

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00208

• 综 述 •

小胶质细胞在肌萎缩侧索硬化症发病机制中的作用

印 凡,王雪琦*

第二军医大学长征医院肾内科,解放军肾脏病研究所,上海 200003

[摘要] 肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是以选择性运动神经元变性,进行性瘫痪为特点的慢性神经系统退行性疾病。关于此病的发病机制已有多种假说,近年来许多新的研究进展都是关于伴随着运动神经元死亡而产生的神经炎症反应,人们对于此病的认识也越来越深刻。小胶质细胞及其与运动神经元的相互作用在炎症和疾病的发生发展过程中扮演了重要角色,针对此提出的一系列治疗策略显示出了重要的临床价值。

[关键词] 肌萎缩侧索硬化症;小胶质细胞;神经性炎症;运动神经元

[中图分类号] R 746.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)02-0208-05

Microglia in pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis

YIN Fan, WANG Xue-qi*

Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, PLA Research Institute of Renal Diseases, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] Amyotrophic lateral sclerosis is a chronic neurodegenerative disorder characterized by selective death of motor neurons and progressive paralysis. Many hypotheses have been proposed to explain its pathogenesis. In recent years, one of the most studied hypotheses was the inflammatory response accompanying the motor neuron death. Microglia and its interactions with motor neurons play important roles in the development and progression of the inflammatory responses and the disease itself, which results in different new and potent therapeutic strategies of great clinical value.

[KEY WORDS] amyotrophic lateral sclerosis; microglia; neuroinflammation; motor neurons

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(2):208-212]

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种运动神经系统的退化性疾病,上运动神经元与下运动神经元均会受到侵犯。临床上主要表现为肌肉逐渐萎缩与无力,最终因呼吸衰竭而死亡。大部分患者在50多岁发病,通常起病3~5年死亡。对于此病的发病机制有很多假说,诸如谷氨酸兴奋性毒性、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase-1, SOD1)基因突变、细胞骨架功能异常、蛋白异常折叠和聚集、病毒感染、自身免疫机制和营养因子缺乏等。

大多数患者无家族史,约10%的ALS表现出家族遗传性(familial amyotrophic lateral sclerosis, FALS),这其中约20%是由编码超氧化物歧化酶的SOD1基因突变所致^[1]。高拷贝的突变SOD1获得了毒性,通过蛋白质聚集,线粒体功能的损伤和细胞内异常自由基处理,使运动神经元易受损而致病^[2]。虽然散发性ALS病因仍然不是很清楚,但研究表明SOD1仍然扮演了重要角色^[3]。携带人类突变SOD1基因的小鼠表现出了类似的ALS症状,成为研究此病的重要模型。然而仅在神经元中表达突变的SOD1不能致病,必

须要非神经细胞的共同参与^[4]。这说明运动神经元与其周围非神经元细胞之间的相互作用在运动神经元变性过程中起重要作用。在ALS患者和突变小鼠模型的病理性中枢神经系统中大量的胶质细胞增生浸润^[5]。

小胶质细胞是中枢主要的免疫和吞噬细胞,各种信号刺激后的小胶质细胞表达MHC-II、B7-1和B7-2等分子,使其能够向T细胞递呈抗原,在启动和维持炎症作用中充当抗原递呈的角色。活化的小胶质细胞产生多种免疫效应分子,这些效应分子作用于胶质细胞或神经元,并促进其他炎症分子的产生。越来越多的证据显示,小胶质细胞的增生不仅仅是疾病发展过程中的继发现象,与其他神经系统退行性疾病的神经炎症机制相似,其与运动神经元相互作用所导致的神经炎症影响着ALS的发生,发展与恶化^[6]。

1 小胶质细胞的神经毒性作用

小胶质细胞占胶质细胞总数的5%~20%左右,这些成熟的细胞位于中枢神经系统间质,具有免疫活性和吞噬功

[收稿日期] 2008-08-20 **[接受日期]** 2008-09-17

[作者简介] 印 凡,第二军医大学临床医学专业八年制学员, E-mail: ying2124@sina.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81870328-8706, E-mail: xueqiniu@hotmail.com

