

其他神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002605

小胶质细胞在 MS/EAE 中的作用及研究进展

李大苗, 王瑞丽, 常永超, 许德英, 杨延辉, 范 华

(河南科技大学第一附属医院检验科, 洛阳 471003)

【摘要】多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是发生在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的一种以炎症反应、髓鞘脱失、胶质增生等为主要病理特征的自身免疫性疾病,实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)由于与 MS 具有非常相似的病理特征及临床表现,已被国际公认为是研究 MS 发病机制和治疗策略的理想动物模型。尽管 CD4⁺ T 细胞所介导的自身免疫反应在 MS/EAE 的病理进程中处于核心地位,但小胶质细胞(microglia, MG)作为 CNS 与免疫系统沟通的“桥梁”,在 MS/EAE 中所发挥的作用受到越来越多的关注。除经典的抗原呈递、分泌细胞因子等途径,MG 近年来还被证实可通过髓磷脂内化、激活胞内含吡啶结构域 3 的 NOD 样受体家族(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎性小体等途径参与 MS/EAE 病理进程。本文针对 MG 在 MS/EAE 中的作用及研究进展进行综述。

【关键词】小胶质细胞;多发性硬化;实验性自身免疫性脑脊髓膜炎;氧化应激;髓磷脂内化;含吡啶结构域 3 的 NOD 样受体家族炎性小体

【中图分类号】R741**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-03-04

Role and research progress of microglia in multiple sclerosis /experimental autoimmune encephalomyelitis

Li Damiao, Wang Ruili, Chang Yongchao, Xu Deying, Yang Yanhui, Fan Hua

(Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology)

【Abstract】Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that occurs in the central nervous system (CNS), with main pathological features of inflammatory response, myelin degeneration, and gliosis. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) has been widely recognized as an ideal animal model for studying the pathogenesis and treatment strategies of MS due to its similar pathological features and clinical manifestations. Although CD4⁺ T cell-mediated autoimmunity plays a central role in the pathological process of MS/EAE, microglia (MG) as a “bridge” between CNS and the immune system has received more and more attention. In addition to the classical pathways of antigen presentation and cytokine secretion, it is proved that MG can participate in the pathological process of MS/EAE through myelin internalization and activation of intracellular NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome. This article reviewed the role and progress of MG in MS/EAE.

【Key words】microglia; multiple sclerosis; experimental autoimmune encephalomyelitis; oxidative stress; myelin internalization; NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种发生于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的自身免疫性疾病,主要病理特征为 CNS 白质局灶脱髓鞘及炎性细胞浸润^[1]。MS 患者的主要临床表现为不同程度的感觉和运动障碍,病

程长达数十年,对患者的健康状况造成极大影响。此病全球累积患者有数百万人^[2]。近期,我国 MS 发病率呈明显上升趋势,该病已成为导致我国中青年残障的重要疾病,但目前全球范围内对 MS 的防治尚未取得理想的效果。因此,积极探究、总结关于 MS 发病机制的新进展、新观点是非常迫切和有意义的。本综述的目的除了总结归纳以往已经发表过的关于小胶质细胞(microglia, MG)参与多发性硬化的各类机制,创新之处是对近几年文献中新提出的涉及 MG 内 NLRP3 炎性小体的活化、几种常见微小 RNA (microRNAs, miRNA)调节细胞的激活、髓磷脂内化在 MS 疾病中的详细作用进行阐述,旨在进一步完善补充目前关于 MG 参与 MS 的各类机制。

作者简介:李大苗, Email: 2683082969@qq.com,

研究方向:多发性硬化疾病的研究和治疗。

通信作者:范 华, Email: fanhua19851229@126.com。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号:81801201);

国家自然科学基金河南人才培养联合资助项目(编号:

U1504808)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200708.0908.006.html>

(2020-07-09)

