

桃叶珊瑚苷通过调节小胶质细胞 M1/M2 极化抑制神经炎症

卢仁睿¹, 张莉¹, 王慧慧¹, 李孟¹, 郑晓珂^{1,2}, 冯卫生^{1,2}

(1 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2 河南省中药开发工程技术研究中心, 郑州 450046)

[摘要] **目的:**探究桃叶珊瑚苷(aucubin)对脂多糖(LPS)诱导建立的体外神经炎症模型的影响。**方法:**用LPS诱导N9细胞激活建立体外神经炎症模型,加入桃叶珊瑚苷处理细胞24 h,对细胞上清一氧化氮(NO)含量和细胞活力进行检测,显微镜拍摄细胞形态,免疫荧光法检测小胶质细胞特异标志物Iba-1水平,Fluoresight检测CD11b水平和CD86/CD206比值,并用试剂盒检测IL-4,IL-10,TGF- β ,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 水平。**结果:**与模型对照组比较,桃叶珊瑚苷组可有效改善细胞形态,降低细胞上清NO含量,降低细胞标志物CD11b水平和CD86/CD206比值,并调节炎症因子的释放。**结论:**桃叶珊瑚苷可能是通过调控炎症因子的释放,促进小胶质细胞由M1型向M2型转化,从而抑制N9小胶质细胞的激活,最终抑制LPS诱导的神经炎症。

[关键词] 桃叶珊瑚苷;神经炎症;M1/M2型;脂多糖;N9小胶质细胞**[中图分类号]** R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0934-07

Aucubin inhibits neuroinflammation by regulating the M1/M2 polarization of microglia

LU Ren-rui¹, ZHANG Li¹, WANG Hui-hui¹, LI Meng¹, ZHENG Xiao-ke^{1,2}, FENG Wei-sheng^{1,2}

(1 Henan University of Chinese Medicine, School of Pharmacy, Zhengzhou 450046, China; 2 Henan Engineering Technology Research Center for Chinese Medicine Development, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the anti-neuroinflammatory effect of Aucubin extracted from *Rehmannia glutinosa* in lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation model *in vitro*. **Methods:** N9 cells were activated by 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS to establish an *in vitro* neuroinflammatory model. After treatment with Aucubin for 24 h, NO content was detected by Griess method, cell viability was detected by MTT method, cell morphology was photographed by microscopy, the level of Iba-1 (a specific marker of microglia) was detected by immunofluorescence, CD11b level and CD86/CD206 ratio were determined by flowsight assay, and the levels of IL-6, IL-1 β , IL-4 and IL-10 were detected by kits. **Results:** Compared with the model group, the aucubin group effectively improved cell morphology, reduced cell supernatant NO level, decreased cell marker CD11b level and CD86/CD206 value, and regulated the release of inflammatory factors. **Conclusions:** Aucubin inhibited the activation of microglia to M1 phenotype and promoted the transformation of M2 phenotype. It also regulated the release of inflammatory factors,

[基金项目] 国家重点研发计划:中医药现代化研究重点专项(2017YFC1702800,2019YFC1708802);河南省重大科技专项:地黄、山药、牛膝豫产道地药材品质保障关键技术与品质特色研究(171100310500);河南省高层次人才特殊支持计划“中原千人计划”-中原领军人才(ZYQR201810080);河南省教育厅河南省科技攻关项目:怀地黄中地黄苷D通过调节神经炎症改善抑郁症的机制研究(212102311106);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2151);河南中医药大学2018年度博士科研基金(BSJJ2018-04)

[作者简介] 卢仁睿,女,硕士,主要从事中药药效物质基础研究。E-mail:13203703171@163.com。**[通讯作者]** 冯卫生,男,教授,主要从事中药药效物质基础及作用机理研究。E-mail:fwsh@hactem.Edu.cn。郑晓珂,女,教授,主要从事中药活性及其作用机制研究。联系电话:(0371)60190296,E-mail:zhengxk.2006@163.com。

thus inhibited the activation of N9 microglia and finally suppressed LPS-induced neuroinflammation.

