

中药基于髓鞘相关抑制因子促神经再生作用靶点的研究进展[△]

陈恬恬*,马丙祥#,张 晰,王怡珍(河南中医药大学第一附属医院儿科医学部,郑州 450000)

中图分类号 R285;R277.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)13-1654-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.21

摘要 目的:基于髓鞘相关抑制因子为中药促神经再生相关作用靶点的研究提供参考。方法:以“髓鞘相关抑制因子”“促神经再生”“中药”“Myelin-associated inhibitor factors”“MAIFs”“Promote nerve regeneration”“Traditional Chinese medicine”“Chinese medicine”“TCM”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2005年1月—2020年1月发表的相关文献,介绍髓鞘相关抑制因子的组成及抑制神经再生的作用机制,并归纳中药基于髓鞘相关抑制因子促神经再生的靶点研究进展。结果与结论:共检索到相关文献96篇,其中有效文献49篇。髓鞘相关抑制因子包括勿动蛋白(Nogo)、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(OMgp)和髓磷脂相关蛋白(MAG),3种蛋白可通过与Nogo受体结合形成三聚体复合受体,激活Rho A产生Rho激酶,两者结合激活催化区,使肌球蛋白轻链磷酸化并抑制肌球蛋白轻链激酶活性,导致生长锥回缩、塌陷以及生长锥细胞骨架重排,从而抑制轴突生长;可活化单丝氨酸蛋白激酶1,导致丝切蛋白因子磷酸化后失活、解聚,从而抑制轴突导向;还可通过细胞膜上的G蛋白偶联受体激活蛋白激酶C,促进Ca²⁺内流,抑制轴突生长。中药复方侯氏黑散、脊髄康、复健片、滋阴固本方、补肾益髓方等,以及中药活性成分三七总皂苷、苦参素、山楂总黄酮等均可通过降低Nogo蛋白表达从而促神经再生;中药复方复健片、首乌仙海片以及中药活性成分木瓜苷均可通过降低OMgp蛋白表达从而促神经再生;中药复方髓康、补阳还五汤可通过降低MAG蛋白表达从而促进神经再生。中药可基于髓鞘相关抑制因子Nogo、OMgp、MAG,调节其上下游通路相关因子表达,从而促进神经再生。后续可深入挖掘基于髓鞘相关抑制因子促进神经再生的中药复方或活性成分,以期为促进神经再生的相关研究提供参考。

关键词 促神经再生;中药;髓鞘相关抑制因子;勿动蛋白;少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白;髓磷脂相关蛋白;靶点

近年来,中枢神经系统(Central nervous system, CNS)疾病的发病率有逐年上升的趋势,如脑卒中、脑外伤、脊髓损伤、脑脊髓炎等,患者多遗留不同程度的神经系统后遗症,给个人、家庭及社会带来沉重负担;由于髓鞘相关抑制因子(Myelin-associated inhibitor factors, MAIFs)及其受体等相关通路在神经再生与修复方面的重要调节作用,使其成为治疗CNS疾病的重要靶点之一^[1]。目前,相关研究发现了促进神经再生的勿动蛋白A(Nogo-A)受体拮抗剂NEP 1-40的存在,但其仍处于动物实验研究阶段,暂未应用于临床^[2-3]。而日益升高的CNS患病率促使研究者们不断地寻找新的能明确治疗CNS疾病的药物。既往研究显示,中药能通过影响MAIFs及其受体等的表达发挥促神经再生的作用,且副作用低^[4-5]。基于此,笔者以“髓鞘相关抑制因子”“促神经再生”“中药”“Myelin-associated inhibitor factors”“MAIFs”“Promote nerve regeneration”“Traditional Chi-

nese medicine”“Chinese medicine”“TCM”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2005年1月—2020年1月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献96篇,其中有效文献49篇。基于上述文献,本文先介绍MAIFs的组成及其抑制神经再生的作用机制,然后归纳中药基于MAIFs促神经再生的研究进展,以期对中药促神经再生相关作用靶点的研究提供参考。

