

NF- κ B 信号通路在视神经脊髓炎谱系疾病中的研究进展

陈雨生¹, 王柯², 邹文军^{1,3}

引用:陈雨生,王柯,邹文军. NF- κ B 信号通路在视神经脊髓炎谱系疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(6): 1017-1021.

基金项目: 无锡市卫健委中青年拔尖人才资助计划 (No. BJ2023036)

作者单位:¹(214002)中国江苏省无锡市,南通大学无锡临床学院 无锡市第二人民医院;²(214063)中国江苏省无锡市,江苏省原子医学研究所功能蛋白室;³(214002)中国江苏省无锡市,江南大学附属中心医院眼科

作者简介:陈雨生,女,在读硕士研究生,研究方向:神经眼科、眼底病。

通讯作者:邹文军,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:神经眼科、眼底病. wenjunzou2022@163.com

收稿日期: 2025-10-27 修回日期: 2026-04-23

摘要

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一种以中枢神经系统炎症和脱髓鞘为主要特征的自身免疫性疾病,其发病机制尚未完全阐明。最新研究表明,核因子- κ B(NF- κ B)信号通路在 NMOSD 的病理生理过程中发挥着关键作用。NF- κ B通路的异常激活可导致视网膜神经节细胞(RGCs)、免疫细胞、神经胶质细胞及血-脑屏障内皮细胞等多种细胞类型的活化,继而诱发促炎因子的释放,导致髓鞘损伤,最终参与 NMOSD 的发生与进展。NF- κ B 信号通路抑制剂能够特异性地抑制促炎细胞因子的表达,调节异常免疫反应,展现出作为治疗靶点的显著潜力。当前,NF- κ B 信号通路在 NMOSD 中的深入研究不仅揭示了其复杂的发病机制,也为实现精准治疗提供了全新的理论依据与方向。未来研究可进一步开发细胞特异性 NF- κ B 抑制剂以提升治疗精准性,同时结合纳米递药系统增强药物对血-脑屏障的穿透效率,并探索该通路相关生物标志物以推动临床分层与个体化治疗。

关键词: 视神经脊髓炎谱系疾病;核因子- κ B(NF- κ B)信号通路;NF- κ B 抑制剂

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.6.15

Research progress of NF - κ B signaling pathway in neuromyelitis optica spectrum disorders

Chen Yusheng¹, Wang Ke², Zou Wenjun^{1,3}

Foundation item: Top Talent Support Program for Young and Middle-aged People of Wuxi Health Committee (No.BJ2023036)

¹Wuxi Clinical College Affiliated to Nantong University; Wuxi No.2 People's Hospital, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China; ²NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, Jiangsu Province, China; ³Department of Ophthalmology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zou Wenjun. Wuxi Clinical College Affiliated to Nantong University; Wuxi No.2 People's Hospital, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. wenjunzou2022@163.com

Received:2025-10-27 Accepted:2026-04-23

Abstract

• Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune disorder characterized primarily by inflammatory demyelination of the central nervous system, the pathogenesis of which remains incompletely elucidated. Recent research has demonstrated that the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway plays a pivotal role in the pathophysiology of NMOSD. Aberrant activation of the NF- κ B pathway can induce the activation of various cell types, including retinal ganglion cells (RGCs), immune cells, glial cells, and blood-brain barrier endothelial cells, subsequently inducing the release of pro-inflammatory cytokines, resulting in myelin damage, and ultimately contributing to the onset and progression of NMOSD. Inhibitors targeting the NF- κ B signaling pathway can specifically downregulate the expression of pro-inflammatory cytokines and modulate immune responses, demonstrating substantial potential for clinical application as therapeutic targets. Current in-depth research on the NF- κ B pathway in NMOSD not only reveals its complex pathogenic mechanisms, but also provides a new theoretical basis and direction for precision therapy. Future studies may focus on developing cell-specific NF- κ B inhibitors to enhance therapeutic precision, combining nanodrug delivery systems to improve drug penetration across the blood-brain barrier, and exploring biomarkers related to this pathway to advance clinical stratification and personalized treatment.

