综 述

人食道癌相关基因-4在天然免疫及炎症反应中的潜在功能

龙丹丹，彭婉玲，周　锐　综述　党喜同　审校
西南医科大学心血管医学研究所，医学电生理教育部重点实验室，四川省医学电生理重点实验室（泸州 646000）

【摘　要】人食道癌相关基因-4（esophageal cancer related gene-4，*ECRG4*，又名*C2ORF40*）是一个特殊的肿瘤抑制基因。生物信息学分析显示*ECRG4*基因在不同物种间高度保守，并且*ECRG4*在体内具有广泛的组织分布，提示其生理功能的多样性。近年来的研究表明，*ECRG4*基因编码一种激素样前肽（Ecrg4）。Ecrg4不仅仅具有传统的肿瘤抑制功能，而且参与多种生理及病理过程的调控，其中包括对炎症反应的调节，但Ecrg4调节炎症反应的具体作用机制尚不明确。本文将对*ECRG4*的发现、分布、表达特点及肿瘤抑制作用进行概括，并重点讨论Ecrg4在天然免疫及炎症反应中的作用。

【关键词】人食道癌相关基因-4；肿瘤抑制因子；天然免疫反应；炎症反应
【中图分类号】R363.2+1；R730.1　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.015

Potential function of human esophageal cancer-related gene-4 in innate immunity and inflammatory response

LONG Dandan, *PENG Wanling*, *ZHOU Rui*　reviewing　*DANG Xitong*　checking
Key Laboratory of Medical Electrophysiology of Ministry of Education, *Medical Electrophysiological Key Laboratory of Sichuan Province*, *Institute of Cardiovascular Research of Southwest Medical University*, *Luzhou 646000*, *China*

【**Abstract**】Human esophageal cancer related gene-4 (*ECRG4*, also known as *C2ORF40*) is a special tumor suppressor gene. Bioinformatics analysis has shown that the *ECRG4* gene is highly conserved among different species, and has a wide distribution in the body tissues, suggesting its diverse physiological functions. Recent studies have shown that the *ECRG4* gene encodes a hormone-like propeptide (Ecrg4), which not only suppresses tumors, but also participates in the regulation of various physiological and pathological processes including inflammatory response. However, the specific mechanism of Ecrg4 in regulating inflammatory response is not well defined. This article summarized the discovery, distribution, expression characteristics, and tumor-suppressing effects of *ECRG4*, and discussed the role of Ecrg4 in natural immunity and inflammatory response.

【**Key words**】Human esophageal cancer related gene-4 (*ECRG4*); Tumor suppressor; Innate immune response; Inflammatory response

人食道癌相关基因-4（*ECRG4*）是通过比较正常人食道上皮与鳞状食道癌患者食道上皮之间mRNA表达的差异，从正常人食道上皮克隆得到的新基因。进一步研究证实：*ECRG4*在正常食道上皮组织中持续表达，在食道癌组织中表达下调，并且其表达水平与食道癌的恶性程度呈负相关[1]，因此*ECRG4*符合经典肿瘤抑制基因的特点。其后，*ECRG4*被证实在多种组织发挥肿瘤抑制功能。此外，*ECRG4*广泛分布于白细胞、上皮组织、异化上皮组织（例如：脉络丛、中耳粘膜、脑室的管状细胞）、脑垂体、心肌细胞及其传导组织、颈动脉窦、肺、胃、肝脏、肾上腺、皮肤粘膜及角膜等，提示*ECRG4*的功能远远超出了传统肿瘤抑制基因的范畴[2-7]。

1　*ECRG4*的发现

1998年，中国医学科学院肿瘤研究所的苏涛等[8]利用mRNA差异化显示PCR（DD-PCR）技术，通过比较正常人食管上皮组织与河南林县食道癌患者的食道上皮组织，从正常上皮组织中分离克隆出了4段差异表达

基金项目：国家自然科学基金项目（81770336）
第一作者简介：龙丹丹，硕士研究生。
通信作者：党喜同，教授。E-mail：xitongdang@swmu.edu.cn
引用本文：龙丹丹，彭婉玲，周锐，等.食道癌相关基因-4在天然免疫及炎症反应中的潜在功能[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：68-72. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.015

