

## 综述

## 少突胶质细胞在神经病理性疼痛中的作用机制研究进展

王兢燕<sup>1</sup>, 周建华<sup>1</sup>, 任伟东<sup>1</sup>, 李梦杰<sup>1</sup>, 许光达<sup>1</sup>, 樊哲溪<sup>1</sup>, 吕志峰<sup>2\*</sup><sup>1</sup>河南中医药大学第一临床医学院, 河南郑州 450000; <sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院麻醉科, 河南郑州 450000

[中图分类号] R5563.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1097.2026.0317

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王兢燕, 周建华, 任伟东, 等. 少突胶质细胞在神经病理性疼痛中的作用机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 803-810.

[收稿日期] 2025-06-04 [录用日期] 2026-02-05 [上线日期] 2026-03-17

**[摘要]** 神经病理性疼痛(NP)是一种由中枢或周围神经系统损伤引发的慢性疼痛疾病。在神经元支持和轴突绝缘中, 少突胶质细胞(OL)的作用已得到广泛研究, 但其参与疼痛调节的机制研究仍是一个新兴领域。本文从OL凋亡和OL前体细胞异常分化导致髓鞘稳态失衡、OL分泌白细胞介素(IL)-33、IL-24等炎症因子驱动炎症级联反应及OL与其他神经胶质细胞间的相互作用方面, 综述OL在NP中作用机制的相关研究进展, 探讨潜在的治疗靶点和新疗法, 旨在为NP机制研究提供理论参考和新思路, 推动相关治疗方法的发展。

**[关键词]** 少突胶质细胞; 神经病理性疼痛; 髓鞘形成; 炎症

## Research progress on the role and mechanism of oligodendrocytes in neuropathic pain

Wang Jing-Yan<sup>1</sup>, Zhou Jian-Hua<sup>1</sup>, Ren Wei-Dong<sup>1</sup>, Li Meng-Jie<sup>1</sup>, Xu Guang-Da<sup>1</sup>, Fan Zhe-Xi<sup>1</sup>, Lyu Zhi-Feng<sup>2\*</sup><sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

\*Corresponding author, E-mail: mazui1846@126.com

This work was supported by the Zhengzhou City Medical and Health Sector Science and Technology Innovation Guidance Program (2024YLZDJHO71)

**[Abstract]** Neuropathic pain (NP) is a chronic pain disorder caused by injury to the central or peripheral nervous systems. The role of oligodendrocytes (OLs) in neuronal support and axonal insulation has been extensively studied; however, research on their involvement in pain modulation remains an emerging field. This review summarizes recent progress in understanding the mechanisms by which OLs contribute to NP, focusing on three key aspects: (1) disruption of myelin homeostasis resulting from OL apoptosis and aberrant differentiation of oligodendrocyte precursor cells (OPCs); (2) activation of inflammatory cascades driven by OL-secreted pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-33, IL-24; and (3) intercellular crosstalk between OLs and other glial cells. Potential therapeutic targets and novel treatment strategies are also discussed, aiming to provide theoretical insights and new perspectives for research on NP mechanisms and to promote the development of relevant therapeutic approaches.

**[Key words]** oligodendrocytes; neuropathic pain; myelination; inflammation

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是一种常见的慢性疼痛疾病, 由周围或中枢神经系统的原发性病变、功能障碍或短暂性扰动引起<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化、慢性病增多及癌症患者生存率增高, NP的患病率呈上升趋势<sup>[2-3]</sup>。NP的发病机制与外周和中枢敏化、离子通道表达改变、下行抑制系统调节异常

及胶质细胞活化等相关<sup>[4-6]</sup>。中枢神经系统(central nervous system, CNS)主要存在3种神经胶质细胞, 即星形胶质细胞(astrocyte, AS)、少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)和小胶质细胞(microglia, MG)。OL是CNS的成髓鞘细胞, 通过形成髓鞘包裹轴突实现神经冲动的跳跃式传导, 并分泌脑源性神

[基金项目] 郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目(2024YLZDJHO71)

[作者简介] 王兢燕, 硕士研究生, 主要从事急慢性疼痛机制方面的研究

[通信作者] 吕志峰, E-mail: mazui1846@126.com

经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子等活性物质,为神经元提供营养支持与微环境稳态<sup>[7-9]</sup>。神经元和部分神经胶质细胞在疼痛中的作用已有较多研究,如神经元损伤后释放ATP促使MG极化,损伤后细胞外谷氨酸积累激活AS并引发神经炎症级联。相比之下,同为胶质细胞的OL在NP中的调控作用研究相对较少;而近期研究显示,OL在NP中可发挥重要作用<sup>[10]</sup>。本文从髓鞘稳态、炎症反应及神经胶质细胞之间的相互作用角度综述OL参与NP发生发展的分子机制的相关研究进展,以期为NP防治的相关研究提供参考。

## 1 OL与髓鞘稳态的关系及其在NP中的作用

**1.1 OL与髓鞘稳态** OL作为CNS的成髓鞘细胞,其动态平衡是髓鞘稳态维持的关键。髓鞘稳态对于感觉和传递疼痛具有显著影响,而髓鞘稳态取决于脱髓鞘与髓鞘再生之间的平衡。脱髓鞘会引发神经传递延迟和代偿性钠通道上调,导致神经元的病理性过度兴奋<sup>[11]</sup>。多种神经炎性疾病和自身免疫疾病会引发OL死亡,导致其数量减少和脱髓鞘,破坏正常的神经信号传导<sup>[12]</sup>。例如,在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)发病过程中,OL死亡可激活迟发性CNS适应性自身免疫和炎症,影响髓鞘稳态<sup>[13-14]</sup>。OL内质网未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的内质网中胰腺内质网激酶(pancreatic endoplasmic reticulum kinase, PERK)/真核翻译起始因子2 $\alpha$ (eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ )信号通路在维持髓鞘稳态中发挥关键调控作用。该通路的激活可防止实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)诱导的OL死亡和脱髓鞘<sup>[15]</sup>。另外,部分疾病可造成OL前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)的异常分化,阻碍再髓鞘化进程。例如,MS发病可导致MG活化及T细胞聚集,分泌促炎因子,抑制OPC向成熟OL分化,同时激活Notch信号通路,维持OPC处于未分化状态,阻碍再髓鞘化<sup>[16]</sup>。OL凋亡与OPC分化障碍均会造成髓鞘稳态紊乱,引发慢性轴突损伤和运动功能的不可逆损伤,进而导致或促进疼痛的发生和进展。

