

DOI: 10.13376/j.cblls/2014092

文章编号: 1004-0374(2014)06-0657-08



崔丽英, 北京协和医院神经科主任, 博士生导师; 现任中华医学会神经病学分会第六届委员会候任主任委员, 中国医师协会神经病学分会副会长, 中华医学会神经病学分会肌电图和临床神经生理学组组长, 中华医学会北京分会神经病学分会主任委员, 中国医师协会北京分会神经病学分会主任委员, 国际电生理联盟(IFCN)执委会委员。中华神经科杂志总编; 中国神经免疫和神经病学杂志等5个杂志副主编, 及10余个杂志编委。近年主要从事运动神经元病、多系统萎缩和神经肌肉病的临床和神经电生理研究, 脑血管的防治研究等。发表论文260余篇, 著书20余本。近5年来, 作为牵头人的科研项目包括: “十一五”、“十二五”国家支撑计划各1项, 国家自然科学基金资助2项, 卫生部卫生行业专项课题1项, 牵头“十一五”重大新药创制1项, 卫生部医院学科重点项目1项, 北京市自然科学基金和教委的重点学科建设等基金。曾获第九届“吴阶平-保罗·杨森药学研究奖”神经病学专业一等奖, 卫生部突出贡献中青年专家等荣誉, 北京市有突出贡献的科学、技术、管理人才。

多发性硬化和视神经脊髓炎的体液免疫机制及其干预策略

徐 雁, 崔丽英*

(中国医学科学院北京协和医院神经科, 北京100730)

摘 要: 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 和视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 是两个独立的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, B 细胞和体液免疫在二者发生发展中发挥了重要作用。越来越多证据显示, 针对 B 细胞和 / 或抗体的治疗有可能同时对抗 MS 和 NMO。就 B 细胞及其体液免疫在 MS 和 NMO 发生发展及治疗中的作用做一综述。

关键词: 多发性硬化; 视神经脊髓炎; 体液免疫

中图分类号: Q939.91; R744.5

文献标志码: A

The role of humoral autoimmunity in multiple sclerosis and neuromyelitis optica and therapeutic strategy

XU Yan, CUI Li-Ying*

(Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract: Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) are two different inflammatory demyelinating diseases in central nervous system. B cells and humoral immune responses play an important role in the immunopathogenesis of MS and NMO. There is growing evidence that treatments specifically targeting B cells and/or antibodies are effective in both MS and NMO. This review therefore aims to summarize the present knowledge and to outline future directions about the role of B cells and antibodies in research and therapy of MS and NMO.

Key words: multiple sclerosis; neuromyelitis optica; humoral autoimmunity

收稿日期: 2013-12-29

*通信作者: E-mail: pumchcuily@yahoo.com

1 多发性硬化与体液免疫

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种慢性、免疫机制介导的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 炎性脱髓鞘性疾病, 该病主要累及 20~40 岁的青壮年女性, 临床上反复发作, 最终可致残疾, 是年轻人非外伤性致残的主要原因。MS 病灶主要分布于脑和脊髓, 血管周围炎性细胞浸润、脱髓鞘、轴索丢失和星形细胞胶质化是该病的主要病理特点。目前病因不清, 既往认为 T 细胞介导的细胞免疫是 MS 的主要发病机制。近来越来越多证据显示, B 细胞及其体液免疫在 MS 的发病中亦具有重要作用。

