



评述

胆固醇在多发性硬化症髓鞘再生中的作用: 代谢调控、潜在治疗靶点与药物研究进展

张阳¹, 杜欣珂², 刘丽³, 杨丽娜¹, 张径², 董柯杉¹, 李玉洁¹, 杨庆¹, 陈颖¹, 朱晓新^{1*},
李琦^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

3. 中国医学科学院协和医学院生物医药技术研究所, 北京 100005

* 联系人, E-mail: xxzhu@icmm.ac.cn; qli@icmm.ac.cn

收稿日期: 2024-06-24; 接受日期: 2024-12-24; 网络版发表日期: 2025-02-17

国家自然科学基金(批准号: 82274129)、北京市自然科学基金(批准号: 7232302)、中国中医科学院科技创新工程项目(批准号: CI2021A05105, CI2021B015)、中国中医科学院优秀青年科技人才(创新类)培养专项(批准号: ZZ13-YQ-044)和国家自然科学基金培育项目(批准号: ZXKT20016)资助

摘要 中枢神经系统脱髓鞘类疾病中出现的髓鞘损伤会严重干扰白质功能, 甚至继发性地引起灰质损伤, 造成神经退行性病变并导致机体功能障碍, 给个人和社会带来巨大的负担。目前中枢神经系统脱髓鞘类疾病的治疗多局限于通过抗炎减少髓鞘损伤, 但大多未实现对已损髓鞘的修复, 难以进一步恢复患者机能。虽然中枢神经系统脱髓鞘类疾病以炎损髓鞘为常见病理特征, 但髓鞘修复的障碍也不应忽视。通过促进髓鞘再生实现患者机能恢复的治疗理念引起了越来越多研究者的关注, 成为以多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)为代表的中枢神经系统脱髓鞘类疾病的核心治疗目标。近年来, 多项研究表明胆固醇有促进髓鞘再生的作用。一方面, 胆固醇本身可作为促进髓鞘再生的基本物质; 另一方面, 胆固醇部分合成前体也能通过促进少突胶质祖细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)分化推动髓鞘再生。然而, 胆固醇的脑内来源单一, 主要依靠脑内细胞自身合成及胆固醇的重复利用供给。目前药物对脑内胆固醇供给的干预也主要从上述两个途径入手。本文通过文献挖掘, 梳理髓鞘再生过程中胆固醇供给机制及胆固醇对于髓鞘再生的作用, 总结基于调控胆固醇合成和胆固醇的重复利用促进典型脱髓鞘疾病MS髓鞘再生的潜在靶点及药物。本文有助于挖掘胆固醇在髓鞘再生中的潜在价值, 丰富髓鞘再生的药理活性认识思路, 从胆固醇代谢层面为髓鞘再生创新药物的筛选提供参考。

关键词 中枢神经系统脱髓鞘类疾病, 多发性硬化症, 髓鞘再生, 胆固醇合成, 胆固醇重复利用

近年来, 中枢神经系统脱髓鞘类疾病由于严重的神经功能障碍, 成为严重威胁人类健康的疾病之一^[1]。

中枢神经系统脱髓鞘类疾病的常见类型包括多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾

引用格式: 张阳, 杜欣珂, 刘丽, 等. 胆固醇在多发性硬化症髓鞘再生中的作用: 代谢调控、潜在治疗靶点与药物研究进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 761–772

Zhang Y, Du X K, Liu L, et al. The role of cholesterol during remyelination for multiple sclerosis: advances in metabolic regulation, potential therapeutic targets, and drug research (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 761–772, doi: [10.1360/SSV-2024-0208](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0208)

病、急性播散性脑脊髓炎等^[2]。其病变部位几乎涉及全脑, 常见症状有肢体麻木/无力、感觉障碍、轻度截瘫、视觉障碍等, 随着疾病的进展以上症状逐渐加重, 其致残性严重威胁到患者的生活质量^[3], 改善机能、提高生存质量成为患者的急迫需求^[4]。

髓鞘是轴突外部的多层脂质膜, 髓鞘的存在使得神经信号传递变得更加迅速和高效。神经信号的传导依赖于细胞膜上相继产生的一系列动作电位来实现。在有髓轴突处, 髓鞘的存在阻止了离子跨膜运输, 基本不能产生动作电位。在郎飞结处髓鞘中断, 轴突与细胞外液接触, 允许离子跨膜, 从而产生动作电位。因此, 电信号只能在相邻的郎飞结之间跳跃传导, 进而加快传导速度^[5]。此外, 少突胶质细胞(oligodendrocyte, OLs)通过髓鞘将无氧代谢产生乳酸或丙酮酸传递至轴突, 为其提供必要的能量支持^[6,7]。髓鞘损伤容易引起电信号的传导抑制^[8]; 更重要的是, 髓鞘损伤容易诱导轴突受损^[9], 造成白质功能的破坏。在疾病早期, 白质损伤又会继发性地引起灰质损伤^[10]。大脑灰质作为高级神经活动的生理功能承载者^[11], 进而诱导神经退行性病变, 造成机能损伤。越来越多的临床研究表明, 通过髓鞘再生可以改善神经机能^[12], 提高患者的生存质量。综上所述, 在抗炎止损的基础上, 促进髓鞘再生才能有效实现机能改善。MS是典型的中枢神经系统类脱髓鞘疾病, 下文将以MS为例进行具体分析。

根据MS专家共识, 目前MS的治疗重点在于通过抑制炎症减少髓鞘损伤, 以阻止疾病的进展。MS急性期的一线治疗药物是糖皮质激素类药物, 缓解期则推荐通过疾病修饰疗法进行治疗^[4]。糖皮质激素类药物是常用的免疫抑制剂, 能够有效抗炎, 但并不能有效实现髓鞘再生^[13]。疾病修饰疗法是一种针对发病机制进行干预, 从而改变疾病进展的治疗方法。疾病修饰疗法可以控制MS患者的复发率, 但无法促进髓鞘的有效再生^[14]。总之, 目前MS的治疗方法忽略了对已损髓鞘的修复, 无法实现机能恢复。由于髓鞘再生的重要性以及髓鞘再生药物的空缺, 髓鞘再生成为了现阶段中枢神经系统脱髓鞘类疾病的一个核心治疗目标。

在中枢神经系统中, 髓鞘再生依赖于少突胶质祖细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)增殖、分化成OLs的顺利推进。髓鞘是OLs的细胞膜环绕包裹轴突形成的结构。但是由于OLs是终端分化细胞, 其自身不具备增殖、再生能力。因此髓鞘的再生主要依赖于

