

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.10.014  
文章编号: 1005-8982 (2026) 10-0092-07

临床研究·论著

## 术前血清CRLF1、PD-1水平与胃癌 临床分期和术后复发的关系\*

薛英玲, 李慎, 曹玉庆

(邯郸市第一医院 普外五科, 河北 邯郸 056000)

**摘要:** **目的** 探讨胃癌患者术前血清细胞因子受体样因子1 (CRLF1)、程序性死亡受体1 (PD-1) 水平与临床分期和术后复发的关系。**方法** 选取2021年1月—2023年12月邯郸市第一医院收治的胃癌患者98例。根据临床分期分为I、II期组(45例)和III、IV期组(53例);根据术后随访2年复发情况分为未复发组(59例)和复发组(39例)。比较各组间术前血清CRLF1、PD-1水平及临床资料,一般Logistic回归分析胃癌术后复发的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** III、IV期组血清CRLF1水平低于I、II期组,血清PD-1水平高于I、II期组( $P < 0.05$ )。复发组与未复发组性别构成、年龄、体质指数、肿瘤部位构成、肿瘤最大直径、吸烟史、饮酒史、病理类型构成和术后辅助化疗率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。复发组分化程度为低分化占比、淋巴结转移率、远处转移率和TNM分期为III、IV期占比均高于未复发组( $P < 0.05$ );复发组血清CRLF1水平低于未复发组,血清PD-1水平高于未复发组( $P < 0.05$ )。多因素一般Logistic回归分析结果:血清PD-1水平高 [ $\hat{OR} = 1.010$  (95% CI: 1.004, 1.016)] 和TNM为III、IV期 [ $\hat{OR} = 28.258$  (95% CI: 5.427, 147.133)] 均为胃癌术后复发的危险因素( $P < 0.05$ ),血清CRLF1水平高 [ $\hat{OR} = 0.016$  (95% CI: 0.002, 0.114)] 为胃癌术后复发的保护因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析显示:CRLF1、PD-1、TNM分期联合预测胃癌复发的曲线下面积为0.914 (95% CI: 0.858, 0.970),敏感性为89.7% (95% CI: 0.758, 0.971),特异性为88.1% (95% CI: 0.771, 0.951)。**结论** 胃癌患者术前血清CRLF1水平降低、PD-1水平升高,与更晚的临床分期及更高的术后复发风险有关,CRLF1、PD-1检测联合TNM分期对胃癌术后复发的预测能力较好。

**关键词:** 胃癌;细胞因子受体样因子1;程序性死亡受体1;TNM分期;术后复发

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Associations of preoperative serum CRLF1 and PD-1 levels with clinical stages and postoperative recurrence in gastric cancer\*

Xue Ying-ling, Li Shen, Cao Yu-qing

(Department of General Surgery V, Handan No.1 Hospital, Handan, Hebei 056000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the associations of preoperative serum levels of cytokine receptor-like factor 1 (CRLF1) and programmed death-1 (PD-1) with clinical stages and postoperative recurrence in patients with gastric cancer. **Methods** A cohort of 98 gastric cancer patients treated at our hospital from January 2021 to December 2023 was included. Patients were stratified into the stage I-II group ( $n = 45$ ) and the stage III-IV group ( $n = 53$ ) on the basis of clinical stage. Furthermore, based on a 2-year follow-up for recurrence, they were classified as having no recurrence (recurrence group,  $n = 59$ ) or confirmed recurrence (non-recurrence group,  $n = 39$ ). Preoperative serum CRLF1 and PD-1 levels, and clinical data were compared among the groups. Logistic regression

收稿日期: 2026-01-23

\*基金项目: 河北省卫生健康委员会 (20251298)

