

·综述·

星形胶质细胞在脑白质缺血性损伤后髓鞘再生的研究进展

徐亚萍, 谢敏杰

作者单位
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经科
武汉 430000
基金项目
国家自然科学基金面上项目(No. 81974180)
收稿日期
2020-07-24
通讯作者
谢敏杰
xie_minjie@126.com

摘要 脑白质损伤可导致认知功能障碍、情感障碍、感觉运动障碍等,是神经功能预后不良的危险因素。脑白质缺血损伤相关机制复杂,主要可引起少突胶质细胞死亡以及脱髓鞘改变。成熟的少突胶质细胞死亡主要通过少突胶质前体细胞的分化来进行补充。因此,促进少突胶质前体细胞分化及髓鞘再生是缺血性损伤后白质完整性重塑的重要因素。星形胶质细胞是少突胶质谱系细胞外环境的组成部分,可以直接影响少突谱系胶质细胞的存活及功能,在神经损伤修复及髓鞘再生方面均发挥重要作用。本文主要评述了髓鞘损伤相关机制以及星形胶质细胞从多个方面影响髓鞘损伤及恢复的作用及机制,为白质损伤后的髓鞘再生提供一定的理论依据。

关键词 髓鞘;少突胶质谱系细胞;星形胶质细胞;缝隙连接;外泌体
中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200323
本文引用格式:徐亚萍, 谢敏杰. 星形胶质细胞在脑白质缺血性损伤后髓鞘再生的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(3): 154-156, 179.

随着我国步入老龄化,脑卒中发病率明显增加,其中缺血性卒中占70%以上,因其死亡率高、致残率高、复发率高、恢复缓慢的特点,给社会和家庭都带来严重的负担。任何临床类型缺血性卒中在大多数情况下都会影响脑白质导致脱髓鞘及轴突损害,这也是神经功能预后不良的危险因素。研究发现,在正常的老年人群中,超过半数发现不同程度的脑白质缺血,而在卒中患者中高达64%~86%^[1]。因此,白质完整性的破坏被认为在神经损伤中起着重要作用^[2]。

少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)是形成髓鞘结构的主要来源细胞,其不仅分布在新生或发育期脑内,也存在于成年脑内,且能分化为成熟少突胶质细胞。缺血发生后 OPC 可快速增殖并且迁移到损伤部位,并进一步分化为成熟的少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)以保持髓鞘结构的完整性,维持神经信号的有效传导。通过激活 OPC 来增加成熟 OL 数量这一方式使成年脑拥有内源性髓鞘再生保护机制,在缺血性卒中后神经功能的有效恢复过程中发挥着有利且关键的作用。星形胶质细胞作为大脑中最丰富、最主要的胶质细胞,是 OL 谱系细胞生存微环境中的主体,对维持 OL 谱系发育、分化和功能稳定具有重要作用。近年来越来越多的研究表明星形胶质细胞活跃地参与了脑白质损伤的病理过程^[3,4]。缺血性髓鞘损伤是多因素参与的复杂过程,相关治疗尚未达到临床预期,迫切需要从多角度研究其机制及治疗方法。星形胶质细胞可通过分泌细胞因子、外泌体及与 OL 谱系细胞形成缝隙连接影响 OL 谱系细胞的生存与发展,从而在髓鞘再生与修复中发挥重要作用,本文主要对髓鞘损伤后相关机制及星形胶质细胞对髓鞘损伤及修

复的多个作用方式进行综述。

1 髓鞘损伤相关机制

1.1 谷氨酸兴奋性中毒

谷氨酸通过离子型受体和代谢型受体起作用,前者控制膜离子通道对阳离子的通透性,后者是与 G 蛋白偶联的跨膜受体。谷氨酸兴奋毒性是中枢神经系统缺血性损伤的主要因素之一。OL 上主要表达三种离子型的谷氨酸受体:AMPA、kainate 和 NMDA 受体^[5,6]。其中,AMPA 和 kainate 受体的过度激活会导致 OL 死亡以及原发性或继发性髓鞘破坏^[7]。Ca²⁺在受体激活时的内流以及随后在线粒体内积累是损伤的核心因素。脑白质中 OPC 表达 AMPA 型谷氨酸受体,有证据表明谷氨酸可抑制 OPC 的增殖,加快其迁移速度,并抑制其在体外分化为 OL 的能力^[8]。

