

Nogo-B 受体与动脉粥样硬化关系的研究新进展

王玉凡¹ 综述, 边云飞², 肖传实³ 审校

(1. 山西医科大学, 2. 山西医科大学第二医院心内科, 3. 山西医科大学第一医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] Nogo-B 受体; 胆固醇逆转运; 内质网应激; 血管生成

[摘要] 神经轴突生长抑制因子(Nogo), 又称为网状组织蛋白 4 (RTN-4), 主要定位于内质网, 其基因编码 Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C 三种产物。Nogo-A 和 Nogo-C 主要对中枢神经系统损伤后轴突的再生起抑制作用, 而 Nogo-B 因其分布较广泛, 除了对中枢神经系统再生产生影响外, 还参与动脉粥样硬化性疾病、血管内皮损伤和再生以及细胞凋亡等病理生理过程。神经轴突生长抑制因子受体(NgBR)是 Nogo-B 氨基端的特异性受体, NgBR 可以与 Nogo-B 相互结合或者独立发挥生物学作用。近年来研究发现 NgBR 能够参与体内胆固醇代谢, 促进胆固醇流出; 参与多萜醇的合成以及促进血管生成和内皮细胞的趋化作用等。NgBR 的生物学功能越来越受到重视, 现对 NgBR 近几年的研究作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Progress About Nogo-B Receptor

WANG Yu-Fan¹, BIAN Yun-Fei², and XIAO Chuan-Shi³

(1. Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, 3. Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Nogo-B Receptor; Reverse Cholesterol Transport; Endoplasmic Reticulum Stress; Angiogenesis

[ABSTRACT] Neurite outgrowth inhibitor (Nogo), also known as reticulon-4 (RTN-4), is mainly located in the endoplasmic reticulum, its gene encoding three kinds of products, namely Nogo-A, Nogo-B and Nogo-C. Nogo-A and Nogo-C are mainly involved in the inhibition of axonal regeneration after central nervous system injury. Because of Nogo-B's being widely distributed, it not only affects the central nervous system regeneration, but also participates in the process of atherosclerosis, vascular endothelial regeneration, repair of the tissue damage and cell apoptosis. Nogo-B receptor (NgBR) is a specific receptor of Nogo-B N-terminal, and it can interact with Nogo-B or play a biological role independently. In recent years, it has been found that NgBR can be involved in the metabolism of cholesterol, the synthesis of alcohol, and the promotion of angiogenesis and the chemotaxis of endothelial cells. The biological function of NgBR is being paid more and more attention, and the research of NgBR in recent years is reviewed.

随着冠心病发病的年轻化、数量多, 探讨它的发病机制显得尤为重要。近几年发现名为神经轴突生长抑制因子受体(Nogo-B receptor, NgBR)参与动脉粥样硬化发生发展的多个过程, 如参与体内胆固醇代谢, 促进胆固醇流出; 参与内质网应激; 参与血管内皮生成趋化等。本综述将为大家简要介绍 NgBR 近几年在动脉粥样硬化方面的研究进展, 为

冠心病的防治提供理论基础。

1 神经轴突生长抑制因子概述

神经轴突生长抑制因子(neurite outgrowth inhibitor, Nogo)的基因编码产物为 Nogo-A、Nogo-B、Nogo-C^[1], 它们共同的 C 末端与网状组织蛋白家族

[收稿日期] 2015-06-05

[修回日期] 2015-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81170198)

[作者简介] 王玉凡, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 dryfw@sina.com。边云飞, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床、心力衰竭及心律失常的诊断和治疗, E-mail 为 yunfeibian@sina.com。通讯作者肖传实, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床、心力衰竭及心律失常的诊断和治疗, E-mail 为 ganxibaozhongxin@sina.com。

