

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.02.017

引用格式:姚汝铖,胡军,郑军.胰腺导管腺癌患者 KLK11 的表达水平及患者生存的影响因素分析[J].巴楚医学,2024,7(2):92-97.

胰腺导管腺癌患者 KLK11 的表达水平 及患者生存的影响因素分析

姚汝铖 胡军 郑军

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]肝胆胰外科,湖北宜昌 443003)

摘要: **目的:**探讨胰腺导管腺癌患者肿瘤组织中组织激肽释放酶 11(KLK11)的表达水平及临床意义。**方法:**选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月在宜昌市中心人民医院接受根治性胰十二指肠切除术的 152 例胰腺导管腺癌患者,收集所有纳入患者的临床资料,分析 KLK11 低表达($n=65$)和高表达($n=87$)的免疫组化结果及其对患者生存的影响,并进一步通过 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析探讨影响胰腺导管腺癌患者生存的独立影响因素。**结果:**免疫组化结果显示,胰腺导管腺癌组织中存在 KLK11 低表达及高表达;KLK11 高表达组患者的生存率明显低于 KLK11 低表达组患者($P=0.003$);肿瘤中-低分化($HR=3.447,95\%CI:1.542,7.707$)、肿瘤 >3.0 cm($HR=4.452,95\%CI:2.094,9.465$)、TNM 分期为 II 期($HR=14.840,95\%CI:5.284,41.680$)/III 期($HR=27.880,95\%CI:9.419,82.550$)、有门静脉侵犯($HR=4.929,95\%CI:1.395,17.421$)及 KLK11 高表达($HR=6.007,95\%CI:2.270,15.895$)均是影响胰腺导管腺癌患者术后生存的独立危险因素(均 $P<0.05$)。**结论:**肿瘤中-低分化、肿瘤 >3.0 cm、TNM 分期为 II 期/III 期、有门静脉侵犯及 KLK11 高表达是影响胰腺导管腺癌患者术后生存的独立危险因素。

关键词: 胰腺导管腺癌; 胰腺癌; 组织激肽释放酶 11; 生存

中图分类号: R735.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)02-0092-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Analysis of KLK11 Expression Level and Influencing Factors of Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Yao Rucheng Hu Jun Zheng Jun

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Objective: To investigate the expression level and clinical significance of kallikrein 11 (KLK11) in tumor tissue of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Methods:** A total of 152 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent radical pancreatoduodenectomy at Yichang Central People's Hospital from January 2018 to December 2022 were selected. The clinical data of all included patients were collected, and the immunohistochemical results of low expression ($n=65$) and high expression ($n=87$) of KLK11 were analyzed, as well as their impact on the survival of patients. Furthermore, univariate and multivariate analyses were conducted using the Cox proportional hazards model to explore the independent

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(No: WJ2021M067, WJ2021M065);宜昌市医疗卫生研究项目(No: A21-2-024, A22-2-015, A22-2-008)

作者简介:姚汝铖,男,博士,主治医师,研究方向为肝癌、胰腺癌。E-mail: 12599309@qq.com

通信作者:郑军,男,硕士,教授、主任医师,主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究。E-mail: zhengjun1995@163.com

influencing factors affecting the survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Results:** Immunohistochemical results showed that there were low and high expressions of KLK11 in pancreatic ductal adenocarcinoma tissues. The survival rate of patients with high KLK11 expression was significantly lower than that of patients with low KLK11 expression ($P = 0.003$). Moderate-to-poor tumor differentiation ($HR = 3.447$, $95\%CI: 1.542, 7.707$), tumor size >3.0 cm ($HR = 4.452$, $95\%CI: 2.094, 9.465$), TNM stage II ($HR = 14.840$, $95\%CI: 5.284, 41.680$) / III ($HR = 27.880$, $95\%CI: 9.419, 82.550$), portal vein invasion ($HR = 4.929$, $95\%CI: 1.395, 17.421$), and high KLK11 expression ($HR = 6.007$, $95\%CI: 2.270, 15.895$) were independent risk factors affecting the survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after surgery (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Moderate-to-poor tumor differentiation, tumor size >3.0 cm, TNM stage II/III, portal vein invasion, and high KLK11 expression are independent risk factors affecting the survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after surgery.

