

髓样抑制细胞促进坐骨神经的损伤后修复

唐文韬(综述),李丹*(审校)

(南京中医药大学医学院·整合医学学院,江苏南京 210023)

[摘要] 坐骨神经损伤是临床上一类比较常见的疾病,会影响患者下肢的正常功能,对社会造成严重的健康损失。现如今针对坐骨神经损伤后形态修复的外科技术已经较为成熟,但并不代表着其功能性的完整恢复。为了更好地促进坐骨神经的损伤后修复,从细胞分子层面进行治疗,本文总结了髓样抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)分泌的白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、粒细胞-巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)在坐骨神经损伤后修复中可能的作用及其机制,以期从细胞分子层面出发来更好地促进坐骨神经的再生修复。因此,MDSC 治疗损伤的坐骨神经是一个开创性的想法,为临床治疗坐骨神经损伤提供了新的方向,具有广阔的发展空间。

[关键词] 坐骨神经病;髓样抑制细胞;修复 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.02.020

[中图分类号] R745.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)02-0241-08

坐骨神经是周围神经系统中最大的一支混合神经,管理着大腿后侧及小腿以下部位的感觉、运动功能,但同时也会受到多种因素影响而造成损伤。为了更好地满足人们对于神经功能性完整修复的需要,部分研究者从细胞分子层面出发,针对神经再生修复的机制展开研究。事实证明,通过调控相关细胞分泌相关物质可以促进受损坐骨神经的功能性完整修复,具有一定的可行性^[1]。髓样抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是一类来自骨髓的异质性细胞,在肿瘤及部分中枢神经系统疾病的发生发展过程中发挥着重要的作用^[2-3]。以星形胶质细胞、少突胶质细胞或室管膜细胞增殖异常导致的胶质瘤患者来说,其体内的血液中有较正常人更高水平的 MDSC^[4-5]。而在以小胶质细胞大量增殖及活化为特征的阿尔兹海默病

(Alzheimer's disease, AD)的早期阶段,也有学者发现了较正常人群更高水平的 MDSC^[6],因此 MDSC 可能也是促进 AD 患者脑内小胶质细胞异常增殖活化的重要因素。此外,在另一种常见的神经退行性疾病——帕金森病的早期患者体内也检测到了较高水平的起抗炎作用的 MDSC^[7]。已知的研究^[8]表明,外周神经损伤后的早期会发生轴突的破裂、髓鞘的脱落变性,即瓦勒氏变性,而在损伤后的一段时间后,促炎作用的 M1 型巨噬细胞占比下降,抗炎的 M2 型巨噬细胞占比升高^[9]。待炎症消退后,远端残端的雪旺细胞在其原始基底膜内形成管状的 Büngner 带,将再生轴突引导回其原始位置,并活化增殖再次形成髓鞘实现对靶组织的重新支配^[10]。同时我们意识到,小胶质细胞是存在于中枢神经系统的单核巨噬细胞,少突胶质细胞及雪旺细胞都是神经纤维髓鞘的重要组成细胞(即少突胶质细胞组成中枢神经纤维的髓鞘,雪旺细胞组成外周神经的髓鞘),所以 MDSC 对于中枢神经系统中小胶质细胞、少突胶质细胞及微环境的影响可能也会对外周神经系统中的巨噬细胞、雪旺细胞及微环境造成同样的影响,且鉴于中枢神经与外周神经损伤后修复具有一定的相似性,故某些物质在中枢神经的再生修复中起到的作用对于周围神经的修复也有一定的借鉴意义,因此本文综合了 MDSC 分泌的部分物质

[收稿日期]2024-02-06

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(82201992);江苏省基础研究计划(自然科学基金)一青年基金项目(BK20210618);江苏省高等学校基础科学(自然科学基金)面上项目(21KJB310007);南京中医药大学创新创业项目(202310315116Y)

