

# 神经干细胞综述

长期以来,人们一直认为,成年哺乳动物脑内神经细胞不具备更新能力,一旦受损乃至死亡,不能再生,这种观点使人们对帕金森病、多发性硬化及脑脊髓损伤的治疗受到了很大的限制。虽然传统的药物及手术取得了一定的进展,但是仍不能达到满意的效果。近年来,生物医学技术迅猛发展,神经生物学的重要进展之一是发现神经干细胞的存在,特别是成体脑内神经干细胞的分离和鉴定具有划时代意义。本文对神经干细胞的特点、分布、分化机制及应用等研究进展做一综述。

## 1 神经干细胞的特点

神经干细胞的特点如下:①神经干细胞可以分化。②通过分裂产生相同的神经干细胞来维持自身的存在,同时,也能产生子细胞并进一步分化成各种成熟细胞。干细胞可连续分裂几代,也可在较长时间内处于静止状态。③神经干细胞通过两种方式生长,一种是对称分裂,形成两个相同的神经干细胞;另一种是非对称分裂,由于细胞质中的调节分化蛋白不均匀的分配,使得一个子细胞不可逆的走向分化的终端而成为功能专一的分化细胞,另一个子细胞则保持亲代的特征,仍作为神经干细胞保留下来。分化细胞的数目受分化前干细胞的数目和分裂次数控制。

## 2 神经干细胞与其它类型干细胞的关系

按分化潜能的大小,干细胞基本上可分为3种类型:第一类是全能干细胞,它具有形成完整个体的分化潜能,具有与早期胚胎细胞相似的形态特征和很强的分化能力,可以无限增殖并分化成全身200多种细胞组织的潜能,进一步形成机体的所有组织、器官进而形成个体;第二类是多能干细胞,这种干细胞也具有分化多种细胞组织的潜能,但却失去了发育成完整个体的能力,发育潜能受到一定的限制;第三类是单能干细胞,如神经干细胞等,这种细胞只能向一种类型或密切相关的两种类型的细胞分化。然而横向分化的发现,使这个观点受到了挑战,神经干细胞可以分化成造血细胞。总之,生命体通过干细胞的分裂来实现细胞的更新及保证持续生长。随着基因工程、胚胎工程、细胞工程及组织工程等各种生物技术的快速发展,按照一定的目的,在体外人工分离、培养干细胞,利用

干细胞构建各种细胞、组织及器官作为移植来源 ,将成为干细胞应用的主要方向。

### 3 神经干细胞的分布

神经管形成以前 ,在整个神经板检测到神经干细胞的选择性标记物神经巢蛋白 (nestin),是细胞的骨架蛋白。构成小鼠神经板的细胞 ,具有高效形成神经球的能力。但目前尚不能肯定神经板与神经干细胞是否具有相同的诱导机制。神经管形成后 ,神经干细胞位于神经管的脑室壁周边。关于成脑神经干细胞的分布 ,研究显示成年嗅球、皮层、室管膜层或者室管膜下层、纹状体、海马的齿状回颗粒细胞下层等脑组织中分布着神经干细胞。研究发现脊髓、隔区也分离出神经干细胞 ,这些研究表明 ,神经干细胞广泛存在于神经系统。在中央管周围的神经干细胞培养后亦可形成神经球并产生神经元。脊髓损伤时 ,来自于神经干细胞的神经元新生受到抑制 ,而神经胶质细胞明显增多 ,其机制可能与生成神经元的微环境有关。

### 4 神经干细胞的分化机制

神经干细胞定向诱导分化调控是目前神经干细胞研究的重大课题 ,脑内主要组织细胞包括神经元、星形胶质细胞及少突胶质细胞等。大脑的功能主要依赖于神经元并通过神经信息的传递方式来实现。脑内神经元种类繁多且功能极为复杂 ,如胆碱能神经元、儿茶酚胺能神经元、5-羟色胺能神经元及肽能神经元等。不同功能的神经元分布在脑内不同的部位 ,通过合成及释放相应的神经递质发挥各自独特的功能。虽然神经干细胞应用中还存在较多未解决的问题 ,但由于其广阔的应用前景 ,仍成为世界上神经科学界研究的热点之一。

神经干细胞的分化受基因调控。基因表达的时空方式受到其自身固有的分子程序的调控和周围环境的影响。胚胎干细胞向神经干细胞的分化需要基因调控 ,特别是不同发育分化阶段决定神经干细胞向所需功能神经细胞定向分化的主要调控基因。目前 ,虽然基因组测序已完成草图 ,但基因组序列分析仅仅反映遗传信息复杂性的一方面 ,而有关遗传信息有序地、时相性地表达等复杂性的另一方面尚未完善。生物的类型变化主要是其内在的 ,所表达的基因是确定的 ,如分化细胞与祖细胞 ,肿瘤细胞与正常细胞等都存在着基因表达差别。若能在这些关系密切的细胞群之间发现那些有表达差别的基因 ,则可为这些相关细胞群所发生

的复杂代谢和功能变化提供有意义的信息。Pevny 等将神经元特异性的 *Sox 2* 基因转染胚胎干细胞,再经维甲酸诱导,可获得 90%以上的神经细胞。Giebel 等表达 *Nurrl* 基因对于中脑神经前体细胞分化为多巴胺能神经元起决定作用。这些研究表明基因调控与神经干细胞的定向分化密切相关。

