

组织或器官纤维化中成纤维细胞EphrinB2表达的研究进展

梁宝艳, 高博涛*

西安医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年12月24日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月24日

摘要

纤维化是大多数慢性炎症性疾病的病理特征, 并且会损害正常组织修复反应中的多个步骤, 包括炎症调节失调、血管生成、细胞基质沉积、细胞迁移、成纤维细胞激活和持续。如果不加以控制, 功能性组织向非细胞纤维结缔组织转变可能导致器官衰竭。可影响包括肺、心、脑、肾和皮肤等多个器官。EphB4是最大的酪氨酸激酶受体家族中的一员, EphrinB2为其特异性配体。EphrinB2/EphB4信号通路广泛参与到全身多个组织器官系统的病理生理过程中, 如神经系统的发育、胚胎心血管的发生、骨骼的重塑、肿瘤血管新生等等。近年来有关该信号通路在组织及器官纤维化中的发生发展的研究逐渐增加。本文就EphrinB2在组织或器官纤维化中尤其在成纤维细胞中的表达作简单概述。

关键词

纤维化, EphB4, EphrinB2, 成纤维细胞

Advances in EphrinB2 Expression in Fibroblasts in Tissue or Organ Fibrosis

Baoyan Liang, Botao Gao*

Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 24th, 2023; accepted: Jan. 17th, 2024; published: Jan. 24th, 2024

Abstract

Fibrosis is the pathological characteristic of most chronic inflammatory diseases, and can damage the normal tissue repair responses of several steps, including inflammation, adjustment disorder,

*通讯作者。

文章引用: 梁宝艳, 高博涛. 组织或器官纤维化中成纤维细胞 EphrinB2 表达的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1224-1227. DOI: 10.12677/acm.2024.141177

angiogenesis, cell matrix deposition, cell migration, fibroblast activation and sustained. If unchecked, the transition of functional tissue to acellular fibrous connective tissue can lead to organ failure. It can affect multiple organs including lungs, heart, brain, kidneys and skin. EphB4 is a member of the largest family of tyrosine kinase receptors, and EphrinB2 is its specific ligand. EphrinB2/EphB4 signaling pathway is widely involved in the whole body of multiple tissues and organs system pathophysiological process, such as the development of the nervous system, the occurrence of cardiovascular, skeletal plastic, tumor angiogenesis and so on. In recent years, studies on the role of this signaling pathway in the occurrence and development of tissue and organ fibrosis have gradually increased. In this paper, the EphrinB2 especially in tissue or organ fibrosis expression in fibroblasts were briefly overview.

Keywords

Fibrosing, EphB4, EpheinB2, Fibroblasts

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

纤维化疾病涵盖广泛的临床疾病,包括系统性纤维化疾病,如系统性硬化症(SSc) [1]、硬皮病移植宿主病和肾源性系统性纤维化[2],以及许多器官特异性疾病,包括辐射诱导的纤维化和心脏疾病,肺、肝和肾纤维化。尽管它们的致病机制相当多样并且在一些情况下仍然难以捉摸,但这些疾病具有共同特征,即受累器官中纤维化组织不受控制和进行性积累,导致其功能障碍和最终衰竭[3]。尽管导致纤维化疾病发展的病因机制及其临床表现存在显著异质性,但许多研究认为活化的肌成纤维细胞将无功能的纤维化组织替代正常组织。

2. 小鼠成纤维细胞 Ephrin-B 的表达

最初发现, Ephrin/Eph 信号在胚胎发育过程中至关重要,包括血管、神经生成和肠上皮发育[4]。敲除各种单独的 Ephrin-B 和 EphB 受体会造成小鼠胚胎死亡,这表明它们在发育和形态发生中至关重要[5]。此外,诱导敲除已被用于研究 Ephrins 和 Eph 受体在出生后组织稳态和疾病环境中的参与,包括它们在伤口修复和纤维化中的作用。

杨研究发现 IL-17A 可下调体外培养的新生小鼠心脏成纤维细胞 EphrinB2 的表达[6],从而抑制成纤维细胞的激活。他们用 IL-17A (100 ng/ml)处理小鼠心脏成纤维细胞 24 h 后发现,小鼠心脏成纤维细胞的增殖迁移能力、a-SMA 的表达和 I、II 型胶原的合成均较对照组显著降低。与此同时, EphrinB2 表达也较对照组明显下降。慢病毒感染沉默 EphrinB2 基因(Efnb2-shRNA)后,心脏成纤维细胞的增殖迁移能力、a-SMA 表达及胶原合成均较对照组显著降低,而 EphrinB2 基因过表达(lenti-efnb2)后结果则相反。EphrinB2 基因沉默的心脏成纤维细胞 IL-17A 处理组即 efnb2-shRNA + IL-17A 与对照组即空载病毒沉默组(scramble + IL-17A)、control + IL-17A 组相比,小鼠心脏成纤维细胞的增殖迁移能力、a-SMA 的表达及 I、III 型胶原的合成均进一步降低。而 EphrinB2 过表达的心脏成纤维细胞 IL-17A 处理组 lenti-efnb2 + IL-17A 与对照组即空载病毒过表达组(vector + IL-17A)、control + IL-17A 相比,逆转了 IL-17A 对小鼠心脏成纤维细胞的抑制作用。这对临床治疗心室重塑中心肌纤维化提供新的思路。但是仅仅对体外单一心肌成纤维细

