

REG4蛋白在结肠癌中的角色：从分子机制到临床应用的综述

李诗琪, 周传意, 吴定洲*, 周鹏宇*

湖南师范大学附属岳阳医院, 湖南 岳阳

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月6日

摘要

再生基因家族成员4 (Regenerating Islet-derived Family Member 4, REG4)是一种分泌性蛋白, 属于钙依赖性C型凝集素超家族。其在正常胃肠道组织中局限表达, 主要功能涉及黏膜保护、增殖与分化。近年研究发现, REG4在结肠癌中呈现显著的高表达, 并通过激活多条关键信号通路, 在肿瘤细胞的增殖、凋亡逃逸、侵袭、转移、化疗抵抗以及干细胞特性维持中发挥核心作用。本综述系统阐述了REG4的分子结构与生物学功能, 详细分析了其在结肠癌中异常表达的调控机制, 并深入探讨了其通过EGFR/Akt、MAPK、STAT3等通路促进肿瘤恶性进展的分子机理。此外, 本文重点评述了REG4作为结肠癌诊断、预后判断和疗效预测的新型生物标志物的巨大潜力, 以及其作为创新治疗靶点的最新研究进展。最后, 我们对当前研究的挑战和未来转化医学的方向进行了展望, 旨在为结肠癌的精准医疗提供新的理论依据和策略方向。

关键词

REG4, 结肠癌, 生物标志物, 信号通路, 化疗抵抗, 靶向治疗

The Role of REG4 Protein in Colon Cancer: A Review from Molecular Mechanisms to Clinical Applications

Shiqi Li, Chuanyi Zhou, Dingzhou Wu*, Pengyu Zhou*

Yueyang Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Yueyang Hunan

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 6, 2026

Abstract

Regenerating Islet-derived Family Member 4 (REG4) is a secretory protein that belongs to the cal-
*通讯作者。

文章引用: 李诗琪, 周传意, 吴定洲, 周鹏宇. REG4 蛋白在结肠癌中的角色: 从分子机制到临床应用的综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1432-1439. DOI: 10.12677/acm.2026.162530

cium-dependent C-type lectin superfamily. It is expressed predominantly in normal gastrointestinal tissue and is mainly involved in mucosal protection, proliferation, and differentiation. Recent studies have revealed that REG4 is significantly overexpressed in colorectal cancer, where it plays a critical role in tumor cell proliferation, apoptotic evasion, invasion, metastasis, chemotherapy resistance, and the maintenance of stem cell properties by activating multiple key signaling pathways. This review systematically describes the molecular structure and biological functions of REG4, analyzes the regulatory mechanisms of its abnormal expression in colorectal cancer in detail, and further explores its molecular mechanisms that promote tumor malignancy through pathways such as EGFR/Akt, MAPK, and STAT3. Additionally, this article highlights the tremendous potential of REG4 as a novel biomarker for the diagnosis, prognostic assessment, and therapeutic prediction of colorectal cancer, as well as the latest research developments regarding its role as an innovative therapeutic target. Finally, we discuss the challenges faced in current research and prospects for future translational medicine, aiming to provide new theoretical foundations and strategic directions for precision medicine in colorectal cancer.

Keywords

REG4, Colorectal Cancer, Biomarker, Signal Pathway, Chemotherapy Resistance, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球范围内最常见且致死率位居前列的恶性肿瘤之一[1]。近年来,尽管外科手术技术、化学治疗方案及靶向治疗策略取得了显著进步,但肿瘤转移与化疗耐药仍是导致患者死亡的主要因素。因此,深入揭示结肠癌发生发展的分子机制,探索新型有效的生物标志物与治疗靶点,对于改善患者临床预后具有重要的现实意义。