1 MAIFs的组成及其抑制神经再生的作用机制

MAIFs是一组膜结合蛋白,参与CNS各阶段的发育过程,并抑制神经损伤后的再生,主要包括Nogo、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(OMgp)和髓磷脂相关蛋白(MAG)。这些蛋白在髓鞘中表达,通过与Nogo受体1(NgR1)、NgR2、NgR3和成对的免疫球蛋白样受体B(Pir B)结合,实现抑制轴突再生的作用^[6-7]。

相关研究指出,上述3种蛋白可通过与NgR1结合形成三聚体复合受体,激活Rho A(在发育过程中主要负责轴突导向分子的信号转导)产生Rho激酶(ROCK),与MAIFs结合后激活催化区,使肌球蛋白轻链磷酸化并抑制肌球蛋白轻链激酶活性,产生应力纤维,降低肌动-肌球蛋白系统的收缩力,导致生长锥回缩、塌陷以及生长锥细胞骨架重排,从而抑制轴突生长^[8-10];可活化单丝氨

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473727, No.81973904)

* 主治医师,硕士。研究方向:中医药防治小儿神经系统疾病。电话:0371-66211095。E-mail:ctt0704@126.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:中医药防治小儿神经系统疾病。电话:0371-66211095。E-mail:mbx1963@126.com

酸蛋白激酶1,导致丝切蛋白因子磷酸化后失活、解聚,抑制轴突导向^[11-13];还可通过细胞膜上的G蛋白偶联受体激活蛋白激酶C(PKC),促进Ca²⁺内流,抑制轴突生长^[14],最终引发髓鞘修复及神经再生受阻。

另外,MAIFs与PirB结合后可激活大量POSH、Shroom3,其中Shroom3一方面可与ROCK途径汇合,另一方面可激活亮氨酸拉链激酶(LZK)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Jun末端激酶(JNK)和肌球蛋白II激酶级联反应,从而导致轴突生长受阻^[15-16]。此外,PirB的磷酸化还能募集SHP1/2蛋白,该蛋白通过使酪氨酸激酶受体B(TrkB)脱磷酸来激活Trk/MAPK途径,最终通过信号级联反应导致肌动蛋白分解,抑制轴突生长^[10,16]。NgR1和PirB信号通路能够抑制ROCK、RhoA以及SHP1/2等下游信号因子,如果某种途径受到阻碍,可能会发生相互之间的干扰或代偿,从而导致肌动蛋白的分解,最终限制轴突的生长^[8-16]。

2 中药基于Nogo蛋白的促神经再生作用

Nogo是由Reticulon-4(RTN4)基因编码的含有1192个氨基酸的跨膜蛋白,通过位于细胞质的氨基区(Amino-Nogo)将Nogo-A与其另外2个家族异构体Nogo-B和Nogo-C进行区分。Nogo-A主要表达于有髓轴突以及少突胶质细胞胞体和突起的表面;Nogo-B表达的组织较为广泛,如肝、肺、肾、大脑、脊髓等;Nogo-C主要在骨骼肌中表达^[17]。Nogo-A是Nogo蛋白家族中最重要的亚型,包含2个疏水性跨膜结构域,由细胞表面的跨膜环状结构域[即66个氨基酸片段(Nogo-66)]分隔。Amino-Nogo和Nogo-66均可通过和相应的受体结合诱导生长锥塌陷并抑制轴突生长。相关研究发现,Nogo-66可特异性地阻断神经纤维的生长,而Amino-Nogo不仅能抑制神经纤维的生长,还能使非神经细胞的迁移和伸展受阻^[18-19]。Amino-Nogo中命名为NIG-120和NIG-12的2个区域是发挥抑制功能的靶点,前者通过鞘氨醇1磷酸受体2(S1PR2)传递信号,后者的受体暂未明确。另外,由于Nogo-A特有的连接结构,使其结合受体的能力明显优于MAG和OMgp^[20]。

