论著

文章编号:1000-5404(2009)22-2232-05

黄体酮对大鼠实验性变应性脑脊髓炎的治疗作用

余洪俊[1,2],费 军[3],罗 雪[2],姚忠祥[2] (第三军医大学:[1]西南医院康复科,[2]基础医学部组织学与胚胎学教研室,重庆市神经科学研究所,重庆 400038,[3]大坪医院野战外科研究所创伤中心,重庆 400042)

摘 要:目的 研究黄体酮对实验性变应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis,EAE)大鼠的治疗作用。**方法** 采用注射豚鼠脊髓匀浆的方法制作雄性 Wistar 大鼠 EAE 模型。当 EAE 大鼠出现神经症状后,开始在治疗组腹腔内注射溶于 2.5 ml 芝麻油中的黄体酮(4 mg·kg^{-1}·d^{-1},连续注射 4 d),模型组注射等量的芝麻油。分别对两组大鼠进行运动功能评分和脑组织的电镜检查、LFB 染色、锇酸 Marchi's 染色。染色结果采用 IPP 图像分析软件计算光密度(OD)值。**结果** 治疗组和模型组神经功能评分无明显区别,但是在开始治疗后第 6、10、25 天,治疗组正常髓鞘的积分光密度值明显高于模型组,而退变髓鞘的积分光密度值明显低于模型组。**结论** 黄体酮有利于 EAE 大鼠中枢神经系统的髓鞘再生,促进髓鞘修复。

关键词: 实验性变应性脑脊髓炎;黄体酮;髓鞘再生
中图法分类号: R-332;R744.3;R977.1 **文献标识码:** A

Therapeutic effect of progesterone for rats with experimental allergic encephalomyelitis

YU Hong-jun[1,2], FEI Jun[3], LUO Xue[2], YAO Zhong-xiang[2] ([1]Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, [2]Department of Rehabilitation, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [3]Trauma center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of progesterone for rats with experimental allergic encephalomyelitis (EAE). **Methods** The male Wistar rats were immunized with guinea pig's spinal cord homogenate. After neurological symptoms occurred in the rats, intraperitoneal injection of progesterone which was dissolved in 2.5 ml sesame oil was given to the therapeutic group at the dose of 4 mg/kg once a day for 4 d and the control group was given the same amount of sesame oil. All the rats were graded with the nerve function score. Their brains were examined by electron microscopy and stained by LFB and Marchi method. The IPP system was used to calculate the IOD values of normal and degenerative myelin. **Results** There was no significant difference in the nerve function score between therapeutic and control group. But in the 6th, 10th, 25th day after progesterone injection, the IOD values of normal myelin of therapeutic group were higher than those of control group. The IOD values of degenerative myelin of therapeutic group were lower than those of control group. **Conclusion** Progesterone is profit to the remyelination of central nervous system of the rats with experimental allergic encephalomyelitis.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis; progesterone; remyelination

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种在青少年时期发病的中枢神经系统(CNS)脱髓鞘疾病。病理变化主要是 CNS 多发性脱髓鞘病变,目前无有效的治疗方法。MS 患者脑组织中散在的脱髓鞘病变部位有自发性髓鞘再生存在,这种自发性髓鞘再生的程度不完全[1],是造成 MS 患者的神经系统功能障碍逐渐加重的主要原因。因此,对 MS 的针对性治疗是促进神经系统有效地进行髓鞘再生,修复髓鞘损伤[2]。

实验性变应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)是目前公认的作为研究 MS 的动物模型。本研究在 EAE 大鼠出现神经症状后开始黄体酮治疗,模拟临床的治疗时间,观察黄体酮是否可

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30572364);重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5008)
Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (30572364) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2007BB5008)
作者简介: 余洪俊,女,重庆市人,博士,主治医师,主要从事髓鞘损伤和再生方面的研究。电话:(023)68765361,E-mail: yuhongjun@tmmu.edu.cn
通信作者: 姚忠祥,电话:(023)68752229,E-mail: yaozhx@mail.tmmu.com.cn
收稿日期: 2009-04-03;**修回日期:** 2009-08-11

