

· 论 著 ·

PRAME mRNA 和 SOX9 mRNA 在肺腺癌中的表达及临床意义*

韩文慧, 邓慧兰, 王 辉, 何萌萌

青岛市胶州中心医院呼吸一科, 山东青岛 266300

摘 要:目的 探讨黑色素瘤特异性抗原(PRAME) mRNA 和性别决定基因盒 9 (SOX9) mRNA 在肺腺癌中的表达及临床意义。方法 选取 2015 年 2 月至 2018 年 4 月于该院接受手术治疗的 73 例肺腺癌患者为研究对象,术中收集肺腺癌组织及癌旁正常组织,采用实时荧光定量 PCR 检测不同组织中 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 的相对表达水平并进行比较;分析肺腺癌患者癌组织 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达与临床病理特征的关系;采用 Spearman 相关分析 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达的相关性;分析 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达与肺腺癌患者预后的关系;采用 COX 回归模型分析影响肺腺癌患者预后的因素。结果 与癌旁正常组织相比,肺腺癌组织 PRAME mRNA 的相对表达水平降低($P < 0.05$),SOX9 mRNA 的相对表达水平升高($P < 0.05$)。PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达与肺腺癌患者性别、年龄、肿瘤大小无关($P > 0.05$),与病理分级、临床分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示,肺腺癌组织 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达呈负相关($P < 0.05$)。与预后良好组相比,预后不良组肺腺癌患者 PRAME mRNA 的相对表达水平降低($P < 0.05$),SOX9 mRNA 的相对表达水平升高($P < 0.05$)。COX 回归模型分析结果显示,PRAME mRNA 低表达、SOX9 mRNA 高表达、低分化、临床分期Ⅲ期、有淋巴结转移均是影响肺腺癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 肺腺癌组织中 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达异常,且两者呈负相关,可能为肺腺癌的病情及预后评估提供参考依据。

关键词:黑色素瘤特异性抗原; 性别决定基因盒 9; 肺腺癌; 临床病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.011

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2021)09-1069-05

文献标志码:A

Expression of PRAME mRNA and SOX9 mRNA in lung adenocarcinoma and its clinical significance*

HAN Wenhui, DENG Huilan, WANG Hui, He Mengmeng

First Department of Respiration, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong 266300, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of preferentially expressed antigen of melanoma (PRAME) mRNA and sex-determining region Y box 9 (SOX9) mRNA in lung adenocarcinoma. **Methods** Totally 73 patients with lung adenocarcinoma who were treated in the hospital from February 2015 to April 2018 were selected as the study objects. The tissues of lung adenocarcinoma and adjacent normal tissues were collected during the operation. The relative expression levels of PRAME mRNA and SOX9 mRNA in different tissues was detected by real-time quantitative PCR, and the relationship between the expression of PRAME mRNA and SOX9 mRNA in the focus tissues of patients with lung adenocarcinoma and the clinicopathological characteristics was analyzed. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the expression of PRAME mRNA and SOX9 mRNA. The relationship between the expression of PRAME mRNA and SOX9 mRNA and the prognosis of patients with lung adenocarcinoma was analyzed. Cox regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients with lung adenocarcinoma. **Results** Compared with adjacent normal tissues, the relative expression level of PRAME mRNA in lung adenocarcinoma tissue was lower ($P < 0.05$), and the relative expression level of SOX9 mRNA was higher ($P < 0.05$). The expression of PRAME mRNA and SOX9 mRNA was not correlated with gender, age and tumor size ($P > 0.05$), but correlated with pathological grade, clinical stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$).

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(2017WS0149)。

作者简介:韩文慧,女,主治医师,主要从事肺癌研究。

本文引用格式:韩文慧,邓慧兰,王辉,等. PRAME mRNA 和 SOX9 mRNA 在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9):1069-1073.

