

SOX12 在肝硬化发生发展过程中的表达特征研究



周 鹏, 程 诺, 王 帅

荆州市中心医院 (长江大学附属荆州医院) 肝胆胰脾外科 (湖北荆州 434000)

【摘要】目的 探讨转录因子 SOX12 在肝硬化发生发展过程中的表达特征及其潜在生物学意义。**方法** 采用 ELISA 法检测肝硬化及正常肝组织 SOX12 表达水平, 并利用 Western blot 分析其与肝硬化标志物 HA 的关联; 利用 Western blot 比较 SOX12 在肝星状细胞系 LX2、正常肝细胞系 Chang liver, 以及 LX2 活化前后的表达差异。建立大鼠肝硬化时间梯度模型, 检测肝组织中 SOX12 及 Collagen I 的表达变化, 并结合 HE 染色及血清生化指标评估肝脏损伤情况。结合 GEO 数据库转录组数据及 HPA 数据库对 SOX12 在肝硬化中的表达差异及亚细胞定位进行生物信息学分析, 进一步验证其表达特征及潜在功能。**结果** 与正常肝组织相比, 肝硬化组织中 SOX12 表达显著升高 ($P < 0.05$), 且与 HA 表达上调相一致。细胞实验显示, SOX12 在 LX2 中的表达显著高于 Chang liver ($P < 0.001$), 且 LX2 活化后 SOX12 表达水平较活化前显著升高 ($P < 0.05$)。在大鼠肝硬化模型中, SOX12 表达水平随给药时间逐渐升高, 并与 Collagen I 表达变化趋势一致。生信分析进一步表明, SOX12 表达水平在肝纤维化不同分级及分期中呈递增趋势, 并主要定位于细胞核, 提示其可能参与转录调控及纤维化相关过程。**结论** SOX12 在肝硬化组织及肝星状细胞中高表达, 并与肝硬化严重程度正相关, 提示其可能参与肝纤维化及肝硬化的发生发展过程, 有望作为反映肝硬化进程的潜在生物标志物。

【关键词】 肝硬化; SOX12; 肝星状细胞; 肝纤维化; 生物标志物

【中图分类号】 R575.2 **【文献标识码】** A

Expression pattern of SOX12 during the development and progression of liver cirrhosis

ZHOU Peng, CHENG Nuo, WANG Shuai

Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Jingzhou Central Hospital (Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University), Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Corresponding author: WANG Shuai, Email: wsjoy@163.com

【Abstract】Objective To investigate the expression pattern of the transcription factor SOX12 during the development and progression of liver cirrhosis and explore its potential biological significance. **Methods** SOX12 expression levels in cirrhotic and normal liver tissues were detected by ELISA, and the association between SOX12 and the liver cirrhosis marker hyaluronic acid (HA) was analyzed by Western blot. Western blot was used to compare the expression of SOX12 in the hepatic stellate cell line LX2, the normal hepatocyte line Chang liver, and LX2 cells before and after activation. A time-dependent rat liver cirrhosis model was established to assess changes in SOX12 and Collagen I expression in liver tissues, while liver injury was evaluated by hematoxylin and eosin (HE) staining and serum biochemical parameters.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202607104

基金项目: 湖北省自然科学基金创新发展联合基金重点项目 (JCZRLH202600363)

通信作者: 王帅, 博士, 副教授, 副主任医师, Email: wsjoy@163.com

Furthermore, transcriptomic data from the GEO database and the Human Protein Atlas (HPA) database were utilized for bioinformatics analysis of SOX12 expression differences and subcellular localization in liver cirrhosis, to further validate its expression characteristics and potential functions. **Results** Compared with normal liver tissues, SOX12 expression was significantly increased in cirrhotic liver tissues ($P < 0.05$), accompanied by elevated HA levels. Cell experiments demonstrated that SOX12 expression was significantly higher in LX2 cells than in Chang liver cells ($P < 0.001$), and SOX12 expression was further increased after LX2 activation compared with non-activated cells ($P < 0.05$). In the rat liver cirrhosis model, SOX12 expression gradually increased with prolonged modeling duration and exhibited a similar trend to Collagen I expression. Bioinformatics analysis further revealed that SOX12 expression progressively increased across different grades and stages of liver fibrosis and was predominantly localized in the nucleus, suggesting its potential involvement in transcriptional regulation and fibrosis-related processes. **Conclusion** SOX12 is highly expressed in cirrhotic tissue and hepatic stellate cells, and is positively correlated with the severity of cirrhosis; this suggests that it may be involved in the development and progression of liver fibrosis and cirrhosis, and holds promise as a potential biomarker reflecting the progression of cirrhosis.

【Keywords】 Liver cirrhosis; SOX12; Hepatic stellate cells; Liver fibrosis; Biomarker

肝硬化是由各类慢性肝病持续进展, 形成以肝脏弥漫性纤维化、肝内外血管增殖及假小叶形成为典型特征的病理阶段^[1]。我国成人肝硬化发病率约 0.51%, 显著高于美国 (0.27%) 与欧洲 (0.10%)^[2]。代偿期肝硬化患者一般无特殊症状, 进入失代偿期则出现消化道出血、腹水及肝性脑病等并发症, 严重时可致死亡^[3]。肝硬化的早期识别与及时干预, 是延缓病变进展、改善患者预后的关键。当前肝硬化的临床诊断采用初筛、实验室检验和必要时侵入性检查相结合的策略, 生物标志物检测是肝硬化早期诊断的重要环节^[4]。常规血清学指标 (转氨酶、白蛋白、胆红素等) 易受降酶类药物干扰, 造成评估结果偏差; 基质金属蛋白酶组织抑制因子联合纤维化四项 (透明质酸、Ⅲ型前胶原 N 端前肽、Ⅳ型胶原和层粘连蛋白) 检测常因肝脏炎症状态和其他器官功能状态改变而降低诊断效能^[5]。此外, Galectin-3 和 PNPLA3 等候选生物标志物虽与肝硬化严重程度呈正相关, 但易受 2 型糖尿病、冠心病等基础疾病影响, 诊断特异性不足^[6-7]。近年来, 为弥补传统标志物诊断不足之处, 多种新型标志物在科学研究及临床实践中备受关注。

