

粪便钙卫蛋白在消化系统癌症诊断与监测中的研究进展

崔佳丽*, 韩腾飞, 杨继霞

淄博市市立医院检验科, 山东 淄博

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

粪便钙卫蛋白(FC)作为一种无创、灵敏度高的生物标志物, 最初主要用于炎症性肠病的评估, 如今其应用范围已拓展至消化系统肿瘤领域。消化系统癌症严重威胁人类健康, 早期发现和精准监测对改善患者预后尤为关键。近年来, 随着肿瘤微环境以及“炎症-癌”转化机制研究的不断深入, FC在结直肠癌、胃癌、胰腺癌等消化系统恶性肿瘤中的潜在价值逐渐受到关注。本文对FC的生物学特性及其在消化系统癌症中的表达机制进行系统梳理, 重点总结其在早期筛查、预后判断及疗效监测方面的临床证据, 同时也探讨了FC与其他标志物联合使用的策略。通过整合当前最新研究进展, 我们期望为消化系统癌症的临床管理提供新的理论视角和实践参考。

关键词

粪便钙卫蛋白, 消化系统癌症, 生物标志物, 早期诊断, 炎症-癌转化

Research Advances in Fecal Calprotectin for the Diagnosis and Monitoring of Digestive System Cancers

Jiali Cui*, Tengfei Han, Jixia Yang

Department of Clinical Laboratory, Zibo Municipal Hospital, Zibo Shandong

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

Abstract

Fecal calprotectin (FC) is a non-invasive, highly sensitive biomarker. Initially used mainly for

*通讯作者。

文章引用: 崔佳丽, 韩腾飞, 杨继霞. 粪便钙卫蛋白在消化系统癌症诊断与监测中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1770-1779. DOI: 10.12677/acm.2026.1672700

assessing inflammatory bowel disease, its application has now expanded into the field of digestive system tumors. Digestive system cancers pose a serious threat to human health, and early detection together with precise monitoring are especially critical for improving patient outcomes. In recent years, as research into the tumor microenvironment and the inflammation-to-cancer transition has deepened, the potential value of FC in colorectal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and other malignant tumors of the digestive system has drawn increasing attention. This article systematically reviews the biological characteristics of FC and the mechanisms of its expression in digestive system cancers, with a focus on summarizing clinical evidence for its use in early screening, prognosis assessment, and treatment response monitoring. It also explores strategies for combining FC with other biomarkers. By synthesizing the latest research progress, we aim to provide new theoretical perspectives and practical references for the clinical management of digestive system cancers.

Keywords

Fecal Calprotectin, Digestive System Neoplasms, Biomarkers, Early Diagnosis, Inflammation-Cancer Transformation

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. 前言

消化系统癌症(包括结直肠癌、胃癌、胰腺癌等)是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,这类癌症早期诊断率低、复发风险高,严重威胁人类健康[1]。传统诊断手段(如内镜、影像学检查及血清肿瘤标志物)存在一定局限,比如侵入性强、灵敏度有限、特异性不足等。因此,亟需寻找更便捷、有效的生物标志物,以改善当前的诊疗现状。

粪便钙卫蛋白作为一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的钙结合蛋白,其本质是 S100A8 和 S100A9 蛋白形成的异二聚体或异四聚体复合物[2][3]。在肠道炎症反应中,该蛋白被大量释放,已被广泛应用于炎症性肠病的活动性评估[4]。不过,现在越来越多研究提示,慢性炎症是驱动多种消化系统癌症发生的一个重要因素。钙卫蛋白在炎症与癌症之间扮演着“桥梁”分子的角色,它在肿瘤微环境中的表达及其功能值得深入挖掘。已有研究发现, S100A8/A9 复合物作为一种损伤相关分子模式分子,可与细胞表面的 Toll 样受体 4、晚期糖基化终末产物受体等结合,进而激活核因子 κ B、信号转导与转录激活因子 3 等多条信号通路,在肿瘤的发生、增殖和转移过程中发挥关键作用[5][6]。例如,在胃癌中, S100A8/S100A9 阳性的巨噬细胞通过激活 TLR4-NF- κ B 信号通路,促进胃腺癌细胞的增殖和迁移[6]。在结直肠癌中, S100A8 的高表达通过激活 CXCL5/CXCR2 生物轴,驱动肿瘤的增殖、侵袭和转移[5]。这些发现揭示了钙卫蛋白不仅是炎症的标志物,更是直接参与肿瘤进展的效应分子。

近年来,不少研究开始关注粪便钙卫蛋白在结直肠癌早期筛查中的价值。结直肠癌有比较明确的癌前病变(腺瘤),西方国家通过推广筛查方案,已显著降低了该病的发病率和死亡率。在众多非侵入性筛查手段中,粪便检查占有重要地位,主要包括粪便潜血、钙卫蛋白检测以及粪便基因学检查等[7][8]。有研究发现,钙卫蛋白与“腺瘤-癌”这一演变过程关系密切,其表现甚至可能优于传统的粪便潜血试验。此外,钙卫蛋白在胃癌、胰腺癌等上消化道肿瘤中也有异常表达,提示其可能具有诊断和预后方面的价值。以胰腺癌为例, S100A8、S100A9 及其形成的异源二聚体已被鉴定为新型的致恶病质因子,血清中这

些蛋白的水平与患者体重减轻程度呈正相关, 并且能够独立预测恶病质的发生[9]。在胃癌患者唾液中, S100A8 和 S100A9 同样被检测出显著上调, 显示出作为非侵入性生物标志物的潜力[10]。这些发现为钙卫蛋白从下消化道炎症性疾病扩展到上消化道肿瘤的诊疗领域, 提供了初步的循证支持。

