

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.002

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.002>

沉默 KRT18 抑制软骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭并促进凋亡

王硕, 孙飞, 徐海伟

(枣庄矿业集团枣庄医院骨科, 山东 枣庄 277100)

[摘要] 目的: 探讨KRT18对软骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响。方法: 采用脂质体法将pcDNA 3.1, pcDNA 3.1-KRT18, siControl和siKRT18转染到软骨肉瘤细胞SW1353; 采用qRT-PCR法检测细胞中KRT18的表达; Western印迹法检测细胞中KRT18蛋白表达; MTT法检测细胞的增殖率; Transwell检测细胞的迁移和侵袭; 流式细胞术检测细胞的凋亡率。结果: 与软骨细胞HC-A相比, 软骨肉瘤细胞SW1353中KRT18的表达显著上调, 且过表达KRT18可显著上调SW1353细胞增殖、迁移、侵袭, 显著下调细胞凋亡($P<0.05$); 沉默KRT18可抑制细胞增殖、迁移、侵袭并促进凋亡。结论: 沉默KRT18可抑制软骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭, 促进凋亡, 将可为软骨肉瘤的治疗提供新方向。

[关键词] KRT18; 软骨肉瘤细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

Silencing KRT18 inhibits cell proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of chondrosarcoma cells

WANG Shuo, SUN Fei, XU Haiwei

(Department of Orthopaedics, Zaozhuang Hospital, Zaozhuang Mining Group, Zaozhuang Shandong 277100, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effects of KRT18 on cell proliferation, migration, invasion and apoptosis of chondrosarcoma cells. **Methods:** pcDNA3.1, pcDNA3.1-KRT18, siControl and siKRT18 were transfected into chondrosarcoma cell SW1353 by liposome method. The expression of KRT18 was detected by qRT-PCR. The protein of KRT18 was detected by Western blot. Cell proliferation rate was detected by MTT assay; cell migration and invasion were detected by Transwell; flow cytometry was used to detect cell apoptosis rate. **Results:** Compared with chondrocyte HC-A, the expression of KRT18 in chondrosarcoma cell SW1353 was significantly up-regulated, and overexpression of KRT18 significantly up-regulated the proliferation, migration and invasion of SW1353 cells, and significantly down-regulated apoptosis ($P<0.05$). Silencing KRT18 inhibited cells proliferate, migrate, invade and promote apoptosis. **Conclusion:** Silencing KRT18 could inhibit cell proliferation, migration, invasion and promote apoptosis of chondrosarcoma cells, which will provide a new direction for the treatment of chondrosarcoma.

Keywords KRT18; chondrosarcoma cells; proliferation; migration; invasion; apoptosis

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-10

通信作者 (Corresponding author): 王硕, Email: 3387570290@qq.com

骨原发性恶性肿瘤包括骨肉瘤、软骨肉瘤和多发性骨髓瘤, 其中软骨肉瘤为第二常见的骨原发性恶性肿瘤, 占恶性骨肿瘤的20%~27%^[1]。2016年Anderson等根据软骨肉瘤分级与预后的关系将软骨肉瘤分为I级、II级和III级, 转移率分别为0%, 10%和66%, 5年生存率分别为90%, 81%和29%, 且从组织学角度研究, 约有61%的软骨肉瘤为I级^[2]。目前临床上软骨肉瘤治疗以手术切除为主, 放疗和化疗的预后非常有限^[3]。因此, 寻找新的有效治疗软骨肉瘤的方案具有重要意义。真核生物的细胞骨架由微丝、微管及中间纤维组成。细胞角蛋白家族(cytokeratin, CK)从属于最大的中间纤维(IF)亚组, 分为I型(酸性)和II型(碱性), 有20多种(CK1~CK20)均由细胞角蛋白和毛发角蛋白组成^[4]。其为上皮细胞和组织提供支架维持细胞结构和组织的完整性, 确保机械耐受性, 建立了细胞极性, 在各种流体静力学压力下保护细胞和组织^[5]。CK18(KRT18)为细胞骨架的重要结构之一, 其在合成时必须由I型和II型以1:1的比例混合组成二聚体后才能进一步形成中间丝^[6]。KRT18在肝癌^[7]、结肠癌^[8]、乳腺癌^[9]、前列腺癌^[10]、肺癌^[11]中均可调节癌症的发生发展, 但其在软骨肉瘤中的作用鲜见研究。本研究拟以软骨肉瘤细胞为研究对象, 检测软骨肉瘤细胞中KRT18的表达, 通过观察过表达、沉默KRT18对软骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响, 揭示KRT18在软骨肉瘤细胞中的调节作用, 为软骨肉瘤的诊断治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

