

多发性硬化中 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路的作用及机制

陈莹¹, 夏天晴¹, 滑健林¹, 殷金珠², 宋丽娟^{1,2}, 王青¹, 尉杰忠³, 黄建军^{1,2}, 马存根¹

https://doi.org/10.12307/2024.424

投稿日期: 2023-04-06

采用日期: 2023-07-26

修回日期: 2023-08-14

在线日期: 2023-08-23

中图分类号:

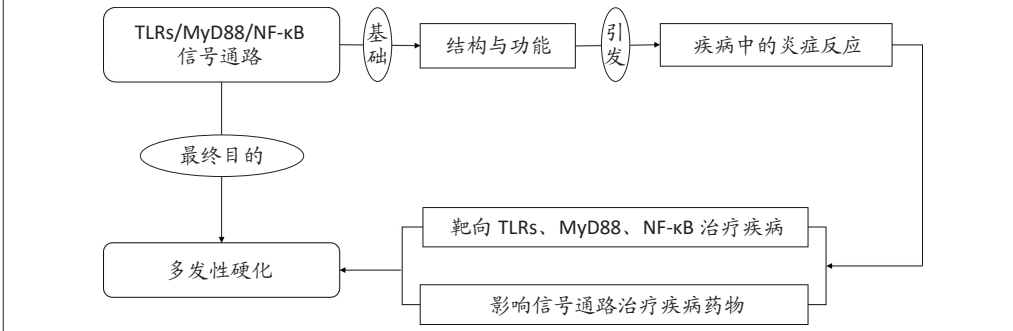
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2024)28-04578-08

文献标识码: A

文章快速阅读: TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路在多发性硬化中的作用机制及治疗



文题释义:

TLRs/MyD88/NF-κB信号通路: 主要包括Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和核转录因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)。Toll样受体是一类I型跨膜受体, 在先天性免疫反应中起着关键作用; 髓样分化因子88是一种主要的TLRs衔接子, 它可以通过活化NF-κB和其他导致促炎分子合成的转录因子, 从而引发一种促炎免疫反应, NF-κB是负责调节先天性和适应性免疫应答的主要转录因子。

多发性硬化: 是一种T细胞介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘性疾病, 病理上可见神经系统白质的炎性脱髓鞘、炎性细胞浸润、小胶质细胞的激活和增生, 可发生继发性的轴突损伤, 符合自身免疫性疾病的特点。

摘要

背景: 多发性硬化是以T细胞介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘性疾病, Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核转录因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路在疾病发生发展过程中有重要作用, 探究出信号通路的具体作用机制对进一步治疗该疾病, 改善患者的预后至关重要。

目的: 综述TLRs/MyD88/NF-κB信号通路及其在多发性硬化/实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中的作用, 并就抑制该信号通路为多发性硬化的治疗提供新的思路和策略。

方法: 检索中国知网、万方及PubMed数据库在2002年1月至2022年12月与文章主题相关的文献, 最终纳入61篇文献进行分析。

结果与结论: ①TLRs/MyD88/NF-κB信号通路是介导炎性免疫反应的重要信号通路; ②TLRs/MyD88/NF-κB信号通路通过调节树突状细胞的抗原提呈、破坏血脑屏障的完整性、促进T细胞、B细胞和小胶质细胞的激活等途径, 在多发性硬化的发展中发挥了重要的作用; ③通过靶向作用于TLRs、MyD88和NF-κB分子, 抑制TLRs、MyD88和NF-κB的激活或信号传导, 减少促炎因子的分泌可以达到治疗多发性硬化的目的; ④动物实验研究表明, 中药的活性成分如黄酮类和苷类、中药复方如补阳还五汤也可通过影响TLRs/MyD88/NF-κB信号通路治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎, 这为寻找靶向TLRs/MyD88/NF-κB信号通路治疗多发性硬化的药物指明方向。

关键词: 多发性硬化; TLRs; MyD88; NF-κB; 小胶质细胞; 炎症反应; 机制; 治疗

The role and mechanism of TLRs/MyD88/NF-κB signaling pathway in multiple sclerosis

Chen Ying¹, Xia Tianqin¹, Hua Jianlin¹, Yin Jinzhu², Song Lijuan^{1,2}, Wang Qing¹, Yu Jiezhong³, Huang Jianjun^{1,2}, Ma Cungen¹

¹The Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine/Research Center of Neurobiology, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China; ²Department of Neurosurgery,

¹山西中医药大学神经生物学研究中心/国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室, 山西省晋中市 030619; ²国药同煤集团总医院神经外科, 山西省大同市 037003; ³山西大同大学脑科学研究所, 山西省大同市 037009

第一作者: 陈莹, 女, 1997年生, 河南省鹤壁市人, 汉族, 山西中医药大学在读硕士, 主要从事中西医结合防治神经炎性疾病方面的研究。

并列第一作者: 夏天晴, 女, 1996年生, 天津市人, 汉族, 山西中医药大学在读硕士, 主要从事中西医结合防治神经炎性疾病方面的研究。

通讯作者: 马存根, 二级教授, 博士生导师, 山西中医药大学国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室/神经生物学研究中心, 山西省晋中市 030619

并列通讯作者: 黄建军, 教授, 硕士生导师, 山西中医药大学神经生物学研究中心/国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室, 山西省晋中市 030619; 国药同煤集团总医院神经外科, 山西省大同市 037003

https://orcid.org/0000-0003-0049-1658(马存根)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(81473577), 项目负责人: 马存根; 国家自然科学基金面上项目(81903596), 项目负责人: 王青; 2022年山西省科技创新青年人才团队(202204051001028), 项目负责人: 宋丽娟; 山西省应用基础研究计划项目(201901D211538), 项目负责人: 宋丽娟; 山西省卫健委医学科技领军团队(2020TD05), 项目负责人: 马存根; 山西中医药大学学科建设经费(2023XKJIS-02), 项目负责人: 马存根; 山西中医药大学2022年度科技创新团队(2022TD2006), 项目负责人: 王青; 山西中医药大学2022年度科技创新团队(2022TD2010), 项目负责人: 宋丽娟; 山西中医药大学青年科学家培育项目(2021-PY-QN-09), 项目负责人: 宋丽娟

引用本文: 陈莹, 夏天晴, 滑健林, 殷金珠, 宋丽娟, 王青, 尉杰忠, 黄建军, 马存根. 多发性硬化中 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路的作用及机制 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(28):4578-4585.



General Hospital of Sinopharm Coal Group, Datong 037003, Shanxi Province, China; ³Institute of Brain Science, Shanxi Datong University, Datong 037009, Shanxi Province, China

Chen Ying, Master candidate, The Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine/Research Center of Neurobiology, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China
Xia Tianqing, Master candidate, The Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine/Research Center of Neurobiology, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China
Chen Ying and Xia Tianqing contributed equally to this work.

Corresponding author: Ma Cungen, Professor, Doctoral supervisor, The Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine/Research Center of Neurobiology, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China

Co-corresponding author: Huang Jianjun, Professor, Master's supervisor, The Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine/Research Center of Neurobiology, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China; Department of Neurosurgery, General Hospital of Sinopharm Coal Group, Datong 037003, Shanxi Province, China

Abstract

BACKGROUND: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system mediated by T cells. The Toll-like receptors (TLRs)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathway plays an important role in the development of the disease. Exploring the specific mechanism of the signaling pathway is essential for further treatment of the disease and improving the prognosis of patients.

OBJECTIVE: To review the TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway and its role in multiple sclerosis/experimental autoimmune encephalomyelitis models, which provides new ideas and strategies for the treatment of multiple sclerosis by inhibiting the TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

METHODS: The literature related to the topic from January 2002 to December 2022 was searched in CNKI, WanFang and PubMed databases. A total of 61 articles were finally included for analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: The TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway is an important pathway that triggers a pro-inflammatory immune response. The TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway plays an important role in the development of multiple sclerosis by regulating the antigen presentation of dendritic cells, destroying the integrity of the blood-brain barrier, and promoting the activation of T cells, B cells and microglia. By targeting TLRs, MyD88 and NF- κ B molecules, inhibiting the activation or signal transduction of TLRs, MyD88 and NF- κ B, and reducing the secretion of pro-inflammatory factors, multiple sclerosis can be treated. Animal studies have shown that active ingredients of traditional Chinese medicines, such as flavonoids and glycosides, and traditional Chinese medicine compound formulas, such as Buyang Huanwu Tang, can also treat experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating the TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway, which points to the direction of searching for medicines targeting the TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway for the treatment of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis; TLRs; MyD88; NF- κ B; microglia; inflammatory response; mechanism; treatment

Funding: the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81473577 (to MCG); National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81903596 (to WQ); 2022 Shanxi Provincial Science and Technology Innovation Young Talent Team, No. 202204051001028 (to SLJ); Shanxi Provincial Applied Basic Research Program Project, No. 201901D211538 (to SLJ); Medical Science and Technology Leadership Team of Shanxi Provincial Healthcare Commission, No. 2020TD05 (to MCG); Funding for Discipline Construction of Shanxi University of Chinese Medicine, No. 2023XKJS-02 (to MCG); Science and Technology Innovation Team of Shanxi University of Chinese Medicine in 2022, Nos. 2022TD2006 (to WQ) and 2022TD2010 (to SLJ); Shanxi University of Chinese Medicine Young Scientist Cultivation Project, No. 2021-PY-QN-09 (to SLJ)

How to cite this article: CHEN Y, XIA TQ, HUA JL, YIN JZ, SONG LJ, WANG Q, YU JZ, HUANG JJ, MA CG. The role and mechanism of TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway in multiple sclerosis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(28):4578-4585.

