

神经干细胞微环境在神经再生中的作用

王 珊¹, 李萍萍², 王晓良^{1*}, 彭 英^{1*}

(1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050; 2. 中国生物技术发展中心, 北京 100039)

摘要: 神经干细胞是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 在特定的条件下可以分化形成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。神经再生参与多种神经系统疾病的恢复, 如脑卒中和阿尔茨海默病等。神经再生在成年哺乳动物脑内终身存在, 主要包括神经干细胞的增殖、迁移、分化及新生神经元整合至神经环路 4 个阶段。神经干细胞的增殖分化等行为高度依赖于其生长的微环境, 即神经干细胞微环境 (niche)。神经干细胞 niche 主要包括: 与神经干细胞相邻的支持细胞、细胞因子、细胞外基质和微血管网等。深入了解神经干细胞 niche 各组分对于神经再生的作用, 对于临床神经系统疾病的治疗具有重要意义。本综述将对神经干细胞 niche 及其与神经干细胞命运调控的关系做简要概述。

关键词: 微环境; 神经再生; 神经干细胞; 细胞因子; 细胞外基质

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 05-0684-07

Effect of neural stem cell niche in neurogenesis

WANG Shan¹, LI Ping-ping², WANG Xiao-liang^{1*}, PENG Ying^{1*}

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China)

Abstract: Neural stem cell is a cell type with the ability of self-renewing and the potential to differentiate into neurons, astrocytes or oligodendrocytes. Neurogenesis is beneficial for the recovery of many neurological diseases, such as stroke, Alzheimer's disease and so on. Neurogenesis capacity can maintain through the whole life, which includes the proliferation, migration and differentiation of neural stem cell, as well as the incorporation into the neuronal network of newborn neurons. The self-renewal and differentiation activities of neural stem cell are regulated by the microenvironment, which is defined as neural stem cell niche. Components of neural stem cell niche include cell-cell interactions, cytokines, extracellular matrix and vascular niche. Illustration of neural stem cell niche impact is far more significant for the treatment of certain nervous system diseases. This review summarizes the current understanding of the relationship between neural stem cell niche and the fate of neural stem cell.

Key words: niche; neurogenesis; neural stem cell; cytokines; extracellular matrix

神经系统疾病是严重危害人类健康的重大疾病,

神经损伤后的治疗和恢复是医学领域的关键问题。神经再生对于多种神经系统疾病, 如阿尔茨海默病、帕金森和脑卒中等恢复均具有重大意义。神经再生在成年哺乳动物的两个脑区终身存在, 分别是海马齿状回的颗粒细胞层 (subgranular zone, SGZ) 和侧脑室的视管膜下区 (subventricular zone, SVZ), 主要包括神经干细胞的增殖、迁移、分化及新生神经元整合

收稿日期: 2018-01-17; 修回日期: 2018-02-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473200, 81673420); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2017-12M-2-004).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165173, Fax: 86-10-63017757,

E-mail: ypeng@imm.ac.cn;

Tel / Fax: 86-10-63165330, E-mail: wangxl@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0071

至神经环路 4 个阶段^[1]。阐明影响神经干细胞增殖分化的因素对于深入认识神经再生的相关机制至关重要。

神经干细胞的增殖分化等行为高度依赖于其生长的环境, 即神经干细胞微环境 (niche)。神经干细胞 niche 的组成在两个神经再生的脑区有一些差异, 如图 1 所示, SVZ 区 niche 的细胞主要包括室管膜细胞、星形胶质细胞、短暂增殖细胞和神经母细胞。SGZ 区 niche 细胞主要包括星形胶质细胞、增殖细胞和神经元。前期实验表明, 将来自大鼠脊髓的神经干细胞分别移植到脊髓和海马齿状回, 结果会有显著差异, 移植到脊髓的神经干细胞会分化成星形胶质细胞, 而移植到海马齿状回的细胞会分化成神经元和星形胶质细胞^[2]。因此, 深入理解神经干细胞 niche 对神经干细胞的调控机制非常必要。

