

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1358-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240520

MEIS1 表达对胃癌根治术后患者生存期的影响及其在预后评估中的价值

易嘉欣, 张杨雨, 付颖利, 潘禹辰, 韩永杰, 姜晶, 吴燕华
(吉林大学第一医院临床流行病学研究室, 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的:** 探讨不同表达水平骨髓嗜病毒整合位点 1 (MEIS1) 胃癌患者的术后生存情况, 分析 MEIS1 表达对胃癌患者预后评估中的预测价值。**方法:** 在胃癌生存队列中选取 215 例行胃癌根治术的患者。免疫组织化学染色法检测胃癌和癌旁正常组织中 MEIS1 表达水平。采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析 MEIS1 表达水平与患者临床病理特征的关系; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用 Log-rank 检验比较 MEIS1 高表达组和 MEIS1 低表达组胃癌患者生存差异; 采用多因素 Cox 比例风险回归模型计算风险比 (HR) 及其 95% 置信区间 (CI), 评价 MEIS1 表达水平与胃癌患者生存的关系。**结果:** 免疫组织化学染色, MEIS1 在胃癌组织中表达水平降低; 单因素分析, MEIS1 高表达患者比 MEIS1 低表达患者总生存期长 ($P=0.049$), 预后更好; 多因素 Cox 比例风险回归分析, MEIS1 低表达和 TNM 分期高是胃癌患者预后的独立危险因素 (HR=1.577, 95%CI: 1.011~2.460, $P=0.045$; HR=2.709, 95%CI: 1.708~4.297, $P<0.001$)。 **结论:** MEIS1 低表达胃癌患者术后总生存期短, MEIS1 有望成为胃癌根治术后患者预后评估的生物标志物。

[关键词] 骨髓嗜病毒整合位点 1; 胃肿瘤; 预后; 生物标志物; 胃癌根治术

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A

Effect of MEIS1 expression on survival in patients after radical gastrectomy and its value in prognostic evaluation

YI Jiaxin, ZHANG Yangyu, FU Yingli, PAN Yuchen, HAN Yongjie, JIANG Jing, WU Yanhua
(Department of Clinical Epidemiology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the postoperative survival of the gastric cancer patients with different expression levels of myeloid ecotropic viral integration site 1 (MEIS1), and to analyze the predictive value of MEIS1 expression in the prognosis evaluation of gastric cancer. **Methods:** In a gastric cancer survival cohort, 215 patients who underwent radical gastrectomy were selected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression levels of MEIS1 in both gastric cancer and adjacent normal tissues. The relationship between expression level of MEIS1 and the clinicopathological characteristics of the patients were analyzed by χ^2 test or Fisher's exact probability method; survival curves were plotted by Kaplan-Meier method; the differences in survival of the patients between MEIS1 high expression group and MEIS1 low expression group were compared by Log-rank test; multivariate Cox proportional hazards regression model was used to calculate the hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) to assess the relationship

[收稿日期] 2023-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82373664); 吉林省卫健委卫生健康科技能力提升计划项目 (2023LC001)

[作者简介] 易嘉欣 (1998-), 女, 吉林省辽源市人, 在读硕士研究生, 主要从事临床流行病学方面的研究。

[通信作者] 姜晶, 教授, 博士研究生导师 (E-mail: jiangjing19702000@jlu.edu.cn);
吴燕华, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: wuyanhua@jlu.edu.cn)

between MEIS1 expression level and the survival of the gastric cancer patients. **Results:** The immunohistochemical staining result showed that the expression level of MEIS1 in gastric cancer tissue was decreased. The univariate analysis results showed that the patients with high MEIS1 expression had a longer overall survival than those with low expression ($P=0.049$), and had a better prognosis. The multivariate Cox proportional hazards regression analysis results showed that the low MEIS1 expression and high TNM stage were the independent risk factors for poor prognosis of the patients with gastric cancer ($HR=1.577$, 95%CI: 1.011–2.460, $P=0.045$; $HR=2.709$, 95%CI: 1.708–4.297, $P<0.001$). **Conclusion:** The gastric cancer patients with low expression of MEIS1 have a shorter postoperative overall survival; MEIS1 is a promising biomarker for prognosis assessment of the patients after radical gastrectomy.

