

Kazal 型丝氨酸蛋白酶抑制因子 SPINK7 在食管疾病中的研究进展

赵娜,汪国建,龙爽,粟永萍,王涛

陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系防原医学教研室,全军复合伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆市纳米医学工程研究中心,重庆 400038

【摘要】 Kazal 型丝氨酸蛋白酶抑制因子 7(SPINK7),又名食管癌相关基因 2(ECRG2),是与食管癌发生发展密切相关的抑癌基因。研究显示其在食管癌组织存在表达失调,同时其短串联重复序列多态性与食管癌的易感性关系密切。机制分析表明 SPINK7 可通过分泌至胞外和留在细胞内两种不同的机制发挥抑癌作用。新近研究表明其表达失调与嗜酸性食管炎的发生有关。本文就 SPINK7 在食管癌、嗜酸性食管炎等食管相关疾病中的研究进展做一综述,并探讨该分子后续值得研究的问题。

【关键词】 SPINK7; ECRG2; 抑癌基因; 食管癌; 嗜酸性食管炎

Research progression of kazal-type serine protease inhibitor SPINK7 in esophageal diseases

ZHAO Na, WANG Guo-jian, LONG Shuang, SU Yong-ping, WANG Tao

Institute of Combined Injury, State Key Laboratory of Trauma, Burn and Combined Injury, Chongqing Engineering Research Center for Nanomedicine, College of Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

【Abstract】 Serine Protease Inhibitor kazal type 7 (SPINK7), also named ECRG2 (esophageal cancer-related gene 2), is one tumor suppressor gene closely related to tumorigenesis and progression of esophageal carcinoma. Studies revealed that there were correlations between STR polymorphisms of SPINK7 and risks of esophageal squamous cell cancer. SPINK7 serve as tumor suppressor depending on both extracellular and intracellular mechanisms. Lately, SPINK7 is reported as one important inflammation regulator during eosinophilic esophagitis development. The aim of present review is to discuss the significant role of SPINK7 in esophageal diseases such as esophageal cancer and eosinophilic esophagitis, then explore the follow-up questions of SPINK7 for further investigation.

【Key words】 SPINK7; ECRG2; Tumor suppressor gene; Esophageal carcinoma; Eosinophilic esophagitis

蛋白酶对多种重要的生化、生理和病理过程具有调控作用,在食物消化、天然免疫、创伤修复、生殖等多种生物学事件中均发挥重要作用。但其若不受控制就会衍生出严重问题,因此各种蛋白酶发挥作用都受到蛋白酶抑制剂的严格调控以防止其对机体产生破坏作用^[1]。Kazal 型丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Serine Protease Inhibitor kazal type, SPINK) 家族是一类具有 Kazal 结构域的丝氨酸蛋白酶抑制剂,与多种人类疾病发生、发展密切相关^[2]。SPINK7 是 SPINK 家

族的重要成员,因其较早由我国学者鉴定为食管癌候选抑癌基因,故又名食管癌相关基因 2 (Esophageal Cancer-Related Gene 2, ECRG2)^[3]。研究显示,SPINK7 与食管癌的发生、发展、预后密切相关^[3-9],参与嗜酸性食管炎 (Eosinophilic Esophagitis, EoE) 的发生^[10],与皮肤等组织的炎症性疾病相关^[11]。本文主要对 SPINK7 在食管疾病的相关研究进展作一阐述。

1 SPINK7 编码蛋白的结构特点

SPINK 家族的命名主要参考了 1948 年 Kazal 等人首次鉴定发现胰腺胰蛋白酶抑制剂 (Pancreatic trypsin inhibitor, PST1, 即 SPINK1) 的工作^[12]。后续又相继鉴定出 SPINK2、SPINK4、SPINK5、SPINK6、SPINK7、SPINK9 等亚族^[13,14]。人 SPINK 家族基因多数位于 5 号染色体,个别位

基金项目:国家自然科学基金项目(81372061);重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2016jcyjA0381)

