

# Nogo 及其受体在脊髓损伤修复中的作用机制

王永堂<sup>1</sup>, 鲁秀敏<sup>2</sup>, 曾琳<sup>1</sup>, 高洁<sup>1</sup>, 伍亚民<sup>1</sup>

**[摘要]** 成体哺乳动物中枢神经系统(CNS)髓磷脂可影响神经的可塑性并抑制神经纤维的再生。Nog $\alpha$  A 被认为是中枢神经系统中抑制轴突生长最关键的一种髓磷脂抑制分子。在脊髓损伤(SCI)动物模型中,抑制 Nog $\alpha$  A 的活性可明显促进轴突再生及功能改善。Nog $\alpha$  A 及其信号转导机制的研究日益成为 SCI 修复过程中的研究热点;Nog $\alpha$  A 及其信号转导分子特别是 Nog $\alpha$  66 受体(NgR)、p75 神经营养受体(p75 NTR)和 LINGO-1 成为损伤后促进轴突再生、抑制生长锥塌陷的主要治疗靶点。抑制 Nog $\alpha$  A 及其受体 NgR/p75 NTR/LINGO-1 可能有助于 SCI 的修复,促进患者功能的恢复。

**[关键词]** Nog $\alpha$  A;Nogo 受体复合体;轴突再生;脊髓损伤;综述

**Mechanism of Nogo and Its Receptors during Repairing of Spinal Cord Injury (review)** WANG Yong-tang, LU Xiu-min, ZENG Lin, et al. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

**Abstract:** Myelin of the adult mammalian central nervous system (CNS) has been attributed to affect nerve structural plasticity and suppress regeneration of nerve fibers. Nog $\alpha$  A is possibly the best characterized of a variety of neurite growth inhibitors in CNS myelin. Neutralizing its activity results in improved axon regrowth and functional recovery in experimental spinal cord injury (SCI) models of animals. Nog $\alpha$  A and its receptors, especially Nog $\alpha$  66 receptor (NgR), p75 neurotrophin receptor (p75 NTR), and LINGO-1 increasingly become the hot spot in the study of SCI repair, and have become the major targets for therapeutic intervention to promote axon regeneration after SCI. Inhibition of Nog $\alpha$  A and its receptors NgR/p75 NTR/LINGO-1 may be promote the regeneration of axon and maximize functional recovery after SCI.

**Key words:** Nog $\alpha$  A;Nogo receptor complex;axon regeneration;spinal cord injury;review

**[中图分类号]** R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2007)11-1008-03

**[本文著录格式]** 王永堂,鲁秀敏,曾琳,等. Nogo 及其受体在脊髓损伤修复中的作用机制[J]. 中国康复理论与实践,2007,13(11):1008-1010.

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)后髓磷脂对损伤神经纤维再生的抑制作用是阻碍损伤脊髓再生的主要原因之一。业已明确,中枢神经系统(central nervous system,CNS)髓磷脂中至少有 4 种神经生长抑制因子:Nogo(Nog $\alpha$  A、Nog $\alpha$  B 和 Nog $\alpha$  C)、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-myelin glycoprotein,OMgp),以及软骨素硫酸盐糖蛋白(chondroitin sulfate proteoglycans,CSPGs)。其中对 Nog $\alpha$  A 的研究最多,大量体内、体外实验证实,其对 CNS 神经纤维的再生有明显抑制作用,这种抑制作用可能是通过其受体复合体介导的。

