

血浆甲基化 ZNF582 联合 ELMO1 诊断胃癌的可行性*

彭程¹ 陆程灿² 贺奇彬¹ 甘露¹ 苗莹莹¹ 朱珠¹ 郑永婷¹ 王慧¹

(南京医科大学附属江宁医院 1. 消化内科; 2. 药学部, 江苏 南京 211100)

【摘要】 目的 探讨血浆甲基化 ZNF582 联合 ELMO1 对胃癌(GC)诊断的可行性。方法 收集本院 47 例 GC 患者和 63 例无相关胃肠疾病患者的血浆作为 GC 组和对照组,用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测甲基化标志物 ZNF582 与 ELMO1。结果 GC 组 ZNF582 的甲基化水平极显著高于对照组($P < 0.001$),ELMO1 甲基化水平显著高于对照组($P < 0.05$)。ELMO1 的敏感性与 GC 浸润深度和分期显著相关, T3~T4 期高于 T1~T2 期(12.5% vs 51.6%), III~IV 期高于 I~II 期(22.7% vs 52.0%)。与 I~II 期的 GC 相比, III~IV 期 GC 中 ZNF582 的敏感性更高(27.3% vs 56.0%)。当甲基化 ZNF582 和 ELMO1 相结合,敏感性较单独检测均增加,且甲基化 ZNF582 和 ELMO1 在 T3~T4 期和 III~IV 期敏感性较 T1~T2 期和 I~II 期高(31.2% vs 71.0%, 36.4% vs 68.0%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示甲基化 ZNF582 和 ELMO1 用于区分 GC 组和对照组的 ROC 曲线下面积(AUC)值分别为 0.727 0 (95%CI: 0.627 7~0.826 3)和 0.778 9 (95%CI: 0.639 8~0.918 0)。当两者联合, AUC 提高至 0.899 0 (95%CI: 0.841 1~0.957 0)。结论 血浆 ZNF582 和 ELMO1 的甲基化水平高于对照组,在检测 GC 有较高的敏感性,且与浸润深度和临床分期有关,将两个甲基化组合可提高诊断 GC 的准确性。故血浆 ZNF582 和 ELMO1 用于 GC 的诊断和预测病理学分期中有潜在临床意义。

【关键词】 胃恶性肿瘤; DNA 甲基化; ZNF582 基因; ELMO1 基因

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.09.013

Diagnostic value of serum methylated ZNF582 combined with ELMO1 in gastric malignancies

PENG Cheng¹, LU Chengcan², HE Qibin¹, GAN Lu¹, MIAO Yingying¹, ZHU Zhu¹, ZHENG Yongping¹, Wang Hui¹

(1. Department of Gastroenterology, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China;

(2. Department of Pharmacy, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the feasibility of using plasma methylation of ZNF582 in conjunction with ELMO1 to diagnose gastric cancer (GC). **Methods** Plasma samples from 47 GC patients and 63 individuals without relevant gastrointestinal diseases were collected as the experimental and control groups, respectively, at The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University. Methylation markers ZNF582 and ELMO1 were quantified using Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction (qPCR). **Results** The methylation level of ZNF582 in the GC group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.0001$), and the ELMO1 methylation level was significantly elevated in the GC group compared to the control group ($P < 0.05$). The sensitivity of ELMO1 correlated significantly with the depth of invasion and staging of GC, with higher sensitivity in stages T3-T4 compared to T1-T2 (12.5% vs 51.6%), and in stages III-IV compared to I-II (22.7% vs 52%). Compared to stages I-II GC, stages III-IV GC showed higher sensitivity for ZNF582 (27.3% vs 56.0%). When methylation of ZNF582 and ELMO1 were combined, sensitivity increased, compared to individual detection. Additionally, the methylation of ZNF582 and ELMO1 demonstrates higher sensitivity for T3-T4 and III-IV stages than for T1-T2 and I-II stages (31.2% vs 71.0%, 36.4% vs 68.0%, respectively), with