能,参与对中枢系统微环境的监测和应答^[7]。正常情况下“静止型”小胶质细胞体积小,具有伸向各个方向的突起;在受到某种信号刺激后,“静止型”胞体增大,细胞突起变短,为圆状或杆状的活化型小胶质细胞;随后小胶质细胞进一步转化为“活化型”,胞体呈圆形,细胞突起消失,呈阿米巴状,并具有吞噬功能。研究表明,静止期小胶质细胞不断运动并监测中枢微环境,能很好地对其周围环境的细微变化做出应答^[8]。

小胶质细胞对外界环境刺激非常敏感,易受到诸如 IFN、TNF- α 、M-CSF 和 IL-6 等内源性和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等外源性因素的刺激并被激活,在形态改变的同时,功能也发生改变。细胞表面 CR3 补体受体和 MHC 分子的表达水平上调,合成和分泌大量的细胞因子,如 TNF- α 、IL、IFN、过氧化物和 NO 等,然而这些因子的作用很复杂,既可能有保护性也可能具有毒性^[9]。当 LPS 诱导活化的小胶质细胞与神经元共同培养时,神经毒性因子的合成与单独培养的小胶质细胞相比较有所减少^[10]。激活的 T 细胞能够诱导小胶质细胞产生神经保护作用^[11]。但经常观察到活化的小胶质细胞在运动神经元缺失之前即出现,在 ALS 进展期,尽管活化的小胶质细胞明显增多也并不能阻止运动神经元死亡,这提示其保护作用可能并不是主要的^[12]。在小鼠大脑的 3 个不同区域注入 LPS,结果黑质区(substantia nigra, SN)的神经元坏死数目最多,而 SN 区小胶质细胞的数量是最高的^[13]。

小胶质细胞的神经毒性在很多神经退行性疾病中得到了体现^[14]。其对神经元产生的损伤作用主要体现在以下几个方面。活化的小胶质细胞可产生大量氧自由基,其导致的脂质和蛋白的氧化损伤与突变型 SOD1 转基因小鼠病程进展相关。小胶质细胞激活产生大量的 TNF- α 可诱导神经元 MHC I 表达上调,使它们易受 MHC I 限制性细胞毒性 T 细胞的攻击。另外 TNF- α 可促进诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)所介导的神经元凋亡,在大脑炎症中使蛋白和脂类直接氧化并加重细胞毒性作用。iNOS 表达上调与运动神经元缺失平行。小胶质细胞激活后产生的一氧化氮与超氧阴离子结合后对神经元有很强的氧化毒性,并造成运动神经元内神经原纤维聚集。IL-1 可通过核因子 NF- κ B 途径上调小胶质细胞的活性,使其分泌更多的前炎症细胞因子,造成炎症损害作用的放大。活化的小胶质细胞后还可以产生谷氨酸盐,通过激活谷氨酸盐受体引发钙内流,从而对神经元造成兴奋毒性损伤。另外,小胶质细胞激活后释放大量趋化因子和细胞因子,影响邻近细胞的生长和功能,诸如形成反应性星形细胞。

因此,小胶质细胞的作用很复杂,它们被激活后的最终结果可能依赖于激活的原因,神经元损伤的类型,细胞因子释放的类型以及和周围细胞的交互作用^[15]。

2 ALS 中小胶质细胞的病理表现

大量病理学检测表明,ALS 患者体内有大量活化的小胶

质细胞^[5]。PK11195 的苯二氮 结合位点只是选择性表达在活化的小胶质细胞上,这使得能够在体内直接观察活化的小胶质细胞。^{C11}PK11195 配体与之结合后进行正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)显影,发现在 ALS 患者的运动皮质,额叶前部,丘脑和脑桥均观察到活化的小胶质细胞^[16]。

