

• 论 著 •

非肌层浸润性膀胱癌患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平及预后价值^{*}

陈慧昱, 邢瑞青, 陈健康, 李静, 虢 瑾[△]

空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710038

摘要:目的 探讨非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者经尿道膀胱肿瘤电切(TURBT)术前血清 CC 型趋化因子 27(CCL27)、层粘连蛋白亚基 $\gamma 2$ (LAMC2)水平及预后价值。方法 回顾性选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月于空军军医大学第一附属医院行初次 TURBT 的 104 例 NMIBC 患者作为 NMIBC 组,另选取同期在该院体检的健康者 50 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测两组 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平。采用 Kaplan-Meier 曲线分析 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的影响。COX 回归分析 NMIBC 患者预后的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后评估价值。结果 NMIBC 组 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CCL27 高水平组患者 3 年无进展生存率低于 CCL27 低水平组,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.021, P < 0.001$)。LAMC2 高水平组患者 3 年无进展生存率低于 LAMC2 低水平组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.012, P < 0.001$)。肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、血清 CCL27 高水平、血清 LAMC2 高水平是影响 NMIBC 患者预后的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 联合对 NMIBC 患者预后评估的曲线下面积及 95%CI 为 0.901 (0.881~0.925),大于单项检测,差异有统计学意义($Z = 4.620, 4.912, P < 0.001$)。结论 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27 和 LAMC2 水平升高与 NMIBC 患者肿瘤恶性程度有关,可作为预后评估的标志物,为个体化治疗策略提供参考依据。

关键词:非肌层浸润性膀胱癌; CC 型趋化因子 27; 层粘连蛋白亚基 $\gamma 2$; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.14.004 **中图法分类号:**R737.14

文章编号:1673-4130(2025)14-1682-07 **文献标志码:**A

Serum CCL27 and LAMC2 levels and prognostic value before TURBT in patients with non-muscle-invasive bladder cancer^{*}

CHEN Huiyu, XING Ruiqing, CHEN Jiankang, LI Jing, GUO Jin[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To investigate the serum C-C motif chemokine ligand 27 (CCL27) and laminin subunit gamma-2 (LAMC2) levels and prognostic value before transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer(NMIBC). **Methods** A total of 104 patients with NMIBC who underwent primary TURBT at the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from February 2019 to February 2021 were retrospectively selected as the NMIBC group, and another 50 healthy individuals who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum CCL27 and LAMC2 before TURBT in the two groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of serum CCL27 and LAMC2 before TURBT on the prognosis of NMIBC patients. COX regression was used to analyze the prognostic factors of patients with NMIBC. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum CCL27 and LAMC2 before TURBT in evaluating the prognosis of NMIBC patients. **Results** The levels of serum CCL27 and LAMC2 in the NMIBC group before TURBT were higher than

^{*} 基金项目:陕西省科学技术厅科技计划项目(2021JQ-754)。

作者简介:陈慧昱,女,主管技师,主要从事临床免疫检验、肿瘤诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:471150590@qq.com。

those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum CCL27 and LAMC2 before TURBT in patients with NMIBC at tumor stage T1 and high-grade pathological grade were higher than those in patients with tumor stage Ta/Tis and low-grade pathological grade, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year progression-free survival rate of patients in the high-level CCL27 group was lower than that in the low-level CCL27 group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 20.021, P < 0.001$). The 3-year progression-free survival rate of patients in the high-level LAMC2 group was lower than that in the low-level LAMC2 group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 11.012, P < 0.001$). Tumor stage T1, high-grade pathological grade, high level of serum CCL27, and high level of serum LAMC2 were risk factors affecting the prognosis of patients with NMIBC ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve and 95%CI of the combined serum CCL27 and LAMC2 before TURBT for the prognosis assessment of NMIBC patients were 0.901 (0.881—0.925), which were larger than those of the single detection, and the difference was statistically significant ($Z = 4.620, 4.912, P < 0.001$). **Conclusion** The elevated levels of serum CCL27 and LAMC2 before TURBT in NMIBC patients are related to the degree of tumor malignancy, and can serve as prognostic markers for individualized treatment strategies.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer; C-C motif chemokine ligand 27; laminin subunit gamma-2; prognosis