基金项目:江苏省药学会“药”研新声药学科科研项目(202495074);江苏卫生健康职业学院面上项目(JKC2022059);南京医科大学附属江宁医院青年创新科研基金项目(JNYYZXKY202417)

通信作者:朱珠, E-mail: 894433615@qq.com

引用本文:彭程, 陆程灿, 贺奇彬, 等. 血浆甲基化 ZNF582 联合 ELMO1 诊断胃癌的可行性[J]. 西部医学, 2025, 37(9): 1316-1320. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.09.013

statistically significant differences $P < 0.05$). The ROC curve analysis revealed that area under curve (AUC) values for methylation of ZNF582 and ELMO1 in distinguishing the GC group from the control group were 0.7270 (95% CI: 0.6277-0.8263) and 0.7789 (95% CI: 0.6398-0.9180), respectively. When combined, the AUC increased to 0.8990 (95% CI: 0.8411-0.9570). **Conclusion** The plasma methylation levels of ZNF582 and ELMO1 are higher than those in the control group, exhibiting heightened sensitivity in detecting GC, and showing an association with clinical staging. Combining these two methylation markers enhances the precision of GC diagnosis. Therefore, the utilization of plasma ZNF582 and ELMO1 in diagnosing GC and predicting pathological staging holds potential clinical significance.

【Key words】 Gastric cancer; DNA methylation; ZNF582 gene; ELMO1 gene

胃癌(Gastric cancer, GC)是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一,每年估计新增病例超过一百万例,是全球第五大常见的恶性肿瘤^[1]。因其多在晚期确诊,死亡率较高,成为癌症相关死亡的第三大常见原因。在东亚和东南亚地区,GC的发病率和死亡率显著高于欧洲和南美洲^[2]。然而,GC内镜检查的假阴性率为4.6%~25.8%,中国早期GC的检出率不到10%,远低于日本(约70%)和韩国(约50%)^[3]。尽管几种血浆肿瘤标志物CEA、CA199、CA125和CA724已被用于检测GC,但其灵敏度低、易受其他疾病干扰,因此迫切需要开发敏感性、特异性高的分子标记物对GC进行便捷、精准地检测。DNA甲基化是指在DNA甲基化转移酶催化下,以S-腺苷甲硫氨酸为供体,将活性甲基转移至DNA链中特定碱基上的化学修饰过程,DNA甲基化是目前被广泛研究的表观遗传改变^[4]。由于启动子高甲基化导致的抑癌基因失活,肿瘤细胞的异常增殖不能抑制,导致肿瘤的发生^[5]。目前一些用于结直肠癌早期检测的甲基化试剂盒已获得FDA和NMPA的批准,预示甲基化可能成为检测GC的有效方法^[6]。有研究证明CpG岛高甲基化与GC发生、发展密切相关,通过检测血浆中高甲基化基因对提高GC检出率有一定优势^[7-8]。锌指蛋白582(ZNF582)和吞噬细胞运动蛋白1(ELMO1)被广泛认为是抑癌基因:ZNF582在结肠癌、食管癌、宫颈癌、肾癌等细胞中呈高表达,影响细胞分化、增殖、凋亡和转化^[9-11];ELMO1在肝癌、结肠癌、胰腺癌、恶性神经胶质瘤及乳腺癌中促进癌细胞侵袭转移的作用已得到了证实^[12-14]。但ZNF582和ELMO1甲基化组合用于诊断GC的可行性鲜有报道。本研究使用qPCR检测血浆ZNF582和ELMO1,分析其甲基化状态和相对定量结果,以探讨其在GC诊断和严重程度评估中的价值和临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年11月30日—2022年6月30日于本院就诊的47例GC患者和63例无相关胃肠疾病者的血浆,所有参与者均经内镜检查,并经病理确诊。排除标准:①妊娠者。②有消化道疾病

