

专家论坛

结直肠癌生物标志物的研究进展^{*}

陈夕浪 吴开春^{*}

空军军医大学西京医院消化内科,肿瘤生物学国家重点实验室,国家消化系统疾病临床研究中心,陕西西安 710032

摘要 结直肠癌(CRC)是严重影响人类健康的恶性疾病之一。约25%的CRC患者在初诊时已经发生远处转移,这类患者预后极差。高预测性能的生物标志物能早期精准检出CRC并精确预测疗效。近年来,多项研究指出炎症标志物、非编码RNA、肠道菌群、循环肿瘤细胞等指标具备CRC诊断及预后预测能力。本文就CRC生物标志物的研究进展进行讨论,以期对CRC的诊治提供思路。

关键词 结直肠癌;血清生物标志物;炎症生物标志物;非编码RNA;肠道菌群;循环肿瘤细胞;循环肿瘤DNA

中图分类号 R735.3⁺5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230101

Research progress in biomarkers of colorectal cancer CHEN Xi-lang, WU Kai-chun^{*}. Department of Gastroenterology, State Key Laboratory of Cancer Biology, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shanxi Xian, 710032 China

Corresponding author: WU Kai-chun, E-mail: kaicwu@fmmu.edu.cn

Abstract Colorectal cancer (CRC) is one of the malignant diseases that has caused huge burdens to human health. About 25% patients have distant metastasis at the time of diagnosis. Unfortunately, metastasis CRC tends to have poor prognosis. Efficacious biomarkers show good performances in detecting CRC and in predicting therapeutic effects. It is an effective approach to improve CRC patients' outcomes. Recently, numerous researches indicated that some indicators can be used as biomarkers for early diagnosis and predictors of prognosis in CRC, such as inflammatory markers, non-coding RNA, gut microbiota, circulating tumor cells. In this review, we summarize the research progress in biomarkers of CRC for the purpose of providing new sights to the diagnosis and treatment of CRC.

Key words Colorectal cancer; Serum biomarkers; Inflammation biomarkers; Noncoding RNA; Gut microbiota; Circulating tumor cells; Circular RNA

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤。据2020年统计资料显示, CRC已成为全球第三大常见肿瘤,其相关死亡也成为癌症病人死亡的第二大原因(9.4%),仅次于肺癌^[1]。CRC患者预后与疾病分期关系密切,发生远处转移的晚期患者预后极差^[2]。CRC起病隐匿,早期患者症状不典型或无明显症状,多数患者确诊时已进展为中晚期。药物治疗失败、手术后复发也是影响CRC患者预后的关键因素^[3]。所以,早期诊断及预后预测对CRC患者至关重要。目前CRC筛查的金标准为内窥镜检查^[4],因其具有侵入性,有出血、穿孔风险,导致部分患者难以接受。非侵入性检查如血清生物标志物,因其无创性的特点,受到病患的青睐。目前应用较多的CRC标志物有癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原72-4

(CA72-4),灵敏度均较低。故亟需寻找新的标志物,以提高CRC检出率及预后预测效能。本文就CRC标志物进行综述。

传统血清生物学标志物

癌胚抗原 CEA最早由国外学者Gold和Freedman从结肠癌组织和胚胎中提取出来,是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,在多种肿瘤组织中呈现高表达水平^[5]。多项研究证实CEA在肿瘤增殖、转移、血管形成进程中发挥着重要作用^[6,7]。目前,血清CEA水平是结直肠癌患者诊断及转移复发判断的常用标志物。Cai等^[8]发现血清CEA水平与CRC患者预后呈显著正相关。Konishi等^[9]发现术后CEA水平升高的CRC患者复发风险显著升高。CEA水平还能反映化疗疗效及转移风

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82273374)

^{*}通信作者:吴开春, E-mail: kaicwu@fmmu.edu.cn, 陕西省西安市新城区长乐西路127号

险。Stremitzer 等^[10]研究显示新辅助化疗后 CEA 水平下降预示 CRC 肝脏转移患者术后预后良好。

糖类抗原 19-9 CA19-9 是一类表达在细胞膜上的糖蛋白,在健康人血清中表达量极低,但在消化道肿瘤患者血清中异常升高,因此被用作恶性肿瘤的筛查及预后预测^[11]。研究发现,CA19-9 单独诊断 CRC 的特异性为 77.78%,灵敏度为 73.33%,预测性能尚好。但其他研究显示,CA19-9 单独诊断 CRC 的假阴性率可高达 86%,极易造成漏诊^[12]。在预后方面,国内一项研究显示术前 CA19-9 阳性患者 5 年生存率显著低于术前 CA19-9 阴性患者^[13]。同时,国外多项研究发现 CA19-9 可作为影响转移性 CRC 患者预后的独立危险因素^[14, 15]。

