

• 论 著 •

基于血清肿瘤标志物及 CSTs 亚型的食管鳞癌患者不良预后风险预测模型构建*

阿米娜·阿布都肉素力, 帕提古丽·艾麦尔, 刘 雯[△]
喀什地区第一人民医院检验科, 新疆喀什 844000

摘要:目的 基于血清肿瘤标志物及 II 型胱抑素(CSTs)亚型构建食管鳞癌患者不良预后风险预测模型, 并评估该模型的预测效能。方法 该研究为回顾性研究, 选取 2019 年 12 月至 2023 年 12 月在该院接受食管癌根治术的 255 例食管鳞癌患者作为研究对象, 根据术后随访期间的预后情况分为预后良好组(199 例)和预后不良组(56 例)。对比两组患者一般临床资料、食管鳞癌病理特征、治疗相关特征、血清肿瘤标志物水平及肿瘤组织 CSTs 亚型表达特征的差异。采用多因素 Logistic 回归分析确定与食管鳞癌患者根治术后预后不良相关的独立危险因素。基于肿瘤标志物及 CSTs 亚型构建列线图预测模型, 通过受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策曲线评价模型预测食管鳞癌患者根治术后预后不良的效能、拟合度和临床收益。结果 255 例食管鳞癌患者在术后随访期间肿瘤复发 21 例, 转移 17 例, 肿瘤相关原因死亡 18 例, 预后不良占比 22.0%。预后不良组患者年龄、肿瘤最大径及低分化、临床分期 III A 期、淋巴结转移、手术时间 ≥ 5 h、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag) > 1.5 ng/mL、癌胚抗原(CEA) > 5 ng/mL、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1) > 3.3 ng/mL、糖类抗原 19-9(CA19-9) > 37 U/mL 占比、肿瘤组织 CST1、CST3、CST4、CST5、CST6 阳性率均高于预后良好组患者, 淋巴结清扫数目 ≥ 15 枚、术后化疗 6 个周期占比均低于预后良好组患者($P < 0.05$)。基于血清 CA19-9、肿瘤组织 CST1、CST3、CST4、CST5、CST6 构建食管鳞癌患者根治术后预后不良风险预测列线图模型, ROC 曲线分析结果显示, 该模型预测食管鳞癌患者根治术后预后不良的曲线下面积(AUC)及 95% CI 为 0.738(0.662~0.814), 校准曲线提示预测模型的拟合度较好($\chi^2 = 1.333, df = 8, P = 0.995$), 决策曲线表明在 0~0.9 概率范围内该模型预测食管鳞癌患者根治术后预后不良的净收益 > 0 。结论 食管鳞癌患者血清 CA19-9 水平、肿瘤组织 CST1、CST3、CST4、CST5、CST6 阳性率较高与不良预后密切相关, 基于血清 CA19-9 及肿瘤组织 CSTs 构建的预测模型对食管鳞癌患者不良预后评估效能较高。

关键词: 食管鳞癌; 肿瘤标志物; II 型胱抑素; 风险预测模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.015

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)05-0610-08

文献标志码: A

Construction of a risk prediction model for poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients based on serum tumor markers and CSTs subtypes*

Amina Abudurousuli, Patiguli Aimaier, LIU Wen[△]

Department of Laboratory Medicine, First People's Hospital of
Kashgar, Kashgar, Xinjiang, 844000, China

Abstract: Objective To develop a risk-prediction model for poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients based on serum tumor markers and cystatin type II (CSTs) subtypes, and to assess the efficacy of the model. **Methods** This study was a retrospective study. A total of 255 ESCC patients who underwent radical esophagectomy in this hospital from December 2019 to December 2023 were enrolled. According to the prognosis at 1-year post-operative follow-up, the patients were divided into the good prognosis group (199 cases) and the poor prognosis group (56 cases). Differences in general clinical data, pathological features of ESCC, treatment-related characteristics, serum tumor marker levels, and the expression of CSTs subtypes in tumor tissues between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was employed to identify independent risk factors associated with poor prognosis after radical resection in ESCC patients. A nomogram prediction model was constructed using tumor markers and CSTs subtypes. The efficacy, fit degree, and clinical benefits of the model in predicting poor prognosis after radical surgery for esoph-

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2024D01C319)。

作者简介: 阿米娜·阿布都肉素力, 女, 主要从事肿瘤标志物检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1360281487@qq.com。