[通信作者] 曹玉庆, E-mail: 18131008197@163.com

analysis was used to determine the influencing factors for postoperative recurrence in gastric cancer, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted. **Results** Comparison of serum CRLF1 and PD-1 levels between the stage III-IV group and the stage I-II group showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), where the stage III-IV group had lower serum CRLF1 levels and higher serum PD-1 levels than the stage I-II group. No statistically significant differences were observed between the recurrence group and the non-recurrence group in terms of sex distribution, age, body mass index (BMI), tumor location composition, maximum tumor diameter, smoking history, alcohol consumption history, pathological type composition, or the rate of postoperative adjuvant chemotherapy ( $P > 0.05$ ). Statistically significant differences were found between the recurrence group and the non-recurrence group in differentiation grade composition, lymph node metastasis rate, distant metastasis rate, and TNM stage composition ( $P < 0.05$ ), where the recurrence group had higher proportions of poorly-differentiated tumors, lymph node metastasis, distant metastasis, and TNM stage III-IV tumors compared with the non-recurrence group. Comparison of serum CRLF1 and PD-1 levels between the recurrence group and the non-recurrence group showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), where the recurrence group had lower serum CRLF1 levels and higher serum PD-1 levels than the non-recurrence group. High serum PD-1 levels [OR = 1.010 (95% CI: 1.004, 1.016)] and TNM stage III-IV tumors [OR = 28.258 (95% CI: 5.427, 147.133)] were risk factors for postoperative recurrence of gastric cancer ( $P < 0.05$ ), while high serum CRLF1 levels [OR = 0.016 (95% CI: 0.002, 0.114)] were a protective factor against postoperative recurrence ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of CRLF1 for predicting postoperative recurrence in gastric cancer was 0.768 (95% CI: 0.674, 0.862), with a sensitivity of 89.7% (95% CI: 0.758, 0.971) and a specificity of 55.9% (95% CI: 0.424, 0.688). The AUC of CRLF1 combined with PD-1 was 0.825 (95% CI: 0.742, 0.907), with a sensitivity of 97.4% (95% CI: 0.865, 0.999) and a specificity of 61.0% (95% CI: 0.474, 0.735). The AUC of the combination of CRLF1, PD-1, and TNM stages was 0.914 (95% CI: 0.858, 0.970), with a sensitivity of 89.7% (95% CI: 0.758, 0.971) and a specificity of 88.1% (95% CI: 0.771, 0.951). **Conclusion** Decreased preoperative serum CRLF1 levels and increased PD-1 levels in gastric cancer patients are associated with more advanced clinical stages and a higher risk of postoperative recurrence. The combination of CRLF1 and PD-1 detection with TNM staging has high clinical value for predicting postoperative recurrence in gastric cancer.

**Keywords:** gastric cancer; cytokine receptor-like factor 1; programmed death-1; TNM stage; postoperative recurrence

胃癌是全球常见的消化道恶性肿瘤之一, 我国 2022 年新发约 509 000 例, 已严重威胁人类生命健康<sup>[1]</sup>。多数胃癌患者确诊时已进展至中晚期, 不仅面临腹痛、消瘦、消化道出血、梗阻等一系列临床症状, 严重影响生活质量, 其治疗也更为复杂, 预后普遍较差<sup>[2-3]</sup>。尽管以外科手术为主的综合治疗方案不断进步, 但术后复发与转移仍是导致死亡的主要原因<sup>[4]</sup>。因此, 深入探索与胃癌进展及复发密切相关的生物学标志物, 对于实现早期风险预警、指导个体化治疗和改善患者预后具有重要的临床意义。近年来, 研究焦点逐渐转向肿瘤微环境, 特别是肿瘤细胞与免疫系统之间的相互作用。细胞因子受体样因子 1 (cytokine receptor-like factor 1, CRLF1) 作为一种参与细胞信号转导和免疫调节的分子, 在多种实体肿瘤中呈现异常表达, 可能与肿瘤增殖、侵袭相关<sup>[5]</sup>。程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 是免疫检查点的关键分子, 其表达水平与 T 细胞功能耗竭和肿瘤免

疫逃逸密切相关<sup>[6]</sup>。PD-1 存在膜结合型与可溶性两种形式, 前者主要表达于活化 T 细胞表面, 后者存在于血清等体液中。本研究旨在通过检测胃癌患者术前血清 CRLF1 和可溶性 PD-1 水平, 分析其与患者临床分期及术后 2 年内复发的关系。通过探究这两种标志物在胃癌不同进展阶段和预后结局中的规律及临床价值, 有望为胃癌患者提供新的、便捷的术前风险评估和复发预测指标, 从而助力临床制订更精准的围手术期管理和术后随访策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月在邯郸市第一医院行胃癌根治术的胃癌患者 98 例。根据美国癌症联合委员会第 8 版 TNM 分期标准<sup>[7]</sup>, 将所有患者分为 I、II 期组 (45 例) 和 III、IV 期组 (53 例)。根据术后 2 年的随访结果, 将所有患者分为未复发

