

# 神经炎症与神经退行性疾病

黄宗晖,周荣斌\*

中国科学技术大学,合肥微尺度物质科学国家研究中心,合肥 230027

**摘要** 在脑损伤、感染等应激条件的诱导下,中枢神经系统中的小胶质细胞会迅速活化并促进神经炎症的发生。神经退行性疾病中同样存在广泛的慢性神经炎症,神经炎症还可能直接参与诱导了疾病的发生。对阿尔茨海默病等多种神经退行性疾病中炎症的活化机制,以及炎症如何诱导疾病发生和加重疾病进程的前沿研究进展进行了综述。提出找到那些靶向小胶质细胞活化关键位点,并具有良好血脑屏障通透性的药物是下一步的重点研究目标。

**关键词** 神经退行性疾病;固有免疫;神经炎症

机体免疫包括固有免疫系统和适应性免疫系统2类,其中固有免疫系统作为机体抵御病原体感染的第一道防线,在组织损伤响应和“危险信号”清除中发挥关键作用,同时也参与了机体多种疾病包括神经退行性疾病的发生发展。中枢神经系统中驻留的小胶质细胞能够识别多个神经退行性疾病中的“危险信号”,例如错误折叠蛋白,进而被诱导活化并在患病的中枢神经系统中介导过度延长的慢性炎症。此前研究者主要关注神经退行性疾病中的解剖学变化如蛋白质聚集和神经元丢失,而越来越多的证据表明免疫系统失调不仅是神经退行性疾病的继发性反应,同样也是疾病发生和进展的主要参与者。本文综述不同神经退行性疾病中神经炎症活化的分子机制和靶向药物研究进展。

## 1 固有免疫与神经炎症

### 1.1 中枢神经系统中的固有免疫系统

固有免疫细胞,包括巨噬细胞、中性粒细胞和单核细胞等,是机体先天性免疫反应的主要参与者。在中枢神经系统中,由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在,外周的免疫细胞难以通过血液循环进入到脑实质中,中枢神经系统长期以来被认为是机体内独特的免疫豁免(immune privilege)区域。目前大多数神经退行性疾病的免疫机制研究主要集中于中枢神经中驻留的巨噬细胞、小胶质细胞(microglia)。小胶质细胞与其他组织巨噬细胞不同,它来自于卵黄囊中原始造血祖细胞而不是骨髓前体细胞<sup>[1]</sup>。虽然无法像外周巨噬一样由

收稿日期:2021-04-22;修回日期:2021-05-27

基金项目:国家重点研发计划项目(2019YFA0508503)

作者简介:黄宗晖,博士研究生,研究方向为固有免疫中的神经免疫调控机制,电子信箱:hzhui98@mail.ustc.edu.cn;周荣斌(通信作者),教授,研究方向为无菌性炎症中的固有免疫识别、调控机制和干预策略,电子信箱:zrb1980@ustc.edu.cn

引用格式:黄宗晖,周荣斌.神经炎症与神经退行性疾病[J].科技导报,2021,39(20):45-55;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.004

血液里的单核细胞进行补充更新,但是小胶质细胞在受到活化刺激后可以自我更新<sup>[2]</sup>。在正常稳态条件下,小胶质细胞在大脑发育、神经发生以及神经元活动中发挥关键的稳态维持作用,包括突触细化和修剪、促进少突胶质细胞的发育和髓鞘再生等,并通过抗炎受体 Axl 和 Mer 吞噬在神经发生过程中出现的凋亡细胞,小胶质细胞还能通过释放脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)支持学习依赖的突触形成<sup>[3-5]</sup>。

静息状态下的小胶质细胞不断与神经元、星形胶质细胞以及内皮细胞接触,行使监视神经稳态和响应损伤感染的功能。而一旦被诱导活化,小胶质细胞会通过多种途径清除病原体和神经元细胞碎片(如胞吞、吞噬以及受体介导的内吞),并且促进促炎因子的上调和神经炎症的发生<sup>[6-7]</sup>。小胶质细胞作为一类固有免疫细胞,膜表面存在多种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),如 Toll 样受体(TLR)、Nod 样受体(NLR)等。PRR 不仅能够通过识别病原体相关的分子模式(PAMP)来检测和响应中枢神经系统感染,许多在神经退行性疾病中大量存在的错误折叠聚集蛋白(如 A $\beta$ 、 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn))和细胞碎片也能作为危险相关分子模式(DAMP)活化小胶质细胞。由于过度的神经炎症,死亡或功能异常的神经元也能产生许多其他的 DAMP,例如 ATP、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)及溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC)<sup>[8-12]</sup>。这些 DAMP 共同作用并协同放大了小胶质细胞介导的神经炎症。

目前已发现小胶质细胞与多种神经退行性疾病的神经炎症存在关联,在多种神经退行性疾病患者的脑、脑脊液中都发现了高水平的小胶质细胞来源的促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 $\beta$ 等<sup>[13]</sup>。此外在多种神经退行性疾病中,外周循环的单核细胞能通过被破坏的血脑屏障浸润到脑实质中,说明单核细胞可能也参与了神经退行性疾病的病理过程<sup>[14]</sup>。值得注意的是,虽然固有免疫系统一直是神经退行性疾病的研究重点,但近年来发现的脑膜淋巴管,将中枢神经系统与外周免疫系统直接联系在一起,这一发现提示着适应性免疫系统可能