再生基因(Regenerating Gene, REG)家族成员(如 REG1 α 、REG1 β 、REG3、REG4 等)在上皮细胞再生与分化过程中发挥着重要作用[2][3]。REG4 作为一种在胃肠道恶性肿瘤中特异性高表达并具有多重致癌功能的分泌蛋白,其研究价值日益凸显。该蛋白最初被发现主要表达于正常肠黏膜的神经内分泌细胞和潘氏细胞中,后续研究证实其在结直肠癌等多种消化道肿瘤中异常激活,并作为驱动肿瘤进展的关键分子发挥作用。然而,当前研究仍面临若干关键瓶颈,从而阻碍了其向临床转化与机制深化的进程。首先,REG4 的具体作用受体至今尚未完全明确,其介导的下游信号通路网络仍存在大量空白,这从根本上限制了对 REG4 促癌机制的精确解析。其次,作为一种分泌型蛋白,针对 REG4 的靶向药物开发面临显著技术难点,包括如何有效拦截胞外蛋白功能、克服其分泌扩散特性带来的给药挑战,以及潜在的脱靶效应。最后,尽管 REG4 有潜力成为血清学标志物,但其检测方法缺乏标准化体系,不同研究采用的抗体、截断值及检测平台各异,导致结果难以横向比较与临床推广。本文旨在系统梳理 REG4 与结直肠癌发生发展的研究进展,并着重剖析上述核心瓶颈,以期为该领域的机制探索与临床转化提供清晰的参考路径。

2. REG4 的功能概述

人 REG4 基因位于染色体 1p12,其编码的蛋白是一个由 158 个氨基酸构成的分泌型糖蛋白组成[4][5]。该蛋白包含一个信号肽、一个保守的 C 型凝集素结构域以及多个糖基化位点。其中,C 型凝集素结构域能特异性识别并结合细胞表面的糖缀合物(如硫酸乙酰肝素蛋白聚糖),从而进一步介导细胞-细胞

及细胞-基质间的相互作用与信号转导[6]。而 REG4 则是通过二硫键连接形成二聚体或多聚体, 以此作为其发挥功能的结构性支架。

在正常生理条件下, REG4 主要分布于胃肠道(如小肠与结肠的杯状细胞和潘氏细胞)、前列腺及胰腺的特定细胞中, 其表达呈现组织特异性, 以此承担着重要的保护性功能: 包括通过促进上皮增殖与抑制细胞凋亡来实现黏膜保护与修复; 通过激活抗凋亡通路以抵抗由胆汁酸、微生物等引起的细胞损伤; 参与调控杯状细胞等上皮细胞的分化与功能; 以及可能借助其凝集素特性调节肠道固有免疫微环境等。然而, 在肿瘤发生过程中, 这些固有的促增殖与抗凋亡能力却被癌细胞劫持, 导致其功能异常活化, 从而驱动肿瘤的恶性进展[7] [8]。

3. REG4 在结肠癌中的表达特征

大量临床样本分析表明, 通过免疫组织化学、实时荧光定量 PCR (Quantitative Real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)及蛋白质印迹等技术检测, REG4 在结直肠癌组织中的信使核糖核酸(Messenger RNA, mRNA)与蛋白表达水平均显著高于癌旁正常组织或腺瘤组织。但让人值得注意的是, REG4 的高表达并非均匀分布, 而是与一系列关键的病理学特征密切相关[9]。例如, 其表达水平与组织分化程度呈负相关, 在低分化或未分化的肿瘤中更高; 并且, REG4 的高表达与晚期 TNM 分期(III/IV 期)、淋巴结转移及远处转移(特别是肝转移与腹膜转移)呈显著正相关。综上所述, 结合多项回顾性研究进一步证实, REG4 高表达是预示患者总生存期与无病生存期缩短的独立危险因素, 凸显了其作为预后评估生物标志物的潜在价值[10] [11]。

4. REG4 在结肠癌中的调控机制

REG4 在结肠癌中的异常激活是一个涉及多步骤、多因素的复杂过程, 受到转录水平、表观遗传调控及转录后机制等多个层面的精密调控。

4.1. 转录水平层面

细胞因子: 如白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白介素-22 (Interleukin-22, IL-22), 通过激活 JAK/STAT3 通路, 或致癌突变直接导致 STAT3 持续活化, 使其形成二聚体并转入细胞核, 进而直接结合至 REG4 基因启动子区的 GAS 元件, 成为驱动 REG4 转录的关键因素之一[12]。而 AP-1 则具有协同调控功能[13]: 由 c-Jun 和 c-Fos 组成的 AP-1 转录因子复合物在响应生长因子(如 EGF)、应激和炎症信号后, 也能结合 REG4 启动子区域, 与 STAT3 协同或独立地增强 REG4 的转录。此外, GATA 因子(如 GATA4 和 GATA6)在肠道发育及肿瘤发生中具有重要作用[14] [15], 也被证实参与 REG4 表达的调控。