神经干细胞 niche 对神经干细胞增殖分化的调控主要包括: 与神经干细胞相邻的周围细胞的调控、细胞因子调控、细胞外基质调控及微血管调控, 本文将分别进行分析和综述。

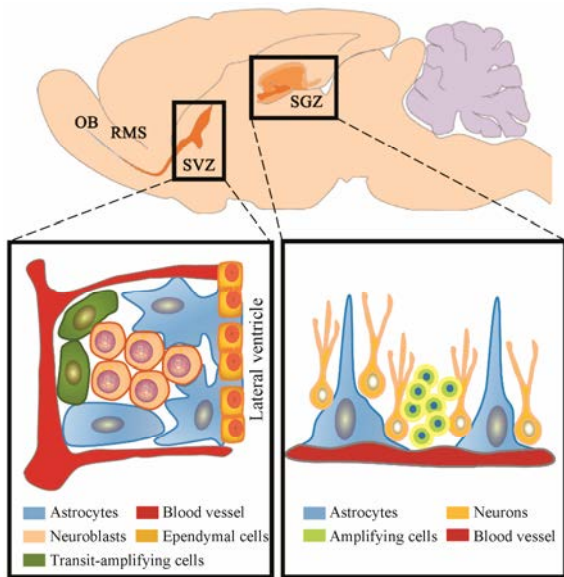


Figure 1 The cytoarchitectural organization of the neural stem cell niche. SVZ, Subventricular zone; SGZ, Subgranular zone; RMS, Rostral migratory stream; OB, Olfactory bulb

1 周围细胞对神经干细胞的调控

当神经干细胞周围环境的细胞类型不同时, 由于细胞间的相互作用, 使得神经干细胞的命运也存在显著差异。与神经干细胞相邻的周围细胞主要包括星形胶质细胞和室管膜细胞, 它们均对神经干细胞的增殖、迁移、分化和成熟起关键作用。

1.1 星形胶质细胞 来自 SVZ 和 SGZ 的星形胶质细胞均可促进神经干细胞的增殖和分化, 同时, 可促进突触整合和新生神经元的功能成熟^[3]。研究发现, 星形胶质细胞可以分泌 hevin 和 SPARC 两种蛋白, 其中 hevin 可以正向调节突触形成, 相反, SPARC 则负向调节。因此, 星形胶质细胞可通过这两种蛋白来调控突触的形成、成熟和可塑性^[4]。阻断星形胶质细胞中的囊泡释放, 可以导致新生神经元的树突棘密度降低, 这种现象发生在与星形胶质细胞接触的神经元上, 由于星形胶质细胞的突触前鞘覆盖了成年大脑中的大部分突触, 所以星形胶质细胞很可能在成年嗅球部位的突触形成、维持和消除中起重要作用^[5]。既往研究证明, 星形胶质细胞促进海马神经干细胞增殖的作用与其所分泌的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 有关, 当阻断星形胶质细胞中的 ATP 释放时, 海马齿状回的神经干细胞的增殖会显著降低, 而这一现象可以被外源性加入 ATP 所阻断^[6]。Eph/ephrin 信号通路在海马发育过程及成年海马神经元树突棘形态和突触发生过程中起关键调控作用^[7]。Ashton 等^[8]发现星形胶质细胞可以分泌 ephrin-B2, 激活 β -catenin 通路, 调节 SGZ 区的神经干细胞向神经元的分化, 从而发挥促进神经再生的功能。Notch、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 和 sonic hedgehog (Shh) 也都参与星形胶质细胞和神经干细胞的相互作用。Ferron 等^[9]发现星形胶质细胞可以分泌 delta-like homologue 1 (Dlk1), 这是一种 Notch 的配体, 而它的膜受体存在于神经干细胞上, 可溶性的 Dlk1 通过结合神经干细胞的膜受体来调节神经干细胞的数量。星形胶质细胞可表达 BMP 配体及其受体, Smad4 是一种介导 BMP 信号传导的转录因子, Smad4 的缺失会减少神经元的数量并导致少突胶质细胞数量增加^[10]。Wnt 信号通路有两个重要的分支, Wnt/ β -catenin 通路可控制神经干细胞的增殖, Wnt/planar cell polarity 通路可调节神经干细胞的增殖、迁移和分化^[11]。星形胶质细胞可以通过分泌 Wnt7A, 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 从而促进神经干细胞的增殖^[12]。