KEYWORDS Myeloid ecotropic viral integration site 1; Gastric cancer; Prognosis; Biomarker; Radical gastrectomy

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 中国位于世界胃癌最高发的东亚地区, 其发病率居国内恶性肿瘤发病率第3位^[1]。胃癌的早期诊断技术仍存在许多不足, 且胃癌易发生侵袭和转移, 晚期患者的治疗效果不佳, 5年生存率不足50%^[1-2], 发现新的有效的胃癌预后生物标志物对于胃癌患者的精准治疗和长期预后评估具有重要的临床意义。骨髓嗜病毒整合位点1 (myeloid ecotropic viral integration site 1, MEIS1) 是在小鼠髓系白血病细胞中发现的病毒整合位点, 在多个组织和器官中均有表达。MEIS1作为转录因子, 通常与DNA启动子区结合进而发挥转录调控作用^[3]。MEIS1属于同源盒基因家族, 其表达能够参与细胞的增殖及分化、染色质重塑、细胞周期调节和细胞凋亡等多个生物学过程^[4]。MEIS1在多种实体肿瘤中均有表达, 且存在肿瘤异质性^[5-7]。既往研究^[8-10]显示: MEIS1高表达与急性髓系白血病、胶质瘤和结肠腺癌的不良预后相关, 与乳腺癌、肾上腺皮质癌和头颈鳞癌的良好预后相关^[11-13], MEIS1表达与胃癌预后的关联性尚不清楚。本研究采用免疫组织化学染色检测胃癌肿瘤组织和瘤旁正常组织中MEIS1的表达情况, 分析MEIS1表达水平与胃癌发生和预后的关联, 探讨MEIS1表达水平在胃癌预后预测中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入2011—2015年本院胃结直肠外科收治的215例胃癌患者。纳入标准: ①行胃癌根治术; ②术后组织病理检查明确诊断为胃癌; ③术前未接受任何放化疗; ④手术切缘为阴性; ⑤自愿签署《知情同意书》, 并长期参加临床

随访。排除标准: ①首次随访即失访; ②不能明确临床特征; ③既往有胃部手术史; ④既往有其他肿瘤病史; ⑤死于围手术期并发症。本研究方案通过吉林大学第一医院伦理委员会审批, 伦理学审批号: 2023-596。

1.2 资料收集和随访 收集患者一般人口学特征 (性别和年龄) 和临床特征 (手术日期、肿瘤类型、肿瘤大小、组织学分级、TNM分期和治疗方案等)。TNM分期根据国际抗癌联盟/美国癌症联合会 (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC) 联合制定的TNM分期系统第8版进行划分。由专业随访员于患者术后第3个月、6个月、1年及之后的每年电话随访1次, 收集患者临床和生存信息, 直至患者死亡、失访或末次随访, 记录患者是否复发、死亡原因和死亡日期等。生存期定义为从手术日期到死亡日期 (如果患者死亡), 上次成功随访日期 (如果患者失访) 或末次随访日期 (如果患者末次随访时仍存活)。

1.3 主要试剂和设备 兔MEIS1多克隆抗体 (英国Abcam公司, 货号ab19867, 稀释比1:300), 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS)、二氨基苯并咪唑 (diaminobenzidine, DAB) 显色试剂盒、动物非免疫血清 (羊)、快捷型酶标羊抗兔IgG聚合物、柠檬酸钠和内源性过氧化物酶阻断剂 (福州迈新试剂生物技术有限公司), 中性甲醛 (长春赛默瑞特科技有限公司), 石蜡、乙醇和二甲苯 (北京化工厂), 中性树脂胶 (上海标本模型厂)。精密鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司), 移液器 (德国Eppendorf公司), 轮转切片机、烘片机和摊片机 (德国Leica公司), 电磁炉 (中国美的

集团), 高压锅(广东顺发五金有限公司), 离心管(江苏海门塑料厂), 光学显微镜(德国Olympus公司), 冰箱(中国海尔集团)。

1.4 免疫组织化学染色检测胃癌患者癌组织中MEIS1的表达情况 取胃癌根治术患者的癌组织2~3块, 离体30 min内采用液氮速冻, 梯度脱水后进行浸蜡与包埋, 修整蜡块, 制备3 μm 厚度的连续切片, 制成的组织芯片置于摊片机中摊平, 烘干后保存备用。

