

# EphB2受体及其配体Ephrin-B在结直肠癌中的研究进展

王永占, 高青

## ■背景资料

大肠癌是常见的恶性肿瘤, 占消化道恶性肿瘤的第2位, 发病率逐年上升。回顾过去30 a, 尽管大肠癌以手术治疗为主的综合治疗得到认同并取得一定成效, 但总体上其预后没有得到根本改善。术后5 a生存率始终徘徊在50%左右。最近研究发现受体EphB2及其配体Ephrin-B在肠上皮细胞的多步癌变过程中发挥了重要的抑制作用, 使其很有可能成为预防和治疗结肠癌的一个新的分子靶点。

王永占, 高青, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市400016

通讯作者: 高青, 400016, 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. gaoqing27@yahoo.com.cn  
电话: 023-89012929 传真: 023-89012929  
收稿日期: 2006-09-03 接受日期: 2006-09-28

## 摘要

EphB2受体及其配体Ephrin-B系统的功能失调将导致肠上皮具有增殖能力细胞沿着隐窝-鞭毛轴杂乱排列; 而且在结直肠癌患者癌组织中, EphB2的表达越低, 浸润深度越深, 分化越差, 远处转移越多, 存活率越低; 体外实验也证明其高表达在癌细胞菌落形成实验可抑制癌细胞的生长, 配体Ephrin-B对EphB2受体的激活可降低肿瘤细胞的侵袭性。在本文中我们将就EphB2/Ephrin-B系统关于肠上皮干细胞迁徙导向的调控, 及其在大肠癌的多步癌变过程中的抑制作用的最新研究进展加以综述。

**关键词:** 受体酪氨酸激酶EphB2; 结直肠癌; 肿瘤形成

王永占, 高青. EphB2受体及其配体Ephrin-B在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(31):3042-3045  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3042.asp>

## 0 引言

众所周知, 肿瘤的发生及其演变与细胞信号转导的异常有着密切的关系。其中酪氨酸蛋白激酶受体(receptor tyrosine kinase, RTK)信号传导途径在细胞信号传导中的作用尤为重要。生促红素人肝细胞(Erythropoietin-producing hepatoma cell line, Eph)受体是酪氨酸蛋白激酶受体家族最大的分支, EphB2是其中的一员, 与其配体Ephrin-B之间的信号传递介导了许多重要的生理过程, 在胚胎形成, 神经元的迁移定向, 轴突路径导引, 血管形成等方面有着重要的作用。对于EphB2受体和Ephrin-B的病理作用, 以往的研究普遍认为他们参与的信号传导扮演了促癌角色, 但最近研究<sup>[1-3]</sup>发现EphB2受体及其配体Ephrin-B不仅调控了肠上皮具有增殖能力细胞的迁移导向和正确的定位, 而且在肠上皮细胞的多步癌变过程中发挥了重要的抑

制作用。这些研究进展使得受体EphB2及其配体Ephrin-B很有可能成为预防和治疗结肠癌的一个新的分子靶点。现就EphB2受体及其配体Ephrin-B的结构、功能以及在肠上皮细胞癌变中的作用加以总结。

## 1 EphB和Ephrin-B的命名、结构和生理功能

Eph的命名源自该亚族的最早的成员Eph, 是用非严谨杂交技术以vfps的酪氨酸激酶区序列为探针从人肝细胞癌细胞株cDNA文库中克隆得到(现命名EphA1)。人Eph基因定位于第7号染色体, 编码3.5 kb mRNA, 在进化上高度保守, 用人Eph cDNA探针可从小鼠、大鼠、鸡和黑腹果蝇中检测到其特异的DNA条带。Eph受体被分成2个亚群EphA和EphB。EphB2是1994年Kiyokawa *et al*<sup>[4]</sup>从构建的胃癌组织cDNA文库中筛选出来的Eph亚类新基因产物, 其胞外区有一个富含20个半胱氨酸的结构域、一个N端球状结构域及两个纤黏连蛋白III同源区(FN III), 胞内区包括具有酪氨酸蛋白激酶活性的结构域、SAM(sterile alpha motif)结构域和C端的PDZ(post-synaptic density protein, discs large, zona occludens)结构域结合序列。与EphB2受体结合的主要是跨膜配体Ephrin-B类。Ephrin-B类配体有3种, 分别为Ephrin-B1, Ephrin-B2和Ephrin-B3。其结构可分为4个区即信号区、结合区、spacer区和疏水区。Ephrin-B类配体的显著特征是其高度保守的C端尾, 在该区有5个潜在的酪氨酸磷酸化位点和1个C端PDZ-结构域结合基序。研究表明, Ephrin-B类配体可与多个受体以不同亲和力交叉结合发挥不同作用。