4.2. 表观遗传层面

在正常结肠黏膜中, REG4 启动子区域呈高度甲基化状态, 使其表达受抑; 而在结肠癌中, 该区域发生显著去甲基化, 染色质结构转为开放状态, 便于转录因子结合及转录复合物聚集, 从而重新激活 REG4 表达。同时, 组蛋白修饰(例如 H3K27ac)也可能通过改变染色质结构, 进一步影响 REG4 基因的可及性与转录效率[16]。

4.3. 转录后调控层面

某些微 RNA (microRNAs): 如 miR-24、miR-16 和 miR-203 等, 被预测或证实能够靶向结合 REG4 mRNA 的 3'-非翻译区, 引发 mRNA 降解或翻译抑制。这些 miRNA 在结肠癌中常表现下调, 其表达减弱间接促进了 REG4 蛋白的上调[17] [18]。

5. REG4 在结肠癌中的分子机制

5.1. REG4 促进结肠癌增殖的分子机制

REG4 最核心的致癌功能是驱动肿瘤细胞的无限增殖并赋予其强大的抗凋亡能力[19]。这一功能被广泛认为主要通过激活 EGFR/PI3K/Akt [20] [21]信号轴来实现, 目前的研究在不同层面为此提供了支持, 但也揭示了部分复杂性。REG4 作为一种分泌蛋白, 可通过与细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(如 Glypican-3)或特定的 G 蛋白偶联受体(GPCR)相互作用, 以反式激活方式诱导 EGFR 的二聚化及自磷酸化。活化后的 EGFR 进而招募并激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K), 催化生成第二信使 PIP3, 后者募集 Akt 至细胞膜并被磷酸化而完全激活。活化的 Akt (p-Akt)通过磷酸化其下游底物, 形成一个广泛的信号网络: 包括上调细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)以加速 G1/S 期转换; 抑制 Bad、Caspase-9 等促凋亡蛋白的活性以阻断细胞凋亡程序; 以及激活 mTOR 通路, 进而促进蛋白质合成与细胞生长。关于这一通路的验证, 多数体外细胞实验清晰地证实了 REG4 对 EGFR/PI3K/Akt 信号的关键激活作用及其功能后果。在动物模型中, 靶向此通路的抑制剂能够部分抵消 REG4 过表达所促成的肿瘤生长, 为这一机制提供了在体证据。然而, 在人类临床样本的分析中, 结果呈现一定异质性: 多数研究报道 REG4 高表达与 p-Akt [22]水平升高存在显著正相关, 但并非所有病例均呈现此模式, 提示肿瘤微环境或其他并行通路可能参与调节。目前, 尚未有强有力的相反报道直接否定 REG4 与此核心通路的关系, 但对其作为“主要”或“唯一”机制的绝对性提出了深入探讨的空间。因此, EGFR/PI3K/Akt 信号轴的激活被认为是介导 REG4 促增殖与抗凋亡作用的核心机制[23], 但对其上下游精确调控网络及临床一致性的理解仍需进一步完善。