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,2020 年全球新发病例达 57.3 万,是第 10 大常见恶性肿瘤^[1]。非肌层浸润膀胱癌(NMIBC)是膀胱癌最常见的类型,目前主要采用经尿道膀胱肿瘤电切(TURBT)联合术后灌注化疗或免疫治疗进行治疗。但 NMIBC 易发生肿瘤复发和转移,5 年复发率达 31%~78%^[2]。目前膀胱癌随访主要以膀胱镜检查为主,但具有一定的侵入性。寻找能够评估 NMIBC 患者预后的血清标志物,对于指导 NMIBC 的诊治意义重大。CC 型趋化因子 27(CCL27)位于人类 9 号染色体短臂上,具有特征性的两个相邻半胱氨酸,能特异性结合趋化因子受体 10,参与调节免疫和炎症过程^[3]。研究表明,在非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中 CCL27 水平上调,其能激活核因子- κ B 通路,上调基质金属蛋白酶 2/9 水平,促进癌细胞侵袭和转移的发生^[4]。层粘连蛋白亚基 $\gamma 2$ (LAMC2) 属于细胞外基质糖蛋白家族成员,参与构成层粘连蛋白,与细胞黏附、分化、迁移、信号传导和转移等生物学过程有关^[5]。研究表明,肺腺癌、间皮瘤等肿瘤中 LAMC2 水平增加,能促进肿瘤局部淋巴结转移和远处器官转移,增加肿瘤患者不良预后的风险^[6]。既往有学者发现,肿瘤微环境中细胞因子肿瘤坏死因子 α 能够上调 CCL27、LAMC2 水平,两者促进癌细胞增殖、侵袭和转移的同时,诱导免疫抑制微环境的形成,共同促进肿瘤进展^[4-6]。本研究旨在研究 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平及预后价值,为 NMIBC 的临床诊治提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月于空军军医大学第一附属医院(简称本院)行初次 TURBT 的 104 例 NMIBC 患者作为 NMIBC 组。男 64 例,女 40 例;年龄 32~79 岁,平均(62.31 $\pm$ 6.31)岁;吸烟史 40 例;肿瘤最大径: ≥ 2 cm 37 例, < 2 cm 67 例;肿瘤病灶数目:单发病灶 63 例,多发病灶 41 例;肿瘤分期:Ta/Tis 期 38 例,T1 期 66 例;病理分级:低级别 65 例,高级别 39 例。另选取同期在本院体检的健康者 50 例为对照组,男 28 例,女 22 例;年龄 31~80 岁,平均(61.33 $\pm$ 6.25)岁;吸烟史 23 例。纳入标准:(1)初次发病,均膀胱镜检和活组织病理检测明确为尿路上皮癌,且为 NMIBC;(2)均接受 TURBT 治疗,术后规律膀胱灌注表柔比星化疗;(3)能够配合治疗和术后定期随访。排除标准:(1)合并膀胱挛缩、腺性膀胱炎及急性泌尿系统感染;(2)合并肾盂癌,输尿管癌及肾癌等恶性肿瘤;(3)N1 或 M1 期;(4)有自身免疫性疾病或激素治疗病史;(5)接受二次 TURBT 或膀胱灌注卡介苗。本研究获得本院伦理委员会审核批准(20231156),患者和家属知情签字。

1.2 仪器与试剂 CCL27 试剂盒购自天津肽链生物科技有限公司,型号 TL14335。LAMC2 试剂盒购自上海联祖生物科技有限公司,型号 LZ-E030615。酶标仪购自美国珀金埃尔默公司,型号 Victor NIVO 公司。

