·肿瘤专栏·

分泌蛋白在结直肠癌早期筛查中的研究进展

张保茹（综述），刘丽波，王鹏源*（审校）
（中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院消化内科，河北 承德 067000）

［摘要］ 结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的发生发展大多遵循“正常组织—腺瘤—癌”的序贯演进模式，在癌前病变阶段进行有效干预是降低CRC发病率的关键策略。除癌胚抗原等传统标志物外，近年涌现的新型分泌蛋白因在CRC发生过程中发挥重要功能，且易于在外周血中检出，其水平变化可反映CRC的发生及进展，成为早期筛查领域的研究方向之一。本综述系统梳理了近5年来在该领域具有潜在价值的分泌蛋白研究进展，重点涵盖：一是在血管生成、免疫调节及细胞代谢等肿瘤发生过程中发挥作用的蛋白，如富含亮氨酸的α2-糖蛋白1、生长促进因子、S100家族蛋白及急性期蛋白等；二是由外泌体所携带的功能性蛋白，如血小板因子4和α1-抗胰凝乳蛋白酶等。此外，文章总结了将多个功能互补的蛋白组合为联合诊断模型的研究现状。最后，本综述对当前该领域面临的主要瓶颈，以及未来的转化研究方向进行了展望。

［关键词］ 结直肠肿瘤；普查；分泌蛋白 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2026.09.007
［中图分类号］ R735.34 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205（2026）09-1045-05

根据最新全球癌症统计（GLOBOCAN 2022）数据，结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是全球第三大常见恶性肿瘤和第二大癌症死亡原因，且呈现年轻化趋势。大部分CRC遵循“正常组织—腺瘤—癌”的多步骤演进模式，70%～90%的CRC由腺瘤转化而来，该过程通常历时5～10年，这为通过筛查癌前病变实现CRC预防提供了明确的科学依据和时间窗口[1-2]。然而，现有筛查手段对CRC癌前病变的检测敏感度仍然有限：传统肿瘤标志物敏感度及特异度不高，粪便潜血试验对无出血的早期腺瘤易漏诊，多靶点粪便DNA检测对低级别腺瘤的识别能力不足，而结肠镜检查虽为“金标准”，但操作复杂及患者依从性偏低等弊端，难以在大规模人群筛查中广泛应用[3]。因此，亟需开发新型无创、便捷且对早期病变敏感的生物标志物。外周血作为机体较易获得的样本，其中循环的分泌蛋白是理想的标志物来源。在CRC早期病变中，检测外周血特定分泌蛋白的动态变化，不仅能实现无创诊断，甚至可预测转移与复发风险。近年来，随着高通量蛋白质组学技术的进步，研究者发现并验证了多种与CRC发生相关的分泌蛋白，本文将对此进行综述。

1 CRC演进路径

CRC的发生发展遵循多步骤的演进模式，其中“正常组织—腺瘤—癌”的经典理论为预防性筛查与治疗奠定了理论基础。在遗传易感性或环境因素（饮食、饮酒等）的影响下，正常结直肠组织出现异常生长，形成腺瘤性息肉。随着时间推移，部分腺瘤性息肉可进展为异型增生，在积累更多基因突变之后，异型增生有可能最终演变为癌，其中高级别异型增生的癌变风险尤为显著[4]。能否在腺瘤等癌前病变阶段实现对CRC的早期识别和干预，是降低CRC发病率和病死率的关键。

2 CRC早期筛查的关键分泌蛋白

在“正常结直肠上皮—腺瘤—癌”的转化过程中，逐渐恶变的肿瘤细胞及微环境中的其他细胞会释放一系列分泌蛋白，并吸收入血，这些蛋白反映了CRC形成过程中的分子变化，其功能主要涉及血管生成、免疫重塑、炎症调控等肿瘤发生关键环节。因此，锁定这些在癌前病变阶段即发生变化的外周血分泌蛋白，有望形成无创、便

［收稿日期］2026－05－30
［基金项目］河北省自然科学基金（H2025101001）；承德市科技支撑计划项目（202402A042）
［作者简介］张保茹（1985－），女，河北衡水人，中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院副主任医师，医学学士，从事消化系统疾病诊治研究。
*通信作者。E-mail：pywangsmmu@163.com

