

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.007

## SOX9 在甲状腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

王征, 张浩, 李伟汉, 郭满, 宋春峰

(南阳市中心医院乳腺甲状腺外科, 河南 南阳 473003)

**[摘要]** 目的: 探讨性别决定区Y框蛋白9(sex-determining region Y-box protein 9, SOX9)在甲状腺癌中的表达及其与患者临床病理特征及预后的关系。方法: 回顾性分析2015年8月至2017年12月南阳市中心医院收治的98例甲状腺癌患者, 收集患者根治术治疗过程中切除的甲状腺癌组织及癌旁组织分别作为甲状腺癌组与癌旁组。采用实时荧光定量PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)法检测甲状腺癌组织中SOX9 mRNA表达水平; 免疫组织化学法检测SOX9蛋白表达。根据免疫组织化学染色结果中SOX9蛋白表达将甲状腺癌患者分为阳性表达组(67例)与阴性表达组(31例), 观察其与患者临床病理特征的关系。对所有甲状腺癌患者进行3年随访, 应用Kaplan-Meier法分析甲状腺癌患者3年累积生存率; 采用Log-rank检验对影响患者3年总体生存期相关单因素进行分析; COX比例风险回归模型分析影响患者预后的多因素。结果: 甲状腺癌组SOX9 mRNA及蛋白阳性表达率均显著高于癌旁组织( $P < 0.05$ ); SOX9表达与淋巴结转移、TNM分期、包膜浸润明显相关( $P < 0.05$ ); Kaplan-Meier法分析显示SOX9阴性表达组患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)均显著高于阳性表达组( $P < 0.05$ ); Log-rank分析显示高TNM分期、有淋巴结转移、有包膜浸润及SOX9阳性表达甲状腺癌患者平均生存时间明显缩短( $P < 0.05$ ); COX多因素分析显示SOX9表达与淋巴结转移是影响甲状腺癌患者预后的独立危险因素。结论: 甲状腺癌组织中SOX9表达水平明显升高, 并可参与甲状腺癌发生及发展过程, SOX9高表达与患者预后差有关, 可作为判断甲状腺癌病情进展及患者预后的重要指标。

**[关键词]** 性别决定区Y框蛋白9; 甲状腺癌; 预后

## SOX9 expression in thyroid cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis

WANG Zheng, ZHANG Hao, LI Weihang, GUO Man, SONG Chunfeng

(Department of Mammary and Thyroid Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang Henan 473003, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the expression of sex-determining region Y-box protein 9 (SOX9) in thyroid cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of patients. **Methods:** We retrospectively analysed of 98 patients with thyroid cancer admitted to Nanyang Central Hospital from August 2015 to December 2017; thyroid cancer tissues and paracancerous tissues excised during radical operation were collected as thyroid

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-14

通信作者 (Corresponding author): 王征, Email: bugan17077@163.com

cancer group and paracancerous group respectively. The expression of SOX9 was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and the expression of SOX9 was detected by immunohistochemistry. According to the expression of SOX9 protein in immunohistochemical staining, patients with thyroid cancer were divided into a positive expression group (67 cases) and a negative expression group (31 cases). The relationship between SOX9 expression and clinicopathological characteristics of patients was observed. All patients with thyroid cancer were followed up for 3 years. Kaplan-Meier method was used to analyze the 3-year cumulative survival rate of patients with thyroid cancer; Log-rank test was used to analyze the single factors related to the overall 3-year survival of patients; COX proportional risk regression model was used to analyze the multiple factors affecting the prognosis of patients. **Results:** The expression of SOX9 mRNA and protein in thyroid cancer was significantly higher than that in adjacent tissues ( $P<0.05$ ); the expression of SOX9 was significantly correlated with lymph node metastasis, TNM stage and capsular infiltration ( $P<0.05$ ); Kaplan-Meier analysis showed that progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in SOX9 negative expression group were significantly higher than those in positive expression group ( $P<0.05$ ); Log-rank analysis showed that the mean survival time of thyroid cancer patients with high TNM stage, lymph node metastasis, capsular infiltration and SOX9 positive expression was significantly shortened ( $P<0.05$ ); COX multivariate analysis showed that SOX9 expression and lymph node metastasis were independent risk factors affecting the prognosis of thyroid cancer patients. **Conclusion:** The expression level of SOX9 in thyroid cancer tissues is significantly increased, and can participate in the occurrence and development of thyroid cancer. The high expression of SOX9 is related to poor prognosis of patients, and can be used as an important indicator to judge the progression of thyroid cancer and prognosis of patients.

