

胃癌诊断实验室标志物及预测指标的研究新进展

覃桥莉¹ 岑朝² 姚享章¹

1.右江民族医学院 广西 百色 533000

2.右江民族医学院附属医院消化内科 广西 百色 533000

【摘要】：胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率均排在我国的前五。早期诊断和有效的生物标志物对于改善胃癌患者的预后尤为重要。近年以来，炎症标志物（血小板淋巴细胞比值 PLR、中性粒细胞淋巴细胞比值 NLR）、幽门螺杆菌（Hp）感染及新型生物标志物（如半胱氨酸蛋白酶抑制剂 CST4）在胃癌发生、发展及预后中的作用备受关注。本文系统综述上述指标的生物特性、在胃癌中的研究进展及临床应用价值，旨在为胃癌早期的诊断、个体化治疗和预后评估提供参考。

【关键词】：血小板淋巴细胞比值（PLR）、中性粒细胞淋巴细胞比值（NLR）；幽门螺杆菌（Hp）；半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S（CST4）；胃癌

DOI:10.12417/2705-098X.25.24.012

引言

随着预期寿命的增加、环境污染和其他因素的增加，肿瘤发病率显著增加。根据国际癌症研究机构最新调查显示^[1]，在全球范围内，胃癌（Gastric cancer, GC）的发病率和死亡率的排名均为第五名，但到 2022 年，中国的胃癌发病率及死亡率占我国恶性肿瘤的第五名及第三名^[2]，严重威胁着人民群众的生命健康。胃癌的发生受到许多种因素的影响，其中为年龄、饮食、吸烟、饮酒、幽门螺杆菌感染、胃癌家族史等等。由于缺乏早期检测的生物标志物，通常发现时已为中晚期胃癌，导致胃癌患者的预后较差，因此急需新型生物标志物的出现。

近年来，炎症标志物（如血小板淋巴细胞比值 PLR、中性粒细胞淋巴细胞比值 NLR）和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S（CST4）作为新兴的生物标志物的出现联合幽门螺杆菌（Hp）在胃癌的研究中逐渐受到关注，它们作为“感染-炎症-分子标志物”的代表，为胃癌早期诊断、治疗及预后评估提供新思路。

本文就对 HP、PLR、NLR 和 CST4 与胃癌的相关性进行阐述，旨在为胃癌的早期临床诊断、治疗和相关预后评估提供参考。

1 HP 与胃癌的相关性

在胃癌的因素中，幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染在胃癌的发生中占据着主要地位^[3]。根据公认的 Correa 模型，幽门螺杆菌的感染是这一过程的始动及促进因素。幽门螺杆菌可引起炎症和损伤，导致胃上皮细胞的结构及破坏其功能，刺激细胞产生多种炎症因子释放并积累，使得炎症经久不愈，逐渐转化为慢性炎症，最后慢性炎症环境主导后续病变的发生发展，从炎症→肠化生→异型增生→癌的演变^[4]。而且根据多项证据证明胃上皮细胞增殖和凋亡之间的平衡被打破的最重要的标志之一是幽门螺杆菌感染，之后诱发了 HP 相关性胃病的发展，甚至是发展为癌症。

1.1 HP 感染的流行病学

根据调查显示全球幽门螺杆菌感染率高达 50%^[5]，可导致多种消化道系统疾病的发生，包括消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌等疾病，同时也参与了其他系统疾病的发生^[6-8]。我国是幽门螺杆菌感染和胃癌的高发地之一，最新的调查显示我国存在大量幽门螺杆菌感染人群，其感染率高于预想水平，其中青海、海南等省份成为我国 Hp 高感染地区^[9]。根据研究表明，对比幽门螺杆菌阴性人群，幽门螺杆菌阳性的人群患上胃癌可能性较大^[10]。因此，根除 Hp 成为预防胃癌的发生的主要措施之一。

