

自噬及其在多发性硬化中的作用

许玲^{1, 2}, 俞红女¹, 白鹰²

(1. 大连大学附属新华医院 中心实验室, 大连 116021; 2. 大连大学附属新华医院 神经内科, 大连 116021)

摘要: 自噬是高度保守的依赖溶酶体的细胞内物质分解途径, 是维持细胞自稳的主要机制, 并参与多种神经退行性疾病的发生。自噬现象广泛存在, 并能维持组织的内环境稳定, 参与调节细胞分化。近年研究发现调节细胞的自噬活性有助于治疗多发性硬化, 其对应激状态下神经细胞中错误折叠并沉积的蛋白及衰老受损细胞器的清除具有重要作用。自噬可保护受损的神经细胞, 但过度自噬也可促进神经细胞的死亡, 因此研究自噬在多发性硬化的不同阶段发挥的不同调节作用, 可作为防治多发性硬化的新策略。

关键词: 自噬; 多发性硬化; mTOR; AMPK; TLR

中图分类号: R392.12

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2017)02-0174-05

自噬(autophagy)是1962年由Ashford和Porter利用透射电镜观察到的^[1], 正式定义为“自噬”是在1963年, 由Christian de Duve在溶酶体国际会议上提出。细胞在各种信号的诱导下产生自噬。细胞在生理状态下通过基础水平的自噬维持其自稳机制。在饥饿状态下, 细胞通过降解胞质中的某些可溶性蛋白及部分细胞器, 得到氨基酸等物质用于细胞自身供能或生物合成。自噬可清除细胞中变性或错误折叠的蛋白质、衰老或损伤的细胞器等以维持细胞内的稳态。

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种主要危害青壮年且难以治愈的高致残率自身免疫性疾病, 有着“死不了的癌症”之称^[2], 其主要特点是中枢神经系统白质炎性脱髓鞘, 并伴有免疫反应及轴突损伤, 可出现中枢神经炎、球后视神经炎、眼肌麻痹、肢体瘫痪、锥体束征及精神症状等, 其中触发神经退化的关键因素包括小胶质细胞的激活、慢性氧化损伤、线粒体损伤的积累等^[3]。病变可累及大脑白质、脊髓、脑干、小脑和视神经。MS的发病机制尚不完全清楚, 近几年的研究提出了自身免疫、病毒感染、遗传倾向、环境因素及个体易感因素等综合作用的多因素病因学说。自噬作为真核生物的一种自我保护机制在进化中高度保守, 可调节细胞凋亡、炎症反应等多个重要生物学过程, 从

而影响疾病的病理过程。有研究表明, 通过自噬激活剂如雷帕霉素的治疗可有效减缓多发性硬化的病程^[4]。MS是由多种发病机制导致的组织损伤, 自噬激活剂在MS中潜在的作用的发现为其有效治疗提供了多种可能。

1 自噬的定义及分类

真核细胞生理过程中, 物质的合成及降解受到精细调节, 对于维持细胞的物质代谢平衡具有重要意义, 是保证生命活动顺利进行的物质基础。自噬主要是指在细胞内, 由双层膜结构包裹的部分细胞质及细胞器形成自噬体(autophagosome), 与溶酶体结合并融合成自噬溶酶体从而降解其内容物。真核细胞内物质在溶酶体中的分解代谢主要途径分为泛素依赖蛋白酶体途径和泛素非依赖途径^[5]。泛素依赖蛋白酶体途径主要用于短效蛋白质的降解, 经过泛素标记的蛋白可在溶酶体中被蛋白酶识别从而被降解。细胞内受损的细胞器则主要通过泛素非依赖途径即自噬途径降解。此外, 自噬还参与发育过程中的细胞分化和胚胎发育^[6]。

自噬主要是根据物质被运送到溶酶体的不同途径分为3类: 宏自噬(macroautophagy), 内质网来源的膜包绕待降解物质形成自噬体, 并与溶酶体融合从而降解其内容物^[7]; 微自噬(microautophagy), 某些长寿蛋白等直接被溶酶体膜包裹并降解^[8]; 分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA), 胞质内蛋白首先与分子伴侣结合并被转运到溶酶体中降解, 以这种方式完成的

收稿日期: 2016-10-27

基金项目: 辽宁省教育厅资助项目(L2015030)

作者简介: 许玲(1985—), 女, 汉族, 辽宁大连, 助理研究员

通信作者: 许玲(E-mail: dlxuling@163.com)