[Key words] aucubin; neuroinflammation; M1/M2 type; lipopolysaccharide; N9 microglia

抑郁症是一种发病率高、致残率高、复发率高的精神类疾病^[1],已成为困扰全球的严重健康问题。目前关于抑郁症的病因有许多假说,诸如神经营养因子学说、应激学说、免疫-炎症学说等,其中免疫-炎症学说是近年来抑郁症病理机制研究的热点^[2]。临床发现,抑郁症患者普遍存在外周与中枢免疫炎症反应,而控制外周及中枢炎症因子的表达水平有利于缓解抑郁样症状^[3]。一些经典的抗抑郁治疗已被证实可以通过改善神经炎症而发挥抗抑郁作用,因此,神经炎症与抑郁症发病密切相关^[4]。

本研究主要探讨桃叶珊瑚苷(aucubin, Auc)在体外对神经炎症的抑制作用,并从桃叶珊瑚苷对小胶质细胞的促炎 M1 型极化及抑炎 M2 型极化水平来探讨其改善神经炎症的作用机制。

材料与方 法

1 细胞株

小鼠 N9 小胶质细胞,购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司,批号:HTX1877。

2 药物与试剂

桃叶珊瑚苷(成都普思生物科技股份有限公司,纯度:99.87%);DMEM 培养基(美国 Gibco 公司);脂多糖(LPS,美国 Sigma 公司);米诺环素(Mino,美国 Med Chem Express 公司);白介素 4(IL-4)、IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)检测试剂盒(江苏卡尔文生物技术有限公司);抗体 CD86,CD206,CD11b 及荧光二抗(美国 Thermo Fisher 公司);一抗离子化钙结合接头分子 1(Iba-1,英国 Abcam 公司);其他试剂均为进口或国产分析纯。

3 仪器

Forma 3111 细胞培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);微量加样器(德国 Eppendorf 公司);iMark 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司);SW-CJ-2FD 超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);ECLIPSE TS100 倒置显微镜(日本 Nikon 公司);高通量单细胞功能分析仪(美国 Luminex Amnis 公司);高内涵成像分析仪(美国 PerkinElmer 公司)。

4 细胞培养及分组

N9 细胞在含 1% 双抗和 10% 血清的 DMEM 中

进行培养。每天更换新鲜的含血清培养基,在细胞量为 70% ~ 80% 时进行传代。将处于对数生长期的细胞分为 4 组:正常对照组、模型组(10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 LPS)、阳性对照组(0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的米诺环素)和桃叶珊瑚苷不同剂量组(5, 10, 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。将 N9 细胞以 $2\times 10^4\text{ cell}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的种板密度接种于 96 孔板中,分组处理后进行方法“5”“7”“8”项的检测;将 N9 细胞以 $1\times 10^5\text{ cell}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的种板密度接种于 24 孔板中,分组处理后进行方法“6”“10”项的检测;将 N9 细胞以 $1\times 10^5\text{ cell}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的种板密度接种于 6 孔板中,分组处理后进行方法“9”项的检测。

5 MTT 法测量细胞活力

分组处理 24 h 后,每孔加入 5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 MTT 20 μL ,4 h 后用酶标仪检测 490 nm 处吸光度,计算细胞活力:细胞活力/% = $A_{\text{测量组}}/A_{\text{正常对照组平均值}}\times 100\%$ 。

6 Griess 法检测细胞上清一氧化氮(NO)含量

分组处理 24 h 后,在 50 μL 细胞上清中加入 50 μL 的 Griess 试剂,避光 5 min,用酶标仪在 540 nm 处检测吸收光,计算细胞上清中 NO 含量。

7 高内涵成像分析仪观测细胞形态

分组处理 24 h 后,用高内涵成像分析仪观察 N9 小胶质细胞形态。

8 高内涵成像分析仪检测细胞内 Iba-1 的表达水平

分组处理 24 h 后,依次进行固定,通透,封闭操作,并加入 Iba-1 一抗孵育过夜,之后再二抗避光孵育 1 h,最后加入 DAPI 复染,PBS 清洗 2 次后采用高内涵成像分析仪进行免疫荧光检测。