在啮齿类动物和许多其他物种中, 吻侧迁移流 (rostral migratory stream, RMS) 是由密集的星形胶质细胞网组成的一个管状结构, 是具有引导作用的脉管系统, SVZ 区的新生神经元可通过 RMS 迁移至嗅球部位, 其机制可能与星形胶质细胞所分泌的 EphA4 相关^[13]。同时, 组成 RMS 的星形胶质细胞可以分泌神经递质, 如谷氨酸和 γ -氨基丁酸 (gamma-

aminobutyric acid, GABA) 来调节神经再生中的迁移过程, 其机制主要是激活相应受体, 引发细胞内钙瞬变增加, 作用于细胞骨架从而促进迁移过程^[14, 15]。此外, 星形胶质细胞还可以协调神经元的新陈代谢, 并激活谷氨酸受体和摄取 GABA, 触发细胞内钙离子增加, 释放花生四烯酸和血管活性代谢物, 从而控制血管的舒张和收缩来调节脑血流, 这也对突触单元的调控起作用^[16–18]。

1.2 室管膜细胞 室管膜细胞沿脑室排列, 并作为脑脊液的过滤系统调控离子和小分子物质的转运, 为脑脊液提供屏障。室管膜细胞主要可以产生 Noggin, 这是一种 BMP 信号拮抗剂。BMP 在人胚胎和成年神经系统中均高度表达, 在神经再生过程中, BMP 可以促进神经干细胞向胶质细胞方向分化, 抑制其向神经元方向的分化^[19]。星形胶质细胞可表达 BMP 配体及其受体, 体内外实验证实, Noggin 可以增加海马神经干细胞的增殖, 促进其向神经元方向的分化, 从而增加成年海马部位的神经再生, 同时这也说明, 星形胶质细胞、室管膜细胞和神经干细胞之间存在复杂的多细胞相互作用。有报道^[20, 21]称, SVZ 区的室管膜细胞可以特异性表达低密度脂蛋白受体相关蛋白 2 (low-density lipoprotein receptor-related protein 2, LRP2), 这是一种 BMP4 清除受体, 成年小鼠中缺乏 LRP2 表达, 可以导致 SVZ 中神经干细胞的增殖受损, 到达嗅球的神经母细胞的数目减少, 这一现象与 BMP4 的表达增加密切相关。Cxc chemokine receptor 4 (CXCR4) 由室管膜细胞表达, 是趋化因子基质细胞衍生因子 (chemokine stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 受体, SDF-1/CXCR4 轴在神经干细胞的定向迁移中起关键作用, 同时也可促进其分化^[22]。此外, CXCR4 和 SDF-1 与 EphB/ephrinB 和 Shh 信号传导均存在相互作用, 从而影响神经再生过程^[23]。同

时, 室管膜细胞还可以调节神经干细胞的静默和有丝分裂^[20]。

Numb 是经典的 Notch 信号传导途径的负性调节因子, 它可以降解 Notch 的胞内结构域, 对于 SVZ 区的室管膜细胞的生长和维持具有重要作用^[24]。室管膜细胞可以表达血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 和 E-cadherin 来介导细胞黏附。Gli3 repressor 是 Shh 信号通路的抑制分子, 它可以调控室管膜细胞的 Numb 水平, 进一步控制室管膜细胞 VCAM 和 E-cadherin 的定位, 从而发挥介导神经干细胞黏附的作用^[25]。

