

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.006  
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0030-05

肿瘤研究与临床专题·论著

## 胃癌组织 SOX1 和 $\beta$ -catenin 的表达及其与 临床病理特征、远期预后的相关性\*

李腊秀<sup>1</sup>, 王科<sup>2</sup>, 赵家宁<sup>3</sup>, 任博<sup>4</sup>, 刘月红<sup>1</sup>

(1. 西安市第四医院 临床检验中心, 陕西 西安 710004; 2. 重庆市永川区人民医院 检验科, 重庆 412060; 3. 西安市第四医院 输血科, 陕西 西安 710004;  
4. 沣东新城公共卫生管理中心, 陕西 西安 710086)

**摘要: 目的** 探讨胃癌组织性别决定区Y框蛋白1(SOX1)和 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的表达及其与临床病理特征、远期预后的相关性。**方法** 收集2015年2月—2017年3月在西安市第四医院行胃癌根治术或姑息性切除术患者的胃癌组织及癌旁组织, 采用免疫组织化学染色检测SOX-1、 $\beta$ -catenin的阳性表达; Western blotting检测SOX-1、 $\beta$ -catenin蛋白相对表达量; 随访患者的总体生存情况。**结果** 胃癌组织SOX1的阳性表达率低于癌旁组织( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin的阳性表达率高于癌旁组织( $P < 0.05$ ); 胃癌组织SOX1蛋白相对表达量低于癌旁组织( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin蛋白相对表达量高于癌旁组织( $P < 0.05$ ); 胃癌组织SOX1蛋白相对表达量与 $\beta$ -catenin蛋白相对表达量呈正相关( $r = 0.347, P = 0.017$ ); 低分化, TNM III、IV期, 有淋巴结转移胃癌组织SOX1的阳性表达率低于中、高分化, TNM I、II期, 无淋巴结转移胃癌组织( $P < 0.05$ ); 低分化, TNM III、IV期, 有淋巴结转移胃癌组织 $\beta$ -catenin的阳性表达率高于中、高分化, TNM I、II期, 无淋巴结转移胃癌组织( $P < 0.05$ ); 与SOX1阴性表达患者比较, SOX1阳性表达患者的总生存期延长( $P < 0.05$ ); 与 $\beta$ -catenin阴性表达患者比较,  $\beta$ -catenin阳性表达患者的总生存期缩短( $P < 0.05$ )。**结论** 胃癌组织中SOX1的低表达与 $\beta$ -catenin的高表达有关且与临床病理特征、远期预后的恶化相关。

**关键词:** 胃癌; SOX1;  $\beta$ -catenin; 临床病理特征; 预后

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Expression of SOX1 and $\beta$ -catenin in gastric cancer and its relationship with pathological characteristics and long-term prognosis\*

La-xiu Li<sup>1</sup>, Ke Wang<sup>2</sup>, Jia-ning Zhao<sup>3</sup>, Bo Ren<sup>4</sup>, Yue-hong Liu<sup>1</sup>

(1. Clinical laboratory center, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 2. Clinical laboratory, Chongqing Yongchuan District People's Hospital, Chongqing 412060, China; 3. Department of Blood Transfusion, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 4. Fengdong New Town Public Health Management Center, Xi'an, Shaanxi 710086, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship between the expression of sex determining region Y-box 1 (SOX1) and  $\beta$ -catenin in gastric cancer and its correlation with pathological characteristics and long-term prognosis.