OPCs。具体而言, 髓鞘损伤后, OPCs受到损伤相关分子模式刺激, 迁移至损伤区域^[14], 随后增殖、分化成OLs, 紧接着髓鞘化, 即其细胞膜环绕包裹轴突^[15]。其中, 胆固醇是构成髓鞘的主要成分之一, 约占髓磷脂的40%^[2]。近期研究也显示出, 胆固醇对于髓鞘再生的影响远不止于此, 胆固醇以及胆固醇合成的部分前体、代谢物均对髓鞘再生有一定的作用。近年来, 基于胆固醇促进髓鞘再生的这一策略也引起了研究者的广泛关注。

综上所述, 髓鞘再生已经成为治疗中枢神经系统脱髓鞘类疾病的核心目标。髓鞘再生依赖于OPCs增殖、分化的顺利推进, 这一过程受到免疫、代谢等多种因素的影响, 其中胆固醇尤其凸显出其基础性的作用。接下来, 将介绍髓鞘再生过程中胆固醇的供应机制、胆固醇对于髓鞘再生的具体作用以及与其相关的治疗靶点。

1 髓鞘再生过程中的胆固醇来源

由于血脑屏障的存在, 外周来源的胆固醇无法进入中枢系统, 胆固醇的脑内代谢具有鲜明的循环特征, 且呈现出相对单一的途径来源。具体而言, 脑内所需的胆固醇主要来源于脑内细胞的自我合成以及对于髓鞘碎片的重复利用, 如图1所示。

髓鞘再生过程中胆固醇的来源具有病程特异性。MS急性脱髓鞘期髓鞘再生所需的胆固醇主要依赖于脑内胆固醇的重复利用, 而慢性脱髓鞘期髓鞘再生所需的胆固醇主要依赖于脑内胆固醇的合成^[16]。有研究显示, 在双环己酮草酰二脒(cuprizone, CPZ)小鼠模型慢性脱髓鞘期OLs的胆固醇合成基因上调, 供给髓鞘再生所需的胆固醇; 在CPZ小鼠的急性脱髓鞘期, OLs胆固醇合成基因并未上调, 但是与胆固醇重复利用相关的基因却高表达。这一现象表明, 在不同的时期, 髓鞘再生所依赖的胆固醇来源并不一致^[16]。此外, 有部分研究者认为, 在MS慢性脱髓鞘期, 血脑屏障的通透性增大, 受损髓鞘甚至包含在脂蛋白中的胆固醇会直接从受损的血脑屏障中丢失^[17], 这也间接证明了慢性脱髓鞘期脑内胆固醇主要源于合成。因此, 胆固醇合成以及胆固醇重复利用这两种胆固醇供给方式对于髓鞘再生来说均不可或缺。现将脑内胆固醇代谢的具体合成路径和循环调控特征分别阐述如下。

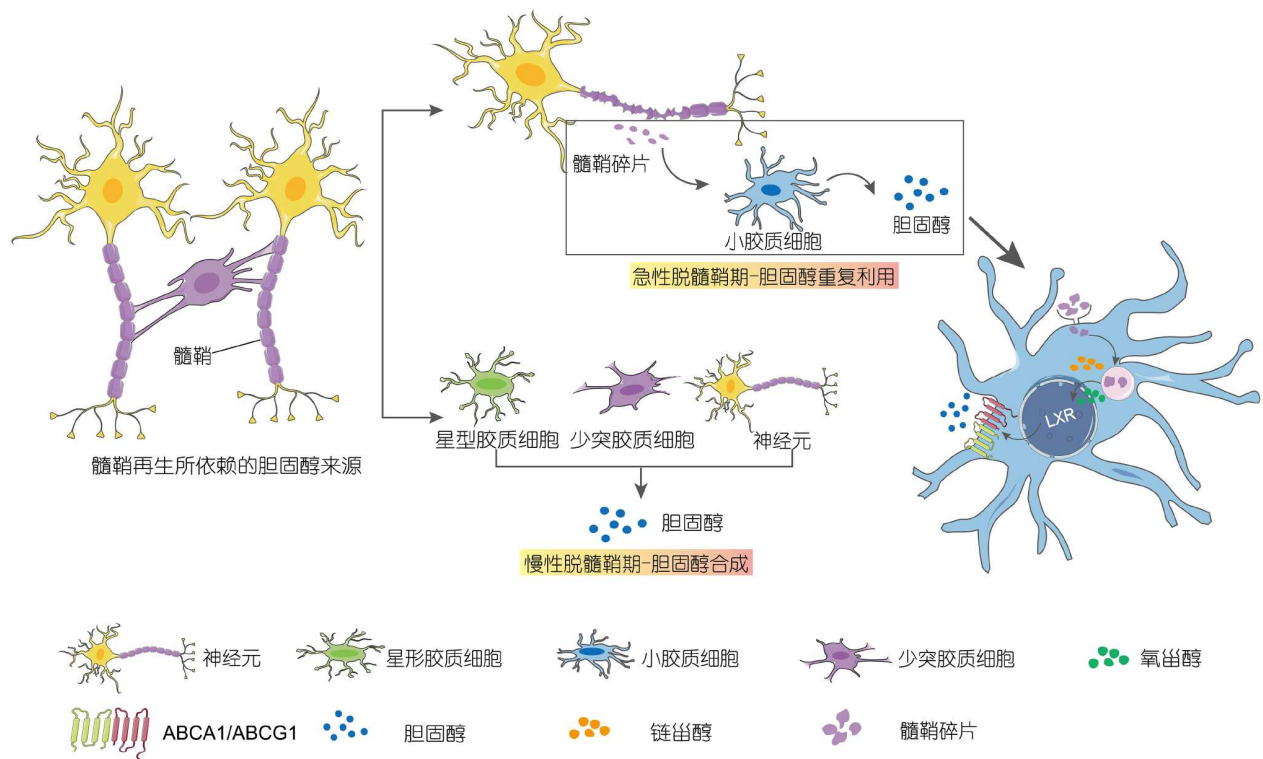


图 1 髓鞘再生所依赖的胆固醇来源。脑内胆固醇只能来源于脑部的局部供应，具体方式为脑内细胞自身合成以及胆固醇的重复利用。髓鞘再生过程中，胆固醇合成的执行细胞主要是OLs细胞、星形胶质细胞以及神经元；胆固醇重复利用主要是由MG介导的，MG吞噬髓鞘碎片，紧接着MG合成的链甾醇或者髓鞘降解产物氧甾醇激活LXR及其下游ABCA1和ABCG1，促进胆固醇的外排

Figure 1 Sources of cholesterol utilized during remyelination. In the brain, cholesterol can only be derived from local supplies within the brain, specifically through *de novo* synthesis and the recycling of cholesterol. Oligodendrocytes, astrocytes, and neurons are the main cells responsible for cholesterol synthesis during remyelination. The recycling of cholesterol is predominantly mediated by microglia (MG), which phagocytose myelin debris. Subsequently, sterol intermediates or myelin degradation products, such as oxysterols, activate the liver X receptor (LXR) and its downstream targets, ABCA1 and ABCG1, promoting the efflux of cholesterol

