

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.012

· 临床研究 ·

血清 Kisspeptin-1 在胰腺癌诊断和预后判断中的临床意义

汪洋, 汪群, 张峰(湖北省肿瘤医院 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430079)

[摘要] **目的:** 探讨血清人吻素-1(kisspeptin-1, KISS-1)水平在胰腺癌诊断和预后评估中的价值。**方法:** 回顾性分析2015年4月至2018年12月在湖北省肿瘤医院就诊的90例胰腺癌患者(胰腺癌组)的临床资料,并选取40例胰腺良性病变患者作为胰腺良性病变组以及30例健康体检者作为对照组。采用ELISA法分别检测各组血清KISS-1和CA19-9水平,分析CA19-9、KISS-1对胰腺癌的诊断效能及其与胰腺癌预后的关系。**结果:** 胰腺癌组血清KISS-1水平明显高于胰腺良性病变组和对照组(均 $P < 0.01$);血清KISS-1、CA19-9以及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.757(95% CI: 0.684~0.831, $P=0.000$)、0.900(95% CI: 0.854~0.946, $P=0.000$)、0.906(95% CI: 0.861~0.950, $P=0.000$),其中两者联合检测与KISS-1检测的AUC值的差异有统计学意义($Z=3.124$, $P=0.024$)、CA19-9与KISS-1的AUC值的差异有统计学意义($Z=3.253$, $P=0.025$);相关分析结果显示,KISS-1与CA19-9之间呈显著负相关($r=-0.358$, $P=0.002$)。生存曲线分析结果显示,血清KISS-1 ≥ 73.6 pg/ml患者的生存时间明显优于KISS-1 < 73.6 pg/ml的患者($\chi^2=4.520$, $P=0.036$);KISS-1 < 73.6 pg/ml与患者的预后独立相关,其OR为2.37(1.08~4.75)。**结论:** 血清KISS-1有助于胰腺癌的早期诊断,联合检测KISS-1和CA19-9有助于提高诊断胰腺癌的敏感性、特异性,并且有助于预后评估。

[关键词] 胰腺癌;人吻素-1;CA19-9;诊断;预后

[中图分类号] R735.9;R730.43;R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)05-0547-05

Clinical significance of serum Kisspeptin-1 in diagnosis and prognosis prediction in pancreatic cancer

WANG Yang, WANG Qun, ZHANG Feng (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Cancer Hospital of Hubei Province, Wuhan 430079, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of pre-treatment kisspeptin (KISS-1) expression for diagnosis and prognosis prediction of pancreatic cancer. **Methods:** The clinical data of 90 patients with pancreatic cancer (pancreatic cancer group) in Cancer Hospital of Hubei Province from April 2015 to December 2018 were retrospectively analyzed; in addition, 40 patients with benign pancreatic lesions were selected as the benign pancreatic lesion group and 30 healthy people were chosen as control group. The serum levels of KISS-1 and CA19-9 in each group were detected by ELISA. The diagnostic efficacies of CA19-9 and KISS-1 in pancreatic cancer and their relationship with the prognosis of pancreatic cancer were analyzed. **Results:** The serum KISS-1 level in the pancreatic cancer group was significantly higher than that in the benign pancreatic lesion group and the control group (both $P < 0.01$); the area under the curve (AUC) of serum KISS-1, CA19-9 and their combination for pancreatic cancer detection was 0.757 (95% CI: 0.684-0.831, $P=0.000$), 0.900 (95% CI: 0.854-0.946, $P=0.000$), and 0.906 (95% CI: 0.861-0.950, $P=0.000$), respectively. The AUC value of the combined detection was statistically different from that of KISS-1 ($Z=3.124$, $P=0.024$), and the AUC value of CA19-9 was also statistically differently from KISS-1 ($Z=3.253$, $P=0.025$). Correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between KISS-1 and CA19-9 ($r=-0.358$, $P=0.002$). The results of survival curve analysis showed that the survival time of patients with serum KISS-1 ≥ 73.6 pg/ml was significantly better than that of patients with KISS-1 < 73.6 pg/ml ($\chi^2=4.520$, $P=0.036$); KISS-1 < 73.6 pg/ml was independently related to the patient's prognosis with an OR of 2.37 (1.08-4.75). **Conclusion:** Serum KISS-1 is helpful for the early diagnosis of pancreatic cancer, and the combined detection of KISS-1 and CA19-9 can improve the sensitivity and specificity of pancreatic cancer diagnosis, and also is beneficial for prognosis evaluation.