捷的CRC早期筛查手段，为CRC预防提供更多的选择。本部分将重点介绍几类在CRC早期筛查中展现初步潜力的新型分泌蛋白。

2.1 富含亮氨酸的α2-糖蛋白1（leucine-rich alpha-2-glycoprotein，LRG1） LRG1是近年来在肿瘤研究中备受关注的分泌蛋白之一。LRG1的核心功能是促进血管生成，而血管生成在肿瘤由良性生长向恶性转化过程中发挥关键作用[5]。LRG1通过调控转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、血管内皮生长因子A、血管生成素1信号通路等，促进病理性血管生成，从而为快速增殖的肿瘤细胞提供营养[6]。此外，LRG1可以通过runt相关转录因子1和低氧诱导因子α调控上皮—间质转化（epithelial to mesenchymal transition，EMT），促进肿瘤发生，并抑制肿瘤细胞凋亡，加速肿瘤细胞增殖、侵袭和转移[7]。Wang等[8]通过对比5例健康成年人及5例早期CRC患者的血清蛋白质组学，发现LRG1在正常生理状态下表达水平较低，而在早期CRC患者血清中已显著升高。进一步地，Hua等[9]基于72例健康成年人和70例CRC患者的血浆蛋白质组学数据，构建了包含LRG1及其他6种蛋白的联合诊断模型，其在训练队列和测试队列（包含60例健康对照和60例CRC患者）中区分CRC与健康对照的曲线下面积（area under the curve，AUC）分别达到0.954和0.958。尽管LRG1作为独立标志物在CRC早期筛查中尚缺乏临床队列验证，但Ben-Ami等[10]研究发现，其可增加糖类蛋白19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）对于早期胰腺癌的识别能力，提示LRG1在肿瘤早期预警中仍具有一定的临床应用潜力。

2.2 生长促进因子 生长促进因子是一类在细胞应激、代谢紊乱及肿瘤发生过程中被诱导表达的分泌蛋白，它们通过调控细胞增殖、迁移及微环境重塑，在CRC发生中发挥关键作用，其代表成员包括生长分化因子15（growth differentiation factor 15，GDF15）和成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21）。GDF15属于TGF-β超家族，是一种在细胞应激和炎症状态下被高度诱导表达的分泌蛋白[11]。另外，GDF15水平升高与CRC、胰腺癌、前列腺癌的发生和进展密切相关，提示GDF15可能作为肿瘤早期发现和诊断的候选标志物[12]。研究[13]表明，在正常成年人、进展期腺瘤和CRC患者的组织及血清中，GDF15水平逐渐增加，进一步机制研究发现，GDF15主要由衰老的成纤维细胞合成，并旁分泌作用于上皮细胞，通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）途径促进细胞增殖、迁移和侵袭，诱导腺瘤-CRC的发生和进展。此外，在CRC肝转移中，肿瘤干细胞样细胞也可分泌GDF15，通过与肌成纤维细胞表面的TGF-β Ⅱ型受体相互作用，促进细胞外基质重塑并形成促转移微环境；而化疗后GDF15表达仍持续存在，提示其也可能参与肿瘤复发与耐药过程。FGF21属于成纤维细胞生长因子超家族成员，主要发挥代谢调控、免疫调节等功能。Florea等[14]对一项Ⅲ期随机双盲对照试验中的94例受试者进行前瞻性分析，发现FGF21基线水平较高的受试者发生结直肠腺瘤的风险也明显增加，在校正性别、年龄、体重指数、息肉史及CRC家族史后，第二和第三三分位组中的比值比（odds ratio，OR值）及其95%置信区间（95% confidence interval，95% *CI*）分别为4.72（95%*CI*：1.42～15.72）和3.82（95%*CI*：1.15～12.68，$P<0.05$），上述结果表明FGF21在CRC癌前病变阶段即发生异常变化，提示其可能作为CRC早期筛查的辅助标志物。

