

肠道菌群作为结直肠癌早期诊断标志物的研究进展

杨泽旭¹, 王延刚¹, 彭朝胜², 于照祥^{1*}

¹西安医学院第一附属医院普通外科, 陕西 西安

²西安医学院研究生处, 陕西 西安

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月25日

摘要

结直肠癌(CRC)是全球高发的恶性肿瘤, 传统筛查手段的局限性凸显了开发新型非侵入性诊断标志物的迫切性。近年来, 肠道菌群失调与CRC发生发展的密切关联已被广泛证实, 基于微生物特征的检测展现出巨大的早期诊断潜力。本文系统综述了近年以来肠道菌群作为CRC早期诊断标志物的研究进展。文章首先阐述了粪便、血液、组织及口腔等不同来源样本中微生物标志物的特征与价值, 随后重点介绍了基于机器学习的诊断模型构建、验证及多组学整合优化策略。同时, 文章探讨了微生物标志物在“腺瘤-癌”演进过程中的动态变化, 并分析了单核苷酸变异与功能基因等新型深层标志物的应用前景。此外, 本文还讨论了肠道菌群在预后预测、左右半结肠癌区分及术后监测等临床特殊场景中的应用。最后, 文章指出了当前研究面临的标准化、可重复性及因果机制阐释等挑战, 并展望了未来通过技术标准化与跨学科合作推动肠道菌群从基础研究向CRC临床筛查与个体化诊疗转化的广阔前景。

关键词

结直肠癌, 肠道菌群, 生物标志物, 早期诊断

Research Progress of Intestinal Flora as an Early Diagnostic Marker of Colorectal Cancer

Zexu Yang¹, Yangang Wang¹, Chaosheng Peng², Zhaoxiang Yu^{1*}

¹Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Postgraduate Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 25, 2026

*通讯作者。

文章引用: 杨泽旭, 王延刚, 彭朝胜, 于照祥. 肠道菌群作为结直肠癌早期诊断标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2211-2218. DOI: 10.12677/acm.2026.1652030

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a high-incidence malignant tumor in the world. The limitations of traditional screening methods highlight the urgency of developing new non-invasive diagnostic markers. In recent years, the close relationship between intestinal flora imbalance and CRC has been widely confirmed, and the detection based on microbial characteristics shows great potential for early diagnosis. This paper systematically reviews the research progress of intestinal flora as an early diagnostic marker of CRC in recent years. In this paper, the characteristics and values of microbial markers in feces, blood, tissues and oral samples from different sources are firstly expounded, and then the diagnosis model construction, verification and multi-group integration optimization strategy based on machine learning are emphatically introduced. At the same time, the dynamic changes of microbial markers in the evolution of "adenoma-carcinoma" were discussed, and the application prospects of new deep markers such as single nucleotide variation and functional genes were analyzed. In addition, this paper also discusses the application of intestinal flora in clinical special scenes such as prognosis prediction, left and right colon cancer differentiation and postoperative monitoring. Finally, the paper points out the challenges of standardization, repeatability and explanation of causal mechanism, and looks forward to the broad prospect of promoting the transformation of intestinal flora from basic research to CRC clinical screening and individualized diagnosis and treatment through technical standardization and interdisciplinary cooperation in the future.

Keywords

Colorectal Cancer, Intestinal Flora, Biomarkers, Early Diagnosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球范围内发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤[1]。尽管结肠镜检查是诊断CRC的金标准,但其侵入性、成本较高以及受检者依从性等问题限制了其在人群筛查中的广泛应用[2]。因此,开发准确、便捷、非侵入性的早期诊断方法对于降低CRC死亡率至关重要。近年来,随着高通量测序技术的飞速发展,肠道菌群与CRC发生发展的密切关联得到了广泛证实[1][3]。大量研究揭示,CRC患者的肠道微生物组成与健康人群存在显著差异,这种“菌群失调”不仅参与了肿瘤的发生发展,其独特的微生物特征更展现出作为新型生物标志物的巨大潜力[2][4]。基于粪便、血液等样本的微生物检测,为实现CRC的早期、无创筛查提供了全新视角。本文旨在系统综述2020年以来,肠道菌群作为CRC早期诊断标志物的最新研究进展,重点阐述不同来源的微生物标志物、诊断模型的构建与优化策略、标志物在癌变进程中的动态变化及其在临床特殊场景中的应用前景。

