

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.007

结肠癌组织中KiSS-1和FHL1的表达与临床意义

王哲彦¹, 刘春玲¹, 孟令超¹, 鞠思敏², 马志红³, 赵雁艳³

(1. 唐山市人民医院病理科, 河北 唐山 063000; 2. 唐山市人民医院放疗科, 河北 唐山 063000;
3. 唐山市第二医院检验科, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 研究结肠癌患者癌组织中人吻素1(kisspeptin 1, KiSS-1)、4个半LIM结构域蛋白1(four and a half LIM domains protein 1, FHL1)的表达与临床意义。方法: 选择唐山市人民医院2010年10月至2011年5月收治的69例接受手术及术后化疗的结肠癌患者作为研究对象, 分别采用免疫组织化学技术和RT-PCR技术检查KiSS-1与FHL1在结肠癌组织中的表达, 随后结合患者临床信息及随访资料分析KiSS-1与FHL1表达在结肠癌中的临床意义。结果: 结肠癌组织中KiSS-1, FHL1蛋白及mRNA均低于癌周组织, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); KiSS-1, FHL1表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移有关($P < 0.05$); KiSS-1和FHL1阳性表达患者的5年总体生存率明显高于阴性表达患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 结肠癌组织中KiSS-1与FHL1表达呈正相关($r = 0.698$, $P = 0.012$), 均是结肠癌患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。结论: KiSS-1与FHL1在结肠癌组织中表达下降或缺失, 联合检测KiSS-1与FHL1蛋白对判断结肠癌生物学行为、评估患者预后具有一定的临床价值。

[关键词] 结肠癌; 人吻素1; 4个半LIM结构域蛋白1

Expression of KiSS-1 and FHL1 in colon cancer tissues and its clinical significance

WANG Zheyuan¹, LIU Chunling¹, MENG Lingchao¹, JU Simin², MA Zhihong³, ZHAO Yanyan³

(1. Department of Pathology, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei 063000; 2. Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei 063000; 3. Clinical Laboratory, Second Hospital of Tangshan, Tangshan Hebei 063000, China)

Abstract **Objective:** To study the expression and clinical significance of kisspeptin 1 (KiSS-1) and four and a half LIM domains protein 1 (FHL1) in colon cancer tissues. **Methods:** A total of 69 patients with colon cancer who had received operation and postoperative chemotherapy from October 2010 to May 2011 in Tangshan People's Hospital were selected. The expressions of KiSS-1 and FHL1 in colon cancer tissues were detected by immunohistochemistry and RT-PCR. Combined with clinical information and follow-up data, the clinical significance of KiSS-1 and FHL1 expression in colon cancer was analyzed. **Results:** The protein and mRNA of

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-17

通信作者 (Corresponding author): 王哲彦, Email: 153874817@qq.com

基金项目 (Foundation item): 河北省医学科学研究重点课题计划 (20181235)。This work was supported by Hebei Provincial Key Project Plan for Medical Science Research, China (20181235).

KiSS-1 and FHL1 in colon cancer tissues were significantly lower than those in tissues around cancer ($P<0.05$). The expression of KiSS-1 and FHL1 were related to the degree of differentiation and lymph node metastasis ($P<0.05$). The 5-year overall survival rate of patients with positive KiSS-1 and FHL1 expression was significantly higher than that of patients with negative expression, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between expression of KiSS-1 and FHL1 ($r=0.698, P=0.012$), and the expression of KiSS-1 and FHL1 were independent prognostic factors of colon cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion:** KiSS-1 and FHL1 are down-expressed or absent in colon cancer tissues. The combined detection of KiSS-1 and FHL1 protein has certain clinical value in judging the biological behavior of colon cancer and evaluating the prognosis of patients with colon cancer.

