

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 13. 018

血清 CST4、PG 联合 RNF180 基因甲基化检测在早期胃癌筛查中的诊断价值*

曹博威,郭杨超,张 博,谭 宜[△]

新疆医科大学第一附属医院胃肠(肿瘤)外科,新疆乌鲁木齐 830054

摘 要:目的 分析血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S(CST4)、胃蛋白酶原(PG)水平联合环指蛋白 180(RNF180)基因甲基化检测在早期胃癌筛查中的诊断价值。方法 选取 2022 年 5 月至 2025 年 5 月该院收治的 60 例早期胃癌患者作为早期胃癌组,另选取同期该院收治的 60 例胃良性疾病患者作为胃良性疾病组。比较 2 组肿瘤标志物水平、PG 水平、RNF180 基因甲基化阳性率及新型胃癌筛查(GCR)评分。采用 Pearson 相关分析早期胃癌患者血清 PG I 与 PG II 比值(PGR)及 CST4、PG I、PG II 水平与 GCR 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析早期胃癌的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化单独及联合对早期胃癌的诊断价值。结果 早期胃癌组 RNF180 基因甲基化阳性率、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9、CST4、PG II、胃泌素-17(G-17)水平及 GCR 评分均高于胃良性疾病组,PG I 水平及 PGR 均低于胃良性疾病组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,早期胃癌患者血清 CST4、PG II 水平与 GCR 评分均呈正相关($P<0.05$),血清 PGR 及 PG I 水平与 GCR 评分均呈负相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CST4 水平升高、PG II 水平升高及 RNF180 基因甲基化阳性均为早期胃癌发生的独立危险因素($P<0.05$),PGR 及 PG I 水平升高均为早期胃癌发生的独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CST4、PG I、PG II、PGR、GCR 评分单独诊断早期胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.854、0.880、0.868、0.880、0.782,5 项(CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化)联合诊断早期胃癌的 AUC 为 0.991,5 项(CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化)联合诊断早期胃癌的 AUC 大于 CST4、PG I、PG II、PGR、GCR 评分单独诊断的 AUC($Z=4.35、3.45、4.01、3.45、4.15, P<0.05$)。结论 早期胃癌患者血清 CST4、PG II、G-17 水平及 RNF180 基因甲基化阳性率均升高,PGR 及 PG I 水平均降低,多项指标联合对早期胃癌的诊断价值较高。

关键词:半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S; 胃蛋白酶原; 环指蛋白 180; 早期胃癌; 诊断价值

中图法分类号:R735.2;R730.43;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)13-1831-07

Diagnostic value of serum CST4 and PG levels combined with RNF180 gene methylation detection in early gastric cancer screening*

Cao Bowei, Guo Yangchao, Zhang Bo, Tan Yi[△]

Department of Gastrointestinal (tumor) Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of serum cysteine protease inhibitor S (CST4) and pepsinogen (PG) levels combined with ring finger protein 180 (RNF180) gene methylation detection in the screening of early gastric cancer. **Methods** A total of 60 patients with early gastric cancer admitted to the hospital from May 2022 to May 2025 were selected as the early gastric cancer group, and 60 patients with gastric benign diseases admitted to the hospital during the same period were selected as the gastric benign disease group. The levels of tumor markers, PG level, RNF180 gene methylation positive rate and new gastric cancer screening (GCR) score were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PG I /PG II ratio (PGR), CST4, PG I, PG II levels and GCR score in patients with early gastric cancer. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of early gastric cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic

* 基金项目:“青年科研启航”专项基金项目(2023YFY-QKQN-36)。

作者简介:曹博威,男,主治医师,主要从事胃肠肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tanyisd@sina. com。

引用格式:曹博威,郭杨超,张博,等. 血清 CST4、PG 联合 RNF180 基因甲基化检测在早期胃癌筛查中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(13): 1831-1837.

value of CST4, PG I, PG II, PGR, RNF180 gene methylation alone and in combination for early gastric cancer.

