

· 综 述 ·

缺氧性脑损伤血液标志物的研究进展*

邓梦芸¹, 刘立明²综述, 伏建峰^{1△} 审校

(1. 兰州军区乌鲁木齐总医院全军临床检验诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学, 新疆乌鲁木齐 830000; 3. 69332 部队卫生队, 新疆昌吉 831100)

摘要:细胞因缺氧所发生的一系列病理生理反应可释放多种特异性组织蛋白分子, 通过受损的血脑屏障释放到到血液中, 引起血液中该分子水平的变化。监测这些蛋白分子的表达变化, 有助于了解缺氧性脑损伤发生、发展的进程。本文就缺氧性脑损伤血液标志物在中枢神经损害疾病的临床应用, 如病情监测、预后判断和疗效评估等进行了综述。

关键词: 缺氧; 脑损伤; 血液; 实验室诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.025

文章编号: 1673-4130(2018)15-1880-04

中图法分类号: R743.31

文献标识码: A

大脑是对缺氧最敏感的器官, 缺氧可导致神经细胞受损, 造成神经功能紊乱, 甚至危及生命。临床常见的缺氧损害脑功能的疾病包括急性缺血性脑卒中(AIS), 缺血缺氧性脑病(HIE)、急慢性高原性缺氧脑损害、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)等, 其中 AIS 和 HIE 属于缺血缺氧, 而高原性缺氧属于持续性低张力性缺氧, OSAS 属于间歇性低张力性缺氧。无论低张力性缺氧还是缺血缺氧, 均可损伤神经细胞, 造成细胞的功能紊乱与死亡。相较于影像学、脑电图、脑功能量表等检查而言, 血液中脑损伤标志物的检查具有微创、快速、可连续监测等特点。依托临床检验诊断新技术, 缺氧性脑损伤血液标志物的检测越来越受到临床的青睐与重视。

1 S100B 蛋白

S100B 蛋白属于 S-100 蛋白超家族成员, 是一种酸性钙离子结合蛋白, 主要分布于中枢神经系统的星形胶质细胞、少突胶质细胞以及周围神经系统的雪旺细胞中。一定量的 S100B 蛋白在激活神经胶质细胞、促进神经元生长分化、参与细胞信号转导、阻止蛋白磷酸化、调节酶的活性等方面均发挥重要作用^[1]。低浓度的 S100B 蛋白对神经有营养支持作用, 而高浓度的 S100B 蛋白却对神经产生毒性作用。当脑组织受到损伤时, 一定数量的 S100B 蛋白可通过破坏的血脑屏障或被巨噬蛋白酶降解进入血液循环, 使血液 S100B 蛋白异常升高。血中 S100B 蛋白水平的增高程度与损伤程度相关, 目前, 已有多项针对缺氧性脑损伤相关疾病的诊疗与预后判断研究。ZHOU 等^[2]采用血浆 S100B 水平评估 AIS 的严重程度, 发现 AIS 组血浆 S100B 水平明显高于对照组, 预测 AIS 严重程度的敏感度和特异度分别为 95.7% 和 70.4% (诊断

阈值为 67 pg/mL), 预测 AIS 预后不良的敏感度和特异度分别为 100% 和 76.2% (诊断阈值为 133 pg/mL), 是良好的 AIS 病情判断与预后预测的血液标志物。AHMAD 等^[3]发现 S100B 蛋白水平的显著升高与脑梗死范围大小紧密相关。在脑梗死亚急性时期, 脑梗死周围反应性胶质增生并发生脑损伤, 脑梗死范围越大, S100B 蛋白表达越明显, 脑损伤程度越严重。对于 CT 检测病灶 > 5 cm² 的患者, S100B 蛋白水平明显升高, 并且在发病后的 72 h 仍维持在较高水平。班立芳等^[4]对比 90 例 HIE 患者 (分为轻度组、中度组、重度组) 与 30 例健康新生儿血清 S100B 蛋白水平变化情况, 发现 HIE 组血清 S100B 蛋白水平明显高于健康对照组, 并且随着病情严重程度而增加, S100B 蛋白水平呈升高趋势。动态监测显示, 出生后第 1 天和第 3 天, HIE 组 S100B 蛋白水平持续升高, 并在第 3 天出现高峰, 至第 7 天时 S100B 蛋白水平开始降低。HENRIK 等^[5]针对高原缺氧所致认知功能障碍的研究表明, 随着海拔高度的升高 (从 1 155~4 554 m), 受试者大脑认知功能的测试水平显著下降, 并与血清 S100B 蛋白浓度水平呈负相关, 提示 S100B 蛋白水平可作为反应高原缺氧所致脑功能损害的诊断指标。当前, 血清 S100B 蛋白检测已开发出商品化诊断试剂盒, 主要用于恶性黑色素瘤, 特别是转移性黑色素瘤的诊断, 同时 S100B 蛋白也是颅脑创伤性疾病的治疗与预后的实验室检查指标^[6], 而通过上述不断的基础与临床应用研究, S100B 蛋白检测在缺氧性脑损伤相关疾病的诊疗与预后判断中价值凸显, 可作为缺氧所致脑功能损害诊疗的特异性血液标志物。