性别决定区 Y 相关高迁移率组盒因子 12 (SOX12) 是调控细胞命运的关键转录因子, 其在肝脏细胞中的异常表达与肝病及肿瘤发生密切相关^[8]。研究表明, SOX12 可转录激活 C-C 趋化因子配体 22 表达, 招募调节性 T 细胞, 诱导肝脏微环境形成免疫抑制状态^[9]。同时, SOX12 可激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进 β -catenin 核

转位并增强 TCF/LEF 介导的转录效应, 进而推动胶原沉积、肝组织结构重塑与肝硬化进展, 升高肝细胞癌发生风险^[10]。另有研究表明, SOX 家族成员异常激活可通过调控 NF- κ B/SOX/OPN 信号轴, 介导肝脏慢性损伤向肝硬化进展^[11]。鉴于 SOX12 在肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌进程中具备多重调控功能, 推测 SOX12 可作为肝硬化早期诊断与病情进展评估的潜在生物标志物。本研究整合临床组织样本、细胞模型及体内动物实验, 系统探究 SOX12 表达水平与肝硬化病变的关联, 旨在为肝硬化新型生物标志物挖掘及早期诊断方案构建提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2025 年 1 至 12 月于荆州市中心医院肝胆胰脾外科就诊的患者为研究对象, 收集患者临床资料。纳入标准: 肝硬化组: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合乙型肝炎肝硬化诊断标准, 并经临床表现、影像学及术后病理检查确诊; ③Child-Pugh 分级 A 级或 B 级, 行肝部分切除术; ④术前未接受抗肿瘤治疗或其他可能影响肝组织病理状态的治疗。对照组: ①年龄 ≥ 18 岁; ②因肝血管瘤行肝部分切除术; ③取距病灶足够远的非病变肝组织, 经术后病理检查证实无炎症、纤维化、肝硬化及恶性病变。排除标准: ①合并肝细胞癌或其他恶性肿瘤; ②合并丙型肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝损伤或其他原因导致的慢性肝病; ③合并严重心、肺、

肾等重要脏器功能不全；④既往接受肝移植或其他重大肝脏手术；⑤临床资料不完整或组织标本质量不符合实验要求。本研究获荆州市中心医院医学伦理委员会审批（2025-282-03）。

手术切除的肝组织经液氮速冻后转移至 -80°C 超低温冰箱保存，用于后续实验。

1.2 实验动物

6周龄SD雄性大鼠（220~280 g）购自北京维通利华实验动物技术有限公司，使用许可证SCXK（鄂）2020-0018。大鼠饲养于无特定病原体环境中，湿度 $60\% \pm 5\%$ ，温度 $(22 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 。每日向大鼠提供基础口粮，自由饮水及活动，实验前适应性培养7 d。本研究经荆州市中心医院动物伦理委员会审批（2025-046）。

1.3 主要试剂与仪器

主要试剂：抗SOX12抗体（23939-1-AP）、抗Collagen I/Ⅲ抗体（22734-1-AP）购自Abcam公司（英国）；抗 β -actin抗体（66009-1-Ig）、抗HA抗体（51064-1-AP）、HRP山羊抗兔重组二抗（RGAR001）和HRP山羊抗鼠重组二抗（RGAM001）购自武汉三鹰生物技术有限公司；Opti-MEM培养基（E6758）、胰蛋白酶（SH40692.71）、胎牛血清（SH80750.62）购自HyClone公司（美国）；TGF- β 1（RP01458）购自武汉爱博泰克生物科技有限公司；RIPA裂解液（G2002）购自武汉赛维尔生物科技有限公司；SOX12 ELISA试剂盒（LM-12500H）购自上海联迈生物工程有限公司；四氯化碳（C805850）购自上海麦克林生化科技股份有限公司。

主要仪器：全自动生化分析仪（AU5800）购自Beckman Coulter有限公司（美国）；酶标仪（Multiskan FC）购自Thermo Fisher Scientific公司（美国）；光学显微镜（BX53）购自Olympus株式会社（日本）。

1.4 细胞来源与培养

肝星状细胞系LX2及正常肝细胞系Chang liver购自中国细胞典藏中心。细胞培养于含10%胎牛血清的Opti-MEM培养基中，并置于 37°C 、5% CO_2 恒温培养箱中培养48~72 h进行传代，选取对数生长期的细胞用于后续实验。

1.5 LX2细胞活化

采用TGF- β 1诱导建立LX2细胞活化模型。待细胞生长至对数生长期，加入5 ng/mL TGF- β 1

刺激24 h，以诱导LX2细胞活化。收集细胞，加入RIPA裂解液离心提取总蛋白，用于后续Western blot检测。

1.6 ELISA

取冻存肝组织样本，加入适量PBS缓冲液后进行匀浆处理， 4°C 离心后收集上清液。采用ELISA试剂盒检测组织匀浆中目标蛋白表达水平，具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。将标准品及待测样本加入预包被酶标板中，依次加入检测抗体及酶结合物，充分孵育并洗涤后加入显色底物。待显色反应完成后加入终止液，使用酶标仪检测450 nm波长处吸光度值，并根据标准曲线计算样本中目标蛋白浓度。所有样本均设置复孔，实验结果取平均值进行统计分析。