Results The positive rate of RNF180 gene methylation, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9, CST4, PG II, gastrin-17 (G-17) and GCR score in the early gastric cancer group were higher than those in the benign gastric disease group, and the PG I level and PGR were lower than those in the benign gastric disease group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of CST4 and PG II in serum of patients with early gastric cancer were positively correlated with GCR score ($P < 0.05$), and the levels of PGR and PG I in serum were negatively correlated with GCR score ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum CST4 levels, elevated PG II levels and positive RNF180 gene methylation were independent risk factors for early gastric cancer ($P < 0.05$), and elevated PGR and PG I levels were independent protective factors for early gastric cancer ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of CST4, PG I, PG II, PGR and GCR score in the diagnosis of early gastric cancer were 0.854, 0.880, 0.868, 0.880 and 0.782, respectively. The AUC of the combination of five markers (CST4, PG I, PG II, PGR, RNF180 gene methylation) in the diagnosis of early gastric cancer was 0.991. The AUC of the combination of five items (CST4, PG I, PG II, PGR, RNF180 gene methylation) in the diagnosis of early gastric cancer was greater than that of CST4, PG I, PG II, PGR, and GCR score alone ($Z = 4.35, 3.45, 4.01, 3.45, 4.15, P < 0.05$).

Conclusion The levels of serum CST4, PG II, G-17 and the positive rate of RNF180 gene methylation in patients with early gastric cancer are increased, while the levels of PGR and PG I are decreased. The combination of multiple indicators has higher diagnostic value for early gastric cancer.

Key words: cysteine protease inhibitor S; pepsinogen; ring finger protein 180; early gastric cancer; diagnostic value

胃癌是全球范围内高发的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均居恶性肿瘤前列,严重威胁人类健康。早期胃癌患者临床症状隐匿,多数患者确诊时已处于中晚期,预后较差,5 年生存率明显降低。因此,建立高效、可行的早期筛查与诊断策略,是实现早诊早治、改善患者生存结局的关键环节^[1-2]。目前,胃镜检查联合病理组织活检是早期诊断的金标准,但因侵入性、成本高及医疗资源限制难以大规模推广。血清标志物检测因其无创、便捷的特点成为重要的补充手段^[3]。血清胃蛋白酶原(PG)检测作为胃黏膜萎缩的生物标志物,在胃癌筛查中应用广泛,尽管如此,单一标志物的诊断效能仍不足以满足临床对高准确性筛查的需求^[4]。近年来,多种新型分子标志物展现出潜力,有研究发现,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S(CST4)在胃癌患者血清中表达异常升高,可能成为胃癌诊断的潜在标志物^[5]。环指蛋白 180(RNF180)基因甲基化作为表观遗传学改变,在胃癌早期即可检测到,具有较高的特异度,为胃癌早期筛查提供了新方向^[6]。然而,目前 CST4 与 RNF180 基因甲基化均不是临床常规筛查指标,其单独应用价值有限,且它们与传统筛查标志物的联合诊断效能尚缺乏系统评价。因此,本研究旨在探讨血清 CST4、PG 水平联合 RNF180 基因甲基化检测在早期胃癌筛查中的诊断价值,为临床早期胃癌的筛查提供更高效、便捷的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2025 年 5 月本院收治的 60 例早期胃癌患者作为早期胃癌组;另选

取同期本院收治的 60 例胃良性疾病患者作为胃良性疾病组,包括胃炎 34 例、胃溃疡 10 例、胃增生性息肉 9 例、胃食管反流 7 例。纳入标准(1)早期胃癌组患者符合早期胃癌的诊断标准^[7],且经胃镜检查 and 病理组织活检确诊,无溃疡糜烂及淋巴结转移;(2)胃良性疾病组患者符合各种胃良性疾病诊断标准(包括胃炎^[8]、胃溃疡^[9]、胃增生性息肉^[10]、胃食管反流^[11]);(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)临床资料完整;(5)依从性良好。排除标准:(1)胃镜检查前 1 个月内曾服用过 H₂ 受体阻滞剂、质子泵抑制剂等抑酸药物;(2)既往有胃或十二指肠手术史;(3)近半年行幽门螺杆菌(Hp)根治治疗;(4)合并其他恶性肿瘤、中晚期胃癌;(5)合并心、肝、肾严重疾病;(6)合并血液系统疾病、严重感染性疾病、自身免疫系统疾病;(7)合并精神障碍疾病。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(K202508-42)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 入院 24 h 内收集 2 组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、Hp 阳性率、合并疾病、胃肿瘤家族史、饮食不规律情况、喜食烫及辣食物情况、喜食重油及重盐食物情况、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、清蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)、总胆红素(TBIL)水平等资料。Hp 阳性判定标准^[12]:入院 24 h 内空腹或禁食 6 h 以上,被检测者静坐维持正常呼吸,屏气 10 s,平缓、不中断呼气(4~5 s)吹入收集袋中,随即吞服尿素¹³C 试剂,静坐 30 min 后(期间禁食、禁