实验性自身免疫性脑脊髓膜炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 由于与 MS 具有非常相似的生化、免疫、病理特征及临床表现, 已被国际公认为是研究 MS 发病机制和治疗策略的理想动物模型^[3]。迄今为止, MS 的确切病因及发病机制尚未完全阐明, 但大量研究表明神经系统与免疫系统相互作用所引起的 CD4⁺T 细胞的异常活化在 MS/EAE 的病理进程中处于核心地位^[4]。当 MS 易感个体受到某些外源性刺激时, 其外周免疫器官中的 CD4⁺T 细胞被迅速激活并穿过受损的血脑屏障进入 CNS, 其在抗原呈递细胞的介导下被“完全”激活并更加倾向于分化成为促炎性的 Th1、Th17 等细胞亚群。Th1/Th17 和 Th2/Treg 等细胞亚群间的失衡进一步启动促炎细胞因子级联反应, 并导致 CNS 白质脱髓鞘、轴突损伤及 MS/EAE 的发生^[5]。

随着研究的逐渐深入, MG 作为 CNS 与免疫系统沟通的“桥梁”, 在 MS/EAE 中所扮演的重要角色越来越受到重视。除了经典的抗原递呈、分泌细胞因子及趋化因子、诱导氧化应激等作用机制, 近年来还发现 MG 可通过发挥髓磷脂的内化作用、调节重要 miRNA 的表达、激活胞内含吡啶结构域 3 的 NOD 样受体家族 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎性小体放大炎性级联反应等途径而参与 MS/EAE 的发生发展过程。本文将重点针对上述提到的新观点进行综述。

1 MG 的特征和功能

MG 是驻留在 CNS 内的免疫细胞, 其数量占脑内细胞总量的 10%~12%, 并被认为是 CNS 中唯一具有吞噬活性的细胞类型^[6]。在正常生理条件下, MG 一般呈静息状态, 通过持续监控微环境的变化而维持内环境稳态。当机体遭受外源性刺激时, MG 就会被激活并对外界刺激作出反应, 如迁移、增殖、形态改变并显示出不同的活性状态 (主要表现为促炎性 M1 或抗炎性 M2 表型)。一般在疾病早期, MG 通常会被激活诱导为 M1 促炎表型, 进而产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等大量促炎因子对 CNS 造成损伤; 而当疾病进展至中后期时, MG 通常会被 IL-4、IL-10 等诱导表现为 M2 抗炎表型并分泌脑源性神经营养因子等在内的细胞因子来发挥保护和促进 CNS 损伤修复的作用^[7]。

2 MG 参与 MS/EAE 疾病

大量激活的 MG 早已被作为 MS/EAE 的重要病理指征。Trapp BD 等^[8]指出, 小胶质细胞激活在 MS 患者早期和晚期都非常明显, 并且与轴突和少突胶质细胞损伤相关。与此相一致的是, 在 MS 患者病变中活化的巨噬细胞和小胶质细胞显示主要组织相容性复合物 II (the major histocompatibility complex, MHC II) 和共刺激分子的高表达且胞内含有髓鞘和轴突残余, 并分泌过多的炎症和神经毒性介质加快疾病进展^[9]。此外, Goldmann T 等^[10]在实验中证明了小胶质细胞的激活和增殖先于 EAE 的发生, 抑制它们的活化可以阻止

CNS 中炎性病变。Hickman S 等^[11]研究发现, 从免疫后第 4 天开始, MG 显示出激活形态, 其特异性蛋白离子钙结合衔接分子 1 (ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1) 及早期活化特异依赖性 P2X7 嘌呤能受体 (P2X7 purinergic receptors, P2X7R) 的表达均明显增加。为进一步阐明 MG 激活在 MS/EAE 中的关键作用, Hickman S 等^[11]发现利用 P2X7R 拮抗剂 Brilliant Blue G 抑制 MG 炎性激活可明显减少促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等的分泌, 进而减缓 EAE 大鼠神经系统症状的发展。

