·论著·

共轭亚油酸通过PPARγ通路调控小胶质细胞的炎症表型

唐玥，陈曼，初云惠，庞晓伟，秦川，田代实

摘要　目的：探究共轭亚油酸（CLA）对脂多糖（LPS）刺激的小胶质细胞炎症表型转化的作用及机制。**方法：**①体外构建LPS刺激的小胶质细胞炎症模型，给予CLA处理24 h。②PPARγ抑制剂GW9662处理小胶质细胞炎症模型，同时给予CLA处理。采用实时荧光定量PCR，免疫荧光的方法探究小胶质细胞的炎症表型转化。**结果：**①与对照组相比，LPS刺激小胶质细胞后，促炎分子IL-6、iNOS、IL-1β和TNF-α转录水平较对照组显著上调（均$P<0.05$）；小胶质细胞内促炎标志物CD16/32蛋白水平明显升高（$P<0.05$），抗炎标志物CD206水平明显降低（$P<0.05$）。②与单纯LPS刺激相比，给予CLA处理后，小胶质细胞促炎基因被下调（均$P<0.05$），而抗炎基因上调（均$P<0.05$）。③给与PPARγ抑制剂处理后，与CLA处理组相比，小胶质细胞的促炎基因表达明显上调（均$P<0.05$），抗炎基因表达明显下调（均$P<0.05$）。**结论：**CLA可能通过激活PPARγ通路调控小胶质细胞由促炎表型向抗炎表型转化。

关键词　小胶质细胞；共轭亚油酸；PPARγ通路；炎症表型

中图分类号　R741；R741.02　**文献标识码**　A　**DOI**　10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220446

本文引用格式：唐玥，陈曼，初云惠，庞晓伟，秦川，田代实. 共轭亚油酸通过PPARγ通路调控小胶质细胞的炎症表型[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(10): 563-566, 578.

作者单位
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉　430030

基金项目
国家自然科学基金（No. 82071380）

收稿日期
2022-06-07

通讯作者
田代实
tiands@foxmail.com

Conjugated Linoleic Acid Regulates the Inflammatory Phenotype of Microglia via PPARγ Pathway

TANG Yue, CHEN Man, CHU Yun-hui, PANG Xiao-wei, QIN Chuan, TIAN Dai-shi. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract　Objective: To investigate the effect and mechanism of conjugated linoleic acid (CLA) on lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglia inflammatory phenotype transformation. **Methods:** (1) LPS-stimulated primary microglia cells cultured in vitro were treated with CLA for 24 hours. (2) The PPARγ pathway was inhibited by selective antagonist GW9662, and cells were treated with CLA. The microglia inflammatory phenotype transformation was observed by RT-qPCR and immunofluorescence. **Results:** (1) The mRNA transcription of IL-6, iNOS, IL-1β, and TNF-α in LPS-stimulated microglia cells was markedly upregulated compared to that of the control group (all $P<0.05$). Likewise, the protein level of CD16/32 was significantly increased ($P<0.05$) and that of CD206 was significantly decreased ($P<0.05$) in the LPS group. (2) Compared to cells with only LPS stimulation, microglia cells with additional CLA treatment dramatically downregulated pro-inflammatory genes (all $P<0.05$) but upregulated anti-inflammatory genes (all $P<0.05$). (3) The mRNA transcription and protein expression levels of pro-inflammatory markers in the LPS+CLA+GW9662 group were significantly higher than that of the LPS+CLA group (all $P<0.05$), while the mRNA transcription and protein expression level of anti-inflammatory markers were significantly lower (all $P<0.05$). **Conclusion:** CLA may promote the transformation of LPS-stimulated microglia from the pro-inflammatory to anti-inflammatory phenotype via the PPARγ pathway.