## 1 神经突生长抑制蛋白 Nog $\alpha$ A

Nog $\alpha$  A 作为一种跨膜糖蛋白,分子量约 220 kD,是单克隆抗体 IN-1 的抗原。1998 年,Spillmann 等首次从牛髓磷脂中提纯出 Nog $\alpha$  A。不久,Nogo 基因被克隆。后来发现,Nogo 有 3 种不同的蛋白结构:Nog $\alpha$  A、Nog $\alpha$  B 和 Nog $\alpha$  C,均具有相同的由 188 个氨基酸残基组成的 C 末端,称为网状结构蛋白相似域(reticulon homology domain,RHD),提示 Nogo 蛋白与其他网状蛋白(reticulon,RTN)家族成员有相似的结构。因此,Nogo 又被称为 RTN4。RTNs 是一个古老的蛋白家族,来源于所有真核生物,包括植物和真菌,其功能尚不完全清楚,但它们均能与内质网(endoplasmic reticulum,ER)结合,表明其可能具有膜转运或蛋白分类的功能<sup>[1]</sup>。事实上,大多数 Nog $\alpha$  A 在细胞内不仅可与 ER 结合,还可与高尔基体结合<sup>[2]</sup>,但其生理意义目前

仍不清楚,而细胞膜上的 Nog $\alpha$  A 被普遍认为具有抑制神经突生长、诱导生长锥塌陷的作用。

现已明确,Nog $\alpha$  A 至少具有两个抑制神经元活性的功能区域<sup>[2-3]</sup>。一个是由 66 个氨基酸残基组成的环状区域,位于两个疏水区 and Nog $\alpha$  66 末端之间,存在于 RHD 内,是 3 种 Nogo 共同具有的结构;另一个是 Nog $\alpha$  A 所特有的区域,如大鼠 Nog $\alpha$  A 中 174~979 个氨基酸序列区域,被称作 NiG 或 Nog $\alpha$  A 中心抑制区域。Nog $\alpha$  66 环状结构暴露于细胞表面,而 NiG 一部分在细胞表面,另一部分则位于细胞质<sup>[2]</sup>。

Nog $\alpha$  A 不仅可在成体 CNS 少突胶质细胞中表达,还可在神经元,特别是发育着的神经元中表达。Nog $\alpha$  A 在少突胶质细胞中的表达与其神经纤维生长的髓磷脂抑制作用有关,而 Nog $\alpha$  A 在其他组织特别是神经元中的表达表明,除神经生长抑制作用外,可能还具有其他一些未知的功能。对于大量存在于非神经元中的其他两种 Nogo 蛋白(Nog $\alpha$  B 和 Nog $\alpha$  C),研究甚少,可能具有其他的一些功能<sup>[1]</sup>。

## 2 Nog $\alpha$ A 及其受体复合体的信号转导

因为 Nog $\alpha$  A 是一个潜在的 CNS 再生治疗作用靶点,大量研究工作主要致力于确定其神经元受体及相关信号通路。迄今为止,已明确有两种神经元受体/结合位点:GPI(glycosyl phosphatidylinositol)锚定 Nog $\alpha$  66 受体(Nog $\alpha$  66 receptor,NgR)及轴突跨膜蛋白 Caspr<sup>[4]</sup>。NgR 可介导 Nog $\alpha$  66 的抑制活性,而 Caspr 则存在于郎飞细胞(Ranvier's cell)节点的中间神经元区域并形成一个复杂的包含 GPI 锚定 F3(接触蛋白)和细胞黏附分子的神经束蛋白复合体,其生理作用及其作用机制还不清楚,可能参与对钾通道定位的调控<sup>[4]</sup>。但有关 Nog $\alpha$  A 与 NgR 及相关协同受体的相互作用则基本阐明,因 NgR 缺少细胞内域,其早期信号传导可能通过协同受体起作用。现已明确其中一个协同受体为跨膜 p75 神经营养受体(p75 neurotrophin receptor,p75 NTR)<sup>[5]</sup>;另外一个已证实为 LINGO-1,它是

基金项目:1. 国家自然科学基金资助项目(No. 30600665);2. 第三军医大学青年科研基金资助项目(No. 06XG048)

作者单位:1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆市 400042;2. 重庆工学院生物工程学院,重庆市 400050。作者简介:王永堂(1971-),男,山东海阳市人,助理研究员,硕士,主要研究方向:创伤与神经损伤修复。

