

角化包膜前体蛋白与癌症发生发展的研究进展

黄榆喆^{1*}, 李丹苹², 潘庆斌^{2#}

¹内蒙古医科大学口腔医学院, 内蒙古 呼和浩特

²广西医科大学口腔医学院(附属口腔医院)病理科, 广西 南宁

收稿日期: 2026年7月14日; 录用日期: 2026年8月8日; 发布日期: 2026年8月18日

摘要

角化包膜(cornified envelope, CE)前体蛋白是角化包膜的关键成分, 对上皮屏障功能具有重要作用, 可保护底层组织免受多种不利因素的影响。CE前体蛋白(包括兜甲蛋白、富含脯氨酸的小蛋白、内披蛋白、包膜蛋白、外周蛋白)经转谷氨酰胺酶交联形成刚性蛋白网络, 并与 ω -羟基神经酰胺共价键合, 共同维系表皮屏障的完整性。近年来, 越来越多的研究表明CE前体蛋白表达失调在癌症发生中扮演关键角色, 不仅可能破坏物理屏障功能, 还可能通过加剧氧化应激、增加基因组不稳定性以及增强致癌物渗透性等途径促进癌症发展。本文系统地综述了CE前体蛋白在癌前病变及恶性肿瘤中的作用机制及其临床意义, 以期为导向CE前体蛋白的癌症防治策略提供理论支持。

关键词

角化包膜, 癌症, 兜甲蛋白, 富含脯氨酸小蛋白, 内披蛋白

Research Progress of Keratocapsular Precursor Protein in the Development of Cancer

Yuzhe Huang^{1*}, Danping Li², Qingbin Pan^{2#}

¹School of Stomatology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Pathology, Guangxi Medical University College of Stomatology, Nanning Guangxi

Received: July 14, 2026; accepted: August 8, 2026; published: August 18, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黄榆喆, 李丹苹, 潘庆斌. 角化包膜前体蛋白与癌症发生发展的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1534-1543. DOI: 10.12677/acm.2026.1682932

Abstract

As the key components of the cornified envelope (CE), cornified envelope precursor proteins play an important role in the epithelial barrier function and protect underlying tissues from a range of adverse factors. CE precursor proteins (including loricrin, small proline-rich proteins, involucrin, envoplakin and periplakin) are cross-linked by transglutaminases to form a rigid protein network and are covalently bonded to ω -hydroxy ceramides, collectively maintaining the integrity of the epidermal barrier. In recent years, accumulating evidence has shown that dysregulated CE precursor protein expression plays a key role in carcinogenesis and may not only potentially compromise the physical barrier function; it may also promote cancer development by exacerbating oxidative stress, increasing genomic instability, and enhancing carcinogen permeability. This review systematically summarizes the mechanistic and clinical significance of CE precursor proteins in precancerous lesions and malignant tumors, aiming to provide theoretical support for cancer prevention and treatment strategies targeting CE precursor proteins.

Keywords

Cornified Envelope, Cancer, Loricrin, Small Proline-Rich Proteins, Involucrin

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

皮肤作为有机体与环境间的有效屏障,能够阻挡病原体入侵,抵御紫外线辐射与化学物质损害,并防止水分和溶质过度流失[1]。物理屏障主要集中在角质层,该层由富含蛋白质的细胞(包括角质化包膜、细胞骨架成分及角质连丝体的角膜细胞)与富含脂质的细胞间结构域共同构成[2]。表皮通过多层末期分化死亡的角质细胞——角化层——起到抵御环境的作用。角化层是表皮分化和死亡的终点,终末分化的复层鳞状上皮细胞形成的角化包膜(cornified envelope, CE)取代了分化角质细胞的质膜,它们主要由角蛋白组成,这些角蛋白被包裹在不溶性的蛋白质混合物中,通过转谷氨酰胺酶(transglutaminase, TG)交联,最终被脂质包膜包围[3]。在多种上皮源性肿瘤中,CE形成的通路可作为肿瘤恶性微环境和表观遗传的驱动因素。因此,CE前体蛋白有望作为肿瘤诊断、治疗及预后的重要靶点。

2. CE前体蛋白概述

CE前体蛋白包含多个高度保守的基因,这些基因编码角质层和表皮层的蛋白质,它们主要位于染色体1q21上的一个表皮分化复合体区域中,是表皮分化过程中表达的基因[4]。CE前体蛋白主要包括兜甲蛋白(loricrin, LOR)、富含脯氨酸的小蛋白(small proline-rich proteins, SPRRs)、内披蛋白(involucrin, IVL)、包膜蛋白(envoplakin, EVPL)、外周蛋白(periplakin, PPL)。它们分别作为结构成分、交联桥、装配前体和脂质附着支架,共同参与CE组装并在一定程度上调控CE的形成和完整性。在正常鳞状上皮中,CE的形成是一个高度时序化的终末分化过程,其核心为TG介导的CE前体蛋白交联,伴随 ω -羟神经酰胺向包膜骨架的共价锚定,最终实现蛋白壳与脂质屏障的一体化组装[5][6]。一方面,该过程使上皮具有一定的机械强度和抗渗透屏障,以抵抗外界刺激并防止水分流失;另一方面,该过程将细胞锁定在终末分