(reticulon, RTN) 对应的序列同源, 又被称为 RTN-4^[2]。Nogo-B 分布较 Nogo-A、C 广泛, 除在神经系统表达外, 在肾脏、肺脏、血管系统和炎症细胞中都有较高的表达^[3]。Nogo-B 除了对中枢神经系统再生产生影响外, 还参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、血管内皮损伤和再生以及细胞凋亡等病理生理过程。NgBR 是 Nogo-B 氨基端的特异性受体^[4]。NgBR 可以与 Nogo-B 相互结合或独立发挥生物学作用。

2 NgBR 的结构与分布

NgBR 由 297 个氨基酸残基组成, 其氨基端的 181 ~ 200 氨基酸片段和 32 ~ 51 氨基酸片段是结合的关键部位。NgBR 的羧基端在细胞内发挥作用, 氨基端在细胞外与 Nogo-B 结合。生物信息学分析显示, 组成 NgBR 的 297 个氨基酸残基中第 1 ~ 46 个属于信号序列, 47 ~ 120 个属于胞外结构域, 121 ~ 139 个属于跨膜结构域, 140 ~ 297 个属于胞浆区^[5]。有研究表明, NgBR 的胞外结构域和任何已知的蛋白均无同源性, 另一研究显示 NgBR 和酵母菌生存所必需的 NUS1 基因有着很高的同源性, 而 NUS1 参与酵母菌的 N-连接糖基化^[6]。

NgBR 胞外结构域本质上是无二级结构和三级结构的非结构化的区域, 其中包含大量的无规则卷曲, NgBR 胞浆区域有很多螺旋和折叠的二级结构, 但没有紧凑的三级结构。在 74 个氨基酸残基组成的胞外结构域中含有 10 个脯氨酸, 而之前证实大量的脯氨酸结构与三级结构缺乏有着紧密联系^[7]。这些都证实, NgBR 的胞外结构域属于内在的非结构蛋白(intrinsically unstructured protein, IUP) 家族。而 IUP 家族的成员在细胞信号转导、细胞骨架合成、膜结构的维持、细胞吞噬中都有着特殊的生物学功能。

3 NgBR 与动脉粥样硬化的关系

3.1 NgBR 与胆固醇代谢

胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT) 是人体排出多余胆固醇的最主要途径^[8], 也是高密度脂蛋白通过三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP binding cassette transporter, ABC) A1/G1 途径发挥抗 As 的重要机制之一, 其中巨噬细胞的胆固醇流出是 RCT 的第一步也是关键步骤^[9-10]。ABCA1 是介导巨噬细胞和其他细胞过量游离胆固醇外流的关键

因素, 是 RCT 过程的第一步也是限速步骤^[11]。肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR) 作用于 ABCA1/ABCG1 基因近端启动子的 LXR 结合位点而启动二者的表达^[12]。LXR 激动剂可以使 C 型尼曼匹克蛋白(Niemann-Pick type C protein, NPC) 的表达增加。而 NPC 将游离胆固醇转运到细胞膜上, 以胞吐方式排出细胞^[13], 此途径是 ABCA1 介导 RCT 过程的一个重要前期步骤^[14]。

NgBR 是 Nogo-B 的氮末端受体, 通过酵母双杂交筛选鉴定其相互作用的蛋白。利用 C 末端作为诱饵, 鉴定了 NPC-2 为 NgBR 相互作用的蛋白, 二者在内质网上结合并发挥作用。NgBR 能够提高 NPC-2 含量, 增加新生 NPC-2 蛋白的稳定性。同时 NPC-2 的存在也会增加 NgBR 的含量。NgBR 的免疫介导的干扰以及缺陷会导致 NPC-2 减少, 最终引起胆固醇聚集, 从而参与粥样斑块形成。