[作者简介]唐文韬(2003-),男,瑶族,广西桂林人,南京中医药大学医学院 2020 级学生,从事医学免疫学研究。

* 通信作者。E-mail:danli@njucm.edu.cn

对受损的坐骨神经可能产生的积极作用及部分相关机制,进一步开拓临床治疗坐骨神经损伤的新途径。

1 MDSC 简介及坐骨神经损伤的原因概述

2007年,专家们首次提出 MDSC 这个术语,并随着时间的发展将其具体定义为是一群由髓样前体细胞(common myeloid progenitors, CMPS)在异常情况下停止分化而形成的异质细胞,具有显著的免疫抑制功能,与癌症、传染病、自身免疫病、肥胖和怀孕之间存在密切关系^[11]。MDSC 在不同的群体中的分布范围并不一致,例如其在肿瘤患者体内主要存在于外周血及肿瘤组织,但是在病理小鼠体内则除了上述范围之外,还存在于病理小鼠的肝脏、脾脏、肺及骨髓中。根据表型的不同,人体及小鼠体内的 MDSC 都可以分为两种亚群,即单核型 MDSC (monocytic MDSCs, M-MDSC) 和粒型 MDSC (granulocytic/polymorphonuclear MDSCs, PMN-MDSC)^[12]。有研究^[12]表明,肿瘤患者体内大量的 MDSC 主要受到肿瘤及肿瘤基质产生的相关因子白细胞介素(interleukin, IL)-11、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等的影响而导致其数量的不断增加和活性的增强,并可以通过分泌 VEGF、bFGF、富含半胱氨酸残基的碱性小分子蛋白(bombina variegata 8000, Bv8)和 MMP-9 等物质促进肿瘤血管的生成^[13],同时与 iNOS、TGF- β 、环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX2)、精氨酸酶 1(arginase-1, AGR1), IL-10 等共同参与介导抑制多种免疫细胞的功能,以及转变为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)的方式来加快肿瘤的发生发展^[14-15]。

坐骨神经主要支配着大腿、小腿及足部的感觉运动功能,是人体最大的周围神经。坐骨神经的损伤可能由于个体生理结构的差异、意外情况的发生或者其他疾病诱发等导致。从人体的解剖结构来看,坐骨神经是从坐骨大孔穿出到达臀部区域,而后沿着大腿后方向下的混合神经,所以髌骨及股骨的骨折或错位会影响坐骨神经的正常功能,对其造成损伤,导致患侧的肌及感知能力发生障碍。臀部的肌肉注射所引起的坐骨神经损伤是常见的并发症,注射部位的不恰当、针管针头的长度、进针的角度及患者在被注射时的体位以及注射药物的药效都有可能对坐骨神经造成影响^[16]。此外,坐骨神经的损伤也有可能作为其他疾病的并发症或继发症状而出现,这里以 I 型糖尿病和高浓度的促甲状腺激素

(thyrotropin, thyroid stimulating hormone, TSH) 为例。研究^[17]发现,糖尿病患者体内的糖酵解、三羧酸循环途径及氧化磷酸化发生变化,导致周围神经组织中山梨糖醇和 L-乳酸堆积进而诱发周围神经病变。还有研究^[18]证明了高浓度的 TSH 与糖尿病患者的周围神经病变存在一定的关系,其本质是 TSH 通过诱导氧化应激、线粒体功能障碍和凋亡,增强了高葡萄糖和棕榈酸对在神经修复中发挥重要作用的雪旺细胞的损伤,从而引起周围神经损伤。除了上述因素导致坐骨神经损伤外,病毒的入侵或者一些特殊化学物质的吸入也会对周围神经产生直接或间接的损伤^[19-20]。

2 MDSC 对受损坐骨神经的促进作用及其机制

2.1 IL-10 IL 是存在于白细胞或免疫细胞之间的淋巴因子的总称。IL-10 是 IL 家族中的一员,可由包括巨噬细胞、单核细胞及部分肿瘤细胞在内的细胞产生,主要通过与其受体结合后激活 JAK/STAT 信号通路来下调相关炎症细胞的及炎症因子的数量来发挥作用^[21]。研究^[22]表明,炎症的发生与瘢痕组织的形成是阻碍受损神经再生修复的重要因素,且炎症可以促进瘢痕组织的形成,因此抑制炎症反应的发生不仅可以为周围神经的修复提供较为良好的再生环境,而且可以减少瘢痕组织的形成,进而促进神经的修复。研究^[23]表明,MDSC 一方面可以通过分泌大量的 IL-10 增加抗炎性的调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)及 M2 巨噬细胞的分化数量发挥抗炎作用,另一方面能够降低促炎性辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)、辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)细胞的数量及细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的增殖抑制炎症反应的发生。其中烟碱型乙酰胆碱受体和细胞外信号调节激酶的信号传导途径(nicotinic acetylcholine receptor/extracellular signal-regulated kinase, nAChR/ERK)可能是促使 MDSC 分泌大量的 IL-10 的重要途径^[23],诱导型一氧化氮合酶和干扰素 γ 途径(Nitric oxide2 and Interferon gamma, NOS2and IFN- γ)是 MDSC 发挥抑制 CD8 T 细胞(即 CTL)功能的主要途径。此外,IL-10 抑制瘢痕组织形成并诱导髓鞘再生的功能也被 Sakalidou 等^[24]所证实,对其髓鞘再生的机制深入研究发现,在中枢神经系中,生长停滞特异性蛋白 6-TAM 受体酪氨酸激酶途径(growth arrest-specific protein 6-tyrosine kinase pathway, GATK)是髓鞘再生的重要途径,其下游信号通路包括 ERK1/2、p38、JNK、Akt、mTOR 等。研究^[25]表明,IL-10 通过抑制 ERK1/2 的磷酸化,从而抑制 ERK1/2 的活性,进而抑制 ERK1/2 介导的下游信号通路,最终抑制髓鞘再生的发生。