多年以来，以克拉霉素为基础的三联疗法或以铋为基础的四联疗法已被用作一线治疗选择^[11]，使得 Hp 的感染率较前下降。但同时随着抗生素的广泛使用，幽门螺杆菌的耐药性正在逐年升高，使得 Hp 产生了多重耐药，进而导致根除的难度增加，进而导致癌症发生，给社会、家庭及个人带来了沉重的负担。

1.2 HP 的致癌机制

尽管胃癌的发展是环境、个人和遗传等多因素共同参与的，但幽门螺杆菌感染作为主要的病因之一，因此了解其导致胃癌发生的机制非常重要。人体最大的淋巴器官是消化道，其可以容纳人体大多数免疫细胞，包括固有层内的上皮细胞和免疫细胞（粒细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等），它们构成了一个天然的防御系统，为我们的身体保驾护航。但在某些情况下，如果出现适应不良现象，则会转变为病理状态，使得某些病原菌不能被彻底清除，最终导致疾病的发生。幽门螺杆菌在感染后产生的尿素酶可以分解尿素产生氨气，其可中和胃酸，为 Hp 的繁殖形成较为有利的局部生长环境。

Hp 在成功定植后可在人体内产生许多效应蛋白和毒素，其中最主要的因子是：细胞毒素相关基因 A 蛋白（Cag A）和空泡细胞毒素 A 蛋白（VacA）^[12]。空泡毒素（VacA）在诱发

细胞凋亡-增殖紊乱及免疫失调中起着非常重要的作用。空泡毒素 (VacA) 作为 Hp 唯一的外分泌性毒素^[13], 能损伤各种细胞器, 包括线粒体, 其可以使胃上皮细胞发生空泡样变性, 并诱导自噬和细胞死亡, 持续损伤胃上皮细胞的结构及破坏其功能的同时还会阻碍黏膜的修复, 使胃黏膜发生肠化生改变^[14]。在 Shilang Xiao 的研究^[15]发现 VacA 通过 NFAIP3/TRAF1 信号级联反应来促进胃上皮细胞的凋亡, 过度凋亡的激活导致胃黏膜的萎缩并促进癌症的发生。

此外, Hp 释放细胞毒素相关基因蛋白 (CagA) 一种具有易位作用的蛋白因子, 它是幽门螺杆菌所有毒力因子中最重要毒力因子之一, 可触发下游信号通路, 激活 NF- κ B 信号, 促进 IL-8、TNF- α 分泌, 促进增殖和炎症, 同时也可激活 Wnt/ β -catenin 信号通路^[16]参与调节细胞的增殖、分化和凋亡基因表达等过程, 都有可能促进胃癌的发展。

1.3 HP 与炎症标志物的交互作用

近年来, 新型炎症指标 (NLR、PLR、SII 等) 的兴起为疾病的诊断带来了新的方向, 与传统炎症指标相比其能够更好反应机体的炎症状态。在幽门螺杆菌感染后通过 NF- κ B 激活刺激白细胞介素-8 (IL-8) 分泌^[17], 后者对中性粒细胞的募集与激活并抑制 T 细胞功能起着至关重要的作用。与此同时, Hp 可促进 P-选择素的表达^[18], 之后进一步诱导血小板活化及增强血小板聚集。目前有研究显示与 Hp 阴性组相比, Hp 阳性的新型炎症指标水平高于健康人群^[19,20]。因此, 在根除 Hp 后可使炎症指标下降, 改善疾病的预后。

2 PLR、NLR 与胃癌的相关性

英国病理学家 Balkwill 发现癌症与炎症存在一定的关联性, 他发现癌症的病灶中炎症细胞的浸润比宿主的抗肿瘤反应更有可能促进肿瘤的生长、发展以及促进宿主的免疫抑制。随后 Dvorak 证明了炎症和致癌作用的共同特征, 并提出肿瘤是“不愈合的伤口”^[21]。

根据现有的证据表明全身性炎症反应在不同的恶性进展阶段起着重要的作用, 包括起始、转化、促进、增殖、侵袭和转移^[22]。因此, 炎症与癌症有着密不可分的关系, 明确其中关系可能会对癌症预防、诊断、治疗及预后有重要作用。