2.1 中药复方

2.1.1 侯氏黑散 侯氏黑散由风药(菊花、防风、桔梗、桂枝、细辛、川芎)和补虚药(红参、白术、干姜、茯苓、当归)组成。相关研究发现,脑缺血模型大鼠脑组织中Nogo-A、NgR、RhoA、Rock2蛋白水平升高;经侯氏黑散干预后,大鼠脑组织中的RhoA、Rock2蛋白水平显著下降,且能增加神经生长相关蛋白43(GAP-43)、微管相关蛋白2以及神经突起导向因子1(Netrin-1)、Ras相关的C3肉毒素底物(Rac1)的表达^[4-5]。Chang JH等^[21]也证实侯氏黑散可通过激活脑源性神经营养因子(BDNF)/磷脂

酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,下调Nogo-A/RhoA/ROCK信号通路,从而发挥抗缺血性脑卒中的作用。由此提示,侯氏黑散能促进Netrin-1/Rac1信号通路活性,抑制Nogo-A/RhoA/Rock2信号通路活性,从而促进神经功能的修复。

2.1.2 脊髓康 脊髓康由生黄芪、当归、川芎、丹参、地鳖虫、赤芍、仙灵脾、制大黄等组成。尤武林等^[22]采用Western blotting和聚合酶链式反应法检测脊髓康对急性脊髓损伤模型大鼠Nogo-A、NgR表达的影响,结果发现大鼠给予脊髓康后,其脊髓中Nogo-A和NgR水平明显降低,表明脊髓康可保护急性脊髓损伤模型大鼠的神经轴突。

2.1.3 复健片 复健片由制何首乌、桑寄生、淫羊藿、海马、草决明组成,具有益精填髓的功效。刘维等^[23]研究发现,复健片可以抑制脑梗死模型大鼠颈髓中Nogo-A、NgR的表达,从而重塑皮质脊髓束,促进缺损神经功能的恢复。

2.1.4 补肾益髓方 补肾益髓方由生地黄、熟地黄、制何首乌、浙贝母、益母草、全蝎、水蛭、天麻、连翘、酒大黄组成,具有补肾兼化痰活血的功效。相关研究发现,与正常对照组比较,变态反应性脑脊髓炎(EAE)模型小鼠脑和脊髓中NogoA、NgR、RhoA、ROCK II的mRNA和蛋白表达水平明显升高;经补肾益髓方治疗后,大鼠脑和脊髓中NgR、RhoA、ROCK II的mRNA和蛋白表达水平明显降低^[24]。另有研究发现,补肾益髓方还可减少Nogo-A在EAE模型小鼠大脑皮层、脑室下及侧脑室旁不同部位的表达^[25]。Fang L等^[26]用补肾益髓方治疗EAE模型小鼠,结果发现,小鼠脑或脊髓中NogoA、NgR、RhoA、ROCK的表达水平降低,表明补肾益髓方可以下调NogoA/NgR和RhoA/ROCK信号通路,从而减轻小鼠的轴突损伤并促进神经功能修复。

2.1.5 脑络欣通 脑络欣通由黄芪、川芎、当归、三七、蜈蚣等组成。相关研究发现,脑络欣通可减少脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中Nogo-A蛋白的表达,保护神经纤维,促进轴突再生^[27]。

2.1.6 滋阴固本方 滋阴固本方由黄柏、龟板、知母、熟地黄、陈皮、白芍、巴戟天、干姜、当归、川牛膝、北沙参、麦冬、生地黄、枸杞子、川楝子组成,具有补益肝肾之效。张玲燕等^[28]应用滋阴固本方干预治疗EAE模型大鼠,结果发现,滋阴固本方在EAE模型大鼠急性期可明显下调Nogo-A蛋白的表达,降低神经功能评分,促进神经功能修复。

2.1.7 补阳还五汤 补阳还五汤由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁组成,具有补气活血、祛瘀通络的功效。刘建春等^[29]用补阳还五汤治疗EAE模型大鼠,结

果发现,补阳还五汤可上调大鼠BDNF的表达,抑制Nogo-A的表达,改善神经生长的微环境。

2.1.8 清脑益智方 清脑益智方由人参、丹参、麦冬、黄连等组成。朱金墙等^[30]研究发现,清脑益智方可抑制血管性痴呆模型大鼠海马区Nogo-A和ROCK-2的表达,从而发挥促神经元突触重塑的作用。

