

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

组织激肽释放酶家族与胰腺癌

陈越, 郑军

引用本文:

陈越, 郑军. 组织激肽释放酶家族与胰腺癌[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(07): 558–561.

CHEN Yue, ZHENG Jun. Tissue Kallikrein Family and Pancreatic Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(07): 558–561.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0106>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

外泌体在胰腺癌诊治中的研究进展

Advances of Exosomes in Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 737–740 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0046>

lncRNA MEG3通过调控miR-543/PTEN分子轴抑制胰腺癌细胞增殖及转移的机制

LncRNA MEG3 Suppresses Proliferation and Metastasis of Pancreatic Cancer Cells via Regulating miR-543/PTEN Axis

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 588–593 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1876>

以间皮素为靶点的肿瘤特异性核素成像研究进展

Progress in Mesothelin as Target for Cancer Specific Radionuclide Imaging

肿瘤防治研究. 2018, 45(09): 691–694 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0087>

miR-130b调控RAB34的表达在胰腺癌发生发展中的作用

Effect of miR-130b Targeting RAB34 Expression in Occurrence and Development of Pancreatic Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(03): 144–147 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0960>

胰腺癌患者胰腺切除术后腹主动脉旁淋巴结状态与其预后及临床病理特征的关系

Relationship of Para-aortic Lymph Nodes (PALN) Status with Prognosis and Clinicopathological Features of Pancreatic Cancer Patients After Pancreatectomy

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 665–671 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0349>



杂志官网



微信公众号

组织激肽释放酶家族与胰腺癌

陈越, 郑军

Tissue Kallikrein Family and Pancreatic Cancer

CHEN Yue, ZHENG Jun

The First College of Clinical Medical Science of China Three Gorges University, Institute of Hepatopancreatobiliary Surgery, Yichang 443003, China

Corresponding Author: ZHENG Jun, E-mail: zhengjundr@163.com

Abstract: Pancreatic cancer is one of the most malignant tumors in human parenchymal organs by far, with the characteristics of insidious onset, rapid development and extremely low five-year survival rate. Several members of the tissue kallikrein family have been reported to be related to the occurrence and development of pancreatic cancer; they may be potential therapeutic targets for pancreatic cancer. This article reviews the relation between tissue kallikrein family and pancreatic cancer.

Key words: KLKs; Pancreatic cancer; Inhibitor; Target

摘 要: 胰腺癌是迄今为止人类实质脏器中恶性程度较高的肿瘤之一, 起病隐匿, 发展速度快, 五年生存率极低。组织激肽释放酶家族中多名成员被报道与胰腺癌的发生发展有关, 其可能作为胰腺癌的潜在治疗靶点, 探讨该家族相关成员与胰腺癌的关系具有一定的临床意义。

关键词: 组织激肽释放酶; 胰腺癌; 抑制剂; 靶点

中图分类号: R735.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

胰腺癌属于消化系统恶性肿瘤, 由于胰腺位置相对隐匿, 解剖相对复杂, 导致胰腺的早期病变不易被临床诊断, 有症状的胰腺癌多属晚期。胰腺癌最常见的病理类型是导管腺癌(PDAC), 占胰腺癌的90%以上, 胰腺导管腺癌具有不同的亚型, 预后也有一定的差别^[1]。关于胰腺癌的病因尚没有确切的说法, 目前主要认为其发病与遗传及复杂的环境因素密切相关, 有观点认为肥胖、II型糖尿病、过量饮用咖啡等与胰腺癌的发生有一定关系^[2-5]。2018年, 全球共报告了458 918例新的胰腺癌病例, 同年有432 242例患者死于该疾病^[6]。在中国, 胰腺癌的诊治现状同样不容乐观, 有统计显示, 2003—2015年期间, 胰腺癌在中国的五年生存率从11.7%逐渐降至7.2%^[7]。在医学事业飞速发展的今天, 其他肿瘤的生存率均有所提高, 唯独胰腺癌的生存率反而下降, 所以

亟需新的胰腺癌诊治手段及方法。目前关于胰腺癌的治疗主要以外科手术为主, 根据2018年中国抗癌协会胰腺癌专业委员会结合中国国情制定的《胰腺癌综合诊治指南》, 胰腺癌外科术式包括了胰十二指肠切除术、远侧胰腺切除术、全胰腺切除术等。但由于诊断措施的局限性及解剖的复杂性, 只有约20%的患者适于外科手术^[8], 即使在施行精准的外科手术之后, 其中位生存期也仅为15~20月, 5年生存率为8%~15%^[9]。