以前一直认为,胶质细胞数目增加只是运动神经元退行性变的继发现象。近些年来,越来越多的证据强有力地说明小胶质细胞参与了 ALS 病变过程中运动神经元丢失的触发和病情的进展恶化^[17]。

人突变型 SOD1 转基因小鼠即使在 80 d 还未有运动神经元丢失和肌无力时,脊髓前角和邻近前根部位可发现大量高表达 p38 mitogen-activated protein kinase(p38MAPK)的小胶质细胞,这暗示它们已经被激活。p38MAPK 的持续磷酸化在星形胶质细胞和运动神经元中也有一定程度发生^[18]。在 80 d 时,小胶质细胞获得了树突细胞样的特征,表达 CD11c 和 CD86。由于它们是免疫细胞,所以它们表面的受体状况亦显示了它们处在一个激活状态。随后,当肌无力症状明显出现时,活化的小胶质细胞广泛存在于脊髓前角、后角和灰白质之间。许多小胶质细胞聚集成团,有的紧邻神经元胞体,表现类似神经吞噬现象^[19]。IgG 沉积可能是激活小胶质细胞的因素之一。因为 IgG 的 Fc 部分与小胶质细胞 FcR 结合可导致小胶质细胞转化为吞噬性,并最终清除死亡的神经元。星形胶质细胞中突变蛋白的减少并不会影响疾病的发作,但能延缓小胶质细胞的激活并大大降低疾病的进展^[20]。

Clement 等^[21]将表达黄色荧光蛋白(yellow fluorescence protein, YFP)的野生型胚胎干细胞注入人类突变型 SOD1G93A 转基因胚胎中,产生了只有部分神经元和非神经元表达突变蛋白的小鼠。那些没有表达突变蛋白的非神经元细胞延缓了运动神经元的变性,显著延长了表达突变 SOD1 的运动神经元存活。选择性敲除突变 SOD1 小鼠模型中小胶质细胞的 SOD1 突变,将大大提高小鼠的寿命。这都强调了表达突变 SOD1 的胶质细胞在 ALS 中的病理作用。小胶质细胞的绝对数量与疾病没有相关性,这提示其细胞毒性的获得是与突变 SOD1 的出现相关^[22]。一个相似的结论是通过研究髓样细胞缺失的小鼠模型。当这种小鼠与 SOD1 突变小鼠杂交时,比起移植突变型骨髓的小鼠来说,移植野生型骨髓将减弱疾病的进展^[23]。

尽管如此,最近有报道称,纯合子表达运动神经元特异性的突变 Thy1. 2-SOD1G93A 将引起运动神经元死亡^[24]。另外,启动子控制下的突变 SOD1G86R 转基因小鼠出现了星形细胞特异性表达突变蛋白,但是除了出现星形细胞增多外,并无临床表现和运动神经元坏死。

3 ALS 中小胶质细胞的激活机制

ALS 患者和突变转基因小鼠的脊髓中发现了很多小胶质细胞的激活因子,包括 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1、IL-1 α 、IL-6

和 MMP-9 等。许多因子是由激活的小胶质细胞自身所分泌,这些因子可以正反馈加强自身的活化,也可作用于邻近的小胶质细胞。运用 cDNA(complementary DNA)微阵列技术和 RNA 保护技术显示,大概 80 d 时在突变脊索周围,大量炎症相关基因,包括 iNOS、COX-2、MMP-9、IL-1、IL-6 及 TNF- α 表达上调,他们大多数能促进小胶质细胞激活^[25],从而产生神经毒性。

