



电子、语音版

·论著·

RRx-001对吉兰-巴雷综合征大鼠模型的保护作用及机制研究

高远¹, 李煜¹, 武心语¹, 杨慧¹, 朱正杨², 年焱², 时鹏¹

1. 蚌埠医学院第一附属医院神经内科, 安徽蚌埠 233004

2. 蚌埠医学院检验医学院核医学教研室, 安徽蚌埠 233030

摘要:目的 探讨RRx-001对实验性自身免疫性神经炎(EAN)的保护作用及机制的影响。方法 采用人工合成P₂₅₃₋₇₈肽段与完全弗氏佐剂混合免疫Lewis大鼠建立EAN模型,RRx-001腹腔注射给药。实验分为3组:对照组、模型组和实验组。通过检测大鼠体重和临床评分,评估病情进展。采用透射电镜观察坐骨神经脱髓鞘变化。检测血液异硫氰酸荧光素-右旋糖酐,评估肠道屏障通透性。检测肠道一氧化氮(NO)、谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD),评估氧化应激水平。采用ELISA试剂盒检测白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达情况。采用流式细胞术分析CD3⁺T细胞、CD3⁺CD4⁺T细胞、CD3⁺CD8⁺T细胞、CD4⁺CD44H⁺T细胞、CD4⁺CD62L⁺T细胞和CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞。结果 与模型组相比,RRx-001可以减少EAN大鼠体重丢失、降低临床评分($P<0.05$);缓解坐骨神经脱髓鞘;提高SOD活力,降低IL-1 β 和TNF- α 表达水平,减轻肠道损伤而改善肠道通透性($P<0.001$);降低CD4⁺T/CD8⁺T淋巴细胞和CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞比例,提升CD3⁺T淋巴细胞的比($P<0.05$)。结论 RRx-001可以改善EAN大鼠临床症状,其机制可能与调节免疫细胞活化和抑制炎症因子释放有关,发挥对EAN大鼠的保护作用。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 1-6]

关键词:实验性自身免疫性神经炎;RRx-001;炎症因子;T淋巴细胞;巨噬细胞;大鼠

中图分类号:R745

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.001

Protective effect of RRx-001 on a rat model of Guillain-Barré syndrome and related mechanism

GAO Yuan¹, LI Yu¹, WU Xinyu¹, YANG Hui¹, ZHU Zhengyang², NIAN Di², SHI Peng¹

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China

2. Department of Nuclear Medicine, College of Laboratory Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China

Corresponding author: SHI Peng, Email: niandi07@sohu.com

Abstract: **Objective** To investigate the protective effect of RRx-001 on experimental autoimmune neuritis (EAN) and related mechanism. **Methods** Lewis rats were immunized with a synthetic P₂₅₃₋₇₈ peptide mixed with complete Freund's adjuvant to establish a model of EAN, and RRx-001 was administered by intraperitoneal injection. The rats were divided into control group, model group, and experimental group. Body weight and clinical score were determined to assess disease progression; transmission electron microscopy was used to observe the demyelination of sciatic nerve; blood fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran level was measured to assess intestinal barrier permeability; the levels of nitric oxide (NO),

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0570);安徽省高校自然科学研究重大项目(KJ2021ZD0084);蚌埠医学院自然科学基金重点项目(2021byzd049);安徽省临床医学转化项目(202304295107020075);蚌埠医学院大学生创新创业训练计划项目(S202210367057)。

