脑科学与神经精神系统疾病前沿 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003928

氯马斯汀调控少突胶质细胞髓鞘修复的机制研究进展

张晓娟[1]，陈 瑶[2]，张 超[2]，唐彬彬[2]，陈显军[2]
（1.四川省第二中医医院药学部，成都 610031；2.重庆医科大学基础医学院生理学教研室，重庆 400016）

【摘 要】少突胶质细胞（oligodendrocyte，OL）在中枢神经系统中发挥着关键作用，其形成的髓鞘对于维持神经系统的正常功能至关重要。髓鞘受损会引发多种神经系统疾病，严重影响患者的生活质量。氯马斯汀作为一种传统的抗组胺药物，近年来在“老药新用”方面展现出潜力，其能够促进髓鞘修复。本文旨在总结氯马斯汀作用于OL膜上的受体、调控细胞内关键信号通路以及核内表观遗传修饰等方式，在多个层面参与调控OL的分化、成熟、衰老和凋亡。深入探究氯马斯汀对OL的作用机制，有助于为药物治疗髓鞘退化相关疾病提供新靶点、新途径。

【关键词】氯马斯汀；少突胶质细胞；髓鞘修复；神经系统疾病
【中图分类号】R741 【文献标志码】A

Research advances in the mechanism of clemastine regulating oligodendrocytes and remyelination

Zhang Xiaojuan[1], Chen Yao[2], Zhang Chao[2], Tang Binbin[2], Chen Xianjun[2]
(1.Department of Pharmacy, Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine; 2.Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University)

【Abstract】Oligodendrocytes (OLs) play a crucial role in the central nervous system, and the myelin sheath formed by them is essential for maintaining the normal function of the nervous system. Damage to the myelin sheath can trigger various nervous system diseases, which seriously affect the quality of life of patients. Clemastine, a traditional antihistamine, has shown certain potential in "repurposing old drugs" in recent years and can promote the repair of myelin sheath. This article summarizes the role of clemastine in regulating the differentiation, maturation, senescence, and apoptosis of OLs at multiple levels by acting on receptors on the OL membrane and regulating the key signaling pathways in cells and epigenetic modifications in the nucleus. A deeper understanding of the mechanism of action of clemastine in OLs can help to provide new targets and new approaches for drug treatment of myelin-degenerative diseases.

【Key words】clemastine; oligodendrocyte; myelin sheath repair; nervous system diseases

少突胶质细胞（oligodendrocyte，OL）谱系是中枢神经系统（central nervous system，CNS）中最主要的胶质细胞类型之一，由少突胶质前体细胞（oligodendrocyte precursor cell，OPC）发育分化而来。研究发现，OPC在CNS内呈现均匀的空间分布特征，从发育阶段到衰老都持续存在且数量稳定[1]。一方面，OPC具有引导神经元迁移、调节血管生成、介导组织炎症、影响轴突再生等功能[2]。此外，OPC可分化形成成熟的OL（mature oligodendrocyte，MOL），后者包绕神经元轴突形成髓鞘，促进动作电位传导效率，加强神经网络整合，为认知等高级脑功能提供生物学基础[3]。

作者介绍：张晓娟，Email：67870885@qq.com，
研究方向：药物靶标与新药研发。
通信作者：陈显军，Email：chenxianjun@cqmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金青年资助项目（编号：32000684）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250827.1457.024
（2025-08-28）

既往观点认为髓鞘是一种相对稳定不变的结构。而最新研究发现，OL的髓鞘化是在整个生命周期中持续进行的动态过程，其可以根据神经元活动变化而变化，这一过程被称为髓鞘可塑性，包括对髓鞘厚度、长度的重塑以及髓鞘新生[4]。这种髓鞘可塑性对于确保神经冲动沿轴突的传导速度以及信息传递至关重要，在神经回路的发育与功能修复过程中不可或缺。神经元的髓鞘适应性变化具有靶向细胞特异性，即不同类型的神经元可根据功能需求进行适应性髓鞘重塑，进而实现神经电路的精细调节，以适应环境的动态变化[4]。总之，OL及其形成的髓鞘对CNS的正常运转起着至关重要的作用，特别是促使神经系统能够灵活适应各种生理和环境需求，保障机体的正常生理活动。

1 髓鞘修复：神经系统疾病药物治疗的重要突破口

OL和髓鞘异常在多种神经精神疾病中广泛存在，例如

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）、精神分裂症（schizophrenia，SCZ）、抑郁症等。这些异常可初步归纳为两个方面：首先是髓鞘数量和结构改变[1,4]。例如，髓鞘面积减小，髓鞘相关成分下降，髓鞘板层结构松散、与轴突分离、髓鞘层间异常内含物沉积等。而髓鞘病变可继发性引起神经元发生退行性病变。其次是OL数量减少、异常激活和退化改变等[1,4]。其中，OL异常激活表现包括：细胞质和细胞器肿胀、核易位、异染色质结块、高电子致密颗粒聚集和脂褐素样物质聚集等。而OL退化病变中最普遍的表现为：核变小、核染色质固缩、细胞肿胀（缺乏线粒体）和内质网空泡化等。研究发现，在不同疾病背景下，OL和髓鞘异常可诱发相应的临床症状。例如，在AD患者中，OL和髓鞘缺失会引发神经炎症、记忆力减退和学习能力下降等[5]。在MS患者中，慢性脱髓鞘导致患者出现肢体无力、感觉异常、视力障碍等症状，严重时甚至会造成残疾[6]。在SCZ患者中，OL和髓鞘异常会干扰神经传导，进而致使患者出现认知缺陷，包括注意力不集中、工作记忆受损、执行功能障碍等，还可能引发行为异常[7]。