NgBR 基因突变会引起胆固醇含量增加, 而且阻止内质网中固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP) 感受并识别胆固醇的量, 提示 NgBR 能够通过 NPC-2 的介导对胆固醇含量进行调节。Harrison 的实验显示, 抑制 NgBR 的表达后, 细胞膜表面的低密度脂蛋白受体数量增多^[15]。Park 等^[16]的实验证实他莫西芬诱导 NgBR 基因敲除的鼠胚胎成纤维细胞中游离胆固醇的含量增加。同时, NgBR 基因敲除的细胞对洛伐他汀(HMG-CoA 还原酶抑制剂) 的敏感性更强。而仅仅敲除 Nogo-B 基因并未显示对胞内胆固醇含量有显著影响^[17]。我们推测 NgBR 和 NPC-2 之间的作用可独立于 Nogo-B, 几乎不受或者很少受到 Nogo-B 作用机制的影响。NgBR 的胞浆区域和脂质修饰酶家族中的顺式-异戊烯基转移酶的氨基酸序列有着很高的相似性。由此推测, NgBR 能否通过脂质修饰从而参与维持体内的脂质代谢。然而, 在 NgBR 的胞浆区并未发现和脂质代谢有关的活动^[4]。

而近期的文献报道, 无论在体外血清培养的肝细胞或是体内实验小鼠肝脏中, 敲除 NgBR 基因并未降低 NPC-2 水平或是增加细胞内 NPC-2 依赖的胆固醇含量。但是, NgBR 基因的缺失却导致游离脂肪酸和甘油三酯含量增加。从机制上分析, NgBR 基因缺陷引起涉及脂肪酸合成的下游基因, 如 SREBP 表达增加, 而 SREBP 的增加是由于 LXR 表达增加所致^[18]。我们推测 NgBR 可能通过 LXR-ABCA1/ABCG1 途径来增加巨噬细胞胆固醇流出, 参与 RCT 过程。

3.2 NgBR 与内质网应激

新生蛋白在内质网(endoplasmic reticulum, ER)中需要通过 N-连接糖基化进行修饰,这一过程的首步是在新生多肽链的天冬酰胺上连接一个 14 糖的核心寡聚糖^[6]。该糖包括葡萄糖、N-乙酰葡萄糖胺以及甘露糖,它和位于粗面内质网膜中的磷酸多萜醇连接紧密。而多萜醇是一种疏水的长链萜类物质,它的尾部可以和膜的双脂层紧密地结合在一起,从而与核心寡聚糖作用参与新生蛋白质的糖基化修饰^[19]。多萜醇在自然界中广泛存在,参与动植物的多项生理必需过程,如细胞膜中的胆固醇、血液凝固过程中的维生素 K、呼吸链中的氢传递体泛醌、参与视觉的维生素 A,它们均是多萜醇。参与多萜醇合成过程的第一个关键酶叫做顺式-异戊烯基转移酶。

Park 等^[16]实验证实 Nogo-B 受体是酵母菌、小鼠和人的多萜醇合成过程中的必需亚基。他们研究了一个由于 NgBR 的保守羧基端突变而患先天性糖基化障碍的家族,结果显示来源于这个家族体内的成纤维细胞中多萜醇的含量减少,同时,敲除 NgBR 基因的小鼠成纤维细胞中多萜醇的含量也减少,出现这些结果是因为 NgBR 基因突变,导致顺式-异戊烯基转移酶的结构和功能受到影响,进而对于多萜醇的合成和蛋白质的糖基化发生障碍所致。缺乏蛋白质糖基化会诱发非折叠蛋白质应答(unfolded protein response, UPR)^[20]。UPR 是细胞内的信号通路,它将 ER 中蛋白质折叠状况的信息从 ER 传递至细胞核。而诱导 UPR 基因的表达,会引起广泛的蛋白质合成衰减,引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。

