中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年9月 第28卷 第9期 Sep. 2025 Vol. 28 No. 9

无创生物标志物在结直肠癌筛查中的研究进展

郑福昆[1] 翟真真[2] 任洪波[3]

[1]山东第二医科大学 临床医学院 （山东 潍坊 261053）
[2]山东大学齐鲁医院德州医院 消化内科 德州市消化系统疾病免疫重点实验室 德州市消化系统疾病临床医学研究中心 （山东 德州 253000）
[3]山东大学齐鲁医院 消化内科 （山东 济南 250012）

【摘要】结直肠癌（CRC）是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，早期筛查已被证实能够有效降低其发病率和死亡率，并被国内外指南广泛推荐。尽管CRC筛查的临床价值已得到广泛认可，并在各地积极开展筛查普及工作，但实际参与筛查的人群比例仍然偏低。近年来，随着CRC相关研究在遗传学、表观遗传学和肠道微生物组学等领域取得显著进展，许多可用于筛查的生物标志物被相继发现，进而推动了一系列新型无创检测技术的发展。着重探讨当前用于CRC筛查的生物标志物在临床应用中的价值，为进一步开发新型无创筛查技术提供理论依据。

【关键词】结直肠肿瘤•筛查•生物标志物
【中图分类号】R735.3
【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.09.009
【文章编号】1009-9905（2025）09-0720-07

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是全球范围内第三大常见的恶性肿瘤，也是第二大癌症死亡原因[1]。最新GLPBOCAN数据显示，2022年全球CRC新发192.6万例，死亡90.4万例，占全部恶性肿瘤发病率和病死率的9.6%和9.3%[2]。在我国，其发病率与病死率位居所有癌症的第二位和第四位，并呈现明显的年轻化趋势[3]。大多数CRC病例起源于腺瘤或无蒂锯齿状息肉[4]，这些病变恶化的过程通常需要10～15年的时间[5]，为CRC早期诊断和治疗提供了关键时间窗[6-7]。CRC早期阶段通常缺乏典型临床症状，易被漏诊进而错过治疗的最佳时机。多项研究结果表明，对一般人群开展CRC早期筛查，能够显著降低该疾病的发病率[8-9]。现行国内外CRC筛查策略中，尽管结肠镜检查被认为是早期发现和预防CRC最准确的检查方法，但因其高成本、有创性和需要进行肠道准备等因素，患者依从性差，不适用于大规模人群筛查[10-11]。鉴于结肠镜检查的局限性，近些年，无创生物标志物逐渐成为研究的热点，采集粪便或血液等生物样本具有简便、低成本、风险小等优势，人群的依从性显著提升[12]。本综述将着重探讨当前用于CRC筛查的生物标志物在临床应用中的价值。

1 粪便免疫化学检测

粪便免疫化学检测（fecal immunochemical test, FIT）是一种用于检测粪便样本中血红蛋白特异性抗体的免疫化学方法[13]，多项国际权威指南和国内专家共识均将其列为CRC筛查的推荐方案[14-15]。根据CRC病灶早期易出血的临床特点，早在20世纪60年代，已有研究报道通过愈创木脂法的粪便隐血试验（guaiac-based fecal occult blood test, gFOBT）检测粪便中的血液来识别CRC病变，证实其可降低CRC的病死率[16-19]。FIT是对gFOBT的改进，相较于需要3次采样的gFOBT，FIT只需采样一次即可完成检测，患者依从性显著提高[20-21]。此外，FIT无需限制

[通信作者] 任洪波，E-mail: rhb2229@163.com

饮食或药物摄入，且具有较高的敏感度，能够检测出粪便中更低浓度的血红蛋白[22-23]。FIT根据检测方法的不同可分为定性FIT和定量FIT，定性FIT检测通过目视检查试纸中出现的色带来判断粪便血红蛋白水平，具有一定的主观性；而定量FIT以连续变量的形式检测粪便血红蛋白水平，更加客观，研究者可动态调整阳性阈值来决定进行肠镜检查的人数，更适用于在人群中进行筛查[24]。然而，最佳阈值的确定是具有挑战性的，例如年龄和性别等个体差异可影响粪便血红蛋白浓度，进而干扰检测准确性。