自噬具有选择性，底物通常是可溶性蛋白^[9]。

2 自噬形成过程

自噬体的形成是自噬发生过程的关键，常见内容物包括胞质成分及细胞器如线粒体、过氧化物酶体等。自噬体的半衰期较短，难以在体外实验条件下实现，目前为止，对自噬发生的确切机制还不是十分清楚。通常所说的自噬主要指宏自噬，是一种经典的、研究较为透彻的自噬方式。

自噬的过程主要包括以下几个部分：首先是自噬诱导阶段，诱导自噬的条件有多种，如饥饿、自噬诱导剂、肿瘤等，目前实验中常见的自噬诱导剂有雷帕霉素、Bredeldin A、Earle平衡盐溶液、Xestospongin B/C 等；接下来是成核阶段，主要由来自内质网和高尔基体的双层膜结构将待降解物质包裹，形成分隔膜(phagophore)，这种由双层膜结构形成的囊泡结构称为自噬体(autophagosome)，又可称为初始自体吞噬泡(initial autophagic vacuoles, AVi)；随后自噬体与胞内体融合形成中间自体吞噬泡(intermediate autophagic vacuoles, Avi/d)，最终与溶酶体(lysosome)融合，形成自噬溶酶体(autolysosome)^[10]。自噬体中的内容物及内膜可被溶酶体中的酶降解^[11]，降解产生的氨基酸及脂肪酸等小分子物质被运送到细胞质中重新利用。在电镜下可观察到双层膜结构的自噬体形成，自噬体内含有线粒体、内质网碎片等待降解的胞浆成分。

3 自噬的特征

自噬的主要功能是维持机体的稳态，细胞在正常情况下很少出现自噬，只有在经过诱导因素刺激时才会出现，并且自噬过程相对短，通常诱导因素作用于细胞后8 min可观察到自噬体的形成，而在约2 h后自噬现象就很难观察到，表现为自噬溶酶体降解消失。自噬作为一种细胞程序性死亡方式诱导细胞主动性死亡，但同时也可清除细胞内受损的细胞器，并将降解得到的小分子物质运送到细胞其他细胞器中再利用，以保护细胞正常物质代谢，防止有害物质积累。当诱导剂存在时，自噬相关蛋白快速合成，诱导合成自噬体并与细胞内溶酶体结合迅速降解内容物。与泛素依赖降解途径不同，自噬体中包涵的内容物通常为非特异性的细胞器碎片等。自噬作为一种细胞的自我保护机制，通过清除

胞质中的受损细胞器及蛋白起到保护细胞的作用，一旦自噬作用因为相关蛋白的表达缺失等因素受到抑制，细胞的正常生理活动及生存将受到威胁，而自噬作用及细胞损害超过一定阈值，将促进细胞凋亡。

4 自噬与 MS

自噬障碍与多种疾病的发生密切相关，在疾病的发生发展过程中主要表现为自噬活性降低，如帕金森病、阿尔茨海默病、肿瘤及免疫性疾病等^[12-13]。MS 作为一种中枢神经系统中以神经细胞脱髓鞘为主要特征的自身免疫性疾病，目前病因尚不十分清楚，主要与遗传因素及环境因素相关，危及青壮年，一旦发病很难逆转，致残率高。小胶质细胞为中枢神经系统的主要免疫效应细胞，脂多糖可诱导小胶质细胞的免疫活性，释放炎症因子，造成神经损伤从而加重多发性硬化的病情^[14]。自噬相关蛋白参与自噬功能的调节，在免疫系统发育及功能实现等过程发挥重要作用，其有效表达可有助于保持相关免疫细胞如 B 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞及 CD4⁺ T 淋巴细胞等的正常数量^[15]。

