

综述

免疫抑制剂治疗脊髓损伤的研究进展

王成科, 唐 开

(大连医科大学附属第一医院骨科 116011 辽宁省大连市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.07.18

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-07-0606-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统创伤性疾病,包括原发性损伤和继发性损伤^[1]。原发性损伤不可逆,继发性损伤是有可能减轻或预防的,且多数脊髓组织细胞损害并非直接由原发性机械损伤造成,而是由继发性损伤导致。因此减轻继发性损伤成为治疗 SCI 的重点。近年来对 SCI 的研究取得了长足的进步,尤其在使用免疫抑制剂治疗的研究中取得了比较好的结果。笔者针对目前常用的几种免疫抑制剂治疗 SCI 的进展综述如下。

1 环孢素 A(cyclosporin-A, CsA)

CsA 是从真菌代谢产物中分离得到的含 11 个氨基酸的环状多肽,由 10 个部分氮原子甲基化的脂肪族氨基酸和一个极性氨基酸组成,主要用于移植术后的移植植物抗宿主反应及多种自身免疫性疾病。Ozkisacik 等^[2]将 22 只新西兰大白兔随机分成假手术组(7 只)、损伤组(7 只)、CsA 治疗组(8 只),通过夹闭主动脉造成脊髓缺血 60min, CsA 治疗组经静脉注入 CsA(20mg/kg/h),其他 2 组注入等量生理盐水,术后 48h CsA 治疗组 Johnson 评分明显优于其他组($P<0.01$),脊髓损伤区的神经元特异性烯醇酶及一氧化氮明显低于损伤组,说明在兔 SCI 模型上早期使用 CsA 能

有效减轻神经损伤。Ibarra 等^[3]在大鼠脊髓横断后立即腹腔内注射 CsA (2.5mg/kg/12h)2d,然后以口服方式给药(5mg/kg/12h),直至 SCI 120d 后组织学观察发现在脊髓损伤处有大量轴突生长,但躯体感觉诱发电位检测提示其并无功能连接,而损伤区脊髓的生长相关蛋白 43(growth associated protein 43, GAP43)表达增加,说明 CsA 可诱导 GAP43 表达,促进脊髓横断后轴突的生长,但未能产生功能性的轴突连接。

SCI 后损伤区由于中性粒细胞等浸润及炎性因子产生,一氧化氮合酶(NOS)生成大量 NO, NO 与氧及活性氧中间产物、巯基化合物相互作用产生其他生物活性分子,引起脂质过氧化反应增强,导致严重的细胞氧化损伤^[4]。Shin 等^[5]将 32 只新西兰大白兔随机分成 4 组,即 C2、C7 为损伤组, Cs2、Cs7 为治疗组;各组横跨钳夹主动脉造成脊髓缺血后, Cs2、Cs7 组即刻经静脉注入 CsA(25mg/kg), C2、C7 组注入等量生理盐水,术后第 2、7 天 Cs7 组 Tarlov 评分明显高于 C7 组($P<0.05$), Cs2 组与 C2 组对比则无统计学意义;应用脱氧核苷酸转移酶介导的原位末端标记技术(TUNEL)检测结果显示治疗组损伤区脊髓的热休克蛋白 70 及神经元型 NOS(nNOS)表达高于损伤组;说明 CsA 能够减轻兔脊髓缺血后的神经损伤,通过抑制炎性细胞和 NO 的合成,消除过剩的自由基和抑制脂质过氧化的作用,通过调节损伤区热休克蛋白 70 和诱导 nNOS 表达来发挥神经保护作用。重度 SCI 可致伤后低血压,低血压可使外

第一作者简介:男(1983-),硕士在读,研究方向:脊柱外科

电话:(0411)83635963 E-mail:dr.wang1983@163.com

通讯作者:唐开 E-mail:dltangkai@yahoo.com

- prevention of spinal cord injury[J]. Adv Neurol, 1993, 63: 271-288.
20. Owen JH, Bridwell KH, Grubb R, et al. The clinical application of neurogenic motor evoked potentials to monitor spinal cord function during surgery[J]. Spine, 1991, 16(8): 385-390.
21. Mustain WE, Kendig RJ. Dissociation of neurogenic motor and somatosensory evoked potentials [J]. Spine, 1991, 16 (7): 851-853.
22. Wilson-Holden TJ, VanSickle D, Lenke LG. The benefit of neurogenic mixed evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring during correction of severe scoliosis; a case

study[J]. Spine, 2002, 27(10): E258-265.

