

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.03.012

· 临床研究 ·

G 蛋白偶联受体 54 基因在骨肉瘤中的表达及其临床意义

陈辉¹, 吴朝阳², 林建华², 张俐³▲ (1. 福州市第二医院 骨科, 福州 福建 350007; 2. 福建医科大学附属第一医院 骨科, 福州 福建 350005; 3. 福建中医药大学, 骨伤系, 福州 福建 350108)

[摘要] **目的:** 研究 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, *GPR*)54 基因的表达与骨肉瘤生物学行为和临床预后的关系。**方法:** 应用 RT-PCR 检测 3 种人骨肉瘤细胞(MG-63、Saos-2、U-2 OS 细胞)和正常人成骨 hF-OB1.19 细胞中 *GPR54* mRNA 的表达情况, 免疫组织化学技术检测 44 例骨肉瘤和 12 例骨软骨瘤组织中 *GPR54* 蛋白的表达情况, 应用 Transwell 侵袭实验比较不同骨肉瘤细胞的侵袭、迁移能力。**结果:** 在人骨肉瘤 MG-63、Saos-2、U-2 OS 细胞和正常人成骨 hF-OB1.19 细胞中, *GPR54* mRNA 表达水平均较高, 各组细胞间差别无统计学意义[(0.87 ± 0.05)、(0.88 ± 0.07)、(0.88 ± 0.08)、(0.86 ± 0.05), $P > 0.05$]。骨肉瘤 MG-63、Saos-2、U-2 OS 细胞侵袭、迁移细胞数逐渐降低[(61.00 ± 7.15) vs (32.40 ± 5.36)、(18.10 ± 3.21)个, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。人骨肉瘤组织中 *GPR54* 蛋白表达阳性率显著高于骨软骨瘤组织(81.82% vs 41.67%, $P < 0.05$)。*GPR54* 蛋白阳性表达的骨肉瘤患者平均生存期明显短于 *GPR54* 蛋白阴性表达的患者[(27.39 ± 6.05) vs (40.33 ± 4.88)月, $P < 0.05$]。**结论:** *GPR54* 基因在骨肉瘤组织中的表达阳性率增高, 且与患者临床生存期呈负相关。

[关键词] G 蛋白偶联受体 54 基因; 骨肉瘤; 侵袭; 迁移; 临床预后

[中图分类号] R738.1; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)03-0289-05

G protein-coupled receptor 54 gene expression in osteosarcoma and its clinical significance

CHEN Hui¹, WU Chao-yang², LIN Jian-hua², ZHANG Li³▲ (1. Department of Orthopedics, Second Hospital of Fuzhou, Fuzhou 350007, Fujian, China; 2. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China; 3. Department of Orthopedics and Traumatology, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between the expression of G protein-coupled receptor (*GPR*)54 gene and the biologic behavior or prognosis of osteosarcoma patients. **Methods:** The expression levels of *GPR54* mRNA in 3 types of osteosarcoma cell lines (MG-63, Saos-2 and U-2 OS cells) and one normal osteoblast cell line hF-OB 1.19 were examined using RT-PCR. The expression levels of *GPR54* protein in 44 osteosarcoma and 12 benign osteochondroma control paraffin specimen sections were detected by immunohistochemistry. Transwell assay was used to detect the migration and invasion abilities of the 3 types of osteosarcoma cell lines. **Results:** *GPR54* mRNA was strongly expressed in all the 3 types of osteosarcoma cell lines (MG-63, Saos-2 and U-2 OS) and the normal osteoblast cell line ([0.87 ± 0.05] vs [0.88 ± 0.07], [0.88 ± 0.08], [0.86 ± 0.05], $P > 0.05$), but no significant difference existed between each other. Transwell assay displayed a gradually decreased aggressive phenomenon in osteosarcoma cell lines MG-63, Saos-2, U-2 OS ([18.10 ± 3.21] vs [32.40 ± 5.36], [61.00 ± 7.15], $P < 0.05$). The positive expression rate of *GPR54* was significantly higher in osteosarcoma than in benign osteochondroma control (81.82% vs 41.67%, $P < 0.05$). Significantly shorter average survival time was displayed in the patients with *GPR54* protein positive expression than the in those with

[基金项目] 卫生部科学研究基金-福建卫生教育联合攻关计划(No. WKJ2008-2-042)。Project supported by the Joint Scientific Research Foundation of Ministry of Health and the Health and Education Bureau of Fujian Province (No. WKJ2008-2-042)

