

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.040

鞘磷脂代谢与脑缺血

孙光玲 孙 伟 兰 倩 陈莹莹 苏志强[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:鞘磷脂特别是鞘脂是髓鞘的主要成分,高度集中在中枢神经系统。在生理和病理生理条件下,具有生物活性的鞘磷脂及其代谢产物以及信号传导过程的重要性正在逐步被人们所认识。鞘脂代谢产物鞘氨醇及其前体物质神经酰胺与细胞生长停滞和凋亡有关,而 1-磷酸鞘氨醇与增强细胞增殖、分化和细胞生存以及调节细胞的生理和病理过程有关,具有细胞外第一信使和细胞内第二信使的双重功能。这三者之间的相互转换、鞘脂代谢物的相对水平以及细胞的命运,受到鞘氨醇激酶的活性的强烈影响。鞘氨醇激酶可催化磷酸鞘氨醇产生 1-磷酸鞘氨醇。1-磷酸鞘氨醇在中枢神经系统中与 G 蛋白偶联受体家族结合对中枢神经系统发挥作用。本文对鞘磷脂代谢过程中的鞘氨醇激酶、1-磷酸鞘氨醇及其受体与脑缺血之间的关系进行概述。

关键词: 1-磷酸鞘氨醇; 1-磷酸鞘氨醇受体; 鞘氨醇激酶; 脑缺血

中图分类号: Q553; R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)08-1566-04

The Sphingomyelin Metabolism of Cerebral Ischemia

SUN Guang-ling, SUN Wei, LAN Qian, CHEN Ying-ying, SU Zhi-qiang[△]

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Sphingomyelin especially sphingolipid is myelin sheath of the main composition, high concentration in the central nervous system. In physiological and pathophysiological conditions, bioactive sphingomyelin and its metabolites and signaling the importance of process is gradually known by people. While the sphingolipid metabolites sphingosine and its precursor ceramide have been associated with cell growth arrest and apoptosis, sphingosine-1-phosphate (S1P) enhances proliferation, differentiation, and cell survival as well as regulates many physiological and pathological processes. The relative levels of these three interconvertible sphingolipid metabolites, and thus cell fate, are strongly influenced by the activity of sphingosine kinases. Sphingosine kinase (Sphk) catalyze sphingosine phosphate generate S1P. S1P in the central nervous system, in combination with a G protein coupled receptor family have an impact on the central nervous system. In this paper, the sphingomyelin metabolic process of sphingosine kinase, 1-phosphate sphingosine and its receptor and cerebral ischemia of the relationship between the overview.

Key words: Sphingosine 1-phosphate; 1-phosphate sphingosine receptor; Sphingosine kinase; Cerebral ischemia

Chinese Library Classification(CLC): Q553; R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1566-04

神经鞘脂类是细胞膜的重要结构成分之一,其代谢产物如神经酰胺、鞘氨醇、1-磷酸鞘氨醇 (Sphingosine 1-phosphate, S1P)亦是具有生物活性的信号分子,可作为第一和(或)第二信使来调控细胞的生命活动,如细胞的存活、增殖、迁移、及新生血管形成等。鞘氨醇激酶是调节神经酰胺和 S1P 平衡的限速酶。近年有研究表明,神经酰胺、鞘氨醇激酶、S1P 可参与脑缺血过程中多个环节,由此提示干预此途径可作为脑缺血治疗的新靶点。

1 鞘磷脂代谢产物的作用机制

鞘磷脂代谢产物 -- 神经酰胺、鞘氨醇、S1P 等直接参与细胞增殖与凋亡的调控。研究证实,神经酰胺可促进细胞的凋亡、

抑制细胞的生长;而其进一步的代谢产物 S1P 则可刺激细胞的增殖、抑制细胞的凋亡。因此,二者的动态平衡决定细胞凋亡和增殖。S1P 既是细胞内信号传导的第二信使分子,又可以分泌至细胞外,通过细胞表面的受体发挥生物学效应。S1P 的细胞膜受体为 G 蛋白偶联受体,二者结合后激活不同信号传导途径,从不同角度调节细胞功能。鞘氨醇激酶是维持细胞内神经酰胺、鞘氨醇、S1P 平衡的重要限速酶,也是影响细胞存活及增殖的重要信号分子。目前对鞘氨醇在鞘氨醇激酶作用下生成 S1P 从而影响脑缺血性疾病的演变和预后的研究较多。现对这一通路的作用机制做一阐述:

