

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.008

· 基础研究 ·

SOX9 通过 Wnt/ β -catenin 途径驱动非小细胞肺癌 A549 细胞的上皮-间充质转化

王秋琼, 熊骏, 陈江勇, 何刚(重庆医科大学附属永川医院 呼吸科, 重庆 402160)

[摘要] **目的:** 探究 SRY 相关的高迁移率族盒 9(SOX9)通过 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)途径促进非小细胞肺癌(NSCLC) A549 细胞上皮-间充质转化(EMT)的机制。**方法:** 将 A549 细胞分为 OE-NC 组、OE-SOX9 组、OE-SOX9+XAV-939 组。其中 OE-SOX9 组通过转染 SOX9 pcDNA 质粒上调 SOX9 的表达水平; OE-SOX9+XAV-939 组在转染 SOX9 pcDNA 质粒的同时在培养基中加入 β -catenin 抑制剂 XAV-939(1.0 μ mol/L)。用 qPCR 检测 SOX9 mRNA 表达水平, CCK-8 法检测 A549 细胞增殖能力, 划痕愈合实验检测 A549 细胞迁移能力, Transwell 小室实验检测 A549 细胞的侵袭能力, WB 实验检测 SOX9、 β -catenin、E-钙粘蛋白(E-cadherin)、 γ -连环蛋白(γ -catenin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)表达水平。**结果:** 转染后 OE-SOX9 组和 OE-SOX9+XAV-939 组的 SOX9 mRNA 和蛋白的水平显著高于 OE-NC 组(均 $P < 0.05$), 且 OE-SOX9 组和 OE-SOX9+XAV-939 组比较无显著差异($P > 0.05$)。OE-SOX9 组细胞增殖、侵袭和迁移能力显著高于 OE-NC 组, 而 OE-SOX9+XAV-939 组显著低于 OE-SOX9 组(均 $P < 0.05$)。OE-SOX9 组 β -catenin 蛋白水平显著高于 OE-NC 组, 而 OE-SOX9+XAV-939 组 β -catenin 蛋白的水平低于 OE-SOX9 组(均 $P < 0.05$)。与 OE-NC 组比较, OE-SOX9 组的上皮细胞表型标志物 E-cadherin、 γ -catenin 水平下调并且间充质细胞表型标志物 N-cadherin、vimentin 上调, 而 OE-SOX9+XAV-939 组 E-cadherin、 γ -catenin 高于 OE-SOX9 组, 且 N-cadherin、vimentin 低于 OE-SOX9 组(均 $P < 0.05$)。**结论:** SOX9 可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路促进 NSCLC A549 细胞的增殖、迁移和 EMT。

[关键词] 非小细胞肺癌; SRY 相关的高迁移率族盒 9; A549 细胞; 上皮-间充质转化; Wnt/ β -连环蛋白

[中图分类号] R392.12; R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1345-05

SOX9 promotes epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer A549 cells via Wnt/ β -catenin pathway

