

# 肿瘤标志物在结直肠癌诊治中的临床应用

黄跃明<sup>1</sup>,周仕海<sup>1</sup>,陈宏<sup>1</sup>,王尧<sup>1</sup>,雒洪志<sup>1</sup>,陈创奇<sup>2</sup>(1.中山大学附属中山医院 中山市人民医院 普外三科,广东 中山,528400;2.中山大学附属第一医院 胃肠外科中心 结直肠外科,广东 广州,510080)

**Clinical application of tumor markers in diagnosis and treatment of colorectal cancer: a systemic review** HUANG Yue-ming<sup>1</sup>, ZHOU Shi-hai<sup>1</sup>, CHEN Hong<sup>1</sup>, WANG Yao<sup>1</sup>, LUO Hong-zhi<sup>1</sup>, CHEN Chuang-qi<sup>2</sup>. 1. Department III of General Surgery, Zhongshan Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 528400, Zhongshan, P.R. China; 2. Center of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen university, 510080, Guangzhou, P.R. China  
Corresponding author: CHEN Chuang-qi, Email: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一。随着社会发展,我国人民生活水平提高及饮食习惯改变,CRC发病率也呈现出逐年升高的趋势,已成为疾病致死的重要原因。据我国肿瘤登记中心最新数据,2015年我国CRC新发病例达37.63万人,死亡19.1万人,发病率在所有恶性肿瘤中居第5位<sup>[1]</sup>。早期诊断并根治是改善CRC患者预后的关键因素,然而有相当一部分患者在确诊CRC时已错过根治的最佳时机。因此,寻找CRC早期、有效的诊断方法对延长患者生命、改善生存质量具有重大意义。

肿瘤标志物(tumor marker, TM)是肿瘤在发生发展过程中因肿瘤相关基因表达增强或机体对肿瘤组织反应而产生的各类代谢产物。TM可存在于细胞、组织、血液以及排泄物中,因而可通过相关技术进行定性或定量检测。因检测方法简便、经济、微创并有一定敏感性,部分TM的检测已在临床上广泛开展,在肿瘤的诊断、治疗、预后判断及复发监测中发挥重要作用。本文就TM在CRC诊治中的临床应用进行综述。

## 1 蛋白质类肿瘤标志物

1.1 癌胚抗原(carcinoma-embryonic antigen, CEA) CEA是由Gold等<sup>[2]</sup>于1965年从人胚胎中提取的多糖蛋白复合物,因其抗体与肠癌患者血清有交叉反应而得名。CEA是胚胎发育过程中由消化道上皮细胞刷状缘产生的抗原之一,参与细胞的黏附、聚集和凋亡等过程。正常人出生后血清CEA浓度极低,而在肿瘤细胞中其基因表达增强并分布于细胞内各部位,导致细胞连接破坏、细胞极性消失,细胞破坏后CEA释放入血引起血清浓度明显上升。作为最

早发现的肿瘤相关抗原之一,CEA可在多种腺体肿瘤中表达,现广泛应用于胃肠道肿瘤及甲状腺髓样癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤的诊断与监测。尽管CEA是目前CRC临床诊疗指南唯一推荐检测的TM,但因其特异度和敏感度有限,仅在浓度明显升高时才有一定临床意义,对CRC的早期诊断作用并不明显。因此,美国临床肿瘤学会和欧洲肿瘤标记组织专家小组都认为:单独检测CEA不适于CRC的大规模筛查,而联合其他TM的检测方可提高CEA诊断CRC的效能<sup>[3]</sup>。

在预后判断方面,Compton等<sup>[4]</sup>发现,术前血清CEA浓度对CRC患者预后具有重要意义,可作为CRC的I类预后因子。在血清CEA水平与CRC分期关系的研究中<sup>[5]</sup>,以5 $\mu$ g/L作为阳性截点时,Dukes A、B、C、D分期的患者CEA阳性率分别为3%、25%、45%、65%;在CEA与CRC分化程度关系的研究中<sup>[6]</sup>,中低分化腺癌中CEA的表达强度明显高于高分化腺癌。而在肿瘤转移和复发方面,Kanellos等<sup>[7]</sup>的研究显示,静脉血CEA mRNA阳性对术后复发转移的预测准确率达80%,而肠系膜静脉血CEA浓度对肝转移预测准确率甚至可达95%。因此,监测术后血清CEA浓度对评估肿瘤复发和转移作用重大。NCCN的CRC指南建议术后2年内每3个月行一次CEA检测和相关影像学检查,第3~5年每6个月一次,5年以后每年一次。期间若发现CEA水平升高,则需进一步检查明确是否发生肿瘤复发或转移。FACS研究<sup>[8]</sup>结果表明,术后规律监测血清CEA浓度或行胸腹盆腔CT有助于早期发现肿瘤复发并再行治疗,但两者联合的效能与单项检测相当。

