

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.01.019

Kallikrein 10 的调控机制及其肿瘤临床应用的价值

Regulatory mechanisms and clinical application values of Kallikrein 10 gene in cancer

李磊 综述;李岩 审阅(大连医科大学基础医学院/肿瘤中心,辽宁大连 116044)

[摘要] 人组织激肽释放酶 10(Kallikrein10, KLK10), 是 Kallikrein 家族(KLK 1-15)的成员之一。KLK10 编码激肽释放酶 10(hK10), hK10 是一种分泌型丝氨酸蛋白酶, 生理功能不明。KLK10 与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关, KLK10 异常表达受甲基化、激素受体等多种因素的调节, miRNA 对 KLK10 的调控也成为新的热点。KLK10 与 KLK 家族其他成员在部分肿瘤中平行表达, KLK10 与其他 KLKs 可能存在共同的激素和 miRNA 调节通路。KLK10 作为一种新的肿瘤生物学标志物, 在卵巢癌、乳腺癌和胃结直肠癌等恶性肿瘤的早期诊断和预后评估及靶向治疗中的意义也日益显现。

[关键词] 激肽释放酶 10; 肿瘤; 基因调控; DNA 甲基化; miRNA

[中图分类号] R730.2; R730.4; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)01-0109-05

人组织激肽释放酶 10(Kallikrein10, KLK10)又称正常上皮细胞特异性基因 1(normal epithelial cell-specific 1 gene, NES1), 是 KLK 家族新发现的肿瘤相关基因, 其异常表达与多种肿瘤发生关系密切, 最早发现于乳腺癌^[1], 近年研究证实, KLK10 在睾丸癌和前列腺癌、肝癌、非小细胞肺癌中表达降低, 但在卵巢癌、胃、结直肠癌中显示表达升高。目前尚无基因缺失、突变引起 KLK10 表达异常的报道。KLK10 低表达与甲基化修饰密切相关, 但去甲基化不能充分解释 KLK10 高表达现象。KLK10 表达还受类固醇激素调控, 多种 miRNAs 也参与 KLK10 转录后调控^[2]。在部分恶性肿瘤中, KLK10 异常表达与 KLK 基因家族部分成员之间还存在平行关系。本文对 KLK10 在恶性肿瘤的表达及临床应用进行综述。

1 KLK10 的基因定位与蛋白功能

KLK10 位于人染色体 19q13.4, 长约 5.5 kb。由 6 个外显子与 5 个内含子构成。KLK10 存在 3 种可变剪接(variant 1、2、3)和 39 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism SNP)位点^[3]。KLK10 编码激肽释放酶 10(hK10), hK10 是一种由 276 个氨基酸组成、分子量为 30 kD 的分泌型丝氨酸蛋白酶。hK10 氨基酸序列不仅与丝氨酸蛋白酶家族之间同源性很强, 而且具有丝氨酸蛋白酶的重要结构, 但尚未发现 KLK10 具有丝氨酸蛋白酶的功能。hK10 作为细胞质蛋白, 在多种组织(乳腺、卵巢、前列腺、睾丸、胃肠道、唾液腺、胆道、胆囊、甲状腺等)和体液(乳汁、精液、血清、羊水等)中均有表

达^[4]。KLK10 一方面受转录水平的表达调控, 另一方面多种丝氨酸蛋白酶也可能参与 KLK10 酶活性的激活与失活调节^[5]。动物实验^[6]中发现, 痒刺激可诱导大鼠颌下腺中 KLK10 及 KLK 家族其他基因的表达增高。hK10 生理功能不明确, 可能参与正常细胞的生长、细胞凋亡、血管生成等过程^[7]。

