

少突胶质细胞的研究进展

朱秀婷¹, 张丽丽², 冯勋刚^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月23日; 录用日期: 2022年9月18日; 发布日期: 2022年9月26日

摘要

少突胶质细胞是中枢神经系统中具有代表性的一类胶质细胞。除了直接形成髓鞘, 少突胶质细胞在神经元的轴突生长、神经损伤后的修复过程中发挥了重要性作用。最新的研究表明, 少突胶质细胞通过影响神经元的能量代谢而在维持神经元结构和功能稳定方面发挥重要的作用。本文就近年来围绕少突胶质细胞在髓鞘形成、损伤后修复以及能量代谢方面的进展做一综述, 旨在为少突胶质细胞相关疾病的治疗研究提供参考。

关键词

少突胶质细胞, 髓鞘形成, 营养支持, 物质交换

Advances in Oligodendrocyte Research

Xiuting Zhu¹, Lili Zhang², Xungang Feng^{2*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 23rd, 2022; accepted: Sep. 18th, 2022; published: Sep. 26th, 2022

Abstract

Oligodendrocytes are representative glial cells in the central nervous system. In addition to forming myelin directly, oligodendrocytes play an important role in neuronal axonal growth and repair after nerve injury. Recent studies have shown that oligodendrocytes play an important role in maintaining the structural and functional stability of neurons by influencing their energy meta-

*通讯作者。

bolism. This review focuses on the recent advances in myelination, post-injury repair and energy metabolism of oligodendrocytes, in order to provide reference for the treatment of oligodendrocyte-related diseases.

Keywords

Oligodendrocytes, Myelination, Nutritional Support, Material Exchange

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胶质细胞是神经系统中除神经元以外的主要细胞类型，包括少突胶质细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞。作为中枢神经系统的支持细胞，胶质细胞在神经元的生长、迁移、分化、轴突生长、损伤修复发挥了关键作用；胶质细胞的生理、病理变化与一系列中枢神经系统疾病如多发性硬化、阿尔茨海默病等的发生、发展密切相关。本文围绕近年来国内外在少突胶质细胞形成髓鞘、调控神经损伤后修复以及对神经元的能量代谢支持方面的进展进行综述，旨在为少突胶质细胞相关疾病的治疗研究提供参考。

2. 少突胶质细胞的功能

2.1. 少突胶质细胞的起源

少突胶质细胞由中枢神经系统中髓鞘化少突胶质细胞的专性祖细胞——少突细胞前体细胞 (Oligodendrocyte progenitor cells, OPCs) 分化而来。在胚胎时期，OPCs 最初起源于外胚层腹侧前脑的内侧神经节突起和前部内足突起区[1]，在多种生长因子的调控下 OPCs 向整个中枢神经系统广泛迁移[2]，最终分化、成熟为具备髓鞘形成能力的少突胶质细胞。OPCs 的数量在新生儿时数量达到最高，到幼儿时期下降，并在 5 岁时接近稳定的数量[3]。OPCs 具有干细胞特性[4]，当中枢神经系统发生损伤时，OPCs 可向少突胶质细胞的增殖和分化增加以满足再生修复的需求。

少突胶质细胞包绕轴突，形成髓鞘，并对神经元提供支持，具体如下。

2.2. 少突胶质细胞与髓鞘形成和再生修复

在中枢神经系统中，髓鞘由环绕轴突的少突胶质细胞的质膜向外延伸、围绕轴突而形成。髓鞘的结构完整性是动作电位沿髓鞘轴突的传播的基础。髓鞘形成是一个持续的过程，胚胎第六个月时，首先在苍白球、内囊后肢和丘脑出现，并在童年早期以高速率发生，在青春期略有放缓，一直持续到成年早期。并非所有的轴突都能被少突胶质细胞包绕形成髓鞘，髓鞘化只出现在一部分轴突上，目前尚未发现影响轴突是否髓鞘化的决定因素。在髓鞘形成的过程中，少突胶质细胞使用高度动态的过程不断地感知其所在环境，一些未知的分子可能参与了少突胶质细胞感知环境的过程。在初次接触轴突膜时，少突胶质细胞的尖端首先形成一个特殊的膜域用于保持轴突 - 胶质细胞间的持续通信；然后，该膜域内发生极性蛋白的定位和活性改变以及髓鞘形成相关 mRNA 的定向转运和蛋白质翻译，这些变化进一步引发少突胶质细胞向轴突的极化，此为髓鞘形成的关键阶段。此后，少突胶质细胞髓鞘膜发生横向及纵向扩张并完成对轴突的包裹；与轴突密切接触的髓鞘膜边缘向未来的郎飞氏节点移动，在那里它们对齐形成副结环。

