

## *OX40/OX40L* mRNA 在实验性变态反应性 神经炎中的动态变化

张宁, 李刚, 肖波, 刘运海, 蔡艳, 孙新刚, 梁静慧

(中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008)

**[摘要]** 目的: 研究 Oxford 40 (*OX40*) 和 Oxford 40 ligand (*OX40L*) mRNA 在实验性变态反应性神经炎 (experimental allergic neuritis, EAN) 大鼠坐骨神经、脾脏、外周血和淋巴结中的动态变化。方法: 36 只 Lewis 大鼠随机分为 EAN 模型组和完全弗氏佐剂对照组 (CFA 组)。分别在第 9 天、第 17 天、第 26 天处死动物, 采用反转录聚合酶链反应技术检测坐骨神经根、脾脏、外周血单个核细胞和淋巴结中 *OX40* 和 *OX40L* mRNA 的表达水平。结果: EAN 组大鼠在抗原免疫后第 17 天达到发病高峰, *OX40* 和 *OX40L* mRNA 在第 9 天 (发病早期) 和第 17 天时表达均较高, 与第 26 天 (恢复期) 相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 各时间点与对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); CFA 组大鼠无症状; EAN 组中 *OX40* 和 *OX40L* mRNA 在坐骨神经和淋巴结中各时间点表达均升高, 在外周血单个核细胞中微量表达。结论: *OX40/OX40L* 可能与 EAN 发病有关。

**[关键词]** 实验性变态反应性神经炎; 吉兰-巴雷综合征; *OX40*; *OX40L*

DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.09.011

### Dynamic change *OX40/OX40L* mRNA in experimental allergic neuritis

ZHANG Ning, LI Gang, XIAO Bo, LIU Yunhai, CAI Yan, SUN Xingang, LIANG Jinghui

(Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**Abstract:** **Objective** To examine the expression of mRNA of Oxford 40 (*OX40*) and Oxford 40 ligand (*OX40L*) in the sciatic nerve, spleen, peripheral blood mononuclear cells and lymph nodes of experimental allergic neuritis (EAN). **Methods** Thirty-six Lewis rats were randomly assigned into an EAN group and a CFA group. The rats were sacrificed on 9th, 17th, and 26th day after immunization. *OX40* and *OX40L* mRNA was detected by reverse transcription polymerase chain reaction in the spleen, sciatic nerves, peripheral blood mononuclear cells and lymphonodes. **Results** The peak of clinical course came on 17th day after the immunization in EAN. The mRNA expression of *OX40/OX40L* was higher on 8th day and 17th day than that on 26th day after the immunization ( $P < 0.05$ ). There was significant difference between the EAN group and the CFA group at the 3 time points ( $P < 0.05$ ); rats in the CFA group didn't have any clinical manifestations. The mRNA expression of *OX40* and *OX40L* in the EAN group raised in the sciatic nerves and lymph nodes at the above 3 time points ( $P < 0.05$ ). Weak expression was seen in the peripheral blood mononuclear cells. **Conclusion** *OX40* and *OX40L* may play a role in the pathogenesis of experimental allergic neuritis.

**Key words:** experimental allergic neuritis; Guillain-Barre's syndrome; oxford40; oxford 40 ligand

实验性变态反应性神经炎 (experimental allergic neuritis, EAN) 是研究吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barre's syndrome, GBS) 的理想动物模型,其病理改变主要为周围神经髓鞘脱失和炎性细胞浸润,而周围神经髓鞘蛋白抗原特异性 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活化是其发病关键。Oxford 40 (OX40) 及其配体 (Oxford 40 ligand, OX40L) 是新近发现的协同刺激分子,它们在维持 CD4<sup>+</sup>T 细胞的增殖、分化和长期存活方面发挥重要作用<sup>[1]</sup>。本实验通过观察 OX40 和 OX40L mRNA 在 EAN 大鼠坐骨神经、脾脏、外周血和淋巴结的动态变化,探讨 OX40/OX40L 与 EAN 发病的关系,从而为 EAN 提供新的治疗途径。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

弗氏完全佐剂购自美国 Sigma 公司;髓鞘抗原蛋白 P2 53-78 购自上海吉尔生化公司;大鼠淋巴细胞分离液购自长沙瑞晶生物公司;Trizol 提取液购自美国 Invitrogen 公司;反转录试剂盒购自美国 Promega 公司;PCR Mix 试剂购自北京天根生物公司。