组 (59 例) 和复发组 (39 例)。本研究经医院医学伦理委员会批准 (2024-K-74)。

## 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合胃癌诊断标准<sup>[8]</sup>, 术后病理确诊; ②在本院接受首次胃癌根治性切除术; ③术前未接受过放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等任何形式的抗肿瘤治疗; ④术前留存有可供检测的血清样本; ⑤临床病理资料及术后随访资料完整。

**1.2.2 排除标准** ①合并其他部位原发性恶性肿瘤; ②伴有严重的心、肝、肾、肺等脏器功能不全或凝血功能障碍; ③伴有自身免疫性疾病、活动性感染或急慢性炎症性疾病; ④既往有器官移植史或长期使用免疫抑制剂; ⑤围手术期死亡或失访; ⑥同时参与其他可能影响本研究结果的临床试验。

## 1.3 方法

**1.3.1 资料收集** 收集纳入研究的所有患者的临床资料: 性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、肿瘤部位、肿瘤最大直径、吸烟史、饮酒史、病理类型、组织分化程度、淋巴结转移情况、远处转移情况、TNM 临床分期。

**1.3.2 血清样本采集与检测** 所有患者术前采集空腹肘静脉血 5 mL, 分离血清置于 -80 °C 保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CRLF1、PD-1, 并按试剂盒 (分别购自武汉科鹿生物科技有限责任公司 ELK3131、杭州联科生物技术股份有限公司 EK1271) 说明书进行操作。

**1.3.3 手术及治疗方案** 患者均在本院接受标准胃癌根治术。手术方式依据肿瘤部位及分期, 选择远端胃大部切除术、近端胃大部切除术或全胃切除术。淋巴结清扫范围采用 D<sub>2</sub> 或 D<sub>1</sub><sup>+</sup>。消化道重建方式根据手术范围选择毕 I 式吻合、毕 II 式吻合或 Roux-en-Y 式食管/胃空肠吻合。手术均由同一组高年资医师团队完成。

**1.3.4 术后随访** 所有患者定期随访 2 年, 截至 2025 年 12 月。术后复发定义为: 胃癌根治术后, 随访期间经影像学、内镜和/或病理学检查证实的局部复发、区域淋巴结转移或远处器官转移。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型; 绘制

受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同 TNM 分期患者 CRLF1、PD-1 水平比较

Ⅲ、Ⅳ期组与 I、II 期组血清 CRLF1、PD-1 水平比较, 经 *t* 检验, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); Ⅲ、Ⅳ期组血清 CRLF1 水平低于 I、II 期组, 血清 PD-1 水平高于 I、II 期组。见表 1。

表 1 不同 TNM 分期患者 CRLF1、PD-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CRLF1/( $\mu\text{g/L}$ )	PD-1/( $\text{ng/L}$ )
Ⅲ、Ⅳ期组	53	1.16 ± 0.28	710.71 ± 120.41
I、II 期组	45	1.81 ± 0.42	622.48 ± 136.57
<i>t</i> 值		9.131	3.399
<i>P</i> 值		0.000	0.001

### 2.2 不同预后患者一般资料比较

复发组与未复发组性别构成、年龄、BMI、肿瘤部位构成、肿瘤最大直径、吸烟史、饮酒史、病理类型构成和术后辅助化疗率比较, 经  $\chi^2/t$  检验, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。复发组与未复发组分化程度构成、淋巴结转移率、远处转移率和 TNM 分期构成比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 复发组分化程度为低分化占比、淋巴结转移率、远处转移率和 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期占比均高于未复发组。见表 2。

### 2.3 不同预后患者 CRLF1、PD-1 水平比较

复发组与未复发组血清 CRLF1、PD-1 水平比较, 经 *t* 检验, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 复发组血清 CRLF1 水平低于未复发组, 血清 PD-1 水平高于未复发组。见表 3。

