

SOX10在三阴性乳腺癌中的表达及其与临床病理特征相关性的 meta 分析

林霞 王倩^(通讯作者) 梁军 万俊良 余向前

泸县人民医院, 四川泸县, 646100;

摘要: 目的: 探讨 SOX10 (SRY related-HMG box 10) 在三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 中的表达及其临床病理特征的关系。方法: 计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网 (CNKI)、万方数据库及维普网, 根据纳入和排除标准筛选 TNBC 患者中 SOX10 表达的临床研究, 检索时间从建库至 2025 年 10 月。2 名研究人员独立按标准筛选文献、提取数据并评价质量, 采用 RevMan 5.4 软件进行 meta 分析。结果纳入 18 项符合标准的临床研究, 共 7282 例患者。meta 分析结果表明, SOX10 在 TNBC 中的表达阳性率高于非 TNBC 患者 [OR=42.23, 95%CI (24.22, 73.62), P<0.00001], 且 SOX10 表达阳性患者 WHO 3 级 [OR=11.50, 95%CI (4.77, 27.71), P<0.00001] 占比高于 WHO 1+2 级, 且未发现 SOX10 表达阳性患者淋巴结有无转移和肿瘤直径占比差异有统计学意义。结论: 从本 meta 分析结果看, SOX10 与三阴性乳腺癌发生发展密切相关。

关键词: SOX10; 三阴性乳腺癌; meta 分析

DOI: 10.69979/3029-2808.26.04.001

根据 2020 年全球最新癌症负担的最新消息, 乳腺癌增加 226 万例, 占全球恶性肿瘤新病例总数的 11.7%, 发病率已超过肺癌, 成为全球第一大癌^[1]。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 的病理特征是雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子 2 (human epidermal growth factor receptor, HER-2) 受体表达的缺失^[2], 大约占全部乳腺癌的 15%~20%。虽然免疫组化表面上定义了乳腺癌的分子类型, 但实际上其分子亚型及机理十分复杂的^[3]。TNBC 发病年龄较早且转移潜能大, 没有阳性治疗的“靶点”, 恶性程度很高^[4], 病人的中位总生存时间 (overall survival, OS) 只有 13~18 个月。因此, 我们有必要对 TNBC 生物学特性产生影响的各种因素有更深刻的认识, 从而选择最优的治疗方案, 希望对 TNBC 患者的预后有所改善。SOX10 (SRY related-HMG box 10) 作为一种转录因子, 参与胚胎发育和细胞命运的调控, 其表达和功能异常与各种肿瘤的凋亡、迁移、增殖、侵袭和转移密切相关^[5]。已有研究显示 SOX10 在 TNBC 的形成和发展起重要作用^[6]。另一些研究者^[7] 则发现在 TNBC 中 SOX10 阳性率很高 (63.6%), 并与肿瘤恶性特征相关。在此背景下, 鉴于三阴性乳腺癌 (TNBC) 临床治疗手段有限、预后较差的现状, 本研究聚焦 SOX10 基因, 系统分析其在 TNBC 患者肿瘤

组织中的表达情况, 深入探讨其表达水平与患者年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、病理分级等临床病理特征的内在关联, 进而为精准评估 TNBC 的生物学行为、科学指导临床个体化治疗决策提供可靠的理论与实验依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

病例对照研究。

1.1.2 研究对象

经病理组织学活检证实为乳腺癌患者。

1.1.3 结局指标

本研究分析 TNBC 与非 TNBC 患者癌组织 SOX10 阳性表达率, 及其与淋巴结转移、肿瘤直径、组织学分级的相关性。组织学分级参照相关文献及 2021 版乳腺癌诊治指南二分为 WHO 1+2 级与 3 级; 肿瘤直径依据 AJCC 第 8 版 TNM 分期及相关文献二分为 ≤ 2 cm 和 > 2 cm。

1.1.4 排除标准

①未明确报告非 TNBC 患者癌组织 SOX10 表达的文献; ②无法获取全文的文献; ③系统评价、Meta 分析类文献。

1.2 检索策略

检索策略：计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方及维普数据库，检索时限为建库至 2025 年 10 月。中文检索词为三阴性乳腺癌、SOX10；英文检索词为 triple-negative breast cancer、TNBC、SR Y related-HMG box 10、SOX10。以 PubMed 为例，其具体检索策略见框 1。

