

·综述·

芬戈莫德在脑血管疾病中的炎症免疫调节作用

邹经¹, 占克斌²

作者单位

1. 南华大学第二临床学院

湖南 衡阳 421001

2. 南华大学附属第二医院神经内科

湖南 衡阳 421001

收稿日期

2018-12-19

通讯作者

占克斌

zhankebin@126.com

摘要 芬戈莫德(Fingolimod)是一种新型免疫抑制剂,主要用于自身免疫性疾病的治疗。2010年被美国FDA批准上市用于多发性硬化的治疗。近年来,有研究发现芬戈莫德对脑血管疾病的发生及发展也有一定的改善作用。它主要通过调控中枢神经系统各种免疫细胞的生长代谢及调节免疫功能发挥神经保护作用,这一过程涉及到各种细胞受体、细胞因子、炎症介质及复杂的信号转导通路。本文综述芬戈莫德在中枢神经系统疾病中的主要药理作用和发挥炎症免疫调节功能时可能的相关作用靶点,以及在脑血管疾病中的研究进展。

关键词 芬戈莫德;脑血管疾病;免疫调节;神经保护

中图分类号 R741;R741.2;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.008

邹经, 占克斌. 芬戈莫德在脑血管疾病中的炎症免疫调节作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(4): 188-190, 211.

脑血管疾病是全球致死率、致残率最高的疾病之一,分为两种类型:缺血性脑卒中和出血性脑卒中。炎症反应在脑血管疾病的病理生理过程中占主导地位。炎症反应过程包括炎症细胞迁移、粘附、浸润、活化及炎症因子释放等。脑血管疾病发生早期脑实质炎症反应以小胶质细胞激活、白细胞迁移和淋巴细胞浸润为主,随后病变部位聚集的炎症细胞释放细胞因子、粘附分子、基质金属蛋白酶、一氧化氮合酶等毒性物质,破坏血脑屏障直接损害脑实质导致神经细胞水肿、变性、坏死。因此,针对脑血管疾病过程中炎症的靶向治疗是目前临床和实验研究的热点。近几年芬戈莫德(Fingolimod)被国内外诸多实验研究提出可能改善脑血管疾病发生后神经功能缺损症状,它的神经保护作用依赖于自身强大的免疫调节功能。本文结合近几年相关研究成果,阐述芬戈莫德在脑血管疾病中的药理作用及相关细胞分子机制,为脑血管疾病寻找一种全新的、安全的、有效的治疗方法。

1 芬戈莫德的药理作用

20世纪,从器官移植到免疫排斥机制的研究过程中,科学家们发现免疫抑制剂与抗真菌抗生素有密切关系。1992年,日本科学家藤田首次从真菌辛克莱棒束(俗称冬虫夏草)中分离出芬戈莫德。芬戈莫德是一种鞘氨醇-1-磷酸酯受体调节剂,在机体内经磷酸化激活后与淋巴细胞表面的鞘氨醇1磷酸盐(sphingosine-1-phosphate, S1P)1受体结合,一方面它能防止新生淋巴细胞从淋巴结中流出,另一方面它能使迁徙过程中的淋巴细胞发生归巢现象,甚至诱导淋巴细胞凋亡从而发挥免疫抑制作用。

有研究以10例复发缓解型多发性硬化患者为研究对象,以8例健康个体为参考对象,在芬戈莫德治疗8周和24周后进行18-kD转位蛋白(translocator protein, TSPO)结合放射性配体和PET成像比较

小胶质细胞的活化,发现芬戈莫德治疗减少局部炎性病灶处的小胶质细胞的激活,其机制可能是通过阻止白细胞从外围转移而实现^[1]。在帕金森病药物治疗研究中,芬戈莫德可能与减少帕金森病相关的蛋白和多巴胺能神经元的丢失有关^[2]。同时,芬戈莫德在肌萎缩侧索硬化小鼠中也具有保护作用,其保护作用与小胶质细胞激活和先天免疫调节有关^[3]。

