doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.036

宫颈低级别鳞状上皮内病变组织 CK8、P53 及 Ki-67 的表达及其临床意义 *

郭芝亮[1] 施 全[2] 季 冰[1] 詹望桃[1] 叶素琪[1]

（1 广州市妇女儿童医疗中心妇产科 广东 广州 510623；2 广州市妇女儿童医疗中心病理科 广东 广州 510623）

摘要 目的：探讨宫颈低级别鳞状上皮内病变（LSIL）组织中细胞角蛋白 8（CK8）、P53 及 Ki-67 的表达，分析其与病情进展的关系。**方法：**回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月我院收治的 120 例经病理确诊为 LSIL 患者的临床资料，根据末次随访病理学检查结果将其分为进展组（17 例）、持续组（27 例）和消退组（76 例）。取首次活检宫颈组织标本，采用免疫组化法检测 CK8、P53、Ki-67 表达。多因素 Logistic 回归分析 LSIL 患者疾病进展的危险因素，受试者工作特征（ROC）曲线分析 CK8、P53、Ki-67 评估 LSIL 患者疾病进展的效能。**结果：**进展组宫颈组织中 CK8、P53 及 Ki-67 阳性表达率高于持续组和消退组（$P<0.05$），持续组宫颈组织中 CK8、P53 及 Ki-67 阳性表达率高于消退组（$P<0.05$）。高危人乳头瘤病毒（HPV）感染、CK8 阳性细胞占比（较高）、P53 阳性细胞占比（较高）、Ki-67 阳性细胞占比（较高）是 LSIL 患者疾病进展的危险因素（$P<0.05$）。联合 CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比预测 LSIL 患者疾病进展的曲线下面积为 0.846，高于单独指标预测的 0.637、0.697、0.744。**结论：**LSIL 进展宫颈组织中 CK8、P53、Ki-67 阳性表达率明显升高，CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比升高增加了 LSIL 患者疾病进展的风险，可作为辅助评估 LSIL 进展的生物学指标。

关键词：宫颈低级别鳞状上皮内病变；CK8；P53；Ki-67；免疫组化

中图分类号：R711.74 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)19-3780-05

Expression and Clinical Significance of CK8, P53 and Ki-67 in Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*

GUO Zhi-liang[1], SHI Quan[2], JI Bing[1], ZHAN Wang-tao[1], YE Su-qi[1]

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, Guangdong, 510623, China; 2 Department of Pathology, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, Guangdong, 510623, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of cytokeratin 8 (CK8), P53 and Ki-67 in cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), and to analyze their relationship with the disease progression. **Methods:** The clinical data of 120 patients with LSIL who were diagnosed by pathology in our hospital from January 2020 to December 2021 were analyzed retrospectively, according to the pathological results of the last follow-up, they were divided into progressive group (17 cases), continuous group (27 cases) and regression group (76 cases). The first biopsy of cervical tissue samples were taken, the expression of CK8, P53 and Ki-67 was detected by immunohistochemistry. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of disease progression in patients with LSIL. The efficacy of CK8, P53 and Ki-67 in evaluating disease progression in patients with LSIL was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The positive expression rates of CK8, P53 and Ki-67 in cervical tissue of progressive group were higher than those of continuous group and regression group($P<0.05$), and the positive expression rates of CK8, P53 and Ki-67 in cervical tissue of continuous group were higher than those of regression group ($P<0.05$). High risk human papillomavirus (HPV) infection, proportion of CK8 positive cells (higher), proportion of P53 positive cells (higher) and proportion of Ki-67 positive cells (higher) were risk factors for disease progression in patients with LSIL ($P<0.05$). The area under curve of combining CK8, P53 and Ki-67 positive cells to predict the disease progression of patients with LSIL was 0.846, which was higher than 0.637, 0.697 and 0.744 predicted by individual indicators. **Conclusion:** The positive expression rates of CK8, P53 and Ki-67 in cervical tissues are significantly increased, and the increased proportion of CK8, P53 and Ki-67 positive cells increased the risk of disease progression in patients with LSIL, which could be used as a biological indicator to assist the evaluation of LSIL progression.