2. 肠道菌群作为结直肠癌早期诊断生物标志物的研究价值与挑战

利用肠道菌群进行CRC早期诊断的核心价值在于其非侵入性和高灵敏度。粪便样本易于获取,能够直接反映肠道微环境的真实状态,是研究肠道菌群最常用的样本类型[5]。多项研究表明,基于粪便微生物组成的诊断模型在区分CRC患者与健康对照者时表现出优异的性能,其受试者工作特征曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)可达到0.8以上[6][7]。相较于传统的粪便潜血试验(Fecal Immunochemical

Test, FIT), 微生物标志物在检测早期腺瘤方面可能更具优势, 而腺瘤的及时发现与切除是阻断 CRC 癌变链条的关键[8] [9]。

然而, 将肠道菌群转化为可靠的临床诊断工具仍面临多重挑战。首先, 肠道菌群组成受到种族、地域、饮食、年龄、生活方式及药物等多种因素的显著影响, 导致微生物标志物存在较大的个体间异质性[10] [11]。其次, 样本的采集、保存、DNA 提取方法以及测序平台和分析流程的差异, 会引入技术性偏差, 影响研究结果的可比性和可重复性[12] [13]。再者, 如何从海量的微生物数据中筛选出稳定、特异且与 CRC 因果关系明确的标志物, 是当前研究的难点。一些先前被认为与 CRC 强相关的微生物, 如具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*), 在严格控制肠道炎症、粪便转运时间等混杂因素后, 其关联性可能减弱, 凸显了严谨研究设计的重要性[14]。此外, 定义何为“健康对照”在 microbiome 研究中亦非易事, 筛查人群中无结肠病变的个体其肠道菌群也可能处于失调状态[14]。这些挑战要求未来的研究需采用大样本、多中心的设计, 实施严格的混杂因素控制, 并推动检测方法的标准化。

3. 基于不同来源样本的微生物生物标志物

用于 CRC 诊断的微生物标志物可根据其来源样本的不同进行分类, 主要包括粪便、血液、组织以及近年来受到关注的口腔样本等。

粪便微生物标志物是研究最广泛的一类。宏基因组学研究已鉴定出多个在 CRC 患者粪便中一致性富集或耗竭的微生物物种。富集的细菌通常包括具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)、微小单胞菌(*Parvimonas micra*)、不解糖吡啶单胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)以及厌氧消化链球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*)等[3] [10] [15]。这些细菌多具有促炎或基因毒性潜能, 可能直接参与致癌过程。另一方面, 一些具有抗炎或产短链脂肪酸能力的细菌, 如普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)、罗斯氏菌(*Roseburia* spp.)和丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)等在 CRC 患者中常呈现减少趋势[3] [16]。除了细菌, 真菌(如念珠菌属 *Candida*)、病毒和古菌的群落改变也与 CRC 相关[17]。基于这些差异物种构建的分类器在多个独立队列中显示出良好的诊断效能[18] [19]。

血液(循环)微生物标志物是一个新兴方向。肿瘤或肠道屏障功能破坏可能导致细菌或其 DNA 易位进入血液循环。研究表明, CRC 患者血浆中细菌 DNA 总量显著高于健康对照, 且其水平与肿瘤大小相关[20] [21]。对血浆微生物组的分析发现, CRC 患者循环中富集的细菌多来源于口腔和胃肠道, 如梭杆菌属、吡啶单胞菌属等, 基于这些特征构建的模型也显示出诊断潜力[20]。血液样本的优势在于采集标准化程度高, 易于整合到常规体检中。

组织微生物标志物直接反映了肿瘤微环境中的微生物构成。肿瘤组织中的菌群组成与配对的癌旁组织或粪便样本均存在差异, 且与肿瘤的分型、分期及患者预后相关[22] [23]。例如, 有研究发现 CRC 组织微生物组可聚类为两个亚型, 其中以变形菌门和拟杆菌门为主的亚型与患者较差的生存预后相关[23]。

