

SOX4在胃癌中的研究进展

张旭升^{1,2}, 孟云^{1,2}, 郭辉军^{1,2}, 彭江山^{1,2}, 杜雪芹^{2,3}, 阎于珂^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院普外二科, 甘肃 兰州

³宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

转录因子Y染色体上的性别决定区相关高迁移率族盒蛋白4 (sex-determining region of Y chromosome related high mobility group box 4, SOX4)是SOX (SRY-box transcription factor)家族C亚群的成员, 越来越多的报道称SOX4可能参与胃癌的发生及发展。研究表明, SOX4在胃癌组织中呈高表达, 且SOX4的表达与胃癌的分化程度、临床分期、淋巴结转移等相关。同时, 有研究表明SOX4可抑制胃癌细胞的增殖侵袭、影响患者的预后等, 故SOX4有望成为胃癌肿瘤治疗的新靶点。本文就SOX4在胃癌中的作用及相关机制进行综述。

关键词

SOX4, 胃癌, 机制, 研究进展

Research Progress of SOX4 in Gastric Cancer

Xusheng Zahng^{1,2}, Yun Meng^{1,2}, Huijun Guo^{1,2}, Jiangshan Peng^{1,2}, Xunqin Du^{2,3}, Yuke Yan^{2*}

¹First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Second Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

³Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Sex-determining region of Y chromosome related high mobility group box 4 (SOX4) is a member of

*通讯作者。

文章引用: 张旭升, 孟云, 郭辉军, 彭江山, 杜雪芹, 阎于珂. SOX4 在胃癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11441-11450. DOI: 10.12677/acm.2022.12121648

subgroup C of SOX (SRY-box transcription factor) family, more and more reports suggest that SOX4 may be involved in the occurrence and development of gastric cancer. Studies have shown that SOX4 is highly expressed in gastric cancer tissues, and the expression of SOX4 is related to the degree of differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis of gastric cancer. At the same time, studies have shown that SOX4 can inhibit the proliferation and invasion of gastric cancer cells and affect the prognosis of patients, so SOX4 is expected to become a new target for gastric cancer tumor therapy. This article reviews the role and related mechanisms of SOX4 in gastric cancer.

Keywords

SOX4, Gastric Cancer, Mechanism, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

胃癌是全球第五大常见癌症，也是第三大常见癌症死亡原因。我国胃癌发病率呈逐年上升状态，属于我国常见的消化系统恶性肿瘤[1] [2]。其风险因素包括遗传因素、吸烟、饮酒、胃溃疡、肥胖等[3]。目前手术切除仍是早期患者治疗的主要手段。但是，大多数患者确诊已为晚期失去了手术机会。故去探索胃癌发病的分子机制，寻找可靠的临床诊疗新靶点，对胃癌的早期诊断具有深远的意义。

SOX 基因是具有 HMG-box 的一个基序保守区，编码的蛋白质和 Y 染色体性别决定区(Sex-determining region of Y-chromosome, SRY)基因产物在该保守区具有 60%以上氨基酸序列相似性。SOX4 (HGNC: 基因号: ENSG00000124766.5)是 SOX 家族的主要成员，定位于 6p22.3 上(图 1)，编码 474 个氨基酸的蛋白质，转录的 mRNA 大小为 2761 bp，其编码的蛋白质定位于细胞核，且具有三个可区分的结构域：高迁移率族蛋白(High mobility group, HMG)盒、富含甘氨酸的区域和富含丝氨酸的区域[4] [5] (图 2)。越来越多的研究表明 SOX4 可能参与恶性肿瘤的发生及发展过程。例如肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌等[6] [7] [8] [9] [10]。笔者从基因表达谱交互式分析(Gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)数据库中提取了 SOX4 在多种癌症中的表达情况，可以看出 SOX4 在绝大多数肿瘤组织中异常高表达，且明显高于配对正常组织(图 3)。近些年来，SOX4 被报道可能参与胃癌的发生及发展，而且与胃癌的临床病理生理学特征表现密切相关。因此，本文旨在描述 SOX4 在胃癌中的作用及相关机制，并总结目前现有研究的成果，为相关研究提供依据。