**Methods** Gastric cancer tissues and the adjacent tissues which were excised in our hospital during February 2015 to March 2017 were collected. The expression of SOX1 and  $\beta$ -catenin were detected by immunohistochemistry and

收稿日期: 2021-01-13

\* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(No: 2018MSXM020); 西安市第四医院科研孵化基金项目(No: FZ-44)

[通信作者] 刘月红, Tel: 17792520929; E-mail: 573628043@qq.com

Western blotting, and the overall survival of the patients was followed up. **Results** In gastric cancer, the positive rate of SOX1 was significantly lower than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ), the positive rate of  $\beta$ -catenin was significantly higher than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ), the relative expression of SOX1 was significantly lower than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ), the relative expression of  $\beta$ -catenin was significantly higher than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ), and the relative expression of SOX1 in gastric cancer was positively correlated with the relative expression of  $\beta$ -catenin ( $r = 0.347, P = 0.017$ ); in poorly differentiated, TNM III / IV stage, and lymph node metastasis gastric cancer tissues, the positive expression rate of SOX1 was significantly lower than that in middle or high differentiation, TNM I / II stage, and non lymph node metastasis gastric cancer, and the positive expression rate of  $\beta$ -catenin was significantly higher than that in middle and high differentiation, TNM I, II stage, non lymph node metastasis gastric cancer ( $P < 0.05$ ). Compared with patients with negative expression of SOX1, the overall survival of patients with positive expression of SOX1 was prolonged ( $P < 0.05$ ); compared with patients with negative expression of  $\beta$ -catenin, the overall survival of patients with positive expression of  $\beta$ -catenin was shorten ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The low expression of SOX1 in gastric cancer is related to the high expression of  $\beta$ -catenin, and correlate to pathological characteristics and long-term prognosis.

**Keywords:** stomach neoplasms; SOX1;  $\beta$ -catenin; pathological features; prognosis

胃癌是我国常见消化道恶性肿瘤之一, 近年来的发病人数不断增加且呈年轻化趋势, 但胃癌目前的早期诊断率较低、整体治疗效果欠佳、预后情况较差<sup>[1-2]</sup>。多种参与癌细胞增殖、迁移、侵袭调控的基因均在胃癌组织中异常表达, 但胃癌的具体发病机制仍未完全明确。性别决定区 Y 框蛋白 1 (sex determining region Y-box 1, SOX1) 是近年来新发现的具有抑癌作用的基因, 在食管癌、宫颈癌、肝癌中被证实呈低表达及过度甲基化<sup>[3-5]</sup>。已有胃癌相关的细胞实验证实, 过表达 SOX1 能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭, 且这一抑制作用与抑制  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 的表达、拮抗  $\beta$ -catenin 介导的促癌效应<sup>[6]</sup>。但 SOX1 在胃癌中的表达及临床病理意义均未明确。本研究拟探讨胃癌组织中 SOX1 和  $\beta$ -catenin 的表达及其与临床病理特征、远期预后的相关性, 旨在阐明 SOX1 靶向  $\beta$ -catenin 在胃癌发生、发展过程中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月—2017 年 3 月在西安市第四医院接受胃癌根治术或姑息性切除术的患者 64 例。其中, 男性 38 例, 女性 26 例; 年龄 33 ~ 69 岁, 平均 ( $46.23 \pm 7.72$ ) 岁。均经术后病理诊断为胃癌, 临床病理资料完整, 术前均未接受抗肿瘤治疗。收集患者胃癌组织及距离肿瘤边缘  $> 5$  cm 的癌旁组织。

