

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.024

综述

促进肺血管生成发育的细胞因子及信号通路研究进展

马兴娜 综述 李秋平 封志纯 审校

(北京军区总医院附属八一儿童医院新生儿重症监护病房, 北京 100007)

[摘要] 随着产前和产后医疗水平和护理水平的提高, 支气管肺发育不良(BPD)的发生率逐渐增加, 而其发病机制尚不明确, “新型”BPD理论中指出肺泡结构简单化和肺微血管发育异常最终导致肺气血交换的功能减弱是BPD发病的核心机制, 因而肺微血管发育的研究逐渐受到重视。肺血管生成及发育过程中需要多种细胞因子及信号通路的参与, 这其中最重要的有VEGF/VEGFR信号通路、Ang/Tie信号通路、Ephrins/Eph信号通路、Notch/Jagged1信号通路等, 这些细胞因子及信号通路在肺血管发育过程中发挥重要作用。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 800-804]

[关键词] 肺血管; 血管生成; 支气管肺发育不良; 细胞因子; 信号通路

Research progress in cytokines and signaling pathways for promoting pulmonary angiogenesis and vascular development

MA Xing-Na, LI Qiu-Ping, FENG Zhi-Chun. Department of Neonatal Intensive Care Unit, Bayi Children's Hospital Affiliated to General Hospital of Beijing Military Command of People's Liberation Army, Beijing 100007, China (Email: zhufengma21@163.com)

Abstract: With the advances in pre- and post-natal medical care, the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) is on the rise, while its pathogenesis remains not clear. New BPD theory shows that the core pathogenesis of BPD is simple alveolar structure and pulmonary microvascular abnormalities that eventually lead to reduced pulmonary gas exchange, so the research on pulmonary microvascular development was gradually taken seriously. Pulmonary angiogenesis and vascular development require the participation of various cytokines and signaling pathways, the most important of which include VEGF/VEGFR pathway, Ang/Tie pathway, Ephrins/Eph pathway, and Notch/Jagged1 pathway. These cytokines and signaling pathways play important roles in pulmonary vascular development.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(9):800-804]

Key words: Pulmonary vascular; Angiogenesis; Bronchopulmonary dysplasia; Cytokine; Signaling pathway

近年来随着支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生率逐渐增加, 已成为影响早产儿生存质量的重要因素。随着“新型”BPD的提出, 肺微血管发育逐渐受到重视, BPD患儿往往伴有肺微血管发育不良, 导致肺泡数量减少、结构简单化, Steven等^[1]提出BPD是由于肺血管发育不良导致肺泡发育异常的“血管发育障碍假说”, 但在未成熟的肺内, 肺血管发育过程的具体机制尚不清楚, 这其中可能牵涉到多种细胞因子及信号通路^[2-3](包括促进血管形成和

抑制血管形成的细胞因子、信号通路)的相互作用。其中促进肺血管生成及发育的细胞因子、信号通路如内皮细胞受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)已经被公认为血管生成的重要信号分子, 它包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血管生成素受体(Tie)和Eph(Erythropoietin producing humanhepatocellular cell line)等, 另外Notch/Jagged1信号通路及其他一些促进肺血管生成发育的细胞因子也发挥重要作用。

[收稿日期] 2013-01-27; [修回日期] 2013-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81000265)。

[作者简介] 马兴娜, 女, 硕士研究生。

1 促进肺血管生成及发育的细胞因子、信号通路

1.1 血管内皮生长因子及其受体在肺血管发育过程中的作用

1.1.1 血管内皮生长因子的结构 血管内皮生长因子(VEGF)早期亦称作血管通透因子(VPF),是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,属血小板源性生长因子家族,可刺激血管内皮细胞的有丝分裂和血管的发生,提高单层内皮的通透性。VEGF有5个等型即A、B、C、D及E;其分子量从35至44 kDa不等,每个等型特异性地与三个VEGF受体(1~3)相结合,并发挥相应的作用。VEGF是高度保守的同源二聚体糖蛋白,由于mRNA不同的剪切方式,产生出VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₅、VEGF₂₀₆至少5种蛋白形式,其中VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅是分泌型可溶性蛋白,能直接作用于血管内皮细胞