9 Flowsight 流式细胞仪检测细胞内标志物 CD11b, CD86 和 CD206 水平

分组处理 24 h 后,弃去上清,收集细胞,按照说明书加入抗体 CD11b,CD86 和 CD206,并进行孵育染色,最后采用 Flowsight 流式细胞仪检测细胞标志物水平。

10 Elisa 法检测细胞炎症因子水平

分组处理 24 h 后,依据说明书检测细胞上清中炎症因子 IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 和 TGF- β 的水平。

11 统计学分析方法

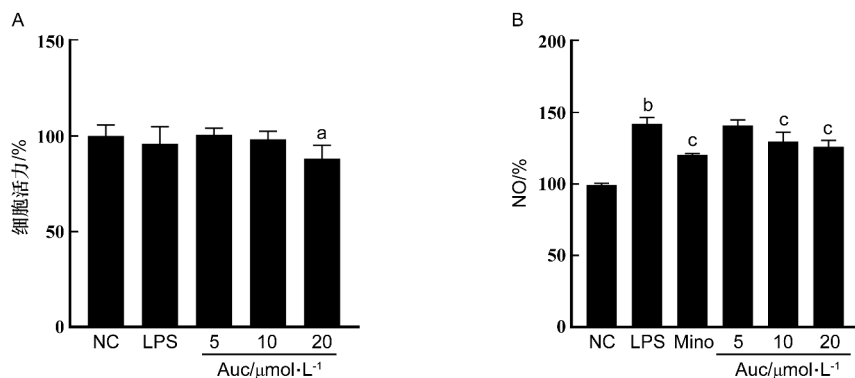
采用 SPSS 26.0 统计软件,计量资料用均值 \pm

标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间数据采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结 果

1 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞活力及上清 NO 含量的影响

由图 1A 可知,与正常对照组相比,10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 LPS 和 5, 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的桃叶珊瑚苷对细胞活力



与正常对照组相比, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与模型组相比, c: $P < 0.01$

图 1 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞活力(A)及上清 NO 含量(B)的影响($\bar{x} \pm s, n = 4$)

2 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞形态的影响

从图 2 可见,正常对照组中,小胶质细胞整体较小,且多呈圆形;模型组中细胞被 LPS 诱导后,胞体

变大,多呈梭形或不规则形状;经米诺环素和桃叶珊瑚苷处理后,细胞形态相对于模型组来说,均有明显改善,向正常对照组细胞的形态恢复。表明桃叶珊瑚苷能有效促进受损的 N9 细胞形态的改变。