髓鞘形成之初, 少突胶质细胞膜的表面由于存在高度带电的磷脂, 如磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2), 而抑制髓鞘膜之间紧密排列。然而, 带负电荷的膜表面会吸引少突胶质细胞中含量丰富的碱性蛋白, 如髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)。MBP 与 PIP2 高度亲和, 通过中和膜磷脂, MBP 将两个双层膜类似拉链的结合在一起, 形成主致密线, 并允许髓磷脂的生长。髓鞘的形成在长度、数量和厚度上具有可塑性[5]。神经元活动的增加可在生理及病理情况下促进单个少突胶质细胞形成髓鞘[6] [7], 即适应性髓鞘形成。例如运动学习可显著增加白质的髓鞘化, 而社会和感觉剥夺可减少相关大脑区域的髓鞘化, 一种可能的机制是突触囊泡的释放可以局部地以突触外的方式影响个别少树突细胞的行为过程, 或者个别少树突细胞可以识别其环境中突触囊泡释放的累积水平, 并整合这一信息来调节其髓鞘化的总体增益。

髓鞘含有 OPCs 分化抑制剂, 它阻止 OPCs 在没有暴露轴突的情况下进行分化。髓鞘脱落降解后, 活化的小胶质细胞和巨噬细胞会随着 CD8⁺、CD4⁺和 B 淋巴细胞的激增而被招募来吞噬含有 OPCs 分化抑制剂的髓鞘碎片, 并产生大量的细胞因子, 触发 OPCs 激活、迁移[8]。多种转录因子在被激活的 OPCs 中表达, 这些与活化相关的基因表达的变化对随后的再生过程至关重要。招募到脱髓鞘区域的 OPCs 经历了与发育髓鞘形成相似的生长阶段, 分化、成熟形成的少突胶质细胞扩张、包裹轴突, 并经历细胞质的压实, 最终实现再髓鞘[9]。目前已经发现, 两个关键的 OPCs 分化负调控通路——Notch 通路, 允许 OPCs 扩张, 但抑制分化和髓鞘形成, 其在脱髓鞘病变中的活性可能是通过激活的星形胶质细胞来源的内皮素-1 来实现的, 这部分归因于 OPCs 中非规范 Notch 信号的竞争性激活; WNT 通路, 其在少突胶质细胞中的失调导致了发育髓鞘化和重髓鞘化的严重延迟。此外, 维甲酸受体 RXR- γ 通路促进少突胶质细胞的发育和髓鞘化[10]。在再髓鞘形成过程中, 轴突没有不可逆的损伤是再髓鞘形成的一个先决条件。随着年龄增加, OPCs 分化为少突胶质细胞的能力下降, 髓鞘再生效率降低。

2.3. 少突胶质细胞的能量代谢及对神经元的能量支持

少突胶质细胞作为中枢神经系统的成髓鞘细胞, 不仅在髓鞘形成方面支持神经元, 还产生一系列生长因子以调节神经元存活, 这些生长因子主要包括脑源性神经营养因子、神经调节蛋白-1 [11]、神经营养因子-3 [12]、胶质细胞源性神经营养因子和胰岛素样生长因子-1 等。

