



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: EphA2 促进肿瘤发生和进展分子机制的研究进展
作者: 于辉, 韩琛, 王世丽, 杨海虹, 鹿培源
收稿日期: 2026-03-06
网络首发日期: 2026-04-13
引用格式: 于辉, 韩琛, 王世丽, 杨海虹, 鹿培源. EphA2 促进肿瘤发生和进展分子机制的研究进展[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260413.1105.003>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

EphA2 促进肿瘤发生和进展分子机制的研究进展

于 辉¹, 韩 琛², 王世丽¹, 杨海虹¹, 鹿培源^{1,2}

(¹山东协和学院医学院, 济南 250109; ²山东第一医科大学临床与基础医学院, 济南 250117)

摘要 A 型肝配蛋白受体-2 (EphA2) 是肝配蛋白 (Eph) 受体酪氨酸激酶亚家族的一个成员。作为肿瘤发生和进展的重要调节因子, EphA2 可以通过激活或者增强促肿瘤的信号通路促进肿瘤的发生、生长、侵袭、转移、干细胞特性和血管生成。EphA2 在肿瘤组织中的高表达与不良预后密切相关, 是一个非常具有前景的肿瘤治疗潜在靶点。本文对 EphA2 促进肿瘤发生和进展的分子机制进行综述, 旨在为靶向 EphA2 的肿瘤治疗提供思路和理论依据。

关键词 EphA2; 肿瘤发生; 肿瘤进展; 酪氨酸磷酸化; 受体酪氨酸激酶; 信号通路

中图分类号 R 730.2

文献标志码 A

Advances in molecular mechanisms underlying the promotion of cancer development and progression by EphA2

Yu Hui¹, Han Chen², Wang Shili¹, Yang Haihong¹, Lu Peiyuan^{1,2}

(¹School of Medicine, Shandong Xiehe University, Jinan 250109; ²School of Clinical and Basic Medical Sciences, Shandong First Medical University, Jinan 250117)

Abstract Erythropoietin-producing hepatoma receptor A2 (EphA2) is a member of the erythropoietin-producing hepatoma (Eph) subfamily of receptor tyrosine kinases. As a critical regulator of cancer development and progression, EphA2 can promote tumor initiation, growth, invasion, metastasis, stemness, and angiogenesis by activating or enhancing the oncogenic signaling pathways. High expression of EphA2 in tumor tissues is closely associated with poor prognosis, thus it is a very promising potential target for cancer treatment. This article reviews the molecular

2026-03-06 接收

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：82104455）；山东协和学院高层次人才科研启动项目（编号：SDXHQD2025039）

作者简介：于 辉，女，硕士，讲师；

鹿培源，男，博士，教授，博士生导师，通信作者，E-mail:

peiyuanlu69@hotmail.com

mechanisms by which EphA2 promotes cancer development and progression, aiming to provide clues and theoretical basis for EphA2-targeted cancer treatment.

Key words EphA2; cancer development; cancer progression; tyrosine phosphorylation; receptor tyrosine kinases; signaling pathways

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82104455); Scientific Research Start-up Grant for High-level Talent of Shandong Xiehe University (No. SDXHQD2025039)

Corresponding author Lu Peiyuan, E-mail: peiyuanlu69@hotmail.com

受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 是一类单跨膜的细胞表面受体, 它们的胞内区具有蛋白酪氨酸激酶活性。RTK 可以介导细胞的信号转导, 对细胞的分化、增殖、存活、代谢以及迁移具有重要调节作用^[1]。在人类中共有 58 个 RTK, 根据它们胞外区的序列相似性可以分为 20 个亚家族^[1]。其中, 肝配蛋白 (erythropoietin-producing hepatoma, Eph) 受体亚家族是最大的 RTK 亚家族^[2], 在人类中共有 14 个成员^[2-3]。A 型肝配蛋白受体-2 (erythropoietin-producing hepatoma receptor A2, EphA2) 是 Eph 受体亚家族中研究得最多的成员之一, 它不但具有重要的生物学功能, 而且在包括肿瘤在内的多种人类疾病中具有关键调节作用^[4-5]。本文首先概述 EphA2 的分子结构及其信号转导特征, 随后深入探讨其促进肿瘤发生和进展的分子机制。