2 KLK10 表达的调控机制

2.1 KLK10 甲基化

表观遗传变异如甲基化、组蛋白修饰参与 KLK 基因家族的表达调控。甲基化的 KLKs 也可作为一种潜在的标志物用于恶性肿瘤的诊断和预后评估^[8]。KLK10 低表达的肿瘤广泛存在第三外显子的甲基化现象。Li 等^[9]发现, 乳腺癌中 KLK10 基因低表达的主要原因是第三外显子的甲基化。基因序列分析发现, 在第二至四外显子处存在富含 CpG 岛的区域, 第三外显子中 G + C 含量达到 69.61%。甲基特异性 PCR(Methylation-specific PCR, MSP)法发现在乳腺癌的细胞系(MDA-MB-231, MDA-MB-453, MDA-MB-435, MCF-7, Siha, HeLa)中, KLK10 第三外显子存在不同程度的肿瘤特异性甲基化且低表达。5-Aza-dC 处理后, 各细胞系 KLK10 均获得不

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81102069)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81102069)

[作者简介] 李磊(1988-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤的基础研究。E-mail: lilei998@126.com

[通信作者] 李岩(Li Yan, corresponding author), E-mail: ly316@126.com

同程度重新表达。Kioulafa 等^[10]进一步证实, KLK10 甲基化可以作为早期乳腺癌预后的生化指标。Huang W 等^[11]利用原位杂交技术发现, 在慢性胃炎、高分化、中等分化和低分化胃癌组织中, NES1 表达随着胃癌恶性度增高逐渐减少至缺失。在表达减弱或缺失的 11 例早期胃癌中, 10 例发现第三外显子的甲基化。5-Aza-Dc 可诱导 NES1 重新表达。Zhang 等^[12]发现, KLK10 是非小细胞肺癌的一种抑癌基因, 甲基化是导致 KLK10 转录失活的重要原因。去甲基化处理后, 体外癌细胞系增殖和转移能力被抑制, 体内致癌能力减弱。在肝细胞癌细胞系和组织中也发现甲基化引起的 KLK10 基因和 OXGR1 基因表达降低。向 J7 细胞系中转染载体分别为 pcDNA-DEST40 和 pEGFP-N1 两种基因的重组质粒, Western blotting 结果显示 KLK10 和 OXGR1 蛋白表达均增高, 同时癌细胞的成簇生长能力减弱^[13]。在急性淋巴细胞白血病(ALL)中 KLK10/NES1 被认为是一种抑癌基因^[14], 其在 ALL 中因高度甲基化而被沉默。甲基化修饰引起的基因沉默机制已被详细揭示不再赘述。值得注意的是, 虽然 KLK10 甲基化可以合理的解释部分恶性肿瘤中 KLK10 表达的下调。但是在结直肠癌^[15]、卵巢癌^[16]中, 去甲基化作用并不能合理的解释 KLK10 表达的上调现象。

2.2 激素调控 KLK10 表达

KLK10 的表达受性激素等类固醇类激素的调控。Lu^[17]等发现: 雌激素受体(ER)阳性的乳腺癌细胞株 BT-474, T-47D, MCF-7 中, KLK10 可被 17 β 雌二醇、5 α 二氢睾酮、甲基炔诺酮不同程度上调, 上调程度: 雌激素 > 雄激素 > 孕激素。地塞米松、醛固酮也可稍增加 KLK10 的表达; 无类固醇激素受体或激素受体阳性的卵巢癌(HTB-75, OVCAR-3)和前列腺癌(LNCaP)细胞系中, KLK10 表达并不受类固醇激素的调节; 类固醇类激素通过类固醇激素受体复合物和激素调控元件的直接作用调控 KLK10 的表达; KLK10 激素调控元件不在启动子区域, 可能位于非编码区和外显子。Kulasingam^[18]等发现, 人乳腺癌细胞系 MCF-10A, MDA-MB-468 和 T-47D 中 KLK10 的调控受糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)调控。增加糖皮质激素的浓度, MDA-MB-468 和 T-47D 中 KLK10 的表达上调, 但在 MCF-10A 中表达下调。阻断糖皮质激素受体对三种细胞系中 GR 的激发和抑制作用也不全相同。乳腺癌中 KLK10 存在某种糖皮质激素受体的调控机制。Zeng 等^[19]发现 KLK10 启动子上存在 RARE1、RARE2、