化状态,以维系增殖与分化的稳态平衡。而 CE 程序异常将导致分化终止、屏障失衡和致癌信号通路被激活;或是 CE 部分程序被癌细胞劫持,促进细胞重塑和肿瘤的恶性进展。近年来,随着检测技术的发展,CE 前体蛋白在癌症中的异常表达不断被发现。例如,免疫组化(IHC)可半定量分析并实现亚细胞定位;转录组测序(RNA-seq)可实现高通量但无法反映 CE 蛋白水平和翻译后修饰;蛋白质组学可直接检测 CE 蛋白交联状态;空间转录组学方法可揭示 CE 蛋白在肿瘤不同区域的差异化功能。这些技术的应用使 CE 前体蛋白的角色定位正由传统分化标志物逐渐拓展为参与肿瘤发生、侵袭转移和免疫微环境重塑的关键调控因子。研究显示,CE 形成的通路被异常激活或抑制是癌症发生发展的重要驱动因素,如转谷氨酰胺酶 1 (transglutaminase, TG1)在宫颈鳞状细胞癌和宫颈腺癌中的异常表达,表明 TG1 可通过催化蛋白质交联促进肿瘤转移和进展[7][8]。其中,由 TG1 介导的 CE 前体蛋白(如 SPRR1A/B),已被证明在头颈部鳞状细胞癌、肺癌和膀胱癌等多种恶性肿瘤中的发挥重要作用,可调控肿瘤发生、发展相关的信号通路,影响生存和化疗耐药性[9]。因此,CE 前体蛋白表达水平和分布的异常,不仅损害上皮屏障功能,导致抗氧化防御、伤口愈合、药物渗透性和抗感染能力的降低。此外,CE 前体蛋白及其调控网络还可能参与肿瘤的发生过程,是潜在的肿瘤生物标志物和干预靶点。鉴于 CE 前体蛋白在多种癌症中的关键作用,研究其在癌症中发生发展的作用机制具有重要意义。

3. CE 前体蛋白的生物学功能

3.1. 兜甲蛋白

兜甲蛋白(LOR)是一种富含甘氨酸、丝氨酸和半胱氨酸的高度不溶性碱性蛋白,其两端由高含量的谷氨酰胺和赖氨酸构成末端,中部则嵌有三个由高甘氨酸和丝氨酸组合而成的甘氨酸环基元,能够形成类似角蛋白的 Ω 环结构,使 LOR 能够将角蛋白纤维丝固定在细胞周边的 CE 上。LOR 是 CE 的主要组成成分,沉积于 CE 细胞表面上并在此处与下方的角蛋白中间丝网络相互作用,为 CE 提供灵活性。LOR 不仅通过共价交联促进表皮结构的成熟,保护表皮免受氧化损伤与形成屏障,亦能参与恶性肿瘤的发生发展过程[10]。

3.2. 富含脯氨酸小蛋白

富含脯氨酸小蛋白(SPRRs)由 11 个角质细胞特异性人类蛋白质组成,包括 SPRR1A/1B、SPRR2A-G (包含七个不同蛋白质)、SPRR3 和 SPRR4。除 SPRR3 (169 个氨基酸,18.2 kDa)外,这些蛋白质均为短肽 (7289 个氨基酸长,预测分子质量为 8~10 kDa)。SPRRs 不仅在角质形成细胞稳态中发挥重要作用,还具有细胞迁移、创伤修复、自由基清除、DNA 损伤防护、p53 信号通路调控及抗菌防御等生物学功能。SPRRs 在肿瘤中表达异常,被认为是潜在促癌因子,它们与肿瘤生长及较差生存结局相关,可作为肿瘤生物标志物[11]。

3.3. 内披蛋白

内披蛋白(IVL)是表皮分化的关键基因,位于人染色体 1q21.3。在 CE 形成过程中作为包膜支架,通过 TG 与其他 CE 前体蛋白交联。IVL 是表皮分化的特异性标志物之一,标志着角蛋白细胞向鳞状上皮细胞成熟的过程,也是终末分化的标记。IVL 可调节角质形成细胞的增殖、分化、凋亡和基因表达,其异常表达与部分皮肤疾病和恶性肿瘤的发生与进展有关[12]。

3.4. 包膜蛋白和外周蛋白

包膜蛋白(EVPL)和外周蛋白(PPL)属于 plakin 蛋白家族成员, EVPL 基因位于 17q25, 分子量为 210

KDa; 而 PPL 是一种约 195 KDa 的膜相关蛋白, 主要定位于桥粒及桥粒间质膜区域, 其功能为启动 CE 形成, 二者在细胞骨架完整性和细胞粘附中起着至关重要的作用[13]。此外, 它们还参与癌症发生有关的关键细胞过程, 包括肿瘤细胞迁移、增殖和信号传导[14]。研究发现, 同时缺失 EVPL、PPL 和 IVL 的突变小鼠, 其角质层结构异常, 表皮中 $\gamma\delta$ T 细胞数量减少、真皮中 CD4⁺T 细胞数量增加, 产生对皮肤肿瘤的抵抗性, 表明这两种蛋白的功能缺失可能诱导调节特定细胞因子与趋化因子, 进而激活免疫应答[15]。此外, 在经肿瘤促进剂 TPA 处理的小鼠模型中, EVPL 和 PPL 缺失会导致皮肤脆性增加, 但却能显著增强对皮肤肿瘤发生的抵抗能力[16]。