小胶质细胞通过一系列的激酶和磷酸化反应对外界刺激产生应答。其中的 MAPK 途径包括 4 条通路:ERK1/2 即 p44/42, NKS/SAPKs, ERK5/(BMK1) 和 p38MAPK, 这 4 条途径对外界刺激的应答不同^[26]。另外激活的小胶质细胞中抗凋亡的 Akt 途径下调也在 ALS 病程中发现^[27]。MAPK 通路的 p38 和 p44/42 家族参与细胞生长增殖的调控,也是炎症分子、渗透压改变和营养因子缺乏引起的相关激活通路,其在小胶质细胞的激活中有显著的作用,此通路激活后使得小胶质细胞释放神经毒性分子并诱发炎症反应。p38MAPK 直接调节的激酶 MK2 在神经性炎症和神经变性疾病中具有相关作用,如诱导小胶质细胞的促炎症因子的释放,而 LPS 和 IFN- γ 刺激下小胶质细胞中 MK2 的激活和表达将增加。磷酸化的 p38MAPK 也是参与 IL-1 和 TNF- α 合成的激酶。在携带人类突变 SOD1 G93A 基因的转基因小鼠脊髓中,运动神经元胞体和激活的小胶质细胞均表现出了 p38 MAPK 磷酸化水平的增高,增高水平与疾病进展成正相关。突变老鼠体内慢性注射 LPS 后诱导小胶质细胞表达膜表面受体 CD14, LPS 与此受体结合后激活 p38MAPK 途径和 JNK(c-Jun N-terminal kinase)途径,从而使小胶质细胞活化并释放一系列的炎症介质,包括活性氧分子(reactive oxygen species, ROS)促因子和趋化因子。LPS 也能诱导小胶质细胞高表达胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1),从而刺激免疫细胞的增生和调节免疫功能^[28]。持续的固有免疫激活将使疾病在 3 周内恶化,并伴随着运动神经元轴突损伤和小胶质细胞激活增加。

虽然神经元分泌的激活信号现在还不是很清楚,但是活化的 p38MAPK 在运动神经元中的出现先于小胶质细胞,这意味着胶质细胞的活化反应与其周围受损的运动神经元分泌相关信号有关^[12]。一个参与它们相互作用的信号分子是神经元和星形胶质细胞表达的 CX3C,其受体表达在神经元和小胶质细胞上。CX3C 能减少小胶质细胞的的凋亡并促进其分裂增生。其他神经元来源的信号分子如神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)和细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-5, ICAM-5)能改变小胶质细胞的性状。嘌呤和嘧啶也参与了神经元和小胶质细胞的相互作用。ATP 能够诱导小胶质细胞的化学趋化,分泌炎症细胞因子包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α , 并激活 NF- κ B 途径^[29]。ATP 作用于小胶质细胞膜上的嘌呤受体,诱导其复合膜电位、跨膜 Ca²⁺ 内流和胞质内 Ca²⁺ 浓度升高,并通过嘌呤受体可调节 LPS 诱导小胶质细胞 IL-1 的释放。

另有实验表明小胶质细胞因对其胞质中突变的 SOD1 蛋白产生应答而被激活,导致了胞内途径的激活和神经毒因子分泌增加。也有可能损害了小胶质细胞,从而阻止它们释放某些对神经元具有保护作用的因子。具有突变 SOD1 的小胶质细胞更容易被激活。选择性敲除小胶质细胞中的突变 SOD1 使得突变小鼠存活增加,这一现象证实了以上假设^[22]。进一步 SOD1 毒性研究表明, SOD1 突变蛋白被分泌至胞外,并因此影响小胶质细胞的激活状态^[30]。小胶质细胞中突变蛋白与 Rac1 结合,使其持续处于与 GTP 结合的活性状态,从而不断激活 Nox2,产生过量的 ROS,损伤神经元细胞^[31]。SOD1 突变将引起血清中同型半胱氨酸含量增加,它能提高诸如 TNF- α 、IL-6 和 C 反应蛋白等细胞因子的水平,从而激活小胶质细胞。联合应用叶酸以及维生素 B12 可以明显的降低同型半胱氨酸的含量,显著抑制小胶质细胞的激活^[32]。

