



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.015  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(6):743-748.

· 文献综述 ·

## 动静脉特异性内膜增生信号通路的研究现状

付品婷, 邬光敏, 郭媛媛

(昆明医科大学附属心血管病医院 / 云南省阜外心血管病医院 血管外科, 云南 昆明 650032)

### 摘要

动脉与静脉不仅仅存在结构与功能的区别, 两者更具有基因水平上的差异, 分子指纹 EphrinB2/EphB4 在血管生成和重构中均发挥着重要作用, 选择性干预 EphrinB2/EphB4 信号通路上的某一环节可能有助于治疗动静脉特异性内膜增生, 因此, 对 EphrinB2/EphB4 的表达调控以及相关信号通路的研究尤为重要。

### 关键词

血管内膜; 增生; 信号传导; 受体, Eph 家族; 膜附着型配体类  
中图分类号: R654.3

## Research status of signaling pathways associated with specific intimal hyperplasia in vessels

FU Pinting, WU Guangmin, GUO Yuanyuan

(Department of Vascular Surgery, Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Fuwai Cardiovascular Hospital, Kunming 650032, China)

### Abstract

Arteries and veins are different not only in their structure and function, but also in gene content. The molecular fingerprints EphrinB2/EphB4 play a vital role in angiogenesis and vascular remodeling. Selective intervention of one of the components of the EphrinB2/EphB4 signaling pathways may be helpful in the treatment of the specific intimal hyperplasia in blood vessels. Therefore, the studies on the expression regulation of EphrinB2/EphB4 and the related signaling pathways are particularly important.

### Key words

Tunica Intima; Hyperplasia; Signal Transduction; Receptors, Eph Family; Ephrins  
CLC number: R654.3

动静脉特异性内膜增生引起的血管狭窄, 往往是自体静脉移植、人工或组织工程血管植入、腔内支架置入术后血管再狭窄的主要原因, 目前

研究发现动静脉分子指纹EphrinB2/EphB4参与内膜增生过程的调控, 本综述对EphrinB2/EphB4参与介导的相关信号通路作阐述, 以为临床干预提供方向。

**基金项目:** 云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养计划资助项目(H-201644); 云南省科技厅科技计划基金资助项目[2017FE467(-129)]。

**收稿日期:** 2019-03-09; **修订日期:** 2019-05-13。

**作者简介:** 付品婷, 云南省阜外心血管病医院硕士研究生, 主要从事血管外科方面的研究。

**通信作者:** 郭媛媛, Email: gyxy@hotmail.com

### 1 动静脉分化和血管分子指纹

中胚层细胞分化形成的原始毛细血管网经过个体复杂的血管生成、分化, 重构为动脉、静脉和淋巴管网<sup>[1]</sup>, 动脉与静脉不仅仅存在结构与功能的区别, 两者更具有基因水平上的差异, 在促

红细胞生成素肝细胞激酶受体 (erythropoietin-producing hepatocyte kinase receptor, Eph) 及其 Ephrin 配体家族中, EphB4、EphrinB2 在胚胎发育期血管中的表达较的其他成员出现时间更早, EphB4 在 E9.0 (小鼠) 就表达于静脉内皮, 而 EphrinB2 比 EphB4 稍早 (E8.5), EphrinB2/EphB4 不对称分布于动静脉内皮细胞, 提示 EphrinB2/EphB4 参与原始血管动静脉分化<sup>[2-3]</sup>。在成年动物血管上, EphrinB2、EphB4 分别分布于动脉、静脉内皮细胞及平滑肌细胞<sup>[4]</sup>, 并分别维持着成年动物动静脉的结构及功能稳定, 是动静脉的分子指纹。

