

多发性硬化与病毒感染研究进展

王雅泉 魏麓云[△]

(南华大学第二附属医院神经内科 湖南 衡阳 421001)

摘要: 多发性硬化发病机制复杂,病毒感染在其发病中可能起着举足轻重的作用,目前多项研究支持他们之间的关联性;分子模拟、免疫调节网络的失调、表位扩展、旁路激活、超抗原激活和直接细胞损伤等是病毒感染导致多发性硬化发病的主要机理。本文就相关研究进行综述。

关键词: 多发性硬化 病毒感染 发病机制

中图分类号: R744.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)10-1995-03

Progress in Multiple Sclerosis and Virus Infection

WANG Ya-quan, WEI Lu-yun[△]

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

ABSTRACT: The pathogenesis of multiple sclerosis is complex, virus infection in the disease may play a significant role. At present many studies support the correlation between them; Molecular mimicry, the imbalance of immune regulatory network, epitope spreading, bypass activation, superantigens direct cellular activation and direct cellular damage is the main pathogenesis for virus infection leading to multiple sclerosis. This paper reviewed the related progress in recent years.

Key words: Multiple sclerosis; Viral infection; Pathogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R744.51 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)10-1995-03

多发性硬化(MS)是一种中枢神经系统白质炎性脱髓鞘性自身免疫病,以髓鞘脱失、神经胶质细胞增生、轴索病变、多发性病灶、进行性神经功能障碍等为主要特点,发病机制复杂,其易感性与遗传学、免疫学和环境因素相关,流行病学特征暗示了本病的可传播性,诸多研究认为MS中脱髓鞘可能以某种病毒感染为先导而致发病。本文将从二者相关性和关联机制进行综述。

1 病毒感染与多发性硬化的相关性

病毒感染主导或协同影响MS的临床和病理发展引起了人们的关注。人们推测许多病毒可触发带有易感基因的个体发生MS,相关依据有:儿童期的病毒感染明显影响MS易感性^[1];部分病毒感染可致中枢神经系统脱髓鞘特别是感染小鼠脑脊髓炎 Theiler's 病毒(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)后的鼠其临床表现和组织病理学特征与MS相似^[2],并且还已证明人类其他一些脱髓鞘病变已明确病毒感染为病因;MS患者的脑脊液或血清中存在数种病毒滴度较高的抗体,用抗病毒药物治疗复发一缓解型MS(RRMS)可使发作频率明显降低^[3];在某些局部地区,短期内爆发MS肯定与感染因子有关。

1.1 人类疱疹病毒6型(Human herpes virus-6, HHV-6)

是一组含包膜亲神经性的DNA病毒,因其具有趋神经性、普遍存在性和潜伏性的特性而成为MS的病毒研究典型代表。

Voumvourakis等^[4]认为感染HHV-6后极易触发MS的发生,并检测周围血单核细胞中HHV-6 DNA阳性率,MS明显高于对照组;实验在多例尸检脑组织斑块切片中检测到HHV-6阳性反应,证明HHV-6的活动性感染,而对照组为阴性。另外,发现大部分MS患者的周围血淋巴细胞对HHV-6A抗原的淋巴细胞增殖反应比健康对照组大,提示病毒抗原的持续刺激或周期性激活,而应激或其它感染因子引起疱疹病毒再活化与MS的恶化相关,T细胞能被活化的HHV-6致敏,而且致敏作用与RRMS的临床发作有关,而在免疫缺陷患者中尤易引起类似MS样疾病和慢性脊髓病^[5]。最近的研究^[6]提示HHV-6A比HHV-6B有更大的神经侵袭性,HHV-6A在MS的发病中可能具有比HHV-6B更为重要的作用,但一般认为在MS病人中只存在HHV-6的潜伏性感染,而无活动性感染。

1.2 EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)

是一种嗜淋巴细胞的DNA病毒,主要侵犯B细胞。90%的人群在一生中曾感染过EB病毒,婴儿期和儿童期感染EBV通常是无症状的,成年人的感染表现为传染性单核细胞增多症(IM),Alberto等^[7]提出EB等病毒的再活化与MS的临床发作相关,并已证明EB病毒感染在先,MS患病在后。许多学者更认为100%的MS患者有先前感染EBV的血清学表现,感染者患MS的机率增加8倍,EBV血清阴性的人发展成MS的机会只是EBV感染者的十分之一^[8],Haahr^[9]、DeLorenze等^[10]指出EB病毒患者抗体水平与发生MS危险性之间存在正相关关系。因EBV感染引起的IM发生区域与MS的患病区域有相似处,致IM患者更易患MS,MS患者血清中抗EBV核抗原1(EBNA-1)的IgG抗体水平会明显升高^[11]。