Key words: Cervical low-grade squamous intraepithelial lesion; CK8; P53; Ki-67; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC): R711.74 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3780-05

---

* 基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目（C2021093）

作者简介：郭芝亮（1972-），女，本科，副主任医师，从事宫颈疾病及下生殖道上皮内病变方向的研究，E-mail: guozl2500@163.com

(收稿日期：2022-04-23 接受日期：2022-05-18)

前言

宫颈癌是一种起源于女性生殖系统的常见恶性肿瘤，是威胁女性健康和生命安全的主要疾病之一[1,2]。宫颈上皮内瘤变也称为鳞状上皮内病变(SIL)，是宫颈癌的癌前病变[3]。根据组织学异常的严重程度，SIL 分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL)。大多数 LSIL 能够在 1～2 年内自行消退，但仍有部分 LSIL 患者会发展为 HSIL 或宫颈癌[4]。LSIL 患者需密切随访，定期巴氏试验和阴道镜检查直至病变消退，而进展性 LSIL 则需要进一步接受宫颈环形电切除术[5]，早期预测 LSIL 的疾病进展风险对患者后续干预或治疗有着重要的意义。细胞角蛋白 8(CK8)属于上皮特异性中间丝蛋白家族成员，其过表达与细胞癌变风险、增殖分化、侵袭迁移等恶性行为有关[6]。P53 是一种关键的肿瘤抑制因子，通过与其靶基因中 p53 脱氧核糖核酸(DNA)结合元件结合调节其表达发挥肿瘤抑制功能，p53 功能失调被认为是癌症发展的先决条件[7]。Ki-67 是肿瘤细胞增殖的标志物，Ki-67 高表达与癌症患者不良预后有关[8]。LSIL 存在癌前病变风险，因此推测 Ki-67 与 LSIL 进展可能存在一定关系。本研究拟探讨 CK8、P53 及 Ki-67 表达与 LSIL 疾病进展的关系，以期为 LSIL 疾病进展风险评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月我院收治的 120 例经病理确诊为宫颈 LSIL 患者的临床资料，年龄 47～72 岁，平均(53.34± 6.09)岁；孕次≥2 次 39 例，<2 次 81 例；产次≥2 次 46 例，<2 次 74 例；绝经 37 例，高危人乳头瘤病毒(HPV)感染 48 例。纳入标准：① 行阴道镜检查，取组织活检证实为 LSIL；② 临床病历资料完整；③ 年龄 18 周岁以上。排除标准：① 合并艾滋、梅毒以及其它妇科恶性肿瘤；② 合并宫颈息肉、尖锐湿疣、扁平湿疣等；③ 近 6 个月内使用免疫抑制剂、糖皮质激素；④ 既往已经确诊的 HSIL；⑤ 随访失联。

1.2 免疫组化检测宫颈组织中 CK8、P53 及 Ki-67 表达

取石蜡包埋的首次宫颈活检组织标本，切成 3～5 μm 连续切片并固定在载玻片上，室温下连续两次二甲苯中脱蜡，每次 10 min，梯度酒精水化。95℃微波 5 min 进行抗原修复，采用 3% 过氧化氢室温孵育 10 min 阻断内源性过氧化物酶活性，山羊血清封闭液封闭非特异性抗体结合活性。PBS 清洗，滴加稀释的 CK8 一抗(稀释比 1:100，上海元敏生物科技有限公司)、P53 一抗（稀释比 1:100，上海元敏生物科技有限公司）及鼠抗人 Ki-67 一抗(稀释比 1:500，上海雅吉生物科技有限公司)在加湿室中于 4℃ 孵育过夜。次日，室温复温 30 min，PBS 冲洗 3 次，滴加二抗(辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG，北京中杉金桥生物技术有限公司)37℃下孵育 20 min，DAB 显色（北京百奥莱博科技有限公司），苏木素复染、脱水、透明、封片，光学显微镜观察。