人正常软骨细胞HC-A, 软骨肉瘤细胞SW1353均购自中科院上海细胞库; DMEM培养基, MTT, Transwell, BCA蛋白定量试剂盒, 反转录试剂盒购自日本Takara公司; siKRT18, GAPDH, pcDNA 3.1-KRT18, 载体pcDNA 3.1及Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒均购自北京索莱宝公司; PVDF膜购自德国罗氏诊断有限公司; SDS-PAGE试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购自上海碧云天生物技术公司; 流式细胞仪购自美国FALSCALIBAR BD公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养人软骨肉瘤细胞HC-A和软骨肉瘤细胞SW1353, 于37℃,

5% CO₂的培养箱中常规培养。

1.2.2 细胞转染

将pcDNA 3.1, pcDNA 3.1-KRT18, siControl, siKRT18以脂质体法转染到SW1353细胞, 分别标记为pcDNA 3.1组, pcDNA 3.1-KRT18组, siControl组和siKRT18组。转染成功后, 取对数生长期细胞用于qRT-PCR实验、Western印迹实验、Transwell实验、Annexin V-FITC/PI流式细胞术实验。

1.2.3 qRT-PCR实验

按照RNA抽提试剂盒说明书要求操作提取细胞样本总RNA, 并用微量分光光度计进行RNA定量。按反转录反应试剂盒说明书操作, 合成模板链cDNA。按照qRT-PCR试剂盒技术手册要求进行KRT18 mRNA检测。每个样品重复5次, 取平均值, 反应结束后通过分析Ct值, 以2^{-ΔΔCt}法计算定量结果, 测定KRT18的相对表达水平。

1.2.4 Western印迹法

取适量对数生长期细胞, RIPA裂解后用BCA进行定量, 变性离心后取上清进行蛋白上样。按照Western印迹法常规操作流程进行电泳-转膜-封闭-I抗孵育-II抗孵育-显影曝光。Image J分析目的条带的灰度值, 以目的条带灰度值与GAPDH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况。

1.2.5 Transwell实验

将1.2.2各组细胞以1×10⁶个/孔接种于细胞6孔板, 常规培养至细胞融合度达70%时, 更换培养基为无血清培养基并培养过夜。调整细胞密度至1×10⁵个/mL, 取100 μL加入上室内, 600 μL含血清的培养基加入下室内, 常规培养过夜。取出小室, 用棉签擦去上室内的细胞, PBS洗涤2次, 甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色20 min, PBS洗涤2次。显微镜下观察小室下表面附着的迁移细胞, 随机取5个视野拍照计数, 取平均值。

将Transwell小室上表面铺适量厚度的基质胶, 然后按照上述操作方法操作。最后显微镜下观察小室下表面附着的侵袭细胞。

1.2.6 Annexin V-FITC/PI流式细胞术实验

将1.2.2各转染组细胞, 用结合缓冲液500 μL悬浮细胞, 分别加入5 μL的Annexin V-/FITC和PI, 混匀, 室温避光静置15 min。采用流式细胞仪分析测定结果。细胞的凋亡率=早期凋亡率+晚期凋亡率。每个样品重复3次。

1.2.7 克隆形成实验

将1.2.2各转染组细胞生长至80%融合度时, 用胰酶消化细胞, 制备成单细胞悬液。取60 mm平皿, 每个平皿接种1 000个细胞, 放置在37℃ 5%

CO₂培养箱中培养, 2~3 d更换1次培养液, 至平皿底部能观察到小白点, 开始进行克隆计数。实验重复3次。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两两比较采用SNK-*q*检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KRT18在软骨肉瘤细胞中高表达

与人正常软骨细胞HC-A相比, 软骨肉瘤细胞SW1353中KRT18 mRNA表达显著升高(图1A), 软骨肉瘤细胞SW1353中KRT18蛋白表达显著升高(图1B, C), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。提示KRT18在软骨肉瘤细胞中高表达。

2.2 构建过表达KRT18的软骨肉瘤细胞

将转染pcDNA 3.1-KRT18的软骨肉瘤细胞SW1315与转染空载体细胞相比, KRT18 mRNA表达显著升高(图2A), KRT18蛋白表达量显著升高(图2B, C), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。提示成功构建过表达KRT18的软骨肉瘤细胞。

2.3 过表达KRT18促进软骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭

将转染pcDNA 3.1-KRT18的软骨肉瘤细胞SW1315与转染空载体细胞相比, 在48, 72 h时细胞增殖率均显著升高(图3A), 细胞的克隆数显著升高(图3B, C), 细胞迁移数量显著升高(图3D, E), 细胞侵袭数量显著升高(图3F, G), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。提示过表达KRT18促进软骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭。

2.4 构建沉默KRT18的软骨肉瘤细胞

将转染siKRT18的软骨肉瘤细胞SW1315与转染空载体细胞相比, KRT18 mRNA表达显著降低(图4A), KRT18蛋白表达量显著降低(图4B, C), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。提示成功构建沉默KRT18的软骨肉瘤细胞。

