

白细胞介素-17 信号通路在锰中毒及相关的神经退行性疾病中作用的生物信息学研究

张钧柔, 张诗玄, 李婕, 牛丕业

首都医科大学, 公共卫生学院/环境毒理学北京市重点实验室, 北京 100069

摘要:

[背景] 锰(Mn)是帕金森病(PD)的环境致病因素之一,长期接触 Mn 会造成神经损伤。挖掘 Mn 的神经毒性作用与神经退行性疾病(NDD)尤其是 PD 的共同机制,对于疾病早期诊断具有重要意义。

[目的] 通过生物信息学综合分析 NDD 患者脑组织额叶皮质和 Mn 暴露的神经细胞中共表达的信使 RNA(mRNA)-微小 RNA(miRNA),揭示 NDD 尤其是 PD 与 Mn 的神经毒性作用的潜在共同机制。

[方法] 运用 R 软件对 GSE150696 数据库中 NDD 患者额叶皮质 mRNAs 和 Mn 染毒的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y) mRNAs 进行差异分析;对重叠的差异表达基因(DEGs)进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。使用 miRNet 数据库预测 miRNAs,通过 starBase 和 miRTarBase 数据库鉴定 mRNA-miRNA 相互作用关系,用 Cytoscape 软件构建 mRNA-miRNA 调控网络。通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)聚类 GSE77667 数据库中与 PD 关联的核心 miRNAs,并对比分析 mRNA-miRNA 调控网络。

[结果] 在 NDD 患者额叶皮质和 Mn 染毒神经细胞中共鉴定出 34 个重叠的 DEGs,主要富集在白细胞介素-17(IL-17)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、原发性免疫缺陷等通路。根据数据库预测结果,最终纳入 52 个 miRNAs,共 71 对 miRNA-mRNA 相互作用关系构建调控网络。WGCNA 筛选出 6 个核心 miRNAs: hsa-let-7 i-5p、hsa-mir-155-5p、hsa-mir-219-2-3p、hsa-mir-221-3p、hsa-mir-485-3p 和 hsa-mir-509-3-5p;其中 hsa-let-7 i-5p 和 hsa-mir-155-5p 对应的靶基因分别为 *FBXW2* 和 *CCL2*。KEGG 分析结果提示 *CCL2* 与 IL-17 信号通路密切相关。

[结论] NDD 与 Mn 的神经毒性存在相似的分子调控机制,IL-17 信号通路可能通过 *CCL2* 和 hsa-mir-155-5p 在 Mn 相关的 NDD 中发挥作用。

关键词: 锰;神经毒性;神经退行性疾病;帕金森病;作用机制

Bioinformatics study on role of IL-17 signaling in manganese poisoning and manganese-related neurodegenerative diseases ZHANG Junrou, ZHANG Shixuan, LI Jie, NIU Piye (School of Public Health/Beijing Key Laboratory of Environmental Toxicology, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract:

[Background] Manganese (Mn) is one of the environmental factors of Parkinson's disease (PD), and long-term exposure to Mn can cause nerve damage. It is important to explore the common mechanism of neurotoxic effects of Mn and neurodegenerative diseases (NDD), especially PD, for early diagnosis of the disease.

[Objective] To comprehensively analyze the core messenger RNA (mRNA)-microRNAs (miRNAs) co-expressed in frontal cortex of NDD patients and neuronal cells exposed to Mn via bioinformatics, and to reveal the potential common mechanism between Mn-induced neurotoxicity and NDD, especially PD.

[Methods] Difference of the mRNAs from frontal cortex of NDD patients (GSE150696) and human neuroblastoma (SH-SY5Y) cells exposed to Mn were analyzed by R software; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis was performed on the overlapping differentially expressed genes (DEGs). The miRNAs were predicted using the miRNet database, mRNA-miRNA interactions were identified by the starBase and miRTarBase databases, and mRNA-miRNA regulatory networks were constructed with Cytoscape software. The core miRNAs associated with



DOI 10.11836/JEOM22157

基金项目

国家自然科学基金项目(81973007,82103797)

作者简介

张钧柔(1997—),女,硕士生;

E-mail: zhangjr2021@126.com

通信作者

李婕, E-mail: lijie46@ccmu.edu.cn

牛丕业, E-mail: niupiye@ccmu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-05-02

录用日期 2022-08-16

文章编号 2095-9982(2022)10-1140-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