烟)按第 1 次呼气方法收集呼气,检测值超过基准值 4.0 作为最佳截断值,判定为 Hp 阳性。

1.2.2 肿瘤标志物、PG、胃泌素-17(G-17)水平及 RNF180 基因甲基化^[6]检测 入院 24 h 内采集 2 组患者空腹静脉血 3 mL 至促凝管,以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm)后,分离血清置于-80 ℃超低温冰箱保存待检,保存期间避免反复冻融;采用放射免疫法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9 水平(试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;货号分别为:ml038471、ml106468);采用酶联免疫吸附试验检测血清 CST4(试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司;货号:KH-ELISA-CST4-96)水平;采用磁微粒化学发光免疫分析法检测血清 PG I、PG II、G-17(试剂盒均购自深圳新产业生物医学工程股份有限公司;货号分别为:1001011001、1001012001、1001013001)水平。具体操作:在 MAGLUMI X8 化学发光仪(深圳新产业生物医学工程股份有限公司)上检测,操作参数为:标本 20 μL+磁微粒试剂 50 μL+标记抗体 50 μL,37 ℃孵育 10 min,磁分离清洗 3 次后加发光底物检测相对发光强度,参数拟合校准曲线计算各项指标浓度,最后计算 PG I 与 PG II 比值(PGR)。另采集 2 组患者空腹静脉血 10 mL 置于乙二胺四乙酸抗凝管,以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),取血浆,采用胃癌 RNF180/Septin9 基因甲基化检测试剂盒[北京博尔诚科技有限公司,国械注准 20203400447,RSC-01(聚合酶链反应(PCR)荧光探针法)]检测血浆 RNF180 基因甲基化水平,并计算 RNF180 基因甲基化阳性率,具体操作如下:采用处理试剂盒提取血浆中游离 DNA,经亚硫酸盐处理(未甲基化胞嘧啶脱氨基转化为尿嘧啶磺酸盐,甲基化胞嘧啶不发生转化)后,对亚硫酸盐转化的 DNA 进行三重 PCR 扩增(扩增引物序列为正向:5'-GTGGTTTTGGTAAGGG-GATGATCC-3',反向:5'-AACAACCAAACCTCTA-AAACTC-3');反应体系中的阻断剂与特异性探针可区分甲基化/非甲基化序列,甲基化序列优先扩增,RNF180 甲基化特异性荧光探针可特异性检测目标甲基化序列,所有检测在荧光定量 PCR 仪(上海宏石医疗科技有限公司,型号:SLAN-96S)上完成,扩增程序为 95 ℃预变性 10 min,95 ℃变性 15 s、60 ℃退火/延伸 45 s,40 个循环。甲基化的判定标准:当待测标本 β-肌动蛋白基因(ACTB)的 Ct≤29.6,RNF180 的

Ct≤40 时,RNF180 基因甲基化检测结果为阳性;待测标本 ACTB 的 Ct≤29.6,RNF180 的 Ct>40 或无检出(Ct 无显示)时,结果为阴性;待测标本 ACTB 的 Ct>29.6,说明本次结果无效。

1.2.3 新型胃癌筛查(GCR)^[13]评分 GCR 评分根据患者年龄、性别、Hp、PG、G-17 共 5 个变量进行评分。年龄≤49 岁=0 分,>49~59 岁=5 分,>59~69 岁=6 分,>69 岁=10 分;性别为男=4 分,女=0 分;Hp 阴性=0 分,Hp 阳性=1 分;PGR≥3.89=0 分,<3.89=3 分;G-17<1.50 pmol/L=0 分,1.50~5.70 pmol/L=3 分,>5.70 pmol/L=5 分。总分为 0~23 分,其中 0~11 分为低危,12~16 分为中危,17~23 分为高危。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析早期胃癌患者血清 PGR 及 CST4、PG I、PG II 水平与 GCR 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析早期胃癌的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 单独及联合对早期胃癌的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 De-Long 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组基线资料比较 2 组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、合并疾病及 WBC、NEU、LYM、ALB、Hb、TBIL 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);早期胃癌组有胃肿瘤家族史,饮食不规律,喜食烫、辣食物,喜食重油、盐食物患者占比,Hp 阳性率均高于胃良性疾病组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 2 组血清 CEA、CA19-9、CST4 水平比较 早期胃癌组血清 CEA、CA19-9、CST4 水平均高于胃良性疾病组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 2 组 RNF180 基因甲基化阳性率、GCR 评分及血清 PGR、PG I、PG II、G-17 水平比较 早期胃癌组血清 PGR、PG I 水平均低于胃良性疾病组,RNF180 基因甲基化阳性率、GCR 评分及血清 PG II、G-17 水平均高于胃良性疾病组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 2 组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟史		饮酒史	
		男	女			有	无	有	无
胃良性疾病组	60	41(68.33)	19(31.67)	60.24±6.17	22.36±3.05	18(30.00)	42(70.00)	27(45.00)	33(55.00)
早期胃癌组	60	36(60.00)	24(40.00)	61.89±6.68	22.19±3.12	22(36.67)	38(63.33)	32(53.33)	28(46.67)
χ^2/t		0.906		-1.405	0.302	0.600		0.834	
<i>P</i>		0.341		0.163	0.763	0.439		0.361	

