

Nogo-A在神经系统疾病中的研究进展

曲姜昆¹, 姜俊杰²

1. 滨州医学院第二临床医学院 (山东烟台 264100)

2. 烟台市烟台山医院骨科 (山东烟台 264003)

【摘要】神经生长抑制因子 A (neurite outgrowth inhibitor A, Nogo-A) 在哺乳动物中是一种能够抑制轴突生长的蛋白质。研究发现 Nogo-A 在神经系统对轴突生长和突触可塑性起到调节作用, 并与阿尔兹海默症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、脊髓损伤等密切相关。本文综述了 Nogo-A 及其受体 NgR 的基本结构、功能以及在神经系统疾病等方面的研究进展。

【关键词】 Nogo-A; 神经系统疾病; 神经退行性病变; 脊髓损伤

Research progress of Nogo-A in neurological diseases

QU Jiangkun¹, JIANG Junjie²

1. The Second School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China

2. Department of Orthopedics, Yantaishan Hospital, Yantai 264003, Shandong Province, China

Corresponding author: JIANG Junjie, Email: JunjieJiang235@yeah.net

【Abstract】The neurite outgrowth inhibitor A (Nogo-A) is a protein found in mammals, which is capable of inhibiting axon growth. Previous research has found that Nogo-A can play a regulatory role in axon growth and synaptic plasticity in the nervous system, and it is closely associated with Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, and spinal cord injuries. This article reviewed the basic structure and functions of Nogo-A and its receptor NgR, as well as the research progress in the context of neurological disorders.

【Keywords】 Nogo-A; Neurological diseases; Neurodegeneration; Spinal cord injury

神经生长抑制因子 (neurite outgrowth inhibitor, Nogo) 是由 *RTN4* (*reticulon 4*) 基因编码的蛋白质, 包括 Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C 三种亚型。Nogo-A 主要表达于中枢神经系统的少突胶质细胞中。神经生长抑制因子受体 (neurite outgrowth inhibitor receptor, NgR) 是一种糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 结合蛋白。Nogo 受体有 NgR1、NgR2 和 NgR3 三种类型, 其中 NgR1 受到广泛关注。Nogo-A 和 NgR 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、多发性

硬化症 (multiple sclerosis, MS)、肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和神经损伤等疾病中发挥重要作用。对 Nogo-A 和 NgR 的研究为治疗神经退行性疾病和神经损伤提供了新思路, 本文综述了关于 Nogo-A 及其受体, 以及神经系统疾病等方面的研究进展。

1 Nogo-A蛋白

1.1 Nogo-A蛋白的分子结构

在 20 世纪 80 年代末, Caroni 和 Schwab 成

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202402033

通信作者: 姜俊杰, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: JunjieJiang235@yeah.net

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>



功从大鼠脊髓中纯化出了分子量为 250 ku 的蛋白片段。由于该蛋白具有抑制轴突生长的作用,被命名为 Nogo^[1]。Nogo 蛋白由 *RTN4* 基因编码,通过不同的剪接方式产生了三种异构体:Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C^[2]。Nogo-A 由 1 192 个氨基酸组成,并拥有多个功能域,如 Nogo-A- Δ 20、Nogo-66、Nogo-A- Δ 2、Nogo-A-ext、Nogo-A-24 和 Nogo-C39^[3]。目前,Nogo-A- Δ 20 和 Nogo-66 是研究最为广泛的结构域。Nogo-A- Δ 20 的二级结构是由 561EAIQESL567、639EAMNVALKALGT650 和 693SNYSEIAK700 形成的 α 螺旋结构^[4]。

1.2 Nogo-A 蛋白的分布

Nogo-A 主要在少突胶质细胞中的内质网中表达,但也有少量存在于少突胶质细胞表面的轴突髓鞘膜中。在成熟哺乳动物中,Nogo-A 可以在脊髓、海马体、背根神经节、大脑皮层、嗅球、视网膜、睾丸、心脏、小脑和脑中检测到^[5]。然而,在脑血管、脑膜、Schwann 细胞和星形胶质细胞中并未观察到其分布情况^[6]。Nogo-B 在中枢神经系统和外周组织中广泛表达。Nogo-C 在骨骼肌中明显表达,而在大脑和心脏中的表达水平较低^[5]。

