

• 论 著 •

结直肠癌组织 KRT15、KRT18 蛋白表达与临床病理特征和预后的关系分析*

孟俊宏¹, 高明悦¹, 龚程¹, 张小雅¹, 石文杰², 刘杜先^{1△}

南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院:1. 病理科;2. 胃肠治疗中心, 江苏南京 210003

摘要:目的 探讨结直肠癌组织中角蛋白 15(KRT15)、角蛋白 18(KRT18)蛋白表达与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月该院收治的 97 例行手术治疗的结直肠癌患者作为研究对象。采用免疫组化法检测结直肠癌组织和癌旁组织中 KRT15、KRT18 蛋白表达, 比较不同临床病理特征结直肠癌患者 KRT15、KRT18 蛋白表达的差异。结直肠癌患者出院后随访 3 年, 统计其随访期间总生存期(OS)情况, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验分析不同 KRT15、KRT18 蛋白表达的结直肠癌患者 OS 率差异, 单因素和多因素 COX 风险比例回归分析影响结直肠癌患者预后的因素。结果 结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。低分化、TNM III 期、有神经侵犯、术前癌胚抗原(CEA) ≥ 5 ng/mL 的结直肠癌患者癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率高于中、高分化、TNM I ~ II 期、无神经侵犯、术前 CEA < 5 ng/mL 的结直肠癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。KRT15、KRT18 蛋白阳性表达的结直肠癌患者 3 年 OS 率依次为 64.29%、60.00%, 低于 KRT15、KRT18 蛋白阴性表达的结直肠癌患者 3 年 OS 率(依次为 83.64%、85.96%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.497, 7.987, P < 0.05$)。多因素 COX 风险比例回归分析结果显示, TNM III 期、KRT15 蛋白阳性表达、KRT18 蛋白阳性表达是影响结直肠癌患者生存的危险因素($P < 0.05$)。结论 结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白表达可为结直肠癌患者预后评估提供参考。

关键词: 结直肠癌; 临床病理特征; 预后; 角蛋白 15; 角蛋白 18

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.010

中图法分类号:R735.34

文章编号:1673-4130(2024)04-0435-06

文献标志码:A

Analysis of the relationship between KRT15 and KRT18 protein expression and clinicopathological features and prognosis in colorectal cancer tissue*

MENG Junhong¹, GAO Mingyue¹, GONG Cheng¹, ZHANG Xiaoya¹, SHI Wenjie², LIU Duxian^{1△}

1. Department of Pathology; 2. Gastrointestinal Treatment Center, Nanjing Hospital

Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing

Second Hospital, Nanjing, Jiangsu 210003, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression of keratin 15 (KRT15) and keratin 18 (KRT18) proteins in colorectal cancer tissue and their clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 97 patients with colorectal cancer who underwent surgical treatment in a hospital from June 2018 to June 2019 were selected as the study objects. Immunohistochemistry was used to detect the expression of KRT15 and KRT18 protein in colorectal cancer tissues and adjacent tissues, and the differences of KRT15 and KRT18 protein expression in colorectal cancer patients with different clinicopathological features were compared. The patients with colorectal cancer were followed up for 3 years after discharge, and their overall survival (OS) during the follow-up period was analyzed. Kaplan-Meier survival curve and Log-rank test were used to analyze the difference in OS rate among colorectal cancer patients with different KRT15 and KRT18 protein expression. Univariate and multivariate COX proportional regression analysis was performed to analyze the factors affecting the prognosis of patients with colorectal cancer. **Results** The positive expression rates of KRT15 and KRT18 protein in colorectal cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rates of KRT15 and

* 基金项目: 南京市医学科技发展项目(YKK18012)。

作者简介: 孟俊宏, 女, 技师, 主要从事病理学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: ldx849756917@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240110.0920.002.html>(2024-01-11)