续表 1 2 组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	合并疾病			胃肿瘤家族史		饮食不规律	喜食烫、辣食物
		糖尿病	高血压	高脂血症	有	无		
胃良性疾病组	60	22(36.67)	24(40.00)	16(26.67)	5(8.33)	55(91.67)	24(40.00)	31(51.67)
早期胃癌组	60	20(33.33)	19(31.67)	20(33.33)	13(21.67)	47(78.33)	39(65.00)	44(73.33)
χ^2/t		0.147	0.906	0.635		4.183	7.519	6.009
<i>P</i>		0.702	0.341	0.426		0.041	0.006	0.014

组别	<i>n</i>	喜食重油、重盐食物	Hp 阳性	WBC($\times 10^9/L$)	NEU($\times 10^9/L$)
胃良性疾病组	60	26(43.33)	22(36.67)	5.87 $\pm$ 0.91	3.73 $\pm$ 0.62
早期胃癌组	60	38(63.33)	36(60.00)	5.76 $\pm$ 0.95	3.59 $\pm$ 0.53
χ^2/t		4.821	6.541	0.648	1.330
<i>P</i>		0.028	0.011	0.518	0.186

组别	<i>n</i>	LYM($\times 10^9/L$)	ALB(g/L)	Hb(g/L)	TBIL(mmol/L)
胃良性疾病组	60	1.65 $\pm$ 0.29	40.05 $\pm$ 4.73	104.36 $\pm$ 18.67	14.63 $\pm$ 1.84
早期胃癌组	60	1.57 $\pm$ 0.26	39.94 $\pm$ 4.31	107.28 $\pm$ 19.14	14.95 $\pm$ 2.08
χ^2/t		1.591	0.133	−0.846	−0.893
<i>P</i>		0.114	0.894	0.399	0.374

表 2 2 组血清 CEA、CA19-9、CST4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CST4(U/mL)
胃良性疾病组	60	1.94 $\pm$ 0.38	11.92 $\pm$ 1.85	89.91 $\pm$ 14.27
早期胃癌组	60	3.35 $\pm$ 0.43	14.87 $\pm$ 2.31	110.48 $\pm$ 18.52
<i>t</i>		−19.033	−7.721	−6.815
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 早期胃癌患者血清 PGR、CST4、PG I、PG II 水平与 GCR 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,早期胃癌患者血清 CST4、PG II 水平与 GCR 评分均呈正相关($r=0.330、0.261,P<0.05$),血清 PGR、PG I 水平与 GCR 评分均呈负相关($r=-0.255、$

$-0.293,P<0.05$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析早期胃癌的影响因素 以疾病(早期胃癌=1,胃良性疾病=0)作为因变量,采用逐步后退法排除无关变量,最终以 CST4(原值输入)、PG I(原值输入)、PG II(原值输入)、PGR(原值输入)、RNF180 基因甲基化(阳性=1,阴性=0)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 CST4、PG II 水平升高及血浆 RNF180 基因甲基化阳性均为早期胃癌的独立危险因素($P<0.05$),血清 PGR、PG I 水平升高均为早期胃癌的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组 RNF180 基因甲基化阳性率、GCR 评分及血清 PGR、PG I、PG II、G-17 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PGR	G-17(pmol/L)	RNF180 基因甲基化阳性	GCR 评分(分)
胃良性疾病组	60	103.65 $\pm$ 22.38	13.16 $\pm$ 2.57	7.88 $\pm$ 1.58	8.97 $\pm$ 1.64	16(26.67)	11.62 $\pm$ 1.74
早期胃癌组	60	64.82 $\pm$ 18.05	17.69 $\pm$ 3.08	3.66 $\pm$ 1.04	14.26 $\pm$ 2.75	33(55.00)	20.19 $\pm$ 2.57
<i>t</i> / χ^2		10.461	−8.747	17.281	−12.797	9.968	−21.389
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化及 GCR 评分对早期胃癌的诊断价值 以疾病(早期胃癌=1,胃良性疾病=0)作为状态变量,以 CST4、PG I、PG II、PGR 单独及 5 项(CST4+PG I+PG II+PGR+RNF180 基因甲基化)联合、GCR 评分作为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面回归分析结果,构建 CST4、PG I、PG II、PGR、