当OL和髓鞘出现异常时，机体会启动补充修复机制。其中，OPC独特的分布模式使其能够即时响应局部微环境信号，为动态髓鞘化提供必要的细胞储备。目前多认为新生髓鞘主要由OPC进行增殖、迁移并随后分化为MOL生成[4]。然而，多数情况下CNS髓鞘再生能力明显不足，且再生髓鞘往往比正常髓鞘更薄、更稀疏，难以实现有效功能修复[1]。为此，寻找促进OPC分化和髓鞘修复的药物，是近年来神经科学领域的研究热点。

2 氯马斯汀“老药新用”：从抗组胺到促髓鞘修复

氯马斯汀是一种经典的抗组胺药物，具有相对较强且持久的抗组胺活性，能够通过竞争性阻断组胺受体1（histamine receptor H1，Hrh1），有效减轻过敏症状[8]。氯马斯汀已获得美国食品药品监督管理局的批准，其口服后在胃肠道的吸收效果良好；吸收进入人体后，氯马斯汀能够广泛分布于全身组织，尤为重要的是，其可以穿透血脑屏障，这一特性为其在CNS中发挥作用奠定了基础[9]。

近年来，氯马斯汀“老药新用”的研究成果令人瞩目。研究发现，氯马斯汀在神经、心血管、抗癌等多个领域都展现出了作为多面候选药物的潜力，这为药物再利用研究提供了参考[10]。在人体、动物和细胞实验的各类研究中，氯马斯汀展现出对神经系统的有益影响，且这种益处主要是经由诱导OPC分化、促进髓鞘修复来实现的。先前研究借助微柱阵列平台对1 000种生物活性分子进行筛选，发现了多个可增强OPC分化和髓鞘包裹的抗胆碱药群，其中氯马斯汀展现出明显效果[11]。这一发现为脱髓鞘疾病的治疗带来了新的希望，也为氯马斯汀的后续研究和临床应用奠定了基础。自2017年*Lancet*杂志发表了一篇氯马斯汀对临床慢性MS患者部分症状取得明显疗效的研究后[6]，关于氯马斯汀改善髓鞘异常相关疾病的研究大量展开，临床上包括MS、成人迟发性缺氧后白质脑病患者，动物实验涉及多种疾病模型如MS、精神疾病、脑缺血缺氧性损伤、衰老相关神经退行性病变、髓鞘缺失相关遗传性疾病和脊髓损伤等，表明氯马斯汀具有促进髓鞘修复，改善情绪和行为异常、提高认知、学习及运动等能力的作用[8-10]。综上所述，氯马斯汀在神经系统疾病治疗方面展现出了巨大的潜力，其在OL的整个生命进程中扮演着多面调控者的角色，深入探究氯马斯汀对OL在分化、成熟、衰老、凋亡等方面的调控作用，有望为干预神经系统疾病中的髓鞘异常开辟新的路径。

2.1 氯马斯汀促进OPC分化和成熟的机制

2.1.1 氯马斯汀作用于OPC的受体靶点 氯马斯汀能够拮抗2类受体，包括毒蕈碱型乙酰胆碱受体家族（muscarinic acetylcholine receptors，Chrm1-Chrm5）以及Hrh1，其中，Chrm1在体外是OPC分化和髓鞘形成的强效负调控因子。为了探究氯马斯汀对OPC成熟影响的潜在靶点，研究人员系统地从野生型和Chrm1-Chrm5以及Hrh1敲除小鼠中纯化了OPC。研究结果显示，在野生型小鼠OPC中，相比于未加药物处理的对照组，给予氯马斯汀可诱导OPC分化，表现为其导致OL数量增加约5倍，同时OPC的数量有所减少；而在相同实验条件下，Chrm1基因敲除的OPC给予氯马斯汀相比于野生型OPC给予氯马斯汀，前者中氯马斯汀对OPC的作用完全消失，这表明Chrm1是氯马斯汀对OPC产生影响的关键受体靶点[12]。在相同脑损伤模型构建条件下，OPC特异性Chrm1敲除小鼠给予氯马斯汀相比于野生型小鼠给予氯马斯汀，前者中氯马斯汀不能促进髓鞘碱性蛋白（myelin basic protein，MBP）和髓鞘相关糖蛋白（myelin-associated glycoprotein，MAG）表达，同样提示氯马斯汀对OPC分化和髓鞘形成的影响是通过作用于OPC上的Chrm1实现的[13]。在脊髓损伤模型中，使用西维美林（一种毒蕈碱受体激动剂）后，干扰了氯马斯汀促进OPC分化的作用，这也进一步表明氯马斯汀作用于OPC的受体靶点是毒蕈碱受体[14]。但氯马斯汀通过何种机制拮抗该受体尚不清楚。此外，有研究报告指出，氯马斯汀对正常动物的髓鞘形成并无影响[15]。这可能是因为在脱髓鞘组织（如活动性MS病变）中，富含表达Chrm1的OPCs[16]，使得氯马斯汀更易与受损部位OPCs上的Chrm1结合并阻断其功能；而正常动物体内OPCs的Chrm1表达水平低，氯马斯汀结合量少，无法明显促进髓鞘生成。这种特性对于促进髓鞘再生的候选药物而言极为理想，因为其未在损伤部位以外的区域促进异位分化和髓鞘形成。

