

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.005

肿瘤防治专题

血清 SAA4、KLKB1 对 TURBT 治疗非肌层浸润性膀胱癌患者预后的影响

李旭瑜, 张玉, 王旭东, 袁鹏飞, 纪世琪, 刘庆军



基金项目: 首都卫生发展科研项目(2018-2-2201)

作者单位: 100015 首都医科大学附属北京地坛医院泌尿外科

通信作者: 刘庆军, E-mail: liuqingjun@ccmu.edu.cn

【摘要】目的 观察非肌层浸润膀胱癌(NMIBC)患者血清淀粉样蛋白 A4(SAA4)、激肽释放酶 B1(KLKB1)水平及对经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)治疗后预后的影响。**方法** 选择 2017 年 1 月—2019 年 12 月首都医科大学附属北京地坛医院泌尿外科接受 TURBT 治疗的 NMIBC 患者 100 例为 NMIBC 组,以同期健康体检者 60 例为健康对照组。酶联免疫吸附法检测 NMIBC 患者血清 SAA4、KLKB1 水平。比较不同临床病理特征 NMIBC 患者血清 SAA4、KLKB1 水平。Pearson 相关分析 NMIBC 患者血清 SAA4 与 KLKB1 水平的相关性。Kaplan-Meier 生存曲线分析(Log-Rank 检验)血清 SAA4 与 KLKB1 水平对 NMIBC 患者无进展生存(PFS)预后的影响。Cox 比例风险回归模型分析 NMIBC 患者 PFS 预后的影响因素。**结果** NMIBC 组患者血清 SAA4、KLKB1 水平均高于健康对照组($t = 31.508, 22.825, P$ 均 < 0.001),血清 SAA4 与 KLKB1 水平呈正相关($r = 0.725, P < 0.001$)。T1 期、高级别 NMIBC 患者中血清 SAA4、KLKB1 水平分别高于 Ta/Tis 期、低级别癌组织($t = 7.244, 9.255, 13.718, 16.681, P$ 均 < 0.001)。血清 SAA4 高水平和低水平患者的 3 年 PFS 分别为 42.86% (21/49)、74.51% (38/51), SAA4 高水平组患者 3 年累积 PFS 显著低于低水平组患者($\chi^2/P = 8.275/0.004$)。KLKB1 高水平组和低水平组 3 年 PFS 分别为 41.67% (20/48)、75.00% (39/52), KLKB1 高水平组患者 3 年累积 PFS 显著低于低水平组患者($\chi^2/P = 10.420/0.001$)。肿瘤分期 T1 期、病理分级高、SAA4 高水平、KLKB1 高水平是影响 NMIBC 患者 PFS 预后的独立危险因素[$HR(95\% CI) = 1.614(1.319 \sim 2.799), 1.917(1.319 \sim 2.799), 1.839(1.228 \sim 2.753), 1.744(1.245 \sim 2.443)$]。**结论** NMIBC 患者血清 SAA4、KLKB1 水平升高,两者与肿瘤 TNM 分期及病理分级有关,是影响 NMIBC 患者 PFS 预后的独立因素。

【关键词】 非肌层浸润膀胱癌;淀粉样蛋白 A4;激肽释放酶 B1;经尿道膀胱肿瘤电切术;预后

【中图分类号】 R737.14

【文献标识码】 A

Effect of serum SAA4 and KLKB1 on the prognosis of patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with TURBT

Li Xuyu, Zhang Yu, Wang Xudong, Yuan Pengfei, Ji Shiqi, Liu Qingjun. Department of Urology Surgery, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Liu Qingjun, E-mail: liuqingjun@ccmu.edu.cn

Funding program: Capital Health Development Research Project (2018-2-201)

