

## SOX2/CDX2/HNF4 $\alpha$ 在食管癌中的研究进展

孙妮娜<sup>1</sup>, 石森<sup>1</sup>, 刘彩芳<sup>1</sup>, 陆文全<sup>3</sup>, 韩川<sup>2,4</sup>, 张剑<sup>2</sup>, 袁挺<sup>2,5</sup>, 倪旻<sup>2,6</sup>, 陈升<sup>2,7</sup>, 时永全<sup>1,2\*</sup>

(1. 西安医学院, 陕西 西安; 2. 空军军医大学西京消化病医院肿瘤生物学国家重点实验室, 陕西 西安; 3. 郑州大学第一附属医院消化内科, 河南 郑州; 4. 火箭军峨眉疗养院消化内科, 四川 峨眉; 5. 中国人民解放军 150 医院消化内科, 河南 洛阳; 6. 中国人民解放军西部战区总医院消化内科, 四川 成都; 7. 中国人民解放军战略支援部队 61068 部队消化内科, 陕西 西安)

**摘要:** 性别决定区 Y 框蛋白 2 (SRY related HMG box-2, SOX2) 基因是基本的干细胞基因之一, 其编码的 SOX2 蛋白也是维持胚胎干细胞及多种组织干细胞自我更新及增殖能力的重要转录因子。尾型同源转录因子 2 (caudal type homeobox transcription factor-2, CDX2) 是一种肠特异性转录因子, 在调节肠道基因表达与肠道发育及对肠道上皮细胞分化、增殖方面具有重要作用。近年来有研究结果显示, SOX2、CDX2 在 Barrett 食管及部分食管癌中存在异常表达, 参与食管癌细胞的不同生物学行为。肝细胞核因子 (hepatocyte nuclear factor, HNF)4 $\alpha$  属于细胞核受体超家族成员, 有文献报道, HNF4 $\alpha$  过表达在成人食管上皮细胞模型中诱导肠柱状上皮表达, 提示 HNF4 $\alpha$  是一种可能在食管上皮细胞中产生柱状化生的关键基因。因此, 本文就 SOX2、CDX2 及 HNF4 $\alpha$  与食管癌的研究进展给予综述。

**关键词:** SOX2; CDX2; HNF4 $\alpha$ ; Barrett 食管; 食管肿瘤

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.16.054

**本文引用格式:** 孙妮娜, 石森, 刘彩芳, 等. SOX2/CDX2/HNF4 $\alpha$  在食管癌中的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 109-110.

### Research Progress of SOX2/CDX2/HNF4 $\alpha$ in Esophageal Cancer

SUN Ni-na<sup>1</sup>, SHI Miao<sup>1</sup>, LIU Cai-fang<sup>1</sup>, LU Wen-quan<sup>3</sup>, HAN Chuan<sup>2,4</sup>, ZHANG Jian<sup>2</sup>,  
YUAN Ting<sup>2,5</sup>, NI Zhen<sup>2,6</sup>, CHEN Sheng<sup>2,7</sup>, SHI Yong-quan<sup>1,2\*</sup>

(1. Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi; 2. State Key Laboratory of Cancer Biology & Xijing Hospital of Digestive Diseases, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi; 3. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou Henan; 4. Department of Gastroenterology, Rocket Army Emei Sanatorium, Emei Sichuan; 5. Department of Gastroenterology, The 150 Hospital of the People's Liberation Army, Luoyang Henan; 6. Department of Gastroenterology, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu Sichuan; 7. Department of Gastroenterology, Troop No.61068, Xi'an Shaanxi)

**ABSTRACT:** The SOX2 gene is one of the basic stem cell genes, and its encoded SOX2 protein is also an important transcription factor for maintaining the self-renewal and proliferation of embryonic stem cells and various tissue stem cells. CDX 2 is an intestinal specific transcription factor that plays an important role in regulating intestinal gene expression and intestinal development and differentiation and proliferation of intestinal epithelial cells. In recent years, studies have shown that SOX2 and CDX2 are abnormally expressed in Barrett's esophagus and partial esophageal cancer, and participate in different biological behaviors of esophageal cancer cells. HNF4 $\alpha$  belongs to the nuclear receptor superfamily. It has been reported in the literature that HNF4 $\alpha$  overexpression induces intestinal columnar epithelial expression in the adult esophageal epithelial cell model, suggesting that HNF4 $\alpha$  is a key gene that may produce columnar metaplasia in esophageal epithelial cells. Therefore, this article reviews the research progress of SOX2, CDX2 and HNF4 $\alpha$  and esophageal cancer.

