

引用本文:赵玉红,张磊,古彩喆,等.Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9和周期素依赖性激酶4在结直肠息肉、结直肠癌中的表达及意义[J].安徽医药,2023,27(6):1170-1174. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.025.



◇临床医学◇

## Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9和周期素依赖性激酶4在结直肠息肉、结直肠癌中的表达及意义

赵玉红<sup>1</sup>,张磊<sup>1</sup>,古彩喆<sup>1</sup>,张东姣<sup>1</sup>,杨卫振<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>中国人民解放军第八十二集团军医院消化内科,河北 保定 071000;

<sup>2</sup>保定市第一中心医院普外二科,河北 保定 071000

通信作者:张磊,男,副主任医师,研究方向为消化内镜诊治、消化道肿瘤的早期诊断和治疗、胃肠疾病等,Email:yeepi6@163.com

基金项目:保定市科技计划项目(18ZF181)

**摘要:** **目的** 探究Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9(SOX9)和周期素依赖性激酶4(CDK4)在结直肠息肉、结直肠癌中的表达及意义。**方法** 选取中国人民解放军第八十二集团军医院2015年1月至2017年6月收治的结直肠癌病人病理组织标本(结直肠癌组)94例及癌旁正常结直肠组织(正常结直肠组)39例,另取同时期结直肠息肉病人结直肠息肉组织(结直肠息肉组)51例。采用免疫组织化学SP染色法检测SOX9、CDK4的表达情况,分析SOX9、CDK4表达与结直肠癌病人临床病理参数之间的关系;对结直肠癌病人进行术后复查随访,分析结直肠癌病人生存情况。**结果** SOX9在正常结直肠组织、结直肠息肉组织和结直肠癌组织中的阳性表达率分别为10.26%(4/39)、27.45%(14/51)、76.59%(72/94),差异有统计学意义( $P<0.05$ );CDK4在正常结直肠组织、结直肠息肉组织和结直肠癌组织中的阳性表达率分别为7.69%(3/39)、21.57%(11/51)、54.84%(51/94),差异有统计学意义( $P<0.05$ );正常结直肠组织中SOX9、CDK4蛋白表达水平低于结直肠息肉组织、结直肠癌组织( $P<0.05$ ),结直肠息肉组织中SOX9、CDK4蛋白表达水平低于结直肠癌组织( $P<0.05$ )。结直肠癌病人病理组织SOX9、CDK4表达与肿瘤分化程度、临床分期、是否合并淋巴结转移有关( $P<0.05$ );结直肠癌组织SOX9与CDK4表达呈正相关( $r=0.58, P<0.001$ ),由TCGA数据库检索结直肠癌组织SOX9、CDK4基因表达相关性显示,二者之间亦呈正相关( $r=0.40, P<0.001$ );SOX9高表达、低表达病人术后3年累积生存率分别为44.6%、72.4%,两组比较Log-rank检验差异有统计学意义( $\chi^2=8.31, P=0.004$ );CDK4高表达、低表达病人术后3年累积生存率分别为25.6%、76.5%,两组比较Log-rank检验差异有统计学意义( $\chi^2=36.36, P<0.001$ )。**结论** SOX9和CDK4在结直肠癌组织、结直肠息肉组织、正常结直肠组织中的阳性表达率逐渐降低,与结直肠癌肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况及预后有关,可能参与结直肠癌的发生发展过程。

**关键词:** 结直肠肿瘤; Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9; 周期素依赖性激酶4; 基因表达; 细胞分化; 淋巴转移

### Expression and significance of SOX9 and CDK4 in colorectal polyps and colorectal cancer

ZHAO Yuhong<sup>1</sup>,ZHANG Lei<sup>1</sup>,GU Caizhe<sup>1</sup>,ZHANG Dongjiao<sup>1</sup>,YANG Weizhen<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, No.82 Military Hospital of PLA, Baoding, Hebei 071000, China;