【Abstract】 Objective To observe the levels of serum amyloid A4 (SAA4) and kallikrein B1 (KLKB1) in patients with nonmuscular invasive bladder cancer (NMIBC) and their effects on the prognosis after transurethral resection of bladder tumor (TURBT). **Methods** One hundred NMIBC patients who received TURBT treatment in the Urology Department of Beijing Ditan Hospital Affiliated with Capital Medical University from January 2017 to December 2019 were selected as the research subjects, and 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of SAA4 and KLKB1 in NMIBC patients. Compare the serum levels of SAA4 and KLKB1 in NMIBC patients with different clinical and pathological characteristics. Pearson correlation analysis of the correlation between serum, SAA4, and KLKB1 levels in NMIBC patients. Kaplan Meier survival curve analysis (Log Rank test): The impact of serum SAA4 and KLKB1 levels on the prognosis of progression free survival (PFS) in NMIBC patients. COX proportional risk regression model was used to analyze the influencing factors of PFS prognosis in NMIBC patients. **Results** The serum levels of SAA4 and KLKB1 in the NMIBC group were on average higher than those in the control group ($t = 31.508, 22.825, P < 0.001$), and there was a positive correlation

between serum SAA4 and KLKB1 levels ($r=0.725$, $P<0.001$). The serum levels of SAA4 and KLKB1 in T1 stage and high-grade NMIBC cancer were higher than those in Ta/tis stage and low-grade cancer tissues, respectively ($t=7.244$, 9.255 , 13.718 , 16.681 , $P<0.001$). The 3-year PFS of patients with high and low levels of SAA4 were 42.86% (21/49) and 74.51% (38/51), respectively. The 3-year cumulative PFS of patients in the high-level SAA4 group was significantly lower than that of patients in the low-level group ($\chi^2/P=8.275/0.004$). The 3-year PFS of the KLKB1 high-level group and low-level group were 41.67% (20/48) and 75.00% (39/52), respectively. The 3-year cumulative PFS of patients in the high-level KLKB1 group was significantly lower than that of patients in the low-level group ($\chi^2/P=10.420/0.001$). Tumor stage T1, high pathological grade, high levels of SAA4, and KLKB1 are independent risk factors affecting the prognosis of PFS in NMIBC patients [HR (95% CI)=1.614 (1.319–2.799), 1.917 (1.319–2.799), 1.839 (1.228–2.753), 1.744 (1.245–2.443)]. **Conclusion** The elevated levels of serum SAA4 and KLKB1 in NMIBC patients are associated with tumor TNM staging and pathological grading, and are independent factors affecting the prognosis of PFS in NMIBC patients.

【Key words】 Non muscle invasive bladder cancer; Amyloid protein A4; Kallikrein B1; Transurethral resection of bladder tumor; Prognosis

膀胱癌是常见尿路上皮癌,全球每年发病 43.0 万例,死亡 16.5 万例^[1]。非肌层浸润膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)最为常见,占有原发性膀胱癌的 70%。经尿道膀胱肿瘤电切(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是 NMIBC 的主要治疗方式,但术后易发生肿瘤复发或转移^[2-3]。目前 NMIBC 术后复查主要依赖膀胱镜等检查,但费用昂贵且具有侵入性。血清淀粉样蛋白 A4 (serum amyloid A4, SAA4) 是一种急性期蛋白,参与机体免疫、代谢等生理过程的调控。近年来发现, SAA4 在卵巢癌、肺癌等肿瘤中表达升高,是新的肿瘤血清标志物^[4-5]。激肽释放酶 B1 (kallikrein B1, KLKB1) 是一种丝氨酸蛋白酶,参与凝血、纤溶、激肽生成等过程。研究发现, KLKB1 在肝癌等恶性肿瘤中表达上调,其通过影响机体抗肿瘤免疫能力,促进肿瘤的发生发展^[6-7]。目前 SAA4、KLKB1 在 NMIBC 中表达的临床意义尚不清楚。本研究通过检测 NMIBC 中 SAA4、KLKB1 的表达,探讨两者与 NMIBC 临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 1 月—2019 年 12 月首都医科大学附属北京地坛医院泌尿外科接受 TURBT 治疗的 NMIBC 患者 100 例为 NMIBC 组,男 61 例,女 39 例,年龄 32~76 (63.47±4.19) 岁;病程 7~58 (15.12±4.67) d;既往史:高血压 25 例,糖尿病 14 例;膀胱癌家族史 2 例;吸烟 41 例;肿瘤直径≥3 cm 者 27 例, <3 cm 者 73 例;肿瘤数目:单发 66 例,多发 34 例;肿瘤 TNM 分期:Ta-Tis 期 40 例, T1 期 60 例;病理分级:低级别尿路上皮癌 58 例,高级别尿路上皮癌 42 例。根据 NMIBC 患者血清 SAA4、KLKB1 水平的平均值 52.19 μg/L、4.12 U/ml,将 NMIBC 患者分为