23. Franck A, Patrice H, Jerome SG, et al. Spinal cord monitoring in scoliosis surgery using an epidural electrode: results of a prospective, consecutive series of 191 cases[J]. Spine, 2006, 31 (22): 2614-2623.
24. Gene C, Lawrence GL, Anne MP, et al. Loss of spinal cord monitoring signals in children during thoracic kyphosis correction with spinal osteotomy [J]. Spine, 2008, 33 (10): 1093-1099.

(收稿日期: 2010-12-24 修回日期: 2011-02-28)

(本文编辑 卢庆霞)

周血管张力下降, 静脉血管扩张, 回心血量减少、组织血液灌注不足, 进而加重 SCI^[6]。Romero 等^[7]将 120 只成年雌性 Wistar 大鼠随机分成 CsA 治疗组、损伤组、假手术 A 组及假手术 B 组, CsA 治疗组及损伤组通过使用 NYU 打击器制成 SCI 模型, 假手术 A、B 组仅切除椎板、不损伤脊髓, SCI 后即刻将 CsA (2.5mg/kg/12h) 经腹腔注入 CsA 治疗组及假手术 A 组大鼠, 其他 2 组注入等量生理盐水, 分别记录急性期 (6~24h)、亚急性期 (96h)、慢性期 (30d) 各组的平均动脉压, 发现 SCI 的急性期损伤组大鼠的平均动脉压较其他 3 组明显降低 ($P<0.05$), 假手术 A 组及治疗组略高于假手术 B 组, 但无统计学意义; 亚急性期各组之间对比无统计学意义; 慢性期 CsA 治疗组的平均动脉压明显高于其他 3 组, 有统计学意义 ($P<0.05$), 而损伤组及假手术 A、B 组之间对比无统计学意义, 表明通过利用 CsA 升高大鼠 SCI 后的平均动脉压, 可以改善组织血液灌注不足, 进而能起到保护神经的作用。但 Lonjon 等^[8]对大鼠 SCI 后经静脉给予 CsA (10mg/kg/d), 通过测定 CsA 的血药浓度发现 CsA 有严重的肾毒性及治疗浓度范围小等缺点, 从而阻碍了其以后的临床应用。

2 他克莫司 (tacrolimus)

他克莫司又名 FK506, 是一种广泛应用于器官移植术后的环内酯类免疫抑制药物。因其具有高效低毒的优点, 在治疗同种异体移植排斥反应中, 逐渐取代环孢素 A 而成为首选药物。FK506 不仅可以用于抗排斥反应, 而且其神经再生和神经保护作用已被多项研究证实。Lopez-Vales 等^[9]在大鼠 SCI 后即刻经静脉快速注射 FK506 (2mg/kg), 术后第 14 天进行斜板试验及运动诱发电位检查, 发现治疗组大鼠损伤后的神经功能恢复明显优于损伤组, 并且损伤区脊髓的神经胶质原纤维酸性蛋白、环氧化酶-2 及诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达少于损伤组, 小胶质细胞的表达也明显减少, 说明 FK506 可以减轻神经组织损伤, 有利于 SCI 后的神经功能恢复。

FK506 与 CsA 同属于神经钙蛋白抑制剂, FK506 与细胞内 FK 结合受体结合形成具有生物活性的复合物, 该复合物与细胞内的神经钙蛋白粘合在一起, 从而抑制神经钙蛋白的生物活性, 阻断细胞内钙依赖性信息通道的传导, 导致白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 合成减少, 最终抑制了 IL-2 介导的 T 淋巴细胞活化过程, 减轻 T 淋巴细胞对损伤组织的浸润及破坏, 从而保护局部的神经组织, 加速神经再生, 促进神经功能的恢复^[10,11]。Kaymaz 等^[12]将 28 只成年 Wistar 大鼠随机分成 4 组, 应用动脉瘤夹制成 SCI 模型后, G1 组 (8 只) 立即腹腔内注射 FK506 (1mg/kg)、G2 组 (8 只) 腹腔内注射 FK506 (1mg/kg) 及甲泼尼龙 (30mg/kg)、G3 组 (6 只) 腹腔内注射甲泼尼龙 (30mg/kg)、G4 组 (6 只) 不注射任何药物, SCI 72h 后检测丙二醛, G1、G2、G3 组之间比较无明显差异, 但 G4 组丙二醛的水平明显高于 G1 组 ($P=0.01$); 组织学观察发现 G3 组损伤中央区

