DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2025-0037

衰老大脑中少突胶质前体细胞退变机制的研究进展

苏瑞娟[1,2#],龚 晔[2#],陈 蓉[2],杨 倩[2*],高 枫[1*]

(1. 延安大学延安医学院,陕西 延安 716000;2. 空军军医大学唐都医院实验外科,陕西 西安 710038)

摘 要:少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells,OPC)负责生成中枢神经系统(central nervous system,CNS)髓鞘形成细胞—少突胶质细胞(oligodendrocytes, OL),是成人大脑中的主要增殖细胞。随着机体衰老,OPC表现出显著的生物学特性退化,并伴随电生理响应能力下降。这些退行性改变导致衰老OPC的增殖迁移效率降低、分化阻滞及髓鞘再生功能障碍,最终引发白质退行性病变及认知功能障碍。近年来,在开发年轻化OPC干预策略方面取得突破性进展。本文系统总结该领域的最新研究成果,旨在为衰老相关性脱髓鞘疾病的临床转化研究提供理论依据。

关键词:少突胶质前体细胞;衰老;退变;年轻化

中图分类号:R338.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1672-2639(2025)03-0077-06

少突胶质前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPC)作为中枢神经系统髓鞘再生的关键来源细胞,起源于胚胎神经管脑室下区的辐射状胶质细胞,其迁移遍布整个中枢神经系统(central nervous system,CNS),并继续增殖分化为成熟少突胶质细胞(oligodendrocytes, OL),参与髓鞘形成[1],为轴突提供电绝缘保障及代谢支持。随着大脑发育,成熟OL的产率大幅下降,而OPC却依然在成年个体大脑中大量分布,占神经胶质细胞总数的5%~8%,并保持其增殖和分化潜能。成年个体CNS髓鞘遭受损伤后,OPC可迅速向病灶迁移,增殖、分化成熟为OL,以实现髓鞘修复和再生。然而,衰老过程中CNS髓鞘再生能力逐渐衰减,损伤髓鞘无法有效修复,这是导致个体认知功能衰退的原因之一,其中OPC募集、分化和成熟障碍可能是衰老大脑髓鞘再生功能缺陷的重要原因[2-3]。众多研究[4]表明衰老OPC自身变化(内因)和其所处微环境的变化(外因)可能共同导致了OPC退变。本文主要对近年来关于正常衰老大脑中OPC退变的内在和外在特征以及促使衰老OPC年轻化的策略进行系统综述,以加深对衰老OPC退变机制的了解。

1 衰老大脑OPC退变的机制特征

衰老大脑中OPC呈现多方面细胞老化特征,其转录组、蛋白组、代谢组、表观遗传学修饰以及电生理特性等方面发生明显改变。除此之外,邻近神经胶质细胞和血管内皮细胞和周细胞的老化以及胞外基质的改变都可能是导致衰老大脑中OPC分化能力衰减的原因。

1.1 衰老大脑OPC退变的内在特征

1.1.1 *转录水平* 衰老过程中OPC的转录调控网络呈现显著紊乱,导致其干性维持能力丧失并加速

基金项目:西安市科技计划项目(24YXYJO204)

作者简介:苏瑞娟(1999—),女,甘肃天水人,在读硕士研究生。研究方向:星形胶质细胞参与髓鞘再生的作用和机制研究。
龚 晔(1988—),男,陕西汉中人,博士。研究方向:星形胶质细胞参与髓鞘再生的作用和机制研究。
*** 通信作者**:杨 倩(1970—),女,陕西安康人,教授,博士。研究方向:神经退行性疾病发病机制和神经元稳态调节研究。E-mail:qianyang@fmmu. edu. cn
高 枫(1977—),男,陕西子洲人,教授。研究方向:脊髓损伤与修复机制研究;退行性神经病变分子机制研究。E-mail:yadxgf@163. com
#共同第一作者,*共同通信作者