仪器为生物显微镜 (日本 Olympus BX50);高速微型离心沉淀机 (德国 Eppendorf 5514c);PCR 仪 (德国 Eppendorf Gradient), UIKDYY-6C 电泳仪 (北京六一仪器厂);病理分析采用同济千屏 HPIAS-1000 高清晰彩色病理图像分析系统。

### 1.2 动物分组与模型制备

36 只 Lewis 大鼠,清洁级,雌性,6~8 周,体重 160~180 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。随机分为 EAN 模型组和完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 对照组 (CFA 组),每个时间点各 6 只大鼠,处死时间为动物免疫后第 9 天 (疾病早期)、第 17 天 (疾病高峰期)、第 26 天 (疾病恢复期)。观察 OX40 和 OX40L mRNA 在不同发病时期的动态变化。EAN 组用 200  $\mu$ L 接种物 (100  $\mu$ g 合成肽段 P2 53-78 aa, 100  $\mu$ L CFA, 100  $\mu$ L 生理盐水) 充分混匀后用微型注射器注入大鼠双后肢足垫;CFA 组用 200  $\mu$ L 不含抗原的接种物 (100  $\mu$ L CFA, 100  $\mu$ L 生理盐水) 同样方法注入大鼠双后肢足垫。按临床症状大鼠分级评分:0 分为正常;0.5 分为介于正常和临床症状之间;1 分为尾部无力;2 分为

后肢轻度瘫痪;3 分为后肢严重瘫痪;4 分为四肢瘫痪。

### 1.3 标本制备和 RNA 提取

在各时间点用水合氯醛麻醉各组大鼠,无菌状态下取下腔静脉血,立即分离外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC, 包括淋巴细胞和单核细胞) 并提取 RNA;取脾脏、淋巴结及坐骨神经置于冻存管中,放置于液氮中保存,用 Trizol 法提取各组织和外周血单个核细胞中 mRNA。取部分坐骨神经根置于 10% 甲醛液中固定 24 h,流水冲洗 1 h 左右,制成石蜡块,切片行 HE 染色及 Weil 染色,光镜下观察病理改变。

### 1.4 反转录聚合酶链反应

采用美国 Promega 公司反转录试剂盒进行反转录,总反应体积 20  $\mu$ L,42  $^{\circ}$ C 60 min 后反转录,70  $^{\circ}$ C 10 min 灭活反转录酶,-20  $^{\circ}$ C 保存或立即进行 PCR 扩增。OX40 和 OX40L mRNA 引物序列在 Primer 5.0 中设计,并由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。各序列分别为: $\beta$ -actin (452 bp) 正义链 5'-GAGAGGGAAATCGTGCCTGA-3', 反义链 5'-CATCTGCTGGAAGGTGGACA-3'; OX40 (R norvegicus NM\_013049) (192 bp) 正义链 5'-GGTTGGGTGCCTGGTCTA-3', 反义链 5'-TATGCTGAGCCGCTGTGA-3'; OX40L (R norvegicus NM\_053552.1) (230 bp) 正义链 5'-CAGTTGATGATGACCGAAT-3', 反义链 5'-AACTGGAAGAAGGTCCTAA-3'。依次加入 PCR Mix 12.5  $\mu$ L,上下游引物各 1  $\mu$ L,模板 cDNA 2  $\mu$ L,ddH<sub>2</sub>O 8.5  $\mu$ L 至终体积 25  $\mu$ L,混匀离心。反应条件设定为 94  $^{\circ}$ C 2 min,94  $^{\circ}$ C 1 min,55  $^{\circ}$ C 45 s,68  $^{\circ}$ C 10 min 进行 35 个循环,72  $^{\circ}$ C 10 min 完成后 4  $^{\circ}$ C 保温;5  $\mu$ L PCR 扩增产物在含有溴乙锭的 2% 琼脂糖凝胶中电泳,时间 30 min,电压 120 V,电流 50 mA。电泳后紫外灯检测,在 Eagle Eye II 型图像处理系统上计算出 OX40,OX40L 和  $\beta$ -actin 密度,用  $\beta$ -actin 密度作为参照,求出 OX40 和 OX40L 基因表达的相对值。