SAA4 高水平组 ($n=49$) 和低水平组 ($n=51$), KLKB1 高水平组 ($n=48$) 和低水平组 ($n=52$)。以同期健康体检者 60 例为健康对照组,男 38 例,女 22 例,年龄 31~77 (62.98±4.05) 岁;既往史:高血压 11 例,糖尿病 6 例,吸烟 26 例。NMIBC 组和健康对照组在性别、年龄、高血压史、糖尿病史及吸烟史之间比较,差异无明显统计学意义 (P 均 > 0.05)。本研究获得医院伦理委员会审核批准通过 (2017-0123),入选者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①所有 NMIBC 患者均经膀胱镜镜检及病理组织活检,病理明确为 NMIBC;②均无明显诱因,初次诊治,无放化疗治疗史;③能配合治疗和随访;④临床资料完整。(2) 排除标准:①伴其他恶性肿瘤;②合并尿道狭窄,膀胱挛缩或尿路感染等疾病;③合并严重肝肾功能障碍;④合并急性慢性感染性疾病或自身免疫性疾病;⑤近 3 个月有脑血管疾病、下肢静脉血栓等疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 SAA4、KLKB1 水平检测:NMIBC 患者入院后第 2 天清晨、健康对照组健康体检时采取空腹肘静脉血 4 ml 至不含抗凝剂的采血管中,室温静置 1 h,离心留取上层血清待测。酶联免疫吸附试验(双抗夹心法)检测血清 SAA4、KLKB1 水平。人 SAA4 ELISA 试剂盒购自上海科培瑞公司(货号 KPR-1175)。实验操作按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 术后治疗及随访:患者 TURBT 术后均接受规范的膀胱灌注化疗。随访问隔时间:术后第 1 年每 3 个月电话或门诊随访 1 次,术后第 2~3 年每 6 个月随访 1 次。随访内容:根据随访过程中膀胱镜镜检,尿脱落细胞学检查及盆腔 CT 等影像学检查等,对肿瘤复发及进展情况进行评估。随访终点为 2022 年 12 月。

NMIBC 肿瘤进展定义为肿瘤膀胱局部复发, 盆腔或远处转移或患者发生肿瘤相关死亡。无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 为自确诊之日至 NMIBC 肿瘤进展的间隔时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; SAA4 与 KLKB1 水平的相关性采用 Pearson 相关分析; Kaplan-Meier 分析生存情况, 采用 Log-rank 检验; Cox 回归分析影响 NMIBC 患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 SAA4、KLKB1 水平比较 NMIBC 组血清 SAA4、KLKB1 水平分别为 $(52.19 \pm 6.38) \mu\text{g/L}$ 、 $(4.12 \pm 0.61) \text{U/ml}$, 高于健康对照组血清 SAA4、KLKB1 水平 $(21.54 \pm 5.17) \mu\text{g/L}$ 、 $(2.06 \pm 0.44) \text{U/ml}$, 差异均有统计学意义 ($t = 31.508, 22.825, P$ 均 < 0.001)。

2.2 血清 SAA4、KLKB1 水平的相关性 NMIBC 患者血清 SAA4 与 KLKB1 水平呈显著正相关 ($r = 0.725, P < 0.001$)。

