

• 论 著 •      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.001

网络首发    [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210529.1859.008.html\(2021-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210529.1859.008.html(2021-05-31))

# RGMa 通过 Rho 激酶调控 EAE 小鼠 IL-27 的表达和神经功能<sup>\*</sup>

牟春地<sup>1,2</sup>, 燕伟平<sup>3</sup>, 余 刚<sup>2</sup>, 秦新月<sup>2</sup>, 冯金洲<sup>2△</sup>

(1. 重庆市綦江区人民医院神经内科 401420; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016;  
3. 山东省广饶县人民医院神经内科, 山东东营 257300)

**[摘要]** **目的** 探讨排斥性导向分子 a(RGMa)对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠神经功能的影响,以及 RGMa 调控 IL-27 的相关分子机制。**方法** C57BL/6 小鼠分为正常对照组,EAE 模型组,RGMa RNAi 组(rAd5-shRNA-RGMa 重组腺病毒),空载体对照组(空载体 rAd5-HK 重组腺病毒),Rho 激酶抑制剂组和 PBS 组,每组 10 只。除正常对照组外均构建 EAE 小鼠模型,每天行神经功能评分评价小鼠神经功能,造模当天记做免疫第 0 天,免疫 12 d 后对 RGMa RNAi 组、空载体对照组、Rho 激酶抑制剂组及 PBS 组分别给予 rAd5-shRNA-RGMa 重组腺病毒[(2.51×10<sup>10</sup>)pfu/mL,6 μL]、空载体 rAd5-HK 重组腺病毒[(2.51×10<sup>10</sup>)pfu/mL,6 μL]、Rho 激酶特异性抑制剂 Y-27632(按体质量 10 mg/kg)、等体积 PBS 干预,正常对照组及 EAE 模型组无其他干预。免疫 18 d 后行 Western blot 检测血清 RGMa 及 Rho 激酶的表达水平,ELISA 检测血清 IL-27 的表达。**结果** Western blot 结果显示 RGMa RNAi 组小鼠 RGMa 及 Rho 激酶表达较 EAE 模型组显著降低(0.07±0.01 vs. 0.58±0.09,*P*<0.001;42.98±5.69 vs. 66.74±8.35,*P*=0.027)。神经功能评分示 RGMa RNAi 组小鼠起病时间较 EAE 模型组及空载体对照组明显推迟,神经功能损伤明显减轻(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。ELISA 结果显示,与 EAE 模型组(1 145.36±134.45)比较,RGMa RNAi 组(658.46±83.41,*P*=0.004)及 Rho 激酶抑制剂组(804.45±133.90,*P*=0.019)IL-27 表达水平显著降低,与 PBS 组(1 060.73±104.54)比较,Rho 激酶抑制剂组 IL-27 表达水平显著降低(*P*=0.022)。**结论** 特异性抑制 EAE 小鼠 RGMa 可显著缓解其神经功能损伤,抑制 IL-27 的表达水平,这一作用可通过 Rho 激酶介导。

**[关键词]** 多发性硬化;实验性自身免疫性脑脊髓炎;RGMa;Rho 激酶;白介素-27  
**[中图法分类号]** R744.51      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3421-05

## RGMa regulates IL-27 expression and neural function in EAE mice through Rho kinase<sup>\*</sup>

MOU Chundi<sup>1,2</sup>, YAN Weiping<sup>3</sup>, YU Gang<sup>2</sup>, QIN Xinyue<sup>2</sup>, FENG Jinzhou<sup>2△</sup>