收稿日期:2023-06-29;修回日期:2023-11-14

作者简介:高远(1993—),男,主治医师,主要从事神经脑血管病的研究,Email:770574659@qq.com。

通信作者:时鹏(1981—),男,副教授,主要从事神经自身免疫性疾病的研究,Email:niandi07@sohu.com。

glutathione (GSH), and superoxide dismutase (SOD) in the intestinal tract were measured to assess the level of oxidative stress; ELISA kits were used to measure the expression levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-18 (IL-18), and tumor necrosis factor- α (TNF- α); flow cytometry was used to analyze CD3⁺ T cells, CD3⁺CD4⁺ T cells, CD3⁺CD8⁺ T cells, CD4⁺CD44⁺ T cells, CD4⁺CD62L⁺ T cells, and CD11b⁺F4/80⁺ macrophages. **Results** Compared with the model group, RRx-001 reduced the weight loss and clinical score of EAN rats ($P < 0.05$), alleviated sciatic nerve demyelination, and improved intestinal permeability by increasing the activity of SOD, reducing the expression levels of IL-1 β and TNF- α , and alleviating intestinal damage ($P < 0.001$); it also reduced the percentages of CD4⁺ T/CD8⁺ T lymphocytes and CD11b⁺F4/80⁺ macrophages and increased the percentage of CD3⁺ T lymphocytes ($P < 0.05$). **Conclusions** RRx-001 can improve the clinical symptoms of EAN rats and exert a protective effect on EAN rats possibly by regulating the activation of immune cells and inhibiting the release of inflammatory factors.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 1-6]

Keywords: experimental autoimmune neuritis; RRx-001; inflammatory factors; T-lymphocytes; macrophages; rat

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种周围神经系统免疫性疾病,主要表现为急性迟缓性麻痹,伴或不伴感觉或自主神经损害^[1]。目前机制尚未明确,临床主要采用特异性免疫治疗,如血浆置换和静脉注射免疫球蛋白,但二者皆不能阻断疾病的进展。实验性自身免疫性神经炎(experimental autoimmune neuritis, EAN)是GBS的经典动物模型,EAN的病理特征是T细胞活化和巨噬细胞浸润到周围神经系统破坏血-神经屏障,导致炎症性脱髓鞘和周围神经轴索损伤^[2]。

研究表明,EAN大鼠肠黏膜屏障受损和免疫微环境失衡。Meng等^[3]的研究发现,EAN大鼠肠道内促炎症菌群和代谢产物增多,致使肠道屏障受损,有利于肠道微生物及其产物的转移,引发外周血中CD4⁺ T/CD8⁺ T细胞比值、巨噬细胞和炎症因子增加,从而导致坐骨神经脱髓鞘病变。RRx-001作为Ⅲ期临床试验的抗肿瘤药物,已证实具有调节免疫微环境和抑制炎症小体激活的作用^[4]。Chen等^[5]的研究发现,RRx-001可以抑制小鼠炎症因子释放和免疫细胞浸润,从而缓解肠上皮屏障破坏和脊髓神经脱髓鞘。但是,RRx-001是否调节EAN大鼠免疫细胞活化和抑制炎症因子释放,发挥保护肠道黏膜和改善坐骨神经脱髓鞘的作用,目前尚不清楚。因此,本实验建立EAN大鼠模型,观察RRx-001治疗后EAN大鼠病理改变、肠黏膜屏障和免疫微环境的变化。

1 材料和方法

1.1 实验动物及试剂

健康雄性Lewis大鼠,6~8周,体重200~240 g,购于北京维通利华实验动物有限公司。大鼠进入实验室后进行1周的适应性喂养。9只大鼠被随机分为对照组、模型组和实验组,每组3只。所有实验过程中的相关操作均遵循国际卫生研究机构和蚌埠医学院第一附属医院医学伦理委员会有关动物实验的要求。

周围神经髓鞘抗原P2₅₃₋₇₈,购于上海强耀生物科技

有限公司;完全弗氏佐剂购于美国Sigma公司;RRx-001购于美国Selleck公司;白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的ELISA试剂盒,购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;一氧化氮(nitric oxide, NO)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)自由基试剂盒,购于南京建成生物工程研究所;异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)-右旋糖酐(dextran)、FITC-CD4、Percp eFluor710-CD3、FITC-CD8、FITC-F4/80、APC-CD11b,购于美国Thermo Fisher公司;Alexa F647-CD62L、PE-CD44H,购于美国Santa公司;PE-CD4,购于武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 研究方法

1.2.1 EAN模型建立及RRx-001治疗 250 μ g的P2₅₃₋₇₈乳化于等量的完全弗氏佐剂(含10 mg/mL结核分枝杆菌H37Ra)作为致敏剂。模型组和治疗组大鼠均于后肢双足底、多点注射致敏剂(每只共100 μ L)。治疗组于开始致敏前30 min腹腔注射2.5 mg/kg的RRx-001,隔天1次,共注射9次。对照组和模型组腹腔注射等量的溶剂。