EphB受体作为酪氨酸蛋白激酶家族中的成员, 被其配体Ephrin-B激活而导致细胞内蛋白磷酸化, 在胚胎发育、神经轴突导向、血管生成等方面具有重要作用。最近研究发现EphB2受体和Ephrin-B配体系统共同调控了具有增殖能力的细胞的迁移导向和正确定位; 这些功能的实现主要是通过EphB2受体与邻近细胞表面的Ephrin-B配体相互作用而实现的, 他们的结

## ■研发前沿

对于EphB2受体和Ephrin-B的病理作用, 以往的研究普遍认为他们参与的信号传导扮演了促癌角色, 但最近研究发现EphB2受体及其配体Ephrin-B不仅调控了肠上皮具有增殖能力细胞的迁移导向和正确的定位, 而且在肠上皮细胞的多步癌变过程中发挥了重要的抑制作用。这些研究进展为我们预防、治疗大肠癌提供了新的方向。

合将启动双向细胞信号通道传递(即Ephrin-B配体也能实现细胞信号传递功能), 从而导致两个细胞之间的排斥<sup>[5-6]</sup>. EphB2受体和Ephrin-B配体系统通过这种接触排斥来调控细胞的迁徙和黏附, 从而维持组织和细胞正常的空间排列和形态, 这些功能对于维持生物体胚胎的正常发育和成熟组织的生理功能具有非常重要的作用. 例如在许多胚胎组织的发育过程中, EphB2受体和Ephrin-B配体系统可限制临近细胞群的混杂, 使胚胎组织发育过程井然有序. Xu *et al*<sup>[7]</sup>的研究证明了这一点, 他们的实验表明在胚胎发育过程中EphB2受体和Ephrin-B配体系统对后脑的形成发挥了重要作用, 他们阻止相互临近部分比如神经脊的主干细胞和菱脑原节的细胞混杂, 从而维持后脑组织的正常结构. 同样, EphB2受体的接触排斥机制在成熟组织中也发挥了重要的作用. 肠道黏膜是体内更新最快的组织之一, 位于肠黏膜隐窝的干细胞分化出来的各种前体细胞沿着隐窝-鞭毛轴迁徙而替代死亡的肠黏膜细胞. 对于调控这种更新的机制仍未具体阐明. 最近的研究<sup>[1,8-9]</sup>发现在肠道黏膜组织中, EphB2受体和Ephrin-B配体的表达呈相反的排列趋势, 在黏膜隐窝中具有增殖能力的干细胞高度表达EphB2受体, 与此相反Ephrin-B1和Ephrin-B2配体却高度表达于由成熟细胞构成的鞭毛部分, 即由隐窝-鞭毛轴EphB受体的表达是逐渐降低的, 而EphrinB的表达是逐渐升高的. EphB2受体和Ephrin-B配体表达在隐窝-鞭毛轴的相反的排列趋势, 加上其接触排斥的功能, 提示了他们参与了对肠道黏膜细胞的正确定位和可分化细胞迁移导向的调控. 进一步的研究<sup>[1]</sup>肯定了这种作用, 在EphB2受体表达缺陷的小鼠的肠道黏膜中观察到具有增殖和分化能力的各种前体细胞迁移定位导向错乱, 不能到达正确的位置, 吸收细胞、杯状细胞以及潘式细胞的前体细胞沿着隐窝-鞭毛轴混乱排列, 同种细胞相互聚集. EphB2表达缺失导致的肠道黏膜细胞排列紊乱, 改变了各种细胞生存的内环境, 对细胞代谢一定会产生影响, 这些影响在肠道肿瘤发病中所起的作用是一个值得进一步研究的课题. 我们推测在肿瘤组织中, 细胞正常的空间排序和接触抑制等特性的丧失可能与EphB2受体和Ephrin-B配体表达异常或二者表达失衡有关.