Key words　microglia; conjugated linoleic acid; PPARγ pathway; inflammatory phenotype

小胶质细胞是中枢神经系统炎症反应中的主要细胞成分，在多种神经病理损伤中被广泛激活[1,2]。小胶质细胞的异常激活会释放各种有毒神经介质和促炎细胞因子，导致炎症反应加重[3]。适当调控小胶质细胞的炎症表型以抑制小胶质细胞的过度激活，是减轻神经炎症反应的重要手段。脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）是小胶质细胞激活的有效刺激物[4]，可以很好地模拟体内小胶质细胞激活状态。

共轭亚油酸（conjugated linoleic acid，CLA）是一类含有共轭双键的亚油酸同分异构体的混合物，具有多种生物学功能，如抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗炎等[5-8]。研究发现在动脉粥样硬化模型中，CLA可以下调促炎因子CD68、IL-1β、TNF-α的表达，并上调CD206、IL-4、IL-10的表达以增加抗炎型巨噬细胞含量[7,9]。过氧化物酶体增殖物活化受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）在小胶质细胞/巨噬细胞

参与炎症反应中起着非常重要的作用[10]，拮抗PPARγ可促进LPS诱导的小胶质细胞从促炎型转变为抗炎型[11]。CLA是PPARγ天然配体之一，CLA部分通过PPARγ通路发挥其减轻动脉粥样硬化的作用[8,12,13]。据此我们猜测CLA也可通过PPARγ通路影响小胶质细胞炎症表型。本研究将在体外构建LPS刺激原代培养小胶质细胞的炎症模型，分析CLA调控小胶质细胞炎症表型的机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与材料

1.1.1 实验动物 出生0～3 d的C57小鼠乳鼠100只，雌雄不限，由华中科技大学同济医学院动物实验中心提供。

1.1.2 主要试剂和材料 胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）、DMEM/F12培养基、胰酶（含EDTA，0.25%）、DMEM高糖培养基购于武汉博士德生物工程有限公司；c9-CLA、t11-CLA购于Cayman公司；LPS购于Sigma公司；GW9662购于MedChemExpress公司；一抗CD206购于R&D公司，CD16/32购于BD公司，Iba1购于CST公司；Alexa Flour 594标记驴抗兔IgG（H+L），Alexa Flour 488标记驴抗山羊IgG（H+L）、驴抗大鼠IgG（H+L），4%多聚甲醛，免疫荧光通透液，免疫荧光封闭液，抗荧光淬灭封片剂购于碧云天生物；TRIzol购于Invitrogen公司；逆转录试剂盒购于Takara公司；实时荧光定量PCR试剂盒购于翌圣生物科技公司。

1.2 方法

1.2.1 原代细胞培养 将C57乳鼠用75%酒精消毒后于生物安全柜中取出脑组织，剥离脑膜和血管，用0.25%的胰酶消化液在37℃温箱中消化15 min，过滤离心后用DMEM/F12完全培养基重悬接种至T75培养瓶中；第3天更换成DMEM高糖完全培养基；随后培养至第12天左右分离上层小胶质细胞；按$6\times10^4/cm^2$的密度接种至培养板中使细胞沉淀贴壁用于后续实验。

1.2.2 细胞处理 细胞贴壁后分别用LPS（100 ng/mL）、LPS + CLA（10 μM）、LPS+ CLA + GW9662（10 nM）干预24 h，收集细胞RNA和爬片。

1.2.3 免疫荧光染色 细胞爬片用PBS洗涤5 min，4%多聚甲醛室温固定15 min后；经免疫荧光通透液及封闭液室温先后孵育15 min，PBS洗涤后加入一抗CD206（1∶200）、CD16/32（1∶50）、Iba1（1∶500），4℃孵育过夜，PBS洗涤3遍，5 min/次；加入相对应的二抗（1∶200）室温孵育1 h；PBS洗涤稍微晾干后加入含DAPI的抗荧光淬灭封片剂封片。用激光共聚焦显微镜观察，图片用ImageJ软件分析。

1.2.4 实时荧光定量PCR 12孔板中加入TRIzol 500 μL裂解细胞。根据TRIzol试剂盒说明书进行RNA提取操作，最后将RNA溶解于20 μL DEPC水中，吸取2 μL RNA样品于ND 2000下测核酸浓度以及A260/A280比值（1.8～2.2）用于下一步实验。按逆转录试剂盒说明书逆转为cDNA。TNF-α，IL-1β，IL-4，IL-6，IL-10，iNOS，TGF-β引物（擎科生物）序列见表1，以β-Actin为内参，按照实时荧光定量PCR反应说明书配20 μL体系进行反应。运用CFXmanager的$2^{-\Delta\Delta Ct}$法进行相对表达量计算。

1.3 统计学处理

使用GraphPad Prism 8.0统计软件进行统计学分析。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，多样本均数比较采用单因素方差分析，多重比较采用Bonferroni法分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LPS构建体外小胶质细胞炎症模型