1.7 动物造模

经7 d适应性饲养后，将大鼠随机分为对照组和肝硬化组，每组24只。向肝硬化组大鼠腹腔注射30%四氯化碳橄榄油溶液（2 mL/kg），每周2次，连续8周；对照组大鼠腹腔注射橄榄油（2 mL/kg），并于造模后第2、4、6、8周各取6只大鼠进行安乐死，取肝组织。部分肝组织经液氮速冻后转移至 -80°C 超低温冰箱保存，部分置于4%多聚甲醛固定，用于后续实验检测。

1.8 Western blot

收集肝组织样本，充分研磨后加入RIPA裂解液离心提取总蛋白。采用BCA法进行蛋白定量。取等量蛋白样品经10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）分离后转移至PVDF膜，室温封闭1 h后加入一抗， 4°C 孵育过夜。加入过氧化物酶标记的鼠抗兔IgG二抗，室温孵育2 h。采用电化学发光（ECL）法显影并进行图像采集与分析。

1.9 HE染色

取多聚甲醛固定的大鼠肝组织，乙醇梯度脱水、石蜡包埋、切片并行HE染色，在光学显微镜下观察肝组织形态。

1.10 血清生化指标检测

对大鼠进行腹主动脉采血，离心取上清。使用全自动生化分析仪检测天冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平。

1.11 生物信息学分析

从Gene Expression Omnibus（GEO，<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>）数据库（GSE14323）

获取相关转录组测序数据，对原始表达矩阵进行背景校正与标准化处理后，比较正常组织与疾病组织中SOX12的表达水平。基于分析结果绘制散点图、配对差异图、火山图及箱线图，以直观展示SOX12表达差异。同时，从Human Protein Atlas (HPA, <https://www.proteinatlas.org/>) 数据库获取SOX12蛋白的免疫荧光染色结果及亚细胞定位信息，用于分析其在细胞内的表达分布特征，从蛋白水平进一步验证其表达特征及定位规律。通过STRING数据库 (<https://string-db.org/>) 构建蛋白质相互作用网络，分析核心调控节点。在Enrichr数据库 (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>) 中进行KEGG分析。使用R 4.5.2软件的ggplot2、ggground和tidyverse包对结果进行可视化分析。

1.12 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行数据分析，GraphPad Prism 9软件进行绘图。计数资料以例数和百分比($n, \%$)表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均符合正态分布，以均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 28 例患者，肝硬化组和对照组各 14 例。与对照组相比，肝硬化组患者年龄、性别差异无统计学意义，ALT、AST、总胆红素显著升高，白蛋白及血小板计数显著降低，见表1。

2.2 临床样本中SOX12表达水平与HA的相关性

采用ELISA法检测患者肝组织中SOX12含量，结果表明肝硬化组SOX12表达水平显著高于对照组(表1)。进一步采用Western blot检测肝组织中SOX12及肝纤维化/肝硬化标志物HA蛋白表达水平。结果显示，与对照组相比，肝硬化组SOX12和HA蛋白均显著上调(图1)，提示肝硬化组织存在明显纤维化改变。上述结果证实，SOX12在肝硬化组织中呈高表达，其表达变化与肝纤维化进程一致。

2.3 肝脏细胞中SOX12的表达

肝星状细胞是肝纤维化及肝硬化发生发展的主要效应细胞，其活化后可大量合成并分泌细胞

表1 2组患者一般资料及SOX12组织表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of baseline characteristics and tissue SOX12 expression between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

特征	对照组 (n=14)	肝硬化组 (n=14)	t 值	P 值
年龄(岁)	52.6 $\pm$ 8.4	54.1 $\pm$ 9.1	0.17	0.648
性别*			< 0.01	1.000
男	10 (71.4)	10 (71.4)		
女	4 (28.6)	4 (28.6)		
ALT (U/L)	26.3 $\pm$ 9.8	78.5 $\pm$ 32.1	2.20	< 0.001
AST (U/L)	24.7 $\pm$ 8.5	85.2 $\pm$ 37.4	2.23	< 0.001
白蛋白 (g/L)	42.1 $\pm$ 3.6	34.5 $\pm$ 5.2	-1.70	0.002
总胆红素 (μ mol/L)	13.2 $\pm$ 4.5	28.7 $\pm$ 10.6	1.90	< 0.001
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	236.4 $\pm$ 41.5	108.7 $\pm$ 36.9	-3.25	< 0.001
SOX12 (ng/mL)	0.9 $\pm$ 0.2	2.4 $\pm$ 0.5	3.94	< 0.001

注：*计数资料以例数和百分比($n, \%$)表示。

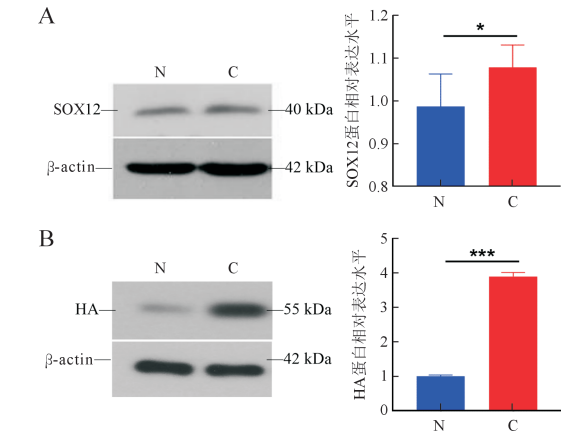


图1 人肝脏组织中SOX12和HA蛋白表达水平
Figure 1. Western blot analysis of SOX12 and HA protein expression in human liver tissues