1.2 蛋白酶的激活

白质缺血可激活蛋白酶,从而削弱轴突和髓鞘的结构完整性。神经纤维是白质轴突的主要结构成分,钙蛋白酶已被证明参与缺血条件下神经丝的降解。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可以直接攻击髓鞘成分,如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)。细胞外基质影响少突胶质细胞的增殖、存活、迁移和分化,以及突起延伸和髓鞘形成。其中, MMP-2 和 MMP-9 可以分解髓鞘的两个主要成分 MBP 和髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)^[9]。研究表明,在 MMP-9 基因敲除小鼠中,缺血损伤后导致 MBP 的降解减少^[10]。

1.3 ATP 介导的毒性

ATP 可激活离子型 P2X 和代谢型 P2Y 嘌呤受

体,OL均表达这两种受体^[11]。在缺血期间,OL可能通过膜联蛋白半通道释放ATP,从而导致线粒体去极化和ROS的释放。ATP介导的毒性则导致OL凋亡或坏死,细胞死亡的方式由Ca²⁺激增的强度决定,而Ca²⁺激增的强度又取决于缺血性损伤的强度^[12]。Ca²⁺与ATP相互作用共同影响OL谱系细胞的存活与功能。

2 OPC在髓鞘再生中的作用

OPC被NG2和PDGFR- α 识别,占成年中枢神经系统细胞总数的3%~9%。研究表明,位于灰质和白质的OPC和来自SVZ的OPC参与新的OL生成^[13]。由于损伤的成熟OL不再产生功能性髓磷脂,而成熟OL也不会自我增殖,因此,OPC成为髓鞘损伤后成熟OL的主要来源^[10,13]。脱髓鞘发生后,OPC进入脱髓鞘区域的过程称为髓鞘再生的招募阶段,它涉及OPC的迁移与增殖。募集后,OPC必须分化为重新髓鞘的OL。这个分化阶段包括三个不同的步骤:与要重新形成髓鞘的轴突建立联系,表达髓鞘基因并生成髓鞘膜,最后包裹轴突并形成致密髓鞘结构^[14]。研究发现,卒中和实验性缺血均可诱导OPC增殖。然而,这些OPC中大多数未能发育为成熟的OL,导致髓鞘再生不足和白质修复不成功。因此,促进OL生成和OPC分化可能是增强白质完整性并改善卒中后神经系统恢复的潜在治疗策略^[15]。

3 星形胶质细胞在髓鞘损伤及修复中的作用

3.1 星形胶质细胞概述

星形胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中异质性高且数量最丰富的胶质细胞,在维持动态平衡和影响髓鞘形成方面发挥重要作用^[16]。星形胶质细胞根据细胞形态和解剖位置的不同可分为原浆型和纤维型两种主要亚型。原浆型星形胶质细胞位于灰质,纤维型星形胶质细胞位于白质^[17]。与灰质中的星形胶质细胞相比,白质中的星形胶质细胞表达更高水平的谷氨酸转运体,并表现出更大的谷氨酸代谢能力^[18],因此,星形胶质细胞能够清除谷氨酸,在维持健康的OL和髓鞘再生方面发挥重要的作用。