2.2 中药活性成分

2.2.1 三七总皂苷 三七总皂苷是从三七药材中提取的活性成分。刘炜等^[31]研究发现,三七总皂苷治疗局灶性脑梗死大鼠的作用与ROCK特异性阻滞剂Y27632相当,均能调节大鼠脑梗死后Nogo-A/NgR1/Rho通路相关因子的表达。Liu LX等^[32]也证实了三七总皂苷能明显下调大脑中动脉闭塞模型大鼠脑组织中Nogo-A、NgR的表达,从而恢复神经功能。

2.2.2 苦参素 苦参素是从豆科槐属植物苦参中提取分离出的一种生物碱。张凤等^[33]研究发现,苦参素可抑制EAE模型大鼠脊髓中Nogo-A及其受体NgR的表达。Kan QC等^[34]研究苦参碱干预EAE模型大鼠的作用发现,苦参碱能抑制大鼠脊髓中RhoA的表达,促进蛋白激酶A(PKA)的表达。

2.2.3 红景天苷 红景天苷是苯丙素类糖苷,为红景天的主要有效成分。相关研究发现,其可明显降低神经功能损伤,降低Nogo-A及其受体NgR的表达,并能促进脑组织中B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)、BDNF的表达^[35]。由此可知,红景天苷发挥其神经保护作用与促进抗凋亡通路相关因子和神经营养相关因子的表达、抑制Nogo-A及其受体NgR的表达有关。

2.2.4 长春西汀 长春西汀是夹竹桃科植物小长春花的提取物。相关研究发现,长春西汀能降低慢性脑缺血模型大鼠海马区Nogo-A的表达,并可改善认知功能^[36]。

2.2.5 山楂叶总黄酮 山楂叶总黄酮是从山楂叶中提取的一系列黄酮类化合物的总称,包括槲皮素、金丝桃苷、黄酮苷、荜草素、葡荆牡黄酮等多种黄酮类化合物。吴晓光等^[37]研究发现,山楂叶总黄酮可通过调节Nogo-A和NgR的表达对慢性脑缺血模型大鼠起到了神经保护和促神经再生的作用。

3 中药基于OMgp蛋白的促神经再生作用

OMgp主要定位于细胞膜,是一种由440个氨基酸组成的糖磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白,包含一组串联的亮氨酸重复序列(LRR)和一个富含半胱氨酸的短基序,主要在脑和脊髓的少突胶质细胞中表达^[38]。Lee X等^[39]研究发现,OMgp具有诱导生长锥崩塌、抑制神经轴突生长的功能。与Nogo-A和MAG类似,OMgp也是通过与NgR1和PirB受体结合,使少突胶质前体细胞向成熟少突胶质细胞分化的途径受阻,从而抑制轴突生长^[40]。

3.1 中药复方

胡怀强等^[41]研究复健片在大鼠脑梗死后重塑脑功能的作用机制时发现,复健片可降低OMgp的表达,促进脑梗死后的神经再生。王中琳^[42]用免疫组化法研究首乌仙海片(由制首乌、仙灵脾、海马、桑寄生、草决明等组成)对缺血性卒中模型大鼠脑组织中OMgp表达的影响,结果发现首乌仙海片能明显下调OMgp的表达,从而促进神经再生。江爱娟等^[43]用补肾生髓方和益气活血方对脑缺血再灌注损伤模型大鼠进行干预,结果发现,两者均可促进大鼠脑缺血再灌注损伤后的神经功能恢复,下调Nogo-A、OMgp、MAG的表达。

3.2 单体成分

木瓜苷是从宣木瓜果实中提取的有效成分。马竞等^[44]研究木瓜苷对小鼠脑缺血再灌注损伤的改善作用时发现,木瓜苷干预后小鼠脑组织损伤明显缓解,炎症和凋亡促进因子表达水平降低,OMgp表达水平升高,表明木瓜苷具有缓解组织损伤和促进神经修复的作用。

