

DOI: 10.13376/j.cblls/2015154

文章编号: 1004-0374(2015)09-1120-05

## 神经元内抑制神经再生的相关信号通路

韩泽民<sup>1,2</sup>, 郭家松<sup>2,3\*</sup>

(1 南方医科大学第一临床医学院2010级八年制临床医学专业, 广州 510515; 2 南方医科大学基础医学院组织学与胚胎学教研室, 广州 510515; 3 广东省组织工程构建与检测重点实验室, 广州 510515)

**摘要:** 神经损伤及其修复是当今医学界的研究热点和难点, 以往的研究主要集中于关注如何改善神经元再生的局部微环境。近年来越来越多的研究显示, 成年后的神经元本身再生能力低下是神经再生困难的核心原因。现已知神经元内部有多个信号通路对神经再生具有抑制作用, 充分理解这些信号通路对于今后通过提高神经元自身的再生能力, 从而促进神经修复具有重要意义。为此, 通过文献复习, 对神经元内部与抑制神经再生有关的信号通路进行了综述。

**关键词:** 神经元; 神经再生; 抑制; 信号通路

**中图分类号:** R322.8 **文献标志码:** A

## The intraneuronal signaling pathways related to inhibition of neural regeneration

HAN Ze-Min<sup>1,2</sup>, GUO Jia-Song<sup>2,3\*</sup>

(1 Eight-year Program Medical Student (Grade 2010), Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;  
2 Department of Histology and Embryology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;  
3 Key Laboratory of Tissue Construction and Detection of Guangdong Province, Guangzhou 510515 China)

**Abstract:** Neural regeneration after trauma remains a critical challenge in clinical and basic medical science. Previous researches mainly focused on ameliorating the microenvironment in the injured area. While more and more evidence reveals that the weak regeneration capability of neurons is the crucial reason leading to the failure of neural regeneration. To date, kinds of intraneuronal signaling pathways related to inhibiting neural regeneration have been reported. Fully understanding these pathways is important for further studies on nerve regeneration. Therefore, this review summarized the roles of related molecules and pathways in inhibiting the neural regeneration.

**Key words:** neurons; neural regeneration; inhibit; signaling pathway

众所周知, 成体神经元损伤后的再生能力非常低下。中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 几乎不能自主再生, 而周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 虽具有一定的再生能力, 但仍存在再生速度慢、效果不佳等问题<sup>[1]</sup>。造成神经再生困难的原因有很多, 以往的研究主要归因于损伤区微环境不利于神经再生, 如中枢神经损伤后局部胶质细胞增生形成的胶质瘢痕、成纤维细胞侵入形成的纤维瘢痕、细胞死亡后形成的空洞以及来源于胶质细胞分泌或髓鞘崩解释放的各种抑制分子等均

构成了不利于神经再生的微环境<sup>[2]</sup>。大量研究证明, 仅通过改善微环境虽然可以诱发和促进神经再生, 但是其再生效果还是十分有限<sup>[3]</sup>。近年来越来越多的研究证据表明, 神经元本身再生能力低下是神经再生困难的核心原因, 神经元内部表达有多种分子

收稿日期: 2015-03-17; 修回日期: 2015-04-28

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2014CB542202); 国家自然科学基金项目(81371354, 81571182); 广东省自然科学基金项目(S2013010014697)

