

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.06.014
文章编号: 1005-8982 (2025) 06-0084-07

临床研究·论著

膀胱癌组织 Ki-67、p53 和 CK-20 的表达 及与肿瘤病理特征和患者预后的关系*

王梅利¹, 杨玉成¹, 卞振华², 何焱澍¹, 陈敏婕³

(无锡市中医医院 1. 泌尿外科, 2. 药学部, 3. 病理科, 江苏 无锡 214071)

摘要: **目的** 分析膀胱癌组织 Ki-67、p53 和细胞角蛋白 20 (CK-20) 的表达及与肿瘤特征及患者预后的关系。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 2 月无锡市中医医院接收的 103 例膀胱癌患者的临床资料。取患者肿瘤组织和癌旁组织, 分别检测 Ki-67、p53 和 CK-20 的表达。比较肿瘤组织与癌旁组织 Ki-67、p53、CK-20 阳性表达情况, 分析肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 蛋白表达与临床病理特征(病理类型、临床分期、肿瘤数目、肿瘤直径、淋巴结转移、浸润性)的关系。对所有患者进行为期 3 年的随访, 根据患者是否肿瘤复发、转移、出现新病灶或死亡, 将患者分为预后良好组(71 例)和预后不良组(32 例), 比较两组患者肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 表达情况, 通过多因素一般 Logistic 回归模型分析蛋白表达与预后的关系。**结果** 肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 阳性表达率均高于癌旁组织($P < 0.05$)。T_{3,4} 分期、有淋巴结转移和浸润性患者肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 阳性表达率更高($P < 0.05$)。预后不良组肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 阳性表达率均高于预后良好组($P < 0.05$)。多因素一般 Logistic 回归分析结果显示: Ki-67 高表达 [$OR = 8.699 (95\% CI: 2.253, 33.591)$]、p53 高表达 [$OR = 10.582 (95\% CI: 2.175, 51.492)$]、CK-20 高表达 [$OR = 5.486 (95\% CI: 1.375, 21.885)$] 均是膀胱癌患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线结果显示, Ki-67、p53、CK-20 联合预测膀胱癌患者预后不良的敏感性为 75.0% (95% CI: 0.566, 0.885), 特异性为 77.5% (95% CI: 0.660, 0.865), 曲线下面积为 0.805 (95% CI: 0.720, 0.890)。**结论** 膀胱癌组织 Ki-67、p53 和 CK-20 的表达均会升高, 且与患者预后密切相关。

关键词: 膀胱癌; 细胞角蛋白 20; Ki-67; p53; 病理特征

中图分类号: R7373.14

文献标识码: A

Expressions of Ki-67, p53, and cytokeratin 20 in bladder cancer tissues: Correlation with tumor pathological characteristics and patient prognosis*

Wang Mei-li¹, Yang Yu-cheng¹, Bian Zhen-hua², He Yao-shu¹, Chen Min-jie³

(1. Department of Urology; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of Pathology, Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuxi, Jiangsu 214071, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between the expressions of Ki-67, p53, and cytokeratin 20 (CK-20) in bladder cancer tissues and tumor characteristics as well as patient prognosis. **Methods** A retrospective analysis of clinical data from 103 bladder cancer patients admitted to our hospital from January 2018 to February 2021 was performed. The expressions of Ki-67, p53, and CK-20 were examined in tumor tissues and adjacent non-tumor tissues. The positive expression rates of Ki-67, p53, and CK-20 in tumor tissues versus adjacent tissues were compared, and the correlations between protein expressions in tumor tissues and clinicopathological features

收稿日期: 2024-12-26

* 基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目 (No: MS2023066)