• KEYWORDS: neuromyelitis optica spectrum disorders; nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway; NF- κ B inhibitors

Citation: Chen YS, Wang K, Zou WJ. Research progress of NF- κ B signaling pathway in neuromyelitis optica spectrum disorders. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(6): 1017-1021.

0 引言

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一类以自身免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,主要累及视神经和脊髓,临床呈现反复发作与缓解交替的特征^[1]。NMOSD的发病机制高度依赖水通道蛋白4抗体(aquaporin 4-immunoglobulin G, AQP4-IgG),约75%-80%的患者呈现AQP4-IgG阳性^[2]。该疾病的病理学表现包括血管周围免疫球蛋白及活化补体的沉积、星形胶质细胞膜上AQP4的丢失、大量巨噬细胞浸润导致的炎症反应,以及星形胶质细胞坏死、脱髓鞘改变伴随轴突损伤和神经节细胞凋亡等^[3-6]。NMOSD在亚洲人群中的发病率及患病率显著高于白种人^[7],常引发视力丧失及肢体瘫痪^[8],给患者带来严重生活负担。研究表明,核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)作为细胞应激反应的核心信号转导通路,其异常激活与NMOSD的发病机制密切相关^[9-10]。针对视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)、免疫细胞、神经胶质细胞及血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)内皮细胞中NF- κ B信号通路变化的研究,有助于深入理解NMOSD的发病机制^[11]。基于NF- κ B信号通路的靶向抑制剂的研发,为NMOSD的治疗提供了新的思路。本文将综述NF- κ B信号通路在NMOSD不同类型细胞的致病机制及其作为治疗靶点的潜力。

1 NF- κ B 信号通路概述

NF- κ B信号通路是细胞响应外界刺激、调控免疫反应、炎症、细胞增殖及凋亡等多项生理与病理过程的核心机制^[12]。在静止状态下,NF- κ B主要与其抑制蛋白(inhibitory kappa B, I κ B)结合,以非活性复合物存在于胞质内^[13]。NF- κ B家族由五种相关转录因子组成,包括p65(RelA)、c-Rel、RelB、p50/p105(NF- κ B1)和p52/p100(NF- κ B2),它们通过形成同源或异源二聚体来调控下游基因的表达^[14]。

NF- κ B信号通路的激活机制分为经典(标准)途径与非经典(替代)途径。经典途径在受到如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等外源性刺激后,抑制性I κ B激酶(inhibitory kappa B kinase, IKK)被激活,进而导致I κ B蛋白磷酸化与泛素化降解,从而释放NF- κ B复合物并使其入核,最终启动下游靶基因的转录^[13]。非经典途径依赖NF- κ B诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK)及IKK α 的活化,使p100蛋白被加工生成p52。该过程无需I κ B蛋白降解,即可形成具有转录活性的NF- κ B异二聚体,进而参与特定靶基因的表达调控^[15]。

2 NF- κ B 信号通路 与 NMOSD 的关系

2.1 RGCs 中的 NF- κ B 信号通路

NMOSD患者在疾病进展过程中经常表现出RGCs的凋亡^[16]。谭蔚^[17]基于实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型的研究发现,相较于对照组,EAE大鼠RGCs中NF- κ B p65的表达显著升高,而经雷公藤甲素干预后RGCs中NF- κ B p65的核内表达受到抑制,最终减少RGCs凋亡。该过程主要涉及NF- κ B经典途径,通过p65核转位调控下游促炎与促凋亡基因。Lv等^[18]发

现在视神经炎动物模型中,白藜芦醇能够通过抑制TNF- α 和IL-6的释放从而抑制NF- κ B信号通路的激活,减少RGCs继发性凋亡。Liu等^[19]发现,丙戊酸干预后的EAE大鼠NF- κ B p65的表达下调,I κ B的表达升高,NF- κ B被抑制,从而减少RGCs的凋亡。这些研究提示,NF- κ B经典信号通路对RGCs生存和NMOSD病理损伤具有关键调控作用。