注：A. Western blot检测肝脏组织中SOX12表达水平及定量分析；B. Western blot检测肝脏组织中HA表达水平及定量分析；N. 对照组；C. 肝硬化组；* $P < 0.05$ ；*** $P < 0.001$ 。

外基质，促进肝纤维沉积。为进一步探究SOX12在肝硬化中的表达特征，采用Western blot检测肝星状细胞系及正常肝细胞系中SOX12蛋白表达水平。结果表明，与Chang liver细胞相比，LX2细胞中SOX12蛋白水平显著升高(图2-A)。经TGF- β 1处理24 h后，LX2细胞中SOX12表达量显著升高(图2-B)。

2.4 肝硬化模型中SOX12的表达

腹腔注射四氯化碳成功建立大鼠时间梯度性肝硬化模型，大鼠肝脏早期形态相对规则、表面光滑，随四氯化碳持续给药，肝脏体积逐渐缩

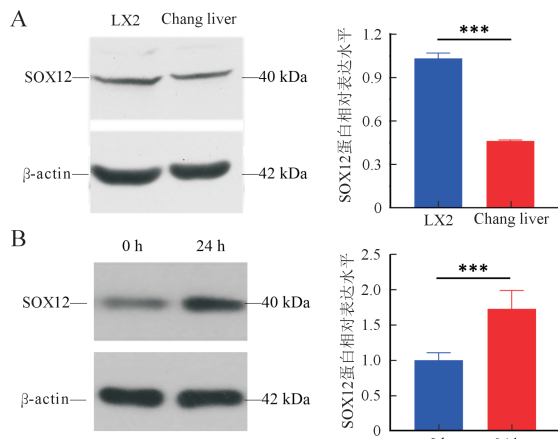


图2 肝细胞中SOX12蛋白表达水平

Figure 2. Expression of SOX12 in hepatic cell lines

注: A. Chang liver和LX2中SOX12蛋白表达及定量分析; B. LX2活化前后SOX12蛋白表达及定量分析; $***P < 0.001$ 。

小, 表面粗糙且颜色加深, 并出现结节样改变, 表明肝硬化模型构建成功且出现明显时间梯度变化 (图3-A)。为探究SOX12表达量变化与肝硬化进程的相关性, 通过Western blot检测肝纤维化分子指标Collagen I蛋白及SOX12蛋白表达水平。结果显示, 随建模时间延长, Collagen I与SOX12蛋白表达水平逐步升高 (图3-B至3-D)。在建模2~4周的早期阶段, SOX12表达量变化较Collagen I更显著。HE染色结果表明, 模型组大鼠肝组织结构随建模时间延长出现紊乱、肝细胞排列不规则、炎症浸润及肝细胞损伤的现象, 提示肝脏逐步发展为典型肝硬化病理改变 (图3-E)。血清生化检测进一步表明肝硬化组肝功能指标出现明显异常 (图3-F和3-G)。

