

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.029>

· 综述 ·

促红细胞生成素肝细胞激酶受体与ephrin配体及其信号转导 在肿瘤中的研究进展

殷灵瑜¹ 综述 赵耀¹, 李洪春², 马萍², 李世宝² 审校

(徐州医科大学 1. 医学技术学院; 2. 附属医院检验科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] 促红细胞生成素肝细胞激酶(erythropoietin producing hepatocyte kinase, Eph)受体及其膜结合配体 ephrin是最大的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)家族, 其不仅调节生物体的多种生理功能, 而且参与多种疾病的发生发展过程。近年来, 已有越来越多的证据表明肿瘤的发生发展与Eph家族成员异常表达密切相关。

[关键词] 促红细胞生成素肝细胞激酶; ephrin; 信号转导

Research progress in erythropoietin producing hepatocyte kinase receptor and ephrin ligand as well as their signal transduction in cancer

YIN Lingyu¹, ZHAO Yao¹, LI Hongchun², MA Ping², LI Shibao²

(1. School of Medical Technology; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract Erythropoietin producing hepatocyte kinase (Eph) receptors and membrane binding ephrin ligands are the largest family of receptor tyrosine kinase, which not only regulate a great deal of physiological functions in organisms, but also participate in the occurrence and development of a variety of diseases. In recent years, there is more and more evidence that tumor development and Eph family members are closely related to abnormal expression.

Keywords erythropoietin producing hepatocyte kinase; ephrin; signal transduction

1987年, 日本学者Hirai等^[1]首先在一株产生红细胞生成素的人肝癌细胞系ETL-1中发现促红细胞生成素肝细胞激酶(erythropoietin producing hepatocyte kinase, Eph)受体, 故而命名为Eph受

体。随后大量研究证实Eph受体和ephrin配体及其信号转导参与了胚胎发育、轴突导向、突触定位、血管生成和肿瘤发生等多种生理病理过程。本文主要探讨Eph受体与ephrin配体及其信号通

收稿日期 (Date of reception): 2017-01-07

通信作者 (Corresponding author): 李世宝, Email: sdjshlb@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省自然科学基金 (BK20160233)。This work was supported by Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (BK20160233).

路在肿瘤发生发展中的作用。

1 Eph 基因家族组成

Eph受体是酪氨酸蛋白激酶受体家族中最大的分支。该家族成员众多, 依据序列同源性、表达分布及结合配体不同, Eph受体及其配体ephrin均可分为2个亚类: 即EphA, EphB和ephrinA, ephrinB^[2]。Eph受体是I型跨膜蛋白, 其共同的结构特点是均由1个N末端胞外配体结合区、1个跨膜结构域和1个胞内激酶结构域构成^[3]。其中胞外配体结合区包括1个球状结构域、1个半胱氨酸富集结构域和2个III型纤连蛋白重复区域。球状结构域和半胱氨酸富集结构域负责与配体结合, 而III型纤连蛋白重复区域可稳定Eph受体的二聚化, 对激活胞内信号级联放大是必要的^[3]。Eph受体胞内区包括1个酪氨酸激酶活性结构域、1个不育- α -基序(sterile alpha motif, SAM)结构域、1个具有2个高度保守酪氨酸残基的近膜区(juxtamembrane)和1个C末端包含疏水残基的PDZ(post-synaptic density protein discs large, zone occludens)结构域^[4]。

2 双向信号

由于Eph受体及其配体ephrin都是膜结合的, 通常表达在不同的细胞上, 并且均具有产生信号的能力, 正常的信号转导需要细胞与细胞的接触, 也就是表达受体与表达配体的细胞间接触^[5]。而Eph受体及其配体ephrin介导的信号就具有双向信号转导特征, 即受体和配体分别存在于2个细胞膜上, 同时介导正向和反向的信号级联放大反应。配体ephrin结合诱发的Eph受体激酶区酪氨酸残基磷酸化, 使其与含有SH2(Src homology domain)结构域的细胞内信号分子相互作用并进行正向信号转导^[5]。反向信号转导通过表达配体ephrin的细胞发生, 也会导致Src激酶的磷酸化以及随后通过含有SH2结构域的衔接蛋白如Grb4激活细胞信号通路^[6-7]。Eph/ephrin启动或抑制的信号级联放大反应的例子包括激活Rho家族的小GTP酶调节细胞骨架运动, 通过MAPK/ERK通路调节的细胞增殖^[8-10]。Eph受体及其配体ephrin激活的信号通路复杂且与环境高度相关。

