

· 基础研究 ·

中药脊髓康对脊髓损伤大鼠 Nogo-A-NgR 基因表达的影响

尤武林, 张亚峰, 陈剑峰, 尹恒, 杨俊锋, 王建伟
(南京中医药大学无锡附属医院骨科, 江苏 无锡 214071)

【摘要】 目的: 观察中药脊髓康对急性大鼠脊髓损伤后 Nogo-A, NgR 基因表达的影响, 探讨其对急性脊髓损伤的治疗保护作用及机制。方法: 180 只雌性 SD 大鼠, 随机分为假手术组、模型组、强的松组及脊髓康高、中、低剂量组, 每组 30 只。假手术组: 切除 T₁₀ 节段椎板, 不损伤脊髓; 其余组采用改良 Allen 法建立脊髓损伤模型。强的松组: 术后至处死前每日灌胃强的松 0.06 g/kg, 首次在术后 30 min 给药。脊髓康高、中、低剂量组: 在同一时间分别给予脊髓康, 每日 50、25、12.5 g/kg。术后 3、7、14 d 分批处死动物, 取损伤节段脊髓 9 例, 分别利用 Western Blot 及 Real-time PCR 检测脊髓组织中 Nogo-A、NgR 蛋白及 mRNA 表达水平。结果: 假手术组在各时间点 Nogo-A 及 NgR 的表达维持在基础水平。与模型组比较, 各时间点假手术组、强的松组及脊髓康中剂量组 Nogo-A、NgR 蛋白表达差异均有统计学意义, 脊髓康高、低剂量组差异无统计学意义。术后 3 d, 各治疗组 Nogo-A、NgR mRNA 水平均低于模型组; 术后 7 d, 模型组 Nogo-A、NgR mRNA 水平升至最高, 14 d 时有所下降, 但仍高于其他治疗组, 其中强的松、脊髓康中剂量组效果最显著, 两者之间差异无统计学意义。结论: 在 Allen 急性大鼠脊髓损伤后, 脊髓康能调节 Nogo-A 及 NgR 基因表达, 激活 Nogo-A-NgR 信号通路, 促进脊髓损伤后神经细胞再生。

【关键词】 脊髓损伤; 基因表达; 中草药; 活血通络

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.03.010

Effects of *Jisuikang* (脊髓康) on Nogo-A-NgR gene expression in spinal cord rats with injury YOU Wu-lin, ZHANG Ya-feng, CHEN Jian-feng, YIN Heng, YANG Jun-feng, and WANG Jian-wei. Department of Orthopaedics, Wuxi Affiliated Hospital of TCM of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, Jiangsu, China

ABSTRACT **Objective:** To study the effects of *Jisuikang* (脊髓康) on Nogo-A-NgR gene expression, and to explore the protective effects and mechanism of *Jisuikang* (脊髓康) on spinal cord injury in rats. **Methods:** One hundred eighty female rats were randomly assigned to 6 groups (30 rats per group). Sham group: T₁₀ lamina was resected only and spinal cord was untreated. Model group: spine cord injury (SCI) was created with a modified impinger of Allen's by impacting on the T₁₀ spinal cord. Prednisolone group: Prednisolone (0.06 g/kg) was given by intragastric administration at a time interval of 24 hours after operation. The *Jisuikang* (脊髓康) high, moderate and low dose groups; *Jisuikang* (脊髓康) was supplied with different dose (50 g/kg, 25 g/kg, 12.5 g/kg) by intragastric administration in rats after operation, for the first time at 30 min after surgery. Animals were killed 3, 7, 14 days after surgery. The expression levels of Nogo-A and NgR were observed by Western Blot and Real-time PCR. **Results:** The expression of Nogo-A and NgR was at the basic level at all time points in sham group. Compared with model group, the protein expression levels of Nogo-A and NgR in sham, prednisolone, *Jisuikang* (脊髓康) moderate dose groups were statistically significant at all time points ($P < 0.05$). No difference was found in *Jisuikang* (脊髓康) high and low dose groups ($P > 0.05$). Three days after surgery, the mRNA levels of Nogo-A and NgR in treatment group were significantly lower than that in model group ($P < 0.01$); 7 days after surgery, Nogo-A and NgR mRNA expression were dramatically upregulated and peaked; 14 days after operation, the expression was decreased, but still significantly higher than that in other treatment groups ($P < 0.01$). Prednisolone and *Jisuikang* (脊髓康) moderate dose groups showed the most significant effects among all groups, but there was no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The decoction *Jisuikang* (脊髓康) can promote the nerve cell regeneration by regulating Nogo-A and NgR gene expression, activating Nogo-A-NgR signaling pathways after acute spinal cord injury.