采用MEIS1多克隆抗体对组织芯片染色。将组织芯片置于65 $^{\circ}\text{C}$ 鼓风干燥箱中烘烤20 min, 再进行脱蜡和梯度乙醇水化, 柠檬酸钠溶液高温抗原修复后冷却至室温, PBS缓冲液洗涤3次, 5 min/次; 滴加内源性过氧化氢酶阻断剂, 湿盒孵育20 min, PBS缓冲液洗涤3次, 5 min/次; 滴加山羊血清封闭液, 湿盒孵育20 min, PBS缓冲液洗涤3次, 5 min/次; 滴加稀释比为1:300的一抗, 150 μL /片, 湿盒孵育60 min, PBS缓冲液洗涤3次, 5 min/次; 滴加二抗, 湿盒孵育20 min, PBS缓冲液洗涤3次, 5 min/次; DAB显色, 苏木精复染, 盐酸酒精快速浸洗3次, 自来水冲洗; 梯度乙醇脱水, 二甲苯浸泡2次, 2 min/次; 封片, 镜检。由2名病理医生独立阅片, 免疫组织化学染色结果取均值, 评价染色强度和染色百分比, 计算组织化学评分(histochemistry score, H-score), $\text{H-score} = \text{染色强度} \times \text{染色百分比}$, 采用Jamovi 2.3软件计算截断值, 最终以H-score的第15百分位数区分为MEIS1高和低表达组。

1.5 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤类型、组织学分级、术后化疗情况、TNM分期、患者结局和MEIS1表达水平采用频数和构成比进行描述。不同临床病理特征胃癌患者癌组织中MEIS1表达情况比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行单因素生存分析, 组间生存差异比较采用Log-rank检验, 采用多因素Cox比例风险回归分析进行多因素生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 本研究纳入215例胃癌患者, 其中男性169例(78.6%), 年龄 >65 岁者80例(37.2%), 肿瘤直径 ≥ 5 cm者121例(56.8%), 印戒细胞癌16例(7.4%), 组织学分

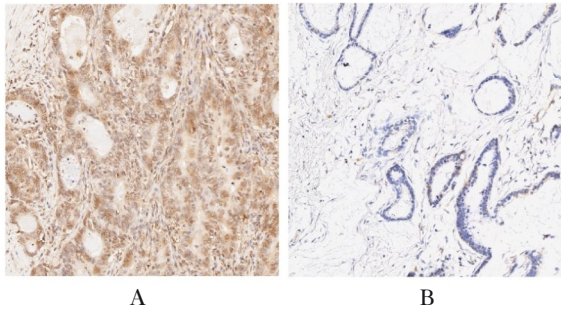
级为高级别167例(79.1%), TNM分期为III/IV期155例(72.1%), 术后未规范化疗者114例(47.0%)。经随访, 生存75例(34.9%), 失访3例(1.4%), 死亡137例(63.7%)。见表1。

表1 胃癌患者的一般特征

Tab. 1 General characteristics of patients with gastric cancer

Characteristic	Number of patient	Percentage($\eta/\%$)
Gender		
Male	169	78.6
Female	46	21.4
Age(year)		
≤ 65	135	62.8
> 65	80	37.2
Tumor size		
< 5 cm	92	42.8
≥ 5 cm	121	56.3
Unclear	2	0.9
Type		
Signet ring cell	16	7.4
Others	199	92.6
Histological grade		
Low	44	20.5
High	167	77.7
Unclear	4	1.8
Chemotherapy		
Yes	101	53.0
No	114	47.0
TNM stage		
I / II	60	27.9
III / IV	155	72.1
Outcome		
Alive	75	34.9
Lost	3	1.4
Dead	137	63.7
MEIS1 expression		
Low	32	14.9
High	183	85.1

2.2 不同临床病理特征胃癌患者癌组织中MEIS1表达情况 胃癌组织中MEIS1的免疫组织化学染色结果见图1。胃印戒细胞癌组织中MEIS1表达水平明显低于其他类型腺癌组织($P < 0.001$)。不同性别、年龄、肿瘤大小、组织学分级、术后是否化疗和TNM分期胃癌患者癌组织中MEIS1表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。



A: High staining intensity of MEIS1; B: Low staining intensity of MEIS1.

