

Nogo-A/B 调控巨噬细胞活化和功能并参与炎症反应

高嘉渝<sup>1</sup>，焦俊涛<sup>2</sup>，景瑞聪<sup>2</sup>，邵东旭<sup>2</sup>，孙境艺<sup>3</sup>，郑太一<sup>3</sup>，刘泽雨<sup>3</sup>，张妮<sup>4\*</sup>

(<sup>1</sup>西安医学院全科医学院 陕西 西安 710021, <sup>2</sup>西安医学院临床医学院 陕西 西安 710021, <sup>3</sup>西安医学院医学技术系 陕西 西安 710021, <sup>4</sup>西安医学院基础医学部 陕西 西安 710021)

**摘要：**Nogo-A/B 是网状蛋白家族 4（reticulon protein family 4, RTN4, 又名 Nogo）的重要成员，其广泛表达于中枢神经系统及外周组织。长期以来，Nogo-A/B 被认为是中枢神经系统轴突再生的关键抑制因子。近年来，越来越多的证据显示 Nogo-A/B 可调控巨噬细胞的活化与功能并参与炎症反应。本文聚焦近年来 Nogo-A/B 在炎症反应中研究的新进展和新发现，围绕 Nogo-A/B 与巨噬细胞的相互作用，归纳其在募集、迁移、极化与效应环节中的作用证据，并概述其在多种炎症相关疾病中的作用和机制。这不仅有助于全面地揭示炎症性疾病的发病机制，更为开发针对 Nogo-A/B 治疗靶点提供了重要的理论基础。

**关键词：**Nogo-A/B；巨噬细胞；极化；炎症反应；信号通路

**中图分类号：**R363.2

网状蛋白家族 4（reticulon protein family 4, RTN4, 又名 Nogo）主要包括 Nogo-A、Nogo-B 及 Nogo-C 三种类型。Nogo-A/B 最早被发现具有抑制中枢神经系统轴突再生的功能；近年来，相关研究逐步延伸至免疫与代谢领域，多项研究提示其与巨噬细胞的募集、迁移与极化密切相关。巨噬细胞是一种具有明显异质性的免疫细胞，其在炎症性疾病、肿瘤中发挥着至关重要的作用。随着相关研究的不断深入，越来越多的证据表明：Nogo-A/B 可能通过调控巨噬细胞，在机体炎症、组织修复、肿瘤免疫等过程中发挥重要调节作用。本文聚焦 Nogo-A/B 生物学功能研究的进展，将从四个方面进行简要综述：Nogo 蛋白及其受体；Nogo-A/B 调控巨噬细胞募集和迁移；Nogo-A/B 与巨噬细胞活化和功能调控；Nogo-A/B 在炎症性疾病中的作用。

1. Nogo 蛋白及其受体

Nogo 蛋白是重要的轴突神经抑制因子，包括 Nogo-A、Nogo-B、Nogo-C 三个分子。Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C 属于网状蛋白家族，羧基末端含有高度保守的网状蛋白同源结构域（reticulon homology domain, RHD），包含一个由 66 个氨基酸残基构成的 Nogo-66 功能域和两个由 35~36 个氨基酸残基组成的侧翼片段，侧翼片段锚定在细胞膜或内质网膜上<sup>[1-3]</sup>。Nogo-A/B 具有共同的启动子和 186 个氨基酸残基构成的氨基端，而 Nogo-C 具有不同的启动子，并且缺少 Nogo-A/B 共有的氨基端<sup>[2-3]</sup>（图 1）。Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C 均在中枢神经系统中表达丰富，长期以来被认为是一类中枢神经系统再生抑制因子<sup>[4-5]</sup>。近年来的研究发现，除中枢神经系统外，Nogo-A/B 也广泛表达于多种外周组织，如肝脏、肺脏、脾脏、胃等，并在组织修复、肿瘤免疫和机体炎症反应中发挥调控作用<sup>[6]</sup>。