1.2.2 体重监测及神经系统体征临床评分 自免疫当日起,由2位实验员于每天同一时间称重和评分。评分标准如下:正常为0分;鼠尾肌张力降低,尾尖上翘为1分;尾瘫,翻正反射部分缺失为2分;翻正反射缺失为3分;步态失调,姿态异常为4分;后肢轻瘫为5分;后肢中度瘫痪为6分;后肢严重瘫痪为7分;四肢瘫痪为8分;濒临死亡为9分;死亡为10分^[6]。

1.2.3 血液FITC-Dextran检测 免疫后第18天,FITC-Dextran溶于PBS灌胃,1 h后在10%水合氯醛麻醉状态下眼眶取血。4 $^{\circ}$ C环境,3 000转/min离心15 min,取上清液。FITC-Dextran逐级稀释成不同浓度的标准品。使用荧光酶标仪检测。

1.2.4 坐骨神经形态学评价 免疫后第18天,麻醉状态

下分离坐骨神经,置于0.2 mol/L戊二醛中固定。常规脱水、包埋、超薄切片、染色,透射电镜观察坐骨神经轴突髓鞘情况。

1.2.5 肠道组织SOD、NO、GSH检测 免疫后第18天,麻醉状态下取肠道组织,清洗、匀浆、离心后取上清。严格按照试剂盒操作步骤,在酶标仪下检测OD值。

1.2.6 肠道组织IL-1 β 、IL-18、TNF- α 检测 肠道组织匀浆,4℃环境,4 000转/min离心10 min,取上清液。按照说明书要求在酶标板检测孔加入标准品和待测样本100 μ L,37℃孵育90 min。弃去孔内液体,每孔加抗体100 μ L,37℃孵育60 min。洗板后加酶结合物工作液100 μ L,37℃孵育30 min。弃去液体,洗板后加入底物溶液90 μ L,37℃避光孵育15 min,加入终止液50 μ L。酶标仪检测OD值。

1.2.7 脾脏流式细胞检测 免疫后第18天,麻醉状态下取脾脏,使用淋巴细胞分离液研磨,经过离心、重悬等步骤获取淋巴细胞,显微镜下计数。流式管各加入100 μ L

细胞悬液,加入相应的抗体4℃避光孵育1 h。每管加入2 mL的5%BSA-PBS溶液,4℃环境,2 000转/min离心5 min。弃去液体,1%多聚甲醛固定细胞后,上机检测。

1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件分析数据。计量数据以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,3组间比较采用单因素方差分析,3组间两两比较采用Mean-Whitney *U*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体重和临床评分

模型组和实验组大鼠在免疫后第5天开始出现症状,第18天达到高峰。发病高峰期,实验组临床评分[(2.67 \pm 1.16)分]较模型组[(6.33 \pm 0.58)分]明显降低($P<0.05$)。模型组大鼠自出现临床症状开始体重增速减慢,第8天到第18天体重逐渐下降。RRx-001干预后实验组大鼠第8天到第10天体重略有下降,第10天后体重逐渐增加。见图1。