者。③未成年者。④其他肿瘤患者。所有参与者均签署知情同意,本研究按照赫尔辛基宣言的原则进行,并经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 样品采集 使用10 mL K2·EDTA抗凝采血管采集血液,使用去除刹车功能的离心机1350 g离心12 min,将血浆转移至新的15 mL离心管中,重新使用去除刹车功能的离心机1350 g离心血浆12 min,转移3.5 mL新鲜的血浆至新的做好标记的15 mL离心管中,放于-80 °C冰箱保存。

1.2.2 游离DNA提取、亚硫酸氢盐转化 使用血浆游离DNA提取试剂盒(苏州唯善生物科技有限公司)从3.5 mL血浆中提取游离DNA。随后,用亚硫酸氢盐转化试剂盒(苏州唯善生物科技有限公司)进行亚硫酸氢盐转化和转化产物的纯化,最后在100 μ L的洗脱液中进行洗脱。

1.2.3 qPCR检测 采用ELMO1、ZNF582基因和内部对照基因ACTB甲基化联合检测试剂盒(苏州唯善生物科技有限公司)对以上样本进行DNA检测,总反应体积为30 μ L,包括15 μ L DNA。qPCR用ABI 7500仪器在以下条件下进行:在95 °C 20 min;95 °C 10 s,58 °C 30 s,72 °C 15 s循环50次,最后冷却至40 °C 30 s。

1.2.4 结果判读 本试验定性检测血浆中ZNF582和ELMO1基因的甲基化,阴性对照、阳性对照和内参合格之后,ACTB Ct值大于35.0,则认为结果“无效”。ZNF582和ELMO1的临界值分别是Ct值小于35.0和42.0。对于那些在qPCR反应中没有扩增信号的受试者,他们的Ct值设置为50(PCR循环的最大数量)。

1.3 统计学分析 分别采用SPSS 22.0和GraphPad Prism 9.0软件进行统计分析和图形绘制,计数资料和计量资料分别以 $(\bar{x} \pm s)$ 及例数(n)和率(%)表示,组间比较分别采用独立样本 t 检验和 χ^2 检验。采用Ct值作为状态变量,绘制ROC曲线并计算AUC,用Logistic回归分析得到预测概率,然后将其作为检验变量,生成两个基因联合诊断ROC曲线。 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共纳入 110 例,GC 组 47 例,对照组 63 例。GC 组男性 24 例(51.1%),平均年龄 68.0 岁。对照组男性 31 例(49.2%),平均年龄 64.3 岁,性别和年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。依据《AJCC 癌症分期手册(第 7 版)》TNM 标准分期法, I~II 期 22 例, III~IV 期 25 例。

2.2 对照组与 GC 组的甲基化水平 作为可以反映生物标志物甲基化水平的指标,较低的 Ct 值代表较高的甲基化水平。比较 GC 组和对照组 ZNF582 和 ELMO1 的平均 Ct 值,GC 组 ZNF582 的甲基化水平极显著高于对照组($P < 0.001$),GC 组 ELMO1 也显著高于对照组($P < 0.05$),见图 1。

2.3 ZNF582 和 ELMO1 甲基化敏感性与 GC 临床特征的关系 ELMO1 的敏感性与 GC 浸润深度和分期显著相关,T3~T4 期高于 T1~T2 期(51.6% vs 12.5%), III~IV 期高于 I~II 期(52.0% vs 22.7%)。与 I~II 期的 GC 相比, III~IV 期 GC 中 ZNF582 的敏感性更高(56.0% vs 27.3%)。当甲基化 ZNF582 和

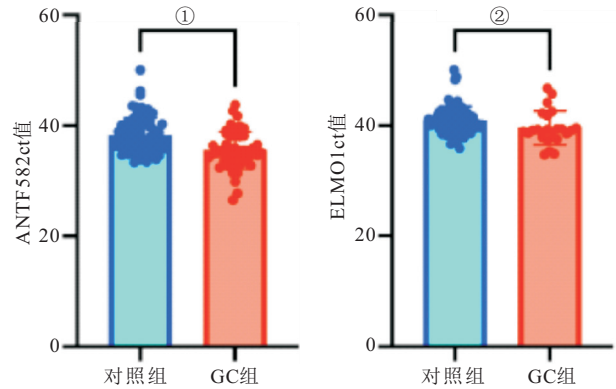


图 1 对照组与 GC 组 ZNF582、ELMO1 的甲基化水平

Figure 1 Methylation levels of ZNF582 and ELMO1 in the control group and the GC group