ageal squamous cell carcinoma were evaluated via the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve. **Results** During the postoperative follow-up period, 21 cases of tumor recurrence, 17 cases of metastasis, and 18 cases of tumor-related death occurred among the 255 ESCC patients. The proportion of poor prognosis was 22.0%. The age, maximum tumor diameter, low differentiation, clinical stage III A, lymph node metastasis, operation time ≥ 5 hours, SCC-Ag > 1.5 ng/mL, CEA > 5 ng/mL, CYFRA21-1 > 3.3 ng/mL, CA19-9 > 37 U/mL, positive rates of CST1, CST3, CST4, CST5, and CST6 in tumor tissues were higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group. The number of lymph node dissections ≥ 15 and the number of postoperative chemotherapy cycles of 6 were lower in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($P < 0.05$). A nomogram prediction model for poor prognosis after radical surgery for esophageal squamous cell carcinoma was constructed based on serum CA19-9, CST1, CST3, CST4, CST5, and CST6 in tumor tissues. The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95% (CI) of this model for predicting poor prognosis after radical surgery for esophageal squamous cell carcinoma was 0.738 (0.662–0.814). The calibration curve suggested a good goodness-of-fit of the prediction model ($\chi^2 = 1.333, df = 8, P = 0.995$). The decision curve showed that within the threshold probability range of 0–0.9, the net benefit of the model in predicting poor prognosis after radical resection in ESCC patients was > 0 . **Conclusion** Higher levels of serum CA19-9 and a higher positive proportion of CST1, CST3, CST4, CST5, and CST6 in tumor tissues in ESCC patients are closely associated with poor prognosis. The prediction model constructed based on serum CA19-9 and CSTs in tumor tissues has high efficacy in assessing poor prognosis in ESCC patients.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; tumor markers; type II cystatin; risk prediction models

食管癌是临床常见的高度恶性肿瘤之一,其中食管鳞癌是最主要的病理类型^[1]。目前食管鳞癌(ESCC)的治疗方法主要包括手术、化疗、放疗以及免疫治疗等,但患者的总体 5 年生存率仅为 20% 左右^[2]。寻找有效的 ESCC 患者预后相关生物标志物并构建风险预测模型对于推进实施个体化治疗、改善患者预后均具有重要意义。ESCC 患者治疗预后受到多种因素的影响,包括肿瘤分期、病理分级、治疗方式及患者的个体差异等^[3]。在既往 ESCC 诊断、预后评估相关研究中已发现部分血清肿瘤标志物具有一定临床指示意义,其中鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)等均被认为与 ESCC 患者病情严重程度、不良预后风险存在一定相关性^[4-6]。尽管上述肿瘤标志物在 ESCC 的诊断、病情监测和预后评估中具有一定的价值,但仍存在预测特异度、准确度较低的缺陷。

II 型胱抑素(CSTs)蛋白是一类半胱氨酸蛋白酶抑制因子,在多种生理和病理过程中发挥重要作用^[7]。既往研究表明,多种 CSTs 亚型在肿瘤的发生、发展和转移中具有重要意义,其中胱抑素 C(Cys-C)则通过影响细胞内蛋白酶活性来调控肿瘤细胞增殖及肺癌发生、发展过程^[8]。既往研究指出,在子宫内膜癌、前列腺癌、胃癌等恶性肿瘤中胱抑素 M/E(Cys-M/E)兼具肿瘤抑制和促进的功能^[9]。也有研究认为,胱抑素 S(Cys-S)作为一种抑制细胞基质降解的分泌蛋白,显著影响胃癌微环境和肿瘤进展^[10]。然而,目前关于 CSTs 亚型在 ESCC 患者预后风险预测中的

研究较少,是否存在 CSTs 亚型可用于辅助预测 ESCC 患者预后仍有待进一步验证。基于此,本研究旨在基于 ESCC 患者术前血清肿瘤标志物及肿瘤组织 CSTs 亚型表达水平构建患者术后预后不良风险预测模型,为 ESCC 患者的预后评估和个体化治疗提供新的依据和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究,选取 2019 年 12 月至 2023 年 12 月在本院接受食管癌根治术的 255 例 ESCC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)符合 ESCC 的临床诊断标准^[11],术后病理检查确诊为 ESCC;(3)能够耐受食管癌根治术及相关检查;(4)术前一般资料、病理特征、手术治疗特征等临床资料完整可取。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)存在严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(3)存在精神疾病或认知障碍,无法配合研究;(4)术前接受过放疗、免疫治疗等其他抗肿瘤治疗。本研究已通过医院伦理委员会审批[审批号:[2024]快审研第(103)号],所有参与者签署知情同意书。

1.2 治疗方案 所有患者均接受食管癌根治术治疗,根据肿瘤的位置、患者的身体状况等因素选择全身麻醉下传统开胸手术或胸腹腔镜联合手术,首先探查肿瘤的大小、位置、与周围组织的浸润等情况。游离食管后切除含有肿瘤的食管段,同时清扫纵隔淋巴结、胃周淋巴结等周围淋巴结。将胃提拉至胸腔或颈部,与食管残端进行吻合重建消化道,吻合方式可采用手工吻合或器械吻合以确保吻合口的密封性和

血运。根据患者身体状况恢复情况,于术后 3~4 周启动以铂类为基础的联合化疗方案,包括顺铂联合氟尿嘧啶、紫杉醇联合顺铂等。化疗周期为 4~6 个周期,每个周期为 21 d。对于肿瘤侵犯深度较深、淋巴结转移阳性的患者,在术后辅以适形调强放疗,放疗范围包括瘤床、区域淋巴结引流区,放疗剂量为 50~60 Gy,分 25~30 次完成,每周照射 5 次。术后 1 年内患者每 3 个月进行 1 次随访,术后 2~3 年每 6 个月进行 1 次随访,术后 3 年以上每年进行 1 次随访,末次随访时间为 2024 年 12 月 31 日。每次随访时详细询问患者临床症状,并进行体格检查、实验室检查及影像学检查。