的基因序列。通过比对基因库后并未发现任何同源序列，因此将其分别命名为人食管癌相关基因1–4（*ECRG1–4*）。*ECRG1–4*基因均在正常胚胎脑及成人脑、肝、肾、睾丸、骨髓和骨骼肌cDNA文库中表达。实时定量PCR（qRT–PCR）研究表明：在肝、肺、乳腺、大肠和子宫内膜等多种癌及癌旁组织中，*ECRG1*和*ECRG2*均未见表达；*ECRG3*在癌及癌旁组织中均有表达；*ECRG4*仅在某些癌及癌旁组织中表达，并且在癌旁组织的表达均高于对应癌组织。

2001年，毕美霞等[9]以互联网为平台，组建了一个在线实验室，成功发现了*ECRG4*，将其确定为一个新的基因（GeneBank：AF 325503），并定位在2号染色体2q12.2上。2007年，为寻找新的肽类激素，MIRABEAU等[10]开发了Hidden Markov模型。通过对已知人蛋白质组的筛选，发现了2个新的肽类激素，Spexin和Augurin。其中Augurin在小鼠垂体、肾上腺、脉络丛和心脏的房室结表达。由于Augurin的编码序列位于2号染色体长臂第12区2带的第40个开放阅读框架（ORF），因此将编码这种肽激素的基因命名为*C2ORF40*。进一步研究发现：*C2ORF40*与*ECRG4*属于同一个基因，编码由148个氨基酸残基构成的Ecrg4蛋白（$Ecrg4^{1–148}$）。Augurin实际是去掉信号肽（$Ecrg4^{1–30}$）的Ecrg4，即$Ecrg4^{31–148}$。由于肽类激素在信号传导及药物研发中的潜在作用，这一发现又一次点燃了学者们对*ECRG4*的研究兴趣。

2 *ECRG4*的表达与调控

*ECRG4*基因位于12q12.2，全长17 000 bp，包含四个外显子[11]。*ECRG4*转录产生一个447 bp的开放阅读框，编码一个由148个氨基酸残基（AA）构成的蛋白[9]。

*ECRG4*基因的5′非翻译区富含GC序列，包括大量的CpG岛。对其启动子序列分析表明：*ECRG4*启动子位于–780到+420，其中含有多个Sp1结合位点及一个潜在的NF–κB结合位点；不含经典的TATA及CAAT盒子。转录因子Sp1促进*ECRG4*的转录，而启动子的甲基化程度对其表达呈现出剂量依赖性抑制效应[12]。为了探讨食道鳞状细胞癌中*ECRG4*失活的机制，YUE等[13]采用变性高效液相色谱法（denaturing high performance liquid chromatography，DHPLC）结合DNA测序分析了*ECRG4*基因启动子区CpG岛的甲基化水平，结果显示：在不表达或低水平表达Ecrg4的15个食道癌组织中，12个（12/15）组织中*ECRG4*启动子处于高甲基化状态；在20个高表达Ecrg4的癌旁组织中，仅3个（3/20）癌旁组织的*ECRG4*启动子处于高甲基化状态；在4个不表达*Ecrg4*的细胞系中，3个（3/4）细胞系的*ECRG4*启动子处于高甲基化状态。以上结果提示：*ECRG4*在肿瘤组织的表达与其启动子的甲基化水平呈负相关。随后，有研究进一步证实在肿瘤细胞中加入DNA甲基化转移酶抑制剂（如5–氮杂–2′–脱氧胞苷（5–Aza–C））后，可以明显的增加*ECRG4*的表达[14]。值得一提的是，作为肿瘤抑制基因，*ECRG4*基因突变尚未在肿瘤组织中检出，提示其在肿瘤组织及肿瘤细胞系中的表达下调或功能丧失（loss of function）主要由于其启动子的高甲基化状态抑制了*ECRG4*基因表达。这种调节方式有别于传统的肿瘤抑制基因，后者的功能丧失主要源于基因突变[15–16]。