以促进 CNS 的髓鞘再生,减轻 EAE 大鼠的神经症状。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　动物和分组　　选用 6 ~ 8 周龄的雄性 Wistar 大鼠 48 只,体质量 100 ~ 200 g,购自第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心。大鼠随机分为 2 组,每组 24 只,为黄体酮干预组(治疗组)和模型组。豚鼠 3 只,体质量 400 g 左右,周龄、雌雄不限,购自重庆医科大学实验动物中心。

1.1.2　大鼠脑组织取材　　分别在给药后 2、6、10、25 d 取材,每组每次各取 6 只。取材部位:大鼠视交叉前后约 2 mm 的脑组织(包括白质和灰质)。取材方法 1(每次 3 只):麻醉成功后直接开颅,按上述部位取材后先取 1 mm^3 大脑皮层组织,以4 ℃的 2.5% 戊二醛固定。此部分标本用于电镜检测。其余部分脑组织入福尔马林溶液,用于进行锇酸 Marchi's 染色。取材方法 2(每次 3 只):按免疫组织化学的常规取材方法进行。将脑组织制成 20 μm 连续冰冻切片,漂于 Zamboni 液中备用。用于 LFB(Luxo fast blue)染色。

1.2　方法

1.2.1　EAE 动物模型制备　　按董梅等[3]的方法制备 EAE 大鼠模型。用新鲜的豚鼠脊髓制成匀浆加上等体积 CFA,充分乳化后按 0.5 ml/只予大鼠足垫内及背部皮下注射。同时后足足背皮内注射百日咳疫苗 0.1 ml(含百日咳杆菌 1×10^{11} 个)。豚鼠脊髓匀浆的制作方法:取体质量 400 g 左右的豚鼠,用过量的 5% 水合氯醛腹腔注射麻醉豚鼠致死。立即在冰上取全段脊髓去除脊膜称质量,按 1 g 豚鼠脊髓加 1 ml 预冷的生理盐水的比例,在冰浴中用玻璃匀浆器匀浆 3 min(每匀浆 1 min,间隔 1 min),制成豚鼠脊髓匀浆(GPSCH)。将等量的 GPSCH 和 CFA 混合,以无菌注射器在冰上抽打,直至成为油包水乳剂,此即为免疫抗原。4 ℃保存,12 h 用完。制作模型前后均进行运动功能评分。评分标准:0 分,无神经症状;1 分,尾部无力,拖地;2 分,后肢轻度无力,但肌力可达 3 级以上;3 分,后肢无力明显,肌力低于 3 级;4 分,后肢瘫痪;5 分,濒死状态或死亡。3 ~ 5 分常伴有大小便失禁。以评分大于/等于 1 分为 EAE 模型制作成功。此评定方法被广泛应用于 EAE 的发病机制、治疗方式等的研究[4]。制作模型后 11 ~ 13 d 大鼠开始发病。

1.2.2　药物干预方法　　在大鼠 EAE 模型发病的当日,开始黄体酮干预治疗,计时为治疗后第 1 天。治疗组大鼠腹腔内注射溶于 2.5 ml 芝麻油的黄体酮 4 mg/kg。模型组大鼠仅注射等量的芝麻油。此给药剂量被证实有利于大鼠脑外伤后神经系统功能的恢复[5]。

1.2.3　LFB 染色[6]　　光镜下蓝色为正常髓鞘。

1.2.4　锇酸 Marchi's 染色[6]　　光镜下黑色为退变髓鞘,背景为浅棕色。

1.2.5　图像分析方法　　采用 IPP 图像分析软件进行图像分析。计算正常和退变髓鞘的积分光密度值。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件进行配对 t 检验。

2　结果

2.1　EAE 大鼠运动功能评分

在造模后 11 ~ 13 d,大鼠的运动功能评分均大于或等于 2 分,说明大鼠均开始发病,EAE 模型制作成功,大鼠可以用于实验。予黄体酮治疗前,两组大鼠的神经功能评分无明显区别($P > 0.05$)。给药后第 2、6、10、25 天,两组大鼠运动功能评分仍无明显区别($P > 0.05$)。见表 1。

