

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.17.044

· 专论与综述 ·

Eph-Ephrin 双向信号转导途径在眼部血管新生中的作用 *

周 婷¹ 贾素洁² 江俊麟^{1△}

(1 中南大学药学院药理学系 湖南 长沙 410078; 2 中南大学湘雅三医院药剂科 湖南 长沙 410013)

摘要: Eph/Ephrin 家族是受体酪氨酸激酶家族中的最大亚族, 在生理和病理性血管形成中起重要作用。眼部血管生成是糖尿病视网膜病、早产儿视网膜等眼部疾病致盲的重要因素, Eph 和 Ephrin 基因在上述眼部疾病中有不同程度表达改变。Eph 受体及其配体 Ephrin 之间的双向信号机制是 Eph-Ephrin 发挥功能的主要方式。本文就 Eph-Ephrin 双向信号机制在眼部血管新生中的作用进行综述。

关键词: Eph 受体; Ephrin 配体; 血管新生

中图分类号: R77 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)17-3365-04

Bidirectional Signaling Mechanism of Eph-Ephrin
in Ocular Angiogenesis*ZHOU Ting¹, JIA Su-jie², JIANG Jun-lin^{1△}

(1 Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Science, Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China;

2 Department of Pharmaceutics, The Third Xiang Ya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: Eph/Ephrin, the largest subfamily of receptor tyrosine kinases (RTKs), plays an important role in both physiological and pathological angiogenesis. Ocular angiogenesis is an important pathological phenomenon of some ocular disorders such as diabetic retinopathy and retinopathy of prematurity, which may result in blindness. It has been reported that there are alteration of Eph and Ephrin expression in ocular angiogenesis-related disorders, suggesting that Eph-Ephrin maybe play roles in ocular angiogenesis. Eph-Ephrin exerts their roles by the bidirectional signaling between Eph receptor and Ephrin ligand. This review focused on the roles of bidirectional signaling of Eph-Ephrin in ocular angiogenesis.

Key words: Eph receptor; Ephrin ligand; Angiogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R77 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)17-3365-04

血管新生是指由血管内皮细胞发芽形成血管网络的复杂过程, 主要包括两种形式: 血管发生(Vasculogenesis)和血管生成(Angiogenesis)。血管生成^[1,2]是指从已有血管发芽形成正常血管的复杂过程, 在女性经期、伤口愈合、肿瘤的形成与发展、心血管疾病和眼部血管新生性疾病等多种生理和病理过程中起重要作用。血管新生是涉及多层次多途径分子信号的多步骤的生物学过程。在正常生理状态, 促血管生成因子和抑血管生成因子处于相互平衡状态, 维持血管生成。在病理状态如糖尿病视网膜病、年龄相关的黄斑病变、早产儿视网膜病、血管新生性青光眼等眼部血管性疾病, 促血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子以及血小板源性生长因子等显著增加, 促进眼部血管新生^[2,3]。其中, 受体酪氨酸激酶家族成员 VEGF 是血管新生过程的关键调控因素, 选择性干预或阻断 VEGF 能显著减少眼部新生血管形成, 但单纯抗 VEGF 治疗不能完全抑制病情的发展。

因此, 寻找新的、有效治疗靶标刻不容缓。Eph 受体家族是目前最大的受体酪氨酸激酶亚家族, 通过与 Ephrin 配体结合产生双向信号, 参与细胞形态、运动、连接、迁移和血管生成等多种功能调节。近年研究发现, Eph-Ephrin 在糖尿病视网膜病变等多种眼部血管新生性疾病中显著上调, 可能在调节眼部新生血管形成中发挥了重要作用^[3]。本文着重阐述 Eph-Ephrin 在眼部血管新生中的双向信号作用, 为治疗眼部血管新生性疾病提供新的见解。

1 Eph-Ephrin 系统

Eph 是 1987 年从产生红细胞生成素的人肝癌细胞系中克隆出的一种酪氨酸激酶受体。依据序列的保守性和亲和力, Eph 受体分为 EphA 和 EphB 两类。目前已发现 9 种 EphA (EphA1-A8, EphA10)受体和 6 种 EphB (EphB1-B6)受体^[3,4]。Eph 受体由一个可供配体结合的球状胞外区域, 具有酪氨酸激酶活性功

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81373408)

作者简介: 周婷(1989-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 心血管药理学, E-mail: zhoutingii1989@163.com