鞘氨醇激酶是鞘氨醇生成 S1P 的关键酶,其有两个亚型,分别称为 SphK1 和 SphK2。SphK1 表达与细胞存活和增殖相

作者简介:孙光玲(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:脑血管病, E-mail:sunguangling123@yahoo.cn

[△]通讯作者:苏志强(1965-),男,博士,博士生导师,主要研究方向:脑血管病基础与临床, E-mail:Suzq2007@hotmail.com

(收稿日期:2013-05-29 接受日期:2013-06-20)



图 1 神经酰胺、鞘氨醇、S1P 代谢示意图

Fig.1 Ceramide, sphingosine, S1P metabolic schematic diagram

关。有证据表明 SphK1 可能是一种致癌基因: SphK1 的过度表达可增加肿瘤在严重联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠中的形成^[1]; MCF7 人乳腺癌细胞中过度表达 SphK1 可产生更多的肿瘤移植^[2]; SphK1 在许多类型的癌症中均有较高水平的表达^[3]。SphK2 的生物学功能尚未明确界定, 它的功能根据细胞类型的不同而不同。然而, 当其过度表达, SphK2 往往可以诱导细胞周期阻滞和凋亡^[4,5]。鞘氨醇激酶的两个亚型表现出不同的生物学作用, 但二者可协同促进机体的发育。研究表明, Sphk1 或 Sphk2 基因单独敲除的小鼠生长发育正常, 但二者共同敲除的小鼠将出现严重的神经血管发育异常甚至死亡。

鞘氨醇激酶催化鞘氨醇生成 S1P 后, S1P 可与不同的 G 蛋白偶联受体结合发挥不同的生物学功能。S1P 受体共分为五种, 分别命名为 S1P(1-5)。S1P 与 S1P1 其结合引起 Gi/o 依赖性胞外信号控制激酶的活化, 抑制腺苷酸环化酶, 激活一氧化氮合酶和鸟苷三磷酸酶^[6,7]。S1P1 的功能与新生血管形成、血管成熟、细胞移行有关。

S1P2 和 S1P3 的表达也较为广泛, S1P2 在心脏和肺中表达丰富, 在大鼠和小鼠的大脑中表达的很少, 但在胚胎时期其在脑部的表达却十分丰富。这提示 S1P2 与神经系统发育存在着密切的关系。S1P3 在心脏、肺、大脑、肾脏中表达。S1P2 和 S1P3 与 Gq、G13、Gi/o 以及 G12 蛋白结合, S1P2 和 S1P3 都是以 PTX 敏感和不敏感的形式激活鞘酯酶 C(PLC)。然而在关于 S1P 受体敲除鼠的研究中发现, S1P3 缺失可以显著导致 S1P 诱导的 PLC 激活受到抑制, 而敲除 S1P2 就不会导致这种现象。S1P2 和 S1P3 通过 Gi/o 共同调控 ERK1/2, 同时 S1P2 以 PTX 敏感的方式激活 JKN 和 p38MAPK^[8,9]。

S1P4 和 S1P5 蛋白的结合性质目前还不确定。S1P4 在造血系统和淋巴组织中的表达最为丰富。S1P5 的表达比较广泛, 其中在脾脏和脊髓的白质表达的最为丰富。S1P4 与 Gi/o 和 G12、G13 结合, 但不与 Gq 结合, 因此 S1P4 介导的 PLC 的激活, 细胞内钙离子的流动和 MARK 的激活是非 PTX 敏感的, 而 S1P5 介导的 cAMP 的激活和增多则是 PTX 敏感的^[10]。

FTY720 是近年来研究较多的鞘氨醇类似物^[11]是 SPHK2 较特异性的作用底物。它在进入人体后被 Sphk2 磷酸化生成类似 S1P 的物质 FTY720-P, FTY720-P 与 G 蛋白偶联受体相互作用, 调节细胞的生理功能。目前在其与脑缺血的相关研究中, 其对缺血脑组织的保护作用受到人们的重视, 成为治疗缺血性脑血管病的新的突破点。