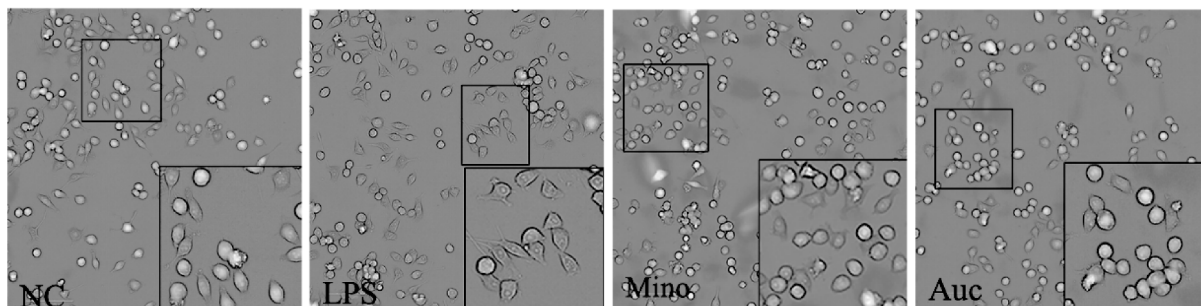
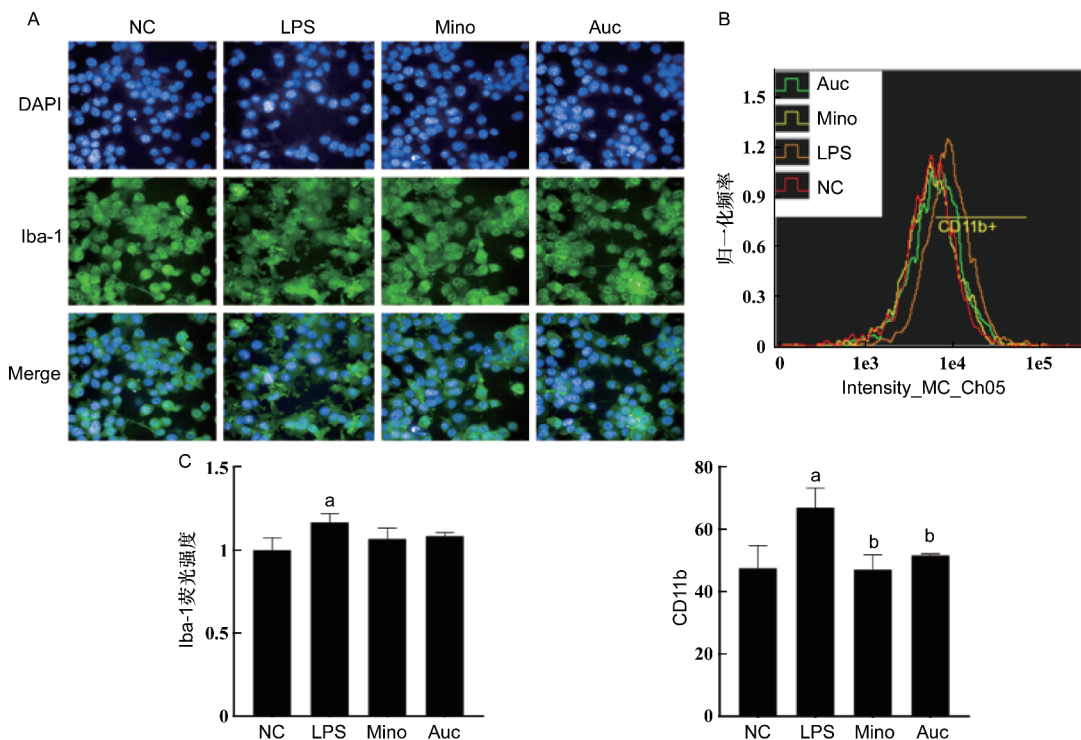


图 2 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞形态的影响

3 桃叶珊瑚苷对小胶质细胞激活标志物 Iba-1 和 CD11b 表达的影响

模型组中细胞被 LPS 诱导后,细胞胞体变大,边缘模糊,表面出现许多突起,多为不规则形状,与“2”项结果保持一致。由图 3C 的量化数据中可以看出,与正常对照组相比,LPS 诱导后细胞内 Iba-1 的表达明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,米诺环素和桃叶珊瑚苷处理后,Iba-1 的荧光降低,细胞内

Iba-1 蛋白的表达略微下降,但无显著差异。由图 3B 和图 3C 可见,与正常对照组相比,模型组中细胞经 LPS 诱导后,小胶质细胞激活标志物 CD11b 的含量明显上升($P < 0.01$);与模型组相比,米诺环素和桃叶珊瑚苷处理后,CD11b 的含量明显下降($P < 0.01$)。综合以上实验结果表明,桃叶珊瑚苷能明显改善 LPS 诱导的小胶质细胞激活水平。