2.1 肿瘤微环境

炎症反应可以破坏癌细胞, 但也会建立一个肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 协助癌细胞的增殖和转移。在胃癌中, 肿瘤微环境是复杂、多样、动态变化的, 在肿瘤发展的过程中不断发生改变。TME 包括肿瘤细胞、细胞外基质、炎症细胞、免疫细胞和肿瘤血管等等^[23]。肿瘤相关性炎症反应是癌症的重要特征之一, 当炎症反应持续存在或者负责关闭炎症反应的某些机制失效时, 就可能转变为慢性炎症, 慢性炎症可通过改变内环境稳态、构建适合肿瘤生长的环境, 在肿瘤后

续的发展发挥着重要的作用。在 TME 中包含了许多炎症细胞, 主要包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等。

2.1.1 中性粒细胞 (Neutrophil)

中性粒细胞是人体血液中数量最为丰富的炎症细胞, 常被视为机体炎症以及预防感染的第一道战线, 其在骨髓中发育成熟, 从骨髓被释放的中性粒细胞占人类血液白细胞的 50-70%。目前的文献表明中性粒细胞在肿瘤微环境中起到重要的作用, 其作为 TME 中炎症反应的重要组成部分, 通过多种机制诱导 DNA 损害来促进肿瘤进展^[24,25], 比如中性粒细胞释放的活性氧 (ROS) 或者活性氮 (RNS) 破坏 DNA 碱基来发挥促肿瘤作用。

同样, 中性粒细胞释放的一些颗粒蛋白, 如 MMP-9, 其可以增加癌细胞的迁移性, 帮助癌细胞转移至其他部位^[26]。但中性粒细胞是一把双刃剑, 同时发挥促癌和抗癌作用。比如在肺癌的早期, 中性粒细胞的抗癌状态是由干扰素- γ (IFN γ) 和 GM-CSF 诱导的^[27], 使得肿瘤相关中性粒细胞获得抗原呈递细胞 (APC) 特性, 能够呈递抗原以及触发和增强抗肿瘤 T 细胞反应, 但随着癌症的进展, 中性粒细胞功能转变为免疫抑制和促癌状态。这种转变中的相关机制尚未明确, 需要我们继续去探索。

2.1.2 淋巴细胞 (Lymphocyte)

肿瘤微环境 (TME) 是癌细胞生存的动态、复杂的细胞环境, 其中免疫细胞是微环境中的关键组成部分^[28]。在 TME 中, 主要包括 T 细胞、NK 细胞、树突状细胞 (DCs) 等等。T 淋巴细胞在肿瘤细胞的适应性免疫反应中起着至关重要的作用, 其具有的抗肿瘤活性能够识别并阻止癌细胞增殖、侵袭和转移, 其中 CD8 阳性 T 淋巴细胞 (CTL) 起主要作用, 通过分泌穿孔素、肿瘤坏死因子等效应分子, 它们直接作用于靶细胞, 使靶细胞直接裂解、死亡, 从而达到抑制肿瘤进展的作用^[29]。在 TME 中由于其他细胞和分子的抑制机制, 导致淋巴细胞的衰老、无反应和耗竭, 正常淋巴细胞数量的减少则提示免疫逃逸。就比如中性粒细胞释放的细胞因子 (Arg-1) ^[30]改变 L-精氨酸的代谢, 包括蛋白的去磷酸化, 这个过程阻断 T 细胞增殖和细胞因子产生, 为肿瘤的增殖和转移创造了一个免疫抑制环境, 这也有助于癌症的生长。

2.1.3 血小板 (Platelet)

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落下来的小块细胞质, 虽然巨核细胞在造血细胞中的数量最少, 但其产生的血小板却对机体的止血功能极为重要。其中除了血栓的形成和止血的作用外, 血小板还参与其他病理生理过程, 主要包括炎症反应、动脉血管粥样硬化的生成以及肿瘤生长和转移^[31]。癌细胞可以通过直接或者间接的作用来激活血小板, 活化的血小板会释放调节微环境的因子来刺激肿瘤的发生、发展。就