3 *ECRG4*编码分泌蛋白

MIRABEAU等最早报道了Augurin（即$Ecrg4^{31–148}$）为分泌蛋白，利用全长*ECRG4* cDNA瞬时转染HEK293及PC3细胞后，可以在培养基中检测到Ecrg4，进一步证实Ecrg4为分泌蛋白[17–18]。生物信息学分析显示Ecrg4包含一个疏水性的先导序列（aminoacid，AA1–30）、佛林酶（Furin，AA67–70）及凝血酶（Thrombin，AA130–134）保守序列。因此，理论上Ecrg4可以被加工成至少7种Ecrg4肽段：Signal peptide（AA1–30）、Augurin（AA31–148）、Eclin（AA31–70）、Argilin（AA71–148）、16（AA132–148）、C16–Augurin（AA31–132）和C16–Argilin（AA71–132）（见图1）。值得一提的是，Ecrg4并非直接分泌到胞外培养基中。Ecrg4分泌后其N–端（AA1–31）以共价键首先粘附在细胞表面，随后被蛋白酶进行组织或细胞特异性的加工水解。例如，用全长*ECRG4* cDNA转染前列腺上皮细胞系PC3后，新生成的Ecrg4（$Ecrg4^{1–148}$）可以在细胞膜表面检出，其水解产物（$Ecrg4^{31–132}$和$Ecrg4^{31–148}$）可在培养基中检出；而转染肾上皮细胞系HEK293后，新生成的Ecrg4可在细胞膜表面检出，而在培养基中并未检测到其水解产物[17,19–21]。

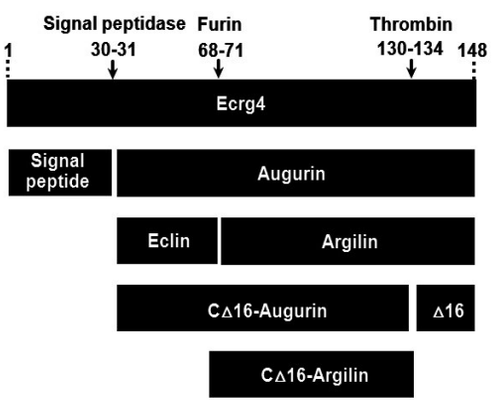


图1　Ecrg4蛋白的加工成及其产物类型

Figure 1　Ecrg4 protein processing and product types

注：Ecrg4含有多个高度保守的蛋白酶切割位点，当细胞被激活时，可以被蛋白水解酶加工成具有不同生物活性的短肽

4 Ecrg4的肿瘤抑制功能

肿瘤的恶性表型是多种因素相互作用导致正常细

胞转化的结果。随着肿瘤研究领域中分子遗传学的研究逐渐深入，人们意识到有一类基因可以负性调控细胞的生长、增殖及分化进而抑制肿瘤的发生与发展，研究者将这一类基因归纳命名为肿瘤抑制基因。传统的肿瘤抑制基因通常具有如下特征：①在正常组织中存在；②在癌变组织中功能失活、结构改变或表达缺陷；③将野生型的基因导入肿瘤细胞内可全部或部分逆转肿瘤恶性表型。研究证实*ECRG4*具备上述传统肿瘤抑制基因的特点。

在食道癌中，LI等[22]检测了130例食道鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）组织标本中Ecrg4的表达水平，结果显示：与正常食道组织相比，有89例（68.5%）ESCC组织低水平表达Ecrg4蛋白。对其中73例ESCC患者进行随访发现，Ecrg4蛋白表达水平与患者存活时间成正比。WEN等[23]评估了ESCC患者肿瘤组织中*ECRG4* mRNA的表达水平，发现*ECRG4*的表达水平与患者的5年累积复发率成反比，而与其5年生存率成正比。恢复*ECRG4*在ESCC细胞中的表达可抑制肿瘤细胞的恶性表型及体内移植瘤的生长[24-25]。

