

刘丽,李琦,杜欣珂,等. M2 型小胶质细胞极化促进少突胶质祖细胞的分化——促进多发性硬化症髓鞘再生的有效途径 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 126–132.

Liu L, Li Q, Du XK, et al. M2 microglia promote oligodendrocyte precursor cell differentiation: an effective therapy for stimulating remyelination in multiple sclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 126–132.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 019

M2 型小胶质细胞极化促进少突胶质祖细胞的分化 ——促进多发性硬化症髓鞘再生的有效途径

刘 丽,李 琦,杜欣珂,冉庆森,孙立东,杨 庆,李玉洁,陈 颖,王娅杰,
翁小刚,蔡维艳,朱晓新*

(中国中医科学院 中药研究所,北京 100700)

【摘要】 中枢神经系统(central nervous system, CNS)持续性的自身免疫性炎症和髓鞘脱失是多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的典型病理特征,尤其以神经系统持续衰退导致慢性脱髓鞘轴突病变引起的继发-进展型 MS(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)最为难治。有多种免疫细胞和神经细胞参与 MS 的疾病进程,但在 CNS 中主要负责炎症反应调节和髓鞘再生的分别为小胶质细胞(microglia, MG)和少突胶质祖细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)。在 MS 患者病灶部位发现具有 MG M1/M2 极化失衡和 OPCs 分化受阻导致的髓鞘再生障碍的现象,以往研究通常把 MG 的极化失衡和 OPCs 分化受阻当成两个独立的现象。但近期研究表明,两者之间存在交互式作用,MG 极化失衡是导致 OPCs 分化受阻的核心机制之一,而 OPCs 也可反作用于 MG,两者共同影响髓鞘的再生过程。在 MS 的治疗上,目前临床上治疗 MS 的药物只能对症治疗,无法根治 MS。探索新的药物研发方向是目前 MS 临床治疗中亟待解决的关键科学问题。本研究就“从极化到分化”这一领域进行综述,聚焦于通过靶向 MG 极化失衡从而促进 OPCs 的分化和髓鞘再生的新策略,以期为 MS 及其他以 CNS 组织修复障碍为共同病理特征的神经退行性疾病的治疗提供新的药物研发方向。

【关键词】 多发性硬化症治疗;髓鞘再生;小胶质细胞极化;少突胶质祖细胞分化

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0126-07

M2 microglia promote oligodendrocyte precursor cell differentiation: an effective therapy for stimulating remyelination in multiple sclerosis

LIU Li, LI Qi, DU Xinke, RAN Qingsen, SUN Lidong, YANG Qing, LI Yujie, CHEN Ying, WANG Yajie,
WENG Xiaogang, CAI Weiyan, ZHU Xiaoxin*

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

【Abstract】 Demyelination and autoimmune chronic inflammation in the central nervous system are the typical pathological features of multiple sclerosis (MS). A range of immune and nerve cells participate in the disease process of MS. The regulation of inflammation and remyelination is mainly performed by microglia (MG) and oligodendrocyte precursor cells (OPCs), respectively. In non-repairing lesions of MS patients, an imbalance of MG polarization and a

【基金项目】“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09101002-002-002, 2017ZX09101002-002-008);中国中医科学院优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-044)。

【作者简介】刘丽(1992—),女,博士,研究方向:青蒿素类药物自身免疫病的共同药理学研究。E-mail: kimliu0520@163.com

【通信作者】朱晓新(1959—),男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:中药药理学研究。E-mail: zhuxx@icmm.ac.cn

failure of OPC differentiation are likely to contribute to inefficient remyelination. Previous researchers have emphasized that these are independent functions. However, it has recently been reported that MG polarization is closely connected with OPC differentiation, an imbalance of MG polarization can inhibit OPC differentiation. Conversely, OPCs can also interfere with the inflammatory response of MG. Taken together, interactions between MG and OPCs form a holistic entity and function as a crucial mechanism of remyelination. Currently approved treatments for MS mainly target the aberrant immune response, and are able to improve the disease-related symptoms but do not cure MS, particularly intractable secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). Therapeutic strategies or agents that promote remyelination remain under extensive investigation. This review summarizes the interactions between MG polarization and OPC differentiation, and provides strategies to overcome the failure of OPC differentiation by attempting to rebalance MG polarization, which will be beneficial for the development of demyelinating diseases including SPMS.