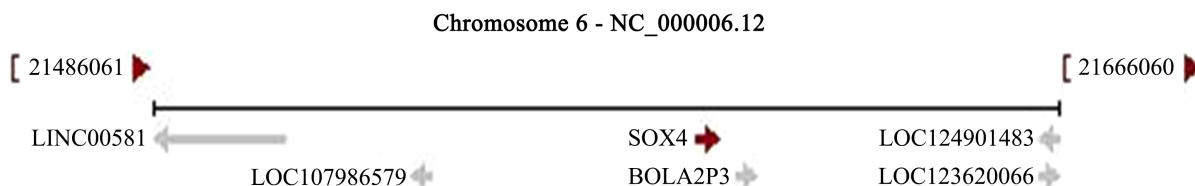


Figure 1. SOX4 is present on human chromosome 6

图 1. SOX4 位于人类 6 号染色体

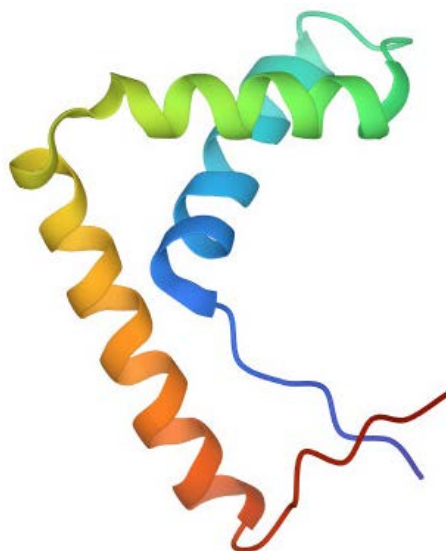
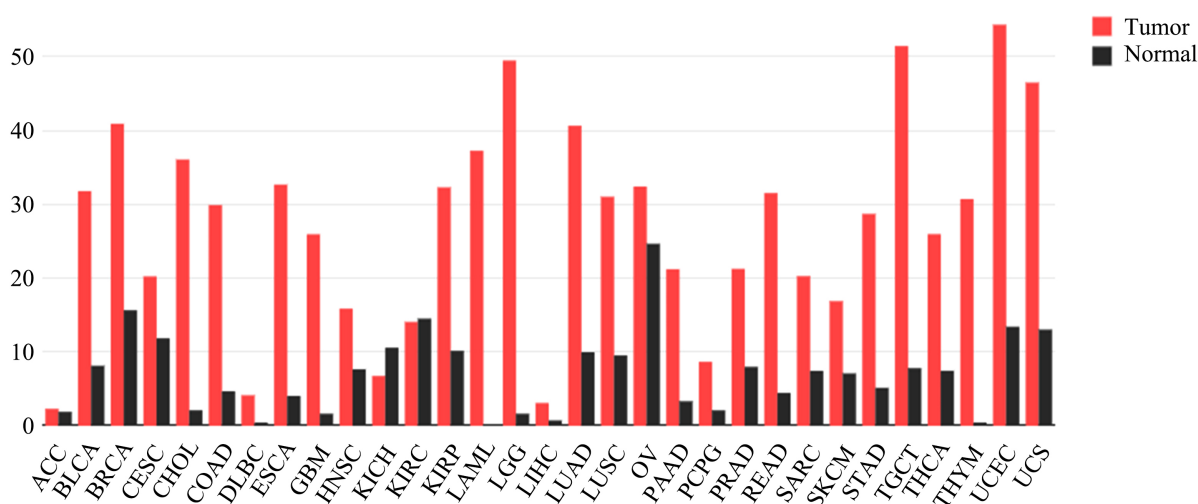


Figure 2. Molecular structure of SOX4 protein
图 2. SOX4 蛋白的分子结构



ACC: 肾上腺皮质癌; BLCA: 膀胱尿路上皮癌; BRCA: 乳腺浸润癌; CESC: 宫颈鳞状细胞癌及宫颈内腺癌; CHOL: 胆管癌; COAD: 结肠腺癌; DLBC: 淋巴样肿瘤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; ESCA: 食管癌; GBM: 多形性胶质母细胞瘤; HNSC: 头颈部鳞状细胞癌; KICH: 肾嫌色细胞癌; KIRC: 肾肾透明细胞癌; KIRP: 肾肾乳头状细胞癌; LAML: 急性髓性白血病; LGG: 脑低级胶质瘤; LIHC: 肝细胞癌; LUAD: 肺腺癌; LUSC: 肺鳞状细胞癌; OV: 卵巢浆液性囊腺癌; PAAD: 胰腺癌; PCPG: 嗜铬细胞瘤及副神经节瘤; PRAD: 前列腺腺癌; READ: 直肠腺癌; SARC: 肉瘤; SKCM: 皮肤皮肤黑色素瘤; STAD: 胃腺癌; TGCT: 睾丸生殖细胞肿瘤; THCA: 甲状腺癌; THYM: 胸腺瘤; UCEC: 子宫内膜癌; UCS: 子宫癌肉瘤

Figure 3. The SOX4 expression profile across relative tumor samples and paired normal tissues
图 3. 相关肿瘤样本和配对正常组织的 SOX4 表达谱

2. SOX4 在胃癌中的发生与表达

SOX4 可作为癌因子影响胃癌的发生发展。上皮 - 间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指通过特异性转化从间充质表型细胞向上皮细胞的生物发育。癌干细胞(CSC) [11]是一组具有自我更新、多分化潜能及高致瘤性的细胞。肿瘤干细胞被认为是肿瘤扩展和复发的来源,可在胃癌、结肠癌和乳腺