1.1 脑脊液B细胞的研究

CNS 炎性反应是 MS 的重要病理过程, 几项主要研究显示脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) B 细胞在其中发挥了重要作用。Cepok 等^[1]及 Kuenz 等^[2]发现在 MS 的 CNS 炎性反应阶段, 患者 CSF 中 CD19⁺ B 细胞显著增多。此外, Cepok 等^[1]还发现了 B 细胞增多的程度与疾病进展速度显著正相关, 而 Kuenz 等^[2]则证实 B 细胞的聚集与 MRI 上 T2 和 Gd⁺ 病灶数目及 CSF IgG、IgM 和金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9 鞘内合成显著相关。这些增多的 B 细胞主要为记忆 B 细胞和原浆细胞 (plasma blast, PB)。MS 患者 CSF 中 PB 数目与 IgG 鞘内合成及 MRI Gd⁺ 病灶数目显著相关, 提示 PB 是 MS 炎性反应中主要的效应细胞^[3-5]。上述这些发现主要见于临床孤立综合征 (clinically isolated syndromes, CIS) 和复发缓解型 MS (relapsing-remitting MS, RRMS) 患者中, 而慢性进展型 MS (chronic progression MS, CPMS) 患者则无此现象, 从另一个侧面再次证实 CSF B 细胞在 MS 的 CNS 炎性反应中发挥作用^[1-5]。

1.2 病理研究

有关 MS 及其动物模型的病理研究也证实了 B 细胞在 MS 发生发展中的作用。

1.2.1 B细胞与抗原递呈

在慢性炎性反应部位形成的含有 T 细胞、B 细胞、浆细胞和分泌 CXCL13 的滤泡树突细胞 (follicular dendritic cell, FDC) 的异位淋巴组织是免疫病理反应得以持续存在的重要基础。Magliozzi 等^[6]和 Serafini 等^[7]发现, 在继发进展型 MS (secondary-progressive MS, SPMS) 患者的脑膜中存在这种异位淋巴组织, 且异位淋巴组织的产生与 MS 早发

病和严重病理反应相关。此外, 在进展复发型的实验性自身免疫性脑炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠的脑组织中亦发现类似结构^[8]。异位淋巴组织的发现提示在 MS 的发生发展中, B 细胞迁移至脑组织后, 在 CNS 被活化并递呈抗原, 进而分化为记忆 B 细胞和 PB, 发挥作用。

在以髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 免疫所致的 EAE 动物模型中, 也证实了 B 细胞在抗原递呈中的作用, 该模型的临床表现更为严重^[9]。由于 MS 病灶内的抗原递呈细胞吞噬的是大量完整的髓鞘蛋白而不是肽段, 因此, 与 MOG 肽段免疫所致的 EAE 模型相比, 这一模型与人类 MS 更为相近, 而 B 细胞在这一动物模型的发展中具有关键作用, T-B 细胞相互作用后产生的构象-敏感性抗体可导致脱髓鞘^[10]。髓鞘特异性 T、B 细胞的这种相互作用在体内仅有 MOG 特异性 TCR 表达的转基因小鼠中进一步被证实。该转基因小鼠经 MOG 蛋白免疫后, 在临床上仅发展为特发性视神经炎, 而不是经典的 EAE^[11]。

1.2.2 B细胞与细胞因子

如图 1 所示, B 细胞衍生的细胞因子可引起不同免疫反应, 在 MS 的发生发展中发挥不同作用。

B 细胞衍生的细胞因子——淋巴毒素 (lymphotoxin, LT) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是炎症反应部位形成异位淋巴组织的基础。在 MS 患者的 CNS 内不仅可以观察到异位淋巴组织的形成, 而且在病灶内还可找到 LT 和 TNF^[12]。此外, 部分研究还显示, MS 患者的血清 LT 和 TNF 水平显著升高^[13]。

B 细胞活化后, 依据激活途径不同, 可产生 I 类和 II 类细胞因子, 导致不同免疫反应^[14]。I 类细胞因子, 又称前炎性细胞因子, 包括 γ -干扰素 (IFN- γ)、IL-12、IL-6、TGF- β 和 IL-17, 在 MS 中发挥致病作用。其中 IL-12 和 IFN- γ 通过诱导 Th1 反应, 激活细胞毒性 CD8 T 细胞、NK 细胞和产生补体结合抗体引起组织损伤; IL-6 和 TGF- β 则通过激活 Th17 细胞, 分泌 IL-17 发挥病理作用^[15]。II 类细胞因子, 又称免疫抑制细胞因子, 主要有 IL-10, 可通过诱导 Th2 反应, 在 MS 及其动物模型中发挥保护作用^[16]。动物研究显示, B 细胞产生的 IL-10 不仅是 MOG 肽段诱导 EAE 小鼠临床恢复的基础^[17], 而且过度表达 IL-10 可抑制小鼠 EAE 发生^[18]。人类研究显示, MS 患者 B 细胞分泌 IL-10

