

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.01

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.01>

· 综述 ·

视神经脊髓炎谱系疾病动物模型的研究进展

陈雪莲¹ 综述 邹文军^{1,2} 审校

(1. 南通大学无锡临床学院眼科, 江苏 无锡 214002; 2. 南京医科大学附属无锡第二医院眼科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] 视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,以视神经、脊髓和大脑受累为主要特征,该疾病易复发且致盲、致残率高,严重威胁人类视力和健康。目前NMOSD病因尚不明确,现有治疗方案也无法彻底治愈NMOSD,而动物模型是探索其发病机制与病理生理特点的重要工具。NMOSD动物模型主要建立在抗水通道蛋白4抗体(anti-aquaporin4 immunoglobulin G, AQP4-IgG)致病基础上,主要包括破坏或绕过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)被动转移AQP4-IgG或AQP4特异性T细胞等,目前还没有一种动物模型可以完整模拟人类NMOSD的临床和病理特征,因此在研究中选择合适的动物模型对相关研究至关重要。

[关键词] 视神经脊髓炎谱系疾病; 动物模型; 视神经炎; 水通道蛋白4; 中枢神经系统; 血脑屏障

Current research in animal model of neuromyelitis optica spectrum disorders

CHEN Xuelian¹, ZOU Wenjun^{1,2}

(1. Department of Ophthalmology, Affiliated Wuxi Clinical College of Nantong University, Wuxi Jiangsu 214002; 2. Department of Ophthalmology, The Affiliated Wuxi No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214002, China)

Abstract Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. It is mainly characterized by the involvement of the optic nerve, spinal cord and brain. The disease is prone to relapse and has a high rate of blindness and disability, which seriously threatens human vision and health. At present, the etiology of NMSOD is not clear, and the existing treatment schemes can't completely cure NMOSD. Animal models are important tools to explore its pathogenesis and pathophysiological characteristics. NMOSD animals were mainly established on the basis of anti-aquaporin 4 immunoglobulin G (AQP4-IgG), including destroying or bypassing the blood-brain barrier and passively transferring AQP4-IgG or AQP4 specific

收稿日期 (Date of reception): 2022-05-06

通信作者 (Corresponding author): 邹文军, Email: wendyzwj0805@163.com

基金项目 (Foundation item): 无锡市卫生健康委重大项目 (Z202014); 无锡市卫生健康委中青年医疗卫生拔尖人才项目 (BJ2020031); 江苏省博士后科研资助项目 (2021K196B)。This work was supported by the Major Project of Wuxi Commission of Health (Z202014), Young and Middle-aged Top Medical and Health Talents Project of Wuxi Commission of Health (BJ2020031), and Postdoctoral Science Foundation Funded Project of Jiangsu Province (2021K196B), China.

T cells. At present, no animal model can completely simulate the clinical and pathological characteristics of human NMOSD. Therefore, it is important to select appropriate animal models for the study. This article reviews various animal models of NMOSD in recent years, and discusses the advantages and disadvantages of various models, in order to provide references for the study of the progress and treatment of NMOSD.

Keywords neuromyelitis optica spectrum; animal models; optic neuritis; aquaporin-4; central nervous system; blood-brain barrier

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎性脱髓鞘性疾病,以视神经、脊髓和大脑受累为主要特征^[1],该疾病在亚洲人群中高发,易复发且致盲、致残率高,严重威胁人类健康^[2]。60%~80%的NMOSD患者血清水通道蛋白4抗体阳性(aquaporin 4 immunoglobulin G, AQP4-IgG)^[3],其病理特征主要为星形胶质细胞损伤,AQP4和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)丢失,颗粒细胞和巨噬细胞浸润及小胶质细胞激活^[4]。然而临床上还有20%~30% NMOSD患者血清AQP4-IgG阴性^[5],这表明NMOSD的发病可能与其他因素相关。目前关于NMOSD动物模型主要建立在AQP4-IgG致病基础上,包括通过破坏或绕过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)方式被动转移AQP4-IgG或直接转移AQP4特异性T细胞等。但现有的动物模型尚不能完全模拟NMOSD患者,尤其血清AQP4-IgG阴性NMOSD患者的临床与病理特征,因此本文将对近年来国内外文献中建立的NMOSD动物模型进行综述,为更加理想的实验动物模型制备提供思路。

