

多发性硬化的免疫机制进展及潜在治疗靶点

徐晨晨¹, 孟 强²

(1. 昆明理工大学医学院神经分子生物学实验室, 昆明 650093; 2. 云南省第一人民医院神经内科, 昆明 650032)

【摘要】多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种好发于中青年患者的中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫性疾病。该病可导致认知、运动、感觉、语言等多种功能障碍。深入探索 MS 的发病机制, 发掘有效的药物作用靶点具有重要意义。本文通过分析、归纳近年来国内外 MS 的研究进展, 旨在为进一步阐明其发病机制及潜在治疗靶点提供借鉴。

【关键词】多发性硬化; 先天免疫; 发病机制; 潜在靶点

【中图分类号】R744.5⁺1

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-03-06

Progress in the study of multiple sclerosis and potential therapeutic targets

Xu Chenchen¹, Meng Qiang²

(1. Laboratory of Molecular Neurobiology, Medical School of Kunming University of Science and Technology;

2. Neurology Department of the First People's Hospital of Yunnan)

【Abstract】Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system, which is prone to develop in young and middle-aged patients. The disease can lead to a variety of dysfunctions, such as problems with cognition, movement, sensation, and language. It is of great significance to explore the pathogenesis of multiple sclerosis and identify effective drug targets. By analyzing and summarizing recent advances in the study of multiple sclerosis at home and abroad, the purpose of this paper is to provide a reference for further elucidating the pathogenesis and potential therapeutic targets of this disease.

【Key words】multiple sclerosis; innate immunity; pathogenesis; potential target

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的慢性炎症性脱髓鞘退行性疾病, 表现为局灶性炎症浸润、脱髓鞘以及轴突损伤、胶质增生等, 临床症状和病理特征极其易变, 是继发性脑损伤后影响年轻人的第二大致残神经性疾病。MS 患者白质的组织学研究表明, 脱髓鞘分布在视神经、脑干、小脑和脊髓内^[1]。这些脱髓鞘斑块随后可能导致轴突损伤并造成残疾。实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是模拟 MS 发病机制的一种动物模型。与 MS 相似, EAE 是由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏导致炎症细胞渗入中枢神经系统并破坏髓磷脂和少突胶质细胞形成的^[2]。MS 的形成因素是多方面的, 其发病机制尚不清楚, 本文综合

分析近年来 MS 的发病机制及潜在治疗靶点方面研究进展。

1 MS 的分类及发病机制

根据临床表现和病程, MS 分为 4 个类别: ①复发缓解型 MS(relapsing remitting MS, RRMS)。最常见, 以急性发作为特征, 然后部分或全部恢复。②原发进展型 MS(primary progressive MS, PPMS)。10%~15% 的 MS 患者最初表现为 PPMS, 且临床没有缓解复发的过程, 疾病呈缓慢进行性加重。③继发进展型 MS(secondary progressive MS, SPMS)。表现为在复发阶段以后, 不能完全缓解并留下部分后遗症, 疾病逐渐加重的过程。④进展复发型 MS(progressive relapsing MS, PRMS)。MS 的少见病程类型, 表现为疾病始终呈缓慢进行性加重, 病程中有少数缓解复发过程^[3]。

MS 一般发生在 20~40 岁成年人中, 儿童 MS 的发病率明显低于成人, 仅占 MS 人群的 2%~5%^[4]。但 MS 患儿总体预后较成人差, 且具有更高的复发率。儿科 MS 的发病机制复杂。目前的证据表明, 该疾病可能是由免疫系统与环境之间的相

作者介绍: 徐晨晨, Email: 1358295493@qq.com,

研究方向: 脑血管病的研究与治疗。

通信作者: 孟 强, Email: mq301@sina.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81460188)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180615.1111.012.html>

(2018-06-15)

互作用因素引起的(如 Epstein-Barr 病毒感染、吸烟),并且部分取决于个体易感性(如人类白细胞抗原基因、维生素 D 缺乏)^[6]。儿童 MS 的临床表现多种多样,12 岁以上的儿童一般表现为独立的神经功能缺损,类似临床孤立综合征,最常见的是局灶性运动或感觉缺陷,以及小脑综合征。然而,对于年龄较小的儿童来说,这种表现通常是多灶性的且与脑病有关,因此可能不易与急性播散性脑脊髓膜炎区分开来。