Spearman correlation analysis showed that the expression of PRAME mRNA was negatively correlated with SOX9 mRNA in lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). Compared with good prognosis group, the relative expression level of PRAME mRNA was lower and the relative expression level of SOX9 mRNA was higher in poor prognosis group ($P < 0.05$). COX regression model analysis showed that low expression of PRAME mRNA, high expression of SOX9 mRNA, poor differentiation, stage III clinical stage and lymph node metastasis were independent risk factors for the prognosis of patients with lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** The abnormal expression of PRAME mRNA and SOX9 mRNA may be involved in the occurrence and progression of lung adenocarcinoma, and the two are negatively correlated. It may provide a reference for the condition evaluation and prognosis evaluation of lung adenocarcinoma and targeted therapy.

Key words: preferentially expressed antigen of melanoma; sex-determining region Y box 9; lung adenocarcinoma; clinicopathological features

肺癌是临床常见呼吸系统恶性肿瘤,发病原因复杂,起源于支气管黏膜或腺体,早期无明显临床症状,70%以上的患者确诊时已发展为中晚期,占我国恶性肿瘤死亡原因首位^[1]。黑色素瘤特异性抗原(PRAME)是一种表面抗原,基因定位于染色体22q11上,编码509个氨基酸的蛋白质,与恶性血液性疾病及多种实体肿瘤的发生、发展、预后密切相关^[2-3]。性别决定基因盒9(SOX9)是SOX家族研究最为广泛的一员,基因定位于染色体17q24.1~q25.1区域内,包含3个外显子及2个内显子,在胚胎、性腺发育中起重要作用,且与多种肿瘤的发生、发展有关^[4-5]。本研究主要探讨PRAME mRNA和SOX9 mRNA在肺腺癌中的表达及临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2018年4月在本院接受手术治疗的肺腺癌患者73例为研究对象,其中男性41例,女性32例,年龄41~67岁,平均(57.61±8.23)岁。均于术中收集肺腺癌组织及癌旁正常组织标本,并立即置液氮中速冻,于-80℃冰箱保存。根据病理分级分为:高分化10例,中分化32例,低分化31例;根据《国际肺癌研究协会第八版国际肺癌TNM分期》^[6]分为:I期12例,II期34例,III期27例;根据有无淋巴结转移分为:无淋巴结转移44例,有淋巴结转移29例;根据肿瘤大小分为:肿瘤直径<3 cm者38例,肿瘤直径≥3 cm者35例。纳入标准:(1)接受根治性手术切除;(2)术后病理确诊为原发性肺腺癌;(3)术前未接受放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)未经病理学证实;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并心、肺、肾等脏器严重疾病;(4)认知障碍或因其他原因无法配合定期随访。根据随访结果将研究对象分为预后良好组(62例)、预后不良组(11例)。预后良好组男性34例,女性28例;年龄43~66岁,平均(57.65±7.62)岁。预后不良组男性7例,女性4例;年龄41~67岁,平均(57.38±7.15)岁。预后良好组与预后不良组性别、年龄相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究经本院伦理委员会批准,患者及家属同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达的检测

采用实时荧光定量PCR检测肺腺癌组织及癌旁正常组织中PRAME mRNA、SOX9 mRNA的表达。采用Trizol法提取组织中总RNA,反转录为cDNA,进行PCR扩增反应。PRAME正向引物:5'-CTG TAC TCA TTT CCA GAG CCA GA-3';反向引物:5'-TAT TGA GAG GGT TTC CAA GGG GTT-3'。内参基因β-actin正向引物:5'-TCG TCG ACA ACG GCT CCG GCA TGT-3';反向引物:5'-CAT TGT AGA AGG TGT GGT G-3'。反应条件:94℃预变性3 min,94℃30 s,64℃30 s,72℃1 min,40个循环,72℃延伸5 min。SOX9正向引物:5'-GCG TAT GAA TCT CCT GGA CC-3';反向引物:5'-GCG GCT GGT ACT TGT AAT CC-3'。内参基因GAPDH正向引物:5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3';反向引物:5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3'。反应条件:95℃预变性2 min,95℃30 s,59℃30 s,72℃30 s,30个循环。引物及试剂盒均购自上海生工生物工程有限公司,操作严格按照说明书进行,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算PRAME mRNA、SOX9 mRNA的相对表达水平。根据癌旁正常组织PRAME mRNA、SOX9 mRNA相对表达水平的中位数将癌组织PRAME mRNA、SOX9 mRNA分为高、低表达。