**KEY WORDS:** SOX2; CDX2; HNF4 $\alpha$ ; Barrett's esophagus; Esophageal cancer

## 0 引言

在中国, 食管癌发病率位居恶性肿瘤第 6 位, 死亡率在恶性肿瘤中位居第 4 位, 是危害我国的主要恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。Barrett 食管是食管腺癌最重要的危险因素, 也是食管腺癌的癌前病变。食管腺癌的发病率在过去 30 年中显著增高, 尽管上消化道内镜和超声内镜技术改善了食管癌患者术前分期, 但大多数食管腺癌仍被发现于较晚时期, 其总体 5 年存活率仅为 10%~20%<sup>[2]</sup>。SOX2 为胃特异性转录因子, CDX2 为肠特异性转录因子。有文献报道, SOX2 和 CDX2 在 Barrett 食管及食管癌中均存在异常表达, 可能参与了食管癌的发生发展过程。HNF4 $\alpha$  为肝细胞核因子, 与人消化道尤其是食管和胃的早期发育分化相关。在成人食管上皮细胞中上调 HNF4 $\alpha$  后, 可以诱导肠柱状上皮的发生。3 个转录因子均与食管癌的发生过程有一定相关性, 因此, 本文就此作一综述。

## 1 SOX2 与食管癌

SOX 基因是一类能够调控早期胚胎发育、神经分化、性别导向、细胞生长等重要生命事件的基因家族, 编码了一组进化上非常保守、结构上与 SRY 高度相关的转录因子。其中, SOX2 是 Y 染色体上的 SRY 家族基因成员之一, 属于 B1 亚组, 定位于染色体 3q 26.3-27 上, 包含 1 个外显子, 编码表达 317 个氨基酸残基构成的蛋白。在发育过程中, SOX2 主要参与了胚胎期胃肠道发育分化, 主要与食管和胃的形成有关<sup>[3]</sup>。研究显示 SOX2 与食管癌的发生密切相关, 在食管癌中呈高表达, 扮演着促进肿瘤发生发展的角色<sup>[4,5]</sup>。有文献报道 SOX2 可以通过促进食管鳞状细胞的上皮-间质转化<sup>[6]</sup>、诱导 ESCC 的肿瘤生长<sup>[7]</sup>, 参与食管鳞状细胞癌的进展和

侵袭<sup>[8]</sup>。

陈清江等<sup>[9]</sup>应用原位杂交和免疫组织化学法分别检测 35 例正常食管黏膜组织及 84 例食管鳞癌组织中 SOX2 蛋白的表达, 认为食管鳞癌组织中 SOX2 蛋白的表达与癌组织的分化程度、浸润深度、临床 TNM 分期及有无淋巴结转移均密切相关。陈伟妍等<sup>[10]</sup>和 Maehara 等<sup>[11]</sup>研究认为浸润深度达肌层或外膜层的食管鳞癌患者中 SOX2 的表达高于浸润深度达黏膜下层或浅肌层的患者。另外, 临床分期越高的患者, SOX2 的表达也就越高。张晖等<sup>[12]</sup>采用免疫组织化学 SP 法检测 77 例手术后经病理学证实为食管鳞癌的手术标本和 40 例癌旁组织标本, 认为 SOX2 蛋白在食管癌组织中高表达, 并且与患者的淋巴结转移相关, 在淋巴结转移食管癌患者中呈高表达, 这与张利云<sup>[13]</sup>和 Maehara 等<sup>[11]</sup>的研究结果一致; 但 Chuang 等<sup>[14]</sup>通过免疫组化检测了 75 例手术切除的食管鳞癌中 SOX2 的表达, 认为高 SOX2 表达与无临床淋巴结转移显著相关。在分化程度方面, 解智慧<sup>[15]</sup>采用免疫组织化学的方法检测 SOX2 在 79 例食管鳞癌组织中的表达情况, 认为 SOX2 的表达水平与食管鳞癌的分化程度负相关, 在低分化患者中呈高表达, 共有 3 篇文献支持这种观点<sup>[11-13]</sup>; 但 Maehara 等<sup>[11]</sup>应用免疫组织化学法检测 113 例食管鳞癌患者中 SOX2 蛋白的表达, 认为与 SOX2 阳性病例相比, SOX2 阴性的癌组织组织学分化较差、临床分期较高。Ten 等<sup>[16]</sup>应用免疫组织化学方法对经治疗性食管腺癌切除的病例标本进行 SOX2 研究, 认为 SOX2 在食管鳞癌组织中的表达与患者的年龄、性别、肿瘤的分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期等病理参数无显著性差异。