2.2 免疫细胞中的 NF- κ B 信号通路

Qiao等^[9]证实,在NMOSD发病过程中布鲁顿酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase, BTK)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、IKK及NF- κ B活性协同增强,相互作用推动B细胞的异常增殖与向浆母细胞的分化。该病理过程核心环节为外周B细胞经AQP4-IgG异常分泌介导中枢神经系统自身免疫攻击。B细胞通过膜表面B细胞受体(B cell receptor, BCR)及其下游信号通路激活级联反应,促进B细胞增殖及抗体产生^[20]。BTK作为BCR下游重要信号分子,经磷酸化磷脂酶C γ 2(phospholipase C γ 2, PLC γ 2)激活钙信号通路,调控PI3K/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)与IKK/NF- κ B两大分支^[21-23]。PI3K/Akt信号通路中,PI3K催化生成的PIP3能将Akt募集至细胞膜并使其活化,进而触发其下游的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)通路,以此驱动B细胞的代谢适应与克隆扩增,从而为免疫反应提供必要的能量支持^[24-25]。在IKK/NF- κ B经典途径中,IKK复合体磷酸化并降解I κ B α ,释放NF- κ B(p65/p50)二聚体入核,启动IL-6、TNF- α 等促炎因子及AQP4-IgG等相关基因的转录表达^[26]。综上,B细胞通过抗体产生、抗原呈递及促炎因子分泌,共同促进NMOSD的病理进展。

2.3 神经胶质细胞中的 NF- κ B 信号通路

2.3.1 星形胶质细胞的促炎作用

异常激活的NF- κ B经典途径会诱导多种促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)过度表达^[27],并通过促进浆母细胞存活、增强NMO特异性抗体生成^[28],以及破坏BBB的结构与功能^[29]等关键病理过程加重NMOSD的病程。IL-6在NMOSD的多重致病机制中发挥重要作用。Wang等^[30]通过建立AQP4-IgG与星形胶质细胞终足表面受体相互作用的共培养模型,证实AQP4-IgG可激活星形胶质细胞内NF- κ B经典通路,触发其磷酸化级联反应,进而显著上调IL-6的表达。该效应的分子机制在于,活化的NF- κ B通过转录调控促进了IL-6的合成与分泌。此外,研究表明,AQP4-IgG刺激可显著提高星形胶质细胞内磷酸化Akt水平,证实了AQP4-IgG通过激活PI3K/Akt/IKK通路进而诱导NF- κ B经典途径的激活,从而发挥其致病效应^[12,30]。该调控网络与B细胞NF- κ B信号活性形成闭环,协同维持并放大NMOSD的持续性病理过程。

2.3.2 小胶质细胞的炎症反应

小胶质细胞膜表面的模式识别受体,例如Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在识别损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)后可激活NF- κ B经典信号通路,促进IL-6、IL-18等促炎因子的合成与分泌,这些促炎因子可直接损伤少突胶质细胞和神经元,而IL-18可通过与星形

胶质细胞膜上高度表达的 IL-18R 结合进而激活 NF- κ B 经典途径,该通路的激活会进一步上调包括 IL-18 在内的促炎因子表达,从而形成一个自我放大的炎症正反馈环路,加剧 NMOSD 病理进程^[31-32]。Jie 等^[33]证实,小胶质细胞内 NF- κ B 非经典途径的关键激酶 NIK 信号轴在 T 细胞浸润反应中发挥关键作用,并通过与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 协同诱导小胶质细胞趋化因子的表达,促进炎症 T 细胞与单核细胞向中枢神经系统的募集。该机制进一步揭示了 NIK 介导的 NF- κ B 非经典途径调控小胶质细胞介导神经炎症的作用,为理解 NMOSD 中神经炎症反应提供了新的理论依据。