RNF180 基因甲基化联合诊断的 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P)=-2.114+0.093X_{\text{CST4}}-0.133X_{\text{PG I}}+0.657X_{\text{PG II}}-1.160X_{\text{PGR}}-1.212X_{\text{RNF180 基因甲基化}}$ 。结果显示,CST4、PG I、PG II、PGR、GCR 评分单独诊断早期胃癌的 AUC 分别为 0.854、0.880、0.868、0.880、0.782,5 项(CST4、PG I、PG II、PGR+RNF180 基因甲基化)联合诊断早期胃癌的 AUC 为

0.991,5 项(CST4、PG I、PG II、PGR+RNF180 基因甲基化)联合诊断早期胃癌的 AUC 大于 CST4、PG I、PG II、PGR、GCR 评分单独诊断的 AUC($Z=4.35、3.45、4.01、3.45、4.15,P<0.05$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析早期胃癌的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
CST4	0.093	0.037	6.539	1.097(1.022~1.179)	0.011
PG I	-0.133	0.042	9.771	0.875(0.806~0.952)	0.002
PG II	0.657	0.211	9.685	1.929(1.275~2.917)	0.002
PGR	-1.160	0.419	7.671	0.313(0.138~0.712)	0.006
RNF180 基因甲基化	-1.212	0.391	9.632	0.298(0.138~0.640)	0.002
常数项	-2.114	6.168	0.117	—	0.732

注:—表示无数据。

表 5 血清 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化对早期胃癌的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
CST4	106.32 U/mL	0.854(0.785~0.923)	66.70	91.70	0.584	<0.001
PG I	117.43 ng/mL	0.880(0.820~0.941)	90.00	73.30	0.633	<0.001
PG II	16.64 ng/mL	0.868(0.806~0.931)	71.70	86.70	0.584	<0.001
PGR	3.44	0.880(0.820~0.940)	81.70	83.30	0.650	<0.001
5 项联合	—	0.991(0.979~1.000)	95.00	98.30	0.933	<0.001
GCR 评分	15.41 分	0.782(0.700~0.865)	86.70	71.70	0.584	<0.001

注:5 项指的是 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化;5 项联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值;—表示无数据。

3 讨 论

胃癌作为一种高发的恶性肿瘤,尽早诊断并开展治疗对于提升患者预后极为关键。有数据显示,在 2020 年全球癌症统计中,胃癌的发病率居于第 5 位,而癌症相关病死率则位列第 4^[14]。本研究发现,早期胃癌组胃肿瘤家族史,饮食不规律,喜食烫、辣、重油重盐食物患者占比及 Hp 阳性率均明显高于胃良性疾病组,说明遗传与生活方式是早期胃癌的重要风险因素。

胃癌早期筛查可有效提高治愈率,因癌前病变进展缓慢,早期诊治有利于患者预后^[15]。胃镜是诊断胃癌的金标准,灵敏度和特异度均较高,但有创、不适感且存在并发症风险,导致筛查依从性低,影响效果^[16-18]。GCR 评分作为临床常用的胃癌风险分层工具,其核心价值在于通过整合年龄、性别、Hp 感染状态、PGR 及 G-17 等易获取的临床指标,构建便捷的风险评估体系,降低大规模筛查中胃镜检查的盲目性^[19]。尽管 GCR 评分在初筛中具有便捷性,但其疾病特异性不足的问题,需通过靶向肿瘤生物学特征的多指标联合模型解决,Cai 等^[20]的研究也印证了这一点。有研究显示,胃癌患者血清 CST4 水平明显上升,有望成为早期胃癌诊断的新型血液标志物^[21]。RNF180 属于抑癌基因,若其启动子区域出现甲基化情况,则表明其抑癌作用会被削弱^[22]。本研究结果显示,早期胃癌组血清 CEA、CA19-9、CST4 水平均高于胃良性疾病组,肿瘤标志物升高提示早期胃癌存在生

