

血清VEGF和CST4水平对胃肠道癌症患者T分期的预测价值

江闰彝, 王松, 周连帮*

安徽医科大学第二附属医院普外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月3日

摘要

目的: 探讨VEGF、CST4水平对胃肠道癌症分期的预测价值, 为胃肠道癌症的临床诊治提供新思路。方法: 收集安徽医科大学第二附属医院2023年10月~2025年10月的237例胃肠道癌症患者的临床基本信息、实验室指标及病理资料, 根据术后病理T分期进行分组, 即T1 + T2组、T3 + T4组, 使用逐步多因素Logistic回归的方法, 确定胃肠道癌症患者T分期的影响因素, 受试者工作曲线(ROC)分析VEGF及CST4水平在预测T分期的应用价值。结果: T3 + T4组的淋巴结数量、脉管癌栓及神经侵犯阳性率、CEA、CA724、VEGF、CST4水平显著高于T1 + T2组, 进一步的分析表明VEGF、CST4水平、脉管癌栓及神经侵犯是T分期的独立影响因素; ROC曲线显示, VEGF、CST4预测胃肠道癌症T分期的AUC分别为0.656、0.759, 均高于其他指标。结论: 胃肠道癌症患者的血清VEGF、CST4水平对T分期的预测价值高于传统肿瘤标志物, 对于胃肠道癌症的临床分期具有更好的区分能力。

关键词

胃肠道癌症, VEGF, CST4

Predictive Value of Serum VEGF and CST4 Levels in T Staging of Gastrointestinal Cancer Patients

Runben Jiang, Song Wang, Lianbang Zhou*

Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 江闰彝, 王松, 周连帮. 血清 VEGF 和 CST4 水平对胃肠道癌症患者 T 分期的预测价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1157-1164. DOI: 10.12677/acm.2026.1641349

Abstract

Objective: To explore the predictive value of VEGF and CST4 levels on the staging of gastrointestinal cancer, and to provide new ideas for clinical diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer. **Methods:** The clinical basic information, laboratory indexes and pathological data of 237 patients with gastrointestinal cancer in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from October 2023 to October 2025 were collected, and they were divided into T1 + T2 group and T3 + T4 group according to postoperative pathological T staging. The influencing factors of T staging of gastrointestinal cancer patients were determined by stepwise multivariate Logistic regression, and the levels of VEGF and CST4 were analyzed by ROC. **Results:** The number of lymph nodes, the positive rate of vascular tumor thrombus and nerve invasion, the levels of CEA, CA724, VEGF and CST4 in T3 + T4 group were significantly higher than those in T1 + T2 group. Further analysis showed that VEGF, CST4 levels, vascular tumor thrombus and nerve invasion were independent influencing factors for T staging. ROC curve showed that AUC of VEGF and CST4 in predicting T stage of gastrointestinal cancer was 0.656 and 0.759, respectively, which were higher than other indexes. **Conclusion:** The levels of serum VEGF and CST4 in patients with gastrointestinal cancer have higher predictive value for T staging than traditional tumor markers, and have better differentiation ability for clinical staging of gastrointestinal cancer.

Keywords

Gastrointestinal Cancer, VEGF, CST4

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃肠道癌症因其发病率高、早期症状不典型，是癌症致死的重要原因之一。根据 GLOBALCAN 2022 数据，胃癌、结直肠癌的发病率在全球分别排名第 5、第 3 位，而死亡率则排名第 4、第 2 位[1]。我国胃肠道癌症的疾病负担仍居于世界前列，胃癌、结直肠癌的死亡例数占全球总死亡例数的百分比为 39.4%、26.5% [2]，这主要与我国胃肠道癌症早诊率低、医疗资源分布不均有关。因此，阐明胃肠道癌的发生、发展的分子机制，筛查与其进展、转移相关的指标，对胃肠道癌症的诊治意义重大。