2.3 S100蛋白家族 S100蛋白是一类钙离子结合蛋白，广泛参与细胞内外的信号调控，在细胞增殖分化、炎症反应以及肿瘤发生等过程中发挥重要作用。研究[15]表明，S100蛋白主要由髓系细胞或上皮细胞在炎症或损伤时大量分泌，通过与其受体（如晚期糖基化终产物受体、Toll样受体等）结合，激活核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号通路、Wnt/β-连环蛋白信号通路以及MAPK信号通路等，促进细胞增殖和迁移，从而驱动肿瘤发生。临床研究[16-17]表明，S100A8/A9在CRC的癌前病变（如腺瘤伴高级别上皮内瘤变）及早癌阶段即呈现显著高表达，且诊断敏感度可达94%，同时S100A6与S100A11水平显著降低，这些特征提示特定S100蛋白成员可作为CRC早期筛查的潜在标志物。

2.4 急性期蛋白（acute phase proteins，APPs） APPs是一类在感染、创伤等应激状态下由肝脏快速合成的分泌蛋白，但其在特定病理条件下也可由肝外器官产生。APPs广泛参与炎症、免疫调控等病理生理过程，并与肿瘤形成密切相关[18]。C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）作为急性期炎症反应的经典指标，其血清浓度升高（＞

10 mg/L）与CRC的发生发展相关，对早期预警和预后评估具有潜在价值。然而，由于其水平会快速波动且无法直接对应疾病的具体分期，目前尚不能作为CRC的独立早期诊断工具，但可作为监测疾病严重程度和进展的辅助参考[19]。相比之下，α-1-酸性糖蛋白（又称为Orosomucoid，ORM）展现出更广阔的应用前景：大规模血浆蛋白质组学研究[9]证实，ORM1与其它6种蛋白组合，能有效区分早期CRC与健康人群，并且在验证队列中表现出高准确度（AUC＞0.9）。而且其临床价值不仅限于早期筛查，更在预测转移方面具有重要意义：ORM1通过激活PI3K/蛋白激酶B（protein kinase B，PKB/Akt）信号通路直接增强癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力并诱导EMT，同时，它还能重塑肿瘤免疫微环境，通过诱导巨噬细胞M2型极化并促进白细胞介素10等细胞因子分泌，促进CRC肝转移。因此，ORM1不仅可能成为CRC早期诊断的标志物，也是预测转移风险的潜在靶点。簇集蛋白（clusterin，CLU）是一种异源二聚体糖蛋白，广泛分布于哺乳动物和人体组织中，参与细胞黏附、免疫调控、脂质运输等生理过程[20]。Bertuzzi等[21]采用液相色谱-串联质谱结合靶向蛋白质组学技术，对48例CRC患者与48例健康成人血浆样本进行分析，发现在男性中，CRC患者血浆CLU水平显著高于对照组；多因素Logistic回归分析结果显示，CLU每增加一个单位，男性CRC风险升高约80%。该研究首次证实，血浆CLU在CRC临床诊断前数年即可出现异常变化，且存在明显的性别差异，提示其可能作为男性CRC高危人群早期筛查的候选标志物。此外，肝铁调素的异常上调与早期结直肠肿瘤引发的铁代谢紊乱直接相关[22]。而作为负向调节因子，色素上皮衍生因子在CRC及其他癌症中表达下降，其抑制血管生成的功能随之减弱[23]。

2.5 外泌体蛋白　外泌体是细胞间通信的关键媒介，由细胞主动分泌，具有双层脂质膜结构，能有效保护腔内蛋白质、核酸等生物活性分子免于降解，从而真实地反映来源细胞的病理生理状态[24]。在CRC发生的早期阶段，肿瘤细胞及其微环境中的成纤维细胞、免疫细胞等分泌的外泌体，其蛋白质组学特征已发生显著改变，这些变化早于临床症状和影像学表现，为早期诊断提供了宝贵的“窗口期”[25]。近年来，高通量蛋白质组学与生物信息学技术的结合，极大地加速了外泌体蛋白诊断标志物的发现。例如，Yin等[26]采用四维数据非依赖性采集（Four-dimensional data independent acquisition，4D-DIA）蛋白质组学技术对CRC患者血清外泌体进行深度分析，结合机器学习算法，从912种蛋白中精准筛选出血小板因子4（platelet factor 4，PF4）和α1-抗胰凝乳蛋白酶（α1-antichymotrypsin，AACT）这两个关键标志物。PF4作为一种趋化因子，在CRC中由肿瘤上皮细胞表达，通过诱导骨髓源性抑制细胞分化和调节性T细胞产生，抑制$CD8^+$T细胞功能，塑造免疫抑制肿瘤微环境[27]。而AACT作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂，其高表达与急性炎症反应通路激活密切相关，可能通过TGF-β和NF-κB等信号通路促进肿瘤细胞的存活与侵袭。基于PF4和AACT构建的诊断模型，在训练和验证队列中均表现出较高的诊断性能（AUC＞0.96），能有效区分CRC与良性肠道疾病患者，并且优于传统标志物癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）和CA19-9[26]。

