中国现代
普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年8月 第28卷 第8期 Aug. 2025 Vol. 28 No. 8

FOXF2、CAPN4表达与胃肠道间质瘤临床病理特征及预后的关系

白世强 陈宁 崔杨 刘晓伟

中国人民解放军联勤保障部队第九六六医院 病理科 （辽宁 丹东 118000）

【摘要】探讨叉头框转录因子F2（FOXF2）、钙蛋白酶小亚基1（CAPN4）表达与胃肠道间质瘤（GIST）临床病理特征及预后的关系。收集2019年9月至2021年11月收治的120例GIST患者手术切除的GIST组织和距肿瘤边缘＞5 cm的正常组织。qRT-PCR和免疫组化法检测GIST组织中FOXF2、CAPN4的表达；Kaplan-Meier生存曲线分析FOXF2 mRNA、CAPN4 mRNA与GIST预后的关系；COX回归分析GIST患者预后的影响因素；ROC曲线分析FOXF2 mRNA、CAPN4 mRNA对GIST患者预后的预测价值。GIST组织中FOXF2 mRNA水平和阳性表达率均低于正常组织（$P<0.05$），CAPN4 mRNA水平和阳性表达率均高于正常组织（$P<0.05$）。GIST组织FOXF2、CAPN4表达与临床病理特征（核分裂相、NIH危险度、远处转移）有关（$P<0.05$）。FOXF2阳性患者生存率高于阴性患者（$\chi^2=14.453$，$P<0.05$）；CAPN4阳性患者生存率低于阴性患者（$\chi^2=18.922$，$P<0.05$）。与预后良好组相比，预后不良组FOXF2 mRNA水平显著降低（$P<0.05$），CAPN4 mRNA水平显著升高（$P<0.05$）。多因素COX回归分析结果显示，CAPN4 mRNA、核分裂相、NIH危险度、远处转移是影响GIST预后的危险因素（$P<0.05$），FOXF2 mRNA为保护因素（$P<0.05$）。ROC曲线显示，FOXF2 mRNA、CAPN4 mRNA及二者联合预测GIST预后的AUC为0.814、0.793、0.874，二者联合优于各自单独预测（$Z=2.691$、$Z=2.702$，P均<0.05）。GIST组织的FOXF2表达降低，CAPN4表达升高，二者与GIST临床病理特征及预后有关，联合检测对预测预后有一定临床价值。

【关键词】胃肠道间质瘤•叉头框转录因子F2•钙蛋白酶小亚基1•临床病理特征•预后
【中图分类号】R735.2
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.08.012
【文章编号】1009-9905(2025)08-0651-05

胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）占消化道肿瘤的5%，主要发生在胃和小肠，可累及整个消化道[1]。GIST多发于中老年人，临床表现无特异性，早期诊断和治疗可有效提高患者生存率[2-3]。近年研究发现，血清指标肌酐在GIST中表达，可为GIST的诊断和治疗提供有用信息[4]。叉头框转录因子F2（forkhead box F2，FOXF2）是FOX转录因子家族的成员，参与胚胎和组织发育，通过调节细胞极性维持组织稳态，还在多种恶性肿瘤组织中低表达，促进肿瘤进展[5-6]。钙蛋白酶小亚基1（calpain small subunit 1，CAPN4）作为钙蛋白酶的一种调节亚基，参与调节体内多种生理功能，还参与肿瘤细胞的增殖、迁移[7-8]。本研究探讨FOXF2、CAPN4表达与GIST临床病理特征及预后关系，总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年9月至2021年11月我院收治的120例GIST患者GIST组织及相对应的正常组织标本（距肿瘤边缘＞5 cm）。120例患者中男56例，女64例，年龄28~82岁，平均（60.16±6.23）岁。纳入标准：（1）经病理组织学检查符合GIST诊断标准[9]；（2）入院前未进行放化疗；（3）初诊患者；（4）均行完整外科手术；（5）临床资料完整；（6）签署知情同意书。排除标准：（1）合并其他恶性肿瘤；（2）重要脏器功能衰竭；（3）患有精神疾病；（4）出院失访。本研究经本院伦理委员会批准，批件文号：伦（审）KY20190423。