1.3 方法

1.3.1 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平检测 留取 NMIBC 患者入院后次日治疗前清晨空腹,对照组体检时清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。按照试剂盒说明进行操作,采用酶联免疫吸附试验检测 NMIBC 组入院后 TURBT

术前及对照组体检时清晨空腹静脉血血清 CCL27、LAMC2 水平。酶标板中分别加入标准品及待测血清标本,向标准品和检测样本孔中加入 50 μ L 酶结合物,充分混匀后放置在 37 $^{\circ}$ C 的温箱温育 60 min。弃出孔内液体,使用 PBS 缓冲液冲洗孔板共 3 次,每次静置 10 s 后用干,3 次洗板完成后在吸水棉布上用力拍干。在标准品和检测样本孔中加入显色剂 A 和显色剂 B 各 50 μ L,振荡混匀,放置在 37 $^{\circ}$ C 的温箱中避光、显色 15 min,结束后向每个孔中滴入 50 μ L 终止液。结束反应后 10 min 内,采用 450 nm 波长按照顺序依次测量每个孔中的吸光度值,计算 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平。根据 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平的平均值(依次为 215.34 ng/L、194.34 μ g/L)为界,分为 CCL27 高水平组($n=50$)和 CCL27 低水平组($n=54$),LAMC2 高水平组($n=51$)和 LAMC2 低水平组($n=53$)。

1.3.2 随访 NMIBC 患者出院后接受定期门诊随访,3 个月 1 次,通过膀胱镜检、尿脱落细胞学等评估肿瘤复发进展情况。复发定义为膀胱内出现新发病灶。转移定义为肿瘤发生盆腔或远处器官转移。将随访中出现肿瘤复发,转移或肿瘤相关死亡定义为肿瘤进展,记录进展时间。随访截止日期为 2024 年 3

月 1 日。随访终点为肿瘤进展或到达随访截止日期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 K-S 正态性检验,呈正态性分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用 t 检验比较。采用 Kaplan-Meier 曲线分析 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的影响。COX 回归分析影响 NMIBC 患者预后的因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的评估价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平比较 NMIBC 组 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 分别为 (215.34 ± 34.17) ng/L、 (194.34 ± 47.21) μ g/L,高于对照组[依次为 (78.64 ± 22.30) ng/L、 (52.09 ± 9.31) μ g/L],差异有统计学意义($t=25.752$ 、 21.076 , $P<0.05$)。

2.2 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平与 NMIBC 临床病理特征的关系 肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平与 NMIBC 临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

参数	<i>n</i>	CCL27(ng/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	LAMC2(μ g/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.749	0.142		0.175	0.676
<60	49	210.12 $\pm$ 33.28			191.24 $\pm$ 46.83		
$\geq$ 60	55	219.99 $\pm$ 34.56			197.10 $\pm$ 47.81		
性别			0.956	0.341		1.024	0.308
男性	64	217.89 $\pm$ 33.90			198.08 $\pm$ 46.59		
女性	40	211.26 $\pm$ 35.23			188.36 $\pm$ 47.86		
吸烟史			1.728	0.087		0.279	0.781
有	40	218.65 $\pm$ 35.76			189.03 $\pm$ 48.27		
无	66	206.81 $\pm$ 33.22			191.67 $\pm$ 46.51		
肿瘤最大径(cm)			0.826	0.411		0.586	0.559
$\geq$ 2	37	219.04 $\pm$ 35.43			198.01 $\pm$ 49.65		
<2	67	213.30 $\pm$ 33.10			192.31 $\pm$ 46.31		
肿瘤病灶数目			1.237	0.219		1.162	0.248
单发病灶	63	211.98 $\pm$ 33.58			190.02 $\pm$ 46.35		
多发病灶	41	220.51 $\pm$ 35.54			200.98 $\pm$ 48.01		
肿瘤分期			11.136	<0.001		6.648	<0.001
Ta/Tis 期	38	165.89 $\pm$ 30.51			154.08 $\pm$ 42.59		
T1 期	66	243.81 $\pm$ 36.37			217.52 $\pm$ 49.13		