KRT18 protein in colorectal cancer tissues of patients with low differentiation, TNM III stage, perineural invasion and preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) level ≥ 5 ng/mL were higher than those of patients with medium-high differentiation, TNM I–II stage, without perineural invasion and preoperative CEA level < 5 ng/mL, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year OS rates of colorectal cancer patients with positive expression of KRT15 and KRT18 protein were 64.29% and 60.00% respectively, which were lower than those of patients with negative expression of KRT15 and KRT18 protein (83.64% and 85.96% respectively), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.497, 7.987, P < 0.05$). Multivariate COX proportional regression analysis showed that TNM stage III, positive expression of KRT15 protein and positive expression of KRT18 protein were risk factors affecting the survival of patients with colorectal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of KRT15 and KRT18 protein in colorectal cancer tissues can provide reference for prognosis assessment of patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; clinicopathological features; prognosis; keratin 15; keratin 18

结直肠癌是我国常见的高病死率、易复发、易转移的恶性消化系统肿瘤,随着膳食结构的改变和人们生活水平的提高,结直肠癌患病率不断增加,尽管近年来结直肠癌诊疗技术取得了显著的提升,患者生存率有所提高,但是由于我国结直肠癌早期诊断率低,生存率依然低于其他一些国家^[1]。临床多通过 TNM 分期、分化程度、转移状态等病理特征评估结直肠癌患者预后,但即便是处于同一分期的患者预后也存在一定差异。因此,寻找新的生物标志物有望对相同分期结直肠癌患者预后做出更准确的判断,指导其后续系统性治疗^[2]。角蛋白 15(KRT15)蛋白是一种表皮细胞的结构蛋白,属于角蛋白家族中的 I 型角蛋白,有助于维持细胞质稳定和损伤后的上皮再生,有研究显示,KRT15 蛋白可促进结直肠癌细胞的迁移和入侵^[3]。角蛋白 18(KRT18)蛋白是一种 I 型中间丝蛋白,有研究显示,可通过抑制 KRT18 蛋白/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路抑制结肠癌的进展^[4]。本研究旨在探讨结直肠癌组织 KRT15、KRT18 蛋白表达与临床病理特征和预后的关系,以期为临床预后分析提供新的生物标志物。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月本院收治的 97 例行手术治疗的结直肠癌患者作为研究对象,男 52 例、女 45 例。研究对象按年龄均值分层:年龄 ≥ 65 岁 50 例,年龄 < 65 岁 47 例;病理类型:腺癌 71 例,黏液腺癌 26 例;分化程度:低分化 53 例,中分化 30 例,高分化 14 例;TNM 分期:Ⅰ期 27 例,Ⅱ期 40 例,Ⅲ期 30 例;肿瘤最大径: > 5 cm 46 例, ≤ 5 cm 51 例;术前癌胚抗原(CEA) ≥ 5 ng/mL 33 例,CEA < 5 ng/mL 64 例;神经侵犯:有神经侵犯 26 例,无神经侵犯 71 例。纳入标准:(1)经术后病理证实为结直肠癌;(2)TNM 分期 I ~ III 期;(3)具备手术指征,手术均由同一组医师操作完成;(4)术前未接受任何新辅助放化疗;(5)临床资料完整;(6)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)接受保守治疗;(3)既往有腹部手术史或反复住院。本

研究已经获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 癌组织和癌旁组织样本收集 取手术切除的新鲜癌组织和癌旁组织(距离癌组织 5 cm 以上)置于 4 °C 固定液中固定 3~6 h,无水乙醇梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片机切成 4 μ m 切片。

1.2.2 免疫组化法检测 KRT15、KRT18 蛋白表达 将 4 μ m 切片常规脱蜡和复水,10 mmol/L 柠檬酸钠缓冲液孵育 10 min,微波 20 min。0.3% H_2O_2 处理抑制内源性过氧化物酶活性,5%脱脂奶粉孵育阻断非特异性结合。PBS 冲洗两次,每次 5 min,加入一抗细胞 KRT15 多克隆抗体(1:1 000 稀释,美国 Invitrogen 公司)、KRT18 抗体(1:250 稀释,美国 Abcam 公司)4 °C 孵育过夜,加入靶向 IgG 分子的重链和轻链二抗山羊抗兔 IgG(1:400 稀释,美国 Invitrogen 公司)孵育 90 min。ABC 溶液孵育 30 min,3,3'-二氨基联苯胺染色 5 min,苏木精反染色,切片经梯度酒精脱水干燥,二甲苯透明,中性树胶密封。显微镜下观察,以磷酸盐缓冲生理盐水代替一抗作为阴性对照,以细胞质或者细胞核中出现棕色或者黄色即为阳性。