4. CE 前体蛋白在癌症发生发展中的作用机制

4.1. 头颈鳞状细胞癌

头颈鳞状细胞癌(HNSCC)是最常见的癌症类型之一, 它是一组起源于上呼吸消化道的异质性恶性肿瘤, 包含口腔、咽部和喉部等亚型。CE 前体蛋白在 HNSCC 进展中具有多方面的作用机制。例如, LOR 过表达可显著抑制头颈部鳞状细胞癌细胞的迁移和侵袭, 提示其在肿瘤发生发展中可能具有抑癌作用[17]。在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中, 癌前病变与 OSCC 的发生密切相关。口腔黏膜下纤维化(OSF)、口腔白斑、和口腔红斑是易发生癌变的口腔黏膜病, 可恶变为 OSCC [18][19]。LOR 在 OSF 早中期表达增强并在晚期下降, 而 LOR 分别在颗粒层与棘层中的表达差异可反映 OSF 进展及细胞分化的状态, 因此 LOR 可作为检测上皮内有害变化的早期指标和预后标志物[20]。分子生物学实验结果显示 LOR 在口腔白斑中的表达上调, 但在 OSCC 中显著下调, 这提示 LOR 可能是一个白斑恶性转化的早期预测指标[21]。IVL 在 OSCC 中亦显著下调, IVL 低表达与患者不良预后显著相关, 其仅在癌巢中央分化较好的细胞中表达; 而 IVL 与 CK13 在肿瘤侵袭前沿(而非中心区域)的联合缺失与肿瘤低分化和 5 年总生存率降低显著相关, 提示 CK13 与 IVL 的联合缺失是独立的预后不良因素[22]。在 HNSCC 中, IVL 是终末分化与 CE 形成的关键调节因子, 在全反式维甲酸与电离辐射联合作用下, IVL 发生上调, 促进 CE 形成、提高放疗敏感性并降低放疗耐药性[23]。此外, 人角质形成细胞的分化过程对氧浓度具有显著的依赖性, IVL 作为一种氧调控蛋白, 其转录状态在缺氧诱导下会受到分化的调节, 可作为肿瘤缺氧的内源性标志物[24]。Akt 信号通路参与细胞生长、存活与代谢调节, 也可直接影响角质形成细胞分化程序。而实验研究显示, Akt 通路可调控 IVL 的表达, 提示 Akt 不仅仅驱动细胞增殖, 还可能承担促进分化相关基因转录的作用[12]。SPRR1B 在高分化癌中的表达水平较高, 并能通过诱导丝裂原活化蛋白激酶 p38 的磷酸化来促进癌细胞的增殖, 但关于其与 OSCC 预后的具体关系尚待明确[25]。Burian 等发现 SPRR2D 在喉部/下咽部鳞状细胞癌(LHSCC)肿瘤组织中表达显著升高, 被认为是 LHSCC 的潜在生物标志物[26]。CE 前体蛋白在癌前病变监测中体现出重要价值, 有助于 HNSCC 的早期发现和诊断。

4.2. 皮肤恶性肿瘤

皮肤鳞状细胞癌与黑色素瘤是常见的皮肤恶性肿瘤, 它们的进展与 CE 形成过程密切相关。实验研究显示, LOR 缺失可增加皮肤对化学致癌的易感性, 提示完整的终末分化程序可能对皮肤肿瘤发生具有保护作用[27]。Santiago 等通过构建慢性紫外线照射诱导鳞状细胞癌小鼠模型, 发现照射后的反应性表皮中 LOR 表达发生上调, 这一变化与明显的过度角化、过度颗粒化及角质形成细胞的异常增殖密切相关[28]。这种皮肤通透性损伤及角质细胞的过度增生, 提示 LOR 可能在皮肤鳞状细胞癌的发病机理中占据关键地位。LOR 启动子在上基底层表皮定向诱导 IKK α 过表达并增强终末分化, 导致 Raf/ERK 相关促增殖活性下降、VEGF-A 表达及血管形成下降, 抑制了鳞状细胞癌进展与转移, 提示 LOR 在癌症发生发展过程中影响肿瘤细胞的增殖和分化, 可成为潜在的治疗靶标[29]。另一方面, 有实验研究进一步证实 LOR

能够帮助识别复发风险较低的非溃疡性 AJCC I 期和 II 期黑色素瘤肿瘤,提示其可作为一种黑色素瘤预后的生物标志物[30]。LOR 减少或缺失与黑色素瘤转移、扩散风险的显著增加相关,提示 LOR 在黑色素瘤的预后评估中具有潜在价值[31]。此外, Cai 等发现 EVPL 通过 RAS/ERK 信号通路调控黑色素瘤炎症性肿瘤微环境,抑制趋化因子表达、抑制 M2 型巨噬细胞募集和巨噬细胞极化,最终抑制黑色素瘤细胞的增殖、迁移、侵袭并促进凋亡,表明 EVPL 可作为黑色素瘤治疗和预后新靶点[32]。基于 CE 前体蛋白在皮肤恶性肿瘤中发挥的特殊作用,或能为皮肤癌预防提供个性化方案。

4.3. 消化系统恶性肿瘤

消化系统恶性肿瘤普遍具有发病率高、症状隐匿和预后差等特点。研究发现食管鳞状细胞癌的鳞状表型和组织独特性会随着肿瘤的发展逐渐丧失,而 SPRR2A 是与维持鳞状表型相关的下调蛋白之一,可成为监测该疾病进展的良好预后指标[33]。在食管癌中, EVPL 和 PPL 的表达均出现下调,且 PPL 的亚细胞定位随疾病进展发生改变,从细胞边界转移至细胞质。实验结果进一步证实,在正常食管上皮向不典型增生及癌变转变的过程中, PPL 的表达逐渐降低,提示其可能作为食管鳞状细胞癌早期诊断的生物标志物[34]。Otsubo 等发现 PPL 在食管鳞状细胞癌中的表达下调主要由启动子区 DNA 高甲基化介导,导致桥粒结构丧失、细胞分层能力下降、黏附减弱和迁移增强,从而促进肿瘤恶性表型的获得;而 PPL 恢复表达后可逆转恶性表型,提示其在维持上皮稳态和抑制肿瘤进展中具有重要作用[35]。而 Roy 等发现在胃食管连接部癌中, EVPL 表达低的患者预后较差[36]。在胃食管连接部癌中, EVPL 与 CD8⁺ T 细胞、B 细胞和髓系树突状细胞浸润有关,可参与调控免疫微环境;而预后分析显示,高表达 EVPL 与较好预后相关[37]。在胃癌相关研究中, SPRR2A 作为新型胃癌预测模型的五个关键参数之一,其在区分胃癌与良性病变方面展现出显著的诊断性能,具有重要的临床应用价值[38]。SPRR2A 高表达能够促进胃癌细胞增殖和迁移的能力, SPRR2A 通过促进抑制上皮间质转化(EMT),使肿瘤细胞获得迁徙与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力[39]。另有研究发现,高表达 SPRR2B 通过 MDM2-p53/p21-CDK1 信号通路促进胃腺癌进展,高表达 SPRR2B 可上调 MDM2,促进 p53 降解,抑制 p21 表达,进而激活 CDK1,推动胃腺癌细胞周期进程和细胞增殖,实现出促进胃腺癌增殖的效果[40]。相对的, PPL 可通过调控细胞周期相关蛋白(如 cyclin D1、p-Rb 和 p27kip)诱导 G0/G1 细胞周期阻滞,以及对 ERK/PCNA 信号通路进行负调控,抑制结肠癌细胞的生长, PPL 的缺失可能会促进癌细胞的 EMT,导致肿瘤转移[41]。这些发现表明 CE 前体蛋白通过参与 EMT 程序、ERK/PCNA 信号激活以及肿瘤微环境重塑,共同调控癌细胞的恶性生物学行为。