收稿日期：2026 年 5 月 11 日。  
基金项目：大学生创新训练计划项目(202411840005、S202411840072、S202511840053)；  
作者单位：1 西安医学院全科医学院，陕西 西安 710021；2 西安医学院临床医学院，陕西 西安 710021；3 西安医学院医学技术系，陕西 西安 710021；4 西安医学院基础医学部，陕西 西安 710021  
\*通信作者：张妮，E-mail: 313965509@qq.com

Nogo不同亚型的结构特征及主要表达部位

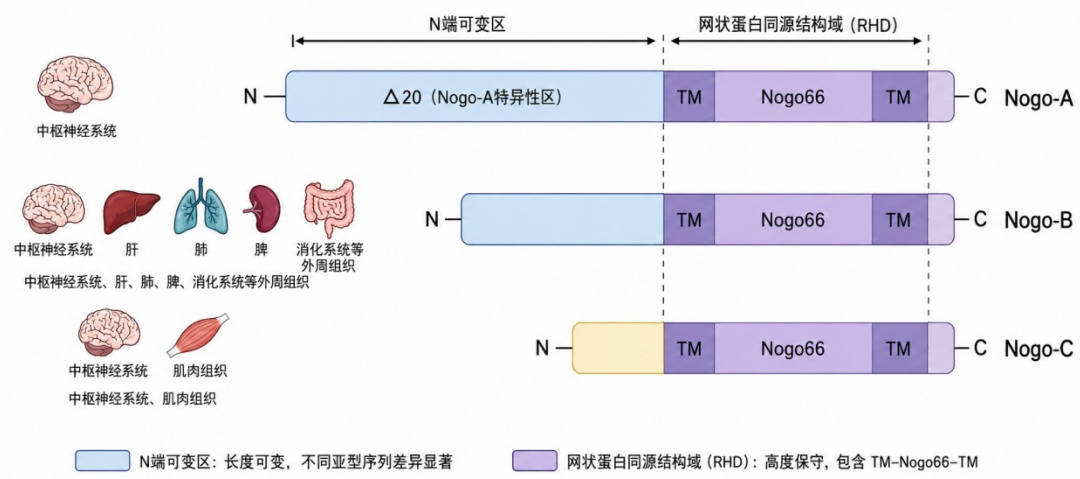


图 1 Nogo 蛋白的结构及表达部位

Nogo 蛋白的受体包括 Nogo 受体 1 (Nogo receptor 1, NgR1)、配对免疫球蛋白样受体 B (paired immunoglobulin-like receptor B, PirB)、Nogo-B 受体 (Nogo-B receptor, NgBR) 等。Nogo 蛋白羧基末端的 Nogo-66 结构域可与神经元膜表面 NgR1 或 PirB 结合, 将轴突抑制信号传递给下游 RhoA/Rho 相关蛋白激酶 (RhoA/Rho-associated protein kinase, RhoA/ROCK) 通路, 进而引起微管解聚和生长锥坍塌, 从而发挥轴突抑制作用<sup>[7]</sup>。另外, Nogo 蛋白氨基端与 NgBR 特异性结合后可激活多种下游信号通路, 参与血管生成、脂质代谢、肿瘤发生及神经系统功能调控<sup>[8]</sup>。研究还提示, Nogo-B 可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 相关通路调节炎症信号, 进而影响巨噬细胞极化与炎症因子表达<sup>[9-10]</sup>。因此, Nogo 蛋白可通过 NgR1/PirB、NgBR 及 TLR4 相关信号, 分别介导轴突抑制、血管生成、脂质代谢、肿瘤发生和炎症调控等多重功能。