\*通信作者: E-mail: jiasongguo@aliyun.com

对神经再生具有抑制作用<sup>[4]</sup>。因此, 充分了解神经元内部抑制再生的分子及其信号通路对于研究神经再生具有重要意义。

## 1 Rho A信号通路

Rho 家族蛋白是一组相对分子质量为  $2 \times 10^4 \sim 2.5 \times 10^4$  的三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合蛋白, 并且具有 GTP 酶的活性, 因此, 通常被称为 Rho GTPase。它以结合 GDP (无活性) 和 GTP (有活性) 的形式发挥分子开关作用。GDP 在鸟嘌呤核苷酸转换因子 (guanine exchange factor, GEFs) 的催化作用下转变为 GTP, GTP 在 GTP 水解活化蛋白 (GTPase-activating proteins, GAPs) 的作用下水解为 GDP<sup>[5]</sup>。Rho GTPase 主要控制细胞骨架的结构改变, 同时与细胞形态、极性、细胞黏附、转移、信号转导和凋亡等多种生物行为有密切关系。Rho 家族从 1985 年被发现至今在人体组织已经鉴定出 21 个家族成员, 其中研究最多、功能最明确的是 RhoA、Racl 和 Cdc42。目前公认 Racl 和 Cdc42 有利于神经再生, 而 RhoA 是导致神经再生障碍最重要的因素之一<sup>[6]</sup>。

RhoA 下游的主要信号分子是 Rho 相关激酶 (Rho associated kinase, ROCK)。ROCK 有两种亚型: ROCK I 和 ROCK II, 它们广泛分布于不同的组织<sup>[7]</sup>。在神经系统, ROCK I 主要分布在神经胶质细胞内, 而 ROCK II 主要分布在神经元<sup>[8]</sup>。ROCK II 对损伤后轴突退化、神经元死亡和轴突再生发挥主要作用<sup>[9-10]</sup>。随着近年来研究的深入, 越来越多 ROCK 的下游底物被发现, 如肌球蛋白轻链 (myoglobin light chain, MLC)、肌球蛋白轻链磷酸酶 (myosin light chain phosphatase, MLCP)、LIM 激酶 (LIM kinases, LIMKs)、脑衰反应调节蛋白 -2 (collapsing response mediator protein-2, CRMP-2) 等<sup>[11-13]</sup>。ROCK 既可以直接磷酸化 MLC, 又可以先通过磷酸化 MLCP 使 MLCP 失活, 进而阻止磷酸化的 MLC 脱磷酸失活, 最终间接促进 MLC 磷酸化。磷酸化的 MLC 有利于肌球蛋白与肌动蛋白结合, 导致肌球蛋白收缩, 使生长锥塌陷以及神经元突起回缩。肌动蛋白素 (cofilin) 能够解聚肌动蛋白, 有利于神经元突起的生长<sup>[14]</sup>。活化的 LIM 激酶使肌动蛋白素磷酸化, 从而使肌动蛋白素失活, 肌动蛋白的解聚功能丧失, 同时肌球蛋白的收缩性增强, 最终导致突起生长受到抑制<sup>[15]</sup>。CRMP-2 与微管素共同作用, 能够调节微管的结构, CRMP-2 含量升高时有利于神经元突起的延伸。

ROCK 可以将 CRMP-2 磷酸化使其失活, 进一步导致轴突再生失败<sup>[16-17]</sup>。

中枢神经或周围神经损伤后神经元内 RhoA 表达量增加并被激活<sup>[6,18]</sup>。Kang 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 小鼠脊髓横断伤后 RhoA 在脊髓神经元与胶质细胞中的表达量均明显增加, RhoA 在损伤后的不同时间、部位以及薄壁组织细胞中的表达量有所不同。RhoA/ROCK 信号通路的激活被认为是受损神经再生能力低下的一个关键性因素。近年来, 抑制 RhoA 及其下游信号分子已经成为促进中枢或周围神经损伤后结构与功能修复的一个重要策略<sup>[20]</sup>, 如 Joshi 等<sup>[21]</sup> 通过向小鼠受损的坐骨神经中注射 ROCK 的特异性抑制剂 Y27632, 发现运动神经元的再生效果要明显好于感觉神经元。Zhang 等<sup>[22]</sup> 也曾经将 RhoA 的特异性抑制剂 CT04 与自聚合肽纳米纤维支架联合治疗全横断性脊髓损伤, 发现 CT04 能显著促进神经再生。

## 2 PTEN信号通路

PTEN 是由人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN) 表达的蛋白, 是一个双重特异性蛋白酪氨酸磷酸酶, 并可以使磷脂酰肌醇 (-3) 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 催化产物第二信使 PI (3,4,5) P3 第三位的磷酸基团去磷酸化。