4 中药基于MAG蛋白的促神经再生作用

MAG是一种由施万细胞和少突胶质细胞表达的I型跨膜糖蛋白,既能促进胚胎神经元轴突生长,也可以抑制成年神经元(如背根神经节神经元、视网膜神经节细胞、脊髓运动神经元、海马神经元、颈上神经节神经元和小脑颗粒神经元)的轴突生长^[45]。CNS中的MAG对轴突生长的抑制作用需要神经营养素受体作为辅助受体与NgR1结合^[46]。与Nogo-A相比,MAG与NgR1的结合力差距较大,故近年来基于此靶点的研究相对偏少,但仍不能忽视其在抑制轴突生长过程中的重要作用。

髓复康由生黄芪、葛根、三七、川芎等组成。张平等^[47]研究髓复康对脑缺血模型大鼠脑缺血损伤区MAG和硫酸软骨素蛋白多糖的影响,结果发现,髓复康高、中、低剂量组大鼠脑组织中MAG和硫酸软骨素蛋白多糖的表达水平均明显降低,表明髓复康能改善脑缺血损伤区的微环境,促进轴突再生。另有研究发现,补阳还五汤能抑制脊髓损伤大鼠脊髓组织中MAG的表达,表明补阳还五汤还具有促进脊髓损伤修复的作用^[48]。

5 结语

目前西医方面促神经再生的相关研究仍停留在分子生物学研究层面,如MAIFs抑制剂、MAIFs抗体、MAIFs基因敲除以及其他可能抑制MAIFs表达的药物等,且缺少临床应用。中药复方虽然单一成分含量偏低,但能通过多靶点、多层次、多途径在多个环节发挥协同作用^[49],可通过抑制髓鞘相关抑制因子Nogo-A、OMgp、MAG及其上游通路炎症级联因子,结合受体PirB/NgR和下游RhoA/ROCK等信号通路相关因子的表达,发挥促神经再生的作用。但仍存在一些问题值得

思考:(1)中药复方成分较为复杂、有效成分不明,多种药物之间的相互作用机制仍为研究难点。(2)研究靶点多集中在Nogo-A、OMgp等主要靶点上,对其下游信号通路研究较少,且单篇文献涉及的研究层次相对浅显。(3)研究方案多为动物模型在体研究,缺少临床试验证实。后续可深入挖掘基于MAIFs促进神经再生的中药复方或活性成分,以期为促进神经再生的相关研究提供参考。

