

- profile in heart failure patients[J]. J Card Fail, 2010, 16(1):84-90.
- [2] XI A Q, ZHAO W R, LIAO B X, et al. Study on hemoxygenase (HO)-1/CO-bilirubin system in elderly patients with congestive heart failure at different altitude[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9):359-366.
- [3] ERDOGAN T, CICEK Y, KOCAMAN S A, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronaryocclusion[J]. Intern Med, 2012, 51(1):249-255.
- [4] DULLAART R P, GRUPPEN E G, CONNELLY M A, et al. A pro-inflammatory glycoprotein biomarker is associated with lower bilirubin in metabolic syndrome[J]. Clin Biochem, 2015, 48(16/17):1045-1047.
- [5] VÍTEK L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases[J]. Front Pharmacol, 2012, 3(1):55.
- [6] HWANG H J, LEE S W, KIM S H. Relationship between bilirubin and C-reactiveprotein[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(11):1823-1828.
- [7] AKBOGA M K, CANPOLAT U, SAHINARSLAN A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation[J]. Atherosclerosis, 2015, 240(1):110-114.
- [8] SONG S, WANG S, MA J, et al. Biliverdin reductase-bilirubin mediates the anti-apoptotic effect of hypoxia in pulmonary arterial smooth muscle cells through ERK1/2 pathway[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(13):1973-1987.
- [9] DE SAUVAGE NOLTING P R, KUSTERS D M, HUTTEN B A, et al. Serum bilirubin levels in familial hypercholesterolemia; a new risk marker for cardiovascular disease[J]. J Lipid Res, 2011, 52(9):1755-1759.
- [10] KIM K M, KIM B T, PARK S B, et al. Serum total bilirubin concentration is inversely correlated with framingham risk score in koreans[J]. Arch Med Res, 2012, 43(4):288-293.
- [11] ZIBERNA L, MARTELANC M, FRANKO M, et al. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells[J]. Sci Rep, 2016, 6(6):29240.
- [12] 杜新芳. 胆红素作用于冠心病的前景探讨[J]. 河北医学, 2010, 16(8):985-986.
- [13] 薛盛龙, 陈绍奉, 陈明华. 高血压合并左室射血分数正常心力衰竭患者的 E/E 比值与血浆脑钠肽水平的相关性研究[J]. 现代实用医学, 2013, 25(4):392-393.
- [14] 钟志娟, 许坚锋, 陈红涛, 等. 冠心病患者超敏 C 反应蛋白及总胆红素检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(20):2544-2545.
- [15] 马珂, 禄林欣, 冯玫, 等. 慢性心力衰竭患者血清胆红素水平变化与心功能的关系[J]. 临床急诊杂志, 2014, 7(7):4304-4331.
- [16] 姚海木, 沈德良, 赵晓燕, 等. 血清总胆红素对心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后的预后价值研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(4):408-412.
- [17] COLLINO M, PINI A, MUGELLI N, et al. Beneficial effect of prolonged heme oxygenase 1 activation in a rat model of chronic heart failure[J]. Dis Model Mech, 2013, 6(4):1012-1020.
- [18] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:166.
- [19] 郝素芳, 侯翠红, 裴娟慧, 等. 血红蛋白、胆红素在预测心力衰竭患者全因死亡风险中的作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2012, 12(5):271-276.
- [20] 苏文亭. 血清肝功能指标与心力衰竭患者预后的相关性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [21] 王要鑫, 孟照娜, 刘洁云, 等. 胆红素与心血管疾病关系的研究现状与进展[J]. 广东医学, 2014, 35(10):1622-1623.
- [22] 廉银珠, 张聘聘, 秦秀娇, 等. 胆红素与冠心病关系的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(1):76-79.
- [23] 梁萍, 甘剑挺. 中老年冠心病患者血清总胆红素水平研究[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3):390-396.
- [24] 李如意, 许玉芳, 袁华兵. 慢性心力衰竭患者左心房结构及功能与近期心血管不良事件的关系[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(8):771-773.
- [25] 胡司淦, 邵杉, 吴士礼, 等. 肝功能异常水平对慢性心力衰竭患者的预测价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2013, 19(2):178-181.
- [26] 孙丽杰, 张福春, 李丹, 等. 总胆红素水平对住院慢性心力衰竭患者远期预后影响[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9):677-679.