向衰老表型转化。全基因组表达谱分析揭示,衰老OPC呈现特征性转录重编程:一方面表现为谱系特征基因血小板衍生生长因子受体α、achaete-scute家族bHLH转录因子1和蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1[5]及细胞周期调控基因细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D2[6]的显著下调,另一方面伴随早期分化标志物2′,3′-环核苷酸3′磷酸二酯酶1、沉默信息调节因子2相关酶类2(sirtuin 2,Sirt2)、外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶6[5]和衰老相关信号通路的协同激活[7]。跨物种研究[5]证实,老年大鼠OPC中约20%的基因表达发生显著改变,这些改变可能与线粒体功能障碍、未折叠蛋白反应、自噬异常及炎症小体活化、核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)信号等相关。值得注意的是,NF-κB和p38MAPK信号通路的持续激活可能通过表观遗传调控机制促进衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP)的形成[8],进而破坏神经微环境稳态。这种转录失衡不仅导致OPC增殖能力下降和髓鞘再生障碍,还与阿尔茨海默病、多发性硬化等神经退行性疾病的病理进程密切相关。

1.1.2　蛋白水平　衰老进程中OPC的蛋白稳态网络发生失调,定量蛋白质组学研究表明,老年OPC呈现多维度蛋白表达异常:代谢调控相关的胆固醇生物合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合成酶1、24-脱氢胆固醇还原酶、维持细胞干性的转录因子4参与细胞周期检查点的调控蛋白以及DNA修复机制组分均显著下调[9],这可能导致代谢-表观遗传偶联通路功能障碍及基因组不稳定性加剧。与发育期OPC相比,老年个体OPC蛋白质组发生约50%的组成重构,其中参与肌动蛋白稳定的血影蛋白alpha和促进OPC分化的醛脱氢酶1家族成员A1的缺失可能直接损害细胞骨架动力学及分化信号转导能力,而参与基质矿化的酶碱性磷酸酶和髓鞘形成相关蛋白叶酸受体α的减少则可能削弱微环境适应能力[9]。

在代偿性调控层面,衰老OPC呈现溶酶体-自噬系统功能亢进,表现为溶酶体相关膜蛋白、组织蛋白酶家族及脂质代谢酶的显著上调,这可能反映细胞通过增强降解途径应对错误蛋白积累的生存策略。然而,胆固醇转运蛋白NPC细胞内胆固醇转运蛋白1、载脂蛋白E的高表达与免疫相关分子蛋白酶体20S亚基β9等的异常激活可能引发脂质稳态失衡和慢性神经炎症。尤其值得关注的是,密蛋白11等髓鞘结构蛋白的过早表达与成熟OL标志物载脂蛋白和髓磷脂碱性蛋白的异常升高提示衰老OPC可能进入病理性分化模式[9-10],这种失调的髓鞘生成与阿尔茨海默病脑白质病变及年龄相关性髓鞘再生障碍密切相关。

1.1.3　代谢水平　衰老OPC的代谢稳态失调是形成其功能衰退的核心分子机制。脂质代谢稳态的维持是髓鞘结构与功能完整性的基础,然而衰老OPC中胆固醇生物合成关键酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶表达下调,同时伴随乙酰辅酶A蓄积及胆固醇外排转运体的代偿性上调[11],这种合成-转运系统的失衡导致细胞内活性胆固醇库耗竭,直接损害髓鞘的形成。

在能量代谢层面,OPC向OL分化伴随着从氧化磷酸化向糖酵解的代谢表型转换,这一过程需要线粒体的精确调控[12-13]。然而,衰老OPC中DNA损伤和线粒体功能障碍增加、线粒体数量和体积减小、长度缩短以及线粒体运动和腺苷三磷酸生成水平降低[12],这些衰老相关变化会很大程度制约细胞功能,从而阻碍OPC向成熟OL转变。