自噬相关基因(autophagy associated gene, Atg)及其表达的蛋白质可参与细胞自噬的形成过程，微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3, LC3)可作为自噬体的标志物，在自噬过程中，LC3-I(胞质型)可向 LC3-II 转化，LC3-II 附着于自噬体膜上，并与自噬泡的数量呈正比^[16]，通常用 LC3-II 与 LC3-I 比值作为检测自噬的指标之一。MS 致病基因同时也可影响自噬的发生及发展过程^[17]。有研究报道，在 MS 患者血液中均可检测到 Atg5 表达的明显上升趋势，而 Atg5 的表达增高可增强 T 细胞的活性，加重 MS 的病理改变。在 Atg5^{-/-} 小鼠体内可检测到 CD8⁺ T 细胞及 CD4⁺ T 细胞数量显著减少^[18]。活化的炎症细胞更易通过血脑屏障，而自噬与炎症细胞的激活和增殖密切相关。多发性硬化作为一种神经性病变可在相关神经细胞中发现多种蛋白质变构或发生错误折叠，这些错误蛋白一旦过度积累，将对细胞造成毒性，如果自噬途径不能有效地降解这些错误蛋白及受损细胞器，将导致疾病的产生。因此，通过激活 Atg 或降低某些自噬抑制基因的活性可有效减缓多发性硬化的进程，减少神经的损伤，由此抑制 MS 患者的免疫反应可作为临床治疗的策略之一。

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导通路已被证实与细胞自噬相关,对于自噬具有负调控功能,可与 Atg1 形成复合物抑制自噬,对于调节细胞生长及自噬过程具有重要作用^[19],并且参与中枢神经系统中小胶质细胞介导的炎性反应。而雷帕霉素作为自噬的诱导剂可以减轻多发性硬化的症状,可检测到自噬标志物 LC3 的表达增高^[20]。雷帕霉素可抑制 70-KDaS6 激酶(p70S6K)的活性,后者与细胞周期调节密切相关。mTOR 信号通路受多种上游信号调节,在自噬诱导期可受磷脂酰肌醇 3 磷酸激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)调节,其中 I 型 PI3K 主要参与抑制自噬,其作用依赖于 mTOR 信号通路,而 III 型 PI3K 以参与初期自噬体的形成方式促进自噬,两者之间的动态平衡有助于维持细胞内环境的稳定^[21-22]。Beclin-1(Atg6)是自噬相关基因,与 III 型 PI3K 一起形成 mTOR 非依赖途径促进自噬的发生,可受 Bcl-2(B-cell lymphoma 2)家族基因调节^[23]。Beclin-1 的表达水平与自噬的活性相关,可促进 LC3-I 向 LC3-II 转化。Bcl-2 家族包括具有抑制凋亡作用的 Bcl-2, Bcl-xL 及可促进凋亡的 Bax、Bad 和 Bcl-xS 等成员,其中 Bcl-2 和 Bcl-xL 可结合到 Beclin-1 上从而抑制其活性,而 Bcl-2 家族成员 Bad 等则可通过抑制 Bcl-2 和 Bcl-xL 与 Beclin-1 的结合来促进细胞自噬作用^[24]。mTOR 信号通路参与了免疫细胞介导的炎性反应,雷帕霉素可通过抑制 mTOR 信号通路促进细胞自噬的产生,不仅可抑制脂多糖激活的小胶质细胞的增殖,还可抑制其释放的细胞炎性因子如一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin, IL-6)等。因此,使用自噬诱导剂诱导细胞自噬可减轻多发性硬化的症状,抑制炎性反应。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是生物能量代谢调节的关键分子,是葡萄糖和脂质代谢的关键酶,在调节能量代谢中发挥重要作用。在通常情况下,AMPK 为失活状态,当细胞处于饥饿、缺氧等状态下,胞质内能量缺乏,AMP 与 ATP 比值升高,激活的 AMPK 可通过抑制 mTOR 的活性而促进自噬,提高细胞清除长寿蛋白和受损细胞器的能力,减少有害物的累积造成的神经细胞功能障碍及免疫细胞的过度激活

引起的神经细胞的丢失。AMPK 的激活剂有白藜芦醇、avin D 及黄连素等,均可通过调节 AMP/ATP 比值激活 AMPK。研究表明,在病理状态下,由于炎症反应,AMPK 的磷酸化水平降低,从而影响炎性因子的表达及其生物学功能^[25]。AMPK 调节炎性信号通路的传导方式主要是调控 NF- κ B 的活性,从而抑制细胞的炎性反应、氧化应激、细胞迁移、增殖等反应,发挥神经保护作用^[26]。在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠模型中已证实,AMPK 可作为免疫调节因子降低炎性反应治疗 MS。AMPK 的激活可降低细胞炎性因子的表达,减少免疫细胞的活化及分化^[27]。

Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)是免疫细胞中主要通过选择性识别病原体中病原相关分子模式的保守结构,能实现病原体的早期识别,激活固有免疫应答,并通过抗原提呈细胞表面的共刺激分子及其分泌的炎性因子,诱导 T、B 淋巴细胞分化,进而调节适应性免疫^[28]。小胶质细胞为中枢神经系统主要的免疫细胞,当其被外来抗原及自身细胞碎片等物质激活时,可分泌大量炎性因子,加重神经细胞的脱髓鞘损伤。TLR 家族包括髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖型和 MyD88 非依赖型途径。MyD88 为 TLR 家族中主要的接头蛋白,并负责招募下游信号分子,激活转录因子 NF- κ B 及激活蛋白 1(activator protein 1, AP1)等,产生 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子。当 TLR 被相应的配体激活后,可激活细胞内的自噬机制并清除被吞噬进入免疫细胞的病原体,有助于直接抵御外来微生物的入侵^[29]。脂多糖、人类免疫缺陷病毒、葡萄球菌等病原体均可通过 TLR 家族激活免疫细胞,促进炎性小体 NLRP3 的表达^[30]。使用大麻素受体 2(cannabinoid receptor 2, CB2R)激活剂 HU-308 治疗 EAE 小鼠,可有效促进细胞自噬,使自噬蛋白 Beclin1 表达增高,抑制 NLRP3 表达,从而减轻症状。由于神经细胞多数是不可增殖的细胞,一旦损伤很难自身修复,一方面免疫细胞可以吞噬受损的细胞碎片,清除抗原物质,另一方面,免疫细胞被激活之后释放的细胞毒性因子又会加重神经细胞的损伤。因此,适当抑制免疫细胞在多发性硬化中的效应,在理论上,限制其对神经细胞的损伤作用,将有助于减缓疾病的进程和产生治疗效果。

5 结语

MS 的发生发展与自噬密切相关，并且可由多种因素诱导产生，目前确切病因并不明确，自噬可作为神经细胞的保护机制清除细胞内错误折叠并沉积的蛋白和受损的细胞器，但同时也是促进细胞死亡的方式。自噬现象广泛存在，并维持组织的内环境稳定，参与调节细胞分化，是细胞内物质循环再利用的一种方式，由多种基因参与并且具有高度保守性，一旦发生自噬相关蛋白合成缺失等导致的自噬功能低下，会导致神经细胞附近的大量蛋白质等物质聚集，诱发炎症反应而导致神经细胞功能退化，引起慢性进行性的神经系统疾病。但自噬的过度则会引起细胞凋亡，因此，研究细胞的自噬及其动态平衡机制对于明确 MS 等多种神经退行性疾病具有重要意义。