[作者简介] 陈辉(1985 -),男,江西省吉安市人,硕士,主要从事骨肉瘤的临床及基因治疗方面的研究。E-mail: chenh3016@163.com

[通信作者] 林建华(LIN Jian-hua, corresponding author), E-mail: jianhua@126.com; 张俐(ZHANG Li, co-corresponding author), E-mail: zhangli626@yahoo.com.▲共同通信作者

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20120529.1516.001.html>

GPR54 protein negative expression ($[27.39 \pm 6.05]$ months vs $[40.33 \pm 4.88]$ months, $P < 0.05$). **Conclusion:** The positive expression rate of *GPR54* gene is higher in osteosarcoma patients than in benign osteochondroma patients, which might be associated with short survival time in osteosarcoma patients.

[**Key words**] *GPR54* gene ; osteosarcoma ; invasion ; migration ; clinical prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(3): 289-293]

骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤,好发于青少年^[1]。随着新辅助化疗、手术等综合治疗的临床应用,骨肉瘤的疗效有明显的提高,然而骨肉瘤的侵袭性和早期的肺部等远处转移,使得骨肉瘤患者的5年生存率仍然徘徊在50%~70%^[2]。随着分子生物学理论及技术的迅速发展,基因治疗已经在多种恶性肿瘤的研究中取得了重大的进展。

G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, *GPR*)54基因是1999年Lee等^[3]在大鼠脑中发现的一种受体蛋白,由7个跨膜结构域组成,属于孤儿G蛋白耦联受体家族中的Gq/11亚家族。2001年研究人员发现人的*GPR54*同源体,也叫AX-OR12^[4]或hOT7T175^[5],基因定位于19p13.3染色体^[3],含有5个外显子和4个内含子^[4,6],其表达产物是由398个氨基酸组成的蛋白质,在人类胎盘、垂体、脊髓等组织中表达水平较高^[5,7,8]。近年来发现,*GPR54*基因在肝癌^[9]、食管癌^[10]、胰腺癌^[11]、乳腺癌^[12]等肿瘤组织中都有表达,并且与肿瘤的远处转移和患者临床预后具有显著相关性。但是,关于*GPR54*基因在骨肉瘤细胞和骨肉瘤组织中表达的研究尚未见报道,本研究旨在该方面进行探索。

1 材料与方 法

1.1 标本资料

人正常成骨hF-OB1.19细胞和人骨肉瘤恶性度高的MG-63细胞、恶性度中等的Saos-2细胞、恶性度低的U-2 OS细胞均购自中科院上海细胞库。选取福建医科大学附属第一医院骨科2006年1月至2010年4月经手术切除且病理确诊为骨肉瘤的44例石蜡标本作为实验组,其中男性25例,女性19例,男女间比例为1.32:1;年龄12~74岁,平均 (23.68 ± 12.82) 岁。按Enneking外科分期:IIA期7例,II B期37例;按骨肉瘤生长部位:股骨20例,胫腓骨14例,其他部位(包括肱骨、颌骨等)10例;按组织学类型:小细胞型3例,毛细血管扩张型2例,普通型(包括成骨细胞型、成软骨细胞型、成纤维细胞型等)39例;病程中发生肺、脊柱、腹膜后等远处转移的27例,未发生转移17例;死亡20例,目

前仍存活24例。同时选取本院2006年1月至2010年4月同期手术切除、且病理确诊为骨软骨瘤的12例石蜡标本作为良性肿瘤对照组,其中男性7例,女性5例,男女比例为1.40:1;年龄10~52岁,平均为 (21.92 ± 10.31) 岁,病程中无远处转移,目前全部存活。本实验中所有标本均已取得受试者或其家属的知情同意。

1.2 主要材料与试剂

TRIzol裂解液和RevertAid逆转录试剂盒均购自美国Invitrogen公司,Transwell小室购自美国Corning公司,Matrigel购自德国ECMgel公司,*GPR54*蛋白抗体购于美国Phoenix Pharmaceuticals公司,二抗试剂盒购于北京中杉金桥公司。

