

文章编号 1006-8147(2022)06-0691-05

综述

# 角蛋白 18 的功能及在肿瘤诊疗中的研究应用

王居鹏<sup>1,2</sup> 综述,任丽<sup>1</sup> 审校

(1.天津医科大学肿瘤医院检验科,国家肿瘤临床医学研究中心;天津市“肿瘤防治”重点实验室;天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;2 天津中医药大学第二附属医院检验科,天津 300250)

**摘要** 角蛋白 18(K18)是细胞中间丝蛋白之一,是构成细胞骨架的结构蛋白。K18 是 I 型角蛋白,主要表达于单层上皮组织,如胃肠道、乳腺、肺等,可保持细胞和组织结构的完整性,调节细胞分裂、迁移、分化和凋亡。近年来研究表明,K18 可见于多种肿瘤如胃癌、肝细胞癌、食管癌、前列腺癌、乳腺癌等,K18 在肿瘤的诊断、鉴别,肿瘤分期的判断,肿瘤转移风险的预测,肿瘤治疗效果的评价,患者预后的评估中有一定的临床价值。本文归纳总结了 K18 在人体细胞中的功能及其在肿瘤诊断、分期、转移、预后判断和疗效评估的意义,为进一步增加 K18 在肿瘤诊疗的临床应用提供思路。

**关键词** 细胞角蛋白 18;功能;肿瘤;诊疗;标志物

**中图分类号** R446

**文献标志码** A

角蛋白(keratin)也被称为细胞角蛋白(cytokeratin,CK),是上皮细胞的中间丝(intermediate filament,IF)形成蛋白,在上皮细胞和内皮细胞中表达。作为细胞骨架蛋白,角蛋白可维持细胞和组织结构的完整性,保护上皮细胞免受机械和非机械应激源的伤害<sup>[1]</sup>。此外,它还参与调控细胞信号转导,影响细胞周期及调控细胞相关蛋白的合成,与细胞的分裂、运动、分化、凋亡等过程相关,其异常表达可导致相应恶性肿瘤的发生。角蛋白 18(keratin 18,K18)是构成细胞中间丝蛋白的主要成分之一,在大多数器官的正常上皮细胞中表达,但在正常鳞状上皮中不表达。研究表明,在 115 种肿瘤类型中至少有 90 种(78.3%)偶见 K18 阳性;37 种(31.9%)常见 K18 阳性,包括肺腺癌、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌以及卵巢癌等<sup>[2]</sup>。本文现就 K18 的结构、分布、功能及其在肿瘤诊疗的作用作一综述。

## 1 K18 的结构和分布

哺乳动物共有 54 种角蛋白,包括 28 种 I 型角蛋白和 26 种 II 型角蛋白。I 型角蛋白相对分子质量小,呈酸性,除了 K18,所有 I 型角蛋白的基因均被定位在染色体 17q;而 II 型角蛋白相对分子质量较大,呈碱性,其基因被定位在染色体 12q<sup>[3]</sup>。一般来说,大多数的 I 型角蛋白会和一个特定的 II 型角蛋白以细胞类型或组织特异性的方式形成不同的异源二聚体。所有的角蛋白都由一个长约 310~315 残基的  $\alpha$ -螺旋中央结构域(被称为“杆”)和位于 N 末端和 C 末端大小不一、高度可变的非螺旋结构域

(分别称为“头”和“尾”)组成<sup>[4]</sup>,其分子大小、等电点、免疫原性的不同与末端结构域的大小不同相关。K18 属于 I 型酸性角蛋白,由位于染色体 12q13.13 的基因编码,mRNA 长度 1 407 bp,含 8 个外显子,可编码 430 个氨基酸,相对分子量为 48 058。

K18 和其丝状配偶体-角蛋白 8(K8)是最常见的中间丝家族成员,两者是胚胎发育过程中表达的第一对蛋白。K18 和 K8 主要表达于单层上皮组织,如胃肠道、乳腺、肺等<sup>[5]</sup>,而成人肝细胞,只表达 K18 和 K8<sup>[3]</sup>。