张钧柔, 张诗玄, 李婕, 等. 白细胞介素-17 信号通路在锰中毒及相关的神经退行性疾病中作用的生物信息学研究 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(10): 1140-1145.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22157

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LI Jie, E-mail: lijie46@ccmu.edu.cn

NIU Piye, E-mail: niupiye@ccmu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-05-02

Accepted 2022-08-16

► To cite

ZHANG Junrou, ZHANG Shixuan, LI Jie, et al. Bioinformatics study on role of IL-17 signaling in manganese poisoning and manganese-related neurodegenerative diseases[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(10): 1140-1145.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22157

PD (GSE77667) were incorporated into Weighted Gene Co-Expression Network Analysis (WGCNA) and the mRNA-miRNA regulatory network was comparatively analyzed.

[Results] A total of 34 overlapping DEGs were identified in the frontal cortical of NDD patients and the neuronal cells exposed to Mn, mainly enriched in interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway, and primary immunodeficiency. Based on the results of database prediction, 52 miRNAs with 71 pairs of interaction relationships were finally included to construct the miRNA-mRNA regulatory network. Six core miRNAs were screened by WGCNA: hsa-let-7i-5p, hsa-mir-155-5p, hsa-mir-219-2-3p, hsa-mir-221-3p, hsa-mir-485-3p, and hsa-mir-509-3-5p, among which hsa-let-7i-5p interacted with the target gene *FBXW2* and hsa-mir-155-5p interacted with the target gene *CCL2*. The results of the KEGG analysis indicated that *CCL2* was closely related to the IL-17 signaling pathway.

[Conclusion] There are similar molecular regulatory mechanisms involved in the neurotoxicity of Mn and NDD, and the IL-17 signaling pathway may play a role in Mn-related NDD through *CCL2* and hsa-mir-155-5p.

Keywords: manganese; neurotoxicity; neurodegenerative disease; Parkinson's disease; action mechanism

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDD)是全球公共卫生关注的问题^[1]。根据全球疾病负担研究,神经系统疾病目前是世界残疾的主要来源,这些疾病中患病率增长最快的是帕金森病(Parkinson's disease, PD)^[2]。在中国 65 岁以上人群中 PD 的发病率为 2%,占世界 PD 患者总数的 40%以上,且患病率逐年上升^[3]。到 2040 年,全球 PD 患者预计将超过 1200 万^[4]。锰(manganese, Mn)是 PD 的环境致病因素之一^[5],其在缺乏和过量接触时都显示出对健康的负面影响^[6]。Mn 进入人体后可以通过血脑屏障累积在基底神经节、额叶皮质和小脑^[7],损伤多巴胺能神经元^[8]。随着金属工业的发展,在采矿、焊接、铁合金生产、冶炼和电池制造等工业活动中都可能接触 Mn 及其化合物,长期接触引起大脑中 Mn 水平升高^[9-10],造成 Mn 中毒,出现类似 PD 的临床表现。了解 Mn 引起神经毒性作用的机制,对 NDD 尤其是 PD 的早期诊断和临床干预具有重要意义,因此 NDD 和 Mn 的神经毒性之间的共同机制值得深入探究。

本研究基于生物信息学方法分析 NDD 患者脑组织和 Mn 诱导 SH-SY5Y 细胞建立的 PD 细胞模型中基因表达谱相似性,鉴定 NDD 和 Mn 的神经毒性作用之间共同的核心基因,并通过通路分析和信使 RNA (messenger RNA, mRNA)-微小 RNA (microRNA, miRNA) 调控网络挖掘 NDD 和 Mn 的神经毒性作用的共同机制和潜在的生物标志物。

1 材料与方法

1.1 数据库资料

本研究使用的数据库为美国国家生物技术信息中心基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中的公共数据库及课题组建立的细胞芯片数据库。

(1)GSE150696 数据库,是由 33 名 NDD 患者(包括阿尔茨海默病、路易体痴呆和 PD 痴呆)和 9 名神经系统正常人群死后额叶皮质 mRNAs 构成的数据库。(2)GSE77667 数据库,是由 12 名 PD 患者和 12 名对照人群死后壳核 miRNAs 构成的数据库。(3)GSE103485 数据库,人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)购自北京协和医学院细胞资源中心,用含 10%胎牛血清(美国 Gibco)的高糖杜尔贝科改良伊格尔培养基(DMEM,美国 Gibco)置于 37 °C、5% CO₂ 及饱和湿度的条件下培养。以无血清 DMEM 为对照,用 500 μmol·L⁻¹ MnCl₂ 染毒 SH-SY5Y 细胞 6 h 后,利用 Agilent Human miRNA 芯片(美国 Agilent)对 3 个对照组和 3 个 Mn 暴露组的 mRNAs 进行鉴定和分析。