为构建体外小胶质细胞炎症模型，我们给予LPS刺激原代小胶质细胞。通过实时荧光定量PCR检测发现促炎分子IL-6（$P<0.0001$）、iNOS（$P<0.0001$）、IL-1β（$P<0.0001$）和TNF-α（$P<0.0001$）转录水平较对照组

表1 引物序列

基因	正向引物	反向引物
β-Actin	TGGAATCCTGTGGCATCCATGA	AATGCCTGGGTACATGGTGGTA
IL-1β	GAAATGCCACCTTTTGACAGTG	TGGATGCTCTCATCAGGACAG
IL-6	CTGCAAGAGACTTCCATCCAG	AGTGGTATAGACAGGTCTGTTGG
TNF-α	ACGGCATGGATCTCAAAGAC	AGATAGCAAATCGGCTGACG
iNOS	GGAGTGACGGCAAACATGACT	TCGATGCACAACTGGGTGAAC
IL-10	GGCAGAGAACCATGGCCCAGAA	AATCGATGACAGCGCCTCAGCC
IL-4	GGTCTCAACCCCCAGCTAGT	GCCGATGATCTCTCTCAAGTGAT
TGF-β	CTTCAATACGTCAGACATTCGGG	GTAACGCCAGGAATTGTTGCTA

明显升高，见图1A；而抗炎分子TGF-β（$P<0.0001$）转录水平明显下调。免疫荧光检测也观察到小胶质细胞内促炎标志物CD16/32（$P<0.0001$）的表达水平显著升高，而抗炎标志物CD206（$P<0.01$）明显降低，见图1 B。

2.2 CLA可以调控小胶质细胞的炎症极化

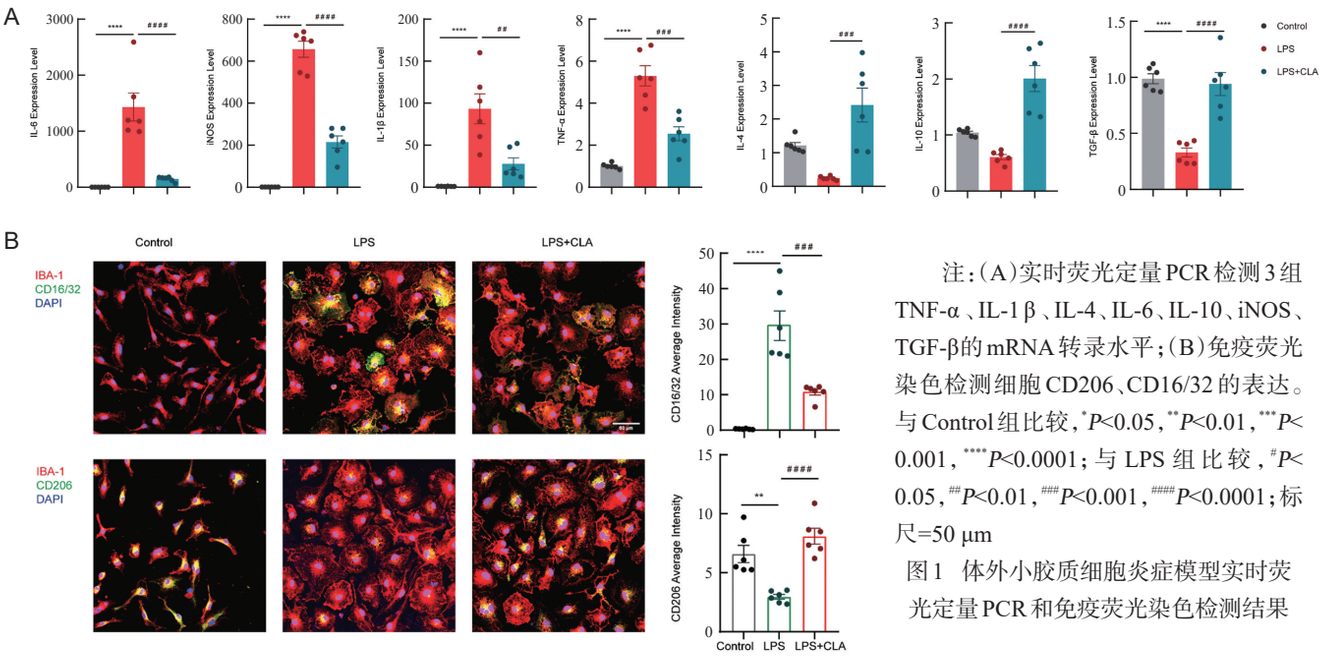
给予CLA（10 μM）处理24 h后，实时荧光定量PCR结果显示：与单纯LPS刺激组相比，CLA可下调小胶质细胞促炎基因，如IL-6（$P<0.0001$）、iNOS（$P<0.0001$）、IL-1β（$P<0.01$）、TNF-α（$P<0.001$），同时促进抗炎基因IL-4（$P<0.001$）、IL-10（$P<0.0001$）、TGF-β（$P<0.0001$）的上调，见图1A。细胞染色也直观反映了给与CLA处理之后小胶质细胞抗炎标志物CD206表达增多（$P<0.0001$），而促炎标志物CD16/32表达减少（$P<0.001$），见图1 B；提示CLA可以促进促炎型小胶质细胞向抗炎型转化。