4.4. 肺癌

肺癌是常见的恶性肿瘤,发病率及死亡率均长期占据恶性肿瘤第一位,其治疗效果与早期诊断密切相关。Wang 等发现 SPRR1A 能促进肺腺癌细胞的增殖和侵袭,为肺腺癌的独立不良预后因素,表明 SPRR1A 可作为肺腺癌新的临床生物标志物和治疗靶点[11]。进一步研究发现 SPRR1B 通过调控 MAPK 信号通路,促进肺腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和细胞周期,进而抑制细胞凋亡,是肺腺癌的重要预后标志物,其过表达通常预示肿瘤的预后不佳[42]。生物信息学研究指出 SPRR3 在恶性肿瘤中表现出显著差异表达,其异常表达与恶性肿瘤的不良预后密切相关[43]。

4.5. 乳腺癌

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一,具有高度异质性。在乳腺癌中, IVL 与 Brk/PTK6 共表达,导致乳腺癌细胞部分保留或恢复了角质形成细胞样表型或鳞状样表型的分化能力, IVL 与维生素 D3 治

疗敏感性密切相关,可作为预测维生素 D3 治疗反应的生物标志物,有助于乳腺癌患者的个体化治疗[44]。PPL 在乳腺癌中参与维持上皮细胞极性和中心体定位,在 EMT 激活和乳腺癌进展中下调,导致乳腺癌细胞骨架网络紊乱、细胞间连接减弱、形态失调和极性丧失[45]。

4.6. 膀胱癌

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,具有不同分子亚型。现有研究发现,SPRR1B 在膀胱癌中出现高表达,并与 p53 表达呈负相关,SPRR1B 可能通过 p53、凋亡、细胞周期相关通路参与肿瘤进展。SPRR1B 与中性粒细胞、巨噬细胞及树突细胞等多种免疫细胞亚群浸润相关,可参与肿瘤免疫微环境调控和免疫逃逸[46]。在膀胱尿路上皮癌中,PPL 表达降低与肿瘤进展相关,但其血清水平在肌层浸润型膀胱癌中显著高于非肌层浸润型,提示其在不同肿瘤进展阶段可能具有不同的临床意义[47]。

4.7. 卵巢癌

卵巢癌是一组女性常见、高发的异质性恶性肿瘤。浆液性上皮性卵巢癌中的比较表达研究显示,EVPL 和 PPL 与肿瘤中的上皮表型维持、抑制 EMT 及恶性进展有关,其中 EVPL 和 PPL 的表达提示稳定的上皮表型。而卵巢癌转移依赖细胞可塑性、腹腔扩散和 EMT 程序。其中 EMT 作为肿瘤侵袭转移、治疗耐受和免疫逃逸的重要生物学过程,当 PPL 与 EVPL 表达下降时,细胞间连接与细胞骨架锚定减弱,更易发生 E-cadherin 下降、波形蛋白上升及迁移能力增强等改变;相反,EVPL 和 PPL 的表达较高时,可在一定程度上抵抗 EMT 相关形态转换[48]。PPL 可通过调控 Caspase 3、Bax、Bcl-2 等关键凋亡蛋白,抑制细胞凋亡并促进卵巢癌进展,而 PPL 的表达差异还与肿瘤分级、分期、转移密切相关,是卵巢癌分型、预后评估及靶向治疗的新生物标志物和潜在靶点[13]。进一步研究发现,PPL 可参与 Wnt 和 MAPK 等重要信号通路,其表达与 CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的浸润水平呈负相关;PPL 可通过抑制细胞凋亡促进卵巢癌进展并与患者预后不良有关,被视为潜在治疗靶点[49]。而 EVPL 可通过其 C 端与 PPL 形成异二聚体,二者的相互作用界面为 PPI 抑制剂设计提供了结构基础[50],异二聚体界面的 α -螺旋卷曲螺旋结构是一个已被验证的 PPI 靶向模式[51],这些 PPI 界面为药物干预提供了不同于酶活性位点的新靶点。这些研究表明 CE 前体蛋白是潜在的治疗靶点并在卵巢癌发生发展中发挥重要作用,但其卵巢癌不同亚型中的具体作用机制仍需深入探索。

4.8. 其他癌症

CE 前体蛋白还在其他多种癌症的发生发展中发挥重要作用。胰腺导管腺癌中 SPRR1A 的高表达与预后不良关系密切,可作为独立预后生物标志物[52]。此外,Miyamoto 等发现 SPRR1A 是参与骨肉瘤进展的关键细胞黏附相关分子之一,可能成为骨肉瘤的治疗靶点[53]。进一步研究发现,SPRR2A 能通过促进 p53 去乙酰化和下调其下游效应物(如 p21),而 SPRR2B 可通过促进 p53 泛素化降解,从而抑制 p53 活性,影响细胞周期和凋亡[54]。另有研究显示,在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中,SPRR3 作为 miR-338-3p 的新靶点,可通过激活 PI3K/Akt 通路调控细胞的增殖、迁移和侵袭,并与不良预后相关[55]。PI3K/Akt 通路与免疫抑制微环境、PD-L1 表达和免疫治疗耐药密切相关,提示 CE 前体蛋白可能是肿瘤细胞内在信号与免疫微环境之间的枢纽,这凸显了 CE 前体蛋白在肿瘤治疗中的潜在作用。