癌等各种肿瘤中被识别。且 EMT 和 CSC 均可参与肿瘤转移、耐药性和复发。转化生长因子- β (Transforming Growth Factor, TGF- β) 作为癌细胞 EMT 和干细胞强力的诱导剂, 在乳腺癌[12]以及胶质瘤细胞[13]中 SOX4 和 TGF- β 发挥着重要作用。在胃癌中, 彭旭东[11]等发现 SOX4 可通过上调 EMT 转录因子 Twist1、zeb1、Snail1 和干性转录因子 Oct4、SOX2 促进胃癌细胞发生 EMT 及干性获取, 从而促进 β -连环蛋白的核转位。此外发现, SOX4 可作为 TGF- β 信号转导的靶点, 介导 TGF- β 所诱导的 EMT 和 GC 细胞的干细胞。最后, 还发现 SOX4 可以促进裸鼠胃癌细胞的肺转移和肿瘤形成能力。以及可激活 Wnt 通路和 TGF- β 信号通路参与 SOX4 的促 EMT 和干性效应。另一项研究[14]证明: SOX4 过表达可部分逆转沉默 LINC00511 对 EMT 过程的影响。同时 Gao LF [15]等发现 SOX4 可通过与 miR-4435-2HG 和 miR-138-5p 协同作用, 从而促进胃癌细胞的生长以及 EMT 的发生。现有研究提示 SOX4 可能是影响胃癌 EMT 的因子。

大量研究发现 SOX4 在胃癌组织和细胞中呈现过表达状态。冀建波[5]发现在胃癌组织中 SOX4 蛋白的表达显著上调, 临床病理生理学特征表明: SOX4 阳性率与胃癌的分化程度、临床分期、淋巴结转移以及 Her-2 高表达有关。张健锋等[16]发现 SOX4 阳性信号主要位于细胞核。其通过 Western Blot 研究 SOX4 在胃癌组织中的表达情况, 结果与冀建波研究结果一致, 证实了 SOX4 蛋白在胃癌组织中阳性率高于癌旁组织。然而临床病理生理学特征结果有所差异: SOX4 蛋白阳性率主要与患者 TNM 临床分期和有无淋巴结转移有关, 但是与胃癌浸润深度、分化程度、肿块大小及患者年龄和性别等因素无关。另一项研究[17]同样证明 SOX4 的表达情况。然而临床病理生理学特征同样存在一定差异: SOX4 过表达与侵袭深度、淋巴结状态、远处转移、分期和血管侵犯相关。但是与年龄及性别无相关性。

为求对上述结果的验证, 笔者通过 TCGA 数据库进行生信分析同时也证实了 SOX4 在癌组织中显著高于正常组织(图 4)。然而 SOX4 在胃癌中的临床病例特征目前还存在一定的差异, 目前就淋巴结转移、TMN 分期在胃癌中与 SOX4 阳性率相关以及年龄及性别与 SOX4 阳性率无相关性达成一致(见表 1)。仍需进一步研究从而证实分化程度以及浸润深度和 SOX4 阳性率的关系。

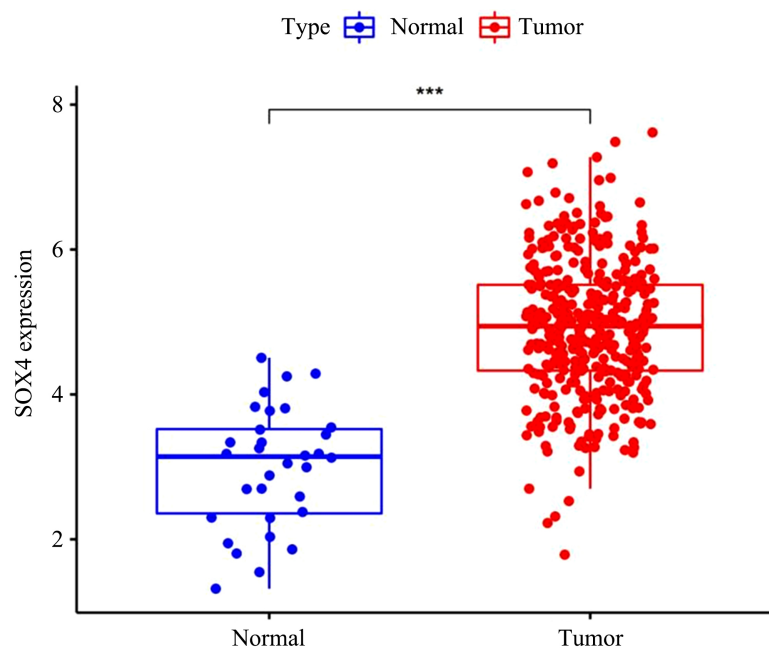


Figure 4. Differential expression results of bioinformatics analysis
图 4. 生信分析差异表达结果