框 1 PubMed 检索策略

- #1 triple-negative breast cancer
- #2 TNBC
- #3 #1 OR #2
- #4 SRY related-HMG box 10
- #5 SOX10
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

1.3 文献筛选、数据提取及纳入研究的风险偏倚评价

1.3.1

由 2 位研究人员按照纳入和排除标准独立筛选文献和提取数据，在筛选文献过程中遇到任何分歧，都要经过探讨或征求第三方意见才能解决。文献筛选流程如下：提取相关文献并进行去重处理，随后通过阅读标题完成初筛，再经阅读摘要及全文开展复筛，最终确定纳入本研究的文献。数据提取包括两部分：① 文献基本信息（第一作者、发表时间等）；② 结局及临床病理指标（TNBC 与非 TNBC 患者 SOX10 阳性表达、淋巴结转移、肿瘤直径、WHO 分级等）。

1.3.2 纳入研究的风险偏倚评价

根据病例对照研究纽卡斯尔-渥太华评分量表（The Newcastle-Ottawa Scale, NOS）对纳入本研究的文献进行偏倚风险评价^[8]，满分为 9 分，评分 ≥5 分即可视为高质量文献^[9]。

1.4 统计学方法

本研究采用 RevMan 5.4 软件完成 Meta 分析，该软件可实现效应量合并、异质性检验及发表偏倚评估等核心功能，保障统计结果可靠规范。

计数资料以优势比（OR）为效应指标，报告其点估计值及 95%置信区间（CI）；95%CI 不包含 1 提示两组存在统计学差异。采用 Q 检验与 I² 检验评估异质性：若 P<0.10 或 I²>50%，提示存在显著异质性，分析来源

并剔除临床异质性后，采用随机效应模型合并效应量以减少异质性影响。若 P ≥ 0.10 且 I² ≤ 50%，提示异质性较小，采用固定效应模型合并效应量，以样本量为权重提升结果稳定性。

以漏斗图结合 95%CI 评估发表偏倚，研究点对称分布提示发表偏倚小；本研究检验水准 α = 0.05，P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索文献 723 篇，经逐层筛选后，最终纳入 18 篇，累计样本量 7282 例。

2.2 纳入研究的基本特征及文献质量评价结果

本研究纳入的 18 篇文献均报道了 TNBC 与非 TNBC 癌组织中 SOX10 的表达阳性情况（见表 1）。其中 10 篇探讨了 SOX10 阳性表达与淋巴结转移的关系，9 篇分析了其与肿瘤直径的关联，13 篇研究了其与肿瘤组织学分级的相关性。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 TNBC 和非 TNBC 患者中 SOX10 表达阳性情况

本研究系统纳入 18 项研究，对 TNBC 与非 TNBC 患者 SOX10 阳性表达进行 Meta 分析。共纳入 TNBC 患者 1551 例（阳性 860 例）、非 TNBC 患者 5731 例（阳性 329 例）。结果显示研究间异质性显著（I²=82%，P<0.00001）。进一步分析提示，异质性主要来源为：SOX10 阳性判读标准不一、所用抗体来源及厂家不同。通过 meta 回归分析进一步证实，抗体种类及生产公司是导致研究间异质性的主要来源。鉴于上述异质性，本研究采用随机效应模型进行 meta 分析，结果显示：与非 TNBC 患者相比，SOX10 在 TNBC 患者表达阳性率显著升高，差异具有统计学意义（OR=42.23，95%CI：24.22-73.62，P<0.00001），见图 2。