### 1.1 EphrinB2/EphB4 的表达调控

发育生物学研究结果提示: 决定 EphrinB2/EphB4 恰当表达, 进而决定动静脉分化的上游因素可能是 Notch 信号途径, 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 部分或主要参与了 Notch 途径的激活<sup>[5]</sup>。在动脉成血管细胞前体中, VEGF-A/VEGF-R2 与 neuropilin-1 (NRP1) 形成复合物激活 Notch 信号, 但 VEGF-A/VEGF-R2/NRP1 复合物的形成机制尚不明确, SOXF 转录因子又与 RBPJ 蛋白相互作用, 活化 Notch, VEGF 通过 ETS 家族转录因子上调 Notch 的关键配体 Delta-like 4 (DII4), 通过 Delta-Notch 途径诱导动脉内皮细胞标志物

EphrinB2 的产生, 促进动脉分化<sup>[6-7]</sup> (图 1A)。Sturtzel 等<sup>[8]</sup>在斑马鱼模型中研究发现, 转录因子 FOXF1 上调 VEGFR-2 和 EphrinB2, 这进一步说明 Notch2、VEGFR-2 和 EphrinB2 是 FOXF1 功能的下游介质。在静脉内皮细胞中, 鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II (chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor, COUP-TFII) 通过抑制 VEGF-A/VEGF-R2/NRP1 复合物中的 NRP1、Jagged-1 和 Notch 信号分子的表达而诱导生成 EphB4, 但抑制 EphrinB2 的表达, Chen 等<sup>[9]</sup>研究发现, 抑制静脉内皮 COUP-TFII 表达后, 静脉内皮上表达动脉标志物 EphrinB2, 静脉逐渐出现动脉表型。VEGF 下调 EphB4 和上调 DII4 都是通过 MEK/ERK 信号调控的, 并不通过 PI3K/Akt 信号调控, PI3K-Akt 通路通过抑制 ERK/MAPK 通路, 积极促进静脉分化<sup>[10]</sup> (图 1B)。在内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 特异性缺失 SMAD4 的小鼠和鱼类中, Neal 等<sup>[11]</sup>证明 SMAD4 在获得静脉而非动脉特性时是必需的, 另外在 ECs 中识别出一种包含必需 SMAD 结合基序和 SMAD1/5 结合的静脉内皮特异性增强因子, 结果表明, 静脉基因通过 BMP/ALK3/SMAD1/5 信号级联直接转录激活, 再次支持了内皮祖细胞在发育早期就获得独立信号通路决定下游的动静脉分化。