0 引言 Introduction

多发性硬化是以 T 细胞介导的中枢神经系统慢性炎症脱髓鞘疾病，病理上可见中枢神经系统白质的脱髓鞘、炎性细胞浸润、小胶质细胞等的激活和增生，可发生继发性的轴突损伤^[1]。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一类 I 型跨膜受体，在先天性免疫反应中起着关键作用，髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88) 是一种主要的 TLRs 衔接子，它可以通过活化核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和其他导致促炎分子合成的转录因子，从而引发一种促炎免疫反应^[2]。动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎具备多发性硬化的组织病理学和免疫学方面的特征，是研究多发性硬化的理想动物模型^[3]。在多发性硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病过程中，TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路通过调节树突状细胞的抗原提呈、破坏血脑屏障的完整性以及促进 T 细胞和 B 细胞的活化和小胶质细胞的激活等，发挥着重要作用。

综合已有研究发现，TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路引起的炎症反应在多发性硬化的发病过程中有重要作用，主要是通过激活小胶质细胞在 TLRs 的表达，与产生的神经炎症反应有关。尽管已有一些 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路和多发性硬化相关的研究，但都不够全面，而且近期无相关研究的总结。

文章综合总结了既往及近期 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路在多发性硬化中的研究进展，以期使研究者能进一步了解 TLRs、MyD88、NF- κ B 在多发性硬化中的作用。同时，也进一步综述了近年来能够影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的药物，通过药物治疗促进神经修复和髓鞘再生，能够为影响信号通路药物的开发提供一定的依据和进一步研究的方向。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2022 年 10 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2002-01/2022-12。

1.1.3 检索数据库 检索中国知网、万方及 PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“多发性硬化，实验性自身免疫性脑脊髓炎，TLRs, MyD88, NF- κ B, 机制, 治疗”；英文检索词为“Multiple Sclerosis, TLRs, MyD88, NF- κ B, EAE, treatment, mechanism, antagonist, inhibitor”，包括英文及中文检索词、检索词的逻辑组配等。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、学位论文、综述和动物实验研究。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库为例，检索策略见图 1。

#1 Multiple Sclerosis [Title/Abstract]	#9 antagonist [Title/Abstract]
#2 TLRs [Title/Abstract]	#10 inhibitor [Title/Abstract]
#3 MyD88 [Title/Abstract]	#11 #2 OR #3 OR #4 OR #6
#4 NF- κ B [Title/Abstract]	#12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	#13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #8
#6 EAE [Title/Abstract]	#14 #2 OR #3 OR #4 OR #9
#7 treatment [Title/Abstract]	#15 #2 OR #3 OR #4 OR #10
#8 mechanism [Title/Abstract]	#16 #5 AND #12 AND #13

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.8 检索文献量 初步共检索到相关文献 1 364 篇，中文 620 篇来源于中国知网和万方数据库，英文 744 篇 PubMed 数据库，根据纳入和排除标准，最终纳入文献 61 篇，其中中文文献 24 篇，英文文献 37 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①与 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路结构和功能相关；②与 TLRs、MyD88、NF- κ B 信号通路在多发性硬化 / 实验性自身免疫性脑脊髓炎发病中的作用相关；③通过影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路与多发性硬化治疗相关；④靶向 TLRs、MyD88、NF- κ B 与多发性硬化治疗相关；⑤论点明确及论证充分的文献。

1.2.2 排除标准 ①观点重复、与文章内容相关性低的文章；②无法获取到全文的文章。

1.3 文献质量评估和数据的提取 阅读文献及摘要后根据纳入与排除标准，剔除研究内容重复、与文章内容不相关的文献。最终纳入 61 篇，其中中文 24 篇，来源于中国知网和万方数据库，英文 37 篇，来源于 PubMed 数据库。文献检索流程见图 2。

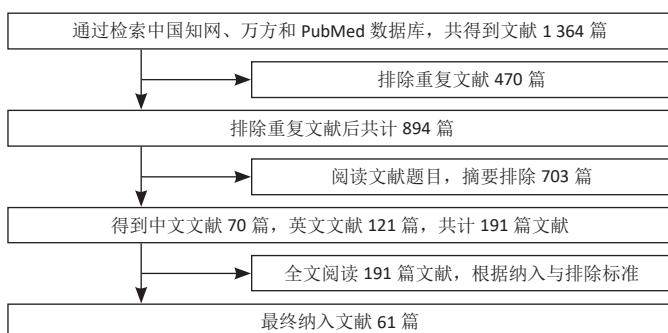


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 TLRs/MyD88/NF-κB 信号系统的结构与功能 TLRs 是一类 I 型跨膜受体，在先天性免疫反应中起着关键作用；MyD88 是主要 TLRs 的衔接子，可以通过活化 NF-κB 和其他导致促炎分子合成的转录因子，促进炎症因子的产生，从而启动炎症反应。

2.1.1 TLRs 的结构与功能 TLRs 具有与其他 I 型跨膜糖蛋白受体相似的结构，由细胞外结构域、胞膜结构及胞内区域 3 部分组成^[4]，细胞外结构域是一个富含亮氨酸的重复 N 端结构域，具有检测广泛的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和内源性危险相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 的能力，从而激活炎症反应；胞膜结构是富含半胱氨酸的跨膜区；胞内区又叫 Toll/ 白细胞介素 1 受体 (Toll/Interleukin-1 receptor, TIR) 结构域，细胞质 TIR 总是存在于 C- 末端结构域，是一个保守的白细胞介素 1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R) 家族，与下游衔接分子结合^[2]。

TLRs 是一类在先天性免疫反应中发挥重要作用的 I 型跨膜受体家族，它们可以识别各种各样的细菌、真菌、原生动物和病毒成分，并能激活免疫反应，是固有免疫与适应性免疫之间的桥梁。TLRs 家族成员不仅可以促进病原体的清除，而且能参与自身免疫病等疾病的发生发展。它们在与免疫应答相关的几种细胞类型上大量表达，如巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞和上皮细胞^[5]。目前，已经在人类中发现了 10 个 TLRs (TLR1-10)。TLRs 根据其位置分为 2 组，TLR 1, 2, 4, 5, 6 和 10 定位于细胞表面；TLR 3, 7, 8 和 9 定位于细胞内区^[6]。这些 TLRs 家族分子识别相应配体，激活下游信号转导通路，触发免疫反应，诱导细胞因子、趋化因子产生，在免疫反应中发挥重要的作用^[7]。

2.1.2 MyD88 的结构与功能 MyD88 是 TLRs 的下游衔接蛋白，在 TLRs 信号通路的信号转导中有非常重要的作用。TLRs 信号通路主要包括 MyD88 依赖性和 MyD88 非依赖性 2 条通路。除 TLR3 外，所有 TLRs 都通过 MyD88 介导下游信号通路。MyD88 蛋白包含 3 个结构域：Toll/ 白细胞介素 1 受体 (TIR) 结构域、中间域和死亡结构域 (death domain, DD)。白细胞介素 1 受体结构域包含 130 个氨基酸，它的作用主要是通过蛋白质的结合来向下游传递信号，而死亡结构域包含 90 个氨基酸，死亡结构域和中间域共同被表达后可与白细胞介素 1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 结合并引发其自磷酸化，继而迅速激活下游 NF-κB 信号通路，促使炎症细胞因子如白细胞介素 1β、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 等的合成、分泌和释放，产生炎症反应，从而对人体的免疫反应产生影响^[8-10]。

2.1.3 NF-κB 的结构与功能 NF-κB 是 Rel 蛋白家族的异源或同源二聚体，NF-κB 家族由 5 个相关的转录因子组成，包括 RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF-κB1 (p50) 和 NF-κB2 (p52)，这些转录因子有以下共同之处：N- 末端 300 个氨基酸 Rel 同源结构域，负责序列特异性 DNA 结合，二聚化和抑制性蛋白质结合。这些蛋白质还包含负责 NF-κB 核易位的核定位序列 (nuclear localization sequence, NLS) 蛋白。RelA、c-Rel 和 RelB 含有 C 端转录激活结构域，转录激活结构域负责 NF-κB 激活后的转录活性，因此