1.2.2 随访 以肺腺癌患者术后第1天作为随访起点,以电话、门诊、住院的方式进行为期24个月的随访,术后1年内每3个月进行1次随访,之后每6个月随访1次,以肺腺癌患者肿瘤复发或发生死亡为终点事件,随访截止日期为2020年4月30日,随访终点为出现终点事件或随访期满。出现终点事件者纳入预后不良组,未出现者纳入预后良好组。

1.3 统计学处理 采用SPSS24.0统计学软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采

用 t 检验;多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数表示,行 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达的相关性分析;采用 COX 回归模型分析影响肺腺癌患者预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同组织 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达比较 与癌旁正常组织相比,肺腺癌癌组织 PRAME mRNA 的相对表达水平降低($P<0.05$),SOX9 mRNA 的相对表达水平升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 肺腺癌癌组织 PRAME mRNA、SOX9 mRNA

表达与患者临床病理特征的关系 肺腺癌癌组织 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达与患者性别、年龄、肿瘤大小无关($P>0.05$),与病理分级、临床分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。见表 2。

表 1 不同组织 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 的相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PRAME mRNA	SOX9 mRNA
癌旁正常组织	73	1.32±0.36	0.93±0.23
肺腺癌癌组织	73	0.76±0.21	2.64±0.58
<i>t</i>		11.480	23.416
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 肺腺癌癌组织 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达与临床病理特征的关系

临床特征	<i>n</i>	PRAME mRNA			SOX9 mRNA		
		$\bar{x}\pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			1.458	0.149		1.271	0.208
男	41	0.79±0.22			2.72±0.54		
女	32	0.72±0.18			2.54±0.67		
年龄(岁)			1.479	0.144		1.067	0.290
<60	56	0.78±0.23			2.61±0.41		
≥60	17	0.69±0.18			2.74±0.53		
肿瘤大小(cm)			1.619	0.110		1.226	0.224
最大径<3	38	0.72±0.18			2.56±0.51		
最大径≥3	35	0.80±0.24			2.73±0.67		
病理分级			9.361	<0.001		9.800	<0.001
高分化	10	0.97±0.28			2.03±0.38		
中分化	32	0.79±0.19 ^a			2.56±0.45 ^a		
低分化	31	0.67±0.17 ^{ab}			2.92±0.71 ^{ab}		
临床分期			9.826	<0.001		7.048	0.002
I 期	12	0.93±0.22			2.26±0.39		
II 期	34	0.77±0.15 ^c			2.60±0.44 ^c		
III 期	27	0.67±0.17 ^{cd}			2.86±0.53 ^{cd}		
淋巴结转移			6.102	<0.001		4.121	<0.001
无	44	0.87±0.21			2.42±0.55		
有	29	0.59±0.16			2.97±0.57		

注:与高分化比较,^a $P<0.05$;与中分化比较,^b $P<0.05$;与 I 期比较,^c $P<0.05$;与 II 期比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 肺腺癌癌组织 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达的相关性 Spearman 相关分析结果显示,肺腺癌癌组织 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达呈负相关($r=-0.559,P<0.001$)。见图 1。

2.4 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达与肺腺癌患者的预后关系分析 与预后良好组相比,预后不良组肺腺癌患者 PRAME mRNA 的相对表达水平降低($P<0.05$),SOX9 mRNA 的相对表达水平升高($P<$