双向信号转导需要一个异四聚体结构, 其中有至少有2个受体和2个配体^[11]。这是一个非常协调的反应, Eph球状区和ephrin上的Eph结合区之间按照1:1相互作用。其它连接在这些区域上的蛋白, 例如半胱氨酸富集区和2个III型纤连蛋白重复序列, 侧面连接二聚体, 使每个ephrin连接2个Eph, 每个Eph连接2个ephrin, 形成异四聚体。Eph受体及其配体在同一细胞上表达, 即一个顺式的信号交互作用可抑制Eph/ephrin的信号^[12-13]。

3 Eph 受体 ephrin 配体的生理功能

Eph受体与其配体ephrin之间相互作用, 通过细胞转导在胚胎发育、神经轴突导向、血管生成等方面起到了重要的作用^[14]。

3.1 胚胎发育

Eph受体与其配体ephrin之间相互作用在胚胎发育中起着关键作用。例如, EphB2受体与其邻近细胞膜表面的ephrinB配体结合, 导致两个细胞之间发生排斥, 进而调控细胞的迁徙和黏附, 从而得以维持细胞正常的空间排列和形态, 并促进组织边界的形成^[15]。EphA3和ephrinA5的异常表达可导致原肠胚和体节的发育缺陷^[16]。对EphA4受体和ephrinB3配体的转基因小鼠的研究^[17-18]发现: 缺乏这2种蛋白的小鼠皮质脊髓束纤维的形成明显减少, 这就证实Eph受体与其配体ephrin之间相互作用对脊椎动物神经系统发育起着不可或缺的作用。另外, Eph受体及其配体ephrin和整合素以及纤维粘连蛋白之间的相互作用, 可调节间叶细胞到上皮细胞的转变, 促进体节边界的形成^[19]。ephrinB1缺失或突变, 将导致神经嵴缺陷和不完全体封闭^[20]。EphB3和ephrinB1在啮齿动物前列腺的发育中表达, EphB3在围青春期时表达最高。ephrinB1-Fc和睾酮存在时, 前列腺的体外器官培养会导致周围前列腺上皮细胞在器官范围, 分支和增殖方面有显著升高, 然而存在EphB3-Fc受体时可减小器官大小^[21]。

3.2 神经轴突导向

Migani等^[22]进行小鼠脑发育的研究发现: 小鼠中枢神经系统中线结构表达ephrinB1的细胞可与

其他轴突细胞竞争投射部位,并在穿过中线结构的周围发现Eph受体的代偿性表达,从而避免轴突再次穿过中线,从而沿着正确的投射路径,形成完整的神经功能网络。ephrin-B1和ephrin-B2存在于神经嵴细胞和运动轴突中,并通过嵴细胞迁移到体节边界,有助于神经嵴的形成^[23]。基因敲除实验^[22]证实:轴突中的ephrinB配体可转导信号,通过ephrinB配体与EphB受体相互作用介导轴突生长形成至大脑前连合,或形成视网膜神经节细胞轴突。

3.3 血管生成

Eph和ephrin相互作用在血管生成和心血管发育调控中发挥关键作用^[24]。研究^[25]显示:在发育的早期阶段EphB4主要分布于静脉而ephrinB2主要表达于动脉,这种互补式分布与血管边界的形成密切相关。敲除EphB4或ephrin-B2基因的小鼠血管生成会发生障碍并且心脏成形异常,表明这些蛋白质对心血管系统的发育是必不可少的^[26-27]。ephrin-B2也是血管生成的重要介质,而且在被EphB4激活后,其参与内皮细胞增殖和血管重构^[28]。此外,EphA2,EphA3和ephrinA1也参与正常心血管系统的精细发育过程^[29]。

