

本文引文格式:钱格格,杨亚雯,李嘉慧,等.生物信息学分析 KRT6B 在泛癌组织中的表达及其意义[J].右江民族医学院学报,2025,47(1):118-123.

【论著与临床报道】

## 生物信息学分析 KRT6B 在泛癌组织中的表达及其意义

钱格格<sup>1</sup>,杨亚雯<sup>2</sup>,李嘉慧<sup>1</sup>,况云舒<sup>1</sup>,章雯<sup>1</sup>,芮雨童<sup>1</sup>,陈麒麟<sup>3</sup>,赵森<sup>3</sup>,孙恩涛<sup>2</sup>,陈冰<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院病理教研室,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院检验学院,安徽 芜湖 241002;

3. 安徽医学高等专科学校基础医学院,安徽 合肥 230601)

**摘要:**目的 通过生物信息学分析 KRT6B 在泛癌组织中的表达水平、预后和免疫相关特性,阐明其作为肿瘤诊断、预后及治疗方面新的生物标志物的潜力。**方法** 运用 TCGA 数据库和 HPA 数据库分析 KRT6B 的 mRNA 和蛋白在不同肿瘤组织与正常组织中的差异表达;R 语言分析其在泛癌中与预后及免疫相关特性的相关性;采用 CancerSEA 数据库分析 KRT6B 肿瘤细胞表型的相关性;运用 GSEA 富集通路分析 KRT6B 所作用的信号通路;使用 Cellminer 数据库分析 KRT6B 与药物敏感性的相关性。**结果** KRT6B mRNA 和蛋白在多种肿瘤组织与正常组织间存在差异表达 ( $P < 0.05$ );泛癌中 KRT6B 的高表达与更差的总生存期(OS)、无病间隔期(DFI)、疾病特异性生存期(DSS)、无进展间隔期(PFI)密切相关 ( $P < 0.05$ );KRT6B 表达水平与多种临床病理特征及肿瘤细胞表型相关 ( $P < 0.05$ );泛癌中 KRT6B 表达与 TMB、MSI、免疫细胞的浸润水平及免疫检查点相关基因表达存在相关性 ( $P < 0.05$ );KRT6B 在泛癌中富集在多条与肿瘤相关的信号通路上;KRT6B 高表达与 Barasertib、Dexrazoxane、Acetalax 敏感性水平呈正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** KRT6B 在多种肿瘤组织中高表达,表现出与多种肿瘤预后、免疫因素及肿瘤相关通路和表型相关,拥有成为新的肿瘤生物标志物的潜力。

**关键词:**KRT6B;泛癌;免疫细胞浸润;预后;药物敏感性

**中图分类号:**R739.9

**文献标识码:**A

**文章编号:**1001-5817(2025)01-0118-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.020

## Bioinformatics analysis of the expression and significance of KRT6B in pan-cancer tissues

QIAN Gege<sup>1</sup>, YANG Yawen<sup>2</sup>, LI Jiahui<sup>1</sup>, KUANG Yunshu<sup>1</sup>, ZHANG Wen<sup>1</sup>,  
RUI Yutong<sup>1</sup>, CHEN Qilin<sup>3</sup>, ZHAO Sen<sup>3</sup>, SUN Entao<sup>2</sup>, CHEN Bing<sup>1</sup>

(1. Pathological Teaching and Research Office, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Laboratory Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

3. School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical College, Hefei 230601, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the expression levels, prognosis, and immune-related characteristics of KRT6B in pan-cancer tissues through bioinformatics analysis, and to elucidate its potential as a novel biomarker for tumor diagnosis, prognosis, and treatment. **Methods** The TCGA database and HPA database were used to analyze the differential expression of KRT6B mRNA and protein in different tumor tissues versus normal tissues, the R language was used to analyze its correlation with prognostic and immune-related properties in pan-cancer, and the CancerSEA database was used to analyze the correlation between the tumor cell phenotypes of KRT6B, the signaling pathways associated with KRT6B were analyzed using the GSEA enrichment pathway, and the correlation between KRT6B and drug sensitivity was analyzed using the Cellminer database.