1.3 预后评估及分组 根据患者术后随访期间的预后情况将入选患者分为预后良好组(199 例)和预后不良组(56 例)。预后良好的定义为术后 1 年内无肿瘤复发、转移且患者生活质量良好;预后不良的定义为术后 1 年内出现肿瘤复发、转移,或患者因肿瘤相关原因死亡。预后判断由至少两名经验丰富的肿瘤科医生对患者的临床转归情况进行独立评估,以确保分组的准确性和可靠性。

1.4 观察指标

1.4.1 临床资料 手术前通过患者的病历记录、问诊及相关检查报告获取年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、基础合并症(高血压、糖尿病、冠心病)等一般临床资料。

1.4.2 ESCC 病理特征 通过患者术后的病理检查报告及术前影像学资料收集患者 ESCC 病理特征,包括肿瘤部位(食管上段、中段、下段)、肿瘤最大径(≥ 5 cm、 < 5 cm)、病理分级(高分化、中分化、低分化)、临床分期(I 期、II 期、III A 期)、淋巴结转移情况等。其中 ESCC 的临床分期主要依据国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会制定的 TNM 分期系统^[12],其中 I 期包括 T1N0M0、T2N0M0, II 期包括 T3N0M0、T1-2N1M0, III A 期包括 T4aN0M0、T3N1M0、T1-2N2M0。

1.4.3 治疗相关特征 对比两组患者手术方式(传统开胸手术、胸腹腔镜联合手术)、切除范围(食管次全切除术、食管全切除术)、淋巴结清扫数目(≥ 15 枚、 < 15 枚)、手术时间(≥ 5 h、 < 5 h)、术中出血量(≥ 500 mL、 < 500 mL)、术后化疗方案(顺铂+氟尿嘧啶、顺铂+紫杉醇)、术后化疗周期数(4~5 个周期、6 个周期)、术后是否合并放疗等治疗相关特征。

1.4.4 血清肿瘤标志物 在患者术前 1 周采集空腹静脉血 5 mL,采用化学发光免疫分析法检测血清肿瘤标志物,包括 SCC-Ag(> 1.5 ng/mL, ≤ 1.5 ng/mL)、CEA(> 5 ng/mL, ≤ 5 ng/mL)、CYFRA21-1(> 3.3 ng/mL, ≤ 3.3 ng/mL)、糖类抗原 19-9(CA19-9, > 37 U/mL, ≤ 37 U/mL)的水平。所有检测操作均严格按照试剂盒说明书进行,确保检测结果

的准确性和可靠性。

1.4.5 肿瘤组织 CSTs 亚型表达特征 采用免疫组织化学法检测肿瘤组织中 CSTs 亚型的表达特征。具体操作步骤如下:将手术切除的肿瘤组织标本常规固定、石蜡包埋,制成 4 μ m 厚的切片;脱蜡、水化处理,采用免疫组织化学染色试剂盒进行染色,以鼠抗人 CST1(即 Cys-B)、CST3(即 Cys-C)、CST4(Cys-S)、CST5(Cys-D)、CST6(即 Cys-M/E)单克隆抗体为一抗,二抗为生物素标记的羊抗鼠 IgG,最后用 DAB 显色剂显色;用苏木精复染细胞核,脱水、透明、封片后在光学显微镜下观察结果。CSTs 亚型阳性表达产物主要位于细胞核或细胞质,呈棕黄色颗粒。根据阳性细胞所占比例(按占比从 0%~100%分别计分 0~4)和染色强度(从无色到棕褐色分别计 0~3 分)对其表达水平进行半定量分析,其中半定量积分乘积在 0~4 分判定为阴性表达、5~12 分判定为阳性表达。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 分析本研究数据,计量资料符合正态分布和方差齐性时,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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,当理论频数小于 5 时采用 Fisher 确切概率法;将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,采用前进步逐步筛选变量以确定与 ESCC 患者根治术后预后不良相关的独立危险因素。基于肿瘤标志物及 CSTs 亚型构建列线图预测模型,基于受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良的价值。绘制校准曲线及决策曲线评价模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良的拟合度和临床收益。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料比较 255 例 ESCC 患者在术后随访期间,肿瘤复发 21 例,转移 17 例,肿瘤相关原因死亡 18 例,预后不良占比 22.0%。预后不良组年龄大于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、合并冠心病占比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后不良组 (<i>n</i> = 56)	预后良好组 (<i>n</i> = 199)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	67.66 \pm 8.06	65.05 \pm 8.82	1.997	0.047
性别			0.011	0.918
男	37(66.1)	130(65.3)		
女	19(33.9)	69(34.7)		
体重指数(kg/m ²)	23.63 \pm 1.12	23.60 \pm 1.26	0.183	0.855
吸烟史	32(57.1)	101(50.8)	0.715	0.398
饮酒史	21(37.5)	75(37.7)	0.001	0.979