能激活靶基因的表达^[11]。

NF-κB 蛋白能与 B 细胞 κ- 轻链增强子特异性结合，上调多种基因的表达。NF-κB 是一种几乎广泛存在于各种动物细胞内的信号转导通路，响应外界刺激诸如细胞因子、辐射、重金属和病毒。NF-κB 信号通路是调控炎症细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子和诱导型一氧化氮合酶产生的重要通路，在炎症反应、免疫调节、神经元死亡和脱髓鞘等过程中起着重要的调控作用^[12]。NF-κB 信号通路的异常调控可导致多种免疫疾病、慢性炎症和癌症的发生。此外，NF-κB 还与突触可塑性和记忆有关。NF-κB 一般通过 p50 与 p65 结合的异源二聚体起作用^[13]。当一些炎症因子、生长因子和趋化因子 (如白细胞介素 1、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α) 等存在的时候，可以激活 NF-κB，NF-κB 激活 IκB 激酶 (IKK, Inhibitor of Kappa B Kinase) 磷酸化，并通过泛素蛋白酶途径降解，在 IκB 激酶和 NF-κB 复合物解聚之后，通过暴露出其核定位序列，它们会被转运至细胞核内与其相关的 DNA 序列结合，从而启动基因转录并释放细胞因子^[14]。NF-κB 转导途径包括经典通路和非经典通路^[15]，经典的 NF-κB 通路主要是对微生物和促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 信号的响应，可诱导 RelA 或 cRel 包含复合物的活化，并调控促炎基因及细胞生存相关基因的表达。肿瘤坏死因子 α 不能激活非经典的 NF-κB 途径，但是肿瘤坏死因子家族细胞因子淋巴毒素 B、CD40 配体 (CD40L 和 TNFSF3)、B 细胞激活因子 (BAFF 和 TNFSF13B) 和 NF-κB 受体激活剂 (RANKL 和 TNFSF11) 等可以激活，进而导致 RelB/p52 复合体的激活^[16]。

2.2 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路在多发硬化 / 实验性自身免疫性脑脊髓炎发病中的作用

2.2.1 TLRs 的作用 TLRs 是参与病原体识别和宿主防御的受体家族。它们定位于几种免疫相关细胞类型的表面或细胞内，如巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞、少突胶质细胞 (oligodendrocyte, OL)、上皮细胞和内皮细胞等。在多发硬化患者和实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的中枢神经系统中，多种 TLRs 的表达升高。如在多发硬化患者的脑和脊髓中发现了 10 个功能性 TLRs，即 TLR1-TLR10，在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中发现了 12 个活跃的 TLRs，即 TLR1-9 和 TLR11-13^[8]。文章主要聚焦 TLR2 和 TLR4 进行讨论。

TLR2：是一种细胞表面 TLRs，由多种细胞类型表达，如树突状细胞、T 细胞、B 细胞、肥大细胞和上皮细胞。作为一种模式识别受体，TLR2 可以结合多种外源性配体和内源性配体 (主要以内源性危险相关分子模式的形式)，在多发硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病机制中起促进作用；反之，通过使用 DAMPs 抗体抑制 DAMP 信号，则可以减弱实验性自身免疫性脑脊髓炎。当组织损伤或炎症存在时，DAMPs 的表达会间歇性增强，提供了内源性 TLR2 配体来介导疾病的促进作用^[17]。已有证据表明，TLR2 信号参与了多发硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病机制，多发硬化患者的外周血、脑脊液单个核细胞中和脱髓鞘病灶中的 TLR2 水平上调，并在患者的大脑和脑脊液中发现了几种 TLR2 配体，包括高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein 1, HMGB1)，它们可以激活神经元和小胶质细胞中的 TLR2 信号，从而增加白细胞介素 1α、白细胞介素 6、白细胞介素 12、肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ (Interferon-γ, IFN-γ) 等炎症因子的水平^[1]。研究发现，TLR2 可能通过上调 Th1/Th17 细胞的相关反应，诱导 γδ T 细胞，抑制少突胶质细胞成熟，参与多发硬化及实验性自身免疫性脑脊髓炎发病过程^[6]。另有研究表明，TLR2 信号系统对髓鞘的再生发挥抑制作用，如少突胶质前体细胞体外成熟为少突胶质细胞受到 TLR2 的抑制，并且内源性 TLR2 配体透明质酸可能是这种髓鞘再生抑制的相关介质。相反，在溶血卵磷脂诱导脱髓鞘后，TLR2 基因缺失的小鼠 (TLR2^{-/-} 小鼠) 可表现出增强的髓鞘再生能力^[17]。通过这些研究发现在多发硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病过程中，TLR2 的大量表达，促进炎症因子的释放，抑制髓鞘再生，在今后的研究工作中，研究者们可以将抑制 TLR2 的表达作为治疗多发硬化的研究方向。

用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白₃₅₋₅₅ 免疫的实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠脑内，TLR2 表达水平呈时间相关性增高。在大脑中表达 TLR2 的区域，I-κBα、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和肿瘤坏死因子 α 的表达也增加^[18]。几种 TLR2 配体可以下调调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的免疫抑制作用，诱导调节性 T 细胞向

Th17 分化, TLR2 激活可促进 Th17 细胞增殖及分泌 Th17 细胞因子^[19]。除了激活自身免疫性 T 细胞, TLR2 的激活也可以介导促炎因子的分泌, 正五聚蛋白 3(pentraxin-3, PTX3) 是一种在炎症过程中释放的蛋白质, 在组织损伤中发挥着不同的作用, 在 TLR2 激动剂刺激的人类小胶质细胞和巨噬细胞中已经报道了正五聚蛋白 3 的分泌增加^[20]。研究表明, TLR2 缺乏可通过耐受外来抗原保护小鼠免受实验性自身免疫性脑脊髓炎。当患有实验性自身免疫性脑脊髓炎的野生 (wilde type, WT) 小鼠感染呼吸道病原体肺炎链球菌时, 小鼠的实验性自身免疫性脑脊髓炎症状恶化; 然而, 在 TLR2 基因缺陷的小鼠中, 肺炎链球菌的促炎作用消失^[21]。来源于牙龈卟啉单胞菌的磷酸化二氢神经酰胺通过抗原递呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 和降低调节性 T 细胞而显著改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状; 然而, 它们未能在 TLR2 缺陷小鼠中发挥这一作用。同样, TLR2 表达的降低会使疾病朝着良好的预后发展。雷公藤红素是一种从雷公藤根中提取的五环三萜类化合物, 可降低实验性自身免疫性脑脊髓炎的临床评分, 可能是通过减少 TLR2 在脑中的表达^[22]。文章发现髓鞘少突胶质细胞糖蛋白₃₅₋₅₅ 免疫的实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中 TLR2 表达升高, 促炎因子的分泌增多, 而 TLR2 缺乏和 TLR2 表达的降低可以改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状, 使疾病朝着良好的预后发展。

TLR4: 与 TLR2 类似, TLR4 也是一种表面 TLRs, 已被证明参与了多发性硬化的发病机制。当病原体刺激 TLR4 受体后会活化胞内 I κ B 激酶复合体, NF- κ B 转移至核内使小胶质细胞向促炎表型转化, 分泌促炎因子^[23]。TLR4 可以识别不同种类的外源性 PAMPs 和内源性配体, 如脂多糖和坏死细胞。脂多糖起到佐剂的作用, 促进实验性自身免疫性脑脊髓炎的严重程度。在体外, 内毒素通过作用于 Th17 细胞来增加白细胞介素 17 的分泌。脂多糖刺激后, Th1、Th17 细胞中 NF- κ B 的磷酸化水平升高; 脂多糖能刺激抗原提呈细胞分泌多种细胞因子, 如白细胞介素 6、白细胞介素 23、干扰素 γ 和转化生长因子 β 。此外, 脂多糖、结核分枝杆菌和正五聚蛋白 3, 通常用于诱导实验性自身免疫性脑脊髓炎, 已被证明通过 TLR4 途径发挥作用^[2]。

正五聚蛋白 3 上调中枢神经系统中 TLR4 信号中的 P-选择素, 导致淋巴细胞聚集。正五聚蛋白 3 用于实验性自身免疫性脑脊髓炎的诱导, 可以增加血脑屏障的通透性, 防止自身反应性 T 细胞耐受。正五聚蛋白 3 未能诱导 TLR4 缺陷小鼠与实验性自身免疫性脑脊髓炎的淋巴细胞滚动和黏附, 这也表明 TLR4 在实验性自身免疫性脑脊髓炎的诱导中是必需的^[24]。除了正五聚蛋白 3, 另一种名为 Env-ms 的蛋白质被报道通过 TLR4 破坏血脑屏障并促进多发性硬化的发展。Env-ms 是多发性硬化相关反转录病毒的包膜蛋白, 可在大多数多发性硬化患者中发现, 该包膜蛋白可促进脑内皮细胞黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达。细胞黏附分子 1 的增加可促进致病淋巴细胞与血管内皮细胞的黏附, 帮助其跨越血脑屏障。Env-ms 的致病作用依赖于 TLR4, 用小干扰 RNA (siRNA) 敲除 TLR4 可消除 Env-ms 的作用^[25]。一些内源性配体、外源性配体和蛋白质表明 TLR4 在多发性硬化的发病机制中必不可少, TLR4 不仅促进了多发性硬化的发展, 而且敲除 TLR4 基因无法成功建立实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型, 在今后可以通过敲除 TLR4 基因或抑制 TLR4 信号通路的传导, 缓解多发性硬化的发病进程。