1.3 MS相关逆转录病毒(multiple sclerosis associated retrovirus,

作者简介:王雅泉(1974-),男,硕士研究生,主要研究方向:神经免疫学。电话:15211470255, E-mail: wangyaquan526@163.com

[△]通讯作者:魏麓云

(收稿日期:2011-10-30 接受日期:2011-11-23)

MSRV)

目前在与人类巨噬细胞活动性升高的脑病患者的脑组织中已发现 4 种人类内源性逆转录病毒(HERVS-W、K、E、H)。Perron 等^[12]在 MS 病人脉络丛细胞培养出含 Pol 基因的逆转录病毒, 予命名为 MSRV, 其基因与人类 X 染色体上的 HERVS-W 有较高的同源性。MSRV Pol 基因只存在于未经治疗的 MS 病人中, 与病人的性别、年龄及 MS 类型无关。MSRV-RNA 的检出率在 MS 病人中明显高于对照组, 差异具有显著性; 同时 MSRV-RNA 的检出还与治疗负相关^[13]。HERVS 通过模拟自身抗原或激活巨噬细胞产生炎症反应而被认为是 MS 的病原体。有 MSRV 存在的细胞产生一种特异性的胶质毒性蛋白, 可能与 MS 的发病有关^[14]。在体液中出现的细胞外 MSRV 病毒体也许能作为 MS 诊断、治疗监测和预后估计的一种有效标记^[15]。在 MS 患者脑组织中发现 HERVS-W 表达明显升高, 伴随肿瘤坏死因子 α 水平上调, 提示机体免疫活性增强, 认为正是模拟自身抗原导致类似 MS 的自身免疫病。

1.4 柯萨奇病毒(coxsachievirus)

有研究证明复发—缓解型多发性硬化患者复发期柯萨奇病毒、型近期活动性感染率较高, Berger^[16]报道柯萨奇病毒性脑炎与 MS 发病有相似性, 但近期病毒活动性感染和症状的严重度无关。

1.5 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)

HBV 常与自身免疫性疾病有关, Fujinami 和 Oldstone 发现乙肝病毒(HBV)多聚酶中 10 个氨基酸序列与牛的碱性髓鞘蛋白(MBP)的 66-75 位氨基酸相同, 这是实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)的免疫决定簇; 同时还测到 EAE 兔中 MBP 和 HBV 多聚酶交叉反应的抗体及淋巴细胞的增殖反应, 提示 HBV 与 MBP 有共同免疫区^[17], 鼠肝炎病毒容易诱导与 MS 相似的脱髓鞘病动物模型。

1.6 脊髓灰质炎病毒(poliovirus)

脊髓灰质炎患者特别是年轻病人易并发 MS, 推断脊髓灰质炎病毒可能是 MS 的致病因子或间接激发了连续免疫反应, 脊髓灰质炎患者和 MS 患者有共同的危险因素, 他们血清中 HLA3 和 HLA7 抗原皆升高^[18]。但目前研究, 在患者脑脊液、血清、神经组织中均未发现病毒或相关抗原抗体。

1.7 人多瘤病毒(human polyomavirus, JC virus)

JC 病毒与 MS 关系密切, 现已从患者排泄物中发现人多瘤病毒两种基因类型, 大量编码区基因型 JC 病毒的存在为研究二者关系提供了有效途径。人多瘤病毒的两个生物学特征(对脑神经胶质细胞的选择性损害和临床上潜伏期与发作期交替)与 MS 相似性暗示二者之间可能的联系^[19]。

1.8 其它病毒

研究认为新型的嗜神经病毒 Borna 病毒、小核糖核酸病毒与 MS 有关, 此外其它许多病毒包括单纯疱疹病毒(HSV)、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒、风疹病毒、流行性腮腺炎病毒、冠状病毒、流感病毒、副流感 A 型病毒、犬瘟热病毒、Mareks 病毒等也被认为可能与 MS 有关, 不同病毒之间还存在相互作用。如 EBV 可激发逆转录病毒的再活化, HSV-1 的某些

蛋白在试管中能转化 MSRV。

1.9 其他病原体

除以上病毒外, 一种感染性物质—朊病毒(prions)亦可能与 MS 有关, 这是一种很小的蛋白质颗粒, 可引起 Creutzfeldt-Jacob 病、Kuru 病等 CNS 慢病毒感染性疾病。朊病毒对神经元有较强的易感性, 感染神经元后主要潜伏于细胞的质膜中, 使整个病程呈慢性进行性经过。MS 的发病过程类似于慢病毒感染, 从而可解释 MS 长潜伏期、缓解与复发相交替的临床特征。

