

【综述】

通信作者:周元国(1961-),男,湖北黄陂人,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:脑创伤及视神经损伤与修复再生;E-mail: ygzhou@tmmu.edu.cn。

2.3 视神经损伤周围胶质疤痕形成 视神经损伤区胶质疤痕的形成是另一个重要的引起视神经再生障碍的因素^[14]。胶质疤痕形成是很复杂的生理过程,由胶质细胞、免疫细胞和神经元共同参与。视神经损伤后可通过酪氨酸激酶途径,细胞外信号激酶 1/2 途径、甲状旁腺素/甲状旁腺激素相关肽受体环磷酸腺苷信号传递等途径激活胶质细胞增殖^[15-16]。胶质细胞激活具有利弊双重性,一方面起着隔离、清洁、营养和支持等抗损伤作用,另一方面胶质疤痕的形成又能明显改变损伤局部正常结构及神经元的生存环境,阻碍了损伤后的神经修复与再生。目前有关胶质细胞的激活、增殖、形态异常、动力相的改变等机制正在研究阶段,并已取得了一定的认识^[17]。但如何利用胶质细胞的这些特性,使其更多的发挥对神经的有益作用,以促进神经的修复与再生,仍需进一步深入研究。

2.4 抑制性髓鞘相关因子 (myelin-associated inhibitor, MAI) MAI 对 CNS 再生的抑制是损伤 CNS 轴突难以再生的关键原因之一^[18]。视神经髓鞘通常包绕视神经轴突,当神经损伤后暴露在 MAI 的环境中,这些抑制性因子特异性地与轴突上的受体结合,导致生长锥板状伪足和丝状伪足细胞骨架不稳定,从而阻碍视神经再生。目前已经鉴定的 MAI 主要包括 Nogo-A、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白 (oligodendrocyte myelin glycoprotein, OMgp)、髓磷脂相关糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein, MAG)。Nogo-A 主要表达于少突胶质细胞,它有 2 个不同的结构域 Nogo-66 和 Amino-Nogo; OMgp 也表达于少突胶质细胞,同 Nogo-A 一样是轴突再生抑制的重要因子; MAG 属于免疫球蛋白 Ig 家族,表达于中枢神经和周围神经的髓鞘中。这 3 种生长抑制因子均是通过结合共同的抑制蛋白受体 Nogo-66 受体复合体,激活远端信号途径,来介导损伤视神经轴突的再生抑制。但在大量的研究中发现,单独抑制这 3 种髓鞘相关因子的表达,不能达到理想的视神经功能再生的效果,提示还有其他抑制因子或受体在发挥抑制神经再生的作用。配对免疫球蛋白样受体 B (paired immunoglobulin-like receptor B, PirB) 是继 Nogo-66 受体之后新发现的另一重要共同受体,且对神经功能恢复和轴突再生发挥着重要的影响作用^[19]。

3 PirB 在视神经损伤与修复中的作用

3.1 PirB 的分布和表达 1997 年 HAYAMI 和 KUBAGAWA 发现了 PirB 基因^[20-21],但当时仅在骨髓和脾脏中检测到其表达。因此, PirB 早期被认为

是一种重要的免疫分子,参与机体的免疫反应。2006 年, SYKEN 等^[22]在《Science》杂志中首次报道, PirB 在小鼠的大脑皮层、海马区、小脑、嗅球神经元细胞中有较强的表达,包括神经元的轴突、突触部位及神经网络,发挥着重要的神经生物学功能。这一发现,使 PirB 成为了神经免疫学领域研究的新热点。CAI 等^[23]研究发现, PirB 蛋白在小鼠视网膜、视神经、视皮质、小脑、脊髓中均呈阳性表达,视网膜中, PirB 蛋白主要分布于视网膜神经节细胞层,小脑中 PirB 蛋白主要分布于小脑颗粒状细胞及浦肯野细胞,脊髓中 PirB 蛋白主要分布于前后角神经元。需要强调的是, PirB 的表达和定位在不同的发育阶段有所不同。如:孕 15.5 d 小鼠的脑室区/脑室下区腔面的神经干细胞/前体细胞中不表达 PirB,而在脑室区/脑室下区基底面的成熟神经元中出现了 PirB 蛋白的表达;从孕 10.5 ~ 14.5 d 小鼠胚胎分离出的脑皮层培养成的神经干细胞中能检测到 PirB mRNA 表达,而用孕 15.5 d 小鼠培养出的神经干细胞中则无 PirB mRNA 的表达^[24]。