近年来, 少突胶质细胞对神经元的支持研究主要围绕能量代谢方面。能量代谢是指有机体在物质代谢过程中能量的产生、释放、转换及利用的过程, 充足的能量代谢是一切生命现象的基础。大脑作为机体的主要耗能器官, 所需的能量消耗占整个机体的 20%, 其中葡萄糖是主要的能量供应来源。神经元有显著的代谢需求[13]。需要大量的 ATP 来维持 Na⁺/K⁺通道的活性, 以确保动作电位重复放电的持续。然而神经元自身直接应用葡萄糖的能力有限, 近年来研究表明, 神经元主要依赖胶质细胞产生和释放的葡萄糖代谢物来满足其能量需求[14], 这和一直以来认为神经元可以有效地利用乳酸的想法不谋而合, 虽然大脑中的乳酸长期以来一直被认为是脑损伤和缺氧的标志, 但乳酸现在被认为在中枢神经系统中具有生理功能[15]。神经元的乳酸主要来源于少突胶质细胞和星形胶质细胞内葡萄糖的分解代谢。早在几十年前, 就有科学家提出胶质细胞有助于神经元代谢支持的概念, 即所谓的星形胶质细胞 - 神经元乳酸穿梭假说, 然而, 星形胶质细胞与神经元的接触较局限。相比之下, 少突胶质细胞则良好通过髓鞘与轴突相连, 以支持神经元的代谢需求[16]。

少突胶质细胞与轴突的代谢耦合概念是神经科学的一个重要新进展。少突胶质细胞表达葡萄糖转运蛋白 1 (Glucose Transporters1, GLUT1), 葡萄糖通过 GLUT1 进入少突胶质细胞后首先经过糖酵解生成丙酮酸, 在缺氧条件下, 丙酮酸被乳酸脱氢酶转化为乳酸; 在有氧情况下, 丙酮酸进入三羧酸循环以维持神经元能量稳态。然而成熟的少突胶质细胞即使在有氧气的情况下[17], 也严重依赖糖酵解来产生 ATP。

少突胶质细胞表达葡萄糖衍生代谢物的特定转运体 - 单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs), 乳酸和丙酮酸通过少突胶质细胞特异性单羧酸转运体 MCT1 传递到轴突间隙, 后被神经元通过 MCT2 摄取, 为其提供能量[18]。在器官型脊髓切片培养中, 使用 MCTs 特异性药物抑制剂抑制少突胶质细胞特异性 MCT1 会导致轴突损伤和神经元丢失。在活体实验中, 多种因素可以引起乳酸代谢异常, 如基因下调抑制少突胶质细胞中 MCT1 的表达、MCTs 抑制剂抑制乳酸和质子转运等均可以导致严重的轴索损伤[19]。此外, 神经元活动导致谷氨酸释放到轴突周围空间, 在那里它激活内层髓鞘膜的 n-甲基-d-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体, 进而触发 GLUT1 转位到髓鞘表面和/或少突胶质细胞胞体, 以增加葡萄糖摄取和乳酸、丙酮酸的可用性。而单羧酸转运体的分布不受 NMDA 的影响[20]。除了通过乳酸穿梭, 营养物质运输的另一种途径是通过缝隙连接。少突胶质细胞通过与轴突的缝隙连接, 将血管系统与神经元连接起来, 这也进一步保证了神经元的代谢需求。

3. 少突胶质细胞与神经系统疾病

少突胶质细胞功能障碍或凋亡可导致髓鞘损伤, 引发一系列的中枢神经系统疾病包括多发性硬化(免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘)、阿尔兹海默症(神经变性病)、肌萎缩侧索硬化(神经变性病)等。本文选取代表性的两种疾病进行介绍。