### 1.5 统计学处理

数值采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,成组设计多个样本均数的比较用 ANOVA 检验,多个样本均数间每两个均数比较用 LSD-*t* 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 发病情况和组织病理学改变

EAN 组大鼠从第 7 天开始出现精神萎靡,第 8~9 天全部出现尾部无力,活动减少,平均第  $(8.83 \pm 0.41)$  天开始发病;第 17 天 EAN 组 6 只大鼠均发病,质量明显下降,其中 4 只评分为 3.5 分,2 只 3 分,平均  $(3.33 \pm 0.26)$  分,进入发病高峰期;第 26 天 EAN 组 6 只发病大鼠中 1 只 3 分,2 只 2.5 分,2 只 1.5 分,1 只 1.0 分;所有大鼠发病均缓解,但仍有症状(图 1)。CFA 组大鼠无发病。

HE 染色及髓鞘染色显示,EAN 组大鼠坐骨神经第 9 天有少量炎性细胞浸润;第 17 天有大量炎

性细胞浸润和髓鞘脱失(图 2,3);第 26 天炎性细胞浸润减少,髓鞘脱失减轻;CFA 组大鼠坐骨神经无明显异常改变(图 4)。

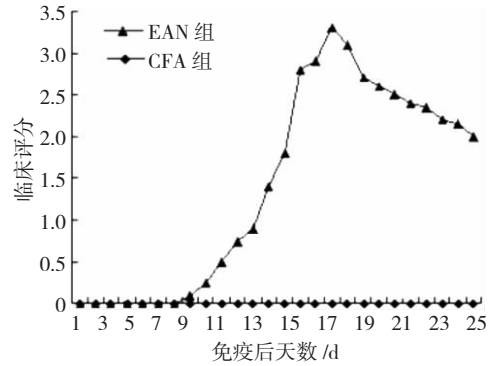


图 1 EAN 组和 CFA 组大鼠临床评分。  
Fig. 1 Clinical scores in the EAN group and the CFA group.

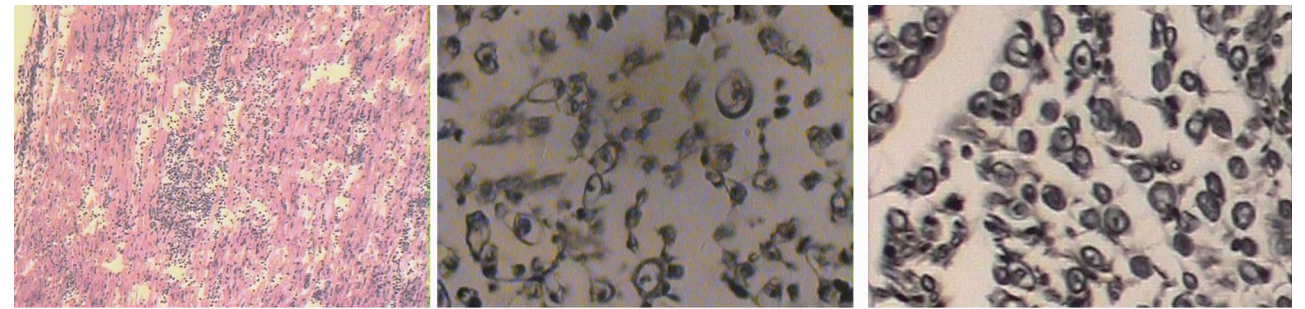


图 2 EAN 组大鼠坐骨神经炎性细胞浸润(HE 染色,  $\times 200$ )。图 3 EAN 组大鼠坐骨神经脱髓鞘、轴突变性(Weil 染色,  $\times 400$ )。图 4 CFA 组坐骨神经无明显脱髓鞘(Weil 染色,  $\times 400$ )。  
Fig. 2 Inflammatory cells infiltration in the sciatic nerve in the EAN group (HE,  $\times 200$ ). Fig. 3 Demyelination and axonal degeneration in the sciatic nerve in the EAN group (Weil,  $\times 400$ ). Fig. 4 No inflammatory cells infiltration in the sciatic nerve in the CFA group (Weil,  $\times 400$ ).