促进血管内皮细胞增殖,增加血管通透性。

1.1.2 VEGF在肺血管发育过程中的作用 在肺血管发育过程中的各种细胞因子中,VEGF是肺血管发育所需的最重要、最有效、最直接、最专一的生长因子,在整个胚胎期、胎儿期及生后肺发育过程中对肺血管的生长、发育、功能的维持均发挥重要作用,是血管形成早期阶段最为重要的细胞因子,具有高效的促血管内皮细胞生长的能力。目前对VEGF在肺血管发育过程中作用的研究多集中在VEGF与持续肺动脉高压及BPD等肺血管疾病的关系方面。有研究报道VEGF能促进新生大鼠肺发育,高氧可抑制VEGF蛋白及mRNA在新生大鼠肺内的表达,提示VEGF在新生鼠肺发育和高氧肺损伤发病机制中起重要作用^[4]。采用VEGF受体抑制剂SU5416或特殊的抗血管生成药物,可以有效的减少肺微血管的生成,使肺泡化进程受阻,肺泡数量和气体交换面积明显减少,呈现出与BPD惊人相似的病理特征^[5]。VEGF/VEGFR信号通路^[6-9]见图1。

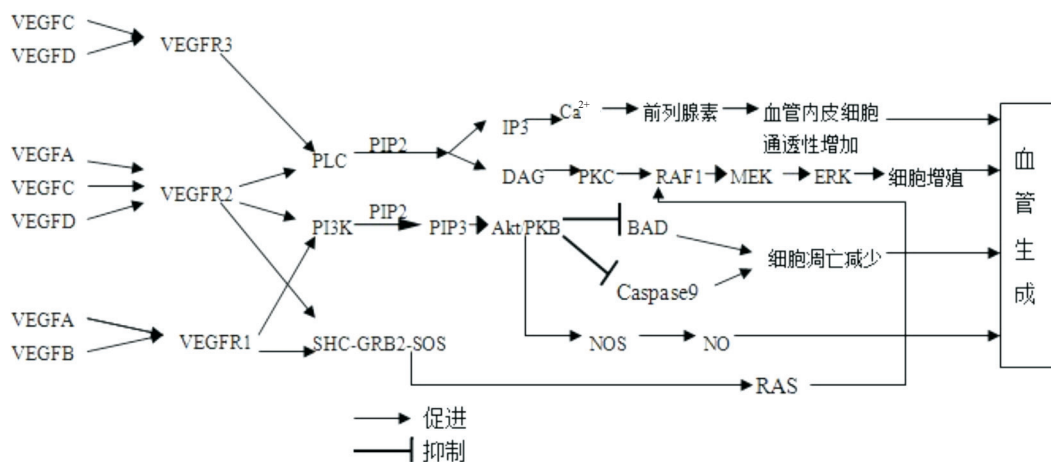


图1 VEGF/VEGFR信号通路 血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)结合后形成二聚体,VEGFR发生磷酸化,一些信号转导分子如磷脂酶C(PLC)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、生长因子受体结合蛋白2(Grb2)等被激活。具体信号通路如下:(1)PLC在磷脂酰肌醇2(PIP₂)的参与下转化为甘油二酯(DAG)及三磷酸肌醇(IP₃),一方面通过激活蛋白激酶C(PKC),进一步激活RAF1-MEK-ERK途径,最终促进内皮细胞增殖;另一方面通过Ca²⁺使前列腺素合成增加,影响血管通透性。(2)PI3K被激活后进而激活Akt/PKB途径,一方面Bcl-2同源结构域-3相关蛋白(BAD)及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase9)均被激活,从而减少细胞凋亡,最终促进血管生成;另一方面通过提高一氧化氮合酶(NOS)活性,从而增加NO的产生,促进血管生成。(3)GRB2能够同时与SHC、SOS结合形成SHC-GRB2-SOS复合物激活SOS,激活的SOS与质膜上的GTP结合蛋白(RAS)结合,并将其激活,进一步激活RAF1-MEK-ERK途径,最终促进内皮细胞增殖,促进新生血管形成。在VEGF受体家族中,VEGFR2是VEGFR中最主要的参与血管生成和内皮细胞增殖的受体。