Keywords colon cancer; kisspeptin 1; four and a half LIM domains protein 1

随着生活方式及生活环境的改变, 结肠癌患者发病率不断上升, 且呈现明显的年轻化趋势^[1]。尽管医疗水平在不断进步, 然而肿瘤药物耐药性、复发和转移等原因仍然严重结肠癌患者生存及预后^[2]。肿瘤转移抑制基因的表达缺失或者下降, 可增加肿瘤转移发生率, 使患者预后变差^[3]。既往研究^[4]表明: 人吻素1(kisspeptin 1, KiSS-1)为单纤丝蛋白质, 可以抑制肿瘤细胞的趋化性及侵袭性, 限制肿瘤细胞的转移。4个半LIM结构域蛋白(four and a half LIM domains protein 1, FHL1)在多种恶性肿瘤组织中表达下调, 在肿瘤的生长、浸润和转移过程中发挥重要作用^[5], 但KiSS-1和KAI1与结肠癌的关系尚未完全阐明。本研究旨在应用免疫组织化学和RT-PCR技术检测KiSS-1和FHL1在结肠癌中的表达, 并结合结肠癌患者的临床资料, 分析KiSS-1和FHL1对患者预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2010年10月至2011年5月期间唐山市人民医院普外科收治的69例结肠癌住院患者为研究对象。入选标准: 所有患者经病理诊断为结肠癌, 且为初次接受结肠癌根治手术, 此前从未接受任何放化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗。排除标准: 患有其他肿瘤史。获取患者结肠癌根治术后新鲜的癌组织标本和癌周组织标本(距离癌变组织边界大于2 cm), 部分组织标本储存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用, 部分组织标本用于制作病理切片以通过病理学证实患者的临床诊断与分期。69例患者中, 男37例, 女32例, 中位年龄55.8岁。根据大肠癌

TNM分期标准, 研究对象包含I期患者5例, II期患者28例, III期患者29例, IV期患者7例。其中患者发病部位在乙状结肠35例, 降结肠21例, 横结肠8例, 升结肠5例。所有患者在术后均接受了FOLFOX4方案药物化疗, 共6个周期。本研究获得唐山市人民医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 主要试剂

KiSS-1鼠抗人单克隆抗体购自美国Abnova公司, FHL1兔抗人单克隆抗体购自美国Abcam公司, TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司, 反转录酶和SP免疫组织化学试剂盒购自美国Thermo Fisher公司。

1.3 KiSS-1与FHL1蛋白检测

采用免疫组织化学技术检测组织标本中KiSS-1与FHL1的表达。主要操作步骤: 1)用甲醛溶液将结肠癌根治术切除的组织标本固定, 在常规石蜡包埋后, 进行连续切片, 厚度为 $4\text{ }\mu\text{m}$; 2)将切片依次脱蜡、乙醇水化后, 进行抗原修复, 加3%过氧化氢室温孵育10 min后, PBS缓冲液冲洗切片; 3)滴加一抗工作液, 置于室温孵育60 min; 4)PBS缓冲液冲洗切片后, 滴加生物素标记二抗工作液, 室温下孵育60 min; 5)用PBS缓冲液冲洗切片后, 滴加DAB显色液, 染色适度时自来水充分冲洗切片; 6)用苏木精复染1~2 min, 梯度乙醇常规脱水、透明、干燥后用中性树胶封片; 7)显微镜下观察染色后的组织切片, 在细胞质呈现浅黄色、棕黄色或者棕褐色颗粒判定为阳性细胞^[6], KiSS-1与FHL1阳性染色均主要定位于细胞质; 随机选取10个高倍镜视野进行细胞计数。

免疫组织化学结果评价：观察组织切片中阳性细胞的比例及阳性染色强度。1)阳性细胞占所计数细胞总数的比例： $\leq 5\%$ 评为0分， $6\% \sim 25\%$ 评为1分， $26\% \sim 50\%$ 评为2分， $51\% \sim 75\%$ 评为3分， $> 75\%$ 评为4分；2)对组织切片中细胞染色强度进行评分：细胞未显色评为0分，浅黄色评为1分，棕黄色评为2分，棕褐色评为3分；将阳性细胞所占比例评分与染色强度评分相乘，即为组织切片的最终染色评分，最终将0~6分定义为阴性，7~12分定义为阳性^[6]。