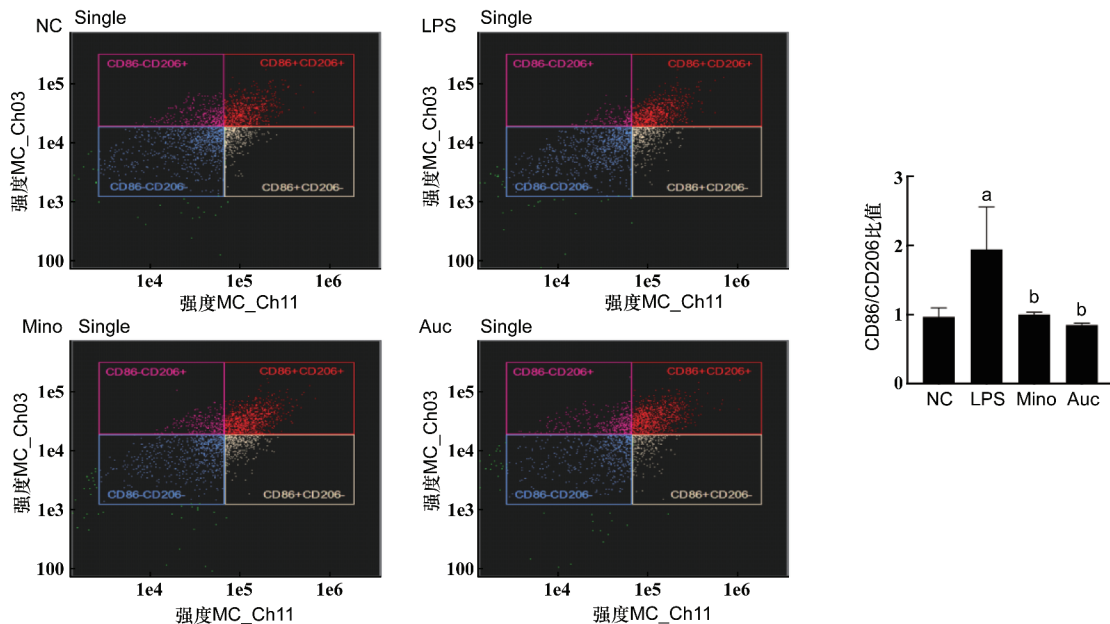
与正常对照组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.01$

图3 桃叶珊瑚苷对神经炎症模型细胞内 Iba-1 (A,C) 及 CD11b(B,C) 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞内 CD86/CD206 表达的影响

由图 4 可见, 与正常对照组相比, 模型组中细胞经 LPS 诱导后, 激活状态小胶质细胞的 M1 表型的标志物 CD86 和 M2 表型的标志物 CD206 的比值明

显增高 ($P < 0.01$), 表明 LPS 作用后, 促进了激活后的小胶质细胞向 M1 表型转化。米诺环素和桃叶珊瑚苷处理后, CD86/CD206 比值出现极显著降低 ($P < 0.01$), 表明桃叶珊瑚苷能明显促进激活的小胶质细胞由促炎的 M1 表型向抑炎的 M2 表型转化。