### 2.2 OX40 和 OX40L mRNA 表达水平

EAN 组和 CFA 组相比,OX40 mRNA 在坐骨神经、脾脏和淋巴结中各个时间点表达均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 OX40 在 PBMC 上仅有微量表达(未统计),EAN 组中 OX40 在第 9 天和第 17 日均较高,与第 26 天相比明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 1)。

EAN 组和 CFA 组相比,OX40L mRNA 在坐骨神经、脾脏和淋巴结中各个时间点表达均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),在脾脏仅少量表达,在外周血仅第 17 天有微量表达,余时间点未见表达(未统计),EAN 组中 OX40L 在第 9 天和第 17 日均较高,与第 26 天相比明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 1 OX40 mRNA 在各组织中的表达( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Tab. 1 Expression of OX40 mRNA in tissues( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	第 9 天	第 17 天	第 26 天
坐骨神经			
EAN 组	$0.485 \pm 0.018 * \Delta$	$0.507 \pm 0.072 * \Delta$	$0.332 \pm 0.033 \Delta$
CFA 组	$0.155 \pm 0.023$	$0.180 \pm 0.027$	$0.103 \pm 0.014$
脾脏			
EAN 组	$0.575 \pm 0.040 * \Delta$	$0.676 \pm 0.100 * \Delta$	$0.373 \pm 0.027 \Delta$
CFA 组	$0.214 \pm 0.015$	$0.250 \pm 0.016$	$0.166 \pm 0.012$
淋巴结			
EAN 组	$0.680 \pm 0.028 * \Delta$	$0.723 \pm 0.045 * \Delta$	$0.342 \pm 0.037 \Delta$
CFA 组	$0.222 \pm 0.039$	$0.302 \pm 0.046$	$0.179 \pm 0.023$

与第 26 天相比,  $*P < 0.05$ ; 与 CFA 组在各时间点相比,  $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 OX40L mRNA 在各组织的表达( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )Tab. 2 Expression of OX40L mRNA in tissues ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	第9天	第17天	第26天
坐骨神经			
EAN组	0.397 ± 0.021 * Δ	0.421 ± 0.033 * Δ	0.243 ± 0.028 Δ
CFA组	0.195 ± 0.018	0.216 ± 0.019	0.135 ± 0.090
脾脏			
EAN组	0.200 ± 0.011 * Δ	0.243 ± 0.023 * Δ	0.129 ± 0.013 Δ
CFA组	0.110 ± 0.004	0.128 ± 0.009	0.072 ± 0.012
淋巴结			
EAN组	0.463 ± 0.021 * Δ	0.482 ± 0.060 * Δ	0.275 ± 0.031 Δ
CFA组	0.194 ± 0.027	0.213 ± 0.023	0.135 ± 0.011

与第26天相比, \* $P < 0.05$ ; 与CFA组在各时间点相比, Δ $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

GBS 是一种常见的周围神经系统自身免疫性疾病,其病理改变表现为周围神经髓鞘脱失和炎性细胞浸润。EAN 是研究人类 GBS 的动物模型,是由主动免疫或神经髓鞘特异性 T 细胞继承性转移诱导发病,其临床表现、组织病理、电生理和免疫病理等与 GBS 十分类似。EAN 的发病机制可能是免疫注射的肽段与动物自身周围神经髓鞘成份有相同抗原决定簇,导致髓鞘蛋白特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化扩增后附着于周围神经小静脉内皮细胞,接着 CD4<sup>+</sup> T 细胞穿过血管神经屏障(blood-nerve barrier, BNB)浸润周围神经,并通过细胞因子召集更多活化的 T 细胞和巨噬细胞促进局部炎症反应<sup>[2]</sup>;另外,抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化的巨噬细胞是引起脱髓鞘的主要效应细胞,参与 EAN 周围神经病理损伤过程<sup>[3]</sup>。聚集的巨噬细胞不仅吞噬髓鞘残片,而且还分泌大量细胞毒性的细胞因子和反应性氧化产物,或作用于内皮细胞导致 BNB 破坏,或作用于施旺细胞引起髓鞘脱失,或直接作用引起轴突变性。因此,抗原特异性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化是诱导 EAN 发生、发展的关键因素。

CD4<sup>+</sup> T 细胞活化需要 2 个刺激信号,一是由 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)与抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)提呈的主要组织相容性复合体:抗原肽复合物结合所产生的第一信号(抗原识别信号),二是由 APC 表面的协同刺激分子与 T 细胞表面对应受体分子结合产生