## 2 受体EphB2及其配体Ephrin-B与结直肠肿瘤的关系

### 2.1 在结直肠肿瘤中的表达 以往的研究<sup>[4,10-13]</sup>

发现EphB家族高表达于多种肿瘤细胞, 如乳腺癌、脑膜瘤、直肠癌、肺癌; 高表达的EphB2被认为能够通过提升癌细胞的运动、侵袭、转移能力和促进血管的形成, 从而在肿瘤的形成和发展过程中发挥促进作用, 因而把EphB2基因作为一种原癌基因. 但是这些实验在对比EphB2在正常组织和癌组织中的表达差异时, 忽略了在正常组织中成熟细胞EphB2是低表达的, 只有在为数较少的干细胞中EphB2受体表达是升高的<sup>[11,8]</sup>, 而且没有就EphB2受体在不同肿瘤分期中的表达进行对比. 在认识到这些局限的基础上, 近期的研究有了巨大的进展, 有了完全不同于以往的发现: Huusko *et al*<sup>[14]</sup>发现在前列腺癌组织中EphB2受体的表达随着恶性程度的升高而降低, 并且通过转染野生型的EphB2基因到缺乏EphB2基因表达的前列腺癌细胞株中抑制了肿瘤细胞的生长和肿瘤菌落的形成. Battle *et al*<sup>[2,15]</sup>检测了EphB2受体在正常肠隐窝干细胞、肠腺瘤细胞、肠原位癌细胞、肠癌淋巴结转移细胞和肝转移细胞中的表达, 发现EphB2受体在他们中的表达呈递减趋势; 为进一步证明, Battle *et al*在小鼠结直肠癌模型中, 使用基因工程干扰了癌细胞EphB2受体的表达, EphB2受体的缺失加快了结直肠肿瘤的形成. 这项新研究提示, 大多数大肠癌细胞在(良性)腺瘤和(恶性)肿瘤之间的过渡阶段失去EphB2受体的表达, 并且EphB2表达的多少与肠癌的浸润深度和远处转移密切相关, EphB2的表达越低, 肿瘤分化越差, 浸润程度越深, 远处转移越多. 这些实验结果在其他的独立实验中得到了进一步的支持, Guo *et al*<sup>[16]</sup>也证明了EphB2从肠隐窝干细胞到不同恶性程度肠道癌细胞中的表达呈递减趋势; 并且在结肠癌细胞株的体外实验中证明了过度表达的EphB2受体能够抑制肿瘤细胞的生长、黏附和转移. Jubb *et al*<sup>[17]</sup>和Lugli *et al*<sup>[18]</sup>也发现EphB2受体的表达和结直肠癌患者的生存率表现出正相关, EphB2受体表达越高存活率越高. 以上实验证明了在一些肿瘤中, 尤其大肠癌, EphB2受体的表达和肿瘤的浸润深度以及远处转移呈负相关, 与肿瘤组织的分化程度以及存活率呈正相关, 提示EphB2对于肿瘤的生长起抑制作用, 对EphB2在肿瘤形成中扮演的致癌角色提出了置疑, 为寻找新的预防和治疗结肠癌的方法提供了新的方向.

目前对配体Ephrin-B在大肠癌中表达情况资料尚少. Liu *et al*<sup>[3]</sup>发现配体Ephrin-B在大肠癌

### ■创新盘点

本文与其他相关文章的不同点在于本文关注了EphB2受体和Ephrin-B不仅调控了肠上皮具有增殖能力细胞的迁移导向和正确的定位, 而且注意到了其在大肠癌多步癌变过程中的抑制作用, 对近年来有关EphB2受体及其配体Ephrin-B的生理学、病理学方面的最新进展做了全面的总结.

