[6] Mamoun BA, Demmel U. The lateral branches of the common iliac artery [J]. Surg Radiol Anat, 1988, 10(2): 161 – 164.
[7] 牛朝诗,张为龙. 髂总动脉分支及其临床意义[J]. 广东解剖学通报,1991,13(2):1 – 2.
[8] 王佑怀,吴先国. 腰动脉的 X 线解剖及特征[J]. 解剖学杂志,1992,15(6):424.
[9] 马 富. 腰动脉选择性造影的应用解剖学[J]. 临床应用解剖学杂志,1983,2(2):119.
[10] 李元新,李永林,雷晓环. 腰动脉的应用解剖[J]. 解剖学杂志,1991,14(2):127 – 128.
[11] 单亚军,张金波. 脊柱腰段外侧区的解剖及其临床意义[J]. 解剖学杂志,2000,23(3):275.
[12] 邵福元,邵华磊,薛爱荣. 颈肩腰腿痛应用解剖学[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2000:399.
[13] Garg J, Woo K, Hirsch J, et al. Vascular complications of exposure for anterior lumbar interbody fusion[J]. J Vasc Surg, 2010, 51(4): 946 – 50.
[14] Baker JK, Reardon PR, Reardon MJ, et al. Vascular injury in anterior lumbar surgery[J]. Spine, 1993, 18(15): 2227 – 2230.
[15] 赵 俊,孙善全,郭学利. 腹后区下腔静脉及其属支的解剖及意义[J]. 重庆医科大学学报,2003,28(6):729 – 731.
[16] 王志为,苏庆军,王庆一,等. 左腰静脉、左腰升静脉和骶正中静脉的解剖形态及其临床意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2005,15(10):609 – 611.
[17] 郝 毅,郑海潮,任国良. 腰椎间盘高度与椎间孔相关的解剖学研究[J]. 中国骨伤,2006,19(11):641 – 644.
[18] 张宝庆. 国人腰椎管外骨纤维管与脊神经的关系Ⅱ,腰神经后支及其分支的解剖观察及其临床意义[J]. 解剖学报,1982,13(3):271 – 280.

(编辑:雷 艳)

Nogo-A 在中枢神经系统损伤后再生及发育中的作用

Role of Nogo-A in neuroregeneration and development in central nervous system

赵 喆,邓其跃 (第三军医大学基础部神经生物学教研室,重庆 400038)

[**关键词**] Nogo-A;中枢神经系统;损伤;再生;发育
[**中图分类号**] R322.81 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2012)06-0659-03

不论在基础研究领域还是在临床治疗方面,中枢神经系统(Central Nervous System,CNS)损伤后的再生与修复一直引人关注。周围神经系统(Peripheral Nervous System,PNS)损伤后可以很快再生,并且在功能上得到较好的恢复,而这种再生和功能恢复在 CNS 中却很难。CNS 再生困难并非由于单纯缺乏再生能力,还与中枢微环境中不利于再生的因素有关,如中枢髓鞘中的突起生长抑制成分等。在众多抑制分子中 Nogo-A 是近年来最受关注并且研究得最清楚的一种,Nogo-A 受体 NgR1 也因其可以介导几种阻抑分子的作用而被列为重点研究对象。Nogo-A 和 NgR1 的发现为治疗中枢神经系统损伤带来了新的希望,针对其开发的药物先后进入临床实验阶段。虽然近年来对 Nogo-A 的研究较多,但多侧重于神经系统损伤或疾病状态下的功能,对于其正常生理功能的认识还不够。最近发现属于 amino-Nogo-A 的片段 NogoΔ20 可通过激活 RhoA 影响 CNS 的可塑性,这一发现推动了对 Nogo-A 正常生理功能的深入研究。本文将对生理及病理状态下 Nogo-A 功能的最新研究进展进行综述,以全面理解 Nogo-A 在中枢神经系统中的作用。

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金(2008BB5110)
[**收稿日期**] 2012-09-01 [**修回日期**] 2012-09-09

1 Nogo-A 在中枢神经系统中的表达分布

成年哺乳动物 CNS 损伤后难以再生,主要有内、外两方面的因素:①CNS 神经元自身缺乏足够的再生能力;②CNS 神经元所生存的环境存在多种生长抑制性因子。2000 年,Chen[1] 和 Grandpre[2] 两个研究小组几乎同时克隆出大鼠和人类 CNS 髓鞘中与轴突损伤后再生抑制有关的基因 nogo。nogo 基因转录产物共三种,主要为 Nogo-A,其异构体包括 Nogo-B 和 Nogo-C。Nogo-A 主要分布于少突胶质细胞,在体内和体外试验中都表现出强烈的抑制轴突生长的作用。NgR1 是最早确定的 Nogo-A 受体,缺少胞内结构域,通过糖基化磷脂酰肌醇连接在神经元胞膜或轴突的轴膜上。与 Nogo-A 的 C 末端结构 Nogo-66 识别,并与多个共受体组成受体复合物介导 Nogo-A 信号向神经元胞内传递。