1.2 血管生成素及Tie在肺血管发育过程中的作用

1.2.1 血管生成素的结构 血管生成素(Ang)是一族分泌型的生长因子,迄今为止,共发现有Ang-1、Ang-2、Ang-3和Ang-4四种Ang家族成员,其受体分别为Tie-1及Tie-2,其中Ang-1与Tie-2

是研究较早的Ang家族成员,对血管生成起主要作用。Ang-1由肺间质细胞及血管平滑肌细胞产生,而其受体Tie-2仅在内皮细胞中表达。Ang与其相应受体结合后,可以激活胞内酪氨酸激酶,启动下游细胞信号级联,进而促使新脉管生长。Ang的4个家族成员不同于VEGF,Ang家族成员中有些

对血管生成起促进作用,有些可能不仅无促进血管生成作用,反而起抑制作用。

1.2.2 Ang在肺血管发育过程中的作用 早在1995年就有研究报道,Ang-1^{-/-}或Tie-2^{-/-}的小鼠由于血管完整性被破坏导致其在胚胎期死亡,提示Ang-1可能在促进新生血管成熟、保持新生血管的连续性和完整性方面起着至关重要的作用^[10]。之后对Ang-1的研究不断深入,梁斐等^[11]报道新生小鼠吸入高浓度的氧(85%)后,定期测定小鼠血浆内Ang-1的量,结果显示随吸氧时间的延长,血浆内的Ang-1的量逐渐减少,所有小鼠最终均发生BPD,将小鼠处死后肺部微血管发育障碍(血管数量减少、直径缩小、血管分支减少),提示

Ang-1不仅在肺血管发育过程中发挥重要作用,而且可能参与BPD的病理生理过程。Ang-1与Ang-2在血管发育中的作用有所不同^[12-14],Ang-1与肺血管发育的完整性有关,在胚胎肺的血管发育过程中发挥重要作用,而Ang-2与败血症及肺炎时增加肺血管的通透性导致炎症渗出加重有关,与急性肺损伤的发生密切相关,甚至可作为判断急性肺损伤程度的一个重要标志。研究报道^[15-17]Ang-1与Ang-4对血管生成起促进作用,而Ang-2与Ang-3对血管生成起抑制作用。但对Ang家族的研究多数集中在Ang-1/Tie-2,对其他成员目前研究较少。Ang/Tie信号通路^[18-21]见图2。