## 2. Nogo-A/B 调控巨噬细胞募集和迁移

### 2.1 巨噬细胞的募集和迁移

巨噬细胞的募集与迁移是炎症反应和组织损伤修复中的重要环节。炎症或组织损伤发生后, 局部细胞可释放 C-C 基序趋化因子 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、C-C 基序趋化因子 5 (C-C motif chemokine ligand 5, CCL5) 等趋化因子, 并形成趋化因子浓度梯度, 促使骨髓来源单核细胞动员入血。循环中的单核细胞在趋化因子浓度梯度作用下, 通过滚动、黏附、跨内皮迁移等步骤渗出毛细血管, 最终迁移至炎症部位, 并分化为巨噬细胞<sup>[11]</sup>。其中, CCL2 及其受体 C-C 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2) 构成的 CCL2-CCR2 信号轴, 是调控单核细胞募集和巨噬细胞迁移的重要通路之一<sup>[12-13]</sup>。

### 2.2 Nogo-A/B 调控巨噬细胞募集和迁移

最新的研究提示, Nogo-A/B 可调控巨噬细胞募集和迁移。Yu 等体外研究提示, 高表达 Nogo-A/B 的小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 细胞迁移能力明显高于对照组; 相反, 用小干扰

RNA 将 Nogo-B 基因沉默后，RAW264.7 细胞的迁移速度明显降低<sup>[14]</sup>。此外，Zheng 等报道，在葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中，Nogo-A/B 缺失使结肠组织 F4/80<sup>+</sup>巨噬细胞浸润明显减少<sup>[15]</sup>。Sessa 团队的体内研究也证实，Nogo-A/B 敲除小鼠炎症部位的中性粒细胞和单核细胞聚集显著减少<sup>[14]</sup>。因此，多个团队的体内外研究均提示，Nogo-A/B 缺失可降低巨噬细胞的募集和迁移。机制上，CCL2-CCR2 信号轴可能在其中发挥重要作用：体外实验中，经脂多糖刺激后，相较于野生型细胞，Nogo-A/B 缺失的 RAW264.7 巨噬细胞中 CCL2 表达水平显著下调；而 Nogo-A/B 过表达细胞的 CCL2 表达则明显上升<sup>[16]</sup>。此外，Nogo-B 在静息状态巨噬细胞中主要分布于胞浆，而在迁移状态巨噬细胞中与细胞骨架蛋白共定位并沿细胞外周分布，提示 Nogo-A/B 可能通过影响细胞骨架重组调控巨噬细胞迁移和浸润<sup>[17]</sup>。

### 3. Nogo-A/B 调控巨噬细胞的活化和功能

#### 3.1 巨噬细胞 M1 和 M2 极化

巨噬细胞具有明显异质性，在不同诱导因素作用下可由静息态 M0 巨噬细胞分化为不同表型，即巨噬细胞极化。根据激活条件不同，巨噬细胞主要分为经典活化的 M1 型和替代活化的 M2 型<sup>[18]</sup>。M1 型巨噬细胞主要由辅助性 T 细胞 1 型（T helper 1, Th1）免疫反应诱导，其激活依赖于干扰素- $\gamma$ （interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）及脂多糖等刺激，可分泌活性氧、一氧化氮、白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）、白细胞介素-12（interleukin-12, IL-12）、TNF- $\alpha$  等炎症介质，具有较强的抗菌、抗病毒和促炎作用<sup>[19]</sup>。M2 型巨噬细胞则主要由辅助性 T 细胞 2 型细胞因子白细胞介素-4（interleukin-4, IL-4）和白细胞介素-13 诱导，高表达精氨酸酶-1、炎症区域发现分子 1、几丁质酶样蛋白-1、几丁质酶样蛋白-2 等标志分子，主要参与免疫调节、寄生虫感染应答、组织修复及炎症消退等过程<sup>[20]</sup>。