芬戈莫德可能是治疗继发性脑外伤的一种新方法,它参与调节多种免疫炎症反应,继发性脑外伤患者连续3 d使用芬戈莫德后,可减少多达20种细胞因子和趋化因子。同时,芬戈莫德降低了浸润的T淋巴细胞和NK细胞,但增加了调节性T细胞的比例和损伤后第3天IL-10的浓度。芬戈莫德可明显减少小胶质细胞的激活,调节小胶质细胞分型,增加M2/M1比值,降低大脑炎症反应^[4]。在丙戊酸诱发的大鼠自闭症模型中,芬戈莫德能治疗大鼠的社会缺陷、空间学习和记忆障碍,说明芬戈莫德既对神经元有直接保护作用,又间接调节炎症介导的神经元损失,具有双重神经保护机制^[5]。芬戈莫德还被证明在多种体外和体内癌症模型中的有效性,其潜在的抗癌机制可能是通过抑制一种称作鞘氨醇激酶1的原癌基因^[6],说明它在癌症患者中具有潜在的治疗作用。

2 芬戈莫德的作用靶点

2.1 T细胞

T淋巴细胞(T Lymphocyte)是来源于骨髓的淋巴干细胞,在胸腺中分化、成熟后再经由血液系统及淋巴管道分布到全身各免疫器官中发挥免疫功能。Chiba等^[7]的研究发现,FTY720介导的免疫调节的主要机制是磷酸化的FTY720下调S1PR受体,抑制胸腺和次级淋巴器官淋巴细胞的分泌,导致淋巴细胞减少。芬戈莫德结合S1P受体具有特异性及靶向性,它不影响T细胞激活状态而是直接通过干

预T细胞迁移调控中枢神经系统炎症性疾病的进程^[8]。当与淋巴细胞中的S1P1受体结合后,会促进二级淋巴组织中幼稚和中枢记忆T细胞的选择性保留,阻止其向中枢神经系统扩散。

最新研究表明芬戈莫德抑制人的原代T细胞中T细胞受体(T cell receptor, TCR)介导的T细胞活化,阻碍T细胞的功能发挥^[9]。芬戈莫德可能抑制人类T细胞的TCR依赖性和独立性激活:一方面,芬戈莫德在进入细胞时被细胞表面鞘氨醇激酶磷酸化,磷酸化的芬戈莫德与S1PR受体结合,导致受体内化和降解,S1PR受体表达的缺失抑制淋巴细胞从淋巴组织中分泌,导致淋巴细胞减少,外周T细胞功能丧失。另一方面,TCR与抗原提呈细胞递呈细胞表面的肽结合形成MHC复合物,启动近端TCR信号通路激活络氨酸激酶等蛋白,并在核易位中激活的核转录因子NF- κ B等导致T细胞活化。芬戈莫德能阻止近端TCR信号通路激活和诱发异常的核易位,抑制T细胞激活^[10,11]。Ntranos等^[10]的实验验证了外源性花生四烯酸的应用可部分挽救芬戈莫德介导的小鼠脾细胞对CD8 T细胞功能的抑制,芬戈莫德抑制T细胞功能的部分原因是外源性花生四烯酸合成被抑制。另外,芬戈莫德可诱导T细胞因子1(T-cell factor 1, TCF-1)的表达,TCF-1通过结合其启动子/增强子区域抑制部分炎症基因的表达^[11]。

2.2 小胶质细胞

小胶质细胞是胶质细胞的一种,是长期存在于脑与脊髓的免疫细胞,为中枢神经系统的正常运作提供了一个稳定的理化环境。静息状态下,小胶质细胞具有吞饮功能和一定的迁移能力,能通过细胞突起对周围的环境进行免疫监视;活化的小胶质细胞能分泌多种细胞因子,起着促进细胞生长、自我修复等功能,并能像巨噬细胞般在组织中起清除死亡细胞和变性物质的作用。活化的小胶质细胞具有不同功能的极化分型:M1型和M2型,不同分型在中枢神经系统损伤后充当既对立又统一的角色。小胶质细胞M1型有促炎、吞噬、组织损害、肿瘤抑制等作用^[12];小胶质细胞M2型有抗炎、免疫调节、血管再生、肿瘤促进等作用^[13]。芬戈莫德介导小胶质细胞M1型向M2型转化,减轻脑实质炎症降低神经功能缺损^[14]。