尽管FIT对CRC的总体检出率较高，但其对部分癌前病变（如进展期腺瘤、无蒂锯齿状病变等）的检测效能是有限的[25-26]，主要归因于此类病变出血量极低[27]，当粪便血红蛋白含量低于预定的FIT阳性阈值时，就会导致漏诊。研究表明，常规定量FIT对直径>1 cm的腺瘤的检出率也只有20%～30%[28-29]。定量FIT对左半结肠进展期腺瘤的检测效能显著优于右半结肠[28]，而后者发病率在最近20年持续上升[30]。除此之外，一些非肿瘤因素（消化道炎症）可能导致FIT假阳性的发生，从而影响检测的性能。即便如此，在CRC的早期筛查中常规定量FIT仍然具有重要的应用价值。一项大型诊断学研究发现，对中等CRC风险患者应用年度定量FIT代替3年一次的结肠镜检查可以减少71%的肠镜检测，显著降低成本，但可能会错过30%～40%的CRC和40%～70%的进展期腺瘤[31]。

近年来，为突破传统定量FIT对早期CRC检出敏感度的限制性，高敏定量粪便免疫化学检测（hypersensitivity quantitative fecal immunochemical test，hs-FIT）通过降低检测阈值至10 ng/mL有效提高进展期腺瘤检出率，将敏感度提高至66%，可有效降低CRC发病率[32]。如今，仍需更多研究突破FIT在早期癌症筛查中的局限，恰当调整FIT的阳性阈值，提高疾病检出率和人群依从性，使其更加适用于一般人群的普查[33]。

2 粪便肠道菌群检测

肠道菌群失衡与CRC发病关系的研究是近年来国际上的热点问题[34]。多项研究发现，肠道菌群失衡在CRC发病之前就已存在，由此推测粪菌可作为CRC的早期诊断标志物[35-40]。随着研究深入，科学家在CRC患者粪便样本中检测到某些罕见病原菌的显著增殖，而健康个体的粪便样本中几乎检测不到此类菌群[41]。揭示了CRC发生具有少数病原菌富集的特点[34,36-37]。在此基础上，以粪菌为基础的CRC诊断研究已有一定的进展。其中，具核梭杆菌（fusobacterium nucleatum，Fn）是最常被报道用于诊断CRC的肠道菌群标志物[42-44]。一项荟萃分析结果显示，Fn诊断CRC的曲线下面积为0.86，敏感度和特异度为81%和77%，揭示了Fn的诊断价值，为今后以此标志物进行CRC筛查奠定了理论基础[45]。

除此之外，Fn可以与其他几种细菌联合使用以达到更好的诊断效能，当Fn与拟杆菌、哈氏梭菌及标记为m7的未定义菌种和FIT联合检测时，敏感度和特异度分别提高到92.8%和81.5%[43]。然而，尽管进展期腺瘤的患者肠道中也富含大量Fn，但通过粪便肠道菌群检测进展期腺瘤的诊断效能不高[46]。值得注意的是，最新研究发现毛梭菌属基因标志物“m3”对进展期腺瘤的诊断效能优于Fn、哈氏梭菌等传统菌种[38]，研究者通过联合检测一般人群粪便样本中Fn、m3、哈氏梭菌和克拉拟杆菌的丰度，结合结肠镜检查金标准验证，发现这4种粪便细菌标志物联合应用对CRC及进展期腺瘤的诊断效能优于FIT[47]。粪便菌群标志物还被发现可以用于监测CRC术后肿瘤的复发[48]。现如今，粪便菌群的相关研究尚处于起步阶段，其在CRC及其癌前病变早期诊断中的实用性还有待进一步研究证实。

