

赵培源,陈少昀,刘喜红,等. 多发性硬化实验动物模型的研究与应用进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 405-409.
Zhao PY, Chen SY, Liu XH, et al. Research and application progress of experimental animal models of multiple sclerosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(3): 405-409.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.03.017

多发性硬化实验动物模型的研究与应用进展

赵培源,陈少昀,刘喜红,杨丽萍*

(河南中医药大学,郑州 450046)

【摘要】 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统慢性炎症性脱髓鞘疾病,为临床神经系统的疑难重病,基本病理特征包括炎症浸润,原发性脱髓鞘和胶质细胞活化等。其病理过程、发病机制的研究以及治疗药物的筛选和评价都需要合适的动物模型。本文从其发病机制、致病特点与适应范围等方面对 MS 模型研究进展进行介绍。

【关键词】 多发性硬化;动物模型;脱髓鞘;自身免疫

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 03-0405-05

Research and application progress of experimental animal models of multiple sclerosis

ZHAO Peiyuan, CHEN Shaoyun, LIU Xihong, YANG Liping*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: YANG Liping. E-mail: bioylp@126.com

【Abstract】 Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, and a serious disease in the clinical neurological setting. The basic pathological features of MS include inflammatory infiltration, primary demyelination and glial cell activation. Appropriate animal models are necessary for the study of pathogenesis and pathological processes, and for the screening and evaluation of therapeutic drugs. In this review, we will introduce the pathological features and pathogenesis of animal models, as well as the specific MS problems that different models can be applied to.

【Keywords】 multiple sclerosis; animal model; demyelination; autoimmunity

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

1 多发性硬化的基本特征

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的慢性炎症性脱髓鞘疾病。在大多数新诊断为 MS 的患者中,该疾病始于复发缓解期,可能在 10 ~ 15 年后转变为继进展期。MS 具有以下基本病理特征:(1)炎症

浸润。在 MS 患者的病理检查中,CNS 的炎症由 T 细胞和 B 细胞组成,其中淋巴细胞的浸润有 CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞参与,但以 CD8⁺T 淋巴细胞为主,研究证实,在急性和慢性 MS 病变中,CD8⁺T 细胞超过 CD4⁺T 细胞数量近 10 倍^[1]。同时,最新临床试验结果表明,单独靶向 B 细胞有突出的治疗效果^[2]。(2)原发性脱髓鞘。MS 与脑内其他

【基金项目】 河南中医药大学博士科研启动项目(RSBSJJ2018-22),国家自然科学基金项目(81973596),河南省科技攻关(182102310263)。Funded by PhD Research Startup Foundation of Henan University of Chinese Medicine(RSBSJJ2018-22), National Natural Science Foundation of China(81973596), Scientific and Technological Project of Henan Province(182102310263)。

【作者简介】 赵培源(1990—),男,博士,研究方向:中医药防治神经系统疾病。Email: prayertcm@163.com

【通信作者】 杨丽萍(1966—),女,教授,研究方向:中医药防治神经系统疾病。Email: bioylp@126.com

炎症性疾病的关键不同点是在白质和灰质中存在广泛的汇合性原发性脱髓鞘,导致局灶性的完全脱髓鞘和轴突部分损伤并伴随少突胶质细胞丢失。(3)胶质细胞活化。脑内小神经胶质细胞和星形胶质细胞均参与脱髓鞘和神经变性,二者的活化与 CNS 炎症反应和组织损伤密切相关^[3],如在慢性病变中,星形胶质细胞常形成致密的神经胶质细胞瘢痕。

现将 MS 模型分为实验性自身免疫性脑脊髓炎模型、病毒诱导的炎症性脱髓鞘模型和毒素诱导的脱髓鞘模型 3 类进行介绍。

2 实验性自身免疫性脑脊髓炎模型

实验性自身免疫性脑脊髓炎模型 (experimentally allergic encephalomyelitis, EAE) 是以特异性致敏的 CD4⁺T 细胞介导为主的自身免疫疾病,是 MS 经典的实验动物模型。EAE 以中枢神经系统内小血管周围出现单核细胞浸润及髓鞘脱失为主要特征。此类模型常使用脑组织匀浆乳液进行免疫,并在致敏方案中加入强效佐剂即完全弗式佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA),它能够提高抗原的免疫反应强度并延长免疫反应时间^[4],提高模型重复率,还可以刺激大量吞噬细胞摄取和呈递抗原以及 CD4⁺T 细胞的活化与扩增。