1.3 RT-PCR检测不同恶性度骨肉瘤细胞中*GPR54* mRNA的表达

应用RT-PCR技术检测正常成骨hF-OB1.19细胞、不同恶性度骨肉瘤MG-63、Saos-2、U-2 OS细胞中*GPR54*基因的mRNA表达情况。分别取每种长满瓶底约80%面积、处于对数生长期的细胞各一瓶,加入1 ml TRIzol裂解液,按操作说明提取总RNA及逆转录,PCR反应条件:94℃预变性5 min→(94℃变性30 s→59℃退火45 s→72℃延伸45 s)×30循环→72℃终末延伸7 min。*GPR54*基因引物 R: 5'-GACGTGACCTTCCTCCTGTG-3', F: 5'-AGAGCCTACCCAGATGCTGA-3';内参β-actin引物 R: 5'-TGCTGTCCCTGTATGCCTCT-3', F: 5'-GGTCTTTACGGATGTCAACG-3'。

1.4 Transwell小室侵袭实验检测不同恶性度骨肉瘤细胞侵袭能力

应用Transwell小室侵袭实验观察不同恶性度骨肉瘤细胞的侵袭能力。Transwell小室内腔每孔加70 μl 20% matrigel凝胶铺胶,置于37℃细胞培养箱烘干12 h,小室内腔每孔加入各种细胞 5×10^4 个,外腔中每孔加入200 μl含20%胎牛血清的培养基,置37℃、5% CO₂孵箱中穿膜12 h,小室内侧未穿膜的细胞用棉花棒拭去,外侧已穿膜的细胞以H-E染色,观察不同恶性度骨肉瘤细胞的侵袭细胞数。

1.5 免疫组织化学染色技术检测骨肉瘤组织中

GPR54 蛋白的表达

应用免疫组织化学 SP 免疫组织化学法检测不同组织中 GPR54 蛋白的表达变化。骨肉瘤、骨软骨瘤组织切片厚 2.5 μm , 烤片过夜, 分别置二甲苯 I 中 15 min、二甲苯 II 中 15 min、无水酒精中 10 min、95% 酒精中 10 min、80% 酒精中 5 min、75% 酒精中 5 min 脱蜡和水化, 采用 pH 9.0 EDTA 微波进行抗原修复(高火煮沸, 断电; 中低火维持 15 min), GPR54 蛋白抗体稀释度为 1:700。每个步骤的操作严格按照试剂说明书进行。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件, 多个样本计数资料的比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验, 骨肉瘤病例的中位生存分析和中位转移分析采用 Kaplan-Meier 检验法; 其他临床资料的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差别具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同恶性度骨肉瘤细胞 GPR54 mRNA 的表达

人成骨 hF-OB1.19 细胞和人骨肉瘤 MG-63、Saos-2、U-2 OS 细胞均表达 GPR54 mRNA, 各组细胞的电泳凝胶灰度比平均值, hF-OB1.19 细胞为 0.86 ± 0.05 , MG-63 细胞为 0.87 ± 0.05 , Saos-2 细胞为 0.88 ± 0.07 , U-2 OS 细胞为 0.88 ± 0.08 (图 1), 4 组间的方差分析 F 值为 0.25, $P > 0.05$, 表明 4 组细胞间差别无统计学意义, 说明各组细胞的 GPR54 mRNA 表达水平没有显著性差异。

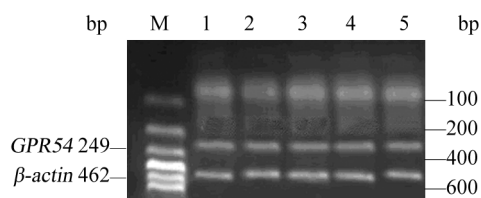


图 1 不同骨肉瘤细胞中 GPR54 mRNA 的表达
Fig. 1 Expression of GPR54 mRNA in different osteosarcoma cell lines

M: Marker; 1: hF-OS cell; 2: MG-63 cell; 3: Saos-2 cell; 4: U2 OS cell; 5: Placenta tissue (positive control)

2.2 不同恶性度骨肉瘤细胞的侵袭能力

骨肉瘤 MG-63、Saos-2、U-2 OS 细胞穿膜侵袭、迁移情况见图 2。200 倍镜下对小室外侧面已穿膜的细胞进行计数, 各组计数 10 个视野。恶性度较高的骨肉瘤 MG-63 细胞平均值为 (61.00 ± 7.15) 个,

