

综述

Nogo/NgR 信号通路相关分子及其在脊髓神经再生中的作用

杨志高, 沈洪兴

(第二军医大学附属长海医院骨科 200433 上海市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.10.17

中图分类号: R683.2, Q513 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2009)-10-0788-04

据估计,全球脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的年发生率为 22/100 万,人数约 250 万,且主要发生于 20~30 岁的青年人,虽然他们大多有接近正常的寿命,但往往留有严重残疾,极大地降低了他们的生活质量,给个人、社会带来了沉重的负担^[1]。阐明 SCI 的内在机制,促进 SCI 后神经功能的恢复是亟待解决的问题。传统观点认为,成年人神经元缺乏内在的再生能力,损伤后往往导致永久性的神经功能缺损^[2]。然而,被横断的外周神经纤维却有很强的再生能力,提示脊髓轴突本身缺乏再生能力或者脊髓所处的微环境限制它的生长,后来在中枢神经系统(central nervous system, CNS)白质、髓鞘以及损伤部位的瘢痕中发现了近 10 种具有潜在抑制轴突生长的髓鞘物质,它们包括 Nogo-A、髓磷脂相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)、少突胶质细胞-髓磷脂糖蛋白(oligodendrocyte myelinating glycoprotein, OMgp)三种髓鞘相关蛋白^[3]。它们通过细胞接触途径可发挥很强的轴突生长抑制作用,限制神经的可塑性和修复程度^[4],阻断它们的作用可以显著提高损伤部位轴突再生的能力。现就 Nogo/NgR 信号通路相关分子及其在脊髓损伤中的研究现状做一综述。

1 Nogo/NgR 信号通路相关分子

1.1 Nogo-A

Nogo-A 由 Nogo 基因编码, Nogo 基因在 2000 年被成功克隆^[5], 其有 3 个 mRNA 转录体, 是由同一基因(在人类位于染色体 2p14-p13) 通过使用不同的启动子和剪切方式所形成, 它们所编码 3 种蛋白 Nogo-A、Nogo-B、Nogo-C, 前两者有相同的 N 末端 amino-Nogo-A, 三者有相同的 C 末端 Nogo-66。Nogo-A 含有 1163 个氨基酸, 是 Nogo 基因的全长表达物, 具有潜在的抑制细胞黏附、迁移和轴突生长的作用, 是 SCI 损伤和再生的稳定剂和阻遏剂, 有很强的轴突生长抑制作用^[6]。Nogo-A 含有三个结构功能域: Nogo-66、amino-Nogo-A、NiG- Δ 20。水溶性 Nogo-C 和 Nogo-A 一样可以发挥轴突生长抑制作用, 表明它们共有

的 C 末端(Nogo-66)具有神经轴突生长抑制作用, Nogo-A 和 Nogo-B 的共同末端发挥抑制肺成纤维细胞(3T3)黏附和迁移的作用^[7]。Nogo-A 的中间存在一个含有 181 个氨基酸的区域——NiG- Δ 20, 使 Nogo-A 具有限制细胞迁移轴突生长和生长锥塌陷的功能。Nogo-A 的氨基和羧基末端存在于胞内, Nogo-66 存在于细胞表面, 它具有诱导生长锥塌陷的功能, Nogo-66 和 amino-Nogo 都存在于胞外, 但表达量很少。

成年人 Nogo-A 主要表达在少突胶质细胞, 且是在髓鞘形成后出现的; Nogo-A 主要表达在髓鞘靠近轴突的内层膜, 其在少突胶质细胞分化和髓鞘形成过程中出现在它们的细胞膜表面, 最终以生长分叉包绕中枢系统白质, 抑制这些区域的纤维生长, 从而起到稳定神经元外纤维骨架以稳定神经系统功能的作用^[8]。Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C 可在细胞膜表面形成复合物, 提示它们可能作为物质进出细胞的通道或者转运体发挥作用^[9]。