[Key words] pancreatic cancer; kisspeptin-1(KISS-1); CA19-9; diagnosis; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(5): 547-551. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.05.012]

[基金项目] 湖北省自然科学基金资助项目(No. 2017CFC827)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2017CFC827)

[作者简介] 汪洋(1980-), 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤治疗的研究, E-mail: wy2008162@qq.com

[通信作者] 张峰(ZHANG Feng, corresponding author), 博士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的预防和治疗的研究, E-mail: zhangfeng_329@126.com

胰腺癌是恶性程度最高的消化系统肿瘤,具有发现晚、转移快、预后差的特点。尽管胰腺癌的外科技术及肿瘤治疗的不断取得新进展,但患者仍然生存率较低^[1-2]。而对于某些处于早期疾病阶段的患者,根治性肿瘤切除再辅以辅助化疗等方式可能会延长生存期^[3]。因此,提高胰腺癌的早期检出率,实施根治性切除手术,可能有助于改善患者的预后。目前除了有成像技术之类的标准诊断方法之外,方便快捷的血清生物标志物也可能会提供有关患者疾病特征的重要信息。人吻素-1(kisspeptin-1, KISS-1)属于脂肪因子家族,基因定位在染色体1q32-1q41,其受体为G蛋白偶联受体54(G protein-coupled receptor 54, GPR54),已知其在青春期起始和排卵中至关重要^[4]。KISS-1最早被发现在非转移性黑色素瘤细胞中表达,随后被证明可作为恶性黑色素瘤细胞转移的有效抑制剂。此外,KISS-1在不同恶性肿瘤如膀胱癌、卵巢癌、结肠直肠癌等肿瘤中可发挥抗癌作用^[5]。目前有关KISS-1在胰腺癌中的研究极少,相关诊断及预后判断价值尚不清楚。基于此,本研究检测了胰腺癌患者治疗前血清KISS-1水平,进一步探讨KISS-1在胰腺癌诊断和预后判断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 患者的一般资料

回顾性分析2015年4月至2018年12月在湖北省肿瘤医院肝胆胰外科就诊的90例胰腺癌患者作为胰腺癌组,其中男60例,女30例;年龄46~76岁,平均(59.28±4.78)岁;胰头癌56例,胰腺体尾部癌34例。肿瘤直径<2 cm有28例,2~4 cm有47例,>4 cm有15例。纳入标准:①符合胰腺癌的诊断标准,经病理检查确诊;②入组前未行放疗及其他免疫治疗;③患者或家属签署知情同意书。排除标准:①有其他部位的肿瘤;②伴有严重肝肾功能障碍及血液系统疾病。此外,另选取40例胰腺良性病变患者为胰腺良性病变组,其中急性胰腺炎13例,慢性胰腺炎19例,胰腺良性占位8例;男28例,女12例;年龄45~75岁,平均(57.21±5.13)岁。同期30例健康体检者作为对照组,其中男20例,女10例;年龄41~66岁,平均(56.48±3.57)岁。

1.2 主要试剂及仪器

全自动免疫分析仪(i2000型)及其配套试剂,全自动生化分析仪(HITACHI 7080型)及其配套试剂,购自武汉铭德生物科技有限公司。Varioskan LUX酶标仪购自Thermo Scientific公司,Kisspeptin ELISA试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司。