中性恶性度的 Saos-2 细胞平均值为 (32.40 ± 5.36) 个, 恶性度相对较低的 U-2 OS 细胞平均值仅为 (18.10 ± 3.21) 个。方差分析 F 值为 158.79, 各组细胞间差别具有统计学意义; 进一步两两分析, 发现任意两组细胞间差异都有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 GPR54 蛋白在骨肉瘤、骨软骨瘤组织中的表达

GPR54 蛋白阳性染色为棕黄色至棕褐色, 主要定位于胞质中。本组实验结果(图 3)显示, 44 例骨肉瘤组织样本中有 36 例 GPR54 蛋白阳性表达, 8 例为阴性表达, 阳性表达率高达 81.82%; 而 12 例骨软骨瘤组织标本中仅 5 例 GPR54 蛋白阳性表达, 7 例为阴性表达, 阳性表达率仅为 41.67%, 两者之间差别有统计学意义 ($P < 0.05$)。

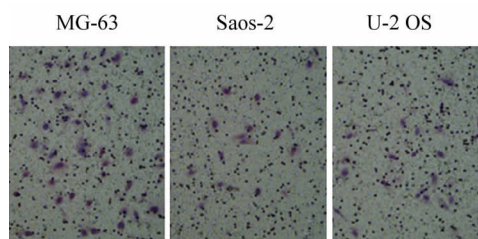


图 2 不同骨肉瘤细胞侵袭和迁移的能力 ($\times 200$)
Fig. 2 Migration and invasion abilities of different osteosarcoma cell lines ($\times 200$)

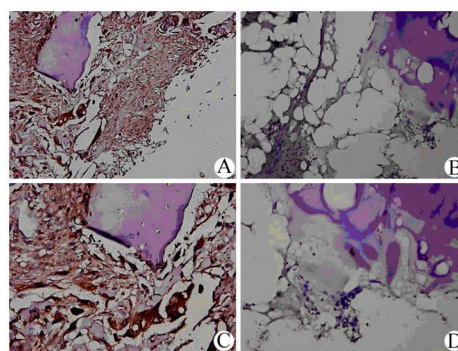


图 3 GPR54 蛋白在骨肉瘤、骨软骨瘤组织中的表达

Fig. 3 GPR54 protein expression in osteosarcoma and osteochondroma tissues

A: Osteosarcoma tissue ($\times 100$); B: Osteochondroma tissues ($\times 100$); C: Osteosarcoma tissue ($\times 200$); D: Osteochondroma tissue ($\times 200$)

2.4 GPR54 表达与骨肉瘤患者临床病理特征的关系

44 例骨肉瘤患者组织标本临床资料见表 1。全组中男性 25 例、女性 19 例, GPR54 蛋白阳性表达的分别为 21、15 例; 按 Enneking 外科分期: II A 期 7 例, II B 期 37 例, 其中 GPR54 蛋白阳性表达的分别

为4、32例;按骨肉瘤生长部位分:股骨20例,胫腓骨14例,其他部位(包括肱骨、颌骨等)10例,其中GPR54蛋白阳性表达的分别为16、13、7例;按组织学类型:小细胞型3例,毛细血管扩张型2例,普通型(包括成骨细胞型、成软骨细胞型、成纤维细胞型等)39例,其中GPR54蛋白阳性表达的分别为2、2、32例。通过卡方检验发现,骨肉瘤组织中GPR54蛋白表达与患者的性别、发病年龄、病变部位、病理类型均无明显相关性($P > 0.05$,表1)。

表1 骨肉瘤组织GPR54蛋白表达与临床病理特征的关系(n)
Tab.1 Relationship between GPR54 protein expression and clinical pathological characteristics of osteosarcoma(n)

Group	GPR54(-) (N=8)	GPR54(+) (N=36)	P
Gender			
Male	4	21	$P > 0.05$
Female	4	15	
Age(y)	23.6 ± 9.85	23.7 ± 14.1	$P > 0.05$
Location			
Femur	4	16	$P > 0.05$
Tibia	1	13	
Other site	3	7	
Pathological type			
TOS	1	2	$P > 0.05$
SOS	0	2	
Other	7	32	
Surgery stage			
II A	3	4	$P > 0.05$
II B	5	32	
Median survival time(t/month)	21.59 ± 3.94	13.81 ± 3.71	$P > 0.05$
Average survival time(t/month)	40.33 ± 4.88	27.39 ± 6.05	$P < 0.05$