在恶性肿瘤的发生、发展过程中，肿瘤血管生成起着重要作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为一种可以高度特异性作用于血管内皮细胞的生长因子，受到了广泛关注。VEGF 通过诱导新生血管生成、增加血管的通透性[3] [4]，促进了肿瘤细胞的增殖及转移。同时还可以抑制树突状细胞的成熟，招募调节性 T 细胞等免疫细胞，在肿瘤局部形成“免疫沙漠”，帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击[4] [5]，与肿瘤患者的预后有高度的相关性。

CST4 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Cystatins)超家族成员，在调控细胞外基质重塑、肿瘤微环境生成等病理过程中扮演关键角色[6]。研究表明 CST4 在胃癌组织中的表达水平显著升高，并显著增强胃癌细胞的增殖和侵袭能力[7]。同时，CST4 在结直肠癌组织中的过表达也具有较高的特异性和敏感性[8]，有潜力作为胃肠道恶性肿瘤诊断和预后评估的标志物。

本研究将研究人群根据病理 T 分期分为两组, 分析了两组患者的临床资料、肿瘤标志物、病理特征及血清 VEGF、CST4 水平与在不同 T 分期患者间的差异, 旨在探讨血清 VEGF、CST4 水平对胃肠道癌 T 分期的预测价值, 为临床诊治提供新的思路。

2. 方法

2.1. 患者基本信息收集

我们选取了 2023 年 10 月~2025 年 10 月在安徽医科大学第二附属医院普外科就诊的胃肠道癌症患者, 共 237 例, 回顾性收集了他们的临床基本信息、实验室指标及病理资料, 实验符合安徽医科大学第二附属医院伦理(YX2023-094)。其中纳入标准如下: 1) 患者自愿加入本研究, 自主完成知情同意书的签署, 且资料完整; 2) 年龄在 18~80 岁之间(签署知情同意书时); 3) 病理确诊为胃肠道恶性肿瘤。排除标准如下: 1) 术前接受新辅助放化疗; 2) 曾经确诊或合并其他部位肿瘤; 3) 患者处于急性炎症期或合并急性并发症(出血、穿孔、梗阻等); 4) 有胃、肠手术史者。

数据收集来自安徽医科大学第二附属医院电子病例系统, 包括临床基本信息、实验室指标及病理资料三个方面。其中临床基本信息包括年龄、性别; 实验室指标包括 AFP、CEA、CA199、CA724、VEGF、CST4; 病理资料包括肿瘤 TNM 分期、分化程度、淋巴结数量、错配修复功能、脉管癌栓、神经侵犯等情况。其中血清 VEGF、CST4 水平均采用经严格质量控制的 ELISA 法进行检测, 具体操作参照人 VEGF ELISA 检测试剂盒和人 Cystatin S ELISA 试剂盒说明书进行, 并使用 BioTek Synergy H1 多功能酶标仪进行读数。

2.2. 数据分析

采用 SPSS 软件(IBM, 27.0, USA)和 GraphPad Prism 软件(GraphPad, 10.0, USA)进行统计学分析。采用 Kruskal-Wallis 检验、卡方检验、Mann-Whitney U 检验和配对样本 t 检验比较组间差异。当涉及两两比较时, P 值校正采用 Bonferroni 校正, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义(双侧)。接着我们采用逐步多因素 Logistic 回归分析, 确定胃肠道癌症患者 T 分期的独立影响因素。构建受试者工作特征(ROC)曲线来评估 VEGF、CST4 和传统肿瘤标志物对胃肠道癌症患者 T 分期的预测价值, 并推导出曲线下面积(AUC)及其相关的 95% 置信区间(95% CI)。

3. 结果

3.1. 一般信息

本研究最初收集了 334 例患者(见图 1), 根据设定的排除标准, 排除了接受新辅助放化疗患者 67 例, 合并其他部位肿瘤患者 6 例, 处于急性炎症期、合并急性并发症患者 15 例, 胃肠手术史患者 9 例, 最终纳入了 237 例患者, 所有病例均经病理确诊胃、结肠或者直肠恶性肿瘤。根据病理 T 分期, 将 237 例胃肠道癌症患者根据术后病理的 T 分期分为 T1 + T2 组(62 例)、T3 + T4 组(175 例)。两组患者的人口统计学及临床特征见表 1, T3 + T4 组的淋巴结数量、脉管癌栓及神经侵犯阳性率、CEA、CA724、VEGF、CST4 水平相对 T1 + T2 组更高($P < 0.05$)。

