

轴突生长抑制因子蛋白的生物学功能和作用研究进展

张艳^{1,2}, 徐浩森^{1,2}, 蒋欢², 兰金意², 杨单植², 刘沛敏², 白晓燕^{1,2*} (1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 南方医科大学附属医院广东省人民医院(广东省医学科学院) 肾内科, 广东广州 510080)

摘要: 近年来, 一系列研究发现轴突生长抑制因子(Nogo)蛋白在多种疾病中发挥重要作用。此外, Nogo还通过介导巨噬细胞M1/M2极化参与炎症进程。该文综述了Nogo家族在疾病中的作用并揭示其分子机制。

关键词: 轴突生长抑制因子; 肾脏疾病; 心血管疾病; 肝脏疾病; 巨噬细胞

中图分类号: R 338

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 05-0574-05

Advance in biological functions and roles of neurite outgrowth inhibitor proteins

ZHANG Yan^{1,2}, XU Hao-sen^{1,2}, JIANG Huan², LAN Jin-yi², YANG Shan-zhi², LIU Pei-min², BAI Xiao-yan^{1,2*} (1. The First School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Nephrology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China)

Abstract: In recent years, a series of studies have found that neurite outgrowth inhibitor (Nogo) proteins play an important role in a variety of diseases. In addition, Nogo is actively involved in the inflammatory process by mediating M1/M2 polarization of macrophages. This paper reviewed the role of Nogo family in diseases and revealed its molecular mechanism.

Key words: neurite outgrowth inhibitor; kidney diseases; cardiovascular diseases; liver diseases; macrophage

Nogo蛋白属于网状蛋白家族, 包括3种剪接变体即Nogo-A、Nogo-B和Nogo-C^[1]。Nogo-A主要在中枢神经系统的髓鞘神经中表达, 是髓鞘抑制复合物的的重要组成部分。Nogo-A作为轴突生长和修复的抑制剂在神经退行性疾病中发挥重要作用^[2]。Nogo-C主要在周围神经和肌肉组织中表达, 参与神经损伤后的修复过程^[3], 并在心肌细胞中发挥一定作用。Nogo-B在多种组织和器官中广泛表达, 在血管重建^[4]、代谢调节和炎症^[5]等进程中发挥关键作用。鉴于Nogo家族在机体广泛表达且作用显著, 本文综述其不同病理生理过程中的作用及研究进展。

1 Nogo-B

1.1 Nogo-B在肾脏疾病中的作用

研究发现Nogo-B高表达于小鼠肾脏远端肾单位段的上皮细胞中。在单侧输尿管梗阻及缺血再灌注小鼠模型中, 肾脏Nogo-B基因及蛋白水平显著上调。进

一步对患者肾穿刺活检组织的检测发现, Nogo-B在急性肾小管坏死的肾小管上皮细胞中表达显著增多^[6]。由此可见, Nogo-B可能在肾脏小管损伤中发挥一定作用。

血管损伤是糖尿病微血管并发症的主要机制, Nogo-B在血管损伤后的重塑中发挥重要作用^[4]。可溶性Nogo-B(sNogo-B)是由全长49 kDa的Nogo-B蛋白切割而成的150个氨基酸的N端片段^[7], 作为可溶性Nogo-B分泌至循环中发挥作用^[8]。使用腺相关病毒构建过表达sNogo-B的糖尿病小鼠模型, 白蛋白尿和肌酐清除率显著下降, 提示过表达sNogo-B可能保护糖尿病肾脏的血管通透性^[9]。此外, 过表达sNogo-B可改善糖尿病状态下受损的肾小球内皮细胞糖萼结构, 缓解足细胞数量减少, 从而改善肾小球滤过屏障。循环中过表达sNogo-B对肾脏的保护作用主要通过抑制血管内皮生长因子A(VEGF-A)及其受体VEGFR2的磷酸化水平, 降低磷酸化AKTSer473/总AKT的比值, 抑