**Keywords** sex-determining region Y box protein 9; thyroid cancer; prognosis

甲状腺癌属于内分泌恶性肿瘤,其主要病理类型为乳头状癌、髓样癌等,目前临床常采用甲状腺癌根治术治疗甲状腺癌,绝大部分患者术后总体生存率较好,但少部分患者术后预后较差<sup>[1-2]</sup>。甲状腺癌细胞黏附性及侵袭转移能力对肿瘤早期转移及术后复发转移均具有一定调控作用,但关于其具体作用机制尚不明确<sup>[3]</sup>。由于甲状腺癌患者术后生存时间影响因素较为复杂,因而探寻理想的免疫学或基因学标志物对提高治疗效果及评估患者预后情况均具有重要意义。性别决定区Y框蛋白9(sex-determining region Y box protein 9, SOX9)与细胞增殖、分化及迁移等密切相关,可促进软骨形成、心脏发育等过程<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明:SOX9异常表达与人类多种疾病密切相关,SOX9在乳腺癌组织中呈阳性表达且明显高于癌旁组织,参与乳腺癌发生过程。关于SOX9与甲状腺癌的研究相对较少,因此本研究主要探讨SOX9在甲状腺癌组织中的表达及其与患者临床病理特征及患者预后的关系,旨在为甲状腺癌临床治疗及患者预后评估提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2015年8月至2017年12月南阳市中心医院收治的98例甲状腺癌患者为研究对象,甲状腺癌患者均接受根治术治疗,且均经病理证实为甲状腺癌,收集其甲状腺癌组织及癌旁组织分别作为甲状腺癌组与癌旁组。其中男32例,女66例,年龄40~60( $50.12\pm 3.64$ )岁。收集甲状腺癌患者临床资料,包括病理类型、淋巴结转移、临床分期等,其中根据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)指南甲状腺癌TNM分期标准<sup>[6]</sup>分为:I期26例、II期12例、III期32例、IVA期28例。纳入标准:患者其他器官无严重疾病;患者均未进行术后放疗;术前患者甲状腺功能正常。排除标准:肿瘤远处转移或肺转移者;合并其他恶性肿瘤者;有精神疾病者;合并心肌梗死、心力衰竭等慢性疾病者;术前甲状腺功能不正常者;既往有放射线暴露史者。本研究经南阳市中心医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 实时荧光定量PCR法检测甲状腺癌组织中SOX9 mRNA表达水平

按照TRIzol试剂盒(赛默飞世尔科技公司)说明书提取甲状腺癌组织及癌旁组织总RNA; 参照反转录试剂盒(北京全式金生物技术有限公司)将RNA反转录为cDNA。SOX9正向引物序列为5'-GCGTATGAATCTCCTGGACC-3', 反向引物序列为5'-GCGGCTGGTACTTGTAAATCC-3'; GAPDH正向引物序列为5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3', 反向引物序列为5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3', 引物均由上海生工生物工程股份有限公司。Quant RT-qPCR kit(SYBR Green)试剂盒购自北京天根生化科技有限公司。实时荧光定量PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)反应体系共为20  $\mu$ L: SYBR Premix Ex Taq II(2 $\times$ ) 7.5  $\mu$ L, cDNA 2.0  $\mu$ L, 上反向引物各0.5  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 9.5  $\mu$ L。RT-qPCR反应条件: 95  $^{\circ}$ C 2 min, 95  $^{\circ}$ C 30 s, 59  $^{\circ}$ C 30 s, 72  $^{\circ}$ C 30 s, 共30个循环。LightCycler96 RT-qPCR仪购自瑞士罗氏公司。反应结束后收集数据得到样品Ct值, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量法计算SOX9 mRNA的相对表达量。