### 1.2 实验试剂及仪器

SOX1、 $\beta$ -catenin 的单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司, SP 二步法免疫组织化学试剂盒购自上海邦奕生物公司, RIPA 裂解液、BCA 试剂盒购自上海碧云天公司, 正置显微镜购自日本 Nikon 公司, 凝胶成像仪购自美国 Bio-Rad 公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 免疫组织化学染色检测 SOX1 和  $\beta$ -catenin 的表达** 取胃癌组织和癌旁组织, 经乙醇梯度脱水、二甲苯透明浸蜡后进行包埋, 得到蜡块备用。将蜡块制成  $4 \mu\text{m}$  厚度的切片, 用二步法 SP 法免疫组织化学试剂盒进行染色, 主要步骤为: 二甲苯脱蜡、梯度酒精至水, 3% 过氧化氢孵育进行内源性过氧化物酶灭活, 抗原微波热修复后一抗 (SOX1、 $\beta$ -catenin 一抗的稀释比例为 1 : 200) 孵育  $4^\circ\text{C}$  过夜, 二抗、三抗孵育各 1 h, DAB 显色 15 min 后苏木精复染, 脱水透明后中性树胶封片, 显微镜下观察, SOX1 染色部位主要为细胞浆,  $\beta$ -catenin 染色部位主要为细胞核, 参照王米娜<sup>[7]</sup>的研究评价染色强度及阳性细胞百分比。染色强度: 无染色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分; 阳性细胞百分比: 无阳性细胞为 0 分, 阳性细胞  $< 25\%$  为 1 分,  $25\% \sim < 50\%$  为 2 分,  $50\% \sim < 75\%$  为 3 分,  $\geq 75\%$  为 4 分。两项评分相加,  $0 \sim 3$  分为阴性、 $4 \sim 7$  分为阳性。

**1.3.2 Western blotting 检测 SOX1、 $\beta$ -catenin 蛋白相对表达量** 取胃癌组织和癌旁组织, 采用 RIPA 裂解液裂解组织, 提取蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白

含量,取含有 30  $\mu\text{g}$  蛋白的样本加入 SDS-PAGE 凝胶中,电泳后电转移至硝酸纤维素膜(NC膜),用 5% 脱脂牛奶室温封闭 NC 膜 2 h 后加入 1:1 000 稀释的 SOX1、 $\beta$ -catenin 一抗或 1:5 000 稀释的  $\beta$ -actin 一抗(阴性对照),4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜;次日, TBS-T 溶液洗膜后室温孵育 1:1 000 稀释的 HRP 二抗 1 h,再次洗膜并在凝胶成像仪中曝光得到蛋白条带,用 Image J 软件分析条带灰度值,根据条带灰度值计算 SOX1、 $\beta$ -catenin 蛋白相对表达量。

**1.3.3 远期生存的随访** 随访截止日期为 2019 年 10 月 31 日,通过查询门诊或住院资料、电话回访的方式进行生存情况随访。

#### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 法。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较采用 Log-rank  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌组织及癌旁组织 SOX1 和 $\beta$ -catenin 阳性表达率及蛋白相对表达量的比较

胃癌组织与癌旁组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 阳性表达率比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),胃癌组织 SOX1 阳性表达率低于癌旁组织,胃癌组织  $\beta$ -catenin 阳性表达率高于癌旁组织。胃癌组织与癌旁组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 蛋白相对表达

量比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),胃癌组织 SOX1 蛋白相对表达量低于癌旁组织,胃癌组织  $\beta$ -catenin 蛋白相对表达量高于癌旁组织(见图 1、2 和表 1)。胃癌组织 SOX1 蛋白相对表达量与  $\beta$ -catenin 蛋白相对表达量呈负相关( $r = -0.347, P = 0.017$ )。

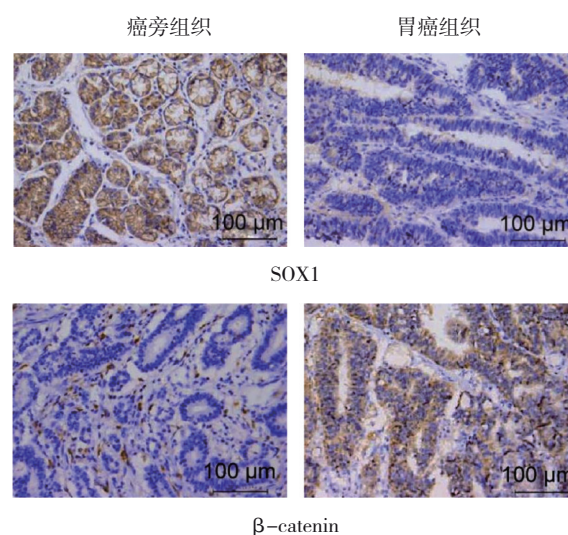


图 1 胃癌组织及癌旁组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 的表达 (免疫组织化学  $\times 400$ )