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性炎症性中枢神经系统脱髓鞘病变[21]。在 MS 的发病过程中, 髓鞘被激活的 T 细胞和巨噬细胞的毒性产物、可识别髓鞘/少突胶质细胞表型的特异性抗体以及激活的补体系统破坏, 或是原发性的少突胶质细胞萎缩, 均造成髓鞘的崩解、脱失; 此外, MS 中髓鞘损伤后轴突暴露于细胞因子在内的多种损伤介质之下, 同时存在能量不足和线粒体功能障碍、ATP 减少, 最终引起继发性的轴索损伤。髓鞘损伤后, OPCs 自发地被招募到受损区域, 分化为功能性少突胶质细胞, 以恢复髓鞘并保护它们不进一步退化。在实验性猫视神经脱髓鞘模型中, 可识别出再髓鞘少突胶质细胞谱系细胞的三个成熟阶段: 少突胶质前体细胞、髓鞘前少突胶质细胞和重髓鞘化少突胶质细胞[22]。损伤后初期, 裸露的轴突被富含波形蛋白中间丝的 OPCs 突起紧密包围。随后 OPCs 分化为髓鞘前少突胶质细胞, 在超微结构上, 细胞质中的中间丝被具有少突胶质细胞固有电子密度特征的微管取代。损伤后 17 天左右, OPCs 相对于髓鞘前少突胶质细胞的比例减少, 薄薄的髓鞘层的出现预示着下一个成熟阶段, 即重髓鞘化少突胶质细胞出现。4 周后, 大部分轴突周围都有薄薄的髓鞘形成, 再髓鞘就此完成。然而生物能量不足及局部炎症等微环境的变化对 OPCs 有显著影响, OPCs 无法增殖、维持自身或分化为成熟细胞, 导致再髓鞘形成障碍[23]。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆形式, 症状包括记忆丧失、语言障碍、定向障碍和情绪波动等。它的特征是大脑皮层萎缩, 伴有 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)沉积、tau 蛋白过度磷酸化、神经原纤维缠结、胆碱能神经元减少和老年斑的形成。AD 中少突胶质细胞的功能被多种因素破坏, 包括衰老、铝毒性、小血管疾病伴白质应激、 $A\beta$ 病理等。然而在疾病早期, AD 在 $A\beta$ 和 tau 蛋白病变被检测之前似乎就已经改变了髓鞘化模式和少突胶质细胞功能[24], 少突胶质细胞的异常基因表达如 MCT1 的显著下调在导致 AD 病理的下游线粒体和核糖体缺陷中起关键作用[25]。与此同时, 白质髓鞘下的轴突周围空间存在丝状的 $A\beta$ 纤维[26], $A\beta$ 可通过神经炎症、氧化应激和/或细胞凋亡来诱导少突胶质细胞功能障碍, 造成髓鞘破坏。髓鞘的结构紊乱导致轴突能量剥夺, 表现为轴突转运障碍、溶酶体降解, 似乎又反过来促进了毒性 $A\beta$ 纤维的积累。在 AD 小鼠模型海马中, OPCs 早期表现出明显的形态萎缩、自我更新减少, 以及晚期的明显肥大, 表明 OPCs 的复杂变化可能是 AD 中髓磷脂丢失的一个重要原因[27]。肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种以大脑皮质和脊髓中运动神经元进行性丢失为特征的神经退行性疾病。谷氨酸兴奋性毒性、蛋白质异常聚集、神经炎症反应以及氧化应激共同参与

ALS 的发病过程。其中,蛋白质的异常聚集可能通过“堵塞”髓鞘通道,物理上扰乱代谢物(如乳酸)从少突胶质细胞向轴突的运输,导致轴突受损。在 ALS 病变小鼠模型中观察到少突胶质细胞在疾病期间发生了变性和死亡,尽管 OPCs 表现出增殖和分化的增加,从数量上取代了丢失的少突胶质细胞,然而,新形成的少突胶质细胞形态畸形,出现细胞体增厚、反应性形态延长[28]。尽管这些细胞表达部分成熟少突胶质细胞的标记物,但 MBP 的显著降低明显损害了髓鞘的形成[28]。同时,在 ALS 患者脊髓和 ALS 啮齿动物模型中发现 MCT1 表达减少,提示少突胶质细胞 MCT1 介导的单羧酸转运可能在神经退行性变的发病机制中发挥作用[29]。

4. 针对少突胶质细胞的治疗及干预措施

4.1. 药物治疗

基于少突胶质细胞在中枢神经系统中的关键性作用,近年来一系列围绕少突胶质细胞为靶点开发了一系列药物。这些物质包括:激素信号的调节因子,如睾酮可促使 OPCs 和成熟少突胶质细胞的再生显著增强,逆转脱髓鞘相关的轴突直径减少和促进脑内的髓鞘化;三碘甲状腺原氨酸和甲状腺素可阻断 OPC 增殖,促进其向少突胶质细胞分化[30]。抗精神病药物如喹硫平[31]、氟西汀[32];组胺 H3 受体拮抗剂[33];抗真菌药如咪康唑[34]均可显著增强 MBP⁺少突胶质细胞沿微纤维的跟踪和包裹。毒蕈碱 M1、M3 受体拮抗剂;非甾体抗炎药;多奈哌齐;阿片 κ -受体激动剂均可提高体外培养的少突胶质细胞的分化和髓鞘形成[35],并极大地加速局部脱髓鞘后的再髓鞘形成。尽管目前已有相当一部分已确定的促髓鞘药物,但迄今为止只有少数药物在临床试验中得到应用。在临床前和临床开发中,具有抗组胺能和抗毒碱能特性的各种药物显示了重髓化支持作用;这种共同的行动模式有望开发促进脑髓鞘形成的治疗方法。由于氯马斯汀(一种抗组胺能药物)和促红细胞生成素在 II 期临床试验中证实了重髓化的作用,这些物质目前具有推动临床发展的最大潜力。