### ■应用要点

EphB2受体及其配体Ephrin-B的表达及活化影响结直肠癌肿瘤的形成及进展。为我们预防、治疗大肠癌提供新的方向,而且随着对受体EphB和配体Ephrin-B抑制肿瘤生长机制的进一步深入了解,EphB2受体和配体Ephrin-B很有可能成为治疗结肠癌的一个新的分子靶点。

中呈高表达,并且高表达的配体Ephrin-B对大肠癌起抑制作用。但他们未就配体Ephrin-B在不同肿瘤分期中的表达进行对比。值得关注的是,在胃癌和胰腺癌等消化道肿瘤中,配体Ephrin-B的表达与受体EphB在大肠癌中的表现相反,配体Ephrin-B的表达随着肿瘤恶性程度的升高而增加<sup>[19]</sup>。对于配体Ephrin-B的表达是否在大肠癌中也呈这种趋势需要实验进一步验证。

**2.2 抑制结直肠肿瘤的作用机制** EphB2受体和Ephrin-B配体系统主要是通过影响癌细胞的浸润和生存能力从而发挥对肿瘤的抑制作用。肿瘤恶性程度的升高是癌细胞浸润能力提高的结果。肿瘤组织能够由原发灶向周围和远处组织浸润是通过增强自身的运动能力和改变自身黏附性来完成的。研究<sup>[1,9,20]</sup>表明EphB2的抑癌作用与减低癌细胞的运动能力和改变其黏附性有相关性:这些实验发现癌细胞在EphrinB-Fc活性配体的刺激使细胞形态由便于游走的多角形向圆形转变使得细胞的运动能力下降,同时也使得癌细胞黏附细胞外基质的能力降低,从而减弱肿瘤细胞的浸润能力。Etienne-Manneville *et al*<sup>[21-22]</sup>通过实验证明了EphB2是通过Rho/Rock1通道调控细胞的运动能力的,细胞的形态和运动能力的调节与Rho/Rock1通道密切相关,他们通过调控细胞骨架动力装置所给予的驱动力与肌动蛋白细胞骨架介导的黏附所提供的锚定力之间的协调运作调控细胞的运动,在实验中通过使用Rho/Rock1通道拮抗剂能抑制EphB2导致的细胞形态的改变和活动能力的降低。同时Batlle *et al*<sup>[11]</sup>和Guo *et al*<sup>[16]</sup>的研究也表明,EphB2受体和Ephrin-B配体系统减低癌细胞黏附性的机制与EphB2对细胞膜黏附斑FAK酶活性的影响密切相关。高表达的EphB2受体也能够降低癌细胞的存活率。实验<sup>[16]</sup>中发现运用基因转染技术把EphB2-pcDNA质粒转染入低表达EphB2的SW480细胞,从而得到高表达EphB2的结肠癌细胞株,然后使用不同浓度的EphrinB-Fc活性配体作用与该细胞株,通过与未转染EphB2-pcDNA质粒的细胞株对比后发现转染后癌细胞与未转染癌细胞的存活率有明显的差异。但他们使用3H-TdR渗入法却发现EphrinB-Fc活性对于癌细胞的增殖没有影响,从而推测EphB2对于肿瘤细胞生存能力的影响主要归咎于其对细胞代谢和细胞凋亡的作用,当然这有待于实验进一步的证明。

**2.3 参与的大肠癌肿瘤形成过程中的信号传**

**导机制** 在生理情况下,受体EphB2被配体Ephrin-B2激活,使细胞内蛋白发生酪氨酸磷酸化,磷酸化的蛋白与RasGTPase激活蛋白RasGAP和含SH2/SH3结构域的蛋白形成复合物,从而参与细胞生长的调控。跨膜配体Ephrin-B兼具受体样信号转导分子功能,即配体Ephrin-B兼具受体样信号分子功能,接受受体EphB刺激后发生逆向(reverse)信号传递调节细胞反应<sup>[23]</sup>。受体EphB2及其配体Ephrin-B的信号转导是通过与其跨膜或聚集型配体结合而启动的,需要细胞间接触而被活化,进而发生受体自身磷酸化以及下游大量胞内底物蛋白质分子的磷酸化,启动不同信号途径将信号逐级传递,参与细胞迁移导向、血管形成等生理过程的调节。