2 S1P 与脑缺血

S1P 是具有生物活性的神经鞘脂代谢产物, 大脑是含 S1P 浓度最高的器官^[12]。在病理条件下, 如脑损伤或中风, 局部 S1P 的浓度可进一步的增加, 因为 S1P 可以由血中的血小板释放^[13]。Asegawa 等^[14]研究发现, 在大鼠脑缺血模型中, S1P 通过活化 S1P1 对脑缺血起到保护性的作用, 该作用与 Akt 的激活有关, Akt 在抑制细胞凋亡中发挥着重要作用。在 S1P 抑制细胞凋亡的相关研究中^[15], 认为 Akt 抑制细胞凋亡的机制是: S1P 与鞘氨醇激酶受体偶联激活 Akt, Akt 的活化阻断了 Bad 诱导的细胞色素 C 的释放, 从而抑制了凋亡。并且 S1P 还可诱导神经祖细胞的增殖^[16], 增强皮质神经元和内皮细胞对缺血缺氧的

耐受能力, 对抗缺血缺氧引起的脑细胞死亡。由于 S1P 能阻止凋亡, 可以用来治疗脑卒中和正常生理情况下程序性死亡引起的疾病, 可为我们寻找治疗脑卒中的新药提供一个新途径。

3 鞘氨醇激酶与脑缺血

鞘氨醇的激酶 (SphKs), 是催化鞘氨醇生成 S1P 的关键酶, 它对 S1P 水平的调节是必不可少的。并且鞘氨醇激酶对 S1P 水平的调节还依赖于 S1P 前体的水平 -- 鞘氨醇和神经酰胺的水平。

SphKs 有两种异构体, SphK1 和 SphK2。Sphk1 主要分布在肺、脾脏、肾脏和血液中。且 Sphk1 由于缺乏跨膜结构域以及可识别的信号序列主要分布在胞浆。而 Sphk2 主要分布在脑、心脏、肾脏、睾丸以及肝脏。Sphk2 在脑部的分布主要位于大脑皮质和海马。内源性的 Sphk2 主要分布于细胞核, 由于其存在四个跨膜结构, 因此也可以出核移位至胞浆进行表达。

SphKs 亚型在正常和缺血大脑有不同部位的分布, 尤其是大多数的 SphK2 在脑部的微血管内皮细胞分布, 表明特定细胞通过产生 S1P 使 SphKs 不同的亚型分布在不同的特定区域。Blondeau 等^[17]研究发现, 在体内外脑缺血模型中, SPHK 的活性和 mRNA 表达均显著增高, 而且缺血侧脑组织 SPHK 活性较对侧显著增高。且在缺血预适应的相关研究中, 在脑部缺血后, 缺血预适应可增加微血管中 SphK2 亚型的表达和活性水平的提高, 而 SphK1 是不变的。增加 Sphk2 的表达活动以及活性可减少梗死面积和脑水肿。DMS 抑制 SphK 的活性后, 阻止了缺血预适应提供的典型的减少梗死体积和神经功能缺损以及部分阻断了减少同侧水肿的功能。SphKs 在多种细胞中表达且参与多种病理生理学过程, 但其具体作用机制尚未完全阐明。SphKs 在中枢神经系统疾病, 尤其是对缺血性脑卒中的作用, 是减轻脑组织损伤还是加重脑组织损伤, 仍然有待进一步研究。

4 1- 磷酸鞘氨醇受体与脑缺血

1- 磷酸鞘氨醇受体 (S1PRs) 家族是一组特异性的 G 蛋白偶联受体, 包括 S1P1-5 5 个成员。S1PRS 所偶联的 G 蛋白共分为 4 个家族, 分别是 Gs、Gi、Gq、G12。

5 种受体中 S1P1 是最受人们关注的 S1P 受体, 在各种组织细胞中广泛表达, 与细胞内信号转导通路相互联系, 参与多种病理生理过程^[18]。最近研究表明, 正常脑组织中存在 S1P1 蛋白表达, 且在中枢神经系统肿瘤、炎症、兴奋性毒性损伤等条件下都伴有脑内 S1P1 表达异常, 这种情况提示 S1P1 在中枢神经系统疾病的病理生理过程中发挥着作用^[19,22]。孙伟等^[23]研究发现, 随着大鼠局灶性脑缺血再灌注 3 h, 梗死灶周围区皮质内 S1P1 阳性细胞较假手术组相应部位皮质内 S1P1 阳性细胞增多, 且随着再灌注时间的延长梗死灶周围皮质内 S1P1 阳性细胞的数量逐渐增加, 12 h 达到高峰, 持续至再灌注 24 h 略有下降。但关于脑缺血再灌注过程中脑组织 S1P1 的表达及作用机制尚报道尚较少。有研究表明^[24]其对脑卒中的影响可能体现在其影响动脉粥样硬化形成的过程中。动脉粥样硬化是脑血管疾病发生发展的重要原因。其中由于炎症反应伴随动脉粥样硬化始终, 促进脂质沉积, 导致血管屏障功能障碍, 同时脂质又可增