4.2. 细胞疗法

少突胶质细胞 OPCs 移植是一种很有前途的治疗少突胶质细胞相关疾病的方法,通过细胞移植可以恢复髓鞘再生。在溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘模型小鼠中,移植髓鞘形成细胞到病灶区域可观察到髓鞘再生现象,并且这种修复作用是非特异的。然而细胞移植在体内实验时的效果尚不理想,仅观察到少量髓鞘再生[36],考虑或许与移植细胞在病灶内迁移障碍、细胞炎症等不利环境影响相关,下一步可在 OPCs 移植的同时配合促 OPCs 迁移和分化的药物。

4.3. 物理疗法及生活干预

目前针对少突胶质细胞的物理疗法包括硬膜外刺激、激光辐射、电针刺激穴位等,其中硬膜外刺激[37]通过促进少突胶质细胞存活、分化和保护髓鞘促进大鼠脊髓损伤后运动功能恢复。针对少突胶质细胞的生活干预包括运动[38]、饮食控制等,其中高脂肪/低碳水化合物生酮饮食可增强少突胶质细胞完整性,促进中枢神经系统的髓鞘形成[39]。禁食[40]或使用二甲双胍[41] (模仿禁食作用)治疗可以恢复年龄相关的 OPCs 分化能力受损。

5. 总结与展望

少突胶质细胞是中枢神经系统形成髓鞘的细胞,髓鞘的结构完整性是动作电位沿有髓轴突的传播的基础;此外,少突胶质细胞为神经元提供能量代谢支持是保证其结构和功能完整性的关键因素。单羧酸转运体调节的乳酸在少突胶质细胞-神经元轴突间的转运是保证神经元能量供应的关键组成部分,而这

种运输的中断导致轴突功能障碍，最终导致神经元变性与多种神经变性病的发生密切相关。尽管药物、细胞疗法展现出了极大的治疗潜力，到目前为止还没有任何方案显示出令人信服的人体内促髓鞘再形成的特性而被批准用于脱髓鞘患者，亟需不断优化和完善。

