

FTY720对中枢神经系统影响的研究

岳妍*,殷樱,虞乐华[#](重庆医科大学附属第二医院康复中心,重庆 400010)

中图分类号 R741.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)43-4122-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.43.32

摘要 目的:总结新型免疫抑制剂FTY720对中枢神经系统各细胞类型和微循环的影响。方法:通过查阅美国国立医学图书馆全文数据库2004—2014年来有关FTY720对中枢神经系统细胞或疾病作用的文献,对其影响作用和可能机制做一总结。结果:FTY720通过结合1-磷酸鞘氨醇受体发挥作用。1-磷酸鞘氨醇受体在体内广泛分布,并包括中枢神经系统。体内外实验证实,FTY720能通过上调神经营养因子表达、下调凋亡基因表达、受体激活或功能性内化等方式对中枢内神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞、微血管产生生物调节作用。结论:FTY720除了作用于免疫系统外,还能稳定地穿过血脑屏障,直接作用于中枢神经系统内的1-磷酸鞘氨醇受体而发挥多重生物学效应,进而为中枢其他类型疾病的治疗提供新的治疗思路 and 方向。

关键词 FTY720;中枢神经系统;神经保护

FTY720(Fingolimod, 芬戈莫德)是从冬虫夏草中提取到的免疫相关成分ISP-1,经化学修饰后合成的一种新型免疫抑制剂^[1]。2010年被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于临床自身免疫性疾病多发性硬化症(MS)的口服治疗^[2]。目前,大量关于FTY720在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)、脑卒中、阿尔茨海默病(AD)、脊髓损伤(SCI)等常见中枢神经系统(CNS)疾病模型治疗作用的研究中发现,除了对免疫系统发挥作用外,FTY720还能直接对CNS内各细胞类型产生多重生物调节效应,提高神经相关功能的恢复^[3-7]。本文着重就FTY720对CNS的影响及可能作用机制作一综述。

1 概述

FTY720进入机体后立即被鞘氨醇激酶2(*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体,NMDA)磷酸化,形成的FTY720-P为1-磷酸鞘氨醇(S1P)结构类似物^[1]。S1P是一种鞘脂类多功能生物因子,可参与调节细胞的增殖、存活、迁移等一系列生物学活动^[8]。S1P膜受体属G蛋白偶联受体家族,可直接通过偶联GTPase激活不同的G蛋白信号调节通路,也可与邻近的细胞因子、生长因子受体协同作用,在机体内分布广泛,包括CNS^[9-10]。FTY720能结合4种S1P受体(S1P1、S1P3、S1P4、S1P5),发挥与S1P相似的生物学效应。其中S1P1为优势结合受体,FTY720对其有激活和功能性拮抗的双重作用^[2,4,11-12]。在MS治疗中,FTY720对免疫系统的作用主要针对淋巴细胞。它能结合参与再循环的淋巴细胞细胞膜上的S1P1,短暂激活后诱导其持续内化和退化,使趋化因子受体CCR7⁺的初始及中央型记忆性T细胞对淋巴-血液间的S1P梯度差无反应,阻止其游出淋巴结侵入CNS,而对淋巴结内初始和中央型记忆T细胞的增殖活化及CCR7-效应和记忆T细胞无影响,因此不影响正常的免疫监视功能^[13]。同时,FTY720的亲脂性使其能稳定地穿过血脑屏障(BBB),在脑脊液中保持较高血药浓度,并直接作用于中枢内的S1P受