然而,EAE 是人工诱导的免疫应答,以 CD4⁺T 细胞反应为主;而 MS 相关的免疫反应以 CD8⁺T 细胞和 B 细胞为主,故 EAE 与 MS 仍存在一定差异。

2.1 主动致敏模型

最常见的小鼠主动致敏模型是由 CFA 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)₃₅₋₅₅ 肽段诱导^[5],同时腹腔注射具有破坏血脑屏障作用的百日咳毒素^[6],使外周反应性 T 细胞得以进入 CNS 分泌相关细胞因子,促进炎症反应发生^[7]。该模型的优点是易于诱导,并可导致脊髓中的急性或者慢性炎症性疾病,常用于分析转基因小鼠品系中的分子差异机制。但它仍有一定的局限性,作为 CD4⁺T 细胞介导的原发性轴索损伤的炎症性脑病模型^[8],其主要病变是伴有继发性脱髓鞘的大量轴突变性,而原发性脱髓鞘较少,这与 MS 的病理情况存在差异。另一个局限性因素是该模型的病理改变主要发生在脊髓,对大脑的影响较小。

在主动致敏模型中,更接近 MS 病理的模型是使用 MOG 对大鼠、豚鼠或灵长类动物的活性致敏

诱导^[9]。其病理特征是有较大的原发性脱髓鞘汇合斑块的形成,这在很多方面与 MS 类似,但当它们出现在患者身上时,其表型不符合 MS 的诊断标准,所以与 MS 仍然有些差异。

2.2 被动 T 细胞转移模型

用脑组织致敏动物后将其外周免疫系统中产生的 T 淋巴细胞转移到另一组受体动物中,能够诱导受体动物产生 EAE。也已有实验成功分离 T 细胞系并在受体动物中克隆,通过髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 引发脑脊髓炎^[10]。该模型的优点是脑内炎症不受外周淋巴组织中特异性免疫激活传入的影响,且具有高度的可重复性。被动转移模型可用于研究控制 CNS 免疫监视、T 细胞介导的炎症组织损伤的机制、T 细胞进入 CNS 的方式、T 细胞的再激活状态对神经系统的重要性和 T 细胞的功能对脑炎症的影响等。主要缺点是由 CD4⁺T 淋巴细胞的被动转移诱导的 CNS 炎症性疾病,没有广泛的原发性脱髓鞘。

2.3 自身反应性 T 细胞与致病性自身抗体的被动共转移

在动物体内,被动转移自身反应性脑源性 T 细胞系诱发了脑炎症,再将相应的自身抗体注射到动物体内^[11]。在这种模型中,T 细胞反应通过激活巨噬细胞和小胶质细胞诱导炎症,并允许抗体和补体因子在炎症和血脑屏障损伤部位扩散到大脑或脊髓。其优点是脱髓鞘由特异性脱髓鞘抗体通过补体或抗体依赖性细胞毒性机制诱导,有广泛的原发性炎症性脱髓鞘,炎症的产生由 T 细胞介导,伴有巨噬细胞募集和激活。

该模型首次被应用于研究体内 MOG 抗体的脱髓鞘潜力,结果表明,在这些条件下,炎症反应与广泛的原发性脱髓鞘相关,其产生的脱髓鞘斑块也 MS 中所见的非常相似。如今也被用来研究其他抗体的致病潜力,例如靶向神经丝氨酸或水通道蛋白 4 的抗体。该模型现已是视神经脊髓炎的重要实验模型^[12],它不仅可以定义患者源性抗水通道蛋白 4 自身抗体的发病作用^[13],还可以确定水通道蛋白 4 反应性 T 淋巴细胞的作用。但该模型也存在一定的限制,一方面,临床上 MS 患者一般不会对 MOG 产生致病性自身抗体;另一方面,MS 中的免疫学和神经病理学证据表明存在体液脱髓鞘因子,但尚未清楚该因子是自身抗体还是其他炎症介质。