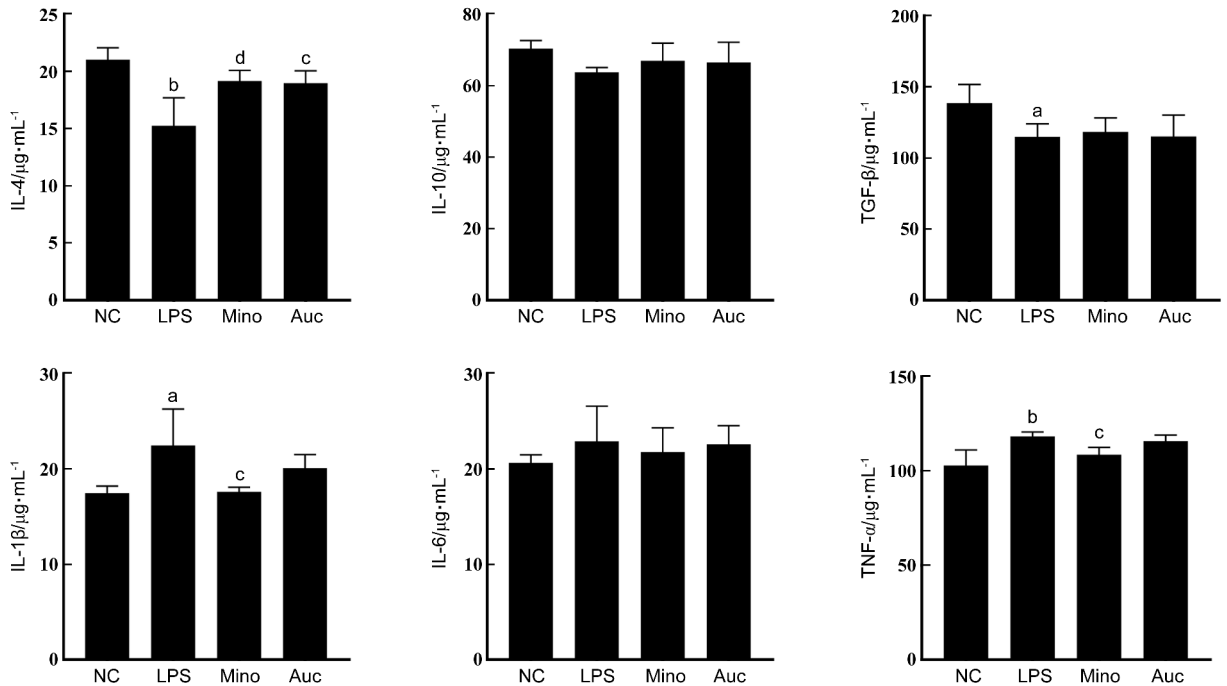
与正常对照组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.01$

图4 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞内 CD86/CD206 比值的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

5 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞炎症因子水平的影响

由图 5 可见,与正常对照组相比,细胞经 LPS 诱导后,抑炎因子 IL-4 ($P < 0.01$), IL-10 和 TGF- β ($P < 0.05$) 的含量有不同程度的下降,促炎因子 IL-1 β ($P < 0.05$), IL-6 和 TNF- α ($P < 0.01$) 的含量有不同程度的上升,表明 LPS 可以增加 N9 细胞中促

炎因子的释放量,降低抑炎因子的释放量,诱导小胶质细胞的炎症反应。桃叶珊瑚苷处理后,抑炎因子 IL-4 ($P < 0.05$) 的含量显著上升,抑炎因子 IL-10 和 TGF- β 的水平有升高的趋势,但尚无显著性差异。促炎因子 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的含量有微弱的下降趋势。表明桃叶珊瑚苷可能会通过提高抑炎因子的水平改善神经炎症损伤。



与正常对照组相比, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与模型组相比, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$

图 5 桃叶珊瑚苷对 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型细胞炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

讨 论

本实验室长期从事地黄的抗抑郁活性物质基础研究,在前期的动物实验中发现地黄提取物具有较好的抗抑郁作用,后续研究中又发现桃叶珊瑚苷可以改善慢性刺激抑郁小鼠的抑郁样行为^[5]。桃叶珊瑚苷是地黄中提取得到的一种环烯醚萜苷类化合物,目前药理研究发现其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用,且对 LPS 诱导的细胞炎症具有一定改善作用^[6]。因此,本实验主要研究桃叶珊瑚苷对神经炎症反应有无改善作用,并探讨其可能的作用机制。

在抑郁症的机制研究中,神经炎症占据重要地位,其中小胶质细胞激活是产生神经炎症的一个重要步骤,司璐佳等^[7]研究表明应激可以促进小胶质

细胞的激活,释放促炎因子,激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,导致抑郁和焦虑样行为的出现。临床资料与动物研究均表明,抑郁症的形成可能与脑内小胶质细胞激活引发的中枢炎症有关,而抗抑郁药物可以抑制海马体、杏仁核等脑区小胶质细胞的活化并缓解抑郁行为^[8]。小胶质细胞相当于脑和脊髓中的巨噬细胞,为中枢神经系统在疾病或感染发生时提供第一线防御功能^[9]。小胶质细胞的激活可表现为细胞形态及功能状态两方面:活化后的小胶质细胞在细胞形态上表现为胞体增大,由静止状态转变成阿米巴虫样状态;功能状态方面,小胶质细胞被迅速活化后开始吞噬并清除凋亡、坏死和受损的神经元,从而抑制炎症发展,但过度的吞噬作用和免疫反应会使小胶质细胞活化过度,进而释放出大量的炎症因子、细胞毒性物质等多