收稿日期: 2022-10-31

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170730, 81873616)

作者简介: 张艳(1998-), 女, 硕士研究生, E-mail: 1796178064@qq.com

通信作者: 白晓燕(1976-), 女, 博士, 教授, E-mail: xiaoyanb@126.com

制糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 磷酸化以及下调肾皮质 β -catenin 水平^[9]。上述研究表明增加 sNogo-B 在循环中的表达水平可保护糖尿病肾小球微血管, 从而改善血管通透性和白蛋白尿。

以上研究提示, Nogo-B 对糖尿病血管系统具有保护作用^[9], 深入研究其在糖尿病血管病变中的作用和机制, 将为阐明其病理生理功能, 为进一步深入研究其在糖尿病血管并发症中的作用提供新思路。

1.2 Nogo-B 在肝脏疾病中的作用

Nogo-B 主要表达于肝脏非实质细胞如肝血窦内皮细胞 (LSECs)、胆管细胞和 Kupffer 细胞。研究发现, Nogo-B 与肝细胞增殖^[10]、肝再生^[11]和纤维化^[12]有关。给予 Nogo^{-/-} 小鼠高果糖饮食, 显著提高其基础胰岛素敏感性, 并减少血清胰岛素含量, 表明敲除 Nogo 有助于小鼠对抗高果糖导致的胰岛素敏感性受损。Nogo 缺乏可影响脂质合成关键酶的活性, 从而抑制肝脏脂质合成, 促进其分解, 增强能量代谢。此外, Nogo 缺乏可提高胰岛素敏感性和能量代谢, 从而保护高脂饮食诱导的肝脏代谢障碍, 其机制可能与其调节碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP) 的表达或活性有关^[13]。

肝纤维化和肝硬化是由多种原因引起的慢性肝损伤导致伤口持续愈合的结果, 包括胆汁淤积、药物性和代谢性疾病。已有研究显示 Nogo-B 参与肝纤维化和终末期肝硬化的进展。肝硬化患者血浆 Nogo-B 水平升高, 而 Nogo-B 的缺失减轻了肝纤维化和肝硬化的进展^[12]。Nogo-B 在四氯化碳 (CCl₄) 或胆管结扎 (BDL) 诱导的小鼠肝硬化实验模型中表达显著增加。在 BDL 后 4 周, Nogo-A/B^{-/-} 小鼠的肝脏纤维化程度明显低于对照组, 表明 Nogo-B 缺失阻止了肝脏纤维化的进展^[12]。这项研究表明, Nogo-B 在肝纤维化中发挥重要作用。

Nogo-B 在肝细胞癌中高表达并促进肿瘤发生^[14]。在酒精性脂肪肝肝病相关的肝细胞癌 (HCC) 中, Nogo-B 的上调与 CEBP β 相关, 其下调显著降低与非酒精性脂肪性肝炎相关的肿瘤的多样性以及侵袭性相关, 而其致瘤性的降低与肝脏脂肪变性、肝细胞球囊化、肝细胞脂质堆积和肝脏炎症的显著减少有关^[5]。这些结果表明, Nogo-B 可能通过代谢调节促进癌变。在另一项检测 140 例 HCC 组织中 Nogo-B 表达的实验中, 高达 80.7% 的 HCC 组织中 Nogo-B 表达比邻近非肿瘤肝组织高。研究发现, Nogo-B 通过调节 IL-6/STAT3 信号通路参与肝癌细胞的增殖, 促进其迁移及侵袭能力, 从而增强其致瘤性^[15]。Nogo-B 的缺失显著

