PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2024,51(8):1809~1821
www.pibb.ac.cn

少突胶质前体细胞在神经发育及疾病中的作用*

王银峰[1)] 陈文利[2)**] 罗富成[1)**]

([1)] 昆明理工大学灵长类转化医学研究院，省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室，昆明 650500；
[2)] 云南省第一人民医院神经内科，昆明 650032）

摘要 少突胶质前体细胞（oligodendrocyte precursor cell，OPC）是中枢神经系统（central nervous system，CNS）中普遍存在的胶质细胞，参与维持正常神经功能并在多种疾病中发挥重要作用。OPC功能异常在多种疾病中均有观察，包括多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病以及精神障碍。这些细胞不仅可以分化为少突胶质细胞（oligodendrocyte，OL），形成髓鞘，发挥保护轴突和加速电信号传导等关键作用，还参与调节神经发育、神经环路形成以及神经可塑性，对环境因素做出响应，与神经系统疾病密切相关。OPC同时呈现显著的异质性，受到发育程序、刺激特异性的细胞反应、CNS位置、细胞间相互作用和其他调控机制的影响。本文全面综述了OPC的起源、增殖、迁移、分化等多个方面，以及其在神经发育和神经系统疾病中的关键作用。深入了解OPC的生物学功能和临床意义有助于更好地理解神经系统发育及其疾病机制，为神经系统疾病的治疗提供新的思路和策略。

关键词 少突胶质前体细胞，髓鞘，神经炎症，神经可塑性，神经退行性疾病，精神疾病
中图分类号 R741，Q189 **DOI**：10.16476/j.pibb.2023.0489

少突胶质前体细胞（oligodendrocyte precursor cells，OPC）在中枢神经系统（central nervous system，CNS）中能分化为少突胶质细胞（oligodendrocyte，OL）并形成髓鞘，执行保护轴突、加速电信号传导以及形成空间记忆等功能。在胚胎期OPC首先起源于神经管心室壁周围，通过增殖以及依赖血管的迁移方式遍布整个CNS[1]，最终作为常驻干细胞在成年期维持一定数量。关于成年时期OPC种群保持在CNS中是否仅为了替换由于疾病/损伤而缺失的OL以及OPC是否只有单一分化功能的问题引起了神经生物学家的激烈讨论。随着研究手段与方法的不断开拓创新，有关OPC发育过程的调控机制包括转录因子、染色质调控因子、蛋白质翻译后修饰、miRNA以及细胞间信息交流等的研究已被大量报道[2-5]。在发育过程中调控OPC增殖、分化和迁移的新分子机制源源不断被发现；关于OPC的功能多样性正在挖掘。除此之外，人们越来越重视OPC在神经退行性疾病和精神疾病中的作用。然而，有关OPC的生物学研究仍有许多未解之谜。本综述从OPC起源、增殖、迁移、分化以及功能等多方面介绍了近期OPC在神经发育及疾病中的研究进展。希望这种动态细胞以及它们在CNS发育和疾病中所起的作用能引起特别关注。

1 中枢神经系统中OPC的发育

1.1 OPC的来源

OPC作为CNS中除神经元、星形胶质细胞和OL外的第四大神经细胞类型，其重要性毋庸置疑。与神经元祖细胞一样，OPC由放射状胶质细胞的不对称分裂产生，其从起源的心室区广泛而快速地迁移以填充中枢神经系统，OPC可通过其特有的分子标记物进行识别，这些标记物包括血小板衍生生长因子受体α（PDGFRα）、神经胶质细胞糖蛋白2（NG2）、SRY相关HMG盒蛋白10（Sox10）和少突胶质细胞转录因子2（Olig2）。这些标志物不

* 国家自然科学基金（82371578），云南省基础研究计划（202301AT070412）和云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项（202101AY070001-237）资助。
** 通讯联系人。
罗富成 Tel：18288219451，E-mail：luofc@lpbr.cn
陈文利 Tel：13888173126，E-mail：drchenwl@126.com
收稿日期：2023-12-12，接受日期：2024-02-20

仅帮助科学家准确地鉴定OPC，还对研究它们在神经系统发育、修复和疾病中的角色至关重要。在小鼠脊髓发育中，OPC源于腹侧神经管的pMN结构域，该结构域由Olig2的表达定义[6-7]。此时，OPC在Shh信号的调控下快速遍布整个脊髓。然而，发育后期，一批不受Shh调控的OPC在脊髓背侧形成。在小鼠端脑中，第一波OPC于胚胎期12.5 d（E12.5）起源于内侧神经节隆起（medial ganglionic eminence，MGE）和视前区（preoptic area，POA）表达Nkx2.1的前体细胞，随后在E15.5左右，外侧和/或尾神经节隆起（lateral/caudal ganglionic eminence，LGE/CGE）的Gsh2+前体细胞产生第二波OPC[8]。此时，新形成的OPC在整个发育中的前脑和视神经中沿放射状和切向迁移并占据胚胎期小鼠的整个大脑。在出生前后（E18左右），在脑室背侧皮层区的Emx1+前体细胞开始产生OPC，谱系追踪实验发现，MGE、POA衍生的OPC最终在出生后发育过程中被消除，取而代之的是皮层背侧衍生而来的OPC，这表明来自不同发育起源的OPC本质上不同，并经历不同的命运（图1a）。在脊髓中，起源于腹侧的OPC似乎占据了主导地位。相反，大脑中皮层区衍生的OPC更具有统治力，这种差别可能帮助哺乳动物大脑快速响应因损伤或疾病造成髓鞘缺失后的修复工作。随着单细胞测序（scRNA-seq）和单细胞核测序（snRNA-seq）技术的发展，Liu等[9]通过结合OPC特异性转基因、子宫内电穿孔和PiggyBac转座子系统，追踪了来自背侧或腹侧胚胎生发区的单个OPC的谱系，同时发现了1型神经纤维瘤蛋白（neurofibromatosis 1，NF1）可以逆转腹侧OPC的命运。不仅如此，在人类干细胞衍生的少突胶质细胞谱系细胞[10]或不同年龄人脑组织分离的单细胞[11] RNA测序研究中，OPC在形态和功能上的异质性得到进一步证实。

目前无论是谱系追踪、单细胞转录组测序或者原位测序等技术等都极大地促进了对体内细胞异质性的理解，但离完全了解OPC异质性的发育基础还很遥远。未来的研究需要综合应用多种技术和方法，从单细胞水平到系统水平全面解析OPC的异质性，深入探索OPC的异质性及其在神经系统发育、修复和疾病中的作用，从而为神经科学领域带来新的理解和治疗策略。

1.2 OPC的增殖

OPC作为CNS中的干细胞之一，具有较高的增殖效率，在CNS中可持续生成却又保留部分细胞处于未分化状态，用作对环境因素干扰做出反应的祖细胞库，但其密度仅占CNS细胞群总数的5%~8%[12-15]。近期研究发现，细胞内因子在OPC增殖过程中起到了重要作用。神经前转录因子Achaete-scute复合体样1（Achaete-scute complex-like 1，Ascl1）是神经命运决定的主要调节因子，与神经发生和OL发生有关，体外实验表明，Ascl1可以诱导出生后早期大脑皮层的增殖性星形胶质细胞重编程为中间神经元样细胞。Galante等[16]则通过将编码Ascl1的逆转录病毒注射到P5小鼠大脑皮层来靶向皮层神经胶质细胞，研究Ascl1是否可以在体内诱导出生后小鼠大脑皮层中经历增殖的胶质细胞的神经元重编程，研究结果否定了作者的猜想，但意外发现Ascl1可以强化OPC的增殖。非受体酪氨酸激酶c-Abl定位于细胞核和细胞质，在中枢神经系统中，其表达水平随着大脑发育而逐渐降低。此外，c-Abl在OPC中高度表达。发育阶段的OL特异性c-Abl敲除可导致OPC增殖不足、髓鞘相关基因表达减少和髓鞘形成迟缓的现象，深入研究发现，c-Abl在Tyr137位点直接磷酸化Olig2，该转录因子的磷酸化对OPC增殖至关重要[17]。除此之外，最新研究表明，星形胶质细胞也可以促进OPC的增殖。星形胶质细胞是大脑中分布最广泛的细胞，先前研究发现其与血管接触可促进OPC迁移终止并进入分化阶段[18]，然而星形胶质细胞的功能不仅如此，Cheng等[19]发现，星形胶质细胞通过连接蛋白47（Cx47）诱导OPC分泌携带LAMB2的外泌体，可上调细胞周期蛋白D1诱导OPC中S期的DNA复制，最终加速OPC增殖。