## 2 K18 的功能

K18 是构成细胞骨架的结构蛋白,对组织的完整性起着至关重要的作用,同时可调节细胞分裂、迁移、分化和凋亡。

**2.1 调节细胞有丝分裂** 细胞周期阶段之间的单向过渡受可逆磷酸化和蛋白质水解控制,在细胞进入、通过、退出有丝分裂的过程中,可发生超过 32 000 次蛋白磷酸化/脱磷酸化<sup>[6]</sup>。角蛋白的磷酸化发生在它们的 N 端结构域和 C 端结构域,这两个位置最具异质性,也最可能影响组织特定功能。Ser-52 和 Ser-33 是 K18 的两个主要磷酸化位点。中心粒复制是细胞有丝分裂过程中的重要过程,S 期中心粒复制开始,G2 期中心粒成熟,有丝分裂期中心粒分离,在有丝分裂结束时,子代中心粒与原中心粒脱离。磷酸化的 Ser-52 以细胞周期依赖性的方式聚集在原中心粒的近端,在细胞周期的 S 期和 G2/M 期动态增加,在保持原-子代中心粒的紧密结合中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。研究表明,Ser-33 磷酸化调控 K18 与 14-3-3 蛋白的结合,可能部分调节肝细胞有丝

作者简介 王居鹏(1990-),男,主管技师,硕士在读,研究方向:临床免疫学;通信作者:任丽,E-mail:liren@tmu.edu.cn。

分裂进程,与有丝分裂期间 14-3-3 蛋白的核再分布有关,过表达 Ser-33 小鼠的肝部分切除不影响肝脏再生,但可导致有丝分裂停止,出现异常的有丝分裂<sup>[8]</sup>。

**2.2 调节细胞迁移** Ser-29、Ser-30 和 Ser-48 是 K18 上的糖基化位点,它们和 K18 的磷酸化位点 Ser-52 和 Ser-33 可增加 K18 的溶解度,并调节其稳定性和纤维组成。Kakade 等<sup>[9]</sup>研究发现,Ser-30 糖基化修饰促进 Ser-33 的磷酸化,以此可调节 K18 的功能,影响细胞迁移过程。Yusuke 等<sup>[10]</sup>的研究中,可通过敲除细胞中 K18 基因来增加细胞的集体迁移速度。Wang 等<sup>[11]</sup>研究提示,K18 是微管蛋白的上游信号,微管蛋白聚集会抑制细胞转移,siRNA 敲除 k18 基因可抑制微管蛋白的表达,增加癌细胞的转移。

**2.3 调节细胞凋亡和细胞死亡** 血液循环中 K18 片段的含量与上皮细胞的凋亡、自噬、坏死、死亡形式相关。细胞凋亡过程中,K18 被活化的半胱天冬酶 3、7 和 9 裂解产生一个含有特异的 Asp396 新抗原表位的片段,被称为 M30 片段<sup>[12]</sup>,是细胞凋亡的标志物。而细胞死亡时,不会发生这种改变。细胞坏死时,释放的完整 K18 蛋白或新表位蛋白片段称为 M65,是细胞坏死的标志物。可以通过死亡肿瘤细胞释放的 K18 的分子形式来判断细胞死亡的类型(细胞凋亡或是坏死),通过检测 M30 和 M65 的含量,估计凋亡和坏死细胞死亡的相对数量<sup>[13]</sup>。Vatsalya 等<sup>[14]</sup>研究证实,与谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)和 AST:ALT 比值相比,血清 K18 水平与肝细胞死亡数量和肝脏疾病严重程度之间的相关性更强。死亡受体(death receptor,DRs)5 是一种细胞表面受体,可介导肿瘤坏死相关的凋亡信号,Bozza 等<sup>[15]</sup>的研究表明,K8/K18 可负向调控 DR5 蛋白的稳定性和表达,从而限制肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)诱导的细胞凋亡。