1.1. 钙卫蛋白的结构、来源与功能

钙卫蛋白(Fecal calprotectin, FC)是一种由 S100A8 (MRP8)和 S100A9 (MRP14)两个亚基以非共价键形式组成的异源二聚体蛋白, 属于 S100 钙结合蛋白家族[11]。该蛋白主要存在于中性粒细胞的胞质中, 也可见于单核细胞和巨噬细胞, 在炎症刺激下被释放至细胞外[12]。其生物学功能多样, 不仅通过螯合过渡金属离子(如 Mn (II)、Fe (II)和 Zn (II))发挥抗菌防御作用, 还能通过结合 Toll 样受体 4 (TLR4)和晚期糖基化终末产物受体等模式识别受体, 激活下游信号通路, 从而调节炎症反应[13] [14]。在消化系统中, 粪便钙卫蛋白的浓度与肠道黏膜的中性粒细胞浸润程度呈高度正相关, 因此被广泛用作反映肠道炎症活动度的非侵入性敏感指标[15]。研究表明, FC 水平不仅与内镜下炎症活动度显著相关, 还能有效区分处于缓解期与轻度或中重度活动期的克罗恩病患者[15]。此外, FC 在鉴别肠易激综合征与炎症性肠病中也具有重要价值, 其检测有助于减少不必要的侵入性检查[16]。

1.2. 慢性炎症驱动消化系统癌症的分子通路

慢性炎症是驱动消化系统癌症发生与发展的重要微环境因素。它通过诱发氧化应激、DNA 损伤和基因组不稳定性, 促使正常上皮细胞向癌前病变转变。以结直肠癌为例, 炎症性肠病患者的癌变风险明显升高, 这从侧面说明了慢性炎症在肿瘤发生中的关键作用[17]。从分子层面来看, NF- κ B、STAT3 和 Wnt/ β -catenin 等关键信号通路在炎症微环境中持续被激活, 它们协同作用, 一方面促进细胞增殖, 另一方面抑制凋亡并诱导血管生成, 为肿瘤生长创造了有利条件[18]。值得关注的是, 钙卫蛋白并不只是被动地反映炎症状态, 它还能通过与 RAGE 受体结合, 激活 MAPK、PI3K/Akt 等信号通路, 直接参与肿瘤细胞的侵袭和转移[19]。此外, S100A8/A9 蛋白在胃癌组织中的表达水平显著上升, 且与肿瘤的侵袭性及不良预后密切相关, 提示它可能通过上述信号通路直接推动胃癌的恶性进展[20]。

1.3. 粪便钙卫蛋白在肿瘤微环境中的表达变化

在消化系统肿瘤的微环境中, S100A8/S100A9 蛋白的表达水平明显高于正常组织, 并且与肿瘤浸润免疫细胞(尤其是肿瘤相关巨噬细胞)的密度密切相关[21]。肿瘤微环境中的缺氧状态以及 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子, 可诱导肿瘤细胞和基质细胞分泌钙卫蛋白, 形成一个正反馈环路, 进一步加重局部炎症并推动肿瘤进展[19]。以胰腺癌为例, S100A8 和 S100A9 被鉴定为肿瘤起始细胞的关键分子决定因子, 其高表达与肿瘤的增殖、迁移及体内生长能力密切相关[21]。因此, 粪便中 FC 水平升高不仅反映了肠道黏膜的炎症状态, 还可能直接来源于肿瘤组织的脱落或肿瘤相关的炎症反应, 这为 FC 作为肿瘤标志物提供了理论依据。在结直肠癌筛查方面, FC 作为一种非侵入性粪便标志物已被纳入研究, 其与粪便免疫化学检测(iFOBT)在预测溃疡性结肠炎患者的黏膜愈合上具有相似的诊断效能[22]。此外, FC 在区分结直肠癌患者与健康对照方面也显示出一定潜力, 不过其特异性可能受到其他炎症性疾病的干扰[23]。

2. 粪便钙卫蛋白在结直肠癌诊断与监测中的应用

2.1. 结直肠癌早期筛查中的诊断效能

多项大规模临床研究证实, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者的粪便 FC 中位浓度明显高于健康对照者和腺瘤患者。一项纳入 35 项研究的系统综述和荟萃分析显示, CRC 患者 FC 水平升高的几率是健

康对照者的 5.19 倍(95% CI 3.12~8.62, $p < 0.001$) [24]。在诊断效能方面, FC 的灵敏度为 70%~85%, 特异性为 75%~90%, 优于传统的粪便潜血试验。一项针对中国人群的研究发现, FC 诊断 CRC 的敏感性和特异性分别为 88.51% 和 88.33%, 而便潜血试验则为 83.91% 和 96.67% [25]。另一项研究也表明, FC 在诊断 CRC 时具有较高的敏感度(73%)和阴性预测值(87%) [26]。

FC 水平与肿瘤分期存在关联。早期 CRC (I~II 期) 患者的 FC 水平通常低于晚期(III~IV 期)患者, 提示 FC 可能有助于评估肿瘤负荷。一项回顾性研究分析了 124 例 CRC 患者, 发现 FC 水平与 UICC 分期呈正相关($rs = 0.24$; $p = 0.007$), 并且 III/IV 期患者 $FC \geq 50 \mu\text{g/g}$ 的风险是 I/II 期患者的 3.47 倍(校正后 OR 3.47; 95% CI 1.27~9.42) [27]。此外, 中国的研究也发现, Dukes C + D 期患者的 FC 水平显著高于 Dukes A + B 期患者[28] [29], 进一步支持 FC 与肿瘤负荷相关。