近年来的研究发现, PTEN 与神经元的损伤与再生有密切关系。在大鼠短暂性局灶脑缺血模型中, 伴随着凋亡脑细胞的增加, PTEN 表达量逐渐增加<sup>[23]</sup>。在大鼠脊髓半切伤模型中, 同样观察到了类似的结果<sup>[24]</sup>。在大鼠视神经牵拉伤模型中, PTEN 的表达随着节细胞凋亡的进展而逐渐增加, 损伤后 7~9 d 后内核层 PTEN 的表达量达到最大值<sup>[25]</sup>。在大鼠背根节受损前 3 d 内, PTEN 的 mRNA 水平显著升高<sup>[26]</sup>。这表明无论在 CNS 还是 PNS 中, 损伤神经元的再生伴随着 PTEN 表达的下调, 因此, PTEN 可能是抑制神经元再生的一个重要因素。

PTEN 在损伤神经元内的高表达被认为是神经元凋亡及再生能力低下的主要原因之一。在缺血性脑损伤模型中, 抑制 PTEN 的磷酸化可增加 AKT 及 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic AMP response element binding protein, CREB) 的表达, 进而引起细胞色素 C 与 Bcl-2 的表达增加, 同时 Bax 表达减少, 从而启动抗细胞凋亡机制, 发挥保护脑组织的作用。

用<sup>[27]</sup>。如果用 RNA 干扰技术下调海马神经元 PTEN 的表达同样可以抑制甲基-D-天门冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptors, NMDAR) 的表达, 避免细胞内钙超载, 从而抑制缺血性神经元死亡<sup>[28]</sup>。在脊髓损伤模型与视神经损伤模型的研究中还发现, PTEN 可以通过 AKT/mTOR/p70S6K 途径影响神经再生。PTEN 通过其 N 端的脂质磷酸酶催化 PIP3 脱磷酸生成 PIP2, AKT 无法被激活, AKT 下游的 mTOR 亦无法被激活。因此, mTOR 下游重要的效应器——p70 核糖体 S6 蛋白激酶 (p70S6K) 含量下降, 继而 S6 减少, 会导致含有 5'-TOR (5'-terminal oligopyrimidine tract) 的一类 mRNA 的翻译效率明显下降, 从而抑制神经再生<sup>[29-30]</sup>。Liu 等<sup>[31]</sup>发现在神经系统的发育过程中, 伴随着神经元内 mTOR 的表达下调, 皮质脊髓束的再生能力逐渐下降, mTOR 表达的下调也是导致皮质脊髓束再生失败的重要原因。他们通过条件性敲除 *pten* 基因, 从而使 mTOR 表达上调, 结果有效促进了损伤的皮质脊髓束的生长。另有研究发现, 视神经损伤的野生型小鼠其视网膜节细胞内 mTOR 含量很低, 通过慢病毒转染使之无法表达 PTEN 蛋白的小鼠视网膜节细胞中 mTOR 含量明显高于对照组, 并且视网膜节细胞轴突再生的情况也明显优于对照组, 这表明通过抑制或敲除 PTEN 蛋白的表达有助于促进轴突再生<sup>[30,32]</sup>。

有意思的是, Christie 等<sup>[33]</sup>发现在 PNS 中 PTEN 与 mTOR 的关系不大, 而是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路影响神经再生。虽然与 CNS 的作用机制不同, 体内外实验均显示抑制 PTEN 同样可显著促进 PNS 损伤后的神经再生。

### 3 Notch 信号通路

Notch 信号通路广泛存在于从低等到高等动物的各类细胞, 可调节细胞、组织、器官的分化和发育。Notch 是一种相对分子质量约为  $3 \times 10^5$  的跨细胞膜受体。在脊椎动物中有 4 个 Notch 同源基因 (Notch1~4), 并表达相应的 4 种受体<sup>[34]</sup>。以往的研究提示, Notch 信号通路对神经发生和再生均有抑制作用。

目前关于 Notch 与神经再生的关系研究主要在 CNS 中完成, 它与 PNS 神经再生的关系尚不清楚。根据已知的研究, Notch 在 CNS 神经元可通过作用于核转录因子- $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 抑制神经再生。NF- $\kappa$ B 是广泛存在于各类