RARE3 三个类维生素 A 的反应元件(Retinoic Acid Response Element)。其中, RARE1 的突变会导致该启动子报告基因的功能感应丧失。类固醇激素、糖皮质激素可通过与其受体结合后形成激素受体复合物, 后者作用于 KLK10 上游和(或)下游激素反应元件, 直接或者间接的调控 KLK10 的表达。不同的是, KLK10 启动子区域并不存在类固醇激素作用元件, 而存在三类维生素 A 反应元件。另外, 由于多数 KLK 基因家族成员均自端粒向着丝粒方向进行转录, KLK10 与家族其他成员在部分肿瘤中还存在平行表达^[20-21], 提示类固醇激素调节 KLK 基因家族在同一个调节位点上。

2.3 miRNA 与 KLK10 表达

White 等^[16]发现, 卵巢癌中, let-7f、miR-224 和 miR-516a 三种 miRNA 可与 KLK10 mRNA 3' 非编码区(3'UTR)结合, 它们不仅与肿瘤的发生密切相关, 而且在卵巢癌中也有不同程度的异常表达。NMA White 向 OVCAR-3(无 let-7f 表达)细胞中分别转染 let-7f、pMIR- KLK10 和 let-7f + pMIR- KLK10, 荧光素酶检测结果发现, 同时转染 let-7f 和 pMIR- KLK10 组与对照组(pMIR + let-7f、pMIR- KLK10、pMIR- KLK10 + 随机 miR、pMIR- KLK10 + let-7f + 抗 let7f)比较信号减弱, 细胞增殖被抑制。在 OVCAR-5 细胞中, let-7f 也显著抑制 KLK10 的表达(蛋白质和 mRNA), 抑制作用与剂量正相关。miR-224 或 miR-516a 对 KLK10 表达也有一定的抑制作用。虽然 let-7f 对其他靶基因(如 KLK1、KLK6 等)的表达也有不同程度的抑制作用。但可以确定的是, KLK10 是 miRNA 调控卵巢癌细胞增殖的下游靶基因之一。在前列腺癌中有多种 miRNAs 参与 KLK10 表达调控, 其中 miR-21 对前列腺癌中 KLK10 的靶向性作用最强。前列腺癌患者组织中, miR-21 表达也增高。前列腺癌中 KLK10 低表达可能与 miR-21 的抑制作用有关^[2]。前列腺癌中 miRNA 与 KLK 家族之间存在复杂的关系网。KLK10 和其他 KLK 家族成员也可能存在共同的 miRNA 调控通路。这一通路称为 miRNA-Kallikrein 轴。miRNA 通过调控 KLK 基因表达抑制癌细胞增殖的作用, 有望提供一种新的治疗手段应用于临床。

3 KLK10 在恶性肿瘤中的表达

3.1 卵巢癌

KLK10 在卵巢癌中高表达, 血清 hKLK10 是卵巢癌的独立的不良的预后指标^[22-23], KLK10 与 CA125 联合可以增加卵巢癌早期诊断的敏感性和特异性。