组织激肽释放酶(kallikrein-related peptidase, KLKs)属于蛋白水解酶的丝氨酸蛋白酶家族, 最早由Kraut等1930年在胰腺中发现, 并命名为Kallikrein, 其编码基因主要位于19q13.3~13.4, 共有15个家族成员^[10-11]。KLKs是体内主要的降压系统之一, 故其又被称为血管舒缓素。经过多年的研究, KLKs被发现参与了多种生物学行为^[12], 包括参与调控心血管、肾脏、神经系统等的生理功能。当然, KLKs研究最广泛的领域当属皮炎^[13]。随着研究的不断深入, 人们发现KLKs家族中很多成员在某些癌症中上调或下调^[14], 其可能作为癌症诊断或治疗的生物靶标, 由此引起了学者们的广泛关注。例如KLK1、KLK2及KLK3可能是前列腺癌潜在的生物治疗靶点^[15-16], 尤其是KLK3, 也就是我们熟知的PSA(前列腺特异性抗原)已在临床上使用多年; KLK4在卵巢癌及三阴性乳腺癌中

收稿日期: 2020-02-17; 修回日期: 2020-03-16

基金项目: 国家自然科学基金(81602743); 湖北省自然科学基金面上项目(2016CFB152)

作者单位: 443003 宜昌, 三峡大学第一临床医学院, 三峡大学肝胆胰外科研究所

通信作者: 郑军(1965-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础研究, E-mail: zhengjundr@163.com

作者简介: 陈越(1990-), 男, 硕士在读, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础研究

展现了一定的生物治疗潜力^[17-18]；KLK5与结直肠癌预后具有一定的关系^[19]。在众多研究报告中，我们发现组织激肽释放酶家族中多名成员与胰腺癌的相关恶性生物学行为有一定关系，本文就组织激肽释放酶家族与胰腺癌的关系作一综述。

1 KLK6与胰腺癌

KLK6是含有223个氨基酸残基的丝氨酸蛋白酶^[20]，其基因在大脑中强烈表达，主要分布在脑干和脊髓，其次是脉络丛以及灰质，它与人类神经系统退行性疾病有着密切关系，在诸如阿尔兹海默症等疾病中研究尤为广泛^[21]。同时KLK6在胃癌、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌等肿瘤中也有着一定的研究价值。早在2004年，Yousef等^[22]就运用基因表达和表达序列标签（expressed sequence tag, EST）表达谱进行分析，结果发现KLK6在胰腺癌中高表达。Diamandis^[23]曾先后就100例慢性胰腺炎、胰腺腺癌及正常受试对象的血清进行了三种组织激肽释放酶（KLK6、KLK7及KLK10）的定量试验，其中5例胰腺癌患者KLK6高表达，在另外5例胰腺癌患者中则发现KLK6及KLK10同时升高，而KLK7未在任何患者血清中呈现此状态，由此我们可以得出，KLK6作为胰腺癌一个潜在的治疗靶点具有一定的研究价值。

关于KLK6抑制剂的报告相对较少，迄今为止共发现其小分子抑制剂有四种，包括通过计算机虚拟筛选的两类小分子、基于PAR2的激活肽及香豆素衍生物^[24]。Sananes等^[25]运用一种组合的方式合成了KLK6抑制剂，首先使用流式细胞仪筛选人淀粉样蛋白前体蛋白Kunitz的蛋白酶抑制剂域（APPI），然后产生了APPIM17L、I18F、S19F、F34V（APPI-4M）等变构形式，其中又以APPI-4M的抑制效率最高，并且在随后的工作中运用合成的抑制剂作用于高表达KLK6的乳腺癌细胞模型，发现该抑制剂对癌细胞具有明显的抑制作用。随着研究的不断深入，KLK6抑制剂对胰腺癌的治疗潜力会逐渐展现。

2 KLK7与胰腺癌

KLK7最早是从皮肤中提取并鉴定的，所以目前关于KLK7的报告多与皮肤疾病有关，同时KLK7也与我们的神经系统相关疾病有着密切关系，在帕金森病中，KLK7可被miR-326通过MAPK信号通路反向抑制，从而对该疾病产生明显的负性作用^[26]。随着研究的进展，KLK7在肿瘤

