

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200724.1405.020.html\(2020-07-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200724.1405.020.html(2020-07-24))

miR-1271 通过靶向 FOXF2 抑制胃肠道间质瘤
细胞的恶性生物学行为*

何 甜¹, 万 苹^{1△}, 郭 强¹, 白 璇¹, 罗丽琳², 杨 超¹, 王 芸¹, 安 瑛¹

(云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院:1. 消化内科;2. 病理科, 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨微 RNA-1271(miR-1271)靶向叉头框转录因子 F2(FOXF2)对胃肠道间质瘤(GIST)细胞增殖、侵袭和凋亡的影响。**方法** 采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测 miR-1271 及 FOXF2 在 GIST 组织和细胞系中的表达水平;Western blot 检测 FOXF2 的表达水平;双荧光素酶报告基因验证 miR-1271 与 FOXF2 的靶向关系;采用 CCK-8、Transwell、流式细胞术方法分析 miR-1271/FOXF2 分子轴对 GIST-T1 细胞增殖、侵袭和凋亡的影响。**结果** 与癌旁组织比较,miR-1271 在 GIST 组织中低表达;与人肠上皮细胞 FHs74Int 比较,miR-1271 在 GIST 细胞系中也低表达。同时,双荧光素酶报告基因证实,miR-1271 可靶向结合 FOXF2 并下调其表达水平。进一步研究发现,miR-1271 通过靶向下调 FOXF2 可显著抑制 GIST-T1 细胞增殖、侵袭和诱导凋亡。此外,体内实验同样证实,过表达 miR-1271 可显著抑制 GIST-T1 移植瘤瘤体的生长。**结论** miR-1271 通过靶向 FOXF2 抑制 GIST 细胞增殖和侵袭能力,同时促进细胞凋亡。

[关键词] 胃肠肿瘤;miR-1271/FOXF2 分子轴;细胞增殖;细胞凋亡;肿瘤浸润

[中图法分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3013-07

miR-1271 inhibits the malignant biological behavior of gastrointestinal
stromal tumor cells by targeting FOXF2 *

HE Tian¹, WAN Ping^{1△}, GUO Qiang¹, BAI Xuan¹, LUO Lilin², YANG Chao¹, WANG Yun¹, AN Ying¹

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Yunnan First
People's Hospital/the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and
Technology, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of miR-1271 on the proliferation, invasion and apoptosis of gastrointestinal stromal tumors (GIST) cells through targeting FOXF2. **Methods** The expression of miR-1271 in tissue and cell lines was detected by RT-PCR. The dual luciferase reporter gene assay was used to verify whether FOXF2 was a target gene of miR-1271. Western blot was applied to detect the level of FOXF2. CCK-8, Transwell, flow cytometry methods to analyze the effects of miR-1271/FOXF2 molecular axis on proliferation, invasion and apoptosis of GIST-T1 cells. **Results** Compared with the adjacent tissues or FHs74Int cells, miR-1271 was lowly expressed in the GIST tissues or cell lines of GIST, the expression level of miR-1271 was significantly downregulated in GIST tissues cell lines of GIST. At the same time, the dual luciferase reporter gene confirmed that miR-1271 could target FOXF2 in GIST-T1 cells and down-regulate its expression level. Furthermore, overexpression of miR-1271 could strongly inhibited proliferation, invasion and induced apoptosis of GIST-T1 cells via downregulating FOXF2. Additionally, in vivo experiments also confirmed that overexpression of miR-1271 could significantly suppressed the growth of GIST xenografts in nude mice. **Conclusion** miR-1271 suppresses proliferation, invasion and promotes apoptosis of GIST cells via targeting FOXF2.

[Key words] gastrointestinal neoplasms; miR-1271/FOXF2 axis; cell proliferation; apoptosis; neoplasm invasiveness

* 基金项目:云南省应用基础研究项目(2017FE468(-113));云南省科技创新人才计划项目(2018HC006)。 作者简介:何甜(1986—), 主治医师,硕士,主要从事小肠疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: kmwp_66@126.com。

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是较常见的胃肠道间叶细胞瘤,其发病率占胃肠道肿瘤的 2%,且多发于中老年患者^[1]。由于 GIST 早期没有特异性临床表现,且发病率还在逐年上升^[2],寻找 GIST 发病的潜在分子标志物及研究其分子作用机制对 GIST 的治疗及诊断具有重要意义。研究发现,微 RNA(microRNA,miRNA)的异常表达与人类多种恶性肿瘤发病进程密切相关^[3-4]。例如,miR-1271 作为抑癌基因,参与调控乳腺癌^[5]、胰腺癌^[6]、胃癌^[7]和肝癌^[8]细胞增殖、侵袭和凋亡。然而,有关 miR-1271 在 GIST 中的作用机制目前尚未见相关报道。本研究主要是探讨 miR-1271 通过靶向叉头框转录因子 F2(forkhead boxF2,FOXF2)对 GIST 细胞恶性生物学行为的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床样本收集