在早期(I , II 期)卵巢癌中,血清 hK10 增加了 CA125 诊断的特异性(90%)和敏感性(20%)。Rosen 等^[24]发现:296 例卵巢癌患者中,CA125 无(或低)表达的 65 例患者均有 KLK10、KLK6、OPN 和 Claudin 3 的表达,KLK10 增加了 CA125 诊断的敏感性。CA125 在炎症反应及子宫内膜异位症患者中也有不同程度的增高。研究^[25]证实,KLK6、KLK10 和 CA125 三者中,CA125 和 KLK10 分别是卵巢癌诊断敏感性和特异性最高的标记物。在卵巢浆液性肿瘤中也发现,KLK10-MMP7 复合体可增加 CA125 诊断特异性(96. 0% -98. 7%)^[26]。因此,CA125- KLK10 在卵巢癌特别是早期卵巢癌的诊断中有重要意义。有研究^[27]探讨了术前血清 hK5-8、hK10、hK11、hK13、uPA 及抑制剂 PAI-1 浓度对根治性手术后患者无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存率(overall survival, OS)的影响,发现术前血清 hK10 对患者术后 PFS 和 OS 的评估在连续变量和多因素分析中并无统计学意义。在对 41 例卵巢囊肿和 83 例卵巢癌患者的生存分析中发现^[28],术前患者组织中生物学标记物 KLK10、KLK6、CA125、D-dimer、vWF 等与年龄(>60 岁)共同预示生存期在 1-3 年的患者预后不良,但当患者生存期超过 5 年时,KLK10 与生存期无相关性。

3.2 乳腺癌

KLK10 最早在乳腺癌中被发现,KLK10 在乳腺癌中的表达明显下调^[1],KLK10 甲基化是早期乳腺癌预后评价的潜在生物学指标^[29]。KLK10 还可用于指导三苯氧胺(tamoxifen, TAM)对乳腺癌的个体化治疗^[30]。甲基化修饰是诱导 KLK10 在乳腺癌中表达降低的机制之一。利用 MSP 法在乳腺癌细胞系中发现:KLK10 低表达的细胞系(MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453, MDA-MB-435, Siha)第三外显子中广泛存在甲基化修饰。5-Aza-Dc 去甲基化处理后 KLK10 均重新获得表达,其中 MDA-MB-231, MDA-MB-435, Siha 与剂量正相关。KLK10 的表达缺失和甲基化之间有很强的相关性。但 KLK10 尚不能作为乳腺癌的诊断和预后评估的独立指标^[9]。Kioulafa 等^[10]探究了 KLK10 甲基化在乳腺癌患者预后评估中的意义。93 例患者中,KLK10 甲基化的复发 19 例(19/53, 35. 8%);KLK10 未甲基化的复发仅 5 例(5/40, 12. 5%)。死亡患者中,KLK10 甲基化的患者 9 例(9/19, 47. 3%)。乳腺癌患者在应用三苯氧胺治疗,子宫内膜癌的发生率增高 2 ~ 3 倍。乳腺癌个体化治疗方面,hK10 可以作为乳腺癌患者对 TAM 治疗耐药的独立的指标。

3.3 宫颈癌及子宫内膜癌

在子宫内膜癌中 KLK10 表达在 mRNA 水平增高^[31-32]但在蛋白水平的表达尚无定论。在宫颈癌中,在宫颈癌上皮组织 44 例、宫颈 CINII-III 组织 12 例、正常宫颈组织 10 例中利用免疫组织化学方法检测 hK10 的表达,发现在宫颈上皮内瘤变(CIN II-III)、宫颈癌患者宫颈组织中 KLK10 蛋白表达明显高于正常宫颈组织。但 KLK10 能否作为一种新的生物学标记物用于宫颈癌及子宫内膜癌的诊断和预后评估尚需大量临床研究证实。

3.4 前列腺癌及睾丸癌

KLK10 在前列腺癌细胞系(LNCaP、PC-3)中表达下调甚至缺失。MSP 法和 5-Aza-Dc 诱导 KLK10 重新表达证实,甲基化是 KLK10 表达降低的机制之一^[29]。White 等^[2]发现睾丸癌中 KLK10 的表达受 miRNA 的调节。在调节 KLK10 表达的 6 种 miRNA 中,miR-21 对前列腺癌中 KLK10 的靶向性作用最强。在前列腺癌患者组织中,miR-21 表达也增高。前列腺癌中 KLK10 低表达可能与 miR-21 的抑制作用有关。Luo 等^[33]发现 KLK10 在正常睾丸组织中高表达,在睾丸癌中表达下调,且随着肿瘤分化程度的下降,表达水平逐渐下降甚至不表达。Luo L Y 等认为,KLK10 是睾丸癌的一种潜在抑癌基因。KLK10 在前列腺癌和睾丸癌的临床应用中尚无研究报道。