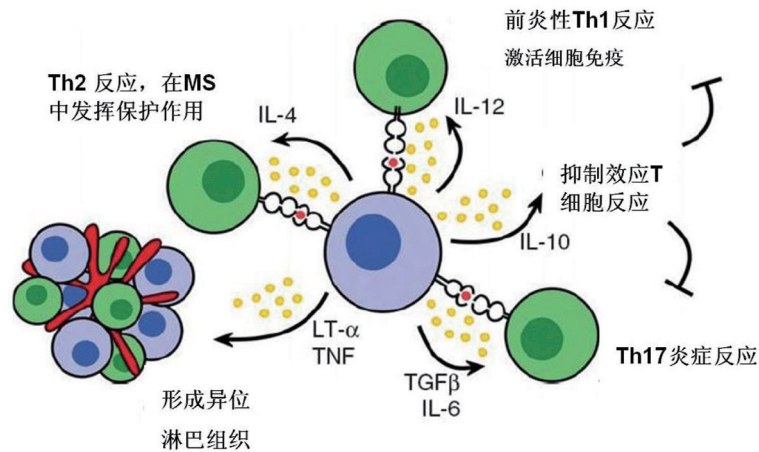


图1 B细胞衍生的细胞因子导致不同免疫反应

水平明显低于健康人 B 细胞^[19]。

MS 脑组织局部免疫环境的改变导致了这种抗原诱发的 B 细胞活化过程。这些改变主要包括, MS 活跃斑块内淋巴细胞黏附分子 LFA-1 表达上调^[20]和脑组织星形细胞分泌的 B 细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 水平上调^[21]。

1.2.3 B细胞与抗体产生

抗体参与 MS 发生发展的最早证据就是患者的鞘内 IgG 合成, 91.7% 的中国 MS 患者 CSF 寡克隆 IgG 区带阳性^[22], 这一比例在西方 MS 患者中更高, 大约达 95%^[23]。这些抗体的寡克隆特性提示抗体的产生是一个抗原激活的过程, 研究这些抗体的特异性有助于阐述 MS 的发生。

应用单一细胞 PCR 技术可在 MS 患者病灶和脑脊液中观察到克隆增殖的 B 细胞, 研究显示 CSF 中增殖的 B 细胞为 MBP 特异性 B 细胞^[24]。MS 患者 CSF 中 B 细胞发生的免疫球蛋白基因重排现象进一步提示, 在 MS 患者 CNS 内存在着抗原依赖性 B 细胞成熟过程。

有关 MS 的组织学研究发现, MS 患者病灶部位的髓鞘上可见抗体和补体沉积。根据病灶部位炎症反应和神经变性的特点, Lucchinetti 等^[25]和 Keegan 等^[26]将 MS 病灶分为四型, 不同患者病灶类型不同, 但同一患者不同部位的病灶类型一致。其中, II 型病灶是 MS 最常见的病灶类型, 其内可见抗体与补体沉积, 提示不同 MS 患者, B 细胞参与程度不同。II 型病灶内的 IgG 与病情发展显著相关, 此型病灶患者在临床上对血浆置换反应良好。