图1 胃癌组织中 MEIS1 表达(免疫组织化学, ×200)
Fig.1 Expression of MEIS1 in gastric cancer tissue (Immunohistochemistry, ×200)

2.3 不同临床病理特征胃癌患者预后的单因素分析 以H-score的第15百分位数为MEIS1高和低表达分组截断值对胃癌患者进行生存分析。单因素分析结果显示: MEIS1高表达组患者中位生存期为40.1个月, 长于MEIS1低表达组(中位生存期

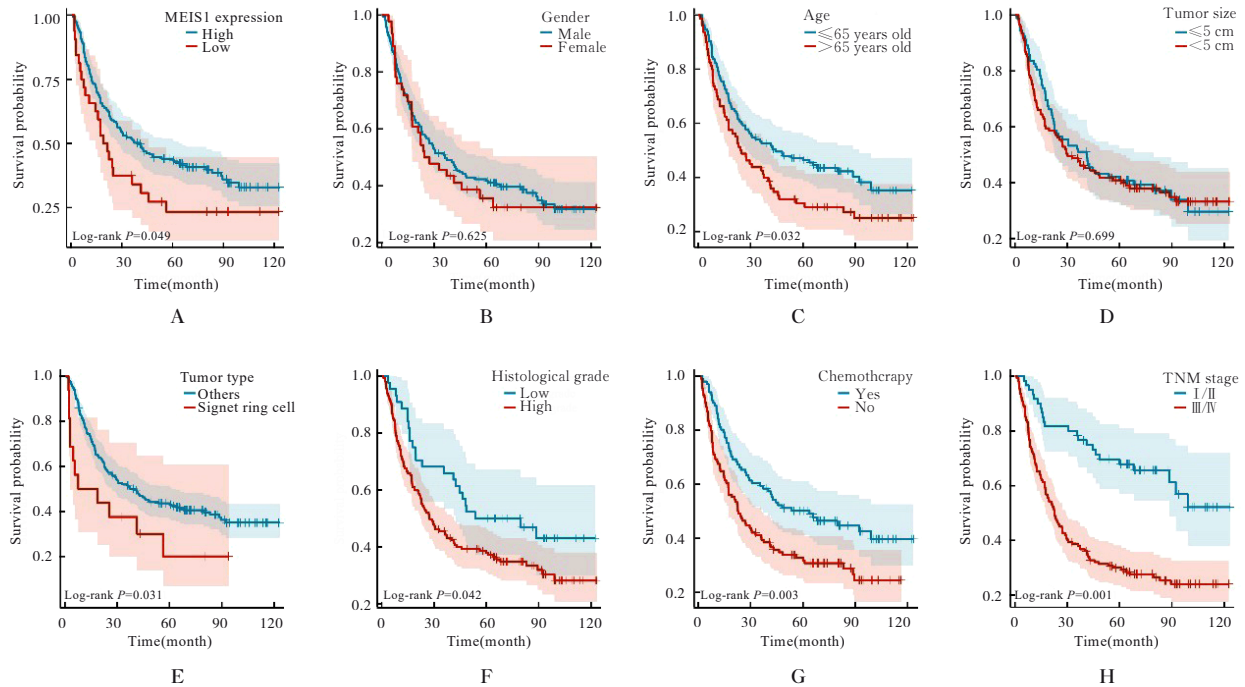
为19.3个月)($P=0.049$), 且患者预后更好。年龄 ≥ 65 岁、印戒细胞癌、组织学分级为高级别、术后未化疗和TNM分期为III/IV期的患者中位生存期更短($P<0.05$), 预后更差。见图2。

2.4 MEIS1表达水平与胃癌患者预后的多因素分析 以末次随访时患者的生存状态为因变量(0=失访或健在, 1=死亡), 以MEIS1表达情况(1=低表达, 0=高表达)、年龄(1= >65 岁, 0= ≤ 65 岁)、肿瘤类型(1=印戒细胞癌, 0=其他类型)、组织学分级(1=高级别, 0=低级别)、是否化疗(1=是, 0=否)和TNM分期(1=III/IV期, 0=I/II期)为自变量纳入多因素Cox比例风险回归分析, 结果显示: 术后化疗的胃癌患者总生存期更长, 预后更好(HR=0.585, 95%CI: 0.415~0.827, $P=0.002$); MEIS1低表达和TNM分期高是胃癌患者预后的独立危险因素(HR=1.577, 95%CI: 1.011~2.460, $P=0.045$; HR=2.709, 95%CI: 1.708~4.297, $P<0.001$)。见表3。