3 MG 可通过多种途径参与 MS/EAE 的病理进程

3.1 MG 通过其抗原呈递作用活化 CD4⁺T 细胞在 MS/EAE 中的作用

抗原呈递是 T 细胞激活的核心步骤。除树突棘细胞外, 激活的 MG 同样具有抗原呈递作用。Włodarczyk A 等^[12]的研究结果显示, EAE 动物脑中的 MG 高度表达多种抗原呈递相关的功能分子, 如主要组织相容性复合物 MHC I/II、CD40、CD80 等。抗原呈递介导的 T 细胞激活需要双重信号的诱导。首先, 外周免疫器官中的 CD4⁺T 细胞进入 CNS 后, MG 通过其 MHC II 将抗原呈递给 CD4⁺T 细胞上的特异性受体, 完成 CD4⁺T 细胞激活的准备工作; 随后, MG 上的 CD40、CD80 及 CD86 等黏附分子与 CD4⁺T 细胞表面的 CD28 或 CD40L 等相结合, 产生同步刺激信号, 使得 CD4⁺T 细胞被“完全”激活, 为其进一步增殖、分化奠定基础。Waisman A 和 Johann L 等^[13]的研究结果显示, 干预 MG 的抗原呈递功能可通过抑制 CD4⁺T 细胞的激活而减缓 EAE 模型鼠发病。他们发现 CD40 基因敲除鼠由于缺乏 CD40 使得其体内的 CD4⁺T 细胞不能被完全活化, 并进而导致其增殖、浸润减少及 EAE 小鼠症状减轻。

3.2 MG 分泌多种细胞因子调控 T 细胞分化在 MS/EAE 中的作用

在 MS/EAE 的发病过程中存在 M1/M2 型 MG 比例的严重失衡, 发病前期及高峰期处于主要地位的是 M1 型 MG, 其可分泌 IL-1 β 、IL-12、IL-23 等促炎因子并促进 CD4⁺T 细胞分化为促炎性的 Th1/Th17 等亚群, 进而启动炎症反应并诱发髓鞘脱失。具体来说, IL-1 β 被认为是激活胞内核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 级联反应最重要的炎症转导因子之一, 被证明与 EAE 小鼠体内 Th17 细胞的极化密切相关^[14]; 而 IL-12 和 IL-23 则分别可促进 CD4⁺T 细胞分化为 Th1 细胞和促进 Th17 细胞发挥促炎效应。发病恢复期较多的 M2 型 MG 则主要分泌 IL-4、IL-10 等抗炎因子, 其在 CD4⁺T 细胞分化为抗炎性的 Th2/Treg 等亚群的过程中发挥关键作用, 进而促进组织修复及髓鞘再生^[15]。

3.3 MG 产生的活性氧诱发氧化应激在 MS/EAE 中的作用

随着研究的逐步深入, 越来越多的研究结果显示氧化应激在 CNS 炎性脱髓鞘及轴突损伤过程中同样扮演重要角色。Dunham J 等^[16]发现, 在 MS 患者和啮齿类动物 EAE 模型的脑中, 均存在氧化应激水平的急剧升高。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 主要可通过以下 3 个方面参与调控 MS/

EAE 发病:①ROS 可作为“信号分子”调节 NF- κ B 等在 MG 的免疫和炎症反应中发挥关键作用的多条信号通路,从而形成“ROS-NF- κ B-炎症因子-ROS”的正反馈信号环路,使 MG 的免疫反应始终处于“on”的状态,不断驱动 MG 向过度激活状态转换,加剧神经炎症并进而加重 EAE 模型鼠病情^[17];②ROS 可直接攻击体内重要的生物大分子如蛋白质、脂质及核酸等,通过其氧化修饰作用形成脂质过氧化产物(如丙二醛等)等多种毒性物质,直接损伤神经元及少突胶质细胞并诱发髓鞘脱失^[18];③ROS 可破坏紧密连接并改变细胞基本骨架,从而使血脑屏障的通透性受损,为 CD4⁺T 细胞等炎症细胞的浸润提供条件^[19]。

3.4 MG 内多种受体所介导的髓磷脂内化在 MS/EAE 中的作用

MG 和巨噬细胞所介导的髓磷脂内化在 MS/EAE 中扮演着双重角色。一方面,上述细胞对髓磷脂的摄取可通过诱导氧化应激,促进细胞炎症激活并释放炎症因子而发挥促炎作用。另一方面,近期越来越多的研究成果显示吞噬了髓磷脂的 MG 和巨噬细胞还可通过活化胞内的核受体,如 LXR、PPAR 等来抑制胞内炎症通路的激活、炎症介质的释放及 Th1 细胞的增殖活化,从而在 MS 患者发挥保护性作用^[20]。多种受体在上述过程中发挥重要作用。