续表 1 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平与 NMIBC 临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

参数	<i>n</i>	CCL27(ng/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	LAMC2(μg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
病理分级			15.849	<0.001		13.927	<0.001
低级别	65	174.62±31.23			144.82±45.36		
高级别	39	283.21±37.80			276.87±49.16		

2.3 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的影响 随访 3 年,42 例出现肿瘤进展,包括肿瘤局部复发 27 例、转移 10 例、死亡 5 例,3 年无进展生存率(PFS)为 59.62%(62/104)。CCL27 高水平组患者的 3 年 PFS 为 40.00%(20/50),低于 CCL27 低水平组[81.48%(44/54)],差异有统计学意义($\chi^2=20.021,P<0.001$)。LAMC2 高水平组患者 3 年 PFS 为 43.14%(22/51),低于 LAMC2 低水平组

[75.47%(40/53)],差异有统计学意义($\chi^2=11.012,P<0.001$)。见图 1。

2.4 NMIBC 患者预后的影响因素分析 以 NMIBC 患者随访中是否发生肿瘤进展为因变量(1=是,0=否,t=时间),结果显示,肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、血清 CCL27 高水平、血清 LAMC2 高水平是影响 NMIBC 患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表 2、3。

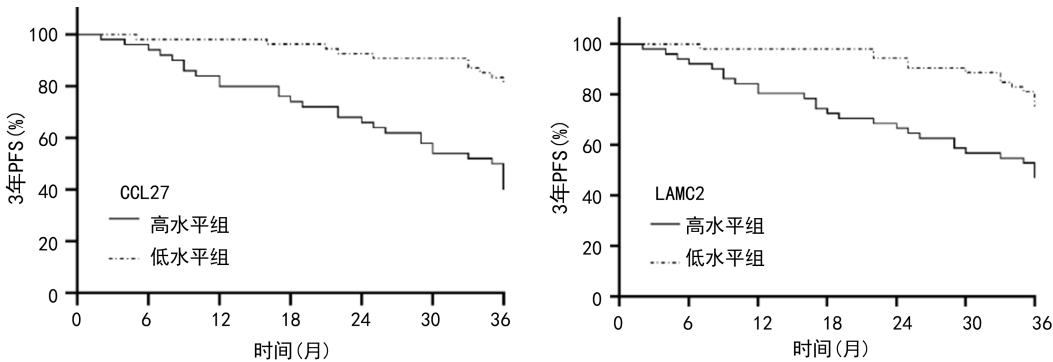


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的影响

表 2 单因素 COX 回归分析

因素	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	≥60 岁 <i>vs.</i> <60 岁	0.145	0.113	1.647	0.342	1.156	0.926~1.443
性别	男性 <i>vs.</i> 女性	0.188	0.176	1.141	0.538	1.207	0.855~1.704
吸烟史	有 <i>vs.</i> 无	0.269	0.180	2.233	0.291	1.309	0.920~1.862
肿瘤最大径	≥2 cm <i>vs.</i> <2 cm	0.246	0.208	1.399	0.348	1.279	0.851~1.923
肿瘤病灶数目	多发病灶 <i>vs.</i> 单发病灶	0.378	0.251	2.268	0.261	1.461	0.892~2.387
病理分级	高级别 <i>vs.</i> 低级别	0.371	0.110	11.375	<0.001	1.449	1.168~1.798
肿瘤分期	T1 期 <i>vs.</i> Ta/Tis 期	0.369	0.126	8.576	<0.001	1.446	1.130~1.851
CCL27	原值录入	0.325	0.117	7.716	<0.001	1.384	1.100~1.741
LAMC2	原值录入	0.370	0.126	8.623	<0.001	1.448	1.131~1.853