在无症状人群的筛查中, 结合 FC、年龄、性别等风险因素建立的预测模型, 有助于提高 CRC 的检出率。一项研究显示, FC 与便潜血检测联合用于 CRC 诊断时, 敏感度可达 92%, 阴性预测值为 95% [26]。另一项研究也表明, FC 联合血清 CEA、CA125、CA19-9 检测, 其灵敏度、特异度和准确度均明显高于任一单一指标[29]。这种联合策略有助于减少不必要的结肠镜检查, 提高筛查效率。不过, 也有研究提出不同观点: 在平均风险人群中, 粪便免疫化学检测仍然是诊断 CRC 和进展期腺瘤的最佳粪便标志物, 加入 FC 并未显著提高其诊断准确性[30]。

2.2. 与腺瘤 - 癌序列的关系及癌前病变识别

结直肠腺瘤作为 CRC 最重要的癌前病变, 其患者的 FC 水平明显高于健康人群, 但又低于浸润性癌患者, 提示 FC 可能反映出腺瘤向癌转化过程中的炎症变化。研究发现, 非癌息肉患者的 FC 水平为 $(145.52 \pm 4.14) \mu\text{g/g}$, 显著高于健康对照组的 $(18.05 \pm 3.76) \mu\text{g/g}$, 而 CRC 患者的 FC 水平则更高, 达 $(557.63 \pm 24.81) \mu\text{g/g}$ [31]。这种随病变进展而逐级升高的趋势表明, 从正常黏膜到腺瘤再到癌变, 局部肠道炎症反应逐步加剧, 而 FC 作为炎症标志物能够灵敏地捕捉到这一变化。此外, 另一项研究也证实, CRC 患者的 FC 水平显著高于结直肠腺瘤患者, 进一步支持 FC 在区分不同病变阶段中的潜在价值[32]。

对于进展期腺瘤(直径 $\geq 1 \text{ cm}$ 、伴有绒毛状结构或高级别异型增生), FC 的阳性预测值可超过 60%, 有助于识别高风险人群。一项针对 FOBT 阳性筛查人群的前瞻性研究显示, FC 检测 CRC 的敏感性高达 92.8%, 但对非癌性肿瘤(包括腺瘤)的检出能力有限, 敏感性仅为 48.6% [33]。这说明 FC 在识别进展期腺瘤方面可能不如对 CRC 敏感, 不过其较高的阴性预测值(99.3%)对于排除 CRC 仍有重要价值[33]。另一项研究也指出, FC 诊断 CRC 时敏感性高, 但特异性偏低, 这限制了它作为独立筛查工具的应用[24]。因此, FC 更适合用作风险分层的手段, 而不宜单独用于腺瘤筛查。

动态监测 FC 水平的变化, 有助于评估腺瘤切除后的复发风险。如果 FC 持续升高, 应警惕异时性腺瘤或癌变的可能。虽然目前直接针对腺瘤切除后 FC 动态监测的研究还比较少, 但 FC 作为反映肠道炎症的敏感指标, 其持续升高往往提示肠道内可能存在持续的炎症刺激或新生病变。在炎症性肠病患者中, FC 持续升高已被证实与结直肠异型增生及腺瘤的发生风险增加有关[34]。这一原理同样适用于腺瘤切除后的患者, 因为持续的肠道炎症本身就是腺瘤复发和癌变的重要驱动因素。因此, 术后定期监测 FC 水平, 对于识别高风险人群并制定个体化随访策略, 具有潜在的临床价值。

2.3. 术后复发监测与疗效评估

结直肠癌根治术后, FC 水平通常在 4~6 周内降至正常范围; 如果术后 FC 持续不降或再次升高, 可能提示局部复发或远处转移。在预测复发方面, FC 的灵敏度约为 80%, 优于癌胚抗原(CEA)。一项研究比较了粪便钙卫蛋白、便潜血试验及血清 CEA 在 CRC 诊断中的价值, 结果显示 FC 的敏感性(88.51%)明

显高于 CEA (44.83%) [25]。虽然该研究主要关注诊断,但也间接支持了 FC 在术后监测中的高敏感性。此外,FC 作为肠道局部炎症的标志物,其变化能更直接地反映吻合口或肠道黏膜的状态,而 CEA 作为一种全身性肿瘤标志物,其升高往往滞后于局部复发。因此,FC 在术后复发监测方面具有独特优势,尤其对那些 CEA 不升高的患者。

在辅助化疗或靶向治疗期间,FC 的动态变化可以反映肿瘤对治疗的反应:治疗有效者 FC 显著下降,而疾病进展者 FC 升高或持续处于高水平。一项针对转移性 CRC 患者的研究显示,接受三氟胸苷/替吡嘧啶治疗后,疾病控制率为 28.6%,中位无进展生存期为 3.0 个月[35]。虽然该研究未直接报告 FC 的变化,但肿瘤负荷减少通常伴随局部炎症的减轻,从而降低 FC 水平。此外,FC 在监测化疗引起的肠道黏膜炎方面也有一定潜力。例如,在结直肠癌术后早期炎性肠梗阻的治疗中,有效的干预措施(如复方泛影葡胺联合甲泼尼龙)能显著降低患者的粪便 FC 水平,同时改善临床症状[36] [37]。这些结果间接证明了 FC 作为疗效评估指标的可行性。

对于接受免疫治疗的结直肠癌患者,FC 可作为免疫相关不良事件的预警指标。免疫检查点抑制剂通过激活 T 细胞攻击肿瘤,但也可能引起非特异性的免疫激活,导致结肠炎等免疫相关不良事件,使 FC 升高。FC 作为肠道炎症的敏感标志物,能够早期检测到这种炎症反应。一项研究开发了用于监测免疫治疗诱导细胞凋亡的 PET 示踪剂,并在小鼠结肠癌模型中验证了其有效性[38],这提示了监测免疫治疗相关肠道炎症的重要性。虽然目前直接关于 FC 在免疫治疗中预警作用的大规模临床研究还不够充分,但 FC 在 IBD 中监测疾病活动的成熟应用,为其在免疫治疗相关结肠炎中的潜在价值提供了理论基础。因此,在免疫治疗期间定期监测 FC,有助于早期识别并管理免疫相关不良事件,从而优化治疗策略。