1.3 阳性判定

由至少两名对临床数据不知情的病理科医师独立评估。选取切片中放大 400 倍的 5 个最佳随机视野分析，P53、Ki-67 以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性，CK8 以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性，综合阳性细胞所占百分比评分(无阳性细胞数为 0 分，阳性细胞数<30%为 1 分，阳性细胞数>30%为 2 分)、染色深度评分(无染色 0 分；淡黄色 1 分；黄色至棕黄色 3 分；染色强度介于 1 分与 3 分之间为 2 分)进行评分，阳性细胞百分比评分× 染色深度评分的积为总评分，≤ 1 分为阴性(-)，2～4 分为弱阳性(+)，≥5 分为阳性(++)，弱阳性和阳性按阳性计数。

1.4 资料收集

收集患者年龄、孕次、产次、绝经状态、吸烟、长期口服避孕药、高危 HPV 感染等临床资料。

1.5 随访和疾病进展状况评估

所有 LSIL 患者均定期回医院复查，随访时间截止至 2022 年 6 月，末次随访行阴道镜活检，根据病理组织学诊断评估疾病进展状况。末次病理结果提示 HSIL 或以上级别病变为进展，进一步住院行手术或其它相关治疗；随访期间未发现 HSIL 或以上级别病变，末次随访病理结果提示仍为 LSIL 为持续；随访期间未发现 HSIL 或以上级别病变，末次随访病理结果提示无 LSIL 及以上病变为消退[9]。

1.6 统计学分析

SPSS 25.00 软件录入和分析数据，Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示，采用或独立样本 t 检验。以例(%)表示计数资料采用 x^2 检验(两两比较采用校正 x^2 检验)。多因素 Logistic 回归分析 LSIL 患者疾病进展的危险因素，受试者工作特征(ROC)曲线分析 CK8、P53、Ki-67 评估 LSIL 患者疾病进展的效能。检验水准 α=0.05，校正水准 α=0.017。

2 结果

2.1 三组 CK8、P53 及 Ki-67 阳性表达率比较

末次随访根据疾病进展状况将 LSIL 组患者分为进展组(17 例)、持续组(27 例)和消退组(76 例)。进展组宫颈组织中 CK8、P53 及 Ki-67 阳性表达率高于持续组和消退组（$P<0.05$），持续组宫颈组织中 CK8、P53 及 Ki-67 阳性表达率高于消退组($P<0.05$)，见表 1。

2.2 LSIL 患者疾病进展的危险因素

以持续和消退为无进展，将患者分为进展组(17 例)和无进展组(103 例)。进展组产次≥2 次、吸烟、长期口服避孕药、高危 HPV 感染比例以及 CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比均高于无进展组（$P<0.05$），其它指标比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

以产次(赋值 0=<2 次，1=≥2 次)、吸烟(赋值 0= 否，1= 是)、长期口服避孕药(赋值 0= 否，1= 是)、高危 HPV 感染(赋值 0= 否，1= 是)、CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比为自变量，LSIL 疾病进展为因变量(赋值 0= 否，1= 是)，向后逐步法排除无关变量($P>0.05$)，Logistic 回归分析显示，高危 HPV 感染、CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比(较高)是 LSIL 患者疾病进展的危险因素($P<0.05$)，见表 3。

2.3 CK8、P53、Ki-67 预测 LSIL 患者疾病进展的价值分析

联合 CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比预测 LSIL 患者疾病进展的曲线下面积为 0.846，高于单独指标诊断 0.637、0.697、0.744，见表 4 和图 1。

表 1 三组 CK8、P53 及 Ki-67 阳性表达率比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of positive expression rates of CK8, P53 and Ki-67 among the three groups [n(%)]

Groups	n	CK8	P53	Ki-67
Regression group	76	2(2.63)	8(18.52)	12(15.79)
Continuous group	27	5(18.52)*	12(44.44)*	10(37.04)*
Pontinuous group	17	9(52.94)*#	15(88.24)*#	14(82.35)*#
x^2		31.240	44.543	30.133
P		0.000	0.000	0.000

Note: *was compared with the regression group, $P<0.05$. #was comparison with the continuous group, $P<0.05$.