Keywords pancreatic ductal adenocarcinoma; pancreatic cancer; kallikrein 11 (KLK11); survival

胰腺癌是一种起病隐匿且恶性程度较高的消化系统肿瘤,在美国是癌症相关性死亡的第四大病因,在中国是第六大致死病因^[1-2]。胰腺癌患者即使经过根治性手术治疗,其五年生存率仍然不到 20%^[3]。因此,迫切需要寻找新的有效治疗分子靶点和肿瘤标志物,以早期诊断胰腺癌。

研究发现,组织激肽释放酶(kallikrein, KLK)作为分泌型的丝氨酸蛋白酶,参与调节心血管系统、皮肤更新和牙齿发育等多种生理和病理功能^[4]。近年来,KLKs 家族在肿瘤微环境中的作用受到了广泛关注^[5],异常表达的 KLKs,参与多种肿瘤的发生发展,有望成为诊断及预测相关癌症患者预后的生物标志物^[6-7]。KLK11 在多种癌症组织中高表达,与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关^[8-9],能够降解细胞外基质蛋白、细胞因子和生长因子等,因严重影响肿瘤患者的预后而成为治疗靶点的潜在候选者^[10]。然而 KLK11 在胰腺导管腺癌组织中的表达及意义尚不清楚,本研究通过探讨胰腺导管腺癌患者 KLK11 的表达情况及患者生存的影响因素分析,旨在为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月在宜昌市中心人民医院行根治性胰十二指肠切除术,且术后经组织病理学诊断为胰腺导管腺癌的 152 例患者,根据 KLK11 表达情况分为 KLK11 低表达组($n = 65$)和 KLK11 高表达组($n = 87$)。本研究已通过我院医学伦理委员会批准(No:2021-086-01)。

纳入标准:①所有患者均行根治性胰十二指肠切除术,且术后病理证实为胰腺导管腺癌并达到 R0 切

除;②术前未行放化疗及其他任何抗肿瘤治疗;③未发生远处转移或合并其他肿瘤。排除标准:术后病理诊断为非胰腺癌或胰腺癌未达到根治性切除。

1.2 资料收集

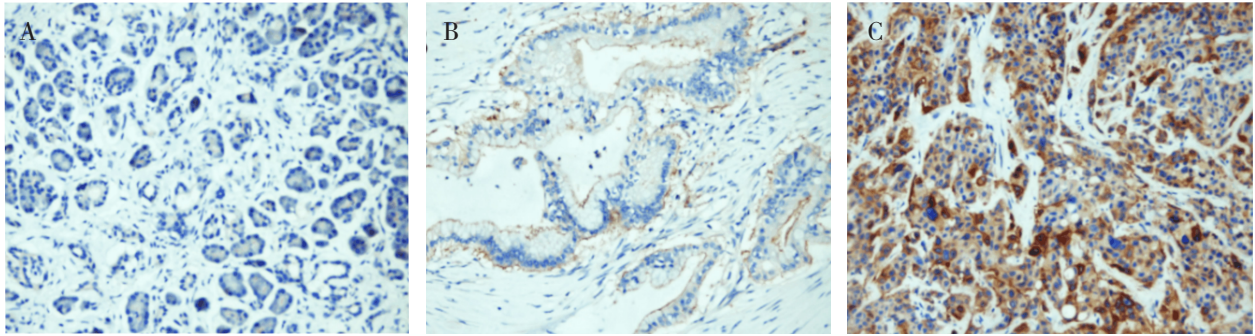
在医院电子病历系统中收集所有纳入患者的一般临床资料,包括患者年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移情况、微神经侵犯、门静脉侵犯等情况。每 3 个月对纳入的患者进行一次术后随访,随访主要关注患者的生存状况和是否有病情复发。在本研究中,生存时间被定义为从手术到患者死亡的时间。数据收集截止于 2023 年 2 月,最长随访期限为 5 年。

1.3 免疫组化检测 KLK11 的表达水平

采用免疫组化检测 KLK11 在胰腺导管腺癌患者中的表达水平,兔多克隆抗体 KLK11、山羊抗兔二抗抗体购自武汉三鹰生物,两步法免疫组化试剂盒购自武汉赛维尔生物。免疫组化评分基于国际标准评分规则进行,即总评分=染色强度评分+阳性细胞百分比评分。染色强度评分:无显色评 0 分;浅黄色评 1 分;棕黄色评 2 分;深褐色评 3 分。阳性细胞百分比评分:阳性细胞少于 5%的样本评 0 分;5%~35%的评 1 分;36%~65%的评 2 分;超过 66%的评 3 分。总分 4 分及以上的样本被划分为高表达组,而总分低于 4 分的归为低表达组(见图 1)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 生存曲线分析 KLK11 表达与患者生存的关系。应用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析,探索影响胰腺导管腺癌患者生存的独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