(收稿日期:2018-02-10 修回日期:2018-05-26)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.046

肿瘤来源外泌体的肿瘤免疫抑制机制的研究进展

徐 伟 综述, 王 珊 审校

(兖矿集团总医院济东院区检验科, 山东济宁 272072)

关键词: 外泌体; 肿瘤; 免疫抑制

中图法分类号: R730.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)19-2987-04

在过去的十年中, 学者们对于肿瘤诱发的免疫抑制进行了广泛的研究。实际上, 肿瘤免疫逃逸是免疫

疗法失败的主要原因。许多肿瘤衍生的因子或信号改变可以调节抗肿瘤免疫从而促进肿瘤的发生、发

展。外泌体,尤其是来源于肿瘤的外泌体(TEX),由于其特殊的生物学功能,被视作一种新的免疫抑制机制,但该说法目前尚未被广泛接受。本文将总结外泌体作为一种纽带,调节免疫细胞的免疫抑制及促进肿瘤进展的具体机制。

1 外泌体的特征

1.1 外泌体的结构特征 外泌体是一种双层膜结构的囊泡,存在于各种体液、组织液中,细胞培养上清液中也普遍存在,在正常及病理情况下均可产生^[1]。它们作为胞外囊泡(EVs)的最小的一种,直径一般在 30~150 nm^[2]。通常细胞分泌的 EVs 有多种类型,外泌体作为其中一种特殊类型,大小不同于其他囊泡,例如中等大小的多囊泡体(MVs)大小为 200~1 000 nm,凋亡小体为 1 000~5 000 nm 等。它们排出细胞的机制、分子内容及功能特性也不一样^[3]。MVs 是由来源细胞的细胞膜内陷而形成的,或多或少包含部分细胞内的成分。凋亡小体则直接来自死亡细胞的残留物。而外泌体的生物起源比较独特,它们是通过细胞的内吞作用形成的早期核内体,进一步向内凹陷形成小囊泡,当早期核内体发育为晚期核内体后与溶酶体融合并结合到细胞膜上经过膜内陷释放到细胞外而形成的,通常反映全部或者部分起源细胞的分子特征^[4]。作为肿瘤细胞产生和释放的外泌体,TEX 存在于癌症患者的各种体液中,通常来源于细胞的晚期内体,与细胞膜融合后释放出细胞^[5-6]。与正常细胞来源的外泌体相比,TEX 占相当大的比例,尤其在晚期恶性肿瘤患者体内,其水平通常是正常细胞外泌体的 10 倍左右^[7-8]。

1.2 TEX 的功能特性 TEX 的分子特征与来源与正常细胞的外泌体不同,并且来源于不同肿瘤细胞的 TEX 拥有不同的分子特征^[9]。外泌体作为一种信息传递介质,TEX 则携带了起源肿瘤细胞的信息,传递给其他正常或者恶性细胞。当外泌体与受体细胞结合后,TEX 将包含的多种分子特征,包括 mRNA、DNA 等,释放到细胞内从而改变细胞的生理功能^[10]。TEX 作为传递介质的机制并未完全清楚,但是可能包括最基础的存在于细胞表面的受体-配体的识别^[11]。由于 TEX 内富含与起源肿瘤细胞相同的免疫抑制分子,TEX 作用于免疫细胞后多诱导抑制分子通路的下调^[7,12]。提取肿瘤细胞培养上清液可以获得单一的外泌体,用来进行体外和体内动物实验以更有效地研究 TEX 对免疫细胞的抑制作用。因此,TEX 的免疫抑制作用被认为可以有效地促进肿瘤生长、肿瘤免疫逃逸等。TEX 分子和遗传内容占来源细胞的 5%~50%^[13]。然而,有关这些成分传递给外泌体的机制并不清楚。

2 TEX 与靶细胞的联系

外泌体产生并释放出来后,可以充当本地或者远处细胞的媒介。在运输过程中,囊泡内物质保存于细

胞膜内从而可以避免被降解,因此,外泌体可以顺利地传递于细胞与细胞之间^[14]。外泌体与细胞之间的联系有多种机制:(1)通过表面分子直接发出信号来激活细胞内信号通路;(2)与目标细胞膜融合后蛋白质或基因转移到细胞内;(3)通过吞噬作用直接将外泌体吞入细胞内;(4)受体调节的内吞作用。这些外泌体的内容物通过内吞作用进入细胞内后,一部分直接被溶酶体降解并清除而失去生物学功能,另一部分则直接进入细胞器引起受体细胞的功能改变^[11]。TEX 与受体细胞的细胞膜融合后可以有效地诱导细胞内功能的改变。其中具体下游分子/基因的激活及功能的变化类型取决于受体细胞的种类^[15]。TEX 可以通过不同的方式与免疫细胞结合。例如,T 细胞与 TEX 通过受体/配体信号吸收 TEX,而其他的淋巴细胞[B 细胞、自然杀伤(NK)细胞]和单核细胞通过内化的方式吸收 TEX。TEX 传递给受体细胞调节信号从而促进 T 细胞持续的 Ca^{2+} 外流,导致一系列下游信号通路的激活,最终改变受体细胞的转录、翻译功能,改变受体细胞的功能^[16]。