1.1.4　表观遗传水平　近年来,研究揭示了衰老过程中OPC表观遗传重塑在髓鞘发育和再生障碍中的作用。在分子机制层面,TET甲基胞嘧啶双加氧酶1(tet methylcytosine dioxygenase 1,TET1)介导的DNA羟甲基化动态调控对OPC分化具有阶段特异性。实验表明,TET1缺失导致OPC内钙信号活性降低,而通过增强钙活性可逆转其分化缺陷;进一步研究发现TET1-5hmC靶基因肌醇1,4,5-三磷酸受体2型的缺陷同样抑制OPC分化,提示羟甲基化通过调控钙信号通路影响髓鞘再生[14]。此外,衰老OPC中组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)的募集效率显著降低,导致分化抑制因子DNA结合抑制因子2和Hes家族bHLH转录因子5的启动子区组蛋白乙酰化水平异常升高,进而抑制髓磷脂相关基因表达。这种表观遗传失衡在年轻个体脱髓鞘模型中可通过HDAC依赖性机制快速恢复,但在衰老个体中因表观可塑性下降而持续存在[15-16]。

在疾病关联方面,表观遗传衰老与神经退行性疾病密切相关。例如,阿尔茨海默病患者中异常的表观遗传时钟加速与认知衰退程度呈正相关[17],这

可能部分地归因于OPC分化障碍导致的髓鞘完整性破坏。同时，衰老OPC中炎症相关表观遗传重编程（如促炎性因子基因位点的去抑制）不仅加剧脱髓鞘病变，还可能通过SASP促进神经炎症微环境形成，形成恶性循环[18]。

1.1.5 电生理水平 OPC的电生理变化与OPC的分化及增殖潜能相关。与年龄相关变化最显著的是钠离子通道（sodium ion channel，NaV）和N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-d-aspartate receptor，NMDAR）密度。两者均在OPC开始分化为OL和开始表达髓鞘基因时达到峰值。此时，OPC对神经元活动的变化高度敏感。随着年龄的增加，OPC髓鞘形成和增殖能力下降，其NMDAR和NaV密度也下降[10]。

1.2 OPC衰老的外在特征

1.2.1 OPC退变与衰老引起的小胶质细胞功能紊乱相关 衰老大脑中OPC再生能力与邻近小胶质细胞的衰老状态及其介导的微环境改变密切相关。小胶质细胞通过动态清除髓鞘碎片维持髓鞘稳态，这一过程依赖于其吞噬功能的正常发挥。然而，衰老导致小胶质细胞出现代谢紊乱和功能退化，表现为脂滴积累[19]、线粒体功能障碍[20]及吞噬效率下降，进而引发髓鞘碎片清除障碍。未被及时清除的髓鞘碎片在细胞外积聚形成正反馈循环，通过激活补体通路和促炎因子白细胞介素-1β（Interleukin-1beta，IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（Tumour necrosis factor-alpha，TNF-α）释放[21]，进一步抑制OPC分化和髓鞘再生，并加速小胶质细胞的“营养不良”性衰老。此外，衰老小胶质细胞的机械信号感知能力也发生改变，例如机械敏感离子通道压电式机械感应离子通道组件1（piezo type mechanosensitive ion channel component 1，PIEZO1）的表达上调可能通过调控细胞骨架重塑加剧微环境硬化，从而限制OPC的迁移和分化潜能[22]。

1.2.2 OPC退变与衰老星形胶质细胞结构和功能改变相关 衰老星形胶质细胞通过炎症信号增强、营养支持减少、结构连接破坏及血管功能障碍等多重机制，对OPC的增殖、分化和髓鞘再生产生负面影响，具体表现为：① 衰老星形胶质细胞释放促炎性因子IL-1β、TNF-α和活性氧，引发神经炎症微环境，这种炎症环境可抑制OPC增殖和分化，并损害向损伤部位迁移的能力[23]。② 星形胶质细胞通过分泌营养因子支持OPC存活和成熟[24]，然而衰老星形胶质细胞线粒体功能障碍和代谢能力下降，导致这些营养因子的分泌减少，从而削弱对OPC的能量支持[25]。③ 星形胶质细胞的终足萎缩会破坏血脑屏障功能，进一步影响血管源性营养物质的运输，加剧OPC的代谢压力[26]。④ 衰老相关的星形胶质细胞形态萎缩（如分支缩短、间隙连接减少或功能障碍）可能破坏其与OPC的物理接触和信号传递[25]。