### 3 K18 在肿瘤诊疗的研究应用

**3.1 诊断和鉴别肿瘤** K18 通常在单层腺上皮及假复层上皮中表达,可用于诊断来源于单层腺上皮、间皮、移行上皮的肿瘤,目前也在一些鳞状细胞癌中发现 K18 的高表达。目前,K18 已在多个系统的肿瘤中作为诊断性标志物得到应用,能够有效帮助诊断、鉴别恶性肿瘤和良性肿瘤。

**3.1.1 消化系统肿瘤** 消化系统包括消化管和消化腺,消化管连接多种消化器官,均有发生肿瘤的可能。研究报道,原发性胃癌患者血清 K18 水平显著高于正常健康体检者,K18 水平能够作为胃癌的

诊断性标志物<sup>[16]</sup>。Chen 等<sup>[17]</sup>分析 450 例胃腺癌组织样本中 K18 的表达水平,也发现肿瘤组织中 K18 的表达水平显著升高。宋丽娜等<sup>[18]</sup>研究显示,K18 在结肠癌组织的表达量高于癌旁组织,且主要表达在细胞质。Kilic-Baygutalp 等<sup>[19]</sup>发现,晚期食管鳞状细胞癌组血清 K18 水平显著高于健康对照组。

大多数肝细胞癌发生在慢性肝病的环境中,如肝炎病毒感染或酗酒导致肝硬化和肝脏受损的患者中<sup>[20]</sup>。K18 在肝细胞癌中过表达,可通过蛋白激酶 B(Akt)、Raf 等信号蛋白以及应激活蛋白激酶,改变细胞增殖和迁移信号通路,参与调控肝细胞癌的发展,被认为是肝细胞癌的肿瘤标志物。Elalfy 等<sup>[21]</sup>的研究中,肝癌患者 M30 水平显著高于健康受试者或肝硬化代偿患者。人类肝细胞癌株可分为两种基因表达亚型 S1 和 S2 型,Golob-Schwarzl 等<sup>[22]</sup>的研究中,K8/K18 比值较高的肝细胞癌细胞株在 S1 型中更常见,S1 型肿瘤具有 TGF- $\beta$ /WNT 和核  $\beta$ -CATENIN 激活,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的分子特征,术后早期肿瘤复发率高。

**3.1.2 呼吸系统肿瘤** K18 在肺腺癌、腺鳞癌、小细胞癌及大细胞癌中均有较高的阳性表达率,在鳞癌中无阳性表达。Zhang 等<sup>[23]</sup>在 101/129 例(78.3%)肺癌患者检测到 K18 的高表达,主要表达在癌细胞浆中。K18 的表达与非小细胞肺癌临床分期、淋巴结转移、病理阳性淋巴结数及复发转移显著相关,可作为非小细胞肺癌的组织病理学诊断标志物,且是非小细胞肺癌进展和预后的潜在预测因子。王钧<sup>[24]</sup>的研究也证实,在非小细胞肺癌中 K18 呈高表达,其表达水平与疾病总生存期和疾病无进展生存期相关。Nagashio 等<sup>[25]</sup>报道,K18 在肺大细胞神经内分泌癌中的表达高于小细胞肺癌,可作为鉴别两种癌症的诊断指标。

**3.1.3 生殖、泌尿系统肿瘤** 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,在原发性乳腺癌中,与基础亚型和正常亚型相比,K8/K18 基因在 LumA、LumB 和 HER2+肿瘤中表达显著升高<sup>[24]</sup>。张青等<sup>[26]</sup>通过慢病毒介导 K18 基因沉默,可时间依赖性地抑制人乳腺癌 BT549 细胞的生长增殖,可促进乳腺癌细胞的凋亡。卵巢癌也是女性常见的恶性肿瘤,72 例卵巢浆液性癌组织中 K18 的阳性表达率达 100%,K18 表达水平低者易出现淋巴结转移,在一定程度上提示了患者预后不良<sup>[27]</sup>。