2.4 EAE 的自发模型

不同的免疫方法可激发不同的免疫反应,这不但影响 EAE 的发病率,还影响疾病发展与转归。动物自发的炎症性脱髓鞘模型可以克服这些问题,该模型通过转基因表达 T 细胞受体来完成,T 细胞可识别脑抗原,如 MOG。这些动物出生时正常,几个月后出现自发性炎症或炎症性脱髓鞘疾病,发生率可高达 80%。此外,该转基因小鼠与 B 细胞受体转基因小鼠杂交后,可以产生双转基因的小鼠,但是其 CNS 中的原发性脱髓鞘稀疏,且病变中未观察到补体的激活。

该模型还适用于研究肠道微生物群在脑部炎症诱导中的作用^[14],还可解释抗原表位在慢性脑炎的诱导中的传播机制^[15]。其局限性在于 CNS 炎症过程由 CD4⁺T 细胞介导,缺乏原发性脱髓鞘。

2.5 人源化的 EAE 模型

在使用动物模拟人类 MS 时,物种间存在蛋白质分子功能的相关差异,所以在动物实验时可以对其体内分子进行转基因表达。当 T 细胞在抗原呈递细胞中加工并且在主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子的背景下呈现时,它们仅识别各自的抗原,且 MHC 在各物种之间是不同的,因此,必须在表达相应人 MHC 蛋白的动物中进行实验,才能更好的模拟人类 MS^[16-17]。在人 MHC I 类或者 II 类转基因动物中诱导的 EAE 模型,可以用来研究抗原肽。但是,MS 还受许多其他方面影响^[18],因此,理想的实验设计需要多个人源化分子的转基因操作,过程复杂且技术上有很大的挑战性。

2.6 由 MHC I 类驱动的限制性 CD8⁺T 细胞 EAE 模型

目前通过主动免疫诱导致病性 CD8⁺T 细胞自身免疫应答存在一定难度。一项研究通过被动转移 MOG 特异性 CD8⁺T 细胞,并使用 MOG₃₃₋₅₅致敏诱导 C57BL/6 小鼠产生 EAE 模型^[19],其观察到显著的 MOG 特异性 CD8⁺T 细胞的应答,并在被动转移后诱导了脑炎症。已有研究表明,自身反应性 MHC I 类限制性 T 细胞可以在其他免疫细胞群的帮助下诱导脑炎症。这些 CD8⁺T 细胞具有细胞毒性,并且可以破坏 CNS 中含有相同抗原的细胞,在 CD8⁺T 细胞识别少突胶质细胞内的抗原时,会引起原发性脱髓鞘和少突胶质细胞的局灶性丢失的局灶性斑块,产生的 CNS 炎症伴有小胶质细胞的深度

激活,但巨噬细胞募集较少^[20],并且与 CD4⁺T 细胞相比,CD8⁺T 细胞的转移通常需要较多数量的细胞来诱导脑炎症和组织损伤。

2.7 用于原发性或继发进展性 MS 的 EAE 模型

在主动免疫后,EAE 动物模型发展为急性或者慢性疾病,其可维持数月,但是这些模型中的慢性疾病并不是临床上的进展性 MS,所以为了再现进行性 MS 中观察到的深部轴突和灰质损伤,对 Biozzi 小鼠用神经丝-L 致敏,该方法导致急性或者亚急性神经炎症性疾病,有轴突和皮质损伤,但是其是由 CD4⁺T 细胞介导的,所以它没有展现 MS 进展阶段的慢性进展性疾病特征。