1.2 NgR

根据 Nogo-66 存在于细胞表面的研究结果, 用 Nogo-66 和人胎盘碱性磷酸酶(AP)的融合蛋白分离出了 Nogo-66 的受体(NgR)^[10]。NgR 含有 473 个氨基酸残基, 它的 N 端区域内含有 8 个亮氨酸串联排列的特征单元(leucine-rich repeat, LRRs), 其 N 末端是 LRRNT(信号肽), C 末端是 LRRCT, C 羧基端通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)定位于胞膜。LRRNT/LRR/LRRCT 是 NgR 的配体结合域(ligand binding domain, LBD)。

出生后 NgR 广泛地分布于 CNS 多种细胞的胞体和轴突。E7 RGCs 不表达 NgR, Nogo-66 不能抑制损伤后的 E7 RGCs 再生, 然而应用逆转录病毒使 E7 RGCs 表达 NgR, 结果 E7 RGCs 的再生被抑制, 这表明 NgR 在介导神经生长抑制中发挥重要作用。NgR 密集分布在细胞质和细胞膜以及神经突起内, 并且延伸至生长锥内 C 区和 P 区, 其中以 P 区密度最高, 这提示, NgR 有可能参与轴突的定向和延伸活动, 它是中枢神经系统髓磷脂中各种轴突抑制性蛋白发挥作用的一个集中点。

1.3 p75NTR 及 TROY

p75 神经营养素受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)在 SCI 后的表达是上调的^[11], 表明其与 SCI 损伤存在相关性。p75NTR 基因敲除可以减弱 Nogo-A 抑制轴

第一作者简介: 男(1982-), 住院医师, 在读医学硕士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (021)25072075 E-mail: yangmu322301@yahoo.com.cn

通讯作者: 沈洪兴

突再生的作用,提示它在 SCI 中发挥轴突生长抑制作用,p75NTR 缺乏胞内结构(intracellular domain,ICD)时也不能发挥其抑制轴突生长的作用^[12]。ICD 的过量表达可直接发挥神经轴突再生抑制作用,证明髓鞘相关蛋白诱导了 ICD 从 p75NTR 的释放,从而发挥髓鞘相关蛋白的轴突生长抑制作用^[13]。p75NTR 敲除的小鼠在脊髓损伤后没有观察到明显的轴突再生,提示存在一种可以完全代替 p75NTR 功能的另外一种 NgR 联合受体,导致了 TROY 的发现,它属于肿瘤坏死因子家族,在抑制成年人轴突再生中发挥比 p75NTR 更大的作用^[14,15]。

1.4 LINGO-1

LINGO-1 包含 12 个串联排列的 LRRs,其 C 和 N 端是功能域,其后是一些基本区域和 Ig 区域,LINGO-1 只存在于 CNS 神经元和少突胶质细胞,是单次跨膜蛋白,脊髓损伤后其表达上调,可提高少突胶质细胞的数量、发挥抑制轴突再生的作用^[16]。

2 Nogo/NgR 信号通路在脊髓神经再生中的作用

2.1 作用机制

目前认为 Nogo-A 有三种作用途径:一是通过 GTP 酶 RhoA 和 Rac1 发挥作用。Nogo-A 通过 G 蛋白偶联受体 [G(i)/G]途径使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活细胞内 Ca^{2+} 依赖的蛋白激酶 C(PKC),从而抑制生长锥生长,阻止轴突的延伸;二是在细胞损伤后通过 amino-Nogo 的释放发挥抑制作用。但 amino-Nogo 发挥抑制神经再生作用并不是通过与 NgR 结合实现的,其发挥抑制作用的机制目前尚不清楚;三是通过 Nogo-66 受体(NgR)发挥抑制作用,重点介绍如下。