注:A:正常胰腺组织中 KLK11 呈阴性表达; B:胰腺导管腺癌患者癌组织中 KLK11 低表达; C:胰腺导管腺癌患者癌组织中 KLK11 高表达

图 1 胰腺组织中 KLK11 的免疫组化结果(×200)

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

将所有纳入患者分为 KLK11 低表达组($n = 65$)和 KLK11 高表达组($n = 87$),KLK11 低表达组中男性占 67.69%,肿瘤分化程度均为中-低分化;KLK11 高表达组中男性占 67.82%,87.36%为高分化。两组患者的肿瘤分化程度、肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移及微神经侵犯方面对比均有统计学差异(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较[n(%)]

项目	KLK11		χ^2	P	
	低表达 ($n = 65$)	高表达 ($n = 87$)			
年龄	<60 岁	32(49.23)	0.158	0.691	
	≥60 岁	33(50.77)			47(54.02)
性别	男	44(67.69)	<0.001	0.987	
	女	21(32.31)			28(32.18)
肿瘤分化程度	高	0(0.00)	113.563	<0.001	
	中-低	65(100.00)			11(12.64)
肿瘤大小 (cm)	≤3.0	12(18.46)	59.850	<0.001	
	>3.0	53(81.54)			16(18.39)
TNM 分期	I 期	11(16.92)	20.050	<0.001	
	II 期	24(36.92)			39(44.83)
	III 期	30(46.16)			13(14.94)
淋巴结转移	阳性	44(67.69)	18.816	<0.001	
	阴性	21(32.31)			59(67.82)
微神经侵犯	无	34(52.31)	5.034	0.025	
	有	31(47.69)			26(29.89)
门静脉侵犯	无	35(53.85)	<0.001	0.983	
	有	30(46.15)			40(45.98)

注:KLK:组织激肽释放酶

2.2 KLK11 表达水平与胰腺导管腺癌患者生存的关系

生存曲线分析结果显示,KLK11 高表达组患者的生存时间明显短于 KLK11 低表达组($P = 0.003$)。其中,KLK11 高表达组第 1、2、3 年生存率分别为 93.8%、51.5%、29.5%,中位生存时间为 2.13 年(95%CI:1.701,2.559),KLK11 低表达组第 1、2、3 年生存率分别为 96.6%、77.8%、49.7%,中位生存时间为 2.92 年(95%CI:2.406,3.434),见图 2。

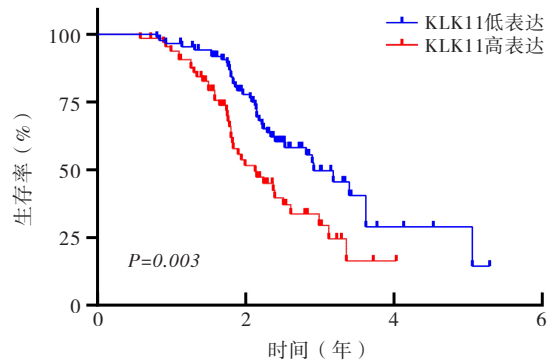


图 2 不同 KLK11 表达水平的胰腺导管腺癌患者的生存曲线

2.3 影响胰腺导管腺癌患者生存的危险因素分析

我们通过单因素和多因素 Cox 回归模型评估多个潜在危险因素。通过调整年龄、性别、分化程度、肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移状态、微神经侵犯和门静脉侵犯等潜在混杂因素后,发现肿瘤中-低分化($HR = 3.447, 95\%CI: 1.542, 7.707$)、肿瘤 >3.0 cm($HR = 4.452, 95\%CI: 2.094, 9.465$)、TNM 分期为 II 期($HR = 14.840, 95\%CI: 5.284, 41.680$)/III 期($HR = 27.880, 95\%CI: 9.419, 82.550$)、有门静脉侵犯($HR = 4.929, 95\%CI: 1.395, 17.421$)及 KLK11 高表达($HR = 6.007, 95\%CI: 2.27, 15.895$)均是影响胰腺导管腺癌患者生存的独立危险因素,均 $P < 0.05$,见表 2。

