中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年11月 第28卷 第11期 Nov. 2025 Vol. 28 No. 11

CK19和Ki67在肝细胞癌组织中的表达及临床意义

唐志明[1] 徐宗珍[2]

[1]潍坊医学院 （山东 潍坊 261200）
[2]山东第一医科大学第一附属医院 肝胆外二科 （山东 济南 250000）

【摘要】探讨细胞角蛋白19（CK19）和Ki67在肝细胞癌（HCC）中的表达，并探讨其与HCC临床病理特征的关系及在预后评估中的意义。采用免疫组织化学法检测CK19和Ki67在240例HCC组织中的表达情况。HCC组织中CK19和Ki67阳性表达率分别为20.83%（50/240）和25.42%（61/240）。CK19在HCC组织中的阳性表达与AFP表达水平、TNM分期、Edsondson分级、脉管癌栓、淋巴结转移、肝被膜侵犯有关（P<0.05）。Ki67在HCC组织中的阳性表达与AFP表达水平、HbsAg表达、Edsondson分级、脉管癌栓、淋巴结转移有关（P<0.05）。CK19与Ki67的阳性表达呈正相关（r=0.182，P<0.01）。同时，CK19与AFP高表达呈正相关（r=0.271，P<0.01）。CK19和Ki67的表达可能对HCC的发展和预后判断具有临床价值。

【关键词】癌，肝细胞•CK19•Ki67•免疫组织化学•预后
【中图分类号】R735.7
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.11.014
【文章编号】1009-9905（2025）11-0905-03

10%~30%的肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）患者表达CK19[1-2]，可能是HCC的一种特殊亚型，CK19阳性的HCC也被称为双表型HCC，即同时具备HCC和胆管癌的病理特征。与CK19阴性的HCC患者相比这些患者通常表现出更差的预后[3-4]。也有研究表明原发性肝癌中CK19的表达是发生淋巴结转移的重要危险因素[5-6]。因此阐明CK19在HCC中的表达具有重要的临床意义。Ki67是一种核蛋白，被认为是细胞增殖的敏感标志[7]。Ki67在许多人类实体肿瘤中高度表达，并与患者预后相关。Ki67在包括前列腺癌、肺癌和HCC在内的多种癌症中的表达与治疗效果和预后呈负相关[8]，因此可以作为预测肿瘤临床特征及预后的重要指标。本研究通过检测240例HCC组织中CK19和Ki67的表达情况，并分析其与临床病理特征关系，分析CK19与Ki67、甲胎蛋白（a-fetoprotein, AFP）三者的表达相关性，为临床治疗及预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年1月—2020年12月山东第一医科大学第一附属医院因HCC行根治性手术治疗患者的临床资料，排除术前证实有肝内外转移、无法行根治性手术或根治性手术前给予过介入或射频消融手术、术后无随访、病理资料不全、不能定性或无免疫组织化学结果、合并其他类型肿瘤的患者后，共240例患者纳入分析。其中男214例，女26例；年龄27~87岁，平均（55.6±8.2）岁。所有病例术前均未接受过放疗或化疗。

1.2 方法 将HCC组织制作成组织芯片并染色。癌组织中CK19出现染色为阳性表达组，无染色者为阴性表达组。根据2021年St.Gallen会议共识，癌组织中Ki67阳性细胞染色面积<14%为低表达，定义为阴性；Ki67阳性细胞染色面积≥14%为高表达，定义为阳性。

1.3 统计学处理 采用SPSS26.0软件。计数资料以例数或百分比（%）表示，单因素分析采用χ^2检验、Fisher确切概率法；计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，行t检验，组间比较使用方差分析。采用Spearman秩相关检验分别评价CK19与Ki67、AFP之间的相关性。

[通信作者] 徐宗珍，E-mail: zongzhenxu@126.com

应用ROC曲线分析Ki67及AFP预测CK19表达水平的诊断效能及AUC。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　CK19和Ki67表达与HCC临床病理特征的关系　在230例HCC患者中，CK19和Ki67阳性表达率分别为20.83%（50/240）和25.42%（61/240）。CK19表达与AFP水平、TNM分期、Edsondson分级、脉管癌栓、淋巴结转移、被膜侵犯均有关（P<0.05）；Ki67表达与AFP水平、HbsAg表达、Edsondson分级、脉管癌栓、淋巴结转移均有关（P<0.05）。见表1。