2 细胞因子对神经干细胞的调控

目前关于各种细胞因子对于神经干细胞影响的研究很多 (表 1), 作用较明确的细胞因子有表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等。

2.1 生长因子 生长因子可维持并促进细胞在各种生物环境中的生长。研究证实, EGF、bFGF、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 均参与调节成年大脑中的神经再生。这些生长因子具有共同的信号传导机制, 可以与酪氨酸激酶酶家族的特异性受体结合。与受体结合的生长因子导致各自受体的胞内结构域磷酸化, 进而激活下游信号传导途径, 包括 PI3K/Akt 和 Ras/Raf/MEK/Erk 途径。

EGF 是一种促有丝分裂原, 可促进神经干细胞的增殖, 并调控其分化^[26]。Lindberg 等^[26]发现, EGF 刺激可使 RMS 中神经母细胞数目减少, 少突胶质祖

Table 1 Effects of cytokines in neurogenesis. EGF: Epidermal growth factor; bFGF: Basic fibroblast growth factor; IGF-1: Insulin-like growth factor-1; VEGF: Vascular endothelial growth factor; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; NT-3: Neurotrophin-3; NGF: Nerve growth factor

Type	Name	Effect
Growth factor	EGF	Promoting the proliferation and glial differentiation of neural stem cell
	bFGF	Promoting the proliferation and neuronal differentiation of neural stem cell
	IGF-1	Promoting the proliferation, migration, glial differentiation of neural stem cell and the incorporation into the neuronal network of newborn neurons
Neurotrophin	VEGF	Promoting the proliferation of neural stem cell and the incorporation into the neuronal network of newborn neurons
	BDNF	Promoting the proliferation, neuronal differentiation of neural stem cell and the incorporation into the neuronal network of newborn neurons
	NT-3	Promoting the neuronal differentiation of neural stem cell
	NGF	Promoting the proliferation, migration of neural stem cell

细胞数目增加。bFGF 和 EGF 作用类似, 一些研究已经证实, bFGF 是成年大脑中神经再生的调节剂。脑室内输注 bFGF 能引起成年大鼠海马中新生细胞数量的增加。此外, 条件性敲除成纤维生长因子受体 1 基因的小鼠在神经祖细胞增殖和成年海马齿状回新生神经元的产生方面均会受到显著损伤^[27]。来自成人 SVZ 的祖细胞在体外的分化, 依赖于内源性 IGF-1 信号传导。IGF-1 可以直接刺激海马祖细胞在体外增殖, 其机制可能和激活 MAPK 通路相关。当通过皮下输注或脑室内输注时, IGF-1 可以增加成年海马区的神经再生, Ras 相关的鸟苷三磷酸酶 RIT1 可能在该过程中起关键作用^[28]。此外, IGF-1 信号传导对于神经干细胞的 RMS 迁移以及突触的整合也是不可或缺的^[29, 30]。除了促进神经再生的作用外, 有研究发现 IGF-1 可以通过抑制 BMP 信号, 刺激成体海马祖细胞向少突胶质细胞方向分化^[31]。

VEGF 在血管生成过程中起着重要的调节作用, 是血管发育和血管新生最重要的因素。同时, VEGF 参与调节神经突生长和成熟, 并影响成年大脑的复杂过程, 包括学习和记忆。VEGF 信号传导主要通过两种高亲和力受体酪氨酸激酶血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2, Flk-1) 和 Fms-like tyrosine kinase-1。VEGF 受体在成年海马和 SVZ 区中的神经祖细胞和内皮细胞上表达。有报道称, VEGF 通过 Flk-1 对神经祖细胞发挥促有丝分裂作用, 他们也发现, 成年大鼠侧脑室注入 VEGF 可增加 SVZ 和 SGZ 的神经再生^[32]。此外, VEGF-Flk1 信号传导也被证实是成年大鼠抑郁模型的海马神经再生所必需的^[33]。