表 2 影响胰腺导管腺癌患者生存的危险因素分析

因素	单因素分析		多因素分析		
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	
年龄 \geq 60 岁	0.942(0.598~1.484)	0.796	—	—	
女性	1.071(0.662~1.731)	0.780	—	—	
中低分化程度	2.060(1.291~3.286)	0.002	3.447(1.542~7.707)	0.003	
肿瘤 $>$ 3.0 cm	4.817(2.983~7.779)	$<$ 0.001	4.452(2.094~9.465)	$<$ 0.001	
TNM 分期	II 期	12.158(4.960~29.780)	$<$ 0.001	14.840(5.284~41.680)	$<$ 0.001
	III 期	30.100(11.860~76.400)	$<$ 0.001	27.880(9.419~82.550)	$<$ 0.001
淋巴结转移阳性	4.723(2.834~7.872)	$<$ 0.001	0.772(0.415~1.437)	0.414	
有微神经侵犯	2.481(1.555~3.957)	$<$ 0.001	1.446(0.831~2.534)	0.192	
有门静脉侵犯	0.787(0.496~1.249)	0.310	4.929(1.395~17.421)	0.041	
KLK11 高表达	1.951(1.237~3.078)	0.004	6.007(2.270~15.895)	$<$ 0.001	

注:KLK:组织激肽释放酶

3 讨论

本研究发现,胰腺导管腺癌患者的癌组织中呈现 KLK11 高表达及低表达,两组患者的肿瘤分化程度、肿瘤大小、TNM 分期、微神经侵犯及淋巴结转移方面有明显差异。KLK11 在高分化的胰腺导管腺癌组织中表达水平较低,在中-低分化的胰腺导管腺癌组织表达水平较高,由此得出,KLK11 的表达量与临床病理特征的变化具有高度相关性。

KLK11 蛋白在各种细胞和生理过程中起着至关重要的作用,并在肿瘤进展中扮演着两种不同的角色:癌基因或抑癌基因^[11]。研究表明,某些癌组织中存在高水平表达的 KLK11,并且严重影响着肿瘤患者的生存预后,例如胆管癌^[12]、乳腺癌^[13]及侵袭性卵巢癌^[14],这些患者癌组织中的 KLK11 表达水平普遍高于正常癌旁组织,并且较高表达 KLK11 水平的肿瘤患者无病生存期更短。同时,在晚期非小细胞肺癌患者中也发现了 KLK11 表达水平的增加,其表达量与肿瘤的恶性程度呈正相关。这些研究表明,KLK11 高表达与肿瘤进展及患者的预后不良相关,这与我们的研究结果一致,KLK11 高表达组患者的生存时间明显短于 KLK11 低表达组患者。然而,一些肿瘤组织中可能因信号通路失调导致 KLK11 表达下降,例如食管癌^[15]、头颈部肿瘤^[9]、黑色素瘤^[16]、子宫内膜癌^[17]和胃腺癌^[18]等。

本研究发现 KLK11 高表达组患者的生存率明显下降,继续探讨影响胰腺导管腺癌患者术后生存的独立危险因素,应用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析。结果发现,肿瘤中-低分化、肿瘤 $>$

3.0 cm、TNM 分期为 II 期/III 期、有门静脉侵犯及 KLK11 高表达均是影响患者术后生存的独立危险因素。肿瘤的分化程度往往会导致肿瘤细胞生物学行为的改变^[19],低分化的肿瘤细胞形态异常,生长迅速并且侵袭性强,相对于高分化肿瘤,对治疗的响应性较差,更易于发生远处转移^[20]。这一现象与本研究结果一致,肿瘤中-低分化是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素之一,中-低分化的胰腺癌患者生存时间更短。而肿瘤大小是反应肿瘤负担的另一个重要指标^[21]。肿瘤直径超过 3.0 cm 通常意味着肿瘤已经在体内生长了相对较长的时间,有更多的机会发生局部侵犯和远处转移^[22]。较大的肿瘤可能已经影响到胰腺周围重要的血管或其他器官,这不仅增加了手术的难度和风险,同时也可能意味着更高的复发率和更低的生存率。本研究中肿瘤大于 3 cm 患者生存时间明显降低。TNM 分期处于 II 期和 III 期的胰腺癌患者不仅肿瘤较大,而且可能存在淋巴结转移^[23]。因此,该阶段的胰腺癌患者相比于 I 期,预后更差。此外,本研究提示,门静脉侵犯的患者往往生存率更低。从解剖学角度分析,胰腺癌侵犯门静脉意味着肿瘤的生长已经进展到重要的血管结构,这不仅增加了手术的难度和风险,也增加了胰腺癌早期发生血行转移的可能^[24],从而与较差的预后和更短的生存时间密切相关。