OPC的密度受到多种机制的严格控制，虽然已确定了如上所述的一些关键因子，但OPC的增殖调控机制非常复杂，涉及多种信号通路和分子相互作用，其中包括程序性细胞死亡、现有OPC增殖以及OPC从干细胞生态位的从头发生等，清楚了解OPC增殖机制有望成为治疗神经退行性疾病的一种有效方法。

1.3 OPC的迁移

OPC只有迁移到特定区域才开始分化。在发育过程中OPC比神经元和其他神经胶质细胞迁移更广泛[1]。那么，OPC在发育过程中是通过什么方式进行迁移？研究证据表明，发育中的脉管系统在OPC迁移中起着重要作用。血管网络在OPC出现之前就已经构建完成，在E7.5至胚胎期E8.5，

神经周围血管丛环绕腹侧神经管，在E11.5，血管内皮细胞大量浸润实质[20]，通过延时和实时成像表明OPC沿着血管和血管之间移动，证明血管是OPC迁移的物理支架。迁移发生开始时，OPC怎么与血管建立联系？研究表明，OPC中固有的Wnt信号对于将OPC吸引到内皮至关重要，通过上调OPC中的C-X-C基序趋化因子受体4型（C-X-C motif chemokine receptor 4，Cxcr4），该受体与内皮上的配体基质细胞衍生因子1（stromal cell-derived factor 1，Sdf1）结合在迁移的过程中增强了OPC向血管内皮细胞吸引的能力。且Cxcr4功能的丧失会导致OPC在中枢神经系统中的迁移能力减弱。然而，OPC在迁移过程中是如何维持未分化状态的？脑血管内皮细胞通过接触和分泌的方式来抑制OPC的过早分化是目前公认的机制[18]，通过OPC与内皮细胞或内皮细胞相关产物共培养（内皮细胞的条件培养基处理、与内皮细胞共培养或接种在多聚甲醛固定的单层内皮细胞上）发现，OPC的分化都显著降低，相反，与293T细胞共培养的OPC在分化方面没有表现出任何减少。OPC在迁移到达目的地后，如何从血管上脱离，以及OPC从血管上的脱离是否是其分化的前提？Su等[18]通过研究发现，星形胶质细胞足突的形成在时间与空间上与OPC-血管的互作呈现出明显的负相关性。从形态学上看，星形胶质细胞足突处于OPC与血管之间，并将二者隔开，通过进一步研究发现，星形胶质细胞足突的生长与OPC从血管上的脱离和分化密切相关。此外，趋化因子C-X-C基序趋化因子配体12（C-X-C motif chemokine ligand 12，Cxcl12）在介导OPC迁移能力中存在显著促进作用，其机制是通过受体Cxcr4激活MEK/ER和PI3K/AKT途径从而诱导少突胶质前体细胞迁移[21]（图1b）。

OPC经历漫长而有序的迁移，最终到达目的地执行功能。在此期间OPC如何附着于血管、迁移过程始终保持未分化状态以及迁移结束脱离血管都是该过程的关键，对于整个过程的精细调控机制还处于未知，这些机制对于理解中枢神经系统发育具有重要意义。

1.4　OPC的分化

OPC向OL的分化过程涉及许多细胞外因子和内在信号通路之间的复杂相互作用[22]。研究发现，细胞外因子层黏连蛋白2（laminin 2，Lm2）[23]和多效生长因子（pleiotrophin，PTN）[24-25]通过激活Akt/mTOR途径驱动OL分化[26]。Ma等[27]在来源于人诱导多能干细胞的内皮细胞（hiPSC-ECs）对CNS中髓鞘再生的研究中发现，hiPSC-ECs可以通过mTORC1途径分泌的可溶性因子（包括BDNF）促进OL谱系进展，BDNF信号转导参与mTORC1途径的激活，这对于OL分化至关重要[28]。除了Akt/mTOR通路外，MAPK/ERK、Notch和Wnt通路[29-31]，还有一系列关键的转录因子如Olig2、Nkx2.2和Sox10，以及生长因子如纤维细胞生长因子（FGF）和PDGFRα[32-36]等，都是OPC分化过程中不可缺少的元素。我们发现，细胞周期蛋白依赖性激酶5（cyclin-dependent kinase 5，Cdk5）的两个激活因子p35和p39在调节OPC分化具有重要作用，p35的缺失扰乱了OPC的分化，而p39的缺失延迟了OL的成熟，两者的缺失完全抑制OL的生成和髓鞘形成[37]。值得注意的是，OPC除了分化为OL外，在特定条件下可以分化为星形胶质细胞[38-39]或神经元[40]。Suzuki等[38]在研究OPC分化以及髓鞘形成机制时发现，使用20%胎牛血清或添加骨形态发生蛋白（bone morphogenetic proteins，BMPs）的分化培养基可以将OPC分化为II型星形胶质细胞。Boshans等[40]通过向OPC转染Dlx2，发现单个转录因子Dlx2的错误表达导致出生后皮层OPC的命运从OL谱系转变为GABA能抑制神经元（图1b）。

OPC的多能性导致其分化调控的复杂性。虽然我们发现Cdk5可以促进OPC到OL的分化，但关于Cdk5在OPC早期发育中的作用尚未可知。与此同时，p35缺失可导致OPC分化受损，但其背后的机制尚不清楚，还需进行更加深入的研究。目前有研究表明，通过改善细胞微环境可以促进OPC的分化[41]。除此之外，在现阶段的研究中还发现在特定条件下OPC可以分化为神经元和星形胶质细胞，但目前的研究仅局限于体外培养的OPC中，体内是否会发生相似的现象尚未可知，这可能需要通过更多研究来证实这种可能性。

2　中枢神经系统中OPC功能多样性

长期以来认为，OPC在CNS中的作用主要是分化为OL形成髓鞘（图1b），以增强神经冲动的传导速度和效率，保护和稳定神经纤维[22, 42]。最近的研究发现，除了分化成OL外，OPC也参与了多种神经系统功能，包括神经元的调控、损伤后的修复，以及可能的神经可塑性贡献等。这些研究扩

展了对OPC在CNS中作用的认识，提示它们在神经发育、健康和疾病中可能扮演更为多样化的角色。

2.1 OPC调节神经元发育及功能

在中枢神经系统中，OPC在调节神经元活动方面也具有重要作用。OPC自身可以分泌多种信号分子，包括白介素-1β（interleukin 1β，IL-1β）、γ干扰素（interferon gamma，IFN-γ）、神经生长因子（nerve growth factor，NGF）等，这些信号分子可以在不同程度上影响神经元的活动和生存状态。例如，IL-1β和IFN-γ可以导致神经元的死亡和损伤[43-47]，而NGF则可以促进神经元的生长和成熟[48-49]。中间神经元和第一波OPC有着共同的起源，从MGE、前部内陷区（anterior entopeduncular area，AEP）两个区域产生，通过交叉抑制遗传机制控制中间神经元和第一波OPC的平衡生成，例如，Dlx的表达可抑制OPC中*Olig2*基因的表达来驱动中间神经元命运[50]，相反，少突胶质细胞转录因子1（Olig1）的表达促进第一波OPC的产生，并通过抑制Dlx1/2表达来阻止中间神经元的命运[51]。正如前文所述，第一波产生的OPC在出生后就被替代了，然而，在发育前期它们在大脑中维持很长一段时间，在此期间，它们具有什么功能尚未可知。研究发现，在发育过程中，中间神经元和第一波OPC同时被血管释放的趋化因子Cxcl12吸引。然而，只有第一波OPC能顺利沿着血管迁移，中间神经元则被排斥在外形成聚集并随着Cxcl12在皮层中的梯度进行迁移[52]，其机制在于第一波OPC表达的semaphorin 6a/6b通过结合中间神经元表面plexin A3受体使中间神经元的极性反转，最终远离了表达Cxcl12的血管。第一波OPC缺失后，神经元与血管接触并沿着血管迁移，但其最终在皮层中的分布受到了影响，进一步表明中间神经元需要第一波OPC才能在大脑皮层内正确迁移分布（图1c）。