Nogo-A 通过与 NgR 结合发挥抑制神经再生的作用,但由于 NgR 是 GPI 结合蛋白,自身并不跨膜,因此其信号传导必然要激活其他跨膜受体^[13]。NgR 作为共同的配体结合区,同 LINGO-1 与 p75NTR 或 TROY 形成的连接体以三元复合体的形式发挥其轴突生长抑制作用^[14,15]。研究发现 LINGO-1、TROY、p75NTR 是 NgR 复合受体亚单位^[17]。p75NTR 是神经生长因子即酪氨酸受体 trk 家族的一种复合受体,是 NgR 的联合受体,其本身并不直接同配体结合。p75NTR 和 NgR 相互作用需要 NgR 的 LBD 和 LRRCT 区域同时存在,Nogo-66 受体(NgR)先与 p75NTR 或 TROY 和 LINGO-1 形成复合物,Nogo-A 与复合物的结合使 ICD 与 GDI 结合,通过第二信使 cAMP、 Ca^{2+} 启动下游 Rho/Rock 信号通路^[18],Rho-GPI 与 p75NTR 结合后,RhoA 即从 Rho-GPI 的抑制中释放 RhoA,使 RhoA 去磷酸化被激活,然后对生长锥中的微丝进行调节,导致生长锥塌陷,从而使神经轴突的生长受到抑制^[19]。LINGO-1 虽不直接同 NgR 结合,但 RhoA 的激活要求 LINGO-1 与 NgR 和 p75NTR 结合发挥作用^[20]。

Nogo-66 与 NgR 结合至少需要 Nogo-66 的 N 端前 31 个氨基酸,AP 与 Nogo-66 的 N 端的前 40 个氨基酸的融合

蛋白 NEP1-40 可以和 NgR 结合,但不能介导生长锥的塌陷,只能起到抑制 Nogo-66 和中枢神经系统髓鞘形成的作用^[21]。没有 LRRCT 结构域的 NgR 也不能介导 Nogo-66 等的作用,所以此结构域可能介导了 NgR 与其跨膜联合受体的结合,amino-Nogo 的 C 末端 24 个氨基酸称为 Nogo-A-24,它与 NgR 的结合需要完整的 LBD,其与 NgR 的结合不能被 NEP1-40 拮抗,这提示它们具有不同的结合部位^[22]。其作用途径尚不清楚。

2.2 相关实验研究

人类 SCI 大多为挫伤或部分横切伤,神经纤维完全断裂非常少见。因此,成年大鼠或小鼠脊髓半切,特别是背侧半切模型是研究 SCI 标准的动物模型(一般用显微外科手术切断脊髓制作损伤模型)。为保证结果有更好的可重复性,1985 年 Wrathall 等^[23]创立了重物自由落体撞击脊髓导致 SCI 模型,并逐渐为人们所接受。早期体外应用 Nogo-A 单克隆抗体可中和 CNS 髓磷脂对轴突再生的抑制作用(与体内作用一致),成年恒河猴单侧颈髓损伤后给予 Nogo-A 抗体治疗可使其运动功能得到恢复^[24]。Merkler 等^[25]在鼠 SCI 后皮下注射 IN-1(Nogo-A 抗体)两周,先检测动物运动和感觉神经功能,然后采用组织学观察脊髓神经纤维的再生情况,结果用抗 Nogo-A 抗体处理的动物经过多种行为学检测并行 BBB 评分(Basso,Beattie,Bresnahan Locomotor Rating Scale),得分明显高于对照,这表明应用 IN-1 可促进轴突再生和功能恢复。

成年 Nogo-A 基因敲除小鼠脊髓损伤后,皮质脊髓内的轴突可广泛延伸至横断面,神经纤维大量再生并进入侧索节段,动物的运动功能可以恢复^[26],其脊髓提取物对神经纤维的抑制作用减弱^[27]。在敲除 Nogo-66 受体鼠的脊髓损伤模型中,发现了有许多中间神经元的增生^[28],这些神经元的增生可解释老鼠的行为能力恢复,不太可能只是间接的电生理学的恢复,研究表明,这是因为对运动功能有重要作用的红核脊髓束纤维穿过了损伤区,许多 5-羟色胺能纤维伸出了几毫米。NEP1-40 是 Nogo-66 氨基酸残基片段,它能够与 Nogo-66 竞争结合 NgR,不仅可以阻断 Nogo-66 与 NgR 的结合,而且还阻断它们介导的生长锥溃变作用,明显促进了受损 CNS 轴突生长及功能恢复^[21]。2002 年,GrandPre 等^[29]在成年大鼠中胸髓半切伤模型中,应用渗透泵以 $75\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$ 连续 4 周局部灌注 NEP1-40。结果显示在其背侧损伤及腹侧正常的皮质脊髓束神经纤维管道内,均出现轴突向尾端损伤区的再生和发芽,促进了鼠的功能恢复。Atalay 等^[30]通过向脊髓损伤大鼠体内加入 NEP1-40,阻断 Nogo-66 与其受体结合后,发现大鼠体内钙粘蛋白(一种神经细胞粘附和轴突出芽的标志)的表达增加,并且可增加运动功能的恢复。其他 NgR 的拮抗剂,如水溶性 NgR(310)ecto-Fc 也可以阻断 Nogo 与 NgR 的结合,Li 等^[31]通过基因工程建立转基因小鼠,通过星形胶质细胞分泌 NgR(310)ecto,阻断 Nogo 与 NgR 结合,改善了髓磷脂相关抑制物的抑制作用,促进了 SCI 后轴突再