4 Eph受体和 ephrin配体与肿瘤

4.1 Eph基因在肿瘤中高表达

近年来,Eph基因家族在肿瘤发生、发展中的作用越来越引起人们重视。在生物体生长发育过程中,Eph和ephrin在mRNA和蛋白水平上都高表达,但是在成人组织中表达水平确不高^[30]。然而在肿瘤发生中,Eph和ephrin经常异常表达。Eph过表达往往与肿瘤细胞侵袭性、转移表型和预后不良相关。例如,乳腺癌中Eph表达与肿瘤的发生和转移密切相关。比如,EphA3在淋巴结转移的乳腺癌表达远高于原发乳腺癌^[31]。同样,EphB4在乳腺癌中也是过表达的,暗示其参与乳腺癌的进展^[32-33]。在MMTV/神经乳腺癌的小鼠模型中,EphB4和EphA2的促癌作用已被证实,其中EphB4过表达促进肿瘤的发生和肺转移^[34],而EphA2缺失后会有相反的结果^[35]。此外,EphA2与ErbB2成簇可增强Ras-MAPK和RhoGTPase信号通路^[35]。除黑色素瘤和乳腺癌外,在大多数肿瘤,包括结肠癌、肺癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、肉瘤和神

经母细胞瘤,Eph受体表达都是升高的^[36]。

4.2 Eph基因在肿瘤中低表达

但是,在有关Eph基因家族表达的研究^[30,37-44]中发现:并非所有Eph基因在肿瘤中都呈现高表达。某些肿瘤中,Eph受体可通过甲基化沉默造成表达水平下调或缺失,它们的表达缺失与肿瘤的不良预后和转移有关^[37-39]。例如,Hafner等^[30]发现结肠癌组织中EphA7的表达水平比正常结肠组织下降5.8倍;为了探究EphA7在结肠癌中表达下调的机制,Wang等^[40]通过甲基化特异性PCR、亚硫酸氢钠修饰后DNA测序等方法发现:EphA7在人结直肠癌组织中由于其启动子区的CpG岛高度甲基化引起表达下调,并发现EphA7高甲基化与患者性别、癌细胞分化、肿瘤发生部位等有关。随后进行的关于其他肿瘤中EphA7表达和启动子甲基化状态研究^[40-41]发现:EphA7的低表达即甲基化不仅存在于人结直肠癌,还出现在其他一些肿瘤中,如胃癌、肺癌和前列腺癌等。本课题组最近进行的关于Eph受体与前列腺癌的研究^[38]还发现:与高度表达EphA5的正常组织相比,65.6%(42/64)的前列腺癌组织中表达下调或缺失,而仅有4.0%(2/50)前列腺增生组织EphA5表达下调,并且这种表达缺失或下调是由EphA5基因启动子区甲基化引起的。此外,在非实体瘤的血液系统肿瘤中也存在基因启动子区甲基化引起的EphA3,EphA5和EphA7表达下调^[42-44]。

4.3 Eph基因突变与肿瘤

鉴于Eph受体/ephrin配体系统在发育与成人组织稳态中的重要性,这就不难理解其功能异常可涉及多种疾病^[14,39]。Eph受体与ephrin配体的体细胞突变和胚系突变都被发现与肿瘤的发病相关。大规模测序肿瘤标本^[45-47]鉴定了所有Eph受体的体细胞突变,在肺癌和黑素瘤中一些Eph受体体细胞突变频率为2%~6%,突变分散在整个Eph受体结构域,它们引起的功能改变依然未知。已在肿瘤中发现近40个EphA3错义突变,并证实突变可通过多种机制引起不同程度的EphA3受体功能缺失^[48-49]。大多数突变主要发生ephrin结合结构域和相邻的SH结构域,这些突变通过直接影响ephrin结合或改变整体构象损伤ephrin结合能力^[49]。发生在EphA3激酶结构域的突变抑制受体酪氨酸磷酸化和激酶活性,EphA3突变的另一个后果是降低细胞表面的定

位, 这表明该突变可引起错误折叠或改变受体运输^[49]。这些结果表明突变能否破坏EphA3的肿瘤抑制功能取决于ephrin的结合或激酶活性, 也就是前向信号。

此外, 小鼠异种移植的肺癌模型研究^[48]发现: 野生型EphA3可抑制肺癌细胞生长, 而EphA3突变型却不能抑制肺癌细胞生长。相对应的EphA6和EphA7受体也存在与EphA3一样的失活突变, 这表明这些Eph受体也可以抑制肿瘤的发生^[49]。前列腺癌中也检测到EphB2失活突变暗示这个受体也是一种抑癌受体, 这与前列腺癌细胞DU145中过表达EphB2可抑制细胞生长的结论一致^[50]。但是, 其他受体如EphA2或EphA4在肿瘤中很少发生突变, 或许暗示这些受体的致瘤特性不同。研究^[51]证实肺癌中识别的第一个III结构域中的EphA2突变可以促进细胞侵袭与存活。