此外，OPC细胞膜的电生理特性在时间和空间上存在差异。在小鼠中发现，起初，OPC以缺乏电压门控离子通道或谷氨酸受体的形式存在，之后在不同的脑区，会以不同的速率逐渐获得电压门控钠离子通道（Na_v）、电压门控钾离子通道（K_v）、AMPA受体（AMPA receptor，AMPAR）、KA受体（kainate receptor，KAR）以及NMDA受体（NMDA receptor，NMDAR），这些离子通道和受体密度的变化与OPC的增殖、分化潜能及对环境信号的敏感性密切相关[17]。含有NMDARs的OPC比例，在小鼠前脑髓鞘形成最为活跃的时期达到峰值；到9月龄时，NMDAR密度和髓鞘的再生潜能均

已明显降低[17-18]。并且，阻断NMDAR可抑制大鼠脱髓鞘模型的髓鞘再生，证实NMDAR激活为有效髓鞘再生的必要条件[18]。由此可见，这些通道和受体在时空上的表达模式与OPC的分化进程密切相关。有研究发现，氯马斯汀能够抑制6月龄小鼠OPC中NMDAR密度的下降[19]。而最新研究表明，神经元可以和OPC之间形成类似突触的结构连接，并通过这些连接调控OPC的功能。在斑马鱼中的研究发现，OPC内存在突触后分子突触后致密蛋白95（postsynaptic density protein-95，PSD-95）和桥蛋白（gephyrin），表明OPC具备形成功能性神经-胶质突触的分子基础[20]。已有证据表明，OPC可接受来自谷氨酸能和GABA轴突的突触传入，并且可以通过神经活动动态调节，导致轴突髓鞘化模式的依赖性变化，且这种传入与OPC分化命运密切相关[21]。鉴于NMDAR在神经元与OPC信号交流中可能扮演重要角色，以及氯马斯汀对NMDAR密度的影响，因此，氯马斯汀可能通过影响OPC膜上NMDAR的表达，进而调控OPC对神经元功能活动的响应。

2.1.2　氯马斯汀促进OPC分化的胞内关键信号通路　研究发现，氯马斯汀促进OPC分化可能与细胞内的几条关键信号通路存在关联。首先，已知神经源性基因座Notch同源蛋白1（neurogenic locus notch homolog protein 1，Notch-1）的经典通路可抑制OPC分化，而Notch-1的非经典通路可促进OPC从祖细胞中生成[22]。氯马斯汀能够抑制MS模型动物脑组织中Notch-1经典通路，同时激活Notch-1非经典通路，这种反向调控促进了OL的成熟和髓鞘形成[23]。其次，研究表明，内源性Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）的活性受到精细且具有时间特性的调控，以确保在不同的生理背景下，OL谱系细胞能顺利发育[24]。氯马斯汀能够抑制老年围手术期神经认知障碍模型小鼠海马组织中Wnt/β-catenin信号通路的过度激活，而这一抑制作用与其上调少突胶质细胞转录因子2（oligodendrocyte transcription factor 2，Olig2）进而促进OPC分化、增加MBP表达有关[25]。此外，在人类新生儿发生缺血缺氧性脑损伤后，会出现神经元和多种胶质细胞的坏死、髓鞘损伤，以及不同程度的炎症反应等表现，其中髓鞘的破坏和缺少与成年后的精神行为异常相关。而在用于模拟该病理的缺氧缺血新生大鼠模型中，氯马斯汀明显增加了皮层中总OL的数量以及MOL的数量。这一现象可能是由于氯马斯汀激活了皮层组织中的细胞外信号调节激酶（extracellular signal regulated kinase，ERK）[26]。另有研究确证，ERK通路直接介导了氯马斯汀促进OPC分化的作用。具体来说，已知白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）可通过抑制ERK激活，进而阻碍OPCs的成熟；而体外研究发现，氯马斯汀能够促进原代培养的OPC中ERK的磷酸化，从而上调被IL-1β抑制的MBP和促OPC分化的2′,3′-环核苷酸3′-磷酸二酯酶（2′, 3′-cyclic-nucleotide 3′-phosphodiesterase，CNPase）以及Olig2蛋白的表达水平；而加入SCH772984（ERK通路的抑制剂）后，氯马斯汀的这一促进作用会有所减弱[27]。另外，在脊髓损伤大鼠模型中，氯马斯汀可提升磷酸化的ERK1/2（p-ERK1/2）水平，以及髓鞘调节因子（myelin regulatory factor，Myrf）和Olig2的表达；当使用U0126抑制ERK1/2信号传导后，氯马斯汀促进OPC分化的作用受到抑制；而在用西维美林进行预处理后，氯马斯汀对调节p-ERK1/2水平的作用也被阻断。这些结果证明，氯马斯汀通过毒蕈碱受体介导，激活ERK1/2信号传导，并在Myrf和Olig2的协同增强作用下，促进OPC分化[14]。虽然目前尚不清楚氯马斯汀是如何通过其受体激活ERK通路的，但已知Chrm1受体属于G蛋白耦联受体，既往文献表明，ERK信号通路激活是G蛋白耦联受体下游主要的胞内信号级联反应。G蛋白和β-arrestin介导的信号可通过不同激酶使ERK发生磷酸化而激活[28]。氯马斯汀激活ERK通路的具体机制还有待阐明。