在病理情况下,尤其是在大肠癌的多步癌变过程中,EphB2和配体EphrinB信号通道扮演的角色目前仍未彻底阐明。大肠癌的发生演变是一个多步骤、多基因、多阶段的过程。其中,正常上皮组织突变为腺瘤是关键性的第一步,WNT信号转导途径失调是腺瘤发生的早期事件<sup>[24-25]</sup>。APC或者 $\beta$ -catenin的突变导致WNT信号通道的激活,可以使加速细胞增殖和抑制细胞凋亡的基因表达增加,这其中就包括EphB2受体<sup>[2,26]</sup>,而且大肠腺瘤细胞的EphB2受体免疫组化检测也提示他们呈高表达,说明在从正常肠上皮细胞到腺瘤的形成过程中EphB2受体和配体Ephrin-B扮演了重要的角色。但在由腺瘤向癌恶变的过程中,大多数人类结直肠细胞在(良性)腺瘤和(癌变)恶性肿瘤之间的过渡阶段失去EphB2的表达,说明在这个过程有其他调控机制的参与导致了EphB2表达的降低。很多研究<sup>[2,16,27]</sup>均表明导致EphB2表达减低的调控机制发生在转录阶段,但具体的调控机制有待进一步研究。

人类结直肠癌在(良性)腺瘤和(癌变)恶性肿瘤之间的过渡阶段中,EphB2的表达的减少促进了肿瘤的发生和发展;一系列的体内体外实验也证明过度表达的EphB2受体在配体Ephrin-B激活下对肿瘤有明显的抑制作用。综合这些研究发现,受体EphB2受体和配体Ephrin-B的表达及活化影响结直肠癌肿瘤的形成及进展,为我们预防、治疗大肠癌提供新的方向。但导致EphB2的表达在从腺瘤到癌变过程中表达减弱的原因不明,以及受体EphB和配体Ephrin-B抑制肿瘤生长的机制等都是有待进一步研究的课题。我们相信随着EphB2与结肠癌关系研究的进一步深入,EphB2受体和配体Ephrin-B很有可能成

为治疗结直肠癌的一个新的分子靶点.