(1. Department of Neurology, People's Hospital of Qijiang District, Chongqing 401420, China;  
2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China; 3. Department of Neurology, People's Hospital of Guangrao County, Dongying, Shandong 257300, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of rejection guide molecule a (RGMa) on the neurological function of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice, and the related molecular mechanism of RGMa regulating IL-27. **Methods** C57BL/6 mice were divided into the normal control group, the EAE model group, the RGMa RNAi group (rAd5-shRNA-RGMa recombinant adenovirus), empty vector control group (empty vector rAd5-HK recombinant adenovirus), the Rho kinase inhibitor group and the PBS group (*n*=10 per group). Except for the normal control group, EAE mouse models were constructed in the other groups. The neurological function scores were recorded every day to evaluate the neurological function of mice. The day of modeling was recorded as the 0th day of immunization. 12 days after immunization, the RGMa RNAi group, the empty vector control group, the Rho kinase inhibitor group and the PBS group were given rAd5-shRNA-RGMa [(2.51×10<sup>10</sup>)pfu/mL, 6 μL], empty vector rAd5-HK [(2.51×10<sup>10</sup>)pfu/mL, 6 μL], Rho kinase specific inhibitor Y-27632 (10 mg/kg) and equal volume of PBS intervention, respectively. Western blot

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81701191);重庆市教委科学技术研究项目(KJ1600210)。 作者简介:牟春地(1987—),主治医师,硕士,主要从事中枢神经系统脱髓鞘疾病研究。 △ 通信作者,E-mail:fengjinzhou@hotmail.com。

was performed to detect the expression levels of serum RGMa and Rho kinase at 18 days after immunization, and the expression of serum IL-27 was detected by ELISA. **Results** Western blot results showed that the expression levels of RGMa and Rho kinase in the RGMa RNAi group were significantly lower than that of the EAE model group ( $0.07 \pm 0.01$  vs.  $0.58 \pm 0.09$ ,  $P < 0.001$ ;  $42.98 \pm 5.69$  vs.  $66.74 \pm 8.35$ ,  $P = 0.027$ ). The neurological function score results showed that the onset of disease attack time of mice in the RGMa RNAi group was significantly delayed and the neurological damage was significantly alleviated when compared with the empty vector control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). ELISA results showed that, IL-27 expression level in the RGMa RNAi group ( $658.46 \pm 83.41$ ,  $P = 0.004$ ) and the Rho kinase inhibitor group ( $804.45 \pm 133.90$ ,  $P = 0.022$ ) was significantly reduced, when compared with the EAE model group ( $1\,145.36 \pm 134.45$ ). The expression level of IL-27 in the Rho kinase inhibitor group was significantly reduced ( $P = 0.022$ ), when compared with the PBS group ( $1\,060.73 \pm 104.54$ ). **Conclusion** The specific inhibition of RGMa in EAE mice can significantly alleviate the neurological damage and inhibit the expression of IL-27, which probably mediates through Rho-kinase.

**[Key words]** multiple sclerosis; experimental autoimmune encephalomyelitis; repulsive guidance molecule; Rho-kinase; IL-27

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统自身免疫性疾病,特征性病理改变包括白质脱髓鞘、炎性细胞浸润、轴突破坏等。MS 病程反复发作,是 30 岁以下年轻人最常见的致残性神经系统疾病,常导致永久性躯体功能残疾<sup>[1]</sup>。实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型是研究 MS 炎性反应与免疫等病理生理过程常用的经典动物模型。

最近研究表明排斥性导向分子 a(repulsive guidance molecule a, RGMa)在 MS 的病理过程具有重要作用。采用 RGMa 特异性抗体抑制 RGMa 的表达能够促进小鼠的轴突和髓鞘再生,减少小胶质细胞激活面积,促进神经功能恢复<sup>[2-3]</sup>,但具体作用机制仍未完全明确。白细胞介素-27(IL-27)是近年来新发现的 IL-12 家族成员,在自身免疫疾病和宿主抗感染过程中起重要作用<sup>[4]</sup>。笔者团队前期研究发现 IL-27 表达在 EAE 小鼠显著升高,而且抑制 IL-27 的表达能够显著缓解 EAE 小鼠的神经功能损伤程度<sup>[5]</sup>。本研究旨在通过 EAE 小鼠模型,利用特异性 RNA 干扰分子抑制 RGMa 的表达,探讨 RGMa 对 EAE 小鼠神经功能的影响及通过 Rho 激酶调控 IL-27 的相关分子机制,为 MS 的临床治疗提供新的思路 and 理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