Gas6-TAM)可以通过提高 IL-10 的表达促进髓鞘的形成^[25],这对于外周神经 IL-10 促进髓鞘的再生具有借鉴意义。

2.2 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) 成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)是一类多肽生长因子,主要通过磷酸肌醇特异性磷脂酶 C γ 通路,丝/苏氨酸蛋白激酶通路和磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路(phospholipase C, ras-mitogen-activated protein kinase pathway and phosphatidylinositol 3-kinase, PLC γ , RAS/MAP and PI3K/AKT)结合与刺激成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)来发挥作用^[26]。bFGF 是属于 FGF 中的一种,这类生长因子含有 154 个氨基酸,可由包括成纤维细胞、内皮细胞在内的多种细胞分泌并作用于神经干细胞、内皮细胞等。研究发现,MDSC 可以通过分泌 bFGF 促进肿瘤血管的生成^[11],且在周围神经的损伤修复方面,bFGF 被证实了在周围神经损伤的早期可以上调雪旺细胞吞噬破碎组织的能力,诱导血管生成和雪旺细胞(schwann, SC)的增殖,加速坐骨神经内感觉及运动神经元的再生以促进周围神经的损伤后修复^[27](SC 是周围神经系统中髓神经纤维髓鞘的重要组成部分,可以通过吞噬轴突和髓鞘碎片、以血管为轨迹定向迁移到受损局部等多种方式促进神经的再生修复^[28])。另外,Zhang 等^[29]的研究证明,在脊髓受损的大鼠模型中,bFGF 可以通过磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)抑制受损神经元的过度自噬从而对中枢神经的恢复发挥积极作用,这对 bFGF 在坐骨神经的受损后修复的机制中也具有借鉴意义。

2.3 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)是一类刺激因子的总称,可以选择性地刺激造血祖细胞增殖分化形成某一谱系细胞,基本包括三种:巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和 GM-CSF,其中的 GM-CSF 是一种多功能造血调节因子,能够促进粒细胞、单核细胞、巨噬细胞的生长发育。研究^[30]发现,MDSC 能够通过 S1P 受体 3

(sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1pr3)途径释放 GM-CSF 以促进肿瘤的发生,对其在周围神经损伤后修复方面的作用进行深入研究表明 GM-CSF 在瓦勒氏变性中可以快速激活巨噬细胞及雪旺细胞以加速对破碎组织的清除^[31]。另外,GM-CSF 在脊髓的损伤修复中也具有明显的积极作用,有学者证实了 GM-CSF 能够抑制脊髓损伤大鼠的神经胶质中瘢痕组织的形成^[32],同时刺激巨噬细胞分泌脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以促进中枢神经的修复^[33]。此外,GM-CSF 也能通过对内皮细胞的直接作用或者对 VEGF-A 的调控诱导血管再生^[34],进而为神经的再生修复提供可能。这对 GM-CSF 在坐骨神经的损伤修复中的作用及其机制也具有一定的借鉴意义。

2.4 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) TGF 是指包括 TGF- α 和 TGF- β 在内的多肽类生长因子,其中 TGF- β 可由免疫细胞及 MDSC 分泌,具有抑制免疫效应及调控细胞生长发育的功能^[3]。大量的实验表明,TGF- β 可以通过多种机制促进周围神经损伤后修复。

2.4.1 SC ①诱导 SC 分泌胶质细胞源性神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)、细胞黏附分子;②促进 SC 的去分化并通过增信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2 及 MMP-9 的分泌量上调 SC 的 MMP 活性,以便其更好地迁移到损伤局部参与早期破碎组织的吞噬及后期 Büngner 带的形成;③调控 SC 的增殖和凋亡;④促进 SC 细胞分泌 IL-1 β 、IL-6 和 IL-12 募集免疫细胞增强早期对破碎组织的清除作用。

2.4.2 巨噬细胞 ①在早期诱导巨噬细胞向损伤神经局部定向迁移;②上调浸润巨噬细胞的吞噬相关受体、激活蛋白激酶 B/叉头转录因子 O1 途径(protein kinase B/Forkhead box O1, Akt/FoxO1)将 M1 型极化为 M2 型巨噬细胞来上调巨噬细胞的吞噬破碎髓鞘组织的能力及发挥抗炎作用。

2.4.3 微环境 ①上调基质金属蛋白酶 1(matrix Metalloproteinase-1, TIMP)的表达以保护 IV 型胶原蛋白;②促进骨膜蛋白的表达以调节神经纤维的生长;③上调细胞黏合素 C(Tenascin C)的水平以促进 SC 的迁移。