2.2 神经营养因子 神经营养因子是细胞外信号蛋白, 在中枢神经系统发育中起着重要的作用。在哺乳动物中, 已经鉴定出 4 种神经营养因子, 即 NGF、BDNF、NT-3 和神经营养因子-4/5 (neurotrophin-4/5, NT-4/5)。神经营养因子结合受体酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, Trk) 发挥其生理功能。三种不同的 Trk, 即 TrkA、TrkB 和 TrkC 对不同的神经营养因子具有不同的优先结合力。NGF 优先结合 TrkA, BDNF 和 NT-4/5 结合 TrkB, 而 NT-3 结合 TrkC。

目前, 对于 BDNF 在神经发生中的研究较为广泛。BDNF 直接注入成年大鼠海马齿状回, 会引起海马区神经再生增加。在侧脑室内注射过表达 BDNF 的腺病毒, 会使源自成年 SVZ 的新生神经元显著增多。体外研究证实, BDNF 可能是通过激活 Wnt/

β -catenin 通路调控神经干细胞命运^[34]。BDNF 可促进 GABA 的释放, 这对于促进神经干细胞向神经元方向的分化和突触的发生均具有重要作用^[35]。敲除 BDNF 的小鼠不能对丰富的外界环境产生应答, 产生更多海马神经元^[36]。条件性敲除 NT-3 会导致神经元分化受损, 但不影响成年海马神经干细胞的增殖。NT-3 表达量低的小鼠, 在学习和记忆方面存在严重缺陷, 表明 NT-3 介导的神经元分化可能参与了成人脑中的空间学习和记忆的形成^[37]。在小鼠的 SVZ 发现, NT-3 可以维持神经干细胞的静息态, 对于神经干细胞的长期保持起关键作用^[38]。成年大鼠侧脑室连续输注 NGF 能增加海马神经元的存活。大鼠体外研究发现, NGF 和 ATP 对于神经干细胞增殖存在协同促进作用, 而对于迁移过程并不具协同促进作用^[39]。

3 细胞外基质对神经干细胞的调控

神经干细胞 niche 的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 是由细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子组成的, 主要包括各种糖蛋白和黏蛋白。这些物质构成复杂的三维网架结构, 支持并连接组织结构, 通过调节结合在基质上的各种细胞因子, 从而调节神经干细胞的增殖、黏附、迁移和分化。成年 SVZ 含有丰富的腱生蛋白-C、胶原蛋白-1、硫酸乙酰肝素蛋白多糖、硫酸软骨素蛋白聚糖和整合素, 这些均参与神经干细胞的增殖和迁移。

硫酸乙酰肝素蛋白多糖可以结合许多调控成人神经再生中的因子, 包括 ECM 成分 (胶原蛋白、层黏连蛋白和腱生蛋白)、生长因子 (EGFs、FGFs、IGF-II 和 VEGF)、趋化因子和细胞因子, 可以促进神经干细胞增殖, 调节轴突的伸长和突触形成^[40]。细胞表面碳水化合物阶段特异性胚胎抗原-1 (lewis X stage-specific embryonic antigen 1, LeX/SSEA-1) 在成年神经再生区域和脑星形胶质细胞中高度表达。体外实验证实, LeX/SSEA-1 可以使神经干细胞的促分裂原 bFGF 寡聚化, 降低其生物学活性, 减慢神经干细胞增殖。BMP 通路可促进 LeX/SSEA-1 的表达, 发挥抑制神经干细胞的增殖作用^[41]。