1 破坏 BBB 被动转移 AQP4-IgG

1.1 EAE 相关动物模型

实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是一种广泛应用于多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的实验动物模型^[6],该模型通常由髓鞘衍生蛋白或佐剂肽的主动免疫或活性髓鞘特异性CD4⁺T淋巴细胞诱导,其特征是免疫细胞介导的CNS脱髓鞘和神经变性。研究^[7]发现当EAE动物出现CNS炎症的临床症状时, BBB被打开,这时给EAE大鼠腹腔注射AQP4-IgG,可以加剧EAE进程,并诱发NMO样病变,如补体激活、免疫球蛋白沉积、

脊髓血管周围区域的粒细胞浸润、AQP4和星形胶质细胞丢失等^[8]。但是,AQP4-IgG是否只有在存在CNS抗原性T细胞的情况下才致病尚不明确。随后,一项研究^[9]证明仅使用完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)进行预处理破坏BBB,足以让AQP4-IgG在体内诱导星形胶质细胞损伤。Saini等^[10]对EAE小鼠长期多次腹腔注射AQP4-IgG,结果发现小鼠体重持续下降,并且有明显脱髓鞘、轴突损伤和炎性细胞浸润。为建立临床和病理上与人NMO更为接近的重症急性实验性NMO模型,Kurosawa等^[11]将纯化的AQP4-IgG或高亲和力的抗AQP4单克隆抗体注射到髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)免疫的Lewis大鼠腹腔中,结果诱导了典型的AQP4和GFAP缺失的星形细胞病变,并以剂量依赖方式动员中性粒细胞,导致NMO早期病变扩大及继发性脱髓鞘和轴突损伤。

EAE相关NMOSD动物模型是研究该疾病形成初始阶段的合适模型,证明了AQP4-IgG具有致病作用。但EAE动物涉及髓鞘致敏的T细胞的靶向反应与NMOSD中AQP4-IgG靶向的体液反应不同,且EAE动物不仅破坏BBB,而且营造了CNS炎症环境,这与NMOSD自身的炎症反应可能会混淆。

1.2 细胞因子破坏 BBB

Kitic等^[12]将白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)或趋化因子CXCL2等细胞因子立体定向注射到AQP4-IgG血清阳性大鼠的纹状体中,结果导致AQP4-IgG广泛渗漏到CNS中,但是只有IL-1 β 可导致大脑半球白细胞的迁移及聚集、血管周围中性粒细胞浸润区域AQP4表达降低和补体介导的细胞损伤,这些表明IL-1 β 改变了BBB的通透性,从而可使外周血中的AQP4-IgG渗入到注射细胞因子的大脑半球内而引起CNS损伤,而且NMO损伤区域激活的小胶质细胞/巨噬细

胞含有更多的IL-1 β , 表明IL-1 β 作为重要的继发因子在CNS损伤形成和炎性细胞聚集的过程中发挥重要作用。

此模型有利于研究炎性细胞因子对AQP4-IgG阳性动物CNS损害的致病作用, 并为细胞因子的治疗提供依据, 不足之处是只有注射部位附近小片区域有病变, 并且对外科操作要求较高。

1.3 脉冲聚焦超声开放 BBB

研究^[13]证明聚焦超声联合微泡对毛细血管内皮细胞屏障具有渗透作用。管阳太等^[14]在EAE模型基础上, 通过低频聚焦超声开放BBB, 然后经尾静脉注射NMO患者血清及补体, 使AQP4-IgG及补体可以进入CNS。Yao等^[13]在聚焦超声联合微泡处理血清AQP4-IgG阳性大鼠后立即静脉注射重组人AQP4-IgG, 第5天出现脑部出现局限性的NMO病理改变, 表现为星形胶质细胞损伤、炎症和脱髓鞘。当超声聚焦于脊髓时, AQP4-IgG阳性大鼠脊髓也出现类似的NMO病理改变, 颈髓免疫染色也显示星形胶质细胞标志物丢失、脱髓鞘、炎症和活化补体沉积。

聚焦超声联合微泡为AQP4-IgG阳性大鼠提供了一种非侵入性的、有针对性的方法来制造NMO病理。这些发现表明AQP4-IgG阳性大鼠的BBB通透性增高, 并且在没有潜在的损伤或炎症情况下, AQP4-IgG足以造成NMO病理改变。但是该方法需要仔细选择超声暴露参数, 包括声压、脉冲宽度和重复频率以及总暴露时间等, 但对于一些更精确的应用, 比如视神经等需要进一步探索。