宋继文等<sup>[28]</sup>报道膀胱移行细胞癌患者尿中 K18 水平明显高于非移行细胞肿瘤和泌尿系良性疾病



患者,K18可作为膀胱移行细胞癌术前鉴别判断恶性肿瘤的重要标志物。郑睿等<sup>[29]</sup>对肌层浸润性膀胱癌与非肌层浸润性膀胱癌比较发现,随着肌层浸润性膀胱癌进展,K18的表达水平逐渐增高。Nanou等<sup>[30]</sup>的研究中,有循环肿瘤细胞存在的去势难治性前列腺癌患者的血浆K18水平要高于健康人。

**3.1.4 其他肿瘤** Sproll等<sup>[31]</sup>通过检测来自头颈部鳞状细胞癌的播散性肿瘤细胞的基因组改变分析肿瘤细胞的淋巴和血液播散途径,在淋巴和骨髓均发现K18和上皮细胞黏附分子的染色体畸变。Zhou等<sup>[32]</sup>研究不同类型皮肤附件肿瘤角蛋白表达水平的差异,K18在鳞状细胞癌的表达水平要高于基底细胞癌,在汗腺肿瘤的表达水平要高于毛囊肿瘤。

**3.2 判断肿瘤分期和预后** 许多研究证实,K18的表达与肿瘤的分期及预后相关。K18表达水平的增加预示着肿瘤分期的提高,预后较差。Wang等<sup>[33]</sup>发现,K18在胃癌组织中的表达率(82.5%)明显高于癌旁组织(35.7%),胃癌患者血清中K18表达增加提示预后不良,K18高表达被确定为影响胃癌患者无病生存期的独立预后危险因素。Pedeut等<sup>[34]</sup>研究认为,胃癌患者血清K18水平与病理N分期呈正相关。也有研究认为K18可作为判断胃癌预后和术后复发的参考指标<sup>[16]</sup>。Backen等<sup>[35]</sup>对接受西地尼布进行治疗的晚期胆道癌患者的K18进行检测,K18的增加与患者总生存期较低相关。张超等<sup>[36]</sup>研究发现,K18在不同临床危险度分级的前列腺癌中表达不同,随着临床危险度的增加,其表达水平呈现降低的趋势,可作为评估前列腺癌临床危险度分级的指标及判断前列腺癌病情进展到去势抵抗型前列腺癌阶段(castration-resistant prostate cancer,CR-PC)所需时间的重要参考指标之一。随着K18表达水平的下调,进展到CRPC的时间缩短。宋继文等<sup>[28]</sup>对膀胱移行细胞癌患者术后动态观察,治疗有效的K18表达水平较治疗前明显下降,而复发、转移的患者K18表达水平则上升。

K18在对鳞状细胞癌分期和预后的作用也已有多项研究报道。Kilic-Baygutalp等<sup>[19]</sup>证实血清K18水平与食管鳞状细胞癌的肿瘤分期、疾病分期呈正相关。Safadi等<sup>[37]</sup>进行角蛋白与口腔和口咽鳞状细胞癌的临床和组织病理学预后的相关性分析发现,升高的K18与更高的分期和侵袭深度相关,且与局部复发相关。王艳婷等<sup>[38]</sup>发现,血清K18水平可作为喉癌预后和疾病监测的生物标志物,中低分化程度、肿瘤分级较高、临床分期较高的患者血清K18浓度显著高于高分化程度、肿瘤分级较低、临床分期较