一个神经系统特异性富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR),并包含一段非常短的由 38 个氨基酸残基组成的细胞内跨膜蛋白 Ig<sub>r</sub> 区域<sup>[6]</sup>。因此,NgR 是该受体复合体相互作用的一个亚单位。LINGO-1 和特异性 p75 NTR 已证实传导抑制信号通过细胞膜的过程中起重要作用。但 NgR/p75 NTR 复合体相互作用并介导 Nog $\alpha$ 66 的抑制作用而不是介导 NiG 的抑制作用。目前尚未发现 NiG 受体。后来发现,其他两种髓磷脂抑制因子 MAG 和 OMgp 尽管结构不同于 Nog $\alpha$  A,但仍可与 NgR 相互作用<sup>[7]</sup>。尽管以往的研究表明它们既不是 NgR 也不是其他 GPI 锚定蛋白,包括与 NgR 相似的 NgRH1/NgR2 和 NgRH2/NgR3<sup>[8]</sup>,但 MAG 似乎是介导神经突生长抑制作用所必需的,而 NgR2 则可单独作为 MAG 的另外一个受体<sup>[9]</sup>。与所有 NgR 家族成员一样,NgR2 也是一种 GPI 锚定蛋白,但与 NgR 不同的是,它只能与 MAG 结合而不能与 Nog $\alpha$ 66 结合。最近,有人提出 NgR2 可能也参与细胞内信号传导的 p75 NTR/LINGO-1 受体复合体,这对研究是否存在 p75 NTR 独立的 MAG 信号通路具有重要意义。总之,MAG 和 OMgp 与 Nog $\alpha$ 66 均能独立通过 NgR,经 p75 NTR/LINGO-1 产生抑制作用<sup>[5,10]</sup>,这种信号的会聚,使 NgR 和 p75 NTR/LINGO-1 成为克服轴突再生抑制的一个新的干预靶。

在 LINGO-1 介导 Nog $\alpha$ 66 以及 MAG 和 OMgp 抑制效应的确切作用机制被阐明的同时,p75 NTR 通过调控 Rho GTPases 活性参与神经生长的抑制作用的机制也已明确<sup>[10]</sup>。Rho GTPases 一般在调节肌动蛋白细胞骨架动力学特别是在神经元中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。现已证实,Nog $\alpha$ 66 以及 MAG、OMgp 在 Rho 的下游效应因子 Rho 激酶 ROCK 活化后,可通过 NgR/p75 NTR 下调神经元 Rho 活性<sup>[12]</sup>。因为高活性的 RhoA 可通过 ROCK 途径抑制肌动蛋白细胞骨架动力,这可能是 Nog $\alpha$  A 抑制神经突生长的一个重要原因,但这似乎并非抑制神经纤维再生的唯一作用机制。因为不仅有多种调节 Rho 活性的下游调节因子,还有一些由 Nog $\alpha$  A 或 Nog $\alpha$ 66 引起的信号通路也可能单独作用于 Rho,包括细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度的升高或蛋白激酶 (protein kinase, PKA) 的活化。尽管如此,Rho 仍可作为髓磷脂抑制因子信号传导通路中的一个重要分子。迄今为止,所有抑制因子体外实验均证实轴突再生的抑制作用可导致或依赖于 Rho 活性的上调。对 Nog $\alpha$  A 的 NiG 和多能蛋白 V2 中心抑制区域来讲,即使它们的抑制作用依赖于 NgR/p75 NTR,也是以 Rho 为中心的<sup>[12]</sup>。因此,临床上调节 Rho 的活性可能是提高 SCI 后神经再生的一个非常有应用前景的治疗策略。然而,目前尚未发现一种能通过血脑屏障的低分子量的 Rho 活性抑制因子。但适当改变 cAMP-PKA 信号分子的活性状态可能会攻克这一技术难关。现已证实,在轴突损伤前如果不用环磷腺苷 (cyclic Adenosine monophosphate, cAMP) 处理,提高能激活 PKA 的 cAMP 水平,可产生一个与神经细胞不相关的髓磷脂源性抑制因子,其确切分子作用机制目前仍未明了,但推测可能与效应因子的转录表达有关<sup>[13]</sup>。更重要的是,除 Rho 外,还有多种小分子复合体参与 cAMP-PKA 信号活性的调节。有研究显示,rolipramin 作为一种磷酸二酯酶抑制因子,通过阻断 cAMP 的降解使 cAMP 在体内聚集,并在 SCI 过程中促进轴突再生和功能恢复,这种作用甚至还可维持至 SCI 后的一段时间<sup>[14]</sup>。