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and significance of sex-determining region Y (SRY)-box 9 protein (SOX9) and cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) in colorectal polyps and colorectal cancer.**Methods** Ninety-four cases of pathological tissue specimens of colorectal cancer patients and 39 cases of adjacent normal colorectal tissue treated in The 82nd Group Military Hospital of the People's Liberation Army from January 2015 to June 2017 were selected, and another 51 cases of colorectal polyps were taken from patients with colorectal polyps at the same time. The expression of SOX9 and CDK4 was detected by immunohistochemical SP staining, the relationship between the expression of SOX9 and CDK4 and clinicopathological parameters was analyzed; the patients with colorectal cancer were followed up after operation to analyze the survival of patients with colorectal cancer.**Results** The positive expression rate of SOX9 in normal colorectal tissues, colorectal polyps and colorectal cancer was 10.26% (4/39), 27.45% (14/51) and 76.59% (72/94), respectively, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive expression rate of CDK4 in normal colorectal tissues, colorectal polyps and colorectal cancer was 7.69% (3/39), 21.57% (11/51) and 54.84% (51/94), respectively, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression levels of SOX9 and CDK4 protein in normal colorectal tissues were lower than those in colorectal polyps and colorectal cancer, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), and the expression levels of

SOX9 and CDK4 protein in colorectal polyps were lower than those in colorectal cancer, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression of SOX9 and CDK4 in colorectal cancer was correlated with tumor differentiation, clinical stage and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between SOX9 and CDK4 expression in colorectal cancer ( $r = 0.58, P < 0.001$ ), and there was a positive correlation between SOX9 and CDK4 gene expression in colorectal cancer retrieved from TCGA database ( $r = 0.40, P < 0.001$ ). The 3-year cumulative survival rates of patients with high and low SOX9 expression were 44.6 % and 72.4 %, respectively, and there was significant difference between the two groups in Log-rank test ( $\chi^2 = 8.31, P = 0.004$ ). The 3-year cumulative survival rates of patients with high and low CDK4 expression were 25.6 % and 76.5 %, respectively, and there was significant difference in Log-rank test between the two groups ( $\chi^2 = 36.36, P < 0.001$ ).

**Conclusion** The positive expression rates of SOX9 and CDK4 in colorectal cancer, colorectal polyps and normal colorectal tissues are gradually decreased, which are related to tumor differentiation, clinical stage, lymph node metastasis and prognosis of colorectal cancer, and may participate in the occurrence and development of colorectal cancer.

**Key words:** Colorectal neoplasms; Sex-determining region Y-box 9 protein; Cyclin-dependent kinase 4; Gene expression; Cell differentiation; Lymphatic metastasis

结直肠癌其发病率和病死率在消化系统恶性肿瘤中一直居高不下,严重危害病人健康<sup>[1]</sup>。大量研究发现,结直肠癌的发生、发展受多种基因、多个因子共同调节<sup>[2-4]</sup>,探讨结直肠癌生物标志物表达水平与病人临床病理参数之间的关系,有助于尽早诊断结直肠癌,并采取针对性治疗措施,改善预后。Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9(SOX9)是一种与人体早期胚胎发育有关的重要转录因子,越来越多的研究发现其异常表达与人类多种肿瘤如胃癌<sup>[5-6]</sup>、口腔鳞癌<sup>[7]</sup>等的发生发展及预后有关。通常认为,肿瘤的发生与癌基因的激活、抑癌因子抑制或失活有关,其最终均体现在细胞周期异常上。周期素依赖性激酶4(CDK4)是细胞周期调控机制的重要相关蛋白,被认为是治疗恶性肿瘤的一个重要靶点,且具有一定特异性<sup>[8-9]</sup>。研究发现,CDK4的激活依赖于细胞周期蛋白(cyclins),当细胞异常活化时,细胞周期失控,癌细胞出现失控性增长<sup>[10]</sup>。还有研究发现,SOX9可通过影响CDK4的表达参与肺腺癌的发展过程<sup>[11]</sup>。但关于SOX9、CDK4表达与结直肠癌的关系研究报道甚少,因此,本研究检测SOX9、CDK4在结直肠癌的表达情况,分析二者表达情况及与临床病理的关系,讨论其临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取中国人民解放军第八十二集团军医院2015年1月至2017年6月收治的结直肠癌病人病理组织标本(结直肠癌组)94例及癌旁正常结直肠组织(正常结直肠组)39例,另取同时期结直肠息肉病人结直肠息肉组织(结直肠息肉组)51例,所有组织标本均用4%中性甲醛固定,常规脱水,采用石蜡包埋。纳入标准:①均接受根治术治疗;②结直肠癌病人术前均未接受放、化疗;③临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并急、慢性感染性疾病;③合并免疫系统疾病病人。