低的患者血清K18浓度,且5年期生存率高K18组显著低于低K18组。

然而,K18在乳腺癌预后和分期中的作用还存在一定争议。Ha等<sup>[39]</sup>研究认为,K18的缺失,促进了移植瘤的体内生长和体外侵袭性,可能是乳腺癌预后不良的一个指标。王畅<sup>[40]</sup>研究显示,K18在癌旁组织的表达高于乳腺癌肿瘤组织,且K18的低表达与病理分期具有相关性,K18的低表达患者总生存期和无病生存期较K18的高表达患者均降低。而Yang等<sup>[41]</sup>对9项共4857例乳腺癌相关研究进行Meta分析,表明K18可作为一种新的生物标志物来预测乳腺癌的临床病理特征和预后,K18的高水平表达与乳腺癌患者的总生存期显著相关,高表达K18与晚期乳腺癌的肿瘤大小、肿瘤分期和肿瘤分级呈正相关。差异可能与检测的是血清中的K18还是癌症组织中的K18水平有关。血清中K18的高表达与乳腺癌患者预后不良显著相关,而组织中K18的高表达与乳腺癌患者预后良好显著相关。血清中K18的水平反映了死亡癌细胞释放的CK18,而组织中K18的表达水平通常反映了组织的分化状态。

**3.3 预测肿瘤转移风险** 肿瘤转移是癌症相关患者死亡的主要原因,因此,预测肿瘤转移风险对癌症患者十分重要。Elalfy等<sup>[21]</sup>研究显示,更高的M30片段水平与肝细胞癌血管浸润相关,血清M30片段水平超过304.5 U/L是肝细胞癌血管浸润的独立预测因子,应选择肿瘤边缘较宽的肝切除术来根治可疑肝癌。肺癌患者血清中K18水平升高对于判断肺癌的转移具有重要的指导意义,K18高表达与淋巴结转移、复发转移正相关<sup>[23]</sup>。食道癌中,有癌转移的患者血清K18水平明显高于无癌转移的患者<sup>[19]</sup>,在活检时评估患者血清K18水平可能有助于预测食管鳞状细胞癌患者的转移风险,而无需使用影像学技术。沉默K18基因可抑制乳腺癌细胞的运动和侵袭能力,K18可能通过EMT参与了乳腺癌细胞的侵袭运动过程,提示K18在乳腺癌细胞的侵袭转移过程中发挥一定作用<sup>[26]</sup>。

**3.4 评价肿瘤治疗疗效** 一些研究证实,可通过检测血清中K18水平或M30、M60来分析患者治疗的有效性。Nagel等<sup>[42]</sup>探讨M30和M65在预测晚期胃癌治疗反应和生存中的作用,晚期胃癌患者化疗期间M30水平显著降低,而有癌转移的患者治疗后无明显下降,治疗失败的患者第14天的M30水平显著升高,第14天的M30被确定为治疗反应的独立预测因子。同样,M65水平也与无效治疗和无进展生存期相关。Yu等<sup>[43]</sup>对乳腺癌相关的软脑膜转移患

者脑脊液源性循环肿瘤细胞(cerebrospinal fluid-derived circulating tumor cells, CSFTCs)中K18表达水平进行监测,随着鞘内治疗进行,CSFTCs数量和K18免疫荧光强度逐渐降低。

但Fazilat-Panah等<sup>[44]</sup>评估晚期乳腺癌患者化疗期间血清中K18水平的变化,化疗前后M30和M65的水平变化无统计学意义,M30/M65水平与新辅助化疗的病理反应无相关性。林洁等<sup>[27]</sup>的研究也认为K18表达与卵巢癌患者化疗效果、总生存期及无病生存期无关。