种介质,从而加重炎症反应^[10]。因此,可以用体外诱导小胶质细胞激活来模拟神经炎症反应的发生。LPS 是革兰阴性菌细胞细胞壁的主要成分,也是强效的炎症反应诱导剂,可用于制备全身炎症反应模型,许多动物研究中通过给小鼠注射 LPS 建立神经炎症模型诱导产生抑郁样行为^[11]。目前,较多研究中都使用 LPS 诱导 N9 小胶质细胞激活建立神经炎症模型^[12]。因此,本实验选用 LPS 诱导 N9 小胶质细胞建立神经炎症体外模型,研究桃叶珊瑚苷对小胶质细胞激活及 M1/M2 极性转化的影响。实验结果表明,10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 LPS 可以刺激小胶质细胞的胞体变大,且在不改变细胞活力的基础上升高上清中的 NO 含量,并刺激小胶质细胞激活标志物表达。

Iba-1 是一种细胞质蛋白,被认为是一种小胶质细胞标志物^[13-14]。动物实验结果显示,抑郁模型大鼠眶额叶皮层小胶质细胞标志物 Iba-1 含量明显增多^[15]。实验研究中经常通过 Iba-1 的含量变化判断小胶质细胞的活化程度^[16]。CD11b 也是小胶质细胞活化的标志物,静止的小胶质细胞不表达或微量表达 CD11b 分子,炎性条件下活化小胶质细胞增强表达 CD11b 分子,其表达量的增加能够直接反映小胶质细胞活化的程度^[17]。小胶质细胞激活具有两面性,临床研究表明,过度激活的 M1 表型小胶质细胞在神经元失能、损伤中扮演重要角色,而替代激活型(M2 极化)小胶质细胞则通过促进组织修复和再生实现神经保护作用^[18]。小胶质细胞激活后会释放一些神经内分泌因子、细胞因子(包括 IL-6, IL-1 β 和 TNF- α 在内的促炎细胞因子及 IL-4, IL-10, TGF- β 在内的抑炎因子)和 NO 等,这些内分泌因子可以通过增加再摄取转运蛋白的表达和功能,减少单胺前体的合成,从而减少 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素的含量;激活的小胶质细胞也可以作用于谷氨酸通路,并与星形胶质细胞一起刺激谷氨酸通路释放增加和脑源性神经营养因子减少,最终导致兴奋性毒性。此外,慢性小胶质细胞激活还会导致神经元凋亡、神经发生抑制、海马体体积减小、神经递质合成降低以及细胞毒性的产生,这最终与抑郁行为有关^[19]。因此,通过检测细胞上清 NO 含量以及 CD11b 和 Iba-1 表达水平,可以初步判断小胶质细胞是否被激活,进而分析小胶质细胞的受损情况。CD86 和 CD206 则分别被用来作为 M1 型和 M2 型小胶质细胞的特异性标志物^[20]。从结果可以看出,

当 LPS 作用于 N9 细胞时,细胞形态发生改变,促炎因子 IL-6, IL-1 β , TNF- α 大量释放,抑炎因子 IL-4, IL-10, TGF- β 的释放量均降低,小胶质细胞活化的标志物 CD11b 含量升高,小胶质细胞活化表型 M1/M2 的标志物 CD86/CD206 的水平也明显升高。而经桃叶珊瑚苷处理后,以上指标均有不同程度的缓解。说明桃叶珊瑚苷能抑制小胶质细胞的活化,诱导小胶质细胞由促炎的 M1 型向抑炎的 M2 型转化,对于 LPS 诱导的 N9 神经炎症模型有良好的改善效果。