2.5 沉默KRT18抑制软骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭

将转染siKRT18的软骨肉瘤细胞SW1315与

转染siCon细胞相比, 在48, 72 h时细胞增殖率均显著降低(图5A), 细胞克隆形成数显著降低(图5B, C), 细胞迁移数量显著降低(图5D, E), 细胞侵袭数量显著降低(图5F, G), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。提示沉默KRT18抑制软骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭。

2.6 过表达KRT1、沉默KRT18对软骨肉瘤细胞凋亡的影响

将转染pcDNA 3.1KRT18的软骨肉瘤细胞与转染pcDNA 3.1载体的软骨肉瘤细胞相比, 细胞凋亡率显著降低(图6A, B); 将转染siKRT18的软骨肉瘤细胞与转染siCon的软骨肉瘤细胞相比, 细胞凋亡率显著升高(图6C, D), 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。可见, 过表达KRT18抑制软骨肉瘤细胞凋亡, 沉默KRT18促进软骨肉瘤细胞凋亡。

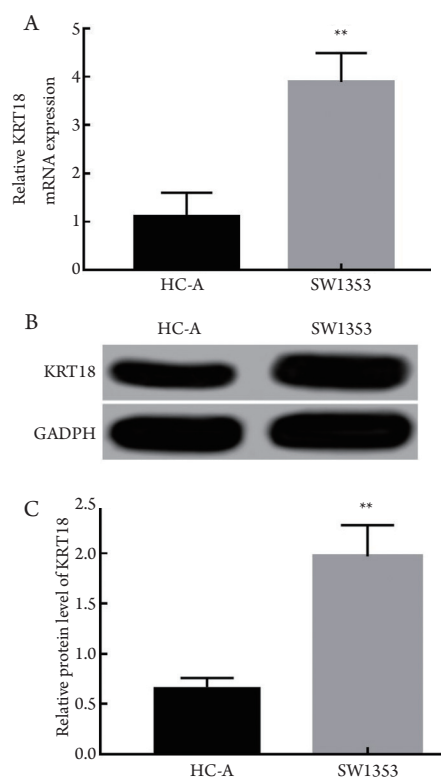


图1 KRT18在软骨肉瘤细胞中高表达

Figure 1 KRT18 is highly expressed in chondrosarcoma cells

(A) 在人正常软骨细胞HC-A和软骨肉瘤细胞SW1353中KRT18 mRNA的表达; (B, C) 在人正常软骨细胞HC-A和软骨肉瘤细胞SW1353中KRT18的蛋白表达。** $P<0.01$ 。

(A) KRT18 mRNA expression in human normal chondrocyte HC-A and chondrosarcoma cell SW1353; (B, C) Protein expression of KRT18 in human normal chondrocyte HC-A and chondrosarcoma cell SW1353. ** $P<0.01$.

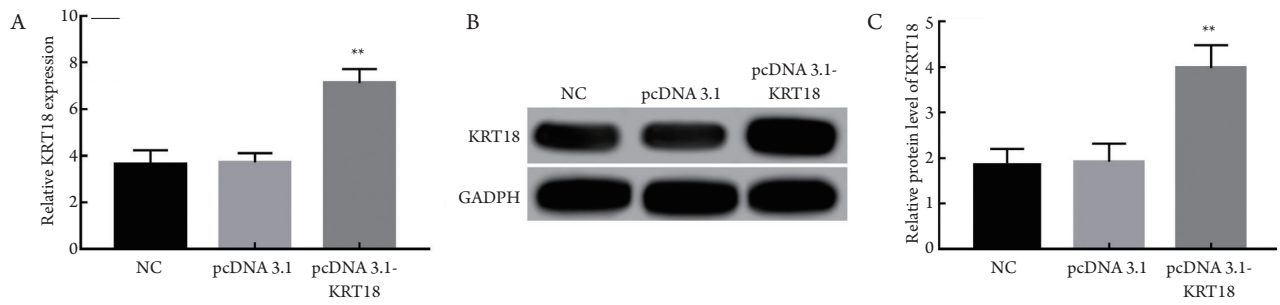


图2 过表达KRT18的软骨瘤细胞

Figure 2 Chondrosarcoma cells overexpressing KRT18

(A)过表达KRT18的软骨肉瘤细胞中KRT18 mRNA表达; (B, C)过表达KRT18的软骨肉瘤细胞中KRT18的蛋白表达量。
** $P < 0.01$ 。

(A) mRNA expression of KRT18 in chondrosarcoma cells overexpressing KRT18; (B, C) Protein expression of KRT18 in chondrosarcoma cells overexpressing KRT18. ** $P < 0.01$.