口腔微生物标志物因其与肠道菌群的密切关联(“口腔-肠道轴”)而受到关注。CRC 患者的口腔菌群也发生改变, 某些口腔致病菌(如具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌)在口腔和肠道中同时富集, 提示口腔可能是这些促癌菌的来源之一[22] [24] [25]。因此, 唾液微生物检测作为一种完全无创的方法, 也具有成为 CRC 筛查辅助工具的潜力。

4. 诊断模型的构建、验证与性能提升策略

单一的微生物物种往往诊断能力有限, 因此, 研究者们普遍采用机器学习算法, 整合多个微生物特征来构建高精度的诊断模型。

模型的诊断性能高度依赖于特征工程的深度与广度。在特征选择策略上, 当前研究正逐步从单一的

物种相对丰度特征,向多维度的特征提取转变。随机森林(Random Forest)、支持向量机(Support Vector Machine)和逻辑回归(Logistic Regression)等是常用的分类算法[7] [26] [27]。这些模型能够处理高维、稀疏的微生物数据,并评估每个特征对分类的重要性。例如,多项研究构建的随机森林模型在区分 CRC 与健康对照时, AUC 可达 0.85~0.94 [7] [15] [19]。模型的性能高度依赖于特征选择。除了常见的物种丰度,更高分类层级(如属、科)或更精细的遗传特征(后文详述)也被用于建模。有趣的是,有研究发现,在科或属水平的分类特征可能比过于精细的扩增子序列变体(ASV)具有更好的预测性能,提示存在一个“恰到好处”的分类学分辨率[28]。

同时,模型的稳健性与泛化能力是其能否走向临床应用的先决条件。早期许多研究仅进行内部交叉验证,存在明显的过拟合风险。必须强调的是,多中心、大规模的前瞻性队列验证是评估模型真实诊断效能、克服不同地域和种群异质性,并最终实现临床转化的决定性步骤。近年来,越来越多的研究开始在独立的、甚至来自不同地域的队列中验证模型性能[7] [18]。例如,一项基于中国人群开发的包含 22 个微生物基因标志物的分类器,不仅在本地验证队列中表现优异(AUC = 0.905),在法国人群队列中也保持了良好的诊断能力(AUC 为和 0.859) [11]。

提升诊断性能的策略多样。首先,多组学数据整合是重要趋势。将微生物组数据与代谢组、蛋白质组或宿主转录组数据相结合,能够更全面地捕捉疾病状态。例如,联合粪便微生物和代谢物标志物的模型,其诊断效能显著优于单一的微生物模型或传统的 FIT [29]-[31]。其次,标志物组合与现有筛查方法的联用具有现实意义。研究表明,将微生物标志物与 FIT 或多靶点粪便 DNA 检测(MT-sDNA)结合,可以显著提高对 CRC 和进展期腺瘤的检出灵敏度,同时维持较高的特异性[32]-[35]。最后,考虑临床混杂因素。将年龄、BMI、粪便潜血状态等临床变量纳入模型,或在建模前对其进行校正,有助于提高模型的准确性和临床适用性[14] [36]。

5. 从腺瘤到癌的演进:微生物标志物的动态变化

CRC 的发展通常遵循“腺瘤-癌”序列,因此,识别腺瘤阶段特异的微生物标志物对于实现真正意义上的早期干预至关重要。

研究证实,结直肠腺瘤患者的肠道菌群已发生显著改变,但其改变模式与 CRC 患者既存在重叠,也有区别[17] [18]。一些在 CRC 中富集的细菌,如具核梭杆菌、微小单胞菌等,在腺瘤阶段已开始增加,但其丰度可能低于 CRC [22] [37]。同时,也存在一些腺瘤特异的微生物特征。例如,一项整合分析发现,腺瘤相关的微生物功能改变以 ADP-L-甘油- β -D-甘露-庚糖生物合成为特征,而 CRC 阶段则表现为甲萘醌-10 生物合成的增强[18]。另一项针对早发型 CRC 的研究指出,Flavonifractor plautii 的富集以及色氨酸、胆汁酸和胆碱代谢的增加是其区别于晚发型 CRC 的多组学特征之一[29]。