强炎症反应,引起血管通透性增高,形成恶性循环,进而促进疾病的发生发展。S1P受体能从不同方面对炎症反应进行调控。血管内皮受损是动脉硬化病变的中心环节,也是促进炎症细胞粘附并聚集到内膜下吞噬脂质的关键步骤。在血管内皮,S1PR1通过PI3K/Akt/eNOS信号通路抑制白细胞粘附聚集到内皮,进而抑制血管炎症反应、平滑肌细胞增殖以及脂质斑块的生成等,提示S1P1抑制动脉硬化的发生发展,从而对缺血性脑血管病产生影响。

5 1-磷酸鞘氨醇受体激动剂FTY720与脑缺血

S1P受体激动剂包括全激动剂^[25]与选择性激动剂两大类。其中对全激动剂芬戈莫德(FTY720)对脑缺血损伤方面研究较多^[26]。

在中枢神经系统的神经元中主要有S1P1和S1P3以及极少量的S1P2和S1P5的表达^[27]。其中S1P1在大脑中广泛表达,主要分布在神经元的胞体,且其在灰质较在白质有更高的表达。FTY720激动S1P1受体通过抑制caspase-3表达以及促进Akt和ERK磷酸化显著减少皮质的梗死体积。其中Akt的活化是减少脑缺血细胞凋亡的主要因素^[28],而激活ERK是保护还是损害神经元尚有争议。据认为,升高的ERK磷酸化对半暗带内细胞的存活起着重要的作用,并且ERK激活后可以通过激活CREB激活提高抗凋亡蛋白Bcl-2的水平来阻止细胞凋亡。孙伟等^[29]研究,在大鼠局灶性脑缺血再灌注中,再灌注24h+FTY720组大鼠神经功能评分较再灌注24h+安慰剂组有显著的改善,梗死体积显著缩小,凋亡细胞显著减少。有研究发现,在小鼠脑缺血再灌注后,FTY干预组较普通缺血再灌注组皮质梗死体积显著减少,神经功能缺损有显著改善。且S1PRs拮抗剂VPC23019可以免除FTY720的神经保护作用。

最新研究表明,IL-23在脑缺血再灌注损伤的形成和发展过程中,特别是在脑缺血再灌注的急性期(24h内)发挥了至关重要的作用^[30,31]。Shichita等^[31]发现在鼠脑缺血再灌注后24h内脑组织IL-23表达明显增加;敲除IL-23基因能显著缩小梗死体积、减少神经元凋亡并改善神经功能评分,其作用机制与抑制IL-23下游通路中IL-17的产生,以及抑制IL-1 β 、TNF- α 和MMP-3等的表达密切相关。Lv等^[30]发现脑缺血再灌注过程中小胶质细胞激活,激活IL-23/IL-17途径来加重脑组织的炎症反应从而促进神经元凋亡。有研究发现,应用FTY720能显著下调脑缺血再灌注过程中IL-23表达水平,从而使梗死体积缩小、抑制细胞凋亡、改善神经功能评分^[29],提示FTY720可能通过与巨噬细胞表面的S1P受体结合抑制巨噬细胞对脑组织的浸润、通过抑制脑血管内皮细胞表达ICAM-1降低BCB对巨噬细胞的通透性,从而减少脑缺血再灌注后脑组织内的巨噬细胞数量、抑制IL-23产生,进而减少IL-17、IL- α 、TNF- α 和MMP-3表达,减少细胞凋亡,抑制脑缺血再灌注损伤,这也很可能成为治疗中风患者的新选择。

有关S1P受体选择性激动剂研究较少。有人报道选择性激动S1P1受体SEW2871,在脑缺血再灌注后,其可以起到与FTY720相类似的神经保护作用,主要表现为可以显著减少脑缺血后大脑皮层的梗死体积,以及改善神经功能。