【Keywords】 multiple sclerosis therapy; remyelination; microglia polarization; oligodendrocyte precursor cell differentiation

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,全世界共有200多万患者^[1-3]。目前临床使用药物只能对症治疗,不能从根本上完全阻止或逆转这种神经系统的退行性病变,长期的炎性损伤和髓鞘脱失,导致神经元的变性和死亡,表现为运动、认知和感觉功能的障碍。

MS在病理上表现为CNS病灶内大量炎性细胞浸润及少突胶质细胞(oligodendrocyte, OLs)死亡导致的髓鞘脱失^[4]。更值得注意的是,这两大病理特征并不是孤立的,而是相互诱导可以形成统一的功能单元。炎症浸润具体表现为小胶质细胞(microglia, MG)介导的炎症反应失衡导致的病理损伤,而髓鞘再生障碍主要表现为少突胶质祖细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)分化受阻。

在药物的研发和应用中,通过药物干预调控MG向M2的方向极化,重塑其极化的平衡,来促进OPCs的分化,本质上实现对炎性细胞浸润和髓鞘脱失的双重影响,有望实现神经系统损伤组织的再修复。损伤修复障碍不仅是中枢神经系统MS的病理表现,在帕金森、阿尔兹海默症等其他神经退行性疾病患者和动物模型中也发现损伤组织的修复障碍^[5-6]。基于这一共同病理表现,促进损伤组织的新生对神经退行性疾病治疗也具有极大的启发意义。

1 MS中炎性损伤导致髓鞘修复障碍

根据临床表现的不同,MS可分为复发-缓解型MS(RRMS),继发-进展型MS(SPMS),原发-进展型MS(PPMS)和进展-复发型MS(PRMS)4种类型。大部分患者为复发-缓解型MS^[3],但随着病情反复发作,多数患者在10~20年内最终转化为

SPMS,SPMS患者由于髓鞘再生障碍导致病情无法逆转,而留下终身残疾^[2],促进髓鞘的再生成为治疗MS的有效策略之一。

髓鞘是由成熟的OLs形成致密绝缘的髓磷脂蛋白膜包裹着轴突形成,起到加快神经冲动传导和营养支持神经轴等作用。OLs在CNS中主要由OPCs分化而来,从OPCs到成熟的OLs的发育过程主要涉及4个阶段,表达不同的标志物:前O2A祖细胞,主要表达标志物A2B5、NG2;O2A祖细胞,主要表达A2B5、NG2和O4;未成熟OLs,主要表达O4和O1,成熟OLs,高表达MBP(myelin basic protein, MBP)和CC1^[7]。当髓鞘损伤时,OPCs感受到组织稳态的失衡而被激活,开始大量增殖、迁移、分化,形成成熟的OLs^[8-9]。尽管具有这种再生能力,但MS患者仍然存在髓鞘再生的修复障碍。在MS患者脱髓鞘病灶处发现大量未成熟的OLs和OPCs,提示OLs的存活不是髓鞘再生的限制性因素,而多数OPCs停留在从未成熟到成熟的阶段,OPCs的分化受阻才是髓鞘再生失败的关键因素^[10]。

MS的另一个病理特征是大量炎性细胞浸润,在新形成的脱髓鞘病灶内,发现大量MG的激活和浸润,而少见淋巴细胞的浸润^[11]。病理学研究表明炎症在MS的各个阶段都会导致组织损伤。局灶性炎症浸润在脑膜和血管周围间隙,产生可溶性因子,直接或间接的通过MG激活诱发脱髓鞘和神经退行性病变。如何基于MG的炎症调控来促进OPCs分化成为解决MS患者髓鞘修复障碍问题的关键。