△通讯作者: 江俊麟, Email: junlinjiang@csu.edu.cn

(收稿日期: 2014-01-11 接受日期: 2014-02-10)

能的胞浆区域和连接两者的短的跨膜结构域构成。胞外结构域由一个富含半胱氨酸的结构和两个 III 型纤维连接蛋白重复序列组成。胞浆区域包括经典酪氨酸激酶活性结构域(tyrosine kinase domain, TK), SAM(Sterile alpha motif, SAM)结构域和含疏水残基的突触后致密蛋白(post-synaptic density protein, discs large, zona occludens, PDZ)结构域的结合基序。其中, SAM 结构域主要是促进二聚体和寡聚体形成,为启动下游信号反应及结合小分子质量磷酸酶提供适宜的接触部位。PDZ 结构域的主要职能是结合蛋白质羧基端,并通过蛋白特定氨基酸和羧基端识别蛋白,介导细胞信号传递。“Ephrin”为 Eph 同源配体,根据序列同源性和膜结合方式,分为 EphrinA (EphrinA1-A6)和 EphrinB(EphrinB1-B3)两种亚型。EphrinA 配体不属于跨膜蛋白,通过糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl inositol, GPI)固定于细胞膜上。Ephrin B 为跨膜蛋白,包括胞外 Eph 结合区和胞质区,其中胞质区羧基端的 PDZ 结构域介导 Eph 反向信号转导途径。Ephrin 配体可与 Eph 多种受体以不同亲和力交叉结合而发挥作用,但它们之间的结合并不是很严格,如 EphA 受体可与 6 种 EphrinA 配体结合, EphB 受体可与 3 种跨膜 EphrinB 配体结合^[4]。另外, EphA4 可分别与 EphrinAs 和 EphrinBs 配体结合, EphrinA5 则既可与 EphAs 结合,也可与 EphB2 受体结合^[4]。

2 Eph-Ephrin 的双向信号机制

Eph 和 Ephrin 通过相互接触导致两者构象发生变化,胞质内酪氨酸激酶激活, Ephrin 和 Eph 两者发生酪氨酸磷酸化,进而活化下游底物蛋白分子,介导信号传递。同其他受体酪氨酸激酶介导的信号传导途径不一样, Eph-Ephrin 信号传导包括正向信号(以 Ephrin 为配体,由 Eph 受体向细胞内传递的信号通路)和反向信号(以 Eph 受体作为配体,由 Ephrin 配体介导的信号通路)^[5-9]。Eph 受体“正向”信号通路依赖于激活后的 Eph 受体自身磷酸化,使下游含 SH2 结构域的蛋白分子如 Src 家族、Abl 家族、Ras/Rho 家族、Rap1 和 FAK 等发生磷酸化,从而实现“正向”信号调节。相较于 Eph 介导的“正向”信号, Ephrin 配体介导的“反向”信号较为复杂,了解也较少。目前认为 Ephrin 配体介导的“反向”信号调节一部分依赖于 Ephrin 配体自身磷酸化,导致一些酪氨酸激酶激活实现反向信号传递。SFKs 是 Ephrin 磷酸化的正向调节因子, Eph 受体通过将 SFK 快速募集到 Ephrin 附近后促使 Ephrin 酪氨酸磷酸化,后者通过与衔接蛋白 Grb4(具有 SH2-SH3 结构域)的 SH2 结构域相互作用,使 Grb4 的 SH3 结构域结合下游信号分子如 Axin 蛋白、粘着斑激酶 FAK、原癌基因 c-Cbl 相关蛋白等,进而调节细胞生长、分化、粘附与生存^[6]。另外, Ephrin 配体介导的“反向”信号调节也可通过募集含有 PDZ 结构域的信号分子实现酪氨酸磷酸化非依赖的信号传递如 EphrinB 配体通过其 C 端 PDZ 结构域与 AF6(一种 Ryk 受体酪氨酸激酶)、Pick1(一种蛋白激酶 C 作用蛋白)、Syntenin(一种 syndecan 作用蛋白)以及 Grip1 和 Grip2(两种谷氨酸盐受体作用蛋白)等蛋白的 PDZ 结构域相结合,传递反向信号^[7]。