[通信作者] 杨玉成, E-mail: yyc0082024@163.com; Tel: 13961734890

(pathological pattern, clinical stage, number of tumors, tumor diameter, lymph node metastasis, invasiveness) were analyzed. A three-year postoperative follow-up was conducted for all patients, who were classified into the good prognosis ($n = 71$) and poor prognosis ($n = 32$) groups based on whether they experienced tumor recurrence, metastasis, new lesions, or death. The expressions of Ki-67, p53, and CK-20 in these groups were compared, and multivariable Logistic regression analysis was used to determine the association between protein expressions and prognosis. **Results** The positive expression rates of Ki-67, p53, and CK-20 in tumor tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). In patients with T3 and T4 stage tumors, lymph node metastasis, and invasive tumors, the positive expression rates of Ki-67, p53, and CK-20 in tumor tissues were even higher ($P < 0.05$). In the poor prognosis group, the positive expression rates of Ki-67, p53, and CK-20 in tumor tissues were also higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed that high expressions of Ki-67 [$\hat{OR} = 8.699$ (95% CI: 2.253, 33.591)], p53 [$\hat{OR} = 10.582$ (95% CI: 2.175, 51.492)], and CK-20 [$\hat{OR} = 5.486$ (95% CI: 1.375, 21.885)] were independent risk factors for poor prognosis in bladder cancer patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis indicated that the sensitivity of combined detection of Ki-67, p53, and CK-20 was 75.0% (95% CI: 0.566, 0.885), with a specificity of 77.5% (95% CI: 0.660, 0.865), and an area under the curve of 0.805 (95% CI: 0.720, 0.890). **Conclusions** The expressions of Ki-67, p53, and CK-20 in bladder cancer tissues are increased and closely related to the postoperative prognosis of the patients.

Keywords: bladder cancer; cytokeratin 20; Ki-67; p53; pathological characteristics

膀胱癌是全球范围内常见的泌尿系统恶性肿瘤之一,具有较高的复发率,严重威胁患者的生活质量和生存期^[1]。传统的预后评估方法主要依赖于临床和组织病理学特征,但在个体预后的精确预测上存在一定的局限性。

近年来,各类分子标志物在膀胱癌研究中显示出极高的应用价值^[2]。Ki-67是一种核蛋白,常用于评估细胞的增殖活性,其高表达常意味着肿瘤细胞分裂速度的提高^[3]。p53蛋白则与DNA修复和细胞死亡过程紧密相关,其表达异常通常预示着肿瘤的高度侵袭性^[4]。也有学者指出,细胞角蛋白20(Cytokeratin-20, CK-20)的表达可以反映细胞分化程度,从而评估肿瘤侵袭性及预后^[5]。现有研究通常只关注单一标志物的表达与肿瘤特征的关联,而单独使用Ki-67、p53或CK-20进行膀胱癌预后评估可能不够全面。因此,本研究综合评估这3种蛋白在肿瘤组织中的表达,并分析其与肿瘤病理特征的关系,希望为膀胱癌的诊断、治疗及预后评估提供更为全面的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年1月—2021年2月无锡市中医医院接收的103例膀胱癌患者的临床资料。其中,男性63例,女性40例;年龄51~76岁,平均(66.38 ± 7.26)岁;平均体质量指数(23.94 ± 2.61) kg/m²;合并

高血压38例、合并糖尿病21例。本研究经医院医学伦理委员会批准[2024(伦)-012-01]。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《临床肿瘤学》^[6]中膀胱癌的相关诊断标准;②经病理学确诊为尿路上皮癌;③研究期间在本院接受治疗,且临床资料完整;④术前未接受化疗、放疗等其他治疗;⑤依从性好,且无沟通交流障碍。

1.2.2 排除标准 ①合并其他部位的恶性肿瘤;②血液系统疾病;③免疫系统疾病;④器官功能障碍。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法检测 Ki-67、p53 及 CK-20 蛋白的表达 采用免疫组织化学EnVision法检测肿瘤组织和癌旁组织Ki-67、p53及CK-20蛋白表达。采用4 μm厚组织切片,经75℃烘烤、二甲苯脱蜡和梯度乙醇水化后,使用3%过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,并通过微波加热法修复抗原。加入针对Ki-67单克隆抗体及p53、CK-20多克隆抗体,在4℃条件下孵育过夜。随后滴加EnVision二抗系统,利用过氧化物酶标记的二抗放大信号,并使用DAB显色反应生成可见的棕色沉淀。最终使用苏木精复染,经过梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理和中性树脂胶封固。

1.3.2 判定标准 Ki-67和p53的染色主要位于细胞核,CK-20的染色主要在细胞质,染色结果呈现从

浅黄色到棕褐色的颗粒状。①染色强度评分:基于阳性细胞的颜色深度进行评分,无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。②阳性细胞比例评分:在400倍显微镜视野下,随机选取5个视野,每个视野计数200个细胞,根据阳性细胞的百分比给予评分,<25%为0分,25%~<50%为1分,50%~<75%为2分,≥75%为3分。③综合判定标准:计算染色强度评分与阳性细胞比例评分的乘积,当乘积>3时,判定为阳性表达。