3.2. T 分组的独立影响因素

将上述患者按 T 分期分组后, 首先对该分组下的各个变量进行 Logistic 回归分析, 见表 2, 进行单因素分析后发现, 淋巴结数量、脉管癌栓、神经侵犯、CEA、CA724、VEGF 以及 CST4 的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。随后将上述指标纳入多因素二元 Logistic 回归, 结果显示脉管癌栓、神经侵犯、VEGF

以及 CST4 是该分组的独立影响因素。随后采用 ROC 曲线分析血清 VEGF、CST4 水平是否相较于传统的肿瘤四项指标有更好的区分能力, 见图 2, 结果显示 VEGF、CST4、AFP、CEA、CA199、CA724 的 AUC 均超过了 0.60。其中 VEGF、CST4 的 AUC 分别为 0.656、0.759, 均高于 AFP、CEA、CA199、CA724 的 AUC, 见表 3。

为了进一步细分, 明确不同 T 分期间 VEGF 和 CST4 水平的差异, 我们将 237 例胃肠道癌症患者根据 T 分期分为 4 组, 采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行四组间的比较, 采用 Tukey 检验进行组间的两两比较。分析发现, T3、T4 组的 VEGF、CST4 的水平均高于 T1 组($P < 0.05$), 且 T3 组的 CST4 水平高于 T2 组($P < 0.05$), 见图 3。

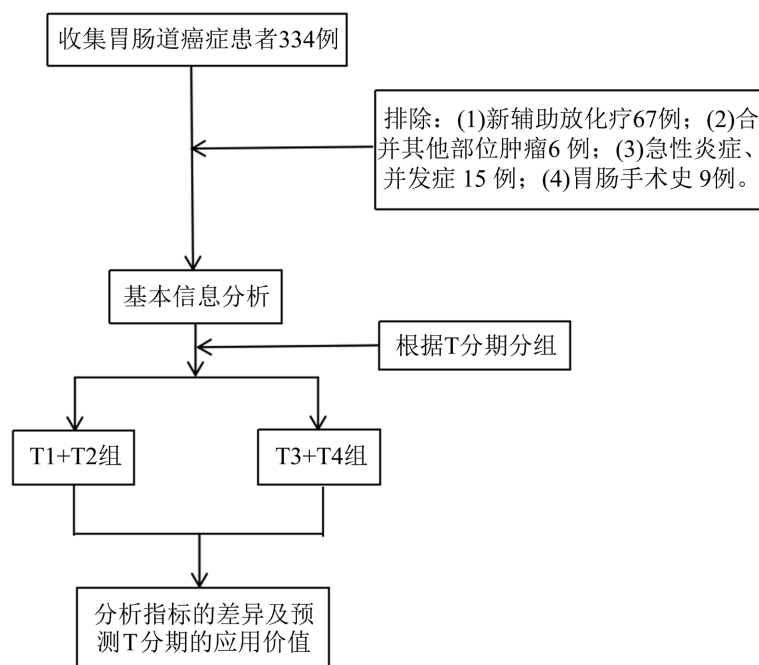


Figure 1. Flowchart
图 1. 流程图

Table 1. Analysis of basic information on T-stage grouping
表 1. T 分期分组的基本信息分析

类型	T1 + T2	T3 + T4	P	95% 置信区间	
				下限	上限
年龄	62.710 ± 11.463	65.423 ± 11.138	0.631	-5.981	0.554
性别					
男	40	119	0.618		
女	22	56			
分化程度					
高	2	1	0.089		
中	35	85			
低	25	89			