3 Eph-Ephrin 与血管新生

3.1 Eph-Ephrin 与血管生成

血管生成是机体十分重要的生理活动,与众多病理进程发生有重要关系。Eph 受体家族是新发现的血管新生调节因子,其通过与邻近细胞表面的 Ephrin 配体结合启动双向信号传递,导致相邻细胞的接触排斥、迁移、分化与定位,在生理和病理性血管新生中发挥重要作用。血管生成在胚胎发育期最为活跃。研究发现, EphrinB2 特异性的表达于动脉血管内皮和血管周围的间充质细胞,而 EphB4 则特异性的表达于静脉血管细胞^[8,9]。同时研究者发现在胚胎期 EphrinB2 和 EphB4 结合将会促进胚胎期血管发生和动静脉分化。靶向断裂 EphrinB2 基因或其胞外结构 C 端,阻止其介导的反向信号,可影响胚胎初期静脉和动脉血管形成并造成胚胎死亡;敲除 EphB2 或 EphB4 受体,阻断 EphB 受体介导的正向信号途径,可引起血管缺陷导致胚胎死亡^[8,9]。另外,研究报道 A 型 Eph 和 Ephrin 不仅在胚胎发生过程中发育性血管中有表达,而且在肿瘤新生血管内皮细胞上也表达^[10,11],提示 EphA-EphrinA 介导的双向信号在血管形成过程中亦发挥重要作用。

3.2 Eph-Ephrin 与眼部血管新生

眼部新生血管形成是糖尿病视网膜病变,年龄相关的黄斑病变以及早产儿视网膜病变等眼部疾病致盲的一个主要原因,是引起视网膜、脉络膜和角膜等眼部组织失去正常视觉功能的重要环节。近年来越来越多研究发现, Eph 与 Ephrin 家族成员在眼部新生血管性组织上表达明显改变^[12,13],表明 Eph-Ephrin 可能与眼部血管新生性疾病有关,其介导的双向信号参与眼部新生血管形成。

3.2.1 Eph-Ephrin 与视网膜血管新生 视网膜新生血管生成可引起血浆渗漏、瘢痕形成、视网膜脱落,是导致糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变等缺血和缺氧性眼部疾病视力丧失的主要原因^[14]。研究发现, EphrinA1 不仅在正常小鼠的视网膜不同发育阶段有稳定表达,而且在氧诱导视网膜新生血管小鼠模型的视网膜新生血管内皮中也能检测到^[12],说明 EphrinA1 不但在视网膜发育中具有作用,还在病理性视网膜血管发生中具有重要作用。在培养的内皮细胞或牛视网膜微血管内皮细胞,外源性应用 EphrinA1 可直接促进细胞的迁移和小管形成^[12,15],应用 EphA2 受体抗体可溶性 EphA2-Fc 或 siRNA 内皮细胞上的 EphA2 受体阻止 EphA2 受体激活,可明显抑制 EphrinA1 所诱导的视网膜微血管内皮细胞迁移和小管形成^[15];在早产儿视网膜病变大鼠模型中,眼部注射可溶性 EphA-Fc 或 EphrinA1 可显著减少异常视网膜新生血管形成^[15]。现有研究已证实 VEGF 在视网膜新生血管的发生过程中具有关键作用。在培养的牛视网膜微血管内皮细胞,应用 EphA2 受体抗体 EphA2-Fc 可明显抑制 VEGF 诱导的视网膜内皮细胞迁移和小管形成^[15];应用可溶性 EphrinA4-Fc 可通过上调 GFR2 磷酸化水平及下游信号分子 AKT1 和 ERK1/2 表达,促进 VEGF 诱导的视网膜新生血管形成,而沉默 EphrinA4 基因则明显抑制下调 VEGF 表达,抑制视网膜微血管内皮细胞增殖和小管形成^[16]。上述研究表明,视网膜新生血管的形成可能由 EphA-EphrinA 介导的双向信号所调控。但是在体外研究中, EphrinA1 和 EphA 的作用还存在争议。Chen 等用 EphA2 受体抗体 EphA2-Fc,竞争性结合 EphrinA1,抑制 VEGF 诱导的视网膜内皮细胞迁移和小管形成^[15],

而 Ojima 等用 EphrinA1 同样抑制 VEGF 诱导的细胞迁移和小管形成^[12]。因此, EphA-EphrinA 对视网膜新生血管形成的调控机制还有待进一步深入。