同样在神经退行性疾病的疾病发生中发挥着重要作用<sup>[15]</sup>。

## 1.2 神经炎症

神经炎症(neuroinflammation)指中枢神经系统中发生的炎症反应,响应于脑损伤、感染、衰老和神经退行性疾病等多种因素,中枢神经系统(CNS)中驻留的小胶质细胞会被迅速活化,并迁移到损伤部位释放多种促炎性免疫介质(inflammatory mediators),包括 TNF- $\alpha$ 、活性氧、细胞因子和趋化因子等<sup>[8]</sup>。这些促炎介质不仅能够直接诱导神经元死亡,如 TNF 能直接作用于神经元上的 TNFR1 受体并招募 Caspase8 诱导神经元死亡,IL-1 $\beta$ 能够通过前列腺素 E2 诱导突触前膜释放谷氨酰胺活化 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体导致突触缺失,也能作用于其他脑内的固有细胞如星形胶质释放细胞因子以及活性氧组分,损伤正常的神经元和突触<sup>[6,16]</sup>。

在神经炎症中,TLR 受体与炎症小体(inflammasome)共同行使重要功能。神经退行性疾病中的多个组分均能激活小胶质细胞上的 TLR 受体,例如淀粉样蛋白 A $\beta$ 、 $\alpha$ -Syn 和 SOD1 蛋白能够活化 TLR2、4<sup>[17]</sup>,进而通过下游的衔接蛋白 MyD88 或 Toll 样受体相关的干扰素激活因子(TRIF)诱导 NK- $\kappa$ B 向核内的易位,诱导促炎细胞因子的表达<sup>[18]</sup>。炎症小体是由模式识别受体 PRR(主要是 NLR)和接头蛋白 ASC 以及胱天蛋白酶 Caspase-1 前体组成的多聚蛋白质复合物,该复合物被诱导活化通过成熟的 Caspase-1 将 IL-1 $\beta$  与 IL-18 前体加工成具有功能的成熟体蛋白,分泌到胞外诱导炎症反应<sup>[19]</sup>。目前已经发现炎症小体可以响应急性脑损伤(如颅脑损伤和脑缺血)、自身免疫介导的损伤(多发性硬化)以及脑内聚集的错误折叠蛋白(A $\beta$ 、SOD1&TDP-43 以及  $\alpha$ -Syn)。NLRP3 是神经退行性疾病中研究最多的炎症小体,但研究发现星形胶质细胞和小胶质细胞也表达 AIM2 炎症小体,并且在神经退行性疾病动物模型中被诱导上调,此外神经元也被证实存在炎症小体的激活<sup>[13,20]</sup>。

神经退行性疾病的神经炎症往往难以控制,并逐渐转变为慢性过程。大量促炎细胞因子通过受

损的BBB进入到外周循环中,招募外周免疫细胞向CNS内浸润。浸润的免疫细胞又会与驻留的小胶质细胞、星形胶质细胞等进一步相互作用,导致神经炎症的恶性循环。在这一过程中,星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元、血管内皮细胞以及外周免疫细胞等均参与了神经炎症的发生进展,抑制炎症反应是目前治疗大脑功能紊乱的重要策略。

此外,神经炎症中被活化的小胶质细胞能够吞噬细胞碎片、聚集的蛋白斑块(如阿尔茨海默病中的淀粉样斑块),产生神经营养因子,促进神经再生和神经血管微单元(neurovascular unit)的修复,在神经退行性疾病中发挥神经保护作用<sup>[21]</sup>。而具有免疫调节作用的调节性T细胞(Treg)和抗炎细胞因子IL-4、IL-10和IL-11也能够控制神经炎症的严重程度,进而减轻CNS的损伤<sup>[22]</sup>。

## 2 各类神经退行性疾病中的神经炎症及药物研究进展

目前已发现多种神经退行性疾病,包括阿尔茨

海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's diseases, HD)等。不同的神经退行性疾病影响大脑的不同区域,并导致神经元的进行性死亡。这些疾病在细胞水平上具有较类似的病因,如错误折叠蛋白质聚集介导的突触丧失和神经元死亡(表1),但又具有各自独特的病症,如感觉运动(PD)和认知功能的进行性丧失<sup>[23-24]</sup>。目前越来越多的证据表明,慢性神经炎症在神经退行性疾病进展中发挥重要功能,并且靶向神经炎症以治疗神经退行性疾病的免疫治疗策略也不断涌现。以下对不同神经退行性疾病中的神经炎症机制以及药物进展(主要靶向NL-RP3炎症小体)进行详细论述。

### 2.1 阿尔茨海默病中的炎症反应

AD是一种与年龄和衰老相关的神经退行性疾病,包含复杂的分子和遗传机制。其特征就在于广泛的突触和神经元丢失,进而导致患者的记忆和认知障碍,并最终导致死亡<sup>[25]</sup>。阿洛伊斯·阿尔茨海默(Alois Alzheimer)在1907年发现痴呆患者的脑内

表1 主要的神经退行性疾病及其影响区域和致病蛋白

神经退行性疾病	影响区域	致病蛋白	可能的致病机理
阿尔茨海默病	大脑皮质;海马	tau; A $\beta$	
帕金森病	黑质;大脑皮质	$\alpha$ -Syn	错误折叠蛋白的沉积,进一步诱导神经元功能失调乃至死亡
亨廷顿氏舞蹈病	纹状体;基底神经节	m-Htt	
肌萎缩侧索硬化症	运动神经元	TDP-43;SOD1	
多发性硬化症	基底神经节;脑干	—	自身免疫反应诱导的脱髓鞘及轴突损伤

存在大量不同寻常的斑块以及神经纤维的缠结,这也是AD病理的两大特征<sup>[26-27]</sup>,目前全世界超过4600万人受其影响<sup>[28]</sup>。现在研究人员已经清楚AD患者神经元胞外的斑块由淀粉样蛋白A $\beta$ 沉积组成,根据淀粉样蛋白(A $\beta$ )假说:错误折叠的A $\beta$ 在胞外沉积是AD发病的主要原因,A $\beta$ 能由淀粉样前体蛋白(APP)被多种酶(如 $\gamma$ -分泌酶)切割而来,并且不断寡聚形成不可溶的斑块<sup>[29]</sup>。而AD患者细胞内的纤维缠结则是由过度磷酸化的tau(约45个磷酸化位点)聚集形成,这些纤维缠结同时还具有神经毒性<sup>[30]</sup>。而在其他几种神经退行性疾病中,如帕