在人乳腺癌组织中，SABATIER等[26]利用DNA芯片和基于阵列的比较基因组杂交（array-comparative genomic hybridization，aCGH）技术，检测了353例浸润性乳腺癌和正常乳腺样本中*ECRG4* mRNA的表达和拷贝数的变化，并对一个大型基因表达数据集（n = 1 387）进行了meta分析。结果表明：与正常乳腺组织相比，*ECRG4*在94.3%的肿瘤组织中低表达；2q12.2区域的DNA片段缺失不影响*ECRG4* mRNA表达水平，提示DNA缺失并非乳腺癌组织中*ECRG4*表达水平降低的主要机制。Meta分析显示，*ECRG4* mRNA表达水平与肿瘤的恶性程度呈负相关，而与肿瘤病人的预后呈正相关。YOU等[27]为评估乳腺癌中的Ecrg4蛋白表达状况，利用Western Blotting检测了20对乳腺癌组织和癌旁组织中的Ecrg4蛋白水平，并对113例乳腺癌样品进行了临床病理学分析，评估了Ecrg4蛋白的表达水平和患者总体生存率之间的关联。研究结果表明，与癌旁组织相比，乳腺癌组织中的Ecrg4蛋白表达显著降低；临床病理分析显示，在47个（47/113）原发性乳腺癌组织中，Ecrg4蛋白表达缺失与淋巴结转移、肿瘤晚期和不良总生存率显著相关，说明Ecrg4蛋白表达缺失可能与乳腺癌进程有关，其表达水平与乳腺癌的预后呈正相关。

在神经胶质细胞瘤中，LEE等[20]利用*ECRG4*基因敲除小鼠分别建立了异种和同种胶质瘤模型，以观察原位肿瘤的进程及髓系免疫细胞的定位、募集和活化。研究结果表明，Ecrg4以旁分泌机制促进小胶质细胞/巨噬细胞募集和活化，从而降低胶质瘤的肿瘤负担，提高小鼠生存率；而*ECRG4*的缺失导致髓细胞募集受损、肿瘤负担增加及小鼠存活率下降。

在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）中，GE等[28]检测了56例肝癌患者组织标本中Ecrg4蛋白的表达，结果表明：49例（49/56）HCC组织中Ecrg4的表达水平较低，甚至无法检测。Ecrg4在正常肝细胞中表达，在HCC组织及体外培养的HCC细胞中Ecrg4表达下调；过表达*ECRG4*抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭，同时促进了细胞凋亡。

其后，更多的研究表明*ECRG4*参与抑制多种肿瘤如头颈部鳞状细胞癌、胃癌、鼻咽癌和结肠癌等的发生与发展[29-32]，证实*ECRG4*是一种泛肿瘤抑制基因，在多种肿瘤中发挥肿瘤抑制作用，*ECRG4*表达水平的升高可以显著抑制肿瘤细胞迁移并促进其凋亡。

5 *ECRG4*在免疫炎症反应中的潜在功能

LI[22]探究了*ECRG4*在食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）中的失活机制，并在体外研究了*ECRG4*对ESCC细胞的抑制作用，发现在ESCC中*ECRG4* mRNA表达水平下调，基因启动子呈现高甲基化状态，用去甲基化药物处理细胞后*ECRG4*表达水平恢复。在ESCC细胞中过表达*ECRG4*可以抑制NF-κB的表达和入核，进而下调NF-κB靶基因环氧化酶（cyclooxygenase，COX）的表达。LI的研究团队首次提出了*ECRG4*可能通过调节NF-κB相关信号途径发挥其肿瘤抑制的生物学作用。进而提示*ECRG4*可能参与机体炎症反应。

进一步研究发现，人外周血白细胞高表达Ecrg4，并与先天免疫复合物（TLR4-CD14-MD2）共定位于细胞表面[4]，提示Ecrg4可能参与机体免疫反应。此外，在机体应激环境下，白细胞表面的Ecrg4的碳端16个氨基酸残基可以被水解并以短肽形式被释放，该短肽可以通过与TLR4相互作用进入胞内调节炎症反应。重度烧伤病人的白细胞表面Ecrg4伴随机体炎症反应的加重发生迅速脱落，而随着烧伤的逐步愈合，白细胞表面Ecrg4的表达逐渐恢复到基础水平[33-34]。

在大鼠的中耳炎细菌感染模型中，KURABI等[2]发现*ECRG4*在正常中耳粘膜中稳定表达，在细菌感染后迅速下调，并伴随细胞增殖、迁移以及分泌物增加等炎症反应特征；而恢复*ECRG4*的表达可显著抑制细菌感染所导致的粘膜细胞的增殖、分泌及迁移。