### 1.2 VEGF-R2 介导的信号通路

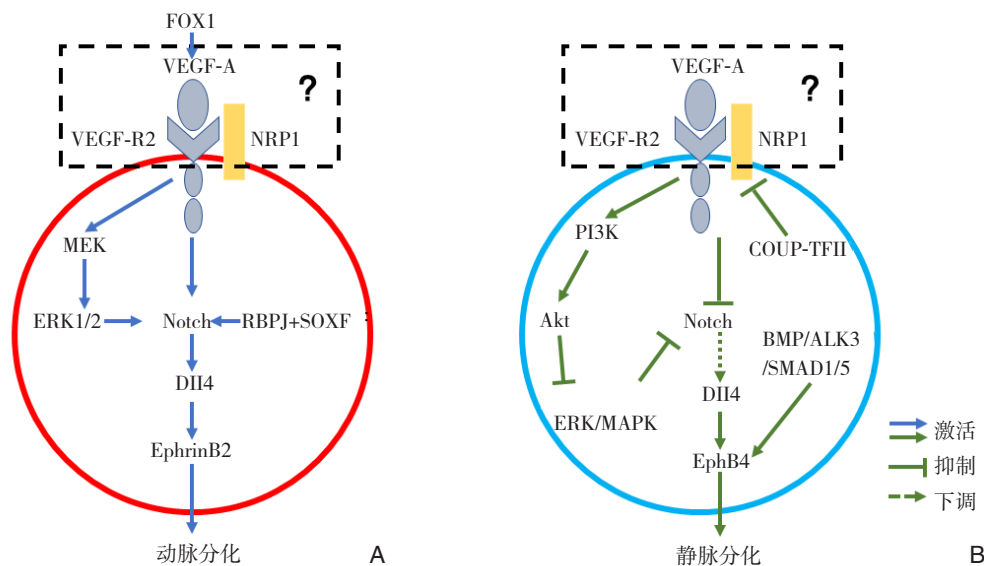


图 1 EphrinB2/EphB4 的表达调控与动静脉分化 A: VEGF-A 通过激活 Delta-Notch 途径诱导动脉内皮细胞标志物 EphrinB2 的产生, 促进动脉分化; B: COUP-TFII 通过抑制 VEGF-A/VEGF-R2/NRP1 复合物中的 NRP1 和 Notch 信号分子的表达而诱导生成 EphB4, 促进静脉分化

Figure 1 The expression of EphrinB2/EphB4 and arteriovenous differentiation A: VEGF-A induced EphrinB2 through Delta-Notch pathway to promote arterial differentiation; B: COUP-TFII induced EphB4 to promote venous differentiation by inhibiting the expression of NRP1 in VEGF-A/VEGF-R2/NRP1 complex and Notch signaling molecules

目前已知与血管内皮细胞功能有关的 VEGF-R2 下游传导通路主要为3条:(1) PLC  $\gamma$ -ERK1/2-RAF1-MEK-ERK1/2。该途径在血管发育和成年动脉生成具有核心作用<sup>[12]</sup>, VEGFR2 Y1173 磷酸化后结合并激活 PLC  $\gamma$ , 促进三磷酸肌醇 (inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP<sub>3</sub>) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 的生成, IP<sub>3</sub> 从内质网释放钙, 支持依赖 Ca<sup>2+</sup> 的 DAG 诱导激活蛋白激酶 C  $\beta$  2 (PKC  $\beta$  2), 然后调节 RAF1-MEK-ERK1/2 级联反应, 这一途径绕过了 RTK 诱导 RAS 激活的 RAF1-MEK-ERK1/2 级联反应<sup>[13]</sup>。(2) PI3K-Akt-mTOR 通路, 是内皮细胞存活、血管运动调节和屏障功能调节的关键通路<sup>[14]</sup>。(3) SRC 和小 GTPases 参与内皮细胞的形态、迁移和极化, 以及内皮细胞间的连接和血管屏障功能的调节<sup>[15]</sup>。除此之外, VEGF-R2 还激活了 p38 MAPK、STATs 和 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 依赖性信号分子。Sturtzel 等<sup>[8]</sup>在斑马鱼模型中研究发现, 转录因子 FOXF1 上调 VEGFR-2 和 EphrinB2, 而下调静脉标志物 EphB4 的表达, 这进一步说明 Notch2、VEGFR-2 和 EphrinB2 是 FOXF1 功能的下游介质。

## 2 动静脉内膜特异性增生与 EphrinB2/EphB4 的相互作用

ECs 损伤是血管内膜增生的病理基础, ECs 损伤后通过产生多种血管活性物质作用于血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs), 促进 VSMCs 的表型转换而加剧内膜增生, EphB4/EphrinB2 的相互作用与这一过程密切相关。EphB4 的特异性配体 EphrinB2 与其他可溶性配体不同, 两者均为跨膜蛋白, 由糖基化细胞外域, 跨膜区和胞内域组成, 所以 EphB4 与 EphrinB2 之间相互作用调节血管生成, 是通过细胞-细胞相互接触而完成的, 两者可互为配体激活对方, 目前大量研究认为以 EphrinB2 为配体激活 EphB4 为正向信号; 反之以 EphB4 为配体激活 EphrinB2 为反向信号。

### 2.1 静脉分子指纹 EphB4 激活后的正向信号通路

以 EphrinB2 为配体刺激 EphB4 磷酸化而激活系列下游信号通路, 可诱导 EC 的迁移和增殖, 其中下游信号分子 PI3K/Akt 共同作用于迁移和增殖