续表 1 两组患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后不良组 ($n=56$)	预后良好组 ($n=199$)	t/χ^2	P
基础合并症				
高血压	12(21.4)	38(19.1)	0.151	0.698
糖尿病	9(16.1)	26(13.1)	0.334	0.564
冠心病	5(8.9)	17(8.5)	0.000	1.000

2.2 ESCC 病理特征比较 预后不良组患者肿瘤最大径及低分化、临床分期 III A 期、淋巴结转移占比高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的肿瘤部位占比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 ESCC 病理特征比较[$n(\%)$]

项目	预后不良组 ($n=56$)	预后良好组 ($n=199$)	χ^2	P
肿瘤部位			5.201	0.074
上段	16(28.6)	31(15.6)		
中段	26(46.4)	101(50.8)		
下段	14(25.0)	67(33.6)		
肿瘤最大径(cm)			4.084	0.043
<5	25(44.6)	119(59.8)		
≥ 5	31(55.4)	80(40.2)		
病理分级			6.267	0.044
高分化	8(14.2)	46(23.1)		
中分化	24(42.9)	101(50.8)		
低分化	24(42.9)	52(26.1)		
临床分期			6.274	0.043
I 期	9(16.1)	50(25.1)		
II 期	18(32.1)	82(41.2)		
III A 期	29(51.8)	67(33.7)		
淋巴结转移			4.449	0.035
无	27(48.2)	127(63.8)		
有	29(51.8)	72(36.2)		

2.3 治疗相关特征比较 预后不良组患者手术时间 ≥ 5 h 占比高于预后良好组,淋巴结清扫数目 ≥ 15 枚、术后化疗 6 个周期占比均低于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者手术方式、切除范围、术中出血量、术后化疗方案、术后放疗占比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗相关特征比较[$n(\%)$]

项目	预后不良组 ($n=56$)	预后良好组 ($n=199$)	χ^2	P
手术方式			1.566	0.211
传统开胸手术	26(46.4)	74(37.2)		

续表 3 两组患者治疗相关特征比较[$n(\%)$]

项目	预后不良组 ($n=56$)	预后良好组 ($n=199$)	χ^2	P
胸腹腔镜联合手术	30(53.6)	125(62.8)		
切除范围			0.589	0.443
食管次全切除	28(50.0)	111(55.8)		
食管全切除	28(50.0)	88(44.2)		
淋巴结清扫数目(枚)			3.929	0.047
<15	32(57.1)	84(42.2)		
≥ 15	24(42.9)	115(57.8)		
手术时间(h)			4.130	0.042
<5	31(55.4)	139(69.8)		
≥ 5	25(44.6)	60(30.2)		
术中出血量(mL)			0.357	0.550
<500	29(51.8)	112(56.3)		
≥ 500	27(48.2)	87(43.7)		
术后化疗方案			0.003	0.955
顺铂+氟尿嘧啶	31(55.4)	111(55.8)		
顺铂+紫杉醇	25(44.6)	88(44.2)		
术后化疗周期数(个)			4.205	0.040
4~5	32(57.1)	83(41.7)		
6	24(42.9)	116(58.3)		
术后放疗			1.367	0.242
有	23(41.1)	65(32.7)		
无	33(58.9)	134(67.3)		

2.4 血清肿瘤标志物比较 预后不良组患者 SCC-Ag >1.5 ng/mL、CEA >5 ng/mL、CYFRA21-1 >3.3 ng/mL、CA19-9 >37 U/mL 占比均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清肿瘤标志物比较[$n(\%)$]

指标	预后不良组 ($n=56$)	预后良好组 ($n=199$)	χ^2	P
SCC-Ag			6.356	0.012
≤ 1.5 ng/mL	12(21.4)	79(39.7)		
>1.5 ng/mL	44(78.6)	120(60.3)		
CEA			6.402	0.011
≤ 5 ng/mL	14(25.0)	87(43.7)		
>5 ng/mL	42(75.0)	112(56.3)		
CYFRA21-1			5.890	0.015
≤ 3.3 ng/mL	16(28.6)	93(46.7)		
>3.3 ng/mL	40(71.4)	106(53.3)		
CA19-9			6.691	0.010
≤ 37 U/mL	13(23.2)	84(42.2)		
>37 U/mL	43(76.8)	115(57.8)		