深度的小胶质细胞激活和皮质脱髓鞘是进展性 MS 关键的病理特征^[21]。深度的小胶质细胞激活与 MS 患者脑中脱髓鞘和神经变性的进展相关,所以可以在具有高先天免疫激活遗传背景的小鼠中诱导进展性 MS 模型,这在非肥胖糖尿病小鼠品系中得到实现^[22],它们可发展为慢性进行性 EAE 模型,脊髓中有大量损伤,但是其病理改变大部分是继发性的脱髓鞘和显性轴突损伤,只有少量的原发性脱髓鞘。皮质的脱髓鞘在疾病早期阶段出现,在患者发展为进行性 MS 时大量增加,活跃的皮质脱髓鞘发生在脑膜炎症部位。用 MOG₁₋₁₂₅致敏的大鼠和灵长类动物的 EAE 模型中^[23],发现了脑膜炎症和与脑膜炎症相关的皮质、皮下脱髓鞘,免疫病理学研究表明,这些病变是由炎症介质和脱髓鞘抗体共同触发的,但是 MS 患者的皮质病变是由脱髓鞘自身抗体还是未知的炎症介质所介导目前尚未清楚。

3 病毒诱导的炎症性脱髓鞘

3.1 Theiler 病毒诱导的慢性脱髓鞘脑脊髓炎

小鼠 Theiler 脑脊髓炎病毒(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)直接脑内感染可诱导动物出现急性脑脊髓炎。TMEV 诱导限于一些易感小鼠^[24],如 SJL/J 品系,致病部位主要在脊髓,模拟慢性渐进性 MS,其各项指标与 MS 非常类似:炎性浸润由 CD4⁺、CD8⁺T 细胞、B 细胞和浆细胞组成;脱髓鞘发生在小胶质细胞活化的部位。所以 TMEV 诱导的 MS 模型比 EAE 更加接近临床。

目前,TMHV 模型已经被广泛应用于研究 CNS 中病毒的清除机制^[25]。同时,该模型还可以用来确定不同淋巴细胞群在致病过程中的作用。它的局

限性在于:病毒介导的脱髓鞘炎症并不能反映出 MS 脱髓鞘和轴索损伤过程;尽管病毒感染程度与 MS 临床症状有一定的相关性,但与脱髓鞘并无直接因果关系;TMHV 模型的发病机制仍有待研究。

3.2 小鼠肝炎(冠状)病毒诱发的慢性炎症性脱髓鞘疾病

小鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)可以诱导脱髓鞘脑脊髓炎,该模型病理特征包括:慢性炎症浸润、原发性的脱髓鞘及轴突和轴索损伤。炎症浸润主要由 T 淋巴细胞和活化的小胶质细胞组成,同时,鞘内免疫球蛋白的产生也表明 B 细胞和浆细胞在炎症过程中起主要作用^[26]。MHV 模型的特性为:炎症性脱髓鞘与大量小胶质细胞的激活有关,这种激活可见于整个大脑和脊髓,并且有氧化自由基的表达;炎症性脱髓鞘由感染过程引起,而非脑组织活跃敏感引起的,这是更自然的一个过程。缺点是其炎症和脱髓鞘的机制尚不明确^[27]。

4 毒素诱导的脱髓鞘模型

4.1 Cuprizone 诱导脱髓鞘和髓鞘再生

双环己酮草酰双脲(cuprizone, CPZ)可以通过氧化损伤机制诱导脱髓鞘。脱髓鞘和髓鞘再生的过程由炎症进一步扩大或修饰,并涉及小胶质细胞和星形胶质细胞^[28]。C57BL/6 小鼠是目前发病率最高的品系,对其使用 CPZ 4 周即可建立 MS 模型^[29]。该模型的优点是用药后在 CNS 特定区域产生原发性脱髓鞘,这为促进脱髓鞘再生相关药物的研发及机制奠定了良好的基础。但在停止 CPZ 后,该模型大脑胼胝体通常会出现自发性髓鞘再生。完全髓鞘再生时,也可能伴随进行性神经干细胞生成。为了解决 CPZ 模型快速髓鞘再生的问题,可以将动物暴露于 CPZ 12 周来开发第二种模型^[30],其特点是存在慢性脱髓鞘和少量的髓鞘再生^[31]。