3 粪便蛋白标志物检测

近年来，粪便蛋白组学技术在CRC早期筛查中的应用价值备受关注。钙卫蛋白和肿瘤型M2丙酮酸激酶等新型蛋白标志物的研究取得显著进展[49]。钙卫蛋白是一种特异的钙结合蛋白，主要存在于中性粒细胞中，其在CRC患者粪便中的含量显著高于正常人群，2004年，Hoff等[50]通过对2321例筛查的粪便样本进行病例对照研究发现，其诊断敏感度（68.2%）与特异度（79.4%）均低于FIT（敏感度82.1%，特异度91.3%），提示其单独应用尚不足以作为筛查工具。除钙卫蛋白外，M2-PK作为CRC筛查的潜在肿瘤标志物亦受到广泛关注，一项荟萃分析总结了10项针对M2-PK的临床研究（6项病例对照研究和4项队列研究），显示其检测CRC的敏感度（71.5%）与特异度（73.8%）显著低于FIT（敏感度84.6%，特异度92.1%）[51]。截至目前，虽然没有一种粪便蛋白生物标志物检测效能优于FIT。但随着研究深入，研究者逐渐发现粪便中分离出的约1/3的蛋白质来源于人类宿主代谢，该理论为多联粪便蛋白生物标志物筛查提供了参考[49]。然而，现有研究多局限于单中心、小样本临床试验，有待进一步研究来评估其临床应用的价值。

4 粪便肿瘤基因检测

4.1 粪便DNA检测 粪便DNA检测技术是一种新

兴的非侵入性筛查方法，主要通过分析受检者粪便样本中肠道脱落细胞的基因突变和甲基化等异常情况，能够在癌症早期甚至癌前病变阶段就发现病变，从而实现癌症的早期诊断。目前研究表明，该方法对CRC等消化道肿瘤的筛查具有重要价值[52]。1992年，Sidransky等[53]首次在CRC患者粪便样本中检测到突变K-RAS，揭开了粪便DNA检测的序幕。随后，相继出现了针对P53、APC、DCC、BAT26等基因突变的检测方法，由于CRC基因突变的异质性，CRC个体之间基因突变差异较大，检测的敏感性不高[54-56]。相比之下，几乎所有CRC都存在特定基因甲基化位点[57]，这些甲基化的癌基因可以通过改变基因表达水平影响肿瘤的发生和发展[58]，并且在肿瘤发生的早期阶段即可出现，因此粪便DNA甲基化检测是一类极具前景的筛查方法[49,59]。目前VIM、NDRG4、APC、ATM、BMP3、SFRP2、MLH1等甲基化标志物已陆续报道可应用于临床筛查[60-61]。

粪便DNA检测有单基因检测和多基因联合检测。随着技术不断进步，单基因检测表现出一定的诊断价值，其中国内研发团队研发的粪便SDC2粪便基因检测试剂盒已获得国家药品监督管理局批准用于CRC检测。但由于CRC的发生是多环节、多基因协调作用的结果，多靶点粪便DNA检测（multi-target stool DNA test, mt-sDNA）可能对CRC及其癌前病变的敏感性更高[62-63]。美国分子诊断公司Exact Sciences开发的“Cologuard”试剂盒作为其中的代表，同时检测粪便样本中K-RAS突变、异常NDRG4和BMP3甲基化、内参基因β-肌动蛋白及血红蛋白，通过综合评分的方式检测CRC及其癌前病变情况。2014年，Imperiale等[64]开展了一项前瞻性横断面研究，纳入10 023名受试者，评价其对CRC及其癌前病变的诊断效能，并与FIT的检测结果对比，发现其对CRC和进展期腺瘤的敏感度可达92%和42%，相比之下，FIT在阈值20 μg/g时对CRC和进展期腺瘤的敏感度仅为74%和24%，由此可见，mt-sDNA对早期肿瘤具有更高的敏感度，然而，其检测的特异度略低于FIT，可能导致不必要的结肠镜检查。

新的证据表明，在中国建立的新型粪便DNA（SDC2和SFRP2）检测CRC的敏感度和特异度均高达93%[65]。但是由于其高昂的成本和繁琐的流程，现阶段尚不适合在国内人群中大规模推行[66]。mt-sDNA为肠癌早期筛查提供了新的思路和方法，但成本高昂使其推广应用极为受限，未来应该更加重视优化筛查成本效益的重要性。