目前认为,引起 MS 发病的关键因素是血脑屏障遭到活化的细胞毒性 T 细胞破坏,从而浸润 CNS 并攻击髓鞘,导致神经元轴突受损伤^[6]。广义的 BBB 本身由 2 个密切相关的实体组成:①脑组织和血管之间的界面;②位于脉络丛中的血脑脊液屏障(blood cerebrospinal fluid barrier,BCFB)及脑膜的蛛网膜层^[7]。BBB 和 BCFB 代表复杂的脉管系统网络,在 CNS 和体循环之间形成连续的细胞屏障。大多数维持 CNS 平衡至关重要的代谢交换在这个复杂的网络系统中完成。在 MS 中,增加的白细胞迁移导致肌动蛋白细胞骨架重组,脑微血管内皮紧密连接蛋白 claudin-5,occludin 和 ZO-1 损失或细胞亚单位重新分布,从而破坏 BBB 和 BCFB^[8]。BBB 调节异常和活化的白细胞发生跨内皮迁移是最早在多发性硬化症患者脑中观察到的脑血管异常现象。近期 MRI 研究表明,BBB 的破坏是预测视神经炎转化为 MS 的标准之一^[9]。基于 EAE 模型的研究显示,BBB 破坏在免疫细胞浸润形成局灶性病变之前发生^[10]。

此外,巨噬细胞和小胶质细胞活化,诱导产生其他促炎细胞因子,如导致脱髓鞘和轴突损伤的氧和一氧化氮自由基,这些分子也会导致 MS 发生。免疫调节似乎起源于具有 MS 个体活化表型的树突状细胞(抗原呈递细胞)。树突状细胞迁移穿过破坏的 BBB 并诱导记忆 T 细胞分化为 Th1 和 Th17 淋巴细胞。Th1 细胞和抗原呈递细胞(主要是血管周围巨噬细胞)相互作用引发细胞因子、趋化因子和其他可溶性炎症介质释放。细胞因子诱导内皮细胞黏附分子和炎症介质的表达,从而使 BBB 结构发生改变,免疫细胞的二次涌入增强并由此延长炎症反应^[11]。Th17 淋巴细胞比其他 T 淋巴细胞穿透 BBB 能力更强,CD4⁺ T 细胞亚群 Th17 细胞分泌的 IL-17 能够引起 BBB 的损伤,促进更多的其他炎症细胞流入。一旦这些炎症细胞存在于 CNS 实质中,Th17 细胞能够通过募集多形核嗜中性粒细胞和单核细胞浸润 CNS 并引发炎症从而导致 CNS 损伤^[12]。

2 先天免疫调节与 MS

在脱髓鞘、神经细胞和胶质细胞损伤的整个过程中,都有先天免疫参与。在先天免疫细胞中,肥大细胞释放细胞因子/趋化因子以招募和激活 T 细胞/巨噬细胞,且肥大细胞可以将髓磷脂抗原呈递给 T 细胞,并破坏 BBB 以允许活化的 T 细胞渗入大脑^[13]。最近的研究表明,各种先天免疫细胞如巨噬细

胞、树突状细胞、单核细胞、活化的小胶质细胞和星形胶质细胞积累的炎症反应也可以促成 MS^[14]。氧自由基主要在小胶质细胞和巨噬细胞中产生,炎症反应导致氧化损伤和线粒体功能障碍。随着患者年龄的增长和疾病的进展,氧化损伤进一步被放大,包括小胶质细胞的激活、进行性线粒体损伤等^[15]。

2.1 巨噬细胞

吞噬细胞,如巨噬细胞,主要负责髓磷脂的损伤和清除。此外,巨噬细胞也被证明可以进行组织修复即髓鞘再生^[16]。在这一过程中,少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells,OPCs)通过分裂、迁移和分化成少突胶质细胞来应对损伤^[17]。巨噬细胞浸润 CNS 并通过持续分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)诱导 EAE^[18]。

2.2 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)是调节免疫细胞的重要组成部分。在 MS 中,NK 细胞在先天免疫中发挥重要作用。它们可以表现出与其他淋巴细胞不同或相似的表型,一旦被激活,可以通过分泌免疫调节细胞因子和趋化因子调节免疫和炎症反应,并杀死靶细胞。进一步研究表明,NK 细胞在 CNS 中成熟并与神经靶细胞上的不同配体结合,表明 NK 细胞毒性在 MS 患者 CNS 中的调节作用。在用髓鞘抗原诱导疾病之前,自然杀伤细胞的损耗导致 EAE 病情加重和死亡率增加。有研究表明,在 NK 细胞衰竭的动物中有明显的细胞浸润、CNS 炎症和脱髓鞘产生^[19]。这些结果表明 NK 细胞在疾病进展中发挥保护机体的作用。