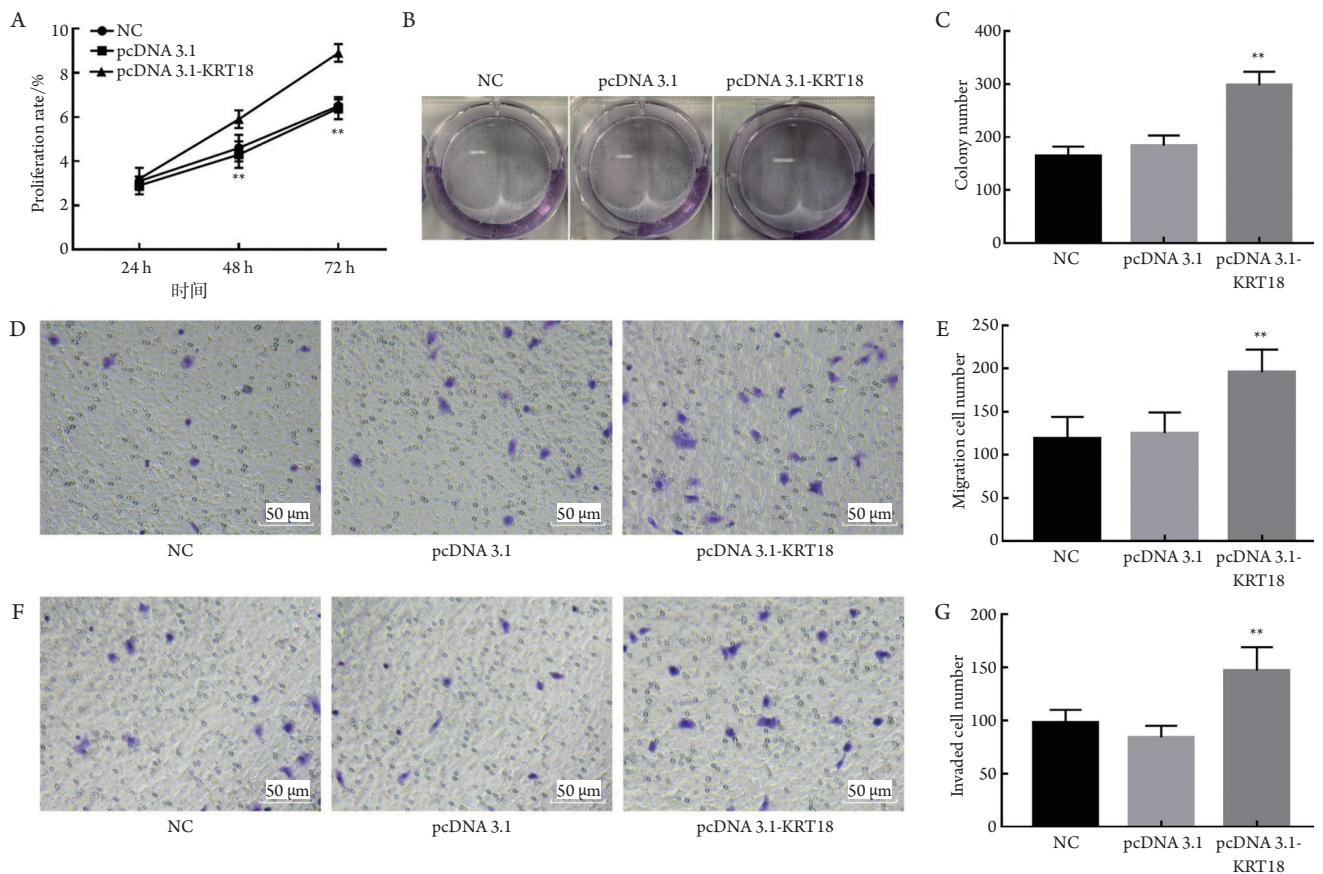


图3 过表达KRT18促进软骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭

Figure 3 Overexpression of KRT18 promotes proliferation, migration and invasion of chondrosarcoma cells

(A) MTT法检测过表达KRT18对软骨肉瘤细胞增殖的影响; (B, C)克隆形成实验检测过表达KRT18对软骨肉瘤细胞增殖的影响; (D, E)过表达KRT18对软骨肉瘤细胞迁移数的影响; (F, G)过表达KRT18对软骨肉瘤细胞侵袭数的影响。
** $P < 0.01$ 。

(A) MTT assay for the effect of overexpression of KRT18 on the proliferation of chondrosarcoma cells; (B, C) Colony formation assay to detect the effect of overexpressing KRT18 on the proliferation of chondrosarcoma cells; (D, E) Effect of overexpression of KRT18 on the migration of chondrosarcoma cells; (F, G) Overexpression of KRT18 on the number of invasion of chondrosarcoma cells. ** $P < 0.01$.