1.2 分析方法

利用 R 4.0.5 和 Cytoscape 3.7.2 进行统计分析和作图。(1)差异表达分析和共表达网络分析。利用 R 包“limma”进行差异表达分析,筛选标准为差异倍数(fold change, FC)大于 2(FC > 2, 即 |log₂FC| > 1)且 P < 0.05。利用 R 软件绘制火山图和维恩图。(2)富集分析。利用 R 软件对差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析及可视化。(3)构建调控网络。通过在线数据库 miR-Net 预测 DEGs 的 miRNAs,使用 starBase 和 miRTarBase 数据库鉴定 mRNA-miRNA 相互作用关系。使用 Cytoscape 软件构建 mRNA-miRNA 调控网络。(4)加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)。通过 WGCNA 鉴定基因表达量与模块的相关性(module membership, MM) (|MM| > 0, P_{MM} < 0.05),并筛选基因表达量和表型高度相关(gene significance, GS)的核心 miRNAs (|GS| > 0.2, P_{GS} < 0.05)。

2 结果

2.1 NDD 患者脑组织和 Mn 暴露后神经元中的 DEGs

对 GSE150696 数据库检测的 mRNAs 进行差异表达分析,结果显示:与正常人群脑组织 mRNAs 表达谱相比,NDD 患者脑组织中有 656 个 DEGs,其中有 212 个表达上调的基因,444 个表达下调的基因(图 1A)。对 Mn 染毒后 SH-SY5Y 细胞的 mRNAs 进行差异表达分析,结果显示:与对照组相比,Mn 暴露后的神经细胞基因表达谱中共有 860 个 DEGs,其中表达上调的基因 179 个,表达下调的基因 681 个(图 1B)。此外,发现 34 个 DEGs 在 NDD 患者额叶皮质和 Mn 染毒神经细胞中均发生显著表达差异(图 1C)。通过 KEGG 通路分析获得 34 个 DEGs 主要富集在白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)信号通路、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路、原发性免疫缺陷信号通路等(图 1D)。