2.5 GPR54 表达与骨肉瘤患者远处转移的关系

GPR54蛋白表达与骨肉瘤患者远处转移的关系见图4。36例GPR54蛋白阳性表达的骨肉瘤患者中有23例发生远处转移,平均转移时间为(21.6 ± 3.9)个月;8例GPR54蛋白阴性表达的骨肉瘤患者中有4例发生转移,平均转移时间为(13.8 ± 3.7)个月。通过Kaplan-Meier检验分析, $P = 0.767$,表明GPR54蛋白的表达与骨肉瘤患者发生远处转移无明显相关性。

2.6 GPR54 表达与骨肉瘤患者生存期的关系

GPR54蛋白表达与骨肉瘤患者临床预后的关系见图5。36例GPR54蛋白阳性表达的骨肉瘤患者中有20例已经死亡,中位生存期为16个月,平均生存期为(27.4 ± 6.05)个月;8例GPR54蛋白阴性表达的骨肉瘤患者中无死亡,中位生存期为38个月,平均生存期为(40.3 ± 4.88)个月。GPR54的表达与骨肉瘤患者生存期明显相关($P < 0.05$)。

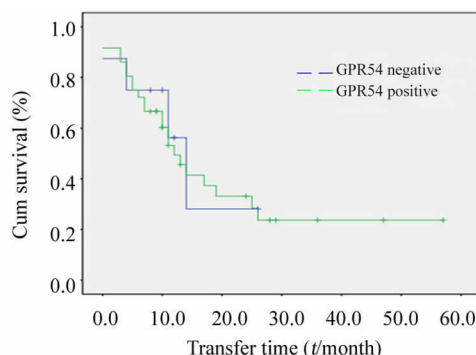


图4 GPR54蛋白表达与骨肉瘤患者转移的关系
Fig. 4 Relationship between GPR54 protein expression and metastasis of osteosarcoma patients

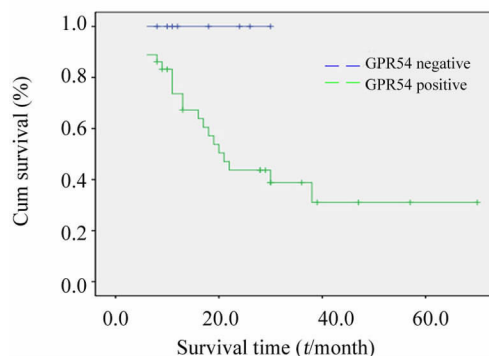


图5 GPR54蛋白表达与骨肉瘤患者生存期的关系
Fig. 5 Relationship between GPR54 protein expression and survival time of osteosarcoma patients

3 讨论

GPR54基因在肿瘤的发生、生长及转移方面,以及生殖系统^[13]中起重要作用,已引起广泛关注^[14],而其在肿瘤中的确切作用目前尚无定论。2001年,Hori等^[15]通过对黑素瘤细胞的研究,发现转染GPR54的B16-BL6黑素瘤细胞形态发生了明显变化,其侵袭和转移能力明显下降。此后,Ikeguchi等^[10]采用实时定量PCR检测发现,在食管癌中GPR54基因的缺失与肿瘤发生淋巴结转移相关。Cho等^[16]通过基因敲除技术,发现GPR54基因可以

抑制小鼠乳腺癌的生长和肺转移。Kang 等^[17]发现, *GPR54* 基因可以抑制子宫内膜癌的远处转移。*GPR54* 基因在正常垂体中阳性表达,而在垂体腺瘤中普遍缺失,提示 *GPR54* 基因的缺失可能与垂体腺瘤的发生有关^[18]。但是, Masui 等^[11]研究却发现,相对于正常组织,胰腺癌组织中 *GPR54* mRNA 表达却反而升高,并且, *GPR54* 在所有的胰腺癌细胞株中都有表达。Zajac 等^[19]发现, *GPR54* 基因可通过调节内皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达,增强乳腺癌细胞的侵袭能力。然而, Takeda 等^[20]发现在膀胱癌中, *GPR54* 基因的表达与肿瘤是否发生转移无明显相关性。