2 Nogo 受体

Nogo 受体 (NgR) 是一种带有跨膜结构域但无胞外结构域的富含亮氨酸重复序列蛋白。NgR 又分为 3 个亚型:NgR1、NgR2 和 NgR3。NgR1 是首个被发现与 Nogo-66、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白 (OMgp) 和髓鞘相关糖蛋白 (MAG) 相互作用的受体,因此也被称为 Nogo-66 受体。此外,NgR1 还有四个共受体:p75NTR、Lingo-1、TROY 和 AMIGO-3。当 Nogo-A 与 NgR1 及其共受体 TROY、p75NTR、LINGO-1 和 AMIGO-3 结合后,触发 RhoA/ROCK 通路,导致生长锥塌陷和神经轴突生长受到抑制^[7]。而 NgR2 和 NgR3 分别是 MAG 和硫酸软骨素蛋白多糖 (CSPGs) 的受体。NgR1 在大脑皮层、杏仁核、海马体以及小脑中的浦肯野细胞表达^[8]。

3 Nogo-A 蛋白及受体的作用

Nogo-A 最初被认为是成人中枢神经系统中髓鞘相关的神经轴突生长抑制剂,但在神经元发育过程中被证明具有其他功能。在鸡胚胎中注射抗

Nogo-A 抗体会导致小鸡后肢的神经支配异常。同时,Nogo-A 的基因敲除会导致小鼠胚胎中肌束震颤增加和周围神经分支减少^[9]。因此,Nogo-A 也被认为是神经轴突生长的调节因子及神经轴突分支的促进因子。Schmandke 等研究发现,Nogo-A 在细胞黏附和迁移过程中扮演重要角色^[10]。

Kempf 等发现,Nogo-A 在中枢神经系统的突触可塑性中起着重要作用^[11]。突触传递功效的变化包括长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD)。Nogo-A 在海马的 CA3 和 CA1 区中高度表达。阻断 Nogo-A/NgR1 通路后,发现 CA1 和 CA3 区的神经元基部和树突的复杂性明显改变,并导致 CA3 轴突大量发芽^[12]。另外,研究还发现,使用抗 Nogo-A 抗体进行中和能够增加 LTP 的饱和度水平,但不影响 LTD,由此扩大了突触的修饰范围^[13]。因此,Nogo-A 被认为是突触可塑性的分子调节因子。

4 Nogo-A 及其受体与多种神经退行性疾病的 关系

4.1 Nogo-A 与 AD

AD 是一种神经退行性疾病,其发病机制包括 β -淀粉样蛋白斑块 (amyloid β -protein, A β) 和 tau 蛋白过度磷酸化等^[14]。Nogo-A 在健康老年人的海马区表达,但在 AD 患者的脑组织中过度表达。Xie 等研究证实,Nogo-A 的结构域 Nogo-66 与 NgR 相互作用增加了 β 分泌酶 1 (β secretase 1) 的活性,从而促进 A β 的分泌^[15]。随着年龄增长和 AD 病情进展,小胶质细胞清除 A β 的能力降低。尽管潜在机制尚不明确,但 Wang 等研究发现,在敲除 NgR 的小鼠海马体内注射原纤维 A β 42 (fibrillar A β 42, fA β) 后,NgR 抑制了小胶质细胞对 A β 的摄取^[16]。因此,NgR 在调节 A β 水平方面起着重要作用,这可能与 NgR 抑制淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 降解有关^[17]。上述结果表明 NgR 可能在调节 A β 方面发挥重要作用,并有可能作为治疗 AD 的靶点。突触可塑性的改变也是 AD 的一个特征,Pavon 等研究发现,通过抑制 Nogo-A 可以恢复 AD 小鼠模型中突触的可塑性^[18]。最近一项研究发现海马体中 Nogo-A 表达与锌呈负相关^[19],因此锌可能成为治疗 AD 的新突破点。未来的研究还需要进一步阐明 Nogo-A 和