KEYWORDS Spinal cord injuries; Gene expression; Drugs, Chinese herbal; Activate blood dredging collaterals

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(3): 235-239 www.zggszz.com

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(编号: BK2011180); 江苏省 2013 年度普通高校研究生科研创新计划项目(编号: CXZZ13-0614)

Fund program: National Nature Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2011180)

通讯作者: 王建伟 E-mail: osteowjw@163.com

Corresponding author: WANG Jian-wei E-mail: osteowjw@163.com

1911 年 Allen 首次建立重物下落打击挫伤模型,经过学者们的不断努力,使脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的实验模型日臻完善^[1-2]。理想的 SCI 模型对于阐明其病理生理机制和评价损伤后干预手段的效果非常关键。中医药治疗 SCI 取得令人满意的疗效,目前成为修复 SCI 极具前途有效的方法之一。脊髓康复方为临床经验方,具有抑制炎症、改善微循环、清除自由基、减轻对神经组织的损害等作用,对 SCI 有良好的治疗和保护作用,并能促进肢体运动功能的恢复^[3]。在中枢神经系统(CNS)发育中,Nogo-NgR 信号通路参与了轴突的生长、导向等过程,对神经元塑形起了调控作用^[4-5]。但其调控机制仍不清楚,需进一步研究。

1 材料与方法

1.1 主要实验试剂及仪器

兔抗鼠 β -actin 单克隆抗体(美国 CST 公司),兔抗鼠 Nogo-A 单克隆抗体及兔抗鼠 NgR 单克隆抗体(美国 Abcam 公司),羊抗兔二抗(美国 Bioworld 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术有限公司),荧光定量反应试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司)。自制脊髓打击装置,由南京中医药大学骨伤研究所提供。

1.2 实验动物与分组

清洁级 SD 大鼠 180 只,雌性,体重 180~220 g。由南京中医药大学动物实验中心提供[合格证号:SCXK(苏)2008-0004],按每笼 5 只饲养于恒温恒湿动物房,适应性饲养 7 d。实验中对实验动物的处置符合中华人民共和国 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准。

采用随机数字表法,180 只雌性 SD 大鼠,随机分为假手术组、模型组、强的松组及脊髓康高、中、低剂量组,每组 30 只。假手术组:切除 T₁₀ 节段椎板,不损伤脊髓;其余组采用改良 Allen 法建立脊髓损伤模型。强的松组:术后至处死前每日灌胃强的松 0.06 g/kg,首次在术后 30 min 给药。脊髓康组:在同一时间分别给予中药脊髓康,每日 50、25、12.5 g/kg。术后 3、7、14 d 分批处死动物,取损伤节段脊髓 9 例用于实验。

1.3 中药脊髓康制备

脊髓康复方由生黄芪、当归、川芎、丹参、地鳖虫、赤芍、仙灵脾、大黄等按特定剂量比组成,为临床经验方(已获国家发明专利:ZL200910026193.7)。中药生药由南京中医药大学附属医院药剂科提供,于南京中医药大学第一临床医学院临床医学实验研究中心按高、中、低剂量制成水煎剂,生药剂量分别为 2.500、1.250、0.625 g/ml,4 ℃冰箱保存备用。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 Western Blot 检测 Nogo-A、NgR 蛋白表达