综上所述,K18作为细胞骨架的结构蛋白,能维持组织的完整性,调节细胞分裂、迁移、分化和凋亡,在肿瘤的诊断和分型中起到重要作用,可帮助临床诊断和鉴别肿瘤,判断肿瘤分期,预测肿瘤转移的风险,评价肿瘤治疗的效果,评估肿瘤患者的预后,但在一些个别癌症如乳腺癌等的作用还有一定争议,有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] KARSCH S, BÜCHAU F, MAGIN T M, et al. An intact keratin network is crucial for mechanical integrity and barrier function in keratinocyte cell sheets[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(21):4397-4411.
- [2] MENZ A, WEITBRECHT T, GORBOKON N, et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors: a tissue microarray study on 11,952 tumors[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 16.
- [3] JACOB J T, COULOMBE P A, KWAN R, et al. Types I and II keratin intermediate filaments[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4):a018275.
- [4] WERNER S, KELLER L, PANTEL K. Epithelial keratins: biology and implications as diagnostic markers for liquid biopsies[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 72: 100817.
- [5] DMELLO C, SRIVASTAVA S S, TIWARI R, et al. Multifaceted role of keratins in epithelial cell differentiation and transformation[J]. *J Biosci*, 2019, 44(2): 33.
- [6] MOURA M, CONDE C. Phosphatases in mitosis: roles and regulation[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 55.
- [7] YU H, YANG X, WU H, et al. Phosphorylation of keratin 18 serine 52 regulates mother-daughter centriole engagement and microtubule nucleation by cell cycle-dependent accumulation at the centriole[J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(5): 307-321.
- [8] KU N O, MICHIE S, Resurreccion E Z, et al. Keratin binding to 14-3-3 proteins modulates keratin filaments and hepatocyte mitotic progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(7): 4373-4378.
- [9] KAKADE P S, BUDNAR S, KALRAIYA R D, et al. Functional implications of O-GlcNAcylation-dependent phosphorylation at a proximal site on keratin 18[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(23): 12003-12013.
- [10] ISOZAKI Y, SAKAI K, KOHIRO K, et al. The Rho-guanine nucleotide exchange factor solo decelerates collective cell migration by modulating the Rho-ROCK pathway and keratin networks[J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(8): 741-752.
- [11] WANG X, LAO Y, XU N, et al. Oblongifolin C inhibits metastasis by up-regulating keratin 18 and tubulins[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10293.
- [12] KOCH A, YAGMUR E, LINKA J, et al. High circulating caspase-cleaved keratin 18 fragments(M30) indicate short-term mortality in critically ill patients[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 8583121.
- [13] WOOLBRIGHT B L, BRIDGES BW, DUNN W, et al. Cell death and prognosis of mortality in alcoholic hepatitis patients using plasma keratin-18[J]. *Gene Expr*, 2017, 17(4): 301-312.
- [14] VATSALYA V, CAVE M C, KONG M, et al. Keratin 18 is a diagnostic and prognostic factor for acute alcoholic Hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(9): 2046-2054.
- [15] BOZZA W P, ZHANG Y, ZHANG B. Cytokeratin 8/18 protects breast cancer cell lines from TRAIL-induced apoptosis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(33): 23264-23273.
- [16] 史加宁, 耿小平, 汪泳. 胃癌患者外周血MDA、CK-18及CA72-4水平变化及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(18): 4584-4586.
- [17] CHEN B, XU X, LIN D D, et al. KRT18 modulates alternative splicing of genes involved in proliferation and apoptosis processes in both gastric cancer cells and clinical samples[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 635429.
- [18] 宋丽娜, 令狐志宏, 杨照微, 等. 角蛋白18在大肠癌组织的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(12): 2293.
- [19] KILIC-BAYGUTALP N, OZTURK N, ORSAL-IBISOGLU E, et al. Evaluation of serum HGF and CK18 levels in patients with esophageal cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3).
- [20] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 7.
- [21] ELALFY H, BESHEER T, ARAFA M M, et al. Caspase-cleaved cytokeratin 18 fragment M30 as a potential biomarker of macrovascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49(3): 260-267.
- [22] GOLOB-SCHWARZL N, BETTERMANN K, MEHTA A K, et al. High keratin 8/18 ratio predicts aggressive hepatocellular cancer phenotype[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(2): 256-268.
- [23] ZHANG B, WANG J, LIU W, et al. Cytokeratin 18 knockdown decreases cell migration and increases chemosensitivity in non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12): 2479-2487.
- [24] 王钧. 细胞角蛋白18在非小细胞肺癌发生发展中的功能意义[D]. 天津医科大学, 2017.
- [25] NAGASHIO R, SATO Y, MATSUMOTO T, et al. Significant high expression of cytokeratins 7, 8, 18, 19 in pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas, compared to small cell lung carcinomas[J]. *Pathol Int*, 2010, 60(2): 71-77.
- [26] 张青, 黄钱, 张春燕, 等. 慢病毒介导CK18基因沉默对人乳腺癌BT549细胞增殖、凋亡和侵袭能力的影响[J]. *天津医药*, 2019, 47(5): 463-467.
- [27] 林洁, 席晨光, 王玉湘, 等. CD44及CK18在卵巢浆液性癌中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(4): 245-248.
- [28] 宋继文, 杜丽莉, 赵先文, 等. 尿核基质蛋白22和细胞角蛋白18在膀胱移行细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*,