### 2.4 影响胃癌术后复发的单因素一般 Logistic 回归分析

以术后是否复发为因变量 (未复发=0, 复发=1), 将性别 (女=0, 男=1)、年龄 (连续变量)、BMI (连续变量)、肿瘤部位 (贲门/胃体=1, 胃窦/幽门=0)、肿瘤最大直径 (连续变量)、吸烟史 (无=0, 有=1)、饮酒史 (无=0, 有=1)、病理类型 (其他=0, 腺癌=1)、分化程度 (高/中分化=0, 低分化=1)、淋巴结转移 (无=0, 有=1)、TNM 分期 (I、II 期=0, Ⅲ、Ⅳ期=1)、术后辅助化疗 (无=0, 有=1)、CRLF1 (连续变量)、PD-1 (连

表 2 不同预后患者一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤部位 例(%)		肿瘤最大直径/(cm, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)
					贲门/胃体	胃窦/幽门			
复发组	39	18/21	49.28 ± 5.86	22.14 ± 2.15	14(35.90)	25(64.10)	3.23 ± 0.88	14(35.90)	10(25.64)
未复发组	59	29/30	48.51 ± 6.13	22.07 ± 2.42	18(30.51)	41(69.49)	3.12 ± 0.71	17(28.81)	14(23.73)
$\chi^2/t$ 值		0.085	0.619	0.146	0.310		0.682	0.545	0.046
P 值		0.771	0.537	0.884	0.578		0.497	0.460	0.829

组别	病理类型 例(%)		分化程度 例(%)		淋巴结转移 例(%)	远处转移 例(%)	TNM 分期 例(%)		术后辅助化疗 例(%)
	腺癌	其他	高/中分化	低分化			I、II 期	III、IV 期	
复发组	34(87.18)	5(12.82)	11(28.21)	28(71.79)	25(64.10)	3(7.69)	10(25.64)	29(74.36)	33(84.62)
未复发组	53(89.83)	6(10.17)	30(50.85)	29(49.15)	22(37.29)	0(0.00)	35(59.32)	24(40.68)	42(71.19)
$\chi^2/t$ 值	0.166		4.947		6.764	4.682	10.726		2.357
P 值	0.684		0.026		0.009	0.030	0.001		0.124

表 3 不同预后患者 CRLF1、PD-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRLF1/( $\mu\text{g/L}$ )	PD-1/(ng/L)
复发组	39	1.39 ± 0.33	714.49 ± 93.53
未复发组	59	1.86 ± 0.53	631.86 ± 122.44
t 值		5.497	3.579
P 值		0.000	0.000

分析,结果显示:淋巴结转移[ $\hat{OR} = 3.003$  (95% CI: 1.296, 6.960)]、TNM 分期为 III 和 IV 期 [ $\hat{OR} = 4.229$  (95% CI: 1.742, 10.266)]、PD-1 水平高 [ $\hat{OR} = 1.007$  (95% CI: 1.003, 1.011)]是胃癌术后复发的危险因素 ( $P < 0.05$ );分化程度(高分化)[ $\hat{OR} = 0.380$  (95% CI: 0.160, 0.901)]、CRLF1 水平高 [ $\hat{OR} = 0.089$  (95% CI: 0.028, 0.282)]是胃癌术后复发的保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

续变量)作为自变量,进行单因素一般 Logistic 回归

表 4 影响胃癌术后复发的单因素一般 Logistic 回归分析参数

因素	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$ 值	P 值	$\hat{OR}$ 值	95% CI	
						下限	上限
性别	0.120	0.414	0.085	0.771	1.128	0.501	2.536
年龄	0.018	0.035	0.276	0.599	1.018	0.951	1.090
BMI	0.013	0.090	0.022	0.881	1.014	0.850	1.209
肿瘤部位	-0.243	0.437	0.310	0.578	0.784	0.333	1.848
肿瘤最大直径	0.182	0.266	0.465	0.495	1.199	0.711	2.022
吸烟史	0.325	0.441	0.543	0.461	1.384	0.583	3.281
饮酒史	0.103	0.478	0.046	0.829	1.108	0.435	2.826
病理类型	0.262	0.644	0.165	0.685	1.299	0.368	4.591
分化程度	-0.968	0.441	4.821	0.028	0.380	0.160	0.901
淋巴结转移	1.100	0.429	6.576	0.010	3.003	1.296	6.960
TNM 分期	1.442	0.452	10.157	0.001	4.229	1.742	10.266
术后辅助化疗	0.800	0.529	2.291	0.130	2.226	0.790	6.276
CRLF1	-2.415	0.587	16.949	0.000	0.089	0.028	0.282
PD-1	0.007	0.002	10.274	0.001	1.007	1.003	1.011