0.05)。见表 3。

表 3 预后良好组、预后不良组肺腺癌患者 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 的相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PRAME mRNA	SOX9 mRNA
预后良好组	62	0.79±0.20	2.43±0.33
预后不良组	11	0.59±0.14	3.82±0.71
<i>t</i>		3.173	10.473
<i>P</i>		0.002	<0.001

2.5 影响肺腺癌患者预后的危险因素分析 以肺腺癌患者预后状况作为因变量(预后良好赋值为 0, 预后不良赋值为 1), 以 PRAME mRNA、SOX9 mRNA、病理分级、临床分期、淋巴结转移作为自变量进行 COX 回归分析, 将 PRAME mRNA 高表达、SOX9 mRNA 低表达、高中分化、临床分期 I ~ II 期、无淋巴结转移均赋值为 0, PRAME mRNA 低表达、SOX9 mRNA 高表达、低分化、临床分期 III 期、有淋巴结转移均赋值为 1。COX 单因素分析结果显示, PRAME mRNA 表达、SOX9 mRNA 表达、病理分级、临床分期、淋巴结转移差异均有统计学意义($P < 0.05$); COX 多因素分析结果显示, PRAME mRNA 低表达、SOX9 mRNA 高表达、低分化、临床分期 III 期、有淋巴结转移均

是影响肺腺癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4、5。

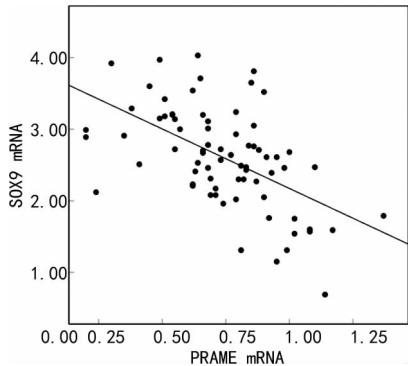


图 1 肺腺癌组织 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达相关性散点图

表 4 影响肺腺癌患者预后危险因素的单因素分析结果

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
PRAME mRNA 表达	0.410	0.160	6.592	1.508	1.102~2.063	0.010
SOX9 mRNA 表达	0.704	0.272	6.701	2.022	1.186~3.446	0.010
病理分级	0.943	0.271	12.112	2.568	1.510~4.368	0.001
临床分期	0.483	0.124	15.175	1.621	1.271~2.067	<0.001
淋巴结转移	0.740	0.253	8.545	2.095	1.276~3.440	0.003

表 5 影响肺腺癌患者预后危险因素的多因素分析结果

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
PRAME mRNA 低表达	0.313	0.146	4.585	1.367	1.027~1.820	0.032
SOX9 mRNA 高表达	0.638	0.263	5.888	1.893	1.131~3.170	0.015
低分化	0.798	0.287	7.730	2.221	1.265~3.898	0.005
临床分期 III 期	0.326	0.137	5.652	1.385	1.059~1.812	0.017
有淋巴结转移	0.580	0.203	8.163	1.786	1.200~2.659	0.004

3 讨 论

肺癌是最常见的恶性肿瘤, 可根据生物学特性分为小细胞肺癌、非小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌占肺癌发病率的 75%~80%, 包括腺癌、鳞癌及大细胞癌 3 种病理类型, 其中肺腺癌占比超过 50%^[7-8]。近年来, 肺腺癌诊断及治疗方案不断发展、进步, 但预后效果仍不理想, 肺腺癌患者 5 年生存率仅为 4%~17%^[9], 因此, 越来越多的研究致力于寻找有效的生物标志物及潜在治疗靶点, 以期提高生存率。