1 Eph 受体亚家族

Eph 受体亚家族由一组结构相似的 RTK 组成^[2-3]。Eph 受体由与配体结合的 N-末端胞外区、跨膜区和具有蛋白激酶活性的 C-末端胞内区组成。胞外区由一个配体结合结构域、一个 Sushi 结构域、一个表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 样结构域以及两个重复的纤连蛋白 III 型结构域组成。胞内区由一个近膜区、一个激酶结构域、一个不育 α 模体 (sterile alpha motif, SAM) 结构域以及一个突触后密度蛋白 95/果蝇 discs large 肿瘤抑制蛋白/闭锁小带蛋白-1 (postsynaptic density protein 95/discs large/zonula occludens-1, PDZ) 结构域结合模体组成, 并含有可以被磷酸化的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基^[2-3] (图 1)。Eph 受体的配体是被称为 ephrin 的细胞表面蛋白^[2-3]。根据其胞外区的序列相似性以及结合的 ephrin 配体的差异, Eph 受体可以分为 A 型 Eph 受体和 B 型 Eph 受体, 它们在人类中分别有 9 个 (EphA1-A8 和 EphA10) 和 5 个 (EphB1-B4 和 EphB6) 成员^[2-3]。A 型 Eph 受体通常结合 A 类 ephrin 配体, 这类配体是被一个糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 链锚定在细胞膜上的蛋白分子 (图 1), 在人类中共有 5 种 (ephrin A1-A5)。B 型 Eph 受体通常结合 B 类 ephrin 配体, 这类配体是一个跨膜蛋白, 其胞内区含有一个 PDZ 结构域结合模体以及可以被磷酸化的酪氨酸和丝氨酸残基 (图 1), 在人类中共有 3 种 (ephrin B1-B3)^[2-3]。这两类 ephrin 配体都含有一个保守的位于 N-末端的受体结合结构域^[2-3] (图 1)。

2 EphA2 及其信号转导

2.1 EphA2 的结构特征

EphA2 是 1990 年在用与蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 高度保守区域杂交的简并探针筛选 HeLa 细胞 cDNA 文库时发现的^[6]。因为它在上皮细胞中高表达, 所以最初被称为上皮细胞激酶 (epithelial cell kinase, ECK)^[6]。EphA2 是一个由 976 个氨基酸残基组成的 RTK, 分子量为 130 kD^[6]。其 C-末端胞内区含有一些可以被磷酸化的氨基酸残基, 其中近膜区含有两个可以发生自身磷酸化的酪氨酸残基 (Y588 和 Y594)^[7], 激酶结构域含有两个可以被磷酸化的酪氨酸残基 (Y735 和 Y772)^[7-8], 激酶结构域和 SAM 结构域的连接区含有五个可以被磷酸化的丝氨酸/苏氨酸残基 (S892、T898、S897、S899 和 S901)^[9], SAM 结构域含有一个可以被磷酸化的酪氨酸残基 (Y930)^[7]。这些氨基酸残基的磷酸化都可以改变 EphA2 的活性, 对 EphA2 的生物学功能具有重要的调节作用。EphA2 可以与 A 类 ephrin 配体中的任何一种相互作用, 其中与 ephrin A1 亲和力最强^[5]。ephrin A1 是一个由 205 个氨基酸残基组成的分子量为 22 kD 的 GPI 锚定蛋白^[5]。