1.3 血清KISS-1、CA19-9及生化指标检测

采集各组受试者清晨空腹静脉血,分离的血清置于-70℃冰箱保存,集中待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清KISS-1水平,严格按Kisspeptin ELISA试剂盒说明书进行操作。生化指标包括肝功能、血糖、血脂等均采用全自动生化分析仪进行检测;CA19-9采用全自动免疫分析仪进行检测。

1.4 随访

随访方面,采用电话或门诊复诊随访的方式进行随访,每2个月1次。随访截止日期为2018年12月31日,共随访时间6~45个月。失访6例,失访患者未计入预后分析。

1.5 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件进行数据分析。计量资料两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;采用Spearman法分析KISS-1和CA199之间的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标对胰腺癌的诊断性能,采用COX风险比例模型分析血清KISS-1与胰腺癌患者预后的关系。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料的比较

比较胰腺癌组、胰腺良性病变组和对照组的血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、空腹血糖(glucose, GLU)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 胰腺癌患者血清KISS-1呈高水平表达

胰腺癌组血清KISS-1水平显著高于胰腺良性病变组和对照组(均 $P<0.01$),胰腺良性病变组和对照组的KISS-1水平无显著差异($P>0.05$)。

2.3 血清KISS-1对胰腺癌的诊断价值

ROC分析结果(图1)显示,血清KISS-1、CA19-9以及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.757(95%CI:0.684-0.831, $P=0.000$)、0.900(95%CI:0.854-0.946, $P=0.000$)、0.906(95%CI:0.861-0.950, $P=0.000$),其中,两者联合检测与KISS-1的AUC值比较,差异有统计学意义($Z=3.124, P=0.024$);CA19-9与KISS-1的AUC值比较,差异有统计学意义($Z=3.253, P=0.025$)。当KISS-1的截断值为75.35 pg/ml时,其敏感度为81.1%、特异性为57.1%。当CA19-9的截断值为69.5 U/ml时,其敏感度为68.9%,特异性为88.6%;而联合检测的敏感性为83.4%,特异性为89.6%。

表 1 各组患者一般资料的比较

Tab.1 Comparison of general data among each group patients

Item	Pancreatic cancer (<i>n</i> =90)	Benign disease (<i>n</i> =40)	Control (<i>n</i> =30)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
Age (<i>t</i> /a)	58.28±4.78	57.21±5.13	56.48±3.57	1.933	0.148
Sex (Male / Female)	60/30	25/15	18/12	0.518	0.772
AST [Z_B /(U·L ⁻¹)]	143.23±50.19	148.37±62.17	41.28±32.21	42.300	0.000
ALT [Z_B /(U·L ⁻¹)]	75.14±20.07	63.26±21.15	40.62±25.16	29.72	0.000
TBIL [ρ_B /(g·L ⁻¹)]	76.45±41.21	32.17±8.58	10.22±3.48	61.91	0.000
DBIL [ρ_B /(g·L ⁻¹)]	36.73±20.16	11.32±3.47	5.49±2.17	66.89	0.000
GLU [c_B /(mmol·L ⁻¹)]	8.06±1.95	6.53±1.74	5.68±1.12	24.48	0.000
TG [c_B /(mmol·L ⁻¹)]	1.35±0.36	1.53±0.25	1.47±0.31	4.679	0.011
TC [c_B /(mmol·L ⁻¹)]	5.02±1.22	5.23±1.14	4.42±0.68	4.778	0.010

表 2 3组患者血清 KISS-1及 CA19-9水平比较 [ρ_B /(pg·ml⁻¹)]Tab.2 Comparison of serum KISS-1 and CA19-9 levels among patients of 3 groups [ρ_B /(pg·ml⁻¹)]

Group	<i>n</i>	KISS-1	CA19-9
Pancreatic cancer	90	145.78±75.42	115.61±69.69
Benign disease	40	93.41±46.74	48.52±20.51
Control	30	36.65±6.69	7.74±1.41
<i>F</i>		21.786	43.116
<i>P</i>		0.000	0.000