2 小胶质细胞极化对MS髓鞘再生的作用及机制研究

2.1 小胶质细胞极化对髓鞘再生的作用

MG属于CNS中固有巨噬细胞,也是CNS炎症

反应的主要执行细胞,维持 CNS 微环境稳定,在 MS 的发生、发展中扮演着重要角色^[12],其表型和功能随微环境的改变而动态变化,见图 1。

2.1.1 小胶质细胞极化平衡促进 MS 髓鞘再生

MG 根据其活化状态,可分为经典活化态(M1 型)和可替代活化态(M2 型),M2 型 MG 又可分为 M2a、M2b 和 M2c 亚型。M1 和 M2 细胞比例的失衡可能是造成 MS 疾病进展髓鞘再生障碍的关键因素^[13]。在 MS 患者的病灶中可以观察到 M1 和 M2 型 MG 的比例严重失衡,且 M2 型 MG 分布的部位髓鞘再生程度明显增强^[14]。在 MS 的典型动物模型—实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)中,M1/M2 比例升高会抑制脊髓损伤后的轴突再生,当加入外源性的 M2 型 MG 后,M1 和 M2 的比例达到平衡状态,可明显促进 OPCs 的分化和髓鞘的新生,改善 EAE 的疾病症状^[15]。并且有研究表明,M2b 亚型可以转化为 M1 和 M2a/b 的过渡态^[16],提示 M1 型 MG 和 M2 型 MG 之间可以相互转化,在 M1/M2 型 MG 失衡的 MS 等 CNS 退行性疾病中,促进 M1 型 MG 向 M2 型的转化,维持 M1 和 M2 的相对平衡,是一个潜在的药物作用干预靶点。

2.1.2 M2 型小胶质细胞促进 OPCs 分化

MG 不同的极化状态对 OPCs 的影响不同。MS 单细胞测序结果表明,在 EAE 动物模型 CNS 内,MG 多数呈现出 M1 炎症表型^[17]。在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的 M1 型 MG 与 OPCs 或神经前体细胞的共培养模型中,神经前体细胞和 OPCs 的分化明显受到抑制。而在白介素-4(interleukin-4, IL-4)诱导的 M2 型 MG 与 OPCs 或神经前体细胞的共培养模型中,神经前体细胞和 OPCs 的分化能力也明显增强^[18]。同样的情况,把 M1 型 MG 培养液作为 OPCs 的条件培养基时,OPCs 的分化明显减缓,而把 M2 型 MG 的培养液作为 OPCs 的条件培养基时,OPCs 的分化增加。在体内模型中,M2 型 MG 功能受损后,其 OPCs 的分化受阻,并且髓鞘再生过程受到抑制^[19],提示 M2 型 MG 具有促进 OPCs 分化和髓鞘再生的作用。靶向 MG 极化失衡,促进 MG 向 M2 型转化,可促进髓鞘再生,并且对以髓鞘再生障碍为共同病理特征的其他神经退行性疾病的治疗具有提示性意义。