1.3 观察指标 所有患者出院后均定期接受电话随访和门诊复查(结肠镜检查、胸、腹部和盆腔增强 CT、血常规、生化及肿瘤标志物检测),术后第 1~2 年每 3 个月随访 1 次,术后第 3 年每 6 个月随访 1 次,共随访 3 年,统计 3 年总生存期(OS)情况。OS 为病理确诊至死亡或随访截止时间。3 年 OS 率 = 随访 3 年结肠癌患者的生存例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.00 进行数据分析,KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率等计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验分析不同 KRT15、KRT18 蛋白表达的结直肠癌患者 3 年 OS 率的差异,单因素和多因素 COX 风险比例回归分析影响结直肠癌生存的因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织和癌旁组织 KRT15、KRT18 蛋白

阳性表达率比较 免疫组化检测结果显示 KRT15、KRT18 蛋白主要在细胞质中表达,结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白染色以淡棕色或深棕色为主,癌旁组织中 KRT15、KRT18 蛋白染色未见黄染,见图 1、2。结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床病理特征结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率比较 低分化、TNMⅢ期、有神经侵犯、术前 CEA ≥ 5 ng/mL 的结直肠癌患者癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率高于中、高分化、TNM I ~ II 期、无神经侵犯、术前 CEA < 5

ng/mL 的结直肠癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄、性别、病理类型、肿瘤最大径的结直肠癌患者癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 结直肠癌组织和癌旁组织 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率比较[n(%)]

项目	n	KRT15 蛋白阳性表达率	KRT18 蛋白阳性表达率
结直肠癌组织	97	42(43.30)	40(41.24)
癌旁组织	97	9(9.28)	10(10.31)
χ^2		28.968	24.250
P		<0.001	<0.001

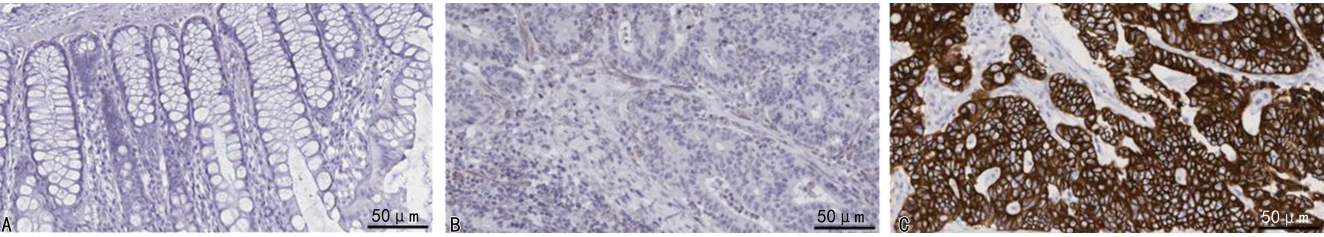


图 1 结直肠癌组织及癌旁组织 KRT15 蛋白免疫组化染色(×40)

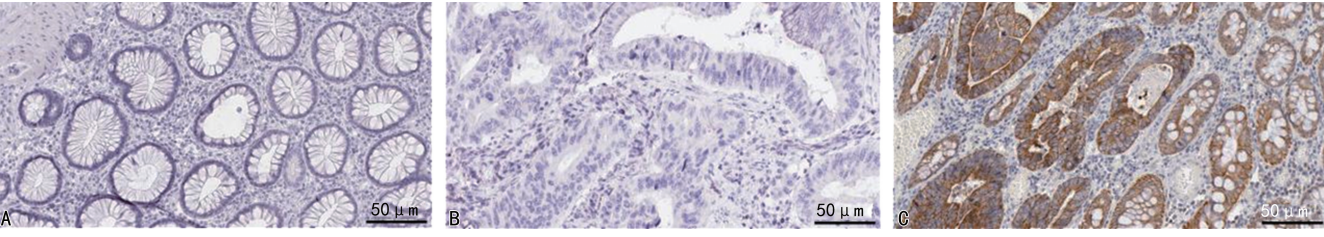


图 2 结直肠癌组织及癌旁组织 KRT18 蛋白免疫组化染色(×40)