表 1　2 组大鼠治疗前后运动功能评分(分,$n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

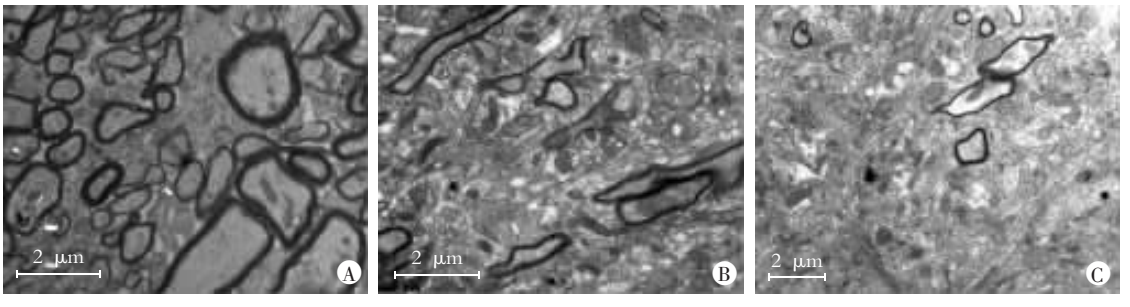
组别	治疗前	治疗后时间			
		第 2 天	第 6 天	第 10 天	第 25 天
治疗组	2.67 ± 0.33	2.33 ± 0.33	2.33 ± 0.33	2.00 ± 0.00	2.33 ± 0.33
模型组	2.33 ± 0.33	2.33 ± 0.33	2.67 ± 0.33	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00

2.2　透射电镜观察 EAE 大鼠髓鞘结构变化

图 1 中黑色部分为正常的髓鞘结构。正常大鼠脑组织髓鞘密度高,髓鞘结构致密(图 1A)。EAE 大鼠脑组织髓鞘结构广泛崩解,结构松散,轴突髓鞘脱失,髓鞘密度明显降低(图 1C)。经过黄体酮治疗后,髓鞘密度有所增加(图 1B)。

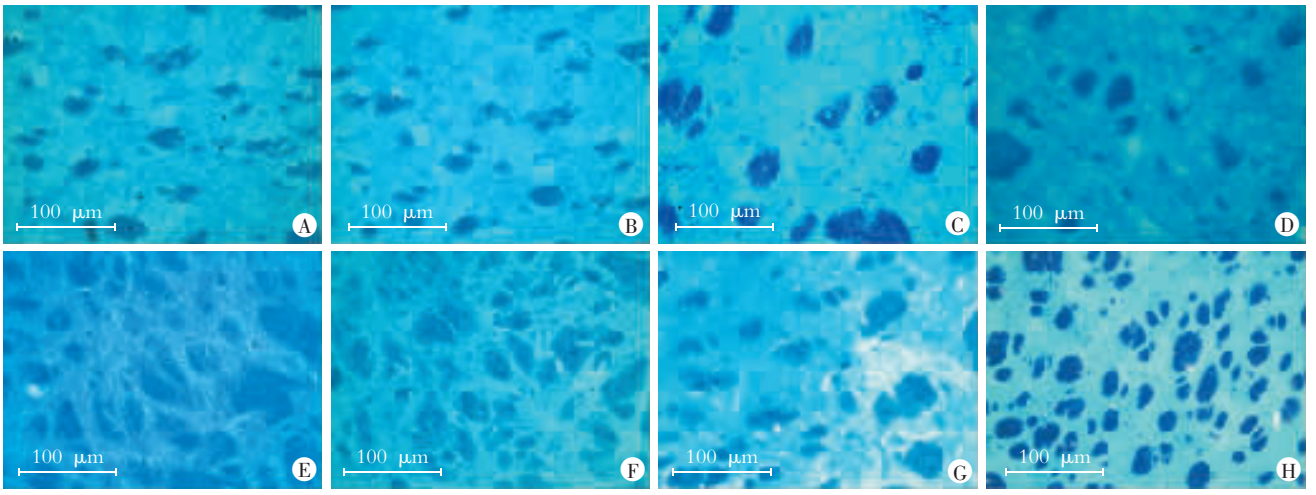
2.3　黄体酮治疗后 EAE 大鼠脑组织正常髓鞘积分光密度值变化

实验大鼠相同部位脑组织进行 LFB 染色,光镜下见大小不等的蓝色组织,为正常髓鞘。正常大鼠正常髓鞘的积分光密度值为(1 576 636 ± 283 243)。给药后第 2 天,治疗组和模型组大鼠脑组织的正常髓鞘积分光密度值无明显区别($P > 0.05$)。在开始黄体酮治疗后第 6、10、25 天,治疗组大鼠脑组织的正常髓鞘积分光密度值明显高于模型组($P < 0.05$)。见表 2、图 2。