雌性 C57BL/6 小鼠(8~10 周)购自重庆医科大学实验动物中心,饲养于重庆医科大学附属第一医院动物实验中心空气层流饲养室(不限食物与水的摄入)。所有小鼠在相同环境下喂养,饲养环境温度  $18 \sim 28^\circ\text{C}$ ,相对湿度  $40\% \sim 80\%$ ,每天喂养正常鼠粮。饲养及实验过程符合《实验室动物饲养和使用

条例》。

#### 1.1.2 主要试剂

RGMa RNAi 重组腺病毒 rAd5-shRNA-RGMa 及空载体重组腺病毒 rAd5-HK(中国武汉晶赛生物工程技术有限公司),Rho 激酶特异性抑制剂 Y-27632、完全福氏佐剂(美国 FCA 公司)、MOG31-55 多肽(美国 Sigma 公司),RGMa 多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司),Rho 激酶多克隆抗体(美国 CST 公司),IL-27 ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司),卡介苗(中国生物制品研究所),百日咳菌液由重庆市渝中区疾病预防控制中心赠送。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 EAE 模型建立及干预

MOG31-55 多肽用 PBS( $0.01\text{ mol/mL}$ , pH7.2)稀释至  $3.0\text{ mg/mL}$  后,与等体积 CFA 混合成乳浊液,于小鼠四肢皮下注射免疫( $0.2\text{ mL/只}$ )。免疫当天记做第 0 天,分别于免疫后 0 h 和 48 h 腹腔注射百日咳菌液( $15\text{ }\mu\text{g/kg}$ )<sup>[6]</sup>,每天观察小鼠体重、症状及神经功能评分,评估 EAE 建模情况。由神经功能评分确定造模是否成功,评分大于 0 分记为造模成功(参见 1.2.3 部分),至免疫后第 10 天神神经功能评分仍为 0 分的小鼠视为建模失败不再纳入研究。

#### 1.2.2 分组

正常对照组常规饲养,无任何干预处理;造模小鼠在免疫后 12 d 分为 EAE 模型组、空载体对照组、rAd5-shRNA-RGMa 组(RGMa RNAi 组)、Rho 激酶抑制剂组和 PBS 组,每组 10 只。EAE 模型组仅造模,无其他特殊处理,RGMa RNAi 组和空载体对照组分别于造模后 12 d<sup>[7]</sup>给予侧脑室内立体定位注射重组腺病毒 rAd5-shRNA-RGMa 及空载体重组腺病毒 rAd5-HK,转染滴度( $2.51 \times 10^{10}\text{ pfu/mL}$ ,  $6\text{ }\mu\text{L}$ )参

照笔者前期实验结果<sup>[8]</sup>。Rho 激酶抑制剂组造模后给予 Rho 激酶特异性抑制剂 Y-27632(按体重 10 mg/kg<sup>[9]</sup>),PBS 组给予相同体积的 PBS。除观察神经功能评分的小鼠,其余在免疫后第 18 天麻醉处死后取脊髓组织。

1.2.3 神经功能评分

EAE 模型组、RGMa RNAi 组及空载体对照组(5 只/组)在免疫当天及免疫后每天进行神经功能评分,连续观察 21 d。采用通用的 5 分评分法:0 分,正常,无发病;1 分,动物尾无力;2 分,双后肢无力;3 分,双后肢麻痹;4 分,双后肢加前肢瘫痪;5 分,濒死状态或死亡。症状介于两级之间则分别记作 0.5、1.5、2.5、3.5、4.5 分。评分越高代表神经功能损伤程度越重。首次观察到评分大于 0.5 分记做起病,根据 EAE 小鼠神经功能先加重后逐渐恢复的自然病程,评分最高时记做神经功能损伤最高峰。