体,参与调节病理状态下CNS内细胞的活动^[14-15]。

2 FTY720对神经细胞的影响

2.1 FTY720对神经元的影响

FTY720能为病理环境中的神经元提供一定的神经保护效应,这种保护效应涉及几种可能的机制。在CNS疾病过程中,凋亡的启动会加重神经损伤程度,研究者在SCI、药物性脑损伤等模型病损区检测到抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bax间结合率降低,关键蛋白酶Caspase-3表达增加,存在线粒体凋亡途径的激活^[16-17]。相关的体内外研究发现,FTY720能增加神经元上Bcl-2/Bax蛋白的结合比率,下调Caspase-3的表达水平,从而发挥抗凋亡效应,减少毒性药物、氧化应激等损伤因素作用下病损区周围神经元的凋亡数量,有效改善认知、行为学等相关神经功能的康复^[16-19]。脑源性神经营养因子(BDNF)是一种可调节神经细胞存活、突触间兴奋性传递和神经可塑性的活性因子。Deogracias R^[20]等研究发现,FTY720能以剂量-时间依赖方式上调皮层神经元BDNF的表达,增加NMDA兴奋性毒性作用下神经元的存活率,并特异性诱导谷氨酸介导的突触增强作用,提高神经元电生理活性;在小鼠Rett综合征模型中,FTY720同样能在48 h内提高小鼠海马、皮层、纹状体区BDNF的表达水平,改善神经缺损症状^[20]。FTY720的这些作用部分与S1P1有关。体外研究证实,不同亚型的皮层神经元上均有S1P1的表达。FTY720能在短时间内通过S1P1/Gi激活Ras/ERK1/2和PI3K/Akt两条重要的促存活信号通路,ERK1/2和Akt均可磷酸化下游环磷酸腺苷(cAMP)转化因子(CREB),增加Bcl-2、BDNF等基因的表达,Bcl-2表达增加可抑制细胞色素C的释放,阻断线粒体凋亡途径的激活;BDNF合成分泌的增加又可通过磷酸化其受体TrkB反向激活ERK1/2和Akt,产生级联反应^[20-22]。PI3K/Akt还能以失活辅助死亡刺激因子(BAD)的方式促神经元存活^[23]。但是也有一些研究显示,FTY720不能减少兴奋毒性条件下皮层神经元和炎性条件下视神经元的凋亡数量,缺乏直接保护机制^[3,11]。考虑与实验方法的差异有关。CNS神经元和轴突上均表达Nogo-66受体(NgR),病损区髓鞘分解产生的轴突生长抑制物能作用于该受体,激活内源性RhoA-ROCKII激酶诱导神经元生长锥陷陷,神

△基金项目:重庆市自然科学基金计划项目(No.cstc2012jjA10058)

*硕士研究生。研究方向:神经康复。电话:023-63693075。E-mail: 21282713@qq.com

[#]通信作者:主任医师,教授,博士研究生导师,博士。研究方向:神经康复。电话:023-63693075。E-mail: yulehuadoc@aliyun.com.cn

神经元胞体萎缩,轴突生长受抑制^[24]。据报道,在SCI等模型中观察到了RhoA的活化,证实抑制RhoA-ROCKII通路的激活有神经保护效应^[25-26]。一项前列腺癌的研究发现,FTY720能抑制Rho GTP酶活性,阻断RhoA-ROCKII通路的激活^[27]。A β 蛋白可以导致脑内老年斑的形成和神经细胞的凋亡,是导致阿尔茨海默病的重要因素。Takasuai N等^[28]研究显示,FTY720能通过某种机制影响 γ -蛋白酶活性,减少皮层神经元A β 的产生。由此推测,FTY720存在更多可能的机制影响神经元活性。

