



## SOX3、SOX9在口腔鳞状细胞癌中的表达及其临床意义

葛多保, 王方, 胡龔龔, 王犇娣, 王思明

引用本文:

葛多保,王方,胡,王娣,王思明. SOX3、SOX9在口腔鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5): 631-634.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.018>

---

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### Sox4和E-cadherin在子宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义

Expressions of Sox4 and E-cadherin in cervical squamous cell carcinoma and their clinical significance  
蚌埠医学院学报. 2018, 43(4): 467-470 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.04.012>

#### WWOX与ERK1在食管鳞状细胞癌中表达及其临床病理意义

Expression levels of WWOX and ERK1 in esophageal squamous cell carcinoma, and their clinicopathologic significance  
蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1313-1316 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.001>

#### GOLPH3和VEGF在宫颈癌组织中的表达及临床意义

Expression level and clinical significance of GOLPH3 and VEGF in cervical cancer  
蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 169-172 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.008>

#### LncRNA PCBP1-AS1对口腔鳞癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响

Effect of LncRNA PCBP1-AS1 on the proliferation, invasion and apoptosis of oral squamous carcinoma cells  
蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 154-158 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.004>

#### 食管鳞癌组织中乳腺癌扩增基因1的表达及临床意义

Expression of AIB1 protein in esophageal squamous cell carcinoma, and its clinical significance  
蚌埠医学院学报. 2017, 42(4): 424-426 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.04.002>

# SOX3、SOX9 在口腔鳞状细胞癌中的表达及其临床意义

葛多保,王 方,胡龔龔,王犇娣,王思明

**[摘要]** **目的:**探讨口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)和癌旁组织中 SOX3、SOX9 蛋白表达情况及临床意义。**方法:**采用免疫组织化学染色法检测 60 例 OSCC 组织及相应癌旁正常组织中 SOX3、SOX9 蛋白表达情况,分析 SOX3、SOX9 在 OSCC 中的表达及其与临床病理因素的相关性。**结果:**SOX3、SOX9 在 OSCC 组织中阳性表达率均明显高于相应癌旁组织( $P < 0.01$ )。单因素分析显示,不同 TNM 分期和淋巴结转移情况的病人其 SOX3、SOX9 蛋白表达水平差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),而不同性别、年龄、肿瘤分化程度病人的 SOX3、SOX9 表达水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic 多因素回归分析显示,TNM 分期、淋巴结转移均为 SOX3、SOX9 表达的独立影响因素( $P < 0.01$ )。相关分析显示,OSCC 组织中 SOX3 与 SOX9 蛋白表达呈明显正相关关系( $r = 0.398, P < 0.01$ )。**结论:**SOX3、SOX9 可能参与 OSCC 的发生、发展过程,对肿瘤的侵袭和转移起促进作用。

**[关键词]** 口腔鳞状细胞癌;SOX3;SOX9

**[中图分类号]** R 739.8 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.018

## Expression and clinical significance of SOX3 and SOX9 in oral squamous cell carcinoma

GE Duo-bao, WANG Fang, HU Yan-yan, WANG Ben-di, WANG Si-ming

(Department of Stomatology, The Second People's Hospital

of Lianyungang Affiliated to Bengbu Medical College, Lianyungang Jiangsu 222006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression levels and clinical significance of SOX3 and SOX9 in the oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods:** The expression levels of SOX3 and SOX9 protein in 60 cases of OSCC tissue and adjacent normal tissue were detected using immunohistochemistry method. The relationship between the expression levels SOX3 and SOX9, and clinicopathologic features were analyzed. **Results:** The positive rates of SOX3 and SOX9 in OSCC tissue were significantly higher than those in paracancerous normal tissue ( $P < 0.01$ ). The results of univariate analysis showed that the differences of the expression levels of SOX3 and SOX9 protein in patients with different TNM stages and lymph node metastasis were statistically significant ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ), while there was no statistical significance in the protein expression levels of SOX3 and SOX9 in patients with different gender, age and degree of tumor differentiation ( $P > 0.05$ ). The results of logistic multifactor regression analysis showed that the TNM stage and lymph node metastasis were the independent influencing factors of SOX3 and SOX9 expression ( $P < 0.01$ ). The results of correlation analysis showed that the expression of SOX3 was positively correlated with expression level of SOX9 protein in OSCC tissue ( $r = 0.398, P < 0.01$ ). **Conclusions:** The SOX3 and SOX9 may be involved in the occurrence and development of oral squamous cell carcinoma, and promote the invasion and metastasis of tumor cells.