4.2　粪便miRNA检测　早期粪便RNA检测的研究聚焦于信使RNA（mRNA），然而其低丰度且易降解的缺点，严重限制了粪便mRNA的发展，研究焦点转向了粪便微小RNA（microRNA，miRNA），miRNA是由18～25个核苷酸构成的微小非编码RNA，通过调控mRNA降解或抑制其翻译来调节基因表达[67]，进而影响细胞分化及凋亡的周期进程。因此，miRNA表达失调与癌症发生密切相关[68]。值得注意的是，miRNA独特的茎环结构使其具有卓越的RNA酶抗性，在粪便标本中保持较高的稳定性，这一特性为无创筛查提供基础。由于miRNA表达失调与CRC的发生存在显著关联，其通过调控WNT途径激活、EGFR信号激活、TGFβ失活等关键致癌通路，影响抑癌基因（APC、TP53等）和原癌基因（KRAS、BRAF等）的功能状态，这些基因表达失调是CRC的早期特征，为粪便miRNA检测应用于CRC早期筛查提供了理论依据。

近年来，大量研究验证粪便miRNA的诊断价值[68-69]。研究表明，miR-92a和miR-21在CRC患者的粪便样本中呈现高表达特征[69]。一项病例对照研究发现，粪便miR-92a检测CRC的敏感度和特异度分别为87.3%和86.9%，即使在癌症早期（0、Ⅰ和Ⅱ期）也具有84.1%的高敏感度，此外，CRC切除后患者粪便样本中miR-92a水平显著降低[70]。粪便miR-92a已通过国家药品监督管理局审批用于CRC的诊断。尽管单分子标志物研究已取得突破，但有效的筛查测试需结合多种标志物以提高其可靠性。粪便miRNA标志物的研究仍处于起步阶段，需大规模和前瞻性的数据支持其从实验走向临床应用。

5　循环蛋白质和肿瘤细胞标志物检测

5.1　循环肿瘤细胞检测　循环肿瘤细胞（circulating tumor cell, CTC）是近年来CRC诊断领域的一项重要技术。CTC是从CRC原发肿瘤脱落进入外周血的肿瘤细胞，是导致肿瘤转移的关键因素。CTC在外周血中含量较少，需要通过在外周血中捕捉的少量肿瘤细胞借助物理特性或免疫学特性分离富集才能检测出来。研究表明，CRC患者外周血内CTC的含量明显高于正常人，在癌症极早期，外周血中就可出现CTC，这为应用CTC进行CRC的早期筛查提供了可能，并且发现CTC亦可用于CRC术后疗效监测[71]。一项研究通过联合检测CTC、CEA、CA125探究其在CRC中的诊断价值，证实了CTC在肿瘤诊断中的价值，并验证了联合检测可提高CRC的诊断效能[72]。现如今CTC检测在临床尚未普及，相关研究较少，需要更大规模临床试验进一步来验证。

5.2 循环蛋白质标志物 循环蛋白质标志物是肿瘤细胞自身产生或者宿主受到肿瘤刺激而产生的一类物质，临床常用的血清蛋白质标志物主要有癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、CA19-9等，其操作简便且经济负担较小，便于在临床环境中推广，近年来逐渐成为研究的热点。然而，这些蛋白质标志物具有广谱特性，其在其他疾病或肿瘤中也可能增高，对CRC筛查缺乏特异性且敏感度偏低[73]，暂不适合用于CRC的早期筛查[74]。即使如此，有研究证实CEA和CA19-9仍可以用于检测CRC治疗后的监测和预后评估。为了弥补单一标志物检测的局限性，研究者提出联合使用多种标志物提高CRC检测的准确性。在一份研究报告中，联合应用CEA、CA199、CA242 3种蛋白质标志物，检测CRC的敏感度可达到75%（特异度90%），有望用于CRC的早期筛查[75]。现如今，尚需更多的研究和新技术的开发来提高血清蛋白质标志物检测的准确性。

6 循环肿瘤DNA检测

循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）是指肠道内肿瘤细胞凋亡或坏死后释放到外周血中的肿瘤DNA片段，其遗传学特征与原发肿瘤高度一致[76]。研究发现，血液中这些DNA片段可以在CRC中早期存在，证实了ctDNA检测可以用于CRC及其癌前病变的早期筛查[77]。其动态变化还能评估CRC预后，从而为个体化治疗方案的制定提供依据[78-79]。该检测除了具有无创、无痛、非侵入性等无创检测固有的特性外，其可能比粪便相关检查具有更高的参与度和接受度。一项前瞻性研究，纳入2026名受试者随机分配为两组，分别提供FIT和市售血液检测进行CRC筛查，血液检查组的CRC筛查比例比常规FIT组高17.5%[80]。外周血中的甲基化Septin9是最常被报道用于检测CRC的循环生物诊断标志物[81]，多项研究证实CRC患者外周血中可检测到异常的甲基化Septin9基因，并且该标志物对CRC具有一定的诊断效能[82-83]。2016年用于检测血液中的Septin9 DNA甲基化相关的试剂盒（Epi proColon）已获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于CRC的筛查。一项研究统计，mSEPT9对于Ⅰ期CRC和腺瘤的检出率仅为45%和15%[82]。由于其对癌前病变的敏感性仍存在明显局限，该检测未被纳入CRC筛查指南的相关推荐方式。