3.4.1 补体受体 Watkins LM 等^[21]研究发现,摄取有髓鞘的 MG 与 MS 病变中的补体成分存在共定位情况,提示补体受体可能参与髓鞘的内化过程。Reichert F 和 Rotshenker S^[22]进一步研究发现,存在活性补体的情况下,MG 上表达的补体受体 3 可促使将近 80% 的髓鞘被顺利摄取,而在没有活性补体的情况下,其对髓鞘的摄取量则降为 55%~60%。

3.4.2 清道夫受体 Smith ME 等^[23]研究发现,清道夫受体 A-I/II (scavenger receptor A I/II, SRA-I/II) 在 MS 患者活动性中枢病变周围的分支 MG 内存在高表达,且 SRA-I/II 阻断或敲除后可明显降低小鼠 MG 对髓鞘的摄取,进而显示出较轻的髓鞘脱失和疾病严重程度。

3.4.3 其他受体 除以上受体外,还有其他几种受体也参与 MS/EAE 中髓磷脂的内化过程。如 Lemke G 等^[24]发现 Mer 受体酪氨酸激酶作为 MG 摄取髓鞘的重要功能调节因子,参与其对凋亡细胞的内化过程;Gaultier A 等^[25]发现低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1) 是 MG 发挥髓磷脂吞噬作用的必需受体,特异性敲除 MG 中的 LRP1 而明显加重 EAE 小鼠发病的严重程度。

3.5 MG 内 NLRP3 炎性小体活化在 MS/EAE 中的作用

NLRP3 炎性小体是炎性体的一种。近年研究发现,CNS 中的 MG 内也存在 NLRP3 炎性小体,并在诱导 MG 炎性激活加剧 MS/EAE 进展的过程中发挥重要作用^[26]。

Voet S 等^[27]发现在 MS 患者脑中病变区域活化的 MG 内 NLRP3 相关组成蛋白 caspase-1、ASC 的表达显著升高,并认为上述蛋白很可能被用作 MS 发病的候选生物标志物。在 EAE 小鼠中,MG 内 NLRP3 炎性小体活化后会分泌 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子来刺激 Th1/Th17 细胞的发育和活化,并增强它们向 CNS 的浸润来发挥促炎作用。此外,NLRP3 及其衔

接蛋白 ASC 或 Caspase-1 也各自对 EAE 动物的病理进展具有促进作用,上述基因缺失则会对 EAE 小鼠产生保护效应。Freeman L 等^[28]发现,经 LPC 诱导的 EAE 小鼠 MG 上 G 蛋白偶联受体 2A 表达水平增高,进而刺激胞内 NLRP3 炎性小体活化并促进 IL-1 β 释放,从而加重 EAE 动物病情。McKenzie BA 等^[29]则发现,MG 内 Caspase1 除了组成并促进 NLRP3 炎性小体活化诱导炎性级联反应外,还可以切割并活化胞质内穿孔蛋白 D,从而引发炎症相关的细胞程序性死亡事件,而使用 Caspase1 抑制剂 Vx-765 则可以逆转上述变化进而缓解 EAE 病情。

然而,也有研究显示部分炎性小体在 EAE 模型鼠病理进程中发挥有益作用。如 Gharagozloo M 等^[30]研究发现,Nlrp12^{-/-} 鼠表现出了更为严重的 MG 炎性激活及 EAE 症状,EAE 发病潜伏期也明显缩短;Eitas TK 等^[31]发现 NLRX1 对 EAE 具有保护作用,当敲除 EAE 小鼠体内的 NLRX1 时,小鼠 CNS 内 MG/巨噬细胞活化和细胞因子明显增加,组织损伤范围明显扩大。