1.1 髓鞘再生过程中的脑内胆固醇合成

脑内胆固醇的合成与外周合成步骤相同，主要包括以下三个步骤^[18]：(i) 乙酰CoA合成异戊烯焦磷酸；(ii) 异戊烯焦磷酸首先缩合形成15碳的焦磷酸法尼酯，随后通过催化缩合生成30碳的角鲨烯；(iii) 角鲨烯经过加氧、环化等反应转化为胆固醇。在上述代谢过程中，角鲨烯、羊毛甾醇、链甾醇为胆固醇合成的关键中间代谢产物。焦磷酸法尼酯在角鲨烯合成酶的作用下变成角鲨烯；角鲨烯在角鲨烯单氧化酶的作用下生成2,3-氧化角鲨烯，2,3-氧化角鲨烯在羊毛甾醇合酶的作用下合成羊毛甾醇。链甾醇是胆固醇的最后一个前体，其在24-脱氢胆固醇还原酶的催化下合成胆固醇。

脑内的胆固醇合成一般依赖于星形胶质细胞^[19]。

但在慢性脱髓鞘期间，髓鞘损伤后，OLs中的胆固醇合成基因显著上调，成为髓鞘再生过程中胆固醇合成的主要响应细胞^[20]。此外，有研究发现神经元合成的胆固醇通过ApoE转运至OLs用于髓鞘再生^[21]。

1.2 髓鞘再生过程中的脑内胆固醇重复利用

在中枢神经系统中，大约70%胆固醇存在于富含脂质的髓鞘中^[22]。因此，髓鞘碎片的降解再利用是脑内胆固醇重复利用的主要方式。介导胆固醇再利用这一过程的主要是MG，具体过程包括MG再摄取髓鞘碎片和MG代谢并外排胆固醇两大步骤。

1.2.1 MG再摄取髓鞘碎片

通常情况下，MG处于静息状态即M0型，该型细胞

的胞体呈椭圆或细长型, 并发出细长且带有分支的突起。MG具有很强的可塑性, 当髓鞘受损伤时, MG细胞会向髓鞘损伤区域迁移、吞噬、代谢髓鞘碎片。这一过程可以分为发现(Find me)、吞噬(Eat me)和消化(Digest me)三个阶段。在发现过程中, MG感知并定位髓鞘损伤部位; 在吞噬过程中, MG识别并通过胞吞作用吞噬髓鞘碎片; 在消化阶段, 髓鞘碎片被转移至溶酶体中, 被溶酶体酶降解为更小的分子。下文将分步骤介绍具体机制。

“Find me”信号是MG感知并定位髓鞘损伤区域的可溶性因子。髓鞘损伤后, 髓鞘碎片会释放“Find me”信号如ATP和UTP, CX3CL1。MG通过受体P2Y6和CX3CR1与“Find me”信号结合感知损伤发生, 随后向髓鞘损伤区域迁移^[23,24]。迁移至损伤区域的MG立即活化, 在形态上, 胞体增大、突起回缩, 表现出经典的阿米巴样巨噬细胞形态; 在功能上, 其吞噬、释放以及迁移能力都有所提高^[25]。

“Eat me”信号是髓鞘碎片表达的一类受体, 能够把髓鞘碎片和正常组织区分开。据报道, 磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和iC3b是非常重要的“Eat me”信号, 它们可以分别结合MG表面的PS受体和CR3/MAC-1整合素, 介导吞噬作用^[26-28]。此外, MG表达的低密度脂蛋白受体相关蛋白等多种受体均参与了MG吞噬髓鞘碎片^[24]。

MG经溶酶体酸性脂肪酶将摄取的髓鞘碎片水解为胆固醇等小分子, 这一过程即为“Digest me”过程^[29]。降解得到的胆固醇一部分直接外排, 另一部分在酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶1 (acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT1)作用下酯化为胆固醇酯, 以脂滴的形式储存在细胞中^[29,30]。

1.2.2 MG代谢及外排胆固醇

髓鞘碎片中未被降解的胆固醇外排需要激活LXR及其下游转运蛋白ABCA1和ABCG1。LXR是代谢调节的核心转录因子, 介导ABCA1和ABCG1等基因的转录表达, 促进胆固醇的重复利用^[16]。在胆固醇外排过程中, LXR的主要激活物质为链甾醇和氧甾醇。(i) 髓鞘碎片被MG摄取后可被代谢为氧甾醇, 这些氧甾醇是LXR的内源性激动剂^[31], 促进ABCA1, ABCG1和ApoE等一系列基因的上调, 加速胆固醇外排。(ii) 虽然髓鞘碎片来源的大量胆固醇会通过负反馈抑制MG

内的胆固醇合成。但是与常见的代谢模式形成鲜明对比的是, MG吞噬髓鞘碎片后, 除了24-脱氢胆固醇还原酶(胆固醇生物合成的最后一种酶), 其余胆固醇合成酶呈现出鲜明的正反馈特性, 即其转录水平均上调。这一现象导致MG吞噬髓鞘碎片之后将短暂增加胆固醇合成前体链甾醇的水平并激活LXR^[16]。

胆固醇的重复利用不仅提供了一种高效利用胆固醇的方法, 而且也避免了髓鞘碎片在脑内的堆积, 降低了由于髓鞘碎片引起的脑内炎症的升高。胆固醇的重复利用在促进髓鞘再生的同时也进一步降低了炎症对于髓鞘的损伤, 是维系中枢神经系统功能正常的基础, 也是药物研发的潜在生长点。

2 胆固醇对于髓鞘再生的影响

胆固醇对于髓鞘再生的影响呈现出复杂性。不仅胆固醇自身能够促进髓鞘再生, 而且其代谢物以及部分前体也能发挥促进髓鞘再生的作用, 如图2所示。理解胆固醇对髓鞘再生影响的复杂性有助于基于调控胆固醇促进髓鞘再生的药物研发。因此, 下文将详述胆固醇对于髓鞘再生影响的复杂性。