1.2.4 Western blot 检测脊髓 RGMa 和 Rho 激酶表达水平

正常对照组及免疫后 18 d 的各组小鼠腹腔麻醉,断头迅速取新鲜脊髓组织,提取全蛋白 20 μg 上样进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),恒压(浓缩胶 80 V,分离胶 100 V)分离蛋白,转膜,5%脱脂奶粉封闭,4℃孵一抗过夜,第 2 天复温、TBST 漂洗、孵二抗、TBST 漂洗后凝胶成像仪成像,结果用 Quantity One 软件进行图像条带灰度值分析,以目的蛋白条带灰度值/β-actin 条带灰度值表示目的蛋白相对表达水平。

1.2.5 ELISA 检测各组小鼠血清 IL-27 的表达

正常对照组、EAE 模型组、空载体对照组、RGMa RNAi 组、Rho 激酶抑制剂和 PBS 组免疫后第 18 天收集小鼠静脉血,按照 ELISA 试剂盒说明书,最终所得孔板使用酶标仪在 450 nm 波长处测得各标本孔吸光度(A)值,根据标准品浓度与 A 值绘制标准曲线,通过各样本 A 值计算出样本对应浓度(pg/mL),每组实验重复 3 次取平均值。

1.2.6 苏木素-伊红(HE)染色

4 μm 石蜡切片通过梯度二甲苯和乙醇依次脱蜡至水,苏木素染色 3~8 min,自来水冲洗,1%的盐酸乙醇分化,0.6%氨水返蓝,流水冲洗后入伊红染液中染色 1~3 min,再依次梯度乙醇及二甲苯脱水透明,封片后显微镜镜检,图像采集分析。炎性细胞浸润程度分级依据文献<sup>[10]</sup>。

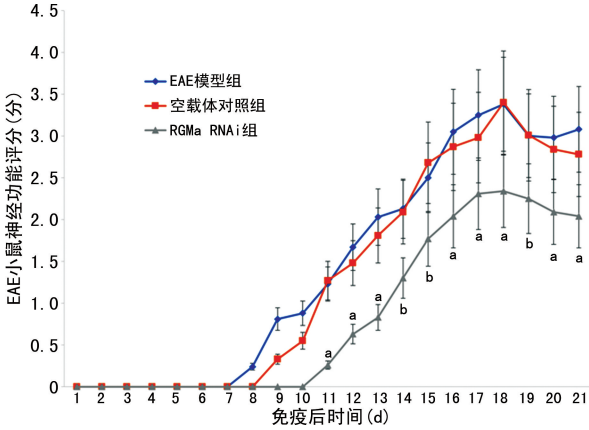
1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。对数据进行正态性和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间两两比较采用 Bonferroni 检验或 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

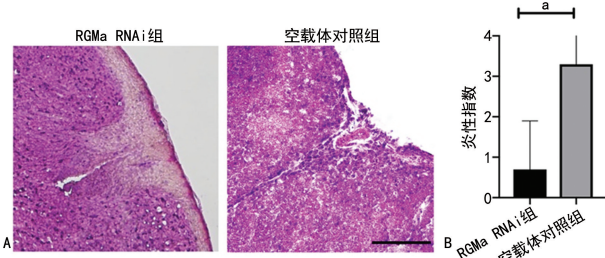
2.1 各组神经功能评分比较

对 EAE 模型组、RGMa RNAi 组及空载体对照组进行神经功能评分。EAE 模型组小鼠自于免疫后第 8 天起病,神经功能损伤逐渐加重,约免疫后第 18 天神经功能损伤达最高峰。空载体对照组于免疫后第 9 天起病,免疫后第 18 天达病情最高峰,与 EAE 模型组相似。而 RGMa RNAi 组于免疫后第 12 天起病,免疫后第 18 天病情达最高峰。与前两组比较起病时间明显推迟,神经功能评分明显降低,神经功能损伤明显减轻,见图 1;同时 HE 染色结果也显示 RGMa RNAi 组脊髓前角炎性细胞浸润程度较空载体对照组明显减轻(炎性指数  $0.72 \pm 0.25$  vs.  $3.37 \pm 0.81$ ,  $P = 0.002$ ),见图 2。