2.2 FTY720对星形胶质细胞的影响

CNS损伤急性期,星形胶质细胞活化增生,局部聚集限制损伤发展,但过度的胶质化反应会阻碍急性期后神经轴突的跨损伤区连接。星形胶质细胞高表达S1P1/3^[13]。CNS损伤后,反应性星形胶质细胞能以自分泌和旁分泌的方式产生S1P,从而提高局部S1P水平^[29]。但是另有研究显示,CNS中直接注入S1P或脊髓损伤后局部增加的S1P会导致胶质化形成^[2],而在对SCI、MS、急性脑卒中等多种不同CNS损伤模型研究中均证实,FTY720治疗能明显减少病损区周围GFAP表达阳性的星形胶质细胞数量,抑制局部胶质化反应^[5,14]。提示FTY720虽然为S1P结构类似物,但作用方式并不完全相同。与淋巴细胞类似,FTY720主要作用于活化星形胶质细胞上S1P1,且对其的功能性拮抗作用大于激活作用。通过内化和退化过量表达的S1P1减少局部胶质化反应^[11]。FTY720还能抑制cAMP形成,通过影响细胞骨架运动蛋白抑制星形胶质细胞的囊泡运输和外分泌活动,减少活化的星形胶质细胞分泌促炎细胞因子,调节损伤微环境^[30-31]。体外细胞研究发现,S1P能通过S1P1/3激活ERK1/2,以增加端粒酶活性的方式促进静态的星形胶质细胞增殖,而相同条件下,FTY720对静态的星形胶质细胞无此增殖效应^[32],也不能增加星形胶质细胞内BDNF的表达水平^[20]。但是,S1P和FTY720都能通过S1P1激活Gi-Rac通路,促进星形胶质细胞的迁移^[31,33]。Brunkhorst R等^[5]还发现,FTY720能上调局部星形胶质细胞内VEGF α 的表达,调节突触可塑性。由于星形胶质细胞是血脑屏障重要组成成分,推测FTY720还可能通过影响星形胶质细胞调节血脑屏障功能。

2.3 FTY720对少突胶质细胞的影响

CNS疾病中脱髓鞘和轴突变性的发生是另一个影响功能恢复的关键因素。成熟少突胶质细胞(OLGs)是再生髓鞘的细胞来源。研究显示,FTY720进入CNS后大量分布在脊髓神经束周围,但从pmol/L到 μ mol/L浓度的暴露都对正常髓鞘细胞无影响。FTY720对OPCs的影响与它的分化阶段、药物剂量和作用时间有关^[11,15]。OLGs上S1P5>S1P1,而其前体少突胶质祖细胞(OPCs)上S1P1>S1P5^[13]。说明OPCs分化过程中存在S1P1和S1P5表达量的变化。Coelho RP等^[34]研究显示,在存在神经营养因子的条件下,FTY720可以影响OPCs的神经突起过程,促其分化成熟,缺乏神经营养因子作用时,不同剂量的FTY720会产生相反的作用,低剂量促OPCs分化,高剂量则抑制其分化成熟。有报道指出,高剂量的FTY720会下调S1P5,增加S1P1的表达^[35],提示在OPCs上S1P5表达量的改变或S1P受体与神经营养因子受体间的相互作用都会影响OPCs

的分化成熟过程。另外,与神经元相似,FTY720能通过S1P1激活OPCs上的ERK1/2和Akt,减少在神经营养因子缺乏、炎性细胞因子刺激作用下的凋亡,增加细胞存活率,而成熟的OLGs上ERK1/2的激活不明显^[34-35]。有研究显示,FTY720对皮层成熟OLGs上ERK1/2的激活作用主要通过G蛋白受体Gq-PLC/PKC途径,而非Gi-Ras途径。考虑是因为G蛋白受体Gq-PLC/PKC途径的激活依赖S1P3,OLGs上S1P3表达量低,且FTY720对S1P3活化作用较弱,因此ERK1/2磷酸化作用不明显^[11,36]。在器官型脑组织切片培养实验中发现,FTY720能促进OPCs和OLGs细胞膜边缘板状伪足的延伸,并能增加局部OPCs数量,经溶血卵磷脂诱导脱髓鞘后,FTY720处理组髓鞘碱性蛋白表达明显增加,这种表达的增加与轴突的新生无关,而是能在脱髓鞘处再生功能性髓鞘。Jackson SJ等^[37]电镜观察证实了环形致密髓鞘结构的形成。FTY720的这种促髓鞘再生作用与S1P5的激活和改变脱髓鞘周围星形胶质细胞、小胶质细胞数量有关^[15,38]。