1.4 KiSS-1 mRNA与FHL1 mRNA检测

在室温下将冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中的癌组织解冻后，使用TRIzol试剂提取总RNA，经核酸蛋白分析仪分析总RNA的 A_{260}/A_{280} 比值为 $1.8 \sim 2.0$ ，达到RT-PCR所必需RNA纯度。将总RNA调整至均一浓度，以总RNA为模板利用反转录酶合成cDNA。KiSS-1正向引物为5'-TGAACCTACTGGTTTCTTGGC-3'，KiSS-1反向引物为5'-CAGCCTGGCAGTAGCAGCT-3'^[7]。FHL1正向引物为5'-CGTGCCAGTAGCGATTCTTAT-3'，FHL1反向引物为5'-GCTGCCTGAAGTGCTTTGAC-3'^[8]。本实验以 β -actin为内参基因， β -actin正向引物为5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3'， β -actin反向引物为5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'^[9]。PCR扩增条件为扩增体系首先在 $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min，随后进行以下循环： $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性30 s， $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火30 s， $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s，共扩增30个循环，最终 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸5 min。取扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳，分析图像。将KiSS-1，FHL1条带的灰度值分别与 β -actin条带的灰度值进行对比，计算KiSS-1

mRNA及FHL1 mRNA的相对含量。

1.5 随访

通过门诊随访、电话随访等方式进行随访，以患者的出院时间作为随访起点，以患者因肿瘤导致的死亡为终点事件，末次随访时间为2017年12月。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料表示方式为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)，组间KiSS-1 mRNA及FHL1 mRNA相对含量的比较采用 t 检验；计数资料以频数表示，组间数据比较采用 χ^2 检验；采用GraphPad Prism 5绘图软件制作生存曲线，采用Log-rank检验对影响预后的因素进行单因素分析，对有统计学意义的因素通过Cox比例风险回归模型进行多因素生存分析；采用Spearman相关分析进行KiSS-1与FHL1表达的相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1，FHL1在蛋白质水平的表达

免疫组织化学结果显示：癌组织及癌周组织中KiSS-1阳性患者分别为32例(46.38%)和45例(65.22%)，癌组织和癌周组织中KiSS-1表达差异具有统计学意义($\chi^2=4.231$ ， $P=0.026$)；癌组织及癌周组织中FHL1阳性表达患者分别为27例(39.13%)和41例(59.42%)，癌组织和癌周组织中FHL1表达差异具有统计学意义($\chi^2=4.899$ ， $P=0.017$ ；表1，图1)。

表1 结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1，FHL1在蛋白质表达水平的比较

Table 1 Comparison of KiSS-1 and FHL1 at protein expression levels in colon cancer tissues and peri-cancer tissues

| 组别 | KiSS-1/[例(%)] | | | | FHL1/[例(%)] | | | |
|------|---------------|------------|----------|-------|-------------|------------|----------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | χ^2 | P | 阳性 | 阴性 | χ^2 | P |
| 癌组织 | 32 (46.38) | 37 (53.62) | 4.231 | 0.026 | 27 (39.13) | 42 (60.87) | 4.899 | 0.017 |
| 癌周组织 | 45 (65.22) | 24 (34.78) | | | 41 (59.42) | 28 (40.58) | | |