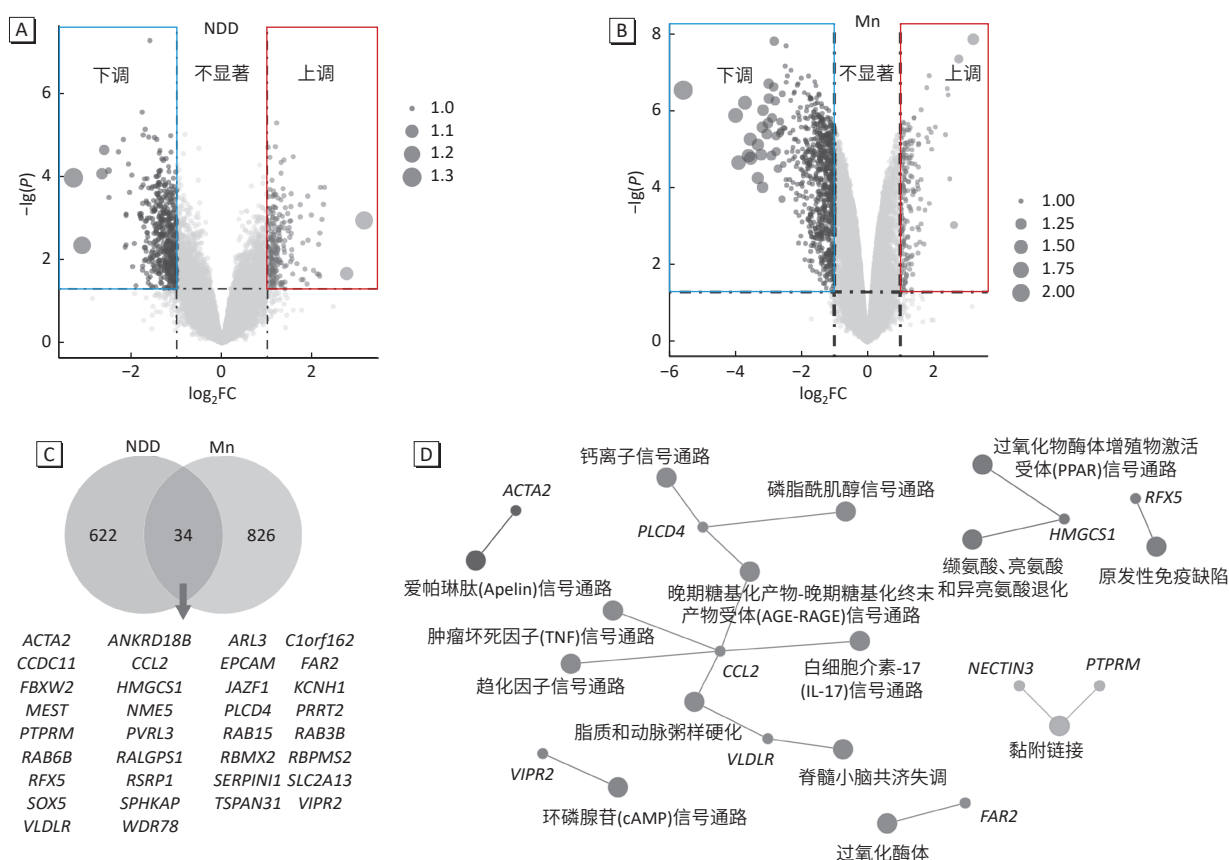
2.2 构建 mRNA-miRNA 调控网络

通过在线数据库 miRNet 对 DEGs 的 miRNAs 进行预测,并取在 starBase 和 miRTarBase 两数据库中均匹

配到的 miRNAs 构建调控网络。如图 2 所示,最终匹配了 19 个 DEGs 的 52 个 miRNAs,共纳入 71 对 mRNA-miRNA 相互作用关系构建调控网络。

2.3 鉴定 PD 患者额叶皮质中差异表达的 miRNAs

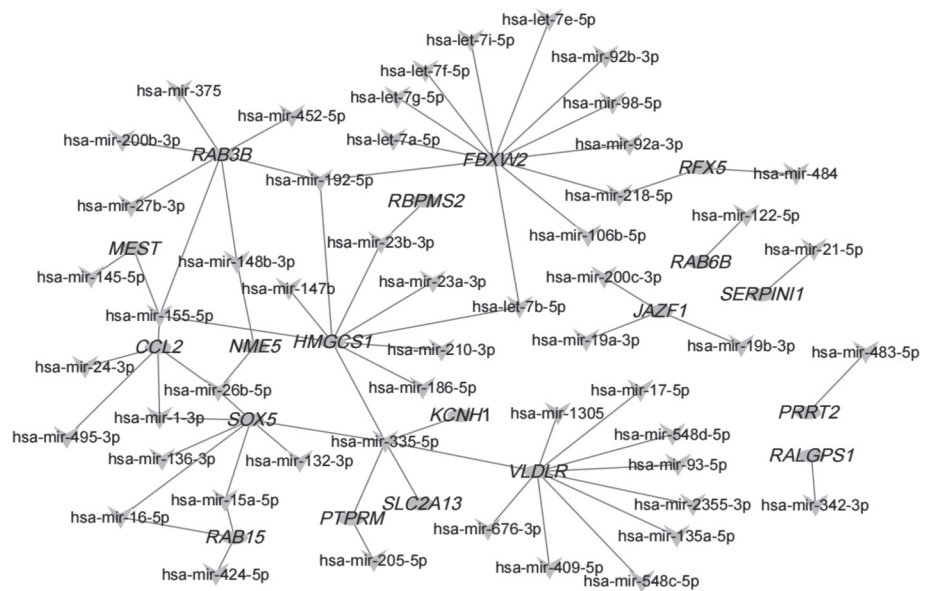
GSE77667 是 PD 患者和健康对照人群死后脑组织 miRNAs 表达数据库,包括 24 个样本,其年龄、性别及分组等样本表型信息如图 3A。经 WGCNA 分析对该数据库 miRNAs 动态剪切,聚类得到 4 个模块(图 3B),将 4 个模块与样本表型进行分析,发现棕色模块下 miRNAs 与“是否为 PD 患者”密切相关(图 3C)。根据 miRNAs 表达量与棕色模块相关性($|MM| > 0$, $P_{MM} < 0.05$),及 miRNAs 表达量和表型($|GS| > 0.2$, $P_{GS} < 0.05$),筛选高度相关的关键 miRNAs: hsa-let-7i-5p、hsa-mir-155-5p、hsa-mir-219-2-3p、hsa-mir-221-3p、hsa-mir-485-3p 和 hsa-mir-509-3-5p(表 1)。在 mRNA-miRNA 调控网络中,关键 miRNA hsa-let-7i-5p 的靶基因为 *FBXW2*, hsa-mir-155-5p 的靶基因为 *CCL2*, *CCL2* 在 KEGG 通路分析中显示与 IL-17 信号通路相关(图 1D)。



