



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.017
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.017
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(1):107-113.

· 文献综述 ·

细胞角蛋白 19 对肝细胞癌生物学行为调控的研究进展

刘金生 综述 查勇 审校

(云南省肿瘤医院 / 昆明医科大学附属第三医院 腹部外科, 云南 昆明 650118)

摘要

肝细胞癌(HCC)是消化系统肿瘤中的常见类型之一。近年来已证实细胞角蛋白19(K19)阳性的HCC具有早期转移、低分化与高侵袭性等恶性生物学特性。因此为了更好的明确K19在HCC中对癌症干细胞、血管生成、肿瘤细胞侵袭性以及凋亡的作用以及相关影响,笔者对K19在HCC中的相关生物学行为进行综述。

关键词

癌,肝细胞;角蛋白19;肿瘤浸润;综述文献
中图分类号:R735.7

Regulatory role of keratin 19 in biological behaviors of hepatocellular carcinoma: recent progress

LIU Jinsheng, ZHA Yong

(Department of Abdominal Surgery, Yunnan Cancer Hospital/ the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of tumors of the digestive system. Recent studies have established that keratin 19 (K19) positive HCC is associated with the malignant biological behaviors such as early metastasis, poor differentiation and higher aggressiveness. For better understanding the role of K19 in cancer stem cells, angiogenesis, invasiveness and apoptosis of HCC and its relevant impacts, the authors address the biological actions of K19 in HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Keratin-19; Neoplasm Invasiveness; Review
CLC number: R735.7

世界卫生组织在2017年的全球癌症调查中指出^[1],在全球范围内肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率在所有癌症中处于

第3位,致死率方面则处于所有癌症中的第2位。最新发表的《Cancer statistics in China, 2015》^[2]报告指出,虽然HCC在发病率方面呈逐年下降的趋势,但其致死率却居高不下。在中国范围内HCC的病死率在所有恶性肿瘤中排名第二,平均每10万人中有37.54人死于HCC。近年来研究^[3]表明,细胞角蛋白19(K19)阳性表达的HCC细胞相较于其他类型的HCC细胞不论是在侵袭、预后以及肿瘤细胞其他生物学行为上都表现出高度的恶性,成为HCC防治的一大难点。对K19阳性的HCC进行系统的了解有助于今后的临床工作

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81560497);云南省应用基础研究计划项目(2015FB073)。

收稿日期:2017-06-30; 修订日期:2017-12-12。

作者简介:刘金生,云南省肿瘤医院/昆明医科大学附属第三医院硕士研究生,主要从事肝胆胰肿瘤方面的研究。

通信作者:查勇, Email: zhayong888@sina.com

以及科学研究。

细胞角蛋白是上皮细胞中典型的中间纤维蛋白,其成员分为I型与II型。细胞角蛋白在正常成人组织中,主要表达于食管、胃、胰腺、小肠与结肠并存在于毛囊外鞘根部的小部分细胞中,其主要作用是构建细胞的纤维骨架并进一步参与细胞的分化过程^[4-5]。K19属于I型细胞角蛋白,是一种大小为40 kDa的蛋白质,其编码基因聚集于染色体17q12-21^[6]。不同于其他的细胞角蛋白,K19是肝脏组织中多能干细胞的表面标记物,并且在肝脏细胞的分化过程中与分化的恶性程度密切相关^[7]。K19于正常肝脏组织中无表达,在HCC中K19主要为胆管祖源细胞及肝脏祖源细胞的细胞标记物,并且在癌症的发生与发展过程中起到了促进的作用^[3]。

1 K19 调控 HCC 的干细胞行为

在癌症的发生与发展过程中肿瘤干细胞具有高增殖、不定向分化与高迁移能力等特性^[8-9],而这些肿瘤干细胞的特性也是导致肿瘤生长的众多因素之一^[10]。相关研究^[11-13]表明,肿瘤干细胞在肿瘤形成过程中起到启动与促进的作用,而在HCC中肝前体细胞(hepatic progenitor cells, HPC)在肿瘤的形成与发展的过程中起到类似于癌症干细胞的作用。通过免疫组化观察发现,在HCC中HPC细胞具有肝细胞、胆管细胞以及祖细胞的表型,说明其具有祖细胞起源的特性^[14]。而K19作为HPC的一种表型,通过调控HPC使其具有与癌症干细胞类似的生物学功能。