表 2 影响 LSIL 患者疾病进展的单因素分析

Table 2 Single factor analysis of disease progression in patients with LSIL

Factors	Progressive group (n=17)	Non-progressive group (n=103)	t/x^2	P
Age(years)	53.68± 5.98	53.29± 6.04	0.247	0.805
Pregnancy times[n(%)]				
≥2 times	5(29.41)	34(33.01)	0.086	0.769
<2 times	12(70.59)	69(66.99)		
Parity [n(%)]				
≥2 times	11(64.71)	35(33.98)	5.827	0.016
<2 times	6(35.29)	68(66.02)		
Menopause[n(%)]				
Yes	4(23.53)	33(32.04)	0.495	0.482
No	13(76.47)	70(67.96)		
Smoke[n(%)]				
Yes	10(58.82)	23(22.33)	9.747	0.002
No	7(41.18)	80(77.67)		
Long term oral contraceptives[n(%)]				
Yes	9(52.94)	20(19.42)	7.207	0.007
No	8(47.06)	83(80.58)		
High risk HPV infection[n(%)]				
Yes	13(76.47)	35(33.98)	10.977	0.001
No	4(23.53)	68(66.02)		
Proportion of CK8 positive cells(%)	35.12± 6.59	11.53± 3.01	24.328	0.000
Proportion of P53 positive cells(%)	42.35± 8.46	13.44± 3.11	25.982	0.000
Proportion of Ki-67 positive cells(%)	52.02± 6.49	27.73± 6.04	15.203	0.000

表 3 影响 LSIL 患者疾病进展的 Logistic 回归方程

Table 3 Logistic regression equation affecting the disease progression of patients with LSIL

Variable	β	SE	Wald x^2	OR(95%CI)	P
Constant term	6.165	2.103	8.594	-	0.000
High risk HPV infection	1.054	0.309	11.635	2.869(1.566～5.257)	0.000
Proportion of CK8 positive cells(higher)	0.512	0.157	10.635	1.669(1.227～2.270)	0.000
Proportion of P53 positive cells(higher)	0.602	0.201	8.970	1.826(1.231～2.707)	0.000
Proportion of Ki-67 positive cells(higher)	0.687	0.182	14.249	1.988(1.391～2.840)	0.000

表 4 CK8、P53、Ki-67 预测 LSIL 患者疾病进展的效能

Table 4 Efficacy of CK8, P53 and Ki-67 in predicting disease progression in patients with LSIL

Indicators	Area under curve (95%CI)	Threshold	Sensitivity	Specificity	Jordan index
Proportion of CK8 positive cells	0.637(0.545～0.723)	25.12	58.82	66.99	0.2581
Proportion of P53 positive cells	0.697(0.607～0.778)	30.77	64.71	67.96	0.3267
Proportion of Ki-67 positive cells	0.744(0.656～0.819)	35.41	70.59	69.90	0.4049
Combination of the three	0.846(0.769～0.905)	-	82.35	90.29	0.7264