者的预后独立相关,其OR为2.37(1.08~4.75)。

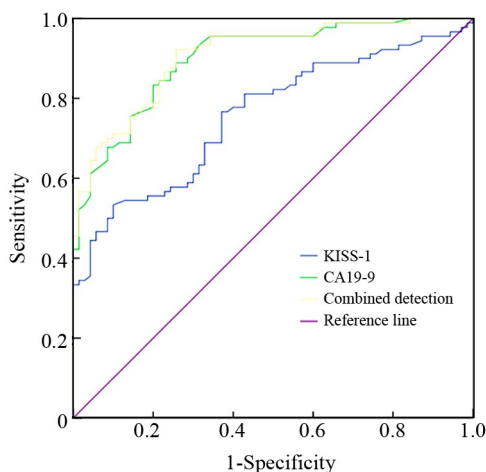


图 1 各指标对胰腺癌的诊断价值分析

Fig.1 ROC analysis of each indicator for the diagnosis of pancreatic cancer

2.4 血清 KISS-1 与 CA19-9 水平呈负相关

相关性分析结果显示, KISS-1 与 CA19-9 之间呈显著负相关($r=-0.358, P=0.002$)。见图 2。

2.5 血清 KISS-1 与胰腺癌患者预后的关系

生存曲线分析结果(图 3)显示,血清 KISS-1 ≥ 73.6 pg/ml 的患者的生存时间较 KISS-1 <73.6 pg/ml 的患者显著延长($\chi^2=4.520, P=0.036$);应用 COX 风险比例模型校正了 CA19-9 后, KISS-1 <73.6 pg/ml 与患

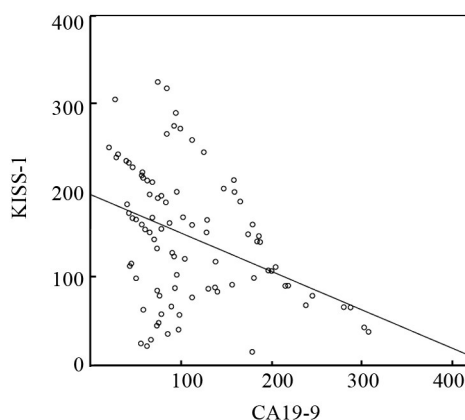


图 2 血清 KISS-1 与 CA19-9 的相关性分析

Fig.2 Correlation analysis between serum KISS-1 and CA19-9

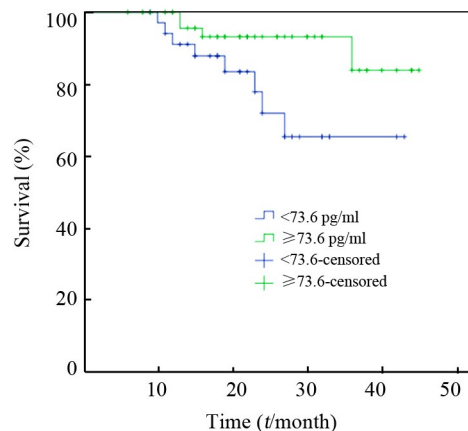


图 3 不同血清 KISS-1 水平的胰腺癌患者的生存曲线分析

Fig.3 Survival curve analysis of pancreatic cancer patients with different serum KISS-1 levels

3 讨论

由于大多数胰腺癌患者最初在诊断时就处于不可切除肿瘤的晚期阶段,因此,只有 8%~16% 的患者

可能有机会接受肿瘤切除术^[6]。而经切除手术的胰腺癌患者仍面临早期肿瘤复发的问题,因此使这些患者无法从广泛的肿瘤切除术中受益。因此,如何提高早期阶段能接受肿瘤切除术患者的比例,并确定患者能否从中受益,可能有助于改善患者的预后。易于检测的生物标志物会提供有关单个患者疾病特征的重要信息,有助于帮助早期诊断及预后判断^[7]。