3.6 MG 内部分表达变化的 miRNA 在 MS/EAE 中的作用

在 EAE 小鼠的病理进程中,研究者发现 CNS 中 MG 内存在若干表达水平呈现波动变化的 miRNA。这些 miRNA 可从基因调控层面通过调控 MG 表型转换等途径而扮演 MS/EAE 疾病进展重要调节因子的作用。

Li Y 等^[32]利用 miR223 敲除鼠模型研究 EAE 小鼠时发现,当敲除 miR223 后可靶向调节自噬相关蛋白 16L1 表达而上调自噬水平,其胞内处于静息状态的 MG 明显增加,脱髓鞘及 EAE 动物临床症状均得到显著缓解;Fang X 等^[33]发现 miR-30a 在 MS 患者及 EAE 小鼠的 MG 中存在高表达,在原代培养的小鼠 MG 中过表达 miR-30a 会增加促炎性 M1 型标记物 IL-1 β 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达,同时可减少抗炎性 M2 型标志物几丁质酶样蛋白 3 (chitinase-like protein 3, Ym-1) 和 CD206 的表达,移植过表达 miR-30a 的 MG 至 EAE 模型鼠 CNS 内可明显加快疾病进展。

与此同时,MG 中的有些 miRNA 则在 EAE 的病理进程中发挥有益作用,如 Gaudet AD 等^[34]发现 EAE 造模后小鼠 MG 中 miR-124 表达水平下调,过表达 miR-124 可降低 MG MHC-II、TNF- α 、ROS 等的释放,并进一步抑制巨噬细胞和 T 细胞活化,最终延缓疾病进展。