### 2.5 胃癌术后复发的多因素一般 Logistic 回归分析

以术后是否复发为因变量(未复发=0,复发=1),将 TNM 分期(I、II 期=0, III、IV 期=1)、CRLF1(连续变量)、PD-1(连续变量)作为自变量,纳入多因素一

般 Logistic 回归模型,结果显示:血清 PD-1 水平高 [ $\hat{OR} = 1.010$  (95% CI: 1.004, 1.016)]、TNM 为 III 和 IV 期 [ $\hat{OR} = 28.258$  (95% CI: 5.427, 147.133)]均是胃癌术后复发的危险因素 ( $P < 0.05$ ),血清 CRLF1 水平

高[OR = 0.016(95% CI: 0.002, 0.114)]是胃癌术后复发的保护因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 影响胃癌术后复发的多因素一般 Logistic 回归分析参数

因素	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
CRLF1	-4.163	1.018	16.738	0.000	0.016	0.002	0.114
PD-1	0.010	0.003	10.555	0.001	1.010	1.004	1.016
TNM 分期	3.341	0.842	15.755	0.000	28.258	5.427	147.133
CRLF1 × PD-1 交互	0.002	0.007	0.048	0.826	1.002	0.988	1.015

### 2.6 术前 CRLF1、PD-1、TNM 分期对胃癌术后复发的预测价值

ROC 曲线分析显示, CRLF1 的预测胃癌术后复发的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.768 (95% CI: 0.674, 0.862), 敏感性为 89.7% (95% CI: 0.758, 0.971), 特异性为 55.9% (95% CI: 0.424, 0.688)。CRLF1 联合 PD-1 预测的 AUC 为

0.825 (95% CI: 0.742, 0.907), 敏感性为 97.4% (95% CI: 0.865, 0.999), 特异性为 61.0% (95% CI: 0.474, 0.735)。CRLF1、PD-1、TNM 分期联合预测的 AUC 为 0.914 (95% CI: 0.858, 0.970), 敏感性为 89.7% (95% CI: 0.758, 0.971), 特异性为 88.1% (95% CI: 0.771, 0.951)。见表 6 和图 1。

表 6 术前 CRLF1、PD-1、TNM 分期对胃癌术后复发的预测效能

指标	截断值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
CRLF1	1.805 $\mu\text{g/L}$	0.768	0.674	0.862	89.7	0.758	0.971	55.9	0.424	0.688
PD-1	692.450 ng/L	0.701	0.597	0.805	64.1	0.472	0.788	71.2	0.579	0.822
TNM 分期		0.668	0.575	0.762	74.4	0.579	0.870	59.3	0.457	0.719
CRLF1 联合 PD-1		0.825	0.742	0.907	97.4	0.865	0.999	61.0	0.474	0.735
三者联合		0.914	0.858	0.970	89.7	0.758	0.971	88.1	0.771	0.951

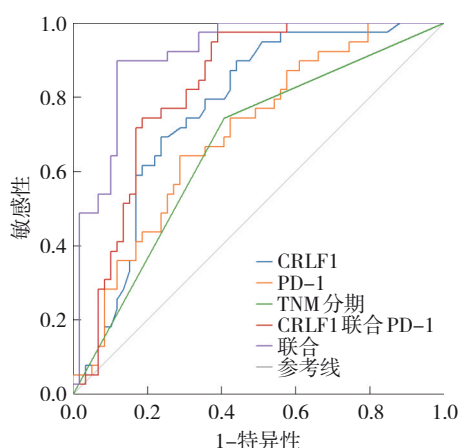


图 1 术前 CRLF1、PD-1、TNM 分期预测胃癌复发的 ROC 曲线

### 3 讨论

胃癌是全球范围内预后较差的恶性肿瘤之一, 其术后复发转移是导致治疗失败的关键因素<sup>[9]</sup>。尽管 TNM 分期等传统指标在预后评估中发挥核心作用, 但其难以动态、全面地反映肿瘤与宿主免疫系