多发性硬化患者单个核细胞的 TLR4 表达显著增加, 脑脊液中单核细胞 TLR4 及高迁移率族蛋白 B1 亦显著增加^[26]。表达白细胞介素 17 和白细胞介素 1 的获得性免疫 T 辅助细胞由于具有跨越血脑屏障的能力, 被认为在多发性硬化早期存在着一种潜在的致病作用。有研究显示, 获得性免疫 T 辅助性细胞 Th17 和 Th1 在进入脑组织后, 能够通过 TLR4 识别髓鞘蛋白而被活化, 进而产生促炎细胞因子白细胞介素 6 和白细胞介素 23, 小胶质细胞受到活化的 Th17 和 Th1 细胞分泌的细胞因子的刺激, 这导致它们参与神经炎症反应, 损害和杀死神经元, 从而参与多发性硬化的发病^[27]。其他研究显示, TLRs 配体在脑组织中通过信号传导途径活化 TLRs, 主要包含了 TLR3 和 TLR4, 引起炎症因子干扰素 γ 和白细胞介素 17 水平增高, 就会直接导致多发性硬化的发生^[28]。这些结果表明, TLR4 在多发性硬化中表达升高, 被特异性识别后产生促炎细胞因子, 导致神经炎症反应的发生, 促进多发性硬化的发病进程, 但其具体作用仍需要进一步研究。

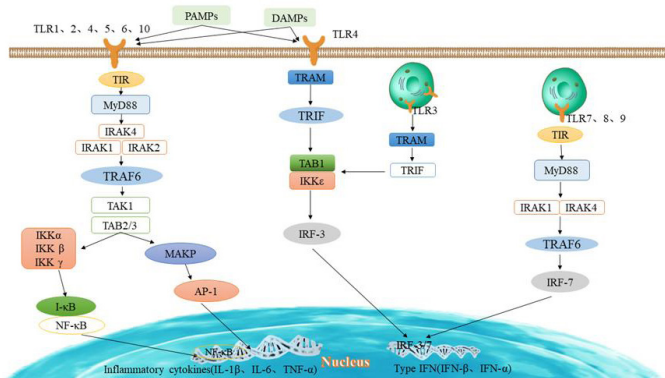
TLR4 基因敲除的小鼠很难建立实验性自身免疫性脑脊髓炎, 并且在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的病变区域, 炎症因子和趋化因子 CCL25 的分泌会减少, Th17 细胞中 CCR9 的表达也会降低, 趋化和迁移能力也会降低, 所以有人认为 TLR4 可能是通过 CCL25/CCR9 信号传导来介导 Th17 的浸润, 从而参与实验性自身免疫性脑脊髓炎的发生^[29]。TLR4 基因敲除后促使星形胶质细胞分泌炎症因子的功能减弱, 且 TLR4^{-/-} 小鼠的实验性自身免疫性脑脊髓炎的临床症状较野生小鼠轻^[2]。在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白₃₅₋₅₅ 免疫后, TLR4^{-/-} 小鼠较野生组体质量减轻变少, 发病时间延长, 神经功能改善, 炎症细胞浸润减少, 髓鞘脱落减少, 髓鞘碱性蛋白表达升高, 提示 TLR4 基因敲除可显著缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎带来的影响^[30]。

然而, 其他研究显示了不同的结果, 如在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白₃₅₋₅₅ 诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中, TLR4^{-/-} 小鼠的症状较野生型小鼠更加严重, 而且树突状细胞和辅助性 T 细胞高表达白细胞介素 6 和白细胞介素 23^[31], TLR4^{-/-} 小鼠的 Th17 细胞数量增加、血清白细胞介素 17 水平升高, 且脾脏单个核细胞中白细胞介素 6 和白细胞介素 23 的表达也增加^[32]。因此, 大多数的研究结果均表明 TLR4 基因在实验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型发病中至关重要, TLR4 基因敲除后可显著缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎带来的各种影响, TLR4 基因敲除后在多发性硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎是否具有有害作用, 还需在未来的研究中进行进一步验证。

2.2.2 MyD88 的作用 MyD88 是 TLRs 和白细胞介素 1 受体家族的下游衔接子。MyD88 将 TLRs 家族成员与白细胞介素 1R 相关激酶家族联系起来。MyD88 的激活导致 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶和激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 的激活, 这些信号分子的激活促进促炎细胞因子如白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 和干扰素 α 的产生^[2]。在神经元中, 白细胞介素 1 β 的激活依赖于两条信号通路, 一条是 MyD88 依赖性, 可导致炎症; 另一条是 MyD88 非依赖性, 具有神经保护作用。当 TLRs 识别病原体相关分子模式或危险相关分子模式时, MyD88 的死亡结构域与白细胞介素 1 受体相关激酶 4 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK-4) 的死亡结构域相互作用, 形成 MyD88-IRAK-4 复合物, 募集白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1) 和白细胞介素 1 受体相关激酶 2 (interleukin-1 receptor-associated kinase 2, IRAK-2), 导致白细胞介素 1 受体相关激酶的磷酸化。白细胞介素 1 受体相关激酶在磷酸化后离开 MyD88 并与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor correlated-factor 6, TRAF6) 相互作用。然后, 肿瘤坏死因子受体相关因子 6 可诱导人转化生长因子激酶 1 和转化生长因子激酶 1 结合蛋白 (TAB)2 和 3 的激活, 因此通过磷酸化 I- κ B (I κ B) 激活了 NF- κ B 信号传导途径。I κ B 的磷酸化导致其本身的泛素化和降解, 以及随后的 NF- κ B 向细胞核的释放和易位^[33-34]。此外, 转化生长因子激酶 1 还可以激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K), 这些下游激酶和通路的激活导致一连串炎症反应^[2]。

MyD88 非依赖信号通路则是通过调节蛋白 Toll 受体相关的干扰素激活蛋白直接与 TLR3 结合, 激活 NF- κ B 和干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor-3, IRF-3), 诱导干扰素 β (interferon β , IFN- β) 产生^[15], TLR4 依赖于 Toll 受体相关的分子活化的 Toll 受体相关的干扰素激活蛋白, Toll 受体相关的干扰素激活蛋白可与肿瘤坏死因子受体相关因子 3 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 相互作用。肿瘤坏死因子受体相关因子 6 与受体互作蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIP1) 的活化可诱导 NF- κ B 的核易位, 肿瘤坏死因子受体相关因子 3 与 TBK1/IKKi 的相互作用使干扰素调节因子 3 磷酸化, 导致其转位到细胞核并启动干扰素 γ 的产生, 具体的信号通路见图 3^[35]。

由于 MyD88^{-/-} 小鼠的先天免疫系统严重不足, 对 TLRs 的特异性配体如脂多糖、肽多聚糖、脂蛋白、抗病毒化合物、CpG DNA 和鞭毛蛋白等无反应^[36]。MyD88^{-/-} 小鼠的巨噬细胞也不能响应脂多糖产生炎症细胞因子, 因此, MyD88^{-/-} 小鼠已被广泛用作细菌病原体易感模型^[37]。至于实验性自身免疫性脑脊髓炎模型, 研究发现 MyD88^{-/-} 小鼠完全抗实验性自身免疫性脑脊髓炎^[36], 说明 MyD88 在实验性自身免疫性脑脊



图注: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 位于细胞表面。当 TLRs 识别 PAMPs 或 DAMPs 时, MyD88 与 IRAK-4 相互作用, 形成 MyD88-IRAK-4 复合物, 募集 IRAK-1 和 IRAK-2, 导致 IRAKs 的磷酸化, IRAKs 在磷酸化后与 TRAF6 相互作用, TRAF6 诱导 TAK-1 和 TAB2/3, 激活 IκB 和 MAPK, IκB 和 MAPK 的激活导致 NF-κB 和 AP-1 向细胞核移位。TLR3, TLR7, TLR8 和 TLR9 位于细胞内体。这些 TLRs 的刺激导致 MyD88, IRAK4, IRAK1 和 TRAF6 的募集, IRF-7 向细胞核移位。TLR3 和部分 TLR4, 募集 TRAM 和 TRIF, TRIF 还可通过激活 IKKε/TAB1 复合体和 IRF-3 来诱导 IFN 的产生。TLRs 信号通路的传导, 引起 NF-κB 的活化, 诱导 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎性细胞因子的分泌和 I 型干扰素 IFN-α 和 IFN-β 的表达。PAMPs 为病原体相关分子模式; TRAM 为 TRIF 相关衔接分子; DAMPs 为危险相关分子模式; TRAF 为肿瘤坏死因子受体相关因子; TIR 为 Toll/白细胞素 1 受体; TAB1 为 TGF-β 活化激酶 1 结合蛋白 1; IRAK 为白细胞素 1 受体相关激酶; IKKε 为 κB 激酶 ε 抑制因子; TRIF 为 TIR 结构域衔接蛋白; IRF-3 为干扰素调节因子 3; TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6; IRF-7 为干扰素调节因子 7; TAK1 为转化生长因子激酶 1; IL-1β 为白细胞素 1β; TAB2/3 为 TAK1 结合蛋白 2/3; IL-6 为白细胞素 6; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶; TNF-α 为肿瘤坏死因子 α; I-κB 为 IκB 激酶; IFN-β 为干扰素 β; AP-1 为激活蛋白 1; IFN-α 为干扰素 α。