诊治中展现了一定的价值，有研究表明KLK7在胰腺癌中高表达。郑苏丽等^[27]选取了胰腺癌BxPC-3和CFPAC细胞，并用慢病毒转染从而构建过表达KLK7的胰腺癌细胞株，平行使用KLK7-siRNA敲低KLK7，然后用CCK-8及Transwell检测，发现过表达KLK7可以促进胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭，降低化疗敏感度，敲低KLK7则呈现相反的结果。Du等^[28]选取了49名术后诊断为胰腺导管腺癌的患者，将他们的离体标本进行免疫组织化学检验，结果发现KLK7在癌组织中呈高表达状态，而在癌旁组织几乎不表达，定量分析得出KLK7在胰腺癌组织中的表达量是癌旁组织的20倍，由此说明了KLK7蛋白在胰腺癌组织中异常高表达，它可能是胰腺癌潜在的治疗靶点。

基于在胰腺癌中高表达的KLK7，人们构思能否设计药物对其进行抑制，从而对胰腺癌的恶性生物学行为产生一定的影响，所以越来越多的人把目光投向了KLK7抑制剂的研究及开发工作。KLK7抑制剂绝大多数是人工合成的，但不乏淋巴上皮组织Kazal型相关蛋白抑制剂（lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor, LEKTI）等天然的抑制剂^[29]。按分子量大小分类，KLK7抑制剂可分为大分子以及小分子类，大分子包括了LEKTI8、向日葵胰蛋白酶抑制剂（sunflower trypsin inhibitor, SFTI-1）等；小分子类则包含香豆素类、天然的异香豆素、异甘露糖苷衍生物、5-氨基-2-巯基苯并咪唑基噻唑啉酮衍生物等^[30]。相对于小分子而言，大分子类抑制剂分子量大、化学性质相对活跃及生物利用度低，导致其研究意义远远低于小分子抑制剂。日本学者Murafuji等就研究了一系列1,3,6-三取代的1,4-二氮杂-7-酮类化合物作为KLK7的抑制剂，其代表性化合物包括15、33a、35a、22g等表现出了对KLK7强有力的抑制作用^[31-32]。香豆素衍生物对丝氨酸蛋白酶具有较强的抑制能力，并且其特异性好，毒性小，因此在靶向治疗中具有很大的潜力^[33]。Du等^[28]运用计算机辅助，通过Lipinski五次法则、滤片过滤、对接筛选等方法，成功获得了香豆素类KLK7小分子抑制剂，命名为Compound 8和Compound 42，其中Compound 8为可逆的竞争性抑制剂，而Compound 42是不可逆的自杀性抑制剂，RTCA验证了它们对胰腺癌PANC-1细胞的增殖、迁移及侵袭具有抑制作用。随着研究的不断深入，KLK7小分子抑制剂在胰腺癌治疗中的价值无疑会逐渐展现出来，从而为胰腺癌的靶向治疗提供一条完美的思路。

3 KLK10与胰腺癌

KLK10基因又称为正常上皮细胞特异性-1基因 (normal epithelial cell specific-1, NES1), 它由腺上皮表达, 存在于人体的肾脏、胃肠道、脉络丛上皮、周围神经及某些神经内分泌器官中^[21]。KLK10最早从变异的乳腺癌细胞中分离, 所以早期的研究多围绕乳腺癌, 随后其被发现在诸如卵巢癌等其他恶性肿瘤中异常表达, 由此在肿瘤诊治中展现了一定的潜力。有学者基于癌症基因组解剖计划 (cancer genome anatomy project, CGAP) 及其他数据库的表达序列标签和基因表达系列分析 (serial analysis of gene expression, SAGE) 得出KLK10在乳腺癌和前列腺癌中被下调, 而在卵巢癌、胰腺癌、结肠癌和胃癌中均明显上调^[34]。Cao等^[35]运用基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO), 同时建立胰腺癌PDX模型并选取确诊的胰腺癌患者, 确定了KLK10在胰腺导管腺癌及上皮内瘤变中均呈现高表达, 尤其是在有淋巴结和远处转移的患者, 且KLK10的表达与患者远期生存率密切相关, 敲低KLK10可以明显抑制癌细胞的侵袭和转移。此外, 阻滞KLK10减弱了FAK-SRC-ERK信号转导的上皮间质转化和激活, 这可能是KLK10促进肿瘤转移的机制。总的来说, KLK10也应该被认为是诊断及治疗胰腺癌有前途的靶标。