过程, 但在 Akt 后产生差异<sup>[16]</sup>。

PI3K/Akt-eNOs/NO 通路为 EphB4 介导的 ECs 迁移的经典途径, NO 的下游信号通路可能是通过局灶性黏附激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 传导<sup>[17-18]</sup>。Steinle 等<sup>[16]</sup>研究表明, PI3K/Akt-NF  $\kappa$  B-MMP 级联也可能参与 EphB4 介导的 ECs 迁移, 在 EphrinB2/Fc 诱导 MM1 细胞迁移中, EphB4 阳性内皮细胞的 PI3K/Akt 信号通路被激活, 随之基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinases 2, MMP-2) 和 MMP-9 被激活并发挥作用, 其机制为 MMP-9 在其启动子中有一个 NF- $\kappa$  B 结合位点, 激活的 Akt 增加了 NF- $\kappa$  B 的转录激活, 进而活化 MMP-2 和 MMP-9<sup>[19-20]</sup>。

EphB4 介导的内皮细胞的增殖主要通过 PI3K/Akt-eNOs/NO-cGMP/PKG-Raf/MEK/MAPK 通路进行调控<sup>[16, 21-22]</sup>。研究显示, Akt 能特异性地使内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthases, eNOS) 磷酸化, 增加亚硝酸盐的产生, 从而激活 cGMP-PKG 信号通路<sup>[23-24]</sup>。在 Steinle 等<sup>[16]</sup>研究中, 使用 PI3K、Akt、PKG、MEK 的阻断剂后, 由 EphrinB2-Fc 诱导正向信号引起的内皮细胞增殖受到抑制。

研究<sup>[25]</sup>用 EphrinB2-Fc 处理人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs), MEK/ERK 通路受到抑制, p120RasGAP 参与该通路的介导; 但在乳腺癌细胞系 MCF7 细胞中, MCF7 细胞在蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶 2A (protein serine/threonine phosphatase 2A, PP2A) 参与下 Ras/ERK 通路被激活。Adams 等<sup>[26]</sup>同样发现 PP2A 的亚单位 Ab  $\alpha$  C 与 AB  $\delta$  C 通过作用于 Raf1 下游及 MEK1/2 上游而正向调控 Raf1-MEK1/2-ERK1/2 通路, 出现这样的差异可能是不同细胞之间对同一分子的不同反应。另外, 当在 EphrinB2-Fc 刺激下, 静脉分子指纹 EphB4 的持续表达也同样可能通过 ERK1/2 途径影响内皮细胞的迁移功能而影响移植静脉重塑<sup>[27-28]</sup>。Cao 等<sup>[29]</sup>通过共同培养人骨髓间充质干细胞 (human bone marrow mesenchymal stem cells, HBMSCs) 和 HUVECs 发现 EphrinB2 和 Ephs 介导的双向信号通路通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 促进 HUVECs 血管生成, 维持 HBMSCs 自分泌, 促进骨缺损修复。而当 EphrinB2 或 EphB4 的敲低后会显著抑制内

皮发芽, 导致毛细血管芽减少, 血管生成减少<sup>[30]</sup>。

## 2.2 动脉分子指纹 EphrinB2 激活后的反向信号通路

激活EphrinB2反向信号可促进血管内皮细胞的黏附、迁移、趋化、毛细血管网形成和血管新生, 与EphB4激活的正向信号不同的是, 由于缺乏内在催化活性, EphrinB2介导的反向信号依赖于募集信号分子<sup>[31]</sup>。EphrinB2胞内区有5个保守的酪氨酸残基和C端的PDZ结合域, 其特有的结构提示EphrinB2可能通过酪氨酸磷酸化依赖和PDZ结合结构域介导2种方式向胞内传递信号<sup>[32-33]</sup>。