**Results** KRT6B mRNA and protein were differentially expressed in multiple tumor tissues compared to normal tissues ( $P < 0.05$ ). High expression of KRT6B in pan-cancer was significantly associated with worse o-

**基金项目:**安徽省高校科研计划自然科学重点项目(2022AH051235);国家级大学生创新创业训练计划项目(202310368004)

**第一作者:**钱格格,硕士,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:20239028@wnmc.edu.cn

**通讯作者:**陈冰,教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:chenbing@wnmc.edu.cn

verall survival (OS), disease-free interval (DFI), disease-specific survival (DSS), and progression-free interval (PFI) ( $P < 0.05$ ). KRT6B expression levels were correlated with various clinicopathological features and tumor cell phenotypes ( $P < 0.05$ ). In pan-cancer, KRT6B expression was associated with TMB, MSI, immune cell infiltration levels, and immune checkpoint-related gene expression ( $P < 0.05$ ). KRT6B was enriched in pan-cancer on multiple tumor-related signaling pathways. High KRT6B expression was positively correlated with sensitivity to Barasertib, Dexrazoxane, and Acetalax ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** KRT6B is highly expressed in multiple tumor tissues and is associated with tumor prognosis, immune factors, tumor-related pathways, and phenotypes, demonstrating its potential as a novel tumor biomarker.

**Key words:** KRT6B; pan-cancer; immune cell infiltration; prognosis; drug sensitivity

肿瘤作为发病率高且致死率高的疾病,严重威胁着人类的生命健康,2019 年的全球死亡数据显示,在 57 个国家(包括中国)中,癌症是 70 岁之前的第一大死亡原因<sup>[1]</sup>。免疫治疗作为一种有效的肿瘤治疗手段,但只有部分患者能从中受益<sup>[2]</sup>。近年来,通过泛癌分析手段寻找新的肿瘤生物标志物,探究靶基因的作用机制,为肿瘤的诊断和治疗提供了新的视角<sup>[3]</sup>。KRT6B<sup>[4]</sup>编码的蛋白质属于 II 型细胞角蛋白基因家族,SONG Q 等<sup>[5]</sup>研究发现 KRT6B 增加了膀胱癌细胞的侵袭性。目前少有文献报道 KRT6B 与泛癌及肿瘤免疫的关系,本研究运用生物信息学方法分析多个在线数据库的数据,探究泛癌组织中 KRT6B 的表达水平,评估其表达与肿瘤预后及肿瘤免疫微环境的相关性,为未来肿瘤的诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 KRT6B mRNA 在泛癌的表达和临床资料整理

从 TCGA 数据库下载 33 种肿瘤的转录组数据和临床资料,使用 Strawberry Perl 软件整理数据并提取 KRT6B mRNA 在泛癌中的表达量。

1.2 分析 KRT6B mRNA 的表达水平、预后及免疫特性相关性 使用 R 语言分析 33 种肿瘤数据,分析评估 KRT6B 的表达与预后、病理特征、肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性、免疫细胞浸润及免疫检查点相关基因的相关性,并使用 ggplot2 包可视化数据。

1.3 人类蛋白质图谱数据库分析 KRT6B 蛋白表达情况 进入 HPA 数据库,使用“PATHOLOGY”模块和“TISSUE”,查看 KRT6B 在不同癌旁组织及肿瘤组织中免疫组织化学染色情况。

1.4 CancerSEA 数据库分析 KRT6B 表达与肿瘤细胞表型相关性 进入 CancerSEA 数据库,点击 Search 进入检索页面,检索框输入“KRT6B”,点击 Search 即可得到结果。

1.5 GSEA 数据库分析 KRT6B 富集的通路 从 GSEA 数据库下载通路数据,使用 R 语言分析 KRT6B 在泛癌中所作用的主要通路,使用 ggplot2 包可视化结果。

1.6 Cellminer 数据库分析 KRT6B 表达与药物敏感

性的相关性 通过 Cellminer 数据库下载 RNA 表达数据和药物数据,使用 impute 包和 limma 包分析数据,筛选出相关药物,并用 ggplot2 包可视化数据。