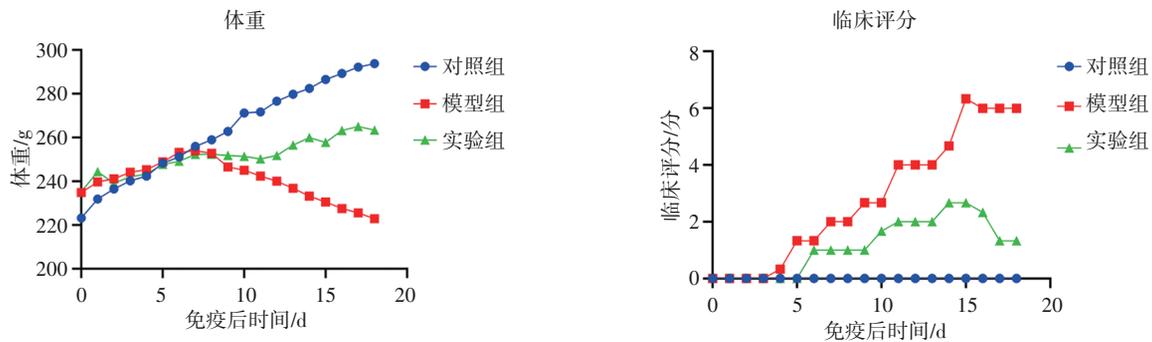


图1 RRx-001处理对大鼠体重和临床评分的影响

2.2 坐骨神经髓鞘脱失情况

经透射电镜检测提示,模型组神经轴突不完整,髓鞘板层肿胀呈蜂窝状改变,髓鞘内层与轴索剥离。与模型

组相比,实验组神经轴突不完整、髓鞘板层肿胀与轴索剥离等病理改变有所减轻。见图2。

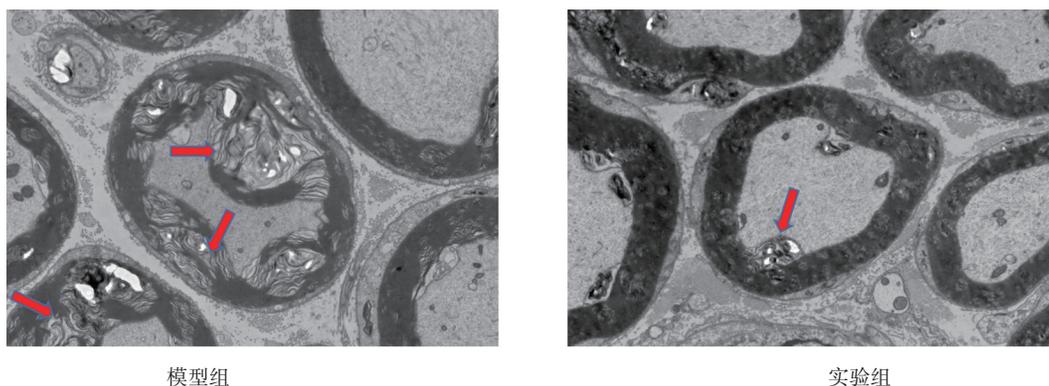


图2 大鼠坐骨神经透射电镜检测(上图为坐骨神经纤维轴突;红色箭头指示处为髓鞘板层;放大倍数:3.0 K \times)

2.3 血液FITC-Dextran浓度水平

与对照组大鼠比较,模型组大鼠血液FITC-Dextran水平显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,实验组FITC-Dextran水平显著降低($P<0.01$)。见表1。

表1 血液FITC-Dextran水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FITC-Dextran水平/(ng/mL)
对照组	3	19.24±4.51
模型组	3	331.55±7.31 ^a
实验组	3	132.84±1.64 ^{ab}
F值		2943.70
P值		<0.01

注:a为与对照组比较, $P<0.01$;b为与模型组比较, $P<0.01$ 。

2.4 肠道组织SOD、NO、GSH水平

与对照组相比,模型组NO含量升高,GSH浓度下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。与模型组相比,实验组NO含量降低,GSH浓度升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);SOD活力明显升高($P<0.05$)。见表2。

表2 肠道组织SOD、NO、GSH水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SOD活性/U	NO/($\mu\text{mol/g}$)	GSH/($\mu\text{mol/g}$)
对照组	3	5.62±0.63	0.63±0.38	1.26±0.47
模型组	3	5.91±0.21	1.24±0.31	0.94±0.09
实验组	3	6.87±0.11 ^{ab}	0.95±0.40	1.59±0.75
F值		8.43	2.09	1.23
P值		0.02	0.21	0.36

注:a为与对照组比较, $P<0.01$;b为与模型组比较, $P<0.01$;SOD=超氧化物歧化酶;NO=一氧化氮;GSH=谷胱甘肽。

2.5 肠道组织IL-1 β 、IL-18、TNF- α 检测

与对照组相比较,模型组大鼠IL-1 β 和IL-18水平升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);TNF- α 水平明显升高($P<0.05$)。与模型组对比,实验组IL-18水平降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),IL-1 β 和TNF- α 水平明显降低($P<0.05$)。见表3。

表3 肠道组织炎症因子水平 [$\bar{x}\pm s$](pg/mL)