2.4 FTY720对小胶质细胞的影响

小胶质细胞是CNS内的免疫细胞。炎性免疫反应中,中性粒细胞、小胶质细胞、淋巴细胞序贯侵入或直接活化到达损伤局部发挥作用。小胶质细胞上高表达S1P1^[14]。有研究显示,在脑损伤模型和脑缺血模型中发现FTY720能减少损伤区或梗死区周围、缺血区、同侧正常区域的活化小胶质细胞数量^[3,38]。脱髓鞘模型中,小胶质细胞的活化及炎性细胞因子的产生进一步扩大脱髓鞘面积。FTY720能下调小胶质细胞活化的标志物铁蛋白,并减少活化的小胶质细胞产生肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 等促炎细胞因子,并提供适宜微环境促髓鞘再生^[15,37]。Noda H等^[14]的细胞研究同样证实,FTY720能减少活化小胶质细胞分泌高水平的谷氨酸和促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 、IL-1 β),同时增加BDNF和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的表达。FTY720对小胶质细胞的作用可能与其激活S1P1通路,下调了组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的表达有关^[14]。另有研究显示,FTY720主要通过减轻CNS疾病局部的免疫炎性反应,调节病理微环境来减少神经元和少突胶质细胞的损伤,促进神经功能的恢复,而非直接对神经元和少突胶质细胞产生神经保护效应^[3]。另有研究显示,FTY720对活化小胶质细胞的数量和炎性因子的产生无明显影响,可能与疾病模型和实验对象不同有关^[4,39]。

3 FTY720对CNS微血管的影响

CNS疾病中,损伤区的供血、供氧和病理环境与BBB完整性、微循环通畅性、内皮细胞功能的维持密切相关。FTY720对大血管影响小,但能通过多途径维持BBB功能完整性,有效改善局部微循环障碍^[3]。CNS损伤早期,除局部血管创伤性破坏外,外周炎性细胞侵入产生的大量氧自由基、蛋白水解酶,可使微血管基底膜的基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达增强,引起内皮细胞损伤,BBB完整性破坏,微血管渗透性增加,组织局部水肿和功能性坏死。有研究显示,FTY720能明显减少脊髓损伤后3d BBB的渗出性,改善组织水肿,减少MS模型中免疫反应区血脑屏障的破坏面积^[4]。FTY720与tPA联合使用还可减少晚期溶血治疗带来的出血风险^[40]。Zhu D等^[41]在低氧低

糖致 BBB 损伤的模型中观察到 S1P1 对脑内皮细胞有保护作用。如前所述,FTY720 能快速(24 h 内)通过 S1P1 激活 Ras/ERK1/2 和 PI3K/Akt 途径,保护脑源性内皮细胞抵抗氧自由基等因子介导的细胞死亡。同时,S1P1 还能激活 Rac,诱导内皮细胞迁移到损伤处形成细胞连接^[42]。金属蛋白酶组织抑制剂 1(TIMP)-1 有抑制 MMP-9 对基底膜的破坏作用。Foster CA 等^[43]观察到,FTY720 能下调 MMP-9 和上调 TIMP-1 的表达,从而维持 BBB 功能的完整性和通透性。FTY720 还能通过 S1P3 激活趋化因子受体 CXCR4,进而通过 Scr 和 JAK2 途径调控内皮祖细胞的迁移,促进局部新生血管形成^[44]。除此之外,体外研究还发现 FTY720 能减少 TNF- α 刺激下脑内皮细胞上内皮细胞黏附分子 ICAM-1 50% 的表达,从而减少炎性细胞、血小板的黏附堆积阻塞微循环^[3]。由此提示 FTY720 能通过减少外周淋巴细胞入侵数量、炎性细胞对内皮的黏附,促进内皮存活和新生,增加内皮间细胞连接等方式来改善微循环的通畅性和功能的完整性。

综上所述,除了免疫系统作用外,FTY720 还能稳定地进入 CNS 内,通过多种复合的作用机制直接影响病理状态下神经功能相关细胞的存活、促进髓鞘形成过程、维持 CNS BBB 功能等发挥治疗作用,从而促进神经功能的恢复。目前,不少关于 S1P 对神经干细胞作用的研究还提示了 FTY720 可能具有促其增殖、化学激动或化学趋化内外源性神经干细胞向损伤区定向迁移的作用,为治疗中枢性损伤提供了新的思路和研究方向。