变性坏死、细胞水肿及多形核白细胞较 G1 组明显增多, 且 G1 组的炎性细胞相对较少, G1 组与 G2 组对比差别不明显, 说明 FK506 不仅可以起到减轻淋巴细胞浸润和炎症因子的作用, 而且在与甲泼尼龙的对比中, 前者作用效果优于后者。SCI 后兴奋性氨基酸 (excitatory amino-acids, EAA) 受体过度激活, 引起 Ca^{2+} 大量内流, 氧自由基生成增多, 破坏生物膜^[13]。潘峰等^[14]将 72 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组 (12 只)、损伤组 (30 只) 和 FK506 治疗组 (30 只), 采用 Allen's 打击法致伤大鼠脊髓, 假手术组仅行椎板切除术, FK506 治疗组在 SCI 后 5min 一次性经尾静脉注射 FK506 (0.3mg/kg), 其余 2 组以相同方法给予等量生理盐水, 伤后 30min、6h、24h、48h、72h 分别取损伤段脊髓组织行病理检查及 TUNEL 检测神经细胞凋亡情况, 伤后 1、3、7、14、21d 行脊髓功能 BBB 评分和斜板试验, 结果显示: 伤后 3、7、14、21d FK506 治疗组斜板试验和 BBB 评分明显优于损伤组 ($P<0.05$); FK506 治疗组损伤后各时间点脊髓损伤区出血坏死较损伤组轻; FK506 治疗组伤后 6、24、48、72h 神经细胞凋亡较损伤组明显减少 ($P<0.05$), 表明在大鼠急性 SCI 后早期应用小剂量他克莫司 (0.3mg/kg) 治疗对神经细胞具有保护作用, 可减少神经细胞凋亡, 减轻脊髓继发性损伤, 促进脊髓功能恢复。潘峰等^[15]将 45 只成年雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组 (5 只)、损伤组和治疗组 (各 20 只), 治疗组在 SCI 后 5min 一次性经尾静脉注射 FK506 (0.3mg/kg), 其余 2 组均注射生理盐水, 伤后观察损伤脊髓组织病理变化, 应用 TUNEL 技术检测神经细胞凋亡, 逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 和免疫组织化学染色检测 iNOS mRNA 和蛋白的表达, 同时采用 BBB 评分法进行后肢运动功能评价, 结果显示: 治疗组行为学评分明显优于损伤组 ($P<0.01$), 治疗组的神经细胞凋亡较损伤组明显减少 ($P<0.05$); iNOS mRNA 和蛋白的表达均于伤后 7d 达到高峰, 治疗组两者表达均低于损伤组 ($P<0.05, P<0.01$), 说明 FK506 可抑制大鼠 SCI 后 iNOS 表达及神经细胞凋亡, 减轻继发性损害, 从而促进 SCI 后的神经功能恢复。另外, 潘峰等^[16]将 35 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组、损伤组和治疗组, 采用 Allen's 打击法制作 SCI 模型, 假手术组仅行椎板切除术, 治疗组 (15 只) 大鼠在 SCI 后 5min 一次性经尾静脉注射 FK506 (0.3mg/kg), 损伤组 (15 只) 及假手术组 (5 只) 以相同方法给予生理盐水, 术后 6h、12h、24h 取材, 采用干湿法测定伤段脊髓组织的水含量, 以原子吸收光谱分析法测定钙、镁离子含量, 结果显示: 损伤组伤段脊髓组织中水含量及钙离子水平均升高, 且于伤后 12h 达高峰, 而镁离子水平降低, 应用 FK506 可显著减轻钙、镁离子失衡 ($P<0.05, P<0.01$); 说明小剂量 FK506 可减轻伤段脊髓组织水肿和电解质失衡, 对继发性 SCI 具有神经保护作用。SCI 可引起运动功能障碍和感觉功能障碍, 严重的皮肤过敏是感觉障碍中较为常见的一种。Voda 等^[17]将 24 只成年雌性 SD 大鼠随机分为治疗组与损伤组, 在 SCI 前 12h 两组分别经皮下注射 FK506