作者简介:赵娜,实验师,E-mail: dunanadu@163.com

通讯作者:王涛,副教授,硕士生导师,E-mail: wangtmmu@hotmail.com

于4、3号染色体(SPINK2、SPINK4)。SPINK家族的分子除了SPINK5分子外大多由4个外显子3个内含子组成,大约编码56-85个AA残基^[2]。Kazal结构域是SPINK家族蛋白的特征性结构,典型的Kazal类型结构域由3对二硫键、2个 α 螺旋和3个 β 折叠构成^[14, 2, 13]。既有报道表明SPINK家族成员与多种人类疾病密切相关^[2]。SPINK1基因突变可引起胰腺炎,与肿瘤发生演进相关^[12, 15, 16]。SPINK2基因在睾丸、附睾与精子中高表达,其突变或缺失严重影响雄性生育能力^[17, 18]。SPINK5基因在胸腺、阴道黏膜与口腔黏膜中高表达,基因突变会引起Netherton综合征^[19]。

SPINK7基因定位于5号染色体5q32-33,基因全长3450bp,mRNA全长为572bp,编码85个氨基酸组成的小分子肽,其大小为9.2KD。如图1(A)所示,SPINK7的氨基酸序列在人、小鼠、大鼠等哺乳动物是高度保守的,其N端的1-19号AA残基编码N端信号肽,提示该基因编码的多肽是分泌性蛋白;其C端的30-85AA多肽位点是一个含有x(8)-C-x(12)-C-x(7)-C-x(6)-Y-x(3)-C-x(2)-C-x(17)-C结构的Kazal结构域,由中间肽段将这两部分相连^[4, 20]。由图1(B)和(C)可见,在半胱氨酸共价形成的3对二硫键的分隔作用下,形成一个含有A、B、C等3个环的球面结构,其中B环为其作为蛋白酶抑制剂的活性部位,在P1(Ile47)与P'1(Thr48)氨基酸残基之间存在易被蛋白酶断开的肽键^[20]。

(A) SPINK7蛋白在人、小鼠和大鼠的氨基酸序列对比分析。每对半胱氨酸形成的二硫键以直线相连;氨基酸序列所对应的二级结构位置在序列上方标识。(B) SPINK7蛋白的立体结构图。半胱氨酸残基形成的二硫键侧链以绿色枝状线条标识。(C)人SPINK7蛋白的共价一级结构示意图。其易断裂肽键的活性环部位以箭头标识;对应的 α 螺旋和 β 片层结构分别以红色和靛蓝色标识。

2 SPINK7与食管癌

2.1 SPINK7表达失调与食管癌 食管癌是我国最为高发的恶性肿瘤之一,流行病学研究表明我国食管癌的高发省份为河北、河南、福建和重庆,河南林县食管癌和贲门癌发病率最高^[21]。为探索食管癌的基因病因,苏涛等学者通过mRNA差异显示技术,以来源于河南林县的2例正常食管上皮、1例癌旁组织、2例高癌家族食管癌组织互为对照,分离、鉴定出18个差异片段,其中4个正常食管组织表达而肿瘤不表达的基因片段在当时的GenBank数据库中未发现同源已知基因,分别命名为食管癌相关基因1-4(esophageal cancer related gene, ECRG1-4)^[3]。进一步验证确认,ECRG2基因在正常食管上皮组织和食管癌中表达有差异,而在20例肝、肺、乳腺、大肠和子宫内膜肿瘤及癌旁标本中未见表达,提示其可能是食管癌特异相关的候选抑癌基因^[3, 4],后续进一步确认其序列与SPINK7一致,二者为同一基因^[4]。基因表达谱分析表明,SPINK7在人胚胎时期的甲状腺、皮肤等多种组织高表达而在食管表达很低,在成人脑、口腔上皮、甲状腺和食管等组织呈高表达^[4]。国外亦有学者采用抑制消减杂交技术在正常食管组织和食管鳞癌组织鉴定出包括ECRG2在内的10个差异表达基因,并对其在胎儿食管的表达情况进行检测,发现ECRG2在食管癌与胎儿食管表达均显著低于成人食管组织^[22],与我国学者报道一致^[4]。关于SPINK7在其他肿瘤的表达分析报道较少,仅见有学者报道SPINK7在胃癌患者的唾液中表达显著下调,可以与其它分子一起作为胃癌筛查的潜在生物标志物^[23]。

后续的功能研究表明,SPINK7(ECRG2)过表达可以抑制食管癌细胞EC109的增殖,促进凋亡^[5];可以抑制食管癌EC9706细胞增殖、降低其平板克隆与软琼脂克隆形成