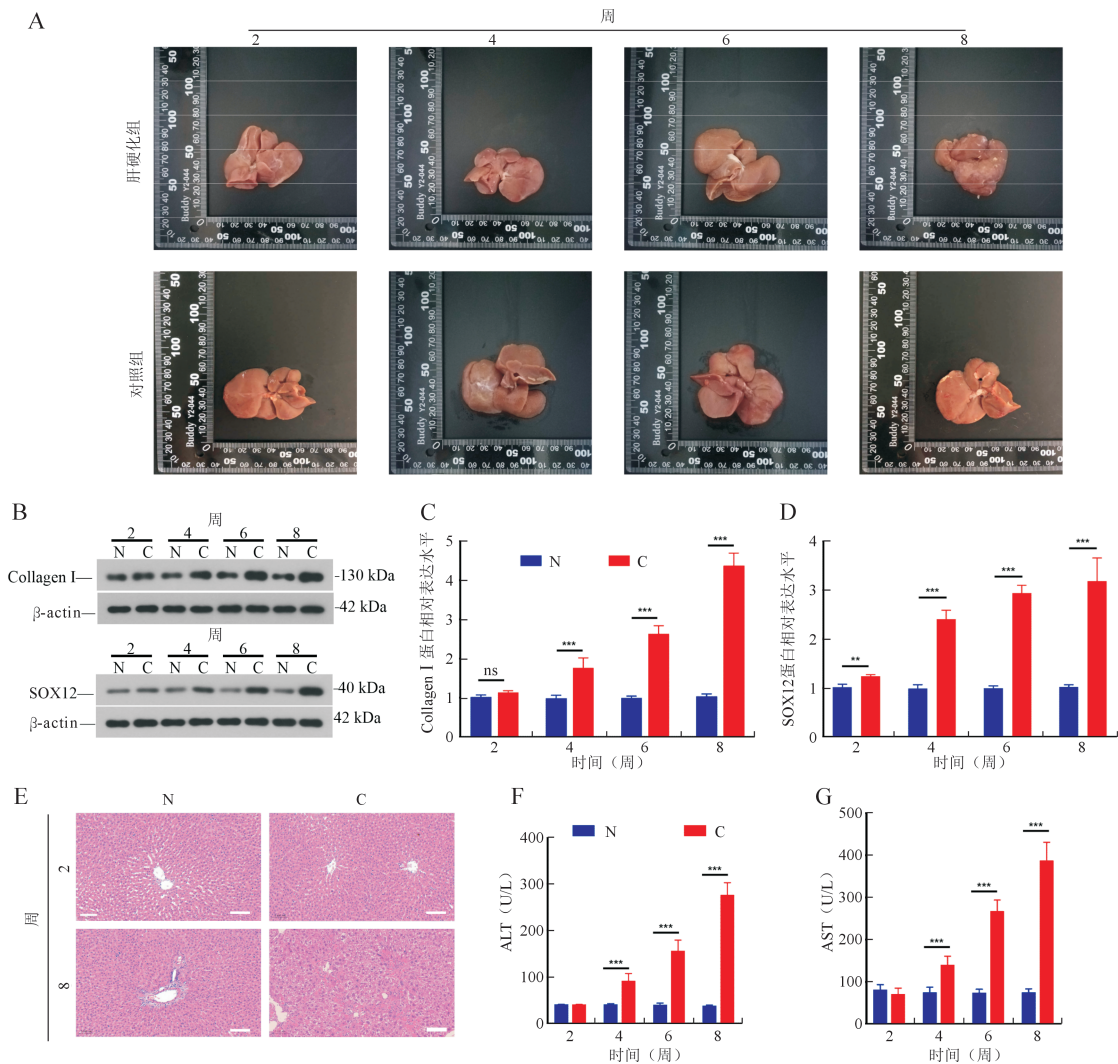


图3 大鼠肝硬化进程中SOX12表达变化及肝组织病理学改变

Figure 3. SOX12 expression and histopathological changes during liver cirrhosis progression in rats

注: A. 大鼠肝硬化模型建立实物图; B-D. Western blot检测正常大鼠和肝硬化大鼠组织中Collagen I、SOX12表达水平及定量分析; E. 肝硬化大鼠肝脏HE染色, 比例尺=100 μ m; F. 大鼠血清ALT检测; G. 大鼠血清AST检测; N. 正常大鼠肝组织; C. 肝硬化大鼠组织; ns. $P > 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$ 。

2.5 公共数据集中SOX12的表达

通过GSE14323数据集及HPA数据库中蛋白表达数据，对SOX12在正常肝组织及肝硬化状态下的表达特征进行系统分析。在GEO数据集中，SOX12在对照组与肝硬化组之间存在显著表达差异（图4-A），配对样本分析进一步验证了其在个体层面的一致性变化趋势（图4-B）。差异表达分析结果表明，SOX12在整体转录水平上呈现显著上调趋势（图4-C）。进一步分析发现，SOX12在不同肝硬化样本类型中均呈现较高表达水平，且组间变化趋势较为一致（图4-D）。亚细胞荧光定位结果表明，SOX12主要定位于细胞核内（图4-E），提示其可能作为转录因子参与纤维化相关基因转录调控过程。

2.6 SOX12与肝硬化进展

进一步基于GSE14323数据，对SOX12与肝硬化进展的关系进行分析。结果表明，SOX12表达量随着肝纤维化分级（G0-G4）及临床分期（S0-S4）的升高而逐渐增加（图5-A和5-B）。通过STRING数据库构建SOX12相关蛋白互作网络（图5-C），发现SOX12与QSOX1、TEAD2、GYS1、GYS2及NRSN2等分子存在潜在互作关系。进一步对相关基因进行KEGG通路富集分析（图5-D），结果显示其主要富集于黏着斑、PI3K-Akt信号通路、ECM-受体相互作用、MAPK信号通路及TGF-β信号通路等与细胞外基质重塑、炎症反应及纤维化密切相关的信号通路。