的第二信号(协同刺激信号)。除 B7/CD28、CD40/CD40L 和 CD137/CD137L 等外,OX40/OX40L 是新发现的在细胞免疫应答中发挥重要作用的协同刺激分子。对多种自身免疫性疾病研究发现,OX40/OX40L 可以维持 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖、存活,促进记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的生成和长期存活<sup>[1]</sup>,而其在 EAN 发病中的作用尚未见报道。

本实验中检测到 EAN 大鼠坐骨神经和淋巴结中 OX40 和 OX40L mRNA 有较高表达,脾脏中 OX40L mRNA 少量表达,PBMC 中两者在高峰期有微量表达;整个病程中,两者在各组织中的表达 EAN 组明显高于 CFA 组;病程中各时间点相比,发病初期和高峰期两者表达均较高,进入恢复期后明显下降。

EAN 发病初期,活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞表面表达 OX40,OX40/OX40L 可促进活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞进一步扩增。本实验发现 EAN 大鼠坐骨神经和淋巴结中 OX40 和 OX40L mRNA 在发病早期表达明显增高,提示 OX40/OX40L 可能参与了 EAN 发病诱导阶段,推测 OX40 在此阶段发挥作用的机制可能如下:首先,在 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化后 OX40 促使其分泌一些细胞因子调节细胞分裂,使细胞经历更多增殖周期增加数量;其次,这些细胞因子同时抑制外周 T 细胞的活化诱导的细胞死亡,其具体机制将在后续实验中进一步研究。既往研究显示:淋巴结 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化时 OX40 和 OX40L mRNA 表达均增加<sup>[4]</sup>,OX40 缺陷小鼠免疫应答减弱,其抗原特异性 T 细胞的增殖能力显著降低<sup>[5]</sup>,在初次应答中仅形成少量抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[6]</sup>,在 OX40L 缺陷或单抗封闭 OX40L 的小鼠试验中也有相同发现。把激动型 OX40 单抗加入已经活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞中,发现 CD4<sup>+</sup> T 细胞反应能力明显增强,并与抗体呈剂量依赖关系<sup>[7]</sup>。

随着 EAN 病程进展,OX40 和 OX40L mRNA 在高峰期有最高表达,说明 OX40/OX40L 在 EAN 效应阶段也发挥重要作用。实验结果可能与以下机制有关:一方面它参与维持活化 CD4<sup>+</sup> T 细胞的分化、扩增及长期存活,既往的体外实验结果也支持这种可能。有研究者<sup>[4]</sup>发现 OX40 缺陷小鼠初次免疫应答减弱,其抗原特异性 T 细胞的增殖能力显著降低。同时有试验<sup>[8]</sup>显示在 OX40<sup>-/-</sup> T 细胞内 bcl-2 和 bcl-xl 量较 OX40<sup>+</sup> T 细

胞明显减少,OX40<sup>-/-</sup> T 细胞大量死亡,而 OX40<sup>+</sup> T 细胞仅少数发生凋亡,推测其可能机制<sup>[9]</sup>是:(1)促进细胞因子的转录;(2)上调表达 Bcl-2 家族抗凋亡基因;(3)抑制 Fas 或 FasL 的表达或其功能的发挥;(4)抑制细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 的负调控作用。另一方面它显著增加迁移到病变部位 CD4<sup>+</sup> T 细胞数目,加剧 EAN 周围神经病理损伤,这种推测基于在发病高峰期 EAN 组大鼠坐骨神经中大量炎性细胞浸润。而在发病期的 EAE 小鼠,浸润中枢神经系统的 OX40<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞和 OX40L<sup>+</sup> 巨噬/小胶质细胞在临床症状出现前一天和高峰期比例很高,缓解期则不再表达。另外,OX40/OX40L 可以促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞的分化、生存<sup>[10]</sup>,促进 B 细胞扩增分化和产生高效价的抗体<sup>[11]</sup>,还可以促进树突状细胞分化成熟增强 T 细胞和 DC 之间的相互作用,最终发挥对周围神经更强的细胞毒性作用。