Das等^[15]的实验提出芬戈莫德对中枢神经系统脑细胞的保护作用可能是通过调节S1P1受体从而抑制小胶质细胞的免疫活性完成的。有研究用芬戈莫德、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、脂多糖联合芬戈莫德分别刺激静息状态下的原发性小胶质细胞,然后将各组小胶质细胞进行基因表达谱分析。结果发现芬戈莫德可能通过调节信号转导及转录激活因子1(signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)和干扰素调节因子8(interferon regulatory factor 8, IRF8)的启动子位点来控制重要的炎症基因靶点,目前对于芬戈莫德作用于小胶质细胞减轻大脑炎症的机制研究尚不完善。

2.3 中枢神经系统其他细胞

中枢神经系统的其他细胞,如构成功能性血脑屏障的内皮细胞、星形胶质细胞、构成髓鞘的少突胶质细胞等都能被芬戈莫德影响,因为这些细胞表面都存在S1P受体,当芬戈莫德与各细

胞表面S1P受体结合后,能够促进再分化、神经保护和内源性再生过程^[16]。中枢神经系统中S1P1受体的表达量高于其他器官如心、肝、脾、肺、肾等。在中枢神经系统内,星形胶质细胞表达S1P1和S1P3受体,少突胶质细胞表达S1P1和S1P5受体,构成血脑屏障的内皮细胞也表达S1P1受体,故这些在中枢神经系统内表达的受体都可能是芬戈莫德的治疗靶点^[8]。

关于星形胶质细胞,最新研究认为磷酸化FTY720(pFTY720)是调节星形胶质细胞介导的糖氧剥夺离体脑缺血模型(Oxygen and Glucose Deprivation, OGD)炎症反应的主要活性分子,它能显著减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子保护星形胶质细胞免受OGD诱导的损伤和炎症反应,这一作用机制是由于抑制TLR2/4-PI3K-NF κ B信号通路^[17],与星形胶质细胞中表面S1P3受体关系密切。在少突胶质细胞的研究中我们发现芬戈莫德能通过刺激SHH(Sonic Hedgehog)信号通路促进少突胶质细胞的增殖和分化,进而促进髓鞘再生^[18]。另外,芬戈莫德通过阻断S1P1受体的功能,抑制脑内皮细胞粘附分子的表达和抑制内皮细胞中多个信号分子的磷酸化,抑制内皮细胞活化,有效阻断中枢神经系统白细胞的招募,保护大脑微环境^[19]。

3 芬戈莫德与脑血管疾病

脑血管疾病是神经内科的最常见疾病,包括脑缺血和脑出血。脑缺血后,缺血核心区的细胞出现功能障碍迅速坏死,在随后的缺血再灌注过程中发生氧化应激,级联放大式炎症反应启动细胞凋亡和自噬过程,导致更大范围的细胞死亡;脑出血后,血管破裂形成血肿压迫邻近脑组织,出血灶周围形成脑水肿,进一步加重脑组织缺血缺氧,损害脑实质导致神经功能缺损。芬戈莫德是一种新型免疫抑制剂,在脑血管疾病中发挥神经保护作用。

3.1 芬戈莫德的神经保护作用

在一项随机的、开放的、多中心临床试验中,纳入98例前循环大血管闭塞急性缺血性脑卒中符合桥联治疗条件的患者,以缺血半暗带区组织抢救指数作为评估指标,结果发现80%桥联治疗联合芬戈莫德的患者比单纯桥联治疗患者的半暗带组织抢救指数高出至少15%,证实此药物联合桥联治疗能减轻急性大血管闭塞脑梗死患者的再灌注损伤^[20]。在基础实验中,以短暂性大脑中动脉闭塞大鼠模型为研究对象,通过对比发现芬戈莫德能减少造模小鼠梗死面积、神经缺损、水肿及死亡细胞数目,与芬戈莫德激活S1P1受体相关,表明芬戈莫德通过发挥免疫调节作用减少短暂性大脑中动脉闭塞后神经元死亡^[21]。另外,在脑白质损伤后,芬戈莫德在脑组织低灌注后抑制小胶质细胞活化、吞噬、减少髓鞘脱失,改善缺血性脑白质损伤,减轻小鼠认知功能损害^[22],同时,相关研究报导芬戈莫德联合维生素E预处理对体外模拟脑缺血有协同神经保护作用^[23]。