然而,准确区分腺瘤与健康对照,尤其是非进展期腺瘤,仍然是当前研究的难点。多数基于微生物物种丰度的模型对进展期腺瘤的检测灵敏度(约 30%~80%)仍显著低于对 CRC 的灵敏度(常高于 85%) [8] [38]。深入剖析造成这一难点的根本原因,主要包括以下几个方面:首先,在腺瘤发生的早期阶段,肠道微生物生态的扰动幅度相对较弱,这种早期的疾病信号往往容易被个体间巨大的基线菌群差异(即高异质性)所掩盖;其次,现有的许多微生物标志物在刻画“晚期腺瘤”向“早期癌”演进的临界状态时,缺乏足够的区分度和特异性,导致模型难以精准锚定肿瘤发生的确切阶段。这提示我们,腺瘤阶段的微生物扰动既微妙又极具异质性。因此,开发能够克服个体异质性障碍、高灵敏度检出腺瘤的微生物标志物,仍是推动肠道菌群检测迈向临床转化的关键瓶颈。一些研究通过分析微生物基因功能谱而非物种分类谱,在区分腺瘤与健康样本上取得了优于传统方法的性能,为突破这一瓶颈提供了新思路[39]。

6. 超越物种丰度：单核苷酸变异与功能基因标志物的探索

传统的微生物标志物多基于物种的相对丰度，但同一物种内不同菌株的遗传和功能可能存在巨大差异。因此，研究者开始探索更精细的遗传标志物，如微生物单核苷酸变异(Single Nucleotide Variants, SNVs)和功能基因。

SNVs 是指微生物基因组中单个核苷酸的变异。由于 SNVs 在个体内不同时间点的稳定性高于物种丰度，且能反映特定菌株的信息，其作为诊断标志物可能更具优势。研究显示，基于微生物 SNVs 构建的 CRC 预测模型，其诊断准确性(AUC 可达 0.88)高于基于物种丰度的模型[40]。更为重要的是，SNV 标志物在区分腺瘤与健康对照方面展现出巨大潜力。一项多模态分析发现，微生物 SNVs (包括同义突变的“暗”SNVs)对腺瘤的诊断能力(AUC = 0.89)远超细菌、真菌等物种标志物，并且在多个独立验证队列中表现稳健[41]。这提示，某些特定的微生物菌株可能在癌变早期即已定植并发挥作用。

功能基因谱分析则跳出了“谁在那里”的范畴，直接探究微生物群落“在做什么”。通过宏基因组测序，可以鉴定出 CRC 相关的微生物基因或代谢通路标志物。有研究比较了基于微生物功能谱和分类谱构建的机器学习模型，发现功能谱模型不仅对 CRC，对腺瘤的预测精度也更高，并且有助于揭示从健康到腺瘤再到 CRC 过程中微生物功能的变化机制[39]。此外，微生物质粒作为可移动的遗传元件，其组成也与 CRC 相关。将质粒标志物与细菌标志物结合，能进一步提升 CRC 诊断模型的准确性[42]。这些基于深层遗传和功能特征的探索，为开发更稳定、特异的 CRC 早期诊断工具开辟了新的道路。

7. 临床应用的特殊场景：预后预测、左右半结肠癌区分与术后监测

肠道菌群标志物的应用价值不仅限于早期诊断，还延伸至 CRC 患者的个体化临床管理。

预后预测：术前肠道菌群的构成与 CRC 患者的术后结局相关。例如，高丰度的 *Prevotella* (人类肠型之一)与较低的 CRC 进展和死亡风险相关，而具核梭杆菌、*Alistipes* 等细菌的富集则提示不良预后[43]。结合多个预后相关细菌构建的风险评分，其预测能力甚至优于癌胚抗原(CEA)等传统临床标志物[43]。肿瘤组织内的微生物群落也被发现与患者生存率相关，提供了另一个预后评估的维度[23]。

左右半结肠癌的区分：位于左半结肠和右半结肠的 CRC 在胚胎起源、分子特征和临床行为上存在差异。微生物组研究也发现了这种侧向性。荟萃分析表明，口腔来源的典型微生物在左半结肠癌中更为富集，基于微生物组可以较好地地区分左右半结肠癌(AUC = 0.66) [15]。这为未来针对不同部位 CRC 的差异化防治策略提供了微生物学依据。