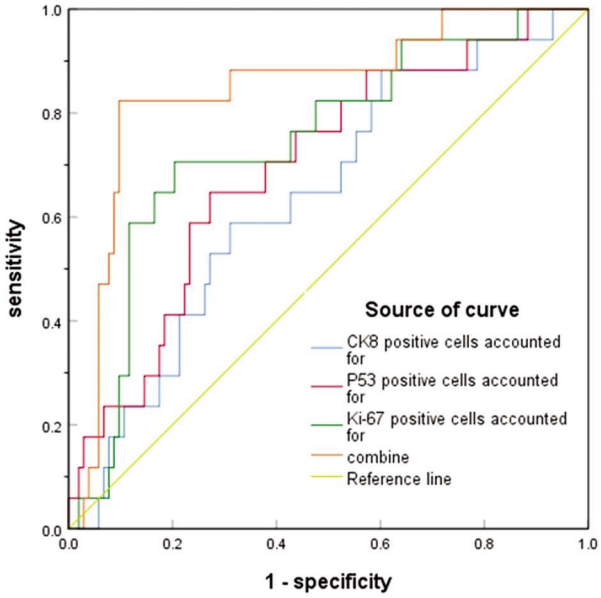

图 1 CK8、P53、Ki-67 评估 LSIL 患者疾病进展的 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve of CK8, P53 and Ki-67 in evaluating disease progression in patients with LSIL

3 讨论

宫颈癌是在宫颈内形成的恶性上皮肿瘤，大多数宫颈癌可通过接种人乳头瘤病毒疫苗、常规筛查和癌前病变治疗来预防，然而由于各地筛查方案不同和宣传力度不足，宫颈癌仍然是威胁全球女性生命安全的癌症之一[10,11]。LSIL 是 HPV 感染的细胞学表现，也是 HPV 感染向癌症进展的阶段，大多数 LSIL 会发生自发性消退，少数可进展为 HSIL 或以上病变[12]。细胞学筛查为 LSIL 的女性在阴道镜引导下活检诊断检查中具有 10%～30%的 HSIL 风险和 1%～2%的侵袭性病变风险[13]。

细胞角蛋白(CK)是一种典型的上皮中间丝蛋白，主要分布于上皮细胞，维持上皮组织的完整性以及连续性，部分参与细胞内信号传导，CK 具有高度组织分化特异性，与上皮细胞增殖分化密切相关，CK 增高与恶性肿瘤发生、转移和预后不良有关[14]。CK8 是 CK 家族的一员，也是 CK18 共表达的互补 II 型伴侣，CK8/ CK18 通过与参与细胞存活信号通路的蛋白激酶 B (Akt)结合激活 Akt 信号通路[15]，Akt 激活 PI3K 信号通路参与细胞存活、增殖、迁移和血管生成调控，在癌症发生和进展中发挥重要作用[16]。现有研究显示 CK8 可通过与膜联蛋白 A2 结合诱导氧化应激促使甲状腺未分化癌细胞增殖分化和存活[17]，CK8 是肝细胞增殖性病变[18]以及肝癌癌前病变[19]的免疫组织化学标记物。本研究发现 CK8 与 LSIL 进展也存在密切关系，进展组 CK8 阳性表达率高于持续组和消退组，高 CK8 阳性细胞占比是 LSIL 进展的危险因素，表明 CK8 可能作为 LSIL 进展的标志物。分析原因为：丝氨酸残基中的蛋白质磷酸化是宫颈癌癌前病变到宫颈癌进展的关键，CK8 在丝氨酸 23、73 和 431 中被磷酸化，丝氨酸 431 中的磷酸化 CK8 可诱导角蛋白重组并促进宫颈上皮细胞癌变、增殖、侵袭和迁移[20]。