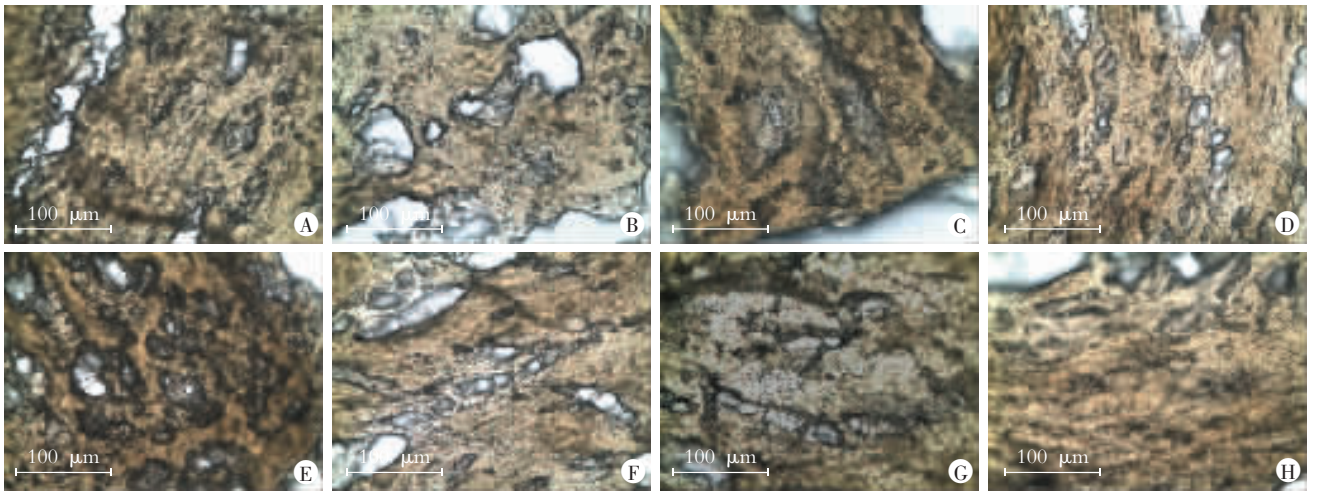
A:正常大鼠; B:治疗组大鼠; C:模型组大鼠

图 1　大鼠脑组织皮层电镜观察



A:模型组第 2 天; B: 治疗组第 2 天; C: 模型组第 6 天; D:治疗组第 6 天; E: 模型组第 10 天; F:治疗组第 10 天; G:模型组第 25 天; H:治疗组第 25 天

图 2 治疗后不同时间 2 组大鼠脑组织 LFB 染色观察



A:模型组第 2 天; B: 治疗组第 2 天; C: 模型组第 6 天; D:治疗组第 6 天; E: 模型组第 10 天; F:治疗组第 10 天; G:模型组第 25 天; H:治疗组第 25 天

图 3 治疗后不同时间 2 组大鼠脑组织锇酸 Marchi's 染色观察

表 2 治疗后不同时间 2 组大鼠脑组织正常髓鞘积分光密度值

($n=3$, $\bar{x}\pm s$)

组别	第 2 天	第 6 天	第 10 天	第 25 天
治疗组	177 181 ±37 215	610 393 ±25 980[a]	783 760 ±65 210[a]	824 651 ±55 296[a]
模型组	180 375 ±28 959	310 629 ±31 593	463 371 ±45 213	502 130 ±33 989

a: $P<0.05$,与模型组比较

表 3 治疗后不同时间 2 组大鼠脑组织退变髓鞘积分光密度值

($n=3$, $\bar{x}\pm s$)

组别	第 2 天	第 6 天	第 10 天	第 25 天
治疗组	371 058 ±6 818	343 445 ±40 612[a]	508 314 ±102 937[a]	459 807 ±96 657[a]
模型组	410 016 ±15 366	643 241 ±14 899	677 690 ±77 020	692 246 ±28 788

a: $P<0.05$,与模型组比较

2.4 黄体酮治疗后 EAE 大鼠脑组织退变髓鞘积分光密度值变化

正常大鼠脑组织经锇酸 Marchi's 染色后,未见黑色退变髓鞘;EAE 模型大鼠经锇酸 Marchi's 染色后,光镜下均见不同大小的黑色的退变髓鞘(图 3)。在给药后第 2 天,黄体酮治疗组和模型组黑色退变髓鞘的积分光密度值无明显区别($P>0.05$)。在治疗后第 6、10、25 天,黄体酮治疗组退变髓鞘的积分光密度值明显低于模型组($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