1.3.3 临床资料收集 通过医院病例系统收集患者的临床病理资料,包括年龄、性别、病理类型(尿路上皮癌、腺癌、鳞癌)、临床分期($T_{1,2}$ 、 $T_{3,4}$)、肿瘤数目、肿瘤直径、是否存在淋巴结转移、是否为浸润性。

1.3.4 随访 通过住院、门诊及电话等方式对所有患者进行随访,3年内要求患者每3个月复查1次。将患者出现肿瘤复发、肿瘤转移、新病灶、死亡等情况定义为预后不良(预后不良组32例),其他为预后良好(预后良好组71例)。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 27.0统计软件。计量资料

以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验,计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析用多因素一般Logistic回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤组织和癌旁组织蛋白表达比较

肿瘤组织和癌旁组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率均高于癌旁组织。见表1和图1。

表1 肿瘤组织和癌旁组织Ki-67、p53、CK-20阳性率比较
[$n=103$, 例(%)]

组别	Ki-67阳性	p53阳性	CK-20阳性
肿瘤组织	72(69.90)	76(73.79)	75(72.82)
癌旁组织	32(31.07)	38(36.89)	34(33.01)
χ^2 值	31.071	28.362	42.145
P 值	0.000	0.000	0.000

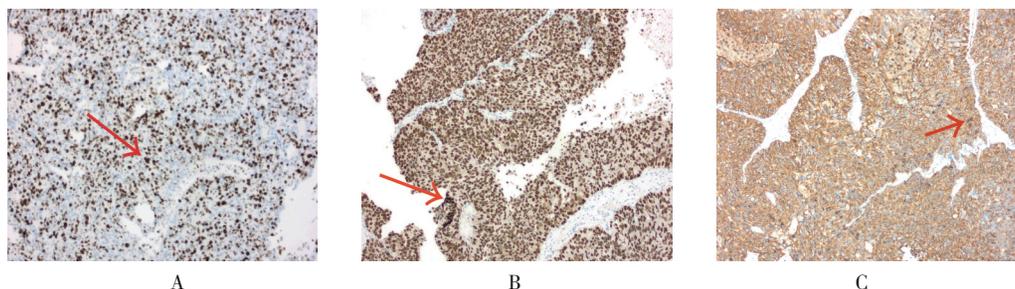


图1 肿瘤组织中Ki-67、p53、CK-20表达情况 (×100)

2.2 肿瘤组织蛋白表达与病理特征的关系

不同年龄、性别、肿瘤数目、肿瘤直径患者肿瘤组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同临床分期、淋巴结转移和浸润情况患者肿瘤组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); T_3 、 T_4 分期、有淋巴结转移和浸润性患者肿瘤组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率更高。见表2和图2。

2.3 不同预后患者肿瘤组织蛋白表达比较

预后不良组和预后良好组患者肿瘤组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组患者肿瘤组织Ki-67、p53、CK-20阳性表达率均高于预后良好组,见表3。

2.4 膀胱癌患者预后不良影响因素的多因素一般Logistic回归分析

以患者预后(预后良好=0,预后不良=1)为因变量,Ki-67(低=0,高=1)、p53(低=0,高=1)、

表 2 不同临床病理特征患者肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 阳性率比较 例(%)