94例结直肠癌中,男61例,女33例;年龄范围39~80岁,中位年龄64岁,<60岁41例,≥60岁53例;结肠癌46例,直肠癌48例;低分化癌32例,中、高分化癌62例;肿瘤分期I+II期39例,III+IV期55例;合并淋巴结转移52例,无淋巴结转移42例。结直肠息肉病人中,男32例,女19例;年龄范围40~78岁,中位年龄62岁。结直肠癌和结直肠息肉病人的性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病人或其近亲属知情同意并签署知情同意书,本研究经中国人民解放军第八十二集团军医院医学伦理委员会审核通过(批号14001251)。

**1.2 主要试剂和方法** 兔抗人多克隆抗体SOX9(美国R&D公司),一抗工作浓度为1:200;兔抗人抗体CDK4(北京百奥莱博科技有限公司),稀释浓度1:100。将组织以4 μm切片,充分烘烤后采用免疫组织化学SP染色法检测结直肠癌组织、结直肠息肉组织和正常结直肠组织SOX9、CDK4的表达。免疫组化Envision染色法按照试剂盒说明书步骤进行。利用磷酸缓冲盐溶液代替一抗作为阴性对照。

**1.3 结果判定** SOX9阳性表达主要定位于细胞核,CDK4阳性表达主要定位于细胞核和细胞质,以细胞染色强度和阳性表达百分比得分乘积进行判定。随机选取5个高倍镜视野进行评分:(1)按细胞染色强度评分:细胞不着色为0分,淡黄色为1分,黄色或黄棕色为2分,棕褐色为3分;(2)按阳性细胞所占百分比评分:阳性细胞<5%为0分,阳性细胞≥5%~25%为1分,阳性细胞≥25%~50%为2分,阳性细胞≥50%为3分。两项评分的乘积即为最终得分,若得分≥3则认为表达阳性(+),否则判断为阴性(-)。同时将得分≥4分定义为高表达,<4分定义为低表达。

**1.4 蛋白质印迹法分析** 加入苯甲基磺酰氟(PMSF):放射免疫沉淀法裂解液(天津为科生物技术有限公司,稀释浓度1:250)裂解组织,从组织中

提取蛋白质。在离心机中离心(12 000  $g$ , 4  $^{\circ}C$ ) 10 min后,通过12%的聚丙烯酰胺凝胶电泳分离上清液,并转移至PVDF膜上,转膜结束后封闭、洗膜,随后加入兔抗人SOX9、CDK4、 $\beta$ 肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(稀释浓度1:800)4  $^{\circ}C$ 孵育过夜,再次洗膜后加入二抗(稀释浓度1:5 000)室温孵育1 h,洗涤后曝光、显色。使用Quantity One软件评估SOX9、CDK4蛋白的表达水平。

**1.5 随访复查** 对于临床病理诊断早期病人在术后3、6、12个月进行定期复查随访,之后每年进行一次;中晚期病人术后每3个月进行一次复查随访,完成3年随访后可每6个月一次。本研究随访时间从确诊之日起,到2020年7月1日止,中位随访时间为23个月。比较不同SOX9、CDK4表达情况结直肠癌病人生存情况。