综上所述，氯马斯汀可通过调控Notch-1通路、Wnt/β-catenin通路以及ERK通路等胞内关键信号通路，对OPC的分化、OL的成熟以及髓鞘形成等过程产生影响，展现出其在相关神经疾病治疗方面的潜在作用机制。

2.1.3　氯马斯汀诱导OPC分化的表观遗传调控机制　OL谱系的分化与功能受表观遗传修饰调控，包括组蛋白修饰、DNA甲基化、微小RNA（microRNA，miRNA）等，其中，组蛋白修饰又分为抑制型和激活型修饰。OPC在分化为具有髓鞘形成能力的细胞过程中，会先经历基因表达的阶段性抑制，之后髓鞘相关基因才会被激活[29]。H3K9me3是一种关键的抑制性组蛋白甲基化标志物，这种修饰通常存在于异染色质中，能够抑制基因的转录活性，进而影响细胞的生长和分化。研究发现，小鼠OPC随着分化进行，H3K9me3水平会上升，组蛋白甲基转移酶（histone methyltransferase，HMT）的水平和活性也明显提高；若使HMT沉默，OL的成熟和功能就会受到破坏，这充分说明H3K9me3对OPC分化起着至关重要的作用[29]。氯马斯汀在原代培养OPC中能够激活HMT，促进H3K9发生甲基化修饰[30]。在用于模拟人类焦虑症、抑郁症患者行为的社会隔离模型小鼠前额叶皮质中，经氯马斯汀处理可明显上调OL中的H3K9me3水平，高于未加氯马斯汀组约1.5倍。这表明，氯马斯汀能够增强HMT的活性、上调H3K9me3水平，来诱导OL成熟[30]。