根据 Western Blot 实验操作步骤,提取组织总蛋白,BCA 法蛋白定量并用 RIAP 裂解液与 PMSF 混合液调整使各组总蛋白含量一致,2×上样缓冲液混匀蛋白变性(98 ℃变性 5 min),冷却后放入-70 ℃冰箱备用。分别采用 5%浓缩胶及 10%分离胶进行 SDS-PAGE 凝胶电泳。 β -actin、Nogo-A 及 NgR 每孔上样 10 μ l,均采用美国 Bio-Rad 公司高电流电泳仪进行电泳。条件为浓缩胶:80 v,30 min;分离胶:120 v,1.5 h。使用 0.22 μ mPVDF 膜,Trans-blot SD 蛋白半干转印仪转印蛋白, β -actin、NgR 转膜条件为 20 v、25 min,Nogo-A 转膜条件为 25 v、30 min。5%TBST 脱脂奶粉室温封闭 2 h,1×TBST 洗膜 5 次,每次 5 min;5%BSA 按一定比例配制一抗,4 ℃孵育过夜,1×TBST 洗膜 5 次,每次 5 min;5%BSA 按 1:5 000 配制羊抗兔二抗,室温孵育 2 h,1×TBST 洗膜 5 次,每次 5 min;E-CL 法显色,Image Quant LAS 4000mini 超灵敏化学发光成像仪成像。采用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析蛋白条带灰度值,以 β -actin 作为内参蛋白进行校准,采用目的蛋白条带灰度值/ β -actin 条带灰度值的比值表示 Nogo-A、NgR 蛋白相对表达水平。

1.4.2 Real-time PCR 检测 Nogo-A、NgR mRNA

参照 Genebank 基因序列自行设计大鼠 Nogo-A、NgR 及内参照 GAPDH 引物,并经 BLAST 引物验证,由上海生工生物工程股份有限公司合成,基因引物序列见表 1。

利用 Trizol 法提取总 RNA,完成 RNA 纯度及定量测定及完整性鉴定。根据所测样品总 RNA 的浓度,用 0.1% DEPC 水稀释各组脊髓组织总 RNA 至终浓度 250 ng/ μ l,进行逆转录反应。逆转录反应条件 37 ℃ 15 min 逆转录成 cDNA,85 ℃ 15 s,35 ℃ 30 s 灭活逆转录酶,逆转录后的 cDNA -20 ℃储存备用。

荧光定量 PCR 反应条件:按 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪操作说明,循环参数为:95 ℃预变性 30 s,95 ℃变性 5 s,60 ℃退火 34 s,循环 40 次。进行熔解曲线反应:95 ℃15 s,60 ℃1 min,95 ℃15 s。反应结束后,绘制熔解曲线。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析各目的基因在脊髓组织中的相对表达量,即以管家基因 GAPDH 作为内参基因相对定量。 $\Delta C_t = C_t$ 目的基因 - C_t 内参基因,各目的基因分别得出 ΔC_t 假手术组 = ΔC_t 假手术组 - ΔC_t 正常组, $\Delta\Delta C_t$ 模型组 = ΔC_t 模型组 - ΔC_t 正常组,以 $\Delta\Delta C_t$ 值为定量结果进行统计分析,则目的基因的相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行分析,正态分布

表 1 基因引物序列
Tab.1 Gene sequence primers

基因	引物序列(5' - 3')	解链温度(℃)	产物大小(bp)
Nogo-A	上游引物	GACAGAAATGGGCAGCATAGT	58.21
	下游引物	CAGAGACAGCAGCAGGAATAA	60.07
NgR	上游引物	TGACTTAGAGGTTCTGCTGTC	60.07
	下游引物	CATTGCCTGGTGGAGTGTCTC	59.72
GAPDH	上游引物	CTGAGCACTCTCCCTCACAATTC	61.95
	下游引物	GTGCAGCGAACTTTATTGATGTT	58.39

定量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析及 LSD 法两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达