2.3 Toll 样受体

Toll 样受体(Toll like receptors,TLR)是天然免疫系统中的重要调节因子,与许多自身免疫性疾病和神经退行性疾病相关。TLR 主要通过选择性识别病原相关分子的保守结构,对病原体进行早期识别,并激活固有免疫应答,并通过抗原呈递细胞表面的共刺激分子及其分泌的炎症因子诱导 T、B 淋巴细胞分化,从而进行适应性免疫的调节^[20]。但也有研究表明,TLR2 可能促进 Th2 细胞反应,以及被寄生虫激活后在 MS 中发挥抗炎症保护性作用^[21]。此外,寄生虫在负向调节 TLR 上发挥重要作用。例如,猪肉绦虫可以抑制人巨噬细胞中 TLR4 诱导的炎症反应,并使其发生更多的抗炎作用。消化道寄生虫对 TLR 的负调节导致促炎细胞因子产生减少,这可能对宿主有保护作用。

3 MS 的治疗现状和潜在治疗策略

3.1 MS 的治疗现状

MS 无法彻底治愈,目前的治疗方法只是缓解其症状并延缓疾病进展。由免疫介导的免疫调节作用是目前所有疗法的主要作用机制。在过去的几十年时间里,很多神经免疫药物和生物制剂已经上市或正处于临床试验阶段^[22]。表 1 中列举了几种常用于治疗 MS 的药物。

表 1 MS 的治疗药物

药物名称	上市时间或 临床阶段	批准机构	作用机制
米托蒽醌	2000年上市	美国 FDA	免疫抑制剂
醋酸格拉替雷	2004年上市	美国 FDA	促进抗炎细胞因子产生
那他珠单抗	2004年上市	美国 FDA	降低炎症反应
芬戈莫德	2010年上市	美国 FDA	免疫抑制剂
特立氟胺	2012年上市	美国 FDA	免疫调节剂
拉喹莫德	临床Ⅲ期		免疫调节剂

上述药物均能有效减少复发和残疾进展,提高患者生活质量,因此对复发-缓解型 MS 行免疫调节治疗十分必要。MS 疗法中引入的一个重要分子是米托蒽醌^[23]。米托蒽醌是一种免疫抑制药物,已被批准用于治疗激进的复发和进行性 MS。在 BBB 结构中该分子通过减少促炎细胞因子(如 TNF- α)的分泌来增强抗炎反应。此外由 L-丙氨酸、L-赖氨酸、L-谷氨酸和 L-酪氨酸组成的聚合物醋酸格拉替雷可以防止髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)抗原与主要组织相容性复合体 II 类(major histocompatibility complex, MHC II)的相互作用,并且可以抑制 IFN- γ 产生,这在保持 BBB 的完整性和功能性上发挥了很大的作用^[24]。特立氟胺是二氢乳清酸脱氢酶的抑制剂,可以减少 DNA 合成,抑制 T 细胞和 B 细胞增殖并产生细胞因子,抑制细胞间黏附分子的产生,是主要用于复发-缓解型 MS 的二线药物。在 MS 中,星形胶质细胞末端的神经酰胺特别丰富,并且已经显示这些神经酰胺可以破坏 BBB,因此抑制神经酰胺的产生对缓解 MS 具有潜在的疗效。然而,没有确切的药物可以减少神经元损伤或促进其修复。MS 新的治疗策略,包括免疫耐受诱导、基于细胞的治疗、微生物治疗、BBB 保护和脱髓鞘预防等^[25]。

3.2 潜在治疗策略

3.2.1 RNA 聚合酶 I Zilkha-Falb 等^[26]研究发现抑制 RNA 聚合酶 I(polymerase 1, POL1)途径可以有效减轻 MS 的病症,因此他们在特异性髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG35-55)激活的淋巴细胞中沉默 POL1 相关的 RNA 聚合酶 I 转录因子 3(RNA polymerase I transcription factor 3, RRN3),富含亮氨酸的三角状五肽重复结构蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat motif-containing protein, LRPPRC)和 RNA 聚合酶 I 多肽 D(RNA polymerase I polypeptide D, POLRID)基因,并评估其通过被动转移诱导 EAE 的能力来抑制 POL1 途径。研究发现, *POL1* 基因沉默,明显降低了 CD4⁺、IL-17⁺、淋巴细胞的比例。同时还发现 *POL1* 基因沉默后 MOG35-55 引发的淋巴细胞的被动转移抑制了小鼠的 EAE 进程,如延迟发作和 EAE 评分降低。他们的研究结果支持 POL1 转录途径的直接靶向作为抑制 EAE 炎症的策略,从而为 MS 治疗策略铺平了道路。