2 神经元特异性烯醇化酶 (NSE)

NSE 是烯醇化酶的二聚体同工酶, 高度特异性分

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81371444)。

△ 通信作者, E-mail: dxpjf@163.com。

本文引用格式: 邓梦芸, 刘立明, 伏建峰. 缺氧性脑损伤血液标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1880-1883.

布于神经内分泌细胞的细胞质及脑组织神经元中。正常情况下,健康人群体液中 NSE 含量甚微。当脑组织受损导致神经元损伤坏死时,完整的细胞膜被破坏,NSE 难以结合肌动蛋白而最终通过血脑屏障进入外周血,是反映神经元损伤或坏死程度的特异性指标^[7]。ISGRO 等^[8]研究表明,AIS 后血清 NSE 水平与脑梗死体积呈正相关,AIS 最初几日的血清 NSE 水平可作为预测卒中严重程度及早期功能恢复的血清标志物。同时也有研究表明,血清 NSE 水平与脑梗死后出血性转化(HT)具有高度相关性^[9]。FAN 等^[10]对 31 名世居平原的支教大学生在进入高原地区(海拔 4 300 m)后行头颅磁共振成像(MRI)扫描并对血清 NSE 水平进行监测,与 20 名平原健康大学生比较。高原组高原暴露 2 个月后,头颅 MRI 提示脑水肿,血清 NSE 水平明显升高,结果表明长时间缺氧后血清 NSE 水平可作为反映脑损害的血液标志物,对高原性脑功能损害的病情判定具有临床指导意义。上述研究均表明缺氧可导致脑功能障碍与脑组织细胞损伤,分布于脑组织细胞的 NSE 可释放到外周血中,血清 NSE 水平与脑损伤程度、神经功能缺损状态及预后密切相关,可作为反映缺氧性脑损伤的程度的特异性实验室检查指标。除了脑组织受损可致血清 NSE 水平升高外,神经内分泌组织起源相关的肿瘤如小细胞肺癌(SCLC)中也有过量的 NSE 表达,导致血清 NSE 水平明显升高^[11],因此,在运用 NSE 检查进行脑损伤相关疾病诊疗时还需要排除神经内分泌组织相关的肿瘤疾病。

3 神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)

GFAP 是Ⅲ型中间丝状蛋白,主要构成星形胶质细胞的骨架,分布于大脑白质和灰质中,是星形胶质细胞特有的蛋白分子,起到支持营养周围神经元和保护血脑屏障的作用^[12]。近些年的研究表明血清 GFAP 水平对颅脑损伤、脑出血等疾病具有较高的诊断价值,并随着颅脑损伤的严重程度而升高。对于缺氧性脑损伤疾病的临床研究主要集中于新生儿 HIE。JIANG 等^[13]检测 HIE 新生儿血清 GFAP 水平,出现 MRI 异常的 HIE 新生儿血清 GFAP 水平明显高于出生后 1 周内健康新生儿。提示出生后第一周血清 GFAP 水平升高可用于评估缺氧性脑损伤的严重程度,并可判断新生儿 HIE 的治疗情况。GFAP 作为血液脑损伤标志物检测的优势是 GFAP 仅在脑内星形胶质细胞特异性表达,脑损伤后可释放到外周血中,血清 GFAP 水平与脑损伤严重程度及预后紧密相关,是良好的脑损伤特异性实验室检查指标。

4 泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)

UCH-L1 是泛素蛋白酶系统的重要成员之一,主要表达于神经元中,神经内分泌细胞中也有少量表达。UCH-L1 可通过去泛素化、稳定细胞内的泛素单体等降解途径来调节细胞增生、分化和凋亡。UCH-L1 水平的上调对神经元前体细胞的分化起着促进作