- 2009,31(4):274-277.
- [29] 郑睿,徐铭,夏邬超,等.浸润与非浸润性膀胱癌中细胞起源的比较[J].中华实验外科杂志,2019,36(9):1622-1625.
- [30] NANOU A, COUMANS FAW, VAN DALUM G, et al. Circulating tumor cells, tumor-derived extracellular vesicles and plasma cytoker- atins in castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2018,9(27):19283-19293.
- [31] SPROLL K C, SCHORN L K, REISING B, et al. Genetic analysis of single disseminated tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Onco*, 2022,16(2):333-346.
- [32] ZHOU X, LI G, WANG D, et al. Cytokeratin expression in epidermal stem cells in skin adnexal tumors[J]. *Oncol Lett*, 2019,17(1): 927-932.
- [33] WANG P B, CHEN Y, DING G R, et al. Keratin 18 induces prolifer- ation, migration, and invasion in gastric cancer via the MAPK sig- nalling pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020.
- [34] PEDUK S, TATAR C, DINCER M, et al. The role of serum CK18, TIMP1, and MMP-9 levels in predicting R0 resection in patients with gastric cancer[J]. *Dis Markers*, 2018,2018:5604702.
- [35] BACKEN A C, LOPES A, WASAN H, et al. Circulating biomarkers during treatment in patients with advanced biliary tract cancer re- ceiving cediranib in the UK ABC-03 trial[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(1):27-35.
- [36] 张超,殷波. CK18、CK19在前列腺癌中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2018,26(5):737-740.
- [37] SAFADI R A, ABDULLAH N I, ALAARAJ R F, et al. Clinical and histopathologic prognostic implications of the expression of cytoker- atins 8,10,13,14,16,18 and 19 in oral and oropharyngeal squa- mous cell carcinoma[J]. *Arch Oral Biol*, 2019,99:1-8.
- [38] 王艳婷,李雅琼,袁浩展. 喉癌手术患者血清肝细胞生长因子和血清中细胞角蛋白18水平对患者预后的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,32(23):1791-1794.
- [39] HA S A, LEE Y S, KIM H K, et al. The prognostic potential of ker- atin 18 in breast cancer associated with tumor dedifferentiation, and the loss of estrogen and progesterone receptors[J]. *Cancer Biomark*, 2011,10(5):219-231.
- [40] 王畅. 角蛋白18通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路调控EpCAM影响乳腺癌的转移及干性[D]. 山西医科大学, 2019.
- [41] YANG J, GAO S, XU J, et al. Prognostic value and clinicopathologi- cal significance of serum- and tissue-based cytokeratin 18 express level in breast cancer: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2018,38(2): BSR20171145.
- [42] NAGEL M, SCHULZ J, MADERER A, et al. Cytokeratin-18 frag- ments predict treatment response and overall survival in gastric can- cer in a randomized controlled trial[J]. *Tumour Biol*, 2018,40(3): 1010428318764007.
- [43] YU J, DONG Y, YU J, et al. Longitudinal monitoring of cerebrospinal fluid-derived circulating tumor cells: a pilot study[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018,11(10):5002-5007.
- [44] FAZILAT-PANAH D, VAKILI AHRARI ROUDI S, KERAMATI A, et al. Changes in cytokeratin 18 during neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a prospective study[J]. *Iran J Pathol*, 2020,15(2): 117-126.

(2022-02-25 收稿)