WANG Qiuqiong, XIONG Tao, CHEN Jiangyong, HE Gang (Department of Respiratory, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism by which SRY-related high mobility group-box 9 (SOX9) promotes the epithelial mesenchymal transition (EMT) of non-small cell lung cancer (NSCLC) A549 cells via the Wnt/ β -catenin pathway. **Methods:** The human NSCLC A549 cell line was divided into three groups: OE-NC group, OE-SOX9 group and OE-SOX9+XAV-939 group. The cells in OE-SOX9 group were transfected with SOX9 pcDNA plasmid to up-regulate the expression level of SOX9; The cells in OE-SOX9+XAV-939 group were transfected with SOX9 pcDNA plasmid while the β -catenin inhibitor XAV-939 (1.0 μ mol/L) was added to the medium. qPCR was used to detect SOX9 mRNA levels; CCK-8 was used to examine the proliferation of A549 cells; Wound-healing assay and Transwell chamber assay were used to detect the migration and invasion of A549 cells, respectively; and WB was used to detect protein expressions of SOX9, β -catenin, E-cadherin, γ -catenin, N-cadherin and vimentin. **Results:** The mRNA and protein levels of SOX9 in OE-SOX9 group and OE-SOX9+XAV-939 group were significantly higher than those in the OE-NC group after transfection (all $P < 0.05$), while there was no significant difference between the OE-SOX9 group and the OE-SOX9+XAV-939 group ($P > 0.05$). The proliferation, migration and invasion of cells in OE-SOX9 group were significantly higher than those in OE-NC group; however, those abilities in OE-SOX9+XAV-939 group were significantly lower than those in OE-SOX9 group (all $P < 0.05$). The level of β -catenin protein in OE-SOX9 group was significantly higher than that in the OE-NC group, while the level of β -catenin protein in OE-SOX9+XAV-939 group was lower than that in OE-SOX9 group (all $P < 0.05$). Compared with the OE-NC group, the levels of phenotypic markers of epithelial cells, E-cadherin and γ -catenin, were down-regulated, and the phenotypic markers of mesenchymal cells, N-cadherin and vimen-

[作者简介] 王秋琼(1987-), 女, 硕士, 医师, 主要从事呼吸道肿瘤靶向治疗的研究, E-mail: 659910671@qq.com

[通信作者] 何刚(HE Gang, corresponding author), 硕士, 主治医师, 主要从事呼吸道肿瘤靶向治疗的研究, E-mail: 490354428@qq.com

tin, were up-regulated in cells of OE-SOX9 group; however, E-cadherin and γ -catenin were higher, and N-cadherin and vimentin were lower in OE-SOX9+XAV-939 group than those in OE-SOX9 group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** SOX9 could promote proliferation, migration and EMT of NSCLC A549 cells by activating the Wnt/ β -catenin pathway.

[Key words] non small cell lung cancer (NSCLC); SRY related high mobility group box 9(SOX9); A549 cell; epithelial mesenchymal transformation(EMT); Wnt/ β -catenin

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(12): 1345-1349. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.12.008]

肺癌在最常见的恶性肿瘤类型中排名第二,并且是癌症相关死亡的主要原因之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的80%^[1]。尽管在NSCLC诊断和治疗方面取得了很大进展,但NSCLC患者的预后仍然不尽如人意,只有15%的患者在确诊后存活超过5年^[2-4]。NSCLC的复发和转移是影响预后的主要因素之一,而上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞迁移和侵袭的主要机制^[5]。SRY相关的高迁移率盒9(SRY-related high mobility group-box 9, SOX9)属于SOX蛋白家族,已经有研究^[6]发现,SOX9水平与NSCLC患者的临床分期和生存率相关,并且也有研究^[7]显示,SOX9具有促进肿瘤细胞增殖的作用。然而,SOX9在促进NSCLC细胞EMT中的生物学功能和作用机制尚不明确。因此,本研究主要探究SRY相关的SOX9通过Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)途径促进NSCLC A549细胞EMT的机制,为寻找NSCLC治疗的新靶点提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料

人NSCLC细胞系A549细胞购自ATCC公司(美国)。Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM)和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)等试剂购自Invitrogen公司(美国),SOX9 pcDNA由Thermo Fisher公司(中国)设计和合成,Lipofectamine 2000购自Invitrogen公司(加拿大), β -catenin抑制剂XAV-939购自Selleck公司(S1180美国),CCK-8试剂盒购自武汉华美公司(中国),Transwell小室和配套试剂结晶紫等购自Corning公司(美国),SOX9、 β -catenin、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、 γ -连环蛋白(γ -catenin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、 β -actin、和Histone H2A的抗体以及二抗购自Abcam公司(美国),PVDF膜Bio-Rad公司(美国),PCR引物由Genewiz公司(中国)设计和合成,逆转录试剂盒TaKaRa和SYBR Premix Ex Taq™ qPCR试剂盒购自TaKaRa公司(日本)。倒置显微镜(Olympus IX71,日本),酶标仪(ELX 800, Bio-Teck, 美国)。