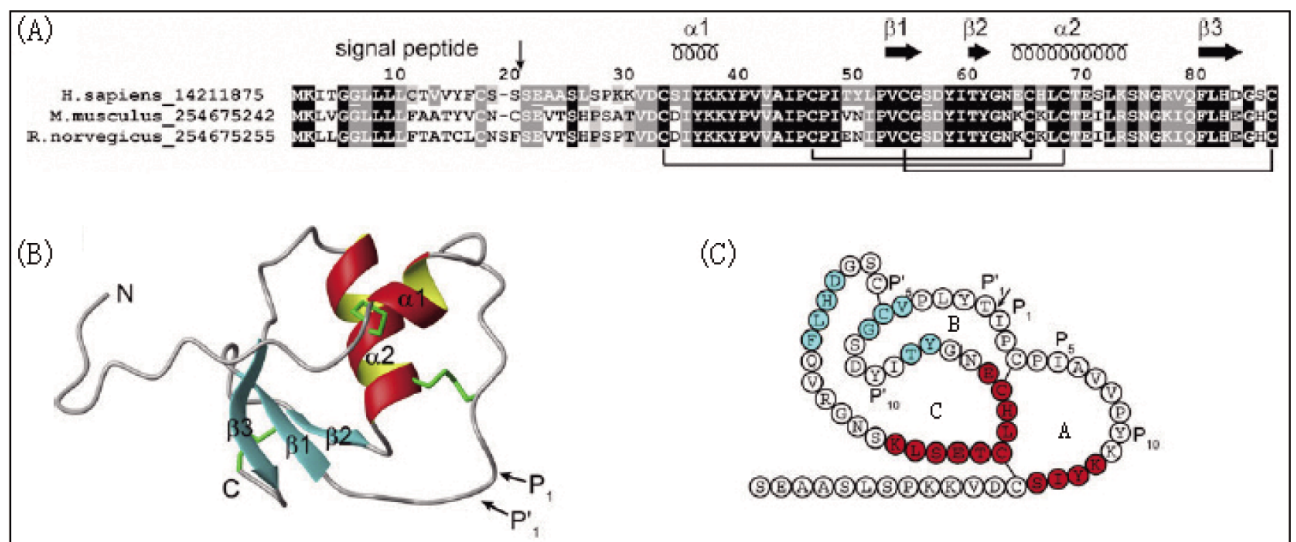


图1 人SPINK7蛋白序列与结构分析(根据文献20结果稍作修改)

Fig. 1 Protein sequences and structural analysis of human SPINK7

能力、上调 p53 和 p21 蛋白表达^[7]。此外,亦有学者采用其他肿瘤细胞模型如肺癌^[24]、肉瘤^[25, 26]、结肠癌^[26, 27]、乳腺癌^[25, 27]、肝癌^[28]等证实 SPINK7 具有抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭的作用。由此可见,SPINK7 是一个与食管癌发生、发展密切相关的抑癌基因。

2.2 SPINK7 基因多态性与食管癌易感性 DNA 序列分析显示 SPINK7(ECRG2) 基因的 3' 非编码区域存在一个短串联重复序列 (Short Tandem Repeat, STR), Yue 等人北京和河南林县人群中调查发现带有 TCA3/TCA3 基因型的人群患食管癌的风险显著高于带有 TCA4/ TCA4 基因型人群, 提示 SPINK7 TCA3/TCA3 基因型是食管鳞癌的遗传易感因素, 携带该基因型的个体患食管癌的风险显著增加^[6]。陈湘川等学者在新疆汉族和哈萨克族食管癌人群病例中检测了 SPINK7(ECRG2) 的 STR 多态性与食管癌发病、转移的关联, 得到的结论是携带 TCA3/TCA3 基因型个体较 TCA4/ TCA4 个体患食管癌的风险增大; 携带 TCA3/TCA3 基因型与携带 TCA4/ TCA4 基因型食管癌患者比较, 更容易发生转移^[29]。Kaifi 等德国研究者也认为 TCA3/TCA3 多态性与食管癌不良的临床预后密切相关, 可成为潜在的食管癌术后治疗的预后标志^[8]。但 Jain 等学者对北印度人群分析的结果与我国人群报道不同, 显示 TCA3/ TCA4 基因型与食管癌易感性呈中等程度关联, 并与鳞癌的发生风险相关, 但与肿瘤发生部位及有无淋巴结转移无关^[30], 提示该 STR 基因多态性与食管癌关联的复杂性。基因的 3' 非编码区域是其表达调控的重要区域, microRNAs 是这一区域的重要调控分子, 因此有学者分析了 SPINK7(ECRG2) 的 STR 多态性对特定 microRNA 调控效能的影响, 结果表明其携带的 TCA3 等位基因可特异性的被 miR-1322 显著下调, 而对 TCA4 基因型无影响, 同时食管鳞癌组织与血清中 miR-1322 的表达显著升高, 从而在功能上解释了 TCA3/TCA3 多态性与食管癌易感性高度关联的机制^[9]。此外亦有学者分析了 SPINK7(ECRG2) 的 STR 多态性与口腔鳞癌、胰腺癌和胰腺炎的关联, 显示 TCA3/TCA3 与前者术后无复发生存期缩短显著相关^[31], 但与后二者无关联^[32]。