在HCC中阳性表达K19的肿瘤细胞具有类似干细胞的特性,如促进肿瘤生长、上皮间质转化等^[15-17]。Yoo等^[16]在研究由B型肝炎病毒引起的HCC中发现,通过免疫组化染色观察HCC进展的不同时期:低度增生性结节期、高度增生性结节期、早期HCC以及晚期HCC,随着HCC的进展其K19蛋白表达量以及mRNA水平呈逐渐增高的趋势,同时肿瘤细胞的多能性也在逐渐增加,而对比高分化HCC与低分化HCC可以发现,随着分化程度的降低K19蛋白的表达水平呈显著增高且差别具有统计学意义($P=0.049$),提示K19与肿瘤细胞的低度分化密切相关,而进一步的PCR与免疫组化结果显示 α -平滑肌激动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)与K19的表达水平成正相

关。此外有相关研究^[18-20]表明K19作为肿瘤干细胞的标志物会在肿瘤细胞生长、分化的过程中增加其表达水平,且 α -SMA在细胞内的含量也会随K19的增加而有所增加。平滑肌激动蛋白家族的另一个成员 γ -SMA在HCC中也会在上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的过程中增加其表达水平,而这一过程也被认为与肿瘤细胞的多能性密不可分且受到K19的影响^[21]。以上的研究结果均提示K19通过提高SMA的表达水平从而增加肿瘤细胞的多能性。Kawai等^[22]通过对HCC细胞株Huh7的培养分析表明K19阳性细胞可以同时增殖与分化出K19阳性与K19阴性的细胞,而K19阴性细胞只能增殖产生K19阴性的细胞,证明K19阳性细胞具有肿瘤干细胞多向分化的特性;同时,通过细胞增殖实验对比K19阴性与K19阳性的Huh7细胞系发现,K19阳性细胞具有更强的增殖行为;对以上细胞进行PCR分析,结果表明K19阳性的细胞表达TGF β 1、snail1与vimentin水平显著高于K19阴性细胞,而snail1与vimentin是EMT的特异性蛋白^[23],提示K19通过上调snail1与vimentin的表达使细胞具有类似肿瘤干细胞的特性,另一方面,TGF β 1则是TGF β /Smad通路的受体,而进一步的Westernblot实验显示磷酸化细胞信号转导分子Smad(pSmad2)在K19阳性细胞中较K19阴性细胞显著增高,而Smad2则被认为是TGF β /Smad通路的重要调节基因^[24],提示K19通过TGF β /Smad通路使Smad2磷酸化,从而对其下游目的基因或蛋白进行调节并作用于DNA使细胞具有肿瘤干细胞的特性。此外,由于干细胞的自我更新与分化等特性,使得肿瘤干细胞的成球实验成为肿瘤干细胞的检测与筛选方法^[25]。在干细胞成球实验中,K19阳性细胞的成球率高于与K19阴性细胞的成球率,且差别具有统计学意义,进一步表明K19可以使细胞的多能性增加。在HCC中肿瘤细胞的增殖与低度分化都是肿瘤细胞恶性程度增加的体现,以上研究均表明K19阳性细胞在HCC的发生与发展中具有类似肿瘤干细胞的生物学行为,并且可以导致肿瘤的发生与恶性程度的增加。

此外,在临床治疗方面肿瘤干细胞的耐药性也对治疗产生了巨大的阻碍。在肿瘤干细胞的耐药机制中,ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)家族基因产生了重要的影响^[26]。Vander等^[27]研究表明,在HCC中多耐药性(multidrug resistance, MDR)的产生源于一些多重耐药相

关转运蛋白在HPC中的表达,如:多耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)、多耐药蛋白1(multidrug-resistance protein 1, MDR1)多耐药相关蛋白3(multidrug resistance-associated protein 3, MRP3)与乳腺癌抵抗蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP),而这些蛋白均属于ABC转运蛋白家族成员。通过对23例HCC组织与癌旁肝的微阵列基因芯片对比发现,在HCC中只有MRP1的mRNA表达的水平增高($P \leq 0.005$),且MRP1在不良预后组的mRNA表达水平显著上升($P < 0.0001$),其他相关蛋白(MDP1、MRP3、BCRP)则未出现类似关联性,提示MRP1为HCC耐药性主要相关蛋白,该分析同时指出K19mRNA的表达水平是MRP1mRNA表达水平的独立影响因素($r = 0.434$, $P < 0.0001$)。此外通过免疫组化分析发现,MRP1主要表达于K19阳性的非肿瘤HPC与K19阳性的肿瘤细胞。有趣的是MRP1已经被认为是HCC中肿瘤细胞耐药性形成的关键蛋白之一,且伴随着肿瘤干细胞的形成^[27-28]。同时有学者^[29]注意到MRP1在耐药性的机制上与谷胱甘肽(GSH)有着密切的联系,提示K19可能通过上调MRP1的表达水平从而使MRP1-GSH相关调控因子表达水平的变化来进一步提升肿瘤细胞的耐药性。