抑制肝癌细胞的增殖和迁移能力, 这与 Nogo-B 在血管重塑中的作用有关。

Nogo-B 参与肝脏代谢障碍、纤维化进程, 通过促进肝癌细胞增殖和迁移促进 HCC 的发展, 为肝脏疾病的治疗提供了潜在靶点。

1.3 Nogo-B 在心血管系统疾病中的作用

Nogo-B 参与血管重塑, 是维持血管稳态的重要调节剂^[4]。机械性损伤 Nogo-A/B^{-/-} 小鼠股动脉, 内膜再生显著增强。Nogo-B 促进血管内皮细胞迁移, 抑制血管平滑肌细胞迁移, 导致 Nogo-B 缺陷小鼠的血管在受损之后异常扩张, 这些结果表明 Nogo-B 与血管新内膜的形成有关^[4]。

Nogo-B 是一种保守的内质网蛋白, 具有维持内质网正常结构的功能^[16-17]。研究表明 Nogo-B 可能在心血管疾病中具有潜在调节作用, 如急性冠脉综合征和心绞痛^[18]。内质网应激和自噬失调参与心肌肥厚的病理过程^[19], Nogo-B 在肥厚心肌细胞中表达上调, 可通过激活 PERK/ATF4 信号通路和自噬通量缺陷抑制 Nogo-B 表达, 进一步促进心肌细胞肥大和心脏成纤维细胞的激活^[20]。同时也有研究表明, 全身性缺乏 Nogo-A/B 的小鼠可以免受心脏肥厚的影响, 造成这种差别的原因可能是因为两项研究中 Nogo-B 的抑制程度不一致^[21]。

Nogo-B 在心血管生理中起着至关重要的作用, 增加血管中 Nogo-B 的表达可以减弱血管炎症和重塑^[22]。血管生成在心肌梗死后的心脏再生中起重要作用, Notch 信号通路介导了 Nogo-B 的心脏保护作用, 从而在心肌梗死后血管生成中发挥关键作用^[18]。Nogo-B 在调节小鼠内皮细胞活性和血管功能方面具有重要作用^[4]。内质网 (ER) - 线粒体单元的破坏介导肺动脉高压 (PAH) 的发展。Nogo-B 通过改变 ER 的结构使得 ER 与线粒体之间的距离增加, ER 到线粒体的磷脂转运和线粒体内 Ca²⁺ 减少, 线粒体依赖性凋亡受到抑制, 导致血管内皮细胞过度增生, 从而参与 PAH 的进展^[23]。

内皮细胞功能障碍参与高血压的发生发展, 正常血压的维持依赖于氧化氮 (NO) 的释放^[24]。鞘氨脂-1-磷酸 (S1P) 通过其受体激活内皮型氧化氮合酶 (eNOS), 在血管稳态和血压控制中发挥重要作用^[25]。Nogo-A/B^{-/-} 的小鼠血压低于野生型对照小鼠, 表明 Nogo-B 可能参与血压的调控^[26]。研究表明, Nogo-B 在内皮细胞中通过抑制 S1P 合成限速酶丝氨酸棕榈酰转移酶 (SPT) 的活性, 增加局部生成的鞘脂和 S1P 浓度, Nogo-A/B^{-/-} 小鼠由于 Nogo-B 的系统性缺失导致 S1P

浓度下降,低浓度的S1P通过内皮细胞上的受体S1P1激活eNOS,促进NO分泌从而诱导血管舒张^[26]。这一研究结果提示,Nogo-B通过局部S1P-S1P1-eNOS信号通路在血管张力的调节中具有重要作用。

此外,Nogo-B还与增殖性糖尿病视网膜病变相关,Nogo-B通过PI3K/AKT信号通路促进视网膜内皮细胞血管生成^[27]。因此,干预Nogo-B可能是糖尿病视网膜血管生成潜在的治疗策略之一。