2.4 BBB 内皮细胞中的 NF- κ B 信号通路 BBB 的屏障功能主要由紧密连接决定,而紧密连接的形成和维持由脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) 所调控^[34]。研究表明,BMECs 表面葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 可通过 NF- κ B 经典途径参与 BBB 调控^[35]。Shimizu 等^[36]临床研究显示,从长节段横贯性脊髓炎 (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) 患者血清中分离的 IgG 显著诱发 BMECs 内 NF- κ B p65 核转位。进一步实验证明,NMOSD 患者来源的 GRP78 重组抗体可激活 BMECs 中的经典 NF- κ B 信号途径,导致 BMECs 大分子通透性异常增加及紧密连接蛋白 claudin-5 表达下调,从而破坏 BBB 完整性,促进致病性 AQP4-IgG 等致病自身抗体渗透进入中枢神经系统^[37]。这一机制不仅凸显了 NF- κ B 经典途径在 BBB 破坏中的核心调控作用,同时也揭示了 GRP78 作为自身免疫靶抗原与信号转导开关的双重功能,为理解 NMOSD 的 BBB 损伤机制提供了新视角。

3 NF- κ B 信号通路的治疗潜力

针对 NMOSD 的 NF- κ B 信号通路抑制策略主要聚焦于两大方向:(1) 直接作用于 NF- κ B 本身的抑制剂;(2) 通过靶向 NF- κ B 上游关键分子的药物以间接抑制该信号通路的活化及其病理效应。

3.1 NF- κ B 直接抑制剂 直接靶向 NF- κ B 的抑制剂具有明确的作用机制。Xu 等^[38]研究表明,枸杞糖肽 (lyciumbarbarum glycopeptide, LbGp) 处理 NMOSD 模型小鼠后,治疗组小鼠脊髓匀浆中核蛋白的磷酸化 NF- κ B p65 显著下降,而胞质磷酸化 NF- κ B p65 表达未见减少,提示 LbGp 可抑制 NF- κ B p65 磷酸化及核转位。MG132 作为蛋白酶体抑制剂,能有效阻断 26S 蛋白酶体活性,抑制磷酸化 I κ B α 降解,限制 NF- κ B 核定位。而 Walker-Caufield 等^[39]发现,MG132 虽未阻断 I κ B α 磷酸化,但能有效阻止星形胶质细胞受 NMO-IgG 刺激时 NF- κ B p65 的核易位。神经胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 作为星形胶质细胞损伤的重要生物标志物,在 NMOSD 患者中表达上调^[40]。Das 等^[41]证实,钙蛋白酶抑制剂 (calpain inhibitor calpeptin, CP) 干预 EAE 大鼠可降低大鼠急性视神经炎中 GFAP 水平,抑制 NF- κ B 信号激活及促炎介质释放,减轻视神经脱髓鞘及轴突病理损伤。

3.2 NF- κ B 上游激酶特异性抑制剂 通过间接靶向 NF- κ B 信号通路上游关键分子的药物,可以阻断 NF- κ B

信号通路关键节点,抑制其异常激活,从而发挥治疗作用。

3.2.1 BTK 抑制剂 NMOSD 患者中 B 细胞及浆母细胞活性升高,且 B 细胞的生成依赖 BTK 信号通路的激活,因而靶向 BTK 信号通路的治疗在该疾病中的应用日益重要^[42]。泽布替尼是选择性较高的第二代 BTK 抑制剂,Liu 等^[43]通过 NMO 小鼠模型发现,泽布替尼显著减少 GFAP⁺ 反应性星形胶质细胞数量,改善小鼠的运动功能障碍。体外实验进一步显示,泽布替尼可抑制 NF- κ B 核转位,增强髓鞘吞噬能力,减弱小胶质细胞的促炎效应^[44]。目前,使用泽布替尼及奥布替尼治疗 NMOSD 的临床试验 (NCT05356858、NCT05284175) 正处于第 II 期^[45],两项试验均展现出良好的治疗前景。