2 病毒感染导致 MS 发病的机制

多种类型的病毒感染均可能激活对 CNS 白质选择性炎性攻击的共同通路触发自身免疫和组织损伤而致 MS。在实验动物中, 病毒作用于遗传易感性个体, 活化的髓鞘自身反应性 T 细胞与自身髓鞘脂抗原相互作用可触发炎症级联反应, 从而导致髓鞘破坏^[20,21]。可能的作用机理包括分子模拟、免疫调节网络的失调、表位扩展、旁路激活、超抗原激活和直接细胞损伤等。

2.1 分子模拟

MS 患者感染的病毒与 CNS 髓鞘蛋白成分或少突胶质细胞间存在交叉抗原, 潜伏的和持续的病毒感染后病毒可能通过其产生的多肽分子的某些片段与 MBP 某些片段结构的相似诱发 MBP 特异 T 淋巴细胞对髓鞘抗原的应答^[22], 个体内 T 细胞激活, 细胞因子、抗体、补体等参与一系列自身免疫反应引起 CNS 脱髓鞘病变, 最终导致 MS 的发生/发作^[23]。Levin 等^[24]用原位杂交和 PCR 的方法推断病毒感染引发 MS 可能的途径就是分子模拟。Lenz 曾用肺炎衣原体的一段与 MBP 有相似序列的肽段在 Lewis 鼠中诱导出了 EAE 模型, 为分子模拟学说提供了实验室依据。

2.2 病毒感染后免疫调节网络的失调

Kim 等^[25]在实验中使用炎症性细胞因子抗体与重组细胞因子均可干扰动物脱髓鞘病模型的建立, 说明细胞因子在病毒感染后引致的脱髓鞘疾病中有重要作用; 人类中 MS 的发病与病毒感染后血和脑脊液中的细胞因子网络异常亦相关, 前炎症细胞因子(干扰素 $-C$, 肿瘤坏死因子 $-\alpha$ 、 β 等)和抗炎性细胞因子(白介素 -4 、 -10 等)的平衡失调^[26]是 CNS 急性损伤的关键。另外, Szczuciński^[27]等证实病毒感染后体内趋化因子也出现异常, 而用抗 CXCL10 的血清治疗 MS 病鼠, 能明显改善其神经功能。

2.3 表位扩展

表位扩展是指免疫应答从针对某抗原分子的一个表位通过决定基扩展的机制扩展到多个表位, 从某种抗原多样化到其他抗原现象。表位扩展使特异性免疫反应从原始感染触发的局部自身抗原进行扩展, 继发性自身免疫反应成为自身组织的病原^[28]。研究支持表位扩展在 TMEV 持续感染小鼠诱导的髓鞘特异性自身免疫中的重要作用, 小鼠 CNS 感染模型已经证明有新出现的、针对髓鞘抗原的、系统性自身免疫性 T 细胞应答, 小鼠免疫试验证明细胞应答可在不同的蛋白脂蛋白(PLP)段之间传递, 或者从 MBP 扩展到 PLP^[29], 并已发现: 原始 T 细胞进入 CNS 炎症区域通过表位扩展作用被活化。

2.4 旁路激活

此途径越过 C1、C4、C2 三种成分, 直接激活 C3 继而完成

C5 至 C9 各成分的连锁反应,并且激活物质并非抗原抗体复合物而是病毒的某些成分,是自身免疫性 T 细胞的非特异性激活导致的直接炎症反应和 / 或是病毒感染导致靶器官组织的坏死性作用。一般先要涉及 CNS 的损害使隐蔽的髓鞘抗原释放,病毒感染吸引自身免疫性淋巴细胞增殖、活化和募集,反复促发炎症反应^[30]。

2.5 超抗原(SAg)激活

研究表明用 SAg 反复给小鼠注射能引起 EAE 反复发作,仅用 MBP 免疫小鼠并不产生 EAE,若随后再给 SAg 则小鼠出现 EAE,这说明 SAg 在 MS 中起到重要作用。SAg 主要通过直接激活自身反应性 T 细胞在 EAE 的病理机制中发挥重要作用。某些病毒交叉连接 T 细胞抗原受体(TCR)和主要组织相容性复合体(MHC)结合凹槽导致相应的 T 细胞的激活^[31]。超抗原激活自身反应性 B 细胞或髓鞘 - 反应性 T 细胞发生扩增或调节性 T 细胞被清除触发自身免疫,产生自身抗体导致髓鞘等组织的损伤。SAg 尚能激活抗原提呈细胞(APC)改变对抗原的处理,通过抗原的表位递呈促进这些 T 细胞增殖,而且活化的 APC 能释放细胞因子、超氧化物等促炎介质,从而加重自身免疫的病理过程^[32]。