星形胶质细胞在中枢神经系统损伤后的反应十分重要,包括它们控制细胞内和细胞外间隙之间的液体运动中的作用,摄取谷氨酸和减少兴奋性毒性的能力,以及在空间缓冲中的作用^[19]。OL死亡和轴索脱髓鞘总是伴随着星形胶质细胞的激活^[20]。研究发现,反应性星形胶质细胞增生是中枢神经系统损伤的可靠和敏感的标志,并且可能通过丧失正常星形胶质细胞功能或获得异常效应,在CNS疾病中发挥重要作用^[17]。反应性星形胶质细胞的一个明显特征是过度表达中间丝蛋白,如GFAP或波形蛋白,GFAP过表达和形态变化是最常用的反应性星形胶质细胞标志物^[21,22]。同时,反应性星形胶质细胞在应对CNS损伤时发挥许多重要的有益功能,包括血脑屏障修复、神经保护和限制炎症细胞的扩散、感染等^[17]。

3.2 星形胶质细胞与髓鞘形成及再生

3.2.1 能量供应及细胞因子分泌 星形胶质细胞能为髓鞘损伤后再生提供能量并分泌相关细胞因子。星形胶质细胞将获得葡

萄糖转化为糖原并储存^[22]。当缺血性损伤发生后,低糖浓度下的星形胶质细胞可将储存的糖原降解成乳酸,进而增加细胞外乳酸水平,为附近的髓鞘及轴突提供能量^[23,24]。

星形胶质细胞可分泌血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和FGF-2等可溶性因子来促进OPC的存活和增殖^[22],也可分泌CNTF促进OPC分化为少突胶质细胞^[25],并保护OL免受凋亡,减少损伤后的髓鞘进一步破坏^[26]。同时,星形胶质细胞可通过释放CXCL1作用于OL上的趋化因子受体CXCR2,促进体内OL分化和髓鞘形成^[27,28]。星形胶质细胞也能够释放CXCL10来吸引小胶质细胞,在Cuprizone脱髓鞘模型中,CXCL10是清除髓鞘碎片和髓鞘再生所必需的^[29,30]。因此,星形胶质细胞分泌的细胞因子在髓鞘再生过程中发挥重要作用。

3.2.2 缝隙连接 星形胶质细胞通过连接蛋白(connexins, Cx)与OL之间形成缝隙连接^[31],参与OL的存活、增殖及分化过程。在CNS中,星形胶质细胞表达Cx30、Cx43,OL表达Cx32、Cx47和Cx29。并且,AST和OL之间可形成异型缝隙连接通道^[32],允许小分子在细胞间转移。在体实验研究表明,星形胶质细胞和OL之间的偶联中断会导致脱髓鞘和运动损伤^[33]。

作为CNS中最丰富的间隙连接蛋白,星形胶质细胞连接蛋白43(Cx43)维持星形胶质细胞网络稳态,影响OL的发育,并参与CNS病理及损伤的进展。研究发现,在髓鞘再生过程中,星形胶质细胞Cx43的耗竭能够促进OPC的分化。同时,Cx43 cKO小鼠发生损伤后,神经胶质激活被下调,局部炎症得到调节,髓鞘碎片减少^[34],说明Cx43缺失后可通过调节局部炎症反应改善髓鞘再生。同时,在双侧颈总动脉狭窄(bilateral common carotid artery stenosis, BCAS)白质损伤小鼠模型中,抑制或敲除Cx43后可减轻白质损伤后脱髓鞘的改变及认知功能下降^[4]。而OL Cx47和Cx32双基因敲除小鼠在出生后6周死亡,并表现出严重的中央髓鞘异常及OL的死亡和轴突丢失;星形胶质细胞双基因敲除的Cx43/Cx30小鼠则发现在白质中显示胶质“水肿”和髓鞘空泡化,也说明星形胶质细胞-OL缝隙连接通讯对CNS髓鞘形成至关重要^[35-37]。缺乏Cx47和Cx30的小鼠不能将OL与星形胶质细胞偶联,导致存活率降低,OL数量减少,髓鞘空泡化和变薄,以及严重的星形胶质和微胶质增生^[33]。星形胶质细胞与OL谱系细胞之间的缝隙连接通道可允许小分子间的传递,并参与髓鞘的形成,是髓鞘再生过程中重要的调控靶点。