收集 2015 年 6 月至 2017 年 12 月在本院治疗的 34 例 GIST 患者癌组织和癌旁组织,取出后立刻放入液氮冻存管保存。患者均签署知情同意书,本研究也经医院伦理委员会批准。纳入标准:病理诊断为 GIST,术前未行任何治疗措施;排除标准:病理学诊断为非 GIST。

1.1.2 细胞系及药品、试剂与仪器

GIST 细胞系(GIST882、GIST430、GIST48 和 GIST-T1)和人肠上皮细胞(FHs 74 Int)均来源于中国科学院生物化学与细胞生物研究所。DMEM 和胎牛血清购自美国 Biological Industries 公司;青霉素和链霉素均购自北京雷根生物技术有限公司;CCK-8 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司;Transwell 小室购自美国康宁公司;miR-1271 inhibitor 和 miR-1271 mimics 和 FOXF2 的敲除载体 siRNA FOXF2 (si-FOXF2)由上海吉玛制药技术有限公司提供;TRIzol 提取试剂盒和 SYBR Green Master Mix 实时荧光定量 PCR(RT-PCR)试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;双荧光素酶报告基因试剂盒和报告基因载体均购自美国 Promega 公司;蛋白提取试剂盒和十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)试剂盒,均购自美国 Bio-Rad 公司;NanoDrop 2000 微量分光光度计购自上海宾智生物科技有限公司;蛋白免疫印迹一抗(兔抗 FOXF2 抗体、兔抗 PCNA 抗体)和二抗(羊抗兔 IgG)均购于购自美国 CST 公司。

1.1.3 实验动物

实验用 BALB/c 裸鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司,4~5 周龄,体重(18±3)g。裸鼠饲养在恒温(24~26℃)和恒湿(50%~56%)的环境中。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染

胰酶消化生长状况良好的对数生长期 GIST-T1

细胞,调整细胞密度为 1×10⁵/mL,接种于 24 孔板,每孔 2 mL,培养 24 h。LipofectamineTM 2000 转染试剂盒,分别将 miR-1271 mimics(miR-1271 mimics 组)或 si-FOXF2(si-FOXF2 组)或 miR-1271 inhibitor+si-FOXF2(miR-1271 inhibitor+si-FOXF2 组)转染至 GIST-T1 细胞,转染完成后继续培养 48 h,荧光显微镜下观察转染效果,同时设立对照组(NC 组,细胞未作任何转染处理)。

1.2.2 RT-PCR 检测 miR-1271、FOXF2 mRNA 的表达水平

细胞转染 48 h,采用 TRIzol 试剂提取细胞中总 RNA,NanoDrop 2000 微量分光光度计测定总 RNA 浓度。经反转录试剂盒反转录生成 cDNA,采用 SYBR Green Master Mix 实时荧光定量 PCR 试剂盒进行 PCR 反应。PCR 反应体系:SYBR[®] Premix Ex Taq II 10.0 μL,正、反向引物各 0.8 μL,Rox Reference Dye 0.4 μL,cDNA 2.0 μL,ddH₂O 6.0 μL。PCR 反应条件:95℃预变性 10 min;95℃ 15 s,50℃ 2 min、60℃ 60 s,40 个循环。2^{-ΔΔCt} 定量目标基因相对表达水平,GAPDH 为内参,引物序列如下表 1。

表 1 引物序列

基因	方向	序列(5'-3')	产物大小 (bp)
FOXF2	正向	TCGCTGGAGCAGAGCTACTT	238
	反向	CCCAATTGAAGTTGAGGACGA	
GAPDH	正向	CCCACTAACATCAAATGGGG	238
	反向	CCTTCCACAATGCCAAAGTT	
miR-1271	正向	GAGTTAAATTTTGGTGGAATGTTAGTAAGTA	238
	反向	TAATCACACCCCTTAACCACATAC	

1.2.3 Western blot 检测 FOXF2、PCNA 的表达水平

细胞转染 48 h,收集细胞,用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 蛋白裂解液从组织及 GIST-T1 细胞中提取总蛋白,加入 50 μL 裂解液,处理 30 min,其间进行震荡;细胞裂解液 4℃ 12 000 r/min 离心 15 min,取上清液,采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。取 2 μL 样品加入水稀释 20 倍后进行 SDS-PAGE,取出凝胶放入转膜槽中转膜,然后用含有 5%脱脂奶粉的 0.1% TBST 洗膜,加入一抗,4℃ 孵育过夜,室温孵育 30 min,TBST 缓冲液漂洗 3 次,每次 5 min,加入相应的二抗(1:2 000 稀释),室温孵育 2 h,PBST 漂洗 3 次,每次 5 min;用 PBS 洗去未杂交的抗体后,按 ELC 显色试剂盒操作加入显色试剂,孵育,曝光。用 GAPDH 作内参,蛋白凝胶成像系统分析样品中目标蛋白的相对表达水平。