目前, 已从 MS 病灶分离出多种抗髓鞘和轴索蛋白的特异性抗体 (图 2)^[27-31]。尽管所有类型的

MS 均能找到含有 IgG 的病灶, 但不同亚型病灶内抗体针对的自身抗原可能不同。MOG 因其仅存在于 CNS 而成为 MS 中研究最为广泛的自身抗原。与 MBP 和 PLP 等细胞内抗原不同, MOG 位于少突胶质细胞和髓鞘表面, 因此, 在组织损伤前就可与特异性抗体相结合。MOG 最初因能与 8-18C5 抗体特异性结合而被发现, 该抗体可识别构象表位, 并可致临床表现较轻的 EAE 动物发生严重脱髓鞘^[32]。抗 MOG 抗体有致病性和非致病性两类。致病性抗 MOG 抗体为构象特异性抗体, 不仅可致大鼠和灵长类动物发生脱髓鞘, 还可加重被动转移 EAE 动物的病情^[33-35]。非致病性抗体为线性表位或肽段特异性抗体, 因不能与细胞表面 MOG 结合而不致发病。构象敏感性抗体可加重 EAE 动物脱髓鞘的现象, 提示 MOG 有可能是 MS 抗体介导的损伤过程中的目标抗原。支持研究显示 CIS 患者血清中含有抗 MOG 抗体, 且该抗体与 CIS 患者进展为 MS 的风险显著相关^[36]; 但也有研究得出相反结论^[37-38]。有关 MS 患者血清和 CSF 中抗 MOG 抗体水平是否升高至今尚无定论, 部分研究显示该抗体水平较健康人显著升高^[39]; 但亦有研究发现, MS 患者、神经系统其他疾病患者及健康人血清和 CSF 中抗 MOG 抗体水平无差异^[40-41]。

有关 MS 患者血清和 CSF 中抗髓鞘其他成分抗体, 如抗 MBP 抗体、抗 PLP 抗体、抗 MAG 抗体和抗 CNP 抗体亦被学者所关注, 但结果各异, 至今尚无具有诊断或预测病情进展价值的抗体。而且, 由于细胞内蛋白质只有在脱髓鞘发生后方能暴露, 因此, 抗细胞内蛋白抗体, 如抗 MBP 抗体, 在髓鞘损伤中的作用甚微, 但是 MBP 特异性 B 细

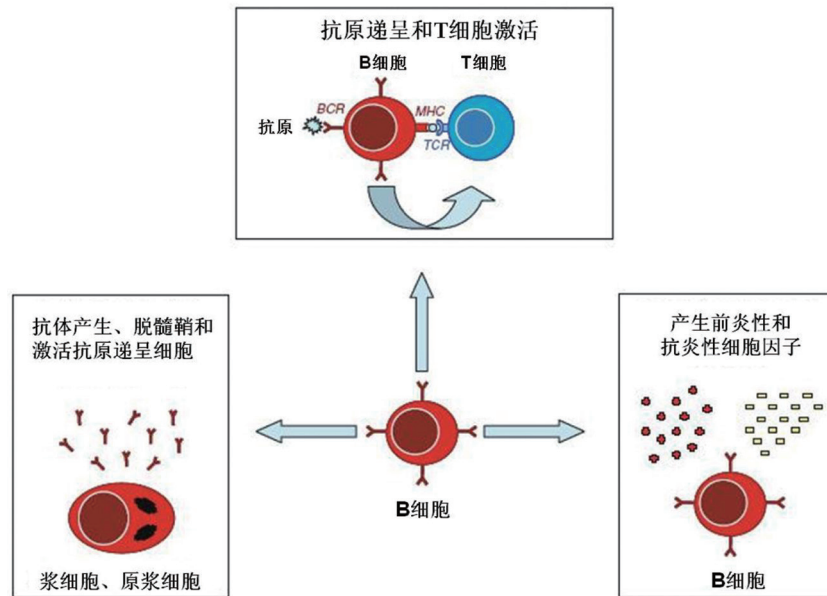


图2 B细胞在MS发生发展中的主要作用

胞在 MS 的发生发展中可能具有抗原递呈的作用。

除髓鞘蛋白外，髓鞘中的脂质成分亦可被自身反应性 B 细胞所识别。Kanter 等^[42]发现 MS 患者 CSF 中存在抗硫酸脑苷脂抗体，且硫酸脑苷脂可加重髓鞘肽段免疫所致 EAE 动物的临床表现。