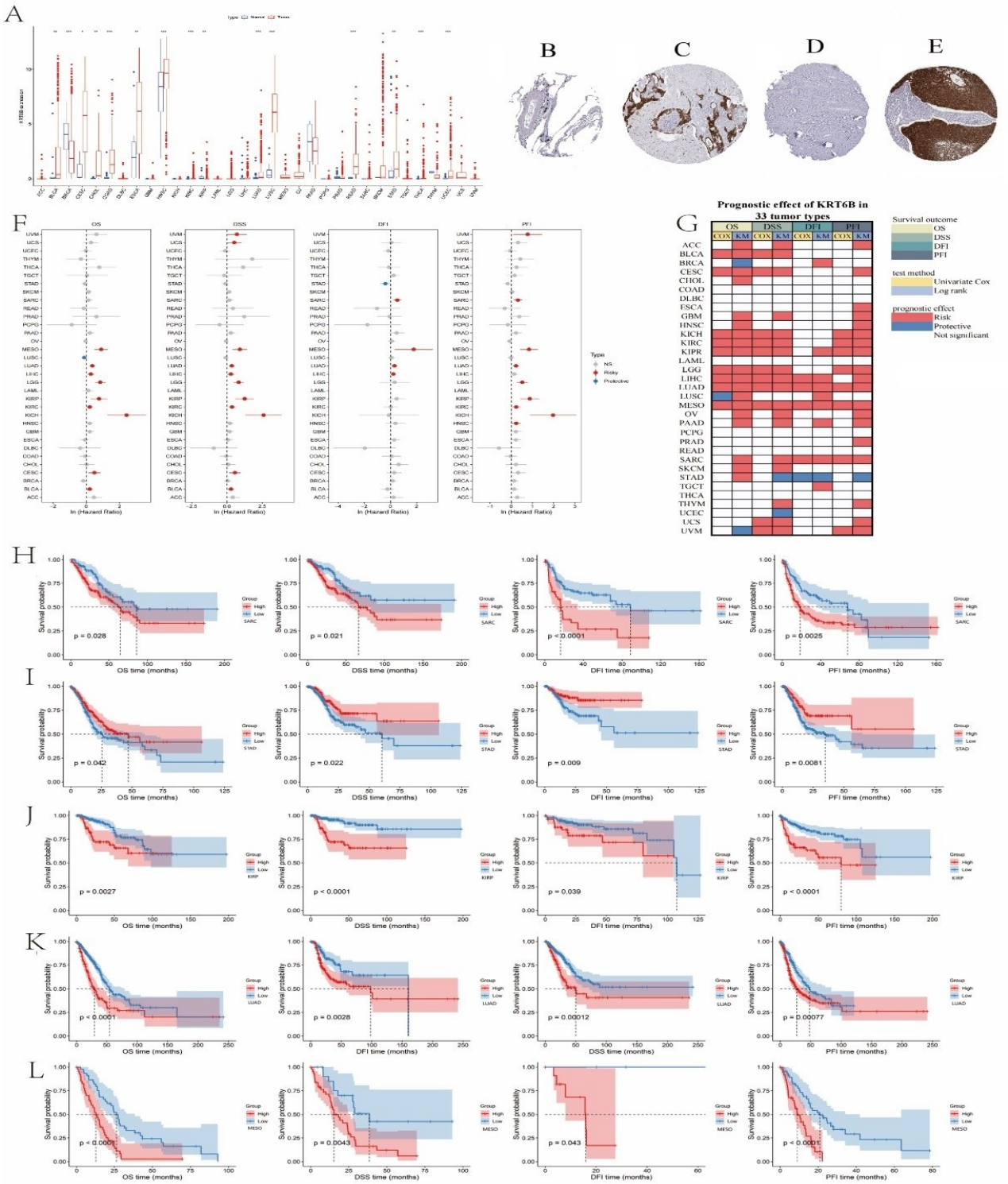
1.7 统计学方法 使用 R 软件进行统计分析。使用 Wilcoxon 检验分析 KRT6B mRNA 在肿瘤组织和正常组织中的表达水平;通过 Kaplan-Meier 分析和单因素 COX 分析评估 KRT6B 表达与患者生存率的相关性,使用 Log-rank 检验比较 KRT6B 高、低表达组;通过 MCP-counter 算法分析 KRT6B 的免疫相关性;采用 Spearman 相关性检验分析 KRT6B 表达和免疫细胞浸润水平、免疫检查点相关基因、TMB 及 MSI 的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 KRT6B mRNA 在泛癌中肿瘤组织与正常组织表达的差异 相较于正常组织,KRT6B 在膀胱癌、宫颈癌、胆管癌、结肠癌、食管癌、头颈部鳞癌、肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、直肠腺癌、胃腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌中的表达水平明显升高( $P < 0.05$ ),在乳腺癌中表达水平下调( $P < 0.05$ )。见图 1A。