在一项临床实验研究中,研究人员将23例临床特征、血肿位置、CT显示血肿大小匹配良好的脑出血患者作为研究对象,结果发现芬戈莫德治疗组患者循环CD4⁺T、CD8⁺T、NK细胞数

量较标准组降低,同时芬戈莫德治疗组血浆细胞间粘附分子、基质金属蛋白酶9水平下降,IL-10水平升高,证实芬戈莫德能降低全身炎症反应、保护血管通透性、防止血肿周围水肿的扩大^[24]。对于小脑幕上原发性深部脑出血患者,芬戈莫德治疗的患者与对照组相比,治疗开始后第7天神经功能障碍有所减轻,3月后神经功能完全恢复,且脑出血相关肺部感染较少。研究数据提示芬戈莫德治疗的患者血肿周围水肿体积、苯丙氨酸、循环淋巴细胞计数明显小于对照组,芬戈莫德预防脑出血后继发性脑损伤的疗效值得在后期试验中进一步研究^[25]。

3.2 芬戈莫德神经保护相关机制

芬戈莫德神经保护机制繁多,其一调节S1P1受体引发淋巴归巢,促进淋巴细胞在淋巴结内滞留,调节免疫功能;其二芬戈莫德结合S1P1受体表达下调激活小胶质细胞,导致脑组织内炎症因子的产生,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等,同时上调脑源性神经营养因子^[26]和胶质细胞源性神经营养因子的微胶质生成^[27]。其三,保护血脑屏障,磷酸化的芬戈莫德可下调构成血脑屏障的内皮细胞表面的S1P受体水平,减少S1P介导的化学趋化作用^[28];其四,抑制中枢神经系统炎症细胞的聚集,显著减少脑缺血损伤后中性粒细胞在缺血中心和梗死灶周围的浸润及小胶质细胞和巨噬细胞的活化;其五,芬戈莫德可能减轻中枢神经系统胶质细胞、神经细胞及血管内皮细胞等自噬过程;还可能通过非免疫作用减轻脑缺血性损伤。其神经保护作用又涉及复杂的信号通路。

3.2.1 p38/ MAPK 信号通路 芬戈莫德具有亲脂性,它可通过血脑屏障直接作用于神经细胞。有研究使用兴奋毒性神经元死亡的体外和体内模型检测芬戈莫德作为神经保护剂的有效性,并检测芬戈莫德是否对神经元产生直接作用,以及是否间接调节炎症介导的神经变性,结果发现芬戈莫德在体外能够降低兴奋毒性神经元的死亡,芬戈莫德在体内重复给药可减少海人藻酸(Kainic acid, ka)诱导的大鼠海马CA3区病变部位的神经变性和小胶质细胞增生。此外,芬戈莫德在脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)活化的小胶质细胞中负调控p38/MAPK(丝裂原活化蛋白激酶),而对c-Jun氨基末端激酶1/2(JNK1/2)活化没有影响^[29]。这些均表明芬戈莫德作为一种抗兴奋毒素诱导的神经元死亡的神经保护剂,以及通过靶向小胶质细胞中的p38/MAPK应激信号通路干扰小胶质细胞分型比例,完成神经炎症的负调节器的作用。

3.2.2 STAT3 信号通路 在慢性脑灌注不足后,芬戈莫德可能是一种潜在的减轻大脑炎症的药物,通过使小胶质细胞向M2表型极化倾斜发挥作用。脑白质缺血损伤后脱髓鞘的发病机制常伴有小胶质细胞活化。从机制上讲,脑灌注不足可诱导小胶质细胞活化,产生相关的促炎性细胞因子,启动小胶质细胞极化向M1表型发展,而芬戈莫德可减弱小胶质细胞介导的脑白质缺血后的神经炎症,并通过将小胶质细胞向M2表型极化转变促进少突胶质细胞形成。芬戈莫德对小胶质M2表型极化的影响在体外通过选择性信号换能器和对STAT3(信号转导及转录激活因子3)阻滞剂的抑制发挥作用,说明芬戈莫德激活的小胶质细胞从M1向M2极化状态的转化可能是由STAT3信号介导的^[22]。