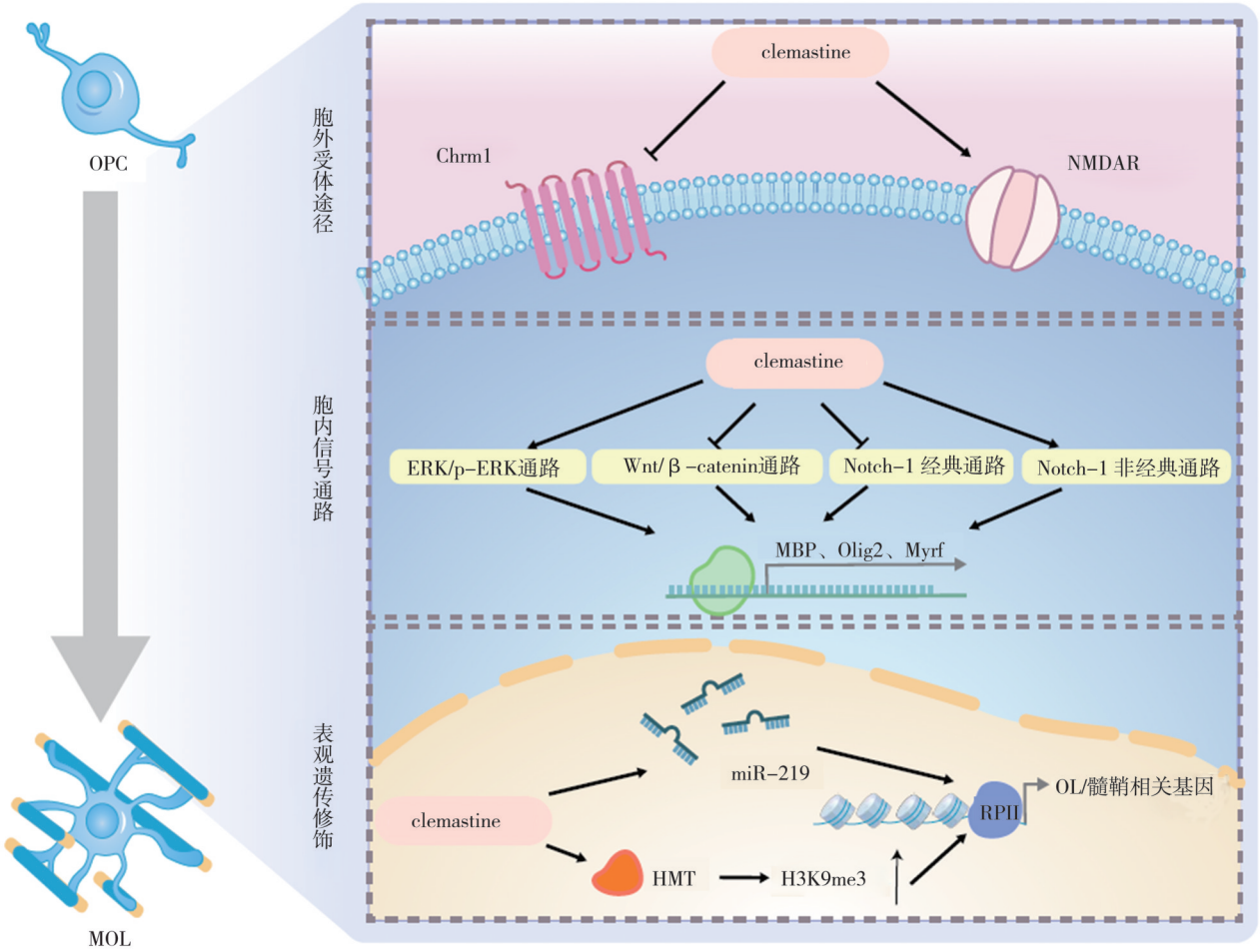
miRNAs是众多真核生物表达的一类小型非编码RNA分子。在miRNA的加工过程中，需要Drosha和Dicer1这两种酶依次进行切割，将其修剪成具有功能的核苷酸片段，进而对基因表达发挥调控作用[31]。研究人员借助条件性敲除Dicer1基因的小鼠展开研究，发现该模型小鼠相比于正常小鼠出现CNS髓鞘形成障碍，而且缺乏成熟miRNAs的OPC无法正常分化[32]。经过分析，研究人员确定了在OPC分化过程中诱导表达的3种miRNAs（miR-219、miR-138和miR-338），其中miR-219在促进OPC分化方面发挥着关键作用，其可推动增殖性OPC向具有髓鞘形成能力的MOL转变[32]。miR-219可直接抑制PDGFRα、SOX6、FOXJ3和ZFP238等关键蛋白的表达，而这些蛋白通常会促进OPC增殖并抑制其分化[32]。Twitcher小鼠是一种用于阐明人类球形细胞脑白质营养不良（又称为Krabbe病）发病机制的小鼠模型，由溶酶体半乳糖脑苷脂酶的基因缺陷导致，其病理特征与人类

Krabbe 病非常相似，包括 CNS 和周围神经系统的进行性髓鞘丢失[33]。有研究发现，氯马斯汀能够上调该模型小鼠 OL 中 miR-219 的水平，进而促进其分化和成熟，改善细胞形态，增加细胞分支长度和复杂性[33]。

2.2 氯马斯汀抑制 OL 衰老和凋亡的机制

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在细胞生长、代谢、增殖以及存活等众多生物学过程中都发挥着关键作用。多项研究显示，抑制 mTOR 能够明显延长小鼠的寿命，有效预防细胞衰老，还能缓解多种与衰老相关的疾病[34]。有研究发现，在体外培养的 OPC 中，髓鞘碎片处理不仅会诱导细胞衰老标志物 p21 和 p16 的表达上调，还会提高 mTOR 活性。与之形成对比的是，氯马斯汀处理明显下调 p21、p16 以及 p-mTOR 的水平。由此可见，氯马斯汀能够阻止 OPC 进入衰老状态，其作用机制可能与抑制 mTOR 活性有关[5]。

在部分脱髓鞘疾病中，常出现 OL 凋亡现象。OL 凋亡会致使髓鞘遭受破坏并缺失，影响神经冲动的传导速度与准确性，进而引发一系列神经功能障碍症状。因此，抑制 OL 凋亡也是脱髓鞘疾病靶向治疗的方向之一。在缺血缺氧大鼠中，氯马斯汀可明显减少大脑皮层、纹状体、海马体和丘脑区域中死亡的 OL 数量[26]。此外，在体外培养的 twitcher 小鼠 OL 中，氯马斯汀也能够降低 OL 凋亡细胞数[33]。在机制方面，研究人员发现，在离体原代 OPC 中，氯马斯汀可激活 OPC 中的核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2），进而诱导谷胱甘肽 S-转移酶 A4（glutathione S-transferase 4α，Gsta4）表达[35]。Gsta4 能够降低 OPC 线粒体中的脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal，4-HNE）负荷，同时降低凋亡相关 Fas 蛋白的表达以及胱天蛋白酶 8（caspase 8，Casp8）-BH3 相互作用域死亡激动剂（BH3-interaction domain death agonist，Bid）轴的活性，从而在 OPC 分化过程中提高其存活率[35]。因此，Nrf2/Gsta4/Fas-Casp8-Bid 轴可能是氯马斯汀抑制 OL 凋亡的重要机制。