2.2 KRT6B 蛋白在泛癌组织中的表达情况 通过 HPA 数据库分析 KRT6B 蛋白在正常组织和肿瘤组织中的表达水平。免疫组织化学染色结果显示(抗体编号:HPA045697),在正常肺(Patient ID:2208)组织中未见 KRT6B 表达,而在肺癌组织(Patient ID:3016)中染色强度为强阳性,阳性细胞频率 $>75\%$ ;于正常宫颈组织(Patient ID:531)中染色强度中等,阳性细胞频率 $<25\%$ ,而在宫颈癌组织中染色强度为强阳性,阳性细胞频率 $>75\%$ 。见图 1B~图 1E。

2.3 KRT6B 在不同肿瘤中表达与预后的相关性 单因素分析和 Kaplan-Meier 生存分析总生存期(OS)、疾病特异性生存期(DSS)、无病间隔期(DFI)和无进展间隔期(PFI)。KRT6B 高表达在肾嫌色细胞癌、肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、低级别胶质瘤、肝细胞肝癌、肺腺癌、间皮瘤及肉瘤中与预后不良相关( $P < 0.05$ );在胃癌中 KRT6B 低表达则提示预后不良( $P < 0.05$ )。见图 1F~图 1L。



注: A. KRT6B mRNA 在泛癌与正常组织中的差异表达; B. 正常肺组织; C. 肺癌组织; D. 正常宫颈组织; E. 宫颈癌组织; F. KRT6B 表达与生存单因素 COX 分析; G. KRT6B 与预后相关性; H. 非小细胞肺癌(SARC); I. 胃腺癌(STAD); J. 肾乳头状细胞癌(KIPR); K. 肺腺癌(LUAD); L. 恶性间皮瘤(MESO)。