2.4.4 血神经屏障通透性 ①在周围神经损伤的早期上调周细胞表达 MMP-2 的含量以降解基底

膜;②在周围神经损伤的晚期通过血脑屏障内皮细胞中的丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶途径(mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinases, MEK/ERK)途径增加闭锁小带蛋白1(zonula occludens 1, ZO-1)的表达含量以降低血液神经屏障(blood-nerve barrier, BNB)的通透性^[35]。

2.5 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A VEGF是一种重要的促血管生成物质,在人体内可以分为VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和VEGF-E类,并通过结合不同的VEGF受体(vegfr),发挥不同的生物学功能。由于在生理及病理血管生成中起主要作用的是VEGF-A,所以通常情况下所说的VEGF都指的是VEGF-A^[36]。研究表明,MDSC分泌的VEGF可以通过促进新血管的生成来加速肿瘤的发展^[37],对其在周围神经损伤后修复的作用进行探索发现,VEGF-A可以通过诱导血管的生成,为SC的定向迁移提供正确的轨道,从而促进轴突的再生。其亚型VEGF165更是可以直接作用于SC细胞促进SC的增殖^[38]。另外,VEGF不仅可以维持运动神经元的存活和再生,还可以通过与其受体FLK-1结合直接刺激轴突的加速生长,其中Hh途径(hedgehog, Hh)可能是调节VEGF-A分泌的重要信号通路^[39-41]。

2.6 MMP-9 MMP是一种胶原蛋白水解酶,在脊椎动物中包括28类,可由成纤维细胞、白细胞、血小板等分泌,作用于细胞外基质时可以降解其中的各类蛋白质成分。MMP-9是MMP家族中的一员,在肿瘤环境中可由MDSC释放以促进肿瘤的发展^[13]。研究发现,MMP-9在周围神经损伤后的浓度会迅速上调发挥一定的镇痛作用,同时促进破坏物理屏障以诱导微环境的重建^[42]。另外,MMP-9可以通过胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)和酪氨酸激酶受体(epidermal growth factor receptor, ErbB-1)介导的MEK/ERK2途径对雪旺细胞的增殖及表型转换进行调控,同时促进受损局部血管的生成,募集雪旺细胞的定向迁移^[43-44]。

2.7 血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)-1 HO在血红素的代谢过程中发挥着关键作用,包括三种

类型,即应激诱导型(HO-1)、组成型(HO-2)及作用未明的HO-3。其中起最重要的抗氧化作用的酶是血红素氧合酶,能够加速血红素的代谢,同时调控细胞增殖、炎症反应和促进血管生成^[45]。研究表明,HO-1确实能够缓解由于坐骨神经损伤所引起的过度氧化应激进而促进神经修复,其抗炎及促血管生成的作用也可能发挥积极作用^[28,46]。另外,也有学者表明了MDSC可以通过核因子E2相关因子2(nuclear factor erythropoietin-2-related factor 2, Nrf2)/HO-1信号通路对狼疮性肾炎产生积极作用,同时通过HO-1介导发挥免疫抑制功能^[47-48]。

2.8 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 一氧化氮合酶是存在于内皮细胞、巨噬细胞等细胞中的同工酶,包括神经元型一氧化氮合酶(neurobiology of neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)及iNOS三种类型,且其中的iNOS参与介导MDSC的免疫抑制反应^[48]。González-Hernández等^[49]研究表明,一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)在神经损伤后发生的瓦勒氏变性中发挥重要作用且NOS的表达量在损伤后两周达到峰值。另外,还有研究直接证明了iNOS的缺乏会导致坐骨神经损伤后修复速度的减慢,其原因可能是iNOS的缺乏导致NO生成的减少,降低了NO介导的神经血流量,进一步减少了新生轴突的生成^[50]。

3 总结和展望

MDSC是近些年来人们研究较多的一类在肿瘤环境中起重要作用的细胞,所以大部分关于MDSC的研究都是聚焦于肿瘤相关方向的。然而在部分中枢神经系统疾病中,发现了MDSC对于其中的小胶质细胞、少突胶质细胞、细胞微环境等也有一定的影响,由此联想到了周围神经修复的相关机制,并通过对MDSC分泌的IL-10、bFGF、GM-CSF、TGF- β 、VEGF-A、MMP-9、HO-1、iNOS八类物质在坐骨神经的损伤后修复的可能作用及其机制作出了总结,见表1、图1~2。随着科学技术的进步,MDSC促进坐骨神经的损伤后修复的推测会得到证实,其作用机制将更加清晰明了,这将会为以后的临床治疗坐骨神经损伤提供更可能的选择。