1.2.4 CCK-8 检测 GIST-T1 细胞增殖活力

细胞转染 48 h,胰酶消化对数生长期的各组细

细胞,完全培养基稀释细胞密度至 $1 \times 10^5/\text{mL}$,接种细胞至 96 孔板,每孔 0.1 mL,每孔加 100 μL 完全培养基。分别培养 24、48、72、96 h 后,更换新鲜培养基。按 CCK-8 试剂盒操作说明,检测前每孔加入 20 μL CCK-8 试剂,孵育 2 h,酶标仪检测各孔细胞在 450 nm 处的吸光度(A)值。

1.2.5 Transwell 检测 GIST-T1 细胞侵袭能力

细胞转染 48 h 后,用 0.25% 胰酶常规消化,用完全培养基中和胰酶,3 000 r/min 离心 5 min 收集细胞,用无血清培养基调整细胞密度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 。取 Matrigel 胶于 4 $^{\circ}\text{C}$ 融化,用无血清培养基配置体积分数为 40% 的 Matrigel 胶溶液,取 100 μL 40% 的 Matrigel 胶溶液,均匀覆盖至 Transwell 小室上室的滤膜上,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 孵育 40 min,使 Matrigel 胶凝固。将各组合 4×10^4 个细胞的无 FBS DMEM 培养基 100 μL 加入 Transwell 上室,下室中加入含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO_2 培养 24 h 后,10% 甲醛固定细胞。结晶紫染色后随机选取 10 个视野在显微镜下观察。用 Image-Pro Plus 6.0 软件计数穿膜细胞。

1.2.6 流式细胞术检测 GIST-T1 细胞凋亡水平

细胞转染 48 h 后用 PBS 将细胞清洗 2~3 次,弃上清液,用 Annexin 结合液重悬细胞,调整细胞浓度为 $2.0 \times 10^5/\text{mL}$,取 100 μL 细胞悬液,加入 5 μL 异硫氰酸荧光膜联蛋白(Annexin V-FITC)和 5 μL 碘化丙啶(PD)染液,并补充 200 μL 结合液,开机运行流式细胞仪,完成参数设置后上样检测各组细胞凋亡情况。Annexin V 染色阳性的为凋亡细胞。

1.2.7 双荧光素酶报告基因验证 miR-1271 与 FOXF2 的靶向关系

starBase 在线数据库预测 miR-1271 与 FOXF2 的 3'-UTR 的结合位点及序列。构建 FOXF2 野生型和突变型重组质粒 pmirGLO-FOXF2-WT(FOXF2-WT)和 pmirGLO-FOXF2-MUT(FOXF2-MUT),将 miR-1271 mimics 和 pmirGLO-FOXF2-WT 或 pmirGLO-FOXF2-MUT 共转染至 HEK293T 细胞中。完成转染后在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下培养 48 h,更换

DMEM 培养基继续培养 48 h。裂解细胞,每组取 5 μL 细胞裂解液,按荧光素酶活性检测试剂盒操作说明,以海肾荧光值作为内参,检测荧光相对强度。

1.2.8 移植瘤模型的建立

将 miR-1271 mimics 载体和空载体转染于 GIST-T1 细胞中,培养至对数期调整细胞浓度为 $5 \times 10^7/\text{mL}$,取 0.1 mL 接种至裸鼠左腋下,每组小鼠 6 只。每天检测裸鼠移植瘤瘤体大小,干预结束后脱臼处死小鼠,分离皮下移植瘤,做进一步分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件和 GraphPad Prism7.0 软件进行统计分析及相关图片绘制。两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有试验均重复 3 次。