2.5 肿瘤组织 CSTs 亚型表达特征比较 预后不良组患者肿瘤组织中 CST1、CST3、CST4、CST5、CST6 阳性率均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 ESCC 患者根治术后预后不良相关危险因素分析 将年龄、肿瘤最大径(赋值: $<5\text{ cm}=0, \geq 5\text{ cm}=1$)、病理分级(高/中分化 $=0$,低分化 $=1$)、临床分期(I 期/II 期 $=0$, III A 期 $=1$)、淋巴结转移情况(无 $=0$,有 $=1$)、淋巴结清扫数目(<15 枚 $=0, \geq 15$ 枚 $=1$)、手术时间($<5\text{ h}=0, \geq 5\text{ h}=1$)、术后化疗周期数(4~5 个周期 $=0, 6$ 个周期 $=1$)、SCC-Ag($\leq 1.5\text{ ng/mL}=0, > 1.5\text{ ng/mL}=1$)、CEA($\leq 5\text{ ng/mL}=0, > 5\text{ ng/mL}=1$)、CYFRA21-1($\leq 3.3\text{ ng/mL}=0, > 3.3\text{ ng/mL}=1$)、CA19-9($\leq 37\text{ U/mL}=0, > 37\text{ U/mL}=1$)、CST1(阴性 $=0$,阳性 $=1$)、CST3(阴性 $=0$,阳性 $=1$)、CST4(阴性 $=0$,阳性 $=1$)、CST5(阴性 $=0$,阳性 $=1$)、CST6(阴性 $=0$,阳性 $=1$)作为自变量,将 ESCC 患者根治术后预后情况作为因变量(预后良好 $=0$,预后不良 $=1$)纳入 Logistic 回归分析,结果显示年龄、肿瘤最大径 $\geq 5\text{ cm}$ 、临床分期 III A 期、有淋巴结转移、CA19-9 $> 37\text{ U/mL}$ 、CST1 阳性、CST3 阳性、CST4 阳性、CST5 阳性、CST6 阳性均是 ESCC 患者

根治术后预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 两组患者肿瘤组织 CSTs 亚型表达率比较[n(%)]

项目	预后不良组 (n=56)	预后良好组 (n=199)	χ^2	P
CST1			5.869	0.015
阴性	31(55.4)	144(72.4)		
阳性	25(44.6)	55(27.6)		
CST3			6.675	0.010
阴性	25(44.6)	127(63.8)		
阳性	31(55.4)	72(36.2)		
CST4			6.204	0.013
阴性	26(46.4)	129(64.8)		
阳性	30(53.6)	70(35.2)		
CST5			5.909	0.015
阴性	30(53.6)	141(70.9)		
阳性	26(46.4)	58(29.1)		
CST6			5.869	0.015
阴性	31(55.4)	144(72.4)		
阳性	25(44.6)	55(27.6)		

表 6 ESCC 患者根治术后预后不良相关危险因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.047	0.023	4.272	0.039	1.048	1.002~1.096
肿瘤最大径 $\geq 5\text{ cm}$	1.066	0.389	7.504	0.006	2.903	1.354~6.224
低分化	0.294	0.275	1.144	0.285	1.342	0.783~2.303
临床分期 III A 期	0.830	0.276	9.052	0.003	2.294	1.336~3.939
有淋巴结转移	1.142	0.401	8.131	0.004	3.134	1.429~6.871
淋巴结清扫数目 ≥ 15 枚	-0.499	0.396	1.585	0.208	0.607	0.279~1.320
手术时间 $\geq 5\text{ h}$	0.359	0.406	0.785	0.376	1.432	0.647~3.171
术后化疗 6 个周期	-0.332	0.389	0.728	0.394	0.718	0.335~1.538
SCC-Ag $> 1.5\text{ ng/mL}$	0.770	0.450	2.934	0.087	2.160	0.895~5.214
CEA $> 5\text{ ng/mL}$	0.732	0.413	3.140	0.076	2.078	0.925~4.668
CYFRA21-1 $> 3.3\text{ ng/mL}$	0.652	0.403	2.613	0.106	1.919	0.871~4.231
CA19-9 $> 37\text{ U/mL}$	0.883	0.423	4.353	0.037	2.419	1.055~5.546
CST1 阳性	0.878	0.417	4.435	0.035	2.406	1.063~5.447
CST3 阳性	1.169	0.405	8.314	0.004	3.219	1.454~7.125
CST4 阳性	1.094	0.391	7.834	0.005	2.986	1.388~6.423
CST5 阳性	0.994	0.407	5.954	0.015	2.702	1.216~6.004
CST6 阳性	0.803	0.399	4.043	0.044	2.233	1.020~4.885

2.7 ESCC 患者根治术后预后不良风险预测列线图模型构建及效能评估 基于血清 CA19-9、肿瘤组织 CST1、CST3、CST4、CST5、CST6 构建 ESCC 患者根治术后预后不良风险预测列线图模型,见图 1;ROC

曲线分析结果显示,基于 CA19-9、CSTs 亚型构建的列线图模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良的曲线下面积(AUC)及 95%CI 为 0.738(0.662~0.814),见图 2。