#### 3.2 Nogo-A/B 调控巨噬细胞 M1 极化和功能

体外研究显示，在 RAW264.7 细胞和骨髓来源巨噬细胞（bone marrow-derived macrophage, BMDM）中，上调或过表达 Nogo-A/B 可增加 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶及一氧化氮等 M1 相关标志物和效应分子水平，而敲减 Nogo-A/B 则可减弱 M1 表型<sup>[21]</sup>。体内研究进一步表明，在急性肌肉损伤、肠道炎症及四氯化碳诱导的肝损伤/纤维化等模型中，Nogo-A/B 表达升高常伴随 M1 型炎症因子表达增加、炎症细胞浸润加重及组织损伤进展；相反，抑制或缺失 Nogo-A/B 可降低 M1 极化水平并改善炎症及纤维化程度。因此，Nogo-A/B 可促进巨噬细胞 M1 极化，并增强其促炎功能。机制上，Nogo-A/B 可能通过 TLR4/NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶、p68/微小 RNA-155 及 RhoA/ROCK 等信号通路促进巨噬细胞向 M1 型极化，进而上调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子表达。此外，ROCK 通路抑制剂 Y-27632 或人参皂苷 Rg1 等干预可在相关炎症模型中减弱 M1 极化或调节 M1/M2 平衡<sup>[22]</sup>。总体来看，Nogo-A/B 可能是连接巨噬细胞促炎极化、组织炎症放大和纤维化进展的重要调控节点。

#### 3.3 Nogo-A/B 调控巨噬细胞 M2 极化和功能

最新研究显示：Nogo-A/B 对巨噬细胞 M2 极化呈“情境依赖”的双向调节作用。在肿瘤微环境中，Nogo-A/B 过表达可增强 IL-10 等 M2 巨噬细胞相关细胞因子的表达，机制上可能与 Hippo 通路中的 Yes 相关蛋白（Yes-associated protein, YAP）/含 PDZ 结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ）轴有关<sup>[23]</sup>；但是，Zhao 等在肝纤维化模型中得到相反结论，即敲除 Nogo-A/B 可促进肝库普弗细胞向 M2 方向极化<sup>[10]</sup>。此外，肝缺血再灌注损伤研究提示，Nogo-B 还可通过 Hippo-YAP 相关通路影响巨噬细胞 M1 极化和炎症损伤<sup>[24]</sup>。因此，疾病类型与局部微环境可能共同决定 Nogo-A/B 对巨噬细胞 M2 极化的调控方向。未来可结合单细胞测序、谱系示踪及细胞特异性基因干预等技术，解析不同组织微环境中 Nogo-A/B 的细胞来源、作用阶段及关键下游通路。

#### 4. Nogo-A/B 调控巨噬细胞参与机体炎症性疾病

结合现有 Nogo-A/B 与巨噬细胞互作的研究证据，本文选取溃疡性结肠炎、肝纤维化、多发性硬化、动脉粥样硬化四种疾病，分别代表黏膜免疫损伤、炎症性脏器纤维化、中枢自身免疫性神经炎症、代谢相关血管炎症。四种疾病病灶微环境与发病机制各异，但均会诱导巨噬细胞（中枢为小胶质细胞）浸润、极化、吞噬活化并分泌炎症介质。对比分析上述疾病，能够阐明 Nogo-A/B 调控炎症的共有保守机制，同时揭示其组织特异性作用模式（图 2）。

##### 4.1 Nogo-A/B 调控巨噬细胞参与结肠炎

研究表明，Nogo-A/B 在溃疡性结肠炎发病机制中具有关键作用。在小鼠溃疡性结肠炎模型中的研究发现，敲减 Nogo-A/B 可显著改善由葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎引发的体重下降、结肠长度缩短，并减少结肠黏膜炎症细胞浸润。分子机制研究表明，Nogo-A/B 缺陷通过抑制 p68/miR-155 信号通路，降低结肠、血清及巨噬细胞（RAW264.7 和 THP-1 来源）中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子的表达水平<sup>[15]</sup>。值得注意的是，Nogo-A/B 可与 p68 蛋白相互作用形成正反馈调节环路，共同促进 miR-155 的成熟过程，进而加剧巨噬细胞的炎症反应。以上研究表明，靶向抑制 Nogo-A/B/p68/miR-155 信号通路可能成为溃疡性结肠炎治疗的新策略<sup>[15]</sup>。