2 K19对HCC血管生成的促进作用

血管生成在HCC的进展中对其起到了促进作用。在HCC中不论是肿瘤细胞的侵袭还是转移都与血管生成密不可分^[30]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)被认为是传统的促进血管生成的两大重要的细胞因子尤其是VEGF。近年来有研究^[31]发现K19可以通过抑制/促进血管抑制蛋白(vasohibion, VASH)的表达、增强成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)的活性进而上调VEGF的活性从而达到其促进血管生成的作用。

K19通过抑制/促进VASH家族蛋白的表达以及促进FGF的活性从而促进血管生成。Takano等^[31]通过对敲除K19的HepG2细胞株基因表达水平的研究向我们展示了在K19敲除后,VASH1与FGFR1的基因表达水平有所下降而VASH2的基因

表达水平上升,但有趣的是免疫组化分析向我们展示了VASH1不论是在K19阳性或K19阴性的细胞均有所表达,提示我们K19可能通过不同的途径对VASH家族尤其是VASH1进行调节从而对HCC的血管生成作用产生影响。结合以上VASH家族与FGF对血管生成调控的研究与K19之间的联系可以得出,在HCC中K19分别通过下调VASH2、上调VASH1与FGFR来诱导VEGF的表达,从而对血管生成起到促进作用。

VASH是近年来发现的调节血管生成的家族蛋白,其主要成员有血管抑制蛋白1(vasohibion 1, VASH1)与血管抑制蛋白2(vasohibion 2, VASH2)。Sato^[32]通过体外细胞培养与免疫组化分析表明,在血管生成的过程中VASH1表达于血管生成的全过程,诱导其表达的细胞因子分别为FGF与血管内皮生长因子受体2(vasohibion receptor 2, VASHR2)及下游的PKC δ ; VASH2主要作用阶段为骨髓单核细胞动员到血管生成出芽前。进一步的研究^[33-34]表明VASH1主要对血管生成起到抑制的作用而VASH2则对血管生成起到促进作用。

3 K19促进HCC的侵袭性

HCC细胞的侵袭与转移主要由3个方面所调控:肿瘤血管的生成、细胞外基质的重塑与黏附分子的改变。在HCC中K19同样也可以通过这3个方面来影响癌症细胞的侵袭与转移。

Takano等^[31]使用转染K19siRNA的HepG2细胞株分析基因的表达水平得出:K19基因表达的下降可以减少上皮及间质的标记物E型钙黏蛋白(E-cadherin)的基因表达。无独有偶,其他的相关研究^[21, 35-36]也指出:在HCC中K19的表达往往与EpCAM具有正相关性。而不论是E-cadherin还是EpCAM都是导致肿瘤细胞EMT的重要体现,EMT可通过PI3K/Akt通路^[37-38]、TGF- β 通路^[23-24]来进行调节,而以上通路在western blot结果中均显示出P53、P65、IKB α 与IKK β 的表达增加,这些共同表达的蛋白均为经典NF κ -B通路重要调节蛋白^[39]。以上均提示K19可能通过经典NF- κ B通路调控其下游基因表达水平,从而在不同方向上导致HCC中EMT的增加,进一步增加其侵袭能力。此外表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)被认为是增加肿瘤细胞侵袭性与恶性程度的