2 绕过 BBB 被动转移 AQP4-IgG

2.1 AQP4-IgG 和人类补体局部注射

联合AQP4-IgG和人类补体经鞘内注射到小鼠脑脊液循环中^[15], 结果诱导视神经星形胶质细胞病理变化, 并发现AQP4和GFAP的丢失, 此外还观察到局灶性脱髓鞘。将AQP4-IgG与补体直接注射入小鼠脑内, 7 d后发现大脑出现明显脱髓鞘现象及AQP4和GFAP丢失^[16]。而Zhang等^[17]将AQP4-IgG和补体注射到CD59^{-/-}小鼠L₅~L₆脊髓鞘内, 2 d后小鼠表现出纵向广泛的脊髓病理改变(超过3个节段), 并且软脑膜附近和白质多个位置可见

AQP4和GFAP的纵向广泛丢失, 以及白蛋白外渗和病灶附近反应性星形胶质细胞GFAP染色增加。Asavapanumas等^[18]在CD1小鼠视交叉附近连续3 d输注AQP4-IgG和补体, 视神经表现出特征性的NMO病理学改变, 如粒细胞和巨噬细胞浸润、活化补体的沉积、脱髓鞘和轴突损伤, 并伴有AQP4的丢失和GFAP的免疫反应性改变。当给CD59^{-/-}小鼠注射NMO-IgG或给野生型小鼠注射具有增强补体效应功能的突变NMO抗体时, 视神经病理加重, 还发现视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的显著丧失。

此类动物模型不需要破坏CNS, 只需将AQP4-IgG与补体注入大脑、脊髓或视交叉等部位, AQP4-IgG即可与星形胶质细胞上的AQP4结合, 继而造成病理性损伤, 因此此类动物模型较易建立。其次该类模型仅需少量AQP4-IgG, 而且脱髓鞘行为是可以量化的, 因此它是研究NMOSD治疗的理想工具。但是因为小鼠自身的补体系统薄弱, 并且由于小鼠血清可强烈抑制经典补体途径, 因此AQP4-IgG不能激活小鼠自身补体^[19]。最后NMOSD主要是由血液循环中抗体的存在引起的, 而不是由脑脊液中抗体的存在引起的。因此, 此类模型并不能准确地模拟NMOSD的生理过程。

2.2 AQP4-IgG 局部注射

绕过BBB, 给Lewis大鼠脑内或鞘膜局部注射AQP4-IgG后, 可发现大鼠针迹周围产生了明显病变, 5 d后可观察到AQP4、GFAP和髓鞘明显丢失, 粒细胞和巨噬细胞浸润, 血管中心性补体沉积, 血脑屏障破坏以及小胶质细胞激活和神经元死亡^[20]。Yao等^[21]给CD59^{-/-}大鼠脑内注射AQP4-IgG, 3 d后动物出现后肢瘫痪, 脊髓、视神经、脑室周围和脑室表面均有炎症和活化补体沉积现象, 其中颈段脊髓星形胶质细胞损伤最为明显。这些研究都表明在单独注射AQP4-IgG的情况下, 动物利用了自身内源性补体。

大鼠可利用自身内源性补体, 这与人NMOSD的发病机制更为相似, 对于研究AQP4-IgG致病机制具有较大价值。但上述研究发现部位局限于注射区域, 缺乏视神经或脊髓等好发部位的观察证据, 也无法模拟出NMOSD病程中视神经及脊髓易受累的疾病特点。最后该模型没有涉及触发AQP4-

IgG产生或进入CNS的免疫机制, 也没有解决NMO病理在脊髓和视神经中的优先定位。

2.3 AQP4-IgG 阳性血清局部注射

Zhang等^[22]将AQP4-IgG阳性NMOSD患者血清注入到大鼠视神经蛛网膜下腔, 3 d后视神经中发现有较强的AQP4-IgG表达。视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)显示N1-P1峰值和瞳孔对光反射在第1周内降低, 之后一直保持在较低水平, 并且视盘周围视网膜神经纤维层的厚度也大大减少。3周后发现RGC消失, 视神经出现典型的NMOSD样病理改变, 包括AQP4-IgG沉积、局部星形胶质细胞损伤、脱髓鞘、小胶质细胞活化、巨噬细胞浸润和轴突损伤。Matsumoto等^[23]、Nobuyoshi等^[24]将视神经暴露于AQP4-IgG阳性患者的血清中, 可发现RGC密度降低, AQP4和胶质细胞表达减少, 还有大量炎症细胞浸润。

此类模型证明了AQP4-IgG阳性血清对视神经具有一定的致病作用, 并且对研究视神经及视网膜病理具有较强的可操作性, 弥补了其他动物模型关于视神经病变缺乏研究的不足, 但是操作过程对视神经本身具有一定程度的损伤, 无法判断视神经病变是否与损伤有关。