2.3 血清 SAA4、KLKB1 水平与临床病理特征的关系 T1 期、高级别 NMIBC 患者中血清 SAA4、KLKB1 水平分别高于 Ta/Tis 期、低级别癌组织患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.4 不同 SAA4、KLKB1 水平 NMIBC 患者 PFS 比较 NMIBC 患者 100 例中, TURBT 术后 3 年发生肿瘤复发转移 41 例, PFS 为 59.00% (59/100)。3 年 PFS: SAA4 高水平患者为 42.86% (21/49), 低于 SAA4 低水平的 74.51% (38/51), 差异有统计学意义 (Log-Rank

$\chi^2 = 8.275, P = 0.004$); KLKB1 高水平患者为 41.67% (20/48), 低于低水平患者的 75.00% (39/52), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 10.420, P = 0.001$), 见图 1。

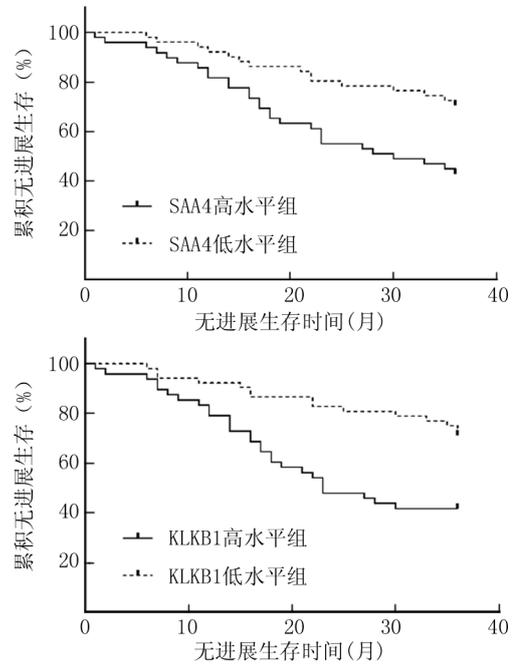


图 1 K-M 生存曲线分析血清 SAA4、KLKB1 对 NMIBC 患者预后的影响

Fig. 1 K-M survival curve analysis: The impact of SAA4 and KLKB1 on the prognosis of NMIBC patients

2.5 NMIBC 患者无进展生存预后的影响因素分析 以 NMIBC 是否发生进展为因变量 (1 = 进展, 0 = 未进

表 1 血清 SAA4、KLKB1 水平与 NMIBC 临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Relationship between serum SAA4, KLKB1 levels and clinical pathological parameters of NMIBC

项目	例数	SAA4	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	KLKB1	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	<60 岁	45	51.66 ± 6.32	0.747	4.03 ± 0.70	1.240	0.218
	≥60 岁	55	52.62 ± 6.46				
性别	男性	61	52.78 ± 6.06	1.181	4.20 ± 0.56	1.729	0.087
	女性	39	51.27 ± 6.51				
吸烟史	是	41	53.60 ± 6.68	1.848	4.25 ± 0.67	1.750	0.083
	否	59	51.21 ± 6.13				
肿瘤直径	≥3 cm	27	52.99 ± 6.45	0.768	4.30 ± 0.78	1.755	0.082
	<3 cm	73	51.89 ± 6.33				
肿瘤数量	单发	66	51.80 ± 6.30	0.860	4.06 ± 0.58	1.301	0.196
	多发	34	52.95 ± 6.41				
肿瘤分期	Ta/Tis 期	40	46.41 ± 7.13	7.244	3.07 ± 0.70	13.718	<0.001
	T1 期	60	56.04 ± 6.07				
病理分级	低级别	58	47.22 ± 6.02	9.255	3.25 ± 0.55	16.681	<0.001
	高级别	42	59.05 ± 6.69				

展, $t =$ 进展时间), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, 肿瘤分期 T1 期、病理分级高、SAA4 高表达、KLKB1 高表达是影响 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 NMIBC 患者无进展生存预后的影响多因素 Cox 回归分析