[注] A: NDD 患者脑组织中 DEGs; B: Mn 暴露后神经细胞中 DEGs; C: NDD 患者脑组织和 Mn 暴露后神经细胞中共有的 DEGs, 筛选条件为 $FC > 2$, $P < 0.05$; D: 共有 DEGs 的通路富集分析。

图 1 NDD 患者脑组织和 Mn 暴露神经细胞中的 DEGs 及通路分析

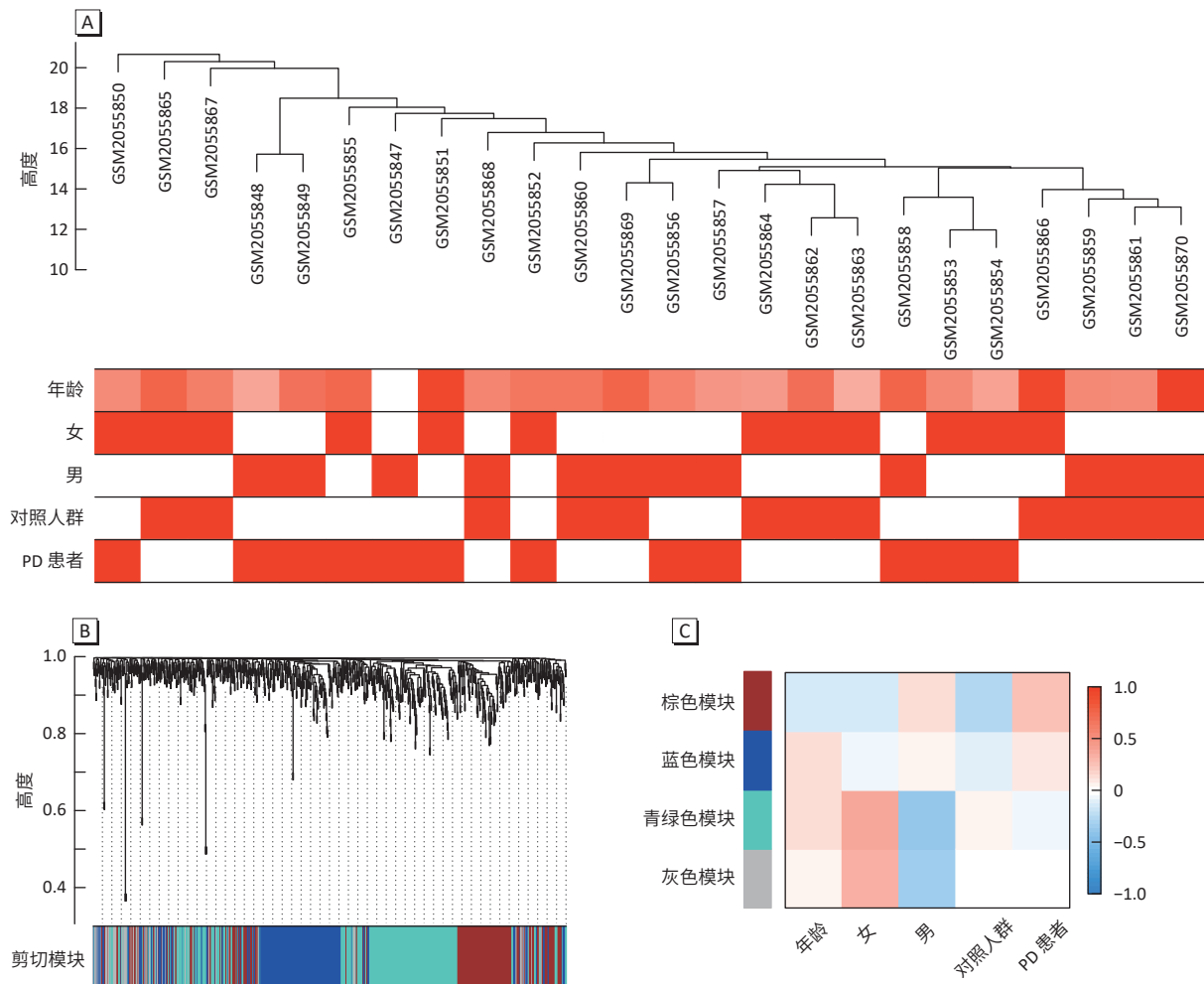
Figure 1 Analysis of DEGs and pathways in brain tissues of NDD patients and Mn-exposed neuronal cells



[注] 圆形代表 DEGs, 倒三角形代表预测 miRNAs.