目前,尽管对髓磷脂抑制因子及其信号转导机制有所了解,但并未完全阐明。最近,TROY/TAJ 作为另外的髓磷脂抑

制因子受体复合体已经确定<sup>[15]</sup>。TROY/TAJ 既是一种孤儿 TNF 受体家族成员,又是一种 p75 NTR 类似物,在 NgR/p75 NTR/LINGO-1 复合体中似乎可替代 p75 NTR,并介导髓磷脂的抑制效应。除 p75 NTR 外,TROY/TAJ 广泛存在于新生和成体 CNS 中,这可能是那些不表达 p75 NTR 的神经元也可与髓磷脂抑制因子发生作用的原因。

总之,有关髓磷脂抑制因子信号,不管是在配体还是在受体水平,均相当复杂,阐明它们之间的作用机制对设计合理的靶治疗策略具有重要的指导意义。

### 3 Nog $\alpha$ A 对轴突再生的抑制作用

**3.1 Nog $\alpha$  A 体外对神经突生长的抑制作用** Nog $\alpha$  A 对神经突生长的抑制效应是通过用其能中和 Nog $\alpha$  A 抗体处理培养的感觉神经元被逐渐认识到的。这种被称作 IN-1 的抗体加入培养神经细胞中可显著降低 CNS 髓磷脂的抑制活性。用该方法处理的神经元能够突破髓磷脂基质的束缚延长神经突。中和 Nog $\alpha$  A 抗体实验是在髓磷脂相关神经突生长抑制作用的基础上形成的。随着 Nog $\alpha$  基因的克隆,重组 Nog $\alpha$  A 蛋白,包括特异性 Nog $\alpha$  A 区域成为可能。以 P7 小脑粒神经元为例,采用 Nog $\alpha$ 66 覆盖培养皿可阻止神经突的形成。向原代培养的脊神经背根节 (dorsal root ganglia, DRG) 神经元培养基中加入 NiG,几分钟内便导致生长锥塌陷。这些体外实验在探讨 Nog $\alpha$  A 及其受体复合体信号通路的分子机制时是必不可少的。然而要进一步阐明 Nog $\alpha$  A 作为一个潜在治疗靶点的重要性,更重要的是要在体外环境下对其受体复合体进一步加以验证。