1.4 Nogo-B与巨噬细胞M1/M2极化

Nogo-B在巨噬细胞中高度表达,通过调节巨噬细胞的极化和募集参与炎症过程^[17]。过表达Nogo-B可促进巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素1 β (IL-1 β)等细胞因子,增强其迁移活性,加速巨噬细胞的募集过程,从而在LPS介导的免疫应答中起到重要作用^[28]。进一步的研究表明,Nogo-B的缺失会影响趋化因子CCl₂的表达,从而抑制巨噬细胞的迁移能力^[29]。此外,Nogo-B的缺失也会影响肌动蛋白调节因子Rac以及肌动蛋白的激活,表明Nogo-B的缺失可能通过影响细胞骨架重排而降低其趋化性^[30]。

Nogo-B在肝脏Kupffer细胞中的表达水平与酒精性肝病(ALD)的严重程度相关^[17]。Nogo-B参与ALD肝脏脂质沉积及炎症细胞浸润。敲除Nogo-B的小鼠在慢性乙醇饮食喂养后,肝脏脂肪变性程度、中性粒细胞浸润程度及血浆甘油三酯水平显著低于对照组。Nogo-B缺失减少了肝脏诱导型一氧化氮合酶(iNOS)阳性的M1 Kupffer细胞数量,但增加了表达精氨酸酶-1(ARG-1)和IL-10等抗炎基因的M2 Kupffer细胞数量^[17]。内质网应激在巨噬细胞M2极化的诱导中起到关键作用^[31]。Nogo-B的缺失主要通过提高内质网应激水平促进Kupffer细胞M2极化。体外实验进一步证实Nogo-B通过调节Kupffer细胞M1激活的标志物iNOS、IL-1 β 参与巨噬细胞的M1极化^[17]。这些结果表明,Nogo-B通过促进Kupffer细胞M1极化,抑制M2极化参与ALD的进展。

除了在炎症中发挥重要作用,Nogo-B还参与肿瘤巨噬细胞的极化,包括肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)。使用肝细胞癌条件培养基(HCM)培养巨噬细胞促进其M2极化,检测到Nogo-B表达上调,而敲除Nogo-B显著抑制巨噬细胞M2极化,表明Nogo-B可能参与肝细胞癌中TAMs的M2极化^[32]。

2 Nogo-A

Nogo-A主要在中枢神经系统髓鞘少突胶质细胞

中表达,其功能主要表现在对中枢神经系统生长和可塑性的高度抑制作用。研究表明,Nogo-A可能通过影响生长相关基因的表达从而抑制中枢神经系统的可塑性^[33]。Nogo-A的两个不同区域Nogo-A- Δ 20和Nogo-66能够抑制体外原代神经元的神经突向外生长,Nogo-A- Δ 20还抑制部分非神经元细胞的粘附和扩散^[34]。研究发现,在脊髓损伤模型中,使用Nogo-A中和抗体进行急性治疗,可以促进损伤轴突的再生发芽和生长^[35]。Nogo-A作为神经元网络的稳定剂和调节剂,通过抑制神经元的突触发育维持神经回路的稳定^[33]。研究发现,Nogo-A的表达与轴突再生呈负相关。Nogo-A重组蛋白可抑制体外培养星形胶质细胞的突起生成^[36]。

除了在中枢神经系统发挥功能外,Nogo-A也在心肌疾病中发挥重要作用。血浆神经酰胺水平与心血管事件密切相关。Nogo-A通过丝氨酸棕榈酰转移酶(SPT)抑制心肌细胞神经酰胺的合成,促进自噬通量和保护性自噬的早期发生,降低线粒体氧化应激,从而在病理性心肌肥厚中发挥一定的保护作用^[37]。

3 Nogo-C

Nogo-C主要表达于骨骼肌,在肝脏、血管平滑肌细胞和心脏等组织中均有不同程度的表达^[38]。Nogo-C在心肌梗死处心肌组织以及缺氧处理的心肌细胞中表达上调,并诱导心肌细胞凋亡^[39]。下调Nogo-C的表达可降低体外二氯化钴(CoCl₂)诱导的心肌细胞凋亡比例,对心肌细胞有一定保护作用。进一步发现Nogo-C^{-/-}小鼠心肌梗死后梗死面积下降和心功能显著改善,表明敲除Nogo-C对心肌细胞有一定的保护作用^[39]。