MicroRNA是一类非编码RNA, 长度约为22个核苷酸, 在动植物中参与转录后基因的表达调控, Chow等^[36]证实了96种KLK家族成员与MicroRNA的相互作用, 其中KLK10是靶向最多的组织激肽释放酶, 其次是KLK5及KLK3, 并且证明了多个靶向KLK的MicroRNA在某些恶性肿瘤中表达失调, 研究者选取了let-7f miRNA并验证了其可以导致KLK6和KLK10的蛋白水平显著降低, 由此我们认为MicroRNA可以作为有效的KLK10靶向抑制物。Mizoguchi等^[37]在后续的工作中更是对这一观点进行了佐证, 他们利用MicroRNA-8073作用于一系列包括胰腺癌细胞在内的癌细胞株, 发现MicroRNA-8073可以通过促进细胞凋亡对肿瘤细胞产生明显的抑制作用, 同时MicroRNA-8073能够靶向KLK10的3'非编码区 (3'-UTRs) 并触发信号级联反应, 最终对肿瘤细胞的增殖和生存能力产生显著的影响; 在体内试验中, 该团队成功构建了结直肠癌的人源肿瘤细胞移植模型 (cell line-derived xenograft, CDX), 将合成的MicroRNA-8073作用于该模型, 结果观察到了对该模型明显的抑制

效果。由此, MicroRNA作为有效的KLK10靶向抑制物, 在肿瘤的治疗中展现了巨大的诊治潜力。

4 小结

胰腺癌作为人类医学发展史上的一个难题, 困扰了几代学者, 不管是手术方式的革新还是化疗药物的改进, 都没能从根本上给患者带来太多的收益。所以, 重视胰腺癌的非手术治疗方式显得尤为重要, 更多的研究者把目光投向了胰腺癌的靶向治疗。组织激肽释放酶家族自面世以来, 在肿瘤的研究中展示了一定的潜力, 它们当中的一些成员在胰腺癌中异常表达, 并且与胰腺癌的恶性生物学行为及预后密切相关。所以, 针对在胰腺癌中异常表达的组织激肽释放酶, 利用天然的或人工合成的抑制剂对其进行作用, 成为当下的一个热点, 也为胰腺癌的靶向治疗提供了一条切实可行的思路。我们坚信随着研究的深入, 以组织激肽释放酶为靶点的胰腺癌治疗方式会逐渐被更多的研究者们所关注。

参考文献:

- [1] Martens S, Lefesvre P, Nicolle R, *et al.* Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1428-1436.
- [2] Yan L, Raj P, Yao W, *et al.* Glucose Metabolism in Pancreatic Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10). pii: E1460.
- [3] Li Y, Bian X, Wei S, *et al.* The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8257-8268.
- [4] Li TD, Yang HW, Wang P, *et al.* Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 70(5): 519-529.
- [5] Park SK, Oh CM, Kim MH, *et al.* Metabolic syndrome, metabolic components, and their relation to the risk of pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(9): 1979-1986.
- [6] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1): 10-27.
- [7] Zhao C, Gao F, Li Q, *et al.* The Distributional Characteristic and Growing Trend of Pancreatic Cancer in China[J]. *Pancreas*, 2019, 48(3): 309-314.
- [8] Niesen W, Hank T, Büchler M, *et al.* Local radicality and survival outcome of pancreatic cancer surgery[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, 3(5): 464-475.
- [9] Lambert A, Schwarz L, Borbath I, *et al.* An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919875568.
- [10] Morizane S. The Role of Kallikrein-Related Peptidases in Atopic Dermatitis[J]. *Acta Med Okayama*, 2019, 73(1): 1-6.