[通信作者] 白世强，E-mail: pz5328@sina.com

1.2　方法

1.2.1　qRT-PCR法检测FOXF2 mRNA、CAPN4 mRNA表达　采用Trizol试剂提取GIST组织和癌旁组织总RNA，反转录为cDNA。以cDNA为模板，qRT-PCR对FOXF2 mRNA、CAPN4 mRNA进行扩增，引物序列见表1。条件：95℃下预变性1 min，变性5 s、退火30 s，循环30次，重复操作3次。以GADPH为内参，反应体系共20 μL。使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算FOXF2 mRNA和CAPN4 mRNA相对表达量。

表1　qRT-PCR引物序列

基因	正向引物	反向引物
FOXF2 mRNA	5'-AGGACGGCTCCT-CTAACCAT-3'	5'-AGCGGCTCCACAA-GTAAGAC-3'
CAPN4 mRNA	5'-AACCAGCGCATG-GACAGTTA-3'	5'-GACTTGACCACCG-AACCCAT-3'
GADPH	5'-ACCAGCGCATGG-ACAGT-3'	5'-ACTTGACCACCGA-ACCC-3'

1.2.2　免疫组化法检测GIST组织和正常组织FOXF2、CAPN4表达　将GIST组织和正常组织石蜡包埋，连续切片，抗原修复，清除过氧化物酶，封闭血清，加入FOXF2、CAPN4抗体孵育，加入二抗，DAB显色和复染，高倍镜下由两位医师采用双盲法观察切片染色情况。评分标准：阳性细胞占比<5%为0分，≥5%~26%为1分，≥26%~51%为2分，≥51%~76%为3分，≥76%为4分；细胞染色强度：未着色0分，黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分。以阳性细胞占比评分与阳性细胞染色强度评分的乘积作为结果，<4分为阴性表达，≥4分为阳性表达[10]。

1.3　随访　所有患者出院后在门诊上进行随访。第3个月行腹部CT或MRI，之后每6个月检查1次，共随访3年，最晚截止时间为2024年11月。根据随访结果将患者分为预后不良组（随访期间死亡）和预后良好组（随访期间生存）。

1.4　统计学处理　所获数据应用SPSS25.0进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，行t检验；计数资料以例（%）表示，行χ^2检验。FOXF2 mRNA和CAPN4 mRNA采用Kaplan-Meier生存曲线分析与GIST患者预后的关系；采用COX回归分析影响GIST预后的因素；绘制ROC曲线分析FOXF2、CAPN4 mRNA对GIST患者预后的预测价值。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　不同组织中FOXF2 mRNA、CAPN4 mRNA水平的比较　GIST组织FOXF2 mRNA水平显著低于正常组织（$P<0.05$），CAPN4 mRNA水平显著高于正常组织（$P<0.05$）。见表2。

表2　不同组织中FOXF2 mRNA和CAPN4 mRNA水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

组织	例数	FOXF2 mRNA	CAPN4 mRNA
正常组织	120	1.00±0.21	1.01±0.24
GIST组织	120	0.64±0.11	1.75±0.37
t值	-	16.635	18.381
P值	-	<0.05	<0.05

2.2　不同组织中FOXF2、CAPN4蛋白的表达　GIST组织中FOXF2阳性表达率显著低于正常组织（$P<0.05$），CAPN4阳性表达率显著高于正常组织（$P<0.05$）。见表3、图1。

表3　不同组织中FOXF2、CAPN4蛋白的表达[例（%）]

组织	例数	FOXF2		CAPN4	
		阳性	阴性	阳性	阴性
正常组织	120	74（61.67）	46（38.33）	42（35.00）	78（65.00）
GIST组织	120	44（36.67）	76（63.33）	72（60.00）	48（40.00）
χ^2值	-	15.004		15.038	
P值	-	<0.05		<0.05	

2.3　FOXF2、CAPN4表达与GIST临床病理特征的关系　根据GIST组织FOXF2、CAPN4蛋白表达情况分为阳性组和阴性组，研究显示，GIST组织FOXF2、CAPN4表达与临床病理特征（核分裂相、NIH危险度、远处转移）有关（$P<0.05$），与其他临床病理特征无关（$P>0.05$）。见表4。