组别	例数	IL-1 β	IL-18	TNF- α
对照组	3	367.40±31.56	3732±329.70	453.60±135.60
模型组	3	485.10±57.69	4260±239.50	725.70±98.21 ^a
实验组	3	276.90±100.40 ^b	3016±814.60	430.90±93.47 ^b
F值		5.81	4.23	6.58
P值		0.03	0.07	0.03

注:a为与对照组比较, $P<0.05$;b为与模型组比较, $P<0.05$;IL-1 β =白细胞介素-1 β ;IL-18=白细胞介素-18;TNF- α =肿瘤坏死因子 α 。

2.6 脾脏CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD4⁺CD44H⁺T和CD11b⁺F4/80⁺细胞检测

流式细胞术检测显示,与对照组相比,模型组CD3⁺T和CD4⁺CD44H⁺T细胞阳性率明显降低($P<0.05$),CD3⁺CD4⁺T细胞阳性率和CD4⁺T/CD8⁺T比值明显升高($P<0.05$),CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞阳性率显著升高($P<0.01$)。与模型组对比,实验组CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞阳性率和CD4⁺T/CD8⁺T比值明显降低($P<0.05$),CD3⁺T细胞阳性率明显升高($P<0.05$)。见表4和图3。

表4 脾脏流式细胞术检测 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ T	CD3 ⁺ CD4 ⁺ T	CD3 ⁺ CD8 ⁺ T	CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	CD4 ⁺ CD44H ⁺ T	CD11b ⁺ F4/80 ⁺
对照组	3	41.27±3.15	33.20±2.12	2.93±0.57	11.53±1.42	28.50±2.72	3.41±0.55
模型组	3	30.70±3.48 ^a	42.17±2.20 ^b	1.99±0.23	21.45±3.16 ^c	23.47±1.60 ^a	11.90±2.26 ^b
实验组	3	40.47±4.19 ^c	38.60±2.86	3.37±0.98	12.14±3.67 ^c	26.30±0.79	5.27±2.47 ^c
F值		7.42	10.49	3.36	10.94	5.41	15.57
P值		0.02	0.01	0.11	0.01	0.04	0.01

注:a为与对照组比较, $P<0.05$;b为与对照组比较, $P<0.01$;c为与模型组比较, $P<0.05$ 。

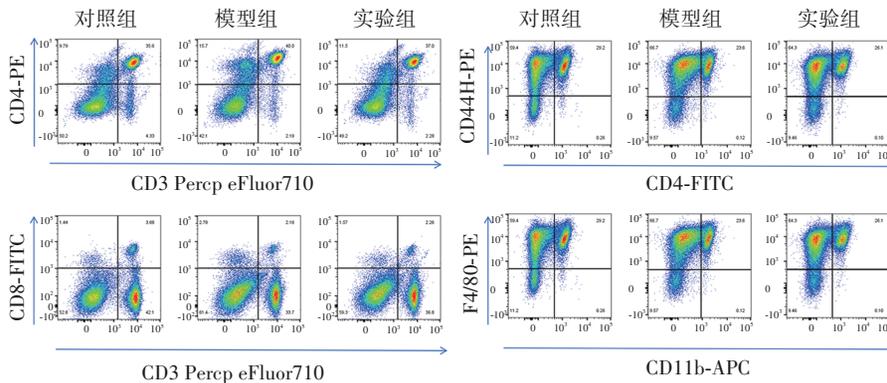


图3 流式细胞术检测细胞分布

3 讨论

GBS是一种免疫介导的多神经根性神经病,大部分患者发病前4周伴有呼吸道和消化道感染症状,常见病原体包括空肠弯曲菌和寨卡病毒等,临床症状表现为肢体无力和四肢对称性反射减弱或消失。EAN是GBS的经典动物模型,其特征是活化的T细胞和巨噬细胞浸润到外周神经,引起外周神经脱髓鞘和轴索损伤。许多研究表明,EAN大鼠和GBS患者肠道菌群稳态失衡,肠道促炎症菌群和代谢产物增加,影响T细胞活化和巨噬细胞极化,免疫细胞穿透血-神经屏障并释放细胞因子,最终导致神经脱髓鞘病变^[3, 7-8]。RRx-001通过抑制巨噬细胞和重组NLR家族,含吡啶结构域的蛋白3(recombinant NLR family, pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症小体活化,减少IL-1 β 和IL-18释放,发挥减轻肠上皮破坏、抑制免疫细胞浸润和缓解神经脱髓鞘的作用^[5, 9]。因此,本研究通过建立EAN模型鼠,发现使用RRx-001可以改善临床症状,降低临床评分和体重丢失,形态学上减轻坐骨神经脱髓鞘程度。