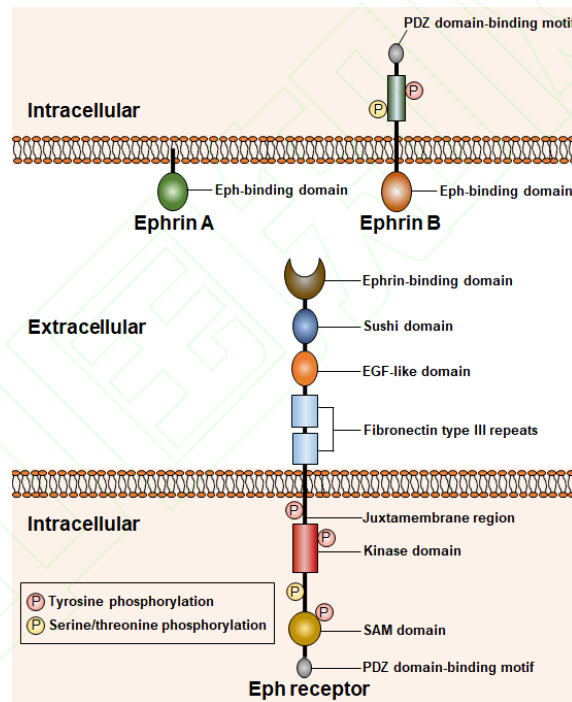


图 1 Eph 受体和 Ephrin 配体的结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of the structure of Eph receptors and their ephrin ligands

2.2 EphA2 的信号转导

EphA2 与邻近细胞的 ephrin A1 相互作用可以诱导一系列信号转导。因为 EphA2 和 ephrin A1 都是细胞表面蛋白, 配体依赖的激活作用可以引发一种独特的双向信号转导。正向信号转导发生于表达 EphA2 的细胞, 反向信号转导发生于表达 ephrin A1 的细胞^[4-5]。正向信号转导诱导 EphA2 的寡聚化和近膜区保守酪氨酸残基的自身磷酸化, 从而激活其激酶活性,

引起一系列的磷酸化级联反应和信号转导^[4-5]。由于 ephrinA1 不具有激酶活性，反向信号转导通常是激酶非依赖的，其传递的具体信号尚不清楚^[5]。这种配体依赖的双向信号转导称为经典的 EphA2 信号通路^[4]。在没有配体结合的情况下，EphA2 则可以通过与其他细胞表面受体以及细胞内蛋白激酶的相互作用传递多种信号，称为非经典的 EphA2 信号通路^[4]。例如，EphA2 能够以配体非依赖的方式与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）以及人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）相互作用并引起一系列的信号转导^[10-13]。此外，EphA2 还可以通过其 S897 被蛋白激酶 B（serine/threonine-protein kinase AKT, AKT）、核糖体 S6 激酶（ribosomal S6 kinase, RSK），以及蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）磷酸化而发生激活并传递多种信号^[10, 14-17]。

3 EphA2 促进肿瘤发生和进展的分子机制

EphA2 的正常生物学功能包括胚胎的晶状体和肾脏发育、乳腺上皮分支形态发生以及骨稳态^[4]。此外，EphA2 还是肿瘤发生和进展的一个重要调节因子^[4-5]。EphA2 对肿瘤的调节作用是双重的，它既可以是肿瘤抑制因子，也可以是肿瘤促进因子^[2]。当 EphA2 与其配体结合时，它通常可以抑制促肿瘤的整联蛋白、大鼠肉瘤病毒癌基因同源物/丝裂原活化蛋白激酶（rat sarcoma viral oncogene homolog/mitogen-activated protein kinase, RAS/MAPK）以及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3-kinase/AKT serine/threonine kinase, PI3K/AKT）等信号通路，此时 EphA2 作为肿瘤抑制因子起作用^[2]。相反地，当没有配体结合时，EphA2 通常可以与其他细胞表面受体以及细胞内蛋白激酶相互作用，导致促肿瘤的 RAS/MAPK、PI3K/AKT 以及 Ras 同源家族成员 A（Ras homolog family member A, RhoA）等信号通路的激活或者增强，此时 EphA2 作为肿瘤促进因子起作用^[2]。也就是说，EphA2 通过其经典的正向信号转导传递信号时，它通常是肿瘤抑制因子；而通过非经典的信号通路传递信号时，它通常是肿瘤促进因子。当然，也存在一些例外的情况。在某些条件下，经典的 EphA2 信号通路的正向信号转导也可以起到促进肿瘤发生和进展的作用^[2-3]。由此可见，EphA2 可以通过多种机制调节肿瘤的发生和进展。