**[Key words]** oral squamous cell carcinoma; SOX3; SOX9

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是生长快速、具有早期浸润和转移特点的细胞高增殖性肿瘤,是口腔颌面部恶性肿瘤最常见的病理类型,约占 90%<sup>[1]</sup>。OSCC 的发生、发展是多因素相互作用的结果,多种蛋白和基因的异常表达是病变形成的主要促进因素<sup>[2]</sup>。此外,长期吸烟、饮酒及 HPV 感染等都是 OSCC 发生的高危因素<sup>[3-4]</sup>。

临床针对 OSCC 病人多采用综合序列治疗,但 OSCC 早期症状不明显,晚期常伴随远处淋巴结转移,致其 5 年总体生存率低于 50%<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现,SOX 基因家族成员的异常表达参与肿瘤增殖、转移及凋亡等进程,在肿瘤发生、发展过程中起重要作用。SOX9 基因属于 SOXE 亚族,在卵巢癌<sup>[7]</sup>、睾丸癌<sup>[8]</sup>等癌症中呈强阳性表达,且表达水平的高低与肿瘤的生长和转移有关<sup>[9]</sup>。SOX3 基因属于 SOXB1 亚族,可抑制祖细胞分化<sup>[10]</sup>,其在卵巢癌细胞中亦呈高表达<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12-13]</sup>显示,SOX3、SOX9 都可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进肿瘤细胞的增殖、迁移。本研究采用免疫组织化学染色法检测 SOX3、SOX9 在 OSCC 中的蛋白表达情况,分析其与临床病

[收稿日期] 2021-08-11 [修回日期] 2021-12-15

[作者单位] 蚌埠医学院附属连云港市第二人民医院 口腔科,江苏连云港 222006

[作者简介] 葛多保(1993-),男,硕士研究生。

[通信作者] 王思明,硕士,教授。E-mail:sm\_wang06@126.com

理参数之间的相关性,探讨 SOX3、SOX9 在 OSCC 临床病理诊断中的应用价值。现作报道。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 - 2020 年我院口腔颌面外科收治并经组织病理确诊的口腔鳞癌初治病人(经化疗、放疗及其他头颈部鳞癌相关治疗后的病人除外)60 例。其中男 40 例,女 20 例;年龄 41 ~ 89 岁;部位:舌 17 例,面部 14 例,唇 9 例,颊黏膜 7 例,牙龈 4 例,颈部 4 例,上腭 3 例,口底 2 例;TNM 分期: I 期 + II 期 38 例, III 期 + IV 期 22 例。选择相应癌旁组织 60 例为对照组。甲醛固定 - 石蜡包埋病理组织及配对癌旁组织均保存于我院病理科标本库。

**1.2 试剂** 兔抗人 SOX3 多克隆抗体(ab229626, Abcam 公司, 英国), 兔抗人 SOX9 多克隆抗体(ab185966, Abcam 公司, 英国), 免疫组织化学试剂盒(SP9001, 中杉金桥生物, 中国), 二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB) 试剂盒(ZLI-9018, 中杉金桥生物, 中国)。

**1.3 方法** 病理医师检索调取组织后对本标进行观察并制作组织芯片, 60 °C 恒温箱中烘烤过夜, 二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化, 枸橼酸钠溶液微波加热修复抗原, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化物酶, 山羊血

清封闭, SOX3、SOX9 (稀释浓度均为 1:100) 抗体 4 °C 孵育过夜, PBS 震洗后二抗孵育, DAB 显色, 苏木素复染, 脱水、透明、封片。显微镜下对切片拍照并进行 SOX3、SOX9 染色强度评分。