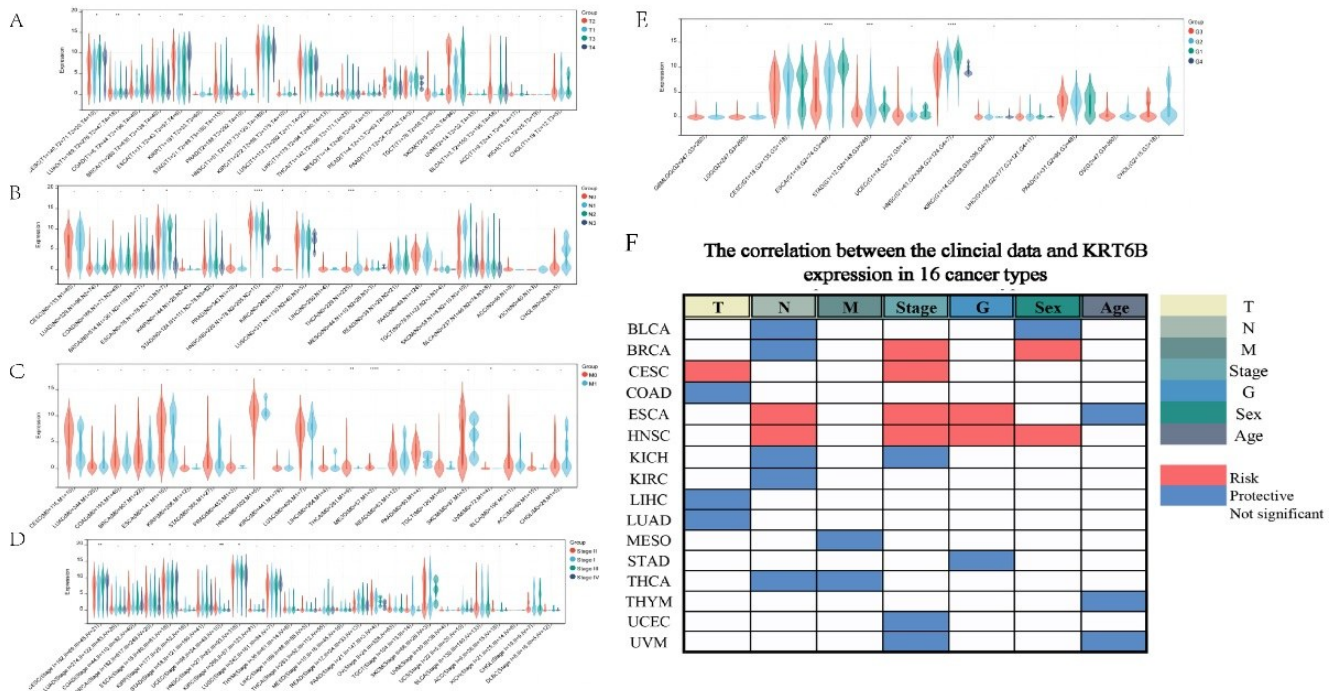
图 1 KRT6B 在不同组织中的表达情况、互作蛋白信息及 COX 生存分析

2.4 KRT6B 的表达与多种肿瘤患者临床病理参数之间的关系 KRT6B 的表达与结肠癌、肾嫌色细胞癌、宫颈癌及肺腺癌 T 分期有关 ( $P < 0.05$ ); 食管癌、头颈部鳞癌中 KRT6B 表达与 N 分期呈正相关, 在肾透明细胞癌、甲状腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肾嫌色细胞癌中

的 KRT6B 表达则与 N 分期水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ); 在甲状腺癌和间皮瘤中 KRT6B 高表达与 M 分期呈负相关 ( $P < 0.05$ ); 在宫颈癌、乳腺癌、食管癌、头颈部鳞癌、肾嫌色细胞癌、子宫内膜癌、与葡萄膜黑色素瘤中 KRT6B 表达与肿瘤分级相关 ( $P < 0.05$ );

食管癌和头颈部鳞癌中的 KRT6B 表达水平与 G 分级呈正相关,在胃癌中呈负相关( $P < 0.05$ )。见图 2A~

图 2F。



注:A. T 分期;B. N 分期;C. M 分期;D. 病理分级;E. G 分期;F. KRT6B 与临床病理分期相关性。

图 2 KRT6B 表达临床病理分期相关性

2.5 KRT6B 在泛癌中与肿瘤免疫浸润之间的相关性  
胸腺瘤中初始 B 细胞、浆细胞、记忆 T 细胞激活、滤泡性辅助 T 细胞、树突状细胞与 KRT6B 表达相关( $P < 0.05$ );子宫内膜癌中初始 B 细胞、树突状细胞激活、肥大细胞激活、M1 型巨噬细胞和 M2 巨噬细胞水平与 KRT6B 表达相关( $P < 0.05$ );在膀胱癌中,KRT6B 表达水平与调节性 T 细胞、初始 B 细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞激活和滤泡性辅助 T 细胞水平具有相关性( $P < 0.05$ );在头颈部鳞癌中,KRT6B 的表达与 NK 细胞激活、树突状细胞静息、M1 型巨噬细胞水平、中性粒细胞、调节性 T 细胞具有相关性( $P < 0.05$ )。见图 3A~图 3F。

2.6 KRT6B 在泛癌中的表达水平与 TMB 和 MSI 的关系  
在宫颈癌和低级别胶质瘤中 KRT6B 表达与 TMB 水平表现为正相关,在甲状腺癌、前列腺癌、肺鳞状细胞癌、肾乳头状细胞癌、头颈部鳞癌、食管癌中呈负相关( $P < 0.05$ );在胆管癌、黑色素瘤、前列腺癌、肾乳头状细胞癌、食管癌中,KRT6B 的表达均与 MSI 呈负相关,在睾丸生殖细胞肿瘤中呈正相关( $P < 0.05$ )。见图 3H、图 3I。