Western Blot 分析 3、7、14 d 各组损伤区脊髓组织中 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达量灰度扫描结果(图 1)。假手术组在 3 个时间点 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达较恒定,差异无统计学意义,其余组在 3 个时间点两蛋白表达结果差异均有统计学意义。与模型组比较,3 d 时,假手术组、强的松组及脊髓康中剂量组 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达差异均有统计学意义,且强的松组蛋白表达较脊髓康中剂量组低,脊髓康高、低剂量组 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达差异无统计学意义;7 d 时,与模型组比较,除低剂量组 Nogo-A 蛋白表达无差异外,其余各组 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达差异均有统计学意义;14 d 时,与模型组比较,假手术组、强的松组及中剂量组 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达差异有统计学意义,且中剂量组低于强的松组,脊髓康高、低剂量组差异无统计学意义(表 2)。

2.2 不同时间点 Nogo-A mRNA 和 NgR mRNA 表达

术后 3 d,除脊髓康低剂量组外,脊髓损伤区 Nogo-A mRNA 和 NgR mRNA 相对表达量均低于模型组,且强的松组和脊髓康中剂量组效果最显著,但两者间差异无统计学意义。与强的

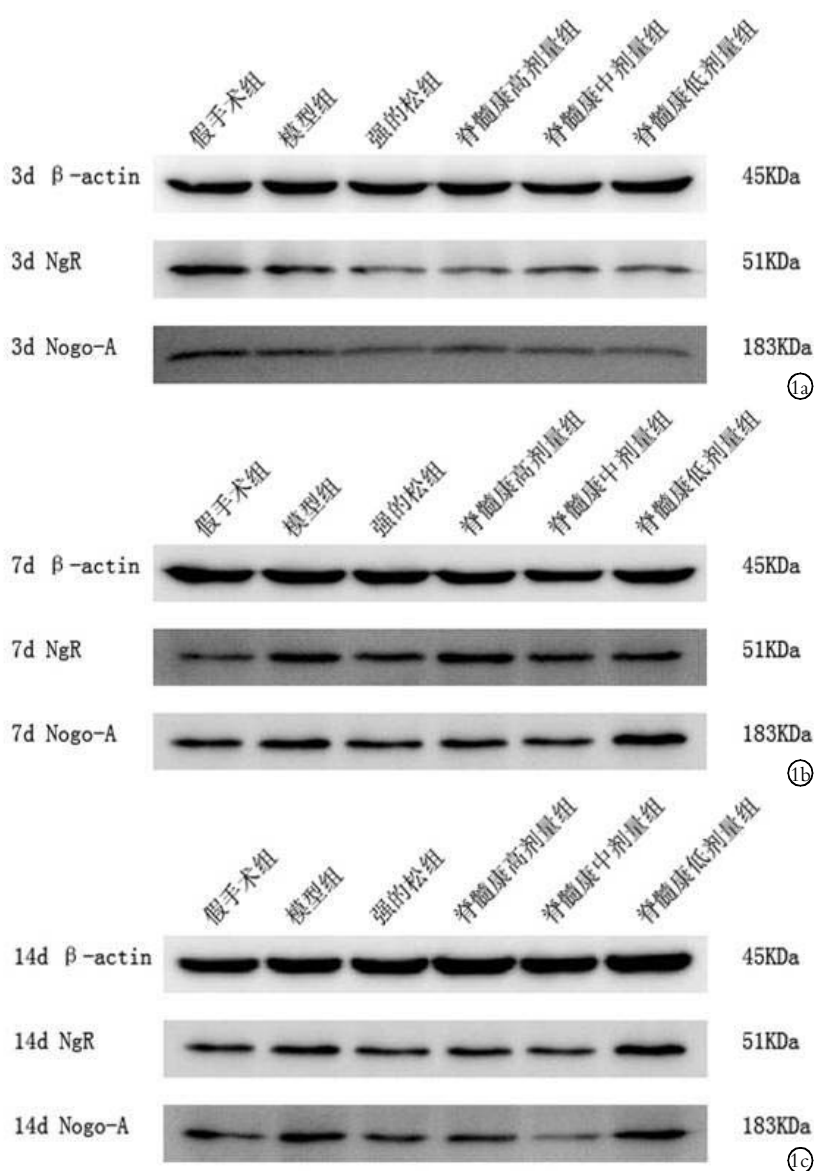


图 1 各组 Nogo-A、NgR 蛋白表达 1a. 术后 3 d 1b. 术后 7 d 1c. 术后 14 d
Fig.1 Nogo-A and NgR proteins expression in all groups 1a. Three days after surgery 1b. Seven days after surgery 1c. Fourteen days after surgery