2.6 病毒直接损伤(Hit-Hit 假说)

病毒感染后侵入中枢神经系统,在 CNS 中持续存在或再活化,病毒直接损伤少神经胶质细胞引起脱髓鞘而致 MS,表现为直接细胞毒作用,机体同时产生免疫反应清除病毒。

3 小结与展望

MS 的发生 / 发作与病毒感染有关,但研究结果大多数是间接的,至今仍无法证明任何一个病毒对 MS 是特异的。病毒与 MS 之间的关系比起简单的 " 一个因子 — 一种疾病 " 的模式复杂得多。综合看来,病毒感染在 MS 致病中的权重不会超过免疫因素,或者说病毒感染的发病机制恰恰就是引发了免疫反应,进一步重视和加强对病毒感染与 MS 病因和发病机制的关系研究,将开拓 MS 新的诊疗思路。对其它类似脱髓鞘的疾病的研究也具有参考意义。

参考文献(References)

- [1] Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective nationwide cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5): 436-445
- [2] Sato F, Tanaka H, Hasanovic F, et al. Theiler's virus infection: Pathophysiology of demyelination and neurodegeneration [J]. *Pathophysiology*, 2011, 18(1): 31-41
- [3] Focosi D, Kast RE, Petrini M. Viremia and multiple sclerosis [J]. *J Neurovirol*, 2008, 14(1): 85-86
- [4] Voumavourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(11): 1023-1030
- [5] McLaughlin KA, Wucherpfennig KW. B cells and autoantibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases [J]. *Adv Immunol*, 2008, 98: 121-149
- [6] Human Behzad-Behbahani A, Mikaeili MH, Entezam M, et al. Herpesvirus-6 viral load and antibody titer in serum samples of patients with multiple sclerosis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011, 44(4):

247-251

- [7] Alberto Ascherio, Cassandra L. Munger Epstein-Barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review [J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2011, (03): 271-277
- [8] Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2010, 5(3): 271-277
- [9] Haahr S, Hollsberg P. Multiple sclerosis linked to Epstein-Barr virus infection [J]. *Rev Med Virol*, 2006, 16(5): 297-310
- [10] DeLorenze GN, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63 (6): 839-844
- [11] Villegas E, Santiago O, Carrillo JA, et al. Low intrathecal immune response of anti-EBNA-1 antibodies and EBV DNA from multiple sclerosis patients [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(1): 85-90
- [12] Perron Herve, Alois Lang. The Human Endogenous Retrovirus Link between Genes and Environment in Multiple Sclerosis and in Multifactorial Diseases Associating Neuro inflammation [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2010, 39(1): 51-61
- [13] Mameli G, Poddighe L, Astone V, et al. Novel reliable real-time PCR for differential detection of MSRV env and syncytin-1 in RNA and DNA from patients with multiple sclerosis [J]. *J Virol Methods*, 2009, 161(1): 98-106
- [14] Saresella M, Rolland A, Marventano I, et al. Multiple sclerosis-associated retroviral agent-stimulated cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2009, 15 (4): 443-447
- [15] Mameli G, Serra C, Astone V, et al. Inhibition of multiple-sclerosis-associated retrovirus as biomarker of interferon therapy [J]. *J Neurovirol*, 2008, 14(1): 73-77
- [16] Berger JR, Fee DB, Nelson P, et al. Coxsackie B meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and a multiple sclerosis-like illness [J]. *J Neurovirol*, 2009, 15(3): 282-287
- [17] Das Sarma J, Iacono K, Gard L, et al. Demyelinating and nondemyelinating strains of mouse hepatitis virus differ in their neural cell tropism [J]. *J Virol*, 2008, 82(11): 5519-5526
- [18] Rosche B, Cepok S, Stei S, et al. The role of the polio virus receptor and the herpesvirus entry mediator B genes for the development of MS [J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 156(1-2): 171-177
- [19] Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Monaco MC, et al. JC virus persistence following progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients treated with natalizumab [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68 (3): 384-391
- [20] Tsunoda I, Fujinami RS. Neuropathogenesis of Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus Infection, An Animal Model for Multiple Sclerosis [J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2010, 5 (3): 355-369
- [21] Das Sarma J. A mechanism of virus-induced demyelination, Interdisciplinary Perspect [J]. *Infect Dis*, 2010: 109-139
- [22] Libbey JE, McCoy LL, Fujinami RS. Molecular mimicry in multiple sclerosis [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 79: 127-147
- [23] Duncan DS, Miller SD. CNX expression of B7-H1 regulates pro-inflammatory cytokine production and alters severity of Theiler's virus-induced demyelinating disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18548