3.2.3 mTOR/p70S6K 信号通路 有研究试图确定S1P通路是否参与神经元自噬,在一项实验研究中发现芬戈莫德在卒中后第1、3天显著降低梗死体积,减少神经元凋亡,并伴有功能缺损的改善。此外,研究还发现芬戈莫德可降低缺血性脑卒中后自噬体蛋白、微管相关蛋白1轻链3(light chain 3, LC3- II)和Beclin1的诱导,其诱导量呈剂量依赖性。同时,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和70-kD核糖体蛋白S6 kinase1(p70S6K)的蛋白水平在芬戈莫德处理动物中也上调,结果表明芬戈莫德对S1P信号通路的调控可能通过mTOR/p70S6K通路有效降低神经元自噬,减轻小鼠缺血性脑损伤^[30],芬戈莫德影响自噬的过程中可能同时涉及小胶质细胞表型的转化。

4 问题与展望

脑血管病仍是是神经医学界的难题之一,进一步深入研究脑血管病的致病因素、病理生理过程及发病机制,为脑血管疾病患者的早期防治及预后改善寻找更好的办法。芬戈莫德作为一种免疫抑制剂,已通过部分实验研究证实能够减轻大脑炎症、促进微血管生成、改善大脑微循环、保护大脑神经功能,可以预见芬戈莫德将作为一种新型药物应用于脑血管疾病。但目前芬戈莫德对脑血管病的神经保护作用涉及的分子机制及信号通路研究尚不完善,芬戈莫德应用于临床脑血管病的治疗仍缺少高质量的循证医学证据,仍需对芬戈莫德应用于脑血管病的作用机制及毒副作用开展更为深入的研究,为脑血管疾病寻找更加安全有效的治疗方法,为脑血管疾病相关防治药物的研制和临床应用提供理论依据,为世界脑血管疾病患者带来福音。

参考文献

- [1] Sucksdorf M, Rissanen E, Tuisku J, et al. Evaluation of the Effect of Fingolimod Treatment on Microglial Activation Using Serial PET Imaging in Multiple Sclerosis[J]. J Nucl Med, 2017, 58: 1646-1651.
- [2] Vargas MJ, Yang B, Garza NT, et al. Up-regulation of protective neuronal MicroRNAs by FTY720 and novel FTY720-derivatives[J]. Neurosci Lett, 2019, 690: 178-180.
- [3] Potenza RL, De SR, Armida M, et al. Fingolimod: A Disease-Modifier Drug in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13: 918-927.
- [4] Gao C, Qian Y, Huang J, et al. A Three-Day Consecutive Fingolimod Administration Improves Neurological Functions and Modulates Multiple Immune Responses of CCI Mice[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 8348-8360.
- [5] Wu H, Wang X, Gao J, et al. Fingolimod (FTY720) attenuates social deficits, learning and memory impairments, neuronal loss and neuroinflammation in the rat model of autism[J]. Life Sci, 2017, 173: 43-54.
- [6] White C, Alshaker H, Cooper C, et al. The emerging role of FTY720 (Fingolimod) in cancer treatment[J]. Oncotarget, 2016, 7: 23106-23127.
- [7] Chiba K. FTY720, a new class of immunomodulator, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine 1-phosphate receptors[J]. Pharmacol Ther, 2005, 108: 308-319.
- [8] Nazari M, Keshavarz S, Rafati A, et al. Fingolimod (FTY720) improves hippocampal synaptic plasticity and memory deficit in rats following focal cerebral ischemia[J]. Brain Res Bull, 2016, 124: 95-102.
- [9] Baer A, Colon-Moran W, Bhattarai N. Characterization of the effects of immunomodulatory drug fingolimod (FTY720) on human T cell receptor

后患者短期吞咽功能障碍,为吞咽功能障碍的治疗提供了新的治疗手段。

参考文献

- [1] Mosselman M, Kruitwagen C, Schuurmans M, et al. Malnutrition and risk of malnutrition in patients with stroke: prevalence during hospital stay [J]. *J Neurosci Nurs*, 2013, 45: 194-204.
- [2] Jefferson S, Mistry S, Singh S, et al. Characterizing the application of transcranial direct current stimulation in human pharyngeal motor cortex [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297: 1035-1040.
- [3] Kumar S, Wagner C, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1035-1040.
- [4] Yang EJ, Baek SR, Shin J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30: 303-311.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. *中国全科医学*, 2011, 14: 4013-4017.
- [6] Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial DC stimulation for post-stroke dysphagia[J]. *Ann Neurol*,

2018, 20: 320-325.