虽然经典肿瘤抑制剂是纯合突变失活的, 但是大部分EphA3的失活突变却是杂合的^[49]。因此, EphA3突变可能是显性失活的, 破坏野生型受体的功能和具有部分相同信号族的其它受体^[48]。此外, 肿瘤样本中Eph受体突变通常是多点突变, 这表明与单个点突变相比, 多点突变可能更有利于肿瘤细胞发生更严重的Eph受体簇信号破坏^[49]。

4.4 Eph 基因与肿瘤生长和转移

肿瘤细胞的异常增殖和转移在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。近年来Eph家族在肿瘤生长和转移中的作用已成为研究热点。其中研究较多机制更为清楚的是EphA2受体。如在乳腺上皮细胞系MCF10A中, 过表达的EphA2可诱导细胞非停泊性生长以及裸鼠体内肿瘤的形成^[45]。随后, Faoro等^[51]在肺癌的研究中也发现正常肺上皮细胞BEAS-2B过表达EphA2可通过活化mTOR和p70 S6激酶促进BEAS-2B细胞的生长, 通过活化Src和p130Cas蛋白激酶增强BEAS-2B细胞的侵袭能力。关于EphA2在肿瘤发生和转移中的作用也存在相反的报道^[52], 即EphA2在部分肿瘤中执行癌基因功能, 而在部分肿瘤中执行抑癌基因的功能。Miao等^[53]研究发现EphA2存在配体依赖和配体非依赖2种活化形式。当配体ephrinA1存在时, EphA2与ephrinA1结合后发生磷酸化, 而S897位点去磷酸化, 继而发挥激酶活性抑制PI3K/AKT和Ras/MAPK信号通路, 最终抑制前列腺癌细胞和胶质瘤细胞的生长、侵袭和转移; 当配体ephrinA1低

表达而EphA2高表达时, EphA2通过S897位点磷酸化激活PI3K/mTOR1和Pyk2/c-Src信号通路, 最终促进前列腺癌细胞和胶质瘤细胞的生长、侵袭和转移。此外, 关于EphB3和EphB4的研究^[54-56]也发现: 同EphA2一样, EphB3和EphB4也存在配体依赖的抑癌功能和配体非依赖的促癌功能。

4.5 Eph 基因与肿瘤血管生成

血管生成在肿瘤的发生和进展中发挥着重要作用, 可为肿瘤细胞生长提供营养和氧气, 也为肿瘤细胞的转移提供“通道”。现有的研究^[57-58]表明Eph受体家族可调解血管生长与发育, 因此, 肿瘤中Eph受体家族成员的紊乱表达对肿瘤血管的形成具有重要作用。例如相互作用的ephrin-A1与EphA2以及ephrin-B2与EphB4在肿瘤脉管系统中是过表达的, 其中配体通常被看做内皮细胞的标志物^[57-59]。EphA2在胚胎脉管系统是不表达的^[60], 且在EphA2缺陷小鼠的胚胎发育中也未出现脉管缺陷^[61], 但是在肿瘤移植物的脉管系统中ephrinA1和EphA2是高丰度表达的^[57]。在各种肿瘤的体内模型中, 可溶性的EphA2-Fc或EphA3-Fc缺乏可抑制血管生长和内皮细胞迁移^[62-63], EphA2和ephrinA1缺乏同样也可以降低肿瘤血管的生成^[64-65]。此外, 血管平滑肌细胞中EphA2活化也可通过抑制Rac/PAK诱导血管支持细胞收缩, 从而完成内皮细胞对血管生成的应答^[66]。

EphrinB2和EphB4在肿瘤血管的生成中也是至关重要的。经VEGF, bFGF和HGF诱导后培养的微血管和动脉血管内皮细胞中ephrinB2表达是上调的, 例如肿瘤和伤口的新生血管形成位点^[67]。在小鼠的缺血模型中, ephrin-B2介导的EphB4活化可增强内皮细胞的生血管活性^[68-69], 并且肿瘤细胞中表达的EphB4通过募集ephrin-B2阳性的内皮细胞促进血管生成^[70]。与此相反, 在出生后视网膜的血管生成中, EphB4表达可导致血管变粗, 增加分支与降低血管通透性^[71]。在对卡波西肉瘤^[72]和肝癌^[73]的研究已经证实EphB4/ephrin-B2对血管内皮细胞有调控的功能。有趣的是, EphB4激活ephrin-B2-信号可减少血管密度, 降低周细胞的募集能力和增加缺氧耐受, 类似于抗VEGF治疗^[74]。