比如 Ward 等人^[32]发现肿瘤细胞表达的粘附因子（CD97）可诱导血小板活化，导致血小板中得溶血磷脂酸（LPA）释放，其可增强肿瘤细胞得侵袭性和血管的通透性，从而促进跨内皮迁移。

此外，血小板可帮助肿瘤细胞逃避宿主免疫监视。血小板将癌细胞包裹在血栓中来保护它们免受 NK 细胞的免疫监视，让肿瘤细胞免受溶解，进而促进肿瘤的转移^[33]。综上，进一步了解血小板在癌症中的作用对于癌症的诊断和治疗显示出重要作用。

2.2 NLR、PLR 在胃癌中的应用

炎症反应与癌症的发生、进展、侵袭和转移有关，并且炎症反应的相关生物过程会影响肿瘤的各个阶段^[34]。因此炎症反应与癌症息息相关。对此，能反应全身炎症反应的炎症指标被提出，它们可用于评估多种疾病的相关炎症反应，其中主要以中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）和血小板与淋巴细胞比值（platelet to lymphocyte ratio, PLR）为代表。

中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、血小板与淋巴细胞比值（PLR）已被用于预测各种恶性肿瘤的预测、预后和复发。袁等人的团队^[35]以一项回顾性研究了 PLR、NLR 对于胃癌的诊断价值，发现 PLR、NLR 单度检测来诊断胃癌的灵敏度为 70.5%、70.9%。同时发现 NLR、PLR 的联合检测胃癌的灵敏度和特异度较单独检查的高，可提高胃癌诊断的正确率，有助于胃癌患者的早发现、早诊疗。Nguyen MLT 的研究^[36]得出 NLR 和 PLR 在 GC 中的诊断和预后方面具有显著的特异性和敏感性。还有大量研究表明 PLR、NLR 在胃癌的有较高的诊断价值^[37,38]。但是现有的研究多为回顾性研究，包括的样本数量和纳入人群不一致，缺乏前瞻性研究去探索其与胃癌的价值。

3 CST4 与胃癌的相关性

半胱氨酸蛋白酶（Cathepsins）是一类具有蛋白质降解活性的细胞内蛋白质，与多种生物学过程有关，包括参与细胞的免疫应答、衰老、程序化死亡等正常生理过程^[39,40]。半胱氨酸蛋白酶抑制剂（CSTs）通过与半胱氨酸蛋白酶形成复合物以调控靶向蛋白酶的功能，其主要是阻止蛋白酶对细胞外基质的水解作用从而进一步抑制癌症细胞的侵袭和转移。在过去的 20 年中，人们主要研究了半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的抑制细胞内蛋白酶的水解能力。但是，这些研究不能完全解释其重要的生物学功能。当前的研究发现，细胞分泌的某些结构域、细胞质和 CSTs 可能在肿瘤生长、血管生成、侵袭和转移中起重要作用。

3.1 CST4 的生物学特性

半胱氨酸蛋白酶抑制剂（CSTs）是一组能抑制半胱氨酸蛋白酶水解的蛋白质。最早是由 Anastasi 等团队^[41]在鸡蛋清中分

离得到的一种蛋白质，其与半胱氨酸蛋白酶相结合，调节细胞外基质的水解，参与正常的生理过程。

经研究发现半胱氨酸蛋白酶抑制剂可分为三型^[42]：I型：包含 100 个氨基酸残基的单链蛋白质，其中包括 A、B 型两个成员，主要位于细胞内；II型：约含 115 个氨基酸残基和两个二硫键，包含有 C、D、E/M、F、G、S、SN 和 SA 等成员，其存在于细胞外；III型：为多结构域蛋白质，主要是血浆中的激肽原。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S（CST4）又称唾液酸性蛋白，其属于 II 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂，分子量在 15kD 左右。其存在于各种液体及分泌物中，包括血浆、眼泪和唾液，在唾液中的含量最高，但在血清中含量较低。