**1.6 统计学方法** 利用SPSS 22.0统计学软件进行数据录入与分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较行单因素方差分析,有差异时采用SNK- $q$ 检验;计数资料用例(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。结直肠癌组织中SOX9、CDK4表达相关性用Pearson法;生存分析用Kaplan-Meier法,组间生存曲线差别用对数秩检验(log-rank test)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SOX9、CDK4免疫组化染色结果** SOX9、CDK4在正常结直肠组织、结直肠息肉组织和结直肠癌组织中的阳性表达率分别为10.26%(4/39)、27.45%(14/51)、76.59%(72/94),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 SOX9、CDK4蛋白表达水平比较** 正常结直肠组织中SOX9、CDK4蛋白表达水平低于结直肠息肉组织、结直肠癌组织( $P < 0.05$ ),结直肠息肉组织中SOX9、CDK4蛋白表达水平低于结直肠癌组织( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.3 SOX9、CDK4表达与结直肠癌病人临床病理参数之间的关系** 结直肠癌病人病理组织SOX9、CDK4表达与病人年龄、性别、肿瘤类型差异无统计

**表2** SOX9、CDK4蛋白在正常结直肠组织、结直肠息肉组织和结直肠癌组织中的表达情况/例(%)

组别	例数	SOX9	CDK4
正常结直肠组	39	1.02±0.27	0.65±0.18
结直肠息肉组	51	1.41±0.38 <sup>①</sup>	0.89±0.24 <sup>①</sup>
结直肠癌组	94	1.77±0.46 <sup>①②</sup>	1.36±0.39 <sup>①②</sup>
F值		49.50	81.40
P值		<0.001	<0.001

注:SOX9为Y染色体性别决定区相关高速泳动族因子9,CDK4为周期素依赖性激酶4。

①与正常结直肠组织比较, $P < 0.05$ 。②与结直肠息肉组织比较, $P < 0.05$ 。

学意义( $P > 0.05$ ),与肿瘤分化程度、临床分期、是否合并淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),见表3。

**2.4 结直肠癌组织中SOX9、CDK4表达相关性** 结直肠癌组织中SOX9与CDK4表达呈正相关( $r = 0.58$ ,  $P < 0.001$ ),见图1。由TCGA数据库检索结直肠癌组织SOX9、CDK4基因表达相关性显示,二者之间亦呈正相关( $r = 0.40$ ,  $P < 0.001$ ),见图2。

**2.5 SOX9、CDK4不同表达情况的结直肠癌病人生存分析** 94例结直肠癌生存50例,死亡44例。绘制术后1~36个月SOX9、CDK4高表达、低表达病人的生存曲线。SOX9高表达病人术后3年累积生存率为44.6%,低表达病人术后3年累积生存率为72.4%,两组比较Log-rank检验,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.31$ ,  $P = 0.004$ )。CDK4高表达病人术后3年累积生存率为25.6%,低表达病人术后3年累积生存率为76.5%,两组比较Log-rank检验,差异有统计学意义( $\chi^2 = 36.36$ ,  $P < 0.001$ )。

## 3 讨论

近年来,中国居民结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势,每年新发病例近37.6万人,大城市增加尤为明显<sup>[12]</sup>。临床研究发现,结直肠癌在初诊时约20%~25%已发展为伴有转移的晚期结直肠癌,严重威胁病人生命<sup>[13]</sup>。早期诊断、及时手术是改善结直肠癌病人生存率的重要途径。寻找早期预测结直肠癌发生发展的生物学指标是目前研究的热点。

**表1** SOX9、CDK4在正常结直肠组织、结直肠息肉组织和结直肠癌组织中的表达情况/例(%)

组别	例数	SOX9		CDK4	
		阳性	阴性	阳性	阴性
正常结直肠组	39	4(10.26)	35(89.74)	3(7.69)	36(92.31)
结直肠息肉组	51	14(27.45)	37(72.55)	11(21.57)	40(78.43)
结直肠癌组	94	72(76.59) <sup>①②</sup>	22(23.41)	51(54.26) <sup>①②</sup>	43(45.74)
$\chi^2$ 值		61.55		32.00	
P值		<0.001		<0.001	