细胞中的一种多向性调节分子。当 NF- $\kappa$ B 被激活时可与核内靶基因结合, 诱导轴突生长相关蛋白的表达, 促进轴突生长<sup>[35]</sup>。但是, CNS 损伤后, Notch 的表达上调可以通过 I $\kappa$ B- $\alpha$  信号通路抑制 NF- $\kappa$ B 的表达, 从而达到 Notch 抑制神经元再生的作用<sup>[36]</sup>。El Bejjani 和 Hammarlund<sup>[37]</sup>在秀丽隐杆线虫还发现, Notch 在神经元内可结合金属蛋白酶 ADAM10/sup-17 与  $\gamma$ -分泌酶。它们形成复合物后, Notch 蛋白的胞内部分 (Notch intracellular domain, NICD) 被释放入细胞质再进入细胞核内发挥转录因子作用, 抑制神经元的再生。

### 4 SOCS3 信号通路

细胞因子信号抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 家族是一类对细胞因子信号通路具有负反馈调节作用的蛋白质分子。SOCS 对神经系统生理病理条件下的反应调节至关重要, 诸如神经系统的发育、分化以及损伤后再生。目前已发现 SOCS 家族有 8 个成员: SOCS1~7 和 CIS (cytokine inducible SH2)。在神经系统中研究较多的是 SOCS1、SOCS2 及 SOCS3, 其中 SOCS1 对脑细胞具有保护作用<sup>[38]</sup>, SOCS2 能促进神经突起的生长<sup>[39]</sup>, 而 SOCS3 可以阻断多种对轴突再生有促进作用的细胞因子 (如 JAK-STAT、gp130), 近来被认为是抑制神经再生的重要信号分子<sup>[40]</sup>。如果条件性基因敲除视网膜节细胞 *socs3* 基因, 可发现视神经损伤导致的节细胞死亡率明显低于野生型动物, 而再生能力却明显增强<sup>[41]</sup>。在大鼠视神经损伤修复模型玻璃体内注入 SOCS3 过表达腺相关病毒载体, 则会导致视网膜节细胞再生能力几乎完全丧失<sup>[42]</sup>。Sun 等<sup>[43]</sup>通过条件性敲除大鼠视网膜节细胞的 *pten* 基因和 *socs3* 基因, 发现双基因敲除动物的轴突再生持续时间以及再生水平均好于单一基因敲除, 双基因敲除不仅能激活与再生有关的多种基因, 同时会使损伤后神经元内其他基因的表达维持在比较正常的生理水平。

目前 SOCS3 对神经元再生的抑制作用的具体机制仍然没有完全阐明, 但已知的信号通路主要有以下 2 种: 一是 SOCS3 通过抑制 JAK/STAT3 信号通路抑制轴突再生。JAKs (Janus kinase, Janus 激酶) 是一类胞质内可溶性酪氨酸蛋白激酶, STATs (signal transducer and activator of transcription, 信号转导子与转录激活子) 是一种能与靶基因调控区 DNA 结合的胞浆蛋白家族, 它与酪氨酸磷酸化信号偶联, 发挥转录调控作用。JAK 的激活要通过与 gp130 的



结合才能实现。激活 JAK2/STAT3 信号通路能促进神经胶质细胞的增生<sup>[44-45]</sup>, 有利于神经和血管的形成<sup>[46]</sup>。SOCS3 可与 gp130 竞争性结合 JAK, 且 SOCS3 与 JAK 的亲合力高于 gp130, 同时 JAK 结构改变, 所以下游的 STAT3 无法被激活, 从而抑制神经元再生<sup>[47-48]</sup>。二是 SOCS3 通过抑制 mTOR 的表达抑制轴突再生。SOCS3 首先通过与 gp130 结合抑制 JAK 的激活, 进一步抑制 AKT 的激活, 位于 AKT 下游的 mTOR 亦无法被激活, 最终抑制神经元再生<sup>[49]</sup>。