3.2.3 外泌体 外泌体是一类直径在30~150 nm之间,真核生物体内的几乎所有细胞能够产生,且内容物中包含脂质、蛋白质及RNA的细胞外囊泡^[38,39]。它来自内体系统,内体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)是外泌体形成的核心分子机制^[40-42]。近来研究发现,外泌体作为新型的细胞间交流分子,在中枢神经系统疾病中发挥重要作用。

外泌体最初被认为是细胞处理代谢废物的载体,但它们在细胞间交换物质、信号转导、维持细胞内稳态以及miRNAs方面的作用逐渐受到重视并引发了极大的关注^[43,44]。外泌体使细胞间远程通信成为可能,这有助于细胞进行蛋白质、脂质和RNA

等的物质交换。外泌体与靶细胞接触后,可通过膜融合、受体配体结合及受体细胞内吞作用进入细胞,具体取决于所涉及的靶细胞的类型。在中枢神经系统中,外泌体积极参与神经免疫调节、脑卒中及神经退行性疾病的发展^[44-46]。

外泌体具有脂质双分子层结构,可自由通过血脑屏障,并且可携带遗传物质,调控受体细胞蛋白表达,参与细胞间通讯^[47]。研究发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源的外泌体进行修饰过表达miR-17-92(Exo-miR-17-92+),能够通过抑制PTEN基因的表达,增加OL的产生,并提高卒中后神经可塑性及功能恢复^[48]。当将环境富集大鼠血清外泌体应用于海马切片或在体时,均显著增加髓磷脂含量、OPC和神经干细胞水平,并降低氧化应激^[49]。综上,外泌体在髓鞘再生过程中,可能通过其遗传物质(如miRNA)来调节受体细胞基因的表达,以达到髓鞘修复及神经功能的恢复。

作为CNS中数量最多的星形胶质细胞,它们来源的外泌体在神经功能恢复过程中也发挥重要作用。其中,星形胶质细胞外泌体可降低氧糖剥夺(oxygen glucose deprivation, OGD)后神经元的凋亡,并利用MCAO在体试验进一步验证星形胶质细胞外泌体是通过调节自噬抑制OGD诱导的神经元凋亡^[50]。同期研究发现经过OGD预处理星形胶质细胞外泌体通过其内容物miR-92b-3p的表达上调来抑制神经元的凋亡和坏死^[51]。然而,目前关于星形胶质细胞外泌体在OL的再生及髓鞘损伤后修复方面的研究仍较少。笔者前期实验发现星形胶质细胞来源外泌体有助于OPC分化为OL(尚未发表),说明星形胶质细胞外泌体在髓鞘再生中可能发挥一定的调控作用,也为髓鞘的修复提供了新的研究方向。

4 总结及展望

长期以来,关于脑白质损伤与修复的研究一直集中于OL及轴突本身^[52],虽取得一定进展,但迄今机制不明,未能发展出有效治疗手段,迫切需要从新的角度来探索脑白质损伤与保护机制。星形胶质细胞作为OL生存微环境中的主体,对维持其谱系发育、分化和功能稳定具有重要作用。近年来外泌体在CNS疾病中的作用日益显现,结合当前研究热点,星形胶质细胞外泌体为探讨星形胶质细胞与髓鞘再生之间的关系提供了一个新的潜在的研究靶点。星形胶质细胞在髓鞘再生过程中发挥重要作用,并通过供能、分泌细胞因子、外泌体及与OL形成缝隙连接通道等多个方面参与髓鞘再生,采取多靶点联合治疗是未来针对星形胶质细胞开发新的脱髓鞘疾病治疗方法及药物的潜在手段。

参考文献

[1] Wang Y, Liu G, Hong D, et al. White matter injury in ischemic stroke [J]. Prog Neurobiol, 2016, 141: 45-60.
[2] Corbetta M, Ramsey L, Callejas A, et al. Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke[J]. Neuron, 2015, 85: 927-941.
[3] Miyamoto N, Magami S, Inaba T, et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion[J]. Glia, 2020, 68: 1910-1924.