关于 SOX2 的表达与食管癌患者预后的关系, 目前的研究结论不一致, 存在一定的争议。解智慧等<sup>[15]</sup>对 153 例食管鳞癌患者进行了最短为 10 年的随访, 分析显示 SOX2 的表达与患者的总生存期负相关, 即 SOX2 高表达的食管癌患者, 其生存期则明显短于低表达者, 并且经多变量分析显示 SOX2 的表达是影响预后的一个独立因素, 这与陈伟妍等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。Maehara 等<sup>[11]</sup>

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81470805, 81873554)。

**作者简介:** 孙妮娜 (1993-), 女, 陕西西安人, 硕士研究生在读, 主要从事消化系统肿瘤的生物行为及早癌防治研究。

**通讯作者:** \* 时永全 (1973-), 男, 河南上蔡人, 主任医师, 博士生导师, 教授, 主要从事消化系统肿瘤的生物行为及早癌防治研究。

研究认为 SOX2 的阴性表达似乎是一个独立的不良预后因素。Chuang 等<sup>[14]</sup> 研究认为对于食管鳞癌患者, SOX2 的表达与患者生存率无关。

## 2 CDX2 与食管癌

同源框基因及其蛋白是控制生物发育和细胞分化的重要物质,广泛存在于生物体内,其中尾型同源框基因主要控制生物体从口腔到肛门身体纵轴的生长和分化, CDX2 基因是其中重要一员,该基因全长 22~23kb,位于染色体 13q 12~13 区,由 3 个外显子和 2 个内含子构成,其编码的 CDX2 蛋白包含 311 个氨基酸,通过螺旋+环+螺旋的方式结合于 DNA 的相应区域,以转录因子的方式调节 DNA 的表达。将小鼠的 CDX2 基因剔除后,其消化道呈畸形发育且内胚层细胞无法发育成小肠或结肠上皮,并出现多发的息肉样病变及大量的鳞状化生,此类息肉样病变被覆不表达 CDX2 的立方状黏膜上皮或鳞状上皮。另外,在体外细胞系的研究中可以检测到明显的肠上皮细胞分化现象,因此 CDX2 是反映肠上皮分化的良好指标<sup>[17]</sup>。在人体正常上皮细胞中, CDX2 可表达于内胚层来源的肠道上皮及胰腺导管和腺泡上皮,但在食管和正常胃黏膜上皮中不表达。除消化系统外,其他各系统正常上皮内未检测到 CDX2。目前关于 CDX2 在 Barrett 食管的食管腺癌的发生机制关系方面的深入研究正在进行中。有文献报道<sup>[18]</sup>,用携带人 CDX2 的表达载体转染食管腺癌细胞系 SEG-1, 结果发现 CDX2 单独作用使 SEG-1 出现类腺样生长排列、生长率下降、分裂指数降低、致瘤性减弱,提示 CDX2 能促进食管腺癌细胞 SEG-1 分化,减低其恶性。