5 靶向治疗

一些Eph受体和ephrin配体在多种人类肿瘤中

过表达以及它们在正常组织中有限的功能提示: 这些细胞表面蛋白可以作为开发新的抗肿瘤药物的候选靶标。例如多个研究小组^[75-77]尝试利用可溶性 ephrinA1 封闭 EphA2, 可溶性 ephrinB2 封闭 EphB4, 只有 EphB4 胞外域的可溶性单分子衍生物 (sEphB4) 阻断 EphB4 和 ephrinB2 的黏附, 从而抑制肿瘤生长。Koolpe 等^[78]尝试利用 ephrinA1 多肽类似物封闭 EphA2 来治疗肿瘤。Noberini 等^[79]尝试利用小分子抑制剂 (2,5-二甲基吡咯苯甲酸衍生物) 选择性阻断配体与 EphA4 受体或 EphA2 受体的结合来抑制前列腺癌等肿瘤生长。还有许多研究小组也正在研究利用各种单克隆抗体来治疗 EphA2, EphA3 或 EphB4 受体高表达的肿瘤, 结果显示肿瘤生长、血管生成和转移受到抑制^[80-81]。

6 结语

Eph 基因家族在胚胎发育和肿瘤中的作用已较为清楚, 但是 Eph 受体及其 ephrin 配体之间的相互关系是复杂的, 并且各 Eph 基因家族成员在不同组织的分布差异很大, 在不同部位肿瘤中既有高表达, 也有低表达。从现有的资料分析, 该基因的功能具有多元性。因此探明 Eph 基因在肿瘤发生和发展中的分子病理机制将为今后肿瘤诊断和靶向治疗提供新的线索。

参考文献

1. Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, et al. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene[J]. *Science*, 1987, 238(4834): 1717-1720.
2. Pasquale EB. The Eph family of receptors[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, 9(5): 608-615.
3. Pasquale EB. Eph receptor signalling casts a wide net on cell behaviour[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(6): 462-475.
4. Lin D, Gish GD, Songyang Z, et al. The carboxyl terminus of B class ephrins constitutes a PDZ domain binding motif[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(6): 3726-3733.
5. Himanen JP, Nikolov DB. Eph signaling: a structural view[J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(1): 46-51.
6. Palmer A, Zimmer M, Erdmann KS, et al. EphrinB phosphorylation and reverse signaling: regulation by Src kinases and PTP-BL phosphatase[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(4): 725-737.
7. Cowan CA, Henkemeyer M. The SH2/SH3 adaptor Grb4 transduces B-ephrin reverse signals[J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 174-179.
8. Shamah SM, Lin MZ, Goldberg JL, et al. EphA receptors regulate growth cone dynamics through the novel guanine nucleotide exchange factor ephexin[J]. *Cell*, 2001, 105(2): 233-244.
9. Penzes P, Beeser A, Chernoff J, et al. Rapid induction of dendritic spine morphogenesis by trans-synaptic ephrinB-EphB receptor activation of the Rho-GEF kalirin[J]. *Neuron*, 2003, 37(2): 263-274.
10. Bush JO, Soriano P. Ephrin-B1 forward signaling regulates craniofacial morphogenesis by controlling cell proliferation across Eph-ephrin boundaries[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(18): 2068-2080.
11. Himanen JP, Rajashankar KR, Lackmann M, et al. Crystal structure of an Eph receptor-ephrin complex[J]. *Nature*, 2001, 414(6866): 933-938.
12. Yin Y, Yamashita Y, Noda H, et al. EphA receptor tyrosine kinases interact with co-expressed ephrin-A ligands in cis[J]. *Neurosci Res*, 2004, 48(3): 285-296.
13. Carvalho RF, Beutler M, Marler KJ, et al. Silencing of EphA3 through a cis interaction with ephrinA5[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(3): 322-330.
14. Pasquale EB. Eph-ephrin bidirectional signaling in physiology and disease[J]. *Cell*, 2008, 133(1): 38-52.
15. Batlle E, Henderson JT, Beghtel H, et al. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB[J]. *Cell*, 2002, 111(2): 251-263.
16. Oates AC, Lackmann M, Power MA, et al. An early developmental role for eph-ephrin interaction during vertebrate gastrulation[J]. *Mech Dev*, 1999, 83(1/2): 77-94.
17. Dottori M, Hartley L, Galea M, et al. EphA4 (Sek1) receptor tyrosine kinase is required for the development of the corticospinal tract[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(22): 13248-13253.
18. Kullander K, Mather NK, Diella F, et al. Kinase-dependent and kinase-independent functions of EphA4 receptors in major axon tract formation in vivo[J]. *Neuron*, 2001, 29(1): 73-84.
19. Janes PW, Adikari S, Lackmann M. Eph/ephrin signalling and function in oncogenesis: lessons from embryonic development[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(6): 473-479.
20. Davy A, Aubin J, Soriano P. Ephrin-B1 forward and reverse signaling are required during mouse development[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(5): 572-583.
21. Ashley GR, Grace OC, Vanpoucke G, et al. Identification of EphrinB1 expression in prostatic mesenchyme and a role for EphB-EphrinB signalling in prostate development[J]. *Differentiation*, 2010, 80(2/3): 89-98.
22. Migani P, Bartlett C, Dunlop S, et al. Regional and cellular distribution of ephrin-B1 in adult mouse brain[J]. *Brain Res*, 2009, 1247: 50-61.
23. Wang HU, Anderson DJ. Eph family transmembrane ligands can