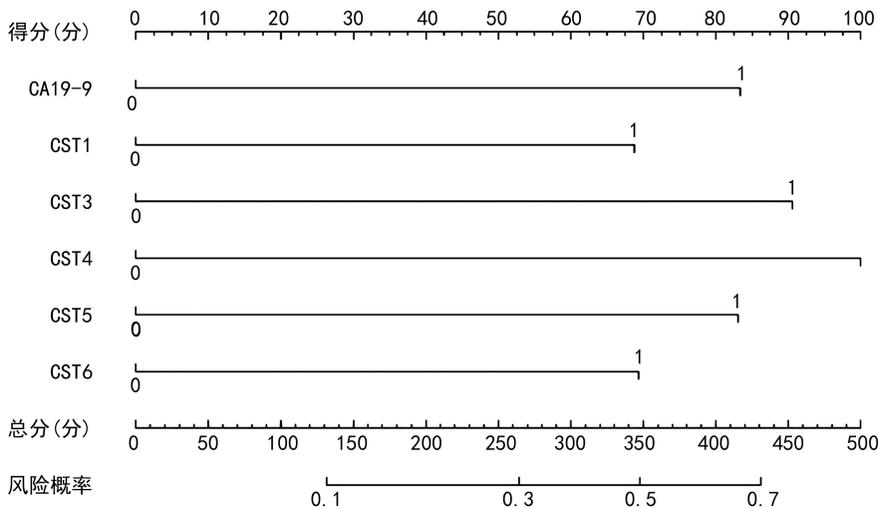


图 1 基于 CA19-9、CSTs 亚型构建的列线图预测模型

2.8 ESCC 患者根治术后预后不良风险预测模型拟合度及净收益分析 校准曲线提示基于 CA19-9、CSTs 亚型构建的预测模型在预测方面的拟合度较好 ($\chi^2 = 1.333, df = 8, P = 0.995$), 见图 3; 决策曲线表明在 0~0.9 阈概率范围内, 该模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良的净收益 > 0, 见图 4。

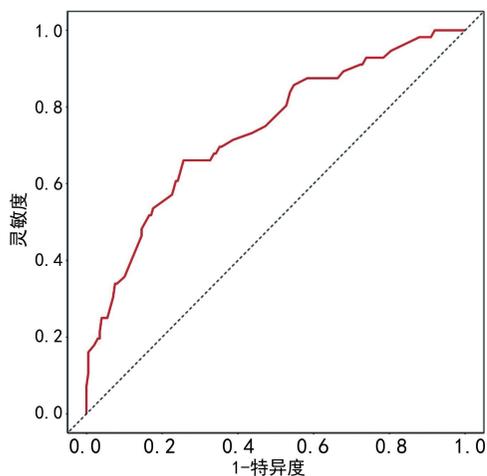


图 2 基于 CA19-9、CSTs 亚型构建的列线图模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良风险的 ROC 曲线

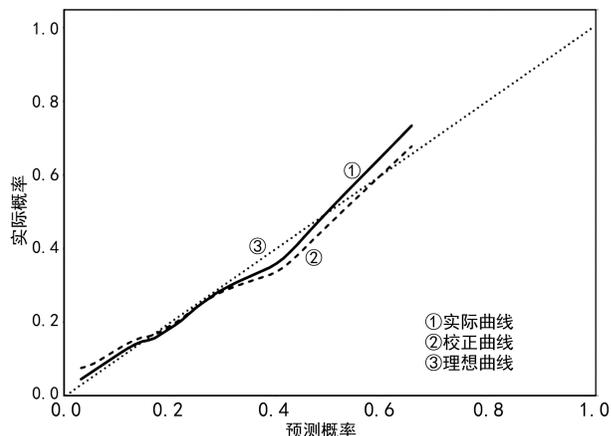


图 3 基于 CA19-9、CSTs 亚型构建的列线图模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良风险的校准曲线

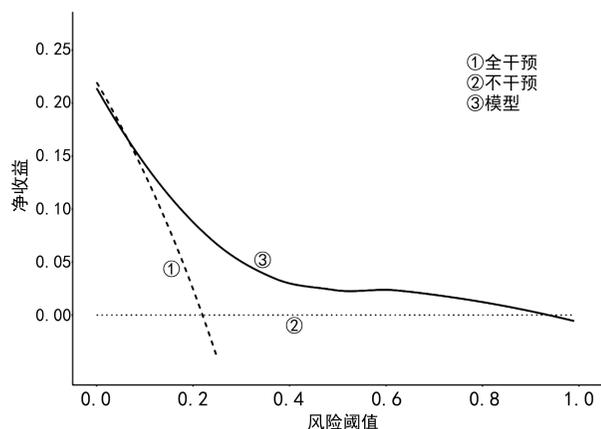


图 4 基于 CA19-9、CSTs 亚型构建的列线图模型预测 ESCC 患者根治术后预后不良风险的决策曲线

3 讨论

本研究通过单因素分析及多因素 Logistic 回归分析发现年龄、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、临床分期 III A 期、有淋巴结转移、CA19-9 > 37 U/mL、CST1 阳性、CST3 阳性、CST4 阳性、CST5 阳性、CST6 阳性均是 ESCC 患者根治术后预后不良的独立危险因素。III A 期 ESCC 患者肿瘤往往已经侵犯到食管周围的重要结构, 且可能存在区域淋巴结转移, 使得患者手术切除的难度增加、术后复发和转移的风险也显著提高, 因此准确判断临床分期对于制订合理的治疗方案和预测患者预后至关重要^[13-14]。CA19-9 虽然主要用于胰腺癌、胆管癌等消化系统肿瘤的监测, 但在 ESCC 中也有一定的表达^[15]。既往研究指出, CA19-9 水平升高可能与恶性肿瘤患者体内代谢异常、炎症反应等肿瘤微环境的改变有关^[16]。CA19-9 还可能通过参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和免疫逃逸等过程影响 ESCC 的预后。