## 5 KLFs信号通路

锌指样核转录因子 4 (kruppel-like transcription factor4, KLF4) 是 KLF 家族的成员之一, 人 KLF4 的基因定位于 9q31, 编码的 KLF4 蛋白相对分子质量约为  $5.5 \times 10^4$ , 包含 513 个氨基酸残基<sup>[50]</sup>。以往关于 KLF 分子机制的研究主要集中于增殖型细胞, 而 KLF 在有丝分裂后的细胞 (如神经元) 中的作用却知之甚少。目前已知至少有 15 种 KLF 家族成员表达于神经元当中, 因此, 研究 KLF 在神经系统内的分子机制将有助于理解其对轴突损伤修复的调节作用。Goldberg 和 Apará<sup>[51]</sup> 发现在大鼠视神经牵拉伤模型中, 当 KLF-6 与 KLF-7 表达过量时会促进神经元生长, 而 KLF-4 与 KLF-9 表达过量时会抑制神经元生长。当 KLF-4 或者 KLF-9 存在时, KLF-6 与 KLF-7 无法发挥促进神经元再生的作用, 但是即使当 KLF-6 与 KLF-7 同时过表达时, KLF-4 依然可以发挥抑制神经元再生的作用。这也暗示了在成年动物的神经系统内, KLFs 家族的成员是通过一个复杂的信号网络来发挥相应的生理作用, 其中抑制生长的 KLFs 可能发挥了主导作用。关于 KLFs 抑制神经再生的机制目前也还不是太清楚。Qin 等<sup>[52]</sup> 的研究提示, KLF4 的表达下调有利于损伤后成年视网膜神经节细胞轴突再生的机制可能也与 JAK/STAT3 通路有关。他们的实验显示, KLF4 是通过磷酸化 STAT3 的 Y705 位点使 STAT3 失活, 从而发挥抑制视网膜神经节轴突再生的作用。

近年来, 虽然关于神经元内再生能力的分子机制的研究颇多, 也取得了一些突破性的进展, 但由于影响轴突再生的细胞内信号转导机制错综复杂, 至今仍有许多未阐明之处。相信必定还有新的信号通路会不断被发现。随着神经元内各个信号通路之间相互关系研究的深入, 可以针对抑制神经元再生的信号分子作为治疗靶点, 为促进临床神经损伤修

复提供新的治疗策略。

## [参 考 文 献]

- [1] Ring D. Symptoms and disability after major peripheral nerve injury. *Hand Clin*, 2013, 29: 421-5
- [2] Takeuchi K, Yoshioka N, Higa OS, et al. Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. *Nat Commun*, 2013, 4: 2740
- [3] Sezer N, Akkus S, Ugurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury. *World J Orthop*, 2015, 6: 24-33
- [4] Po MD, Calarco JA, Zhen M. Releasing the inner inhibition for axon regeneration. *Neuron*, 2012, 73: 207-9
- [5] Gallo G, Letourneau PC. Regulation of growth cone actin filaments by guidance cues. *J Neurobiol*, 2004, 58: 92-102
- [6] Fujita Y, Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system. *Front Neurosci*, 2014, 8: 338
- [7] Shi J, Wu X, Surma M, et al. Distinct roles for ROCK1 and ROCK2 in the regulation of cell detachment. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e483
- [8] Iizuka M, Kimura K, Wang S, et al. Distinct distribution and localization of Rho-kinase in mouse epithelial, muscle and neural tissues. *Cell Struct Funct*, 2012, 37: 155-75
- [9] Iizuka M, Kimura K, Wang S, et al. Distinct distribution and localization of Rho-kinase in mouse epithelial, muscle and neural tissues. *Cell Struct Funct*, 2012, 37: 155-75
- [10] Zhou Z, Meng Y, Asrar S, et al. A critical role of Rho-kinase ROCK2 in the regulation of spine and synaptic function. *Neuropharmacology*, 2009, 56: 81-9
- [11] Guan R, Xu X, Chen M, et al. Advances in the studies of roles of Rho/Rho-kinase in diseases and the development of its inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2013, 70: 613-22
- [12] Mittal N, Roberts K, Pal K, et al. Select G-protein-coupled receptors modulate agonist-induced signaling via a ROCK, LIMK, and  $\beta$ -arrestin 1 pathway. *Cell Rep*, 2013, 5: 1010-21
- [13] Wang T, Wu X, Yin C, et al. CRMP-2 is involved in axon growth inhibition induced by RGMa *in vitro* and *in vivo*. *Mol Neurobiol*, 2013, 47: 903-13
- [14] Hsieh SH, Ferraro GB, Fournier AE. Myelin-associated inhibitors regulate cofilin phosphorylation and neuronal inhibition through LIM kinase and Slingshot phosphatase. *J Neurosci*, 2006, 26: 1006-15
- [15] Gallo RM, Khan MA, Shi J, et al. Regulation of the actin cytoskeleton by Rho kinase controls antigen presentation by CD1d. *J Immunol*, 2012, 189: 1689-98
- [16] Arimura N, Inagaki N, Chihara K, et al. Phosphorylation of collapsin response mediator protein-2 by Rho-kinase. Evidence for two separate signaling pathways for growth cone collapse. *J Biol Chem*, 2000, 275: 23973-80
- [17] Mimura F, Yamagishi S, Arimura N, et al. Myelin-associated glycoprotein inhibits microtubule assembly by a Rho-kinase-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2006, 281: 15970-9
- [18] Cheng C, Webber CA, Wang J, et al. Activated RHOA and peripheral axon regeneration. *Exp Neurol*, 2008, 212: 358-69
- [19] Kang X, Wen J, Wang X, et al. Temporal and spatial