Nogo-C不仅参与心肌梗死后心肌细胞的凋亡,也在一定程度上促进心肌梗死后心脏纤维化。心肌梗死后心脏以及体外转化生长因子 β 1(TGF- β 1)或血管紧张素II(AngII)诱导的成纤维细胞中Nogo-C表达上调。Nogo-C通过上调结缔组织生长因子(CTGF)、纤连蛋白(FN)和I型胶原蛋白的表达水平促进细胞外基质的合成,从而导致心肌梗死后心脏纤维化。而下调Nogo-C的表达则抑制AngII诱导的促纤维蛋白的表达,在一定程度上降低心肌梗死后心脏纤维化的水平,改善心肌梗死后的心功能^[40]。进一步的研究表明,Nogo-C通过抑制内质网膜上的Ca²⁺泄露通道蛋白Sec61 α 泛素化来稳定其表达,导致包浆内Ca²⁺浓度升高,从而促进心脏纤维化的进展。沉默心肌细胞

Sec61 α 的表达,可消除Nogo-C诱导的促纤维化蛋白TGF- β 1、CTGF、FN和I型胶原蛋白的表达增加^[40]。

施万细胞对于周围神经损伤后的修复至关重要^[41]。研究发现,Nogo-C能促进外周神经损伤后的神经元凋亡,降低髓鞘清除率,从而抑制周围神经纤维再生。Nogo-C在损伤后的外周神经远端表达增加,并通过诱导施万细胞凋亡,抑制施万细胞去分化以及抑制髓鞘解体,从而抑制损伤后施万细胞对周围神经的修复及再生进程^[3]。

4 小结与展望

Nogo家族成员在体内分布广泛,并在多种疾病及病理生理过程中发挥重要作用。Nogo-B作为分布最广泛的Nogo家族成员,对血管的正常发育至关重要,并在各种血管性疾病中发挥重要作用。Nogo-B在血管中发挥允许作用,Nogo-B的缺乏促进早期新内膜的形成。此外,Nogo-B在修复血管损伤,调节脂质代谢及调控巨噬细胞M1/M2极化等进程中的作用机制研究,有利于我们理解糖尿病、血管成形术后再狭窄、高血压、脂肪性肝硬化及炎症等疾病状态下的组织重塑调控途径。鉴于Nogo-B在机体的广泛分布并参与多种疾病进程,深入研究Nogo-B的作用机制可能有利于寻找多种疾病的潜在治疗靶点。

作为中枢神经系统损伤后轴突再生的主要髓鞘相关抑制剂,Nogo-A通过与不同的细胞表面受体结合,限制各种可塑性过程,下调神经元生长机制相关信号从而维持神经元网络的稳定。鉴于Nogo-A对轴突再生的强烈抑制,解除Nogo-A的限制作用允许损伤后神经元的结构和功能重排有必要进行深入研究。目前的研究揭示Nogo-C抑制施万细胞对周围神经损伤后的修复和再生进程,并在心肌梗死后心脏纤维化的进程中发挥重要作用。

Nogo家族成员在体内分布及参与的疾病进程复杂多样,尽管目前已阐明Nogo在部分疾病中的作用机制,但尚存争议。因此,深入研究Nogo在不同疾病中的作用机制有望为未来的疾病诊疗提供新的潜在靶点。

参考文献:

- [1] CHEN Y C, WU B K, CHU C Y, et al. Identification and characterization of alternative promoters of zebrafish Rtn-4/Nogo genes in cultured cells and zebrafish embryos[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(14): 4635-4650.
- [2] WÄLCHLI T, PERNET V, WEINMANN O, et al. Nogo-A is a negative regulator of CNS angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(21): E1943-1952.
- [3] JIA B, HUANG W, WANG Y, et al. Nogo-C inhibits peripheral nerve regeneration by regulating schwann cell apoptosis and dedifferentiation[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 616258.
- [4] ACEVEDO L, YU J, ERDJUMENT-BROMAGE H, et al. A new role for Nogo as a regulator of vascular remodeling[J]. *Nat Med*, 2004, 10(4): 382-388.
- [5] TIAN Y, YANG B, QIU W, et al. ER-residential Nogo-B accelerates NAFLD-associated HCC mediated by metabolic reprogramming of oxLDL lipophagy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3391.
- [6] MARIN E P, MOECKEL G, AL-LAMKI R, et al. Identification and regulation of reticulon 4B (Nogo-B) in renal tubular epithelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 2765-2773.
- [7] AHN D G, SHARIF T, CHISHOLM K, et al. Ras transformation results in cleavage of reticulon protein Nogo-B that is associated with impairment of IFN response[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(14): 2301-2310.
- [8] RODRIGUEZ-FEO J A, HELLINGS W E, VERHOEVEN B A, et al. Low levels of Nogo-B in human carotid atherosclerotic plaques are associated with an atheromatous phenotype, restenosis, and stenosis severity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6): 1354-1360.
- [9] HERNANDEZ-DIAZ I, PAN J, RICCIARDI C A, et al. Overexpression of circulating soluble Nogo-B improves diabetic kidney disease by protecting the vasculature[J]. *Diabetes*, 2019, 68(9): 1841-1852.
- [10] ZHANG D, UTSUMI T, HUANG H C, et al. Reticulon 4B (Nogo-B) is a novel regulator of hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1306-1315.
- [11] GAO L, UTSUMI T, TASHIRO K, et al. Reticulon 4B (Nogo-B) facilitates hepatocyte proliferation and liver regeneration in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1992-2003.
- [12] TASHIRO K, SATOH A, UTSUMI T, et al. Absence of Nogo-B (reticulon 4B) facilitates hepatic stellate cell apoptosis and diminishes hepatic fibrosis in mice[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(3): 786-795.
- [13] ZHANG S, GUO F, YU M, et al. Reduced Nogo expression inhibits diet-induced metabolic disorders by regulating ChREBP and insulin activity[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1482-1495.
- [14] CAI H, SAIYIN H, LIU X, et al. Nogo-B promotes tumor angiogenesis and provides a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(12): 2042-2054.
- [15] ZHU B, CHEN S, HU X, et al. Knockout of the Nogo-B gene attenuates tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(7): 583-593.
- [16] LEE J E, YUAN H, LIANG F X, et al. Nitric oxide scaveng-