4.2 局灶性毒素诱导的脱髓鞘模型

溶血卵磷脂可在短时间内诱导炎症性脱髓鞘病变,给药方式一般采用 CNS 局部注射。这是一种高度可重复的局灶性原发脱髓鞘模型,但髓鞘破坏后会很快出现髓鞘再生,髓鞘再生的速度和程度与年龄有关。溴化乙锭局部注射到白质束引起的脱髓鞘模型也是常用的毒性脱髓鞘模型之一^[32],注射 3 周左右会在该部位及周边区域发生炎症性脱髓鞘,并伴随少突胶质细胞的死亡和星形胶质细胞的病变。

毒素模型为研究脱髓鞘和髓鞘再生机制提供

了很好的线索。它们表明了髓鞘再生不仅可以改善轴突的功能,还可以保护神经。

5 总结与展望

MS 实验动物模型的作用在于帮助人们研究和预测疾病并探索相应的治疗方法。尽管目前仍没有一种动物模型能完全呈现 MS 的临床和病理特征,但是可供选择的模型种类较多,因此,可以根据研究内容有针对性选择相应的 MS 实验模型。在研究新的治疗方法时,这些模型也可以为积极的治疗效果提供原理证据。理想的动物模型应该能模拟 MS 的所有特征,所以我们需要进一步改进,更好的反映疾病的致病机制和异质性。

参考文献(References)

- [1] Kinzel S, Lehmann-Horn K, Torke S, et al. Myelin-reactive antibodies initiate T cell-mediated CNS autoimmune disease by opsonization of endogenous antigen[J]. Acta Neuropathol, 2016, 132(1): 43-58.
- [2] Rahmzadeh R, Weber MS, Bruck W, et al. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review [J]. Acta Neurol Scand, 2018, 137(6): 544-556.
- [3] McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(26): E6065-e6074.
- [4] Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases[J]. J Leukoc Biol, 2001, 70(6): 849-860.
- [5] 李康宁, 樊永平, 王蕾. 不同剂量 MOG₍₃₅₋₅₅₎ 抗原诱导 EAE 小鼠模型的免疫组织化学比较[J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(6): 451-456+432-434.
Li KN, Fan YP, Wang L. Immunohistochemical comparison of different doses of MOG₍₃₅₋₅₅₎ antigen-induced EAE mouse models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2010, 18(6): 451-456+432-434.
- [6] 王进昆, 高峰, 谢姝姮, 等. 百日咳毒素减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型炎症反应的机制研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(2): 112-118.
Wang JK, Gao F, Xie SH, et al. Mechanism of pertussis toxin attenuates the inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model [J]. J Int Neurol Neurosurg, 2016, 43(2): 112-118.
- [7] Zhou X, Li X, Feng M, et al. Analysis of the direct injury effector of oligodendroglia cells or myelin sheath in an experimental allergic encephalomyelitis model induced by the MOG35-55 peptide[J]. MolMed Rep, 2015, 12(5): 7425-7432.
- [8] Schultz V, van der Meer F, Wrzosek C, et al. Acutely damaged axons are remyelinated in multiple sclerosis and experimental