2.3 SPINK7 作为抑癌基因的作用机制 从结构上看, SPINK7 蛋白具有信号肽序列; 从功能定位上而言, SPINK7 是丝氨酸蛋白酶抑制剂, 因此其应该通过分泌到胞外发挥生物学功能^[4, 20]。有学者以外源性 SPINK7 质粒转染细胞, 在培养上清中能动态检测到该蛋白, 表明其确实存在分泌性表达^[4]。而通过观察融合蛋白 GFP- ECRG2 的细胞定位、制备特异性抗体进行免疫荧光检测等方法, 研究者还发现其在胞核和/或胞浆均有明显的阳性信号, 提示其存在可能的细胞内功能^[5, 33]。后续研究显示, SPINK7 发挥抑癌基因的功能可通过胞外和胞内不同的作用机制实现。

2.3.1 SPINK7 通过胞外丝氨酸蛋白酶抑制剂活性抑制细胞迁移、侵袭 Huang 等人较早报道 SPINK7(ECRG2) 可抑制 PG 肺癌细胞的离体迁移、侵袭和在体转移能力, 并通过亲和层析和免疫沉淀鉴定出 SPINK7(ECRG2) 特异结合

uPA (uridylyl phosphate adenosine, 尿激酶纤维蛋白酶原激活剂), 指出其通过下调 uPA/plasmin (plasmin, 血纤维蛋白溶酶) 活性抑制了肿瘤细胞的侵袭性^[24]。后续同一课题组通过核磁共振波谱法分析了同位素标记的 SPINK7 蛋白与 uPA 的潜在结合位置^[34]。Cheng 等研究者通过系列研究发现, SPINK7 可在多种肿瘤细胞中通过下调 uPA/plasmin、MMP2 (matrix metalloproteinase-2, 基质金属蛋白酶 2) 活性影响细胞外基质降解, 从而抑制细胞的迁移、侵袭; 并深入分析发现 SPINK7 可与 uPA 的 Kringle domain 结合, 进而与 uPA/uPAR 形成复合物, 影响 uPAR 与 integrin $\beta 1$ (整合素 $\beta 1$)、FPRL1 (formyl peptide receptor-like 1, 类甲酰胺受体 1) 作用, 干扰 Src/MAPK 信号通路, 从而抑制细胞迁移侵袭^[25, 26]。由此可见, SPINK7(ECRG2) 作为丝氨酸蛋白酶抑制剂主要结合 uPA 并抑制其活性, 从而调控细胞外基质的降解抑制肿瘤的迁移、侵袭与转移(图 2)。