参考文献

- [1] Paugh SW, Payne SG, Barbour SE, *et al.* The immunosuppressant FTY720 is phosphorylated by sphingosine kinase type 2. [J]. *FEBS Lett*, 2003, 554(1/2): 189.
- [2] Choi J W, Gardell S E, Herr D R, *et al.* FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(2): 751.
- [3] Wei Y, Yemisci M, Kim HH, *et al.* Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(1): 119.
- [4] Norimatsu Y, Ohmori T, Kimura A, *et al.* FTY720 improves functional recovery after spinal cord injury by primarily nonimmunomodulatory mechanisms[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(4): 1 625.
- [5] Brunkhorst R, Kanaan N, Koch A, *et al.* FTY720 treatment in the convalescence period improves functional recovery and reduces reactive astrogliosis in photothrombotic stroke[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70 124.
- [6] Doi Y, Takeuchi H, Horiuchi H, *et al.* Fingolimod Phosphate Attenuates Oligomeric Amyloid β -Induced Neurotoxicity via Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Neurons[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61 988.
- [7] Anthony DC, Sibson NR, Losey P, *et al.* Investigation of immune and CNS-mediated effects of fingolimod in the focal delayed-type hypersensitivity multiple sclerosis model[J]. *Neuropharmacology*, 2014(79): 534.
- [8] Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(2): 139.
- [9] Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 115(1): 84.
- [10] Nishimura H, Akiyama T, Irei I, *et al.* Cellular localization of sphingosine-1-phosphate receptor 1 expression in the human central nervous system [J]. *J Histochem Cytochem*, 2010, 58(9): 847.
- [11] Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 328(1/2): 9.
- [12] Salvemini D, Doyle T, Kress M, *et al.* Therapeutic targeting of the ceramide-to-sphingosine 1-phosphate pathway in pain[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(2): 110.
- [13] Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(4): 339.
- [14] Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, *et al.* Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 256(1/2): 13.
- [15] Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, *et al.* Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(6): 2 682.
- [16] Zhou H, Li S, Niu X, *et al.* Protective effect of FTY720 against sevoflurane-induced developmental neurotoxicity in rats[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(2): 591.
- [17] Yang L, Lü DC, Zheng LJ, *et al.* Neuroprotective effects of the immunodepressant FTY720 on caspase-3 expression and neural apoptosis in a rat model of acute spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2010, 5(9): 700.
- [18] Di Menna L, Molinaro G, Di Nuzzo L, *et al.* Fingolimod protects cultured cortical neurons against excitotoxic death [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 67(1): 1.
- [19] Asle-Rousta M, Kolahdooz Z, Oryan S, *et al.* FTY720 (Fingolimod) attenuates beta-amyloid peptide(A β 42)-induced impairment of spatial learning and memory in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(3): 524.
- [20] Deogracias R, Yazdani M, Dekkers MPJ, *et al.* Fingolimod, a sphingosine-1 phosphate receptor modulator, increases BDNF levels and improves symptoms of a mouse model of Rett syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(35): 14 230.