注:SOX9为Y染色体性别决定区相关高速泳动族因子9,CDK4为周期素依赖性激酶4。

①与正常结直肠组织比较, $P < 0.05$ 。②与结直肠息肉组织比较, $P < 0.05$

表3 SOX9、CDK4表达与结直肠癌病人临床病理参数之间的关系/例

临床病理参数	例数	SOX9		$\chi^2, P$ 值	CDK4		$\chi^2, P$ 值
		高表达 (n=65)	低表达 (n=29)		高表达 (n=43)	低表达 (n=51)	
年龄				2.28, 0.131			2.33, 0.127
<60岁	41	25	16		16	27	
≥60岁	53	40	13		27	24	
性别				0.15, 0.702			0.23, 0.635
男	61	43	18		29	32	
女	33	22	11		14	19	
肿瘤类型				0.96, 0.328			0.66, 0.418
结肠癌	46	34	12		23	23	
直肠癌	48	31	17		20	28	
分化程度				5.27, 0.022			10.35, 0.001
低分化	32	27	5		22	10	
中、高分化	62	38	24		21	41	
临床分期				5.90, 0.015			8.75, 0.003
I+II期	44	25	19		13	31	
III+IV期	50	40	10		30	20	
淋巴结转移				5.13, 0.024			4.71, 0.030
有	52	41	11		29	23	
无	42	24	18		14	28	

注:SOX9为Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9,CDK4为周期素依赖性激酶4。

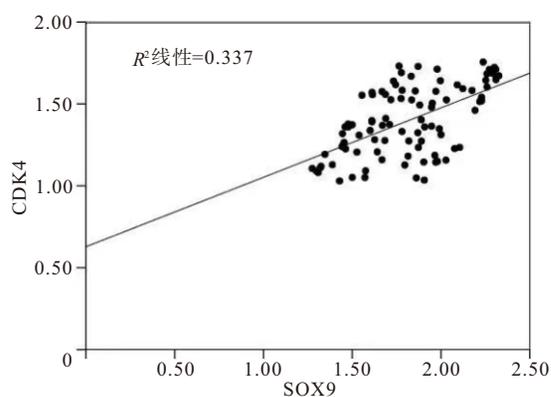


图1 结直肠癌组织中SOX9(Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9)、CDK4(周期素依赖性激酶4)表达相关性

多项研究报道称<sup>[14-15]</sup>,SOX9在多种癌症中均有差异性表达,被称为癌基因,并且其在癌组织中表达上调提示预后不良<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,在结肠癌组织、结肠息肉组织和正常结肠组织中,SOX9表达依次降低,表明高表达SOX9与癌症发生有关。临床病理参数结果显示,肿瘤分化程度低、临床分期III+IV、合并淋巴结转移的结直肠癌病人肿瘤组织中