表1　CK19、Ki-67的表达与肝癌患者临床病理特征的关系（例）

临床病理因素	例数	CK19表达				Ki-67表达			
		阳性	阴性	χ^2值	P值	阳性	阴性	χ^2值	P值
年龄（岁）									
≤60	162	33	129	0.065	0.799	37	125	1.747	0.186
>60	78	17	61			24	54		
性别									
男	214	43	171	0.656	0.418	52	162	1.301	0.254
女	26	7	19			9	17		
肝硬化									
有	206	41	165	0.763	0.382	52	154	0.023	0.879
无	34	9	25			9	25		
AFP（ng/mL）									
≤400	176	25	151	17.585	<0.001	53	124	7.288	0.006
>400	64	25	39			8	55		
HbsAg									
阴性	37	9	28	0.323	0.570	16	21	7.332	0.007
阳性	203	41	162			45	158		
TNM分期									
Ⅰ~Ⅱ	215	37	178	16.432	<0.01	57	158	1.305	0.253
Ⅲ~Ⅳ	25	13	12			4	21		
Edsondson分级									
Ⅰ~Ⅱ	113	14	99	9.233	0.002	47	66	29.475	<0.001
Ⅲ~Ⅳ	127	36	91			14	113		
肿瘤直径（cm）									
≤5	128	24	104	1.932	0.165	40	88	2.643	0.104
>5	112	26	86			21	91		
脉管癌栓									
有	140	32	108	0.834	0.028	29	111	3.919	0.048
无	100	18	82			32	68		
淋巴结转移									
有	3	2	1	3.869	0.049	0	3	1.035	0.039
无	237	48	189			61	176		
病灶数									
1	197	40	157	<0.001	0.974	52	145	0.564	0.456
>1	43	10	33			9	34		
肝被膜侵犯									
无	74	7	67	8.392	0.004	21	53	0.502	0.482
有	166	43	123			40	126		
卫星灶									
无	230	48	182	0.004	0.947	60	170	1.307	0.253
有	10	2	8			1	9		

2.2　CK19与Ki67、AFP表达的相关性　Spearman等级相关分析显示，CK19与Ki67蛋白表达呈正相关（r=0.182，P<0.001），CK19与AFP高表达呈正相关（r=0.271，P<0.001），见表2。

表2　CK19和Ki-67、AFP高表达相关性（例）

CK19	Ki67表达				AFP表达（ng/mL）			
	阴性	阳性	r值	P值	≤400	>400	r值	P值
阳性	3	47	0.182	0.005	25	25	0.271	<0.001
阴性	58	132			151	39		

2.3　Ki67、AFP预测CK19的准确性　Ki67预测CK19阳性的AUC为0.675（95% CI：0.589~0.761，P<0.001），AFP预测CK19阳性的AUC为0.700（95% CI：0.621~0.780，P<0.001）。见图1。