OPC与神经元共同起源于神经干细胞，在其发育过程中两者相互作用并协调发育，研究发现，发育早期第一波OPC可以调节神经元的迁移行为，使其正确分布在大脑中，该过程激活后的细胞内在机制是什么尚未可知。第一波OPC在出生后10 d左右就被替代了，那么作为替代的第三波OPC是否能够介导神经元迁移也有待研究。综上，OPC在发育过程中不仅仅作为髓鞘生成的干细胞，在调节神经发育等方面也起着重要作用。

2.2 OPC的吞噬和重塑功能

小胶质细胞被认为是中枢神经系统发育过程中神经元结构细化的主要参与者，其表达*Merktk*、*Dock2*和*Sirpa*等吞噬相关的基因[53]。然而，近期研究出乎意料地发现，OPC也具有类似的吞噬功能，并在神经环路的形成、维持以及重塑方面具有不可或缺的作用。Auguste等[54]通过使用AAV9-hSYN-eGFP感染丘脑背侧膝状核中的神经元来标记突触前丘脑皮质，并使用NG2-CreERT2tdTomato小鼠脑切片染色发现，在小鼠视觉皮层的神经环路重塑过程中，OPC能够吞噬突触，表明OPC在调节大脑突触连接性方面具有重要作用。Buchanan等[55]通过使用具有计算体积分割的大规模连续切片透射电子显微镜对小鼠视觉皮层中不同类型的神经胶质细胞的完整3D形态进行分析，发现在OPC中存在神经元轴突碎片和突触突起，并且在其中发现有溶酶体和吞噬溶酶体，其吞噬溶酶体数量甚至是周围小胶质细胞的10倍。此外，一项基于tdTomato+OPC报告小鼠大脑中eGFP标记的丘脑皮质轴突的双光子成像（CSPG4-CreERT；lsl-tdTomato小鼠）进一步证明轴突和突触都存在于体内OPC内，值得注意的是，虽然作者观察到小胶质细胞和OPC都含有突触，但成熟的OL几乎不含突触物质，这与Buchanan等[55]的发现一致（图1d）。此外，有研究表明，OPC通过与视网膜神经节细胞轴突的动态交互，影响轴突的生长和回缩，从而调节轴突修剪，进而优化神经环路的结构和功能[56]。

OPC通过吞噬作用来清除多余的突触，从而优化神经环路的结构和功能。这种吞噬过程是神经网络修剪和精细调控的关键机制，有助于神经系统的健康发育和维持。但目前对OPCs吞噬作用的分子和细胞机制还不完全清楚，需要更深入的研究来揭示这一过程的详细机理，最后如何有效地调控或增强OPCs的吞噬功能，以促进神经损伤修复和炎症减轻，是未来研究需要解决的问题。

2.3 OPC的新状态——免疫样OPC

除了上述OPC在正常生理状态下的功能以外，研究人员发现，在损伤或者疾病状态下，OPC呈现出一种新的类似于小胶质细胞激活时胞体增大、轴突变短等形态改变的状态——免疫样OPC。Lytle等[57]在大鼠脊髓损伤模型的研究中发现，损伤区域的OPC数量增加到正常水平的两倍，部分NG2+OPC在损伤后开始表达OX4255（小胶质细

胞标记物）和CD68[58]（吞噬细胞标记物），这表明OPC在受损的脊髓中可能采取了类似于免疫细胞的特性，参与到清除死亡细胞和其他碎片的过程中。在对多发性硬化（multiple sclerosis，MS）疾病的研究中也发现了上述免疫样OPC的存在，Falcão等[59-60]通过对EAE模型小鼠和原发性进展性MS患者死后脑白质中OL异质性进行单细胞RNA测序（RNA-seq）分析发现，在OL谱系细胞中表达包括主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅰ类和Ⅱ类等与免疫相关的基因，通过体外实验也证实了IFN-γ可通过MHC-II驱动OPC达到免疫样状态，使其具有吞噬和激活T细胞在内的免疫样功能，该结果证实了在人类或是小鼠MS病变中存在免疫样OPC。Zveik等[61]探究了进展性MS（progressive multiple sclerosis，pMS）患者脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）对小鼠OPC分化和免疫基因表达及功能的影响，发现pMS患者的CSF损害了OPC向成熟OL的分化。另外，它还导致MHC-II表达、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）分泌、核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）活化以及T细胞活化和增殖减少。在MS疾病进展中OPC免疫样状态是造成其分化和髓鞘再生失败的原因之一。Pouzol等[62]通过使用ACT-1004-1239（一种强效、选择性、不可克服的口服CXCR7受体拮抗剂）靶向CXCR7受体，目的是减少白细胞浸润来实现免疫调节，在铜吡唑酮模型中，ACT-1004-1239治疗呈现双重作用：一方面，通过抑制免疫细胞渗透到大脑中，从而减少神经炎症，发挥免疫调节作用；另一方面，通过促