p53 由 393 个氨基酸组成，具有调控细胞周期、增殖、衰老和 DNA 修复等作用，当细胞发生不受控制的分裂和增殖时，p53 被激活并诱导 p21 表达导致细胞周期停滞，在细胞损伤修复过程中，p53 通过触发 Bcl-2 家族促凋亡成员 BAX 表达触发程序性细胞凋亡，当 p53 基因突变，其突变体通过与 p53 家族蛋白共聚集而激活致癌活性，导致细胞恶变、增殖和侵袭[21,22]。现有研究显示 p53 在子宫内膜异位症癌变组织中表达上调，p53 高阳性表达率可提示子宫内膜异位症发生癌变的风险[23]。本研究发现 p53 在 LSIL 进展组阳性表达率显著增高，且高 p53 阳性细胞占比是 LSIL 进展的危险因素。分析可能原因为：在宫颈 HPV 感染过程中 HPV E6 蛋白、细胞蛋白 E6-AP 通过与p53 结合，并通过泛素依赖性蛋白水解系统促进 p53 降解而失活，导致 p53 抑癌功能障碍和宫颈组织癌变[24]。其次，p53 可诱导谷氨酰胺酶表达，降低磷酸葡萄糖变位酶表达，从而抑制糖酵解，降低能量产生最终抑制肿瘤进展，当 p53 基因突变时其调节细胞能量代谢作用失调，从而导致宫颈恶变和宫颈癌进展[25]。

Ki-67 是一种 DNA 结合核蛋白，整个细胞周期中 Ki-67 在增殖期表达，促使细胞增殖分化，Ki-67 高表达主要通过增加波形蛋白表达诱导上皮间质转化，从而增强癌细胞的侵袭和转移[26]，Ki-67 被认为是肿瘤发展的预测因子，其过表达与高肿瘤分期、肿瘤大小、复发和死亡密切相关[27]。临床报道显示 Ki-67 在子宫内膜癌前病变组织中表达增高，且高表达与子宫内膜癌前病变严重程度以及癌变风险均有关[28]。Mitildzans A[29]等人的报道也显示与宫颈上皮内瘤变(CIN)II 和 CIN I 患者相比，CIN III 患者宫颈鳞状上皮中 Ki-67 表达明显增加。本研究结果表明高 Ki-67 阳性细胞占比是 LSIL 疾病进展的危险因素。Ki-67 参与 LSIL 进展的机制尚不完全清楚，推测可能通过与其单克隆抗体 MIB-1 结合，促使宫颈组织细胞异常增殖和恶变[30]。ROC

曲线分析结果显示 CK8、P53、Ki-67 在 LSIL 疾病进展预测中具有一定价值，联合三个指标可提高预测效能，表明联合检测 CK8、P53、Ki-67 表达，可一定程度辅助预测 LSIL 进展。

综上，LSIL 进展宫颈组织中 CK8、P53、Ki-67 阳性表达率明显升高，高 CK8、P53、Ki-67 阳性细胞占比是 LSIL 进展的危险因素，CK8、P53、Ki-67 具有作为预测 LSIL 进展的潜能。

参 考 文 献(References)

[1] Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232

[2] Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging[J]. J BUON, 2016, 21(2): 320-325

[3] 于淼, 叶冬熳, 闫妍, 等. 宫颈上皮内瘤变进展为宫颈癌危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(6): 608-610

[4] 林兰, 游鹏程, 汪敏华, 等. 改善年轻女性阴道微生态从而促进 LSIL/CINI 消退的临床分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14 (5): 96-99

[5] Zheng Z, Yang X, Yao X, et al. Prognostic value of HPV 16/18 genotyping and geminin mRNA quantification in low-grade cervical squamous intraepithelial lesion [J]. Bioengineered, 2021, 12 (2): 11482-11489

[6] Bozza WP, Zhang Y, Zhang B. Cytokeratin 8/18 protects breast cancer cell lines from TRAIL-induced apoptosis[J]. Oncotarget, 2018, 9(33): 23264-23273

[7] Zhang C, Liu J, Xu D, et al. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy[J]. J Mol Cell Biol, 2020, 12(9): 674-687

[8] 徐帅, 张振, 张喜平, 等. 三阴乳腺癌新辅助化疗的预后与 Ki-67、TOPK 的表达情况相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1514-1518

[9] 石琴, 徐玲, 杨荣, 等. P16、Ki67 在宫颈低级别病变转归中的价值[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 108-110

[10] 周海茸, 洪忻, 周金意, 等. 2007-2019 年南京市宫颈癌死亡与早死寿命损失年变化趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(9): 683-688