表 1 MDSC 分泌的物质对受损坐骨神经的修复作用及其机制

MDSC 分泌的物质	作用效果	相关的机制或途径
IL-10	抗炎;减少瘢痕组织的形成;诱导髓鞘形成	增加 Treg 数量,减少 Th17、Th1、CTL 数量;nAChR/ERK 途径;Gas 途径;NOS2 和 IFN- γ 途径
bFGF	上调雪旺细胞的早期吞噬和增殖能力;刺激神经元再生;促血管生成;抑制过度自噬	P13K/Akt/mTOR 信号通路
GM-CSF	增强早期破碎组织的清除;减少瘢痕形成;促血管生成;	S1P 受体 3 途径
TGF- β	刺激巨噬细胞产生脑源性神经营养因子 调控 SC 的数量、运动方向,调控 SC 的 IL-1 β 、IL-6、IL-12、GDNF、细胞黏分子的表达;促进巨噬细胞定向迁移、吞噬破碎组织、转化为 M2 表型;上调微环境中 TIMP、骨膜蛋白、Tenascin C 的表达量;降低 BNB 的通透性	增加信使 RNA、MMP-2、MMP-9 的分泌量;Akt/FoxO1 途径;MEK / ERK 途径
VEGF-A	诱导血管生成;刺激 SC 增殖和轴突生长;维持运动神经元的存活和再生	Flk-1 途径;Hh 途径
MMP-9	介导重建微环境;调控 SC 的表型、增殖和定向迁移;诱导血管生成	IGF-1 和 ErbB 受体介导激活的 MEK/ERK2 途径
HO-1	抑制过度氧化应激;抗炎;促血管生成	
iNOS	诱导 NO 的生成;上调神经血流量	Nrf2/HO-1 信号通路

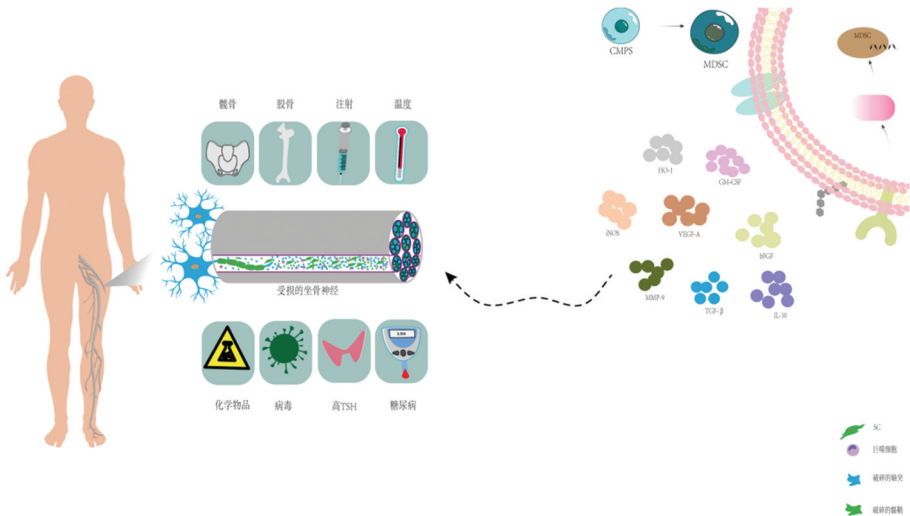
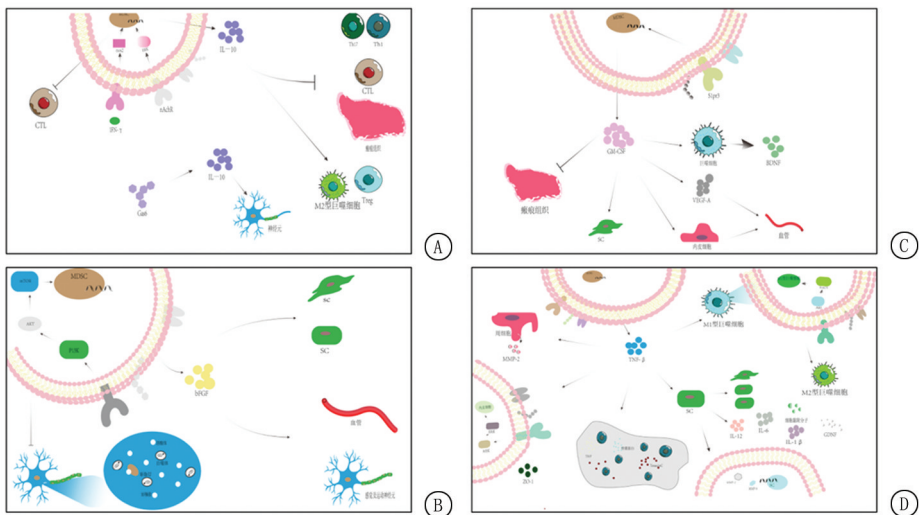