整合素通过激活众多的信号传导通路, 影响基因表达和转录后信号级联, 从而对细胞内外的环境提供动态连接。神经干细胞主要表达 5 种整合素, 其中 $\alpha 5 \beta 1$ 在 SVZ 区表达, 可以影响神经干细胞的迁移。整合素除了激活其自身的信号分子之外, 还具有受体酪氨酸激酶的功能调节的作用。整合素的信号传导与生长因子存在协同合作, 这也与多种细胞类型

的存活和凋亡有关。在 ECM 和表皮生长因子受体激活途径之间发现了高度的功能相互依赖性, 这种重叠的信号传导可以增强受体酪氨酸激酶所控制的细胞功能, 包括增殖、迁移和存活。如 EGF 可以调节整合素所介导的细胞迁移, 这种作用需要与 ECM 组分协同完成^[42]。

神经细胞黏附分子 (neural cell adhesion molecule, NCAM) 是一种细胞表面糖蛋白, 在细胞外结构域内含有 5 个免疫球蛋白样结构域, 属于细胞黏附分子的免疫球蛋白超家族。NCAM 在脑中主要有 3 种形式, 分别命名为 NCAM180、NCAM140 和 NCAM120, 其分子质量分别约为 180、140 和 120 kDa。NCAM 是多唾液酸 (polysialic acid, PSA) 的载体, PSA 是一种连接在胞外结构域上的碳水化合物, 由于其自身所带负电荷, 故可以削弱 NCAM 介导的黏附作用。在大脑发育过程中, 激活的神经元的 NCAM 会被高度唾液酸化, 而在成熟神经元中, NCAM 的唾液酸化减少。NCAM 在神经元之间突触形成中起作用, 可调节突触结构和突触可塑性, 同时也可促进神经干细胞向神经元方向的分化, 对神经干细胞的定向迁移也具有重要作用, 在 NCAM 缺陷小鼠中观察到大量神经胶质细胞增生, 导致神经细胞迁移缺陷^[43]。

4 微血管因素对神经干细胞的调控

血管也是神经干细胞 niche 的组成部分, 神经干细胞并非在脑内随机分布, 而是主要分布在血管丰富的部位。许多生长因子和神经营养因子, 如 BDNF 和 VEGF, 不仅可以促进神经再生同时也可以促进血管再生, 这也表明神经再生和血管再生之间存在协同调节。血管内皮细胞可以合成多种在神经再生中起重要作用的细胞质基质成分和生长因子。研究表明, 当血管内皮细胞和新生大鼠的脑切片共培养时, SVZ 神经干细胞的数目增加, 同时分化形成的神经元和胶质细胞数目也增加, 这可能是其所分泌的 VEGF 激活了 Notch 和同源磷酸酶-张力蛋白途径所引发的效应^[44]。当血管内皮细胞和 SGZ 的神经干细胞的相互连接被外界辐射因素所断开时, 神经干细胞就失去了可以分化成为神经元的能力而分化成胶质细胞。Plane 等^[45]用小鼠 SVZ 的神经干细胞分别与正常的血管内皮细胞的培养基和氧糖剥夺损伤的内皮细胞培养基共培养, 结果发现, 正常内皮细胞所分泌因子可以促进神经干细胞增殖, 但是会产生更多未成熟神经元, 而损伤的血管内皮细胞所分泌因子可以促进干细胞的迁移和分化, 这可能是脑损伤后神经

再生的内源性修复机制。因此, 确定参与这些血管内皮细胞调控的关键介质可能为脑部修复疗法提供新的靶点。

5 结语与展望

神经再生是当前神经科学领域最具潜力的研究领域之一, 神经干细胞的命运调控与其微环境密切相关。近年来, 随着基因敲除、神经成像、蛋白质组学和基因组学等技术的发展, 使研究者对神经干细胞 niche 有了更加全面的了解, 但是, 对于其中细胞和分子组分间确切的相互作用机制的认识仍然具有一定的局限性。随着对该领域的深入研究, 神经干细胞的自我更新、增殖、迁移和分化等分子调控机制将会得到进一步的阐明, 这将对干细胞移植和再生医学起到极大的推进和鼓舞作用, 同时也可以为脑损伤疾病的临床治疗提供新的选择。