2.1 胆固醇对于髓鞘再生的作用

胆固醇本身通过多种机制影响着髓鞘再生。由于髓鞘的70%成分是脂质, 其中大部分是胆固醇, 因此胆固醇是OPCs髓鞘化的基本物质^[32]; 此外, 胆固醇还通过调控多种调控OPCs分化的因子促进髓鞘再生。转录因子Tcf7l2能够依次和转录共调节因子Kaiso/Zbtb33, Sox10相互作用, 以促进OLs的成熟^[33]。外源性补充胆固醇能显著增加了Tcf7l2突变体中OLs的数量, 表明胆固醇能调控Tcf7l2依赖性的OPCs分化过程^[33]。神经元中Dlk1的高表达会引起OLs成熟受阻, Dlk1的表达会受到mTORC1的抑制^[34]。胆固醇能通过SLC38A9-NPC1复合体驱动mTORC1激活^[35], 具有促进OLs的成熟的潜力。因此, 胆固醇在髓鞘再生的过程中扮演着至关重要的角色, 其供应也被认为是髓鞘再生的关键步骤^[20]。

2.2 胆固醇前体对于髓鞘再生的作用

胆固醇对于髓鞘再生的影响不仅体现在其自身, 在胆固醇合成代谢中, 众多的胆固醇前体也显示出促进OPCs增殖、分化的能力。胆固醇前体包括从羊毛甾

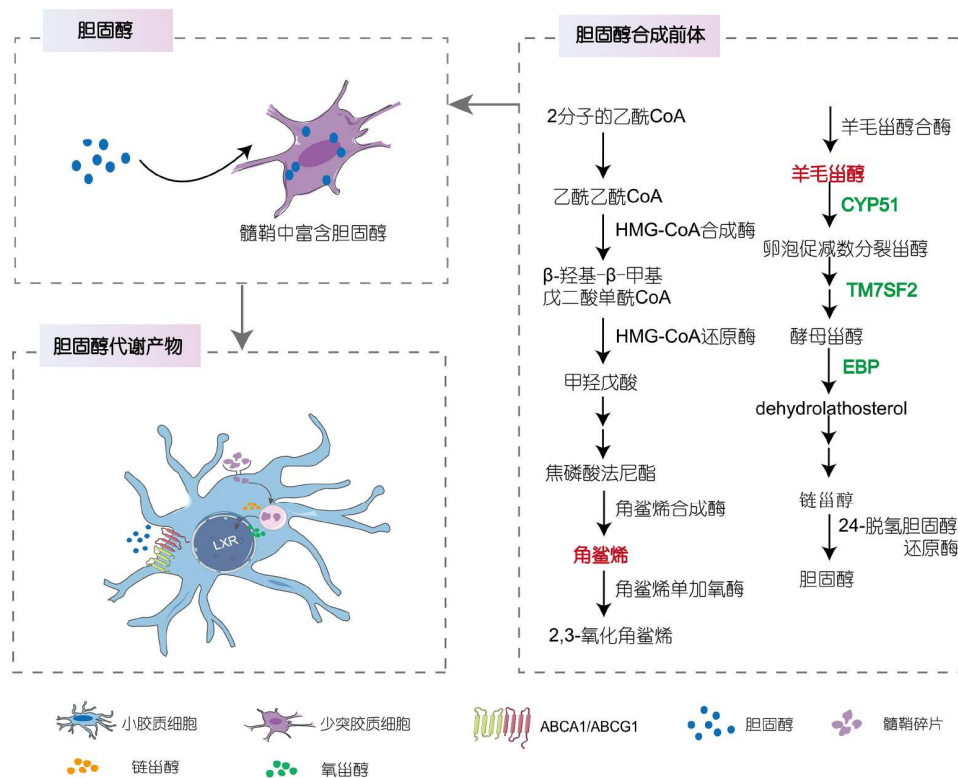


图 2 胆固醇对于髓鞘再生影响的复杂性. 胆固醇自身作为髓鞘再生的基本物质促进髓鞘再生. 胆固醇的代谢产物氧甾醇能激活MG中的LXR, 通过促进胆固醇重复利用推动髓鞘再生. 胆固醇的前体包括以羊毛甾醇为代表的8,9-不饱和甾醇以及角鲨烯均能促进OPCs的分化; 链甾醇能够激活LXR, 促进胆固醇重复利用

Figure 2 The complexity of cholesterol's impact for remyelination. Cholesterol itself, as a fundamental substance for remyelination, promotes the process. Its metabolites, such as oxysterols, can activate LXR in MG, thereby facilitating cholesterol recycling and driving myelination regeneration. Cholesterol precursors, including 8,9-unsaturated sterols represented by lanosterol and squalene, can promote the differentiation of OPCs. Sterol intermediates can activate LXR, further enhancing cholesterol recycling

醇到酵母甾醇这一范围内的中间体都属于8,9-不饱和甾醇, 均能促进OPCs的分化^[36]. 角鲨烯虽不具备8,9-不饱和甾醇的结构, 但也能促进OPCs的分化, 间接促进髓鞘再生^[16]. 8,9-不饱和甾醇以及角鲨烯促进OPCs分化的具体机制尚不明确, 还有待进一步研究. 此外, 胆固醇合成的最后一个前体链甾醇是内源性的LXR激动剂, 能促进胆固醇的重复利用.

2.3 胆固醇代谢产物对于髓鞘再生的作用

氧甾醇是胆固醇脑内的主要代谢产物, 脑内存在的氧甾醇主要包括24-羟基胆固醇(24-hydroxycholesterol, 24-OHC)、27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27-OHC). 27-OHC是由外周的CYP27A1催化产生的, 能通过血脑屏障进入中枢神经系统^[37]. 24-OHC则是由中枢神经系统中的CYP46A1催化产生的^[38]. 由于

髓鞘是大脑中胆固醇的主要来源, 因此24-OHC的水平升高被认为是髓鞘破坏的标志^[39]. 氧甾醇24-OHC和27-OHC能够激活LXR促进胆固醇的重复利用^[40], 促进髓鞘再生. LXR促进胆固醇的重复利用是MS患者急性脱髓鞘期主要的胆固醇来源. 因此, LXR的内源性激活剂氧甾醇对于髓鞘再生过程不可或缺.

综上所述, 胆固醇及其前体、代谢物能通过调控OPCs的增殖、分化影响髓鞘再生过程. 继续深入研究胆固醇对于髓鞘再生的作用机制, 有望促进中枢神经系统性脱髓鞘类疾病的髓鞘再生, 进而推动机能改善.