##### 4.2 Nogo-A/B 调控巨噬细胞参与肝纤维化

小鼠肝纤维化研究显示，肝细胞或巨噬细胞特异性过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ （peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ）缺失（hPPAR $\gamma$  KO 或 mPPAR $\gamma$  KO）会加剧四氯化碳诱导的肝脏炎症浸润、细胞凋亡和 M1 型巨噬细胞极化，从而促进肝纤维化发展；而在此基础上敲减 Nogo-A/B，可有效改善因 PPAR $\gamma$  缺陷而加重的肝损伤和纤维化进程<sup>[10]</sup>。进一步机制研究表明，Nogo-A/B 缺失通过以下途径发挥保护作用：1）抑制肝星状细胞活化；2）阻断 TLR4-NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  信号通路；3）减少 M1 型巨噬细胞极化。这些发现提示，靶向 Nogo-A/B 可能成为肝纤维化治疗的潜在新策略<sup>[8,10]</sup>。

##### 4.3 Nogo-A/B 相关信号调控小胶质细胞参与多发性硬化

多发性硬化（multiple sclerosis, MS）是一种以中枢神经系统炎症、脱髓鞘和神经退行性改变为主要特征的自身免疫性疾病，其病理过程涉及免疫细胞浸润、髓鞘破坏、轴突损伤及再髓鞘化障碍<sup>[25]</sup>。小胶质细胞作为中枢神经系统固有免疫细胞，在 MS 病灶形成和疾病进展中发挥重要作用。研究表明，MS 病灶中的小胶质细胞激活为促炎的 M1 表型后，可



释放白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等炎症因子及活性氧，进而加重少突胶质细胞损伤和轴突退变；相反，当小胶质细胞激活为抗炎和修复 M2 表型时，可增强髓鞘碎片清除，并促进少突胶质细胞分化及再髓鞘化<sup>[26]</sup>。Nogo-A 作为髓鞘相关抑制因子，可在 MS 脱髓鞘病灶中表达，并通过 Nogo 受体（Nogo receptor, NgR）及其下游 RhoA/Rho 相关蛋白激酶信号通路影响神经修复微环境。近期研究指出，Nogo-A/NgR 信号不仅参与轴突生长抑制和再髓鞘化障碍，还可能调节小胶质细胞的黏附、迁移、吞噬及极化状态。抑制 Nogo-A/NgR 信号有助于增强小胶质细胞对髓鞘碎片的清除能力，并促进其由促炎 M1 表型向抗炎修复 M2 表型转变，从而减轻神经炎症并促进神经修复<sup>[27]</sup>。以上研究提示，Nogo-A/NgR 信号可能是连接中枢炎症反应、髓鞘碎片清除和再髓鞘化修复的重要调控节点<sup>[25]</sup>。

#### 4.4 Nogo-A/B 调控巨噬细胞参与动脉粥样硬化

有报道称，动脉粥样硬化患者血浆中 Nogo-B 水平升高，并与胆固醇代谢异常相关，提示 Nogo-B 可能参与动脉粥样硬化的发生和发展。在载脂蛋白 E（apolipoprotein E, ApoE）或低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor, LDLR）基因缺陷背景下，抑制或缺失 Nogo-B 可减轻动脉粥样硬化斑块负荷，并增强斑块稳定性，主要表现为斑块内胶原含量和纤维帽面积增加，脂质积累、坏死核心和细胞凋亡减少。机制上，Nogo-B 缺失或抑制可通过稳定肝 X 受体  $\alpha$ （liver X receptor  $\alpha$ , LXRA），促进三磷酸腺苷结合盒转运蛋白、ApoE 及 LDLR 表达，增强胆固醇外流、肝脏胆固醇摄取和胆固醇排泄，从而减少泡沫细胞形成并缓解斑块炎症反应<sup>[28]</sup>。因此，Nogo-B 相关通路可通过调节脂质代谢、减少巨噬细胞泡沫化等方式影响动脉粥样硬化斑块稳定性，是动脉粥样硬化发生发展的潜在调控节点。