统间复杂的相互作用<sup>[10]</sup>。因此, 探寻能够有效预警复发风险的循环生物标志物, 对指导个体化辅助治疗和改善患者生存具有重要意义。近年来, 肿瘤微环境中的免疫逃逸机制及细胞因子网络调控成为研究热点<sup>[11]</sup>。本研究首次聚焦于术前血清 CRLF1 与 PD-1 两个关键分子的组合, 探讨其与胃癌临床进展及术后复发的关联, 旨在为胃癌的风险分层提供新的视角和潜在靶点。

本研究 III、IV 期组术前血清 CRLF1 水平低于 I、II 期组, 而 PD-1 水平显著升高, 提示这两个指标与胃癌的疾病进展密切相关。随着疾病进展, 机体内呈现免疫抑制状态加剧与内源性保护信号衰减的并行态势。PD-1 作为免疫检查点的关键分子, 其水平升高直接反映了 T 细胞功能耗竭的累积和肿瘤免疫逃逸机制的激活, 是疾病侵袭性增强的经典免疫学标志<sup>[12]</sup>。而 CRLF1 水平的进行性下降则可能揭示了另一层面的病理过程。研究表明, CRLF1 作为细

胞因子受体样因子, 不仅参与组织稳态维持, 还可能通过调控 ERK1/2 等信号通路影响细胞增殖与成纤维细胞转化<sup>[13-14]</sup>。其在晚期患者血清中的低表达可能与肿瘤负荷增加、机体维持内环境稳态的能力减弱有关。

复发组与未复发组基线特征无差异, 但组织分化程度、TNM 临床分期有差异, 这一发现印证了晚期肿瘤负荷是导致复发的解剖学基础。复发组患者血清 CRLF1 水平低于复发组, 而 PD-1 水平较高, 与晚期组高度一致, 术前血清 CRLF1、PD-1 水平可能揭示了相较 TNM 分期更深层次的肿瘤生物学侵袭性。多因素一般 Logistic 回归分析结果显示血清 CRLF1 和 PD-1 水平是胃癌术后复发的独立预测因子, 且 CRLF1 是保护因素, PD-1 是危险因素。为进一步探索 CRLF1 与 PD-1 在胃癌术后复发中的协同作用, 本研究尝试将二者乘积项纳入多因素一般 Logistic 回归模型进行分析, 结果显示 CRLF1 与 PD-1 的交互项无统计学意义, 提示二者对术后复发的影响可能表现为相互独立的生物学效应, 而非直接的协同或拮抗关系。CRLF1 联合 PD-1 的 AUC 为 0.825 (95% CI: 0.742, 0.907), 敏感性高达 97.4%, 表明二者联合能更有效地识别出高风险复发患者, 具有优异的阴性预测价值, 可帮助临床医生将 CRLF1 与 PD-1 均正常的患者归入低风险人群, 避免不必要的治疗, 对于术后辅助治疗决策具有重要意义。CRLF1、PD-1 联合 TNM 分期的预测效能进一步提升, AUC 为 0.914, 敏感性和特异性分别为 89.7% 和 88.1%。这一结果表明免疫分子与传统临床分期结合可以提高胃癌术后复发预测的准确性和临床实用性, 能够构建更为精准的风险评估体系。

CRLF1 作为细胞因子受体样因子在免疫调节中具有一定作用, 但其在肿瘤发生、发展及临床预后中的具体作用尚未被充分研究<sup>[15-16]</sup>。在一些实体瘤中, CRLF1 水平变化被认为可能参与肿瘤微环境中的细胞信号传导, 提示其在肿瘤行为调控中的潜在意义。高超等<sup>[17]</sup>研究显示, 结肠癌患者血清 CRLF1 mRNA 表达水平显著降低, 与 TNM 分期晚相关, 且是其术后肝转移的独立危险因素, 与本研究结论相互印证。刘梦荻等<sup>[18]</sup>同样证实血清 CRLF1 mRNA 表达水平对胃癌内镜黏膜下剥离术后复发具有良好的预测能力。一项关于食管腺癌及其癌前病变的全基