Tab. 2 Multivariate Cox regression analysis of the impact of progression free survival prognosis in NMIBC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
病理分级高	0.651	0.191	11.617	<0.001	1.917	1.319 ~ 2.799
肿瘤 T1 期	0.479	0.140	11.706	<0.001	1.614	1.227 ~ 2.214
SAA4 高表达	0.609	0.206	8.740	<0.001	1.839	1.228 ~ 2.753
KLKB1 高表达	0.556	0.172	10.449	<0.001	1.744	1.245 ~ 2.443

3 讨论

膀胱癌是常见的泌尿系统肿瘤, 我国每年新发 8.2 万例^[8]。目前临床上 NMIBC 的治疗以 TURBT 为主, 并辅以术后膀胱灌注局部化疗。但仍有约 60% 的 NMIBC 患者术后 1 ~ 2 年可能发生肿瘤局部复发, 其中约 15% 的 NMIBC 患者可进展为肌层浸润膀胱癌, 导致预后不佳^[9]。目前 NMIBC 临床预后的评估主要根据肿瘤分期、病理分级等临床病理因素进行分层, 但由于膀胱癌肿瘤异质性, 不同患者临床预后差异较大, 难以准确评估 NMIBC 患者预后^[10]。

SAA4 基因位于 11p15.1, 属于血清淀粉样蛋白 A 家族成员, 是一种高度糖基化的蛋白。研究表明, SAA4 参与炎症反应、血管生成因子如血管细胞黏附因子 1 等的调节, 与类风湿性关节炎、子宫内膜癌等恶性肿瘤等疾病密切相关^[10-11]。本研究中, NMIBC 患者血清 SAA4 水平升高, 与肿瘤分期及分级有关, 提示 SAA4 可能参与 NMIBC 肿瘤发生发展。这与 Gómez 等^[7] 基于绝对定量同位素标记技术的研究结果一致。NMIBC 中 SAA4 水平升高的机制与转录调控异常有关。研究表明, 膀胱癌发生时肿瘤中上皮间质转化相关转录因子 TWIST 表达上调, 其能够结合 SAA4 启动子区, 促进 SAA4 的表达, 导致患者不良预后^[12-13]。此外, SAA4 能够激活肿瘤细胞中 AKT 基因的表达, 促进基质金属蛋白酶 1 和 9 的表达, 增强肿瘤细胞的侵袭和淋巴结转移能力, 导致肿瘤恶性进展^[4]。本研究还发现, 血清 SAA4 高水平的 NMIBC 患者 PFS 预后较差, 表明 SAA4 是一种新的 NMIBC 预后相关肿瘤标志物。SAA4 水平升高能够重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型分化, 促进肿瘤细胞免疫逃逸, 导致患者不良预后^[14-15]。此外, Wang 等^[16] 发现,

SAA4 的表达升高能够诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化, 促进对化疗耐药性的形成, 增加 NMIBC 患者术后肿瘤局部复发的风险。