3.5 胃癌及结肠直肠癌

KLK 家族多种基因均参与胃肠道恶性肿瘤的进展过程^[34]。Huang^[11]在胃癌细胞系 HGC-27、MKN-45、SGC-7901、AGS、MKN-28 中发现, NES1 (KLK10)mRNA 的表达减少甚至丢失。原位杂交结果显示, NES1-mRNA 的表达水平随恶性度增高逐渐减弱至缺失。KLK10 甲基化是表达下调的机制之一。但 Feng^[35]等在 36 例胃癌患者组织样本中,实时 PCR 和 Western Blotting 结果显示, KLK10 表达明显高于癌旁正常组织。KLK10 的表达和胃癌浸润深度、临床分期和 Lauren 分型也密切相关。在胃癌中 NES1 降低而 KLK10 表达增高。

Alexopoulou 等^[15]在 190 例结肠直肠癌组织中证实, KLK10 是结肠直肠癌的一个新的独立的不良的预后指标。KLK10 在结肠直肠癌中高表达的机制尚不明确。Taliari 等^[36]发现,在结肠直肠癌细胞系 HT29、LS180、HCT116、DLD1 中 KLK10 高表达。正常组织(10/63, 15. 9%)、腺瘤(7/12, 58. 3%)、结肠直肠癌患者(50/119, 42%)KLK10 高表达。KLK10 表达与淋巴转移、肿瘤分级、DUKE 分期和预后密切相关。

Feng^[35]在 63 例结直肠癌组织中利用序列分析证实,未发现 KLK10 存在体细胞突变;第三外显子的第 50 为密码子有 GCC (Ala)-TCC(Ser)的单核苷酸多态性(SNP)位点;第 4 外显子有 4 个 SNP 位点,但仅 149 位密码子有氨基酸改变(Pro-Leu);第 6 外显子无 SNP 位点,但在其上游的内含子中(4779 位),Thy 普遍被 Cyt 替代。KLK 家族基因中已知的 SNPs 已经被证实与恶性肿瘤、高血压和心血管疾病等有关^[37]。但由于样本例数较少,尚不能确定上述 SNPs 与结直肠癌之间存在相关性。

4 KLK10 在恶性肿瘤诊治中的应用价值

KLK10 与恶性肿瘤的研究主要在诊断及预后评估中。在卵巢癌中,血清 hK10 是独立的不良的预后指标,KLK10 与 CA125 联合可以增加卵巢癌早期诊断的敏感性和特异性^[22-23]。在乳腺癌中,KLK10 甲基化是早期乳腺癌预后评价的新的生物学指标,KLK10 还可作为三苯氧胺选择性用药的指标在乳腺癌的个体化治疗发挥作用^[30]。KLK10 在非生殖系统肿瘤的防治中也有重要意义。结直肠癌中 KLK10 mRNA 表达有可能用于早期诊断^[15];非小细胞肺癌^[12, 38]中 KLK10 甲基化也是一个候选的生化指标。KLK10 调节机制复杂,其与该家族其他成员之间可能存在共同的激素和 miRNA 调节通路。miRNA- KLK10 是否可以作为恶性肿瘤治疗的一个新靶点尚未得到证实。多种针对 KLK 基因家族基因的靶向药物已经被研发,但尚未得到大量的临床试验证实^[39]。

5 结 语

肿瘤的早期诊断和靶向性治疗对提高肿瘤患者生存率具有重要意义。KLK10 作为一种新的肿瘤生物学标记物在部分肿瘤中可以作为早期诊断的指标,与其他生物学标记物联合诊断可提高诊断的特异性和敏感性^[40]。KLK10 及 KLK 家族酶活性特异性抑制剂可能作为新的靶向治疗药物应用于临床^[41]。进一步揭示 KLK10 异常表达的分子机制也将为 KLK10 在恶性肿瘤的诊断、预后评估以及治疗等方面提供分子生物学的依据。

[参 考 文 献]

[1] Liu XL, Wazer DE, Watanabe K, et al. Identification of a novel serine protease-like gene, the expression of which is down-regulated during breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 1996, 56 (14): 3371-3379.