3 TEX 的免疫抑制机制

3.1 TEX 对 T 细胞的影响 所有类型的免疫细胞对于 TEX 调节的免疫干扰效应十分敏感。但是,对比其他免疫细胞,T 细胞对于 TEX 传递的负调控信号似乎更容易受影响^[17]。在 T 细胞表面有两种关键的受体:T 细胞受体(TcR)和白细胞介素-2 受体(IL-2R)。研究发现 TEX 可以有效负调控这些受体。例如,T 细胞与 TEX 共培养后可以下调 TcR 的 zeta 链^[8];同时,TEX 也可以降低与 T 细胞激活相关的 JAK 表达及磷酸化。其中 JAK 途径对于白细胞介素(IL)-2、IL-7、IL-15 等细胞因子的功能发挥非常重要,共享 IL-2R 的 γ 链,而 TEX 引起的 JAK 活性降低不利于 T 细胞的增殖^[10]。TEX 还可以抑制 CD8^+ T 细胞的增殖,尤其是调节性 T 细胞(Treg)。然而正常细胞释放的外泌体可以促进所有 T 细胞的增殖^[9]。同时,TEX 还可以促进激活的 CD4^+ T 细胞 STAT5 的磷酸化,而抑制活化的 CD8^+ T 细胞 STAT5 的磷酸化^[10]。以上数据表明 TEX 可以调节受体细胞一些转录因子的功能,比如 STATs,从而有效抑制免疫细胞的免疫效应。此外,有研究还发现当加入 TEX 与黑色素瘤抗原肽脉冲致敏 DC 和 T 细胞共培养后,TEX 可以优先抑制黑色素瘤特异性 CD8^+ T 细胞的产生^[17]。

但是 TEX 对于肿瘤的作用并不是单一的。有学者将 TEX 与健康者外周血分离的 CD4^+ 、 CD8^+ 和 $\text{CD4}^+\text{CD39}^+$ Treg 共培养从而研究 T 细胞转录 TEX 传递的转录活性和功能改变的机制。他们利用实时荧光定量聚合酶链反应监控 24 种免疫调节基因的变化情况发现,免疫抑制与免疫激活的基因都有很大改变^[11]。造成这一改变的唯一关键因素就是由 TEX 引

起的 T 细胞内的转录激活,其中包括基因水平调节免疫抑制的改变,也可以观察到 mRNA 水平的改变。TEX 可以调节不同的免疫调节基因,但是对于 Treg 和 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞的调节方式也不相同。MULLER 等^[16]为了验证 TEX 调节的信号转导相关功能,利用流式细胞术同时检测表达于 $CD4^+$ 效应 T 细胞表面的一种活性标记 CD69。结果发现 TEX 有效降低了 $CD4^+$ T 细胞表面 CD69 的表达,这一现象与 TEX 的免疫抑制作用一致。同时,Treg 携带 CD39 和 CD73 两种标记蛋白,与 TEX 共培养后,可以有效上调免疫抑制蛋白的表达,并且成浓度和时间依赖性^[18]。这些数据表明,TEX 有可能是通过接触 T 细胞的受体从而抑制 T 细胞的免疫应答。

3.2 TEX 对其他免疫细胞的影响 实际上 T 细胞并不是 TEX 作用的唯一免疫细胞。TEX 可以使 NK 细胞、B 细胞和单核细胞的免疫活性都会受到影响。当与 NK 细胞共培养时,TEX 携带的 MICA 和 MICB 配体下调,激动受体的表达,尤其是 NKG2D^[7]。TEX 还可以影响正常单核细胞的分化,促进单核细胞转化为表达转化生长因子(TGF)- β 的树突状细胞,有利于前列腺素 E_2 (PGE_2) 的分泌并且干扰 T 细胞的生成^[13]。总的来说,TEX 以生物活性小泡的形式出现,能够对不同类型的免疫细胞产生负面影响,从而通过一种或多种方式参与细胞的分子通路,使受体细胞的功能发生变化。TEX 还可以抑制免疫细胞的各种抗肿瘤应答,例如免疫细胞的活化、增殖和细胞毒性作用^[17]。TEX 也会干扰正常免疫细胞的分化过程,进而促进免疫细胞分化为对肿瘤细胞有促进作用的细胞表型,并促进肿瘤生长^[17]。TEX 还可以通过促进 Treg 和髓样来源抑制性细胞的增殖,并且上调这些细胞的抑制作用,以利于肿瘤的免疫抑制及免疫逃逸^[19]。