轴索变性是 MS 患者残疾的重要病理基础。最近有研究显示，部分 MS 患者的轴索蛋白有可能成为自身抗体攻击的靶抗原，提示 B 细胞反应不仅在脱髓鞘中起作用，而且在轴索损伤中亦发挥作用。神经束蛋白是由少突胶质细胞和神经元表达的一种黏附分子，位于髓鞘和轴索的交界区，大约 1/3 的 MS 患者血清中含有抗神经束蛋白抗体，该抗体可通过补体介导的组织损伤破坏神经轴索，从而导致 EAE 动物病情的急剧恶化^[43]。

综上所述，B 细胞可通过以下三种途径在 MS 的发生发展中发挥作用（图 2）：(1) 作为抗原递呈细胞向自身反应性 T 细胞递呈抗原；(2) 在慢性进展型 MS 中产生前炎性和调节细胞因子；(3) 产生髓鞘特异性抗体，并在病灶内破坏髓鞘。

2 视神经脊髓炎与体液免疫

视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 是除 MS 外另一种重要的 CNS 炎性脱髓鞘疾病，临床上主要累及视神经和脊髓。既往 NMO 被认为是 MS 一个亚型，自 2004 年 NMO-IgG 发现后^[44]，越来越多证据显示 NMO 与 MS 是两种独立疾病。目

前，有关 NMO 的发病机制尚不清楚，但越来越多研究提示体液免疫是 NMO 的主要致病机制。

2.1 临床研究

大规模病例研究显示，超过 30% 的 NMO 病例同时合并其他自身免疫性疾病，如 Hashimoto 甲状腺炎、Graves 病、干燥综合征、恶性贫血、红斑狼疮、特发性血小板减少性紫癜、溃疡性结肠炎和原发性硬化性胆管炎等^[45]。此外，至少 50% 的 NMO 患者血清中含有一种或多种抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗微粒体抗体或抗磷脂抗体。Hummer 等^[46]甚至发现，横贯性脊髓炎患者血清抗 SSA 抗体若为阳性，则复发风险显著升高。这些临床研究结果在一定程度上均提示 NMO 与体液免疫有关。

2.2 病理学研究

有关 NMO 患者病灶组织的免疫病理学研究显示，NMO 病灶内可见抗体沉积和补体激活，提示抗体介导机制与 NMO 发病有关。尽管目前 NMO 主要累及视神经和脊髓的原因不详，但有学者推测可能与这些部位血脑屏障通透性高有利于小分子致病性抗体渗透相关。

2.3 免疫学研究

至今，有关 NMO 与 MS 免疫功能比较的研究不多。一项早期研究发现，MS 患者 CSF 中 MMP-9 水平显著升高，而 NMO 患者 CSF 中未观察到类似现象^[47]，提示 NMO 的免疫病理机制与以 T 细胞免

疫为主的MS不同。此外,MS患者复发期CSF中可见升高的IgG1,说明MS发病与Th1免疫介导有关;与此不同,NMO患者复发期CSF中则未发现IgG1水平升高,间接提示NMO发病与体液免疫或Th2免疫反应相关^[48]。这一推断在随后Correale和Fiol^[49]的研究中得到了充分证实。该研究比较了年龄和性别相匹配的MS、NMO患者和健康人血清和CSF的体液免疫反应特点,发现在NMO患者中不仅存在大量产生IL-5、IL-6和IgM的抗MOG单核细胞,而且CSF中嗜酸粒细胞趋化蛋白eotaxin-2和eotaxin-3及嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)水平显著升高,这一结果与病理学研究发现的NMO病灶内可见嗜酸粒细胞浸润相一致。

2.4 NMO-IgG研究

血清NMO-IgG阳性是诊断NMO的重要标准。研究显示,60%~90%的NMO患者血清NMO-IgG阳性^[50-51]。水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)是NMO-IgG的靶抗原,在CNS中主要表达于星形细胞的细胞膜。近来越来越多证据显示,NMO-IgG是NMO的致病性抗体,与星形细胞表面AQP4结合后,可引起补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC),导致白细胞浸润、细胞因子释放和血脑屏障破坏,进一步引发少突胶质细胞死亡、髓鞘丢失和神经元死亡,最终在临床上导致神经功能缺失,患者残疾。