重要细胞生长因子, Yoneda等^[40]通过人HCC细胞实验证实EGF可以诱导K19的表达, 在侵袭性实验中使用EGF处理的PLC-5细胞系与HepG2细胞系的侵袭性均增加。以上研究表明K19可以在肿瘤细胞侵袭性相关的EGF通路中起到调节作用。Western blot的结果显示, 在EGF诱导K19表达增加的同时会使细胞中应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)表达增加提示JNK/SAPK可能参与EGF诱导K19通路。进一步在加入EGF的基础上抑制HCC细胞的SAPK表达, 结果显示K19表达减少, 提示JNK/SAPK可能为EGF诱导K19表达的下游调控因子。此外Seo等^[41]研究结果表明JNK/SAPK可以对wnt/ β -action通路进行负性调节, 其他相关研究^[42]表明在HCC中wnt/ β -action通路的开放可以对HCC的进展起到促进作用。而K19作为JNK/SAPK的下游的影响因子是否可以通过该通路的调节来间接影响wnt/ β -action通路的开放, 从而增加HCC中肿瘤细胞的侵袭性则为未来的实验提供了相关的思路。

Govaere等^[43]通过对242例HCC肝脏活检组织的研究发现K19可以对HCC的侵袭性产生影响。从功能上来讲K19主要作用于细胞纤维骨架, K19阳性HCC体外细胞培养表明, 其可以连接细胞内部的纤维骨架与细胞外部的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)从而起到“桥梁”的作用来对细胞的迁移产生影响; 该团队通过对K19进行免疫组化分析发现, K19调控HCC细胞的侵袭与血管扩张刺激素(vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP)的表达紧密相关, 众多研究表明^[44-45]VSAP通过作用于肿瘤的血管生成来进一步增加肿瘤的侵袭效应。综上K19可以通过对VSAP的上调与减少E型钙黏蛋白的表达来对肿瘤的侵袭产生诱导性作用。

4 K19 抑制肿瘤细胞的凋亡

在HCC中由于癌症细胞的增生与增殖的水平高于癌症细胞的凋亡与衰老致使肿瘤进一步朝增大与恶化的方向进展, 如何促进HCC中癌细胞的凋亡成为治疗的一大研究方向。K19作为细胞的中间纤维丝角蛋白可以对细胞起到支持与固定的作用。在细胞凋亡的过程中众多研究^[46-47]表明细胞凋亡经典家族caspase在细胞凋亡早期即可作用于K18/19使其磷酸化, 并进一步促进其水解从

而达到降解细胞骨架诱导细胞凋亡的作用。此外Takanō等^[31]通过体外实验得出: K19的敲除会导致HCC细胞的衰老与凋亡, 进一步通过PCR分析得出敲除K19会导致P16与P27基因表达的上调, 而P16被认为是诱导细胞静止的关键基因^[48], 由此可知K19的过量表达会导致细胞凋亡受阻。但K19是如何调控P16来从而影响细胞凋亡有待进一步的研究。

端粒在细胞的凋亡与复制的调控中起到了重要的作用。众多研究表明肿瘤细胞端粒序列长于正常的组织细胞端粒, 而端粒长度的延长使得肿瘤细胞具有“多能性”(类似干细胞特性), 不论是在侵袭型、增生性还是预后都体现出增加肿瘤恶性程度的表现^[49-50]。Kim等^[51]研究表明在HCC中K19阳性的肿瘤细胞端粒长度较K19阴性肿瘤细胞端粒更长且K19阳性的HCC细胞较K19阴性的HCC细胞表达更多的端粒相关蛋白, 提示K19可以增加端粒的长度或诱导端粒相关蛋白的表达。Morsi等^[52]研究也表明在膀胱癌中K19的表达也与端粒的长度呈正相关。以上研究结果均提示K19可以通过对端粒的长度及相关蛋白产生影响, 从而进一步抑制多种肿瘤细胞的凋亡。

5 K19 是 HCC 预后差的独立预测因素

由于K19阳性的HCC与其他肝细胞癌的生物行为存在着诸多差异, K19阳性的HCC在临床治疗中也展示出独特的预后。Choi等^[53]研究结果显示, 收集19例干细胞标记物表达的HCC患者冷冻组织样本, 对比12例术后复发与7例尚未复发患者的K19 mRNA水平的表达情况发现, 7例复发患者的mRNA水平较12例未复发患者的mRNA水平呈显著增高。此外通过将所有81名患者的肝脏功能水平按照Child-Pugh标准分为A、B或C级, 所有A级患者K19 mRNA水平要显著低于B及C级患者K19 mRNA的水平。另一项对所有HCC患者K19 mRNA血清含量动态变化的研究指出, 血清K19 mRNA比例的增加会显著降低患者的术后无疾病生存时间(1年或者2年无疾病生存比率分别为: K19 mRNA水平增高患者63.3%/54.6%; K19水平正常患者89.5%/81.2%)。