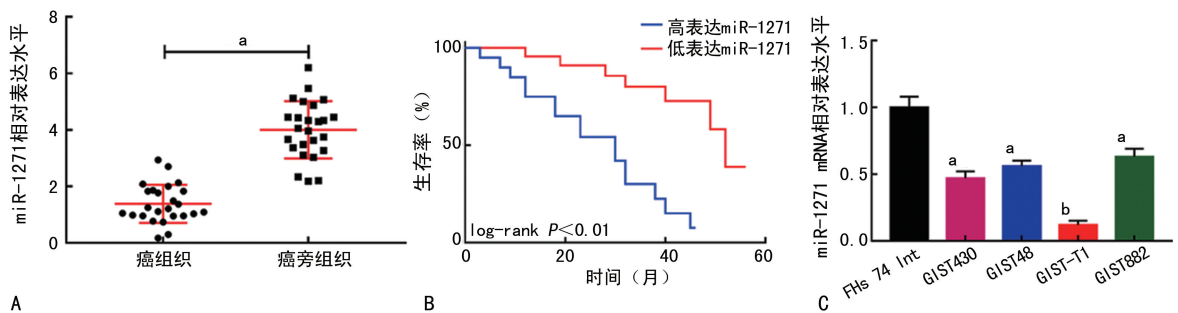
2 结 果

2.1 miR-1271 在 GIST 组织及细胞系中的表达水平

qRT-PCR 检测结果显示,与癌旁组织比较,miR-1271 在 GIST 癌组织中的表达水平明显降低($t = -10.68, P < 0.01$,图 1A)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,与 miR-1271 高表达的患者比较,miR-1271 低表达的患者其生存率显著降低($P < 0.01$,图 1B)。此外,miR-1271 在 GIST 细胞系(GIST882、GIST430、GIST48 和 GIST-T1)中的表达水平显著低于 FHs 74 Int($t = 3.70、5.62、4.92、10.30, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,图 1C),且 GIST-T1 细胞中 miR-1271 的表达水平低于 GIST882、GIST430 和 GIST48 细胞(图 1C)。由此可知,miR-1271 的低表达可能与 GIST 的发生发展有关联,因此本研究选择 GIST-T1 细胞进行后续实验。

2.2 过表达 miR-1271 对 GIST 细胞恶性生物学行为的影响

经 qRT-PCR 检测结果表明,miR-1271 mimics 组 GIST-T1 细胞的 miR-1271 mRNA 相对表达水平高于 NC 组($t = -12.39, P < 0.01$,图 2A)。CCK-8 和 Transwell 检测结果显示,与 NC 组比较,miR-1271 mimics 组 GIST-T1 细胞增殖活力($t = 3.85、5.21、5.24, P < 0.05$,图 2B)和侵袭能力($t = 9.43, P < 0.01$,图 2C)显



A:miR-1271 在 GIST 癌组织及癌旁组织的表达分析;B:患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析;C:各种 GIST 细胞系及 FHs 74 Int miR-1271 mRNA 表达分析。^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.01$ 。