本研究显示,恶性度较高的骨肉瘤 MG-63 细胞侵袭能力较强, Saos-2 细胞侵袭能力中等,恶性度相对较低的 U-2 OS 细胞侵袭能力较弱,提示 *GPR54* 基因的表达与骨肉瘤细胞的侵袭、迁移能力无明显相关性。骨肉瘤组织中 *GPR54* 蛋白阳性表达率显著高于良性的骨软骨瘤组织。*GPR54* 蛋白表达与性别、发病年龄、病变部位、病理类型无明显相关性,与发生远处转移无明显相关性。*GPR54* 蛋白阳性表达的骨肉瘤患者中位生存期和平均生存期明显短于 *GPR54* 蛋白阴性表达的患者,说明 *GPR54* 蛋白表达与骨肉瘤患者临床生存期呈负相关, *GPR54* 蛋白表达阳性的患者预后较差。因此,检测骨肉瘤组织中 *GPR54* 蛋白的表达可以成为判定骨肉瘤患者预后的一个有益指标。

综上所述, *GPR54* 基因的表达与骨肉瘤患者的临床预后呈负相关,与骨肉瘤细胞的侵袭、迁移能力及骨肉瘤患者的远处转移无明显相关性。目前 *GPR54* 基因在人类肿瘤中的研究已经取得了重要进展,但 *GPR54* 基因在肿瘤中的确切作用仍然存在着争议。因此, *GPR54* 基因在人类肿瘤中的确切作用,有待于体内外的进一步实验研究加以证明。

[参 考 文 献]

[1] Weber KL. What's new in musculoskeletal oncology [J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(6): 1400-1410.
 [2] O' Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther 2009, 9(4): 511-523.
 [3] Lee DK, Nguyen T, O' Neill GP, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors [J]. FEBS Lett, 1999, 446 (1): 103-107.
 [4] Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide Kiss-1 [J]. J Biol Chem, 2001, 276(31): 28969- 28974.
 [5] Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor

[J]. Nature, 2001, 411(6837): 613-617.

- [6] Clements MK, McDonald TP, Wang R, et al. FMRFamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 284(5): 1189-1193.
 [7] Kotani M, Dethoux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, thenatural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 [J]. J Biol Chem, 2001, 276(37): 34631-34636.
 [8] Semple RK, Achermann JC, Ellery J, et al. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (3): 1849-1855.
 [9] Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N. Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis for KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129 (9): 531-535.
 [10] Ikeguchi M, Yamaguchi K, Kaibara N. Clinical significance of the loss of KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(4): 1379-1383.
 [11] Masui T, Doi R, Mori T, et al. Metastin and its variant forms suppress migration of pancreatic cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(1): 85-92.
 [12] Martin TA, Watkins G, Jiang WG. KiSS-1 expression in human breast cancer [J]. Clin Exp Metastas, 2005, 22(6): 503-511.
 [13] Papaiconomou E, Msaouel P, Makri A, et al. The role of kisspeptin/GPR54 in the reproductive system [J]. In Vivo, 2011, 25(3): 343-354.
 [14] 陈辉, 林建华. GPR54/kisspeptin 在肿瘤中的研究进展 [J]. 中国骨肿瘤骨病, 2010, 9(6): 392-395.
 [15] Hori A, Honda S, Asada M, et al. Metastin suppresses the motility and growth of CHO cells transfected with its receptor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 286(5): 958-963.
 [16] Cho SG, Wang Y, Rodriguez M, et al. Haploinsufficiency in the prometastasis Kiss1 receptor Gpr54 delays breast tumor initiation, progression, and lung metastasis [J]. Cancer Res, 2011, 71 (20): 6535-6546.
 [17] Kang HS, Baba T, Mandai M, et al. GPR54 is a target for suppression of metastasis in endometrial cancer [J]. Cancer Ther, 2011, 10(4): 580-590.
 [18] Martinez-Fuentes AJ, Molina M, Gahete MD, et al. Expression of functional KISS1 and KISS1R system is altered in human pituitary adenomas: Evidence for apoptotic action of kisspeptin-10 [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(3): 355-362.
 [19] Zajac M, Law J, Cvetkovic DD, et al. GPR54(KISS1R) transactivates EGFR to promote breast cancer cell invasiveness [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21599.
 [20] Takeda T, Kikuchi E, Mikami S, et al. Prognostic role of KiSS-1 and possibility of therapeutic modality of metastin, the final peptide of the KiSS-1 gene, in urothelial carcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2012, [Epub ahead of print].

[收稿日期] 2012 - 02 - 04

[修回日期] 2012 - 04 - 18

[本文编辑] 韩丹