因组关联研究功能验证工作发现, 在染色体 19p13.11 区域的一个候选风险增强子被 CRISPR 敲除后, CRLF1 基因的表达未受影响, 提示 CRLF1 的表达可能受独立于该风险增强子的其他顺式或反式元件调控, 其表达变化可能反映了更广泛的组织微环境改变或全身性状态<sup>[19]</sup>。本研究中血清 CRLF1 水平的变化可能是作为宿主对肿瘤进展的系统性反应或肿瘤微环境重塑的一个下游输出信号。其在胃癌中的保护性作用可能源于 CRLF1 的低表达抑制 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 信号通路的激活, 间接促进 M2 型巨噬细胞极化和 T 细胞功能耗竭, 形成有利于肿瘤免疫逃逸的微环境<sup>[20]</sup>。

PD-1 作为免疫检查点分子, 其高表达提示免疫抑制状态增强, 导致肿瘤细胞更易于逃避免疫监视, 从而增加术后复发风险, 这与 PD-1/PD-L1 通路介导的免疫逃逸核心机制相吻合<sup>[21]</sup>。免疫检查点分子 PD-1/PD-L1 通路已在多种实体瘤中被证实是调控肿瘤免疫应答的关键环节, 而 PD-1 作为 T 细胞活性的核心调控受体, 其表达水平与肿瘤进展及患者预后显著相关<sup>[22-23]</sup>。在胃癌领域, 唐尧宇等<sup>[24]</sup>的研究进一步证实术前血清 PD-1 水平显著升高, 且与 TNM 分期晚、淋巴结转移及不良预后独立相关, 提示其可作为重要的预后评估标志物。已有研究表明, 血清可溶性 PD-1 (sPD-1) 或组织 PD-1/PD-L1 水平与胃癌术后预后密切相关<sup>[25]</sup>。在免疫微环境层面, 血清 sPD-1 水平升高不仅反映了 CD8<sup>+</sup> T 细胞表面膜型 PD-1 的上调与功能耗竭, 还与调节性 T 细胞的浸润增加及 IL-10 等抑制性细胞因子的分泌增加密切相关, 共同构成免疫抑制网络<sup>[12, 26]</sup>。本研究结果显示, 复发组患者术前血清 PD-1 水平显著升高, 且多因素一般 Logistic 回归分析证实其为术后复发的独立危险因素, 这与上述研究结论一致。PD-1 水平升高可能反映了肿瘤诱导的系统性及局部免疫抑制信号增强, 导致免疫监视功能受损, 为术后微小残留病灶的存活与增殖提供了条件。

综上所述, 本研究证实胃癌患者术前血清 CRLF1 水平降低、PD-1 水平升高与更晚的 TNM 分期及更高的术后复发风险有关, 血清高 PD-1、TNM 为 III、IV 期是胃癌术后复发的危险因素, 血清高 CRLF1 为保护因素, 3 项联合对预测胃癌术后复发具有较高的临床应用价值, 在个体化治疗方案的制订和术