生。Hou 等^[32]运用含抗 Nogo-66 受体抗体的透明质酸水凝胶,在背根神经节细胞联合培养中,加强了细胞的附着和神经轴突的生长。鞘内运用 NgR(27~310)表位结构域的可溶性 IgG[NgR(310)ecto-Fc]可促进胸脊髓后半切模型鼠运动恢复和脊髓传导^[33],联合运用 NgR(310)ecto-Fc 和甲基强的松龙能更明显地促进功能恢复和轴突生长的作用^[34]。抗 Nogo-66 受体 1 单克隆抗体 7E11 阻断 Nogo、髓鞘糖蛋白和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白与 Nogo-66 受体 1 结合的 IC₅₀ (抑制剂具有半数抑制效果的浓度) 值分别为 120、14 和 4.5nM(纳摩尔),有效提高了培养于髓鞘基质中 P3 鼠背根神经节神经元的轴突生长^[35]。这些结果表明,Nogo-66 及其受体是 CNS 轴突再生的主要的抑制的因素,在 CNS 损伤后抑制轴突生长的中发挥重要作用。

Nogo-A 与其受体结合后,小乌嘌呤核苷三磷酸酶(small GTPases)的 Rho 家族成员及内源性第二信使在其信号转导过程中发挥了重要作用^[18]。用神经营养因子提高神经元内 cAMP 水平,可激活 PKA 使 Rho 磷酸化而失活,从而阻断髓磷脂对轴突生长的抑制作用^[36]。细胞内游离钙也与生长锥延伸和收缩过程密切相关。Nogo-A 导致生长锥溃变之前,细胞内 Ca²⁺浓度明显升高。Ca²⁺与钙调蛋白结合后,激活蛋白激酶,也可以导致 Rho 磷酸化而失活,促进生长锥延伸^[37]。

另外,通过 RNA 干扰技术来抑制 NgR 基因表达,蛋白水解酶水解 Nogo 下游分子 Rho 均可阻断 Nogo-66 抑制神经突出生长的作用。2005 年,张涛^[38]用化学合成的小干扰 RNA(siRNA)沉默 NgR 基因,改善了大鼠脊髓损伤后髓磷脂相关抑制物的影响,促进了脊髓损伤的修复。同年,Ahmed^[39]分别对 NgR、p75NTR、Rho-A 进行 RNA 干扰也下调了髓磷脂相关抑制物的作用,促进了脊髓损伤后轴突的再生。Rho 家族属于 GTP 酶,在膜外受体复合体引起的生长锥细胞骨架动力变化信号的传导中起着联络作用。Rho 能够被 C3 转移酶(exoenzyme C3 transferase,C3)特异灭活,在培养细胞中应用 C3 转移酶可减弱髓磷脂或 CSPG(Chondroitin sulfate proteoglycan,CSPG)等对神经元轴突再生的抑制作用^[40]。在成年鼠脊髓背侧半切伤模型中,应用 C3 治疗,观察到大鼠脊髓束中轴突再生长达 12mm,且在伤后及用药 24h 内其功能有所恢复^[40]。由此可见,阻断或抑制 Nogo/NgR 通路上信号转导相关分子的作用,均可在一定程度上促进 SCI 后轴突的再生和神经功能的恢复。