5. 讨论与展望

CE 前体蛋白与上皮终末分化,屏障稳态密切相关,随着研究的不断深入,其已由传统分化标志物逐渐转变为肿瘤发生、侵袭转移、免疫微环境重塑的关键因子。CE 前体蛋白参与癌症发生发展的过程涉及 EMT、细胞凋亡以及免疫逃逸等机制,肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭受到多种信号通路的调控。SPRRs 在

胃癌、膀胱癌和肺腺癌中一致过表达，而 LOR 与 IVL 在黑色素瘤和 OSCC 中下调，表明 CE 前体蛋白表达失调是上皮来源恶性肿瘤的共同特征。其次，SPRR2B 在胃腺癌中通过 MDM2-p53/p21-CDK1 信号通路促进肿瘤恶性进展。而在膀胱癌中，SPRR1B 与 p53 表达呈负相关，表明 p53/MDM2 轴是 SPRR 家族的核心下游效应机制。此外，TGF- β 可调控 SPRR1A/1B 的表达[9]，而在黑色素瘤中 TGF- β 2 可通过 ALK5/Smad 经典通路共同下调 AMBRA1 和 LOR 表达[30] [31]，提示 TGF- β 是连接多种 CE 蛋白调控的共同上游通路。这些证据表明 CE 前体蛋白不是癌症中的“旁观者”，而是通过 p53/TGF- β /AMBRA1 参与肿瘤侵袭、分化和免疫逃逸的调控(见图 1)。但是，CE 前体蛋白在癌症中的作用机制研究也存在矛盾之处。(1) LOR 低表达提示黑色素瘤高风险，LOR 缺失与 OSCC 恶性进展相关，但在 HNSCC 研究中，LOR 高表达与淋巴结转移相关。提示 LOR 的功能可能取决于肿瘤的组织学起源和微环境；(2) SPRR1B 促进膀胱癌进展，SPRR3 通过激活 PI3K/AKT 促进 ccRCC 发展，但 SPRR2D 泛癌分析显示其与免疫微环境浸润显著相关[56]。可能是 SPRRs 蛋白通过其富含脯氨酸的结构域与 SH3 结构域蛋白相互作用促癌，同时作为免疫细胞亚群浸润相关分子参与调控免疫微环境。SPRRs 在癌症中的双重功能可能取决于其细胞定位；(3) 消化系统恶性肿瘤中，PPL 在维持上皮稳态、调控细胞周期和抑制肿瘤进展中具有重要作用。当卵巢癌中 EVPL 和 PPL 的表达较高时，可抑制细胞凋亡并促进卵巢癌进展，并与卵巢癌不良预后相关，而 PPL 在结肠癌中可通过调控细胞周期相关蛋白，抑制肿瘤细胞的生长。PPL 的肿瘤抑制效应可能主要源于其维持细胞黏附和抑制 EMT 的结构功能，而其信号转导功能可能在特定环境下促癌。随着空间转录组学及单细胞测序技术的不断发展，CE 前体蛋白影响肿瘤发生发展的具体分子机制尚需通过更全面的实验进行验证。尽管现有研究已取得重要进展，该领域仍存在许多知识空白和显著挑战。(1) CE 前体蛋白在肿瘤免疫微环境中的功能角色仍不清晰；(2) 同一蛋白在不同癌症类型甚至不同分期中的表达模式和功能可能存在显著差异，尤其是蛋白翻译后修饰在癌症中的影响与功能改变尚不明确，其背后的调控机制及病理选择意义亟待进一步厘清；(3) CE 前体蛋白作为诊断标志物或治疗靶标的转化应用仍处于早期阶段，CE 蛋白作为药物递送或靶向载体的工程化应用探索不足，其在临床样本中的稳定性、特异性及靶向策略的开发亟需推进。未来研究应整合多组学数据、体内外功能实验和临床前瞻性队列研究，重点揭示 CE 前体蛋白在肿瘤微环境与免疫调控中的作用机制，探索其靶向干预在联合治疗中的潜在价值。

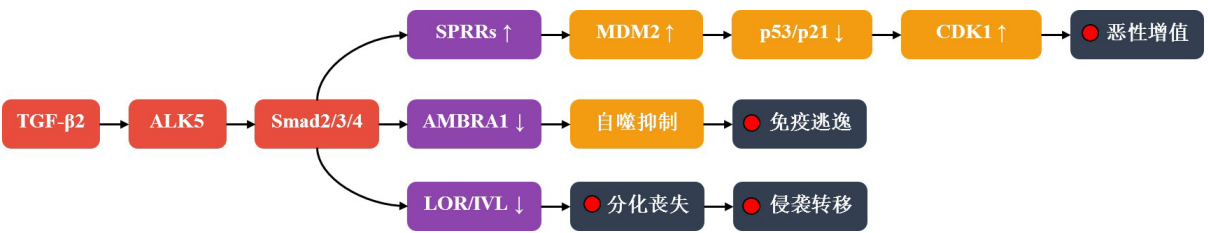


Figure 1. CE precursor proteins in the p53/TGF- β /Ambra1 regulatory network in cancer
图 1. CE 前体蛋白在癌症中 p53/TGF- β /AMBRA1 调控网络

基金项目

广西医科大学青年科学基金资助项目(GXMUYSF202532)。

参考文献

[1] Nicolaou, A. and Kendall, A.C. (2024) Bioactive Lipids in the Skin Barrier Mediate Its Functionality in Health and Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **260**, Article ID: 108681. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108681>
[2] Deng, Z., Cangkrama, M., Butt, T., Jane, S.M. and Carpinelli, M.R. (2021) Grainyhead-Like Transcription Factors: Guardians of the Skin Barrier. *Veterinary Dermatology*, **32**, 553-e152. <https://doi.org/10.1111/vde.12956>