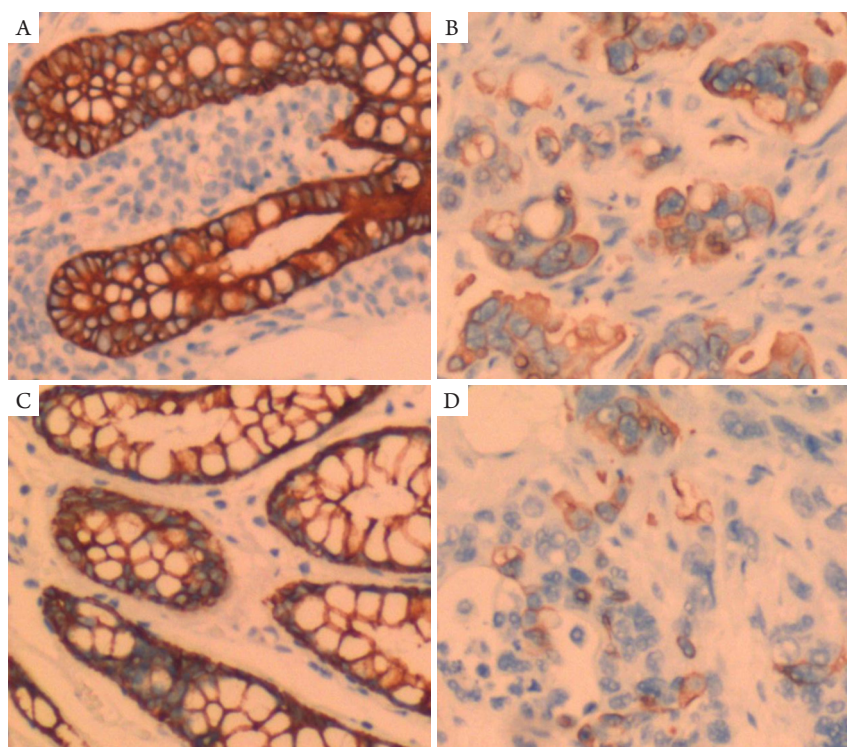


图1 KiSS-1与FHL1在结肠癌中的表达(SP, ×100)

Figure 1 Expression of KiSS-1 and FHL1 in colon cancer (SP, ×100)

(A)癌周组织中KiSS-1表达; (B)癌组织中KiSS-1表达; (C)癌周组织中FHL1表达; (D)癌组织中FHL1表达。

(A) KiSS-1 expression in pericancer tissues; (B) KiSS-1 expression in tumor tissues; (C) FHL1 expression in pericancer tissues; (D) FHL1 expression in tumor tissues.

2.2 结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1, FHL1在转录水平的表达

结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1 mRNA的相对含量分别为 0.371 ± 0.103 和 0.725 ± 0.132 , 结肠癌组织和癌周组织中KiSS-1 mRNA表达差异具有统计学意义($P < 0.001$); 结肠癌组织及癌周组织中FHL1 mRNA的相对含量分别为 0.318 ± 0.137 和 0.663 ± 0.156 , 结肠癌组织和癌周组织中FHL1

mRNA表达差异具有统计学意义($P < 0.001$; 表2, 图2)。

2.3 KiSS-1, FHL1表达与结肠癌临床病理参数之间的关系

结肠癌组织中KiSS-1, FHL1表达与患者年龄、性别及肿瘤大小无关($P > 0.05$), 而与肿瘤分化程度、淋巴结转移有关($P < 0.05$, 表3)。

表2 结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1, FHL1在转录水平的比较

Table 2 Comparison of KiSS-1 and FHL1 at transcription level in colon cancer tissues and peri-cancer tissues

| 组别 | KiSS-1 mRNA 相对含量 | P | FHL1 mRNA 相对含量 | P |
|------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| 癌组织 | 0.371 ± 0.103 | <0.001 | 0.318 ± 0.137 | <0.001 |
| 癌周组织 | 0.725 ± 0.132 | | 0.663 ± 0.156 | |