综上所述,近年来随着缺血性脑血管病的发病率逐渐增

高,目前已经成为威胁人类生命最为主要的疾病之一,迫切需找到治疗此种疾病新方法已成为人们研究热点课题。虽然在过去几年中人们进一步了解S1P和SphKs功能,但其具体具体作用机制尚未完全明确,尤其是对缺血性脑血管病是作用机制仍有待进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Xia P, Gamble JR, Wang L, et al. An oncogenic role of sphingosine kinase[J]. *Curr. Biol*, 2000, 10: 1527-1530
- [2] Nava VE, Hobson JP, Murthy S, et al. Sphingosine kinase type 1 promotes estrogen-dependent tumorigenesis of breast cancer MCF-7 cells[J]. *Exp. Cell Res*, 2002, 281: 115-127
- [3] French KJ, Schrecengost RS, Lee BD, et al. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 5962-5969
- [4] Igarashi N, Okada T, Hayashi S, et al. Sphingosine kinase 2 is a nuclear protein and inhibits DNA synthesis [J]. *J. Biol. Chem*, 2003, 278: 46832-46839
- [5] Liu H, Toman RE, Goparaju S, et al. Sphingosine kinase type 2 is a putative BH3-only protein that induces apoptosis [J]. *J. Biol. Chem*, 2003, 278: 40330-40336
- [6] Van Veldhoven PP, Mannaerts GP. Sphinganine 1-phosphate metabolism incultured skin fibroblasts: evidence for the existence of a sphingosine phosphatase[J]. *J. Biochem*, 1994, 299: 597-601
- [7] Zhang G, Contos JJ, Weiner JA, et al. Comparative analysis of three murine G-protein coupled receptors activated by sphingosine-1-phosphate[J]. *Gene*, 1999, 227: 89-99
- [8] Ishii I, Friedman B, Ye X, et al. Selective loss of sphingosine 1-phosphate signaling with no obvious phenotypic abnormality in mice lacking its G protein-coupled receptor [J]. *J. Biol. Chem*, 2001, 276: 33697-33704
- [9] Graler MH, Bernhardt G, Lipp, M, et al. EDG6, a novel G-protein-coupled receptor related to receptors for bioactive lysophospholipids, is specifically expressed in lymphoid tissue [J]. *Genomics*, 1998, 53: 164-169
- [10] IM, D.S., Heise, C.E., Ancellin, N., et al. Characterization of a novel sphingosine 1-phosphate receptor[J]. *J. Biol. Chem*, 2000, 275: 14281-14286
- [11] Goetzl EJ, Rosen H. Regulation Of immunity by lysosphingolipids and their G protein-coupled receptors [J]. *Clin Invest*, 2004, 114: 1531-1537
- [12] Edsall LC, Spiegel S. Enzymatic measurement of sphingosine 1-phosphate[J]. *Anal Biochem*, 1999, 272: 80-86
- [13] Tosaka M, Okajima F, Hashiba Y, et al. Sphingosine 1-phosphate contracts canine basilar arteries in vitro and in vivo: possible role in pathogenesis of cerebral vasospasm[J]. *Stroke*, 2001, 32: 2913-2919
- [14] Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, et al. Activation of sphingosine 1-phosphate receptor-1 by FTY720 is neuroprotective after ischemic stroke in rats[J]. *Stroke*, 2010, 41: 368-374
- [15] 李庆芳,王立生,鞘氨醇激酶调节细胞凋亡的研究进展[J]. *军事医学科学院院刊*, 2005, 29(1): 84-86
- Li Qing-Fang, Wang Li-Sheng. Advances in research on regulation of apoptosis by sphingosine kinase [J]. *Bulletin of The Academy of Military*, 2005, 29(1): 84-86