- pattern of RhoA expression in injured spinal cord of adult mice. *J Southern Med Univ*, 2013, 33: 463-8
- [20] Palazzolo G, Horvath P, Zenobi-Wong M. The flavonoid isoquercitrin promotes neurite elongation by reducing RhoA activity. *PLoS One*, 2012, 7: e49979
- [21] Joshi AR, Bobylev I, Zhang G, et al. Inhibition of Rho-kinase differentially affects axon regeneration of peripheral motor and sensory nerves. *Exp Neurol*, 2015, 263: 28-38
- [22] Zhang W, Zhan X, Gao M, et al. Self assembling peptide nanofiber scaffold enhanced with RhoA inhibitor CT04 improves axonal regeneration in the transected spinal cord. *J Nanomaterials*, 2012, doi:10.1155/2012/724857
- [23] Chen Y, Luo C, Zhao M, et al. Administration of a PTEN inhibitor BPV(pic) attenuates early brain injury via modulating AMPA receptor subunits after subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 131-6
- [24] Ohtake Y, Park D, Abdul-Muneer PM, et al. The effect of systemic PTEN antagonist peptides on axon growth and functional recovery after spinal cord injury. *Biomaterials*, 2014, 35: 4610-26
- [25] 秦怀宇. PTEN和P-PTEN在部分性视神经夹挫伤模型的视网膜中的表达[D]. 长沙: 中南大学, 2007
- [26] Christie KJ, Webber CA, Martinez JA, et al. PTEN inhibition to facilitate intrinsic regenerative outgrowth of adult peripheral axons. *J Neurosci*, 2010, 30: 9306-15
- [27] Choi YC, Lee JH, Hong KW, et al. 17  $\beta$ -estradiol prevents focal cerebral ischemic damages via activation of Akt and CREB in association with reduced PTEN phosphorylation in rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004, 18: 547-57
- [28] Ning K, Pei L, Liao M, et al. Dual neuroprotective signaling mediated by downregulating two distinct phosphatase activities of PTEN. *J Neurosci*, 2004, 24: 4052-60
- [29] Liu G, Detloff MR, Miller KN, et al. Exercise modulates microRNAs that affect the PTEN/mTOR pathway in rats after spinal cord injury. *Exp Neurol*, 2012, 233: 447-56
- [30] Park KK, Liu K, Hu Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway. *Science*, 2008, 322: 963-6
- [31] Liu K, Lu Y, Lee JK, et al. PTEN deletion enhances the regenerative ability of adult corticospinal neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 1075-81
- [32] Park KK, Liu K, Hu Y, et al. PTEN/mTOR and axon regeneration. *Exp Neurol*, 2010, 223: 45-50
- [33] Christie KJ, Webber CA, Martinez JA, et al. PTEN inhibition to facilitate intrinsic regenerative outgrowth of adult peripheral axons. *J Neurosci*, 2010, 30: 9306-15
- [34] Sprinzak D, Lakhanpal A, Lebon L, et al. Cis-interactions between Notch and Delta generate mutually exclusive signalling states. *Nature*, 2010, 465: 86-90