Tsuchiya等^[54]在对接受射频消融治疗的246例HCC患者随访中也发现, 无疾病生存中位数时间在K19阳性患者(194 d)与K19阴性患者(446 d)

之间存在显著性的差异。所有标本中有10例标本K19表达量大于5%，且这10例样本中9例（90%）在早期治疗就出现复发，更有6例（60%）患者在治疗不足1年被检测出复发。在14例HCC原位肿瘤进展的患者中5位（35%）表现出K19表达阳性，而其中3位出现血管侵袭表现。相比K19阴性的HCC患者无论是原位肿瘤进展的数量或是时间都较K19阳性患者显著减少，另一方面K19阴性患者也没有出现血管侵袭的表现，且所有246例标本中，分化良好的标本均未表达K19。该研究认为K19是显著判断癌症复发与早期癌症复发的指标。Fatourou等^[55]通过对既往患者病例的研究得出K19、EPCAM均可以引起癌症的复发，且在生存分析中指出63.2%（43/68）的病例出现复发、41.2%（28/68）的病例死于HCC相关疾病，通过对比K19阴性患者发现K19阳性患者无复发生存期显著降低（ $P < 0.0001$ ）。

尽管K19阳性的HCC患者存在着预后差、肿瘤恶性程度高的不良表现，但由于目前K19在临床工作中难以被准确检测，使得该类患者无法通过有效手段提早对K19阳性HCC作出针对性治疗。最近Kawai等^[56-57]研究发现：通过K19碎片CYFRA 21-1或者18氟-氟代脱氧葡萄糖-PET（¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET）可以有效的追踪K19阳性HCC并作出提早诊断，为该类患者提供治疗上的优势。

6 结论与展望

K19阳性的HCC在诸多方面（肿瘤干细胞、血管生成、侵袭性、肿瘤细胞凋亡、预后）均表现出了独特的生物学特性。K19在HCC的发生与发展中能过通过多种细胞因子与通路来对其产生影响，对每种影响因素的进一步的研究与探索有助于对HCC的发生与发展有更全面的了解与认识，为今后HCC的临床治疗方面提供新的思路与方向。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. doi:10.3322/caac.21338.
- [3] Greenhill C. Hepatocellular carcinoma: How does keratin 19 influence HCC?[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(10):565. doi:10.1038/nrgastro.2013.174.
- [4] Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(6):705-733. doi:10.1007/s00418-008-0435-6.
- [5] Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA, et al. New consensus nomenclature for mammalian keratins[J]. *J Cell Biol*, 2006, 174(2):169-174.
- [6] Bader BL, Magin TM, Hatzfeld M, et al. Amino acid sequence and gene organization of cytokeratin no. 19, an exceptional tail-less intermediate filament protein[J]. *EMBO J*, 1986, 5(8):1865-1875.
- [7] Brembeck FH, Rustgi AK. The tissue-dependent keratin 19 gene transcription is regulated by GKLK/KLF4 and Sp1[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36):28230-28239.
- [8] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19):9339-9344.
- [9] Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(12):895-902.
- [10] Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells - what challenges do they pose?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(7):497-512. doi:10.1038/nrd4253.
- [11] Kaveh K, Kohandel M, Sivaloganathan S. Replicator dynamics of cancer stem cell: Selection in the presence of differentiation and plasticity[J]. *Math Biosci*, 2016, 272:64-75. doi: 10.1016/j.mbs.2015.11.012.
- [12] Park YM, Lee SY, Park SW, et al. Corrigendum to "Role of cancer stem cell in radioresistant head and neck cancer" [*Auris Nasus Larynx* 43 (October (5)) (2016) 556-561][J]. *Auris Nasus Larynx*, 2017, 44(1):134. doi: 10.1016/j.anl.2017.01.001.
- [13] Zhou BB, Zhang H, Damelin M, et al. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(10):806-823. doi:10.1038/nrd2137.
- [14] Roskams T, Katoonizadeh A, Komuta M. Hepatic progenitor cells: an update[J]. *Clin Liver Dis*, 2010, 14(4):705-718. doi:10.1016/j.cld.2010.08.003.
- [15] Sung JJ, Noh SJ, Bae JS, et al. Immunohistochemical Expression and Clinical Significance of Suggested Stem Cell Markers in Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Pathol Transl Med*, 2016, 50(1):52-57. doi:10.4132/jptm.2015.10.09.
- [16] Yoo JE, Kim YJ, Rhee H, et al. Progressive Enrichment of Stemness Features and Tumor Stromal Alterations in Multistep Hepatocarcinogenesis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0170465. doi:10.1371/journal.pone.0170465.
- [17] Kim H, Park YN. Hepatocellular carcinomas expressing 'stemness'-related markers: clinicopathological characteristics[J]. *Dig Dis*,