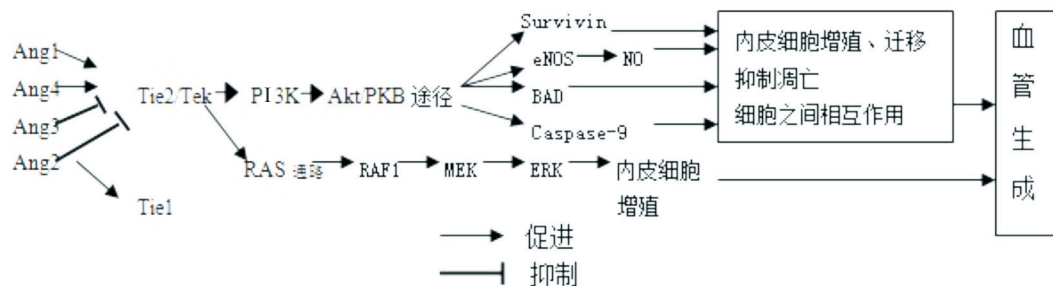


图2 Ang/Tie 信号通路 血管生成素(Ang)与其受体(Tie)结合后导致受体发生磷酸化,主要通过两条信号通路来调节血管生成,即(1)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)途径:Ang与Tie结合后,受体发生磷酸化,激活PI3K,进而激活Akt/PKB途径,生存素(Survivin)、一氧化氮合酶(NOS)、Bcl-2同源结构域-3相关蛋白(BAD)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)等均被激活,从而促进内皮细胞增殖、迁移,抑制凋亡,促进内皮细胞与其他细胞之间的相互作用,最终促进新生血管生成。(2)RAS途径:Ang与Tie结合后,受体发生磷酸化,激活与Tie相结合的生长因子受体结合蛋白2(Grb2),从而激活RAS-RAF1-MEK-ERK途径,最终促进内皮细胞增殖,促进新生血管形成。Ang-2与Tek结合后具体转导机制目前尚不清楚。

1.3 Ephrins/Eph在肺血管发育过程中的作用

1.3.1 Ephrins的结构 Eph受体家族是受体酪氨酸激酶的最大家族,目前已明确有13种受体和8种配体。Eph受体家族分为EphA和EphB受体亚家族,前者包括8个家族成员,即EphA1~8,后者包括5个家族成员,即EphB1~4, Eph6, EphA受体亚家族通过GPI联接锚定于膜上,而具有跨膜结构域的属于EphB受体亚家族。Ephrin家族配体只有膜附着形式具有活性,可溶形式不仅无活性,实际上还起拮抗剂作用。Eph受体及其配体在神经系统及血管内皮细胞中高度表达,受体分别与相应的Ephrin配体结合后产生双向信号,在胚胎形成、神经轴突导向、突触形成及血管发育中起着关键作用。

1.3.2 Ephrins在肺血管发育过程中作用 早期发现Ephrins的作用主要与肿瘤的转移有密切关系,其机制主要与减少细胞与细胞之间的黏附性

有关^[22],后经进一步研究发现,Ephrins家族引起肿瘤转移的另一个重要原因就是它的血管生成作用^[23-24]。Salvucci等^[25]的研究表明,EphB2受体及其跨膜配体在体外诱导血管生成的作用与Ang1和VEGF的功效类似,且内皮细胞与周围间充质细胞的相互作用需EphB受体及其配体间的信号转导。Wilkinson等^[26]研究提示EphB2在出生后新生小鼠的肺泡发育及成熟中起到不可或缺的作用,在胚胎期将内胚层中EphB2的等位基因敲除后,小鼠肺发育异常、肺血管发育异常并伴有其他致命的缺陷。Vadivel等^[27]报道EphrinB2在肺发育、肺血管生成及肺损伤后修复过程起到至关重要的作用,并提示EphrinB2可促进BPD小鼠的肺部血管发育及肺泡发育,为BPD的发病机制及治疗提供了新途径。然而,除EphrinB2外,Ephrin家族中也有一些与肺部炎症反应密切相关的受体及配体类型,研究报道,EphA2在肺受损伤后的炎症