- [35] Konig HG, Fenner BJ, Byrne JC, et al. Fibroblast growth factor homologous factor 1 interacts with NEMO to regulate NF- $\kappa$ B signaling in neurons. *J Cell Sci*, 2012, 125: 6058-70
- [36] Osipo C, Golde TE, Osborne BA, et al. Off the beaten pathway: the complex cross talk between Notch and NF- $\kappa$ B. *Lab Invest*, 2008, 88: 11-7
- [37] El Bejjani R, Hammarlund M. Notch signaling inhibits axon regeneration. *Neuron*, 2012, 73: 268-78
- [38] Lee YS, Amadi-Obi A, Yu CR, et al. Retinal cells suppress intraocular inflammation (uveitis) through production of interleukin-27 and interleukin-10. *Immunology*, 2011, 132: 492-502
- [39] Goldshmit Y, Walters CE, Scott HJ, et al. SOCS2 induces neurite outgrowth by regulation of epidermal growth factor receptor activation. *J Biol Chem*, 2004, 279: 16349-55
- [40] Newbern JM, Shoemaker SE, Snider WD. Taking off the SOCS: cytokine signaling spurs regeneration. *Neuron*, 2009, 64: 591-2
- [41] Smith PD, Sun F, Park KK, et al. SOCS3 deletion promotes optic nerve regeneration *in vivo*. *Neuron*, 2009, 64: 617-23
- [42] Hellstrom M, Muhling J, Ehlert EM, et al. Negative impact of rAAV2 mediated expression of SOCS3 on the regeneration of adult retinal ganglion cell axons. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46: 507-15
- [43] Sun F, Park KK, Belin S, et al. Sustained axon regeneration induced by co-deletion of PTEN and SOCS3. *Nature*, 2011, 480: 372-5
- [44] Elsaeidi F, Bembem MA, Zhao XF, et al. Jak/Stat signaling stimulates zebrafish optic nerve regeneration and overcomes the inhibitory actions of Socs3 and Sfpq. *J Neurosci*, 2014, 34: 2632-44
- [45] Ferguson TA, Son YJ. Extrinsic and intrinsic determinants of nerve regeneration. *J Tissue Eng*, 2011, 2: 1-13
- [46] Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, et al. Secretoneurin promotes neuroprotection and neuronal plasticity via the Jak2/Stat3 pathway in murine models of stroke. *J Clin Invest*, 2008, 118: 133-48
- [47] Shi J, Wei L. Regulation of JAK/STAT signalling by SOCS in the myocardium. *Cardiovasc Res*, 2012, 96: 345-7
- [48] 许晓光, 赵大文, 刘用楫, 等. SOCS3通过抑制STAT3抑制受损伤大鼠初级感觉神经元生长. *解剖科学进展*, 2010, 16: 214-9
- [49] Memmott RM, Dennis PA. Akt-dependent and -independent mechanisms of mTOR regulation in cancer. *Cell Signal*, 2009, 21: 656-64
- [50] Moore DL, Apará A, Goldberg JL. Kruppel-like transcription factors in the nervous system: novel players in neurite outgrowth and axon regeneration. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 47: 233-43
- [51] Goldberg J, Apará A. Molecular mechanisms of the suppression of axon regeneration by KLF transcription factors. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1418
- [52] Qin S, Zou Y, Zhang C. Cross-talk between KLF4 and STAT3 regulates axon regeneration. *Nat Commun*, 2013, 4: 2633