图 1 MDSC 可能分泌部分物质促进受损坐骨神经的修复

左侧所示的是由于各种原因导致的机体坐骨神经损伤,右侧所示的是由 CMPS 分化而来的 MDSC 分泌的 IL-10、bFGF、GM-CSF、TGF- β 、VEGF、MMP-9、HO-1、iNOS,由右向左的虚线箭头指示代表可能的促修复作用(部分图片原始素材来自 Freepik.com)



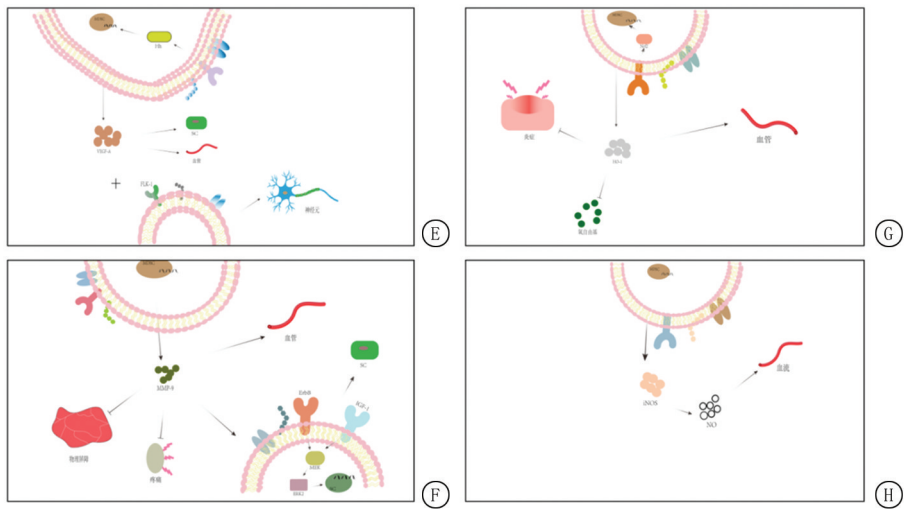


图2 MDSC分泌 1L-10、bFGF、GM-CSF、TGF-β/MDSC分泌 VEGF-A、MMP-9、HO-1、iNOS 促进神经修复的具体机制

A. MDSC 通过 nAChR/ERK 途径释放大量 IL-10, 增加 Treg、M2 细胞的数量, 促进损伤神经髓鞘的形成, 抑制 CTL、Th17、Th1 细胞的增殖及瘢痕组织的形成, 通过 NOS2 和 IFN-γ 途径对 CTL 产生抑制作用, 受到 Gas6 调控促进髓鞘的形成; B. MDSC 通过分泌 bFGF 促进血管的生成, 加速 SC 的增殖与神经元的再生, 上调雪旺细胞吞噬破碎组织的能力, 同时通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制神经元的过度自噬; C. MDSC 通过 S1pr3 受体途径分泌 GM-CSF 上调 SC、巨噬细胞的吞噬能力, 诱导巨噬细胞分泌 BDNF, 作用于内皮细胞或者 VEGF-A 促进血管的生成, 同时抑制瘢痕组织的形成; D. MDSC 分泌 TGF-β 诱导巨噬细胞定向迁移, 通过 Akt/FoxO1 途径促进 M1 巨噬细胞向 M2 的分化上调其吞噬能力及发挥抗炎作用; 诱导雪旺细胞增殖分化、分泌 GDNF、细胞黏附分子、IL-1β、IL-6、IL-12, 上调 SC 的吞噬能力及 MMP 活性; 在微环境中上调 TIMP、骨膜蛋白、TenascinC 的水平以对 IV 型胶原蛋白、神经纤维、SC 的迁移发挥积极作用; 早期上调周细胞分泌 MMP2 水平, 晚期通过 MEK/ERK 途径增加 ZO-1 的含量降低 BNB 的通透性; E. MDSC 通过 HH 途径释放 VEGF-A 促进血管的生成或直接促进 SC 细胞的增殖, 维持神经元的存活和再生, 通过与 FLK-1 结合加速髓鞘的再生; F. MDSC 分泌 MMP-9 发挥镇痛作用的同时破坏物理屏障, 通过与 IGF-1 和 ErbB 受体介结合经过 MEK/ERK2 途径调控雪旺细胞的增殖、表型转换、定向迁移, 促进受损局部血管的生成; G. MDSC 通过 Nrf2/HO-1 途径分泌 HO-1 发挥抗炎作用, 同时抑制氧化应激促进血管生成; H 图所示的是 MDSC 通过分泌 iNOS 促进 NO 生成增加, 进一步增加了 NO 介导的神经血流量

[参考文献]

[1] Rao F, Wang Y, Zhang D, et al. Aligned chitosan nanofiber hydrogel grafted with peptides mimicking bioactive brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor repair long-distance sciatic nerve defects in rats[J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1590-1603.