**1.4 结果判定** 切片均在 10 倍镜下观察 5 个完整视野, 共计数 500 个细胞, 在高倍镜(×400)下对切片结果进行观察, 实验结果由病理科 2 位经验丰富医师随机双盲阅片并评分。根据染色强度评分: 无色(0 分)、浅棕色(1 分)、棕黄色(2 分)、棕褐色(3 分)。根据着色细胞百分比评价染色范围: 0% ~ 5% (0 分)、6% ~ 25% (1 分)、26% ~ 50% (2 分)、51% ~ 75% (3 分)、76% ~ 100% (4 分)。结果分数 = 染色强度 × 染色范围, 其中 0 ~ 1 分为阴性, 2 ~ 12 分为阳性。

**1.5 统计学方法** 采用  $\chi^2$  检验、logistic 回归分析和 Spearman 相关分析。

## 2 结果

**2.1 SOX3、SOX9 蛋白在 OSCC 和癌旁组织中表达情况** SOX3、SOX9 在 OSCC 及相应癌旁组织中均呈阳性表达, 细胞核见黄色或棕褐色颗粒(见图 1); SOX3、SOX9 在 OSCC 组织中阳性表达率均明显高于相应癌旁组织( $P < 0.01$ )(见表 1)。

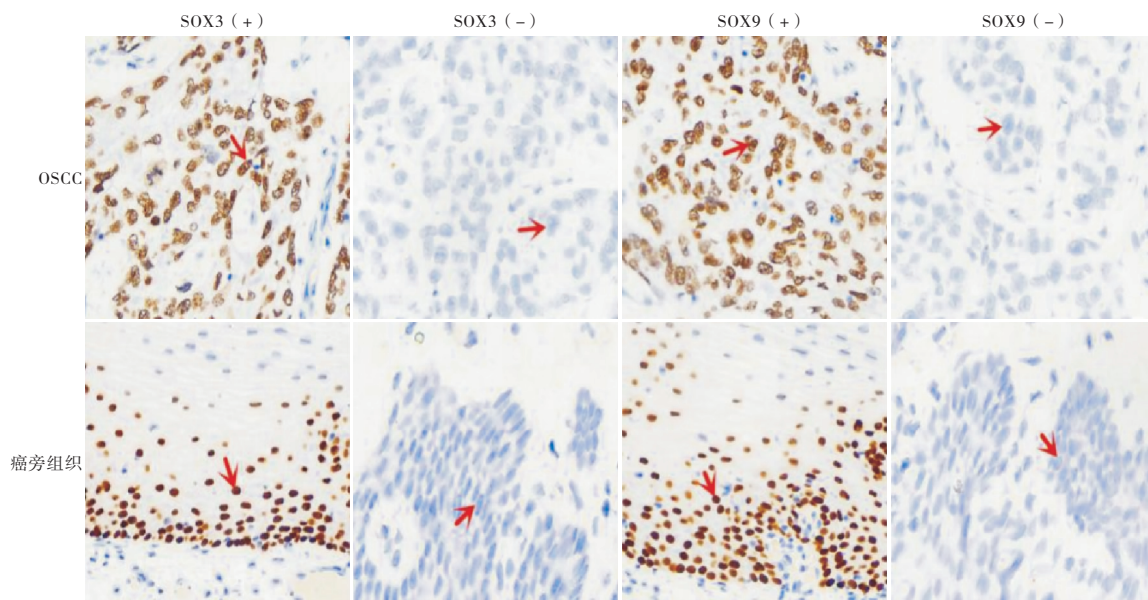


图1 SOX3和SOX9在OSCC及相应癌旁组织中表达

**2.2 SOX3、SOX9 表达与 OSCC 病人临床因素的相关性** 单因素分析显示, 不同 TNM 分期和淋巴结转移情况病人的 SOX3、SOX9 蛋白表达水平差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ), 而不同性别、年

龄、肿瘤分化程度病人的 SOX3、SOX9 表达水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 2)。Logistic 多因素回归分析显示, TNM 分期、淋巴结转移均为 SOX3、SOX9 表达的独立影响因素( $P < 0.01$ )(见表