Table 1. Clinicopathological features of SOX4 in gastric cancer
表 1. SOX4 在胃癌中临床病理特征

Publish Research	Include Samples	Result
Ji Jianbo [5] 2019	148 gastric cancer specimens, 85 males and 63 females	The clinical pathophysiological characteristics showed the positive rate of SOX4 was related to the differentiation degree, TNM clinical stage, lymph node metastasis and high expression of Her-2 in gastric cancer.
Zhang Jianfeng [16] 2019	50 gastric cancer specimens, 34 males and 16 females	The clinical pathophysiological characteristics showed that the positive expression of SOX4 protein was related to the TNM clinical stage and the presence or absence of lymphatic metastasis, and was not related to the depth of invasion, degree of differentiation, tumor size, age and gender of the patients and other factors.
Fang CL, <i>et al.</i> [17] 2012	168 gastric cancer specimens, 104 males and 64 females	The clinical pathophysiological characteristics showed that SOX4 overexpression was significantly associated with the following parameters: depth of invasion, lymph node status, distant metastasis, TNM stage, and vascular invasion. No significant association with age or gender.
Yuan X, <i>et al.</i> [18] 2017	54 gastric cancer specimens	The clinical pathophysiological characteristics showed that SOX4 protein level was correlated with lymph node metastasis and TNM tumor stage, but not with age, gender, tumor size and grade.

注: TNM: TNM 分期系统。

3. 增殖与凋亡

细胞增殖及凋亡是胃癌进展的重要分子基础。Xia G 等[19]发现敲除 *cicr-0000218* 基因可抑制胃癌细胞的增殖并诱导凋亡, 其机制可能 *cicr-0000218* 通过下调 *miR-139-3p* 使得 SOX4 过表达以促进胃癌细胞增殖并抑制胃癌细胞的凋亡。Wang Q 等[14]研究发现长基因间非蛋白编码 RNA 511 (*LINC00511*)可作为一种竞争内源性 RNA (*ceRNA*), 通过靶向 *miR-195-5p* 从而上调 SOX4, 进而抑制胃癌细胞的增殖且促进胃癌细胞凋亡。研究[20]发现 *lncRNA P1TPNA-AS1* 可通过抑制 *miR-92a-3p* 增加 SOX4 的表达从而抑制胃癌细胞的发育并诱导其凋亡。Zhang J 等[21]发现与正常组织和细胞相比, 胃癌组织和细胞中的 *NNT-AS1* 和 SOX4 均上调, 然而 *miR-142-5p* 下调。*lncRNAs NNT-AS1* 和 SOX4 敲低均抑制 GC 细胞增殖、迁移和侵袭, 并增强胃癌细胞凋亡。此外, 还表明 *lncRNAs NNT-AS1* 通过靶向 *miR-142-5p* 调节 SOX4 的表达。且 SOX4 过表达可逆转了 *NNT-AS1* 敲低介导的对 GC 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响。*lncRNAs NNT-AS1* 敲低通过 *miR-142-5p/SOX4* 轴阻断 *Wnt/ β -catenin* 信号通路。以上表明 *lncRNAs NNT-AS1* 敲低通过调节 *miR-142-5p/SOX4/Wnt/ β -catenin* 信号通路轴来减少胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并诱导胃癌细胞凋亡。Dong X 等[22]研究表明: 过表达的 *lncRNA BG981369* 可抑制胃癌细胞(AGS)增殖, 促进细胞凋亡。并且发现 SOX4 是下游介质, 且应用 SOX4 可阻断 *lncRNA BG981369* 在 AGS 细胞中过度表达的作用。说明通过靶向 SOX4 可抑制胃癌细胞的增殖以及促进细胞凋亡。Pang L [23]等通过基因报告、western blot 分析等发现 SOX4 作为 *miR-138* 在胃癌细胞中的直接靶点是上皮-间质转化(EMT)的主要介导体, 且 *miR-138* 过表达可通过上调上皮标记物 *E-cadherin* 以及下调间充质标记物 *N-cadherin* 和 *vimentin* 抑制胃癌细胞中的 EMT 过程。然而, *miR-138* 的水平与胃癌组织中 SOX4 的表达水平呈负相关。

SOX4 的过度表达可抑制 miR-138 对胃癌细胞的抑制作用。表明 miR-138 可通过抑制 SOX4 从而抑制胃癌生长。Wang CY 等[24]在研究 miR-211 时发现 SOX4 在胃癌中是 miR-211 的功能靶基因,且过表达 miR-211 可以通过下调 SOX4 从而抑制胃癌细胞的增殖。Shao JP 等[25]发现 miR-212 的过度表达抑制了胃癌细胞增殖以及细胞的凋亡,然而 miR-212 模拟物和 pcDNA3-SOX4 的共转染可逆转 miR-212 介导的这种效应。且证明 miR-212 可通过与 SNU-16 细胞中的 3'UTR 结合来抑制 SOX4 mRNA 和蛋白质的表达。这些数据表明 miR-212 可通过抑制 SOX4 从而抑制胃癌细胞的增殖以及促进细胞凋亡。另一项研究[26]发现 MicroRNA-140 可抑制胃癌细胞系 HGC-27 的细胞增殖,其调节机制可能是 miR140 对 SOX4 的抑制所导致的。