- 2014, 32(6):778-785. doi:10.1159/000368021.
- [18] Nahm JH, Rhee H, Kim H, et al. Increased expression of stemness marker and altered tumor stroma in hepatocellular carcinoma under TACE-induced hypoxia: A biopsy and resection matched study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):99359-99371. doi: 10.18632/oncotarget.22078.
- [19] Doerks T, Copley RR, Schultz J, et al. Systematic identification of novel protein domain families associated with nuclear functions[J]. *Genome Res*, 2002, 12(1):47-56.
- [20] Li H, Zhang X, Zeng S, et al. Combination of keratins and alpha-smooth muscle actin distinguishes secretory coils from ducts of eccrine sweat glands[J]. *Acta Histochem*, 2015, 117(3): 275-278. doi:10.1016/j.acthis.2015.03.004.
- [21] Benzoubir N, Mussini C, Lejantel C, et al. Gamma-smooth muscle actin expression is associated with epithelial-mesenchymal transition and stem-like properties in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130559. doi:10.1371/journal.pone.0130559.
- [22] Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, et al. Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13):3081-3091. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1936.
- [23] Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344):re8. doi:10.1126/scisignal.2005189.
- [24] Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(2):117-129.
- [25] Wang YJ, Bailey JM, Rovira M, et al. Sphere-forming assays for assessment of benign and malignant pancreatic stem cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 980:281-290. doi:10.1007/978-1-62703-287-2_15.
- [26] Dean M. ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2009, 14(1):3-9. doi:10.1007/s10911-009-9109-9.
- [27] Vander Borgh S, Komuta M, Libbrecht L, et al. Expression of multidrug resistance-associated protein 1 in hepatocellular carcinoma is associated with a more aggressive tumour phenotype and may reflect a progenitor cell origin[J]. *Liver Int*, 2008, 28(10):1370-1380. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01889.x.
- [28] Cheng L, Luo S, Jin C, et al. FUT family mediates the multidrug resistance of human hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e923. doi:10.1038/cddis.2013.450.
- [29] Cole SP. Targeting multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1): past, present, and future[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54:95-117. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135959.
- [30] Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, et al. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(5):292-301. doi:10.1038/nrclinonc.2011.30.
- [31] Takano M, Shimada K, Fujii T, et al. Keratin 19 as a key molecule in progression of human hepatocellular carcinomas through invasion and angiogenesis[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):903. doi:10.1186/s12885-016-2949-y.
- [32] Sato Y. The vasohibin family: a novel family for angiogenesis regulation[J]. *J Biochem*, 2013, 153(1):5-11. doi:10.1093/jb/mvs128.
- [33] Nasu T, Maeshima Y, Kinomura M, et al. Vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis, ameliorates renal alterations in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2009, 58(10):2365-2375. doi:10.2337/db08-1790.
- [34] Suenaga K, Kitahara S, Suzuki Y, et al. Role of the vasohibin family in the regulation of fetoplacental vascularization and syncytiotrophoblast formation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e104728. doi:10.1371/journal.pone.0104728.
- [35] Kim H, Choi GH, Na DC, et al. Human hepatocellular carcinomas with "Stemness"-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1707-1717. doi:10.1002/hep.24559.
- [36] Bhagirath D, Zhao X, Mirza S, et al. Mutant PIK3CA Induces EMT in a Cell Type Specific Manner[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167064. doi:10.1371/journal.pone.0167064.
- [37] Gao S, Sun Y, Zhang X, et al. IGFBP2 Activates the NF-kappaB Pathway to Drive Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasive Character in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22):6543-6554. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0438.
- [38] Tamura T, Ichikawa T, Nakahata S, et al. Loss of NDRG2 Expression Confers Oral Squamous Cell Carcinoma with Enhanced Metastatic Potential[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9):2363-2374. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2114.
- [39] Erstad DJ, Cusack JC Jr. Targeting the NF-kappaB pathway in cancer therapy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2013, 22(4):705-746. doi:10.1016/j.soc.2013.06.011.
- [40] Yoneda N, Sato Y, Kitao A, et al. Epidermal growth factor induces cytokeratin 19 expression accompanied by increased growth abilities in human hepatocellular carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(2): 262-272. doi:10.1038/labinvest.2010.161.
- [41] Seo J, Asaoka Y, Nagai Y, et al. Negative regulation of wnt11 expression by Jnk signaling during zebrafish gastrulation[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(4):1022-1037. doi:10.1002/jcb.22616.
- [42] Wang X, Meng X, Sun X, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates MAPK and Akt1 expression and growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Neoplasia*, 2011, 58(3):239-244.
- [43] Govaere O, Komuta M, Berkers J, et al. Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas[J]. *Gut*,