**1.2 OL凋亡与OPC分化障碍驱动疼痛** OPC可分化为产生髓鞘的OL,这对于功能性髓鞘的形成是必需的。NP的病理特征与神经元轴突周围髓鞘的病理性丢失相关,其核心在于OL凋亡和OPC分化障碍<sup>[17]</sup>。当神经损伤时,OL凋亡加速,导致髓鞘碎片堆积,诱发MG和AS的吞噬激活以清除碎片;若清除效率低下则会进一步损害髓鞘再生<sup>[18]</sup>。病理状态下,OPC转变为具有免疫细胞特性的细胞<sup>[19-20]</sup>,其

分化能力受到抑制,导致髓鞘再生失败。即使病变部位的OPC增殖分化增加,但这些细胞不表达髓鞘形成的基本效应物,如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)和单羧酸转运蛋白1(MCT1),造成有髓鞘形成能力的OL显著减少<sup>[21]</sup>,新形成的OL难以促进髓鞘形成和提供营养支持<sup>[10,22]</sup>。

这种双重失衡可造成痛觉传导通路的电生理异常,破坏髓鞘绝缘性和离子通道稳态,引发神经元过度兴奋,导致信号传导障碍从可逆的功能异常发展为不可逆的轴突变性<sup>[23]</sup>,进而表现为痛觉过敏(对疼痛刺激的敏感性增加)和异常性疼痛(对通常非疼痛刺激的疼痛感知)。故而,防止OL凋亡和促进OPC增殖分化是缓解NP相关功能障碍的有效策略。

**1.3 靶向调控OL与髓鞘稳态以缓解疼痛** 多项研究从病因验证到干预探索的不同层面,揭示了OL与髓鞘稳态在NP中的核心作用。Gritsch等<sup>[24]</sup>采用白喉毒素(diphtheria toxin, DTX)诱导的特异性OL消融转基因小鼠模型发现,单纯的OL缺失可导致髓鞘蛋白脂蛋白(proteolipid protein, PLP)和髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)表达下调、轴突结构与髓鞘微结构破坏,并诱发冷异常性疼痛和机械性超敏反应。与此呼应,基于人类免疫缺陷病毒(HIV)的多组学分析显示,炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )介导的OPC成熟抑制与髓鞘稳态破坏是NP发生的重要上游事件<sup>[25]</sup>。

基于上述机制,后续动物研究可集中于开发针对性干预手段。针对HIV研究提示的TNF- $\alpha$ 等因子,骨成型蛋白7(BMP7)可抑制TNF- $\alpha$ 诱导的OL凋亡,促进OL生成并上调髓鞘蛋白2',3'-环核苷酸3'-磷酸二酯酶(2',3'-CNPase)和MBP<sup>[26-27]</sup>,在三叉神经痛和慢性坐骨神经压迫损伤(chronic sciatic nerve compression injury, CCI)模型等多种NP模型中缓解疼痛<sup>[28-29]</sup>。Notch通路抑制剂(如DAPT)可解除对OPC分化的抑制,促进髓鞘修复进而缓解NP<sup>[30-31]</sup>。而激活OL上的大麻素受体及其下游的PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路(如使用大麻二酚)则可正向调控OL分化与发育性髓鞘形成,缓解脱髓鞘疾病(如EAE)的病理进程<sup>[32-33]</sup>。氯马斯汀可逆转CCI后的MBP表达降低,恢复髓鞘厚度并缓解机械异常性疼痛<sup>[34]</sup>,展现了促进再髓鞘化的应用潜力。

另有研究显示,肠道菌群代谢物(如甲酚)可远程调节OPC分化及关键髓鞘蛋白MAG、MBP和髓鞘OL糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)表达,影响CNS髓鞘稳态<sup>[35-37]</sup>。采用无菌新生猪模型的研究显示,产前菌群缺失可导致白质发育异常及成熟OL数量下降<sup>[38]</sup>;提示NP防治需考虑“肠-脑



轴”等系统级调控。长期阿片类镇痛药的使用可能诱导OL凋亡(伴随MBP、MAG下调,胱天蛋白酶-3上调),引发阿片类药诱导的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH)<sup>[39]</sup>。这提示部分NP可能由治疗本身诱发,而抑制相关OL凋亡可缓解OIH<sup>[40]</sup>。

从利用DTX消融等模型明确OL在NP中的关键作用,到针对其上游炎症因子(如用BMP7拮抗TNF- $\alpha$ )或下游分化再生过程(如调控Notch、PI3K通路,使用氯马斯汀)开展靶向干预,不同干预策略在不同病因(创伤性、感染性、药物诱导性等)的NP模型中各具潜力。这提示未来NP的精准治疗可依据其亚型病因选择组合策略;同时,肠道菌群等系统因素和阿片类药物的不良反应也为NP的预防与管理提出了新问题。

## 2 OL在炎症中的调控机制及其在NP中的作用

传统观点认为OL在神经炎症过程中无活性,但近期研究显示,OL在CNS免疫调节中可主动发挥作用<sup>[41]</sup>。OL在神经损伤后可分泌多种炎症因子参与NP的发展,如IL-33、IL-24在启动和放大NP相关神经炎症中扮演关键角色。脊髓中多种因子在神经损伤后上调<sup>[42]</sup>,如神经营养因子、生长相关蛋白和神经肽,且脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后神经元与神经胶质细胞之间的相互作用,可生成适应性突触回路并激活细胞内信号转导,从而长期性地加剧NP<sup>[43]</sup>。