2.1.3 M2 型小胶质细胞促进 MS 髓鞘再生的机制

M1 型 MG 可通过活性氧(氮)、炎症因子、趋化

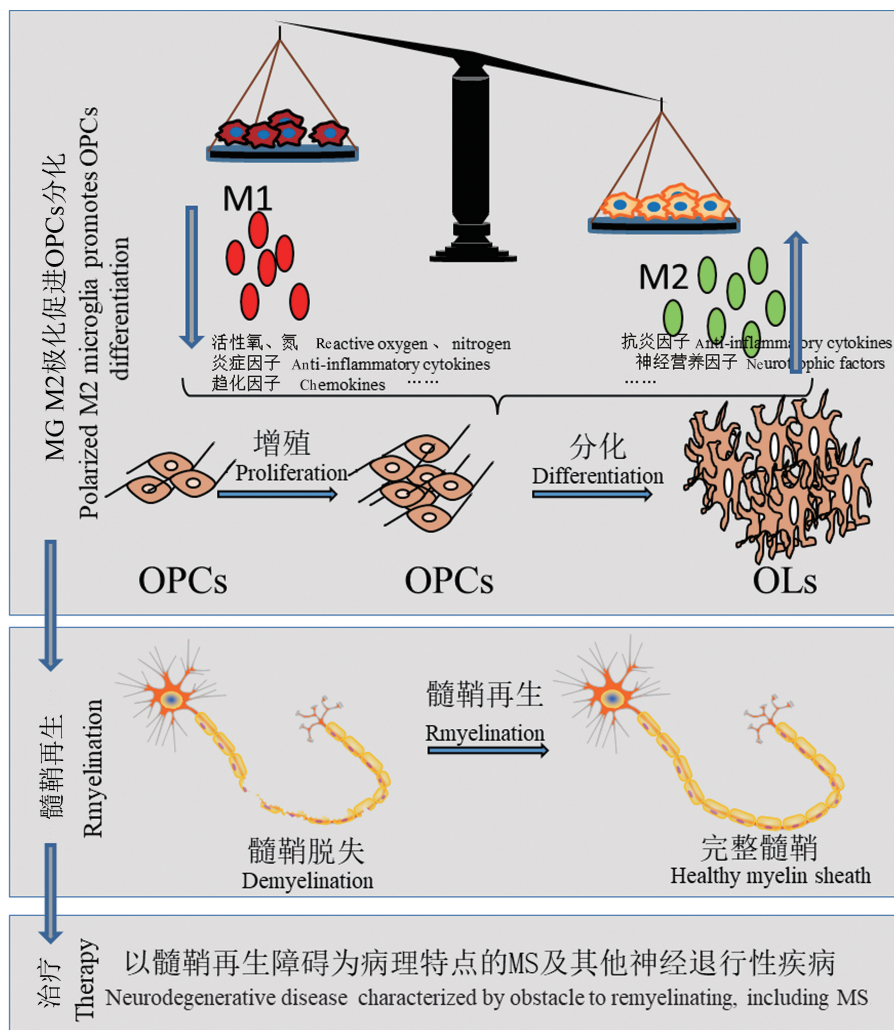
因子的释放,与 T 细胞相互作用形成炎症级联反应等方式,导致 OLs 的凋亡,形成大面积的髓鞘脱失。与 M1 型 MG 功能相反的是,M2 型 MG 一方面是通过分泌抗炎因子,抑制炎症反应,调节炎症反应平衡,为髓鞘的再生提供稳定的内环境,从而促进 OPCs 的募集、增殖和分化。另一方面,M2 型 MG 可通过分泌神经营养因子,促进 OPCs 的分化,实现髓鞘的再生^[20]。

研究表明,在 EAE 脱髓鞘期间,M1 型胶质细胞占主导,在 EAE 的高峰期及缓解期,血液结合素(Hpx)可启动 M1 型 MG 向 M2 型 MG 的转化^[21],病灶中的 M2 型 MG 逐渐增多,髓鞘再生明显增多。M2 型 MG 分泌 IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 等,通过 STAT-6 通路,分别与其 MG 表面受体结合,释放抗炎型细胞因子^[22],抑制 CNS 内炎症应答,减少炎症对髓鞘的攻击。除了对 CNS 内环境的调节外,M2 型 MG 通过释放 IL-4、激活素 A 等促进 OPCs 的增殖和分化。如在 IL-4 诱导的 M2 型胶质细胞的上清液中,可检测到炎症因子 TNF- α 的减少,并且 OPCs 数量明显增多^[17];M2 分泌的激活素 A 与 OPCs 上该因子的受体结合,IL-4 可通过 IL-4R/PPAR γ 通路促进 OPCs 的分化和髓鞘再生^[19,23-24]。药理学研究表明,具有炎症调节功能的丙酮酸乙酯能够增多 M2 型小胶质细胞,促进 OPCs 的分化来促进髓鞘再生过程^[25]。

除上述机制外,M2 型 MG 还可通过其他机制促进髓鞘再生,如通过神经营养因子的释放和髓鞘碎片的及时清除。Zhang 等^[26]报道,M1 和 M2 型 MG,尤其是 Arg1+ M2 型 MG 产生的神经营养因子 3(neurotrophin 3, NT3)可促进 OPCs 的分化。

2.2 OPCs 对小胶质细胞的作用

当髓鞘损伤时,病灶部位的 OPCs 会改变其形态,并且其基因表达谱会迅速变成“激活”状态,启动髓鞘再生过程。研究发现,在 CNS 中,不仅 MG 对 OPCs 有抑制或促进其增殖、迁移、分化的作用,“激活”的 OPCs 自身也会通过产生细胞因子对 MG 产生作用。如单核细胞趋化因子-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),在 MS 脱髓鞘病区,激活的 OPCs 的 MCP-1 表达明显上升^[8]。在 MS 髓鞘损伤时,OPCs 释放的 MCP-1 在可促进 MG 的激活和迁移^[27]。形成一个整合单元共同促进 MS 的髓鞘再生。