表2 不同临床病理特征胃癌患者癌组织中 MEIS1 表达情况

Tab.2 Expressions of MEIS1 in cancer tissue of gastric cancer patients with different clinicopathological parameters

Clinicopathological parameter	Low expression of MEIS1 (n=32)	High expression of MEIS1 (n=183)	χ^2	P
Gender			1.012	0.314
Male	23(13.6)	146(86.4)		
Female	9(19.6)	37(80.4)		
Age(year)			2.633	0.105
≤ 65	16(11.9)	119(88.1)		
> 65	16(20.0)	64(80.0)		
Tumor size			1.514	0.219
< 5 cm	17(18.5)	75(81.5)		
≥ 5 cm	15(12.4)	106(87.6)		
Type			13.965	< 0.001
Signet ring cell	8(50.0)	8(50.0)		
Others	24(12.1)	175(87.9)		
Histological grade			0.024	0.877
Low	7(15.9)	37(84.1)		
High	25(15.0)	142(85.0)		
Chemotherapy			0.000	0.990
Yes	15(14.9)	86(85.1)		
No	17(14.9)	97(85.1)		
TNM stage			0.680	0.410
I / II	7(11.7)	53(88.3)		
III / IV	25(16.1)	130(83.9)		



A: MEIS1 expression; B: Gender; C: Age; D: Tumor size; E: Tumor type; F: Histological grade; G: Chemotherapy; H: TNM stage.

图2 不同MEIS1表达水平和临床病理特征胃癌患者的生存曲线

Fig.2 Survival curves of gastric cancer patients with different expression levels of MEIS1 and clinicopathological parameters

表3 胃癌患者预后的多因素Cox比例风险回归分析

Tab.3 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis on prognosis of patients with gastric cancer

Clinicopathological parameter	B	SE	Wald	HR(95%CI)	P
Chemotherapy(Yes vs No)	-0.535	0.176	9.243	0.585(0.415-0.827)	0.002
TNM stage(III/IV vs I/II)	0.997	0.235	17.944	2.709(1.708-4.297)	<0.001
MEIS1(Low vs High)	0.455	0.227	4.027	1.577(1.011-2.460)	0.045

2.5 MEIS1表达水平在胃癌患者预后评估中的亚组分析 亚组分析结果显示: MEIS1表达水平对肿瘤直径>5 cm、组织学分级为高级别和术后未化疗的患者具有更为重要的预后评估意义。见图3。

3 讨论

胃癌易发生侵袭转移, 早诊早治效果不甚理想, 各类生物标志物可能为胃癌的发生发展和预后研究提供更多的思路。本研究通过免疫组织化学技术检测MEIS1表达水平, 结果显示: MEIS1低表达组患者的术后总生存期较MEIS1高表达组短, 预后不良, MEIS1低表达是影响胃癌根治术后患者预后的独立危险因素。

研究^[14]显示: MEIS1基因及其表达水平与多种肿瘤的预后有关联, 但作用效果不同。在血液系统肿瘤中, MEIS1高表达与患者不良预后有关联; 在实体肿瘤中, MEIS1表达水平与患者预后的关

系存在肿瘤异质性; 在泌尿系统肿瘤中, MEIS1基因高表达是膀胱癌预后良好的预测因子^[15]; 在呼吸系统肿瘤中, WANG等^[16]对肺腺癌数据库进行生物信息学分析发现: MEIS1基因高表达与肺腺癌的良好结局有关联; 在消化系统肿瘤中, XIE等^[17]发现: 对于不可切除的肝细胞癌患者, MEIS1表达水平越高, 其射频消融(radio frequency ablation, RFA)治疗的预后效果越好, MEIS1过表达能增强RFA对体内肝癌细胞增殖的抗肿瘤作用。本课题组的胃癌生存队列研究结果显示: MEIS1低表达组患者的总生存期较MEIS1高表达组缩短, MEIS1低表达可能是胃癌根治术后患者预后不良的重要预测因子。