**2.1 IL-33/生长刺激表达基因2(ST2)信号轴的核心作用** Zarpelon等<sup>[17]</sup>报道,表达OL转录因子2(oligodendrocyte transcription factor 2, Olig2)的OL是CCI后脊髓中IL-33的主要产生者,而IL-33是引发慢性神经病理性痛觉过敏的关键细胞因子。OL可通过分泌IL-33激活多种信号通路[如核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和Janus激酶2(JAK2)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)],诱导TNF- $\alpha$ 等促炎因子的表达,从而促进疼痛发展<sup>[44]</sup>。研究显示,在坐骨神经部分损伤(spared nerve injury, SNI)后,OL中IL-33及其受体ST2表达上调,尤其是在损伤后3 d显著增加,并在1周时达到峰值。TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 通过启动和增强疼痛通路在疼痛中起重要作用<sup>[45]</sup>。脊髓中OL旁分泌IL-33激活ST2/IL-1受体辅助蛋白受体复合物<sup>[46]</sup>,触发由PI3K/蛋白激酶B(PKB)、mTOR、MAPK和NF- $\kappa$ B组成的细胞内分子信号转导通路,促进TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 合成,与IL-33一起加剧CCI诱导的NP。这3种细胞因子相互作用,协同增强,诱导受体的表达和产生。多项遗传学和药理学研究显示,靶向上述通路可有效镇痛,例如,敲除ST2基因可缓解NP<sup>[17]</sup>;鞘内给予IL-33/ST2信号的中和抗体或可溶性受体同样

有效<sup>[47]</sup>;而抑制TNF- $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ (分别使用中和抗体或受体拮抗剂)也有明确的镇痛作用<sup>[48-49]</sup>。

**2.2 IL-24在OL介导神经炎症中的关键作用** Cai等<sup>[50]</sup>报道,周围神经损伤(peripheral nerve injuries, PNI)可激活OL,分泌IL-24参与炎症反应;抑制IL-24或其受体IL-20R2可减少促炎因子(如IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )的产生,增加抗炎因子(如IL-10)的表达,减轻PNI后的机械性痛觉过敏和热痛觉过敏。此外,OL还能分泌其它促炎细胞因子,包括IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-17,调节炎症部位其它神经胶质细胞的功能<sup>[51-52]</sup>。

总之,OL可分泌多种炎症因子(如IL-33、IL-24),并通过复杂的调控网络,深度参与NP进程。这些炎症因子不仅参与疼痛信号传递,还可通过正反馈环路放大神经炎症反应。这提示OL不仅是髓鞘形成细胞,更是神经炎症的主动参与者和调节者,还可能与其他胶质细胞存在复杂的交互作用。

## 3 OL与其他胶质细胞的交互作用对NP的影响

MG作为CNS的常驻免疫细胞,在损伤反应、感染管理、神经稳态和再生中至关重要。而AS在CNS中通过结构支撑、代谢支持及突触调控维持神经稳态。目前有关MG和AS引发NP的发病机制研究已有进展,但各类神经胶质细胞在NP中的协同工作机制仍需深入探索。

**3.1 神经胶质细胞通过炎症级联反应调控NP** 神经胶质细胞间的炎症信号传递是NP的重要机制。OL及其前体细胞对微环境变化极为敏感。研究显示,MG和AS的衍生因子,如活性氧或成纤维细胞生长因子2、血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子等均可诱导OPC的增殖和分化<sup>[51-54]</sup>,而AS产生的血小板衍生生长因子 $\alpha$ 抑制OPC的分化<sup>[55]</sup>。丹参酮IIA、原花青素、雷公藤等中药的活性成分可抑制MG活化,降低炎症因子表达而缓解NP<sup>[56-57]</sup>。

AS和MG创造的炎症环境是损害OL谱系功能、阻碍髓鞘修复的核心因素。研究显示,在SCI后,MG和AS的活化与OL功能受损之间存在密切的相互作用,三者通过复杂的调控网络共同参与神经炎症与NP的发生<sup>[58-59]</sup>。MG通过分泌IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 和补体C1q诱导反应性AS分泌可溶性毒素,迅速杀死CNS神经元和成熟OL的子集,间接导致慢性疼痛<sup>[58]</sup>。而活化的AS通过分泌CXC趋化因子配体1(CXCL1)、CXCL10等,募集外周免疫细胞浸润中枢,加剧炎症反应,间接导致慢性疼痛<sup>[55,59]</sup>。这种胶质细胞间的相互作用形成正反馈环路,共同导致髓鞘生成障碍和疼痛信号传递异常。此外,活化的MG可高表达Jagged1蛋白,通过Notch受体维持OPC处于未分化状态,阻碍髓鞘再生<sup>[60]</sup>。这种MG-

AS-OL间的恶性互动,共同导致髓鞘生成障碍和疼痛信号传递异常。

针对该调控网络中的关键节点进行干预有望缓解NP。例如,BMP7可通过STAT3途径抑制MG活化并诱导其向抗炎M2型极化,减少炎症介质的释放,从而减轻对AS和OL的炎症抑制<sup>[61]</sup>。M2型MG通过分泌激活素A等因子,促进OPC分化为成熟的髓鞘形成细胞<sup>[62]</sup>。在SNI大鼠模型中,给予Dickkopf相关蛋白3(DKK3)可抑制SNI后脊髓中离子钙结合衔接分子1(Iba-1,MG标志物)表达,促进MG从M1型向M2型转化,抑制神经炎症,进而减轻对OL功能的抑制,缓解NP<sup>[63]</sup>。Notch信号通路也是一个关键靶点。神经损伤中Toll样受体4(TLR4)/NF- $\kappa$ B通路的激活可进一步联动Notch信号,协同抑制髓鞘相关蛋白(如MBP、PLP)的表达,促进炎症因子和环氧化酶-2的合成和释放,最终导致NP。使用 $\gamma$ -分泌酶抑制剂DAPT<sup>[64]</sup>抑制Notch通路,不仅能减少MG活化、促进M2型转化,还可解除对OPC分化的抑制,同时降低AS的炎症反应,最终减轻神经元损伤和痛觉过敏。