糖类抗原 72-4 CA72-4 是一种肿瘤相关糖蛋白,在胃癌、CRC 中均异常高表达。CA72-4 在诊断 CRC 方面综合性能较差,有关研究报道其灵敏度低于 30%^[16]。在预后方面,CRC 患者血清 CA72-4 水平与不良预后显著相关^[17]。既往研究显示 CA72-4 是 CRC 患者淋巴结转移的独立危险因素^[18]。

虽然 CEA、CA19-9、CA72-4 能够作为 CRC 诊疗的标志物,但单独诊断时灵敏度或特异性较差。彭子倩等^[19]研究显示 CEA、CA19-9 单独诊断 CRC 的灵敏度、特异性仅为 60-70%,将二者与 CA125 联合诊断 CRC 的灵敏度可达 94%,特异性提升至 78%,联合诊断的性能均优于各项指标单独预测性能。

炎症生物学标志物

炎症是癌症形成的重要促进因素之一,多项研究发现炎症在 CRC 的进展中起到不容忽视的作用。炎症不仅能促进肿瘤增殖、转移等恶性表型,还能导致免疫失衡从而间接促进肿瘤进展及改变化疗疗效^[20]。因而,反映全身炎症状态的炎症指标被认为是 CRC 患者预后的生物学标志物。此前报道较多的 CRC 炎症标志物主要有中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)。Inamoto 等^[21]研究发现高 NLR 与 CRC 患者总体生存时间缩短显著相关。Verter 等^[22]发现高 NLR(NLR > 3)是 CRC 肝转移切除术后复发的独立危险因素。Kim 等^[23]回顾性研究发现 PLR 的截断值为 160 时,高 PLR 是 III ~ IV 期 CRC 患者不良预后的独立危险因素。既往研究发现术前高

LMR 或术后 LMR 升高均与患者较好的预后相关^[24, 25]。毛富巍等^[26]研究显示以上炎症标志物单独预测 CRC 患者预后的灵敏度、特异性均较低,并且提示炎症标志物联合诊断能够提高诊断性能。

非编码 RNA

长链非编码 RNA 长链非编码 RNA(long non-coding RNAs, LncRNAs)是一类内源性非编码 RNA,其长度超过 200 个核苷酸,其在细胞分化、胚胎发育、组织稳态中发挥着重要作用。近年来发现 LncRNAs 在多种肿瘤中异常表达,与包括 CRC 在内的多种肿瘤的多个恶性表型密切相关,因而具有作为 CRC 诊断及预后标志物的潜力^[27]。Ghasemian 等^[28]研究显示组织中 LINC00978 水平具有诊断 CRC 的潜能,其单独诊断灵敏度为 72.7%,特异性为 81.0%,与 β -连环蛋白联合后,诊断灵敏度提升至 86.0%。Xu 等研究发现血清 ZFAS1、SNHG11、LINC00909 和 LINC00654 水平联合诊断 CRC 的 AUC 值可达 0.937,显示出良好的预测性能。此外,粪便中 LncRNAs 水平也具有诊断 CRC 的潜能^[29]。

微小 RNA 微小 RNA(microRNAs, miRNAs)是一种内源性非编码 RNA,其长度约为 20 ~ 24 个核苷酸,其通过与 mRNAs 特异性结合,从而使 mRNAs 降解或抑制翻译来参与基因调控。现已证实 miRNAs 参与 CRC 的增殖、转移、耐药进程^[30]。研究发现多个 miRNAs 在 CRC 中异常表达,如 miRNA-23a、miRNA-25、miRNA-143 均具有作为生物标志物的潜力。Gao 等^[31]研究发现 miRNA-888 在 CRC 组织中异常上调,并和 CRC 患者不良预后显著正相关。Wang 等^[32]通过分析 85 例 CRC 及癌旁组织发现伴有淋巴结转移患者或晚期患者 miRNA-195 通常呈低表达趋势,并且其表达水平与患者不良预后正相关。Zhang 等^[33]通过分析健康人群和 CRC 患者血清中 miRNA-31 水平,发现血清高 miRNA-31 水平可能是 CRC 患者发生淋巴结转移的有效标志物。此外,粪便中 microRNA 也是诊断 CRC 的生物标志物。一项纳入 56 篇研究的荟萃分析显示,粪便中 miRNA-21 水平是单独诊断 CRC 的最佳 miRNA,其灵敏度为 59.3%,特异性为 85.6%,并且指出粪便中 miRNA 联合诊断 CRC 具有研究前景^[34]。