图 3 | TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路

髓炎的发病机制中是必不可少的。在 MyD88 缺失的 PLP TCR 转基因小鼠中, MyD88 非依赖的先天性免疫信号对髓鞘反应性 T 细胞的启动和自发产生实验性自身免疫性脑脊髓炎至关重要^[38]。MyD88^{-/-} 小鼠无法识别 TLRs 的特异性配体产生先天免疫反应, 也无法产生炎性细胞因子, 因此 MyD88 的免疫信号在实验性自身免疫性脑脊髓炎发病中是至关重要的。

2.2.3 NF-κB 的作用 NF-κB 是一种多向调控的核转录因子, 在 TLR4 介导炎症反应中发挥着非常重要的作用。TLR4 可通过 MyD88 依赖和 MyD88 非依赖途径活化 NF-κB, 调节白细胞素 2、白细胞素 1β、肿瘤坏死因子 α 等一系列炎症因子的表达, 使小胶质细胞向促炎表型极化, 产生大量炎症因子, 包括促炎细胞因子、趋化因子、活性氧和活性氮^[11], 它们会加剧炎症并导致中枢神经系统脱髓鞘和神经变性。在多发硬化患者中, TLR4 主要表达在小胶质细胞上, 在损伤后明显上调, 上调的 TLR4 与配体结合后形成二聚体发生活化, 并通过 MyD88 依赖性和非依赖性的途径活化 NF-κB。由 TLR4 与 NF-κB 组成的 TLR4/NF-κB 信号轴可以激活肿瘤坏死因子 α、白细胞素 1、白细胞素 6、Cox2 的转录, 从而促进炎性因子分泌及诱导 Th17 极化, 被活化的 Th17 细胞会分泌大量炎症因子如白细胞素 17。而白细胞素 17 可以招募单核细胞和中性粒细胞, 抵达炎症部位, 使白细胞素 1β 和肿瘤坏死因子 α 的分泌增加, 协同白细胞素 17 进一步加剧神经炎症反应^[39]。NF-κB 使促炎型小胶质细胞进一步介导细胞因子风暴和氧化应激, 也可以形成 TLR4/NF-κB 信号轴激活炎性分子的转录, 分泌大量炎症因子, 神经炎症恶化, 促进了疾病的进程。

2.3 靶向 TLRs、MyD88、NF-κB 治疗多发硬化 由于大量的研究已经证实了 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路在多发硬化发病机制中的重要作用, 因而特异性地靶向 TLRs、MyD88、NF-κB 进行免疫干预可能在未来成为多发硬化治疗的靶点。通过阅读文献发现了 TLRs、MyD88、NF-κB 的拮抗剂或抑制剂, 可以通过不同的信号通路和途径, 来缓解动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状, 文章总结了 TLRs、

MyD88、NF-κB 的拮抗剂和抑制剂药物名称及其作用机制^[40-49], 具体内容汇总见表 1。

表 1 | 靶向 Toll 样受体 (TLRs)、髓样分化因子 88(MyD88) 和核转录因子 κB(NF-κB) 信号通路治疗多发硬化的拮抗剂、抑制剂药物和作用机制汇总

第一作者	发表年份	药物名称	作用机制	结论	应用意义
RINNE ^[40]	2020	Mitoxantrone	抑制 TLR4 通路	减少小胶质细胞中促炎因子分泌	通过 TLR4 确定了 Mitoxantrone 及其衍生物的新作用机制, 确定他们为新型的 TLR4 小分子抑制剂
LI ^[41]	2013	1, 25(OH) ₂ D ₃	抑制 TLR8 信号通路	降低 TLR8 靶基因表达	证明 1, 25(OH) ₂ D ₃ 调节实验性自身免疫性脑脊髓炎中 TLR8 的表达和信号传导, 从而抑制 TLR8 介导的炎症反应
GOOSHE ^[44]	2014	BB 环诱饵肽	抑制 MyD88 依赖性信号传导	发现抑制 TLR 的下游通路的依赖性信号传导	可能是治疗多发硬化的新方法
DISHON ^[45]	2018	C(MyD 4-4)	阻止 MyD88 二聚化	降低多发硬化小鼠模型实验性自身免疫性脑脊髓炎临床疾病的严重程度	发现使用 c(MyD4-4) 调节 MyD88 依赖性信号是降低自身免疫性中枢神经系统疾病先天免疫炎症的潜在治疗策略
KIELIAN ^[46]	2003	15d-PGJ2	抑制 NF-κB 的活性	阻止实验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型的发展	进一步证明 15d-PGJ2 可以通过 PPAR 独立机制影响 NF-κB 活性
CURRAN ^[47]	2005	R(+)-WIN55, 212-2	抑制 NF-κB 的激活	控制促炎细胞因子转录	通过研究发现了 R(+)-WIN55, 212-2 在多发硬化症中的抗炎和治疗作用的分子基础
MCGUIRE ^[48]	2016	DMF	抑制 NF-κB 活化	调节炎症细胞因子的产生	DMF 已被证明可以减少 T 细胞数量、抑制 NF-κB 介导的转录并激活 Nrf2 通路
ZHANG ^[49]	2021	TMP	抑制 NF-κB 信号传导	减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状和脱髓鞘	证明 TMP 通过激活 STAT3/SOCS3 和抑制 NF-κB 信号通路来调节小胶质细胞极化, 从而保护血液脊髓屏障的完整性

TLR4 拮抗剂 Mitoxantrone 及其衍生物 pixantrone 和 mitoxantrone (2-hydroxyethyl) piperazine 可抑制 NF-κB 活化, 并减少原代小胶质细胞中的促炎因子如肿瘤坏死因子 α 的产生^[40]。LI 等^[41] 发现在小鼠模型实验性自身免疫性脑脊髓炎诱导前后应用 1, 25(OH)₂D₃ 可有效减少脊髓炎症细胞因子表达, TLR8 的抑制剂 1, 25(OH)₂D₃ 不仅通过抑制 TLR8 基因转录活性降低了 TLR8 基因的转录水平, 而且通过抑制 TLR8 信号通路的不同阶段, 显著降低 TLR8 靶基因肿瘤坏死因子 α 和白细胞素 1β 的表达。TLRs 拮抗剂与 TLRs 激动剂具有相似的结构, 其中一些是从化合物文库中挑选出来的抗 TLRs 的单抗或小分子拮抗剂, 它们结合特定的 TLRs 结构域, 与 TLRs 激动剂竞争, 抑制 TLRs 激动剂与其受体的结合, 并阻断信号传导^[42]。此外, 它们还促进轴突的保护和少突胶质前体细胞的渗透, 以修复受损的髓鞘^[43]。由于 MyD88 对大多数 TLRs(除了 TLR3 和部分 TLR4) 是必需的, 因此抑制 MyD88 对多发硬化有治疗效果。例如, MyD88 的短形式 (sMyD88) 可以通过阻止白细胞素受体相关激酶 1 磷酸化来抑制 TLR/MyD88 信号传导。BB 环诱饵肽通过干扰 MyD88 TIR 结构域或全长 MyD88 抑制 TLR/MyD88 信号通路^[44]。DISHON 等^[45] 研究发现 MyD88 的抑制剂 c(MyD 4-4) 以特定的方式阻断 MyD88, 并通过阻止 MyD88 二聚化来抑制 MyD88 功能, 用 c(MyD 4-4) 治疗小鼠可降低小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型临床疾病的严重程度, 研究也发现 c(MyD4-4) 抑制自身免疫性 Th1/Th17 细胞的分化并改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状, 为 MyD88 的抑制作用在该疾病中的治疗潜力建立了证据。

已经有研究证明 PPAR 激动剂 (包括 15d-PGJ2) 抑制了 NF-κB 的活性, 15d-PGJ2 通过抑制响应炎症刺激的 IKK 激活, 阻止 I-κB 降解, 从而防止 NF-κB 的核转位和 15d-PGJ2 以 PPAR-γ 非依赖性方式直接抑制 NF-κB