3 基于胆固醇促进髓鞘再生的靶点及潜在药物总结

在生理状态下, 脱髓鞘和髓鞘再生这两个过程处

于平衡状态, 机体内的内源性修复能够有效地促进髓鞘再生, 促进机能恢复^[41,42]。然而, 随着疾病的进展, 炎症的持续存在以及修复微环境的破坏, 导致髓鞘修复障碍, 最终造成不可逆的神经损伤。目前被批准用于髓鞘再生的药物较少, 尚不能满足临床需求, 有效促进髓鞘再生的药物仍然有待发掘。正如上文所述, 胆固醇的调控是促进髓鞘再生的有希望的治疗策略。下文将分别介绍促进胆固醇合成及重复利用的治疗靶点和相关药物。

3.1 促进胆固醇合成推动髓鞘再生的靶点及潜在药物总结

在MS病理状态下, 星形胶质细胞的胆固醇合成基因下降, 这种现象导致脑内胆固醇稳态的破坏^[16]。此外, 尤其值得关注的是, 随着年龄的增长, 脑胆固醇合成水平会进一步降低, 对于MS患者的胆固醇供应造成进一步损害^[43]。胆固醇合成不足可能会影响它们对OLs的供应, 阻碍髓鞘修复的进程。所以, 促进胆固醇合成能够恢复脑内的胆固醇稳态, 创造一个利于髓鞘再生的环境。

3.1.1 促进胆固醇合成的靶点及潜在药物

目前, 基于胆固醇合成促进髓鞘再生方面已取得很大进展。有研究发现, 外源性胆固醇能够通过受损的血脑屏障进入中枢神经系统, 促进EAE小鼠的髓鞘修复^[44]。多项研究表明, 促进胆固醇合成的药物喹硫平显示出促进髓鞘再生的作用^[45,46]。并且, 喹硫平良好的安全性和耐受性也在临床RRMS和SPMS患者中得到了有效验证^[17], 这一研究将进一步推动喹硫平用于治疗髓鞘损伤的进程。

3.1.2 促进胆固醇前体积累的靶点及潜在药物

OLs直接参与髓鞘生成, 且与轴突整合互动, 共同维系白质和灰质功能^[47,48]。研究表明, OPCs的数量不足并非脱髓鞘病灶修复的限制性要素, 即使OPCs数量充足, 多数病灶仍无法实现有效修复。SPMS病灶中, OLs幼稚细胞大量聚集, 证明OPCs分化成熟不足是髓鞘修复的主要障碍^[49,50]。

研究证明, 通过抑制CYP51和EBP之间的窄范围胆固醇生物合成酶, 导致8,9-不饱和甾醇积累, 能促进OPCs的分化^[36]。比如, 酮康唑能抑制CYP51, 艾芬地尔

能抑制TM7SF2, 氯马斯汀和苯扎托品能抑制EBP, 这些药物都能增强OPCs的分化^[36]。此外, 现在还发现补充外源性胆固醇合成中间体角鲨烯也能促进OPCs分化^[16]。但是目前对于胆固醇前体促进OPCs分化的具体机制尚不清楚。

3.2 促进胆固醇重复利用推动髓鞘再生的靶点及潜在药物总结

髓鞘碎片中胆固醇的重复再利用是MS急性脱髓鞘期间髓鞘再生的胆固醇来源。此外, 在MS的病理状态下, 髓鞘损伤导致髓鞘碎片在脑内累积, 引发炎症上调, 阻碍OPCs分化^[51,52]。综上所述, 髓鞘碎片的再利用不仅对于急性脱髓鞘期间的髓鞘再生至关重要, 而是对于整个疾病过程都不可或缺。目前有多个靶点能促进胆固醇的重复利用, 促进髓鞘再生。

3.2.1 促进MG吞噬髓鞘碎片的靶点及潜在药物

MG吞噬髓鞘碎片后, 髓鞘碎片能够促进MG向M1型极化^[53]。这一现象导致在MS的病理环境下, M2型MG数量明显低于M1型MG^[54]。M2型MG对于髓鞘碎片的吞噬作用比M1型MG更强大^[55,56]。因此, 调控MG向M2型极化, 恢复MG对于髓鞘碎片的吞噬能力将有利于促进髓鞘再生。嘌呤能受体P2X4是一种由MG表达的离子通道, 能使MG中的促炎基因iNOS转录水平下调, CD206转录水平上升。在EAE模型中, P2X4受体被阻断会阻碍髓鞘再生, 而半合成药物(伊维菌素)可诱导CD206在MG中的表达, 并促进髓鞘碎片的吞噬和再髓鞘化, 这一实验结果表明伊维菌素能够作为促进髓鞘再生的候选药物^[57]。

除上述促进MG向M2型极化的方法外, 目前还出现了多种能促进MG吞噬髓鞘碎片的靶点及药物。使用TREM2激动剂AL002a处理能够增强CPZ模型中MG对髓鞘碎片的再摄取能力^[58]。体外研究表明, 人重组IgM抗体rHlgM22可以以补体介导的方式与髓鞘结合, 标记碎片, 促使其被MG吞噬^[59]。并且, rHlgM22能促进OPCs分化, 加速髓鞘再生, 甚至改善CPZ脱髓鞘模型的记忆缺陷^[60]。此外, 在TMEV-IDD病毒MS小鼠模型中, 内源性大麻素2-AG处理后MG的髓鞘吞噬能力增强, 这可能是由于与吞噬相关的基因*Msr1*和*Lamp1* mRNA水平上调导致的^[61]。贝沙罗汀, 一种RXR激动剂, 目前正在作为一种促进髓鞘再生的药物进行试验,

它可以使来自MS患者的MDMs的吞噬能力得到提升^[62].

髓鞘碎片的吞噬对于MS的髓鞘修复至关重要,但是最新研究显示急性脱髓鞘期MG被过度激活,大量吞噬髓鞘碎片,髓鞘碎片中的脂质被转运至溶酶体.脂质超载可直接抑制溶酶体酶的活性,溶酶体受损又会进一步导致脂滴积累,形成一个恶性循环,最终引起MG的凋亡^[63,64].此外,脂滴积累的MG表现为促炎表型,加重脱髓鞘损伤^[65].基于这一现状,有研究人员发现MG的吞噬-溶酶体降解这一过程的阶段性抑制能恢复MG的脂质代谢平衡,更有助于髓鞘碎片的再摄取^[64].因此,对于MG的过度激活反而可能会引起MG的功能紊乱,阻碍髓鞘再生,这一点也应该引起未来髓鞘再生研究的重视.

3.2.2 促进MG外排胆固醇的靶点及潜在药物

在慢性脱髓鞘期,MS病变边缘含有大量泡沫化的MG,LXR的激活受到抑制,胆固醇外排受阻^[17].胆固醇在MG细胞内大量积累,可能会形成针状晶体,造成细胞损伤^[63].促进胆固醇的外排不仅能降低MG的损伤,而且同时促进了胆固醇重复利用的效率,成为目前神经退行性疾病中一个重点关注的领域.