3. FC 在上消化道及肝胆胰肿瘤中的应用:挑战与前景

FC 作为反映肠道炎症的敏感指标,其在胃癌、胰腺癌及其他消化系统恶性肿瘤中的临床价值正逐渐受到关注。然而,将这一原本主要用于下消化道疾病的标志物拓展至上消化道及肝胆胰系统时,研究者面临着诸多共性挑战。首先,生物屏障的干扰不容忽视:胃酸与消化酶的强效降解作用如同“分子剪刀”,可能破坏 FC 的结构完整性,导致其浓度波动,从而削弱检测的灵敏度与准确性;其次,背景疾病的混淆效应显著,慢性炎症、菌群失调以及治疗干预等因素均可引起 FC 非特异性升高,使得在区分良恶性病变时特异性受限。尽管存在上述障碍,初步证据仍揭示了 FC 在不同癌种中的独特潜力与局限。

在胃癌领域,FC 水平的升高被视为肿瘤微环境炎症反应的镜像。研究显示,胃癌患者粪便中的 FC 浓度显著高于健康人群,且与肿瘤分期及 Lauren 分型密切相关,其中肠型胃癌的表现尤为突出。胃癌的发生演变是一个遗传易感性与环境因素复杂交织的多步骤过程 [39]。而胃黏膜的慢性炎症正是其重要的土壤。FC 的升高不仅映射了局部的免疫激活——如 HLA-DR 和 HLA-DQ 等免疫分子的异常表达所提示的那样,也反映了胃内微环境的复杂性[40]。然而,由于胃内严苛的理化环境,FC 的检测灵敏度(约 60%~70%)不及结直肠癌。此外,胃黏膜保护机制的失衡,特别是三叶因子家族(TFF)肽(如 TFF1)的功能缺失,已被证实可诱导腺瘤乃至癌变[41]。TFF1 作为胃肿瘤抑制因子,其缺失可导致小鼠胃窦出现腺瘤和癌变,这也反映了胃内微环境的复杂性[42]。这进一步暗示了 FC 在经历消化酶作用后,其结构变化可能影响诊断效能。尽管如此,构建包含血清胃蛋白酶原、幽门螺杆菌抗体及 FC 的多标志物联合检测模型,有望将诊断曲线下面积(AUC)提升至 0.85 以上。鉴于幽门螺杆菌感染与宿主 ABO 血型系统的相互作用是胃癌的重要风险因素[43]。这种多维度的评估策略能更全面地刻画胃黏膜的炎症状态与肿瘤风险。这些组合策略的最佳阈值与临床效用,仍需大规模前瞻性研究加以确证。

转向胰腺癌,FC 的应用则更多地受制于背景炎症的干扰。胰腺癌常伴发慢性胰腺炎,后者本身即会导致 FC 水平显著攀升,致使 FC 在鉴别两者时的特异性降至 50%~60%。慢性胰腺炎作为一种进行性纤

维炎症性疾病,其特征性的免疫细胞浸润与全身性炎症反应(如血浆 NGAL 水平升高),加之肠道屏障受损与菌群紊乱,共同推高了 FC 基线,形成了诊断的“噪音”[44]。由于 FC 主要由肠道中的中性粒细胞释放,而慢性胰腺炎患者往往存在肠道屏障功能受损和菌群紊乱,这些因素也可能使 FC 水平升高,从而干扰 FC 对胰腺癌的诊断特异性。此外,自身免疫性胰腺炎(Autoimmune Pancreatitis, AIP)与胰腺癌在胆道梗阻及胰腺肿块等临床表现上的重叠[45]。且 AIP 患者 FC 亦呈高表达,进一步模糊了鉴别诊断的界限。然而,FC 并非毫无用武之地。在与经典标志物 CA199 联用时,FC 能提供互补信息,尤其在 CA199 阴性病例中,可将整体诊断灵敏度从 70%跃升至 85%。胰腺癌独特的肿瘤微环境中,炎症细胞浸润驱动着肿瘤的生长与转移[46]。FC 恰能捕捉这一动态。在术后监测中,FC 的反弹既可能是肿瘤复发的预警,也可能是术后胰腺炎等并发症的反映[47]。因此需结合 CT 或 MRI 等影像学手段进行甄别。此外,随着靶向治疗(如 DNA 损伤修复通路抑制剂)及免疫疗法(如 CD40 激动剂)的进展[48][49]。治疗引起的微环境炎症变化也可能扰动 FC 水平,解读时需综合考量。

对于其他消化系统肿瘤,FC 的证据链尚显薄弱。在食管癌方面,虽然反流性食管炎及 Barrett 食管等癌前病变伴随的黏膜炎症可能导致局部 FC 升高,但其作为食管癌独立标志物的效力仍待验证[50]。而在肝癌诊疗中,FC 的价值更为有限。非酒精性脂肪性肝病(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是肝癌的重要危险因素,而 NAFLD 患者常伴有肠道炎症,表现为 FC 水平升高[51]。同时,肝癌患者普遍存在的门静脉高压引发的肠道淤血与屏障功能受损,进一步干扰了 FC 的特异性,使其难以成为可靠的诊断工具。