物学活性。早期胃癌组 PGR、PG I 水平均低于胃良性疾病组,PG II、G-17 水平及 RNF180 基因甲基化阳性率、GCR 评分均明显高于胃良性疾病组。RNF180 甲基化是胃癌早期事件,可作为分子诊断标志物。PGR、PG I 水平降低,PG II 水平升高是胃黏膜萎缩的典型标志,与胃癌前状态相关^[23]。G-17 水平升高反映胃窦部炎症或 Hp 感染导致的胃泌素分泌失调^[24],与孙树申等^[25]研究结果相符,即对胃癌高危人群进行 PG I、PG II、G-17 水平检测,有助于评估其病变进展,为胃癌的早期判断提供依据。

本研究 Pearson 相关分析结果显示,早期胃癌患者血清 CST4、PG II 水平与 GCR 评分均呈正相关,血清 PG I、PGR 水平与 GCR 评分均呈负相关,验证了本研究关注的血清学标志物与胃癌风险分层趋势的一致性,二者的相关性表明,新型标志物可有效呼应传统风险分层工具的核心逻辑,为其纳入筛查体系提供数据支撑。多项研究证实,CST4 用于胃癌诊断、胰腺肿瘤良恶性鉴别均有较好的临床应用价值^[26-28]。Dou 等^[29]研究指出,血清 CST4 诊断胃癌的 AUC 为 0.841,灵敏度为 69.0%,特异度为 85.6%,明显优于 CEA、CA19-9、CA125 和 CA724 等传统标志物。胃癌发生时,胃黏膜分泌功能会出现异常,具体表现为血清 PG I 水平降低,PG II 水平升高,导致 PGR 下降,同时,PG 可作为早期胃癌患者淋巴结是否发生转移的指标^[30-32]。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,外周

血 CST4、PG II 水平升高及血浆 RNF180 基因甲基化阳性均为早期胃癌的独立危险因素, PGR、PG I 水平升高均为早期胃癌的独立保护因素。CST4、PG I、PG II、PGR 单独诊断早期胃癌的 AUC 分别为 0.854、0.880、0.868、0.880, 而 RNF180 基因甲基化为二分类变量, 单独进行 ROC 曲线分析的临床意义有限, 故未纳入单独诊断效能比较, 仅作为核心指标参与联合检测, 最终 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化联合诊断的 AUC 达 0.991。PG 水平异常反映了胃黏膜萎缩与功能失调的癌前状态^[33-34]; RNF180 编码一种 E3 泛素连接酶, 正常情况下通过促进特定靶蛋白降解来抑制细胞增殖、诱导凋亡, 发挥抑癌功能。当启动子区域发生异常甲基化时, 基因转录被沉默, RNF180 表达下调, 导致其对细胞周期和增殖的抑制作用丧失, 从而促进胃黏膜上皮细胞异常增生及恶性转化^[6]; CST4 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员, 在胃癌早期阶段表达明显上调, 其机制可能涉及: CST4 过表达可通过抑制半胱氨酸蛋白酶活性, 干扰细胞外基质重塑与凋亡信号通路, 从而促进肿瘤细胞增殖、迁移并抑制其凋亡; CST4 可能参与调控肿瘤微环境, 例如影响免疫细胞浸润或促进血管生成, 进而加速胃癌进展^[35-36]。各项指标分别从不同层面, 如微环境、黏膜状态、表观遗传等共同反映了胃癌的早期生物学特征, 联合检测可实现互补, 大幅提升筛查的准确性。本研究发现, 相对于 GCR 评分, 由 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化构建的联合模型显示出更高的诊断效能。由此提示, 联合模型在分子层面提供了更直接、更精准的恶性转化信息, 可能成为在 GCR 评分初筛后, 进行二级精准诊断的有效补充工具。

综上所述, 早期胃癌患者 CST4、PG II、G-17 水平及 RNF180 基因甲基化阳性率均升高, CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化联合模型诊断早期胃癌的 AUC 达 0.991, 可作为 GCR 评分初筛后的二级精筛工具。本研究重点聚焦于 CST4、PG I、PG II、PGR、RNF180 基因甲基化联合诊断效能, 明确其作为无创性筛查手段的应用潜力。但仍存在一定局限性: 由于研究设计的侧重点在于验证指标的诊断性能, 未进一步收集并纳入患者的临床病理特征(如肿瘤部位、分化程度、Hp 感染状态等)。因此, 未针对不同临床特征亚组开展分层相关性分析, 也无法深入探究这些指标在不同病理特征人群中的诊断效能差异, 在一定程度上限制了研究结论的临床细分场景适用性。后续研究将补充纳入患者的病理特征信息, 进一步分析指标在不同亚组中的诊断表现, 以丰富该联合检测方案的临床应用证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 曹博威: 研究设计及实施、统计分析及对文章的知识性内容作批评性审阅; 郭杨超: 研究实施、