[4] Wang M, Qin C, Luo X, et al. Astrocytic connexin 43 potentiates myelin injury in ischemic white matter disease[J]. Theranostics, 2019, 9: 4474-4493.
[5] Fields RD, Richardson WD. Plasticity of Myelinating Glia[J]. Glia, 2019, 67: 2005-2007.
[6] Butt AM. Neurotransmitter-mediated calcium signalling in oligodendrocyte physiology and pathology[J]. Glia, 2006, 54: 666-675.
[7] Matute C. Glutamate and ATP signalling in white matter pathology[J]. J Anat, 2011, 219: 53-64.
[8] Mangin JM, Gallo V. The curious case of NG2 cells: transient trend or game changer?[J]. ASN Neuro, 2011, 3: e00052.
[9] Rosenzweig S, Carmichael ST. The axon-glia unit in white matter stroke: mechanisms of damage and recovery[J]. Brain Res, 2015, 1623: 123-134.
[10] Arai K, Lo EH. Oligovascular signaling in white matter stroke[J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32: 1639-1644.
[11] Mifsud G, Zammit C, Muscat R, et al. Oligodendrocyte pathophysiology and treatment strategies in cerebral ischemia[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20: 603-612.
[12] Matute C, Ransom BR. Roles of white matter in central nervous system pathophysiology[J]. ASN Neuro, 2012, 4: e00079.
[13] Zhang R, Chopp M, Zhang ZG. Oligodendrogenesis after cerebral ischemia[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 201.
[14] Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9: 839-855.
[15] Han L, Cai W, Mao L, et al. Rosiglitazone Promotes White Matter Integrity and Long-Term Functional Recovery After Focal Cerebral Ischemia[J]. Stroke, 2015, 46: 2628-2636.
[16] Lundgaard I, Osorio MJ, Kress BT, et al. White matter astrocytes in health and disease[J]. Neuroscience, 2014, 276: 161-173.
[17] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119: 7-35.
[18] Goursaud S, Kozlova EN, Maloteaux JM, et al. Cultured astrocytes derived from corpus callosum or cortical grey matter show distinct glutamate handling properties[J]. J Neurochem, 2009, 108: 1442-1452.
[19] Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis[J]. Glia, 2005, 50: 427-434.
[20] Shi H, Hu X, Leak RK, et al. Demyelination as a rational therapeutic target for ischemic or traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2015, 272: 17-25.
[21] Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential[J]. Immunity, 2017, 46: 957-967.
[22] Kiray H, Lindsay SL, Hosseinzadeh S, et al. The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination[J]. Exp Neurol, 2016, 283: 541-549.
[23] Brown AM, Rich LR, Ransom BR. Metabolism of Glycogen in Brain White Matter[J]. Adv Neurobiol, 2019, 23: 187-207.
[24] Fern R. Ischemic tolerance in pre-myelinated white matter: the role of astrocyte glycogen in brain pathology[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35: 951-958.
[25] Stankoff B, Aigrot MS, Noel F, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelin formation: a novel role for CNTF and CNTF-related molecules[J]. J Neurosci, 2002, 22: 9221-9227.
[26] Linker RA, Maurer M, Gaupp S, et al. CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: a neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation[J]. Nat Med, 2002, 8: 620-624.
[27] Padovani-Claudio DA, Liu L, Ransohoff RM, et al. Alterations in the oligodendrocyte lineage, myelin, and white matter in adult mice lacking the chemokine receptor CXCR2[J]. Glia, 2006, 54: 471-483.
[28] Karim H, Kim SH, Lapato AS, et al. Increase in chemokine CXCL1 by ERβ ligand treatment is a key mediator in promoting axon myelination [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115: 6291-6296.
[29] Skripuletz T, Hackstette D, Bauer K, et al. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination[J]. Brain, 2013, 136: 147-167.
[30] Kramann N, Menken L, Pfortner R, et al. Glial fibrillary acidic protein expression alters astrocytic chemokine release and protects mice from cuprizone-induced demyelination[J]. Glia, 2019, 67: 1308-1319.

community referrals for shoulder pain[J]. *Arthr Res Ther*, 2017, 19: 30.