Nogo-A 主要表达于成熟动物的 CNS,在脑及脊髓的水平较高,而背根神经节水平较低,在心脏、肝脏和肾脏等内脏器官内不表达,但是胎龄 15 d 及生后 1 d 的大鼠骨骼肌内有 Nogo-A 表达。在胚胎发育过程当中[3],Nogo-A 表达于皮层放射状胶质细胞表面,而迁移后神经元表面的 Nogo-A 更多的集中于正在生长的轴突上。相对而言,NgR 则广泛表达于大脑皮质、松

果体、丘脑、海马和杏仁体中[4]，其共受体如 p75NTR、LINGO-1[5]、TROY[6]的分布较为广泛，可以影响神经元胞内 RhoA-ROCK 信号通路。

2 Nogo-A 在神经损伤中的作用

CNS 损伤后可以观察到 Nogo-A 的表达上调，但这种上调主要出现在损伤后期，随着神经组织及结缔组织修复的加快，特别是少突胶质细胞的增生，Nogo-A 的表达升高，对神经纤维生长的抑制作用明显加强。王翠芳[7]等人在脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）模型中的研究显示了伤后不同时间 Nogo-A 表达的差异，Nogo-A 在 SCI 早期表达未见明显改变，而在损伤后期（SCI 后 3 d）才有明显上升。这也可以解释 SCI 后中枢神经修复的缓慢，神经元周围组织对神经元及其突起生长的抑制以及生长锥塌陷等问题。RS. Zhan 等联合应用 Nogo-A 抗体 IN-1 和 IN-3，可以下调神经元 c-fos 蛋白并上调 c-jun 蛋白，促进大鼠 SCI 后神经元轴突再生[8]。c-fos 蛋白在神经元轴突再生中起了重要的抑制作用，c-jun 蛋白则可明显促进再生。

Wang 等利用新生大鼠缺血缺氧性（HI）模型，发现 Nogo-A 及其受体 NgR 在蛋白质水平和 mRNA 水平均有变化。损伤早期（即 6 h 以内），Nogo-A 和 NgR1 的表达未见明显变化，伤后 12 h 二者的表达才出现明显上升。Nogo-A 主要表达在胶质细胞表面及轴突周围，而 NgR1 则主要出现在神经元及其轴突上。另外，Nogo-A 达峰后会逐渐恢复到正常水平，而 NgR1 则一直维持高表达状态，配体-受体各自不同的转录表达方式提示，NgR1 还作为髓鞘再生抑制分子 MAG 和 OMgp 的受体继续发挥作用[9]。

除对轴突生长的抑制作用外，Lenzlinger 观察到 Nogo-A 表达的上调可以阻碍外伤性脑损伤（TBI）大鼠认知功能的恢复，使用 Nogo-A 单抗抑制 Nogo-A 则可促进该恢复过程，而且该过程并不依赖皮质脊髓束的出芽和海马神经元凋亡的经典神经保护机制。尽管通过限制 Nogo-66/NgR1 及其下游 Rho-ROCK 通路的作用可以促进轴突再生，但是 Nogo-A 中心特有结构（NiG）以及其特异性受体的作用仍然有待于进一步的探索[10]。

“结构-功能”研究显示，在 Nogo-66 外一个新的 amino-Nogo-A 区域（290-562aa），NogoΔ20，对于抑制氧化应激导致的神经元死亡有不可缺少的作用。在培养的原代皮层神经元中表达 amino-Nogo-A 蛋白可以完全拮抗外源性 H_2O_2 造成的氧化应激对神经元的损害，有显著的保护作用。另外，突变分析确定 424、464、559 这三个半胱氨酸残基参与抑制 ROS 的产生和 amino-Nogo-A 的神经保护作用。结果提示，神经元中的 Nogo-A 可能通过与 Prdx2 作用改善神经元自身抵抗氧化损伤的能力并清除 ROS[11]。