胞的研究并不足以充分应用于临床, 并且 IL-17A 作为炎症介质, 在抗心肌纤维化中是否会加重炎症反应有待考究, 对于其他因素如巨噬细胞、内皮细胞的作用以及活体心肌纤维化模型的研究也必不可少。

3. 肾损伤后 EphrinB2 反向信号

在肾损伤后 EphrinB2 反向信号参与的纤维化却与前者有矛盾的结果。Kida 等人预设 EphrinB2 反向信号通路可能在因损伤或纤维化所致的肾血管生成中起作用 [7]。在通过对基因突变缺乏 Phosphotyrosine-EphrinB2 或 PDZ-EphrinB2 细胞信号内结构域以及野生型小鼠研究, 他们发现 EphrinB2 反向信号仅在肾脏受损伤后才被激活, 并且缺乏 PDZ-EphrinB2 细胞内信号结构域的小鼠, 其血管生成受损, 并且肾损伤导致的肾小管周围毛细血管稀疏和纤维化更加严重。在单侧输尿管梗阻 10 天, 缺乏 PDZ-EphrinB2 细胞内信号结构域的小鼠肾脏中检测出比野生型小鼠更多的胶原沉积以及更多数量的 α -SMA。而缺乏 Phosphotyrosine-EphrinB2 细胞内信号结构域小鼠与野生型小鼠的各项检测无明显差异。据此, 肾脏损伤后, PDZ-Dependent EphrinB2 信号通路的丧失会损害肾周细胞的血管稳定功能和血管生成功能, 导致肾小管周围毛细血管稀疏, 并且增强肾周细胞的迁移和增殖, 可能促进周细胞从血管中脱离, 以及周细胞分化为瘢痕性肌成纤维细胞, 从而导致纤维化。因此, 肾损伤后增强 PDZ-Dependent EphrinB2 信号通路也许是抗纤维化的可行疗法。探索可特异性识别并促进 PDZ-Dependent EphrinB2 信号通路的物质或作用靶点是一个抗肾损伤后纤维化的研究方向。对于 Phosphotyrosine-Dependent EphrinB2 信号通路是否会产生其他作用尚待研究。

4. EphrinB2 在皮肤纤维化中表达增强

EphrinB2 表达显著增强也在皮肤组织中被发现 [8]。Avouac 及其团队提取早期弥漫性系统硬化症患者的皮肤组织, 无论皮肤有无受累, 均在小血管平滑肌的内皮细胞中发现 EphrinB2 的表达上调。经过半定量分析, 弥漫性系统硬化症患者内皮细胞中 EphrinB2 mRNA 的信号强度和 EphrinB2 蛋白的免疫反应性较对照组显著增加。此外, 在受累和未受累的患者皮肤中, 细胞染色后发现 EphrinB2 的百分比相比对照组也分别增加了 16% 和 12%。但是, 在患者真皮成纤维细胞中, EphrinB2 mRNA 和蛋白水平与对照组无明显差异。经过重组 TGF- β 或低氧刺激后的成纤维细胞中, EphrinB2 mRNA 和蛋白水平与对照组相比也无明显差异。结果显示, Ephrins 似乎对早期弥漫性系统硬化症真皮成纤维细胞的活跃表型没有作用。两者之间的相关性有待进一步研究。

已有研究表明可溶性 EphrinB2 (sEphrinB2) 是肺和皮肤纤维化中的一种新的促纤维化介质 [9] 即金属蛋白酶 10 (ADAM10) 介导的蛋白水解脱落的 eEphrinB2 胞外区。David 等人证明肺损伤后, 膜结合 EphrinB2 的外结构域从成纤维细胞脱落到肺泡腔, 并且 EphrinB2 的脱落促进了成纤维细胞趋化和活化。他们通过结合小鼠模型和从特发性肺纤维化 (IPF) 患者身上获得的临床样本, 实验发现由分裂的外结构域组成可溶性的 EphrinB2, 是一种有效的组织纤维化介质。在肺纤维化模型中, 这种 sEphrinB2 在小鼠的肺组织和支气管肺泡灌洗液中显著升高, 并且 IPF 患者的支气管肺泡灌洗液中也有明显升高, 这表明组织损伤后 EphrinB2 的脱落增加。在小鼠模型中, 与使用玉米油载体处理的同窝小鼠作为对照, EphrinB2 缺失小鼠肺成纤维细胞提取物中 EphrinB2 蛋白表达显著降低。而当皮下注射重组 EphrinB2 胞外结构域时, 通过促进胶原和 α -SMA 的表达也足以诱导 EphrinB2 缺失小鼠真皮纤维化。并且成纤维细胞中 EphrinB2 缺失小鼠体内 sEphrinB2 的生成减少从而对肺和皮肤纤维化具有保护作用, 这表明 EphrinB2 是一种极为重要的促纤维化介质。虽然成纤维细胞中 EphrinB2 的缺失为博莱霉素诱导的皮肤和肺纤维化提供了实质性保护, 但在小鼠模型中观察到并非完全不受纤维化影响。这表明在组织纤维化的发展过程中, 其他细胞类型如炎症细胞, 也可能是 sEphrinB2 的来源, 这将是未来研究的重点。解聚素和 ADAM10 是成纤维细胞