王再兴等<sup>[19]</sup> 选取 RE 25 例、BE 60 例(胃底型 22 例,贲门型 20 例,肠化型 18 例)作为研究对象,以正常食管和正常贲门黏膜作为正常对照,采用免疫组化 EliVision 法检测 CDX2 在各组黏膜组织中的表达情况,结果表明 CDX2 在 RE、胃底型 BE、贲门型 BE、特殊肠化型 BE 各组中的阳性表达率分别为 20.0% (5/25)、31.8%(7/22)、35.0%(7/20)、100.0%(18/18); CDX2 在肠化型 BE 中表达率较其它各组显著升高,而在 RE、胃底型 BE、贲门型 BE 3 组间的阳性表达率差异无统计学意义,表明 CDX2 在 Barrett 食管(肠上皮化生)中可能起到重要作用,是肠化生的重要特征之一。杨建杰等<sup>[2]</sup> 选取活检确诊糜烂性食管炎、Barrett 食管及食管腺癌组,每组患者 30 例,利用免疫组织化学的方法检测各组 CDX2 表达水平的变化,结果表明, CDX2 在糜烂性食管炎黏膜组织呈弱阳性表达;而在 Barrett 食管黏膜上皮细胞质内 CDX2 呈阳性表达,食管腺癌中 CDX2 呈强阳性表达,3 组间 CDX2 表达差异有统计学意义。许良璧等<sup>[20]</sup> 采用免疫组化 EliVision 两步法检测 CDX2 和 SOX2 在 35 例贲门组、23 例胃底组、14 例肠化组、10 例糜烂性食管炎组、7 例食管腺癌(EAC)组、10 例正常食管下段黏膜中的表达情况,结果显示, CDX2 正常食道黏膜中无表达,在 Barrett 食管中阳性率和表达强度明显增高,在食管腺癌中,阳性率和表达强度均显著低于 Barrett 食管,在反流性食管炎 CDX2 也呈阳性表达,但与 Barrett 食管和食管腺癌 CDX2 主要表达的细胞部位有所不同; SOX2 在 Barrett 食管三组中的阳性率均为 100%,显著高于 EAC 组(28.6%); SOX2 和 CDX2 的表达在肠化型 Barrett 食管中呈负相关,在贲门组、胃底组、EAC 组中无明显相关。

## 3 HNF4 $\alpha$ 与食管癌

肝富集转录因子(LETFS)是一类主要存在于肝脏并且可以调控肝特异基因表达的转录因子, HNF4 $\alpha$  属于其中之一,主要在肝脏、胰腺、胃肠消化道细胞中表达,在分化成熟的肝细胞中表达<sup>[21]</sup>。在不同组织、不同细胞分化程度的组织或细胞的不同发育阶段,根据其选择性启动子 P1 和 P2 的调控,分为 9 种不同的 HNF4 $\alpha$ <sup>[22]</sup>。

Colley 等<sup>[23]</sup> 发现 HNF4 $\alpha$  蛋白在 Barrett 食管化生中与 CDX2 的表达模式相同,通过 CDX2 和 HNF4 $\alpha$  的过表达观察成人食管上皮细胞模型中诱导肠柱状表型的情况。CDX2 没有诱导肠基因的柱状表型产生,但 HNF4 $\alpha$  过表达可以在成人食管上皮细胞模型中诱导肠柱状表型的发生,表明 HNF4 $\alpha$  的诱导可能是 Barrett 化生形成的关键的关键的早期步骤,并且与来自食管上皮的 Barrett 化生的起源一致。这与 Green 等<sup>[24]</sup> 的观点一致,同时 Green 等还发现 HNF4 $\alpha$  在正常食管鳞状上皮细胞和 Barrett 化生都可观察到阳性染色。HNF4 $\alpha$  1-4 亚型,在正常组织呈阴性,在 Barrett 化生中核染色阳性。而 P2-HNF4 $\alpha$  在正常食管和 BM 组织中均可检测到。

## 4 小结

综上所述, SOX2、CDX2、HNF4 $\alpha$  的异常表达对于诊断及判断食管癌的发展及预后具有重要意义。这三种蛋白在食管癌中表达的机制有待进一步研究,这可能会为阐明食管癌及癌前病变的发病机制提供更好的思路。