3.1 促进肿瘤发生

EphA2 对肿瘤发生具有很强的促进作用。在正常的乳腺表皮细胞 MCF-10A 中过表达 EphA2 即可以诱导细胞发生恶性转化并获得形成肿瘤的能力^[18]。EphA2 通过增强 HER2 信号通路促进乳腺癌的发生^[13]。在人和小鼠的乳腺细胞中，EphA2 与 HER2 相互作用可以增强 HER2 对下游的 RAS/MAPK 和 RhoA 信号通路的激活作用，从而导致乳腺癌的发生^[13]。

EphA2 还可以通过与 EGFR 相互作用促进肺癌和结直肠癌的发生^[10]。EphA2 与 EGFR 的相互作用是由 Eph 相互作用交换蛋白 Ephexin1 介导的,形成的 EGFR-Ephexin1-EphA2 复合物可以激活 RAS, RAS 又可以激活 AKT, 激活的 AKT 又可以使 EphA2 的 S897 发生磷酸化, 进而增强 EphA2 与 EGFR 的相互作用^[10]。此外, EphA2 还可以通过激活 AKT 和贾努斯激酶 1/信号转导及转录激活因子 3 (janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3, JAK1/STAT3) 信号通路促进肝细胞癌的发生^[19]。总之, EphA2 可以通过激活或者增强 RAS/MAPK、RhoA、AKT 以及 JAK1/STAT3 等促肿瘤信号通路促进肿瘤的发生。

3.2 促进肿瘤细胞增殖和肿瘤生长

EphA2 可以通过激活或者增强促细胞增殖的信号通路促进肿瘤细胞增殖及肿瘤生长。EphA2 对促细胞增殖信号通路的激活或增强作用依赖于它的激酶活性^[20], 所以通常它自身需要先被其他激酶激活。在胆管癌中, EphA2 通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 信号通路促进肿瘤的生长^[21]。EphA2 可以磷酸化 AKT 的 T308 从而激活 AKT, AKT 再磷酸化 mTORC1 使之激活^[21]。而 ERK 是 EphA2 通过两个独立的信号通路激活的。EphA2 可以磷酸化富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2) 的 Y402 激活 Pyk2, Pyk2 激活细胞 Src (cellular Src, c-Src), 然后 c-Src 再激活 ERK。EphA2 还可以磷酸化快速活化纤维肉瘤激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, Raf) 而使之激活, 由 Raf 激活丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK), 再由 MEK 激活 ERK^[21]。在非小细胞肺癌中, EphA2 可以通过激活 c-Jun 氨基末端激酶/原癌基因 Jun 蛋白 (c-Jun N-terminal kinase/jun proto-oncogene protein, JNK/c-JUN) 信号通路促进肿瘤细胞的增殖, 但是 EphA2 激活 JNK/c-JUN 信号通路的具体机制尚不清楚^[22]。在非小细胞肺癌中, EphA2 还可以通过激活促肿瘤的磷脂酶 C γ 1 (phospholipase C gamma 1, PLC γ 1) 信号通路来促进肿瘤的生长^[23]。EphA2 与 PLC γ 1 结合并磷酸化其 Y783, 从而激活 PLC γ 1^[23]。此外, 在鼻咽癌中, EphA2 可以通过激活含 Src 同源结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 2/细胞外信号调节激酶 1/2 (SHP2/ERK1/2) 信号通路来促进肿瘤的生长^[24]。

EphA2 还可以通过增强促细胞增殖的信号通路促进肿瘤细胞增殖以及肿瘤生长。在胃癌中, EphA2 可以与 Hippo 信号通路的转录辅激活因子 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 相互作用并磷酸化其 Y357。Y357 磷酸化可以提高 YAP 的稳定性和核转移能力, 从而增强胃癌中的 Hippo 信号通路, 促进胃癌细胞的增殖及肿瘤生长^[25]。