### 1.2.2 免疫组织化学法检测SOX9蛋白表达

将根治术中切除的甲状腺癌组织及癌旁组织经10%中性甲醛固定, 采用不同梯度乙醇脱水, 石蜡包埋, 连续切片(厚度为4  $\mu$ m)。根据免疫组织化学试剂盒(北京中杉生物制品有限公司)说明书进行操作, 用枸橼酸盐缓冲液修复15 min, 过氧化氢(3%)封闭15 min, 山羊血清室温封闭20 min, 加入稀释比为1:200 SOX9兔抗人多克隆抗体(美国Spring公司), 置于4  $^{\circ}$ C冰箱保存过夜, 次日PBS清洗后加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:500), 于室温下孵育1 h, 用PBS清洗后加入DAB显色液, 20%苏木精复染, 中性树脂封片, 置于显微镜(德国Leica公司)下观察。在400倍镜下随机选取5~10个视野进行观察, 根据染色程度与染色细胞百分比进行评定, 其中无色为0分, 淡黄色为1分, 黄色2分, 棕黄色3分; 着色细胞占总计数细胞百分比<5%计0分, 5%~25%计1分, 26%~50%计2分, >51%计3分<sup>[7]</sup>。两组积分之和 $\leq$ 3分为阴性, >3分为阳性。

## 1.3 随访

通过门诊复查、电话等方式对甲状腺癌患者进行随访, 随访时间截止于2018年5月, 记录所

有患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)与总生存期(overall survival, OS), 绘制Kaplan-Meier生存曲线。

## 1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件分析数据及作图, 计量资料符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 $t$ 检验。计数资料用例(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验。Kaplan-Meier法构建甲状腺癌患者3年的生存曲线并采用GraphPad Prism7软件作图。采用Log-rank检验分析不同SOX9表达程度患者3年总体生存期差异。COX比例风险回归模型对甲状腺癌患者预后影响因素进行分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SOX9在甲状腺癌中的表达情况

甲状腺癌组中SOX9 mRNA表达水平( $3.25\pm 0.77$ )显著高于癌旁组织( $0.99\pm 0.06$ ;  $t=28.968$ ,  $P=0.001$ ), 免疫组织化学结果显示: 甲状腺癌组织中SOX9蛋白阳性表达率显著高于癌旁组织( $P<0.05$ ; 图1, 表1)。

### 2.2 SOX9表达与甲状腺癌患者临床病理特征的关系

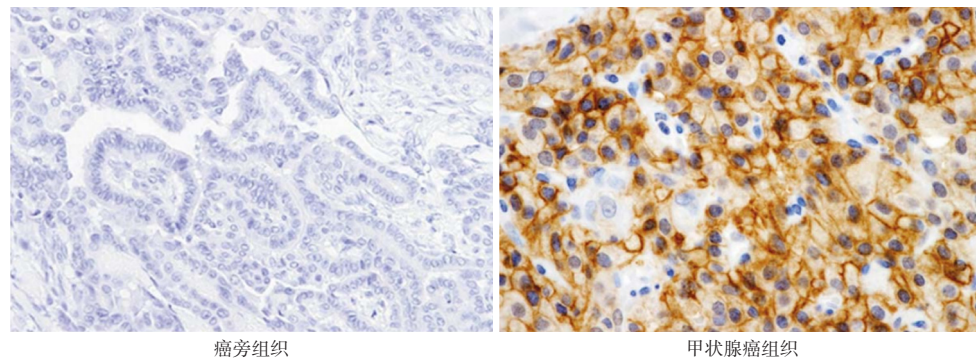
根据免疫组织化学染色结果将SOX9分为阳性表达组(67例)与阴性表达组(31例), 观察其与甲状腺癌患者临床病理特征的关系, 结果显示: SOX9表达与淋巴结转移、TNM分期、包膜浸润明显相关( $P<0.05$ ), 而与甲状腺癌患者年龄、性别、病理类型等无明显相关关系( $P>0.05$ , 表2)。