起草文章及技术或材料支持; 张博: 采集数据、起草文章、支持性贡献; 谭宜: 研究设计、对文章的知识型内容作批评性审阅、技术或材料支持。

参考文献

- [1] 张献文, 向军英. 超声内镜弹性评分与胃癌肿瘤标志物的关系及其在胃癌中的诊断及病情评估价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(24): 3585-3589.
- [2] 李文茜, 王学红, 朱思雨, 等. 胃炎及胃癌患者血清 HIF-1 α 和 ROS 表达水平与 Hp 感染的关系及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1532-1535.
- [3] 朱冲, 郭克锋, 赵云, 等. 胃癌患者血清 miRNA-132 和 miRNA-345 表达与肿瘤标志物及预后关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(9): 1104-1107.
- [4] 叶村轩, 李伊敏, 林沛玲, 等. 京都胃炎评分、胃蛋白酶原联合胃泌素-17 预测中老年幽门螺杆菌感染阳性的萎缩性胃炎患者的最佳截断值[J]. 中国内镜杂志, 2025, 31(6): 54-63.
- [5] 金水, 王瑞, 张丹丹, 等. CST4、HP 抗体分型及 HER2 在胃癌中的表达及其诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(12): 2229-2236.
- [6] 曹长琦, 常琳, 吴齐. SEPT9 与 RNF180 基因甲基化检测在早期胃癌筛查中的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(24): 1251-1255.
- [7] Grady W M, Yu M, Markowitz S D. Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: current and emerging use for biomarkers of cancer[J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 690-709.
- [8] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- [9] 中华消化杂志编辑委员会, 邹多武, 谢渭芬, 等. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(4): 208-225.
- [10] 中华医学会病理学分会消化疾病学组. 胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(1): 3-11.
- [11] 中国医师协会消化医师分会胃食管反流病专业委员会, 中华医学会消化内镜学分会食管疾病协作组. 2020 年中国胃食管反流病内镜治疗专家共识[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(1): 1-12.
- [12] 中华医学会健康管理学分会, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 体检人群¹³C 尿素呼气试验技术规范专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2021, 15(1): 14-19.
- [13] 金水, 路亮, 张丹丹, 等. 血清 CST4 检测在胃癌诊断中的应用[J]. 山东医药, 2024, 64(14): 72-74.
- [14] Thrift A P, Wenker T N, El-Serag H B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(5): 338-349.
- [15] 张朋悦, 朱振, 许婷婷, 等. 不同胃癌筛查方案在早期胃癌诊断中的应用价值[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(3): 510-514.
- [16] Shah S C, Wang A Y, Wallace M B, et al. Aga clinical

practice update on screening and surveillance in individuals at increased risk for gastric cancer in the United States: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(2):405-416.

[17] 温惠淇,葛珊珊,胡晓瑾,等.胃癌高风险人群胃镜筛查依从性研究进展[J].*护理研究*,2024,38(15):2702-2707.

[18] 徐泽宽,陈晓锋,田一童.胃癌综合治疗策略与思考[J].*中华消化外科杂志*,2025,24(3):317-325.

[19] Zhu X,Lv J,Zhu M,et al. Development, validation, and evaluation of a risk assessment tool for personalized screening of gastric cancer in Chinese populations [J]. *BMC Med*,2023,21(1):159.

[20] Cai Q C,Zhu C P,Yuan Y,et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multi-centre study [J]. *Gut*,2019,68(9):1576-1587.

[21] 吴明兰,林美花,翟优,等.半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S 在胃肠癌中的诊断价值研究[J].*中国临床药理学杂志*,2021,37(5):503-506.

[22] 白欣,郭宵飞,许爱丽,等.慢性胃炎中医证型与 RNF180/Septin9 基因甲基化相关性研究[J].*中国中医药信息杂志*,2025,32(7):148-154.

[23] 孙树申,宋蕊,华德芳,等.血清 PG I、PG II、PGR 结合 G-17 及 Hp 检测用于早期胃癌和癌前病变的鉴别价值[J].*中国老年学杂志*,2024,44(18):4377-4380.