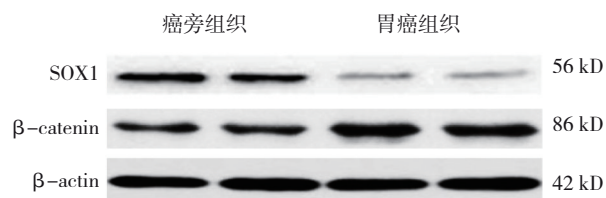


图 2 胃癌组织及癌旁组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 的蛋白表达

表 1 胃癌组织及癌旁组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 阳性表达率及蛋白相对表达量的比较

组别	SOX1 阳性表达率 例(%)	$\beta$ -catenin 阳性表达率 例(%)	SOX1 蛋白相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )	$\beta$ -catenin 蛋白相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )
胃癌组织	28(43.75)	45(70.31)	0.35 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.20
癌旁组织	44(68.75)	29(45.31)	0.73 $\pm$ 0.18	0.53 $\pm$ 0.09
$\chi^2/t$ 值	8.127	8.200	15.106	16.050
$P$ 值	0.004	0.004	0.000	0.000

### 2.2 不同临床病理特征胃癌组织 SOX1 和 $\beta$ -catenin 阳性表达率的比较

不同肿瘤直径的胃癌组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 阳性表达率的比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移的胃癌组织 SOX1 阳性表达率的比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );低

分化, TNM III、IV 期,有淋巴结转移胃癌组织 SOX1 的阳性表达率低于中、高分化, TNM I、II 期,无淋巴结转移胃癌组织。不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移的胃癌组织  $\beta$ -catenin 阳性表达率的比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );低分化, TNM III、IV 期,有淋巴结转移胃癌组织  $\beta$ -catenin 的阳性表达率

高于中、高分化, TNM I、II 期, 无淋巴结转移胃癌组织。见表 2。

### 2.3 SOX1 和 $\beta$ -catenin 阳性表达、阴性表达患者总生存期的比较

SOX1 阴性表达患者与 SOX1 阳性表达患者的总生存期比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意

义 ( $\chi^2=4.079, P=0.043$ ), SOX1 阳性表达患者的总生存期延长;  $\beta$ -catenin 阴性表达患者与  $\beta$ -catenin 阳性表达患者的总生存期比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.332, P=0.021$ ),  $\beta$ -catenin 阳性表达患者的总生存期缩短。见图 3、4。

表 2 不同临床病理特征胃癌组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 阳性表达率的比较 例(%)

临床病理特征	n	SOX1	$\chi^2$ 值	P 值	$\beta$ -catenin	$\chi^2$ 值	P 值
<b>肿瘤直径</b>							
< 5cm	30	14(46.67)	0.195	0.659	23(76.67)	1.092	0.296
$\geq$ 5 cm	34	14(41.18)			22(64.71)		
<b>分化程度</b>							
中、高分化	37	21(56.75)	6.029	0.014	21(56.76)	7.721	0.005
低分化	27	7(25.93)			24(88.89)		
<b>TNM 分期</b>							
I、II 期	20	13(65.00)	5.338	0.021	10(50.00)	5.750	0.016
III、IV 期	44	15(34.09)			35(79.55)		
<b>淋巴结转移</b>							
否	45	24(53.33)	5.657	0.017	28(62.22)	4.753	0.029
是	19	4(21.05)			17(89.47)		