实验中发现 OX40 和 OX40L 在坐骨神经和淋巴结中表达较高,脾脏中 OX40L 表达较少,外周血中两者仅在高峰期有微量表达,提示 OX40/OX40L 主要表达在炎症浸润部位的炎性细胞上,这可能与 OX40/OX40L 介导 EAN 中 CD4<sup>+</sup> T 细胞或单核细胞与血管内皮细胞的黏附,从而促进 OX40L<sup>+</sup> APC 和 OX40<sup>+</sup> T 细胞浸润炎症部位有关。国外学者<sup>[12-15]</sup>在实验中也发现:在 EAE 脾脏和 PBMC 未检测到或仅在高峰期检测到微量 OX40<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞和 OX40L<sup>+</sup> APC。

因此,本实验结果表明 OX40/OX40L 可能与 EAN 发病有关,其机制可能是两者维持髓鞘蛋白特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的活化、增殖和长期存活,并促进 OX40L<sup>+</sup> APC 和 OX40<sup>+</sup> T 细胞浸润周围神经。由于 OX40/OX40L 抗原特异性强,且主要集中在病变部位,这些特点提示 OX40/OX40L 可以成为临床治疗 EAN 和其它免疫相关疾病的一个新的重要靶点。

## 参考文献:

- [1] Croft M, So T, Duan W, et al. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease [J]. Immunol Rev, 2009, 229(1): 173-191.
- [2] Stoll G. Inflammatory cytokines in the nervous system: multifunctional mediators in autoimmunity and cerebral ischemia [J]. Rev Neurol, 2002, 158(10Pt1): 887-891.
- [3] Maurer M, Toyka K V, Gold R. Cellular immunity in inflammatory autoimmune neuropathies [J]. Rev Neurol, 2002, 158(12 Pt 2): S7-S15.
- [4] Croft M, So T, Duan W, et al. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease [J]. Immunol Rev, 2009, 229(1): 173-191.
- [5] Gramaglia I, Jember A, Pippig SD, et al. The OX40 costimulatory receptor determines the development of CD4 memory by regulating primary clonal expansion [J]. J Immunol, 2000, 165(6): 3043-3050.
- [6] Weatherill A R, Maxwell J R, Takahashi C, et al. OX40 ligation enhances cell cycle turnover of Ag-activated CD4<sup>+</sup> T cells in vivo [J]. Cell Immunol, 2001, 209(1): 63-75.
- [7] Rogers P R, Song J, Gramaglia I, et al. OX40 promotes Bcl-xl and Bcl-2 expression and is essential for long term survival of CD4<sup>+</sup> T cells [J]. Immunity, 2001, 15(3): 445-455.
- [8] Lee S W, Park Y, Song A, et al. Functional dichotomy between OX40 and 4-1BB in modulating effector CD8<sup>+</sup> T cell responses [J]. J Immunol, 2006, 177(7): 4464-4472.
- [9] Ruby CE, Redmond W L, Haley D, et al. Anti-OX40 stimulation in vivo enhances CD8<sup>+</sup> memory T cell survival and significantly increases recall responses [J]. Eur J Immunol, 2007, 37(1): 157-166.
- [10] Bandyopadhyay S, Long M, Qui H Z, et al. Self-antigen prevents CD8 T cell effector differentiation by CD134 and CD137 dual costimulation [J]. J Immunol, 2008, 181(11): 7728-7737.
- [11] Izmailova E, Walker R, Fitzgerald M, et al. Quantitation of peripheral blood markers of rat experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Autoimmunity, 2007, 40(5): 355-365.
- [12] Elyaman W, Kivisakk P, Reddy J, et al. Distinct functions of autoreactive memory and effector CD4<sup>+</sup> T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Am J Pathol, 2008, 173(2): 411-422.
- [13] Carbonia S, Aboul-Enein F, Waltzingera C, et al. CD134 plays a crucial role in the pathogenesis of EAE and is upregulated in the CNS of patients with multiple sclerosis [J]. J Neuroimmunol, 2003, 145(1-2): 1-11.
- [14] Ndhlovu L C, Ishii N, Murata K, et al. Critical involvement of OX40 ligand signals in the T cell priming events during experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Immunol, 2001, 167(5): 2991-2999.
- [15] Nohara C, Akiba H, Nakajima A, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis with anti-OX40 ligand monoclonal antibody: a critical role for OX40 ligand in migration, but not development, of pathogenic T cells [J]. J Immunol, 2001, 166(3): 2108-2115.