5.2. REG4 促进结肠癌侵袭转移的分子机制

上皮-间质转化(EMT)是癌细胞获得迁移与侵袭能力的关键步骤, 而 REG4 被证实是 EMT 的有效诱导剂[24]。其机制主要涉及: REG4 通过激活 MAPK/ERK 和 NF- κ B 等信号通路, 引发核心 EMT 标志物的表达转换——下调上皮标志物(如 E-钙黏蛋白), 同时上调间质标志物(如 N-钙黏蛋白、波形蛋白和纤连蛋白)。这一转变导致癌细胞失去细胞间连接与上皮极性, 获得更强的运动与侵袭能力。此外, REG4 还可能通过上调整合素与基质金属蛋白酶(MMPs)的表达[25] [26], 增强癌细胞对基底膜与细胞外基质的降解与浸润能力, 从而协同促进肿瘤的局部侵袭与远处转移。关于 REG4 诱导 EMT 的机制验证, 现有证据呈现较好的连贯性, 但也存在研究层面与背景的差异。在体外细胞系实验中, REG4 过表达或外源处理能够稳定且显著地激活 MAPK/ERK 与 NF- κ B 通路[27], 并伴随典型的 EMT 标志物表达谱改变[28], 这一结果在多篇独立研究中得到重复。在动物移植瘤模型中, 靶向上述通路(如使用 ERK 或 NF- κ B 抑制剂)可有效抑制 REG4 驱动的肿瘤侵袭与转移表型, 为体外机制提供了重要的在体支持。然而, 在人类临床组织样本分析中, REG4 表达与 EMT 标志物(如 E-钙黏蛋白丢失)的相关性虽普遍呈正相关, 但强度在不同研究队列中有所浮动, 提示肿瘤异质性与微环境因素可能调节该联系的显现。目前, 尚未出现直接否定 REG4 参与 EMT 调控的相反报道, 但对于其在特定分子亚型或特定转移阶段中的主导性作用, 仍需更精细的谱系追踪与临床病理研究加以阐明。

6. REG4 诱导结肠癌化疗抵抗

REG4 的高表达已被确认为结肠癌对以 5-氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂为代表的常规化疗药物产生适应性耐药的关键分子驱动因素[27] [29]。其耐药机制构成了一个高度整合、多层级调控的复杂信号网络: 在受体层面, REG4 通过与其特异性受体结合, 持续激活以 Akt/mTOR 为核心的细胞生存信号轴, 进而抑制 Bax/Bak 等促凋亡蛋白的活化, 并上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 与 XIAP 的表达, 从而有效拮抗化疗药物诱导的线粒体凋亡途径。在肿瘤异质性层面, REG4 通过表观遗传重编程及 Wnt/ β -catenin 信号通路的交叉

对话[30], 显著上调 CD133、CD44、富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (Lgr5)等多种癌症干细胞(CSC)标志物的表达[31]-[33], 促进具有高自我更新能力与天然药物外排潜能的 CSC 亚群扩增, 进而构建具备化疗逃逸能力的肿瘤细胞克隆。此外, 在应激适应层面, REG4 通过调控 AMPK/ULK1 自噬启动通路[34], 诱导保护性自噬流的形成, 使癌细胞能够在化疗压力下通过清除受损细胞器及维持能量稳态而存活。上述多重机制之间更存在复杂的正反馈环路——例如, REG4-Akt 信号可进一步强化自噬活性, 而 CSC 亚群又表现出更高的自噬基础水平, 从而形成难以被单一靶向策略破解的耐药网络。正因如此, REG4 在结肠癌化疗耐药中扮演着不可或缺分子枢纽角色, 其功能贯穿于凋亡逃逸、干细胞特性维持及应激适应等多个生物学过程, 构成了临床耐药逆转的重要理论瓶颈, 虽然有关此处的研究很多, 但 REG4 在临床中的应用却并不广泛, 故我们的研究道路仍然任重道远。

7. REG4 影响肿瘤微环境(TME)

REG4 通过其旁分泌信号网络, 在肿瘤微环境(TME)中构建了一个多细胞协同的免疫代谢支持生态。其核心机制体现在两个高度耦合的生物学进程中。

7.1. 在免疫调节维度

REG4 通过激活巨噬细胞中的 JAK/STAT 通路, 驱动其向 M2 抑制性表型极化, 同时上调精氨酸酶-1 (Arg-1)和白介素-10 (Interleukin-10, IL-10)等免疫抑制因子的表达。这种免疫重编程不仅抑制了细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的活化与浸润, 还通过调节髓源性抑制细胞(MDSCs)的募集, 形成了多层级的免疫抑制屏障, 从而系统性地维持肿瘤的免疫逃逸状态[35] [36]。

7.2. 在血管生成维度

REG4 通过转录因子缺氧诱导因子 1 亚基 α (HIF-1 α)的稳定化, 诱导血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等促血管生成因子的表达。这一过程不仅促进了 CD31⁺内皮细胞的增殖与管腔形成, 更通过激活促血管生成素/Tie2 (Angiopoietin/Tie2)信号轴, 引导了血管拟态(vasculogenic mimicry)结构的产生[37] [38], 从而建立了兼具异质性与可塑性的肿瘤血管网络, 为肿瘤的远处转移提供了结构性基础。