3.2 PirB 的结构和功能 PirB 来源于鼠类,与人白细胞免疫球蛋白样受体 B (humanleucocyte immunoglobulin-like receptors, LILRB) 直系同源,结构保守,大鼠和小鼠的结构非常相似,相对分子量约为 120 000。PirB 是典型的免疫球蛋白样受体家族成员,在免疫系统中,参与了多种巨噬细胞诱导的免疫性疾病,并在移植排斥反应中发挥重要作用;在 CNS 中, PirB 分子不仅是经典组织相容复合体 I 类分子 (major histocompatibility complex class I, MHC-I) 的受体,还是 Nogo-A、MAG 和 OMgp 这 3 个 MAI 的共同受体,参与抑制因子对神经突起生长的抑制和诱导生长锥的坍塌^[25]。PirB 是一种具有 6 个免疫球蛋白样胞外结构域和 1 个胞内有 4 条免疫受体酪氨酸抑制性基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 的 I 型跨膜糖蛋白^[26]。PirB 胞外结构主要参与 MHC-I 类分子的识别;胞内 ITIM 中的酪氨酸被蛋白酪氨酸激酶磷酸化,从而招募具有 SH2 结构域的酪氨酸磷酸酶 SHP1/2 来传递抑制信号。

3.3 PirB 对中枢突触可塑性的影响 CNS 损伤后,微环境中的 MAI 会抑制中枢神经的再生。研究发现,抑制 MAI 可以促进未受损神经轴突代偿性出芽,而对已损伤的轴突却无显著的促进再生的作用^[27]。ZHENG 等^[28]敲除小鼠 Nogo-66 基因后发现,损伤后的小鼠皮质脊髓束神经元无明显的再生,提示在 CNS 中可能还有 MAI 的其他受体存在,并且与 MAI 结合后发挥着主要的抑制神经再生的作用。

该研究还发现,人的 cDNA 文库筛选出的 LILRB2 也是 Nogo-A、OMgp、MAG 这 3 个 MAI 的共同受体,小鼠 PirB 和人的 LILRB2 具有同源性。对 NgR 基因敲除鼠体外培养神经元 PirB 抗体封闭后,在髓鞘抑制因子培养环境中培养的神经元去抑制作用明显降低,轴突长度及生长锥塌陷率接近正常阴性对照组;提示 PirB 可能是比 NgR 更为重要的髓鞘抑制因子受体,但目前尚不明确 PirB 与 NgR 之间是否存在协同作用^[29]。

PirB 在神经系统损伤修复中的具体作用还不能完全确定。一部分研究认为,PirB 参与抑制神经损伤后的轴突再生,可以促进神经的再生修复。特异性拮抗 PirB 与 Nogo-66 结合或者直接敲除 PirB 基因,均能部分挽救 MAI 造成的神经元突起生长抑制和生长锥坍塌^[29]。BI 等^[30]研究发现,PirB 可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/PKB/mTOR) 信号通路抑制小鼠皮质神经元的轴突生长,加入该通路的抑制剂后 PirB 对轴突的抑制作用被逆转。另一部分研究认为,PirB 在神经损伤修复中无明显作用。OMOTO 等^[31]在 PirB 基因敲除小鼠脑损伤模型和脊髓损伤模型中,通过观察小鼠脑损伤后运动恢复情况、轴突生长情况及轴突数量上的变化发现,PirB 基因敲除后可以促进神经再生或运动功能的恢复。在脊髓损伤模型中,也未检测到 PirB^{-/-}小鼠比野生型小鼠有更强的皮质脊髓束轴突再生能力及更快的运动恢复能力^[32]。

3.4 PirB 在视中枢及视神经中作用研究 PirB 在视皮层中具有限制眼优势可塑性的功能,它能在结构水平对视皮层可塑性进行调控,是连接功能和结构可塑性的桥梁^[33]。PirB 对视皮层突触可塑性的抑制功能贯穿整个生命过程,在任何时期对 PirB 或其介导的信号进行干预都能显著增强视皮层可塑性。在 PirB 基因敲除的 PirB flox/flox 小鼠中发现,无论是发育期还是成熟期,敲除 PirB 后均能显著增强小鼠的眼优势可塑性,PirB 基因敲除鼠的树突棘密度增加,并且对视觉剥夺变得不敏感,通过阻断 PirB 功能有可能促进弱视的恢复;而单独的 sPirB 亦能起到增加 L5 锥体神经元顶树突和基底侧树突棘密度的作用^[34]。然而 PirB 在视神经中的相关研究较少,CAI 等^[23]观测到 PirB 蛋白在小鼠视神经中呈阳性表达,视网膜上 PirB 蛋白主要表达于视网膜神经节细胞层;WANG 等^[35]研究发现,在视神经损伤小鼠模型的视网膜上,PirB 蛋白主要表达于 RGC 细胞层,且 PirB 的表达随损伤时间的延长而逐渐增