注:与两组比较,① $P < 0.001$;② $P < 0.05$ 。

ELMO1 相结合,敏感性较单独检测均增加,且甲基化 ZNF582 和 ELMO1 在 T3~T4 期和 III~IV 期敏感性较 T1~T2 期和 I~II 期高(71.0% vs 31.2%, 68.0% vs 36.4%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。此外甲基化 ZNF582 和 ELMO1 的敏感性与患者的性别、年龄、肿瘤淋巴转移、远处转移和分化程度无相关性($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 甲基化 ZNF582 和 ELMO1 对检测不同临床病理特征的 GC 的敏感性

Table 1 Sensitivity of methylation of ZNF582 and ELMO1 in detecting GC with different clinicopathological features

一般情况	n	ZNF582		ELMO1		ZNF582+ ELMO1	
		敏感性(%)	P	敏感性(%)	P	敏感性(%)	P
性别			0.551		0.077		0.498
男	32	37.5(12/32)		45.5(15/32)		56.3(18/32)	
女	15	46.7(7/15)		20.0(3/15)		66.7(10/15)	
年龄(岁)			0.243		0.766		0.116
<60	10	40.0(4/10)		40.0(4/10)		60.0(6/10)	
60~70	16	25.0(4/16)		31.3(5/16)		37.5(6/16)	
>70	21	52.4(11/21)		42.9(9/21)		71.4(15/21)	
浸润深度			0.122		0.009 ^①		0.009 ^①
T1~T2	16	25.0(4/16)		12.5(2/16)		31.2(5/16)	
T3~T4	31	48.4(15/31)		51.6(16/31)		71.0(22/31)	
远处转移			0.074		0.221		0.316
无	37	32.4(12/37)		32.4(12/37)		48.6(18/37)	
有	10	70.0(7/10)		60.0(6/10)		90.0(9/10)	
淋巴转移			0.589		0.117		0.278
无	17	35.3(6/17)		23.5(4/17)		47.1(8/17)	
有	30	43.3(13/30)		46.7(14/30)		63.3(19/30)	
TNM 分期			0.047 ^②		0.039 ^②		0.030 ^②
I~II	22	27.3(6/22)		22.7(5/22)		36.4(8/22)	
III~IV	25	56.0(14/25)		52.0(13/25)		68.0(17/25)	
分化程度			0.772		0.160		0.195
高	4	25.0(1/4)		0.0(0/4)		25.0(1/4)	
中	18	44.4(8/18)		33.3(6/18)		50.0(9/18)	
低	25	40.0(10/25)		48.0(12/25)		68.0(17/25)	

注:敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%。与浸润深度 T1~T2 期相比,① $P < 0.05$;与 TNM 分期 I~II 期的 GC 相比,② $P < 0.05$ 。

2.4 血浆 ELMO1 和 ZNF582 诊断 GC 的 ROC 曲线分析 进一步评估血浆甲基化 ZNF582 和 ELMO1 诊断 GC 的价值, 绘制 ROC 曲线并计算 AUC, 甲基化 ZNF582 和 ELMO1 用于区分 GC 组和对对照组的 AUC

值分别为 0.727 0(95%CI:0.627 7~0.826 3)和 0.778 9(95%CI:0.639 8~0.918 0), 当两者相结合, 在 GC 诊断中有更高的准确性, AUC 值提升至 0.899 0(95%CI:0.841 1~0.957 0), 见表 2、图 2。