3~4)。相关分析显示,OSCC 组织中 SOX3 与 SOX9 蛋白表达呈明显正相关关系( $r=0.398, P<0.01$ )。

表 1 SOX3、SOX9 蛋白在 OSCC 及相应癌旁组织中阳性表达率比较[ $n$ ;百分率(%)]

| 分组       | $n$ | SOX3      | SOX9      |
|----------|-----|-----------|-----------|
| OSCC     | 60  | 33(55.00) | 31(51.67) |
| 癌旁组织     | 60  | 10(16.67) | 9(15.00)  |
| $\chi^2$ | —   | 19.17     | 18.15     |
| $P$      | —   | <0.01     | <0.01     |

表 2 SOX3、SOX9 表达与 OSCC 病人临床病理参数的单因素分析( $n$ )

| 临床参数   | $n$ | SOX3 |    | $\chi^2$ | $P$   | SOX9 |    | $\chi^2$ | $P$   |
|--------|-----|------|----|----------|-------|------|----|----------|-------|
|        |     | +    | -  |          |       | +    | -  |          |       |
| 性别     |     |      |    |          |       |      |    |          |       |
| 男      | 40  | 23   | 17 | 0.30     | >0.05 | 20   | 20 | 0.13     | >0.05 |
| 女      | 20  | 10   | 10 |          |       | 11   | 9  |          |       |
| 年龄/岁   |     |      |    |          |       |      |    |          |       |
| ≥60    | 44  | 23   | 21 | 0.50     | >0.05 | 22   | 22 | 0.18     | >0.05 |
| <60    | 16  | 10   | 6  |          |       | 9    | 7  |          |       |
| TNM 分期 |     |      |    |          |       |      |    |          |       |
| T1+T2  | 38  | 16   | 22 | 6.96     | <0.05 | 15   | 23 | 6.17     | <0.05 |
| T3+T4  | 22  | 17   | 5  |          |       | 16   | 6  |          |       |
| 肿瘤分化程度 |     |      |    |          |       |      |    |          |       |
| 高      | 42  | 23   | 19 | 0.00     | >0.05 | 19   | 23 | 2.32     | >0.05 |
| 中低     | 18  | 10   | 8  |          |       | 12   | 6  |          |       |
| 淋巴结转移  |     |      |    |          |       |      |    |          |       |
| 有      | 15  | 13   | 2  | 6.49     | <0.05 | 14   | 1  | 13.90    | <0.01 |
| 无      | 45  | 20   | 25 |          |       | 17   | 28 |          |       |

表 3 SOX3 阳性表达与 OSCC 临床病理参数的 logistic 回归分析

| 因素     | $B$   | $SE$  | $Wald\chi^2$ | $P$   | $OR$   | 95% $CI$      |
|--------|-------|-------|--------------|-------|--------|---------------|
| TNM 分期 | 3.121 | 0.801 | 15.168       | <0.01 | 22.667 | 4.713~109.017 |
| 淋巴结转移  | 3.769 | 0.980 | 14.793       | <0.01 | 43.333 | 6.349~295.759 |

表 4 SOX9 阳性表达与 OSCC 临床病理参数的 logistic 回归分析

| 因素     | $B$   | $SE$  | $Wald\chi^2$ | $P$   | $OR$    | 95% $CI$        |
|--------|-------|-------|--------------|-------|---------|-----------------|
| TNM 分期 | 4.072 | 1.129 | 13.008       | <0.01 | 58.667  | 6.418~536.279   |
| 淋巴结转移  | 5.730 | 1.455 | 15.511       | <0.01 | 308.000 | 17.787~5333.441 |