1.2 细胞分组与转染

将A549细胞在含有10%FBS和1%青霉素/链霉

素的DMEM培养基中培养,条件为37 °C, 5%CO₂。将细胞分为OE-NC组、OE-SOX9组、OE-SOX9+XAV-939组。OE-SOX9组细胞通过转染SOX9 pcDNA质粒上调SOX9的表达水平;OE-SOX9+XAV-939组在转染SOX9 pcDNA质粒的同时再在培养基中加入1.0 μ mol/L的XAV-939,OE-NC组添加等量的空载质粒和溶剂。48 h后收集细胞进行检测。

1.3 qPCR实验检测A549细胞SOX9 mRNA的表达水平

用RNA提取试剂盒提取细胞中总RNA后反转录成cDNA,反应条件为:通过在95 °C下激活DNA聚合酶5 min合成cDNA,然后进行40个循环的两步PCR(95 °C 10 s和60 °C 30 s),最终延伸75 °C 10 min,保持在4 °C。共进行35个循环。SOX9引物序列:F为5'-TAAAGTGCTTATAGTGCAGGTAG-3', R为5'-CTACCTGCACTATAAGCACTTTA-3'; β -actin F为5'-GGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3', R为5'-CAAAGTTGTCATGGATGHACC-3'。随后,按照SYBR Primix Ex Taq™说明书进行qPCR,采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法进行计算SOX9 mRNA的表达水平。

1.4 CCK-8法检测A549细胞增殖能力

将各组细胞密度调节至2 \times 10⁴个/ml,接种于96孔板(100 μ l/孔)中,将10 μ l的CCK-8试剂加入至每孔中,37 °C培养2 h。在酶标仪上测量450 nm处的光密度(D)值。

1.5 划痕愈合实验检测A549细胞迁移能力

将各组细胞密度为1 \times 10⁶个/ml的OE-NC组、OE-SOX9组、OE-SOX9+XAV-939组细胞接种到6孔板中,培养至单层细胞。实验开始前用直尺比对,用Marker笔在6孔板背面均匀划横线。转染细胞培养24 h后,调整细胞密度接种于6孔板,待细胞长至完全融合时,用200 μ l加样枪头比着直尺,垂直于横线划痕。使用PBS冲洗2遍,分别于划痕后的0、24 h在倒置显微镜下观察划痕的间距,计算细胞迁移的百分率。

1.6 Transwell小室实验检测A549细胞的侵袭能力

分别将各组细胞用胰酶消化处理后,接种于Transwell小室24孔板内,上室加100 μ l(密度为1 \times 10⁵个/ml)细胞悬液,下室加入250 μ l含10%胎牛血清的培养基,37 °C、5%CO₂培养箱中培养48 h后,取出小

室,棉签擦去微孔膜上室的细胞,PBS小心冲洗小室上下面2遍,4%多聚甲醛固定侵袭并黏附到小室微孔膜下面的细胞15 min,0.1%结晶紫染色15 min,PBS冲洗小室,干燥后置于倒置显微镜下观察,计数穿膜细胞数。

1.7 WB实验检测A549细胞中SOX9、 β -catenin、E-cadherin、 γ -catenin、N-cadherin、vimentin蛋白的表达水平

将各组细胞清洗后裂解、离心收集总蛋白并检测蛋白浓度。使用10%的SDS-PAGE凝胶用于电泳,电泳后使用PVDF膜转膜并在室温下用5%无脂牛奶封闭2 h。分别加入相应的抗体并在室温下震荡2 h,后在4℃孵育过夜,加入二抗(1:1 000)。WB实验检测各组A549细胞中SOX9、 β -catenin、上皮细胞表型标志物E-cadherin、 γ -catenin以及间充质细胞表型标志物N-cadherin、vimentin蛋白,通过Quantity One软件分析条带的灰度值并计算目标蛋白质的表达量。