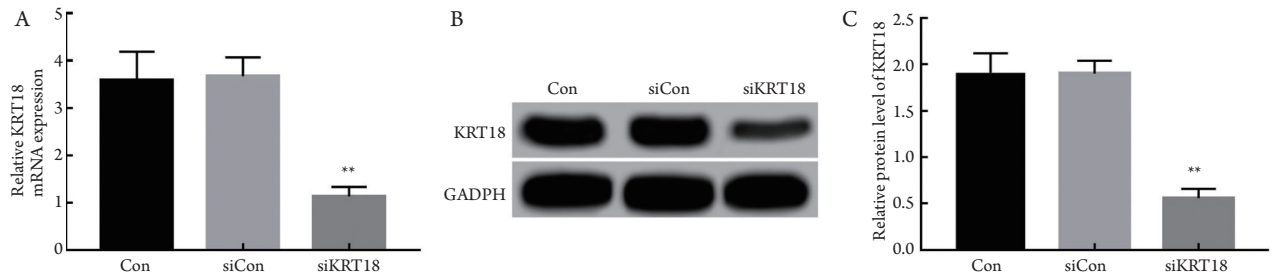


图4 沉默KRT18的软骨肉瘤细胞

Figure 4 Silencing of KRT18 chondrosarcoma cells

(A) 沉默KRT18的软骨肉瘤细胞中KRT18的mRNA表达; (B, C) 沉默KRT18的软骨肉瘤细胞中KRT18的蛋白表达。** $P < 0.01$ 。
(A) KRT18 mRNA expression in chondrosarcoma cells silenced KRT18; (B, C) KRT18 protein expression in KRT18 silencing sarcoma cells. ** $P < 0.01$.

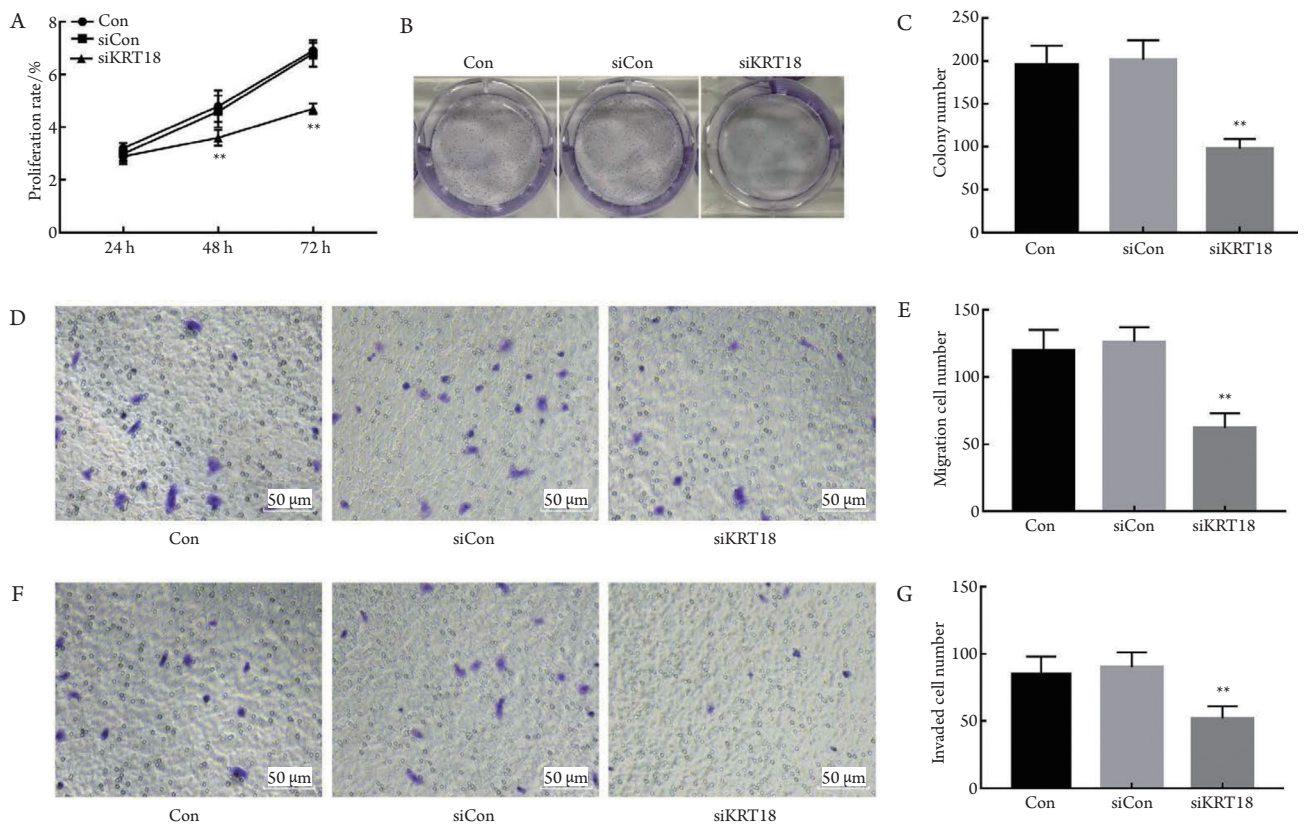


图5 沉默KRT18抑制软骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭

Figure 5 Silencing KRT18 inhibits chondrosarcoma cell proliferation, migration and invasion