### 3 讨论

当代医疗对 OSCC 病人采用综合序列治疗,提

高了整体治疗水平,但总体 5 年生存率仍较低<sup>[14]</sup>。分子生物学在医学中的应用证实,肿瘤的发生、发展及预后受到各基因的调控,积极寻找 OSCC 早期诊断基因对提高总体生存率具有重要意义。SOX3 是位于染色体 Xq27.1 的一种转录因子,常见于脊椎动物神经系统发育过程中,在神经细胞的发育分化过程中表达逐渐下降<sup>[15]</sup>。SOX3 蛋白表达异常会导致认知功能障碍、性别决定异常<sup>[16]</sup>。近年研究发现,SOX3 可能是一种影响肿瘤生物学行为的原癌基因,SOX3 可能作为骨肉瘤的致癌基因,下调 SOX3 可抑制骨肉瘤进展<sup>[17]</sup>;神经胶质瘤组织中的 SOX3 表达高于非肿瘤组织,SOX3 可以促进胶质母细胞瘤细胞的恶性行为<sup>[18]</sup>;SOX3 在人上皮性卵巢癌细胞株中高表达与病人总体生存时间有关<sup>[11]</sup>;李坤等<sup>[12,19]</sup>研究 SOX3 在食管鳞癌中表达及发生发展机制,结果表明 SOX3 在食管鳞癌中高表达,与病人预后有关。抑制 SOX3 后检测食管鳞癌细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路关键因子表达,证实 SOX3 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控食管鳞癌细胞的生物学行为。

SOX9 是定位在染色体 17q24 的重要转录因子,与软骨形成、神经发育及多种器官的分化和发育成熟相关,在维持细胞干性及组织稳态中具有重要意义<sup>[20-21]</sup>。有研究<sup>[22]</sup>显示,SOX9 是对肿瘤的发生、转移有促进作用的癌基因,SOX9 蛋白的异常表达与多种肿瘤生长及病理变化有关。YU 等<sup>[23]</sup>研究表明,SOX9 可能是一种引起乳腺癌的原癌基因,参与乳腺癌进展中的各种重要过程。WANG 等<sup>[24]</sup>对 197 例食管癌组织研究发现,Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)、SOX9 的表达水平升高, YAP 可激活其下游靶 SOX9,SOX9 诱导的 YAP 靶向 mRNA 转录后抑制了 YAP 的表达,促成了负反馈机制。YAP 和 SOX9 的双重作用抑制了恶性表型。YAP 基因过度激活破坏了 YAP-SOX9 反馈环,表明 YAP-SOX9 回路是一个潜在的治疗靶点。更有研究<sup>[25]</sup>表明,上调 SOX9 可促进食管鳞状细胞癌进展,高表达的 SOX9 与更高的 TNM 分期、转移和更差的预后有关。而 SOX9 下调可以减弱 OSCC 细胞侵袭、迁移和克隆形成能力<sup>[26]</sup>。提示 SOX3 可能是影响肿瘤生物学行为的原癌基因,SOX9 亦是对肿瘤的发生、转移有促进作用的癌基因。本研究结果显示,OSCC 组织中 SOX3、SOX9 呈高表达,且 SOX3、SOX9 表达水平与 OSCC 病人 TNM 分期和淋巴结转移情况相关,与病人年龄、性别、肿瘤分化程