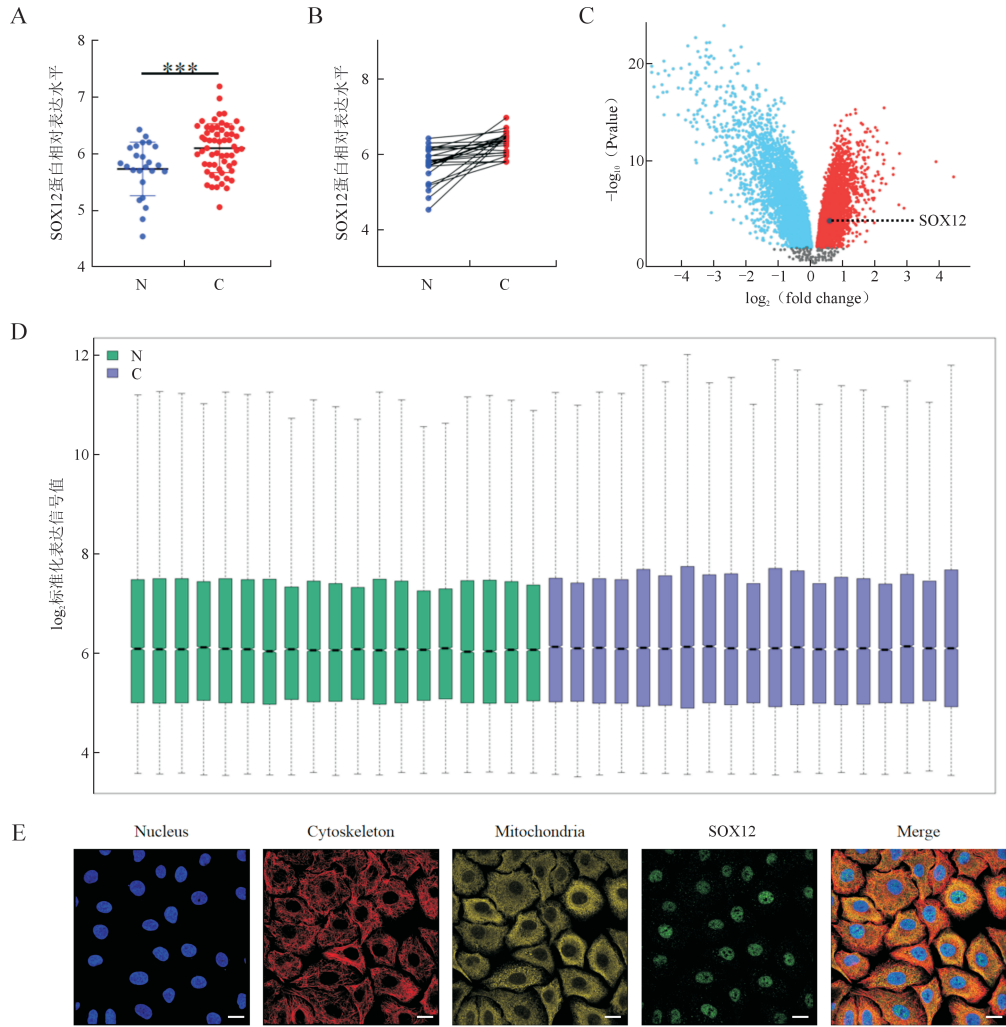


图4 SOX12在肝硬化中的表达特征及亚细胞定位

Figure 4. Expression pattern and subcellular localization of SOX12 in liver cirrhosis

注：A. GEO数据库中SOX12表达水平差异分析；B. 配对样本中SOX12表达变化分析；C. 差异表达基因火山图，红色表示上调基因，蓝色表示下调基因；D. GEO数据集中各样本SOX12表达分布箱线图；E. HPA数据库免疫荧光结果显示SOX12蛋白的亚细胞定位，细胞核（蓝色）、细胞骨架（红色）、线粒体（黄色）及SOX12（绿色）荧光信号，Merge为多通道合并图，比例尺=10 μm；N. 对照组；C. 肝硬化组；***P<0.001。

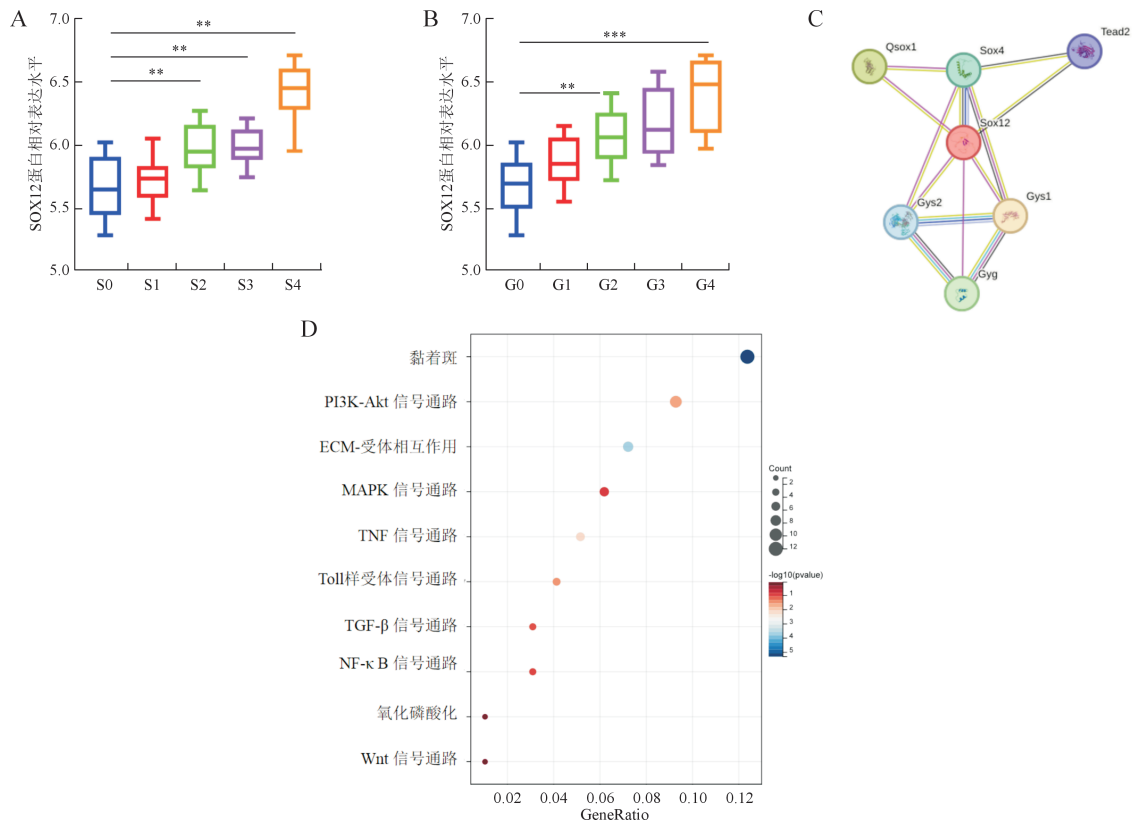


图5 SOX12与肝硬化进展的相关性及功能富集分析

Figure 5. Correlation of SOX12 with liver cirrhosis progression and functional enrichment analysis

注：A. GEO 数据库中 SOX12 在不同肝纤维化分期中的表达变化；B. GEO 数据库中 SOX12 在不同肝纤维化临床分级中的表达变化；C. STRING 数据库构建的 SOX12 相关蛋白互作网络；D. KEGG 通路富集分析气泡图；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ 。