金森病、亨廷顿氏舞蹈症,也能发现磷酸化tau蛋白的存在<sup>[31]</sup>。

AD中的神经炎症主要由小胶质细胞驱动,已经证实小胶质细胞与A $\beta$ 斑块在体内存在共定位,并且能够吞噬A $\beta$ 发挥修复和神经保护作用,但随着小胶质细胞被A $\beta$ 反复诱导活化,其对A $\beta$ 的吞噬作用会被逐渐抑制,并产生大量炎症介质(包括IL-1 $\beta$ 、TNF、趋化因子、黏附分子和活性氧等)导致周围神经元和突触的损伤<sup>[6,32-33]</sup>。AD的疾病进展与炎症小体也有着密不可分的关系,在AD患者脑内,额叶皮层或海马中的Caspase-1出现上调。体

外细胞实验发现小胶质细胞上的CD36能够识别并介导可溶性A $\beta$ 的摄取,导致溶酶体裂解从而活化NLRP3炎症小体,诱导Caspase-1的活化和IL-1 $\beta$ 的分泌<sup>[34-35]</sup>,而在小鼠AD模型中,NLRP3或Caspase-1的缺失能够减少A $\beta$ 沉积,并有效地改善小鼠空间记忆缺陷<sup>[36]</sup>。这些结果说明NLRP3炎症小体加剧了AD的病症,并部分解释了AD中认知障碍以及小胶质细胞吞噬能力受损的原因。

目前对于AD疾病进展中(出现A $\beta$ 聚集后)的神经炎症了解得较为清楚。但近年来越来越多的研究开始关注另一新的观点——即神经炎症可能是促进AD发生的关键病理组分。一些会诱导全身以及中枢神经炎症的因素,例如感染、吸烟、糖尿病和颅脑外伤都会增加痴呆的患病风险<sup>[37-38]</sup>。在AD临床症状出现之前,患者外周血液中的炎症细胞因子和补体水平就已经显著升高<sup>[39]</sup>。大规模的全基因组关联分析(GWAS)发现小胶质细胞上的CD33或TREM2(髓系细胞触发受体2)发生突变,进而导致脑中的A $\beta$ 清除受到抑制,增加AD的发病几率<sup>[40]</sup>。在另一灵长类动物模型中,单独注射A $\beta$ 到脑实质中不足以诱导淀粉样斑块的形成,需要联合注射脂多糖(促炎因子)才能完成诱导<sup>[41]</sup>。近期另一突破性的研究发现 $\gamma$ -分泌酶的调节蛋白IFITM3,会在干扰素的诱导下上调表达。这一研究揭示了神经炎症通过介导IFITM3- $\gamma$ -分泌酶复合物促进A $\beta$ 产生的关键机制,为病原体通过刺激炎症反应促进AD患病风险提供了更确定的证据<sup>[42]</sup>。另有研究发现,A $\beta$ 还具有等同于其他抗菌肽的抗菌活性,提示其正常的生理功能很可能是大脑固有免疫反应的一部分<sup>[43]</sup>。

目前已有许多靶向控制神经炎症治疗AD的药物。例如特异性靶向NLRP3信号通路的直接抑制剂——MCC950(含磺酰脲类化合物)<sup>[44]</sup>和JC124<sup>[45]</sup>或间接抑制剂——非甾体抗炎药物-氟芬那酸和甲芬那酸<sup>[46]</sup>(Flufenamic acid & Mefenamic acid),以及Caspase-1抑制剂VX-765<sup>[47]</sup>,均能在AD小鼠模型中发挥一定的缓解作用,包括减轻A $\beta$ 的聚集、神经炎症以及改善认知障碍。

## 2.2 帕金森病中的炎症反应

PD是一种进行性神经退行性疾病,在1817年由詹姆斯·帕金森(James Parkinson)首次发现。其特征主要在于运动症状,包括运动迟缓、震颤和肢体僵硬等。此外还包括了大量非运动的自主神经障碍,如情绪或认知障碍、快感不足、沮丧以及幻觉等<sup>[48]</sup>。与AD类似,PD也是一种复杂的疾病,其发病原因与遗传和环境均存在相关。PD的病理特征是 $\alpha$ -Syn的广泛沉积,进而形成细胞内包涵体(路易小体),导致线粒体功能障碍以及氧化应激。随后 $\alpha$ -Syn沉积会从黑质致密部扩散到整个大脑,导致大量多巴胺能神经元的丢失和多巴胺神经递质水平降低,最终引起发病<sup>[49-50]</sup>。目前全球PD的患病率约0.1%~0.3%,而这一比例在老年人口(70~79岁)中增加了数倍(患病率约1%),由于全球人口老龄化,全世界PD患者数目预计会进一步增加并且在2040年超过1400万<sup>[50-52]</sup>。

与A $\beta$ 类似,错误折叠的 $\alpha$ -Syn纤维能够以Caspase-1依赖的方式促进人源单核细胞中NLRP3的活化并释放IL-1 $\beta$ ,这一过程依赖于 $\alpha$ -Syn纤维与小胶质细胞上TLR2受体的结合<sup>[53-54]</sup>。 $\alpha$ -Syn纤维还可以通过TLR4诱导小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,以及小胶质细胞对 $\alpha$ -Syn的摄取吞噬<sup>[55]</sup>。另一研究发现,NLRP3的下游蛋白Caspase-1能够直接剪切 $\alpha$ -Syn,从而促进未突变的 $\alpha$ -Syn发生蛋白聚集并且发生自我传播,产生神经毒性进而导致神经元死亡<sup>[56]</sup>。此外,本研究组之前的研究发现多巴胺能够通过cAMP抑制NLRP3炎症小体的活化,并且NLRP3缺陷在MPTP诱导的PD小鼠模型中,能够防止黑质多巴胺神经元的丢失<sup>[57]</sup>。这些结果提示NLRP3炎症小体的过度活化在PD疾病中具有潜在的致病作用。但也有研究发现,经典的炎症小体抑制剂——酮体羟基丁酸(Ketone Body  $\beta$ -Hydroxybutyrate)无法抑制 $\alpha$ -Syn诱导的小胶质细胞活化<sup>[58]</sup>。有关NLRP3在PD中的作用仍有待进一步研究确认。