以EphB4为配体结合EphrinB2, 快速募集Src家族激酶SFKs到EphrinB2附近, 使EphrinB2酪氨酸残基磷酸化, 然后与接头蛋白Grb4的SH2/SH3结构域以及转录激活因子STAT3相结合激活下游信号通路<sup>[34-35]</sup>, EphrinB-Grb4复合物可激活FAK催化活性, 并招募G蛋白偶联受体激酶相互作用蛋白(GIT)1; Grb4还可通过SH3结构域结合原癌基因c-Cbl相关蛋白(CAP)、Abi相互作用蛋白(Abi-1)、Axin蛋白、动力蛋白(dynamin)、核内不均一核糖核蛋白体K(hnRNPK)、及p21活性蛋白激酶(Pak1)等下游信号分子, 介导ECs的迁移<sup>[36-37]</sup>。STAT3与EphrinB结合后, JAK-2磷酸化并迁移至细胞核, 在细胞核中调节多种靶基因, 从而调控ECs的构成<sup>[38]</sup>。另外, Salvucci等<sup>[39]</sup>

研究发现EphrinB2/STAT1/JNK3信号通路对玻璃体血管的重构至关重要, JNK3活化能促进内皮细胞凋亡, 而EphrinB2通过招募SHP2维持内皮细胞活力, SHP2使STAT1去磷酸化, 进而抑制JNK3活性, 减少促凋亡信号的产生。

PDZ结构域介导EphrinB2反向信号可能与含PDZ结合基序的蛋白质被募集到PDZ结构域有关。Ephrin/Eph反向信号通路与VEGFR通路交叉, EphrinB2可通过PDZ相互作用上调VEGFR2, 而不依赖于诱导酪氨酸磷酸化, 正向调控病理性血管生成<sup>[33, 40]</sup>, Warren等<sup>[41]</sup>发现, PDZ结合域的缺失在生理和病理条件下使小鼠体内血管生成减少。此外, 参与肿瘤细胞转移和血管生成的PI3K/AKT/mTOR和MAPK信号通路是VEGFR2介导信号通路的下游靶点, 文献<sup>[42]</sup>报道塔斯品碱衍生物12k通过抑制EphrinB2的PDZ结合基序蛋白PICK1, 降低EphrinB2磷酸化水平, 从而影响VEGFR2信号通路。另外, 在含PDZ的蛋白中, G蛋白信号转导(PDZ-RGS3)和蓬乱蛋白2(disheveled-2, Dvl2)的调控可能与PDZ介导的EphrinB2反向信号转导有关, PDZ-RGS3可能通过调节G蛋白信号通路部分介导EphrinB2反向信号通路, 但下游效应蛋白目前尚不清楚<sup>[43]</sup>。

动静脉分子指纹EphrinB2/EphB4信号通路与生物学功能详见表1所示。

表 1 动静脉分子指纹 EphrinB2/EphB4 信号通路与生物学功能

Table 1 The signaling pathways and biological functions of molecular fingerprints EphrinB2/EphB4

EphrinB2/EphB4 信号方向	作用通路	生物学功能
EphB4 激活的正向信号	PI3K/Akt-eNOs/NO-FAK	ECs 迁移
	PI3K/Akt-NF-κB-MMP	ECs 迁移
	PI3K/Akt-eNOs/NO-cGMP/PKG-Raf/MEK/MAPK	ECs 增殖
	PI3K-Akt-mTOR	ECs 存活、血管运动和屏障功能调节
EphrinB2 激活的反向信号	酪氨酸磷酸化依赖途径	ECs 迁移、凋亡
	PDZ 结合结构域介导	正向调控血管重构

## 3 总结与展望

综上所述, 在静脉特异性内膜增生中VEGF-A/VEGF-R2/NRP1/COUP-TFII途径主要参与静脉分子指纹EphB4的表达调控, BMP/ALK3/SMAD1/5信号级联也可直接转录激活EphB4。以EphB4受体激活产生的正向信号, 通过PI3K/Akt-eNOs/NO-FAK以及PI3K/Akt-NF-κB-MMP途径