2.4　GIST组织中FOXF2、CAPN4的表达与预后的关系　FOXF2阳性患者3年生存率高于阴性患者

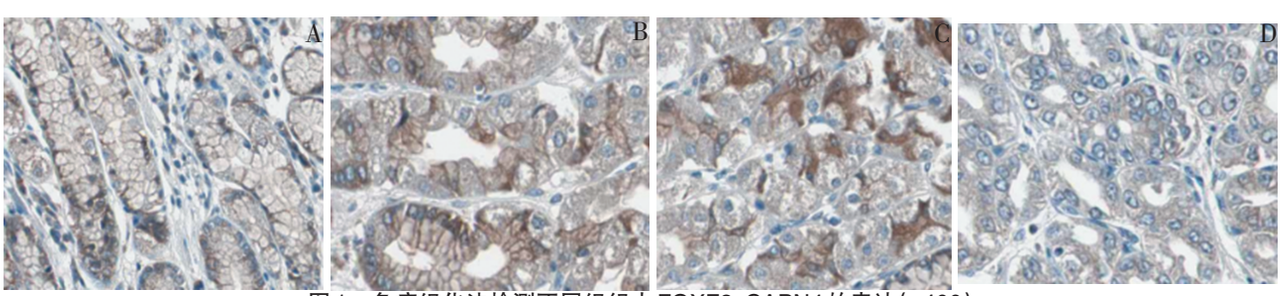


图1　免疫组化法检测不同组织中FOXF2、CAPN4的表达（×400）

A：GIST组织中FOXF2的表达；B：正常组织中FOXF2表达；C：GIST组织中CAPN4表达；D：正常组织中CAPN4表达

表4　FOXF2、CAPN4表达与GIST临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征	例数	FOXF2		χ^2值	P值	CAPN4		χ^2值	P值
		阳性(n=44)	阴性(n=76)			阳性(n=72)	阴性(n=48)		
年龄(岁)									
≥60	70	25(35.71)	45(64.29)	0.066	0.798	43(61.43)	27(38.57)	0.143	0.705
<60	50	19(38.00)	31(62.00)			29(58.00)	21(42.00)		
性别									
男	56	20(35.71)	36(64.29)	0.041	0.840	35(62.50)	21(37.50)	0.273	0.601
女	64	24(37.50)	40(62.50)			37(57.81)	27(42.19)		
组织学类型									
梭形细胞	85	29(34.12)	56(65.88)			52(61.18)	33(38.82)		
上皮样细胞	15	6(40.00)	9(60.00)	0.908	0.635	8(53.33)	7(46.67)	0.327	0.849
混合细胞型	20	9(45.00)	11(55.00)			12(60.00)	8(40.00)		
浸润深度									
黏膜下层	23	8(34.78)	15(65.22)			13(56.52)	10(43.48)		
肌层	34	14(23.53)	20(76.47)	0.416	0.812	20(58.82)	14(41.18)	0.231	0.891
浆膜层	63	22(34.92)	41(65.08)			39(61.90)	24(38.10)		
核分裂相									
≤5/50PHF	47	28(10.64)	19(89.36)	17.459	<0.05	18(38.30)	29(61.70)	15.162	<0.05
>5/50PHF	73	16(53.42)	57(46.58)			54(73.97)	19(26.03)		
肿瘤直径(cm)									
<5.0	71	25(35.21)	46(64.79)	0.159	0.690	42(59.15)	29(40.85)	0.052	0.820
≥5.0	49	19(38.78)	30(61.22)			30(61.22)	19(38.78)		
NIH危险度									
极低~低危	74	36(48.65)	38(51.35)	11.935	<0.05	34(45.95)	40(54.05)	15.887	<0.05
中~高危	46	8(17.39)	38(82.61)			38(82.61)	8(17.39)		
远处转移									
无	75	37(49.33)	38(50.67)	13.818	<0.05	35(46.67)	40(53.33)	14.815	<0.05
有	45	7(15.56)	38(84.44)			37(82.22)	8(17.78)		

(81.82% *vs* 50.00%，χ^2=14.453，P<0.05)；CAPN4阳性患者3年生存率低于阴性患者(45.59% *vs* 72.00%，χ^2=18.922，P<0.05)。见图2~3。