中 EphrinB2 的主要脱落酶。当组织损伤时, ADAM10 介导的 EphrinB2 脱落途径重新激活, 其持续激活通过维持和放大肌成纤维细胞激活促进器官纤维化。此外, ADAM10-sEphrinB2 信号在特发性肺纤维化中上调。因此, 通过靶向 ADAM10 阻断成纤维细胞对 sEphrinB2 的表达有可能成为纤维性疾病的新治疗策略。

肝星状细胞(HSC)在肝纤维化的发生和发展中会分泌大量促纤维化分子, 促使 ECM 沉积和肝内血管生成[10]。因此, HSC 的慢性激活导致肝硬化肝脏中肝微血管结构异常。在 EphrinB2 信号调节 HSC 激活及其与体外窦状内皮细胞的相互作用这种机制中[11], PDGF 信号上调 HSC 中 EphrinB2 的表达诱导的毛细血管形成。伊马替尼体内阻断 PDGF-EphrinB2 信号可减少 BDL 肝损伤模型中的病理性门脉高压。

5. 总结

目前, 已有多种证据表明在患病的人体组织和相关的动物模型中, EphrinB2 是肝、皮肤、肺和心脏的关键纤维化因子。在上述研究中我们了解到 EphrinB2 信号通过诱导肌成纤维细胞活化在促进纤维反应中起着关键作用。因此, 干扰 EphrinB2 信号传导(包括 sEphrin-B2、Ephrin-B2 sheddase ADAM10 或其受体 EphB4)可能是减轻器官纤维化的一种新的治疗策略。然而, 目前针对它们的抗纤维化作用的研究尚不充分, 有待进一步探索。

参考文献

- [1] Varga, J. and Abraham, D. (2007) Systemic Sclerosis: A Prototypic Multisystem Fibrotic Disorder. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 557-567. <https://doi.org/10.1172/JCI31139>
- [2] Mendoza, F.A., Artlett, C.M., Sandorfi, N., et al. (2006) Description of 12 Cases of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **35**, 238-249. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.08.002>
- [3] Rosenbloom, J., Macarak, E., Piera-Velazquez, S., et al. (2017) Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. In: Rittié, L., Ed, *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1627), Humana Press, New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_1
- [4] Lisabeth, E.M., Falivelli, G. and Pasquale, E.B. (2013) Eph Receptor Signaling and Ephrins. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology*, **5**, a009159. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009159>
- [5] Chen, K., Bai, H., Liu, Y., et al. (2015) EphB4 Forward-Signaling Regulates Cardiac Progenitor Development in Mouse ES Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **116**, 467-475. <https://doi.org/10.1002/jcb.25000>
- [6] 杨渡. IL-17A 通过 EphrinB2 信号通路抑制小鼠心脏成纤维细胞的激活[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [7] Kida, Y., Ieronimakis, N., Schrimpf, C., et al. (2013) EphrinB2 Reverse Signaling Protects against Capillary Rarefaction and Fibrosis after Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 559-572. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080871>
- [8] Avouac, J., Clemessy, M., Distler, J.H., et al. (2011) Enhanced Expression of Ephrins and Thrombospondins in the Dermis of Patients with Early Diffuse Systemic Sclerosis: Potential Contribution to Perturbed Angiogenesis and Fibrosis. *Rheumatology*, **50**, 1494-504. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq448>
- [9] Lagares, D., Ghassemi-Kakroodi, P., Tremblay, C., et al. (2017) ADAM10-Mediated Ephrin-B2 Shedding Promotes Myofibroblast Activation and Organ Fibrosis. *Nature Medicine volume*, **23**, 1405-1415. <https://doi.org/10.1038/nm.4419>
- [10] Moreira, R.K. (2007) Hepatic Stellate Cells and Liver Fibrosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **131**, 1728-1734. <https://doi.org/10.5858/2007-131-1728-HSCALF>
- [11] Semela, D., Das, A., Langer, D., et al. (2008) Platelet-Derived Growth Factor Signaling through Ephrin-b2 Regulates Hepatic Vascular Structure and Function. *Gastroenterology*, **135**, 671-679. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.010>