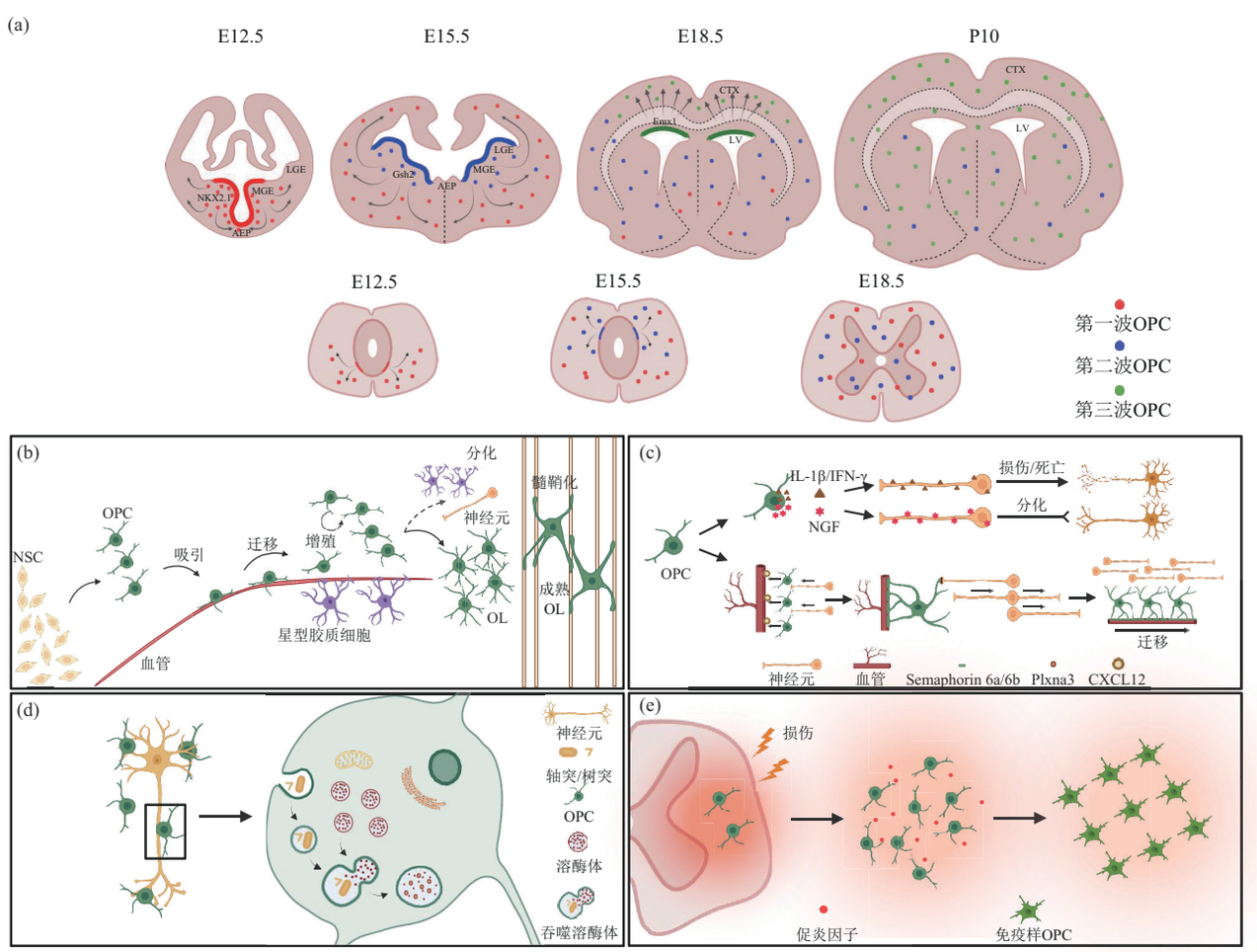


Fig. 1　Diagram of the OPC source and function

图1　OPC来源以及功能示意图

（a）在大脑和脊髓中OPC在不同时期来源于不同的区域；（b）OPC经血管吸引并迁移至目标区域后开始增殖分化，正常情况下可分化为OL，成熟后生成髓鞘，特定条件下OPC可以分化为星形胶质细胞和神经元；（c）OPC可以通过分泌因子调节神经元的存活以及发育情况；（d）OPC通过吞噬作用参与神经环路形成、维持以及重塑；（e）在疾病/损伤引发的炎症条件下，OPC大量增殖并转变为免疫样OPC。

进OPC分化为成熟OL，发挥髓鞘再生作用。在多发性硬化症的模型中，这种双重作用机制导致疾病活性显著降低，髓鞘形成增强（图1e）。

总而言之，这些发现揭示了OPC在脊髓损伤和MS中可能发挥更加复杂的功能，不仅仅局限于其在正常状态下的髓鞘形成功能。这些细胞可能通过增殖和迁移到损伤区域、改变形态以适应炎症环境、表达免疫细胞标记物，来吞噬碎片和细胞残骸以及与小胶质细胞和其他免疫细胞进行交互作用，调节炎症反应等。理解这些过程对于开发新的治疗策略是至关重要的，特别是旨在促进脊髓损伤和MS的修复以及功能恢复的策略。

3 OPC功能障碍与神经系统疾病

3.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD），俗称老年痴呆症，是发生在老年期及老年前期的一种原发性退行性脑病，表现为记忆、思维、分析判断、视空间辨认、情绪等方面的障碍，最终导致执行和认知功能严重受损[63-64]。经解剖学和病理学研究发现，患者大脑髓鞘严重缺失、OL死亡、OPC增殖分化能力受损以及白质病变的发生，包括β淀粉样蛋白（Aβ）沉淀和高磷酸化tau蛋白神经纤维缠结的形成，目前尚无特效治疗或逆转疾病进展的药物。为了解决上述OPC在AD患者中增殖分化能力降低的问题，Horowitz等[65]发现，人脐带血浆包含的金属蛋白酶组织抑制剂2（tissue inhibitor of metalloproteinase 2，TIMP2）可以有效改善老年小鼠的学习记忆能力。同时Iram等[41]发现，年轻小鼠脑脊液中的成纤维细胞生长因子17（fibroblast growth factor 17，Fgf17）也可以改善老年小鼠认知功能并且促进了OPC的增殖和分化能力。除了上述通过增强OPC增殖分化能力改善老年记忆缺失的研究外，还有研究者发现，通过消除白质病变区Aβ沉淀也是一种可能改善AD疾病进展的方法。例如，Nihonmatsu-Kikuchi等[66]体外培养OPC发现其中有从蛋白B3（plexin-B3）的表达，并且该蛋白质的表达随着淀粉样蛋白β前体蛋白（amyloid beta precursor protein，APP）水平的增加而增加。表达plexin-B3的OPC在大鼠大脑以及AD患者脑组织中也同样存在，深入研究发现，在上述两种脑组织中都存在与核心斑共定位的plexin-B3+OPC，证明核心斑可能是plexin-B3+OPC分泌Aβ肽的位置，并且在AD的发病机制中起着重要的作用。核心斑是由Aβ肽沉积所形成，其形成与Braak阶段（描述AD病理变化进展的系统，该系统将AD的病理进展根据神经原纤维缠结（NFTs）和Aβ斑块在大脑中的分布划分为六个阶段）和磷酸化tau蛋白的异常积累有关，清除Aβ沉淀是否可以改善AD进展成为了研究方向。近期基于PS1 M146V、APP Swe和tau P301L三重转基因的AD模型鼠（3×Tg-AD）的治疗研究有重要发现，Santos-Gil等[67]通过向24月龄3×Tg-AD小鼠口服Bexarotene发现，经药物治疗的3×Tg-AD模型小鼠脑中增加了Olig2阳性细胞和O4标记物的表达，促进了OPC和中间OL祖细胞的增殖，有助于再髓鞘化过程。此外，Bexarotene治疗还促进可溶性Aβ肽的清除，从而逆转行为缺陷。目前，结合scRNA-seq技术，发现AD中存在一种称为疾病相关少突胶质细胞（DOL）的状态，DOL1激活状态中细胞因子、CD受体、MHC I类和II类分子以及补体通路的上调[68-69]，并且和疾病相关星形胶质细胞之间转录组学特征的重叠，表明它们对损伤的反应具有相似的分子途径。DOL2激活状态中EIF2信号转导的上调，可直接影响OL的存活。

尽管这些研究表明了增强OPC增殖和分化对改善AD的潜在益处，但仍需要更多的研究来验证这些发现并开发出有效的临床治疗方法。未来的研究应该集中在更深入地理解OPC在AD中的作用机制，以及如何最有效地利用这些细胞来逆转或减缓AD的进展。此外，探索如何将与OPC相关的治疗策略与现有的症状性治疗方法相结合，可能为AD患者提供更全面和有效的治疗方案。

3.2 帕金森病

帕金森病（Parkinson’s disease，PD）是由多巴胺能神经元的逐渐丧失导致的神经退行性疾病，这种神经元丧失主要发生在大脑中的黑质区域，进而导致脑内多巴胺水平下降，从而产生典型的PD症状，如震颤、运动缓慢和平衡障碍。尽管PD的病理机制尚未完全明了，但遗传学在其中扮演了重要角色。在对PD遗传风险的研究中，通过单核RNA-seq技术分析PD患者的脑黑质细胞[70]，研究发现OPC表达与PD风险相关的基因。这表明OPC可能在PD的发病机制中有一定的作用。在这些基因中，*LRRK2*基因的表达水平尤其引人注意，因为它是PD中已知的一个致病基因，编码亮氨酸富含重复激酶2（LRRK2），这是一种与细胞功能调节相关的蛋白质。Guo等[71]通过对PD患者的脑黑

质和血液样本进行转录组分析，发现了58个表达显著不同的基因。这种分析有助于揭示在疾病早期或者在临床症状表现之前可能发生变化的基因，为早期诊断和病情监测提供可能的生物标志物。在这58个基因中，*PLOD3*和*LRRN3*被确定为PD的关键基因和潜在风险因素。这一发现尤为重要，因为它不仅指出了这两个基因可能在PD的发展中起着关键作用，而且还指出了LRRN3在神经元和OPC中表达较高，这可能反映了这些细胞类型在PD的病理进程中的特殊作用。