2.5　不同预后GIST患者组织中FOXF2、CAPN4水平的比较　预后良好组的FOXF2 mRNA水平较预后不良组显著升高(0.82±0.13 *vs* 0.34±0.08，P<0.05)，预后良好组的CAPN4 mRNA水平较预后不良组显著降低(1.26±0.32 *vs* 2.53±0.46，P<0.05)。

2.6　影响GIST预后的单因素和多因素分析　单因素分析结果显示，预后良好组和预后不良组核分裂相、NIH危险度、远处转移等比较差异有统计学意义(P<0.05)，见表5。

以GIST患者3年内是否死亡为因变量(是=1，否=0)，将预后良好组和预后不良组间有差异的因素为自变量进行赋值(表6)，行多因素COX回归分析。结果显示，CAPN4 mRNA、核分裂相、NIH危险

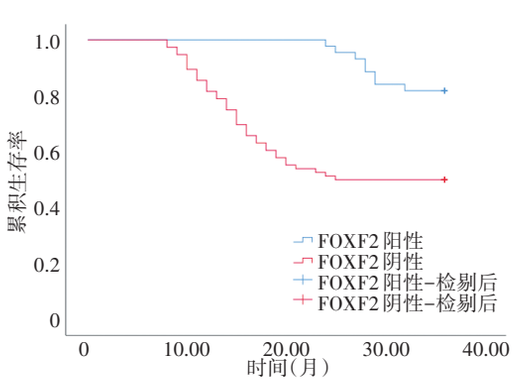


图2　GIST组织中FOXF2表达及其与预后的关系

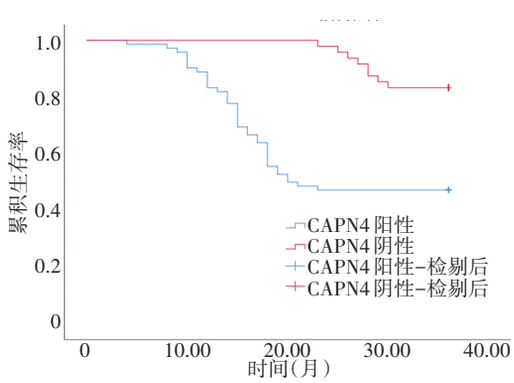


图3　CAPN4在GIST组织中的表达及其与预后的关系

表5 影响GIST预后的单因素分析[例(%)]

临床病理特征	例数	预后良好组（n=74）	预后不良组（n=46）	χ^2值	P值
年龄(岁)					
≥60	70	40（57.14）	30（42.86）	1.454	0.228
＜60	50	34（68.00）	16（32.00）		
性别					
男	56	37（66.07）	19（33.93）	0.862	0.353
女	64	37（57.81）	27（42.19）		
组织学类型					
梭形细胞	85	54（63.53）	31（36.47）		
上皮样细胞	15	8（53.33）	7（46.67）	0.589	0.745
混合细胞型	20	12（60.00）	8（40.00）		
浸润深度					
黏膜下层	23	14（60.87）	9（39.13）		
肌层	34	20（58.82）	14（41.18）	0.211	0.900
浆膜层	63	40（63.49）	23（36.51）		
核分裂相					
≤5/50PHF	47	20（42.55）	27（57.45）	11.940	＜0.05
＞5/50PHF	73	54（73.97）	19（26.03）		
肿瘤直径(cm)					
＜5.0	71	44（61.97）	27（61.22）	0.007	0.934
≥5.0	49	30（38.03）	19（38.78）		
NIH危险度					
极低~低危	74	35（47.30）	39（52.70）	16.862	＜0.05
中~高危	46	39（84.78）	7（15.22）		
远处转移					
无	75	36（48.00）	39（84.44）	15.803	＜0.05
有	45	38（52.00）	7（15.56）		

度、远处转移是GIST预后不良的危险因素（P＜0.05），FOXF2 mRNA为保护因素（P＜0.05），见表7。

表6 自变量赋值

变量	赋值
FOXF2 mRNA	连续变量
CAPN4 mRNA	连续变量
核分裂相	≤5/50PHF=0，＞5/50PHF=1
NIH危险度	中~高危= 0，极低~低危= 1
远处转移	无=0，有=1