NURF 复合物作为一种关键的染色质重塑剂,可调节基因表达。目前有报道称[27] NURF 复合物可参与肝癌的发生。同年 Ding L [28]等发现 NURF 复合物以 circ-DONSON 依赖的方式富集在 SOX4 启动子上通过调节胃癌细胞增殖和凋亡进而参与胃癌的发生。异丙酚是一种常见的静脉麻醉剂,在恶性肿瘤中发挥抗肿瘤作用。Liu L [29]发现异丙酚抑制胃癌细胞增殖、促进细胞凋亡的效应可被 circPDSS1 所逆转。circPDSS1 靶点的 miR-1324 可通过靶向异丙酚处理的细胞中的 SOX4 发挥抗癌作用。表明异丙酚处理的细胞中的 SOX4 可协同过表达 miR-1324 从而抑制细胞增殖和并促进细胞凋亡。经过笔者阅读相关文献发现 SOX4 主要接受其他细胞因子调控进而影响胃癌细胞的增殖及凋亡。

4. 侵袭与迁移

细胞侵袭及迁移也是胃癌进展的重要分子机制基础。相关研究发现沉默的 LINC005117 [14]和 LncRNA PTPNA-AS1 [20]可抑制了胃癌细胞的迁移,然而这种效应可以被 pcDNA3.1-SOX4 的共转染所逆转。且 LncRNA PTPNA-AS1 [20]缺失可抑制胃癌细胞的侵袭能力,过表达 SOX4 过度表达可恢复这种效应。表明 SOX4 可影响胃癌细胞的侵袭和迁移。一些研究表明:SOX4 作为 lncRNA BG981369 [22]和 miR-381 [23]的直接靶点从而抑制胃癌细胞侵袭及迁移。此外,研究还发现长链非编码 RNA TUG1 (lncRNA TUG1)是胃癌中 miR-381 表达的直接负调节因子。以上表明:lncRNA TUG1 可以通过下调 miR-381 的表达抑制 SOX4 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭。另外一些研究表明 SOX4 可作为 miR-211 [24]和 miR4435-2HG [15]的靶点,分别通过抑制 SOX4 从而抑制胃癌细胞的侵袭和迁移。

2019 年 Ding L [28]等发现 SOX4 可被 circ-DONSON 通过 NURF 复合物依赖性激活从而调节胃癌细胞迁移和侵袭。又一项研究[30]发现 lncRNAs TMPO-AS1 可促进胃癌细胞的迁移和侵袭,其可通过 miR-140-5p 充当竞争性内源性 RNA (ceRNA)在胃癌中,然而 miR-140-5p 可逆转 TMPO-AS1 对胃癌细胞的这种生物学作用,及 miR-140-5p 可直接靶向 SOX4。以上表明:lncRNAs TMPO-AS1 在胃癌中可通过靶向 miR-1405p 和诱导 SOX4 介导的 EMT 促进细胞迁移和侵袭。异丙酚处理的细胞中的 SOX4 也被发现[29]可协同过表达 miR-1324 从而抑制细胞迁移和并侵袭。综上所述,SOX4 在胃癌细胞侵袭和迁移中发挥着重大作用。

5. SOX4 的表观遗传调控

肿瘤的发生、进展以及转移都是遗传和表观遗传变化的重要因素。且遗传与表观遗传更是相辅相成的相互作用[30]。Shen R 等[31]发现在子宫内膜癌中,miR-129-2 的表观遗传抑制了 SOX4 的过度表达。随后确定 SOX4 可作为 miR-129-2 的靶点在胃癌中,且发现过表达 SOX4 与胃癌中 miR-129-2 的表观遗传沉默呈负相关,然而 miR-129-2 的外源性表达下调了 SOX4 的表达。通过 Western 分析证实使用 siRNA 转染的 SOX4 和阴性对照组对比具有更高水平的凋亡且 miR-129-2 的外源性表达诱导 SGC7901 细胞凋亡。表明 miR-129-2 的表观遗传抑制导致 SOX4 在胃癌中过表达,从而促进胃癌细胞凋亡。

6. 其他

多项关于 SOX4 对胃癌患者生存情况的研究表明: SOX4 高表达患者预后较低表达患者不佳。Chen Y [32]等通过 Kaplan-Meier 绘图仪数据库发现 SOX4 低表达患者存在更长的总生存期(OS)。Fang CL [17]等发现与 SOX4 低表达的患者相比, SOX4 高表达的患者无病生存率显著降低, 差异有统计学意义。一项关于胃癌化疗敏感性的研究报告[33]表明: SOX4 可作为胃癌患者的预后保护因素。