3.3 促进肿瘤侵袭和转移

侵袭和转移是肿瘤的重要生物学特征，是导致肿瘤不良预后的重要因素^[26]。其中转移是引起肿瘤患者死亡的最主要原因，90%以上的肿瘤患者最终死于肿瘤转移^[27]。大量研究表明，EphA2 可以通过激活或增强促侵袭和转移的信号通路促进肿瘤的侵袭和转移。如前所述，EphA2 可以激活或者增强 Ras-MAPK 和 RhoA 信号通路（乳腺癌）^[13]、mTORC1 和 ERK 信号通路（胆管癌）^[21]、JNK/c-JUN 信号通路（非小细胞肺癌）^[22]以及 Hippo 信号通路（胃癌）^[25]。这些信号通路不仅可以促进肿瘤的生长，还可以促进肿瘤的侵袭和转移。

在乳腺癌中，细胞外基质（extracellular matrix, ECM）硬度升高可以引起上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）和促进肿瘤的侵袭和转移^[28]。ECM 硬度升高的这些作用是由 EphA2 通过激活 LYN/TWIST1 信号通路实现的^[29]。ECM 硬度升高可以激活 ERK，ERK 激活 RSK1，激活的 RSK1 可以磷酸化 EphA2 的 S897，S897 磷酸化的 EphA2 可以使 Src 激酶家族成员之一 LYN 在 Y397 发生磷酸化，从而激活 LYN。激活的 LYN 可以磷酸化 EMT 转录因子 TWIST1 的 Y103，使之在胞质内与其锚定蛋白 Ras GTP 酶激活蛋白 SH3 结构域结合蛋白 2（Ras-GTPase activating protein SH3 domain-binding protein 2, G3BP2）分离。然后 TWIST1 进入细胞核激活 EMT 相关基因的表达，从而促进肿瘤的侵袭和转移^[29]。

在胃癌中，除了增强 Hippo 信号通路，EphA2 还可以通过激活 YES1 信号通路促进肿瘤的侵袭和转移^[30]。EphA2 与 Src 激酶家族成员之一 YES1 相互作用并磷酸化其 Y426，从而激活 YES1。YES1 通过磷酸化膜联蛋白 A2 的 Y23 激活膜联蛋白 A2，膜联蛋白 A2 进入细胞核与促肿瘤的 Myc、STAT3 和 STAT6 等转录因子形成复合物以增强它们的转录活性，促进胃癌侵袭和转移相关基因的表达，从而促进肿瘤的侵袭和转移^[30]。此外，EphA2 还可以通过增强 Wnt/ β -catenin 信号通路促进乙型肝炎病毒相关的肝细胞癌的侵袭和转移^[31]。

3.4 维持肿瘤干细胞特性

肿瘤干细胞（cancer stem cell, CSC）是肿瘤中具有自我更新能力并能够分化成多种肿瘤细胞的细胞亚群，对肿瘤的发生、生长、异质性、转移以及复发具有重要作用^[32]。EphA2 对于 CSC 特性的维持至关重要。例如，在成胶质细胞瘤和神经胶质瘤中，EphA2 对于 CSC 的自我更新和成瘤性都是必需的^[33]。EphA2 通过激活或者增强特定信号通路来诱导 CSC 相关基因的表达，从而维持 CSC 的特性。

在鼻咽癌中，EphA2 可以通过激活 PI3K/AKT/STAT3 信号通路维持 CSC 的自我更新和成瘤性^[34]。EphA2 通过磷酸化 p85 的 Y458 激活 PI3K，PI3K 再激活 AKT，AKT 通过磷酸化 STAT3 的 S727 激活 STAT3。STAT3 进入细胞核，激活对于维持 CSC 特性具有重要作用