3 AQP4 特异性 T 细胞转移动物模型

早期研究^[25]表明AQP4特异性T细胞在NMO发病中具有潜在作用, 而使用AQP4₂₂₋₃₆或AQP4₂₈₉₋₃₀₃肽对C57BL/6小鼠进行免疫的研究未发现病理学改变。Jones等^[26]通过使用AQP4肽免疫AQP4敲除的C56BL/6小鼠产生AQP4特异性T细胞, 这种方法消除了使用野生型小鼠产生的T细胞的潜在免疫耐受性。将AQP4特异性T细胞极化为更强的促炎性Th17表型, 触发针对CNS富含AQP4区域的攻击, 然后招募免疫系统的其他成分, 如抗体和补体, 造成星形细胞损伤, 并导致更严重的脱髓鞘和神经功能障碍。然而, 尽管存在广泛的炎症和脱髓鞘, 但作为NMO标志的AQP4缺失并未出现。在另一项研究^[27]中, 用AQP4₂₀₇₋₂₃₂肽免疫Lewis大鼠产生AQP4特异性T细胞, 从淋巴结分离肽特异性T细胞系。接受AQP4特异性T细胞的大鼠在脑和脊髓中显示出炎症, 但没有星形胶质细胞或髓鞘损伤。然而, 将AQP4₂₀₇₋₂₃₂特异性T细胞与来自NMO

患者血清的AQP4-IgG一起转移, 则会产生更严重的病理变化及T细胞和巨噬细胞的实质浸润和补体沉积。

该模型证实AQP4反应性T细胞可导致CNS少突胶质细胞损害的潜在作用, 利于尝试针对AQP4抗原的特异性免疫治疗, 但操作步骤较多, 精细度要求较高, 成功率较低。该模型为研究疾病发病机制中T细胞介导的抗体非依赖性途径提供了工具。

4 结语

目前NMOSD的动物模型研究已经取得巨大进展, 对研究该疾病发病机制或评估新的治疗方法具有重大意义。BBB的破坏是NMOSD发病机制的第一步, 通过破坏BBB使抗体顺利进入CNS是研究AQP4-IgG致病作用的重要模型。然而EAE动物模型不仅破坏了BBB, 其自身CNS的炎症状态对AQP4-IgG造成的炎症作用具有干扰作用, 且两者之间的免疫反应完全不同, 因此对于研究NMOSD免疫机制作用甚微。纹状体内注射细胞因子相关模型证明了细胞因子在NMOSD发病机制中的重要作用, 这对于研究细胞因子治疗具有重要意义。聚焦超声联合微泡打开BBB是一种相对无创性操作, 对研究AQP4-IgG致病机制具有一定意义, 但是目前尚不清楚聚焦超声联合微泡这一操作对CNS是否造成伤害。而绕过BBB局部注射AQP4-IgG对于研究大脑、脊髓或视神经这些具体部位的局限性病变具有较大意义, 尤其是弥补了其他动物模型缺乏关于研究视神经病变的不足。上述模型均证明AQP4特异性抗体在疾病过程的作用, 但是NMOSD患者CNS的炎症病变特点是T细胞浸润, 因此AQP4特异性T细胞转移模型证明了其在病变形成中的潜在作用, 并支持NMOSD病变可能是由于T细胞介导的针对AQP4的体液免疫反应的复杂相关作用引起的。因此该模对研究针对AQP4抗原的特异性免疫治疗具有重大意义。

鉴于现有动物模型的各种缺点以及缺乏在视神经和脊髓中的自发性免疫反应, 目前应继续推动NMOSD动物模型的研究。并且约40%的NMOSD患者在患病前已经存在自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、干燥综合征等^[28], 这些免疫性疾病

的特异性自身抗体对于NMOSD的可能发病机制仍需进一步探索。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

- Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Clin Med (Lond), 2019, 19(2): 169-176.
- Soares-Dos-Reis R, Tsz-Ching JL, Kim SH, et al. Asian and African/Caribbean AQP4-NMOSD patient outcomes according to self-identified race and place of residence[J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 53: 103080.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel[J]. J Exp Med, 2005, 202(4): 473-477.
- Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27: 412-418.
- Prain K, Woodhall M, Vincent A, et al. AQP4 antibody assay sensitivity comparison in the era of the 2015 diagnostic criteria for NMOSD[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1028.
- Glatigny S, Bettelli E. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as animal models of multiple sclerosis (MS)[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(11): a028977.
- Liu Y, Ma Y, Du B, et al. Mesenchymal stem cells attenuated blood-brain barrier disruption via downregulation of aquaporin-4 expression in EAE mice[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(9): 3891-3901.
- Duan T, Verkman AS. Experimental animal models of aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: progress and shortcomings[J]. Brain Pathol, 2020, 30(1): 13-25.
- Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(1): 205-210.
- Saini H, Rifkin R, Gorelik M, et al. Passively transferred human NMO-IgG exacerbates demyelination in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. BMC Neurol, 2013, 13: 104.
- Kurosawa K, Misu T, Takai Y, et al. Severely exacerbated neuromyelitis optica rat model with extensive astrocytopathy by high affinity anti-aquaporin-4 monoclonal antibody[J]. Acta Neuropathol Commun, 2015, 3: 82.
- Kitic M, Hochmeister S, Wimmer I, et al. Intrastratial injection of interleukin-1 beta triggers the formation of neuromyelitis optica-like lesions in NMO-IgG seropositive rats[J]. Acta Neuropathol Commun, 2013, 1: 5.
- Yao X, Adams MS, Jones PD, et al. Noninvasive, targeted creation of neuromyelitis optica pathology in AQP4-IgG seropositive rats by pulsed focused ultrasound[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2019, 78(1): 47-56.
- 管阳太. 一种NMOSD动物模型构建方法[P]. CN201910772448.8. 2019-11-05.
- GUAN Yangtai. A method for constructing NMOSD animal model[P]. CN201910772448.8. 2019-11-05.
- Soerensen SF, Wirenfeldt M, Wlodarczyk A, et al. An experimental model of neuromyelitis optica spectrum disorder-optic neuritis: insights into disease mechanisms[J]. Front Neurol, 2021, 12: 703249.
- Ma X, Qin C, Chen M, et al. Regulatory T cells protect against brain damage by alleviating inflammatory response in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 201.
- Zhang H, Verkman AS. Longitudinally extensive NMO spinal cord pathology produced by passive transfer of NMO-IgG in mice lacking complement inhibitor CD59[J]. J Autoimmun, 2014, 53: 67-77.
- Asavapanumas N, Ratelade J, Papadopoulos MC, et al. Experimental mouse model of optic neuritis with inflammatory demyelination produced by passive transfer of neuromyelitis optica-immunoglobulin G[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 16.
- Ratelade J, Verkman AS. Inhibitor(s) of the classical complement pathway in mouse serum limit the utility of mice as experimental models of neuromyelitis optica[J]. Mol Immunol, 2014, 62(1): 104-113.
- Lee CL, Wang KC, Chen SJ, et al. Repetitive intrathecal injection of human NMO-IgG with complement exacerbates disease severity with NMO pathology in experimental allergic encephalomyelitis mice[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 30: 225-230.
- Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G[J]. Acta Neuropathol Commun, 2017, 5(1): 15.

22. Zhang Y, Bao Y, Qiu W, et al. Structural and visual functional deficits in a rat model of neuromyelitis optica spectrum disorders related optic neuritis[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 175: 124-132.
 23. Matsumoto Y, Kanamori A, Nakamura M, et al. Sera from patients with seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders caused the degeneration of rodent optic nerve[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 119: 61-69.
 24. Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, et al. Rescue effects of intravenous immunoglobulin on optic nerve degeneration in a rat model of neuromyelitis optica[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2016, 60(5): 419-423.
 25. Kalluri SR, Rothhammer V, Staszewski O, et al. Functional characterization of aquaporin-4 specific T cells: towards a model for neuromyelitis optica[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16083.
 26. Jones MV, Huang H, Calabresi PA, et al. Pathogenic aquaporin-4 reactive T cells are sufficient to induce mouse model of neuromyelitis optica[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 28.
 27. Pohl M, Fischer MT, Mader S, et al. Pathogenic T cell responses against aquaporin 4[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(1): 21-34.
 28. Bibic VC, Brust TB, Burton JM. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with concurrent autoimmune diseases[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28: 125-128.
- (责任编辑: 颜标; 责任编辑: 李扬桦)

本文引用: 陈雪莲, 邹文军. 视神经脊髓炎谱系疾病动物模型的研究进展[J]. 眼科学报, 2022, 37(10): 821-826. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.01

Cite this article as: CHEN Xuelian, ZOU Wenjun. Current research in animal model of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2022, 37(10): 821-826. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2022.10.01