综上所述, SOX4 高表达患者在总生存期、无病生存率生存指标上均不佳, 提示 SOX4 在临床上有望成为胃癌独立的预后因素。

7. 总结

胃癌作为一种常见的恶性肿瘤, 其具有强大的侵袭转移能力以及易发生早期转移。目前, 早期胃癌的治疗以手术治疗为主。进展期胃癌及晚期胃癌患者则施行姑息性手术并辅以化疗或放疗。虽然这些治疗的方法可以使患者获得一些生存优势, 但由于易耐药性和显著毒性, 导致肿瘤的复发及转移, 从而导致患者死亡。近些年来随着靶向治疗在恶性肿瘤中的不断深入研究, 为越来越多的患者带来了明显的生存获益, 然而目前在胃癌中靶向治疗的结果不太理想。因此, 需要我们去更好地了解胃癌分子机制研究。

Table 2. The role of SOX4 in tumors

表 2. SOX4 在肿瘤的作用

Publish Research	Tumor Type	SOX4 Expression	Function	Mechanism
Tsai CN [36]	Liver Neoplasms	Up	Oncogene	Activation of CXCL12 in hepatocellular carcinoma cells
Guangchi Xu [7]	Prostatic Neoplasms	Up	Oncogene	-
Xiaodong Xu [10]	Pancreatic Neoplasms	Up	Oncogene	-
Jing Zhang [8]	Breast Neoplasms	Up	Oncogene	By binding to the promoter of the CXCR7 gene and activating
Moran JD [37]	Urinary Bladder Neoplasms	Up	Oncogene	By inhibiting WNT5a
Wang B [38]	Colorectal Neoplasms	Up	Oncogene	-
Cheng Q [39]	Melanoma	Up	Oncogene	By down-regulating the NF- κ B signaling pathway
Sun R [40]	Uterine Cervical Neoplasms	Up	Oncogene	-

SOX4 作为 SOX 家族的成员之一, 可参与 T 细胞分化、胸腺细胞、神经系统和胚胎心血管系统的发育[34] [35]。近年来, 对于 SOX4 的研究方兴未艾。得益于基因测序等技术的快速发展, 大量研究表明 SOX4 是一种潜在的癌基因, 通过参与细胞增殖、迁移、侵袭以及诱导凋亡, 在恶性肿瘤的发生及发展中发挥着重要作用。Wang B [6]等发现 miR-489 可通过抑制 SOX4 从而抑制肝癌细胞增殖并促进凋亡。Xu G [7]等发现 miRNA-214-5 可以通过特异性靶向 SOX4 并抑制该途径下游生长因子的表达来抑制前列腺癌细胞的增殖。另一项研究[10]表明 miR-30d 通过靶向 SOX4/PI3K-AKT 信号通路抑制胰腺癌细胞生长和转移。此外, SOX4 在乳腺癌、结肠癌、膀胱癌、黑色素瘤等实体肿瘤也密切相关(见表 2)。当前研究表明, SOX4 在胃癌的肿瘤组织及胃癌细胞中过表。然而临床病理生理学特征相关研究存在一定的争议,

仍需进一步研究。SOX4 作为 TGF- β 信号通路的下游靶基因, 可通过上调 EMT 转录因子和干性转录因子促进了胃癌细胞发生 EMT 及干性获取。以及 Wnt 通路和 TGF- β 信号通路的激活也能够促进胃癌细胞的 EMT 和干性效应。此外, 当前已经发表的研究表明 SOX4 可参与其他因子调控从而影响胃癌的发展。例如 Wang CY [24] 等研究发现表达 miR-211 可以通过下调 SOX4 从而抑制胃癌细胞的增殖。

综上, 本文结合最新的研究进展, 综述并总结了在胃癌中, SOX4 在胃癌细胞中增殖、凋亡、侵袭及迁移的相关机制, 证实了 SOX4 在胃癌中的作用。展望未来, 未来仍需要更加深入的研究以继续阐明 SOX4 在胃癌中的具体作用机制。