环状 RNA 环状 RNA(circular RNAs, circRNAs)是一种具有闭环结构的非编码 RNA。近年来, circRNAs 在 CRC 中的表达及功能被逐渐阐明。Deng 等^[35]研究显示 circRNA_0001946 在 CRC 组织

中显著上调,相关性分析显示其水平与肿瘤直径、淋巴结转移以及分期显著负相关,机制研究提示 circRNA_0001946 可能是通过抑制 CRC 上皮间质转化从而抑制转移表型。Pan 等^[36]通过分析公共数据库筛选出在 CRC 患者和健康对照中差异表达倍数最大的环状 RNA——circRNA_0004771,其区分 CRC 和健康对照的灵敏度、特异性均达 80%,且区分 CRC 及肠道良性疾病也具有良好性能。Wang 等^[37]发现 CRC 组织中高 circRNA_0060745 水平与患者肿瘤浸润深度和发生转移相关,并且高 circRNA_0060745 水平预示着不良预后。circRNA 可作为 CRC 诊治的生物标志物,其机制及意义还需更深入研究。

肠道菌群及代谢物

在人体肠道内居住着极为庞大的微生物群落,肠道菌群在物质吸收、免疫调控、抵御病原体入侵和维持肠道稳态等方面有着不可或缺的作用^[38]。在饮食改变、外来病原体入侵或基因改变时,肠道菌群可能出现紊乱,从而使得益生菌减少,有害菌增多,有害菌直接或通过间接产生的毒力因子和有毒产物,破坏肠道黏膜屏障、引起黏膜慢性炎症,最终导致 CRC 的发生^[39]。由此可见,肠道菌群结构可能是 CRC 诊断及预后的潜在标志物。Wong 等^[40]发现粪便中具核梭杆菌(*fusobacterium nucleatum*, Fn)丰度区分 CRC 患者与正常对照的灵敏度为 72.1%,特异性为 91%,当联合 Fn 丰度及粪便化学检测后,灵敏度升高至 92.3%,特异性达 93.0%。Guo 等^[41]发现使用粪便具核梭杆菌与双歧杆菌的比值 Fn/Bb 诊断 CRC 的灵敏度、特异性均良好。Flanagan^[42]通过检测肿瘤组织中 Fn 丰度,发现 Fn 丰度高的 CRC 患者不良预后风险更大。以上结果说明肠道菌群具有作为 CRC 诊断及预后的潜能。多项研究显示肠道菌群能产生一系列代谢物,如硫化氢、多胺、12, 13-EpOME^[43,44],从而促进 CRC 的发生和进展,这些代谢物是否能作为 CRC 诊疗的标志物还需进一步研究与探索。

循环肿瘤细胞及外周血循环肿瘤 DNA

循环肿瘤细胞 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是因各种原因从肿瘤原发部位或转移灶进入外周血液循环的肿瘤细胞。进入血液循环后,存活的 CTCs 在一定条件下能形成微小癌栓、定植灶,继而导致肿瘤的远处转移。外周循环中的

CTCs 可通过液体活检的方法被检测到。Wang 等^[45]发现 CRC 患者 CTCs 阳性与肿瘤侵袭深度、淋巴结转移、远处转移显著正相关,并且 CTCs 阳性往往提示预后不良。Tsai 等^[46]研究显示 CTCs 诊断 CRC 的灵敏度为 86%,特异性为 97.3%。此外,CTCs 还可作为 CRC 患者复发的生物标志物。研究发现 CTCs 单独预测 CRC 术后复发的灵敏度为 83.33%,特异度信为 70%。

外周血循环肿瘤 DNA 外周血循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是肿瘤释放入血的游离 DNA 片段,二者具有相同的遗传信息,并且 ctDNA 能有效反映肿瘤原发灶的情况。因此,ctDNA 在肿瘤诊治方面的作用逐渐受到关注。研究发现术前 ctDNA 阳性检出 CRC 的灵敏度、特异性均达 76.3%,而术后 ctDNA 阳性预测 CRC 复发的灵敏度为 100%,特异性为 73.9%。Hamfjord 等^[47]回顾性发现 ctDNA 是使用奥沙利铂化疗的 CRC 患者的有效预后标志物。