CSTs 作为一类半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。本研究结果显示, CST3、CST4、CST5、CST6 的阳性表达可能通过调控肿瘤细胞增殖周期、抑制细胞凋亡、增强侵袭转移能

力等生物学行为,最终影响 ESCC 患者的术后预后。CST3 是一种重要的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可以通过抑制半胱氨酸蛋白酶的活性调节细胞内的蛋白水解平衡。CST3 可通过抑制半胱氨酸蛋白酶活性、破坏细胞外基质降解与重塑的动态平衡为肿瘤细胞侵袭转移提供有利微环境,进而导致患者预后不良^[17]。JIANG 等^[18]研究指出,CST3 高表达可通过抑制 M2 型巨噬细胞的免疫监视功能,促进结直肠癌的临床分期进展。CST4 表达水平升高与恶性肿瘤细胞侵袭转移能力增强显著相关,其可能通过激活细胞迁移信号通路或调控细胞黏附分子表达发挥作用。ZHOU 等^[19]研究发现,CST4 可能通过与细胞表面的受体相互作用,促进多种消化系统恶性肿瘤细胞的迁移和侵袭。此外,CST4 还可能影响肿瘤细胞的黏附能力,有研究指出,CST4 阳性表达的结直肠癌患者中肿瘤侵袭深度和淋巴结转移率显著高于 CST4 阴性表达患者^[20]。CST5 和 CST6 可通过调节基质金属蛋白酶活性改变细胞外基质的降解速率与空间结构,为肿瘤细胞浸润转移创造有利条件。细胞外基质是肿瘤细胞生长和转移的重要微环境,CST5 和 CST6 的阳性表达可能会改变细胞外基质的组成和结构并为肿瘤细胞的迁移提供有利条件^[21]。本研究进一步构建了基于血清 CA19-9 水平及肿瘤组织 CSTs 表达情况的列线图风险预测模型,通过校准曲线证明该模型的预测概率与实际观测概率在大部分风险区域具有较好的一致性,ROC 曲线分析结果显示,模型预测 ESCC 患者术后不良预后风险的 AUC (95% CI) 为 0.738 (0.662~0.814),具有良好的区分能力;决策曲线则证实了在 0~0.9 的阈值概率范围内使用该模型指导临床决策能够为患者带来更高的净收益。

但本研究仍存在一些不足之处。首先,本研究纳入的 ESCC 患者相对有限,可能影响研究结果的普遍性和代表性。其次,本研究仅对患者术后 1 年的预后情况进行了分析,随访时间较短,无法全面评估患者的长期预后。未来的研究可以扩大样本量并进行多中心前瞻性研究,同时延长对 ESCC 患者术后随访时间,观察患者更长期的生存情况和复发转移情况,以进一步验证风险预测模型在长期预后评估中的有效性并提高研究结果的可靠性和外推性。此外,本研究中所涉及的血清肿瘤标志物和 CSTs 亚型虽然与 ESCC 患者预后存在关联,但对于其具体的作用机制尚未进行深入探讨,未来需要进一步开展基础研究以深入探究这些标志物在 ESCC 发生发展过程中的分子生物学机制,为开发新的治疗靶点和预后标志物提供更坚实的理论基础。

综上所述,本研究认为食管鳞癌患者血清 CA19-9 水平及肿瘤组织 CST1、CST3、CST4、CST5、CST6 阳性率较高与不良预后密切相关,基于血清 CA19-9 及肿瘤组织 CSTs 构建的预测模型对食管鳞癌患者不