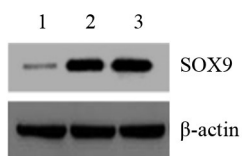
1.8 统计学处理

qPCR、WB、MTT、Transwell等实验均重复3次。采用SPSS 20.0软件进行统计数据分析,用GraphPad Prism 7软件绘制图片。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转染后SOX9增强A549细胞SOX9 mRNA和蛋白的表达水平

qPCR和WB实验检测结果(表1和图1)显示,转染后OE-SOX9组和OE-SOX9+XAV-939组的SOX9 mRNA和蛋白的水平显著高于OE-NC组(均 $P<0.05$),但OE-SOX9组和OE-SOX9+XAV-939组比较无显著差异($P>0.05$)。



1: ON-NC; 2: OE-SOX9; 3: OE-SOX9+NAV-939

图1 转染前后各组SOX9蛋白的表达水平

Fig.1 Expression level of SOX9 protein in each group after transfection

2.2 上调SOX9增强A549细胞增殖能力

CCK-8法检测结果显示,OE-SOX9组A549细胞增殖能力显著高于OE-NC组(0.73 ± 0.12 vs 0.41 ± 0.07 , $P<0.05$),而OE-SOX9+XAV-939组增殖能力

显著低于OE-SOX9组(0.40 ± 0.09 vs 0.73 ± 0.12 , $P<0.05$)。

表1 转染前后SOX9 mRNA和蛋白表达水平比较

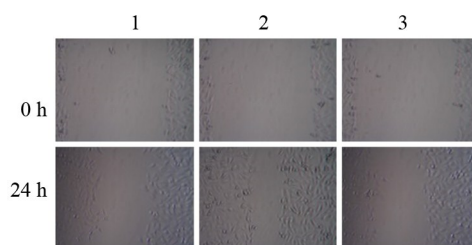
Tab.1 Comparison of SOX9 mRNA and protein levels in each group

Group	SOX9 mRNA	SOX9 protein
OE-NC	1.05±0.09	1.02±0.11
OE-SOX9	5.72±0.17*	2.86±0.19*
OE-SOX9+XAV-939	5.66±0.20*	2.94±0.18*

* $P<0.05$ vs OE-NC group

2.3 上调SOX9可增强A549细胞迁移能力

划痕愈合实验检测结果(图2)显示,A549细胞OE-SOX9组划痕前沿宽度显著低于OE-NC组,而OE-SOX9+XAV-939组高于OE-SOX9组,提示OE-SOX9组细胞迁移能力高于OE-NC组[(65.53±5.73)% vs (42.13±4.93)%, $P<0.05$],OE-SOX9+XAV-939组细胞迁移能力低于OE-SOX9组[(46.30±5.90)% vs (65.53±5.73)%, $P<0.05$]。



1: ON-NC; 2: OE-SOX9; 3: OE-SOX9+NAV-939

图2 上调SOX9对A549细胞迁移能力的影响

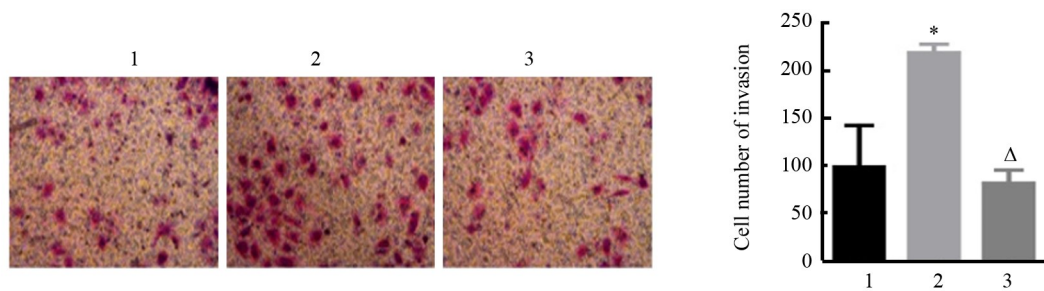
Fig.2 Upregulation of SOX9 on the migration of A549 cells