尽管 CTCs 和 ctDNA 检出 CRC 的性能良好,仍无法替代病理活检这一金标准,但能作为有效的辅助手段以提高 CRC 的检出率。

临床常用的 CRC 生物标志物主要是 CEA、CA19-9、CA72-4,但较差的灵敏度和特异性无法精准检出 CRC。为提高准确性,研究人员发掘出多项新型生物标志物,研究显示这些新型标志物在结直肠癌的发生、发展中具有巨大作用,并能较好地预测 CRC 的预后和疗效。多项生物标志物的联合诊断能进一步提高准确性,这也成为日后诊疗的趋势。然而,目前有许多问题尚需解决,如新型生物标志物在 CRC 中的作用机制尚需阐明、部分新型标志物检测成本昂贵、检测技术还需规范化、流程化。随着科技发展,新型标志物检测技术必将更加成熟,也必然推动 CRC 的临床诊疗进入精准化时代。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3):145-164.
- 3 Martini G, Ciardiello D, Vitiello PP, et al. Resistance to anti-epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer: What does still need to be addressed[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86(102023).
- 4 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)[J]. 中华肿瘤杂

- 志,2021,43(1):16-38.
- 5 Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues[J]. *Semin Cancer Biol*,1999,9(2):67-81.
- 6 Abdul-Wahid A, Cydzik M, Fischer NW, et al. Serum-derived carcinoembryonic antigen (CEA) activates fibroblasts to induce a local remodeling of the extracellular matrix that favors the engraftment of CEA-expressing tumor cells[J]. *Int J Cancer*,2018,143(8):1963-1977.
- 7 Bramswig KH, Poettler M, Unseld M, et al. Soluble carcinoembryonic antigen activates endothelial cells and tumor angiogenesis[J]. *Cancer Res*,2013,73(22):6584-6594.
- 8 Cai Z, Xiao J, He X, et al. Assessing new prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer receiving tumor resection: More than positive and negative[J]. *Cancer Biomark*,2017,19(2):161-168.
- 9 Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome[J]. *JAMA Oncol*,2018,4(3):309-315.
- 10 Stremitzer S, Stift J, Graf A, et al. CEA change after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab and clinical outcome in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*,2015,22(4):1315-1323.
- 11 Luo G, Jin K, Deng S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*,2021,1875(2):188409.
- 12 赵得堡, 屈中玉, 孙星, 等. 肿瘤标志物 CEA, CA19-9, CA125 和粪便隐血试验单项及联合检测诊断结肠直肠癌的价值分析[J]. *中国肛肠病杂志*,2022,42(8):6-10.
- 13 张礼, 燕锦, 卢进, 等. 术前糖类抗原 19-9 与结肠直肠癌患者术后预后的关系[J]. *肿瘤预防与治疗*,2021,34(3):207-213.
- 14 Hashizume R, Kawahara H, Ogawa M, et al. CA19-9 Concentration After First-line Chemotherapy Is Prognostic Predictor of Metastatic Colon Cancer[J]. *In Vivo*,2019,33(6):2087-2093.
- 15 Narita Y, Taniguchi H, Komori A, et al. CA19-9 level as a prognostic and predictive factor of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2014,73(2):409-416.
- 16 Zhu Z, Chen Z, Chen C, et al. Opposite variation tendencies of serum CA724 levels in patients with colon and rectal carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*,2014,2(1):139-145.
- 17 Giessen C, Nagel D, Glas M, et al. Evaluation of preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I-III rectal cancer[J]. *Tumour Biol*,2014,35(10):10237-10248.
- 18 Sun ZQ, Ma S, Zhou QB, et al. Prognostic value of lymph node metastasis in patients with T1-stage colorectal cancer from multiple centers in China[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(48):8582-8590.
- 19 彭子倩, 郑阳, 刘永兴. 血清癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 19-9 检测对结肠直肠癌的诊断价值[J]. *癌症进展*,2022,20(20):2134-2137.
- 20 Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Are markers of systemic inflammation good prognostic indicators in colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2017,16(4):264-274.
- 21 Inamoto S, Kawada K, Okamura R, et al. Prognostic impact of the combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score in colorectal cancer: a retrospective cohort study[J]. *Int J Colorectal Dis*,2019,34(7):1303-1315.
- 22 Verter E, Berger Y, Perl G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Recurrence Pattern in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases[J]. *Ann Surg Oncol*,2021,28(8):4320-4329.
- 23 Kim JH, Lee JY, Kim HK, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(3):505-515.
- 24 Chan JC, Chan DL, Diakos CI, et al. The Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is a Superior Predictor of Overall Survival in Comparison to Established Biomarkers of Resectable Colorectal Cancer[J]. *Ann Surg*,2017,265(3):539-546.
- 25 Yasui K, Shida D, Nakamura Y, et al. Postoperative, but not preoperative, inflammation-based prognostic markers are prognostic factors in stage III colorectal cancer patients[J]. *Br J Cancer*,2021,124(5):933-941.
- 26 毛富巍, 曹英豪, 邓胜和, 等. 基于 NLR, PLR, WLR, MLR 的系统炎症标志物评分与结肠直肠癌患者术后生存时间的相关性[J]. *华中科技大学学报(医学版)*,2022,51(2):229-234.
- 27 Garcia-Padilla C, Duenas A, Garcia-Lopez V, et al. Molecular mechanisms of lncRNAs in the dependent regulation of cancer and their potential therapeutic use[J]. *Int J Mol Sci*. 2022,23(2):764-784.
- 28 Ghasemian M, Rajabibazl M, Mirfakhraie R, et al. Long noncoding RNA LINC00978 acts as a potential diagnostic biomarker in patients with colorectal cancer[J]. *Exp Mol Pathol*,2021,122:104666.
- 29 Gharib E, Nazemalhosseini-Mojarad E, Baghdar K, et al. Identification of a stool long non-coding RNAs panel as a potential biomarker for early detection of colorectal cancer[J]. *J Clin Lab Anal*,2021,35(2):e23601.
- 30 Gomes S E, Simoes A E, Pereira D M, et al. miR-143 or miR-145 overexpression increases cetuximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human colon cancer cells[J]. *Oncotarget*,2016,7(8):9368-9387.
- 31 Gao S J, Chen L, Lu W, et al. miR-888 functions as an oncogene and predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*,2018,15(6):9101-9109.
- 32 Wang X, Wang J, Ma H, et al. Downregulation of miR-195 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Med Oncol*,2012,29(2):919-927.
- 33 Zhang W W, Ming X L, Rong Y, et al. Diagnostic value investigation and bioinformatics analysis of miR-31 in patients with lymph node metastasis of colorectal cancer[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*,2019,2019(9740475).
- 34 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.
- 35 Deng Z, Li X, Wang H, et al. Dysregulation of CircRNA_0001946 contributes to the proliferation and metastasis of colorectal cancer