- [21] Li N, Liu G. The novel squamosamide derivative FLZ enhances BDNF/TrkB/CREB signaling and inhibits neuronal apoptosis in APP/PS1 mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(3):265.
- [22] Xia Y, Wang CZ, Liu J, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor prevents phencyclidine-induced apoptosis in developing brain by parallel activation of both the ERK and PI-3K/Akt pathways[J]. *Neuropharmacology*, 2010, 58(2):330.
- [23] Kelsey NA, Wilkins HM, Linseman DA. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents[J]. *Molecules*, 2010, 15(11):7 792.
- [24] Schmandke A, Schmandke A, Strittmatter SM. ROCK and Rho: biochemistry and neuronal functions of Rho-associated protein kinases[J]. *Neuroscientist*, 2007, 13(5): 454.
- [25] Kubo T, Yamaguchi A, Iwata N, *et al*. The therapeutic effects of Rho-ROCK inhibitors on CNS disorders [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(3):605.
- [26] Tan HB, Zhong YS, Cheng Y, *et al*. Rho/ROCK pathway and neural regeneration: a potential therapeutic target for central nervous system and optic nerve damage [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(6):652.
- [27] Zhou C, Ling MT, Kin-Wah LT, *et al*. FTY720, a fungus metabolite, inhibits invasion ability of androgen-independent prostate cancer cells through inactivation of RhoA-GTPase[J]. *Cancer Lett*, 2006, 233(1):36.
- [28] Takasuqi N, Sasaki T, Ebinuma I, *et al*. FTY720/fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β production in neurons [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64 050.
- [29] Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, *et al*. Essential Roles of Sphingosine 1-Phosphate/S1P1 Receptor Axis in the Migration of Neural Stem Cells Toward a Site of Spinal Cord Injury[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(1):115.
- [30] Trkov S, Stenovec M, Kreft M, *et al*. Fingolimod-A sphingosine-like molecule inhibits vesicle mobility and secretion in astrocytes[J]. *Glia*, 2012, 60(9):1 406.
- [31] Mullershausen F, Craveiro L M, Shin Y, *et al*. Phosphorylated FTY720 promotes astrocyte migration through sphingosine-1-phosphate receptors[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(4):1 151.
- [32] Wu C, Leong SY, Moore CS, *et al*. Dual effects of daily FTY720 on human astrocytes in vitro: relevance for neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(1): 41.
- [33] Kimura A, Ohmori T, Kashiwakura Y, *et al*. Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor-2 enhances migration of neural progenitor cells toward an area of brain infarction[J]. *Stroke*, 2008, 39(12):3 411.
- [34] Coelho RP, Payne SG, Bittman R, *et al*. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(2):626.
- [35] Miron VE, Jung CG, Kim HJ, *et al*. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(1):61.
- [36] Yu N, Lariosa-Willingham KD, Lin FF, *et al*. Characterization of lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate-mediated signal transduction in rat cortical oligodendrocytes[J]. *Glia*, 2004, 45(1):17.
- [37] Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1):76.
- [38] Zhang Z, Zhang Z, Fauser U, *et al*. FTY720 attenuates accumulation of EMAP- II⁺ and MHC- II⁺ monocytes in early lesions of rat traumatic brain injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(2):307.
- [39] Durafourt BA, Lambert C, Johnson TA, *et al*. Differential responses of human microglia and blood-derived myeloid cells to FTY720 [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 230(1/2): 10.
- [40] Campos F, Qin T, Castillo J, *et al*. Fingolimod reduces hemorrhagic transformation associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a mouse thromboembolic model [J]. *Stroke*, 2013, 44(2):505.
- [41] Zhu D, Wang Y, Singh I, *et al*. Protein S controls hypoxic/ischemic blood-brain barrier disruption through the TAM receptor Tyro3 and sphingosine 1-phosphate receptor [J]. *Blood*, 2010, 115(23):4 963.
- [42] Ding K, Blondeau N, Lai C, *et al*. Neuron-derived sphingosine-1-phosphate protects brain endothelial cells from ischemia-induced cell death via Akt-mediated mechanisms [C]//*Soc. for Neuroscience Abstracts*, 2004, 34(199).
- [43] Foster CA, Mechtcheriakova D, Storch MK, *et al*. FTY720 Rescue Therapy in the Dark Agouti Rat Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Expression of Central Nervous System Genes and Reversal of Blood-Brain-Barrier Damage [J]. *Brain Pathol*, 2009, 19(2):254.
- [44] Walter DH, Rochwalsky U, Reinhold J, *et al*. Sphingosine-1-phosphate stimulates the functional capacity of progenitor cells by activation of the CXCR4-dependent signaling pathway via the S1P3 receptor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(2):275.

(收稿日期:2014-05-09 修回日期:2014-07-14)