2.3 CLA通过PPARγ通路调控小胶质细胞的炎症极化

为了进一步探究CLA促进LPS刺激的小胶质细胞由促炎表型向抗炎表型转化的具体分子机制，我们采用PPARγ的抑制剂GW9662干预小胶质细胞。通过实时荧光定量PCR发现相较于LPS+CLA组，给予GW9662干预后，促炎基因IL-6（$P<0.0001$）、iNOS（$P<0.001$）、IL-1β（$P<0.01$）、TNF-α（$P<0.001$）表达上调，抗炎基因IL-10（$P<0.0001$）、IL-4（$P<0.001$）、TGF-β（$P<0.0001$）表达下调，见图2。免疫荧光染色显示小胶质细胞内CD206表达水平在PPARγ通路被抑制后明显下降（$P<0.0001$），而CD16/32的表达水平显著升高（$P<0.05$），见图3。

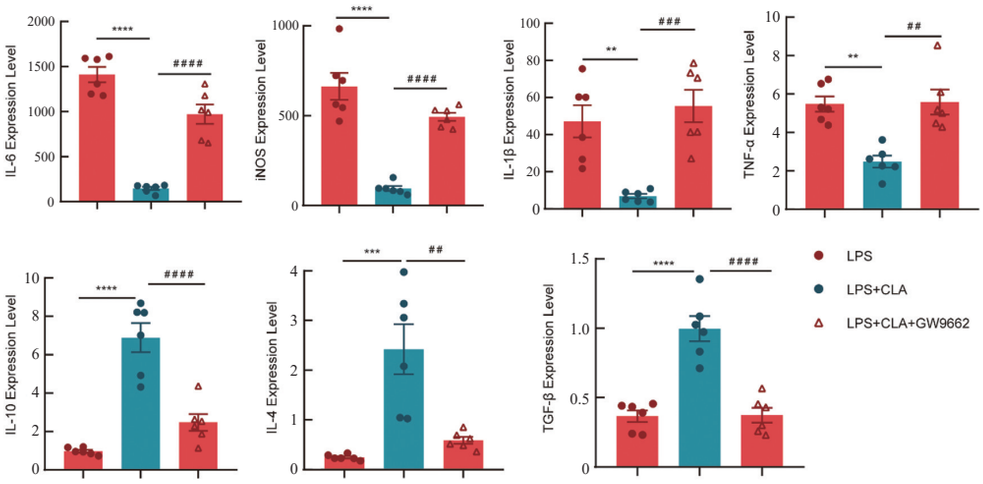
3 讨论

在多种神经系统疾病中，小胶质细胞广泛活化，对脑实质损伤产生的细胞碎片、异常蛋白等内源性刺激敏感并迅速做出反应，可表现出经典激活的促炎表型，



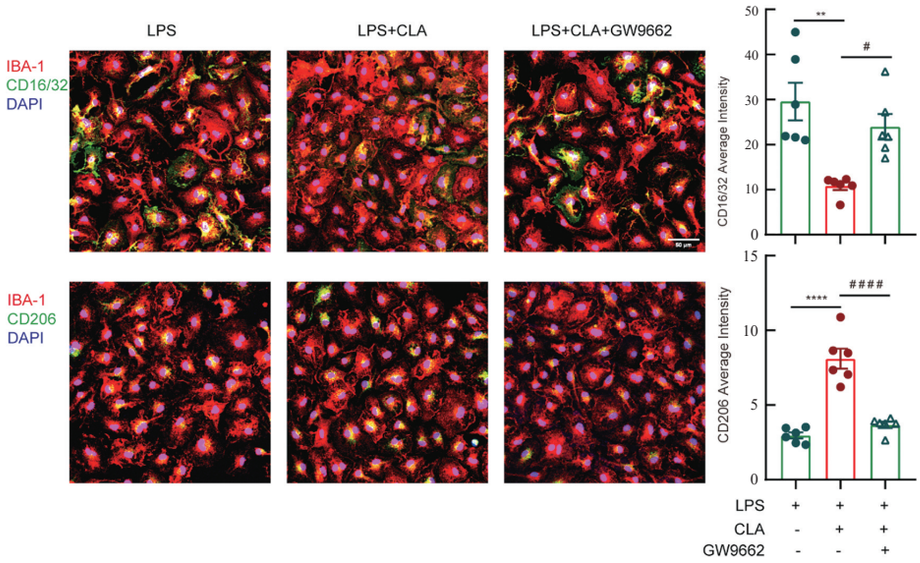
注：（A）实时荧光定量PCR检测3组TNF-α、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-10、iNOS、TGF-β的mRNA转录水平；（B）免疫荧光染色检测细胞CD206、CD16/32的表达。与Control组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.0001$；与LPS组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#\#\#}P<0.001$，$^{\#\#\#\#}P<0.0001$；标尺=50 μm

图1 体外小胶质细胞炎症模型实时荧光定量PCR和免疫荧光染色检测结果



注：与LPS组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.0001$；与LPS+CLA组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#\#\#}P<0.001$，$^{\#\#\#\#}P<0.0001$

图2 给予GW9662抑制剂处理后，IL-6、iNOS、IL-1β、TNF-α、IL-10、IL-4、TGF-β的mRNA转录水平变化