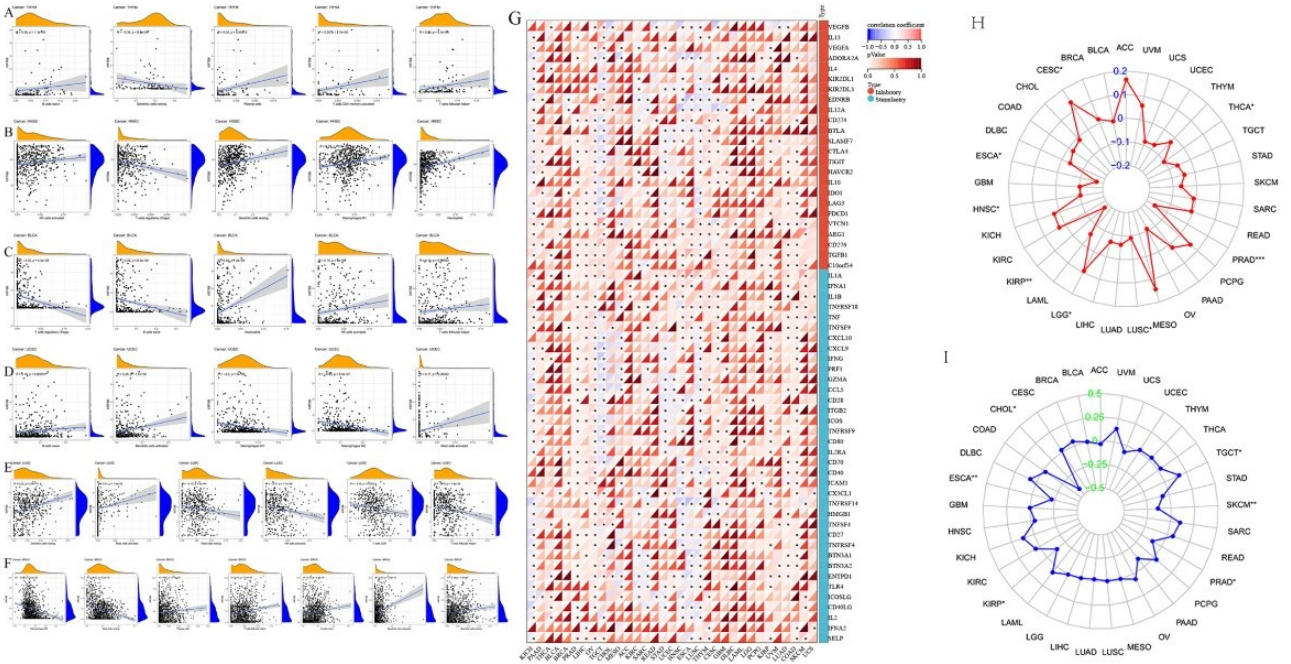
2.7 KRT6B 在泛癌中与免疫检查点的相关性  
在泛癌中,KRT6B 表达与 CD27、CD28、CD70、CD40、

CD80、PDCD1、TGFB1、KIR2DL1、KIR2DL3 等免疫检查点呈负相关( $P < 0.05$ )。见图 3G。

2.8 KRT6B 表达与肿瘤细胞表型的相关性分析  
在 CancerSEA 数据库涵盖的胶质细胞瘤、乳腺癌、头颈部鳞癌、结直肠癌 4 种肿瘤单细胞数据中,KRT6B 的表达与多形性胶质瘤的转移与 DNA 修复水平表现出负相关,在头颈部鳞癌和结肠癌中与 DNA 修复呈负相关( $P < 0.05$ ),而在乳腺癌中则与多数表型呈正性相关( $P < 0.05$ ),如 DNA 修复,血管生成、自噬、分化、上皮细胞-间质转化,炎症、转移、沉默、肿瘤干性。见图 4A。