(A) MTT法检测沉默KRT18对软骨肉瘤细胞增殖的影响; (B, C) 克隆形成实验检测沉默KRT18对软骨肉瘤细胞增殖的影响; (D, E) 沉默KRT18对软骨肉瘤细胞迁移的影响; (F, G) 沉默KRT18对软骨肉瘤细胞侵袭的影响。** $P < 0.01$ 。
(A) MTT assay to detect the effect of silencing KRT18 on the proliferation of chondrosarcoma cells; (B, C) Clone formation assay to detect the effect of silencing KRT18 on the proliferation of chondrosarcoma cells; (D, E) Effect of silencing KRT18 on the migration of chondrosarcoma cells; (F, G) Effect of silencing KRT18 on invasion of chondrosarcoma cells. ** $P < 0.01$.

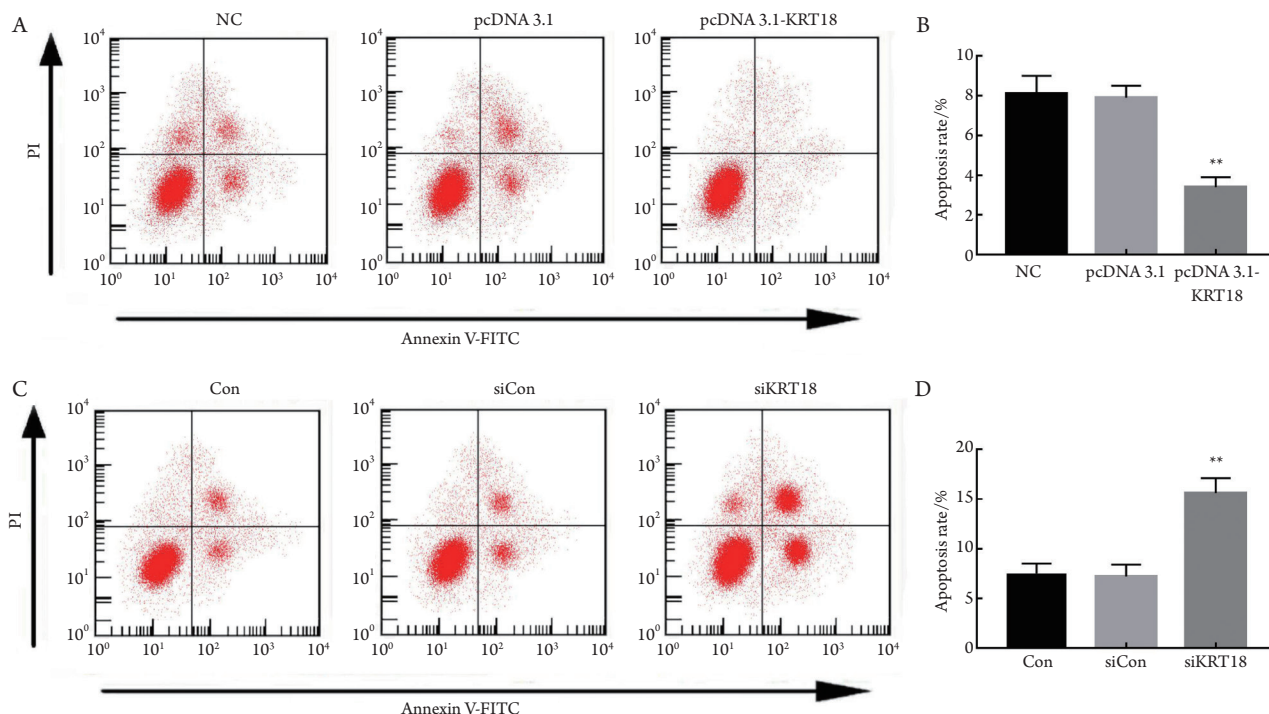


图6 过表达KRT18或沉默KRT18对软骨肉瘤细胞凋亡的影响

Figure 6 Effect of overexpression of KRT18 or silencing KRT18 on apoptosis of chondrosarcoma cells

(A, B)过表达KRT18抑制软骨肉瘤细胞凋亡; (C, D)沉默KRT18促进软骨肉瘤细胞凋亡。 ** $P < 0.01$ 。

(A, B) Overexpression of KRT18 inhibits chondrosarcoma cell apoptosis; (C, D) Silencing KRT18 promotes chondrosarcoma cell apoptosis. ** $P < 0.01$.