- mediate repulsive guidance of trunk neural crest migration and motor axon outgrowth[J]. *Neuron*, 1997, 18(3): 383-96.
24. Kuijper S, Turner CJ, Adams RH. Regulation of angiogenesis by Eph-ephrin interactions[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(5): 145-151.
25. Kim YH, Hu H, Guevara-Gallardo S, et al. Artery and vein size is balanced by Notch and ephrin B2/EphB4 during angiogenesis[J]. *Development*, 2008, 135(22): 3755-3764.
26. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, et al. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development[J]. *Mol Cell*, 1999, 4(3): 403-414.
27. Gerety SS, Anderson DJ. Cardiovascular ephrinB2 function is essential for embryonic angiogenesis[J]. *Development*, 2002, 129(6): 1397-1410.
28. 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.
29. Mosch B, Reissenweber B, Neuber C, et al. Eph receptors and ephrin ligands: important players in angiogenesis and tumor angiogenesis[J]. *J Oncol*, 2010, 2010: 135285.
30. Hafner C, Schmitz G, Meyer S, et al. Differential gene expression of Eph receptors and ephrins in benign human tissues and cancers[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(3): 490-499.
31. Vecchi M, Confalonieri S, Nuciforo P, et al. Breast cancer metastases are molecularly distinct from their primary tumors[J]. *Oncogene*, 2008, 27(15): 2148-2158.
32. Wu Q, Suo Z, Risberg B, et al. Expression of Ephb2 and Ephb4 in breast carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2004, 10(1): 26-33.
33. Kumar SR, Singh J, Xia G, et al. Receptor tyrosine kinase EphB4 is a survival factor in breast cancer[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(1): 279-293.
34. Munarini N, Jager R, Abderhalden S, et al. Altered mammary epithelial development, pattern formation and involution in transgenic mice expressing the EphB4 receptor tyrosine kinase[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 1): 25-37.
35. Brantley-Sieders DM, Zhuang G, Hicks D, et al. The receptor tyrosine kinase EphA2 promotes mammary adenocarcinoma tumorigenesis and metastatic progression in mice by amplifying ErbB2 signaling[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(1): 64-78.
36. Boyd AW, Bartlett PF, Lackmann M. Therapeutic targeting of EPH receptors and their ligands[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(1): 39-62.
37. Lisle JE, Mertens-Walker I, Rutkowski R, et al. Eph receptors and their ligands: promising molecular biomarkers and therapeutic targets in prostate cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1835(2): 243-257.
38. Li S, Zhu Y, Ma C, et al. Downregulation of EphA5 by promoter methylation in human prostate cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 18.
39. Lisabeth EM, Falivelli G, Pasquale EB. Eph receptor signaling and ephrins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(9): a009159.
40. Wang J, Kataoka H, Suzuki M, et al. Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2005, 24(36): 5637-5647.
41. Guan M, Xu C, Zhang F, et al. Aberrant methylation of EphA7 in human prostate cancer and its relation to clinicopathologic features[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(1): 88-94.
42. Kuang SQ, Bai H, Fang ZH, et al. Aberrant DNA methylation and epigenetic inactivation of Eph receptor tyrosine kinases and ephrin ligands in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(12): 2412-2419.
43. Dawson DW, Hong JS, Shen RR, et al. Global DNA methylation profiling reveals silencing of a secreted form of EphA7 in mouse and human germinal center B-cell lymphomas[J]. *Oncogene*, 2007, 26(29): 4243-4252.
44. Dottori M, Down M, Huttmann A, et al. Cloning and characterization of EphA3 (Hek) gene promoter: DNA methylation regulates expression in hematopoietic tumor cells[J]. *Blood*, 1999, 94(7): 2477-2486.
45. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1069-1075.
46. Prickett TD, Agrawal NS, Wei X, et al. Analysis of the tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1127-1132.
47. Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1104-1110.
48. Zhuang G, Song W, Amato K, et al. Effects of cancer-associated EPHA3 mutations on lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(15): 1182-1197.
49. Lisabeth EM, Fernandez C, Pasquale EB. Cancer somatic mutations disrupt functions of the EphA3 receptor tyrosine kinase through multiple mechanisms[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(7): 1464-1475.
50. Huusko P, Ponciano-Jackson D, Wolf M, et al. Nonsense-mediated decay microarray analysis identifies mutations of EPHB2 in human prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(9): 979-983.
51. Faoro L, Singleton PA, Cervantes GM, et al. EphA2 mutation in lung squamous cell carcinoma promotes increased cell survival, cell invasion, focal adhesions, and mammalian target of rapamycin activation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(24): 18575-18585.
52. Taddei ML, Parri M, Angelucci A, et al. Kinase-dependent and -independent roles of EphA2 in the regulation of prostate cancer invasion and metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1492-1503.
53. Miao H, Li DQ, Mukherjee A, et al. EphA2 mediates ligand-dependent