与 NF- κ B DNA 反应元件的结合两种途径抑制了 NF- κ B 的活性^[46]。抑制剂 R(+)-WIN 55, 212-2 通过抑制 NF- κ B 的激活阻断白细胞介素 1 的信号通路^[47]。DMF(Dimethyl fumarate) 抑制 NF- κ B 和 ERK1/2 活化, 导致促炎细胞因子的减少^[48]。TMP(tetramethylpyrazine) 通过抑制 NF- κ B 信号传导途径来调节小胶质细胞从 M1 表型到 M2 表型的极化, 减少促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β) 的分泌并增加来自干扰素 γ 刺激的 BV-2 小胶质细胞的抗炎细胞因子(白细胞介素 4、白细胞介素 10) 的分泌, 来减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状和髓鞘^[49]。文章发现 TLRs、MyD88、NF- κ B 的拮抗剂或抑制剂都可以通过抑制相应信号通路的传导, 减少促炎细胞因子的表达, 减轻神经炎症反应, 延缓疾病的进程, 在今后可以通过特异性靶向 TLRs、MyD88、NF- κ B 来缓解多发性硬化的临床症状, 见表 1。

此外, 几种针对 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的拮抗剂已被证明对系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣和结肠炎的临床前模型有治疗作用^[2]。如 T2.5 是一种针对 TLR2 的中和抗体, 已被证明可以预防 TLR2 配体引起的败血症^[50]。TLR7 和 TLR9 的抑制剂 IMO-3100 可以减少系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣和高脂血症等小鼠模型中疾病的表现^[42, 51]。综上所述, 尽管大多数抑制剂、拮抗剂仍处于临床前研究阶段, 但它们在自身免疫性和炎症性疾病中的应用前景非常广泛, 成为临床治疗的候选药物。

2.4 影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路治疗多发性硬化的药物 除上述 TLRs、MyD88、NF- κ B 的拮抗剂或抑制剂可以缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的髓鞘脱失外, 许多实验也表明影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的药物也可以治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎, 研究类型主要包括细胞实验和动物实验, 细胞实验以星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞作为实验模型, 动物实验主要以髓鞘少突胶质细胞糖蛋白₃₅₋₅₅ 多肽和双环己酮草酰二胺诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎模型为实验模型^[52-61], 具体的药物实验模型相关研究进展见表 2。

表 2 | 影响 Toll 样受体 (TLRs)/ 髓样分化因子 88(MyD88)/ 核转录因子 κ B(NF- κ B) 信号通路的药物实验模型汇总

药物类型	具体药物	研究类型	实验模型
Rho 激酶抑制剂	法舒地尔 ^[52]	细胞实验	体外培养新生 C57BL/6 小鼠大脑皮层星形胶质细胞
	法舒地尔 ^[53]	动物实验	髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 ₃₅₋₅₅ 多肽诱导的 C57BL/6 小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
	法舒地尔 C11 ^[54]	动物实验	髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 ₃₅₋₅₅ 多肽诱导的 C57BL/6 小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
丙酮酸乙酯	丙酮酸乙酯 ^[55]	动物实验	含 0.2% 双环己酮草酰二胺饲料喂养的 C57BL/6 小鼠模型
	丙酮酸乙酯 ^[56]	动物实验	用大鼠骨髓匀浆在磷酸盐缓冲液 (50%) 中与等体积 CFA 混合, 并添加结核分枝杆菌 (5 mg/mL) 诱导的 DA 大鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
中药的活性成分	淫羊藿总黄酮 ^[57]	细胞实验 / 动物实验	小鼠小胶质细胞、C57BL/6 小鼠的原代小胶质细胞和小鼠骨髓来源的巨噬细胞; 含体积分数 0.2% 双环己酮草酰二胺饲料喂养的 C57BL/6 急性模型
	黄芪甲苷 ^[58]	动物实验	髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 ₃₅₋₅₅ 多肽诱导的 C57BL/6 小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
	雷公藤红素 ^[52]	动物实验	等量生理盐水和完全弗氏佐剂 (含 4 mg/mL 热灭活结核分枝杆菌和 30 μ g 甲胎蛋白) 100 μ L 乳剂免疫的 SD 大鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
中药方剂	补阳还五汤 ^[59]	动物实验	髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 ₃₅₋₅₅ 诱导的 C57BL/6 小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
	补阳还五汤 ^[60]	动物实验	髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 ₃₅₋₅₅ 诱导的 C57BL/6 小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
	益肾达络饮 ^[61]	动物实验	将 100 μ L 抗原蛋白脂蛋白 139-151 水溶液 (含 PLB139-151 150 μ g) 与 100 μ L 完全福氏免疫佐剂混合诱导 SJL/J 小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型

2.4.1 Rho 激酶抑制剂 目前, 临床使用的大多数药物只能缓解多发性硬化的症状, 不能阻止疾病进程。因此, 了解多发性硬化的炎症反应的细胞和分子机制, 从而寻找真实有效的干预靶点, 提高疾病的预防

和治疗效果是迫切需要解决的实际问题。张慧宇等^[52]发现 Rho 激酶 (Rho-associated coiled-coil containing kinases, ROCK) 抑制剂法舒地尔 (Fasudil) 能通过阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制脂多糖诱导的星形胶质细胞活化和炎症反应, 抑制促炎因子一氧化氮、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的分泌, 增加抑炎因子白细胞介素 10 和白细胞介素 4 的分泌, 发挥神经保护作用。侯绍蔚等^[53]发现法舒地尔腹腔内给药能使实验性自身反应性脑脊髓炎模型小鼠的临床症状得到显著改善, NF- κ B 表达水平降低, 炎症浸润及髓鞘脱落减少。FSD-C11 是法舒地尔的衍生物, 作为一种新型的 Rho 激酶抑制剂药物, 可通过抑制 Toll 样受体的表达干预治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎, 抑制外周免疫系统产生炎症因子, 提高保护性细胞因子, 降低中枢神经系统中 M1 型巨噬细胞的诱导型一氧化氮合酶水平, 提高 M2 型巨噬细胞精氨酸酶 1(Arginase 1, Arg-1) 的表达水平, 促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变, 控制中枢神经系统中炎症细胞的浸润, 进而缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎的临床症状^[54]。这些研究表明, Rho 激酶抑制剂法舒地尔及其衍生物也可以通过影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路发挥作用, 两个信号通路之间可能通过交互作用共同参与疾病的进程, 为今后的研究提供了新思路。

2.4.2 丙酮酸乙酯 HE 等^[55]发现丙酮酸乙酯 (Ethyl pyruvate, EP) 诱导小胶质细胞出现 M2 表型, 表现为诱导型一氧化氮合酶 / 肿瘤坏死因子 α 降低, 精氨酸酶 1/ 白细胞介素 10 升高, 同时可以显著地抑制小胶质细胞在髓鞘中聚集, 降低 TLR4/p-NF- κ B/p65 和白细胞介素 1 β 和白细胞介素 6 的表达, 从而抑制小胶质细胞介导的神经炎症。MILJKOVIC 等^[56]发现丙酮酸乙酯抑制了小胶质细胞和星形胶质细胞中转录因子 NF- κ B 的激活。这些研究表明丙酮酸乙酯可能通过影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路抑制神经胶质细胞的功能改善炎症微环境, 并以此缓解髓鞘脱失, 但是缺少直接的证据, 还需要通过实验进行验证。

2.4.3 中药的活性成分 韩庆贤等^[57]发现淫羊藿总黄酮可以抑制机体和体外的炎症反应, 并可以显著降低 TLR4、NF- κ B 的表达, 同时还可以增加抑炎因子白细胞介素 10 和转化生长因子 β 的表达, 从而减轻炎症反应, 起到保护髓鞘的作用。刘建春等^[58]发现黄芪甲苷通过抑制 TLR4、MyD88、NF- κ B/p65 的表达, 通过调控 Th17 和调节性细胞的平衡, 减轻发病程度, 可以有效缓解动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎病情, 并对炎性细胞进行抑制, 有望作为多发性硬化等自身免疫疾病的治疗药物。ABDIN 等^[22]发现雷公藤红素能降低实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床评分和大脑中蛋白 TLR2 的表达。由此可见多种中药活性成分减轻炎症反应的机制都与 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路相关, 可以为中药药效物质的研究提供思路。

2.4.4 中药方剂 杨春彦^[59]发现补阳还五汤能抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的激活及炎症因子的分泌。王晓庆等^[60]研究发现补阳还五汤能通过抑制 ROCK II / TLR4/NF- κ B 炎症通路和调节外周 CD4⁺T 细胞亚群比例, 从而发挥其抗炎和调节免疫作用, 减轻动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病程度。中药复方益肾达络饮通过抑制 NF- κ B 细胞信号通路的传导, 改善实验性自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠神经功能损伤, 有效降低实验性自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠的复发率^[61]。因此, 中药方剂补阳还五汤和益肾达络饮均可以通过影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路的传导, 减少炎症因子分泌, 发挥抗炎作用, 减轻临床症状, 为中医验方方临床治疗多发性硬化提供了理论依据。