T0901317和GW3965是LXR的人工合成配体^[66-68].这两种LXR激动剂可以穿过血脑屏障,对脑内的LXR受体发挥作用^[69,70],这两种LXR激动剂都能改善MS的症状.但是目前这两种药物在MS中的药理阐释大多是抗炎,降低髓鞘损伤,对于胆固醇的调节作用尚不明晰.有研究结果显示,T0901317能促进髓鞘

再生,其机制与激活LXR进而增加ABCA1的转录水平有关^[40].上述结果可间接说明T0901317能促进胆固醇的重复利用.然而,由于T0901317和GW3965均具有促使血浆和肝脏甘油三酯升高的副作用,可能还需加以修饰降低其副作用^[71].最近研究表明,胆固醇的中间产物角鲨烯能够激活MG中的LXR促进胆固醇外排^[16],这可能为促进胆固醇外排的研究提供了新的思路.

综上所述,基于胆固醇促进MS患者髓鞘再生这一方向已经逐渐引起了研究者的关注,许多药物也已显现出良好的促髓鞘再生的效果,详见表1.但是,目前的药理研究大多是针对MS整个病程开展的,对于急性期和慢性期的区分尚不够明晰.髓鞘再生过程中急性脱髓鞘期和慢性脱髓鞘期的胆固醇来源具有病程特异性,药物干预策略也应有所不同,这一点也应引起未来研究的关注.

4 讨论

髓鞘再生是改善MS患者机能的基础,是以MS为代表的中枢神经系统脱髓鞘类疾病的核心治疗目标.胆固醇不仅自身能够作为基础物质促进髓鞘化,而且其自身以及代谢物、合成前体也能基于OPCs促进髓鞘再生.因此,基于调控胆固醇促进髓鞘再生,改善患者神经机能这一方向必将成为未来髓鞘再生这一临床关键难题的重要关注点.

基于本文的分析,通过调控胆固醇促进髓鞘再生的研究目前虽然已得到众多研究的证实,但是相关机制解析仍处于起步阶段.未来的研究将会进一步深挖

表 1 基于胆固醇促进髓鞘再生的药物总结

Table 1 Summary of drugs promoting remyelination through regulating cholesterol

药物机制	药物名称	模型	作用	参考文献
促进胆固醇合成	喹硫平	OPCs原代细胞	促进OPCs分化	[45]
促进胆固醇前体积累	抑制CYP51	酮康唑	促进OPCs分化	[36]
	抑制TM7SF2	艾芬地尔	促进OPCs分化	[36]
	抑制EBP	氯马斯汀和苯扎托品	促进OPCs分化	[36]
促进MG吞噬髓鞘碎片	伊维菌素	EAE模型	促进小胶质细胞M2型极化	[57]
	AL002a	CPZ模型	促进TREM2的激活	[58]
	抗体rHlgM22	BV2细胞	结合髓鞘碎片, 促进其被吞噬	[59]
	内源性大麻素2-AG	TMEV-IDD病毒小鼠 多发性硬化症模型	促进MG的吞噬, 以及促进OPCs分化	[61]
	贝沙罗汀	MS患者	RXR激动剂	[62]
促进MG外排胆固醇	T0901317	LXR KO 小鼠	LXR的人工激动剂	[40]

胆固醇及其前体、代谢物促进髓鞘再生的机制。

此外, 本文认为目前基于调控胆固醇促进髓鞘再生相关研究的难点, 也是相关基础研究向临床转化的主要挑战是药物有效性欠缺和安全性难以保证。主要体现在以下两个方面: (i) 有效的髓鞘再生依赖于OLs髓鞘化进程的顺利推进。单一抑制特定的胆固醇合成酶促进胆固醇前体8,9-不饱和甾醇、角鲨烯的积累刺激OPCs分化虽能缓解OPCs分化不足这一现状, 但是同时也通过抑制胆固醇的合成抑制了OPCs的增殖和髓鞘化进程。在药物层面, 被批准用于RRMS的口服免疫调节剂特立氟胺, 近年来就被发现能通过促进8,9-不饱和甾醇的积累促进OPCs分

化, 但同时也具备抑制OPCs增殖的效果^[72]。总之, 这一策略的单独使用不能有效促进OLs髓鞘化进程的顺利推进, 联合用药有望完善这一不足。(ii) 尽管大量研究表明, LXR激动剂在动物实验模型中具有促进髓鞘再生的作用, 但将其转化为临床实践已被证明是困难的。LXR的全身性激活容易引起肝脏脂质积累和高甘油三酯血症。新一代选择性激动剂的发展, 包括组织选择性激动剂或靶向LXR抗炎作用的激动剂陆续被研发^[71]。但是, 这些药物没有被应用于MS的研究。利用这些新的给药方法来规避LXR激活的副作用, 有助于为LXR激动剂促进髓鞘再生铺平道路。

参考文献

- Gao Y N, Zhang M, Zhou Q M, et al. Research progress of PET tracer for monitoring demyelinating diseases of central nervous system (in Chinese). *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2021, 21: 899–904 [高一宁, 张敏, 周勤明, 等. 中枢神经系统脱髓鞘疾病PET示踪剂研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21: 899–904]
- Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, et al. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1381–1431
- Jiang W C, Yin X X, Li X T, et al. Screening for differentiate indicators between CNS demyelinating diseases and other types of CNS diseases (in Chinese). *Chin J Lab Diagn*, 2023, 27: 505–511 [姜文灿, 殷晓暄, 李晓彤, 等. 中枢神经系统脱髓鞘类疾病和其他类型中枢神经系统疾病差异指标的筛选. 中国实验诊断学, 2023, 27: 505–511]
- Qiu W, Xu Y. Chinese consensus on diagnosis and treatment on multiple sclerosis (2018 Version) (in Chinese). *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2018, 25: 387–394 [邱伟, 徐雁. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018版). 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25: 387–394]
- Smith K J, Blakemore W F, McDonald W I. The restoration of conduction by central remyelination. *Brain*, 1981, 104: 383–404
- Fünfschilling U, Supplie L M, Mahad D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*, 2012, 485: 517–521
- Lee Y, Morrison B M, Li Y, et al. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature*, 2012, 487: 443–448
- Liu Z X, Li L, Wu M, et al. Research progress in remyelination (in Chinese). *Chin J Cell Biol*, 2022, 44: 1542–1554 [刘志雄, 李荔, 武媚, 等. 髓鞘再生研究进展. 中国细胞生物学学报, 2022, 44: 1542–1554]
- Irvine K A, Blakemore W F. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain*, 2008, 131: 1464–1477
- Lie I A, Weeda M M, Mattiasing R M, et al. Relationship between white matter lesions and gray matter atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*, 2022, 98: 1562–1573
- Liu L, Liu Q W, Feng X, et al. White matter damage in major depressive disorder and TCM treatment: a review (in Chinese). *Chin J Exp Trad Med Formul*, 2023, 29: 237–245 [刘丽, 刘青武, 冯雪, 等. 重度抑郁症中的白质损伤及中医药治疗现状. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29: 237–245]
- Caprariello A V, Adams D J. The landscape of targets and lead molecules for remyelination. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 925–933
- Yshii L M, Hohlfeld R, Liblau R S. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 755–763
- Yang L N, Du X K, Liu L, et al. Research status and prospect of remyelination in multiple sclerosis based on “inflammation-tissue” homeostatic coupling (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2023, 48: 5–12 [杨丽娜, 杜欣珂, 刘丽, 等. 基于“炎症-组织”稳态偶联实现多发性硬化症髓鞘修复的研究现状及展望. 中国中药杂志, 2023, 48: 5–12]
- Franklin R J M, French-Constant C. Regenerating CNS myelin—from mechanisms to experimental medicines. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 753–