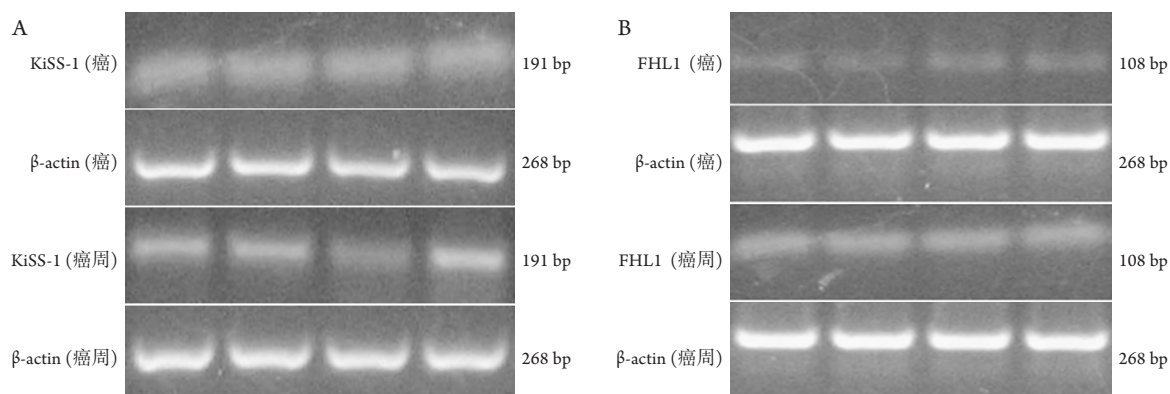


图2 结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1, FHL1在转录水平的比较

Figure 2 Comparison of KiSS-1 and FHL1 at transcription level in colon cancer tissues and peri-cancer tissues

(A) 结肠癌组织及癌周组织中KiSS-1在转录水平的比较; (B) 结肠癌组织及癌周组织中FHL1在转录水平的比较。

(A) Comparison of KiSS-1 at transcription level in colon cancer tissues and peri-cancer tissues; (B) Comparison of FHL1 at transcription level in colon cancer tissues and peri-cancer tissues.

表3 KiSS-1, FHL1表达与结肠癌临床病理参数之间的关系

Table 3 Relationship between KiSS-1 and FHL1 expression and clinicopathological parameters of colon cancer

| 临床病理参数 | KiSS-1 | | | | FHL1 | | | |
|---------|--------|----|----------|----------|------|----|----------|----------|
| | 阳性 | 阴性 | χ^2 | <i>P</i> | 阳性 | 阴性 | χ^2 | <i>P</i> |
| 年龄/岁 | | | 0.375 | 0.393 | | | 0.696 | 0.281 |
| ≤55 | 18 | 17 | | | 13 | 22 | | |
| >55 | 14 | 20 | | | 17 | 17 | | |
| 性别 | | | 0.645 | 0.296 | | | 0.473 | 0.351 |
| 男 | 15 | 22 | | | 18 | 19 | | |
| 女 | 17 | 15 | | | 12 | 20 | | |
| 肿瘤大小/cm | | | 0.421 | 0.372 | | | 0.182 | 0.597 |
| <5 | 13 | 19 | | | 15 | 17 | | |
| ≥5 | 19 | 18 | | | 15 | 22 | | |
| 肿瘤分化程度 | | | 4.111 | 0.023 | | | 6.273 | 0.006 |
| 高、中分化 | 20 | 13 | | | 20 | 13 | | |
| 低分化 | 12 | 24 | | | 10 | 26 | | |
| 淋巴结转移 | | | 3.381 | 0.038 | | | 5.554 | 0.009 |
| 是 | 11 | 22 | | | 9 | 24 | | |
| 否 | 21 | 15 | | | 21 | 15 | | |

2.4 结肠癌组织中 KiSS-1 和 FHL1 表达的相关性分析

Spearman 相关分析表明：结肠癌组织中 KiSS-1 与 FHL1 表达呈正相关关系 ($r=0.698$, $P=0.012$; 图3)。

2.5 KiSS-1, FHL1 表达与结肠癌患者预后之间的关系

根据随访数据绘制生存曲线，结果显示：KiSS-1 和 FHL1 阳性表达患者的 5 年总体生存率明显高于阴性表达患者，差异具有统计学意义 ($P<0.05$, 图4)。对患者预后相关因素通过单因素和多因素分析发现：肿瘤分化程度、淋巴结转移、KiSS-1 表达及 FHL1 表达均是结肠癌患者预后的独立危险因素 ($P<0.05$, 表4)。