**3.2 体内 Nog $\alpha$  A 对损伤脊髓轴突再生的抑制作用** 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重复性,1985 年 Wrathall 等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 Nog $\alpha$  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)。现已证实,大鼠胸段 SCI 后,应用 IN-1 可促进轴突再生和功能恢复。Merkler 等在 SCI 后皮下注射 IN-1 2 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 Nog $\alpha$  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<sup>[16]</sup>。BBB 评分法可对行为的各个方面进行评分定量。对健康动物来说,适合于后肢双侧完全瘫痪,分值为 0~21 分。在损伤后 35 d,IN-1 处理组动物得分 12~17 分;与之相比,对照组得分还不到 8~14 分。与该结果相一致的是,在 Nog $\alpha$  A 抗体处理组动物损伤部位明显有更多被切断的轴突发生再生性出芽,并且有超过 20% 的标记神经纤维延伸至整个损伤部位。为促进 Nog $\alpha$  A 抗体的临床效能,最近 Fouad 等对来自美洲的灵长目动物绒猴进行了 SCI 的实验研究<sup>[17]</sup>。IN-1 抗体在单侧显微手术造成胸段皮质脊髓束 (corticospinal tract, CST) 背根半切损伤后,通过杂交瘤细胞皮下转移法给药。损伤后 2 周行 CST 组织化学检测,发现 5 只 IN-1 治疗动物中有 4 只轴突明显伸长并长过损伤部位。在行为学水平,损伤后 2 周任何动物后肢均无明显改变。另采用猕猴颈段 SCI 模型进行行为学搔抓实验,经皮下注射抗 Nog $\alpha$  A 抗体 4 周后,动物的行为学检测明显优于对照组,提示啮齿类动物、灵长类动物在损伤脊髓中中和 Nog $\alpha$  A 可促进轴突再生和功能恢复。

另一策略则是通过抑制  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  与其受体  $\text{NgR}$  的结合削弱  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  的抑制作用。一种源于  $\text{Nogo}$  由 66 个氨基酸残基组成的环状区域中的一段短肽  $\text{NEP1-40}$ , 在体内、体外实验中均已成功用做  $\text{NgR}$  拮抗剂<sup>[3]</sup>。现已证实, 对在含有  $\text{Nog}\sigma 66$  或全部 CNS 髓磷脂的培养基中培养的感觉神经元,  $\text{NEP1-40}$  能够有效促进轴突再生。在胸段脊髓半切大鼠模型中, 皮下注射  $\text{NEP1-40}$  可促进 CST 轴突生长和功能恢复。损伤后 30 d 行 BBB 行为评分,  $\text{NEP1-40}$  治疗动物平均得分达 15 分, 而对照组还不到 12 分<sup>[3]</sup>, 表明  $\text{NEP1-40}$  短肽能够有选择性地削弱  $\text{Nog}\sigma 66$  的抑制作用, 具有重要的应用价值<sup>[7]</sup>。因  $\text{NgR}$  不仅能与  $\text{Nog}\sigma 66$  结合, 还能与  $\text{MAG}$ 、 $\text{OMgp}$  结合, 拮抗  $\text{NgR}$  的肽可能会更加有效地促进轴突再生和功能恢复。最近已证实, 有一种单克隆抗  $\text{NgR}$  抗体能够阻断所有 3 种髓磷脂配体与  $\text{NgR}$  结合, 并在体外降低依赖于 CNS 髓磷脂的神经突生长抑制作用<sup>[18]</sup>。另外一种具有潜在治疗价值的制剂是可溶性切去头端的  $\text{NgR}$ , 它能与所有 3 种髓磷脂配体结合从而拮抗 CNS 髓磷脂及  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  介导的轴突再生抑制作用<sup>[19]</sup>。在大鼠胸段 SCI 模型中, 采用可溶性  $\text{NgR}$  和甲基羟地龙(一种抗炎症药, 常用于 SCI 的治疗) 联合治疗, 可有效促进功能恢复和轴突再生。在损伤后 28 d, 联合治疗组的 BBB 行为评分平均为 16 分, 而对照组则仅为 12 分<sup>[20]</sup>。

总之, 上述研究表明, 以  $\text{Nogo}$  及其受体为靶点中和其对脊髓再生的抑制作用, 不仅能促进损伤脊髓神经纤维的再生, 而且可导致部分功能的恢复。但有研究显示, 随着 SCI 平面的升高, 似乎 IN1 治疗的效果越不明显, 提示可能并非所有神经元均适合于抗  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  治疗。