[9] Manigandan JB, Ganesh GS, Pattnaik M, et al. Effect of electrical stimulation to long head of biceps in reducing gleno humeral subluxation after stroke[J]. *Neuro Rehabil*, 2014, 34: 245-252.

[10] 陈文华, 余波. 软组织贴扎技术基础和实践-肌内效贴实用诊疗技术图解[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2017: 119-120.

[11] Snow S, Kirwan JR. Visual analogue scales: a source of error[J]. *Ann Rheum Dis*, 1988, 47: 526.

[12] Sullivan KJ, Tilson JK, Cen SY, et al. Fugl-Meyer assessment of sensorimotor function after stroke: standardized training procedure for clinical practice and clinical trials[J]. *Stroke*, 2011, 42: 427-432.

[13] 戴红, 姜贵云. 康复医学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 64-65.

[14] Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, et al. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity[J]. *Clin Rehabil*, 1999, 13: 373-383.

[15] 孟兆祥, 尹正录, 陈波, 等. 可调式肘关节固定器在脑卒中上肢屈肌痉挛患者中的应用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35: 776-778.

[16] 王刚, 徐玲, 支世保, 等. 体外冲击波结合作业疗法治疗脑卒中后肩手综合征的疗效[J]. *包头医学院学报*, 2016, 32: 84-85.

[17] 朱明跃, 徐俊峰, 杨丽华. 脑卒中偏瘫后肩痛发病机制分析和治疗进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20: 745-747, 751.

[18] 刘木朋, 申华明, 叶志方. 脑卒中偏瘫肩痛应用综合康复治疗的效果研究[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10: 7-8.

[19] Thelen MD, Dauber JA, Stoneman PD. The clinical efficacy of kinesio tape for shoulder pain: a randomized, double-blinded, clinical trial[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2008, 38: 389-395.

[20] Paoloni M, Bernetti A, Fratocchi G, et al. Kinesio Taping applied to

lumbar muscles influences clinical and electromyographic characteristics in chronic low back pain patients[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2011, 47: 237-244.

[21] Heo MY, Kim CY, Nam CW. Influence of the application of inelastic taping on shoulder subluxation and pain changes in acute stroke patients[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27: 3393-3395.

[22] 李登耀, 罗伦, 向桃, 等. 肌内效贴联合肩胛骨强化训练对早期脑卒中后肩痛的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 55-57.

[23] Huang YC, Chang KH, Liou TH, et al. Effects of Kinesio Taping for Stroke Patients With Hemiplegic Shoulder Pain: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study[J]. *Rehabil Med*, 2017, 49: 208-215.

[24] 朱美丽, 胡江飏, 陈海挺, 等. 气弹式体外冲击波治疗偏瘫后肩痛的疗效观察[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17: 59-60.

[25] 王合围. 中西药结合治疗腰肌劳损的疗效观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3: 1132-1134.

[26] 王明波, 邢更彦, 李志国, 等. 体外冲击波对体外培养兔关节软骨细胞增殖及 bFGF, CTGF 表达的影响[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27: 1160-1163.

[27] Takahashi N, Wada Y, Ohtoris S, et al. Application of shock waves to rat skin decreases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in dorsal root ganglion neurons[J]. *Auton Neurosci*, 2003, 107: 81-84.

[28] 李阔. 体外冲击波对偏瘫患者上肢痉挛的疗效分析[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2018, 2: 24-24, 26.