- 2014, 63(4): 674-685. doi:10.1136/gutjnl-2012-304351
- [44] Dertsiz L, Ozbilim G, Kayisli Y, et al. Differential expression of VASP in normal lung tissue and lung adenocarcinomas[J]. *Thorax*, 2005, 60(7): 576-581.
- [45] Döppler H, Bastea L, Borges S, et al. The phosphorylation status of VASP at serine 322 can be predictive for aggressiveness of invasive ductal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):29740-29752. doi: 10.18632/oncotarget.4965.
- [46] Ku NO, Strnad P, Bantel H, et al. Keratins: Biomarkers and modulators of apoptotic and necrotic cell death in the liver[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):966-976. doi:10.1002/hep.28493.
- [47] Ku NO, Liao J, Omary MB. Apoptosis Generates Stable Fragments of Human Type I Keratins[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(52):33197-33203.
- [48] Ozturk M, Arslan-Ergul A, Bagislar S, et al. Senescence and immortality in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(1):103-113. doi:10.1016/j.canlet.2008.10.048.
- [49] Bhagirath D, Zhao X, West WW, et al. Cell type of origin as well as genetic alterations contribute to breast cancer phenotypes[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 9018-9030. doi: 10.18632/oncotarget.3379.
- [50] Zhao X, Malhotra GK, Lele SM, et al. Telomerase-immortalized human mammary stem/progenitor cells with ability to self-renew and differentiate[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(32):14146-14151. doi: 10.1073/pnas.1009030107.
- [51] Kim H, Yoo J E, Cho J Y, et al. Telomere length, TERT and shelterin complex proteins in hepatocellular carcinomas expressing “stemness” -related markers[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 746-752. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.011.
- [52] Morsi MI, Youssef AI, Hassouna ME, et al. Telomerase Activity, Cytokeratin 20 and Cytokeratin 19 in Urine Cells of Bladder Cancer Patients[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2006, 18(1):82-92.
- [53] Choi GH, Kim GI, Yoo JE, et al. Increased Expression of Circulating Cancer Stem Cell Markers During the Perioperative Period Predicts Early Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22:S1444-1452. doi: 10.1245/s10434-015-4480-9.
- [54] Tsuchiya K, Komuta M, Yasui Y, et al. Expression of keratin 19 is related to high recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. *Oncology*, 2011, 80(3/4):278-88. doi:10.1159/000328448.
- [55] Fatourou E, Koskinas J, Karandrea D, et al. Keratin 19 protein expression is an independent predictor of survival in human hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(9):1094-1102. doi:10.1097/MEG.0000000000000398.
- [56] Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, et al. Identification of keratin 19-positive cancer stem cells associating human hepatocellular carcinoma using CYFRA 21-1[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(11):2531-2540. doi:10.1002/cam4.1211.
- [57] Kawai T, Yasuchika K, Seo S, et al. Identification of Keratin 19-Positive Cancer Stem Cells Associating Human Hepatocellular Carcinoma Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6):1450-1460. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0871.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘金生, 查勇. 细胞角蛋白19对肝细胞癌生物学行为调控的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(1):107-113. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.017

Cite this article as: Liu JS, Zha Y. Regulatory role of keratin 19 in biological behaviors of hepatocellular carcinoma: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(1):107-113. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.017