3 讨论

相较于肝脏影像学、肝穿刺活检及内镜等检查手段，生物标志物检测具有操作简便、检测快速、重复性好、创伤轻微等优势，更适合用于肝硬化的早期筛查与病情动态监测^[12]。传统血清生物标志物虽具备一定诊断价值，但易受肝酶水平、个体差异及合并基础疾病干扰，限制了其应用效能。近年来，多种新型生物标志物在基础与临床研究中展现出较好的诊断潜力，临床转化前景广阔。本研究结果显示，SOX12 在人临床组织、细胞模型及大鼠肝硬化模型中表达水平均高于正常肝脏样本，且其表达变化与肝硬化相关蛋白的表达趋势基本一致，提示 SOX12 有望作为肝硬化新型生物标志物。

SOX 转录因子在胚胎发育、细胞分化及组织稳态维持等生物学过程中发挥重要调控作用^[13-14]。依据 SOX 家族高迁移率组核心结构域的同源性可将其划分为不同亚族，SOX12 属于 C 亚群，与 SOX4、SOX11 具有同源性^[15]。SOX12 已

被证明为肝脏造血干细胞的新型标志物，其表达水平变化与肝癌转移密切相关^[16-17]。SOX12 过表达还与肝癌包膜缺失、微血管侵犯及不良预后显著相关，可直接上调 Twist 表达，通过诱导上皮间质转化增强肝癌细胞侵袭与转移能力^[18-19]。鉴于肝硬化是肝细胞癌发生发展的重要癌前病变之一^[20-21]，本研究推测 SOX12 的表达可能与肝硬化的发生发展过程密切相关。

本研究对比临床样本中肝硬化与正常肝组织的 SOX12 表达差异，结果显示肝硬化组织 SOX12 表达水平显著高于对照组，且与 HA 表达变化趋势一致。HA 是肝纤维化早期诊断的经典指标，其诊断灵敏度可达 79.6%、特异度 99.0%，常作为肝硬化联合诊断的辅助标志物^[22]。SOX12 与 HA 表达同步上调，提示其具备肝硬化诊断标志物的开发潜力，也为本研究后续体内外实验提供了临床样本层面的依据。肝纤维化是肝硬化发生发展的必经病理过程，而肝星状细胞活化是驱动肝纤维化进展的核心环节^[23-24]。静息状态下肝星状细胞参与维持肝脏微环境稳态，调控细胞外基

质动态平衡；当肝脏遭受持续性慢性损伤时，肝星状细胞可被激活并持续处于活化表型，大量分泌 α -SMA、Collagen I、Collagen III 等基质蛋白，逐步破坏肝小叶正常结构，诱导假小叶形成，推动肝硬化进展^[25]。基于上述机制，本研究进一步检测 SOX12 在肝星状细胞与正常肝细胞，以及肝星状细胞活化前后的表达变化。细胞实验结果表明，SOX12 在肝星状细胞中的表达显著高于正常肝细胞；肝星状细胞活化后，SOX12 表达水平进一步上调。上述结果提示，SOX12 有望成为肝星状细胞活化的潜在标志物，亦可作为评估肝硬化进展的分子指标。

基于上述体外细胞实验结果，本研究进一步建立大鼠肝硬化时间梯度模型，动态观察 SOX12 在肝硬化进展过程中的表达演变规律。动物实验结果显示，SOX12 表达水平随造模时间延长逐步上调，其变化趋势与 Collagen I 表达及肝硬化病变进程高度吻合。与此同时，组织学染色与血清肝功能检测结果证实，伴随肝损伤不断加重，大鼠肝脏可见纤维组织增生、肝组织结构紊乱及肝功能异常。以上结果提示，SOX12 表达改变与肝硬化进展密切相关，SOX12 可能参与慢性肝损伤向肝纤维化、肝硬化转化的病理过程。STRING 蛋白互作分析提示，SOX12 与 TEAD2、GYS1、GYS2、NRSN2 之间存在潜在相互作用。既往研究报道，SOX 家族蛋白可参与 Hippo 通路相关转录调控，通过调控 TEAD2 及其下游转录网络，参与细胞增殖、存活与细胞外基质重塑等生物学过程^[26]。此外，SOX12 可与 NRSN2 发生相互作用，协同调控下游信号，进而影响肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭能力^[27]。上述蛋白互作关系为后续深入解析 SOX12 介导肝硬化发生发展的分子机制提供了新的研究思路。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究基于肝硬化患者组织、细胞模型及四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化模型对 SOX12 表达特征进行初步分析，样本量相对有限，尚需在更大规模、多中心临床队列中进一步验证 SOX12 与肝纤维化程度及疾病进展之间的关联。其次，本研究虽观察了 SOX12 在肝纤维化及肝硬化过程中的表达变化，但尚未通过基因敲低或过表达等功能实验进一步明确 SOX12 对肝星状细胞活化、细胞外基质沉积及肝纤维化进展的直接调控作用。最后，虽然本

研究提示 SOX12 可能参与肝硬化发生发展过程，但其具体作用机制及下游调控网络尚未完全阐明，未来仍需结合转录组测序、染色质免疫共沉淀等技术进一步解析 SOX12 介导肝纤维化进展的分子机制。

综上，本研究表明 SOX12 的表达水平与肝硬化进程密切相关，其过表达可能参与肝纤维化及肝硬化的发生发展过程。然而，SOX12 在肝硬化发生发展中的具体分子机制仍有待进一步深入研究。作为潜在的生物标志物，SOX12 有望为肝硬化进程的评估及疾病发展阶段的预测提供新的参考依据，并为相关疾病的诊断与治疗研究提供新的思路。