随着研究的不断深入,大量证据表明PD疾病中小胶质细胞的活化要早于黑质神经元的死亡。

在PD早期,正电子发射型计算机断层显像(PET)成像显示多个大脑皮质区域中的转运蛋白(TSPO)上调,这提示小胶质细胞已经开始活化<sup>[59]</sup>。而向大鼠脑内注射 $\alpha$ -Syn纤维2个月后,MHC-II高表达的小胶质细胞数目就已显著增加,并且发生M1型促炎极化,产生多种炎症因子<sup>[60-61]</sup>。向PD模型小鼠的脑内注射脂多糖(LPS),会诱导 $\alpha$ -Syn的错误折叠和聚集。近期还发现, $\alpha$ -Syn在PD早期的胃肠道神经系统中聚集,并激活炎症通路,抑制巨噬细胞对错误折叠蛋白的清除<sup>[62-63]</sup>。PD不仅会引起中枢神经系统炎症,还会在外周引起广泛的全身性炎症,包括血清中的IL-6、TNF- $\alpha$ 和C反应蛋白上调<sup>[64]</sup>。而在那些具有慢性全身炎症的人群中(如II型糖尿病),PD的患病风险也会随之增加<sup>[65]</sup>。这些结果都提示发生于PD患者的神经炎症和全身炎症,不仅是由PD病症所引起的免疫反应,更有可能是PD发病机制的重要促进因素。

MCC950同样被用于PD的免疫治疗中,口服MCC950能够抑制PD模型小鼠的多巴胺能神经元变性<sup>[66]</sup>。微小RNA(microRNA)也被用于PD的治疗中,miR-7<sup>[67]</sup>和miR-30<sup>[68]</sup>均能靶向抑制NLRP3的活化,进而抑制PD模型小鼠的黑质多巴胺能神经元丢失,改善运动行为缺陷。而miR-135b在体外的PD模型中通过靶向FoxO1抑制焦磷酸化对多巴胺神经元发挥保护作用<sup>[69]</sup>。

### 2.3 肌萎缩侧索硬化症中的炎症反应

肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种致命的神经退行性疾病,主要特征是上、下神经元的进行性死亡,导致患者肌肉功能的迅速丧失并在发病的1~5年内死亡<sup>[70]</sup>。ALS的发病机制尚不清楚,超氧化物歧化酶(SOD1蛋白)的突变是ALS患者最常见的遗传致病因素(约20%),并且突变SOD1转基因小鼠也会出现类似ALS的运动神经元疾病<sup>[71]</sup>。与AD和PD类似,ALS中也存在蛋白突变,如TDP-43蛋白和SOD1的错误折叠,以及C9orf72中六核苷酸序列的重复扩增<sup>[72]</sup>。

在ALS模型小鼠的神经组织可以观察到多种炎症小体的活化,并且在ALS患者的血清中能够检测到Caspase-1的水平上调<sup>[20]</sup>。许多证据表明,在

ALS中小胶质细胞同样介导神经炎症的发生。突变的TDP-43和SOD1均能活化小胶质细胞中的NLRP3炎症小体,并诱导IL-1 $\beta$ 的表达<sup>[73-74]</sup>。此外这2个突变蛋白在体外实验中也能促进小胶质细胞上CD14介导的NF- $\kappa$ B信号,进而产生大量的TNF- $\alpha$ 诱导共培养神经元的死亡<sup>[73,75]</sup>。此外具有SOD1突变的小胶质细胞表现出迁移和吞噬清除能力降低的功能受损表型<sup>[76]</sup>。这可能使其难以控制异常的蛋白聚集,进而导致ALS中神经炎症的进一步扩大。还有研究发现系统性炎症会进一步加重ALS模型中的神经炎症<sup>[77]</sup>。这提示ALS的发病机制同样与环境因素有关。

基于抗炎策略的PPAR $\gamma$ 抑制剂吡格列酮(pioglitazone)在小鼠ALS模型中具有有效的神经保护作用<sup>[78]</sup>。IL-1 $\beta$ 与Caspase-1的缺陷能够减缓ALS模型小鼠的疾病进展,并适度地改善认知功能<sup>[74]</sup>。基于这一结果,Anakinra(一类IL-1受体拮抗剂)与利鲁唑(唯一获批的ALS神经保护药物)联合给药的临床试验正在开展中,初期结果显示该药物具有较好的耐受性,并且在前期24周观察到细胞因子水平的降低,但未能持续到第52周<sup>[79]</sup>。

### 2.4 其他神经退行性疾病中的炎症反应

亨廷顿氏舞蹈病(HD)则是一种罕见的常染色体显性遗传的神经退行性疾病,其主要病理特征是纹状体中的中型棘样神经元丢失。导致HD的遗传因素主要是由于亨廷顿蛋白编码基因(HTT)中三核苷酸CAG序列的重复扩展(超过35个重复)导致的HTT突变(mHTT)。并且CAG的重复数越高,HD的发病时间越早,严重程度也越高。CAG的扩增导致HTT具有过长的聚谷氨酰胺序列,进而发生聚集导致神经元功能障碍和死亡。HD患者通常表现出不自主的运动(跳舞样行为)和认知障碍,并具有较差的预后<sup>[80-83]</sup>。