3.2.2 IKK 复合体抑制剂 IKK 复合体包含两个同源催化亚基 IKK α 和 IKK β 及一个调节亚基 IKK γ ^[13]。Zhang 等^[46]通过 CPZ (铜螯合剂) 诱导的中枢神经系统炎症及脱髓鞘小鼠模型中发现,人参皂苷 Rb3 可显著降低 IKK 复合体磷酸化水平,抑制其活性,进而减少 I κ B α 磷酸化及降解,最终阻断 NF- κ B 核转位和基因表达。Wang 等^[30]证实,IKK β 抑制剂 S3633 有效抑制 NF- κ B 通路的活化,显著减少 NMO-IgG 刺激星形胶质细胞中 IL-6 的分泌,保护 BBB 功能。Ye 等^[47]发现,无论在体内或体外条件下,LPS 刺激均可特异性上调星形胶质细胞中 II a 类组蛋白去乙酰化酶 7 (class II a histone deacetylases 7, HDAC7) 的 mRNA 及蛋白表达水平。上调的 HDAC7 能够与 IKK α 、IKK β 及 IKK γ 结合,诱导 IKK α 与 IKK β 发生去乙酰化并激活,进而促进 NF- κ B 核转位。值得注意的是,HDAC7 特异性抑制剂 TMP195 可有效阻断该信号通路,最终显著减轻 LPS 诱导的炎症反应。Walker-Caufield 等^[39]的体外实验结果表明,蛋白酶体抑制剂硼替佐米与高选择性免疫蛋白酶体抑制剂 PR-957,均可有效抑制 NMO-IgG 所引发的 NF- κ B 从 I κ B 解离及后续促细胞趋化因子的表达,从而在一定程度上阻断相关病理进程。目前,硼替佐米治疗 NMOSD 的临床试验 (NCT02893111) 正处于第 II 期,展现出了良好的应用潜力^[45]。

4 总结

NF- κ B 信号通路是构成细胞应对各种应激状态的关键信号调控网络,广泛参与调节细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应等多种生物学过程,是 NMOSD 发生发展的重要致病机制:(1) NF- κ B 信号通路在 B 细胞、星形胶质细胞与小胶质细胞中异常激活,引发神经炎症;(2) 其下游效应也直接参与 BBB 破坏与 RGCs 损伤。这些过程共同导致髓鞘脱失与疾病进展,见表 1。既往多数研究基于 EAE 模型模拟炎症性脱髓鞘疾病以探讨 NF- κ B 信号通路的作用,而近年来针对 NMOSD 本身的机制研究正日益深化。基于现有研究基础,未来该领域的深入探索可聚焦于以下方向:(1) 发展具有细胞类型选择性的 NF- κ B 调控策略,以精准干预星形胶质细胞、B 细胞等关键病理细胞中的异常信号活化,从而增强治疗针对性并降低系统副作用;(2) 可利用纳米递药系统及靶向穿透技术,提高药物对 BBB 的穿透效率,实现病灶局部的有效药物递送;(3) 发掘 NF- κ B 通路相关分子或其下游炎症因子作为潜在生物标志物,也可建立疾病活动度评估体系及推动分层治疗

表1 NF- κ B 信号通路在 NMOSD 不同细胞类型中的调控机制

NMOSD 相关细胞类型	NF- κ B 信号通路的调控作用
RGCs	经典途径激活(p65核转位),调控下游促炎与促凋亡基因,诱导RGCs继发性凋亡
B细胞	经典途径激活(BTK/PI3K/Akt/IKK介导),释放NF- κ B(p65/p50)二聚体入核;驱动B细胞代谢适应、克隆扩增及AQP4-IgG分泌,上调IL-6、TNF- α 等促炎因子
星形胶质细胞	经典途径激活(PI3K/Akt/IKK介导),显著上调IL-6等促炎因子表达;与小胶质细胞通过IL-18/IL-18R相互作用,形成炎症正反馈环路,加剧病理进程
小胶质细胞	经典途径激活(TLR4/DAMPs识别介导),分泌IL-6、IL-18等促炎因子,损伤神经元及少突胶质细胞;非经典途径激活(NIK介导),与GM-CSF协同诱导趋化因子表达,募集炎性T细胞及单核细胞
血-脑屏障内皮细胞	经典途径激活(GRP78重组抗体介导),促进p65核转位 下调紧密连接蛋白claudin-5表达,增加BMECs通透性,破坏BBB完整性,促进致病抗体入中枢

提供依据。这些方向的推进,将为NMOSD的机制研究与治疗转化提供更为系统的理论支持与实践路径。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 陈雨生论文选题与修改,初稿撰写;王柯文献检索;邹文军选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版). 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6): 423-436.