表 2 ZNF582 和 ELMO1 诊断 GC 的 ROC 曲线分析

Table 2 ROC curve analysis of ZNF582 and ELMO1 in diagnosing GC

指标	最佳截断值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	P
ZNF582	39.45	0.63	72	91.07	0.727 0	0.627 7~0.826 3	<0.001
ELMO1	35.95	0.42	65.22	77.42	0.778 9	0.639 8~0.918 0	<0.001
ZNF582+ELMO1	53.49	0.66	74.47	92.06	0.899 0	0.841 1~0.957 0	<0.001

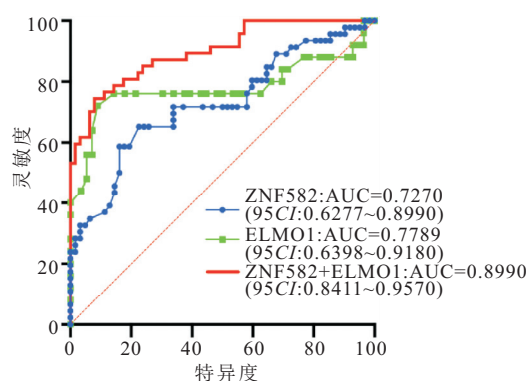


图 2 两种甲基化标志物联合检测对 GC 诊断的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of combined detection of two methylation biomarkers for the diagnosis of GC

3 讨论

近年来 GC 的发病率呈逐年上升的趋势, 并出现年轻化倾向^[15]。其发生与发展是一个复杂的多因素、多阶段相互交织的过程, 涉及多种基因表达异常及其相互作用的调控机制^[16-17]。尤其在抑癌基因表观遗传层面上的甲基化沉默, 对癌症的发生和进展具有显著影响^[4,18]。ZNFs 已被证实可通过调控下游多种靶基因的表达从而阻断或活化信号通路, 参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移^[11]。作为重要的转录调控机制, DNA 甲基化在锌指蛋白家族基因中得到广泛研究。启动子中的甲基化 ZNF582 位于染色体 19q13.43 区域, 其编码的锌指蛋白具有 9 个锌指模型和 1 个 KRAB-AB 结构域, 其表达异常是癌症表观遗传沉默的重要机制^[19]。先前的研究表明, 同样属于锌指蛋白家族的 ZNF281 通过下调 microRNA-124 促进 GC 癌细胞迁移、侵袭和转移^[20]。本研究发现 GC 患者 ZNF582 的甲基化水平显著高于对照组 ($P < 0.001$), 提示 ZNF582 基因启动子甲基化水平的升高可能影响了 ZNF582 基因的表达, 促进 GC 的发生。转移是 GC 进展过程中关键的生物学特征, 也是导致患者死亡的主要因素, 本研究分析了 GC 患者血浆 ZNF582 与临床病理学特征的相关性, 结果显示与 I~II 期的 GC 相比, 中晚期(III~IV 期)的 GC 患者血