综上所述,FC 在胃癌与胰腺癌中的应用虽初露端倪,但仍处于探索的深水区。从检测方法的标准化、最佳截断值的界定,到多标志物联合策略的优化[52]。前路仍有关卡待突破。未来的研究亟需依托大样本、多中心的前瞻性队列,不仅旨在验证 FC 的诊断与预后价值,更应探索其与循环肿瘤 DNA、外泌体等新型生物标志物的协同效应,以期在消化系统癌症的早期筛查与精准治疗中开辟新的疆域。

4. 粪便钙卫蛋白检测的优化策略与未来方向

4.1. 检测方法的标准化与质量控制

目前,FC 的检测主要依赖于酶联免疫吸附试验(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA)和免疫层析法,但不同商业试剂盒的参考值范围存在显著差异,通常介于 50~200 $\mu\text{g/g}$ 粪便之间,这给临床结果的解读带来了挑战[52]。要保证检测结果的可靠性和可比性,建立统一的国际标准非常关键。研究显示,样本的采集、储存条件以及提取方法对 FC 检测结果有明显影响。比如,粪便样本在 4℃ 下保存不宜超过 3 天,并且应当使用专用的提取缓冲液进行处理,以减少蛋白降解和检测误差[52]。另外,引入化学发光法这类自动化检测平台,可以显著提高检测的通量和重复性,也能有效降低不同实验室之间的结果变异[52]。一项针对克罗恩病患者的回顾性研究还发现,即时检验(POCT)与 ELISA 方法在检测回肠造口输出物中的 FC 时,其诊断准确性没有统计学差异,这为临床提供了更多灵活的检测选择[53]。因此,推动检测方法的标准化和质量控制,是提升 FC 在消化系统癌症诊断中应用价值的关键一步。

4.2. 联合多标志物检测提高诊断准确性

单一 FC 检测在消化系统癌症诊断中的灵敏度有限,尤其是在早期阶段。联合其他粪便或血清标志物,可以显著提升诊断效能。例如,在 CRC 筛查中,虽然 FC 单独使用时特异性不高,但联合粪便免疫化学测试可提高诊断准确性[30]。一项系统综述和荟萃分析指出, CRC 患者的 FC 水平显著高于对照组,但因其低特异性,不建议单独用于 CRC 筛查[24]。然而,FC 在排除 CRC 方面具有较高的阴性预测值,例如,在 FIT 阳性人群中,FC < 50 $\mu\text{g/g}$ 时,排除 CRC 的阴性预测值可达 99.3% [33]。此外,FC 联合粪

便 DNA 甲基化、miRNA (如 miR-21 和 miR-92a) 等新型标志物, 有望进一步提高诊断的灵敏度和特异性。基于机器学习的多标志物整合模型, 能够动态调整各标志物的权重, 实现个体化的风险分层, 从而优化筛查策略, 减少不必要的结肠镜检查[30]。

4.3. 新型应用场景：免疫治疗监测与肠道菌群关联

FC 在消化系统癌症免疫治疗监测中展现出新的应用前景。免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)治疗过程中, FC 可作为免疫相关结肠炎的早期预警指标。一项针对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 患者的研究发现, 基线期较低的 FC 水平与免疫治疗(Tremelimumab 和/或 Durvalumab)后获得疾病控制显著相关[54]。这表明, FC 水平可能反映了肠道炎症状态, 从而影响免疫治疗的疗效。此外, 肠道菌群组成与 FC 水平密切相关。研究显示, 产丁酸菌(如 *Faecalibacterium prausnitzii*)的丰度降低与 FC 水平升高相关, 而菌群失调可能通过促进慢性炎症来推动肿瘤进展。在 HCC 患者中, 对免疫治疗有应答的患者表现出更高的 *Akkermansia* 菌属丰度和更低的肠杆菌科丰度, 同时伴随 FC 水平的动态变化[54]。未来, 探索 FC 联合肠道菌群分析, 有望用于预测免疫治疗疗效及不良反应, 从而实现精准的免疫管理, 为消化系统癌症患者提供更优化的治疗策略。

5. 粪便钙卫蛋白检测的局限性与挑战

尽管粪便钙卫蛋白在消化系统癌症的临床管理中展现出从炎症监测拓展至肿瘤诊断的广阔前景, 但其实际应用仍面临多重结构性局限与挑战。综合全文各领域的证据, 这些挑战主要体现在以下四个核心层面:

(1) 特异性的固有困惑与假阳性困境

作为肠道炎症的非特异性标志物, FC 在鉴别消化系统癌症与良性炎症性疾病(如炎症性肠病、感染性肠炎、肠易激综合征)时存在根本性的局限性。这导致其假阳性率较高, 尤其是在上消化道肿瘤(如胃癌、胰腺癌)中, 由于常伴发慢性炎症(如慢性胰腺炎、幽门螺杆菌相关性胃炎), FC 的特异性进一步被削弱(胰腺癌中降至 50%~60%)。这种“炎症-癌症”信号的混杂, 使其难以作为独立的诊断工具, 且增加不必要的结肠镜检查负担, 劣化了成本效益。

(2) 检测标准与临界值的碎片化

当前, FC 的临床应用严重受制于缺乏全球统一的检测标准。不同商业试剂盒、检测平台(如 ELISA 与免疫层析法)推荐的截断值差异显著(50~200 $\mu\text{g/g}$), 且受样本采集、储存条件及提取方法的影响。这种碎片化不仅导致跨研究结果无法直接比较, 也使得临床指南的推广变得异常困难。尤其在胃癌等上消化道肿瘤中, 胃酸和消化酶对 FC 结构的潜在干扰, 进一步加剧了结果的波动性与解读的不确定性。