[2] Melero-Jerez C, Ortega MC, Moliné-Velázquez V, et al. Myeloid derived suppressor cells in inflammatory conditions of the central nervous system[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, 1862(3): 368-380.

[3] Wang Y, Ding Y, Guo N, et al. MDSCs: Key criminals of tumor pre-metastatic niche Formation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 172.

[4] Alban TJ, Alvarado AG, Sorensen MD, et al. Global immune fingerprinting in glioblastoma patient peripheral blood reveals immune-suppression signatures associated with prognosis[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21): e122264.

[5] Gielen PR, Schulte BM, Kers-Rebel ED, et al. Increase in both CD14-positive and CD15-positive myeloid-derived suppressor cell subpopulations in the blood of patients with glioma but predominance of CD15-positive myeloid-derived suppressor

cells in glioma tissue[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(5): 390-400.

[6] Thome AD, Faridar A, Beers DR, et al. Functional alterations of myeloid cells during the course of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 61.

[7] Yang L, Guo C, Zhu J, et al. Increased levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cellular responses in Parkinson's disease patients; search for a disease indicator[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2972-2978.

[8] Llobet Rosell A, Neukomm LJ. Axon death signalling in Wallerian degeneration among species and in disease[J]. *Open Biology*, 2019, 9(8): 190118.

[9] Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury[J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 130(5): 605-618.

[10] Min Q, Parkinson DB, Dun XP. Migrating Schwann cells direct axon regeneration within the peripheral nerve bridge[J]. *Glia*, 2021, 69(2): 235-254.

[11] Sanchez-Pino MD, Dean MJ, Ochoa AC. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): When good intentions go awry[J]. *Cellular Immunol*, 2021, 362: 104302.