术后监测与复发预测：对于已接受手术治疗的 CRC 患者，监测异时性腺瘤(Metachronous Adenoma, MA)或复发至关重要。研究发现，MA 患者的肠道菌群多样性降低，且具有特定的微生物特征(如 *Escherichia-Shigella* 和 *Acinetobacter* 的富集)。基于这些特征构建的模型，能够有效预测 CRC 患者术后发生 MA 的风险[44]。术后患者肠道菌群的动态变化也可能反映治疗反应和复发情况，例如，术后存活的患者其粪便中具核梭杆菌水平呈下降趋势，而复发或死亡患者则可能伴有有益菌的急剧减少[45]。这些发现提示，肠道菌群监测有望成为 CRC 术后管理的有力补充工具。

8. 结论与未来展望

综上所述，过去五年的大量研究坚实确立了肠道菌群作为 CRC 早期诊断新型生物标志物的地位。从基于粪便物种丰度的模型，到整合多组学数据、挖掘 SNV 及功能基因特征的策略，诊断工具的精度和维度不断拓展。微生物标志物在识别腺瘤、预测预后、区分肿瘤部位及监测术后复发等临床场景中也展现出广阔的应用前景。

然而，迈向广泛的临床应用仍需克服若干关键挑战。首先，标准化与可重复性是当务之急。亟需建

立从样本采集、保存、DNA 提取到测序和生物信息分析的标准化流程, 并通过大规模、多中心的前瞻性队列研究, 验证标志物和模型的稳健性[12][46]。其次, 机制阐释有待深入。目前多数研究为相关性分析, 需要更多实验研究来阐明特定微生物或其代谢物在 CRC 发生发展中的因果作用及具体分子机制, 这将为标志物的选择提供更坚实的理论基础[4][47]。最后, 临床转化路径需清晰。如何将微生物检测经济、便捷地整合到现有的 CRC 筛查体系中(例如与 FIT 联用), 如何界定其适用的目标人群, 以及如何制定阳性的临床处理路径, 都需要进一步的卫生经济学研究和临床实践探索[9][48]。

未来, 随着测序成本的下降、人工智能分析方法的进步以及对宿主-微生物互作机制的更深入理解, 肠道菌群有望从一种有潜力的生物标志物, 发展成为 CRC 早期筛查、风险分层和个体化治疗管理中不可或缺的重要组成部分。通过跨学科合作和严谨的临床研究设计, 这一“第二基因组”将为降低 CRC 负担带来革命性的突破。