浆中 ZNF582 的敏感性更高 ($P < 0.05$), 表明 ZNF582 异常高甲基化在 GC 的进展和转移中发挥一定作用。大量临床研究已经验证了 ZNF582 在癌症诊断和预测预后中的性能^[21], 赵银等^[22]研究表明高甲基化 ZNF582 通过调控粘附分子 NRXN3 和 Nectin-3 的转录, 在体内外促进鼻咽恶性肿瘤的转移; Tang 等^[5]研究发现 ZNF582 甲基化水平在检测食管鳞状细胞癌中有极好的敏感性和特异性, 并且中低分化的肿瘤组织中的 ZNF582 甲基化水平高于分化良好的肿瘤。而本研究并未发现 ZNF582 甲基化水平与肿瘤分化程度相关, 需进一步研究证实。ELMO1 蛋白家族与胞质分裂蛋白的专用分子相互作用, 不仅在细胞吞噬和趋化运动发挥关键作用, 还参与癌细胞增值、迁徙和侵袭^[23]。本研究采用 qPCR 检测了 ELMO1 在 GC 中的甲基化水平和敏感性, 结果显示 ELMO1 甲基化水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 提示 GC 血浆中 ELMO1 修饰水平显著上调, ELMO1 基因可能参与 GC 的发生。Pirini 等^[14]研究评估了从 3 个 GC 高风险区收集的内窥镜活检中的全基因组特异性甲基化谱, 并在包括 ELMO1 在内的一组基因中确定了高启动子甲基化水平, 并且 ELMO1 甲基化水平可区分无化生的胃炎、化生的胃炎和 GC, 这一结论在 TCGA 数据库的样本中得到验证。本研究进一步分析了 GC 患者外周血浆 ELMO1 表达与临床病理的相关性, 结果显示浸润深度、临床分期中晚期(III、IV 期)血浆 ELMO1 阳性率更高, 表明 ELMO1 表达与 GC 的进展和转移有关。在来自美国和韩国标本的另一项研究中, 全甲基化组测序 3 个甲基化标记物 ELMO1、ZNF569 和 C13orf18 联合检测出 86% (95%CI: 0.71~0.95) 的 GC, 特异性为 95%, 表明包括 ELMO1 的甲基化标记物在组织和血浆中均能准确区分 GC 与正常对照^[24], 与本研究结果一致。本研究表明, 血浆 ZNF582 和 ELMO1 在 GC 患者中甲基化水平显著增高, 此外 ZNF582 和 ELMO1 的甲基化组合 AUC 值提升至 0.899 0(95%CI: 0.841 1~0.957 0), 且 95%CI 较

窄,表明该组合在 GC 诊断中比单独测试的准确性、灵敏度和特异性更高,结果更可靠。因此,这一 DNA 甲基化组合在 GC 的筛查和诊断中具有重要的应用潜力。

外周血中甲基化标志物的检测既是一种非侵入性的、可接受度高的血液检测手段,有望成为一个非侵入性检测 GC 的工具。本研究开发并验证了一种基于血浆 DNA 甲基化测定,分别检测两种生物标志物 ZNF582 和 ELMO1,结果显示 GC 组的 ZNF582 和 ELMO1 均显著高于对照组的甲基化水平,并且随着浸润深度增加,分期较晚的 GC 显示出更高的敏感性,ROC 分析表明,ZNF582 联合 ELMO1 在 GC 诊断中准确率更高,提示 ZNF582 和 ELMO1 组合对 GC 有较高的诊断价值。然而,本研究仍存在一些局限性,例如单中心、样本量较小、未进一步探究具体的分子机制等,基于当前的观察,需在独立人群或多中心去验证 ZNF582 和 ELMO1 的诊断模型,进行进一步的研究和临床试验以探索其在临床实践中的应用潜力。

4 结论

血浆 ZNF582 和 ELMO1 的甲基化水平高于对照组,在检测 GC 有较高的敏感性,且与浸润深度和临床分期有关,将两个甲基化组合可提高诊断 GC 的准确性。故血浆 ZNF582 和 ELMO1 用于 GC 的诊断和预测病理学分期中有潜在临床意义。