神经系统损伤后髓鞘修复不完全是造成遗留神经系统功能障碍的重要原因,促进髓鞘再生是治疗髓鞘损伤的有效方法[2]。完善的髓鞘再生可以使神经系统的功能恢复正常,保证动作电位的正常快速传导。髓鞘再生过程是髓鞘损伤后自然的生理过程。在此过程中,静止的少突胶质前体细胞(oligodendrocyte pre-

cursor cells, OPCs)活化,逐渐分化为成熟的少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL),其突起包裹神经轴突,重新形成致密髓鞘。

在 MS 患者中,女性病情进展较男性慢。欧洲 PRIMS 研究发现:227 例女性 MS 患者,怀孕后复发率下降,产前 3 个月最低,但是产后 3 个月明显升高。产前 3 个月是女性一生中黄体酮水平最高的阶段,明显高于非孕期。而生产后,血浆黄体酮水平陡然下降,甚至低于非孕期水平。MS 所致损伤区增大与血清黄体酮水平降低密切相关。影像学研究发现,血清黄体酮水平降低,MRI 检查见损伤区面积增大。口服避孕药可以减少 MS 复发风险,预后好转[7]。苏格兰于 2005 开始进行大规模的 POPART'MUS(Prevention of Post Partum Relapses With Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis)临床研究,对产后的 MS 患者立即给予大剂量的黄体酮和小剂量的雌激素(防止子宫内膜萎缩)治疗,观察黄体酮对 MS 产后复发的预防效果和治疗效果,该研究预计 2008 年结束[8]。

本实验中,黄体酮干预组和空白模型组大鼠的神经功能评分无明显区别,原因可能在于:①本评分仅仅是运动功能评定,对同样与神经系统结构完整性有关的感觉功能无法进行评定。②评分比较粗糙,在实际操作过程中有一定困难,如 2 分与 3 分之间很难界定。但是运动功能评分是目前世界上研究 EAE 模型的应用最广泛的评价方法。本实验也采用了这种方法评价黄体酮治疗后 EAE 大鼠神经症状的变化。③大鼠一直笼养,长时间限定活动范围本身对其运动功能就有一定影响。因此,根据本实验中采用的方法,暂时还不能定论黄体酮可以减轻 EAE 大鼠的神经系统症状。

黄体酮对 CNS 髓鞘再生有明确的促进作用,但是作用机制不清。除卵巢外,神经系统也可以合成黄体酮。外周血液中的孕激素可以通过血脑屏障,在 CNS 中发挥作用[9]。黄体酮通过孕激素受体(PR)发挥作用[10]。体外研究表明,Ops 细胞自身可以合成黄体酮。黄体酮促进与 OL 成熟有关的基因(MBP 和 CNPase)的表达,使 OL 的分化增强[11]。在新生大鼠小脑脑片髓鞘形成模型的培养基中加入 20 μmol/L 浓度的黄体酮后,BMP + 和 O4 + 的细胞数量明显增加,髓鞘形成的速度明显加快。相应的 PR 受体拮抗剂可以抑制黄体酮的作用[12]。动物实验已经证实,黄体酮可以减少脑外伤后的神经症状[5],增强老年大鼠髓鞘再生的速度和效率,但是对成年大鼠 CNS 的髓鞘再生却没有作用[13]。