图 1 miR-1271 在 GIST 组织和细胞系中的表达水平

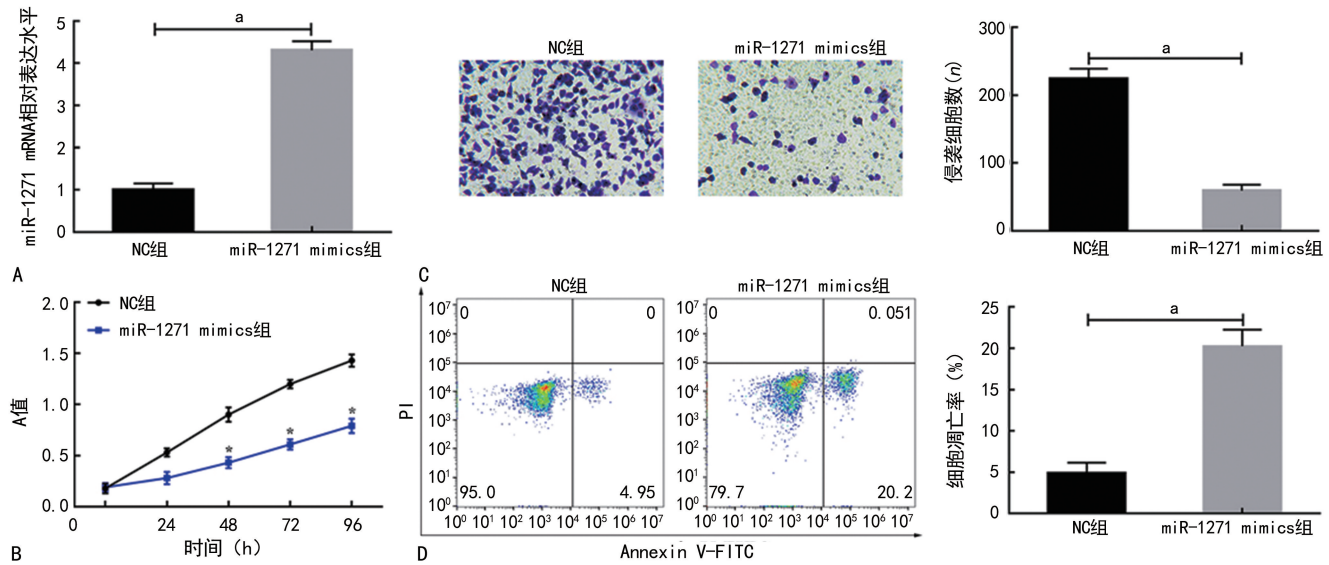


图 2 过表达 miR-1271 对 GIST-T1 细胞恶性生物学行为的影响

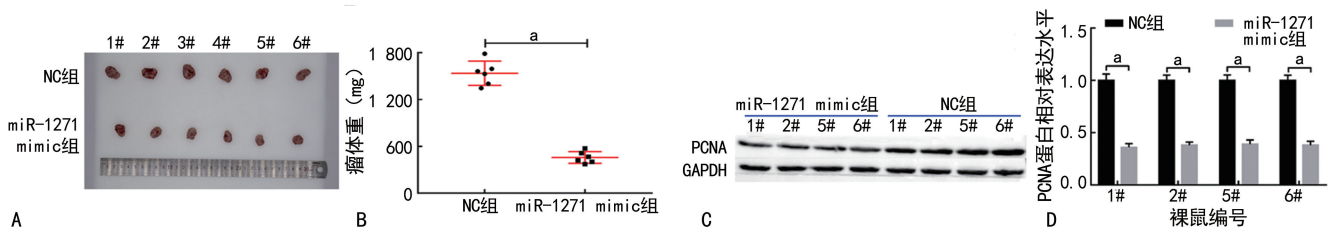


图 3 过表达 miR-1271 对 GIST 移植瘤瘤体生长的影响

著降低。此外,流式细胞仪检测结果显示,与 NC 组比较,miR-1271 mimics 组 GIST-T1 细胞凋亡($t = -10.61, P < 0.01$,图 2D)增加。表明过表达 miR-1271 显著抑制了 GIST-T1 细胞增殖和侵袭并诱导细胞凋亡。

2.3 过表达 miR-1271 对 GIST 瘤体生长的抑制作用

通过对移植瘤大小的测量发现,NC 组和 miR-1271 mimics 组中#1~#6 裸鼠瘤体重分别为:1 803 mg、1 561 mg、1 674 mg、1 452 mg、1 381 mg、1 245 mg、586 mg、517 mg、435 mg、397 mg、372 mg、346 mg,与 NC 组比较,miR-1271 mimics 组移植瘤的生长显著受抑制($t = 14.21, P < 0.01$,图 3A~B)。

2.4 miR-1271 靶向负调控 FOXF2

由 qRT-PCR 对 25 例 GIST 临床样本进行检测发现,FOXF2 在 GIST 患者癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织($t = 11.56, P < 0.01$,图 4A)。同时,miR-1271 与 FOXF2 在 GIST 组织中的表达呈负相关($r = -0.7412, P < 0.01$,图 4B)。starBase 数据库预测显示,FOXF2 是 miR-1271 的靶基因(图 4C)。双荧光素酶报告基因结果显示,与 NC 组比较,miR-1271 与 FOXF2-WT 共转染组荧光素酶相对活性显

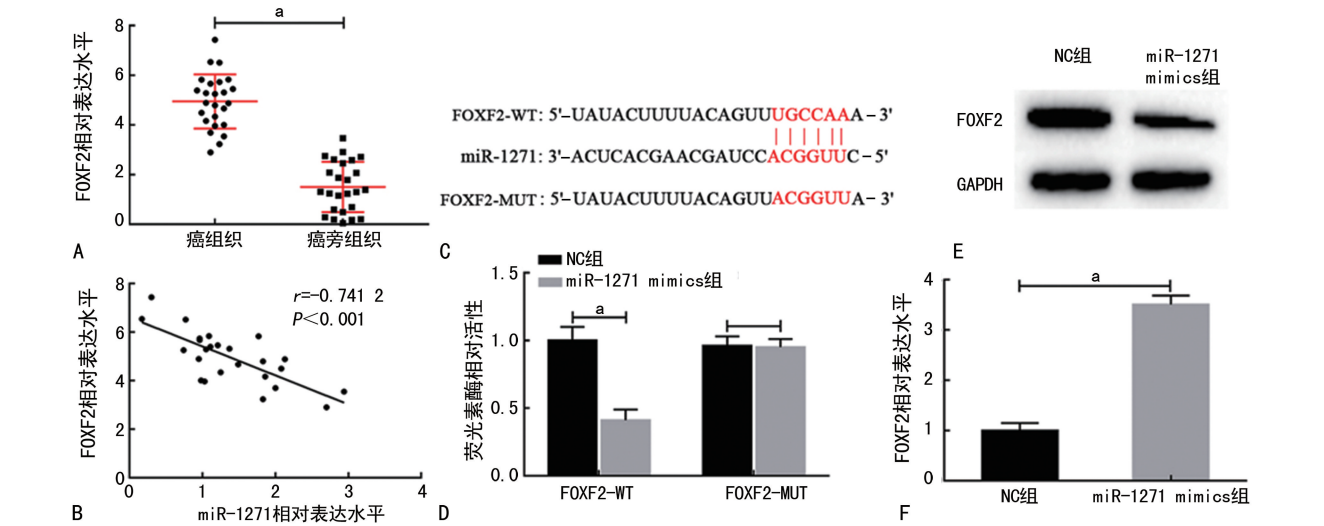
著降低($P < 0.05$),miR-1271 与 FOXF2-MUT 共转染组荧光素酶相对活性差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 4D。Western blot 检测结果显示,与 NC 组比较,miR-1271 mimics 组 GIST-T1 细胞中 FOXF2 的表达水平显著下调($t = -10.67, P < 0.01$,图 4E、F)。表明 miR-1271 靶向 FOXF2,且负调控 FOXF2 蛋白的表达水平。