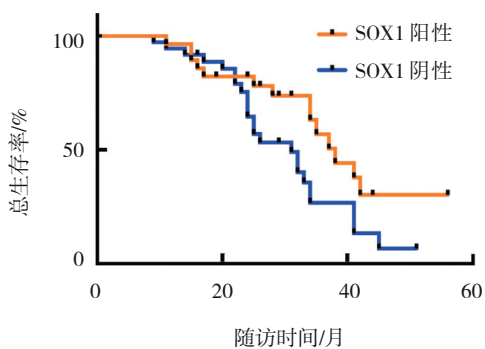


图 3 SOX1 阴性表达与阳性表达患者的生存曲线

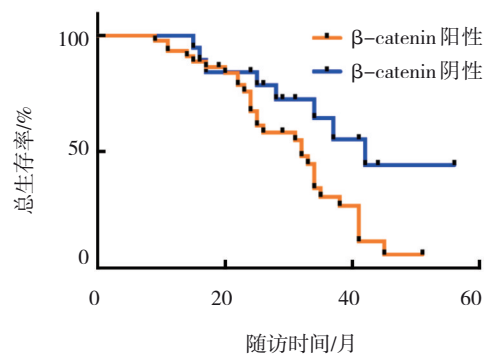


图 4  $\beta$ -catenin 阴性表达与阳性表达患者的生存曲线

## 3 讨论

癌细胞过度的增殖、迁移、侵袭是胃癌重要的恶性生物学特征, 多因素、多基因参与胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭的调控。 $\beta$ -catenin 是经典 Wnt 通路中重要的信号蛋白, 也是目前已知重要的促癌蛋白, 在包括胃癌在内的多种恶性肿瘤组织中均呈显著高表达的趋势<sup>[8-10]</sup>。 $\beta$ -catenin 在细胞核中能够启动 *CyclinD1*、*c-myc*、*MMP-2* 等基因的表达, 促进癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 进而参与恶性肿瘤的发生、

发展。本研究对胃癌组织  $\beta$ -catenin 的分析显示, 胃癌组织  $\beta$ -catenin 的阳性表达率高于癌旁组织, 且与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关, 说明  $\beta$ -catenin 的高表达与胃癌的发生、发展有关。

$\beta$ -catenin 在恶性肿瘤中表达增多的机制复杂, 其中 SOX1 可能是  $\beta$ -catenin 的负性调控分子。研究证实<sup>[6]</sup>, 过表达 SOX1 能够通过降低  $\beta$ -catenin 的表达来抑制癌细胞的增殖、迁移、侵袭; 另有乳腺癌及鼻咽癌相关的细胞实验也证实 SOX1 能够抑制  $\beta$ -catenin 的

表达<sup>[11-12]</sup>。SOX1 介导的抑癌作用在近些年受到越来越多的关注，多项研究已经证实 SOX1 表达降低及过度甲基化与食管癌、宫颈癌、肝癌的发病有关<sup>[3-5]</sup>。本研究在既往关于 SOX1 研究的基础上探讨胃癌组织 SOX1 表达的变化：胃癌组织 SOX1 的阳性表达率较癌旁组织降低，且与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关，说明 SOX1 的低表达与胃癌的发生、发展有关。进一步通过相关性分析发现：胃癌组织 SOX1 蛋白相对表达量与  $\beta$ -catenin 蛋白相对表达量呈负相关，结合 SOX1 在离体胃癌细胞中对  $\beta$ -catenin 表达的抑制作用<sup>[6]</sup>推测，胃癌组织中低表达的 SOX1 可能增加  $\beta$ -catenin 的表达并促进了胃癌的发生、发展。