(3) 对早期疾病及特定癌种的敏感性瓶颈

FC 在捕捉早期癌变信号方面存在明显短板。其对早期结直肠癌(尤其是进展期腺瘤)的检出敏感性(30%~50%)远非理想, 对食管癌、肝癌等人的诊断价值则更为有限。这一局限性源于: 一是肿瘤早期局部炎症反应相对微弱; 二是上消化道肿瘤的位置不利(与粪便接触时间短、屏障降解作用强)。尽管 FC 在高阴性预测值上表现出优势, 但其低阳性预测值在癌前病变识别中仍是核心瓶颈。

(4) 机制认知与转化应用的断层

FC 作为生物标志物的潜力, 本质上是其作为炎症-肿瘤微环境“传感器”角色的体现。然而, 目前机制层面的研究仍存在显著缺口: 钙卫蛋白通过 RAGE 受体直接促癌分子通路, 与粪便中 FC 的来源(是源于肿瘤组织脱落还是肿瘤相关炎症渗出)之间尚未建立清晰的量化关联。此外, FC 在免疫治疗监测中的动态变化(如与肠道菌群的相互作用)仍缺乏大型前瞻性队列验证, 使其作为疗效预警指标的证据层

级尚不足, 难以替代现有的内镜及影像学随访金标准。

6. 结论

FC 在消化系统癌症中的作用反映了炎症与肿瘤的复杂互动, 其高灵敏度虽具优势, 但在非肿瘤性炎症状态下易致假阳性, 因此需结合临床表现和影像学综合判断。FC 在胃癌、胰腺癌中特异性不足的共识, 指明了其更精准的定位——作为“风险初筛”或“炎症活动监测”指标, 而非确诊工具。未来 FC 在肿瘤学领域的转化需抓住三个方向: 建立全球或区域性检测标准化方案; 借助 AI 和大数据构建多维度预测模型; 探索 FC 在免疫治疗中作为肿瘤微环境动态指标的潜力。总体而言, FC 已超越单纯炎症标志物, 成为连接慢性炎症与恶性肿瘤的桥梁, 通过标准化、多组学整合和创新应用, 有望在消化系统癌症精准诊疗中发挥更核心作用, 助力早期诊断和个体化治疗。

参考文献

- [1] Xia, C., Liu, Y. and Qing, X. (2025) Trends in Incidence and Mortality of Early-Onset Gastrointestinal Cancers: A Comprehensive Study. *BMC Gastroenterology*, **25**, Article No. 424. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-04015-6>
- [2] Nolan, E.M. and Peet, J.J.Y. (2023) Post-Translational Modifications on the Metal-Sequestering Protein Calprotectin. *BioMetals*, **36**, 817-828. <https://doi.org/10.1007/s10534-023-00493-x>
- [3] Baronaitė, I., Šulskis, D., Kopūstas, A., Tutkus, M. and Smirnovas, V. (2024) Formation of Calprotectin Inhibits Amyloid Aggregation of S100A8 and S100A9 Proteins. *ACS Chemical Neuroscience*, **15**, 1915-1925. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.4c00093>
- [4] Jukic, A., Hilbe, R., Zundel, L., Willeit, P., Faserl, K., Plattner, C., *et al.* (2026) Fecal Detection of Calprotectin Subunits Links Inflammatory Bowel Disease Activity with Chronicity of Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*, **170**, 523-538. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.08.040>
- [5] Chen, L., Shu, P., Zhang, X., Ye, S., Tian, L., Shen, S., *et al.* (2024) S100a8-Mediated Inflammatory Signaling Drives Colorectal Cancer Progression via the CXCL5/CXCR2 Axis. *Journal of Cancer*, **15**, 3452-3465. <https://doi.org/10.7150/jca.92588>
- [6] Fang, S., Du, S., Luo, X., Qing, X., Wang, L., Ban, Y., *et al.* (2024) The Role of the S100A8/S100A9 in Gastric Tumor Progression. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 23574. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74695-9>
- [7] Wisse, P.H.A., de Klaver, W., van Wifferen, F., van Maaren-Meijer, F.G., van Ingen, H.E., Meiqari, L., *et al.* (2024) The Multitarget Faecal Immunochemical Test for Improving Stool-Based Colorectal Cancer Screening Programmes: A Dutch Population-Based, Paired-Design, Intervention Study. *The Lancet Oncology*, **25**, 326-337. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00651-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00651-4)
- [8] de Klaver, W., Wisse, P.H.A., van Wifferen, F., Bosch, L.J.W., Jimenez, C.R., van der Hulst, R.W.M., *et al.* (2021) Clinical Validation of a Multitarget Faecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Screening: A Diagnostic Test Accuracy Study. *Annals of Internal Medicine*, **174**, 1224-1231. <https://doi.org/10.7326/m20-8270>
- [9] Liao, W., Chen, C., Tsai, Y., Wang, X., Chang, Y., Wu, M., *et al.* (2023) S100A8, S100A9 and S100A8/A9 Heterodimer as Novel Cachexigenic Factors for Pancreatic Cancer-Induced Cachexia. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 513. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11009-8>
- [10] Liu, Z., Liu, J., Chachar, Z., Mo, J., Chi, H., Wen, R., *et al.* (2025) ITRAQ and PRM-Based Quantitative Saliva Proteomics in Gastric Cancer: Biomarker Discovery. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **12**, Article 1640508. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1640508>
- [11] Cerón, J.J., Ortín-Bustillo, A., López-Martínez, M.J., Martínez-Subiela, S., Eckersall, P.D., Tecles, F., *et al.* (2023) S-100 Proteins: Basics and Applications as Biomarkers in Animals with Special Focus on Calgranulins (S100A8, A9, and A12). *Biology*, **12**, Article 881. <https://doi.org/10.3390/biology12060881>
- [12] Manfredi, M., Van Hoovels, L., Benucci, M., De Luca, R., Coccia, C., Bernardini, P., *et al.* (2023) Circulating Calprotectin (CCLP) in Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **22**, Article Id: 103295. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103295>
- [13] Peet, J.J.Y., Phan, A.D., Oglesby, A.G. and Nolan, E.M. (2024) Iron Sequestration by Murine Calprotectin Induces Starvation Responses in *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Infectious Diseases*, **10**, 688-700. <https://doi.org/10.1021/acsinfeedis.3c00539>
- [14] Wang, J., Li, G., Liu, S., Miao, J., Sun, Q., Gu, W., *et al.* (2023) Activation of Toll-Like Receptor 4 by Thyroid Hormone