注：OPC，oligodendrocyte precursor cell，少突胶质前体细胞；MOL，mature oligodendrocyte，成熟少突胶质细胞；clemastine，氯马斯汀；Chrm1，muscarinic acetylcholine receptor M1，毒蕈碱型乙酰胆碱受体 1；NMDAR，N-methyl-D-aspartate receptor，N-甲基-D-天冬氨酸受体；ERK，extracellular signal-regulated kinase，细胞外信号调节激酶；β-catenin，β-连环蛋白；MBP，myelin basic protein，髓鞘碱性蛋白；Olig2，oligodendrocyte transcription factor 2，少突胶质细胞转录因子 2；Myrf，myelin regulatory factor，髓鞘调节因子；HMT，histone methyltransferase，组蛋白甲基转移酶；H3K9me3，histone H3 lysine 9 trimethylation，组蛋白 H3 赖氨酸 9 三甲基化

图 1 氯马斯汀促进 OPC 分化和成熟的机制

3 氯马斯汀促髓鞘修复的效果与安全性分析

现有研究发现，氯马斯汀的作用效果存在明显差异，这可能与实验模型的选择、药物剂量的设定、干预时间的长短等多因素密切相关。例如，针对临床复发-缓解型MS患者的研究显示，采用口服5.36 mg、每日2次的给药方案，持续治疗60 d或90 d，可明显促进髓鞘再生并改善神经功能[6,36]；在动物实验层面，低剂量1~5 mg/(kg·d)已被证实可促进OPC分化及髓鞘成熟[23,27]，但10 mg/(kg·d)剂量仍是驱动髓鞘再生和实现长期功能修复的主流选择，给药时长从数天至数月不等[5,37]。此外，不同年龄的干预效果也呈现差异有统计学意义。例如，在新生儿缺氧模型中，仅需持续给药1周即可修复白质损伤[38]；而成年小鼠缺血缺氧模型则需持续给药4~8周才能恢复髓鞘密度[39~40]；在部分衰老相关疾病模型中，即使进行2~4个月的长期给药，也难以完全实现神经功能的恢复[5,41]。这可能与随着年龄增长，脑内髓鞘形成能力逐渐下降有关[1]。提示，运用氯马斯汀修复髓鞘，可能需要关注年龄对疗效的影响。

氯马斯汀有效穿透血脑屏障是发挥中枢效应的关键基础，但药物蓄积是否增加抗组胺风险尚不明确。其可能导致镇静、嗜睡、口干等副作用[10]。研究表明，新生小鼠缺氧模型中口服氯马斯汀后有效分布至脑组织，最小有效剂量为7.5 mg/(kg·d)，消除半衰期4.6 h，未显现抗组胺不良反应[42]。值得注意的是，氯马斯汀修复髓鞘主要由非组胺依赖机制驱动，核心在于拮抗OPCs表面Chrm1等，而Hrh1拮抗引发的镇静副作用与Chrm1介导的修复效应可能因受体组织分布差异而分离。后续研究需进一步分析药代动力学特点（如脑-血药物浓度梯度、代谢产物分布）与神经系统多靶点（Chrm1/ Hrh1）空间分布特征，系统评估用药安全性及机制特异性。目前，关于氯马斯汀用于治疗髓鞘缺失相关疾病的临床安全性研究有一些发现。例如，2017年研究显示该药在150 d MS治疗中安全性良好，仅表现为轻度疲劳[6]；2018年成人迟发性缺氧性白质脑病病例中，45岁男性口服该药10个月后认知恢复、耐受性良好[13]；2023年50例复发缓解型MS患者研究显示白质髓鞘水分数增加、视觉诱发电位潜伏期缩短，未观察到副作用[36]。2025年最新研究显示，进展型MS患者经氯马斯汀治疗后脑脊液焦亡相关信号明显升高，且患者脑脊液焦亡评分与疾病严重程度正相关，提示潜在毒性作用[43]。氯马斯汀的毒副作用可能与患者疾病类型、年龄、用药方案相关。综上，氯马斯汀在临床应用中的安全性仍有待进一步确证，需要更多的临床研究来系统评估其在不同人群、不同治疗剂量和疗程下的安全性表现，为临床合理用药提供更充分的依据。