图2 构建 mRNA-miRNA 调控网络

Figure 2 Construction of mRNA-miRNA regulatory network



[注] A: 样本和表型信息; B: miRNAs 经动态剪切后聚类模块树状图; C: 模块与样本表型相关性热图, 红色越深代表正相关性越高, 蓝色越深代表负相关性越高; 每一行对应一个聚类的 miRNAs 模块, 每一列分别对应一个样本性状。

图3 WGCNA 分析 PD 患者脑组织差异表达的 miRNA

Figure 3 WGCNA analysis of differentially expressed miRNAs in brain tissues of PD patients

表 1 棕色模块下关键 miRNAs
Table 1 Key miRNAs in brown module

miRNAs	GS	P_{GS}	P_{MM}
hsa-let-7i-5p	-0.456	0.025	2.020×10^{-4}
hsa-mir-155-5p	-0.493	0.014	8.760×10^{-3}
hsa-mir-219-2-3p	-0.436	0.033	1.710×10^{-5}
hsa-mir-221-3p	0.407	0.049	6.658×10^{-8}
hsa-mir-485-3p	0.414	0.044	4.235×10^{-6}
hsa-mir-509-3-5p	-0.407	0.049	2.865×10^{-2}

3 讨论

Mn 是 PD 的环境致病因素之一,其引起的神经毒性几乎没有临床治疗选择^[1]。因此,深入探讨 Mn 的神经毒性作用机制和 NDD 尤其是 PD 的发病机制之间的共同点,对于诊断和药物干预具有重要的参考价值。

目前,越来越多的生物信息学技术被应用于探索以 PD 为代表的 NDD 的潜在机制和生物标志物。高通量测序和生物信息学分析有助于理解疾病发生和发展的分子机制,这对于分析基因的改变和识别潜在的诊断生物标志物十分必要^[11]。本研究通过生物信息学方法,对 Mn 染毒后 SH-SY5Y 细胞和 NDD 患者死后额叶皮质的基因表达数据库进行筛选,并获得了 34 个重叠的 DEGs。KEGG 分析提示 IL-17 信号通路、cAMP 信号通路和原发性免疫缺陷等信号通路是 NDD 和 Mn 神经毒性作用的共同调控机制。

根据重叠 DEGs 预测的 miRNAs,纳入 71 对 mRNA-miRNA 相互作用关系,构建了 Mn 作用于神经细胞与 NDD 患者死后额叶皮质 DEGs 的 mRNA-miRNA 调控网络。为了更好地识别核心基因,利用 PD 患者死后壳核 miRNAs 数据库,聚类得到与 PD 相关的核心 miRNAs,并在 mRNA-miRNA 调控网络中发现核心 miRNAs hsa-let-7i-5p 和 hsa-mir-155-5p,对应的靶基因分别为 *FBXW2* 和 *CCL2*。其中, *CCL2* 在 KEGG 通路分析结果中显示与 IL-17 信号通路密切相关。

let-7 家族是中枢神经系统中各种炎症过程的重要控制者,可能表现出促炎或抗炎作用,并在 PD 等 NDD 中发挥作用^[12]。而 let-7i-5p 在胶质母细胞瘤和肾纤维化等方面有所报道^[13-14],其靶基因 *FBXW2* 是一种肿瘤抑制因子^[15],具有靶向抑制肺癌细胞中的肿瘤迁移、侵袭和转移等作用^[16],涉及神经损伤方面的研究很少。

研究发现 PD 患者中 miRNA-155-5p 的表达上调^[17]。迷迭香酸可以通过下调 miR-155-5p 来缓解 PD 小鼠的小胶质细胞活化、炎症、凋亡和氧化应激^[18]。hsa-mir-155-5p 的靶基因 *CCL2* 是一种促炎趋化因子,在中枢