2.5 miR-1271 靶向 FOXF2 对 GIST 细胞增殖、侵袭和凋亡的影响

为进一步明确 miR-1271 通过靶向下调 FOXF2 抑制 GIST-T1 细胞增殖、侵袭和凋亡的作用机制,在 GIST-T1 细胞中转染 FOXF2 siRNA 以及同时转染 miR-1271 inhibitor+si-FOXF2,Western blot 检测结果表明(图 5A),与 NC 组比较,FOXF2 siRNA 组 GIST-T1 细胞 FOXF2 的相对表达水平显著下调($t = -9.25, P < 0.01$),而 miR-1271 inhibitor+si-FOXF2 组 GIST-T1 细胞中 FOXF2 高于 si-FOXF2 组($t = -7.95, P < 0.01$),但与 NC 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CCK-8(图 5B)和 Transwell(图 5C)检测结果共同证实,与 NC 组比较,FOXF2 siRNA 组 GIST-T1 细胞的增殖及侵袭能力显著受抑制($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。miR-1271 inhibitor+si-

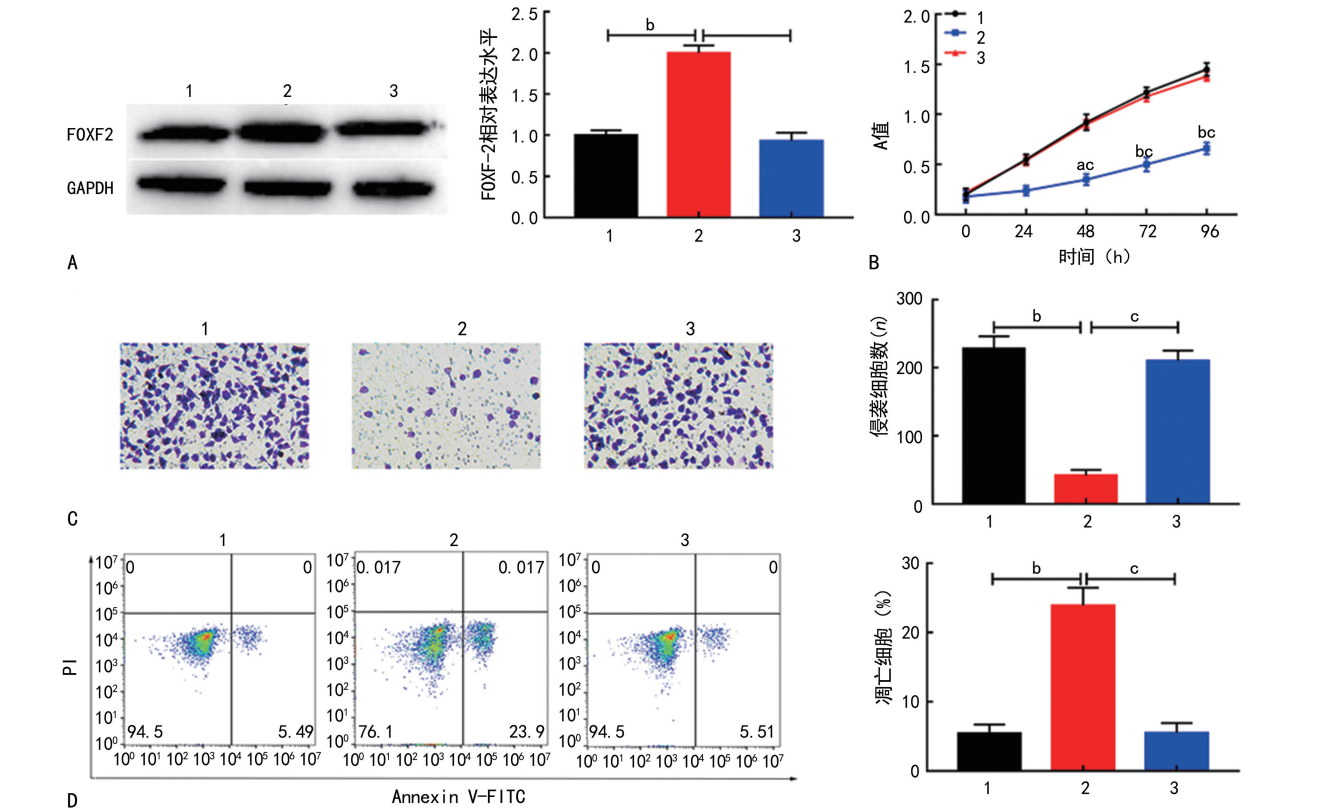
FOXF2 组 GIST-T1 细胞增殖和侵袭能力显著高于 si-FOXF2 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但与 NC 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,双染法流式细胞术结果(图 5D)表明,与 NC 组比较,FOXF2 siRNA 组 GIST-T1 细胞凋亡水平增加($t=9.44,P<0.01$);与