3　单一蛋白检测与联合诊断模型的比较

上述分泌蛋白虽然在CRC早期筛查中展现出一定的诊断潜力，但CRC的发生发展涉及多细胞、多通路，单一蛋白难以全面反映肿瘤发生的复杂网络。其次，部分蛋白尤其是APPs在炎症、代谢性疾病等其他病理状态下同样会升高，难以准确区分CRC早期状态与其他疾病，导致特异度不足。因此，研究者逐渐把目光从“单一蛋白”转向“联合诊断模型”。

近年来，多个研究团队通过高通量蛋白质组学与机器学习算法，成功构建了具有临床应用前景的多蛋白联合诊断模型。例如，Jin等[28]通过对80例受试者（发现队列）进行血浆蛋白质组学分析，筛选出包括GDF15、基质金属蛋白酶7、再生胰岛衍生蛋白1B、核糖核酸酶A3、再生胰岛衍生蛋白1A、三叶因子3、微纤丝关联蛋白5和转谷氨酰胺酶2在内的8种蛋白组合，并基于多种机器学习算法构建诊断模型。在包含69例受试者的独立验证队列中，该模型在区分进展期腺瘤、早期CRC与健康对照时，均表现出良好诊断效能（AUC＞0.9）。类似地，Hua等[9]基于142例受试者的发现队列，通过定量质谱结合机器学习，筛选出由LRG1、补体蛋白9、胰岛素样生长因子结合蛋白2、肌肽二肽酶1、中间α-球蛋白抑制因子H3、丝氨酸蛋白酶抑制因子1和ORM1组成的7蛋白联合诊断模型。该模型在训练队列和测试队

列中区分CRC与健康对照的AUC分别为0.954和0.958，在两个独立验证队列（分别包含253例和84例受试者）中AUC分别为0.905和0.909，总体敏感度为89.9%、特异度为81.8%。此外，该模型对进展期腺瘤和大型锯齿状息肉等CRC癌前病变的检出敏感度为49%，优于既往报道的DNA检测（42.4%）。以上研究表明，多蛋白联合模型的构建并非简单将多个标志物堆叠，而是基于对肿瘤生物学的深入理解，选择功能协同的蛋白进行组合，这种策略能有效提高模型的诊断效能。

4　小结与展望

CRC从腺瘤等癌前病变到早期癌的演进过程，为筛查干预提供了明确的时间窗口。CRC发生过程中，微环境中的分泌蛋白不仅能积极参与血管生成、免疫重塑、代谢重编程及细胞外基质重塑等病理生理过程，还可以继续进入血液循环，使其外周血水平出现异常变化，外周血检测具有无创、便捷的优势，在人群大规模筛查中具有不可替代的作用。本文系统梳理了近年来在CRC早期筛查领域具有应用潜力的分泌蛋白，涵盖LRG1、生长促进因子、S100蛋白家族、急性期蛋白及外泌体蛋白等。在此基础上，基于这些蛋白构建的联合诊断模型，已在多项研究中展现出良好的区分能力。