表 2 不同临床病理特征结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率比较[n(%)]

临床病理特征	n	KRT15 蛋白阳性表达	χ^2	P	KRT18 蛋白阳性表达	χ^2	P
性别			3.396	0.065		0.053	0.818
男	52	27(51.92)			22(42.31)		
女	45	15(33.33)			18(40.00)		
年龄			1.887	0.169		0.966	0.326
≥65 岁	50	25(50.00)			23(46.00)		
<65 岁	47	17(36.17)			17(36.17)		
病理类型			0.118	0.731		0.354	0.552
腺癌	71	30(42.25)			28(39.44)		
黏液腺癌	26	12(46.15)			12(46.15)		
肿瘤最大径			1.600	0.206		0.181	0.670
≥5 cm	46	23(57.50)			20(43.48)		
<5 cm	51	19(37.25)			20(39.22)		
分化程度			9.835	0.007		7.910	0.019
低分化	53	30(56.60)			28(52.83)		

续表 2 不同临床病理特征结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率比较[n(%)]

临床病理特征	n	KRT15 蛋白阳性表达率	χ^2	P	KRT18 蛋白阳性表达率	χ^2	P
中分化	30	10(33.33)	7.507	0.023	10(33.33)	6.502	0.039
高分化	14	2(14.29)			2(14.29)		
TNM 分期							
I 期	27	8(29.63)	4.813	0.028	8(29.63)	11.487	<0.001
II 期	40	15(37.50)			14(35.00)		
III 期	30	19(63.33)			18(60.00)		
神经侵犯			8.426	0.004		13.347	<0.001
有	26	16(61.54)			18(69.23)		
无	71	26(36.62)			22(30.99)		
术前 CEA			8.426	0.004		13.347	<0.001
≥5 ng/mL	33	21(63.64)			22(66.67)		
<5 ng/mL	64	21(32.81)			18(28.13)		

2.3 KRT15、KRT18 蛋白阳性及阴性表达结直肠癌患者 3 年 OS 率比较 随访期间死亡 24 例,无失访病例。KRT15、KRT18 蛋白阳性表达的结直肠癌患者 3 年 OS 率依次为 64.29%、60.00%, 低于 KRT15、KRT18 蛋白阴性表达的结直肠癌患者 3 年 OS 率(依次为 83.64%、85.96%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.497, 7.987, P < 0.05$)。见图 3。

2.4 影响结直肠癌患者预后的 COX 风险比例回归分析 以结直肠癌患者预后为因变量(赋值:0 = 生存, 1 = 死亡), 以年龄(赋值:0 = < 65 岁, 1 = ≥ 65 岁)、性别(赋值:0 = 女, 1 = 男)、肿瘤最大径(赋值:0 = < 5 cm, 1 = ≥ 5 cm)、病理类型(赋值:0 = 腺癌, 1 = 黏液腺癌)、分化程度(赋值:0 = 中、高分化, 1 = 低

分化)、TNM 分期(赋值:0 = I ~ II 期, 1 = III 期)、神经侵犯(赋值:0 = 无, 1 = 有)、术前 CEA(赋值:0 = < 5 ng/mL, 1 = ≥ 5 ng/mL)、KRT15 蛋白表达(赋值:0 = 阴性表达, 1 = 阳性表达)、KRT18 蛋白表达(赋值:0 = 阴性表达, 1 = 阳性表达)为自变量。单因素 COX 风险比例回归分析结果显示, 低分化、TNM III 期、有神经侵犯、术前 CEA ≥ 5 ng/mL、KRT15 蛋白阳性表达、KRT18 蛋白阳性表达与结直肠癌患者预后有关($P < 0.05$)。多因素 COX 风险比例回归分析结果显示, TNM III 期、KRT15 蛋白阳性表达、KRT18 蛋白阳性表达是影响结直肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