4 小胶质细胞的激活作为治疗靶点

由于小胶质细胞的激活和神经炎症出现在了 ALS 中,所以基于此提出了很多抑制炎症反应的治疗策略。与对照组相比,半合成四环素和二甲胺四环素治疗突变小鼠,不仅提高运动神经元功能而且延迟了疾病发作。二甲胺四环素的治疗机制目前倾向于它是通过抑制 p38 MAPK 的磷酸化来抑制小胶质细胞的激活^[33]。Semapimod 是一种正在研究的药物,用于治疗一系列以 p38MAPK 上调为特征的炎症反应,使用它来治疗突变小鼠时能选择性抑制 p38MAPK 的激活^[34]。实验结果表明,在腹侧角和脊神经前根, p38MAPK 磷酸化的抑制与显著性运动神经元损伤的减轻一致。然而尽管对于运动神经元存活有明显促进作用,但是对突变鼠的存活时间影响轻微^[18]。这表明,抑制 p38MAPK 激活从而达到抗凋亡的目的,最有可能是缓解了运动神经元核周质的损伤,对于轴突程度损伤的治疗效果却很小。但是远端去神经过程,即远端神经肌肉接头元件的病变更程度是 ALS 病变进展和严重的决定因素^[35]。

抑制 COX2 的 Nimesulide 和 Celecoxib 同样能延迟疾病的发生。联合应用肌酸和 Celecoxib 能更加显著延长突变鼠的生存^[36]。

由于 TNF- α 能启动邻近小胶质细胞的激活, West 等^[37]研究了 355 种对由 TNF- α 诱导小胶质细胞激活有抑制作用的药物,发现了最具有潜力的药物脂氧合酶抑制剂(nordihydroguaiaretic acid, NDGA),大小为 90 d 的人类突变 SOD1G93A 小鼠口服后,能够延长 32% 的寿命。Thalidomide 是一种有潜力的抗炎和免疫调节药物,能够抑制 TNF- α 的合成,延迟突变老鼠的死亡^[38]。重组型 TNF- α 结合蛋白 1(recombinant human TNF-binding protein-1, rhTBP-1)并未减少体内 TNF- α 和 TNFR1 的水平,但其与 TNF- α 结合后能够减少 TNF- α 诱发的炎症下游 p38MAPK 和 JNK 的磷酸化^[39]。但是亦有报道说,选择性破坏 TNF- α 并不会影

响疾病进展和小胶质细胞增生,这说明在 SOD1 突变引起运动神经元变性的小鼠模型中,TNF- α 也可能并不是一个单独的关键因素^[40]。

缓慢向突变鼠体内注入多巴胺受体拮抗剂 L-745870 延缓了运动神经元的损伤和疾病的进展,延长了动物的生存,并且抑制了小胶质细胞的激活,但是对于星形胶质细胞的增多并无作用^[41]。

越来越多的证据提示,ALS 运动神经元的死亡是一个非运动神经元自主过程,非神经细胞和胶质细胞在选择性运动神经元变性中有主要作用。小胶质细胞的激活伴随着一批炎症分子的表达,这些炎症因子以及一些细胞毒性因子能够诱导或者是提高进行性和选择性运动神经元变性。小胶质细胞的激活以及它们产生的下游因子所表现出来的作用很广泛,有时甚至相互矛盾,这都说明 ALS 的炎症反应是一个很复杂的现象。虽然这些相互作用的具体机制仍然不是非常清楚,但是针对小胶质细胞设计的治疗策略具有非常诱人的前景,有些药物已经进入二期临床。期待进一步的研究,以寻找这些通路关键的共同途径,从而为 ALS 提供有效的治疗策略。

[参考文献]