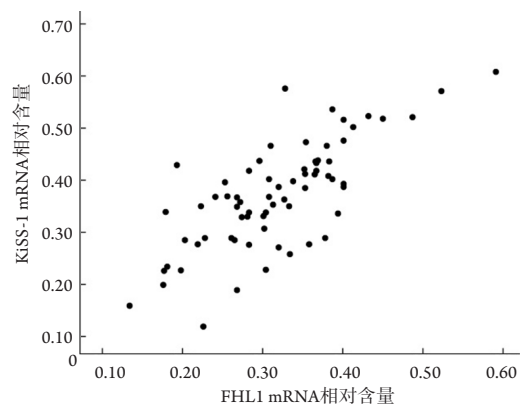


图3 结肠癌组织中 KiSS-1 和 FHL1 表达之间的相关性分析
Figure 3 Correlation analysis between KiSS-1 and FHL1 expression in colon cancer tissues

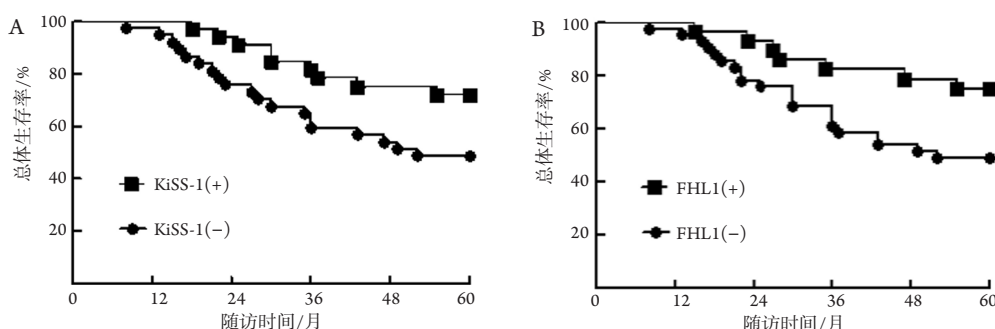


图4 KiSS-1, FHL1 表达与结肠癌患者总体生存率的关系

Figure 4 Relationship between KiSS-1 and FHL1 expression and overall survival in colon cancer patients

(A) KiSS-1 表达与结肠癌患者总体生存率的关系；(B) FHL1 表达与结肠癌患者总体生存率的关系。

(A) Relationship between KiSS-1 expression and overall survival in colon cancer patients; (B) Relationship between expression of FHL1 and overall survival in colon cancer patients.

表4 结肠癌患者临床变量的单因素和多因素分析

Table 4 Univariate and multivariate analyses of clinical variables in colon cancer patients

| 变量 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|-----------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| | HR | 95%CI | P | HR | 95%CI | P |
| 年龄 | 1.209 | 0.859~1.901 | 0.538 | — | — | — |
| 性别 | 1.075 | 0.792~1.603 | 0.611 | — | — | — |
| 肿瘤大小 | 1.266 | 0.692~1.795 | 0.751 | — | — | — |
| 肿瘤分化程度 | 2.522 | 1.518~3.289 | 0.011 | 1.768 | 1.601~5.385 | 0.016 |
| 淋巴结转移 | 1.201 | 1.015~1.486 | 0.036 | 1.531 | 1.163~3.017 | 0.033 |
| KiSS-1 表达 | 1.713 | 1.097~2.312 | 0.013 | 1.582 | 1.322~3.689 | 0.025 |
| FHL1 表达 | 2.153 | 1.365~3.173 | 0.015 | 1.836 | 1.723~5.782 | 0.009 |