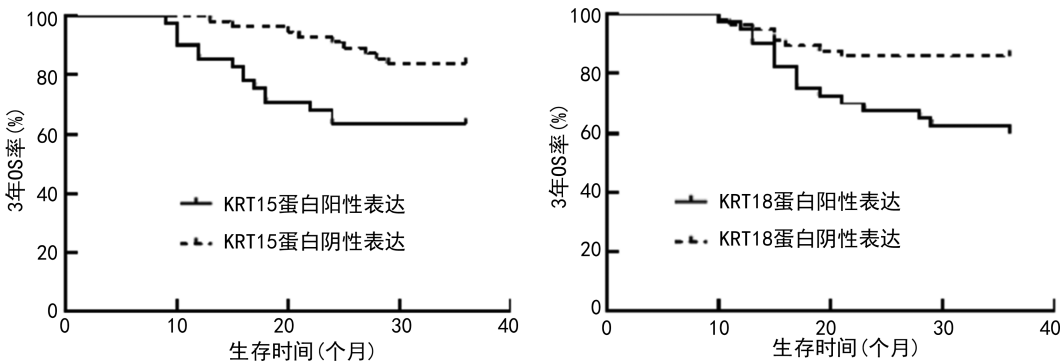


图 3 不同 KRT15、KRT18 蛋白表达结直肠癌患者 3 年 OS 率生存曲线

表 3 影响结直肠癌患者预后的 COX 风险比例回归方程

因素	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	0.653(0.512~2.035)	0.426	—	—
性别	0.262(0.159~1.009)	0.506	—	—
肿瘤最大径	0.953(0.812~1.356)	0.771	—	—
病理类型	0.185(0.120~1.065)	0.809	—	—

续表 3 影响结直肠癌患者预后的 COX 风险比例回归方程

因素	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
分化程度	2.335(1.792~3.265)	0.009	1.235(0.751~2.009)	0.659
TNM 分期	3.265(2.512~5.498)	<0.001	4.021(3.021~8.124)	<0.001
神经侵犯	2.905(1.895~3.512)	0.015	1.653(0.992~2.511)	0.532
术前 CEA	1.562(1.201~1.950)	0.023	1.253(0.822~2.035)	0.905
KRT15 蛋白表达	3.021(2.251~4.853)	<0.001	2.777(1.412~4.251)	<0.001
KRT18 蛋白表达	3.154(2.302~5.053)	<0.001	3.006(1.628~4.719)	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

结直肠癌是环境因素和遗传因素共同作用导致的世界范围内常见的消化道恶性肿瘤之一,尽管目前分子靶向治疗、免疫治疗研究有了显著的进展,并逐渐应用于临床,延长了患者的生存时间,但结直肠癌治疗后易发生远处转移或复发,患者长期 OS 率仍较低^[5-6]。因此需要进一步寻找新的生物标志物和治疗靶点,以改善临床患者预后。研究显示角蛋白是一类位于上皮细胞主要的纤维状蛋白质,通过与上皮细胞之间的桥粒结合,维持组织屏障和细胞极性,参与细胞器和蛋白质的空间组织及细胞凋亡和迁移的调节,为表皮细胞提供支撑和保护功能,角蛋白突变与上皮细胞应激、增殖和凋亡、侵袭有关,被证实参与人类恶性肿瘤发生过程^[7-8]。