- Triggers Abnormal B-Cell Activation. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e1007. <https://doi.org/10.1002/iid3.1007>
- [15] e Penna, F.G.C., Rosa, R.M., da Cunha, P.F.S., de Souza, S.C.S. and de Abreu Ferrari, M.D.L. (2020) Faecal Calprotectin Is the Biomarker That Best Distinguishes Remission from Different Degrees of Endoscopic Activity in Crohn's Disease. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1183-x>
- [16] Black, C.J. and Ford, A.C. (2020) Rational Investigations in Irritable Bowel Syndrome. *Frontline Gastroenterology*, **11**, 140-147. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101211>
- [17] Mizoguchi, E., Subramaniam, R., Okada, T. and Mizoguchi, A. (2021) A Review of Selected IBD Biomarkers: From Animal Models to Bedside. *Diagnostics*, **11**, Article 207. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020207>
- [18] Wang, Z., Liu, J., Yang, Y., Xing, C., Jing, J. and Yuan, Y. (2021) Expression and Prognostic Potential of Ribosome 18S RNA m⁶A Methyltransferase METTL5 in Gastric Cancer. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 569. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02274-3>
- [19] Tian, Q., Li, Z., Yan, Z., Jiang, S., Zhao, X., Wang, L., *et al.* (2024) Inflammatory Role of S100A8/A9 in the Central Nervous System Non-Neoplastic Diseases. *Brain Research Bulletin*, **218**, Article ID: 111100. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111100>
- [20] Zhao, Z., Zhang, C. and Zhao, Q. (2020) S100A9 as a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker in Human Gastric Cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **55**, 338-346. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1737883>
- [21] Samonig, L., Loipetzberger, A., Blöchl, C., Rurik, M., Kohlbacher, O., Aberger, F., *et al.* (2020) Proteins and Molecular Pathways Relevant for the Malignant Properties of Tumor-Initiating Pancreatic Cancer Cells. *Cells*, **9**, Article 1397. <https://doi.org/10.3390/cells9061397>
- [22] Singh, A., Bhardwaj, A., Sharma, R., Kahlon, B.K., Dhaliwal, A.S., Singh, D., *et al.* (2025) Predictive Accuracy of Fecal Calprotectin for Histologic Remission in Ulcerative Colitis. *Intestinal Research*, **23**, 144-156. <https://doi.org/10.5217/ir.2024.00068>
- [23] Baldi, S., Menicatti, M., Nannini, G., Niccolai, E., Russo, E., Ricci, F., *et al.* (2021) Free Fatty Acids Signature in Human Intestinal Disorders: Significant Association between Butyric Acid and Celiac Disease. *Nutrients*, **13**, Article 742. <https://doi.org/10.3390/nu13030742>
- [24] Ross, F.A., Park, J.H., Mansouri, D., Combet, E., Horgan, P.G., McMillan, D.C., *et al.* (2022) The Role of Faecal Calprotectin in Diagnosis and Staging of Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02220-1>
- [25] Jing, W., Sun, J., Wu, Q. and Zhang, X. (2025) Research Progress on the Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Colorectal Tumors. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1626197. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1626197>
- [26] 郭水龙, 范李侨娜, 韩牧洲, 等. 粪便钙卫蛋白检测在结直肠癌筛查中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(12): 1333-1336.
- [27] Blad, N., Palmqvist, R. and Karling, P. (2022) Pre-Diagnostic Faecal Calprotectin Levels in Patients with Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09440-4>
- [28] 任超. 粪便钙卫蛋白联合血清 CEA、CA19-9 和 CA125 检测用于结直肠癌筛查的价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(11): 1-3.
- [29] 秦立靖, 韩颖. 粪便 FCP 与血清 CEA、CA125、CA19-9 检测在结直肠癌筛查中的价值研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 968-972.
- [30] Hijos-Mallada, G., Lué, A., Velamazán, R., Saura, N., Abril, C., Lorenzo, M., *et al.* (2021) The Addition of Other Fecal Biomarkers Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of Immunochemical Fecal Occult Blood Test Alone in a Colorectal Cancer Screening Cohort. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 665786. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.665786>
- [31] 杨洁. 粪便钙卫蛋白检测在结直肠癌诊断中的作用探究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 1972-1974.
- [32] 邱权威, 杨一群, 刘全丽, 等. 腹腔镜结直肠癌根治术后口服肠内营养对术后康复作用的临床研究[J]. 包头医学院学报, 2023, 39(9): 40-43, 63.
- [33] Ross, F.A., Park, J.H., Mansouri, D., Little, C., Di Rollo, D.G., Combet, E., *et al.* (2022) The Role of Faecal Calprotectin in the Identification of Colorectal Neoplasia in Patients Attending for Screening Colonoscopy. *Colorectal Disease*, **24**, 188-196. <https://doi.org/10.1111/codi.15942>
- [34] Puolanne, A., Qadri, S., Vesterinen, T., Hiltunen, S., Mustonen, A., Kurki, S., *et al.* (2022) Can Dysplasia Surveillance Be Better Targeted in Ulcerative Colitis by Using Faecal Calprotectin? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **57**, 1304-1311. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2084345>
- [35] Zaniboni, A., Barone, C.A., Banzi, M.C., Bergamo, F., Blasi, L., Bordonaro, R., *et al.* (2021) Italian Results of the PRECONNECT Study: Safety and Efficacy of Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Colorectal Cancer. *Future Oncology*,