临床特征	n	Ki-67 阳性	χ^2 值	P 值	p53 阳性	χ^2 值	P 值	CK-20 阳性	χ^2 值	P 值
年龄										
≥ 60 岁	57	39(54.17)	0.133	0.715	40(52.63)	0.860	0.354	43(57.33)	0.444	0.505
< 60 岁	46	33(45.83)			36(47.37)			32(42.67)		
性别										
男	63	45(62.50)	0.179	0.672	44(57.89)	1.305	0.253	48(64.00)	0.933	0.334
女	40	27(37.50)			32(42.11)			27(36.00)		
临床分期										
T _{1,2}	60	34(47.22)	11.968	0.001	34(44.74)	21.778	0.000	37(49.33)	9.025	0.003
T _{3,4}	43	38(52.78)			42(55.26)			38(50.67)		
肿瘤数目										
单个	49	34(47.22)	0.012	0.913	35(46.05)	0.269	0.604	38(50.67)	1.059	0.303
多个	54	38(52.78)			41(53.95)			37(49.33)		
肿瘤直径										
≥ 3 cm	41	28(38.89)	0.084	0.772	31(40.79)	0.117	0.732	29(38.67)	0.149	0.699
< 3 cm	62	44(61.11)			45(59.21)			46(61.33)		
淋巴结转移										
无	34	32(44.44)	14.145	0.000	33(43.42)	14.212	0.000	31(41.33)	8.644	0.003
有	69	40(55.56)			43(56.58)			44(58.67)		
浸润性										
否	32	29(40.28)	9.475	0.002	31(40.79)	7.501	0.006	30(40.00)	10.278	0.001
是	71	43(59.72)			45(59.21)			45(60.00)		

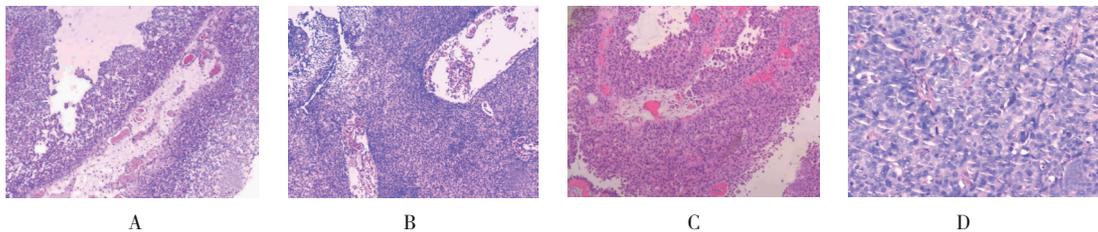


图 2 不同患者病理图片 (免疫组织化学法 × 100)
 A: 59 岁男性患者, 多发肿瘤, 直径 < 3 cm; B: 55 岁女性患者, 多发肿瘤, 直径 > 3 cm; C: 73 岁男性患者, 单发肿瘤, 直径 < 3 cm; D: 81 岁男性患者, 多发肿瘤, 直径 > 3 cm。

表 3 不同预后患者肿瘤组织 Ki-67、p53、CK-20 阳性率比较 例(%)

组别	n	Ki-67 阳性	p53 阳性	CK-20 阳性
预后不良组	32	30(93.75)	30(93.75)	29(90.62)
预后良好组	71	42(59.15)	46(64.79)	46(64.79)
χ^2 值		8.768	8.127	6.191
P 值		0.002	0.002	0.013

CK-20 (低 = 0, 高 = 1) 为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: Ki-67 高表达 [OR =

8.699 (95% CI: 2.253, 33.591)], p53 高表达 [OR = 10.582 (95% CI: 2.175, 51.492)], CK-20 高表达 [OR = 5.486 (95% CI: 1.375, 21.885)] 均是膀胱癌患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 Ki-67、p53、CK-20 表达对膀胱癌患者预后不良的预测价值

ROC 曲线结果显示, Ki-67、p53、CK-20 联合预测膀胱癌患者预后不良的敏感性为 75.0% (95% CI: 0.566, 0.885), 特异性为 77.5% (95% CI: 0.660,

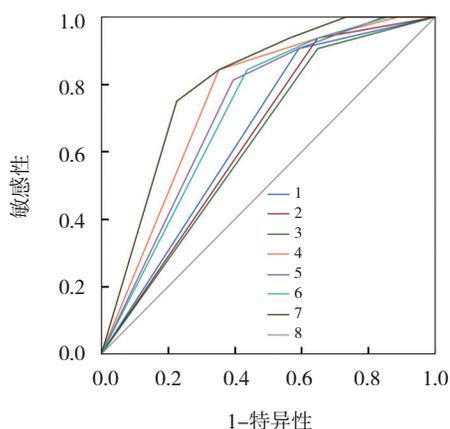
表 4 膀胱癌患者预后不良因素的多因素一般 Logistic 回归分析参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
Ki-67	2.163	0.689	9.847	0.002	8.699	2.253	33.591
p53	2.359	0.807	8.541	0.003	10.582	2.175	51.492
CK-20	1.702	0.706	5.814	0.016	5.486	1.375	21.885