4 总结与展望

综上所述，氯马斯汀作为一种经典的抗组胺药物，在神经系统疾病领域展现出了“老药新用”的潜力。从作用机制来看，氯马斯汀能够通过多种途径对OL产生影响，进而促进髓鞘再生或修复（图1）。然而，虽然已经明确了氯马斯汀的多种作用途径，但各机制之间的相互作用以及复杂的调控网络尚未明晰。并且，近年来，基于单细胞和空间转录组技术的研究进一步揭示了OL谱系的各类细胞亚群[44]，未来需要进一步明确氯马斯汀对不同OL亚群的作用差异，以及这些亚群在促进髓鞘再生和维持神经系统稳态中的独特作用，为精准治疗提供理论基础。从治疗效果来看，动物实验和临床实验数据显示，氯马斯汀具有良好的促髓鞘修复和改善脑功能障碍的作用。从药物安全性来看，目前认为氯马斯汀在临床应用中的毒副作用较小，但仍需要更多研究结合不同人群、治疗剂量和疗程等充分评估其安全性，为临床合理用药提供更充分依据。

参 考 文 献

[1] Zhang X, Huang NX, Xiao L, et al. Replenishing the aged brains: targeting oligodendrocytes and myelination? [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 760200.

[2] Xiao Y, Czopka T. Myelination-independent functions of oligodendrocyte precursor cells in health and disease[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(10): 1663-1669.

[3] Simons M, Gibson EM, Nave K-A. Oligodendrocytes: myelination, plasticity, and axonal support[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2024, 16(10): a041359.

[4] Osso LA, Hughes EG. Dynamics of mature myelin[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(8): 1449-1461.

[5] Xie YY, Pan TT, Xu DE, et al. Clemastine ameliorates myelin deficits *via* preventing senescence of oligodendrocytes precursor cells in Alzheimer's disease model mouse[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 733945.

[6] Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial[J]. Lancet, 2017, 390(10111): 2481-2489.

[7] Raabe FJ, Slapakova L, Rossner MJ, et al. Oligodendrocytes as a new therapeutic target in schizophrenia: from histopathological findings to neuron-oligodendrocyte interaction[J]. Cells, 2019, 8(12): 1496.

[8] Zhu JH, Ma R, Li G. Drug repurposing: clemastine fumarate and neurodegeneration[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 157: 113904.

[9] Jiang SF, Wang XJ, Cao TY, et al. Insights on therapeutic potential of clemastine in neurological disorders[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1279985.

[10] Soni S, Kaur G. Emerging therapeutic application of clemastine: a review of recent patents updates[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025:21(2): 924-930.

[11] Mei F, Fancy SPJ, Shen Y-AA, et al. Micropillar arrays as a high-throughput screening platform for therapeutics in multiple sclerosis[J]. Nat Med, 2014, 20(8): 954-960.

[12] Mei F, Lehmann-Horn K, Shen Y-AA, et al. Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery[J]. eLife, 2016, 5: e18246.

[13] Cree BAC, Niu JQ, Hoi KK, et al. Clemastine rescues myelination defects and promotes functional recovery in hypoxic brain injury[J].

Brain，2018，141(1)：85-98.

[14] Tong LY，Deng YB，Du WH，et al. Clemastine promotes dfferentiation of oligodendrocyte progenitor cells through the activation of ERK1/2 via muscarinic receptors after spinal cord injury[J]. Front Pharmacol，2022，13: 914153.

[15] Li ZF，He YT，Fan SY，et al. Clemastine rescues behavioral changes and enhances remyelination in the cuprizone mouse model of demyelination[J]. Neurosci Bull，2015，31(5)：617-625.

[16] Poon MM，Lorrain KI，Stebbins KJ，et al. Targeting the muscarinic M1 receptor with a selective，brain-penetrant antagonist to promote remyelination in multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2024，121(32)：e2407974121.

[17] Spitzer SO，Sitnikov S，Kamen Y，et al. Oligodendrocyte progenitor cells become regionally diverse and heterogeneous with age[J]. Neuron，2019，101(3)：459-471.

[18] Lundgaard I，Luzhynskaya A，Stockley JH，et al. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes[J]. PLoS Biol，2013，11(12)：e1001743.

[19] Kamen Y，Evans KA，Sitnikov S，et al. Clemastine and metformin extend the window of NMDA receptor surface expression in ageing oligodendrocyte precursor cells[J]. Sci Rep，2024，14(1)：4091.

[20] Li JX，Miramontes TG，Czopka T，et al. Synaptic input and Ca^{2+} activity in zebrafish oligodendrocyte precursor cells contribute to myelin sheath formation[J]. Nat Neurosci，2024，27(2)：219-231.

[21] Fiore F，Alhalaseh K，Dereddi RR，et al. Norepinephrine regulates calcium signals and fate of oligodendrocyte precursor cells in the mouse cerebral cortex[J]. Nat Commun，2023，14(1)：8122.

[22] Tiane A，Schepers M，Rombaut B，et al. From OPC to oligodendrocyte：an epigenetic journey[J]. Cells，2019，8(10)：1236.

[23] Ibrahim SM，Kamel AS，Ahmed KA，et al. The preferential effect of clemastine on F3/Contactin-1/Notch-1 compared to Jagged-1/Notch-1 justifies its remyelinating effect in an experimental model of multiple sclerosis in rats[J]. Int Immunopharmacol，2024，128：111481.