综上所述,桃叶珊瑚苷能够改善 LPS 诱导的 N9 小胶质细胞损伤,可能是通过抑制小胶质细胞由促炎的 M1 型向抑炎的 M2 型转化而实现的。桃叶珊瑚苷可能对于治疗神经炎症相关的疾病,如抑郁症、神经退行性疾病、脑损伤等有一定改善作用。

[参 考 文 献]

- [1] 徐磊,张丽萍,宋瑞雯,等. 中药抗炎治疗抑郁症研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 141-144.
- [2] 欧雯雯,张燕,刘帮杉,等. 抑郁症神经炎症机制的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(11): 1372-1377.
- [3] 许一凡,张雨恒,余雪瑞,等. 甘麦大枣汤通过调控炎症改善 LPS 诱导的小鼠急性抑郁样行为[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 6-11.
- [4] 张海娜,徐慧,余旭奔,等. 辛伐他汀对脂多糖诱导的小鼠抑郁行为及神经炎症的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 373-378.
- [5] 王君明,冯卫生,崔瑛,等. 地黄醇提取物及其药渣水提取物抗抑郁作用的比较研究[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(23): 2073-2076.
- [6] 王波,王德启,徐继蕊,等. 桃叶珊瑚苷调控线粒体乙醛脱氢酶 2 表达对脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应及细胞凋亡的影响[J]. 心脑血管病杂志, 2020, 39(10): 1271-1276.
- [7] 司璐佳,许洪,谢银平,等. SIRT1 在抑郁症中的作用及其可能机制[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(4): 580-582, 589.
- [8] 曾佳玉,王贞,牛磊,等. 三七总皂苷对脂多糖诱导小鼠抑郁样行为及脑内小胶质细胞表达的影响[J]. 解剖学报, 2018, 49(2): 166-171.
- [9] 王琳,徐萍,王静. 靶向巨噬细胞极化调控在炎症性疾病及肿瘤治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4668-4673.
- [10] 梁媛,苗襄,高静静,等. 白芍总苷对母鼠分离小鼠行为学与相关脑区小胶质细胞的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 932-938.
- [11] 刘漫,杨滢霖,张姗姗,等. 洋橄榄叶素 HY1 对 LPS 诱导小鼠神经炎症的作用及机制探讨[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(15): 1215-1219.
- [12] 赵义,彭祖菊,龙明锦,等. 右美托咪定抑制脂多糖诱导 N9 小胶质细胞的炎症因子及凋亡[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(6): 635-639.

- [13] WALLER R, BAXTER L, FILLINGHAM DJ, *et al.* Iba-1- / CD68+ microglia are a prominent feature of age-associated deep subcortical white matter lesions[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210888.
- [14] HEALY LM, PERRON G, WON SY, *et al.* MerTK is a functional regulator of myelin phagocytosis by human myeloid cells [J]. *J Immunol*, 2016, 196(8): 3375-3384.
- [15] 茹则妮萨·阿卜杜拉, 高惠静, 巩月红, 等. 去氢骆驼蓬碱及其衍生物 DH-004 暴露对小鼠神经系统毒性作用研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(8): 740-746.
- [16] 谢风帆, 张玉琴, 赖文芳, 等. 栝楼桂枝汤通过抑制小胶质细胞活化改善大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 703-709.
- [17] 罗钢, 靳赢, 王金岩. 消炎痛对活化小胶质细胞 MHC-II 类分子和 CD11b 分子表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(7): 615-618.
- [18] ZENG F, WU YW, LI XW, *et al.* Berichtigung: custom-made ceria nanoparticles show a neuroprotective effect by modulating phenotypic polarization of the microglia[J]. *Int Ed Engl*, 2018, 57(20): 5808-5812.
- [19] STEIN DJ, VASCONCELOS MF, ALBRECHET-SOUZA L, *et al.* Microglial over-activation by social defeat stress contributes to anxiety- and depressive-like behaviors[J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 207.
- [20] MIRON VE. Microglia-driven regulation of oligodendrocyte lineage cells, myelination, and remyelination[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(5): 1103-1108.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-08-31