与上面讨论的异常蛋白不同,突变的亨廷顿蛋白似乎并不发挥DAMP的功能<sup>[13]</sup>。但是HD的疾病进展中同样出现了炎症反应的参与。研究发现,在HD发病前中枢神经系统及外周就出现了免疫系统的激活,如高含量的促炎细胞因子<sup>[84]</sup>。并且小鼠的原代小胶质细胞中mHTT的过表达会导致促炎基

因的表达<sup>[85]</sup>。HD小鼠模型以及HD患者的巨噬细胞都出现了迁移功能受损,这有可能导致炎症因子和趋化因子的释放失调进而加重神经炎症<sup>[86]</sup>。

在HD患者的脑内能够检测到Caspase-1的活化<sup>[87]</sup>。从Caspases-1的蛋白酶机理上来说,其活化可能直接裂解HTT,导致HTT小肽的增加,促进异常蛋白聚集。或是促进IL-1 $\beta$ 的分泌诱导神经变性<sup>[83]</sup>。而利用四环素衍生物——米诺环素,抑制Caspase-1和Caspase-3的表达,能够延缓HD模型小鼠(R6/2)的疾病进展<sup>[88]</sup>。

多发性硬化症(MS)是一种中枢神经系统慢性炎症性脱髓鞘疾病。具有复发缓解交替性以及神经元髓鞘逐渐丢失的病理学特征<sup>[89]</sup>。轴突髓鞘的破坏会中断神经冲动的传递,并导致患者出现疲劳、共济失调、瘫痪和认知障碍<sup>[90]</sup>。与其他神经退行性疾病不同,目前普遍认为T淋巴细胞(特别是鞘磷脂特异性自身反应T细胞)在MS的发病机理中发挥着关键的作用<sup>[91]</sup>。实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型是MS常用的动物模型,其特征包括中枢神经系统中的单核细胞浸润以及自身反应性CD4+T细胞介导的脱髓鞘<sup>[92]</sup>。

炎症反应也是MS发病机制中的重要因素。MS患者外周血单核细胞(PBMC)以及脑脊液中的Caspase-1、IL-18和IL-1 $\beta$ 均出现上调<sup>[93]</sup>。并且NLRP3能以Caspase-1依赖的途径,激活Th1和Th17反应,从而在EAE疾病进展中发挥重要作用<sup>[94]</sup>。在EAE模型中,NLRP3缺陷鼠表现出明显延迟并减轻的病情。而在另一MS模型(cuprizone诱导的脱髓鞘)中,NLRP3缺陷同样具有保护作用<sup>[95-96]</sup>。另有研究发现,Caspase-1活化的GSDMD(Gsdermin D)可能是MS中少突胶质细胞脱髓鞘的主要机制<sup>[97]</sup>。

多种靶向抑制NLRP3的药物已被用于EAE治疗的研究。例如MCC950及VX-765均被证明能够减轻EAE小鼠的症状<sup>[97-98]</sup>。而给EAE小鼠喂食富含OLT1177(NLRP3选择性抑制剂)饲料,无论是预防给药还是在发作之后给药,均具有显著的改善效果<sup>[99]</sup>。此外,CD47抑制剂(CD47-Fc)能够诱导一氧化氮(NO)产生,抑制炎症小体剪切IL-1 $\beta$ 前体,预防和改善EAE<sup>[100]</sup>。

上述几种神经退行性疾病的药物概况如表2所示。

表2 神经退行性疾病药物概况

药物名称	机制	疾病模型	参考文献
VX-765 & VX-740	Caspase-1 抑制剂	AD MS & EAE	[47] [97]
CD47-Fc	诱导产生NO,抑制IL-1 $\beta$ 成熟	MS & EAE	[100]
MCC950	NLRP3 选择性直接抑制剂	AD PD MS & EAE	[44] [66] [98]
JC124	NLRP3 选择性直接抑制剂	AD	[98]
OLT1177	NLRP3 选择性抑制剂	MS & EAE	[99]
氟芬那酸和甲芬那酸 (Flufenamic acid & Mefenamic acid)	NLRP3 选择性间接抑制剂	AD	[46]
miR-7 & miR-30	NLRP3 抑制剂	PD	[67-68]
miR-135b	靶向FoxO1抑制焦磷酸化	PD	[69]
吡格列酮(pioglitazone)	PPAR $\gamma$ 抑制剂发挥抗炎功能	ALS	[78]
Anakinra	IL-1 受体拮抗剂	ALS	[79]

### 3 结论

炎症反应是机体固有免疫的重要组成部分,在

清除病原体以及组织稳态维持中均发挥着关键作用。在中枢神经系统中,小胶质细胞是固有免疫的主要承担者。小胶质细胞作为中枢神经系统中驻

留的巨噬细胞,不仅在神经元发育、突触修剪以及脑稳态维持中具有重要功能;同时小胶质细胞上存在多种模式识别受体(主要是TLR和炎症小体),能够识别中枢神经系统微环境中的PAMP(病原体感染)或DAMP,如 $A\beta$ 、 $\alpha$ -Syn、SOD1等,进而被诱导活化。与急性炎症反应不同,神经退行性疾病中的小胶质细胞活化往往难以控制,小胶质细胞介导的炎症反应通常会转变为慢性的神经炎症,并通过多种炎症介质导致神经元、少突胶质细胞死亡以及脱髓鞘损伤。