Thomas 等^[17]的实验证实内质网 UPR 在胚胎发育过程中具有重要意义。敲除了 NgBR 基因的小鼠顺式-异戊烯基转移酶合成障碍,多萜醇的生成减少,蛋白质 N-连接糖基化发生异常,诱导 UPR 的产生,引起 ERS,这一过程会导致小鼠胚胎发育异常。NgBR 基因突变患者的血浆和尿液中多萜醇的含量要低于正常人^[21]。目前发现,NgBR 基因突变可能导致患者先天性脊柱侧凸、精神运动性阻抑、小脑发育不全、面部畸形、顽固性癫痫、听力障碍、色素性视网膜炎等先天性疾病^[22-24]。

ERS 贯穿于 As 过程的各个阶段,参与调控巨噬细胞自噬、内皮细胞、血管平滑肌细胞的活性和凋亡^[25-26],实验证实同型半胱氨酸能通过 ERS 促进血管平滑肌细胞钙化,而高血脂和高血糖则能激活

ERS 反应从而参与 As 的发生发展^[27]。若能调节 ERS 相关信号分子及凋亡通路,如在基因层面上改变 NgBR 的含量,或许为 As 的防治提供一条新的途径。

3.3 NgBR 与血管生成及内皮趋化

目前发现,NgBR 在斑马鱼胚胎发育过程中表达于体节和肌节间的血管,在小鼠心脏、肝脏、肾脏和胰腺中均高表达。在体内,NgBR 与 Nogo-B 共同表达于新生血管的内皮细胞;在体外,NgBR 与 Nogo-B 相互作用,最终介导内皮细胞的趋化作用和三维管的形成。

Miao 等^[4]研究发现,NgBR 和它的配体 Nogo-B 均出现在体内伤口愈合血管生成过程中,而在体外实验中 NgBR 可介导新生血管内皮细胞的趋化作用和三维管的形成。利用 siRNA 技术沉默人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)NgBR 基因的表达后, HUVEC 迁移速率和三维管的平均生长长度均低于正常表达 NgBR 基因的细胞。

后来的研究发现,敲除 NgBR 的斑马鱼比敲除 Nogo-B 的斑马鱼肌节间血管生成缺陷更加严重,这就说明在血管发生过程中,NgBR 不仅仅有 Nogo-B 这个唯一的配体。研究证实 NgBR 还与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激引起的细胞迁移和形态发生相关。在 HUVEC 中利用干扰 RNA 技术沉默 NgBR 的表达会减少 VEGF 受激导致的细胞迁移作用,但是却不会减少细胞基础迁移—即无需 VEGF 介导的迁移。而且,沉默 NgBR 表达会影响 VEGF 诱导的三维凝胶模型中三维管的形成。这些表明 NgBR 可能参与 VEGF 介导的血管生成有关的信号通路^[28]。在 HUVEC 中敲除 NgBR 不会影响 VEGF 结合到细胞表面,而是抑制 VEGF 触发的信号通路的传导。

随后发现,敲除了 NgBR 的 HUVEC 中,和 VEGF 有关的 Akt 磷酸化作用受到抑制。Akt 即蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB),是丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,主要参与细胞凋亡和增殖、血管生成、细胞趋化、葡萄糖代谢等生物学过程^[29]。组成性激活 Akt 或转染 NgBR 基因编码区的 cDNA 能够挽救 HUVEC 中由于敲除 NgBR 而造成的细胞迁移速率减慢,说明 NgBR 能够通过 Akt 通路调节内皮细胞迁移。在斑马鱼为研究对象的实验中发现,NgBR 和 Nogo-B 的相互作用对于斑马鱼肌节间的血管形成是必需的。在胚胎的血管发生过程中,应用反义吗啉寡聚核苷酸抑制 NgBR 的表达会引起肌

节间血管生成产生缺陷。而且,这种缺陷能够被组成性激活 Akt 挽救。这一现象表明 NgBR 能够激活下游的 Akt 通路,从而参与体内血管的生成。

前面已经提到细胞内 NgBR 的缺失会导致细胞内游离胆固醇的含量升高,而升高的胆固醇是否会对 VEGF 诱导的内皮细胞的迁移速率产生影响,结果证实游离胆固醇的累积并不是 VEGF 诱导的内皮细胞迁移的重要影响因素^[30]。