MEIS1可以通过调控细胞周期和细胞增殖过程抑制肿瘤的发生发展, 其表达与细胞周期蛋白A和细胞周期蛋白D1表达水平呈明显负相关关系,

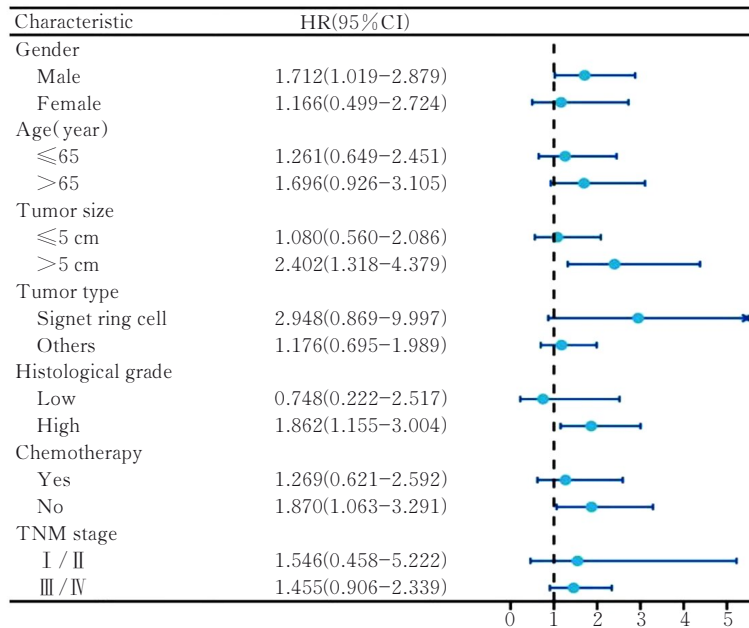


图3 MEIS1表达水平与不同亚组胃癌患者预后关系的森林图

Fig. 3 Forest plot of associations between MEIS1 expression level and prognosis of gastric cancer patients in different subgroups

与细胞促凋亡因子呈正相关关系^[18], 可诱导细胞凋亡。MEIS1通过诱导细胞周期阻滞于G₁/S期^[19], 减弱高侵袭性肿瘤细胞的侵袭和迁移。MEIS1是同源盒蛋白的结合伴侣, 通常作为转录因子, 通过二聚体或多聚体的形式与DNA转录启动子结合, 从而提高其他基因的转录活性及特异性^[20]。研究^[21]显示: MEIS1作为造血调节因子和E盒结合锌指蛋白2 (zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2) 细胞转录调节因子协同作用促进造血; MEIS1还可以作为驱动因子促进神经系统恶性肿瘤的发展^[9]; MEIS1与同源盒基因A9 (homeobox A9, HOXA9) 联合作用促进FMS样酪氨酸激酶3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 信号转导进而启动混合谱系白血病的生长和存活信号^[22]; MEIS1被认为是无翅型MMTV整合位点家族 (wingless type MMTV integration site family, Wnt) 信号转录调控途径抑制剂吲哚菁绿-001 (indocyanine green-001, ICG-001) 的靶基因, 与结直肠癌转移有密切关联^[23]。

本研究中亚组分析结果显示: MEIS1表达水平对于肿瘤直径>5 cm、分化程度低和术后未化疗的患者预后评估价值更大; MEIS1表达对于肿瘤恶性程度更高和免疫状态更差的晚期胃癌更敏感。因此, 仍需进一步研究, 以明确MEIS1在胃癌进

展和预后中的作用。

本研究存在一些局限性。首先, 本研究采用的免疫组织化学法染色结果为人工判读, 存在一定的主观性, 鉴于众多既往研究的评定标准尚不统一, 未来仍需建立更为准确可行的判定标准; 其次, 本研究在样本选取时排除了术前已发生远处转移的胃癌患者, MEIS1对这类患者的预后预测价值尚不明确, 有待进一步研究; 最后, 本研究中患者的TNM分期集中于III/IV期, I/II期胃癌患者的样本量较小, 未来需扩大样本量以验证MEIS1对早期胃癌患者预后的预测潜能。

综上所述, MEIS1可作为胃癌根治术后患者预后的独立预测因子, MEIS1低表达是胃癌患者预后不佳的独立危险因素。深入探讨MEIS1所参与的具体信号通路及其调控胃癌发生发展和预后的分子机制, 对胃癌的个体化治疗及预后效果评价具有重大意义。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