NgR 在 A β 沉积过程中的作用机制, 并探索抑制 Nogo-A 与受体对 AD 治疗的可能性。

4.2 Nogo-A 与 ALS

ALS 是一种致命的中枢神经系统神经退行性疾病, 可导致上运动神经元和下运动神经元退化, 进而使随意肌肉逐渐失去神经支配^[20]。研究发现, ALS 患者肌肉中 Nogo-A 蛋白的表达增加, 且其表达水平与临床表现的严重程度相关^[21]。这一结论得到了 Park 等^[22]的研究结果支持, 并且他们还证实 Nogo-A 蛋白通过调节细胞骨架重排参与肌肉形成。另外, Ullah 等研究发现, Nogo-A 是患病肌肉和骨髓巨噬细胞炎症的调节因子, Nogo-A 的表达降低可以减轻肌肉炎症^[23]。上述研究表明, Nogo-A 可能是治疗 ALS 的新靶点。一种名为 Ozanezumab 的单克隆抗体被开发用于拮抗 Nogo-A 蛋白。然而, Meininger 等研究结果发现, 与安慰剂相比, 在 ALS 患者中使用 Ozanezumab 并未显示出有效的结果^[24]。因此, 需要进一步开展相关研究深入探索 Nogo-A 在 ALS 中的作用机制。

4.3 Nogo-A 与 MS

MS 是一种自身免疫性慢性炎症性疾病, 其特点是中枢神经系统神经元中的髓鞘被有选择性地破坏^[25]。在成年哺乳动物中枢神经系统中, 轴突周围的髓鞘膜在损伤后可以被少突胶质细胞有效修复。在患有 MS 的人体样本中, Nogo-A 在少突胶质细胞中的表达增加, NgR 在小胶质细胞和星形胶质细胞中的表达也显著提高^[26]。这表明 Nogo-A 在 MS 中发挥了作用, 有可能成为 MS 的治疗新靶点。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalo myelitis, EAE) 是 MS 的动物模型。通过拮抗 Nogo-A 可以减轻 EAE 的脱髓鞘和轴突损伤^[27]。因此, Nogo-A 可能参与了 MS 的脱髓鞘过程。此外, Ineichen 等研究发现, 拮抗 Nogo-A 可以促进神经元细胞和髓鞘再生, 且用 Nogo-A 抗体治疗的动物脊髓灰质内再生的轴突更大^[28]。Lee 等通过研究神经元轴突和髓鞘的超微结构, 发现 NgR1 对髓鞘的再生起调节作用^[29]。深入研究 Nogo-A 将有助于未来治疗 MS 的发展。

4.4 Nogo-A 与脑卒中

脑卒中已成为人类残疾和死亡的主要原因, 对健康构成重大威胁^[30]。脑卒中导致同侧海马体功能受损, Nogo-A 在受损处过度表达。Orfila

等在小鼠模型中证实了上述结果, 同时还证实 Nogo-A 在海马 CA1 区辐射层的星形胶质细胞中表达^[31]。Rust 等发现, 降低 Nogo-A 的表达可以改善小鼠脑缺血后的血管萌发和修复能力, 并减轻神经功能损伤^[32]。此外, Rust 等研究证实, 体外培养的神经元和神经胶质来源的培养细胞可以通过囊泡分泌方式释放 Nogo-A^[33]。而这种囊泡分泌的 Nogo-A 能够抑制成纤维细胞扩散, 说明囊泡分泌的 Nogo-A 对血管通透性具有调节作用, 这为改善缺血性中枢神经系统损伤后的血管和神经修复奠定了基础。另外, 抑制 Nogo-A/NgR1 通路可以减轻同侧丘脑的继发性神经元损伤, 促进局灶性大脑皮质梗死后的功能恢复^[34-35]。脑卒中后的恢复过程中, 血管生成是一个关键步骤。既往研究主要集中在使血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 来促进卒中后血管修复, 但这将增加血脑屏障破坏和出血风险。与此相比, 中和 Nogo-A 具有强大的促血管生成作用, 且不会增加血管通透性的风险^[36]。因此, 阻断 Nogo-A 通路为治疗脑卒中提供了一种新策略。

5 Nogo-A 与脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI)

SCI 是世界范围内常见疾病, 会导致脊髓的运动、感觉和自主功能受损, 同时对患者的心理健康产生负面影响^[37]。多年来, 人们一直致力于研究 Nogo-A 与 SCI 的关系。Schwab 等发现, 在 SCI 大鼠模型中中和 Nogo-A 后, 大鼠脊髓病变部位可见大量轴突萌芽; 在对照组中, 大鼠脊髓病变部位也可观察到轴突萌芽, 但轴突萌芽长度比实验组短^[38]。Nogo-A 在 SCI 中可能发挥了作用。Wang 等进一步研究了 Nogo-A 在大鼠 SCI 模型中的表达^[39]。在大鼠脊髓损伤 7 天内, Nogo-A 表达缓慢下降, 7 天后 Nogo-A 表达迅速增加, 14 天时达到峰值。Nogo-A 的表达与时间存在相关性, 因此, 在治疗 SCI 时应考虑 Nogo-A 的动态变化。研究者据此推测 Nogo-A 最初的低表达与脊髓急性损伤和坏死可能有关。一项研究发现, SCI 患者血清 Nogo-A 表达水平显著升高, Nogo-A 水平升高通常预后不良^[40]。因此, Nogo-A 或可作为预测 SCI 预后的标志物。