FOXF2 siRNA 组比较,miR-1271 inhibitor+ si-FOXF2 组 GIST-T1 细胞的凋亡水平显著降低($t=9.88,P<0.01$)。由此可知,miR-1271 靶向下调 FOXF2 的表达水平,进而抑制 GIST 细胞增殖和侵袭,并诱导细胞凋亡。



A:FOXF2 在 GIST 癌组织及癌旁组织中的表达分析;B:FOXF2 与 miR-1271 中表达的相关性分析;C:miR-1271 靶向 FOXF2 位点分析;D:荧光素酶报告实验;E:Western blot;F:Western blot 分析图;^a: $P<0.01$ 。

图 4 miR-1271 靶向负调控 FOXF2



A:Western blot 及其分析图;B:CCK-8 增殖曲线图;C:Transwell 实验及其分析图;D:细胞凋亡检测及其分析图;1:NC 组;2. si-FOXF2 组;3. si-FOXF2+miR-1271 inhibitor 组;^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$ 。

图 5 miR-1271 靶向 FOXF2 对 GIST-T1 细胞增殖、侵袭和凋亡的影响

3 讨 论

GIST 占胃肠道恶性肿瘤的 1%~3%,估计年发病率约为 10/100 万~15/100 万,大部分发生于胃(50%~70%)和小肠(20%~30%)^[9]。在 GIST 患者中约有 20%~30%是恶性的,易发生转移,且治愈率极低。目前,临床上 GIST 的治疗手段主要是手术切除,但约有 50%的患者切除后在 5 年内复发,故 GIST 的治愈率极低^[10]。为此,深入探究 GIST 的发病机制并寻找调控其发病的分子标志物,对临床上诊断及治疗 GIST 具有重要意义。

近期研究显示,miRNA 作为促癌或抑癌因子参与多种肿瘤的发展进程^[11],通过调控其下游蛋白的表达水平从而调控肿瘤细胞增殖、侵袭和凋亡水平^[12]。例如,IHLE 等^[13]研究发现,miR-221 通过抑制通路诱导 GIST 细胞凋亡;miR-148b-3p 靶向下调 KIT 抑制 GIST 细胞增殖,调控细胞周期并诱导细胞凋亡^[14]。近期研究中,miR-1271 被报道在多种肿瘤中低表达,且过表达 miR-1271 可显著抑制肿瘤发病进程^[15-16]。例如,LIU 等^[17]研究表明,miR-1271 通过靶向 TWIST1 和 ZEB1 抑制胰腺癌细胞迁移、侵袭和上皮间质转化进程。另有研究证实,miR-1271 通过靶向 Capn4 抑制结直肠癌细胞增殖和侵袭^[18]。本研究证实,miR-1271 在 GIST 临床患者肿瘤组织和细胞系中低表达,且过表达 miR-1271 可显著抑制 GIST-T1 细胞增殖、侵袭和诱导细胞凋亡。

FOXF2 位于 6p25 号染色体上,属于转录调节因子叉头家族的重要成员,在肿瘤细胞增殖、侵袭和上皮间质转化过程中起着重要的调控作用^[19-20]。研究表明,FOXF2 在乳腺癌^[21]、肺癌^[22]等多种肿瘤细胞中高表达,且 FOXF2 的异常表达与肿瘤细胞增殖、转移和预后不良有关^[23-24]。ZHANG 等^[25]报道,miR-200c 通过下调 FOXF2 抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移;miR-182 靶向负调控 FOXF2 促进大肠癌细胞增殖和侵袭^[26];FOXF2 通过抑制 Wnt 信号通路抑制宫颈癌 Hela 细胞的增殖、迁移和侵袭^[27]。本研究证实,siRNA 敲低 FOXF2 可显著抑制 GIST 细胞增殖和侵袭能力,诱导了 GIST 细胞凋亡,但同时敲低 miR-1271 则显著逆转了 FOXF2 的抑制作用。

综上所述,miR-1271 在 GIST 组织和细胞系中低表达,过表达 miR-1271 通过靶向负调控 FOXF2 抑制 GIST 细胞增殖、侵袭和诱导细胞凋亡,这为 GIST 的早期诊断和靶向治疗提供了理论依据。

参考文献

[1] NTOURAKIS D,MICHALINOS A,SCHIZAS

D. Hybrid Laparoscopic and endoscopic partial gastrectomy for ulcerated GIST:surgical technique with video[J]. World J Surg, 2019, 44(1):202-206.