KLKB1 编码基因位于 4q35.2, 是胰蛋白酶样蛋白酶前体形式, 能够与激肽原结合形成复合体, 介导缓激肽释放、凝血酶生成激活及纤溶等过程, 与高血压、血栓性疾病等关系密切^[17]。近年来发现, 在肝癌、黑色素瘤等恶性肿瘤中均存在 KLKB1 表达升高的现象, 是新的肿瘤预后标志物^[18-19]。本研究中, NMIBC 患者血清 KLKB1 水平升高, 与既往研究报道一致^[7], 表明 KLKB1 参与 NMIBC 肿瘤的发生过程。笔者分析, NMIBC 是膀胱癌的早期阶段, 恶性肿瘤细胞通过分泌产生促凝血因子, 导致患者机体常处于高凝状态, 导致 KLKB1 基因表达上调。本研究中, KLKB1 表达与 NMIBC 肿瘤分期、分级有关, 提示 KLKB1 参与 NMIBC 的肿瘤进展。其原因可能与 KLKB1 参与调控肿瘤微环境有关。研究发现, 肿瘤细胞中 KLKB1 的表达升高能够降解细胞与细胞间连接及细胞与细胞外基质之间的整合素受体, 增加肿瘤细胞的侵袭和迁移能力, 促进肿瘤进展^[20]。此外, KLKB1 还能够通过降解并释放与细胞外基质结合的表皮生长因子、血管内皮生长因子等, 形成可溶性形式, 进而促进肿瘤细胞增殖及肿瘤血管生成等, 导致肿瘤转移^[21]。本研究中, 血清 KLKB1 高水平 NMIBC 患者预后较差, 提示 KLKB1 是一种新的 NMIBC 预后相关肿瘤标志物。分析其原因, KLKB1 能够在转录后水平促进尿激酶受体的表达^[22], 而膀胱癌中尿激酶受体表达升高能够促进肿瘤细胞增殖及转移, 增加肿瘤复发进展风险, 导致患者无进展生存预后和总体生存预后较差。因此, 临床泌尿外科医师可根据 NMIBC 患者血清 KLKB1 水平, 对肿瘤复发及转移风险进行评估, 对于高危患者予以积极治疗, 如采取卡介苗免疫治疗或 TURBT 术后短期内二次电切, 以减少 TURBT 术后肿瘤残留, 降低肿瘤复发进展的风险, 改善患者的临床预后。

本研究中, NMIBC 患者血清中 SAA4 与 KLKB1 水平呈显著正相关, 提示两者可能共同参与 NMIBC 的肿瘤进展。既往学者对 NMIBC 患者血清中差异性表达的蛋白通路进行分析, 发现 NMIBC 患者载脂蛋白通路中 SAA4、载脂蛋白 A 等和丝氨酸蛋白酶通路中的 KLKB1、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶等基因表达均有良好的相关性, 提示两个通路之间存在复杂的相互作用关系, 共同参与促进膀胱癌淋巴管的生成和淋巴转移^[7]。但 NMIBC 中 SAA4 与 KLKB1 的具体作用机制及能否成为新的 NMIBC 治疗靶点, 值得继续深入研究。

综上所述, NMIBC 患者血清 SAA4、KLKB1 水平升高, 两者与肿瘤 TNM 分期、病理分级有关。血清 SAA4、KLKB1 高水平 NMIBC 患者 PFS 预后较差, 是影响患者 PFS 预后的新的肿瘤标志物。但本研究也存在以下问题: 临床样本量较少, 未能对 NMIBC 不同的亚型如 T1、Ta 和 Tis 进行分层分析, 有待今后扩大样本量深入研究; 本研究未对 SAA4、KLKB1 在 NMIBC 中具体作用机制进行研究, 有待今后进行基础研究进一步探索。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李旭瑜: 研究构思、课题设计、数据获取、统计分析、论文撰写; 张玉、王旭东、袁鹏飞、纪世琪: 数据获取; 刘庆军: 研究构思、论文修改、论文终审

参考文献

[1] Richters A, Aben K, Kiemeny L. The global burden of urinary bladder cancer; an update [J]. *World J*, 2020, 38 (8): 1895-1904. DOI: 10. 1007/s00345-019-02984-4.

[2] 钟辛, 李方, 李冠奕, 等. 经尿道钬激光整块切除术与电切术治疗非肌层浸润性膀胱肿瘤疗效对比 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (6): 1330-1333. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 06. 015.

[3] 曹景勤, 张洁, 岳衍晓, 等. 经尿道膀胱肿瘤切除术前载药栓塞微球经导管动脉化疗栓塞治疗肌层浸润性膀胱癌 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2021, 18 (9): 531-534. DOI: 10. 13929/j. issn. 1672-8475. 2021. 09. 005.

[4] Li Z, Hou Y, Zhao M, et al. Serum amyloid a, a potential biomarker both in serum and tissue, correlates with ovarian cancer progression [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13 (1): 67-75. DOI: 10. 1186/s13048-020-00669-w.