- 16 Berghoff S A, Spieth L, Sun T, et al. Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 47–60
- 17 Berghoff S A, Spieth L, Saher G. Local cholesterol metabolism orchestrates remyelination. *Trends Neurosci*, 2022, 45: 272–283
- 18 Gao Y H, Li X. Cholesterol metabolism: towards a therapeutic approach for multiple sclerosis. *Neurochem Int*, 2023, 164: 105501
- 19 Camargo N, Goudriaan A, van Deijk A L F, et al. Oligodendroglial myelination requires astrocyte-derived lipids. *PLoS Biol*, 2017, 15: e1002605
- 20 Saher G, Brügger B, Lappe-Siefke C, et al. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 468–475
- 21 Berghoff S A, Spieth L, Sun T, et al. Neuronal cholesterol synthesis is essential for repair of chronically demyelinated lesions in mice. *Cell Rep*, 2021, 37: 109889
- 22 Björkhem I, Leoni V, Meaney S. Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism. *J Lipid Res*, 2010, 51: 2489–2503
- 23 Xu Y, Hu W, Liu Y, et al. P2Y6 receptor-mediated microglial phagocytosis in radiation-induced brain injury. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 3552–3564
- 24 Xu T, Liu C, Deng S, et al. The roles of microglia and astrocytes in myelin phagocytosis in the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43: 325–340
- 25 Wang X R, Sun H, Cai Q Y, et al. Advances in the role of microglia polarization in myelin regeneration in the central nervous system (in Chinese). *Prog Physiol Sci*, 2016, 47: 386–390 [王小蕊, 孙豪, 蔡其燕, 等. 小胶质细胞极化在中枢神经系统髓鞘再生中的作用研究进展. *生理科学进展*, 2016, 47: 386–390]
- 26 Wang J B, Nie F C. The modulation of integrin CR3/MAC-1 to myelin phagocytosis (in Chinese). *Chin J Painol*, 2007, 3: 129–132 [王金保, 聂发传. CR3 / MAC-1对髓鞘吞噬作用的调节. *实用疼痛学志*, 2007, 3: 129–132]
- 27 Reichert F, Rotshenker S. Complement-receptor-3 and scavenger-receptor-AI/II mediated myelin phagocytosis in microglia and macrophages. *Neurobiol Dis*, 2003, 12: 65–72
- 28 Liu Y Y, Du T S, Liu Y, et al. Phagocytosis of microglia in neurodegenerative diseases (in Chinese). *Acta Physiol Sin*, 2022, 74: 283–293 [刘玥滢, 杜天舒, 刘瑒, 等. 小胶质细胞介导的吞噬作用在神经退行性疾病中的研究进展. *生理学报*, 2022, 74: 283–293]
- 29 Li L L, Hu J L, Xu Y, et al. Research advances in microglial lipid droplet in central nervous system disorders (in Chinese). *J Apoplexy Nerv Dis*, 2024, 41: 655–660 [李立琳, 胡敬龙, 徐运, 等. 小胶质细胞中的脂滴在中枢神经系统疾病中的研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41: 655–660]
- 30 Moore K J, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 2011, 145: 341–355
- 31 Mailleux J, Vanmierlo T, Bogie J F, et al. Active liver X receptor signaling in phagocytes in multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*, 2018, 24: 279–289
- 32 Barnes-Vélez J A, Aksoy Yasar F B, Hu J. Myelin lipid metabolism and its role in myelination and myelin maintenance. *Innovation*, 2023, 4: 100360
- 33 Zhao C, Deng Y, Liu L, et al. Dual regulatory switch through interactions of Tcf712/Tcf4 with stage-specific partners propels oligodendroglial maturation. *Nat Commun*, 2016, 7: 10883
- 34 Huang H, Jing B, Zhu F, et al. Disruption of neuronal RHEB signaling impairs oligodendrocyte differentiation and myelination through mTORC1-DLK1 axis. *Cell Rep*, 2023, 42: 112801
- 35 Castellano B M, Thelen A M, Moldavski O, et al. Lysosomal cholesterol activates mTORC1 via an SLC38A9-Niemann-Pick C1 signaling complex. *Science*, 2017, 355: 1306–1311
- 36 Hubler Z, Allimuthu D, Bederman I, et al. Accumulation of 8,9-unsaturated sterols drives oligodendrocyte formation and remyelination. *Nature*, 2018, 560: 372–376
- 37 Wang Y, Yutuc E, Griffiths W J. Neuro-oxysterols and neuro-sterols as ligands to nuclear receptors, GPCRs, ligand-gated ion channels and other protein receptors. *Br J Pharmacol*, 2021, 178: 3176–3193
- 38 Lütjohann D, Breuer O, Ahlborg G, et al. Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9799–9804
- 39 Lorincz B, Jury E C, Vrablik M, et al. The role of cholesterol metabolism in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to radiological and clinical disease activity. *Autoimmun Rev*, 2022, 21: 103088