在之前的研究中,普遍将神经炎症描述为神经退行性疾病中的“旁观者”,而小胶质细胞的过度活化往往被认为是疾病的继发过程。但目前越来越多的证据表明中枢神经系统中的小胶质细胞甚至是外周的固有免疫活化,均早于神经退行性疾病的病症出现<sup>[42,65,76]</sup>,这提示神经炎症很可能是神经退行性疾病的关键致病因素。另有许多研究表明,生活中那些导致慢性炎症的环境刺激如压力、感染以及糖皮质激素水平等的升高,都可能增强神经精神疾病的易感性<sup>[9]</sup>。考虑到慢性炎症在神经退行性疾病中的作用,这些环境因素同样也可能导致神经退行性疾病的患病风险增加。因此在日常生活中重视心理健康,及时舒缓压力、勤于锻炼身体,保持良好的生活作息,能够有利于降低神经退行性疾病的患病风险。

目前有关神经退行性疾病的研究,大多集中于小胶质细胞中的NLRP3炎症小体。但是研究表明其他的炎症小体同样在脑内细胞(如神经元和星形胶质细胞)中存在,例如近期发现神经元中AIM2参与小鼠的神经元发育,其缺失会导致小鼠的焦虑样行为<sup>[13,101]</sup>。在之后的神经退行性疾病的机制研究中,值得重点关注那些尚未被报道的炎症小体、PRR受体以及脑内的其他驻留细胞。此外近年来发现肠脑轴(gut-brain axis)也是导致神经炎症发生的潜在诱因,肠道菌群失调以及肠道病原体PAMP或代谢产物在外周循环中的暴露都能导致机体的异常免疫反应。已有研究发现肠脑轴与AD、MS等神经退行性疾病均存在联系<sup>[102]</sup>。而在药物治疗策略上,靶向炎症小体以及下游的IL-1 $\beta$ 同

时也会导致机体感染的风险上升。找到那些靶向小胶质细胞活化关键位点,并具有良好血脑屏障通透性的药物则是下一步的重点目标。

随着新研究技术如单细胞测序、高分辨率在体成像、质谱-代谢组学的普及,神经退行性疾病中那些尚未解开的谜题将被加快破解,最终有望实现完全治疗。

### 参考文献(References)

- [1] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages[J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841-845.
- [2] Ajami B, Bennett J L, Krieger C, et al. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life[J]. *Nature Neuroscience*, 2007, 10(12): 1538-1543.
- [3] Hammond T R, Robinton D, Stevens B. Microglia and the Brain: Complementary partners in development and disease[J]. *Annual Review of Cell Development Biology*, 2018, 34: 523-44.
- [4] Fourgeaud L, Través P G, Tufail Y, et al. TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 240-244.
- [5] Parkhurst C N, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1596-1609.
- [6] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here [J]. *Nature Reviews: Neurology*, 2021, 17: 157-172.
- [7] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. *Annual Review of Immunology*, 2017, 35: 441-468.
- [8] Villa A, Vegeto E, Poletti A, et al. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration[J]. *Endocrine Reviews*, 2016, 37(4): 372-402.
- [9] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*[J]. *Science*, 2005, 308(5726): 1314-1318.
- [10] Heneka M T, Carson M J, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurology*, 2015, 14(4): 388-405.
- [11] Davalos D, Grutzendler J, Yang G, et al. ATP mediates

- rapid microglial response to local brain injury *in vivo*[J]. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(6): 752–758.
- [12] Freeman L, Guo H, David C N, et al. NLR members NLRC4 and NLRP3 mediate sterile inflammasome activation in microglia and astrocytes[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(5): 1351–1370.
- [13] Labzin L I, Heneka M T, Latz E. Innate Immunity and Neurodegeneration[J]. *Annual Review of Medicine*, 2018, 69: 437–49.
- [14] Sweeney M D, Sagare A P, Zlokovic B V. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nature Reviews: Neurology*, 2018, 14(3): 133–50.
- [15] Cheng Y, Wang Y J. Meningeal lymphatic vessels: A drain of the brain involved in neurodegeneration[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2020, 36(5): 557–560.
- [16] Schain M, Kreisl W C. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: A review[J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2017, 17(3): 25.
- [17] Fiebich B L, Batista C R A, Saliba S W, et al. Role of microglia TLRs in neurodegeneration[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2018, 12: 329.
- [18] De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 181–189.
- [19] Broz P, Dixit V M. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nature Reviews: Immunology*, 2016, 16(7): 407–420.
- [20] Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, et al. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2019, 11(6): e10248.
- [21] Tohidpour A, Morgun A V, Boitsova E B, et al. Neuroinflammation and infection: Molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit[J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017, 7: 276.
- [22] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6): 719–732.
- [23] Hussain R, Zubair H, Pursell S, et al. Neurodegenerative diseases: Regenerative mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. *Brain Sciences*, 2018, 8(9): 177.
- [24] Colpo G D, Ribeiro F M, Rocha N P, et al. Animal models for the study of human neurodegenerative diseases [M]//Conn P M. *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2nd ed. London: Academic Press, 2017: 1109–1129.
- [25] Hammond T R, Marsh S E, Stevens B. Immune signaling in neurodegeneration[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 955–974.
- [26] Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde[J]. *Zentralbl Nerven Psych*, 1907, 18: 177–179.
- [27] Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters[J]. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1911, 4(1): 356.
- [28] Prince M J. World Alzheimer report 2015: The global impact of dementia[M]. *Alzheimer's Disease International*, 2015.
- [29] Selkoe D J. Soluble oligomers of the amyloid  $\beta$ -protein impair synaptic plasticity and behavior[J]. *Behavioural Brain Research*, 2008, 192(1): 106–113.
- [30] Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology [J]. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2016, 17(1): 5–21.
- [31] Iqbal K, Liu F, Gong C X. Tau and neurodegenerative disease: The story so far[J]. *Nature Reviews: Neurology*, 2016, 12(1): 15–27.
- [32] McGeer P L, Itagaki S, Tago H, et al. Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR[J]. *Neuroscience Letters*, 1987, 79(1/2): 195–200.
- [33] Sarlus H, Heneka M T. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(9): 3240–3249.
- [34] Sheedy F J, Grebe A, Rayner K J, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation[J]. *Nature Immunology*, 2013, 14(8): 812–820.
- [35] Halle A, Hornung V, Petzold G C, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- $\beta$ [J]. *Nature Immunology*, 2008, 9(8): 857–865.
- [36] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice[J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674–678.
- [37] Dunn N, Mullee M, Perry V H, et al. Association between dementia and infectious disease: Evidence from a case-control study[J]. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2005, 19(2): 91–94.
- [38] Tischer J, Krueger M, Mueller W, et al. Inhomogeneous distribution of Iba-1 characterizes microglial pathology in Alzheimer's disease[J]. *Glia*, 2016, 64(9): 1562–1572.
- [39] Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, et al. A meta-