尽管分泌蛋白在CRC早期筛查中的研究取得了一定进展，但从当前研究成果向临床应用转化仍面临诸多挑战，同时也涌现出其他值得关注的新方向。第一，凭借高通量蛋白质组学技术，研究者已发现多种在CRC患者及动物模型血清/血浆中差异表达的分泌蛋白，但部分蛋白仍停留在表型发现阶段，缺乏系统的临床验证，尤其是在进展期腺瘤等CRC癌前病变人群中的验证，而进展期腺瘤阶段恰恰是CRC筛查真正发挥作用的“关键窗口期”。这些候选标志物在CRC发生发展中的具体作用机制，以及能否在癌前病变阶段有效区分高危个体与正常人群，均有待严格的基础研究和前瞻性队列研究加以阐明。因此，未来研究的重点不应局限在发现更多新型分泌蛋白，更需深入探索已知蛋白在“正常上皮—腺瘤—CRC”演进中的功能定位与协同机制。单细胞转录组学、空间蛋白质组学及代谢组学等多组学技术的整合，将有助于揭示相关蛋白在肿瘤发生不同阶段的功能，为优化诊断模型提供理论基础。与此同时，从实验室发现向临床应用的跨越，亟需开发稳定、经济、适用于大规模检测的标准化靶向检测方法（如化学发光多重检测板等），以确保不同实验室和检测批次间结果的可比性与可重复性。开展多中心、前瞻性的大规模人群队列研究，是验证这些蛋白能否在人群中提高CRC早期筛查率、并最终转化为降低CRC发病率和病死率的有效手段。此外，本文引用的研究检测样本包括血清和血浆，虽然两者均源于外周血，但在成分上存在差异。因此，在比较不同研究间的蛋白浓度及诊断效能时，需充分考虑样本类型差异带来的影响。未来在制定标准化检测方案时，应统一样本类型及采集处理流程，以确保检测结果的可靠性和可比性。第二，除分泌蛋白外，外周血中循环代谢物及循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）等组分同样为CRC早期筛查提供了重要信息。Sun等[29]通过整合血浆与粪便代谢组学分析发现，在正常结直肠上皮-腺瘤-CRC的进程中存在22种逐渐富集的代谢物（如油酸）及34种逐渐耗竭的代谢物（如别胆酸），其中油酸可通过结合α-烯醇化酶激活PI3K/Akt信号通路驱动肿瘤发生，而别胆酸则通过结合法尼醇X受体1抑制MAPK通路发挥保护作用。基于17种血浆代谢物构建的诊断模型在验证队列中可有效区分早期CRC与正常对照，并且优于传统标志物CEA和粪便免疫化学检测。另一方面，ctDNA作为肿瘤细胞凋亡或坏死释放入血的DNA片段，其甲基化标志物在腺瘤及早期CRC阶段即可检出，联合检测多个甲基化标志物可显著提高诊断敏感度和特异度[30]。上述研究表明，血浆代谢物与ctDNA在CRC早期阶段即发生可检出的异常变化，其筛查价值已得到初步验证。因此，是否能将功能互补的外周血分泌蛋白与代谢物、ctDNA甲基化等标志物整合，构建多组学联合的筛查模型，从而进一步提升早期病变的检出敏感度与特异度，也是未来的研究方向，其临床价值仍有待进一步验证。

[参考文献]

[1] Siskova A, Cervena K, Kral J, et al. Colorectal adenomas-genetics and searching for new molecular screening biomarkers [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3260.

[2] Li J, Ma X, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer[J]. Genes Dev, 2021, 35(11/12): 787-820.

[3] Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, et al. An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer [J].