M1

活性氧、氮
炎症因子
趋化因子

Reactive oxygen、nitrogen
Anti-inflammatory cytokines
Chemokines

增殖
Proliferation

分化
Differentiation

OPCs

OPCs

OLs

髓鞘再生
Rmyelination

髓鞘脱失
Demyelination

完整髓鞘
Healthy myelin sheath

治疗
Therapy

以髓鞘再生障碍为病理特点的MS及其他神经退行性疾病
Neurodegenerative disease characterized by obstacle to remyelinating, including MS

图1 小胶质细胞 M2 极化促进 OPCs 分化和髓鞘再生

Figure 1 Polarized M2 microglia promotes OPCs differentiation and remyelination

3 MS 的治疗及药物研发现状

3.1 MS 临床治疗现状

目前在 MS 的治疗上,对于 MS 急性期的药物治疗主要采用糖皮质激素,以减轻急性期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症,其虽对部分患者的病情有较好的控制作用,但由于个体差异,仍有一部分患者对糖皮质激素不敏感,疗效不理想,并且长期使用糖皮质激素不利于恢复神经功能,且存在一系列的不良反应的风险,如电解质紊乱、糖尿病、消化道出血,无菌性股骨头坏死等^[28]。在 MS 患者缓解期的治疗上,主要使用疾病修饰疗法(DMT),目前,截至 2017 年 12 月,经美国食品药品监督管理局(FDA)批准 15 种 DMT 药物^[29],都存在不同程度的脏器毒性及免疫反应,且能够同时对 RRMS 和 SPMS 具有缓解作用的药物只有少数,如阿仑单

抗、奥瑞珠单抗、米托蒽醌、特力氟胺,其他药物只对 RRMS 的临床症状有缓解作用,而对 SPMS 患者的疗效甚微,甚至没有任何疗效^[4]。所以对于 MS 的治疗,尤其是针对 SPMS,国内外仍缺乏安全有效经济的药物。

3.2 基于“小胶质细胞和 OPCs”的药物研发现状

基于 MG 和 OPCs 在 MS 的重要作用及可塑性,促进 M1 型 MG 向 M2 型转化,促进 OPCs 的分化,是一个潜在的药物作用干预靶点。目前通过影响 MG 和 OPCs 的功能来治疗 MS 的多种中西药物/天然产物正在进行临床前研究^[30]。

3.2.1 西药研发现状

目前治疗 MS 的 DMT 药物大多是免疫调节剂,但经研究发现,特立氟胺不仅具有免疫调节作用,也能促进 OPCs 的分化从而促进 EAE 模型小鼠的髓鞘再生。特立氟胺是 FDA 批准的治疗 RRMS 的

临床一线药物,主要通过抑制新生嘧啶的合成发挥作用,对增殖的 B 细胞和 T 细胞具有抑制作用。近年来的基础研究表明特立氟胺可能对髓鞘再生障碍的 SPMS 也具有一定的治疗价值。其可能通过 Mssh1/Ascl1 通路、髓鞘调节因子 Myrf、转录因子 Nkx2.2 和 Tap7 等的参与促进原代大鼠 OPCs 的分化^[31],这对髓鞘再生具有很强的提示性意义。另外,有多种能够调节 M1 型 MG 向 M2 型极化的药物在 MS 的治疗上也取得了良好的效果。如新型免疫调节剂来那度胺^[32]可促进 M2 型巨噬细胞标记基因(Arg-1、Ym-1、Mrc1、Ccl17、Ccl22)的表达,并且在 EAE 模型小鼠中验证了来那度胺药效,通过 IL-10/P38/STAT3 信号通路促进巨噬细胞向 M2 方向极化,抑制了 EAE 小鼠 CNS 中的炎症反应,髓鞘的完整程度明显上升。除此之外,还有多种靶向 MG 极化的西药正在进行临床前研究,如丙酮酸乙酯^[33]、亚精胺^[34]、毛喉素^[35];生物疫苗 PADRE-Kv1.3^[36]等。以期能够寻找到高效的治疗 MS 的临床药物。上述候选药物主要以抑制 MG 的激活或者促进促炎型 M1 型 MG 向抗炎型 M2 型 MG 的转化,抑制炎症或通过 T 细胞的相互作用发挥免疫调节,来改善 EAE 小鼠的临床症状。