3.2.2 肝素酶 肝素酶是一种硫酸乙酰肝素降解酶,参与各种生理过程,包括白细胞迁移、肿瘤发生、血管发生、自噬、炎症等^[27]。鉴于其在白细胞迁移和炎症中的已知作用,在 MS

中,肝素酶可能对调节 T 细胞侵袭和胶质细胞活化起着相似的作用。有研究表明,引入乙酰肝素酶或肝素样化合物以取代内生性结合的硫酸乙酰肝素糖蛋白,可以缓解 EAE^[28]。用 RX-111 处理大鼠 EAE 模型,并在腹膜内注射小分子量蛋白质与肝素结合的抑制剂,由于抑制了蛋白质与硫酸乙酰肝素的结合,使得 EAE 大鼠在疾病期间炎症减轻。此外,检测到硫酸乙酰肝素糖蛋白在 MS 患者组织中显示出不规则和不连续的分布,表明一些区域可以促进外周炎症细胞的募集。然而,也有研究表明乙酰肝素酶有助于加重 EAE 的疾病进展^[29]。所以乙酰肝素酶抑制剂是否有效改善 EAE 或 MS 仍有待观察。

3.2.3 白头翁皂苷 A3 白头翁皂苷 A3(anemoside A3, AA3)是一种天然三萜糖苷,此前已有学者证明它在神经保护和增强认知方面具有一定的疗效^[30]。Ip 等^[31]研究表明, AA3 具有抗炎活性,可以抑制炎症 Th1 和 Th17 应答,如 MOG35-55 再刺激后,经 AA3 处理过的 EAE 小鼠与 EAE 对照组小鼠相比,前者分离出的淋巴细胞释放的 IFN- γ 和 IL-17 明显减少。此外, MOG35-55 再刺激后用 AA3 处理诱导 EAE 小鼠, IL-4 在淋巴细胞中表达,表明在 MOG 响应性 T 细胞中直接予 AA3 给药后,从 Th1 转变为 Th2 应答。Th1/Th2 细胞因子不平衡在 EAE 和 MS 的发病机制中起关键作用,因此平衡 Th1/Th2 之间的关系对改善疾病具有深远影响。他们的结果支持恢复 Th1/Th2 平衡对于 EAE 的治疗是重要的,并且 AA3 在 EAE 小鼠中的治疗效果可以推动 Th1/Th2 平衡向 Th2 抗炎方向过渡。研究结果表明 AA3 发挥抗炎作用,改善 EAE 严重程度且 AA3 治疗明显降低 EAE 小鼠脊髓的临床严重程度和炎症浸润。因此,对 AA3 的潜在分子机制的进一步研究将有助于优化其对 MS 的治疗效果。

3.2.4 凝血因子 X II 凝血因子 X II (内源性凝血级联反应的起点)的缺乏被证明可以减轻 EAE 模型中的免疫应答^[32]。Stolz 等^[33]发现维生素 K 拮抗剂华法林或因子 Xa 抑制剂利伐沙班在 EAE 中具有抗炎特性。因此他们将小鼠 EAE 模型与最近开发的长期抗凝模型结合起来。结果显示,与缺乏抗凝剂的对照组相比,用华法林处理的小鼠平均 EAE 评分降低,利伐沙班也显示出同样的作用效果。从组织病理学分析得出使用华法林和利伐沙班进行预防性治疗后, EAE 小鼠脊髓中的炎症损伤明显减少且降低了脊髓的炎症性浸润。

4 展 望

MS 是与全身免疫失调相关的 CNS 慢性炎症和神经变性疾病,其病因尚不明确。一般认为,免疫学、遗传学和环境因素的相互作用决定了疾病的易感性。本研究已提出几种治疗方法来治疗这种自身免疫性疾病,但它们并不是在所有患者中都完全有效,所以治疗该疾病应从多方面入手,在药物的设计方面应尽可能促进神经元功能的恢复、减少神经损伤、增强固有免疫系统功能。未来 MS 研究的主要方面应是确定免疫学过程的关键触发因素,并更好地了解炎症与神经变性