松组相比,脊髓康高、低剂量组 Nogo-A mRNA 和 NgR mRNA 相对表达量较高。术后 7 d,模型组 NgR mRNA 表达量升至最高峰,高于其他治疗组,强的松

表 2 各组大鼠不同时间 Nogo-A 和 NgR 蛋白表达相对水平($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Nogo-A、NgR protein expression in all groups 3,7,14 days after surgery($\bar{x}\pm s$)

组别	样本数	Nogo-A 蛋白表达			NgR 蛋白表达		
		3 d	7 d	14 d	3 d	7 d	14 d
假手术组	3	0.369±0.002 [△]	0.370±0.002 [△]	0.369±0.003 [△]	0.480±0.001*	0.491±0.002*	0.494±0.004 [△]
模型组	3	0.232±0.003	0.516±0.004	0.445±0.004	0.242±0.004	0.841±0.005	0.658±0.007
强的松组	3	0.150±0.004 [△]	0.416±0.006 [△]	0.397±0.002 [△]	0.160±0.004 [△]	0.648±0.009*	0.536±0.005 [△]
脊髓康高剂量组	3	0.200±0.007	0.462±0.007 [△]	0.421±0.005	0.213±0.002	0.744±0.015 [△]	0.582±0.006
脊髓康中剂量组	3	0.172±0.001 [△]	0.402±0.002 [△]	0.382±0.004 [△]	0.180±0.006 [△]	0.574±0.007*	0.529±0.009 [△]
脊髓康低剂量组	3	0.211±0.002	0.487±0.003	0.424±0.004	0.223±0.003	0.775±0.004 [△]	0.603±0.002
F 值	-	7.51	12.04	8.62	10.5	6.88	11.3
P 值	-	0.002	0.000	0.001	0.000	0.003	0.000

注:与模型组比较,*P<0.01,△P<0.05

Note:Compared with model group,*P<0.01,△P<0.05

表 3 各组大鼠 SCI 后脊髓损伤区 Nogo 和 NgR mRNA 相对表达量($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Expression of Nogo-A mRNA and NgR mRNA in spinal cord after SCI by QRT-PCR($\bar{x}\pm s$)

组别	样本数	Nogo-A mRNA 表达			NgR mRNA 表达		
		3 d	7 d	14 d	3 d	7 d	14 d
模型组	3	0.870±0.074	1.480±0.304	1.219±0.178	0.959±0.046	1.882±0.045	1.225±0.178
强的松组	3	0.440±0.027 [△]	0.812±0.094 [△]	0.545±0.037 [△]	0.497±0.037 [△]	0.871±0.071 [△]	0.520±0.035 [△]
脊髓康高剂量组	3	0.693±0.097 ^{△*}	0.799±0.067 [△]	0.717±0.065 ^{△□}	0.742±0.128 ^{△*}	1.210±0.096 ^{△*}	0.620±0.129 [△]
脊髓康中剂量组	3	0.505±0.022 [△]	0.722±0.099 [△]	0.538±0.014 [△]	0.507±0.035 [△]	0.801±0.073 [△]	0.494±0.077 [△]
脊髓康低剂量组	3	0.773±0.052 [*]	1.039±0.103 [△]	0.849±0.047 ^{△*}	0.805±0.083 ^{△*}	1.416±0.020 ^{△*}	0.839±0.022 ^{△*}
F 值	-	7.51	10.04	9.62	15.56	8.81	5.96
P 值	-	0.005	0.002	0.002	0.000	0.003	0.010