0.865), 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.805 (95% CI: 0.720, 0.890)。见表 5 和图 3。

表 5 Ki-67、p53、CK-20 预测膀胱癌患者预后不良的效能分析

指标	约登指数	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
Ki-67	0.314	0.657	0.550	0.764	90.6	0.750	0.980	40.8	0.293	0.532
p53	0.290	0.645	0.537	0.752	93.8	0.792	0.992	35.2	0.242	0.475
CK-20	0.258	0.629	0.519	0.739	90.6	0.750	0.980	35.2	0.242	0.475
Ki-67 联合 p53	0.492	0.757	0.661	0.852	84.4	0.672	0.947	64.8	0.525	0.785
Ki-67 联合 CK-20	0.419	0.726	0.628	0.825	91.3	0.750	0.980	60.6	0.483	0.720
p53 联合 CK-20	0.407	0.718	0.619	0.817	84.4	0.672	0.947	56.3	0.440	0.681
3者联合	0.525	0.805	0.720	0.890	75.0	0.566	0.885	77.5	0.660	0.865



1: Ki-67; 2: p53; 3: CK-20; 4: Ki-67 联合 p53; 5: Ki-67 联合 CK-20; 6: p53 联合 CK-20; 7: 3者联合; 8: 参考线。

图 3 Ki-67、p53、CK-20 预测膀胱癌患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,具有较高的发病率和复发率,其病理学特征和预后评估一直是医学研究的重点^[7]。在疾病管理中,精确的预后评估显著影响治疗策略和患者生存质量^[8]。尽管传统的临床病理参数为膀胱癌预后提供基础信息,但这些指标在预测个体疗效和生存率方面存在限制。

近年来, Ki-67、p53 和 CK-20 等蛋白标志物在此领域逐渐受到关注,其能反映肿瘤的增殖活性、细胞周期失控及细胞分化程度^[9],有望成为评估肿瘤侵袭性、预后及治疗反应的重要指标。本研究结果显示,肿瘤组织 Ki-67、p53 和 CK-20 阳性表达率高于癌旁组织,这也揭示了膀胱癌的关键病理机制。PAN 等^[10]的研究表明, Ki-67 的高表达反映了肿瘤细胞的高增殖率和细胞周期的快速进展,说明肿瘤具有较强的生长和扩散能力。LIU 等^[11]在研究中纳入 84 例行根治术的膀胱癌患者,其中 Ki-67 高表达患者中位无进展生存期仅为 20 个月,低表达患者可达到 32 个月。根据 van SCHAİK 等^[12]的研究结果, Ki-67 在细胞核中的表达覆盖了细胞周期中的多个阶段,可通过促进染色质的解压和支持 DNA 的复制进程来促进细胞周期的推进。因此,高表达的 Ki-67 可能参与调控相关的细胞周期蛋白,如 Cyclins 和 Cyclin 依赖性激酶,从而推动细胞进入下一个分裂周期。ZIARAN 等^[13]也指出, Ki-67 的高表达通常与肿瘤细胞的无限制增长能力、增加的复制潜能和更强的侵袭性相关,为临床上评估肿瘤恶性程度提供重要依据。而 p53 蛋白表达升高通常与其基因突变相关,突变后的 p53 失去原有的肿瘤抑制功能,进而

促进其生长^[14]。以往的研究表明,p53能通过促进损伤DNA的修复、激活细胞凋亡途径、阻断细胞周期过渡等多种机制来抑制肿瘤形成^[15]。然而,在包括膀胱癌在内的多种癌症中通常会发生p53基因突变,这会导致p53蛋白的三维结构改变,失去其原有的DNA结合能力和转录调控功能,从而不能激活下游p21、Bax等的抑癌基因表达。CK-20的表达则反映了肿瘤细胞分化程度的异常,因为通常在低分化的肿瘤细胞中CK-20表达更为显著。NGUYEN等^[16]在研究中指出,CK-20在肿瘤细胞中的异常表达可能指示着肿瘤细胞的分化程度和侵袭性。这可能是由于CK-20参与调节细胞骨架的重组,进而影响肿瘤细胞的侵袭性和迁移能力。