和修复失败之间的关系。因此定义生物标记物有助于临床诊断、预后判断并根据患者的反应进行治疗,在临床应用方面具有指导意义。

参 考 文 献

- [1] Popescu BF, Pirkio I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis; where do we stand?[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(4 Multiple Sclerosis):901–921.
- [2] Walker ME, Hatfield JK, Brown MA. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action?[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(1):57–65.
- [3] Vermersch P, Benrabah R, Schmidt N, et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12(1):36.
- [4] Harding KE, Liang K, Cossburn MD, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(2):141–147.
- [5] Manouchehrinia A, Tench CR, Moxley J, et al. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt7):2298–2304.
- [6] Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration[J]. *Cell*, 2010, 140(6):918–934.
- [7] Upadhyay RK. Drug delivery systems, CNS protection, and the blood brain barrier[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(15):869269.
- [8] Gonçalves A, Ambrósio AF, Fernandes R. Regulation of claudins in blood–tissue barriers under physiological and pathological states[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(3):e24782.
- [9] Cramer SP, Modvig S, Simonsen HJ, et al. Permeability of the blood–brain barrier predicts conversion from optic neuritis to multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt9):2571–2583.
- [10] Alvarez JI, Saint-laurent O, Godschalk A, et al. Focal disturbances in the blood–brain barrier are associated with formation of neuroinflammatory lesions[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74:14–24.
- [11] Ricci G, Volpi L, Pasquali L, et al. Astrocyte–neuron interactions in neurological disorders[J]. *J Biol Phys*, 2009, 35(4):317–336.
- [12] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(9):545–558.
- [13] Xu Y, Chen G. Mast cell and autoimmune diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015(1):246126.
- [14] Lin Y, Wen L. Inflammatory response following diffuse axonal injury[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(5):515–521.
- [15] Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis[J]. *Glia*, 2014, 62(11):1816–1830.
- [16] Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4):406–419.
- [17] Franklin RJ, French-Constant C, Edgar JM, et al. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(11):624–634.
- [18] Valentin-Torres A, Savarin C, Hinton DR, et al. Sustained TNF production by central nervous system infiltrating macrophages promotes progressive autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):46.
- [19] Kaur G, Trowsdale J, Fugger L. Natural killer cells and their receptors in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 9):2657–2676.
- [20] Jae-Min Yuk, Eun-kyeong Jo. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *Journal of Bacteriology and Virology*, 2011, 41(4):225–235.
- [21] Hossain MJ, Tanasescu R, Gran B. Innate immune regulation of autoimmunity in multiple sclerosis: focus on the role of Toll-like receptor 2[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 304:11–20.
- [22] Meuth SG, Göbel K, Wiendl H. Immune therapy of multiple sclerosis—future strategies[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(29):4489–4497.
- [23] Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(6):607–616.
- [24] Consumers' Association. Glatiramer acetate for multiple sclerosis[J]. *DTB*, 2001, 39(6):41–43.
- [25] Cheng Y, Sun L, Xie Z, et al. Diversity of immune cell types in multiple sclerosis and its animal model: pathological and therapeutic implications[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(10):1973–1983.
- [26] Zilkha-Falb R, Gurevich M, Achiron A. Experimental autoimmune encephalomyelitis ameliorated by passive transfer of polymerase 1-silenced MOC35–55 lymphatic node cells: verification of a novel therapeutic approach in multiple sclerosis[J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(2–3):406–412.
- [27] Sanderson RD, Elkin M, Rapraeger AC, et al. Heparanase regulation of cancer, autophagy and inflammation: new mechanisms and targets for therapy[J]. *FEBS J*, 2017, 284(1):42–55.
- [28] Juhas S, Harris N, Il'Kova G, et al. RX-207, a small molecule inhibitor of protein interaction with glycosaminoglycans (SMIGs), reduces experimentally induced inflammation and increases survival rate in cecal ligation and puncture (CLP)-induced sepsis[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1):307–314.
- [29] Willenborg DO, Parish CR. Inhibition of passive allergic encephalomyelitis by sulfated polysaccharides[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1988, 540:543–545.
- [30] Ip FC, Fu WY, Cheng EY, et al. Anemoside A3 enhances cognition through the regulation of synaptic function and neuroprotection[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(8):1877–1887.
- [31] Ip FCF, Ng YP, Or TCT, et al. Anemoside A3 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating T helper 17 cell response[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0182069.
- [32] Göbel K, Pankratz S, Asaridou CM, et al. Blood coagulation factor XII drives adaptive immunity during neuroinflammation via CD87-mediated modulation of dendritic cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11626.
- [33] Stolz L, Derouiche A, Devraj K, et al. Anticoagulation with warfarin and rivaroxaban ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):152.

(责任编辑:冉明会)