KRT15 蛋白是角蛋白家族中的细胞角蛋白成员之一,只存在于增生的表皮细胞基底层部位,被认为是基底部蛋白的支架成分之一,有助于表皮细胞基底层分层并提供支撑作用,KRT15 蛋白还参与表皮干细胞的增殖和分化,常作为干细胞活化的标志物^[9]。KRT15 蛋白也是一种促癌角蛋白,其阳性表达率能反映肿瘤细胞增殖的速度,与多种恶性肿瘤发生和进展有关,有研究显示 KRT15 蛋白在子宫内膜癌组织中表达异常增高,其表达上调与子宫内膜癌患者淋巴血管侵犯、宫颈间质侵犯及预后不良有关^[10]。在口腔鳞状细胞癌组织中也检测到 KRT15 蛋白表达上调,在 KRT15 蛋白阳性表达的皮肤干细胞中,癌基因磷脂酰肌醇 3 激酶的 p110a 亚基过度激活,肿瘤抑制基因 TP53 表达下调,可促使免疫逃逸,导致皮肤鳞状细胞癌的发生和恶性进展^[11-12]。本研究结果发现,结直肠癌组织中 KRT15 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);TNM Ⅲ期、KRT15 蛋白阳性表达、KRT18 蛋白阳性表达是影响结直肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$)。可能的原因为 KRT15 蛋白阳性表达可能增强癌症干细胞特性,表现出较强的侵袭能力;其次,β-catenin/基质金属蛋白酶 7(MMP-7)信号通路激活可促使上皮-间充质转化,增强癌细胞增殖、迁移和侵袭能力,KRT15 蛋白阳性表达可能通过激活 β-catenin/MMP-7 信号通

路激活,显著促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭^[13-15]。因此 KRT15 蛋白阳性表达可能促使结直肠癌淋巴血管侵犯,导致肿瘤恶性进展和预后不良的发生。

KRT18 蛋白是细胞骨架蛋白中间丝家族的一员,在呼吸道和胃肠道的上皮细胞和内皮细胞中表达,从细胞核表面延伸到细胞膜,参与细胞周期调控,与细胞增殖、凋亡、运动和细胞信号转导等多种细胞过程有关,对维持组织完整性至关重要^[16]。KRT18 蛋白被发现于前列腺癌、浸润性乳腺癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中异常表达,并与 TNM 分期、临床进展和预后相关^[17-19]。DREW 等^[20]应用多重基因表达检测方法检测到结肠正常组织与结肠腺瘤息肉组织中 KRT18 蛋白表达明显低于结肠癌组织。本研究结果显示,结直肠癌组织中 KRT18 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);TNM Ⅲ期、KRT15 蛋白阳性表达、KRT18 蛋白阳性表达是影响结直肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$),表明 KRT18 蛋白阳性表达可能与结直肠癌的恶性病理行为及肿瘤进展有关,在结直肠癌发病机制中可能发挥致促癌作用。有研究指出,MAPK 信号通路是细胞增殖重要的通路之一,其激活可提高结肠癌细胞的增殖和生存能力,抑制癌细胞凋亡,KRT18 蛋白表达上调可激活 MAPK 信号通路,促使结肠癌细胞的恶性增殖和侵袭^[21-22]。另外 Notch 受体 1(Notch1)是一个高度保守的细胞间信号转导系统,其可在结直肠癌中激活并促使癌细胞增殖和侵袭,结直肠上皮细胞中的 KRT18 蛋白可提高 Notch1 水平并稳定 Notch1 信号通路活性,促使结直肠癌细胞增殖,抑制其凋亡^[23-24]。KRT18 蛋白阳性表达可能通过 MAPK、Notch1 致癌信号通路促使结直肠癌恶性进展,导致患者预后不良。本研究为单中心研究,样本量相对较小,可能导致统计分析结果偏倚,其次本研究随访评估时间较短,有待扩大样本量、延长随访时间进一步研究证实。

综上所述,结直肠癌组织中 KRT15、KRT18 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,TNM Ⅲ期、KRT15 蛋白阳性表达、KRT18 蛋白阳性表达是影响结直肠癌患者预后的危险因素,KRT15、KRT18 蛋白有望成为结直

肠癌新的预后预测生物标志物和治疗潜在靶点。

参考文献

[1] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(22): 1691-1698.

[2] 徐伟, 宋志刚, 丁红, 等. 结直肠癌患者临床病理特征及预后的影响因素研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6692-6696.

[3] CHEN W, MIAO C. KRT15 promotes colorectal cancer cell migration and invasion through β -catenin/MMP-7 signaling pathway[J]. Med Oncol, 2022, 39(5): 68.

[4] XIA T, ZHANG Z, ZHANG X, et al. Hsa-miR-186-3p suppresses colon cancer progression by inhibiting KRT18/MAPK signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2022, 21(7): 741-753.