当抗体与靶细胞结合后,可引起:(1)靶细胞功能改变;(2)靶细胞内化,细胞表面表达减少;(3)激活补体,导致CDC;(4)激活NK细胞等效应细胞,导致抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)。应用不同细胞体系,一系列研究提示NMO-IgG主要通过CDC或ADCC在NMO中发挥致病作用^[52-55]。

2.5 组织培养和动物模型研究

Zhang等^[56]将小鼠脊髓切片与NMO-IgG和补体共同培养后,发现脊髓组织出现GFAP、AQP4和髓鞘丢失,同时可观察到激活的补体沉积和小胶质细胞活化;若脊髓切片分别与NMO-IgG或补体培养或应用AQP4敲除小鼠的脊髓,则无上述现象发生,该组织培养模型再次证明在补体的参与下,NMO-IgG在NMO的发生发展中发挥重要作用。

动物模型研究也为NMO-IgG的致病性提供了重要依据。早期应用EAE动物模型研究发现,外周注射NMO-IgG可加重EAE大鼠CNS病灶严重

性,病灶内可见血管周围伴有AQP4和GFAP丢失的星形细胞破坏、IgG及活化补体沉积^[57-59]。直接证据则来自于向小鼠脑内注射NMO-IgG和人类补体,结果发现小鼠出现类似于人NMO的病灶改变,如AQP4和GFAP丢失、炎性细胞浸润、髓鞘丢失和血管周围活化补体沉积。在这些模型中,浸润的炎性细胞早期主要为中性粒细胞,后期则主要为巨噬细胞^[60]。进一步的研究还发现,包括脱髓鞘在内的NMO病理改变程度在中性粒细胞缺乏的小鼠中较轻,而在正常小鼠中较重,提示中性粒细胞在NMO的发生发展,特别是在早期病灶形成中具有重要作用^[61]。

3 MS和NMO的治疗策略

尽管MS和NMO是两个独立疾病的事实已为大多数医生所接受,但临床上有相当一批患者很难清楚区分是MS还是NMO,既往针对MS的疾病修饰治疗被越来越多的研究证实有可能加重NMO的病情,因此,寻找一条可同时对抗MS和NMO的治疗途径成为目前关注热点。B细胞介导的体液免疫在MS和NMO的发生发展中均具有重要作用的事实为临床研究提供了重要线索。至今,有关抗B细胞治疗在MS和NMO中的应用已取得初步进展。

利妥昔单抗是一种抗CD20的单克隆抗体,与B细胞表面抗原CD20结合后,可引发CDC和ADCC,有效清除循环中的CD20⁺B细胞。Hauser等^[62]在一项II期临床试验中发现,利妥昔单抗可有效减少RRMS患者MRI炎性病灶数目,降低临床复发。另一项为期72周的开放性I期临床研究亦显示,利妥昔单抗可有效降低RRMS患者复发率和Gd⁺或T2病灶数目^[63]。

至今,有关利妥昔单抗在NMO中的应用亦有不少报道。首个发表的开放性临床研究观察了8例美国NMO患者,发现8名患者的平均年复发率由2.6次/年降至0次/年,平均EDSS评分由7.5分降至5.5分^[64]。随后,利妥昔单抗预防NMO复发的作用在3名日本患者中也得到了证实,但这3名患者的平均EDSS评分未能得到显著改善(由治疗前的8.7分降至治疗后的8分),提示利妥昔单抗可有效对抗炎性反应,但不一定能改善已经存在的神经功能缺损^[65]。另外一项观察了2例NMO患者的个案研究报道显示,1名患者有效,1名患者无效,提示不是所有NMO患者对利妥昔单抗反应都良