[11] Wuerthner BA, Avila-Wallace M. Cervical cancer: Screening, management, and prevention[J]. Nurse Pract, 2016, 41(9): 18-23

[12] Ahn S, Kim GJ, Do SI, et al. High-sensitivity C-reactive Protein and Regression of Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion: The Role of Low-grade Inflammation in Cervical Carcinogenesis[J]. J Epidemiol, 2021, 31(12): 615-620

[13] Sakdadech N, Muangmool T, Srisomboon J. HIV-Infected Women with Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion on Cervical Cytology Have Higher Risk of Underlying High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(19): 10211

[14] Mehrpouya M, Pourhashem Z, Yardehnavi N, et al. Evaluation of cytokeratin 19 as a prognostic tumoral and metastatic marker with focus on improved detection methods [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21425-21435

[15] Lim Y, Kim S, Yoon HN, et al. Keratin 8/18 Regulate the Akt Signaling Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9227

[16] 张月涵, 张春梅, 潘云. 宫颈癌与 NFκB、PI3K/AKT 信号通路的研究进展[J]. 中国临床研究, 2018, 31(4): 565-567, 570

[17] Guo D, Xu Q, Pabla S, et al. Cytokeratin-8 in Anaplastic Thyroid Carcinoma: More Than a Simple Structural Cytoskeletal Protein[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 577

[18] Kawai M, Saegusa Y, Kemmochi S, et al. Cytokeratin 8/18 is a useful immunohistochemical marker for hepatocellular proliferative lesions in mice[J]. J Vet Med Sci, 2010, 72(3): 263-269

[19] Kakehashi A, Kato A, Inoue M, et al. Cytokeratin 8/18 as a new marker of mouse liver preneoplastic lesions [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 242(1): 47-55

[20] Padilla-Mendoza JR, Contis-Montes de Oca A, Rodrí guez MA, et al. Protein Phosphorylation in Serine Residues Correlates with Progression from Precancerous Lesions to Cervical Cancer in Mexican Patients[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5058928

[21]Hong B, van den Heuvel AP, Prabhu VV, et al. Targeting tumor suppressor p53 for cancer therapy: strategies, challenges and opportunities[J]. Curr Drug Targets, 2014, 15(1): 80-89

[22] Kanapathipillai M. Treating p53 Mutant Aggregation-Associated Cancer[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(6): 154

[23] 任红英. A125、P53 以及 Bcl-2 蛋白表达变化对子宫内膜异位症癌变的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1): 21-23

[24] Kuo TN, Lin CS, Li GD, et al. Sesamin inhibits cervical cancer cell proliferation by promoting p53/PTEN-mediated apoptosis [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(15): 2292-2298

[25] Jiang X, Yuan J, Dou Y, et al. Lipopolysaccharide Affects the Proliferation and Glucose Metabolism of Cervical Cancer Cells Through the FRA1/MDM2/p53 Pathway [J]. Int J Med Sci, 2021, 18 (4): 1030-1038

[26] Yu JQ, Zhou Q, Zheng YF, et al. Expression of Vimentin and Ki-67 Proteins in Cervical Squamous Cell Carcinoma and their Relationships with Clinicopathological Features [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(10): 4271-4275

[27] Tian Y, Ma Z, Chen Z, et al. Clinicopathological and Prognostic Value of Ki-67 Expression in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158891

[28] 祁晓莉, 张轶华, 王春艳, 等. PAX-2、PTEN、ER 和 Ki-67 在子宫内膜癌及其癌前病变组织中的表达及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(9): 933-937

[29] Mitildzans A, Arechvo A, Rezeberga D, et al. Expression of p63, p53 and Ki-67 in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia[J]. Turk Patoloji Derg, 2017, 33(1): 9-16

[30] Piri R, Ghaffari A, Azami-Aghdash S, et al. Ki-67/MIB-1 as a Prognostic Marker in Cervical Cancer - a Systematic Review with Meta-Analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(16): 6997-7002