(下转第 1991 页)

参考文献(References)

- [1] Taubert D, von Beckerath N, Glimmery G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption [J]. Clin Pharmacol, 2006, 80: 486-501
- [2] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation, 2003, 107(23): 2908
- [3] Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel [J]. Circulation, 2003, 108 (18): 2195-2197
- [4] Barragan P, Bouvier JL, Roquerbert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator stimulated phosphotyrosine phosphorylation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 59(3): 295-302
- [5] Peters, Harmsze, ten Berg, et al. CYP2C19 and ABCB1 genes and individualized treatment with clopidogrel [J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(2): 141-144
- [6] Hamidovic A, Hahn K, Kolesar J. Clinical significance of ABCB1 genotyping in Oncology [J]. J Oncol Pharm Pract, 2010, 16(1): 39
- [7] Juliao RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants [J]. Biochim Biophys Acta, 1976, 455(1): 152-162
- [8] Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Targeting multidrug resistance in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 5: 219-234
- [9] Stephen GA, Jodie Y, Andrew W, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding [J]. Science, 2009, 323: 1718-1722
- [10] Tang K, Ngoi SM, Gwee PC, et al. Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian population [J]. Pharmacogenetics, 2002, 12: 437-450
- [11] Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci, 2000, 97: 3473-3478
- [12] Kathryn M. Momary, Pharm.D., Michael P. et al. Genetic Causes of Clopidogrel Nonresponsiveness: Which Ones Really Count? [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(3): 265-274
- [13] Paul A Gurbel, Mark J Antonino, Udaya S Tantry. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes [J]. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol, 2009, 5 (8): 989-1004
- [14] Spiewak M, Matek TA, Kostrzewa G, et al. Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes [J]. Kardiol Pol, 2009, 67: 827-834
- [15] Tabassome Simon, Celine Verstuyft, Murielle Mary-Krause, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events [J]. N Engl J Med, 2009, 360: 363-375
- [16] Tabassome Simon, Stephen D Wiviott, Elliott M Antman, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis [J]. Lancet, 2010, 376: 1312-1319
- [17] Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy [J]. JAMA, 2009, 302: 849-857

(上接第 1997 页)

- [24] Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis [J]. Ann Neurol, 2010, 67(6): 824-830
- [25] Kim BS, Palma JP, Kwon D, et al. Innate immune response induced by Theiler's murine encephalomyelitis virus infection [J]. Immunol Res, 2005, 31(1): 1-12
- [26] 曾年菊, 金益强, 梁清华. 多发性硬化的病毒感染及发病机制研究进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 26(03): 263-268
Zeng Nian-ju, Jin Yi-qiang, Liang Qing-hua. Progress in etiopathogenesis and nosogenesis of multiple sclerosis [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2006, 26(03): 263-268
- [27] Szczuciński A, Losy J. CCL5, CXCL10 and CXCL11 chemokines in patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. Neuroimmunomodulation, 2011, 18(1): 67-72
- [28] Kidd BA, Ho PP, Sharpe O, et al. Epitope spreading to citrullinated antigens in mouse models of autoimmune arthritis and demyelination [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(5): R119
- [29] Kuerten S, Pauly R, Rottlaender A, et al. Myelin-reactive antibodies mediate the pathology of MBP-PLP fusion protein MP4-induced EAE [J]. Clin Immunol, 2011, 140(1): 54-62
- [30] 张深义, 卢宏. 病毒感染与多发性硬化的发病机制研究进展 [J]. 中国现代医生, 2008, 46 (02): 145-147
Zhang Shen-yi, Lu Hong. Progress in Virus Infection and Etiopathogenesis of Multiple Sclerosis [J]. China Modern Doctor, 2008, 46 (02): 145-147
- [31] Junker A, Ivanidze J, Malotka J, et al. Multiple sclerosis: T-cell receptor expression in distinct brain regions [J]. Brain, 2007, 130 (Pt 11): 2789-2799
- [32] Chastain EM, Duncan DS, Rodgers JM, et al. The role of antigen-presenting cells in multiple sclerosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(2): 265-274