本研究显示,正常大鼠脑组织髓鞘密度高,髓鞘结构致密(图 1A)。EAE 大鼠脑组织广泛髓鞘结构崩解,结构松散,轴突髓鞘脱失,髓鞘密度明显降低(图 1C)。但是经过黄体酮治疗后,髓密度有所增加(图 1B)。对脑组织切片进行 LFB 染色,也得出了相似的结果:黄体酮干预治疗后,EAE 大鼠脑组织中正常髓鞘的积分光密度值明显增加,同时锇酸 Marchi's 髓鞘染色证实,脑组织变性髓鞘的积分光密度值明显减少。本实验结果显示,黄体酮促进 EAE 大鼠脑组织髓鞘再生,对大鼠脱髓鞘疾病 EAE 的治疗有积极作用。新近关于孕酮治疗脊髓损伤的研究证实:在脊髓损伤后立即短期给与大剂量的孕酮治疗($16\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,持续给药3 d),可以增加 OPC 的数量,但是并不影响成熟的 OL 的数量。但是长期给药后(持续给药 21 d),孕酮促进 OPC 的分化,脊髓损伤大鼠的 OPC 降低,而成熟的 OL 的数量明显增加。提示黄体酮是通过促进 OPC 的分化,形成新的髓鞘来促进髓鞘再生[14]。而 OPC 分化是髓鞘再生过程中最重要的步骤[15],它对髓鞘再生的影响远远大于 OPC 的募集[16],直接关系髓鞘再生是否能够成功[15]。在本研究中,给药后第 2 天,治疗组和模型组之间的正常髓鞘积分光密度值和异常髓鞘的积分光密度值均没有明显区别。但是治疗后第 6 ~ 25 天,治疗组正常髓鞘的积分光密度值明显高于模型组,说明孕酮促进了 EAE 大鼠脑组织髓鞘再生,其机制可能在于促进了 OPC 的分化。

神经系统损伤后局部遗留的髓鞘碎片是阻止髓鞘再生的重要原因,发挥作用的是髓鞘碎片中的蛋白成分[15]。在体外,髓鞘成分抑制 OPCs 的分化[17],而且这种抑制效应有剂量依赖性。同时髓鞘碎片的这种抑制作用是可逆的,清除髓鞘碎片后,这些被抑制的细胞又可以重新分化。在体内,髓鞘碎片具有相同的抑制效应,同样也存在剂量依赖性。髓鞘碎片抑制 OPCs 的活化,导致 OPCs 的分化停止在前成髓鞘状态,即在髓鞘形成的最后阶段,裸露的轴突能被 OL 的突起包裹,但是没有形成致密的髓鞘结构,而该处的巨噬细胞和 OPCs 的积聚并没有减少[16]。因此,有效清除髓鞘碎片,促进 OPCs 是治疗脱髓鞘病变的有效的、确实可行的方法。脱髓鞘病变过程中,髓鞘发生崩解,形成大量碎片,最终由 CNS 中的小胶质细胞吞噬,获得清除。但是由于脱髓鞘过程在短时间内产生大量碎片,远远超出小胶质细胞的吞噬能力,因此造成大量的髓鞘碎片在脱髓鞘损伤局部聚集[15]。在本实验中,EAE 大鼠的 CNS 发生脱髓鞘病变产生大量髓鞘碎片,经锇酸

Marchi's 染色后表现为黑色。EAE 大鼠发病后第 2 天,两组大鼠脑组织中黑色的变性髓鞘的积分光密度值没有明显差别,提示两组大鼠脑组织中变性髓鞘的总量无明显差别。第 6 ~ 25 天各观察时间点内,孕酮治疗组大鼠脑组织中黑色的变性髓鞘的积分光密度值均明显低于模型组,提示治疗组大鼠脑组织中的变性髓鞘的总量较模型组减少。减少的原因可能在于:①清除的量增加。孕酮使小胶质细胞的活性增强,吞噬能力增加,加速变性髓鞘的清除。Gottfried-Blackmore 等[18]研究证实孕酮的这种作用。②产生的量减少。EAE 大鼠在发病后,病程继续发展,脱髓鞘的过程不断进行。孕酮可能有利于减缓脱髓鞘病变的进程(按本研究中所用的方法制作 EAE 大鼠模型,在发病后可以表现为多种病程[3])。本实验中模型组大鼠脑组织中变性髓鞘的积分光密度值逐渐增加。治疗组大鼠脑组织中变性髓鞘的积分光密度值变化无明显规律,孕酮对 EAE 大鼠病程的影响还需要进一步研究。变性髓鞘的数量减少,对 OPC 分化的抑制作用减弱,有利于 OPC 分化成生熟的 OL,重新形成髓鞘,完成髓鞘再生的过程。