[2] Shen XY. Research progress on pathogenesis and clinical treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs). Clin Neurol Neurosurg, 2023, 231:107850.

[3] Day RE, Kitchen P, Owen DS, et al. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj, 2014, 1840(5):1492-1506.

[4] Zhang ZX, Li F, Li XP, et al. Glial-mediated pathogenesis and intervention strategies in neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord, 2025, 103:106666.

[5] Siriratnam P, Huda S, Butzkueven H, et al. A comprehensive review of the advances in neuromyelitis optica spectrum disorder. Autoimmun Rev, 2023, 22(12):103465.

[6] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. J Neuroinflammation, 2021, 18(1):208.

[7] Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Neurology, 2021, 96(2):59-77.

[8] Loreface L, Carotenuto A, Fenu G. Silent burden: recognising and managing invisible symptoms in neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2025, 96(8):744-752.

[9] Qiao HM, Mao ZF, Wang W, et al. Changes in the BTK/NF- κ B signaling pathway and related cytokines in different stages of neuromyelitis optica spectrum disorders. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 96.

[10] 姚雪, 刘蓓蓓, 刘捷, 等. NF- κ B 信号通路在眼科疾病中调控作用的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(11):1769-1773.

[11] Anilkumar S, Wright-Jin E. NF- κ B as an inducible regulator of inflammation in the central nervous system. Cells, 2024, 13(6):485.

[12] Guo Q, Jin YZ, Chen XY, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9:53.

[13] Yu H, Lin LB, Zhang ZQ, et al. Targeting NF- κ B pathway for the

therapy of diseases: mechanism and clinical study. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5:209.

[14] Mussbacher M, Derler M, Basfljo J, et al. NF- κ B in monocytes and macrophages - an inflammatory master regulator in multitalented immune cells. Front Immunol, 2023, 14:1134661.

[15] Liu PQ, Li Y, Wang WL, et al. Role and mechanisms of the NF- κ B signaling pathway in various developmental processes. Biomed Pharmacother, 2022, 153:113513.

[16] Mateo J, Esteban O, Martínez M, et al. The contribution of optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders. Front Neurol, 2017, 8:493.

[17] 谭蔚. 雷公藤甲素对实验性视神经炎抗炎作用及其机制的探讨. 重庆医科大学, 2009.

[18] Lv XM, Li N, Chen LW, et al. A comprehensive and systematic review on resveratrol supplementation as a promising candidate for the retinal disease; a focus on mechanisms of action from preclinical studies. Front Pharmacol, 2025, 16:1615910.

[19] Liu Q, Li HN, Yang J, et al. Valproic acid attenuates inflammation of optic nerve and apoptosis of retinal ganglion cells in a rat model of optic neuritis. Biomedecine Pharmacother, 2017, 96: 1363-1370.

[20] Wu Y, Zhong LM, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27:412-418.

[21] Kanagal-Shamanna R, Jain P, Patel KP, et al. Targeted multigene deep sequencing of Bruton tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic lymphocytic leukemia with disease progression and Richter transformation. Cancer, 2019, 125(4):559-574.

[22] Ringheim GE, Wampole M, Oberoi K. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors and autoimmune diseases: making sense of BTK inhibitor specificity profiles and recent clinical trial successes and failures. Front Immunol, 2021, 12:662223.

[23] De Bondt M, Renders J, Struyf S, et al. Inhibitors of Bruton's tyrosine kinase as emerging therapeutic strategy in autoimmune diseases. Autoimmun Rev, 2024, 23(5):103532.