众所周知,肿瘤的早期转移和高度侵袭能力严重影响着恶性肿瘤患者的生存预后^[25],周围组织的侵袭和基底膜的退化是癌症进展和转移的关键特征^[26]。研究表明^[27],KLK11 过表达可能增加了胆管癌细胞降解细胞外层粘蛋白的能力,从而导致转移相

关基因表达升高;此外,敲除 KLK11 内源性基因会导致细胞迁移和侵袭特性显著下降,这表明 KLK11 可能是一种促进肿瘤侵袭的蛋白酶。这一机制可能解释了为什么胰腺癌中 KLK11 高水平表达与淋巴结转移和 TNM 临床分期相关。目前大部分研究聚焦在 KLKs 作为肿瘤生物标志物在临床应用中的前景, KLK11 成为肿瘤治疗的潜在新靶点^[28]。研究发现^[29],抑制 KLK11 的表达,能够增加结肠癌患者对化疗的敏感性,为后期新的治疗方案奠定了基础。药物靶点研究发现^[30], KLKs 已经成为了药物干预的新靶点,在多种肿瘤类型研究中明显发挥抗肿瘤效应。目前发现了许多高亲和力的特异性抑制剂,例如 FE999024 能够明显抑制乳腺癌肿瘤肺转移的侵袭能力^[31]。向日葵胰蛋白酶抑制剂 (sunflower trypsin inhibitor, SFTI-1) 可显著抑制 KLK4、KLK7、KLK14 的活性,从而抑制前列腺癌细胞的增殖^[32]。随着 KLK 抑制剂研究的深入,研究者开始设计针对 KLK 蛋白酶的活性探针,从而抑制 KLK 的活性。DKFZ-251 是基于 KLK 抑制剂衍生的活性探针,可有效抑制 KLK 的活性^[33]。另一种抑制剂 KLK13-ABP,是为 DKFZ-251 加入 1-炔基部分,能有效抑制 KLK2、KLK3 和 KLK14 蛋白酶的活性^[34]。尽管目前 KLK 相关的蛋白抑制剂仍然在研究中,但是其作为药物靶点具有巨大的前景^[35]。KLK11 作为一种分泌蛋白,可通过分离患者血浆,检测其表达含量及浓度^[6],未来期待有前瞻性试验进一步研究,探讨 KLK11 在胰腺癌患者中的分子靶向治疗。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究中胰腺导管腺癌患者术后生存分析是基于单中心的回顾性研究,且样本量不足,不可避免存在选择偏倚;其次,胰腺癌患者术后的放化疗等新辅助治疗未纳入回归分析。综上所述,肿瘤中低分化、肿瘤 > 3.0 cm、TNM 分期为 II 期/III 期、有门静脉侵犯及 KLK11 高表达均是影响胰腺导管腺癌患者术后生存的独立危险因素。

参考文献:

- [1] Halbrook C J, Lyssiotis C A, Pasca di Magliano M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1729-1754.
- [2] Duan H Y, Li L, He S M. Advances and prospects in the treatment of pancreatic cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3973-3988.
- [3] Tao J X, Yang G, Zhou W C, et al. Targeting hypoxic tumor microenvironment in pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 1-25.
- [4] Prassas I, Eissa A, Poda G, et al. Unleashing the therapeutic potential of human kallikrein-related serine proteases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(3): 183-202.
- [5] Zhou S Q, Liu S Y, Tian G, et al. KLK5 is associated with the radioresistance, aggression, and progression of cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(1): 138-147.
- [6] Riedel M, Bronger H, Magdolen V, et al. The prognostic and diagnostic potential of kallikrein-related peptidases in ovarian cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(6): 535-545.
- [7] Candido J B, Maiques O, Boxberg M, et al. Kallikrein-related peptidase 6 is associated with the tumour microenvironment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 3969.
- [8] Li X L, Bi H L, Yuan T J, et al. Diagnostic and prognostic values of KLK11 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9423-9428.
- [9] Zhao R M, Wang S Y, Liu J S, et al. KLK11 acts as a tumor-inhibitor in laryngeal squamous cell carcinoma through the inactivation of Akt/Wnt/ β -catenin signaling[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53(1): 85-96.
- [10] 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.
- [11] Xiang F Y, Wang Y Q, Cao C Y, et al. The role of kallikrein 7 in tumorigenesis[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(15): 2617-2631.
- [12] Siriphak S, Chanakankun R, Proungvitaya T, et al. Kallikrein-11, in association with coiled-coil domain containing 25, as a potential prognostic marker for cholangiocarcinoma with lymph node metastasis[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3105.
- [13] Ozturk T, Kain E Z, Tuzuner M B, et al. Kallikrein 11 down-regulation in breast carcinoma: correlation with prognostic parameters[J]. *In Vivo*, 2021, 35(6): 3233-3243.
- [14] Mukama T, Fortner R T, Katzke V, et al. Prospective evaluation of 92 serum protein biomarkers for early detection of ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(9): 1301-1309.
- [15] He X, Meng F, Qin L Y, et al. KLK11 suppresses cellular proliferation via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(10): 2264-2277.
- [16] Liu Y Y, Gong W W, Preis S, et al. A pair of prognos-