2.7 FOXF2mRNA、CAPN4 mRNA对GIST预后的预测价值 根据ROC曲线得知，FOXF2mRNA、CAPN4 mRNA及二者联合预测GIST预后的为曲线下面积（AUC）分别为0.814、0.793、0.874，结果显示二者联合优于各自单独预测（Z=2.691、Z=2.702，P均＜0.05），见表8、图4。

3 讨论

GIST可发生在胃肠道的任何部位，随着年龄增加发病率也逐渐升高[11]。临床治疗多以手术为主，辅以分子靶向药物。近年来随着对GIST认识的不断深入，根据其临床病理特点结合一些分子指标综合判断可提高GIST的诊断率。

FOXF2作为间充质转录因子，位于染色体6p25上，在维持组织稳态中发挥重要作用[12]。FOXF2在多种恶性肿瘤组织中异常表达。研究显示，FOXF2在乳腺癌组织中低表达，通过Akt信号通路影响乳腺癌相关巨噬细胞极化[13]。在结直肠癌患者血清中FOXF2水平降低，通过抑制miR-19a-3p表达上调FOXF2介导的Wnt信号通路，影响上皮间质的转化、增殖和迁移[14]。何甜等[12]认为，过表达miR-1271通过靶向负向调控FOXF2抑制GIST细胞增殖和侵袭。本研究结果显示，GIST组织中FOXF2 mRNA水平和阳性表达率明显降低，并与核分裂相、NIH危险度及远处转移相关，提示FOXF2在GIST进展中发挥重要作用。

钙蛋白酶作为修饰性蛋白水解酶家族，参与细胞凋亡、细胞骨架重构以及肿瘤侵袭等过程。CAPN4是钙蛋白酶的一个调节亚基，具有稳定钙蛋白酶的结构和功能的作用[15]，还能够促进肿瘤的生长和转移[7]。研究显示，CAPN4在乳腺癌组织[8]和GIST组织中高表达。本研究结果显示，GIST组织中CAPN4 mRNA水平和阳性表达率明显降低，并与核分裂相、NIH危险度及远处转移相关，提示CAPN4可能在GIST进展中发挥重要作用。支小飞等认为，CAPN4能通过激活Wnt信号通路促进GIST的上皮间质转化，从而促进肿瘤进展。

本研究还发现，FOXF2阳性的GIST患者术后3年生存率高于阴性患者，CAPN4阳性患者术后3年生存率低于阴性患者，且预后不良组患者GIST组织中FOXF2 mRNA水平降低、CAPN4 mRNA水平升

表7　影响GIST预后的多因素分析

项目	*β*	*SE*	Wald χ^2	*P*	*HR*	95%*CI*
FOXF2 mRNA	−0.759	0.211	12.949	<0.05	0.468	0.309~0.708
CAPN4 mRNA	0.960	0.289	11.046	<0.05	2.613	1.483~4.604
核分裂相	1.103	0.315	12.252	<0.05	3.012	1.625~5.585
NIH危险度	1.256	0.405	9.612	<0.05	3.510	1.587~7.763
远处转移	0.964	0.203	22.530	<0.05	2.621	1.761~3.902

表8　FOXF2mRNA、CAPN4 mRNA对GIST预后的预测价值

指标	AUC	95%*CI*	灵敏度（%）	特异度（%）	截断值
FOXF2 mRNA	0.814	0.736~0.893	78.13	78.37	0.403
CAPN4 mRNA	0.793	0.705~0.882	79.12	74.69	1.406
二者联合检测	0.874	0.808~0.939	91.06	75.30	–

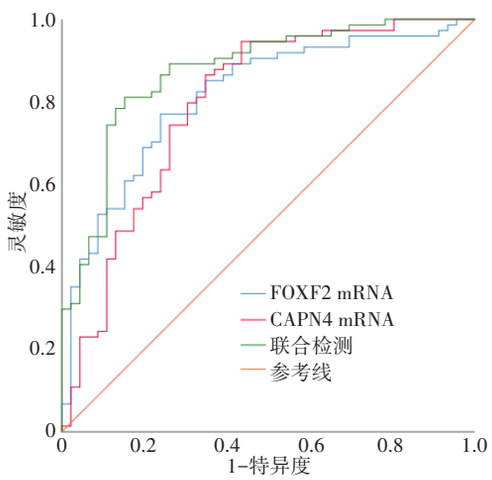


图4　FOXF2、CAPN4 mRNA预测GIST预后的价值

高，说明FOXF2、CAPN4与GIST预后有关；多因素COX回归分析结果显示，CAPN4 mRNA、FOXF2 mRNA、核分裂相、NIH危险度、远处转移是GIST患者预后的影响因素；FOXF2、CAPN4 mRNA联合能有效预测GIST患者预后，为临床早期诊治提供参考。