参考文献

- [1] Wong, C.C. and Yu, J. (2023) Gut Microbiota in Colorectal Cancer Development and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 429-452. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x>
- [2] Olovo, C.V., Huang, X., Zheng, X. and Xu, M. (2021) Faecal Microbial Biomarkers in Early Diagnosis of Colorectal Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 10783-10797. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17010>
- [3] Qu, R., Zhang, Y., Ma, Y., Zhou, X., Sun, L., Jiang, C., et al. (2023) Role of the Gut Microbiota and Its Metabolites in Tumorigenesis or Development of Colorectal Cancer. *Advanced Science*, **10**, e2205563. <https://doi.org/10.1002/advs.202205563>
- [4] Liu, Y., Lau, H.C., Cheng, W.Y. and Yu, J. (2023) Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **21**, 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.07.002>
- [5] Zhou, P., Yang, D., Sun, D. and Zhou, Y. (2022) Gut Microbiome: New Biomarkers in Early Screening of Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24359. <https://doi.org/10.1002/jcla.24359>
- [6] Zhou, Y. and Sun, G. (2022) Improve the Colorectal Cancer Diagnosis Using Gut Microbiome Data. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 921945. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.921945>
- [7] Konishi, Y., Okumura, S., Matsumoto, T., Itatani, Y., Nishiyama, T., Okazaki, Y., et al. (2022) Development and Evaluation of a Colorectal Cancer Screening Method Using Machine Learning-Based Gut Microbiota Analysis. *Cancer Medicine*, **11**, 3194-3206. <https://doi.org/10.1002/cam4.4671>
- [8] Zou, J., Xiao, Z., Wu, Y., Yang, J. and Cui, N. (2022) Noninvasive Fecal Testing for Colorectal Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **524**, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.10.030>
- [9] Hanna, M., Dey, N. and Grady, W.M. (2023) Emerging Tests for Noninvasive Colorectal Cancer Screening. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 604-616. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.008>
- [10] Wang, Z., Dan, W., Zhang, N., Fang, J. and Yang, Y. (2023) Colorectal Cancer and Gut Microbiota Studies in China. *Gut Microbes*, **15**, Article 2236364. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2236364>
- [11] Yang, J., Li, D., Yang, Z., Dai, W., Feng, X., Liu, Y., et al. (2020) Establishing High-Accuracy Biomarkers for Colorectal Cancer by Comparing Fecal Microbiomes in Patients with Healthy Families. *Gut Microbes*, **11**, 918-929. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1712986>
- [12] Prusa, J., Gorelik, M.G., Blake, K.S. and Dantas, G. (2025) State of Omics-Based Microbial Diagnostics of CRC. *Gut Microbes*, **17**, Article 2526132. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2526132>
- [13] Zouiouich, S., Mariadassou, M., Rué, O., Vogtmann, E., Huybrechts, I., Severi, G., et al. (2022) Comparison of Fecal Sample Collection Methods for Microbial Analysis Embedded within Colorectal Cancer Screening Programs. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **31**, 305-314. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-21-0188>
- [14] Tito, R.Y., Verbandt, S., Aguirre Vazquez, M., Lahti, L., Verspecht, C., Lloréns-Rico, V., et al. (2024) Microbiome Confounders and Quantitative Profiling Challenge Predicted Microbial Targets in Colorectal Cancer Development. *Nature Medicine*, **30**, 1339-1348. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02963-2>
- [15] Piccinno, G., Thompson, K.N., Manghi, P., Ghazi, A.R., Thomas, A.M., Blanco-Míguez, A., et al. (2025) Pooled Analysis of 3,741 Stool Metagenomes from 18 Cohorts for Cross-Stage and Strain-Level Reproducible Microbial Biomarkers of Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **31**, 2416-2429. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03693-9>
- [16] Cao, Y., Wang, J., Hou, W., Ding, Y., Zhu, Y., Zheng, J., et al. (2023) Colorectal Cancer-Associated T Cell Receptor