用,这提示 UCH-L1 与神经细胞的成熟紧密相关。由于 UCH-L1 在神经细胞中的高度特异性表达,在一些疾病如急性脑缺血性疾病和早期严重创伤性脑损伤(TBI)的临床研究中已经提出将 UCH-L1 作为脑损伤的血液标志物^[7]。MASSARO 等^[14]对 20 例 HIE 患儿血清 UCH-L1 水平在出生后 0、12、24 和 72 h 分别进行检测,结果显示血清 UCH-L1 水平在出生后 0 和 72 h 较对照组显著升高,预测 HIE 预后不良的敏感度和特异度分别为 75%和 100%(诊断阈值为 13.8 μg/L)。DOUGLAS-ESCOBAR 等^[15]对 16 例 HIE 患儿脐血血清 UCH-L1 水平进行检测,结果表明 HIE 患儿脐血中的 UCH-L1 水平明显高于健康对照组,并与 HIE 新生儿皮质损伤与其伴随的运动及认知障碍有高度相关性。目前,对于血液 UCH-L1 水平与脑损伤的相关性研究尚处于初级阶段,尤其是 UCH-L1 与缺氧性脑损伤的病理生理过程还未明确,也缺乏相关的临床研究报道,初步的研究结果显示 UCH-L1 很有希望成为良好的脑损伤特异性实验室检查指标。

5 脑源性神经营养因子(BDNF)

BDNF 是一种具有神经营养作用的蛋白质,主要分泌于中枢神经系统神经元和星形胶质细胞。脑组织缺血缺氧时,BDNF 通过结合其特异性受体 TrkB,激活 Ras-MAPK 通路和 CAMP 反应元件结合蛋白(CREB),并通过抗凋亡作用促进神经细胞生存,延缓脑损伤加重,此外还可促进神经元的生长、分化、再生和修复。DIZA 等^[16]研究表明严重 HIE 早产儿脐带血中 BDNF 水平显著低于对照组,出生 72h 后的重度窒息患儿血清 BDNF 水平显著高于对照组,BDNF 水平持续升高,则提示脑损伤严重、预后差。高伊星等^[17]对 217 例高原官兵与 141 例平原对照官兵血浆中 BDNF 水平进行检测,发现高原组血浆 BDNF 水平显著低于平原组,并推测高原缺氧是导致神经元损伤与脑功能降低的机制之一,血浆 BDNF 水平能够反映脑缺氧损伤程度。卢冠男等^[18]对 60 例 OSAS 患者进行血清 BDNF 水平检测,OSAS 组的血清 BDNF 水平较正常对照组显著降低,并且 BDNF 水平和简明精神状态量表(MMSE)中记忆力、语言能力、呼吸暂停低通气指数(AHI)呈显著负相关,提示 BDNF 可能参与在间歇性缺氧所致脑损伤的病理生理过程,血清 BDNF 水平能够反映脑损伤的程度。近年来关于 BDNF 与缺氧性脑损伤疾病的研究报道相对较少,BDNF 参与缺氧所致脑损伤的病理生理过程尚不明确,能否进一步将 BDNF 应用于评估缺氧性脑损伤程度的临床价值还有待进一步证实。

6 Tau 蛋白

微管由微管蛋白及微管相关蛋白组成,脑中 Tau 蛋白是含量最高的微管相关蛋白。神经细胞内分布的 Tau 蛋白高度富集轴突,组装轴突微管束并参与顺行性轴质运输。在正常情况下,轴突 Tau 水平较低,而轴突损伤后,钙蛋白酶降解核周体和神经突中的微

管,形成丝状 Tau 包涵体,是轴突损伤的病理学标志。缺血缺氧性或创伤性脑损伤动物实验研究均表明增加的 Tau 蛋白水平是早期脑损伤的敏感指标^[19]。王军等^[20]利用动物实验研究证实了缺血缺氧性脑损伤后新生大鼠脑组织神经细胞出现凋亡及 Tau 蛋白表达增加,且 Tau 蛋白的表达与神经细胞凋亡存在正相关。WU 等^[21]对比 150 例 HIE 患者(分为轻度组、中度组、重度组)与 30 例健康新生儿血浆 Tau 蛋白水平变化情况,结果表明 HIE 组血浆 Tau 蛋白水平显著高于对照组,Tau 蛋白的水平随着 HIE 的病情严重程度而增加,并随着亚低温治疗的延长而降低。另一项评价 HIE 患儿神经发育状况的研究结果表明,HIE 组患儿出生后 24 h 血清 Tau 蛋白水平明显高于对照组,血清 Tau 蛋白水平预测 HIE 致神经发育迟缓的敏感度和特异度分别为 100%和 70.8%(诊断阈值为 933.04 pg/mL)^[22]。血清 Tau 蛋白水平可作为 HIE 早期诊断和判断预后的敏感指标。除了缺氧或创伤性脑组织受损可致血清 Tau 蛋白水平升高外,阿尔茨海默病(AD)患者脑中 Tau 蛋白总量较健康人明显增多,当正常 Tau 蛋白减少并且异常过度磷酸化时,Tau 蛋白会显著增加,并且能够通过检测血清 Tau 蛋白水平反映病情程度^[23]。因此,在运用 Tau 蛋白检查进行缺氧性脑损伤相关疾病诊疗时还需要鉴别诊断 AD 相关疾病。目前,有关血清 Tau 蛋白水平与缺氧性脑损伤疾病的研究报道相对较少,Tau 蛋白是否能成为评估脑损伤严重程度及预测预后的特异、敏感指标还有待进一步探索研究证实。