促进ECs迁移; PI3K/Akt-eNOs/NO-cGMP/PKG-Raf/MEK/MAPK通路调控ECs增殖, 此外PI3K-Akt-mTOR通路, 也是ECs存活、血管运动调节和屏障功能调节的关键通路。在动脉特异性内膜增生中, FOX1/VEGF-A/VEGF-R2/NRP1/PI3K-Akt/Dll4-Notch/RBPJ/EphrinB2途径主要参与EphrinB2的表达调控, 以EphB4为配体结合EphrinB2后可能通过酪氨酸磷酸化依赖和PDZ结合结构域介导



2种方式向胞内传递反向信号,调控血管生成与重构。尽管与VEGF、EphB4、EphrinB2相关的信号通路研究较为成熟,但VEGF家族中其它因子之间的相互作用以及Eph家族中其它成员与血管生成、重构的关系尚未清楚,Ephrin/Eph信号是如何与细胞骨架和基因转录相互作用也不明确,两者信号通路是否会与其他非经典途径相交叉也不得而知。对于在临床上的应用,更多也是集中于肿瘤的抗血管生成治疗<sup>[44]</sup>以及骨缺损修复治疗,对于血管术后再狭窄的治疗并不如预期广泛,若能从动静脉特异性内膜增生信号通路上的异同出发,将动脉与静脉内膜增生区别开,针对性地阻断其中的信号通路,从而更好地解决动脉或静脉损伤后的再狭窄问题。

#### 参考文献

- [1] Wolf K, Hu H, Isaji T, et al. Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(1):253–262. doi: 10.1016/j.jvs.2018.06.195.
- [2] Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4[J]. *Cell*, 1998, 93(5):741–753.
- [3] Adams RH, Wilkinson GA, Weiss C, et al. Roles of ephrinB ligands and EphB receptors in cardiovascular development: demarcation of arterial/venous domains, vascular morphogenesis, and sprouting angiogenesis[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(3):295–306. doi: 10.1101/gad.13.3.295.
- [4] Bai J, Wang YJ, Liu L, et al. Ephrin B2 and EphB4 selectively mark arterial and venous vessels in cerebral arteriovenous malformation[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(2):405–415. doi: 10.1177/0300060513478091.
- [5] Yang C, Guo Y, Jadlowiec CC, et al. Vascular endothelial growth factor-A inhibits EphB4 and stimulates delta-like ligand 4 expression in adult endothelial cells[J]. *J Surg Res*, 2013, 183(1):478–486. doi: 10.1016/j.jss.2013.01.009.
- [6] Wythe JD, Dang LT, Devine WP, et al. ETS factors regulate Vegf-dependent arterial specification[J]. *Dev Cell*, 2013, 26(1):45–58. doi: 10.1016/j.devcel.2013.06.007.
- [7] Sacilotto N, Monteiro R, Fritzsche M, et al. Analysis of Dll4 regulation reveals a combinatorial role for Sox and Notch in arterial development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(29):11893–11898. doi: 10.1073/pnas.1300805110.
- [8] Sturtzel C, Lipnik K, Hofer-Warbinek R, et al. FOXF1 Mediates Endothelial Progenitor Functions and Regulates Vascular Sprouting[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6:76. doi: 10.3389/fbioe.2018.00076.
- [9] Chen X, Qin J, Cheng CM, et al. COUP-TFII is a major regulator of cell cycle and Notch signaling pathways[J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(8):1268–1277. doi: 10.1210/me.2011–1305.