的两个转录因子基因 *Sox2* 和 *c-Myc* 的表达, 从而维持鼻咽癌 CSC 的自我更新和成瘤性^[34]。

在口腔鳞状细胞癌中, EphA2 可以通过增强 Hippo 信号通路促进 CSC 的干性^[35]。EphA2 首先激活 ERK, 激活的 ERK 可以增强 *YAP* 的表达并促进 *YAP* 的核转移。*YAP* 进入细胞核后与 Hippo 信号通路的转录因子 TEAD3 结合, 激活 CSC 关键转录因子基因 *KLF4* 的表达, 从而增强口腔鳞状细胞癌 CSC 的干性^[35]。此外, EphA2 还可以通过激活 JNK/c-JUN 信号通路维持非小细胞肺癌 CSC 的成瘤性^[22]。

3.5 促进肿瘤血管生成

血管生成是从已有的血管形成新血管的过程, 对于肿瘤的生长和转移具有十分重要的作用。很多研究表明, EphA2 可以促进肿瘤血管生成^[2]。然而与前述各个肿瘤发生和进展的过程不同, EphA2 对于肿瘤血管生成的促进作用主要是通过其经典的正向信号转导实现的^[2]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth Factor, VEGF) 信号通路在肿瘤血管生成过程中具有重要作用^[36]。EphA2 的正向信号转导可以通过作用于 VEGF 信号通路促进肿瘤血管生成。ephrin A1 对 EphA2 的激活作用对于 VEGF 诱导的肿瘤血管生成是必需的^[37], 可能是因为 EphA2 的正向信号转导在 VEGF 引导内皮细胞向肿瘤细胞迁移的过程中起重要作用^[37-38]。此外, ephrin A1 还可以增强 *VEGF* 在肿瘤细胞中的表达^[38], 从而增强肿瘤中的 VEGF 信号传递。

最近的研究^[39]表明, 来源于高转移乳腺癌的外泌体 EphA2 还可以通过激活腺苷一磷酸-激活蛋白激酶 (adenosine monophosphate -activated protein kinase, AMPK) 信号通路促进肿瘤血管生成。高转移乳腺癌细胞来源的外泌体可将 EphA2 递送至内皮细胞, 并在受体细胞中介导正向信号转导。ephrin A1 激活的 EphA2 可以激活钙离子/钙调蛋白依赖的蛋白激酶激酶 β (Ca/calmodulin-dependent protein kinase kinase β , CaMKK β), 而后 CaMKK β 激活 AMPK。激活的 AMPK 可以增强低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的蛋白水平并促进其核转移^[39]。HIF-1 α 则可以通过激活 *VEGF* 的表达促进肿瘤血管生成^[40]。

4 总结与展望

综上所述, EphA2 是肿瘤发生和进展的一个重要促进因子, 它可以通过激活或者增强促进肿瘤的信号通路促进肿瘤的发生、生长、侵袭和转移、血管生成以及维持肿瘤干细胞特性。EphA2 在多种人类肿瘤组织中高表达, 并且其在肿瘤组织中的高表达与肿瘤的不良预后、转移增加和患者生存期缩短密切相关。因此, EphA2 是一个非常有前景的肿瘤治疗潜在靶点。迄今为止已经开展了很多靶向 EphA2 治疗肿瘤的研究工作, 并且一些研究工作已经进入临床试验阶段。EphA2 促进肿瘤发生和进展机制的研究对于靶向 EphA2 的肿瘤治疗具有重要