1.2.3 衰老血管内皮细胞的病理学改变抑制了OPC的分化 脑微血管内皮细胞作为血脑屏障（Blood-Brain Barrier，BBB）的核心组分，其衰老相关表型表现为紧密连接蛋白表达下调[27]及血管细胞黏附分子1（vascular cell adhesion molecule 1，VCAM1）异常上调，导致屏障通透性增加。这种病理学改变不仅使循环系统中的炎性介质和神经毒性物质渗入脑实质，触发小胶质细胞过度活化形成神经炎性微环境，还可通过VCAM1介导的NF-κB信号级联直接抑制OPC分化相关基因表达[28]。值得注意的是，衰老内皮细胞分泌的外泌体携带miR-34a-5p等衰老相关microRNA，可通过靶向Notch信号通路抑制OPC向OL分化，从而加剧脱髓鞘病变[29-30]。

1.2.4 衰老周细胞的功能缺陷阻碍了OPC的分化和迁移 周细胞在BBB动态调控中发挥关键作用，其衰老相关功能缺陷直接影响髓鞘再生进程。研究显示，衰老周细胞的层黏连蛋白亚基alpha 2分泌能力显著降低，导致基底膜层黏连蛋白网络结构紊乱，这不仅破坏OPC分化所需的机械微环境，还通过抑制整联蛋白β1-黏着斑激酶信号轴阻碍OPC的迁移和髓鞘形成[31-32]。

1.2.5 脑组织硬化可能是衰老个体OPC退变的外在机制之一 随着年龄增大，脑组织硬度增加，导致与年龄相关的OPC增殖和分化功能丧失。机械响应离子通道PIEZO1是负责OPC机械信号传导的关键介质，抑制PIEZO1介导的机械信号可以年轻化OPC，恢复其增殖和分化潜能[33]。这些现象提示脑组织硬度是调节OPC衰老的关键因素，脑组织硬化可能是衰老个体OPC退变的外在机制之一。

2 促使衰老OPC年轻化的策略和方法

近年来，研究证实了多种能够驱动衰老OPC年轻化转变的策略和方法，如（1）将老年个体暴露于年轻化体液中：① 脐带血：脐带血浆可显著恢复海

马神经活力并改善认知功能。这种效应由血源性因子金属蛋白酶组织抑制因子2介导,该因子在人类脐带血浆、幼龄啮齿类动物血浆及幼年海马组织中高度富集,全身给药后可穿透血脑屏障进入脑实质,通过增强突触可塑性及海马依赖性认知功能逆转衰老相关的神经退行性改变[34]。② 血液:年轻小鼠血液可通过激活老年小鼠海马内环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号通路,有效地改善突触可塑性损伤及衰老相关的认知障碍[35];③ 脑脊液:年轻个体来源的脑脊液通过补充成纤维细胞生长因子17,可激活老年OPC内血清反应因子转录活性,进而恢复少突胶质细胞及海马依赖性记忆功能[36]。(2)节食:卡路里限制和间歇性禁食能够延缓啮齿动物和非人灵长类动物衰老过程中的大脑结构和功能的衰退[37]。二甲双胍模拟间歇性禁食可以降低细胞的DNA损伤,并通过提升AMP活化蛋白激酶磷酸化水平恢复线粒体功能,从而增强老年OPC对促分化信号的反应性,重塑老年OPC的再生潜能,改善老年个体局灶性脱髓鞘后的髓鞘再生能力[5]。(3)恢复小胶质细胞吞噬功能:在衰老过程中,小胶质细胞吞噬活性降低是由其清道夫受体CD36表达下调所导致,烟酸能够通过上调CD36表达进而增强小胶质细胞对髓鞘碎片的吞噬能力,同时促进OPC向脱髓鞘病灶的定向迁移及髓鞘再生效率。该机制为靶向调控小胶质细胞功能以逆转衰老相关髓鞘再生障碍提供了新的干预策略[38]。(4)恢复SIRT2入核:在髓鞘发育期间,OPC细胞核中SIRT2短暂表达;成年后,OPC中SIRT2表达缺失,但是脱髓鞘损伤可以诱发OPC细胞核中SIRT2重新表达;衰老小鼠髓鞘再生期间,OPC中SIRT2入核功能受损,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide,NAD^{+})水平降低,最终导致髓鞘再生障碍。老年小鼠补充β-烟酰胺单核苷酸能够提升脱髓鞘病灶OPC中NAD^{+}水平,促进OPC中SIRT2入核、OPC分化和髓鞘再生[39]。