神经系统中主要在小胶质细胞和巨噬细胞中表达,其通过血脑屏障渗漏和巨噬细胞极化影响神经元丢失,从而影响 PD 等神经系统疾病进展^[19]。Mn 能诱导胶质细胞中 *CCL2* 的表达^[20], *CCL2* 的显著增加可能导致炎症细胞过度浸润,从而诱导神经炎症和神经元死亡^[21],其表达的改变也会影响 PD 的发病机制^[22]。

目前对于致炎细胞因子 IL-17 及其信号通路对神经功能影响的研究逐渐增多,Th17 细胞作为产生 IL-17 的细胞,是大脑功能的有效调节剂,靶向作用于神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞,并参与神经炎症^[23]。近年来,自身免疫机制在 PD 发病机制中的作用也受到了更多关注^[24]。Th17 细胞可能会刺激脑内皮细胞释放 *CCL2*^[25]。在中枢神经系统实质中,IL-17 可以单独或与其他因素协同作用,直接诱导神经元损伤^[26]。IL-17A 缺乏可减轻 PD 小鼠的神经炎症和神经变性^[27]。在 PD 患者的血液中发现产生 IL-17 的 T 细胞的频率增加,且神经元细胞死亡由 IL-17-IL-17R 信号传导和核因子 κ B 激活介导^[28]。阿尔茨海默病模型中 IL-17 的中和可改善 β -淀粉样蛋白给药诱导的神经炎症和记忆障碍^[29]。此外,有研究发现 miR-155 的多个靶标与 Th17 细胞发育和功能密切相关^[30]。miR-155 通过促进 Th1 细胞和 Th17 细胞的发育介导炎症反应^[31]。IL-17 可以通过 miR-155-5p 下调在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中发挥抗凋亡作用^[32],缺乏 miR-155 减少了中枢神经系统炎症并降低了 Th1 和 Th17 反应^[33]。由于 miRNA 存在于脑脊液和外周循环中,可在转录后调节基因表达,并能够穿过血脑屏障,因此具有作为 PD 生物标志物的潜力^[34]。IL-17 及其信号通路与中枢神经系统疾病的发展和神经损伤之间存在联系,但显然需要更多的研究集中于 IL-17 的脑病理生理学以阐明其在神经毒性与 NDD 中发挥的作用。

综上,本研究构建了 Mn 暴露神经细胞与 NDD 患者脑组织中差异表达的 mRNA-miRNA 调控网络,发现与 Mn 的神经毒性和 NDD 均相关的信号通路以及核心 miRNAs,IL-17 信号通路可能通过 *CCL2* 和 hsa-mir-155-5p 在 Mn 相关的 NDD 中发挥作用。研究结果为研究 Mn 相关的 NDD 尤其是 PD 的诊断和相关的治疗干预提供了潜在的生物标志物。但本研究仅利用生物信息学手段进行初步分析,仍需通过分子生物学和细胞生物学实验进行深入研究,结合动物模型进一步验证。