在多发性硬化的发生发展过程中, 许多中药及西药对 TLRs/MyD88/NF- κ B 通路都有一定的影响, 他们通过抑制信号通路的传导或降低 TLR4、MyD88 及 NF- κ B 的表达, 抑制炎症反应, 发挥神经保护作用, 减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的发病程度, 具体的药物作用机制见表 3, 为今后多发性硬化的临床治疗提供理论基础和实验依据, 通过综述关于中药的活性成分和中药复方影响信号通路的药物, 为今后的研究提供了方向, 同时也为中医药开发治疗疾病提供了新的思路方法。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 研究表明, 中枢神经系统的浸润白细胞和驻留细胞 (包括巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞等) 可表达几种 TLRs, 尤其是 TLR2 和 TLR4, 在多发性硬化患者和实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中的表达

表 3 | 影响 Toll 样受体 (TLRs)/ 髓样分化因子 88 (MyD88)/ 核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路治疗多发硬化中的中、西药研究汇总

研究者	发表年份	药物名称	作用机制	结论	应用意义
侯绍蔚 ^[53]	2012	法舒地尔	抑制脊髓 NF- κ B 表达	改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状, 减轻中枢神经系统的炎症浸润	通过采用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白多肽诱导的慢性模型研究出法舒地尔治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎的细胞分子机制
关东升 ^[61]	2012	益肾达络	抑制 NF- κ B 细胞信号通路	降低实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠神经功能损伤, 减少复发	研究发现益肾达络通过调节 NF- κ B 细胞信号通路影响实验性自身免疫性脑脊髓炎模型
ABDIN ^[22]	2014	雷公藤红素	降低 TLR2 的表达	可改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床评分, 抑制复发	通过实验为使用雷公藤红素治疗多发硬化症提供了有希望的临床前证据和结论
MILIKOVIC ^[66]	2015	丙酮酸乙酯	抑制了星形胶质细胞中 NF- κ B 的激活	保护小鼠免受髓鞘丢失的影响	研究发现丙酮酸乙酯对实验性自身免疫性脑脊髓炎体内影响, 治疗可延迟和缩短第一次复发, 降低临床评分, 而第二次发作则完全消失
于婧文 ^[54]	2016	法舒地尔	抑制 TLR4 信号通路的激活和外周免疫系统炎症因子的分泌	控制中枢神经系统炎症细胞浸润, 改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的临床症状	研究发现法舒地尔 -C11 在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的中枢及外周免疫调节机制
杨春彦 ^[59]	2016	补阳还五汤	抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活和炎症因子的分泌	减轻炎症反应	研究发现黄芪甲苷可以对多发硬化的治疗提供理论和实验依据, 同时也为中医药开发治疗疾病提供了思路方法
王晓庆 ^[60]	2017	补阳还五汤	抑制 ROCK II / TLR4/NF- κ B 炎症通路和调节外周 CD4+T 细胞亚群比例	减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的发病程度	通过观察益气活血法的代表方补阳还五汤对实验性自身免疫性脑脊髓炎的干预治疗, 为临床应用益气活血法防治中枢神经系统自身免疫性疾病提供实验依据
张慧宇 ^[52]	2018	法舒地尔	阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制星形胶质细胞活化及炎症反应	发挥神经保护作用, 减轻炎症反应	通过体外研究发现法舒地尔对脂多糖诱导的星形胶质细胞活化以及释放炎症因子的具体作用机制
HE ^[55]	2019	丙酮酸乙酯	诱导小胶质细胞出现抗炎症 M2 表型; 降低 TLR4/p-NF- κ B/p65 表达, 抑制小胶质细胞介导的神经炎症	减轻神经炎症反应	证明丙酮酸乙酯可以改善双环己酮草酰二胺诱导的脱髓鞘小鼠导致的行为表现和脱髓鞘, 丙酮酸乙酯可能有益于多发硬化或脱髓鞘病变
刘建春 ^[58]	2020	黄芪甲苷	抑制 TLR4、Myd88、NF- κ B/p65 的表达	缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的发病程度, 减轻炎症反应	研究发现黄芪甲苷是一种潜在的治疗多发硬化等自身免疫性疾病的药物
韩庆贤 ^[57]	2022	淫羊藿总黄酮	降低 TLR4、NF- κ B 的表达, 增加抗炎因子的表达	减轻炎症反应, 保护髓鞘	研究淫出羊藿总黄酮对炎症反应的关键调节因子 TLR4/NF- κ B 的影响是非常重要的, 发现了天然产物对脱髓鞘疾病有潜在的治疗价值

升高, 诱导了神经炎症的恶化, 促使神经元凋亡和髓鞘脱落, 是治疗多发硬化重要靶点。但相关研究还停留在动物模型, 且具体的作用机制还没有研究清楚, 安全性也存在问题, 还需要后来的人们继续在这个方向上做关于治疗药物与疾病关系的研究。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 在阐明 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路在多发硬化作用的基础上, 综述了靶向和影响此信号通路治疗疾病的药物, 如 c(MyD 4-4) 是 MyD88 的抑制剂可缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的髓鞘丢失^[45]。此外, 中药的活性成分如黄酮类和萜类、中

药复方如补阳还五汤也可通过影响 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎, 这为寻找靶向 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路治疗多发硬化的药物指明方向。

3.3 综述的局限性 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路在多发硬化患者和实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中的活性增强, 影响了与疾病进程相关的巨噬细胞, 星形胶质细胞、T 细胞、神经元和少突胶质细胞等的表型和功能。文章主要阐述了 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路在疾病中的异常活化的和它在疾病中的作用, 并没有就信号通路在各种细胞中的作用及机制进行论述。

3.4 综述的重要意义 文章首先论述了 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路在多发硬化患者和实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中的广泛活化及其在疾病进程中的重要作用, 阐明了其作为多发硬化治疗靶点的重要意义。其次, 文章总结了影响和靶向 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的药物, 尤其是关于中药活性成分和中药复方对 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响, 一方面丰富了靶向 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路药物的筛选库, 另一方面为中医药效物质的研究提供了另一种可能。

3.5 课题专家组对未来的建议 巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞等共同参与了多发硬化的发生和发展。因此, 课题组现在的研究方向主要是神经胶质细胞及其相互作用对髓鞘脱落的影响和作用机制。今后可通过研究 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路在这些细胞中的作用筛选和研究相关的治疗药物, 为靶向 TLRs/MyD88/NF- κ B 的治疗多发硬化的药物开发提供理论依据。

作者贡献: 文章设计者为陈莹。陈莹和夏天晴撰写论文。资料收集者为滑键林、殷金珠、宋丽娟和王青。尉杰忠、黄建军和马存根审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] KUMAR V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol.* 2019;332:16-30.
- [2] ZHENG C, CHEN J, CHU F, et al. Inflammatory role of TLR-MyD88 signaling in multiple sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2020;12:314.
- [3] 赵佳莹, 申艳佳, 杨冉, 等. 多发硬化药物研发中动物模型研究进展及应用 [J]. *中国药理学通报*, 2022,38(6):801-806.
- [4] 邹永杰, 董哲. Toll 样受体 4 在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016,22(13):2516-2519.
- [5] FERNANDEZ-PAREDES L, DE DIEGO RP, DE ANDRES C, et al. Close encounters of the first kind: innate sensors and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(1):101-114.
- [6] 姜昊, 董蕾, 秦斌, 等. Toll 样受体 7 在人胃癌细胞株中的表达及其激动剂诱导 SGC-7901 细胞发生凋亡的实验研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2014,34(11):1606-1610.
- [7] 白自然, 林倩, 余雨迪, 等. Toll 样受体对 T 细胞功能及代谢的影响 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022,49(7):1218-1225.
- [8] 郭鹏, 张含, 李长菲, 等. Toll 样受体通路调节 Tregs 功能的研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2020,36(9):1701-1712.
- [9] 李依晓, 鲁元, 王旭, 等. Toll 样受体家族在神经炎症性疾病中的作用机制研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2022,31(16):1602-1607.
- [10] 李红梅, 王显. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对动脉粥样硬化性心血管疾病的相关性研究进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017,9(9): 1132-1134.
- [11] YUE Y, STONE S, LIN W. Role of nuclear factor κ B in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neural Regen Res.* 2018; 13(9):1507-1515.