### 3 参考文献

- 1 Batlle E, Henderson JT, Beghtel H, van den Born MM, Sancho E, Huls G, Meeldijk J, Robertson J, van de Wetering M, Pawson T, Clevers H. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* 2002; 111: 251-263
- 2 Batlle E, Bacani J, Beghtel H, Jonkheer S, Gregorieff A, van de Born M, Malats N, Sancho E, Boon E, Pawson T, Gallinger S, Pals S, Clevers H. EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression. *Nature* 2005; 435: 1126-1130
- 3 Liu W, Jung YD, Ahmad SA, McCarty MF, Stoeltzing O, Reinmuth N, Fan F, Ellis LM. Effects of overexpression of ephrin-B2 on tumour growth in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1620-1626
- 4 Kiyokawa E, Takai S, Tanaka M, Iwase T, Suzuki M, Xiang YY, Naito Y, Yamada K, Sugimura H, Kino I. Overexpression of ERK, an EPH family receptor protein tyrosine kinase, in various human tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 3645-3650
- 5 Mellitzer G, Xu Q, Wilkinson DG. Control of cell behaviour by signalling through Eph receptors and ephrins. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 400-408
- 6 Orioli D, Klein R. The Eph receptor family: axonal guidance by contact repulsion. *Trends Genet* 1997; 13: 354-359
- 7 Xu Q, Mellitzer G, Robinson V, Wilkinson DG. *In vivo* cell sorting in complementary segmental domains mediated by Eph receptors and ephrins. *Nature* 1999; 399: 267-271
- 8 Hafner C, Meyer S, Langmann T, Schmitz G, Bataille F, Hagen I, Becker B, Roesch A, Rogler G, Landthaler M, Vogt T. Ephrin-B2 is differentially expressed in the intestinal epithelium in Crohn's disease and contributes to accelerated epithelial wound healing *in vitro*. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4024-4031
- 9 Dail M, Richter M, Godement P, Pasquale EB. Eph receptors inactivate R-Ras through different mechanisms to achieve cell repulsion. *J Cell Sci* 2006; 119: 1244-1254
- 10 Wu Q, Suo Z, Risberg B, Karlsson MG, Villman K, Nesland JM. Expression of Ephb2 and Ephb4 in breast carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2004; 10: 26-33
- 11 Tang XX, Evans AE, Zhao H, Cnaan A, London W, Cohn SL, Brodeur GM, Ikegaki N. High-level expression of EPHB6, EFNB2, and EFNB3 is associated with low tumor stage and high TrkA expression in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1491-1496
- 12 Nakada M, Niska JA, Miyamori H, McDonough WS, Wu J, Sato H, Berens ME. The phosphorylation of EphB2 receptor regulates migration and invasion of human glioma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 3179-3185
- 13 Liu W, Ahmad SA, Jung YD, Reinmuth N, Fan F, Bucana CD, Ellis LM. Coexpression of ephrin-Bs and their receptors in colon carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 934-939
- 14 Huusko P, Ponciano-Jackson D, Wolf M, Kiefer JA, Azorsa DO, Tuzmen S, Weaver D, Robbins C, Moses T, Allinen M, Hautaniemi S, Chen Y, Elkahouloun A, Basik M, Bova GS, Bubendorf L, Lugli A, Sauter G, Schleutker J, Ozcelik H, Elowe S, Pawson T, Trent JM, Carpten JD, Kallioniemi OP, Mousset S. Nonsense-mediated decay microarray analysis identifies mutations of EPHB2 in human prostate cancer. *Nat Genet* 2004; 36: 979-983
- 15 Clevers H, Batlle E. EphB/EphrinB receptors and Wnt signaling in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2-5
- 16 Guo DL, Zhang J, Yuen ST, Tsui WY, Chan AS, Ho C, Ji J, Leung SY, Chen X. Reduced expression of EphB2 that parallels invasion and metastasis in colorectal tumours. *Carcinogenesis* 2006; 27: 454-464
- 17 Jubb AM, Zhong F, Bheddah S, Grabsch HI, Frantz GD, Mueller W, Kavi V, Quirke P, Polakis P, Koeppen H. EphB2 is a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5181-5187
- 18 Lugli A, Spichtin H, Maurer R, Mirlacher M, Kiefer J, Huusko P, Azorsa D, Terracciano L, Sauter G, Kallioniemi OP, Mousset S, Tornillo L. EphB2 expression across 138 human tumor types in a tissue microarray: high levels of expression in gastrointestinal cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6450-6458
- 19 陈立波, 杨炼, 王春友. Ephrin-B2在人胰腺癌的表达. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 557-558
- 20 Miao H, Strebhardt K, Pasquale EB, Shen TL, Guan JL, Wang B. Inhibition of integrin-mediated cell adhesion but not directional cell migration requires catalytic activity of EphB3 receptor tyrosine kinase. Role of Rho family small GTPases. *J Biol Chem* 2005; 280: 923-932
- 21 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635
- 22 Hafner C, Meyer S, Hagen I, Becker B, Roesch A, Landthaler M, Vogt T. Ephrin-B reverse signaling induces expression of wound healing associated genes in IEC-6 intestinal epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4511-4518
- 23 Bruckner K, Pasquale EB, Klein R. Tyrosine phosphorylation of transmembrane ligands for Eph receptors. *Science* 1997; 275: 1640-1643
- 24 Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell Res* 2005; 15: 28-32
- 25 李琳娜, 袁守军. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路与大肠癌的始发和防治策略. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 201-206
- 26 Sansom OJ, Reed KR, Hayes AJ, Ireland H, Brinkmann H, Newton IP, Batlle E, Simon-Assmann P, Clevers H, Nathke IS, Clarke AR, Winton DJ. Loss of Apc *in vivo* immediately perturbs Wnt signaling, differentiation, and migration. *Genes Dev* 2004; 18: 1385-1390
- 27 Alazzouzi H, Davalos V, Kokko A, Domingo E, Woerner SM, Wilson AJ, Konrad L, Laiho P, Espin E, Armengol M, Imai K, Yamamoto H, Mariadason JM, Gebert JF, Aaltonen LA, Schwartz S Jr, Arango D. Mechanisms of inactivation of the receptor tyrosine kinase EPHB2 in colorectal tumors. *Cancer Res* 2005; 65: 10170-10173

### ■同行评价

本文内容新颖, 论文撰写流畅, 思路清晰, 全面系统地综述了EphB2受体及其配体Ephrin-B在结直肠癌中的研究进展, 有较大的参考价值.

电编 张敏 编辑 张焕兰