- 40 Meffre D, Shackleford G, Hichor M, et al. Liver X receptors alpha and beta promote myelination and remyelination in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 7587–7592
- 41 Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 43
- 42 Heß K, Starost L, Kieran N W, et al. Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS. *Acta Neuropathol*, 2020, 140: 359–375
- 43 de la Fuente A G, Queiroz R M L, Ghosh T, et al. Changes in the oligodendrocyte progenitor cell proteome with ageing. *Mol Cell Proteomics*, 2020, 19: 1281–1302
- 44 Berghoff S A, Gerndt N, Winchenbach J, et al. Dietary cholesterol promotes repair of demyelinated lesions in the adult brain. *Nat Commun*, 2017, 8: 14241
- 45 Gonzalez Cardona J, Smith M D, Wang J, et al. Quetiapine has an additive effect to triiodothyronine in inducing differentiation of oligodendrocyte precursor cells through induction of cholesterol biosynthesis. *PLoS One*, 2019, 14: e0221747
- 46 Wang H, Liu S, Tian Y, et al. Quetiapine inhibits microglial activation by neutralizing abnormal STIM1-mediated intercellular calcium homeostasis and promotes myelin repair in a cuprizone-induced mouse model of demyelination. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 492
- 47 Suminaite D, Lyons D A, Livesey M R. Myelinated axon physiology and regulation of neural circuit function. *Glia*, 2019, 67: 2050–2062
- 48 Cunnane S C, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 609–633
- 49 Kotter M R, Stadelmann C, Hartung H P. Enhancing remyelination in disease—can we wrap it up? *Brain*, 2011, 134: 1882–1900
- 50 Duncan G J, Plemel J R, Assinck P, et al. Myelin regulatory factor drives remyelination in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2017, 134: 403–422
- 51 Grajchen E, Wouters E, van de Haterd B, et al. CD36-mediated uptake of myelin debris by macrophages and microglia reduces neuroinflammation. *J Neuroinflamm*, 2020, 17: 224
- 52 Kotter M R, Li W W, Zhao C, et al. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation. *J Neurosci*, 2006, 26: 328–332
- 53 Kopper T J, Gensel J C. Myelin as an inflammatory mediator: myelin interactions with complement, macrophages, and microglia in spinal cord injury. *J Neurosci Res*, 2018, 96: 969–977
- 54 Mikita J, Dubourdieu-Cassagno N, Deloire M S, et al. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration. *Mult Scler*, 2011, 17: 2–15
- 55 Healy L M, Perron G, Won S Y, et al. MerTK is a functional regulator of myelin phagocytosis by human myeloid cells. *J Immunol*, 2016, 196: 3375–3384
- 56 Durafour B A, Moore C S, Zammit D A, et al. Comparison of polarization properties of human adult microglia and blood-derived macrophages. *Glia*, 2012, 60: 717–727
- 57 Zabala A, Vazquez-Villoldo N, Rissiek B, et al. P2X4 receptor controls microglia activation and favors remyelination in autoimmune encephalitis. *EMBO Mol Med*, 2018, 10: e8743
- 58 Cignarella F, Filipello F, Bollman B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2020, 140: 513–534
- 59 Zorina Y, Stricker J, Caggiano A O, et al. Human IgM antibody rHIgM22 promotes phagocytic clearance of myelin debris by microglia. *Sci Rep*, 2018, 8: 9392
- 60 Pinto M V, Fernandes A. Microglial phagocytosis—rational but challenging therapeutic target in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5960
- 61 Mecha M, Yanguas-Casás N, Feliú A, et al. The endocannabinoid 2-AG enhances spontaneous remyelination by targeting microglia. *Brain Behav Immun*, 2019, 77: 110–126
- 62 Natrajan M S, de la Fuente A G, Crawford A H, et al. Retinoid X receptor activation reverses age-related deficiencies in myelin debris phagocytosis and remyelination. *Brain*, 2015, 138: 3581–3597
- 63 Cantuti-Castelvetri L, Fitzner D, Bosch-Queralt M, et al. Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system. *Science*, 2018, 359: 684–688
- 64 Zhou L Q, Dong M H, Hu Z W, et al. Staged suppression of microglial autophagy facilitates regeneration in CNS demyelination by enhancing the production of linoleic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120: e2209990120
- 65 Pineda-Torra I, Siddique S, Waddington K E, et al. Disrupted lipid metabolism in multiple sclerosis: a role for liver X receptors? *Front*

- [Endocrinol](#), 2021, 12: 639757
- 66 Janowski B A, Willy P J, Devi T R, et al. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR α . [Nature](#), 1996, 383: 728–731
- 67 Collins J L, Fivush A M, Watson M A, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines. [J Med Chem](#), 2002, 45: 1963–1966
- 68 Janowski B A, Grogan M J, Jones S A, et al. Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXR α and LXR β . [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1999, 96: 266–271
- 69 Donkin J J, Stukas S, Hirsch-Reinshagen V, et al. ATP-binding cassette transporter A1 mediates the beneficial effects of the liver X receptor agonist GW3965 on object recognition memory and amyloid burden in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. [J Biol Chem](#), 2010, 285: 34144–34154
- 70 Fitz N F, Cronican A, Pham T, et al. Liver X receptor agonist treatment ameliorates amyloid pathology and memory deficits caused by high-fat diet in APP23 mice. [J Neurosci](#), 2010, 30: 6862–6872
- 71 Fessler M B. The challenges and promise of targeting the liver X receptors for treatment of inflammatory disease. [Pharmacol Ther](#), 2018, 181: 1–12
- 72 Martin E, Aigrot M S, Lamari F, et al. Teriflunomide promotes oligodendroglial 8,9-unsaturated sterol accumulation and CNS remyelination. [Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm](#), 2021, 8: e1091

The role of cholesterol during remyelination for multiple sclerosis: advances in metabolic regulation, potential therapeutic targets, and drug research

ZHANG Yang¹, DU XinKe², LIU Li³, YANG LiNa¹, ZHANG Jing², DONG KeShan¹,
LI YuJie¹, YANG Qing¹, CHEN Ying¹, ZHU XiaoXin^{1*} & LI Qi^{1*}

¹ Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

² School of Chinese Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

³ Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

* Corresponding authors, E-mail: xxzhu@icmm.ac.cn; qli@icmm.ac.cn

Myelin damage in central nervous system demyelinating diseases severely disrupts white matter function and can even lead to gray matter injury. The disease can result in neurodegenerative changes and functional disability, which cause a significant burden on individuals and society. Currently, the treatment of central nervous system demyelinating diseases mainly focuses on anti-inflammatory effects to reduce demyelination. Most of them have not achieved repair of already damaged myelin, making it difficult to recover patient function further. Although inflammatory damage to myelin debris is a common pathological feature of central nervous system demyelinating diseases, myelin repair also should not be overlooked. How to promote remyelination and achieve functional recovery have aroused the interest of many researchers. It has gradually become a core therapeutic goal for central nervous system demyelinating diseases represented by multiple sclerosis (MS). In recent years, the important role of cholesterol on remyelination has been a concern. Firstly, cholesterol can serve as a fundamental substance for promoting remyelination. Secondly, synthetic precursors and major metabolites of cholesterol can also facilitate remyelination by improving differentiation of oligodendrocyte progenitor cells (OPCs). However, the origin of cholesterol in the brain is relatively straightforward, with its primary sources being *de novo* synthesis and the recycling of cholesterol. Related drugs primarily target these two pathways. Through literature mining, this review summarizes the mechanisms of cholesterol supply and the role of cholesterol during remyelination and sorts out potential targets and drugs to promote remyelination. This study is helpful in exploring the potential value of cholesterol during remyelination, and provides references for the screening of innovative drugs for remyelination from cholesterol metabolism.

central nervous system demyelinating diseases, multiple sclerosis, remyelination, cholesterol synthesis, cholesterol recycling

doi: [10.1360/SSV-2024-0208](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0208)