目前胃癌患者的整体预后情况较差，手术后的生存率较低，TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、幽门螺杆菌感染、原癌基因及抑癌基因表达异常均是影响胃癌患者预后及远期生存的相关因素<sup>[13-14]</sup>。本研究中，在明确 SOX1 低表达及  $\beta$ -catenin 低表达与胃癌发生及临床病理特征恶化的关系后，进一步对患者的总生存时间进行随访，并比较 SOX1 和  $\beta$ -catenin 阳性表达、阴性表达患者总生存时间的差异，结果显示：与 SOX1 阴性表达患者比较，SOX1 阳性表达患者的总生存期延长；与  $\beta$ -catenin 阴性表达患者比较， $\beta$ -catenin 阳性表达患者的总生存期缩短。这说明 SOX1 低表达及  $\beta$ -catenin 高表达会使胃癌患者的总生存期缩短，与 SOX1 低表达及  $\beta$ -catenin 高表达参与胃癌发生、临床病理特征恶化的分析结果一致。

综上所述，胃癌组织 SOX1 的低表达与  $\beta$ -catenin 的高表达有关，且与临床病理特征、远期预后的恶化相关，未来 SOX1 可能成为研究胃癌诊疗手段的新靶点。

#### 参 考 文 献：

- [1] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
- [2] CASAMAYOR M, MORLOCK R, MAEDA H, et al. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer[J]. *Ecancermedicalscience*, 2018, 26(12): 883.
- [3] TANG L, LIU Y L, WAN Z R, et al. Aberrant DNA methylation of PAX1, SOX1 and ZNF582 genes as potential biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109488.

- [4] YUAN M, YAO L, ABULIZI G. Tumor-suppressor gene SOX1 is a methylation-specific expression gene in cervical adenocarcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(38): e17225.
- [5] 张良, 周进学, 肖腾, 等. 肝细胞癌患者血清中 SOX1 和 VIM 启动子的甲基化检测及其临床意义[J]. *癌症进展*, 2018, 16(11): 1419-1423.
- [6] 胡爱萍, 吴贵恺, 吴艳杰, 等. SOX1 过表达通过  $\beta$ -catenin 通路抑制胃癌细胞增殖和侵袭[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(14): 1722-1727.
- [7] 王米娜, 王凡, 姚春梅, 等. 胃癌组织中 Apollon 和 Caspase9 的表达及相互关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(2): 169-172.
- [8] CHEN P, SHI P, DU G, et al. Wnt/ $\beta$ -Catenin, carbohydrate metabolism, and pi3k-akt signaling pathway-related genes as potential cancer predictors[J]. *J Healthc Eng*, 2019, 20(2019): 9724589.
- [9] LI S, HUANG M, LIU Q, et al. Serum expression of  $\beta$ -catenin is a potential detection marker in patients with colorectal cancer[J]. *Dis Markers*, 2019, 24(2019): 5070524.
- [10] LU X, WU N, YANG W, et al. OGDH promotes the progression of gastric cancer by regulating mitochondrial bioenergetics and Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12(12): 7489-7500.
- [11] QU J, CHENG T, LIU L, et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and migration in non-small cell lung cancer through IL-8/Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *J Cancer*, 2019, 10(22): 5567.
- [12] GUAN Z, ZHANG J, WANG J, et al. SOX1 down-regulates  $\beta$ -catenin and reverses malignant phenotype in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2014, 26(13): 257.
- [13] 刘博, 赵建国, 夏爱辉, 等. Wnt7a 蛋白在胃癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(4): 449-455.
- [14] 顾永娟, 陈亚楠. 胃癌 PI3K 和 Akt 及 Survivin 表达与临床病理特征及预后的相关性研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(5): 413-418.
- [15] ZHOU L, LI W, CAI S, et al. Large tumor size is a poor prognostic factor of gastric cancer with signet ring cell: Results from the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(40): e17367.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式：**李腊秀, 王科, 赵家宁, 等. 胃癌组织 SOX1 和  $\beta$ -catenin 的表达及其与临床病理特征、远期预后的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 30-34.

**Cite this article as:** LI L X, WANG K, ZHAO J N, et al. Expression of SOX1 and  $\beta$ -catenin in gastric cancer and its relationship with pathological characteristics and long-term prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 30-34.