总而言之，单核RNA-seq技术的应用揭示了OPC中与PD风险相关的基因表达模式，突出了LRRK2在OPC中的高表达情况，以及通过转录组分析确定了PLOD3和LRRN3作为PD的潜在风险因素。这些发现增进了对PD发病机制的了解，并可能为开发新的治疗策略提供新的方向。

3.3　多发性硬化

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种由中枢神经系统髓鞘被炎症攻击引起的自身免疫疾病，主要表现为炎症、脱髓鞘和神经元损伤等现象。在MS疾病进展中，主要表现为OPC分化受到抑制，缺失的OL得不到及时的补充，进而导致不可逆转的轴突受损。硫酸软骨素蛋白聚糖（chondroitin sulfate proteoglycan，CSPG）是一种结构性细胞外基质分子，参与细胞增殖、迁移和分化等多种生物过程，CSPGs的上调是中枢神经系统瘢痕形成过程的标志之一，该结果在脊髓损伤[72-73]、中风[74]和MS[75]中被证实。在近期研究中，Ghorbani等[76]发现二氟胺可有效减少体内/体外CSPG的产生，降低了EAE模型小鼠病理的严重程度。与之相似的，Luo等发现[77]同源受体蛋白酪氨酸磷酸酶σ（protein tyrosine phosphatase sigma，PTPσ）抑制剂Sigma肽（intracellular sigma peptide，ISP）可有效减少CSPG对OPC的分化和髓鞘生成的抑制作用，其机制是ISP可以抑制CSPG受体PTPσ的功能，该结果导致蛋白酶MMP-2的活性增强以促进CSPG的消除，最终OPC能够在病变区存活，从而促进髓鞘的修复。动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）的激活和线粒体功能障碍在神经元中已经得到广泛研究，然而在另一项MS动物模型的研究中，Luo等[78]首次发现，Drp1的激活导致了线粒体的断裂，进而导致OL的死亡，Drp1抑制剂P110的加入可以有效减少体外和体内少突胶质细胞的死亡。除此之外，Luo等[79]还发现，利用CNP-Cre靶向技术生成Cdk5条件敲除小鼠在LPC诱导的脊髓背侧损伤后，Cdk5-cKO小鼠表现出对脊髓LPC损伤的髓鞘修复率显著降低，其机制是Cdk5在髓鞘修复过程中选择性介导Akt和GSK-3β信号转导，Akt/mTOR途径可促进中枢神经系统髓鞘的产生，GSK-3的磷酸化促进Notch 1信号转导途径，其抑制了OPC的分化和髓鞘的形成。

综上所述，除了通过减少CSPG的产生或者促进CSPG的消除来促进OPC的分化和髓鞘生成以改善MS的症状外，CSPG是否还影响OPC其他发育阶段尚未可知。线粒体动力学的损伤是否是导致MS进展的原因以及如何导致MS进展，Cdk5在OPC发育早期又起到什么作用等问题还有待研究。在MS研究中关于OPC功能障碍的新发现不仅加深了对于疾病复杂性的理解，而且也为开发治疗MS，尤其是针对促进髓鞘再生的新型疗法提供了新的思路。

3.4　精神类疾病

精神分裂症（schizophrenia，SP）和重度抑郁症（major depressive disorder，MDD）是两种严重的精神疾病，它们的发病机制复杂，涉及到多种神经生物学因素。在这两种疾病中，OPC的功能障碍已被认为是可能的病理生理因素之一。在SP的研究中，有关OPC功能障碍的证据不断增加。一些研究发现，在SP患者中，OPC的分化过程被中断[80]，这可能导致大脑中髓鞘化过程的异常。在SP中，髓鞘化的减少意味着神经传递效率降低，这可能与SP患者的认知障碍和其他症状有关。近期Windrem等[81]利用诱导多能干细胞（iPSC）技术，从SP患者中获得OPC，并将它们转化成干预治疗模型，用于研究髓鞘化缺陷小鼠的治疗效果。他们发现，从SP患者获取的OPC并不能有效促进这些小鼠的大脑髓鞘化，暗示了来自患者的细胞可能具有本质上的功能缺陷。在De Vrij等[82]的研究中，他们采用了类似的方法，通过将诱导出的OPC与低髓鞘化的小鼠脑切片共培养，进一步观察了这些OPC的行为。结果显示，这些OPC表现出形态上的异常和低活性，同时分化和髓鞘形成的能力也受到抑制。

MDD是一种常见的精神疾病，表现为持续的悲伤情绪、兴趣或快感缺失，以及一系列认知和身体功能障碍。近期的研究表明，OPC在MDD中也被指出具有重要作用。一项研究对MDD患者的内

侧前额叶皮层进行了单细胞转录组测序[83]，发现基因表达的变化主要发生在OPC和深层兴奋性神经元中。这一结果表明，OPC可能在MDD的发病机制中起着重要作用，特别是在调节情绪和认知功能方面，这些功能的异常与MDD的主要症状密切相关。另外，通过应用重复社会失败应激模型的小鼠研究加深了这一理解。研究发现，长期的应激暴露不仅影响了小鼠的行为表现，与抑郁症状类似，还对OPC的形态和功能产生了显著影响[84]。在这些受到应激的小鼠中观察到OPC形态损伤、氧化应激增加以及OL的凋亡，这些变化与MDD的发病机制相呼应。OPC在MDD的发病过程中可能起到了双重作用：一方面，它们参与到神经环路的调节和维护中；另一方面，它们在应激和炎症条件下可能通过免疫调节途径影响疾病的发展。这一认识的深化将有助于开发针对OPC功能的干预措施，为MDD的治疗提供新的策略。

近期的科学研究强调了神经胶质细胞在神经退行性疾病及精神类疾病发生过程中的关键作用。这些复杂性疾病至今无法彻底治愈，现有治疗策略仅限于缓解症状和减缓病情恶化。深入理解病理机制对于开发创新性和更为有效的治疗方法至关重要。

4 总结与展望

长期以来，对OPC的研究主要集中在它们作为CNS髓鞘形成和再生的功能上。研究通常旨在通过促进这些细胞的增殖和分化来解决由髓鞘损失引起的多种神经退行性疾病问题。然而，近年来的新发现表明，OPC不仅仅是髓鞘形成的被动参与者，实际上，作为成年组织中的驻留的干细胞，OPC展现了一种令人惊讶的动态性和异质性，它们在发育中和成熟的大脑中承担多种功能。这些新发现扩展了对OPC在CNS健康和疾病状态下功能的认识。在精神疾病领域，尤其是如SP、抑郁症和双相情感障碍等病症中，OPC的作用逐渐受到关注。尽管如此，还是有很多问题需要解决。例如，了解OPC如何响应不同的环境信号，在疾病状态下如何改变它们的行为，它们是如何与其他脑细胞相互作用，以及线粒体动力学损伤是如何影响MS疾病进展等关键问题，都是当前研究的热点。深入了解这些机制不仅能提供关于中枢神经系统疾病发病机制的新见解，而且还可能促进新的治疗策略的开发。随着对OPC功能多样性的认识加深，未来的治疗策略可能会更加靶向它们的这些特殊功能，从而提供更为全面和有效的治疗方法。

参 考 文 献

[1] Tsai H H, Niu J, Munji R, *et al*. Oligodendrocyte precursors migrate along vasculature in the developing nervous system. Science, 2016, **351**(6271): 379-384

[2] Elbaz B, Popko B. Molecular control of oligodendrocyte development. Trends Neurosci, 2019, **42**(4): 263-277

[3] Emery B, Lu Q R. Transcriptional and epigenetic regulation of oligodendrocyte development and myelination in the central nervous system. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, **7**(9): a020461

[4] Fang L P, Bai X. Oligodendrocyte precursor cells: the multitaskers in the brain. Pflugers Arch, 2023, **475**(9): 1035-1044

[5] Galloway D A, Moore C S. miRNAs as emerging regulators of oligodendrocyte development and differentiation. Front Cell Dev Biol, 2016, **4**: 59