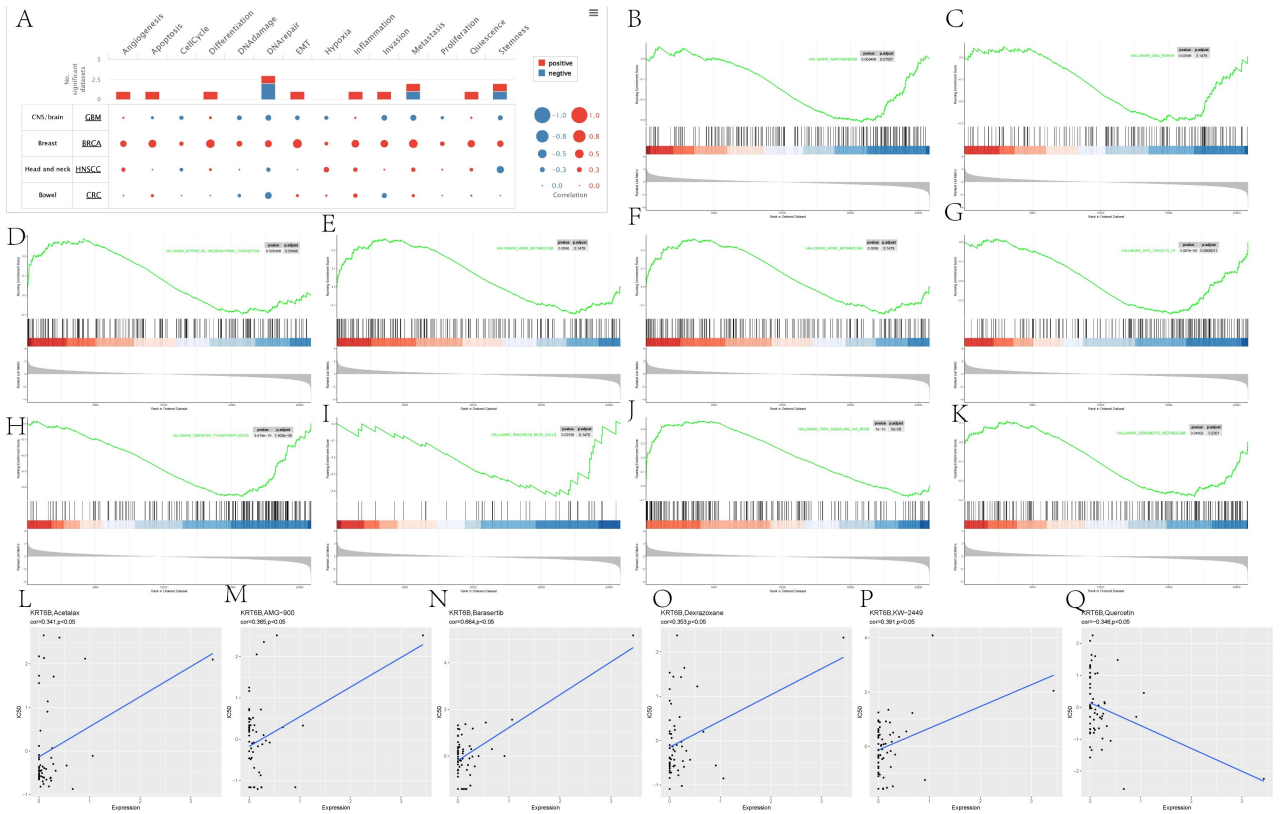
2.9 KRT6B 富集通路分析  
GSEA 富集通路分析表明,于泛癌中 KRT6B 在氧化磷酸化通路、MYC 通路、胰岛  $\beta$  细胞通路、脂肪代谢通路、DNA 修复通路、外源代谢通路中下调,在血红蛋白代谢通路、上皮细胞间质转化通路、炎症反应通路、NF- $\kappa$ B 信号通路中上调。见图 4B~图 4K。

2.10 KRT6B 表达与相关药物的敏感性分析  
通过分析 Cellminer 数据库中经过临床实验和 FDA 批准的 药物结果数据,KRT6B 表达与 Barasertib、SNS-314、KW-2449、AMG-900、Acetalax、Dexrazoxane 与 Quercetin 呈现出相关性。见图 4L~图 4Q。



注:A. 甲状腺癌(THYM);B. 头颈鳞状细胞癌(HNSC);C. 膀胱尿路上皮癌(BLCA);D. 子宫内膜癌(UCEC);  
E. 肺腺癌(LUSC);F. 乳腺癌(BRCA);G. KRT6B 表达与免疫检查点相关基因相关性;H. TMB;I. MSI。