3 讨论

侵袭和转移是结肠癌具有的重要生物学特征,然而,由于缺乏有效的侵袭和转移标志物,导致结肠癌具有高致死率^[10]。结肠癌的侵袭和转移为多基因参与调控的复杂过程,探讨与肿瘤侵袭、转移相关基因在结肠癌的作用机制,对抑制结肠癌的侵袭和转移,改善结肠癌患者的预后具有重要的意义^[11]。KiSS-1和FHL1是2个被证实的肿瘤转移抑制基因,目前KiSS-1和FHL1表达与结肠癌的相关研究报道较少,因此本研究通过免疫组织化学和RT-PCR技术检测了KiSS-1和FHL1在结肠癌组织中的表达,初步探讨了KiSS-1和FHL1在结肠癌发生、发展中的作用。

KiSS-1是在恶性黑色素瘤细胞中发现的肿瘤抑制基因,位于染色体1q32.1,包含3个内含子和4个外显子^[12]。KiSS-1基因编码的亲水蛋白质与Src癌:同源3号区(Src homology-3, SH-3)结合,产生抑制肿瘤转移的级联反应,发挥抑制肿瘤转移的功能^[13]。细胞表面G蛋白偶联型受体也可与KiSS-1结合,通过磷脂酰肌醇信号通路,促进PLC活化,使细胞内钙离子增加,进而促进肿瘤细胞分化与凋亡、抑制肿瘤细胞增殖^[14]。在胃癌^[15]、骨肿瘤^[16]等恶性肿瘤中, KiSS-1基因表达下降或缺失与肿瘤的侵袭和转移有关。本研究发现结肠癌组织中KiSS-1蛋白和KiSS-1 mRNA表达低于癌周组织, KiSS-1表达与肿瘤分化程度、淋巴转移有关,提示KiSS-1表达可能在结肠癌的发生过程中发挥作用, KiSS-1的表达下调或缺失可能会促进结肠癌的侵袭转移,与既往研究^[15-16]结果一致。

FHL1基因位于染色体Xq26.3,由17个外显子和16个内含子组成,在骨骼肌、脑、胰、结肠等组织中均有表达^[17]。FHL1是FHL家族表达最为广泛的一员, FHL家族由4个半LIM结构域组成, LIM结构域与多种蛋白质分子相互作用,调控细胞的基因转录、增殖、分化、凋亡等环节^[18]。研究^[19-20]表明: FHL1可同多种核糖体蛋白质相互作用调控基因启动子区的转录,在乳腺、肾、前列腺等多种肿瘤中表达下调,参与基因转录和信号转导的调控,与肿瘤发生、浸润、转移等环节有关。本研究发现:结肠癌组织中FHL1蛋白和FHL1 mRNA表达低于癌周组织,表明FHL1可能参与了结肠癌的发生过程; FHL1在肿瘤低分化、存在淋巴结转移的结肠癌患者中的表达较肿瘤高分化(或中分化)、未发生淋巴结转移患者中显著降低,提示FHL1可能影响结肠癌肿瘤分化,在

FHL1表达下降或缺失时会促进结肠癌的转移,与上述报道^[19-20]结论一致。

肿瘤的发生、发展是多基因参与、多级调控的过程。本研究发现: KiSS-1及FHL1表达下降或缺失均是结肠癌患者预后的独立危险因素,结肠癌中KiSS-1与FHL1表达水平呈正相关,这表明KiSS-1与FHL1低表达可能在促进结肠癌的发生发展过程中具有协同作用。经分析患者的预后发现KiSS-1和FHL1阳性表达患者的总体生存率明显高于阴性表达患者,表明KiSS-1和FHL1表达降低可能与结肠癌患者预后不良有关。综上,联合检测KiSS-1与FHL1蛋白质对判断结肠癌生物学行为、评估患者预后具有一定的临床价值。