孕酮是一种女性性激素药物,传统用于产科、妇科邻域,目前其对心、脑血管的保护作用也被肯定。但是孕酮对神经科、精神科疾病的有效的治疗作用还不为广大的临床医师了解。我们系统地研究了孕酮对 MS 的动物模型 EAE 大鼠的治疗作用,证实了孕酮有利于 EAE 大鼠脑组织髓鞘再生,提示孕酮可以用于 MS 的临床治疗:通过促进 CNS 的髓鞘再生,减少由于 MS 患者自发性髓鞘再生程度不完全所造成的神经系统功能障碍,减缓神经系统功能障碍逐渐加重的速度。但是,目前关于孕酮对 CNS 髓鞘再生的作用机制还知之甚少[19]。孕酮究竟通过何种途径促进 OPCs 的分化? 其可能是治疗 CNS 脱髓鞘疾病的关键之一。

参考文献:

[1] Wolswijk G. Chronic stage multiple sclerosis lesions contain a relatively quiescent population of oligodendrocyte precursor cells[J]. J Neurosci, 1998, 18(2): 601 - 609.

[2] Franklin R J, Kotter M R. The biology of CNS remyelination: the key to therapeutic advances[J]. J Neurol, 2008, 255(Suppl 1): 19 - 25.

[3] 董 梅, 刘瑞春, 郭 力, 等. Wistar 大鼠实验性变态反应性脑脊髓炎的模型建立[J]. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12(6): 425 - 428.

[4] Legge K L, Min B, Bell J J, *et al*. Coupling of peripheral tolerance to endogenous interleukin 10 promotes effective modulation of myelin-activated T cells and ameliorates experimental allergic encephalomyelitis [J]. J Exp Med, 2000, 191(12): 2039 - 2052.

[5] Thomas A J, Nockels R P, Pan H Q, *et al*. Progesterone is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats[J]. Spine, 1999, 24(20): 2134 - 2138.

[6] 王伯沂, 李玉松, 黄高昇, 等. 病理学技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 190 - 191.

[7] Confavreux C, Hutchinson M, Hours M M, *et al*. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group [J]. N Engl J Med, 1998, 339(5): 285 - 291.

[8] El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, *et al*. Steroid hormones in multiple sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2005, 233(1-2): 49 - 54.

[9] Zwain I H, Yen S S. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain[J]. Endocrinology, 1999, 140(8): 3843 - 3852.

[10] Mote P A, Balleine R L, McGowan E M, *et al*. Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma[J]. Hum Reprod, 2000, 15(Suppl 3): 48 - 56.

[11] Jung-Testas I, Schumacher M, Robel P, *et al*. The neurosteroid progesterone increases the expression of myelin proteins (MBP and CNPase) in rat oligodendrocytes in primary culture[J]. Cell Mol Neurobiol, 1996, 16(3): 439 - 443.

[12] Ghoumari A M, Baulieu E E, Schumachepr M. Progesterone increases oligodendroglial cell proliferation in rat cerebellar slice cultures [J]. Neuroscience, 2005, 135(1): 47 - 58.

[13] Ibanez C, Shields S A, El-Etr M, *et al*. Systemic progesterone administration results in a partial reversal of the age-associated decline in CNS remyelination following toxin-induced demyelination in male rats [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2004, 30(1): 80 - 89.

[14] Labombarda F, Gonzalez S L, Lima A, *et al*. Effects of progesterone on oligodendrocyte progenitors, oligodendrocyte transcription factors, and myelin proteins following spinal cord injury[J]. Glia, 2009, 57(8): 884 - 897.

[15] Baer A S, Syed Y A, Kang S U, *et al*. Myelin-mediated inhibition of oligodendrocyte precursor differentiation can be overcome by pharmacological modulation of Fyn-RhoA and protein kinase C signalling [J]. Brain, 2009, 132(Pt 2): 465 - 481.

[16] Kotter M R, Li W W, Zhao C, *et al*. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation[J]. J Neurosci, 2006, 26(1): 328 - 332.

[17] Miller R H. Contact with central nervous system myelin inhibits oligodendrocyte progenitor maturation[J]. Dev Biol, 1999, 216(1): 359 - 368.

[18] Gottfried-Blackmore A, Sierra A, Jellinck P H, *et al*. Brain microglia express steroid-converting enzymes in the mouse[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 109(1 - 2): 96 - 107.

[19] 余洪俊, 费 军, 刘宏亮, 等. 实验性变态反应性脑脊髓炎大鼠大脑 Olig 基因表达的变化规律[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(15): 1482 - 1484.

(编辑 汪勤俭)