<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 EAE 模型组比较。

图 1 各组 EAE 小鼠神经功能损伤程度( $n = 5$ )



A. HE 染色; B. 炎性指数; <sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与空载体对照组比较。

图 2 颈髓前角炎性细胞浸润及炎性指数评分

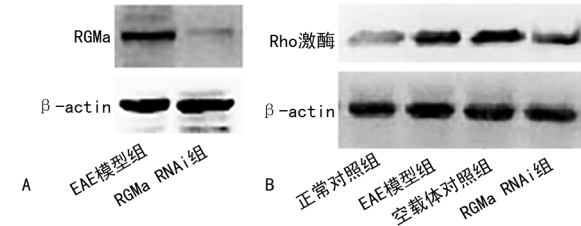
2.2 Western blot 示 EAE 小鼠 RGMa 表达水平

与 EAE 模型组( $0.58 \pm 0.09$ )比较, RGMa RNAi 组( $0.07 \pm 0.01$ ) RGMa 相对表达水平明显降低( $P < 0.001$ ),见图 3A。

2.3 各组小鼠 Rho 激酶表达水平比较

与正常对照组( $18.23 \pm 2.60$ )小鼠比较, EAE 模型组( $66.74 \pm 8.35$ ) Rho 激酶相对表达水平显著升高( $P = 0.038$ ),空载体对照组( $73.02 \pm 12.47$ ) Rho 激酶表达与 EAE 模型组比较无明显差异,而 RGMa RNAi 组( $42.98 \pm 5.69$ ) Rho 激酶相对表达水平较 EAE 模型组明显降低( $P = 0.027$ ),见图 3B。

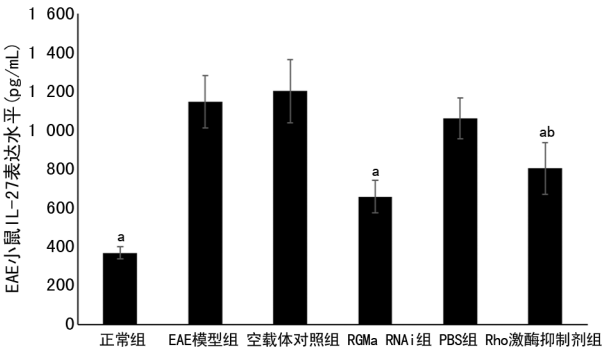




A:RGMa;B:Rho 激酶。  
图 3 Western blot 检测 RGMa 和 Rho 激酶的表达水平

2.4 各组小鼠 IL-27 表达比较

EAE 模型组( $368.98 \pm 30.85$ )免疫后第 18 天 IL-27 表达水平与正常对照组( $1\,145.36 \pm 134.45$ )比较显著升高( $P < 0.001$ )。与 EAE 模型组比较。空载体对照组( $1\,200.90 \pm 163.27$ ,  $P = 0.100$ )IL-27 表达水平亦较高,但差异无统计学意义( $P = 0.010$ ),而 RGMa RNAi 组( $658.46 \pm 83.41$ ,  $P = 0.004$ )及 Rho 激酶抑制剂组( $804.45 \pm 133.90$ ,  $P = 0.022$ )IL-27 的表达较 EAE 模型组显著降低;与 PBS 组( $1\,060.73 \pm 104.54$ )比较,Rho 激酶抑制剂组 IL-27 表达显著降低( $P = 0.022$ ),见图 4。



a:  $P < 0.01$ , 与 EAE 模型组比较; b:  $P < 0.05$ , 与 PBS 组比较。  
图 4 ELISA 示 IL-27 表达水平