- [3] Pancarte, M., Leignadier, J., Courrech, S., Serre, G., Attia, J. and Jonca, N. (2024) Strengthening the Skin Barrier by Using a Late Cornified Envelope 6A-Derived Biomimetic Peptide. *Experimental Dermatology*, **33**, e15191. <https://doi.org/10.1111/exd.15191>
- [4] Mischke, D., Korge, B.P., Marenholz, I., Volz, A. and Ziegler, A. (1996) Genes Encoding Structural Proteins of Epidermal Cornification and S100 Calcium-Binding Proteins Form a Gene Complex ("Epidermal Differentiation Complex") on Human Chromosome 1q21. *Journal of Investigative Dermatology*, **106**, 989-992. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12338501>
- [5] Wertz, P.W. (2025) A Provocation on Formation of the Corneocyte Lipid Envelope. *Skin Pharmacology and Physiology*, **38**, 159-164. <https://doi.org/10.1159/000546731>
- [6] Moya-Garrido, P., Cano-Gómez, L.P., Ibarra-Molero, B., Godoy-Ruiz, R. and Medina-Carmona, E. (2026) Human Transglutaminases: Updated Insights into Activation Mechanisms, Allosteric Regulation and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 2976. <https://doi.org/10.3390/ijms27072976>
- [7] Ding, Y., Labitzky, V., Legler, K., Qi, M., Schumacher, U., Schmalfeldt, B., *et al.* (2021) Molecular Characteristics and Tumorigenicity of Ascites-Derived Tumor Cells: Mitochondrial Oxidative Phosphorylation as a Novel Therapy Target in Ovarian Cancer. *Molecular Oncology*, **15**, 3578-3595. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13028>
- [8] Zhang, S., Yao, H., Li, H., Su, T., Jiang, S., Wang, H., *et al.* (2023) Transglutaminases Are Oncogenic Biomarkers in Human Cancers and Therapeutic Targeting of TGM2 Blocks Chemoresistance and Macrophage Infiltration in Pancreatic Cancer. *Cellular Oncology*, **46**, 1473-1492. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00824-7>
- [9] Chaudhary, R.K., Patil, P., Shetty, V.V., L., A., Shetty Kalladka, S., Mateti, U.V., *et al.* (2024) Decoding the Role of SPRR1A and SPRR1B Gene in Cancer: A Comprehensive Review. *Gene Reports*, **36**, Article ID: 101926. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2024.101926>
- [10] Ishitsuka, Y. and Roop, D.R. (2022) Loricrin at the Boundary between inside and outside. *Biomolecules*, **12**, Article 673. <https://doi.org/10.3390/biom12050673>
- [11] Wang, S. and Zhang, W. (2022) Small Proline-Rich Protein 1A Promotes Lung Adenocarcinoma Progression and Indicates Unfavorable Clinical Outcomes. *Biochemistry and Cell Biology*, **100**, 199-212. <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0348>
- [12] Yang, S., Kang, W., Choi, D., Roh, J. and Park, T. (2024) Dihydromyrcenol Modulates Involucrin Expression through the Akt Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2246. <https://doi.org/10.3390/ijms25042246>
- [13] Liu, L., Ding, L., Zhang, L., Zhang, H., Zhang, Y. and Liu, D. (2022) Mechanism of Periplakin on Ovarian Cancer Cell Phenotype and Its Influence on Prognosis. *Translational Cancer Research*, **11**, 1372-1385. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-1090>
- [14] Huang, C., Chen, Y., Bhutani, M.S., Wang, C., Zhou, Y., Guo, J., *et al.* (2025) The Plakin Family: Potential Therapeutic Targets for Digestive System Tumors. *Journal of Translational Internal Medicine*, **13**, 397-409. <https://doi.org/10.1515/jtim-2025-0033>
- [15] Natsuga, K., Cipolat, S. and Watt, F.M. (2016) Increased Bacterial Load and Expression of Antimicrobial Peptides in Skin of Barrier-Deficient Mice with Reduced Cancer Susceptibility. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 99-106. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.383>
- [16] Cipolat, S., Hoste, E., Natsuga, K., Quist, S.R. and Watt, F.M. (2014) Epidermal Barrier Defects Link Atopic Dermatitis with Altered Skin Cancer Susceptibility. *eLife*, **3**, e01888. <https://doi.org/10.7554/elife.01888>
- [17] Shen, Y., Sun, W. and Dai, C. (2026) Comprehensive Analysis to Reveal Nitrogen Metabolism-Associated Genes as a Prognostic Index in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, **33**, 3313-3336. <https://doi.org/10.2174/0109298673427009251022060122>
- [18] Chatterjee, R., Ghosh, B., Mandal, M., Nawn, D., Banerjee, S., Pal, M., *et al.* (2021) Pathophysiological Relationship between Hypoxia Associated Oxidative Stress, Epithelial-Mesenchymal Transition, Stemness Acquisition and Alteration of Shh/Gli-1 Axis during Oral Sub-Mucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinoma. *European Journal of Cell Biology*, **100**, Article ID: 151146. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151146>
- [19] Preetika, S., Indhuja, V. and Sowmya, C. (2023) Oral Submucous Fibrosis: A Review on Current Treatment Approaches. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, **13**, 157-162. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2023.13.2.0088>
- [20] Dash, K., Mahapatra, N., Bhuyan, L., Panda, A., Behura, S. and Mishra, P. (2020) Evaluation of the Efficacy of Loricrin as a Diagnostic Marker in Patients with Oral Submucous Fibrosis. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, **12**, 264-267. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_79_20
- [21] Odani, T., Ito, D., Li, M., Kawamata, A., Isobe, T., Iwase, M., *et al.* (2006) Gene Expression Profiles of Oral Leukoplakia and Carcinoma: Genome-Wide Comparison Analysis Using Oligonucleotide Microarray Technology. *International Journal of Oncology*, **28**, 619-624. <https://doi.org/10.3892/ijo.28.3.619>