- [11] Kishibe M. Physiological and pathological roles of kallikrein-related peptidases in the epidermis[J]. *J Dermatol Sci*, 2019, 95(2): 50-55.
- [12] Kerr Z, Hayter A, Khan Z, *et al*. Kallikrein-Related Peptidase mRNA Expression in Adenoid Cystic Carcinoma of Salivary Glands: A Polymerase Chain Reaction Study[J]. *Head Neck Pathol*, 2019. [Online ahead of print]
- [13] Nomura H, Suganuma M, Takeichi T, *et al*. Multifaceted Analyses of Epidermal Serine Protease Activity in Patients with Atopic Dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): pii: E913.
- [14] Lei S, Zhang Q, Yin F, *et al*. Expression and clinical significance of KLK5-8 in endometrial cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4180-4191.
- [15] Emami NC, Kachuri L, Meyers TJ, *et al*. Association of imputed prostate cancer transcriptome with disease risk reveals novel mechanisms[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3170.
- [16] Zhang Y, Yan L, Zeng J, *et al*. Pan-cancer analysis of clinical relevance of alternative splicing events in 31 human cancers[J]. *Oncogene*, 2019, 38(40): 6678-6695.
- [17] Gong W, Liu Y, Seidl C, *et al*. Characterization of kallikrein-related peptidase 4 (KLK4) mRNA expression in tumor tissue of advanced high-grade serous ovarian cancer patients[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e212968.
- [18] Yang F, Aubele M, Walch A, *et al*. Tissue kallikrein-related peptidase 4 (KLK4), a novel biomarker in triple-negative breast cancer[J]. *Biol Chem*, 2017, 398(10): 1151-1164.
- [19] Papachristopoulou G, Malachias A, Devetzi M, *et al*. Uncovering the clinical impact of kallikrein-related peptidase 5 (KLK5) mRNA expression in the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(8): 1251-1260.
- [20] 李伟, 李霞, 陈英剑, 等. 人组织激肽释放酶6在肿瘤的表达及其预期诊断价值[J]. *实用医药杂志*, 2015, 32(7): 603-604. [Li W, Li X, Chen YJ, *et al*. Progress on kallikrein-related peptidase 6 expression in tumor, and its prespective diagnosis value[J]. *Shi Yong Yi Yao Za Zhi*, 2015, 32(7): 603-604.]
- [21] Goldhardt O, Warnhoff I, Yakushev I, *et al*. Kallikrein-related peptidases 6 and 10 are elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and associated with CSF-TAU and FDG-PET[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 25.
- [22] Yousef GM, Borgoño CA, White NM, *et al*. In silico analysis of the human kallikrein gene 6[J]. *Tumor Biol*, 2004, 25(5-6): 282-289.
- [23] Diamandis EP. A repository for "rare" tumor markers?[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(6): 795-797.
- [24] De Vita E, Schüler P, Lovell S, *et al*. Depsipeptides Featuring a Neutral P1 Are Potent Inhibitors of Kallikrein-Related Peptidase 6 with On-Target Cellular Activity[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(19): 8859-8874.
- [25] Sananes A, Cohen I, Shahar A, *et al*. A potent, proteolysis-resistant inhibitor of kallikrein-related peptidase 6 (KLK6) for cancer therapy, developed by combinatorial engineering[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(33): 12663-12680.
- [26] Zhang Y, Xu W, Nan S, *et al*. MicroRNA-326 Inhibits Apoptosis and Promotes Proliferation of Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease Through Suppression of KLK7-Mediated MAPK Signaling Pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(2): 197-214.
- [27] 郑苏丽, 冯梦宇, 杨刚, 等. KLK7在胰腺癌中的表达及其对胰腺癌细胞生物学行为的影响[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(5): 391-397. [Zheng SL, Feng MY, Yang G, *et al*. The expression of KLK7 in pancreatic cancer and the effects on the biological behavior of pancreatic cancer cells[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2018, 56(5): 391-397.]
- [28] Du JP, Li L, Zheng J, *et al*. Kallikrein-related peptidase 7 is a potential target for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(16): 12894-12906.
- [29] Wiegmann H, Valentin F, Tarinski T, *et al*. LEKTI domains D6, D7 and D8+9 serve as substrates for transglutaminase 1: implications for targeted therapy of Netherton syndrome[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(5): 999-1008.
- [30] Murafuji H, Sakai H, Goto M, *et al*. Discovery and structure-activity relationship study of 1,3,6-trisubstituted 1,4-diazepane-7-ones as novel human kallikrein 7 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(23): 5272-5276.
- [31] Murafuji H, Sakai H, Goto M, *et al*. Structure-based drug design of 1,3,6-trisubstituted 1,4-diazepan-7-ones as selective human kallikrein 7 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(8): 1371-1375.
- [32] Murafuji H, Sugawara H, Goto M, *et al*. Structure-based drug design to overcome species differences in kallikrein 7 inhibition of 1,3,6-trisubstituted 1,4-diazepan-7-ones[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(12): 3639-3653.
- [33] Zheng X, He M, Tan X, *et al*. 3D-quantitative structure-activity relationship and docking studies of coumarin derivatives as tissue kallikrein 7 inhibitors[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(9): 1136-1144.
- [34] 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]. *Tumor Biol*, 2005, 26(5): 227-235.
- [35] Cao XY, Zhang XX, Yang MW, *et al*. Aberrant upregulation of KLK10 promotes metastasis via enhancement of EMT and FAK/SRC/ERK axis in PDAC[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(3): 584-593.
- [36] Chow TF, Crow M, Earle T, *et al*. Kallikreins as microRNA targets: an in silico and experimental-based analysis[J]. *Biol Chem*, 2008, 389(6): 731-738.
- [37] Mizoguchi A, Takayama A, Arai T, *et al*. MicroRNA-8073: Tumor suppressor and potential therapeutic treatment[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e209750.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

陈 越: 文献查阅、文章撰写及修改

郑 军: 文章审核及校正