与粪便DNA检测相似，当前针对外周血多靶点DNA检测的研究显示，通过联合检测多个生物诊断标志物可显著提高ctDNA检测在结直肠癌筛查中的诊断效能[84]。最近，有研究尝试通过整合体细胞基因组改变、表观基因组修饰（片段组学和甲基化）及多种蛋白质标志物的水平，评估是否存在与CRC相关的ctDNA信号，从而检测是否存在CRC。该项研究发现，利用基于血液的多模式分析检测CRC的敏感度和特异度可达93%和90%，检测晚期癌前病变的敏感度可达37%[85]。这种多基因联合检测体系可能成为未来无创筛查技术突破的关键方向，需要在大规模研究中进一步验证其临床应用价值。

7 挥发性有机化合物检测

挥发性有机化合物（volatile organic compounds, VOCs）是体内新陈代谢过程中产生的气态碳基化学物质，存在于呼出的空气、血液和粪便中。研究者发现，恶性肿瘤患者体内生成的VOCs与健康人相比会发生改变[86]。随着VOCs检测技术的进步，VOCs已被证明是检测CRC有前途的生物标志物[87]。常用的VOCs检测技术有气相色谱质谱、选择离子流动管质谱和电子鼻技术等。CRC相关的VOCs可从患者的血液、尿液、粪便和呼气中提取，与传统的血液、粪便等样品复杂的处理过程相比，呼气无需预处理，且具有易于采集、成本低等特点，因此大量研究集中在呼气VOCs中[86]，Amal等[88]通过气相色谱质谱在呼吸样本中鉴定了4种特定的VOCs（丙酮、乙酸乙酯、乙醇和4-甲基辛烷），利用传感器分析，显示其鉴别CRC的敏感度和特异度为85%和94%。目前，呼气VOCs检测相关研究仍处于初步阶段，许多相似的初步研究证实了VOCs在诊断CRC中具有一定的准确性，发现某些烷烃、醛类和酮类具有一定的检测能力，由于样本量较小，未发现CRC中共同变化的VOCs，仍需进行大量研究和新技术开发，推动VOCs代谢组学诊断技术的发展。

8 结语

总的来说，无创生物标志物在CRC早期筛查中的应用能极大提高社会筛查的效率和依从性，带来巨大的社会经济效益。现阶段，无创生物标志物呈现多元化发展趋势，新型无创诊断标志物检测虽然在特定疾病中展现出良好性能，但其对早期癌前病变的敏感度仍存在明显不足，临床转化应用面临瓶颈。因此，未来相关研究应致力于不断优化新型生物标志物诊断CRC及癌前病变的检测效能，同时进行大规模的随机对照研究以确认这些生物标志物的临床效益和实用性，从而开发一种安全稳定的非侵入性检测方法。另外，联合检测对于CRC早期诊断也显现出探索前景，但实际研究中的组合项目选择、临床实践中的诊断效能验证等关键问题仍需进一步发掘。

参 考 文 献

[1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.

[2] 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. DOI: 10.3322/caac.21834.

[3] Shao B, Zhu M, Shen K, et al. Disease burden of total and early-onset colorectal cancer in China from 1990 to 2019 and predictions of cancer incidence and mortality[J]. Clin Epidemiol, 2023, 15: 151-163. DOI: 10.2147/CLEP.S391058.

[4] Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia[J]. Gastroenterology, 2019, 157(4): 949-966.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.041.

[5] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.

[6] Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services taskforce recommendation statement[J]. JAMA, 2021, 325(19): 1965-1977. DOI: 10.1001/jama.2021.6238.