[24] Guo F，Lang J，Sohn J，et al. Canonical Wnt signaling in the oligodendroglial lineage--puzzles remain[J]. Glia，2015，63(10)：1671-1693.

[25] Wu WS，Zhang XJ，Zhou JX，et al. Clemastine ameliorates perioperative neurocognitive disorder in aged mice caused by anesthesia and surgery[J]. Front Pharmacol，2021，12：738590.

[26] Bernis ME，Hakvoort C，Nacarkucuk E，et al. Neuroprotective effect of clemastine improved oligodendrocyte proliferation through the MAPK/ERK pathway in a neonatal hypoxia ischemia rat model[J]. Int J Mol Sci，2024，25(15)：8204.

[27] Xie D，Ge XL，Ma YL，et al. Clemastine improves hypomyelination in rats with hypoxic-ischemic brain injury by reducing microglia-derived IL-1β *via* P38 signaling pathway[J]. J Neuroinflammation，2020，17(1)：57.

[28] Sabbir MG，Fernyhough P. Muscarinic receptor antagonists activate ERK-CREB signaling to augment neurite outgrowth of adult sensory neurons[J]. Neuropharmacology，2018，143：268-281.

[29] Liu J，Magri L，Zhang F，et al. Chromatin landscape defined by repressive histone methylation during oligodendrocyte differentiation[J]. J Neurosci，2015，35(1)：352-365.

[30] Liu J，Dupree JL，Gacias M，et al. Clemastine enhances myelination in the prefrontal cortex and rescues behavioral changes in socially isolated mice[J]. J Neurosci，2016，36(3)：957-962.

[31] Zhao XH，He XL，Han XL，et al. MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation[J]. Neuron，2010，65(5)：612-626.

[32] Dugas JC，Cuellar TL，Scholze A，et al. Dicer1 and miR-219 are required for normal oligodendrocyte differentiation and myelination[J]. Neuron，2010，65(5)：597-611.

[33] Inamura N，Kawai T，Watanabe T，et al. Promyelinating drugs ameliorate oligodendrocyte pathologies in a mouse model of Krabbe disease[J]. Mol Genet Metab，2024，142(3)：108497.

[34] Xu SH，Cai Y，Wei YH. mTOR signaling from cellular senescence to organismal aging[J]. Aging Dis，2013，5(4)：263-273.

[35] Carlström KE，Zhu K，Ewing E，et al. Gsta4 controls apoptosis of differentiating adult oligodendrocytes during homeostasis and remyelination *via* the mitochondria-associated Fas-Casp8-Bid-axis[J]. Nat Commun，2020，11(1)：4071.

[36] Caverzasi E，Papinutto N，Cordano C，et al. MWF of the corpus callosum is a robust measure of remyelination：Results from the REBUILD trial[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2023，120(20)：e2217635120.

[37] Shimizu T，Ishida A，Hagiwara M，et al. Social defeat stress in adolescent mice induces depressive-like behaviors with reduced oligodendrogenesis[J]. Neuroscience，2020，443：218-232.

[38] Wang F，Yang YJ，Yang N，et al. Enhancing oligodendrocyte myelination rescues synaptic loss and improves functional recovery after chronic hypoxia[J]. Neuron，2018，99(4)：689-701.

[39] Cheng YJ，Wang F，Feng J，et al. Prolonged myelin deficits contribute to neuron loss and functional impairments after ischaemic stroke[J]. Brain，2024，147(4)：1294-1311.

[40] 李美玲，高锶琦，刘哲夫，等. 缺血缺氧环境下葡萄糖转运蛋白1对人脐静脉内皮细胞功能的调控作用[J]. 中山大学学报(医学科学版)，2025，46(3)：444-455.

Li ML，Gao SQ，Liu ZF，et al. The regulatory role of glucose transporter 1 on the function of human umbilical vein endothelial cells under ischemia-hypoxic conditions[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci，2025，46(3)：444-455.

[41] Chen JF，Liu K，Hu B，et al. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease[J]. Neuron，2021，109(14)：2292-2307.

[42] Odell EP，Jabassini N，Schniedewind B，et al. Minimum effective dose of clemastine in a mouse model of preterm white matter injury[J]. Pediatr Res，2024，96(4)：933-941.

[43] Kocot J，Kosa P，Ashida S，et al. Clemastine fumarate accelerates accumulation of disability in progressive multiple sclerosis by enhancing pyroptosis[J]. J Clin Invest，2025，135(10)：e183941.

[44] Dennis DJ，Wang BS，Karamboulas K，et al. Single-cell approaches define two groups of mammalian oligodendrocyte precursor cells and their evolution over developmental time[J]. Stem Cell Reports，2024，19(5)：654-672.

（收稿：2025-03-29；修回：2025-05-18；录用：2025-05-30）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

张晓娟，陈　瑶，张　超，等. 氯马斯汀调控少突胶质细胞髓鞘修复的机制研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(10)：1323-1328.