上述策略通过重启OPC的再生潜能,靶向衰老导致的神经退行性变(如认知衰退、脱髓鞘病变),为阿尔茨海默病、多发性硬化及脑衰老相关疾病提供了转化干预途径。

3　总结与展望

在衰老进程中,OPC增殖、迁移及分化能力呈现系统性衰退,导致髓鞘再生效率降低和认知功能障碍,提示OPC功能退行性改变可能是衰老相关认知损害的核心病理生理学环节。然而,驱动OPC衰老的分子机制尚未完全阐明,目前研究主要聚焦于其内在调控网络与微环境互作失衡的双重作用。衰老引起OPC退变的内在机制涉及衰老OPC转录组、蛋白质组、代谢组、表观遗传修饰及电生理特性等多个维度的改变;外在机制则包括邻近胶质细胞(如小胶质细胞)及血管单元(内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞)的功能紊乱、脑组织机械硬度升高。值得注意的是,神经炎症可能通过激活特定信号通路加速OPC衰老进程,但其具体调控节点仍需深入解析。阐明衰老相关OPC退变的关键机制不仅是理解年龄依赖性髓鞘再生障碍的核心科学问题,更是确立神经退行性疾病干预新策略的重要理论基础。

参考文献:

[1]BERGLES D E, RICHARDSON W D. Oligodendrocyte development and plasticity[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2015, 8(2): a020453.

[2]TANG Y F, ZHANG L, HUANG P, et al. Understanding the intricacies of cellular mechanisms in remyelination: The role of circadian rhythm[J]. Neurochemistry International, 2025, 183: 105929.

[3]DIMOVASILI C, FAIR A E, GARZA I R, et al. Aging compromises oligodendrocyte precursor cell maturation and efficient remyelination in the monkey brain[J]. GeroScience, 2023, 45(1): 249-264.

[4]SAMS E C. Oligodendrocytes in the aging brain[J]. Neuronal Signaling, 2021, 5(3): NS20210008.

[5]NEUMANN B, BAROR R, ZHAO C, et al. Metformin restores CNS remyelination capacity by rejuvenating aged stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(4): 473-485. e8.

[6]DANSU D K, SAUMA S, HUANG D, et al. The epigenetic landscape of oligodendrocyte progenitors changes with time[J]. bioRxiv, 2024: 2024. 02. 06. 579145.

[7]DE MAGALHÃES J P, ABIDI Z, DOS SANTOS G A, et al. Human Ageing Genomic Resources: Updates on key databases in ageing research[J]. Nucleic Acids Research, 2024, 52(D1): D900-D908.

[8]REN Z Q, ZHENG Y C, LIU J L, et al. Cadmium induces the secretion of SASP factors regulated by MAPK and NF-κB signaling pathways in HEK293 cells: A possible mechanism of acute kidney damage induced by cadmium[J]. Toxicology, 2025, 515: 154166.

[9]DE LA FUENTE A G, QUEIROZ R M L, GHOSH T, et al. Changes in the oligodendrocyte progenitor cell proteome with ageing[J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2020, 19

(8):1281-1302.

[10]SPITZER S O, SITNIKOV S, KAMEN Y, et al. Oligodendrocyte progenitor cells become regionally diverse and heterogeneous with age[J]. Neuron, 2019, 101(3): 459-471. e5.

[11]GIUSSANI P, PRINETTI A, TRINGALI C. The role of Sphingolipids in myelination and myelin stability and their involvement in childhood and adult demyelinating disorders[J]. Journal of Neurochemistry, 2021, 156(4): 403-414.

[12]BAME X, HILL R A. Mitochondrial network reorganization and transient expansion during oligodendrocyte generation [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 6979.