7 展 望

文中所述之 S100B 蛋白、NSE 检测方法日趋成熟,临床单独检测或与其他相关指标联合检测应用较多,广泛应用于缺氧性脑损伤疾病的诊断与鉴别诊断、病程严重程度评估、预后判断等。受限于检测方法或手段,GFAP、UCH-L1、BDNF 和 Tau 蛋白等缺氧性脑损伤血液标志物尚处于实验室研究阶段,加之脑损伤后血液中的标志物变化很快,往往需要动态监测获取更全面的数据以评估病情,因此,将上述系列标志物推向临床尚有时日。但随着临床检验诊断新技术的不断拓展,各种高精尖仪器设备不断涌现,使得循环血液中各种微量、痕量甚至低丰度蛋白的检测成为可能。因此,寻找到可以迅速诊断、鉴别诊断缺氧性脑损伤疾病并评估其进程和预后的血液标志物,进而推广应用到临床诊疗工作中,虽任重而道远,但前景可期。

参考文献

- [1] GRAHAM E M, BURD I, EVERETT A D, et al. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7(1):196.
- [2] ZHOU S, BAO J, WANG Y, et al. S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(4):327-332.
- [3] AHMAD O, WARDLAW J, WHITELEY W N. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2012, 33(1):47-54.
- [4] 班立芳,侯淑芬. 新生儿缺氧缺血性脑病 S-100B 与 NSE 的检测及临床意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(7):69-71.
- [5] BJURSTEN H, EDEROTH P, SIGURDSSON E, et al. S100B profiles and cognitive function at high altitude[J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1):31-38.
- [6] LORENTE L. Biomarkers associated with the outcome of traumatic brain injury patients[J]. *Brain Sci*, 2017, 7(11):142.
- [7] LV H, WANG Q, WU S, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 450(2):282-297.
- [8] ISGRO M A, BOTTONI P, SCATENA R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015(867):125-143.
- [9] KIM B J, KIM Y J, AHN S H, et al. The second elevation of Neuron-Specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(9):2437-2443
- [10] FAN C, ZHAO Y, YU Q, et al. Reversible brain abnormalities in People without signs of mountain sickness during high-altitude exposure[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(9):33596.
- [11] HUANG L, ZHOU J, YAO W, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64358-64372.
- [12] PAPA L, RAMIA M M, EDWARDS D, et al. Systematic review of clinical studies examining biomarkers of brain injury in athletes after Sports-Related concussion[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(10):661-673.
- [13] 蒋曙红,王金秀,张一鸣,等. 亚低温治疗对缺氧缺血性脑病新生儿血清神经胶质酸性蛋白和泛素羧基末端水解酶 L1 的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(12):1193-1196.
- [14] MASSARO A N, JEROMIN A, KADOM N, et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(3):310-317.
- [15] DOUGLAS-ESCOBAR M V, HEATON S C, BENNETT J, et al. UCH-L1 and GFAP serum levels in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a single center pilot study[J]. *Front Neurol*, 2014, 5(1):273.
- [16] DIAZ J, ABIOLA S, KIM N, et al. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal Hypoxia-Ischemia: A potential role for brain-derived neurotrophic factor[J]. *Dev Neurosci*, 2017, 39(1/4):257-272.

- [17] 高伊星,李鹏,蒋春华,等. 久居高原青年官兵脑功能的变化特征及其相关因素研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(10):1001-1004.
- [18] 卢冠男,孙宏. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征认知损害与脑源性神经营养因子相关性的研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 18(7):88-90.
- [19] LIU M, LUO P, WANG Z, et al. Changes of serum Tau, GFAP, TNF- α and malonaldehyde after blast-related traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2014, 17(6):317-322.
- [20] 王军,程萍萍,袁俊英,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织神经细胞凋亡情况及 Tau、p-Tau 蛋白表达变化[J]. 山东医药, 2016, 56(15):36-38.
- [21] WU H, LI Z, YANG X, et al. SBDPs and Tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1):225-229.
- [22] LV H Y, WU S J, GU X L, et al. Predictive value of neurodevelopmental outcome and serum TauProtein level in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(7):1153-1162.
- [23] KVARI E, HERRMANN F R, BOURAS C, et al. Amyloid deposition is decreasing in aging brains: an autopsy study of 1 599 older people[J]. Neurology, 2014, 82(4):326-331.