3　讨论

CK19是一种相对分子质量约为40×10^{3}的中间丝。在妊娠4~10周的原始肝祖细胞中检测到

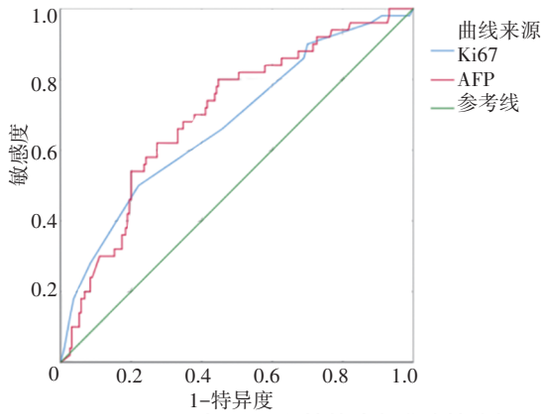


图1　Ki67、AFP对CK19阳性的诊断准确性分析

CK19，随着胎儿肝脏发育，这些双潜能祖细胞分化为肝细胞或胆管上皮细胞[9]。然而，CK19在肝细胞中消失，而在胆管上皮细胞中持续存在[10]。因此，这解释了为什么CK19成为病理诊断中胆管上皮细胞的重要标志[11]。在各种慢性肝病如慢性病毒性肝炎中，先前静止的正常肝细胞将被激活为祖细胞[12-13]。也就是说当静息细胞在炎症或其他刺激下被激活时，CK19在肝细胞上重新出现。CK-19表达也与一些临床病理特征相关，如肿瘤分化差、转移、切除和射频消融后早期肿瘤复发[14-15]。此外，与CK-19阴性HCC相比，CK-19阳性HCC表现出显著增加上皮间质转化和侵袭相关分子的表达，表明它们具有更多的侵袭性特征[16]。Govaere等[17]证明，CK-19阳性肿瘤细胞显示出更强的侵袭性，并且CK-19基因敲除显著降低了HCC的侵袭能力，使HCC细胞对细胞毒性药物（如阿霉素、5-氟尿嘧啶和索拉非尼）更为敏感。Ki67抗原是细胞增殖标志抗原，与肿瘤的生长方式、复发、转移等多种生物学行为相关。本研究一系列结果显示了CK19与Ki67在人HCC中的表达与一系列临床病理特征之间的相关性，且通过对两者进一步行Spearman相关性分析结果提示，CK19阳性和Ki67的表达具有一致性，可以推测CK19和Ki67在HCC的增殖、浸润和转移中可能发挥了协同的作用，CK19与Ki67高表达均对于HCC的长期预后呈负相关性，对HCC的临床病理诊断意义重大。

本研究的局限性：第一，仅对HCC患者临床及病理特征进行定性分析，缺乏对相关数值进行进一步定量分析；第二，本研究仍需扩大样本量及临床随访，进一步完善研究成果。

参　考　文　献

[1] Zhuo JY, Lu D, Tan WY, et al. CK19-positive Hepatocellular Carcinoma is a characteristic subtype[J]. J Cancer, 2020, 11(17): 5069-5077. DOI: 10.7150/jca.44697.

[2] Schlosser S, Tümen D, Volz B, et al. HCC biomarkers - state of the old and outlook to future promising biomarkers and their potential in everyday clinical practice[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1016952. DOI: 10.3389/fonc.2022.1016952.

[3] Su H, Han C, He Y, et al. Molecular mechanism of CK19 involved in the regulation of postoperative recurrence of HBV-associated primary hepatocellular carcinoma in Guangxi[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(24): 1780. DOI: 10.21037/atm-21-6020.

[4] Rhee H, Kim H, Park YN. Clinico-radio-tathological and molecular features of hepatocellular carcinomas with Keratin 19 expression[J]. Liver Cancer, 2020, 9(6): 663-681. DOI: 10.1159/000510522.

[5] 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, 2001, 91: 262-272. DOI: 10.1038/labinvest.2010.161.

[6] Hoshida Y, Toffanin S, Lachenmayer A, et al. Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 35-51. DOI: 10.1055/s-0030-1247131.

[7] Wu H, Han X, Wang Z, et al. Prediction of the Ki-67 marker index in hepatocellular carcinoma based on CT radiomics features[J]. Phys Med Biol, 2020, 65(23): 235048. DOI: 10.1088/1361-6560/abac9c.

[8] Li LT, Jiang G, Chen Q, et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review)[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1566-72. DOI: 10.3892/mmr.2014.2914.

[9] Ng IO, Na J, Lai EC, et al. Ki-67 antigen expression in hepatocellular carcinoma using monoclonal antibody MIB_1. A comparison with proliferating cell nuclear antigen[J]. Am J Clin Pathol, 1995, 104(3): 313-318. DOI: 10.1093/ajcp/104.3.313.

[10] Haruna Y, Saito K, Spaulding S, et al. Identification of bipotential progenitor cells in human liver development[J]. Hepatology, 1996, 23: 476-481. DOI: 10.1002/hep.510230312.

[11] Liu LZ, Yang LX, Zheng BH, et al. CK7/CK19 index: A potential prognostic factor for postoperative intrahepatic cholangiocarcinoma patients[J]. J Surg Oncol, 2018 , 117(7): 1531-1539. DOI: 10.1002/jso.25027.

[12] Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ. Progenitor cells in diseased human liver[J]. Semin Liver Dis, 2003, 23: 385-396. DOI: 10.1055/s-2004-815564.

[13] Roskams T, Yang SQ, Koteish A, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Pathol, 2003, 163(4): 1301-1311. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63489-X.

[14] Cai X, Feng L, Liu H, et al. Cytokeratin19 positive hepatocellular carcinoma is associated with increased peritumoral ductular reaction[J]. Ann Hepatol, 2016, 15 (3): 386-393. DOI: 10.5604/16652681.1198813.

[15] Ding SJ, Li Y, Tan YX, et al. From proteomic analysis to clinical significance: overexpression of cytokeratin 19 correlates with hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Mol Cell Proteomics, 2004, 3(1): 73-81. DOI: 10.1074/mcp.M300094-MCP200.

[16] 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.

[17] 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.

（收稿日期：2022-01-05）