neuroendocrine neuronal population. J Neuroendocrinol, 2022, **34**(5): e13104

[65] Sauve F, Nampoothiri S, Clarke S A, *et al*. Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death. EBioMedicine, 2023, **96**: 104784

[66] Qi G, Tang H, Hu J, *et al*. Potential role of tanycyte-derived neurogenesis in Alzheimer's disease. Neural Regen Res, 2025, **20**(6): 1599-1612

PIBB Online First

[67] Roh E, Kim M S. Hypothalamic NAD^+-sirtuin axis: function and regulation. Biomolecules, 2020, **10**(3): E396

[68] Duquenne M, Deligia E, Folgueira C, *et al*. Tanycytic transcytosis inhibition disrupts energy balance, glucose homeostasis and cognitive function in male mice. Mol Metab, 2024, **87**: 101996

[69] Bhusal A, Rahman M H, Suk K. Hypothalamic inflammation in metabolic disorders and aging. Cell Mol Life Sci, 2021, **79**(1): 32

[70] Modder M, Coomans C P, Saaltink D J, *et al*. Doublecortin-like knockdown in mice attenuates obesity by stimulating energy expenditure in adipose tissue. Sci Rep, 2024, **14**: 19517

[71] Böttcher M, Müller-Fielitz H, Sundaram S M, *et al*. NF- κB signaling in tanycytes mediates inflammation-induced anorexia. Mol Metab, 2020, **39**: 101022

[72] Ramalho A F, Bombassaro B, Dragano N R, *et al*. Dietary fats promote functional and structural changes in the Median eminence blood/spinal fluid interface-the protective role for BDNF. J Neuroinflammation, 2018, **15**(1): 10

[73] Li J, Tang Y, Purkayastha S, *et al*. Control of obesity and glucose intolerance *via* building neural stem cells in the hypothalamus. Mol Metab, 2014, **3**(3): 313-324

[74] Klein C, Jonas W, Wiedmer P, *et al*. High-fat diet and physical exercise differentially modulate adult neurogenesis in the mouse hypothalamus. Neuroscience, 2019, 400: 146-156

[75] Chen J, Dai X Y, Li X W, *et al*. Lycopene mitigates atrazine-induced hypothalamic neural stem cell senescence by modulating the integrated stress response pathway. Phytomedicine, 2024, **135**: 156114

[76] Wang S, Heng K, Song X, *et al*. Lycopene improves bone quality in SAMP6 mice by inhibiting oxidative stress, cellular senescence, and the SASP. Mol Nutr Food Res, 2023, **67**(24): 2300330

[77] Wang P, Liu P, Ding Y, *et al*. Transplantation of human neural stem cells repairs neural circuits and restores neurological function in the stroke-injured brain. Neural Regen Res, 2024. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00363

[78] Li Y, Fang B. Neural stem cell-derived extracellular vesicles: the light of central nervous system diseases. Biomed Pharmacother, 2023, **165**: 115092

[79] Duan Y, Lyu L, Zhan S. Stem cell therapy for Alzheimer's disease: a scoping review for 2017-2022. Biomedicines, 2023, **11**(1): 120

[80] Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park H S, *et al*. Stem cell therapy: from idea to clinical practice. Int J Mol Sci, 2022, **23**(5): 2850

[81] Du J, Liu X, Marasini S, *et al*. Metabolically glycoengineered neural stem cells boost neural repair after cardiac arrest. Adv Funct Mater, 2024, **34**(17): 2309866

[82] Zhao S, Duan K, Ai Z, *et al*. Generation of cortical neurons through large-scale expanding neuroepithelial stem cell from human pluripotent stem cells. Stem Cell Res Ther, 2020, **11**(1): 431

[83] Zhu Z H, Jia F, Ahmed W, *et al*. Neural stem cell-derived exosome as a nano-sized carrier for BDNF delivery to a rat model of ischemic stroke. Neural Regen Res, 2023, **18**(2): 404-409