3 讨论

软骨肉瘤以软骨肉瘤细胞形成软骨基质为特征, 可发生在全身任何部位的骨骼中, 多位于骨盆和长管状骨干骺段或骨干, 肿瘤大小不等(2.5~25.0 cm)^[12-13]。由于软骨肉瘤的血液和淋巴循环较差, 对传统的化疗放疗药物不敏感, 软骨肉瘤的10年生存率为30%~80%^[14]。软骨肉瘤的分级及分化与预后密切相关。目前针对软骨肉瘤的新辅助治疗具有一定的临床意义。早在1998年Dervan等^[15]用AE1/AE3和CAM 5.2抗体在去分化软骨肉瘤中鉴定出细胞角蛋白呈阳性。Ishida等^[16]研究表明: 通过免疫组织化学方法检测细胞角蛋白阳性和EMA阳性可区分脊索瘤和软骨细胞分化, 提出将脊索瘤与软骨病灶分离出传统的脊索瘤。Folpe等^[17]在副脊索瘤的研究中发现: 所有的样本中均显著高表达CK 8/18, 但不是其他细胞角蛋白, 此外, 其表达了EMA(5/6), S-100蛋白(6/6)和波形蛋白(6/6)并且在细胞巢周围具有IV型胶原免疫反应性的线性模式(4/5), 并提及脊索瘤表达CK8/18(15/15)和CK1/10(14/15), 而骨外

黏液样软骨肉瘤始终缺乏CK。Matsuura等^[18]研究发现: 在透明细胞软骨肉瘤中AE1/AE3(8/13), CK7(4/13), CK8(6/13)和CK18(8/13)均有表达, 表现出与软骨母细胞瘤相似的免疫组织化学特征。本研究运用qRT-PCR和Western印迹法检测软骨肉瘤细胞中KRT18的蛋白表达发现, 其在软骨肉瘤细胞中高表达, 这与以往研究^[18]结果相一致。

角蛋白在不同组织的表达往往与肿瘤的形成和肿瘤细胞的侵袭有关^[19]。KRT18是细胞骨架的重要结构之一, 其位于12q13, 含有7个外显子, mRNA长度为1 485 bp, 430个氨基酸。KRT18为I型中间丝蛋白, 主要分布于表皮细胞和上皮细胞^[20]。KRT18除了具有角蛋白的功能外, 还具有调节细胞分裂、运动、分化及凋亡的作用^[21-22]。Zhang等^[23]检测肺癌组织样本中KRT18的表达发现: KRT18高表达且与临床分期、淋巴结转移密切相关, 敲减KRT18可减少细胞迁移, 提高肺癌细胞对紫杉醇的敏感性, 提示了KRT18可能为临床治疗肺癌的靶标。Rodier等^[24]研究发现: 细胞早期损伤时P53表达上调, 抑制细胞凋亡; 细胞损伤严重时P53表达下调, 解除保护作用, 细胞死亡, 提示CK18可通

过P53通路调节细胞凋亡。在肝细胞和卵巢癌细胞中均已证实CK18参与Fas介导的细胞凋亡^[25-26]。本研究运用MTT, Transwell和流式细胞术检测过表达KRT18和沉默KRT18的软骨肉瘤细胞SW1315发现: 过表达KRT18促进细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制凋亡, 沉默KRT18抑制细胞增殖、迁移、侵袭, 促进凋亡, 提示KRT18可参与调节软骨肉瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡。

综上所述, 沉默KRT18可抑制软骨肉瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 这些发现为软骨肉瘤的靶向药物研发奠定了基础。