- analysis of cytokines in Alzheimer's disease[J]. *Biological Psychiatry*, 2010, 68(10): 930–941.
- [40] Misra A, Chakrabarti S S, Gambhir I S. New genetic players in late-onset Alzheimer's disease: Findings of genome-wide association studies[J]. *Indian Journal of Medical Research*, 2018, 148(2): 135–144.
- [41] Philippens I H, Ormel P R, Baarends G, et al. Acceleration of amyloidosis by inflammation in the amyloid-beta marmoset monkey model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 55(1): 101–113.
- [42] Hur J Y, Frost G R, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates  $\gamma$ -secretase in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 735–740.
- [43] Soscia S J, Kirby J E, Washicosky K J, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9505.
- [44] Dempsey C, Rubio Araiz A, Bryson K J, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- $\beta$  and cognitive function in APP/PS1 mice[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, 61: 306–316.
- [45] Yin J, Zhao F, Chojnacki J E, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor ameliorates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(3): 1977–1987.
- [46] Daniels M J, Rivers-Auty J, Schilling T, et al. Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12504.
- [47] Flores J, Noël A, Foveau B, et al. Caspase-1 inhibition alleviates cognitive impairment and neuropathology in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3916.
- [48] Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *European Journal of Neurology*, 2008, 15(Suppl 1): 14–20.
- [49] Spillantini M G, Crowther R A, Jakes R, et al.  $\alpha$ -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies[J]. *PNAS*, 1998, 95(11): 6469–6473.
- [50] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Revue Neurologique*, 2016, 172(1): 14–26.
- [51] GBD 2016 Parkinson's disease collaborators global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurology*, 2018, 17(11): 939–953.
- [52] Dorsey E R, Bloem B R. The Parkinson pandemic—A call to action[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 9–10.
- [53] Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, et al. Triggering of inflammasome by aggregated  $\alpha$ -synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55375.
- [54] Daniele S G, Béraud D, Davenport C, et al. Activation of MyD88-dependent TLR1/2 signaling by misfolded  $\alpha$ -synuclein, a protein linked to neurodegenerative disorders[J]. *Science Signal*, 2015, 8(376): ra45.
- [55] Fellner L, Irschick R, Schanda K, et al. Toll-like receptor 4 is required for  $\alpha$ -synuclein dependent activation of microglia and astroglia[J]. *Glia*, 2013, 61(3): 349–360.
- [56] Wang W, Nguyen L T, Burlak C, et al. Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein  $\alpha$ -synuclein[J]. *PNAS*, 2016, 113(34): 9587–9592.
- [57] Yan Y, Jiang W, Liu L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 62–73.
- [58] Deora V, Albornoz E A, Zhu K, et al. The ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate does not inhibit synuclein mediated inflammasome activation in microglia[J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2017, 12(4): 568–574.
- [59] Terada T, Yokokura M, Yoshikawa E, et al. Extrastriatal spreading of microglial activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study[J]. *Annals of Nuclear Medicine*, 2016, 30(8): 579–587.
- [60] Duffy M F, Collier T J, Patterson J R, et al. Lewy body-like  $\alpha$ -synuclein inclusions trigger reactive microglia prior to nigral degeneration[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 129.
- [61] Harms A S, Delic V, Thome A D, et al.  $\alpha$ -Synuclein fibrils recruit peripheral immune cells in the rat brain prior to neurodegeneration[J]. *Acta Neuropathol Communications*, 2017, 5(1): 85.
- [62] Gao H M, Kotzbauer P T, Uryu K, et al. Neuroinflammation and oxidation/nitration of  $\alpha$ -synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration[J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(30): 7687–7698.
- [63] Challis C, Hori A, Sampson T R, et al. Gut-seeded  $\alpha$ -synuclein fibrils promote gut dysfunction and brain pathology specifically in aged mice[J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(3): 327–336.
- [64] Williams-Gray C H, Wijeyekoon R, Yarnall A J, et al. Serum immune markers and disease progression in an

- incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD) [J]. *Movement Disorders*, 2016, 31(7): 995–1003.
- [65] de Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, et al. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study[J]. *Neurology*, 2018, 91(2): e139–e142.
- [66] Gordon R, Alborno E A, Christie D C, et al. Inflammatory inhibition prevents  $\alpha$ -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(465): eaah4066.
- [67] Zhou Y, Lu M, Du R H, et al. MicroRNA-7 targets Nod-like receptor protein 3 inflammasome to modulate neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2016, 11: 28.
- [68] Li D S, Yang H Q, Ma J J, et al. MicroRNA-30e regulates neuroinflammation in MPTP model of Parkinson's disease by targeting Nlrp3[J]. *Human Cell*, 2018, 31(2): 106–115.
- [69] Zeng R, Luo D X, Li H P, et al. MicroRNA-135b alleviates MPP(+)-mediated Parkinson's disease *in vitro* model through suppressing FoxO1-induced NLRP3 inflammasome and pyroptosis[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019, 65: 125–133.
- [70] Rothstein J D. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Annals of Neurology*, 2009, 65(Suppl 1): S3–S9.
- [71] Gurney M E, Pu H, Chiu A Y, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation[J]. *Science*, 1994, 264(5166): 1772–1775.
- [72] Dugger B N, Dickson D W. Pathology of neurodegenerative diseases[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2017, 9(7): a028035.
- [73] Zhao W, Beers D R, Bell S, et al. TDP-43 activates microglia through NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome[J]. *Experimental Neurology*, 2015, 273: 24–35.
- [74] Meissner F, Molawi K, Zychlinsky A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 $\beta$  accelerates ALS pathogenesis[J]. *PNAS*, 2010, 107(29): 13046–13050.
- [75] Zhao W, Beers D R, Henkel J S, et al. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury[J]. *Glia*, 2010, 58(2): 231–243.
- [76] Sargsyan S A, Blackburn D J, Barber S C, et al. A comparison of *in vitro* properties of resting SOD1 transgenic microglia reveals evidence of reduced neuroprotective function[J]. *BMC Neuroscience*, 2011, 12: 91.
- [77] Nguyen M D, D'Aigle T, Gowing G, et al. Exacerbation of motor neuron disease by chronic stimulation of innate immunity in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(6): 1340–1349.
- [78] Schütz B, Reimann J, Dumitrescu-Ozimek L, et al. The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25(34): 7805–7812.
- [79] Maier A, Deigendesch N, Müller K, et al. Interleukin-1 antagonist anakinra in amyotrophic lateral sclerosis—A pilot study[J]. *PloS One*, 2015, 10(10): e0139684.
- [80] Caron N S, Dorsey E R, Hayden M R. Therapeutic approaches to Huntington disease: From the bench to the clinic[J]. *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2018, 17(10): 729–750.
- [81] Walker F O. Huntington's disease[J]. *Lancet*, 2007, 369(9557): 218–228.
- [82] Bates G P, Dorsey R, Gusella J F, et al. Huntington disease[J]. *Nature Reviews: Disease Primers*, 2015, 1(1): 1–21.
- [83] Heneka M T, Kummer M P, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease[J]. *Nature Reviews: Immunology*, 2014, 14(7): 463–477.
- [84] Björkqvist M, Wild E J, Thiele J, et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2008, 205(8): 1869–1877.
- [85] Crotti A, Benner C, Kerman B E, et al. Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors[J]. *Nature Neuroscience*, 2014, 17(4): 513–521.
- [86] Novellino F, Saccà V, Donato A, et al. Innate immunity: A common denominator between neurodegenerative and neuropsychiatric diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(3): 1115.
- [87] Ona V O, Li M, Vonsattel J P, et al. Inhibition of caspase-1 slows disease progression in a mouse model of Huntington's disease[J]. *Nature*, 1999, 399(6733): 263–267.
- [88] Chen M, Ona V O, Li M, et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease[J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(7): 797–801.
- [89] Wan M, Ding L, Wang D, et al. Serotonin: A potent im-

- immune cell modulator in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 186.
- [90] Brück W. Clinical implications of neuropathological findings in multiple sclerosis[J]. *Journal of Neurology*, 2005, 252(Suppl 3): iii10–iii4.
- [91] Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, et al. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1994, 179(3): 973–984.
- [92] Bettelli E. Building different mouse models for human MS[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1103: 11–18.
- [93] Inoue M, Shinohara M L. NLRP3 Inflammasome and MS/EAE[J]. *Autoimmune Diseases*, 2013, 2013: 859145.
- [94] Ciraci C, Janczy J R, Jain N, et al. Immune complexes indirectly suppress the generation of Th17 responses *in vivo*[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151252.
- [95] Gris D, Ye Z, Iocca H A, et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses [J]. *Journal of Immunology*, 2010, 185(2): 974–981.
- [96] Jha S, Srivastava S Y, Brickey W J, et al. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18[J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(47): 15811–15820.
- [97] McKenzie B A, Mamik M K, Saito L B, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis[J]. *PNAS*, 2018, 115(26): E6065–E6074.
- [98] Coll R C, Robertson A A, Chae J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(3): 248–255.
- [99] Sánchez-Fernández A, Skouras D B, Dinarello C A, et al. OLT1177 (Dapansutrile), a selective NLRP3 inflammasome inhibitor, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2578.
- [100] Gao Q, Zhang Y, Han C, et al. Blockade of CD47 ameliorates autoimmune inflammation in CNS by suppressing IL-1-triggered infiltration of pathogenic Th17 cells [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2016, 69: 74–85.
- [101] Lammert C R, Frost E L, Bellinger C E, et al. AIM2 inflammasome surveillance of DNA damage shapes neurodevelopment[J]. *Nature*, 2020, 580(7805): 647–652.
- [102] Ambrosini Y M, Borcherding D, Kanthasamy A, et al. The gut-brain axis in neurodegenerative diseases and relevance of the canine model: A review[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11: 130.

## Neuroinflammation & neurodegenerative diseases

HUANG Zonghui, ZHOU Rongbin\*

Hefei National Laboratory for Physical Science at the Microscale, University of Science & Technology of China, Hefei 230027, China

**Abstract** With the induction under the stress conditions such as the brain injury and the infection, the microglia in the central nervous system will rapidly be activated to promote the neuroinflammation. Extensive chronic neuroinflammation can be found in neurodegenerative diseases, and the abnormal folding protein deposited in the brain of patients is usually the key cause of inflammation. In addition, the neuroinflammation may also directly participate in the induction of the disease. This paper reviews the mechanisms underlying the activation of inflammation in multiple neurodegenerative diseases, as well as cutting-edge studies of how the inflammation induces the disease initiation and aggravates the disease process. It is suggested that the next key research goal is to find the drugs that target the key sites of the microglia activation with a good blood-brain barrier permeability.

**Keywords** neurodegenerative diseases; innate immune; neuroinflammation ●



(责任编辑 王志敏)