### 2.3 SOX9表达与甲状腺癌患者预后的关系

SOX9阴性表达组患者PFS, OS均显著高于阳性表达组(PFS: 47.83% vs 26.14%; OS: 54.35% vs 28.41%; 图2)。

### 2.4 影响甲状腺癌患者预后的单因素分析

采Log-rank检验结果显示: 高TNM分期、有淋巴结转移、有包膜浸润及SOX9阳性表达甲状腺癌患者平均生存时间明显降低( $P<0.05$ ), 患者总生存与性别、年龄、组织类型等无明显相关性( $P>0.05$ , 表3)。

图1 甲状腺癌及癌旁组织中SOX9蛋白表达( $\times 400$ )Figure 1 SOX9 protein expression in thyroid cancer and adjacent tissues ( $\times 400$ )表1 甲状腺癌及癌旁组织中SOX9蛋白表达( $n=98$ )Table 1 SOX9 protein expression in thyroid cancer and adjacent tissues ( $n=98$ )

组别	SOX9/例		阳性率/%
	阴性	阳性	
癌旁组	76	22	22.45
甲状腺癌组	31	67	68.37
$\chi^2$			41.678
$P$			<0.001

表2 SOX9表达与甲状腺癌患者临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between SOX9 expression and clinicopathological features in patients with thyroid cancer

临床病理特征	$n$	SOX9/[例(%)]		$\chi^2$	$P$
		阴性( $n=31$ )	阳性( $n=67$ )		
年龄/岁				0.374	0.541
<45	43	15 (34.88)	28 (65.12)		
$\geq 45$	55	16 (29.09)	39 (70.91)		
性别				1.777	0.183
男	32	13 (40.63)	19 (59.38)		
女	66	18 (27.27)	48 (72.73)		
病理类型				1.622	0.444
乳头状癌	58	18 (31.03)	40 (68.97)		
滤泡状癌	22	9 (40.91)	13 (59.09)		
髓样癌	18	4 (22.22)	14 (77.78)		
肿瘤直径/cm				0.067	0.796
$\leq 4$	33	11 (33.33)	22 (66.67)		
>4	65	20 (30.77)	45 (69.23)		

续表2

临床病理特征	n	SOX9/[例(%)]		$\chi^2$	P
		阴性(n=31)	阳性(n=67)		
淋巴结转移				13.513	0.001
无	43	22 (51.63)	21 (48.84)		
有	55	9 (16.36)	46 (83.64)		
TNM分期				31.518	0.001
I	26	18 (69.23)	8 (30.77)		
II	12	6 (50.00)	6 (50.00)		
III	32	6 (18.75)	26 (81.25)		
IVA	28	1 (3.57)	27 (96.43)		
包膜浸润				7.908	0.005
有	39	6 (15.38)	33 (84.62)		
无	59	25 (42.37)	34 (57.63)		