前期研究报道, EphrinB2 或 EphB4 是内皮细胞增殖、迁移、黏附的重要调节因子, 在哺乳动物胚胎血管发生或肿瘤血管形成中发挥了重要作用。近期研究发现, EphrinB2 或 EphB4 不仅在不同发育阶段的小鼠视网膜内皮细胞、视网膜中央静脉阻塞所导致的视网膜新生血管内皮可检测到, 而且可引起视网膜内皮细胞增殖和迁移^[13]。另外, 在病理性视网膜血管新生疾病如增殖性糖尿病视网膜病变患者和早产儿视网膜病患者的纤维增殖膜上也相继检测到 EphrinB2 和 EphB4 的表达^[13]。这些研究均提示, EphB-EphrinB 是调节视网膜新生血管形成的一个重要因素, 对 EphB 或 EphrinB 直接干涉可能会干扰病理性视网膜血管生成。玻璃体腔内注射 EphB4-Fc 或 EphrinB2-Fc 刺激 EphB4 和 EphrinB2 信号可促进氧诱导的增殖性视网膜病变小鼠视网膜新生血管形成^[14], 其中, EphB4-Fc 通过激活 EphrinB2 反向信号通路, 激活其下游信号 PI3K-Src-ERK1/2 通路, 促进视网膜内皮细胞增殖和迁移, 而 EphrinB2-Fc 通过激活 EphB4 正向信号通路促进视网膜新生血管形成。Taylor^[15]等在 EphrinB2 基因缺陷的小鼠中进一步证实干预 EphrinB2 介导的反向信号可抑制病理性视网膜新生血管形成。周细胞作为一种构成血管壁的成分, 其覆盖缺陷和构造不良可影响新生血管的成熟和稳定。近期研究发现, EphrinB2 可促进周细胞与视网膜血管内皮细胞结合及聚集, 说明 EphB-EphrinB 不仅参与病理性视网膜新生血管形成, 而且在维持视网膜屏障功能中起了重要作用^[16], 有望成为糖尿病视网膜病变等视网膜血管性疾病治疗干预的有用靶点。

3.2.2 Eph-Ephrin 与脉络膜新生血管 脉络膜新生血管是导致年龄相关黄斑病变的变患者失明的主要原因。目前认为, 组织缺血、缺氧诱导局部释放多种促血管生长因子, 使得脉络膜血管异常生长进而突破 Bruch 膜进入视网膜色素上皮或神经上皮, 从而形成新生血管。研究表明, 人视网膜色素上皮细胞(Retinal pigment epithelial cell, RPE) 及牛脉络膜微血管内皮细胞(Choroidal microvascular endothelial cell, CEC) 上均发现有 EphrinB2 和 EphB4 表达^[20,21]; 在培养的 RPE, 重组的可溶性 EphB4 胞外域单体成分 sEphB4 可阻断 RPE 上 EphB4 和 EphrinB2 磷酸化(阻断双向信号传导通路), 抑制 RPE 黏附、增殖和迁移^[20]; 在 RPE 和 CEC 的共培养体系中, 下调 VEGF 表达可明显降低 RPE 细胞上 EphrinB2 和 EphB4 表达^[22]。与此同时, He 等在脉络膜内皮细胞上和激光诱导的大鼠脉络膜新生血管中检测到 EphB4 和 EphrinB2 表达, 并应用 sEphB4 处理脉络膜内皮细胞和大鼠证实 EphB-EphrinB 在脉络膜新生血管形成中的作用^[23]。在牛 CEC, sEphB4 通过竞争性 EphrinB2 配体结合, 抑制 EphrinB2 诱导的 EphB4 受体磷酸化, 进而抑制 VEGF 诱导的 CEC 移行及管腔形成; 玻璃体腔内注射 sEphB4 可以有效减少激光诱导的大鼠脉络膜新生血管形成面积和渗漏率。另外, Shen^[24]研究组和 Martin^[25]研究组也相继在脉络膜血管和来源于脉络膜新生血管的 RPE 上分别检测到 EphA2 和 EphA7 的表达, 提示 EphA-EphrinA 可能在脉络膜新生血管中也具有一定作用。