2.4 上调SOX9可增强A549细胞侵袭能力

Transwell实验检测结果(图3)显示,OE-SOX9组A549细胞侵袭能力高于OE-NC组,而OE-SOX9+XAV-939组侵袭能力低于OE-SOX9组(均 $P<0.05$)。

2.5 上调SOX9影响 β -catenin及EMT相关蛋白的表达水平

WB实验检测结果显示,OE-SOX9组 β -catenin蛋白水平显著高于OE-NC组,而OE-SOX9+XAV-939组 β -catenin蛋白的水平低于OE-SOX9组(均 $P<0.05$,图4)。与OE-NC组比较,OE-SOX9组的上皮细胞表型标志物E-cadherin、 γ -catenin表达水平下调,间充质细胞表型标志物N-cadherin、vimentin表达上调,而OE-SOX9+XAV-939组E-cadherin、 γ -catenin高于OE-SOX9组,N-cadherin、vimentin低于OE-SOX9组(均 $P<0.05$,图5)。

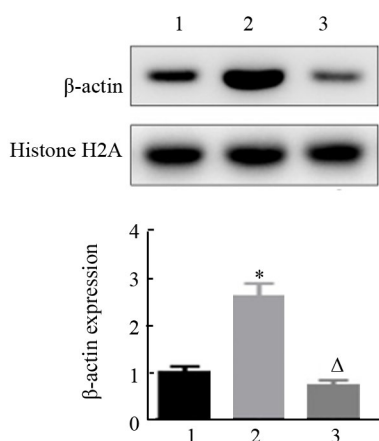


1: ON-NC; 2: OE-SOX9; 3: OE-SOX9+NAV-939

* $P < 0.05$ vs OE-NC group; ^Δ $P < 0.05$ vs OE-SOX9 group

图3 上调SOX9对A549细胞侵袭能力的影响(×100)

Fig.3 Upregulation of SOX9 on the invasion of A549 cells(×100)



1: ON-NC; 2: OE-SOX9; 3: OE-SOX9+NAV-939

* $P < 0.05$ vs OE-NC group; ^Δ $P < 0.05$ vs OE-SOX9 group

图4 上调SOX9对A549细胞β-catenin蛋白表达的影响

Fig.4 Up regulation of SOX9 on the expression of β-catenin in A549 cells

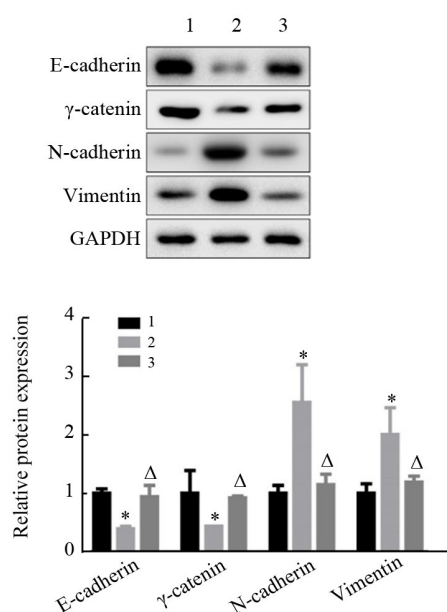
3 讨论

肿瘤转移是实体肿瘤进展的最后一步,也是宿主死亡的最高危险因素^[8-9]。远处转移涉及肿瘤细胞从其主要位置或肿瘤处分离,肿瘤细胞进入循环或淋巴系统,以及在远离原发肿瘤的位置处增殖,其中EMT过程是肿瘤转移的早期事件,其特征在于上皮细胞标志物(E-cadherin、γ-catenin)的下调和间充质细胞标志物(N-cadherin、vimentin)的上调,使肿瘤细胞失去极性和紧密连接,从而增加细胞迁移和侵袭能力^[10]。研究NSCLC A549细胞EMT相关机制有助于寻找抑制NSCLC转移的新靶点。