2.3.2 SPINK7 通过胞内功能调节细胞增殖、凋亡与染色体稳定性 着眼于鉴定 SPINK7 (ECRG2) 的相互作用蛋白, Cui 等研究者采用酵母双杂交系统鉴定出包括 MT2A (metallothionein2A, 金属硫蛋白 2A) 在内的 9 个可能与 SPINK7 相互作用的蛋白^[35]。继而, 该研究组确认 MT2A 与 SPINK7 的相互作用, 并发现, MT2A 促进细胞增殖并对抗凋亡, 而 SPINK7 通过与其相互作用拮抗其功能^[5]。随后的深入研究发现, SPINK7 在细胞分裂间期可定位到中心体, 在有丝分裂期定位在着丝粒, SPINK7 对中心体复制、纺锤体检查点组装以及染色体的准确分离都具有重要的调控作用; SPINK7 缺失可引起染色体不稳定性增加。机制研究表明 SPINK7 可通过信号肽序列与 p53 相互作用留在胞内, 进而维持 p53 稳定性与活性; SPINK7 缺失后一方面导致 p53 蛋白不稳定进而下调 p21 表达, 活化 cyclin E/CDK2 激酶活性, 启动中心体复制, 另一方面使 p53 定位于中心体的能力受影响, 失去抑制已复制中心体的再复制, 从而导致染色体不稳定和非整倍体形成促进肿瘤发生^[36]。后续有研究者以 SPINK7 作为治疗靶点的研究也表明, SPINK7 可以通过上调 p53 进而下调 PCNA 和 Bcl2 增强顺铂的抗癌能力^[37, 38]。新近的研究发现, SPINK7 可以通过泛素化降解 RNA 结合蛋白 HuR (human antigen R), 进而影响 XIAP (X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein) mRNA 稳定性实现转录后下调其水平, 从而抑制细胞增殖^[27]。综上, 细胞内部的 SPINK7 蛋白可通过拮抗 MT2A 活性、调节 p53 稳定性、泛素化降解 HuR 等多种途径实现抑制细胞增殖, 促进凋亡, 维持基因组稳定性, 进而发挥抑癌的功能(图 2)。

3 SPINK7 与嗜酸性食管炎

嗜酸性食管炎 (EoE) 是一种慢性、过敏性食管炎症性疾病, 其病理表现为较多嗜酸性粒细胞在食管上皮浸润, 食管上皮屏障功能受损, 食管下间质出现纤维化; 临床表现为吞咽食物困难^[39]。最新研究结果显示 SPINK7 在正常