3.2.2 中药研发现状

(1) 靶向 MG 极化和 OPCs 分化来缓解 EAE 症状

在中药治疗 EAE 的研究中,有多种中药取得了很好的治疗效果,如补肾中药淫羊藿有效成分淫羊藿黄酮、山茱萸提取物山茱萸环烯醚萜、巴戟天甲素等都能明显降低 EAE 的神经功能评分,改善其行为学障碍^[37]。基于 MG 和 OPCs 的分化促进髓鞘再生的研究中,研究表明植物提取物薯蓣皂苷元对 EAE 小鼠具有明显的治疗作用,薯蓣皂苷元一方面通过抑制 MG 的激活,减少炎症细胞浸润;减少 CD4⁺T 细胞的增殖,抑制 Th1/Th17 细胞的分化,发挥着抑制炎症,保护髓鞘免受损伤的作用^[38-39]。另一方面,其对髓鞘再生也同样具有明显的作用,在研究髓鞘再生公认的酮胺模型中发现,薯蓣皂苷元干预后,模型小鼠的成熟的 OLs 数量和髓鞘再生程度明显增加,但 OPCs 的数量没有明显变化。同时,在体外原代提取的大鼠 OPCs 中证明,薯蓣皂苷元对 OPCs 的增殖和迁移没有明显的作用,但对 OPCs 的分化具有明显的作用,说明薯蓣皂苷元促进髓鞘再生依赖于 OPCs 的分化作用^[40]。薯蓣皂苷元治

疗 MS 兼顾保护髓鞘免受损伤和促进髓质再生的作用,相对于西药的单一靶点治疗,其发挥了天然药物靶点多样,综合治疗的特点。

(2) 其他

有多种中成药及天然产物如片仔癀^[41]、苦参素^[42]等直接调节 MG 的极化平衡,降低 EAE 动物模型中过高的 M1 型 MG,增加偏低的 M2 型 MG 的数量,使 M1 和 M2 的极化水平恢复平衡,来控制 EAE 病灶部位过高的炎症反应,降低其对髓鞘的损伤作用。另外研究显示,多种治疗自身免疫病药物可有效改善 EAE 的疾病症状^[43-44],如双氢青蒿素,在自身免疫病系统性红斑狼疮、光敏性皮炎、炎症性肠病等中都具有很好的疗效,在 MS 的治疗中,研究显示,双氢青蒿素可通过增强共抑制信号^[45]、调节 mTOR 信号通路调节 Th 和 Treg 细胞之间的比例等方式来缓解 EAE 的临床症状^[46],但双氢青蒿素是否可以促进 OPCs 的分化和髓鞘再生仍需进一步的研究。

4 结语

目前对于 MS 的治疗多数用单纯的抗炎或免疫调节来抑制疾病的进展,无法从根本上阻止或治疗 MS。如何促进 OPCs 的分化,解决 MS 的髓鞘再生障碍是未来药物研发的瓶颈。在此方面,中药及其有效成分发挥了靶点多样,综合疗效显著的特点,是未来治疗 MS 的一个宝贵的资源库。另外,在阿尔茨海默症、帕金森等其他神经退行性疾病模型中也发现存在组织修复障碍的问题,基于这一共同病理环节,靶向修复障碍是神经退行性疾病的共同环节和枢纽,起到了核心的治疗价值。

参考文献:

- [1] Severa M, Zhang J, Giacomini E, et al. Thymosins in multiple sclerosis and its experimental models: moving from basic to clinical application [J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27: 52-60.
- [2] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(9): 545-558.
- [3] Marzullo A, Koccar G, Stamile C, et al. Classification of multiple sclerosis clinical profiles via graph convolutional neural networks [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 594.
- [4] Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment [J]. Curr Neuroparmacol, 2011, 9(3): 409-416.
- [5] 赵雪纯, 李建毅, 周晓芳, 等. 蛋白酶体活性对小鼠神经干细胞活性氧水平的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(5): 605-610.