肠道菌群稳态在宿主自身免疫反应以及肠道屏障方面发挥着重要作用^[10]。空肠弯曲菌感染的GBS患者早期,Th1细胞分泌的促炎症IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和IL-10细胞因子上调,而Th2细胞分泌的抗炎因子TGF- β 和IL-4细胞因子下调^[11]。接种空肠弯曲菌的小鼠不但改变了肠道菌群组成,还引发Th1、Th2和Th17细胞自身抗体的产生^[12]。EAN大鼠肠道内促炎症Ruminococcaceae和Lachnospiraceae菌群占比升高,促炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 释放增加,与肠道屏障相关的蛋白ZO-1和occludin表达下降,提示肠道黏膜屏障受损^[3]。本研究发现,EAN大鼠NO含量升高,GSH浓度降低,经RRx-001治疗后肠道组织内GSH浓度和SOD活力升高,NO浓度降低。进一步检测肠黏膜屏障通透性发现,模型组血液FITC-Dextran浓度明显升高,而RRx-001干预后FITC-Dextran降低,故推测RRx-001通过提升GSH浓度和SOD活力,清除NO自由基,促进细胞的抗氧化反应,介导对肠道的保护作用。

Sun等^[13]发现,小鼠肠道菌群失衡后IL-1 β 、IL-18和TNF- α 释放增加,抑制NLRP3炎症小体活化可降低炎症因子释放,减轻炎症反应。寨卡病毒感染的GBS病例中,巨噬细胞内NLRP3炎症小体活化,诱导caspase-1裂解和IL-1 β 分泌^[14]。RRx-001通过共价结合到NLRP3蛋白NACHT结构域,抑制NLRP3炎症小体活化,减少IL-1 β 和IL-18释放,发挥肠道保护作用^[5]。本研究发现,RRx-001干预后大鼠肠道组织中IL-1 β 、IL-18和TNF- α 含量减少,故推测RRx-001通过抑制炎症因子释放,发挥肠道保护作用。

肠道菌群失衡破坏了肠道屏障的完整性,导致致病

菌和有毒代谢物进入体循环,诱发宿主外周和中枢免疫/炎症反应^[15]。Sindern等^[16]发现,患者血清T细胞亚群组成不同取决于前驱感染,巨细胞病毒感染后CD8⁺T细胞比例异常高,而CD4⁺T细胞比例异常低;相比之下,空肠弯曲菌感染后CD8⁺T细胞显著降低。Harness等^[17]发现,GBS患者外周血中CD4⁺CD25⁺T、CD3⁺T和CD8⁺T细胞百分比减少,认为CD3⁺T细胞的减少归因于毒性/抑制性CD8⁺T细胞减少。但是外周血中CD4⁺T和CD8⁺T细胞的相对比例存在一定争议,这可能与疾病阶段有关。EAN大鼠早期血清中,CD3⁺T和CD8⁺T细胞减少,但是CD4⁺T/CD8⁺T比例正常,可能是疾病早期免疫微环境尚未失衡;疾病高峰期时,CD3⁺T和CD8⁺T细胞进行性减少,CD4⁺T细胞和CD4⁺T/CD8⁺T比例显著升高,此阶段CD3⁺T细胞的持续减少可能与大量T细胞渗入周围神经组织有关^[3]。本研究发现,模型组大鼠疾病高峰期CD4⁺T细胞、CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞和CD4⁺T/CD8⁺T比值显著升高,而CD3⁺T细胞、CD8⁺T细胞和CD4⁺CD44H⁺T细胞减少。经过RRx-001治疗后,CD4⁺T/CD8⁺T细胞比值和巨噬细胞明显降低。提示RRx-001可能通过增加肠道组织内GSH浓度和SOD活力,清除肠道组织中NO自由基,减轻肠道氧化应激反应,从而抑制炎症因子IL-1 β 、IL-18和TNF- α 释放,有助于维持肠道黏膜屏障的完整性。肠道屏障有效阻止了致病菌和有毒代谢物进入体循环,宿主通过脑肠轴调节外周免疫,减少致病性CD4⁺T淋巴细胞和CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞表达,进而对EAN大鼠发挥治疗作用。