3.2 CST4 与胃癌的相关性

经研究发现半胱氨酸蛋白酶抑制剂的成员在癌症组织中存在高度表达现象并且参与了癌症的发生、发展、浸润及转移^[43,44]。尤其是在消化道肿瘤中，其肿瘤细胞分泌大量 CST4 蛋白入血后可以在血清中检测到高浓度的 CST4 蛋白，因此不排除 CST4 蛋白可以作为消化道肿瘤的诊断标志物。根据临床研究发现 CST4 与食管癌、胃癌及结直肠癌有一定的相关性^[45-47]。在 GC 方面，GC 是世界范围内最常见的消化道肿瘤之一，对于 GC 早期诊断的分子生物学标志也是肿瘤领域研究的热点。Zhang 等人^[48]的团队通过体外研究发现 CST4 在胃癌组织中的过表达，CST4 通过激活 ELFN2 信号通路促进胃癌侵袭及转移。Chen 等团队^[49]发现 GC 组织中 CST4 高表达患者的总生存期（OS）短于 CST4 低表达患者，并证实 CST4 高表达水平是 OS 的独立预后危险因素。窦雅玲团队^[50]在一项随机对照试验中纳入了一百个血清样品，利用 ELISA 检测 CST4 对 GC 的敏感性为 69.0%，特异性为 85.6%，明显高于传统血清肿瘤标志物。金^[51]也证明了 CST4 在胃癌患者血清中含量均高于对照组。以上研究结果均说明了无论体内体外，CST4 的过表达促进胃癌的发生、进展及转移，并可能成为其治疗的新靶点。

4 小结

近年来，癌症的发病率和死亡率呈现着上升的趋势，对人类的生命安全造成严重威胁，因此，更好地了解癌症的发生、发展机制对于癌症的预防、诊断和治疗都至关重要。在胃癌的发病因素中，幽门螺杆菌（Hp）的感染占据重要的位置。HP 感染启动慢性炎症，升高 NLR、PLR 等炎症指标，随后持续的炎症微环境诱导 CST4 等癌基因表达，多种因素的相互作用最终促进肿瘤发生、侵袭和转移。对此，了解幽门螺杆菌感染、NLR（中性粒细胞与淋巴细胞比值）、PLR（血小板与淋巴细胞比值）和 CST4（半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S）与胃癌的关系，对于胃癌的早期诊断、评估其发展及预后存在一定的价值，为临床提供一种新的早期胃癌诊断与筛查思路。

此外，幽门螺杆菌感染联合 NLR、PLR 及 CST4 的方案可

能对一些对胃镜检查存在恐惧心理的患者和健康体检者提供有效预测和识别高危患者，为合理优化分配医疗资源和减轻社会家庭经济负担，具有一定的临床应用价值和社会效益。

参考文献:

- [1] Filho A M,Laversanne M,Ferlay J,et al.The GLOBOCAN 2022 cancer estimates:Data sources,methods,and a snapshot of the cancer burden worldwide[J].Int J Cancer,2025,156(7):1336-1346.
- [2] 胡泽瑞,朱小琼,葛王舒琦,等.2022 年全球及中国胃癌发病率和死亡率分析[J].海军军医大学学报:1-9.
- [3] Malfertheiner P,Megraud F,Rokkas T,et al.Management of Helicobacter pylori infection:the Maastricht VI/Florence consensus report[J].Gut,2022.
- [4] 武国兵,程晓龙,于潇,等.幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎与胃癌关系的研究进展[J].协和医学杂志,2023,14(02):339-345.
- [5] Li Y,Choi H,Leung K,et al.Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022:a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Gastroenterol Hepatol,2023,8(6):553-564.
- [6] 雷瑚仪. 门螺杆菌感染在特发性血小板减少性紫癜发病中作用及机制研究[D].南方医科大学,2022.10.27003/d.cnki.gojyu.2022.000320.
- [7] Yu Z,Chen J,Chen M,et al.Analysis between Helicobacter pylori infection and hepatobiliary diseases[J].Front Cell Infect Microbiol, 2025,15:1477699.
- [8] Gaonkar A,Zahiruddin Q S,Shabil M,et al.Association of Helicobacter pylori Infection and Risk of Dyslipidemia:A Systematic Review and Meta-Analysis[J].JGH Open,2025,9(3):e70128.
- [9] 周显祝. 幽门螺杆菌家庭感染现状调查及胃癌筛查模式对照研究[D].中国人民解放军海军军医大学,2024.10.26998/d.cnki.gjuyu.2024.000005.
- [10] Ford A C,Yuan Y,Forman D,et al.Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia[J].Cochrane Database Syst Rev,2020,7(7):CD5583.
- [11] Helicobacter Pylori Study Group Chinese Society Of Gastroenterology.2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J].胃肠病学, 2022,27(03):150-162.
- [12] Robinson K,Atherton J C.The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases[J].Annu Rev Pathol,2021,16:123-144.
- [13] Alavi Rostami S F,Khaledi M,Dalilian F,et al.Vacuolating Cytotoxin A(VacA)and Extracellular Vesicles in Helicobacter pylori:Two Key Arms in Disease Development[J].Iran J Pathol,2025,20(1):1-17.
- [14] 薄威.幽门螺杆菌 vacA 基因型与胃黏膜肠上皮化生关系[D].沈阳医学院,2017.
- [15] Xiao S,Shen Y,Zhang M,et al.VacA promotes pyroptosis via TNFAIP3/TRAF1 signaling to induce onset of atrophic gastritis[J].Microbiol Res,2025,296:128142.
- [16] 周震,叶冠男,彭进,等.Wnt3、 β -catenin、MMP-7 在胃癌和癌前病变中的表达及其与幽门螺杆菌感染的相关性[J].中南大学学报(医学版),2021,46(06):575-582.
- [17] Choi M S,Ze E Y,Park J Y,et al.Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles stimulate interleukin 8 secretion through nuclear factor kappa B activation[J].Korean J Intern Med,2021,36(4):854-867.
- [18] Yeh J,Tsai S,Wu D,et al.P-selectin-dependent platelet aggregation and apoptosis may explain the decrease in platelet count during Helicobacter pylori infection[J].Blood,2010,115(21):4247-4253.
- [19] 张兵萍,刘蓉.慢性胃炎患者外周血血小板计数、血小板/淋巴细胞之值与幽门螺杆菌感染之间的关系探讨[J].血栓与止血学, 2021,27(06):986-987.
- [20] 杨少志,张玉树,程秋晨,等.幽门螺杆菌感染与新型炎症指标的相关性研究[J].现代消化及介入诊疗,2024,29(03):339-342.
- [21] Dvorak H F.Tumors:wounds that do not heal-redux[J].Cancer Immunol Res,2015,3(1):1-11.