- [22] Pandey, S., Søland, T.M., Bjerkli, I.H., Sand, L.P., Petersen, F.C., Costea, D.E., *et al.* (2021) Combined Loss of Expression of Involucrin and Cytokeratin 13 Is Associated with Poor Prognosis in Squamous Cell Carcinoma of Mobile Tongue. *Head & Neck*, **43**, 3374-3385. <https://doi.org/10.1002/hed.26826>
- [23] Lee, M.K., Joo, H., Bae, M., Lee, Y., Noh, J., Lee, Y.C., *et al.* (2026) Keratinization-Related Gene Signature Predicting Survival and Response to Radiation in Patients with HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma via Regulation of Cornification and Integrin Signaling. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **31**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00855-y>
- [24] Chou, S., Azuma, Y., Varia, M.A. and Raleigh, J.A. (2004) Evidence That Involucrin, a Marker for Differentiation, Is Oxygen Regulated in Human Squamous Cell Carcinomas. *British Journal of Cancer*, **90**, 728-735. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601585>
- [25] Sasahira, T., Kurihara-Shimomura, M., Shimomura, H., Bosserhoff, A.K. and Kirita, T. (2021) Identification of Oral Squamous Cell Carcinoma Markers MUC2 and SPRR1B Downstream of Tango. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 1659-1672. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03568-9>
- [26] Burian, A., Lujber, L., Gerlinger, I., Jarai, T., Orosz, E., Turiak, L., *et al.* (2020) Label-Free Semiquantitative Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Proteomics Analysis of Laryngeal/Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma on Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Samples—A Pilot Study. *Pathology & Oncology Research*, **26**, 2801-2807. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00849-5>
- [27] Ogawa, T., Ishitsuka, Y., Nakamura, Y., Watanabe, R., Okiyama, N., Fujisawa, Y., *et al.* (2022) Loricrin Protects against Chemical Carcinogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, **142**, 2023-2026.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.12.015>
- [28] Santiago, J.L., Muñoz-Rodríguez, J.R., Cruz-Morcillo, M.A.D.L., Villar-Rodríguez, C., Gonzalez-Lopez, L., Aguado, C., *et al.* (2021) Characterization of Permeability Barrier Dysfunction in a Murine Model of Cutaneous Field Cancerization Following Chronic UV-B Irradiation: Implications for the Pathogenesis of Skin Cancer. *Cancers*, **13**, Article 3935. <https://doi.org/10.3390/cancers13163935>
- [29] Liu, B., Park, E., Zhu, F., Bustos, T., Liu, J., Shen, J., *et al.* (2006) A Critical Role for I κ B Kinase A in the Development of Human and Mouse Squamous Cell Carcinomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 17202-17207. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604481103>
- [30] Ewen, T., Husain, A., Stefanos, N., Barrett, P., Jones, C., Ness, T., *et al.* (2023) Validation of Epidermal AMBRA1 and Loricrin (AMBLor) as a Prognostic Biomarker for Nonulcerated American Joint Committee on Cancer Stage I/II Cutaneous Melanoma. *British Journal of Dermatology*, **190**, 549-558. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad459>
- [31] Cosgarea, I., McConnell, A.T., Ewen, T., Tang, D., Hill, D.S., Anagnostou, M., *et al.* (2021) Melanoma Secretion of Transforming Growth Factor- β 2 Leads to Loss of Epidermal AMBRA1 Threatening Epidermal Integrity and Facilitating Tumour Ulceration. *British Journal of Dermatology*, **186**, 694-704. <https://doi.org/10.1111/bjd.20889>
- [32] Cai, W. and Chen, M. (2024) Envoplakin Inhibits Macrophage Polarization by Altering the Inflammatory Tumor Microenvironment of Melanoma through the RAS/ERK Signaling Pathway. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 1687-1706. <https://doi.org/10.2147/jir.s447934>
- [33] Li, B., Wang, X., Zhou, F., Saunders, N.A., Frazer, I.H. and Zhao, K. (2008) Up-Regulated Expression of Sp1 Protein Coincident with a Viral Protein in Human and Mouse Differentiating Keratinocytes May Act as a Cell Differentiation Marker. *Differentiation*, **76**, 1068-1080. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2008.00300.x>
- [34] Nishimori, T., Tomonaga, T., Matsushita, K., Oh-Ishi, M., Kodera, Y., Maeda, T., *et al.* (2006) Proteomic Analysis of Primary Esophageal Squamous Cell Carcinoma Reveals Downregulation of a Cell Adhesion Protein, Perioplakin. *Proteomics*, **6**, 1011-1018. <https://doi.org/10.1002/pmic.200500262>
- [35] Otsubo, T., Hagiwara, T., Tamura-Nakano, M., Sezaki, T., Miyake, O., Hinohara, C., *et al.* (2015) Aberrant DNA Hypermethylation Reduces the Expression of the Desmosome-Related Molecule Perioplakin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **4**, 415-425. <https://doi.org/10.1002/cam4.369>
- [36] Roy, R.R., Shimada, K., Murakami, S. and Hasegawa, H. (2021) Contribution of Transglutaminases and Their Substrate Proteins to the Formation of Cornified Cell Envelope in Oral Mucosal Epithelium. *European Journal of Oral Sciences*, **129**, e12760. <https://doi.org/10.1111/eos.12760>
- [37] Song, T., Chen, J., Xing, P., Hao, H., Yang, X., Chen, B., *et al.* (2025) Multi-OMIC Profiling Identifies KRT1 as a Predictor of Immune Infiltration and Prognosis in Gastroesophageal Junction Cancer. *Functional & Integrative Genomics*, **25**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1007/s10142-025-01595-0>
- [38] Sun, S., Huang, F., Xu, X., Xu, K., Peng, T., Bai, W., *et al.* (2024) Development and Validation of a Prediction Model for Gastric Cancer: A Single-Center Prospective Study. *Laboratory Medicine*, **56**, 31-36. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmae060>
- [39] 许晓明, 董学妍, 陈岳明, 余道军, 王贤军. 富含脯氨酸小蛋白 2A 对胃癌细胞增殖和迁移能力的影响[J]. 实用