有学者回顾分析 SCI 动物实验, 发现抑制

Nogo-A/NgR1 通路会改变 SCI 预后的功能恢复^[41]。此外, Beaud 等证实, 使用抗体中和轴突生长抑制剂 Nogo-A 可促进轴突再生和功能恢复^[42]。鉴于在动物 SCI 模型中观察到抗 Nogo-A 抗体治疗的良好效果, 国外学者开发了一种名为 ATI 355 的人类抗体。经过 I 期临床试验, 结果显示该抗体治疗方法具有良好的安全性和耐受性^[4]。

6 小结

Nogo-A 最初被认为是一种抑制轴突生长的抑制剂, 但现已发现其在神经系统中具有多种功能。由于其具有抑制神经再生的作用, 它似乎参与了广泛的神经系统疾病。神经系统疾病有其自身的发病机制, Nogo 蛋白可能通过这些机制导致其发病。Nogo-A 与其受体结合可激活 Rho/ROCK 通路, 导致生长锥塌陷和神经退行性病变, 这抑制了中枢神经系统中受损神经的再生能力, 从而阻碍了神经元再生。此外, Nogo-A 通过 Rho/ROCK 信号通路在血管重塑、A β 生成、轴突发育中发挥作用。因此, 阻断 Nogo-A 和 NgR 之间的相互作用可能会减少神经元损伤, 促进神经再生。目前, 多种阻断 Nogo-A 和 NgR 相互作用的药物正处于临床试验的初始阶段, 仍有许多问题亟需解决, 如 Nogo-A 在神经系统疾病中发挥作用时其他抑制因子起到了什么作用, Nogo-A 及其受体复合物信号传导所需的关键蛋白是什么, 这将有助于了解 Nogo-A 在神经系统疾病中的潜在作用机制, 为治疗神经系统疾病提供靶向方法。

参考文献

- Schmandke A, Schmandke A, Schwab ME. Nogo-A: multiple roles in CNS development, maintenance, and disease[J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(4): 372-386. DOI: [10.1177/1073858413516800](https://doi.org/10.1177/1073858413516800).
- Long SL, Li YK, Xie YJ, et al. Neurite outgrowth inhibitor B receptor: a versatile receptor with multiple functions and actions[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(12): 1142-1150. DOI: [10.1089/dna.2017.3813](https://doi.org/10.1089/dna.2017.3813).
- Kulczyńska-Przybyk A, Mroczko P, Dulewicz M, et al. The implication of reticulons (RTNs) in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to potential diagnostic and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4630. DOI: [10.3390/ijms22094630](https://doi.org/10.3390/ijms22094630).
- Zelenay V, Arzt ME, Bibow S, et al. The neurite outgrowth inhibitory Nogo-A- Δ 20 region is an intrinsically disordered segment harbouring three stretches with helical propensity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161813. DOI: [10.1371/journal.pone.0161813](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161813).
- 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. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.22-09-03553.2002](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03553.2002).
- Seiler S, Di Santo S, Widmer HR. Non-canonical actions of Nogo-A and its receptors[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 100: 28-39. DOI: [10.1016/j.bcp.2015.08.113](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.08.113).
- Smedfors G, Olson L, Karlsson TE. A Nogo-Like signaling perspective from birth to adulthood and in old age: brain expression patterns of ligands, receptors and modulators[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 42. DOI: [10.3389/fnmol.2018.00042](https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00042).
- Karlsson TE, Wellfelt K, Olson L. Spatiotemporal and long lasting modulation of 11 key Nogo signaling genes in response to strong neuroexcitation[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 94. DOI: [10.3389/fnmol.2017.00094](https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00094).
- Petrinovic MM, Duncan CS, Bourikas D, et al. Neuronal Nogo-A regulates neurite fasciculation, branching and extension in the developing nervous system[J]. *Development*, 2010, 137(15): 2539-2550. DOI: [10.1242/dev.048371](https://doi.org/10.1242/dev.048371).
- Schmandke A, Mosberger AC, Schmandke A, et al. The neurite growth inhibitory protein Nogo-A has diverse roles in adhesion and migration[J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(6): 451-454. DOI: [10.4161/cam.27164](https://doi.org/10.4161/cam.27164).
- Kempf A, Schwab ME. Nogo-A represses anatomical and synaptic plasticity in the central nervous system[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2013, 28(3): 151-163. DOI: [10.1152/physiol.00052.2012](https://doi.org/10.1152/physiol.00052.2012).
- Pernet V, Schwab ME. The role of Nogo-A in axonal plasticity, regrowth and repair[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 349(1): 97-104. DOI: [10.1007/s00441-012-1432-6](https://doi.org/10.1007/s00441-012-1432-6).
- Zemmar A, Weinmann O, Kellner Y, et al. Neutralization of Nogo-A enhances synaptic plasticity in the rodent motor cortex and improves motor learning in vivo[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(26): 8685-8698. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.3817-13.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3817-13.2014).
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J*