- [1] Andersen P M. Genetic aspects of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease[M]//Shaw P J, Strong M J. Motor neuron disorders. Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann, 2003;207-235.
- [2] Buijn L I, Miller T M, Cleveland D W. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS[J]. Annu Rev Neurosci, 2004, 27: 723-749.
- [3] Gruzman A, Wood W L, Alpert E, Prasad M D, Miller R G, Rothstein J D, et al. Common molecular signature in SOD1 for both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 12524-12529.
- [4] Lino M M, Schneidrr C, Caroni P. Accumulation of SOD1 mutants in postnatal motoneurons does not cause motoneuron pathology or motoneuron disease[J]. J Neurosci, 2002, 22: 4825-4832.
- [5] Henkel J S, Engelhardt J I, Siklós L, Simpson E P, Kim S H, Pan T, et al. Presence of dendritic cells, MCP-1, and activated microglia/macrophages in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue[J]. Ann Neurol, 2004, 55: 221-235.
- [6] Weydt P, Möller T. Neuroinflammation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neuroreport, 2005, 16: 527-531.
- [7] Bessis A, Béchade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties[J]. Glia, 2006, 55: 233-238.
- [8] Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim J V, Zuo Y, Jung S, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury *in vivo*[J]. Nat Neurosci, 2005, 8: 752-758.
- [9] Block M L, Hong J S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism[J]. Prog Neurobiol, 2005, 76: 77-98.
- [10] Chang R C, Hudson P, Wilson B, Haddon L, Hong J S. Influence of neurons on lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by cultured glia[J]. Brain Res, 2000, 853: 236-244.
- [11] Holmøy T. T cells in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Eur J Neurol, 2008, 15: 360-366.
- [12] Sargsyan S A, Monk P N, Sham P J. Microglia as potential contributors to motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Glia, 2005, 51: 241-253.
- [13] Kim W G, Mohnhey R P, Wilson B, Jeohn G H, Liu B, Hong J S. Regional difference in susceptibility to lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia[J]. J Neurosci, 2000, 20: 6309-6316.
- [14] Liu B, Hong J S. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 304: 1-7.
- [15] Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanoids and nitric oxide[J]. Prog Neurobiol, 1998, 54: 99-125.
- [16] Turner M R, Cagnin A, Turkheimer F E, Miller C C, Shaw C E, Brooks D J, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [¹¹C] (R)-PK11195 positron emission tomography study[J]. Neurobiol Dis, 2004, 15: 601-609.
- [17] Dewil M, Van Den Bosch L, Robberecht W. Microglia in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Acta Neurol Belg, 2007, 107: 63-70.
- [18] Dewil M, dela Cruz V F, Van Den Bosch L, Robberecht W. Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase activation and mutant SOD1(G93A)-induced motor neuron death[J]. Neurobiol Dis, 2007, 26: 332-341.
- [19] Alexianu M E, Kozovska M, Appel S H. Immune reactivity in a mouse model of familial ALS correlates with disease progression[J]. Neurology, 2001, 57: 1282-1289.
- [20] Yamanaka K, Chun S J, Boillee S, Fujimori-Tonou N, Yamashita H, Gutmann D H, et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Neurosci, 2008, 11: 251-253.
- [21] Clement A M, Nguyen M D, Roberts E A, Garcia M L, Boillée S, Rule M, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice[J]. Science, 2003, 302: 113-117.
- [22] Boillée S, Yamanaka K, Lobsiger C S, Copeland N G, Jenkins N A, Kassiotis G, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia[J]. Science, 2006, 312: 1389-1392.
- [23] Beers D R, Henkel J S, Xiao Q, Zhao W, Wang J, Yen A A, et al. Wild-type microglia extend survival in PU. 1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 16021-16026.
- [24] Jaarsma D, Teuling E, Haasdijk E D, De Zeeuw C I, Hoogenraad C C. Neuron-specific expression of mutant SOD1 protein is sufficient to cause motor neuron disease in mice[J]. J Neurosci, 2008, 28: 2075-2088.