- ing causes remodeling of the endoplasmic reticulum, Golgi apparatus and mitochondria in pulmonary arterial endothelial cells[J]. *Nitric Oxide*, 2013, 33: 64-73.
- [17] PARK J K, SHAO M, KIM M Y, et al. An endoplasmic reticulum protein, Nogo-B, facilitates alcoholic liver disease through regulation of kupffer cell polarization[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1720-1734.
- [18] ZHENG Y, LIN J, LIU D, et al. Nogo-B promotes angiogenesis and improves cardiac repair after myocardial infarction via activating Notch1 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 306.
- [19] PIRES K M, BUFFOLO M, SCHAAF C, et al. Activation of IGF-1 receptors and Akt signaling by systemic hyperinsulinemia contributes to cardiac hypertrophy but does not regulate cardiac autophagy in obese diabetic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 113: 39-50.
- [20] LI J, WU W, XIN Y, et al. Inhibition of Nogo-B promotes cardiac hypertrophy via endoplasmic reticulum stress[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 193-203.
- [21] ZHANG Y, HUANG Y, CANTALUPO A, et al. Endothelial Nogo-B regulates sphingolipid biosynthesis to promote pathological cardiac hypertrophy during chronic pressure overload[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(5): e85484.
- [22] WRIGHT P L, YU J, DI Y P, et al. Epithelial reticulon 4B (Nogo-B) is an endogenous regulator of Th2-driven lung inflammation[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(12): 2595-2607.
- [23] SUTENDRA G, DROMPARIS P, WRIGHT P, et al. The role of Nogo and the mitochondria-endoplasmic reticulum unit in pulmonary hypertension[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(88): 88ra55.
- [24] HUANG P L, HUANG Z, MASHIMO H, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase[J]. *Nature*, 1995, 377(6546): 239-242.
- [25] CUI H, OKAMOTO Y, YOSHIOKA K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 protects against anaphylactic shock through suppression of endothelial nitric oxide synthase in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1205-1214.
- [26] CANTALUPO A, ZHANG Y, KOTHIYA M, et al. Nogo-B regulates endothelial sphingolipid homeostasis to control vascular function and blood pressure[J]. *Nat Med*, 2015, 21(9): 1028-1037.
- [27] YANG Q, ZHANG C, XIE H, et al. Silencing Nogo-B improves the integrity of blood-retinal barrier in diabetic retinopathy via regulating Src, PI3K/Akt and ERK pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 581: 96-102.
- [28] ZHU Y, TONG Q, YE J, et al. Nogo-B facilitates LPS-mediated immune responses by up-regulation of TLR4-signaling in macrophage RAW264. 7[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1): 274-285.
- [29] YU J, FERNÁNDEZ-HERNANDO C, SUAREZ Y, et al. Reticulon 4B (Nogo-B) is necessary for macrophage infiltration and tissue repair[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(41): 17511-17516.
- [30] SCHANDA K, HERMANN M, STEFANOVA N, et al. Nogo-B is associated with cytoskeletal structures in human monocyte-derived macrophages[J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 6.
- [31] LU C, SHI W, HU W, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes breast cancer cells to release exosomes circ_0001142 and induces M2 polarization of macrophages to regulate tumor progression[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106098.
- [32] ZHAO X, WANG X, YOU Y, et al. Nogo-B fosters HCC progression by enhancing Yap/Taz-mediated tumor-associated macrophages M2 polarization[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 391(1): 111979.
- [33] ESPÍRITO-SANTO S, COUTINHO V G, DEZONNE R S, et al. Astrocytes as a target for Nogo-A and implications for synapse formation in vitro and in a model of acute demyelination[J]. *Glia*, 2021, 69(6): 1429-1443.
- [34] OERTLE T, VAN DER HAAR M E, BANDTLOW C E, et al. Nogo-A inhibits neurite outgrowth and cell spreading with three discrete regions[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(13): 5393-5406.
- [35] GONZENBACH R R, SCHWAB M E. Disinhibition of neurite growth to repair the injured adult CNS: Focusing on Nogo[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(1): 161-176.
- [36] THEOTOKIS P, LOURBOPOULOS A, TOULOUMI O, et al. Time course and spatial profile of Nogo-A expression in experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(10): 907-920.
- [37] SASSET L, MANZO O L, ZHANG Y, et al. Nogo-A reduces ceramide de novo biosynthesis to protect from heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(2): 506-519.
- [38] GEISLER J G, STUBBS L J, WASSERMAN W W, et al. Molecular cloning of a novel mouse gene with predominant muscle and neural expression[J]. *Mamm Genome*, 1998, 9(4): 274-282.
- [39] JIA S, QIAO X, YE J, et al. Nogo-C regulates cardiomyocyte apoptosis during mouse myocardial infarction[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10): e2432.
- [40] WENG L, JIA S, XU C, et al. Nogo-C regulates post myocardial infarction fibrosis through the interaction with ER Ca(2+) leakage channel Sec61 α in mouse hearts[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 612.
- [41] HUANG G, SUN Z, WU J, et al. Calreticulin promotes proliferation and migration but inhibits apoptosis in Schwann Cells[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4516-4522.