- Nanomedicine, 2019, 14: 5541–5554. DOI: [10.2147/IJN.S200490](https://doi.org/10.2147/IJN.S200490).
- 15 Xie QQ, Feng X, Huang YY, et al. Nogo-66 promotes β -amyloid protein secretion via NgR/ROCK-dependent BACE1 activation[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3): 188. DOI: [10.3892/mmr.2021.11827](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11827).
- 16 Wang J, Qin X, Sun H, et al. Nogo receptor impairs the clearance of fibril amyloid- β by microglia and accelerates Alzheimer's-like disease progression[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(12): e13515. DOI: [10.1111/accel.13515](https://doi.org/10.1111/accel.13515).
- 17 Jiang R, Wu XF, Wang B, et al. Reduction of NgR in perforant path decreases amyloid- β peptide production and ameliorates synaptic and cognitive deficits in APP/PS1 mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 47. DOI: [10.1186/s13195-020-00616-3](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00616-3).
- 18 Pavon MV, Navakkode S, Wong LW, et al. Inhibition of Nogo-A rescues synaptic plasticity and associativity in APP/PS1 animal model of Alzheimer's disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 139: 111–120. DOI: [10.1016/j.semcdb.2022.04.005](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.04.005).
- 19 Gumus H, Baltaci SB, Unal O, et al. Zinc ameliorates Nogo-A receptor and osteocalcin gene expression in memory-sensitive rat hippocampus impaired by intracerebroventricular injection of streptozotocin[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(7): 3381–3386. DOI: [10.1007/s12011-022-03410-4](https://doi.org/10.1007/s12011-022-03410-4).
- 20 Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(3): 185–212. DOI: [10.1038/s41573-022-00612-2](https://doi.org/10.1038/s41573-022-00612-2).
- 21 Calvo AC, Manzano R, Mendonça DM, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a focus on disease progression[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 925101. DOI: [10.1155/2014/925101](https://doi.org/10.1155/2014/925101).
- 22 Park S, Park JH, Kang UB, et al. Nogo-A regulates myogenesis via interacting with Filamin-C[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 1. DOI: [10.1038/s41420-020-00384-x](https://doi.org/10.1038/s41420-020-00384-x).
- 23 Ullah HMA, Elfadl AK, Park S, et al. Nogo-A is critical for pro-inflammatory gene regulation in myocytes and macrophages[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 282. DOI: [10.3390/cells10020282](https://doi.org/10.3390/cells10020282).
- 24 Meininger V, Genge A, van den Berg LH, et al. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(3): 208–216. DOI: [10.1016/S1474-4422\(16\)30399-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30399-4).
- 25 Shah A, Panchal V, Patel K, et al. Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited[J]. *Dis Mon*, 2023, 69(9): 101497. DOI: [10.1016/j.disamonth.2022.101497](https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101497).
- 26 Pradhan LK, Das SK. The regulatory role of reticulons in neurodegeneration: insights underpinning therapeutic potential for neurodegenerative diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(6): 1157–1174. DOI: [10.1007/s10571-020-00893-4](https://doi.org/10.1007/s10571-020-00893-4).
- 27 Karnezis T, Mandemakers W, McQualter JL, et al. The neurite outgrowth inhibitor Nogo A is involved in autoimmune-mediated demyelination[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(7): 736–744. DOI: [10.1038/nn1261](https://doi.org/10.1038/nn1261).
- 28 Ineichen BV, Kapitza S, Bleul C, et al. Nogo-A antibodies enhance axonal repair and remyelination in neuro-inflammatory and demyelinating pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(3): 423–440. DOI: [10.1007/s00401-017-1745-3](https://doi.org/10.1007/s00401-017-1745-3).
- 29 Lee JY, Kim MJ, Li L, et al. Nogo receptor 1 regulates Caspr distribution at axo-glial units in the central nervous system[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8958. DOI: [10.1038/s41598-017-09405-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09405-9).
- 30 Tu WJ, Wang LD, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 33. DOI: [10.1186/s40779-023-00463-x](https://doi.org/10.1186/s40779-023-00463-x).
- 31 Orfila JE, Dietz RM, Rodgers KM, et al. Experimental pediatric stroke shows age-specific recovery of cognition and role of hippocampal Nogo-A receptor signaling[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(3): 588–599. DOI: [10.1177/0271678X19828581](https://doi.org/10.1177/0271678X19828581).
- 32 Rust R, Grönnert L, Gantner C, et al. Nogo-A targeted therapy promotes vascular repair and functional recovery following stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(28): 14270–14279. DOI: [10.1073/pnas.1905309116](https://doi.org/10.1073/pnas.1905309116).
- 33 Rust R, Holm MM, Egger M, et al. Nogo-A is secreted in extracellular vesicles, occurs in blood and can influence vascular permeability[J/OL]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023. [2023–11–04]. DOI: [10.1177/0271678X231216270](https://doi.org/10.1177/0271678X231216270).
- 34 Xu W, Xiao P, Fan S, et al. Blockade of Nogo-A/Nogo-66 receptor 1 (NgR1) inhibits autophagic activation and