- cells by targeting MicroRNA-135a-5p [J]. Front Genet, 2020, 11 (357).
- 36 Pan B, Qin J, Liu X, et al. Identification of Serum Exosomal hsa-circ-0004771 as a novel diagnostic biomarker of colorectal cancer [J]. Front Genet, 2019, 10 (1096).
- 37 Wang X, Ren Y, Ma S, et al. Circular RNA 0060745 a Novel circRNA promotes colorectal cancer cell proliferation and metastasis through miR-4736 sponging [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13 (1941-1951).
- 38 Meng C, Bai C, Brown TD, et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2018, 16 (1):33-49.
- 39 Valdes AM, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. BMJ, 2018, 361 (k2179).
- 40 Wong SH, Kwong TNY, Chow TC, et al. Quantitation of faecal fusobacterium improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia [J]. Gut, 2017, 66 (8):1441-1448.
- 41 Guo S, Li L, Xu B, et al. A simple and novel fecal biomarker for colorectal cancer: ratio of fusobacterium nucleatum to probiotics populations based on their antagonistic effect [J]. Clin Chem, 2018, 64 (9):1327-1337.
- 42 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.
- 43 Kong C, Yan X, Zhu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes the development of colorectal cancer by activating a cytochrome P450/epoxyoctadecenoic acid axis via TLR4/Keap1/NRF2 signaling [J]. Cancer Res, 2021, 81 (17):4485-4498.
- 44 Szabo C, Coletta C, Chao C, et al. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine-beta-synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (30):12474-1279.
- 45 Wang L, Zhou S, Zhang W, et al. Circulating tumor cells as an independent prognostic factor in advanced colorectal cancer: a retrospective study in 121 patients [J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34 (4):589-597.
- 46 Tsai WS, You JF, Hung HY, et al. Novel Circulating Tumor Cell Assay for Detection of Colorectal Adenomas and Cancer [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10 (10):e00088.
- 47 Hamfjord J, Guren T K, Dajani O, et al. Total circulating cell-free DNA as a prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer before first-line oxaliplatin-based chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (7):1088-1095.

(2023-01-15 收稿)

欢迎订阅 2023 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护 (ICU) 新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 **电话:** 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com **网址:** http://nkjwzzzz.chmed.net