- [22] Singh N,Baby D,Rajguru J P,et al.Inflammation and cancer[J].Ann Afr Med,2019,18(3):121-126.
- [23] 胡文庆.基于胃癌细胞及其肿瘤微环境中关键分子的研究[D].山西医科大学,2014.
- [24] Xiong S,Dong L,Cheng L.Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J].J Hematol Oncol,2021,14(1):173.
- [25] Wu L,Saxena S,Singh R K.Neutrophils in the Tumor Microenvironment[J].Adv Exp Med Biol,2020,1224:1-20.
- [26] Christoffersson G,VågesjöE,Vandooren J,et al.VEGF-A recruits a proangiogenic MMP-9-delivering neutrophil subset that induces angiogenesis in transplanted hypoxic tissue[J].Blood,2012,120(23):4653-4662.
- [27] Singhal S,Bhojnagarwala P S,O'Brien S,et al.Origin and Role of a Subset of Tumor-Associated Neutrophils with Antigen-Presenting Cell Features in Early-Stage Human Lung Cancer[J].Cancer Cell,2016,30(1):120-135.
- [28] 张烨晟,杨易静,黄依雯,等.肿瘤微环境免疫细胞调节肿瘤细胞耐药性的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2024,44(07):830-838.
- [29] 韩忠丽,李凯.肿瘤微环境免疫细胞在胆管癌发生发展中作用的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2025,47(01):84-88.
- [30] Rodriguez P C,Ernststoff M S,Hernandez C,et al.Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes[J].Cancer Res,2009,69(4):1553-1560.
- [31] Gremmel T,Frelinger A L R,Michelson A D.Platelet Physiology[J].Semin Thromb Hemost,2024,50(8):1173-1186.
- [32] Ward Y,Lake R,Faraji F,et al.Platelets Promote Metastasis via Binding Tumor CD97 Leading to Bidirectional Signaling that Coordinates Transendothelial Migration[J].Cell Rep,2018,23(3):808-822.
- [33] Schlesinger M.Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J].J Hematol Oncol,2018,11(1):125.
- [34] Hou J,Karin M,Sun B.Targeting cancer-promoting inflammation-have anti-inflammatory therapies come of age?[J].Nat Rev Clin Oncol,2021,18(5):261-279.
- [35] 袁木发,王捷鹏,费素娟.外周血 NLR、PLR、MLR 和 CEA 对胃癌的诊断价值[J].江苏医药,2022,48(01):40-44.
- [36] Nguyen M L T,Pham C,Le Q V,et al.The diagnostic and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on gastric cancer patients[J].Medicine(Baltimore),2023,102(31):e34357.
- [37] 吴阳,唐凤英,张伟,等.血清 NLR、PLR、AFP 在老年未分化型早期胃癌患者中的预测价值及其临床意义[J].现代生物医学进展,2024,24(14):2772-2775.
- [38] 党永林,秦静,刘建山.炎性指标 NLR、PLR 联合肿瘤标志物在胃癌诊断中的应用价值[J].吉林医学,2025,46(02):264-267.
- [39] FonovićM,Turk B.Cysteine cathepsins and extracellular matrix degradation[J].Biochim Biophys Acta,2014,1840(8):2560-2570.
- [40] Gocheva V,Joyce J A.Cysteine cathepsins and the cutting edge of cancer invasion[J].Cell Cycle,2007,6(1):60-64.
- [41] Anastasi A,Brown M A,Kembhavi A A,et al.Cystatin,a protein inhibitor of cysteine proteinases.Improved purification from egg white,characterization,and detection in chicken serum[J].Biochem J,1983,211(1):129-138.
- [42] Abrahamson M,Alvarez-Fernandez M,Nathanson C.Cystatins[J].Biochem Soc Symp,2003(70):179-199.
- [43] Breznik B,MitrovićA,T Lah T,et al.Cystatins in cancer progression:More than just cathepsin inhibitors[J].Biochimie,2019,166:233-250.
- [44] 侯健.CST4 对人类胃癌 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其作用机制[D].锦州医科大学,2024.10.27812/d.cnki.glnyx.2024.000742.
- [45] 宋正宇,郭嘉仪,张海平,等.食管鳞状细胞癌组织中 CST4、VEGF-A 表达与病理特征及预后的关系[J].医学研究杂志,2024,53(11):51-56.
- [46] Gu C,Chen S,Huang L,et al.Serum Cystatin S(CST4):A Novel Prognostic Marker for Gastric Cancer[J].Clin Med Insights Oncol,2025,19:1383432364.
- [47] Huang M,Yang Z,Ren J,et al.The Diagnosis Significance of Serum Cysteine Protease Inhibitors(CST4)in Colorectal Cancer[J].Technol Cancer Res Treat,2023,22:2071061176.

- [48] 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.
- [49] Chen Y,Li B,Wang J,et al.Investigating the prognostic and predictive value of the type II cystatin genes in gastric cancer[J].BMC Cancer,2023,23(1):1122.
- [50] 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.
- [51] 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.