好^[66]。两个观察病例数较多的回顾性研究也得到了类似结果^[67-68]，其中一项观察了25例NMO患者的多中心回顾性研究显示，25例患者平均随访时间19个月，治疗后平均年复发率由1.7降至0，80%患者神经功能缺损有显著改善；另外一项观察了30例NMO患者的开放性前瞻性研究也得出了支持的结论：用药2年后，93%的患者临床复发显著改善，平均年复发率由2.4降至0.3，70%的患者用药2年期间无一次复发，神经功能缺损则稳定或显著改善^[69]。

综上所述，B细胞介导的体液免疫在MS和NMO的发生发展中均具有重要作用，抗B细胞治疗有可能成为同时对抗MS和NMO的新的治疗途径。

【参 考 文 献】

- [1] Cepok S, Jacobsen M, Schock S, et al. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. *Brain*, 2001, 124(Pt 11): 2169-76
- [2] Kuenz B, Lutterotti A, Enling R, et al. Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. *PloS One*, 2008, 3(7): e2559
- [3] Wings KM, Gilden DH, Bennett JL, et al. Analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid reveals a continuum of clonally related antibody-secreting cells that are predominantly plasma blasts. *J Neuroimmunol*, 2007, 192(1-2): 226-34
- [4] Cepok S, Rosche B, Grummel V, et al. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain*, 2005, 128(Pt 7): 1667-76
- [5] Corcione A, Casazza S, Ferretti E, et al. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(30): 11064-9
- [6] Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*, 2007, 130(Pt 4): 1089-104
- [7] Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*, 2004, 14(2): 164-74
- [8] Magliozzi R, Columba-Cabezas S, Serafini B, et al. Intracerebral expression of CXCL 13 and BAFF is accompanied by formation of lymphoid follicle-like structures in the meninges of mice with relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2004, 148(1-2): 11-23
- [9] Svensson L, Abdul-Majid KB, Bauer J, et al. A comparative analysis of B cell-mediated myelin oligodendrocyte glycoprotein-experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis in B cell-deficient mice reveals an effect on demyelination. *Eur J Immunol*, 2002, 32(7): 1939-46
- [10] von Büdingen HC, Hauser SL, Ouallet JC, et al. Frontline: epitope recognition on the myelin/oligodendrocyte glycoprotein differentially influences disease phenotype and antibody effector functions in autoimmune demyelination. *Eur J Immunol*, 2004, 34(8): 2072-83
- [11] Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *J Exp Med*, 2003, 197(9): 1073-81
- [12] Selmaj K, Raine CS, Cannella B, et al. Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest*, 1991, 87(3): 949-54
- [13] Ledeen RW, Chakraborty G. Cytokines, signal transduction, and inflammatory demyelination: review and hypothesis. *Neurochem Res*, 1998, 23(3): 277-89
- [14] Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunol Today*, 1997, 18(7): 343-50
- [15] Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 652-7
- [16] Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 683-747
- [17] Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*, 2002, 3(1): 944-50
- [18] Cua DJ, Groux H, Hinton DR, et al. Transgenic interleukin 10 prevents induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*, 1999, 189(6): 1005-10
- [19] Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6092-9
- [20] Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 1995, 37(4): 424-35
- [21] Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med*, 2005, 201(2): 195-200
- [22] 徐雁, 张遥, 刘彩燕, 等. 等电聚焦电泳联合免疫印迹法检测寡克隆区带诊断神经系统炎性脱髓鞘疾病. *中华神经科杂志*, 2011, 44(7): 456-9
- [23] Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*, 2006, 180(1-2): 17-28
- [24] Lambrecht-Washington D, O'Connor KC, Cameron EM, et al. Antigen specificity of clonally expanded and receptor edited cerebrospinal fluid B cells from patients with relapsing remitting MS. *J Neuroimmunol*, 2007, 186(1-2): 164-76
- [25] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 2000, 47(6): 707-17
- [26] Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange.