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

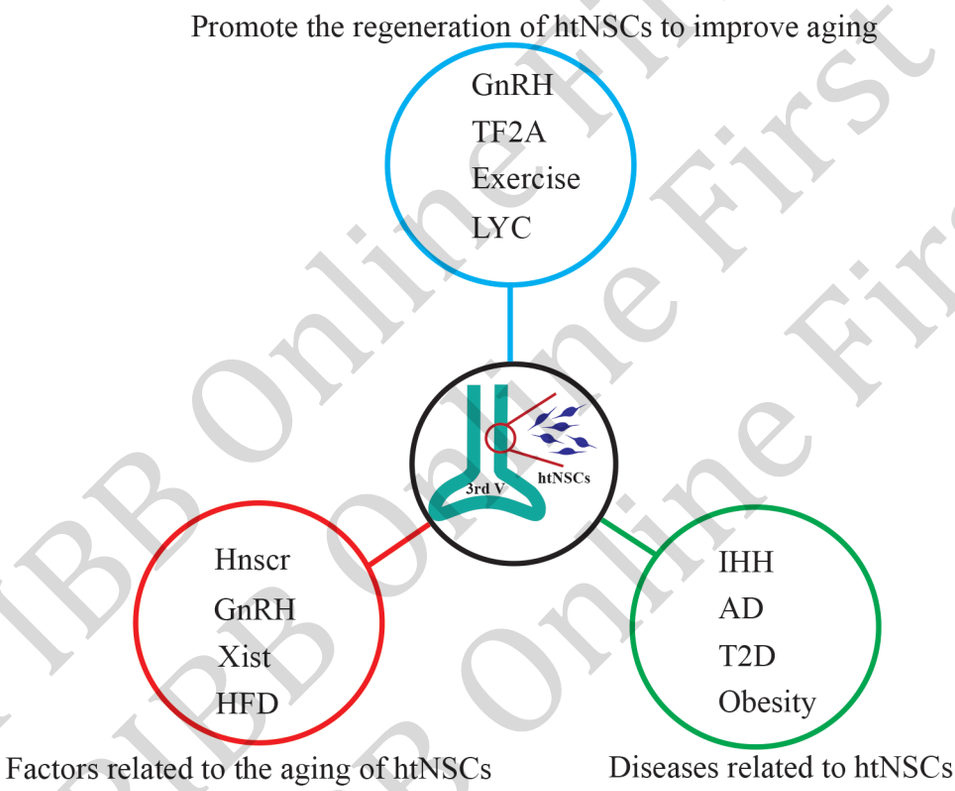
Aging of Hypothalamic Neural Stem Cells*

ZHANG Yu[1,2], ZHANG Xiu-Feng[1,2]**

([1])*NHC Key Lab of Drug Addiction Medicine (Kunming Medical University), Kunming* 650500, China;

[2])*School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming* 650500, China)

Graphical abstract



PIBB Online First

Abstract Hypothalamic neural stem cells (htNSCs) are a type of glial-like neural stem cell located in the hypothalamus. They possess the ability to proliferate, differentiate, and migrate into the hypothalamic parenchyma, where they develop into neurons and integrate into neural circuits. HtNSCs play a crucial role in regulating various physiological processes within the adult hypothalamus, including the formation of the blood-hypothalamic barrier (BHB), facilitating the diffusion of small molecules between the blood, cerebrospinal fluid, and hypothalamic parenchyma, sensing blood glucose levels, and regulating neuropeptide release. The aging of htNSCs significantly impacts energy metabolism, sex hormone secretion, and overall hypothalamic function. Transplanting younger htNSCs has been shown to alleviate neurological and skeletal muscle dysfunction associated with aging. In recent years, htNSCs have garnered widespread attention from researchers due to their roles in energy metabolism and their influence on the aging process. This article briefly discusses the classification of htNSCs, the effects of htNSC aging on bodily functions, their association with related diseases, and the regulatory mechanisms that promote htNSC regeneration. Certain interventions that enhance htNSC regeneration and mitigate their aging appear to influence the overall aging phenotype of organisms. In-depth

research on htNSC aging may provide valuable insights into the hypothalamus's role in systemic aging, the gender differences in aging, and offer new approaches and therapeutic targets for managing energy metabolism disorders and treating diseases related to gonadal hormone abnormalities.

Key words neural stem cells, tanycytes, aging, regulatory mechanisms, metabolic disorders
DOI：10.16476/j.pibb.2024.0406 **CSTR**：32369.14.pibb.20240406

* This work was supported by grants from NHC Key Lab of Drug Addiction Medicine(Kunming Medical University)Open Projects(KN202416)and The National Natural Science Foundation of China(81860258).
** Corresponding author.
Tel：86-15025149349，E-mail：xiuzheng1203@163.com
Received：September 16，2024 Accepted：January 7，2025

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First