参考文献

- [1] ZIEBELL JM, RAY-JONES H, LIFSHITZ J. Nogo presence is inversely associated with shifts in cortical microglial morphology following experimental diffuse brain injury[J]. *Neuroscience*, 2017. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.027.
- [2] XU J, HE J, HE H, et al. Comparison of RNAi NgR and NEP1-40 in acting on axonal regeneration after spinal cord injury in rat models[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10):8321-8331.
- [3] LIN Y, LI C, LI J, et al. NEP1-40-modified human serum albumin nanoparticles enhance the therapeutic effect of methylprednisolone against spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019. DOI:10.1186/s12951-019-0449-3.
- [4] 陆跃, 赵晖, 姚晓泉, 等. 侯氏黑散中风药、补虚药对脑缺血大鼠轴突生长抑制信号通路Nogo-A/NgR与RhoA/Rock2的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(12):1017-1021.
- [5] LU Y, HSIANG F, CHANG JH, et al. Houshiheisan and its components promote axon regeneration after ischemic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(7):1195-1203.
- [6] DICKENDESHER TL, BALDWIN KT, MIRONOVA YA, et al. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(5):703-712.
- [7] ATWAL JK, PINKSTON-GOSSE J, SYKEN J, et al. Pir B is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration[J]. *Science*, 2008, 3(22):967-970.
- [8] BOGHDAADI AG, TEO L, BOURNE JA, et al. The involvement of the myelin-associated inhibitors and their receptors in CNS plasticity and injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3):1831-1846.
- [9] KARLSSON TE, SMEDFORS G, BRODIN AT, et al. NgR1: a tunable sensor regulating memory formation, synaptic, and dendritic plasticity[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(4):1804-1817.
- [10] FUJITA Y, ENDO S, TAKAI T, et al. Myelin suppresses axon regeneration by PIR-B/SHP-mediated inhibition of Trk activity[J]. *EMBO J*, 2011, 30(7):1389-1401.
- [11] HSIEH SH, FERRARO GB, FOURNIER AE. Myelin-associated inhibitors regulate cofilin phosphorylation and neuronal inhibition through LM kinase and slingshot phosphatase[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(3):1006-1015.
- [12] DICKSON HM, ZURAWSKI J, ZHANG H, et al. POSH is an intracellular signal transducer for the axon outgrowth inhibitor Nogo66[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(40):13319-13325.
- [13] KIM T, VIDAL GS, DJURISIC M, et al. Human LirB2 is a beta-amyloid receptor and its murine homolog PirB regulates synaptic plasticity in an Alzheimer's model[J]. *Science*, 2013, 341(6152):1399-1404.
- [14] 关月, 廖红, 张陆勇. 髓磷脂相关神经生长抑制因子与轴突再生[J]. *药学进展*, 2008, 32(5):193-200.
- [15] TAYLOR J, CHUNG KH, FIGUEROA C, et al. The scaffold protein POSH regulates axon outgrowth[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(12):5181-5192.
- [16] GOU Z, MI Y, JIANG F, et al. PirB is a novel potential therapeutic target for enhancing axonal regeneration and synaptic plasticity following CNS injury in mammals[J]. *Drug Target*, 2014, 22(5):365-371.
- [17] WANG T, XIONG JQ, REN XB. The role of Nogo-A in neuroregeneration: a review[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(6):499-503.
- [18] BORRIE SC, BAEUMER BE, BANDTLOW CE. The Nogo-66 receptor family in the intact and diseased CNS[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 349(1):105-117.
- [19] ANNA J, MARIOLA M. Soluble Nogo-A, an inhibitor of axonal regeneration, as a biomarker for multiple sclerosis [J]. *Neuron*, 2007, 68(4):283-287.
- [20] CAFFERTY WB, DUFFY P, HUEBNER E, et al. MAG and OMgp synergize with Nogo-A to restrict axonal growth and neurological recovery after spinal cord trauma [J]. *Neurosci*, 2010, 30(20):6825-6837.
- [21] CHANG JH, YAO XQ, ZOUHY, et al. BDNF/PI3K/Akt and Nogo-A/RhoA/ROCK signaling pathways contribute to neurorestorative effect of Houshiheisan against cerebral ischemia injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.005.
- [22] 尤武林, 张亚峰, 陈剑峰, 等. 中药脊髓康对脊髓损伤大鼠Nogo-NgR基因表达的影响[J]. *中国骨伤*, 2015, 28(3):235-239.
- [23] 刘维, 英振昊, 张国丽, 等. 从Nogo-A-NgR信号通路探讨MCAO大鼠皮脊髓束重塑的启动及复健片干预机制[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(10):896-901.
- [24] 王蕾, 安辰, 赵晖, 等. 补肾益髓方及其拆方调控实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠轴突再生抑制信号通路相关分子的实验研究[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(2):1-12.
- [25] 郑琦, 杨涛, 房玲, 等. 补肾益髓胶囊对实验性自身免疫性