大鼠皮肤锐器损伤模型的研究也支持Ecrg4对炎症反应的调节作用。*ECRG4* mRNA及其蛋白产物分布于表皮、真皮和毛囊中，皮肤刺伤后Ecrg4表达立即下调，随着损伤的修复，Ecrg4表达逐渐升高至基础水平[35]。进一步研究表明：基础状态下，*ECRG4*通过负性调控早幼粒细胞透明质酸受体CD44的表达，以协调皮肤损伤

的炎症反应，包括限制中性粒细胞在损伤部位的积聚，调节TLR介导的炎症反应[36]；机体损伤后，细胞表面的Ecrg4水解并释放Ecrg4活性肽，激活NF-κB信号通路并促进中性粒细胞募集，从而放大局部炎症反应；随着细胞表面的Ecrg4的消失，Ecrg4对CD44的负调控作用消失，从而促进炎症反应的进行；随着损伤的修复，Ecrg4的表达恢复，Ecrg4重新发挥其对CD44的负调控作用[37]。

为进一步阐明*ECRG4*抑制肿瘤的分子机制，LEE等[20]研究结果显示：位于恶性神经胶质瘤细胞表面的Ecrg4可被凝血酶水解而释放其碳端16个氨基酸构成的Ecrg4$^{133-148}$短肽，该短肽可以激活休眠状态的小胶质细胞/巨噬细胞，诱导单核髓系细胞向颅内聚集，从而调节肿瘤炎症反应[38]。

MORIGUCHI等[39]在小鼠胶质瘤起始细胞（glioma-initiating cell，GIC）模型的研究中发现，将来源于*ECRG4*基因敲除鼠神经干细胞的GIC移植到免疫功能正常小鼠后，移植细胞形成了胶质细胞瘤，而移植来源于野生型小鼠的GIC则不形成肿瘤，提示Ecrg4可以通过调节获得性免疫功能，进而发挥其抗肿瘤活性。进一步研究发现，Ecrg4的免疫调节功能涉及I型干扰素信号传导通路及应答性T细胞如：$CD4^+$、$CD8^+$和NK细胞。为了进一步揭示Ecrg4信号通路的分子机制，该实验室发现：Ecrg4$^{71-132}$可以与凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1（LOX-1）以及一些清道夫受体（例如Scarf1、CD36和Stabilin-1）等特异结合而进入细胞[40]，结合后可通过MyD88激活NF-κB信号通路，促进IL-6的表达。众所周知的是，LOX-1在炎症反应（例如：动脉粥样硬化）的进程中起着重要的作用，以上线索提示Ecrg4可通过信号通路途径或者受体蛋白途径参与炎症反应的调节。

6 小结

炎症反应在各种生理病理反应中广泛存在，例如肿瘤发生、病毒感染、皮肤损伤、心肌损伤及各种慢性进行性疾病的发生与发展。以心血管疾病为例，动脉粥样硬化被认为是导致心血管事件的主要病理生理学原因。动脉粥样硬化是一种脂质驱动的慢性进行性炎症反应。由于多种危险因素的影响，导致内皮细胞功能失调，促进单核细胞黏附于血管内皮，进而引发慢性炎症和氧化应激，促进动脉粥样硬化的发生发展。Ecrg4存在于白细胞表面，是具有多个蛋白水解酶识别位点的分泌蛋白，可以被蛋白酶水解成多种活性肽，随后可与先天性免疫复合物共定位进而调节机体应答免疫反应。活性肽Ecrg4$^{71-132}$可以作为LOX-1受体的配体，与其发生特异性结合。LOX-1可以促进动脉粥样硬化发生发展，提示Ecrg4可能通过LOX-1受体在动脉粥样硬化的炎症反应中发挥潜在的调节作用。但是对于Ecrg4参与炎症反应的作用机制的研究并不是特别的深入，因此在之后的研究中，阐明Ecrg4调节免疫炎症反应的分子机制及相关信号传导通路具有非常重要的意义。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] MATSUZAKI J, TORIGOE T, HIROHASHI Y, *et al*. Expression of ECRG4 is associated with lower proliferative potential of esophageal cancer cells[J]. Pathol Int, 2013, 63(8): 391-397.

[2] KURABI A, PAK K, DANG XT, *et al*. Ecrg4 attenuates the inflammatory proliferative response of mucosal epithelial cells to infection[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61394.