续表

淋巴结数量					
≤3	54	135	0.002		
>3	8	40			
微卫星					
稳定	28	66	0.578		
不稳定	34	109			
脉管癌栓					
阴性	41	133	<0.001		
阳性	21	42			
神经侵犯					
阴性	49	67	<0.001		
阳性	13	108			
AFP	4.408 ± 13.505	45.429 ± 563.655	0.568	-125.183	43.141
CEA	3.269 ± 2.972	11.515 ± 33.867	0.002	-13.352	-3.139
CA199	8.643 ± 10.334	63.202 ± 419.771	0.088	-117.237	8.119
CA724	2.077 ± 2.673	3.962 ± 6.349	0.002	-3.046	-0.723
CST-4	43.075 ± 32.102	72.369 ± 37.948	<0.001	-39.594	-18.994
VEGF	66.140 ± 44.148	89.670 ± 51.982	<0.001	-37.081	-9.980

Table 2. Difference analysis of each indicator under T-stage grouping**表 2.** T 分期分组下的各指标的差异性分析

类型	单因素分析			多因素分析		
	B	95%置信区间	P	B	95%置信区间	P
年龄	1.021	0.996~1.048	0.105			
性别	0.856	0.465~1.574	0.616			
男						
女						
分化程度	1.619	0.927~2.827	0.090			
低						
中						
高						
淋巴结数量	1.249	1.076~1.450	0.004	1.031	0.883~1.204	0.697
≤3						
>3						
微卫星	1.56	0.329~7.468	0.578			
稳定						
不稳定						

续表

脉管癌栓	6.183	3.293~11.609	<0.001	2.941	1.245~6.948	0.014
阴性						
阳性						
神经侵犯	6.076	3.068~12.032	<0.001	3.261	1.330~7.993	0.01
阴性						
阳性						
AFP	1	0.998~1.003	0.711			
CEA	1.118	1.022~1.223	0.015	1.049	0.964~1.142	0.265
CA199	1.024	1.000~1.055	0.052			
CA724	1.035	1.007~1.219	0.035	1.062	0.934~1.196	0.323
CST-4	1.029	1.016~1.041	<0.001	1.02	1.007~1.034	0.002
VEGF	1.012	1.004~1.020	0.004	1.011	1.002~1.021	0.018