- 脑脊髓炎小鼠大脑内BDNF和Nogo-A的影响[J].南京中医药大学学报,2013,29(5):439-444.
- [26] FANG L, WANG Y, ZHENG Q, et al. Effects of Bu Shen Yi Sui capsule on NogoA/NgR and its signaling pathways RhoA/ROCK in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1847-4.
- [27] 郜峦,王键,胡建鹏,等.益气活血法对脑缺血再灌注大鼠MAP-2及NOGO-A蛋白表达的影响[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(5):23-25.
- [28] 张玲燕,文凯华,王宝亮.滋阴固本方对急性EAE模型大鼠脊髓损伤后Nogo-A蛋白表达的影响[J].山东中医药大学学报,2017,41(6):561-564.
- [29] 刘建春,张红珍,郭文娟,等.补阳还五汤对自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠神经保护作用的机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):55-61.
- [30] 朱金墙,秦秀德,岳少乾,等.清脑益智方对血管性痴呆大鼠海马区NogoA和丝氨酸/苏氨酸激酶表达的影响[J].中国临床药理学杂志,2018,34(9):1081-1084.
- [31] 刘炜,刘丽星,史晓伟,等.三七总皂苷对局灶性脑梗死大鼠海马CA1区Nogo-A/NgR1/RhoA信号通路蛋白表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,129(11):1370-1373.
- [32] LIU LX, ZHU LQ, ZOU YH, et al. Panax notoginseng saponins promotes stroke recovery by influencing expression of Nogo-A, NgR and p75NGF, in vitro and in vivo [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(4):560-568.
- [33] 张夙,朱琳,吕莹,等.苦参素对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠Nogo-A/NgR表达的影响[J].中药药理与临床,2013,29(5):30-33.
- [34] KAN QC, ZHANG HJ, ZHANG Y, et al. Matrinetreatment blocks NogoA-induced neural inhibitory signaling pathway in ongoing experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10):8404-8418.
- [35] 赖文芳,张小琴,洪海棉,等.红景天苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的神经保护作用[J].中国药理学通报,2015,31(6):775-780.
- [36] 龙美跃,郝光,翟秀珍,等.长春西汀对慢性脑缺血大鼠认知功能及海马区Nogo-A表达的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(24):2440-2443.
- [37] 吴晓光,苗光新,万紫旭,等.山楂叶总黄酮对慢性脑缺血大鼠轴突过度再生抑制因子A及其受体表达的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1314-1317.
- [38] ROSOCHOWICZ TW, WROTEK S, KOZAK W. Axonal regeneration inhibitors: emerging therapeutic options[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(4):527-532.
- [39] LEE X, HU Y, ZHANG Y, et al. Oligodendrocyte differentiation and myelination defects in OMgp null mice[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(4):752-761.
- [40] BALDWIN KT, GIGER RJ. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors[J]. *Front Mol Neurosci*, 2015. DOI: 10.3389/fnmol.2015.00023.
- [41] 胡怀强,周永红,马学盛.复健片对大鼠脑梗死不同时间点OMgp表达的影响[J].山东中医药大学学报,2010,34(1):64-66.
- [42] 王中琳.缺血性卒中模型大鼠脑组织OMgp的表达及中药干预作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(8):963-965.
- [43] 江爱娟,叶铭钢,王浩,等.补肾生髓方和益气活血方对脑缺血损伤大鼠Nogo-A、OMgp、MAG蛋白表达的影响[J].中医药临床杂志,2013,25(6):533-535.
- [44] 马竞,何文龙,高重阳,等.木瓜苷通过抑制NF- κ B P65/TNF- α 通路活性减轻小鼠脑缺血再灌注诱导的组织损伤[J].浙江大学学报(医学版),2019,48(3):289-295.
- [45] CAFFERTY WB, DUFFY P, HUEBNER E, et al. MAG and OMg synergize with Nogo-A to restrict axonal growth and neurological recovery after spinal cord trauma [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(20):6825-6837.
- [46] DIANA FERNÁNDEZ-SUÁREZ, KRAPACHER FA, ANDERSSONA, et al. MAG induces apoptosis in cerebellar granule neurons through p75NTR demarcating granule layer/white matter boundary[J]. *Cell Death Dis*, 2019. DOI: 10.1038/s41419-019-1970-x.
- [47] 张平,胡佩岩,李国辉.髓复康对大鼠脑缺血损伤区内髓鞘相关蛋白和硫酸软骨素蛋白多糖表达的影响[J].中国药房,2013,24(7):583-585.
- [48] 王宏江,段晓娜,王鹏,等.游泳训练联合补阳还五汤对大鼠脊髓损伤后神经轴突再生抑制因子的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(3):222-225.
- [49] 尚沛津,李玉文,张一恺,等.中药药效物质基础的研究进展[J].中国药房,2015,26(28):4000-4003.

(收稿日期:2020-03-04 修回日期:2020-04-09)

(编辑:唐晓莲)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