注：与LPS组比较，$^{*}P$<0.05，$^{**}P$<0.01，$^{***}P$<0.001，$^{****}P$<0.0001；与LPS+CLA组比较，#P<0.05，##P<0.01，$^{###}P$<0.001，$^{####}P$<0.0001；标尺=50 μm

图3 给予GW9662抑制剂处理后，小胶质细胞内CD206和CD16/32表达免疫荧光染色结果

释放IL-1β、IL-6、TNF-α等[14]促炎因子，同时上调氧化还原分子iNOS[15]和炎症小体复合物NLRP3[16]，从而加重神经损伤。另一方面，小胶质细胞亦可表现出抗炎表型，如IL-4、IL-10、TGF-β以及CD206等抗炎因子表达增多，促进炎症消退、建立新的稳态，从而发挥修复功能[17,18]。多个研究表明促进小胶质细胞向抗炎型极化，有助于减轻病理损伤[19-21]。例如针对多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病这类炎性脱髓鞘疾病，给予抗炎治疗是非常重要的[22]。基于此，本研究旨在探究如何调控小胶质细胞的炎症极化，从而改善疾病状态下的炎症微环境，减缓疾病进展。LPS构建的小胶质细胞炎症模型可以很好地模拟体内的炎症微环境。本实验中在体外给与LPS刺激原代培养的小胶质细胞后，其促炎因子TNF-α、IL-1β、IL-6、iNOS和CD16/32表达显著升高，而抗炎因子CD206、IL-4、IL-10、TGF-β表达被抑制，说明离体条件下LPS激活了小胶质细胞，表现为促炎表型。我们在此模型上给予CLA处理，观察到小胶质细胞由促炎表型转化为抗炎表型。

CLA通过抑制小胶质细胞/巨噬细胞的促炎表型发挥抗炎作用。研究表明CLA喂食动脉粥样硬化模型小鼠可以抑制促炎型单核巨噬细胞极化而促进其向抗炎型分化，促进巨噬细胞表达IL-10同时抑制iNOS、TNF-α的表达[23]。但CLA调控小胶质细胞炎症极化的证据尚不足，目前有研究报道在阿尔兹海默病疾病模型中，给予CLA喂食后小鼠小胶质细胞表达CD206增多[24]。CLA能否在中枢神经系统炎症微环境中调控小胶质细胞向抗炎型转化，抑制小胶质细胞的过度激活从而减轻炎症反应，有待进一步证实。本研究发现相较于单纯LPS刺激，给予CLA处理之后，小胶质细胞促炎基因显著下调，而抗炎因子表达增多，提示小胶质细胞由促炎表型向抗炎表型转化，说明体外条件下CLA可以调控小胶质细胞的炎症极化。