[7] Helsingen LM, Vandvik PO, Jodal HC, et al. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline[J]. BMJ, 2019, 367: l5515. DOI: 10.1136/bmj.l5515.

[8] Krul MF, Elferink M, Kok N, et al. Initial impact of national CRC screening on incidence and advanced colorectal cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(3): 797-807. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.08.046.

[9] Levin TR, Corley DA, Jensen CD, et al. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community-based population[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1383-1391.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.017.

[10] Chen H, Li N, Ren J, et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China[J]. Gut, 2019, 68(8):1450-1457. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317124.

[11] Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2012, 366(8):697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa1108895.

[12] Song LL, Li YM. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests[J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(11):793-800. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i11.793.

[13] Shapiro JA, Bobo JK, Church TR, et al. A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(11):1728-1735. DOI: 10.1038/ajg.2017.285.

[14] Chiu HM, Jen GH, Wang YW, et al. Long-term effectiveness of faecal immunochemical test screening for proximal and distal colorectal cancers[J]. Gut, 2021, 70(12):2321-2329. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322545.

[15] Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, et al. Real-time monitoring of results during first year of dutch colorectal cancer screening Pprogram and optimization by altering fecal immunochemical test cut-off levels[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 767-775.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.022.

[16] Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood[J]. N Engl J Med, 1993, 328(19): 1365-1371. DOI: 10.1056/NEJM199305133281901.

[17] Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer[J]. Lancet, 1996, 348(9040): 1472-1477. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)03386-7.

[18] Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test[J]. Lancet, 1996, 348(9040): 1467-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)03430-7.

[19] Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study[J]. Gastroenterology, 2004, 126(7): 1674-1680. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.018.

[20] Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 1996, 334(3): 155-159. DOI: 10.1056/NEJM199601183340304.

[21] Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on gecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): 1217-1237.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.053.

[22] Akram A, Juang D, Bustamante R, et al. Replacing the guaiac fecal occult blood test with the fecal immunochemical test increases proportion of individuals screened in a large healthcare setting[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(8): 1265-1270.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.01.025.

[23] Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know[J]. Gut, 2015, 64(8): 1327-1337. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308074.

[24] Selby K, Jensen CD, Lee JK, et al. Influence of varying quantitative fecal immunochemical test positivity thresholds on colorectal cancer detection: a community-based cohort study[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(7): 439-447. DOI: 10.7326/M18-0244.

[25] Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, et al. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(5): 319-329. DOI: 10.7326/M18-2390.

[26] Chang LC, Shun CT, Hsu WF, et al. Fecal immunochemical test detects sessile serrated adenomas and polyps with a low level of sensitivity[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(6): 872-879. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.029.

[27] Chiu HM, Lee YC, Tu CH, et al. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(7): 832-838. e1-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.013.

[28] Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymp-

tomatic population[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2): 422-428. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.056.

[29] Young GP, Symonds EL, Allison JE, et al. Advances in fecal occult blood tests: the FIT revolution[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(3): 609-622. DOI: 10.1007/s10620-014-3445-3.

[30] Gupta AK, Melton LJ 3rd, Petersen GM, et al. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a population-based study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(2): 150-158. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00664-0.

[31] Cross AJ, Wooldrage K, Robbins EC, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) versus colonoscopy for surveillance after screening and polypectomy: a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study[J]. Gut, 2019, 68(9): 1642-1652. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317297.

[32] 周如琛，王珮竹，李月月，等.高敏定量粪便免疫化学试验对结直肠癌和进展期腺瘤的诊断效能[J].中华消化杂志，2021，41(9)：619-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210520-00293.

[33] 孙文静，李小庆，杨坤，等.《结肠镜检查质控指标》更新进展[J].中华消化外科杂志，2024，23(12):1571-1578. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241005-00433.

[34] Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. Nat Commun, 2015, 6:6528. DOI: 10.1038/ncomms7528.

[35] Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(7): 429-452. DOI: 10.1038/s41571-023-00766-x.

[36] Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation[J]. Nat Med, 2019, 25(4): 667-678. DOI: 10.1038/s41591-019-0405-7.

[37] Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer[J]. Nature Medicine, 2019, 25(6): 968-976. DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7.