### Nogo-A/B调控巨噬细胞参与4种代表性炎症性疾病

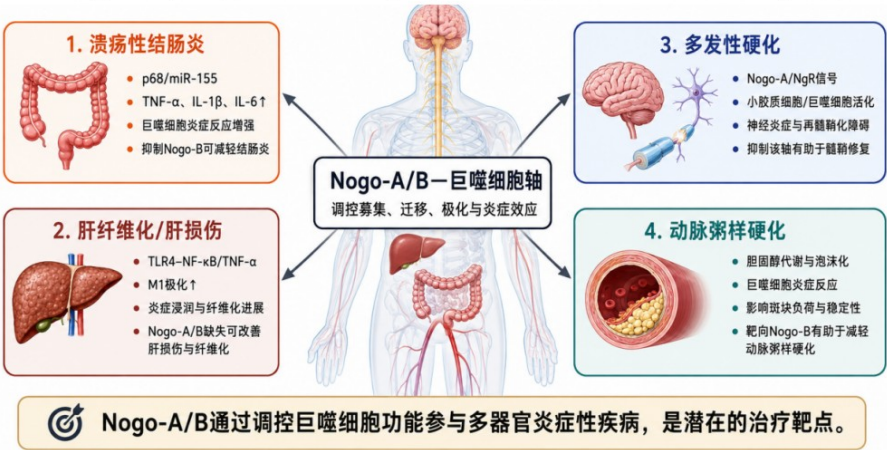


图 2 Nogo-A/B 调控巨噬细胞参与 4 种代表性炎症性疾病的作用示意图

#### 5. 总结与展望

综上所述，Nogo-A/B 作为网状蛋白家族 4 的关键成员，广泛分布于中枢神经系统及外周组织细胞的内质网与细胞膜中。现有研究证实，Nogo-A/B 不仅是重要的神经抑制因

子，而且还调控巨噬细胞极化和功能，参与组织损伤修复与炎症、肿瘤等。靶向 Nogo-A 的抗体已进入临床开发，重组人源抗 Nogo-A 抗体 NG101 可解除 Nogo-A 介导的轴突再生抑制作用，用于急性颈髓损伤的随机、双盲、安慰剂对照 2b 期临床试验。结果显示，该药在全体患者中未显著改善主要运动功能指标，但总体安全性尚可；亚组分析提示其对不完全性颈髓损伤患者存在潜在疗效<sup>[29]</sup>。与之不同的是，现阶段围绕 Nogo-A/B 调控巨噬细胞极化及细胞功能的相关研究仍停留于动物实验层面，暂未有临床研究报道。值得注意的是，Nogo-A/B 对巨噬细胞 M1/M2 极化的调控作用并非单一固定：在不同病理状态下，其发挥的功能可能呈现显著差异。这一特性提示我们，后续需进一步深化 Nogo-A/B 的功能研究及其作用机制解析，形成从分子机制、疾病分型到精准干预的完整研究链条，并为 Nogo-A/B 靶向治疗的临床转化提供依据。这不仅有助于更全面地揭示肿瘤、炎症性疾病等发病机制，更为开发针对性治疗靶点提供重要的理论依据。

## 6. 作者贡献声明及利益冲突声明

论文的审阅与修订由所有作者共同完成。所有作者均阅读并最终批准了投稿的文稿。所有作者声明：在本文章的研究、作者身份和出版过程中不存在任何可能被解释为潜在利益冲突的财务或个人关系。