本研究中,T_{3,4}分期、有淋巴结转移和浸润性患者的肿瘤组织Ki-67、p53和CK-20阳性表达率更高,这些病理特征通常预示着肿瘤的增殖能力和侵袭性增强。因为T_{3,4}阶段表示肿瘤已经穿透膀胱壁深入到周围组织,这种深度的浸润直接关联高复发率和转移风险^[17]。也有研究指出,淋巴结转移是肿瘤细胞通过淋巴系统扩散的明显标志,是系统性疾病进展的重要证据^[18]。因为肿瘤细胞从原始肿瘤部位脱落并侵入周围的淋巴管涉及细胞黏附力降低、细胞外基质降解,以及淋巴管内皮穿透,使肿瘤更容易移动和扩散。GAO等^[19]的研究表明,细胞黏着分子功能的下降减少了细胞间的黏着力,使肿瘤细胞能够突破原有的基底膜和细胞外基质。同时,肿瘤细胞可以通过分泌各种基质金属蛋白酶,降解周围组织的细胞外基质,为其侵袭提供物理通道^[20]。这不仅推动肿瘤从原发位置向更深层组织扩散,还通过增强肿瘤细胞的生存能力,提高了肿瘤的复发率和远处转移风险。PENG等^[21]的研究结果显示,一旦肿瘤细胞进入淋巴系统并在淋巴结中定居,就可以形成新的肿瘤灶,这不仅是远处转移的潜在起点,也是肿瘤微环境变化和适应新生态位的体现。而浸润性肿瘤则说明肿瘤细胞已经突破原有的组织界限,侵入周围正常组织,通常与更加激进的肿瘤行为相关联。在这种病理背景下,Ki-67、p53和CK-20的阳性表达率增加反映了肿瘤细胞增殖活性和侵袭能力进一步提高。ASHLEY等^[22]的研究则表明,肿瘤的快速增殖和转移会进一步影响对治疗的响应。本研究结果显示,预后不良组蛋白阳性表达

率均高于预后良好组。这是因为Ki-67作为细胞增殖的指标,其高表达反映肿瘤细胞分裂速率增快,指示肿瘤具有较强的生长动力和潜在的高复发风险。同时,p53蛋白的表达会影响肿瘤细胞对DNA损伤的响应和细胞凋亡路径,突变型p53通常导致细胞周期调控失效,增加了治疗后复发的可能性^[23]。CK-20则能够影响肿瘤细胞的黏附能力和基质降解能力,促进肿瘤细胞的浸润与转移,其在肿瘤侵袭和转移中的作用不可忽视^[24]。因此,这些标志物的表达水平可以作为评估肿瘤侵袭性、预测复发和转移的重要依据,有助于临床上制订更为精确的后续治疗计划和监测策略,以提高患者的总体治疗效果和生存质量。

综上所述,在高分期、有淋巴结转移和浸润性患者肿瘤中Ki-67、p53和CK-20的阳性表达率显著升高,反映了肿瘤的高增殖活性和侵袭性,说明这些生物标志物可以作为评估膀胱癌恶性程度和预后的有效指标。然而,本研究也存在样本量较小等局限,可能影响结果的普遍性。未来研究应扩大样本规模,采用前瞻性设计,进一步验证这些标志物在不同治疗方案中的预测价值,并探索其具体的分子机制,从而优化治疗方案并提高患者的生存率。

参考文献:

- [1] 吴启开,杨潇,袁宝瑞,等. VI-RADS评分在膀胱癌患者术后预后评估中的应用价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2023, 44(8): 611-615.
- [2] 王勇,王志荣,陆海炳,等. STING在膀胱癌患者组织表达及对IFN- γ /STAT1信号通路磷酸化修饰调控的机制研究[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(7): 814-818.
- [3] ZIARAN S, HARSANYI S, BEVIZOVA K, et al. Expression of E-cadherin, Ki-67, and p53 in urinary bladder cancer in relation to progression, survival, and recurrence[J]. Eur J Histochem, 2020, 64(2): 3098.
- [4] 田丹,李新,尚学琴,等. MicroRNA-7-5p调控p53表达对非小细胞肺癌增殖及侵袭能力的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(22): 12-17.
- [5] POUREBRAHIMI E, MORADI TABRIZ H, MIRATASHI YAZDI S A, et al. The value of BCL2 and CK-20 expression in predicting behavioral patterns of bladder cancer, a cross sectional study[J]. Ann Med Surg (Lond), 2022, 81: 104372.
- [6] 张贺龙,刘文超. 临床肿瘤学[M]. 第2版. 西安: 第四军医大学出版社, 2016: 343-349.
- [7] 肖峰,姜锡男,舒露,等. ECM1基因在膀胱癌中的表达及其与临床病理特征及预后关系[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(20): 2629-2632.