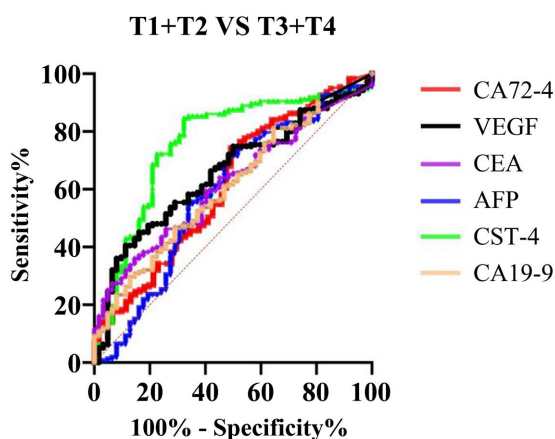


Figure 2. ROC curve under T-stage grouping
图 2. T 分期分组下 ROC 曲线

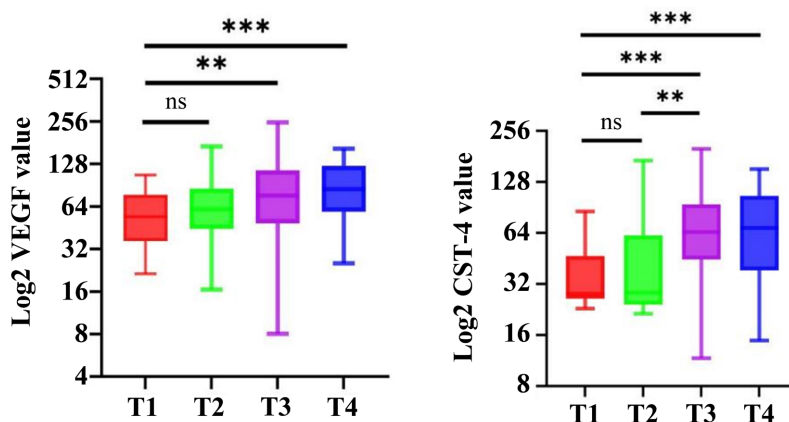


Figure 3. Differences in VEGF and CST across T stages
图 3. VEGF 和 CST 在 T 分期中的差异

Table 3. Area under the ROC curve by T-stage grouping
表 3. T 分期分组下 ROC 曲线下面积

类别	AUC	P	95% 置信区间
VEGF	0.656	<0.001	0.582~0.730
CST-4	0.759	<0.001	0.683~0.835
AFP	0.586	0.044	0.499~0.674
CEA	0.618	0.006	0.543~0.693
CA19-9	0.609	0.011	0.530~0.688
CA72-4	0.615	0.008	0.531~0.699

4. 讨论

胃肠道癌症是起源于胃肠道黏膜上皮细胞的恶性病变，其发病原因与生活习惯、周围环境及家庭因素密切相关，是我国因癌症死亡的主要原因之一[2]。肿瘤标志物是恶性肿瘤细胞异常产生并被分泌至血清的物质，被广泛应用于胃肠道肿瘤的诊断、疗效评估及复发监测[9]，但其对肿瘤的临床分期预测价值有限。目前临床上主要是根据 CT、MRI、超声内镜等影像学结果来评估胃肠道肿瘤术前的 TNM 分期[10]，但由于价格、有创性操作、判断主观性等因素，在一定程度上限制了它们的临床应用。

我们的研究最终纳入了 237 例临床患者，通过合理的纳入、排除标准确保了研究对象的同质性和数据的可靠性，再根据术后病理的 T 分期，将患者分为 T1 + T2、T3 + T4 两组，比较他们的临床资料，发现他们的实验室检查及病理特征存在差异，提示这些差异指标可能对预测 T 分期有意义。多因素 Logistic 回归显示 VEGF、CST4 水平均是 T 分期的独立影响因素，这与前人的研究结果也是相符合的。研究表明，胃癌、结肠癌患者癌组织的 VEGF 水平较正常组织均明显升高，且差异化的肿瘤组织中的 VEGF 表达水平明显高于较高分化的肿瘤组织[11][12]，这意味着更差的预后和更短的生存期。在结直肠癌中，VEGF 表达水平与肿瘤不良预后明确相关，抗 VEGF 治疗(如贝伐珠单抗)已经成为晚期结直肠癌的基石性治疗[13]。CST4 通过特异性结合半胱氨酸蛋白酶来调节半胱氨酸蛋白酶的活性，参与细胞免疫应答、衰老、程序化死亡等一系列生理过程[14]。研究发现 CST4 在胃癌、结直肠癌组织中的表达均显著上调[15]，而在肿瘤原发灶较大或者侵犯浆膜层的胃癌患者中，血清 CST4 水平显著升高，而这些患者接受手术后，CST4 则较前明显下降，这也说明了 CST4 与肿瘤负荷高度相关[16]。由于 CST4 的分子量较小，且在血液、尿液中均有存在[7]，因此可以作为理想的大规模肿瘤筛查和预测预后的生物标志物。

本研究通过进一步分析，在 ROC 结果中显示 VEGF、CST4 预测胃肠道癌症 T 分期的 AUC 均高于其他指标，我们继续根据 T 分期的不同细分了分组，发现和 T1 期患者相比，T3、4 期的患者 VEGF 和 CST4 水平均显著升高，进一步说明 VEGF、CST4 对 T 分期的预测价值较高，与其他临床常用指标相比较，其对于胃肠道癌症的临床分期具有更好的区分能力。因此，笔者认为 VEGF 和 CST4 可以有效提高胃肠道癌症患者临床 T 分期评估的准确率，在患者入院评估中，可以将其作为胃肠道癌症术前 T 分期的一个补充评估指标，对于指标异常升高的患者，及时启动多学科 MDT，以期改善患者预后，提高生存率。

本研究存在以下局限：首先，样本量较小(n=237)，可能存在选择偏倚。其次，我们没有定期对患者进行电话或者问卷形式的随访，不能准确评估 VEGF 和 CST4 对患者的长期预后或者复发的影响。因此，未来的工作需集中在开展多中心、大样本的研究，并在患者术后或者放、化疗后的随访中，动态监测血清 VEGF 和 CST4 水平变化。