1996年,KISS-1首次在黑色素瘤细胞中被报道,并且作为恶性黑色素瘤转移的抑制分子^[8]。KISS-1存在于胎盘、胰腺、肝脏和骨骼肌等正常组织中,在代谢和体内平衡中起决定性作用,其可调节细胞迁移和侵袭,抑制各种类型的癌症转移,包括胃癌、食道癌、胰腺癌、卵巢癌等^[9]。有研究^[10]表明,胰腺癌患者血清KISS-1水平明显高于正常人群,在肿瘤切除前后,胰腺癌患者的KISS-1水平均升高。通过检测KISS-1表达水平,有助于了解肿瘤分化程度及临床分期,为肿瘤诊断和预后判断提供依据^[11]。

CA19-9蛋白是已知的胰腺癌诊断血清生物标志物之一。本研究发现,胰腺癌患者的血清KISS-1、CA19-9水平明显高于胰腺良性病变及正常对照组。此外,胰腺癌患者的血清KISS-1水平与CA19-9水平之间存在显著负相关。先前的研究^[10]表明,KISS-1在胰腺癌中是一种转移抑制因子,KISS-1通过与KISS1R受体结合从而激活PKR和PP2A来抑制癌细胞的侵袭;当KISS-1表达增高抑制肿瘤转移的时候,CA19-9水平出现下降,这可能是导致CA19-9水平与外周血KISS-1呈负相关的原因。在本研究中,KISS-1的诊断能力在数值上低于CA19-9,对KISS-1和CA19-9的组合进行测试时,其诊断能力比单独使用每种标志物更具有价值。在这种情况下,CA19-9和KISS-1的组合显示出较高的诊断敏感性和特异性,分别为83.4%和89.6%。尽管血清KISS-1的诊断潜力不如CA19-9,但KISS-1和CA19-9的联合诊断模型对胰腺癌的诊断准确性更高,因此认为KISS-1可以用于新型诊断性胰腺癌标志物组合。

早期阶段抑制转移过程已经成为癌症研究中的热门话题。在已知的抗转移基因中,KISS-1其独特的作用机制能够通过阻止远处转移细胞的生长和定植来延迟转移级联反应^[12]。这种机制与其他抗转移基因阻止细胞从原发肿瘤中脱离和迁移不同。

一些研究已表明,KISS-1在胰腺癌的病理生理中的作用。通过使用在原位植入胰腺癌细胞的SCID小鼠,MCNALLY等^[14]证明了KISS-1的过表达与较小的肿瘤有关,并阻止了肺和肝转移的发生。同时,KISS-1能够通过激活细胞外信号调节激酶1(extracellular signal-regulated kinases 1, ERK1)来抑制胰腺

癌PANC-1细胞的迁移^[13]。不表达(或仅有非常低的水平)KISS-1的胰腺肿瘤与KISS-1高表达的肿瘤相比,其肿瘤明显更大。此外,KISS-1高表达的胰腺癌患者在肿瘤切除后显示出较低的疾病复发率,KISS-1的组织高表达与更长的生存期相关,而肿瘤内KISS-1的表达是这些患者总体生存的预后因素^[16]。然而,目前关于KISS-1血清水平作为肿瘤特征或预后判断的潜在作用的数据非常有限。

在本研究中,生存曲线分析结果显示,血清KISS-1 \geq 73.6 pg/ml的患者,其生存时间明显优于KISS-1 $<$ 73.6 pg/ml的患者,且应用COX风险比例模型校正了CA19-9后,KISS-1 $<$ 73.6 pg/ml与患者的预后独立相关,其OR为2.37(1.08~4.75)。这表明血清KISS-1可以作为胰腺癌患者预后的预测因子。研究^[17]表明,KISS-1诱导的真核翻译起始因子2 α 激酶2(eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2, EIF2AK2)激活抑制了几种类型癌细胞(高度转移性乳腺癌SK-BR-3,前列腺癌PC-3和结直肠腺癌LoVo细胞系)的迁移和侵袭能力,而使用RNA干扰使EIF2AK2表达沉默后,其抑制作用被取消。采用KISS-1衍生的多肽治疗可抑制GPR54过表达的小鼠黑色素瘤细胞的转移。KISS-1衍生的肽(即KISS-peptins)通过G蛋白偶联受体GPR54发出信号,KISS-1信号转导会干扰癌细胞迁移和侵袭能力,从而抑制转移并维持已扩散的恶性细胞的休眠状态^[18]。因此,KISS-1/GPR54信号传导的调节剂可能是作为潜在的新型抗肿瘤剂。