[29] Kim SH, Ha KW, Kim YH, et al. Effect of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy on Hemiplegic Shoulder Pain Syndrome[J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40: 509-519.

(本文编辑:王晶)

(上接第156页)

[31] Beiersdorfer A, Scheller A, Kirchhoff F, et al. Pannal gap junctions between astrocyte and olfactory ensheathing cells mediate transmission of Ca^{2+} transients and neurovascular coupling[J]. *Glia*, 2019, 67: 1385-1400.

[32] Schulz R, Gorge PM, Gorbe A, et al. Connexin 43 is an emerging therapeutic target in ischemia/reperfusion injury, cardioprotection and neuroprotection[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 153: 90-106.

[33] Tress O, Maglione M, May D, et al. Pannal gap junctional communication is essential for maintenance of myelin in the CNS[J]. *J Neurosci*, 2012, 32: 7499-7518.

[34] Li T, Niu J, Yu G, et al. Connexin 43 deletion in astrocytes promotes CNS remyelination by modulating local inflammation[J]. *Glia*, 2019, 68: 1201-1212.

[35] Li T, Giaume C, Xiao L. Connexins-mediated glia networking impacts myelination and remyelination in the central nervous system[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49: 1460-1471.

[36] Lutz SE, Zhao Y, Gulinello M, et al. Deletion of astrocyte connexins 43 and 30 leads to a dysmyelinating phenotype and hippocampal CA1 vacuolation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 7743-7752.

[37] Magnotti LM, Goodenough DA, Paul DL. Deletion of oligodendrocyte Cx32 and astrocyte Cx43 causes white matter vacuolation, astrocyte loss and early mortality[J]. *Glia*, 2011, 59: 1064-1074.

[38] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.

[39] Boriachek K, Islam MN, Moller A, et al. Biological Functions and Current Advances in Isolation and Detection Strategies for Exosome Nanovesicles[J]. *Small*, 2018, 14: doi: 10.1002/sml.201702153.

[40] Farooqi AA, Desai NN, Qureshi MZ, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36: 328-334.

[41] Stoorvogel W. Resolving sorting mechanisms into exosomes[J]. *Cell*

Res, 2015, 25: 531-532.

[42] Hurley JH. The ESCRT complexes[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010, 45: 463-87.

[43] Vidal M. Exosomes: Revisiting their role as "garbage bags"[J]. *Traffic*, 2019, 20: 815-828.

[44] Chen J, Chopp M. Exosome Therapy for Stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49: 1083-1090.

[45] Delpech JC, Herron S, Botros MB, et al. Neuroimmune Crosstalk through Extracellular Vesicles in Health and Disease[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42: 361-372.

[46] You Y, Ikezu T. Emerging roles of extracellular vesicles in neurodegenerative disorders[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130: 104512.

[47] Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 63-78.

[48] Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 Cluster in Exosomes Enhance Neuroplasticity and Functional Recovery After Stroke in Rats[J]. *Stroke*, 2017, 48: 747-753.

[49] Pusic KM, Pusic AD, Kraig RP. Environmental Enrichment Stimulates Immune Cell Secretion of Exosomes that Promote CNS Myelination and May Regulate Inflammation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 313-325.

[50] Pei X, Li Y, Zhu L, et al. Astrocyte-derived exosomes suppress autophagy and ameliorate neuronal damage in experimental ischemic stroke[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382: 111474.

[51] Xu L, Cao H, Xie Y, et al. Exosome-shuttled miR-92b-3p from ischemic preconditioned astrocytes protects neurons against oxygen and glucose deprivation[J]. *Brain Res*, 2019, 1717: 66-73.

[52] Albert-Weissenberger C, Siren AL, Kleinschmitz C. Ischemic stroke and traumatic brain injury: the role of the kallikrein-kinin system[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 101-102: 65-82.

(本文编辑:王晶)