3 展望

虽然目前尚没有动物因使用 Nogo 和 NgR 阻断剂引起有害作用的报道,但有研究表明,人类应用抗 amino-Nogo-A 脑脊液注射,可引发多发性硬化^[41]、精神分裂症^[42]。因此如何进行安全有效的人体实验,以期将这些治疗方法应用于人类 SCI,仍有待进一步的实验研究。另外进一步弄清 Nogo 的生理作用及其机制,Nogo/NgR 通路上的各个分子间的具体作用方式,Nogo 的表达调控机制,Nogo-A 与其

他抑制因子的相互作用,必将为将来临床治疗 SCI 提供理论基础。目前的基础及动物实验的研究结论,虽然尚未能应用于临床 SCI 的治疗,但随着 Nogo 影响 CNS 轴突再生和可塑性的分子机制的阐明,及其在动物 SCI 模型治疗中资料的积累,相信在不久的将来,必将为人类治疗 SCI 开辟新的方法。

4 参考文献

1. Rossignol S, Schwab M, Schwartz M, et al. Spinal cord injury: time to move[J]? J Neurosci, 2007, 27(44):11782-11792.
2. Schwab ME. Nogo and axon regeneration[J]. Curr Opin Neurobiol, 2004, 14(1):118-124.
3. Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(8):617-627.
4. Kastin AJ, Pan W. Targeting neurite growth inhibitors to induce CNS regeneration[J]. Curr Pharm Res, 2005, 11(10):1247-1253.
5. Chen MS, Huber AB, Van der Haar ME, et al. Nogo is a myelin associated neurite outgrowth inhibitor and antigen for monoclonal antibody IN-1 [J]. Nature, 2000, 403 (6768):434-439.
6. Huber AB, Weinmann O, Brösamle C, et al. Patterns of Nogo mRNA and protein expression in the developing and adult rat and after CNS lesions[J]. J Neurosci, 2002, 22(9):3553-3567.
7. Oertle T, van der Haar ME, Bandtlow CE, et al. Nogo-A inhibits neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions[J]. J Neurosci, 2003, 23(13):5393-5406.
8. Freund P, Schmidlin E, Wannier T, et al. Nogo-A-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates [J]. Nat Med, 2006, 12(7):790-792.
9. Dodd DA, Niederoest B, Bloechlinger S, et al. Nogo-A, -B, and -C are found on the cell surface and interact together in many different cell types [J]. J Biol Chem, 2005, 280 (13):12494-12502.
10. Fournier AE, GrandPre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration [J]. Nature, 2001, 409(6818):341-346.
11. Giehl KM, Rohrig S, Bonatz H, et al. Endogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 antagonistically regulate survival of axotomized corticospinal neurons in vivo [J]. J Neurosci, 2001, 21(10):3492-3502.
12. Schor NF. The p75 neurotrophin receptor in human development and disease [J]. Prog Neurobiol, 2005, 77(3):201-214.
13. Walmsley AR, Mir AK. Targeting the Nogo-A signaling pathway to promote recovery following acute CNS injury[J]. Curr Pharm Design, 2007, 13(24):2470-2484.
14. Park JB, Yiu G, Kaneko S, et al. TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors[J]. Neuron, 2005, 45 (3):345-351.
15. Shao Z, Browning JL, Lee X, et al. TAJ/TROY, an orphan TNF