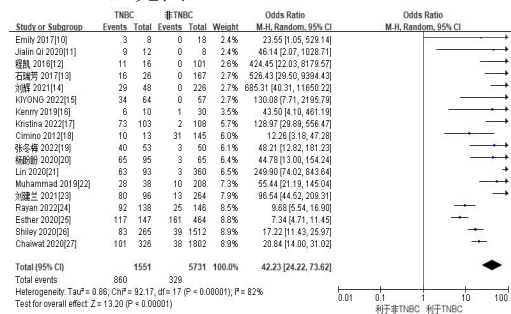


图 2 示 SOX10 在 TNBC 和非 TNBC 中表达阳性率的 meta 分析结果

2.3.2 SOX10 表达阳性患者的不同临床病理特征

①共有 10 项研究探讨了 SOX10 表达阳性患者中淋巴结转移与非转移状态的分布差异。在 530 例 SOX10 阳性患者中, 235 例发生淋巴结转移, 177 例未发生转移。研究间存在较高的异质性 ($I^2=92\%$), 但异质性检验的 P 值为 0.60, 提示统计学上无显著异质性, 可能源于检验效能不足或真实变异较大。鉴于 I^2 值较高, 采用随机效应模型进行效应量合并, 以兼顾研究间的变异, 结果表明 SOX10 表达阳性患者淋巴结有无转移的分布差异无统计学意义 [$OR=1.40$, $95\%CI(0.40, 4.92)$, $P=0.60$]

②共有 9 项研究分析了在 SOX10 表达阳性患者中肿瘤直径 $>2cm$ 和肿瘤直径 $\leq 2cm$ 的分布差异, 487 例 SOX10 表达阳性患者中肿瘤直径 $>2cm$ 175 例, 肿瘤直径 $\leq 2cm$ 181 例。研究间异质性程度较低 ($I^2=92\%$, $P=0.73$)。利用随机效应模型合并效应量, 结果表明 SOX10 表达阳性患者肿瘤直径的分布差异无统计学意义 [$OR=1.21$, $95\%CI(0.40, 3.63)$, $P=0.73$]。

③共有 13 项研究分析了在 SOX10 表达阳性患者中肿瘤组织学分级为 WHO 3 级和 WHO 1+2 级的分布差异, 605 例 SOX10 表达阳性患者 WHO3 级 361 例, WHO1+2 级 92 例。研究间异质性程度较高 ($I^2=83\%$, $P<0.00001$), 采用随机效应模型合并效应量, 结果显示 SOX10 表达阳性患者肿瘤组织学分级为 WHO 3 级占比高于 WHO 1+2 级 [$OR=11.50$, $95\%CI(4.77, 27.71)$, $P<0.00001$]。

2.4 发表偏倚检验

以 SOX10 表达阳性率绘制漏斗图, 结果显示研究分布不对称, 提示存在较高发表偏倚风险。

3 讨论

SOX 家族包括 SOXB1 (SOX1-3), E (SOX8-10) 和 F (SOX7, SOX17, SOX18) 亚型, 在生物进化过程中, 它们是高度保守的转录因子。SOX 蛋白的表达与功能障碍与病理肿瘤的发生有密切关系。在 SOX 家族的全部蛋白中, SOX10 是一个研究热点。SOX10 为神经嵴分化的特征标记, 亦视为神经嵴干细胞标记物。Miettinen 等^[32]分析 5134 例肿瘤样本发现, SOX10 不仅是神经鞘瘤和恶性黑色素瘤的诊断标志, 而且也表达于肌上皮来源的软组织肿瘤。因此, SOX10 表达可提示肿瘤肌上皮起源。三阴性乳腺癌 (TNBC) 起源于乳腺肌上皮细胞, 以 ER、PR、HER-2 均阴性为特征, 且异质性显著。研究证实, SOX10 表

达于乳腺肌上皮细胞, 而在良性乳腺导管上皮细胞中不表达。因此, 我们需要进一步探寻 SOX10 与 TNBC 之间的关系。

一些研究^[6]表明 TNBC 患者 SOX10 表达阳性率高于非 TNBC 患者, 且 SOX10 表达与肿瘤恶性特征相关, 如组织学分级高、淋巴结转移或脉管瘤栓多、Ki-67 增殖指数高; 但一些研究^[10, 12, 15]却发现, SOX10 阳性表达与患者淋巴结有无转移和肿瘤直径无关。因此, 本项 Meta 分析旨在深入探讨三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者中 SOX10 表达水平与关键临床病理特征之间的关系, 以期为疾病的分子分型、预后评估及个体化治疗提供科学依据。TNBC 作为乳腺癌中侵袭性强、异质性高的亚型, 缺乏雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的表达, 导致内分泌治疗和靶向治疗无效, 临床管理面临巨大挑战。因此, 寻找可靠的生物标志物以指导诊疗具有重要意义。在本研究中, 我们系统筛选并整合了多项关于 SOX10 在 TNBC 中表达的研究, 重点分析其与若干关键临床病理参数的相关性。所选指标并非随意设定, 而是基于其在临床实践中的核心地位和生物学意义。我们重点关注以下四个特征: 有无淋巴结转移、肿瘤直径大小、TNM 分期以及肿瘤组织学 WHO 分级。