[13]FÜNFSCHILLING U, SUPPLIE L M, MAHAD D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity[J]. Nature, 2012, 485(7399): 517-521.

[14]ZHANG M, WANG J, ZHANG K X, et al. Ten-eleven translocation 1 mediated-DNA hydroxymethylation is required for myelination and remyelination in the mouse brain[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 5091.

[15]SHEN S M, LIU A X, LI J D, et al. Epigenetic memory loss in aging oligodendrocytes in the corpus callosum [J]. Neurobiology of Aging, 2008, 29(3): 452-463.

[16]SHEN S M, SANDOVAL J, SWISS V A, et al. Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency[J]. Nature Neuroscience, 2008, 11(9): 1024-1034.

[17]GUO Y, MA G J, WANG Y K, et al. Causal associations and shared genetic etiology of neurodegenerative diseases with epigenetic aging and human longevity[J]. Aging Cell, 2024, 23(11): e14271.

[18]ZVEIK O, RECHTMAN A, BRILL L, et al. Anti- and pro-inflammatory milieu differentially regulate differentiation and immune functions of oligodendrocyte progenitor cells [J]. Immunology, 2024, 171(4): 618-633.

[19]WU X T, MILLER J A, LEE B T K, et al. Reducing microglial lipid load enhances β amyloid phagocytosis in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Science Advances, 2025, 11(6): eadq6038.

[20]LI Y, XIA X H, WANG Y, et al. Mitochondrial dysfunction in microglia: A novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Journal of Neuroinflammation, 2022, 19(1): 248.

[21]SINGH H, GUPTA R, GUPTA M, et al. Aging-induced alterations in microglial cells and their impact on neurodegenerative disorders[J]. Molecular Biology Reports, 2025, 52(1): 515.

[22]IKIZ E D, HASCUP E R, BAE C, et al. Microglial Piezo1 mechanosensitive channel as a therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2024, 18: 1423410.

[23]BIERI G, SCHROER A B, VILLEDA S A. Blood-to-brain communication in aging and rejuvenation [J]. Nature Neuroscience, 2023, 26(3): 379-393.

[24]HAN J, PARK H. Recycling of endocytic BDNF through extracellular vesicles in astrocytes[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 2011.

[25]POPOV A, BRAZHE N, MOROZOVA K, et al. Mitochondrial malfunction and atrophy of astrocytes in the aged human cerebral cortex[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 8380.

[26]DÍAZ-CASTRO B, ROBEL S, MISHRA A. Astrocyte endfeet in brain function and pathology: Open questions [J]. Annual Review of Neuroscience, 2023, 46: 101-121.

[27]KNOX E G, ABURTO M R, CLARKE G, et al. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration [J]. Molecular Psychiatry, 2022, 27(6): 2659-2673.

[28]YOUSEF H, CZUPALLA C J, LEE D, et al. Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia *via* brain endothelial cell VCAM1 [J]. Nature Medicine, 2019, 25(6): 988-1000.

[29]MANAKANATAS C, GHADGE S K, AGIC A, et al. Endothelial and systemic upregulation of miR-34a-5p fine-tunes senescence in progeria [J]. Aging, 2022, 14 (1): 195-224.

[30]GUO R L, HAN D Y, SONG X R, et al. Context-dependent regulation of Notch signaling in glial development and tumorigenesis [J]. Science Advances, 2023, 9(45): eadi2167.

[31]DE LA FUENTE A G, LANGE S, SILVA M E, et al. Pericytes stimulate oligodendrocyte progenitor cell differentiation during CNS remyelination[J]. Cell Reports, 2017, 20(8): 1755-1764.

[32]SUZUKI N, HYODO M, HAYASHI C, et al. Laminin α2, α4, and α5 chains positively regulate migration and survival of oligodendrocyte precursor cells[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 19882.

[33]SEGEL M, NEUMANN B, HILL M F E, et al. Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells[J]. Nature, 2019, 573(7772): 130-134.

[34]CASTELLANO J M, MOSHER K I, ABBEY R J, et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice[J]. Nature, 2017, 544(7651): 488-492.

(下转第99页)