表 3 多因素 COX 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
病理分级高级别	0.361	0.139	6.745	<0.001	1.435	1.093~1.884
肿瘤分期 T1 期	0.369	0.129	8.182	<0.001	1.446	1.123~1.862
CCL27 高水平	0.330	0.116	8.093	<0.001	1.391	1.108~1.746
LAMC2 高水平	0.257	0.108	5.662	<0.001	1.293	1.046~1.598

2.5 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的评估价值 ROC 曲线分析结果显示,

TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 联合对 NMIBC 患者 TURBT 术后预后评估的曲线下面积(AUC)及 95%CI 为 0.901(0.881~0.925),大于单项检测,差

异有统计学意义($Z=4.620,4.912,P<0.001$)。见表 4、图 2。

表 4 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 对 NMIBC 患者预后的评估价值

变量	AUC	95%CI	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
CCL27	0.839	0.791~0.863	224.02 ng/L	0.724	0.840	0.564
LAMC2	0.811	0.784~0.837	207.14 μg/L	0.653	0.821	0.474
二者联合	0.901	0.881~0.925	—	0.822	0.795	0.617

注:—表示无数据。

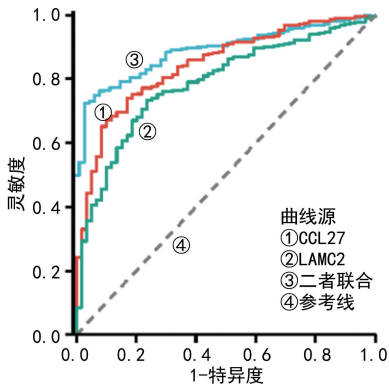


图 2 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 评估 NMIBC 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

目前,NMIBC 患者 TURBT 术后主要采用膀胱镜及尿脱落细胞等进行随访及预后评估,但膀胱镜检查有一定侵入性,尿脱落细胞检查敏感性较低,临床应用存在一定的局限^[7]。虽然近年来发现 p53,成纤维细胞生长因子受体 3 等指标有助于评估 NMIBC 患者的预后,但目前尚无有效肿瘤标志物替代膀胱镜检查^[8]。深入研究 NMIBC 疾病发生发展的机制,寻找能够评估 NMIBC 患者预后的标志物,对于指导 NMIBC 的临床诊治,具有重要意义。CCL27 属于 CC 趋化因子家族成员,能诱导淋巴细胞进入炎症部位,在胚胎发生、组织修复和免疫应答中发挥重要作用^[9]。研究表明,CCL27 能够结合肿瘤细胞表面的趋化因子受体 10,促进肿瘤免疫逃逸,是潜在的肿瘤标志物^[10]。本研究结果显示,NMIBC 组 TURBT 术前血清 CCL27 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CCL27 参与 NMIBC 的肿瘤发生。NMIBC 中 CCL27 水平升高与缺氧调节有关。研究表明,肿瘤的过度增殖导致组织缺血缺氧,引起癌细胞中缺氧诱导因子 1 和 2 的水平上调,激活核因子-κB 通路,核因子-κB 能够上调 CCL27 水平,促进调节性 T 细胞的免疫浸润,抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞的免疫杀伤作用,导致肿瘤免疫逃逸的发生^[11]。本研究结果显示,肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平高于肿瘤分