- [6] Sun J, Zhou H, Bai F, et al. Remyelination: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(3): 597-612.
- [7] Guardiola-Diaz HM, Ishii A, Bansal R. Erk1/2 MAPK and mTOR signaling sequentially regulates progression through distinct stages of oligodendrocyte differentiation [J]. *Glia*, 2012, 60(3): 476-486.
- [8] Moyon S, Dubessy AL, Aigrot MS, et al. Demyelination causes adult CNS progenitors to revert to an immature state and express immune cues that support their migration [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(1): 4-20.
- [9] Franklin RJ, Ffrench-Constant C, Edgar JM, et al. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(11): 624-634.
- [10] Luessi F, Kuhlmann T, Zipp F. Remyelinating strategies in multiple sclerosis [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(11): 1315-1334.
- [11] 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.
- [12] 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 [J]. *生理科学进展*, 2016, 47(5): 386-390.
- [13] Cao L, He C. Polarization of macrophages and microglia in inflammatory demyelination [J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(2): 189-198.
- [14] Shechter R, Miller O, Yovel G, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus [J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 555-569.
- [15] Mikita J, Dubourdiu-Cassagno N, Deloire MS, 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 [J]. *Mult Scler*, 2011, 17(1): 2-15.
- [16] Lisi L, Stigliano E, Lauriola L, et al. Proinflammatory-activated glioma cells induce a switch in microglial polarization and activation status, from a predominant M2b phenotype to a mixture of M1 and M2a/B polarized cells [J]. *ASN Neuro*, 2014, 6(3): 171-183.
- [17] Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease [J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 380-395.
- [18] Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(1): 149-160.
- [19] Miron VE, Boyd A, Zhao JW, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1211-1218.
- [20] Miron VE, Franklin RJ. Macrophages and CNS remyelination [J]. *J Neurochem*, 2014, 130(2): 165-171.
- [21] Han D, Yu Z, Liu W, et al. Plasma Hemopexin ameliorates murine spinal cord injury by switching microglia from the M1 state to the M2 state [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 181.
- [22] Yin L, Chen Y, Qu Z, et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the effect of cornel iridoid glycoside on experimental autoimmune encephalomyelitis amelioration in rats [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1-2): 28-37.
- [23] Zhang Q, Zhu W, Xu F, et al. The interleukin-4/PPAR γ signaling axis promotes oligodendrocyte differentiation and remyelination after brain injury [J]. *PLoS Biology*, 2019, 17(6): e3000330.
- [24] de Kretser DM, O'Hehir RE, Hardy CL, et al. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 359(1-2): 101-106.
- [25] He Y, An J, Yin J, et al. Ethyl pyruvate enhances spontaneous remyelination by targeting microglia phagocytosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105929.
- [26] Zhang ML, Zhang XJ, Kang J, et al. Matrine promotes NT3 expression in CNS cells in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 649: 100-106.
- [27] Iqbal AJ, Regan-Komito D, Christou I. A real time chemotaxis assay unveils unique migratory profiles amongst different primary murine macrophages [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58744.
- [28] 中国免疫学会神经免疫分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版) [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(6): 387-394.
- [29] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis [J]. *New Engl J Med*, 2018, 378: 169-180.
- [30] Wang J, Wang J, Wang J, et al. Targeting microglia and macrophages: a potential treatment strategy for multiple sclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 286.
- [31] Göttele P, Manousi A, Kremer D, et al. Teriflunomide promotes oligodendroglial differentiation and myelination [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 76.
- [32] Weng Q, Wang J, Wang J, et al. Lenalidomide regulates CNS autoimmunity by promoting M2 macrophages polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 251.
- [33] 何燕. 丙酮酸乙酯靶向胶质细胞介导髓鞘再生的探索 [D]. 晋中: 山西中医药大学, 2020.
- [34] Yang Q, Zheng C, Cao J, et al. Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(11): 1850-1861.
- [35] Veremeyko T, Yung AWY, Dukhinova M, et al. Cyclic AMP pathway suppress autoimmune neuroinflammation by inhibiting functions of encephalitogenic CD4 T cells and enhancing M2 macrophage polarization at the site of inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 50.
- [36] Fan C, Long R, You Y, et al. A novel PADRE-Kv1.3 vaccine