PRAME 于 1997 年在黑色素瘤患者中被首次发现, 能够被细胞毒性 T 细胞特异性识别并使肿瘤溶解, 是肿瘤睾丸抗原家族的一员。PRAME 可参与调控细胞周期及细胞增殖、凋亡过程, 与血液系统疾病的关系研究较多, 在慢性粒细胞白血病加速期的早期阶段即有增高现象, 且早于白血病细胞数的增多, 可能成为疾病进展的生物标志物^[10-11]。PRAME 已被报道与肺癌关系密切, 不同病理类型的肺癌存在不同

的治疗靶点, 对肺腺癌有效的靶向药物可能对肺鳞癌无效, PRAME 在肺癌中的表达情况也因病理类型不同存在差异^[3,12]。王芳等^[3]研究发现, 原发性肺腺癌患者癌组织 PRAME 表达较癌旁正常组织低, 且与患者病情严重程度相关。雄英等^[12]通过高通量转录组测序结果发现, 与癌旁正常组织相比, 肺鳞癌癌组织中 PRAME 为高表达, 可能为肺鳞癌的靶向治疗提供参考依据。本研究发现, 与癌旁正常组织相比, 肺腺癌癌组织 PRAME mRNA 的相对表达水平降低, 提示 PRAME mRNA 可能参与肺腺癌的发生; 进一步研究发现, PRAME mRNA 表达与肺腺癌患者病理分级、临床分期、淋巴结转移有关, 提示 PRAME mRNA 可能参与肺腺癌的病情进展; 与预后良好组相比, 预后不良组 PRAME mRNA 的相对表达水平降低, 提示低表达的 PRAME mRNA 可能与不良预后有关, 可能成为肺腺癌的预后标志物。

SOX 家族是一类参与早期胚胎发育的核转录因

子,有 20 多个功能相似的成员,均含有保守基因序列,可以特异性结合 DNA。近年来,SOX 家族在恶性肿瘤诊断、治疗方面的临床应用潜力受到越来越多的关注^[13-16]。王征等^[17]研究发现,甲状腺癌组织中 SOX9 表达较癌旁正常组织高,且与临床分期、包膜浸润、淋巴结转移有关,对甲状腺癌患者预后生存状况也有一定评估价值。刘艳玲等^[18]研究发现,SOX9 在口腔鳞癌组织中呈高表达,与肿瘤体积、临床分期、淋巴结转移及患者存活率均有关,可能成为口腔鳞癌临床病情及预后的有效标志物。邓程伟等^[19]通过在肺腺癌细胞中转染 SOX9 小干扰 RNA1 使 SOX9 实现低表达,转染后细胞与未转染细胞相比增殖活性降低,细胞凋亡率增高,提示下调 SOX9 可对肺腺癌细胞的增殖产生抑制作用,促进其凋亡进程。本研究结果显示,与癌旁正常组织比较,肺腺癌组织 SOX9 mRNA 的相对表达水平升高,且其表达与患者病理分级、临床分期、淋巴结转移均有关,提示 SOX9 mRNA 可能参与肺腺癌的发生、发展;Spearman 相关分析结果显示,肺腺癌组织 PRAME mRNA 表达与 SOX9 mRNA 表达呈负相关,提示 SOX9 mRNA 可能通过下调 PRAME mRNA 的表达参与肺腺癌的病情变化;与预后良好组比较,预后不良组 SOX9 mRNA 的相对表达水平升高,提示 SOX9 mRNA 可能与患者预后状况有关。COX 回归模型分析结果显示,PRAME mRNA 低表达、SOX9 mRNA 高表达、低分化、临床分期Ⅲ期、有淋巴结转移均是影响肺腺癌患者预后的独立危险因素,可能为肺腺癌患者预后状况的评估提供一定参考。

综上所述,PRAME mRNA、SOX9 mRNA 与肺腺癌患者的病情进展密切相关,可用于临床评估患者病情,同时,PRAME mRNA 低表达、SOX9 mRNA 高表达是影响肺腺癌患者预后的独立危险因素,可用于患者预后风险评估,有助于及时进行干预以提高患者预后状况。但本研究也存在一定不足,仅对肺腺癌组织中 PRAME mRNA、SOX9 mRNA 表达及关系做了初步分析,未对其具体机制进行深入研究,另外样本量少也可能导致结果存在一定偏差,后续工作将以此为重点展开。