总之,血清KISS-1有助于胰腺癌的早期诊断,联合检测KISS-1和CA19-9有助于提高诊断胰腺癌的敏感性、特异性,并且有助于预后评估。血清KISS的测定可能作为胰腺癌诊断过程中的一个有用的附加工具。但由于本研究纳入样本量有限,且来自1个中心队列,因此结果受到了限制。因此,尚需要更多的样本量及多中心的研究才能进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] 张美静,王斌,湛先保. 胰腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(3): 288-292. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.013.
- [2] CARRATO A, FALCONE A, DUCREUX M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs[J]. J Gastrointest Cancer, 2015, 46(3): 201-211. DOI:10.1007/s12029-015-9724-1.
- [3] CLANCY T E. Surgery for pancreatic cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(4): 701-716. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.04.001.
- [4] 王卓群,王鹏,胡红琳,等. 妊娠期糖尿病患者血清Kisspeptin表达水平及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(35): 4312-

- 4315, 4321. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.138.
- [5] JABEEN S, QURESHI M Z, JAVED Z, et al. Kisspeptin mediated signaling in cancer[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(22): 2471-2476. DOI:10.2174/1568026616666160212123309.
- [6] DUCREUX M, CUHNA A S, CARAMELLA C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26: v56-v68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
- [7] CHANG J C, KUNDRANDA M. Novel diagnostic and predictive biomarkers in pancreatic adenocarcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): E667[2019-11-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372679/>. DOI:10.3390/ijms18030667.
- [8] LEE J H, WELCH D R. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(12): 2384-2387.
- [9] CIARAMELLA V, DELLA CORTE C M, CIARDIELLO F, et al. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 115[2019-11-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890175/>. DOI:10.3389/fendo.2018.00115.
- [10] LOOSEN S H, LUEDDE M, LURJE G, et al. Serum levels of kisspeptin are elevated in patients with pancreatic cancer[J/OL]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 5603474[2019-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854939/>. DOI:10.1155/2019/5603474.
- [11] 王文辉, 齐元玲, 徐谦, 等. 肿瘤转移抑制基因 KISS-1 蛋白、基质金属蛋白酶-2 和血管内皮生长因子在结肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(3): 415-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.026.
- [12] JI K, YE L, MASON M D, et al. The Kiss-1/Kiss-1R complex as a negative regulator of cell motility and cancer metastasis (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(4): 747-754. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1472.
- [13] STATHAKI M, STAMATIOU M E, MAGIORIS G, et al. The role of kisspeptin system in cancer biology[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 142: 130-140[2019-12-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401420/>. DOI:10.1016/j.critrevonc.2019.07.015.
- [14] MCNALLY L R, WELCH D R, BECK B H, et al. KISS1 over-expression suppresses metastasis of pancreatic adenocarcinoma in a xenograft mouse model[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2010, 27(8): 591-600. DOI:10.1007/s10585-010-9349-5.
- [15] 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. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.01.021.
- [16] NAGAI K, DOI R, KATAGIRI F, et al. Prognostic value of metastin expression in human pancreatic cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 9[2019-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639538/>. DOI:10.1186/1756-9966-28-9.
- [17] KIM T H, CHO S G. Kisspeptin inhibits cancer growth and metastasis via activation of EIF2AK2[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7585-7590. DOI:10.3892/mmr.2017.7578.
- [18] CORNO C, PEREGO P. KiSS1 in regulation of metastasis and response to antitumor drugs[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2019, 42: 12-21[2019-12-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776659/>. DOI: 10.1016/j.drug.2019.02.001.

[收稿日期] 2019-12-25

[修回日期] 2020-04-28

[本文编辑] 黄静怡