- effectively induces therapeutic antibodies and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats [J]. Clin Immunol, 2018, 193: 98–109.
- [37] 郑娜. 补肾中药有效成分对小胶质细胞极化的调节及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [38] 柳威力. 薯蓣皂苷元在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中的治疗作用 [D]. 合肥: 安徽大学, 2018.
- [39] Liu W, Zhu M, Yu Z, et al. Therapeutic effects of diosgenin in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Neuroimmunol, 2017, 313: 152–160.
- [40] Xiao L, Guo D, Hu C, et al. Diosgenin promotes oligodendrocyte progenitor cell differentiation through estrogen receptor-mediated ERK1/2 activation to accelerate remyelination [J]. Glia, 2012, 60(7): 1037–1052.
- [41] 罗会. 基于调控小胶质细胞极化探讨片仔癀对进展型 EAE 的治疗作用 [D]. 成都: 西南交通大学, 2018.
- [42] Liu SQ, Zhang ML, Zhang HJ, et al. Matrine promotes oligodendrocyte development in CNS autoimmunity through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Life Sci, 2017, 180: 36–41.
- [43] 李世举, 王艳旭, 邱建敏, 等. 雷公藤内酯醇对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠小胶质/巨噬细胞极化的影响 [J]. 福建中医药, 2021, 52(4): 23–25.
- [44] 陈颖婷, 何柯新, 王云秀, 等. 雷公藤内酯醇对类风湿关节炎大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路的调控作用研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2053–2057.
- [45] Ran QS, Li Q, Liu L, et al. Dihydroartemisinin ameliorates murine experimental autoimmune encephalomyelitis through enhancing co-inhibitory signals [J]. Mater Express, 2020, 10: 1824–1830.
- [46] Zhao YG, Wang Y, Guo Z, et al. Dihydroartemisinin ameliorates inflammatory disease by its reciprocal effects on Th and regulatory T cell function via modulating the mammalian target of rapamycin pathway [J]. J Immunol, 2012, 189(9): 4417–4425.

[收稿日期]2020–11–09

(上接第 98 页)

- [40] Dai Y, Yan T, Gao Y. Silence of miR-32-5p promotes endothelial cell viability by targeting KLF2 and serves as a diagnostic biomarker of acute myocardial infarction [J]. Diagn Pathol, 2020, 15(1): 19.
- [41] Gao C, Qian H, Shi Q, et al. MicroRNA-363-3p serves as a diagnostic biomarker of acute myocardial infarction and regulates vascular endothelial injury by targeting KLF2 [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(3): 421–430.
- [42] Pezel T, Viallon M, Croisille P, et al. Imaging interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and function in stage A and B heart failure [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(5): 1038–1052.
- [43] El-Mahdy RI, Saleem TH, Essam OM, et al. Functional variants in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor rs755622 gene (MIF G173C) among patients with heart failure: Association with echocardiographic indices and disease severity [J]. Heart Lung, 2021, 50(1): 92–100.
- [44] Goddard LM, Duchemin AL, Ramalingam H, et al. Hemodynamic forces sculpt developing heart valves through a KLF2-WNT9B paracrine signaling axis [J]. Dev Cell, 2017, 43(3): 274–289.
- [45] Li H, Wang Y, Liu J, et al. Endothelial Klf2-Foxp1-TGF β signal mediates the inhibitory effects of simvastatin on maladaptive cardiac remodeling [J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1609–1625.
- [46] Liu J, Zhuang T, Pi J, et al. Endothelial forkhead box transcription factor P1 regulates pathological cardiac remodeling through transforming growth factor- β 1-endothelin-1 signal pathway [J]. Circulation, 2019, 140(8): 665–680.
- [47] Marcus NJ, Del Rio R, Ding Y, et al. KLF2 mediates enhanced chemoreflex sensitivity, disordered breathing and autonomic dysregulation in heart failure [J]. J Physiol, 2018, 596(15): 3171–3185.

[收稿日期]2021–01–19