1.2 抗原 Dermokine(DK) DK是由角化细胞分泌的缩氨酸,具有多种亚型。在CRC细胞系和肿瘤组织中,DK- $\beta/\gamma$ 表达可通过定量实时逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)和免疫组化法检测。Tagi等<sup>[9]</sup>通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测130例CRC患者和25例正常对照血清DK- $\beta/\gamma$ ,结果发现DK- $\beta/\gamma$ 的阳性率(DK- $\beta/\gamma \geq 51U/ml$ )为33.3%,较

基金项目:广东省科技计划项目(2009B030801144,2010B080701106,2013B021800131),广州市科技计划项目(201604020003)  
通信作者:陈创奇,E-mail: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

S-p53(24.2%)、CEA(9.1%)、CA19-9(0%)等均高,且多在早期CRC中表达;而联合检测上述四种TM,Tis和T1期CRC的诊断灵敏度可提高至60.6%。因此,通过完善进一步验证研究,血清DK- $\beta/\gamma$ 将可能成为早期CRC筛查较有意义的TM。

**1.3 内皮细胞特异性分子1 (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)** ESM-1为可溶性蛋白聚糖,在正常器官组织中有少量表达。有研究提示ESM-1可影响肿瘤细胞免疫和肿瘤血管生成,因此其在肿瘤发生、发展及转移过程中可能扮演重要角色。Ji等<sup>[10]</sup>通过ELISA检测发现CRC患者血清中ESM-1水平明显升高,可达70.1 pg/ml(正常为29.7 pg/ml),ROC曲线提示ESM-1诊断CRC的灵敏度和特异性分别为99%和73%,因此ESM-1也可能成为CRC筛查的一种颇具潜力的TM。

**1.4 基质金属蛋白酶组织抑制因子1 (tissue inhibitor of matrix-metalloprotease-1, TIMP-1)** TIMP-1具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用。Brigisson等<sup>[11]</sup>发现,CRC患者血清中TIMP-1水平较正常人群和良性肿瘤患者明显升高,而TIMP-1在诊断Dukes A和B期CRC敏感性较CEA高,联合CEA检测更能提高CRC的早期发现率。此外,术前血清TIMP-1水平较CEA预测CRC预后的能力更强,术前TIMP-1水平高者预后差。而血浆TIMP-1水平正常的II期CRC患者的生存模型与健康对照相似<sup>[12]</sup>。目前有关TIMP-1作为TM的大多数前期研究都已有阳性结论。因此,TIMP-1可能成为评价CRC患者预后的TM,具有重要的临床应用价值<sup>[13]</sup>。

**1.5 肿瘤型M2丙酮酸激酶(tumor type M2 pyruvate kinase, TU M2-PK)** TU M2-PK是近年来新发现的一种激酶蛋白。Christofk等<sup>[14]</sup>发现,TU M2-PK在细胞内高表达有利于有氧糖酵解代谢,从而为肿瘤细胞生长提供能量,促肿瘤形成、转移。因TU M2-PK在CRC癌组织和血清中均存在高表达,其与CRC的发生发展关系近年来成为研究热点。TU M2-PK可能成为一个评估CRC预后的潜在TM,对其进行免疫组化染色和血清水平监测对CRC的诊断同样具有重要的临床价值及意义<sup>[15]</sup>。

## 2 糖类抗原肿瘤标志物

糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)也是临床常检测的糖脂类TM,如CA19-9、CA24-2、CA72-4和CA50。虽CA灵敏度和特异性都不如CEA,但在消化道肿瘤的诊断上仍有一定的应用价值<sup>[16]</sup>。

**2.1 CA19-9** CA19-9是Koprowski等<sup>[17]</sup>在1979年在结肠癌干细胞中发现的低聚糖肿瘤相关抗原,为细胞膜唾液酸化鞘糖脂的一种,相对分子质量为1000kDa。因其能与单克隆抗体1116-NS-199结合而得名。CA19-9在正常人体的唾液腺、乳腺、消化道、胰腺和子宫内膜等组织器官均有微量表达,在血清中的正常浓度低于37 kU/L,且不受年龄和性别影响。当上述组织器官病变时,血清CA19-9浓