参考文献

- [1] Kessaris, N., Fogarty, M., Iannarelli, P., *et al.* (2006) Competing Waves of Oligodendrocytes in the Forebrain and Postnatal Elimination of an Embryonic Lineage. *Nature Neuroscience*, **9**, 173-179. <https://doi.org/10.1038/nn1620>
- [2] de Castro, F. and Bribian, A. (2005) The Molecular Orchestra of the Migration of Oligodendrocyte Precursors during Development. *Brain Research Reviews*, **49**, 227-241. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.12.034>
- [3] Yeung, M.S., Zdunek, S., Bergmann, O., *et al.* (2014) Dynamics of Oligodendrocyte Generation and Myelination in the Human Brain. *Cell*, **159**, 766-774. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.011>
- [4] Almeida, R.G. and Lyons, D.A. (2017) On Myelinated Axon Plasticity and Neuronal Circuit Formation and Function. *Journal of Neuroscience*, **37**, 10023-10034. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-16.2017>
- [5] Auer, F., Vagionitis, S. and Czopka, T. (2018) Evidence for Myelin Sheath Remodeling in the CNS Revealed by *in Vivo* Imaging. *Current Biology*, **28**, 549-559e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.017>
- [6] Wake, H., Lee, P.R. and Fields, R.D. (2011) Control of Local Protein Synthesis and Initial Events in Myelination by Action Potentials. *Science*, **333**, 1647-1651. <https://doi.org/10.1126/science.1206998>
- [7] Ortiz, F.C., Habermacher, C., Graciarena, M., *et al.* (2019) Neuronal Activity *in Vivo* Enhances Functional Myelin Repair. *JCI Insight*, **5**, e123434. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123434>
- [8] Moyon, S., Dubessy, A.L., Aigrot, M.S., *et al.* (2015) Demyelination Causes Adult CNS Progenitors to Revert to an Immature State and Express Immune Cues That Support Their Migration. *Journal of Neuroscience*, **35**, 4-20. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0849-14.2015>
- [9] Lubetzki, C., Zalc, B., Williams, A., *et al.* (2020) Remyelination in Multiple Sclerosis: From Basic Science to Clinical Translation. *The Lancet Neurology*, **19**, 678-688. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30140-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30140-X)
- [10] Franklin, R.J.M. and French-Constant, C. (2017) Regenerating CNS Myelin—From Mechanisms to Experimental Medicines. *Nature Reviews Neuroscience*, **18**, 753-769. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.136>
- [11] Ding, Z., Dai, C., Zhong, L., *et al.* (2021) Neuregulin-1 Converts Reactive Astrocytes toward Oligodendrocyte Lineage Cells via Upregulating the PI3K-AKT-mTOR Pathway to Repair Spinal Cord Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **134**, Article ID: 111168. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111168>
- [12] Cong, Y., Wang, C., Wang, J., *et al.* (2020) NT-3 Promotes Oligodendrocyte Proliferation and Nerve Function Recovery after Spinal Cord Injury by Inhibiting Autophagy Pathway. *Journal of Surgical Research*, **247**, 128-135. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.033>
- [13] Nave, K.A. (2010) Myelination and Support of Axonal Integrity by Glia. *Nature*, **468**, 244-252. <https://doi.org/10.1038/nature09614>
- [14] Chuquet, J., Quilichini, P., Nimchinsky, E.A., *et al.* (2010) Predominant Enhancement of Glucose Uptake in Astrocytes versus Neurons during Activation of the Somatosensory Cortex. *Journal of Neuroscience*, **30**, 15298-15303. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0762-10.2010>
- [15] Wang, Q., Hu, Y., Wan, J., *et al.* (2019) Lactate: A Novel Signaling Molecule in Synaptic Plasticity and Drug Addiction. *Bioessays*, **41**, e1900008. <https://doi.org/10.1002/bies.201900008>
- [16] Philips, T. and Rothstein, J.D. (2017) Oligodendroglia: Metabolic Supporters of Neurons. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 3271-3280. <https://doi.org/10.1172/JCI90610>
- [17] Funfschilling, U., Supplie, L.M., Mahad, D., *et al.* (2012) Glycolytic Oligodendrocytes Maintain Myelin and Long-Term Axonal Integrity. *Nature*, **485**, 517-521. <https://doi.org/10.1038/nature11007>
- [18] Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A., *et al.* (2019) Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiological Reviews*, **99**, 1381-1431. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2018>
- [19] Wang, J., Cui, Y., Yu, Z., *et al.* (2019) Brain Endothelial Cells Maintain Lactate Homeostasis and Control Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Stem Cell*, **25**, 754-767e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.09.009>
- [20] Saab, A.S., Tzvetavona, I.D., Trevisiol, A., *et al.* (2016) Oligodendroglial NMDA Receptors Regulate Glucose Import and Axonal Energy Metabolism. *Neuron*, **91**, 119-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.016>
- [21] Adiele, R.C. and Adiele, C.A. (2019) Metabolic Defects in Multiple Sclerosis. *Mitochondrion*, **44**, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.005>