综上所述, 本研究发现 VEGF 和 CST4 是胃肠道癌症 T 分期的独立影响因素, 同时 VEGF 和 CST4 相较于传统肿瘤标志物指标具有更好的区分能力, 在胃肠道癌症的 T 分期评估中有较好的应用价值, 能为后来多组学、多中心数据预测胃肠道恶性肿瘤的临床分期提供新的模型构建方法和思路。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 姚一菲, 孙可欣, 郑荣寿. 《2022 全球癌症统计报告》解读: 中国与全球对比[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(7): 769-780.
- [3] Pérez-Gutiérrez, L. and Ferrara, N. (2023) Biology and Therapeutic Targeting of Vascular Endothelial Growth Factor A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 816-834. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00631-w>
- [4] Luo, J., Lu, C., Chen, Y., Wu, X., Zhu, C., Cui, W., *et al.* (2023) Nuclear Translocation of cGAS Orchestrates VEGF-A-Mediated Angiogenesis. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112328. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112328>
- [5] Dong, X., Ren, J., Amoozgar, Z., Lee, S., Datta, M., Roberge, S., *et al.* (2023) Anti-VEGF Therapy Improves EGFR-vIII-CAR-T Cell Delivery and Efficacy in Syngeneic Glioblastoma Models in Mice. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e005583. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005583>
- [6] Rivenbark, A.G. and Coleman, W.B. (2009) Epigenetic Regulation of Cystatins in Cancer. *Frontiers in Bioscience*, **14**, 453-462. <https://doi.org/10.2741/3254>
- [7] Dou, Y., Lv, Y., Zhou, X., He, L., Liu, L., Li, P., *et al.* (2018) Antibody-Sandwich ELISA Analysis of a Novel Blood Biomarker of CST4 in Gastrointestinal Cancers. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 1743-1756. <https://doi.org/10.2147/ott.s149204>
- [8] Huang, M., Yang, Z., Ren, J., Wang, T., Chen, D., Zhan, Y., *et al.* (2023) The Diagnosis Significance of Serum Cysteine Protease Inhibitors (CST4) in Colorectal Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **22**. <https://doi.org/10.1177/15330338231164232>
- [9] Basil, C.F., Zhao, Y., Zavaglia, K., Jin, P., Panelli, M.C., Voiculescu, S., *et al.* (2006) Common Cancer Biomarkers. *Cancer Research*, **66**, 2953-2961. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-3433>
- [10] 马江磊, 李晓瑶, 赵世富, 等. 胃癌临床分期诊断方法的应用进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(6): 821-825.
- [11] 郑钧元, 占乐维. 血管内皮生长因子及肿瘤标志物对结肠癌术后复发的预测价值[J]. 浙江创伤外科, 2024, 29(9): 1624-1626.
- [12] 王青, 杨觅, 陈敏敏, 等. 人表皮生长因子 2、血管内皮生长因子和生长抑素受体在中老年进展期胃癌组织中的表达及意义[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(3): 299-303.
- [13] Qu, X., Hamidi, H., Johnson, R.M., Sokol, E.S., Lin, E., Eng, C., *et al.* (2025) Ligand-Activated EGFR/MAPK Signaling but Not PI3K, Are Key Resistance Mechanisms to EGFR-Therapy in Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **16**, Article No. 4332. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59588-3>
- [14] Li, D., Wang, Y., Dong, C., Chen, T., Dong, A., Ren, J., *et al.* (2022) CST1 Inhibits Ferroptosis and Promotes Gastric Cancer Metastasis by Regulating GPX4 Protein Stability via OTUB1. *Oncogene*, **42**, 83-98. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02537-x>
- [15] Shi, D., Zhou, Z. and Zhang, S. (2021) miRNA-6715-5p Inhibits Cellular Proliferation and Invasion in Colorectal Cancer by Directly Targeting CST4. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 7615712. <https://doi.org/10.1155/2021/7615712>
- [16] 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.