度可升高,一般不超过200 kU/L,而在发生癌变时其血清浓度可急剧升高导致高CA19-9血症。早期研究发现CA19-9主要在胰腺癌患者血清中富集,因此渐成为早期诊断和判断胰腺癌预后的关键TM<sup>[18]</sup>。新近研究发现CRC患者的血清中CA19-9浓度也有升高,但敏感度和特异度较低,目前并不推荐单独将其用于CRC早期筛查。Sisik等<sup>[19]</sup>发现,血清CA19-9浓度明显增高(>100 kU/L)的CRC患者总生存期短于不升高者,且与肿瘤分期正相关。因而,CA19-9可作为预测CRC术后总生存期的独立评估因子。

**2.2 CA24-2** CA24-2也属唾液酸化鞘糖脂类抗原,正常人体含量极少,仅存在于胰管和胆管上皮细胞中,须经氧化酶染色可见。当组织癌变时,CA24-2通过癌灶周围组织或微循环入血,进而导致其血清浓度显著升高。目前,临床上主要将CA24-2用在胰腺癌和结直肠癌的筛查、诊断和监测,且多以20 kU/L作为判断临界值。CA24-2在诊断胃癌、食管癌等恶性肿瘤也有一定的价值,并对鉴别消化系统良、恶性肿瘤有一定帮助。血清CA24-2升高可见于55%~85%的CRC患者<sup>[20]</sup>。苏锡康等<sup>[21]</sup>发现,CA24-2联合CEA、CA19-9进行检测,可将消化道肿瘤诊断特异度提高至100%,从而实现协助消化道肿瘤的筛查。

**2.3 CA72-4** CA72-4是一种新发现的黏蛋白样糖蛋白,分子量为220~400kDa。CA72-4在正常人体组织和良性肿瘤组织内并不存在,主要产生和分布于各种消化道、肺部及卵巢等恶性肿瘤细胞内,血清中也可富集,因而是目前筛查、监测和诊断胃癌最佳TM之一。CA72-4在CRC等其他消化道恶性肿瘤也有一定的阳性检出率,有报道显示CA72-4升高可见于47%的CRC患者<sup>[22]</sup>。朱剑峰等<sup>[16]</sup>的研究也证实,检测CA72-4联合其他TM,可整体提高消化道恶性肿瘤诊断的敏感性和特异性。

**2.4 CA50** CA50是一种以脂类或脂蛋白形式嵌合于细胞膜内的神经节苷酯抗原,其主要成分包含唾液酸酯和唾液酸糖蛋白。CA50在细胞生长分化和信息传递中起重要作用。CA50不存在于正常机体组织内,当组织器官发生恶变时,癌细胞内糖基转化酶失活,伴随胚胎时期活跃而成熟期静止的转化酶激活,细胞表面糖基结构改变从而导致CA50水平显著升高。CA50广泛存在于上皮源性肿瘤,和CA199分布截然不同,其血清浓度水平与肿瘤体积、组织分化及转移情况有一定相关性。目前,临床上多将CA50用于诊断和监测胰腺癌和结直肠癌,但也可用于胃癌、胆囊癌、肝癌等恶性肿瘤的初步评估。

## 3 基因类肿瘤标志物

**3.1 K-ras 基因** K-ras基因是ras基因家族成员,目前已有研究发现突变型K-ras基因和CRC的发生发展关系密切<sup>[23]</sup>。K-ras突变可导致细胞恶变和增殖能力明显增强,有报道显示CRC患者中K-ras基因点突变检出率可超过40%。因此,K-ras基因突变可作为协助早期诊断CRC的TM。但是,目前突变型K-ras基因与CRC的临床病理资

料、预后等方面的关系尚未形成定论,其更多是应用于对西妥昔单抗等靶向药物的疗效预测。

**3.2 microRNA (miRNA)** miRNA 属内源性非编码小RNA,种类繁多。大量研究表明 miRNA 可通过多种机制调控癌基因与抑癌基因的表达平衡,从而影响细胞的增殖、分化与凋亡等过程,其中也包括对肿瘤细胞的调控。多数 miRNA 都能耐温 4~80℃,在个体血清中表达水平相对稳定。研究已发现了多种 miRNA 可作为评估 CRC 在发生、发展、浸润、转移及化疗疗效等方面的生物标志物,具有一定可行性和精确性,在完善进一步验证研究后,miRNA 可能成为 CRC 筛查或早期诊断颇具潜力的 TM。