[12] Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity

- [J]. *Nature Reviews Immunol*,2021,21(8):485-498.
- [13] Tartour E, Pere H, Maillere B, et al. Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy [J]. *Cancer Metastasis Rev*,2011,30(1):83-95.
- [14] Tesi RJ. MDSC; the Most important cell you have never heard of[J]. *Trends Pharmacol Sci*,2019,40(1):4-7.
- [15] Kumar V,Patel S,Tcyganov E,et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *Trends Immunol*,2016,37(3):208-220.
- [16] Jung Kim H,Hyun Park S. Sciatic nerve injection injury[J]. *J Int Med Res*,2014,42(4):887-897.
- [17] Rojas DR, Kuner R, Agarwal N. Metabolomic signature of type 1 diabetes-induced sensory loss and nerve damage in diabetic neuropathy[J]. *J Mol Med (Berl)*,2019,97(6):845-854.
- [18] Fan J, Pan Q, Gao Q, et al. TSH combined with TSHR aggravates diabetic peripheral neuropathy by promoting oxidative stress and apoptosis in Schwann cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2021,2021:2482453.
- [19] Yang H, Wang X, Wang Z, et al. Peripheral nerve injury induced by Japanese encephalitis virus in C57BL/6 mouse[J]. *J Virol*,2023,97(5):e0165822.
- [20] Du QH, Chen WJ, Li T, et al. Electrophysiological and pathological features of peripheral nerve in rats exposed to 1-bromopropane[J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*,2017,35(9):648-651.
- [21] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 [J]. *J Exp Med*,2020,217(1):e20190418.
- [22] Atkins S, Smith KG, Loescher AR, et al. Scarring impedes regeneration at sites of peripheral nerve repair [J]. *Neuroreport*,2006,17(12):1245-1249.
- [23] Park MJ, Lee SH, Kim EK, et al. Interleukin-10 produced by myeloid-derived suppressor cells is critical for the induction of Tregs and attenuation of rheumatoid inflammation in mice [J]. *Sci Rep*,2018,8(1):3753.
- [24] Sakalidou M, Leibig N, Boyle V, et al. Interleukin-10 and regeneration in an end-to-side nerve repair model of the rat [J]. *J Periph Nerv Syst*,2011,16(4):334-340.
- [25] Goudarzi S, Gilchrist SE, Hafizi S. Gas6 induces myelination through anti-inflammatory IL-10 and TGF- β upregulation in white matter and glia[J]. *Cells*,2020,9(8):1779.
- [26] Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2020,5(1):181.
- [27] Jiang Y, Liang J, Li R, et al. Basic fibroblast growth factor accelerates myelin debris clearance through activating autophagy to facilitate early peripheral nerve regeneration[J]. *J Cell Mol Med*,2021,25(5):2596-2608.
- [28] Bosch-Queralt M, Fledrich R, Stassart RM. Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair [J]. *Neurobiol Dis*,2023,176:105952.
- [29] Zhang HY, Wang ZG, Wu FZ, et al. Regulation of autophagy and ubiquitinated protein accumulation by bFGF promotes functional recovery and neural protection in a rat model of spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*,2013,48(3):452-464.
- [30] Li Y, Zhou T, Wang Y, et al. The protumorigenic potential of FTY720 by promoting extramedullary hematopoiesis and MDSC accumulation[J]. *Oncogene*,2017,36(26):3760-3771.
- [31] Bombeiro AL, Pereira BTN, de Oliveira ALR. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor improves mouse peripheral nerve regeneration following sciatic nerve crush [J]. *Eur J Neurosci*,2018,48(5):2152-2164.
- [32] Huang X, Kim JM, Kong TH, et al. GM-CSF inhibits glial scar formation and shows long-term protective effect after spinal cord injury[J]. *J Neurol Sci*,2009,277(1-2):87-97.
- [33] Bouhy D, Malgrange B, Multon S, et al. Delayed GM-CSF treatment stimulates axonal regeneration and functional recovery in paraplegic rats via an increased BDNF expression by endogenous macrophages[J]. *FASEB J*,2006,20(8):1239-1241.
- [34] Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, Muralidharan S, et al. Blocking GM-CSF receptor α with mavrilimumab reduces infiltrating cells, pro-inflammatory markers and neoangiogenesis in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis[J]. *Ann Rheum Dis*,2022,81(4):524-536.
- [35] Ye Z, Wei J, Zhan C, et al. Role of transforming growth factor beta in peripheral nerve regeneration; cellular and molecular mechanisms[J]. *Front Neurosci*,2022,16:917587.
- [36] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: A crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies [J]. *Genes Cancer*,2011,2(12):1097-1105.
- [37] Rahma OE, Hodi FS. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression [J]. *Clin Cancer Res*,2019,25(18):5449-5457.
- [38] Muratori L, Gnani S, Fregnan F, et al. Evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its family member expression after peripheral nerve regeneration and denervation[J]. *Anat Rec (Hoboken)*,2018,301(10):1646-1656.
- [39] Sondell M, Sundler F, Kanje M. Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulates axonal outgrowth through the flk-1 receptor [J]. *Eur J Neurosci*,2000,12(12):4243-4254.
- [40] Bearden SE, Segal SS. Microvessels promote motor nerve survival and regeneration through local VEGF release following ectopic reattachment [J]. *Microcirculation*,2004,11(8):633-644.
- [41] Zhang J, Fan J, Zeng X, et al. Hedgehog signaling in gastrointestinal carcinogenesis and the gastrointestinal tumor microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin B*,2021,11(3):609-

- 620.
- [42] Chattopadhyay S, Myers RR, Janes J, et al. Cytokine regulation of MMP-9 in peripheral glia: implications for pathological processes and pain in injured nerve[J]. *Brain Behav Immun*,2007,21(5):561-568.
- [43] Kim Y,Remacle AG,Chernov AV,et al. The MMP-9/TIMP-1 axis controls the status of differentiation and function of myelin-forming Schwann cells in nerve regeneration[J]. *PLoS One*,2012,7(3):e33664.
- [44] Carey P, Low E, Harper E, et al. Metalloproteinases in ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(7):3403.
- [45] Was H,Dulak J,Jozkowicz A. Heme oxygenase-1 in tumor biology and therapy[J]. *Curr Drug Targets*,2010,11(12):1551-1570.
- [46] Zhou C, Wang Y, Zhang Q, et al. Acetyl-11-Keto-Beta-Boswellic acid activates the Nrf2/HO-1 signaling pathway in Schwann cells to reduce oxidative stress and promote sciatic nerve injury repair[J]. *Planta Med*,2023,89(15):1468-1482.
- [47] Li D, Shi G, Wang J, et al. Baicalein ameliorates pristane-induced lupus nephritis via activating Nrf2/HO-1 in myeloid-derived suppressor cells[J]. *Arthritis Res Ther*,2019,21(1):105.
- [48] Zhao Y, Wu T, Shao S, et al. Phenotype, development, and biological function of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncoimmunology*,2016,5(2):e1004983.
- [49] González-Hernández T,Rustioni A. Expression of three forms of nitric oxide synthase in peripheral nerve regeneration[J]. *J Neurosci Res*,1999,55(2):198-207.
- [50] Levy D, Kubes P, Zochodne DW. Delayed peripheral nerve degeneration,regeneration,and pain in mice lacking inducible nitric oxide synthase[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*,2001,60(5):411-421.

(本文编辑:刘斯静)