- [16] Edsall LC, Spiegel S. Enzymatic measurement of sphingosine 1-phosphate[J]. *Anal Biochem*, 1999, 272: 80-86
- [17] Blondeau N, Lai Y, Tyndall S, et al. Distribution of sphingosine kinase activity and mRNA in rodent brain [J]. *J Neurochem*, 2007, 103: 509-517
- [18] Singh IN, Hall ED. Multifaceted roles of sphingosine-1-phosphate: how does this bioactive sphingolipid fit with acute neurological injury [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(7): 1419-1433
- [19] Sim-Selley LJ, Goforth PB, MbaMU, et al. Sphingosine-1-phosphate receptors mediate neuromodulatory functions in the CNS [J]. *J Neurochem*, 2009, 110(4): 1191-1202
- [20] Van Doorn R, VanHorsen J, Verzijl D, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 3 are up regulated in multiple sclerosis lesions [J]. *Glia*, 2010, 58(12): 1465-1476
- [21] Yoshida Y, Nakada M, Sugimoto N, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with patient survival [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(10): 2341-2352
- [22] Lee DH, Jeon BT, Jeong EA, et al. Altered expression of sphingosine kinase 1 and sphingosine-1-phosphate receptor 1 in mouse hippocampus after kainic acid treatment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(3): 476-480
- [23] 孙伟, 苏志强, 宋丽, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注中 1-磷酸鞘氨醇受体 1 的表达变化[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(2): 108-110
- Sun Wei, Su Zhi-qiang, Song Li, et al. Expression of S1P1 in focal brain ischemia-reperfusion rats [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2011, 28(2): 108-110
- [24] 张智超, 莫中成, 刘行, 等. 1-磷酸鞘氨醇受体[J]. *生命的化学*, 2012, 32(4): 367-371
- Zhang Zhi-chao, Mo Zhong-cheng, Liu Xing, et al. Sphingosine-1-phosphate receptors[J]. *Chemistry of Life*, 2012, 32(4): 367-371
- [25] Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 21453-21457
- [26] Singh IN, Hall ED. Multifaceted roles of sphingosine-1-phosphate: how does this bioactive sphingolipid fit with acute neurological injury? [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86: 1419-1433
- [27] Hasegawa Y, Hamada J, Morioka M, et al. Neuroprotective effect of postischemic administration of sodium orthovanadate in rats with transient middle cerebral artery occlusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23: 1040-1051
- [28] Mizugishi K, Yamasaki T, Olivera A, et al. Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 11113-11121
- [29] 孙伟, 苏志强, 张帅, 等. FTY720 通过抑制脑组织 IL-23 表达减轻脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国免疫学与神经病学杂志*, 2011, 18(5): 347-350
- Sun Wei, Su Zhi-qiang, Zhang Suai, et al. Neuroprotective effect of FTY720 on brain ischemia-reperfusion injury by reducing the expression of cerebral IL-23 [J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2011, 18(5): 347-350
- [30] Lv M, Zhang J, Liu Y, et al. Roles of inflammation response in microglia cell through Toll-like receptors 2/interleukin-23/interleukin-17 pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neuroscience*, 2011, 176: 162-172
- [31] Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gamma delta T cells in the delayed phase of ischemic brain injury [J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 946-950

(上接第 1558 页)

- [16] Andreoni C, Afane J, Olweny E, et al. Flexible ureteroscopic lithotripsy: first-line therapy for proximal ureteral and renal calculi in the morbidly obese and superobese patient [J]. *J Endourol*, 2001, 15(5): 493-498
- [17] Delorme G, Huu YN, Lillaz J, et al. Ureterorenoscopy with holmium-yttrium-aluminum-garnet fragmentation is a safe and efficient technique for stone treatment in patients with a body mass index superior to 30 kg/m² [J]. *J Endourol*, 2006, 20(3): 239-243
- [18] Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium:YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases [J]. *J Urol*, 2008, 179(4): 1415-1419
- [19] 姜先洲, 徐祗顺. 输尿管软镜下钬激光治疗妊娠期输尿管结石 9 例临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(22): 1574-1575
- Jiang Xian-zhou, Xu Di-shun. Treatment of ureteral calculi in pregnancy with Ho: YAG laser lithotripter through flexible ureteroscope (report of 9 cases) [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2006, 44(22): 1574-1575
- [20] Cannon GM, Smaldone MC, Wu HY, et al. Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population [J]. *J Endourol*, 2007, 21(10): 1179-1182
- [21] Weizer AZ, Springhart WP, Ekeruo WO, et al. Ureteroscopic management of renal calculi in anomalous kidneys [J]. *Urology*, 2005, 65(2): 265-269
- [22] Chouaib A, Al-Qahtani S, Thoma A, et al. Horseshoe kidney stones: benefit of flexible ureterorenoscopy with holmium laser [J]. *Prog Urol*, 2012, 21(2): 109-113
- [23] Mitchell S, Havranek E, Patel A. First digital flexible ureterorenoscopy: initial experience [J]. *J Endourol*, 2008, 22(1): 47-50
- [24] Auge BK, Munver R, Kourambas J, et al. Endoscopic management of symptomatic caliceal diverticula: a retrospective comparison of percutaneous nephrolithotripsy and ureteroscopy [J]. *J Endourol*, 2002, 16(8): 557-563
- [25] Preminger GM. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy [J]. *Urol Res*, 2006, 34(2): 108-111