- Lancet, 2005, 366(9485): 579-82
- [27] Genain CP, Cannella B, Hauser SL, et al. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med*, 1999, 5(2): 170-5
- [28] O'Connor KC, Appel H, Bregoli L, et al. Antibodies from inflamed central nervous system tissue recognize myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Immunol*, 2005, 175(3): 1974-82
- [29] Warren KG, Catz I. Autoantibodies to myelin basic protein within multiple sclerosis central nervous system tissue. *J Neurol Sci*, 1993, 115(2): 169-72
- [30] Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2363-72
- [31] Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG, et al. Clonal expansion of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in MS lesions. *J Neuroimmunol*, 2005, 167(1-2): 120-30
- [32] Breithaupt C, Schubart A, Zander H, et al. Structural insights into the antigenicity of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(16): 9446-51
- [33] Genain CP, Nguyen MH, Letvin NL, et al. Antibody facilitation of multiple sclerosis-like lesions in a nonhuman primate. *J Clin Invest*, 1995, 96(6): 2966-74
- [34] Lyons JA, Ramsbottom MJ, Cross AH. Critical role of antigen-specific antibody in experimental autoimmune encephalomyelitis induced by recombinant myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Eur J Immunol*, 2002, 32(7): 1905-13
- [35] von Büdingen HC, Hauser SL, Fuhrmann A, et al. Molecular characterization of antibody specificities against myelin/oligodendrocyte glycoprotein in autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(12): 8207-12
- [36] Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*, 2003, 349(2): 139-45
- [37] Kuhle J, Lindberg RL, Regeniter A, et al. Antimyelin antibodies in clinically isolated syndromes correlate with inflammation in MRI and CSF. *J Neurol*, 2007, 254(2): 160-8
- [38] Pelayo R, Tintoré M, Montalban X, et al. Antimyelin antibodies with no progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 426-8
- [39] Kennel De March A, De Bouwerie M, Kolopp-Sarda MN, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein B-cell responses in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2003, 135(1-2): 117-25
- [40] O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*, 2007, 13(2): 211-7
- [41] Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*, 2004, 62(11): 2092-4
- [42] Kanter JL, Narayana S, Ho PP, et al. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nat Med*, 2006, 12(1): 138-43
- [43] Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2363-72
- [44] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364(9451): 2106-12
- [45] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999, 53(5): 1107-14
- [46] Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology*, 2004, 62(1): 147-9
- [47] Mandler RN, Dencoff JD, Midani F, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in cerebrospinal fluid differ in multiple sclerosis and Devic's neuromyelitis optica. *Brain*, 2001, 124(Pt 3): 493-8
- [48] Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, et al. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. *Neurology*, 2004, 62(1): 144-6
- [49] Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2004, 63(12): 2363-70
- [50] Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(7): 383-92
- [51] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 2005, 202(4): 473-7
- [52] Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, et al. Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2010, 67(10): 1201-8
- [53] Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol*, 2009, 66(9): 1164-7
- [54] Vincent T, Saikali P, Cayrol R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5730-7
- [55] Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2007, 69(24): 2221-31
- [56] Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. *Ex vivo* spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 943-54.
- [57] Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic antiaquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 617-29
- [58] Bradl M, Mitsu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 630-43
- [59] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Neuromyelitis optica: passive transfer to rats by human immunoglobulin.

- Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(4): 623-7
- [60] Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*, 2010, 133(2): 349-61
- [61] Saadoun S, Waters P, Macdonald C, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*, 2012, 71(3): 323-33
- [62] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008, 358(7): 676-88
- [63] Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*, 2008, 63(3): 395-400
- [64] Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2005, 64(7): 1270-2
- [65] Imamura H, Tanaka M, Kitagawa N, et al. Trial of rituximab in three patients with neuromyelitis optica. *Rinsho Shinkeigaku*, 2009, 49(8): 457-62
- [66] Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci*, 2007, 28(4): 209-11
- [67] Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2011, 17(10): 1225-30
- [68] Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*, 2008, 65(11): 1443-8
- [69] Kim S-H, Kim W, Li XF, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*, 2011, 68(11): 1412-20