3 讨 论

MS 是以脱髓鞘、慢性炎症反应、轴突破坏为特征的中枢神经系统自身免疫性疾病,MOG 诱导的 EAE 小鼠模型是研究 MS 等中枢神经系统免疫介导的脱髓鞘病的经典动物模型。RGMa 属糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定蛋白家族,是近年来新发现的轴突再生抑制因子,目前发现其主要作为轴突再生抑制因子抑制神经损伤后的神经再生,笔者团队前期利用腺病毒介导的 RGMa RNAi 干预缺血再灌注大鼠模型,发现特异性抑制 RGMa 的表达可显著促进缺血再灌注大鼠的轴突出芽,改善神经功能损伤程度和炎症细胞浸润水平<sup>[8]</sup>,本研究同样利用 RGMa RNAi 特异性抑制 EAE 小鼠的 RGMa 表达,发现抑制 RGMa 可显著改善 EAE 小鼠的神经功能损伤程度。MURAMATSU 等<sup>[4]</sup>发现抑制 RGMa 可通过抑制 T 细胞反应抑制 MOG 诱导的 EAE 小鼠的炎症反应,促进其神经功能恢复<sup>[3]</sup>,这表明 RGMa 可作

用于 MS 免疫调节而发挥致病作用,但具体作用机制仍不明确。本研究说明 RGMa 可通过调节 EAE 小鼠的 Rho 激酶表达调控 IL-27 的表达,这可能是 RGMa 参与 MS 病理过程的重要分子机制,同时也进一步揭示了 RGMa 免疫调控作用的具体方式,但 RGMa 这一作用是通过免疫细胞还是非免疫细胞介导,尚需进一步深入探讨。

Rho 激酶作为 RGMa 及其受体 neogenin 的下游信号分子,主要抑制轴突外向性生长,介导 RGMa 的轴突抑制作用<sup>[11]</sup>。研究发现抑制 Rho 激酶激活可显著促进 MS、脊髓损伤等疾病中的神经功能恢复,提高突触可塑性<sup>[12-13]</sup>。本实验特异性抑制 RGMa 的表达后发现其下游 Rho 激酶表达水平亦明显降低,而 EAE 小鼠神经功能亦明显恢复,表明 RGMa 对 EAE 小鼠的神经抑制作用可能是通过 Rho 激酶介导的,后期尚需 Rho 激酶水平的进一步干预研究以验证其在这一通路中的具体分子机制。此外 Rho 激酶是否具有免疫调节作用尚不明确,本实验同时显示 RGMa 可以通过 Rho 激酶活性调控 IL-27 的表达水平,有助于深入明确 Rho 激酶的生物学功能和信号通路。

IL-12 细胞因子家族包括 IL-12、IL-23、IL-27 等<sup>[14]</sup>,IL-12、IL-23 等作为前炎症细胞因子在中枢神经系统的致炎性作用已被广泛证实。而 IL-27 尽管目前研究虽少有报道,但已显示出其在免疫反应调控中具有独特作用:IL-27 可诱导 Th1 细胞的分化,抑制 Th2 细胞和 Th17 细胞的发育,具有促炎与抗炎的双重特征<sup>[15]</sup>。研究发现 MS 患者的 IL-27 表达水平明显升高,星形胶质细胞、小胶质细胞及巨噬细胞等均可分泌 IL-27,与 T 淋巴细胞表面的 IL-27 受体结合介导 MS 的病理损伤。但同时亦有研究发现 IL-27 可刺激 T 细胞分泌 IL-10 从而抑制 EAE 的炎症损伤<sup>[16]</sup>。目前认为上述看似相反的结论在于研究角度是以 IL-27 作为病理性前炎症细胞因子亦或继发性宿主反应而产生的保护行为而致<sup>[14]</sup>,也间接反映了深入研究 IL-27 的生物学功能的必要性。本课题组前期利用 IL-27 受体抑制剂干预 EAE 小鼠能明显缓解中枢神经系统的炎症损伤程度和神经功能损伤<sup>[5]</sup>,同时结合本研究进一步说明 RGMa 很可能通过对 IL-27 的调控介导 EAE 小鼠的神经功能损伤,也提示在后续工作中尚需进一步开展针对 IL-27 的特异性干预措施以深入验证。