[5] 陈斯祥, 狄茂军, 王哲. 术前白蛋白与纤维蛋白原联合评分对结直肠癌患者预后的相关性分析[J]. 中国医学工程, 2022, 30(9): 53-59.

[6] 蒋明博, 陈永胜, 王军, 等. 1972—2016 年江苏省启东市结直肠癌生存率长期趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1357-1361.

[7] COHEN E, JOHNSON C, REDMOND C J, et al. Revisiting the significance of keratin expression in complex epithelia[J]. J Cell Sci, 2022, 135(20): jcs260594.

[8] YANG L, ZHANG S, WANG G. Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses[J]. J Pathol, 2019, 247(2): 158-165.

[9] 赵阿龙, 张翠萍, 赵洪良, 等. 角蛋白 15 在表皮干细胞中作用的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2015, 16(3): 182-184.

[10] YANG H, LI A, LI A, et al. Upregulated keratin 15 links to the occurrence of lymphovascular invasion, stromal cervical invasion as well as unfavorable survival profile in endometrial cancer patients[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(29): e29686.

[11] KHANOM R, SAKAMOTO K, PAL S K, et al. Expression of basal cell keratin 15 and keratin 19 in oral squamous neoplasms represents diverse pathophysiologies[J]. Histol Histopathol, 2012, 27(7): 949-959.

[12] CHEN S M Y, LI B, NICKLAWSKY A G, et al. Deletion of p53 and hyper-activation of PIK3CA in keratin-15⁺ stem cells lead to the development of spontaneous squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6585.

[13] LI S, PARK H, TREMPUS C S, et al. A keratin 15 containing stem cell population from the hair follicle contributes to squamous papilloma development in the mouse

[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(10): 751-759.

[14] YANG X, DU X, SUN L, et al. SULT2B1b promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of the β -catenin/MMP7 pathway in hepatocytes[J]. BiochemBiophys Res Commun, 2019, 510(4): 495-500.

[15] CHEN W, MIAO C. KRT15 promotes colorectal cancer cell migration and invasion through β -catenin/MMP-7 signaling pathway[J]. Med Oncol, 2022, 39(5): 68.

[16] CUI J, MA Q, ZHANG C, et al. Krt18 depletion as a possible mechanism for the induction of apoptosis and ferroptosis in the rat hippocampus after hypobaric hypoxia[J]. Neuroscience, 2023, 513(1): 64-75.

[17] SANTAMARÍA L, INGELMO I, SINUES B, et al. Quantification of the heterogeneity of cytokeratin 18 immunorexpression in prostate adenocarcinoma and normal prostate: global and local features[J]. Histol Histopathol, 2018, 33(10): 1099-1110.

[18] DOEBAR S C, SIEUWERTS A M, DE WEERD V, et al. Gene expression differences between ductal carcinoma in Situ with and without progression to invasive breast cancer[J]. Am J Pathol, 2017, 187(7): 1648-1655.

[19] ZHANG H, CHEN X, WANG J, et al. EGR1 decreases the malignancy of human non-small cell lung carcinoma by regulating KRT18 expression[J]. Sci Rep, 2014, 4(7): 5416.

[20] DREW J E, FARQUHARSON A J, MAYER C D, et al. Predictive gene signatures: molecular markers distinguishing colon adenomatous polyp and carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113071.

[21] STEFANI C, MIRICESCU D, STANESCU-SPINU I I, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: where are we now? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10260.

[22] XIA T, ZHANG Z, ZHANG X, et al. Hsa-miR-186-3p suppresses colon cancer progression by inhibiting KRT18/MAPK signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2022, 21(7): 741-753.

[23] WANG J, SUN M, MA R, et al. Down-regulation of NOTCH1 and PKM2 can inhibit the growth and metastasis of colorectal cancer cells[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(8): 5455-5465.

[24] LÄHDENIEMI I A K, MISIOREK J O, ANTILA C J M, et al. Keratins regulate colonic epithelial cell differentiation through the Notch1 signalling pathway [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(6): 984-996.

(收稿日期: 2023-06-12 修回日期: 2024-01-02)