SOX9在许多物种中具有进化保守性,在调节胚胎发育和性别决定方面具有重要功能。基础和临床研究已将SOX9过度表达可能与癌的发生有关,FAZILATY等^[11]认为,SOX9可能是一种引起乳腺癌的原癌基因。WANG等^[12]研究发现,上调SOX9可促进食管鳞状细胞癌进展。有研究^[13]显示,SOX9在NSCLC组织中高表达,并且认为高表达的SOX9与

更高的TNM分期、转移和更差的预后有关。SHUAI等^[14]研究显示,SOX9在促进NSCLC的转移中发挥着重要的作用。本次研究结果显示,转染后OE-SOX9组和OE-SOX9+XAV-939组的SOX9 mRNA和蛋白的水平显著高于OE-NC组,OE-SOX9组和OE-SOX9+XAV-939组比较无显著差异,说明转染实验成功,并且β-catenin抑制剂XAV-939对SOX9的水平无明显的影响。进一步实验结果显示,OE-SOX9组A549细胞增殖、迁移和侵袭能力均显著高于OE-NC组,而OE-SOX9+XAV-939组显著低于OE-SOX9组。表明SOX9具有促进NSCLC细胞EMT的作用,并且使用β-catenin抑制剂可以逆转SOX9的促EMT作用。

Wnt/β-catenin通路是一种参与多种肿瘤发生和发展的通路,其中β-catenin是通路中的关键蛋白,研究^[15]显示,上调Wnt/β-catenin通路可促进NSCLC的增殖、迁移和侵袭。并且Wnt/β-catenin通路也是调节EMT过程的主要通路^[16]。本研究结果也显示,OE-SOX9组β-catenin蛋白水平显著高于OE-NC组,而OE-SOX9+XAV-939组β-catenin蛋白的表达水平低于OE-SOX9组,表明过表达SOX9可以促进β-catenin的表达从而激活Wnt/β-catenin通路,使用β-catenin抑制剂可逆转SOX9的上调β-catenin的作用。以往有研究^[17]显示,在肝细胞癌中,SOX9可通够调节Wnt/β-catenin通路增加细胞的干性。MA等^[18]研究显示,SOX9可以通过WNT通路激活前列腺癌细胞。此外,HUANG等^[19]的研究结果也证实,SOX9可以促进甲状腺癌细胞的EMT过程。本次的研究结果显示,与OE-NC组比较,OE-SOX9组的上皮细胞表型标志物E-cadherin、γ-catenin水平下调并且间充质细胞表型标志物N-cadherin、vimentin上调,而OE-SOX9+XAV-939组E-cadherin、γ-catenin高于OE-SOX9组且N-cadherin、vimentin低于OE-SOX9组。表明在NSCLC组织中,SOX9可通过调节Wnt/β-catenin通路促进EMT。