- [8] 姬文莉, 王翠翠, 林珍珍, 等. 膀胱癌组织 Beclin1、LC3II 蛋白的表达及与患者肿瘤特征、预后的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(18): 14-19.
- [9] MAHESH M, MITTAL S K, KISHORE S, et al. Expression of p53 and Ki-67 proteins in patients with increasing severity and duration of pterygium[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(4): 847-850.
- [10] PAN W, ZHANG C, CHEN M, et al. Expression of Ki-67 and P16 are related with HPV in squamous cell carcinoma of the external auditory canal[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 51(1): 40.
- [11] LIU J, MA C, LI X, et al. Circulating tumor cells correlating with Ki-67 predicts the prognosis of bladder cancer patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(2): 309-318.
- [12] van SCHAIK T, MANZO S G, VOUZAS A E, et al. Dynamic chromosomal interactions and control of heterochromatin positioning by Ki-67[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(12): e55782.
- [13] ZIARAN S, HARSANYI S, BEVIZOVA K, et al. Expression of E-cadherin, Ki-67, and p53 in urinary bladder cancer in relation to progression, survival, and recurrence[J]. *Eur J Histochem*, 2020, 64(2): 3098.
- [14] MANFREDI J J. p53 defies convention again: a p53 mutant that has lost tumor suppression but still can kill[J]. *EMBO J*, 2019, 38(20): e103322.
- [15] BALASUNDARAM A, DOSS C G P. Unraveling the structural changes in the DNA-binding region of tumor protein p53 (TP53) upon Hotspot mutation p53 Arg248 by comparative computational approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15499.
- [16] NGUYEN N J, SHERMAN C, van der KWAST T H, et al. Aggressive prostatic adenocarcinoma with urothelial-like morphology, with frequent CK-7/CK-20/HMWK expression and occasional diffuse neuroendocrine features: a clinicopathologic study of 12 cases[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155105.
- [17] KUBOTA M, KANNO T, INOUE T, et al. Effect of optimal neoadjuvant chemotherapy on oncological outcomes of locally advanced bladder cancer with laparoscopic radical cystectomy: a matched-pair analysis in a multicenter cohort[J]. *Int J Urol*, 2021, 28(6): 656-664.
- [18] ZHANG C, HU J, LI H, et al. Emerging biomarkers for predicting bladder cancer lymph node metastasis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 648968.
- [19] GAO T, DING P, LI W, et al. Isolation of DNA aptamers targeting N-cadherin and high-efficiency capture of circulating tumor cells by using dual aptamers[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(44): 22574-22585.
- [20] DEMKOW U. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cancer invasion, evasion and metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4495.
- [21] PENG X, WANG J, ZHOU F, et al. Nanoparticle-based approaches to target the lymphatic system for antitumor treatment[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(12): 5139-5161.
- [22] ASHLEY S, CHOUDHURY A, HOSKIN P, et al. Radiotherapy in metastatic bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2024, 42(1): 47.
- [23] LIEBL M C, HOFMANN T G. The Role of p53 Signaling in Colorectal Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2125.
- [24] 王磊, 于汝通, 孙国良, 等. 非肌层浸润性膀胱癌组织 Ki-67、p53 和 CK-20 表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2023, 63(13): 74-76.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王梅利, 杨玉成, 卞振华, 等. 膀胱癌组织 Ki-67、p53 和 CK-20 的表达及与肿瘤病理特征和患者预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(6): 84-90.

Cite this article as: WANG M L, YANG Y C, BIAN Z H, et al. Expressions of Ki-67, p53, and cytokeratin 20 in bladder cancer tissues: Correlation with tumor pathological characteristics and patient prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(6): 84-90.