参考文献

- [1] Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes[J]. *J Cell Biol*, 1962, 12(12): 198-202.
- [2] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2002, 359(9313): 1221-1231.
- [3] Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 183-193.
- [4] Russo CD, Lisi L, Feinstein DL, et al. mTOR kinase, a key player in the regulation of glial functions: Relevance for the therapy of multiple sclerosis[J]. *Glia*, 2013, 61(3): 301-311.
- [5] Guharoy M, Bhowmick P, Sallam M, et al. Tripartite degrons confer diversity and specificity on regulated protein degradation in the ubiquitin-proteasome system[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(10239): 1-13.
- [6] Sbrana FV, Cortini M, Avnet S, et al. The role of autophagy in the maintenance of stemness and differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2016, 12(6): 621-633.
- [7] Hurley J, Schulman B. Atomistic autophagy: The structures of cellular self-digestion[J]. *Cell*, 2014, 157(2): 300-311.
- [8] Kizilarslanoglu MC, ulger Z. Role of autophagy in the pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Turkish J Med Sci*, 2015, 45(5): 998-1003.
- [9] Martens S, Nakamura S, Yoshimori T. Phospholipids in autophagosome formation and fusion[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(24): 4819-4827.
- [10] Kunz JB, Schwarz H, Mayer A. Determination of four sequential stages during microautophagy in vitro[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 9987-9996.
- [11] Orenstein SJ, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms and physiological relevance[J]. *Semin Cell Devol Biol*, 2010, 21(7): 719-726.
- [12] Hansen TE, Johansen T. Following autophagy step by step [J]. *BMC Biol*, 2011, 9(1): 1-4.
- [13] Kametaka S, Okano T, Ohsumi M, et al. Apg14p and Apg6/Vps30p form a protein complex essential for autophagy in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(35): 22284-22291.
- [14] Mehta P, Henault J, Kolbeck R, et al. Noncanonical autophagy: one small step for LC3, one giant leap for immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 26(2): 69-75.
- [15] 许玲, 吴海歌, 姚子昂. 小胶质细胞介导的炎症反应与中枢神经系统疾病[J]. 现代免疫学, 2011, 31(2): 160-163.
- [16] Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 823-830.
- [17] Bush WS, Sawcer SJ, Jager PLD, et al. Evidence for polygenic susceptibility to multiple sclerosis-the shape of things to come[J]. *Am J Hum Gen*, 2010, 86(4): 621-625.
- [18] He MX, Wan Y, He YW. Chapter 16-role of the autophagy gene Atg5 in T lymphocyte survival and proliferation[J]. *Autoph Cancer Other Pathol Inflamm Immunity Infect Aging*, 2014: 239-244.
- [19] Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth[J]. *Cell*, 2000, 103(2): 253-262.
- [20] 李琼, 吴淑燕, 储元元, 等. 雷帕霉素对伤寒沙门菌质粒 pR_{ST98}与巨噬细胞相互作用的影响[J]. 现代免疫学, 2010, 30(4): 276-281.
- [21] Arico S, Petiot A, Bauvy C, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35243-35246.
- [22] Yeh PS, Wang W, Chang YA, et al. Honokiol induces autophagy of neuroblastoma cells through activating the PI3K/Akt/mTOR and endoplasmic reticular stress/ERK1/2 signaling pathways and suppressing cell migration[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 66.
- [23] Ng G, Huang J. The significance of autophagy in cancer[J]. *Mol Carcinogene*, 2005, 43(4): 183-187.
- [24] Maiuri MC, Toumelin GL, Criollo A, et al. Functional and physical interaction between Bcl-X L and a BH3-like domain in Beclin-1[J]. *EMBO J*, 2007, 26(10): 2527-2539.
- [25] Nath N, Khan MR. Loss of AMPK exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis disease severity[J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 2009, 386(1): 16-20.
- [26] Nunes AK, Raposo C, Rocha SW, et al. Involvement of AMPK, IK β -NF- κ B and eNOS in the sildenafil anti-inflammatory mechanism in a demyelination model[J]. *Brain Res*, 2015, 1627: 119-133.

(下转第 165 页)

- to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins[J]. *Arthr Rheum*, 2009, 60(4): 1065-1075.
- [16] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-beta: the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [17] Sole C, Cortes-Hernandez J, Felip ML, et al. miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis[J]. *Nephrol Dial Transp*, 2015, 30(9): 1488-1496.
- [18] Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110383.
- [19] Borges FT, Melo SA, Ozdemir BC, et al. TGF-beta1-containing exosomes from injured epithelial cells activate fibroblasts to initiate tissue regenerative responses and fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3): 385-392.
- [20] Lang JK, Young RF, Ashraf H, et al. Inhibiting extracellular vesicle release from human cardiosphere derived cells with lentiviral knockdown of nSMase2 differentially effects proliferation and apoptosis in cardiomyocytes, fibroblasts and endothelial cells in vitro[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e165926.
- [21] Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 526-541.
- [22] Savina A, Furlan M, Vidal M, et al. Exosome release is regulated by a calcium-dependent mechanism in K562 cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(22): 20083-20090.
- [23] Kooijmans SA, Vader P, van Dommelen SM, et al. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1525-1541.
- [24] Clayton A, Harris CL, Court J, et al. Antigen-presenting cell exosomes are protected from complement-mediated lysis by expression of CD55 and CD59[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(2): 522-531.
- [25] Wang B, Yao K, Huuskes BM, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA-let7c via exosomes to attenuate renal fibrosis[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(7): 1290-1301.
- [26] Zhou Y, Xu H, Xu W, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(2): 34.
- [27] Bruno S, Grange C, Collino F, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33115.
- [28] Tomasoni S, Longaretti L, Rota C, et al. Transfer of growth factor receptor mRNA via exosomes unravels the regenerative effect of mesenchymal stem cell[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(5): 772-780.

(上接封三)

- [27] Paintlia AS, Paintlia MK, Mohan S, et al. AMP-activated protein kinase signaling protects oligodendrocytes that restore central nervous system functions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(2): 526-541.
- [28] Yuk JM, Jo EK. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 135-145.
- [29] Delgado MA, Elmaoued RA, Davis AS, et al. Toll-like receptors control autophagy[J]. *Embo J*, 2008, 27(7): 1110-1121.
- [30] Fang L, Wu HM, Ding PS, et al. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264.7 cells[J]. *Cell Sign*, 2014, 26(4): 806-814.