3 Nogo-A 在神经退行性疾病中的作用

Nogo-A 可能与 Aβ 产生有关。老年小鼠 TBI 损伤后，其中枢神经的修复能力要明显弱于幼年小鼠。Marklund 等人发现，敲除 nogo-A/B 基因（nogo-A/B-/-）的老年小鼠其运动能力的恢复、脑组织的缺失、脑内 Aβ 沉积均明显弱于正常小鼠而类似于假手术组[12]。其他的体外实验也证实包含 Nogo 在内的所有网蛋白家族成员都能结合并抑制 BACE1（β-amyloid-converting enzyme 1），而 BACE1 可以将 APP 转化为逐渐沉积的 Aβ[13]。虽然如此，但 Nogo-A 是否会作为 BACE1 底物在被剪切后释放生物活性片段到细胞外还有待进一步研究。

Nogo-A 还可以通过蛋白二硫异构酶（PDI）参与肌营养不良性侧索硬化症（ALS）疾病中的神经保护。内质网蛋白应激或失去分子伴侣功能有可能是 ALS 的病因之一，网蛋白家族是内质网伴侣蛋白 PDI 的一个新调控因子[14]。对 SOD1（G93A）ALS 模型小鼠的存活及行为学研究显示，Nogo-A 可以在 ALS 小鼠体内保护神经元抵抗神经退行性改变，敲除 Nogo-A 可以加速 ALS 的进程。由此认为 Nogo-A 有助于 PDI 发挥正常功能，抵抗类似于 ALS 的神经退行性病变，有神经保护作用。

另外，NgR1 的共受体 LINGO-1 对多巴胺能神经元结构的可塑性和整合有重要作用，是帕金森氏病（PD）的可能病因之一[15]。Inoue 等[16]发现，LINGO-1 表达于中脑多巴胺能神经元，在 PD 病人的黑质中 LINGO-1 表达上调。LINGO-1 敲除后，6-OHDA 或 MPTP 毒性作用下多巴胺能神经元的存活率升高，这一神经保护作用伴随着 Akt 磷酸化。用 LINGO-1-Fc 封闭 LINGO-1 功能后也能得到类似结果。Nogo-A/NgR1 的神经保护作用和突起生长增强效应也同时得到体现。

4 Nogo-A 在神经系统发育和可塑性中的作用

人胚胎发育过程中，nogo 和 ngr1 基因在 8 周 ~ 23 周人胚胎的脑组织及牙组织中均有明显表达，但在完成有丝分裂的神经元中，nogo 和 ngr1 的表达均强于牙组织。在这些组织中，nogo 基因表达要明显早于 ngr1 基因表达；胚胎早期，nogo 基因的表达较 ngr1 也明显广泛的多[17]。Al Halabiah 等推测是由于 nogo 基因的不同转录产物有 3 种亚型（Nogo-A/B/C），其分布较为广泛，尤其 Nogo-C 在外周组织中分布更为广泛。

Nogo-A 在皮质发育当中具有重要的作用：胚胎阶段，Nogo-A 的表达与神经发生以及皮质神经元的成熟相关；Nogo-A 还可能调节神经元细胞的极化和突起生长；Nogo 蛋白可能在神经元的迁移以及轴突生长起作用[18]。Nogo-A 在早期胚胎脊髓内主要见于放射状胶质细胞，但是随着胚胎发育，Nogo-A 在放射状胶质细胞表达逐渐减弱；脊髓中心管附近 Nogo-A 的表达模式也呈现先低后高的状态。提示 Nogo-A 早期的作用可能与神经元正常的轴突发芽相关，为神经元轴索到达正常位置提供通道；而后期 Nogo-A 主要表达于近中心管附近，则可抑制已正确取向的轴突再出芽[19]。另外一个现象是：在小鼠胚胎发育过程当中，Nogo-A 在脊髓内主要分布于胶质细胞的现象，与之前在大鼠胚胎、鸡胚和人胚脊髓中 Nogo-A 主要分布在神经元表面有所不同[20]。

Nogo-A 特异的片段 NogoΔ20 可以通过激活 RhoA 诱导生

长锥塌陷、抑制突起生长、细胞迁移。研究表明 NogoΔ20 可以经 Pincher-和 rac-依赖及 clathrin-和 dynamin-非依赖的机制被内吞入神经元。Pincher-介导的大胞饮作用,会形成含有 NogoΔ20 的信号小体,后者将直接激活 RhoA 导致生长锥塌陷。在背根节神经元分部培养中,NogoΔ20 被胞饮进入突起内后逆行运送到细胞体,在转运途中激活 RhoA 并降低磷酸化 cAMP 反应元件在细胞内的结合。因此,Pincher-依赖的大胞饮作用会引起 Nogo-A 信号转导内涵体的形成,其同时在生长锥和逆行转运至胞体后对神经元生长产生负调控[21]。