- Repertoire Abnormalities Are Linked to Gut Microbiome Shifts and Somatic Cell Mutations. *Gut Microbes*, **15**, Article 2263934. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263934>
- [17] Han, S., Zhuang, J., Pan, Y., Wu, W. and Ding, K. (2022) Different Characteristics in Gut Microbiome between Advanced Adenoma Patients and Colorectal Cancer Patients by Metagenomic Analysis. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0159322. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01593-22>
- [18] Wu, Y., Jiao, N., Zhu, R., Zhang, Y., Wu, D., Wang, A., *et al.* (2021) Identification of Microbial Markers across Populations in Early Detection of Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3063. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23265-y>
- [19] Wu, X., Tang, Z., Zhao, R., Wang, Y., Wang, X., Liu, S., *et al.* (2023) Taxonomic and Functional Profiling of Fecal Metagenomes for the Early Detection of Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1218056. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1218056>
- [20] Xiao, Q., Lu, W., Kong, X., Shao, Y.W., Hu, Y., Wang, A., *et al.* (2021) Alterations of Circulating Bacterial DNA in Colorectal Cancer and Adenoma: A Proof-of-Concept Study. *Cancer Letters*, **499**, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.030>
- [21] Giacconi, R., Donghia, R., Arborea, G., Savino, M.T., Provinciali, M., Lattanzio, F., *et al.* (2023) Plasma Bacterial DNA Load as a Potential Biomarker for the Early Detection of Colorectal Cancer: A Case-Control Study. *Microorganisms*, **11**, Article 2360. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092360>
- [22] Russo, E., Gloria, L.D., Nannini, G., Meoni, G., Niccolai, E., Ringressi, M.N., *et al.* (2023) From Adenoma to CRC Stages: The Oral-Gut Microbiome Axis as a Source of Potential Microbial and Metabolic Biomarkers of Malignancy. *Neoplasia*, **40**, Article 100901. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100901>
- [23] Xu, Y., Zhao, J., Ma, Y., Liu, J., Cui, Y., Yuan, Y., *et al.* (2023) The Microbiome Types of Colorectal Tissue Are Potentially Associated with the Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1100873. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1100873>
- [24] Zhang, C., Hu, A., Li, J., Zhang, F., Zhong, P., Li, Y., *et al.* (2022) Combined Non-Invasive Prediction and New Biomarkers of Oral and Fecal Microbiota in Patients with Gastric and Colorectal Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 830684. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.830684>
- [25] Rezasoltani, S., Azizmohammad Looha, M., Asadzadeh Aghdaei, H., Jasemi, S., Sechi, L.A., Gazouli, M., *et al.* (2024) 16S rRNA Sequencing Analysis of the Oral and Fecal Microbiota in Colorectal Cancer Positives versus Colorectal Cancer Negatives in Iranian Population. *Gut Pathogens*, **16**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00604-0>
- [26] Tsai, Y., Lyu, W., Liao, N., Chen, P., Tsai, M. and Chuang, E.Y. (2025) Gut Microbiome-Based Machine Learning Model for Early Colorectal Cancer and Adenoma Screening. *Gut Pathogens*, **17**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13099-025-00750-z>
- [27] Lu, F., Lei, T., Zhou, J., Liang, H., Cui, P., Zuo, T., *et al.* (2023) Using Gut Microbiota as a Diagnostic Tool for Colorectal Cancer: Machine Learning Techniques Reveal Promising Results. *Journal of Medical Microbiology*, **72**, No. 6. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001699>
- [28] Armour, C.R., Topçuoğlu, B.D., Garretto, A. and Schloss, P.D. (2022) A Goldilocks Principle for the Gut Microbiome: Taxonomic Resolution Matters for Microbiome-Based Classification of Colorectal Cancer. *mBio*, **13**, e0316121. <https://doi.org/10.1128/mbio.03161-21>
- [29] Kong, C., Liang, L., Liu, G., Du, L., Yang, Y., Liu, J., *et al.* (2022) Integrated Metagenomic and Metabolomic Analysis Reveals Distinct Gut-Microbiome-Derived Phenotypes in Early-Onset Colorectal Cancer. *Gut*, **72**, 1129-1142. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327156>
- [30] Gou, H., Zeng, R., Lau, H.C.H. and Yu, J. (2024) Gut Microbial Metabolites: Shaping Future Diagnosis and Treatment against Gastrointestinal Cancer. *Pharmacological Research*, **208**, Article 107373. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107373>
- [31] Bosch, S., Acharjee, A., Quraishi, M.N., Bijnsdorp, I.V., Rojas, P., Bakkali, A., *et al.* (2022) Integration of Stool Microbiota, Proteome and Amino Acid Profiles to Discriminate Patients with Adenomas and Colorectal Cancer. *Gut Microbes*, **14**, Article 2139979. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2139979>
- [32] Okumura, S., Konishi, Y., Kitano, T., Matsumoto, T., Obama, K., Nagayama, S., *et al.* (2025) Refining the Feasibility of Machine-Learning-Based Diagnostic Model Utilizing Gut Microbiota Analysis for Colorectal Cancer Screening. *Cancer Medicine*, **14**, e70935. <https://doi.org/10.1002/cam4.70935>
- [33] Yao, Y., Ni, H., Wang, X., Xu, Q., Zhang, J., Jiang, L., *et al.* (2021) A New Biomarker of Fecal Bacteria for Non-Invasive Diagnosis of Colorectal Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 744049. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.744049>
- [34] Liu, H., Song, C., Wang, J., Chen, Z., Zhang, X., Zhou, H., *et al.* (2024) Development of Fecal Microbial Diagnostic Marker Sets of Colorectal Cancer Using Natural Language Processing Method. *The International Journal of Biological*