[2] White NM, Youssef YM, Fendler A, et al. The miRNA-kallikrein

axis of interaction: A new dimension in the pathogenesis of prostate cancer [J]. *Biol Chem*, 2012, 393(5): 379-389.

- [3] Yousef GM, White NM, Michael IP, et al. Identification of new splice variants and differential expression of the human kallikrein 10 gene, a candidate cancer biomarker [J]. *Tumour Biol*, 2005, 26(5): 227-235.
- [4] Luo LY, Grass L, Howarth DJ, et al. Immunofluorometric assay of human kallikrein 10 and its identification in biological fluids and tissues [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(2): 237-246.
- [5] Fischer J, Meyer-Hoffert U. Regulation of kallikrein-related peptidases in the skin - from physiology to diseases to therapeutic options [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 442-449.
- [6] Yamamuro T, Hori M, Nakagawa Y, et al. Tickling stimulation causes the up-regulation of the kallikrein family in the submandibular gland of the rat [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 236(1): 236-243.
- [7] Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(2): 184-204.
- [8] Pasic MD, Olkhov E, Bapat B, et al. Epigenetic regulation of kallikrein-related peptidases: There is a whole new world out there [J]. *Biol Chem*, 2012, 393(5): 319-330.
- [9] Li B, Goyal J, Dhar S, et al. CpG methylation as a basis for breast tumor-specific loss of NES1/kallikrein 10 expression [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(21): 8014-8021.
- [10] Kioulafa M, Kaklamanis L, Stathopoulos E, et al. Kallikrein 10 (KLK10) methylation as a novel prognostic biomarker in early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(6): 1020-1025.
- [11] Huang W, Zhong J, Wu LY, et al. Downregulation and CpG island hypermethylation of NES1/hK10 gene in the pathogenesis of human gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2007, 251(1): 78-85.
- [12] Zhang Y, Wang R, Song H, et al. Methylation of multiple genes as a candidate biomarker in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2011, 303(1): 21-28.
- [13] Lu CY, Hsieh SY, Lu YJ, et al. Aberrant DNA methylation profile and frequent methylation of KLK10 and OXGR1 genes in hepatocellular carcinoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48 (12): 1057-1068.
- [14] Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Agirre X, et al. The normal epithelial cell-specific 1 (NES1) gene, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 19q13.3-4, is downregulated by hypermethylation in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2004, 18(2): 362-365.
- [15] Alexopoulou DK, Papadopoulos IN. Scorilas Clinical significance of kallikrein-related peptidase (KLK10) mRNA expression in colorectal cancer [J]. *Clin Biochem*, 2013, 45(15): 1453-1461.
- [16] White NM, Chow TF, Mejia-Guerrero S, et al. Three dysregulated miRNAs control kallikrein 10 expression and cell proliferation in ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(8): 1244-1253.
- [17] Luo LY, Grass L, Diamandis EP. Steroid hormone regulation of the human kallikrein 10 (KLK10) gene in cancer cell lines and functional characterization of the KLK10 gene promoter [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 337(1-2): 115-126.