【参考文献】

- [1] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, *et al.* Characteristics of gastric cancer around the world[J]. *Crit Rev Oncol*, 2023, 181: 103841.
- [2] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE H I, *et al.* Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [3] SUZUKI H, YOSHITAKA T, YOSHIO T, *et al.* Artificial intelligence for cancer detection of the upper gastrointestinal tract[J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(2): 254-262.
- [4] 王毓龙,王潇,赵贵君. 人工智能辅助消化内镜在胃癌早期诊断中的应用和挑战[J/OL]. *西部医学*, 1-9[2025-02-17].
- [5] TANG L, LIU Y L, WAN Z R, *et al.* Aberrant DNA methylation of PAX1 SOX1 and ZNF₅₈₂ genes as potential biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109488.
- [6] JIN P, YOU P, FANG J Y, *et al.* Comparison of performance of two stool DNA tests and a fecal immunochemical test in detecting colorectal neoplasm: a multicenter diagnostic study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(3): 654-661.
- [7] USUI G, MATSUSAKA K, MANO Y, *et al.* DNA methylation and genetic aberrations in gastric cancer[J]. *Digestion*, 2021, 102(1): 25-32.
- [8] NIE Y Z, GAO X C, CAI X Q, *et al.* Combining methylated SEPTIN9 and RNF180 plasma markers for diagnosis and early detection of gastric cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(11): 1275-1279.
- [9] DING M Y, WANG Q, ZHU W W, *et al.* DNA methylation-mediated low expression of ZNF₅₈₂ promotes the proliferation, migration, and invasion of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2023, 27(1): 24-31.
- [10] JUAN Y C, SU Y F, BAI C H, *et al.* ZNF₅₈₂ hypermethylation as a prognostic biomarker for malignant transformation of oral lesions[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(2): 505-514.
- [11] YANG W P, ZHANG Z D, LI L, *et al.* ZNF₅₈₂ overexpression restrains the progression of clear cell renal cell carcinoma by enhancing the binding of TJP2 and ERK2 and inhibiting ERK2 phosphorylation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 212.
- [12] LI C K, YI J M, JIE H Q, *et al.* Acetylation of ELMO1 correlates with Rac1 activity and colorectal cancer progress[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 439(1): 114068.
- [13] CHEN J G, LI G M, HE X W, *et al.* ELMO1 ameliorates intestinal epithelial cellular senescence via SIRT1/p65 signaling in inflammatory bowel disease-related fibrosis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2024, 12: goae045.
- [14] PIRINI F, NOAZIN S, JAHUIRA-ARIAS M H, *et al.* Early detection of gastric cancer using global, genome-wide and IRF4, ELMO1, CLIP4 and MSC DNA methylation in endoscopic biopsies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38501-38516.
- [15] LI Y H, HAHN A I, LASZKOWSKA M, *et al.* Global burden of young-onset gastric cancer: a systematic trend analysis of the global burden of disease study 2019[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(4): 684-700.
- [16] 寇耀,贾映东,杨宁波,等. lncRNA H19 和 SIRT6 在人胃癌组织中的表达及其与临床病理的相关性[J]. *西部医学*, 2023, 35(7): 1006-1010.
- [17] SOGUTLU F, PEKERBAS M, BIRAY AVCI C. Epigenetic signatures in gastric cancer: current knowledge and future perspectives[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2022, 22(12): 1063-1075.
- [18] WU Z H, WANG W J, ZHANG K, *et al.* Epigenetic and tumor microenvironment for prognosis of patients with gastric cancer[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 736.
- [19] 祁小丽,开丽曼·阿布都巴热,热伊拉·麦买提伊敏,等. 锌指蛋白 582 与老年宫颈患者放疗敏感性的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(12): 1229-1232.
- [20] GAO H L, LI P Z, HEI Y R, *et al.* Long non-coding RNA-ZNF281 promotes cancer cell migration and invasion in gastric cancer via downregulation of microRNA-124[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 1849-1855.
- [21] 宋超,郭晓红,孙青. 结直肠癌组织 ZNF655 基因启动子甲基化状态及其临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(17): 1257-1262.
- [22] 赵银,洪晓鸿,李康,等. ZNF₅₈₂ 高甲基化通过调控黏附分子 Nectin-3 和 NRXN3 转录促进鼻咽癌转移[J]. *癌症*, 2021, 40(2): 52-68.
- [23] TOCCI S, IBEAWUCHI S R, DAS S, *et al.* Role of ELMO1 in inflammation and cancer-clinical implications [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(4): 505-525.
- [24] ANDERSON B W, SUH Y S, CHOI B, *et al.* Detection of gastric cancer with novel methylated DNA markers: discovery, tissue validation, and pilot testing in plasma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5724-5734.

(收稿日期:2024-12-15; 修回日期:2025-02-22; 编辑:张翰林)