值得注意的是, 这两个机制之间存在着复杂的交叉对话: M2 型巨噬细胞可分泌基质金属蛋白酶(MMPs)重塑细胞外基质, 协同促进血管生成; 而新生血管又通过分泌转化生长因子- β (TGF- β)等因子进一步强化免疫抑制微环境。这种动态的正反馈循环, 使 REG4 成为连接肿瘤细胞与非肿瘤组分的关键信号枢纽, 系统性地推动 TME 向免疫抑制与促转移方向演进[39] [40]。

8. REG4 可作为诊断及预后生物标志物

8.1. 作为组织生物标志物

通过免疫组织化学(IHC)检测手术或活检标本中的 REG4 蛋白表达, 已成为评估肿瘤恶性程度与预后的可靠指标。其高表达为临床风险分层提供了关键信息, 有助于识别需接受更积极辅助治疗的高危患者[41]。

8.2. 作为血清生物标志物

得益于 REG4 的分泌特性, 它能够被释放到血液中。研究显示, 结直肠癌患者血清中的 REG4 浓度显著高于健康人群或良性肠道疾病患者[42] [43]。因此, 血清 REG4 有望成为一种理想的非侵入性诊断指标, 尤其在联合癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9 (CA19-9)等传统标志物检测时, 可显著提高诊断的敏感

性。在疗效监测和预后评估方面,动态追踪血清 REG4 水平有助于实时判断治疗反应:有效治疗通常伴随其水平下降,而水平再次升高则提示疾病复发或进展[44]。此外,治疗前较高的基线血清 REG4 水平也被证实是预示患者预后不良的独立危险因素。

9. 结论

综上所述,REG4 在结肠癌发生发展中扮演着至关重要的角色,其功能已从一个单纯的黏膜修复因子演变为多功能的致癌驱动因子。它通过激活一个以 EGFR/PI3K/Akt 为核心,并整合 MAPK、STAT3、NF- κ B 等信号的关键网络,在调控细胞增殖、凋亡、上皮间质转化(EMT)、转移、干细胞特性维持及化疗抵抗等多个恶性生物学行为中发挥关键作用。

这些机制不仅确立了 REG4 作为重要预后生物标志物和无创血清诊断工具的巨大价值,更使其成为极具潜力的治疗靶点。以靶向 REG4 为代表的新方向,为突破当前结肠癌在转移与耐药方面的治疗瓶颈指明新的突破点。

然而,对 REG4 的研究仍处于初步阶段,对内源性 REG4 或其下游信号传导的抑制需要进一步研究,主要方向为其在癌症诊断和治疗方面的潜力和局限性,后续可深入研究推动上述基础研究成果向临床的转化,最终为结肠癌的精准医疗提供新的理论依据和治疗手段。

致 谢

本论文的顺利完成,离不开众多师长、同仁、亲友的鼎力支持与无私帮助。在此,我谨致以最诚挚的谢意。

首先,谨以最崇高的敬意,感谢我的导师张燕主任及周鹏宇指导老师。感谢她在我课题设计以及论文撰写与修改的全过程中所倾注的悉心指导与宝贵心血。张老师及周老师严谨求实的治学态度、深邃敏锐的学术洞察力以及开拓创新的科研精神,使我受益终身。在此,向我的导师表达最深切的感激之情。

感谢湖南省自然科学基金项目对本研究的资助(项目编号:2023JJ50297)。感谢岳阳市人民医院提供的良好科研平台与资源。感谢所有曾关心、帮助过我而未能一一提及的师长与朋友们!