伦理声明：本研究获荆州市中心医院医学伦理委员会（批号：2025-282-03）和荆州市中心医院动物伦理委员会（批号：2025-046）审批

作者贡献：实验操作、数据采集、论文撰写：周鹏；研究设计、数据分析、图像处理：程诺；研究指导、论文修改与审阅、经费支持：王帅

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Akkız H, Gieseler RK, Canbay A. Liver fibrosis: from basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7873.
- 2 王宪波, 高方媛, 刘尧, 等. 肝硬化中医诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 461-472.[Wang XB, Gao FY, Liu Y, et al. Guidelines for the traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of liver cirrhosis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(3): 461-472.]
- 3 Kim MN, Han JW, An J, et al. KASL clinical practice guidelines for noninvasive tests to assess liver fibrosis in chronic liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30 (Suppl): S5-S105.
- 4 Lai JC, Liang LY, Wong GL. Noninvasive tests for liver fibrosis in 2024: are there different scales for different diseases?[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2024, 12: goae24.
- 5 Maroto-García J, Moreno-Álvarez A, Sanz de Pedro MP, et al. Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática[J]. *Adv Lab Med*, 2024, 5(2): 131-147.
- 6 Rama K, Jahagirdar V, Idalsoaga F, et al. Novel biomarkers for alcohol-associated liver disease and their implications across clinical settings[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2026, 32(2): 443-463.
- 7 Lurje I, Biegel DK, Zhang IW, et al. The role of galectin-3 in liver inflammation and fibrosis[J]. *J Inflamm Res*, 2026, 19: 572637.
- 8 Suehiro K, Suto A, Suga K, et al. Sox12 enhances Fbw7-mediated ubiquitination and degradation of GATA3 in Th2 cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(7): 1729-1738.
- 9 Luo X, Huang W, Li S, et al. Sox12 facilitates hepatocellular carcinoma progression and metastasis through promoting regulatory T-cells infiltration and immunosuppression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(36):

- e2310304.
- 10 Qin M, Meng Y, Luo C, et al. LncRNA PRR34-AS1 promotes HCC development via modulating Wnt/ β -catenin pathway by absorbing mir-296-5p and upregulating E2F2 and SOX12[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 37–52.
 - 11 Elseweidy MM, Ali AE, Hassanin SM, et al. Empagliflozin ameliorates liver fibrosis in NASH rat model via targeting hepatic NF- κ B/SOX9/OPN signaling and osteocalcin level[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(5): 3449–3459.
 - 12 林勇, 曾欣, 胡平方. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9): 2057–2073. [Lin Y, Zeng X, Hu PF. Consensus on the clinical diagnosis and management of liver cirrhosis in China[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2023, 39(9): 2057–2073.]
 - 13 Jiang J, Wang Y, Sun M, et al. Sox on tumors, a comfort or a constraint?[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 67.
 - 14 Sertedaki A, Tatsi EB, Vasilakis IA, et al. Whole exome sequencing points towards a multi-gene synergistic action in the pathogenesis of congenital combined pituitary hormone deficiency[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2088.
 - 15 Ghaffar A, Rasheed F, Rashid M, et al. Biallelic in-frame deletion of SOX4 is associated with developmental delay, hypotonia and intellectual disability[J]. *Eur J Hum Genet*, 2022, 30(2): 243–247.
 - 16 Zou S, Wang C, Liu J, et al. SOX12 is a cancer stem-like cell marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(11): 847–854.
 - 17 Yuan P, Meng L, Wang N. SOX12 upregulation is associated with metastasis of hepatocellular carcinoma and increases CDK4 and IGF2BP1 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3821–3826.
 - 18 Cai Y, Jia Y, Yan P, et al. Circ_0006789 promotes the progression of hepatocellular carcinoma cells via modulating MIR-1324 and SOX12[J]. *Protein Pept Lett*, 2022, 29(10): 859–868.
 - 19 Huang W, Chen Z, Shang X, et al. SOX12, a direct target of FOXQ1, promotes hepatocellular carcinoma metastasis through up-regulating Twist1 and FGFBP1[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1920–1933.
 - 20 Ding Z, Wang L, Sun J, et al. Hepatocellular carcinoma: pathogenesis, molecular mechanisms, and treatment advances[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1526206.
 - 21 Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922–1965.
 - 22 Tagliaferro M, Marino M, Basile V, et al. New biomarkers in liver fibrosis: a pass through the quicksand?[J]. *J Pers Med*, 2024, 14(8): 798.
 - 23 Zhang X, Sharma P, Maschmeyer P, et al. Garp on hepatic stellate cells is essential for the development of liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1214–1225.
 - 24 Kim J, Kim YJ. The evidence-based multifaceted roles of hepatic stellate cells in liver diseases: a concise review[J]. *Life Sci*, 2024, 344: 122547.
 - 25 Xiang D, Zou J, Zhu X, et al. Physalin D attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by blocking TGF- β /Smad and YAP signaling[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153294.
 - 26 Bhattaram P, Penzo-Méndez A, Sock E, et al. Organogenesis relies on SoxC transcription factors for the survival of neural and mesenchymal progenitors[J]. *Nat Commun*, 2010, 1(1): 9.
 - 27 Wang G, Yang K. Neurensin-2 promotes proliferation, invasion and migration of colorectal cancer cells via interaction with SOX12[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 389.
- 收稿日期: 2026 年 07 月 21 日 修回日期: 2026 年 09 月 08 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 周鹏, 程诺, 王帅. SOX12在肝硬化发生发展过程中的表达特征研究[J]. 医学新知, 2026, 36(10): 1118–1126. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202607104.

Zhou P, Cheng N, Wang S. Expression pattern of SOX12 during the development and progression of liver cirrhosis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(10): 1118–1126. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202607104.