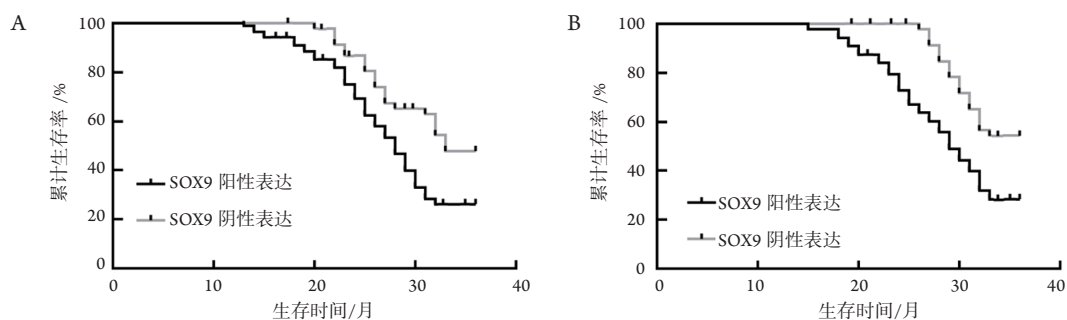


图2 SOX9表达与甲状腺癌患者预后的关系

Figure 2 Relationship between SOX9 expression and prognosis in patients with thyroid cancer

(A)无进展生存期; (B)总生存期。

(A)PFS; (B)OS。

表3 影响甲状腺癌患者预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of prognostic factors in patients with thyroid cancer

影响因素	n	总体生存期/月	t/F	P
年龄/岁			1.537	0.128
<45	43	33.20 ± 1.37		
≥45	55	32.58 ± 2.35		
性别			1.452	0.150
男	32	30.12 ± 2.31		
女	66	30.64 ± 1.24		
病理类型			1.317	0.273
乳头状癌	58	32.36 ± 1.59		
滤泡状癌	22	31.98 ± 2.08		
髓样癌	18	31.47 ± 3.21		

续表3

影响因素	<i>n</i>	总体生存期/月	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
肿瘤直径/cm			1.313	0.192
≤4	33	35.57 ± 3.67		
>4	65	34.39 ± 4.45		
淋巴结转移			28.424	0.001
无	43	35.67 ± 0.63		
有	55	30.01 ± 1.18		
TNM分期			369.785	0.001
I	26	34.31 ± 1.32		
II	12	34.58 ± 2.17		
III	32	24.15 ± 1.58		
IV	28	22.32 ± 1.66		
包膜浸润			25.279	0.001
有	39	20.45 ± 1.25		
无	59	30.38 ± 2.23		
SOX9表达			15.093	0.001
阴性	31	34.68 ± 2.28		
阳性	67	28.47 ± 1.69		

## 2.5 影响甲状腺癌患者预后的 COX 多因素分析

采用COX比例风险回归模型分析甲状腺癌患者预后因素,结果显示:SOX9表达与淋巴结转移是影响甲状腺癌患者预后的独立危险因素(表4)。

表4 COX分析影响甲状腺癌患者预后的因素

Table 4 COX analysis of prognostic factors in patients with thyroid cancer

因素	总生存期	
	HR (95%CI)	<i>P</i>
淋巴结转移	1.957 (1.506~2.544)	0.031
临床分期	0.915 (0.350~2.392)	0.801
包膜浸润	0.865 (0.255~2.937)	0.667
SOX9表达	2.668 (1.687~4.218)	0.001

## 3 讨论

甲状腺癌起因隐匿,发病初期患者临床特征不明显,确诊时肿瘤细胞已发生转移导致治疗效果差,寻找肿瘤标志物用于检测甲状腺癌成为热

点研究问题<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9-10]</sup>显示:甲状腺癌发病率逐年增加,因而寻找肿瘤预后相关分子标志物有助于有效预测患者临床结局。