度无关,且 SOX3 与 SOX9 表达呈明显正相关关系,提示 SOX3、SOX9 可能参与 OSCC 的发生、发展及转移过程。

综上,SOX3、SOX9 在 OSCC 中高表达,且与病人 TNM 分期、淋巴结转移情况相关,可能参与 OSCC 的发生、发展,有望作为口腔鳞癌早期诊断的生物标志物。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209.
- [2] SEKIKAWA S, KAWACHI H, OGANE S, *et al.* Which factors affect the long-term survival of patients with oral squamous cell carcinoma with distant metastasis? [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2020, 78(3):469.
- [3] NEUZILLET C, MARCHAIS M, VACHER S, *et al.* Prognostic value of intratumoral Fusobacterium nucleatum and association with immune-related gene expression in oral squamous cell carcinoma patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):7870.
- [4] VEIGAS F, MAHMOUD YD, MERLO J, *et al.* Immune checkpoints pathways in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(5):1018.
- [5] MASCITI M, ORSINI G, TOSCO V, *et al.* An Overview on current non-invasive diagnostic devices in oral oncology[J]. Front Physiol, 2018, 9:1510.
- [6] 余水红,李艳,钱燕,等. 基于肿瘤数据库分析 SOX 基因家族在肝癌中的表达及预后意义[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(11):1270.
- [7] SONO T, AKIYAMA H, MIURA S, *et al.* THRAP3 interacts with and inhibits the transcriptional activity of SOX9 during chondrogenesis[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(4):410.
- [8] BREMMER F, BEHNES CL, SCHILDHAUS HU, *et al.* The role of  $\beta$ -catenin mutation and SOX9 expression in sex cord-stromal tumours of the testis[J]. Virchows Arch, 2017, 470(4):421.
- [9] 刘艳玲,赵曦,余丽,等. SOX-9 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(5):30.
- [10] BYLUND M, ANDERSSON E, NOVITCH BG, *et al.* Vertebrate neurogenesis is counteracted by Sox1-3 activity [J]. Nat Neurosci, 2003, 6(11):1162.
- [11] YAN Q, WANG F, MIAO Y, *et al.* Sex-determining region Y-box3 (SOX3) functions as an oncogene in promoting epithelial ovarian cancer by targeting Src kinase [J]. Tumour Biol, 2016, 37(9):12263.
- [12] 李坤. SOX3 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 ESCC 发生发展的机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2016.
- [13] 王秋琼,熊弢,陈江勇,等. SOX9 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径驱动非小细胞肺癌 A549 细胞的上皮-间充质转化[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(12):1345.
- [14] 陈树伟,杨安奎,张诤,等. 单中心 24 年 1 915 例口腔鳞癌的临床病理特征和生存分析[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(8):487.
- [15] ZHANG C, BASTA T, HERNANDEZ-LAGUNAS L, *et al.* Repression of nodal expression by maternal B1-type SOXs regulates germ layer formation in xenopus and zebrafish[J]. Dev Biol, 2004, 273(1):23.
- [16] NIKČEVIĆ G, KOVAČEVIĆ-GRUJIĆ IĆ N, MOJSIN M, *et al.* Regulation of the SOX3 gene expression by retinoid receptors [J]. Physiol Res, 2011, 60(Suppl 1):S83.
- [17] YANJIE G, JIMIN Y, MINGJIE T, *et al.* Downregulation of SOX3 leads to the inhibition of the proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells [J]. Int J Oncol, 2018, 52(4):1277.
- [18] JELENA MV, DANIJELA D, IDOIA G, *et al.* SOX3 can promote the malignant behavior of glioblastoma cells [J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42:41.
- [19] 郑轶峰. Sox-3 在食管鳞癌淋巴转移中的作用及机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2016.
- [20] LIU N, ZHANG L, WANG Z, *et al.* MicroRNA-101 inhibits proliferation, migration and invasion of human glioblastoma by targeting SOX9 [J]. Oncotarget, 2017, 8(12):19244.
- [21] SYMON A, HARLEY V. SOX9: a genomic view of tissue specific expression and action [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 87(6):18.
- [22] MA F, YE H, HE HH, *et al.* SOX9 drives WNT pathway activation in prostate cancer [J]. J Clin Invest, 2016, 126(5):1745.
- [23] YU Y, YIN W, YU Z, *et al.* miR-190 enhances endocrine therapy sensitivity by regulating SOX9 expression in breast cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):22.
- [24] WANG L, ZHANG Z, YU X, *et al.* Unbalanced YAP-SOX9 circuit drives stemness and malignant progression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncogene, 2019, 38(12):2042.
- [25] CHEN W, ZHAO W, CHEN S, *et al.* Expression and correlation of MALAT1 and SOX9 in non-small cell lung cancer [J]. Clin Respir J, 2018, 12(7):2284.
- [26] 杨文丽,孙明磊,张朋,等. 下调性别决定区 Y 框蛋白 9 对口腔鳞癌细胞上皮间质转化及克隆能力的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2019, 37(1):13.
- [27] WU S, HSIAO Y, KUO C, *et al.* Bufalin inhibits NCI-H460 human lung cancer cell metastasis in vitro by inhibiting MAPKs, MMPs, and NF- $\kappa$ B pathways [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(6):1247.

(本文编辑 卢玉清)