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-04-13)

• 综 述 •

长链非编码 RNA 在结直肠癌中的研究进展*

杨 洋¹, 王战争¹综述, 马艳侠^{2 Δ} 审校

(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院检验科, 陕西咸阳 712000)

摘 要: 结直肠癌(CRC)是全球第三大恶性肿瘤。长非编码 RNA(lncRNA)是一种长度大于 200 个核苷酸的不编码蛋白质的 RNA。各种疾病中 lncRNA 的异常表达通过不同方式参与其增殖、凋亡、转移和分化等。在 CRC 也发现了 lncRNA 的异常表达。本文阐述了不同 lncRNA 在 CRC 中的作用, 以及它们临床应用的潜在价值。

关键词: 结直肠癌; 长非编码 RNA; 增殖; 侵袭; 临床应用

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 15. 026

中图法分类号: R446. 9

文章编号: 1673-4130(2018)15-1883-05

文献标识码: A

结直肠癌(CRC)是全世界最常见的肿瘤之一, 其中在男性中排第三、在女性中排第二。在 2012 年, 约有 140 万人被诊断为 CRC, 约 693 900 人死于 CRC^[1]。根据最新美国癌症统计学调查发现 CRC 的患病率以及病死率依旧位于前三^[2]。尽管诊断和治疗方面有所改善, 但亚洲地区 CRC 患病率仍然有上升趋势^[1]。传统 CRC 的化疗会引起不良的副作用, 且晚期 CRC 患者 3 年, 5 年生存率没有得到改善。因此, 确定早期诊断和治疗靶点的生物标记物是十分必要的。随着全基因组测序技术的发展, lncRNA 受到越来越多的关注。在 CRC 中也发现了 lncRNA 的异常表达。最近的研究表明, 机体的 lncRNA 异常表达与 CRC 的发生、发展、侵袭及转移等过程密切相关^[3]。lncRNA 是一类长度大于 200 核苷酸(NT)的非编码长链 RNA 分子^[4-5]。绝大多数由 RNA 聚合酶 II 转录并经可变剪接而来, 广泛存在于细胞核^[6]。lncRNA 由于没有开放阅读框, 所以没有翻译功能^[6-8]。根据 lncRNA 在基因组上的位置可分为正义、反义、双向、基因内和基因间 5 种类型^[7]。目前研究者在 CRC 组织及细胞已发现多种异常表达的 lncRNA, 并证实其在癌细胞增殖、凋亡、侵袭、转移及治疗预后等方面发挥重要作用。

cRNA, 并证实其在癌细胞增殖、凋亡、侵袭、转移及治疗预后等方面发挥重要作用。

1 参与 CRC 增殖、侵袭和转移

尽管 lncRNA 的功能和作用机制尚未完全知晓, 但研究表明它们通过多种机制的基因表达和调控, 在细胞增殖和转录水平上具有潜在的作用。结肠癌相关转录因子 1(CCAT1)和结肠癌相关转录因子 2(CCAT2)是位于 8q24. 21 位点的 lncRNA, CCAT1 和 CCAT2 的表达均与原癌基因 MYC 的表达相关^[9]。CCAT1 和 CCAT2 在 CRC 中表达显著高于非癌组织^[9-11]。研究发现, CRC 组织 CCAT1 的平均表达水平比正常肠黏膜组织高 235 倍, 在外周血样本中有 40% 的患者表达上调, 提示 CCAT1 高表达与 CRC 发生、发展显著相关^[12]。HE 等^[13]发现, c-myc 可以直接结合它的启动子区域促进 CCAT1 转录从而增强 CCAT1 在 CRC 细胞的表达, 使得癌细胞扩散与入侵。CCAT2 在 CRC 中过度表达, 促进肿瘤生长、转移和染色体的不稳定性^[11]。与微卫星不稳定(MSI)CRC 患者相比, 微卫星稳定(MSS)CRC 患者中 CCAT2 表达更高^[9, 11], 而两者间 CCAT1 水平比较差

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-177)。

 Δ 通信作者, E-mail: 13991038586@163. com。

本文引用格式: 杨洋, 王战争, 马艳侠. 长链非编码 RNA 在结直肠癌中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1883-1887.