总之,MG和AS的活化可通过炎症因子、趋化因子及配体-受体作用(如Notch信号),共同构成一个抑制OL增殖、分化及髓鞘修复的微环境;干预该网络中的关键节点(如BMP7、DKK3、Notch通路)可调节神经炎症并促进OL再生,为NP的治疗提供多靶点策略。

**3.2 神经胶质细胞协同维持髓鞘平衡调控NP** MG和AS不仅通过炎症信号,还通过调节OPC的分化迁移及吞噬髓鞘碎片,影响髓鞘的完整性,共同参与NP病理过程<sup>[65-66]</sup>。OL形成髓鞘需要大量能量,在MS中,AS通过乳酸转运体MCT1向OL提供乳酸作为能量底物,其功能失调可导致OL能量危机,抑制髓鞘维持<sup>[67]</sup>,造成痛觉传导通路的电生理异常。此外,在MS中,AS增生形成致密胶质瘢痕抑制OPC迁移到脱髓鞘病变部位,阻碍神经恢复,促使疼痛慢性化<sup>[55]</sup>。与此相印证,单细胞测序基因本体论(GO)富集分析显示,CCI后三种胶质细胞均呈现功能异质性,其中MG与髓鞘结构的改变相关,AS与轴突髓磷脂生成下调相关,两者均参与OL分化和髓鞘再生停滞的Olig2阶段<sup>[68]</sup>。研究还发现,胶质细胞之间增强的细胞黏附分子1(CADM1)与神经纤毛蛋白-1、血管内皮生长因子A的相互作用,是阻断髓鞘发育和促进脱髓鞘的关键因素,可导致神经元暴露、异位放电,进而促进NP的发展<sup>[69-70]</sup>。

髓鞘碎片的积累可诱导神经炎症,抑制髓鞘再生。髓鞘再生涉及OPC、成熟OL和活化MG之间的复杂协作<sup>[71]</sup>。MG通过经典吞噬机制清除髓鞘碎

片<sup>[72]</sup>。胞外核苷酸如腺苷三磷酸(ATP)、尿苷三磷酸(UTP)通过嘧啶G蛋白偶联P2Y6受体通路触发MG吞噬作用。其他受体,如低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein,LPR)、补体受体3、髓样细胞上表达的触发受体2都参与此过程<sup>[18]</sup>。例如,在EAE模型中,嗜中性粒细胞纳米囊泡可提高MG的髓鞘清除效率,减轻神经炎症<sup>[73]</sup>;AS也参与髓鞘清除过程,如其表达的趋化因子CXCL10可吸引MG以清除髓鞘碎片。另有研究显示,低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)在AS中广泛表达,且AS溶酶体中存在脂滴或髓鞘膜样碎片积累,提示AS可通过LRP1介导的内吞作用吞噬SCI后的髓鞘碎片;若敲除LRP1基因则使髓鞘清除效率降低,导致痛觉的敏感性升高<sup>[74-76]</sup>。因此,MG和AS通过清除髓鞘碎片,与OL协同维护髓鞘稳态,该过程失调则参与NP发生<sup>[77]</sup>。

**3.3 神经胶质细胞通过嘌呤能及谷氨酸能信号调控NP** ATP作为CNS中重要的嘌呤信号分子,可激活胶质细胞的嘌呤受体,进而参与调控神经损伤修复及病理进程;其主要通过腺苷(P1)受体和ATP/ADP(P2)受体发挥作用,而后者可分为离子通道型P2X受体(P2XR)与G蛋白偶联型P2Y受体(P2YR)。在生理状态下,AS可通过囊泡等方式释放少量ATP,参与细胞的正常通信。而AS与OL之间由连接蛋白(connexin,CX)43和CX47构成的缝隙连接,是维持OL代谢稳态、离子平衡及晚期分化与髓鞘完整性的关键结构基础<sup>[78-79]</sup>。这一重要支持作用在MS等脱髓鞘病变中已得到印证,其病理状态下CX43和CX47表达下调,提示OL的存活与功能维系依赖于该缝隙连接耦联的正常运作<sup>[80]</sup>。然而,在SCI等病理环境中,活化的AS发生显著的功能转换:其细胞膜上的CX43蛋白,从主要参与形成支持性的缝隙连接,转变为大量开放“泄漏性”的CX43半通道。成为ATP异常大量释放的核心病理门户<sup>[81]</sup>。这成为ATP及趋化因子(如CXCL1、CXCL12)异常大量释放的核心病理门户,不仅竞争性破坏对OL的结构支持,且参与诱导持续性机械性疼痛。

ATP通过激活众多受体介导胶质细胞的特征性病理应答。一方面ATP可激活AS上的P2Y12受体(P2Y12R),驱动其增殖和迁移至损伤部位以形成保护性屏障,并调控OPC的命运——MG被激活后释放的ATP,可通过OPC上的P2Y12R促进其异常增殖并抑制其向成熟OL分化;而AS在机械刺激下释放的ATP,则通过激活OPC上的P2Y1R和P2X7受体(P2X7R)诱发Ca<sup>2+</sup>振荡,其中P2X7R还能介导高ATP环境下OPC的迁移。另一方面,ATP是MG极化和功能调控的关键信号,是激活M1型促炎MG的核心