SOX9位于人染色体17q24.3~q25.1,可与其他转录因子相互作用进而调控靶基因表达。SOX9异常表达与多种恶性肿瘤发生及发展密切相关,由于组织与器官不同导致其发挥作用不同,既可作为致癌基因又可作为抑癌基因,但大多数肿瘤组织中SOX9均发挥癌基因的作用<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12-13]</sup>表明:SOX9可在膀胱癌、大肠癌组织或细胞中呈上调表达,可促进肿瘤细胞增殖及迁移。在肺腺癌、胃腺癌组织中,SOX9表达水平上调,其表达水平高低与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及TNM分期等有关<sup>[14-15]</sup>。关于SOX9与甲状腺癌的研究相对较少,本研究结果显示:甲状腺癌组SOX9 mRNA及蛋白阳性表达率均显著高于癌旁组,说明SOX9可能参与甲状腺癌发生过程,提示SOX9在甲状腺癌发生过程中可能发挥癌基因作用。研究<sup>[16]</sup>发现:SOX9在甲状腺癌细胞中呈高表达并可促进癌细胞增殖及侵袭,通过敲除SOX9可有效抑制甲状腺癌细胞增殖。为进一步探究甲状腺癌组织中SOX9表达及其与患者临床病理特征的关系,本研

究根据SOX9免疫组织化学检测结果将其分为阳性表达组与阴性表达组, 观察其与甲状腺癌患者临床病理特征的关系, 结果显示: 有淋巴结转移患者中SOX9阳性表达率显著高于无淋巴结转移患者, III~IV期甲状腺癌患者中SOX9阳性表达率显著高于I~II期患者, 有包膜浸润甲状腺癌患者SOX9阳性表达率显著高于无包膜浸润患者, 说明随着甲状腺癌疾病进展, SOX9阳性表达率显著升高。提示SOX9可能参与甲状腺癌发展过程并可作为判断甲状腺癌恶性程度的辅助指标。

SOX9在肝细胞癌中呈阳性表达, 其表达水平升高预示食管腺癌患者预后不良。有学者<sup>[17-18]</sup>指出: 骨肉瘤晚期及远处转移患者中SOX9阳性表达率明显升高, 并与患者短生存期及肿瘤进展明显相关。近来相关研究<sup>[19]</sup>表明: SOX9还与食管鳞癌发生及发展密切相关, 高SOX9表达可促进食管鳞癌发展过程并可作为评估患者预后的重要分子标志物。王正江等<sup>[20]</sup>研究表明: SOX9可参与结直肠癌发生及发展过程, 并可作为评价患者预后的重要指标。本研究结果显示: SOX9阴性表达组患者总体生存期显著高于阳性表达组, 说明高SOX9表达的甲状腺癌患者预后差; 进一步分析影响甲状腺癌患者预后影响因素, 单因素分析显示: 高TNM分期、有淋巴结转移、有包膜浸润及SOX9阳性表达的甲状腺癌患者平均生存时间明显降低, 说明淋巴结转移、包膜浸润、TNM分期、SOX9表达均为影响甲状腺癌患者预后的影响因素; COX多因素分析显示: SOX9表达与淋巴结转移是影响甲状腺癌患者预后的独立危险因素, 提示SOX9在预测肿瘤转移及患者预后方面具有一定判断价值。

综上所述, SOX9在甲状腺癌组织中阳性表达并可能参与甲状腺癌发生及发展过程, 可作为判断甲状腺癌恶性程度的重要指标, 有助于有效评估患者预后。本研究仍存在不足, 关于SOX9在甲状腺癌发生及发展过程中的具体作用机制有待深入研究。

## 参考文献

- 田文, 郗洪庆. 甲状腺癌病人生存现状分析[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 489-493.  
TIAN Wen, XI Hongqing. Survival status of thyroid cancer patients[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2016, 36(5): 489-493.
- Iglesias SG, Dominguez MLM, Herrero EF, et al. Trabecular