## 参考文献

- Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):1-12.
- 杨建杰, 张玉林. COX2、CDX2 在糜烂性食管炎、Barrett 食管及食管腺癌中的表达及意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(11): 1621-1623.
- Kelberman D, Rizzotti K, Avilion A, et al. Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans[J]. J Clin Invest, 2006, 116(9):2442-2455.
- Gen Y, Yasui K, Zen Y, et al. SOX2 identified as a target gene for the amplification at 3q26 that is frequently detected in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 202(2): 82-93.
- Boumahdi S, Driessens G, Lapouge G, et al. SOX2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma[J]. Nature, 2014, 511(7508): 246-250.
- Gao H, Teng C, Huang W, et al. SOX2 Promotes the Epithelial to Mesenchymal Transition of Esophageal Squamous Cells by Modulating Slug Expression through the Activation of STAT3/HIF- $\alpha$  Signaling[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 21643-21657.
- Gen Y, Yasui K, Nishikawa T, et al. SOX2 promotes tumor growth of esophageal squamous cell carcinoma through the AKT/mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway[J]. Cancer Sci, 2013, 104(7): 810-816.
- Forghanifard M.M, Ardalan Khales S, Javdani-Mallak A, et al. Stemness state regulators SALL4 and SOX2 are involved in progression and invasiveness of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Med Oncol, 2014, 31(4): 922.
- 陈清江, 张明治. SOX2 在食管鳞癌组织中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(16): 1698-1703.
- 陈伟妍, 李桂艳, 辛春, 等. 食管癌组织中 MTA1、SOX2 的表达及与预后的关系研究[J]. 中国现代手术学杂志, 2017, 21(4): 251-256.
- Machara R, Fujikura K, Takeuchi K, et al. SOX2-silenced squamous cell carcinoma: a highly malignant form of esophageal cancer with SOX2 promoter hypermethylation[J]. Mod Pathol, 2018, 31(1): 83-92.
- 张晖, 周顺军, 胡文聪. 干细胞转录因子 OCT4、SOX2 在食管鳞癌中的表达及与预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(13): 58-62.
- 张利云. 转录因子 SOX2、Ocr4 在食管癌中的表达及其相互关系[J]. 延安大学, 2012:39.
- Chuang WY, Chang YS, Chao YK, et al. High sex determining region Y-box 2 (SOX2) expression correlates with absence of nodal metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9248-9255.
- 解智慧. 干细胞转录调控因子 SOX2 在食管鳞癌中的表达与临床预后的关系[J]. 郑州大学, 2013:65.
- Ten KF, van Olphen SH, Bruno MJ, et al. Loss of SRY-box2 (SOX2) expression and its impact on survival of patients with oesophageal adenocarcinoma[J]. Br J Surg, 2017, 104(10): 1327-1337.
- Lynch JP, Silberg DG. To differentiate or proliferate? The interaction between PI3K/PTEEN and Cdx2[J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1395-1397.
- 马丽萍, 李娜, 潘秀英, 等. 同源型盒基因 CDX1 和 CDX2 使食管腺癌细胞恶性降低[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(12): 1319-1323.
- 王再兴, 薛麟, 王岩, 等. CDX2、Hep 在 Barrett 食管中的表达及其临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(1): 29-31.
- 许良璧, 项一宁, 杨浩羿, 等. 糜烂性食管炎、Barrett 食管及食管腺癌中 SOX2、CDX2 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(9): 1014-1018.
- Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors[J]. Science, 2004, 303(5662): 1378-1381.
- Tanaka T, Jiang S, Hotta H, et al. Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  in the pathogenesis of human cancer[J]. J Pathol, 2006, 208(5): 662-672.
- Colley BJ, Burke ZD, Griffiths LP, et al. Hnf4 $\alpha$  is a key gene that can generate columnar metaplasia in oesophageal epithelium[J]. Differentiation, 2017, 93: 39-49.
- Green NH, Nicholls Z, Heath PR, et al. Pulsatile exposure to simulated reflux leads to changes in gene expression in a 3D model of oesophageal mucosa[J]. Int J Exp Pathol, 2014, 95(3): 216-228.