反应中起重要作用,增加了肺血管的通透性,加重炎症反应过程,导致肺损伤进一步加重^[28-29]。Ephrins/Eph 信号通路见图3^[30-33]。

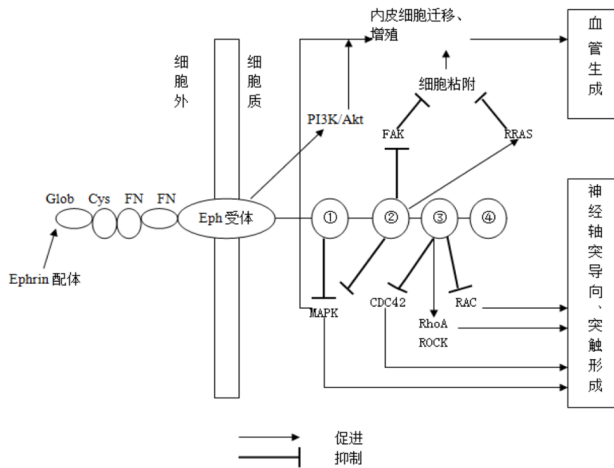


图3 Ephrins/Eph 信号通路 Eph 受体的胞外域部分由球状域 (Glob)、富含半胱氨酸 (Cys) 区域和两个 III 型纤维蛋白重复序列 (FN) 构成,胞内区域包括 4 个功能单元,即①近膜结构域、② Eph Kinase 域、③ SAM-Ephexin 域、④ PBM 域。细胞与细胞之间通过 Ephrin 配体及受体结合后,受体和配体间的相互作用会导致两者均发生酪氨酸磷酸化而介导双向的信号传递,即 Ephrin 配体兼具受体样信号分子功能,接受 Eph 受体刺激后发生“反向”信号传递调节细胞反应。具体信号转导通路如下:(1)通过抑制 MAPK、CDC42、RAC 信号通路及激活 RhoA-ROCK 信号通路,产生排斥信号,最终抑制神经轴突延伸,引起神经轴突的回撤,从而引导轴突离开不正确的靶位点,在正确的靶位点形成突触。(2)通过 PI3K/Akt 途径促进内皮细胞增殖、迁移,促进新生血管形成。(3)通过抑制 FAK、促进 RRAS 等信号通路,产生排斥信号,抑制细胞黏附,从而促进内皮细胞增殖、迁移,最终促进新生血管形成,这也是导致恶性肿瘤细胞易于侵袭的原因之一。

1.4 Notch/Jagged 在肺血管发育过程中的作用

1.4.1 Notch 的结构 Notch 信号通路于 1917 年首次在果蝇体内发现,它的突变可以影响果蝇翅、眼、刚毛的形成,并造成神经系统发育障碍。目前发现哺乳动物表达 4 种 Notch 受体 (Notch1~4)、5 种 Notch 配体 (Jagged1、Jagged 2、Delta-like 1、Delta-like 3 和 Delta-like 4)。Notch 蛋白及其配体在细胞外均含有表皮生长因子样重复序列 (EGF),与 Notch 受体结合后释放出胞内结构域 (NICD),NICD 包含 RAM 域、ANK 域及 PEST 域,其中 RAM、ANK 可以增强与转录因子 CSL 之间的信号转导,而 PEST 域富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸及苏氨酸残基。Notch 信号对胚胎发育、血管损伤修复、肿瘤生长过程中的血管重构发挥了重要作用。

1.4.2 Notch 在肺血管发育过程中作用 敲除 Jagged1 基因的小鼠于胚胎 10.5 d 死亡,表现为血管发育异常和广泛出血,血管重塑严重缺陷^[34]。Notch 信号分子在肺发育过程中呈动态表达,并可能在调控肺泡上皮、血管内皮细胞的分化、发育中起关键作用。有研究报道应用 γ -分泌酶抑制剂 DPAT 抑制 Notch 信号通路后,能抑制血管紧张素 II 诱导的肺血管重构,降低肺动脉压力,为肺动脉高压的治疗提供了新思路^[35]。Chang 等^[36]研究报道 Notch 可以通过 NOS 信号通路在心血管系统的一些疾病如先天性心脏病、心肌缺氧性疾病等的发病机制中发挥重要作用,在这些疾病中 NOS、NO 的含量较未患病者明显减少,但目前尚无研究报道 Notch 信号通路在肺部是否有 NOS-NO 的参与。Notch/Jagged1 信号通路^[37-38]见图4。