- tic biomarkers in triple-negative breast cancer: KLK10 and KLK11 mRNA expression[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10): 1517.
- [17] Dorn J, Bayani J, Yousef G M, et al. Clinical utility of kallikrein-related peptidases (KLK) in urogenital malignancies[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 408-422.
- [18] Ding Y, Wang Z H, Chen C, et al. MiR-1304 targets KLK11 to regulate gastric cancer cell proliferation through the mTOR signaling pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2023; bgad077.
- [19] Fulghieri P, Stivala L A, Sottile V. Modulating cell differentiation in cancer models[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(4): 1803-1816.
- [20] Liu Y P, Zheng C C, Huang Y N, et al. Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment[J]. *MedComm (2020)*, 2021, 2(3): 315-340.
- [21] Zhang Q, Li B S, Zhang S Y, et al. Prognostic impact of tumor size on patients with metastatic colorectal cancer: a large SEER-based retrospective cohort study[J]. *Updates Surg*, 2023, 75(5): 1135-1147.
- [22] Alese O B, Zhou W, Jiang R J, et al. Predictive and prognostic effects of primary tumor size on colorectal cancer survival[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 728076.
- [23] Liang Y X, Cui J L, Ding F H, et al. A new staging system for postoperative prognostication in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *iScience*, 2023, 26(9): 107589.
- [24] Zhou L, Wang J, Zhang X X, et al. Prognostic value of preoperative NLR and vascular reconstructive technology in patients with pancreatic cancer of portal system invasion: a real world study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 682928.
- [25] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment; from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [26] Yang J, Liu Y, Liu S. The role of epithelial-mesenchymal transition and autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma invasion[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 506.
- [27] Stuardo-Parada A, López-Muñoz R, Villarroel-Espindola F, et al. Minireview: functional roles of tissue kallikrein, kinins, and kallikrein-related peptidases in lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(8): 224.
- [28] Carino A, Graziosi L, Marchianò S, et al. Analysis of gastric cancer transcriptome allows the identification of histotype specific molecular signatures with prognostic potential[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 663771.
- [29] Xu Z B, Chi P, Pan J, et al. Knockdown of KLK11 inhibits cell proliferation and increases oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 2855-2860.
- [30] Goettig P, Magdolen V, Brandstetter H. Natural and synthetic inhibitors of kallikrein-related peptidases (KLKs)[J]. *Biochimie*, 2010, 92(11): 1546-1567.
- [31] Wolf W C, Evans D M, Chao L, et al. A synthetic tissue kallikrein inhibitor suppresses cancer cell invasiveness[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(5): 1797-1805.
- [32] Shariff L, Zhu Y N, Cowper B, et al. Sunflower trypsin inhibitor (SFTI-1) analogues of synthetic and biological origin via N→S acyl transfer: potential inhibitors of human Kallikrein-5 (KLK5)[J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(42): 7675-7680.
- [33] 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.
- [34] Lee K Y, Chau C H, Price D K, et al. Drugging the undruggable: activity-based protein profiling offers opportunities for targeting the KLK activome[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 136-138.
- [35] Sotiropoulou G, Zingkou E, Pampalakis G. Novel specific activity-based probes validate KLK proteases as druggable targets[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 401-403.

[收稿日期 2023-11-21]