- inhibition and ligand-independent promotion of cell migration and invasion via a reciprocal regulatory loop with Akt[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(1): 9-20.
54. Ji XD, Li G, Feng YX, et al. EphB3 is overexpressed in non-small-cell lung cancer and promotes tumor metastasis by enhancing cell survival and migration[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 1156-1166.
55. Li G, Ji XD, Gao H, et al. EphB3 suppresses non-small-cell lung cancer metastasis via a PP2A/RACK1/Akt signalling complex[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 667.
56. Rutkowski R, Mertens-Walker I, Lisle JE, et al. Evidence for a dual function of EphB4 as tumor promoter and suppressor regulated by the absence or presence of the ephrin-B2 ligand[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): E614-E624.
57. Ogawa K, Pasqualini R, Lindberg RA, et al. The ephrin-A1 ligand and its receptor, EphA2, are expressed during tumor neovascularization[J]. *Oncogene*, 2000, 19(52): 6043-6052.
58. Gale NW, Baluk P, Pan L, et al. Ephrin-B2 selectively marks arterial vessels and neovascularization sites in the adult, with expression in both endothelial and smooth-muscle cells[J]. *Dev Biol*, 2001, 230(2): 151-160.
59. Wang Y, Nakayama M, Pitulescu ME, et al. Ephrin-B2 controls VEGF-induced angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Nature*, 2010, 465(7297): 483-486.
60. Ruiz JC, Robertson EJ. The expression of the receptor-protein tyrosine kinase gene, *eck*, is highly restricted during early mouse development[J]. *Mech Dev*, 1994, 46(2): 87-100.
61. Chen J, Nachabah A, Scherer C, et al. Germ-line inactivation of the murine *Eck* receptor tyrosine kinase by gene trap retroviral insertion[J]. *Oncogene*, 1996, 12(5): 979-988.
62. Brantley DM, Cheng N, Thompson EJ, et al. Soluble Eph A receptors inhibit tumor angiogenesis and progression in vivo[J]. *Oncogene*, 2002, 21(46): 7011-7026.
63. Dobrzanski P, Hunter K, Jones-Bolin S, et al. Antiangiogenic and antitumor efficacy of EphA2 receptor antagonist[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3): 910-919.
64. Brantley-Sieders DM, Fang WB, Hicks DJ, et al. Impaired tumor microenvironment in EphA2-deficient mice inhibits tumor angiogenesis and metastatic progression[J]. *FASEB J*, 2005, 19(13): 1884-1886.
65. Brantley-Sieders DM, Fang WB, Hwang Y, et al. Ephrin-A1 facilitates mammary tumor metastasis through an angiogenesis-dependent mechanism mediated by EphA receptor and vascular endothelial growth factor in mice[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10315-10324.
66. Deroanne C, Vouret-Craviari V, Wang B, et al. EphrinA1 inactivates integrin-mediated vascular smooth muscle cell spreading via the Rac/PAK pathway[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 7): 1367-1376.
67. Hayashi S, Asahara T, Masuda H, et al. Functional ephrin-B2 expression for promotive interaction between arterial and venous vessels in postnatal neovascularization[J]. *Circulation*, 2005, 111(17): 2210-2218.
68. Foubert P, Silvestre JS, Souttou B, et al. PSGL-1-mediated activation of EphB4 increases the proangiogenic potential of endothelial progenitor cells[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1527-1537.