最后感谢知网、pubmed 等网站上其他优秀的老师呕心沥血完成的优秀作品给我的文章提供了思路及背景,让我的文章能够顺利完成。

本研究及论文虽已完成,但囿于个人学识与能力,其中难免存在疏漏与不足之处,恳请各位专家、读者批评指正。

基金项目

湖南省自然科学基金项目(2023JJ50297)。

参考文献

- [1] Baidoun, F., Elshiw, K., Elkeriaie, Y., Merjaneh, Z., Khoudari, G., Sarmini, M.T., *et al.* (2021) Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets*, **22**, 998-1009. <https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717>
- [2] Zhang, J., Zhu, Z., Miao, Z., Huang, X., Sun, Z., Xu, H., *et al.* (2021) The Clinical Significance and Mechanisms of REG4 in Human Cancers. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 559230. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.559230>
- [3] Zhang, Y., Ding, L.S. and Lai, M.D. (2003) Reg Gene Family and Human Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, **9**, 2635-2641. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i12.2635>
- [4] Nata, K., Liu, Y., Xu, L., Ikeda, T., Akiyama, T., Noguchi, N., *et al.* (2004) Molecular Cloning, Expression and Chromosomal Localization of a Novel Human REG Family Gene, REG III. *Gene*, **340**, 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.06.010>

- [5] Hartupee, J.C., Zhang, H., Bonaldo, M.F., Soares, M.B. and Dieckgraefe, B.K. (2001) Isolation and Characterization of a cDNA Encoding a Novel Member of the Human Regenerating Protein Family: Reg IV. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Gene Structure and Expression*, **1518**, 287-293. [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(00\)00284-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(00)00284-0)
- [6] Lu, S., Bevier, M., Huhn, S., Sainz, J., Lascorz, J., Pardini, B., *et al.* (2013) Genetic Variants in C-Type Lectin Genes Are Associated with Colorectal Cancer Susceptibility and Clinical Outcome. *International Journal of Cancer*, **133**, 2325-2333. <https://doi.org/10.1002/ijc.28251>
- [7] Granlund, A.V.B., Beisvag, V., Torp, S.H., Flatberg, A., Kleveland, P.M., Østvik, A.E., *et al.* (2011) Activation of REG Family Proteins in Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **46**, 1316-1323. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.605463>
- [8] Kuniyasu, H., Oue, N., Sasahira, T., Yi, L., Moriwaka, Y., Shimomoto, T., *et al.* (2009) Reg IV Enhances Peritoneal Metastasis in Gastric Carcinomas. *Cell Proliferation*, **42**, 110-121. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2008.00577.x>
- [9] Numata, M. (2012) Significance of Regenerating Islet-Derived Type IV Gene Expression in Gastroenterological Cancers. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 3502-3510. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i27.3502>
- [10] Sun, C., Wang, X., Hui, Y., Fukui, H., Wang, B. and Miwa, H. (2021) The Potential Role of REG Family Proteins in Inflammatory and Inflammation-Associated Diseases of the Gastrointestinal Tract. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7196. <https://doi.org/10.3390/ijms22137196>
- [11] Numata, M., Oshima, T., Yoshihara, K., Watanabe, T., Tsuchida, K., Tamagawa, H., *et al.* (2011) Relationship between RegIV Gene Expression to Outcomes in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **104**, 205-209. <https://doi.org/10.1002/jso.21906>