- [10] Hong CC, Peterson QP, Hong JY, et al. Artery/vein specification is governed by opposing phosphatidylinositol-3 kinase and MAP kinase/ERK signaling[J]. *Curr Biol*, 2006, 16(13):1366–1372. doi: 10.1016/j.cub.2006.05.046.
- [11] Neal A, Nornes S, Payne S, et al. Venous identity requires BMP signalling through ALK3[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):453. doi: 10.1038/s41467-019-08315-w.
- [12] Simons M, Eichmann A. Molecular controls of arterial morphogenesis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(10):1712–1724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302953.
- [13] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10):611–625. doi: 10.1038/nrm.2016.87.
- [14] Zhuang G, Yu K, Jiang Z, et al. Phosphoproteomic analysis implicates the mTORC2-FoxO1 axis in VEGF signaling and feedback activation of receptor tyrosine kinases[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(271):ra25. doi: 10.1126/scisignal.2003572.
- [15] Rodrigues SF, Granger DN. Blood cells and endothelial barrier function[J]. *Tissue Barriers*, 2015, 3(1/2):e978720. doi: 10.4161/21688370.2014.978720.
- [16] Steinle JJ, Meininger CJ, Forough R, et al. Eph B4 receptor signaling mediates endothelial cell migration and proliferation via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(46):43830–43835. doi: 10.1074/jbc.M207221200.
- [17] Klawitter J, Seres T, Pennington A, et al. Ablation of Cyclophilin D Results in an Activation of FAK, Akt, and ERK Pathways in the Mouse Heart[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2933–2940. doi: 10.1002/jcb.25947.
- [18] Bauer MS, Baumann F, Daday C, et al. Structural and mechanistic insights into mechanoactivation of focal adhesion kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(14):6766–6774. doi: 10.1073/pnas.1820567116.
- [19] Wang R, Wang W, Ao L, et al. Benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide suppresses the migration and invasion of human extravillous trophoblast HTR-8/SVneo cells by down-regulating MMP2 through inhibition of FAK/SRC/PI3K/AKT pathway[J]. *Toxicology*, 2017, 386:72–83. doi: 10.1016/j.tox.2017.05.008.
- [20] Park BK, Zeng X, Glazer RI. Akt1 induces extracellular matrix invasion and matrix metalloproteinase-2 activity in mouse mammary epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(20):7647–7653.
- [21] Braun D, Zollbrecht C, Dietze S, et al. Hypoxia/Reoxygenation of Rat Renal Arteries Impairs Vasorelaxation via Modulation of Endothelium-Independent sGC/cGMP/PKG Signaling[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:480. doi: 10.3389/fphys.2018.00480.