参考文献

- [1] 丁贤彬,唐文革,曾永胜,等. 2010—2017 年重庆市肺癌发病和死亡趋势变化[J]. 中国肿瘤,2019,28(8):577-582.
- [2] QIN Y Z,ZHANG Y H,QIN X Y,et al. Methylation pattern of preferentially expressed antigen of melanoma in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. Oncol Lett,2017,13(4):2823-2830.
- [3] 王芳,包迪. PRAME、APPL1 在原发性肺腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2017,22(7):1228-1231.
- [4] SONG S,WANG Z,LI Y,et al. PPAR δ interacts with the hippo coactivator YAP1 to promote SOX9 expression and

- gastric cancer progression[J]. Mol Cancer Res,2020,18(3):390-402.
- [5] TARIQ A,HAO Q Y,SUN Q Y,et al. LncRNA-mediated regulation of SOX9 expression in basal subtype breast cancer cells[J]. RNA,2020,26(2):175-185.
- [6] 张用,毕建平,皮国良,等.《国际肺癌研究协会第八版国际肺癌 TNM 分期》修订稿解读[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(4):313-318.
- [7] DU Y,GUO X,WANG R,et al. The correlation between EGFR mutation status and DNA content of lung adenocarcinoma cells in pleural effusion[J]. J Cancer,2020,11(8):2265-2272.
- [8] HOU J,WANG Y,ZHANG H,et al. Silencing of LINC00461 enhances radiosensitivity of lung adenocarcinoma cells by down-regulating HOXA10 via microRNA-195[J]. J Cell Mol Med,2020,24(5):2879-2890.
- [9] 杜风华,闵旭红,梅晓冬. 肺腺癌靶向治疗药物的应用及耐药机制[J]. 临床肺科杂志,2018,23(1):168-172.
- [10] MATKO S,MANDERLA J,BONSACK M,et al. PRAME peptide-specific CD8(+) T cells represent the predominant response against leukemia-associated antigens in healthy individuals[J]. Eur J Immunol,2018,48(8):1400-1411.
- [11] WU X,WANG W,LAI X M,et al. CD24 and PRAME are novel grading and prognostic indicators for pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation[J]. Am J Surg Pathol,2020,44(1):11-20.
- [12] 雄英,李明珍,张攀攀,等. 利用高通量转录组测序对肺鳞癌基因型的研究[J]. 中国肺癌杂志,2017,20(11):727-731.
- [13] 高雪原,王海鹏. Sox 基因家族在胃肠恶性肿瘤中的研究进展[J]. 华夏医学,2018,31(1):186-190.
- [14] EFTEKHARY M,MOHAMMADI-YEGANEH S,BOLANDI Z,et al. A novel natural antisense transcript at human SOX9 locus is down-regulated in cancer and stem cells[J]. Biotechnol Lett,2020,42(2):329-339.
- [15] XUE Y,LIAN W W,ZHI J Q,et al. HDAC5-mediated deacetylation and nuclear localisation of SOX9 is critical for tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Br J Cancer,2019,121(12):1039-1049.
- [16] 于雷,蔡相军,张一鸣,等. 结直肠癌组织中 SOX9 与 RUNX1 表达及其临床意义[J]. 浙江医学,2019,41(2):143-146.
- [17] 王征,张浩,李伟汉,等. SOX9 在甲状腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 临床与病理杂志,2019,39(10):2142-2149.
- [18] 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):439-442.
- [19] 邓程伟,吴进盛,何淑波,等. SOX9 对肺腺癌细胞生长影响及机制研究[J]. 临床肺科杂志,2018,23(11):1991-1996.