除此之外,TEX 还可以干扰免疫治疗。TEX 携带的相关抗原作用于目的抗体上,使以抗体为基础的癌症疗法疗效下降,而且 TEX 存在于体液中,这也使抗体的抗肿瘤效果减弱^[20]。近年来,越来越多的数据指出 TEX 是阻碍抗体、疫苗免疫治疗的主要屏障之一。

4 血浆来源的外泌体与 TEX 的比较

单独培养肿瘤细胞获得的上清液可以提取比较纯的 TEX,而来自癌症患者血浆中的外泌体通常来源于正常细胞和肿瘤细胞^[21]。因此,血浆来源的外泌体是由多种不同类型的细胞分泌,其中也包括免疫细胞^[22]。因此,癌症患者血浆中的分离出来外泌体的 miRNA 和蛋白质成分可以同时反映免疫细胞、肿瘤细胞及其他组织细胞的特征^[23]。因此,进一步了解 TEX 如何调节免疫细胞的功能,并明确 TEX 的 miRNA 和蛋白特征,对于分离患者血浆中免疫细胞和其他细胞来源的外泌体是非常重要的。

5 小 结

外泌体最初被认为是细胞排出的废物,随着研究的深入逐渐发现其在细胞间沟通发挥着重要作用。TEX 可以携带并传递多种抑制性蛋白,与周围的基质组织进行沟通,促进肿瘤增殖、血管生成,抑制宿主的免疫防御。TEX 与细胞、周围环境之间的复杂作用,为肿瘤的发生、发展提供了基础。TEX 在肿瘤患者水平增加,尤其在化疗或免疫治疗后明显升高,说明 TEX 在肿瘤发展过程中对免疫有明显的抑制作用。目前致力于找到沉默 TEX 传递的抑制信号,从而恢复免疫细胞的抗肿瘤应答方法,可以有效地对抗 TEX 的免疫抑制作用。随着 TEX 在肿瘤进展中作用的进一步研究,将为肿瘤的免疫抵抗和免疫逃逸机制提供更多依据。

参考文献

- [1] THERY C, OSTROWSKI M, SEGURA E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(8): 581-593.
- [2] THERY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(8): 569-579.
- [3] LUDWIG A K, GIEBEL B. Exosomes; small vesicles participating in intercellular communication[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(1): 11-15.
- [4] STOORVOGEL W, KLEIJMEER M J, GEUZE H J, et al. The biogenesis and functions of exosomes[J]. Traffic, 2002, 3(5): 321-330.
- [5] MELO S A, SUGIMOTO H, O'CONNELL J T, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis [J]. Cancer Cell, 2014, 26(5): 707-721.
- [6] KELLER S, RIDINGER J, RUPP A K, et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics[J]. J Transl Med, 2011, 9(1): 86-92.
- [7] SZCZEPANSKI M J, SZAJNIK M, WELSH A, et al. Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-beta[J]. Haematologica, 2011, 96(9): 1302-1309.
- [8] TAYLOR D D, GERCEL-TAYLOR C, LYONS K S, et al. T-cell apoptosis and suppression of T-cell receptor/CD3-zeta by Fas ligand-containing membrane vesicles shed from ovarian tumors[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(14): 5113-5119.
- [9] CAMPOS J H, SOARES R P, RIBEIRO K, et al. Extracellular vesicles; Role in inflammatory responses and potential uses in vaccination in cancer and infectious diseases [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 832057.
- [10] WHITESIDE T L. Exosomes and tumor-mediated immune suppression[J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1216-1223.