[38] Liang JQ, Li T, Nakatsu G, et al. A novel faecal Lachnoclostridium marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer[J]. Gut, 2020, 69(7): 1248-1257. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318532.

[39] Nakatsu G, Zhou H, Wu W, et al. Alterations in enteric cirome are associated with colorectal cancer and survival outcomes[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 529-541. e5. DOI: 10.1053/j. gastro.2018.04.018.

[40] Coker OO, Nakatsu G, Dai RZ, et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer[J]. Gut, 2019, 68(4): 654-662. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317178.

[41] Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer[J]. Nat Med, 2019, 25(4): 679-689. DOI: 10.1038/s41591-019-0406-6.

[42] Wang N, Fang J. Fusobacterium nucleatum, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer[J]. Trends Microbiol, 2023, 31(2): 159-172. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.010.

[43] Liang Q, Chiu J, Chen Y, et al. Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(8): 2061-2070. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1599.

[44] Wong SH, Kwong T, Chow TC, et al. Quantitation of faecal fusobacterium improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia[J]. Gut, 2017, 66(8): 1441-1448. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312766.

[45] Peng BJ, Cao CY, Li W, et al. Diagnostic performance of intestinal fusobacterium nucleatum in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(11): 1349-1356. DOI: 10.4103/0366-6999.232814.

[46] Flanagan L, Schmid J, Ebert M, et al. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(8): 1381-1390. DOI: 10.1007/s10096-014-2081-3.

[47] Liang JQ, Wong SH, Szeto CH, et al. Fecal microbial DNA markers serve for screening colorectal neoplasm in asymptomatic subjects[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(4): 1035-1043. DOI: 10.1111/jgh.15171.

[48] Yao Q, Tang M, Zeng L, et al. Potential of fecal microbiota for detection and postoperative surveillance of colorectal cancer[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 156. DOI: 10.1186/s12866-021-02182-6.

[49] Robertson DJ, Imperiale TF. Stool testing for colorectal cancer screening[J]. Gastroenterology, 2015, 149(5): 1286-1293. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.045.

[50] Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, et al. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT)[J]. Gut, 2004, 53(9): 1329-1333. DOI: 10.1136/gut.2004.039032.

[51] Li R, Liu J, Xue H, et al. Diagnostic value of fecal tumor M2-pyruvate kinase for CRC screening: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2012, 131(8): 1837-1845. DOI: 10.1002/ijc.27442.

[52] Carethers JM. Fecal DNA Testing for colorectal cancer screening[J]. Annu Rev Med, 2020, 71: 59-69. DOI: 10.1146/annurev-med-103018-123125.

[53] Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors[J]. Science, 1992, 256(5053): 102-105. DOI: 10.1126/science.1566048.

[54] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. Nature, 2012, 487(7407): 330-337. DOI: 10.1038/nature11252.

[55] Losi L, Baisse B, Bouzourene H, et al. Evolution of intratumoral genetic heterogeneity during colorectal cancer progression[J]. Carcinogenesis, 2005, 26(5): 916-922. DOI: 10.1093/carcin/bgi044.

[56] Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, et al. Molecular markers for colorectal cancer screening[J]. Gut, 2015, 64(9): 1485-1494. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308075.

[57] Kim MS, Lee J, Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(1): 181-206. DOI: 10.1007/s10555-010-9207-6.

[58] Okugawa Y, Grady WM, Goel A. Epigenetic alterations in colorectal

cancer: emerging biomarkers[J]. Gastroenterology, 2015, 149(5): 1204-1225.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.011.

[59] Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches[J]. Gastroenterology, 2005, 128(1): 192-206. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.10.041.

[60] Rasmussen SL, Krarup HB, Sunesen KG, et al. Hypermethylated DNA as a biomarker for colorectal cancer: a systematic review[J]. Colorectal Dis, 2016, 18(6): 549-561. DOI: 10.1111/codi.13336.

[61] Zhang H, Qi J, Wu YQ, et al. Accuracy of early detection of colorectal tumours by stool methylation markers: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 14040-14050. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.14040.

[62] Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel[J]. Gastroenterology, 2000, 119(5): 1219-1227. DOI: 10.1053/gast.2000.19580.

[63] Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(7): 441-450, W81. DOI: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00004.

[64] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370(14): 1287-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.