综上所述,本研究发现特异性抑制 RGMa 可促进 EAE 小鼠的神经功能恢复,这一作用可能是通过 Rho 激酶调控 IL-27 的表达而实现的。这一结论的发现有利于深入揭示 RGMa 参与中枢神经系统免疫介导的脱髓鞘病病理损伤的分子机制,同时为以 MS 为代表的中枢神经系统免疫介导的脱髓鞘病的临床治疗提

供新的思路。

# 参考文献

- [1] KAISEY M, SICOTTE N, GIESSER B. Multiple sclerosis management and reproductive changes: A guide for general neurologists[J]. *Neurol Clin Pract*, 2018, 8(2): 142-147.
- [2] DEMICHEVA E, CUI Y F, BARDWELL P, et al. Targeting repulsive guidance molecule A to promote regeneration and neuroprotection in multiple sclerosis[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(11): 1887-198.
- [3] DEMICHEVA E, CUI Y F, BARDWELL P, et al. RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis[J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 488-494.
- [4] MURAMATSU R, KUBO T, MORI M, et al. IL-27: a double agent in the IL-6 family[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193(1): 37-46.
- [5] 燕伟平, 秦新月, 黄琦, 等. 实验性自身免疫性脑脊髓膜炎小鼠中 IL-27 对 CCL5 表达的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(13): 1408-1412.
- [6] FENG J, TAO T, YAN W, et al. Curcumin inhibits mitochondrial injury and apoptosis from the early stage in EAE mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 728751.
- [7] CROXFORD J L, FELDMANN M, CHERNAJOVSKY Y, et al. Different therapeutic outcomes in experimental allergic encephalomyelitis dependent upon the mode of delivery of IL-10: a comparison of the effects of protein, adenoviral or retroviral IL-10 delivery into the central nervous system[J]. *J Immunol*, 2001, 166(6): 4124-4130.
- [8] FENG J, WANG T, LI Q, et al. RNA interference against repulsive guidance molecule A improves axon sprout and neural function recovery of rats after MCAO/reperfusion[J]. *Exp Neurol*, 2012, 238(2): 235-242.
- [9] RIKITAKE Y, KIM H H, HUANG Z, et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2251-2257.
- [10] YU J Z, DING J, MA C G, et al. Therapeutic potential of experimental autoimmune encephalomyelitis by Fasudil, a Rho kinase inhibitor[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(8): 1664-1672.
- [11] HATA K, FUJITANI M, YASUDA Y, et al. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury[J]. *J Cell Biol*, 2006, 173(1): 47-58.
- [12] HATA K, FUJITANI M, YASUDA Y, et al. RGMa inhibition proPlasticity in Multiple Sclerosis[J]. *Neuromolecular Med*, 2015, 17(4): 454-465.
- [13] CHEN C, YU J Z, ZHANG Q, et al. Role of Rho Kinase and Fasudil on Synaptic co-receptors add complexity to BMP signaling[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(6): 439-440.
- [14] LALIVE P H, KREUTZFELDT M, DEVERGNE O, et al. Increased interleukin-27 cytokine expression in the central nervous system of multiple sclerosis patients[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 144.
- [15] YOSHIDA H, HUNTER C A. The immunobiology of interleukin-27[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 417-443.
- [16] FITZGERALD D C, ZHANG G X, EL-BEHI M, et al. Suppression of autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12): 1372-1379.

(收稿日期: 2021-03-28 修回日期: 2021-06-08)