期 Ta/Tis 期、病理分级低级别患者,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CCL27 参与 NMIBC 的肿瘤进展。既往研究也表明,肺癌中 CCL27 水平上调能够结合细胞表面的趋化因子受体 10,激活癌细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖,导致肿瘤进展^[12]。另有学者报道,在乳腺癌中 CCL27 能够结合乳腺癌细胞表面趋化因子受体 10,激活细胞外调节激酶 1/2,上调基质金属蛋白酶 7 水平,引起癌细胞的侵袭和迁移能力增强^[13]。本研究结果显示,血清 CCL27 高水平是影响 NMIBC 患者预后的危险因素($P<0.05$),提示 CCL27 是新的评估 NMIBC 患者预后的标志物。有学者报道,CCL27 水平上调能够促进 NMIBC 肿瘤位环境中调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞的免疫浸润,导致辅助型 T 细胞 1 与辅助型 T 细胞 2 型比值降低,机体抗肿瘤免疫能力下降,增加肿瘤术后复发的风险^[14]。此外,有学者在 NMIBC 免疫治疗抵抗的患者中也证实 CCL27 水平升高,通过卡介苗联合阻断 CCL27 的联合治疗可增强机体的抗肿瘤免疫反应,改善卡介苗膀胱灌注治疗的疗效^[14]。因此,NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27 水平上调,与肿瘤分期、病理分级有关,增加膀胱癌肿瘤复发风险,对于 NMIBC 患者治疗方案的选择具有潜在的指导意义。LAMC2 作为细胞外基质糖蛋白参与构成层粘连蛋白,调控细胞黏附、转移和信号转导等生物学过程^[15]。研究表明,在口腔癌、胃癌等肿瘤中 LAMC2 水平上调,其能激活蛋白激酶 B/人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进肿瘤侵袭、转移,增加肿瘤复发和患者远期死亡风险^[16]。本研究结果显示,NMIBC 组 TURBT 术前血清 LAMC2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与既往学者在人类基因组图谱数据库中发现的结果一致^[17],该研究在 mRNA 水平证实膀胱癌组织中 LAMC2 水平上调,提示 LAMC2 参与 NMIBC 的肿瘤发生。NMIBC 中 LAMC2 水平受非编码 RNA 的调控。研究表明,膀胱癌中长链非编码 RNA HO-TAIR 水平显著升高,其能够增加膀胱癌细胞系 T24 中 LAMC2 mRNA 的稳定性,导致 LAMC2 蛋白水平

上调,促进癌细胞的上皮间质转化,诱导肿瘤侵袭和转移^[18]。本研究结果显示,肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 LAMC2 水平高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 LAMC2 促进 NMIBC 的肿瘤进展。有研究表明,LAMC28 能够磷酸化激活卵巢癌细胞中 p38 蛋白,促进 p38 由细胞质进入细胞核,上调癌基因 c-myc 和 CREB 水平,促进癌细胞增殖,抑制细胞凋亡^[19]。此外,肺癌中 LAMC2 水平升高还能促进肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的浸润,抑制 CD8⁺ T 细胞的杀伤活性,促进肿瘤免疫逃逸^[20]。本研究结果显示,LAMC2 高水平组患者 3 年 PFS 低于 LAMC2 低水平组,表明血清 LAMC2 是新的评估 NMIBC 患者预后的肿瘤标志物。分析其机制,LAMC2 水平上调能够降低 NMIBC 患者 TURBT 术后辅助膀胱灌注化疗的疗效,增加术后肿瘤复发和转移的风险,导致患者不良预后。研究表明,LAMC2 高水平能够上调癌细胞中 ATP 结合盒转运蛋白水平,促进癌细胞发生上皮间质转化,降低胰腺癌细胞对吉西他滨化疗的敏感性,而用小干扰 RNA 敲低 LAMC2 水平后,增强肿瘤对吉西他滨的敏感性和细胞凋亡的诱导作用^[21]。此外,有学者也证实,在卵巢癌中 LAMC2 能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,增强癌细胞对紫杉醇化疗的化疗耐药性^[22]。既往研究认为高龄、男性及吸烟史能够提高膀胱癌的发病率,但高龄、男性及吸烟史在对于膀胱癌术后复发及进展的方面研究仍不明确^[23]。但在本次研究中,分析可得高龄,性别及有无吸烟史并不是影响 NMIBC 患者术后复发的危险因素,考虑本研究样本量较少,研究结果可能存在一定的偏倚。本研究结果显示,肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别是影响 NMIBC 患者预后的危险因素($P < 0.05$),这与流行病学调查资料中关于 NMIBC 患者预后因素的分析结果相符^[24]。对于肿瘤分期 T1 期的 NMIBC 患者,肿瘤浸润上皮下结缔组织,该层有丰富的血管及淋巴管,癌细胞的浸润和转移风险较高,增加患者术后肿瘤复发的风险。此外,恶性肿瘤患者的预后往往与肿瘤病理分级密切相关,NMIBC 病理分级越高,说明膀胱癌细胞的分化程度越差,恶性程度较高,癌细胞容易脱落转移,造成术后癌细胞播散转移,患者预后及进展可能性也更高。而本研究中肿瘤病灶的数量、肿瘤最大径不是 NMIBC 患者预后的危险因素,这与既往的研究结果并不一致^[24],考虑与本研究为单中心回顾性分析,可能存在偏倚等有关。本研究结果显示,NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 联合对预后具有较高的评估价值,表明 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 联合检测能有效评估 NMIBC