基金项目

1) 甘肃省青年科技基金计划, 编号: 22JR5RA708; 2) 甘肃省人民医院 - 院内科研青年项目, 编号: 20GSSY4-12。

参考文献

- [1] Diamantis, A., Samara, A.A., Baloyiannis, I., *et al.* (2021) Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) and Synchronous Intra-Abdominal Liposarcoma: A Report of Two Rare Cases and Literature Review. *International Journal of Surgical Oncology*, **2021**, Article ID: 2626635. <https://doi.org/10.1155/2021/2626635>
- [2] Etemadi, A., Safiri, S., Sepanlou, S.G., *et al.* (2020) The Global, Regional, and National Burden of Stomach Cancer in 195 Countries, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 42-54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0)
- [3] Kole, C., Charalampakis, N., Tsakatikas, S., *et al.* (2021) Immunotherapy for Gastric Cancer: A 2021 Update. *Immunotherapy*, **14**, 41-64. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0103>
- [4] Chen, J., Ju, H.L., Yuan, X.Y., Wang, T.J. and Lai, B.Q. (2016) SOX4 Is a Potential Prognostic Factor in Human Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Oncology*, **18**, 65-72. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1337-4>
- [5] 冀建波. 148 份胃癌组织中 SOX4 和 EZH2 的表达及临床意义[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(12): 1975-1977.
- [6] Xu, G., Meng, Y., Wang, L., *et al.* (2021) MiRNA-214-5p Inhibits Prostate Cancer Cell Proliferation by Targeting SOX4. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 338. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02449-2>
- [7] Zhang, J., Xiao, C., Feng, Z., *et al.* (2020) SOX4 Promotes the Growth and Metastasis of Breast Cancer. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 468. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01568-2>
- [8] Chen, Z., Zhong, T., Zhong, J., *et al.* (2021) MicroRNA-129 Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation, Invasion and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Targeting SOX4. *Oncology Reports*, **45**, Article No. 61. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8012>
- [9] Xu, X., Zong, K., Wang, X., *et al.* (2021) MiR-30d Suppresses Proliferation and Invasiveness of Pancreatic Cancer by Targeting the SOX4/PI3K-AKT Axis and Predicts Poor Outcome. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 350. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03576-0>
- [10] Peng, X., Liu, G., Peng, H., *et al.* (2018) Corrigendum to "SOX4 Contributions to TGF- β -Induced Endothelial-Mesenchymal Transition and Stem Cell Characteristics of Gastric Cancer Cells" [Genes & Diseases 5 (2018) 49-61]. *Genes & Diseases*, **8**, 946-948. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.03.001>
- [11] Ikushima, H., Todo, T., Ino, Y., *et al.* (2011) Glioma-Initiating Cells Retain Their Tumorigenicity through Integration of the Sox Axis and Oct4 Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 41434-41441. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.300863>
- [12] Vervoort, S.J., Lourenco, A.R., Van Boxtel, R. and Coffey, P.J. (2013) SOX4 Mediates TGF- β -Induced Expression of Mesenchymal Markers during Mammary Cell Epithelial to Mesenchymal Transition. *PLOS ONE*, **8**, e53238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053238>
- [13] Wang, Q., Mao, X., Luo, F. and Wang, J. (2021) LINC00511 Promotes Gastric Cancer Progression by Regulating SOX4 and Epigenetically Repressing PTEN to Activate PI3K/AKT Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 9112-9127. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16656>
- [14] Gao, L.F., Li, W., Liu, Y.G., *et al.* (2021) Inhibition of MIR4435-2HG on Invasion, Migration, and EMT of Gastric Carcinoma Cells by Mediating MiR-138-5p/Sox4 Axis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 661288. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.661288>