[24] Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. Trends Cell Biol, 2015, 25(9):545-555.

[25] Guo HL, Shen XR, Liang XT, et al. The role of autophagy-related proteins in the pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Bioengineered, 2022, 13(6):14329-14338.

[26] Li M, Guo QS, Cai HQ, et al. miR-218 regulates diabetic nephropathy via targeting IKK- β and modulating NK- κ B-mediated inflammation. J Cell Physiol, 2020, 235(4):3362-3371.

[27] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell, 2010, 140(6):805-820.

- [28] Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (9): 3701–3706.
- [29] Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, et al. Effects of neuromyelitis optica – IgG at the blood – brain barrier *in vitro*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(1): e311.
- [30] Wang YP, Zhang JW, Chang HX, et al. NMO – IgG induce interleukin-6 release *via* activation of the NF- κ B signaling pathway in astrocytes. *Neuroscience*, 2022, 496: 96–104.
- [31] 薛松, 孙涛. 小胶质细胞介导脊髓损伤后神经病理性疼痛机制研究进展. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(3): 165–172.
- [32] Yilmaz V, Karaaslan Z, Sanli E, et al. Differentiating multiple sclerosis with predominant spinal cord and optic nerve involvement from other autoimmune demyelinating diseases using B cell immunophenotyping and gene expression profiling. *Mult Scler Relat Disord*, 2025, 93: 106238.
- [33] Jie ZL, Ko CJ, Wang H, et al. Microglia promote autoimmune inflammation *via* the noncanonical NF- κ B pathway. *Sci Adv*, 2021, 7(36): eabh0609.
- [34] Takata F, Nakagawa S, Matsumoto J, et al. Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation; understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 661838.
- [35] Misra UK, Deedwania R, Pizzo SV. Activation and cross-talk between Akt, NF- κ B, and unfolded protein response signaling in I-LN prostate cancer cells consequent to ligation of cell surface-associated GRP78. *J Biol Chem*, 2006, 281(19): 13694–13707.
- [36] Shimizu F, Takeshita Y, Hamamoto Y, et al. GRP 78 antibodies are associated with clinical phenotype in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(10): 2079–2087.
- [37] Shimizu F, Nakamori M. Blood – brain barrier disruption in neuroimmunological disease. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10625.
- [38] Xu L, Yang L, Xu HM, et al. Lyciumbarbarum glycopeptide ameliorates motor and visual deficits in autoimmune inflammatory diseases. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155610.
- [39] Walker-Caulfield ME, Guo Y, Johnson RK, et al. NF κ B signaling drives pro-granulocytic astroglial responses to neuromyelitis optica patient IgG. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 185.
- [40] Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology*, 2019, 93(13): e1299–e1311.
- [41] Das A, Guyton MK, Smith A, et al. Calpain inhibitor attenuated optic nerve damage in acute optic neuritis in rats. *J Neurochem*, 2013, 124(1): 133–146.
- [42] Furman MJ, Meuth SG, Albrecht P, et al. B cell targeted therapies in inflammatory autoimmune disease of the central nervous system. *Front Immunol*, 2023, 14: 1129906.
- [43] Liu Y, Huang ZN, Zhang TX, et al. Bruton's tyrosine kinase-bearing B cells and microglia in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 309.
- [44] Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plast*, 2020, 5(2): 123–133.
- [45] 曹雪涛, 秦丹青, 王宝洁, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病免疫靶向治疗进展. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2025, 32(4): 337–342.
- [46] Zhang QX, Du YX, Cao JJ, et al. Ginsenoside Rb3 represses CPZ-induced demyelination and neuroinflammation by inhibiting TRAF6 K63 ubiquitination. *Int Immunopharmacol*, 2025, 158: 114800.
- [47] Ye JW, Zhong SY, Deng YS, et al. HDAC7 activates IKK/NF- κ B signaling to regulate astrocyte-mediated inflammation. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(10): 6141–6157.