本研究最终纳入 18 篇文献行 Meta 分析, TNBC 患者 SOX10 阳性表达率高于非 TNBC, 结论与既往研究吻合。

本次 meta 分析了乳腺癌患者淋巴结有无转移、肿瘤直径及肿瘤组织学 WHO 分级是否会与 SOX10 表达有关, 结果发现: ①在 SOX10 表达阳性患者中肿瘤组织学分级为 WHO 3 级占比高于 WHO 1+2 级, 与前人的研究^[6, 17, 26]一致, 这可能与 SOX10 自身特征相关。SOX10 作为一种转录因子, 其特点是具有一个高迁移率 (high mobility group, HMG) 盒 DNA 结合域, 主要在三阴性乳腺癌和化生乳腺癌中表达。SOX10 通过 Notch 信号通路参与干细胞的维持和分化, 并在 mRNA 和蛋白水平上通过诱导 nestin 的表达调控 TNBC 细胞中肿瘤干细胞的特性^[34]。SOX10 敲除/敲低可降低 CD24-/CD44+ 细胞率和癌症干细胞特性, 最终抑制肿瘤形成^[35]; 而异位激活 SOX10 可诱导上皮细胞间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程, 即极化上皮细胞可逆发育转分化为间充质细胞。由此推测 SOX10 敲除/敲低可能对乳腺癌的治疗有积极作用, SOX10 可作为肿瘤治疗的潜在靶点^[5]。②未发现 SOX10 表达阳性患者在淋巴结有无转移和肿瘤直径方面差异有统计学差异。而有文献提出 SOX

10 表达与患者的淋巴结转移^[6]、肿瘤大小^[39]存在统计学差异,本 meta 分析结果未发现这种差异,可能与本研究中纳入的文献数量偏少有关,有必要在今后的研究中纳入更多、质量更高的文献进一步验证二者关系。

总之,本 Meta 分析验证了 SOX10 与 TNBC 临床病理特征相关,且 TNBC 患者中 SOX10 表达阳性率更高,SOX 10 表达阳性患者肿瘤组织学分级更高,可作为三阴性乳腺癌不良预后的一个指标,这与 TNBC 特征相似,其有望成为评估 TNBC 生物学行为的重要生物学指标。本研究结论需慎重对待,存在以下局限性:①文献及样本量收录可能影响结果可靠性;②受纳入人群及地域限制,SOX10 检测与判读方法差异及其他不可控因素的影响,本次纳入的 meta 分析所研究存在很大异质性,使结果可靠性降低;③meta 分析与以往效应量合并,阳性结果比较容易公布,可能存在偏差。所以,以上结论还需要更多高质量的才能得到证实。

参考文献

- [1]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
- [2]Pareja F, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancers—a panoply of cancer types. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(6):347-348.
- [3]Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767.
- [4]André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 6:vi46-vi51.
- [5]Yu L, Peng F, Dong X, et al. Sex-Determining Region Y Chromosome-Related High-Mobility-Group Box 10 in Cancer: A Potential Therapeutic Target. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:564740.
- [6]Panaccione A, Guo Y, Yarbrough WG, Ivanov S V. Expression Profiling of Clinical Specimens Supports the Existence of Neural Progenitor-Like Stem Cells in Basal Breast Cancers. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):298-306. e7.
- [7]李杰,李诗,李芳,刘月平.三阴性乳腺癌中 AR、SOX 10、EGFR 和 PD-L1 的表达及临床意义[J].*临床与实验病理学杂志*,2021,03:344-347.
- [8]曾宪涛,刘慧,陈曦,等.Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具. *中国循证心血管医学杂志*,2012,04(4): 297-299.
- [9]Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(3): 413-424.

基金项目:泸州市医学会科研项目(2024-YXXM-127)