最近研究表明,在宫内肺动脉高压中,降低 NgBR 的表达能够减少新生血管的生成,NgBR 可以通过内皮型一氧化氮合酶调节肺动脉内皮细胞的血管生成,从而可能对新生儿肺动脉高压的治疗提供一个新的方向^[31]。

4 展 望

随着对 NgBR 研究的深入,发现 NgBR 不仅影响 As,还与肝癌、乳腺癌以及非小细胞肺癌等其他系统疾病有一定相关性^[32-34]。但是关于该蛋白的各种生物学作用及其机制仍需进一步研究,以便为我们今后深入地了解该蛋白在人体各系统疾病中发挥的作用奠定理论基础,进而为疾病的诊治和预防提供新的方向。如解释 NgBR 在 RCT、ERS、内皮趋化过程中具体作用及机制对于 As 的防治有着重要意义。研究 NgBR 在多萜醇合成过程中的作用将有助于了解相关先天性疾病的发病机制进而进行有效的治疗。而阐明 NgBR 参与调节 VEGF 信号通路的传导机制对研制特异性的血管生成相关的激动剂和拮抗剂是很有意义的,如在恶性增殖性疾病的病理性血管生成中阻断新血管生成信号,抑制肿瘤的发生发展。

[参考文献]

[1] Liebscher T, Schnell L, Schnell D, et al. Nogo-A antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58 (5): 706-719.

[2] Teng FY, Tang BL. Cell autonomous function of Nogo and reticulons: The emerging story at the end of plasmic reticulum[J]. *Cell Physiol*, 2008, 216 (2): 303-308.

[3] Dodd DA, Niederoest B, Bloechlinger S, et al. Nogo-A, -B, and -C are found on the cell surface and interact together in many different cell types [J]. *Biol Chem*, 2005, 280: 12 494-502.

[4] Miao RQ, Gao Y, Harrison KD, et al. Identification of a receptor necessary for Nogo-B stimulated chemotaxis and morphogenesis of endothelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci*

USA, 2006, 103 (29): 10 997-11 002.

[5] Li MF, Song JX. Nogo-B receptor possesses an intrinsically unstructured ectodomain and a partially folded cytoplasmic domain [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2007, 360: 128-134.

[6] Harrison KD, Park EJ, Gao N, et al. Nogo-B receptor is necessary for cellular dolichol biosynthesis and protein N-glycosylation[J]. *EMBO*, 2011, 30: 2 490-500.

[7] Teng RJ. Nogo-B Receptor (NgBR): a new receptor that modulates blood vessel formation[J]. *J Clin Invest*, 2014, 1: e144.

[8] Alberto D, Carlos FH. From evolution to revolution: miRNAs as pharmacological targets for modulating cholesterol efflux and reverse cholesterol transport [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 75 (9): 60-72.

[9] Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage derived foam cells in atherosclerosis [J]. *Protein Cell*, 2012, 3 (3): 173-181.

[10] Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamemiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (2): 361-370.

[11] Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from pre-clinical and clinical studies [J]. *Circ Res*, 2014, 114: 205-213.

[12] Lee SM, Moon J, Cho Y, et al. Quercetin up-regulates expressions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, liver X receptor alpha, and ATP binding cassette transporter A1 genes and increases cholesterol efflux in human macrophage cell line [J]. *Nutr Res*, 2013, 33: 136-143.

[13] Du XM, Yang HY. Sterol-binding proteins and endosomal cholesterol transport [J]. *Front Biol*, 2011, 6 (3): 190-196.

[14] Rigamonti E, Helin L, Lestavel S, et al. Liver X receptor activation controls intracellular cholesterol trafficking and esterification in human macrophages [J]. *Circ Res*, 2005, 97 (7): 682-689.