- receptor family member, binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration[J]. *Neuron*, 2005, 45(3):353-359.
16. Mi S, Miller RH, Lee X, et al. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(6):745-751.
17. Mi S, Lee XH, Shao ZH, et al. LINGO 1 is a component of the Nogo 66 receptor/p75 signaling complex[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(3):221-228.
18. Yamagishi S, Fujitani M, Hata K, et al. Wallerian degeneration involves Rho/Rho2kinase signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(21):20384-20388.
19. Yamashita T, Tohyama M. The p75 receptor acts as a displacement factor that releases Rho from Rho-GDI [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(5):461-467.
20. Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T, et al. TROY and LINGO-1 expression in astrocytes and macrophages/ microglia in multiple sclerosis lesions [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(1):99-107.
21. Kim JE, Liu BP, Park JH, et al. Nogo-66 receptor prevents raphespinal and rubrospinal axon regeneration and limits functional recovery from spinal cord injury[J]. *Neuron*, 2004, 44(3):439-451.
22. Hu F, Liu BP, Budel S, et al. Nogo-A interacts with the Nogo-66 receptor through multiple sites to create an isoform-selective subnanomolar agonist [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(22):5298-5304.
23. Wrathall JR, Pettegrew RK, Harvey F. Spinal cord contusion in the rat: production of graded, reproducible, injury groups [J]. *Exp Neurol*, 1985, 88(1):108-122.
24. Freund P, Wannier T, Schmidlin E, et al. Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 502(4):644-659.
25. Merkler D, Metz GA, Raineteau O, et al. Locomotor recovery in spinal cord-injured rats treated with an antibody neutralizing the myelin-associated neurite growth inhibitor Nogo-A[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(10):3665-3673.
26. Kim JE, Li S, Grandpre T, et al. Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B [J]. *Neuron*, 2003, 38(2):187-199.
27. Simonen M, Pedersen V, Weinmann O, et al. Systemic deletion of the myelin-associated outgrowth inhibitor Nogo-A improves regenerative and plastic responses after spinal cord injury[J]. *Neuron*, 2003, 38(2):201-211.
28. Li S, Strittmatter SM. Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(10):4219-4227.
29. GrandPre T, Li S, Strittmatter SM. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration [J]. *Nature*, 2002, 417(6888):547-551.
30. Atalay B, Bavbek M, Cekinmez M, et al. Antibodies neutralizing Nogo-A increase pan2cadherin expression and motor recovery following spinal cord injury in rats [J]. *Spinal Cord*, 2007, 45(12):780-786.
31. Li S, Kim JE, Budel S, et al. Transgenic inhibition of Nogo-66 receptor function allows axonal sprouting and improved locomotion after spinal injury [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29(1):26-39.
32. Hou S, Tian W, Xu Q, et al. The enhancement of cell adherence and induction of neurite outgrowth of dorsal root ganglia co-cultured with hyaluronic acid hydrogels modified with Nogo-66 receptor antagonist in vitro [J]. *Neuroscience*, 2006, 137(2):519-295.
33. Li S, Liu BP, Budel S, et al. Blockade of Nogo-66, Myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(46):10511-10520.
34. Ji B, Li M, Budel S, et al. Effect of combined treatment with methylprednisolone and soluble Nogo-66 receptor after rat spinal cord injury [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(3):587-594.
35. Li W, Walus L, Rabacchi SA, et al. A neutralizing anti-Nogo66 receptor monoclonal antibody reverses inhibition of neurite outgrowth by central nervous system myelin [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(42):43780-43788.
36. Domeniconi M, Cao Z, Spencer T, et al. Myelin-associated glycoprotein interacts with the Nogo66 receptor to inhibit neurite outgrowth [J]. *Neuron*, 2002, 35(2):283-290.
37. Madura T, Yamashita T, Kubo T, et al. Activation of Rho in the injured axons following spinal cord injury [J]. *EMBO Rep*, 2004, 5(4):412-417.
38. 张涛, 袁文, 刘百峰, 等. siRNA 干扰大鼠神经元 Nogo 受体 mRNA 表达的时程研究 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2005, 15(6):588-591.
39. Ahmed Z, Dent RG, Suggate EL, et al. Disinhibition of neurotrophin-induced dorsal root ganglion cell neurite outgrowth on CNS myelin by siRNA-mediated knockdown of NgR, p75NTR and Rho-A [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 28(3):509-523.
40. Dergham P, Ellezam B, Essagian C, et al. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(15):6570-6577.
41. Satoh J, Onoue H. Nogo-A and Nogo receptor expression in demyelinating lesions of multiple sclerosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(2):129-138.
42. Sinibaldi L, De Luca A, Bellacchio E, et al. Mutations of the Nogo-66 receptor (RTN4R) gene in schizophrenia [J]. *Hum Mutat*, 2004, 24(6):534-535.

(收稿日期:2008-10-09 修回日期:2009-03-16)

(本文编辑 彭向峰)