[2] SUN X F,GAO X D,SHEN K T. Research advances in the secondary resistance mechanism of imatinib in gastrointestinal stromal tumors [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2019, 22(9):886-890.

[3] LI M,HUO X,DAVULJIGARI C B,et al. MicroRNAs and their role in environmental chemical carcinogenesis [J]. Environ Geochem Health, 2019, 41(1):225-247.

[4] WANG R,SUN Y,YU W,et al. Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):20.

[5] LIU B W,YU Z H,CHEN A X,et al. Estrogen receptor-alpha-miR-1271-SNAI2 feedback loop regulates transforming growth factor-beta-induced breast cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):109.

[6] XIE F,HUANG Q,LIU C H,et al. MiR-1271 negatively regulates AKT/MTOR signaling and promotes apoptosis via targeting PDK1 in pancreatic cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(3):678-686.

[7] LIM B,KIM H J,HEO H,et al. Epigenetic silencing of miR-1271 enhances MEK1 and TEAD4 expression in gastric cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(7):3411-3424.

[8] YANG W M,MIN K H,PARK S W,et al. Data on the decreased expression of FOXO1 by miR-1271 in HepG2 hepatocytes [J]. Data Brief, 2017, 15:800-804.

[9] SOREIDE K,SANDVIK O M,SOREIDE J A,et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies [J]. Cancer Epidemiol, 2016, 40:39-46.

[10] EISENBERG B L,TRENT J C. Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors[J]. Int J Cancer, 2011, 129(11):2533-

2542.

- [11] DU W, TANG H, LEI Z, et al. miR-335-5p inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer via ROCK1[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):225.
- [12] XIAO S, ZHU H, LUO J, et al. miR4255p is associated with poor prognosis in patients with breast cancer and promotes cancer cell progression by targeting PTEN[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6):2550-2560.
- [13] IHLE M A, TRAUTMANN M, KUENSTLINGER H, et al. miRNA-221 and miRNA-222 induce apoptosis via the KIT/AKT signalling pathway in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(7):1421-1433.
- [14] WANG Y, LI J, KUANG D, et al. miR-148b-3p functions as a tumor suppressor in GISTs by directly targeting KIT[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1):16.
- [15] WANG M, GAO W, LU D, et al. MiR-1271 Inhibits cell growth in prostate cancer by targeting ERG[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(2):385-391.
- [16] YANG L, WANG Y, LI Y J, et al. Chemo-resistance of A172 glioblastoma cells is controlled by miR-1271-regulated Bcl-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:734-740.
- [17] LIU H, WANG H, LIU X, et al. miR-1271 inhibits migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB1 and TWIST1 in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(2):346-352.
- [18] LI J, XU J, YAN X, et al. Suppression of Capn4 by microRNA-1271 impedes the proliferation and invasion of colorectal cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:162-168.
- [19] ZHU H. Forkhead box transcription factors in embryonic heart development and congenital heart disease[J]. *Life Sci*, 2016, 144:194-201.
- [20] COFFER P J, BURGERING B M. Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(11):889-899.
- [21] SONG H, HE W, HUANG X, et al. High expression of FOXR2 in breast cancer correlates with poor prognosis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5):5991-5997.
- [22] KUNDU S T, BYERS L A, PENG D H, et al. The miR-200 family and the miR-183-96-182 cluster target Foxf2 to inhibit invasion and metastasis in lung cancers[J]. *Oncogene*, 2016, 35(2):173-186.
- [23] VAN DEN BRINK G R, RUBIN D C. Foxf2; a mesenchymal regulator of intestinal adenoma development [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5):873-876.
- [24] SHI Z, LIU J, YU X, et al. Loss of FOXF2 expression predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1):211-217.
- [25] ZHANG T, WAN J G, LIU J B, et al. MiR-200c inhibits metastasis of breast tumor via the downregulation of Foxf2 [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(3).
- [26] ZHANG Y, WANG X, WANG Z, et al. miR-182 promotes cell growth and invasion by targeting forkhead box F2 transcription factor in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5):2592-2598.
- [27] ZHANG J, ZHANG C, SANG L, et al. FOXF2 inhibits proliferation, migration, and invasion of Hela cells by regulating Wnt signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5):BSR20180747.

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-05-11)