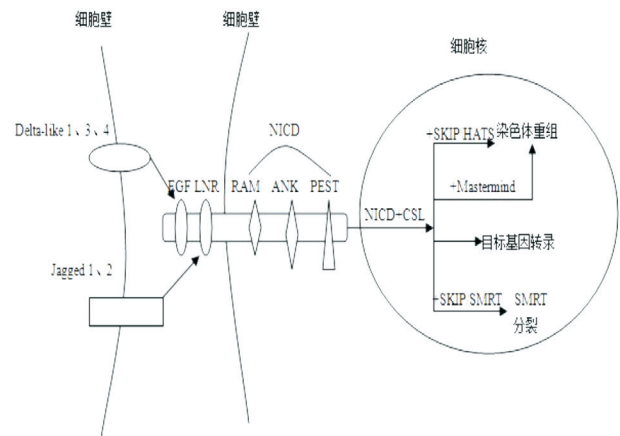


图4 Notch/Jagged1 信号通路 Notch 蛋白及其配体在细胞外均含有表皮生长因子样重复序列 (EGF),可以与受体表面的 DSL 域 (由 EGF 和 LNR 组成) 结合,两者结合后激活 Notch 受体,导致 Notch 受体蛋白发生水解反应而从近膜处裂解,释放出胞内结构域 (NICD),NICD 是 Notch 的活性形式。NICD 不经过其他信号转导分子的作用而直接进入核内,与转录因子 CSL 共同作用,最终可进入细胞核内形成转录激活因子,促进一系列目标基因的表达,如 SKIP/HATS 染色体重组、SMRT 分裂等,最终在基因水平上促进新生血管形成。另外 Notch 受体末端的 -COOH 片段可被 γ 分泌酶 (包括早老素、金属蛋白酶等) 水解并释放 NICD 到胞质内,参与上述信号转导途径。

1.5 其他细胞因子及信号通路在肺血管发育过程中的作用

其他一些细胞因子如 TGF- β 、缝隙连接蛋白 CX43 与 CX45 等在肺血管的发育及塑型也起重要作用,这些因子之间的相互作用较复杂,具体作用机制尚不清楚。

2 促进肺血管生成及发育的细胞因子及信号通路对 BPD 防治的意义

支气管肺发育不良(BPD)是早产儿在救治成功后面临的一个较大的临床难点,近年来随着“新型BPD”的提出,肺微血管发育逐渐受到重视,BPD患儿往往伴有肺微血管发育不良,导致肺泡数量减少、结构简单化,国内外近年来致力于研究通过促进肺微血管的发育来促进肺泡发育,从而达到治疗BPD的效果,但目前尚在探索阶段。参与肺微血管生成的细胞因子远远比想象中的要复杂。

目前对VEGF的研究相对较多,如前所述,VEGF对于血管内皮细胞的作用是最重要、最有效、最直接、最专一的,是血管形成的早期阶段最为重要的细胞因子,具有高效的促血管内皮细胞生长的能力。基于BPD的血管发育障碍假说,目前多采用高氧肺损伤动物模型作为BPD模型,来研究VEGF对此类动物模型的治疗作用。有研究发现重组VEGF165治疗的高氧肺损伤Sprague Dawley(SD)小鼠,其放射肺泡计数(RAC)增加、平均直线间隔(MLI)减少,毛细血管密度增加,肺功能好转^[39]。但另有研究却发现治疗组小鼠出现严重肺水肿、肺出血和含铁血黄素沉积,新生血管发育存在明显异常,主要表现为血管内皮细胞的不连续、通透性高、功能差,分析其原因可能是单纯的VEGF治疗只是促进了血管新生,但对后续血管形成未予干预,导致难以形成正常血管^[40]。之后有学者提出将可以促进血管成熟并在维持血管完整性方面起重要作用的Ang与VEGF联合应用或可弥补单纯应用VEGF时的缺陷,但目前尚处于初步探索阶段,在如何将二者同时应用及采用哪种方法将其导入动物体内都需要进一步研究。另外在VEGF信号通路及Ang信号通路中,均有PI3K/Akt-NOS-NO这一条共同的通路来促进新生血管形成,目前对NO较明确的作用是治疗持续肺动脉高压,对于吸入NO是否可以防治BPD争议较多,有研究提示吸入NO对BPD有防治作用^[41-42],也有研究报道吸入NO并未明显降低BPD的发生率^[43]。