- prevents secondary neuronal damage in the thalamus after focal cerebral infarction in hypertensive rats[J]. *Neuroscience*, 2020, 431: 103–114. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.010).
- 35 Xiao P, Gu J, Xu W, et al. RTN4/Nogo-A-S1PR2 negatively regulates angiogenesis and secondary neural repair through enhancing vascular autophagy in the thalamus after cerebral cortical infarction[J]. *Autophagy*, 2022, 18(11): 2711–2730. DOI: [10.1080/15548627.2022.2047344](https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2047344).
- 36 Rust R, Weber RZ, Grönnert L, et al. Anti-Nogo-A antibodies prevent vascular leakage and act as pro-angiogenic factors following stroke[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20040. DOI: [10.1038/s41598-019-56634-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56634-1).
- 37 Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(2): 471–488. DOI: [10.1016/j.ncl.2021.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.02.004).
- 38 Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors[J]. *Nature*, 1990, 343(6255): 269–272. DOI: [10.1038/343269a0](https://doi.org/10.1038/343269a0).
- 39 Wang JW, Yang JF, Ma Y, et al. Nogo-A expression dynamically varies after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(2): 225–229. DOI: [10.4103/1673-5374.152375](https://doi.org/10.4103/1673-5374.152375).
- 40 Shi H, Xie L, Xu W, et al. Nogo-A is a potential prognostic marker for spinal cord injury[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 2141854. DOI: [10.1155/2022/2141854](https://doi.org/10.1155/2022/2141854).
- 41 Hirt J, Khanteymoori A, Hohenhaus M, et al. Inhibition of the Nogo-pathway in experimental spinal cord injury: a meta-analysis of 76 experimental treatments[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22898. DOI: [10.1038/s41598-023-49260-5](https://doi.org/10.1038/s41598-023-49260-5).
- 42 Beaud ML, Rouiller EM, Bloch J, et al. Combined with anti-Nogo-A antibody treatment, BDNF did not compensate the extra deleterious motor effect caused by large size cervical cord hemisection in adult macaques[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2): 260–269. DOI: [10.1111/cns.13213](https://doi.org/10.1111/cns.13213).

收稿日期: 2024 年 02 月 05 日 修回日期: 2024 年 02 月 24 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 曲姜昆, 姜俊杰. Nogo-A在神经系统疾病中的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(3): 222–227. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402033](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402033).
Qu JK, Jiang JJ. Research progress of Nogo-A in neurological diseases[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(3): 222–227. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402033](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402033).