- [12] DING ZB, SONG LJ, WANG Q, et al. Astrocytes: a double-edged sword in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2021;16(9):1702-1710.
- [13] 张振武, 黄绍农, 凌地洋, 等. 延胡索甲素调节 NMDAR/NF- κ B 介导的信号通路对利水平诱导纤维肌痛大鼠的作用及机制研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2020,32(6):14-18.
- [14] 杨宏鹏, 张首国, 曹莹, 等. Toll 样受体相关疾病研究进展 [J]. *科学技术与工程*, 2022,22(35):15427-15435.
- [15] 贾国泉, 沈桂权, 张权, 等. Toll 受体介导的 MyD88/IRAK1/NF- κ B 研究 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2017,2(2):104-107, 111.
- [16] LAWRENCE T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(6):a001651.
- [17] WASKO NJ, NICHOLS F, CLARK RB. Multiple sclerosis, the microbiome, TLR2, and the hygiene hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102430.
- [18] ZEKKI H, FEINSTEIN DL, RIVEST S. The clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis is associated with a profound and sustained transcriptional activation of the genes encoding toll-like receptor 2 and CD14 in the mouse CNS. *Brain Pathol.* 2002;12(3):308-319.
- [19] REYNOLDS JM, PAPPU BP, PENG J, et al. Toll-like receptor 2 signaling in CD4(+) T lymphocytes promotes T helper 17 responses and regulates the pathogenesis of autoimmune disease. *Immunity.* 2010;32(5):692-702.
- [20] UMMENTHUN K, PEFFEROEN LA, FINARDI A, et al. Pentraxin-3 is upregulated in the central nervous system during MS and EAE, but does not modulate experimental neurological disease. *Eur J Immunol.* 2016;46(3):701-711.
- [21] HERRMANN I, KELLERT M, SCHMIDT H, et al. Streptococcus pneumoniae infection aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis via toll-like receptor 2. *Infect Immun.* 2006;74(8):4841-4848.
- [22] ABDIN AA, HASBY EA. Modulatory effect of celestrol on Th1/Th2 cytokines profile, TLR2 and CD3+ T-lymphocyte expression in a relapsing-remitting model of multiple sclerosis in rats. *Eur J Pharmacol.* 2014;742:102-112.
- [23] 丁智斌, 宋丽娟, 王青, 等. 从动物模型的视角研究多发性硬化髓鞘保护和再生的小胶质细胞靶点 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022,38(6):753-757.
- [25] DUPERRAY A, BARBE D, RAGUENEZ G, et al. Inflammatory response of endothelial cells to a human endogenous retrovirus associated with multiple sclerosis is mediated by TLR4. *Int Immunol.* 2015, 27(11):545-553.
- [26] 马成东, 胡全忠. Toll 样受体 4 与神经系统疾病 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016,16(57):59-60,63.
- [27] LEITNER GR, WENZEL TJ, MARSHALL N, et al. Targeting toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2019;23(10):865-882.
- [28] MCCARTHY GM, BRIDGES CR, BLEDNOW YA, et al. CNS cell-type localization and LPS response of TLR signaling pathways. *F1000Res.* 2017;6:1144.
- [29] 刘欣, 邵卫, 陈国华. 中医药靶向 TLRs 治疗中枢神经系统疾病研究进展 [J]. *中医学报*, 2022,50(3):108-113.
- [30] 韩晶晶, 张英, 姚瑞芹, 等. 敲除 toll 样受体 4 基因对小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2022,38(3):287-292.
- [31] MARTA M, ANDERSSON A, ISAKSSON M, et al. Unexpected regulatory roles of TLR4 and TLR9 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2008;38(2):565-575.
- [32] MARTA M, MEIER UC, LOBELL A. Regulation of autoimmune encephalomyelitis by toll-like receptors. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):506-509.
- [33] 张娟, 尚德静. Toll 样受体 4(TLR4) 信号通路及其靶向药物的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021,37(7):657-662.
- [34] 李易水, 储心乔, 彪雅宁, 等. 当归芍药散对非酒精性脂肪肝大鼠 TLR4/MyD88/JNK 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(17):24-31.
- [35] LIU Y, YIN H, ZHAO M, et al. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47(2):136-147.
- [36] PEINZ M, GARBE F, SCHMIDT H, et al. Innate immunity mediated by TLR9 modulates pathogenicity in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2006;116(2):456-464.
- [37] KAWAI T, AKIRA S. TLR signaling. *Semin Immunol.* 2007;19(1):24-32.
- [38] WEXLER AG, FRIELLE C, BERRY G, et al. The innate immune adaptor MyD88 is dispensable for spontaneous autoimmune demyelination in a mouse model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2013;255(1-2):60-69.
- [39] ZHOU Y, CUI C, MA X, et al. Nuclear factor κ B (NF- κ B)-mediated inflammation in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:391.
- [40] RINNE M, MATLIK K, AHONEN T, et al. Mitoxantrone, pixantrone and mitoxantrone (2-hydroxyethyl)piperazine are toll-like receptor 4 antagonists, inhibit NF- κ B activation, and decrease TNF- α secretion in primary microglia. *Eur J Pharm Sci.* 2020;154:105493.
- [41] LI B, BAYLINK DJ, DEB C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses TLR8 expression and TLR8-mediated inflammatory responses in monocytes in vitro and experimental autoimmune encephalomyelitis in vivo. *PLoS One.* 2013;8(3):e58808.
- [42] GAMBUZZA M, LICATA N, PALELLA E, et al. Targeting toll-like receptors: emerging therapeutics for multiple sclerosis management. *J Neuroimmunol.* 2011;239(1-2):1-12.
- [43] CHURCH JS, MILICH LM, LERCH JK, et al. E6020, a synthetic TLR4 agonist, accelerates myelin debris clearance, schwann cell infiltration, and remyelination in the rat spinal cord. *Glia.* 2017;65(6):883-899.
- [44] GOOSHE M, ALEYASIN AR, ABDOLGHAFFARI AH, et al. Toll like receptors: a new hope on the horizon to treat multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1277-1279.
- [45] DISHON S, SCHUMACHER A, FANOUS J, et al. Development of a novel backbone cyclic peptide inhibitor of the innate immune TLR/IL1R signaling protein MyD88. *Sci Rep.* 2018;8(1):9476.
- [46] KIELIAN T, DEW PD. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists on central nervous system inflammation. *J Neurosci Res.* 2003;71(3):315-325.
- [47] CURRAN NM, GRIFFIN BD, O'TOOLE D, et al. The synthetic cannabinoid R(+)-WIN 55, 212-2 inhibits the interleukin-1 signaling pathway in human astrocytes in a cannabinoid receptor-independent manner. *J Biol Chem.* 2005;280(43):35797-35806.
- [48] MCGUIRE VA, RUIZ-ZORRILLA DIEZ T, EMMERICH CH, et al. Dimethyl fumarate blocks pro-inflammatory cytokine production via inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation. *Sci Rep.* 2016;6:31159.
- [49] ZHANG L, LU X, GONG L, et al. Tetramethylpyrazine protects blood-spinal cord barrier integrity by modulating microglia polarization through activation of STAT3/SOCS3 and inhibition of NF- κ B signaling pathways in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Cell Mol Neurobiol.* 2021;41(4):717-731.
- [50] MENG G, RUTZ M, SCHIEMANN M, et al. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. *J Clin Invest.* 2004; 113(10):1473-1481.
- [51] SUAREZ-FARINAS M, ARBIET R, JIANG W, et al. Suppression of molecular inflammatory pathways by Toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonists in a model of IL-23-induced skin inflammation. *PLoS One.* 2013;8(12):e84634.
- [52] 张慧宇, 郭敏芳, 于婧文, 等. 法舒地尔 (Fasudil) 抑制脂多糖诱导的小鼠星形胶质细胞活化和炎症反应及其机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018,34(6):505-510.
- [53] 侯绍蔚, 刘岳婷, 郭敏芳, 等. 盐酸法舒地尔治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎的潜能与抗炎作用 [J]. *中国临床神经科学*, 2012,20(2):126-134.
- [54] 于婧文, 李艳花, 张海飞, 等. 新型 Rho 激酶抑制剂 FSD-C11 对 EAE 的免疫调节作用 [J]. *免疫学杂志*, 2016,32(8):651-655.
- [55] HE Y, AN J, YIN JJ, et al. Ethyl pyruvate enhances spontaneous remyelination by targeting microglia phagocytosis. *Int Immunopharmacol.* 2019;77: 105929.
- [56] MILJKOVIC D, BLAZEVSKI J, PETKOVIC F, et al. A comparative analysis of multiple sclerosis-relevant anti-inflammatory properties of ethyl pyruvate and dimethyl fumarate. *J Immunol.* 2015;194(6):2493-2503.
- [57] 韩庆贤, 丁智斌, 李晓慧, 等. 基于抑制小胶质细胞介导的炎症反应探讨淫羊藿总黄酮保护髓鞘的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022,37(3):1357-1361.
- [58] 刘建春, 张红珍, 郭文娟, 等. 黄芪甲苷对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的防治作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2020,35(6):3119-3122.
- [59] 杨春彦. 补阳还五汤对实验性自身免疫性脑脊髓炎的神经保护和免疫调节作用研究 [D]. 太原: 山西中医学院, 2016.
- [60] 王晓庆, 田倩倩, 李艳花, 等. 补阳还五汤对 EAE 小鼠免疫调节的作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017,33(1):52-57.
- [61] 关东升, 高颖, 姜丽霞, 等. 益肾达络饮对实验性自身免疫性脑脊髓炎 NF- κ B 信号传导通路的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012,18(7):732-735.

(责任编辑: LWJ, WJ, ZN, WL)