(2mg/kg)与生理盐水,通过机械刺激及冷、热超敏实验,发现治疗组皮肤过敏程度较损伤组明显减轻,说明 FK506 对改善感觉障碍起到重要作用。但 FK506 存在肝肾毒性、神经毒性、慢性腹泻、诱发糖尿病、过敏等毒副作用。将 FK506 的血药浓度控制在引起免疫抑制和毒性反应的药物浓度范围之下,则对机体无明显不良反应^[18]。

3 FTY720

1995 年日本藤多哲朗教授与吉富制药公司合作,从冬虫夏草培养液中提取出抗生素成分嗜热菌杀酵母素 (ISP-1),进行化学修饰后合成了一种新的具有免疫抑制作用的制剂 FTY720^[19]。它可选择性作用于淋巴细胞,是一种低毒、高选择性的免疫抑制剂。目前在器官移植排斥反应及自身免疫性疾病中的免疫抑制效果引人注目。孙思鑫等^[20]将 48 只雄性 SD 大鼠随机分成 FTY720 治疗组、FK506 治疗组、损伤组和假手术组,参照 Allen's 法建立 SCI 动物模型,假手术组仅切除椎板,术后 5min 分别用 FTY720 (0.5mg/kg)、FK506 (0.3mg/kg)及生理盐水灌胃,并于术后 1、3、7、14、21d 行 BBB 评分及斜板试验,伤后 3 周行体感诱发电位(SEP)检查及损伤区脊髓切片 HE 染色,HE 染色可见损伤组损伤脊髓内大量神经元坏死,治疗组较损伤组神经元坏死程度减轻;通过 BBB 评分、斜板最大角度及体感诱发电位检测证明,FTY720 治疗组优于 FK506 治疗组 ($P<0.05$),说明 FTY720 可减轻大鼠 SCI 的程度、促进脊髓功能恢复,且对 SCI 的治疗效果明显优于 FK506。

FTY720 可显著减少外周血淋巴细胞的数目,其主要特点是使外周循环淋巴细胞数目 (包括 T 细胞及 B 细胞,尤其是 CD4⁺T 淋巴细胞数目)明显降低 (3h 内),通过抑制活化的 T 细胞核的基因表达[包括 IL-2、干扰素 γ (INF γ)、单核巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)],诱发淋巴细胞归巢至淋巴结,从而保护机体组织或移植器官,而且 FTY720 在发挥免疫调节作用的同时并不降低患者的免疫功能^[21]。Lee 等^[22]将 10 只大鼠随机分成治疗组与损伤组,2 组大鼠 SCI 后立即经腹腔分别注入 FTY720 (1mg/kg)及生理盐水,术后 4、7d 使用流式细胞仪计数,发现应用 FTY720 可减少 T 细胞侵入到脊髓损伤处,通过诱发淋巴细胞归巢,减少淋巴细胞对损伤组织的浸润,进而减轻 SCI,且发现 FTY720 对膀胱功能恢复和减少膀胱炎的发病率起重要作用。与传统免疫抑制剂比,FTY720 具有独特的免疫抑制机制,目前尚未发现其对肝、肾、胃肠道和骨髓的毒性^[23],并且 FTY720 与其他免疫抑制药物具有协同作用、治疗窗较宽^[24],提示在未来的 SCI 治疗中 FTY720 可能显示出巨大的应用价值。