良预后评估效能较高。

参考文献

- [1] 焦曦,戴婷婷,鲁智豪. 2023 年食管癌临床治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2024,10(2):1-13.
- [2] 孙梦飞,祁玲,李勇. 食管癌外科治疗为主的治疗进展[J]. 临床外科杂志,2024,32(8):785-788.
- [3] 张朕钦,马怡晨,孙亚楠,等. 食管癌免疫治疗疗效及预后相关生物标志物的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2023,30(18):1136-1140.
- [4] 汪关雨,陈建兵,宋鹏慧. 局部进展期肺癌患者同步加量调强放疗后血清鳞状细胞癌抗原和基质金属蛋白酶的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2024,29(5):446-451.
- [5] HONG Z, HUANG Z, CHEN Z, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen changes before and after operation for esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Surg, 2022, 46(11):2725-2732.
- [6] 韩双,郭晓波,翟华丽,等. 5 种肿瘤标志物在食管鳞癌患者血清中的表达及对预后的影响分析[J]. 检验医学与临床,2023,20(6):792-796.
- [7] CHEN Y Y, LI B P, WANG J F, et al. Investigating the prognostic and predictive value of the type II cystatin genes in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):1122.
- [8] 钱琴,陆云霞,乔正博,等. Cys-C、Hey、CYFRA21-1 在肺癌分期及预后中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1397-1401.
- [9] LALMANACH G, KASABOVA-ARJOMAND M, LECAILLE F, et al. Cystatin M/E (cystatin 6): a Janus-faced cysteine protease inhibitor with both tumor-suppressing and tumor-promoting functions [J]. Cancers, 2021, 13(8):1877.
- [10] 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: 11795549 241311404.
- [11] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2019 年版)[J]. 国际肿瘤学杂志,2019,46(7):385-398.
- [12] 方文涛. 通过食管癌 TNM 新分期(第八版)解读 2017 年 NCCN 食管鳞癌诊疗指南[J]. 中华胃肠外科杂志,2017,20(10):1122-1126.
- [13] WANG Z, LI F, ZHU M, et al. Prognostic prediction and comparison of three staging programs for patients with advanced (T2-T4) esophageal squamous carcinoma after radical resection[J]. Front Oncol, 2024, 14:1376527.
- [14] 张岩,张国庆,李向楠. T3~4 期胸段食管鳞状细胞癌新辅助化疗联合免疫治疗后手术的复发模式及预后[J]. 中华实验外科杂志,2024,41(11):2596-2599.
- [15] 强馨,张利萍. 外周血内 CA19-9、CA242 及 CEA 对胰腺癌诊断及病理分期评估的价值[J]. 贵州医药,2023,47(2):191-192.

• 综述 •

碳青霉烯酶实验室检测技术研究进展*

张学丽^{1,2,3}综述, 史 茜^{2,3}, 张 新^{2,3△} 审核

1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 新疆生产建设兵团医院/石河子大学医学院第二附属医院
检验科, 新疆乌鲁木齐 830002; 3. 兵团医学检验临床医学研究中心, 新疆乌鲁木齐 830002

摘要:近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,肠杆菌科细菌对该类抗菌药物的耐药性问题日益严峻,其中导致耐药的主要机制是产碳青霉烯酶。不同型别的碳青霉烯酶对抗菌药物的水解能力存在显著差异,大大增加了感染治疗的复杂性。因此,及时、准确地检测碳青霉烯酶对指导临床精准用药和加强医院感染防控具有重要的临床意义。该文对碳青霉烯酶的分类进行阐述,重点综述实验室碳青霉烯酶的各类表型检测、基因型检测方法的优缺点,为碳青霉烯酶检测技术的发展及医院感染防控策略的制订提供参考依据。

关键词:碳青霉烯酶; 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌; 耐药机制; Ambler 分类; 表型检测; 基因型检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.016

中图法分类号:R378;R446.5

文章编号:1673-4130(2026)05-0617-07

文献标志码:A

Research progress on carbapenemase laboratory detection technology*

ZHANG Xueli^{1,2,3}, SHI Qian^{2,3}, ZHANG Xin^{2,3△}

1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of
Clinical Laboratory, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital/the Second
Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Urumqi, Xinjiang 830002,
China; 3. Clinical Medical Research Center for Laboratory Medicine of Xinjiang
Production and Construction Corps, Urumqi, Xinjiang 830002, China

Abstract: In recent years, the widespread use of carbapenem antimicrobial agents has exacerbated the issue of resistance among Enterobacteriaceae, primarily due to the production of carbapenemases. The varying hydrolytic abilities of different carbapenemases significantly complicate infection management. Consequently, the timely and accurate detection of carbapenemases is of great clinical significance for guiding precise clinical medication and strengthening hospital infection prevention and control. Therefore, this paper elaborates on the classification of carbapenemases and focuses on summarizing the advantages and disadvantages of various phenotypic and genotypic detection methods for carbapenemases in the laboratory. The findings aim to provide a foundational reference for the development of carbapenemase detection technology and the formulation of hospital infection prevention and control strategies.

Key words: carbapenemase; carbapenem-resistant enterobacteriaceae; resistance mechanisms; Ambler classification; phenotypic detection; genotypic detection

碳青霉烯酶是指一类能够水解碳青霉烯类抗菌药物的β-内酰胺酶,主要存在于肠杆菌科细菌中,其中对碳青霉烯类抗菌药物产生耐药的肠杆菌科细菌统称为耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)^[1]。研究表明,碳青霉烯酶的鉴定对指导合理抗感染治疗具有重要意义,延迟诊断往往使治疗延误,导致患者病情

进一步恶化、病死率显著增加^[2-3]。因此,及时、准确地检测碳青霉烯酶对于指导临床抗菌药物的正确使用及有效防控医院耐药菌株传播具有重要的价值^[4]。本文系统综述了碳青霉烯酶的分类及其相关检测技术的优缺点,以为碳青霉烯酶的检测提供参考依据。

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(兵财社[2023]16号);兵团重点领域科技攻关计划资助项目(2024AB072);新疆生产建设兵团医院基础研究项目(2024008)。

△ 通信作者, E-mail: xjzhangxin108@126.com。