5 展望

由于 Nogo-A 或 NgR1 抗体应用方便、副作用小,目前已被进入 CNS 损伤后再生的临床治疗研究阶段。但是,Nogo-A 的表达时间、动物的年龄、Nogo-A 抗体的使用时机与中枢神经系统损伤及再生修复之间的关系还有待于进一步的探讨。Nogo-A 除了包含具有 CNS 再生抑制作用的 amino-Nogo-A 和 Nogo-66 外,Nogo-A 中可能还有多个功能独立的结构域,如 NogoΔ20,在正常生理状态下参与神经系统的发育和可塑性。单纯敲除 Nogo-A 或下调 NgR1 表达并不能完全改善 CNS 再生困难的状态,鉴定更多的 Nogo-A 结构域或能与 amino-Nogo-A 识别的受体分子将有助于全面理解 Nogo-A 的功能,从而为开发药物治疗 CNS 损伤提供重要参考。

[参考文献]

[1] Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1[J]. Nature, 2000, 403(6768): 434 – 439.

[2] GrandPre T, Nakamura F, Vartanian T, et al. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein [J]. Nature, 2000, 403(6768): 439 – 444.

[3] Chong SY, Rosenberg SS, Fancy SP, et al. Neurite outgrowth inhibitor Nogo-A establishes spatial segregation and extent of oligodendrocyte myelination[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(4): 1299 – 1304.

[4] Wang X, Chun SJ, Treloar H, et al. Localization of Nogo-A and Nogo-66 receptor proteins at sites of axon-myelin and synaptic contact[J]. J Neurosci, 2002, 22(13): 5505 – 5515.

[5] Mi S, Lee X, Shao Z, et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/p75 signaling complex[J]. Nat Neurosci, 2004, 7(3): 221 – 228.

[6] Park JB, Yiu G, Kaneko S, et al. A 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.

[7] 王翠芳, 毋崇岭, 马延超, 等. 大鼠脊髓损伤后神经生长抑制因子 Nogo-A 的表达 [J]. 临床骨科杂志, 2008, 11(6): 572 – 575.

[8] RS Z, 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 Regen Res, 2010, 5(6): 461 – 465.

[9] Wang H, Yao Y, Jiang X, et al. Expression of Nogo-A and NgR in the developing rat brain after hypoxia-ischemia [J]. Brain Res, 2006, 1114(1): 212 – 220.

[10] Lenzlinger PM, Shimizu S, Marklund N, et al. Delayed inhibition of Nogo-A does not alter injury-induced axonal sprouting but enhances recovery of cognitive function following experimental traumatic brain injury in rats[J]. Neuroscience, 2005, 134(3): 1047 – 1056.

[11] Mi YJ, Hou B, Liao QM, et al. Amino-Nogo-A antagonizes reactive oxygen species generation and protects immature primary cortical neurons from oxidative toxicity[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(7): 1175 – 1186.

[12] Marklund N, Morales D, Clansen F, et al. Functional outcome is impaired following traumatic brain injury in aging Nogo-A/B-deficient mice[J]. Neuroscience, 2009, 163(2): 540 – 551.

[13] He W, Lu Y, Qahwash I, et al. Reticulon family members modulate BACE1 activity and amyloid-beta peptide generation[J]. Nat Med, 2004, 10(9): 959 – 965.

[14] Yang YS, Harel NY, Strittmatter SM. Reticulon-4A (Nogo-A) redistributes protein disulfide isomerase to protect mice from SOD1-dependent amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurosci, 2009, 29(44): 13850 – 13859.

[15] Su FC, Chen CM, Chen YC, et al. LINGO-2 polymorphism and the risk of Parkinson's disease in Taiwan[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(5): 609 – 611.

[16] Inoue H, Lin L, Lee X, et al. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(36): 14430 – 14435.

[17] Al Halabiah H, Delezoide AL, Cardona A, et al. Expression pattern of NOGO and NgR genes during human development[J]. Gene Expr Patterns, 2005, 5(4): 561 – 568.

[18] Mingorance Le Meur A, Zheng B, Soriano E, et al. Involvement of the myelin-associated inhibitor Nogo-A in early cortical development and neuronal maturation[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(10): 2375 – 2386.

[19] Wang J, Wang L, Zhao H, et al. Localization of an axon growth inhibitory molecule Nogo and its receptor in the spinal cord of mouse embryos[J]. Brain Res, 2010, 1306: 8 – 17.

[20] O'Neill P, Whalley K, Ferretti P, et al. Nogo and Nogo-66 receptor in human and chick: implications for development and regeneration[J]. Dev Dyn, 2004, 231(1): 109 – 121.

[21] Joset A, Dodd DA, Halegoua S, et al. Pincher-generated Nogo-A endosomes mediate growth cone collapse and retrograde signaling[J]. J Cell Biol, 2010, 188(2): 271 – 285.

(编辑:杨 颖)