**3.3 人 RUNT 相关转录因子 3 (RUNX3)** RUNX3 是 RUNT 基因家族中最小、目前研究最少的成员,属于抑癌基因,负责参与调控胚胎在发育过程中细胞基因表达,同时也与多种肿瘤的发生发展有关。Nishio 等<sup>[24]</sup>分析了 119 份 CRC 肿瘤组织和 344 例 CRC 患者血清中 RUNX3 启动子 CpG 位点,结果发现 RUNX3 启动子甲基化可能是 CRC 新的 TM,临床病理资料也提示高水平 RUNX3 启动子甲基化不仅与 CRC 的淋巴管浸润、病理分期等相关,更和 CRC 患者术后复发密切相关。

此外,与 CRC 的发病相关的基因类 TM 还包括 p53 基因突变、BRAF 基因突变、C-erbB-2 (Her-2/Neu) 基因突变、腺瘤病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 突变、DNA 错配修复基因 (mismatch repair, MMR) 突变/微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)、PIK3CA 基因突变、PTEN 抑癌基因失表达以及其他特异性基因甲基化等。随着分子生物学研究的进步,异常基因的不断检出可能为 CRC 早期诊断提供更多的极具潜力的 TM,其临床意义不可估量。

#### 4 粪便中的肿瘤标志物

通过粪便进行 CRC 筛查具有无创、简便、经济等优点。粪便隐血试验 (fecal occult blood test, FOBT) 是目前临床上应用最广泛的消化道肿瘤筛查方法,其通过检测粪便中红细胞破碎后残留的含铁血黄素来判断消化道出血情况。在消化道肿瘤中,FOBT 阳性率可达 95% 且可呈持续阳性。FOBT 可通过联苯胺法和免疫法进行检测,但在 CRC 的筛查中免疫法的敏感度和特异性更高,因而目前主张使用免疫法检测 OB<sup>[25]</sup>。然而,对于无出血的部分 CRC 患者,FOBT 的作用有限。寻找粪便中更精确诊断 CRC 的 TM 则更具现实意义。

粪便在通过肠道时与肠腔内肿瘤发生摩擦可引起肿瘤细胞脱落,因此检测粪便中肿瘤细胞的 DNA 遗传学改变如基因甲基化等理论上也可作为 TM 进行 CRC 无创筛查。陆宏娜等<sup>[26]</sup>通过荟萃分析发现,检测粪便 DNA 甲基化基因对 CRC 的敏感性为 62%,特异性为 80%。秦长江等<sup>[27]</sup>检测 89 例 CRC 患者和 33 例正常对照者粪便中的 MALL 基因甲基化,发现 CRC 患者粪便中 MALL 基因甲基化明显

高于正常对照 (78.7% vs. 3%),而诊断 CRC 的敏感度又显著高于 FOBT (78.7% vs. 30.3%)。但是,由于粪便样本处理过程复杂、进行基因检测成本较高,目前检测粪便 DNA 甲基化的方法在使用上仍受限制,有待相关技术的进一步发展和成本降低方可在临床上展开应用。

此外,新近研究表明 CRC 患者粪便中包含大量肿瘤特异性 miRNA,能提示肿瘤状态并被稳定地检测出。部分 miRNA 如 miRNA-21、31、99b、125a、133a 等的表达水平还与 CRC 病理分期相关<sup>[28]</sup>。而且目前粪便 miRNA 提取和测量技术已得到优化,检测方法简单、可重复性强,使得粪便中的特异性 miRNA 也有可能成为 CRC 早期筛查的新型 TM。

近年来,肠道微生态与 CRC 发生发展的关系也成为研究热门。研究发现不仅微生态制剂在 CRC 的预防和治疗中起到喜人效果,肠道微生态情况还可作为 TM 对 CRC 进行早期筛查和预测。Goedert 等<sup>[29]</sup>通过检测分析不同人群粪便中肠道微生态的种类和数量,发现 CRC 可能与粪便中高比例变形杆菌门有关。Ai 等<sup>[30]</sup>通过建立以肠道微生态为基础的预测模型,发现粪便肠道菌群的变化可作为比 FOBT 更精确的非侵入性检测方法,用于高危人群健康状态的判断和 CRC 的早期筛查。随着研究的不断深入,肠道微生态作为 CRC 的粪便 TM 应有更广泛的应用前景。

综上所述,肿瘤标志物在高危人群筛查、肿瘤早期诊断、治疗方案制定、疗效及预后评估、随访监测等多方面具有重要意义,是目前肿瘤学研究的热点之一。在结直肠癌方面,目前普遍应用的 TM 灵敏度和特异性还不够令人满意,仍然存在误诊或漏诊的可能,而其他新型 TM 仍处于研究验证阶段,难以在临床上推广使用。随着分子生物学及相关领域的研究进展,更多更有效且精准的 TM 将被发现并投入到临床应用。未来,联合多种 TM 进行检测,将是提高 CRC 的早期诊断、治疗和预后的最有效应用方式。

#### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system [J]. The Journal of Experimental Medicine, 1965, 122(3): 467-481.
- [3] 朱珊玲,王浩. CA724、CA125、CA199、CEA 在结直肠癌诊断中的价值 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(1):87-89.
- [4] Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999 [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124 (7): 979-994.
- [5] 程卫,邱辉忠.结直肠癌的分子生物学诊断进展 [J]. 癌症进展, 2013, 11(1):24-30.
- [6] 赵会民,高枫,张森. 癌胚抗原在结直肠癌进展及免疫治疗中的作用 [J]. 中国普通外科杂志, 2011, 4(4):420-422.
- [7] Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, et al. Prognostic significance of CEA levels and detection of CEA mRNA in draining

- venous blood in patients with colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(1):3-8.
- [8] Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311(3):263-270.
- [9] Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, et al. Dermokine as a novel biomarker for earlystage colorectal cancer [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(12):1201-1211.
- [10] Ji NY, Kim YH, Jang YJ, et al. Identification of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential serum marker for colorectal cancer[J]. *Cancer Science*, 2010, 101(10):2248-2253.
- [11] Brigissson H, Nielsen HJ, Christensen IJ, et al. Preoperative plasma TIMP-1 is an independent prognostic indicator in patients with primary colorectal cancer: a prospective validation study[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18):3323-3331.
- [12] Lee JH, Choi JW, Kim YS. Plasma or serum TIMP-1 is a predictor of survival outcomes in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2011, 20(3):287-291.
- [13] Christensen IJ, Brünner N, Dowell B, et al. Plasma TIMP-1 and CEA as Markers for Detection of Primary Colorectal Cancer: A Prospective Validation Study Including Symptomatic and Non-symptomatic Individuals [J]. *Anticancer Res*. 2015, 35(9):4935-4941.
- [14] Christofk HR. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumor growth [J]. *Nature*, 2008, 452(7184):230-233.
- [15] Fatela-Cantillo D, Fernandez-Suarez A, Moreno MA, et al. Prognostic value of plasmatic tumor M2 pyruvate kinase and carcinoembryonic antigen in the survival of colorectal cancer patients[J]. *Tumour Biol*. 2012, 33(3):825-832.
- [16] 朱剑峰,李志辉,朱红静,等. CEA、CA199、CA724、CA242、CA125、CA50对消化道肿瘤的诊断价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(5):501-502.
- [17] Koprowski H, Stepkowski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies [J]. *Somatic Cell Genet*, 1979, 5(6):957-971.
- [18] Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A retrospective analysis of early CA19-9 change in salvage chemotherapy for refractory pancreatic cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(6):1291-1297.
- [19] Sisik A, Kaya M, Bas G, et al. CEA and CA19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(7):4289-4294.
- [20] 王桂香,洪华林. 肿瘤标志物 CA242对临床肿瘤诊断的应用[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(11):1314-1315.
- [21] 苏锡康,崔金环,区文华,等. CEA、CA199和CA242联合检测在消化道肿瘤筛查中的意义 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(30):3683-3685.
- [22] 吕晓娟,刘冰,张瑞丽. 血清CEA和CA199及CA724联合检测对胃癌诊断的临床意义 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2007, 14(1):26-28.
- [23] Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-1 therapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(4):1168-1176.
- [24] Nishio M, Sakakura C, Nagata T, et al. RUNX3 promoter methylation in colorectal cancer: its relationship with microsatellite instability and its suitability as a novel serum tumor marker[J]. *Anticancer Research*, 2010, 30(7):2673-2682.
- [25] 吴鹏,李艳,陈进,等. 联合免疫法和化学法检测粪便隐血的临床应用评价[J]. *检验医学*, 2010, 25(3):176-178.
- [26] 陆宏娜,张谢,王丹萍,等. 粪便中基因甲基化检测筛查结肠直肠癌的荟萃分析 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(32):3585-3591.
- [27] 秦长江,李全营,任学群,等. 人粪便中 MALL 基因甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的作用[J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2015, 7(3):150-152.
- [28] Wu WK, Law PT, Lee CW, et al. MicroRNA in colorectal cancer: from benchtop to bedside [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(3):247-253.
- [29] Goedert J J, Gong Y, Hua X, et al. Fecal Microbiota Characteristics of Patients with Colorectal Adenoma Detected by Screening: A Population-based Study[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(6):597-603.
- [30] Ai L, Tian H, Chen Z, et al. Systematic evaluation of supervised classifiers for fecal microbiota-based prediction of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):9546-9556.

(收稿日期:2017-12-29)