## 参考文献

- [1] 朱莹, 张利群, 李建东. Nogo-B 受体的生物学功能[J]. 生理学报, 2022, 74(2): 301-308.
- [2] 蒲艳, 冉迅. Nogo 蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3): 486-489.
- [3] YANG Y S, STRITTMATTER S M. The reticulons: a family of proteins with diverse functions[J]. Genome Biol, 2007, 8(12): 234.
- [4] HUBER A B, 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.
- [5] SCHWAB M E. Functions of Nogo proteins and their receptors in the nervous system[J]. Nat Rev Neurosci, 2010, 11(12): 799-811.
- [6] ZHANG N, CUI Y Y, LI Y, et al. A novel role of Nogo proteins: regulating macrophages in inflammatory disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2439-2448.
- [7] STEPHANY C E, FRANTZ G M, MCGEE A W. Multiple roles for Nogo receptor 1 in visual system plasticity[J]. Neuroscientist, 2016, 22(6): 653-666.
- [8] TAN W R, LONG A D, GNUDI L. Neurite outgrowth inhibitor-B (Nogo-B) in physiology and disease[J]. Physiol Rev, 2026, 106(1): 239-280.
- [9] GONG P, JIA H Y, LI R, et al. Downregulation of Nogo-B ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice through regulating microglia polarization via TLR4/NF-κB pathway[J]. Neurochem Int, 2023, 167: 105553.
- [10] ZHAO D, XUE C, YANG Y, et al. Lack of Nogo-B expression ameliorates PPARγ deficiency-aggravated liver fibrosis by regulating TLR4-NF-κB-TNF-α axis and macrophage polarization[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113444.

- [11] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [12] PAJARINEN J, LIN T, GIBON E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 80-89.
- [13] 黄凯翔, 陈科. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤中的作用及相关治疗研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2024, 30(11): 893-906.
- [14] 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 U S A*, 2009, 106(41): 17511-17516.
- [15] ZHENG J, WANG S, ZHANG T, et al. Nogo-B inhibition restricts ulcerative colitis via inhibiting p68/miR-155 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110378.
- [16] 肖华. Nogo-B 在 LPS 诱导的巨噬细胞免疫应答中的作用及其机制初探[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [17] 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.
- [18] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [19] ZHANG J, MURI J, FITZGERALD G, et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing M2-like macrophage polarization[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1136-1153.e7.
- [20] VANNELLA K M, WYNN T A. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 593-617.
- [21] ULLAH H M A, ELFADL A K, PARK S, et al. Nogo-A is critical for pro-inflammatory gene regulation in myocytes and macrophages[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 282.
- [22] LONG J, LIU X K, KANG Z P, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorated experimental colitis by regulating the balance of M1/M2 macrophage polarization and the homeostasis of intestinal flora[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 917: 174742.
- [23] 吴海芳, 张海波, 黄素静, 等. Nogo-B 促进 M2 型巨噬细胞极化在卵巢癌细胞增殖、侵袭和血管生成中的作用研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(5): 828-834.
- [24] RAO J, CHENG F, ZHOU H, et al. Nogo-B is a key mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101745.
- [25] RASHIDBENAM Z, OZTURK E, PAGNIN M, et al. How does Nogo receptor influence demyelination and remyelination in the context of multiple sclerosis?[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1197492.
- [26] MIRON V E, BOYD A, ZHAO J W, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1211-1218.

[27] NHEU D, ELLEN O, YE S, et al. Modulation of the microglial Nogo-A/NgR signaling pathway as a therapeutic target for multiple sclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3768.

[28] XUE C, ZENG P, GONG K, et al. Nogo-B inhibition facilitates cholesterol metabolism to attenuate atherosclerosis[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9): 114691.

[29] WEIDNER N, ABEL R, MAIER D, et al. Safety and efficacy of intrathecal antibodies to Nogo-A in patients with acute cervical spinal cord injury: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(1): 42-53.