4 FK506 与 FTY720 的联合应用

FK506 已成为临床免疫抑制方案联合用药的核心药

物。但是,长期应用 FK506 所带来的肝肾毒性以及诱发糖尿病、过敏等毒副作用限制了其在临床上的应用。FTY720 作为新型免疫抑制药物具有独特的药理作用、较低的毒副作用,并且 FTY720 在发挥免疫调节剂作用的同时并不降低患者的免疫功能。因此,FK506 与 FTY720 的联合应用为 SCI 的治疗提供了新的途径。以前许多关于 FK506 与 FTY720 联用的研究都是在器官移植研究领域,如 Lopes 等^[25]联合 FK506 (2mg/kg/d)-FTY720 (1mg/kg/d)应用于 8~10 周龄雄性 BALB 小鼠的同种异体皮肤移植术后,发现 FTY720-FK506 组小鼠移植皮片存活时间较单独用二者组明显延长,且对肾脏功能及血糖值的影响也较小;Tamura 等^[26]在鼠肝移植模型中联合应用 FTY720 (0.03mg/kg/d)和 FK506 (0.3mg/kg/d)可明显延长受者生存期,且联合用药可显著减少淋巴细胞浸润,抑制 IL-2 及 IFN γ ,与单独用药相比效果明显。最近,Zhang 等^[27]将 48 只雄性 SD 大鼠随机分成损伤组、FK506 (0.5mg/kg)组、FTY720 (0.5mg/kg)组及 FTY720 (0.5mg/kg)-FK506 (0.5mg/kg)组,大鼠 SCI 后 30min,用药组分别按药物剂量灌胃,损伤组则灌入等量生理盐水,术后 3、7、14、21、28、35、42d 行 BBB 评分、脚印试验,发现联合应用 FTY720-FK506 对脊髓功能恢复效果更佳 ($P<0.05$);电子显微镜观察病理切片发现损伤组的轴突肿胀、直径增大及断裂,正常轴突数目减少,FK506-FTY720 组仅见一些空泡在髓磷脂内,较 FK506 组及 FTY720 组的细胞结构规则完整,说明联合应用 FTY720 及 FK506 较单独应用相同剂量 FTY720 和 FK506 的治疗效果更佳。李庆元等^[28]认为联合应用 FTY720-FK506 产生免疫抑制协同效应的机制可能是:由于二者作用机理不同,作用于细胞增殖分化和产生免疫效应细胞或物质的不同环节而产生协同效应,不仅能够通过促进外周血淋巴细胞回巢、增加淋巴细胞的凋亡、抑制淋巴细胞的周期转换,从而抑制淋巴细胞的增殖和分化而大大减少外周血淋巴细胞数量,还能够通过抑制辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 释放 IL-2、IFN γ 以及抑制 IL-2 受体的表达而发挥作用,通过对 Th 细胞的抑制而抑制抗体的产生,大大增加了免疫抑制的效果,从而产生了明显的协同效应。

综上所述,免疫抑制剂对 SCI 的治疗还处于基础研究阶段,部分免疫抑制剂存在一定的副作用和治疗窗较窄等问题。小剂量的 FK506 与 FTY720 联合应用对损伤脊髓功能的恢复有明显的作用,不仅避免了因大剂量应用 FK506 带来的副作用,而且拓宽了治疗窗。二者联用是一项非常有潜力的研究,值得广大研究者关注。但治疗机制尚不是很明确,安全联用治疗剂量及副作用还有待于临床试验进一步研究。