PPARγ通路可以被多种脂肪酸代谢产物激活[25]，CLA可与PPARγ结合发挥其生物学效应。在动脉粥样硬化模型中，CLA激活PPARγ通路，抑制促炎因子表达，促进单核巨噬细胞向抗炎型极化[12]。PPARγ也被证明是中枢神经系统免疫疾病中小胶质细胞向抗炎表型转化的主要调节因子[26]。本实验中，我们发现CLA可以促进小胶质细胞抗炎因子表达，抑制PPARγ通路后，CLA促进小胶质细胞向抗炎型转化的作用被弱化了，这提示CLA可能通过PPARγ途径调控小胶质细胞的炎症极化。其具体机制有待更深入的探讨，进一步研究可以采用siRNA敲除技术证实CLA通过PPARγ通路调控小胶质细胞。

综上所述，本研究在离体环境下，通过检测分析促炎因子TNF-α、IL-1β、IL-6、iNOS、CD16/32和抗炎因子CD206、IL-4、IL-10、TGF-β的表达水平，发现CLA促进LPS刺激的促炎型小胶质细胞向抗炎型转化；使用PPARγ通路抑制剂处理后，CLA的这种调控作用减弱，推测CLA可能部分通过PPARγ途径发挥其抗炎作用，但该研究存在局限性，需进一步完善体内动物模型的验证。可以从CLA影响小胶质细胞形态、数量及其他功能方面进一步探究CLA调控小胶质细胞的作用机制。

参考文献

[1] Jacobs AH, Tavitian B. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32: 1393-1415.
[2] An J, Chen B, Kang X, et al. Neuroprotective effects of natural compounds on LPS-induced inflammatory responses in microglia[J]. Am J Transl Res, 2020, 12: 2353-2378.
[3] van Rossum D, Hanisch UK. Microglia[J]. Metab Brain Dis, 2004, 19: 393-411.
[4] Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, et al. Peripheral lipopolysaccharide

（下转第578页）

[6] De Rooij N K, Linn F H, Van Der Plas J A, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78: 1365-1372.
[7] Hostettler I C, Alg V S, Shahi N, et al. Characteristics of Unruptured Compared to Ruptured Intracranial Aneurysms: A Multicenter Case-Control Study[J]. Neurosurgery, 2018, 83: 43-52.
[8] Matsukawa H, Fujii M, Akaike G, et al. Morphological and clinical risk factors for posterior communicating artery aneurysm rupture[J]. J Neurosurg, 2014, 120: 104-110.
[9] Lv N, Wang C, Karmonik C, et al. Morphological and Hemodynamic Discriminators for Rupture Status in Posterior Communicating Artery Aneurysms[J]. PLoS One, 2016, 11: e0149906.
[10] Lv N, Feng Z, Wang C, et al. Morphological Risk Factors for Rupture of Small (<7 mm) Posterior Communicating Artery Aneurysms[J]. World Neurosurg, 2016, 87: 311-315.
[11] Xu W D, Wang H, Wu Q, et al. Morphology parameters for rupture in middle cerebral artery mirror aneurysms[J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12: 858-861.
[12] Wang G X, Liu J, Chen Y Q, et al. Morphological characteristics associated with the rupture risk of mirror posterior communicating artery aneurysms[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10: 995-998.
[13] Jiang H, Shen J, Weng Y X, et al. Morphology Parameters for Mirror Posterior Communicating Artery Aneurysm Rupture Risk Assessment[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2015, 55: 498-504.
[14] Xu J, Yu Y, Wu X, et al. Morphological and hemodynamic analysis of mirror posterior communicating artery aneurysms[J]. PLoS One, 2013, 8: e55413.
[15] Malhotra A, Wu X, Forman H P, et al. Management of Tiny Unruptured Intracranial Aneurysms: A Comparative Effectiveness Analysis [J]. JAMA Neurol, 2018, 75: 27-34.
[16] 李雄飞, 胡伟, 周明安, 等. 血管内介入治疗颅内破裂微小动脉瘤的预后分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 45-47.
[17] Brinjikji W, Lanzino G, Cloft H J, et al. Endovascular treatment of very small (3 mm or smaller) intracranial aneurysms: report of a consecutive series and a meta-analysis[J]. Stroke, 2010, 41: 116-21.
[18] Hoh B L, Sistrom C L, Firment C S, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms[J]. Neurosurgery, 2007, 61: 716-723.
[19] Cebral J R, Sheridan M, Putman C M. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31: 304-310.
[20] Tateshima S, Murayama Y, Villablanca J P, et al. Intraaneurysmal flow dynamics study featuring an acrylic aneurysm model manufactured using a computerized tomography angiogram as a mold[J]. J Neurosurg, 2001, 95: 1020-1027.
[21] Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, et al. Treatment of unruptured cerebral aneurysms; a multi-center study at Japanese national hospitals[J]. Acta Neurochir Suppl, 2005, 94: 77-85.
[22] Skodvin T, Johnsen L H, Gjertsen Ø, et al. Cerebral Aneurysm Morphology Before and After Rupture: Nationwide Case Series of 29 Aneurysms[J]. Stroke, 2017, 48: 880-886.