注:与模型组比较,△P<0.01;与强的松组比较,*P<0.01,□P<0.05

Note:Compared with model group,△P<0.01; Compared with prednisone group,*P<0.01,□P<0.05

组与脊髓康高、中、低剂量组相比,Nogo-A mRNA 表达均未见明显差异 ($P=0.920、0.505、0.111$),NgR mRNA 表达差异有统计学意义。术后 14 d, 各组 Nogo-A mRNA 和 NgR mRNA 与术后 7 d 相比均下降,并低于模型组,且强的松组、脊髓康中剂量组效果显著,两者比较差异无统计学意义;与强的松组比较,脊髓康高、低剂量组 Nogo-A mRNA 和 NgR mRNA 表达量较高(表 3)。

3 讨论

3.1 SCI 后神经元轴突生长

随着分子生物学的发展,从神经组织、细胞到神经营养因子联合移植,进一步研究轴突生长的微环境、信号传导、瘢痕形成的抑制以及髓磷脂相关抑制物的影响,结果表明在特定条件下,神经轴突具有一定的再生能力。因此,可以通过改善轴突生长的微环境,促进轴突生长达到对 SCI 的修复。

3.2 脊髓康对 SCI 后脊髓微环境的改善

脊髓康由补阳还五汤、小承气汤等化裁而来,具

有活血化瘀、理气止痛、通络复髓、利尿通便的作用。前期研究表明,脊髓康能缓解逼尿肌、括约肌痉挛,恢复大鼠的运动功能;能抑制 NOS 的表达,降低 NO、MDA 含量,提高 SOD 活性,改善血液流变学指标,降低 TNF- α ,提高 IL-10 的水平,促进神经组织再生,利于 SCI 的修复^[6]。大鼠 SCI 后,少突胶质细胞和髓磷脂释放出细胞内的 Nogo-A 到细胞外基质,Nogo-A 与其受体 NgR 结合后,抑制中枢神经元轴突再生,并诱导生长锥溃变,阻碍脊髓损伤的修复。中药脊髓康抑制了 SCI 组织中 Nogo-NgR 信号通路,改善了轴突生长的微环境,提高了 SCI 大鼠的总体神经功能。何爽等^[7]研究,髓复康能改善损伤脊髓组织的微环境,通过抑制 Nogo-A 的表达促使神经组织再生,与本研究结果相似。

3.3 Nogo-A 和 NgR 对 SCI 后神经轴突的作用

Nogo 分子的羧基端 2 个跨膜区之间存在 1 个含 66 个氨基酸的结构域 Nogo-66,可抑制中枢神经细胞轴突生长并能诱导细胞生长锥塌陷^[8]。Nogo 最

主要的形式是 Nogo-A, 在 CNS 中由少突胶质细胞和部分神经元产生, 另一部分含有抑制区域存在于少突胶质细胞表面^[9-10]。Oertle 等^[11]定位了 Nogo 发挥抑制作用的 3 个活性区域。Nogo-A 分子具有至少 2 个以上的结合位点, 分别与成纤维细胞和神经元结合。不同亚基组成的 NgR 受体与 Nogo 结合后分别影响轴突引导、神经可塑性及再生。二者结合后启动信号级联, 继而引起生长锥局部肌动蛋白细胞骨架改变, 导致丝状及薄片状伪足收缩, 生长锥的形态及稳定性遭到破坏, 最终导致萎陷^[12]。中和 Nogo 抗体 IN-1 能增加 c-Jun 蛋白, 通过抑制 c-Fos 蛋白, 从而保护损伤的脊髓, 更重要的是, IN-1 联合 neurotrophin-3 作用明显大于 IN-1 单独利用^[13]。