强。这些虽然都说明 PirB 与视神经损伤的病理机制有关,但目前均是在小鼠的模型上得到的形态学结果。关于 PirB 在视神经损伤中扮演怎样的角色,以及其具体的分子机制和相关的信号通路还不得而知,有待于更多更深入的研究。

总之,视神经等的中枢神经损伤与修复是一个错综复杂的病理过程,中枢神经损伤后具有一定的再生能力,但单一的药物或者方法很难实现这一点。因此,现在更多的研究倾向于多途径、多方法共同干预,以期更有效地促进神经损伤后的再生修复。从 2006 年发现 PirB 在中枢神经系统中表达至今,人们对 PirB 的研究不断扩大和加深,并取得了一些重要的研究成果,但仍存在较多问题有待进一步解析。PirB 不仅与神经损伤后修复再生相关,还在脑缺血、阿尔茨海默病等多种神经系统疾病中呈异常表达。因此,全面认识 PirB 上下游的分子信号通路将有助于更深入了解 PirB 在中枢神经系统中的作用机制,以 PirB 作为研究神经损伤修复的干预靶点,具有实现促进神经损伤后修复再生的研究价值和临床应用转化潜力。

参考文献:

- [1] YU-WAI-MAN P, VOTRUBA M, BURTÉ F, *et al.* A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(6): 789-806.
- [2] KUMARAN A M, SUNDAR G, CHYE L T. Traumatic optic neuropathy: a review[J]. *Cranial Maxillofac Trauma Reconstr*, 2015, 8(1): 31-41.
- [3] KOTA S, DAISUKE S, RITSUMI S, *et al.* Metabolomic changes in the mouse retina after optic nerve injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11930.
- [4] FISCHER D, PETKOVA V, THANOS S, *et al.* Switching mature retinal ganglion cells to a robust growth state *in vivo*; gene expression and synergy with RhoA inactivation[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(40): 8726-8740.
- [5] BERKELAAR M, CLARKE D B, WANG Y C, *et al.* Axotomy results in delayed death and apoptosis of retinal ganglion cells in adult rats[J]. *J Neurosci*, 1994, 14(7): 4368-4374.
- [6] THOMAS C N, BERRY M, LOGAN A, *et al.* Caspases in retinal ganglion cell death and axon regeneration[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17032.
- [7] BLANCO R, MARTÍNEZ-NAVARRETE G, VALIENTE-SORIANO F J, *et al.* The S1P1 receptor-selective agonist CYM-5442 protects retinal ganglion cells in endothelin-1 induced retinal ganglion cell loss[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 164: 37-45.
- [8] AHMED Z, KALINSKI H, BERRY M, *et al.* Ocular neuroprotection by siRNA targeting caspase-2[J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(13): e173.
- [9] GOLDBERG J L, ESPINOSA J S, XU Y, *et al.* Retinal ganglion cells do not extend axons by default: promotion 3 neurotrophic