综上所述,MG 在 MS/EAE 中的作用机制复杂多样。目前为止,尽管 MG 在 MS/EAE 中的详细作用机制仍未完全清楚,但它确实可以通过抗原递呈作用、分泌多种细胞因子、诱导氧化应激、发挥髓磷脂内化作用、激活 NLRP3 炎性小体、调节胞内多种 miRNA 的表达水平等途径而直接或间接地参与 MS/EAE 的病理进程。进一步研究 MG 在 MS/EAE 中的作用机制不但有助于了解 MS/EAE 的发病机制,更有助于为该病的诊治提供新的治疗策略和药物干预靶点。现在关于上述几种 MG 参与 MS/EAE 发病机制的研究仍很浅显,未来应用更多的实验更加深入细致地探究上述问题,这有助于未来针对干预 MG 的增生活化来缓解治疗 MS 患者提供更有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] 罗高权,刘 玲,李 鸥,等.血清维生素 D 水平及添加治疗对多发性硬化患者预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(5): 731-735.
- [2] Luo GQ, Liu L, Li O, et al. Levels of vitamin D and the effect of added treatment on multiple sclerosis[J]. J Pract Med, 2017, 33(5): 731-735.
- [3] Kapellos TS, Iqbal AJ. Epigenetic control of macrophage polarisation and soluble mediator gene expression during inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 6591703.
- [4] Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment[J]. Brain, 2016, 140(3): 527-546.
- [5] Song WM, Colonna M. The identity and function of microglia in neurodegeneration[J]. Nat Immunol, 2018, 19(10): 1048-1058.
- [6] Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy[J]. Neuron, 2018, 97(4): 742-768.
- [7] 宗堪堪,崔春爱.小胶质细胞免疫特性的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(21): 3638-3640.
- [8] Zong KK, Cui CA. Research progress on immune characteristics of microglia[J]. J Pract Med, 2018, 34(21): 3638-3640.
- [9] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35: 441-468.
- [10] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 1998, 338(5): 278-285.
- [11] Huizinga R, van der Star BJ, Kipp M, et al. Phagocytosis of neuronal debris by microglia is associated with neuronal damage in multiple sclerosis[J]. Glia, 2012, 60(3): 422-431.
- [12] Goldmann T, Wieghefer P, Müller PF, et al. A new type of microglia gene targeting shows TAK1 to be pivotal in CNS autoimmune inflammation[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(11): 1618-1626.
- [13] Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(10): 1359-1369.
- [14] Włodarczyk A, Benmamar-Badel A, Cédile O, et al. CSF1R stimulation promotes increased neuroprotection by CD11c⁺ microglia in EAE[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 12: 523.
- [15] Waisman A, Johann L. Antigen-presenting cell diversity for T cell reactivation in central nervous system autoimmunity[J]. J Mol Med, 2018, 96(12): 1279-1292.
- [16] Gao QG, Zhang Y, Han CF, et al. Blockade of CD47 ameliorates autoimmune inflammation in CNS by suppressing IL-1-triggered infiltration of pathogenic Th17 cells[J]. J Autoimmun, 2016, 69: 74-85.
- [17] Zhang XM, Koldzic DN, Izikson L, et al. IL-10 is involved in the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells[J]. Int Immunol, 2004, 16(2): 249-256.
- [18] Dunham J, van de Vis R, Bauer J, et al. Severe oxidative stress in an acute inflammatory demyelinating model in the rhesus monkey[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188013.
- [19] di Filippo M, de Iure A, Giampà C, et al. Persistent activation of microglia and NADPH oxidase drive hippocampal dysfunction in experimental multiple sclerosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 23855.
- [20] Polachini CRN, Spanevello RM, Zanini D, et al. Evaluation of delta-aminolevulinic dehydratase activity, oxidative stress biomarkers, and vitamin D levels in patients with multiple sclerosis[J]. Neurotox Res, 2016, 29(2): 230-242.
- [21] Choi BY, Kim JH, Kho AR, et al. Inhibition of NADPH oxidase activation reduces EAE-induced white matter damage in mice[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 104.
- [22] Grajchen E, Hendriks JJA, Bogie JFJ. The physiology of foamy phagocytes in multiple sclerosis[J]. Acta Neuropathol Commun, 2018, 6(1): 124.
- [23] Watkins LM, Neal JW, Loveless S, et al. Complement is activated in progressive multiple sclerosis cortical grey matter lesions[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 161.
- [24] Reichert F, Rotshenker S. Complement-receptor-3 and scavenger-receptor-A I / II mediated myelin phagocytosis in microglia and macrophages[J]. Neurobiol Dis, 2003, 12(1): 65-72.
- [25] Smith ME. Phagocytic properties of microglia *in vitro*: implications for a role in multiple sclerosis and EAE[J]. Microsc Res Tech, 2001, 54(2): 81-94.
- [26] Lemke G, Burstyn-Cohen T. TAM receptors and the clearance of apoptotic cells[J]. Ann NY Acad Sci, 2010, 1209: 23-29.
- [27] Gaultier A, Wu XH, Le Moan N, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 is an essential receptor for myelin phagocytosis[J]. J Cell Sci, 2009, 122(Pt 8): 1155-1162.
- [28] Gharagorzloo M, Gris KV, Mahvelati T, et al. NLR-dependent regulation of inflammation in multiple sclerosis[J]. Front Immunol, 2018, 8: 2012.
- [29] Voet S, McGuire C, Hagemeyer N, et al. A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2036.
- [30] Freeman L, Guo HT, David CN, et al. NLR members NLRC4 and NLRP3 mediate sterile inflammasome activation in microglia and astrocytes[J]. J Exp Med, 2017, 214(5): 1351-1370.
- [31] McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(26): E6065-E6074.
- [32] Gharagorzloo M, Mahvelati TM, Imbeault E, et al. The Nod-like receptor, Nlrp12, plays an anti-inflammatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 198.
- [33] Eitas TK, Chou WC, Wen HT, et al. The nucleotide-binding leucine-rich repeat (NLR) family member NLRX1 mediates protection against experimental autoimmune encephalomyelitis and represses macrophage/microglia-induced inflammation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 4173-4179.
- [34] Li Y, Zhou DM, Ren YH, et al. Mir223 restrains autophagy and promotes CNS inflammation by targeting ATG16L1[J]. Autophagy, 2019, 15(3): 478-492.
- [35] Fang X, Sun DY, Wang ZH, et al. miR-30a positively regulates the inflammatory response of microglia in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(6): 603-615.
- [36] Gaudet AD, Fonken LK, Watkins LR, et al. microRNAs: roles in regulating neuroinflammation[J]. Neuroscientist, 2018, 24(3): 221-245.

(责任编辑:冉明会)