**3.3  $\text{Nogo}$  及其受体基因敲除的研究** 尽管中和  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  及其受体复合体可有效促进 SCI 后轴突再生和功能恢复, 但对  $\text{Nogo}$  基因敲除小鼠脊髓再生研究却得出不同的结果。3 个不同的课题组分别将小鼠一种或多种  $\text{Nogo}$  分子基因敲除, Simonen 等<sup>[21]</sup>和 Kim 等<sup>[22]</sup>发现, 可明显促进 CST 轴突再生和功能恢复, 而 Zheng 等却发现, 对再生和出芽无明显促进作用<sup>[23]</sup>。同样,  $\text{Nog}\sigma 66$  受体复合体中,  $\text{NgR}$  和  $\text{p75 NTR}$  基因敲除后并不能导致 SCI 后再生的明显改善<sup>[24]</sup>。在一项研究中, 敲除  $\text{NgR}$  体外甚至完全没有检测到任何神经突生长抑制作用的降低, 而在 SCI 后 CST 中也没有观察到对神经再生的促进作用<sup>[25]</sup>。与给予抗  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  抗体治疗相比, 几乎所有  $\text{Nogo}$  基因敲除个体再生效果均不明显,  $\text{NgR}$  与  $\text{p75 NTR}$  也存在类似的情况。当然, 这种不一致性可能与小鼠遗传背景不同有关, 因为最近有一种  $\text{Nogo}$  基因敲除小鼠通过回交纯化遗传背景后, 也可促进轴突再生; 另外, 可能还与某些遗传机制如  $\text{Nog}\sigma\text{B}$  表达的补偿性上调有关<sup>[21]</sup>。因此推断,  $\text{Nogo}$  及其受体基因敲除后, 脊髓再生效果与抗体中和  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  及其受体复合体相比并不明显, 可能与其本身的遗传背景和遗传机制有关, 尚需进一步探讨。

综上所述, 作为一种主要的髓磷脂抑制因子,  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  及其信号转导机制的研究日益成为 SCI 修复过程中的研究热点。 $\text{Nog}\sigma\text{A}$  及其信号转导分子特别是  $\text{NgR}$ 、 $\text{p75 NTR}$  和  $\text{LINGO-1}$  成为损伤后促进轴突再生、抑制生长锥塌陷的主要治疗靶点。抑制  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  及其受体  $\text{NgR}$ 、 $\text{p75 NTR}$ 、 $\text{LINGO-1}$  可能有助于 SCI 的修复, 促进功能的恢复, 因此具有广泛的临床应用前景。

#### [参考文献]

- [1] Oertle T, Schwab ME. Nogo and its partners[J]. Trends Cell Biol, 2003, 13:187—194.
- [2] Oertle T, Van Der Haar ME, Bandtlow CE, et al.  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  inhibits

- neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions[J]. J Neurosci, 2003, 23:5393—5406.
- [3] Grandpré T, Li S, Strittmatter SM.  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration[J]. Nature, 2002, 417:547—551.
- [4] Nie DY, Zhou ZH, Ang BT, et al.  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  at CNS paranodes is a ligand of Caspr: possible regulation of  $\text{K}^+$  channel localization[J]. EMBO, 2003, 22:5666—5678.
- [5] Wang KC, Kim JA, Sivasankaran R, et al.  $\text{p75}$  interacts with the  $\text{Nogo}$  receptor as a co-receptor for  $\text{Nogo}$ ,  $\text{MAG}$  and  $\text{OMgp}$ [J]. Nature, 2002, 420:74—78.
- [6] Mi S, Lee X, Shao Z, et al.  $\text{LINGO-1}$  is a component of the  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor/ $\text{p75}$  signaling complex[J]. Nat Neurosci, 2004, 7:221—228.
- [7] Liu BP, Fournier A, Grandpré T, et al. Myelin-associated glycoprotein as a functional ligand for the  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor[J]. Science, 2002, 297(5584):1190—1193.
- [8] Barton FM, Liu BP, Tzvetkova D, et al. Structure and axon outgrowth inhibitor binding of the  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor and related proteins[J]. EMBO J, 2003, 22:3291—3302.
- [9] Venkatesh K, Chivatakarn O, Lee H, et al. The  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor homolog  $\text{NgR2}$  is a sialic acid-dependent receptor selective for myelin-associated glycoprotein[J]. J Neurosci, 2005, 25:808—822.
- [10] Yamashita T, Higuchi H, Tohyama M. The  $\text{p75}$  receptor transduces the signal from myelin-associated glycoprotein to  $\text{Rho}$ [J]. J Cell Biol, 2002, 157:565—570.
- [11] Bito H. Dynamic control of neuronal morphogenesis by rho signaling[J]. J Biochem, 2003, 134:315—319.
- [12] Schweigreiter R, Walmsley AR, Niederost B, et al. Versican V2 and the central inhibitory domain of  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  inhibit neurite growth via  $\text{p75 NTR}$ / $\text{NgR}$ -independent pathways that converge at  $\text{RhoA}$ [J]. Mol Cell Neurosci, 2004, 27:163—174.
- [13] Gao Y, Deng K, Hou J, et al. Activated CREB is sufficient to overcome inhibitors in myelin and promote spinal axon regeneration in vivo[J]. Neuron, 2004, 44:609—621.
- [14] Nikulina E, Tidwell JL, Dat HN, et al. The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101:8786—8790.
- [15] Shao Z, Browning JL, Lee X, et al. TAJ/TROY, an orphan TNF receptor family member, binds  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor 1 and regulates axonal regeneration[J]. Neuron, 2005, 45:353—359.
- [16] 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  $\text{Nog}\sigma\text{A}$ [J]. J Neurosci, 2001, 21:3665—3673.
- [17] Fouad K, Klusman I, Schwab ME. Regenerating corticospinal fibers in the Marmoset (*Callitrix jacchus*) after spinal cord lesion and treatment with the anti- $\text{Nog}\sigma\text{A}$  antibody IN1[J]. Eur J Neurosci, 2004, 20:2479—2482.
- [18] Li W, Walud L, Rabacchi SA, et al. A neutralizing anti- $\text{Nog}\sigma 66$  receptor monoclonal antibody reverses inhibition of neurite outgrowth by central nervous system myelin[J]. J Biol Chem, 2004, 279:43780—43788.
- [19] Li S, Liu BP, Budel S, et al. Blockade of  $\text{Nog}\sigma 66$ , myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury[J]. J Neurosci, 2004, 24:10511—10520.
- [20] Relton JK, Ji B, Li M, et al. Additive effects of combined treatment with methylprednisolone and soluble  $\text{Nog}\sigma 66$  receptor after spinal cord injury in the rat[J]. FEMS Abstr, 2004, 2: A165.17.
- [21] Simonen M, Pedersen V, Weinmann O, et al. Systemic deletion of the myelin-associated outgrowth inhibitor  $\text{Nog}\sigma\text{A}$  improves regenerative and plastic responses after spinal cord injury[J]. Neuron, 2003, 38:201—211.
- [22] Kim JE, Li S, Grandpré T, et al. Axon regeneration in young adult mice lacking  $\text{Nog}\sigma\text{A}$ /B[J]. Neuron, 2003, 38:187—199.
- [23] Zheng B, Ho C, Li S, et al. Lack of enhanced spinal regeneration in  $\text{Nog}\sigma$  deficient mice[J]. Neuron, 2003, 38:213—224.
- [24] Song XY, Zhong JH, Wang X, et al. Suppression of  $\text{p75 NTR}$  does not promote regeneration of injured spinal cord in mice[J]. J Neurosci, 2004, 24:542—546.
- [25] Zheng B, Atwal J, Ho C, et al. Genetic deletion of the  $\text{Nogo}$  receptor does not reduce neurite inhibition in vitro or promote corticospinal tract regeneration in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102:1205—1210.