参考文献
[1] MARTINS AC Jr, GUBERT P, VILLAS BOAS GR, et al. Manganese-induced

- neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(11): 1109-1121.
- [2] GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 939-953.
- [3] YANG T, ZHAN Z, ZHANG L, et al. Prevalence and risk factors for malnutrition in patients with Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 11: 533731.
- [4] DORSEY ER, SHERER T, OKUN MS, et al. The emerging evidence of the Parkinson pandemic[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(S1): S3-S8.
- [5] LUCCHINI RG, ASCHNER M, LANDRIGAN PJ, et al. Neurotoxicity of manganese: indications for future research and public health intervention from the Manganese 2016 conference[J]. *NeuroToxicology*, 2018, 64: 1-4.
- [6] BALACHANDRAN RC, MUKHOPADHYAY S, MCBRIDE D, et al. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(19): 6312-6329.
- [7] PAJARILLO E, JOHNSON J Jr, RIZOR A, et al. Astrocyte-specific deletion of the transcription factor Yin Yang 1 in murine substantia nigra mitigates manganese-induced dopaminergic neurotoxicity[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(46): 15662-15676.
- [8] NYARKO-DANQUAH I, PAJARILLO E, DIGMAN A, et al. Manganese accumulation in the brain via various transporters and its neurotoxicity mechanisms[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5880.
- [9] SRIRAM K, LIN GX, JEFFERSON AM, et al. Modifying welding process parameters can reduce the neurotoxic potential of manganese-containing welding fumes[J]. *Toxicology*, 2015, 328: 168-178.
- [10] MIAH MR, IJOMONE OM, OKOH CO A, et al. The effects of manganese overexposure on brain health[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104688.
- [11] CHEN X, CAO W, ZHUANG Y, et al. Integrative analysis of potential biomarkers and immune cell infiltration in Parkinson's disease[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 53-63.
- [12] KHAN I, PREETI K, FERNANDES V, et al. Role of MicroRNAs, aptamers in neuroinflammation and neurodegenerative disorders[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7): 2075-2095.
- [13] SUN X, XUE H, XIONG Y, et al. GALE promotes the proliferation and migration of glioblastoma cells and is regulated by miR-let-7i-5p[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10539-10554.
- [14] JIN J, QIAN F, ZHENG D, et al. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis via exosomes-mediated delivery of microRNA Let-7i-5p antagomir[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 3565-3578.
- [15] XU J, ZHOU W, YANG F, et al. The β -TrCP-FBXW2-SKP2 axis regulates lung cancer cell growth with FBXW2 acting as a tumour suppressor[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14002.
- [16] YANG F, XU J, LI H, et al. FBXW2 suppresses migration and invasion of lung cancer cells via promoting β -catenin ubiquitylation and degradation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1382.
- [17] CAGGIU E, PAULUS K, MAMELI G, et al. Differential expression of miRNA 155 and miRNA 146a in Parkinson's disease patients[J]. *eNeurologicalSci*, 2018, 13: 1-4.
- [18] LV R, DU L, ZHOU F, et al. Rosmarinic acid alleviates inflammation, apoptosis, and oxidative stress through regulating miR-155-5p in a mice model of Parkinson's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(20): 3259-3266.
- [19] SAWYER AJ, TIAN W, SAUCIER-SAWYER JK, et al. The effect of inflammatory cell-derived MCP-1 loss on neuronal survival during chronic neuroinflammation[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(25): 6698-6706.
- [20] POPICHAK KA, AFZALI MF, KIRKLEY KS, et al. Glial-neuronal signaling mechanisms underlying the neuroinflammatory effects of manganese[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 324.
- [21] KEMPURAJ D, THANGAVEL R, FATTAL R, et al. Mast cells release chemokine CCL2 in response to Parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 1042-1049.
- [22] RÉAUX-LE GOAZIGO A, VAN STEENWINCKEL J, ROSTÈNE W, et al. Current status of chemokines in the adult CNS[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 104: 67-92.
- [23] BEUREL E, LOWELL JA. Th17 cells in depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 28-34.
- [24] DE VIRGILIO A, GRECO A, FABBRINI G, et al. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(10): 1005-1011.
- [25] WOJKOWSKA D W, SZPAKOWSKI P, GLABINSKI A. Interleukin 17A promotes lymphocytes adhesion and induces CCL2 and CXCL1 release from brain endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1000.
- [26] WAISMAN A, HAUPTMANN J, REGEN T. The role of IL-17 in CNS diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(5): 625-637.
- [27] LIU Z, QIU AW, HUANG Y, et al. IL-17A exacerbates neuroinflammation and neurodegeneration by activating microglia in rodent models of Parkinson's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 630-645.
- [28] SOMMER A, MARXREITER F, KRACH F, et al. Th17 lymphocytes induce neuronal cell death in a human iPSC-based model of Parkinson's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1): 123-131.e6.
- [29] CRISTIANO C, VOLPICELLI F, LIPPIELLO P, et al. Neutralization of IL-17 rescues amyloid- β -induced neuroinflammation and memory impairment[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18): 3544-3557.
- [30] HU R, HUFFAKER TB, KAGELE DA, et al. MicroRNA-155 confers encephalogenic potential to Th17 cells by promoting effector gene expression[J]. *J Immunol*, 2013, 190(12): 5972-5980.
- [31] AL-GHEZI ZZ, MIRANDA K, NAGARKATTI M, et al. Combination of cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol, ameliorates experimental multiple sclerosis by suppressing neuroinflammation through regulation of miRNA-mediated signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1921.
- [32] KSIAZEK-WINIAREK D, SZPAKOWSKI P, TURNIAK M, et al. IL-17 exerts anti-apoptotic effect via miR-155-5p downregulation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 63(3/4): 320-332.
- [33] O'CONNELL RM, KAHN D, GIBSON WS J, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development[J]. *Immunity*, 2010, 33(4): 607-619.
- [34] EMAMZADEH FN, SURGUCHOV A. Parkinson's disease: biomarkers, treatment, and risk factors[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 612.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)