易嘉欣参与实验操作、数据分析和论文撰写, 张扬雨和付颖利参与实验设计, 潘禹辰和韩永杰参与数据收集及患者随访, 姜晶和吴燕华参与论文选题和实验设计。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10060): 2654-2664.
- [3] FERREIRA H J, HEYN H, VIZOSO M, et al. DNMT3A mutations mediate the epigenetic reactivation of the leukemogenic factor MEIS1 in acute myeloid leukemia [J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4233.
- [4] ZARGARI S, NEGAHBAN KHAMENEH S, RAD A, et al. MEIS1 promotes expression of stem cell markers in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 789.
- [5] CHEN L, GAO W J, LIN L, et al. A methylation-and immune-related lncRNA signature to predict ovarian cancer outcome and uncover mechanisms of chemoresistance [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 186.
- [6] GARCIA-CUELLAR M P, PRINZ A, SLANY R K. Meis1 supports leukemogenesis through stimulation of ribosomal biogenesis and Myc [J]. *Haematologica*, 2022, 107(11): 2601-2616.
- [7] GUO Y, GUO H, TONG H Y, et al. The effect Of vascular related CeRNA genes and corresponding imaging biomarkers on survival in lower grade glioma [J]. *Ir J Med Sci*, 2024, 193(2): 653-663.
- [8] ZANGENBERG M, GRUBACH L, AGGERHOLM A, et al. The combined expression of HOXA4 and MEIS1 is an independent prognostic factor in patients with AML [J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(5): 439-448.
- [9] CHENG M X, ZENG Y, ZHANG T, et al. Transcription factor ELF1 activates MEIS1 transcription and then regulates the GF11/FBW7 axis to promote the development of glioma [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 418-430.
- [10] CAI G Y, SUN M F, LI X R, et al. Construction and characterization of rectal cancer-related lncRNA-mRNA ceRNA network reveals prognostic biomarkers in rectal cancer [J]. *IET Syst Biol*, 2021, 15(6): 192-204.
- [11] DOOLAN P, CLYNES M, KENNEDY S, et al. TMEM25, REPS2 and Meis 1: favourable prognostic and predictive biomarkers for breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2009, 30(4): 200-209.
- [12] WAN B B, LIU B, WANG Z X, et al. Expression of VEGFR-2 and Meis1 in the early stage of kidney cancers and its clinical significance [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2020, 45(9): 1061-1067.
- [13] MITRA S, MUKHERJEE N, DAS S, et al. Anomalous altered expressions of downstream gene-targets in TP53-miRNA pathways in head and neck cancer [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6280.
- [14] MERIÇ N, KOCABAŞ F. The historical relationship between Meis1 and leukemia [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1387: 127-144.
- [15] DONG B Q, LIANG J M, LI D, et al. Identification of a prognostic signature associated with the homeobox gene family for bladder cancer [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 688298.
- [16] WANG Z Y, LI X N, CHEN H, et al. Decreased HLF expression predicts poor survival in lung adenocarcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e929333.
- [17] XIE H, YU H P, TIAN S T, et al. MEIS-1 level in unresectable hepatocellular carcinoma can predict the post-treatment outcomes of radiofrequency ablation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(20): 15252-15265.
- [18] SONG F, WANG H, WANG Y Y. Myeloid ecotropic viral integration site 1 inhibits cell proliferation, invasion or migration in human gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90050-90060.
- [19] ZHU J, CUI L, XU A X, et al. MEIS1 inhibits clear cell renal cell carcinoma cells proliferation and *in vitro* invasion or migration [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 176.
- [20] CHARIOT A, GIELEN J, MERVILLE M P, et al. The homeodomain-containing proteins: an update on their interacting partners [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(12): 1851-1857.
- [21] KITAGAWA Y, IKENAKA A, SUGIMURA R, et al. ZEB2 and MEIS1 independently contribute to hematopoiesis via early hematopoietic enhancer activation [J]. *iScience*, 2023, 26(10): 107893.
- [22] SAHOO B K, LIN Y C, TU C F, et al. Signal peptide-CUB-EGF-like repeat-containing protein 1-promoted FLT3 signaling is critical for the initiation and maintenance of MLL-rearranged acute leukemia [J]. *Haematologica*, 2023, 108(5): 1284-1299.
- [23] CHOI J H, JANG T Y, JEON S E, et al. The small-molecule Wnt inhibitor ICG-001 efficiently inhibits colorectal cancer stemness and metastasis by suppressing MEIS1 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13413.