的指导意义。

参考文献

- [1] Tomuleasa C, Tigu A B, Munteanu R, et al. Therapeutic advances of targeting receptor tyrosine kinases in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 201. doi:10.1038/s41392-024-01899-w.
- [2] Pasquale E B. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3): 165-80. doi:10.1038/nrc2806.
- [3] Pasquale E B. Eph receptors and ephrins in cancer progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(1): 5-27. doi:10.1038/s41568-023-00634-x.
- [4] Wilson K, Shiuan E, Brantley-Sieders D M. Oncogenic functions and therapeutic targeting of EphA2 in cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(14): 2483-95. doi:10.1038/s41388-021-01714-8.
- [5] Xiao T, Xiao Y, Wang W, et al. Targeting EphA2 in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 114. doi:10.1186/s13045-020-00944-9.
- [6] Lindberg R A, Hunter T. CDNA cloning and characterization of Eck, an epithelial cell receptor protein-Tyrosine kinase in the eph/elk family of protein kinases[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(12): 6316-24. doi:10.1128/mcb.10.12.6316-6324.1990.
- [7] Fang W B, Brantley-Sieders D M, Hwang Y, et al. Identification and functional analysis of phosphorylated tyrosine residues within EphA2 receptor tyrosine kinase[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 16017-26. doi:10.1074/jbc.M709934200.
- [8] Singh D R, Ahmed F, King C, et al. EphA2 receptor unliganded dimers suppress EphA2 pro-tumorigenic signaling[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(45): 27271-9. doi:10.1074/jbc.m115.676866.
- [9] Gehring M P, Pasquale E B. Protein kinase C phosphorylates the EphA2 receptor on serine 892 in the regulatory linker connecting the kinase and SAM domains[J]. *Cell Signal*, 2020, 73: 109668. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109668.
- [10] Kim J, Chang I Y, You H J. Interactions between EGFR and EphA2 promote tumorigenesis through the action of Ephexin1[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 528. doi:10.1038/s41419-022-04984-6.
- [11] Hu R, Li Y, Guo Y, et al. BRD4 inhibitor suppresses melanoma metastasis *via* the SPINK6/EGFR-EphA2 pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106609. doi:10.1016/j.phrs.2022.106609.
- [12] Perez White B E, Cable C J, Shi B, et al. Receptor tyrosine kinase EPHA2 drives epidermal differentiation through regulation of EGFR signaling[J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(8): 1798-807.e1. doi:10.1016/j.jid.2024.01.014.
- [13] Brantley-Sieders D M, 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. doi:10.1172/jci33154.
- [14] Miao H, Li D Q, 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. doi:10.1016/j.ccr.2009.04.009.
- [15] Zhou Y, Yamada N, Tanaka T, et al. Crucial roles of RSK in cell motility by catalysing serine phosphorylation of EphA2[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7679. doi:10.1038/ncomms8679.
- [16] Barquilla A, Lamberto I, Nuberini R, et al. Protein kinase A can block EphA2 receptor-mediated cell repulsion by increasing EphA2 S897 phosphorylation[J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(17): 2757-70. doi:10.1091/mbc.E16-01-0048.
- [17] Zhou Y, Oki R, Tanaka A, et al. Cellular stress induces non-canonical activation of the receptor