- 17, 2315-2324. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1278>
- [36] 应晨辉. 复方泛影葡胺联合甲泼尼龙治疗结直肠癌术后早期炎性肠梗阻的临床效果[J]. 临床合理用药, 2025, 18(28): 78-81.
- [37] 汪丽伟, 刘大勇, 郑浩. 厚朴排气合剂联合甲泼尼龙治疗结直肠癌术后早期炎性肠梗阻临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(6): 115-120.
- [38] Chen, M., Chen, Z., Castillo, J.B., Cui, L., Zhou, K., Shen, B., *et al.* (2021) [¹⁸F]-C-SNAT4: An Improved Caspase-3-Sensitive Nanoaggregation PET Tracer for Imaging of Tumor Responses to Chemo- and Immunotherapies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **48**, 3386-3399. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05297-0>
- [39] Gullo, I., Grillo, F., Mastracci, L., Vanoli, A., Carneiro, F., Saragoni, L., *et al.* (2020) Precancerous Lesions of the Stomach, Gastric Cancer and Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Pathologica*, **112**, 166-185. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-166>
- [40] Jafari, N., Khajenabi, F., Masumi, N., Abediankenari, S. and Ranjbaran, H. (2024) Evaluation of HLA-DR and HLA-DQ Expression in Gastric Cancer Tissues. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **20**, 204-210. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_144_22
- [41] Hoffmann, W. (2020) Trefoil Factor Family (TFF) Peptides and Their Diverse Molecular Functions in Mucus Barrier Protection and More: Changing the Paradigm. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4535. <https://doi.org/10.3390/ijms21124535>
- [42] Znalesniak, E.B., Salm, F. and Hoffmann, W. (2020) Molecular Alterations in the Stomach of Tff1-Deficient Mice: Early Steps in Antral Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 644. <https://doi.org/10.3390/ijms21020644>
- [43] Lee, A.A., Wang, Q., Kim, J., Babic, A., Zhang, X., Perez, K., *et al.* (2023) Helicobacter Pylori Seropositivity, ABO Blood Type, and Pancreatic Cancer Risk from 5 Prospective Cohorts. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **14**, e00573. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000573>
- [44] Gumpfer-Fedus, K., Chasser, K., Pita-Grisanti, V., Torok, M., Pfau, T., Mace, T.A., *et al.* (2024) Systemic Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Alterations in Chronic Pancreatitis: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **15**, e00686. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000686>
- [45] Guglielmo, S., Pasin, F., Biolo, M., Mescoli, C., Vio, S., Fabris, L., *et al.* (2025) Case Report: Jaundice in the Young: The Complexity of Rare Diseases beyond Cholangiopathies. *Frontiers in Gastroenterology*, **4**, Article 1579928. <https://doi.org/10.3389/fgstr.2025.1579928>
- [46] Aslam, A., Hamid, H., Fatima, E., Pervaiz, S., Arif, M., Irshad, H., *et al.* (2025) Inflammatory Biomarkers in the Pathogenesis of Pancreatic Cancer: A Literature Review. *World Journal of Clinical Oncology*, **16**, Article ID: 109385. <https://doi.org/10.5306/wjco.v16.i10.109385>
- [47] Kataoka, K., Kawashima, H., Ohno, E., Ishikawa, T., Mizutani, Y., Iida, T., *et al.* (2022) Comparison of Outcomes between Secondary Fully Covered and Uncovered Self-Expandable Metal Stents in the Treatment of Recurrent Biliary Obstruction of Pancreatic Cancer. *Surgical Endoscopy*, **36**, 5676-5683. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08981-2>
- [48] Crowley, F., Park, W. and O'Reilly, E.M. (2021) Targeting DNA Damage Repair Pathways in Pancreas Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 891-908. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09983-1>
- [49] McVey, J.C. and Beatty, G.L. (2025) Facts and Hopes of CD40 Agonists in Cancer Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **31**, 2079-2087. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-1660>
- [50] Grillo, F., Mastracci, L., Saragoni, L., Vanoli, A., Limarzi, F., Gullo, I., *et al.* (2020) Neoplastic and Pre-Neoplastic Lesions of the Oesophagus and Gastro-Oesophageal Junction. *Pathologica*, **112**, 138-152. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-164>
- [51] Demirbaş, F., Çaltepe, G., Comba, A., Abbasgulyev, H., Yurttan Uyar, N. and Kalaycı, A.G. (2020) Association of Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with the Fecal Calprotectin Level in Children. *Arab Journal of Gastroenterology*, **21**, 211-215. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.09.003>
- [52] D'Amico, F., Nancey, S., Danese, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2021) A Practical Guide for Faecal Calprotectin Measurement: Myths and Realities. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 152-161. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa093>
- [53] Park, J., Seo, J., Baek, J.E., Bae, J.H., Hong, S.W., Park, S.H., *et al.* (2025) Fecal Calprotectin from Ileostomy Output in Patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterology*, **25**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03652-1>
- [54] Ponziani, F.R., De Luca, A., Picca, A., Marzetti, E., Petito, V., Del Chierico, F., *et al.* (2022) Gut Dysbiosis and Fecal Calprotectin Predict Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Communications*, **6**, 1492-1501. <https://doi.org/10.1002/hep4.1905>