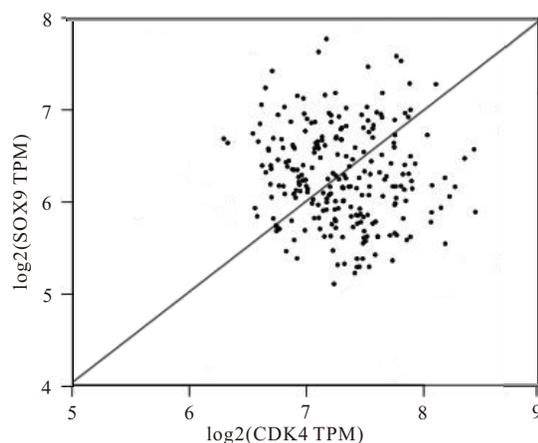


图2 TCGA数据库中结直肠癌组织SOX9(Y染色体性别决定区相关高速泳动族框因子9)、CDK4(周期素依赖性激酶4)基因表达相关性

SOX9高表达比例较高,提示SOX9可能参与结直肠癌分化、转移进程。生存分析结果显示,SOX9高表达病人3年累积生存率明显低于低表达,提示SOX9高表达病人预后差,与其他学者发现一致<sup>[17]</sup>。最近有研究发现,长链非编码RNA(LncRNA)肺腺癌转移相关转录因子(MALAT1)可通过下调miRNA-145(miR-145)和上调SOX9来促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移,揭示了LncRNA MALAT1/miR-145/SOX9轴在结直肠癌中的调控作用<sup>[18]</sup>。另有报道称,癌基因SOX9通过直接与叉头盒转录因子K2(FO XK2)启动子结合调控FO XK2上调,而FO XK2在结直肠癌组织中转录激活,其高表达与生存率低显著相关<sup>[19]</sup>。因此,推测SOX9可能通过参与或激活某种通路基因表达来参与结直肠癌的发生发展进程,并与病人预后不良有关。

大量研究发现,细胞周期进程受一系列细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)及其激活因子Cyclins的调控<sup>[20]</sup>。CDK4作为CDKs家族中的一员,通过与CyclinD1结合形成CyclinD1-CDK4复合物,参与抑制Rb蛋白磷酸化进程,在细胞周期进展过程中起重要调控作用<sup>[21-22]</sup>。本研究结果显示,CDK4在结直肠癌组织、结肠息肉组织及结肠正常组织中表达逐渐降低,其表达水平与结直肠癌病人肿瘤分化程度、临床分期、是否合并淋巴结转移有关,提示CDK4可能参与结直肠癌细胞分化、侵袭过程,且高表达与病人预后差有关。国外学者Rahman等<sup>[23]</sup>从基因综合表达的两个微阵列数据集中筛选诊断结直肠癌的分子生物标志物及药物靶向定位,其中CDK4是10个中枢蛋白之一,同时也是9个有针对性的药物靶标之一。另有研究发现<sup>[24]</sup>,CDK4是miR-142-3p的潜在靶点,细胞实验证实miR-142-3p模拟物和抑制物可分别降低和升高结直肠癌细胞

中的CDK4蛋白表达,表明miR-142-3p可靶向CDK4抑制结直肠癌肿瘤细胞的增殖。报道称,p16-CDK4/6-Rb-E2F通路失调是癌症发生的标志,CDK4和CDK6是该通路中的致癌激酶,被证实为抗癌靶点,任何原因导致其异常高表达时,均会引起细胞周期失控,导致肿瘤的发生及恶化<sup>[25]</sup>。根据上述观点总结认为,CDK4可能通过参与激活肿瘤通路或者受miRNA靶向作用调控结直肠癌的发生、进展。研究显示,SOX9和CDK4在肺腺癌肿瘤组织中均升高,SOX9可通过正调节CDK4在肿瘤细胞生长中发挥协同作用<sup>[11]</sup>。本研究相关性分析发现,结直肠癌组织中SOX9与CDK4表达呈正相关,且经TCGA数据库检索结果发现,结直肠癌组织中SOX9、CDK4基因表达亦呈正相关,提示二者可能通过不同途径作用参与肿瘤的病理进程,具体作用方式及机制有待进一步研究。

综上所述,SOX9、CDK4在结直肠癌组织中均呈高表达,二者表达水平与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况及病人预后有关,表明SOX9、CDK4参与结直肠癌的发生发展过程,可能成为临床评价结直肠癌病情及预后的潜在生物指标。结直肠癌的发生受多种因子、多个通路共同影响,后续还需通过细胞或动物等基础实验进一步探讨其具体作用机制。