- [12] Wang, H., Hu, L., Zang, M., Zhang, B., Duan, Y., Fan, Z., *et al.* (2016) REG4 Promotes Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer through GPR37. *Oncotarget*, **7**, 27874-27888. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8442>
- [13] Bishnupuri, K.S., Luo, Q., Murmu, N., Houchen, C.W., Anant, S. and Dieckgraefe, B.K. (2006) Reg IV Activates the Epidermal Growth Factor Receptor/Akt/AP-1 Signaling Pathway in Colon Adenocarcinomas. *Gastroenterology*, **130**, 137-149. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.001>
- [14] Zheng, R. and Blobel, G.A. (2010) GATA Transcription Factors and Cancer. *Genes & Cancer*, **1**, 1178-1188. <https://doi.org/10.1177/1947601911404223>
- [15] Kawasaki, Y., Matsumura, K., Miyamoto, M., Tsuji, S., Okuno, M., Suda, S., *et al.* (2015) REG4 Is a Transcriptional Target of GATA6 and Is Essential for Colorectal Tumorigenesis. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 14291. <https://doi.org/10.1038/srep14291>
- [16] Oue, N., Oshimo, Y., Nakayama, H., Ito, R., Yoshida, K., Matsusaki, K., *et al.* (2003) DNA Methylation of Multiple Genes in Gastric Carcinoma: Association with Histological Type and CPG Island Methylator Phenotype. *Cancer Science*, **94**, 901-905. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2003.tb01373.x>
- [17] Duan, Y., Hu, L., Liu, B., Yu, B., Li, J., Yan, M., *et al.* (2014) Tumor Suppressor miR-24 Restrains Gastric Cancer Progression by Downregulating RegIV. *Molecular Cancer*, **13**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-127>
- [18] Deng, B., Wang, B., Fang, J., Zhu, X., Cao, Z., Lin, Q., *et al.* (2016) miRNA-203 Suppresses Cell Proliferation, Migration and Invasion in Colorectal Cancer via Targeting of EIF5A2. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28301. <https://doi.org/10.1038/srep28301>
- [19] Zheng, H., Xue, H. and Zhang, C. (2022) REG4 Promotes the Proliferation and Anti-Apoptosis of Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 1012193. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1012193>
- [20] Bishnupuri, K.S., Sainathan, S.K., Bishnupuri, K., Leahy, D.R., Luo, Q., Anant, S., *et al.* (2013) Reg4-Induced Mitogenesis Involves Akt-GSK3 β - β -Catenin-TCF-4 Signaling in Human Colorectal Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **53**, E169-E180. <https://doi.org/10.1002/mc.22088>
- [21] Ma, X., Wu, D., Zhou, S., Wan, F., Liu, H., Xu, X., *et al.* (2015) The Pancreatic Cancer Secreted REG4 Promotes Macrophage Polarization to M2 through EGFR/AKT/CREB Pathway. *Oncology Reports*, **35**, 189-196. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4357>
- [22] Xiang, L., Xue, H., Ha, M., Yu, D., Xiao, L. and Zheng, H. (2022) The Effects of REG4 Expression on Chemoresistance of Ovarian Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 3149-3157. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2106834>
- [23] Chen, S., Gou, W., Zhao, S., Niu, Z., Zhao, Y., Takano, Y., *et al.* (2015) The Role of the REG4 Gene and Its Encoding Product in Ovarian Epithelial Carcinoma. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 471. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1435-2>
- [24] Nie, F., Sun, X., Sun, J., Zhang, J. and Wang, Y. (2025) Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer Metastasis and Progression: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 336. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02593-8>