患者的预后,指导临床诊治。对于 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平升高的患者,应进一步评估预后风险,规律行膀胱灌注化疗,并且在术后进行密切随访,以改善患者的临床预后。

综上所述,NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平与其预后有关。临床医生可参考 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 水平,对不同肿瘤进展风险的患者制订不同的随访方案,以改善患者的临床预后。本研究的不足是未能对 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 进行动态监测,二者在 NMIBC 患者的血清动态变化能否有助于评估肿瘤复发转移的情况,值得今后进行深入研究。此外,本研究未能对 NMIBC 患者 TURBT 术前血清 CCL27、LAMC2 作用的分子机制进行研究,未来可进一步进行基础实验研究,分析二者能否成为潜在的 NMIBC 治疗靶点。

参考文献

- [1] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer[J]. Eur Urol Oncol, 2022, 5(6): 628-639.
- [2] TEOH J Y, KAMAT A M, BLACK P C, et al. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer: a clinical perspective[J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(5): 280-294.
- [3] MERGIA T E, CATALAN O M, RAKHSHANI A, et al. Roles of CCR10/CCL27-CCL28 axis in tumour development: mechanisms, diagnostic and therapeutic approaches, and perspectives[J]. Expert Rev Mol Med, 2022, 24(5): 37-45.
- [4] LIU Y, XIAO A, ZHANG B. CCR10/CCL27 crosstalk regulates cell metastasis via PI3K-Akt signaling axis in non-small-cell lung cancer[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(11): 13135-13146.
- [5] TAGHDIRI M, NAEIMI S, FARDAEI M, et al. Two novel mutations in LAMC2 gene in Iranian families affected by junctional epidermolysis bullosa[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2022, 10(4): 597-601.
- [6] FU T, LIU J X, XIE J, et al. LAMC2 as a prognostic biomarker in human cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2022, 12(11): 6368-6372.
- [7] AHMADI H, DUDDALWAR V, DANESHMAND S. Diagnosis and staging of bladder cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(3): 531-541.
- [8] LAUKHTINA E, SHIM S R, MORI K, et al. Diagnostic accuracy of novel urinary biomarker tests in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(6): 927-942.
- [9] DAVILA M L, XU M, HUANG C, et al. CCL27 is a crucial regulator of immune homeostasis of the skin and mu-

cosal tissues[J]. *iScience*, 2022, 25(6):1044-1056.

[10] MARTINEZ-RODRIGUEZ M, MONTEAGUDO C. CCL27 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 13(2):113-132.

[11] KORBECKI J, KOJDER K, BARCZAK K, et al. Hypoxia alters the expression of CC chemokines and CC chemokine receptors in a tumor; a literature review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5647-5653.

[12] LI B, WEI C, ZHONG Y, et al. The CCL27-CCR10 axis contributes to promoting proliferation, migration, and invasion of lung squamous cell carcinoma[J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(3):349-357.

[13] LIN H Y, SUN S M, LU X F, et al. CCR10 activation stimulates the invasion and migration of breast cancer cells through the ERK1/2/MMP-7 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 51(1):124-130.

[14] ZHONG W, WANG B, YU H, et al. Serum CCL27 predicts the response to bacillus calmette-guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1776-1786.