[6] Cai J, Qi Y, Hu X, *et al*. Generation of oligodendrocyte precursor cells from mouse dorsal spinal cord independent of Nkx6 regulation and Shh signaling. Neuron, 2005, **45**(1): 41-53

[7] Miller R H. Regulation of oligodendrocyte development in the vertebrate CNS. Prog Neurobiol, 2002, **67**(6): 451-467

[8] Kessaris N, Fogarty M, Iannarelli P, *et al*. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. Nat Neurosci, 2006, **9**(2): 173-179

[9] Liu R, Jia Y, Guo P, *et al*. *In vivo* clonal analysis reveals development heterogeneity of oligodendrocyte precursor cells derived from distinct germinal zones. Adv Sci (Weinh), 2021, **8**(20): e2102274

[10] Chamling X, Kallman A, Fang W, *et al*. Single-cell transcriptomic reveals molecular diversity and developmental heterogeneity of human stem cell-derived oligodendrocyte lineage cells. Nat Commun, 2021, **12**(1): 652

[11] Perlman K, Couturier C P, Yaqubi M, *et al*. Developmental trajectory of oligodendrocyte progenitor cells in the human brain revealed by single cell RNA sequencing. Glia, 2020, **68**(6): 1291-1303

[12] Goldman S A, Kuypers N J. How to make an oligodendrocyte. Development, 2015, **142**(23): 3983-3995

[13] Brendanpass. Uniqueness and monge solutions in the multimarginal optimal transportation problem. SIAM J Math Anal, 2011, **43**(6): 2758-2775

[14] Beiter R M, Rivet-Noor C, Merchak A R, *et al*. Evidence for oligodendrocyte progenitor cell heterogeneity in the adult mouse brain. Sci Rep, 2022, **12**(1): 12921

[15] Levine J M, Reynolds R, Fawcett J W. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. Trends Neurosci, 2001, **24**(1): 39-47

[16] Galante C, Marichal N, Scarante F F, *et al*. Corrigendum: enhanced proliferation of oligodendrocyte progenitor cells following retrovirus mediated Achaete-scute complex-like 1 overexpression in the postnatal cerebral cortex *in vivo*. Front Neurosci, 2023,

17: 1198640

[17] Zhang J, Sun J G, Xing X, *et al*. C-Abl-induced Olig2 phosphorylation regulates the proliferation of oligodendrocyte precursor cells. Glia, 2022, **70**(6): 1084-1099

[18] Su Y, Wang X, Yang Y, *et al*. Astrocyte endfoot formation controls the termination of oligodendrocyte precursor cell perivascular migration during development. Neuron, 2023, **111**(2): 190-201

[19] Cheng N, Xiong Y, Zhang W, *et al*. Astrocytes promote the proliferation of oligodendrocyte precursor cells through connexin 47-mediated LAMB2 secretion in exosomes. Mol Biol Rep, 2022, **49**(8): 7263-7273

[20] Daneman R, Agalliu D, Zhou L, *et al*. Wnt/beta-catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106**(2): 641-646

[21] Tian Y, Yin H, Deng X, *et al*. CXCL12 induces migration of oligodendrocyte precursor cells through the CXCR4-activated MEK/ERK and PI3K/AKT pathways. Mol Med Rep, 2018, **18**(5): 4374-4380

[22] Tiane A, Schepers M, Rombaut B, *et al*. From OPC to oligodendrocyte: an epigenetic journey. Cells, 2019, **8**(10): 1236

[23] Ly P T T, Stewart C, Pallen C J. PTPα is required for laminin-2-induced Fyn-Akt signaling to drive oligodendrocyte differentiation. J Cell Sci, 2018, **131**(15): 212076

[24] Tanga N, Kuboyama K, Kishimoto A, *et al*. The PTN-PTPRZ signal activates the AFAP1L2-dependent PI3K-AKT pathway for oligodendrocyte differentiation: targeted inactivation of PTPRZ activity in mice. Glia, 2019, **67**(5): 967-984

[25] Liu Z, Yan M, Lei W, *et al*. Sec13 promotes oligodendrocyte differentiation and myelin repair through autocrine pleiotrophin signaling. J Clin Invest, 2022, **132**(7): 15509

[26] Gomez O, Sanchez-Rodriguez A, Le M, *et al*. Cannabinoid receptor agonists modulate oligodendrocyte differentiation by activating PI3K/Akt and the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways. Br J Pharmacol, 2011, **163**(7): 1520-1532

[27] Ma D, Zhang H, Yin L, *et al*. Human iPSC-derived endothelial cells promote CNS remyelination *via* BDNF and mTORC1 pathway. Glia, 2024, **72**(1): 133-155

[28] Adams K L, Dahl K D, Gallo V, *et al*. Intrinsic and extrinsic regulators of oligodendrocyte progenitor proliferation and differentiation. Semin Cell Dev Biol, 2021, **116**: 16-24

[29] Suo N, Guo Y E, He B, *et al*. Inhibition of MAPK/ERK pathway promotes oligodendrocytes generation and recovery of demyelinating diseases. Glia, 2019, **67**(7): 1320-1332

[30] Gao Z, Zhang C, Feng Z, *et al*. C1q inhibits differentiation of oligodendrocyte progenitor cells *via* Wnt/β -catenin signaling activation in a cuprizone-induced mouse model of multiple sclerosis. Exp Neurol, 2022, **348**: 113947

[31] Yuan H, Fang C L, Deng Y P, *et al*. A2B5-positive oligodendrocyte precursor cell transplantation improves neurological deficits in rats following spinal cord contusion associated with changes in expression of factors involved in the Notch signaling pathway. Neurochirurgie, 2022, **68**(2): 188-195

[32] Furusho M, Kaga Y, Ishii A, *et al*. Fibroblast growth factor signaling is required for the generation of oligodendrocyte progenitors from the embryonic forebrain. J Neurosci, 2011, **31**(13): 5055-5066

[33] Kessaris N, Jamen F, Rubin L L, *et al*. Cooperation between sonic hedgehog and fibroblast growth factor/MAPK signalling pathways in neocortical precursors. Development, 2004, **131**(6): 1289-1298

[34] Spassky N, Heydon K, Mangatal A, *et al*. Sonic hedgehog-dependent emergence of oligodendrocytes in the telencephalon: evidence for a source of oligodendrocytes in the olfactory bulb that is independent of PDGFRalpha signaling. Development, 2001, **128**(24): 4993-5004

[35] Petersen M A, Tognatta R, Meyer-Franke A, *et al*. BMP receptor blockade overcomes extrinsic inhibition of remyelination and restores neurovascular homeostasis. Brain, 2021, **144**(8): 2291-2301

[36] Ornelas I M, Khandker L, Wahl S E, *et al*. The mechanistic target of rapamycin pathway downregulates bone morphogenetic protein signaling to promote oligodendrocyte differentiation. Glia, 2020, **68**(6): 1274-1290

[37] Luo F, Zhang J, Burke K, *et al*. The activators of cyclin-dependent kinase 5 p35 and p39 Are essential for oligodendrocyte maturation, process formation, and myelination. J Neurosci, 2016, **36**(10): 3024-3037

[38] Suzuki N, Sekimoto K, Hayashi C, *et al*. Differentiation of oligodendrocyte precursor cells from Sox10-venus mice to oligodendrocytes and astrocytes. Sci Rep, 2017, **7**(1): 14133

[39] Dincman T A, Beare J E, Ohri S S, *et al*. Isolation of cortical mouse oligodendrocyte precursor cells. J Neurosci Methods, 2012, **209**(1): 219-226

[40] Boshans L L, Soh H, Wood W M, *et al*. Direct reprogramming of oligodendrocyte precursor cells into GABAergic inhibitory neurons by a single homeodomain transcription factor Dlx2. Sci Rep, 2021, **11**(1): 3552

[41] Iram T, Kern F, Kaur A, *et al*. Young CSF restores oligodendrogenesis and memory in aged mice *via* Fgf17. Nature, 2022, **605**(7910): 509-515