- signaling and electrical activity [J]. *Neuron*, 2002, 33 (5) : 689-702.
- [10] GOULART C O, MENDONÇA H R, OLIVEIRA J T, *et al.* Repulsive environment attenuation during adult mouse optic nerve regeneration [J]. *Neural Plast*, 2018, 12: 5851914. DOI: 10.1155/2018/5851914.
- [11] WANG T, WEI X Y, YANG A A, *et al.* Branched-chain amino acids enhance retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve transection in rats [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43 (12) : 1500-1506.
- [12] FISCHER D, PAVLIDIS M, THANOS S. Cataractogenic lens injury prevents traumatic ganglion cell death and promotes axonal regeneration both *in vivo* and in culture [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 (12) : 3943-3954.
- [13] BRAY G M, VILLEGAS PÉREZ M P, VIDAL S M, *et al.* The use of peripheral nerve grafts to enhance neuronal survival, promote growth and permit terminal reconnections in the central nervous system of adult rats [J]. *J Exp Bio*, 1987, 132 (1) : 5-19.
- [14] CREGG J M, DEPAUL M A, FILOUS A R, *et al.* Functional regeneration beyond the glial scar [J]. *Exp Neurol*, 2014, 253: 197-207.
- [15] FUNK J L, TROUT C R, WEI H, *et al.* Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) induction in reactive astrocytes following brain injury: a possible mediator of CNS inflammation [J]. *Brain Res*, 2001, 915 (2) : 195-209.
- [16] MOHAMMAD H O R, FINN H. Alpha 2-adrenergic receptor agonist brimonidine stimulates ERK1/2 and AKT signaling via transactivation of EGF receptors in the human MIO-M1 Müller cell line [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 44 (1) : 1-12.
- [17] SONG S S, LUO L X, SUN B S, *et al.* Roles of glial ion transporters in brain diseases [J]. *Glia*, 2019, Epub ahead of print. DOI: 10.1002/glia.23699.
- [18] BOGHDADI A G, TEO L, BOURNE J A. The involvement of the myelin-associated inhibitors and their receptors in CNS plasticity and injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 55 (3) : 1-16.
- [19] DENG B, LI L, GOU X, *et al.* TAT-PEP enhanced neurobehavioral functional recovery by facilitating axonal regeneration and corticospinal tract projection after stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 55 (1) : 652-667.
- [20] HAYAMI K, FUKUTA D, NISHIKAWA Y, *et al.* Molecular cloning of a novel murine cell-surface glycoprotein homologous to killer cell inhibitory receptors [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (11) : 7320-7327.
- [21] KUBAGAWA H, BURROWS P D, COOPER M D. A novel pair of immunoglobulin-like receptors expressed by B cells and myeloid cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 (10) : 5261-5266.
- [22] SYKEN J, GRANDPRE T, KANOLD P O, *et al.* PirB restricts oculardominance plasticity in visual cortex [J]. *Science*, 2006, 313 (5794) : 1795-1800.
- [23] CAI X, YUAN R, HU Z, *et al.* Expression of PirB protein in intact and injured optic nerve and retina of mice [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37 (3) : 647-654.
- [24] RAMASAMY S, YU F, YU Y H, *et al.* NogoR1 and PirB signaling stimulates neural stem cell survival and proliferation [J]. *Stem Cells*, 2014, 32 (6) : 1636-1648.
- [25] FUJITA Y, ENDO S, TAKAI T, *et al.* Myelin suppresses axon regeneration by PIR-B/SHP-mediated inhibition of Trk activity [J]. *EMBO J*, 2011, 30 (7) : 1389-1401.
- [26] TAKAI T. Paired immunoglobulin-like receptors and their MHC class I recognition [J]. *Immunology*, 2005, 115 (4) : 433-440.
- [27] GEOFFROY C G, ZHENG B. Myelin-associated inhibitors in axonal growth after CNS injury [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 31-38.
- [28] ZHENG B, ATWAL J, HO C, *et al.* Genetic deletion of the Nogo receptor does not reduce neurite inhibition *in vitro* or promote corticospinal tract regeneration *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 (4) : 1205-1210.
- [29] ATWAL J K, PINKSTONGOSSE J, SYKEN J, *et al.* PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration [J]. *Science*, 2008, 322 (5903) : 967-970.
- [30] BI Y Y, QUAN Y. PirB inhibits axonal outgrowth via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (1) : 1093-1098.
- [31] OMOTO S, UENO M, MOCHIO S, *et al.* Genetic deletion of paired immunoglobulin-like receptor B does not promote axonal plasticity or functional recovery after traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (39) : 13045-13052.
- [32] NAKAMURA Y, FUJITA Y, UENO M, *et al.* Paired immunoglobulinlike receptor B knockout does not enhance axonal regeneration or locomotor recovery after spinal cord injury [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (3) : 1876-1883.
- [33] DJURISIC M, VIDAL G S, MANN M, *et al.* PirB regulates a structural substrate for cortical plasticity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (51) : 20771-20776.
- [34] BOCHNER D N, SAPP R W, ADELSON J D, *et al.* Blocking PirB up-regulates spines and functional synapses to unlock visual cortical plasticity and facilitate recovery from amblyopia [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (258) : 258ra140. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010157.
- [35] WANG F, CUI H, SU Y, *et al.* Expression change of PirB in mice retina after optic nerve injury [J]. *Mol Med Rep*, 2010, 3 (3) : 405-407.

(本文编辑: 杨 博)