[15] ERICE O, NARAYANAN S, FELIU I, et al. LAMC2 regulates key transcriptional and targetable effectors to support pancreatic cancer growth[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6):1137-1154.

[16] SHAN F, LIANG L, FENG C, et al. LAMC2 regulates proliferation, migration, and invasion mediated by the PI3K/AKT/mTOR pathway in oral [J]. *Oncol Res*, 2023, 31(4):481-493.

[17] YANG J L, WANG C, CAI J H, et al. Identification of GSN and LAMC2 as key prognostic genes of bladder cancer by integrated bioinformatics analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7):1809-1818.

[18] BERRONDO C, FLAX J, KUCHEROV V, et al. Expression of the long non-coding RNA HOTAIR correlates with disease progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):1472-1486.

[19] ZHANG D, GUO H, FENG W, et al. LAMC2 regulated by microRNA-125a-5p accelerates the progression of ovarian cancer via activating p38 MAPK signalling[J]. *Life Sci*, 2019, 232(5):1166-1178.

[20] LIU M, CAI R, WANG T, et al. LAMC2 promotes the proliferation of cancer cells and induce infiltration of macrophages in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17):1392-1406.

[21] OKADA Y, TAKAHASHI N, TAKAYAMA T, et al. LAMC2 promotes cancer progression and gemcitabine resistance through modulation of EMT and ATP-binding cassette transporters in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(4):546-556.

[22] QIU L, WANG J, CHEN M, et al. Exosomal microRNA-146a derived from mesenchymal stem cells increases the sensitivity of ovarian cancer cells to docetaxel and taxane via a LAMC2-mediated PI3K/Akt axis [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2):609-620.

[23] JUBBER I, ONG S, BUKAVINA L, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2):176-190.

[24] NIK AB KADIR M N, HAIRON S M, YAACOB N M, et al. Prognostic factors for bladder cancer patients in malaysia: a population-based study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5):3029-3037.

(收稿日期:2024-11-12 修回日期:2025-02-25)

(上接第 1681 页)

CK-MB、sTREM-1 和 PCT 水平在新生儿感染性肺炎病情及感染类型评估中的价值[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2023, 57(4):436-440.

[15] WU Y, ZHANG W, GUNST S J. S100A4 is secreted by airway smooth muscle tissues and activates inflammatory signaling pathways via receptors for advanced glycation end products[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(1):L185-L195.

[16] SOUTHERN B D, LI H, MAO H, et al. A novel mechanoeffector role of fibroblast S100A4 in myofibroblast transdifferentiation and fibrosis[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(1):105530.

[17] KAGIMOTO A, TSUTANI Y, KUSHITANI K, et al. Serum S100 calcium-binding protein A4 as a novel predictive marker of acute exacerbation of interstitial pneumonia after surgery for lung cancer[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):186.

[18] SOHAIL A, WAQAS F H, BRAUBACH P, et al. Differential transcriptomic host responses in the early phase of viral and bacterial infections in human lung tissue explants ex vivo[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1):369.

[19] LI Z, LI Y, LIU S, et al. Extracellular S100A4 as a key player in fibrotic diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11):5973-5983.

[20] 陈旋, 熊旭东. RAGE 及其配体钙粒蛋白 S100A12 在急性肺损伤中研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(11):867-869.

[21] QIAN W, XIA S, YANG X, et al. Complex involvement of the extracellular matrix, immune effect, and lipid metabolism in the development of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 8(1):800747.

[22] 周晓莲, 舒泸莹, 刘丹, 等. 血清钙结合蛋白 S100A12 在成人社区获得性肺炎患者中的诊断和预后价值[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(23):3031-3035.

[23] 刘媛媛, 朱余德, 袁伯稳. 血清 S100 钙结合蛋白 A12 水平联合小儿危重病例评分评估重症肺炎患儿预后价值研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(5):388-390.

(收稿日期:2024-12-12 修回日期:2025-03-22)