[65] Xu J, Rong L, Gu F, et al. Asia-Pacific Colorectal screening score combined with stool DNA test improves the detection rate for colorectal advanced neoplasms[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(6): 1627-1636.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.09.002.

[66] Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative effectiveness and cost effectiveness of a multitarget stool DNA test to screen for colorectal neoplasia[J]. Gastroenterology, 2016, 151(3): 427-439. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.003.

[67] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.

[68] Ren A, Dong Y, Tsoi H, et al. Detection of miRNA as non-invasive biomarkers of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(2): 2810-2823. DOI: 10.3390/ijms16022810.

[69] Yau TO, Tang CM, Harriss EK, et al. Faecal microRNAs as a non-invasive tool in the diagnosis of colonic adenomas and colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9491. DOI: 10.1038/s41598-019-45570-9.

[70] Chen Y, He W, Chen M, et al. MiR-92a expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(4): 2585-2597.

[71] 王舒艺,熊斌,杨朝纲.循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用中国专家共识(2023版)[J].实用肿瘤杂志,2023,38(6):497-504. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.078.

[72] 杨朝美,冯杰,郎磊,等.CTC、CEA、CA125联合检测在结直肠癌中的临床价值[J].检验医学,2021,36(9):901-905.

[73] Luo H, Shen K, Li B, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 20(1): 742-750. DOI: 10.3892/ol.2020.11633.

[74] Alves Martins BA, de Bulhões GF, Cavalcanti IN, et al. Biomarkers in colorectal cancer: the role of translational proteomics research[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1284. DOI: 10.3389/fonc.2019.01284.

[75] 栗宇,佟赫,阴建,等.血清CEA、CA19-9和CA242检测在中国人群结直肠癌机会性筛查中应用的荟萃分析[J].中华健康管理学杂志,2024,18(8):601-608. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20240104-00010.

[76] Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(6): 426-437. DOI: 10.1038/nrc3066.

[77] Khakoo S, Georgiou A, Gerlinger M, et al. Circulating tumour DNA, a promising biomarker for the management of colorectal cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 122: 72-82. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.002.

[78] Reinert T, Schøler LV, Thomsen R, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery[J]. Gut, 2016, 65(4): 625-634. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308859.

[79] Loft M, To YH, Gibbs P, et al. Clinical application of circulating tumour DNA in colorectal cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(9): 837-852. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00146-2.

[80] Coronado GD, Jenkins CL, Shuster E, et al. Blood-based colorectal cancer screening in an integrated health system: a randomised trial of patient adherence[J]. Gut, 2024, 73(4): 622-628. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330980.

[81] Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(8): 521-531. DOI: 10.1038/s41575-022-00612-y.

[82] Nian J, Sun X, Ming S, et al. Diagnostic accuracy of methylated SEPT9 for blood-based colorectal cancer detection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(1): e216. DOI: 10.1038/ctg.2016.66.

[83] Lamb YN, Dhillon S. Epi proColon® 2.0 CE: a blood-based screening test for colorectal cancer[J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(2): 225-232. DOI: 10.1007/s40291-017-0259-y.

[84] Gao X, Liu H, Yu J, et al. DNA methylation biomarkers for early detection of gastric and colorectal cancers[J]. Cancer Biol Med, 2024, 20(12): 955-962. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0443.

[85] Bessa X, Vidal J, Balboa JC, et al. High accuracy of a blood ctDNA-based multimodal test to detect colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(12): 1187-1193. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.3113.

[86] Broza YY, Vishinkin R, Barash O, et al. Synergy between nanomaterials and volatile organic compounds for non-invasive medical evaluation[J]. Chem Soc Rev, 2018, 47(13): 4781-4859. DOI: 10.1039/c8cs00317c.

[87] de Meij TG, Larbi IB, van der Schee MP, et al. Electronic nose can discriminate colorectal carcinoma and advanced adenomas by fecal volatile biomarker analysis: proof of principle study[J]. Int J Cancer, 2014, 134(5): 1132-1138. DOI: 10.1002/ijc.28446.

[88] Amal H, Leja M, Funka K, et al. Breath testing as potential colorectal cancer screening tool[J]. Int J Cancer, 2016, 138(1): 229-236. DOI: 10.1002/ijc.29701.

(收稿日期:2025-05-22)