- 肿瘤杂志, 2020, 35(6): 511-517.
- [40] Yao, L., Yan, J., Cheng, F., Gan, L., Huang, Y., Zheng, L., *et al.* (2021) Small Proline-Rich Protein 2B Facilitates Gastric Adenocarcinoma Proliferation via MDM2-p53/p21 Signaling Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 1453-1463. <https://doi.org/10.2147/ott.s281032>
 - [41] Li, X., Zhang, G., Wang, Y., Elgehama, A., Sun, Y., Li, L., *et al.* (2017) Loss of Periplakin Expression Is Associated with the Tumorigenesis of Colorectal Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **87**, 366-374. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.103>
 - [42] Zhang, Z., Shi, R., Xu, S., Li, Y., Zhang, H., Liu, M., *et al.* (2021) Identification of Small Proline-Rich Protein 1B (SPRR1B) as a Prognostically Predictive Biomarker for Lung Adenocarcinoma by Integrative Bioinformatic Analysis. *Thoracic Cancer*, **12**, 796-806. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13836>
 - [43] Yu, L., Yang, Z., Liu, Y., Liu, F., Shang, W., Shao, W., *et al.* (2020) Identification of SPRR3 as a Novel Diagnostic/Prognostic Biomarker for Oral Squamous Cell Carcinoma via RNA Sequencing and Bioinformatic Analyses. *PeerJ*, **8**, e9393. <https://doi.org/10.7717/peerj.9393>
 - [44] Box, C., Pennington, C., Hare, S., Porter, S., Edwards, D., Eccles, S., *et al.* (2023) Brk/PTK6 and Involucrin Expression May Predict Breast Cancer Cell Responses to Vitamin D3. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10757. <https://doi.org/10.3390/ijms241310757>
 - [45] Geay, J., Margaron, Y., Gentien, D., Rey, F., Puisieux, A., Blanchoin, L., *et al.* (2024) Plakins Are Involved in the Regulation of Centrosome Position in Polarized Epithelial Cells. *Biology of the Cell*, **116**, e2400048. <https://doi.org/10.1111/boc.202400048>
 - [46] Cheng, H., Wang, R., Lu, L., Gong, Y., Li, L. and Wang, Z. (2024) Bladder Cancer Patients with Elevated SPRR1B Expression Experiencing a Poor Prognosis. *Archivos Españoles de Urología*, **77**, 554-569. <https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20247705.76>
 - [47] Matsumoto, K., Ikeda, M., Matsumoto, T., Nagashio, R., Nishimori, T., Tomonaga, T., *et al.* (2014) Serum Periplakin as a Potential Biomarker for Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 9927-9931. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.22.9927>
 - [48] Wesley, T., Escalona, R.M., Kannourakis, G. and Ahmed, N. (2024) Plakin Expression in Serous Epithelial Ovarian Cancer Has the Potential to Impede Metastatic Spread and Epithelial-Mesenchymal Transition: A Comparative Expression Analysis of Immunohistochemical and in Silico Datasets. *Cancers*, **16**, Article 4087. <https://doi.org/10.3390/cancers16234087>
 - [49] Hua, T., Zhao, B.B., Fan, S.B., Zhao, C.F., Kong, Y.H., Tian, R.Q., *et al.* (2022) Prognostic Implications of PPL Expression in Ovarian Cancer. *Discover Oncology*, **13**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00496-z>
 - [50] Al-Jassar, C., Bernadó, P., Chidgey, M. and Overduin, M. (2013) Hinged Plakin Domains Provide Specialized Degrees of Articulation in Envoplakin, Periplakin and Desmoplakin. *PLOS ONE*, **8**, e69767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069767>
 - [51] Spain, F., Gimenez, D., Acevedo-Jake, A.M., Mylemans, B., Brooks, N.J., Korona, B., *et al.* (2026) *De novo* Grafted Coiled-Coil Peptides as p53/hDM2 Inhibitors. *RSC Chemical Biology*, **7**, 1589-1596. <https://doi.org/10.1039/d6cb00063k>
 - [52] Yamakawa, K., Koyanagi-Aoi, M., Uehara, K., Masuda, A., Yanagimoto, H., Toyama, H., *et al.* (2022) Increased Expression of SPRR1A Is Associated with a Poor Prognosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PLOS ONE*, **17**, e0266620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266620>
 - [53] Miyamoto, T., Fukase, N., Kawamoto, T., Fujiwara, S., Hara, H., Sawada, R., *et al.* (2025) SPRR1A Is a Potential Therapeutic Target for Osteosarcoma: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluations Using Generated Artificial Osteosarcoma Cancer Stem Cell-Like Cells. *Oncology Reports*, **53**, Article No. 24. <https://doi.org/10.3892/or.2024.8857>
 - [54] Zabini, A., Zimmer, Y. and Medová, M. (2023) Beyond Keratinocyte Differentiation: Emerging New Biology of Small Proline-Rich Proteins. *Trends in Cell Biology*, **33**, 5-8. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.08.002>
 - [55] Wu, M., Guo, Q., Liu, X. and Wu, L. (2022) SPRR3, a Novel miR-338-3p Target, Regulates the Malignant Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma *in Vitro* via the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 317. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11246>
 - [56] Shi, Y.X. (2026) Multi-Omics Analysis Identified SPRR2D as a Potential Biomarker for Tumor Prognosis and Immune Microenvironment Infiltration: A Pan-Cancer Perspective. *Future Science OA*, **12**, Article ID: 2653101. <https://doi.org/10.1080/20565623.2026.2653101>