1: ON-NC; 2: OE-SOX9; 3: OE-SOX9+NAV-939

* $P < 0.05$ vs OE-NC group; $\Delta P < 0.05$ vs OE-SOX9 group

图5 上调SOX9对A549细胞EMT相关蛋白表达的影响

Fig.5 Upregulation of SOX9 on EMT related proteins expression in A549 cells

综上所述,SOX9可以促进NSCLC A549细胞增殖、迁移和侵袭,推测SOX9可通过促进 β -catenin上调Wnt/ β -catenin通路水平,进而促进N-cadherin、vimentin并抑制E-cadherin、 γ -catenin的表达,从而促进NSCLC细胞的EMT过程,这可能为治疗NSCLC提供新的靶点和思路,但是关于SOX9通过Wnt/ β -catenin通路调节EMT的机制还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] MCGUIRE S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: world health organization, international agency for research on cancer, WHO press, 2015[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 418-419. DOI: 10.3945/an.116.012211.
- [2] 刘玉玲, 黄宝和. HOXA13在非小细胞肺癌组织中的表达及其对A549细胞和移植瘤生长的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 689-694. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.012.
- [3] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [4] 禹玺, 李晓平, 钱雪娇, 等. miR-520a-3p通过靶向FZD8增强非小细胞肺癌A549/TAX细胞对紫杉醇的敏感性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(10): 1107-1112. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.10.009.
- [5] 程先硕, 杨芳, 董坚, 等. CCL20通过AKT/MMP3轴而非EMT途径诱导结肠癌SW480细胞的侵袭和转移[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 650-655. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.006.
- [6] LEE S O, YANG X D, DUAN S Z, et al. IL-6 promotes growth and epithelial-mesenchymal transition of CD133⁺ cells of non-small cell lung cancer[J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(6): 6626-6638[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872738/>. DOI: 10.18632/oncotarget.6570.
- [7] JIANG S S, FANG W T, HOU Y H, et al. Upregulation of SOX9 in lung adenocarcinoma and its involvement in the regulation of cell growth and tumorigenicity[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(17): 4363-4373. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0138.
- [8] ZHANG Z, LIU X, FENG B, et al. STIM1, a direct target of microRNA-185, promotes tumor metastasis and is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J/OL]. Oncogene, 2016, 35(46): 6043 [2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116556/>. DOI:10.1038/ncr.2016.140.
- [9] 彭克楠, 李晓亚, 白函瑜, 等. 膀胱癌组织中高表达的MTA2促进膀胱癌细胞T24的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 669-675. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.009.
- [10] YEUNG K T, YANG J. Epithelial - mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. Mol Oncol, 2017, 11(1):28-39. DOI: 10.1002/1878-0261.1201.
- [11] FAZILATY H, GARDANEH M, AKBARI P, et al. SLUG and SOX9 cooperatively regulate tumor initiating niche factors in breast cancer[J/OL]. Cancer Microenviron, 2016, 9(1): 71-74[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842180/>. DOI:10.1007/s12307-015-0176-8.
- [12] WANG L H, YU X D, ZHANG Z Y, et al. Linc-ROR promotes esophageal squamous cell carcinoma progression through the derepression of SOX9[J/OL]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 182 [2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5727696/>. DOI:10.1186/s13046-017-0658-2.
- [13] 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): 2284-2291. DOI:10.1111/crj.12906.
- [14] ZHANG S, CHE D H, YANG F, et al. Tumor-associated macrophages promote tumor metastasis via the TGF- β /SOX9 axis in non-small cell lung cancer[J/OL]. Oncotarget, 2017, 8(59): 99801-99815 [2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725132/>. DOI:10.18632/oncotarget.21068.
- [15] LUO X M, YE S J, JIANG Q Q, et al. Wnt inhibitory factor-1-mediated autophagy inhibits Wnt/ β -catenin signaling by downregulating dishevelled-2 expression in non-small cell lung cancer cells[J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 904-914. DOI:10.3892/ijo.2018.4442.
- [16] YANG S C, LIU Y, LI M Y, et al. FOXP3 promotes tumor growth and metastasis by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16: 124. DOI:10.1186/s12943-017-0700-1.
- [17] LEUNG C O, MAK W N, KAI A K, et al. Sox9 confers stemness properties in hepatocellular carcinoma through Frizzled-7 mediated Wnt/ β -catenin signaling[J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29371-29386[2019-08-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045402/>. DOI:10.18632/oncotarget.8835.
- [18] MA F, YE H, HE H H, et al. SOX9 drives WNT pathway activation in prostate cancer[J]. J Clin Investigation, 2016, 126(5):1745. DOI: 10.1172/JCI78815.
- [19] HUANG J, GUO L. Knockdown of SOX9 inhibits the proliferation, invasion, and EMT in thyroid cancer cells[J]. Oncol Res, 2017, 25(2): 167-176. DOI:10.3727/096504016X14732772150307.

[收稿日期] 2019-08-22

[修回日期] 2019-12-02

[本文编辑] 王映红