69. Mansson-Broberg A, Siddiqui AJ, Genander M, et al. Modulation of ephrinB2 leads to increased angiogenesis in ischemic myocardium and endothelial cell proliferation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(3): 355-359.
70. Noren NK, Foos G, Hauser CA, et al. The EphB4 receptor suppresses breast cancer cell tumorigenicity through an Abl-Crk pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(8): 815-825.
71. Erber R, Eichelsbacher U, Powajbo V, et al. EphB4 controls blood vascular morphogenesis during postnatal angiogenesis[J]. *EMBO J*, 2006, 25(3): 628-641.
72. Masood R, Xia G, Smith DL, et al. Ephrin B2 expression in Kaposi sarcoma is induced by human herpesvirus type 8: phenotype switch from venous to arterial endothelium[J]. *Blood*, 2005, 105(3): 1310-1318.
73. Hainaud P, Contreres JO, Villemain A, et al. The role of the vascular endothelial growth factor-Delta-like 4 ligand/Notch4-ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8501-8510.
74. Schemet JS, Ley EJ, Krasnoperov V, et al. The role of Ephs, Ephrins, and growth factors in Kaposi sarcoma and implications of EphrinB2 blockade[J]. *Blood*, 2009, 113(1): 254-263.
75. Noblitt LW, Bangari DS, Shukla S, et al. Decreased tumorigenic potential of EphA2-overexpressing breast cancer cells following treatment with adenoviral vectors that express EphrinA1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2004, 11(11): 757-766.
76. Kimura M, Kato Y, Sano D, et al. Soluble form of ephrinB2 inhibits xenograft growth of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(2): 321-327.
77. Kertesz N, Krasnoperov V, Reddy R, et al. The soluble extracellular domain of EphB4 (sEphB4) antagonizes EphB4-EphrinB2 interaction, modulates angiogenesis, and inhibits tumor growth[J]. *Blood*, 2006, 107(6): 2330-2338.
78. Koolpe M, Dail M, Pasquale EB. An ephrin mimetic peptide that selectively targets the EphA2 receptor[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(49): 46974-46979.
79. Noberini R, Koolpe M, Peddibhotla S, et al. Small molecules can selectively inhibit ephrin binding to the EphA4 and EphA2

- receptors[J]. J Biol Chem, 2008, 283(43): 29461-29472.
80. Carles-Kinch K, Kilpatrick KE, Stewart JC, et al. Antibody targeting of the EphA2 tyrosine kinase inhibits malignant cell behavior[J]. Cancer Res, 2002, 62(10): 2840-2847.
81. Krasnoperov V, Kumar SR, Ley E, et al. Novel EphB4 monoclonal antibodies modulate angiogenesis and inhibit tumor growth[J]. Am J Pathol, 2010, 176(4): 2029-2038.

本文引用: 殷灵瑜, 赵耀, 李洪春, 马萍, 李世宝. 促红细胞生成素肝细胞激酶受体与 ephrin 配体及其信号转导在肿瘤中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(5): 1039-1046. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.029

Cite this article as: YIN Lingyu, ZHAO Yao, LI Hongchun, MA Ping, LI Shibao. Research progress in erythropoietin producing hepatocyte kinase receptor and ephrin ligand as well as their signal transduction in cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(5): 1039-1046. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.029

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织