- [7] Crary MA, Mann GD, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86: 1516-1520.
- [8] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115: 1104-1112.
- [9] Li S, Ma Z, Tu S, et al. Altered resting-state functional and white matter tract connectivity in stroke patients with dysphagia[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28: 260-272.
- [10] Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27: 363-369.
- [11] 袁英,汪洁,孙研,等.经颅直流电刺激对吞咽失用症及皮质兴奋型的作用[J]. *中国康复医学*, 2012, 32: 277-278.
- [12] 袁英,汪洁,吴东宇,等.经颅直流电刺激改善卒中后共济失调型吞咽障碍的疗效观察[J]. *中国康复医学*, 2015, 20: 306-308.
- [13] Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120: 1161-1167.
- [14] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17: 37-53.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第190页)

signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 10910.

- [10] Ntranos A, Hall O, Robinson DP, et al. FTY720 impairs CD8 T-cell function independently of the sphingosine-1-phosphate pathway[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 270: 13-21.
- [11] Mazzola MA, Raheja R, Murugaiyan G, et al. Identification of a novel mechanism of action of fingolimod (FTY720) on human effector T cell function through TCF-1 upregulation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 245.
- [12] Loane DJ, Byrnes KR. Role of microglia in neurotrauma[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7: 366-377.
- [13] Wang J, Xing H, Wan L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 518-525.
- [14] Dudvarski SN, Teodorczyk M, Ploen R, et al. Microglia - blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 347-363.
- [15] Das A, Arifuzzaman S, Kim SH, et al. FTY720 (fingolimod) regulates key target genes essential for inflammation in microglial cells as defined by high-resolution mRNA sequencing[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 119: 1-14.
- [16] Cruz VT, Fonseca J. Central effects of fingolimod[J]. *Rev Neurol*, 2014, 59: 121-128.
- [17] Dong YF, Guo RB, Ji J, et al. S1PR3 is essential for phosphorylated fingolimod to protect astrocytes against oxygen - glucose deprivation - induced neuroinflammation via inhibiting TLR2/4 - NFκB signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 3159-3166.
- [18] Zhang J, Zhang ZG, Li Y, et al. Fingolimod treatment promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 76: 57-66.
- [19] Zhao Y, Shi D, Cao K, et al. Fingolimod targets cerebral endothelial activation to block leukocyte recruitment in the central nervous system[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103: 107-118.

[20] Zhang S, Zhou Y, Zhang R, et al. Rationale and design of combination of an immune modulator Fingolimod with Alteplase bridging with Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke (FAMTAIS) trial[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12: 906-909.

- [21] 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.
- [22] Qin C, Fan WH, Liu Q, et al. Fingolimod Protects Against Ischemic White Matter Damage by Modulating Microglia Toward M2 Polarization via STAT3 Pathway[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3336-3346.
- [23] Pang X, Hou X. Synergistic protective effect of FTY720 and vitamin E against simulated cerebral ischemia in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 396-402.
- [24] Li YJ, Chang GQ, Liu Y, et al. Fingolimod alters inflammatory mediators and vascular permeability in intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosci Bull*, 2015, 31: 755-762.
- [25] Fu Y, Hao J, Zhang N, et al. Fingolimod for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage: A 2-Arm Proof-of-Concept Study[J]. *Jama Neurol*, 2014, 71: 1092-1101.
- [26] 郭俊慧,王高华,朱志先,等.脑源性神经营养因子对重症抑郁及其认知功能障碍的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 526-528
- [27] Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, et al. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 256: 13-18.
- [28] Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 883-897.
- [29] Cipriani R, Chara JC, Rodriguez AA, et al. FTY720 attenuates excitotoxicity and neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 86.
- [30] Li X, Wang MH, Qin C, et al. Fingolimod suppresses neuronal autophagy through the mTOR/p70S6K pathway and alleviates ischemic brain damage in mice[J]. *PLOS ONE*, 2017, 12: e0188748.

(本文编辑:王晶)