综上所述，GIST组织中FOXF2表达降低，CAPN4表达升高，二者与GIST的临床病理特征和预后相关，联合检测对GIST预后预测有一定的临床价值。但本研究是单中心研究，样本量较少，且未分析术后治疗的影响，尚需开展大样本、多中心临床试验加以验证。

参　考　文　献

[1] SCHAEFER IM, DEMATTEO RP, SERRANO C. The GIST of Advances in Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2022, 42(1): 1-15. DOI: 10.1200/EDBK_351231.

[2] MOGA DF, VLĂDOIU G, FRĂTILĂ AM, et al. Understanding Gastric GIST: From Pathophysiology to Personalized Treatment[J]. J Clin Med, 2024, 13(14): 3997-4002. DOI:10.3390/jcm13143997.

[3] 张春光，郑伦辉，谭智明，等.血清miR-30a、蛋白激酶B表达对胃肠道间质瘤术后复发风险评估价值的研究[J].中国现代普通外科进展，2023，26（4）：288-291，296. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2023.04.008.

[4] DING P, GUO H, SUN C, et al. Serum creatinine/cystatin C ratio is a systemic marker of sarcopenia in patients with gastrointestinal stromal tumours[J]. Front Nutr, 2022, 9(1): 963265-963272. DOI: 10.3389/fnut.2022.963265.

[5] ZHANG X, ZHANG R, HOU C, et al. FOXF2 oppositely regulates stemness in luminal and basal-like breast cancer cells through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. J Biol Chem, 2022, 298(7): 102082-102089. DOI:10.1016/j.jbc.2022.102082.

[6] 谢加琼，徐蕾，何蔚.宫颈癌手术患者FOXF2与凋亡基因表达的相关性及意义[J].河北医药，2022，44（12）：1843-1846. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.12.019.

[7] YANG F, WANG F, GAO ZS, et al. Capn4 regulates Snail to promote the epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma by mediating the transcriptional activity of claudin-11[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(2): 134-144. DOI:10.1002/kjm2.12614.

[8] 朱烨丰，王尊，姜敏，等.钙蛋白酶小亚基1在乳腺癌中的表达及其临床意义[J].肿瘤研究与临床，2019，31（8）：5. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.08.006.

[9] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会.中国胃肠间质瘤诊断治疗共识（2017年版）[J].肿瘤综合治疗电子杂志，2018，4（1）：31-43. DOI:10.3969/j.issn.2095-5324.2018.01.007.

[10] ZHANG F, REN G, LU Y, et al. Identification of TRAK1 (Trafficking protein, kinesin-binding 1) as MGb2-Ag: a novel cancer biomarker[J]. Cancer Lett, 2009, 274(2): 250-258. DOI:10.1016/j.canlet.2008.09.031.

[11] 赵树山，夏秀丽，尹清臣.胃肠道间质瘤组织TNC、CD55表达与临床病理特征及预后的关系[J].中国现代普通外科进展，2022，25（2）：90-93，97. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2022.02.002.

[12] 何甜，万苹，郭强，等.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[J].重庆医学，2020，49（18）：3013-3019. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.009.

[13] 宋银辉，王敬琪，包和义，等.FOXF2通过Akt/mTOR信号通路影响乳腺癌肿瘤相关巨噬细胞极化[J].免疫学杂志，2023，39（2）：157-163. DOI:10.13431/j.cnki.immunol.j.20230020.

[14] YU FB, SHENG J, YU JM, et al. MiR-19a-3p regulates the Forkhead box F2-mediated Wnt/β-catenin signaling pathway and affects the biological functions of colorectal cancer cells[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(6): 627-644. DOI:10.3748/wjg.v26.i6.627.

[15] 王适，杨琨.miR-124和Capn4在喉癌组织中表达及其与预后的关系[J].医药论坛杂志，2021，42（6）：46-50.

（收稿日期：2025-03-05）