3.2.3 Eph-Ephrin 与角膜血管新生 除了视网膜和脉络膜新生血管, 由各种病理状态导致的角膜血管新生也会严重威胁视力。Kojima^[26]等在野生型小鼠的角膜和角膜上皮细胞检测到 EphA1、EphA3、EphrinA1、EphrinA2、EphB1、EphB4、EphrinB1 和 EphrinB2 的表达, 其中 EphA2 仅在上皮细胞表达, EphrinB1 表达在新生血管周围的角膜基质细胞, 而 EphB1、EphB4 和 EphrinB2 主要在 CD31 标记的血管内皮细胞表达。在人角膜和人角膜内皮, Hogerheyde^[28]等检测到 EphrinA1、EphA1、EphA2、EphrinA5 和 EphB4 的表达。在原发性和复发性角膜翼状胬肉标本, EphrinB2 和 EphB4 表达明显升高^[30]。上述研究提示, Eph-Ephrin 可能在调节角膜血管新生中发挥重要作用。进一步的体外和体内研究发现, EphrinA1 可通过激活 EphA2, 抑制 VEGF 下游 Akt1 和 ERK1/2 的表达从而减弱角膜上皮细胞迁移影响角膜血管新生^[30]; 将包被有 PEG-EphrinA1 的水凝胶植入小鼠角膜, 可明显促进角膜新生血管生成^[31]。另外, Kojima^[26]等发现碱性成纤维细胞生长因子诱导的血管化角膜存在 EphrinB1 和 EphB1 表达, 利用重组 EphrinB1-Fc 激活 EphB 受体可促进碱性成纤维细胞生长因子诱导的体外管腔形成, 并在体内角膜囊袋实验中进一步证实 EphrinB1 介导了碱性成纤维细胞生长因子诱导的角膜新生血管形成。

3.2.4 其他 与上文提到的视网膜、脉络膜和角膜血管新生类似, Eph-Ephrin 也在玻璃体血管新生、晶状体血管新生以及视神经发育和发展过程中起着重要作用。晶状体 EphrinA5 基因敲除小鼠可在出生后形成异常晶状体, 进而导致白内障发生^[32]; Valerie^[33]等在视神经系统中检测到 EphA3、EphrinA5、EphB2 和 EphrinB1 表达, 提示 Eph-Ephrin 系统可能在视神经发育过程中起重要作用。EphB2 和 EphB3 基因缺陷小鼠模型进一步证实 EphB2 和 EphB3 基因可影响视神经系统发育^[34]。

此外, EphB4 眼部注射的安全性研究表明 EphB4 无毒^[35], 提示我们 Eph-Ephrin 可作为一种治疗眼部血管新生的安全药物。

4 小结与展望

综上所述, Eph-Ephrin 在生理和病理眼部血管新生中起着重要作用。然而, 目前大多研究仅揭示 Eph-Ephrin 与眼部血管新生性疾病的相关性, 从细胞和分子水平阐述 Eph-Ephrin 在眼部血管新生性疾病中的具体机制研究较少。因此, 研究 Eph-Ephrin 与眼部血管新生性疾病的具体分子机制是未来研究领域的重要方向, 并将为治疗眼部血管新生性疾病提供新的见解。

参考文献(References)

- [1] Wang B. Cancer cells exploit the Eph-ephrin system to promote invasion and metastasis: tales of unwitting partners [J]. Sci Signal, 2011, 4 (175): pe28
- [2] Willard AL Herman IM. Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges [J]. J Ophthalmol, 2012, 2012: 209538
- [3] Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease [J]. Cell, 2008, 133(1): 38-52
- [4] Klein R. Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling [J]. Nature, 2009, 12(1): 15-20
- [5] Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional

- signalling and beyond [J]. *Nature*, 2010, 10(3): 165-180
- [6] Cowan CA, Henkemeyer M. The SH2/SH3 adaptor Grb4 transduces B-ephrin reverse signals [J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 174-179
- [7] Hoogenraad CC, Milstein AD, Ethell IM, et al. GRIP1 controls dendrite morphogenesis by regulating EphB receptor trafficking [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(7): 906-915
- [8] Zhang J, Hughes S. Role of the ephrin and Eph receptor tyrosine kinase families in angiogenesis and development of the cardiovascular system [J]. *J Pathol*, 2006, 208(4): 453-461
- [9] Wang Y, Nakayama M, Pitulescu ME, et al. Ephrin-B2 controls VEGF-induced angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 483-486
- [10] Herbert SP, Huisken J, Kim TN, et al. Arterial-venous segregation by selective cell sprouting: an alternative mode of blood vessel formation [J]. *Science*, 2009, 326(5950): 294-298
- [11] Surawska H, Ma PC, Salgia R. The role of ephrins and Eph receptors in cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(6): 419-433
- [12] Ojima T, Takagi H, Suzuma K, et al. EphrinA1 inhibits vascular endothelial growth factor-induced intracellular signaling and suppresses retinal neovascularization and blood-retinal barrier breakdown [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(1): 331-339
- [13] Umeda N, Ozaki H, Hayashi H, et al. Expression of ephrinB2 and its receptors on fibroproliferative membranes in ocular angiogenic diseases [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(2): 270-279
- [14] Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy [J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2012, 26(1): 56-64
- [15] Chen J, Hicks D, Brantley-Sieders D, et al. Inhibition of retinal neovascularization by soluble EphA2 receptor [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(4): 664-673
- [16] Du W, Yu W, Huang L, et al. Ephrin-A4 Is Involved in Retinal Neovascularization by Regulating the VEGF Signaling Pathway [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(4): 1990-1997
- [17] Ehlken C, Martin G, Lange C, et al. Therapeutic interference with EphrinB2 signalling inhibits oxygen-induced angioproliferative retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(1): 82-90
- [18] Taylor AC, Mendel TA, Mason KE, et al. Attenuation of EphrinB2 reverse signaling decreases vascularized area and preretinal vascular tuft formation in the murine model of oxygen-induced retinopathy [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(9): 5462-5470
- [19] Basile DP, Yoder MC. Getting the "inside" scoop on ephrinB2 signaling in pericytes and the effect on peritubular capillary stability [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(4): 521-523
- [20] He S, Kumar SR, Zhou P, et al. Soluble EphB4 inhibition of PDGF-induced RPE migration In Vitro [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010, 51(1): 543-545
- [21] He S, Ding Y, Zhou J, et al. Soluble EphB4 regulates choroidal endothelial cell function and inhibits laser-induced choroidal neovascularization [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005, 46(12): 4772-4779
- [22] Wang H, Geisen P, Wittchen ES, et al. The role of RPE cell-associated VEGF189 in choroidal endothelial cell transmigration across the RPE [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011, 52(1): 570-578
- [23] Su D, Li X, Gao D. Inhibition of choroidal neovascularization by anti-EphB4 monoclonal antibody [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013, 5(4): 1226-1230
- [24] Wang JL, Liu YL, Li Y, et al. EphA2 targeted doxorubicin stealth liposomes as a therapy system for choroidal neovascularization in rats [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(11): 7348-7357
- [25] Martin G, Schlunck G, Hansen LL, et al. Differential expression of angioregulatory factors in normal and CNV-derived human retinal pigment epithelium [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 42(4): 321-326
- [26] Kojima T, Chang JH, Azar DT, et al. Proangiogenic role of ephrinB1-EphB1 in basic fibroblast growth factor-induced corneal angiogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 764-773
- [27] Kojima T, Chung TY, Chang JH, et al. Comparison of EphA receptor tyrosine kinases and ephrinA ligand expression to EphB-ephrinB in vascularized corneas [J]. *Cornea*, 2007, 26(5): 569-578
- [28] Hogerheyde TA, Stephenson SA, Harkin DG, et al. Evaluation of Eph receptor and ephrin expression within the human cornea and limbus [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107: 110-120
- [29] Xue C, Huang Z, Wang J, et al. EphrinB2 and EphB4 expression in pterygia: new insights and preliminary results [J]. *Can J Ophthalmol*, 2009, 44(2): 185-188
- [30] Kaplan N, Fatima A, Peng H, et al. EphA2/Ephrin-A1 Signaling complexes restrict corneal epithelial cell migration [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(2): 936-945
- [31] Saik JE, Gould DJ, Keswani AH, et al. Biomimetic hydrogels with immobilized ephrinA1 for therapeutic angiogenesis [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(7): 2715-2722
- [32] Son A, Cooper MA, Sheleg M, et al. Further analysis of the lens of ephrin-A5^{-/-} mice: development of postnatal defects [J]. *Molecular Vision*, 2013, 19: 254-266
- [33] Higenell V, Han SM, Feldheim DA, et al. Expression patterns of Ephs and ephrins throughout retinotectal development in *Xenopus laevis* [J]. *Dev Neurobiol*, 2012, 72(4): 547-563
- [34] Fu CT, Sretavan D. Involvement of EphB/Ephrin-B signaling in axonal survival in mouse experimental Glaucoma [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(1): 76-84
- [35] Brar M, Cheng L, Yuson R, et al. Ocular safety profile and intraocular pharmacokinetics of an antagonist of EphB4/EphrinB2 signalling [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(12): 1668-1673