[3] KUJURO Y, SUZUKI N, KONDO T. Esophageal cancer-related gene 4 is a secreted inducer of cell senescence expressed by aged CNS precursor cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(18): 8259-8264.

[4] BAIRD A, COIMBRA R, DANG XT, *et al*. Cell surface localization and release of the candidate tumor suppressor Ecrg4 from polymorphonuclear cells and monocytes activate macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2012, 91(5): 773-781.

[5] MATSUZAKI J, TORIGOE T, HIROHASHI Y, *et al*. ECRG4 is a negative regulator of caspase-8-mediated apoptosis in human T-leukemia cells[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(5): 996-1003.

[6] LIANG X, GAO J, WANG Q, *et al*. ECRG4 Represses Cell Proliferation and Invasiceness via NFIC/OGN.NF-κB Signaling Pathway in Bladder Cancer[J]. Front Genet. 2020, 11:846.

[7] KAO S, SHATERIAN A, CAUVI DM, *et al*. Pulmonary preconditioning, injury, and inflammation modulate expression of the candidate tumor suppressor gene *ECRG4* in lung[J]. Exp Lung Res, 2015, 41(3): 162-172.

[8] 苏涛，刘海玲，陆士新，等. 人食管癌相关基因cDNA片段的克隆与初步鉴定[J]. 中华肿瘤杂志，1998，20(4)：254-257.

[9] 毕美霞，陆士新，韩卫东. 网上实验室克隆与鉴定食管癌相关基因*ECRG-4*[J]. 生物化学与生物物理学报，2001，33(3)：257-261.

[10] MIRABEAU O, PERLAS E, SEVERINI C, *et al*. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening[J]. Genome Res, 2007, 17(3): 320-327.

[11] JIANG CP, WU BH, WANG BQ, *et al*. Overexpression of ECRG4 enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in the human gastric cancer SGC-7901 cell line[J]. Tumour Biol, 2013, 34(4): 2269-2273.

[12] DANG XT, ZENG XR, COIMBRA R, *et al*. Counter regulation of *ECRG4* gene expression by hypermethylation-dependent inhibition and the Sp1 transcription factor-dependent stimulation of the c2orf40 promoter[J]. Gene, 2017, 636: 103-111.

[13] YUE CM, DENG DJ, BI MX, *et al*. Expression of ECRG4, a novel esophageal cancer-related gene, downregulated by CpG island hypermethylation in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(6): 1174-1178.

[14] GÖTZE S, FELDHAUS V, TRASKA T, *et al*. ECRG4 is a candidate tumor suppressor gene frequently hypermethylated in colorectal carcinoma and glioma[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 447.

[15] ZHOU R, LIU YS, HUANG WJ, *et al*. Potential functions of esophageal cancer-related gene-4 in the cardiovascular system[J].