- [18] Kulasingam V, Diamandis EP. Glucocorticoid receptor-mediated expression of kallikrein 10 in human breast cancer cell lines [J]. *Biol Chem*, 2007, 388(10): 1113-1119.
- [19] Zeng M, Zhang Y, Bhat I, et al. The human kallikrein 10 promoter contains a functional retinoid response element [J]. *Biol Chem*, 2006, 387(6): 741-747.
- [20] Yousef GM, Yacoub GM, Polymeris ME, et al. Kallikrein gene downregulation in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 167-172.
- [21] Yousef GM, Borgono CA, Popalis C, et al. In-silico analysis of kallikrein gene expression in pancreatic and colon cancers [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(1): 43-51.
- [22] Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, et al. Prognostic value of human kallikrein 10 expression in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8): 2372-2379.
- [23] Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(4): 807-811.
- [24] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(2): 267-277.
- [25] El Sherbini MA, Sallam MM, Shaban EA, et al. Diagnostic value of serum kallikrein-related peptidases 6 and 10 versus CA125 in ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4): 625-632.
- [26] Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Zhou Y, et al. An integrated clinical-genomics approach identifies a candidate multi-analyte blood test for serous ovarian carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(2 Pt 1): 458-466.
- [27] Dorn J, Schmitt M, Kates R, et al. Primary tumor levels of human tissue kallikreins affect surgical success and survival in ovarian cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1742-1748.
- [28] Koh SC, Razvi K, Chan YH, et al. The association with age, human tissue kallikreins 6 and 10 and hemostatic markers for survival outcome from epithelial ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(1): 183-190.
- [29] Sidiropoulos M, Pampalakis G, Sotiropoulou G, et al. Downregulation of human kallikrein 10 (KLK10/NES1) by CpG island hypermethylation in breast, ovarian and prostate cancers [J]. *Tumour Biol*, 2005, 26(6): 324-336.
- [30] Luo LY, Diamandis EP, Look MP, et al. Higher expression of human kallikrein 10 in breast cancer tissue predicts tamoxifen resistance [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(11): 1790-1796.
- [31] Dorn J, Bayani J, Yousef GM, et al. Clinical utility of kallikrein-related peptidases (KLK) in urogenital malignancies [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3).
- [32] Shaw JL, Diamandis EP. Distribution of 15 human kallikreins in tissues and biological fluids [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(8): 1423-1432.
- [33] Luo LY, Rajpert-De Meyts ER, Jung K, et al. Expression of the normal epithelial cell-specific 1 (NES1; KLK10) candidate tumour suppressor gene in normal and malignant testicular tissue [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(2): 220-224.
- [34] Kontos CK, Mavridis K, Talieri M, et al. Kallikrein-related peptidases (KLKs) in gastrointestinal cancer: Mechanistic and clinical aspects [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 450-457.
- [35] Feng B, Xu WB, Zheng MH, et al. Clinical significance of human kallikrein 10 gene expression in colorectal cancer and gastric cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(10): 1596-1603.
- [36] Talieri M, Alexopoulou DK, Scorilas A, et al. Expression analysis and clinical evaluation of kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(4): 737-744.
- [37] Batra J, O'Mara T, Patnala R, et al. Genetic polymorphisms in the human tissue kallikrein (KLK) locus and their implication in various malignant and non-malignant diseases [J]. *Biol Chem*, 2012, 393(12): 1365-1390.
- [38] Zhang Y, Song H, Miao Y, et al. Frequent transcriptional inactivation of Kallikrein 10 gene by CpG island hypermethylation in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(4): 934-940.
- [39] Sotiropoulou G, Pampalakis G. Targeting the kallikrein-related peptidases for drug development [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(12): 623-634.
- [40] Avgeris M, Mavridis K, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases in prostate, breast, and ovarian cancers: from pathobiology to clinical relevance [J]. *Biol Chem*, 2012, 393(5): 301-317.
- [41] Batra J, O'Mara T, Patnala R, et al. Genetic polymorphisms in the human tissue kallikrein (KLK) locus and their implication in various malignant and non-malignant diseases [J]. *Biol Chem*, 2012, 393(12): 1365-1390.

[收稿日期] 2013 - 09 - 06

[修回日期] 2013 - 12 - 25

[本文编辑] 韩丹

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