- [15] 张健锋, 胡学群, 丁伟峰, 等. CDX2 和 SOX4 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 南通大学学报(医学版), 2019, 39(2): 85-88.
- [16] Fang, C.L., Hseu, Y.C., Lin, Y.F., *et al.* (2012) Clinical and Prognostic Association of Transcription Factor SOX4 in Gastric Cancer. *PLOS ONE*, **7**, e52804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052804>
- [17] Yuan, X., Wang, S., Liu, M., *et al.* (2017) Histological and Pathological Assessment of miR-204 and SOX4 Levels in Gastric Cancer Patients. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 6894675. <https://doi.org/10.1155/2017/6894675>
- [18] Xia, G., Wang, A. and Li, L. (2022) Hsa_Circ_0000218/Hsa-miR-139-3p/SOX4 Regulatory Feedback Circuit Influences the Proliferation and Apoptosis of Gastric Cancer Cells. *Cytotechnology*, **74**, 89-98. <https://doi.org/10.1007/s10616-021-00509-9>
- [19] Liu, L., Dai, A., Zhang, Z., *et al.* (2021) LncRNA P1TPNA-AS1 Promotes Gastric Cancer by Increasing SOX4 Expression via Inhibition of miR-92a-3p. *Aging*, **13**, 21191-21201. <https://doi.org/10.18632/aging.203403>
- [20] Zhang, J., Zhang, K. and Hou, Y. (2020) Long Non-Coding RNA NNT-AS1 Knockdown Represses the Progression of Gastric Cancer via Modulating the miR-142-5p/SOX4/Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 687-696. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11158>
- [21] Dong, X., Chen, R., Lin, H., Lin, T. and Pan, S. (2018) LncRNA BG981369 Inhibits Cell Proliferation, Migration, and Invasion, and Promotes Cell Apoptosis by SRY-Related High-Mobility Group Box 4 (SOX4) Signaling Pathway in Human Gastric Cancer. *Medical Science Monitor*, **24**, 718-726. <https://doi.org/10.12659/MSM.905965>
- [22] Pang, L., Li, B., Zheng, B., Niu, L. and Ge, L. (2017) MiR-138 Inhibits Gastric Cancer Growth by Suppressing SOX4. *Oncology Reports*, **38**, 1295-1302. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5745>
- [23] Wang, C.Y., Hua, L., Sun, J., *et al.* (2015) MiR-211 Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Down-Regulating SOX4. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 14013-14020.
- [24] Shao, J.P., Su, F., Zhang, S.P., *et al.* (2020) MiR-212 as Potential Biomarker Suppresses the Proliferation of Gastric Cancer via Targeting SOX4. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23511. <https://doi.org/10.1002/jcla.23511>
- [25] Zou, J. and Xu, Y. (2016) MicroRNA-140 Inhibits Cell Proliferation in Gastric Cancer Cell Line HGC-27 by Suppressing SOX4. *Medical Science Monitor*, **22**, 2243-2252. <https://doi.org/10.12659/MSM.896633>
- [26] Zhao, X., Zheng, F., Li, Y., *et al.* (2019) BPTF Promotes Hepatocellular Carcinoma Growth by Modulating hTERT Signaling and Cancer Stem Cell Traits. *Redox Biology*, **20**, 427-441. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.018>
- [27] Ding, L., Zhao, Y., Dang, S., *et al.* (2019) Circular RNA Circ-DONSON Facilitates Gastric Cancer Growth and Invasion via NURF Complex Dependent Activation of Transcription Factor SOX4. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1006-2>
- [28] Liu, L., Dong, T. and Sheng, J. (2021) Propofol Suppresses Gastric Cancer Progression by Regulating circPDSS1/miR-1324/SOX4 Axis. *Cancer Management and Research*, **13**, 6031-6043. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S312989>
- [29] Sun, Y. and Han, C. (2020) Long Non-Coding RNA TMPO-AS1 Promotes Cell Migration and Invasion by Sponging miR-140-5p and Inducing SOX4-Mediated EMT in Gastric Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 1261-1268. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S235898>
- [30] 马萌. 表观遗传定义的肿瘤微环境及其中医证本质[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2987-2994.
- [31] Shen, R., Pan, S., Qi, S., Lin, S. and Cheng, S. (2010) Epigenetic Repression of microRNA-129-2 Leads to Overexpression of SOX4 in Gastric Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **394**, 1047-1052. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.03.121>
- [32] Chen, Y., Gong, W., Dai, W., *et al.* (2020) MiR-596 down Regulates SOX4 Expression and Is a Potential Novel Biomarker for Gastric Cancer. *Translational Cancer Research*, **9**, 1294-1302. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.02.02>
- [33] Weng, J., Wu, A. and Ying, J. (2022) Chemosensitivity of Gastric Cancer: Analysis of Key Pathogenic Transcription Factors. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 977-984. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-274>
- [34] Schilham, M.W., Oosterwegel, M.A., Moerer, P., *et al.* (1996) Defects in Cardiac Outflow Tract Formation and Pro-B-Lymphocyte Expansion in Mice Lacking Sox-4. *Nature*, **380**, 711-714. <https://doi.org/10.1038/380711a0>
- [35] Cheung, M., Abu-Elmagd, M., Clevers, H. and Scotting, P.J. (2000) Roles of Sox4 in Central Nervous System Development. *Molecular Brain Research*, **79**, 180-190. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(00\)00109-1](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(00)00109-1)
- [36] Tsai, C.N., Yu, S.C., Lee, C.W., *et al.* (2020) SOX4 Activates CXCL12 in Hepatocellular Carcinoma Cells to Modulate Endothelial Cell Migration and Angiogenesis *In Vivo*. *Oncogene*, **39**, 4695-4710. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1319-z>
- [37] Moran, J.D., Kim, H.H., Li, Z. and Moreno, C.S. (2019) SOX4 Regulates Invasion of Bladder Cancer Cells via Repression of WNT5a. *International Journal of Oncology*, **55**, 359-370. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4832>

- [38] Wang, B., Li, Y., Tan, F. and Xiao, Z. (2016) Increased Expression of SOX4 Is Associated with Colorectal Cancer Progression. *Tumor Biology*, **37**, 9131-9137. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4756-5>
- [39] Cheng, Q., Du, J., Xie, L., *et al.* (2018) Inhibition of SOX4 Induces Melanoma Cell Apoptosis via Downregulation of NF- κ B p65 Signaling. *Oncology Reports*, **40**, 369-376. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6443>
- [40] Sun, R., Jiang, B., Qi, H., *et al.* (2015) SOX4 Contributes to the Progression of Cervical Cancer and the Resistance to the Chemotherapeutic Drug through ABCG2. *Cell Death & Disease*, **6**, e1990. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.290>