分子，其中P2X4R通过募集Kv1.3钾通道并诱导钙瞬变来介导此活化过程，构成NP中MG活化的核心机制<sup>[82]</sup>；同时，P2Y6R通过感知ATP/UDP触发吞噬作用，P2X7R也能显著增强MG的吞噬能力。此外，过量的ATP及其引发的炎症环境对OL谱系构成直接威胁：OPC/OL上P2X7R的过度激活可导致胞内Ca<sup>2+</sup>超载，引发OL死亡，成为脱髓鞘病变的关键机制<sup>[83]</sup>；P2X7R的激活还能强力促进MG释放IL-1β等炎症因子，这些因子连同其他由活化MG释放的促炎因子，共同构成对OL的持续性炎症打击。与此相对，ATP的代谢产物腺苷则通过A2A受体发挥抑制OL炎症反应、促进其存活的保护性作用。ATP通过激活一系列特定受体，直接或间接引发OL死亡并触发神经炎症，导致广泛脱髓鞘与轴突微环境稳态破坏，神经传导延迟，从而沿轴突逐步增加钠通道以进行补偿，神经元的病理性过度兴奋，最终表现为痛觉过敏。

谷氨酸信号异常是另一重要交互机制。MG释放的TNF-α抑制AS的谷氨酸转运体，导致细胞外谷氨酸蓄积。过量的谷氨酸可激活OL的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和代谢型谷氨酸受体5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)，引发Ca<sup>2+</sup>超载和线粒体功能障碍，神经元过度活跃，导致疼痛信号传递异常<sup>[84-85]</sup>。同时，谷氨酸蓄积会带来兴奋性毒性，引发MS轴突和OL病变，促进疼痛的发生发展<sup>[81]</sup>。谷氨酸过量还通过α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体诱发OL水肿和溶解。在EAE模型中，用AMPA和红藻氨酸拮抗剂治疗可显著降低OL和神经

元的死亡和疾病严重程度<sup>[86]</sup>。综上，神经胶质细胞之间通过嘌呤能和谷氨酸能信号进行广泛交互，共同构成调控NP的复杂网络。

4 总结与展望

OL是CNS中主要的成髓鞘细胞，对于神经信号的迅速传递至关重要。本文系统阐述了OL可通过调控髓鞘稳态、介导神经炎症及参与胶质细胞网络交互等多重机制，在NP中发挥关键作用。现有研究不仅揭示了OL凋亡、分化异常及细胞因子分泌在NP发生发展中的重要意义，也为靶向OL的治疗策略提供了实验依据，如促进髓鞘修复、阻断IL-33/ST2等炎症信号通路等(表1)。然而，该领域仍存在诸多挑战，未来研究需着力于深入解析NP进程中OL的异质性及其功能亚群的动态演变规律，结合单细胞测序与空间转录组等前沿技术，探究不同阶段OL参与疼痛调控的分子基础；同时，应进一步阐释OL与AS、MG所形成的复杂交互网络，特别是在代谢耦联、嘌呤能信号传递及免疫调节中的协同机制，从而揭示其在中枢敏化过程中的整合作用；在转化研究方面，开发精准靶向中枢OL的药物递送系统，优化促进髓鞘再生的小分子化合物，并建立更符合人类疾病特征的动物模型及干细胞平台，将成为推动临床治疗突破的关键；此外，从系统层面关注OL在外周-中枢轴、肠-脑轴等多系统交互中的作用，也将为全面理解NP病理机制和开发新的治疗策略提供重要视角。通过多学科交叉与技术创新，深化对OL在NP中功能机制的认识，有望为NP的精准防治开辟新的道路。

表1 少突胶质细胞与神经病理性疼痛的相关研究进展  
Tab.1 Research progress of oligodendrocytes in neuropathic pain

| 作用机制     | 关键发现                                 | 分子与通路                                   | 实验模型与干预            | 参考文献    |
|----------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|---------|
| 髓鞘稳态失衡   |                                      |                                         |                    |         |
| OL凋亡与脱髓鞘 | OL消融导致轴突变性、髓鞘破坏，诱发机械性与冷异常性疼痛         | PLP、MAG表达降低                             | DTX诱导OL消融转基因小鼠模型   | [24]    |
|          | 阿片类药物诱导OL凋亡，激活Caspase-3，减少MBP和MAG    | MBP、MAG表达下降；Caspase-3表达上调               | OIH模型              | [39-40] |
|          | HIV感染及抗逆转录病毒治疗抑制OPC分化，破坏髓鞘完整性        | IL-1β、TNF-α通过eIF2α磷酸化抑制分化               | HIV感染者脑皮质转录组分析     | [25]    |
| OPC分化障碍  | Notch通路激活阻碍OPC向成熟OL分化                | Notch1/Jagged1信号增强；2',3'-CNPase、MBP表达降低 | SCI小鼠模型            | [31]    |
| 靶向髓鞘修复   | BMP7抑制OL凋亡，促进分化并缓解疼痛                 | BMP7/STAT3通路激活；2',3'-CNPase、MBP表达上调     | 慢性压迫性三叉神经痛及SCI大鼠模型 | [26-29] |
|          | 氯马斯汀逆转MBP表达下降，恢复髓鞘厚度                 | MBP表达恢复                                 | CCI小鼠模型            | [34]    |
|          | 大麻二酚激活PI3K/Akt/mTOR通路                | PI3K/Akt/mTOR通路活化促进OPC分化和髓鞘形成           | EAE小鼠模型(腹腔注射)      | [33]    |
|          | DAPT抑制Notch通路，促进髓鞘再生并减轻化学治疗引起的周围神经病变 | Notch信号通路抑制                             | 化学治疗引起的周围神经病变大鼠模型  | [64]    |