### 参考文献

- [1] 萧志昊. 环状RNA作为生物标志物在结直肠癌发生发展及预后中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(1): 116-120.
- [2] 郑晓金, 李凯, 欧凤荣. 结直肠癌相关危险因素研究进展[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(10): 1196-1199.
- [3] 马颖光, 韩云志, 张自森, 等. miR-451靶向巨噬细胞移动抑制因子对结直肠癌细胞增殖迁移的影响及其作用机制[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 312-318.
- [4] 柏莹, 陈皎, 黄晓霞, 等. miR-888在结直肠癌中的表达及其对预后的预测作用[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(8): 1118-1121.
- [5] 陈江波, 徐国帅, 蔡相军, 等. Y染色体性别决定基因相关的高速泳动蛋白家族9和胃动蛋白1在胃癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(3): 315-322.
- [6] 张兴旺, 马艳梅, 朱静. 早期胃癌及癌前病变组织中LC3、Ki-67、SOX9的表达及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11): 1519-1522.
- [7] 代冬, 冯小东. MUC15、SOX9及EGFR在口腔鳞癌中的表达及意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2020, 36(7): 391-394.
- [8] MITCHELL DC, MENON A, GARNER AL. Cyclin-dependent kinase 4 inhibits the translational repressor 4E-BP1 to promote cap-dependent translation during mitosis-G1 transition[J]. FEBS Lett, 2020, 594(8): 1307-1318.
- [9] 熊宇迪, 李天琪, 余笑言, 等. 细胞周期蛋白激酶4和6抑制剂在肿瘤治疗中研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(22): 1859-1864.
- [10] WANG Y, LIN R, LING H, et al. Dual inhibition of CDK4 and FYN leads to selective cell death in KRAS-mutant colorectal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4(1): 52-55.
- [11] JIANG SS, FANG WT, HOU YH, 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.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [13] 唐圣. PD-1/PD-L1抑制剂在晚期结直肠癌联合治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(23): 1241-1245.
- [14] KHURANA N, SIKKA SC. Interplay Between SOX9, Wnt/ $\beta$ -catenin and androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 1-12.
- [15] SANTOS JC, CARRASCO-GARCIA E, GARCIA-PUGA M, et al. SOX9 elevation acts with canonical WNT signaling to drive gastric cancer progression[J]. Cancer Res, 2016, 76(22): 6735-6746.
- [16] 文洁, 韩书山, 陈志, 等. SOX9在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞HGC-27生物学功能的影响[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3): 212-217.
- [17] 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, 后插4.
- [18] XU Y, ZHANG X, HU X, et al. The effects of lncRNA MALAT1 on proliferation, invasion and migration in colorectal cancer through regulating SOX9[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 1-15.
- [19] QIAN Y, XIA S, FENG Z. Sox9 mediated transcriptional activation of FOXK2 is critical for colorectal cancer cells proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 475-481.
- [20] 罗月, 蒯仵, 茹意, 等. 细胞周期调控系统Cyclins-CDKs-CKIs在创面愈合中作用的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 886-891.
- [21] DOZIER C, MAZZOLINI L, CÉNAC C, et al. CyclinD-CDK4/6 complexes phosphorylate CDC25A and regulate its stability[J]. Oncogene, 2017, 36(26): 3781-3788.
- [22] LIU B, LI X, SUN F, et al. HP-CagA+ regulates the expression of CDK4/CyclinD1 via reg3 to change cell cycle and promote cell proliferation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 1-13.
- [23] RAHMAN MR, ISLAM T, GOV E, et al. Identification of prognostic biomarker signatures and candidate drugs in colorectal cancer: insights from systems biology analysis[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 5(1): 1-18.
- [24] ZHU X, MA SP, YANG D, et al. miR-142-3p suppresses cell growth by targeting CDK4 in colorectal cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(4): 1969-1981.
- [25] LULLA AR, SLIFKER MJ, ZHOU Y, et al. miR-6883 family miRNAs target CDK4/6 to induce G1 phase Cell-Cycle arrest in colon cancer cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(24): 6902-6913.

(收稿日期:2022-03-09,修回日期:2022-04-15)