（本文编辑：唐颖馨）

（上接第566页）

(LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines[J]. Brain Behav Immun, 2009, 23: 309-317.
[5] Basak S, Duttaroy AK. Conjugated Linoleic Acid and Its Beneficial Effects in Obesity, Cardiovascular Disease, and Cancer[J]. Nutrients, 2020, 12: 1913.
[6] den Hartigh LJ. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives[J]. Nutrients, 2019, 11: 370.
[7] Kanter JE, Goodspeed L, Wang S, et al. 10,12 Conjugated Linoleic Acid-Driven Weight Loss Is Protective against Atherosclerosis in Mice and Is Associated with Alternative Macrophage Enrichment in Perivascular Adipose Tissue[J]. Nutrients, 2018, 10: 1416.
[8] McClelland S, Cox C, O'Connor R, et al. Conjugated linoleic acid suppresses the migratory and inflammatory phenotype of the monocyte/macrophage cell[J]. Atherosclerosis, 2010, 211: 96-102.
[9] Bruen R, Fitzsimons S, Belton O. miR-155 in the Resolution of Atherosclerosis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 463.
[10] Culman J, Zhao Y, Gohlke P, et al. PPAR-gamma: therapeutic target for ischemic stroke[J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28: 244-249.
[11] Ji J, Xue TF, Guo XD, et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor gamma facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway [J]. Aging Cell, 2018, 17: e12774.
[12] McCarthy C, Duffy MM, Mooney D, et al. IL-10 mediates the immunoregulatory response in conjugated linoleic acid-induced regression of atherosclerosis[J]. FASEB J, 2013, 27: 499-510.
[13] Toomey S, Harhen B, Roche HM, et al. Profound resolution of early atherosclerosis with conjugated linoleic acid[J]. Atherosclerosis, 2006, 187: 40-49.
[14] Barros MH, Hauck F, Dreyer JH, et al. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages [J]. PLoS One, 2013, 8: e80908.
[15] Varnum MM, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012, 60: 251-266.
[16] Shi F, Yang L, Kouadir M, et al. The NALP3 inflammasome is involved in neurotoxic prion peptide-induced microglial activation[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 73.
[17] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. Immunity, 2010, 32: 593-604.
[18] Goldmann T, Prinz M. Role of microglia in CNS autoimmunity[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 208093.
[19] Liu W, Taso O, Wang R, et al. Trem2 promotes anti-inflammatory responses in microglia and is suppressed under pro-inflammatory conditions[J]. Hum Mol Genet, 2020, 29: 3224-3248.
[20] Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 94: 112-120.
[21] Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization[J]. Pharmacol Ther, 2016, 163: 82-93.
[22] Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology[J]. Trends Mol Med, 2019, 25: 112-123.
[23] Bruen R, Curley S, Kajani S, et al. Different monocyte phenotypes result in proresolving macrophages in conjugated linoleic acid-induced attenuated progression and regression of atherosclerosis[J]. FASEB J, 2019, 33: 11006-11020.
[24] Fujita Y, Kano K, Kishino S, et al. Dietary cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid reduces amyloid beta-protein accumulation and upregulates anti-inflammatory cytokines in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Sci Rep, 2021, 11: 9749.
[25] Takada I, Makishima M. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and antagonists: a patent review (2014-present) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2020, 30: 1-13.
[26] Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173: 649-665.

（本文编辑：唐颖馨）