参考文献

- 翟春颜. Periostin在软骨肉瘤患者中的表达特征及预后相关性分析[D]. 济南: 山东大学, 2017.
ZHAI Chunyan. Analysis of the expression characteristics and prognosis of Periostin in patients with chondrosarcoma[D]. Jinan: Shandong University, 2017.
- 蒋智铭, 张惠箴. 软骨肉瘤诊断难点和分级标准[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(9): 597-600.
JIANG Zhiming, ZHANG Huizhen. Difficulties in diagnosis and classification of chondrosarcoma[J]. Chinese Journal of Pathology, 2016, 45(9): 597-600.
- 俞璐璐, 徐菁莉, 赵云. 1例胸壁肋软骨肉瘤切除术病人的术后护理[J]. 全科护理, 2012, 10(31): 2972-2973.
YU Lulu, XU Jingli, ZHAO Yun. Postoperative nursing care of a patient with thoracic wall costal chondrosarcoma[J]. Journal of General Nursing, 2012, 10(31): 2972-2973.
- 王永生, 朱虹. 神经细胞骨架在神经细胞迁移中作用的研究进展[J]. 东南国防医药, 2018, 20(1): 54-56.
WANG Yongsheng, ZHU Hong. Advances in the role of neural cytoskeleton in neuronal migration[J]. Southeast Defense Medicine, 2018, 20(1): 54-56.
- Gu LH, Coulombe PA. Keratin function in skin epithelia: a broadening palette with surprising shades[J]. *Corr Opin Cell Biol*, 2007, 19(1): 13-23.
- Li J, Verhaar AP, Pan Q, et al. Serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18-Asp396) predict severity of liver disease in chronic hepatitis B[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10: 203-209.
- Bettermann K, Mehta A, Hofer E, et al. Keratin 18-deficiency results in steatohepatitis and liver tumors in old mice: a model of steatohepatitis-associated liver carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73309-73322.
- Doebar SC, Sieuwerts AM, Stoop H, et al. Gene expression differences between ductal carcinoma in situ with and without progression to invasive breast cancer[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(7): 1648-1655.
- Lahdeniemi IAK, Misiorek JO, Antila CJM, et al. Keratins regulate colonic epithelial cell differentiation through the Notch1 signalling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6): 984-996.
- Yin B, Zhang M, Zeng Y, et al. Downregulation of cytokeratin 18 is associated with paclitaxel resistance and tumor aggressiveness in prostate cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1730-1736.
- 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.
- 孙丽颖. X线对软骨肉瘤的诊断价值[J]. 中国保健营养, 2015, 25(14): 43.
SUN Liying. Diagnostic value of X-ray for chondrosarcoma[J]. *Chinese Journal of Health Nutrition*, 2015, 25(14): 43.
- 于晓璐, 刘旭丹, 姜梦琪, 等. 白藜芦醇抑制软骨肉瘤细胞SW1353炎症反应的实验研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(3): 337-342.
YU Xiaolu, LIU Xudan, JIANG Mengqi, et al. Experimental study on inhibition of inflammatory response of chondrosarcoma cell SW1353 by resveratrol[J]. *Journal of Southeast University. Medical Sciences*, 2017, 36(3): 337-342.
- 陈志刚. 影响软骨肉瘤术后复发的因素分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
CHEN Zhigang. Analysis of factors affecting postoperative recurrence of chondrosarcoma[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2017.
- Dervan PA, O'Loughlin J, Hurson BJ. Dedifferentiated chondrosarcoma with muscle and cytokeratin differentiation in the anaplastic component[J]. *Histopathology*, 1988, 12(5): 517-526.
- Ishida T, Dorfman HD. Chondroid chordoma versus low-grade chondrosarcoma of the base of the skull: can immunohistochemistry resolve the controversy[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 1994, 18(3): 199-206.
- Folpe AL, Agoff SN, Willis J, et al. Parachordoma is immunohistochemically and cytogenetically distinct from axial chordoma and extraskeletal myxoid chondrosarcoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(9): 1059-1067.
- Matsuura S, Ishii T, Endo M, et al. Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(2): 237-243.
- Rolli CG, Seufferlein T, Kemkemmer R, et al. Impact of tumor cell cytoskeleton organization on invasiveness and migration: a microchannel-based approach[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8726.
- Kazemi SL, Veloso MP, Frommlet F, et al. Differentiation of nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis: are routine laboratory markers useful[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2008, 120(1/2): 25-30.
- Pan X, Hobbs RP, Coulombe PA, et al. The expanding significance of

- keratin intermediate filaments in normal and diseased epithelia[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(1): 47-56.
22. Hobbs RP, Lessord JC, Coulombe PA, et al. Keratin intermediate filament proteins-novel regulators of inflammation and immunity in skin[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt22): S257-S258.
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. Rodier F, Campisi J, Bhaumik D, et al. Two faces of p53 aging and tumor suppression[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(22): 7475-7484.
25. Jiang L, Li JG, Lan L, et al. Human hepatoma HepaRG cell line engraftment in severe combined immunodeficient beige mice using mouse-specific anti-Fas antibody[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(9): 3773-3778.
26. Trisdale SK, Schwab NM, Hou X, et al. Molecular manipulation of keratin 8/18 intermediate filaments: modulators of FAS-mediated death signaling in human ovarian granulosa tumor cells[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9: 8.

本文引用: 王硕, 孙飞, 徐海伟. 沉默KRT18抑制软骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭并促进凋亡[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 698-705. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.002

Cite this article as: WANG Shuo, SUN Fei, XU Haiwei. Silencing KRT18 inhibits cell proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of chondrosarcoma cells[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 698-705. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.002