Ephrins在肿瘤血管生成中发挥重要作用,Vadivel等^[27]根据这一原理将EphrinB2通过鼻注入法注入BPD模型小鼠及早产小鼠肺部,发现导入后的小鼠肺部血管密度较BPD小鼠血管密度明显增加,甚至接近于正常小鼠,提示EphrinB2在肺发育、肺血管生成及肺损伤后修复过程起到至

关重要的作用,为BPD的防治提供了新方向。关于Notch/Jagged信号通路在肺部的研究近年来也较多,如Notch在支气管哮喘、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺动脉高压等方面的研究,但对于Notch对BPD的防治作用国内外目前研究极少,有待进一步研究。

综上,肺血管发育过程中参与其生成发育的细胞因子及信号通路较多且较复杂,本文对促进血管生成的细胞因子及信号通路做了介绍,但如文中所述,各因子之间相互作用较为复杂,相关研究目前大部分处于探索阶段,需要更多、更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Steven H, Abman MD. Bronchopulmonary dysplasia "a vascular hypothesis" [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(10): 1755-1756.
- [2] Morrissey EE, Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development[J]. Dev Cell, 2010, 18(1): 8-23.
- [3] Gaengel K, Genove G, Armulik A, Betsholtz C. Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(5): 630-638.
- [4] 侯伟,刘海燕,李丹,周骥平,陈玺. 新生大鼠高氧肺损伤血管内皮生长因子蛋白及其 mRNA 表达变化研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 207-210.
- [5] Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease[J]. Adv Exp Med and Biol, 2010, 661: 323-335.
- [6] Koch S, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(7): a006502.
- [7] Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, et al. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(5): 1054-1065.
- [8] Stahmann N, Woods A, Spengler K, Heslegrave A, Bauer R, Krause S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by vascular endothelial growth factor mediates endothelial angiogenesis independently of nitric-oxide synthase[J]. J Biol Chem, 2010, 285(14): 10638-10652.
- [9] Li X, Claesson-Welsh L, Shibuya M. VEGF receptor signal transduction[J]. Methods Enzymol, 2008, 443: 261-284.
- [10] Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburgbuchholz K, Fujiwara Y, Gendronmaguire M, et al. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995, 376(6535): 70-74.
- [11] 梁斐,朱建幸,夏红萍,李慧萍,朱履昌. 高氧对肺血管发育和新生大鼠肺血管生成素表达的影响 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(11): 834-838.
- [12] Hato T, Kimura Y, Morisada T, Kohd GY, Miyatae K, Tabatae M, et al. Angiopoietins contribute to lung development by regulating