[15] Harrison KD, Miao RQ, Fernandez-Hernando C, et al. Nogo-B receptor stabilizes Niemann-Pick type C2 protein and regulates intracellular cholesterol trafficking [J]. *Cell Metab*, 2009, 10 (3): 208-218.

[16] Park EJ, Grabińska KA, Guan ZQ, et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation [J]. *Cell Metab*, 2014, 20: 448-457.

[17] Thomas HS, Molly G, Rita K. Unfolding the unfolded protein response: unique insights into brain ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 7 133-142.

- [18] Hu WQ, Zhang WW, Rana U, et al. Deficiency of Nogo-B receptor promotes the nuclear translocation of liver X receptor alpha and hepatic lipogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (1): A33.
- [19] Morava E, Wevers RA, Cantagrel V, et al. A novel cerebello-ocular syndrome with abnormal glycosylation due to abnormalities in dolichol metabolism [J]. *Brain*, 2010, 133 (11): 3 210-220.
- [20] Li K, Ouyang H, Lü Y, et al. Repression of N-glycosylation triggers the unfolded protein response (UPR) and overexpression of cell wall protein and chitin in *Aspergillus fumigatus* [J]. *Microbiology*, 2011, 157: 1 968-979.
- [21] Buczkowska A, Swiezewska E, Lefeber DJ. Genetic defects in dolichol metabolism [J]. *Inherit Metab Dis*, 2015, 38: 157-169.
- [22] Wen R, Dallman JE, Li Y, et al. Knock-down DHDDS expression induces photoreceptor degeneration in zebrafish [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 543-550.
- [23] Kara B, Ayhan Ö, Gökçay G, et al. Adult phenotype and further phenotypic variability in SRD5A3-CDG [J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 10.
- [24] Cantagrel V, Lefeber DJ, Ng BG, et al. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder [J]. *Cell*, 2010, 142 (2): 203-217.
- [25] 姚树桐, 秦树存. 内质网应激在动脉粥样硬化发生、发展和防治中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30 (2): 364-368.
- [26] 刘晓丽, 张 鸥, 周玉杰. 内质网应激和动脉粥样硬化 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34 (1): 76-78.
- [27] 侯跃龙, 陆薇薇, 张金胜, 等. 同型半胱氨酸通过内质网应激反应促进大鼠血管平滑肌细胞钙化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (5): 437-442.
- [28] Zhao B, Chun C, Horswill MA, et al. Nogo-B receptor is essential for angiogenesis in zebrafish via Akt pathway [J]. *Blood*, 2010, 116 (24): 5 423-433.
- [29] Kumar A, Rajendran V, Sethumadhavan R, et al. AKT kinase pathway: a leading target in cancer research [J]. *Scientific World J*, 2013: 756134.
- [30] Xu J, Dang Y, Ren YR, et al. Cholesterol trafficking is required for mTOR activation in endothelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (10): 4 764-769.
- [31] Teng RJ, Rana U, Adeleye J, et al. Nogo-B receptor modulates angiogenesis response of pulmonary artery endothelial cells through eNOS coupling [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51 (2): 169-177.
- [32] 蔡 灏. RTN4B 五肽 (178RRGSS182) 抑制肝癌血管发生的研究暨应用甜菜碱增加高 G-C 含量三核苷酸重复序列 DNA 片段测序辨识度的最佳浓度探讨 [D]. 上海: 复旦大学, 2015.
- [33] Zhao BF, Xu B, Hu WQ, et al. Comprehensive proteome quantification reveals NgBR as a new regulator for epithelial-mesenchymal transition of breast tumor cells [J]. *Proteomics*, 2015, 112: 38-52.
- [34] Pula B, Werynska B, Olbromski M, et al. Expression of Nogo isoforms and Nogo-B receptor (NgBR) in non-small cell lung carcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34: 4 059-068.

(此文编辑 文玉珊)