[42] Serrano-Regal M P, Luengas-Escuza I, Bayón-Cordero L, *et al*. Oligodendrocyte differentiation and myelination is potentiated via GABA(B) receptor activation. Neuroscience, 2020, **439**: 163-180

[43] O'léime C S, Cryan J F, Nolan Y M. Nuclear deterrents: intrinsic regulators of IL-1β-induced effects on hippocampal neurogenesis. Brain Behav Immun, 2017, **66**: 394-412

[44] Clark D N, Begg L R, Filiano A J. Unique aspects of IFN-γ/STAT1 signaling in neurons. Immunol Rev, 2022, **311**(1): 187-204

[45] Du S Q, Wang X R, Zhu W, *et al*. Acupuncture inhibits TXNIP-associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats. CNS Neurosci Ther, 2018, **24**(1): 39-46

[46] Zhang J, He H, Qiao Y, *et al*. Priming of microglia with IFN-γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-

like behaviors and cognitive defects. Glia, 2020, **68**(12): 2674-2692

[47] Zhang H, Jiao W, Cui H, *et al*. Combined exposure of alumina nanoparticles and chronic stress exacerbates hippocampal neuronal ferroptosis *via* activating IFN- γ/ASK1/JNK signaling pathway in rats. J Hazard Mater, 2021, **411**: 125179

[48] Keefe K M, Sheikh I S, Smith G M. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. Int J Mol Sci, 2017, **18**(3): 548

[49] An S, Shi J, Li Z, *et al*. The effects of acrylamide-mediated dorsal root ganglion neurons injury on ferroptosis. Hum Exp Toxicol, 2022, **41**: 9603271221129786

[50] Petryniak M A, Potter G B, Rowitch D H, *et al*. Dlx1 and Dlx2 control neuronal versus oligodendroglial cell fate acquisition in the developing forebrain. Neuron, 2007, **55**(3): 417-433

[51] Silbereis J C, Nobuta H, Tsai H H, *et al*. Olig1 function is required to repress dlx1/2 and interneuron production in Mammalian brain. Neuron, 2014, **81**(3): 574-587

[52] Lepiemme F, Stoufflet J, Javier-Torrent M, *et al*. Oligodendrocyte precursors guide interneuron migration by unidirectional contact repulsion. Science, 2022, **376**(6595): eabn6204

[53] Wilton D K, Dissing-Olesen L, Stevens B. Neuron-glia signaling in synapse elimination. Annu Rev Neurosci, 2019, **42**: 107-127

[54] Auguste Y S S, Ferro A, Kahng J A, *et al*. Oligodendrocyte precursor cells engulf synapses during circuit remodeling in mice. Nat Neurosci, 2022, **25**(10): 1273-1278

[55] Buchanan J, Elabbady L, Collman F, *et al*. Oligodendrocyte precursor cells ingest axons in the mouse neocortex. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, **119**(48): e2202580119

[56] Xiao Y, Petrucco L, Hoodless L J, *et al*. Oligodendrocyte precursor cells sculpt the visual system by regulating axonal remodeling. Nat Neurosci, 2022, **25**(3): 280-284

[57] Lytle J M, Vicini S, Wrathall J R. Phenotypic changes in NG2+ cells after spinal cord injury. J Neurotrauma, 2006, **23**(12): 1726-1738

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

[59] Jäkel S, Agirre E, Falcão A M, *et al*. Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis. Nature, 2019, **566**(7745): 543-547

[60] Falcão A M, Van Bruggen D, Marques S, *et al*. Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. Nat Med, 2018, **24**(12): 1837-1844

[61] Zveik O, Fainstein N, Rechtman A, *et al*. Cerebrospinal fluid of progressive multiple sclerosis patients reduces differentiation and immune functions of oligodendrocyte progenitor cells. Glia, 2022, **70**(6): 1191-1209

[62] Pouzol L, Baumlin N, Sassi A, *et al*. ACT-1004-1239, a first-in-class CXCR7 antagonist with both immunomodulatory and promyelinating effects for the treatment of inflammatory demyelinating diseases. FASEB J, 2021, **35**(3): e21431

[63] Ogrodnik M, Evans S A, Fielder E, *et al*. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice. Aging Cell, 2021, **20**(2): e13296

[64] Wang F, Ren S Y, Chen J F, *et al*. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory. Nat Neurosci, 2020, **23**(4): 481-486

[65] Horowitz A M, Fan X, Bieri G, *et al*. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. Science, 2020, **369**(6500): 167-173

[66] Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X J, Matsuda Y, *et al*. Essential roles of plexin-B3(+) oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Commun Biol, 2021, **4**(1): 870

[67] Santos-Gil D F, Arboleda G, Sandoval-Hernández A G. Retinoid x receptor activation promotes remyelination in a very old triple transgenic mouse model of alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2021, **750**: 135764

[68] Kenigsbuch M, Bost P, Halevi S, *et al*. A shared disease-associated oligodendrocyte signature among multiple CNS pathologies. Nat Neurosci, 2022, **25**(7): 876-886

[69] Pandey S, Shen K, Lee S H, *et al*. Disease-associated oligodendrocyte responses across neurodegenerative diseases. Cell Rep, 2022, **40**(8): 111189

[70] Agarwal D, Sandor C, Volpato V, *et al*. A single-cell atlas of the human substantia nigra reveals cell-specific pathways associated with neurological disorders. Nat Commun, 2020, **11**(1): 4183

[71] Guo X, Hu W, Gao Z, *et al*. Identification of PLOD3 and LRRN3 as potential biomarkers for Parkinson's disease based on integrative analysis. NPJ Parkinsons Dis, 2023, **9**(1): 82

[72] Tran A P, Warren P M, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury. Physiol Rev, 2018, **98**(2): 881-917

[73] Jones L L, Sajed D, Tuszynski M H. Axonal regeneration through regions of chondroitin sulfate proteoglycan deposition after spinal cord injury: a balance of permissiveness and inhibition. J Neurosci, 2003, **23**(28): 9276-9288

[74] Deguchi K, Takaishi M, Hayashi T, *et al*. Expression of neurocan after transient middle cerebral artery occlusion in adult rat brain. Brain Res, 2005, **1037**(1-2): 194-199

[75] Mohan H, Krumbholz M, Sharma R, *et al*. Extracellular matrix in multiple sclerosis lesions: fibrillar collagens, biglycan and decorin are upregulated and associated with infiltrating immune cells. Brain Pathol, 2010, **20**(5): 966-975

[76] Ghorbani S, Jelinek E, Jain R, *et al*. Versican promotes T helper 17 cytotoxic inflammation and impedes oligodendrocyte precursor cell remyelination. Nat Commun, 2022, **13**(1): 2445

[77] Luo F, Tran A P, Xin L, *et al*. Modulation of proteoglycan receptor PTPσ enhances MMP-2 activity to promote recovery from multiple sclerosis. Nat Commun, 2018, **9**(1): 4126

[78] Luo F, Herrup K, Qi X, *et al*. Inhibition of Drp1 hyper-activation is protective in animal models of experimental multiple sclerosis. Exp Neurol, 2017, **292**: 21-34

[79] Luo F, Burke K, Kantor C, *et al*. Cyclin-dependent kinase 5 mediates adult OPC maturation and myelin repair through modulation of Akt and GSK-3β signaling. J Neurosci, 2014, **34**(31): 10415-10429

[80] Mauney S A, Pietersen C Y, Sonntag K C, *et al*. Differentiation of oligodendrocyte precursors is impaired in the prefrontal cortex in schizophrenia. Schizophr Res, 2015, **169**(1-3): 374-380

[81] Windrem M S, Osipovitch M, Liu Z, *et al*. Human iPSC glial mouse chimeras reveal glial contributions to schizophrenia. Cell Stem Cell, 2017, **21**(2): 195-208.e196

[82] De Vrij F M, Bouwkamp C G, Gunhanlar N, *et al*. Candidate CSPG4 mutations and induced pluripotent stem cell modeling implicate oligodendrocyte progenitor cell dysfunction in familial schizophrenia. Mol Psychiatry, 2019, **24**(5): 757-771