- [11] MULCAHY L A, PINK R C, CARTER D R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3(1):24641.
- [12] YU Z, ZHAO S, REN L, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (38): 63461-63483.
- [13] ATAY S, GODWIN A K. Tumor-derived exosomes: A message delivery system for tumor progression[J]. *Commun Integr Biol*, 2014, 7(1):e28231.
- [14] LO CICERO A, STAHL P D, RAPOSO G. Extracellular vesicles shuffling intercellular messages; for good or for bad[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 35(1):69-77.
- [15] MULLER L, SIMMS P, HONG C S, et al. Human tumor-derived exosomes (TEX) regulate Treg functions via cell surface signaling rather than uptake mechanisms[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(8):e1261243.
- [16] MULLER L, MITSUHASHI M, SIMMS P, et al. Tumor-derived exosomes regulate expression of immune function-related genes in human T cell subsets[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):20254.
- [17] WIECKOWSKI E U, VISUS C, SZAJNIK M, et al. Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and induce apoptosis in tumor-reactive activated CD8⁺ T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2009, 183(6): 3720-3730.
- [18] SCHULER P J, SAZE Z, HONG C S, et al. Human CD4⁺ CD39⁺ regulatory T cells produce adenosine upon co-expression of surface CD73 or contact with CD73⁺ exosomes or CD73⁺ cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(2):531-543.
- [19] SZAJNIK M, CZYSTOWSKA M, SZCZEPANSKI M J, et al. Tumor-derived microvesicles induce, expand and up-regulate biological activities of human regulatory T cells (Treg) [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):e11469.
- [20] BATTKE C, RUISS R, WELSCH U, et al. Tumour exosomes inhibit binding of tumour-reactive antibodies to tumour cells and reduce ADCC[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(5):639-648.
- [21] HONG C S, MULLER L, BOYIADZIS M, et al. Isolation and characterization of CD34⁺ blast-derived exosomes in acute myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e103310.
- [22] HUANG X, YUAN T, TSCHANNEN M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14(1):319.
- [23] GALLART-PALAU X, SERRA A, WONG A S, et al. Extracellular vesicles are rapidly purified from human plasma by protein organic solvent precipitation (PROSPR) [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1):14664.

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-04-28)

(上接第 2974 页)

- and morbidly obese patients[J]. *Urology*, 2015, 85(1): 38-44.
- [3] CHEW B H, ZAVAGLIA B, PATERSON R F, et al. A multicenter comparison of the safety and effectiveness of ureteroscopic laser lithotripsy in obese and normal weight patients[J]. *J Endourol*, 2013, 27(6):710-714.
- [4] ASSIMOS D G. Re; management of calyceal diverticular calculi: a comparison of percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy[J]. *J Urol*, 2015, 193(4): 1275-1276.
- [5] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中华泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:137.
- [6] SENER N C, IMAMOGLU M A, BAS O, et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower Pole stones smaller than 1 cm[J]. *Urolithiasis*, 2014, 42(2):127-131.
- [7] GUO J Y, YANG W Z, ZHANG Y Q, et al. Ultramini nephrostomy tract combined with flexible ureterorenoscopy for the treatment of multiple renal calculi in paediatric patients[J]. *Korean J Urol*, 2015, 56(7):519-524.
- [8] PREMINGER G M, ASSIMOS D G, LINGEMAN J E, et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi; diagnosis and treatment recommendations [J]. *J Urol*, 2005, 183(6):1991-2000.
- [9] SHAO Q, HUANG S, LI Q, et al. Treatment of parapelvic cyst by internal drainage technology using ureteroscope and Holmium laser[J]. *West Indian Med J*, 2015, 64(3):230-235.
- [10] OSMAN Y, HARRAZ A M, EL-NAHAS A R, et al. Clinically insignificant residual fragments: an acceptable term in the computed tomography era[J]. *Urology*, 2013, 81(4):723-726.
- [11] ISHII H, RAI B, TRAXER O, et al. Outcome of ureteroscopy for stone disease in patients with horseshoe kidney: Review of world literature[J]. *Urol Ann*, 2015, 7(4):470-474.
- [12] 张力杰, 叶雄俊, 黄晓波, 等. 无管化经皮肾镜和输尿管镜碎石术处理最大径线 1.5 cm 以上输尿管上段结石的比较[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(1):170-174.
- [13] FUCHS G J. Complications of stone disease in the 21st century; can noninvasive and minimally invasive treatment modalities improve the overall renal health of stone formers[J]. *J Urol*, 2014, 192(5):1322-1323.
- [14] DE SHU B A, AUTORINO R, KIM F J, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery; a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(1):125-137.
- [15] ALI S, KUMAR N, BALOCH U. Outcome of percutaneous nephrolithotomy[J]. *Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(4):261-264.
- [16] ZHONG W, LETO G, WANG L, et al. Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors[J]. *J Endourol*, 2015, 29(1):25-28.

(收稿日期:2018-01-05 修回日期:2018-05-10)