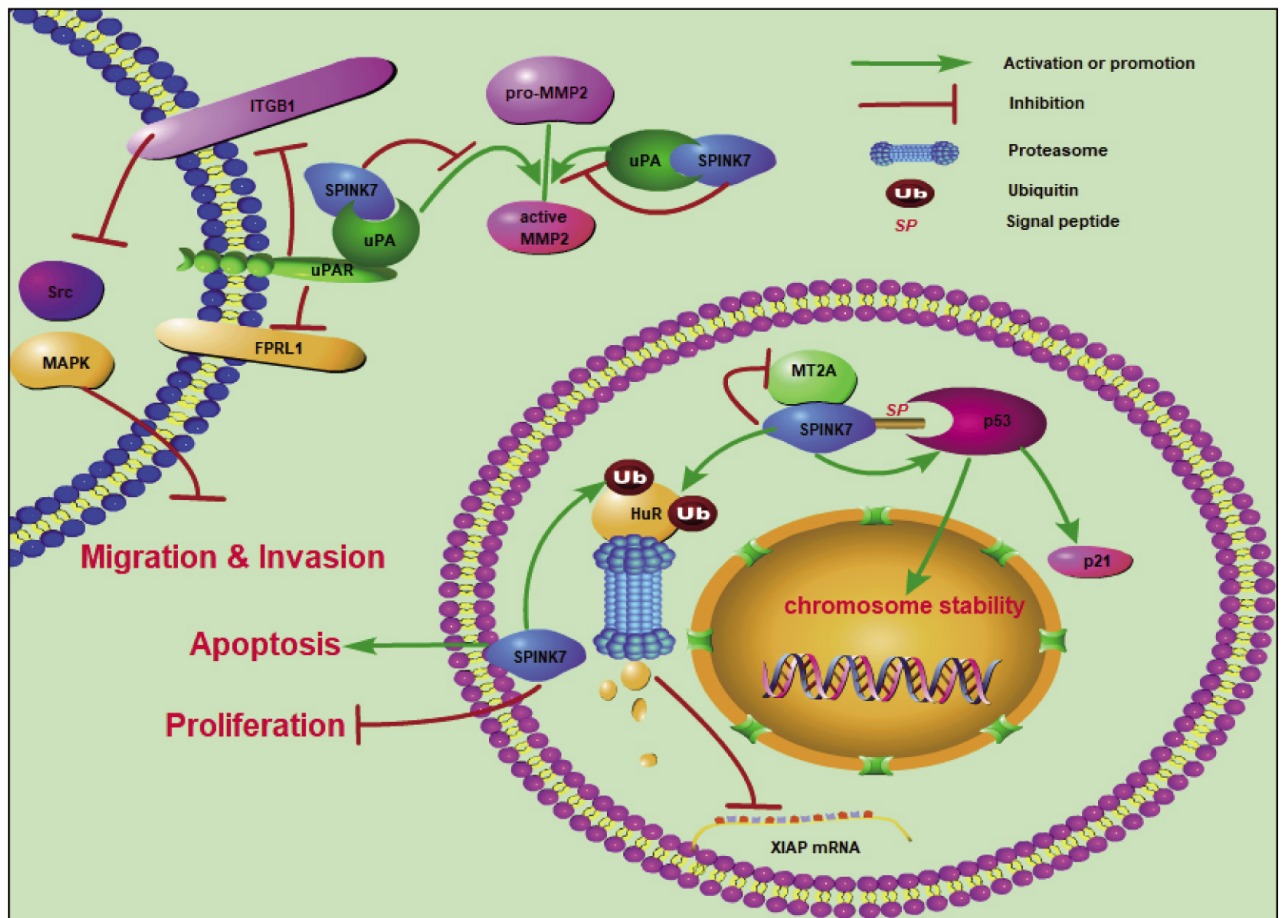


图2 抑癌基因 SPINK7 的作用机制模式图

Fig. 2 Schema diagram of mechanisms for tumor suppressor SPINK7

食管组织中组成性高表达,但在 EoE 病人组织中降低 15 倍。在正常食管上皮细胞中沉默 SPINK7 可显著下调上皮屏障相关丝聚蛋白 (Filaggrin, FLG)、桥粒芯蛋白 (Desmoglein 1, DSG1) 的水平,且显著下调 17 个表皮分化复合物基因群 (epidermal differentiation complex, EDC) 中的基因,提示 SPINK7 表达缺失可抑制食管上皮分化进而削弱其屏障功能。进一步研究显示,siRNA 敲降 SPINK7 可激活食管上皮细胞分泌 IL-8、TNF- α 、与 IL-1 β 等促炎因子;CRISPR/Cas9 敲除 SPINK7 可同样激活食管上皮细胞分泌波形蛋白 (Vimentin, Vim) 与胞外基质金属蛋白酶 (Matrix Metalloproteinases, MMP),促进上皮向间质转化;SPINK7 还可通过调控 UPA/UPAR 信号调控嗜酸性粒细胞的活化^[10, 39]。以上结果说明 SPINK7 可调控食管上皮细胞的增殖与分化的平衡从而影响其屏障功能的建立;SPINK7 缺失引起促炎因子、胞外基质和胞外因子水平活化,从而促进 EoE 的发生发展。此外,新近 Clemens 等人采用免疫组化方法检测了健康人群与炎症性皮肤病人群中不同部位 SPINK7 的表达水平,结果显示 SPINK7 在正常人腿部皮肤与足底皮肤颗粒层中表达,而在银屑病、湿疹等损伤部位皮肤中 SPINK7 表达显著上调,主要定位在颗粒层与棘层^[11],其在

皮肤炎性疾病的功能意义值得深入研究。

4 结语与展望

SPINK7 (ECRG2) 自 1998 年首次作为食管癌的抑癌基因被报道以来,较多研究已经证实其在食管癌中的重要作用。这些研究初步厘清了 SPINK7 通过胞外丝氨酸蛋白酶抑制剂抑制 uPA 活性和胞内调控 p53、HuR、MT2A 等蛋白功能的两条途径发挥抑癌作用的机制。新近 SPINK7 在嗜酸性食管炎这一炎症性疾病的研究引人注目,表明作为抗炎因子其参与炎症反应调控的新功能。值得注意的是,亦有报道 SPINK7 在银屑病、湿疹等皮肤炎性疾病表达上调。综上,结合文献进展笔者认为 SPINK7 在以下 3 个方面有必要进一步深入研究 (1) SPINK7 在食管癌、嗜酸性食管炎中均表达下调,目前对于其表达调控的分子机制尚无报道,值得系统分析其上游信号通路、转录因子、表观遗传等层次的调控机制。(2) 炎症在肿瘤发生发展中扮演重要角色,SPINK7 调控炎症反应在食管癌中的作用值得进一步探索,合适的基因修饰小鼠的致癌模型或可有助于回答该问题。(3) 作为抗炎因子的 SPINK7 在皮肤、口腔粘膜等其他组织器官的炎症调控作用值得深入研究。