5 参考文献

1. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mech-

- anisms[J]. J Neurosurg, 1991, 75(1): 15-26.
2. Ozkisacik EA, Discigil B, Boga M, et al. Effects of cyclosporin A on neurological outcome and serum biomarkers in the same setting of spinal cord ischemia model [J]. Ann Vasc Surg, 2006, 20(2): 243-249.
 3. Ibarra A, Hernandez E, Lomeli J, et al. Cyclosporin-A enhances non-functional axonal growing after complete spinal cord transection[J]. Brain Res, 2007, 149(2): 200-209.
 4. Diaz-Ruiz A, Vergara P, Perez-Severiano F, et al. Cyclosporin-A inhibits inducible nitric oxide synthase activity and expression after spinal cord injury in rats [J]. Neurosci Letters, 2004, 357(1): 49-52.
 5. Shin YC, Choi KY, Kim WG. Cyclosporin A has a protective effect with induced upregulation of Hsp70 and nNOS on severe spinal cord ischemic injury in rabbits[J]. J Invest Surg, 2007, 20(2): 113-120.
 6. Inamasu J, Nakamura Y, Ichikizaki K. Induced hypothermia in experimental traumatic spinal cord injury: an update [J]. J Neurosci, 2003, 209(1): 55-60.
 7. Romero SE, Bravo G, Hong E, et al. Acute, subacute and chronic effect of cyclosporin-A on mean arterial pressure of rats with severe spinal cord contusion [J]. Neurosci Lett, 2008, 445(1): 99-102.
 8. Lonjon N, Boniface G, Feifel R, et al. Potential adverse effects of cyclosporin A on kidneys after spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2011, 49(3): 472-479.
 9. Lopez-Vales R, Garcia-Alias G, Fores J, et al. FK506 reduces tissue damage and prevents functional deficit after spinal cord injury in the rat[J]. J Neurosci Res, 2005, 81(6): 827-836.
 10. Kang CB, Hong Y, Dhe-Paganon S, et al. FKBP family proteins: immunophilins with versatile biological functions [J]. Neurosignals, 2008, 16(4): 318-325.
 11. Akgun S, Tekeli A, Kurtkaya O, et al. Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 25(1): 105-110.
 12. Kaymaz M, Emmez H, Bukan N, et al. Effectiveness of FK506 on lipid peroxidation in the spinal cord following experimental traumatic injury[J]. Spinal Cord, 2005, 43(1): 22-26.
 13. Krenz NR, Weaver LC. Effect of spinal cord transection on N-methyl-D-aspartate receptors in the cord[J]. J Neurotrauma, 1998, 15(12): 1027-1036.
 14. 潘峰, 陈安民, 郭风劲, 等. 低剂量他克莫司治疗大鼠急性脊髓损伤的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16(12): 927-931.
 15. 潘峰, 陈安民, 郭风劲, 等. 脊髓冲击伤后应用低剂量 FK506 抑制 iNOS 表达及神经细胞凋亡[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(14): 1968-1973.
 16. 潘峰, 祝成亮, 陈安民, 等. 脊髓损伤后低剂量 FK506 对伤段组织电解质水含量失衡的早期保护作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(18): 1415-1417.
 17. Voda J, Hama A, Sagen J. FK506 reduces the severity of cutaneous hypersensitivity in rats with a spinal cord contusion [J]. Neurosci Res, 2007, 58(1): 95-99.
 18. Nito C, Kamiya T, Ueda M, et al. Mild hypothermia enhances the neuroprotective effects of FK506 and expands its therapeutic window following transient focal ischemia in rats[J]. Brain Res, 2004, 1008(2): 179-185.
 19. Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, et al. A potent immunosuppressive activity found in Isaria sinclairii metabolite [J]. Antibiot, 1994, 47(2): 208-215.
 20. 孙思鑫, 曹晓建, 汪雷, 等. FTY720 与他克莫司对脊髓损伤有显著疗效[J]. 南京医科大学学报, 2008, 28(1): 20-23.
 21. Sommerer C, Morath C, Giese T, et al. Activity of nuclear factor of activated T cells is independent of the number of peripheral lymphocytes in FTY720-treated patients[J]. Transplant Proc, 2008, 40(5): 1416-1418.
 22. Lee KD, Chow WN, Sato-Bigbee C, et al. FTY720 reduces inflammation and promotes functional recovery after spinal cord injury [J]. J Neurotrauma, 2009, 26(12): 2335-2344.
 23. Vaessen LM, van Besouw NM, Mol WM, et al. FTY720 treatment of kidney transplant patients: a differential effect on B cells, naïve T cells, memory T cells and NK cells[J]. Transpl Immunol, 2006, 15(4): 281-288.
 24. 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(3): 308-319.
 25. Lopes CT, Gallo AP, Palma PV, et al. Skin allograft survival and analysis of renal parameters after FTY720 + tacrolimus treatment in mice[J]. Transplant Proc, 2008, 40(3): 856-860.
 26. Tamura A, Li XK, Funesima N, et al. Immunosuppressive therapy using FTY720 combined with tacrolimus in rat liver transplantation[J]. Surgery, 2000, 127(1): 47-54.
 27. Zhang J, Zhang A, Sun Y, et al. Treatment with immunosuppressants FTY720 and tacrolimus promotes functional recovery after spinal cord injury in rats [J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 219(4): 295-302.
 28. 李庆元, 尹洪山, 迟玉友, 等. FTY720 联合 FK506 对小鼠皮肤移植模型的免疫抑制作用[J]. 山东医药, 2007, 47(31): 37-38.

(收稿日期: 2010-12-28 末次修回日期: 2011-05-09)

(本文编辑 李伟霞)