References

- [1] Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, et al. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2017, 174: 93–112.
- [2] Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, et al. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus [J]. *J Neurosci*, 2000, 20: 8727–8735.
- [3] Sultan S, Li L, Moss J, et al. Synaptic integration of adult-born hippocampal neurons is locally controlled by astrocytes [J]. *Neuron*, 2015, 88: 957–972.
- [4] Kucukdereli H, Allen NJ, Lee AT, et al. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: E440–E449.
- [5] Verkhratsky A, Nedergaard M, Hertz L. Why are astrocytes important? [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 389–401.
- [6] Cao X, Li LP, Qin XH, et al. Astrocytic adenosine 5'-triphosphate release regulates the proliferation of neural stem cells in the adult hippocampus [J]. *Stem Cells*, 2013, 31: 1633–1643.
- [7] Xu NJ, Sun S, Gibson JR, et al. A dual shaping mechanism for postsynaptic ephrin-B3 as a receptor that sculpts dendrites and synapses [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1421–1429.
- [8] Ashton RS, Conway A, Pangarkar C, et al. Astrocytes regulate adult hippocampal neurogenesis through ephrin-B signaling [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1399–1406.
- [9] Ferron SR, Charalambous M, Radford E, et al. Postnatal loss of Dlk1 imprinting in stem cells and niche astrocytes regulates

- neurogenesis [J]. *Nature*, 2011, 475: 381–385.
- [10] Colak D, Mori T, Brill MS, et al. Adult neurogenesis requires Smad4-mediated bone morphogenetic protein signaling in stem cells [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 434–446.
- [11] Hirota Y, Sawada M, Huang SH, et al. Roles of Wnt signaling in the neurogenic niche of the adult mouse ventricular-subventricular zone [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41: 222–230.
- [12] Moreno-Estelles M, Gonzalez-Gomez P, Hortiguera R, et al. Symmetric expansion of neural stem cells from the adult olfactory bulb is driven by astrocytes *via* WNT7A [J]. *Stem Cells*, 2012, 30: 2796–2809.
- [13] Todd KL, Baker KL, Eastman MB, et al. EphA4 regulates neuroblast and astrocyte organization in a neurogenic niche [J]. *J Neurosci*, 2017, 37: 3331–3341.
- [14] Platel JC, Dave KA, Gordon V, et al. NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network [J]. *Neuron*, 2010, 65: 859–872.
- [15] Luhmann HJ, Fukuda A, Kilb W. Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 4.
- [16] Otsu Y, Couchman K, Lyons DG, et al. Calcium dynamics in astrocyte processes during neurovascular coupling [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 210–218.
- [17] Doengi M, Hirnet D, Coulon P, et al. GABA uptake-dependent Ca^{2+} signaling in developing olfactory bulb astrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 17570–17575.
- [18] MacVicar BA, Newman EA. Astrocyte regulation of blood flow in the brain [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a020388.
- [19] Meyers EA, Gobeske KT, Bond AM, et al. Increased bone morphogenetic protein signaling contributes to age-related declines in neurogenesis and cognition [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 38: 164–175.
- [20] Gajera CR, Emich H, Lioubinski O, et al. LRP2 in ependymal cells regulates BMP signaling in the adult neurogenic niche [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123: 1922–1930.
- [21] Mercier F, Douet V. Bone morphogenetic protein-4 inhibits adult neurogenesis and is regulated by fractone-associated heparan sulfates in the subventricular zone [J]. *J Chem Neuroanat*, 2014, 57–58: 54–61.
- [22] Zhou X, Chu SF, Wan JF, et al. Research progress of SDF-1 α /CXCR4 axis in the treatment of ischemic stroke [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 1–6.
- [23] Lai K, Kaspar BK, Gage FH, et al. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6: 21–27.
- [24] Di Marcotullio L, Greco A, Mazza D, et al. Numb activates the E3 ligase Itch to control Gli1 function through a novel degradation signal [J]. *Oncogene*, 2011, 30: 65–76.
- [25] Wang H, Kane AW, Lee C, et al. Gli3 repressor controls cell fates and cell adhesion for proper establishment of neurogenic niche [J]. *Cell Rep*, 2014, 8: 1093–1104.
- [26] Lindberg OR, Brederlau A, Jansson A, et al. Characterization of epidermal growth factor-induced dysplasia in the adult rat subventricular zone [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 1356–1366.
- [27] Woodbury ME, Ikezu T. Fibroblast growth factor-2 signaling in neurogenesis and neurodegeneration [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9: 92–101.
- [28] Mir S, Cai W, Carlson SW, et al. IGF-1 mediated neurogenesis involves a novel RIT1/Akt/Sox2 cascade [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3283.
- [29] Hurtado-Chong A, Yusta-Boyo MJ, Vergano-Vera E, et al. IGF-I promotes neuronal migration and positioning in the olfactory bulb and the exit of neuroblasts from the subventricular zone [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30: 742–755.
- [30] Nieto-Estevez V, Defterali C, Vicario-Abejon C. IGF-I: a key growth factor that regulates neurogenesis and synaptogenesis from embryonic to adult stages of the brain [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 52.
- [31] Ziegler AN, Levison SW, Wood TL. Insulin and IGF receptor signalling in neural-stem-cell homeostasis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11: 161–170.
- [32] Carmeliet P, Ruiz de Almodovar C. VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 1763–1778.
- [33] Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 4647–4652.
- [34] Chen BY, Wang X, Wang ZY, et al. Brain-derived neurotrophic factor stimulates proliferation and differentiation of neural stem cells, possibly by triggering the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91: 30–41.
- [35] Waterhouse EG, An JJ, Orefice LL, et al. BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission [J]. *J Neurosci*, 2012, 32: 14318–14330.
- [36] Rossi C, Angelucci A, Costantin L, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24: 1850–1856.