(续表)

| 作用机制       | 关键发现                                  | 分子与通路                                          | 实验模型与干预                   | 参考文献    |
|------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|---------|
| 炎症因子调控     |                                       |                                                |                           |         |
| IL-33/ST2轴 | OL自分泌IL-33激活ST2受体,触发促炎因子级联反应          | IL-33/ST2轴激活NF-κB、ERK通路;TNF-α、IL-1β合成增加        | CCI、SNI小鼠模型               | [17]    |
|            | ST2基因敲除小鼠疼痛减轻,证实IL-33是痛觉过敏关键介质        | ST2受体缺失中断IL-33信号传导                             | ST2基因敲除小鼠                 | [44]    |
| IL-24通路    | OL分泌IL-24激活IL-20R2受体,加剧神经炎症           | IL-24/IL-20R2介导促炎因子(IL-1β、TNF-α)增加,抗炎因子IL-10减少 | SNI/CCI小鼠模型(鞘内注射IL-24拮抗剂) | [50]    |
| 胶质细胞交互作用   |                                       |                                                |                           |         |
| MG-OL交互    | M1型MG分泌Jagged1,激活Notch受体抑制OPC分化       | Notch/Jagged1信号增强导致分化停滞                        | 铜酮诱导脱髓鞘模型                 | [60]    |
|            | P2X4受体介导MG活化并释放IL-1β, P2X4拮抗剂缓解痛敏     | P2X4受体激活促进IL-1β释放                              | 实验性自身免疫性神经炎大鼠模型           | [82]    |
|            | rDKK3促进MG向M2型极化                       | M2型标志物CD206表达增加,促炎因子减少                         | SNI大鼠模型                   | [63]    |
| AS-OL交互    | AS瘢痕阻碍OPC迁移;乳酸转运体MCT1功能障碍致能量危机        | MCT1功能障碍导致髓鞘维持失败                               | MS模型                      | [55,60] |
|            | AS通过LRP1吞噬髓鞘碎片,LRP1缺失加重痛敏             | LRP1介导的髓鞘清除效率降低                                | SCI小鼠模型                   | [74]    |
| 嘌呤信号异常     | ATP通过P2X7受体诱发OL钙超载死亡;P2Y12受体激活OPC异常增殖 | P2X7受体激活致钙超载;P2Y12受体介导增殖分化失衡                   | 体外OPC细胞培养及脱髓鞘模型           | [83]    |
|            | CX43半通道释放ATP,激活神经元NMDA受体              | CX43-ATP-NMDA受体通路引发痛觉过敏                        | CCI大鼠模型(CX43抑制剂)          | [78]    |
| 谷氨酸兴奋毒性    | 谷氨酸蓄积激活OL NMDA和mGluR5,导致钙稳态失衡         | NMDA/mGluR5受体激活引发线粒体损伤                         | EAE模型(AMPA受体拮抗剂治疗)        | [86]    |

OL. 少突胶质细胞; Caspase-3. 胱天蛋白酶3; MBP. 髓鞘碱性蛋白; PLP. 髓鞘蛋白脂蛋白; MAG. 髓鞘相关糖蛋白; OPC. 少突胶质细胞前体细胞; DTX. 白喉毒素; IL. 白细胞介素; TNF-α. 肿瘤坏死因子α; OIH. 阿片类药物诱导的痛觉过敏; 2',3'-CNase. 2',3'-环核苷酸 3'-磷酸二酯酶; BMP7. 骨成型蛋白7; mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; SCL. 脊髓损伤; CCI. 慢性坐骨神经压迫损伤; EAE. 实验性自身免疫性脑脊髓炎; DAPT. 一种Notch通路抑制剂; ST2. IL-33受体; SNI. 坐骨神经部分损伤; MG. 小胶质细胞; AS. 星形胶质细胞; MCT1. 单羧酸转运蛋白1; LRP1. 低密度脂蛋白受体相关蛋白1; P2X受体. 离子通道型ATP受体; rDKK3. 重组人Dickkopf相关蛋白3; P2Y受体. G蛋白偶联型ATP受体; CX43. 连接蛋白43; NMDA. N-甲基-D-天冬氨酸; mGluR5. 代谢型谷氨酸受体5; MS. 多发性硬化症

【参考文献】

[1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.

[2] Hange N, Poudel S, Ozair S, et al. Managing chronic neuropathic pain: recent advances and new challenges[J]. *Neurol Res Int*, 2022, 2022: 8336561.

[3] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(5): 409-436.

[4] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(12): 705-710.

[5] Li S, Zhao F, Tang Q, et al. Sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SERCA2b) mediates oxidation-induced endoplasmic reticulum stress to regulate neuropathic pain[J]. *Brit J Pharmacol*, 2022, 179 (9): 2016-2036.

[6] Ghazisaeidi S, Muley MM, Salter MW. Neuropathic pain: mechanisms, sex differences, and potential therapies for a global problem[J]. *Annu Rev Pharmacol*, 2023, 63: 565-583.

[7] Benamer N, Vidal M, Balia M, et al. Myelination of parvalbumin interneurons shapes the function of cortical sensory inhibitory circuits[J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 5151.

[8] Moore S, Meschkat M, Ruhwedel T, et al. A role of oligodendrocytes in information processing[J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 5497.

[9] Khelfaoui H, Ibaceta-Gonzalez C, Angulo MC. Functional myelin in cognition and neurodevelopmental disorders[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81 (1): 181.

[10] Borghi SM, Fattori V, Hohmann MSN, et al. Contribution of spinal cord oligodendrocytes to neuroinflammatory diseases and pain[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26 (31): 5781-5810.

[11] Balzani E, Fanelli A, Malafoglia V, et al. A review of the clinical and therapeutic implications of neuropathic pain[J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (9): 1239.

[12] Lazzarotto A, Hamzaoui M, Tonietto M, et al. Time is myelin: early cortical myelin repair prevents atrophy and clinical progression in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2023, 147 (4): 1331-1343.

[13] Moser T, Akgün K, Proschmann U, et al. The role of TH17 cells in multiple sclerosis: therapeutic implications[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (10): 102647.

[14] Li R, Bar-Or A. The multiple roles of B cells in multiple sclerosis and their implications in multiple sclerosis therapies[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(4): a029108.