- models of demyelination[J]. *Glia*, 2017, 65(8): 1350–1360.
- [9] Jagessar SA, Heijmans N, Blezer EL, et al. Immune profile of an atypical EAE model in marmoset monkeys immunized with recombinant human myelin oligodendrocyte glycoprotein in incomplete Freund's adjuvant[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 169.
- [10] Pires JM, Tselios TV, Matsoukas JM, et al. Role of myelin basic protein epitope MBP74 - 85 in experimental autoimmune encephalomyelitis: Elaboration of agonist and antagonist motifs [J]. *Drug Dev Res*, 2015, 48(1): 1–5.
- [11] Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: Mechanisms and immunotherapy [J]. *Neuron*, 2018, 97(4): 742–768.
- [12] Ungureanu A, de Seze J, Ahle G, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Revue Neurol*, 2018, 174(10): 675–679.
- [13] Zeka B, Hastermann M, Hochmeister S, et al. Highly encephalitogenic aquaporin 4-specific T cells and NMO-IgG jointly orchestrate lesion location and tissue damage in the CNS [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(6): 783–798.
- [14] Mangalam A, Shahi SK, Luckey D, et al. Human gut-derived commensal bacteria suppress CNS inflammatory and demyelinating disease [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(6): 1269–1277.
- [15] Pollinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1303–1316.
- [16] El Behi M, Sanson C, Bachelin C, et al. Adaptive human immunity drives remyelination in a mouse model of demyelination [J]. *Brain*, 2017, 140(4): 967–980.
- [17] Ben-Nun A, Kaushansky N, Kawakami N, et al. From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: impact on understanding pathogenesis and drug development [J]. *J Autoimmun*, 2014, 54: 33–50.
- [18] Kaminska J, Koper OM, Piechal K, et al. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71(0): 551–563.
- [19] Sun D, Whitaker JN, Huang Z, et al. Myelin antigen-specific CD8+ T cells are encephalitogenic and produce severe disease in C57BL/6 mice[J]. *J Immunol*, 2001, 166(12): 7579–7587.
- [20] Correale J, Farez MF. The role of astrocytes in multiple sclerosis progression[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 180.
- [21] Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment[J]. *Brain*, 2017, 140(3): 527–546.
- [22] Ignatius Arokia Doss PM, Roy AP, Wang A, et al. The non-obese diabetic mouse strain as a model to study CD8(+) T cell function in relapsing and progressive multiple sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 541.
- [23] 何兵, 丁英, 曾园山, 等. MOG1–125 诱发的实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠模型[J]. *解剖学研究*, 2011, 33(2): 126–130.
- He B, Ding Y, Zeng YS, et al. MOG1 - 125-induced experimental autoimmune encephalomyelitis in rat model [J]. *Anatomy Res*, 2011, 33(2): 126–130.
- [24] DePaula-Silva AB, Hanak TJ, Libbey JE, et al. Theiler's murine encephalomyelitis virus infection of SJL/J and C57BL/6J mice: Models for multiple sclerosis and epilepsy [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 308: 30–42.
- [25] Gilli F, Li L, Royce DB, et al. Treatment of Theiler's virus-induced demyelinating disease with teriflunomide [J]. *J Neurovirol*, 2017, 23(6): 825–838.
- [26] Soldan SS, Jacobson S. Virus-Induced Demyelination: The Case for Virus (es) in Multiple Sclerosis. In: Reiss CS, ed. *Neurotropic Viral Infections: Volume 2: Neurotropic Retroviruses, DNA Viruses, Immunity and Transmission*. Cham: Springer International Publishing, 2016: 175–220.
- [27] Dandekar AA, Anghelina D, Perlman S. Bystander CD8 T-cell-mediated demyelination is interferon-gamma-dependent in a coronavirus model of multiple sclerosis[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(2): 363–369.
- [28] 张明, 刘江红, 洪浩, 等. 小胶质细胞极化在多发硬化发病中的作用机制研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(4): 79–82.
- Zhang M, Liu JH, Hong H, et al. Research progress on the mechanism of microglial polarization in the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(4): 79–82.
- [29] Tejedor LS, Wostradowski T, Gingele S, et al. The effect of stereotactic injections on demyelination and remyelination: a study in the cuprizone model [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(4): 479–488.
- [30] Abakumova TO, Kuz'kina AA, Zharova ME, et al. Cuprizone model as a tool for preclinical studies of the efficacy of multiple sclerosis diagnosis and therapy[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 159(1): 111–115.
- [31] Zhen W, Liu A, Lu J, et al. An Alternative cuprizone-induced demyelination and remyelination mouse model[J]. *ASN neuro*, 2017, 9(4): 1759091417725174.
- [32] Youssef AEH, Dief AE, El Azhary NM, et al. LINGO-1 siRNA nanoparticles promote central remyelination in ethidium bromide-induced demyelination in rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(1): 89–99.

[收稿日期] 2019-12-09