[83] Nagy C, Maitra M, Tanti A, *et al*. Single-nucleus transcriptomics of the prefrontal cortex in major depressive disorder implicates oligodendrocyte precursor cells and excitatory neurons. Nat Neurosci, 2020, **23**(6): 771-781

[84] Kokkosis A G, Madeira M M, Mullahy M R, *et al*. Chronic stress disrupts the homeostasis and progeny progression of oligodendroglial lineage cells, associating immune oligodendrocytes with prefrontal cortex hypomyelination. Mol Psychiatry, 2022, **27**(6): 2833-2848

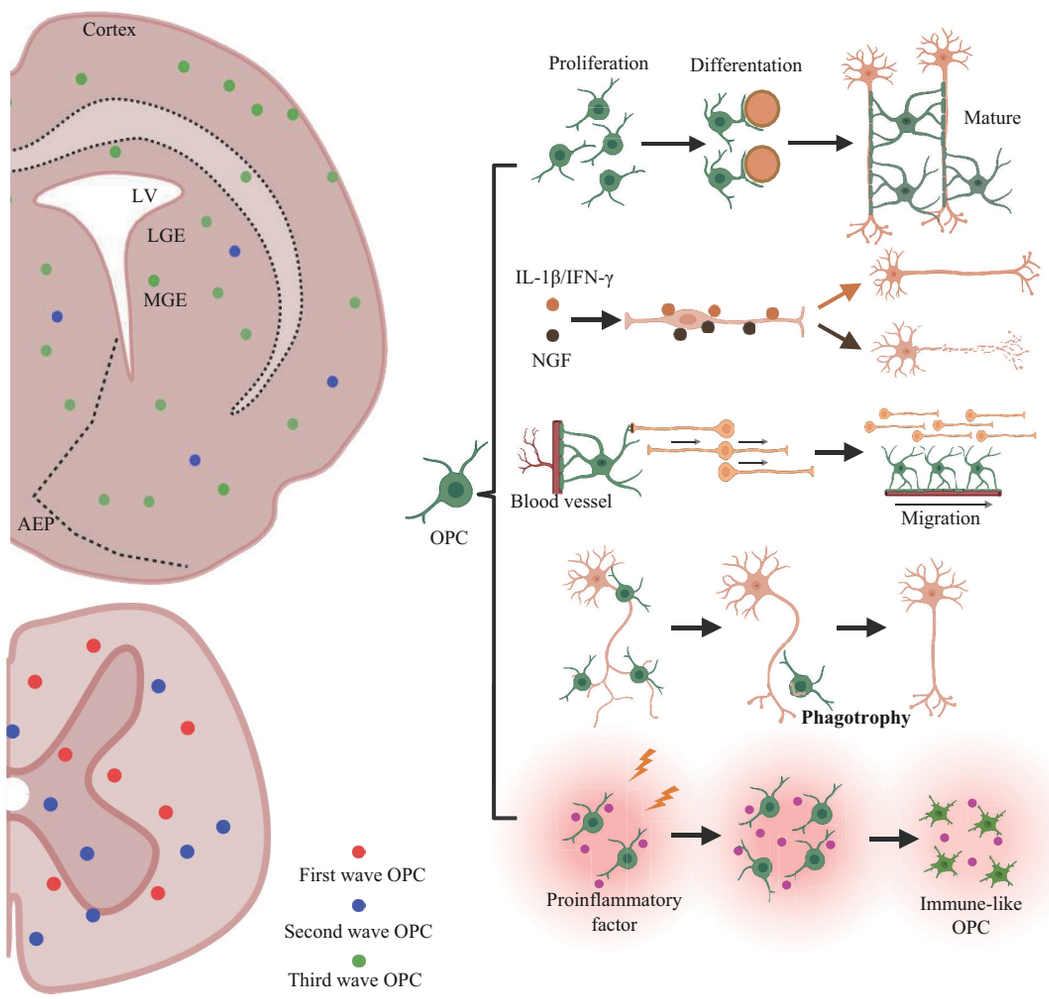
The Role of Oligodendrocyte Precursor Cells in Neurodevelopment and Disease*

WANG Yin-Feng[1], CHEN Wen-Li[2]**, LUO Fu-Cheng[1]**

([1]*State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming* 650500, China;

[2]*Department of Neurology, Yunnan First People's Hospital, Kunming* 650032, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation (82371578), Basic Research Program of Yunnan Province (202301AT070412), and Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Kunming Medical University Applied Basic Research Joint Project (202101AY070001-237).

** Corresponding author.

LUO Fu-Cheng. Tel：86-18288219451，E-mail：luofc@lpbr.cn

CHEN Wen-Li. Tel：86-13888173126，E-mail：drchenwl@126.com

Received：December 12，2023 Accepted：February 20，2024

Abstract Oligodendrocyte precursor cells (OPCs) represent the fourth major cell type within the central nervous system (CNS), ubiquitous beyond neurons, astrocytes, and microglia, constituting 5%−8% of the total cell population. They exhibit widespread distribution throughout the central nervous system, including brain, spinal cord, and optic nerve. OPCs showcase distinct protein expression, featuring platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRα), neural/glial antigen 2 (NG2), SRY-related HMG-box protein 10 (Sox10), and oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2), endowing them with robust proliferation and migration capabilities. This capacity persists into adulthood and even later stages, contributing to the maintenance of normal neurological functions such as learning, memory, and sleep, while playing crucial roles in various neurological disorders. OPCs also display significant heterogeneity, influenced by developmental programs, stimulus-specific cellular responses, CNS locations, cell-cell interactions, and other regulatory mechanisms. Dysregulation of OPC function has been observed in various diseases, including multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Pelizaeus-Merzbacher disease, as well as psychiatric disorders such as schizophrenia, depression, emotional disorders, and autism spectrum disorders. In addition to differentiating into oligodendrocytes to form myelin sheaths and supporting axonal protection, fast signal transmission, and metabolic support, OPCs actively participate in regulating neural development, circuit formation, and neural plasticity. They respond to environmental factors and are closely associated with neurological disorders. This comprehensive exploration of OPCs delves into their development, functional diversity, and associations with neurological disorders. Firstly, the article introduces the complex regulatory mechanisms of OPCs during embryonic development, encompassing transcription factors, chromatin regulatory factors, post-translational modifications of proteins, microRNA, and intercellular communication, emphasizing their significance in the nervous system. Subsequently, it reviews recent research findings on various functions of OPCs, not only in neuronal development, phagocytosis, and reshaping activities, but also involving their secretion of factors, interactions with surrounding blood vessels, and regulation of inflammatory responses. Furthermore, the review highlights the connections between OPCs and neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and multiple sclerosis) and psychiatric disorders (such as schizophrenia and depression), indicating their potential roles in disease occurrence and progression. The review then explores emerging trends in OPC research, addressing the evolving understanding of their roles in neurological health and disease. Recent studies have unveiled novel aspects of OPC functionality, shedding light on their ability to modulate immune responses, interact with the extracellular matrix, and contribute to neurovascular coupling. Additionally, insights into the role of OPCs in neuroinflammation and the crosstalk between OPCs and neurons have expanded our comprehension of their impact on neural circuits and plasticity. In conclusion, the comprehensive review summarizes the current understanding of OPC functional impairments and discusses future research directions. Emphasizing the importance of in-depth analysis of OPC heterogeneity and their roles in the development, repair, and diseases of the nervous system, this review not only provides profound insights into the multifaceted functions of OPCs in the nervous system but also sets the stage for future investigations into the intricate interplay between OPCs and the broader neural environment. With an expanded scope encompassing recent advances and emerging research trends, this review contributes to the ongoing dialogue in the field of neuroscience, fostering a deeper understanding of OPC biology and its implications for therapeutic interventions in neurological disorders.

Key words oligodendrocyte precursor cells, myelin, neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegenerative diseases, psychiatric disorders

DOI：10.16476/j.pibb.2023.0489