- [37] Shimazu K, Zhao M, Sakata K, et al. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis [J]. *Learn Mem*, 2006, 13: 307–315.
- [38] Delgado AC, Ferron SR, Vicente D, et al. Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction [J]. *Neuron*, 2014, 83: 572–585.
- [39] Oliveira SL, Trujillo CA, Negraes PD, et al. Effects of ATP and NGF on proliferation and migration of neural precursor cells [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 1849–1857.
- [40] Douet V, Kerever A, Arikawa-Hirasawa E, et al. Fractone-heparan sulphates mediate FGF-2 stimulation of cell proliferation in the adult subventricular zone [J]. *Cell Prolif*, 2013, 46: 137–145.
- [41] Luque-Molina I, Khatri P, Schmidt-Edelkraut U, et al. Bone morphogenetic protein promotes lewis X stage-specific embryonic antigen 1 expression thereby interfering with neural precursor and stem cell proliferation [J]. *Stem Cells*, 2017, 35: 2417–2429.
- [42] Kuwada SK, Li X. Integrin alpha5/beta1 mediates fibronectin-dependent epithelial cell proliferation through epidermal growth factor receptor activation [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11: 2485–2496.
- [43] Gascon E, Vutskits L, Kiss JZ. The role of PSA-NCAM in adult neurogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 663: 127–136.
- [44] Sun J, Zhou W, Ma D, et al. Endothelial cells promote neural stem cell proliferation and differentiation associated with VEGF activated Notch and Pten signaling [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239: 2345–2353.
- [45] Plane JM, Andjelkovic AV, Keep RF, et al. Intact and injured endothelial cells differentially modulate postnatal murine forebrain neural stem cells [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37: 218–227.