- [25] Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, et al. Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurochem*, 2002, 80:158-167.
- [26] Dheen S T, Kaur C, Ling E A. Microglial activation and its implications in the brain diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14: 1189-1197.
- [27] Dewil M, Lambrechts D, Sciot R, Shaw P J, Ince P G, Robberecht W, et al. VEGF counteracts the loss of the phospho-Akt preceding motor neuron death in ALS[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33: 499-509.
- [28] Kaur C, Sivakumar V, Dheen S T, Ling E A. Insulin-like growth factor I and II expression and modulation in amoeboid microglial cells by lipopolysaccharide and retinoic acid[J]. *Neuroscience*, 2006, 138: 1233-1244.
- [29] Inoue K. Microglial activation by purines and pyrimidines[J]. *Glia*, 2002, 40: 156-163.
- [30] Urushitani M, Sik A, Sakurai T, Nukina N, Takahashi R, Julien J P. Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 108-118.
- [31] Boillée S, Cleveland D W. Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 474-478.
- [32] Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 (G93A) transgenic mice[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54: 1112-1119.
- [33] Zhu S, Stavrovskaya I G, Drozda M, Kim B Y, Ona V, Li M, et al. Minocycline inhibits cytochrome C release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice[J]. *Nature*, 2002, 417: 74-78.
- [34] Hommes D, Van Den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, et al. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122: 7-14.
- [35] Fischer L R, Culver D G, Tennant P, Davis A A, Wang M, Castellano-Sanchez A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man[J]. *Exp Neurol*, 2004, 185: 232-240.
- [36] Klivenyi P, Kiaei M, Gardian G, Calingasan N Y, Beal M F. Additive neuroprotective effects of creatine and cyclooxygenase 2 inhibitors in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurochem*, 2004, 88: 576-582.
- [37] West M, Mhatre M, Ceballos A, Floyd R A, Grammas P, Gabbita S P. The arachidonic acid 5-lipoxygenase inhibitor nordihydro guaiaretic acid inhibits tumor necrosis factor activation of microglia and extends survival of G93A-SOD1 transgenic mice[J]. *J Neurochem*, 2004, 91: 133-143.
- [38] Kiaei M, Petri S, Kipiani K, Gardian G, Choi D K, Chen J, et al. Thalidomide and lenalidomide extend survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 2467-2473.
- [39] Bigini P, Repici M, Cantarella G, Fumagalli E, Barbera S, Cagnotto A, et al. Recombinant human TNF-binding protein-1 (rhTBP-1) treatment delays both symptoms progression and motor neuron loss in the wobbler mouse[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29: 465-476.
- [40] Gowing G, Dequen F, Soucy G, Julien J P. Absence of tumor necrosis factor- α does not affect motor neuron disease caused by superoxide dismutase 1 mutations[J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 11397-11402.
- [41] Tanaka K, Okada Y, Kanno T, Otomo A, Yanagisawa Y, Shouguchi-Miyata J, et al. A dopamine receptor antagonist L-745870 suppresses microglia activation in spinal cord and mitigates the progression in ALS model mice[J]. *Exp Neurol*, 2008, 211: 378-386.

[本文编辑] 尹 茶

• 消 息 •

我校基础部免疫教研室安华章副教授 1 篇论文入选 2008 年“中国百篇最具影响国际学术论文”

基础部免疫学教研室安华章副教授发表的 1 篇论文 (An H, Zhao W, Hou J, Zhang Y, Xie Y, Zheng Y, et al. SHP-2 phosphatase negatively regulates the TRIF adaptor protein-dependent type I interferon and proinflammatory cytokine production. *Immunity*, 2006, 25: 919-928.) 入选 2008 年“中国百篇最具影响国际学术论文”。

“中国百篇最具影响优秀国际学术论文”评选,其主旨是促进我国高影响、高质量科技论文的发表,引导我国的论文增长模式由重视数量向重视质量方向转变,于 2007 年首次由中国科学技术信息研究所组织实施。论文每年评选 1 次,国际论文源为前一年被 SCI 收录的中国论文,国内论文源为前一年中国科技论文与引文数据库 (CSTPCD) 收录的国内论文。根据发表论文的期刊水平、文献类型、热点论文、论文的合作强度、参考的文献数和论文的完整性等 6 个文献计量指标进行评定,具有很强的学术性、权威性和广泛的影响度。