后管理中具有潜在的指导意义。本研究尚存在以下局限性:单中心回顾性设计,样本量相对较小,可能存在选择偏倚,未系统收集脉管侵犯与神经侵犯等病理特征,虽与TNM分期密切相关,但未显示其独立预测价值;随访时间仅为2年,对于胃癌术后复发的长期监测而言相对较短。后续研究应延长随访时间以观察更长期的预后结局,并通过基础实验深入探索血清PD-1、CRLF1调控胃癌免疫微环境的具体分子机制,以更精准评估其对胃癌预后的预测价值及指导免疫治疗获益人群筛选的潜在价值。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 顾丽琴,陈黎霞,沈丽磊.血清CA125、CA19-9、CEA及外泌体PD-L1在晚期胃癌患者化疗疗效评估中的价值[J].中国现代医学杂志,2025,35(24):103-109.
- [2] LI H Y, SHEN M, WANG S H. Current therapies and progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1327055.
- [3] 杨婷,董泽华,陶道,等.人工智能系统预测早期胃癌浸润深度和分化状态的能力[J].中华消化内镜杂志,2025,42(6):452-461.
- [4] 陆俊,吕陈彬,曹毅,等.胃癌术后早期复发影响因素及预后分析的全国多中心研究[J].中华消化外科杂志,2025,24(3):350-356.
- [5] 孙骥,熊永福,崔文娟,等.分泌蛋白CRLF1表达对结直肠癌细胞增殖和细胞克隆能力的影响[J].现代医学,2021,49(9):995-1001.
- [6] 宋晓娜,董琳琳,王晓喜,等.PD-1靶向纳米投递系统对胃癌细胞活性及T细胞免疫应答因子的影响[J].中国医疗设备,2025,40(1):143-148.
- [7] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99.
- [8] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会.中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)[J].中华消化杂志,2014,34(7):433-448.
- [9] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [10] 储亚南,田少博,丁学良,等.四种淋巴结分期标准预测进展期胃癌患者预后的应用价值[J].中华实验外科杂志,2023,40(2):239-243.
- [11] YAMAMOTO Y, KASASHIMA H, FUKUI Y, et al. The heterogeneity of cancer-associated fibroblast subpopulations: their origins, biomarkers, and roles in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(1): 16-24.
- [12] CUI J W, LI Y, YANG Y, et al. Tumor immunotherapy resistance: Revealing the mechanism of PD-1/PD-L1-mediated tumor immune escape[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116203.
- [13] LUO S J, YANG Z, CHEN R X, et al. Cytokine receptor-like factor 1 (CRLF1) promotes cardiac fibrosis via ERK1/2 signaling pathway[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(8): 682-697.
- [14] CRISPONI L, BUERS I, RUTSCH F. CRLF1 and CLCF1 in development, health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 992.
- [15] YU B Y, CAO Y L, LI S Y, et al. Identification and validation of CRLF1 and NRG1 as immune-related signatures in hypertrophic scar[J]. *Genomics*, 2024, 116(2): 110797.
- [16] LAPLANTE V, ROUSSEAU M, TERKI S, et al. Cardiotrophin-like cytokine factor 1 forms a complex with IL12/IL23p40[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 33894.
- [17] 高超,谢博.血清miR-3065-3p、CRLF1与结肠癌病理特征的关系及对术后肝转移风险的评估价值分析[J].国际检验医学杂志,2023,44(7):841-847.
- [18] 刘梦荻,董锦,姜中华.血清CRLF1、PRDX6联合检测对早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的预测价值[J].陕西医学杂志,2025,54(9):1233-1236.
- [19] CHEN J H, ALI M W, YAN L, et al. Prioritization and functional analysis of GWAS risk loci for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(3): 410-422.
- [20] YANG G, JI B Z, LI H Z, et al. Inhibition of CRLF1 expression by miR-8485 alleviates IL-1 $\beta$ -induced chondrocyte inflammation, apoptosis, and extracellular matrix degradation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113643.
- [21] PU Y Z, JI Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 874589.
- [22] 阿里木江·阿布都科里木,范佩文,冯亚宁,等.PD-1和CD39的表达与胃癌临床病理特征及预后的关系[J].新疆医科大学学报,2024,47(12):1572-1578.
- [23] LI W, LI G C, LUO C S, et al. Angiogenesis and immunosuppressive niche in hepatocellular carcinoma: reshaping vascular-immune axis to potentiate antiPD-1/PD-L1 therapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2025, 17: 2245-2259.
- [24] 唐尧宇,张丽柯,骆春艳.胃癌患者术前血清GINS4、PD-1水平与临床病理特征及预后的相关性[J].中国医科大学学报,2025,54(2):156-160.
- [25] WEI H Z, WU F H, MAO Y D, et al. Measurement of soluble PD-1 and soluble PD-L1 as well as PD-L1 and PD-1 from perioperative patients with gastric carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(4): 331-345.
- [26] HOU P, HU L, ZHANG J R, et al. Characterization of alternative sPD-1 isoforms reveals that ECD sPD-1 signature predicts an efficient antitumor response[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 406.

(龚仪 编辑)

**本文引用格式:** 薛英玲,李慎,曹玉庆.术前血清CRLF1、PD-1水平与胃癌临床分期和术后复发的关系[J].中国现代医学杂志,2026,36(10):92-98.

**Cite this article as:** XUE Y L, LI S, CAO Y Q. Associations of preoperative serum CRLF1 and PD-1 levels with clinical stages and postoperative recurrence in gastric cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(10): 92-98.