综上所述,本研究发现,RRx-001能改善肠道通透性、调节免疫细胞活化和炎症反应。但需要进一步验证RRx-001是否通过调节肠道菌群和代谢产物而影响T细胞活化和巨噬细胞极化。此外,RRx-001抑制IL-1 β 和IL-18释放,是否通过抑制NLRP3炎症小体信号通道,还需要进一步的实验支持。但是本研究显示给予RRx-001干预改善了EAN大鼠临床症状,为治疗该病提供了新的策略。

参 考 文 献

- [1] FINSTERER J. Triggers of Guillain-Barré syndrome: *Campylobacter jejuni* predominates[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14222.
- [2] UCHI T, KONNO S, KIHARA H, et al. Siponimod ameliorates experimental autoimmune neuritis[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 35.
- [3] MENG YT, QIU XJ, TANG ZX, et al. *Lactobacillus paracasei* L9 affects disease progression in experimental autoimmune neuritis by regulating intestinal flora structure and arginine metabolism[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 122.
- [4] ORONSKY B, GUO XN, WANG XH, et al. Discovery of RRx-001, a Myc and CD47 downregulating small molecule with tumor

- targeted cytotoxicity and healthy tissue cytoprotective properties in clinical development[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(11): 7261-7271.
- [5] CHEN Y, HE HB, LIN BL, et al. RRx-001 ameliorates inflammatory diseases by acting as a potent covalent NLRP3 inhibitor[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1425-1436.
- [6] KING RH, CRAGGS RI, GROSS ML, et al. Effects of glucocorticoids on experimental allergic neuritis[J]. *Exp Neurol*, 1985, 87(1): 9-19.
- [7] RODRÍGUEZ Y, ROJAS M, PACHECO Y, et al. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(6): 547-562.
- [8] SHI P, QU H D, NIAN D, et al. Treatment of Guillain-Barré syndrome with *Bifidobacterium infantis* through regulation of T helper cells subsets[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 290-296.
- [9] FANG J, SHE J, LIN F, et al. RRx-001 exerts neuroprotection against LPS-induced microglia activation and neuroinflammation through disturbing the TLR4 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 889383.
- [10] SHI P, NIAN D, QU HD, et al. *B. infantis* enhances immunotherapy for Guillain-Barre syndrome through regulating PD-1[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 48.
- [11] MALIK A, BRUDVIG JM, GADSDEN BJ, et al. *Campylobacter jejuni* induces autoimmune peripheral neuropathy via Sialoadhesin and interleukin-4 axes[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2064706.
- [12] BROOKS PT, BELL JA, BEJCEK CE, et al. An antibiotic depleted microbiome drives severe *Campylobacter jejuni*-mediated type 1/17 colitis, type 2 autoimmunity and neurologic sequelae in a mouse model[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337: 577048.
- [13] SUN J, ZHANG YH, KONG Y, et al. Microbiota-derived metabolite indoles induced aryl hydrocarbon receptor activation and inhibited neuroinflammation in APP/PS1 mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 106: 76-88.
- [14] WANG W B, LI G, WU D, et al. Zika virus infection induces host inflammatory responses by facilitating NLRP3 inflammasome assembly and interleukin-1 β secretion[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 106.
- [15] CHIDAMBARAM SB, ESSA MM, RATHIPRIYA AG, et al. Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: tales of a vicious cycle[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107988.
- [16] SINDERN E, OREJA-GUEVARA C, RAULF-HEIMSOTH M, et al. A longitudinal study of circulating lymphocyte subsets in the peripheral blood during the acute stage of Guillain-Barré syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 1997, 151(1): 29-34.
- [17] HARNESS J, MCCOMBE PA. Increased levels of activated T-cells and reduced levels of CD4/CD25+ cells in peripheral blood of Guillain-Barré syndrome patients compared to controls[J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(9): 1031-1035.

责任编辑:龚学民