- [22] Protack CD, Foster TR, Hashimoto T, et al. Eph-B4 regulates adaptive venous remodeling to improve arteriovenous fistula patency[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15386. doi: 10.1038/s41598-017-13071-2.
- [23] Zhang Y, Wang SJ, Han ZH, et al. PI3K/AKT signaling pathway plays a role in enhancement of eNOS activity by recombinant human angiotensin converting enzyme 2 in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):8112-8117.
- [24] Hernandez-Resendiz S, Palma-Flores C, De Los Santos S, et al. Reduction of no-reflow and reperfusion injury with the synthetic 17 $\beta$ -aminoestrogen compound Prolame is associated with PI3K/Akt/eNOS signaling cascade[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(2):1. doi: 10.1007/s00395-015-0464-y.
- [25] Xiao Z, Carrasco R, Kinneer K, et al. EphB4 promotes or suppresses Ras/MEK/ERK pathway in a context-dependent manner: Implications for EphB4 as a cancer target[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8):630-637. doi: 10.4161/cbt.20080.
- [26] Adams DG, Coffee RL Jr, Zhang H, et al. Positive regulation of Raf1-MEK1/2-ERK1/2 signaling by protein serine/threonine phosphatase 2A holoenzymes[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52):42644-42654. DOI: 10.1074/jbc.M502464200
- [27] 邬光敏, 郭媛媛, 朱凡, 等. 静脉指纹分子EphB4在移植静脉适应动脉血流环境中的调控机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(12):1563-1569. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.12.011. Wu GM, Guo YY, Zhu F, et al. Mechanism of venous molecular fingerprint EphB4 in regulating vein graft adaptation to the arterial hemodynamic environment[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(12):1563-1569. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.12.011.
- [28] Groppa E, Brkic S, Uccelli A, et al. EphrinB2/EphB4 signaling regulates non-sprouting angiogenesis by VEGF[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(5). doi: 10.15252/embr.201745054.
- [29] Cao C, Huang Y, Tang Q, et al. Bidirectional juxtacrine ephrinB2/Ephs signaling promotes angiogenesis of ECs and maintains self-renewal of MSCs[J]. *Biomaterials*, 2018, 172:1-13. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.042.
- [30] Gong T, Xu J, Heng B, et al. EphrinB2/EphB4 Signaling Regulates DPSCs to Induce Sprouting Angiogenesis of Endothelial Cells[J]. *J Dent Res*, 2019:22034519843886. doi: 10.1177/0022034519843886. [Epub ahead of print]
- [31] Pitulescu ME, Adams RH. Regulation of signaling interactions and receptor endocytosis in growing blood vessels[J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 8(4):366-377. doi: 10.4161/19336918.2014.970010.
- [32] Chrencik JE, Brooun A, Recht MI, et al. Structure and thermodynamic characterization of the EphB4/Ephrin-B2 antagonist peptide complex reveals the determinants for receptor specificity[J]. *Structure*, 2006, 14(2):321-330. doi: 10.1016/j.str.2005.11.011.
- [33] Sawamiphak S, Seidel S, Essmann CL, et al. Ephrin-B2 regulates VEGFR2 function in developmental and tumour angiogenesis[J]. *Nature*, 2010, 465(7297):487-491. doi: 10.1038/nature08995.
- [34] Liu H, Devraj K, Moller K, et al. EphrinB-mediated reverse signalling controls junctional integrity and pro-inflammatory differentiation of endothelial cells[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(1):151-163. doi: 10.1160/TH13-12-1034.
- [35] Cowan CA, Henkemeyer M. The SH2/SH3 adaptor Grb4 transduces B-ephrin reverse signals[J]. *Nature*, 2001, 413(6852):174-179. doi: 10.1038/35093123.
- [36] Zhao D, Wang X, Peng J, et al. Structural investigation of the interaction between the tandem SH3 domains of c-Cbl-associated protein and vinculin[J]. *J Struct Biol*, 2014, 187(2):194-205. doi: 10.1016/j.jsb.2014.05.009.
- [37] Badger J, Grover P, Shi H, et al. c-Abl Tyrosine Kinase Adopts Multiple Active Conformational States in Solution[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(23):3251-3260. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00202.
- [38] Wilkinson DG. Regulation of cell differentiation by Eph receptor and ephrin signaling[J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 8(4):339-348. doi: 10.4161/19336918.2014.970007.
- [39] Salvucci O, Ohnuki H, Maric D, et al. EphrinB2 controls vessel pruning through STAT1-JNK3 signalling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6576. doi: 10.1038/ncomms7576.
- [40] Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(3):249-260. doi: 10.1038/ncb2679.
- [41] Warren NA, Voloudakis G, Yoon Y, et al. The product of the gamma-secretase processing of ephrinB2 regulates VE-cadherin complexes and angiogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(15):2813-2826. doi: 10.1007/s00018-018-2762-7.
- [42] Dai B, Wang W, Ma Y, et al. A taspine derivative suppresses Caco-2 cell growth by competitively targeting EphrinB2 and regulating its pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3):1526-1534. doi: 10.3892/or.2016.4960.
- [43] Yu Y, Liu M, Ng TT, et al. PDZ-Reactive Peptide Activates Ephrin-B Reverse Signaling and Inhibits Neuronal Chemotaxis[J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(1):149-158. doi: 10.1021/acschembio.5b00889.
- [44] Chen Y, Zhang H, Zhang Y. Targeting receptor tyrosine kinase EphB4 in cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56:37-46. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.002.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 付品婷, 邬光敏, 郭媛媛. 动静脉特异性内膜增生信号通路的研究现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(6):743-748. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.015

Cite this article as: Fu PT, Wu GM, Guo YY. Research status of signaling pathways associated with specific intimal hyperplasia in vessels[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(6):743-748. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.015