- pulmonary vascular network formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(2): 218-223.
- [13] van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Chedamni S, van Hinsbergh VW, Johan Groeneveld AB. The angiopoietin-Tie2 system as a therapeutic target in sepsis and acute lung injury[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(1): 39-53.
- [14] Ong T, McClintock DE, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA, Liu KD. Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(9): 1845-1851.
- [15] Yuan HT, Khankin EV, Karumanchi SA, Parikh SM. Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(12): 3451.
- [16] Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy[J]. *Curr Oncol Rep*, 2009, 11(2): 111-116.
- [17] Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(2): 125-37.
- [18] Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4(51): 1-8.
- [19] Trouillon R, Kang DK, Park H, Chang SI, O'Hare D. Angiogenin induces nitric oxide synthesis in endothelial cells through PI-3 and Akt kinases[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(15): 3282-3288.
- [20] Trouillon R, Kang DK, Chang SI, O'Hare D. Angiogenin induces nitric oxide release independently from its RNase activity[J]. *Chem Commun*, 2011, 47: 3421-3423.
- [21] Bhandari V, Choo-Wing R, Harijith A, Sun H, Syed MA, Homer RJ, et al. Increased hyperoxia-induced lung injury in nitric oxide synthase 2 null mice is mediated via angiopoietin 2[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5): 668-676.
- [22] Azab F, Azab AK, Maiso P, Calimeri T, Flores L, Liu Y, et al. Eph-B2/Ephrin-B2 interaction plays a major role in the adhesion and proliferation of waldenstrom's macroglobulinemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 91-104.
- [23] Kandouz M. The Eph/Ephrin family in cancer metastasis: communication at the service of invasion[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(1-2): 353-373.
- [24] Mosch B, Reissenweber B, Neuber C, Pietzsch J. Eph receptors and ephrin ligands: important players in angiogenesis and tumor angiogenesis[J]. *J Oncol*, 2010: 135285.
- [25] Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis[J]. *Adv Cancer Res*, 2012, 114: 21-57.
- [26] Wilkinson GA, Schittny JC, Reinhardt DP, Klein R. Role for ephrinB2 in postnatal lung alveolar development and elastic matrix integrity[J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(8): 2220-2234.
- [27] Vadivel A, van Haften T, Alphonse RS, Rey-Parra GJ, Ionescu L, Haromy A. Critical role of the axonal guidance cue EphrinB2 in lung growth, angiogenesis, and repair[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(5): 564-574.
- [28] Carpenter TC, Schroeder W, Stenmark KR, Schmidt EP. Eph-A2 promotes permeability and inflammatory responses to bleomycin-induced lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(1): 40-47.
- [29] Larson J, Schomberg S, Schroeder W, Carpenter TC. Endothelial EphA receptor stimulation increases lung vascular permeability[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(3): L431-L439.
- [30] Yu LN, Zhou XL, Yu J, Huang H, Jiang LS, Zhang FJ, et al. PI3K contributed to modulation of spinal nociceptive information related to ephrinBs/EphBs[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e40930.
- [31] Hruska M, Dalva MB. Ephrin regulation of synapse formation, function and plasticity[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2012, 50(1): 35-44.
- [32] Xiao Z, Carrasco R, Kinneer K, Sabol D, Jallal B, Coats S, 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.
- [33] Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3): 165-180.
- [34] Roca C, Adams RH. Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling[J]. *Genes*, 2007, 21: 2511-2524.
- [35] 乔莉娜, 许红波, 石坤, 周同甫, 华益民, 刘瀚. 抑制 Notch 信号对血管紧张素 II 诱导的肺血管重构的影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(6): 503-508.
- [36] Chang ACY. Investigation of Notch and nitric oxide signaling in the cardiovascular system[D]. *Experimental Medicine*, University of British Columbia, 2012.
- [37] Fortini ME. Notch signaling: the core pathway and its posttranslational regulation[J]. *Dev Cell*, 2009, 16(5): 633-647.
- [38] Kopan R, Ilagan MXG. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-233.
- [39] Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, Morgan D, Montgomery G, Grover TR, et al. Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(4): L529-L535.
- [40] Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, Seedorf G, Gien J, Abman SH. Recombinant human VEGF treatment transiently increases lung edema but enhances lung structure after neonatal hyperoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(5): L1068-L1078.
- [41] Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Int J Pediatr*, 2012: 598606.
- [42] Mercier JC, Olivier P, Loron G, Fontaine R, Maury L, Baud O. Inhaled nitric oxide to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009, 14(1): 28-34.
- [43] Soll RF. Inhaled Nitric Oxide for respiratory failure in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2012, 102(4): 251-253

(本文编辑: 万静)