Gastroenterology,2021,160(4):1041-1049.
[4] Gharib E, Robichaud GA. From crypts to cancer: A holistic perspective on colorectal carcinogenesis and therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci,2024,25(17):9463.
[5] Wang D, Di D, Jiang B, et al. Revealing the multiple faces of LRG1: Gene expression, structure, function, and therapeutic potential[J]. J Adv Res,2026,80:851-869.
[6] Camilli C, Hoeh AE, De Rossi G, et al. LRG1: An emerging player in disease pathogenesis [J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1):6.
[7] Zhang J, Zhu L, Fang J, et al. LRG1 modulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in colorectal cancer via HIF-1α activation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35:29.
[8] Wang Z, Li T, Sun M, et al. Metabolomics-and proteomics-based disease diagnostic classifier model for the prediction and diagnosis of colorectal carcinoma[J]. J Proteome Res, 2025, 24(4):2096-2111.
[9] Hua H, Wang T, Pan L, et al. A proteomic classifier panel for early screening of colorectal cancer: A case control study[J]. J Transl Med,2024,22(1):188.
[10] Ben-Ami R, Wang QL, Zhang J, et al. Protein biomarkers and alternatively methylated cell-free DNA detect early stage pancreatic cancer[J]. Gut,2024,73(4):639-648.
[11] Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 64:71-83.
[12] Rai AB, Codi JaK, Suchitha GP, et al. Mapping growth differentiation factor-15 (GDF15) -mediated signaling pathways in cancer: Insights into its role across different cancer types[J]. Discov Oncol,2025,16(1):386.
[13] Zhan Y, Sun D, Gao J, et al. Single-cell transcriptomics reveals intratumor heterogeneity and the potential roles of cancer stem cells and myCAFs in colorectal cancer liver metastasis and recurrence[J]. Cancer Lett,2025,612:217452.
[14] Florea A, Harris RB, Klimentidis YC, et al. Circulating fibroblast growth factor-21 and risk of metachronous colorectal adenoma[J]. J Gastrointest Cancer,2020,52(3):940-946.
[15] Raeisi H, Rejali L, Fatemi N, et al. Role of S100 family proteins in colorectal cancer (CRC): An overview of their potential function as new biomarkers and therapeutic agents [J]. Expert Rev Mol Med,2025,27:e31.
[16] Moravkova P, Kohoutova D, Vavrova J, et al. Serum S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 proteins in colorectal neoplasia: Results of a single centre prospective study [J]. Scand J Clin Lab Invest,2019,80(3):173-178.
[17] Li S, Zhang J, Qian S, et al. S100A8 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis under TGF-β/USF2 axis in colorectal cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(2):154-170.
[18] Hamar P. Local production of acute phase proteins: A defense reaction of cancer cells to injury with focus on fibrinogen[J]. Int J Mol Sci,2024,25(6):3435.
[19] Wautier JL, Wautier MP. Old and new blood markers in human colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12968.
[20] Hlavca S, Chan WH, Engel RM, et al. Clusterin: A marker and mediator of chemoresistance in colorectal cancer [J]. Cancer Metastasis Rev,2024,43(1):379-391.
[21] Bertuzzi M, Marelli C, Bagnati R, et al. Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the Florence cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: A pilot study[J]. BMC Cancer, 2015, 15:56.
[22] Schwartz AJ, Goyert JW, Solanki S, et al. Hepcidin sequesters iron to sustain nucleotide metabolism and mitochondrial function in colorectal cancer epithelial cells[J]. Nat Metab, 2021,3(7):969-982.
[23] Yang Y, Wen W, Chen FL, et al. Expression and significance of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in colorectal adenoma and cancer[J]. World J Gastrointest Oncol,2024,16(3):670-686.
[24] Wang J, Zhang H, Li J, et al. Exosome-derived proteins in gastric cancer progression, drug resistance, and immune response[J]. Cell Mol Biol Lett,2024,29(1):157.
[25] Hui J, Zhou M, An G, et al. Regulatory role of exosomes in colorectal cancer progression and potential as biomarkers[J]. Cancer Biol Med,2023,20(8):575-598.
[26] Yin H, Xie J, Xing S, et al. Machine learning-based analysis identifies and validates serum exosomal proteomic signatures for the diagnosis of colorectal cancer[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(8):101689.
[27] Joseph R, Soundararajan R, Vasaikar S, et al. $CD8^+$ T cells inhibit metastasis and CXCL4 regulates its function[J]. Br J Cancer,2021,125(2):176-189.
[28] Jin H, Deng K, Qi S, et al. Plasma proteomic high-performance biomarkers for early diagnosis of colorectal cancer [J]. J Proteome Res,2025,24(10):5177-5189.
[29] Sun Y, Zhang X, Hang D, et al. Integrative plasma and fecal metabolomics identify functional metabolites in adenoma-colorectal cancer progression and as early diagnostic biomarkers[J]. Cancer Cell,2024,42(8):1386-1400.
[30] Tao XY, Li QQ, Zeng Y. Clinical application of liquid biopsy in colorectal cancer: Detection, prediction, and treatment monitoring[J]. Mol Cancer,2024,23(1):145.

(本文编辑:赵丽洁)