[24] 高燕,刘芝兰,杨玉霞,等.胃癌组织中 Hp 感染与 G-17 及 PLK1 表达的相关性[J].*中华医院感染学杂志*,2022,32(23):3601-3604.

[25] 孙树申,宋蕊,李雪,等.早期胃癌预测模型对胃癌高危人群疾病进展的预测价值[J].*中国肿瘤临床*,2024,51(5):231-235.

[26] 夏冬梅,石光顺,韩婷婷,等.血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S 在胃癌患者中的诊断价值[J].*实用临床医药杂志*,2025,29(2):48-51.

[27] 郭秀娟,贾聿明,颜晰,等.半胱氨酸蛋白酶抑制剂 4 在胰腺癌临床诊断及预后评估中的价值[J].*癌变·畸变·突变*,2024,36(6):463-469.

[28] 孙灵,孙岩,赵路晴,等.CST4 联合 CEA、CA72-4、CA19-9 在胃癌诊断与疗效评估中的价值[J].*临床肿瘤学杂志*,2024,29(2):155-159.

[29] Dou Y,Lv Y,Zhou X,et al. Antibody-sandwich ELISA analysis of a novel blood biomarker of CST4 in gastrointestinal cancers [J]. *Onco Targets Ther*,2018,11:1743-1756.

[30] 靳玉红,宋世义,范颖英,等.伴 Hp 感染胃癌前病变血清 PG I /PG II、sHLA-G、CCL20 水平及与胃癌转化的关系[J].*中华医院感染学杂志*,2024,34(14):2168-2172.

[31] 罗东明,陈德伦,汪志华,等.血清中 AFP、FGA、PG、PSA 在预测早期胃癌患者淋巴结转移和手术疗效监测中的临床意义[J].*中国老年学杂志*,2022,42(5):1081-1084.

[32] 林洁,周晓黎,林静.胃蛋白酶原、胃泌素 17 联合¹³C 尿素呼气试验在早期胃癌筛查中的应用[J].*保健医学研究与实践*,2023,20(8):53-57.

[33] Sánchez-López J Y,Díaz-Herrera L C,Rizo-De La Torre L D C. pepsinogen I ,pepsinogen II ,gastrin-17, and helicobacter pylori serological biomarkers in the diagnosis of precursor lesions of gastric cancer [J]. *Arch Med Sci*,2024,20(3):1016-1021.

[34] Lee S Y,Ahn Y S,Moon H W. Comparison between the gastropanel test and the serum pepsinogen assay interpreted with the ABC method-A prospective study [J]. *Helicobacter*,2024,29(1):e13056.

[35] Zhang y Q,Zhang J J,Song H J,et al. Overexpression of CST4 promotes gastric cancer aggressiveness by activating the ELFN2 signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res*,2017,7(11):2290-2304.

[36] 侯健,李静.CST4 对 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J].*石河子大学学报(自然科学版)*,2025,43(5):604-613.

(收稿日期:2025-11-25 修回日期:2026-03-12)

(编辑:周晓凤 熊欣然)

(上接第 1830 页)

[25] 仵亚静,王蕊,李妍,等.2019—2023 年陕西地区临床患者 726 株结核分枝杆菌耐药检测情况分析[J].*现代检验医学杂志*,2025,40(4):169-173.

[26] 刘菊秀,张建华,温均筠,等.吉林市结核分枝杆菌耐药情况及趋势预测分析[J].*中国防痨杂志*,2025,47(3):348-354.

[27] 杜巧丽,杜昌廷,杨健,等.2016—2018 年中国西部地区结核分枝杆菌耐药率及影响因素分析[J].*疾病监测*,2021,36(5):495-500.

[28] Zhang Z J,Lu J,Wang Y F,et al. Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2014,58(1):364-369.

[29] 石文卉,初乃惠.耐药肺结核患者氟喹诺酮类药物耐药情况及影响因素[J].*中国防痨杂志*,2021,43(9):905-909.

[30] 严樟华,徐弢,周见军,等.2015—2019 年抚州市结核分枝杆菌耐药情况分析[J].*实用临床医学*,2021,22(2):68-73.

[31] 周银发,张山鹰,戴志松,等.福建省耐药肺结核高危人群利福平耐药情况及其影响因素分析[J].*中国防痨杂志*,2020,42(4):339-344.

(收稿日期:2025-12-02 修回日期:2026-03-19)

(编辑:周晓凤 熊欣然)