[5] Choi ES, Faruque HA, Kim JH, et al. CD5L as an extracellular vesicle-derived biomarker for liquid biopsy of lung cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (4): 620-628. DOI: 10. 3390/diagnostics11040620.

[6] Yu J, Ma S, Tian S, et al. Systematic construction and validation of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on immune-related genes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 (8): 7005-7011. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 700553.

[7] Gómez BB, López-Cortés R, Casas-Nebra FJ, et al. Detection of circulating serum protein biomarkers of non-muscle invasive bladder cancer after protein corona-silver nanoparticles analysis by SWATH-MS [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11 (9): 2384-2391. DOI: 10. 3390/nano11092384.

[8] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72 (1): 7-33. DOI: 10. 3322/caac. 21708.

[9] 程柏松, 陈锦华, 陈剑晖, 等. 非肌层浸润膀胱癌二次电切的临床意义及肿瘤复发的危险因素分析 [J]. *福建医科大学学报*, 2022, 56 (1): 42-45. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4194. 2022. 01. 008.

[10] Seok A, Lee HJ, Lee S, et al. Identification and validation of saa4 as a rheumatoid arthritis prescreening marker by liquid chromatography

tandem-mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2017, 22 (5): 805-811. DOI: 10. 3390/molecules22050805.

[11] Sommella E, Capaci V, Aloisio M, et al. A label-free proteomic approach for the identification of biomarkers in the exosome of endometrial cancer serum [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (24): 6262-6271. DOI: 10. 3390/cancers14246262.

[12] Lyu P, Zhang SD, Yuen HF, et al. Identification of TWIST-interacting genes in prostate cancer [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60 (4): 386-396. DOI: 10. 1007/s11427-016-0262-6.

[13] Qiu F, Liu Q, Xia Y, et al. Circ_0000658 knockdown inhibits epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer via miR-498-induced HMGA2 downregulation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1): 22-31. DOI: 10. 1186/s13046-021-02175-3.

[14] 韩蕃颖, 王海滨, 苏新云, 等. 3 项血清肿瘤标志物、SAA 及 DCLK1 联合检测在非小细胞癌患者预后判断中的价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42 (17): 2154-2157. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 17. 024.

[15] Jumeau C, Awad F, Assrawi E, et al. Expression of SAA1, SAA2 and SAA4 genes in human primary monocytes and monocyte-derived macrophages [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (5): 2170-2178. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0217005.

[16] Wang H, Mei Y, Luo C, et al. Single-cell analyses reveal mechanisms of cancer stem cell maintenance and epithelial-mesenchymal transition in recurrent bladder cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (22): 6265-6278. DOI: 10. 1158/1078-0432.

[17] Barco S, Sollfrank S, Trincherio A, et al. Severe plasma prekallikrein deficiency: Clinical characteristics, novel KLKB1 mutations, and estimated prevalence [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (7): 1598-1617. DOI: 10. 1111/jth. 14805.

[18] Che YQ, Zhang Y, Li HB, et al. Serum KLKB1 as a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma based on data-independent acquisition and parallel reaction monitoring [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8 (7): 1241-1252. DOI: 10. 2147/JHC. S325629.

[19] Song B, Chi H, Peng G, et al. Characterization of coagulation-related gene signature to predict prognosis and tumor immune microenvironment in skin cutaneous melanoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12 (6): 9752-9755. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 975255.

[20] Srinivasan S, Kryza T, Batra J, et al. Remodelling of the tumour microenvironment by the kallikrein-related peptidases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22 (4): 223-238. DOI: 10. 1038/s41568-021-00436-z.

[21] Winkler J, Abisoye-Ogunniyan A, Metcalf KJ, et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 5120-5128. DOI: 10. 1038/s41467-020-18794-x.

[22] Portelli MA, Siedlinski M, Stewart CE, et al. Genome-wide protein QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a post-translational regulator of serum uPAR levels [J]. *FASEB J*, 2014, 28 (2): 923-934. DOI: 10. 1096/fj. 13-240879.

(收稿日期: 2023-02-28)