- tyrosine kinase EphA2 through the p38-MK2-RSK signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(5): 104699. doi:10.1016/j.jbc.2023.104699.
- [18] Zelinski D P, Zantek N D, Stewart J C, et al. EphA2 overexpression causes tumorigenesis of mammary epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2301-6.
- [19] Wang H, Hou W, Perera A, et al. Targeting EphA2 suppresses hepatocellular carcinoma initiation and progression by dual inhibition of JAK1/STAT3 and AKT signaling[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(8): 108765. doi:10.1016/j.celrep.2021.108765.
- [20] Fang W B, Brantley-Sieders D M, Parker M A, et al. A kinase-dependent role for EphA2 receptor in promoting tumor growth and metastasis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(53): 7859-68. doi:10.1038/sj.onc.1208937.
- [21] Cui X D, Lee M J, Kim J H, et al. Activation of mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and Raf/Pyk2 by growth factor-mediated Eph receptor 2 (EphA2) is required for cholangiocarcinoma growth and metastasis[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2248-60. doi:10.1002/hep.26253.
- [22] Song W, Ma Y, Wang J, et al. JNK signaling mediates EPHA2-dependent tumor cell proliferation, motility, and cancer stem cell-like properties in non - small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9): 2444-54. doi:10.1158/0008-5472.can-13-2136.
- [23] Song W, Kim L C, Han W, et al. Phosphorylation of PLC γ 1 by EphA2 receptor tyrosine kinase promotes tumor growth in lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(11): 1735-43. doi:10.1158/1541-7786.mcr-20-0075.
- [24] Xiang Y P, Xiao T, Li Q G, et al. Y772 phosphorylation of EphA2 is responsible for EphA2-dependent NPC nasopharyngeal carcinoma growth by Shp2/Erk-1/2 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 709. doi:10.1038/s41419-020-02831-0.
- [25] Huang C, Yuan W, Lai C, et al. EphA2-to-YAP pathway drives gastric cancer growth and therapy resistance[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(7): 1937-49. doi:10.1002/ijc.32609.
- [26] 郭欠影, 吴正升. 可变剪切在恶性肿瘤演进中的研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(5): 778-82. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.05.002.
- [26] Guo Q Y, Wu Z S. Research progress of alternative splicing in the progression of malignant tumors[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(5): 778-82. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.05.002.
- [27] Li Y, Liu F, Cai Q, et al. Invasion and metastasis in cancer: molecular insights and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 57. doi:10.1038/s41392-025-02148-4.
- [28] Wei S C, Fattet L, Tsai J H, et al. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(5): 678-88. doi:10.1038/ncb3157.
- [29] Fattet L, Jung H Y, Matsumoto M W, et al. Matrix rigidity controls epithelial-mesenchymal plasticity and tumor metastasis *via* a mechanoresponsive EPHA2/LYN complex[J]. *Dev Cell*, 2020, 54(3): 302-16.e7. doi:10.1016/j.devcel.2020.05.031.
- [30] Mao L, Yuan W, Cai K, et al. EphA2-YES1-ANXA2 pathway promotes gastric cancer progression and metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(20): 3610-23. doi:10.1038/s41388-021-01786-6.
- [31] Wang Y, Zhang Z, Zhu Z, et al. The significance of EphA2-regulated Wnt/ β -catenin signal pathway in promoting the metastasis of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(1): 565-75. doi:10.1007/s11033-022-08045-1.
- [32] Chu X, Tian W, Ning J, et al. Cancer stem cells: advances in knowledge and implications for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 170. doi:10.1038/s41392-024-01851-y.

- [33] Binda E, Visioli A, Giani F, et al. The EphA2 receptor drives self-renewal and tumorigenicity in stem-like tumor-propagating cells from human glioblastomas[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(6): 765-80. doi:10.1016/j.ccr.2012.11.005.
- [34] Li J Y, Xiao T, Yi H M, et al. S897 phosphorylation of EphA2 is indispensable for EphA2-dependent nasopharyngeal carcinoma cell invasion, metastasis and stem properties[J]. *Cancer Lett*, 2019, 444: 162-74. doi:10.1016/j.canlet.2018.12.011.
- [35] Bai J, Chen Y, Sun Y, et al. EphA2 promotes the transcription of KLF4 to facilitate stemness in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 278. doi:10.1007/s00018-024-05325-w.
- [36] Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, et al. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(7): 347-62. doi:10.1016/j.molmed.2011.01.015.
- [37] Cheng N, Brantley D, Wei B F, et al. Inhibition of VEGF-dependent multistage carcinogenesis by soluble EphA receptors[J]. *Neoplasia*, 2003, 5(5): 445-56. doi:10.1016/S1476-5586(03)80047-7.
- [38] Brantley-Sieders D M, Fang W B, 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): 10315-24. doi:10.1158/0008-5472.can-06-1560.
- [39] Han B, Zhang H, Tian R, et al. Exosomal EPHA2 derived from highly metastatic breast cancer cells promotes angiogenesis by activating the AMPK signaling pathway through Ephrin A1-EPHA2 forward signaling[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4127-46. doi:10.7150/thno.72404.
- [40] Ahluwalia A, Tarnawski A S. Critical role of hypoxia sensor - *HIF-1 α* in VEGF gene activation. implications for angiogenesis and tissue injury healing[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(1): 90-7. doi:10.2174/092986712803413944.