细胞因子与神经干细胞的增殖、分化密切相关。不同的细胞因子在神经干细胞的诱导分化中起重要作用,但尚没有一种细胞因子能在体外将神经干细胞全部诱导分化为所需的功能神经细胞,参与神经干细胞诱导分化的细胞因子有白细胞介素类,如 *IL-1*、*IL-7*、*IL-9* 及 *IL-11* 等。神经营养因子对神经干细胞分化到终末细胞的整个过程均有影响,如果将培养的神经干细胞置于脑源性神经营养因子作用下,大量的神经干细胞可以表现出分化神经元的特性。生长因子类,如上皮生长因子、神经生长因子及碱性成纤维细胞生长因子等也影响神经干细胞的分化。神经干细胞对不同种类、不同浓度的因子,以及多种因子联合应用作用各不相同,在神经干细胞发育分化的不同阶段,相同因子的作用也不同。如在表皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子存在的条件下,胚胎神经干细胞主要向神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞分化,而出生后及成年的脑神经干细胞,则无论是否有上皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子,都主要分化为星形胶质细胞。这些研究提示,上皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子对神经干细胞向功能细胞的诱导分化是复杂的。

信号转导在神经干细胞分化中十分重要。作为一种信号传导途径,*Notch* 信号传导系统尚未完全阐明。目前认为 *Notch* 受体是一种整合型膜蛋白,是一个保守的细胞表面受体,它通过与周围配体接触而被激活,其信号传导途径开始于 *Notch* 受体与配体结合后其胞浆区从细胞膜上脱落,并向细胞核转移,将信号传递给下游信号分子。该途径的信号传递主要是通过蛋白质相互作用,引起转录调节因子的改变或将转录调节因子结合到靶基因上,实现对特定基因转录的调控。当激活 *Notch* 途径时,干细胞进行增殖,当抑制 *Notch* 活性时,干细胞进入分化程序。这些研究结果表明找到调节 *Notch* 信号途径的方式,就可能通过改变 *Notch* 信号来精确调控神经干细胞向神经功能细胞分化的过程和比例。此外,*Janus* 激酶信号转导递质与转录激活剂 (*JAK-STAT*)信号传导系统也参与干细胞的调控。

## 5 神经干细胞的应用

神经干细胞在神经发育和修复受损神经组织中发挥重要作用。神经干细胞移植是修复和代替受损脑组织的有效方法,能重建部分环路和功能。此外神经干细胞可作为基因载体,用于颅内肿瘤和其它神经疾病的基因治疗,利用神经干细胞作为基因治疗载体,弥补了病毒载体的一些不足。Wagner 等将神经干细胞移植到帕金森病模型的鼠脑,神经干细胞在其脑组织中迁移并修复损毁的脑组织,且震颤症状明显减轻,可能是神经干细胞分化成为多巴胺能神经元起到治疗作用。Piccini 等从流产胎儿脑中分离的神经组织细胞,移植入患者的脑中治疗帕金森病,结果有一半以上的患者症状得到明显改善,而且效果持续存在。多发性硬化是发病率较高的神经系统疾病,在其啮齿类动物模型中发现产生髓鞘的少突胶质细胞被破坏或失去功能,将神经干细胞直接移植到鼠脑中,移植的细胞在脑中发生了大范围的迁移,在分化成的少突胶质细胞中,约 40% 的细胞形成了髓鞘,其特性非常接近正常状态,一些接受移植的动物其典型的症状也得到了明显的改善。脑胶质瘤是医学治疗的难点之一,手术切除肿瘤困难,且容易复发,放疗和化疗对肿瘤有一定的作用。由于神经干细胞具有迁移的功能,利用这种特性可以向脑部释放药物。对鼠神经干细胞进行转基因处理,使之分泌 IL-4,这种物质能够激活免疫系统,对肿瘤细胞发生抗癌攻击,患有脑胶质瘤的实验鼠接受这种细胞注射之后,寿命比未治疗的实验鼠大大延长,核磁共振成像表明,实验鼠脑部的大块肿瘤有缩小的迹象,有趣的是,即使注射的神经干细胞不分泌 IL-4,实验鼠的寿命也会延长。Ling 等认为这是由于神经干细胞还能分泌一种能够减缓肿瘤细胞分裂的未知物质的缘故。此外,神经干细胞对于判断药效及药物毒性等也有一定实用价值,如可以利用神经干细胞培养技术观察某些天然化合物和合成化合物的神经活性,为发展小分子治疗药物提供理论基础。

## 6 神经干细胞应用中存在的问题

目前建立的神经干细胞系绝大多数来源于鼠,而鼠与人之间存在着明显的种属差异;神经干细胞的来源不足;部分移植的神经干细胞发展成脑瘤;神经干细胞转染范围的非选择性表达及转染基因表达的原位调节;利用胚胎干细胞代替神经干细胞存在着社会学及伦理学方面的问题等。

## 7 展望

目前神经干细胞的来源、分离、培养及鉴定还有许多工作要做 ,神经干细胞诱导、分化及迁移机制有待进一步研究。通过细胞培养技术及基因组的研究 ,如 DNA 微列阵技术 ,进一步明确成体神经干细胞的确切位置 ,可以设计药物特异性地激活这些细胞。进一步认识神经干细胞的本质和控制分化基因 ,通过调控靶基因 ,可以从神经干细胞诱导产生特定的分化细胞来满足各种需要。横向分化的发现对神经干细胞的研究和应用具有重要意义 ,人们可望从自体中分离诱导出神经干细胞 ,有可能解决神经干细胞的来源问题。总之 ,神经干细胞的应用将有广阔的前景。