参考文献

1. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, et al. Rising proportion of young individuals with rectal and colon cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(1): e87-e95.
2. Yuan Z, Yuan Y, Han L, et al. Bufalin-loaded vitamin E succinate-grafted-chitosan oligosaccharide/RGD conjugated TPGS mixed micelles demonstrated improved antitumor activity against drug-resistant colon cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7533-7548.
3. Tian J, Yuan L. Sirtuin 6 inhibits colon cancer progression by modulating PTEN/AKT signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 109-116.
4. Young ED, Strom K, Tsue AF, et al. Automated quantitative image analysis for ex vivo metastasis assays reveals differing lung composition requirements for metastasis suppression by KISS1[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(1/2): 77-86.
5. Ji C, Liu H, Xiang M, et al. Deregulation of decorin and FHL1 are associated with esophageal squamous cell carcinoma progression and poor prognosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 20965-20970.
6. 马志红,王哲彦,贾曙光,等.结肠癌组织中TRPV2表达的临床价值研究[J]. *人民军医*, 2018, 61(5): 436-438.
MA Zhihong, WANG Zheyuan, JIA Shuguang, et al. Research of the clinical value of TRPV2 expression in colon cancer tissues[J]. *People's Military Surgeon*, 2018, 61(5): 436-438.
7. Sun YB, Xu S. Expression of KISS1 and KISS1R (GPR54) may be used as favorable prognostic markers for patients with non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(2): 521-530.
8. Wang LL, Peng ZH, Fan Y, et al. Dynamic expression of molecules that control limb muscle development including Fhl1 in hind limbs of different gestational age[J]. *APMIS*, 2014, 122(9): 766-771.
9. Ma Z, Kong X, Liu S, et al. Combined sense-antisense Alu elements

- activate the EGFP reporter gene when stable transfection[J]. *Molecular genetics and genomics*, 2017, 292(4): 833-846.
10. Zeng H, Yuan F, Mi Y, et al. As an independent prognostic factor, USP6 promotes the invasion and metastasis of colon cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 816-822.
 11. Tang X, Zha L, Li H, et al. Upregulation of GNL3 expression promotes colon cancer cell proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2023-2032.
 12. West A, Vojta PJ, Welch DR, et al. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KiSS1)[J]. *Genomics*, 1998, 54(1): 145-148.
 13. Teng Y, Liu M, Cowell JK. Functional interrelationship between the WASF3 and KiSS1 metastasis-associated genes in breast cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(12): 2825-2835.
 14. Stafford LJ, Xia C, Ma W, et al. Identification and characterization of mouse metastasis-suppressor KiSS1 and its G-protein-coupled receptor[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(19): 5399-5404.
 15. Kostakis ID, Agrogiannis G, Vaiopoulos AG, et al. KiSS1 and KiSS1R expression in gastric cancer[J]. *J Buon*, 2018, 23(1): 79-84.
 16. Zhang Y, Tang YJ, Li ZH, et al. KiSS1 inhibits growth and invasion of osteosarcoma cells through inhibition of the MAPK pathway[J]. *Eur J Histochem*, 2013, 57(4): e30.
 17. Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(3): 338-353.
 18. Zhou Z, Lu J, Dou J, et al. FHL1 and Smad4 synergistically inhibit vascular endothelial growth factor expression[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(2): 649-653.
 19. Li X, Jia Z, Shen Y, et al. Coordinate suppression of Sdpr and Fhl1 expression in tumors of the breast, kidney, and prostate[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1326-1333.
 20. Xu Y, Liu Z, Guo K. Expression of FHL1 in gastric cancer tissue and its correlation with the invasion and metastasis of gastric cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1/2): 93-99.

本文引用: 王哲彦, 刘春玲, 孟令超, 鞠思敏, 马志红, 赵雁艳. 结肠癌组织中KiSS-1和FHL1的表达与临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1114-1121. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.007

Cite this article as: WANG Zheyang, LIU Chunling, MENG Lingchao, JU Simin, MA Zhihong, ZHAO Yanyan. Expression of KiSS-1 and FHL1 in colon cancer tissues and its clinical significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1114-1121. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.007