Front Med, 2019, 13(6): 639-645.
[16] BAIRD A, LEE J, PODVIN S, *et al*. Esophageal cancer-related gene 4 at the interface of injury, inflammation, infection, and malignancy[J]. Gastrointest Cancer, 2014, 2014 (4): 131-142.
[17] DANG XT, PODVIN S, COIMBRA R, *et al*. Cell-specific processing and release of the hormone-like precursor and candidate tumor suppressor gene product, Ecrg4[J]. Cell Tissue Res, 2012, 348(3): 505-514.
[18] HUH YH, RYU JH, SHIN S, *et al*. Esophageal cancer related gene 4 (*ECRG4*) is a marker of articular chondrocyte differentiation and cartilage destruction[J]. Gene, 2009, 448(1): 7-15.
[19] GONZALEZ AM, PODVIN S, LIN SY, *et al*. Ecrg4 expression and its product augurin in the choroid plexus: impact on fetal brain development, cerebrospinal fluid homeostasis and neuroprogenitor cell response to CNS injury[J]. Fluids Barriers CNS, 2011, 8(1): 6.
[20] LEE J, DANG XT, BORBOA A, *et al*. Thrombin-processed Ecrg4 recruits myeloid cells and induces antitumorigenic inflammation[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(5): 685-696.
[21] OZAWA A, LICK AN, LINDBERG I. Processing of proaugurin is required to suppress proliferation of tumor cell lines[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(5): 776-784.
[22] LI LW, YU XY, YANG Y, *et al*. Expression of esophageal cancer related gene 4 (*ECRG4*), a novel tumor suppressor gene, in esophageal cancer and its inhibitory effect on the tumor growth in vitro and in vivo[J]. Int J Cancer, 2009, 125(7): 1505-1513.
[23] WEN YY, HU XS. Expression of esophageal carcinoma related gene 4 (*ECRG4*) and its clinical significance in prognosis of esophageal carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 14772-14778.
[24] HUANG WJ, ZHOU R, MAO L, *et al*. Esophageal cancer related gene-4 inhibits the migration and proliferation of oral squamous cell carcinoma through BC200 lncRNA/MMP-9 and -13 signaling pathway[J]. Cell Signal, 2019, 62: 109327.
[25] LI LW, ZHANG CP, LI XY, *et al*. The candidate tumor suppressor gene *ECRG4* inhibits cancer cells migration and invasion in esophageal carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29 (1): 133.
[26] SABATIER R, FINETTI P, ADELAIDE J, *et al*. Down-regulation of *ECRG4*, a candidate tumor suppressor gene, in human breast cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27656.
[27] YOU YJ, LI HJ, QIN X, *et al*. Down-regulated ECRG4 expression in breast cancer and its correlation with tumor progression and poor prognosis--a short report[J]. Cell Oncol (Dordr), 2016, 39(1): 89-95.
[28] GE SJ, XU YL, WANG HL, *et al*. Downregulation of esophageal cancer-related gene 4 promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 14 (3): 3689-3696.
[29] XU T, XIAO DJ, ZHANG X. ECRG4 inhibits growth and invasiveness of squamous cell carcinoma of the head and neck in vitro and in vivo[J]. Oncol Lett, 2013, 5(6): 1921-1926.
[30] DENG P, CHANG XJ, GAO ZM, *et al*. Downregulation and DNA methylation of ECRG4 in gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 4019-4028.
[31] YOU YJ, YANG WJ, QIN X, *et al*. ECRG4 acts as a tumor suppressor and as a determinant of chemotherapy resistance in human nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell Oncol (Dordr), 2015, 38 (3): 205-214.
[32] WANG J, ZHAO XM, JIN L, *et al*. UBR5 contributes to colorectal cancer progression by destabilizing the tumor suppressor ECRG4[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(10): 2781-2789.
[33] COSTANTINI TW, COIMBRA R, LOPEZ NE, *et al*. Monitoring neutrophil-expressed cell surface esophageal cancer related gene-4 after severe burn injury[J]. Surg Infect (Larchmt), 2015, 16(6): 669-674.
[34] PODVIN S, DANG XT, MEADS M, *et al*. Esophageal cancer-related gene-4 (*ECRG4*) interactions with the innate immunity receptor complex[J]. Inflamm Res, 2015, 64(2): 107-118.
[35] SHATERIAN A, KAO S, CHEN L, *et al*. The candidate tumor suppressor gene Ecrg4 as a wound terminating factor in cutaneous injury[J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(2): 141-149.
[36] DANG XT, COIMBRA R, MAO L, *et al*. Open reading frame mining identifies a TLR4 binding domain in the primary sequence of ECRG4[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76 (24): 5027-5039.
[37] DORSCHNER RA, LEE J, COHEN O, *et al*. ECRG4 regulates neutrophil recruitment and CD44 expression during the inflammatory response to injury[J]. Sci Adv, 2020, 6 (11): eaay0518.
[38] HUO H, YANG S, WU H,*et al*. Brain endothelial cells-dericed extracellular vesicles overexpressing ECRG4 inhibit glioma prolifertion through suppressing inflammation and angiogenesis[J]. J Tissue Eng Regen Med,2021,15(12):1162-1171.
[39] MORIGUCHI T, KANEUMI S, TAKEDA S, *et al*. Ecrg4 contributes to the anti-glioma immunosurveillance through type-I interferon signaling[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(12): e1242547.
[40] MORIGUCHI T, TAKEDA S, IWASHITA S, *et al*. Ecrg4 peptide is the ligand of multiple scavenger receptors[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4048.

(2020-11-17 收稿;2021-10-12 修回)