参考文献

- [1] Rimphanitchayakit V, Tassanakajon A. Structure and function of invertebrate Kazal-type serine proteinase inhibitors [J]. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(4): 377-386.
- [2] 李海深, 曹云, 钱朝南. SPINK 家族与人类疾病[J]. *基础医学与临床*, 2010, 30(5): 550-553.
- [3] Su Tao, Liu Hai-ling, Lu Shi-xin, et al. Cloning and identification of cDNA fragments related to human esophageal cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 1998, 20(4): 254-257.
- [4] Cui Y, Bi M, Su T, et al. Molecular cloning and characterization of a novel esophageal cancer related gene [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(6): 1521-1528.
- [5] Cui Y, Wang J, Zhang X et al. ECRG2, a novel candidate of tumor suppressor gene in the esophageal carcinoma, interacts directly with metallothionein 2A and links to apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 904-915.
- [6] Yue CM, Bi MX, Tan W, et al. Short tandem repeat polymorphism in a novel esophageal cancer-related gene (ECRG2) implicates susceptibility to esophageal cancer in Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(2): 232-236.
- [7] Li Mei-ning, Huang Ge, Guo Li-ping, et al. Inhibitory effects of esophageal cancer related gene 2 on proliferation of human esophageal cancer cell EC9706 [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85(39): 2785-2788.
- [8] Kaifi JT, Rawnaq T, Schurr PG, et al. Short tandem repeat polymorphism in exon 4 of esophageal cancer-related gene 2 detected in genomic DNA is a prognostic marker for esophageal cancer [J]. *Am J Surg*, 2007, 194(3): 380-384.
- [9] Zhang T, Zhao D, Wang Q, et al. MicroRNA-1322 regulates ECRG2 allele specifically and acts as a potential biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(8): 581-590.
- [10] Azouz NP, Ynga-Durand MA, Jain A, et al. The antiprotease SPINK7 serves as an inhibitory checkpoint for esophageal epithelial inflammatory responses [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(444).
- [11] Weber C, Fischer J, Redelfs L, et al. The serine protease inhibitor of Kazal-type 7 (SPINK7) is expressed in human skin [J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(9): 767-771.
- [12] Kazal LA, Spicer DS, Brahinsky RA. Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas [J]. *J Am Chem Soc*, 1948, 70(9): 3034-3040.
- [13] Laskowski M Jr, Kato I. Protein inhibitors of proteinases [J]. *Annu Rev Biochem*, 1980, 49: 593-626.
- [14] Wapenaar MC, Monsuur AJ, Poell J, et al. The SPINK gene family and celiac disease susceptibility [J]. *Immunogenetics*, 2007, 59(5): 349-357.
- [15] 张婧, 王军. SPINK1/Spink3 的研究进展 [J]. *大连医科大学学报*, 2015, 37(4): 398-407.
- [16] Liddle RA. Pathophysiology of SPINK mutations in pancreatic development and disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35(2): 345-356.
- [17] Lee B, Park I, Jin S, et al. Impaired spermatogenesis and fertility in mice carrying a mutation in the Spink2 gene expressed predominantly in testes [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(33): 29108-29117.
- [18] Kherraf ZE, Christou-Kent M, Karaouzene T, et al. SPINK2 deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia in homozygotes [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(8): 1132-1149.
- [19] Tartaglia-Polcini A, Bonnart C, Micheloni A, et al. SPINK5, the defective gene in netherton syndrome, encodes multiple LEKT1 isoforms derived from alternative pre-mRNA processing [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(2): 315-324.
- [20] Feng Y, Geng Y, Zhou T, et al. NMR structure note: human esophageal cancer-related gene 2 [J]. *J Biomol NMR*, 2012, 53(1): 65-70.
- [21] 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策 [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(7): 501-504.
- [22] Zinovyeva MV, Monastyrskaya GS, Kopantzev EP, et al. Identification of some human genes oppositely regulated during esophageal squamous cell carcinoma formation and human embryonic esophagus development [J]. *Dis Esophagus*, 2010, 23(3): 260-270.
- [23] Li F, Yoshizawa JM, Kim KM, et al. Discovery and Validation of Salivary Extracellular RNA Biomarkers for Noninvasive Detection of Gastric Cancer [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(10): 1513-1521.
- [24] Huang G, Hu Z, Li M, et al. ECRG2 inhibits cancer cell migration, invasion and metastasis through the down-regulation of uPA/plasmin activity [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(11): 2274-2281.
- [25] Cheng X, Shen Z, Yin Z, et al. ECRG2 regulates cell migration/invasion through urokinase-type plasmin activator receptor (uPAR)/beta1 integrin pathway [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 30897-30906.
- [26] Cheng X., Lu SH, Cui Y. ECRG2 regulates ECM degradation and uPAR/FPRL1 pathway contributing cell invasion/migration [J]. *Cancer Lett*, 2010, 290(1): 87-95.
- [27] Lucchesi C, Sheikh MS, Huang Y. Negative regulation of RNA-binding protein HuR by tumor-suppressor ECRG2 [J]. *Oncogene*, 2016, 35(20): 2565-2573.
- [28] Song H, Song C, Wang H, et al. Suppression of hepatocarcinoma model in vitro and in vivo by ECRG2 delivery using adenoviral vector [J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, 19(12): 875-879.
- [29] 陈湘川, 庞丽娟, 陈玲, 等. 新疆哈萨克族和汉族食管癌组织 ECRG2 基因遗传多态性与易感性的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(22): 2408-2412.
- [30] Jain M, Kumar S, Ghoshal UC, et al. Association of ECRG2 TCA short tandem repeat polymorphism with the risk of