[15] Kamarehei M, Kabudanian Ardestani S, Firouzi M, et al. Increased expression of endoplasmic reticulum stress-related caspase-12 and



- CHOP in the hippocampus of EAE mice[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 147: 174-182.
- [16] Van Schaik PEM, Zuhorn IS, Baron W. Targeting fibronectin to overcome remyelination failure in multiple sclerosis: the need for brain- and lesion-targeted drug delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (15): 8418.
- [17] Zarpelon AC, Rodrigues FC, Lopes AH, *et al.* Spinal cord oligodendrocyte-derived alarmin IL-33 mediates neuropathic pain [J]. *FASEB J*, 2015, 30 (1): 54-65.
- [18] Xu T, Liu C, Deng S, *et al.* The roles of microglia and astrocytes in myelin phagocytosis in the central nervous system[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(3): 325-340.
- [19] Kirby L, Jin J, Cardona JG, *et al.* Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3887.
- [20] Clayton BLL, Tesar PJ. Oligodendrocyte progenitor cell fate and function in development and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 73: 35-40.
- [21] Osipovitch M, Asenjo Martinez A, Mariani JN, *et al.* Human ESC-derived chimeric mouse models of Huntington's disease reveal cell-intrinsic defects in glial progenitor cell differentiation[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24: 107-122.e107.
- [22] Philips T, Bento-Abreu A, Nonneman A, *et al.* Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2013, 136 (2): 471-482.
- [23] Ding YQ, Qi JG. Sensory root demyelination: transforming touch into pain[J]. *Glia*, 2022, 70(3): 397-413.
- [24] Gritsch S, Lu J, Thilemann S, *et al.* Oligodendrocyte ablation triggers central pain independently of innate or adaptive immune responses in mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5472.
- [25] McGuire JL, Grinspan JB, Jordan-Sciutto KL. Update on central nervous system effects of HIV in adolescents and young adults[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2023, 20(2): 19-28.
- [26] 殷利军, 陈辉, 熊利泽. 神经病理性疼痛动物模型的选择与建立[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(10): 725-730.
- [27] Markusson S, Raasakka A, Schröder M, *et al.* Nanobodies against the myelin enzyme CNPase as tools for structural and functional studies[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(1): e16274.
- [28] Chen K, Wei X, Wang R, *et al.* BMP7 alleviates trigeminal neuralgia by reducing oligodendrocyte apoptosis and demyelination[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24 (1): 143.
- [29] Saito H, Katagiri A, Okada S, *et al.* Ascending projections of nociceptive neurons from trigeminal subnucleus caudalis: a population approach[J]. *Exp Neurol*, 2017, 293: 124-136.
- [30] Wang C, Zhang CJ, Martin BN, *et al.* IL-17 induced NOTCH1 activation in oligodendrocyte progenitor cells enhances proliferation and inflammatory gene expression[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15508.
- [31] Li C, Huang S, Zhou W, *et al.* Effects of the notch signaling pathway on secondary brain changes caused by spinal cord injury in mice[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47 (6): 1651-1663.
- [32] Mather ML, Jeffries MA, Wood TL. The mechanistic target of rapamycin as a regulator of metabolic function in oligodendroglia during remyelination[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 63: 102193.
- [33] Giacoppo S, Pollastro F, Grassi G, *et al.* Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis[J]. *Fitoterapia*, 2017, 116: 77-84.
- [34] Zhu TT, Wang H, Liu PM, *et al.* Clemastine-induced enhancement of hippocampal myelination alleviates memory impairment in mice with chronic pain[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 190: 106375.
- [35] Lynch C, Nagpal J, Clarke G, *et al.* Wrapping things up: recent developments in understanding the role of the microbiome in regulating myelination[J]. *Curr Opin Physiol*, 2021, 23: 100468.
- [36] Tang W, Wang Q, Sun M, *et al.* The gut microbiota-oligodendrocyte axis: a promising pathway for modulating oligodendrocyte homeostasis and demyelination-associated disorders[J]. *Life Sci*, 2024, 354: 122952.
- [37] Mayerl S, Heuer H. Thyroid hormone transporter Mct8/Oatp1c1 deficiency compromises proper oligodendrocyte maturation in the mouse CNS[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 184: 106195.
- [38] Ahmed S, Travis SD, Díaz-Bahamonde FV, *et al.* Early influences of microbiota on white matter development in germ-free piglets[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 807170.
- [39] 岳亮, 熊源长. 神经胶质细胞在神经病理性疼痛和抑郁共病中的作用[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(6): 407-412.
- [40] Wang XX, Cui LL, Gan SF, *et al.* Inhibition of oligodendrocyte apoptosis in the prelimbic medial prefrontal cortex prevents fentanyl-induced hyperalgesia in rats[J]. *J Pain*, 2022, 23 (6): 1035-1050.
- [41] Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 283.
- [42] Liu Y, Wang H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15 (2): 189-198.
- [43] Gwak YS, Hulsebosch CE, Leem JW. Neuronal-glial interactions maintain chronic neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 2480689.
- [44] Li HN, Yang QQ, Wang WT, *et al.* Red nucleus IL-33 facilitates the early development of mononeuropathic pain in male rats by inducing TNF- $\alpha$  through activating ERK, p38 MAPK, and JAK2/STAT3[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 150.
- [45] Rutkowski MD, DeLeo JA. The role of cytokines in the initiation and maintenance of chronic pain[J]. *Drug News Perspect*, 2002, 15 (10): 626-632.
- [46] Arora H, Javed B, Kutikuppala LVS, *et al.* ST2 levels and neurodegenerative diseases: is this a significant relation? [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(5): 2812-2817.
- [47] 韩萍. 脊髓IL-33及受体ST2在小鼠炎症痛及电针镇痛中的作用及机制[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [48] Schäfers M, Svensson CI, Sommer C, *et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(7): 2517-21.
- [49] Hsieh CT, Lee YJ, Lee JW, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist ameliorates the pain hypersensitivity, spinal inflammation and oxidative stress induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104686.
- [50] Cai Y, He C, Dai Y, *et al.* Spinal interleukin-24 contributes to neuropathic pain after peripheral nerve injury through interleukin-20 receptor2 in mice[J]. *Exp Neurol*, 2024, 372: 114643.
- [51] Ma Q, Tian JL, Lou Y, *et al.* Oligodendrocytes drive neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease

- via the prosaposin-GPR37-IL-6 axis[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(2): 115266.
- [52] Wang C, Zhang CJ, Martin BN, *et al.* IL-17 induced NOTCH1 activation in oligodendrocyte progenitor cells enhances proliferation and inflammatory gene expression[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15508.
- [53] Li X, Ding Z, Liu K, *et al.* Astrocytic phagocytosis of myelin debris and reactive characteristics *in vivo* and *in vitro*[J]. *Biol Cell*, 2023, 115 (12): e202300057.
- [54] Rahimian R, Perlman K, Canonne C, *et al.* Targeting microglia-oligodendrocyte crosstalk in neurodegenerative and psychiatric disorders[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27 (9): 2562-2573.
- [55] Nutma E, van Gent D, Amor S, *et al.* Astrocyte and oligodendrocyte cross-talk in the central nervous system[J]. *Cells*, 2020, 9 (3): 600.
- [56] Hu L, An E, Zhu Z, *et al.* Grape seed-derived procyanidins decreases neuropathic pain and nerve regeneration by suppression of Toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor-88 signaling[J]. *Mol Pain*, 2024, 20: 17448069241256466.
- [57] Zhang ZQ, Ji SM, Yang LY, *et al.* Triptolide alleviates neuropathic pain by inhibiting the activation of microglial Toll-like receptor 3 [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21 (6): 150.
- [58] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541 (7638): 481-487.
- [59] Schröder LJ, Mulenge F, Pavlou A, *et al.* Dynamics of reactive astrocytes fosters tissue regeneration after cuprizone-induced demyelination[J]. *Glia*, 2023, 71 (11): 2573-2590.
- [60] Ji A, Xu J. Neuropathic pain: biomolecular intervention and imaging via targeting microglia activation[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1343.
- [61] Wei X, Huang C, Chen K, *et al.* BMP7 attenuates neuroinflammation after spinal cord injury by suppressing the microglia activation and inducing microglial polarization via the STAT3 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48 (9): 2687-2700.
- [62] Miron VE, Boyd A, Zhao JW, *et al.* M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1211-1218.
- [63] Zhang LQ, Gao SJ, Sun J, *et al.* DKK3 ameliorates neuropathic pain via inhibiting ASK-1/JNK/p-38-mediated microglia polarization and neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 129.
- [64] Qin B, Li Y, Liu X, *et al.* Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincristine-induced peripheral neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715: 134624.
- [65] 刘丽, 李琦, 杜欣珂, 等. M2型小胶质细胞极化促进少突胶质祖细胞的分化——促进多发性硬化症髓鞘再生的有效途径[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2): 126-132.
- [66] Chen C, Shu Y, Yan C, *et al.* Astrocyte-derived clusterin disrupts glial physiology to obstruct remyelination in mouse models of demyelinating diseases[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7791.
- [67] 邢文晓, 罗富成, 吕涛. 中枢神经系统中的星形胶质细胞通过多种机制调控髓鞘发育和再生[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2025, 52(7): 1792-1803.
- [68] Li D, Yang K, Li J, *et al.* Single-cell sequencing reveals glial cell involvement in development of neuropathic pain via myelin sheath lesion formation in the spinal cord[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 213.
- [69] Franklin RJM, Bodini B, Goldman SA. Remyelination in the Central Nervous System[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024, 16(3): a041371.
- [70] Narine M, Colognato H. Current insights into oligodendrocyte metabolism and its power to sculpt the myelin landscape[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 892968.
- [71] Kalafatakis I, Karageorgos D. Oligodendrocytes and microglia: key players in myelin development, damage and repair[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1058.
- [72] Baaklini CS, Ho MFS, Lange T, *et al.* Microglia promote remyelination independent of their role in clearing myelin debris[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113574.
- [73] Shen S, Cheng X, Zhou L, *et al.* Neutrophil nanovesicle protects against experimental autoimmune encephalomyelitis through enhancing myelin clearance by microglia[J]. *ACS Nano*, 2022, 16 (11): 18886-18897.
- [74] Song W, Junhao D, Haitao F, *et al.* Astrocytes directly clear myelin debris through endocytosis pathways and followed by excessive gliosis after spinal cord injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(1): 20-26.
- [75] Wan T, Zhu W, Zhao Y, *et al.* Astrocytic phagocytosis contributes to demyelination after focal cortical ischemia in mice[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1134.
- [76] Wang S, Deng J, Fu H, *et al.* Astrocytes directly clear myelin debris through endocytosis pathways and followed by excessive gliosis after spinal cord injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(1): 20-26.
- [77] Jiang L, Wang Y, Wu QZ, *et al.* Microglia modulate integrity of myelin and proliferation of oligodendrocyte precursor cells in murine model of bone cancer pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 996: 177585.
- [78] 王凌云. Cx43介导的星形与少突胶质细胞间连接调控少突胶质前体细胞发育分化的作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
- [79] 黎义. 少突胶质细胞内CaMKII调控Cx43/Cx47缝隙链接耦连功能参与颞叶癫痫中脑白质损伤的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [80] Basu R, Sarma JD. Connexin 43/47 channels are important for astrocyte/oligodendrocyte cross-talk in myelination and demyelination[J]. *J Biosci*, 2018, 43(5): 1055-1068.
- [81] Liu Y, Cai X, Shi B, *et al.* Mechanisms and therapeutic prospects of microglia-astrocyte interactions in neuropathic pain following spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(4): 4654-4676.
- [82] Inoue K. Role of the P2X4 receptor in neuropathic pain[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 47: 33-39.
- [83] Agostinho P, Madeira D, Dias L, *et al.* Purinergic signaling orchestrating neuron-glia communication[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 162: 105253.
- [84] Boccuni I, Bas-Orth C, Bruehl C, *et al.* Glutamate transporter contribution to retinal ganglion cell vulnerability in a rat model of multiple sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 187: 106306.
- [85] Su Y, Verkhratsky A, Yi C. Targeting connexins: possible game changer in managing neuropathic pain?[J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(7): 642-659.
- [86] Ponath G, Park C, Pitt D. The role of astrocytes in multiple sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 217.