- bone score and bone mineral density in patients with postsurgical hypoparathyroidism after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2019, 165(4): 814-819.
- 周爱军, 王洪勇, 李振, 等. 甲状腺癌组织中BRMSI和Cx43的表达与患者临床病理及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2): 259-264.  
ZHOU Aijun, WANG Hongyong, LI Zhen, et al. Expressions of BRMSI and Cx43 in thyroid carcinoma tissue and the relationship to patients' clinical pathology and prognosis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(2): 259-264.
- Croft B, Ohnesorg T, Hewitt J, et al. Human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of SOX9[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5319.
- 徐法东, 刘庆来, 王金申. SOX9基因在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(3): 188-191.  
XU Fadong, LIU Qinglai, WANG Jinshen. Clinical significance of SOX9 gene expression in breast cancer[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2016, 19(3): 188-191.
- Kim M, Kim WG, oh HS, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2017, 27(9): 1149-1155.
- Marcker Espersen ML, Linnemann D, Christensen IJ, et al. SOX9 expression predicts relapse of stage II colon cancer patients[J]. Hum Pathol, 2016, 52(2): 38-46.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.
- 何榕洲, 江瑜, 余济春, 等. BRAF基因与甲状腺癌关系的研究进展[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(3): 237-240.  
HE Rongzhou, JIANG Yu, YU Jichun, et al. New progress of BRAF gene and thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Surgery, 2016, 54(3): 237-240.
- 张宏伟, 韩晓晨, 胡耀杰, 等. 甲状腺癌预后相关分子标志物的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(12): 2061-2062.  
ZHANG Hongwei, HAN Xiaochen, HU Yaojie, et al. Advances in prognostic molecular markers of thyroid carcinoma[J]. The Journal of Practical Medicine, 2015, 31(12): 2061-2062.
- Saberivand A, Ahsan S. Sex determination of ovine embryos by SRY and amelogenin (AMEL) genes using maternal circulating cell free DNA[J]. Anim Reprod Sci, 2016, 164: 9-13.
- Wan YP, Xi M, He HC, et al. Expression and clinical significance of SOX9 in renal cell carcinoma, bladder cancer and penile cancer[J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(1/2): 15-20.

13. Choi BJ, Park SA, Lee SY, et al. Hypoxia induces epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells through ubiquitin-specific protease 47-mediated stabilization of Snail: a potential role of Sox9[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15918.
14. Chen W, Zhao W, Zhang L, et al. MALAT1-miR-101-SOX9 feedback loop modulates the chemo-resistance of lung cancer cell to DDP via Wnt signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94317-94329.
15. 陈海燕, 王志莲, 郝敏. SOX9与肿瘤的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(3): 424-428.  
CHEN Haiyan, WANG Zhilian, HAO Min. Research advances in SOX9 and its involvement in human malignancies[J]. *Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition*, 2016, 10(3): 424-428.
16. 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.
17. Richtig G, Aigelsreiter A, Schwarzenbacher D, et al. SOX9 is a proliferation and stem cell factor in hepatocellular carcinoma and possess widespread prognostic significance in different cancer types[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187814.
18. Qi J, Yang Y, Hao P, et al. Retraction: Transcription factor SOX9 promotes osteosarcoma cell growth by repressing claudin-8 expression[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(4): 335-339.
19. 崔连艳, 杨昭婷, 倪卫东, 等. SOX9在食管鳞癌中的表达及临床病理学意义[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3): 386-389.  
CUI Lianyan, YANG Zhaoting, NI Weidong, et al. The clinical pathologic significance of SOX9 expression in esophageal squamous carcinoma[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2017, 21(3): 386-389.
20. 王正江, 杨鸿梅. 结直肠癌中SOX9的表达及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 21(1): 198-199.  
WANG Zhengjiang, YANG Hongmei. The expression of SOX9 in colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2015, 21(1): 198-199.

本文引用: 王征, 张浩, 李伟汉, 郭满, 宋春峰. SOX9在甲状腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2142-2149. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.007

**Cite this article as:** WANG Zheng, ZHANG Hao, LI Weihang, GUO Man, SONG Chunfeng. SOX9 expression in thyroid cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2142-2149. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.007