图 3 KRT6B 表达与肿瘤免疫相关性



注:A. KRT6B 与肿瘤细胞表型分析;B~K. 富集通路分析;L~Q. 药物敏感性分析。

图 4 KRT6B 与肿瘤细胞表型、富集通路、药物敏感性相关性

### 3 讨论

肿瘤严重威胁人类健康和生存,泛癌分析是从基因的角度出发探究肿瘤的发生发展中的基因组变化。

为了帮助更多患者更好地接受免疫治疗<sup>[6]</sup>,寻找更加敏感的全新生物标志物至关重要。

本研究结果表明,KRT6B 在食管癌等 14 种肿瘤

组织表达高于正常组织,并且其高表达在多数肿瘤中与预后不良相关,结合临床病理信息可观察到 KRT6B 的表达与多种类型肿瘤的 TNM 分期、病理分期、病理分级具有相关性,KRT6B 蛋白在部分正常组织中无表达,在皮肤癌、肺癌和结肠癌组织中均有表达。鉴于此,提示 KRT6B 的表达与多种肿瘤的进展存在相关,有望成为肿瘤诊断的新靶向性生物标志物,并可用于临床肿瘤患者的分级分期,提高诊疗的精准性。mRNA 作为连接 DNA 和蛋白质遗传信息的桥梁,在将基因型转化为表型方面具有重要作用<sup>[7]</sup>。脂质代谢对肿瘤生长和生存至关重要,肿瘤倾向于进行代谢重编程以适应肿瘤微环境的变化<sup>[8]</sup>,改变脂质代谢有望成为抑制 EMT 和转移的治疗靶点<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,KRT6B 于脂肪代谢通路中下调,在 EMT 通路上调,并且在 4 种肿瘤中表现出与肿瘤细胞表型相关,提示其有成为控制肿瘤转移的治疗靶点的可能性。肿瘤微环境对于癌症的生物学功能起到至关重要的作用,并可影响到肿瘤的进展,血管生成,耐药性和治疗<sup>[10]</sup>。本研究结果显示 KRT6B 表达在子宫内膜癌中与 M1 和 M2 型巨噬细胞水平相关,提示其可能通过肿瘤相关巨噬细胞影响子宫内膜癌的进展。MSI 与 TMB 可用于识别可能受益于免疫检查点抑制剂的患者的基因组生物标志物<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,泛癌中 KRT6B 表达与 TMB、MSI 及免疫检查点相关基因存在相关性,提示 KRT6B 可能具有作为免疫治疗靶点和预测治疗效果的功能。KRT6B 与相关药物的敏感性结果显示,其表达与丝氨酸/苏氨酸激酶类药物 Acetalax 敏感性呈现出正相关,有研究证明 Acetalax<sup>[12]</sup>在乳腺癌细胞系中从多方面诱导细胞饥饿反应,最终导致程序性的细胞死亡;与抗肿瘤辅助药物 Dexrazoxane 敏感性呈正相关,Dexrazoxane<sup>[13]</sup>可以减少接受多柔比星治疗的急性淋巴细胞白血病儿童患者的心脏毒性症状。这些结果表明 KRT6B 拥有作为挑选免疫治疗药物的标志物的潜力。

本研究运用生物信息学手段分析线数据库的数据,探索 KRT6B 在肿瘤发生发展中的机制,从而解释了 KRT6B 作为肿瘤预后和免疫治疗反应预测生物标志物的潜力,并为日后其在肿瘤免疫治疗的研究提供新思路。

#### 参考文献:

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021,

127(16):3029-3030.

- [2] BORGEAUD M, SANDOVAL J, OBEID M, et al. Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120:102614.
- [3] ICGC/TCGA PAN-CANCER ANALYSIS OF WHOLE GENOMES CONSORTIUM. Pan-cancer analysis of whole genomes[J]. *Nature*, 2020, 578(7793):82-93.
- [4] POPESCU N C, BOWDEN P E, DIPAOLO J A. Two type II keratin genes are localized on human chromosome 12[J]. *Hum Genet*, 1989, 82(2):109-112.
- [5] SONG Q, YU H, CHENG Y D, et al. Bladder cancer-derived exosomal KRT6B promotes invasion and metastasis by inducing EMT and regulating the immune microenvironment[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):308.
- [6] JAVED S A, NAJMI A, AHSAN W, et al. Targeting PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibition for cancer immunotherapy: success and challenges [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1383456.
- [7] ZHANG C Z, LIANG S Y, ZHANG H N, et al. Epigenetic regulation of mRNA mediates the phenotypic plasticity of cancer cells during metastasis and therapeutic resistance (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2024, 51(2):28.
- [8] BIAN X L, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1):e20201606.
- [9] DIN Z U, CUI B, WANG C X, et al. Crosstalk between lipid metabolism and EMT: emerging mechanisms and cancer therapy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(1):103-118.
- [10] BILOTTA M T, ANTIGNANI A, FITZGERALD D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:954992.
- [11] PALMERI M, MEHNERT J, SILK A W, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1):100336.
- [12] MORRISON B L, MULLENDORE M E, STOCKWIN L H, et al. Oxyphenisatin acetate (NSC 59687) triggers a cell starvation response leading to autophagy, mitochondrial dysfunction, and autocrine TNF $\alpha$ -mediated apoptosis[J]. *Cancer Med*, 2013, 2(5):687-700.
- [13] CHOW E J, AGGARWAL S, DOODY D R, et al. Dexrazoxane and long-term heart function in survivors of childhood cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12):2248-2257.

收稿日期:2024-05-25;修回日期:2024-07-15

(本文编辑 覃洪含)