- oesophageal cancer in a North Indian population [J]. Clin Exp Med, 2008, 8(2): 73-78.
- [31] Blessmann M, Kaifi JT, Schurr PG, et al. Short tandem repeat polymorphism in exon 4 of esophageal cancer related gene 2 predicts relapse of oral squamous cell carcinoma [J]. Oral Oncol, 2008, 44(2): 143-147.
- [32] Kaifi JT, Cataldegirmen G, Wachowiak R, et al. Short tandem repeat polymorphisms of exon 4 in Kazal-type gene ECRG2 in pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis [J]. Anticancer Res, 2007, 27(1A): 69-73.
- [33] Huang G, Wang D, Guo L, et al. Monoclonal antibodies to esophageal cancer -related gene2 protein [J]. Hybridoma (Larchmt), 2005, 24(2): 86-91.
- [34] Geng Y, Feng Y, Xie T, et al. Mapping the putative binding site for uPA protein in Esophageal Cancer-Related Gene 2 by heteronuclear NMR method [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 479(2): 153-157.
- [35] Cui YP, Wang JB, Zhang XY, et al. Using yeast two-hybrid system to identify ECRG2 associated proteins and their possible interactions with ECRG2 gene[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9): 1892-1896.
- [36] Cheng X, Shen Z, Yang J, et al, ECRG2 disruption leads to centrosome amplification and spindle checkpoint defects contributing chromosome instability[J]. J Biol Chem, 2008, 283(9): 5888-5898.
- [37] Hou XF, Xu LP, Song HY, et al. ECRG2 enhances the anti-cancer effects of cisplatin in cisplatin -resistant esophageal cancer cells via upregulation of p53 and downregulation of PCNA[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(10): 1796-1803.
- [38] Song HY, Deng XH, Yuan GY, et al. Expression of bcl-2 and p53 in induction of esophageal cancer cell apoptosis by ECRG2 in combination with cisplatin [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3): 1397-401.
- [39] Rochman M, Azouz NP, Rothenberg ME. Epithelial origin of eosinophilic esophagitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(1): 10-23.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(国际标准连续出版物号 ISSN 1674-7402,国内统一连续出版物号 CN 11-9301/R)是国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办、中山大学附属第一医院为主编单位的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前为中国科技核心期刊被《中国科技论文统计源期刊》《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊每年主办或参与举办的全国性和区域性大型学术会议达 10 余次,大大促进了消化肿瘤学术领域的交流,同时出版发行量大、覆盖范围广、在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。