- [25] Johansson, N., Ahonen, M. and Kähäri, V.M. (2000) Matrix Metalloproteinases in Tumor Invasion. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, **57**, 5-15. <https://doi.org/10.1007/s000180050495>
- [26] He, X., Jiang, X., Ma, Y., Xia, Y., Wang, H., Guan, T., et al. (2012) REG4 Contributes to the Invasiveness of Pancreatic Cancer by Upregulating MMP-7 and MMP-9. *Cancer Science*, **103**, 2082-2091. <https://doi.org/10.1111/cas.12018>
- [27] Jin, J., Lv, H., Wu, J., Li, D., Chen, K., Zhang, F., et al. (2017) Regenerating Family Member 4 (Reg4) Enhances 5-Fluorouracil Resistance of Gastric Cancer through Activating MAPK/Erk/Bim Signaling Pathway. *Medical Science Monitor*, **23**, 3715-3721. <https://doi.org/10.12659/msm.903134>
- [28] Nguyen, A.L., Lausten, M.A. and Boman, B.M. (2025) The Colonic Crypt: Cellular Dynamics and Signaling Pathways in Homeostasis and Cancer. *Cells*, **14**, Article 1428. <https://doi.org/10.3390/cells14181428>
- [29] Zhang, C., Zhang, R., Zhang, L., Wang, Z., Sun, H., Cui, Z., et al. (2023) Regenerating Gene 4 Promotes Chemoresistance of Colorectal Cancer by Affecting Lipid Droplet Synthesis and Assembly. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 5104-5124. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i35.5104>
- [30] Hwang, J., Yoon, J., Cho, Y., Cha, P., Park, J. and Choi, K. (2019) A Mutant Kras-induced Factor REG4 Promotes Cancer Stem Cell Properties via Wnt/ β -Catenin Signaling. *International Journal of Cancer*, **146**, 2877-2890. <https://doi.org/10.1002/ijc.32728>
- [31] Bishnupuri, K.S., Sainathan, S.K., Ciorba, M.A., Houchen, C.W. and Dieckgraefe, B.K. (2022) Reg4 Interacts with CD44 to Regulate Proliferation and Stemness of Colorectal and Pancreatic Cancer Cells. *Molecular Cancer Research*, **20**, 387-399. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-21-0224>
- [32] Sninsky, J.A., Bishnupuri, K.S., González, I., Trikalinos, N.A., Chen, L. and Dieckgraefe, B.K. (2021) Reg4 and Its Downstream Transcriptional Activator CD44ICD in Stage II and III Colorectal Cancer. *Oncotarget*, **12**, 278-291. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27896>
- [33] Sasaki, N., Sachs, N., Wiebrands, K., Ellenbroek, S.I.J., Fumagalli, A., Lyubimova, A., et al. (2016) Reg4⁺ Deep Crypt Secretory Cells Function as Epithelial Niche for Lgr5⁺ Stem Cells in Colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E5399-E5407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607327113>
- [34] Wang, Y., Yan, W., Lu, Y., Du, J., Tian, X., Wu, B., et al. (2023) Intestinal Reg4 Deficiency Confers Susceptibility to High-Fat Diet-Induced Liver Steatosis by Increasing Intestinal Fat Absorption in Mice. *JHEP Reports*, **5**, Article ID: 100700. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100700>
- [35] Kang, G., Oh, I., Pyo, J., Kang, D. and Son, B. (2021) Clinicopathological Significance and Prognostic Implications of REG4 Immunohistochemical Expression in Colorectal Cancer. *Medicina*, **57**, Article 938. <https://doi.org/10.3390/medicina57090938>
- [36] Su, X., Yang, Y., Gao, Y., Wang, J., Hao, Y., Zhang, Y., et al. (2024) Gut Microbiota CLA and IL-35 Induction in Macrophages through *Gaq/11*-Mediated STAT1/4 Pathway: An Animal-Based Study. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2437253. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2437253>
- [37] Vanderborcht, B., Lefere, S., Vlierberghe, H.V. and Devisscher, L. (2020) The Angiopoietin/Tie2 Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*, **9**, Article 2382. <https://doi.org/10.3390/cells9112382>
- [38] Moon, W.S., Park, H.S., Yu, K.H., Jang, K.Y., Kang, M.J., Park, H., et al. (2006) Expression of Angiopoietin 1, 2 and Their Common Receptor Tie2 in Human Gastric Carcinoma: Implication for Angiogenesis. *Journal of Korean Medical Science*, **21**, 272-278. <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.2.272>
- [39] Hu, Y., Pan, C., Hu, J. and Zhang, S. (2015) The Role of Reg IV in Colorectal Cancer, as a Potential Therapeutic Target. *Współczesna Onkologia*, **4**, 261-264. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.54385>
- [40] Zhu, X., Han, Y., Yuan, C., Tu, W., Qiu, G., Lu, S., et al. (2014) Overexpression of Reg4, Alone or Combined with MMP-7 Overexpression, Is Predictive of Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *Oncology Reports*, **33**, 320-328. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3559>
- [41] Li, X.H., Zheng, Y., Zheng, H.C., et al. (2010) REG IV Overexpression in an Early Stage of Colorectal Carcinogenesis: An Immuno-Histochemical Study. *Histology and Histopathology*, **25**, 473-484.
- [42] Tao, H., He, X., Ma, Y., Wang, H., Xia, Y., Ye, Z., et al. (2011) Evaluation of REG4 for Early Diagnosis and Prognosis of Gastric Cancer. *Human Pathology*, **42**, 1401-1409. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.08.023>
- [43] Takayama, R., Nakagawa, H., Sawaki, A., Mizuno, N., Kawai, H., Tajika, M., et al. (2009) Serum Tumor Antigen REG4 as a Diagnostic Biomarker in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology*, **45**, 52-59. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0114-y>
- [44] Eguchi, H., Ishikawa, O., Ohigashi, H., Takahashi, H., Yano, M., Nishiyama, K., et al. (2009) Serum REG4 Level Is a Predictive Biomarker for the Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **38**, 791-798. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181ac5337>