- Markers*, **39**, 31-39. <https://doi.org/10.1177/03936155231210881>
- [35] Fan, J., Zhao, W., Lu, Q., Zha, F., Lv, L., Ye, G., *et al.* (2023) Fecal Microbial Biomarkers Combined with Multi-Target Stool DNA Test Improve Diagnostic Accuracy for Colorectal Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 1424-1435. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i8.1424>
- [36] Guodong, W., Yinhang, W., Xinyue, W., Hong, S., Jian, C., Zhanbo, Q., *et al.* (2025) Fecal Occult Blood Affects Intestinal Microbial Community Structure in Colorectal Cancer. *BMC Microbiology*, **25**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03721-7>
- [37] Mizutani, S., Yamada, T. and Yachida, S. (2020) Significance of the Gut Microbiome in Multistep Colorectal Carcinogenesis. *Cancer Science*, **111**, 766-773. <https://doi.org/10.1111/cas.14298>
- [38] Zwezerijnen-Jiwa, F.H., Sivov, H., Paizs, P., Zafeiropoulou, K. and Kinross, J. (2023) A Systematic Review of Microbiome-Derived Biomarkers for Early Colorectal Cancer Detection. *Neoplasia*, **36**, Article 100868. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100868>
- [39] Casimiro-Soriguer, C.S., Loucera, C., Peña-Chilet, M. and Dopazo, J. (2022) Towards a Metagenomics Machine Learning Interpretable Model for Understanding the Transition from Adenoma to Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 450. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04182-y>
- [40] Ma, C., Chen, K., Wang, Y., Cen, C., Zhai, Q. and Zhang, J. (2021) Establishing a Novel Colorectal Cancer Predictive Model Based on Unique Gut Microbial Single Nucleotide Variant Markers. *Gut Microbes*, **13**, Article 1869505. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1869505>
- [41] Gao, W., Gao, X., Zhu, L., Gao, S., Sun, R., Feng, Z., *et al.* (2023) Multimodal Metagenomic Analysis Reveals Microbial Single Nucleotide Variants as Superior Biomarkers for Early Detection of Colorectal Cancer. *Gut Microbes*, **15**, Article 2245562. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2245562>
- [42] Cai, Z., Li, P., Zhu, W., Wei, J., Lu, J., Song, X., *et al.* (2023) Metagenomic Analysis Reveals Gut Plasmids as Diagnosis Markers for Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1130446. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1130446>
- [43] Huh, J., Kim, M.J., Kim, J., Lee, H.G., Ryoo, S., Ku, J., *et al.* (2022) Enterotypical Prevotella and Three Novel Bacterial Biomarkers in Preoperative Stool Predict the Clinical Outcome of Colorectal Cancer. *Microbiome*, **10**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01388-8>
- [44] Liu, Y., Geng, R., Liu, L., Jin, X., Yan, W., Zhao, F., *et al.* (2020) Gut Microbiota-Based Algorithms in the Prediction of Metachronous Adenoma in Colorectal Cancer Patients Following Surgery. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 1106. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01106>
- [45] Yao, Q., Tang, M., Zeng, L., Chu, Z., Sheng, H., Zhang, Y., *et al.* (2021) Potential of Fecal Microbiota for Detection and Postoperative Surveillance of Colorectal Cancer. *BMC Microbiology*, **21**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02182-6>
- [46] Severino, A., Marchitto, S.A., Bisegna, P., Porcari, S., Rondinella, D., Schepis, T., *et al.* (2025) Measuring Gut Microbiome as a Colorectal Cancer Screening Tool: Potential and Challenges. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 1285-1298. <https://doi.org/10.1080/17474124.2025.2592078>
- [47] Zhang, R., Li, M., Tan, H., Liu, J., Wang, L., Dai, W., *et al.* (2025) A New Gut Pathogenic Bacteria and Its Metabolites Promote Colorectal Cancer Development and Act as Non-Invasive Early Diagnostic Biomarkers. *Gut Microbes*, **17**, Article 2555446. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2555446>
- [48] González, A., Badiola, I., Fullaondo, A., *et al.* (2024) Personalised Medicine Based on Host Genetics and Microbiota Applied to Colorectal Cancer. *Advanced Genetics*, **112**, 411-485.