- [22] Jennings, A.R. and Carroll, W.M. (2015) Oligodendrocyte Lineage Cells in Chronic Demyelination of Multiple Sclerosis Optic Nerve. *Brain Pathology*, **25**, 517-530. <https://doi.org/10.1111/bpa.12193>
- [23] Boyd, A., Zhang, H. and Williams, A. (2013) Insufficient OPC Migration into Demyelinated Lesions Is a Cause of Poor Remyelination in MS and Mouse Models. *Acta Neuropathologica*, **125**, 841-859. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1112-y>
- [24] Desai, M.K., Sudol, K.L., Janelsins, M.C., *et al.* (2009) Triple-Transgenic Alzheimer's Disease Mice Exhibit Region-Specific Abnormalities in Brain Myelination Patterns Prior to Appearance of Amyloid and Tau Pathology. *Glia*, **57**, 54-65. <https://doi.org/10.1002/glia.20734>
- [25] Saito, E.R., Miller, J.B., Harari, O., *et al.* (2021) Alzheimer's Disease Alters Oligodendrocytic Glycolytic and Ketolytic Gene Expression. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 1474-1486. <https://doi.org/10.1002/alz.12310>
- [26] Chu, T.H., Cummins, K., Sparling, J.S., *et al.* (2017) Axonal and Myelinic Pathology in 5xFAD Alzheimer's Mouse Spinal Cord. *PLOS ONE*, **12**, e0188218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188218>
- [27] Vanzulli, I., Papanikolaou, M., De-La-Rocha, I.C., *et al.* (2020) Disruption of Oligodendrocyte Progenitor Cells Is an Early Sign of Pathology in the Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **94**, 130-139. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.016>
- [28] Philips, T., Bento-Abreu, A., Nonneman, A., *et al.* (2013) Oligodendrocyte Dysfunction in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Brain*, **136**, 471-482. <https://doi.org/10.1093/brain/aws339>
- [29] Rinholm, J.E., Hamilton, N.B., Kessaris, N., *et al.* (2011) Regulation of Oligodendrocyte Development and Myelination by Glucose and Lactate. *Journal of Neuroscience*, **31**, 538-548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3516-10.2011>
- [30] Hartley, M.D., Banerji, T., Tagge, I.J., *et al.* (2019) Myelin Repair Stimulated by CNS-Selective Thyroid Hormone Action. *JCI Insight*, **4**, e126329. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126329>
- [31] Xiao, L., Xu, H., Zhang, Y., *et al.* (2008) Quetiapine Facilitates Oligodendrocyte Development and Prevents Mice from Myelin Breakdown and Behavioral Changes. *Molecular Psychiatry*, **13**, 697-708. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002064>
- [32] Lee, J.Y., Kang, S.R. and Yune, T.Y. (2015) Fluoxetine Prevents Oligodendrocyte Cell Death by Inhibiting Microglia Activation after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*, **32**, 633-644. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3527>
- [33] Chen, Y., Zhen, W., Guo, T., *et al.* (2017) Histamine Receptor 3 Negatively Regulates Oligodendrocyte Differentiation and Remyelination. *PLOS ONE*, **12**, e0189380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189380>
- [34] Najm, F.J., Madhavan, M., Zaremba, A., *et al.* (2015) Drug-Based Modulation of Endogenous Stem Cells Promotes Functional Remyelination *In Vivo*. *Nature*, **522**, 216-250. <https://doi.org/10.1038/nature14335>
- [35] Gingele, S. and Stangel, M. (2020) Emerging Myelin Repair Agents in Preclinical and Early Clinical Development for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **29**, 583-594. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1762567>
- [36] Gupta, N., Henry, R.G., Strober, J., *et al.* (2012) Neural Stem Cell Engraftment and Myelination in the Human Brain. *Science Translational Medicine*, **4**, 155ra137. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004373>
- [37] Li, G., Fan, Z.K., Gu, G.F., *et al.* (2020) Epidural Spinal Cord Stimulation Promotes Motor Functional Recovery by Enhancing Oligodendrocyte Survival and Differentiation and by Protecting Myelin after Spinal Cord Injury in Rats. *Neuroscience Bulletin*, **36**, 372-384. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00442-0>
- [38] Tang, J., Liang, X., Dou, X., *et al.* (2021) Exercise Rather than Fluoxetine Promotes Oligodendrocyte Differentiation and Myelination in the Hippocampus in a Male Mouse Model of Depression. *Translational Psychiatry*, **11**, Article No. 622. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01747-3>
- [39] Stumpf, S.K., Berghoff, S.A., Trevisiol, A., *et al.* (2019) Ketogenic Diet Ameliorates Axonal Defects and Promotes Myelination in Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Acta Neuropathologica*, **138**, 147-161. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01985-2>
- [40] White, C.W., Pratt, K. and Villeda, S.A. (2019) OPCs on a Diet: A Youthful Serving of Remyelination. *Cell Metabolism*, **30**, 1004-1006. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.009>
- [41] Neumann, B., Baror, R., Zhao, C., *et al.* (2019) Metformin Restores CNS Remyelination Capacity by Rejuvenating Aged Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **25**, 473-485e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.015>