本研究结果表明, 脊髓康中剂量能明显降低 Nogo-A、NgR 蛋白及 mRNA 的表达, 对 SCI 后大鼠神经轴突起到保护作用。

3.4 脊髓康对 Nogo-A-NgR 通路的影响

中枢神经系统(CNS)的微环境对受损神经的存活和再生极其重要, 而最重要的是抑制性因素。Nogo 蛋白^[14]是中枢神经损伤后轴突再生过程的主要抑制因子, 其作用靶点是 NgR, 髓磷脂蛋白与 NgR 结合后, 能抑制成熟中枢神经元轴突再生, 诱导生长锥溃变, 从而阻碍脊髓损伤的修复。然而近期研究表明, Nogo 蛋白与受体 NgR 的结合, 在一定条件下也参与生理塑形, 不一定抑制轴突生长^[15]。

神经再生所需要的微环境极其复杂, 是多因子、多因素联合作用的生物共济环。虽然中药制剂脊髓康在影响神经再生时, 可能会提供更多、比例更接近神经生理需要的生长活性因子的环境, 从而促进脊髓损伤的修复, 但组方中药物如何配伍能达到最佳效果, 何种药物或提取物在抑制 Nogo-A-NgR 通路中起关键作用及确切机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李一帆, 陈东, 张大威, 等. 急性大鼠脊髓损伤 Allen's 法模型的改良及电生理评价[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1169-1172.
Li YF, Chen D, Zhang DW, et al. Improvement and electrophysiology assessment of the rats allen's model for acute spinal cord injury[J]. Zhongguo Shi Yan Zhen Duan Xue, 2010, 14(8): 1169-1172. Chinese.
- [2] 陈伟, 羊明智. 实验性脊髓损伤动物模型的制备及研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(6): 520-523.
Chen W, Yang MZ. Preparation and research progress of experimen-
- [3] 王建伟, 吴毛, 黄桂成. 脊髓康对脊髓损伤患者运动功能障碍的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 14(3): 190-193.
Wang JW, Wu M, Huang GC. Effect of Jisuikang on kinetic dysfunction in patients after spinal injury[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2008, 14(3): 190-193. Chinese.
- [4] Kim JE, Li S, GrandPré T, et al. Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B[J]. Neuron, 2003, 38(2): 187-199.
- [5] Mingorance A, Fontana X, Solé M, et al. Regulation of Nogo and Nogo receptor during the development of the entorhino-hippocampal pathway and after adult hippocampal lesions[J]. Mol Cell Neurosci, 2004, 26(1): 34-49.
- [6] Ma Y, Zhou JZ, Yang WG, et al. Effect of Jisuikang on hemorheology and inflammatory factors in rats following spinal cord injury[J]. Neural Regeneration Research, 2008, 3(11): 1176-1180.
- [7] 何爽, 朱嘉, 孔焕宇, 等. 中药髓复康对恒河猴脊髓损伤后 Nogo-A 基因及蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(2): 49-51.
He S, Zhu J, Li HY, et al. The effect of chinese medicine suifukang on the expression of Nogo-A mRNA and protein after spinal cord injury in rhesus monkeys[J]. Zhongguo Shi Yan Fang Ji Xue Za Zhi, 2009, 15(2): 49-51. Chinese.
- [8] Fournier AE, GrandPré T, Gould G, et al. Nogo and the Nogo-66 receptor[J]. Prog Brain Res, 2002, 137: 361-369.
- [9] 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.
- [10] Oertle T, Schwab ME. Nogo and its parTners[J]. Trends Cell Biol, 2003, 13(4): 187-194.
- [11] 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.
- [12] McGee AW, Yang Y, Fischer QS, et al. Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor[J]. Science, 2005, 309(5744): 2222-2226.
- [13] Zhan RS, Long XW, Wang WG, et al. Effects of combined application of Nogo-neutralizing antibody IN-1 and neurotrophin-3 on c-Fos and c-Jun expression in a rat model of hemisection spinal cord injury[J]. Neural Regeneration Research, 2010, 5(6): 461-465.
- [14] Wang KC, Koprivica V, Kim JA, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth [J]. Nature, 2002, 417(6892): 941-944.
- [15] Brösamle C, Halpern ME. Nogo-Nogo receptor signalling in PNS axon outgrowth and path finding[J]. Mol Cell Neurosci, 2009, 40(4): 401-409.

(收稿日期: 2014-07-25 本文编辑: 连智华)